

欧州におけるラドン療法の医学的研究に関する最近の動向

山岡聖典, 御船尚志¹⁾

要 約

本総説は、本邦で実施している三朝ラドン温泉の適応症に関する機構解明に資するために調査した欧州におけるラドン療法の医学的研究に関する最近の動向の概要についてまとめたものである。すなわち、ラドンを用いた温泉や坑道での療法の適応症には、脊椎の非細菌性炎症(ベヒテレフ病)、慢性多発性関節炎、気管支喘息などが含まれる。臨床医学的研究として、以前、客観的方法で検討されたものはほとんどなかったが、最近、無作為化二重盲検臨床試験などにより、ラドン療法がベヒテレフ病、慢性多発性関節炎などの患者の痛みを緩和させる効果があることが実証されつつある。また、基礎医学的研究として、抗酸化機能や免疫機能などの指標に着目した動物実験により、ラドン療法の機構を解明する上で合理的根拠が得られつつあることもわかった。さらに、これらの知見と本邦での研究動向を踏まえ、今後、期待されるラドン療法の機構解明を行うための研究課題を提案した。

キーワード：ラドン療法、適応症、活性酸素、二重盲検試験、バードガスタイン

緒 言

アルプス連峰に囲まれたバードガスタイン(オーストリア)の町は、風光明媚、夏は避暑、アウトドア活動の拠点、冬はスキーのメッカとなる。ホテルの多くは17のラドン温泉源から温泉を引いたプールで治療浴などができ、年間訪問者の滞在件数は約180万件にのぼる。この町の中心から南へ約10kmのところ、ハイルシュトールンと呼ばれるラドン療法のできる坑道があり、ここには年間約1万人の患者が訪れ、そのうち、70%はドイツからと言われる。

ここでの療法は、日本での三朝(鳥取県)温泉療法とともにラドン療法として有名である。インスブルック大学医学部などのグループは、このラドン坑道療法施設とその関連研究機関(ガスタイン・タウエルン地域研究所)においてラドン療法の医学的研究を進めるとともに、欧州における関連研究の成果を総括している。特に、同研究所では、委員会方式で約30年に亘り欧州各地の関係研究者の成果を実に膨大な資料にまとめている。

筆者らは、これらのうち、我々が研究する上で重要と考えられる情報や資料について直接、聴取・入

手することができた。本総説は、本邦で実施している三朝ラドン温泉の適応症に関する機構解明に資するために調査した欧州におけるラドン療法の医学的研究に関する最近の動向の概要についてまとめたものである。さらに、これらの知見と本邦での研究動向を踏まえ、今後、期待されるラドン療法の機構解明を行うための研究課題について提案している。なお、本調査結果の一部は、既に速報としてRadioisotopes誌に掲載されている。

1. ラドン療法の適応症とその条件

1) ラドン療法の適応症

欧州において最も古く、医学的評価の高い幾つかの温泉には、鉱泉中にラドン(^{222}Rn)が有効成分として多く含まれていることがわかっている。この含有ラドン濃度が高め(300-3000Bq/l)の温泉では、世界的にみて、おおむね表1のような適応症のあることが報告されている²⁾。たとえば、ハイルシュトールンでラドン療法を受けている患者の疾患別分布状況は、ベヒテレフ病(Morbus Bechterew, 強直性脊椎炎; 脊椎の非細菌性炎症)、慢性関節リウマチ、

表1 ラドン療法の主な適応症²⁾

ベヒテレフ病 (強直性脊椎炎)
慢性多発性関節炎 (慢性関節リウマチなど)
変形性脊椎症
変形性関節症
気管支喘息
アトピー性皮膚炎
神経痛, 慢性神経炎
歩行系損傷後のリハビリ (筋肉疾患など)
老人性疾患

変形性脊椎症, 変形性関節症, 気管支喘息の順に多い。

このうち, ベヒテレフ病患者の70%に, 治療後6ヵ月間で軽減効果が認められている。この他にも, 治癒不良の傾向のある疾患 (例; 下腿潰瘍, 歯周症), 内分泌系に関わる合併症, 更年期障害, 不妊などがあり, このような幅広い範囲の症状に一つのラドン療法だけで処方されていることは, 驚くべきこととされている。

