

# SCIENTIFIC REPORTS

オープン

## 水素水のプラス効果

## 乾癬および斑状類乾癬患者の入浴

Qinyuan Zhu<sup>1</sup>, Yueshen Wu<sup>2</sup>, Yongmei Li<sup>3</sup>, Zihua Chen<sup>1</sup>, Lanting Wang<sup>1</sup>, Hao Xiong<sup>1</sup>, Erhong Dai<sup>4</sup>, Jianhua Wu<sup>5</sup>, Bin Fan<sup>6</sup>, Li Ping<sup>3</sup> & Xiaoqun Luo<sup>1</sup>

受領2017年9月25日

受理された: 2018年5月9日  
Published online: 23 May 2018

掲載: xx xx xxxx

乾癬と局面状類乾癬は慢性炎症性皮膚疾患であり、日常診療において治療上の課題であり、QOLに悪影響を及ぼす。活性酸素種 (ROS) は、慢性炎症性疾患の病因に関与していることが証明されている。今回我々は、有効な活性酸素消去剤である水素水が、乾癬および傍乾癬のプラークを有する患者に対して、疾患の重症度とQOLを有意かつ迅速に改善することを報告する。我々の並行対照試験では、8週目において、水素水入浴を受けた患者の24.4% (10/41) が、対照群の2.9% (1/34) と比較して、乾癬面積重症度指数 (PASI) スコアの少なくとも75%の改善を達成した ( $P_c=0.022$ ,  $OR=0.094$ ,  $95\%CI=[0.011, 0.777]$ )。患者のうち、入浴を受けた患者では56.1% (23/41例) がPASIスコアの少なくとも50%の改善を達成したのに対し、対照群ではわずか17.7% (6/34例) であった ( $P=0.001$ ,  $OR=0.168$ ,  $95\%CI=[0.057, 0.492]$ )。そう痒症の有意な改善も観察された ( $P=3.94 \times 10^{-4}$ )。その上、完全なプラーク状類乾癬患者の33.3% (2/6) に奏効が認められ、8週目には66.7% (4/6) に部分奏効が認められた。この結果は、水素水入浴療法がこれらの慢性炎症性皮膚疾患に対するアンメットニーズを満たす可能性を示唆した。

乾癬と局面状類乾癬は、いずれも持続的な鱗屑と炎症性発疹を特徴とする慢性炎症性皮膚疾患である<sup>1,2</sup>。これらは日常診療における治療上の課題であり、患者のQOLに悪影響を及ぼす<sup>3-6</sup>。乾癬は、一般人口の約1~3%が罹患しているとされるほど、古くからよく知られている疾患である<sup>7</sup>。乾癬は高い罹患率を伴う。実際、乾癬による障害やQOLへの影響は、心臓病や関節炎と同様である<sup>8,9</sup>。プラーク状類乾癬は比較的まれな疾患群であり、病変の大きさによって小プラーク状類乾癬 (SPP) と大プラーク状類乾癬 (LPP) に分類されている。SPPと菌状息肉症(MF)との関連についてはまだ議論の余地があるが、LPPの約10-30%が最終的にMFに移行するといわれている<sup>10-13</sup>。両疾患の発症には、免疫系と皮膚細胞の相互作用ネットワークが重要な役割を果たしていると考えられている。より正確には、乾癬はTh1/Th17主導性の疾患と考えられており<sup>11-13</sup>、一方、局面状類乾癬は皮膚T細胞リンパ増殖性疾患のモデルであり、多くの症例で単クローン性疾患であることが証明されている。長い間、両疾患に対する従来の治療は、副作用がよく知られている一方で、患者のニーズを十分に満たすものではなかった。自己免疫性炎症経路の理解が深まり、それに伴う病態の概念の変化が生物学的薬剤の開発につながり、特に乾癬の治療に革命をもたらした<sup>4,14</sup>。しかしながら、これらの生物学的製剤の作用発現の遅さ、高コスト、時間の経過とともに失われる有効性、長期的な安全性プロファイルは依然として未解決のままである<sup>3-5</sup>。

<sup>1</sup>復旦大学華山病院皮膚科、中国  
上海市静安区烏魯木齊中路12号。

<sup>2</sup>復旦大学華東病院皮膚科、中国  
上海市静安区 延安西路221号。<sup>3</sup>上

海中医葯大学龍華病院皮膚科、中  
国上海市徐匯区万平南路725号。<sup>4</sup>

上海市長寧区武夷路200号上海皮  
膚科病院皮膚科。<sup>5</sup>第二軍医科大

学長海病院皮膚科、中国上海市長  
寧区長海路168号。<sup>6</sup>上海中医葯大

学 中西医結合岳陽病院皮膚科、  
上海市甘河路110号。Qinyuan Zhu

とYueshen Wuは同等に本研究に貢  
献した。通信および資料請求は

X.L. (email:

luoxiaoqun913@126.com)まで。

	水素水入浴グループ		対照群	
	ベースライン	第8週	ベースライン	第8週
いいえ	41	41	34	33
性別 (男/女)	24/17	24/17	18/16	18/15
年齢	40 ± 15 (18-78)	40 ± 15 (18-78)	39 ± 12 (18-72)	39 ± 13 (18-72)
BMI	23.8 ± 3.8 (17.5-35.5)	23.7 ± 3.9 (17.2-35.6)	23.1 ± 4.2 (15.5-31.4)	23.0 ± 4.6 (15.3-31.4)
ウエスト (cm)	82.7 ± 10.3 (63.3-103.3)	82.8 ± 9.8 (63.3-103.3)	76.8 ± 8.7 (58.2-95.4)	76.8 ± 8.9 (58.2-95.4)
PASIスコア	9.8 ± 5.9 (1.4-25.2)	5.8 ± 5.5 (0.2-25.2)	8.5 ± 4.1 (2.8-23.8)	7.9 ± 6.8 (0.8-34.5)
VASスコア (中央値、範囲)	2 (0-8)	0 (0-4)	0 (0-7)	0 (0-9)

