

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：84305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11603

研究課題名(和文) 継続的rSO2計測に基づいたテーラーメイド型心肺停止後ケアの開発

研究課題名(英文) Development of tailor-made postcardiopulmonary care based on continuous rSO2 measurements

研究代表者

西山 慶(Nishiyama, Kei)

独立行政法人国立病院機構(京都医療センター臨床研究センター)・展開医療研究部・研究員

研究者番号：90447970

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：OHCA1921例から入院前死亡、体外循環式蘇生施行を除外した431名を病着時のrSO2に基づき3群に分け解析した。心肺蘇生後の低体温療法(32-34℃の体温管理)は、病着時のrSO2 41-60%の患者群において90日後総死亡率を減少させ、90日後神経学的予後良好を増加させることが判明した。続いて体外式人工心肺装置を用いた患者121名について解析し、rSO2値が15%より大きい群において予後良好であることが示された。続いて2施設8消防隊8台の救急車にて搬送された114例の院外心肺停止に対して研究を行い、来院時rSO2値および蘇生後のrSO2値上昇値が生存退院群にて高いことが認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳機能は酸素需要と供給の平衡に依存し低酸素血比率が上昇すると障害が進行する。脳低酸素血比率は低酸素血により多く吸収される近赤外線の特徴を利用し、rSO2値として近赤外線分析装置(In Vivo Optical Spectroscopy: INVOS)を用い、非侵襲的にモニタリング可能である。本研究により、心肺停止後の救急隊活動・救急外来診療・集中治療での継続的な脳生理学的モニタリング法により患者個々の脳生理学的評価に基づいたテーラーメイド型心肺停止後ケアを開発することが可能であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：From 1921 OHCA cases, excluding pre-hospital death (n = 1,382) and extracorporeal circulation resuscitation (n = 108), patients were divided into 3 groups and analyzed; 431 G1: rSO2 > 60% (n = 68), G2: rSO2 41-60% (n = 67) and G3: rSO2 15-40% (n = 296). Post-cardiopulmonary resuscitation hypothermia therapy(32-34C temperature control) reduced total mortality after 90 days and neurological outcome after 90 days in patients with cerebral oxygen saturation rSO2 41-60% at hospital arrival. Subsequently, 121 patients using an external cardiopulmonary bypass device were analyzed, and it was shown that the prognosis was good in the group with rSO2 value>15%.

Next, a study was conducted on 114 out-of-hospital cardiopulmonary arrest carried by 8 ambulances at 2 facilities and 8 fire brigades. Surviving discharge patients were found to have high rSO2 levels at the time of admission and high rSO2 levels after resuscitation.

研究分野：救急医学

キーワード：心肺停止 蘇生 脳酸素飽和度

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2015年に発表された新しい心肺蘇生法ガイドラインでは、脳機能の保持を主眼とした集中治療の重要性が強調されている。しかし、心肺停止直後からの脳生理学的連続モニタリング法が開発されていないため、病院前や救急外来における低酸素脳障害の程度など重要な患者個々の脳生理学的情報を治療に反映させることは実用化していない。例えば体温管理では目標体温が32度-36度と極めてばらつきが大きく、体外式人工心肺(VA-ECMO)を用いた蘇生法の適応に関しても明確なものが示されていないなど、そのプロトコル作成に難渋している。このように現状の心肺停止後ケアは、病院前や救急外来における患者の状況に基づかない、画一的な非テラーメード型のプロトコルに留まっているのが現状である。

2. 研究の目的

脳機能は、酸素需要と供給の平衡に依存し、低酸素血比率が上昇すると障害が進行する。脳低酸素血比率は、低酸素血により多く吸収される近赤外線の特徴を利用し、rSO₂値として、近赤外線分析装置(In Vivo Optical Spectroscopy: INVOS®)を用い、非侵襲的にモニタリング可能である。本研究の目的は、心肺停止後の救急隊活動・救急外来診療・集中治療での継続的な脳生理学的モニタリング法を確立し、患者個々の脳生理学的評価に基づいたテラーメード型心肺停止後ケアを開発することである。

3. 研究の方法

(研究1)

既存のデータベース(J-POP registry)より、院外心肺停止患者に対する体温管理療法および体外式人工心肺装置など、特異的な集中治療と来院時rSO₂値との関連性をretrospectiveに解析する。基盤となる研究の概要は下記の通り

