

【第47回学術総会ワークショップ1：がん治療】

高気圧酸素を応用したカルボプラチン療法の 悪性神経膠腫の治療

内田 将司¹⁾ 田中 克之²⁾ 吉田 泰之¹⁾ 田中 雄一郎¹⁾
聖マリアンナ医科大学 脳神経外科¹⁾
北杜市立甲陽病院²⁾

キーワード CBDCA, テモゾロミド, 悪性神経膠腫

Effects of carboplatin chemotherapy combined with hyperbaric oxygenation on malignant gliomas

Masashi Uchida¹⁾, Katsuyuki Tanaka²⁾, Yasuyuki Yoshida¹⁾, Yuichiro Tanaka¹⁾

1) Department of Neurosurgery, St. Marianna University

2) Hokuto Municipal Koyo Hospital

keywords CBDCA, temozolomide, high grade glioma

悪性神経膠腫において化学療法に高気圧酸素治療 (hyperbaric oxygenation: HBO) を併用することで体内環境が大きく変わり、白金製剤の抗腫瘍効果を著しく高めることを報告した¹⁾。

当施設における悪性神経膠腫に対するHBO併用化学療法の有用性について代表的な症例を呈示し、テモゾロミド (temozolomide: TMZ) 導入前後の臨床データの統計学的検討を行い、脳腫瘍におけるHBOの抗腫瘍効果増強に関する基礎実験の結果をまとめて報告する。

まず、当院でのHBO併用化学療法の治療スケジュールについて概略を説明する。併用する化学療法は白金製剤であるカルボプラチン (carboplatin, 1,1-cyclobutanedicarboxylate: CBDCA) を選択している。

始めに制吐剤として5HT3拮抗薬を投与し、CBDCAを400mg/m²にて投与し、その後、Day1/Day2の両日に高気圧酸素タンクにて2ATAの環境下に1時間維持する。これを6週間毎に1クール継続している。

以下にHBO下のカルボプラチン (HBO+CBDCA) 療法にて著明な縮小効果を得る事ができた代表症例

を呈示する。

【症例1】35歳女性の神経膠芽腫。左側脳室後角近傍の腫瘍であり、開頭腫瘍摘出術を施行後、放射線療法 (拡大局所照射60Gy) を施行し、HBO+CBDCA療法を8クール継続とした。術後残存していた造影効果を示す腫瘍は著明に縮小し、ほぼ完全寛解の状態を維持することができた。

当院にて手術・放射線療法を実施し、組織診断にて悪性神経膠腫と診断された129例を対象にHBO下カルボプラチン (HBO+CBDCA) 療法の効果をKaplan-Meier法による生存分析と比例ハザードモデル分析にて検討した。症例は8歳~81歳 (平均年齢53.0+16.2歳)、組織型として神経膠芽種64例、退形成性星細胞腫65例であった。全症例のうち化学療法にHBOを併用した症例は、42例、HBO非実施例は87例であった。比例ハザードモデルによる多変量解析による検討では、年齢・組織診断・入院時KPS・摘出率との関係を有意に認め、これらの因子を調整してもHBO実施群において死亡リスクが有意に低下し、統計学的に生存期間の延長が見られた。

2006年抗腫瘍薬であるTMZの認可以降、悪性神

経膠腫の導入療法にはTMZが第一選択となっている。但し、TMZ 不応時の再発症例に2nd lineの治療として何をを用いるかの標準的治療は決まっておらず、施設によりばらつきがある。

当院ではTMZ 不応性の悪性神経膠腫に対し、HBO+CBDCAを用いている。代表症例を呈示する。

【症例2】55歳女性の右側頭葉の神経膠芽腫。開頭腫瘍摘出後、放射線療法（拡大局所60Gy）とTMZ導入療法（75mg/m² 42 Day）を施行。その後、TMZ維持療法（150mg/m²）を合計3クールしたものの、左側脳室近傍に造影効果のある残存病変の増大を認めため、TMZ不応性と判断した。以降の後療法として、HBO+CBDCAを選択とし、合計8クール継続。8クール継続した後の画像評価では、造影効果を認めず、CRの状態を維持することができた。

そこで、2008年1月以降、当院において導入療法からTMZを使用した神経膠芽腫の症例26例を対象とし、平均生存期間を検討した。男性14例、女性12例、年齢4~77（平均58.5±17.7）歳、平均したKarnofskyパフォーマンススコア（KPS）は80±13.9であった。尚、26例中再発時に対しHBO+CBDCAを使用した症例は9例であった。当院の平均生存期間は22.4ヶ月とTMZ導入の元となった、Stuppらが報告した平均生存期間14.6ヶ月の数字と比較すると有意に生存期間の延長を認めた（ $P<0.05$ ）²⁾。