2) ラドン療法の条件

ハイルシュトールンのラドン療法坑道の関連施設には, 診察室, 検査室, リハビリ室, 研究室などがあり, クワハウスと呼ばれている。外来診療しかせず, 患者はバードガスタインのホテルなどに宿泊して, 送迎バスなどで通院する。実際の治療は, 長さ約3kmの坑道内ヘトロッコに乗って入り, 症状に応じ, 途中4ヵ所にある治療室のうち1ヵ所で約40分間, ベットに横臥するだけである。坑道治療回数は処方に従って, 3~4週間, 隔日に9~12回のペースで行われている。

治療室内の環境条件は, おおむねラドン濃度が166,500Bq/m³ (これは約2mSv/hrと換算され, 治療1回の被曝線量は自然放射線の年間被曝線量に相当する), 温度が37-41.5℃, 湿度が70-95%である。このうち, ラドン濃度に関しては, 三朝温泉の浴室は54Bq/m³, 岡山大学三朝分院の熱気浴室は2,080Bq/m³であり, 後者の約80倍も高い³⁾。なお, 高温・多湿の環境が治療効果をもたらす一つの因子と考えられている。

2. ラドンの生理的作用と基礎医学的研究

1) ラドンの生理的作用

ラドンの生理的作用について, これまで次のような知見があり, 適応症の機構解明を行う上で基本的な考え方となっている。すなわち, ラドンは不活性

ガスであるため, 身体のどの構成成分とも反応しない。肺, あるいは皮膚 (多くは前者) から入ると血流に入り, 身体全体に運ばれる。ラドンは脂溶性が高いので, 内分泌腺や神経繊維のような脂肪含有量の高い臓器に蓄積する傾向がある。身体中の滞留時間は短く, 50%はわずか15-30分後に消失する。しかし, この短時間にラドンは組織などと接触し, 有益な効果を発揮するものと考えられている。ラドンは α 線源であり, その特性から, 身体組織内では約20 μ mしか進まず, 比較的大きなエネルギーが組織に対して与えられるため, 一連の複雑な刺激作用が生じる可能性の高いことが指摘されている。

2) ラドン療法の基礎医学的研究

最近, 動物実験から培養細胞実験に及ぶ多くの研究により, ヒトで観察される効能について科学的な解明がされつつある。その例を紹介する。

放射線分解によって生体内に生じた少量の活性酸素などのフリーラジカルが, 解毒, 細胞代謝, ミトコンドリア内でのエネルギー転換, 酵素などの蛋白質や生理活性ペプチドの生合成の過程のそれぞれにおいて刺激するものと考えられている。

たとえば, スーパーオキシドラジカルの不均化 (解毒) を行う superoxide dismutase (SOD) の酵素活性が, α 線 (²⁴¹Am), 暴露 (3.7kBq/ℓ, 24時間) により MDCK 培養細胞において増加する (図1)⁴⁾。同様に, ラット副腎においてラドン暴露 (1kBq/ℓ, 663時間) は球状帯のミトコンドリア膜には影響を与えないが, コルチゾルの合成部位である束状帯のミトコンドリアの内膜を有意に増加させるこ

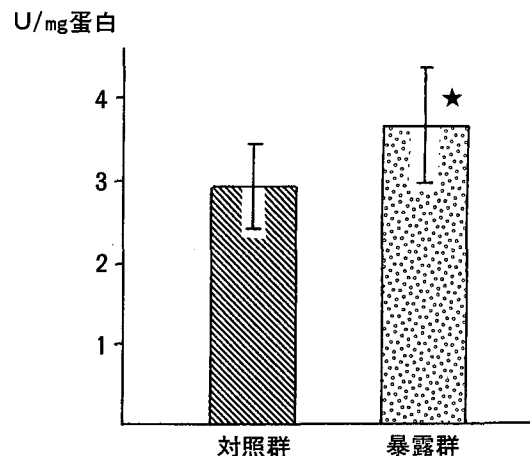


図1 自然環境下, あるいは3.7kBq/ℓ α 線 (²⁴¹Am) 環境下で24時間培養した MDCK 細胞中の SOD 活性の比較⁴⁾。MD (平均値) \pm SD (標準偏差), \star P (危険率) < 5% で有意差有り。