- ・ 多施設前向き観察研究で行う。
- ・ 選択基準：院外心肺停止患者のうち、来院時に心肺停止状態、もしくは来院時心拍再開したものの昏睡状態である患者を対象とする。
- ・ 除外基準：除外基準として、18歳未満、外傷性心肺停止、本人・家人が延命治療を望まないことを希望した場合などは研究対象から除外する。
- ・ 急性期rSO₂値：救急外来到着後3分以内かつECPR施行までにINVOSを用い前額部に貼布したセンサーからrSO₂値の計測を行い、1分間における左右の最低値を当該患者の「急性期rSO₂値」として記録する。
- ・ 「急性期rSO₂値」と「病院前『心肺蘇生の質』」との関連に関して解析を行う

(研究2)

救急車内での心肺停止患者に対する持続的rSO₂値測定を行い、生命予後との関連性を解析する。基盤となる研究の概要は下記の通り。

- ・ 選択基準：院外心肺停止患者のうち、救急車内で心停止状態、もしくは心拍再開したもののGlasgow Coma Scale (GCS) 合計点 \leq 8の昏睡状態である患者を対象とする。
- ・ 除外基準：除外基準として、18歳未満、外傷性心肺停止、本人・家人が延命治療を望まないことを希望した場合などは研究対象から除外する
- ・ 治療プロトコル
病院前心肺蘇生：救命救急士による病院前心肺蘇生の実施に関しては、医療従事者用に定められた我が国の救急蘇生法の指針に即し、地域メディカルコントロール協議会で定められたプロトコルに従って病院前心肺蘇生の実施を行う。
rSO₂モニタリング中は、rSO₂の値に関わらず、従来通りの『医療従事者用に定められた我が国の救急蘇生法の指針』に則した救命処置を実施する。

主要検討項目

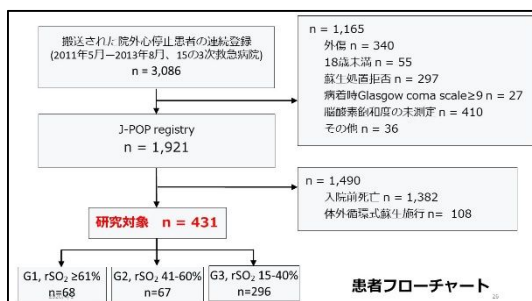
救急車内rSO₂値

計測は参加消防機関の研究担当消防職員である救急救命士が院外心肺停止患者を車内に収容後、近赤外線分析装置(In Vivo Optical Spectroscopy: INVOS®)を用い前額部にセンサーを貼布する。

計測は参加消防機関の研究担当消防職員である救命救急士がblindでおこなう。

4. 研究成果

(研究1 Resuscitation 126 185 - 190)



J-POP registry では、2011年5月から2013年8月末までの連続3086例のOHCA患者のうち、外傷例や18歳未満・DNAR等を除外した1921例(来院時心停止:682例、来院時心拍再開も昏睡82例)を研究に組み入れた。

まず、上記集団から入院前死亡(n=1,382)、体外循環式蘇生施行(n=108)を除外した431名を解析した。これらを、G1:rSO₂

単変量解析結果 (アウトカム: 総死亡率)

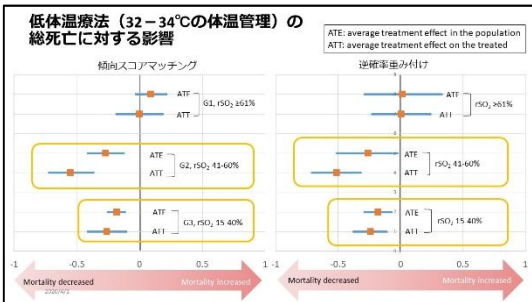
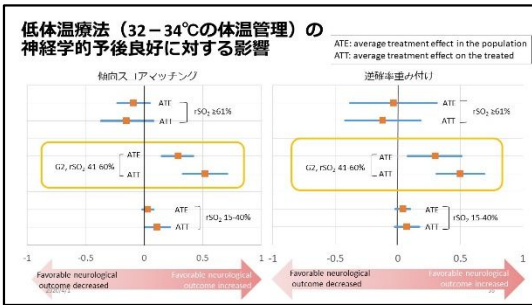
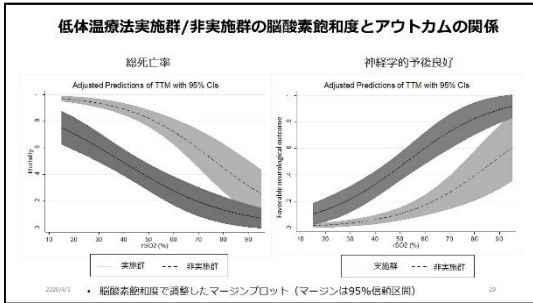
	G1 (n=68)	G2 (n=67)	G3 (n=296)
rSO ₂	≥61%	41-60%	15-40%
Risk ratio	0.29	0.49	0.70
[95%CI]	[0.12 to 0.71]	[0.33 to 0.72]	[0.58 to 0.85]
Risk difference	-0.35	-0.47	-0.29
[95%CI]	[-0.56 to -0.15]	[-0.66 to -0.27]	[-0.41 to -0.16]

