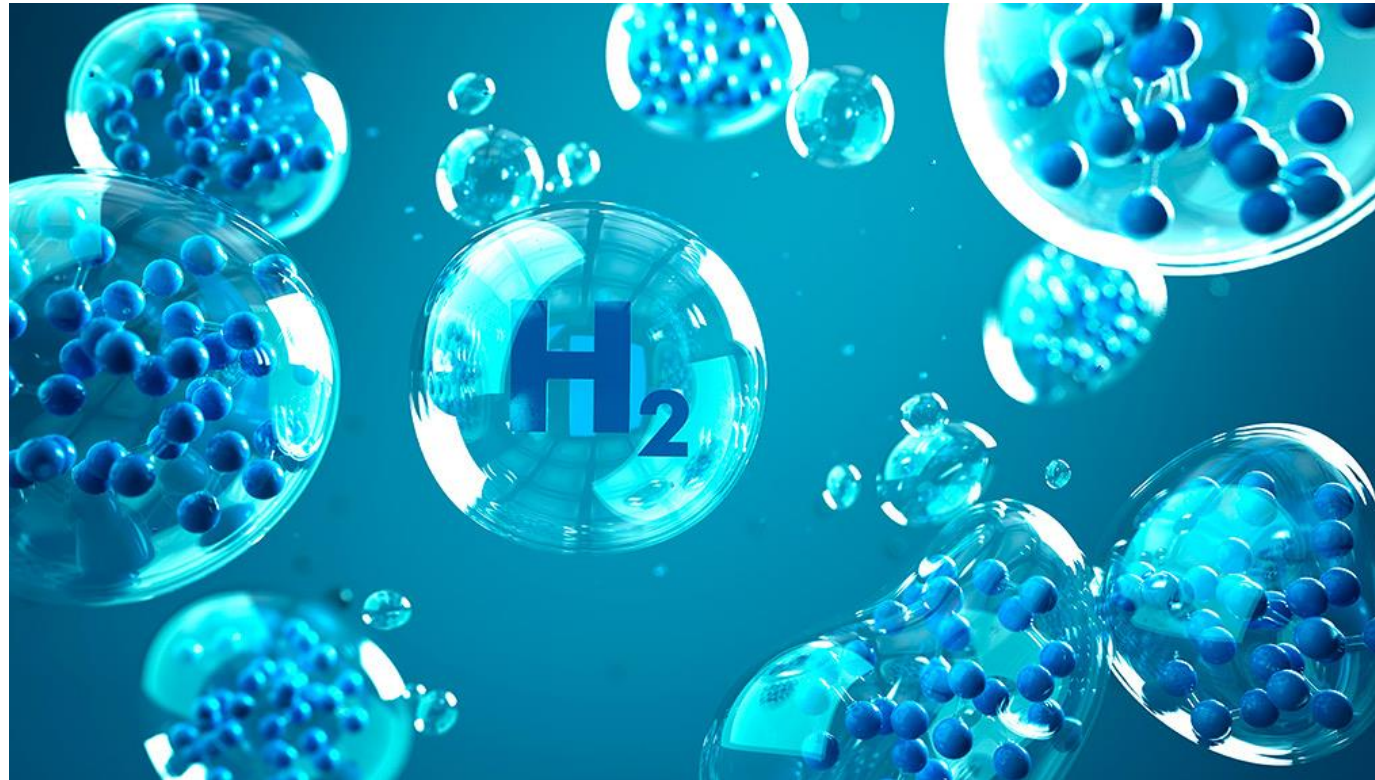


心停止蘇生後に対する水素ガス吸入の効果



大阪府済生会千里病院
千里救命救急センター
澤野宏隆

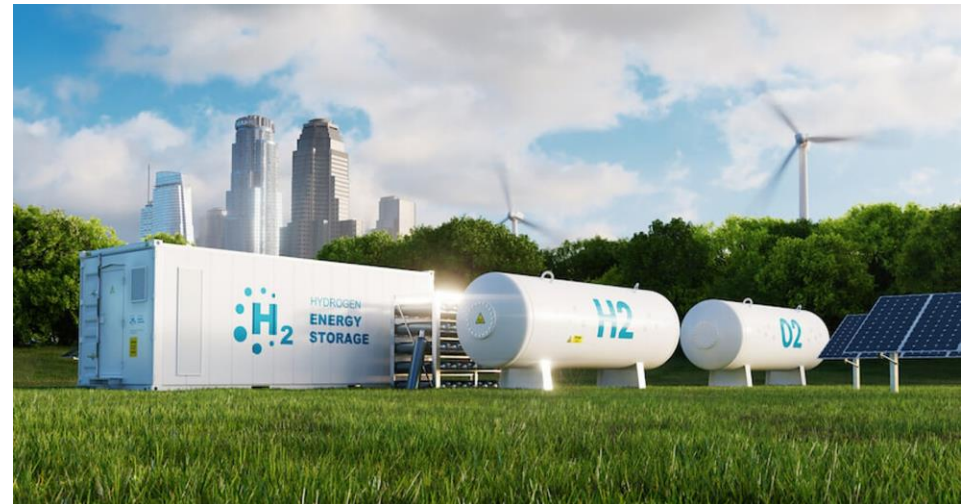


水素について

- ◆水素原子は最も軽く、最も多く存在する原子で、地球上には水や炭化水素等の化合物の状態で存在する。
- ◆一般的に水素とは水素原子が2つ結合し安定した、ガス状の水素分子(H_2)をさす。
- ◆水の電気分解、石油ガスや天然ガスなどの化石燃料の分解から得ることが可能。
- ◆水素ガスは無味無臭の気体で、燃焼させると酸素と結びつき、水になる。
- ◆水素は燃焼させて熱エネルギーとして利用することができ、一般的な化石燃料と異なり、利用時に二酸化炭素を排出しない。

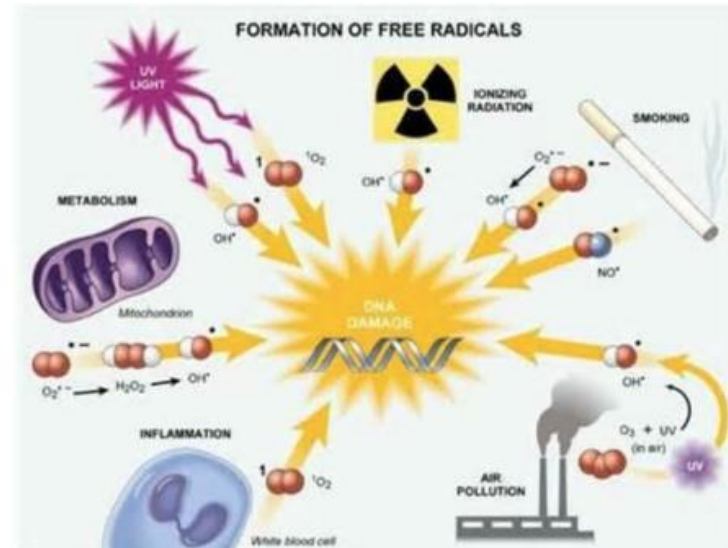
水素の利用用途

- ◆燃えやすい性質を利用してロケットの推進剤には液化水素が使用されている。
- ◆航空機や自動車などでも、未来のクリーンエネルギーとして用途開発が進められている。
- ◆肥料製造や半導体加工、石油化学工業など産業分野で幅広く使われている。



活性酸素種ROS

- ◆ 生体では、ミトコンドリアで酸素を消費して、細胞の様々な活動に必要なエネルギーを産生する。
- ◆ その代謝過程において、活性酸素種 (Reactive Oxygen Species: ROS) が発生する。
- ◆ ROSはタンパク質、脂質、DNA等を酸化することで細胞傷害を引き起こし、さまざまな疾患の原因となるとされている。



ROSの種類

1. 善玉の活性酸素

過酸化水素・一酸化窒素など

・・・細胞内の情報伝達、血管の拡張、細菌の繁殖抑制などに関与。

2. 悪玉の活性酸素

ヒドロキシルラジカル・ペルオキシナイトライトなど

・・・虚血再灌流障害、自己免疫疾患などに関与。

特にヒドロキシルラジカルは最も反応性が高く、酸化力が強いとされ、老化、癌、認知症、糖尿病合併症、高血圧などの疾患に深く関わっている。

ARTICLES

nature
medicine

Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals

Ikuroh Ohsawa¹, Masahiro Ishikawa¹, Kumiko Takahashi¹, Megumi Watanabe^{1,2}, Kiyomi Nishimaki¹, Kumi Yamagata¹, Ken-ichiro Katsura², Yasuo Katayama², Sadamitsu Asoh¹ & Shigeo Ohta¹

Acute oxidative stress induced by ischemia-reperfusion or inflammation causes serious damage to tissues, and persistent oxidative stress is accepted as one of the causes of many common diseases including cancer. We show here that hydrogen (H₂) has potential as an antioxidant in preventive and therapeutic applications. We induced acute oxidative stress in cultured cells by three independent methods. H₂ selectively reduced the hydroxyl radical, the most cytotoxic of reactive oxygen species (ROS), and effectively protected cells; however, H₂ did not react with other ROS, which possess physiological roles. We used an acute rat model in which oxidative stress damage was induced in the brain by focal ischemia and reperfusion. The inhalation of H₂ gas markedly suppressed brain injury by buffering the effects of oxidative stress. Thus H₂ can be used as an effective antioxidant therapy; owing to its ability to rapidly diffuse across membranes, it can reach and react with cytotoxic ROS and thus protect against oxidative damage.

