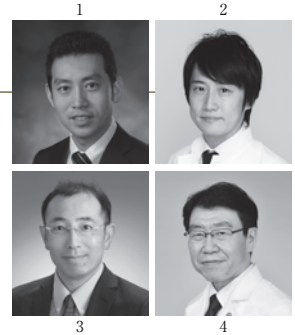


水素ガス吸入療法の現状と将来性

山元 良 Ryo YAMAMOTO¹ 慶應義塾大学医学部救急医学，水素ガス治療開発センター
本間康一郎 Koichiro HOMMA² 慶應義塾大学医学部救急医学，水素ガス治療開発センター
佐野元昭 Motoaki SANO³ 慶應義塾大学医学部循環器内科，水素ガス治療開発センター
佐々木淳一 Junichi SASAKI⁴ 慶應義塾大学医学部救急医学，水素ガス治療開発センター



1 はじめに

近年，水素ガスの治療効果が注目されてきている。目新しいところでは，中国の研究グループが新型コロナウイルス感染症に罹患した呼吸苦を伴う患者に対して水素ガス吸入療法を行い，疾患重症度の軽減との関連性を報告した。¹⁾ ほかにも，我々の施設を含めた日本全国のいくつかの病院において，心肺停止から蘇生した患者に対して水素ガス吸入療法を行い，水素ガスの脳機能改善効果を調べる臨床研究が現在進行中である。²⁾ 本コラムでは，そんな水素ガスの治療的側面と将来の新規薬剤としての可能性を紹介する。

2 「水素」と水素ガス：まずは言葉の定義から

「水素」は原子番号1の原子であり「H」と表記されるが，その水素原子2つが結合した水素分子(H₂)もまた「水素」と呼ばれる。そのため，「水素」という言葉では水素原子(H)と水素分子(H₂)のどちらを意味するか曖昧になってしまう。そこで，明確に水素分子(H₂)を示したい場合，英語ではmolecular hydrogenやhydrogen gasという表記を用い，日本語では水素分子あるいは水素ガスと表現することが多い。現在の医学・薬学の領域で治療応用が期待されている「水素」は，もちろん物質として存在する水素分子(H₂)であるので，多くの文献では水素ガスという表現を用いている。ここでも，水素分子(H₂)を示すために，水素ガスという表現を用いて説明していく。

3 水素ガスの特徴と人体への投与方法

常温・常圧では無色の気体で存在する水素ガスは，ガス状の分子の中で最も軽く，原子半径が小さいために物質透過性が高い。また，非常に燃焼しやすいため，専用のボンベに貯蔵するか，高压化や液体化などの特別な手法を用いて貯蔵する必要がある。

それらの特性，特に可燃性ガスという点を踏まえて，人体へ投与する際にはボンベに貯蔵した水素ガスを吸入させることが多い。これは，医療現場で必要不可欠となっている酸素の投与方法と類似しており，多くの医療関係者にとって直感的に理解しやすい投与方法であると思われる。酸素以外にも，一酸化窒素(NO)の吸入療法なども存在し，既にガス吸入療法は一定の領域で確立しており，水素ガスの治療効果・安全性が明らかになれば，医療現場への導入にあまり時間はかからないと予想されている。

具体的な水素ガス吸入方法として，水素ガスを口元で放出し吸入させる方法や，人工呼吸器と水素ガスボンベを接続する方法などが挙げられるが，前述の通り物質透過性が高いことから周囲への水素ガスの漏出が常に懸念事項となる。それに合わせて高い可燃性ガスであることから，現在では2~4%程度の低い濃度の水素ガスが吸入療法として研究対象となっていることが多い。詳細は後述するが，人体に対する水素ガス吸入療法において我が国初のランダム化比較試験である「院外心停止後患者に対する水素ガス吸入療法(Efficacy of inhaled HYdrogen on neurological outcome following BRain Ischemia During out-of-hospital cardiac arrest : HYBRID II

trial)」においても、2%の水素ガス吸入療法が用いられている。²⁾ 我々が用いている水素ガス吸入療法のシステムを図1に示す。

また、水素ガス吸入以外に、水素ガスを特殊な技法で水に溶解させ、それらを経口あるいは経静脈投与するという方法も存在している。これには商品化されている飲料型の水素サプリメントも含まれるが、物質透過性が高いという水素ガスの特性に注意が必要である。すなわち、水素ガス溶存液の保存容器の性質や容器開封後の周囲への拡散速度の影響から、人体に投与される時点の水素ガスの濃度や量は幾分低くなる可能性があるということである。例えば、コップに注いで少しずつ飲む、といった経口摂取方法では、飲み込む時点で飲料物に溶存している水素ガスの量は、保存時よりもかなり減少していることが見込まれる。溶存した水素ガスを投与する方法では、水素ガスが投与時点でどの程度低下しているかに注意する必要がある。

