

【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悪性グリオーマの放射線治療

合志 清隆

琉球大学医学部附属病院 高気圧治療部

キーワード 脳腫瘍, 放射線増感剤, 放射線障害, 臨床試験

## Radiotherapy using hyperbaric oxygenation on malignant gliomas

Kiyotaka Kohshi

Center for Hyperbaric Medicine and Environmental Health, University Hospital of the Ryukyus

keywords brain tumor, radiosensitizer, radiation injury, clinical trial

### I. はじめに

がん放射線治療における高気圧酸素 (HBO) 治療は、放射線の増感作用として、さらに放射線障害の治療として用いられてきた。しかし、増感作用としての HBO 治療の応用は一般的ではなく、HBO 曝露中の照射といった技術的な煩雑さも加わり、この併用法でのランダム化比較試験 (RCT) は極めて少ない。さらに、比較的 新しい併用法である HBO 曝露後の照射は手技的には容易ではあるが、欧州の臨床試験を支援する団体が RCT を計画したが実行までには至らず<sup>1)</sup>、米医学財団は頭頸部がんを対象とした phase I で極めて良好な結果を示しながらも phase III は遂行されていない<sup>2)</sup>。このことは様々な疾患での HBO 治療の臨床試験が進んでいるなかで、がん放射線治療での RCT の実現には多くの難題が存在することを物語っている。これに対して放射線障害での HBO 治療は少ないながらも RCT が行われおり、その臓器によっては HBO 治療の有効性が確認されている<sup>3)</sup>。しかし、この副作用に対する HBO 治療の効果は中枢神経系では明らかではないが、脳のラジオサージェリー (定位手術的照射) における放射線障害の予防効果が検討されている。がん治療の領域において HBO 治療の可能性と RCT の実現可能性について探ってみたい。

### II. 放射線治療と HBO 治療

#### 1) HBO 曝露中の照射

固形がんに通じた特徴の一つは低酸素性の腫瘍細胞を含むことであり、このことが放射線治療に抵抗性を示す大きな要因である。この事実は半世紀以上も前に示されており、組織の強力な酸素化が可能な HBO 治療に固形がんの放射線治療の補助療法として大きな期待が持たれた。実際に HBO 治療と放射線治療との併用は 1950 年代に試みられている。悪性脳腫瘍のなかで膠芽腫を対象として Chang が 1977 年に報告した HBO 併用の治療結果は興味のあるものであり<sup>4)</sup>、HBO 併用群 38 例と対照群の 42 例で 18 ヶ月での生存率の中央値はそれぞれ 28% と 10% であるが有意差は得られていない。しかし、これは毎回の放射線照射ごとに HBO が併用されているものではなく、さらに総線量も 36~60 Gy とばらつきがみられている。このなかで総線量 60 Gy (2 Gy x 30) のうち 30 Gy で HBO 併用が行なわれた 18 例と対照の 15 例では生存期間中央値は 46 週と 25 週であり、有意な生存期間の延長が得られている。この結果は現在の標準的な放射線治療の半分の線量に HBO 併用するだけでも高い治療効果が得られることを示唆したものである。

悪性脳腫瘍を除くと頭頸部がんを対象とした RCT でのメタ解析がなされ、放射線増感物質の有効性が示されており、disease specific survival (疾患特異

的生存期間)でのodds ratio (0.73, 95% CI: 0.64-0.82)と、そのrisk reduction (リスク減少率) (7%, 95% CI: 5-10%)とも高いことが統計学的に明らかにされている<sup>5)</sup>。さらに、この放射線増感物質にはcarbogen (95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>)を含めた常圧下の酸素吸入、misonidazoleに代表される放射線増感剤とHBOがあり、このなかでもHBOが最も疾患特異的生存期間に強く影響を与えるものであることが示されている (odds ratio: 0.58, 95% CI: 0.42-0.81)。このメタ解析の結果は頭頸部がんの放射線治療を最も改善するものがHBO治療であることが統計学的に示されたことになる。

しかし、HBO装置内へ放射線照射を行う方法は、専用の特殊装置や設備を要するだけではなく、現在の標準治療である局所照射が困難であるといった欠点がある。さらに、脳腫瘍の患者では鼓膜切開と照射毎の鎮静が行われ、前述の臨床試験では高い治療効果の可能性が示唆されながらも、この併用法が普及することはなかった。

