

## ●特集・高気圧酸素環境での生体現象

抗腫瘍効果と高気圧酸素  
—放射線療法との併用—

合志清隆<sup>\*,\*\*\*\*\*</sup> 植村正三郎<sup>\*\*\*\*\*</sup> 木下良正<sup>\*</sup> 寺嶋廣美<sup>\*\*</sup>  
 今田 肇<sup>\*\*</sup> 櫻田尚樹<sup>\*\*\*</sup> 安部治彦<sup>\*\*\*\*</sup> 戸崎 剛<sup>\*\*\*\*\*</sup>

高気圧酸素 (HBO) 治療を癌の放射線治療に応用した。われわれの新しい併用法 (産業医大方式) は、通常の HBO 治療を終了した後放射線照射を行うものである。主に悪性神経膠腫の治療を行ってきたが、残存腫瘍の縮小率から治療効果が極めて高い可能性がある。しかし、HBO 治療終了から放射線照射までの時間が重要で、終了から早期のものでは縮小効果は全例に認められるが、30分以降ではこれが得られなかった。この新しい併用法では患者侵襲と副作用の増強がないだけでなく、他臓器癌の放射線治療にも容易に用いることが可能である。この併用法で治療効果を上げるためには、低酸素細胞の含有率と放射線照射の時期が重要である。

キーワード：悪性腫瘍，グリオーマ，放射線療法，高気圧酸素治療，臨床治験

## Radiotherapy after Hyperbaric Oxygenation for Malignant Tumors

Kiyotaka Kohshi<sup>\*,\*\*\*\*\*</sup>, Shozaburo Uemura<sup>\*\*\*\*\*</sup>, Yoshimasa Kinoshita<sup>\*</sup>, Hiromi Terashima<sup>\*\*</sup>, Hajime Imada<sup>\*\*</sup>, Naoki Kunugita<sup>\*\*\*</sup>, Haruhiko Abe<sup>\*\*\*\*</sup>, Takeshi Tosaki<sup>\*\*\*\*\*</sup>

\*Departments of Neurosurgery, \*\*Radiology, \*\*\*Radiation Biology and Health, and 2nd \*\*\*\*Department of Internal Medicine, \*\*\*\*\*Division of Hyperbaric Medicine, University of Occupational and Environmental Health; \*\*\*\*\*Department of Neurosurgery, Amakusa Medical Center; \*\*\*\*\*Marketing Department, Daido Hoxan Inc.

Radiotherapy combined with hyperbaric oxygenation (HBO) has been performed to treat cancer. Our new therapeutic method (UOEH regimen) involves fractionated irradiation after daily

HBO, but not during HBO. In many cases of malignant glioma, the residual tumors responded to this treatment and regressed remarkably. However, response rates differed according to the time of irradiation. That is, all cases irradiated within 15 min after HBO showed more than 50% regression, but none of the cases irradiated after 30 min responded to the therapy. Patients showing complete response have had long term survivals. There was no side effect relating to HBO. This new therapeutic regimen is very simple and available to treat other malignant tumors. To improve the therapeutic effects, tumors containing a large amount of hypoxic cells should be irradiated immediately after the exposure.

## Keywords :

Malignant tumor  
 Glioma  
 Radiotherapy  
 Hyperbaric oxygenation  
 Clinical trials

\*産業医科大学脳神経外科

\*\*産業医科大学放射線科

\*\*\*産業医科大学放射線衛生学

\*\*\*\*産業医科大学第二内科

\*\*\*\*\*産業医科大学高気圧治療部

\*\*\*\*\*天草地域医療センター脳神経外科

\*\*\*\*\*大同ほくさん医療関連事業本部

## 放射線治療と酸素

放射線治療における酸素の役割は極めて重要で、Grayらは腫瘍の酸素分圧が上昇すると放射線感受性が著明に上昇することを1953年に報告している<sup>6)</sup>。その後ThomlinsonとGrayは腫瘍組織に放射線抵抗性の低酸素細胞を含むことを見出し、癌の放射線治療法において低酸素細胞の存在が治療効果を左右する大きな要因であることを示唆した<sup>22)</sup>。癌に対する放射線治療の有効性は確立されているが、この治療に抵抗性を示す低酸素細胞の割合は腫瘍細胞の0~50%、平均すると15%といわれている<sup>8)</sup>。