4 水素ガス投与後の水素ガス分布：拡散なのか血流なのか、それが問題だ

水素ガスは分子量が小さく電氣的に中性であるため、細胞膜を容易に透過することができる。そのため多くの研究グループが、水素ガスは人体に投与された直後より全身に拡散し、どの臓器を治療のターゲットとしたとしても、そこに水素ガスを到達させることは容易であると説明している。実際、動物実

験用に大量の水素ガスを生理食塩水に溶存させ、それをラットに経口あるいは経腹腔投与した結果、投与5分後に種々の臓器で水素ガス濃度がピークを迎えたという報告がある。³⁾ ほかに、水素ガス吸入5分後にラットの心筋細胞の水素ガス濃度がピークとなったという報告もある。⁴⁾

しかし別の研究では、筋肉での水素濃度は遅れてピークを迎えるという結果も得られており、さらには、水素ガス吸入をさせたラットの種々の臓器内水素ガス濃度をリアルタイムで計測した研究では、臓器血流量に依存した水素ガス濃度の変化が発見され、水素ガスが拡散だけでなく血液に乗って全身に運ばれる可能性が示唆されている(図2)。⁵⁾ また、別の研究では水素ガスの単回吸入後の血液中の水素ガス濃度を測定し、やはり水素ガスが血流によって全身へ分布していく可能性が見いだされている。⁶⁾

人体での水素ガス分布形式に関しては完全な解明には至っていないものの、酸素や二酸化炭素など他のガスと同様に、血流分布にも依存していることを考慮すると、治療のターゲットとなっている臓器によって最適な水素ガス投与方法を選ぶ必要があると考えられる。

