

## 各種疾病に対するオゾン療法

### (3) 虚血性疾患 — その1 慢性動脈閉塞症の概要 —

Velio Bocci

Oxygen-Ozone Therapy—A Critical Evaluation—

Kluwer Academic Publishers, Dordrecht/Boston/London

摂南大学薬学部 中室克彦、坂崎文俊

要旨 「Oxygen-Ozone Therapy」(オゾン/酸素療法、Bocci著)の第24章において疾患別のオゾン療法の適用例が記されている。虚血性疾患のうち、慢性動脈閉塞症、脳梗塞および心筋梗塞への適用の例が紹介されている。今回は慢性動脈閉塞症の概要と、慢性動脈閉塞症にオゾン療法の適用を試みた研究の概要について紹介する。

キーワード：酸素-オゾン療法、下肢虚血、慢性動脈閉塞症

動脈硬化や糖尿病に起因する下肢動脈閉塞やバージャー病では、下肢における血流が減少し、組織の虚血と細胞死が引き起こされる。そのような状態の下肢に外傷が生じると、酸素、栄養、可溶性メディエーターの不足により治癒が遅れ、潰瘍が生じる。急性下肢虚血は血管にもともと存在した狭窄部が血栓により閉塞することによって引き起こされ、直ちに治療が必要となる。慢性下肢虚血は段階的に進行する。ヨーロッパでは下肢虚血の診断にあたって以下に挙げるような Fontaine の4段階評価を用いる。

- Stage 1 足や足指に冷感や痺れがある。皮膚温度が低下し、足は青白く、頻繁にチアノーゼを呈する。
- Stage 2 休息時に断続的な痛みがある。これは神経に障害の現れる段階である。知覚障害および知覚鈍麻が、初めは局所的に後に足全体に広がる。反射低下。間欠性跛行。
- Stage 3 休息時の痛みが夜に悪化する。足指の何本かにチアノーゼが明らかになり、栄養障害の始まりや顕著な潰瘍を伴う。(切断の割合は15%以下)
- Stage 4 足指の何本かに、部分的あるいは全体的に壊死が生じる。痛みはしばしば耐えられないほどになる。(切断の割合は50%以下)

慢性動脈閉塞症(POAD)患者が心血管障害を起こす相対危険度は、脳血管障害および冠動脈障害と同じである。脈管学では、POADを客観的に評価するための正確で非侵襲的な方法がいくつかある。足関節対上腕血圧比(ABI)を用いて、次のように評価される。

0.91~1.30 正常

0.41~0.90 軽度から中程度の POAD

~0.40 重度の POAD。心血管障害のハイリスクグループ。一年間死亡率 25%

POADに対する外科的手術には、かつては腰椎交感神経切除や脊髄刺激などが行われたが、現在は行われない。Taylorらは遠位部の静脈を動脈とつなぐバイパス手術というユニークな方法を示し、決定的な虚血や処置不能だった下肢を回復できるようになった。

外科的手術の他に、禁煙、適切な食事、運動により、血液のレオロジー(粘性など)の改善が試みられる。POADに対する薬物治療には次のようなものがある。

- 1) 血管拡張剤は毛細血管の血流を向上し、筋肉内の血管を還流している血液が筋肉を素通りすることを避けられる。ペントキシフィリンは微小循環へ血流を増加させることによって虚血組織の酸素供給を促進する。血液の粘性と赤血球の柔軟性を促進することによって血液のレオロジーを改善できる。しかし最近の二重盲験試験では効果に疑いがもたれている。1999年にFDAが認可したシロスタゾールは、フォスホジエステラーゼ-3を阻害し、cAMP濃度を上昇させることによって血管拡張を起こす。プロスタグランジンE<sub>1</sub>作用を有し化学的に安定なイロプロストも患者に投与される。シロスタゾールおよびイロプロストはPOADを改善するが、しばしば頭痛、動悸、めまいを起こすため、他の心臓疾患を有する患者に用いてはならない。

2) 動脈硬化の進行は、高コレステロール血症の治療とアスピリン、チクロピジン、クロピドグレルなどの血小板凝集阻害薬によって遅らせることができる。プロピオン酸レボカルニチンは筋の代謝を向上させQOLの改善に有用である。しかし問題の本質を解決することはできない。言うまでもないが、動脈硬化の治療にほとんど役に立たなくても、糖尿病を治療し、血液中ホモシステイン濃度を下げ、血圧を下げる努力を継続しなければならない。POAD患者の予後は暗く、症状が悪化すると日々の生活に支障をきたすからである。

