

【第47回学術総会ワークショップ1：がん治療】

## がん専門施設からの提言 ～放射線治療医からみた高気圧酸素治療～

丹羽 康江<sup>1)2)</sup> 村上 昌雄<sup>3)</sup> 不破 信和<sup>2)</sup> 大江 与喜子<sup>4)</sup>

上紺屋 憲彦<sup>1)</sup> 廣田 省三<sup>1)</sup>

兵庫医科大学 放射線医学講座<sup>1)</sup>

兵庫県立粒子線医療センター 放射線科<sup>2)</sup>

獨協医科大学病院放射線治療センター<sup>3)</sup>

上ヶ原病院<sup>4)</sup>

キーワード 放射線障害, 放射線増感, 放射線腫瘍学

### Proposal from radiation oncologists about the role of hyperbaric oxygen therapy in radiation oncology

Yasue Niwa<sup>1) 2)</sup>, Masao Murakami<sup>3)</sup>, Nobukazu Fuwa<sup>2)</sup>, Yokiko Ooe<sup>4)</sup>, Norihiko Kamikonya<sup>1)</sup>, Shouzou Hirota<sup>1)</sup>

1) Department of Radiology, Hyogo College Of Medicine.

2) Hyogo Ion Beam Medical Center

3) Center for Radiation Oncology, Dokkyo Medical University

4) Uegahara Hospital

keywords radiation injury, radiosensitization, radiation oncology

#### 【はじめに】

がんは日本人の半数が罹患し、死因の1/3を占め、不治の病として現代の日本人の生命を脅かす大きな要因となっている。

がん治療の三本柱は、外科療法、化学療法、放射線治療である。特に、放射線治療はその治療装置の性能・精度に依存する一面を持ち、近年の科学技術の発展は放射線治療装置の高精度化をもたらした。装置だけでなく、治療手技、治療法・プロトコルも発展し、より最適化した治療を提供できるようになった。その結果、放射線治療は、姑息的、緩和的な治療としてだけでなく、より高い根治率を目標とした癌治療法へと適応が拡大した。

ひとつは早期癌症例である。以前から実績のある早期喉頭癌、舌がん、子宮癌などに加え、最近では前立腺癌、肺癌、肝癌、食道癌など、手術等と同じような治療成績を得られる様になった。

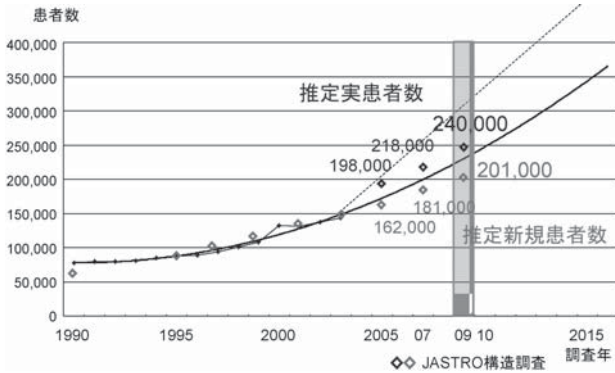
また、放射線治療に外科療法、化学療法を併用し

た集学的治療法の発展により、進行癌に対しても根治を期待した治療が行われるようになってきた。

これらの背景から、放射線治療症例数は近年右肩上がりが増加傾向が続いており(図1)<sup>1)</sup>、「がん」から生還を果たし、治癒、長期生存を得られた症例、いわゆる「がんサバイバー」が増えている。

その一方で、癌から生還を果たしものの、その晩期障害により生活の制限を受ける症例が見られるようになってきた。治療を提供した放射線治療医として筆者は、その障害に積極的に取り組む必要を感じるようになり、そこで出会ったのが、高気圧酸素治療(Hyperbaric Oxygen Therapy:HBO)であった。

この度、2011年に開催された第24回学術大会でのシンポジウムにて、自己の経験と見解を発表する機会を光栄にも与えていただいた。がん治療の中でも特に放射線治療とHBOとの関わりについて、シンポジウムでの発表に加え、その後得られた諸文献からの見地を含めて考察したい。



日本放射線腫瘍学会 (JASTRO) では全国の放射線治療施設に対し定期的に構造調査を実施している。2009年調査では770施設のうち700施設から回答があり、年間新規患者数は182,390名であった。放射線治療実施施設全体 (770施設) では約201,000名が新規患者数と推定され、年間実患者数 (新患+再患) は240,000名と推定された。2009年のがん罹患数 (推定) は724,426人であるから、全がんに対する放射線治療適応率は27.7%となる。1990年からの経時変化を見ると年間新規患者数、年間実患者数、放射線治療適応率は増加しつつある。