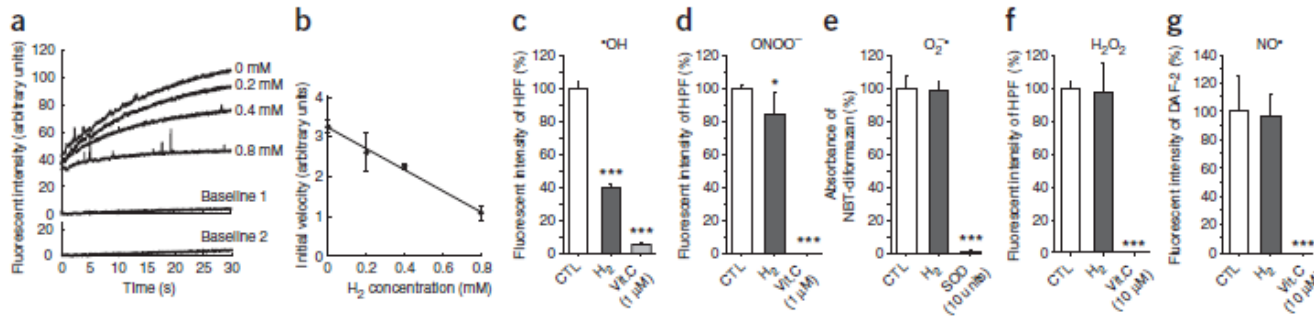


Figure 4 Molecular hydrogen dissolved in solution scavenges hydroxyl radicals at 23 °C and pH 7.4 in cell-free systems. (a,b) The Fenton reaction, which generates hydroxyl radicals, was initiated by adding H₂O₂ (to a final concentration of 5 μM) in a closed cuvette at 23 °C with gentle stirring (Supplementary Methods). Levels of •OH in the presence of various concentrations of H₂ dissolved in the solution were assessed for HPF fluorescence. (a) Representative time course traces of HPF fluorescence at each concentration of H₂. Baselines 1 and 2 show HPF fluorescence (in the presence of 0.8 mM H₂) in the absence of H₂O₂ (baseline 1) and in the absence of ferrous perchlorate (baseline 2). (b) Mean ± s.d. of initial rates of increase in HPF fluorescence (four independent experiments). (c–g) Levels of •OH and two reactive nitrogen species (RNS: NO• and peroxynitrite (ONOO⁻)) remaining after incubation with 0.6 mM of H₂ at 23 °C (details in the Supplementary Methods). Vitamin C (Vit. C) and superoxide dismutase (SOD) were used as positive controls. Signals generated in the absence of H₂ (CTL) were set at 100%. Data represent mean ± s.d. (n = 6). *P < 0.05, ***P < 0.001. NBT-diformazan: oxidized form of nitroblue tetrazolium (NBT, a detector of O₂^{•-}). DAF-2: diaminofluorescein-2 (a detector of NO•).

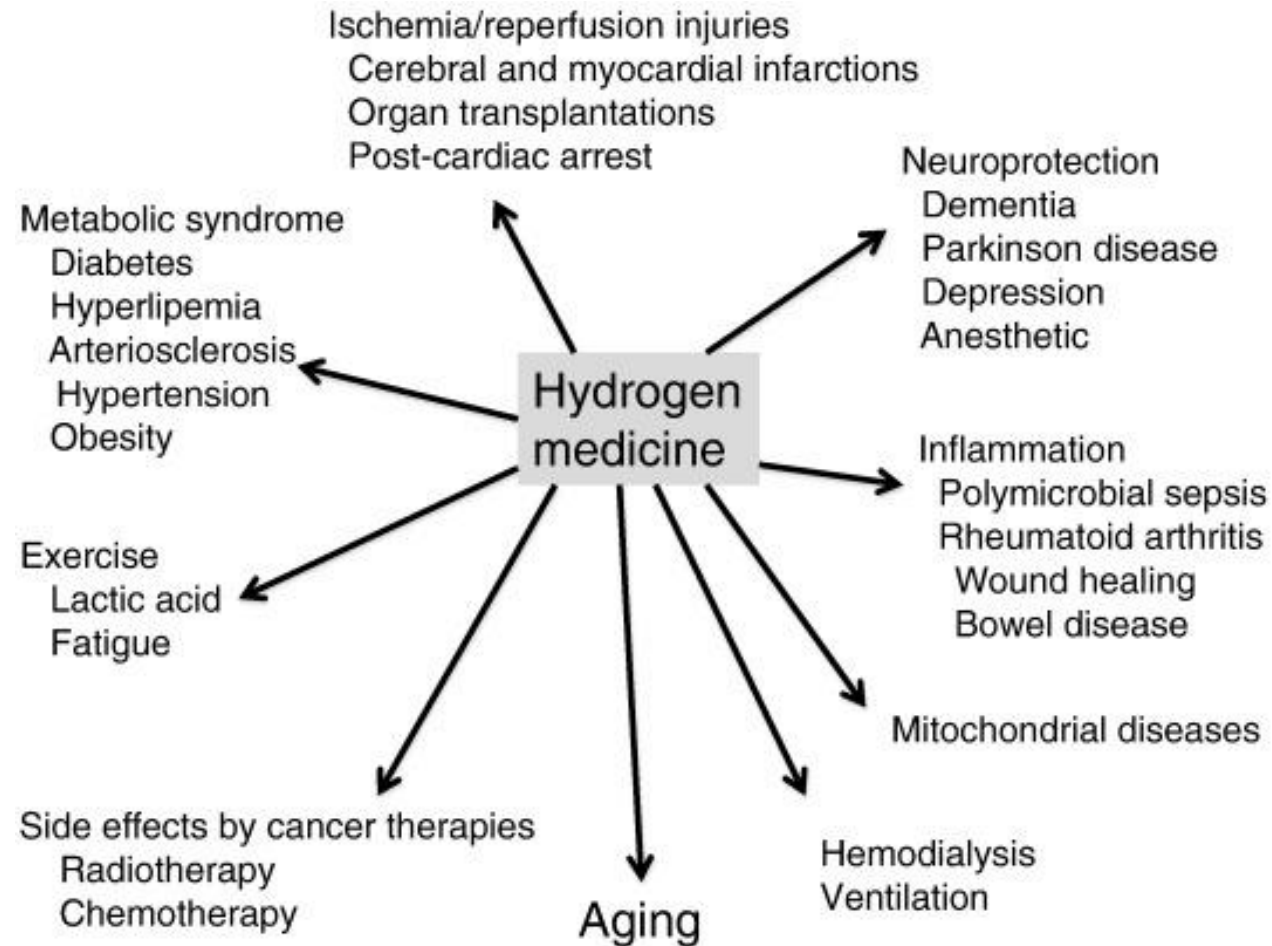
2007年にOhsawaらによって発表された論文が水素療法研究の幕開けとなっている。

水素分子はROSを選択的に還元する抗酸化物質として作用し、ヒドロキシルラジカルと反応し、水に変える。



水素はスーパーオキシド・過酸化水素・NOには作用せず、最も反応性の高いROSで細胞や組織を傷害することで様々な病気の原因となるヒドロキシルラジカルとペルオキシナイトライトを減少させることが示された。

