

記事

アルツハイマー病患者に対する水素ガスの治療的吸入とその後の疾患修飾治療としての長期フォローアップ：オープンラベル試験

小野裕久^{1,*}、西島洋次¹、太田成男^{2,*}。¹ 410-0022 沼津市大岡2835-7 西島病院脳神経外科・神経内科² 順天堂大学大学院医学研究科神経内科学、
113-8421 東京都文京区

* 通信: ng3151902@outlook.jp (H.O.); ohta@nms.ac.jp (S.O.);

電話番号+80-5658-5858 (H.O.)、+81-90-9824-2970 (S.O.)、Fax: +81-44-434-2336 (S.O.)

要旨: (1)背景アルツハイマー病 (AD) は、進行性で致死的な神経変性疾患である。水素ガス (H₂) は、抗酸化作用、抗炎症作用、抗細胞死作用、エネルギー代謝促進作用などの多機能を有する治療用医療ガスである。多因子メカニズムによるADの疾患修飾治療を開発するため、H₂ 治療に関するオープンラベルのパイロット研究が実施された。(2) 方法AD患者8名を対象に、1日2回1時間、3%H₂ ガスを6カ月間吸入させ、その後H₂ ガスを吸入させずに1年間追跡した。アルツハイマー病評価尺度 (ADAS-cog) を用いて臨床評価を行った。神経細胞の完全性を客観的に評価するために、海馬を通過する神経細胞束に、高度磁気共鳴画像法 (MRI) による拡散テンソル画像 (DTI) を適用した。(3)結果ADAS-cogの個人平均変化量は、H₂ 治療6カ月後 (-4.1) 対未治療患者 (+2.6) で有意な改善を示した。DTIによる評価では、H₂ 治療により、海馬を通過するニューロンの完全性が初期段階と比較して有意に改善した。ADAS-cogおよびDTI評価による改善は、6カ月後 (有意) または1年後 (非有意) の追跡調査においても維持された。(4) 結論この研究は、H₂ 治療が一時的な症状を緩和するだけでなく、その限界にもかかわらず、疾患修飾効果を持つことを示唆している。

キーワード ADAS-cog; アルツハイマー病; 拡散テンソル画像; 神経細胞の完全性; 水素ガス; 疾患修飾治療; 多機能性



引用アルツハイマー病患者に
対する水素ガスの治療的吸入
とその後の長期フォローアッ
プ：オープンラベル試験。

Pharmaceuticals 2023, 16, 434.
<https://doi.org/10.3390/>

PH16030434

アカデミック・エディターマリア

受領2023年2月8日

改訂: 2023年3月3日

受理される2023年3月6日

発行: 2023年3月13日



・ルルデス・サントス・クリステ

イアーノ

著作権: © 2023 著者によるライセンス: MDPI, Basel, Switzerland.本論文は、クリエイティブ・コモンズ表示 (CC

1. はじめに

アルツハイマー病 (AD) は進行性で致死的な神経変性疾患であり、認知、記憶、行動の障害を引き起こす。これまでのAD治療薬の開発は、従来戦略に従って、単一の機序を標的としたものがほとんどであった[1]。現在承認されているAD治療薬には、コリンエステラーゼ阻害薬 (ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン) やN-メチル-D-アスパラギン酸受容体拮抗薬 (メマンチン) などがあるが、対症療法的なもので、病気の進行を改善する効果は乏しい[2]。一方、加齢はADの最も高い危険因子であり、ADの病因には複数の因子が複雑に関与していることが示唆されている [3]。近年、疾患修飾薬を開発するために、多因子メカニズムやマルチターゲット戦略が検討されている[4,5]。しかし、有効な薬剤を1つでも探索することは困難であるため、2つまたは3つの薬剤の適切な組み合わせは難しいかもしれない。したがって、疾患修飾薬としての多機能分子の有用性を探る必要がある。

ADの直接の原因は神経細胞の死であり、死んだ細胞を復活させることはどんな治療でも不可能である。しかし、一時的に活性化されるだけでなく、次のようなことが可能かもしれない。

AD発症後、疾患修飾療法を受けることで、生存しているニューロンの完全性が改善される可能性があるという [6]。より理想的な戦略は、AD発症後であっても、疾患修飾療法によって生存しているニューロンの完全性を回復させることであろう。

水素分子 (H_2) は、触媒がない状態では不活性な分子である。 H_2 は哺乳類細胞内では生物学的機能を持たないと長い間信じられてきた。 H_2 は、2007年に現在の著者の一人により、治療用抗酸化物質として初めて再導入された [7]。その後、モデル動物を用いた広範な研究により、 H_2 、抗炎症、抗細胞死、エネルギー代謝の促進など複数の機能を発揮し、様々な疾患モデルに対して効果を示すことが明らかになった [8,9]。 H_2 は、特定のドラッグデリバリーシステムを用いずに、気体拡散によって血液脳関門 (BBB) を通過する能力を持つ [7]。多くの動物実験から、 H_2 が神経変性疾患を改善する可能性が示唆されている [10]。さらに、数多くの小規模な臨床研究によって、 H_2 治療が広範な疾患において顕著な有益な効果をもたらすことが示されている。 H_2 療法の投与に関連したヒトの研究において、副作用が報告されていないことは注目に値する [11]。実際、 H_2 ガスの吸入は、第I相臨床試験で安全であることが承認されている [12]。

認知症モデル動物において、 H_2 が顕著な効果を示したという報告がいくつかある [13]。さらに、臨床研究では、 H_2 が認知症に適用できることが示唆されている。我々は、 H_2 -溶解水 (H_2 水) の長期飲用により、ADのリスクが高い apoE4遺伝子型を持つ軽度認知障害 (MCI) の被験者の認知機能が改善することを示した [14]。さらに、我々は最近、 H_2 ガスを2年間吸入し続けた結果、便失禁が改善した患者を含む進行性ADの症例報告を発表した [16]。このように、 H_2 は、ADを改善するための多機能剤として強い可能性を秘めている。

本研究では、AD発症後の神経細胞を活性化する治療法を疾患修飾因子として同定することを目的とした。神経細胞の完全性を客観的に評価する方法として、臨床評価 [20] に加え、先進的な磁気共鳴画像法 (MRI) を用いた拡散テンソル画像法 (DTI) [17-19] を適用した。ここでは、 H_2 ガスの吸入が治療効果を示すことが示唆された。さらに、その後1年間、 H_2 ガスを吸入せずに経過を観察した結果、この治療法は一時的な症状の緩和だけでなく、疾患修飾効果もあることが示唆された。