JASTRO データベース委員会  
 全国放射線治療施設の2009年定期構造調査報告 (第1報)  
 (<http://www.jastro.or.jp/aboutus/child.php?eid=00025>)

図1 我が国の放射線治療患者数の推移

【がん治療とHBO】

HBOががん治療にもたらす役割を図2に、放射線治療にもたらす役割を図3に示した。

まず、HBOの作用機序である創傷治癒の促進、感染合併症の回避・軽減・治療は外科療法を強力に補助すると考えられる。またHBOは酸素分圧のみならず薬理動態への影響である薬理作用の増強、分布改善は、化学療法の効果増強をもたらす (Beppuら<sup>2)</sup>)。今回他の発表でもあるように、脳悪性腫瘍等を対象にHBO併用化学治療が行われ、非常に良好な治療成績を報告されている。

このような相乗効果により、がん治療の成績向上をもたらし、ひいては患者のQOL改善にも寄与できると考えられる。

【放射線治療の酸素効果とHBO】

放射線 (X線) は、DNAの二本鎖切断による細胞死を起こす。DNA切断の機序は放射線が直接的にDNAを破壊することもあるが (放射線の直接作用)、X線の場合、放射線が細胞中の水分子を電離・励起し、活性酸素を発生させる。この活性酸素によってDNAの塩基を酸化、DNA鎖を切断するという機序が主体

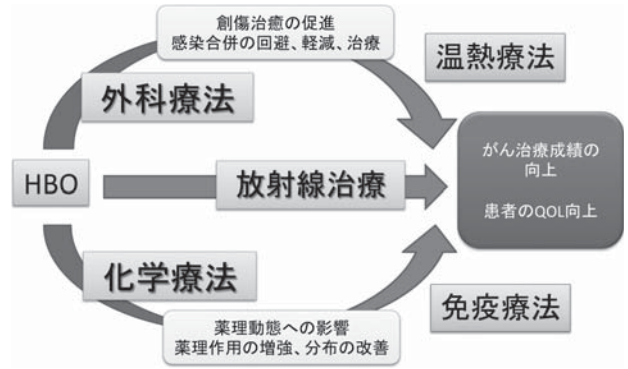


図2 HBO とがん治療の関わり

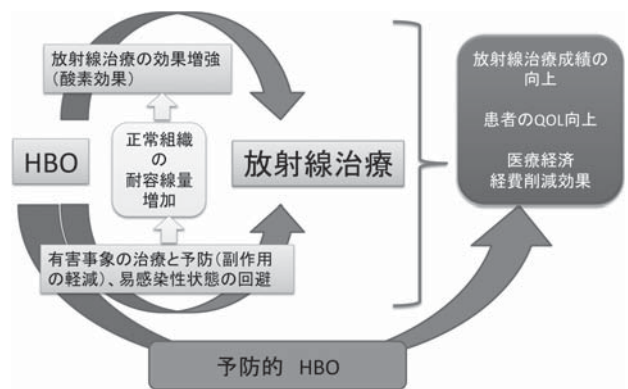


図3 HBO と放射線治療の関わり

と考えられている (放射線の間接作用)。

実際、酸素存在下では、無酸素化と比べて約3倍の放射線増感効果があり、これを放射線の酸素効果という。腫瘍内部は細胞の高い増殖能に血管生成と酸素供給が追いつかないために、低酸素状態となる場合がある。そのような腫瘍では放射線治療による殺細胞効果が低下するため、放射線治療抵抗性となり、再発、転移率が高くなる。

HBOは、無血管野でも組織の酸素分圧全体を上げることができるため、低酸素腫瘍の内部の酸素濃度を効率的に高めることができる。放射線治療とタイミングを合わせることで、治療の効果増強を期待できる。かつて国内外で併用治療を行われていたが、当時は期待していたような治療効果は得られなかった。それは放射線治療そのものの治療技術、それぞれの治療のタイムラグなどを考慮されていなかったのではないかと推察される。Beppuら<sup>2)</sup>によりHBO後30分程度であれば腫瘍内のみ高い酸素分圧効果が維持されて