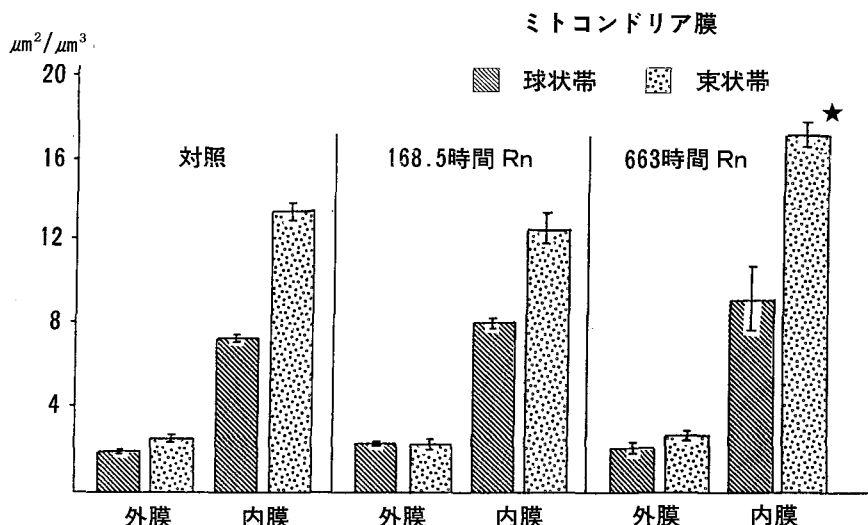


図2 ラドン (1 kBq/l) 暴露後のラット副腎中のミトコンドリア膜の経時変化⁵⁾。MD±SD, ★P < 5%。

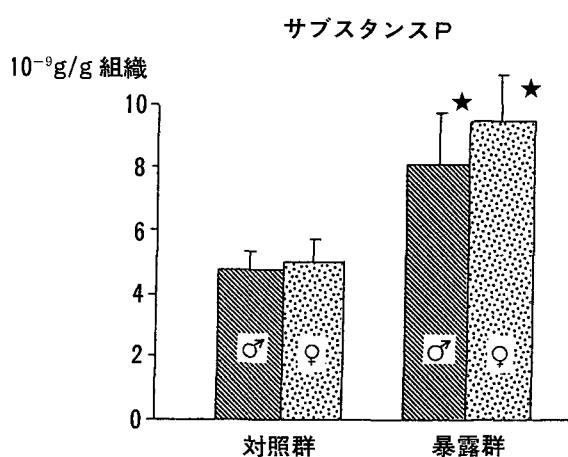


図3 ラドン (2.2MBq/l) 暴露によるラット気管支中のサブスタンスP量の変化⁶⁾。1回1時間, 1日2回を6日間暴露した。MD±SD, ★P < 5%。

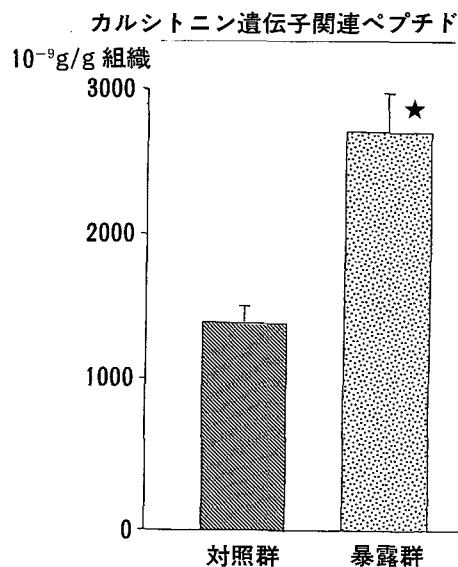


図4 ラドン (2.2MBq/l) 暴露によるラット脊髄中のカルシトニン遺伝子関連ペプチド量の変化⁶⁾。1回1時間, 1日2回を6日間暴露した。MD±SD, ★P < 5%。

とが明らかになった (図2)⁵⁾。また, ラットへのラドン暴露 (2.2MBq/l, 1回1時間・1日2回・6日間) は, 痛みの知覚や中枢神経での補助伝達物質としての役割を果たすサブスタンスP (気管支, 図3) やカルシトニン遺伝子関連ペプチド (脊髄, 図4) のようなある種の神経ペプチドの産生も賦活化することが報告された⁶⁾。これらの研究例はラドン療法により治癒した患者に観察される鎮痛作用や消炎作用などの機構を解明する上で有益な知見となっている。

上記の他, たとえば, ラドンが生体に悪影響を及ぼさない最大放射能濃度 (しきい値) の存在を明らかにするため, ラドン吸入と染色体異常発生の関係について, ラドン濃度を変えて動物実験を続けてい