2. 結果

2.1. 水素処理はADAS-cogで評価されるADを改善した

8人の患者とその家族がこのオープンラベル試験に参加することに同意した。参加者と対照者の背景を表1に示す (表1)。

表1.AD患者の背景。

	H ₂		-治療群		DTIC対照ADAS-cog対照	
患者数	8		5		19	
年齢 (±SD)	79.4	±6.11	80.4	±1.8	-	-
クレアチン(mg/dL) (±SD)	0.675	±0.104	0.66	±0.114	-	-
女性(%)	87.5		80		-	-
糖尿病(%)	12.5		20		-	-
脂質異常症(%)	25		60		-	-
ADAS-cogの平均値 (±SD)	29.74	±8.03	27.6	±6.5	27.83	±3.53

SD: 標準偏差。-データなし。

Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog) は最も信頼できる方法の一つとして広く受け入れられているため、臨床評価としてADAS-cogを用いた[20]。ADAS-cogでは、値が低いほど改善、高いほど悪化を意味する。参加者のADAS-cogの初期段階は19から40であった。患者は、1日2回、1時間、3%H₂ ガスの吸入を6カ月間続けた。研究期間中、副作用は認められなかった。

各初期段階からのADAS-cogの変化は、3ヵ月後と6ヵ月後、さらに6ヵ月後と12ヵ月後に得られた。追跡調査期間中、患者はH₂ ガスを吸入しなかった。図1は、ADAS-cogの各変化の平均値の時間依存プロフィールを示している。

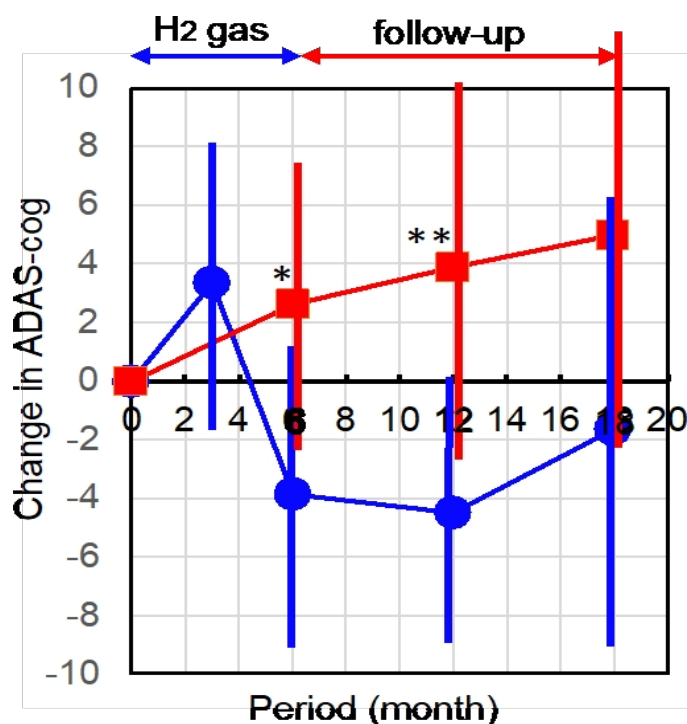


図1.ADAS-cogの初期からの変化。参加者は、1日2回、1時間、3%のH₂ガスを6ヵ月間吸入し、H₂吸入なしで1年間追跡調査を受けた。ADAS-cogは、最初の3ヵ月（H₂吸入群のみ）と6ヵ月ごとに、参加者と未治療の対照患者で調べ、初期からの変化を標準偏差（エラーバー）で平均した。青丸はH₂群、赤四角は無治療対照を示す。* および**は、それぞれ $p=0.017$ および0.004の有意性を示す（H₂群対未治療対照群）。なお、ADAS-cogは理学療法科で独自に測定されたものであり、理学療法科のスタッフは被験者が本研究の参加者か一般の外来患者かを知らなかった。これらの結果は、盲検化された方法で電子カルテシステムを通じて医師に報告された。

ADAS-cog対照データは、AD患者を約6ヵ月ごとに1年半以上追跡調査した西島病院のデータベースから入手した。無治療群におけるADAS-cogの初期値の平均は27.8であった。

標準偏差は±3.53であり、これはH₂-治療群と同様であった。ADAS-cogの各変化に関する未治療群のプロファイルは、過去の発表 [21,22]とよく一致していた。

H₂を投与した群では、ADAS-cog変化の平均値が最初の3ヵ月後に増加（悪化）する傾向がみられた（図1）。顔面マスクの長期使用は、H₂ガス吸入時のストレスを引き起こす可能性がある。次の3ヵ月後、H₂群のADAS-cog変化は初期に比べ著しく減少（改善）したが、無治療対照群は悪化の一途をたど

った。次の3カ月後（合計6カ月後）の改善は、未治療の対照群よりも有意に大きかった（図1）。

さらに、6カ月後の経過観察では、H₂ ガスを吸入しなくても改善が顕著になり、この改善は未治療群に対して有意であった（図1）。さらに6カ月間の追跡調査でも、改善傾向は続いた。

2.2. 拡散テンソル画像法によるH₂ 吸入による神経細胞の改善

大脳白質の神経細胞束は非常に方向性がある。水の拡散性は、他の方向に比べて、生きている束の方向に沿ってはるかに高い。束に沿った拡散性と束を横切る拡散性の差は、神経細胞の完全性と軸索密度によって大きくなる。5つのシード位置で海馬全体を通過した神経束を3次元図で可視化し、海馬を含む2次元画像を1つの画像に配置した (図2)。

