

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K20883

研究課題名(和文)近赤外線分光法を用いた心肺脳蘇生の新しい評価方法 - 簡易で非侵襲でリアルタイムに -

研究課題名(英文)The new evaluation method for cardiopulmonary cerebral resuscitation by using Near-Infrared Spectroscopy - easily, non-invasively, and real-timely -

研究代表者

小山 泰明 (KOYAMA, Yasuaki)

筑波大学・附属病院・病院講師

研究者番号：00445876

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はブタ脳血流モデルを用いて、近赤外線分光法を用いたNIRO-Pulseによる脳組織酸素飽和度(以下TOI)の妥当性を検証し、臨床データと比較した。ブタ脳血流モデルより、TOIが脳組織酸素分圧と強く相関し、脳組織酸素の変化を捉えていた。心原性心停止も呼吸原性心停止も脳に酸素が行かなくなって4分でTOIは最低値となる。心原性心停止はTOIがすぐ正常下限まで上昇するが、維持できるか、低下しても再上昇すれば心拍再開できた。呼吸原性心停止はTOIが上昇すれば心拍再開できた。臨床データは、内頸動脈領域がTOIの約6割を占めていて脳内を観察していた。TOIが来院時に高値で上昇した症例は心拍再開できた。

研究成果の概要(英文)：The present study demonstrated that the validity of cerebral tissue oxygen saturation (Tissue oxygen Index: TOI) of NIRO-Pulse compared with near-infrared spectroscopy in porcine cerebral blood flow and clinical data. In a porcine model, TOI value was strongly correlated with cerebral tissue oxygen partial pressure. In the cases of cardiogenic cardiac arrest (CA) and respiratory CA, respectively, the TOI showed the lowest value in 4 minutes after oxygen. In the cases of cardiogenic CA, the TOI value immediately normalized. Return of spontaneous circulation (ROSC) could be obtained if the TOI is maintained or increased again after decreased on normal value. In respiratory CA, ROSC could be obtained if the TOI level is continuously increased. On the other hand, in the clinical data, about 60% of TOI implied the area dominated by the internal carotid artery. TOI is observed the brain more. ROSC was obtained if the TOI value is high on arrival at hospital and continuously increased.

研究分野：救急集中治療

キーワード：脳組織酸素飽和度 心拍再開 心肺脳蘇生 近赤外線分光法 心原性心停止 呼吸原性心停止

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 胸骨圧迫の質と脳血流の評価

アメリカ心臓協会 (American Heart Association: AHA) が 2015 年に発表したガイドライン 2015 では、胸骨圧迫の質が最重要視され、5~6cm の胸骨圧迫の深さ等が求められた。また呼気二酸化炭素分圧や拡張期血圧を胸骨圧迫の質の客観的指標として有用であるとしている。しかし実際に深さを測定しながら胸骨圧迫を行うことは難しく、客観的指標も気管挿管や観血的動脈圧モニターという侵襲的な手技で得られるパラメーターであり、手技自体が難しい。

一方、胸骨圧迫により脳へ血流があるかをリアルタイムに簡易に判断する手段は存在せず、侵襲的な手技で得られる大動脈圧と頭蓋内圧から判断したり、リアルタイムに情報が得ることができない PET を利用するのが一般的である。胸骨圧迫の質も脳血流を評価するにも、侵襲的な手技が必要である点やリアルタイムで情報を得ることができない点が問題である。

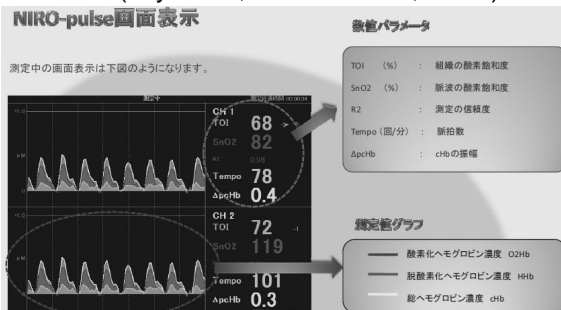
### (2) 脳組織酸素飽和度による予後予測

また心肺蘇生で心拍再開 (以下 ROSC) しても、脳蘇生ができず多くの寝たきり患者が存在する。脳蘇生ができるかどうかの判断は MRI 等で行うことが可能だが、心肺停止中からリアルタイムに判断することは不可能であった。

