

【高気圧酸素治療エビデンスレポート】

放射線または抗がん剤と併用される悪性腫瘍

大栗 隆行¹⁾ 合志 清隆^{*2)} 丹羽 康江^{*3)} 別府 高明^{*4)}

(*: 学術委員会)

産業医科大学病院 放射線治療科¹⁾琉球大学病院 高気圧治療部²⁾宇治徳洲会病院 放射線治療科³⁾岩手医科大学 脳神経外科・高気圧医学⁴⁾

Malignant tumors treated by radio- and/or chemotherapy

I. 概略

悪性腫瘍の1つの共通した特徴に腫瘍組織の低酸素状態があり、これは直接的ないし間接的手法で組織内酸素が計測されてきた。さらに低酸素状態の腫瘍細胞は放射線治療と化学療法に抵抗性を生じる重要な要因として知られている。腫瘍組織が低酸素状態となる機序としてacute hypoxiaとchronic hypoxiaの2種が存在する。前者は、腫瘍の微小血管に血栓や血管収縮を一時的に生じることにより生じる。また、組織内酸素分圧は微小な血管から放出された酸素が組織内に拡散することにより保たれるが、血管から約100 μ m以上離れると酸素分圧が低下してhypoxiaが生じる。こちらの機序が後者でありdiffusion-limited hypoxiaとも呼ばれる。低酸素状態の改善では、放射線増感剤としてmisonidazole、あるいは混合ガス(carbogen: 95% O₂ + 5% CO₂)と血管拡張作用のあるnicotinamideの併用などが用いられたが、それ以前にも低酸素細胞の攻略法として高気圧酸素治療(hyperbaric oxygen therapy, HBO₂)が試みられていた。

放射線治療がDNAに損傷を与える機序に間接作用と直接作用があり、通常用いられるX線や γ 線では間接作用が主体であり、重粒子線では直接作用が主な機序である。

間接作用は放射線が生体に衝突して生じる2次電子が水分子に作用し活性酸素に変化し、その活性酸素

がDNAに損傷を生じる。照射時に細胞内に酸素が存在すると、フリーラジカルと反応し過酸化物が作られ、放射線による損傷が修復不可能な状態になりやすい。この酸素効果が間接作用を主体とするX線や γ 線では大きい。よって、酸素分圧の高い条件下で照射すると、低酸素分圧の状態での照射と比べ高い生物学的効果が得られる。たとえば、1974年にFujimuraらはVX2癌細胞を用いてHBO₂下での放射線治療の有効性を検討し、腫瘍縮小率は対照の13%と比較しHBO₂下では53%であったとしている¹⁾。1985年にMilasらはマウスの線維肉腫モデルを用いてHBO₂による放射線増感作用を検討し、1.13倍であったと報告している²⁾。1997年にBrizelらはR3230Ac腫瘍モデルを用いて、大気圧下の空気呼吸、HBO₂、血管拡張作用のあるnicotinamide、95% O₂と5% CO₂の混合ガスであるcarbogen、carbogenとnicotinamide、さらにHBOとnicotinamideの6群で、20Gyの1回照射での増感効果を検討している³⁾。放射線増感効果は、空気呼吸群と比較してHBO₂単独群、HBOとnicotinamide群、およびcarbogenとnicotinamide群のいずれにおいても有意に認められ、さらにcarbogenとnicotinamide群に比べてHBO₂単独群の方がより高い増感効果を示した。

Kunugitaらは、2001年にHBO₂終了直後においても放射線増感効果が持続する点を基礎的に示した。低酸素細胞含有率が10%であるSCCVII腫瘍では放

射線の増感効果が1.61倍に増強される点が示され、増感効果がHBO2終了後30分間は維持されうる点が示された⁴⁾。さらに、Beppuらは18名の悪性グリオーマの患者を対象として、脳腫瘍とその周辺にClarke電極を刺入しHBO2終了後の組織内酸素分圧を経時的に測定している。この両者の組織においてHBO2の終了から30～35分間はHBO2前に比べて有意に高い酸素分圧が保持される点が確認されている⁵⁾。Beckerらは頭頸部癌患者を対象として組織内酸素分圧を測定し、HBO2施行前と比較し、HBO2終了から5～25分間は高い腫瘍内酸素分圧が保持されることを確認している⁶⁾。

以上の放射線治療だけではなくHBO2は化学療法との併用も試みられており、アルキル化剤であるnitrosourea系の薬剤あるいは白金製剤ではHBO2による作用増強が実験的には示されている。しかし、実験的な有効性が確認されても臨床事例での確認はほとんど行われていないが、一部の悪性腫瘍においては臨床結果が出されてきているのも事実である。

