

令和元年6月13日現在

機関番号：24402

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16473

研究課題名(和文) 実験肺腫瘍へのラジオ波凝固療法と化学療法併用によるプラチナ製剤の組織内分布の検討

研究課題名(英文) Distribution of platinum drug in tissue by combination of radiofrequency ablation and chemotherapy for experimental lung tumor

研究代表者

植木 愛 (UEKI, AI)

大阪市立大学・大学院医学研究科・病院講師

研究者番号：30551155

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：VX2肺腫瘍モデルに対してRFAと局所進行肺癌の標準治療のPlatinum-Based Doublet Chemotherapy(白金製剤と抗癌剤の併用する化学療法)を併用することでRFA後の鬱血帯に薬剤の集積が亢進するかを検討した。うさぎVX2肺腫瘍モデルで、RFA直後に抗癌剤を投与した併用群、抗癌剤の静脈内投与のみを行った抗癌剤単独群を作成、治療1週間後に腫瘍部、腫瘍辺縁の鬱血帯、正常肺のプラチナ濃度を測定し統計学的解析を行った。今回、腫瘍と腫瘍辺縁の鬱血帯でのプラチナ濃度に有意差がでなかったが、純粋な腫瘍部や鬱血帯の収集が困難であったことが原因と推測する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

最近の報告で早期肺癌に対するRFAの成績は手術成績より高いとする報告もあり、低侵襲治療であり短期間の入院で治療可能、さらに再治療ができる肺癌のRFAの治療成績を向上させる基礎研究には意義があると考えられる。当研究でRFA+抗癌剤併用が抗癌剤単独治療群と比較して、腫瘍での抗癌剤の組織内分布が有意に高いことが確認できれば、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。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to evaluate distribution of platinum preparations in tissue by combining Radiofrequency Ablation (RFA) and platinum doublet chemotherapy.

The experiment was approved by the institutional animal care committee. VX2 cells were implanted into the lungs of rabbits randomized into groups treated with chemotherapy alone (CDDP/PTX), or a combination of RFA and chemotherapy (RFA/CDDP/PTX). RFA was performed and followed by intravenous chemotherapy. Platinum concentration in tissue of tumor, tissue of normal lung, and blood were measured a week after treatment and compared between chemotherapy alone group and combination group.

In the combination of chemotherapy and RFA group, there was no significant difference between the platinum concentration in the tumor and the platinum concentration in the peripheral area of the tumor. However, in this study, we demonstrated the efficacy of the combination of the chemotherapy and RFA.

研究分野：放射線診断/IVR学

キーワード：RFA プラチナ製剤 肺癌 VX2

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 (radiofrequency ablation 以下、RFA) とは電極針を直接腫瘍に穿刺し、高熱により腫瘍組織を焼灼・凝固壊死させる治療法である。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が用いられている。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。肝以外に、肺、腎、骨軟部、乳腺腫瘍などにも応用されており、当教室では特に切除不能肺腫瘍に対する RFA の治療成績や合併症、基礎実験の成果を多数発表してきた。

RFA の臨床研究はまだ発展途上で、問題点として電極針の焼灼範囲に制限があり、3cm 以上の腫瘍は局所制御が難しいことが挙げられ、何らかの治療の併用の開発が必要である。既報告では RFA の成績の改善の目的で肺動脈のバルーン閉塞の併用や部分肺動脈塞栓術の併用、や放射線治療併用などが検討されてきた。当教室のグループでは実験腫瘍モデルを用いて 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 に免疫活性化因子投与を併用注入する研究を行い、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てきた。また、実験肺腫瘍モデルを用いて、RFA と Platinum-Based Doublet Chemotherapy の併用により生存期間が延長したことを報告した。

局所進行肺癌で標準的となっている Platinum-Based Doublet Chemotherapy の有用性は臨床試験で示されているが、抗癌剤と RFA の併用に関する報告例はまだ少なく基礎実験により安全性や生存を含めさらなるデータの蓄積が必要と思われる。実験腫瘍に対する RFA 実験において liposomal doxorubicin を投与すると凝固された腫瘍周囲の鬱血帯に薬剤が集積し、局所制御率が改善することが報告されている。そこで RFA に加えてプラチナ製剤を投与することで鬱血帯に薬剤が集積することが想定され RFA と各種抗癌剤併用療法の有効性の検討と実験腫瘍内と血液内のプラチナ濃度の定量評価 / 薬剤分布と病理組織を対比し、RFA と抗癌剤併用療法の有効性の検討を行いたい。

最近の報告で早期肺癌に対する RFA の成績は手術成績より高いとする報告もあり、低侵襲治療であり短期間の入院で治療可能、さらに再治療ができる肺癌の RFA の治療成績を向上させる基礎研究には意義があると考えられる。当研究で RFA+抗癌剤併用が抗癌剤単独治療群と比較して、腫瘍での抗癌剤の組織内分布が有意に高いことが確認できれば、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

局所進行肺癌で標準治療となっている Platinum-Based Doublet Chemotherapy (白金製剤と抗がん剤の併用する化学療法) に RFA を併用することで鬱血帯に薬剤が集積することが想定され、実験腫瘍内外のプラチナ濃度の定量評価 / 薬剤分布により RFA の併用療法の有効性の証明を行った。

