

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390405

研究課題名(和文)新規水素吸入療法による院外心停止患者の予後改善を目指した臨床研究

研究課題名(英文)The feasibility study of hydrogen inhalation on outcome following out-of-hospital cardiac arrest

研究代表者

堀 進悟(Hori, Shingo)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：80129650

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、水素吸入療法の院外心停止蘇生後患者に臨床応用を目指したトランスレーショナルリサーチである。まず、ラット心停止蘇生後モデルを用い水素吸入の有用性の検証した。水素吸入群では、脳機能スコアおよび生存率が対照群と比較して改善した。水素吸入と低体温療法を併用することにより最も改善効果を認めた。さらに、蘇生後患者に対し水素吸入の安全性と有効性の評価を行った。事前に設定した予測する心停止発症後7日間以内の臨床的異常変動を観察し、副作用および临床上の不利益をみとめなかった。対象全5例中4例が独歩退院した。今後、多施設無作為化試験により心停止後症候群患者に対する水素吸入の効果を検証する予定である。

研究成果の概要(英文)：This study is a translational research aimed at clinical application of hydrogen inhalation therapy (HIT) in out-of-hospital cardiac arrest (CA) patient. First, we verified the usefulness of hydrogen inhalation using a rat CA model. Brain function scores and survival rates in the HIT group were improved compared to the control group. It showed the most improvement effect by the combined use of HIT and therapeutic hypothermia. In addition, we evaluated the safety and efficacy of HIT for patients successfully resuscitated after CA. There were no side effects and clinical disadvantages. Four patients of all 5 eligible patients discharged from hospital with alert consciousness. We are planning to verify the efficacy of HIT for post-CA patients by multicenter randomized trial.

研究分野：救急医療

キーワード：水素吸入療法 心停止蘇生後

1. 研究開始当初の背景

本研究課題は、現在国際的に問題となっている、極めて予後不良な院外心停止蘇生後患者の増加という、公衆衛生上の課題を解決する糸口を提供する。現時点で心停止患者に対する特異的な治療として低体温療法が施工されているが、その効果は十分とは言えず、脳・心臓後遺症のため社会復帰率も低く、生命予後は極めて不良である。心肺停止蘇生後の臓器障害の原因である全身の虚血再灌流障害を軽減するための新規治療の確立が急務である。

2. 研究の目的

院外心停止蘇生後患者は、例え救命できたとしても脳や心臓に重篤な後遺症を残して、社会復帰率は低く、生命予後は極めて不良である。蘇生後患者の臓器保護に対して低体温療法が施行されているがその効果は十分とは言えない。心停止蘇生後の脳や心臓の臓器障害は虚血再灌流障害によるものである。我々は、ラット脳、心臓の虚血再灌流障害に対して水素ガスの吸入が臓器障害を著明に抑制することを報告してきた。さらに、ラット心室細動心停止モデルにおいて、水素ガスの吸入が蘇生後の神経機能障害や心機能低下を著明に改善する事、低体温療法と水素ガスの吸入が相加的に作用することを確認してきた。本研究は、水素吸入療法が院外心停止蘇生後患者に臨床応用でき、生命予後を改善できるか否かを検討するトランスレーションリサーチである。

3. 研究の方法

(1)動物実験

ラット心停止蘇生後モデルを用いて、水素吸入の適正濃度、適正開始時期、非高濃度酸素投与下での有用性の検証を行う。研究方法 Wistar ST rat オスを用いて経皮的心外膜電気刺激による心室細動モデル(心停止6分間)を作成し、3分間の用指胸骨圧迫後に電氣的除細動を行い蘇生する。混合ガスの吸入は蘇生後5分後より開始した。

(2)臨床研究

対象

院外心停止により救急搬送され、救急搬送中または救急外来で自己心拍が再開し、以下の選択・除外基準を満たしている蘇生患者。

選択基準

以下を全て満たす院外心停止蘇生後患者
年齢 20歳以上 80歳以下。

- ・院外または救急外来で自己心拍が再開している。
- ・吸入開始時の意識レベルが GCS 8点以下の昏睡。
- ・自己心拍再開後 6時間以内に水素添加酸素

の投与が可能。

- ・発症前の脳機能状態が不良ではない。
- ・吸入酸素濃度 50%投与下で SpO₂ 94%以上。
- ・吸入開始時の収縮期血圧が 90mmHg 以上(昇圧薬投与の有無を問わない)

除外基準

- ・原疾患が明らかに外傷性(窒息除く)、急性大動脈解離、末期癌と判明しているもの。
- ・家族が救命のための治療を希望していないもの。
- ・妊婦。
- ・PCPS が使用されているもの。
- ・試験参加医師が本試験の対象として不適当と判断した患者。