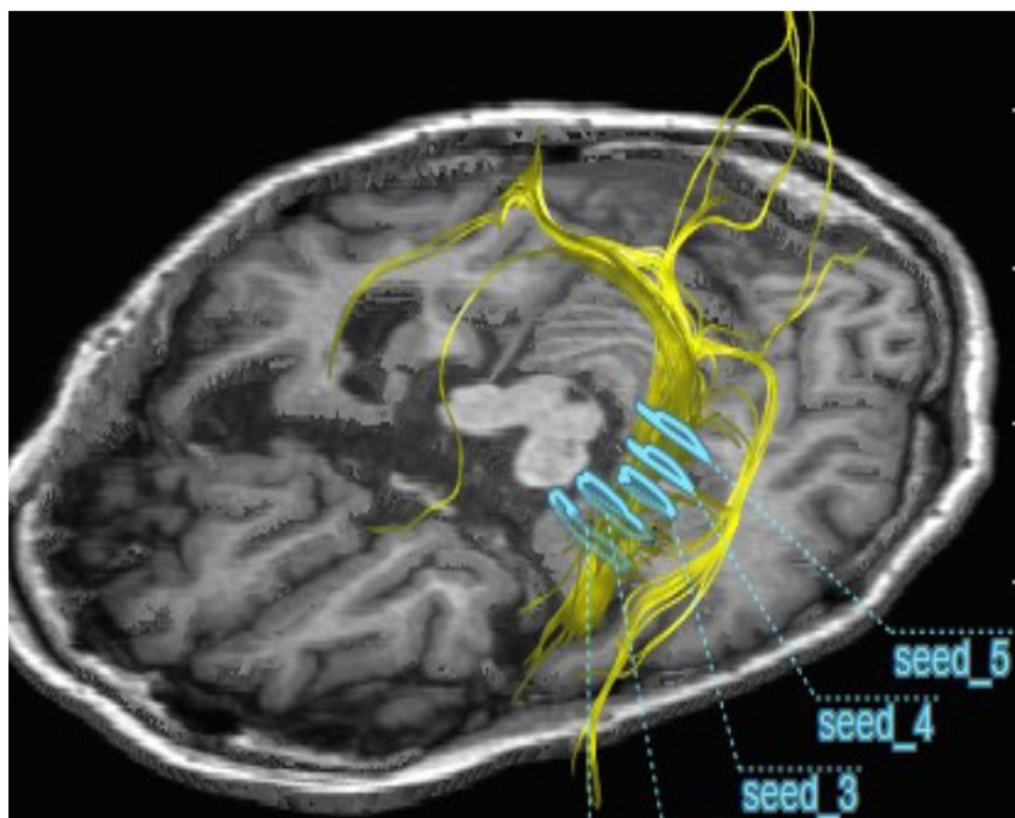


図2.海馬全体を通過する神経細胞束に対する拡散テンソル画像 (DTI) の適用。海馬全体を通過する神経細胞束を選択するために、青いゲートで示す5つのシード点を設定した。海馬を通過する黄色の神経細胞束は、「材料と方法」に記載されているように、DTI法で可視化した。海馬を通過する脳内神経細胞束の3次元画像を撮影し、海馬を含む2次元画像を1枚の画像に配置した。

フラクショナルアニソトロピー (FA) 値は、束内の活性軸索の密度を反映し、値が低いほど活性軸索密度が低いことに対応する。神経細胞の完全性として神経細胞束に沿った水の拡散性を評価するために、海馬領域全体について0.1と0.2の異なるFA値を用いて拡散テンソル画像法 (DTI) を行った[17-19]。FA=0.2で可視化された神経細胞束の大きさは、より高い神経細胞の完全性を反映し、FA=0.1で可視化された神経細胞束は神経細胞全体を反映する。図2は、5つのシード位置で海馬全体を通過する神経細胞束を可視化したものである (図2)。

図3は、2人の患者の代表的なDTI写真を、初期段階、治療後6ヵ月、さらに6

カ月後と12カ月後の経過観察において、側面像と軸像で観察したものである。FA=0.2で可視化された束は、治療6カ月後に増加し、経過観察中も維持された。可視化された束は、大きさだけでなく形も変化していることが注目される。これは、図3の矢印で示したように、H₂、追加部分の完全性が改善されたことを示唆している。

各測定のはらつきの値は、より正確な定量分析のために正規化されるべきである。FA=0.1の値は、神経細胞の完全性に対して感度が低い。そこで、FA=0.2の値を同時に得られたFA=0.1の値で割り、測定間のはらつきを補正して正規化した。したがって、FA=0.2における対応する神経細胞束路の画素数をFA=0.1における画素数で正規化し、各患者の左右半球の側方および軸方向の画像4枚を平均して平均値を求めた。本研究にDTIデータを使用することに同意した5名のAD患者を採用した。ADAS-cogの平均値および標準偏差値（ 27.6 ± 6.5 ）は、H₂グループと同様であった（表1）。

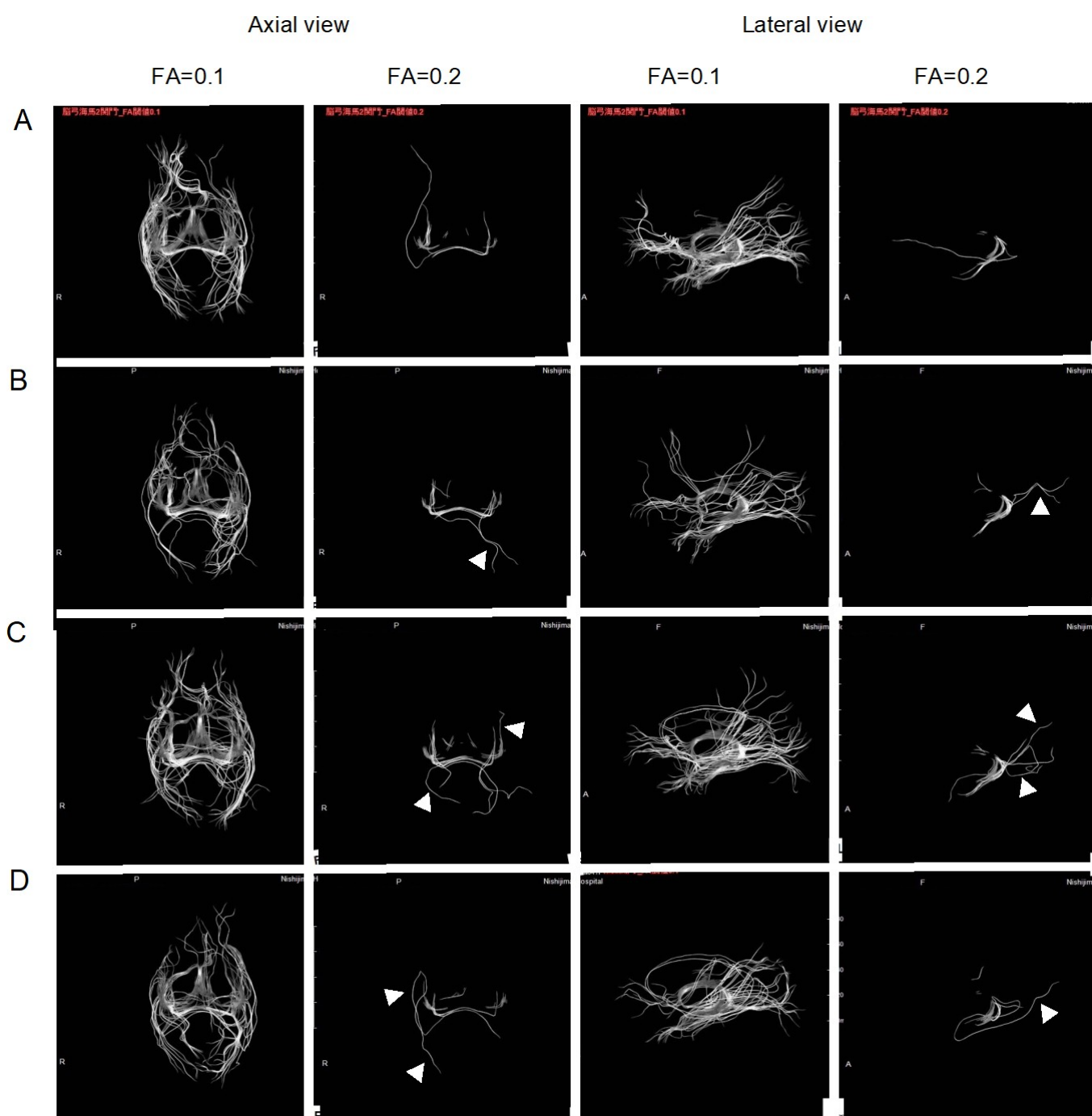


図3.Cont.

