

水素ガスを用いた新しい脳保護戦略

香川大学医学部小児科学講座 助教 中村 信嗣



【はじめに】

新生児仮死に引き続き起こる新生児低酸素虚血性脳症（HIE）は、本邦で年間約 2500 人の新生児に発症する脳障害で、その約 30%は死亡又は重篤な後遺症を残す。HIE の標準治療として、生後早期からの低体温療法（TH）が行われているが、その予後改善効果は限定的であり、新規の脳保護治療薬の開発が急務である。

水素ガス（分子状水素）はフリーラジカルスカベンジ作用を有し、成人領域では既に脳障害軽減効果が報告されているが、新生児領域での研究はまだ少ない。我々香川大学小児科学講座は、独自に開発した「長期生存可能且つ一定の病理組織学的脳障害を認める新生児仮死モデル」(Nakamura S, et al. Brain Dev, 2013)を用いて、低体温療法・水素ガス吸入(BT: 33.5 ± 0.5 °C, 2.4 ~ 2.7% 水素ガス 負荷後 24 時間) 併用療法の脳保護効果について研究を進めてきた。

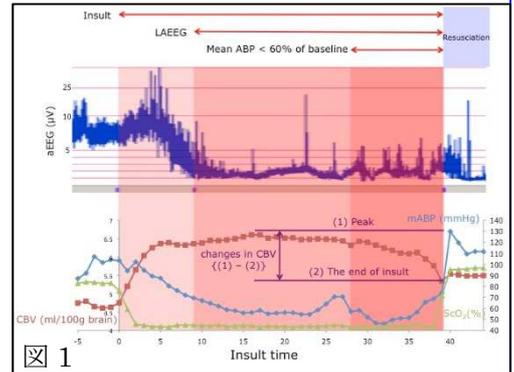


図 1

【長期生存可能な一定の脳障害を認める新生児仮死モデル】

近赤外光時間分解分光装置を用いて、脳循環酸素代謝変化の指標の一つである脳血液量(CBV)を持続モニタリングし、負荷強度を一定にするための負荷調節の指標として CBV を用いた。つまり「蘇生開始」を、CBV が負荷中に一過性に上昇したのちに低下してくる際に、baseline よりも低下しないタイミングで蘇生を開始した（図 1：[負荷中 peak 値 - 最終値]が、[peak - baseline]値の 60%となる前に蘇生）。この負荷方法を用いることで上記モデルを効果的に作成可能となった。

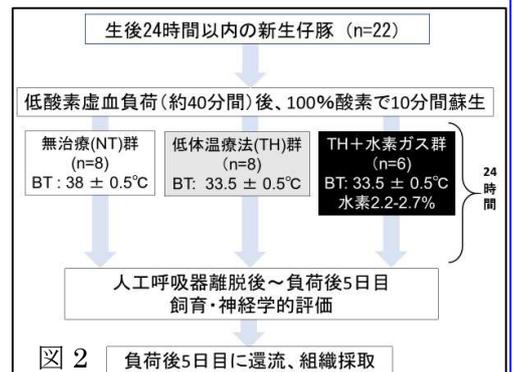


図 2

【本研究のプロトコールおよび結果】

本仮死モデルの低酸素虚血負荷後に、無治療群、低体温療法群、低体温療法+水素ガス吸入群の3つに分け、負荷後 24 時間治療後、人工呼吸器を離脱させ、保育器内にて負荷後 5 日目まで飼育。負荷後 5 日目に、脳還流を行い、病理組織学的評価を行った。3.8%水素ガス（窒素ガスとの混合）と酸素ガスポンベを図 3 のように人工呼吸器につなぎ、酸素濃度を調節し、水素ガス濃度が 2.2~2.7%になるように維持した。

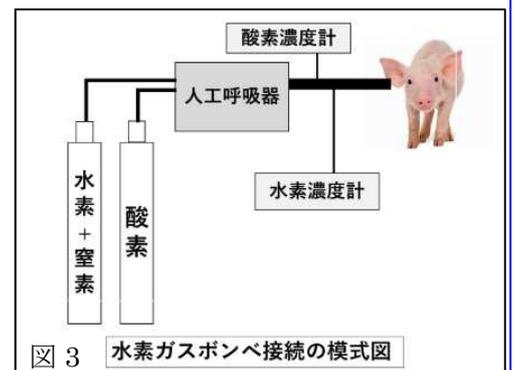


図 3

本研究結果は、低体温・水素ガス吸入併用療法では低体温療法群に比して、運動機能回復が早く、病理組織学的脳障害の軽減が優位にあることを認めた (Htun Y, et al. Sci Rep, 2018)。このことから、水素ガスと低体温併用療法には、低体温療法単独よりも高い脳保護効果があることが考えられた。

【今後の展望】

水素ガスは、他の医療ガスに比して、「安全」「安価」であり、低濃度で十分な脳保護効果を期待できるため、HIE に対する新しい脳保護戦略の有用な選択肢の一つとなりうる。今後、臨床応用を目指し、治療対象基準、吸入開始時期・期間について検討していく予定である。