

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16444

研究課題名(和文)人工心肺による脳機能障害の予防法：水素ガスによる予後改善効果の検証

研究課題名(英文)Prevention of CPB-induced brain dysfunction: effect of hydrogen gas

研究代表者

大橋 雅彦(OHASHI, MASAHIKO)

浜松医科大学・医学部附属病院・診療助教

研究者番号：80817792

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：心臓大血管手術後の脳障害は発症すると予後を著しく悪化させる。虚血再灌流障害が重要な因子であると言われており、救急や循環器領域で虚血後の脳障害を改善させるといわれている水素ガスの効果を検証した。ラット人工心肺モデルを使用して、sham、コントロール、1.3%水素群の3群において、全脳虚血を作り、生存率と脳梗塞の範囲を計測。生存率と脳梗塞範囲を有意に水素群が減少させた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はCPB中に人工肺から水素ガスを混合することによって脳障害を軽減し、脳機能を維持するかを立証したものであり、実臨床でも極めて簡便、安価に実行できる有益な方法であると考えられる。脳梗塞を起こしてしまうとその後の生活や医療資源の面でも大きな負担となるため、これをこれまでの臨床に簡単な介入で改善できるのは社会的意義は大きい。しかし、まだ、動物実験での結果であるので、人への応用のためには、安全性と効果との両面でさらなる検証が必要である。

研究成果の概要(英文)：Brain damage after cardiovascular surgery significantly worsens the prognosis if it develops. Ischemia-reperfusion injury is said to be an important factor, and we examined the effect of hydrogen gas, which is said to improve post-ischemic brain injury in the emergency and cardiovascular fields. Using a rat model of artificial heart lung, total cerebral ischemia was created in three groups: sham, control, and 1.3% hydrogen group, and the survival rate and the extent of cerebral infarction were measured. The survival rate and the extent of cerebral infarction were significantly reduced in the hydrogen group.

Translated with [www.DeepL.com/Translator](http://www.DeepL.com/Translator) (free version)

研究分野：能保護

キーワード：人工心肺

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

心臓大血管手術後の脳障害は発症すると予後を著しく悪化させる。虚血再灌流障害が重要な因子であると言われており、人工心肺の使用による塞栓や低灌流、炎症反応の惹起はまさに主要な要因である。その対策として様々なモニターや人工心肺の管理法が試されているが確立されたものはなく、さらに脳虚血発生後の対応は確立されていない。一方で救急医療や循環器領域では水素ガス吸入が虚血後の脳障害を改善するという報告が散見され、全身の炎症反応を軽減させることにより虚血再灌流障害を抑制していると考えられている。これをラット人工心肺モデルを用いて、人工心肺からの水素ガス投与が、水素ガスが持つ活性酸素抑制効果によって人工心肺による脳障害に対する保護効果があるか、水素ガス投与に加えて、さらに低体温に保つことでさらに脳障害は減らせるか、また 脳梗塞発症後の水素ガス投与でも脳梗塞エリアは縮小効果を期待できるかを検証する。