**表1.** 乾癬患者の特徴。PASI: Psoriasis Area Severity Index; VAS: 視覚的アナログスケール; BMI: Body Mass Index; 体格指数。

		水素水入浴グループ				対照群				P値
		ベースラインPASIスコア				ベースラインPASIスコア				
		マイルド	中程度	厳しい	合計	マイルド	中程度	厳しい	合計	
		(N = 26)	(N = 11)	(N = 4)	(N = 41)	(N = 24)	(N = 9)	(N = 1)	(N = 34)	
PASI (%)	>PASI90	1 (2.4)	1 (2.4)	0	2 (4.8)	0	0	0	0	>0.05
	>PASI75	5 (12.2)	3 (7.3)	2 (4.9)	10 (24.4)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)	0.022*
	>PASI50	13 (31.7)	8 (19.5)	2 (4.9)	23 (56.1)	4 (11.8)	2 (5.9)	0	6 (17.6)	0.001
VAS改善率(%)	≤-5	3 (7.3)				0 (0)				0.31*
	≤-3	9 (22.0)				1 (2.9)				0.04*
	<0	21 (51.2)				7 (20.6)				0.006
	≥0	20 (48.8)				27 (79.4)				0.006

**表2.** 8週目における乾癬面積重症度指数 (PASI) および視覚的アナログスケール (VAS) の改善のまとめ。\*補正P (P<sub>c</sub>) 値はYateの連続性補正を用いて調整した。

近年、活性酸素種 (ROS) 産生亢進などの酸化ストレスが慢性炎症性疾患の病因に関与している可能性があることが明らかになってきた<sup>15,16</sup>。この情報を利用して新たな治療戦略を開発できる可能性は、非常に興味深い。水素分子(H<sub>2</sub>)は、安全で効果的な抗酸化剤、免疫調節剤として、副作用の少ない医療用途に使用されてきた<sup>16-18</sup>。オルガネラを標的にできない他の抗酸化物質とは異なり、H<sub>2</sub>は生体膜を透過し、細胞質、ミトコンドリア、核に拡散することができる<sup>19</sup>。さらに、選択的に活性酸素を消去し<sup>17</sup>、Th1、Th2、炎症性サイトカインの<sup>不均衡に</sup>好影響を示すことも報告されている<sup>20</sup>。現在までのところ、乾癬関連皮膚病変の治療戦略としての水素水 (可溶化H<sub>2</sub>) は、少数の症例報告<sup>21</sup>しか試みられておらず、乾癬性局面随伴性乾癬患者に対する水素水も試みられていない。水素水の飲用、水素ガスの吸入、H<sub>2</sub>溶解生理食塩水の注射とは別に、水素水入浴は、皮膚に直接投与でき、安全で苦痛のない新しいアプローチである。そこで本研究では、これらの慢性炎症性皮膚疾患に対する水素水入浴の有効性を評価するために、乾癬患者を対象とした並行対照試験と、局面状類乾癬患者を対象とした自己対照試験を行った。

