

医療用ガスとしての水素ガスの可能性

佐野 元昭

慶應義塾大学医学部 循環器内科

Key words: 水素ガス, 選択的抗酸化作用, 虚血再灌流障害, 心筋梗塞, 心肺蘇生

要 旨

2007年に水素ガスの選択的活性酸素除去作用が発見されて以来、動物実験で水素ガスの効果が検証され、脳梗塞、心筋梗塞、臓器移植、高濃度酸素による肺損傷、放射線被爆、心肺蘇生後などの様々な医療場面での水素ガスの有効性を期待させるエビデンスが学術論文として200報以上報告されてきている。近い将来、内科、外科、救急医療科、麻酔科など様々な領域で水素ガスが医療用ガスとして汎用される時代が来るものと予想される。

水素ガス

水素ガスは燃焼性と爆発性を有するが、4%以下の濃度ではいずれの性格を認めない。水素ガスの生物学的安全性に関しては、人への投与経験があることから担保されている。潜水病の予防のために、潜水夫が潜水艇で海中深く潜水させ、水素・ヘリウム・酸素の混合ガスで18日間生活させた報告があるが、特に健康被害に関する記載はない¹⁾。

一酸化窒素NO、一酸化炭素CO、硫化水素H₂Sは我々の細胞で作られる生体ガスである。一方、水素ガスH₂は我々の細胞では作れない。しかし、水素ガスは腸管中の腸内細菌で作られ、呼気中やおならから水素ガスが検出される。腸内細菌の産生する水素ガスは我々の健康維持にとって重要な働きを担っていると推定される。Concanavalin Aによるマウスの肝炎モデルにおいて、腸内細菌を抗生剤で殺菌すると肝炎が重症化する。水素を産生できる大腸菌を腸内に戻してやると肝炎は軽症化するが、水素を産生できないように遺伝子操作した大腸菌を腸内に戻しても肝炎の重症化は抑制できない²⁾。この実験は、腸内細菌が産生する水素ガスには肝臓における炎症を抑制する効果があることを示している。

表1 水素ガスの特徴

- 体の中では腸内細菌によって恒常的に産生されている。
- 生体機能に有益な活性酸素はなるべく損なわず、 $\cdot\text{OH}$ など細胞に100%有害なフリーラジカルのみを選択的に消去する。
- 細胞内に入り込んで、活性酸素の発生源であるミトコンドリアや遺伝子の保管庫である核に速やかに到達できる。
- 2%の水素ガス吸入によって虚血再灌流障害を抑制することが動物実験で証明されている。
- 燃焼性と爆発性を有するが4%以下の濃度ではいずれの性格を認めない。

水素ガスには選択的活性酸素除去効果がある(表1)

活性酸素種は、虚血再灌流障害、動脈硬化、糖尿病、アルツハイマー病やパーキンソン病といった神経変性疾患や老化そのものにも深く関与していることが明らかになっている。しかし、ビタミンCに代表される活性酸素種を除去する抗酸化物質は、心血管系疾患の発症を予防することはできなかった。活性酸素種には2面性がある。ヒドロキシラジカルは最強の酸化力を示し組織障害性に働く悪玉の活性酸素種である一方、スーパーオキシドや過酸化水素はシグナル伝達物質としても働き内因性抗酸化機構を増強する善玉の活性酸素種である。ビタミンCのような強力な抗酸化物質は悪玉、善玉活性酸素種を区別なく消去してしまうため結果的には酸化ストレス関連性疾患の発症や進展を抑制する結果が得られない。水素ガスは、還元力が弱いため、強力な酸化力を示し組織障害性に働く悪玉の活性酸素種のみを選択的に消去する³⁾。また、分子量が小さいため、細胞膜を自由に通過して、活性酸

