

水素ガス吸入療法の可能性 Current Status of Novel Hydrogen Inhalation Therapy

鈴木 昌^{1, 2)}

- 1) 東京歯科大学市川総合病院救急科
- 2) 慶應義塾大学水素ガス治療開発センター

Key words: 酸化ストレス, 虚血再灌流, 創薬

要 旨

分子状水素は動物実験モデルで様々な効果が確認されている。その効果を発揮する機序は活性酸素除去と分子としての水素の性格とで説明されるが、詳細は未だ明らかでない。ヒトへの臨床応用は徐々に始まりつつあるものの、医薬品として広く使用されるまでの道のりは未だ険しい。水素が有効な薬剤として認知されるための医薬品開発ステージを考慮し、水素医学の現況を抄述する。

はじめに

分子状水素は様々な病態モデルで驚くほどの効果を示すことが注目されている^{1,2)}。その劇的効果は、hydroxy radical(OH・)や peroxynitrite(ONOO)に対する還元によって説明されるが、実際の機序についてはまったくわかっていないと言っても過言ではない。また、数々の動物実験での効果をもとに、臨床への応用の期待が高まっているが、分子状水素がヒトの病態の治療に応用されるまでにはいくつもの障壁があることから、一般化するには至っていない。本稿では、分子状水素の医学への応用の現状と歩みについてを研究開発から事業化までのプロセス(図1)として抄述することを試みる。

動物モデルにおける分子状水素の効果

創薬のプロセスでは、まず、*in vivo*, *vitro* を含めた実験のフェーズがある(図1)。このフェーズでは実験動物モデル

などを用いて、有望な薬物の発見と検証とが行われる。数多くの研究論文が発表される。

水素は自然界に存在し、一部の細菌は水素分子をエネルギーとして使用するために hydrogenase($2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{H}_2$)を持つ。腸内細菌の中には水素を利用し、また排出する菌が存在している。しかし、ヒトを含む高等生物には hydrogenase は存在しないため、水素は何ら効果を持たないと考えられてきた、同時に無害と考えられてきた。しかし、分子状水素自体には物理科学的性格として弱い還元力があることはわかってきた。例えばグルタチオンやビタミンCに比べれば、その還元力はその1%にも満たない。

2007年、大澤らはこの分子状水素の穏やかな還元力に着目し、OH・と ONOO⁻ という生体にとっていわば悪玉とも呼べるような有害な活性酸素種をほぼ選択的に除去し、一方で、生体にとって有用なシグナルとなる活性酸素種に対する還元をほとんど行わないことを見出した。そこで、これら悪玉活性酸素種が多量に発生する病態として脳梗塞モデルを用いた実験を行った。虚血再灌流によって脳に発生する大量の OH・ が水素ガスによって消去され、梗塞範囲が減少するか否かを検討し、2%水素ガスによって大きな効果を得た³⁾。この研究が契機となり、その後多くの研究が行われることになった。

脳梗塞に効果があるのであれば、当然、心筋梗塞においても同様の効果が期待できる。佐野らは同様の実験を心筋に対して行い、同様の効果を確認している^{4,5)}。この検討の

中では、2% 水素ガス吸入開始によって直ちに水素が血液中出现し、同時に心筋内にも水素が到達していること、水素吸入終了によって直ちにこれらが消失することを確認している。すなわち、吸入水素ガスは標的臓器に直ちに到達することが示された。さらに驚くことに、血流が途絶しているはずの虚血心筋内にも到達していることがわかった。水素ガスは拡散性に優れ、虚血病巣にも直接的血流に依存せずに拡散していることが示された。

これらの研究成果をもとに、我々は心停止後症候群に水素ガスは大きな効果を発揮することを考えた。心停止後症候群は、心停止によって脳をはじめとした諸臓器が虚血にさらされたことによって発生する全身の虚血再灌流障害である。特に脳が虚血に脆弱であるため、意識障害の遷延が主体となる。加えて、心停止の原因の多くは虚血性心疾患である。したがって、分子状水素が虚血再灌流障害を抑制するならば、心停止後症候群に大きな効果を発揮するはずと考えた。林田はラット心停止モデルで検証を行い、低体温療法（体温管理療法）と同等の効果、体温管理療法との併用で上乘せ効果のあることが示した^{6,7)}。