水素療法の疾病への効果



水素は細胞膜を速やかに通過して細胞障害性のROSと反応することで酸化障害を防ぐ→抗酸化治療に効果的である可能性あり。

培養実験や動物実験により、水素が様々な病態に効果のあることが報告されている。

炎症抑制効果
細胞死抑制作用
循環改善作用
脳機能改善作用
癌の増殖・転移の抑制作用

アレルギー抑制作用
エネルギー代謝促進作用
脂質代謝改善作用
インスリン分泌促進作用
など

Pharmacology & Therapeutics. 2014;144:1-11

水素は様々な病態モデルで良好な効果を示すことが示されており、その効果はヒドロキシルラジカルとペルオキシナイトライトに対する還元によって説明されている。

しかし、生体内での詳細な機序については、いまだに不明なことが多い。

水素吸入療法の動物実験での効果

Resuscitation Science

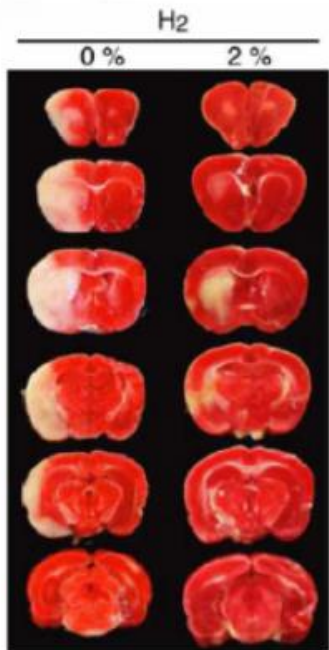
Hydrogen Inhalation During Normoxic Resuscitation Improves Neurological Outcome in a Rat Model of Cardiac Arrest Independently of Targeted Temperature Management

Kei Hayashida, MD; Motoaki Sano, MD, PhD; Naomi Kamimura, PhD; Takashi Yokota, PhD; Masaru Suzuki, MD, PhD; Shigeo Ohta, PhD; Keiichi Fukuda, MD, PhD; Shingo Hori, MD, PhD

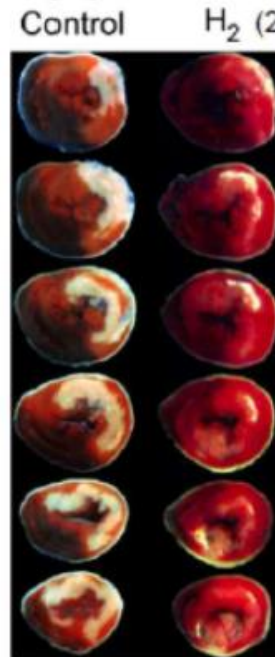
H₂ ガス吸入で脳、心臓の虚血再灌流障害を軽減し
梗塞サイズを縮小させる

Nature Medicine 2007

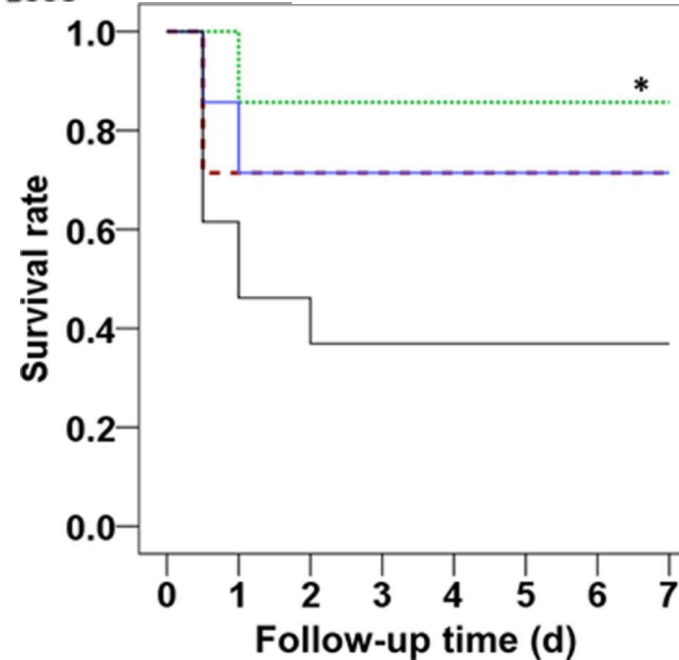
Biochem Biophys Res Commun. 2008



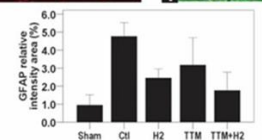
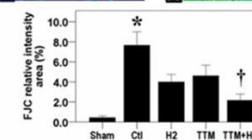
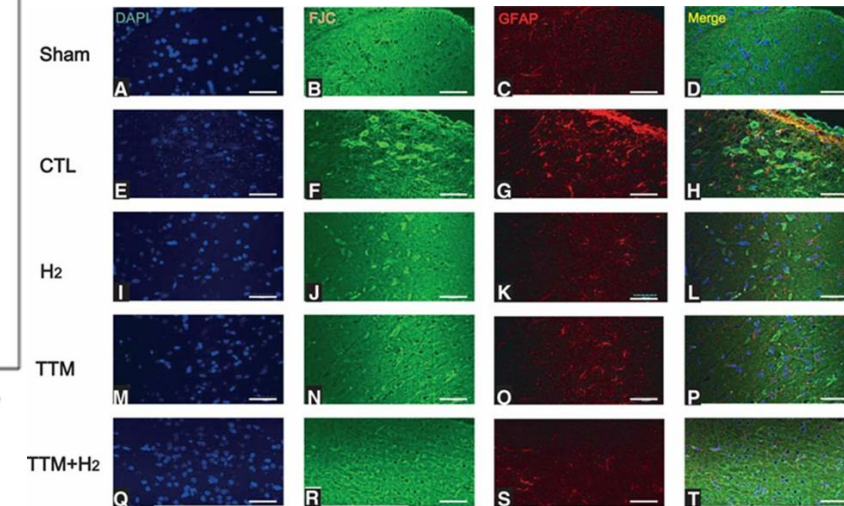
対照群 水素群
脳梗塞モデル



対照群 水素群
心筋梗塞モデル



● TTM+H2 (n=7)
■ TTM (n=7)
▲ H2 (n=7)
□ Ctl (n=13)



ラット心停止蘇生モデルで水素吸入がTTMと同等の予後改善と脳保護効果を示した。

Circulation. 2014;130:2173-80

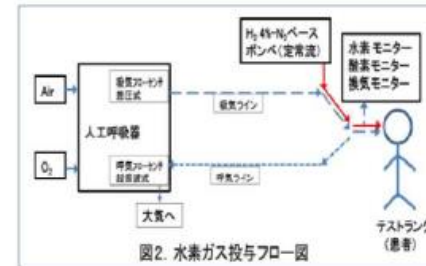
水素の安全性

- ◆ “水素ガス”と聞くと爆発や燃焼の危険性を思い浮かべる。
- ◆ しかし、発火するには500℃以上の高温が必要なことと、水素の爆発濃度範囲は空気中で4.0～75%である。
- ◆ そのため、空気中の水素濃度が4.0%より低いか75%より高い時に爆発することはない。

水素 2% と酸素 (24%-50%) を混合して、人工呼吸器を使って吸入させる機器を開発

【生体へのリスク・副作用】

吐気・嘔吐
気分不良
頻尿
催眠



特許出願番号 特願2014-519744
名称 医療用水素混合ガス供給装置



水素吸入療法の臨床への応用

- ◆ 動物実験では1.3%～4%の水素吸入で有効性が示されている。
- ◆ 脂質の過酸化反応抑制作用で水素の効果の用量依存性を調べた結果では0.3%の水素では効果がなく、1.3%で有意な効果が、2.5%ではさらなる効果が観察された。
Iuchi K. et al. Sci Rep. 2016; 6:18971
- ◆ これまでの動物実験および細胞レベルの実験から2%と比較して2%以上に濃度を上げてても水素の治療効果に用量依存性の上乗せ効果がほとんど認められない。
→人体に使用する際、2%以上の高濃度水素ガスを選択しなくてもいい。
- ◆ 以上の結果を踏まえて、2%水素ガスの吸入を用いて、2014年に院外心停止蘇生後患者に対する水素ガス吸入療法の有効性と安全性の検討する臨床試験を実施した。
Tamura T. et al. Circ J. 2016; 80: 1870-3