がん治療で主な治療法の1つが放射線治療であり、さらに放射線治療の効果を最も高めるのはHBOであることから、これらを効果的に用いることは放射線治療領域で極めて重要な課題である。しかし、この併用法では実際の治療自体にリスクを伴うだけではなく、対照をとった臨床試験になればsham operationが必要になり、これは空気加压した状態での放射線照射であることから実行は極めて困難である。もちろん、sham operationを実施しない方法もあるが、それではHBOの圧の影響を否定できず、純粋に高濃度酸素の影響を検討したとはいえない難くなる。従って、このHBO曝露中の放射線照射のRCTはほぼ困難と考えてよい。

## 2) HBO曝露後の照射

放射線治療の増感物質のなかでHBOが最も効果的であることから、これを容易に放射線治療に組み込む方法が模索されていたが、HBOに伴う組織内酸素分圧の変化は緩徐であることからHBO終了後の放射線照射が悪性グリオーマの治療で試みられてきた。組織内酸素の変化は酸素消費と組織血流とに影響され、この両者が少ない悪性グリオーマのなかでも低酸素腫瘍細胞の酸素分圧はHBO治療後も高く保持さ

れると考えられる。この理論のもとでHBO終了後に放射線照射を行なう併用法が行われてきたが、non-randomized trialで対象は29症例であるにせよ有意な生存期間の延長が得られ、これに関係したHBOの影響が高いことが示されている (相対危険度: 0.27, 95% CI: 0.088-0.800)<sup>6)</sup>。この結果は従来の化学療法剤を併用したものであり、示された相対危険度からは小さなサンプルサイズのRCTで有意差が得られる可能性が予測される。

現在の放射線治療と併用される膠芽腫での標準的な化学療法剤はtemozolomide (TMZ)であり、放射線の単独治療とTMZの併用治療の生存期間中央値はそれぞれ12.1ヶ月と14.6ヶ月である<sup>7)</sup>。これに対して、近年の長期観察の結果はHBOの併用治療で17.2ヶ月が示されており<sup>8)</sup>、これはHBOの高い増感作用を示したものではあるが、膠芽腫にTMZが標準化されているなかでの臨床試験ではサンプルサイズを大きくする必要がある。この新たな併用療法は、HBO終了から15-20分以内に放射線照射を行なうものであり、悪性脳腫瘍に限らず他の固形がん、低酸素細胞の含有率の高い扁平上皮がんの頭頸部がんにも効果的であると考えられ<sup>9)</sup>、より発生頻度の高い頭頸部がんなどを対象とした臨床試験を考慮することが現実的であろう。しかし、それでも空気加压だけを行なうsham operationが可能な協力施設に加えて資金などと課題が多い。

## III. 放射線障害とHBO治療

### 1) 治療として

中枢神経系疾患に対する放射線治療ないしはラジオサージェリーの重大な副作用として放射線障害なかでも放射線壊死がある。直腸や膀胱といった軟部組織の放射線障害に比べて脳と脊髄ではHBO治療の報告例が少なく、さらにnon-RCTを含めた比較対照試験の報告もないことから、どの程度の有効性であるのか明らかではない。ステロイド治療に反応しない10症例の脳の放射線障害にHBO治療を行い、全例に症状の進行の抑制や改善、さらに画像上での改善が得られたとの報告がある<sup>10)</sup>。さらに29症例の脳の放射線障害に20-60回のHBO治療を行ない27症例

に神経症状の改善や安定化が得られ、2症例のみが腫瘍増大がみられたとの報告がある<sup>11)</sup>。HBO治療で画像上の改善が得られ、この治療の中断にて増悪する症例を経験しているが、このことは初期の段階ではHBO治療が有効に作用することを示したものであろう。

中枢神経系の放射線障害ないし壊死に対してHBO治療の有効性を検討するには、放射線壊死に陥ってしまった組織への治療効果は期待できず、放射線障害の進行時期を考慮する必要がある<sup>12)</sup>。しかし、中枢神経系の放射線障害の経時的変化が十分に分かっていないこともあり、その進行時期にHBO治療による比較対照試験の実施は難しい可能性が高い。

