

令和 6 年 4 月 5 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2023

課題番号：18K16516

研究課題名（和文）水素吸入によるクラッシュ症候群に対する革新的治療の開発

研究課題名（英文）The effect of hydrogen gas inhalation on crush syndrome

研究代表者

湯本 哲也（Yumoto, Tetsuya）

岡山大学・医歯薬学域・講師

研究者番号：80535790

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）：クラッシュ症候群（Crush syndrome: CS）に対する水素ガスの効果をラットモデルで検証した。水素群は水素1.3%+窒素77.7%+酸素21%、空気群は窒素79%+酸素21%のガスをチャンバーに満たし、圧迫解除直後にラットをチャンバー内で最大24時間管理した。24時間生存率は水素群で100%、空気群で44.4%と改善した（ $p=0.035$ ）。水素群では圧迫解除から18時間後の乳酸値、CK値の低下を認め、大退筋組織は水素群で間質の浮腫と出血像、好中球の浸潤が抑制された。水素ガスの吸入によりラットCSの生存率を改善し、これは圧迫部の虚血再灌流後の筋障害を軽減するためと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

水素ガスの虚血再灌流障害に対する有効性がクラッシュ症候群でも立証できたことの学術的意義は大きい。また、社会的にも大地震をはじめ大規模災害の多い本邦において、将来的にも多数の傷病者発生が懸念されるクラッシュ症候群に対する新規治療法としての臨床応用が期待できる。また、水素ガスは比較的安価であり、医療経済的にも意義が大きいと考えられる。

研究成果の概要（英文）：This study evaluated the therapeutic effects of hydrogen gas on Crush Syndrome (CS), a condition stemming from traumatic muscle breakdown causing organ failure and potentially death. Ischemia-reperfusion injury, a key factor in CS, has shown improvement with hydrogen treatment in other contexts, but its impact on CS remained unclear. Male Sprague-Dawley rats underwent CS induction via 6-hour hindlimb compression under anesthesia. Post-decompression, they were exposed to either 1.3% hydrogen gas or air in a chamber. Survival and biochemical markers were assessed at 18 and 24 hours post-treatment. Hydrogen-treated rats showed a 100% 24-hour survival rate, significantly higher than the air-treated group (44%). Hydrogen treatment also resulted in lower lactate and creatine kinase levels, indicating reduced muscle and kidney damage. Hydrogen gas inhalation appears beneficial in CS treatment, suggesting its potential as a therapeutic strategy.

研究分野：救急集中治療

キーワード：クラッシュ症候群 水素 虚血再灌流障害

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

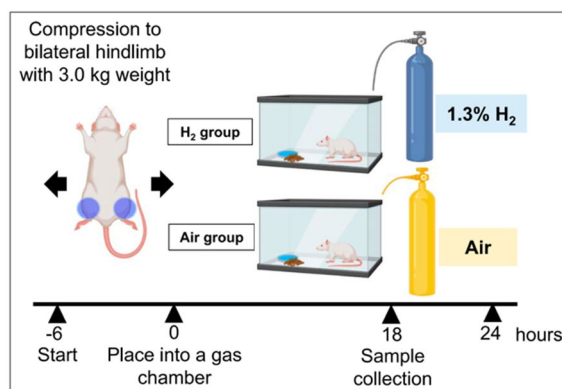
クラッシュ症候群 (Crush syndrome; 以下 CS) は大震災や竜巻などの大規模自然災害時に、瓦礫や倒れた家具に長時間四肢、特に下肢を圧迫されることによって生じ、高い死亡率を呈する (He Q, et al. J Trauma 70:1213-7, 2011)。CS は高カリウム血症、代謝性アシドーシス、循環血液量減少性ショック、急性腎不全を呈し、その病態は長時間の四肢の圧迫とその解除に伴う虚血再灌流傷害、それに引き続き起こってくる全身の炎症反応で、多臓器不全を引き起こし予後不良となる (Injury 43:670-5, 2012)。しかしながら、大量輸液や血液透析といった支持的治療以外に有効かつ実用的で特異的な治療法は確立されていないのが現状である。一方水素ガスは、肺移植後の虚血再灌流傷害や人工呼吸誘発性肺障害に効果的であることが報告されている (Huang CS, et al. Crit Care 14:R234, 2010, Kawamura T, et al. Transplantation 90:1344-51, 2010) が、CS による虚血再灌流傷害や臓器障害に対する特異的な治療の可能性についてはこれまで十分に検証されていない。

2. 研究の目的

本研究では、ラットの CS モデルを用いて、CS に対する水素ガスの吸入効果を検証すると同時に、その分子メカニズムを解明することにより、実用的で有効な CS の治療を確立することを目指すものである。