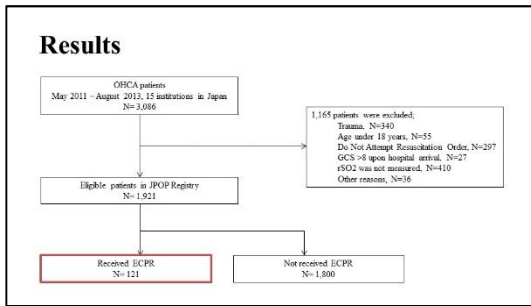
≥61%(n=68)、G2 : rSO₂ 41-60%(n=67)、G3 : rSO₂ 15-40% (n=296) の3群に分け、低体温療法実施群/非実施群の脳酸素飽和度とアウトカムの関係について解析を行った。

多変量解析結果 (アウトカム: 総死亡率)

	G1 (n=68)	G2 (n=67)	G3 (n=296)
rSO ₂	≥61%	41-60%	15-40%
多変量ロジスティック回帰分析			
Odds ratio	0.42	0.38	0.14
[95%CI]	[0.053 to 3.38]	[0.034 to 4.26]	[0.053 to 0.39]
傾向スコアマッチング			
マッチング数 (実施群/非実施群)	34/33	31/32	54/233
ATE	0.090	-0.27	-0.18
[95%CI]	[-0.038 to 0.22]	[-0.42 to -0.12]	[-0.26 to -0.11]
ATT	0.00	-0.55	-0.25
[95%CI]	[-0.19 to 0.19]	[-0.73 to -0.36]	[-0.42 to -0.098]
逆確率重み付け法			
ATE	0.016	-0.26	-0.18
[95%CI]	[-0.29 to 0.33]	[-0.51 to -0.025]	[-0.29 to -0.071]
ATT	0.0060	-0.51	-0.24
[95%CI]	[-0.23 to 0.24]	[-0.71 to -0.32]	[-0.38 to -0.11]

図に示すように、単変量解析および傾向スコアマッチング法にて解析を行い、心肺蘇生後の低体温療法 (32 - 34 の体温管理) は、病着時の脳酸素飽和度 rSO₂ 41-60%の患者群において、90 日後総死亡率を減少させ、90 日後神経学的予後良好を増加させることが判明した。





・続いて体外式人工心肺装置を用いた患者 121 名について解析を行った。ROC 解析にてカットオフ値を求めたところ、rSO2 値 > 15% の群において、予後が良好であることが示された。

Results: Differences between groups

Patients were divided into two groups according to their rSO2 value. The cut-off was decided by ROC analysis and considering the lowest limit of measurable rSO2.

	Patients with rSO2 =15% (n = 74)	Patients with rSO2 >15% (n=47)	p value
Age (yr)	59 [44-67]	63 [48-72]	0.12
Male sex, n (%)	54 (73.0)	39 (83.0)	0.20
Bystander-initiated CPR, n (%)	36 (48.7)	20 (42.6)	0.51
Presumed cardiac origin, n (%)	57 (77.0)	38 (80.9)	0.61
Good CPC at 90days, n (%)	2 (2.7)	9 (19.1)	0.002

* median [IQR]

(研究 2)