5 水素ガスの治療効果と病態生理

いくつかの動物実験において、水素ガスが種々の活性酸素(reactive oxygen species: ROS)を減らす

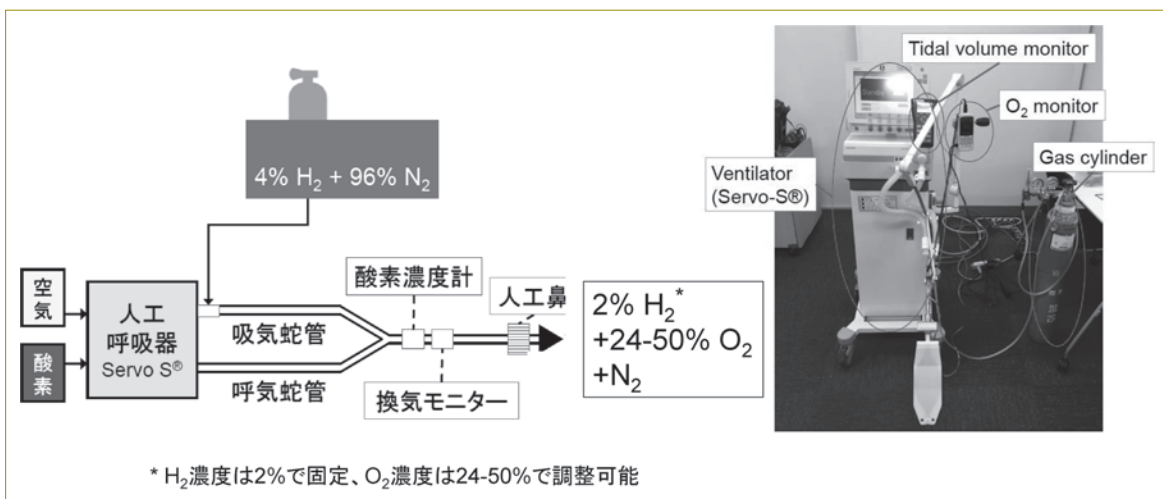


図1 人工呼吸器を介した水素ガス吸入療法

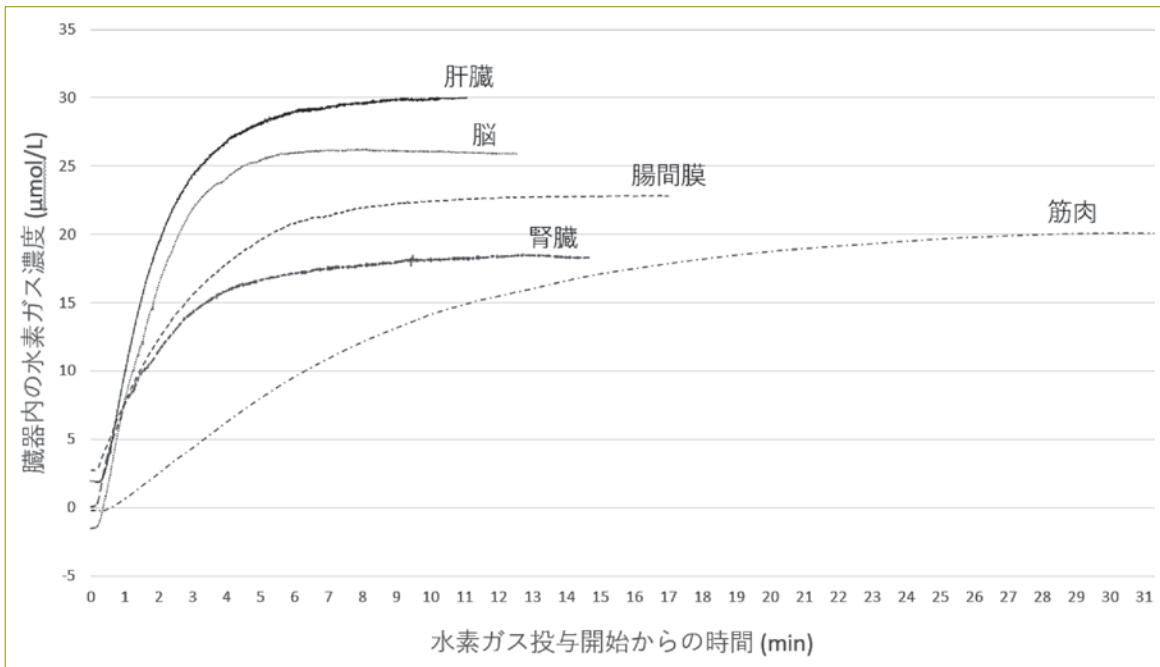


図2 水素ガス吸入後の臓器内水素ガス濃度の変化

ことが報告されている。脳梗塞，心筋梗塞，心肺停止などの疾患において，治療直後に組織学的な病態悪化が起きることが解明されており，それらは虚血再灌流障害と呼ばれているが，水素ガスはこの虚血再灌流障害の一因であるROSの局所の過剰産生に対して，抗酸化作用・抗炎症作用を持つことが示唆されている。^{4,7)}

それらの動物実験の研究を踏まえて，既に水素ガスの人体での治療効果に関する研究がいくつか行われているが，いずれも重要な知見が報告されているため，ここに代表的な2つの研究結果を紹介する。

6 急性心筋梗塞と水素ガス吸入療法

1つ目が，ST上昇型心筋梗塞(ST-elevated myocardial infarction: STEMI)に対して経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention: PCI)を施行した患者における，水素ガス吸入療法の前向き介入研究である。⁷⁾

同研究では，STEMIと診断された20人の患者のうち10人に1.3%の水素ガスと26%の酸素吸入を行い，残りの10人に26%の酸素吸入のみを行って，PCI後の治療成績を比較している。水素ガス

吸入の治療効果に関して，PCIから7日後の心臓MRI検査で測定された心筋虚血領域を軽減させる効果は認めなかったが，その後6か月の左室駆出率(ejection fraction: EF)の有意な改善が認められた。また，水素ガス吸入療法による有害事象の増加は認めず，人体における安全性も示された。

7 心肺停止と水素ガス吸入療法

人体における水素ガスの治療効果を示唆するもう1つの重要な研究として，心肺停止蘇生後症候群(post-cardiac arrest syndrome: PCAS)を認める患者における，水素ガス吸入療法の前向き介入研究が挙げられる。⁸⁾

