

「がん難民」をつくらないために標準治療

2022

4

vol.166

統合医療で がんに克つ

特集

がん検診の勧めと限界、 超早期発見法と対策

がんの超早期診断と超早期治療

—CTC から IVC へという挑戦

水上 治 健康増進クリニック 院長

発見後の対策

～がん免疫サイクルを使ったがん免疫治療

赤木純児 くまもと免疫統合医療クリニック 院長

膵臓がん・胆道がんなどを早期発見するマイクロア レイ血液検査

山口 透 医療法人飛鳥メディカルクリニック 院長

がんを早期に発見するCTC検査を用いたがんスクリーニング

喜多村邦弘 医療法人喜和会 喜多村クリニック 院長
臨床循環腫瘍細胞検査 CTC 研究会 会長

特別
インタビュー

シリーズ
医療の
現場から

私のがん治療
一般社団法人 日本先制臨床医学会 福沢嘉孝 理事長に訊く
多くのドクターに参加いただき、1人でも多くのがん難民と一緒に救えることを願っています

健康増進クリニック 水上 治 院長に訊く
自分という生命体を信じて、希望を抱かせてもらえる医師を選んで進めば、
必ず道は開けるはず
— コスパがあり、欧米で長年の臨床実績と成果が報告されている治療法が
「超高濃度ビタミンC点滴療法」です



統合

医療は

患者さん本位の医療とは あきらめない



古田 一徳
医療法人社団ケイイー
ふるたクリニック 理事長

川崎市百合ヶ丘で「みなさまに役立つクリニック」をモットーとした「ふるたクリニック」の理事長をしています。今回は、「オゾン療法におけるがん治療研究」についてお話しします。

オゾン療法におけるがん治療研究

はじめに

欧米では1990年代以降、がんによる死亡率は低下しています。多くの種類のがんの死亡率が減少していますが、いくつかのがんの死亡率は変化していませんので現状です。これは、がんの死亡率を上昇しているような危険因子、たとえば肥満や運動不足などによる生活習慣病を減らすことも重要ですが、新しいがん治

療法を検討することも必要だと思えます。がん治療について本邦では、一般には三大標準治療として手術、化学療法、放射線療法がおこなわれています。クリニックでは標準治療以外の治療法を、効果を求めて保険外診療（自費診療）であつてもという患者さんが非常に多いです。多くのがんの症例の場合、がんの外科的切除とそれに続く放射線

療法、化学療法、またはその併用が有効とは思いますが、免疫療法などの新しい治療法との併用もおこなわれ、治療効果が出ているものもあります。

放射線療法、化学療法は、腫瘍細胞内の活性酸素種（ROS）およびフリーラジカルを増加させることによつてがん細胞死を誘導するといわれています。筆者はあまり知りませんでした。ワールブルク効果により、がん細胞はROS産生の増加に傾いており、より多くの外部からのROSの刺激により、細胞のアポトーシスを引き起こすといわれています。がん細胞によるROS産生の増加は、ブドウ糖の摂取量の増加とワールブルク効果によるものといわれているようです。

このワールブルク効果（Warburg effect）について、がん代謝分野においては約1世紀前に、O. Warburgらが、当時提唱されていたパスツール効果が腫瘍組織においてはみられないことを観察しています（図1）。これは正常組織とは異なり、腫瘍組織においては、酸素分圧を上げてもグルコース依存性の乳酸産生が下がらないことを発見したようです。

腫瘍組織では、酸素濃度が十分に高い条件でも、TCA回路の回転（CO₂の生成）と比較した際、乳酸産

生量が高い傾向があるとするものもあります。

オゾンの抗腫瘍効果 の実験の歴史

1958年にFernerらは^①、X線照射で観察された効果と同様の細胞破壊の誘導におけるオゾンガスの役割と、細胞培養におけるX線照射とオゾンガスの相乗効果を雑誌『Nature』に発表しています。4年後、同じくFernerらは、オゾンのさまざまな使用濃度の量に応じて、HeLa細胞株が障害または保存されることを確認しました^②。

HeLa細胞とは、Henrietta Lacksという人から採取された子宮頸がん細胞から1951年に樹立された細胞株です。

1980年に、Sweetらは^③、オゾンが細胞培養において非腫瘍細胞に影響を与えることなく、3つのがん細胞株（乳房、肺、子宮）の増殖をどのように阻害したかを報告しました。この効果は使用したオゾン量に関連しており、グルタチオンに関連するがん細胞の酵素経路の欠陥が原因ではないかということでした。

1987年Katicらは^④、3つの卵巣がん細胞株に対するオゾンの細胞毒性効果を報告し、同じオゾンの投与量を使用した場合、また放射線照射を単独と、放射線治療とオゾン

古田一徳(ふるた・かずのり)

1986年 北里大学医学部卒業、外科入局。1987年 長野厚生連北信総合病院。1989年 元国立小児病院外科。1992年 北里大学外科助手。1995年 新潟中条中央病院外科医長。1997年 前国立大蔵病院外科(現国立成育センター)。1999年 北里大学医学部外科診療講師。2001

年ドイツ・ベルリンフンボルト大学一般・移植外科(短期留学)。2005年 北里大学医学部外科専任講師。北里大学外科肝胆脾主任。2010年 北里大学外科准教授、北里大学外科非常勤講師を経てふるたクリニックを開設。医療法人社団ケーイーふるたクリニック 理事長

誘導はアポトーシスではなく、オゾン水の投与は安全で抗腫瘍治療の代替になれると報告しています。

● オゾンの抗腫瘍効果の理論

正常細胞の酸化システムは通常このオゾンによる細胞損傷に対応できるのに対し、がん細胞はほとんど酸化能力を使い果たし、すでにもっていないといわれています。オゾンの使用は実験レベルでは、放射線治療と併用すると放射線増感作用があり、放射線耐性のある放射線感受性腫瘍細胞を破壊できるという報告もあります。オゾンは、腫瘍細胞のROSを増加させることにより、これらの薬剤によって生成されるものと同様のがん細胞の破壊を誘導するようです。