急性心筋梗塞症例における水素吸入療法の臨床研究



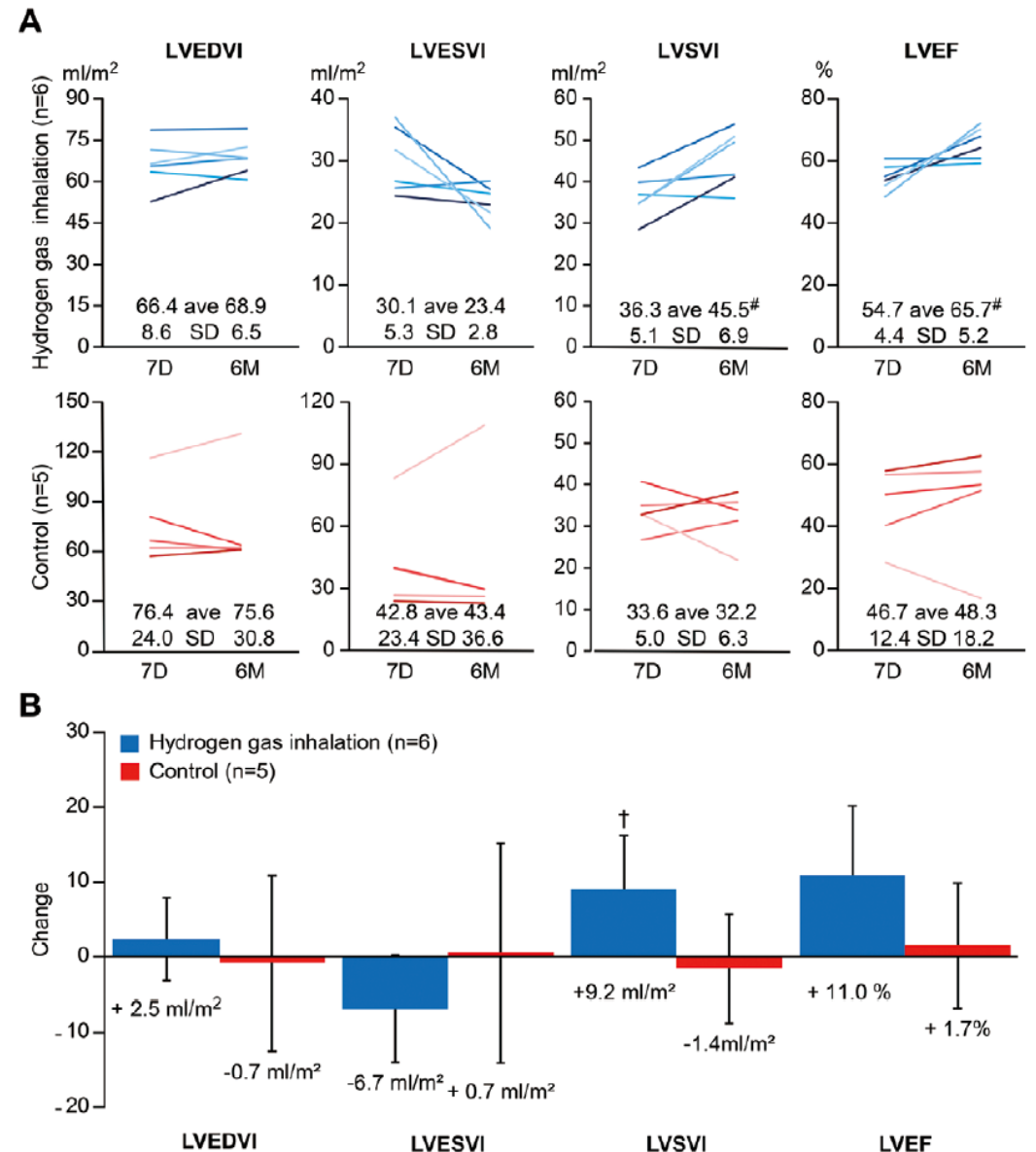
Circ J 2017; 81: 940-947
doi:10.1253/circj.CJ-17-0105

LATE BREAKING CLINICAL TRIAL (JCS 2017)

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 —

Yoshinori Katsumata, MD, PhD; Fumiya Sano; Takayuki Abe, PhD;
Tomoyoshi Tamura, MD; Taishi Fujisawa, MD; Yasuyuki Shiraishi, MD, PhD;
Shun Kohsaka, MD, PhD; Ikuko Ueda, PhD; Koichiro Homma, MD, PhD;
Masaru Suzuki, MD, PhD; Shigeo Okuda, MD, PhD; Yuichiro Maekawa, MD, PhD;
Eiji Kobayashi, MD, PhD; Shingo Hori, MD, PhD; Junichi Sasaki, MD, PhD;
Keiichi Fukuda, MD, PhD; Motoaki Sano, MD, PhD

- 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
 - 10人に26%の酸素吸入のみ
- PCI 後の治療成績を比較。
- 7日後の心臓MRIでは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。
 - 6か月の左室駆出率とSVの有意な改善が認められた。
→ 水素が左室remodelingに作用していることが示唆された。
 - 水素吸入療法による有害事象の増加は認めず安全性も示された。



心停止症例における水素吸入療法の臨床研究



Circulation Journal
Official Journal of the Japanese Circulation Society
<http://www.j-circ.or.jp>

RAPID COMMUNICATION

Feasibility and Safety of Hydrogen Gas Inhalation for Post-Cardiac Arrest Syndrome

– First-in-Human Pilot Study –

Tomoyoshi Tamura, MD; Kei Hayashida, MD; Motoaki Sano, MD; Masaru Suzuki, MD; Takayuki Shibusawa, MD; Joe Yoshizawa, MD; Yosuke Kobayashi, MD; Takeshi Suzuki, MD; Shigeo Ohta, PhD; Hiroshi Morisaki, MD; Keiichi Fukuda, MD; Shingo Hori, MD

Background: Hydrogen gas inhalation (HI) ameliorates cerebral and cardiac dysfunction in animal models of post-cardiac arrest syndrome (PCAS). HI for human patients with PCAS has never been studied.

Methods and Results: Between January 2014 and January 2015, 21 of 107 patients with out-of-hospital cardiac arrest achieved spontaneous return of circulation. After excluding 16 patients with specific criteria, 5 patients underwent HI together with target temperature management (TTM). No undesirable effects attributable to HI were observed and 4 patients survived 90 days with a favorable neurological outcome.

Conclusions: HI in combination with TTM is a feasible therapy for patients with PCAS. (*Circ J* 2016; **80**: 1870–1873)

Table. Post-Cardiac Arrest Syndrome Patients Clinical Characteristics and Outcomes

	Patient no.				
	1	2	3	4	5
Age (years)	65	77	46	80	54
Sex	F	M	M	F	M
Witness status	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Bystander-performed CPR	Yes	Yes	Yes	No	Yes
First monitored rhythm	Asystole	VF	VF	VF	VF
Presumed cardiac arrest time (min)	25	15	16	14	24
Diagnosis	Pneumonia	Hyperkalemia	AMI	HOCM	AMI
GCS before HI	3	3	7	6	6
Emergency CAG	No	Yes	Yes	No	Yes
Emergency PCI	No	No	Yes	No	Yes
Time from ROSC to HI (h)	3.7	7	5.4	4.9	3.8
Target temperature (°C)	36	34	34	34	34
Time from ROSC to target temperature (h)	0.5	10.0	8.8	7.0	5.8
AEs attributable to HI	None	None	None	None	None
NSE (ng/ml)	NA	36.2	12.8	22.6	64.8
90-day survival	No	Yes	Yes	Yes	Yes
90-day CPC	5	1	1	1	1

AE, adverse event; AMI, acute myocardial infarction; CAG, coronary angiography; CPR, cardiopulmonary resuscitation; GCS, Glasgow Coma Score; HI, hydrogen gas inhalation; HOCM, hypertrophic obstructive cardiomyopathy; NSE, neuron-specific enolase; PCI, percutaneous coronary intervention; ROSC, return of spontaneous circulation; VF, ventricular fibrillation.

パイロット研究

心停止蘇生後症例5例にTTMと2%水素ガス吸入療法を18時間実施した。

心静止の1例は死亡も、VF症例は4例全例でCPC1と転帰が良好であった。

先進医療としての厚生労働省の取り扱い

**「水素ガス吸引療法」は、
2016年12月1日に、世界に先駆けて厚生労働省が先進医療Bとして
認可した。
適応症は心停止後症候群（院外における心停止後に院外又は救急外
来において自己心拍が再開し、かつ、心原性心停止が推定されるもの
に限る）。
これを受けて、多施設臨床試験が開始され、水素ガス吸入療法の保険
診療への組み込みを目指すことになった。**

Efficacy of inhaled hydrogen on neurological outcome following brain ischaemia during post-cardiac arrest care (HYBRID II): a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Tomoyoshi Tamura,^{a,b} Masaru Suzuki,^{b,c,*} Koichiro Homma,^{a,b} and Motoaki Sano,^{b,d} HYBRID II Study Group^e

^aDepartment of Emergency and Critical Care Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

^bCenter for Molecular Hydrogen Medicine, Keio University, Tokyo, Japan

^cDepartment of Emergency Medicine, Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital, Chiba, Japan

