

麻酔法の選択は がん手術の予後を変えるか？

工藤 一大

IRYO Vol. 65 No. 4 (200-203) 2011

要旨

がん手術時の麻酔方法、投与される鎮痛薬などの違いにより、がん手術後の転移、再発に差がみられるとの報告がいくつか出てきている。これを説明しうる基礎的研究も多くある。ここでは、それらの論文の紹介、解説をする。

キーワード 麻酔, がん, 手術, 転移, 再発

手術のための麻酔の効果は術後数日で完全に消失し、長期的に影響を及ぼすことはないと思われ、含めた医師、医療従事者は考えてきたと思われる。ところが最近、手術前・中・後と周術期に投与されるある種の薬剤や、麻酔管理方法の違いなどが手術直後のみならず、1-2年あるいはもっと長期間後まで患者の予後に影響を及ぼす可能性を示す報告がなされてきた。この周術期麻酔管理と長期予後に関しては拙著¹⁾と、その後の総論^{2,3)}に発表してきた。予後に関連する因子としては、血糖値管理、高コレステロール血症治療薬スタチン投与、 $\alpha 2$ アゴニスト投与、非心臓手術における β 遮断薬投与、麻酔深度などがあげられる。

最近、麻酔薬、鎮痛薬、鎮痛方法などの違いによって、手術後のがん転移、再発率が異なる可能性があることが報告されている。本稿では、この麻酔・鎮痛方法とがんの転移について紹介する。

麻酔・鎮痛方法とがんの転移

1. 乳がん手術における麻酔の影響

手術、麻酔によるストレスは患者の免疫能に影響し、また硬膜外麻酔のような区域麻酔は手術侵襲によるストレス反応を抑制する。このことから Exadaktylos ら⁴⁾は腫瘍が触れる乳がん患者129人を対象とし、単純乳房切除術にたいして全身麻酔と区域麻酔として手術側への傍脊椎ブロックを併用した群(B群)50人と、全身麻酔のみで手術を行い術後痛に対してはモルヒネ静注を行った群(M群)79人において、手術の2年、3年後まで転移、再発について後ろ向きに調査した。B群において全身麻酔は、亜酸化窒素、セボフルランの併用にて行った。傍脊椎ブロックでは、全身麻酔導入前から持続的に局所麻酔薬0.25%レボブピバカインを48時間連続して注入し、鎮痛を得た。M群においては同様の全身麻酔と術後モルヒネ静注によるPCA(patient

国立病院機構横浜医療センター 院長 医師
別刷請求先：工藤一大 国立病院機構横浜医療センター 院長
〒245-8575 横浜市戸塚区原宿3-60-2
(平成23年1月12日受付、平成23年4月8日受理)

Does the Choice of Anesthesia Affect the Prognosis of Cancer Surgery?
Ichidai Kudoh, NHO Yokohama Medical Center

Key Words: anesthesia, cancer, surgery, metastasis, cancer recurrence

control analgesia)にて術後鎮痛を得た。手術から3年後の乳がん再発率はB群で6%に対しM群で23%、再発リスクのHR (hazard ratio) は0.21 ($p=0.012$)であった。2年後も同様の結果であった。区域麻酔の併用は手術によるストレス抑制、全身麻酔薬の使用量減少、局所麻酔薬による術後痛対策などのメリットがある。一方、モルヒネには免疫能抑制、血管新生促進作用、乳がん腫瘍生存増強因子放出促進作用があり、乳がん術後転移、再発に有意差がみられた原因の可能性があるという。本研究は後向き研究であり患者の偏り、症例数が少ないなどの問題もあるが、今後の大規模研究に向けての予備研究として意義があると考えられる。ただし、この研究では区域麻酔の併用が原因であったのか、モルヒネ投与が原因であったのか区別することは難しい。

麻酔中に使用する鎮痛薬の違いによって乳がん手術後の再発率に差が出るのかを確認するため、Forgetら⁵⁾は腋下郭清をとともう乳房切除術患者319名で後ろ向きに調査検討した。追跡期間は中間値で27.3か月(13–44か月)で、全体の再発率は11%、死亡率は5%であった。全身麻酔はプロポフォール持続静注とセボフルランあるいはデスフルランの揮発性麻酔薬で行った。術中鎮痛薬としては、麻酔であるスフェンタニルの持続投与、 $\alpha 2$ アゴニストのクロニジン執刀前投与、ケタミン執刀前投与、あるいは非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)のケトロラック執刀前投与が単独、あるいは併用された。がん再発リスク因子である年齢、組織悪性度、リンパ節侵襲度を統計的に調整した後も、ケトロラック執刀前投与群でケトロラックを投与しなかった群に比較し、乳がん再発率が有意に低かった(HR0.37, $p=0.019$)。麻酔であるスフェンタニル使用による再発率の悪化はなかった。

