

Radon therapy is very promising as a primary or an adjuvant treatment for different types of cancers: 4 case reports

ラドン治療の異なるがん種に対する一次又は補助療法としての有用性：4 治験

Kojima S,¹ Cuttler JM,² Inoguch K,³ Yorozu K,⁴ Horii T,⁵ Shimura N,⁶ Koga H⁷ and Murata A⁷

¹Department of Radiation Biosciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science (TUS), 2641 Yamazaki, Noda-city, Chiba 278-8510, Japan

²Cuttler and Associates Inc, 1104-11 Townsgate Drive, Vaughan, Ontario, Canada

³Drainage Co., Ltd, 1-12-17 Funabanishi, Minoo-shi, Osaka 562-0025, Japan

⁴YorozuClinic, 1-118-4 Mihagino, Totori-shi, 689-0202, Japan

⁵Horii Clinic, 2-5-104 Imazushamae, Nishinomiya-shi, 663-8229, Japan

⁶Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ohu University, Koriyama, Japan

⁷Lead and Company Co., Ltd. 3-71 Hie-cho, 3-7, Minami-ku, Yokohama 232-0011, Japan

Dose-Response 2019; 17: 1-9. DOI: 10.1177/1559325819853163.

翻訳者東京理科大学名誉教授 小島周二

要旨

私達は以前に化学療法及び放射線療法を拒否した進行性乳がん患者2人の治験例を報告した。両方患者、ラドン吸入による一次治療受け回復した。1人の患者は私達が新たに開発した α -Radiorespiro-Rn システムを用いて、2人目の患者はホルミシスルームで治療を受けた。本論文では乳がん以外の4種のがんに対する補完療法への適用について報告する；即ち、結腸、子宮、肺及び肝がんの一次治療後の補完療法を試みた。この結果、ラドン処理は症例の全てに於いて化学療法による治療効果を劇的に改善した。また、肝細胞が患者をラドン濃度を調節出来る α -Radiorespiro-Rn システムを用いて治療効果を検討すると、ラドン濃度は $1\text{MBq}/\text{m}^3$ よりも $6\text{MBq}/\text{m}^3$ であることが明らかになった。これら4つのケース・スタディから、種々のがんに対するラドン療法は従来の化学療法や放射線療法の補助療法として有益であることが示唆された。しかしながら今後、異なるがん種及びがんステージでの最適ラドン濃度の決定はなされるべきである。

キーワード；ラドン治療、最適ラドン濃度、大腸・子宮・肝・肺がん

一時療法、補助療法、放射線ホルミシス

序論

α 線放出核種を用いたがんの放射線治療に関するこれまでの報告では、短寿命の α 線放出体を用いた標的照射療法の特長を紹介している。¹ 本論文では、非標的放射線療法とその作用メカニズム、さらに放射線量や線量率に応じた多くの遺伝子の刺激や抑制について記述した。その効果は放射線ホルミシスと呼ばれている。² 人体組織の約4分の3は水であり、電離放射線の照射により体内には非常に重要な役割をはたす活性酸素種 (ROS) を産生する。ROSや α 線 (粒子) ヒット、何れによっても生体分子は損傷を受ける。一方で、これらは放射線や毒物の有害作用に対して機能、又病原体を攻撃する多くの適応型生物学的保護システムを作動させる。これらのバイタルシステムは、好気性代謝に伴い産生される多量のROSによって細胞内に生じるDNA損傷や他の生体分子損傷を予防、修復、あるいは除去する。低線量放射線による非常に重要な免疫を含む多くの保護システムは、多くの人体に有益な効果、取分け、がんリスクを低くする効果を齎す。

ラドンは長年にわたり、三朝温泉 (鳥取)、玉川温泉 (秋田県) 等のラドン/ラジウム温泉で腰痛、血圧、がん等の種々の病気の治療に使用されて来た。岡山大学三朝医療センター病院に於けるラドン治療対象疾患は動脈硬化症、変形性関節症、気管支喘息等のROS関連病態である。患者は通常、温度42°C、湿度90%、濃度2,000Bq/l³に維持されたラドンルームに2日間隔で40分間滞在する。³⁻⁵ 数年前、我々はヨーロッパのラドン温泉 (バドイガシュタイン) に近似したラドンルームを設置し、手術不能と診断された全身性および前立腺癌骨転移を有する患者と潰瘍性大腸炎に対してラドン療法を試みた。⁶

私達は、これ迄の化学療法や放射線療法を拒否した進行性乳がん患者の二症例を報告した。彼らは一次治療としてラドン吸入療法を受けた後に健康を取り戻した。なお、この内一例は、私達が新規に開発した α -Radiorespiro-Rnラドンジェネレータによりラドン吸入が実施された。本論文では、乳がん以外の異なるがん種 (結腸、子宮、肺及び肝細胞がんの四例) 治療へのラドン吸入の応用について報告する。本トライアルでは四名の患者、何れもが化学療法や放射線療法等従来の治療を受けた後に実施されたものである。四例何れも、許容できる迄の回復をもたらした。この結果は、これ迄の多くの抗がん剤による化学療法は免疫を抑制する重篤な副作用を引き起こすことから非常に驚くべきものであった。ラドン治療は非常に強い刺激を引き起こし、これらの副作用を消去し、

がん細胞に対する強力な殺細胞効果を誘発した。標的 α 線放出療法のための特別な短寿命放射性核種を製造することの困難さ及び容易なラドンガスの発生を考慮すると、がんに対するこのラドン吸入療法の提供は非常に魅力的に思える。

