



2023年3月22日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部
東京歯科大学

水素吸入療法が院外心停止患者の救命および予後の改善に効果 — 全国の救急医療機関で実施した臨床試験結果報告 —

東京歯科大学の鈴木昌教授（慶應義塾大学グローバルリサーチインスティテュート特任教授）と慶應義塾大学医学部救急医学教室の本間康一郎専任講師、同内科学教室（循環器）の佐野元昭准教授らは、慶應義塾大学グローバルリサーチインスティテュート水素ガス治療開発センターの活動のなかで、国内 15 施設が参加した多施設共同二重盲検無作為化比較試験（注 1）を行い、病院外で心停止になり心肺蘇生で心臓の拍動は回復したものの意識が回復しない状態で 2%水素添加酸素吸入（水素吸入療法）を行うと、死亡率が下がり、意識が回復して後遺症を残さずに社会復帰する可能性を高めることを示しました。

心臓のトラブルなどで突然、心停止に陥った場合、ただちに心肺蘇生を行えば心臓の拍動が回復して救命されることは少なくありません。しかし、脳をはじめとした全身の臓器は心臓が停止して血液が巡らなかったために、大きなダメージを受けます。そのため、意識が回復しないまま死亡したり、重い後遺症が残ったりするのが実情です。現在は体温管理療法（注 2）が行われますが、その効果はいまだ定まっていません。

本研究グループは、動物実験で心停止後に水素ガス吸入を行うと死亡率が下がり、脳の傷害が軽減することを報告してきました。しかし、人にその効果があるかどうかはこれまで証明されていませんでした。そこで今回、二重盲検無作為化比較試験という最も信頼できる研究方法で、院外発生的心停止患者に体温管理療法に加え 2%水素添加酸素の吸入を行って、死亡率や神経学的後遺症が改善するか否かを検討しました。

おりからの新型コロナウイルス感染症のため、救急医療はひっ迫し、やむを得ず研究は早期に終了しましたので、目標症例数には到達せずに水素吸入療法が有効か否かをはっきりと示すには至りませんでした。驚くべきことに、90 日後の生存率は、従来の治療で 61%なのに対し、水素吸入療法により 85%に上昇、また、後遺症なく回復した人の割合も 21%から 46%に上昇することが統計学的に確かめられました。水素は人体に害がないとされており、この臨床試験でも水素が原因と考えられるような副作用は観察されませんでした。実用化すれば多くの患者を救命できると考えられます。

この研究結果は 2023 年 3 月 17 日（日本時間）に *eClinical Medicine* 誌で公開されました。

1. 研究の背景と概要

日本では年間約 10 万人が病院外で心肺停止（院外心停止）になっています。このうち、心臓病のために心停止（心原性心停止）になるのは約 6 万人です。中でも、心停止の際に医療従事者が近くにいないなど、即座に適切な処置が行われなかった約 2 万人の 1 か月後の生存

率は8%にすぎません。また、生存できても、半数は高度な障害を抱えてしまいます。

心停止に陥ると脳をはじめ全身の臓器に血液が巡らなくなります。救急蘇生で心臓の鼓動が回復すれば、血液は巡るようになりますが、急に臓器に血液と酸素が供給されると、非常に強いダメージが加わります（心停止後症候群と呼んでいます）。これによって、脳にダメージが加わると意識が回復できなくなるか、運よく意識を回復しても重篤な神経学的後遺症が残ってしまいます。