分子状水素が臨床に応用できるか

創薬のプロセスでは、動物実験モデルなどを用いて、有望な薬物の発見と検証とが行われた後、これを臨床応用するためのフェーズに移る（図1）。しかし、ほとんどの薬物は研究論文のみに終始し、実際には臨床の役に立たないことが明らかになる。これをイノベーションの発展段階では、研究ステージと製品化に向けた開発ステージの間に存在する障壁として認識されており、Devil river（魔の川）と呼ばれる。研究を研究だけで終わらせないようにするために、シーズを臨床的なニーズに結び付ける知恵が必要とされる。

その前に、水素が果たして安全に医療現場に持ち込めるのか、そして、人体に有害でないのかを確かめる必要がある。

分子状水素が薬物として利用されるためには、その薬効薬理以前に安全性が担保されなければならない。一般に水素には爆発や燃焼の危険があることを直ちに想起するであろう。しかし、実際には水素分子と酸素分子が反応するには活性化に大きなエネルギーを要する。発火点は500℃以上である。また、NASAの報告では酸素存在下は、4.1%以下の水素に爆発の危険はないとされる⁸⁾。さらに、非常に軽くて高い拡散性があり、ガラスさえも透過するので、通常の室内に滞留して濃度が上昇することは想定されない。よって、4%以下のガスを使用することについて、燃焼や爆発の

危険なく、安全に扱うことができるのである。

前述のとおり、分子状水素は人体に何ら作用しないと考えられてきた。すなわち、有益でないと同時に無害と考えられてきた。NASAは人体における水素の影響を調査し害のないことを報告している⁸⁾。また、フランスでは減圧症予防に窒素の代わりに水素を使用しており、安全性を確認している⁹⁾。ただし残念ながら、これらは臨床試験や治験で求められる水準での有害事象の観察を行ったものではないことに留意しなければならない。とはいえ、分子状水素を飽和させたいわゆる水素水は市場を形成しており、これらは医薬品ではないがために食品衛生法の範疇で許容されている。したがって、一部では許容されている分子状水素の利用は、医薬品としての開発では厳しく制限され、大きな障壁を乗り越えなければ患者のもとに届けることができないというジレンマの状態にある。また、不適切な「水素ビジネス」によって、分子状水素を活用した医学的発展が阻害されうることも大きな懸念がある。

分子状水素の臨床応用

創薬のプロセスでは、Devil river（魔の川）を超え、安全で人体に有害でないと考えられる分子状水素を臨床応用することができるかどうかを確かめる必要がある（図1）。水素ガスの吸入方法は2通り考えられる。すなわち、自発呼吸下での投与と人工呼吸管理下での投与である。そのいずれの場合にも現状技術で投与が可能か否かの検証を要し、その上で効果の有無を検討する必要がある。

急性心筋梗塞では、経皮的冠動脈形成術施行時、すなわち、虚血再灌流がまさに起こる際に水素ガスを吸入する試験が行われた。この臨床研究では、水素と酸素の混合ガスポンプを用いて自発呼吸下での吸入が行われた。安全性について、水素に起因すると考えられる明らかな有害事象は認められなかった。症例数は限られ、少数の比較ながらも6ヵ月後の左室駆出能の改善が認められ、ヒトに有効であることが示された。機序は依然として明らかでないものの、リモデリングに作用している可能性が示唆された¹⁰⁾。

心停止後症候群は、循環動態が不安定であると同時に意識障害が遷延した状態にあり、人工呼吸療法が欠かせない。当然のことながらも人工呼吸器に水素ガスを混合させる装置はない。それどころか人工呼吸器の流量計は白金を用いた熱式フローセンサーを用いているものがほとんどである。白金は水素の触媒となり、熱を加えることには危険がわずかにでも存在する。そこで我々は、超音波式フローセンサー

