

文献紹介

神経性皮膚炎に対するオゾン療法と その抗酸化系に及ぼす影響

Ozone Therapy of Neurodermitis Patients and Its Influence on Pro- and Antioxidative System Figures

T.A.Clavinskaya and O.A.Ivanova

Proceedings of 12th Ozone World Congress, IOA, Lille, 1995

医療法人碧明会 大沢眼科・内科院長 大沢満雄

要旨 少量自家血液オゾン療法及び直腸オゾンガス注入療法を受けた各種神経性皮膚炎の患者の POL (脂質過酸化) と抗酸化系の値を分析した。その結果、抗酸化系の活性は上昇したが、脂質過酸化にはあまり変化は見られなかった。両者のバランスの悪い患者群についても分析した。

キーワード : 神経性皮膚炎、脂質過酸化、抗酸化系

緒言

1990年以来、少量自家血液オゾン療法と直腸オゾン注入療法を皮膚疾患（アレルギー性皮膚炎、乾癬、湿疹、強皮症、稀な皮膚炎）の治療に用いてきた。この結果については1992年ロシアで開催された第1回“Ozone in Biology and Medicine”会議で報告した¹⁾。最も効果があったのは神経性皮膚炎の患者の治療についてであった。また神経性皮膚炎の進行には、中枢神経系機能障害、微生物感受性、遺伝的体質が重要な役割を担っている²⁾。

この疾患はしばしば、幼少時に始まる。また他のアトピー性疾患に随伴することが多い。かかりやすい素因として先天的免疫不全³⁾、T - サプレッサー欠損のような免疫能欠損⁴⁾、好中球の（炎症部位への）走化性およびナチュラルキラー細胞の機能低下⁵⁾、IgEの過剰産生⁶⁾がある。

従来の治療法では多くの場合、無効であったことが新しい治療法を模索する動機となった。神経性皮膚炎に対するオゾンの効果は、治療濃度のオゾンによる赤血球の変形能の上昇によって引き起こされる微細循環の亢進で説明することが出来るかもしれない。重要なことはオゾンがヒスタミンやセロトニンの代謝不全に影響を与えるということである。これら代謝不全は神経性皮膚炎の進行経過において重要な役割を担っているからである。過去3年間、N. Novgorod Medical Academy の研究者達は、オゾンの影響下で生ずる生体内フリーラジカル過程の変化について研究してきた。即ち、抗酸化系の各要素が緩慢な脂質過酸化を通して、十分に再活性化されることが分かった。

本文

この論文は、1991～93年の間に、N. Novgorodの皮膚・性病研究所において神経性皮膚炎患者65人を少量自家血液オゾン療法および直腸オゾン注入療法で治療し臨床検査結果を分析したものである。患者は、11歳から40歳、平均24歳、びまん性神経皮膚炎58人、その中、全身型5人、限局型2人、アトピー性神経皮膚炎22人であった。

オゾン療法として二つの方式を用いた。

- 1) オゾン直腸注入法 オゾン濃度50mg/Lのオゾン/酸素混合ガス100mlを注入
- 2) 少量自家血液オゾン療法 患者血液5mlに50mg/L濃度のオゾン/酸素混合ガス（ほぼ同量-訳者註）を混合して（筋肉）注射

◇52人の患者（80%）は1) 2) 併用で治療を行った。

◇肘静脈を確保できない時は、直腸オゾンガス注入法のみを行った。

治療の効果

- 1) 63人 (97%) の患者は、オゾン療法を問題なく行えたが、アトピー性びまん性神経皮膚炎の2人は、発疹部の激しい掻痒と発赤を来したため中止した。しかし、この2人の患者は従来の治療法でも同じような症状が過去に起こったことがあった。
- 2) 治療後、19人 (29%) の患者の症状が消失し、33人 (51%) が著明に改善、13人 (20%) は軽度の改善がみられた。オゾン療法単独は10人で、その結果はオゾンと神経性皮膚炎の再発予防薬 (Broma/ tinctura leonury mixtureとビタミンA) とを併用した26人と比べて結果に差はみられなかった。これらの患者の54% は症状が完全に消失し、46% は著明な改善がみられた。
- 3) 24人の患者は短期間の抗ヒスタミン療法と理学療法を行った。5人は皮膚症状の改善が遅いため解毒治療 (チオ硫酸ソーダとhaemodes 注射) を行った。
- 4) 8人の患者は従来の治療法 (腸内吸着剤、抗ヒスタミン剤、Ca剤) が無効のため、オゾンで治療を行った。このうち2人の患者の症状が消失し、5人が著明に改善、やや改善は1人であった。
- 5) 6人の患者は3~6ヵ月ごとに再発する湿疹と膿皮症を伴う神経性皮膚炎の患者であった。オゾン療法の第一コース終了後は症状はかなり改善した。再発時も湿疹はより限局し、痛みも軽くなっていた。第二コース終了後、3人は症状が消失した為、3週間で退院となった。他の3人もかなり改善した。1人だけは食療法から離脱したため再発した。入院患者は下記の如く臨床検査を行った。

