

【 報 告 】

“The Hyperbaric Research Prize”受賞に みる医学研究の重要性

合志清隆

(前)産業医科大学病院 高気圧治療部・脳神経外科

【Report】

"The Hyperbaric Research Prize" shows the importance of medical research.

Kiyotaka Kohshi

Former working situation, Division of Hyperbaric Medicine & Department of Neurosurgery,
University Hospital of Occupational & Environmental Health

米国の医学研究財団である 'Baromedical Research Foundation' が表題の賞を新設したことは本誌上でも紹介した¹⁾。この目的は高気圧医学の学術的発展を推進することであり、独創的な研究や科学的見解に裏打ちされた学術研究を顕彰することにある。その選考基準は、1) 高気圧酸素(HBO)治療の既存ないし新たな治療を支援する重要な機序の解明、2) HBO治療によるレベルIの治療結果、さらに3) HBO治療の新たな応用に関連する画期的な臨床研究としている。

賞の選考は2段階になっており、最初に9名からなる推薦委員会から以上の条件に相応しい研究者や団体が推薦され、それを受けて5名の選出委員によって受賞者が決定される。この初回の選考は2007年後半の半年間をかけて行われ、2008年1月末に第1回の受賞者が決定された²⁾。同財団のClarke理事長から選出委員の依頼を受けており、推薦委員会から上げられた研究実績やその内容を検討することになったので、その経緯と受賞者の研究内容を紹介したい。

推薦委員の一人から受賞候補者としてPennsylvania大学救急医学のStephen Thom教授が最初に推荐されてきた。その推薦理由に加えて最近の代表的な5つの論文が添えられていた^{3)~7)}。彼の研究は一貫したもので1970年代後半から始められたHBO治療の臨床ないし基礎研究である。彼らは感染症へのHBO治療

の応用から始めており、一酸化炭素中毒のランダム化比較試験などはよく知られた実績である。このような臨床研究に加えて、HBO治療の効果や影響を脂質代謝からフリーラジカルまで検討している。なかでも今回の推薦委員会の一致した推挙理由は、骨髄由来の幹細胞/前駆細胞(stem/progenitor cell: SPC)がHBO曝露で動員されることを動物実験とヒトで確かめたことであった。

成体の幹細胞は個別組織内で作り出される未分化状態の細胞であり、自らを新しく作り代えるだけでなく、分化によってあらゆる組織の細胞を作りだすことができる。これを成体の新生血管形成(neovascularization)で見ると、従来の概念は既存の血管の内皮細胞の増殖や遊走といった血管新生(angiogenesis)が主であったが、胎生期にみられる脈管形成(vasculogenesis)が血管内皮前駆細胞(endothelial progenitor cell: EPC)の遊走と増殖さらに分化でも生ずることがわかってきた。この臨床応用で虚血性疾患に対する自己EPCの局所への移植が行なわれているが、糖尿病や老化ではEPCの数と機能の低下から移植が期待できにくいといった問題がある。

一方で、新生血管形成は過度の運動あるいは虚血などの生理的ないし病的状態でも促進され、これに大きな影響を与えるのがサイトカインであり、その代表とし

て血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) がある。しかし、VEGFの分泌は虚血状態よりもHBO曝露でより強力であることが報告されている⁸⁾。この結果は微小動脈障害による組織の虚血状態に対してHBO治療を行うと、より多くのVEGFが分泌され血管新生が促進されることを示している。例えば、放射線障害にHBO治療が効果的である機序が不明瞭であったが、VEGF分泌刺激による血管新生の促進として説明することができる⁹⁾。

今回の受賞となったThom教授の研究の一つは、SPCの動員がサイトカインではなくHBO曝露でも得られることを示したものである⁴⁾。すなわち、ヒトと動物においてHBO曝露による一酸化窒素(NO)に依存した骨髄からのSPC動員であることを確認したものである。ヒトでは初回のHBO治療(2 ATA, 2時間)後にSPCマーカーであるCD34陽性細胞数が2倍になっており、その後のHBO治療で段階的な上昇を示し、20回目の治療後には8倍になっていた。このCD34陽性細胞数の変化をマウスで検討すると、HBO曝露により骨髄のNOが上昇しており、血管内皮細胞のNO合成酵素(NOS)遺伝子を欠損させたノックアウトマウスと同酵素阻害剤で処理したwild-typeのマウスでは幹細胞の動員は認められていない。これらの結果からHBO曝露がNOSを活性化させSPC動員を起こしたことが示されている。

さらに彼らの研究グループは、SPCのなかのEPCとHBO曝露との関連についても検討している。なかでも糖尿病で障害されているNO調整性のEPCの動員と定着(homing)に注目し、これらがHBO曝露で改善されることを報告している⁷⁾。骨髄由来のEPC動員は血管内皮NO合成酵素(eNOS)の活性化で生ずることから、糖尿病でのEPCの抑制はeNOSの活性低下にあり、さらにEPC定着障害はサイトカインの一つであるストローマ由来因子-1 α (SDF-1 α)の傷害部位での分泌抑制にあることを確認している。実験的な糖尿病では、骨髄由来のeNOSのリン酸化の抑制、循環しているEPCの減少、さらに損傷皮膚でのSDF-1 α 発現低下が認められており、SDF-1 α を投与することでEPC定着障害が損傷皮膚で回復し、HBO曝露の付加でEPCの動