Radon (^{222}Rn)吸入療法

ラドン (^{222}Rn) ルーム

前述のように、⁷ ラドンルームはオーストリアの天然ラドンヘルス・スパパドガシュタイン温泉に近似、即ち、温かく湿った室内環境に近似して、Lead&Company (横浜, 日本) により設置された；ルームの壁には天然のウラン鉱石が含まれ、室内の γ 線線量率は $11\mu\text{Gy/h}$ 、ラドンの平均濃度は $200,000\text{ Bq/m}^3$ である。 α 線量はTRACERLAB Alpha-Scint-1 monitor 測定した。実効線量はICRP Publication 137に掲載されている次式を用いて算出した。⁸

$$\text{Deff} = Q \times F \times T \times K,$$

ここで、 Q はラドン濃度、 F はラドン間の平衡係数、 T は吸入時間、そして K は実効線量係数です。仮に、上記ラドンルーム内に40分間滞留した場合、実効線量は、次のように計算されます。

$$\text{Deff} = 200,000\text{ Bq/m}^3 \times 0.4 \times 40/60\text{時間} \times 6.7 \times 10^{-6}\text{ mSv/Bq hm}^{-3}$$

この結果、 $\text{Deff} = 0.36\text{ mSv}$ となる。

α -Radiorespiro-Rn ジェネレータ

前述のように、この α -Radiorespiro-Rnジェネレータは非常に簡単な部品で作製されており、小さなキャビネットに納められている¹；サイズ約4 mmの高品位ウラン (^{238}U) 鉱石粒子を2.5L滅菌蒸留水を添加した16 Lタンク内に設置した。なお、キャビネット上部空気中のラドン濃度はセラピストの指示に従って、約 $1\sim 10\text{ MBq/m}^3$ の範囲で調整した。患者は、吸引チューブを通して指定時間（標準時間40分）吸引マスクを装着し吸引する。

4例のラドン療法治験結果

二例のラドンルーム治験

大腸がん

男性患者（70歳）は、2017年12月から微熱が続いたことから、2018年1月1日に都内の病院を訪れ、検査を受けた。1月22日の検査により、腫瘍マーカーCA19-9、CEA、及びCA125の値が、それぞれ650、125、及び48.4出であることが提示された。さらに、大腸の内視鏡検査では重篤な腫瘍の進行（内視鏡が挿入出来ない程大）と炎症があきら

かになった。彼の病気はステージIVBの結腸がんで、骨転移を伴う腹膜播種の疑いがあり、余命2～3ヶ月と診断された。

検査後直ちに、彼は抗がん剤ゼローダとアバスチンの点滴を受けた。

腫瘍マーカーが化学療法の開始から変わっていなかったことから、彼は3月より、既知していたラドン療法を始めることにした。ラドン濃度0.2MBq/m³のラドンルームで40分間滞留した。吸引開始後2ヶ月間は1日2回で一週間に4回、5月2日～5月16日の間は1日4回で一週間に4回ラドンルームでラドンの吸引をした。5月16日には彼の腫瘍マーカーは劇的に改善した(表1)。5月16日以降、患者はマーカーが減少し続けたことから抗がん剤服用を停止した。2018年11月7日現在、彼の腫瘍マーカーの値は正常範囲内であり、又当初歩行困難であった体力もゆっくり歩くことができる程迄に改善した。

表1 大腸がん患者のラドンルーム治療後のがんマーカーの変化

Marker*	Normal Value	Jan 22 2018	Feb 21 2018	Mar 14 2018	Apr 4 2018	May 16 2018	Jul 18 2018
CA19-9 (U/mL)	≤ 37.0	650.0	132.8	51.5	31.6	23.0	31.9
CEA (ng/mL)	≤ 5.0	150.0	31.3	8.5	6.5	4.3	3.9
CA125 (U/mL)	≤ 35.0	48.4	24.4	16.8	14.7	17.6	20.2

*CA19-9, carbohydrate antigen 19-9; CEA, carcinoembryonic antigen; CA125, cancer antigen 125

子宮体がん

患者は2011年2月16日に子宮から出血がみられ、検査の結果、ステージIの子宮体部がんと診断され、3月20日に手術を受けた。その後、ステージIIB期に進展し、5月2日にパクリタキセル/カルボプラチン(PC)併用化学療法が開始された。9月25日に行われた画像診断では、がんの存在が明らかではなかったことから、彼女は退院した。しかしながら、1年後の2012年9月13日には、肺への転移が観察された(右上葉の8mmの腫瘍)。その後、再度PC療法を受け、2013年2月4日に終了した。その後、2013年9月11日迄温熱療法が実施されたが、腫瘍の縮小は見られなかった。反対に腫瘍はわずかに大きくなっていった。そこで、彼女は温熱療法および免疫療法を受けた後、2014年12月に腫瘍サイズの減少が観察された。しかしながら、3ヵ月後には腫瘍サイズは増加していた。

その後、彼女はラドン療法が効果的な治療法であるかもしれないと思い、2015年の4月7日から5月2日迄、毎日この治療を受けた。この結果、6月10日のCT画像検査では、右上葉における腫瘍転移の壊死と左上葉における腫瘍の縮小が明らかになった。2015年9月9日に記録されたCT画像では、左右両方の小葉転移腫瘍が縮小されていた(図1)。なお、その後もラドン療法を受けている。また、子宮体がんの特異的マーカーがない事は残念なことである。



図1 子宮体がん患者の肺転移CT画像(2015年9月9日)

