

「水素ガス吸入療法（告示旧18）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会
座長 竹内 勤

慶應義塾大学病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要及び申請医療機関からの報告の概要

<p>先進医療の名称： 水素ガス吸入療法</p>
<p>適応症等： 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。）</p>
<p>医療技術の概要： 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。 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。 ○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） ○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>） ○目標症例数： 360例（登録症例数：73例〈水素群：39例、対照群：34例〉） ○試験期間：2016年12月～2022年5月</p> <p>臨床研究登録ID：jRCTs031180352、UMIN000019820</p>
<p>医療技術の試験結果： [有効性の評価結果] 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）。 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</p>

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。

[安全性の評価結果]

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。

[総括]

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。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1) 開催日時: 令和5年7月13(木) 16:00~

(第150回 先進医療技術審査部会)

(2) 議事概要及び検討結果

慶應義塾大学病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われ、重要な指摘事項、総評としての概要は以下のとおりであった。

- 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。しかし、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であるといえる。
- 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ため、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り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。

当該技術の総括報告書を了承し、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

第 150 回先進医療技術審査部会 資料 1 - 1 参照

(評価技術の概要)

第 150 回先進医療技術審査部会 資料 1 - 3 参照