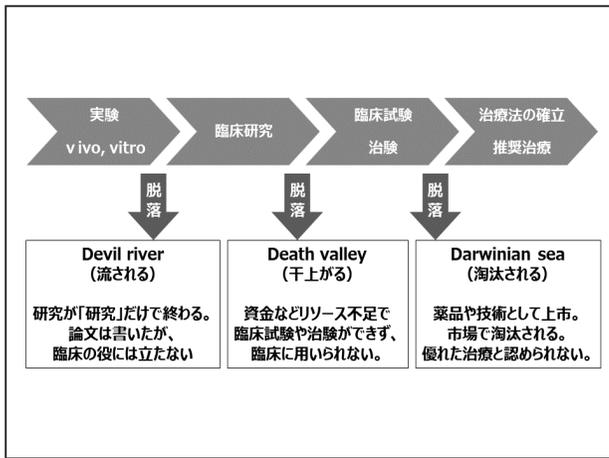


図1 医薬品開発のプロセスと各フェーズにある障壁

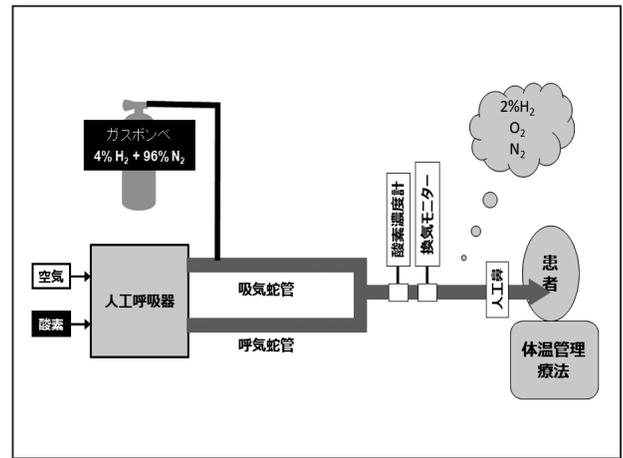


図2 心停止後症候群に対する水素吸入療法：人工呼吸器管理下での水素投与

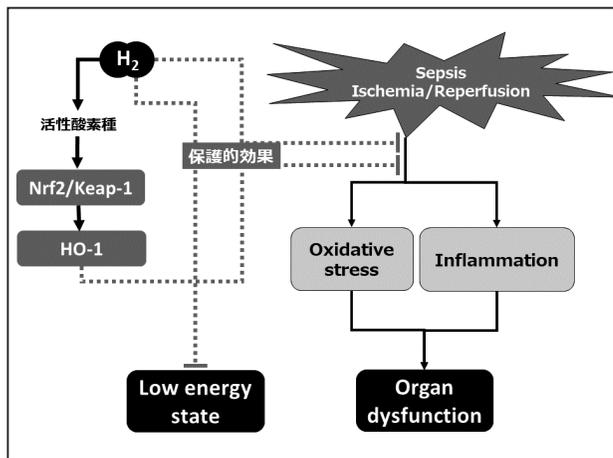


図3 分子状水素の役割

を用いた人工呼吸器を使用し、人工呼吸器からの供給ガスと4%水素+96%窒素混合ガスボンベからのガスとを1:1で混合して患者に従量式の換気を行うことで2%水素ガス吸入を行うことを可能にした(図2)。この方法に実現の可能性があるか、また安全上の問題があるか否かを5例の心停止後症候群に適用した¹¹⁾。この検討は、現状の技術で水素ガス吸入を人工呼吸器管理下で行うことが可能であることを実証した。実際に2%水素吸入中に血中水素濃度の上昇を確認している¹³⁾。物理的制約から18時間のみ水素吸入を行ったにすぎないが、対象患者5例中、心原性心停止であった4例全例が社会復帰をしていた。この検討でも水素に起因すると考えられる明らかな有害事象は認められなかった。

このように、水素ガス吸入は現状の技術で臨床応用可能

であり、水素ガスに起因する有害な事象は観察されておらず、一定の効果が期待できることがわかった。

水素吸入療法の臨床試験

創薬のプロセスでは、水素吸入療法は Devil river (魔の川) に溺れることなく臨床応用可能であることが示されたが、これを治療法として確立するためには、エビデンスレベルの高い臨床試験や治験が求められることになる。ここに至るには、資金やリソース不足のために臨床試験を行うことができなくなるといふ Death valley (死の谷) が横たわる(図1)。創薬のための臨床試験や治験は近年、その規制が強まり、ますますハードルが高くなっており、資金を含めた資源の乏しいアカデミアの研究者にとっては、まさに水を持たずに砂漠に立たされた状態になる。

心停止後症候群に対する臨床試験はスポンサー企業のご厚意により開始することができた。現在は、特定臨床研究で先進医療(B)として遂行中である。この臨床試験は、前述の5例の先行研究で用いた技術をそのまま応用し、二重盲検無作為化比較試験を行っている¹²⁾。これは我々の知る範囲では世界で初の水素関連の本格的な臨床試験である。