目標症例数：5例

依頼方法

本臨床試験における対象患者は昏睡であり本人からの同意取得は不可能である。

(1)同意取得

患者とともに来院している被験者の配偶者(事実婚の事情にある者を含む)、成人の子、親、成人の兄弟姉妹を、記載の順序に従って代諾者とし文書による同意を得る。患者本人の意識回復が得られた際には、改めて患者本人から同意を得ることとする。(2)代諾者から同意を得ることができなかった場合または代諾者が来院していない場合本研究の対象としない。

(3)同意撤回

同意取得後に、上記の代諾者となり得るもの(順不同)から同意撤回の申し出が生じた場合には、研究から除外する。

研究デザイン：Single-arm trial with historical controls

試験薬

水素添加酸素 (H₂:2%, O₂:50%, N₂:48%)
本研究では、既存の人工呼吸器 Servo i®(医療機器承認番号：21200BZY00120000, MAQUET Critical Care AB, Sweden)の吸気側に水素混合室素(4%水素, 96%室素)を混入し、患者の水素ガス吸入を行う。ヒトへの水素ガス吸入はこれまでに報告が無く、その安全性に十分な配慮を行うため、今回我々は、水素添加酸素の製造元である大陽日酸株式会社と Servo i®販売元であるフクダ電子株式会社の協力のもと、人工呼吸器の側管からの水素ガス投与方法についての安全性を検証し、ヒトに対して安全に施行可能であることを確認した。

投与期間

同意取得後、速やかに開始して 18 時間後まで医師の監督下で継続する。

評価項目

安全性評価

本対象疾患である心肺停止蘇生後は極めて重篤な病態であり、経過中に全身性虚血再灌流障害、低体温療法の副作用や長期集中治療管理・長期人工呼吸管理等によって、死亡を含め様々な臨床的異常変動をきたすことが事前に予測される。救急外来受診後、水素添加酸素の吸入期間も含めて、入院後第7病日まで死亡を含めた様々な臨床的異常変動を克明に記録し、カテゴリー別に CRF (症例報告書) に記入する。

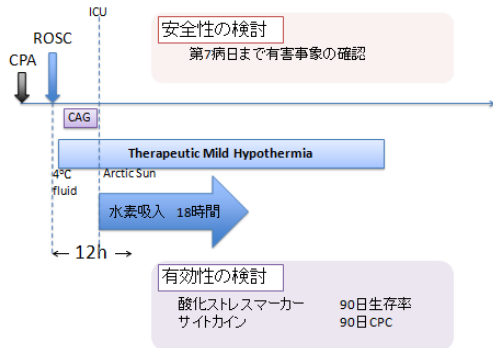
有効性の検討

血中酸化ストレス、血中サイトカイン、血中水素濃度 (開始前、3・9・18・24 時間後) 尿中酸化ストレスプロファイル (投与開始前、投与 24 時間後)

また、以下の項目について歴史的対照と比較検討する。

生存率：第 7 病日、第 30 病日、第 90 病日

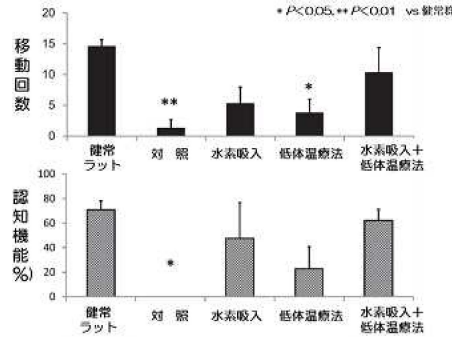
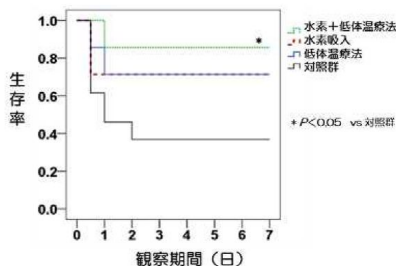
意識回復率：第 30 病日、第 90 病日のグラスゴー・ピッツバーグ脳機能全身機能カテゴリー (CPC) による脳機能転帰良好の割合 (脳機能カテゴリー、CPC1：機能良好、CPC2：中等度障害、CPC3：高度障害、CPC4：昏睡、植物状態、CPC5：死亡もしくは脳死)



