

【第47回学術総会ワークショップ1：がん治療】

がん治療における高気圧酸素治療の応用 —「ワークショップ：がん治療」の総括—

別府 高明¹⁾ 合志 清隆²⁾

岩手医科大学 高気圧環境医学・脳神経外科¹⁾
琉球大学医学部 救急医学・高気圧酸素治療部²⁾

A review of the workshop for cancer treatment using hyperbaric oxygenation in the 47th annual meeting of the Japanese society of hyperbaric and undersea medicine

Takaaki Beppu¹⁾, Kiyotaka Kohshi²⁾

1) Division of Hyperbaric Medicine, Department of Neurosurgery, Iwate Medical University, Morioka, Japan.

2) Division of Hyperbaric Medicine and Emergency Medicine, University Hospital of the Ryukyu, Okinawa, Japan.

はじめに

昨年11月に札幌において第47回日本高気圧環境・潜水医学会学術総会（会長：北海道大学大学院医学研究科・麻酔・周術期医学分野 森本裕二教授）が開催されました。同総会において、「ワークショップ（WS）・がん治療」を設けていただき、現在まで高気圧酸素治療（hyperbaric oxygenation, HBO2）が癌治療にどのように関わってきたか、今度どのような役割を演じるべきか、さらに本学会所属機関をベースとして多施設共同臨床研究を立ち上げるとすれば何をターゲットにすべきかを明確にする目的で、実臨床でHBO2を癌治療に応用されている各分野のエキスパートの先生方にご講演いただき活発な討論がなされた。各論はご講演いただいた先生方にお任せし、本稿ではWSの総括あるいは緒言として、癌治療とHBO2の関わりについて総論的な知識を会員の皆様と共有したいと思います。なお、筆者らが脳神経外科にも携わっているため、内容が多少悪性脳腫瘍の治療に偏ってしまっていることはご容赦いただきたい。

HBO2の放射線増感作用

HBO2の放射線治療（radiation therapy: RT）への応用は20世紀後半から盛んに研究されてきた¹⁾。放射線照射によるDNA損傷は、細胞内でfree radicalsか

ら誘導されるperoxideの生成が重要な役割を果たしており、その生成には充分な酸素が不可欠である²⁾³⁾。しかし、多くの悪性腫瘍では腫瘍内酸素分圧が放射線感受性を低下させる30mmHg以下であるとされ⁴⁻⁷⁾、腫瘍内の酸素分圧を上昇させることが鍵となる。HBO2は劇的に腫瘍内酸素分圧を上昇させることから理にかなった補助治療と言える。一般的に、HBO2は正常組織や創傷組織では細胞増殖と血管新生を促進させる。しかし、悪性腫瘍では、実験モデルにおいて抗血管新生効果として働く⁸⁾、生体においては血管新生に有意な変化は起こさないとされており⁹⁾、HBO2による腫瘍増大促進の懸念はないとされる¹⁰⁾。

HBO2を併用した放射線治療（HBO2+RT）は以前から様々な癌種で試みられたが、特に頭頸部癌や子宮頸癌ではメタアナリシスによりHBO2+RTは非併用に比べ、6.6%の局所制御率の改善をもたらした¹¹⁻¹⁴⁾。最近では、2012年のCochrane reviewで19編の臨床研究論文が精査され、頭頸部がんで局所腫瘍制御、再発抑制、生存率の改善、子宮頸がんで再発抑制効果があることが改めて明かにされた¹⁵⁾。他の癌種においてもHBO2+RTは期待できる治療法となりうる。特に、本邦では悪性神経膠腫に対する有効性がsingle center experienceとして多数報告されている¹⁶⁻²⁰⁾。しかし残念ながらクオリティの高い報告は未だなく、

Cochrane reviewでも脳腫瘍に関しては記載がない。本邦において十分に洗練された研究デザインで多施設共同第2, 3相試験が望まれる。だが、実際問題としてHBO2+RTを行い得る施設数は限りがあり、症例登録数で困難が予想される。例えばHBO2+RTがRT単独に比較して生存割合を10%上回ると仮定し有意水準 $\alpha=0.2$ とすると目標登録数は有に100例を超える。この数を短期間に登録し研究を終了させることは、低い罹患率と限られた施設での治療となれば障壁はかなり高いかもしれない。