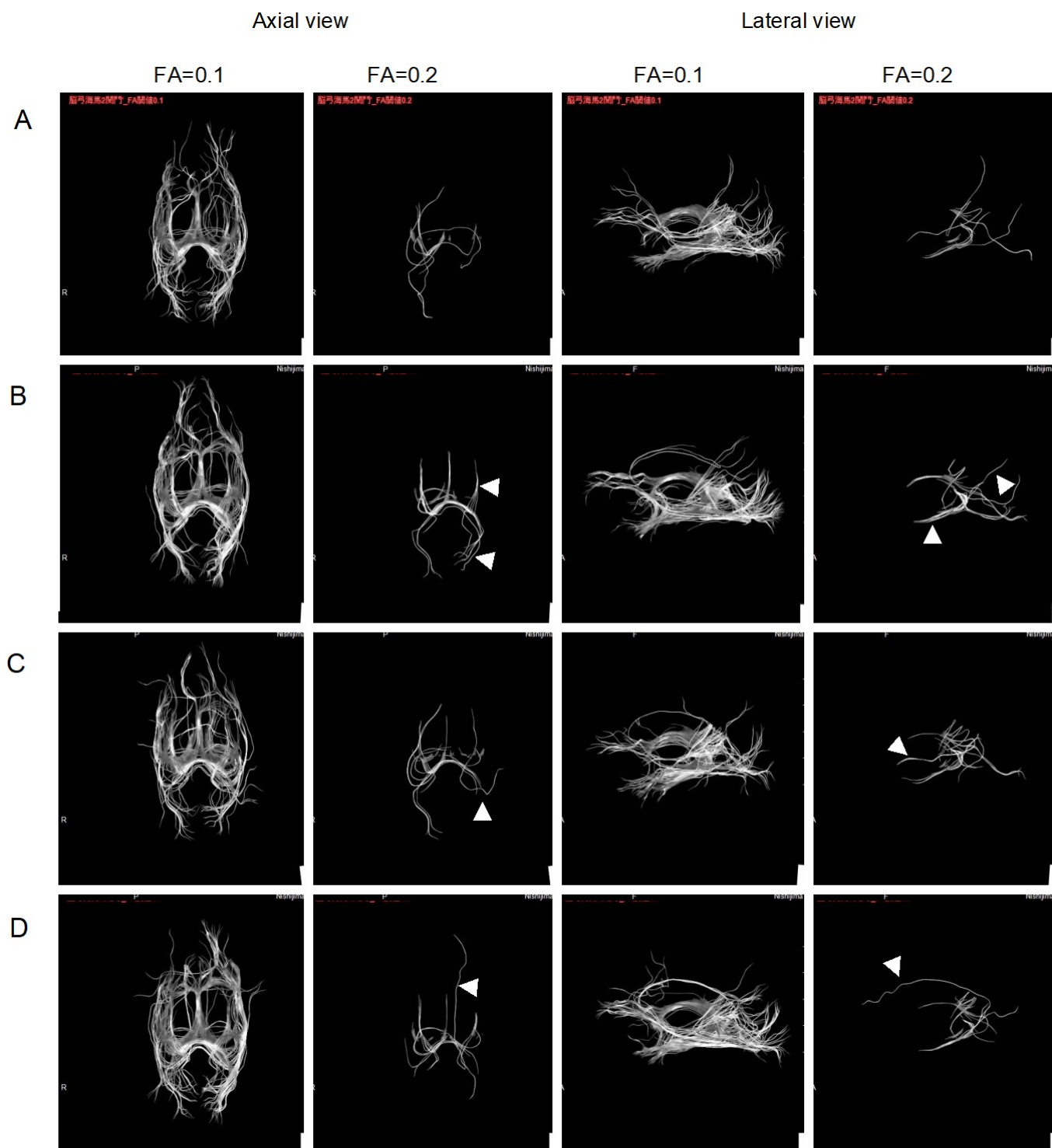


図3.人の患者の代表的な拡散テンソル画像（DTI）。患者は6カ月間H₂ガスを吸入し、12カ月間はH₂ガスを吸入せずに経過観察した。DTIの変化は患者によって異なるため、2人の患者の画像を例として示す。DTIはFA=0.1およびFA=0.2で側方および軸方向のビューで可視化された。(A)：初期段階、(B)：H₂吸入6カ月後、(C)：その後6カ月後の経過観察、(D)：12カ月後の経過観察。矢印は形状が変化した部分を示す。

図4は、平均値の時間経過を標準誤差とともに示したものである。ニューロン管路の平均値は、6カ月間のH₂吸入により、対照群と比較して有意に増加した

o

(*** $p = 0.001$)、対初期段階(## $p = 0.0036$)であった。6カ月後の追跡調査でも、改善は初期段階と比較して有意に維持された (# $p = 0.011$)。さらに、12カ月後の平均値は、有意性はなかったものの、初期値よりも高かった。

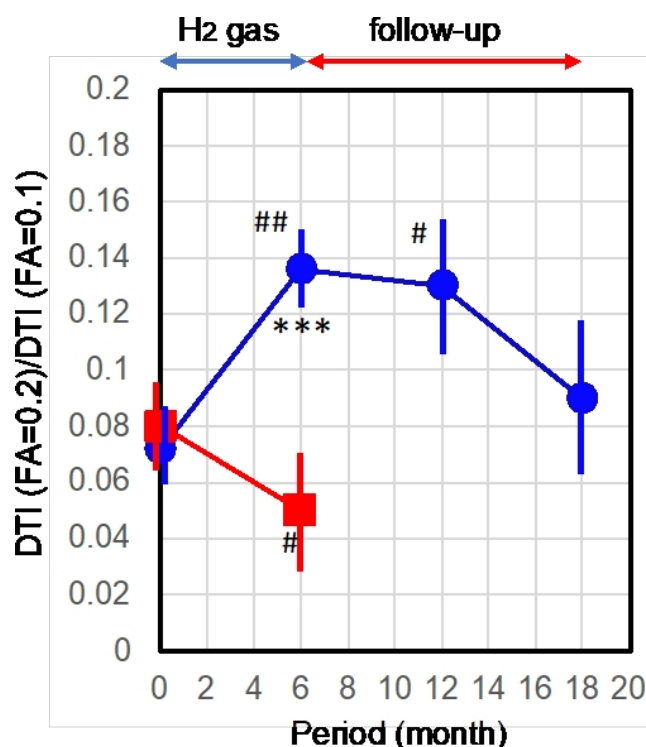


図4. 拡散テンソル画像 (DTI) の時間経過の定量的解析。参加者は6カ月間H2ガスを吸入し、12カ月間はH2ガスを吸入せずに追跡調査を受けた。参加者と未治療の対照患者について、指定された時期にDTIを調べた。FA=0.1およびFA=0.2における対応する神経束路の画素数が、側方および軸方向のビューで右半球および左半球について求められた。FA=0.2の各値をFA=0.1の値で除し、4枚の画像から得られたこれらの正規化値を標準誤差 (エラーバー) とともに平均した。青丸はH2群、赤四角は無治療群を示す。*** は $p=0.001$ で有意であることを示す。H2群の##と#は、H2群の初期段階に対してそれぞれ $p=0.0036$ 、 $p=0.011$ の有意性を示す。未治療対照群における#は、対照群の初期段階に対して $p=0.024$ の有意性を示す。

