

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 5 月 20 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461887

研究課題名(和文)肺腫瘍に対するラジオ波凝固療法と化学療法併用の基礎的研究

研究課題名(英文)CT-guided radiofrequency ablation with chemotherapy in a rabbit VX2 lung tumor model

研究代表者

大隈 智尚 (Okuma, Tomohisa)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：50445029

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：兎肺腫瘍モデルを用いた経皮的ラジオ波凝固療法(RFA)と化学療法の併用についての基礎研究を行った。肺腫瘍モデルはCTガイド下にVX2腫瘍細胞を注入、1週間後のCTにて腫瘍生着したのを使用した。治療グループは1) 抗癌剤単独、2) 抗癌剤+RFA、3) RFA単独との比較検討を行った。使用抗癌剤はシスプラチン、パクリタキセル、ビノレルビン、ペメトレキセド。統計学的にはシスプラチン+パクリタキセルにRFA使用群で優位に生存延長が明らかとなり、経皮的ラジオ波凝固療法(RFA)と化学療法の併用療法の可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：The results of the present study show that the combination of radiofrequency ablation (RFA) and cisplatin (CDDP)/paclitaxel (PTX) treatment had a significant survival benefit compared to control (without treatment), CDDP/PTX alone or RFA treatment alone in a rabbit lung cancer model with a VX2 tumor. In contrast, treatment with a combination of RFA and CDDP/vinorelbine (VNR) or CDDP/pemetrexed (MTA) chemotherapy did not show any survival benefit compared to the control or the platinum doublet alone chemotherapy and resulted in significantly shorter survival compared to RFA treatment alone. The combination of RFA and systemic platinum-doublet chemotherapy with cisplatin/paclitaxel may improve the local control rate and prolong survival.

研究分野：IVR

キーワード：ラジオ波凝固療法

## 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高熱により病変を局所壊死させ、腫瘍組織を崩壊させる治療法である。具体的な方法は超音波や CT 画像を参照し、電極針を腫瘍に直接穿刺、通電を行い熱凝固させるものである。ちなみに発熱の原理は日常生活で用いられる電子レンジや外科手術で用いる電気メスと同じ周波数を用いる。現在、RFA は肝細胞癌の治療では外科切除、経カテーテル的動脈塞栓術と並んだ 3 つの治療法の 1 つとして保険診療下で広く行われている。RFA は肝以外に、肺、腎、骨腫瘍などにも応用されており、当施設も多数の症例に対して CT ガイド下 RFA 治療および基礎的な実験を行い、特に肺腫瘍に対する治療成績や合併症、実験結果などの成果を発表している。

ラジオ波治療の問題点として電極針の焼灼範囲の制限から 3 cm 以上の大きな腫瘍では局所制御成績に限界があり、動脈塞栓術の併用や生理食塩水の注入など何らかの手技を加えなければ凝固範囲の拡大が期待できないとされている。しかし広範に凝固治療すると治療後の発熱遷延や感染、臓器障害などの合併症の危険も伴うため、焼灼範囲を拡大する以外の方法の開発が必要と思われる。以前の研究費で申請者は RFA により体内での腫瘍壊死で崩壊した腫瘍細胞内から抗腫瘍免疫を誘導する抗原が放出されることに注目し、RFA に加えて腫瘍組織に免疫活性化因子 (OK-432 (一般名: ピシバニール) や GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) を注入する研究をおこなった。これにより、RFA そのものに加えてさらに免疫細胞の活性化と免疫細胞にかかわるサイトカインを産出させることにより抗腫瘍免疫を増強させ、局所制御のみならず、遠隔転移の縮小および生存率が延長したことを報告した。(平成 21-22 年文部科学省科学研究費補助金「家兎肺腫瘍モデルに対する

ラジオ波凝固と GM-CSF 局所注入による免疫賦活療法」と平成 23-24 年文部科学省科学研究費補助金「ラジオ波凝固 + 免疫賦活化因子局所注入併用により局所制御と遠隔制御も可能か?」。

最近、肺癌治療における抗癌剤が多数開発されており、特に上皮増殖因子受容体 (EGFR) 阻害剤や血管新生 (VEGF) 阻害剤などの分子標的薬が臨床試験での有用性が報告され、白金製剤をふくむ 2 剤による併用療法に分子標的薬を加えた治療成績が期待されている。ペバシズマブ (一般名: アバステン) はマウス血管内皮増殖因子モノクローナル抗体 muMAbA4.6.1 を元につくられた血管新生阻害薬で切除不能な大腸癌、乳癌、肺癌にすでに広く使用されている。肺癌では新規性の高い作用機序を有する初めての血管阻害剤として特に局所進行・転移および再発の非小細胞肺癌に対してカルボプラチン + パクリタキセル、ゲムシタピン + シスプラチンとアバステンの併用の臨床試験で有用性が示されている。最近の報告で早期肺癌に対するラジオ波凝固治療の生存は手術成績より高いとする報告があり、ラジオ波凝固と白金製剤 + 第 3 世代抗癌剤にこの血管新生阻害剤を併用した基礎実験によるデータの蓄積と本実験を生かし、臨床例の局所進行・切除不能肺癌の予後延長に反映させたいと考えた。