^dDepartment of Cardiology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

HYBRID II 研究概略と評価項目

日本の15病院で行われた多施設共同二重盲検無作為化比較試験

対象・・・20～80歳の院外心原性心停止蘇生後の昏睡患者

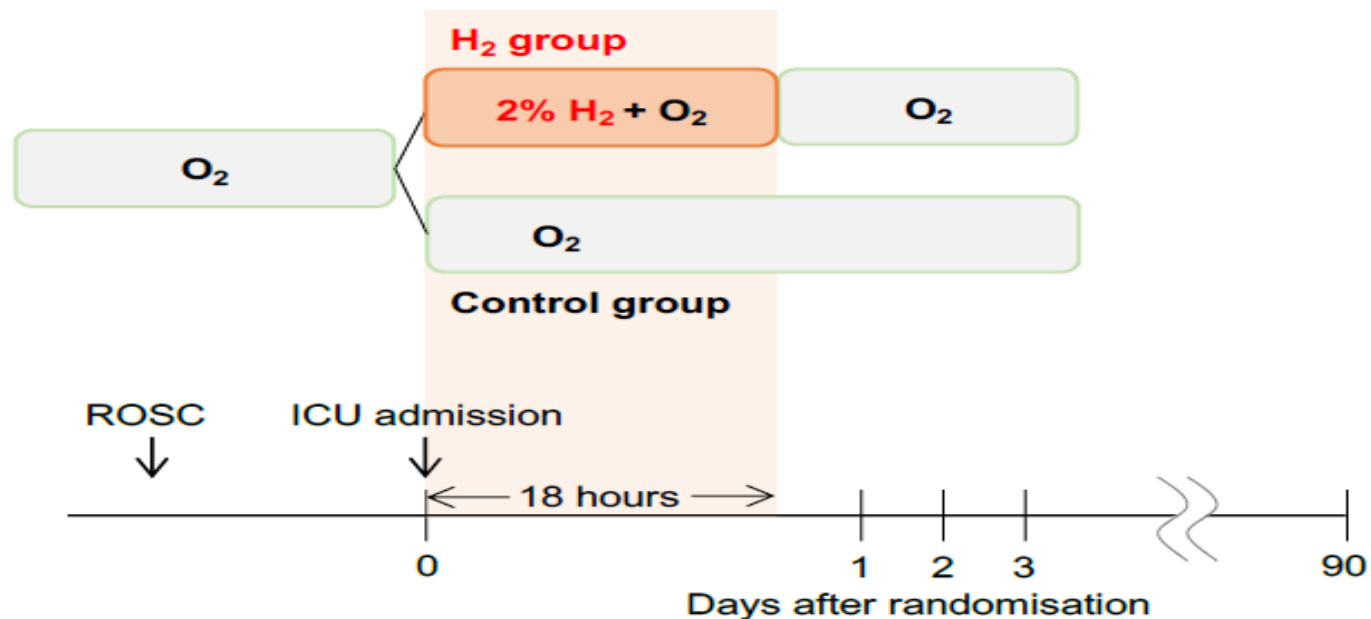
介入・・・盲検化されたガスボンベを用いて、2%水素ガス添加酸素吸入またはプラセボ吸入を18時間行う

目標症例数・・・360例(水素吸入群180例・対照群180例)

予定試験期間・・・3年間

主要評価項目・・・90日後の脳機能分類(CPC)が1または2の割合

副次評価項目・・・90日後の修正Rankin スケール(mRS)と生存率



研究方法

水素吸入方法: 4%水素と96%窒素をポンベに充填したものを人工呼吸器からの100%酸素と混合して患者に投与する。

FiO₂ 24-50%でSpO₂が94%以上、PaO₂ 85-150mmHg、PaCO₂ 35-45mmHgに調整。

※安全性を重視した現状のシステムで2%水素を吸入させる場合、吸入気酸素濃度は50%が上限。

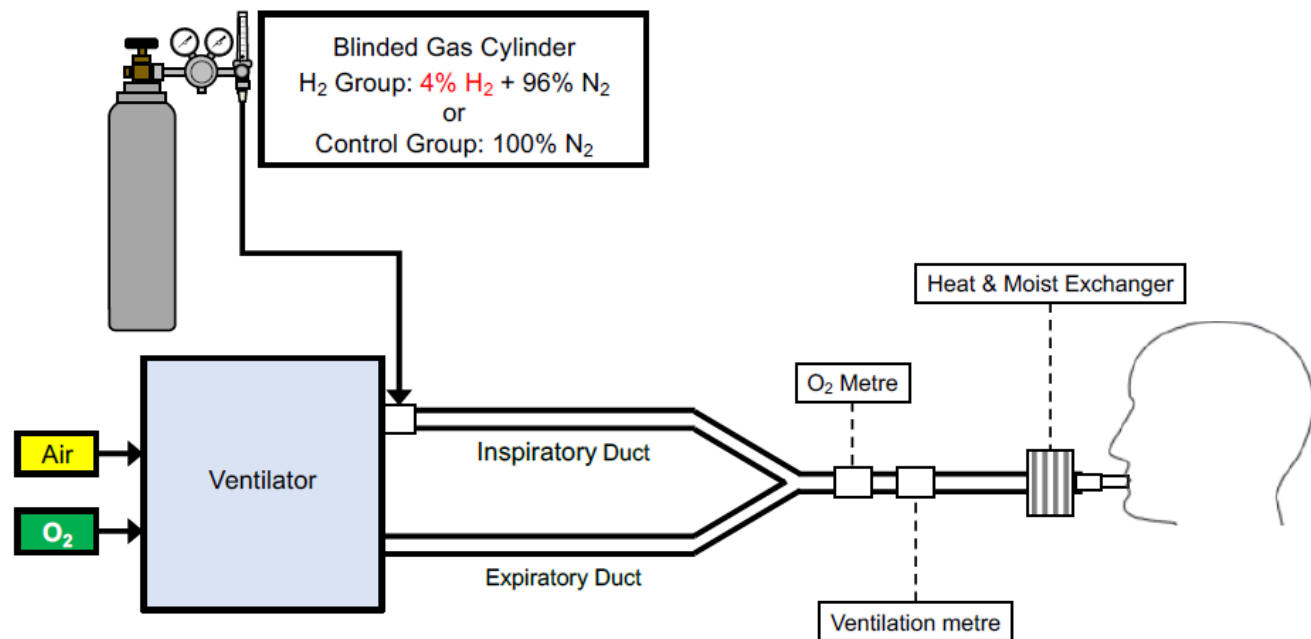


Table S1. Combinations of ventilator settings and research gas flow rate (I:E ratio 1:1.5)

Target condition			Ventilator			Research gas	
V _T (mL)	RR (/min)	FiO ₂	Tv (mL)	RR (/min)	FiO ₂	flow rate (L/min)	
500	10	0.50	440	10	1.00	2.4	
		0.40			0.80		
		0.36			0.72		
		0.32			0.64		
		0.28			0.56		
		0.24			0.48		
	12	0.50		1.00	12	0.80	2.9
		0.40		0.80			
		0.36		0.72			
		0.32		0.64			
		0.28		0.56			
		0.24		0.48			
	15	0.50		1.00	15	0.80	3.5
		0.40		0.80			
		0.36		0.72			
		0.32		0.64			
		0.28		0.56			
		0.24		0.48			
	20	0.50		1.00	20	0.80	4.5
		0.40		0.80			
		0.36		0.72			
		0.32		0.64			
		0.28		0.56			
		0.24		0.48			
400	10	0.50	440	10	1.00	2.2	
		0.40			0.80		
		0.36			0.72		
		0.32			0.64		
		0.28			0.56		
		0.24			0.48		
	12	0.50		1.00	12	0.80	2.6
		0.40		0.80			
		0.36		0.72			
		0.32		0.64			
		0.28		0.56			
		0.24		0.48			
	15	0.50		1.00	15	0.80	3.3
		0.40		0.80			
		0.36		0.72			
		0.32		0.64			
		0.28		0.56			
		0.24		0.48			
	20	0.50		1.00	20	0.80	4.3
		0.40		0.80			
		0.36		0.72			
		0.32		0.64			
		0.28		0.56			
		0.24		0.48			

ランダム化

- ◆ 盲検化されたガスボンベを用いて、患者を水素群と対照群に1:1の割合で無作為化した。
 - 水素群 4%水素+96%窒素
 - 対照群 100%窒素
- ◆ どのガスシリンダーに水素またはコントロールのガスが入っているかを決定するために、1~360本のガスボンベをどちらかのグループ(各180本)にコンピュータを使用して割り当てて表に記入した。
- ◆ 盲検化されたシリンダーは、水素群ガスと対照群ガスの2本1組で各施設に出荷され、シリンダーは番号順に使用された。
- ◆ このようにして、各施設の2人1組の患者が盲目を維持したまま、水素群と対照群に1:1でランダムに割りつけられた。