遅発性放射線組織損傷に対するHBO2

がんに対する放射線治療の有害事象として最も重要なものは放射線治療数カ月後～数年後に発生する遅発性組織損傷である。遅発性組織損傷に対する治療あるいは予防へHBO2が応用され、下顎骨を含んだ頭頸部や直腸肛門での有効性がrandomized controlled trial (RCT) で示されている^{21) 22)}。また、膀胱や消化管における複数の第2相試験でも有効性が支持された。この効果のエビデンスについてBennettら²³⁾が今年のCochrane reviewで報告している。それによると、11編のRCTについて検討した結果、少なくとも骨放射線壊死における粘膜被覆の促進、放射線直腸炎の治癒、放射線歯槽損傷の治癒に関してHBO2は有意な有効性が明かされた。しかし、神経組織損傷における有用性は明らかにされなかった。それはBennettら²³⁾が神経組織損傷に関するRCT報告をわずか2編しか見出すことができなかったことによる。一つは乳がんに対する放射線治療後の腕神経叢障害における温痛覚改善に関する論文²⁴⁾で、他方は脳照射後の精神神経障害の程度を知能検査により評価したもの²⁵⁾で、両報告ともHBO2の効果を明らかにできなかった。しかし、前者は末梢神経損傷に関する論文であり、後者はわずか7例の脳放射線障害を対象とした知能障害に関する論文である。これをもって、HBO2が放射線神経損傷、とくに脳放射線壊死に対し有用でないと即断してはならない。

脳放射線壊死に対してもHBO2が試みられてきた^{26) 27)}。最近では、ガンマナイフやサイバーナイフのような定位照射が普及するに従い、照射後に発生する

脳放射線壊死が重大な副作用となっており、それに対する有効な治療ならびに予防法としてHBO2が行われている²⁸⁻³⁰⁾。脳放射線壊死は、放射線照射により腫瘍内動脈内膜が障害され、最小動脈閉塞に伴う虚血性変化が起こりangiopathyが誘発されることにより発生する。虚血性変化は血管内皮成長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) を誘導し、それによる病的な血管増生と周囲白質の顕著な脳浮腫が脳放射線壊死の病態である。事実、脳放射線壊死に対する抗VEGF抗体 (bevacizumab, avastin®) を用いた治療が最近試みられている³¹⁾。放射線壊死に対するHBO2の主な作用機序は血管新生の促進とされる³²⁾。よって、HBO2は脳放射線壊死の治療としてではなく、予防として初期病変であるangiopathyの原因となる虚血性変化を抑制することが理論的に重要となる。特にSRSでは照射後早期にangiopathyが生ずるとされる³³⁾。したがって、SRS後の早期にHBO2により虚血性変化を是正しangiopathyの発生を抑制すれば、その後の放射線壊死の発生を回避できる可能性がある。その一つの試みとして転移性脳腫瘍に対するSRS後1ヶ月間に合計20回のHBO2を施行して顕著に脳放射線壊死が抑制された³⁴⁾。

先のBennettら²³⁾のreviewで示されたように脳放射線壊死に対するHBO2の効果に関しては根拠となるRCTがなくあまりにも希薄である。今後、本学会関連機関が多施設共同で行うべき課題の一つであると思われる。

HBO2の抗腫瘍剤増感作用

低酸素は抗腫瘍剤耐性の重要な因子とされており^{35) 36)}、HBO2による抗ガン剤の増感に関する研究もさかんに行われてきた。HBO2の抗腫瘍剤増感のメカニズムは未だよくわかっていないが、①抗腫瘍剤耐性の原因となる細胞代謝の是正、②最高の細胞毒性を起こす活性酸素類の合成に必要な酸素の供給、③遺伝子不安定性の是正、などが考えられている¹⁰⁾。概して、HBO2は腫瘍灌流および細胞感受性を上昇させるとされている³⁷⁾。

低酸素細胞を酸素化するHBOによる抗腫瘍剤増感作用は1960年代には臨床的に経験され³⁸⁾、その

後も内外から多く報告されている³⁹⁻⁴³⁾。本邦では歴史的にHBO2に脳神経外科医が関わる機会が多く、悪性神経膠腫を中心に多くの研究がおこなわれてきた。1990年代からHBO2によるニトロソウレア剤や白金製剤の増感作用のメカニズムについて*in vitro*に多くの研究がなされ様々なメカニズムが提唱された。有力なものとして、HBO2による腫瘍細胞膜あるいは血液脳関門 (blood-brain barrier, BBB) の能動輸送変化に伴う腫瘍内抗腫瘍剤濃度上昇がある。平川ら^{44) 45)}はそのメカニズムとして、HBO2で産生されるフリーラジカルによる細胞膜脂質二重層の過酸化反応が引き起こす細胞膜の透過性変化、そして解毒作用に関係する細胞内グルタチオンの減少が細胞内薬剤濃度の維持につながったと推測した。最近では本邦において、HBO2による薬物の脳内移行性促進のメカニズムに関して、BBBにおいて薬剤をくみ出す膜タンパクとして存在するP糖蛋白が注目されており、HBO2はBBBにおけるP糖蛋白活性を抑制し、BBBの汲み出し機能を低下させている可能性が推測されている^{46) 47)}。以上のように、HBO2による抗腫瘍剤の増感作用はさまざまなメカニズムが関与している可能性がある。しかし、これらの検討はすべて*in vitro*の実験結果であり、使用された cell line、腫瘍モデルの違いによって導き出される結果が異なることが予想される⁴⁸⁾。

