

【研究報告】

オゾンの生体への投与は組織エネルギー代謝を賦活しうるか

白鳥倫治

日本医療・環境オゾン研究会会報, Vol.7, No.4, 2-3. (2000)

オゾンの生体への投与は組織エネルギー代謝を賦活しうるか

日本大学医学部 麻酔科 白鳥 倫治

1. はじめに

「オゾンには何らかの組織代謝賦活作用があるのではないか」との考えより、低酸素血症下（家兎に酸素3%の窒素ガスを呼吸させたもの）の家兎脳組織に魚類の鰓呼吸の原理を用いた counter-current exchange方式の白鳥式オゾン化装置にて動脈血中にオゾンを安全に投与した。その結果、低酸素血症下でも、オゾン投与により十分に脳組織エネルギー代謝が賦活・維持される結果が得られた¹⁾。しかし、このオゾン投与の作用機序を解明するには至らず、説明は仮説のまま今日まで推移してきた。現在、生体へのオゾン投与の効果の検討を目的に、出血性ショックモデル家兎にオゾン化水溶液を投与することにより、エネルギー源に差のある脳・肝臓の組織エネルギー代謝への影響を研究しているので紹介する。

2. 出血性ショックについて

出血性ショックにおいては fluid resuscitation（直訳では輸液療法。輸液により血圧などを維持する療法。しかし本稿のような内容には現在の訳語は不十分であるので、本稿では英語を用いる）による循環系を維持する方法がいろいろと執られているが、根本的には輸血療法が中心である。しかし、近年、輸血による副作用の問題が多く取り上げられるようになり、単なる輸血療法のみには頼らない方法が行われている。一方、出血時には直ちにショックに陥るわけではないので、ショック移行期においても積極的な fluid resuscitation が行われている。fluid resuscitation により血圧さえ保たれていれば重要臓器の組織エネルギー状態は保たれていると考えられるが、fluid resuscitation のみではヘモグロビンの改善はなされていないので、どの位にヘモグロビン値を保てば fluid resuscitation のみで組織代謝を維持できるかが問題となる。組織エネルギー代謝の賦活・維持には当然、その臓器の持つエネルギー源も問題となる。特に、脳は心・肝・腎と異なりブドウ糖のみをエネルギー源としており、好氣的解糖系のみでエネルギー産生を頼ることからショックにおける可逆期は最も短いことになる。さらに出血性ショックにおける fluid resuscitation によってたとえ十分な酸素供与が行われても、活性酸素の発生と、それによる重度の細胞障害（再灌流障害）が問題となる。

3. 活性酸素の発生を如何にして抑制するか

再灌流障害における活性酸素発生原因の1つは酸素と組織エネルギー産生のバランスにあると考えられる。生体にとって酸素供与が不可欠であるならば、この酸素投与下でのエネルギー代謝維持と活性酸素の産生抑制をはかることが重要である。すでに酸素同素体であるオゾンに注目し、オゾンを血中に投与することにより酸素に代わる組織エネルギー代謝賦活作用が発揮されると考えた。

fluid resuscitation に際し、代用血漿として用いるサリンヘス（とうもろこしデンプン液。最近、生体血漿剤を使用しない傾向にある。）を1.5%オゾン化酸素で bubbling することによりオゾン化し（とうもろこしデンプンはオゾンとの反応性が低いので殆どのオゾンが溶解状態と考えられる）、これを出血性ショックモデルの家兎（全血液量およそ160 mlから80~100 mlを抜き取ったもの。体重3 kg。血圧は40位、正常値の3分の1である。）に抜き取った血液と同量を投与したところ、オゾン化サリンヘス群では脳・肝臓において ATP、energy charge（解説参照）は有意に増加・維持されており、また組織中の乳酸産生も有意に抑制されていることがわかった。この結果はエネルギー源に差がある脳と肝臓のいずれにおいても、オゾンによりエネルギー代謝が賦活・維持されることを示している。（血液と接触したオゾンは直ちに血液成分と反応するのでその反応生成物の作用により上記結果を誘導してきていると考えられる。）

虚血によって電子伝達系の末端で酸素が欠乏した場合、過剰の電子が停留し、coenzyme Q が過剰電子を担って電子伝達系から離脱し活性酸素を発生させる。また fluid resuscitation で酸素が再供給される時期にフリーラジカル反応がおきやすい。さらにショックにより ATP が枯渇すると、ATP → AMP → hypoxanthine → xanthine → uric acid という代謝過程に関与する xanthine oxidase の作用で superoxide (O_2^-) が発生し、組織障害をきたすとされている。オゾン化サリンヘスの投与により hypoxanthine の産生が有意に抑制される結果が、脳・肝臓において見られ、これが ATP 産生増加と有意の相関があることから、オゾン投与自体は活性酸素生成に関与しないことがわかった。このように fluid resuscitation に使用する代用血漿（サリンヘス）をオゾン化