心肺停止の有効な蘇生に関する研究は数十年前より世界中で盛んに行われており，質の高い胸骨圧迫や，致死的不整脈に対する早期除細動など，より効果的な心肺蘇生法が確立し，心肺蘇生に関する医学も少しずつ進歩している。一方で，心肺停止からの蘇生が成功したとしても，必ずしも良好な脳機能予後を得られるとは限らず，多くの心肺停止蘇生後の患者は自立した生活を送ることが困難な状況に陥るのも事実である。この問題は世界中で取り上げら

れ、PCASという名のもと、心肺蘇生法と並行して多くの研究が行われている。しかし、積極的な体温管理療法がPCASの有効な治療であることが解明された以外に期待できる治療は確立しておらず、いまだに多くの心肺停止蘇生後の患者に限られた脳機能での生存を余儀なくされている。

PCASに対する水素ガス吸入療法の治療効果を調べたこの研究では、PCASと診断された5人の患者に対して体温管理療法とともに2%の濃度の水素ガス吸入療法を実施し、90日後の脳機能を調査している。水素ガス吸入療法を施行しなかったコントロール群との比較は行っていないものの、全体の80%にあたる4人の患者が健康で正常な日常生活を送ることができたと報告されており、これは一般的なPCASの脳機能予後と比較すると非常に良好な結果であった。また、水素ガス吸入療法による有害事象も認めなかった。

水素ガス吸入療法を実施したPCASの症例数は少なかったものの、その治療効果の可能性と安全性を踏まえ、2017年より二重盲検下ランダム化比較試験である院外心停止後患者に対する水素ガス吸入療法(HYBRID II trial)が現在進行中である。本研究では、PCASと診断された患者を対象に、治療群とコントロール群を無作為かつ盲検下で割り当て、治療群に2%の濃度の水素ガス吸入療法を実施するというものである。数年以内に結果が報告される予定となっており、水素ガス吸入療法の臨床実用へのステップとして、重要な研究として注目されている。²⁾

8 新型コロナウイルス感染症と水素ガス吸入療法

冒頭で紹介した通り、新型コロナウイルス感染症の患者に対する水素ガス吸入療法の治療効果を示唆する結果が、2020年5月に中国より発表された。¹⁾これは、新型コロナウイルス感染症では、強い全身の炎症反応が重要な病態として示唆されている背景を踏まえ、水素ガスの抗炎症作用に期待して行われた研究であるが、研究デザインやその結果からは水素ガスの治療効果を確証するには至っていない。

しかし、いまだ優れた治療法がほとんど報告され

ていない新型コロナウイルス感染症に対して新規治療法を模索するのは、多くの医療関係者において重要な責務である。我々は、水素ガス吸入療法の数々の研究経験を活かし、新型コロナウイルス感染症に対する水素ガス吸入療法の人体での有効性の検証を、日本医療研究開発機構(Japan Agency for Medical Research and Development: AMED)の支援のもと、近々開始する予定である。

9 おわりに

水素ガス吸入療法の臨床実用に向けた多くの研究が進行している。既に、STEMIやPCASに対する水素ガス吸入療法は、臨床研究によってその安全性や治療薬としての可能性が確認されている。また、新型コロナウイルス感染症に対する治療薬としても将来性が見いだされている。水素ガス吸入療法の今後について、是非注目していただきたい。

参考文献

- 1) Guan W.-J. *et al.*, *J. Thorac. Dis.*, 12, 3448-3452(2020).
- 2) Tamura T. *et al.*, *Trials*, 18, 488(2017).
- 3) Liu C. *et al.*, *Sci. Rep.*, 4, 5485(2014).
- 4) Hayashida K. *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 373, 30-35(2008).
- 5) Yamamoto R. *et al.*, *Sci. Rep.*, 9, 1255(2019).
- 6) Sano M. *et al.*, *PLoS One*, 15, e0234626(2020).
- 7) Katsumata Y. *et al.*, *Circ. J.*, 81, 940-947(2017).
- 8) Tamura T. *et al.*, *Circ. J.*, 80, 1870-1873(2016).

キーワード

水素ガス、心肺停止蘇生後症候群、急性心筋梗塞、新型コロナウイルス感染症

Copyright © 2021 The Pharmaceutical Society of Japan