α -Radiorespiro-Rnを用いた二治験例

ラドンガスは主に肺の呼吸によって取り込まれ、大部分が速やかに肺より排出されるが、放射性崩壊生成物(娘核種)及び吸入されたラドンのごく一部は気管の粘膜および肺表面に付着する。ハイ表面に付着ラドンの一部は血液に移動する。ラドン治療の効果を上げるために、 α -Radiorespiro-Rn ジェネレータを開発された。本装置では、ラドン濃度を約1~10MBq/m³に調製可能であり、高濃度のラドンガスを直接肺に供給することができる。療法士が特定のがん患者を治療する際には、有効なラドン濃度を決定することが求められる。

肺がん

患者は44歳の男性であり、20歳~30歳までの間、1日に約10本の喫煙者であったが、以降は一本も吸わなかった。2016年の夏頃から、彼は腹部と肺に不快を感じ、近くの診療所を訪れ、医師の紹介で2016年10月3日に東京の病院で入念な検査を受けた。検査結果により、IV期の右中葉及び下葉肺がん、胸膜炎、腹膜がん、さらに微小脳転移がある事が知らされた。肺がんは胸膜、そして脳に転移していた。

彼の詳細な治療経過は以下の記載する通りである。2016年10月14日に、彼はピンバニール®(溶連菌抽出物、抗悪性腫瘍薬)の服用を開始した。10月19日、彼はタル

セバ® (エルロチニブ、分子標的薬150 mg 錠) のを服用し始め、さらにアバスチン® (ベバシズマブ、抗癌薬) の点滴注入を3週間に1回の頻度で開始しました。2017年1月5日には腫瘍マーカーが減少したため、タルセバの用量が100 mgに減らされた。しかし、7月には腫瘍マーカーが再び上昇し、胸水も増加した。2017年8月30日には胸水からT790M / L858 R (遺伝子変異) の陽性テストが検出されたことから、タルセバの服用を停止し、これに代わりタグリッソ® (オシメルチニブ) の点滴が9月19日より開始された。11月28日、D-ダイマー濃度 (血液検査で測定) が急激に上昇し、下肢血栓症の疑いで緊急入院することになった。12月26日にはがんが脳に転移し、視神経を圧迫することによって突然斜視になった。年明け2018年1月5日には右腰痛及び右水腎症が観察され、さらに1月8日には右股関節激痛により緊急入院した。翌日、尿道の膀胱移行部に狭窄が見られ、カテーテルを挿入した。後腹膜播種による狭窄が疑われた。その後、1月15日のCT検査で頭蓋底対角線プラットフォームへの転移が明らかになり (図2)。数日後、放射線療法を受けた。

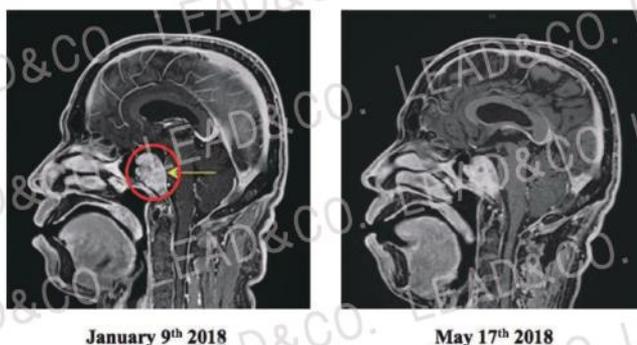


図2 2018年1月9日 (左) と5月17日 (右) の脳転移肺がんのMRI画像

* 赤色円内は頭蓋底対角線プラットフォームへの転移を示す。

その後、彼は大阪のラドン施設を訪れ、 α -Radiorespiro-Rn ジェネレータからのラドンを週3回の頻度で一回40分間吸引した。なお、本装置からのラドン濃度は $2\text{MBq}/\text{m}^3$ であった。また、この治療中にはD-ダイマーレベルを下げるためにヘパリンと、抗癌剤も投与した。4月18日に、腫瘍マーカーの改善がみられた (表2)。「DIC (播種性血管内凝固症候群) を克服して回復した患者はいない」と彼の医師は述べたとのことである。2018年5月17日のCT検査では、頭蓋底対角線プラットフォームの腫瘍縮小が確認され (図3)、胸水貯留はあるものの、他の病態増悪は認められなかつ

た。現在尚彼は、週に3回のラドン治療を受けている。彼の状態は良く、彼は「私は死の淵からよみがえった！」と言い続けている。

表2 α-Radiorespiro-Rn を用いた肺がん患者治療後のがんマーカーの変化

Marker*	Normal Value	Jan 19 2018	Feb 28 2018	Mar 28 2018	Apr 18 2018
CA19-9 (U/mL)	≤ 37.0	146	145	78	62
SCC (ng/mL)	≤ 1.50	1.6	1.1	1.2	1.1
NSE (ng/mL)	≤ 16.3	28.9	17.4	12.3	12.5
CEA (ng/mL)	≤ 5.0	9.2	12.5	7.2	5.6

*CA19-9, Carbohydrate antigen 19-9; SCC, Squamous cell carcinoma;

NSE, Neuron-specific enolase; CEA, Carcinoembryonic antigen

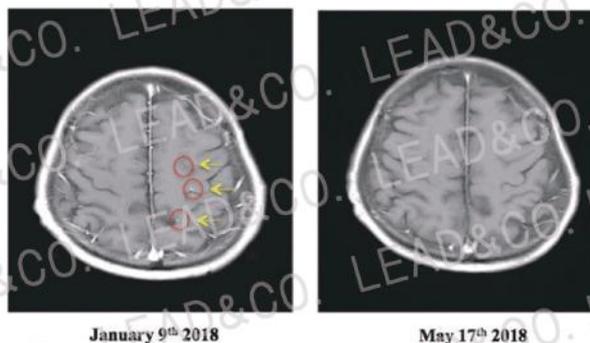


図3 2018年1月9日（左）と5月17日（右）の脳転移肺がんのMRI画像

*赤色円内は頭への肺がん転移部位を示す。

肝細胞がん

男性患者は2018年3月13日に東京都内の診療所で診察を受け、肺の周囲に影があることを指摘され、翌日、東京都内の国立がん研究センター（NCGM）でCTスキャン診断を受けた。その結果、肝臓、肺及び心臓の血管の血栓が明らかになった。彼は非常に深刻な状態にあると診断され、3月22日に別の放射線科を訪れた。セカンドオピ