して投与する治療法は組織エネルギー代謝を賦活維持する効果があり、また安全かつ簡便に行えることから、臨床面における有用性は高いと考える。また副作用もない。

4. オゾンの作用機序について

作用機序については現段階では不明であるが、我々はまず、解糖系におけるNADHのオゾン（実際にはオゾン反応生成物であろう。以下同じ）による酸化反応に注目した。解糖系において酸素分子が働くのは最後の酸化的リン酸化の過程である。したがってオゾンは解糖系に存在するNADHやNADPHを酸化することによりATP産生を賦活・維持すると考えられる。元来、NADHの持つ電子は高いエネルギー状態に保たれており、酸素と結合する時点で細胞内酸化反応で生じる自由エネルギーの大部分を取り出せるようにできている。NADHにはヒドリドイオン(H⁻)が結合しており、エネルギー産生の電子伝達はヒドリドイオンがNADHから外れてNAD⁺が再生されるとともにヒドリドイオンが水素イオンと2個の電子に変換されることから始まる。この2個の電子はミトコンドリア内膜にある電子運搬体の最初の成分に渡される。この時点の電子は非常に高いエネルギーレベルにあることから、オゾンに起因する酸化反応がヒドリドイオン産生に関与し、エネルギー産生を促進すると考えられる。また組織中の酸素が欠乏するとATPが分解して hypoxanthine が蓄積し、ここに再度 O₂ が添加されるとキサンチン酸化酵素の働きで superoxide が産生されるが、酸素添加時にオゾン反応が加わるとhypoxanthineの蓄積が抑制された結果からフリーラジカルによる有害作用に対する抑制的効果も期待される。こうした結果の結論として、出血性ショックにおける fluid resuscitation の際に用いる fluidをオゾン化して与えると、血圧維持のみでなく組織エネルギー代謝を充分維持できる。また再灌流障害の原因となる活性酸素抑制効果も認められるので、出血性ショック治療に対する有用性が示唆される。また、このような効果は、脳・肝臓におけるエネルギー源の差には関係ないことが分かった。

最後に、1.5%オゾン化酸素のbubblingによる水中のオゾン溶解平衡濃度は常温でおよそ9.6 μg/mlと考えられる。サリンヘス中も同程度のオゾン溶解濃度であるとして、この濃度が生体のエネルギー代謝に至適濃度であるかどうかは現段階では不明である。また、赤血球などへの影響や生体への他の副作用についてはさらに研究が必要であり、さらなるオゾンの作用機序の解明が必要である。

酸素より酸化力の高いオゾン吸入は肺への刺激が強く、肺癌発生などの危険性もあることから、オゾンの医学的利用は日本では殆どなされていない。しかし、オゾンによる殺菌はすでに臨床応用がされている。そこで我々はオゾンが水には酸素の約2倍溶解することから、オゾンの生体への投与を吸入ではなく、水溶液をオゾン化して投与する方法をとったわけである。これは水溶液をオゾンで bubblingするだけで良いので、きわめて簡便である。すでに述べたように「活性酸素の産生を抑制しながらATP産生を促進することによって組織エネルギー代謝を賦活する方法」が臨床で活用されることを期待していきたい。

文献1) 白鳥倫治ほか、麻酔、42(1)、2-6(1993)。

(解説) energy charge: 酸化的リン酸化や解糖系はATP、ADP、AMPの濃度によって調節されている。これらのアデニル酸系がどの位の高エネルギーリン酸基によって充足されているかを示すのがenergy charge (エネルギー充足率)であり、次の式で表される。

$$\text{energy charge} = \frac{1}{2} \times \frac{[\text{ADP}] + 2[\text{ATP}]}{[\text{AMP}] + [\text{ADP}] + [\text{ATP}]}$$

この値が上昇するとATP供給系は阻害され、ATP消費系が必要に応じて働くが、0.85程度で両者が釣り合う。通常、脳や心筋などでのenergy chargeは0.85に保たれている。

しらとり りんじ 人なみにゴルフ、読書などの趣味はあるが、やはり麻酔医としての仕事に毎回ながら深い感動を覚える。今回のオゾンによる研究もライフワークであるが、時間不足と周囲から仲々認めてもらえない孤独なたたかいに悩みはつきない。