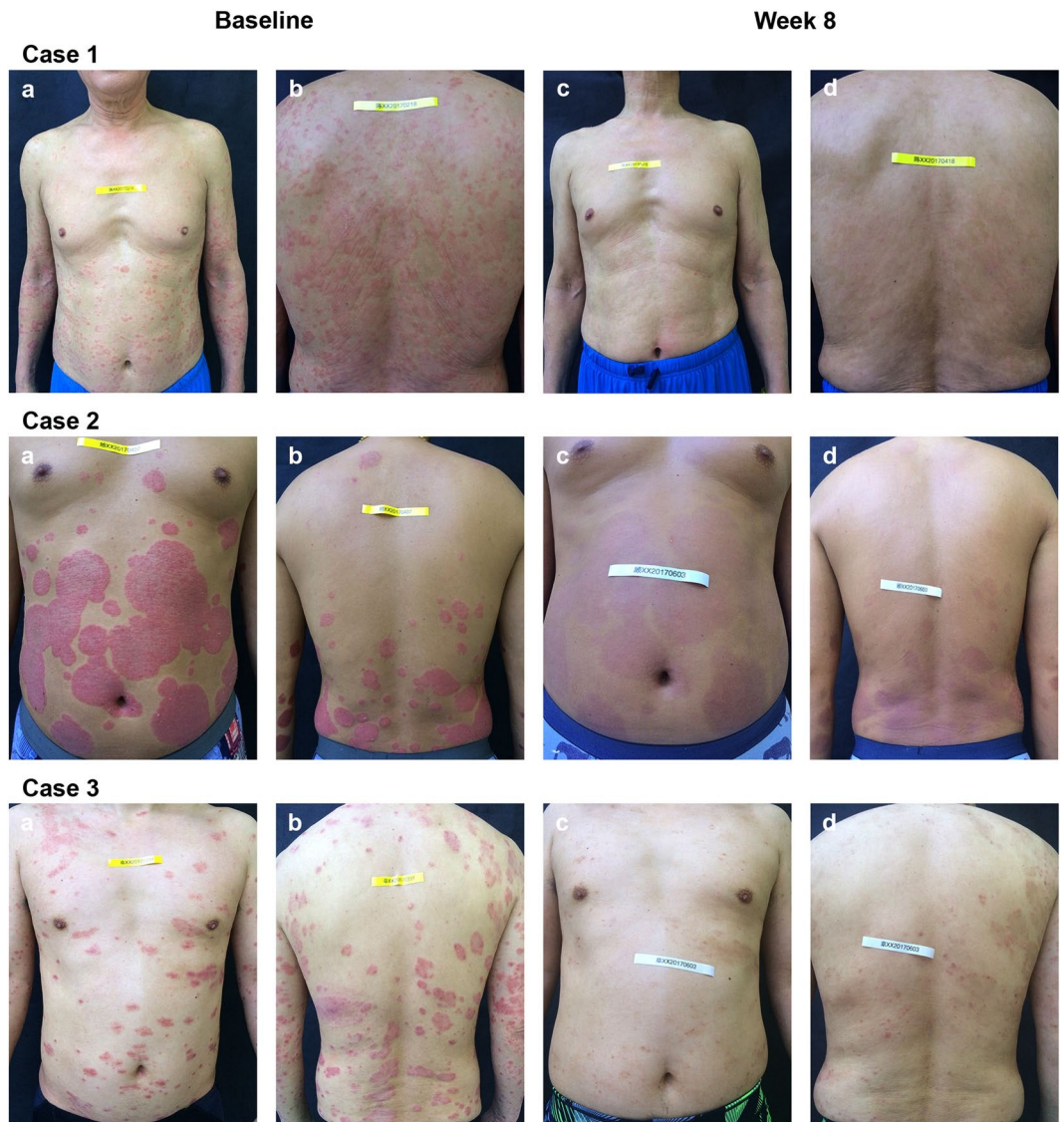
## 結果

**乾癬の改善** 全部で41人の乾癬患者が水素水入浴療法による治療に割り付けられ、34人の患者が対照群に割り付けられた。治療群は人口統計学的特徴およびベースライン特徴に関してバランスがとれていた (表1)。対照群の1人の患者のみが、改善がみられなかったため2週目に途中退学し、彼女は対照群の非反応者としてカウントされた。反応は8週間の入浴療法で明らかになった。8週目における水素水入浴群の乾癬面積重症度指数 (PASI) スコアの平均値は5.8、視覚的アナログスケール

ル (VAS) スコアの中央値は0であり、ベースラインのスコアより有意に低かった ( $P = 7.08 \times 10^{-6}$ ;  $P = 2.42 \times 10^{-5}$ )。

8週間の治療後、水素水入浴を受けた患者は、PASIとVASの両方で評価したところ、対照群の患者よりも有意に大きな改善を示した (表2および図1)。患者の24.4%がPASIスコアの75%以上の改善というエンドポイントを達成したのに対し、対照群では2.9%であった ( $P_c = 0.022$ 、 $OR = 0.094$ 、 $95\%CI = [0.011, 0.777]$ )。患者のうち、入浴を受けた患者の56.1%がPASIで少なくとも50%の改善を達成したのに対し、対照群ではわずか17.7%であった ( $P = 0.001$ 、 $OR = 0.168$ 、 $95\%CI = [0.057, 0.492]$ )。水素水入浴療法により、VASで測定したそう痒症も大幅に改善した。入浴群のベースラインから第8週までの変化中央値は-2であったのに対し、対照群の変化中央値は0であった ( $P = 3.94 \times 10^{-4}$ )。

**斑状類乾癬の改善。**6人の患者が組み入れられた：平均年齢は $32.8 \pm 4.9$ 歳 (範囲：25-40歳)、平均経過期間は $34.4 \pm 31.1$ カ月 (範囲：12-96カ月)であった。4例がLPP、2例がSPPに分類された。患者の特徴を表3に示す。全患者において



**図1.** 8週間の水素水入浴療法による乾癬の臨床的改善。 **症例1:** 64歳の乾癬患者のベースライン時 (PASI 16.4、a,b) と入浴療法後 (PASI 1.8、c,d)。

アシトレチン・カプセル30mgを1日1回、4ヵ月以上投与していたが、乾癬病変はプラーク上の鱗屑が部分的に減少した以外は改善しなかった。粘膜の耐えがたい乾燥とひび割れのため、彼は薬剤の増量を拒否した。 **症例2:** 40歳の乾癬患者。

ベースライン (PASI 21.1、a,b) と最終入浴療法後 (PASI 4.1、c,d)。強い痒みと治療抵抗性病変 (アシトレチン・カプセル40mgを1日6ヵ月以上) を訴え、入浴療法後

彼は投与量を減らすことができた。 **症例3:** 43歳の乾癬患者のベースライン時 (PASI 20.2、a,b) と最終入浴療法後 (PASI 4.8、c,d)。この男性はメトトレキサート週5mgによる治療を10ヵ月以上継続していたが、入浴療法後に減量に成功した。なお、図示していない部位でも同様の反応がみられた。

病変の形態や分布に改善がみられた (図2)。完全奏効は33.3% (2/6)、部分奏効は66.7% (4/6) に認められた。

**有害事象。** 乾癬患者2人が水素水の温度に不満を訴えた。患者の満足度に応じて実際の温度を調整

したところ、不快感は緩和された。その他の副作用は認められなかった。

### **ディスカッション**

並行比較試験の結果、水素水入浴療法は大多数の患者において乾癬の有意な改善をもたらしたことが示された。認められた奏効率は、アレフェセプトやフマル酸エステルで認められた奏効率よりも明らかに高く、エファリズマブ、低用量の経口メトトレキサート (MTX) (5~15mg/週)、シクロスポリンA (1.25mg/kg/日) で認められた奏効率と同様であった<sup>22-26</sup>。さらに、患者



患者	性別／年齢	寄生虫症の種類	初診時の分布	初診時の形態	罹病期間 (月)	8週目の臨床効果
1	F/40	LPP	体幹と四肢	パッチ、プラーク	25	PR
2	F/31	LPP	トランク	丘疹、パッチ	12	PR
3	F/33	SPP	体幹と四肢	丘疹、斑点、斑点	28	PR
4	F/33	SPP	トランク	丘疹、パッチ	15	PR
5	M/35	LPP	体幹と四肢	パッチ、プラーク	30	CR
6	F/25	LPP	体幹と四肢	パッチ、プラーク	96	CR