これらを総合すると、H₂ ガスの6カ月間の吸入は、臨床的ADAS-cogおよび客観的DTIによって評価されるように、ADを改善した。さらに、少なくとも6カ月間H₂ を吸入しなかった後でも、改善は維持された。このことは、この治療が一時的な緩和だけでなく、疾患修飾効果ももたらすことを示唆している。

3. ディスカッション

アミロイドβタンパク質の蓄積がADにおける神経細胞死を誘発することは広く認められている [23]。あるいは、酸化ストレスはADにおいて重要な

役割を果たしており、ADの病因における中心的要因のひとつと考えられている [24]。酸化ストレスは、アミロイドの産生増加、タウ蛋白質の修飾、オートファジー、アポトーシスなど、多くの病理現象を制御する多数の遺伝子の発現に影響を及ぼすため、 H_2 の抗酸化作用は、その最も重要な神経保護特性であると考えられる [11]。

ADの病態形成には、脳における免疫学的メカニズムとの強い相互作用が関与している [25]。炎症はADの脳の病的に脆弱な領域で起こるらしい。

加えて、エネルギー代謝の調節低下は、ADのリスクおよび/または原因のひとつであることが示唆されている。グルコース利用能とミトコンドリア機能の低下は、脳の老化の特徴としてよく知られており、ADのような神経変性疾患では特に強調されることから [27]、エネルギー代謝がその進行に関与していることが示唆される。実際、適度な運動はADの進行を遅らせることが示唆されている [28]。

したがって、ADの治療や薬剤開発の戦略のひとつは、酸化ストレス、炎症、エネルギー代謝を調節することである [29]。

最近、H₂ ガスの吸入を用いた多くのランダム化臨床研究が、さまざまな疾患で実施されている。例えば、H₂ の吸入は、COVID-19後の急性患者の身体機能と呼吸機能を改善した [30]。慢性閉塞性肺疾患の急性増悪患者の息苦しさ、咳、痰のスケールスコアを改善した [31]。赤血球の機能状態は、術後早期のより良好な経過を伴う [32]。

H₂ が複数の機能を発揮する分子メカニズムとして、H₂ の標的分子が最近同定された [34]。酸化型ポルフィリンは、H₂ と最も酸化的なフリーラジカルであるヒドロキシラジカルとの反応を触媒し、酸化ストレスを軽減する。さらに、二次的な抗酸化機能として、H₂ はNF-E2関連因子2 (Nrf2) を活性化し [9]、様々な抗酸化酵素の発現を通じて酸化ストレスを軽減する [35]。

さらに、H₂ は、過酸化物の減少を通じてフェロプトーシスを阻害し [36]、死亡促進因子と抗死亡因子をそれぞれダウンレギュレートおよびアップレギュレートすることによって、抗細胞死機能を持つ [37]。

H₂ は、炎症性サイトカインを減少させることで、炎症を和らげる [38]。H₂ は、Ca²⁺シグナルを阻害するリン脂質メディエーターを修飾し、その結果、活性化T細胞核因子 (NFAT) 転写経路を抑制し、炎症性サイトカインをダウンレギュレートする [8,36]。NFATシグナル伝達は、アミロイドβを介した神経変性の促進に重要な役割を果たし、ADに影響を及ぼす [39]。さらに、NFAT転写経路はアミロイドβのシナプス毒性に関与している [40]。したがって、NFAT転写制御の抑制は、AD改善に対するH₂ の有益な効果を説明できる可能性がある。

H₂ はフリーラジカルの連鎖反応を阻害し、その結果、脂肪酸の過酸化とその最終生成物である4-ヒドロキシルノネナル (4-HNE) などが減少する。4-HNEは、様々なタイプの細胞内シグナル伝達物質として機能することが知られている。その結果、4-HNEの減少はPGC-1αの発現を促進し、続いてエネルギー

代謝の重要な調節因子であるFGF21と、 β -酸化に関連するいくつかの酵素の発現を増加させる [41,42]。

BBBを通過できる薬物を脳に送達することは、ADの治療薬開発における深刻な問題の一つである。 H_2 は非極性で、非イオン性であり、小さいため、BBBを通過し、急速な拡散によって容易に神経細胞に到達することができる[7]。

これらを総合すると、ADの病因に複数のリスクおよび／または原因があることを考えると、これらの複数の機能を持つ H_2 は、ADを改善する顕著な可能性を示すと考えられる。

H_2 ドネペジル投与は、24週後にADAS-cogを-2.9点または-3.1点低下させたが [43,44]、6カ月後には継続投与にもかかわらずスコアは初期レベルに戻った[21]。一方、本研究では、ADAS-cogの変化の平均値は、 H_2 。この H_2 による変化は、donepezilのような承認された薬剤と比較して顕著であると考えられる。この追跡調査では、 H_2 -治療群のADAS-cogの平均値は、6カ月後も無治療の対照群より有意に良好であり、その効果は1年間持続する傾向がみられた。さらに、DTIにおけるこの追跡調査でも、神経細胞

治療6ヵ月後の完全性は、初期段階よりも有意に高かった。さらに、DTI改善効果は1年間持続する傾向があった。これらの結果は、6ヵ月間のH₂吸入により、少なくとも6ヵ月間は疾患修飾効果が維持されたことを示唆している。

最後に、本研究の限界について述べておく。この研究は非ランダム化で登録された少数の患者を対象としたものである。さらなる研究には、多数の患者における効果を明らかにするためのプラセボ対照二重盲検試験が必要である。これらの限界にもかかわらず、この研究は、H₂ガス吸入が一時的な緩和だけでなく、疾患修飾効果をもたらす可能性を示唆している。

4. 材料と方法

4.1. 本試験の承認

本研究は「世界医師会倫理綱領（ヘルシンキ宣言）」に従って実施された。本臨床試験の実施計画書は、西島病院倫理委員会の承認を得ており、URL: <http://www.jmacct.med.or.jp> にて事前登録済みである。臨床試験登録-JMACCT ID: JMA-IIA00308。すべての患者について、家族から書面によるインフォームドコンセントを得た。

