

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08875

研究課題名（和文）急性大動脈解離での肺酸素化障害抑制に向けた水素ガス吸入療法の検討

研究課題名（英文）Hydrogen gas inhalation for suppression of lung oxygenation impairment in acute aortic dissection

研究代表者

河田 光弘（Kawata, Mitsuhiro）

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：60431863

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：急性大動脈解離Stanford B型にともなう肺酸素化障害を予防・軽減する目的で水素ガス吸入療法が新たな治療法として確立できるか探索的に検討する第一段階として安全性を確認した。10例の研究参加同意が得られた患者さんについては、全例で、人工呼吸器や、NIPPVを要せずに呼吸状態は安定し、急性期を安定して入院治療を行って、自宅退院出来た。historical control data(2020-2021)と比較検討して解析し入院期間、CRP最高値などは、有意差ない事が確認できた。安全性を確認する事が出来た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

水素ガス吸入療法によるサイトカインストーム抑制を急性大動脈解離の治療に用いる臨床研究はこれが世界で初めてである。そのために必要な水素ガス投与方法の確立は他疾患での水素ガス吸入療法にとっても重要な知見を提供することになり、極めて高い独自性と創造性を備えている。

研究成果の概要（英文）：The safety of hydrogen gas inhalation therapy was confirmed as the first step in an exploratory study to determine whether hydrogen gas inhalation therapy can be established as a new treatment modality to prevent or reduce pulmonary oxygenation disorders associated with acute aortic dissection Stanford type B. All 10 patients who consented to participate in the study had stable respiratory status without the need for ventilators or NIPPV, and were discharged home after a stable inpatient stay in the acute phase. The length of hospital stay and the highest CRP value were not significantly different from those in the historical control data (2020-2021). The safety of the treatment was confirmed.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：急性大動脈解離Stanford B型 水素吸入療法 急性肺障害 心臓血管外科 肺酸素化障害

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。

1. 研究開始当初の背景

【急性大動脈解離】

大動脈解離とは「大動脈壁が中膜のレベルで二層に剥離し、動脈走行に沿ってある長さを持ち二腔になった状態」であり、大動脈壁内に血流もしくは血腫が存在する動的な病態である。発症後2週間以内を急性期とされる。Stanford 分類が手術適応を決めるのに役立っている。解離が上行大動脈に及ぶものはA型、それ以外はB型に分けられる。A型では救命のために直ちに心臓血管外科手術を行う。B型では重篤な合併症が無い(uncomplicated)場合は内科(保存的)治療、有る(complicated)場合は、胸部ステントグラフト治療を含めた侵襲的介入が必要になる。重篤な合併症が無い(uncomplicated)Stanford B型において内科(保存的)治療中にサイトカインストームから全身性炎症反応症候群(SIRS)が引き起こされ肺酸化障害が重篤化すると、非侵襲的陽圧換気療法(NIPPV)や人工呼吸器の装着が必要になる。肺酸化障害は、高度な炎症反応(CRP高値、白血球数高値)や解離を起こした大動脈の範囲・程度などの関連が報告されている(Heart Vessels 33:1463, 2018)。肺酸化障害に対しては、サイトカイン血症が関連していると考えられているため、好中球エラスターゼ阻害薬投与により呼吸器合併症の回避に務めるとされているが、未だ有効性検討の余地が残る。このため、肺酸化障害に対する安全で効果的な治療法の開発が求められている。

将来的な展望として、急性大動脈解離の中で、侵襲的介入が必要になる重篤な合併症が有る(complicated)Stanford B型、緊急手術が必要なStanford A型においてもサイトカインストームが引き起こす肺酸化障害に対する安全で効果的な治療法の開発は術後経過を改善させるためにも非常に有意義であると考えられる。