表3. プラーク状類乾癬患者の特徴と臨床成績。SPP: 小プラーク状類乾癬、LPP: 大プラーク状類乾癬、PR: 部分奏効、CR: 完全奏効。

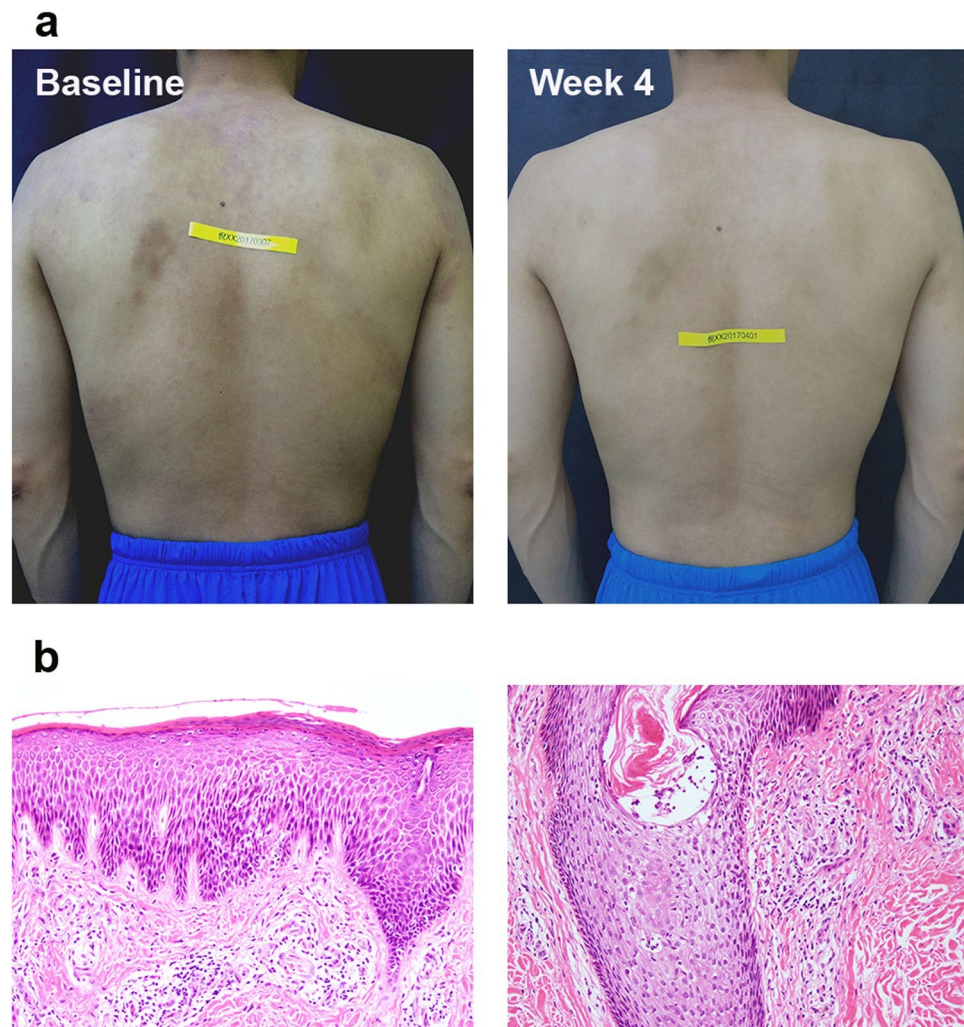


図2. 水素水入浴の4週間後に速やかに完全奏効を示したプラーク状類乾癬患者の臨床評価。35歳男性、大斑点型落屑性乾癬は30ヵ月間経過観察され、その間に2回の生検が行われたが進行はみられなかった。彼は10ヵ月間のナローバンドUVB療法後に再燃を起こし、その後6ヵ月間の光線療法で出力を上げたにもかかわらず明らかな改善がみられなかった。わずかに4週間であったが、併用療法なしで病変は急速に改善した (a)。ヘマトキシリン・エオジン染色では、表皮は軽度の角化亢進と部分的な角化不全を示し、表在性の血管周囲浸潤が中等度の密度で認められる。リンパ球はほとんどが小型の細胞学的に正常なリンパ球であり、局所的に単細胞の表皮向性を認める (b)。

水素水入浴を受けた患者では、ベースラインからの急速な改善がみられた。患者の約1/4が初回入浴から8週間後にPASIスコアで少なくとも75%の改善を示したが、これは一部の生物学的製剤投与患者では12週間以上の治療後にのみ観察されるレベルの反応であった<sup>23,24,27</sup>。水素水入浴を行った患者では、VASで評価したそう痒症の大幅な改善もみられた。これは



は乾癬のQOLに有益であり、他の主要な慢性疾患のQOLより悪いとはいえないまでも、それに近いと考えられる。皮膚病変に対しては併用治療が行われたが、併用されたMTX、UVB光線療法、全身性レチノイドの投与量は、本研究に参加する少なくとも4ヵ月前から有効ではなかったことに注意すべきである。驚くべきことに、6人の患者は入浴コース終了後、薬剤の投与量を減らす、あるいは中止することができた（4人：アシトレチン、2人：MTX）。併用治療による改善の可能性は完全には否定できないが、症状の早期緩和は入浴療法によるところが大きいことが示された。

その結果、部分寛解率66.7%、完全寛解率33.3%であり、水素水入浴は急速に有効かつ安全であることが示唆された。現在、プラーク状類乾癬に対する主な治療法としてPUVAとナローバンドUVBが用いられており、完全寛解率は最大80%、寛解までの期間中央値は2~6ヵ月である<sup>6,28,29</sup>。一般に、斑状で薄いプラークの患者にはUVBが望ましく、厚いプラークを有し、フォトタイプがⅢでUVBに反応しない患者にはPUVA光化学療法が用いられる<sup>6</sup>。しかし、これらの治療法は、効果発現と維持に長時間を要することに加え、光発がんや光老化の潜在的リスクを伴うため、長期使用には限界がある。