いることが証明され、2011年当学会誌で合志ら<sup>3)</sup>がまとめられたように、HBO併用治療の実績は着実に積み重ねられている。

### 【放射線治療の障害とHBO】

放射線治療による障害を発生時期により分類すると、治療早期から生じ90日程度で改善するものを急性有害事象(反応/障害)、それ以降に発症するものを晩期有害事象(反応/障害)と分けられる。この二つは同じ組織・臓器に生じてもその機序が異なるため、病態としては別ものと考えるべきである。その特徴を表1に示す。

早期有害事象は血管透過性の亢進に基づく浮腫が基盤となって発生すること、また細胞周期の早い組織がターゲットとなり修復も早いため、基本的には一

表1 放射線治療の急性/晩期障害の特徴

	急性	晩期
特徴と機序	1) 細胞周期の早い臓器が高感受性 2) 血管透過性亢進による浮腫・炎症	血管結合織の変化に伴う二次的变化、各組織の増殖能低下・停止
標的細胞・臓器	1) 皮膚、骨髄/白血球、生殖系 2) 脳/中枢神経	あらゆる臓器で起こりうる
経過	可逆性 早期に出現・改善する 治療中断で軽減	非可逆性 半年～2年が後発時期、以後も発生 難治性、進行性、後遺症化
発症の頻度	70-80%	5-10%程度

過性の可逆的变化である。一方、晩期有害事象については血管内皮細胞の障害、間質系細胞の障害、細胞再生能低下に基づく、阻血性変化と繊維化が本体であると考えられている(図4)。血管内皮細胞障害や間質系細胞の障害は微小循環(毛細血管網)の炎症・閉塞をもたらし、その結果生じる慢性的な供給低下(低酸素、低栄養)と排出障害(鬱血)は二次的な細胞・組織の障害、再生能低下を生じる。

図4に放射線の晩期障害とHBOとの相関的機序の考察を示した。一旦発生した細胞・組織の障害は、照射後の間質系細胞の機能低下・組織の増殖能低下

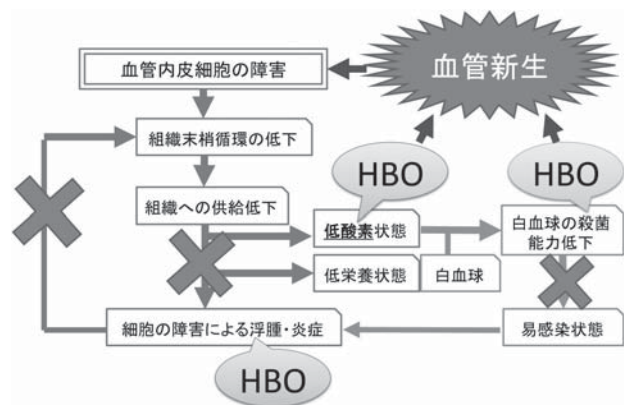


図4 放射線の晩期障害の病態とHBOの作用機序

が重なり、さらなる細胞・組織障害を蜂起し治癒遷延をきたす。このように、放射線の晩期障害はその慢性的・悪循環的な発症機序、修復機転の障害から、病態は非常に難治性で、治癒できず後遺症となりうる。

また循環障害により白血球の供給低下と、酸素を用いた白血球の殺菌能も低下が生じるため、時に重篤、難治性の感染を併発し、コントロールが困難になる場合もある。

HBOは無血管野でも酸素供給を可能とし、血管障害により生じた低酸素状態の組織を回復し、局所的な易感染状態を回避することができる。動物実験からは血管新生を誘導すると言われ<sup>4)</sup>、この機序から放射線の晩期障害を根本から改善できる唯一の治療法とも考えられる。放射線の晩期障害に対する根治的な治療法の出現は、正常組織の耐容線量増加を意味し、更なる線量増加も可能とし、がん治療効果の向上も期待される。

参考に諸家の治療成績を表2に示す。

### 【放射線治療の現状からみたHBO】

定位放射線治療(Stereotactic Radiotherapy:SRT)、強度変調放射線治療(Intensity-Modulated Radiation Therapy:IMRT)、画像誘導放射線治療(Image-Guided Radiotherapy:IGRT)、粒子線治療といった放射線治療装置や照射技術の向上により、高精度放射線治療が全国的に普及してきた。以前と比較してみると正常組織の障害は確かに軽減されてきている。

