

総説

本邦の歯科医療におけるオゾン水のあゆみ

大阪歯科大学細菌学講座 王 宝禮

オゾンの発見

オゾンの歴史上のパイオニアには、Christain Friedrich Schonbein (1799-1868) が科学の実験中にオゾンという気体を発見した者として知られている。そして、1840年に、ギリシャ語の OZEIN (臭う) から OZONE と命名された。その後、オゾンを使用していた歯科医師 E.A.Fisch (1899-1966) の患者で壊疽性歯髄炎だった外科医の Erwin Payr が、外科治療にもオゾンを応用し 1935年に第 59 回ドイツ外科学会に症例報告した。この報告が、医科でのオゾン療法の始まりであるといわれている。また、Joachim Hansler(1908-1981) はオゾンの殺菌力を期待して初めて医療用オゾンの発生器 (ジェネレーター) を造った人物として知られている。その後、オゾン水の強い殺菌力は世界的に認知されていく (表 1) ¹⁾。

表 1: オゾンの殺菌力

試験ウイルス、細菌	オゾン水濃度	作用時間	感染価対数減少率	
ネコカリシウイルス(ノロウイルスの代用)	ATCC VR-782	4ppm	15秒	99.999%
A型インフルエンザウイルス(H1N1)	ATCC VR-95	2ppm	15秒	99.994%
メチシリン耐性黄色ぶどう球菌(MRSA)	IID1677	3ppm	7秒	99.999%
多剤耐性緑膿菌(MDRP)	CTC14659	3ppm	7秒	99.999%
多剤耐性アシネトバクター(MDRA)	CTC14642	3ppm	7秒	99.999%
大腸菌	NBRD3972	2ppm	15秒	99.999%
バイコマイシン耐性腸球菌(VRE)	ATCC51575	2ppm	15秒	99.999%
セラチア	NBRC102204	2ppm	15秒	99.995%

オゾン療法

現代医学の中で、オゾンの先駆者である Velio Bocci ら は実際の治療経験からオゾン療法の生物学的反応を以下のようにまとめている。オゾン療法は①急性あるいは慢性的な副作用がない、②Neuro-endocrine 系の促進による患者の QOL 改善、③神経細胞保護作用、④抗酸化系酵素活性、HO-1 および HSP-70 の増加、⑤血液循環の改善(虚血組織への酸素運搬増)、NO、CO および赤血球内 2,3-DPG レベルの増加、⑥血液循環改善による一般的な代謝の亢進、⑦DNA

修復機能の亢進、⑧免疫系のマイルドな活性化と成長因子等の遊離、⑨炎症反応の抑制(NF κ Bの活性化を抑制)などの作用を持つとされている。それゆえ、オゾン療法は様々な疾患に対して使用されるようになってきている。それらには創傷、感染症、虚血性疾患、網膜変性疾患、神経変性疾患、慢性肝炎、肺気腫、自己免疫疾患および腫瘍性疾患などの適応疾患が挙げられている¹⁾。

しかし、オゾン療法が人の癌の治療にも効果があるかどうかは世界中の医師が試みているが、癌を治療するまではいたらず、患者の延命効果と終末期のQOL改善例が報告されている。Bocciも、癌に対するオゾン療法は延命効果やQOLの改善等にかぎられる補助療法と捉えるべきと述べ、癌治療の難しさを指摘している²⁾。

本邦における医科と歯科におけるオゾン療法の位置づけ

日本の医学生の代表的な参考書の「戸田新細菌学:南山堂」は、1939年に初版が出版されてから何度も版を重ねており、現在では第34版が出版され、ロングセラーになっている一冊である。多くの医学生はこの書で医師に巣立ち、オゾンには強い抗菌薬作用をもつことを教育されている³⁾。