る⁷⁾。また, ラドン吸入により肺細胞のDNAは初期損傷を起こすが, これに対して修復という適応応答があることを理論的な分子機構論に基づいた研究が行われている⁸⁾。さらに, インスブルック大学医学部のグループでは, 細胞膜のイオンチャンネルの挙動や分子細胞レベルでの応答などに着目した紫外線を含む酸化ストレスに対する細胞内の各種挙動に関する研究にも積極的に取り組んでいる。

3. ラドン療法の臨床医学的研究

最近の臨床研究に目を向ければ, ラドン療法がべ

ヒテレフ病, 頸部痛, 慢性多発性関節炎などに有効であることが科学的に明らかにされつつある。その例を紹介する。

1) ナチュラルキラー活性などに着目した試験

ベヒテレフ病患者では, DNA の合成速度が増加する一方, DNA 修復機構が一部阻害されているため, DNA 構造のエラーが長時間持続している。しかし, ラドン療法により, これらの指標の値はともに正常値に近づくことが明らかになった⁹⁾。また, ラドン療法により, 当該患者のナチュラルキラー (NK) 細胞の活性が高まることも明らかになった¹⁰⁾。さらに, ラドン吸入によりモルヒネ受容体と結合してモルヒネ様作用を発現する β エンドルフィンが誘導することなどに, 研究者は注目している。

2) 顔面筋の圧点に着目した二重盲検試験

頸部痛や頸椎の変形を生じていた患者46例を対象に, ラドン吸入群と対照群 (プラセボ群) に無作為に分け, 両群の患者を水温37°Cの浴槽に3週間・9回入浴させ, その後の治療効果を調べた。ラドン吸入群の浴槽のラドン濃度は3 kBq/lとした。その際, 顔面筋の典型的な16ヵ所の圧点に痛みを引き起こすのに必要な最小圧力を圧力閾値計を用いて測定した。その結果, 治療期間中には, ラドン吸入群・対照群ともに痛みの減少や体調の点で, ほぼ同じ程度の改善が認められた。しかし, 治療終了後から対照群では, これらの指標は次第に悪化を意味する値を示した。対照的にラドン吸入群では測定した指標がすべて改善を示す値を維持した (図5)¹¹⁾。この知見は, ラドン温泉で一般的に認められる現象と一致するものであり, ラドンにより最高の効能を示すの

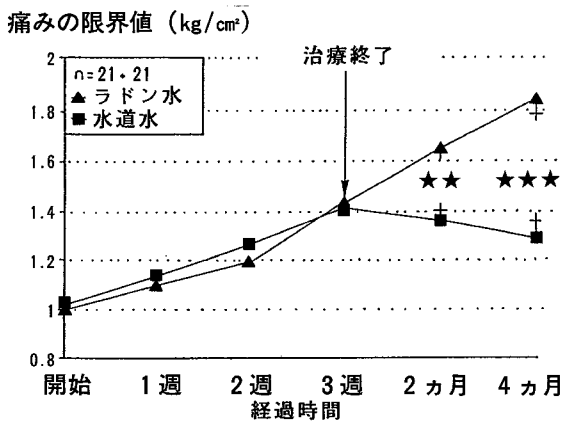


図5 ラドン (3 kBq/l, 37°C, 3週間・9回) 温水療法後の頸部痛患者の痛みの限界値の経時変化¹¹⁾。対照として, 水道水 (37°C) を用いた。MD±SD, ★★ P < 1%, ★★★ P < 0.1%。

は通常温泉の利用を終了してから, ある程度の時間が経過したときであることを示す。

同様の試験条件で, 頸部, あるいは腰部脊柱に脊椎分離症や骨関節症の認められる患者52例についても検討された。その結果, ラドン濃度が800Bq/lと相対的に低かったにもかかわらず, ラドン吸入群は有意な一過性の改善が認められた¹²⁾。

3) 自覚症状および鎮痛剤の消費量に着目した二重盲検試験

ベヒテレフ病患者262例に対し, まず, 総合的なりハビリテーションプログラムを施した。その後, これらの患者のうち, ラドン吸入群として144例を無作為に抽出し, 空气中ラドン濃度が平均75kBq/m³であるラドン室において治療を1日40分・9日間施した。その結果, 4週間の治療期間が終了した時点では, ラドン吸入群・対照群 (プラセボ群) とともに典型的なベヒテレフ痛が緩和していることが認められた。しかし, 3ヵ月後には, ラドン吸入群の方が平均して痛みの緩和が良好であり, この効果が12ヵ月後まで持続した¹³⁾。

