

令和元年6月23日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10360

研究課題名(和文)肺腫瘍に対するラジオ波凝固療法と抗癌剤(プラチナ製剤)局所投与併用の有効性の検証

研究課題名(英文) Assessment of the efficacy of RFA combined with intratumoral administration of cisplatin.

研究代表者

濱本 晋一 (Hamamoto, Shinichi)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：80711788

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ウサギ肺腫瘍モデルに対しRFAを施行した後、細針を腫瘍に穿刺し、シスプラチン：10mgを局所投与した。ウサギ腫瘍モデルを4群(コントロール群(未治療)、RFA群(RFAのみ施行)、局所投与群(局所投与のみ施行)、併用治療群(RFAを施行した後、局所投与を施行))に分け、予後を観察した。コントロール群、RFA群、局所投与群、併用治療群の20日、40日、60日、80日における生存率は、(62.5%, 0%, 0%, 0% / 100%, 50%, 25%, 25% / 62.5%, 25%, 12.5%, 12.5% / 100%, 100%, 75%, 62.5%)であった。併用治療群は、他の3群より有意に生存期間が延長した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺腫瘍に対するRFAは広く行われているが、約1～2割の局所再発が見られ、より成績を向上させることが求められている。今回、我々は、ウサギ腫瘍モデルを使用し、RFAとシスプラチン局所投与で予後の延長が得られることを示せた。肺RFAやシスプラチンの局所投与は、現在の臨床的な技術では容易であり、また、シスプラチンは臨床でも広く使用されている薬剤である。よって、今後、肺癌患者に対する臨床応用への基礎データとなり得るといえる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to evaluate the feasibility of combination therapy of RFA and intratumoral cisplatin injection to lung tumor. VX2 tumor colonized rabbit models were prepared, and RFA and intratumoral cisplatin injection was performed. Rabbits models were randomly assigned to 4 groups of control group (untreated group), RFA alone group, intratumoral cisplatin injection group, RFA + cisplatin injection group. Survivals were evaluated by the Kaplan-Meier method. The median survival time of the control group, RFA alone group, intratumoral cisplatin injection group, RFA + intratumoral cisplatin injection group were (24.5 / 40.0 / 31.0 / 80.0 days), respectively. The survival rates on the 20th, 40th, 60th, and 80th days were (62.5%, 0%, 0%, 0% / 100%, 50%, 25%, 25% / 62.5%, 25%, 12.5%, 12.5% / 100%, 100%, 75%, 62.5%). The survival time of the combination therapy group was significantly longer than the other 3 groups.

研究分野：IVR学

キーワード：肺腫瘍 RFA シスプラチン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ラジオ波凝固療法 (RFA) は、ラジオ波で発生する熱により病変を熱凝固壊死させる治療である。肺腫瘍に対する RFA は 2000 年の臨床報告がされて以降、多くの施設で施行され、良好な局所制御成績と低侵襲性に関する多数の報告がなされている。現在では、主に手術適応とならない患者 (呼吸機能低下症例や高齢者など) の肺腫瘍に対し施行されることが多い。過去の報告では、その局所制御率は概ね 70~80%とされ、およそ 2,3 割の症例では局所再発が臨床的な課題である。従って、RFA による腫瘍の局所制御成績をより向上させるため、RFA に補助的な治療を併用する必要があると考えられる。

すでに、肺腫瘍の RFA とシスプラチンを含む全身化学療法の有用性についての報告があるが、その場合は全身的な副作用が臨床的に問題なる。そこで、今回我々は、肺腫瘍に対するラジオ波凝固療法に抗癌剤の局所投与を併用することで、局所制御率をより向上させることが可能ではないかと仮説した。

2. 研究の目的

肺 VX2 腫瘍を移植した動物実験モデルを用い、RFA とプラチナ製剤の局所投与の併用療法について、治療後の生存期間の評価を行い、この治療の有効性について検討した。

3. 研究の方法

日本白色種ウサギに、経皮的に VX2 腫瘍液を注入し、肺腫瘍モデルを作成した。作成した肺腫瘍モデルを、未治療で経過を観察する群、肺腫瘍への RFA 治療を施行する群、肺腫瘍にプラチナ製剤局所投与する群、肺腫瘍への RFA とプラチナ製剤局所投与を併用する群の計 4 群にランダム振り分けた。

すべての治療は、腫瘍植えつけの 1 週間後に行った。RFA は LeVeen needle 2cm を用い、CT ガイド下に電極針を肺腫瘍に穿刺し、出力 20W で roll-off まで焼灼した。シスプラチン投与は CT ガイド下に、焼灼部位もしくは腫瘍内に 20G カテラン針を穿刺し、シスプラチン含有リピオドール混濁液を注入した。シスプラチンの投与量は全身化学療法での投与量、体重など考慮し、10mg とした。

上記の 4 群について、生存期間を観察、Kaplan-Meier 法にて生存曲線を作成、各群間の生存期間を log-rank test にて評価した。

4. 研究成果

55 匹のウサギのうち、32 匹のウサギに肺腫瘍の正着が確認された。これを前述の 4 群にランダムに振り分けた。(各群 n=8)

