

- 25) Weiss, L.M. (2001) Microsporidia: emerging pathogenic protists. *Acta Tropica* **78**, 89-102.
- 26) John, D.E., Haas, C.N., Nwachuku, N., Gerba, C.P. (2005) Chlorine and ozone disinfection of *Encephalitozoon intestinalis* spores. *Wat. Res.*, **39**(11), 2369-2375.
- 27) Cho, M., Kim, J.H., Yoon, J. (2006) Investigating synergism during sequential inactivation of *Bacillus subtilis* spores with several disinfectants. *Wat. Res.*, **40**(15), 2911-2920.
- 28) Taylor, R.H., Falkinham, J.O. III, Norton, C.D., LeChevallier, M.W. (2000) Chlorine, Chloramine, Chlorine Dioxide and Ozone Susceptibility of *Micobacterium avium*. *Appl. Environ. Microbiol.*, **66**(4), 1702-1705.
- 29) 立川真理子、手塚雅勝、山中健三、中室克彦 (2006) バイオフィームモデルを用いたオゾン水による殺菌・除去効果の基礎的検討、日本医療・環境オゾン研究会会報、13 (3)、pp. 50-56.

文献紹介

各種疾病に対するオゾンの利用 —薬理学的背景—

Renate Viebahn-Haensler

International Ozone Association 17th World Congress (22 Aug 2005)

Nordring 10, D-76473 Iffezheim, Germany

摂南大学薬学部 中室克彦、坂崎文俊

要旨 抗体に活性化された好中球によって産生される生物学的分子の1つとしてのオゾンの発見によって、今やオゾンは生物系の活性酸素種(ROS)の一つとして考えられるようになった。オゾン療法では、溶解したオゾンが赤血球と免疫担当細胞をはじめとする細胞の代謝を活性化し、次のような現象を引き起こす。

1. 赤血球を通じた酸素利用能の改善、結果として酸素欠乏の改善
2. グルコース6-リン酸脱水素酵素(G-6PDH)、グルタチオンペルオキシダーゼ(GSH-Px) グルタチオン還元酵素(GSH-red)、スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)などの生物学的抗酸化系の制御
3. 酸素の利用能改善とは別の仕組みで生じる血管新生の生物学的制御
4. 免疫調節を引き起こす免疫担当細胞の活性化

これらの薬理学的効果に基づいて、以下の古典的な適応症における医療オゾンの相補的な使用が挙げられる。

1. 血管障害、特に糖尿病性血管障害に適用
2. B型肝炎やC型肝炎などの慢性的ウイルス疾患に適用
3. 癌治療の相補的效果

1. はじめに

抗体に活性化された好中球によって産生される生物学的分子の1つとしてのオゾンの発見によって、今やオゾンは生物系の活性酸素種(ROS)の一つとして考えられるようになった。[12,14]

2. 薬理学的メカニズム

オゾンはROSの一種であるとの観点から、オゾンの臨床利用と動物や細胞での実験から見出された作用メカニズムについて、新しく議論しなおす必要がある。オゾン療法では、オゾンの溶解にともなってヒドロキシヒドロペルオキシドが生産され、赤血球と免疫担当細胞をはじめとする細胞代謝を活性化する。

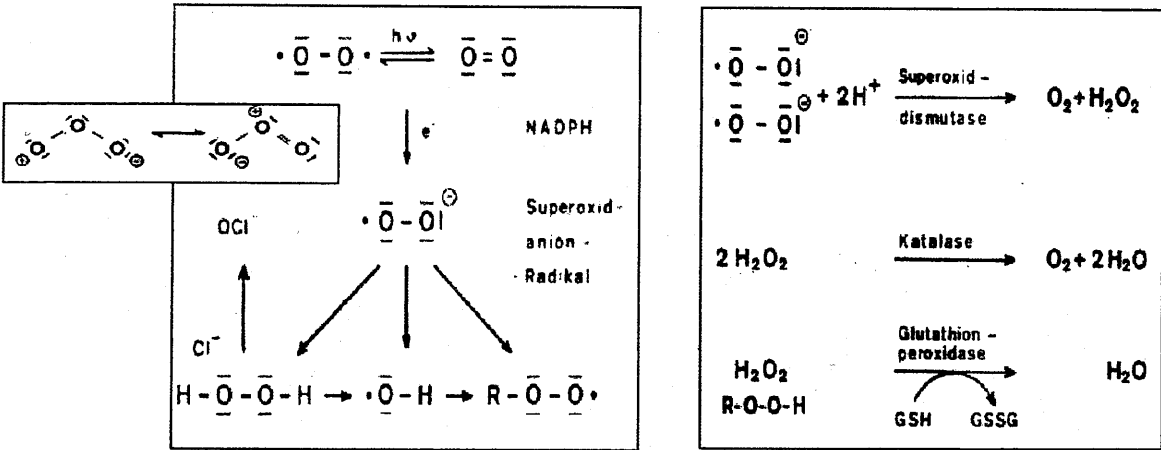
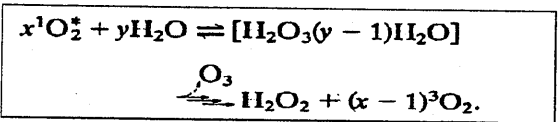