2. 前立腺がん手術における麻酔の影響

浸潤性前立腺がんで開腹前立腺摘出術を受けた患者の記録を後ろ向きに調査し、術後の前立腺がん再発をPSA値で検討した⁶⁾。全身麻酔と持続硬膜外麻酔併用で手術を受けた群($n=102$)では、局所麻酔薬を手術開始前から術後48–72時間持続注入し鎮痛を得た。硬膜外麻酔非併用全身麻酔のみで手術を受けた群($n=123$)では、術後モルヒネによるPCA鎮痛が行われた。術後2.8–12.8年間での前立腺がん再発率は、多変量Cox回帰モデルで硬膜外併用群が57%低かった(HR0.43, $p=0.012$)。組織構築

の異型度を判定するグリソンスコア(Gleason Score)と腫瘍の大きさも再発に関連した独立因子であった。全身麻酔と硬膜外麻酔併用による麻酔管理、術後鎮痛ががん再発を抑制する可能性があることから、すでに前向き研究が2件進んでいるそうであるが、結果が出るまでには相当の年月がかかるであろう(Clinical Trials. gov identifiers NCT00418457 and NCT00531349)。この研究でも区域麻酔の併用が原因であったのか、モルヒネ投与が原因であったのか区別することは難しいであろう。

前立腺がんに根治的前立腺摘出術を行ったもう一つの論文⁷⁾を紹介する。亜酸化窒素とイソフルランによる全身麻酔に硬膜外麻酔を併用した103名(追跡期間中間値11.9年間)と、同様の全身麻酔と術後鎮痛にケトロラック、モルヒネ投与を行った158名(追跡期間中間値8.5年間)の2群で、再発率、生存率などを調べた。PSA上再発なしの生存率、がんが原因の死亡率、全原因死亡率には2群間に有意差はなかった。硬膜外麻酔の有意な効果がみられなかった理由として、術後鎮痛に使用したケトロラックの効果があるのかもしれない。現在婦人科的腫瘍手術において、傍脊椎ブロック(NCT00418457)、硬膜外ブロックを併用した時(NCT00531349, NCT00295945)、局所と遠隔再発が減少するのかを調べるべく、多施設、前向きランダム研究が3件行われており、結果が待ち遠しい。

3. 直腸がんに対する麻酔の影響

開腹手術に対し全身麻酔に硬膜外麻酔を併用しても術後30日までの死亡率、合併症率には有意差がないとの報告⁸⁾が在郷軍人病院からあったが、この同じデータベースを使って長期生存率への影響を調べた報告⁹⁾がある。開腹直腸がん手術に対し全身麻酔・硬膜外麻酔併用群($n=85$)と非併用全身麻酔群($n=92$)とに分けた。硬膜外麻酔には0.5%ブピバカインが使用され、非併用群では術後鎮痛にオピオイドが静注された。手術時転移の有無が生命予後に一番関与した。硬膜外麻酔の影響は手術時転移の有無、術後の期間により異なった。手術時転移がない場合、硬膜外併用群で術後1.5–2.0年までは生存率がよいが、その後は差がなくなる。手術時転移があると硬膜外併用の有無は予後に無関係であった。観察期間が長期になると硬膜外麻酔の効果よりも、手術時転移の有無のほうが予後に大きく関与してくるという

ことであろうか。
以上の論文もまたすべて後ろ向き研究である。

4. 基礎的背景

麻酔方法の違いにより、がん転移・再発に差がみられるとしたらその理由はなんであろうか。このような違いが生じる可能性を示唆する基礎的研究は多くある。

Bovill の論説¹⁰⁾によると、がん手術中には、手術操作によりがん細胞が血流、リンパ流中に放出され見出されることが知られている。このがん細胞が転移の元となるかどうかは、患者の持つ免疫という防御機構と、がん細胞の広がり、増殖、新生血管などとのバランスによると考えられる。ナチュラルキラー細胞（NK細胞）はがん細胞を認識、融解する唯一の細胞で、手術侵襲により抑制される。オピオイドはがん細胞の広がりを誘導する。COX-2選択的阻害薬やNSAIDsによるプロstaglandin合成抑制によるがん抑制作用に加え、COX-2選択的NSAIDsの抗がん作用にはCOX非依存性の経路もある可能性が示唆されている。