乾癬と局面状類乾癬は、慢性炎症の組織化されたメカニズムを示す代表的な疾患として知られている。水素水の臨床的有効性は、ヒドロキシルラジカルやペルオキシナイトライドのような活性の高い酸化物質に対するH<sub>2</sub>の選択的スカベンジャー能力と、酸化ストレスに対する細胞保護作用によって部分的に説明できるかもしれない<sup>17</sup>。ヒドロキシルラジカルは、フリーラジカルの連鎖反応の主要な引き金として知られており<sup>30</sup>、この種の特異的スカベンジャーが存在しないと、慢性炎症において自発的に酸化状態が引き起こされる<sup>31,32</sup>。従って、H<sub>2</sub>、過酸化脂質を生成し、乾癬<sup>33</sup>の悪化と関連していることが証明されているマロンジアルデヒド（MDA）<sup>32</sup>のような酸化ストレスマーカーの生成につながる連鎖反応を抑制する利点があると考えられる。H<sub>2</sub>のもう一つの標的であるペルオキシナイトライドは、一酸化窒素とスーパーオキシドの反応から生成され、TNF-α、IL-6、IL-8などの炎症性サイトカイン<sup>20</sup>の産生に関連するp38 MAPK経路を活性化し、乾癬のプラークの発達をもたらす<sup>34</sup>。その後の研究により、H<sub>2</sub>の効果は、酸化ストレスに対する内在性防御機構の活性化因子として知られる転写因子、Nrf2-Keap1系<sup>35,36</sup>によって媒介されることが示されているが、そのメカニズムはまだ解明されていない。しかし、H<sub>2</sub>のラジカル消去作用だけでは、抗炎症作用や抗アポトーシス作用を完全に説明することはできない。この作用には、多くの微調整されたシグナル伝達経路が関与しているはずである。H<sub>2</sub>は、活性酸素・窒素種を直接消去することなく、アレルギー<sup>37</sup>や炎症<sup>38</sup>のシグナル伝達経路を抑制することも、研究によって示されている。

実際、乾癬に対する酸化療法はすでにテストされている。<sup>39</sup>がドイツを中心に開発された<sup>39</sup>。しかし、そのほとんどは治療効果は限定的であった。さらに最近の研究では、いくつかの活性酸素がシグナル伝達物質として働き、さまざまな生理学的プロセスを制御していることが示唆されている<sup>40,41</sup>。このような背景から、理想的な酸化物質とは、過剰な酸化ストレスを緩和し、酸化還元ホメオスタシスを乱さないことが期待される。H<sub>2</sub>は、特に強力な活性酸素を消去する能力を持つが、生理学的に重要な役割を持つ活性酸素とは反応しない<sup>17</sup>。H<sub>2</sub>の安全性は、ヒトの体内で内在的に生成され、生体成分に対して不活性であることでも立証されている。すでに深海ダイバーの減圧症予防に使用されている<sup>42</sup>。慢性炎症性疾患の治療におけるH<sub>2</sub>の臨床応用は、関節リウマチ（RA）患者において最近試みられた<sup>43</sup>。さらに、最新の症例報告では、H<sub>2</sub>、乾癬に関連した皮膚病変や関節炎を緩和できることが示唆されている<sup>21</sup>。他の適用方法とは別に、水素水浴は、皮膚に直接、安全かつ無痛で投与でき、日常生活で実施できる新しいアプローチである。

本研究に関して、我々の結果は、脂質低下介入を行わずに入浴療法を行った乾癬患者において、BMIの低下傾向を示した。この結果は、乾癬患者の臨床的改善が過酸化脂質レベルの低下と血清抗酸化能の上昇と関連していることを示した先行研究と一致している<sup>44</sup>。さらに、ほとんどの症例でかゆみ感が著しく軽減されたことも特筆すべきである。かゆみ感覚に対する水素水の影響は、乾癬病変における活性酸素に関連した神経原性炎症の存在と、神経学的炎症性疾患<sup>17</sup>に対するものと同様の

治療アプローチの可能性を示唆している。本研究のいくつかの限界について指摘する必要がある。一次PASIスコアとVASスコアを含む乾癬群のベースライン特性は良好なバランスを示したが、サンプル数が限られたオープン試験であるため、本研究には選択バイアスが含まれる可能性がある。水素入浴療法を受けた患者は、従来の治療が4ヵ月以上無効であった患者であることに注意すべきである。このことは、少なくともこれらの "難治性" 患者の疾患活動性が安定していないことを示唆している。第二に、この研究では倫理的な配慮からプラセボ対照群を設けていない。しかし、対照群では全員が週2回以上水道水入浴を受けていた。従って、乾癬の対照群には、従来療法とプラセボ（水道水）入浴の併用療法が行われた。

まとめると、乾癬と局面状類乾癬の患者に水素水浴を行った結果、乾癬と局面状類乾癬の患者には、水素水浴は有効であった。

水素水入浴療法は、疾患の重症度とQOLを有意かつ迅速に改善した。われわれは、水素水入浴療法が、このような患者に対する代替治療オプションというアンメット・ニーズを満たす可能性があることを示唆した。これらの結果を検証し、さらに拡大するためには、さらに大規模な無作為プラセボ対照試験が必要である。また、これらの疾患における水素水のメカニズムや長期的な有効性についても検討する必要がある。