ニオンとして東京大学病院を訪れ、当日の午後にNCGMに入院するために転送された。彼は3月23日の朝に心血管のカテーテル治療を受け、その後3月26日～4月27日の間にX線治療（2 Gy×25回）が実施され、翌日の4月28日に退院した。その後、彼は病院でそれ以上の治療を受けず、毎月血液検査のみを受けた。

彼は5月28日にラドン治療施設を訪れ、6月7日～8月3日の間ラドン濃度1MBq/m³の α -Radiorespiro-Rn ジェネレータによるラドン吸入を2日に1回の頻度で40分間受けた（25回、総線量：1.8 mSv x 25 = 45 mSv）。7月31日に血液検査とCT検査を受け、腹水の消失、心臓血栓の減少、及び肝臓に存在するがんのわずかな縮小を認めたが、肺の一部はやや拡大したままであった。癌マーカーの α -フェトプロテイン（AFP）とビタミンK欠乏-II誘導プロトロンビン（PIVKA-II）に関しては、何れも開始時の値よりも僅かに減少しのみで、本治療によって有意な減少は得られなかった。そこで、これまでのラドン濃度（1 MBq/m³）の6倍（6 MBq/m³）迄上げ、8月6日～9月22日の間で22回の治療（総線量10.8 mSv x 22 = 237.6≒240 mSv）が2日に1回の頻度で実施された。この結果、治療開始直後より血液マーカーの劇的な減少がみられた（図4）。特に、肝細胞がんマーカーPIVKA-IIに劇的な低下がみられた； 5月28日に449（mAU/mL）、6月25日に223、7月26日に231、8月20日に9月13日に150、9月13日に19、10月16日に12、11月15日に19、そして12月6日も19であった。その後も、正常値（<40mAU/mL）が現在まで維持されている。一方、5月28日に12,651（ng/mL）であったAFP値は、それぞれ9月13日に1,519、10月16日に202、そして11月15日に96に迄低下した。11月29日の肝細胞癌のCT画像は、2018年7月26日と比較して明らかに縮小した（図5）。なお、12月21日のPET検査では多少不活性のがん細胞が検出されたが、肝細胞がんが見られなくなったことで、その後の治療を停止された。この治療より、肝細胞がん治療での最適ラドン濃度は約6MBq/m³と推定される。しかしながら、6MBq/m³が全てのがん種やステージに有効であるとは考えにくく、今後各がん種に応じた効果的なプロトコルを確立するための臨床試験が必要であろう。

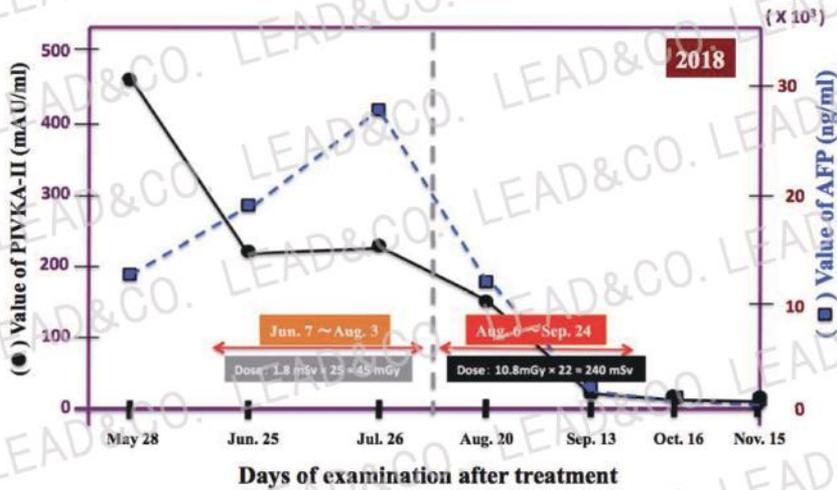
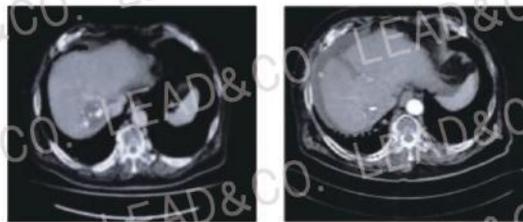


図4 α-Radiospireo-Rnによる肝細胞がん患者治療後のがんマーカー変化

AFP, alpha-fetoprotein; PIVKA-II, prothrombin induced by vitamin K absence-II.