【分子状水素 H₂】

研究分担者らは2007年にH₂が酸化ストレスの抑制によって脳梗塞などの疾患治療へと応用できることを世界に先駆けて報告した(Nat Med 13:688, 2007)。以降、関連論文1000報以上が発表されている。大半は疾患モデル動物での研究だが、ヒト臨床研究も多数報告され、これにはH₂ガス吸引による脳梗塞の予後改善(J Stroke Cerebrovasc Dis 26:2587, 2017)などが含まれる。H₂ガス吸入療法については、先進医療Bとして現在も国内多施設で心肺停止後症候群の治験が進行中である(Acute Med Surg 5:113, 2017)。また、我々も水素水(H₂の高濃度溶解水)飲用による高齢者の軽度認知障害抑制(Curr Alzheimer Res, 15:482, 2018)やH₂含有眼灌流液による白内障手術時の角膜障害低減(Am J Ophthalmol, 207:10, 2019)といった疾患改善効果を報告している。生体内でH₂が直接作用する分子は同定されておらず、そのため、分子機構についての詳細は不明である。しかし、小動物への薬物投与などによる神経変性疾患、敗血症、肺線維症、肝障害、腎炎などの非感染性炎症において、TNFやIL-6の上昇をH₂は抑制する。これには2つの作用機序が考えられる。第一が、Nrf2など抗酸化経路の活性化である。H₂による軽度のミトコンドリア・ストレスが細胞の適応応答を惹起する(PLoS One, 12:e0176992, 2017)。第二が、放射線照射や超音波によって発生するヒドロキシルラジカルなどの反応性の高い活性酸素種の還元である。これらがH₂によるサイトカインストームの抑制に関わっているものと考えられる。ICUなどで重症度の高い患者へ投与するにはH₂ガスの吸引が最も容易である。しかし、それぞれの疾患における適切なH₂ガス投与法の確立は未達である。多くの研究から病態改善効果を示すH₂濃度は2%程度をピークとするベルシェイプ型であるが、通常の薬物代謝と異なり、H₂が体内に長期間、高濃度で止まることは無い。直ちに肺でガス交換される。第一の作用機序では、H₂摂取時の刺激が軽度ストレスを誘導するならば繰り返し投与が有効と考えられる。一方、第二の作用機序では虚血再灌流などのイベント発生時にH₂が存在する必要があるため、いつ増悪が起こるか分からない場合には連続投与が望ましい。実際、水素水飲用が著効であったパーキンソン病ラットを2% H₂ガス下で飼育しても治療効果は皆無で、2時間おきの間欠吸引では効果が確認されている(Med Gas Res 2:15, 2012)。

2. 研究の目的

本研究の目的は急性大動脈解離におけるSIRSおよび肺酸化障害に対する有効な治療法確立にあり、そのためにサイトカインストームの抑制が期待できる水素ガス吸引療法の評価を行う。適切な投与法を動物モデルで探索し、急性大動脈解離Stanford B型の患者を対象に、H₂ガス吸入療法が新たな治療法として確立できるか評価する。

(独自性、創造性)H₂ガス吸入によるサイトカインストーム抑制を急性大動脈解離の治療に用いる臨床研究はこれが世界で初めてである。そのために必要なガス投与法の確立は他疾患でのH₂ガス吸入療法にとっても重要な知見を提供することになり、極めて高い独自性と創造性を備えている。

3. 研究の方法

本研究で何をどのように、どこまで明らかにしようとするのか

研究体制の概略を(図1)に示す。

【臨床研究】担当：河田

動物モデルと並行して、水素ガス吸入療法により急性大動脈解離にともなう肺酸素化障害を予防・軽減できるか、重篤な合併症が無い

(uncomplicated)Stanford B型患者で検証する。統計的有意性を検証する多施設での臨床研究に向け、本研究では少人数でのパイロット試験を行う。

以下、概略を示す。

H₂ガス：水素吸蔵合金に貯蔵したG1グレードの高純度H₂ガス

投与経路、用法、用量及び投与期間、並びにその設定根拠

・投与経路：吸入（ハイフローセラピー用蛇菅の側管からH₂ガスを投与）

・用法、用量：2%（投与速度0.6L/分）1日8時間投与3日間

-動物モデルによる結果から、濃度、投与時間、回数は変更あり

-投与期間3日は、B型で安静度が拡大する日数から設定

・ハイフローセラピーでのH₂投与

-高流量酸素ブレンダー30L/分の送気に回路脇ルアーからH₂を0.6L/min混合(図2)