員と定着さらに創傷治癒が促進されている。HBO曝露は骨髄由来のNOと循環しているEPCの数を上昇させる作用が確認されている。糖尿病で障害されているEPC動員はHBO曝露で修復され、同様にEPC定着はSDF-1 α で修復された。これらの結果はHBO治療の付加が糖尿病における創傷治癒の新たな治療法となり得ると結論づけられている。

以上を総括した論文では⁶⁾、HBOによる血管形成の主な作用機序は2つになり、一つはこれに関与するサイトカインを中心とした複数因子の合成にNOが関与していることであり、他はNOSの刺激による骨髄由来のSPCなかでもEPCの動員である。糖尿病の血管障害に焦点を当てた背景には、この疾患が西側諸国で急激な増加を続けており、2025年までに3億人にのぼると推計されているが、その15%に下肢の潰瘍へと発展することから膨大な入院患者数と莫大な治療費への危機感がある。米国だけでも新たな患者数は年間80万人にのぼり、200万人の下肢病変での治療で年間162,500人の入院治療が必要となり、その治療費だけでも10億米ドルになることが紹介されている。

糖尿病が原因で足に潰瘍から壊疽が生じて下肢の切断が行なわれると、その手術費用は45,000米ドルであるだけではなく、切断5年後の死亡率は肺癌に匹敵する80%とも報告されている¹⁰⁾。このことは単に足の潰瘍の治療に要する医療費の高騰だけではなく、逸失利益を含めた社会的損失は莫大であることを意味している。この下肢の損傷に対するHBO治療の有効性はいくつかのRCTとそのメタ解析で示されてきたが、2003年の英国からは1年間の治療費がHBO治療で37%抑制されること¹¹⁾、さらに2007年のカナダ政府は12年間で18%の抑制効果があると表明している¹²⁾。したがって、最近の北米社会では下肢救済(Limb Salvage)といった概念が浸透し、低侵襲でしかも長期的にみて低コストの治療法としてHBO治療が注目され、HBO治療装置の設置が急速に進んでいる¹³⁾。今回のThom教授らの研究の受賞は、このような社会的背景と治療状況を強く支持する基礎研究として高い評価を受けたものである。

余談ではあるが、Thom教授とは国内学会で知り合い、米国でのHBO治療の状況や治療費を問い合わせしており、これを含めて各国の診療状況として本誌上でも紹介した¹⁴⁾。欧米諸国のHBO治療の費用に違いはあるものの、これに比較して本邦の費用は1/10～1/100ほどであり、不採算部門として装置の閉鎖がみられる施設も稀ではない。大きく乖離した治療費の問題があるなかで、わが国の臨床ないし基礎研究の遅れも否定できず、早急な改善策が国家的見地から切望されている。

参考文献

- 1) 合志清隆：“The Hyperbaric Research Prize”の新設. 日本高気圧環境・潜水医学会雑誌 2006; 41: 115-9.
- 2) <http://www.mededonline.org/index.asp>
- 3) Thom SR: Hyperbaric oxygen therapy for carbon monoxide poisoning: is it time to end the debates? Toxicol Rev 2005; 24: 157-8.
- 4) Thom SR, Bhopale VM, Velazquez OC, et al: Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006; 290: H1378-86.
- 5) Thom SR, Fisher D, Stubbs JM: Platelet function in humans is not altered by hyperbaric oxygen therapy. Undersea Hyperb Med 2006; 33: 81-3.
- 6) Gallagher KA, Goldstein LJ, Thom SR, Velazquez OC: Hyperbaric oxygen and bone marrow-derived endothelial progenitor cells in diabetic wound healing. Vascular 2006; 14: 328-37.
- 7) Gallagher KA, Liu ZJ, Xiao M, et al: Diabetic impairments in NO-mediated endothelial progenitor cell mobilization and homing are reversed by hyperoxia and SDF-1 alpha. J Clin Invest 2007; 117: 1249-59.
- 8) Sheikh AY, Gibson JJ, Rollins MD, et al: Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. Arch Surg 2000; 135: 1148-53.
- 9) Kohshi K, Imada H, Nomoto S, et al: Successful treatment of radiation-induced brain necrosis by hyperbaric oxygen therapy. J Neurol Sci 2003; 209: 115-7.
- 10) Reiber GE (2001): Epidemiology of foot ulcers and amputations in the diabetic foot. In: J Bowker, M Pfeifer (eds). Levin and O'Neal's The Diabetic Foot (6th edition). Mosby, St Louis, MO, pp13-32.
- 11) Abidia A, Laden G, Kuhan G, et al: The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomized-controlled trial. Eur J Vasc Endovasc Surg 2003; 25: 513-8.
- 12) <http://www.cadth.ca>
- 13) 合志清隆, 鈴木一雄: どうして米国の"高気圧酸素治療バブル"は生まれたか. メディカル朝日 (印刷中)
- 14) 合志清隆, 溝口義人, 高村政志, 他: 各国の高気圧酸素治療の費用. 日本高気圧環境医学会雑誌 2005; 40: 3-10.