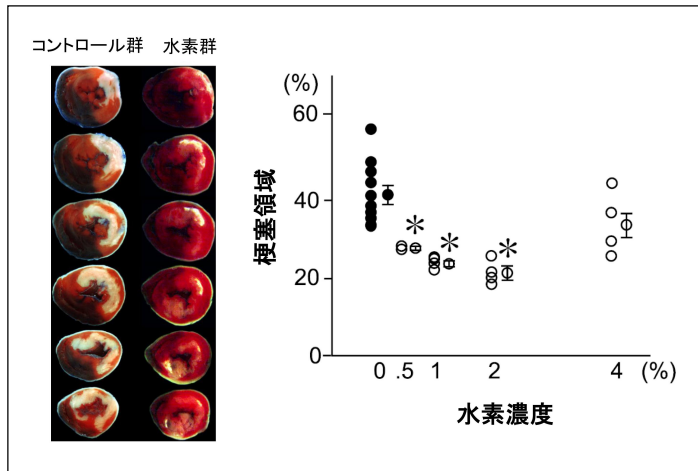


図1 水素ガスにより心筋虚血再灌流障害を改善
2%の水素ガスの吸入が最も心筋梗塞サイズを縮小させた。

素の発生源であるミトコンドリアや遺伝情報を収納した核内にも速やかに到達し、これらのオルガネラを酸化的障害から守る。

水素ガスは、吸入させる、水素ガスを溶解させた水（水素水）を飲む、水素ガスを溶解させた液を点滴で静注する、点眼薬に混ぜるなどの方応で人体へ投与することが可能である⁴⁾。血糖降下剤の α -グルコシダーゼ阻害薬を内服すると腹部膨満感や放屁の増加などの消化器症状が出るが、これは腸内で水素ガスが発生しているからである⁵⁾。糖尿病治療薬の α -グルコシダーゼ阻害薬は心筋梗塞の発症を有意に抑制されることが大規模臨床試験のメタ解析で明らかになっている。これまで α -グルコシダーゼ阻害薬は食後の高血糖を抑制することで心筋梗塞の発症を有意に抑制していると考えられてきたが、同様に食後の高血糖を抑制するグリニド（SU剤に比べインスリン分泌作用は弱い、分泌までの時間が15分と極めて速く、食後の高血糖を改善する）では心筋梗塞の発症を抑制することはできなかった。以上の結果から、 α -グルコシダーゼ阻害薬に特異的な心筋梗塞予防効果は、腸内での水素ガス産生促進作用によるのかもしれないと我々は考えている。

水素ガスの吸入は、ラット、イヌにおける心筋虚血再灌流障害を軽減させ心筋梗塞サイズを縮小させる（図1）

経皮的冠動脈形成術(PCI: Percutaneous Coronary Intervention)の普及と急性心筋梗塞の集中治療管理体制の強化によって、急性心筋梗塞の救命率は向上した。しかし、心筋梗塞後心不全を発症する率は、昨今増加してきている。心筋梗塞後、左室機能が低下すると心血管死、心臓突然死の発症リスクは7倍、15倍に増加する⁶⁾。心筋梗塞後の心不全発症を予防するために現在介入できる最も有効な手段は、虚血再灌流障害（虚血状態にある臓器、組織に血液再灌流が起きた際に、その臓器・組織内の微小循環において活性酸素などの毒

性物質の産生が惹起され引き起こされる障害を指す。心筋梗塞や脳梗塞に対する再灌流療法時のみならず、心肺停止蘇生、臓器移植、手術時の血流停止時にも引き起こされる）を抑制して梗塞サイズの最小化を図ることにある。我々は、日本医科大学太田成男、国立循環器病センター北風政史らとの共同研究によってラット⁷⁾、イヌ⁸⁾を用いた実験で、選択的活性酸素除去効果のある水素ガスの吸入によって、心筋虚血再灌流障害を軽減できることが証明してきた。現在「急性心筋梗塞患者のPCI施行時における再灌流障害の予防に対する水素ガス吸入の安全性および有効性の検討」を目的とする臨床研究を慶應義塾大学病院で開始している。

水素ガスは心肺停止蘇生後の障害を改善する効果をもつ（図2）

我が国での心肺停止（病院の外で起きるケース）は年間約12万例発生している。AED（Automated External Defibrillatorの略、日本語では自動体外式除細動器という）の普及により心肺停止患者の救命率は向上しているものの、心肺停止から蘇生したあとは脳や心臓に重篤な後遺症を残し、社会復帰の可能性は極めて低いことが大きな問題となっている。心肺停止から蘇生したあとの臓器障害に対する唯一の効果的な治療法として、大学病院や救命救急センターでは低体温療法が行われているが、手技自体の煩雑さと手技に関連した合併症などのリスクの高さから、低体温療法に代わる新しい治療法の確立が望まれている。