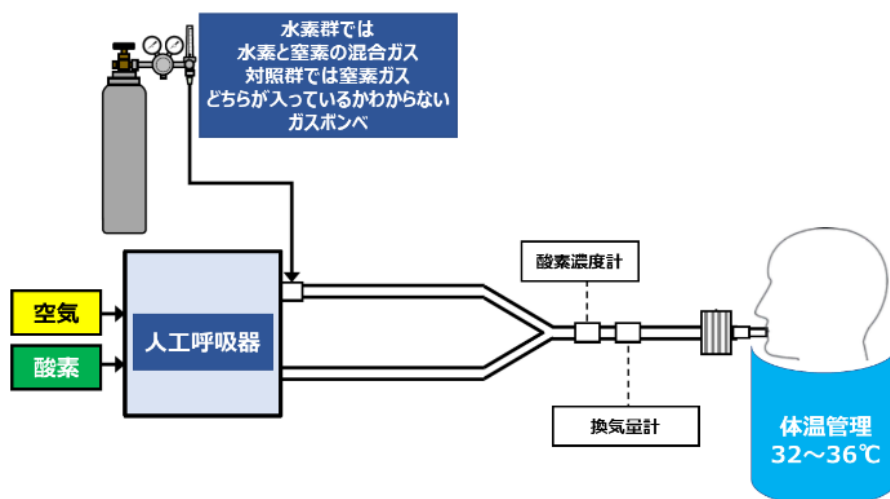
このような心停止後症候群を和らげる治療は唯一体温管理療法だけです。ガイドラインで推奨されていますが、有効性について疑問もあり、必ずしも決定的な治療ではありません。

本研究グループはラットの心停止実験で水素ガスが体温管理療法と同等の効果を持ち、体温管理療法に水素ガス吸入を加えると最大の脳保護効果を発揮することを見出しました（参考文献1）。また、今回の臨床試験に先立つパイロット研究では、実際の患者5人に水素吸入療法を行い、4人（80%）が意識を回復して生存退院しました（参考文献2）。

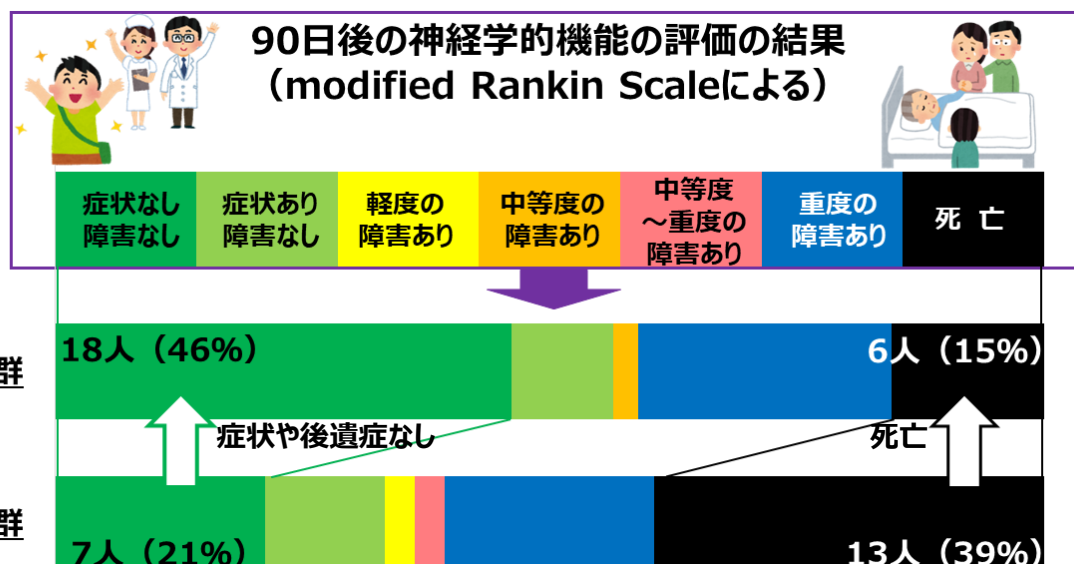
そこで、今回、院外心停止後の患者を対象に水素吸入療法の効果を明らかにするための臨床試験を日本全国の救急医療機関の協力のもと二重盲検無作為化比較試験という最も信頼性の高い方法で実施しました。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

