

本リリースのカラー版をご希望の方は、
下記担当者までご連絡ください。

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課
広報担当 富田・三船

Tel : 03-5363-3611 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp



2014年11月6日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

心停止後症候群に対して水素ガス吸入が脳障害を改善する効果を発見

-救急医療現場に即した社会復帰率を改善する新たな治療法として期待

慶應義塾大学医学部救急医学教室（林田敬特任助教、堀進悟教授）、同内科学（循環器）（佐野元昭准教授、福田恵一教授）、日本医科大学大学院医学研究科加齢科学系専攻細胞生物学分野（上村尚美准教授、太田成男教授）らの共同研究グループは、心肺停止後に蘇生され心拍再開が得られた後に、濃度 1.3%の水素ガス（注1）を低濃度酸素吸入（注2）下で吸入させることによって、生存率や脳機能低下を改善することをラットにおいて発見しました。

本研究グループは、これまで脳や心臓の血管が詰まって生じる脳梗塞や心筋梗塞に対して、水素ガスを吸入させながら詰まった血管を広げて血流を再開させると、虚血再灌流障害（きょけつさいかんりゅうしょうがい：血流を再開させた結果、臓器の組織障害が進行する現象）を抑制することによって、脳梗塞や心筋梗塞が軽症化することをラットやイヌを用いた実験で明らかにしてきました。今回、本研究グループは、これまでの研究と比較してより臨床現場の状況に即した条件で検証し、心肺停止後に蘇生され心拍再開が達成された後からの水素ガス吸入によっても、生存率や脳機能低下を改善することをラットにおいて発見しました。

今回の研究結果を応用し、心肺停止蘇生後の患者さんの社会復帰率を改善する新たな治療法として期待されます。また、水素ガス吸入は、現在唯一、同病態に対し有効と考えられている低体温療法と併用可能であり、治療効果の向上および治療の選択肢が広がる可能性が考えられます。この治療法は濃度 1.3%の水素ガスを吸入するもので、爆発等の危険性はありません。

本研究成果は、2014年11月3日（米国東部時間）に米国心臓病学会雑誌 Circulation オンライン版に公開されました。

1. 研究の背景

我が国での院外心肺停止（病院の外で起きるケース）は年間約 13 万例発生しています。心肺蘇生法が一般市民への普及したことにより救命率は向上していますが、たとえ心肺停止から蘇生したとしても、脳や心臓に重篤な後遺症を残し社会復帰の可能性は極めて低いことが、救急医療における大きな問題となっています。心停止後症候群（注3）に対して唯一証明された効果的治療法として、低体温療法（注4）が行われていますが、それでも社会復帰率は低く、さらなる新しい治療法の確立が望まれています。

臓器への血液の流れが遮断されると、酸素の運搬が滞り組織は障害されます。組織障害を防ぐためには早期の血流再開が不可欠ですが、血流が遮断されていた組織に血液が流れると大量の活性酸素が発生して、組織障害が増悪（ぞうあく：さらに悪化すること）します。この現象を虚血

再灌流障害と呼びます。虚血再灌流障害は、脳梗塞、心筋梗塞、心臓大血管手術等、また臓器移植の時にも術後の臓器機能回復を規定する重要な因子となっています。

日本医科大学の太田成男教授らは2007年に、水素ガスに活性酸素を除去する作用があること、濃度2%程度の水素ガス吸入によってラットの脳梗塞を縮小させることを世界で初めて報告しました(2007年、Nature Medicine)。続いて、佐野元昭准教授らは、心筋梗塞再灌流時の水素ガス吸入が心筋梗塞サイズを縮小すること(2008年、BBRC、2012年、Cardiovasc Drugs Ther)、蘇生開始時からの水素ガス吸入が蘇生後ラットの脳・心臓障害や全身性炎症反応を軽減させることを報告しました(2012年、JAHA)。

本研究グループは前回(2012年、JAHA)の報告で、蘇生開始時からの高濃度酸素下における水素ガス吸入が臓器保護や予後(注5)改善に効果的であることを発見しました。しかし、実際の救急現場においては、心肺停止の蘇生時からの水素ガス吸入は現実的に困難である点、高濃度酸素は過剰な活性酸素の生成を誘発し虚血再灌流障害を増悪させることが知られているため、水素ガス吸入は、高濃度酸素吸入による毒性を中和しているだけではないか、脳に対する保護効果の判定が機能的な解析に限定されており病理組織学的検討も含めたより詳細な検討が必要ではないかなど、臨床応用に向けて、様々な課題がありました。