麻酔そのものががん再発に関与しているというエビデンスは十分ではなく、またこれに対する反論もあるが、臨床的にも非常に重要な問題であり、今後の研究が望まれる。

がん手術後の再発に対する周術期管理の影響について論じている総説¹¹⁾は、外科的侵襲によるストレス、麻酔、がん再発に関して詳しく論じている。興味のある方は、この論文を一読されることをお勧めする。ここでは簡単に説明すると、免疫システムはがん細胞を認識し除去しようとする。しかし、すべてのがん細胞が除去されるわけではなく、中にはかいくぐって生き延びるがん細胞も出てくる。ここから“immunoediting”（がんの免疫編集）という概念が生まれた。これは、免疫システムはいくつかのがん細胞を除去するが、何気なしに免疫システムに最も抵抗するがん細胞を選択して除去しそくなってしまふということである。この概念（仮説）は、3ステップから成る。第1ステップは、“elimination phase”（除去相）で免疫システムが、がん細胞を認識、破壊して除去しようとする。第2ステップは“equilibrium phase”（平衡相）で、除去を逃れ生存した腫瘍細胞とそれに対応すべく惹起される免疫応答とが平衡状態となっている相である。第3ステップは“escape phase”（脱出相）でがん細胞が免疫

を逃れ腫瘍となる。この仮説は完全に理解されているわけではないが、外科的侵襲による免疫システムの抑制によるがん細胞の生存、増殖を説明しうる。手術による免疫抑制は開始数時間で始まり数日持続し、その長さは手術侵襲度により異なる。各種麻酔方法、鎮痛方法の違いがこのような免疫機能に影響を与えるであろうことは容易に想像できる。

また、麻酔時に使用する各種麻酔剤などの免疫への影響も基礎研究が行われている。がん再発予防に関する麻酔科医の果たす役割については、いまだ確たる証拠があるわけではない。

最近の動物実験を一つだけ紹介しておく。ラットを使用し、開腹という侵襲を加え、がん細胞を静脈内投与した。術前からCOX-2選択的阻害薬投与、 β 遮断薬投与を行い、がん細胞の肺への停留とNK細胞活性への効果を調べた報告¹²⁾である。COX-2選択的阻害薬、 β 遮断薬個別投与はがん細胞の肺への停留を抑制し、2剤同時投与はこれを根絶した。NK細胞活性は手術侵襲により減少したが、2剤同時投与はこの効果を抑制した。外科的侵襲による過剰な炎症反応と、肉体的・精神的交感神経系亢進を抑制することが示唆された。

ま と め

これまで述べたように基礎的研究や、臨床研究により麻酔管理方法、鎮痛薬の違いなどにより、がん手術を受ける患者の、術後1年以上にわたるがん細胞転移・再発の頻度に差が出てくる可能性が示唆されてきている。前向きの大規模研究がすでに複数行われており、それらの結果によっては今後われわれ麻酔科医のがん手術時の麻酔方法・鎮痛剤選択に大きな影響が出てくるかもしれない。非常に興味深い研究であると思っている。

[文献]

- 1) 大村昭人, 工藤一大. 麻酔・集中治療と長期予後. 東京: 真興交易; 2006.
- 2) 工藤一大. 周術期麻酔管理と長期予後. In: 天羽敬祐編. 麻酔科学レビュー2010. 東京: 総合医学社; 2010: p228-31.
- 3) 工藤一大. 麻酔管理と生命予後. Anesthesia 21 Century 2010; 12: 4-11

- 4) Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC et al. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology* 2006 ; 105 : 1600-4.
- 5) Forget P, Vandenhende J, Berliere M et al. Do intraoperative analgesics influence breast cancer recurrence after mastectomy? A retrospective analysis. *Anesth Analg* 2010 ; 110 : 1630-5.
- 6) Biki B, Mascha E, Moriarty DC et al. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence. *Anesthesiology* 2009 ; 109 : 180-7.
- 7) Wuethrich PY, Schumitz SH, Kessler TM et al. Potential influence of the anesthetic technique used during open radical prostatectomy on prostate cancer-related outcome a retrospective study. *Anesthesiology* 2010 ; 113 : 570-6.
- 8) Park WY, Thompson JS, Lee KK. Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome : a randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study. *Ann Surg* 2001 ; 234 : 560-71.
- 9) Christopherson R, James KE, Tableman M et al. Long-term survival after colon cancer surgery : a variation associated with choice of anesthesia. *Anesth Analg* 2008 ; 107 : 325-32.
- 10) Bovill JG. Surgery for cancer: Does anesthesia matter? *Anesth Analg* 2010 ; 110 : 1524-6.
- 11) Gottschalk A, Sharma S, Ford J et al. The role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth Analg* 2010 ; 110 : 1636-43.
- 12) Benish M, Bartal I, Goldfarb Y et al. Perioperative use of β -blockers and COX-2 inhibitors may improve immune competence and reduce the risk of tumor metastasis. *Ann Surg Oncol* 2008 ; 15 : 2042-52.