いったん心肺停止となり、心肺蘇生法により心拍が再開したあと、全身の臓器で起きる虚血再灌流障害が、蘇生後に重篤な後遺症を残す主要な原因となっていることから、我々は、心拍再開前後の水素ガスの吸入によって脳や心臓の機能低下が抑制できれば、生命予後を改善できるのではないかとこの仮説を立てて検証を試みた。経胸壁的にラットの心臓に電気

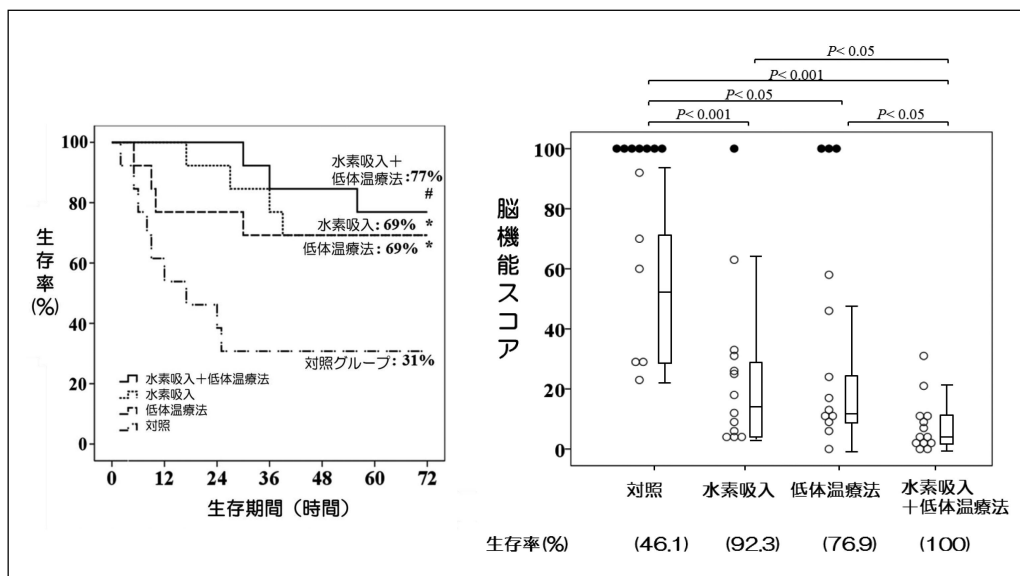


図2 水素ガスにより心肺停止蘇生後の障害を改善

対照グループ（水素ガスを吸入していない）と比較して水素ガス吸入グループでは低体温療法グループと同等の生命予後改善および脳機能スコアの改善が見られた。さらに脳機能スコアにおいて、水素ガス吸入は低体温療法との相乗効果を認めた。（脳機能スコア：0＝脳後遺症無し、100＝脳死または死亡）

刺激を加えることによって心室細動（心臓の心室が小刻みに震えて全身に血液を送ることができない状態）を誘発し、心肺停止モデルを樹立した。そして、蘇生後の心拍再開前後における水素ガスの吸入が低体温療法と同程度に脳や心臓の後遺症を軽減させ、生命予後を改善させる効果があることを見出した⁹⁾。

水素ガスの臨床応用に向けた今後の展望

2007年に水素ガスの選択的活性酸素除去作用が発見されて以来、多くの動物実験（一部は患者においても）で、水素ガスが脳梗塞、心筋梗塞における虚血再灌流障害、臓器移植、高濃度酸素による肺傷害、放射線被爆、心肺蘇生後などの様々な医療場面で有効性を期待させるエビデンスが学術論文として200報以上報告されている。

水素ガスの投与方法も水素ガスの吸入、水素ガスを溶解させた水（水素水）の摂取、水素ガスを溶解させた生理的食塩水の点滴、水素ガスを溶解させた点眼薬など多岐にわたり臨床的な用途に応じて工夫が可能である。錠剤の内服により生体（腸管）内で水素ガスを発生させる医薬品の開発も進行中である。