さて、医科におけるオゾン療法(Ozone therapy または Oxygen-ozone therapy)といえ¹⁾、自家血オゾン療法であり、少量自家血(浄化)療法(Minor Autohemotherapy)と、大量自家血(浄化)療法(MAH: Major Autohemotherapy)がある。日本では、大量自家血療法のことを血液クレンジング療法とも呼んでいる。具体的には、大量自家血療法は100~200ccの血液を専用瓶に採血し、そこにオゾンガスを混合し、オゾン化した血液を体の中に戻すという治療法である。少量自家血療法は3~5ccの血液をオゾン化して、筋肉注射で体の各所に打つという治療法である。実際、世界的にオゾン療法は定着している。ヨーロッパのみならず、キューバ、ロシア、エジプト、韓国、中国、インドネシアなどへも拡がり、ウイルス性疾患、循環障害、リウマチなどの難治性疾患をはじめとする様々な疾患の治療に利用されている。日本でも、オゾンガスの皮下注射などが戦前から行われていたが、1994年に「日本医療オゾン研究会(現 日本医療・環境オゾン学会)」が設立されて以来、オゾン療法の調査研究と普及が本格的に展開されてきた。一方、歯科医療は、抜歯、インプラント、歯周外科治療など観血処置が多く、いわゆる外科治療が主であることから、歯科医師によるオゾン療法はオゾン水やオゾンジェルを用いた外科的な治療での併用療法を連想する。最近では2012年、「オゾン医療研究会」が設立され、今日まで歯科医療におけるオゾンの活用方法をEBMをもとに議論されている。これまでの報告から表2にはヒトにおいて全身に適用するオゾン療法を、表3にはヒトにおいて局所に適用するオゾン療法を示す¹⁻²⁾。

表 2 ヒトにおいて全身に適用するオゾン療法

適用法	適応症	作用機序
大量自家血液療法 (MAH) (体外血液処置後点滴 輸血)	動脈循環不全 感染症 老人病 慢性関節リウマチ 癌患者の補助療法 免疫活性化	ATPと2, 3-DPGの増加 →赤血球代謝の活性化 →赤血球O ₂ 放出の増加 サイトカイン放出 →免疫担当細胞活性化 IFN-β、TGF-βの増加 →免疫システムの調節 SOD、GSHpox、カタラーゼなど の活性化 →抗酸化能増強
少量自家血液療法 (身体外治療、筋肉内注 射)	アレルギー フンケル病 癌患者の補助療法 ざ創	免疫システムの非特異的活性 化 全般的刺激
直腸注入法 (O ₃ /O ₂ ガスをカテー テルで注入)	動脈循環不全(II期) A、B、C型肝炎 癌患者の補助療法 免疫全般の活性化	同上

表 3 ヒトにおいて局所に適用するオゾン療法

適用法	適応症	作用機序
耐オゾン性バッグによ る 経皮ガス浴	下腿潰瘍 皮膚病 真菌感染症	オゾンの殺菌効果 細菌、真菌およびウイルスの 不活性化
陰圧ガス浴 (サウションカップ、プ ラスチック長靴)	褥瘡 糖尿病性壊疽 創傷治癒遅延 瘻孔(放射線瘻孔) 放射線障害	傷の清掃 創傷治癒の改善 免疫賦活作用(TGF-β)
直腸注入 膣注入	直腸炎、腸炎 カンジダ感染	抗炎症効果 O ₃ 供給改善J 創傷;治癒効果 抗真菌効果

関節腔内注射(主に肩と膝)	慢性関節リウマチ 膝関節症 膝関節の外傷	抗炎症効果 活性酸素消去剤であるSODの活性化 免疫担当細胞、滑液膜細胞の活性化 TGF- β の放出
ブリス空リンチ (傍脊髄/筋肉内注射)	外傷性筋障害症候群 筋硬症	細胞代謝の活性化 ATP増加 抗酸化物質の活性化
オゾン水 (スプレーまたは湿布、 滴下) オゾン化オリーブ油	新鮮病巣 火傷、褥瘡 真菌感染症 ヘルペス 中耳炎	創の清掃 抗炎症効果 細胞代謝の活性化 免疫賦活作用(TGF- β)
オゾン水の歯科適用 (スプレーまたは洗浄)	抜歯後 口内感染症(例:カンジダ) アフタ性口内炎 歯周病、齲蝕	殺菌、傷の清掃 創傷治癒効果 抗炎症効果 細胞代謝の活性化 免疫賦活作用(TGF- β) 止血作用 口臭抑制作用