そこで本研究グループは、より臨床現場の状況に即した条件、すなわち、心肺停止後に蘇生され心拍再開が達成されたあとから、さらに、低濃度酸素吸入下においても、水素ガス吸入が、心肺停止から蘇生後のラットの脳に発生する神経学的後遺症を抑制できるか、さらなる詳細な検証を試みました。

2. 研究の概要と成果

ラットを用いて心室細動による心肺停止モデルを作成し、6分間の心肺停止状態の後に胸骨圧迫や人工呼吸を行う心肺蘇生法を行いました。心肺停止から蘇生して7日間経過観察を行い、脳機能検査、生存率や行動実験、脳組織の検討を行いました。心肺停止蘇生後に水素ガスの吸入を行ったグループのラットでは、脳機能スコアおよび生存率が対照グループのラットと比較して著しく改善しました(図1、左図)。水素ガスの吸入効果は、低体温療法とほぼ同等であり、さらに水素ガス吸入と低体温療法を併用することによって最も顕著な改善効果を認めました。

また、蘇生後7日目に行動試験を行った結果、水素ガス吸入により、対照グループと比較して行動量や認知機能の低下が抑制されました。低体温療法と水素ガス吸入を組み合わせることにより最も高い効果を認めました(図1、右図)。

さらに、蘇生7日後の脳組織学的検討を行い、脳海馬における生神経細胞数、軸索損傷、ミクログリア、および大脳皮質の神経細胞変性やアストロサイトの変化を各グループ間で比較しました。その結果、対照グループでは神経細胞死や炎症反応が著明に認められたのに対し、水素ガスの吸入を行ったグループでは、それらが抑制されていました。さらに低体温療法と水素ガス吸入を組み合わせることにより最も高い効果を認め、行動実験や生存実験の結果を裏付けるものと考えられました(図2)。

以上の結果から、心肺停止後に蘇生され心拍再開が達成されたあとの水素ガス吸入であっても、低体温療法と同程度に蘇生後の脳機能の障害を軽減させることが証明され、さらに低体温療法と併用することにより、これまで以上に生命予後や社会復帰率を改善できる新たな治療法として期待されます。

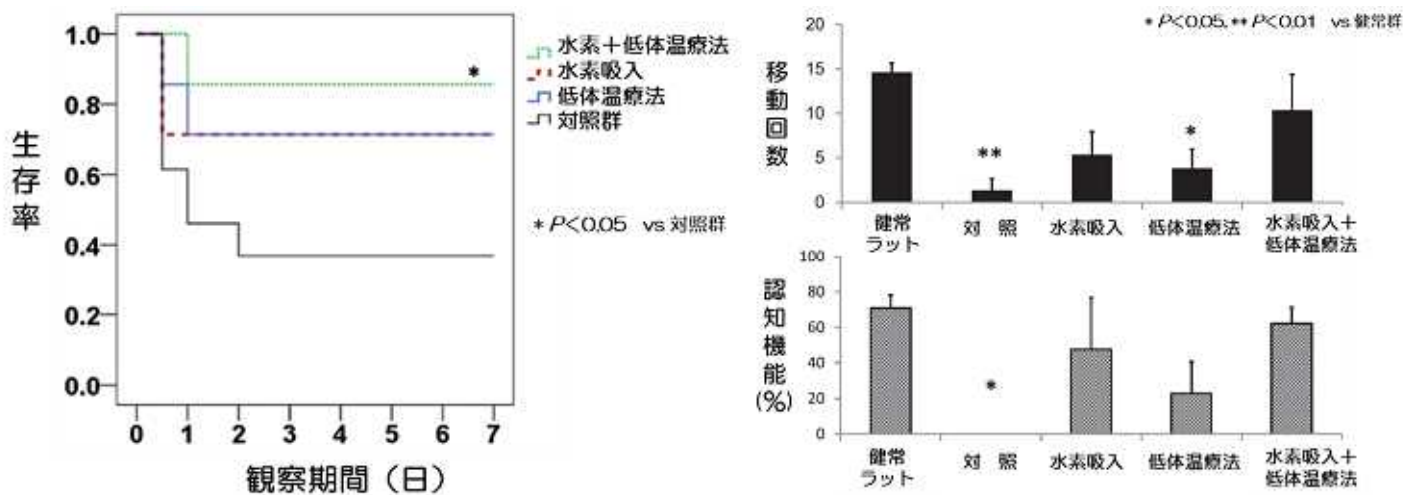


図 1 :