対象集団(年齢層、性別、疾患等)：以下の基準をすべて満たす患者とする。

1. 同意取得時の年齢が40歳以上85歳未満, 2. 急性大動

脈解離でStanford B型, 3. 集中治療室入室から24時間以内に水素ガス吸入療法が実施できる, 4. 本研究の内容を理解し本人から文書同意取得が可能な患者, ただし外傷性大動脈解離や緊急手術予定の患者などは除外。

評価項目：1. 呼吸機能 (AaDO₂、PaO₂、PaCO₂、呼吸回数), 2. 炎症反応 (CRP、サイトカイン類、WBC値、体温), 3. 医療費 (ICU滞在日数、酸素療法必要期間)

目標人数：10名(当センターのみ)

【動物モデル研究】担当：大澤、河田

マウス大動脈解離モデルを用いて、H₂ガス投与条件の最適化を図り、水素ガス作用機序の解明と臨床応用につなげる。

大動脈解離モデル：埋め込み型ミニポンプからアンジオテンシンIIを持続投与

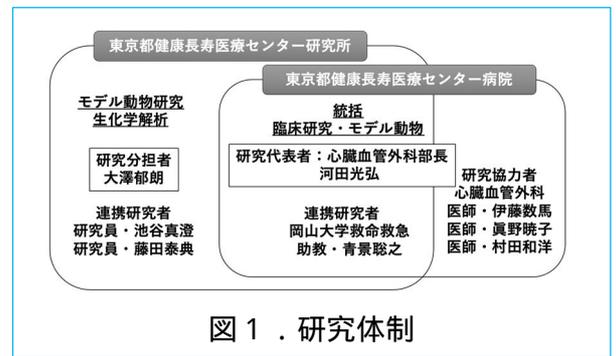


図1. 研究体制

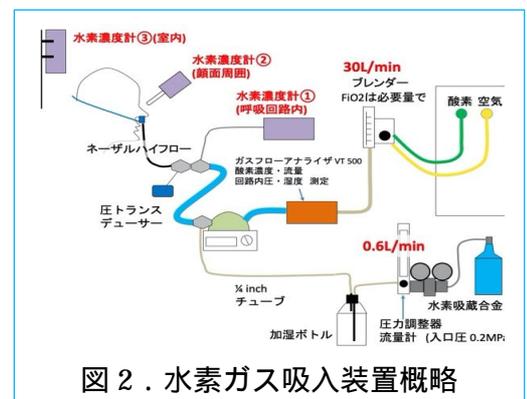
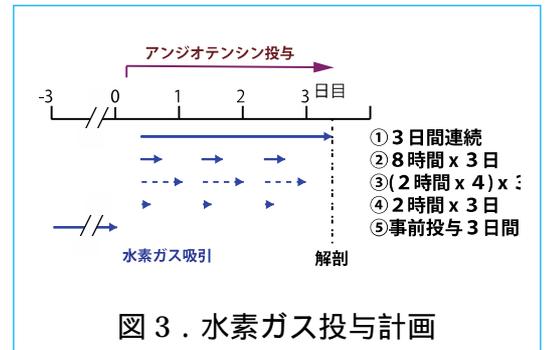


図2. 水素ガス吸入装置概略

・ 5 日後生存率が 50%程度となる薬物濃度を設定

H₂ ガスの投与 : H₂ ガス濃度は 1~4%とし、
アンジオテンシン II 投与翌日から 7 2 時、連続、
間欠投与する。また、事前投与とシベレスタットの
効果も検証する (図 3)

評価項目 : 5 日後生存率、以下は 3 日後の血液ガス、大動脈解離発生率、重症度、
サイトカイン濃度と関連遺伝子発現、酸化ストレス関連酵素の発現 (PCR や ELISA)