本邦の歯科におけるオゾン水の歴史

日本ではオゾンが医療に応用されたのは1817年頃といわれている。オゾン水を用いた歯科医療の歴史の始まりは文献検索から、戦前1940年位からの日本大学歯学部の中村芳文らの研究グループ^{4,12)}が、附属病院で主に歯周病治療で用いていた。中村らは臨床研究の結論では、オゾンは適切な状態の下に応用されると、殺菌作用、消炎作用ならびに組織に対する賦活作用などを強力に発揮し、病巣の治癒を促進することが認められ、なお創傷の治癒促進に対しては顕著な治癒効果を発揮される可能性を示唆した。

しかし、1970年から1984年まで日本国内では光化学スモッグが多数報告された背景からあり、オゾンがオキシダントであり、オゾンがあたかも大気汚染の原因なのではないかと、誤認され有害だという風説が流れてからは長い期間、オゾンの臨床研究は途絶えてしまった¹³⁾。90年代になり、歯科界にオゾン研究が発信された村上 弘らの報告からである¹⁴⁾。その後、歯科領域においても、

オゾン水の殺菌効果を検討した報告は多くなっていった。例えば、義歯洗浄に伴うメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)や脱臭効果、口腔微生物の中で *Candida albicans*、齲蝕や歯周病関連細菌の殺菌効果に関して報告があり(図 1)、それぞれの殺菌効果を認めている。さらにオゾン水による口腔粘膜や口腔内における揮発ガスがバキュームを用いる事による安全である事、レジン床の色調を変色させないとの報告もある¹⁵⁻²⁴⁾。