これらの状況で、患者は真剣に症状を改善する治療方法を探している。こうしてオゾン/酸素療法は大きな注目をあびている。しかし、一部疑問の残る報告もあるので以下に紹介する。

オゾン療法の分野で最も尊敬されているオーストリアオゾン療法学会の会長であるRokitansky が 1972～1980年に152人の患者に自家血液オゾン療法を行って得られたデータを1981年に発表した。11人の患者の赤血球中に含まれる 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG) の濃度を測定したところ、9人に顕著な増加があり、1人は減少し、オゾン療法の実施前からすでに高値を示した1人には変化がなかった。

なお、1983年の学会では、オゾン/酸素混合ガスの大腿動脈内注射を行った患者の方が、通常の血管拡張治療法を行った患者よりも切断例が少なく済んだと報告している。現在はオゾンの動脈内注射は行われない。また、通常の治療法も現在では当時よりも進歩しているので、このまま参考には出来ない。(訳者註：上記 Rokitansky が行った大量自家血液オゾン療法(体外に静脈血100mLを取り出し、これに適量のオゾンを作作用させ、静脈に戻す)は現在、広く行われているが、依然、この種の治療に役立っている。)

1987年に Mattassi らは自家血液オゾン療法により血液中 HDL と中性脂肪が上昇し、動脈内注射よりも顕著に良い結果が得られたと報告している。1988年に Romeo らは60人の患者についての検討でオゾン療法に効果があったことを報告している。1990～1992年にポーランドで行われた研究では、POADと糖尿病の患者にオゾン動脈注射を行い、ABI値の増加を示している。生化学的検査値を根拠に、血液中コレステロール濃度が減少し、血液と血漿の粘性が顕著に低下したためと報告している。

Bocci らの検討では血漿中コレステロール濃度や LDL 濃度の変化は無く、フィブリノーゲンの濃度がわずかな上昇にとどまると報告している。また Bocci らが ARMD (加齢黄斑変性症) の患者に自家血液オゾン療法(訳者、前述)を行った多数の結果では、もともと 2,3-DPG 濃度が非常に低かった患者のうち数人において 2,3-DPG がわずかに上昇しただけであった。同様の結果は1985年に Mattassi も報告している。

---

## 基礎解説—免疫 24

### 免疫学の新しい展開の始まり

武庫川女子大学薬学部 扇間昌規

本シリーズではこれまで、抗体すなわち免疫グロブリンというタンパク質の構造の特徴や抗原に対する反応性の解説に多くのページを割いてきた。それは、生体防御やアレルギーというユニークな反応を担う物質として古くから注目され、また各時代を画する最先端の科学技術の対象物とされて、その特性が詳細に明らかにされて来ているからである。同時に抗体はたとえば、人がマムシに咬まれた場合、あらかじめウマに作らせておいた抗毒素がマムシの毒を無力化する能力を持つ特効薬として臨床的に活用されたり、種々のイムノアッセイなど幅広い応用法が普及しているからである。しかし、免疫グロブリンがタンパク質である限り、それを合成する細胞が明らかにされなければならず、そのタンパク質のアミノ酸配列をコードする遺伝子が解明されなければならない。こうした新たな関心は、我々の体内で整然と適切に進行している免疫グロブリンの合成機構や細胞間の調整システムの解明に向かう研究の引き金となった。

このような謎を解く研究において、極めて大きな貢献をしたのが、マウスやラットやモルモットなどの小型の実験動物であった。しかし、動物実験には同種の動物(例えばネズミ色のマウスと黒色のマウスの関係)の個体間は言うまでもなく、同腹の子マウス同士(同時に出生した子；人間の場合の1卵生双生児の関係とは異なり、マウスでは同時に生まれる数匹の子マウスたちは、誕生日の同じ兄弟、姉妹、兄妹の関係)の間でも個体差がつきもので、実験の正確な再現性を得ることは、物理学や化学の実験に比べてはるかに困難であった。個体差の由来が遺伝子にあることは経験的に推定されていたので、遺伝子のなぞが解明されるより前に