そもそも、放射線治療計画の基本はInternational

Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) report50<sup>5)</sup>および62<sup>6)</sup>に準じ, GTV (gross tumor volume, 肉眼的腫瘍体積), CTV (clinical target volume, 臨床標的体積), ITV (internal target volume, 内的標的体積), PTV (planning target volume, 計画標的体積)を定義するところから始まる(図5)。CTやMRI等で認識できる腫瘍の輪郭はGTVに相当し, その周囲に臨床的に細胞浸潤やリンパ節転移の可能性を見込んでCTVを定義し, その外側に体内臓器の動きのマージンを付加したITV, さらに患者固定の精度, 装置の誤差を加味したマージンを付加したPTVを設ける。このように実際の放射線治療はCT等で認められた腫瘍の周りに10mm以上のマージンが取られるため, 腫瘍周囲の正常組織が必ず含まれることとなる。正常組織の障害抑制のみを考えて, マージンを減じた治療計画をすれば, 腫瘍への十分な線量が投与できなくなり, 局所再発という問題が生じる。その意味では放射線治療における腫瘍の局所再発と正常組織の障害は諸刃の剣の関係にある。近年の高精度放射線治療の進歩は, より高い根治性を求め照射線量が増加される傾向があり, ますます腫瘍周囲の正常

• ICRU Report 62

(International Commission on Radiation Units and Measurements)

- GTV (Gross Tumor Volume: 肉眼的腫瘍体積)
- CTV (Clinical Target Volume: 臨床的標的体積)
- PTV (Planning Target Volume: 計画標的体積)
- Leaf Margin (半影を考慮した照射範囲)

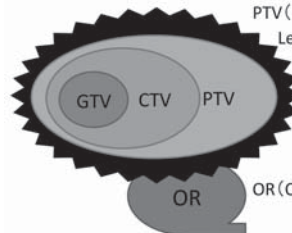


図5 放射線治療の治療計画

組織の晩期障害の問題がクローズアップされてくる可能性がある。今後, 放射線治療症例数の増加とともに, 長期生存例が増加するという長期的展望に立てば, 晩期障害に対する対策はまさに急務として考慮すべきであろう。

もう一方で, 放射線治療医の絶対数の不足という現状もある<sup>1)</sup>。増える患者数/施設に対し, 放射線治療専門医, 医学物理士, 専任技師といった専門知識者の絶対的マンパワー不足が遷延している。その結果, 十分なフォローや, 積極的に放射線治療医が晩期障害に対する治療に関わることができない施設も少

表2 諸家の報告

著者	症例数 (n)	加圧 (ATA)	加圧時間 (分)	治療回数 (中央値/平均値*1)	有効率 (%)
<b>直腸炎/出血</b>					
Dall'Era et al. (2006) <sup>10)</sup>	27	2.4	90	29-60 (36)	48
Jones et al. (2006) <sup>11)</sup>	10	2.0-2.5	90	36-41 (40)	>70
Hampson et al. (2011) <sup>9)</sup>	73*2	2.36	90	26-60 (42)	82
<b>膀胱炎/出血</b>					
Chong et al. (2005) <sup>12)</sup>	60	3	90	9-63 (a33)	80
Hampson et al. (2011) <sup>9)</sup>	38	2	90	34-60 (a42)	94
Nakada et al. (2012) <sup>13)</sup>	38	2	90	39-92 (62)	89 : 2yrs 72 : 7yrs
<b>顎骨壊死</b>					
David et al. (2001) <sup>14)</sup>	24	2.4	60	前20-40 +後10-20	96
Hampson et al. (2011) <sup>9)</sup>	166	2.36	90	23-40 (30) (前20+後10)	100

なくない。

さらに、HBOに対する放射線治療医の認識不足もある。実際、2010年6月に当学会、日本放射線腫瘍学会 (Japanese Society for Therapeutic Radiology and Oncology: JASTRO) のご協力を得て行われた、放射線晩期障害に対する高気圧酸素治療についての実態アンケート調査の結果では、HBO装置を有する放射線治療施設が少なかった。放射線治療医へのHBOについての情報ソースがないため、その治療効果についての評価もできないという現状がわかった。

### 【今後の課題】

HBOはがん治療の併用療法として、また放射線治療による障害の救済療法として非常に重要な役割を果たすと期待されているが、いくつかの問題点も存在する。

#### 1) 患者選択の最適化

HBOの有効性を検討する前提として当該の有害事象が本当に放射線による晩期障害症例であるかどうか、厳密な評価・診断が必要である。時に他の病態が同じ病状を呈することもある(例: 尿路出血の場合、尿路結石、尿路系腫瘍など)。その場合HBOを行っても病状の回復はなく、病態に対し最適な治療のタイミングを逸するため注意を要する。

また放射線治療の方法は多種多様であり、その線量や照射方法、合併症の有無、併用療法により組織障害の程度は修飾を受ける。HBOの適切な評価を行うためにも、放射線治療情報(照射録と治療計画画像)は取り寄せておく必要がある。