臨床検査の施行

第一回の血液検査はオゾン療法施行前

第二回の血液検査はオゾン療法中の10~14日目

第三回の血液検査はオゾン療法終了時

検査項目

- a. DC : diene conjugates (共役ジエン)
- b. SB : Schiff's basements (シッフ塩基)
 - a, b は脂質過酸化値 (POL, lipid peroxidation figures)
- c. GR : glutathione reductase (グルタチオン還元酵素)
- d. GPO : glutathione peroxidase (グルタチオンペルオキシダーゼ)
- e. AOA : plasma antioxidative activity (血漿抗酸化活性、ルミネッセンス法で測定)
 - c, d, e は抗酸化系値 (antioxidative system figures)

結果

神経性皮膚炎患者の初期POL値はモニターグループと有意差はみられなかった。

治療前の大部分の患者 (53~55人) のDC値は100~500nmol/mg の間に不規則に分布していた。

a) DC値

オゾン療法前の平均DC値は295.9 nmol/mgで、これはモニターグループ (239 ± 23.8 nmol/mg, $p < 0.1$) に比べやや高値であった。オゾン単独療法10~14日後に正常範囲 (246.14 nmol/mg, $p < 0.05$) まで低下した。治療終了時の平均DC値 (281.27 nmol/mg, $p < 0.3$) は、2回目の検査値よりも高いが、最初の値までには達しなかった。治療終了時に際だって効果のなかった2人のアトピー性びまん性神経皮膚炎の患者では、オゾン療法開始時と比べて441 nmol/mgと495 nmol/mgの上昇を示した。治療後10日目のDC値はモニターグループ値を越えなかった。

b) SB値

同様の変化はSB値においてもみられた。SBの初期の平均値は、正常のモニターグループ (36.5 ± 1.4 Y E vs 37.81 ± 0.008 Y E, $p < 0.3$) より低値を示した。オゾン療法中、目立った変化は認められなかった。オゾン単独療法10~14日後のSB値は32.8 Y Eで、治療終了時には34.1 Y E, $p < 0.5$ & $p < 0.7$ (Fig.1) と上昇していた。オゾン療法10から14日後のDC/SB値は初めは高かったが、8.1から7.2、 $p < 0.7$ へと十分に下がった。正常値は6.32である。これはPOL過程の安定化を意味しており、治療終了時でも上昇しなかった。

c) GR

神経性皮膚炎の患者のGR値 (6.112μ M/g min) はモニターグループ ($2.86 \pm 0.22 \mu$ M/g min) よりも高く、治療終了時には 9.26μ M/g min、 $p < 0.4$ と、初期値の1.5倍であった。湿疹を伴うアトピー性びまん性神

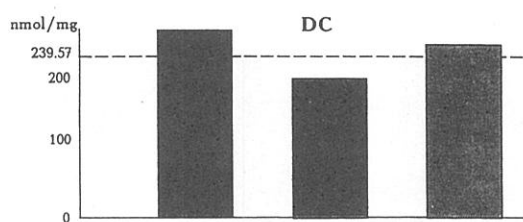


Fig.1(a).The change of diene conjugate maintenance.

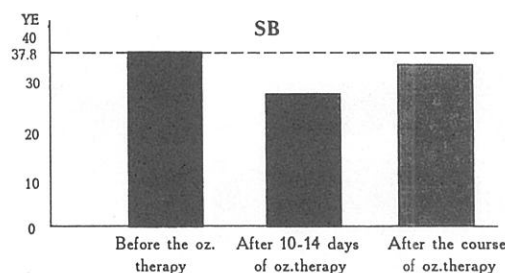


Fig.1(b).The change of Schiff's basement maintenance.

