

## ワークショップWS1-2 高気圧酸素下カルボプラチン療法の悪性神経腫に対する効果

内田将司<sup>1)</sup> 田中克之<sup>2)</sup> 吉田泰之<sup>1)</sup>

田中雄一郎<sup>1)</sup> 橋本卓雄<sup>1)</sup>

- |    |                  |
|----|------------------|
| 1) | 聖マリアンナ医科大学 脳神経外科 |
| 2) | 北杜市立甲陽病院         |

悪性神経腫において高気圧酸素化学療法(HBO)を併用することで生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てきた。当施設における悪性神経腫に対するHBO併用化学療法の有用性について、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。

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。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、テモダール(TMZ)の認可以降、悪性神経腫の導入療法には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不応性の悪性神経腫に対し、HBO+CBDCAを用いている。そこで、2008年1月以降、当院において導入療法からTMZを使用した神経腫芽種の症例26例を対象とし、平均生存期間を検討した。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。

これらの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基礎実験にて行った。

ラットを用いた動物実験において、大気圧(NBO)の環境下では脳実質内の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。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。

また、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た基礎実験において、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化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できた。また、細胞分裂期の細胞を染色するKi-67染色において、NBOと比較し、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、抗癌剤感受性の増強効果が得られる事が分かった。

以上より、高気圧酸素下カルボプラチン療法は悪性神経腫に対し効果を期待できる治療であり、TMZ不応性神経腫芽種に対する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、その機序として、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、効果を発揮することが考えられた。