活動性の腫瘍を伴った晩期有害事象担癌患者に対するHBOの適応について、現在のところ米国ではUHMS (Undersee and Hyperbaric Medicine Society) のHyperbaric Oxygen Therapy Indications 12th editionの中でcarcinogenesis (発がん) に直接関与しないと判断でまとめられている。しかし実際の臨床現場では非常に悩まれるところである。適応症例の選択を安全に行うため、今後大学など研究機関やHBO実施施設間での共同調査などでさらなる解明が望まれる。

#### 2) 放射線晩期障害に対するHBO適応の認識不足

放射線治療症例の多い欧米では放射線治療後の晩期障害に対するHBOは一般的であり、コクランレビュー<sup>7)</sup>でも放射線性直腸出血や顎骨壊死予防としてのHBOはエビデンスのある治療として推奨されている。また、Feldmeierの報告<sup>8)</sup>では米国のHBOの1/3は放射線治療後の晩期障害の治療に用いられていると述べている。

しかしながら、我が国においては、放射線治療医、HBO施設双方において放射線障害に対するHBOに関する認識は低い。適応があるにもかかわらずHBO治療を受けていない潜在症例は少なからず存在すると推察される。今後は双方の専門家に理解を深めるための啓蒙活動が必要である。

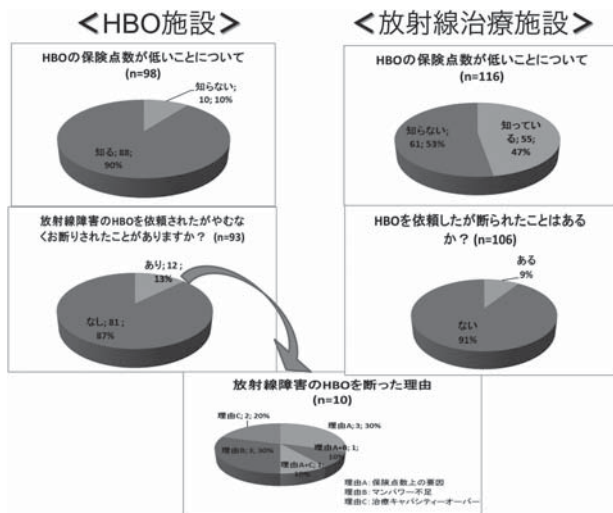
#### 3) 保険点数とHBO適用回数の課題

現在、放射線障害に対するHBOは非救急的疾患として1回につき200点、と救急的疾患の5000-6000点と比較して非常に低い。特に第一種装置施設では、一日当たりの治療可能人数が4-5人と限られていることから、病院経営上の負担は大きい。

自身の調査では、複数県でHBO依頼を問い合わせた40件のうち、10件(25%)で治療受け入れを断られた。またアンケート調査でも、図6のごとく、依頼した放射線治療側、HBO施設側ともに10%程度の拒否率を示した。受け入れ拒否の原因として50%が保険点数の問題、40%が人員不足、施設のキャパシティオーバーが続いた(複数回答あり)。

また放射線晩期障害は難治性であることから、他の急性疾患と比較してより多くの治療回数を要する。この点でも病院の経済的負担は大きい。Hampsonら<sup>9)</sup>は当初30回を基本としてHBOを行ってきたが、その経験から30回では不足していると判断され、現在は40回を基本とし、必要とあれば60回程度までの追加を行っていると報告し、高い治療成績が得られている。我が国では10回程度の少ないHBO回数で晩期有害事象の効果判定を行う施設もあるようであるが、不十分なHBO治療回数でHBOの効果を早期に結論づけてしまう危険性がある。

放射線治療後の晩期有害事象は他治療においても



(出典) 丹羽ら：第46回日本高気圧環境・潜水医学会学術総会シンポジウム「放射線障害に対する HBO:evidence と common sense, 社会的展開」：放射線晩期障害に対する HBO の適応に関するアンケート調査, より抜粋 (2011年 東京)

図6 放射線晩期障害に対する HBO の保険点数と実施についての調査結果

治療抵抗性の病態である。出血例では頻回の輸血や輸血後の合併症が、手術例では創傷治癒の遷延により再手術や術後感染など、処置によるリスクも高い。HBO そのものの副作用は軽度であり HBO に根治的、あるいは予防的な効果もたらされれば、他治療のこれらの問題が回避・軽減でき、医療経済上の負担軽減も期待できるかもしれない。