### 2. 研究の目的

明らかにすること

CPB 中の人工肺に 1.3%の水素ガスを混合することによる抗炎症作用と脳障害改善作用

水素ガスと低体温併用による脳障害改善効果

水素ガス投与時期と脳梗塞縮小効果の関係（脳梗塞発症後に投与でも効果があるか）

を明らかにする。

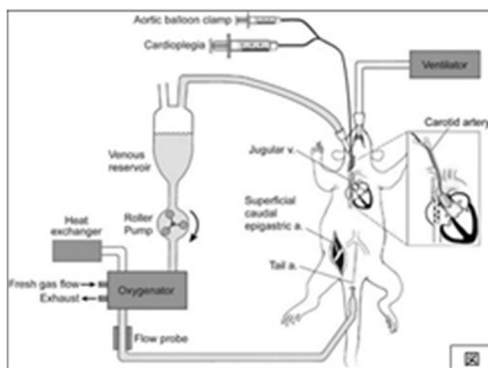
### 3. 研究の方法

Sprague-Dawley 雄性ラット 13-15 週齢 21 匹、以下の 3 群に分類する(各群 7 匹)。

sham 群（カニキュレーションのみ CPB なし）と control 群（CPB のみ）の 2 群および

1.3%水素ガス投与あり群。ラット人工心肺モデル実験系の確立

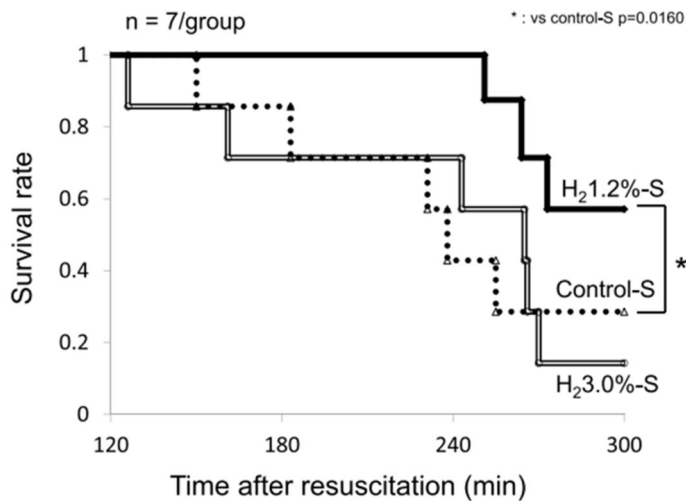
CPB モデルは我々研究室で確立している Mackensen G モデル(図)を使用。CPB は、送血温を 35℃、流量 100ml/kg/min とし、90 分間維持する。脳梗塞は 30 分間の頸動脈結紮による全脳虚血とした。CPB 後、さらに 90 分間人工呼吸管理した後に屠殺し素早く脳を取り出す。水素ガス投与は、CPB 開始後から人工肺から 1.3%の水素を混合し投与する。



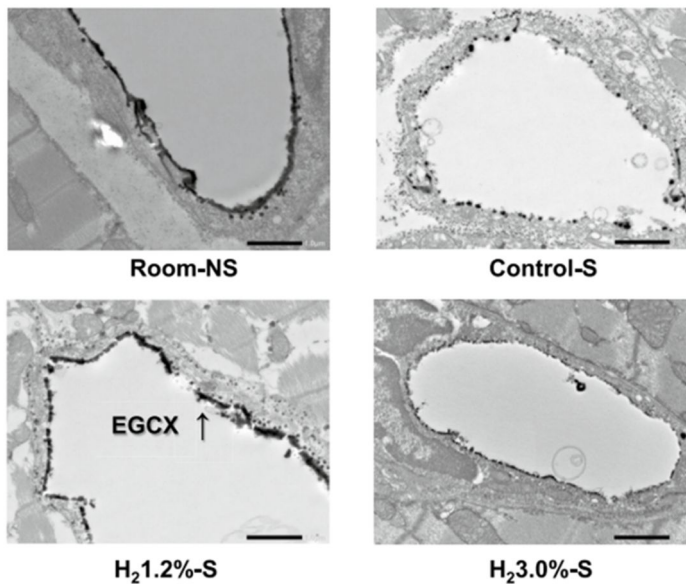
低体温と水素の投与のタイミングによる検証を行う予定であったが、2019 年度後半から COVID19 によって研究期間を中断せざるを得ない状況となり、当初の計画であった、  
の研究は行うことができなかった。

### 4. 研究成果

人工心肺終了後に覚醒させ、72 時間の生存率を検証した。水素吸入群で有意差をもって高い結果であった (30%vs27%vs70%)。また、実験計画にあるように脳梗塞サイズを脳梗塞範囲 (TTC 染色) で測定し、脳障害重症度とした結果も水素投与群で有意に小さかった ( $p < 0.01$ )。水素による抗炎症作用を証明するため、抗炎症マーカーおよび血管内皮障害による脳障害の助長を確認するために、血管内皮のグリコカリックスを電子顕微鏡で確認し、そのマーカーであるシンデカン 1 も計測する予定した。しかし、その結果はコロナ蔓延によって中断していた期間が長期にわたってしまったため、本報告に間に合わなかった。結果が出次第、論文として発表する予定である。



(b)



大橋 雅彦, 土井 松幸【ICU 治療指針 III】ICU 管理 ICU 入室基準と退出基準(解説/特集)救急・集中治療 31 巻 4 号 Page1330-1332(2020.03)

大橋 雅彦, 谷口 美づき, 五十嵐 寛: 舌痛症に対して立効散が有効であった 1 症例 日本ペインクリニック学会誌 25 巻 4 号 Page298(2018.10)

西本 久子, 大橋 雅彦, 齊藤 岳児, 土井 松幸, 中島 芳樹: カフェイン中毒による発作性上室性頻拍に対してデクスメトミジンが有効と考えられた 1 症例日本臨床麻酔学会誌 38 巻 4 号 Page454-458(2018.07)

大橋 雅彦, 佐藤 恒久, 御室 総一郎, 五十嵐 寛, 中島 芳樹: 挿管後に換気困難となった症例 咯血している状況での気道確保について: 蘇生 36 巻 3 号 Page168(2017.11)

大橋 雅彦, 谷口 美づき, 鈴木 祐二, 植田 広, 五十嵐 寛, 中島 芳樹: 星状神経節ブロック 施行後に脊髄性ミオクローヌスを呈した症例日本ペインクリニック学会誌 24 巻 3 号 Page285

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------