

URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34781966/>

PMID: 34781966

Hydrogen gas with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation improves survival after prolonged cardiac arrest in rats

人工心肺装置+水素ガスによる蘇生の効果

(10秒で読めるまとめ)

致命的な心停止を起こしたネズミに、人工心肺装置+水素ガスによる蘇生を行なった結果、水素が、蘇生中の脳の酸素状態を著しく改善して脳機能を回復させ、同時に臓器障害を抑制するという優れた神経・臓器保護効果を発揮し、生存率を大きく向上させた。

(1分で読めるまとめ)

◆結論

心停止後に人工心肺装置+水素ガスによる蘇生を行うと、生存率と脳機能が大きく改善することがわかった。

◆ポイント

- コロナ禍で知られるようになった ECMO などの人工心肺装置は、究極的な生命維持装置として「命を救うこと」にフォーカスしており、装置が誘発する過度の酸化ストレスや炎症反応、血液凝固障害による体と脳へのダメージは避けられない。
- 「強力な抗酸化・抗炎症作用をもつ水素は、人工心肺装置によるダメージを抑制して生存率を改善できる」という仮説を立て、長時間の心停止を起こしたネズミに人工心肺装置+水素ガスによる蘇生を行い検証した。
- 4時間後の生存率は、水素ガスグループ（水素 2%+酸素 98%）で 77.8%（9匹中 7匹）、プラセボグループ（酸素 100%）で 22.2%（9匹中 2匹）だった。

- 水素ガスで治療したすべてのネズミが脳波活動を回復したが、プラセボでは回復が観察されなかった。
- 水素ガスグループでは、臓器障害の程度を示す値（シンデカン 1）の増加が抑制された。

(原文と翻訳)

Abstract

Background: Despite the benefits of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) in cohorts of selected patients with cardiac arrest (CA), extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) includes an artificial oxygenation membrane and circuits that contact the circulating blood and induce excessive oxidative stress and inflammatory responses, resulting in coagulopathy and endothelial cell damage. There is currently no pharmacological treatment that has been proven to improve outcomes after CA/ECPR. We aimed to test the hypothesis that administration of hydrogen gas (H₂) combined with ECPR could improve outcomes after CA/ECPR in rats.

【背景・目的】臨床研究対象の心停止(CA)患者における体外循環式心肺蘇生法(ECPR)には利点もあるが、体外式膜型人工肺(ECMO)には、循環血液に接触して過度の酸化ストレスと炎症反応を誘発し、血液凝固障害と内皮細胞損傷をもたらす人工酸素化膜と回路が含まれている。現在、CA/ECPR後の転帰を改善することが証明されている薬理的治療はない。この研究では、ECPRと組み合わせた水素ガス(H₂)の投与が、ラットのCA/ECPR後の転帰を改善できるという仮説を検証することを目的とした。

Methods: Rats were subjected to 20 min of asphyxial CA and were resuscitated by ECPR. Mechanical ventilation (MV) was initiated at the beginning of ECPR. Animals were randomly assigned to the placebo or H₂ gas treatment groups. The supplement gas was administered with O₂ through the ECMO membrane and MV. Survival time, electroencephalography (EEG), brain functional status, and brain tissue oxygenation were measured. Changes in the plasma levels of syndecan-1 (a marker of endothelial damage), multiple cytokines, chemokines, and metabolites were also evaluated.

【方法】20分間の窒息による心停止を起こしたラットをECPRによって蘇生した。人工呼吸器(MV)はECPR開始時に始めた。無作為にプラセボ群または水素ガス治療群に割り当てた。補充ガスはECMO膜と人工呼吸器を介して酸素とともに投与した。生存時間、脳波、脳機能、脳組織の酸素化を測定した。シンデカン-1(内皮損傷のマーカー)、複数のサイトカイン、ケモカイン、および代謝産物の血漿レベルの変化も評価した。

Results: The survival rate at 4 h was 77.8% (7 out of 9) in the H₂ group and 22.2% (2 out of 9) in the placebo group. The Kaplan-Meier analysis showed that H₂ significantly improved the 4 h-survival endpoint (log-rank P = 0.025 vs. placebo). All animals treated with H₂ regained EEG activity, whereas no recovery was observed in animals treated with placebo. H₂ therapy markedly improved intra-resuscitation brain tissue oxygenation and prevented an increase in central venous pressure after ECPR. H₂ attenuated an increase in syndecan-1 levels and enhanced an increase in interleukin-10, vascular endothelial growth factor, and leptin levels after ECPR. Metabolomics analysis identified significant changes at 2 h after CA/ECPR between the two groups, particularly in D-glutamine and D-glutamate metabolism.

