



1.2% Hydrogen gas inhalation protects the endothelial glycocalyx during hemorrhagic shock —a prospective laboratory study in rats

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2020-04-07 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 佐藤, 恒久 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003709

博士（医学） 佐藤 恒久

論文題目

1.2% Hydrogen gas inhalation protects the endothelial glycocalyx during hemorrhagic shock - A prospective laboratory study in rats

（1.2%水素ガス吸入は出血性ショックにおいて血管内皮グリコカリックスを保護する—ラット前向き研究）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

出血性ショックは周術期における重大な問題である。近年、水素ガス吸入が出血性ショックにおいて生存時間を延長することが動物実験で報告されたが、詳しい機序は不明である。また近年注目されている血管内皮グリコカリックス (Endothelial glycocalyx: EGCX) は、血管透過性をはじめとした血管内皮機能を司り、その損傷は予後に影響すると報告されている。我々は水素ガス吸入が EGCX を保護することで生存率を延長すると仮説を立て、ラット出血性モデルにおいて検証した。

〔材料ならびに方法〕

浜松医科大学動物実験委員会の承諾を得た(2018049)。Sprague-Dawley ラット 83 頭を使用し、(a)ショック無し室内気群(Room-NS)

(b)ショック無し 1.2%水素群(H₂1.2%-NS)、

(c)出血性ショック室内気群(Control-S)、

(d)出血性ショック 1.2%水素群(H₂1.2%-S)、

(e)出血性ショック 3%水素群(H₂3.0%-S)

の5群を作成した。実験はイソフルランによる全身麻酔下に行った。出血性ショックは観血的動脈圧ラインから脱血し、平均動脈圧が 30-35 mmHg となる状態を 1 時間維持した。ショック後は脱血した血液の 4 倍量の生理食塩水を輸液して蘇生した。

実験については、1) 輸液蘇生後 120 分の時点で採血し、血清シンデカン-1(EGCX の損傷マーカー)、血清クレアチニンを測定した。また心筋毛細血管内における EGCX を透過型電子顕微鏡で観察し、その厚さを測定した。2) 輸液蘇生後、収縮期血圧が 10 mmHg を下回るまでの時間を測定し、生存時間とした。3) 実験 1 と同様にして、ヘモグロビン値と Tumor necrosis factor- α (TNF- α)値を測定した。

〔結果〕

1) シンデカン-1 値は Control-S 群(27.9 ± 17.0 ng/ml)と比べて H₂1.2%-S 群(8.3 ± 6.6 ng/ml; 95%信頼区間, 3.2–35.8; $P=0.01$)で有意に低かった。心筋 EGCX の厚みは Control-S 群(0.06 ± 0.02 μ m)と比べて H₂1.2%-S 群(0.15 ± 0.02 μ m; 95%信頼区間, 0.02–0.2; $P=0.007$)で有意に厚かった。

2) 生存時間は Control-S 群(246 ± 69 min.)と比べて H₂1.2%-S 群(327 ± 67 min. $P=0.0160$)で有意に長かった。

3) ヘモグロビン値は Control-S 群(11.1 ± 0.8 g/dl)と比べて H₂1.2%-S 群(9.4 ± 0.5 g/dl; 95%信頼区間, 0.6–2.9; $P=0.003$)で有意に低かった。これらは H₂3.0%-S 群では Control-S 群と有意差が見られなかった。TNF- α は Control-S 群(94.4 ± 152.2 pg/ml)、H₂1.2%-S 群(144.7 ± 103.8 pg/ml; 95%信頼区間, -105–206.2; $P=0.68$)、H₂3.0%-S 群(147.0 ± 77.5 pg/ml; 95%信頼区間, -103.4–208.5; $P=0.66$)で有意差が見られなかった。

[考察]

本研究により、1.2%水素ガス吸入を行った群では Control 群と比べて生存時間が延長し、シンデカン-1 が低下し、心筋の EGCX が保護され、クレアチニンの上昇が抑えられることが示された。一方で 3%水素ガス吸入ではこれらの違いは認められなかった。また TNF- α はショックを行った群同士では違いが認められなかった。

水素ガス吸入は抗酸化作用および抗炎症作用を持ち、出血性ショック時に生存時間を延長することが示されている。しかしそのメカニズムは不明であった。我々は水素ガスが EGCX を保護することがこのメカニズムの一つと仮定して検証を行った。

EGCX は血管の透過性をはじめとする機能に関係し、その損傷は敗血症において生存率の悪化と関連することが示されている。EGCX は血管内皮を覆い、血管内皮細胞の表面にある Toll-like レセプターをカバーしている。このため EGCX が失われると、リガンドが Toll-like レセプターに容易に結合し、病態の悪化を促進すると指摘されている。また EGCX は炎症や活性酸素種による障害で損傷することが知られている。出血性ショックにおいては炎症や活性酸素種により、EGCX を損傷しているのではないかと考えられた。水素ガスは抗炎症作用および活性酸素種の直接的低減作用を持つため、EGCX の保護作用があると考えられた。TNF- α の値に差が無かったことから、今回のモデルにおいては水素ガスの活性酸素種低減作用が EGCX の保護に寄与している可能性が考えられた。電子顕微鏡を用いて EGCX を観察し、実際に水素群で厚みが保たれていることを報告する研究は初となる。

また、3%水素ガスよりも 1.2%水素ガスの効果が高いことが示された。今回は全身麻酔にイソフルランを用いたため、イソフルランによる虚血再還流障害保護作用と水素ガスの活性酸素種低減作用が競合した可能性が考えられる。

[結論]

1.2%水素ガス吸入はラット出血性ショックモデルにおいて EGCX を保護し、クレアチニンの上昇を抑制し、生存時間が延長した。3%水素ガス吸入ではこれらは認められなかった。