4 . 研究成果

【臨床研究】

急性大動脈解離 Stanford B 型にともなう肺酸化障害を予防・軽減する目的で水素ガス吸入療法が新たな治療法として確立できるか探索的に検討する第一段階として安全性を確認している。現在まで、10 例の研究参加同意が得られた患者さんについては、全例で、人工呼吸器や、NIPPV を要せずに呼吸状態は安定し、急性期を安定して入院治療を行えて、自宅退院出来ている。現在、historical control data(2020-2021)と比較検討して解析し入院期間、CRP 最高値などは、有意差ない事が確認できた。安全性を確認する試験としては期待できる結果であった。肺酸化障害については、control と比較して、抑制できている傾向であったが、有意差を示すにはもう少しの症例数があると考えられた。ただし、水素ガス吸入をした患者さんの退院時の酸素化は全例改善していた。

この結果を 2024/11/1~11/4 に開催される第 77 回日本胸部外科学会定期学術集会上に演題登録して、採択結果を待っている状況である。

【動物モデル研究】

学会発表 2 件

1. 池谷真澄, 青景聡之, 河田光弘, 藤田泰典, 伊藤雅史, 大澤郁朗. 水素ガス吸引はマウスにおいて大動脈解離の進行を抑制する. 水素医学生物学会. 2023 年

【背景・目的】

大動脈解離・大動脈破裂には、炎症性サイトカインやマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) が関与していることが知られている。水素による炎症性サイトカインや MMPs などの抑制効果が多くの疾患モデルを使った研究で報告されてきた。しかし、水素ガスの吸入が急性大動脈解離の進行を抑制・緩和するかは不明である。そこで、本研究では、大動脈解離モデルマウスを用いて、水素ガスの効果を検証した。

【方法】

3 週齢の C57BL/6J マウスに 4 週間に渡り -アミノプロピオニトリル(リシルオキシダーゼ阻害剤) を投与し、血管のコラーゲンとエラスチンの架橋を阻害した。その後、浸透圧ポンプを使ったアンジオテンシン II 投与により急激な血圧上昇を誘導し、大動脈解離を誘発させた。アンジオテンシン II 投与直後から 2%濃度の水素ガスを 24 時間吸入させ、血液と大動脈を採取し解析を行った。

【結果】

処置後 24 時間時点において生存率の改善と大動脈破裂の発症頻度の減少が見られた。また、24 時間時点における大動脈解離範囲を測定したところ、水素ガス投与群において大動脈解離範囲の縮小が見られた。さらに、水素ガス投与群において大動脈解離に起因する血漿中の MMP-9 上昇が抑制されることが明らかになった。

【考察】

以上の結果から、水素が MMP-9 を抑制することで大動脈解離や大動脈破裂を抑制する可能性が

示唆された。水素は免疫細胞の活性を抑制することが示唆されており、大動脈解離の際に MMP-9 を分泌する好中球に注目し、解析中である。

2. 池谷真澄, 青景聡之, 河田光弘, 藤田泰典, 伊藤雅史, 大澤郁朗. 分子状水素は MMP-9 上昇を抑制し大動脈解離の進行を抑制する. 分子生物学会. 2023 年