近年、近赤外線分光法を用い脳組織酸素飽和度 (以下 TOI) を測定することで予後予測が可能との報告が多い (Anna Ahn et al. Resuscitation, 2013)。しかし脳組織酸素飽和度と心停止時間や胸骨圧迫の質との関係は未だ不明な点が多い。

## 2. 研究の目的

心停止では適切な胸骨圧迫により、心臓の血流だけでなく脳血流と脳組織の酸素を維持する心肺脳蘇生が重要である。しかし胸骨圧迫による脳血流の質の評価は侵襲的な呼気二酸化炭素分圧や拡張期血圧等に限られる。申請者は近赤外線分光法を用いて胸骨圧迫毎の脳血流を波形として非侵襲的にリアルタイムに検出できる NIRO-Pulse を開発 (図 1)、心肺脳蘇生中の脳血流と脳組織酸素飽和度の変化から予後予測が可能であることを報告した (Koyama Y, et al. AJEM, 2013)。



本研究はブタ脳血流モデルを用いて、NIRO-Pulse による脳血流変化と脳組織酸素飽和度の妥当性を検証し、臨床データと比較し心肺脳蘇生の新しい評価方法として確立することを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 臨床における NIRO-Pulse でのデータ収集

筑波大学附属病院 (ICU20 床: 総病床数 800: 心肺停止患者年間約 20 例、頸動脈狭窄患者に対する内頸動脈ステント挿入術 (以下 CAS)、内頸動脈剥離術 (以下 CEA) 施行患者年間約 20 例) で登録システムを立ち上げる。

心肺停止患者: 心停止時間と TOI の関係、心肺蘇生行為の詳細、総ヘモグロビン濃度 (以下 cHb) の変化波形や TOI・脈波の酸素飽和度 (以下 SnO2) の変化を記録し、心肺脳蘇生の質を解析する。

CAS/CEA 施行患者: 内頸動脈遮断 (CEA では内頸動脈シャント挿入含) と外頸動脈遮断で、cHb 波形の脳血流を占める割合や TOI・SnO2 変化を解析する。

### (2) ブタ脳血流モデルを用いた脳酸素化評価

20~30kg の子ブタを使用する。全身麻酔下に気管挿管し呼気二酸化炭素分圧を測定、観血的動脈圧・血液ガスを測定、Swan-Ganz カテーテル挿入し右房圧を測定する。両側前額部で正中から均等な位置に NIRO-Pulse のプローブを装着する。脳組織酸素分圧測定器を挿入し測定する。

### 脳血流評価

ブタ脳血流モデルを利用し、cHb 波形・動脈圧波形・脳灌流圧波形 (= 動脈圧 ICP) を測定。昇圧薬や降圧薬による血圧変動や出血による血管内脱水による脳血流変化で一回拍出量を変化させて、各波形の変化を観察し比較する。cHb 波形が何を表しているのか、cHb 波形で脳血流をどの程度評価できるのかを検討する。

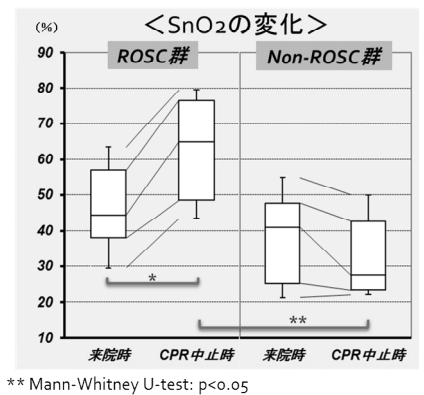
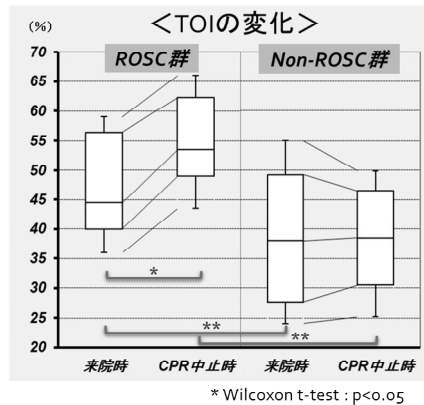
### 脳酸素化評価

ブタ脳血流モデルを利用し、TOI・SnO2 と脳組織酸素分圧・血液ガス・乳酸を測定する。心停止時間経過および心肺蘇生を行うことで、TOI・SnO2 と各パラメーターがどのように変化するか、TOI・SnO2 が心停止時間や予後を予測可能か評価する。