II. 治療結果

放射線治療の抗腫瘍効果の増感を目的としたHBO2の併用治療は、1970-1980年代に多数のランダム化比較臨床試験が施行されている。頭頸部がんを対象としたものが最も多く9試験、子宮頸がんが7試験、膀胱がんが5試験、また、肺がん、直腸がん、脳腫瘍がいずれも1試験ずつ報告されている。それらのランダム化比較試験を対象としたメタアナリシスが行われ、頭頸部がんでは、生存率と局所制御率のいずれにおいてもHBO2を併用することで有意な改善が得られている⁷⁾。一方、子宮頸がんでは2年の局所制御率のみ有意な改善が認められたが、生存率に有意な改善は得られなかった。その他の膀胱がん、肺がん、直腸がん、脳腫瘍では、HBO2の併用による有効性は認められなかった。放射線治療の線量が標準的な分割線量とは異なり小分割照射で行われており解釈には注意を要する。また、高気圧タンク内への放射線照射を行っており、現状の3次元照射とは大きく異なる照射法であり煩雑であった。また、HBO2併用群において放射線壊死や中枢神経系の急性障害などの副

作用を有意に多く生じうる点も指摘されている⁷⁾。このような経緯より、HBO2施行中に放射線照射を行う併用法は、一定の放射線増感効果は確認されたものの現状では行われなくなっている。

2000年前後から、前述のようにHBO2終了直後に放射線照射を行う併用法の基礎的知見が得られ、特に高悪性度グリオーマにおいては有望な第2相臨床試験の結果が複数報告されている⁸⁻¹⁰⁾。2003年にBeppuらは、悪性グリオーマ39例に対してHBO2終了15分以内に放射線治療を施行し、さらにinterferon-betaとnimustineを併用する第2相臨床試験を報告し、特に予後不良因子を持つ患者に対して安全で有望な治療選択肢となる点を示している⁹⁾。Ogawaらは、高悪性度グリオーマに対して標準的な放射線治療(60Gy, 30分割)をHBO2直後に施行し、および多剤化学療法(procarbazine, nimustineおよびvincristine)を併用する第2相臨床試験を施行した¹⁰⁾。39例の膠芽腫の全生存期間中央値は17.2ヶ月と有望であり、重篤な副作用も認められなかった。さらに、Kohshiらは25例の再発性の悪性グリオーマに対しGamma knifeを用いた同様の併用療法を行ない、この治療開始からの中間生存期間が14ヶ月(膠芽腫:11ヶ月, 退形成性星細胞腫:19ヶ月)と有望な治療成績を報告している¹¹⁾。

一方で化学療法とHBO2では白金製剤の1つであるcarboplatinを用いて再発悪性グリオーマを対象とした1つの臨床報告があるのみである。田中らが129例を対象にマッチドペア分析により42例にcarboplatinとHBO2との併用を行い、87例をcarboplatinのみの対照として、両者の治療予後を検討している¹²⁾。それぞれの平均生存期間は768.2日(203～2,973日)と591.2日(43～4,027日)とで有意差を認め(Wilcoxonテスト: $p<0.05$, log-rank test: $p<0.01$), Coxの多変量解析での予後決定因子としてHBO2(HR: 0.59, 95% CI: 0.36-0.97), 年齢, 悪性度, 腫瘍切除率とKPS (Karnofsky Performance Scale) とされている。

III. プロトコール

HBO2曝露中の放射線照射での治療圧は2～4ATAと幅があるが主に3ATAが用いられており、保圧から15分経過して照射が行われている。全線量に分割で

のHBO2の併用はほとんど行われていない。さらに、HBO2曝露後の放射線照射では15-20分以内に照射が行われ、治療圧は2.5~2.8ATA (60分間)と変わりはないが、全線量にHBO2の併用が行われている。また、化学療法剤のcarboplatinとの併用では、投与終了から通常のHBO2 (2ATA, 60分間)が1回のみ行われている¹²⁾。

IV. その他の臨床事項

放射線治療効果を増感するその他の手法として、抗がん剤、温熱療法 (ハイパーサーミア) や低酸素細胞増感剤がある。

抗がん剤を併用する化学放射線療法は、数多くの臨床試験が施行され高いエビデンスが得られ広く普及し、特に頭頸部がん、食道がん、膀胱がん、子宮頸がんや肛門がん等では、手術に匹敵する標準的治療となっている。併用根拠は、放射線と抗がん剤の相互作用による局所効果の向上と、放射線を照射されない画像で判明しないほどの小さな遠隔転移巣を抗がん剤で制御することである。放射線と抗がん剤の相互作用の機序としては、放射線によるDNA損傷の直接的増強、放射線障害からの回復阻害、細胞周期の特異的障害、低酸素細胞の増感、腫瘍の加速再増殖の抑制などがあげられる¹³⁾。