対照グループ（水素ガスを吸入していない、通常体温管理）と比較して水素ガス吸入グループでは低体温療法グループと同等の生命予後改善（左図）や行動量（移動回数）・認知機能の改善（右図）が見られました。さらに、水素ガス吸入は低体温療法との相乗効果を認めました。

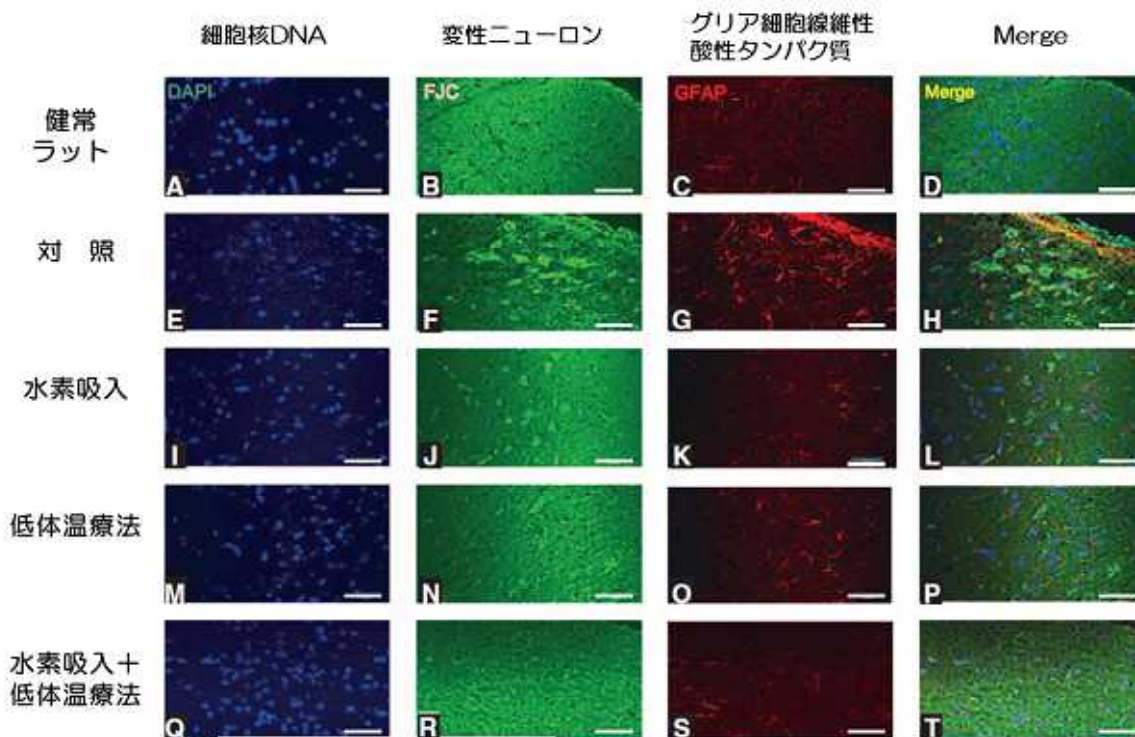


図 2 :

対照グループでは大脳皮質の神経細胞死（変性ニューロン）やアストロサイト（グリア細胞線維性酸性タンパク質）の増加が著明に認められたが、水素ガス吸入によりそれらが抑制され、さらに低体温療法と水素ガス吸入を組み合わせることにより最も高い効果を認め、行動実験や生存実験の結果を裏付けるものと考えられました。（注釈）Merge: 各群の3つの画像（細胞核DNA、変性ニューロン、グリア細胞線維性酸性タンパク質）を組み合わせさせた画像。