## 4. 研究成果

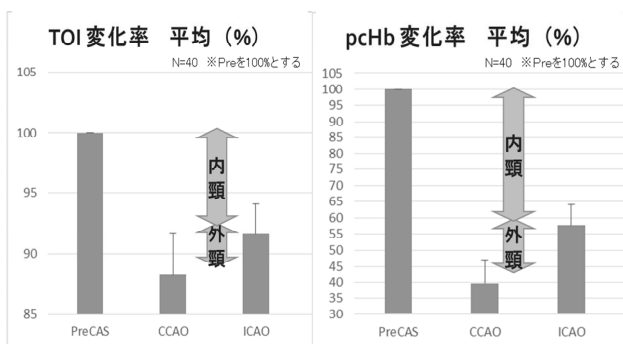
### (1) 臨床における NIRO-Pulse でのデータ収集

計 40 症例の心肺停止患者のデータを収集した。ROSC できなかった症例より ROSC できた症例のほうが T0I が来院時に高値であった。その後上昇すれば ROSC することができた。SnO2 は来院時の値は ROSC できた症例も ROSC できなかった症例も有意差は認めなかったが、その後上昇すれば ROSC することができた。



また、目撃がなく一般市民の胸骨圧迫もない状況の中、心肺停止で発見され、当院搬送時 T0I や SnO2 が高値であり、人工心肺まで行い1時間以上心肺停止であったにもかかわらず社会復帰した症例も経験した。

計 40 症例の CAS・CEA 施行患者のデータを収集した。T0I、pcHb は内頸動脈領域が約 6 割を占めており、外頸動脈領域の皮膚や皮下組織よりも、内頸動脈領域の脳内を観察していると考えられた。



## (2) プタ脳血流モデルを用いた脳酸素化評価

### 脳血流評価

プタの脳血流が体重に対して小さく、NIR0-Pulse で測定した cHb 波形の振幅も非常に小さく評価できないことが判明した。

### 脳酸素化評価

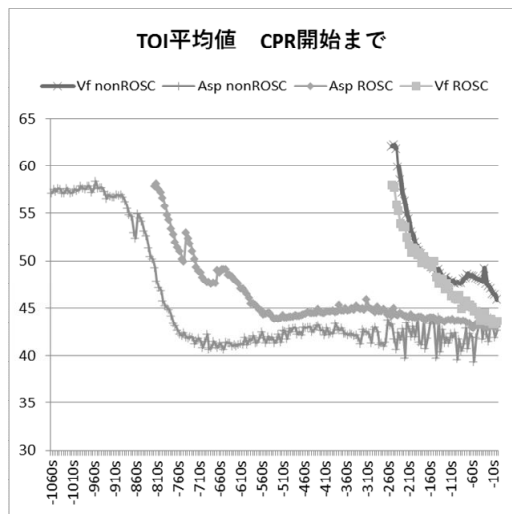
心肺停止は心臓が突然動かなくなり循環不全となる“心原性心停止”と肺からの酸素供給ができなくなる呼吸不全から心臓が動かなくなる“呼吸原性心停止”がある。我々は、酸素供給ができなくなるように気管挿管チューブをクランプした窒息モデル（以下 Asp モデル）と心臓が突然動かなくなるように電的に心室細動を誘発させたモデル（以下 Vf モデル）を作成した。Asp モデルは収縮期血圧 30 を心停止と定義した。Vf モデルは心室細動誘発した時点で心停止と定義した。Asp モデルも Vf モデルも心停止してから 4 分後から心肺蘇生（CPR）を開始した。胸骨圧迫は LUCAS2 を用いて深さを一定とした。人工呼吸は一回換気量を 10ml/kg、呼吸回数 10 回、FiO2 100%で非同期に換気を行った。

脳酸素組織分圧と T0I は、Asp モデルも Vf モデルも CPR 開始までは R=0.74 ~ 0.99 と非常に強い相関があった。CPR 開始から ROSC する（以下 ROSC 群）までは R=0.50 ~ 0.85 と相関があった。CPR 開始から ROSC しなかった群（以下 nonROSC 群）では R=0.47 ~ 0.58 とより弱い相関を認めた。ROSC 後は R=0.66 ~ 0.84 と強い相関を認めた。T0I は脳組織酸素の変化を捉えていると考えられた。