RT(放射線治療)、CT(化学療法)、およびオゾンによるROS(活性酸素種)の生成について、正常の細胞とがん細胞では、それぞれの細胞質およびミトコンドリアのROSについては異なる経路が活性化されるといわれているようです。正常細胞はROSレベルが低いのにに対し、がん細胞はROSレベルが高いか、非常に高いです。酸化を誘導する核内転写因子であるNRF2経路は、がん細胞でほとんど使い果たされているため、より多くのROS

が炎症を誘導する核内転写因子であるNFKB経路が活性化されているためです(図2)。

オゾンは細胞膜を構成する脂肪酸を酸化(脂質過酸化)することにより、高濃度であると細胞膜に直接損傷を与える可能性があります。オゾン下で考えられることは、がん細胞では十分なNADPHがない場合、それらは急性酸化ストレスを生成することによって細胞へのシグナル伝達と損傷を誘導することが考えられます。非がん細胞では、オゾンは核因子NFR2の活性化を引き起こし、酸化化分子の合成を増加させ、核因子NFKBの調節を誘導します。がん細胞はROSレベルが上昇しているために酸化システムが過負荷になっているようで、さらに酸化物質の生成をさらに増加させる能力はわずかと考えられます。これが、非がん細胞ががん細胞に有毒なオゾン量を安全に処理できる理由と考えられます(図3)。

正常細胞培養とがん細胞培養のオゾンガスには、さまざまな効果があります。同じ投与量で使用した場合、正常細胞に損傷を与えずに一部の種類の腫瘍(すべてではない)に直接細胞毒性効果をもたらします。RTおよび一部のCT薬には相乗効果または相乗効果があり、これはおそらくROSおよび、その他のフリー

ラジカルの細胞内産生の増加に関連していると思われます。細胞内ROSの増加は、腫瘍細胞においてはうまく処理されませんが、オゾンは酸化物質を増加させる能力があるために、正常細胞にオゾンが働くときはグルタチオンなどの酸化作用があり、ROSの影響を少なくしていると思われる。このことは、放射線治療、抗がん剤を使用する化学療法との副作用を軽減したのだと思います。

● おわりに

オゾンによる腫瘍への影響は、実験レベルでは歴史は非常に古いことがわかりました。オゾンの効果としては放射線治療、化学療法の感受性増強効果のものが多かったです。オゾン単独でも、放射線治療、化学療法と同様の効果を認めている報告もありました。しかし、臨床でのデータがまだまだ少なく、いろいろな検証が今後必要と思われました。

患者さんに恩恵をもたらす、副作用のほとんどないオゾン療法を応用したがん治療を確立させていくために、症例を重ね、自身も精進していくかねばと改めて思いました。

参考文献

1. Ferrner, R.H. Chromosome Breakage in *Vicia faba* by Ozone. *Nature* 1958, 181, 504-505.
2. Ferrner, R.H. Ozone-induced chromosome breakage in

human cell cultures. *Nature* 1962, 194, 793-794. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 11796. 12 of 12

3. Sweet, E. Koo, M.S.; Lee, S.C.; Hagar, W.L.; Sweet, W.E. Ozone selectively inhibits growth of human cancer cells. *Science* 1980, 209, 931-933.

4. Karlic, H.; Kucera, H.; Melka, M.; Schonbauer, M.; Srengl, G. Zur Wirkung von Ozon und ionisierender Strahlung am In-vitro-Modell-eine Pilotstudie an vier gynakologischen Tumoren [Effect of ozone and ionizing radiation on an in vitro model: a pilot study of 4 gynecologic tumors]. *Strahlenther. Onkol.* 1987, 163, 37-42.

5. Zanker, K.S.; Kroczyk, R. In vitro synergistic activity of 5-fluorouracil with low-dose ozone against a chemoresistant tumor cell line and fresh human tumor cells. *Chemotherapy* 1990, 36, 147-154.

6. Cannizzaro, A.; Vorgia Falzacappa, C.; Martinielli, M.; Mishu, S.; Brunetti, E.; Buceti, B. OI2/3 exposure inhibits cell progression, affecting cyclin B1/cdk1 activity in SK-N-SH while induces apoptosis in SK-N-DZ neuroblastoma cells. *J. Cell Physiol.* 2007, 213, 115-125.

7. Simonetti, V.; Quagliariello, V.; Gusstero, P.; Franzini, M.; Iulifiori, R.V. Association of Ozone with 5-Fluorouracil and Cisplatin in Regulation of Human Colon Cancer Cell Viability. In *Vitro Anti-Inflammatory Properties of Ozone in Colon Cancer Cells Exposed to Lipopolysaccharides*. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2017, 2017, 7414083.

8. Li, J.; Zeng, T.; Tang, S.; Zhong, M.; Huang, Q.; Li, X.; He, X. Medical ozone induces proliferation and migration inhibition through ROS accumulation and PI3K/AKT/NF- κ B suppression in human liver cancer cells in vitro. *Clin. Transl. Oncol.* 2021, 23, 1847-1856.

9. Kuroda, K.; Azuma, K.; Mori, T.; Kawamoto, K.; Murahata, Y.; Tsuka, T.; Oishi, T.; Ito, N.; Inagawa, T.; Hoh, F.; et al. The safety and anti-tumor effects of ozonated water in vivo. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 25108-25120.

10. Jose Baerza-Noel and Rosa Pinto-Bonilla. Systemic Review: Ozone: A Potential New Chemotherapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 11796