4.2. 患者の選択

AD患者の組み入れ基準は以下の通りである：(1) National Institute on Aging-Alzheimer's Association Group (NIA/AA) [45]の勧告に従ったADの診断、(2) ADAS-cogスコアが10点以上50点未満、または対応するスコアを mini-mental state examination (MMSE)から70- (MMSE×2.33) [46]; (3) 抗コリンエステラーゼ薬および/またはNMDA受容体拮抗薬の少なくとも一方による治療がすでに試みられているが、ADASスコアが悪化している；(4) 神経内科認知症クリニックにおいて、6ヵ月ごとにADAS-cog/MMSEテストを複数回行うルーチン治療を行っているが、最近悪化している；(5) 慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺炎、気管支炎、喘息など、H₂の十分な吸入を妨げる可能性のある重大な気道疾患がないこと、(6) 脳MRIの経験があること。患者は、ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンのうち少なくとも1剤の投与を継続した。

これらの対象基準を満たした患者に、1週間の試験吸入と試験投薬を行った。血中濃度が0.8mEq/dL未満で症状がないこと、腎機能障害や肝機能障害がないことを確認し、患者の家族・介護者がH₂発生器の水位を確認するなど管理し、患者にH₂ガスを1時間吸入させた。

4.3. 未治療対照患者からのデータ収集

ADAS-cog評価のための未治療対照として、西島病院データベースに登録

された94名のAD患者のうち、初回ADS-cogが19~40の範囲にあり、西島病院においてADAS-cogのデータを6カ月ごとに1年半以上追跡しているという条件を満たす19名のAD患者を対象とした。19例のADS-cogの平均値および標準偏差は、初回ADAS-cogで 27.8 ± 3.5 であり、H₂群と同様であった（表1）。

DTIの未治療対照として、5人の患者が本研究にDTIデータを使用することに同意した。ADAS-cogの平均値と標準偏差は 27.6 ± 6.5 であり、H₂グループとほぼ同じであった（表1）。

4.4. 治療

患者は1日2回、自宅または老人ホームで、通常の顔面マスクから3%H₂を1時間吸入した。顔面マスクによる1時間の吸入が継続するよう、家族は常に患者を見守った。21%の酸素を含むH₂ガス（3%）は、ポータブルH₂発生器（西島/エノア水素ガス発生器）を用いて発生させた。

47]を参照されたい。H₂ ジェネレーターは、1ヵ月ごとに、ガスが十分に発生しているかどうかをチェックした。

4.5. ADAS-cog検査

Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog) は最も信頼できる方法の一つとして広く受け入れられているため、臨床評価として ADAS-cogを用いた[20]。ADAS-cogでは、値が低いほど改善、高いほど悪化を意味する。ADAS-Cogは11の質問からなる： ADAS-Cogは、単語想起課題、物体と指の命名、命令に従うこと、構成的練習、観念的練習、オリエンテーション、単語認識課題、テスト指示の記憶、話し言葉、理解、単語発見困難の11問で構成されている。

臨床効果はADAS-cogをモニタリングすることで評価した [20]。ADAS-cogは理学療法科で独自に測定され、理学療法科のスタッフは被験者が本研究の参加者か一般の外来患者かを知らなかった。これらの結果は、盲検化された方法で電子カルテシステムを通じて医師に報告された。

4.6. 拡散テンソルイメージングによる神経細胞の完全性の測定

大脳白質の神経細胞束は非常に方向性がある。水の拡散性は、他の方向に比べて、生きている束の方向に沿ってはるかに高い。束に沿った方向と束を横切る方向の拡散率の差は、神経細胞の完全性と軸索密度によって大きくなる。フラクショナルアニソトロピー (FA) 値は束内の活性軸索密度を反映し、値が低いほど活性軸索密度が低いことに対応する。神経細胞の完全性として神経細胞束に沿った水の拡散性を評価するために、海馬領域全体についてFA値を0.1と0.2に変えて拡散テンソル画像法 (DTI) を行った[17-19]。

客観的評価として、放射線科で脳MRI検査を行った。海馬全体を神経細胞束が通過する体積測定部位に5つのシード点を設定した (図2)。Neuro3Dを用い、GRAPPA法によるデジタルトラクトグラフィ撮影を行った。DTIはFA値0.1および0.2で得られた。トラクトサイズはトラクト画像の画素数から算出し、トラクト内の画素数はImageJソフトウェアを用いて算出した。

これらの診療科のスタッフは、盲検化された方法で、電子カルテシステムを通じて結果を医師に報告した。彼らは、被験者がこの研究の参加者なのか、一般の外来患者なのかについての情報は持っていなかった。

4.7. 統計分析

統計解析は、SASソフトウェアバージョン9.2 (SAS Institute Inc.

5. 結論

この研究は、H₂ 吸入がADAS-cogとDTIで評価される顕著な改善をもたらし、重要なことは、一時的な緩和だけでなく、H₂ を投与しなくても少なくとも6ヵ月間効果が維持されたことを示唆している。しかしながら、AD患者におけるH₂ 吸入のこの研究は、患者数が少なく、オープンラベルの臨床研究であった。さらなる研究では、多数の患者に対する効果を明らかにするために、無作為プラセボ対照群が必要である。これらの限界にもかかわらず、我々は、H₂吸入の効果が顕著であることから、H₂ 吸入がADの疾患修飾治療の候補であることを提案する。

6. 特許

著者らは、本稿で報告した研究から生まれた特許の出願人である。

著者貢献: コンセプト立案、H.O.、Y.N.、S.O.、方法論、H.O.、Y.N.、調査、H.O.、リソース、H.O.、Y.N.、データ管理、S.O.、執筆・原案作成、S.O.、執筆・査読・編集、H.O.、Y.N.、監督、S.O.、プロジェクト管理、Y.N.。

資金提供本研究は外部資金援助を受けていない。

施設審査委員会の声明本研究は「世界医師会倫理綱領（ヘルシンキ宣言）」に従って実施された。本臨床試験の実施計画書は西島病院倫理委員会の承認を受け、URL: <http://www.jmacct.med.or.jp> 臨床試験登録-JMACCT ID: JMA-IIA00308（2017年2月18日評価）。

インフォームド・コンセントインフォームド・コンセントは、本研究に参加したすべての被験者またはその家族から得た。

データの利用可能性に関する声明: データは論文に含まれている。

謝辞西島病院のスタッフの方々、そして親切なケア、適切な治療、データ収集をしてくださった坂本正樹氏、北村聡一郎氏、内藤祐一郎氏、鈴木恵子氏、藤井紀夫氏、木倉亮太氏に心から感謝いたします。

利益相反: 著者らは、本原稿で報告された研究から生まれた特許の出願人である。H.O.とY.N.は他に利益相反はないと宣言している。S.O.はH₂ WATER JAPAN株式会社（日本、東京）およびH2 Global Group（チェコ共和国、オストラバ）の取締役である。