Vf モデルは ROSC が 80%、体動認めたのは 40%に対して、Asp モデルは ROSC が 60%、体動認めたのが 20%であった。

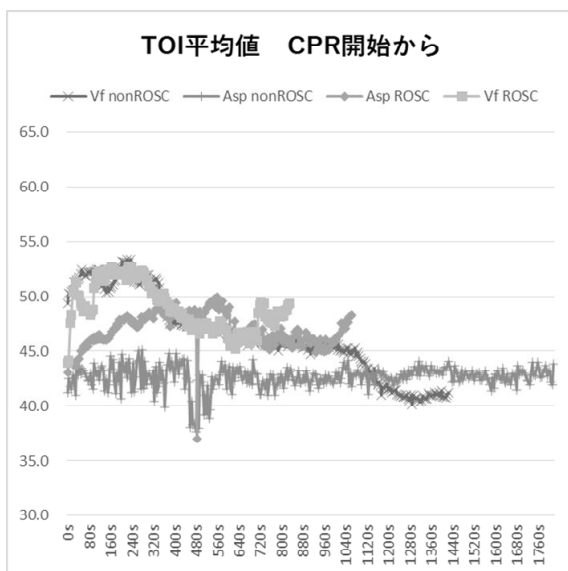
CPR 開始までの T0I 変化は、Vf モデルは 4 分間で T0I は 60 前後から 45 前後まで低下して ROSC 群も nonROSC 群も同様に变化した。Asp モデルは ROSC 群も nonROSC 群も 57 前後から 43 前後まで低下したが、ROSC 群の方が、T0I の低下が緩やかで Vf モデルと同様の時間で低下しており、45 以下の時間が nonROSC 群よりも短かった。

心原性心停止でも呼吸原性心停止でも脳に酸素が行かなくなって 4 分程度で T0I は 45 前後になる。また呼吸原性心停止では酸素が体内に供給されなくなって 4 分程度で T0I は 45 前後となり、45 以下の時間が短い方が ROSC すると思われた。



CPR 開始後の TOI 変化は、Vf モデルはすぐ TOI が上昇し 50～55 を維持していたが、だんだんと低下した。ROSC 群はその後再上昇したが、nonROSC 群は TOI は低下し続けた。Asp モデルは ROSC 群は徐々に TOI が上昇したが、nonROSC 群は上昇せず低値を維持した。

心原性心停止はすぐ TOI が正常下限まで上昇するがその後維持できるもしくは低下しても再上昇すれば ROSC できるが、維持できず上昇できなければ ROSC できない。呼吸原性心停止は TOI が上昇してくれば ROSC できるが、上昇しなければ ROSC できない。臨床ではどのタイミングで TOI 測定開始したかによるが、TOI の開始時の値とその後の変化で ROSC できるかが予測できると考えられた。



今後はブタ蘇生モデルでは蘇生中の血圧をターゲットにした蘇生との比較、心停止時間による TOI 変化の相違を検討する。臨床では症例を蓄積して、脳蘇生可能な因子を検討していく。

## 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 1 件)

Koyama Yasuaki, Marushima Aiki, Sonobe Aiko, Shimojo Nobutake, Kawano Satoru, Mizutani Taro, Cerebral tissue oxygenation index using near-infrared spectroscopy during ECPR could predict good neurological recovery in a patient with acute severe anemia, Internal Medicine, 査読有、印刷中

〔学会発表〕(計 7 件)

小山泰明, Possibility of NIRO ~ New CPR feedback device ~, Tokyo Resuscitation Academy 2017, 2017 年 3 月 14 日 ~ 2017 年 3 月 15 日, 国土館大学世田谷キャンパス (東京都世田谷区)

小山泰明, 古川彩香, 渡部浩明, 松本佑啓, 丸島愛樹, 榎本有希, 下條信威, 河野了, 井上貴昭, NIRS による新たな心肺脳蘇生へ ~ Tailor-made CPR への挑戦 ~, 第 40 回茨城県救急医学会, 2016 年 9 月 10 日, つくば国際会議場 (茨城県つくば市)

藤田勝, 稲野啓樹, 井上貴昭, 小山泰明, NIRO-CCR1 を用いた CPA 症例, 第 40 回茨城県救急医学会, 2016 年 9 月 10 日, つくば国際会議場 (茨城県つくば市)