RFA 治療を行った群では、各群間の焼灼時間、最低インピーダンスに有意差はみられなかった。(表)

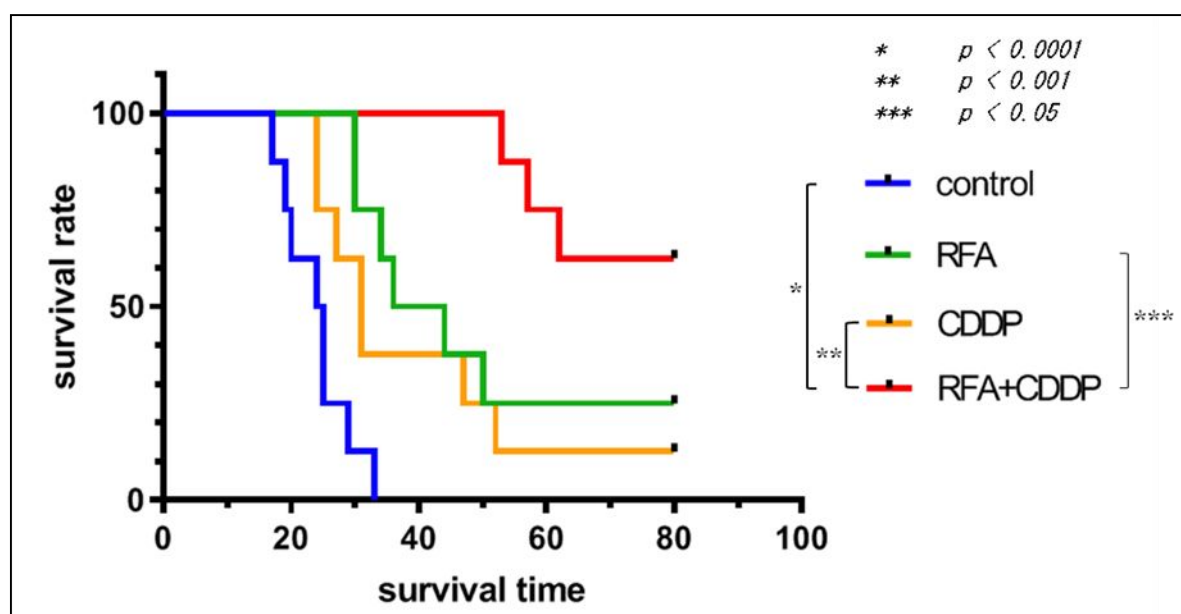
対照群、RFA 単独群、シスプラチン局所投与群、RFA + シスプラチン局所投与群の生存期間中央値はそれぞれ、(24.5 / 40.0 / 31.0 / 80.0 日)、20 日、40 日、60 日、80 日における生存率はそれぞれ、(62.5%, 0%, 0%, 0% / 100%, 50%, 25%, 25% / 62.5%, 25%, 12.5%, 12.5% / 100%, 100%, 75%, 62.5%)であった。生存曲線を図 1 に示す。シスプラチン局所投与と RFA の併用療法群の生存期間は、対照群、RFA 単独群、およびシスプラチン局所投与群よりも有意に長かった。RFA 単独群の生存期間も対照群の生存時間よりも長かった。対照群とシスプラチン局所投与単独群との間には有意差はなかった。

シスプラチンの局所投与を併用することにより、RFA 後の生存期間は有意に延長された。以上の結果より、シスプラチン局所投与の併用は、肺腫瘍に対する RFA の治療効果を高める可能性があると考えられた。

・表 1

| (n= 8) | RFA 焼灼時間(sec) | 最低インピーダンス () |
|----------|---------------|---------------|
| RFA | 248.8 | 104.8 |
| RFA+CDDP | 210.5 | 102.9 |
| P 値 | 0.5689 | 0.8846 |

・図 1



5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 7 件)

- 2019年5月第48回日本IVR学会総会、肺RFA時の疼痛に対する胸腔内リドカイン投与の有用性についての検討 Subpleural injection of lidocaine can relieve strong pain during RFA for lung tumors. 瀧本晋一
- 2019年5月第48回日本IVR学会総会、ウサギVX2肺腫瘍モデルによるRFAとシスプラチン局所投与の併用療法の有用性の評価 (Lung RFA with local injection of cisplatin prolongs survival in rabbit VX2 tumor models.) 村井一超、瀧本晋一
- 2019年2月APSCVIR、Subpleural Injection of Lidocaine Can Relieve Strong Pain During RFA for Lung Tumors. Shinichi Hamamoto
- 2018年9月CIRSE Radiofrequency ablation(RFA) for lung tumor with artificial pneumothorax. Shinichi Hamamoto
- 2018年5月第47回日本IVR学会総会、Radiofrequency ablation to the pericardial lung tumor. 瀧本晋一
- 2018年3月APSCVIR、Research of RFA to a lung tumor near bronchus. Shinichi Hamamoto
- 2017年5月第46回日本IVR学会総会、気管支に接した肺腫瘍に対するRFAの検討。 瀧本晋一

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：村井一超
ローマ字氏名：MURAI kazuki

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。