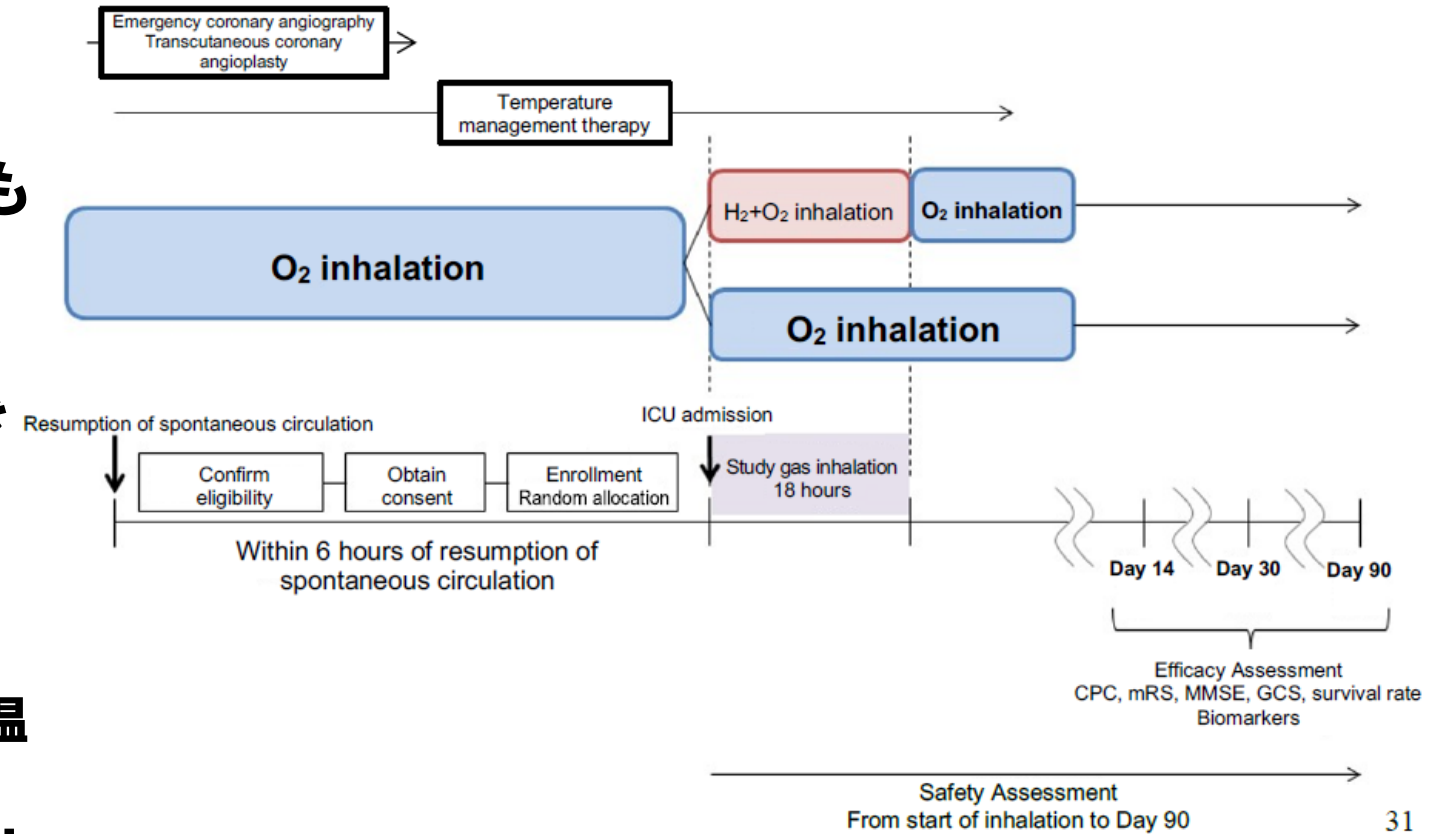
成人院外心停止後患者のうちROSC後も昏睡状態 (GCS<8) が持続

- 研究要件の確認
- 書面での家族の同意
- ランダム化
- ICUで18時間2%水素ガス添加酸素もしくは対象ガスを人工呼吸器で吸入

心停止後症候群患者に対して行うべき集中治療は、ガイドラインに準拠して並行して行う。

- 全例で32-36°CのTTMを実施
 - 低体温療法→24時間冷却して48時間で復温
 - 常温療法→36度を72時間維持
- 鎮静はミダゾラムor/andプロポフォールを使用。

4.2. Study Outline



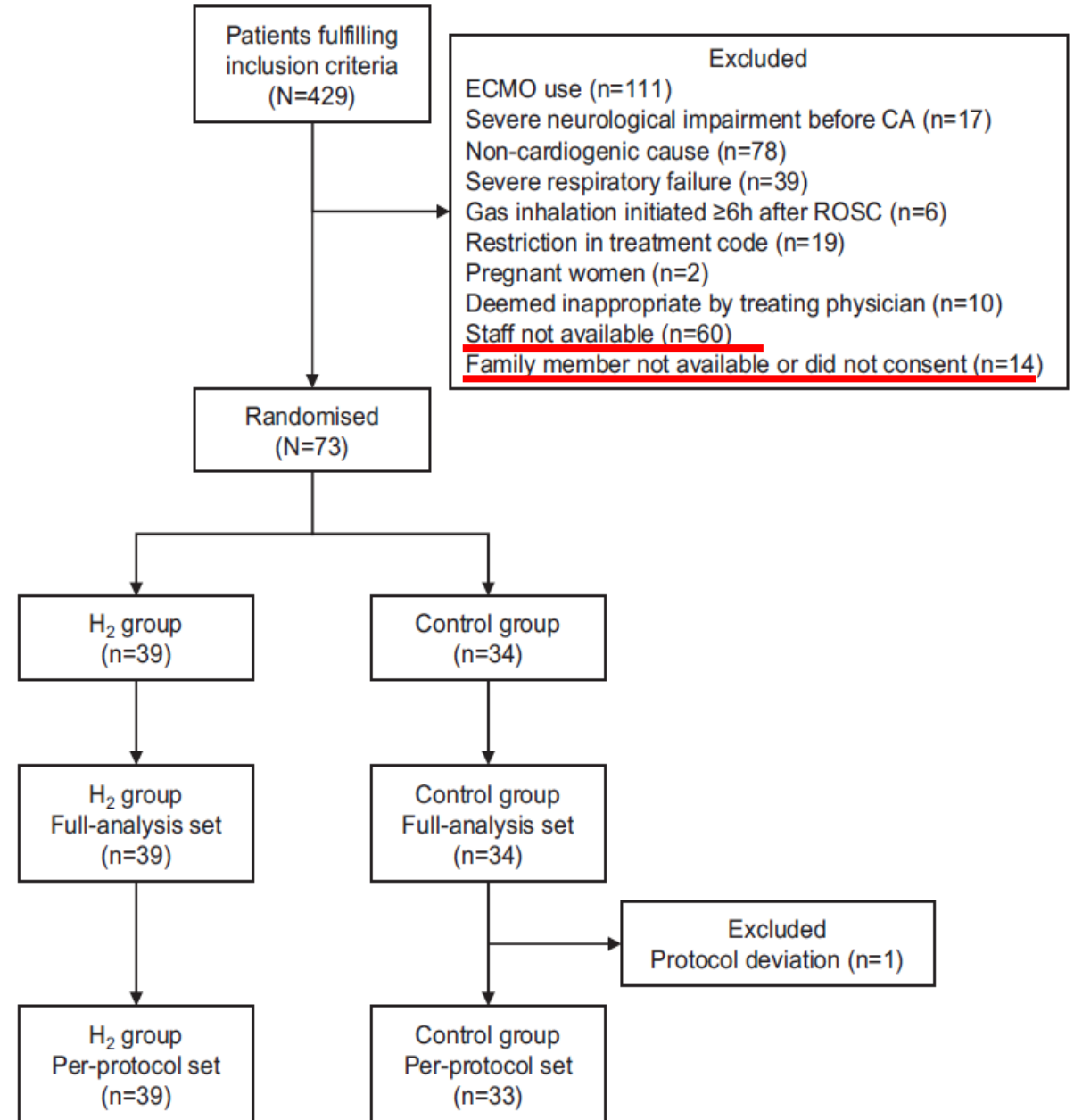
対象

Inclusion criteria

- 20歳以上80歳未満
- 心原性と確定または推定される院外心停止
- ROSCの達成
- ROSC後20分以上GCSが8未満の昏睡状態が持続
- 輸液、血管拡張剤、強心剤の使用に関わらず収縮期血圧が80mmHg以上
- 家族からの書面での同意あり
- ROSC後6時間未満で研究用ガス吸入を開始することが可能