大動脈解離・大動脈破裂の原因として、炎症性サイトカインやマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) が知られている。水素には抗酸化・抗炎症作用があり、炎症性サイトカインや MMPs などの抑制効果が報告されており、さまざまな老年疾患に対しても効果が示唆されてきた。しかし、水素ガスの吸入が急性大動脈解離の進行を抑制・緩和するかは不明である。そこで、本研究では、大動脈解離モデルマウスを用いて、水素の効果を検証した。3 週齢の C57BL/6J マウスに 4 週間に渡り β -アミノプロピオニトリル (リシルオキシダーゼ阻害剤) を投与し、血管のコラーゲンとエラスチンの架橋を阻害した。その後、浸透圧ポンプを使ったアンジオテンシン II 投与により急激な血圧上昇を誘導し、12 時間以内に全ての個体で大動脈解離を誘導することができた。アンジオテンシン II 投与直後から 2% 濃度の水素ガスを 24 時間吸入させたところ、処置後 24 時間時点において生存率の改善と大動脈破裂の発症頻度の減少が見られた。また、24 時間時点における大動脈解離範囲を測定したところ、水素ガス投与群において大動脈解離範囲の縮小が見られた。さらに、水素ガス投与群において大動脈解離に起因する血漿中の MMP-9 上昇が抑制されることが明らかになった。以上の結果から、水素が MMP-9 を抑制することで大動脈解離や大動脈破裂を抑制する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Takahashi Toshiyuki, Yoshino Hideaki, Akutsu Koichi, Shimokawa Tomoki, Ogino Hitoshi, Kunihara Takashi, Usui Michio, Watanabe Kazuhiro, Kawata Mitsuhiro, Masuhara Hiroshi, Yamasaki Manabu, Yamamoto Takeshi, Nagao Ken, Takayama Morimasa	4. 巻 11
2. 論文標題 Sex Related Differences in Clinical Features and In Hospital Outcomes of Type B Acute Aortic Dissection: A Registry Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e024149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.121.024149	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamasaki Manabu, Yoshino Hideaki, Kunihara Takashi, Akutsu Koichi, Shimokawa Tomoki, Ogino Hitoshi, Kawata Mitsuhiro, Takahashi Toshiyuki, Usui Michio, Watanabe Kazuhiro, Masuhara Hiroshi, Yamamoto Takeshi, Nagao Ken, Takayama Morimasa	4. 巻 60
2. 論文標題 Risk analysis for early mortality in emergency acute type A aortic dissection surgery: experience of Tokyo Acute Aortic Super-network	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Cardio-Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 957-964
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ejcts/ezab146	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aokage Toshiyuki, Seya Mizuki, Hirayama Takahiro, Nojima Tsuyoshi, Iketani Masumi, Ishikawa Michiko, Terasaki Yasuhiro, Taniguchi Akihiko, Miyahara Nobuaki, Nakao Atsunori, Ohsawa Ikuroh, Naito Hiromichi	4. 巻 21
2. 論文標題 The effects of inhaling hydrogen gas on macrophage polarization, fibrosis, and lung function in mice with bleomycin-induced lung injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-021-01712-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Mitsuhiro Kawata, Tomohiro Murata, Akiko Mano, Akitoshi Inui, Shunei Kyo
2. 発表標題 Successful ascending aorta replacement using intermittent pressure-augmented retrograde cerebral perfusion (IPA-RCP) for acute aortic dissection type A coexistent brain infarction.
3. 学会等名 30th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河田光弘、磯野優花、村田知洋、眞野暁子、乾明敏、許 俊鋭
2. 発表標題 意識消失、右共同偏視、左片麻痺で脳卒中A対応にて搬送されたA型急性大動脈解離、severe AR、慢性B型解離に対して新型コロナ禍の救急対応を行い救命出来た1例
3. 学会等名 第41回 東京CCU研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大澤郁朗
2. 発表標題 分子状水素の作用機序についての考察
3. 学会等名 第10回日本分子状水素医学生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大澤郁朗
2. 発表標題 分子状水素の作用メカニズムを考える
3. 学会等名 日本ビタミン学会第73回大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池谷真澄, 青景聡之, 河田光弘, 藤田泰典, 伊藤雅史, 大澤郁朗
2. 発表標題 水素ガス吸引はマウスにおいて大動脈解離の進行を抑制する
3. 学会等名 水素医学生物学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 池谷真澄, 青景聡之, 河田光弘, 藤田泰典, 伊藤雅史, 大澤郁朗
2. 発表標題 分子状水素はMMP-9上昇を抑制し大動脈解離の進行を抑制する
3. 学会等名 分子生物学会
4. 発表年 2023年

〔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
研究 分担者	大澤 郁朗 (Ohsawa Ikuroh) (30343586)	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究副部長 (82674)	

	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
研究 協力者	池谷 真澄 (Iketani Masumi)	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員 (82674)	

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
---------	---------