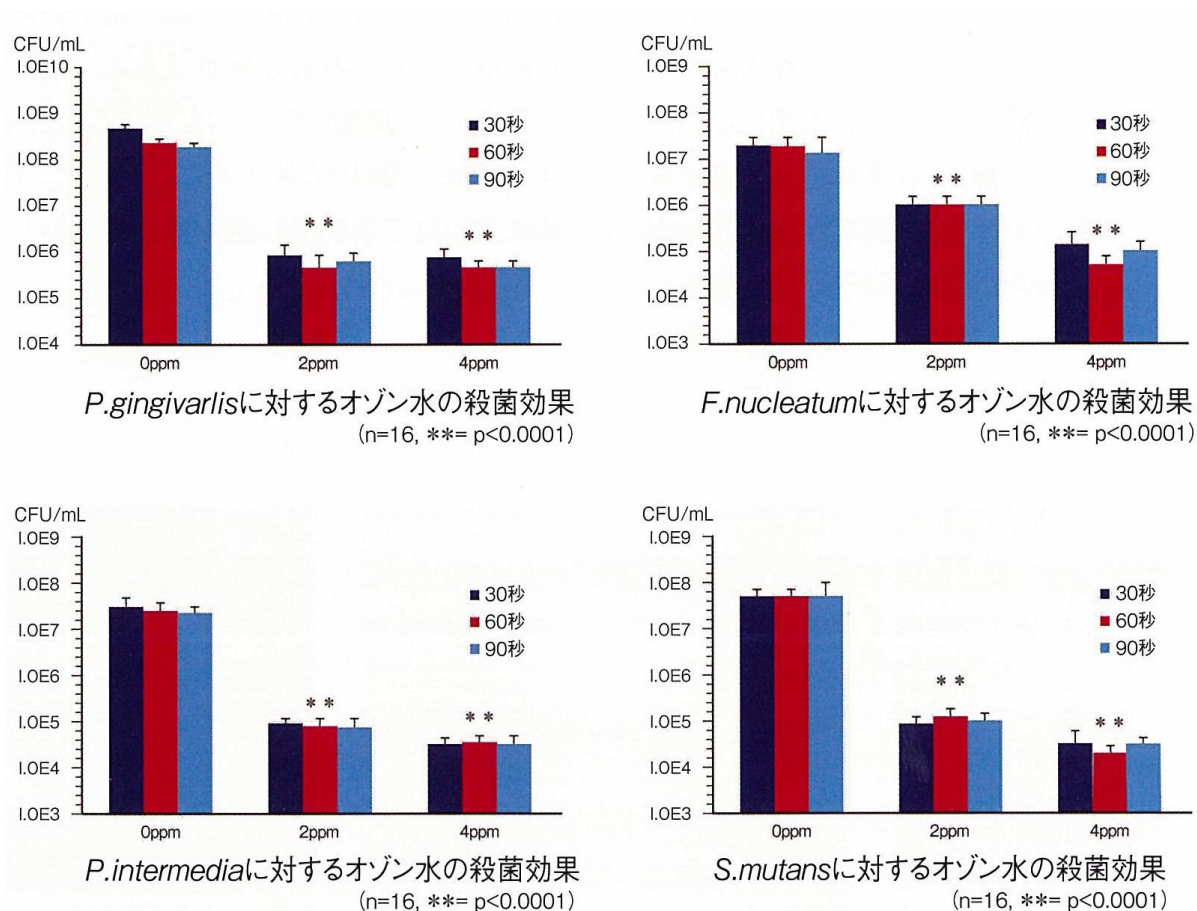


図 1 オゾン水による齲蝕・歯周病関連細菌への殺菌効果

その間、数多くの医療用オゾンの発生装置が発明され、それに改良が加えられた結果、安定した濃度が正確に得られるようになった。現在、歯科治療に適したポータブルタイプのオゾン・オーラル・イリゲータは 2010 年に岡部俊一らによって発明された(図 2)²⁵⁾。その後株式会社クリエンテンス社松川貴晶によって、それがプロデュースされ、私達の研究グループが抗菌・院内感染予防・止血・創傷治癒・ホワイトニング・口臭抑制・安全性に関して基礎・臨床研究でその EBM を追求している²⁶⁻³³⁾。

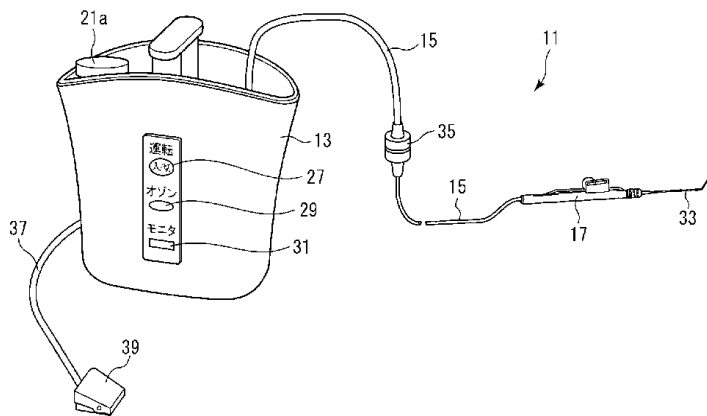


図 2 歯科用オゾン水洗浄装置 (オゾン・オーラル・イリゲーター)