Exclusion criteria

- 日常生活で介助が必要な重度の神経障害、重度の認知障害、植物状態
- 集中治療における制限やDNAR
- 非心臓性原因の心停止
- SpO₂ ≥ 94%を維持するためにFiO₂ > 0.5を必要とする重度の呼吸不全
- ECMO症例
- 担当医が不適格と判断した場合



結果 - 患者背景 -

2017年2月1日から2021年9月30日の間に429名の患者が適格性を審査され、そのうち73名が水素ガス群(n=39)と対照群(n=34)に無作為に割り付けられた。

Characteristic	H ₂ (n = 39)	Control (n = 34)
Demographic characteristics		
Age, median (range), y	68 (22-80)	68 (24-79)
Male sex, n (%)	32 (82)	27 (79)
Female sex, n (%)	7 (18)	7 (21)
Medical history, n (%)		
Myocardial infarction	4 (10)	1 (3)
Angina pectoris	1 (3)	1 (3)
Arrhythmia	4 (10)	5 (15)
Hypertension	15 (38)	12 (31)
Cerebrovascular disease	1 (3)	7 (21)
Type 2 diabetes	8 (21)	9 (26)
Heart failure	5 (13)	3 (9)
Chronic lung disease	2 (5)	6 (18)
Chronic kidney disease	3 (8)	2 (6)
Malignant tumour	2 (5)	2 (6)
Characteristics of the CA		
CA at public location, n (%)	22 (56)	16 (47)
Bystander-witnessed CA, n (%)	29 (74)	22 (65)
Bystander-performed CPR, n (%)	29 (74)	21 (62)
Initial cardiac rhythm		
Shockable rhythm		
Ventricular fibrillation	22 (56)	15 (44)
Ventricular tachycardia	0	0
ROSC after bystander-initiated defibrillation	1 (3)	3 (9)
Unknown rhythm, shock administered	6 (15)	0
Non-shockable rhythm		
Pulseless electrical activity	5 (13)	6 (18)
Asystole	3 (8)	8 (24)
Other	2 (5)	1 (3)
Unknown rhythm, no shock administered	0	1 (3)
Time from CA to ROSC, mean (SD), min	28 (15)	26 (11)
Time from CA to gas inhalation, mean (SD), min	258 (55)	271 (60)
Clinical characteristics on admission		
Heart rate, mean (SD), bpm	86 (17)	81 (18)
Systolic arterial pressure, median (IQR), mmHg	139 (120-162)	126 (112-149)
Diastolic arterial pressure, mean (SD), mmHg	77 (18)	77 (19)
Catecholamine used, N (%)	13 (30)	17 (50)
Arterial pH, mean (SD)	7.343 (0.1)	7.354 (0.1)
Arterial oxygen partial pressure, mean (SD), Torr	161.5 (108)	163.1 (94)
Arterial carbon dioxide partial pressure, mean (SD), Torr	41.1 (8)	39.9 (8)
Arterial bicarbonate level, mean (SD), mg/dL	22.1 (5)	21.7 (4)
Arterial base excess, mean (SD), mmol/L	-3.2 (6)	-3.5 (4)
Arterial lactate level, mean (SD), mmol/L	2.92 (2.6)	4.13 (4.4)
ST elevation Myocardial infarction, N (%)	12 (31)	13 (30)
SOFA score, median (IQR)	3 (1-5.25)	4 (2-6)

	水素群	対象群
年齢	68歳	68歳
男性	82%	79%
Bystander CPR	74%	62%
Shockable rhythm	74%	53%
CA-ROSC	28分	26分
CA-ガス吸入	258分	273分
pH	7.343	7.354
BE	-3.2	-3.5
STEMI	31%	30%
SOFA score	3	4

本試験は、COVID-19流行により症例が十分に集まらず、早期に終了した。

Abbreviations: bpm, beats per minute; CA, cardiac arrest; CPR, cardiopulmonary resuscitation; IQR, interquartile range; ROSC, return of spontaneous circulation.

Table 1: Baseline characteristics of the full analysis set population.

主要評価項目である90日後のCPC1または2

水素群22例(56%) 対照群13例(39%)

対照群との相対リスク0.72;95%CI、0.46-1.13;p=0.15

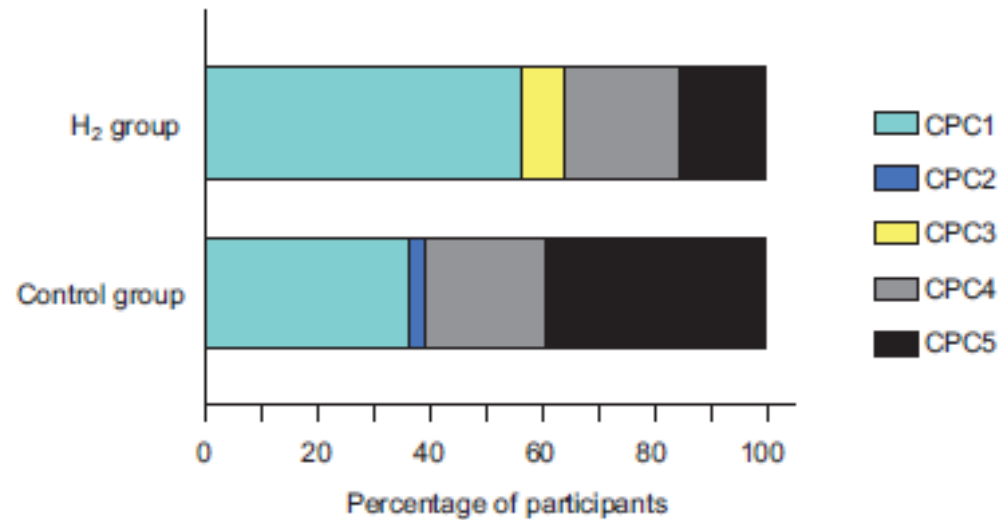


Fig. 2: Cerebral Performance Category at 90 days after cardiac arrest. The figure shows the proportion of each Cerebral Performance Category (CPC) 90 days after randomisation. Neurological outcomes were determined by board-certified neurologists who were blind to treatment group assignment. Good and poor neurological outcomes were defined as a CPC of 1 or 2 and 3-5, respectively. Abbreviation: H₂, molecular hydrogen.

CPC評価による神経学転帰は水素群で良好な傾向を認めたが、統計学的有意差は示されなかった。

結果 - 副次的評価項目 1 -

【副次的評価項目】

mRSの中央値:

水素群1 (IQR: 0-5)

対照群5 (1-6)

p=0.01

mRSスコア0:

水素群18名 (46%)

対照群7名 (21%)

p=0.03

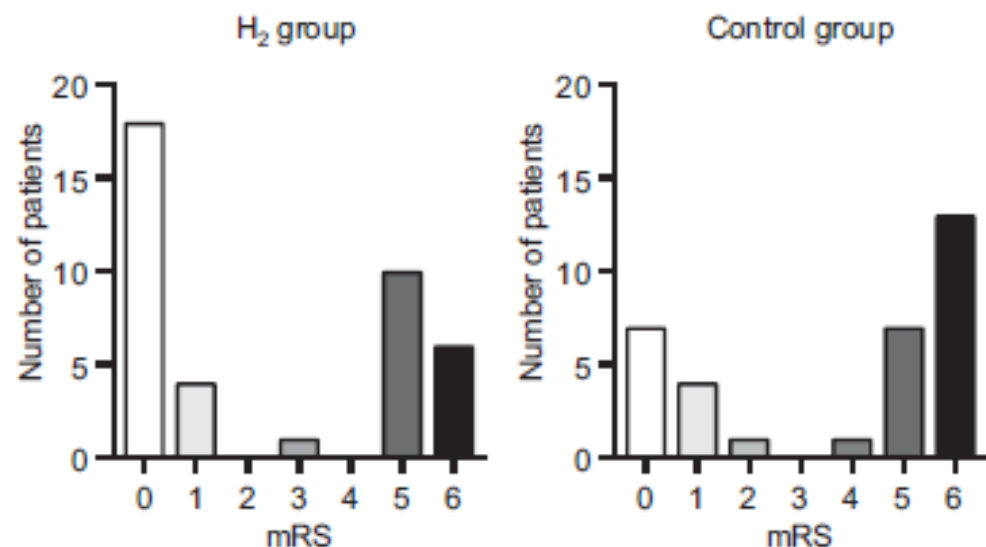


Fig. 3: Modified Rankin scale at 90 days after cardiac arrest. The figure shows the number of patients with each modified Rankin scale (mRS) score 90 days after randomisation. Neurological outcomes were determined by board-certified neurologists who were blind to treatment group assignment. A score of 0 indicates no symptoms at all. Abbreviation: H₂, molecular hydrogen.