低侵襲治療で短期間の入院で治療可能で、さらに再治療ができる肺癌のラジオ波の治療成績を向上させることは非常に意義がある。申請者は肝、肺、腎の RFA に関する基礎実験や臨床研究を積極的に行ってきた。具体的に兎や豚を使用した実験で、RFA 後の CT や MRI, FDG-PET と病理所見の対比、RFA 時の電極針の温度分布、実験腫瘍による早期治療効果判定、免疫賦活因子併用による予後の検討などの多数の成果を発表してきている。

RFA の臨床研究は進んでいるがまだ発展途上で、腫瘍を使った基礎実験の報告は少なく、

さらに血管新生阻害剤を併用した研究報告はない。当研究で RFA+抗癌剤+血管新生阻害併用群が、未治療群や RFA 単独群、抗癌剤群と比較して、有意に生存期間の延長と安全性が判明すれば、切除不能肺癌における RFA 併用の考え方が大きく変わる可能性が期待され、臨床的にも非常に特色のある研究であると思われる。

## 2. 研究の目的

上記の背景と以前の研究結果をもとに、RFA と各種抗癌剤を併用した化学療法の有用性の基礎的実験を完成し、臨床応用への基盤的研究を行う。研究期間内には以下を明らかにする。

- (1) 兎肺腫瘍モデルに VX2 腫瘍を移植し、各種抗癌剤投与群、RFA+各種抗癌剤投与の有効性を調べる。
- (2) 以前に行った未治療群と RFA 治療単独群と上記の研究結果との比較を行う。

## 3. 研究の方法

- ・ 実験は日本白色種うさぎ（12 週令、体重 2Kg 前後）100 羽を使用（腫瘍の継代移植も含む）し、実験は全身麻酔下により行う。
- ・ CT 装置は動物実験施設の GE 社製の ProSpeed を用いる。
- ・ 経代した VX2 腫瘍碎片の浮遊液を CT ガイド下に穿刺した針より注入し、1 週後に CT を撮影。肺単発腫瘍ができたことを確認し実験を行う（生着率は 8 割）。
- ・ RFA の手技は以前の我々の行ってきたのと同様、毛ぞりした腹部に対極板を貼り、CT ガイド下で経皮的に電極針先端を腫瘍内に進めて、CT で展開針内に腫瘍が存在することを確認し通電を開始する。
- ・ 電極針は 2 cm 展開径の LeVeen Electrode、RF 発生装置は（RF 2000, Boston Scinetific）を用いる。
- ・ 通電は 30 ワットから開始、30 秒毎に順次 10W ずつ出力をあげる。最大抵抗（roll off）

に至れば通電を終了する。roll off に至らないものは、最長 3 分間通電して終了する。

- ・ 使用抗癌剤は CDDP 5mg, PTX 15mg, NVR 1.5mg, ADR 1mg, MTA 25mg。1 回静注点滴。
- ・ RFA 併用群は、RFA 後に投与する。合計 8 群で、各群 10 羽ずつで比較する。
- ・ 以前に実験した結果で得られている RFA 単独治療群と非治療群との全生存期間を比較する。

## 4. 研究成果

### (1) ラジオ波凝固治療

肺への VX2 腫瘍生着率：71%。ラジオ波治療で 1.3% に合併症（高度血胸と軽度気胸）が起こった。

### (2) 生存率

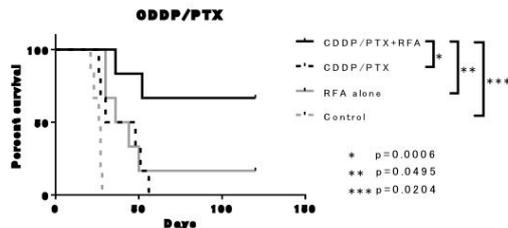
各種抗癌剤投与群の生存期間中央値  
 CDDP+PTX：39 日  
 CDDP+ADR：28 日  
 CDDP+VNR：26 日  
 CDDP+MTA：26 日

### 各種抗癌剤投与+RFA 併用群の生存期間中央値

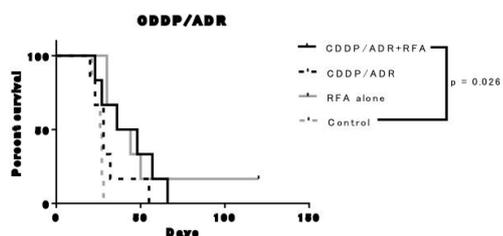
CDDP+PTX+RFA：120 日  
 CDDP+ADR+RFA：26.5 日  
 CDDP+VNR+RFA：16 日  
 CDDP+MTA+RFA：26 日