## 方法

**患者** 2016年2月から2017年4月にかけて、復旦大学附属華山病院および復旦大学附属華東病院から乾癬患者41人および傍乾癬エンプラーク患者6人が登録された。乾癬の対照群には、以下の病院から集められた34人の患者が含まれた。

華山病院皮膚科医院。本研究は、中国臨床試験登録倫理委員会に登録・承認された（ChiCTR-ONC-17013055、2017/10/20）。全患者がインフォームドコンセントに署名し、識別情報や画像の公開に同意した。すべての方法は、関連するガイドラインおよび規制に従って実施された。

尋常性乾癬患者はプラーク乾癬の既往歴が12カ月以上あった。そのうち21人はコルチコステロイド外用薬とカルシポトリオール軟膏に抵抗性を示し、残りの患者は従来の治療が無効であったか、コルチコステロイド外用薬とカルシポトリオール軟膏以外の薬剤を4カ月以上減量できなかった。失敗した治療法は、UVB光線療法（10/41例）、MTX（3/41例）、全身性レチノイド（7/41例）であった。すべての患者は、経済的問題と安全性の懸念から、他の薬剤（生物学的製剤を含む）の治療を拒否した。斑状類乾癬患者は、臨床所見、病理組織学的所見、免疫組織化学的所見に基づいて診断された（SPP: 2/6例、LPP: 4/6例）。これらの患者は8カ月以上経過観察された。そのうち4例はUVAまたはナローバンドUVB療法を6カ月以上受けたが、明らかな改善はみられなかった。2例は光線療法中に再燃した。すべての生検でリンパ球浸潤がみられ、時にリンパ球の滲出がみられた。いずれの患者にも腋窩リンパ節腫脹や鼠径リンパ節腫脹はみられなかった。全患者の検査結果は異常なしであった。重篤な心血管系疾患や感染症を有する患者、定期的な治療を受けられない患者は除外した。

水素水入浴療法期間中、乾癬患者の現在の治療法は以下の通りであった。は、全身療法と外用療法を含め、以前と同じ治療を継続した（薬剤の漸減を除く）。乾癬コントロール群の患者には、「Qu-Yin内服液」と呼ばれる同じ中国の伝統的特許薬、コルチコステロイド軟膏とカルシポトリオール軟膏の外用療法が行われた。この内服液の主成分のひとつはグリチルリチンであり、抗炎症作用と免疫調整作用によって乾癬の臨床反応を高めることが証明されている<sup>45</sup>。対照群の患者はすべて、この研究期間中に週2回以上水道水入浴を受けていた。プラーク状類乾癬患者は、コルチコステロイド外用剤とエモリエント剤以外の併用療法は行わなかった。

**水素水浴。**水素水入浴は、週に2回（3日間隔）、全身を水素水に浸し、皮膚から投与した。1回の入浴時間は10～15分。女性の場合、月経がある場合は水素入浴を1週間休止した。水素入浴装置（上海易觀投資有限責任公司提供）は、ナノバブル技術を用いて水素ガスを純度の高い脱イオン水に溶解させ、水素水を新たに調製した。(1)水道水を濾過装置（石英砂、活性炭、限外濾過、逆浸透膜で構成）、紫外線殺菌装置で脱イオン、殺菌。(2)水素発生装置で水道水を酸素と水素に電気分解し、純水素ガスを回収。(3)水素ガスをマイクロナノレベルの気泡にし、脱イオン水に直接均一に溶解させた。調製したばかりの水素水は、以下の物理的・化学的特性を有していた。

6.8～7.3℃ (2) 体温は38～42℃（患者の満足度に基づく実測値）。

(3) 溶存水素濃度が1.0ppmと高い（参考：水道水の溶存水素は0.001ppm以下）。(4) 酸化還元電位（ORP）が極端にマイナスである。

-580 mV～-650 mV（参考として水道水：+250 mV～+350 mV）。治療前に毎回、同じ装置でpH、温度、ORP（RM-30P、DKK-TOA社製）、水素濃度（ENH-1000、Trustlex社製）を測定し、水素水の特性が同じであることを確認した。

**有効性評価。**乾癬。身体診察、バイタルサイン、併用薬、有害事象、乾癬の活動性の測定（PASIスコアと写真）を含む臨床的評価が、ベースライン時と各入浴治療後に推定された。PASIでは、患者は4つの解剖学的部位（頭部、体幹、上肢、下肢）に分けられた紅斑、鱗屑、厚さに基づいて評価される。各解剖学的部位の面積は総合値に加味される<sup>46</sup>。スコアは軽度（1～10）、中等度（10～20）、重度（>20）のPASIに分けられた。8週目のPASIスコアは、事前に定義された有効性エンドポイントであり、良好な奏効とはベースラインのPASI<sup>47</sup>から少なくとも50%改善することであった。皮膚病変のそう痒は、かゆみのVASで測定した<sup>48</sup>。

**プラーク状類乾癬。**臨床効果は8週目に評価され、完全奏効と分類された、

>90%以上の病変消失；部分奏効：50～90%の病変消失；奏効なし：50%未満の病変消失で、治療を継続しても皮膚病変が持続する。皮膚病変のそう痒症もVASで測定した。

**統計解析。**有効性評価項目の解析は、intent-to-treat (ITT) 集団に基づいて行われた。有効性変数の欠損データの推定にはLOCF (last-observation-carried-forward) 分析を用いた。記述変数は、数（パーセンテージ）、中央値または平均値±標準偏差で要約した。測定データは、パライドt検定を用いて比較した。計数データまたはレベルデータの比較は、 $\chi^2$ 検定、フィッシャーの正確検定、またはマン・ホイットニーのU検定を用いて行った。オッズ比 (OR) は、ゼロカウントの可能性を考慮してすべてのセルに0.5を加算するHaldaneの修正で計算した<sup>49</sup>。P値は両側とした。差は $P < 0.05$ で有意とみなされた。補正P ( $P_c$ ) 値は、Yateの連続性補正を用いて調整した。データはSPSS17.0 (SPSS Inc.