### 3. 研究の方法

対象はうさぎ VX2 単発肺腫瘍モデル。CT ガイド下に腫瘍浮遊液を経皮的に注入し単発腫瘍モデルを作成する。RFA も CT ガイド下に電極針を穿刺して焼灼を行った。

シスプラチン (5mg) + パクリタキセル (15mg) を 1 回静注点滴。RFA 併用群は、RFA 直後に投与した。

抗癌剤単独群と抗癌剤 + RFA 併用群において腫瘍内外と血液のプラチナ濃度を比較した。治療後に兎を過量の麻酔薬にて固定して肺を摘出し、腫瘍部、腫瘍辺縁の鬱血帯、正常肺組織の 3 部位にわけて、それぞれプラチナ濃度を測定した。

### 肺 VX2 腫瘍モデル作成とラジオ波凝固療法の手順

- ・実験は日本白色種うさぎ (体重 2Kg 前後) を使用し、全身麻酔下により行った。
  - ・CT 装置は当大学動物実験施設の動物実験専用の CT 装置を用いた。
  - ・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 週間後に CT を撮影、肺単発腫瘍ができたことを確認し、以下の実験を行った。

#### RFA の方法

- ・電極針は 2 cm 展開径の LeVeen Electrode。RF 発生装置は (RF 3000, Boston Scinetific) を用いた。
- ・CT ガイド下で経皮的に電極針を腫瘍内に進めて、CT で展開針内に腫瘍が存在することを確認し通電する。通電は 30 ワットで最大抵抗 (roll off) に至れば通電を終了した。roll off に至らないものは、最長 3 分間通電して終了した。

#### 抗がん剤投与

- ・投与量は臨床例を参考に CDDP 5mg、PTX15mg を 1 回静注点滴とした。

・ RFA + 抗癌剤併用群は、RFA 直後に薬剤を 1 回投与した。

#### シスプラチン濃度定量

・ 抗癌剤単独群と抗癌剤 + RFA 併用群において腫瘍内外と血液のプラチナ濃度を治療 1 週後に兔を過量の麻酔薬にて固定して、血液を採取、また肺を摘出し、血液内、腫瘍部、腫瘍辺縁の鬱血帯、正常肺組織の 3 部位にわけて、それぞれシスプラチン濃度を測定した。

シスプラチンの測定はプラチナをマーカーとする原子吸光分析により行い、血液および正常肺、腫瘍、腫瘍辺縁の鬱血帯の組織のプラチナ濃度を測定した。まず、抗癌剤単独群と抗癌剤 + RFA 併用群の正常肺のプラチナ濃度を比較、次に腫瘍内プラチナ濃度を比較し、それぞれ比較した。また、抗癌剤投与群の正常肺と腫瘍内のプラチナ濃度を比較した。最後に RFA + 抗癌剤併用群の中で正常肺、腫瘍、腫瘍辺縁の鬱血帯のプラチナ濃度を、多重比較検定を用いて比較した。

#### 4 . 研究成果

腫瘍の生着率は65%であった。

治療中に死亡したうさぎはいなかった。

治療後、標本を摘出するまでに 1 羽の兔が死亡した。おそらく、RFAによる合併症が原因と思われる。

抗癌剤単独群は10羽、抗癌剤 + RFA併用群は7羽の腫瘍モデルを作成することができた。

抗癌剤単独群と RFA + 抗癌剤併用群の間で正常肺のプラチナ濃度の有意差はなかった。

抗癌剤投与群と RFA + 抗癌剤併用群の間で腫瘍内のプラチナ濃度に有意差があった ( $p = 0.0156$ )。

抗癌剤投与群の正常肺と腫瘍内でプラチナ濃度に有意差はなかった。

RFA + 抗癌剤併用群では正常肺と比較して腫瘍内プラチナ濃度が有意に高かった ( $p = 0.0240$ )。

RFA + 抗癌剤併用群では正常肺と比較して腫瘍辺縁の鬱血帯でプラチナ濃度が有意に高かった ( $p = 0.0361$ )。

RFA + 抗癌剤併用群では腫瘍内と腫瘍辺縁の鬱血帯では有意差がなかった。

結果としては RFA + 抗癌剤併用群が抗癌剤単独群に比較してプラチナ濃度が有意に高かったことは RFA による抗癌剤集積効果があるものと予測される。

今回腫瘍内と腫瘍辺縁の鬱血帯での有意差が出なかった。これは、鬱血帯の幅は非常に狭いので純粋な鬱血帯の組織を採取することが困難であったことが挙げられる。今後、更に詳細なプラチナ濃度の比較をするために、純粋な鬱血帯の部分の組織採取の方法を考えていく必要がある。しかし、抗癌剤単独群では腫瘍内外でのプラチナ濃度に有意差がなかったのに対して RFA + 抗癌剤併用群では腫瘍内外でのプラチナ濃度に有意差があったことから、RFA + 抗癌剤の併用療法の有効性を証明できたのではないかと考え、今後サンプルサイズを更に増やし評価していきたい。

#### 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔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：大隈 智尚

ローマ字氏名：Okuma Tomohisa

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。