## 2) 予防として

放射線障害の治療としてではなく、その予防効果を期待してHBO治療を試みた報告がある。これは転移性脳腫瘍のラジオサージェリー（定位手術的照射）を対象としたもので、この照射後の1週間以内に20回のHBO治療を行なったものであるが、1年後の放射線障害が顕著に抑制される可能性が単変量解析にて示されている（2% vs. 36%,  $p=0.02$ ）<sup>13)</sup>。47病変を対象にしてHBO治療を行ない、54病変を対照群としたものであり、この症例数から有意差には達していないが、多変量解析にて放射線障害の抑制効果の傾向は示されている（odds ratio: 4.34, 95% CI: 0.86-21.70,  $p=0.07$ ）。さらに重要なことは、ラジオサージェリーを受ける前か同時に標準的な放射線照射を追加されたのは21病変であり、その際には放射線障害の発生率は高まると予測されるが、このすべてがHBO治療群に含まれていることである。以上のことから、ラジオサージェリー後にHBO治療を行なうことは放射線障害の高い抑制効果が推測される。

この論文報告からは、放射線障害の予防としてのHBO治療ではサンプルサイズが比較的少ない数で済む可能性が高く、気圧の影響をみるsham operationも放射線障害の治療に比べると実施可能ではないかと思われる。また、検討する必要があるのはHBO治療の回数で、前述の報告では20回としているが、10回ほどが現実的ではないかと思われる。

## IV. おわりに

がん放射線治療でのHBO治療は増感作用と放射線障害へ応用可能であると判断される。しかし、この両者におけるRCTの実現となれば放射線治療との併用よりもラジオサージェリー後の放射線障害の予防でのHBO治療は現実的に実行可能ではないかと考えられる。本学会主導で臨床試験の実施を募ることを検討したい。

## 参考文献

- 1) Mayer R, Hamilton-Farrell MR, van der Kleij AJ, et al: Hyperbaric oxygen and radiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2005;181: 113-123.
- 2) Clarke RE, Davis TH, Foote RL, et al: Hyperbaric oxygen as a radiation sensitizer for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase I dose-escalation study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (suppl) : e16002 (Abstract)
- 3) Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, Smee R, Milross C: Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5:CD005005
- 4) Chang CH: Hyperbaric oxygen and radiation therapy in the management of glioblastoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1977; 46: 163-169.
- 5) Overgaard J: Hypoxic modification of radiotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck – a systemic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2011; 100: 22-32.
- 6) Kohshi K, Kinoshita Y, Imada H, et al: Effects of radiotherapy after hyperbaric oxygenation on malignant gliomas. *Br J Cancer* 1999; 80: 236-241.
- 7) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolamide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-996.
- 8) Ogawa K, Ishiuchi S, Inoue O, et al: Phase II trial of radiotherapy after hyperbaric oxygenation with multiagent chemotherapy (procarbazine, nimustine, and vincristine) for high-grade gliomas: long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 732-738.
- 9) Oya R, Hirashima S, Akimoto T, et al: Hyperbaric oxygen concurrent with intra-arterial carboplatin chemoradiotherapy enhances survival of patients with oral cancer. In: Kawashima M, ed. *Third Conference*

- US/Japan Panel on Aerospace, Diving Physiology & Technology and Hyperbaric Medicine (formerly UJNR) . Tokyo; Japanese Society of Hyperbaric and Undersea Medicine, 2008: pp.190-194.
- 10) Chuba PJ, Aronin P, Bhambhani K, et al: Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced brain injury in children. *Cancer* 1997; 80: 2005-2012.
- 11) Warnick RE, Gesell LB, Breneman JC, et al: Hyperbaric oxygen is an effective treatment for radiation necrosis of the brain. *Neurosurgery* 2002; 51: 560.
- 12) Kohshi K, Imada H, Nomoto S, et al: Successful treatment of radiation-induced brain necrosis by hyperbaric oxygen therapy. *J Neurol Sci* 2003; 209: 115-117.
- 13) Ohguri T, Imada H, Kohshi K, et al: Effect of prophylactic hyperbaric oxygen treatment for radiation-induced brain injury after stereotactic radiosurgery of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 248-255.