X線やγ線などの放射線が生物細胞に与える影響は、放射線の生物学的効果と呼ばれ、以下の2つの作用によるDNAの傷害である。この一つは放射線照射により生じた二次電子が傷害する直接作用である。他は間接作用と呼ばれ、放射線が細胞内の水分子を主とする分子や原子と反応すると遊離基 (free radical) が発生するが、これがDNAを傷害するものである。通常の放射線治療に用いられるX線やγ線などの低LET放射線では、放射線の生物学的効果の約2/3が後者によるとされている<sup>9)</sup>。放射線が照射される時に細胞内に酸素が存在すると、酸素とfree radicalが反応し有機過酸化物が作られ、これが物質の化学構造を不可逆性に変化させてしまう。しかし、酸素が存在しなければ細胞傷害は一過性で多くの細胞はその後修復される。すなわち、放射線照射中の細胞内酸素の存在は、放射線による細胞傷害を完全なものにすることである。

放射線の間接作用が向上し細胞傷害を完全なものにするためには、どの程度の酸素分圧が必要であろうか。図は組織の酸素分圧と放射線感受性を示したものであるが、0~30mmHgの間で放射線の感受性が大きく変化している(図1)。放射線に反応しにくい低酸素細胞の酸素分圧は通常5mmHg以下とされているが<sup>11)</sup>、このような低酸素細胞の酸素分圧を少しでも上げることができれば、高い治療効果が期待できる。

放射線療法において腫瘍組織内の酸素の存在は大きな役割を担い、腫瘍が放射線で制御できるかどうかは、低酸素細胞の酸素化にあるといっても過言ではない。

## 高圧酸素の応用

放射線増感作用が最も強いのは酸素であるので、癌の放射線療法に酸素が用いられたことがあった。臨床的に行われた酸素の投与法は、高圧酸素(HBO)とcarbogen(95% O<sub>2</sub>+5% CO<sub>2</sub>)の2つである。ここではHBOの併用について述べるが、従来の併用法はHBO曝露下の放射線照射であった。種々の癌の治療に試みられたことがあったが、頭頸部癌ではHBOの併用によって腫瘍の局所制御と生存率の向上が報告されている<sup>3)9)10)12)16)25)</sup>。悪性神経膠腫にも応用され、臨床例での報告はこれまで2つ存在する<sup>2)5)</sup>。その一つは、少数例であるため統計的な有意差は示されていないが、HBOの併用で長期生存が得られている<sup>2)</sup>。また、この治療によって腫瘍細胞のほとんどが消失し、腫瘍が広く壊死に陥っていたことを剖検脳で確認しており、HBO曝露下の放射線治療は悪性神経膠腫に対して極めて有効性が高い可能性を示唆している。しかし、治療前の鼓膜切開と静脈麻酔剤による鎮静が必要であり、これら以外にも高圧治療装置内で痙攣発作が誘発されたり、放射線壊死も発症していた。また、全脳照射のみが行われ、多方向からの局所照射は困難であった。このように従来のHBOの併用法は患者侵襲が大きく副作用も増強されることから、治療効果が高いとされながらも広く普及するには至らなかった<sup>4)</sup>。

## 新しい併用法(産業医大方式)

癌の放射線療法におけるHBOの併用法は、従来行われたHBO曝露下での放射線照射ではなく、HBO終了後の放射線照射という独自の方法を行ってきた<sup>18)</sup>。最初に治療を試みたのは悪性脳腫瘍(悪性神経膠腫)であるので、この腫瘍での併用法について紹介する。

悪性神経膠腫は原発性脳腫瘍のなかでも最も高頻度に発症し、脳神経外科で扱う代表的な疾患である。この腫瘍は上皮性の神経膠細胞由来の悪性腫瘍で、癌のなかの癌腫に相当する。臨床的特徴は脳実質から発生し周囲に浸潤性に発育するため、手術で全摘出することは多くの症例で不可能である。したがって、手術療法よりも術後の追加療法がむしろ大きな治療手段であり、その中心と