【結果】4時間後の生存率は水素群で77.8%(9匹中7匹)、プラセボ群で22.2%(9匹中2匹)だった。 Kaplan-Meier分析は、水素が4時間生存評価を大幅に改善したことを示した(ログランク P=0.025 対プラセボ)。水素で治療したすべての動物は脳波活動を回復したが、プラセボでは回復が観察されなかった。水素療法は蘇生中の脳組織の酸素化を著しく改善し、ECPR後の中心静脈圧の上昇を防いだ。また、シンデカン1値の増加を弱め、ECPR後のインターロイキン10、血管内皮増殖因子、レプチンの値の増加を促進した。メタボロミクス分析により、特にD-グルタミン酸とその代謝において、2つのグループ間でCA/ECPRの2時間後に有意な変化が確認された。

Conclusion: H₂ therapy improved mortality in highly lethal CA rats rescued by ECPR and helped recover brain electrical activity. The underlying mechanism might be linked to protective effects against endothelial damage. Further studies are warranted to elucidate the mechanisms responsible for the beneficial effects of H₂ on ischemia-reperfusion injury in critically ill patients who require ECMO support.

【結論】水素療法は、致死率の高いCAラットをECPRによって蘇生したときの死亡率を改善し、脳の電気的活動の回復を助けた。根底にあるメカニズムは、内皮損傷に対する保護効果に関連している可能性がある。ECMOを必要とする重症患者の虚血再灌流障害に対する水素の有益な効果のメカニズムを解明するために、さらなる研究が必要である。

Keywords: Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation 体外循環式心肺蘇生法 (ECPR) ; Extracorporeal membrane oxygenation 体外式膜型人工肺 (ECMO) ; Heart arrest 心停止; Hydrogen 水素; Ischemia reperfusion injury 虚血再灌流障害.

© 2021. The Author(s).

Conflict of interest statement: The authors declare that they have no competing interests.

【利益相反】なし

英語	日本語	説明
extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR)	体外循環式心肺蘇生法	体外循環式の人工心肺装置を用いた心肺蘇生法のこと。通常の救命処置で心拍が再開しない患者の心機能・肺機能の両方を人工的に補助する。血液に酸素を入れて循環させ、脳蘇生の鍵となる脳血流を再開させる。
cohorts	コホート	臨床試験または臨床研究の対象者の集団のこと。一定の期間にわたって観察が行われる。
cardiac arrest (CA)	心停止	心臓の活動が停止し、内臓、脳、組織に血液と酸素がまわらなくなった状態。心停止が起こって数分以内なら蘇生する可能性があるが、時間が経つほど可能性は低くなり、助かっても脳に障害が残る可能性が高くなる。
extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)	ECMO(エクモ)、体外式膜型人工肺	人工肺と機械ポンプを用いた人工心肺装置。通常の人工呼吸器で対応できない重症患者に用いる。人工呼吸器は肺に空気や酸素を送り換気を助けるが、 エクモは、体外に一度血液を取り出し直接ガス交換をして体内に戻す。体への負担が大きく数週間が使用の限界となる。
artificial oxygenation membrane	人工酸素化膜（膜型人工肺）	エクモのガス交換をする人工肺(膜型人工肺)のこと。体内から取り出し人工肺に送った血液を、膜を使用した膜分離法によって酸素化し、血液ポンプによって体内に送り戻す。
oxidative stress	酸化ストレス	体を傷つける活性酸素の産生が過剰となり、それを消去する抗酸化能とのバランスが崩れた状態。酸素が体の中の細胞や組織などに結びつき、酸化させ、有害なダメージが蓄積する。
inflammatory responses	炎症反応	何かの有害な刺激を受けたときにそれを取り除こうとして防御する反応（自然免疫反応）。異物や死んでしまった自分の細胞を排除して生体の恒常性を保とうとする反応。腫れる、赤くなる、発熱、痛みなどが起こる。
coagulopathy	血液凝固障害	血液を固める（凝固する）一連の働きに異常がある状態のこと。
endothelial cell damage	内皮細胞障害	酸化ストレスが増加すると血管内皮細胞が障害され、一酸化窒素(血管拡張作用を持つガス)の産生が低下し、血管収縮や機能低下、剥離などの障害が起こり、炎症、血栓、血液凝固促進、動脈硬化、高血圧なども起こる。
	内皮細胞	全身をめぐる血管の最内層にある細胞。血管壁の収縮・弛緩（血管の硬さ・やわらかさ）、血管壁への炎症細胞の接着、血管透過性、凝固・線溶系の調節などを行う。血管の健康状態を維持する非常に重要な役割を担う。
outcomes	転帰	疾患・怪我などの治療における症状の経過や結果。病状が進行して行きついた結果。
Pharmacology	薬理学	その薬物が生体に対してどのように作用し、どのような効果を現すのかを明らかにする学問。薬物と生体との相互作用についての研究。
asphyxial CA	窒息による心停止	呼吸が停止すること（窒息）により血液が酸素化されないため、短時間のうちに脳の働きが止まり、心臓などすべての臓器を構成する細胞の活動が停止した状態。
Mechanical ventilation (MV)	人工呼吸器	人工呼吸（空気を肺に出し入れする）を自動的に行う医療機器。空気中の酸素（21%）より高い濃度の酸素を肺に送ることや、通常より高い圧をかけることで肺を拡げて呼吸を助ける役割をする。
placebo	プラセボ	この研究においては、100%酸素ガスを使用した人工呼吸器による蘇生（ECPR）をプラセボ（対照）グループとした。
electroencephalography (EEG)	脳波、脳は検査	活動している脳の頭皮上の電気現象（微細な電圧変化）を脳波計に増幅記録したもの。脳波検査は、脳の異常による意識障害の診断、てんかんの診断、脳死判定の目的で行われる。
brain tissue oxygenation	脳組織の酸素化	酸素が脳組織の血液に取り込まれること。循環不全や呼吸不全などにより