参考文献

1. Bocci V. オゾン療法の臨床応用. In: オゾン療法. 東京: シュプリンガー・ジャパン(株), 2008; P87-206.
2. Bocci V, Travagli V, Zanardi I. May oxygen-ozone therapy improves cardiovascular disorders? Cardiovascular & hematological disorders drug targets, 2009; 9: 78-85.
3. 戸田新細菌学 34 版. 吉田眞一, 柳 雄介, 吉開泰信編. 東京: 南山堂, 2013 ; P150-151.
4. 尾形利二. 歯槽膿漏の Ozone 療法. 歯科月報, 1944;24:27.
5. 尾形利二. 口腔疾患に対する治療的作用についての臨床的研究. 歯科月報, 1957; 32: 92-94.
6. 内藤俊郎. 口腔治療に使用するオゾン発生器について. 歯界広報, 1960; 6, 19-20.
7. 内藤俊郎. 歯槽膿漏症盲嚢の治療における O₃ の作用についての臨床病理学的研究. 歯科月報, 1960; 34: 1-22.
8. 内藤俊郎: オゾンの殺菌作用についての実験的研究. 歯科月報, 1960; 34: 52-54.
9. 内藤俊郎. 象牙質消毒剤としてのオゾンの殺菌作用に関する実験. 歯科月報, 1960; 34: 55-58.
10. 稲葉睦美. 歯周炎の盲嚢歯肉組織による病変に対する O₃ の影響に関する実験的研究. 歯科月報, 1962; 36: 239-261.
11. 小野内常炬. 歯科領域における O₃ 水溶液の殺菌作用に関する研究. 日大歯学, 1964; 38: 384-404.

12. 中村芳文. 創傷治癒に及ぼす O₃ の影響に関する研究. 日大歯学, 1969; 43: 719-735.
13. Bocci V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. Toxicol Appl Pharmacol, 2006; 216: 493-504.
14. Murakami H, Ito Y, Fujii Y, Hattori M, Asai A, Noguchi T, Kawai T, Hasegawa J. New denture cleaner using ozone. Influence of temperature and humidity on formation of ozone. Aichi-Gakuin Dent Sci, 1995; 8: 47-52.
15. 松島仁志, 塚崎弘明, 芝 燁彦, 金石あずさ, 加瀬智夏, 久保田裕子, 渡辺有美, 塩田剛太郎. オゾン水の特性と医療への応用の可能性. 口腔機水誌, 2001; 2: 79-80.
16. 辻上 弘. オゾン水の歯周病原細菌に対する殺菌効果および細胞障害性に関する研究. 日歯周誌, 2002; 44: 46-54.
17. 水口三保, 村上 弘, 服部正巳, 鬼頭 喬, 伊藤 祐, 河合達志, 浅井昭博, 野口俊英. オゾンを利用した義歯洗浄法に関する研究—オゾンバブル法による *Candida albicans* の殺菌効果について—. 老年歯学, 2002; 17: 156-161.
18. 鈴木哲也, 織田展輔, 田中慎二他. 義歯床用レジンの色調に対するオゾンの影響. 歯材器 21, 2002; 336-341.
19. 村上 弘, 水口三保, 服部正巳, 池戸泉美, 河合達志. オゾン水を利用した義歯洗浄器のメチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)とウイルスに対する殺菌効果. 日本医療・環境オゾン研究会会報, 2002; 32: 2-5.
20. 小澤 学, 藤田元規, 杉浦石根, 伊藤幸司, 久保勝俊, 前田初彦, 塩田剛太郎, 亀山洋一郎. オゾン水の口腔内投与による口腔粘膜上皮に対する為害作用の研究. 愛院大歯誌, 2003; 41: 245-249.
21. 村上 弘, 水口三保, 加藤大輔, 横山 隆, 伊藤 裕. オゾン洗浄による義歯の脱臭効果について—官能試験法による検討—. 老年歯科医学, 2004; 19: 3-7.
22. Nagayoshi, M, Kitamura C, Fukuizumi T, Nishihara T, Terashita M. Antimicrobial effect of ozonated water on bacteria invading dentinal tubules. Journal of Endodontics, 2004; 30: 778-781.
23. Nagayoshi T, Fukuizumi T, Kitamura C, Yano J, Terashita M, Nishihara T. Efficacy of ozone on survival and permeability of oral microorganisms. Oral Microbiology Immunology, 2004; 19: 240-246.
24. 榊原 享, 宮前 真, 横山 隆, 竹市卓郎, 村上 弘, 服部正巳. 口腔内におけるオゾン水使用時の揮発ガス濃度の測定. 日本医療・環境オゾン学会第 17 回研究講演会要旨集, 2012:26-29.