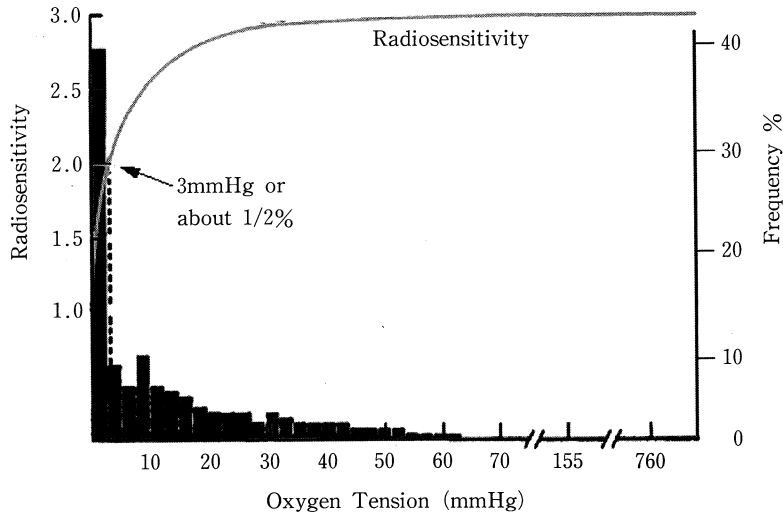


図1 悪性神経膠腫の組織内酸素分圧と放射線感受性  
(Rampling, 1994)

なっているのが化学療法と放射線療法である。悪性神経膠腫の初期治療として化学療法が単独で用いられることはほとんどなく、通常は放射線療法と併用されている。また、放射線療法の有効性はそれ単独でも確立されているが、化学療法剤との併用によって治療成績は向上しつつある。しかし、顕微鏡下手術の導入や種々の追加療法の進歩にもかかわらず、この腫瘍の平均生存期間は1～2年でこの数十年でも治療成績の著明な向上は得られていない。その大きな要因の一つが放射線治療に抵抗性の低酸素細胞の存在と予測されてきたが<sup>15)24)</sup>、酸素分圧が2.5mmHg以下の腫瘍細胞が約40%と非常に高く含有されていることが最近報告されている<sup>20)</sup>。

このように低酸素細胞を多く含む悪性神経膠腫では、低酸素細胞を酸素化するHBOを放射線治療に併用することで、高い治療効果を上げることが可能である。実際、HBO曝露下での放射線治療によって腫瘍の殺細胞効果が極めて高いことは前述した<sup>2)</sup>。しかし、従来行われた併用法では患者侵襲とその治療法による副作用が大きく、臨床的に用いることは現実的には不可能であった。放射線の増感作用の最も強い酸素効果を抑えることなく、患者侵襲が極めて少なく副作用の発現率も上

がらない治療手段が望まれていた。

HBO曝露下での組織内酸素分圧を連続測定した報告はいくつも存在する。その中の一つに、異なった2つの正常組織でHBO曝露下とその後で酸素分圧の変化を比較したWellsらの報告がある<sup>27)</sup>。この報告では、組織内の酸素分圧は血液中とは異なり、HBO終了後も高く保持されているとしている。さらに、皮下組織と筋肉では酸素分圧の反応が異なり、前者は後者に比べて緩やかに変化すると述べている。この動きの差は組織の血流と酸素消費の程度に依存し、皮下組織の酸素分圧はHBO終了30分後でも基礎値より約30%も高いと述べている(図2)。

組織内酸素分圧の変化は、悪性神経膠腫の低酸素細胞と正常脳組織ではどのような動きを示すであろうか。悪性神経膠腫の組織血流は一定した傾向が示されていないが、これらが少ないとした報告もいくつか散見される<sup>7)21)23)28)</sup>。また、悪性神経膠腫の代謝は嫌氣的解糖であることはよく知られているが、腫瘍細胞の生存には酸素は不可欠で無酸素状態では壊死に陥ってしまう。組織内への酸素は主として毛細血管から拡散によって供給されるが、拡散可能な距離は血管から約70 $\mu$ mといわれている<sup>8)</sup>。悪性神経膠腫が低酸素状態であると