小山泰明, 丸島愛樹, 松本佑啓, 榎本有希, 下條信威, 河野了, 井上貴昭, 水谷太郎, 心肺蘇生における NIRO-Pulse を用いた局所脳血流脳組織酸素モニタリングの評価, 第 19 回日本臨床救急医学会総会, 2016 年 5 月 12 日 ~ 2016 年 5 月 14 日, ビッグパレットふくしま (福島県郡山市)

園部藍子, 小山泰明, 宮頭, 秋山大樹, 榎本有希, 萩谷圭一, 山崎裕一郎, 下條信威, 河野了, 水谷太郎, ECPR 施行中に大量輸液による重症貧血を呈したものの脳組織酸素飽和度を維持でき神経学的予後良好であった 1 例, 日本蘇生学会第 34 回大会, 2015 年 11 月 5 日 ~ 6 日, 秋田キャッスルホテル (秋田県秋田市)

久後舟平, 小山泰明, 丸島愛樹, 山崎裕一郎, 萩谷圭一, 榎本有希, 宮頭, 塩入瑛里子, 秋山大樹, 下條信威, 河野了, 水谷太郎, 初期波形 Asystole で 1 時間以上心肺蘇生を行い良好な脳組織酸素飽和度を呈し社会復帰した 1 例, 第 43 階日本救急医学会総会, 2015 年 10 月 21 日 ~ 2015 年 10 月 23 日, 東京国際フォーラム (東京都千代田区)

小山泰明、丸島愛樹、宮頭、榎本有希、萩谷圭一、山崎裕一郎、下條信威、河野了、水谷太郎、NIR0-Pulseの脳組織酸素飽和度/総ヘモグロビン濃度変化は脳組織を観察しているか?、第18回日本臨床救急医学会総会、2015年6月4日~2015年6月6日、富山県民会館(富山県富山市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 5 件)

名称:濃度測定装置及び濃度測定方法  
発明者:小山泰明、尾崎健夫、鈴木進  
権利者:同上  
種類:特許  
番号:特願 2017-067979  
出願年月日:2017年3月30日  
国内外の別:国内

名称:濃度測定装置及び濃度測定方法  
発明者:小山泰明、尾崎健夫、鈴木進  
権利者:同上  
種類:特許  
番号:16182348.9  
出願年月日:2016年8月2日  
国内外の別:国外

名称:濃度測定装置及び濃度測定方法  
発明者:小山泰明、尾崎健夫、鈴木進  
権利者:同上  
種類:特許  
番号:201610098707X  
出願年月日:2016年2月23日  
国内外の別:国外

名称:濃度測定装置及び濃度測定装置の作動方法  
発明者:小山泰明、尾崎健夫、鈴木進  
権利者:同上  
種類:特許  
番号:特願 2015-203100  
出願年月日:2015年10月24日  
国内外の別:国内

名称:濃度測定装置及び濃度測定装置の作動方法  
発明者:小山泰明、尾崎健夫、鈴木進  
権利者:同上  
種類:特許  
番号:特願 2015-203101  
出願年月日:2015年10月24日  
国内外の別:国内

取得状況(計 5 件)

名称:濃度測定装置及び濃度測定方法  
発明者:小山泰明、尾崎健夫、鈴木進  
権利者:同上  
種類:特許  
番号:2700357  
取得年月日:2017年3月24日  
国内外の別:国外

名称:濃度測定装置及び濃度測定装置の作動方法  
発明者:小山泰明、尾崎健夫、鈴木進  
権利者:同上  
種類:特許  
番号:特許 6016145  
取得年月日:2016年10月7日  
国内外の別:国内

名称:濃度測定装置及び濃度測定方法  
発明者:小山泰明、尾崎健夫、鈴木進  
権利者:同上  
種類:特許  
番号:1549656  
取得年月日:2016年9月21日  
国内外の別:国外

名称:濃度測定装置及び濃度測定方法  
発明者:小山泰明、尾崎健夫、鈴木進  
権利者:同上  
種類:特許  
番号:ZL201280019534.8  
取得年月日:2016年3月23日  
国内外の別:国外

名称:濃度測定装置及び濃度測定方法  
発明者:小山泰明、尾崎健夫、鈴木進  
権利者:同上  
種類:特許  
番号:特許 5828524  
取得年月日:2015年10月30日  
国内外の別:国内

〔その他〕

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

小山泰明(KOYAMA, Yasuaki)  
筑波大学附属病院・救急集中治療科・病院  
講師  
研究者番号:00445876

##### (2) 研究分担者

##### (3) 連携研究者

##### (4) 研究協力者