

先進医療 B 総括報告書に関する評価表（告示旧 18）

評価委員 主担当： 上村（尚）

副担当： 飛田 技術専門委員： 村垣

先進医療 の名称	水素ガス吸入療法
申請医療 機関	慶應義塾大学病院
医療技術 の概要	<p>本邦における院外心停止は、年間10万人以上に発生している。このうち心疾患が原因の心原性院外心停止は約6万人、心停止の目撃があるのは約2万人である。この2万人の1か月後生存率は8%、社会復帰率は4%にすぎない。これは、心停止後に自己心拍が再開しても長期生存がほとんど期待できないこと、たとえ生存できても約半数が高度の後遺障害のため社会復帰できないことを示す。その原因は心停止に伴う血流途絶によって脳をはじめとした諸臓器が低酸素状態になること、これに加えて、その後の血流再開で再灌流障害が惹起されることによる。このような全身諸臓器に障害が及んでいる状態は心停止後症候群と呼ばれる。循環状態が安定して長期生存が得られても、最も脆弱な脳が最大の標的臓器となり、回復の乏しい意識障害や高次機能障害が遷延する。</p> <p>本研究では、心原性心停止が院外で発生し、自己心拍が再開したものの意識障害が遷延する患者を対象に、標準治療として体温管理療法を行い、人工呼吸下で2%水素添加酸素吸入を行う治療法が、神経学的予後を改善するか否かを明らかにする。</p> <p>主要評価項目： 有効性評価基準：90病日の脳機能良好の割合（CPC <Cerebral Performance Category>で 1, 2と判定）</p> <p>副次評価項目： 有効性評価基準：90日生存率とその他脳機能（mRS <modified Rankin Scale>, GCS <Glasgow Coma Scale>, MMSE <Mini-mental Status Examination>）</p> <p>目標症例数： 360例（登録症例数：73例 水素群：39例、対照群：34例）</p>

	<p>試験期間： 2016年12月～2022年5月</p>
<p>医療技術 の試験結 果</p>	<p>有効性の評価結果</p> <p>主要評価項目では90病日のCPCスコアの1、2を有効、3 - 5を無効として解析し、水素群は対象群より有効率が高い傾向が見られたものの（オッズ比 1.99: 95%信頼区間 0.78-5.11）、統計的有意差は認められなかった（$P=0.15$、カイ二乗検定）。</p> <p>副次的評価項目として、90病日までの死亡率は水素群が有意に低かった（$P=0.02$、カイ二乗検定）。Cox回帰による生存時間分析では水素群の生存時間が長い傾向が見られたが、有意性はみられなかった。CPCとは異なる神経学的機能の評価としてmRSを用いた場合には、スコア順位は水素群が対象群より有意に低く、水素群の神経学的転帰は良好であった（$P=0.01$、Mann-Whitney's test）。また、後遺障害や症状の訴えのないmRS 0の割合は水素群に有意に多かった（リスク比: 2.18 [95%信頼区間: 1.04 - 4.56]、オッズ比: 3.18 [95%信頼区間: 1.12 - 9.06]、$P=0.03$、$NNT=4.0$）。90病日後の生存者のMMSEとGCSについては水素群と対象群の間に有意の差は見られなかった。</p> <p>安全性の評価結果</p> <p>死亡については副次的評価項目としての「90日後生存率」で水素群が対照群に比して死亡率が低かったことから、水素吸入による死亡の増加は観察されなかったと言える（水素群15%、対照群39%）。また、試験用ガス吸入との因果関係が疑われる死亡は観察されなかった。その他の有害事象についても、人工呼吸管理を要する病態のため肺炎をはじめとした感染症が多く発生し、CRPの上昇が多く報告されたが、その発生頻度は両群間で有意差を認めず、臨床的にも試験用ガス吸入との因果関係を考慮すべき事象の報告はなかった。</p> <p>結論</p> <p>主要評価項目に挙げた有効性評価は、統計学的有意差を観察しえなかったが、副次的評価項目によって、院外心停止後症候群に対する水素吸入療法は90日後の死亡率の改善と神経学的予後の改善に寄与することが強く示唆された。本試験において安全性に関する懸念事項は観察されなかった。</p>

臨床研究	UMIN000019820
登録ID	jRCTs031180352

主担当： 上村（尚）構成員

有効性	<p>A．従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B．従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C．従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D．従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E．その他</p>
<p>コメント欄：副次評価項目である 90 病日後の mRS や生存率では一定の有効性を示唆するデータが得られているものの、主要評価項目での優越性を示すことはできなかった。</p>	