ヒト悪性神経膠腫におけるHBO2の抗腫瘍剤増感作用に関する臨床試験の報告は未だ少ない^{49) 50)}。HBO2と化学療法剤の併用での問題点の一つは、HBO2施行と抗腫瘍剤投与の相互のタイミングである。薬剤の腫瘍細胞内移行に要する時間は、薬剤の違い、腫瘍の違いの両者でそれぞれ異なる。HBO2で増強される抗腫瘍剤の種類、標的とする腫瘍の種類、両者の施行タイミングを含めた検討が今後の課題であろう。

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) 小須田茂: 放射線生物学ノート (第4版). 名古屋: 分光堂. 2001; pp 18-28
- 3) Knisely JP, Rockwell S: Importance of hypoxia in the biology and treatment of brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am* 2002; 12: 525-536.
- 4) Gray LH, Cogner 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* 1953; 26: 638-648.
- 5) Beppu T, Kamada K, Yoshida Y, et al: Change of oxygen pressure in glioblastoma tissue under various conditions. *J Neurooncol* 2002; 58: 47-52.
- 6) Kayama T, Yoshimoto T, Fujimoto S, Sakurai Y: Intratumoral oxygen pressure in malignant brain tumor. *J Neurosurg* 1991; 74: 55-59.
- 7) Rampling R, Cruickshank G, Lewis AD, Fitzsimmons SA, Workman P: Direct measurement of pO₂ distribution and bioreductive enzymes in human malignant brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 427-431.
- 8) Moen I, Oyan AM, Kalland KH, et al: Hyperoxic treatment induces mesenchymal-to-epithelial transition in a rat adenocarcinoma model. *PLoS One* 4:e6381
- 9) Feldmeier J, Carl U, Hartmann K, Sminia P: Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy? *Undersea Hyperb Med* 2003; 30:1-18.
- 10) Moen I, Stuhr LEB: Hyperbaric oxygen therapy and cancer—a review. *Targ Oncol* 2012; 7:233-242.
- 11) Brizel DM, Hage WD, Dodge RK, et al: HBO improves tumor radiation response significantly more than carbogen/nicotinamide. *Radiat Res* 1997; 147: 715-720.
- 12) Hartmann KA, van der Kleij AJ, et al: Effects of hyperbaric oxygen and normobaric carbogen on the radiation response of the rat rhabdomyosarcoma R1H. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 1037-1044.
- 13) Watson ER, Halnan KE, Dische S, et al: Hyperbaric oxygen and radiotherapy: a Medical Research Council trial in carcinoma of the cervix. *Br J Radiol* 1978; 51: 879-888.
- 14) Saunders M, Dische S: Clinical results of hypoxic cell radiosensitisation from hyperbaric oxygen to accelerated radiotherapy, carbogen and nicotinamide. *Br J Cancer* 1996; 74, 271-278.
- 15) Bennett M.H, Feldmeier J, Smee R, Milross C: Hyperbaric oxygenation for tumour sensitisation to radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*,