非治療群の生存期間中央値は 26.5 日  
 RFA 単独群の生存期間中央値は 40 日

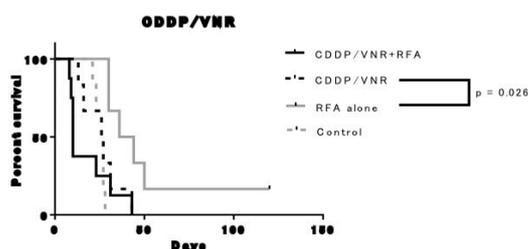
### (3) 生存曲線と統計



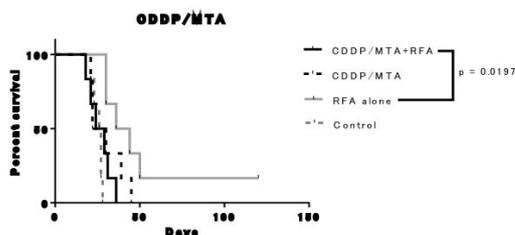
RFA 群は非治療群より有意に生存期間が延長した。CDDP+PTX+RFA 群も非治療群より有意に生存期間が延長した。CDDP+PTX 群は RFA 群より有意に生存期間が延長した。



CDDP+ADR+RFA 群は非治療群より有意に生存期間が延長した。



CDDP+VNR+RFA 群はRFA 単独群よりも生存期間が有意に短縮した。



CDDP+MTA+RFA 群はRFA 単独群よりも生存期間が有意に短縮した

#### (4)展望

今日まで、肺 RFA の治療成績を上げるために多数の研究がなされており、RFA と化学療法との併用療法に関する臨床研究の報告がいくつかあり、以下のとおりである。Lee らの研究[1]では化学療法は転移の治療を目的として行われているのに対して、我々の研究では局所制御を目的として化学療法の併用を行ったが、生存期間が延長したという点では我々の成績と一致している。Li ら[2]は、肺 RFA が化学療法後の補助的治療 supplemental therapy としての可能性を報告した。彼らの研究はあくまで RFA は補助療法としての役割の可能性を示しており、我々の研究では RFA と化学療法の同時併用による効果を評価したものであり、RFA の役割の位置づけが異なる Chua らは大腸癌肺転移例では化学療法と RFA 併用が肺転移の局所コントロールと生存率延長に寄与すると結論づけており、[3]我々の結果とも一致しているが、この研究は各種の化学療法の種類による評価は行っていないのに対して、我々の研究では化学療法それぞれのレジメンに対する RFA との併用療

法の効果を評価した。今回の我々の研究で経静脈的な platinum doublet による抗がん剤投与による肺 RFA と併用の有効性を証明した点で意義がある。今後もラジオ波凝固治療と他抗癌剤との併用療法で良好な局所制御や生存率延長、遠隔転移への治療効果が期待できるか、さらなる検討を加え発表していく予定である。

#### <参考文献>

- Lee H, Jin GY, Han YM, et al. Comparison of survival rate in primary non-small-cell lung cancer among elderly patients treated with radiofrequency ablation, surgery, or chemotherapy. Cardiovasc Intervent Radiol 2012; 35:343-35
- Lee H, Jin GY, Han YM, et al. Comparison of survival rate in primary non-small-cell lung cancer among elderly patients treated with radiofrequency ablation, surgery, or chemotherapy. Cardiovasc Intervent Radiol 2012;35:343-350
- Chua TC, Thornbury K, Saxena A, Radiofrequency ablation as an adjunct to systemic chemotherapy for colorectal pulmonary metastases. Cancer 2010; 1:116(9):2106-14.

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

- Combination radiofrequency ablation and local injection of the immunostimulant bacillus Calmette-Guerin induces antitumor immunity in the lung and at a distant VX2 tumor in a rabbit model. Hamamoto S, Okuma T, Yamamoto A, et al. J Vasc Interv Radiol. 2015 Feb;26(2):271-278 (査読あり)

Radiofrequency ablation of liver tumors in combination with local OK-432 injection prolongs survival and suppresses distant tumor growth in the rabbit model with intra-and extrahepatic VX2 tumors. Kageyama K, Yamamoto A, Okuma T, et al. Cardiovasc Intervent Radiol. 2013 Oct;36(5):1383-1392. ( 査読あり )

Radiofrequency ablation and immunostimulant OK-432: combination therapy enhances systemic antitumor immunity for treatment of VX2 lung tumor model. Hamamoto S, Okuma T, et al. Radiology 2013;267:405-413 ( 査読あり )

〔その他〕

教室ホームページ

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/radiology>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

大隈 智尚 (OKUMA, Tomohisa)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：50445029

### (2) 研究協力者

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

植木 愛 (UEKI, Ai)

大阪市立大学・大学院医学研究科・後期臨床研究医

研究者番号：30551155