

平成 30 年 5 月 28 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K21357

研究課題名(和文)ラット出血性ショックモデルにおける水素ガス吸入による生存率改善効果について

研究課題名(英文)Hydrogen gas inhalation improves survival in rats with lethal hemorrhagic shock.

研究代表者

松岡 義 (Matsuoka, Tadashi)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教

研究者番号：70649938

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：水素ガスが出血性ショックの生存率を改善させるかを検討した。ラット出血性ショックモデル(平均動脈圧30mmHg、60分間、蘇生輸液:脱血量の4倍生理食塩水)に、コントロールガス(21%O₂)と水素ガス(1.3%H₂+21%O₂)(脱血開始から輸液蘇生開始2時間後まで吸入)を用いた。6時間後の生存率は水素群が有意に高かった。脱血量は水素群が有意に多かった。コントロール群では蘇生終了後から血圧が低下し、著明な乳酸アシドーシスを認めたが、水素群で血圧が高く維持され、アシドーシスも抑制されていた。

以上の結果より、水素ガス吸入は、生存率を改善することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether hydrogen (H₂) gas inhalation would influence the tolerance to hemorrhagic shock (HS) and improve survival. The survival rate at 6 hours after HS and resuscitation (MAP:30 mmHg, 60 min, normal saline equal to four times the volume of shed blood) was 80% in the H₂ gas (1.3%H₂, 26%O₂) group and 30% in the control gas (26%O₂) group (the gas inhalation from the start of HS to 2 hours after resuscitation)(p <0.05). The shed blood volume to induce HS was significantly larger in the H₂ group. Despite losing more blood, the increase in serum potassium after HS was suppressed in the H₂ group. Fluid resuscitation completely restored blood pressure (BP) in the H₂ group, whereas it failed to fully restore BP in the control group. At 2 hours after resuscitation, metabolic acidosis was well compensated in the H₂ group, while the control group has uncompensated metabolic acidosis and hyperkalemia.

We demonstrated H₂ gas inhalation delays the progression to irreversible shock.

研究分野：救急医学

キーワード：出血性ショック 水素ガス

1. 研究開始当初の背景

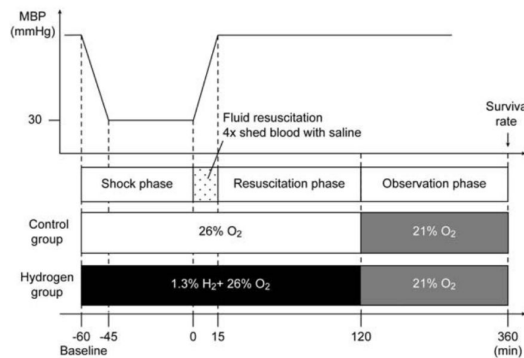
水素ガスは活性酸素種の除去による抗酸化および抗炎症作用を有する。動物実験では心筋梗塞、脳梗塞、心停止後症候群で、生命ならびに機能予後の改善効果が証明されている。医療用ガスとしての水素吸入療法は簡便に施行可能な治療方法となりうるので、その応用が期待できる。従来の研究のほとんどが心筋梗塞や脳梗塞など、臓器障害を対象としたが、水素吸入療法では全身にあまねく効果を発揮することが想定できるので、種々のショック状態のような、それ自体が全身臓器の傷害を来し、多臓器不全を惹起する病態においてその福音が最大化されると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、出血性ショックによる諸臓器傷害に対して水素吸入療法が生命ならびに機能予後改善に寄与するか否かを検討することである。

3. 研究の方法 (図1)

SDラット(250-300g, male)を全身麻酔下に、人工呼吸器を装着、総頸動脈に脱血用カテーテルを、大腿動脈に動脈圧測定カテーテルを挿入する。出血性ショックは脱血カテーテルから血液を吸引し、平均動脈圧 30mmHg を60分間維持した。その後、脱血量の4倍の生理食塩水で15分かけて輸液蘇生した。試験ガスはコントロールガス(21%O₂+79%N₂)、あるいは水素ガス(1.3%H₂+21%O₂+77.7%N₂)を用い、吸入は脱血開始から輸液蘇生開始2時間後まで続した。蘇生6時間後の生存率(両群 N=10)、蘇生2時間後までの血行動態解析・血液検査(両群 N=5)を施行した。