参考文献

1. アルツハイマー病: 実質的な治療標的と主要な多機能分子に関する体系的レビュー。
Curr.Top.Med.Chem. **2018**, *17*, 3370-3389.[[クロスリーフ](#)]
2. Zhang, F.; Zhong, R.-J.; Cheng, C.; Li, S.; Le, W.-D. Alzheimer's diseaseの治療のためのアミロイドβとタウを超える新しい治療薬。*Acta Pharmacol.Sin.* **2020**, *42*, 1382-1389.[[CrossRef](#)].
3. Mecocci, P.; Boccardi, V.; Cecchetti, R.; Bastiani, P.; Scamosci, M.; Ruggiero, C.; Baroni, M. A Long Journey into Aging, Brain Aging, and Alzheimer's Disease Following the Oxidative Stress Tracks.*J. Alzheimer's Dis.* **2018**, *62*, 1319-1335.[[クロスリーフ](#)].
4. de Freitas Silva, M.; Dias, K.S.T.; Gontijo, V.S.; Ortiz, C.J.C.; Viegas, C., Jr. Multi-Target Directed Drugs as a Modern Approach for Drug Design towards Alzheimer's Disease: 最新情報。*Curr.Med.Chem.* **2018**, *25*, 3491-3525.[[クロスリーフ](#)].
5. Gong, C.-X.; Dai, C.-L.; Liu, F.; Iqbal, K. マルチターゲット: Alzheimer's Diseaseに対する従来にない医薬品開発戦略。*フロントAging Neurosci.* **2022**, *14*, 86.[[クロスリーフ](#)]
6. Piton, M.; Hirtz, C.; Desmetz, C.; Milhau, J.; Lajoix, A.D.; Bennys, K.; Lehmann, S.; Gabelle, A. アルツハイマー病: 医薬品開発の進歩。*J. Alzheimer's Dis.* **2018**, *65*, 3-13.[[CrossRef](#)].
7. 大澤勇雄; 石川雅規; 高橋克典; 渡辺正明; 西巻健太; 山形耕平; 桂冠井; 片山祐輔; 麻生周一; 太田、S.水素は、細胞毒性の酸素ラジカルを選択的に還元することにより、治療用抗酸化物質として作用する。*Nat.Med.* **2007**, *13*, 688-694.[[クロスリーフ](#)]
8. 予防・治療用医療ガスとしての水素分子: 水素医療の始まり、発展、可能性。*Pharmacol.Ther.* **2014**, *144*, 1-11.[[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
9. 太田淑子: 水素医学・生物学の発展: 様々な分野への応用の可能性。*Curr.Pharm.Des.* **2021**, *27*, 583-584.[[クロスリーフ](#)]

10. 神経保護剤としての水素分子。 *Curr. Neuropharmacol.* **2017**, *15*, 324-331. [[CrossRef](#)].
11. Rahman, H; Bajgai, J; Fadriuela, A; Sharma, S; Trinh, T.T.; Akter, R; Jeong, Y.J.; Goh, S.H.; Kim, C.-S.; Lee, K.-J. 神経変性疾患の治療における天然物の治療可能性と今後の展望と課題。 *Molecules* **2021**, *26*, 5327. [[クロスリフ](#)]
12. Cole, A.R.B.; Sperotto, F.; DiNardo, J.A.; Carlisle, S.; Rivkin, M.J.; Sleeper, L.A.S.; Kheir, J.N. 健康な成人における空气中水素ガス（ ）の長期吸入の安全性。 *Crit. Care Explor.* **2021**, *3*, e543. [[クロスリフ](#)]
13. Dong, W.-L.; Yang, Y.; Tan, X.; Shen, F.; Chen, G. Alzheimer's diseaseにおける水素の役割。 *Med. Gas Res.* **2018**, *8*, 176-180. [[CrossRef](#)].
14. 分子状水素の軽度認知障害に対する動物モデルおよび無作為化臨床試験による効果. *Curr. Alzheimer Res.* **2018**, *15*, 482-492. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
15. アルツハイマー病における家族歴とAPOE-4遺伝的リスク。 *Neuropsychol. Rev.* **2012**, *22*, 298-309. [[クロスリフ](#)] [[パブコメ](#)].

16. 進行性アルツハイマー病患者に対する水素ガスの長期吸入：便失禁が改善した症例報告。 *Med. Res. Arch.* **2022**, *10*. [[クロスリフ](#)]
17. Chua, T.C.; Wen, W.; Slavin, M.J.; Sachdev, P.S. 軽度認知障害とアルツハイマー病における拡散テンソル画像：総説。 *Curr. Opin. Neurol.* **2008**, *21*, 83-92. [[クロスリフ](#)] [[PubMed](#)]
18. Amlien, I.; Fjell, A. Diffusion tensor imaging of white matter degeneration in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *神経科学* **2014**, *276*, 206-215. [[クロスリフ](#)]
19. Toniolo, S.; Serra, L.; Olivito, G.; Caltagirone, C.; Mercuri, N.B.; Marra, C.; Cercignani, M.; Bozzali, M. アルツハイマー病患者における小脳白質の崩壊：A Diffusion Tensor Imaging Study. *J. Alzheimer's Dis.* **2020**, *74*, 615-624. [[クロスリフ](#)]
20. Rosen, W.G.; Mohs, R.C.; Davis, K.L. アルツハイマー病の新しい評価尺度。 *Am. J. Psychiatry* **1984**, *141*, 1356-1364.
21. アルツハイマー病治療におけるドネペジルの長期有効性と安全性：米国の多施設共同オープンラベル試験の最終解析。 *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2000**, *10*, 195-203. [[クロスリフ](#)]
22. Rocca, P.; Cocuzza, E.; Marchiaro, L.; Bogetto, F. Donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2002**, *26*, 369-373. [[クロスリフ](#)] [[PubMed](#)]
23. アルツハイマー病におけるアミロイドβPET：システムティックレビューとベイズメタ解析。 *Brain Behav.* **2022**, *13*, e2850. [[クロスリフ](#)]
24. Bai, R.; Guo, J.; Ye, X.-Y.; Xie, Y.; Xie, T. 酸化ストレス：酸化ストレス：アルツハイマー病の中心的な病因とメカニズム。 *Ageing Res. Rev.* **2022**, *77*, 101619. [[CrossRef](#)]
25. Heneka, M.T.; Carson, M.J.; El Khoury, J.; Landreth, G.E.; Brosseron, F.; Feinstein, D.L.; Jacobs, A.H.; Wyss-Coray, T.; Vitorica, J.; Ransohoff, R.M.; 他。アルツハイマー病における神経炎症。 *Lancet Neurol.* **2015**, *14*, 388-405. [[CrossRef](#)].
26. 秋山弘之; Barger, S.; Barnum, S.; Bradt, B.; Bauer, J.; Cole, G.M.; Cooper, N.R.; Eikelenboom, P.; Emerling, M.; Fiebich, B.L.; 他。炎症とアルツハイマー病。 *Neurobiol. Aging* **2000**, *21*, 383-421. [[クロスリフ](#)]
27. Yin, F.; Sancheti, H.; Patil, I.; Cadenas, E. 脳の老化とアルツハイマー病におけるエネルギー代謝と炎症。 *Free. Radic. Biol. Med.* **2016**, *100*, 108-122. [[CrossRef](#)].
28. López-Ortiz, S.; Lista, S.; Valenzuela, P.L.; Pinto-Fraga, J.; Carmona, R.; Caraci, F.; Caruso, G.; Toschi, N.; Emanuele, E.; Gabelle, A.; et al. アルツハイマー病に対する身体活動と運動介入の効果：既存のメタアナリシスの総括的レビュー。 *J. Neurol.* **2022**, *270*, 711-725. [[クロスリフ](#)]
29. アルツハイマー病の病態生理における酸化ストレス、ミトコンドリア機能障害、神経炎症の関連性：治療的意義と将来の展望。 *Antioxidants* **2022**, *11*, 2167. [[クロスリフ](#)] [[PubMed](#)]
30. Botek, M.; Krejčí, J.; Valenta, M.; McKune, A.; Sládec̣ková, B.; Konec̣ný, P.; Klimešová, I.; Pastucha, D. 水素分子はCOVID-19 急性後遺症患者の身体機能および呼吸機能に好影響を与える：リハビリテーションにおける新たな視点。 *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 1992. [[クロスリフ](#)]
31. Zheng, Z.-G.; Sun, W.-Z.; Hu, J.-Y.; Jie, Z.-J.; Xu, J.-F.; Cao, J.; Song, Y.-L.; Wang, C.-H.; Wang, J.; Zhao, H.; et al. 慢性閉塞性肺疾患の急性増悪に対する水素/酸素療法：多施設無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果。 *Respir.* **2021**, *22*, 1-12. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)].
32. Danilova, D.A.; Deryugina, A.V.; Brichkin, Y.D.; Taranov, E.V.; Nazarov, E.I.; Pichugin, V.V.; Medvedev, A.P.; Riazanov, M.V.; Fedorov, S.A.; Andrej, Y.S.; et al. 分子状水素曝露は術後早期における赤血球の機能状態を改善する：無作為化臨床研究。 *Med. Gas Res.* **2023**, *13*, 59. [[クロスリフ](#)]
33. Tao, G.; Zhang, G.; Chen, W.; Yang, C.; Xue, Y.; Song, G.; Qin, S. A randomized, placebo-controlled clinical trial of hydrogen/oxygen inhalation for non-alcoholic fatty liver disease. *J. Cell. Mol. Med.* **2022**, *26*, 4113-4123. [[クロスリフ](#)]
34. 鉄ポルフィリン：鉄ポルフィリン：水素分子の酸化還元関連バイオセンサー。 *Nano Res.* **2022**, *16*, 2020-2025. [[クロスリフ](#)]