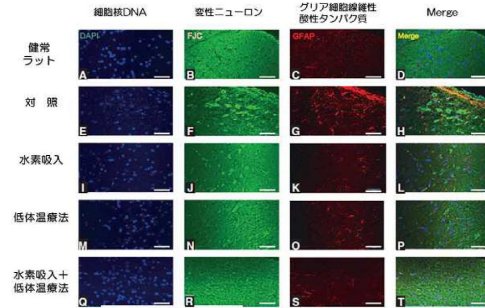
4. 研究成果

(1) 動物実験

ラット心肺停止モデルを用い、蘇生後 7 日間経過観察を行い、脳機能検査、生存率や行動実験、脳組織の検討した。水素ガス吸入群では、脳機能スコアおよび生存率が対照グループのラットと比較して著しく改善した。水素吸入効果は、低体温療法とほぼ同等であり、さらに水素吸入と低体温療法を併用することによって最も顕著な改善効果を認めた。また、行動試験の結果、水素吸入により、対照グループと比較して行動量や認知機能の低下が抑制された。



さらに蘇生 7 日後の脳組織学的検討を行い、脳海馬における生神経細胞数、軸索損傷、ミクログリア、および大脳皮質の神経細胞変性やアストロサイトの变化を各グループ間で比較した。対照グループでは神経細胞死や炎症反応が著明に認められたのに対し、水素群ではそれらが抑制された。さらに低体温療法と水素を組み合わせることにより最も高い効果を認め、行動実験や生存実験の結果を裏付けるものと考えられた。



また、1%と 2%水素の効果について比較した。7 日間生存率及び脳機能スコアは、1%群と 2%群で同等であり、CtI に比べて有意に良好であった。蘇生後の酸化ストレスを示す血清 d-ROM 値は、2%でより有意に低くかったが、IL6 は 1%、2%で同等で CtI より有意に抑制されていた。このことは、H2 が多面的な効果を示す事を示唆している。

以上の結果から、心肺停止後に蘇生され心拍再開が達成されたあとの水素吸入であっても、低体温療法と同程度に蘇生後の脳機能の障害を軽減させることが証明され、さらに低体温療法と併用することにより、これまで以上に生命予後や社会復帰率を改善できる新たな治療法として期待された。

(2) 臨床研究

本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得た。心停止蘇生後患者に対する水素吸入療法の安全性と有効性の評価を行った。代諾者による文書による同意を得た後、人工呼吸下に 2%H₂ + 50%O₂ の吸入を連続 18 時間行った。血中水素濃度は、吸入開始とともに速やかに 2%まで上昇し、吸入中止後に速やかに基礎レベルまで低下した。事前に設定した予測しうる心停止発症後 7 日間以内の臨床的

異常変動(53項目)を詳細に観察した結果、H₂吸入による副作用および臨床業務遂行上の不利益をみとめなかった。全5例中4例が意識生命となり独歩退院した。今後、多施設無作為化試験により心停止後症候群患者に対する水素吸入の効果を検証する予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計5件)

Hayashida K, Sano M, Kamimura N, Yokota T, Suzuki M, Ohta S, Fukuda K, Hori S. Hydrogen inhalation during normoxic resuscitation improves neurological outcome in a rat model of cardiac arrest independently of targeted temperature management. 査読有 Circulation. 2014 9;130(24):2173-80. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011848.

林田敬, 佐野元昭, 上村尚美, 横田隆, 太田成男, 福田恵一, 堀進悟. ラット心停止モデルを用いた水素吸入療法と低体温療法の予後改善効果の検討. 査読無し 日本 Shock 学会雑誌 2013; 27: 1-6

林田敬, 佐野元昭, 太田成男, 福田恵一, 堀進悟. 心停止蘇生後症候群に対する分子状水素吸入療法の臨床導入への取り組み. 査読無し 日本 Shock 学会雑誌 2013; 28: 38-39

Hayashida K, Sano M, Kamimura N, Yokota T, Suzuki M, Maekawa Y, Kawamura A, Abe T, Ohta S, Fukuda K, Hori S. H₂ gas improves functional outcome after cardiac arrest to an extent comparable to therapeutic hypothermia in a rat model. 査読有 J Am Heart Assoc 2012 Oct;1(5):e003459. doi: 10.1161/JAHA.112.003459.

佐野元昭, 林田敬. 医療用ガスとしての水素ガスの可能性. 査読無し 医学の歩み 2012; 243: 913-915

[学会発表](計12件)

Hayashida K, Sano M, Kamimura N, Yokota T, Suzuki M, Ohta S, Fukuda K, Hori S. Inhalation of H₂ Gas Starting After Resuscitation Under Normoxia Improves Neurological Outcomes in a Rat Cardiac Arrest Model. Science Session 2014, American Heart Association, Chicago, IL, USA; November 2014.

