

主 論 文 要 旨

報告番号

① 乙 第

号

氏 名

林 田 敬

主 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)

(内容の要旨)

院外心停止蘇生後患者の予後は不良であり、世界的な公衆衛生上の重要な課題の一つである。現時点で蘇生後症候群に対する有効な治療は無く、基礎研究・臨床研究による新規治療戦略の確立が急務である。水素は抗酸化物質として近年注目されている。共同研究者である太田らは、水素ガスがラット脳虚血再還流障害を抑制することを世界で初めて示した (Nat Med, 2007; 13: 688-694)。また、水素ガス吸入による心機能障害・虚血再灌流障害・心筋梗塞領域の軽減、低酸素性脳細胞死の抑制、敗血症性モデルでのHMGB1遊離軽減、サイトカイン抑制などの報告が相次いでいる。蘇生後症候群は、全身性再灌流障害により二次的脳細胞傷害、高サイトカイン血症による多臓器不全の進行が予後と密接に関与している。そのため、前述の水素吸入療法により予後改善効果が期待できると考えられ、動物実験による検証が本研究の目的である。さらに臨床現場で心肺蘇生施行中の水素吸入療法の有効性に対する臨床研究に発展させることを目的とする。Wistar ST ratを用い、経胸壁電気的心外膜刺激法による心室細動誘発後、計5分間の循環停止の後、胸骨圧迫及び電气的除細動 (DC) にて蘇生する蘇生後モデルを作成した。蘇生にはアドレナリン、炭酸水素ナトリウムの経静脈投与を行った。実験中は、心電図、体温、呼吸数、観血的動脈圧、胸腔内圧、左室内圧トランスデューサーをモニターし、経時的な動脈血液ガス分析を行った。蘇生開始時に、Control (CTL) 群 (98%酸素+2%N₂)、H₂群 (98%酸素+2%H₂)、N₂ + 低体温療法 (TH、体温33°C) 群、H₂ + TH群の4群に分けた。試験ガスの吸入は心肺蘇生開始時から心拍再開2時間後まで、低体温療法は蘇生2時間後まで施行した後30分で復温した。蘇生処置後、全てのカテーテルを抜去し、ケージにて72時間の経過観察を行った。評価項目は、蘇生後2時間の心行動態、血清IL-6および、経時的な脳機能スコアや病理学的変化とした。72時間生存率は、CTL群が30.7%であったのに対し、H₂群 69.2%、TH群 69.2%、H₂ + TH群 76.9% でそれぞれN₂群より有意に高かった。脳機能スコアは、H₂群、TH群でCTL群より有意に低く、さらにH₂ + TH群ではH₂群、TH群より有意に低かった。CTL群では蘇生2時間後の左室拡張末期圧の漸増をみとめたが、H₂群およびH₂ + THでは、その上昇が有意に抑制された。また、蘇生2時間後の血清IL-6値は、CTL群、TH群でShamと比較して有意な上昇をみとめたが、H₂群、H₂ + TH群ではその上昇が抑制された。さらに、蘇生24時間後の心筋組織では、水素吸入による虚血変化 (凝固壊死、炎症細胞浸潤)、脂質酸化損傷 (4-HNE)、DNA酸化損傷 (8-OHdG) の抑制をみとめた。

上記のように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した。心停止蘇生後症候群に対する水素吸入は、虚血再灌流障害による酸化ストレスを軽減し予後を改善する新規治療薬となりうる。