25. 王 宝禮, 岡部俊一. 機能水を用いた歯科医療. 補綴臨床, 2011; 44: 320-325.
26. 王 宝禮. 東日本大震災におけるオゾン水を用いた感染予防対策としての口腔ケアの有用性. 日歯東洋医誌, 2012; 1: 50-53.
27. 王 宝禮. 歯科医療へのオゾン療法—口腔疾患への臨床応用と院内感染予防—. OZONEWS, 2014; 90: 14-19.
28. Sakai D, Makita Y, Masuno Y, Fujiwara S, Okazaki J, Wang P. Local hemostatic effect of aqueous ozone in cutting wound surface. J Hard Biol, 2014; 23: 245-248.
29. Fukui T, Masuno K, Makita Y, Fujiwara S, Shiota G, Imamura Y, Shiba A, Wang P. Antimicrobial effects of ozone gel against periodontal bacteria. J Hard Tissue Biol, 2014; 23: 445-448.
30. 王 宝禮. オゾン水, オゾンジェルによる止血作用の薬理的考察. オゾン医療, 2014; 3: 8-14.
31. Fukui T, Masuno K, Makita Y, Fujiwara S, Shiota G, Imamura Y, Shiba A, Wang P. Evaluation of oral mucosa irritation produced by ozone gel. J Hard Tissue Biol, 2015; 24:104-106.
32. 王 宝禮. 歯科医療へのオゾンの応用. —抗菌・院内感染予防・止血・創傷治癒・ホワイトニング・口臭抑制・安全性—. 獣医療にオゾンを活かす mVm 別冊, 2015; 45-54.
33. Makita Y, Imamura Y, Masuno K, Fujiwara S, Shiota G, Shiba A, Wang P. The effect of ozone on collagen type-1 and inflammatory cytokine production in human gingival fibroblasts. Dentistry, 2015. in print

History of ozone water in Japanese dental treatment

Pao-Li Wang

Department of Bacteriology, Osaka Dental University, Japan

The application of ozone in medicine started around 1817 in Japan. Mainly it was a clinical study of periodontal disease treatment in dental universities in Japan from the pre-war 1940 to until 70s. The conclusion of the clinical research was that when ozone is applied under the appropriate state, it exhibits bactericidal, anti-inflammatory effects, and effect on tissues, and healing of the lesion. It was also observed to strongly promote healing of wounds. However, between 1970 and 1984, there were a large number of reports and rumors in Japan and ozone was mistaken as the cause of the air pollution. As a result, clinical studies of ozone had been cut off for a long period of time. In the 90s, ozone research began in the dental field. Bactericidal effect associated with denture cleaning was reported for methicillin resistant staphylococcus aureus (MRSA), *Candida albicans*, caries and periodontal disease-related bacteria. Stability of the gas in the oral mucosa was also reported. Meanwhile, a number of medical ozone generators was invented and reformed, which made possible to generate stable and accurate ozone concentration. Currently, portable type of ozone oral irrigator is developed suitable for dental treatment. Our research group has been pursuing the EBM on ozone for antibacterial, infection prevention, hemostasis, wound healing, whitening, bad breath suppression, and safety.

Key words: ozone water, Japanese dental treatment, history

連絡先：王 宝禮 大阪歯科大学細菌学講座

〒573-1121 枚方市楠葉花園町 8-1 e-mail: ohoh@cc.osaka-dent.ac.jp