35. Nrf2-神経変性疾患の治療標的。 *Free Radic. Biol. Med.* **2015**, *88*, 253-267.[\[クロスリフ\]](#)
36. 水素分子は、脂肪酸過酸化とミトコンドリア機能不全を緩和することにより、フリーラジカル誘発細胞死を抑制する。 *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **2019**, *97*, 999-1005.[\[CrossRef\]](#)。]
37. 寺崎泰弘、大沢一郎、寺崎正樹、高橋正樹、功刀貞夫、出東健一、漆山裕之、雨森修一、金子富樫、桑原直樹、他。水素療法は酸化ストレスの軽減により放射線誘発肺障害を抑制する。 *Am. Am. Physiol. Cell. Am. J. Physiol. Physiol.* **2011**, *301*, L415-L426.[\[クロスリフ\]](#) [\[パブコメ\]](#).
38. Tian, Y.; Zhang, Y.; Wang, Y.; Chen, Y.; Fan, W.; Zhou, J.; Qiao, J.; Wei, Y. 新規治療分子である水素は、酸化ストレス、炎症、アポトーシスを制御する。 *Front. Physiol.* [\[クロスリフ\]](#)
39. アルツハイマー病における認知機能低下は、カルシニューリン/NFATシグナル伝達の選択的变化と関連している。 *J. Neurosci.* **2009**, *29*, 12957-12969.[\[アルツハイマー病の認知機能低下にはカルシニューリン/NFATシグナル伝達の選択的变化が関与している。\]](#)
40. Hudry, E.; Wu, H.-Y.; Arbel-Ornath, M.; Hashimoto, T.; Matsouaka, R.; Fan, Z.; Spires-Jones, T.L.; Betensky, R.A.; Bacskai, B.J.; Hyman, B.T. Inhibition of the NFAT Pathway Allevates Amyloid Beta Neurotoxicity in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J. Neurosci.* **2012**, *32*, 3176-3192.[\[クロスリフ\]](#)

41. 分子状水素は、db/dbマウスにおいて、肝臓 FGF21を誘導し、エネルギー代謝を促進することにより、肥満および糖尿病を改善する。 *肥満* **2011**, *19*, 1396-1403. [[クロスリフ](#)] [[PubMed](#)]
42. 水素分子は転写コアクチベーター PGC-1 α の遺伝子発現を刺激し、脂肪酸代謝を促進する。 *NPJ Aging Mech. Dis.* **2016**, *2*, 16008. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
43. アルツハイマー病による認知症に対するドネペジル。 *Cochrane Database Syst.* **2003年**, *3*, CD001190。 [[クロスリフ](#)]
44. Whitehead, A; Perdomo, C; Pratt, R.D; Birks, J; Wilcock, G.K; Evans, J.G. 軽度から中等度のアルツハイマー病患者の対症療法としてのドネペジル: ランダム化比較試験による個々の患者データのメタアナリシス。 *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **2004**, *19*, 624-633. [[クロスリフ](#)]
45. McKhann, G.M.; Knopman, D.S.; Chertkow, H.; Hyman, B.T.; Jack, C.R.; Kawas, C.H., Jr.; Klunk, W.E.; Koroshetz, W.J.; Manly, J.J.; Mayeux, R.; et al. アルツハイマー病による認知症の診断: アルツハイマー病の診断ガイドラインに関する全米加齢研究所-アルツハイマー病協会ワークグループからの提言。 *Alzheimer's Dement.* **2011**, *7*, 263-269. [[クロスリフ](#)]
46. Caro, J.; Ward, A.; Ishak, K.; Migliaccio-Walle, K.; Getsios, D.; Papadopoulos, G.; Torfs, K. アルツハイマー病における認知機能障害 () は、患者の介護者への依存をどの程度予測するか? *BMC Neurol.* **2002**, *2*, 6. [[CrossRef](#)].
47. 急性脳梗塞における水素ガス吸入治療. 安全性と神経保護に関するランダム化比較臨床試験. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **2017**, *26*, 2587-2594. [[クロスリフ](#)] [[パブコム](#)].

免責事項/発行者注: すべての出版物に含まれる声明、意見、データは、著者および寄稿者個人のものであり、MDPIおよび/または編集者のものではありません。MDPIおよび/または編集者は、コンテンツで言及されているアイデア、方法、指示、製品に起因する人体または財産の損害について、一切の責任を負いません。