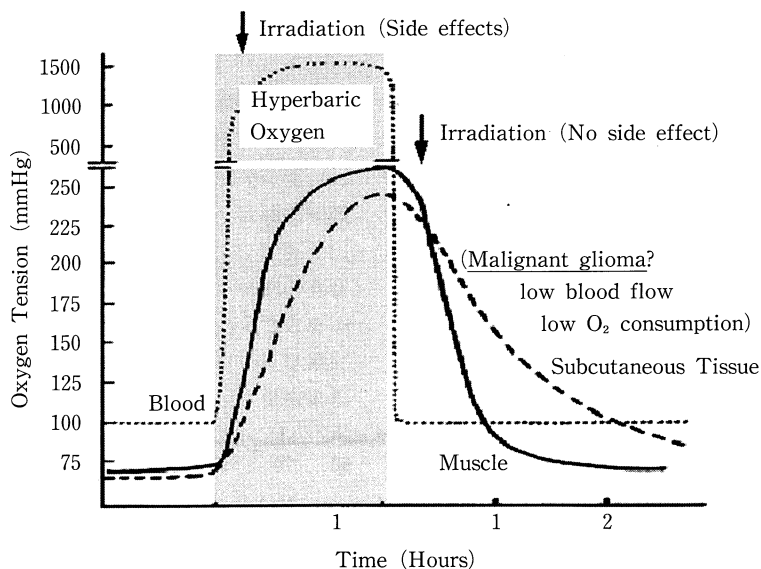


図2 高圧酸素に伴う組織内酸素分圧の変化 (Wells, 1977)

いう報告や<sup>7)15)23)28)</sup>, この腫瘍に低酸素細胞が大量に含まれるとする報告は<sup>20)</sup>, 酸素が到達しにくい程度に毛細血管からそれらの腫瘍細胞まで距離があることを意味している。すなわち, 悪性神経膠腫はX線画像所見からは血管に富んでいるが, 腫瘍細胞に酸素を供給する毛細血管は少ないことが考えられ, 腫瘍細胞内に動静脈シャントが多いことはよく知られている<sup>28)</sup>。一方, 正常脳組織は99%以上がブドウ糖の好氣的代謝に依存し酸素消費も多いが, HBO終了後には脳組織内の酸素分圧は急速に低下することが報告されている<sup>13)</sup>。以上のことから, HBO終了後のある期間は腫瘍組織内の酸素分圧が比較的高く保たれ, 正常脳組織のそれはHBOの前値に近づいていることが予測される。したがって, この時期に放射線照射を行う方法は, 正常脳組織にはさほど大きな影響を与えることなく, 腫瘍組織に高い酸素効果を期待できると考えられる。

このような仮説に基づいて, HBO終了早期に放射線照射を行う新しい併用法を試みているが, 明らかな残存腫瘍が全症例に50%以上の縮小が得られている<sup>18)</sup>。また, 約半数例で完全に腫瘍陰影が消失し, そのなかには5年以上の長期生存例も存

在する。これまで行われてきた種々の悪性神経膠腫のそれに比較しても, この治療法を行ったのは少数例の治験ではあるが, 残存腫瘍の縮小率からは極めて高い治療効果である可能性が示唆される<sup>1)</sup>。また, この方法は従来のHBOの併用法でいくつも問題となっていたことが全て解決される<sup>18)</sup>。すなわち, 放射線治療装置と通常のHBO治療装置が設置されていれば, 副作用が増強されることもなく容易に併用することができる。さらに, 悪性神経膠腫だけでなく他の癌の放射線治療にもこの方法を用いることが可能で, 頭頸部癌にもこの治療法を用いて良好な結果が得られつつある。今後この併用療法は癌の放射線療法分野で広く用いられる可能性がある。