		十分な酸素供給ができなくなると、脳に障害をきたす。
syndecan-1	シンデカン-1	内皮損傷のマーカー。臓器障害の発生過程で起こる血管内障害を反映する。グリコカリックスの構成成分で、グリコカリックスが障害されるとシンデカン-1が血管内皮から剥離し血中へ放出される。血液中のシンデカン-1濃度が上がると死亡率も上がる。
	グリコカリックス	血流がスムーズに流れるために血管内腔表面をコーティング(保護)している糖タンパク質。炎症によりこのコーティングが剥がれると血栓を生じ、循環が障害され、臓器障害に至る。
cytokines	サイトカイン	細胞間の情報伝達係で、免疫反応の調整を行うタンパク質。熱を出す、炎症を起こす、血圧を上げるなど様々な反応を引き起こし、身体に侵入した細菌やウイルス等の異物を排除しようとする。
chemokines	ケモカイン	サイトカインの一種で、白血球の遊走を誘導するものを指す。細胞から放出され、細胞間の相互作用を成立させる仲介人の役割をする。
	遊走	細胞などが個体内のある位置から別の位置に移動すること。
plasma levels of metabolites	代謝物の血漿レベル	血液中の代謝物はヒトの体内動態(健康状態)に関係しているものも多く、バイオマーカーとして利用される。
Kaplan-Meier analysis	カプラン・マイヤー分析	生存率を評価する分析方法。観察期間において、対象患者のうち生存している人がどれくらいかを確率で計算したもの。
log-rank	ログランク(検定)	2グループ間の生存率が同じかどうかを比較する手法。カプランマイヤー曲線におけるP値。
	P値	確率(Probability)の実現値の略称。設定した仮説が正しいかを判定するための基準となる値。
central venous pressure	中心静脈圧(CVP)	心臓の右心房近くの大静脈の血圧のこと。心臓に戻る血液の量と、血液を動脈系に送り返す心臓の能力を反映する。患者が脱水状態かどうかや、心臓がどの程度機能しているかを推定するために測定される。
	右心房	心臓には4つの部屋があるが、その内全身で使われた血液が静脈を介して戻ってくる場所。ポンプ機能が低下する(右心不全)と、全身からの血液が心臓に戻ってこられず全身に血液が鬱滞してしまう。
interleukin-10	インターロイキン10(IL-10)	抗炎症性サイトカインの代表。サイトカインには珍しく、抑制性の性質を持つ。T細胞やマクロファージといった免疫細胞に働きかけ、免疫反応を沈静化させる。
vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子(VEGF)	血管新生を促すタンパク質。細胞や組織が低酸素状態になるとVEGFが増加し、新しい血管が作られ、酸素が供給される。
leptin	レプチン	脂肪細胞から分泌されるホルモンで、食欲を抑え、エネルギー消費を促進する体重調節(抗肥満)作用がある。他にも、糖脂質代謝・性腺機能・血圧調節などの多彩な生理作用をもつ。
Metabolomics analysis	メタボロミクス分析	生命活動によって生じる代謝物を網羅的に検出し、その結果を分析し、生命現象を明らかにしようとする一連の技術・研究のこと。
D-glutamine	D-グルタミン酸	脳内で新たに合成され、神経伝達物質として働くアミノ酸の一種。中枢神経系の殆どの早い興奮性伝達物質を担っている。過剰な活性は神経細胞死を引き起こす。
ischemia-reperfusion injury	虚血再灌流障害	虚血状態にある臓器に血流(酸素)が再開した際、毒性的物質(活性酸素種)が大量に発生し、損傷を受けた組織で細胞死が起きることで、かえって障害が増悪する状態。