図1 生体系における活性酸素種(ROS)とそれらに關与する抗酸化酵素
抗体は水の酸化経路を通じてオゾンの産生を触媒する。

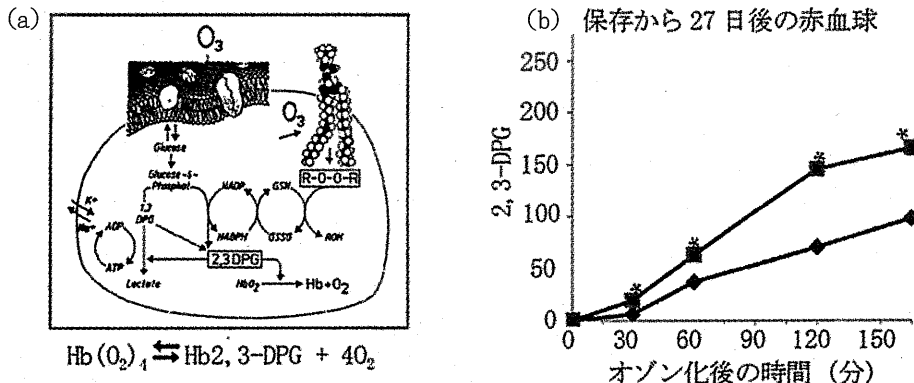


図2 オゾンを用いたときの赤血球の活性化
(a) 赤血球の代謝改善を通じた酸素利用能の改善
(b) 2,3-DPGの増加と酸素放出の改善 [7-8]

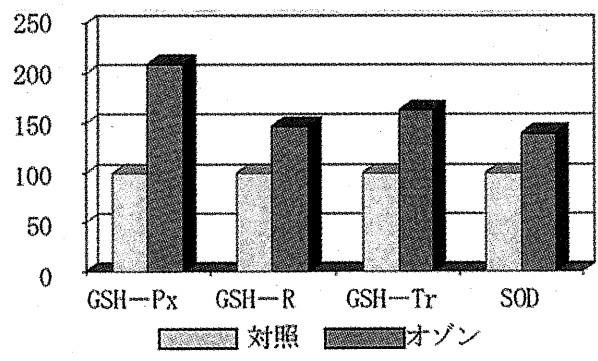


図3 オゾンは抗酸化酵素の活性化によって生体内抗酸化系を制御する[3-5]
GSH-Px: グルタチオンペルオキシダーゼ GSH-R: グルタチオンレダクターゼ
GSH-Tr: グルタチオントランスフェラーゼ SOD: スーパーオキシドジスムターゼ

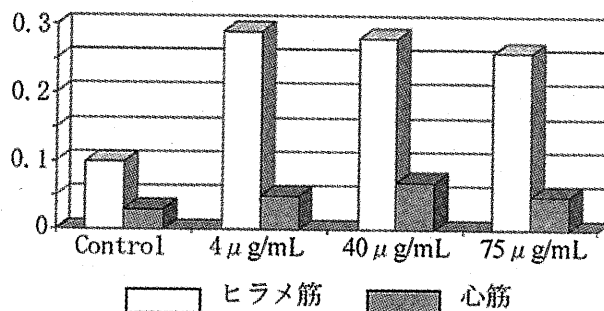


図4 動物モデルにおける低用量オゾンの適応による血管新生の誘導と制御
ヒラメ筋および心筋における筋線維あたりの毛細血管の数 [2]

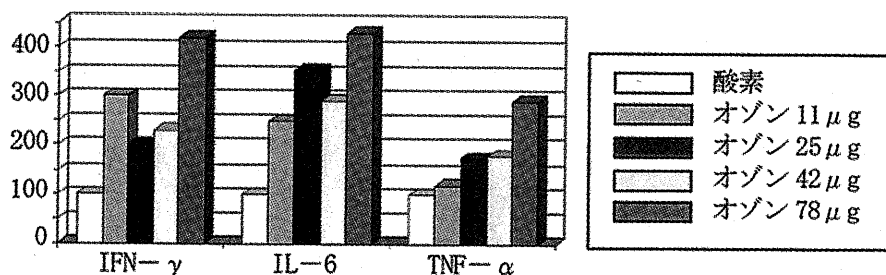


図5 オゾン濃度に依存した免疫活性化 [3-5]

その結果、以下のようなことが生じる。

1. 赤血球を通じた酸素利用能の改善、および結果として酸素欠乏の改善 (図2、4)
2. グルコース6-リン酸脱水素酵素(G-6PDH)、グルタチオンペルオキシダーゼ(GSH-Px)、グルタチオン還元酵素(GSH-red)、スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)などの生物学的抗酸化系の制御 (図3)
3. 酸素利用能の改善とは別の要素の結果として生じる血管新生の生物学的制御 (図4)
4. 免疫調節を引き起こす免疫担当細胞の活性化 (図5)