安全性	<p>A．問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B．あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）</p> <p>C．問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）</p> <p>D．その他</p>
<p>コメント欄：</p>	

技術的成熟度	<p>A．当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B．当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C．当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D．その他</p>
<p>コメント欄：</p>	

総合的なコメント欄	<p>H2吸入は、心臓を原因とする院外心停止後から90日後の神経学的転帰と生存率を改善するであろうという仮説のもとに先進医療として実施された臨床試験である。</p>
-----------	--

	COVID-19の影響で、組み入れが当初予定していた患者数を大幅に下回り、試験の検出力が低下したことは残念であった。主要評価項目では、優越性を示すことができなかったが、試験自体はRCTでもあり、高いエビデンスを創出した重要な研究として認識されている。
--	---

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	本試験では、主要評価項目での優越性を示すことができなかった。したがって現時点で本試験の結果をもって薬事承認申請に持ち込むことはできないと考えられる。仮に薬事承認を目指すのであれば、臨床的な有用性を別の形で示す必要がある。すなわち、この試験の結果をもとに主要評価項目を再検討した上で、より大きなRCTを実施する必要があるだろう。ただし、研究者自身が考察しているとおり、この技術を臨床応用するには、救急医療現場の相当なリソースを必要とすることを鑑みると、現実的にはその可能性は低いものと考えられる。
--	---

副担当： 飛田構成員

有効性	<p>A . 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B . 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C . 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D . 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E . その他</p>
<p>コメント欄： 本試験は COVID-19 蔓延による医療の制限下での継続が困難と判断され、目標症例数 73/360 例の未達で試験は終了されています。本試験の結果は総括報告書とともに 2023 年 3 月には論文公表(eClinicalMedicine 2023;58:101907)がされています。</p> <p>いずれも主要評価項目では有意差が認められなかったものの副次評価項目である生存期間、90 病日後の mRS に結果の重要性を主張する考察が述べられています。ところが、主要評価項目を含めて、年齢や心停止から自己心拍再開までの時間の影響、未達による症例数不足の問題などを考慮して C と判断するのが適当と考えます。</p>	

なお、今後、医療機器開発、医師主導治験に進むことになれば、本医療技術の意義、対象集団、評価項目を本試験結果に基づいて適切に検討し、計画することが重要と考えます。

安全性	A . 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B . あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C . 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D . その他
コメント欄:重症病態である心停止後症候群を対象としているため、多くの有害事象が発現しているが、肺炎以外は対照群と大幅に異なる傾向は認められていないため、Bと判断しています。	

技術的成熟度	A . 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 <input checked="" type="checkbox"/> B . 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C . 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D . その他
コメント欄:	

技術専門委員: 村垣委員

有効性	A . 従来 of 医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B . 従来 of 医療技術を用いるよりも、やや有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> C . 従来 of 医療技術を用いるのと、同程度である。 D . 従来 of 医療技術を用いるよりも、劣る。 E . その他
コメント欄:可能な限りの盲検下で行われたエビデンスレベルの高いランダム化研究である。主要評価項目で90病日の脳機能良好の割合で有意差なく、副次評価項目の90日生存率が水素群で有意に高く、一部の機能評価(mRS)で水素群	

が有意に低く神経学転帰は良好であった。コロナ禍による救急現場の負担増に起因した試験中止とそれに伴う検出力不足となった社会的状況は理解できること、副次評価項目で水素群の有効性が示唆されることから、本評価分類ではBと考えられる。一方で選択した主要評価項目で有意差なく、副次でもCoxの生存期間解析や他の機能評価(MMSEとGCS)で有意差なかったこと、またランダム化試験の結果であることから、臨床試験結果としてはCと判断せざるを得ない。

安全性	<p>A．問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B．あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C．問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D．その他</p>
<p>コメント欄：対象患者の重症度から、水素添加の介入時期には極めて高い有害事象発生割合であったが、対象群と比較し有意差を認めなかった。また、重篤な有害事象も水素添加による明らかな因果関係を認めなかったとの報告であり、動物実験や他の臨床試験の結果も参考に、Bと評価した。</p>	

技術的成熟度	<p>A．当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B．当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C．当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D．その他</p>
<p>コメント欄：技術的には人工呼吸の際に2%水素を添加した酸素を投与する医師の手技を伴わない単純な治療法である。しかし迅速な対応が迫られる救急医療現場の中で、2%水素添加酸素の作成や投与時間の管理等に関してリスクマネジメントが必要な部分があり、多くの経験をもつ医師や施設が必要と考えBと評価した。</p>	