July 26th 2018

November 29th 2018

図5 α-Radiospireo-Rnによる肝細胞がん患者治療後のCT 画像

考察

抗腫瘍免疫は、細胞性免疫と体液性免疫を調整することによってがん細胞を排除する。これ迄の過去の研究により、高線量電離放射線は抗腫瘍免疫を抑制しがんの発生を促進するのに対し、低線量放射線はこれを増強することでがんを抑制することが明らかになっている。⁹⁻¹⁴ 放射線被ばくとがんとの間のこの相関性は、ブラジル、中国、インド（ケララ州）、アメリカ、及び日本（三朝温泉）の高い自然放射線地域に於けるがん死亡率は平均的な自然放射線量に比

べて低いと言う疫学的研究によっても支持されている。¹⁵⁻¹⁹ 同様なエビデンスが、ヒトや動物に関する他の研究でも報告されている。²⁰⁻²²

ナチュラルキラー（NK）細胞、樹状細胞、マクロファージ、T細胞等の免疫関連細胞や肥満細胞の活性化は、低線量の放射線に曝露後の動物で報告されている。^{13,23} 動物を使った基礎実験でも、低線量X線やγ線照射による腫瘍成長率の遅延やがん転移の抑制が異なる系統の種々のマウスで示して来ており、これらの効果は免疫力の増強とよく相関していた。^{14,24,25} 即ち、低線量の放射線照射は、脾細胞のNK活性や抗体依存性細胞傷害性（ADCC）活性化し、IL-2受容体、免疫系シグナル伝達分子等の細胞表面分子や他の抗腫瘍因子⁹を増加させる。内因性抗酸化剤であるグルタチオンは低線量γ線照射による増加し、この増加とNK活性/ADCC活性を検討したところ、NK及びADCC活性はグルタチオン濃度に依存して増加した。さらに私達は、Ehrlich担がんマウスに低線量のγ線を照射するとがん細胞の増殖が抑制/遅延されたが、²⁶ この効果はこれら細胞性免疫の上昇に起因するものと思われる。これらの結果は、グルタチオン合成誘導を介して抗腫瘍免疫が活性化されると言うメカニズムを支持する。

さらに、Ehrlich固形がん担がんマウスの免疫バランス（Th1/Th2）に対する500mGyのγ線照射影響を調検討した。²⁷ この結果、全身への数回の分割照射により腫瘍増殖の抑制/遅延がみられ、又T免疫バランスがTh1にシフトしたことから細胞性免疫の増強が示唆された。さらに、照射によるマクロファージでのIL-12産生の増加はTh1シフトを支持した。これらの知見は、分割照射による先天性がん予防メカニズムの強化を支持するものである。

放射線の種類にかかわらず、線量が同じであれば生物学的反応は同一になると予想される。多くの研究結果により、α線を放出ラドンが炎症を抑制すること、及び免疫能を刺激することが明らかになっている。この低線量放射線による炎症の抑制は炎症関連疾患の阻害から、さらに抗腫瘍免疫の刺激はがん転移の抑制から推測することができる。

私達は、放射線の天的ながんに対する防御機構の刺激によることを確認する目的で、ラドン含有水摂取のがん転移に及ぼす影響を検討した。この研究では、B16メラノーマ細胞を2グループのマウスの尾静脈より投与し、肺への転移性コロニーの数を測定することで、摂取ラドン含有水の影響を検討した。その結果、ラドン含有水摂取群では、対照群である水道水投与群と比較して、有意

に肺でのコロニー数は低値を示した。²⁸ この結果は、ラドンからの α 線が免疫系に有益な効果（抗腫瘍免疫）を誘導したことを示唆する。

私達が開発した α -Radiorespiro-Rn ジェネレータを用いて、一人目の脳転移を伴う乳がん患者に α 線による救命処置を実施した。¹ 彼女は従来の化学療法や放射線療法を拒否し、民間療法を2年間受けたが、彼女のがんは著しく進行した。そこで、彼女は一次療法としてラドン療法を選択した。ラドン吸引開始3ヵ月後より改善がみられ、6ヵ月後には劇的な回復がみられた。二人目の進行性乳がん患者も1年間の治療後に寛解した。

これ迄の上記症例報告に記載した二名の進行性乳がんの治療結果に続けて、がん種の異なる4人の患者に救命ラドン療法を試みる事にした。その結果、ラドン療法は、肺がん、結腸直腸がん、子宮体がん、及び肝細胞がんの四種のがんに対して改善をもたらした。従って、あらゆるがん患者に対して同様の結果を期待することが出来ると考えられる。先に記述した一次療法を受けた二名の乳がん患者とは異なり、これら四名の患者は抗癌剤による化学療法又は高線量放射線による放射線療法後の補助療法としてラドン療法を受けた。これは、化学療法又は放射線療法によるがん治療後に残存したがん細胞を除去するための補助療法としてのラドン療法の有用性を示唆する。

アブスコパル効果とは、定位放射線治療による原発腫瘍又は転移性腫瘍の治療後に、異なる部位に転移した未治療の腫瘍が一時的又は恒久的に（腫瘍部位間のCD8 T細胞の循環により）後退する現象である。^{29,30} 本実験でのラドン療法においても、アブスコパル効果ががん患者の改善に寄与した可能性がある。この効果の改善への寄与に関しては、さらなる検討が必要であろう。

ラドン療法には、化学療法や放射線療法での虚血前処置等への他の応用が考えられる。また、ドキソルビシン（DOX）などを用いた化学療法では常に心臓や腎臓に対する毒性等の副作用を抑制する必要がある。最近動物実験で、ドキソルビシンの心臓毒性が低線量放射線（75mGyのX線）による前処理によって改善されることが明らかされた。³¹ 著者らは、DOXによるミトコンドリア依存性酸化ストレスを介した細胞死の抑制とアポトーシスシグナル伝達の抑制が心臓組織を保護するためのメカニズムであると考えている。さらに動物実験で、低線量（300mGy）のX線照射が血管新生促進遺伝子の発現を誘導、毛細血管及び側副血行路の密度増加を介して虚血性後肢灌流を回復することができる事が報告されている。³² 一方臨床では、局所放射線療法（2Gy、1週間に5回、