心原性の院外心停止患者で、循環が回復したものの意識が回復しない患者を対象に、通常の体温管理療法を行うと同時に、人工呼吸中に2%水素添加酸素を18時間吸入した場合（水素群）と、水素を加えなかった場合（対照群）とで、90日後の転帰は神経内科専門医により判定を行いました（図1）。残念ながら、この研究は新型コロナウイルス感染症が救急医療をひっ迫させたため、対象患者が計73人（水素群39人、対照群34人）の段階で中止せざるをえませんでした。このため、水素吸入療法が有効かどうかの判断はできませんでした。しかしながら、90日後に症状や障害がない状態になった割合は対照群21%に対して水素群は46%、生存率も61%から85%に上昇しました。これらには統計学的有意差が認められました（図2）。また、この臨床試験で、水素吸入に伴う明らかな副作用は見られませんでした。今後、水素ガス吸入療法は心停止後症候群に陥った患者様の意識を回復させて神経学的後遺症を残さないようにする画期的な治療法になることが期待できます。



【図1 水素吸入療法のイメージ】



【図2 90日後の脳神経機能の状態】

3. 特記事項

本研究は大陽日酸株式会社の支援で実施しました。試験課題名は「院外心停止後患者に対する水素ガス吸入療法の有効性の検討（第Ⅱ相試験：多施設介入研究）」（臨床研究実施計画番号: jRCTs031180352、UMIN000019820）で、症例登録が行われた施設は以下のとおり。慶應義塾大学病院、京都第二赤十字病院、山口大学医学部附属病院、藤沢市民病院、鹿児島大学病院、三重大学医学部附属病院、山口県立総合医療センター、徳山中央病院、鹿児島市立病院、広島大学病院、香川大学医学部附属病院、国立病院機構熊本医療センター、川崎市立川崎病院、国立国際医療研究センター病院、順天堂大学医学部附属静岡病院

4. 論文

英文タイトル：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

タイトル和訳：院外心停止患者の神経学的転帰に対する水素吸入療法の有効性 (HYBRID II) : 多施設共同二重盲検無作為化比較試験

著者名：多村知剛、鈴木 昌、本間康一郎、佐野元昭、HYBRID II Study Group

掲載誌：eClinicalMedicine

DOI：10.1016/j.eclinm.2023.101907

【参考文献】

1. Hayashida K, et al. Hydrogen inhalation during normoxic resuscitation improves neurological outcome in a rat model of cardiac arrest independently of targeted temperature management. *Circulation* 2014;130:2173-80. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011848
2. Tamura T, et al. Feasibility and Safety of Hydrogen Gas Inhalation for Post-Cardiac Arrest Syndrome - First-in-Human Pilot Study. *Circulation Journal*. *Circ J* 2016;80:1870-3. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0127.

【用語解説】

(注1) 二重盲検無作為化比較試験：試験デザインの一つで、臨床試験に関わるすべての人間が、どんな薬を投与するのか一切知らずに行われる方法。新薬（被験薬）の治療効果・有効性を確かめるための比較試験として最も一般的な方法である。被験者群を二分し、一方の群には被験薬を、もう一方には対照薬（プラセボなど）を投与して比較するもので、どちらのグループにどちらの薬を投与しているかを、医師、患者、スタッフが誰も知らない状態で行う。それぞれのグループで出た結果を比較評価することで、被験薬に効果があるかを判断する。

(注2) 体温管理療法：いわゆる「低体温療法」と「平熱療法／常温療法」を含み、高体温を回避することで脳障害の進行を防ぐことに加え、中枢神経の保護作用を期待する治療法です。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

臨床試験について

東京歯科大学市川総合病院救急科

教授 鈴木 昌（すずき まさる）

TEL：047-322-0151 FAX：047-325-4456

慶應義塾大学医学部救急医学教室

専任講師 本間 康一郎（ほんま こういちろう）

TEL：03-3225-1323 FAX：03-3353-2232

水素医学全般について

慶應義塾大学医学部内科学教室（循環器）

准教授 佐野 元昭（さの もとあき）

TEL：03-5843-6703 FAX：03-5363-3875

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚・奈良

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35 TEL：03-5363-3611 FAX：03-5363-3612

E-mail：med-koho@adst.keio.ac.jp

東京歯科大学市川総合病院庶務課：原

〒272-8513 千葉県市川市菅野5-11-13 TEL：047-322-0151 FAX：047-325-4456