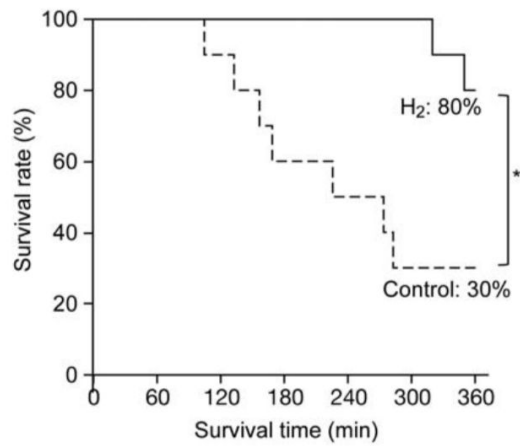


(図1 実験プロトコール)

4. 研究成果

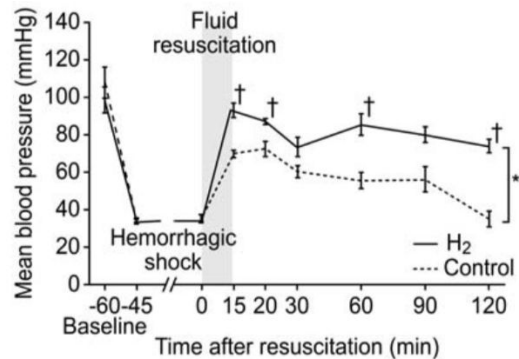
(1) ショック維持のための必要脱血量は水素群の方が有意に多かった(コントロール群 vs 水素群: 2.29 ± 0.43 vs 2.60 ± 0.40 ml/100g, p<0.05)。

(2) 6時間後の生存率は水素群が有意に高かった(30% vs 80%, p<0.05)(図2)。

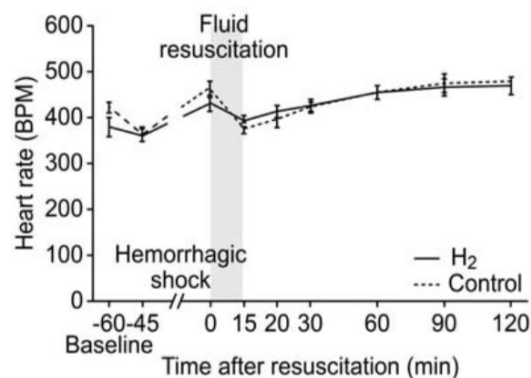


(図2 生存率曲線)

(3) 出血量はコントロール群と比べて水素群でより多かったにもかかわらず、平均動脈圧は、蘇生直後から水素群で高く(70.6 ± 3.5 vs 94.0 ± 3.5 mmHg, p<0.05)、その後2時間後まで水素群では維持されたが、コントロール群では蘇生終了後から徐々に血圧が低下していった(図3)。なお、脈拍数は両群において有意な差は認めなかった(図4)。

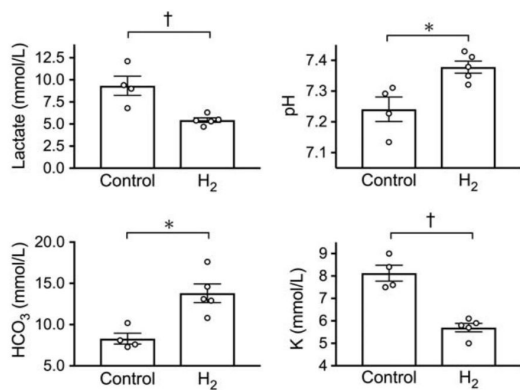


(図3 平均動脈圧)



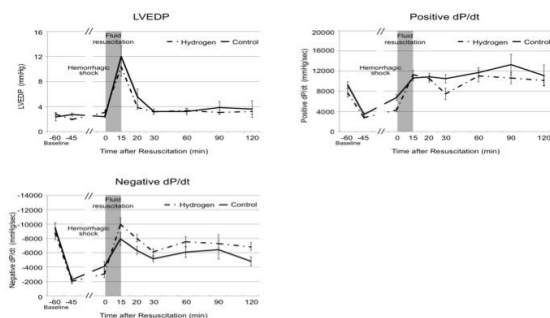
(図4 脈拍数)