以上のように、われわれが得てきた臨床データの統計学的検討結果よりHBOの化学療法に対する相乗効果が明らかとなってきている。HBO併用化学療法の作用機序として①抗癌剤の組織内濃度の上昇②腫瘍内低酸素細胞層の酸素化③腫瘍内細胞周期の変化が考えられる。これらの機序の裏付けを当教室にて基礎実験を行っており、それらを合わせて報告する。

まず、抗癌剤の組織内濃度の上昇を検討した。ラットを用いた動物実験において、CBDCAを投与し、大気圧酸素吸入（normobaric oxygenation: NBO）とHBOの環境下に置く事で血漿中と脳中で測定されるCBDCAの濃度で比較検討を行った。NBO中では脳実質内のCBDCAが検出されなかったが、HBO環境下におくことで脳実質内のCBDCA濃度を検出するこ

とを証明した^{3) 4)}。また、臨床実験においても患者の血清中のCBDCAの停留時間がHBO下で延長することから薬物動態学的にもCBDCA+HBOの効果を証明している。これらは、P糖蛋白による抗癌剤の汲出作用の抑制も関与していると考えられた^{3) 4)}。

固形癌では、血流から遠ざかるに従い、低酸素の状態となる。その低酸素環境が抗癌剤や放射線療法への抵抗性を生じる一つの要因と考えられている⁵⁾。HBO環境下におくことで、低酸素細胞層を酸素化させることができれば、後療法に対する抵抗性の改善に繋がるものと考えられる。そこで我々は、ヒトグリオーマ株の3次元培養モデルであるスフェロイドを用い、基礎実験において、HBO、NBO各々の条件下で比較し、検討を行った。低酸素細胞に特異的に染色されるPimonidazole Hydrochlorideの結果から、NBOで陽性染色されていた低酸素細胞がHBO下では陰性であったことから、HBOによる低酸素細胞の酸素化が証明したものである。

また、腫瘍内細胞周期の変化に関する実験として、同じくグリオーマのスフェロイド株を用いて、検討を行った。細胞分裂期の細胞を染色するKi-67染色において、NBOとHBO環境下にて比較し、HBO環境下において陽性細胞数が増加したことから、低酸素状態にて停止していた細胞が分裂を行うことにより、分裂期の細胞数を増加させる事が分かった。

これらの低酸素細胞の酸素化と腫瘍内細胞周期の変化の基礎実験の結果から、スフェロイドを用いたin vitroにて抗癌剤感受性試験を行った。グリオーマ株のスフェロイドを用いて、CBDCAを各々の濃度で添加後、NBOとHBO（2ATA 60min）の環境下に置き、吸光度を測定することで生細胞率を検討した。高濃度のCBDCA下においては、HBOとNBO下にて生細胞率に有意差を認めなかったが、それ以外の濃度では、HBO下での生細胞率が有意に低く（ $P<0.05$ ）、HBOによる抗癌剤感受性増強効果が得られることが証明できた。

以上より、高気圧酸素下カルボプラチン療法は悪性神経膠腫に対し効果を期待できる治療であり、TMZ不応性の神経膠芽腫に対する2nd lineの治療法としても効果を期待できる手段である。また、その機序とし

では、HBO環境下にて生体内環境を変化させること、腫瘍内低酸素細胞の酸素化や、腫瘍内細胞周期を変化させ分裂期の細胞が増大することにより、効果が増強されることが考えられた³⁾⁴⁾。

参考文献

- 1) Suzuki Y, Tanaka K, Negishi D, et al: Pharmacokinetic Investigation of Increased Efficacy Against Malignant Gliomas of Carboplatin Combined With Hyperbaric Oxygenation. *Neurol Med Chir* 2009; 49:193-197.
- 2) Stupp R, Mason W.P., van den ent M.J., et al: Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 997-1003.
- 3) Suzuki Y, Tanaka K, Negishi D, et al: Increased distribution of carboplatine , an anti-cancer agent, to rat brains with the aid of hyperbaric oxygenation. *Xenobiotica* 2008; 38: 1471-1475.
- 4) Yamazaki H, Shimizu M, Murayama N, et al: Increased transendothelial permeability of anti-cancer agent carboplatin with the aid of hyperbaric oxygenation. *Xenobiotica* 2008; 38:1298-1304.
- 5) Gray LH, Conger AD, Ebert M, Hornsey A, Scott OCA : The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br J Radiol* 1953; 26: 638-648.