#### どのような癌に有効か?

放射線療法における酸素の役割は最も大きなものだが, 全ての癌にその併用療法の効果が期待できるものではない。酸素投与によって治療効果を上げることができるのは, 低酸素であるために放射線抵抗性である細胞を多く含んでいる腫瘍である。すなわち, 低酸素細胞の含有率の差により, この併用療法の治療効果が全く異なる。例えば,

HBO曝露下の放射線照射でも、低酸素細胞を多く含んでいる悪性神経膠腫は高い治療効果を上げることができる<sup>2)</sup>。これに対して、悪性脳腫瘍モデルの9L gliosarcomaは低酸素細胞をほとんど含まないが<sup>26)</sup>、HBOを併用しても治療効果に有意差はないと報告されている<sup>14)</sup>。また、このことはHBO終了後の放射線照射でも同様であり、われわれの最近の報告は低酸素細胞の含有率の差による治療効果を実験的に示したものである<sup>17)</sup>。低酸素細胞の含有率が各種の腫瘍で測定されつつあるが、この高い腫瘍が悪性神経膠腫、悪性黒色腫や小細胞癌であり、低いのは種々の肉腫である<sup>8)</sup>。したがって、癌の放射線治療でHBOを応用する際には、腫瘍の低酸素細胞含有率を知ることが最も重要である。

#### 今後の課題

癌の放射線療法にHBOを併用することにより、その治療効果が高まることを述べた。しかし、HBOと放射線療法の両分野で、残されたいくつもの問題が存在する。HBOに関しては、HBO終了から放射線照射までの時間が最も重要である。悪性神経膠腫に対してHBO終了から15分以内に放射線照射を行い、全例に残存腫瘍が著明に縮小したが、30分後の照射では腫瘍縮小は得られなかった<sup>19)</sup>。この結果はHBO終了から15~30分の間に腫瘍組織内の酸素分圧が低下し、放射線に対する酸素効果が弱まったことを示唆している。HBO終了からどの時期であれば治療効果が向上し、現実的に可能な治療であるのかを検討する必要がある。さらに、有効な治療圧と副作用を含めた安全性の問題も存在する。放射線の照射方法では、悪性神経膠腫に通常の間所照射を行ってきたが、どのような分割照射がいいのか、あるいは最近導入が進んでいる多分割照射や原体照射との併用を検討する必要もある。臨床例では悪性神経膠腫を中心に頭頸部癌でも試みられているが、消化器や呼吸器などの悪性腫瘍に有効であるのかどうかの検討も残されている。以上HBOや放射線療法の問題以外にも、癌の放射線治療は化学療法剤との併用もっており、併用薬剤の有効性と副作用の増強など、残された問題はいくつも存在する。

#### おわりに

癌の放射線療法において、HBO終了後に放射線照射を行う新しい併用法について述べた。この治療法により癌の種類によっては非常に高い治療効果が期待できる。しかし、この新しい治療法への取り組みが始まったばかりで、今後解決しなければならない問題も多い。

#### 【参考文献】

- 1) Barker FG, Prados MD, Chang SM, et al. Radiation response and survival time in patients with glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 84:442-448, 1996
- 2) Chang CH. Hyperbaric oxygen and radiation therapy in the management of glioblastoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 46:163-169, 1977
- 3) Chang CH, Conley JJ, Herbert C. Radiotherapy of advanced carcinoma of the oropharyngeal region under hyperbaric oxygenation. an interim report. *Am J Roentgenol* 117:509-516, 1973
- 4) Dische S. What have we learnt from hyperbaric oxygen? *Radiother Oncol* 20, suppl 1:71-74, 1991
- 5) Dowling S, Fischer JJ, Rockwell S. Fluosol and hyperbaric oxygen as an adjunct to radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: a pilot study. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 20:903-905, 1992
- 6) Gray LH, Conger AD, Ebert M, et al. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br J Radiol* 26:638-647, 1953
- 7) Groshar D, McEwan AJB, Parliament MB, et al. Imaging tumor hypoxia and tumor perfusion. *J Nucl Med* 34:885-888, 1993
- 8) Hall EJ. *Radiobiology for the radiologist*. 4th ed, JB Lippincott, Philadelphia, pp133-152, 1994
- 9) Henk JM. Late results of a trial of hyperbaric oxygen and radiotherapy in head and neck cancer: a rationale for hypoxic cell sensitizers? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12:1339-1341, 1986
- 10) Henk JM, Kunkler PB, Smith CW. Radiotherapy and hyperbaric oxygen in the treatment of head and neck cancer. *Lancet* ii:101-103, 1977
- 11) Horsman MR, Khalil AA, Nordsmark M, et al. Relationship between radiobiological