水素ガス吸入をPCI施行時に行う安全性の確認と虚血再灌流障害を抑制できるか否かを検証する臨床研究を慶應義塾大学医学部循環器内科において検討を進めているが、院外発症心肺停止蘇生症例の蘇生後症候群に対する水素ガス吸入（+低体温療法）の効果に関する検討する臨床研究も慶應義塾大

学病院救急医学科で開始予定であり準備を進めている。

これまでの論文報告、学会、研究会での広報活動によって、近い将来、水素ガスが医療用ガスとして様々な医療場面で汎用される時代が来ることを医療スタッフだけでなく医療用ガスメーカーも予見し始めている。酸素を使用するような場面では、選択的活性酸素除去効果を持つ水素を併用し、酸素の持つ毒性を中和するような形で、幅広く適応されていくことが期待される。基礎研究も臨床研究も日本が先導している水素ガスの臨床応用に関しては国も期待感を示してくれている。医療用ガスとして、水素ガスが普及していくためには、高度医療への申請、治験とステップを踏んでいくことが必須だが、それに加えて必要な濃度の酸素ガスと2%前後の水素ガスの混合ガスを臨床の現場でリアルタイムに安全に作製しうる装置の開発が必要である。酸素ガスと水素ガスを安全に混合する機器の開発、さらには、人工呼吸器、麻酔器を介した安定した水素ガスの投与が可能となれば、急性心不全合併心筋梗塞症例、脳梗塞、全身麻酔下での外科手術時（移植医療や血流の遮断を伴う心臓大血管手術など）、高濃度酸素吸入を必要とする呼吸器疾患などにも応用される可能性を秘めている。

文 献

- 1) Abraini JH, Gardette-Chauffour MC, Martinez E, Rostain JC, Lemaire C: Psychophysiological reactions in humans during an open sea dive to 500 m with a hydrogen-helium-oxygen mixture. J Appl Physiol, 76: 1113-1118, 1994.

- 2) Kajiya M, Sato K, Silva MJ, Ouhara K, Do PM, Shanmugam KT, Kawai T: Hydrogen from intestinal bacteria is protective for Concanavalin A-induced hepatitis. *Biochem Biophys Res Commun*, 386: 316-321, 2009.
- 3) Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K, Yamagata K, Katsura K, Katayama Y, Asoh S, Ohta S: Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med*, 13: 688-694, 2007.
- 4) Ohta S: Molecular hydrogen is a novel antioxidant to efficiently reduce oxidative stress with potential for the improvement of mitochondrial diseases. *Biochim Biophys Acta*, 1820: 586-594, 2012.
- 5) Suzuki Y, Sano M, Hayashida K, Ohsawa I, Ohta S, Fukuda K: Are the effects of alpha-glucosidase inhibitors on cardiovascular events related to elevated levels of hydrogen gas in the gastrointestinal tract? *FEBS Lett*, 583: 2157-2159, 2009.
- 6) Lanza GA, Guido V, Galeazzi MM, Mustilli M, Natali R, Ierardi C, Milici C, Burzotta F, Pasceri V, Tomassini F, Lupi A, Maseri A: Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 82: 1323-1328, 1998.
- 7) Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, Shinmura K, Tamaki K, Kimura K, Endo J, Katayama T, Kawamura A, Kohsaka S, Makino S, Ohta S, Ogawa S, Fukuda K: Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biochem Biophys Res Commun*, 373: 30-35, 2008.
- 8) Yoshida A, Asanuma H, Sasaki H, Sanada S, Yamazaki S, Asano Y, Shinozaki Y, Mori H, Shimouchi A, Sano M, Asakura M, Minamino T, Takashima S, Sugimachi M, Mochizuki N, Kitakaze M: H₂ Mediates Cardioprotection Via Involvements of K(ATP) Channels and Permeability Transition Pores of Mitochondria in Dogs. *Cardiovasc Drugs Ther*, 26: 217-226, 2012.
- 9) Hayashida K, Sano M, Kamimura N, Yokota T, Suzuki M, Maekawa Y, Kawamura A, 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. *J Am Heart Assoc*, 1: e003459, 2012.