

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	①乙第 4091号	氏名	林田 敬
論文審査担当者	主査 救急医学 堀 進 悟		
	麻酔学 森 崎 浩	輸血・細胞療法センター	半 田 誠
	血液浄化・透析センター	林 松 彦	
学力確認担当者：		審査委員長：森崎 浩	
		試問日：平成26年 6月 5日	

(論文審査の要旨)

論文題名：H₂ Gas Improves Functional Outcome After Cardiac Arrest to an Extent Comparable to Therapeutic Hypothermia in a Rat Model
(ラット心肺停止蘇生後において水素ガス吸入は低体温療法と同程度に機能予後を改善する)

心肺停止患者では、心拍再開後に心停止後症候群 (Post Cardiac Arrest Syndrome: PCAS) を呈し、重篤な脳・心機能障害を高率に合併する。有効性が確認されている治療法は低体温療法 (Therapeutic Hypothermia: TH) のみであるが、手技自体の煩雑さや合併症の危険性の高さからTHに代わる新しい治療法の確立が望まれている。PCASには虚血再灌流障害による活性酸素が強く関与しており、抗酸化物質として注目されている水素ガス吸入が有効な可能性がある。本研究では、5分間の心室細動ラットモデルを用い、心肺蘇生開始時からの2%水素ガス吸入が炎症性サイトカイン上昇を抑え、心筋の脂質酸化損傷やDNA酸化損傷を抑制することにより、THと同程度に脳・心機能を改善し72時間後の生存率を向上することを見出した。

審査ではまず、本PCASモデルにおける水素の効果の機序について質問がなされた。それに対し、水素はOHの選択的スカベンジャーとしての抗酸化作用のみならず細胞膜のリン脂質酸化を抑制し、Ca²⁺チャネルやシグナルトランスダクションに影響している可能性があるかと回答された。また低体温療法では脂質酸化損傷やDNA酸化損傷を抑制されたかとの質問があり、THではDNA酸化損傷のみを抑制する傾向にあり、また炎症性サイトカインの上昇を抑制しなかったと回答された。

次に、水素吸入療法を臨床応用する際の危険性や投与経路の質問がなされた。水素は4%以下では可燃性を有さず、出荷時に濃度調整済みのボンベであれば院内で安全に使用可能で、また水素を輸液に溶解して投与することは理論上可能であるが、PCASのような心機能低下例では過剰輸液となる危険性があり、ガス吸入投与の方が望ましいと考えられると回答された。また、水素吸入療法の治療域に関する質問に対し、本研究では蘇生開始時から水素吸入を開始しているが、その後の検討において蘇生後に投与しても有効性を確認していると回答された。

次に、心停止時間の妥当性について質問がなされた。予備実験において5分以上の心停止では本モデルの蘇生率が極めて低く、対照群として使用できない点に加え、ラットの基礎代謝からヒトにおいては30分程度の心停止に匹敵するとの報告もあり、臨床的意義があると回答された。用手的胸骨圧迫による蘇生法はバイアスが生じる可能性があり、胸骨圧迫機器使用を検討したかとの質問がなされた。事前に検討したが入手困難であったため、胸骨圧迫中の血圧を一定にする等の配慮を行ったと回答された。次に、蘇生後の脳組織の変化について質問があり、本研究では検証していないものの、その後の研究成果により水素吸入群では脳海馬の神経細胞死やミクログリア浸潤の抑制を認めていると回答された。

以上、本研究では更なる検討課題を残しているものの、蘇生開始時からの2%水素吸入がPCASの発症予防に有効である可能性を初めて示し、新規性の高い治療法となる潜在力を示唆する意義の高い研究と評価された。