- hypoxia and direct estimates of tumour oxygenation in a mouse tumour model. *Radiother Oncol* 28:69-71, 1993
- 12) Jain KK. Textbook of hyperbaric medicine. Hogrefe & Huber Publishers, Toronto, pp408-417, 1990
  - 13) Jamieson D, van den Brenk HAS. Measurement of oxygen tensions in cerebral tissues of rats exposed to high pressure of oxygen. *J Appl Physiol* 18:869-876, 1963
  - 14) Kapp JP, Routh A, Cotton D. Hyperbaric oxygen as a radiation sensitizer in the treatment of brain tumors. *Surg Neurol* 17:233-235, 1982
  - 15) Kayama T, Yoshimoto T, Fujimoto S, Sakurai Y. Intratumoral oxygen pressure in malignant brain tumor. *J Neurosurg* 74:55-59, 1991
  - 16) Kinsella TJ, Bloomer WD. New therapeutic strategies in radiation therapy. *JAMA* 245:1669-1674, 1981
  - 17) 樺田尚樹, 木下良正, 合志清隆, 戸崎剛. 悪性腫瘍に対する高気圧酸素の応用(II)―動物モデルでの実験的研究―日高圧医誌 31:45, 1996
  - 18) Kohshi K, Kinoshita Y, Terashima H, et al. Radiotherapy after hyperbaric oxygenation for malignant gliomas: a pilot study. *J Cancer Res Clin Oncol* 122:676-678, 1996
  - 19) 合志清隆, 植村正三郎. 悪性神経膠腫の高気圧酸素放射線併用療法. 脳外速報 7:479-483, 1997
  - 20) Rampling R, Cruickshank G, Lewis AD, et al. Direct measurement of PO<sub>2</sub> distribution and bioreductive enzymes in human malignant brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29:427-431, 1994
  - 21) Stewart PA, Farrell CL, Del Maestro RF. The effect of cellular microenvironment on vessels in the brain. Part I: Vessel structure in tumour, peritumour and brain from humans with malignant glioma. *Int J Radiat Biol* 60:125-130, 1991
  - 22) Thomlinson RH, Gray LH. The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *Br J Cancer* 9:539-549, 1955
  - 23) Tyler JL, Diksic M, Villemure J-G, et al. Metabolic and hemodynamic evaluation of gliomas using positron emission tomography. *J Nucl Med* 28:1123-1133, 1987
  - 24) Valk PE, Mathis CA, Prados MD, et al. Hypoxia in human gliomas: demonstration by PET with fluorine-18-fluoromisonidazole. *J Nucl Med* 33:2133-2137, 1992
  - 25) van den Brenk HAS. Hyperbaric oxygen in radiation therapy. *Am J Roentgenol* 102:8-26, 1968
  - 26) Wallen CA, Michaelson SM, Wheeler KT. Evidence for an unconventional radiosensitivity of rat 9L subcutaneous tumors. *Radiat Res* 84:529-541, 1980
  - 27) Wells CH, Goodpasture JE, Horrigan DJ, Hart GB. Tissue gas measurements during hyperbaric oxygen exposure. In: Smith G (ed) *Proc 6th Int Cong on Hyperbaric Medicine*, Aberdeen University Press, Aberdeen, pp118-124, 1977
  - 28) Yamamoto LY. 悪性グリオーマの代謝特異性―PET studyによる検討―*Neurosurgeons* 6:113-120, 1987