- CD005007.
- 16) Kohshi K, Kinoshita Y, Imada H, Kunugita N, Abe H, et al: Effects of radiotherapy after hyperbaric oxygenation on malignant gliomas. *Br J Cancer* 1999; 80: 236-241.
 - 17) 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.
 - 18) Ogawa K, Yoshii Y, Inoue O, et al: Phase II trial of radiotherapy after hyperbaric oxygenation with chemotherapy for high-grade gliomas. *Br J Cancer* 2006; 95: 862-868.
 - 19) 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.
 - 20) 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.
 - 21) Pasquier D, Hoelscher T, Schmutz J, et al: Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radio-induced lesions in normal tissue: a literature review. *Radiother Oncol* 2004; 72: 1-13.
 - 22) Clarke RE, Tenorio LM, Hussey JR, et al: Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 134-143.
 - 23) Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, Smee R, Milross C: Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, doi: 10.1002/14651858.CD005005.pub3
 - 24) Pritchard J, Anand P, Broome J, et al: Double-blind randomized phase II study of hyperbaric oxygen in patients with radiation-induced brachial plexopathy. *Radiother Oncol* 2011; 58: 279-286.
 - 25) Hulshof MC, Stark NM, van der Kleij A, et al: Hyperbaric oxygen therapy for cognitive disorders after irradiation of the brain. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 192-198.
 - 26) Chuba PJ, Aronin P, Bhambhani K, et al: Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced brain injury in children. *Cancer* 1997; 80: 2005-2012.
 - 27) Chin LS, Ma L, DiBiase S: Radiation necrosis following gamma knife surgery: a case-controlled comparison of treatment parameters and long-term clinical follow up. *J Neurosurg* 2001; 94: 899-904.
 - 28) Leber KA, Eder HG, Kovac H, Anegg U, Pendl G: Treatment of cerebral radionecrosis by hyperbaric oxygen therapy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1998; 70 (suppl 1) : 229-236.
 - 29) 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.
 - 30) Lynn M, Friedman WA: Hyperbaric oxygen in the treatment of a radiosurgical complication: technical case report. *Neurosurgery* 2007; 60: E579.
 - 31) Miyatake S, Furuse M, Kawabata S, et al: Bevacizumab treatment of symptomatic pseudoprogression after boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas. Report of 2 cases. *Neuro Oncol* 2013; 15: 650-655.
 - 32) Jain KK: HBO therapy in the management of radionecrosis. In: Jain KK, ed. *Textbook of hyperbaric medicine*. MA, USA; Hogrefe and Huber Publishers. 2004; pp167-177.
 - 33) Kondziolka D, Lunsford LD, Claassen D, Maitz AH, Flickinger JC: Radiobiology of radiosurgery: part I. The normal rat brain model. *Neurosurgery* 1992; 31: 271-279.
 - 34) 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.
 - 35) Shannon AM, Bouchier-Hayes DJ, Condrón CM, Toomey D: Tumour hypoxia, chemotherapeutic resistance and hypoxia-related therapies. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 297-307.
 - 36) 岩佐桂一: 低酸素状態におけるヒト非小細胞肺癌細胞株のシスプラチン感受性の検討 金沢大学十全医学会雑誌 1999 ; 108 : 233-240.
 - 37) Al-Waili NS, Butler GJ, Beale J, et al: Hyperbaric oxygen and malignancies: a potential role in radiotherapy, chemotherapy, tumor surgery and phototherapy. *Med Sci Monit* 2005; 11: RA279-289.
 - 38) 貝原信明: 高圧酸素と制癌剤の併用効果について 癌の臨床 1969 ; 15 : 695-698.
 - 39) 永山孝: プレオマイシンと高気圧酸素併用療法に関する

- 基礎的臨床研究. 医学研究 1982 ; 52 : 33-42.
- 40) 秋谷徹：実験的膀胱腫瘍に対するACNUと高気圧酸素の抗腫瘍効果. 日本泌尿器科学会雑誌 1987 ; 78 : 899-906.
- 41) Wheeler RH, Dieks JW, Lunardi I, et al: Effect of hyperbaric oxygen on the cytotoxicity of adriamycin and nitrogen mustard in cultured Burkitt, s lymphoma cells. *Cancer Res* 1979 ; 39 : 370-375.
- 42) Alagoz T, Buller RE, Anderson B, et al: Evaluation of hyperbaric oxygen as a chemosensitizer in the treatment of epithelial ovarian cancer in xenografts in mice. *Cancer* 1995; 75 : 2313-2322.
- 43) 合志清隆, 今田肇, 野本諭, 他：癌治療と高気圧酸素 日本高気圧環境医学会雑誌 1998 ; 33 :81-90.
- 44) 平川亘, 門田鉦輝, 朝倉哲彦, 他：高気圧酸素作用による抗癌剤の増強効果に関する実験的研究 日本高気圧環境医学会雑誌 1993 ; 28 : 127-133.
- 45) 平川亘：抗腫瘍効果—癌化学療法との併用—高気圧酸素療法による抗癌剤の効果増強 日本高気圧環境医学会雑誌 1997 ; 31 : 205-214.
- 46) Yamazaki H, Shimizu M, Murayama N, et al: Increased transendothelial permeability of anticancer agent carboplatin with the aid of hyperbaric oxygenation. *Xenobiotic* 2008; 38: 1298-1304.
- 47) Suzuki Y, Tanaka K, Neghishi D, et al: Increased distribution of carboplatin, an anti-cancer agent, to rat brains with the aid of hyperbaric oxygenation. *Xenobiotica* 2008; 38: 1471-1475.
- 48) Kalns J, Krock L, Piepmeier E Jr: The effect of hyperbaric oxygen on growth and chemosensitivity of metastatic prostate cancer. *Anticancer Res* 1998; 18: 363-367.
- 49) Suzuki Y, Tanaka K, Negishi D, et al: Pharmacokinetic investigation of increased efficacy against malignant gliomas of carboplatin combined with hyperbaric oxygenation. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2009; 49: 193-197.
- 50) 田中克之, 吉田康之, 橋本卓夫, 菅万聡, 吉田克己. 悪性神経膠腫に対する高気圧酸素療法併用化学療法の裕用性. In: 山下純宏 (編). 脳腫瘍の外科. 大阪; メディカ出版. 2005; pp326-333