modified Rankin Scale	
0	まったく症候がない
1	症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える
2	軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える
3	中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える
4	中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である
5	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする
6	死亡

神経学的転帰良好

神経学的転帰不良

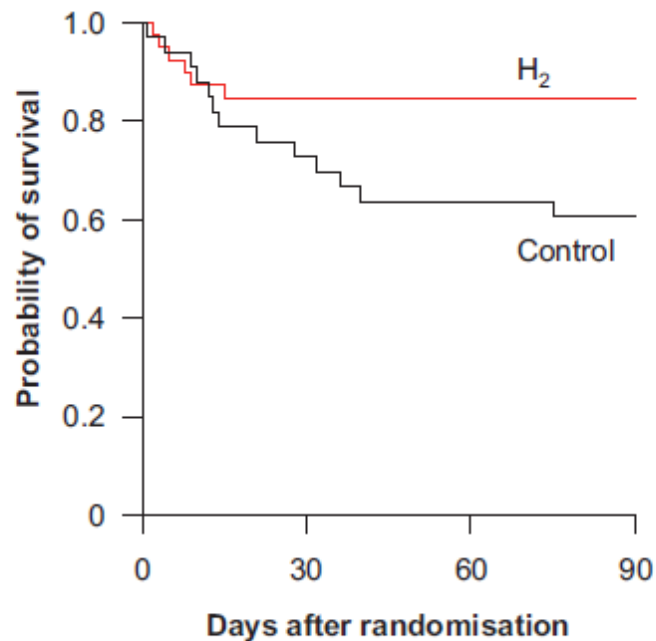
mRSで評価した神経学的転帰では
水素群で有意に良好な結果が得られた。

【副次的評価項目】

90日間の生存率: 水素群85%(33/39)

対照群61%(20/33)

p=0.02



No. at risk

H ₂	39	33	33	33
Control	33	24	21	20

Fig. 4: Survival after out-of-hospital cardiac arrest. The figure shows Kaplan-Meier estimates of the probability of survival until 90 days after randomisation among patients assigned to receive oxygen with molecular hydrogen (H₂) or oxygen alone (Control). Data are shown for the 72 patients for whom survival status was available. The event was defined as death, and data were censored at the end of each patient's study period, i.e., at 90 days.

生存率においても水素群で有意に良好な結果が得られた。

結果 -有害事象-

【有害事象】

- ①死亡
- ②生命を脅かす状態→CNS以外のSOFA score 8以上
- ③重篤な臓器障害→各臓器SOFA score \geq +2
- ④臨床検査値の異常
- ⑤けいれんの発現
- ⑥その他の医学的に重要な所見

【重篤な有害事象】

- ①死亡
- ②死亡以外の有害事象のうち
 - ②-1 研究用ガスの吸入に起因する有害事象
 - ②-2 事前に予測できなかった有害事象

	H ₂ group, N (%)	Control group, N (%)	P value
Total	37 (95)	28 (88)	0.40
18 h	10 (26)	9 (28)	1.00
24 h	23 (59)	21 (66)	0.63
48 h	31 (82)	24 (75)	0.57
72 h	29 (78)	22 (69)	0.42
14 days	16 (47)	16 (57)	0.46
30 days	8 (24)	7 (35)	0.53
90 days	2 (6)	5 (25)	0.10

Hours and days indicate the time from the start of the trial gas inhalation. Fisher exact test. Abbreviation: H₂, molecular hydrogen.

Table 2: Prespecified adverse events during the study period.

Table S4: Adverse event eligibility criteria for blood test items

	Blood test variable (Unit)	Relative change*	Absolute value*
Complete blood cell count	White blood cell count (/ μ L)	> \times 2.0	> 20,000
	Hemoglobin (g/dL)	< \times 0.5	< 3,000
	Platelet (/ μ L)	> \times 1.5	> 450,000
Coagulation [†]	Activated partial thromboplastin time (s)	> \times 2.0	> 100
	Prothrombin time (INR)	> \times 2.0	> 2.5
	Fibrin degeneration product (μ g/mL)	> \times 5.0	> 40
Chemistry	Creatine kinase (IU/L)	> \times 3.0	> 800
	Aspartate aminotransferase (IU/L)	> \times 3.0	> 100
	Alanine transaminase (IU/L)	> \times 3.0	> 100
	Alkaline phosphatase (IU/L)	> \times 3.0	> 800
	Lactate dehydrogenase (IU/L)	> \times 3.0	> 800
	Total protein (g/dL)	< \times 0.67	< 4.5
	Total bilirubin (mg/dL)	> \times 3.0	> 5.0
	Urea nitrogen (mg/dL)	> \times 2.0	> 50
	Creatinine (mg/dL)	> \times 2.0	> 3.0
Uric acid (mg/dL)	> \times 1.5	> 10	
	C-reactive protein (mg/dL)	> \times 5.0	> 10

* Relative change is defined as the ratio to the worst value obtained between the hospital visit and the start of inhalation of the study gas. Each laboratory test marker was considered as an AE when both criteria of relative change and absolute values were met.

[†]Patients who were treated with anti-coagulants were excluded.

72時間以内の有害事象

→水素群95%vs対象群88%で有意差なし。

重篤な有害事象

→水素群18%vs対象群21%で有意差なし。

90日後の神経学的転帰の検討

Table S12. Subgroup analysis of neurological outcomes at 90 days

Subgroup of patients	H ₂ group, N (%)	Control group, N (%)	P value
Witnessed, shockable rhythms	13 (59)	8 (57)	>0.99
Non-shockable rhythms	5 (50)	2 (15)	0.08

目撃ありのショック対象リズム→有意差なし

非ショック対象リズム→水素群で良好も、統計学的有意差なし

90日後の生存に関わる各因子の検討

Table S7. Cox proportional hazard model for 90-day mortality

	Adjusted HR (95%CI)	P value
Age, years	1.03 (0.98-1.09)	0.24
Male sex	0.81 (0.25-2.64)	0.72
Time from CA to ROSC, min	1.09 (1.03-1.14)	< 0.001
Time from ROSC to research gas inhalation, min	1.00 (0.99-1.01)	0.67
H ₂	0.37 (0.12-1.18)	0.09
Initial shockable rhythm	0.50 (0.18-1.42)	0.19

**心停止時間は有意な因子であったが、
水素吸入は統計学的に有意な因子とは判断されなかった。**

Limitation

1. COVID-19のパンデミックにより、症例集積ができず、中止となった。サンプルサイズが少なく、有意差の検出力が不十分であった。
2. 他の心停止の無作為研究に比して男性の割合が大きい。
3. 目撃ありの症例が多く、bystander CPRの実施率が高い。
4. 水素吸入システムはさらなる改良が必要である。今回は安全性を考慮してFiO₂50%以下、18時間吸入のプロトコールとしていた。
5. 水素の効果を見るため、TTMの目標体温への介入ができていない。目標体温との相互作用も検討する必要がある。
6. 単一のアジア人(日本人)を対象にした研究である。
7. 水素吸入の開始がROSC後およそ4.5時間かかっている。より早く、より長い投与の検討が必要。

結語

**院外心停止後患者に対する水素吸入は、
主要評価項目において統計的有意差に達しなかったが、
副次的評価項目において神経学的後遺症を軽減し、
90日生存率を高めることが示唆された。**

研究の結果を受けて

世界に先駆けて厚生労働省が先進医療Bとして認可した「水素ガス吸引療法」は、

2020年～コロナの流行と共に、診療の最前線に立つ救急医療はひっ迫状態が続き、そのような中で症例の組み入れを行うことは実務的・倫理的に困難となったこと、面会の制限から同意書も取れないことなどの理由から、予定症例数360例に対して73例で、研究実施計画書に定められた中止基準に従い「研究対象患者の組み入れが困難で、予定症例数に達することが困難である」と判断され、中止が承認された。

2022年4月12日に先進医療の認可が取り下げとなったため、診療報酬に組み込まれる可能性が消滅した。

今回の研究で、水素吸入の神経学的転帰と生存率の改善における一定の効果は示され、安全性にも問題なさそうである。

今後、新たな臨床試験や研究が進展し、エビデンスの蓄積によって水素吸入が一般治療として認可されるのかどうか注視したい。