3 研究の意義・今後の展開

水素ガスの吸入は大掛かりな装置や高度の医療技術が必要としないため、大学病院や救命救急センター以外のより多くの病院でも導入が可能です。さらに水素ガス吸入は、心肺蘇生法の妨げにはならず、現在有効性が確認されている低体温療法と併用することによって治療効果の向上が期待できます。今後の研究をさらに発展させることにより、心肺停止蘇生後患者さんの生命予後の改善や脳機能障害の軽減に多大な貢献をもたらすことが期待され、その社会的意義は大きいと考えられます。

4 特記事項

本研究は JSPS 科研費 24390405, 26670792 の助成を受けたものです。

5 論文名

タイトル(和訳):“ Hydrogen Inhalation During Normoxic Resuscitation Improves Neurological Outcome in a Rat Model of Cardiac Arrest Independently of Targeted Temperature Management ”
(心停止蘇生後ラットにおける水素ガス吸入は目標体温管理の有無に関わらず脳機能予後を改善する)

著者名: 林田 敬、佐野元昭、上村尚美、横田隆、鈴木 昌、太田成男、福田恵一、堀 進悟

掲載誌: Circulation (サーキュレーション) オンライン版で 2014 年 11 月 3 日 (米国東部時間) に公開

【用語解説】

(注1) 水素ガス

2007 年に日本医科大学の太田らにより、強力な酸化作用をもち組織障害性に働く悪玉の活性酸素を特異的に消去する作用を持つことが世界で初めて Nature Medicine 誌に報告されました。その後、水素ガスは、さまざまな方法で生体に投与し、虚血再灌流障害に対してだけでなく、臓器移植、糖尿病、脂質異常症、動脈硬化、神経変性疾患、緑内障、放射線障害など多くの病気に対する有効性が期待されています。

(注2) 低濃度酸素吸入

以前、本研究グループは、心肺停止蘇生後モデルラットを用いて高濃度酸素(98%酸素)吸入下での水素ガスの臓器保護効果を報告しました。高濃度酸素吸入は毒性の強い活性酸素を産生することから、水素ガスが高濃度酸素吸入による毒性を中和することによって、水素ガスの効果が過大評価されているのではないかという課題を与えられました。そこで、本研究では、低濃度酸素(26%酸素)吸入下での水素ガスの有効性を検証しました。

(注3) 心停止後症候群

心停止後、数十秒で意識が消失し、その後呼吸が停止します。約3分以内に血流が再開し、酸素が供給されないと、脳では不可逆的な変化が起きます。従って、いちはやく有効な呼吸・循環を再開することが重要で、胸骨圧迫や人工呼吸を行い、必要に応じて自動体外式除細動器(AED)を装着して除細動電気ショックを実施します。心拍が再開した患者さんでも、虚血再灌流障害によって脳や心臓などにさらなる障害が発生します。このような状態を心停止後症候群といいます。標準的な心肺蘇生法がなされ心拍が再開しても、その後、重篤な後遺症を残して社会復帰が困難な状態となる心停止後症候群が問題となっています。

(注4) 低体温療法

心肺停止蘇生後には、心拍が再開してから2~3日間は脳の組織障害が進行していきます。この脳組織障害の進行を抑えるには、全身を33~34度に冷却する治療が唯一有効と考えられています。しかし、体温を低くすることで免疫力が弱まったり、心臓の機能が低下したりする可能性があり、また体温を効果的に冷却するための装置が必要なため、ほとんど大学病院や救命救急センターなどの高度な医療機関でのみ実施されているのが現状です。(近年では専門家の間では「体温管理療法」へと呼び方が変わってきていますが、現在でも「低体温療法」は一般的な呼び方です。)

(注5) 予後

経験や統計学的な知見に照らして判断される、治療後の回復の見通しのことを医学用語で「予後」といいます。生存のみを考える場合は生命予後、機能に関して後遺症が残るかどうかを考える場合は機能予後といえます。

ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信させていただいております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部内科学(循環器)
佐野元昭(さのもとあき)准教授
〒160-8582 東京都新宿区信濃町35
TEL:03-5843-6702 FAX 03-5363-3875
E-mail: msano@a8.keio.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課:富田、三船
〒160-8582 東京都新宿区信濃町35
TEL 03-5363-3611 FAX 03-5363-3612
E-mail: med-koho@adst.keio.ac.jp
<http://www.med.keio.ac.jp/>