(4) pH、HCO₃、乳酸、K、Cre は蘇生開始時に両群間で差を認めなかった。しかし、蘇生2時間後にはコントロール群では、pHの低下、HCO₃、乳酸、K、Creの上昇を認め、水素群では、これらの変化が抑制されていた。



(図5 血液検査)

(5)蘇生2時間後の心機能の指標であるLVEDP、 $\pm dP/dt$ は両群間で差を認めなかった。



(図6 心機能)

以上の結果より、水素ガス吸入は、出血に対する血圧低下を抑え、輸液蘇生後の循環動態の安定化に寄与し、末梢循環不全の進展に伴う細胞死を抑制して、生存率を劇的に改善することが明らかとなった。

今後への展望

出血性ショックは各種疾患や外傷などにおいて、生命予後を左右する重大な病態であることは言うまでもない。その根本治療は止血術だが、従来、その根本治療に至るまでの管理についての検討と言えば、輸液蘇生や輸血、あるいは止血剤等の検討にとどまる。本研究で得られた成果は、それとは一線を画して、医療ガスとして微量の水素を吸入することを企図した画期的な発想と言える。ショック進行中のNOや活性酸素種の調整は各種拮抗薬の投与実験がなされてきたが、臨床応用には程遠いものであった。しかし、本研究では、水素がその役割を果たすことを指摘し、重症出血性ショックに対して、生存率を向上させる臨床応用の実現性の高い結果である。

また、臨床応用されれば、高額な医療機器を要する集中治療とは異なり、水素ガスを供給する手段、すなわちボンベや水素ガス発生装置を備えれば、何処でも容易に開始ができる安価な治療となる。また、その効果は外傷治療にとどまることなく、出血性疾患の緊急

手術、大量の出血や輸血が見込まれる予定手術においても水素吸入療法を併用すれば、手術期死亡の減少や術後多臓器障害の軽減も期待される。したがって、その福音は極めて大きい大変有望な成果と考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計2件)

1. Sano M, Suzuki M, Homma K, Hayashida K, Tamura T, Matsuoka T, Katsumata Y, Onuki S, Sasaki J. Promising novel therapy with hydrogen gas for emergency and critical care medicine. *Acute Med Surg.* 2017 Oct 24;5(2):113-118. doi:10.1002/ams2.320. eCollection 2018 Apr. 査読あり
2. Matsuoka T, Suzuki M, Sano M, Hayashida K, Tamura T, Homma K, Fukuda K, Sasaki J. Hydrogen gas inhalation inhibits progression to the "irreversible" stage of shock after severe hemorrhage in rats. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017 Sep;83(3):469-475. doi: 10.1097/TA. 査読あり

〔学会発表〕(計5件)

1. 松岡 義. 出血性ショックに対する水素ガス吸入療法の可能性. 日本救急医学総会 2018.
2. Tadashi Matsuoka. Early use of Hydrogen gas inhalation improves survival in rats with lethal hemorrhagic shock. American Heart Association 2017.
3. Tadashi Matsuoka. Hydrogen gas inhalation improves survival in rats with lethal hemorrhagic shock. European society of cardiology 2017.
4. 松岡 義. ラット出血性ショックモデルにおける水素ガス吸入の生存率改善効果について. 腹部救急医学会 2017.
5. Tadashi Matsuoka. Hydrogen Gas Inhalation Improves Survival in Rats With Lethal Hemorrhagic Shock Resuscitated With Saline. American Heart Association 2016.

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: 出血性ショックに対する救急処置用の医薬品組成物

発明者: 松岡 義 鈴木昌 佐野元昭 林田敬 多村 知剛

権利者：慶應義塾大学
種類：特許
番号：2016-150761
出願年月日：2016年07月29日
国内外の別：国内

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
特になし

6. 研究組織
特になし

(1) 研究代表者
松岡 義 (MATSUOKA, Tadashi)
慶應義塾大学・医学部 (信濃町)・助教
研究者番号：70649938

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者
なし

(4) 研究協力者
なし