

パネルディスカッション3

俯瞰：高気圧酸素療法HBOTに晩期放射線障害の解決を期待してよい根拠を地球生物学から話してみよう

岸 和史

社会医療法人孝仁会 北海道大野記念病院
札幌高機能放射線治療センター(SAFRA) センター長

晩期放射線障害になぜ高気圧酸素療法が必要なのか。本講演では地球の歴史や生物の進化の過程から説明を始めた。以下、新しく加えた論文を提示しつつ講演内容を記述する。

【地球史】

太古の地球は金星と同じ高い二酸化炭素濃度のために90気圧以上あった。この二酸化炭素は地殻や地表に固定され、大気圧は持続的に低圧化した。その中で化学分解で生きる古細菌がまず現れた。次いで光合成菌が現れその放つ酸素がまだ空気1%にも達しない時に、古細菌は酸素の毒性で大量に死滅し、その後は酸素を発生する葉緑体や取り込んで消費するミトコンドリアを持つ真核生物が地上に繁茂した。

地上は進化した植物の繁茂で酸素の多い時代が到来した。羽のない翼手竜が飛翔した白亜紀の大気は約6気圧あり酸素は35%あった。水中の溶存酸素量は気圧と気体の酸素に比例するというヘンリーの法則で計算すると今の10倍の溶存酸素が使えたことになる。しかしこの好環境は長続きせず彼らは白亜期末に発生した地上の低酸素化と共に完全に滅んだ。こうして起伏はあるが徐々に低圧化するかわち低溶存酸素化する地上では、すこし大型の動物でヘモグロビン等の効率のよい結合型酸素担体と循環器が高度に発達した種族がようやく生残れた。今につながる地上の生命の歴史は低酸素化の中の適応と生き残りの歴史だった。この100年でも気圧は低下しつつある。この先のシナリオもあるだろう。

【循環障害】

このタイプの種族の致命的欠陥は、ヒト死因のトップ5の如く循環障害で死ぬ事だ。ヘモグロビンは蛋白で7-8ミクロンある赤血球膜に大事に包まれて輸送されるので血管性の循環障害では末梢に配送されず、酸素を血管から遠くに届けられない。循環障害に陥った末梢の組織への酸素供給は、再び溶存酸素の拡散に依存せざるを得なくなる。なお、発がんには低酸素が関与し、感染症の多くも例外ではない。

【高気圧酸素療法の適応】

溶存酸素量を上昇させる物理的な方法である高気圧酸素療法は種々のよく知られた臨床適応がある。近年ではAD,不妊等の治療にも展開しようとしている。

β アミロイドの分解さえ酸素を要求することが分かった。脂質代謝・糖代謝の改善薬は低酸素性エネルギー代謝の不調を修正し免疫機能を促進する (Chamoto 2017, Scharping 2017)。

【晩期性放射線障害】

晩期性放射線障害とは微小循環障害に他ならず、低酸素状態で蓄積するHIF1(低酸素誘導因子1)を介して血管新生反応を伴う。発生した新生血管は脆く、容易に出血する。腫瘍血管増生、新生児網膜症、糖尿病性網膜症も同じ轍の微小循環障害型血管増生反応である。止血の目的でこれらの新生血管を焼灼して閉塞させたりすることが悪循環を招くことも同じ轍だ。なお、肝腫瘍が塞栓治療で治癒するのは免疫反応の関与が大きいかもしれない。脳悪性神経膠腫は阻血壊死巣から細胞が逃避して腫瘍が拡大する。晩期性放射線障害の周囲への影響の研究データは探しても見つけられなかった。

【無血管野への血管新生】

無酸素で生存できる細胞はない。血管内皮が腫瘍や虚血壊死部等の無血管野に侵入しても野垂れ死ぬだけだが、僅かな溶存酸素があれば血管新生に辿り着ける事を示す実験報告がある。これは晩期放射線障害に高気圧酸素療法が有用なメカニズムを示している。一方で、治療時期を失し状況を放置すると野垂死細胞の蓄積で無血管野が増大するだろう。我々は、治療チャンスを逃した代償についてもっと注意を払うべきかもしれない。

【高気圧酸素療法が無効に終わる場合】

他の報告との違いが真実を反映するとすれば、放置がまずいことを示唆する報告がある(2016 Glover)。観察対象は12か月以上にわたって晩期性放射線障害による腹部症状を呈した患者で、高気圧酸素療法群も比較対象とした1.3気圧常酸素分圧治療群も同程度の無効な結果に終わっている。(経験を共有できているかどうか分からないが、臨床的に、ながらくこじれた晩期性放射線障害のほぼすべてが難治性であったという私の個人的な経験とは一致する。)

【必要な酸素量と気圧条件への推量】

実はありそうに思えた無血管野修復に必要な溶存酸素量のデータを探しても見つからなかった。データがないので演繹を使って述べる。HIF1を導く細胞の生死境界酸素濃度が1%付近なので、酸素を消費しない場合には必ずしも多量の溶存酸素量を要求しない可能性があるかもしれない。つまり、1.3気圧や1.5気圧という、より低圧で、100%でなく、25%や36%等の中濃度でも十分な結果が得られるのか? 2気圧100%でなければならぬというスタンスの根拠をおそらく否定的な意味合いで探すのは、今後の課題になる。地球の歴史で体験した最大の酸素の比率以上に、進化で適応したおぼえは生命の記憶にはない。