**データの入手**本研究で作成されたデータセットおよび/または解析されたデータセットは、合理的な要求があれば、対応する著者から入手可能である。

## 参考文献

- Nestle, F. O., Kaplan, D. H. & Barker, J. 乾癬. *N Engl J Med.* **361**, 496-509 (2009).
- Sehgal, V. N., Srivastava, G. & Aggarwal, A. K. 乾癬随伴症: 複雑な問題. *Skinmed* **6**, 280-286 (2007).
- Lowes, M. A., Bowcock, A. M. & Krueger, J. G. 乾癬の病態と治療. *Nature* **445**, 866-873 (2007).
- Mansouri, Y. & Goldenberg, G. 乾癬に対する新しい全身療法. *Cutis* **95**, 155-160 (2015).
- Johnson-Huang, L. M., Lowes, M. A. & Krueger, J. G. Putting together psoriasis puzzle: an update on developing targeted therapies. *Dis. Model. Mech.* **5**, 423-433 (2012).
- Aydogan, K. 他: 類乾癬/早期菌状息肉症に対する低用量紫外線a-1光線療法の有効性. *Photochem. Photobiol.* **90**, 873-877 (2014).
- 乾癬-疫学と臨床スペクトラム. *Clin. Exp. Dermatol.* **26**, 314-320 (2001).
- Rapp, S. R., Feldman, S. R., Exum, M. L., Fleischer, A. B. & Reboussin, D. M. 乾癬は、他の主要な疾患と同程度の障害を引き起こす. *J. Am. J. Am. Dermatol.* **41**, 401-407 (1999).
- Weiss, S. C. et al. 乾癬が健康関連QOLに及ぼす有害な影響の定量化. *J. Am. Acad. Dermatol.* **47**, 512-518 (2002).
- Haeflner, A. C., Smoller, B. R., Zepter, K. & Wood, G. S. Small plaque parapsoriasisにおける病変リンパ球の分化とクローナリテイ. *Arch. Dermatol.* **131**, 321-324 (1995).
- ブランク状類乾癬: 悪性リンパ腫への進展の可能性. *J. Am. J. Am. Acad. Dermatol.* **29**, 419-422 (1993).
- Ackerman, A. B. 小斑状 (指状) 類乾癬が皮膚T細胞リンパ腫であれば、たとえ「頓挫した」ものであっても、それは菌状息肉症に違いない fungoides! *Arch. Dermatol.* **132**, 562-566 (1996).
- Raskin, C. A. 小斑点型類乾癬と菌状息肉症. *Arch. Dermatol.* **132**, 1388 (1996).
- Weinberg, J. M. & Tutrone, W. D. 乾癬に対する生物学的治療: T細胞標的治療薬エファリズマブとアレフェセプト. *Cutis* **71**, 41-45 (2003).
- Kadam, D. P., Suryakar, A. N., Ankush, R. D., Kadam, C. Y. & Deshpande, K. H. 乾癬の様々な段階における酸化ストレスの役割. *Indian J. Clin. Biochem.* **25**, 388-392 (2010).
- 市原雅彦、祖父江慎一郎、伊藤正明、平山雅彦、大野和彦. 水素分子の有益な生物学的効果とその基礎メカニズム-原著論文321編の総説. *Med. Gas. Res.* **5**, 12 (2015).
- 大沢ら、水素は細胞毒性酸素ラジカルを選択的に還元し、治療用抗酸化物質として働く. *Nat. Med.* **13**, 688-694 (2007).
- 新規抗酸化物質としての水素分子: 医療応用における水素の利点の概説. *Methods Enzymol.* **555**, 289-317 (2015).
- 水素医学の進展: 水素分子の予防・治療応用の可能性. *Curr. Pharm. Des.* **17**, 2241-2252 (2011).
- Huang, C. S., Kawamura, T., Toyoda, Y. & Nakao, A. 治療用医療ガスとしての水素研究の最近の進展. *Free Radic. Res.* **44**, 971-982 (2010).
- 分子状水素による乾癬関連関節炎および皮膚病変の改善: 3症例の報告. *Mol. Med. Rep.* **12**, 2757-2764 (2015).
- Brimhall, A. K., King, L. N., Licciardone, J. C., Jacobs, H., Menter, A. 中等症から重症の尋常性乾癬の治療におけるアレフェセプト、エファリズマブ、エタネルセプト、インフリキシマブの安全性と有効性: ランダム化比較試験のメタアナリシス. *Br. J. Dermatol.* **159**, 274-285 (2008).
- Dubertret, L. et al. 中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象としたエファリズマブ (ラプティバ) (CLEAR) 試験で得られた臨床経験: 第III相国際無作為化プラセボ対照試験の結果. *Br. J. Dermatol.* **155**, 170-181 (2006).
- メモリーエフェクターTリンパ球の選択的標的化による慢性尋常性乾癬の治療. *N. Engl.* **345**, 248-255 (2001).
- Schmitt, J. et al. 中等症から重症の乾癬に対する全身治療の有効性と安全性: ランダム化比較試験のメタアナリシス. *Br. J. Dermatol.* **170**, 274-303 (2014).
- Fallah, A. S., Neumann, H., Hop, W. C. & Thio, H. B. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *Br. J. Dermatol.* **164**, 855-861 (2011).
- 関節症性乾癬および乾癬の治療におけるエタネルセプト: 無作為化試験. *Lancet.* **356**, 385-390 (2000).
- Aydogan, K., Karadogan, S. K., Tunali, S., Adim, S. B. & Ozcelik, T. Narrowband UVB phototherapy for small plaque parapsoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **20**, 573-577 (2006).
- El-Mofty, M. et al. 初期段階の菌状息肉症の治療におけるナローバンドUVB (311nm)、プソラレンUVB (311nm) およびPUVA療法: 左右比較研究. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* **21**, 281-286 (2005).
- 脂質過酸化: 生理的レベルと二重の生物学的効果. *Free Radic. Biol. Med.* **47**, 469-484 (2009).
- 水素分子: 関節リウマチおよび関連疾患に対する新しい抗酸化・抗炎症療法. *Curr. Pharm. Des.* **19**, 6375-6381 (2013).
- 臨床材料における脂質過酸化のバイオマーカー. *Biochim. Biophys. Acta.* **1840**, 809-817 (2014).
- Briganti, S. & Picardo, M. 抗酸化活性、脂質過酸化と皮膚疾患. 最新情報. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **17**, 663-669 (2003).
- Yu, X. J. et al. 病変性乾癬皮膚における活性化マイトジェン活性化プロテインキナーゼの発現と局在. *Exp. Mol. Pathol.* **83**, 413-418 (2007).
- 水素ガスはin vivo でNrf2経路を介して高酸素肺傷害を軽減する. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* **304**, L646-656 (2013).
- Zhai, X. et al. ラクチュロースは、Nrf2発現活性化による水素の誘導により、ラットの脳虚血再灌流障害を改善する. *Free Radic. Biol. Med.* **65**, 731-741 (2013).
- 水素分子はFcepsilonRIを介したシグナル伝達を抑制し、肥満細胞の脱顆粒を抑制する. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **389**, 651-656 (2009).
- Itoh, T. et al. 水素分子は、マクロファージにおけるシグナル伝達の調節を介して、リポ多糖/インターフェロンγ誘導性一酸化窒素産生を阻害する. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **411**, 143-149 (2011).
- Arbiser, J. L. 血管新生阻害剤としてのフマル酸エステル: 乾癬における作用の鍵? *J. Invest. Dermatol.* **131**, 1189-1191 (2011).
- Liu, H., Colavitti, R., Rovira, I. I. & Finkel, T. 酸化還元依存性転写制御. *Circ. Res.* **97**, 967-974 (2005).



