

ARDS モデルマウスへの水素吸入が肺内酸化ストレスに与える影響の検討

福士勇人^{1, 2, 3)}、糸賀正道²⁾、岡田泰昌³⁾、田坂定智²⁾

1) 青森県立保健大学健康科学部、

2) 弘前大学大学院医学研究科呼吸器内科学、

3) 国立病院機構村山医療センター臨床研究部

Key Words ①ARDS ②肺内酸化ストレス ③水素

I. はじめに

ARDS とは先行する基礎疾患・外傷をもち、急性に発症した低酸素血症で、胸部 X 線写真上では両側性の肺浸潤影を呈し、かつその原因が心不全、腎不全、血管内水分過剰のみでは説明できない病態の総称をいう (Matthay et al., 2024). ARDS においては、肺内の酸化ストレスが症状を悪化させる (Quinlan et al., 1997; Lei et al., 2018). ARDS 患者は、肺胞におけるガス交換能が障害され、高度な低酸素血症を呈するため、臨床において、高濃度酸素の吸入が行われることが少なくないが、ARDS 患者の低酸素血症は酸素吸入のみでは改善しないことが多い. ARDS 患者への酸素吸入が有効ではないのは、主には肺内シャントの増大によるが、患者の肺内で起こっている酸化ストレスが酸素吸入により、さらに増強されてしまうことも一因と考えられる. しかし、現時点において、肺内酸化ストレスを軽減するための有効な方法は確立されていない (Qadir and Chang, 2021). ここで、近年、水素吸入が酸化ストレスの軽減に寄与することが報告され始めている (Shibayama et al., 2020; Nogueira et al., 2021; Chaoqun et al., 2021). 我々はこれらの報告に注目し、「ARDS 患者での水素吸入は、肺内酸化ストレスを軽減させ、ARDS の病態改善に有効である」という仮説を着想するに至った.

II. 目的

本研究では、ARDS の治療法としての水素吸入療法の確立を究極の目的としつつ、その基礎的検討として ARDS モデル動物における水素吸入による肺障害軽減効果の検証を目指し、その第一歩として、ARDS モデル動物の作製方法の確立を目指した.

III. 研究の経過

本研究では、成熟オスマウスを用いて ARDS モデル動物の作製を試みた. 三種混合麻酔薬 (塩酸メデトミジン+ミダゾラム+酒石酸ブトルファノール) 投与下で、生理食塩水に溶解した急性炎症惹起物質である lipopolysaccharide (LPS) (10 µg/body) をマウスの気管から肺内に注入し、ARDS を模した肺障害を発生させられるかを検討した. 具体的には、LPS 投与の 2 日後にマウスの肺標本の病理組織学的解析を行い、肺障害の程度を検証した.

IV. 結果

LPS 投与 2 日後のマウスから摘出した肺に、肺胞隔壁の肥厚や肺胞腔への好中球浸潤など ARDS に特徴的な組織学的所見が認められた.

V. 考察

今回の検証によって、マウス肺内に経気管的に LPS を注入することにより ARDS モデル動物を作製することが可能であることが示された。本研究で用いた作製法により ARDS モデル動物を得られることから、今後 ARDS モデル動物での水素吸入の肺障害軽減効果を比較的容易に検証できることが期待される。

VI. 文献

1. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, Bernard G, Bersten AD, Brochard LJ, Calfee CS, Combes A, Daniel BM, Ferguson ND, Gong MN, Gotts JE, Herridge MS, Laffey JG, Liu KD, Machado FR, Martin TR, McAuley DF, Mercat A, Moss M, Mularski RA, Pesenti A, Qiu H, Ramakrishnan N, Ranieri VM, Riviello ED, Rubin E, Slutsky AS, Thompson BT, Twagirimugabe T, Ware LB, Wick KD. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209:37-47.
2. Quinlan GJ, Lamb NJ, Tilley R, Evans TW, Gutteridge JM. Plasma hypoxanthine levels in ARDS: implications for oxidative stress, morbidity, and mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:479-84.
3. Lei J, Wei Y, Song P, Li Y, Zhang T, Feng Q, Xu G. Cordycepin inhibits LPS-induced acute lung injury by inhibiting inflammation and oxidative stress. *Eur J Pharmacol*. 2018;818:110-114.
4. Qadir N, Chang SY. Pharmacologic Treatments for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Clin*. 2021;37:877-893.
5. Shibayama Y, Dobashi S, Arisawa T, Fukuoka T, Koyama K. Impact of hydrogen-rich gas mixture inhalation through nasal cannula during post-exercise recovery period on subsequent oxidative stress, muscle damage, and exercise performances in men. *Med Gas Res*. 2020;10:155-162.
6. Nogueira JE, Amorim MR, Pinto AP, da Rocha AL, da Silva ASR, Branco LGS. Molecular hydrogen downregulates acute exhaustive exercise-induced skeletal muscle damage. *Can J Physiol Pharmacol*. 2021;99:812-820.
7. Chaoqun L, Yuqi Z, Shi Z, Zhenghui Y, Li W. A Comparison of the Antioxidant Effects Between Hydrogen Gas Inhalation and Vitamin C Supplementation in Response to a 60-Min Treadmill Exercise in Rat Gastrocnemius Muscle. *Front Physiol*. 2021;12:745194.

VII. 発表

1. 福土勇人, 糸賀正道, 岡田泰昌, 田坂定智. ARDS モデルマウス作製に関する基礎的検討. 2024 年度青森県保健医療福祉研究発表会・日本ヒューマンケア科学学会第 17 回学術集会合同集会. 2024 年 12 月. 青森.