水素ガスはこれまでも述べてきたように医薬品として認められているわけではない。これを治療に用いるということは、混合診療に該当し、保険医療の範疇での臨床試験はできない。心停止後症候群のように多くの医療資源を投下する必要のある病態で保険医療との併用ができない臨床試験は事実上不可能である。そこで、我々は評価療養としての枠組みである先進医療制度を活用している。このように、

創薬は少数の医学研究者で実施できるレベルをはるかに超えた障壁を持つ。現在進行中の心停止後症候群に対する臨床試験の結果を研究統括者として心待ちにしているところである。

この臨床研究が終了し有効性が確認されれば、さらに治験を経て薬事承認を受けて初めて確立した治療法となる。そして、その治療法が更なる検証を受けることで一般化してゆくことを期待している。創薬のプロセスでは、Death valley を生き延びても、次にダーウインの海 (Darwinian sea) が待ち受けているのである (図 1)。現在の分子状水素の臨床応用に関する位置はまさに Death valley を超えて Darwinian sea に向かっているところと言える。その過程では、立場を超えて多くの学術研究者の理解と支援が必要である。

分子状水素は何故効くのか

分子状水素はまだ開発段階で、動物モデルで様々な病態に有効ではあるものの、ヒトに対するエビデンスと呼べるものはない。仮に何らかの病態に有効だとして、生体にどのように作用するのかがわかっていない。

従来から分子状水素は活性酸素種の除去によって酸化ストレスを軽減し、各種病態に有効性を発揮すると考えられてきた。しかし、その直接的観察は困難であり、それを実際に証明できていない。我々のヒトを対象とした心原性心停止に対する水素吸入療法の pilot study では、実際に酸化ストレスと還元力を示す D-ROM/BAP に変動が見られている¹³⁾。しかし、その意義については十分に検討できる水準にはなっていない。

我々が行った出血性ショックの動物モデルでは、従来の出血性ショックに対する分子状水素の検討とは異なり、急性期効果を観察した。興味深い知見を得ている。従来のモデルでは、出血後の循環動態の回復によって虚血再灌流障害が発生し肺障害が発生することを分子状水素が抑制するというものが主であった。我々は、脱血時と輸液蘇生時の血行動態の影響を観察した。その結果、脱血後の輸液蘇生中の血圧が水素吸入群において、より良く回復し、急性期生存率の向上が見られた。また、脱血時によるショック誘導に際して、水素ガス吸入群は血圧が低下せず、より多くの脱血を要することが示された。これらは単に虚血再灌流障害の抑制ということだけでは説明が困難である。拡張期血圧に強く効果を発揮していることから、血管の収縮性が温存され、効果的な全身臓器血流の再配分が促進されたと考えられる。その血管機能については内皮機能が深く関

与していると想像するのが妥当であり、事実、水素群では Glycocalyx が維持されていることが示唆された¹⁴⁾。すなわち、水素ガス投与が血管内皮機能の恒常性維持に寄与したと考えられた。他の出血性ショックモデルや虚血再灌流障害のモデルでも、血管透過性亢進や臓器や血管周囲の浮腫が観察されることが報告されているので¹⁵⁾、何らかのメカニズムを介して水素ガスが血管内皮機能の恒常性維持に寄与しているということはある仮説である。水素が ONOO⁻ の除去に寄与するとするならば、血管内皮における NO の挙動に何らかの効果を発揮している可能性は考えられる。

中尾らのグループは高濃度酸素による肺障害モデルで水素ガス投与が、肺障害を抑制することを示し、Nrf2 系の賦活を介して HO-1 活性上昇を来し、抗炎症反応をもたらすことを示している。ひとたび細胞の障害が発生するとヘムが遊離し、ヘムを構成する鉄が Fenton 反応によって OH[•] を産生するが、その経路に水素分子が作用している可能性を考えている¹⁶⁾。

このように、分子状水素は多面的な働きを有し、病的状態に対して様々な効果を発揮すると考えられている (図 3)。今後、作用機序の解明は臨床応用にも必須の見聞となる。医薬品となるまでには、有効性の他に容量依存性や投与期間、体内動態や毒性の有無などの情報を医薬品開発のレベルで求められることになる。精力的な検討が待たれる。