経皮膚炎の女性では、最初から高かったGR値 $13 \mu\text{M/g min}$ が $38 \mu\text{M/g min}$ へと上昇した。この患者は治療中、単純ヘルペスと二次的膿皮症を合併した。高GR値と高AOA値は他の不変数値と並んで、膿皮症を伴う全身性アトピー性神経皮膚炎患者にも認められた。

d) GPO

オゾン療法前の平均GPO値は、 $48.054 \mu\text{M/g min}$ であった。これはモニターグループの値 $36.4 \pm 3.8 \mu\text{M/g min}$ 、 $p < 0.01$ より高く、オゾン療法中、 $45.4 \mu\text{M/g min}$ 、 $p < 0.7$ で、オゾン療法終了時は $55.2 \mu\text{M/g min}$ 、 $p < 0.2$ と特別な変化はみられなかった。

e) AOA

オゾン療法開始前の患者の血漿抗酸化活性の初期レベルは、モニターグループの値 $0.1832 \pm 0.000146 \text{ YE}$ と一致していた。神経性皮膚炎の患者のオゾン療法10から14日後の平均AOA値は、 0.2180 YE 、 $p < 0.05$ と高値であった。この値の上昇は病気が安定していることを示している。治療終了時はAOAは 0.195 YE 、 $p < 0.2$ と低くなっていた。(Fig 2)

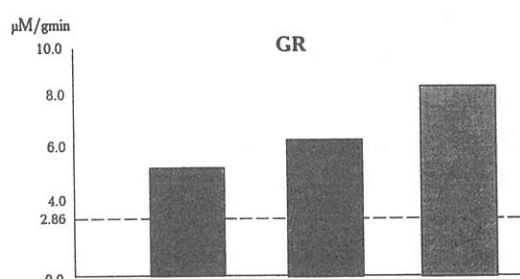


Fig.2(a).The change of glutathione reductase maintenance.

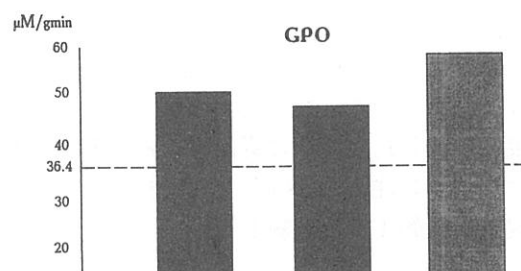


Fig.2(b).The change of glutathione peroxidase maintenance.

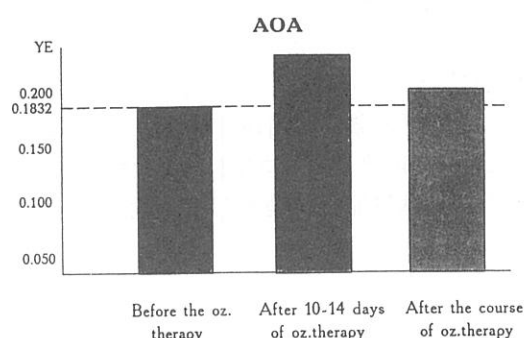
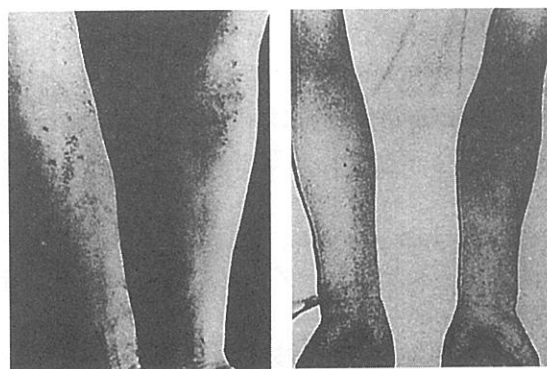


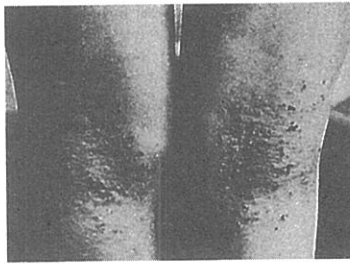
Fig.2 (c).The change of antioxidative plasma activity maintenance.