林田敬, 佐野元昭, 太田成男, 鈴木昌, 福田恵一, 堀進悟: 心停止蘇生後症候群に対

する脳低体温療法と水素ガス吸入療法: トランスレーショナルリサーチ(HYBRID study). 第41回日本集中治療学会、京都府京都市、国立京都国際会館・グランドプリンスホテル京都; 2014年2月.

Hayashida K, Sano M, Kamimura N, Yokota T, Suzuki M, Ohta S, Fukuda K, Hori S. Inhalation of H₂ in the Absence of Hyperoxia Starting After ROSC Improves Neurologic Outcomes and Survival in a Rat Model Following Resuscitation from Cardiac Arrest. Science Session 2013, American Heart Association, Dallas, TX, USA; November 2013.

Hayashida K, Sano M, Ohta S, Suzuki M, Fukuda K, Hori S. Hydrogen inhalation improves neurological and cardiac outcome in a rat model of cardiac arrest. The 7th Asian Conference on Emergency Medicine, Tokyo, Japan; October 2013.

林田敬, 佐野元昭, 太田成男, 鈴木昌, 福田恵一, 堀進悟: シンポジウム「Post Cardiac Arrest Syndromeの病態と治療」: 心停止蘇生後症候群患者の予後改善を目指した分子状水素吸入療法の臨床導入への取り組み. 第16回日本臨床救急医学会総会、東京都千代田区、東京国際フォーラム; 2013年7月.

林田敬, 佐野元昭, 太田成男, 福田恵一, 堀進悟. 心停止蘇生後症候群に対する分子状水素吸入療法の臨床導入への取り組み: シンポジウム II 「ショック領域のトランスレーショナルリサーチ」. 第28回日本 Shock 学会総会、東京都港区、八芳園・北里大学薬学部コンベンションホール; 2013年5月.

Hayashida K, Sano M, Kamimura N, Yokota T, Suzuki M, Maekawa Y, Kawamura A, Ohta S, Fukuda K, Hori S. Inhalation of Hydrogen Gas During Cardiopulmonary Resuscitation Improves Neurologic and Cardiac Outcome in a Rat Cardiac Arrest Model. Mini symposium. 36th Annual Conference on Shock. San Diego, CA, USA; May 2013.

林田敬, 佐野元昭, 上村尚美, 横田隆, 太田成男, 福田恵一, 堀進悟. ラット心停止モデルを用いた水素吸入療法と低体温療法の予後改善効果の検討. 第3回分子状水素医学シンポジウム, 東京都品川区、きゅりあん小ホール; 2013年2月.

林田敬, 佐野元昭, 上村尚美, 横田隆, 鈴木昌, 太田成男, 福田恵一, 堀進悟: 心停止蘇生後症候群に対する水素吸入療法の有効性の検討. 第40回日本救急医学会総会、京都府京都市、国立京都国際会館; 2012年11

月 .

Hayashida K, Sano M, Kamimura N, Yokota T, Suzuki M, Maekawa Y, Kawamura A, Ohta S, Fukuda K, Hori S. Hydrogen Inhalation Improves Neurological and Cardiac Outcome in a Rat Model of Cardiac Arrest With Ventricular Fibrillation. Scientific Session 2012, American Heart Association, Los Angeles, CA, USA; November 2012.

林田敬, 佐野元昭, 上村尚美, 横田隆, 太田成男, 福田恵一, 堀進悟. ラット心停止モデルを用いた水素吸入療法と低体温療法の予後改善効果の検討, 第 27 回日本 Shock 学会総会, 東京都千代田区、砂防会館(シェーンバッハ・サポー) ; 2012 年 5 月 .

林田敬, 佐野元昭, 上村尚美, 太田成男, 福田恵一, 堀進悟. Inhalation of Hydrogen Gas During Cardiopulmonary Resuscitation Improves Neurologic and Cardiac Outcome in a Rat Cardiac Arrest Model. 第 76 回日本循環器学会学術集会, 福岡県福岡市、福岡国際会議場・福岡サンパレス・マリンメッセ福岡・福岡国際センター ; 2012 年 3 月 .

〔その他〕

HP

<https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000014475&type=summary&language=J>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

堀 進悟 (HORI SHINGO)
慶應義塾大学・医学部・教授
研究者番号 : 80129650

(2)研究分担者

佐野 元昭 (SANO MOTOAKI)
慶應義塾大学・医学部・准教授
研究者番号 : 30265798

鈴木 昌 (SUZUKI MASARU)
慶應義塾大学・医学部・講師
研究者番号 : 70265916

(3)連携研究者

太田 成男 (OHTA SHIGEO)
日本医科大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号 : 00125832

(4)研究協力者

林田 敬 (HAYASHIDA KEI)
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号 : 20445258