本試験について, 鎮痛剤である非ステロイド系抗リウマチ剤の使用量も同じようなパターンをたどっ

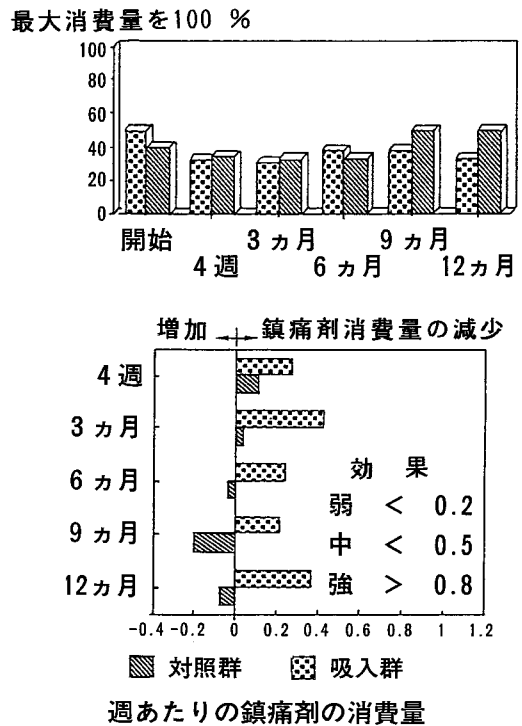


図6 リハビリ後のラドン (75kBq/m³) 療法の有無によるベヒテレフ病患者 (262名) の鎮痛剤の消費量の経時変化¹³⁾。このうち, 144名はリハビリ後に坑道内で1日40分, 9日間のラドン吸入療法を受けた。

た。リハビリテーションを施している間に、ラドン吸入群・対照群ともに鎮痛剤の使用量が低下した。しかし、ラドンを吸入することで、この使用量の低下がその後12ヵ月間も持続した(図6)。これより、鎮痛剤がときに重篤な副作用を招くことがあるが、ラドン療法による副作用は一例も報告されていないことから、重篤なリウマチ疾患にラドン療法を行うことは価値の高い臨床的手段であるように考えられている¹³⁾。

4) その他

インスブルック大学ラドン療法生理学鉱泉学研究所では、気管支喘息についても肺活量については有意差はないが、平均呼気流量や25%呼気流量を指標にすると有意差が認められ、相当の改善のあることを明らかにしている¹⁴⁾。一方、ラドン療法に伴うラドンが肺機能に及ぼす影響について、ベヒテレフ病患者100名に対し治療前後の変化を検討した結果、有意な変化のないことも明らかにしている¹⁵⁾。

4. 今後の研究課題

1) ラドン療法の医学研究の必要性

これまで、低線量放射線の生体に対する影響については、多くの場合、高線量域での生体に対する障害と同様に、生体に何らかの障害があると考えられてきた。しかし、近年、低線量域においては、生体は積極的に適応応答を示すことが明らかになってきた。この生体の恒常の維持に有益な作用に関する内外の研究状況としては、疾病・外傷への抵抗力の増加、抗酸化機能・免疫機能の亢進、発癌・老化の抑制、あるいは放射線に対する抵抗性の獲得などの現象が多数報告されている¹⁶⁾。しかし、これら現象の詳細な検証とその機構については十分に明らかにされていないのが現状である。この有益とされる作用については、今日、ラドン療法を含め長寿健康を目指した医療への応用など低線量放射線の有効利用の観点から国際的に注目されており、そのリスクも考慮しつつ最新の理論と分析技術を用いての現象の確認と機構の解明が急務となっている。

2) 我々の取り組み

我々は本研究に関連して既に次の成果を挙げ、これをとりまとめて総説¹⁷⁾として報告している。

(1)低線量の放射線(X線, γ 線)照射やラドン暴露の実験により、小動物の諸臓器において抗酸化酵素であるSOD, glutathione peroxide (GPX), カ

タラーゼなどが産生し、抗酸化機能の亢進を示唆すること。また、DNAとともに放射線感受性が高く、重要な恒常性維持機構を司る細胞膜において、低線量照射により膜輸送調節機能(ATPase活性など)や膜流動性の亢進、脂質過酸化反応の抑制など、代謝調節機能の亢進を示唆する細胞膜の構造と機能の変化が生じること。さらに、低線量照射により concanavalin A (ConA) 応答などが亢進する、すなわち免疫機能の亢進を示唆すること。ラドン暴露により血液中の β エンドルフィンなどの鎮痛物質が増加すること。