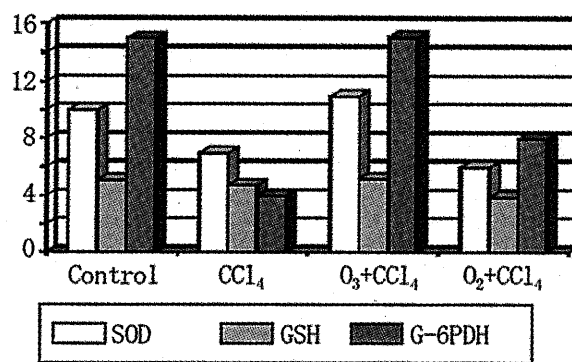


図6 四塩化炭素に誘導されたフリーラジカルによる肝細胞障害に対する防御効果

四塩化炭素を投与する前の15日間、予防的にオゾンの直腸注入をした。オゾン投与によってSOD、GSHおよびG-6PDHは対照群よりも増加した。一方、四塩化炭素のみ投与した場合とオゾンの代わりに酸素を投与した群でSOD、GSHおよびG-6PDHが大きく減少したのは、ラジカル連鎖反応による細胞障害の徴候である。[9]

Léonらの報告で示されたように[1, 9, 13]、四塩化炭素(CCl₄)、化学療法剤および虚血再灌流で生じるフリーラジカルに起因する肝臓の細胞障害に対するオゾンの保護的作用では、鍵となる作用は1つである。すなわち、少量のオゾンを投与することによって抗酸化酵素が活性化し、その結果、細胞の抗酸化能が向上するという作用である。この重要な役割は、図6に示した。スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)、グルタチオン(GSH)、およびグルコース6リン酸脱水素酵素(G-6PDH)がオゾンによって増加している。

オゾンが2型糖尿病患者の下肢虚血を改善することは古くから知られているが、この作用もまた、このメカニズムを通して解釈することができる。

今日議論されているグルコース代謝の4つの機能不全は、グルコースが引き起こす血管障害に関連していると考えられていることから、高血糖により誘発されるただ一つの過程の反映であるように思われる。すなわち、ミトコンドリアの電子伝達系によるスーパーオキシドラジカルの生産過剰である[6]。この基本的な考えに基づいてLeonらは、2型糖尿病に関する前臨床研究と臨床研究から、オゾンを経腸注入することにより、オゾンがSODなどの抗酸化酵素を活性化し、過度のスーパーオキシドラジカルを消去し、生物系の酸化還元バランスを調節することによって糖尿病の病態生理学的な発症経路を抑制できると発表した[10]。

3. まとめ

これらの薬理学的効果に基づいて、以下に示す古典的な適応症における医療オゾンの相補的な使用が挙げられる。

- ・血管障害、特に糖尿病性血管障害
- ・B型肝炎やC型肝炎などの慢性ウイルス疾患
- ・癌治療の相補的効果 (放射線治療や化学療法で生産されるフリーラジカルに対する保護的な作用)

表1 オゾン療法の主な適応症と基本的な薬理学的作用機構

医療オゾンの主な適応 相補的な概念として	基礎となる作用メカニズム
表皮潰瘍と皮膚の創傷	消毒 創部の洗浄 創傷治癒の改良
動脈の循環障害、angiopathy(血管障害、脈管障害、脈管症)	酸素放出の改良に至る赤血球の新陳代謝の活性化 ROS(活性酸素種)とラジカルのスカベンジャーの活性化
免疫不全と免疫のバランスの崩れ ・慢性B型肝炎およびC型肝炎 ・癌患者の相補療法 ・リウマチ様関節炎における相補療法	インターフェロンやインターロイキンなどのサイトカインの放出に伴う免疫担当細胞の活性化 免疫システムの調節 生物学的酸化防止物質の活性化による抗酸化能力の増加
以下の炎症性疾患 ・膝関節症 ・変形性膝関節症 ・外傷性膝異常	消炎性効果。 ・ラジカルスカベンジャーとしての抗酸化酵素の活性化 ・TGF- β の放出による免疫担当細胞と軟骨細胞の活性化
歯科医療 ・抜歯後の処置 ・ほおの感染症(例:カンジダ) ・アフタ ・歯周病	消毒 創部の洗浄 創傷治癒の改良

引用文献

1. Ajamieh, H.H., Menendez, S., Nerino, N., Martinez-Sanchez, G. Re, L., Leon, O. (2003) Ischemic and ozone oxidative preconditioning in the protection against hepatic ischemic-reperfusion injury. *Ozone. Sci. Eng.*, **25**, 241-250.
2. Barakat, S., et al. Knoch, H.G., Viebahn-Hänsler, R. (Hrg.) (2004) Induktion der Angiogenese durch medizinisches Ozon. in *Ozon-Handbuch: Grundlagen-Prävention-Therapie*, ecomed, Landsberg.