結 語

分子状水素は無色透明無味無臭で刺激性がないので、投与する場合、患者に何ら負担を強いるものではない。また、無害であると考えられ、よく拡散するので、細胞膜を容易に超えて病態の核心的な中枢部分にまで到達することが予想される。したがって、理想的な医薬品になるはずである。分子状水素が臨床応用されるためには、まだまだ大きな障壁があり、Darwinian sea に溺れることもありうる。しかし、水素医学に触れたほとんどの研究者はその驚くべき効果の虜となり、夢のような大きな将来像を抱く。立場を超えて多くの医療関係者、薬学関係者が力を合わせてこの夢のような医薬品の上市がかなうようになることを期待している。

COI

著者は大陽日酸株式会社から奨学寄附金を受けている。

文 献

1)Sano M, Suzuki M, Homma K, et al: Promising novel therapy

- with hydrogen gas for emergency and critical care medicine. *Acute Med Surg*, 5: 113-118, 2018.
- 2) Ichihara M, Sobue S, Ito M, et al: Beneficial biological effects and the underlying mechanisms of molecular hydrogen - comprehensive review of 321 original articles. *Med Gas Res*, 5: 12, 2015.
- 3) Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al: Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med*, 13: 688-694, 2007.
- 4) Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, et al: Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biochem Biophys Res Commun*, 373: 30-5, 2008.
- 5) Yoshida A, Asanuma H, Sasaki H, et al: H₂ Mediates Cardioprotection Via Involvements of K_{ATP} Channels and Permeability Transition Pores of Mitochondria in Dogs. *Cardiovasc Drugs Ther*, 26: 217-26.
- 6) Hayashida K, Sano M, Kamimura N, et al: H₂ gas improves functional outcome after cardiac arrest to an extent comparable to therapeutic hypothermia in a rat model. *J Am Heart Assoc*, 1(5): e003459, 2012.
- 7) Hayashida K, Sano M, Kamimura N, et al: Hydrogen inhalation during normoxic resuscitation improves neurological outcome in a rat model of cardiac arrest independently of targeted temperature management. *Circulation*. 130: 2173-2180, 2014.
- 8) NASA. Safety standard for hydrogen and hydrogen systems. <https://www.energy.gov/sites/prod/files/2014/03/f11/871916.pdf> [2020.03.30]
- 9) Fontannari P, Badier M, Guillot Ch, et al: Changes in maximal performance of inspiratory and skeletal muscles during and after the 7.1-MPa H₂ record human dive. *Eur J Appl Physiol*, 82: 325-8, 2000.
- 10) Katsumata Y, Sano F, Abe T, et al: The Effects of Hydrogen Gas Inhalation on Adverse Left Ventricular Remodeling after Percutaneous Coronary Intervention for ST-elevated Myocardial Infarction ? First Pilot Study in Humans. *Circ J*, 81: 940-7, 2017.
- 11) Tamura T, Hayashida K, Sano M, et al: Feasibility and Safety of Hydrogen Gas Inhalation For Brain Ischemia During Cardiac Arrest (HYBRID study): First-In-Human Trial. *Circ J*, 80: 1870-3, 2016.
- 12) Tamura T, Hayashida K, Sano S, et al: Efficacy of inhaled HYdrogen on neurological outcome following BRain Ischemia During post-cardiac arrest care (HYBRID II trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 18: 488, 2017.
- 13) Tamura T, Suzuki M, Hayashida K, et al: Hydrogen Gas Inhalation Alleviates Oxidative Stress in Patients with Post-cardiac Arrest Syndrome. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* 2020; in press.
- 14) Matsuoka T, Suzuki M, Sano M, et al: Hydrogen gas inhalation inhibits progression to the "irreversible" stage of shock after severe hemorrhage in rats. *J Trauma*, 83: 469-75, 2017.
- 15) Kohama K, Yamashita H, Aoyama-Ishikawa M, et al: Hydrogen inhalation protects against acute lung injury induced by hemorrhagic shock and resuscitation. *Surgery*, 158: 399-407, 2015.
- 16) Kawamura T, Wakabayashi, Nobunao N, Shigemura, Norihisa N, et al: Hydrogen gas reduces hyperoxic lung injury via the Nrf2 pathway in vivo. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 304: L646-L656, 2013.