(2)事前の低線量照射によりアロキサソール I 型糖尿病などのいわゆる活性酸素病が抑制され、すなわち予防の可能性があること。また、事後の低線量照射によりIII価鉄や四塩化炭素の投与による肝臓などの障害やNODマウスのI型糖尿病の発症を抑制する、すなわち活性酸素病の治療の可能性があること。

3) 今後の研究課題例

これら研究成果と欧州におけるラドン療法の医学的研究に関する最近の動向を踏まえ、今後、例えば以下の研究課題を実施することが期待される。これにより、ラドン療法の有用性について理論的基盤を与えるとともに、広義に低線量放射線による活性酸素病(ひいては生活習慣病)の予防・治療の可能性の有無やその機構がより明確となる。また、長寿健康科学、先端老人医療の一翼を担うこととなる。

(1)特に家ウサギを用い実施したラドン暴露研究¹⁸⁻²⁰⁾の成果を踏まえ、本学医学部三朝分院のラドン高濃度熱気浴室での変形性関節症、あるいは気管支喘息の治療患者に関してラドン治療に伴う血液中の抗酸化機能、免疫機能、鎮痛作用などの変化特性を詳細に分析することで療法の機構の検討を行う。

(2)温熱療法との関係について²¹⁾も(1)と同様にさらに検討する。

(3)本邦の研究において二重盲検試験を用いた臨床医学的研究は未だされておらず、三朝分院などにおいて実施できるかの可能性を探る。

(4)さらに、ラドン温泉療法適応症であり、代表的な生活習慣病である高血圧症、II型糖尿病などのモデル小動物への低線量X線照射実験を行い、関連臓器・血液を対象に、疾患指標や抗酸化機能などの変化特性を分析する。

結 言

現在、高齢化社会の到来とともに長寿健康社会の実現が期待されている。筆者は、ラドン療法は、健康維持のために行われる軽度のジョギングなどと同様に、生体内に少量の活性酸素を生じさせて抗酸化機能などを亢進させることが機構の一つではないかと考えている。活性酸素関連疾患とも呼ばれる生活習慣病などの予防や治療との関係も踏まえ、ラドン療法の詳細な機構のさらなる解明が望まれる。

謝 辞

本総説を作成するにあたり、価値ある資料と情報を直接、お与え戴いた上、懇切丁寧に解説して戴いたインスブルック大学医学部教授で同ラドン療法生理学鉱泉学研究所長のディーチェン博士とハイルシュトローレンラドン療法施設所長のファルケンバッハ博士をはじめ、関係各位に感謝します。