6週間、単独治療での患者の5年生存率が65%であるのに対し、低線量X線の全身照射(150mGy、週2回、総計5週間)による前照射を伴う局所放射線療法では、生存率84%を示した($P < 0.05$)と報告されている。なおこれらの患者では、末梢血CD4⁺ヘルパーTリンパ球の割合は有意に高かった。³³以上をまとめると、ラドン療法は一次療法としてのみならず、補助療法、並びに従来の化学療法や放射線療法との併用療法として、様々な癌治療に使用することができるであろう。

ラドン治療のための最適なプロトコルは未解決の問題である。がん治療に際しては、良好な治療効果を示す最適線量と α 線による副作用の発生の閾値を明らかにする必要がある。私達が新たに開発した α -Radiorespiro-Rnジェネレーターを用いことで空気中のラドン濃度(Bq/m³)を1~10MBq/m³に調整することができる。そこで本治療では、肝細胞患者を1MBq/m³のラドンを2日間隔で一回40分間、二ヶ月(25回、総線量 \approx 45mSv)摂取させた。しかしながら、がんマーカー(PIVAK-IIおよびAFP)は低下するものの、顕著な変化は得られなかった。そこで、次にラドン濃度を6MBq/m³に上げ、さらに二ヶ月間吸引を継続した(22回、総線量 \approx 240 mSv)。その結果驚いたことに、変更直後に両マーカーの劇的な減少がみられた。なお、患者には軽微なものを含めて有害副作用は今日迄発生していない。

低線量域での放射線の生物学的影響をどのように考えたら良いのであろうか? インビトロ(培養細胞実験)及びインビボ(動物実験)での生物に対する放射線の線量依存効果に関するこれ迄の報告をレビューしてみた。³⁴これらの報告によると、放射線障害の指標としての細胞内遺伝子(DNA)の二重鎖切断(DSB)は1mGy~500mGyの γ 線/X線照射で観察されている。一方、DNA損傷修復や放射線損傷保護物質遺伝子(例えば、抗酸化剤等のストレス応答遺伝子は、DSB線量より低い10mGy~50mGyで誘発される。これらの報告から、生物への有害な影響(生体分子損傷)と有益な影響(適応反応:修復、防御遺伝子の発現等)放射線量に関係なく同時に誘導され様である。修復/防御は低用量範囲で障害よりも優位に発現すると思われる。低線量域ではがん誘発等の遺伝的影響が発生しないという報告はないが、今後詳細な研究が必要であろう。放射線リスクアセスメントに使用されるがんの体細胞変異モデルには根本的な弱点がある;がんリスクの免疫抑制モデルに更なる考慮が必要であろう。³⁵

私達はこれ迄、動物や培養細胞を用いて、生物の放射線に対する防護因子の誘導と線量の関係を詳細に検討、細胞内では100mGy以上の γ 線によって防護因子が誘導され、500mGy前後でピークに達することを見出した；マウス・マクロファージ様RAW264.7培養細胞に於いて100mGy以上で細胞内抗酸化剤ヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) が有意に誘導された。³⁶ なお、500mGyの γ 線照射の細胞への酸化的損傷が惹起されないことは、既に私達が10年前に検討した照射マウスB-16メラノーマ細胞からの機能的ATP放出の検討結果から明らかにされている。³⁷ さらに、細胞生存等に於いて極めて重要な役割を果たす細胞膜上皮成長因子受容体 (EGFR) の核への転移を検討数すると、ヒト肺がんA549細胞では50mGy以上から観察された。³⁸ 種々の自己免疫疾患マウス・モデルでも、500mGyの γ 線照射によって著しい病態抑制効果が誘導された。³⁹⁻⁴³ ヒトの放射線に対する感受性 (LD_{50}) は約1/2であり、⁴⁴ 動物で得られた約500mGyの最適線量はヒトでは約250mGyとなる。今回の臨床治験で推定された線量は約240mSvであり、この数値はマウスで得られた線量にほぼ一致し、又抗腫瘍免疫をはじめとする生物学的防護システムが積極的に誘導される領域である。此の様な要因が肝細胞がん患者の劇的な改善をもたらしたものと思われる。

また、アルツハイマー病の女性患者の治療に関する最近の症例報告もある；彼女は約1ヵ月かけて4回の標準X-CTからの一回40mGyのX線照射を受け、顕著な病態の改善が得られた。⁴⁵ この治療結果も私達の結果を支持する様である。

最近発表された放射線誘発性白血病の閾値は約 1100mGy であると言う結果を考慮すると、^{46,47} 血液形成幹細胞より放射線感受性の低い細胞から成る組織/臓器でのがんの放射線誘発の閾値は 1100mGy を超えるであろうか？という疑問が生ずる。また、犬の寿命短縮に関する生涯にわたって γ 線曝露線量は年間約 600mGy である。⁴⁸ この結果は、臨床治療で用いられる線量が健康へ悪影響を及ぼす心配はないことを示唆する。

結論

私達は、非常に高度な段階で患者がさまざまな種類のがんから回復できるようにするために、ラドン療法を用いた治療法を提供してきた。進行性乳がんの2人の患者のケースは、以前報告した通りである。本稿では、ラドンガス吸入療法の結果、肺がん、大腸がん、子宮体がん、肝細胞がんから回復した患者4例を紹介する。

ラドン療法は、一次治療法として、または従来の化学療法もしくは標的放射線療法を伴う補完療法として、あるいはこれらの療法と組み合わせた補助療法として使用することが出来る。

最後に、肝細胞癌の治療のための空気中のラドンの有効濃度として6 MBq/m³を提案したい。ただし、この濃度がすべてのがんの種類や病期に適しているかどうかは不明である。この問題を解決するために、さらに臨床試験を実施する必要があるだろう。