41. Bell, E. L., Klimova, T. A., Eisenbart, J., Schumacker, P. T. & Chandel, N. S. Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-inducible factor-dependent extension of replicative life span during hypoxia. *Mol. Cell Biol.* **27**, 5737-5745 (2007).
42. 大野和彦、伊藤雅彦、市原雅彦：神経変性疾患やその他の疾患（）に対する新たな治療用医療ガスとしての水素分子。 *Oxid. Med. Cell Longev.* **35**, 31-52 (2012).
43. 関節リウマチに対する水素分子の生理食塩水注入の治療効果：無作為化二重盲検 プラセボ対照パイロット試験 *Int. Immunopharmacol.* **21**, 468-473 (2014).
44. 酸化ストレスと乾癬：抗腫瘍壊死因子 $\alpha$ 阻害剤治療の効果。 *Br. J. Dermatol.* **168**, 984-989 (2013).
45. 尋常性乾癬に対する複合グリチルリチン+通常療法：ランダム化比較試験の系統的レビューとメタアナリシス。 *Curr. Med. Res. Opin.* **33**, 279-387 (2017).

46. Van-de-Kerkhof, P. C. Psoriasis Area and Severity Indexと重症度評価の代替アプローチ：混乱が続く。 *Br. J. Dermatol.* **137**, 661-662 (1997).
47. Carlin, C. S., Feldman, S. R., Krueger, J. G., Menter, A. & Krueger, G. Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50) の50%低下は、乾癬の評価において臨床的に重要なエンドポイントである。 *J. Am. J. Am. Acad. Dermatol.* **50**, 859-866 (2004).
48. Szepietowski, J. C., Reich, A. & Wiśnicka, B. 乾癬患者のかゆみ。 *Acta. Dermatovenerol. Croat.* **10**, 221-226 (2002).
49. Haldane, J. B. 度数比の対数の推定と有意性 *Ann. Hum. Genet.* **20**, 309-311 (1956).

## 謝辞

技術支援をいただいた上海益泉投資有限責任会社に感謝する。本研究は、日中医学技術交流協会水素生物医学支部が立ち上げたHOPEプログラムの支援を受けた。

## 著者の貢献

Qinyuan Zhuは原稿執筆、データ分析、図表作成を担当した。Xiaoqun Luo、Yueshen Wu、Yongmei Li、Erhong Dai、Jianhua Wu、Bin Fanは患者の経過観察と臨床データの収集を行った。Zihua Chen、Lanting Wang、Hao Xiong、Li Pingは定期的な水素水入浴療法の監督に貢献した。Xiaoqun Luoは本研究のデザインと実施を担当した。著者全員が原稿を査読した。

## 追加情報

**競合利益:** 著者らは競合する利害関係はないと宣言している。

**出版社注:** シュプリンガー・ネイチャーは、出版された地図や所属機関の管轄権の主張に関して中立を保っています。



**オープンアクセス** この記事は、クリエイティブ・コモンズ 表示 4.0 国際 ライセンスの下に提供されています。このライセンスは、あらゆる媒体での使用、共有、翻案、配布、複製を許可します。

ただし、原著者および出典への適切なクレジットを明記し、クリエイティブ・コモンズ・ライセンスへのリンクを提供し、変更が加えられた場合はその旨を明記することを条件とする。この記事に掲載されている画像やその他の第三者の素材は、その素材へのクレジット表示で別段の指示がない限り、記事のクリエイティブ・コモンズ・ライセンスに含まれています。素材が記事のクリエイティブ・コモンズ・ライセンスに含まれておらず、あなたの意図する利用が法的規制によって許可されていない場合、または許可された利用を超える場合は、著作権者から直接許可を得る必要があります。このライセンスのコピーを見るには、<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>。

© The Author(s) 2018