文 献

- 1) 山岡聖典：バードガスタインのラドン療法とその機構解明。Radioisotopes, 47 : 729-730, 1998.
- 2) Deetjen, P. : Epidemiology and biological effects of radon. In Radon in der kurmedizin (Pratzel, H.G. and Deetjen, P. eds.), 32-38, I.S.M.H. : Verlag Geretsried, 1997.
- 3) Hopke, T. eds : Radon and its decay products occurrence. American Chem. Soc., 1984.
- 4) Frick, H. und W. Pfaller : Die Auswirkung niedriger α -strahlendosis auf epitheliale zellkulturen. Z. Phys. Med. Baln. Med. Klin., 17 : 23-30, 1988.
- 5) Pfaller, W. : Subzelluläre veränderungen der nebenniereinde nach inhalation von ^{222}Rn . Zsch. Bäder u. Klimahlkd., 26 : 384-390, 1990.
- 6) Bernatzky, G., Saria, A., Holzleithner, H., Kronberger, C., Wittauer, U., Blum, F., Hacker, G.W., Kullich, W., Leiner, G. und Adam, H. : Auswirkungen niedriger dosierter ionisierender strahlung auf regulatorische peptide im blut und in gewebe. Z. Phys. Med. Baln. Med. Klein., 19 : 36-53, 1990.
- 7) Pohl-Reuling, J. and Hofmann, W. : Cancer Mortality Investigation in the Gastein Valley. An Area of High Levels of Natural Radiation. Proceeding of International Symposium on Radiation and Homeostasis, P-3, 2001.
- 8) Hofmann, W. : Overview of radon lung dosimetry. Radiat. Prot. Dosim., 79 : 229-236, 1998.
- 9) Günther, R.D., Egg, M. und Herold, A.M. : DNA-repair und cortisolproduktion unter radontherapie bei gesunden und rheumakranken. Zsch. Bäder-Klimahlkd., 26 : 336-335, 1979.
- 10) Gastl, G.D., Egg, M., Herold, A.M., Födinger, Ch., Huber and Gunther, R. : Influence of finnish bath and radon balneotherapy on the frequency and activity of natural killer cells in peripheral blood. Z. Phys. Med. Baln. Med. Klin., 17 : 47-53, 1988.
- 11) Pratzel, H.G, Legler, B., Aurand, K., Bawmann, K. und Franke, T. : Wirksamkeitsnachweis von radonbädern im rahmen einer kurortmedizinischen behandlung des zervikalen schmerzsyndroms. Phys. Rehab. Kur. Med., 3 : 76-82, 1993.
- 12) Heisig, S. : Zur analgetischen wirkung von radonbadern bei patienten mit degenerativen erkrankungen von wirbelsäule und gelenken. Dissertation, Ludwigs-maximilians-universität press : München, 1997.
- 13) Lind-Albrecht, G. und Droste, U. : Zusatzeffekt der radonstollentherapie im rahmen der stationären reha-bilitation bei spoadylitis ankylosans (M. Bechterew). Karl-aschoff-klinik. : Bad kreuznach, 1996.
- 14) Falkenbach, A. (a private letter).
- 15) Falkenbach, A. und Wolter, N.J.G.B. : Radonther-malstollen-kur zur behandlung des morbus bechterew. Forschende Komplementärmedizin, 5 : 277-283, 1997.
- 16) Luckey, T.D. : Hormesis with ionizing radiation. CRC Press, Boca Raton, 1980.
- 17) Yamaoka, K. : Induction of endogenous antioxidant system by low dose radiation and its applicable possi-bility for treatment of active oxygen species related disease. Bull Fac Health Sci, Okayama Univ Med Sch, 11 : 1-15, 2000.
- 18) Yamaoka, K., Komoto, Y., Suzuka, I., Edamatsu, R. and Mori, A. : Effects of radon inhalation on biological function — lipid peroxide, SOD activity and mem-brane fluidity — Arch. Biochem. Biophys., 302 : 37-41, 1993.
- 19) Yamaoka, K., Ishii, K., Ito, T., Komoto, Y., Suzuka, I., Edamatsu, R. and Mori, A. : Changes in biogenic amine neurotransmitters in rabbits brain by inhala-tion of radon spring, Neurosciences, 20 : 17-22, 1994.
- 20) Yamaoka, K. and Komoto, Y. : Experimental study of alleviation of hypertention, diabetes and pain by radon inhalation, Physiol. Chem. Phys., 28 : 1-5, 1996.
- 21) Yamaoka, K., Mifune, T., Mitsunobu, F., Kojima, S., Mori, S., Shibuya, K., Tanizaki, Y. and Sugita, K. : Basic study on radon effects and thermal effects on human in radon therapy, Physiol. Chem. Phys. (in press).

Recent medical studies on radon therapy in Europe

Kiyonori YAMAOKA and Takashi MIFUNE¹⁾

Abstract

To elucidate the mechanism of radon therapy in Misasa radon spa, the author researched these recent studies in Europe. Parts of the results were as follows. In spas and galleries with a slightly elevated radon activity, the empirical medicine showed the same indications in the world. It mainly includes the more painful rheumatic diseases such as deformation or degeneration of the joints and non bacterial inflammation of muscles, tendons or joints ; Morbus Bechterew and other diseases of the vertebral column like spondylarthrosis or osteochondrosis. While these effects were seldom documented in an objective manner formerly, in recent years several prospective randomized double-blind studies proved the pain reducing efficacy of radon therapy in patients with cervical pain syndromes, with chronic polyarthritis or with Morbus Bechterew. Studies in experimental animal models have accumulated remarkable data in cultured cells, organs and tissue that provide a rationale to explain the observed effects of radon therapy in patients.

Key words : radon therapy, indication, active oxygen, prospective randomized double-blind study, Badgastein

Faculty of Health Sciences, Okayama University Medical School

1) Misasa Branch Hospital, Okayama University Medical School