ハイパーサーミアは、がんに対して39~45°C程度の温度を用いて行う温熱療法のことである¹²⁾。作用機序は主にタンパク質の変性、細胞内代謝の変化、細胞膜変化であり、多くの細胞に共通してみられる。本邦では1990年より電磁波を用いた温熱療法は健康保険適応となり、ラジオ波を用いた外部加温装置が普及している。放射線との併用メリットとして低酸素や低栄養状態の細胞が増加する低い細胞環境pHにおいて温熱が効果的である点、放射線によるDNA損傷からの回復が温熱により阻止される点、放射線と温熱に対する細胞周期の感受性が異なる点などが基礎的に示されている。臨床的には、メタアナリシスやランダム化比較試験に基づく高いエビデンスとして、放射線治療に温熱を加えることで頭頸部がん、乳がん、悪性黒色腫、直腸がん、子宮頸がん等において局所制御率や腫瘍完全消失率の有意な改善が確認されている¹⁴⁾。

さらに、子宮頸がんや直腸がんではメタアナリシスにより全生存率においても有意な改善が得られている。

低酸素細胞増感剤は、前述のように低酸素環境下の細胞は放射線抵抗性であり、その克服を目的に開発されている。代表的なものとして2-ニトロイミダゾール誘導体であるMisonidazoleが最初に開発され、動物実験では高い増感率を示したものの臨床試験では神経毒性が問題となり臨床応用には至らなかった。脳への集積を軽減し低毒性化を図られたEtanidazoleが開発されたが、臨床試験での有効性は示されなかった。また、生体内還元物質で低酸素細胞に特異的な毒性を有するTirapazamineは、頭頸部がんを対象とした第I相および第II相臨床試験では有望な治療効果が得られたものの、第III相ランダム化比較試験では有効性を確認できなかった¹³⁾。以上のように低酸素細胞増感剤は臨床応用されていないのが現状であり、更なる研究の進展が期待されている。

V. まとめ

放射線治療の治療効果増感において重要な役割を演じるHBO2への期待は大きい。本邦を中心に施行されているHBO2直後に放射線照射を施行する放射線増感法は、従来法より集学的治療法に取り組みに適しており他の放射線抵抗性腫瘍への応用が望まれる。今後、質の高い臨床試験が多く行われ更なる知見のもとに、がん治療においても広く活用されることが切望される。

参考文献

- 1) Fujimura E: Experimental studies on radiation effects under high pressure oxygen. Osaka Daigaku Shigaku Zasshi 1974; 19: 100-108.
- 2) Milas L, Hunter NM, Ito H, Brock WA, Peters LJ: Increase in radiosensitivity of lung micrometastases by hyperbaric oxygen. Clin Exp Metastasis 1985; 3: 21-27.
- 3) Brizel DM, Hage WD, Dodge RK, Munley MT, Piantadosi CA, Dewhirst MW: Hyperbaric oxygen improves tumor radiation response significantly more than carbogen/nicotinamide. Radiat Res 1997; 147: 715-720.
- 4) Kunugita N, Kohshi K, Kinoshita Y, et al:

- Radiotherapy after hyperbaric oxygenation improves radioresponse in experimental tumor models. *Cancer Lett* 2001; 164: 149-154.
- 5) Beppu T, Kamada K, Yoshida Y, Arai H, Ogasawara K, Ogawa A: Change of oxygen pressure in glioblastoma tissue under various conditions. *J Neurooncol* 2002; 58: 47-52.
 - 6) Becker A, Kuhnt T, Liedtke H, Krivokuca A, Bloching M, Dunst J: Oxygenation measurements in head and neck cancers during hyperbaric oxygenation. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 105-108.
 - 7) Bennett M, Feldmeier J, Smees R, Milross C: Hyperbaric oxygenation for tumour sensitisation to radiotherapy: a systematic review of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 577-591.
 - 8) Kohshi K, Kinoshita Y, Imada H, et al: Effects of radiotherapy after hyperbaric oxygenation on malignant gliomas. *Br J Cancer* 1999; 80: 236-241.
 - 9) Beppu T, Kamada K, Nakamura R, et al: A phase II study of radiotherapy after hyperbaric oxygenation combined with interferon-beta and nimustine hydrochloride to treat supratentorial malignant gliomas. *J Neurooncol* 2003; 61: 161-170.
 - 10) 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* 2011; 82: 732-738.
 - 11) Kohshi K, Yamamoto H, Nakahara A, Katoh T, Takagi M: Fractionated stereotactic radiotherapy using gamma unit after hyperbaric oxygenation on recurrent high-grade gliomas. *J Neurooncol* 2007; 82: 297-303.
 - 12) Kohshi K, Beppu T, Tanaka K, et al: Potential roles of hyperbaric oxygenation in the treatment of brain tumors. *Undersea Hyperb Med* 2013; 40: 351-362.
 - 13) Nishimura Y: Rationale for chemoradiotherapy. *Int J Clin Oncol* 2004; 9: 414-420.
 - 14) Datta NR, Ordonez SG, Gaipal US, et al: Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: recent advances and promises for the future. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 742-753.
 - 15) Guise CP, Mowday AM, Ashoorzadeh A, et al: Bioreductive prodrugs as cancer therapeutics: targeting tumor hypoxia. *Chi J Cancer* 2014; 33: 80-86.