また臨床的効果を検討するための情報収集が必要である。先のコクランレビューでもすべての病態に対して HBO が有効とは示されていない。それは十分な症例数を持った報告がなく、Randomized Controlled Trial (RCT) がなされていないからである。放射線晩期障害は放射線治療後の 5% 程度の発生率であり、原疾患に比べ症例数としては少ない。よって一施設の集積には限界がある。そのため全国的な実態調査や、他施設共同研究など臨床試験への取り組みが今後期待される場所である。その結果、最適な適応疾患や治療プロトコル、他治療との併用法などを開発可能とする。

保険収載にあたっては、かねてより外保連として当学会の保険委員の先生方に大変ご尽力されていたが、この点における改訂は実現しなかった。2010 年の

JASTRO での発表も一助となり、学会内で HBO に対する理解と必要性、問題点について認知されるようになってきた。JASTRO が属する内科系学会社会保険連合からの援護が、当学会の助となり保険収載の問題解決に進むことを切に期待する。

## 【まとめ】

がん治療はまだ進化・発展の途中である。がん治療を受け克服できた人たちがより健全でいられれば、社会復帰を果たし、社会での大きな力となる。本当のがん治療を達成するため、我々は今後放射線晩期障害を乗り越える必要があり、それを可能とする HBO への期待は非常に大きい。

## 【謝辞】

最後に、私に最初に HBO 放射線障害についてご指導くださいました柳下和慶先生、中田浩二先生、合志清隆先生をはじめ、アンケート調査を受諾、支援くださいました当学会、学術大会大会長の森本裕二先生、学会委員会の先生方、実施にご協力くださいました高気圧酸素治療安全協会のすべての関係者の皆様に深く御礼申し上げます。

また日々放射線晩期障害に対し治療を実施していただいている医療施設に、この場をお借りして深く感謝申し上げます。

## 参考文献

- 1) 手島昭樹, 沼崎穂高, 西尾正道, 他: 全国放射線治療施設の 2009 年定期構造調査報告 (第 1 報) 日本放射線腫瘍学会 放射線腫瘍学データセンター p1-24, 2011. (<http://www.jastro.or.jp/aboutus/child.php?eid=000252012/8/24>)
- 2) Beppu T, Kamada K, Yoshida Y, et al: Change of oxygen pressure in glioblastoma tissue under various conditions. J Neurooncol. 2002; 58:47-52.
- 3) 合志清隆, 別府高明, 田中克之, 他: 悪性グリオーマに対する高気圧酸素療法 (HBO) の放射線増感作用及びその他の悪性腫瘍への応用. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 2011; 46:1-7.
- 4) Marx RE, Ehler WJ, Tayapongsak P, et al: Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue. Am J Surg. 1990;160:519-24.

- 5) International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 50, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy, ICRU Publications, Bethesda, U.S.A. 1993.
- 6) International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 62, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50), ICRU Publications, Bethesda, U.S.A. 1999.
- 7) Bennett MH, Feldmeier JJ, Hampson NB, et al: Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012.
- 8) Feldmeier J. Hyperbaric oxygen therapy and delayed radiation injuries (soft tissue and bony necrosis) : 2012 update. *Undersea Hyperb Med.* 2012;39:1121-39.
- 9) Hampson NB, Holm JR, Wreford-Brown CE, et al: Prospective assessment of outcomes in 411 patients treated with hyperbaric oxygen for chronic radiation tissue injury. *Cancer.* 2012;118:3860-8.
- 10) Dall'Era MA, Hampson NB, Hsi RA, et al: Hyperbaric oxygen therapy for radiation induced proctopathy in men treated for prostate cancer. *J Urol.* 2006;176:87-90.
- 11) Jones K, Evans AW, Bristow RG, et al: Treatment of radiation proctitis with hyperbaric oxygen. *Radiother Oncol.* 2006;78: 91-4.
- 12) Chong KT, Hampson NB, Corman JM: Early hyperbaric oxygen therapy improves outcome for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Urology.* 2005;65:649-53.
- 13) Nakada T, Nakada H, Yoshida Y, et al: Hyperbaric oxygen therapy for radiation cystitis in patients with prostate cancer: a long-term follow-up study. *Urol Int.* 2012;89:208-14.
- 14) David LA, Sandor GK, Evans AW, et al: Hyperbaric oxygen therapy and mandibular osteoradionecrosis: A retrospective study and analysis of treatment outcomes. *J Can Dent Assoc.* 2001;67:384.