抗酸化系の数値の変化が16例の患者にみられた。10例は抗酸化系は一定せず、著しい低値または高値を示した。概して脂質過酸化と抗酸化系の値の間に隔たりが目立った(8~10人)。

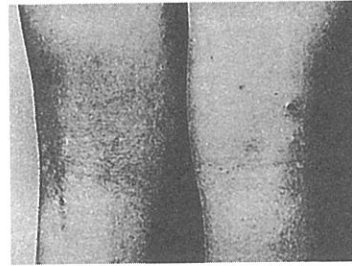
症 例

オゾン療法の臨床像への影響及び抗酸化系の値の変化を2症例で示す。

Patient K.
The clinical manifestation before the ozone therapyPatient K.
The clinical manifestation after the ozone therapy



Patient P.
The clinical manifestation before
the ozone therapy



Patient P.
The clinical manifestation after
the ozone therapy



症例 1 患者 K

23歳女性 1994年1月14日に入院。

病名：全身のアトピー性びまん性神経皮膚炎及び慢性副鼻腔炎

この女性は7歳の時に発症し、父親及び妹もアレルギー性皮膚炎である。また患者は各種抗ヒスタミン剤及びビタミン剤をずっと処方されていた。発疹は顔面、背部、腹部、胸部、肘と膝の内側にみられ、耐え難い搔痒を訴えていた。入院時は再発が半年続いていた時であった。治療前の血液像は好酸球13%、白血球数は $7.0 \times 10^9/L$ と好中球増多症および白血球増多症で、GR値は $1.11 \mu M/g \text{ min}$ とかなり低く、DC値も191 nmol/mgとかなり低下していた。GPOは $96 \mu M/g \text{ min}$ と高値であった。

患者にはオゾン単独療法を行い、2週間は抗ヒスタミン剤及び精神安定剤を投与した。18回の直腸オゾンガス注入法と10回の少量自家血液オゾン療法を行った。治療終了時DC値は267 nmol/mg、GR値は $2.331 \mu M/g \text{ min}$ 、GPO値は正常値($77 \mu M/g \text{ min}$)よりわずかに高値であった。この時点で患者は退院となり、症状はかなり改善していた。発疹部にわずかな浸潤がみられたが、搔痒は軽くなっていた。

6ヶ月後に再発したが症状は軽度で、その時の検査値ではGPO値は $63.3 \mu M/g \text{ min}$ と高く、オゾン単独療法(直腸オゾンガス注入法18回、少量自家血液オゾン療法5回)を行った。発疹消失後、検査値は正常となり、寛解期は約1年間持続した。

症例 2 患者 P

16歳女性 1993年10月12日入院。

病名：びまん性神経皮膚炎。5歳から外用薬治療を受けていたが効果がなかった。

発疹は膝と肘の内側、顔、首、四肢にみられた。入院4週間前から始まった搔痒に苦しんでいた。

血液検査では、白血球は $9.6 \times 10^9/L$ と白血球増多症を示しGPO値は低下していた($16 \mu M/g \text{ min}$)。治療は直腸オゾンガス注入法18回及び自家血液オゾン療法10回を行った。オゾン療法開始14日後、DC値は265 nmol/mgから135 nmol/mgと低下し、GR値は $2.48 \mu M/g \text{ min}$ から $26 \mu M/g \text{ min}$ と急速に増加した。治療終了後DC値は低値で安定(137 nmol/mg)し、他の検査値も正常となった。症状は完全に消失し、完全寛解期が1年以上続いた。

結 論

1. 神経性皮膚炎の患者に対して、少量自家血液オゾン療法及び直腸オゾンガス注入法の併用は有効な方法である。これは入院および外来いずれの患者にも適用できる。概してオゾン療法は合併症の原因とはならない。
2. 神経性皮膚炎の患者は、正常なモニターグループに比べてDC値が幾分か高かった。オゾン療法により抗酸化系(グルタチオンリダクターゼとグルタチオンペルオキシダーゼ)が著明に亢進することが明らかになった。
3. オゾン療法中、神経性皮膚炎患者の抗酸化系の活性は上昇したが、脂質過酸化の亢進はみられなかった。
4. 脂質過酸化と抗酸化系の値のバランスの悪い患者は、神経性皮膚炎が持続した。

(文献6件の掲載は割愛致します。編集担当)