3. 研究の方法

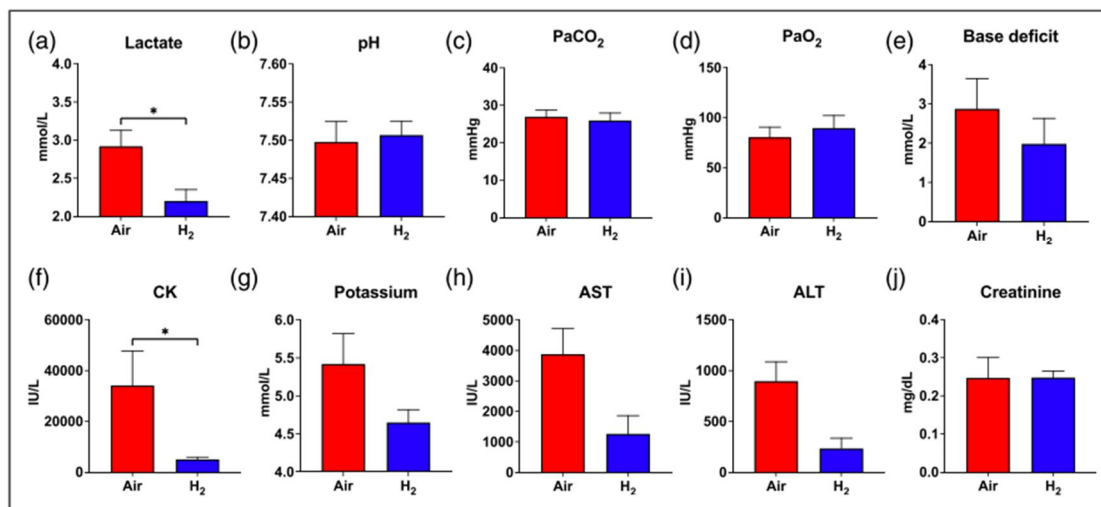
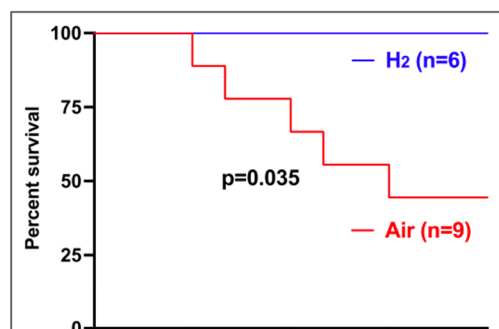
伏臥位でラットの両大腿部を均等に圧迫できる CS モデル用の装置を作成した。雄の SD ラットを用い、両側大腿部にそれぞれ 3.0kg の重りを載せて 6 時間圧迫することにより臨床に近い CS を再現した (5)。圧迫中は 5mL/kg の生理食塩水の輸液を行った。本邦では 1.3% 以上の水素混合ガスは認められていないことから、水素群は水素 1.3%+窒素 77.7%+酸素 21%、コントロールとして空気群は窒素 79%+酸素 21% のガスをチャンバーに満たし、圧迫解除直後にラットをガスチャンバー内で最大 24 時間管理した。



4. 研究成果

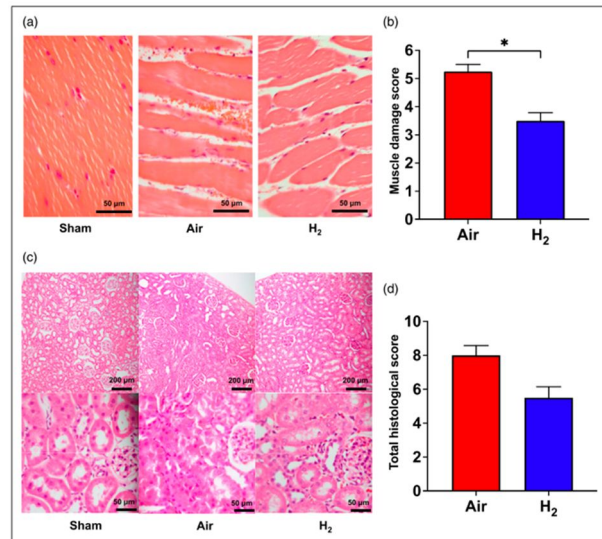
24 時間生存率は水素群で 100% (6/6)、空気群で 44.4% (4/9) と改善した (p=0.035)。

圧迫解除から 18 時間後の動脈血ガス分析で乳酸値の低下 (2.9 vs. 2.2 mmol/L, p=0.040) を認めたが、pH や二酸化炭素分圧および酸素分圧、酸塩基平衡に差は認めなかった。また、同じく血液生化学検査では、creatinine kinase の低下 (34,178 vs. 5,005 IU/L, p=0.016) を認めたが、カリウムやクレアチニン、肝逸脱酵素は 2 群で同等であった。



更に圧迫解除 18 時間後の大腿筋の組織を hematoxylin & eosin 染色で観察すると、空気群では著明な間質の浮腫と出血像、好中球の浸潤を認めたが、水素群ではこれが抑制されていた。

以上より、水素ガスの吸入によりラット CS の生存率を改善し、これは圧迫部の虚血再灌流後の筋障害を軽減するためと考えられた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yumoto Tetsuya, Aokage Toshiyuki, Hirayama Takahiro, Yamamoto Hirotsugu, Obara Takafumi, Nojima Tsuyoshi, Naito Hiromichi, Nakao Atsunori	4. 巻 21
2. 論文標題 Hydrogen gas treatment improves survival in a rat model of crush syndrome by ameliorating rhabdomyolysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Inflammation	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/1721727X231168547	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 湯本 哲也、中尾 篤典	4. 巻 48
2. 論文標題 水素吸入によるクラッシュ症候群に対する革新的治療の開発	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 12-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 湯本 哲也
2. 発表標題 クラッシュ症候群に対する水素ガス吸入の効果についての検証
3. 学会等名 第38回日本救急医学会中国四国地方会
4. 発表年 2022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
---------------------------	-----------------------	----

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