謝辞

著者らは、これらの症例報告する許可を与えてくれた患者に深く感謝する。

引用文献

1. Kojima S, Cuttler JM, Shimura N, Koga H, Murata A, Kawashima A. Present and future prospects of radiation therapy using α -emitting nuclides. Dose-Response. 2018;16(1):1-8. doi:10.1177/1559325817747387
2. Feinendegen LE, Cuttler JM. Biological effects from low doses and dose rates of ionizing radiation: science in the service of protecting humans, a synopsis. Health Phys. 2018;114(6):623-626.
3. Mitsunobu F, Yamaoka K, Kojima S, Hosaki Y, Ashida K, Sugita K, Tanizaki Y. Elevation of antioxidant enzymes in the clinical effects of Radon and thermal therapy for bronchial asthma. J Radiat Res. 2003;44(2):95-99.
4. Yamaoka K, Mitsunobu F, Hanamoto K, Shibuya K, Mori S, Tanizawa Y, Sugita K. Biochemical comparison between radon effects and thermal effects on humans in radon hot spring therapy. J Radiat Res. 2004;45(1):83-88.
5. Kataoka T. Study of anti-oxidative effects and anti-inflammatory effects in mice due to low-dose X-irradiation or radon inhalation. J Radiat Res. 2013;54(4):587-596.
6. Kojima S, Tsukimoto M, Shimura N, Koga H, Murata A, Takara T. Treatment of cancer and inflammation with low-dose ionizing radiation: three case reports. Dose-Response. 2017;15(1):1-7. doi:10.1177/1559325817697531.
7. Kojima S, Thukimoto M, Cuttler JM, Inoguchi K, Ootaki T, Shimura N, Koga H, Murata A. Recovery from rheumatoid arthritis following 15 months of therapy with low doses of ionizing radiation: a case report. Dose-Response. 2018;16(2):1-7.

doi:10.1177/1559325818784719

8. International Commission on Radiological Protection. Occupational intakes of radionuclides: Part 3. ICRP Publication 137. Annals of ICRP. 2017;46(3/4).
9. Farooque A, Mathur R, Verma A, Kaul V, Bhatt AN, Adhikari JS, Afrin F, Singh S, Dwarakanath BS. Low-dose radiation therapy of cancer: role of immune enhancement. Expert Rev Anticancer Ther. 2011;11(5):791-802.
10. Hosoi Y, Sakamoto K. Suppressive effect of low dose total body irradiation on lung metastasis: dose dependency and effective period. Radiother Oncol. 1993;26(2):177-179.
11. Liu SZ. Nonlinear dose-response relationship in the immune system following exposure to ionizing radiation: mechanisms and implications. Nonlinearity Biol Toxicol Med. 2003;1(1):71-92.
12. Ren H, Shen J, Tomiyama-Miyaji C, Watanabe M, Kainuma E, Inoue M, Kuwano Y, Abe T. Augmentation of innate immunity by low-dose irradiation. Cell Immunol. 2006;244(1):50-56.
13. Ina Y, Tanooka H, Yamada T, Sakai K. Suppression of thymic lymphoma induction by life-long low-dose-rate irradiation accompanied by immune activation in C57BL/6 mice. Radiat Res. 2005;163(2):153-158.
14. Liu SZ. Cancer control related to stimulation of immunity by low-dose radiation. Dose-Response. 2007;5(1):39-47.
15. Mifune M, Sobue T, Arimoto H, Komoto Y, Tanooka H. Cancer mortality survey in a spa area (Misasa, Japan) with a high radon background. Jpn J Cancer Res. 1992; 83(1):1-5.
16. Wei LX, Zha YR, Tao ZF, He W, Chen D, Yuan Y. Epidemiological investigation of radiological effects in high background radiation areas of Yangjiang, China. J Radiat Res (Tokyo). 1990;31(1):119-136.
17. Nambi KS, Soman SD. Environmental radiation and cancer in India. Health Phys. 1987; 52(5):653-657.
18. Fornalski KW, Dobrzynski L. The cancer mortality in high natural radiation areas in Poland. Dose-Response. 2012;10(4):541-561.
19. Ghiassi-Nejad M, Zakeri F, Gh. Assaei M, Kariminia A. Long-term immune cytogenetic effects of high level natural radiation on Ramsar inhabitants in Iran. J Environ Radioact. 2014;74(1-3):107-116.
20. Miller AB, Howe GR, Sherman GJ, Lindsay JP, Yaffe MJ, Dinner PJ, Risch HA, Preston DL. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations

- In patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med.* 1989;321(19):1285-1289.
21. Kendall GM, Muirhead CR, MacGibbon BH, O'Hangan JA, Conquest AJ, Goodill AA, Butland BK, Fell TP, Jacson DA, Webb DA, Haylock RGE, Thomas JM, Silk TJ. Mortality and occupational exposure to radiation: first analysis of the national registry for radiation workers. *BMJ.* 1992;304(6821):220-225.
 22. Liu SZ, Cai L, Sun SQ. Induction of a cytogenetic adaptive response by exposure of rabbits to very low dose-rate γ -radiation. *Int J Radiat Biol.* 1992;62(2):187-190.
 23. Liu R, Xiong S, Zhang L, Chu Y. Enhancement of antitumor immunity by low-dose total body irradiations associated with selectively decreasing the proportion and number of T regulatory cells. *Cell Mol Immunol* 2010;7(7):157-162.
 24. Janiak MK, Wincenciak M, Cheda A, Nowosielska EM, Calabrese EJ. Cancer immunotherapy: how low-level ionizing radiation can play a key role. *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66(7):819-832.
 25. Scott BR. Small radiation doses enhance natural barriers to Cancer. *J Am Phys Surg* 2017;22 (4):105-110.
 26. Kojima S, Nakayama K, Ishida H. Low dose γ -rays activate immune function via induction of glutathione and delay tumor growth. *J Radiat Res.* 2004;45(1):33-39.
 27. Hayase H, Ohshima Y, Takahashi M, Kojima S. The enhancement of Th1 immunity and the suppression tumor growth by low-dose γ -radiation. *Int J Low Radiation* 2013;5(4): 275-298.
 28. Takahashi M, Kojima S. Suppression of atopic dermatitis and tumor metastasis in mice by small amounts of radon. *Radiat Res* 2006;165(3):337-342.
 29. Rees GJ, Ross CM. Abscopal regression following radiotherapy for adenocarcinoma. *Br J Radiol.* 1983;56(661):63-66.
 30. Wersäll PJ, Henric Blomgren H, Pavel Pisa P, Ingmar Lax I, Kälkner KM, Svedman C. Regression of non-irradiated metastases after extracranial stereotactic radiotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncologica.* 2006;45(4):493-497.
 31. Jiang X, Hong Y, Zhao Di, Meng X, Zhao L, Du L, Wang Z. Low dose radiation prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Ongotarget.* 2018;9(1):332-345.
 32. Ministro A, de Oliveira P, Nunes RJ, Dos Santos Rocha A, Correia A, Carvalho T, Rino J, Faisca P, Becker JD, Goyri-O'Neill J, Pina F, Poli E, Silva-Santos B, Pinto F, Mareel M, Serre K, Constantino Rosa Santos S. Low-dose ionizing radiation induces therapeutic neovascularization in pre-clinical model of hindlimb ischemia. *Cardiovasc Res.*

2017;113(7):783-794.

33. Sakamoto K. Radiobiological basis for cancer therapy by total or half-body irradiation. *Nonlinearity Biol Toxicol Med.* 2004;2(4):293-316.
34. Shimura N, Kojima S. The lowest radiation dose having molecular changes in the living body. *Dose-Response.* 2018;16(2):1559325818777326.
35. Doss M. Changing the paradigm of cancer screening, prevention and treatment. *Dose-Response.* 2016;14(4):1-10.
36. Tsukimoto M, Tamaishi N, Homma T, Kojim S. Low-dose gamma-ray irradiation induces translocation of Nef2 into nuclear in mouse macrophage RAW264.7 cells. *J Radiat Res.* 2010;51(3):349-353.
37. Ohshima Y, Tsukimoto M, Takenouchi T, Harada H, Suzuki A, Sato M, Kitani H, Kojima S. Gamma-irradiation induces P2X7 receptor-dependent ATP release from B16 melanoma cells. *Biochem Biophys Acta.* 2010;1800(1):40-46.
38. Tamaishi N, Tsukimoto M, Kitami A, and Kojima A. P2Y6 receptors and ADAM17 mediate low-dose gamma-ray irradiation-induced focus formation (activation) of EGF receptor. *Radiat Res.* 2011;175(2):193-200.
39. Tanaka T, Tago F, Fang SP, Shimura N, Kojima S. Repeated 0.5 Gy gamma-ray irradiation attenuates autoimmune manifestation in MRL-lpr/lpr mice. *Int J Radait Biol.* 2005;81(10):731-740.
40. Tago F, Tsukimoto M, Nakatsukasa H, Kojima S. Repeated 0.5-Gy gamma irradiation attenuates autoimmune disease in MRL-lpr/lpr mice with suppression of CD3⁺CD4⁺CD8⁻B220⁺ T-cell proliferation and with up-regulation of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells. *Radiat Res.* 2008;169(1):59-66.
41. Nakatsukasa H, Tsukimoto M, Ohshima Y, Tago F, Masada A, Kojima S. Suppressing effect of low-dose gamma-ray irradiation on collagen-induced arthritis. *J Radiat Res.* 2008;49(4):381-389.
42. Nakatsukasa H, Tsukimoto M, Tokunaga A, Kojima S. Repeated gamma-ray irradiation attenuates collagen-induced arthritis via up-regulation of regulatory T cells, but not by damaging lymphocytes directly. *Radiat Res.* 2010;174(3):313-324.
43. Tsukimoto M, Nakatsukasa K, Sugawara K, Yamashita Y, Kojima S. Repeated 0.5-Gy γ irradiation attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis with up-regulation of regulatory T cells and suppression of IL-17 production. *Radiat Res.* 2008;170(4):429-436.
44. UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation)

Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation, Annex G. 1988. Early effects in man of high doses of radiation; II Dose-Response Relationship in Man. Paragraph 111 & 112, pp. 570.

45. Cuttler JM , Moore ER, Hosfeld VD, Nadolski DL. Treatment of Alzheimer disease with CT scans: a case report. Dose-Response. 2016;14(2):1-7. doi:10.1177/1559325816640073.
46. Cuttler JM. Evidence of a dose threshold for radiation-induced leukemia. Dose-Response. 2018;16(4):1-5. doi: 10.1177/1559325818811537
47. Cuttler JM. Evidence of a dose threshold for radiation-induced leukemia: absorbed dose and uncertainty. Dose-Response. 2019;17(1):1-2. doi: 10.1177/1559325818820973
48. Cuttler JM. Evidence of a dose-rate threshold for life span reduction of dogs exposed lifelong to γ -radiation. Dose-Response. 2018;16(4):1-5. doi: 10.1177/1559325818820211