	Prehospital ROSC		P-value
	Yes (n = 3)	No (n = 30)	
rSO2 at ambulance arrival (A)	17 (15 - 22)	15 (15 - 24)	0.69
Peak rSO2	50 (15 - 66)	34 (15 - 71)	0.85
Minimum rSO2	15 (15 - 15)	15 (15 - 18)	0.34
rSO2 at hospital arrival (B)	18 (15 - 49)	20 (15 - 40)	0.97
(B) - (A)	0 (-4 - 32)	0 (0 - 14)	0.58
	Survival at 90 days		
	Yes (n = 2)	No (n = 31)	P-value
rSO2 at ambulance arrival (A)	24 (17 - 31)	15 (15 - 23)	0.09**
Peak rSO2	70 (66 - 73)	34 (15 - 70)	0.18
Minimum rSO2	23 (15 - 31)	15 (15 - 15)	0.29
rSO2 at hospital arrival (B)	60 (49 - 71)	17 (15 - 31)	0.05*
(B) - (A)	36 (32 - 40)	0 (0 - 6)	0.07**

2 施設 8 消防隊 8 台の救急車にて搬送された 114 例の院外心肺停止に対して研究を行った。全症例の約 30% に当たる 33 名に計測が可能であった
 図に示すように、来院時 rSO2 値および蘇生後の rSO2 値上昇値が生存退院群にて高いことが認められた

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nakatani Yuka, Nakayama Takeo, Nishiyama Kei, Takahashi Yoshimitsu	4. 巻 126
2. 論文標題 Effect of target temperature management at 32?34? °C in cardiac arrest patients considering assessment by regional cerebral oxygen saturation: A multicenter retrospective cohort study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Resuscitation	6. 最初と最後の頁 185 ~ 190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.02.007	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakatani Yuka, Nakayama Takeo, Nishiyama Kei, Takahashi Yoshimitsu	4. 巻 17
2. 論文標題 Data on the effect of target temperature management at 32?34? °C in cardiac arrest patients considering assessment by regional cerebral oxygen saturation: A multicenter retrospective cohort study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Data in Brief	6. 最初と最後の頁 1417 ~ 1427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.dib.2018.02.050	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 2件／うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Woo Jin Joo, Kazuki Ide, Kei Nishiyama, Hiroyuki Tanaka, Junpei Tsuchi, Noritoshi Ito, Kosuke Yoshida, Koji Kawakami
2. 発表標題 PREDICTING NEUROLOGICAL OUTCOME OF PATIENTS WITH EXTRACORPOREAL CARDIOPULMONARY RESUSCITATION
3. 学会等名 Society of Critical Care Medicine 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Nishiyama
2. 発表標題 TTM stratified by rS02
3. 学会等名 The 7th International Hypothermia and Temperature Management Symposium (IHTMS) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Nishiyama
2. 発表標題 Brain Regional Oxygen Saturation Monitoring by Emergency Medical Staff for Goal-Directed Resuscitation
3. 学会等名 European Resuscitation Council congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Nishiyama, T. Ueda, Y. Suitsu, K. Hamanaka, H. Tanaka, M. Shimoto, S. Beppu, S. Ohtsuru, N. Sasahashi, K. Kaoru
2. 発表標題 Utility of brain regional oxygen saturation monitoring in out-of-hospital cardiac arrest severity and quality cardio pulmonary resuscitation evaluation: A prospective observational cohort study
3. 学会等名 Acute Cardiovascular Care 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西山 慶
2. 発表標題 CPRにおける脳保護戦略～近赤外線(NIRS)を用いた脳局所酸素飽和度モニタリング～
3. 学会等名 第32回日本救命医療学会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西山 慶
2. 発表標題 院外心肺停止患者に対する救急隊員によるrsO2計測に関する研究
3. 学会等名 第45回日本救急医学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小池 薫 (Koike Kaoru) (10267164)	京都大学・医学研究科・教授 (14301)	
研究分担者	鶴木 崇 (Unoki Takashi) (00650491)	独立行政法人国立病院機構(京都医療センター臨床研究センター)・その他部局等・研究員 (84305)	
研究分担者	下戸 学 (Shimoto Manabu) (80548412)	京都大学・医学研究科・特定病院助教 (14301)	
研究分担者	大鶴 繁 (Otsuri Shigeru) (60437225)	京都大学・医学研究科・准教授 (14301)	
研究分担者	趙 晃済 (Cho Kosai) (00706707)	京都大学・医学研究科・特定病院助教 (14301)	
研究分担者	柚木 知之 (Yunoki Tomoyuki) (50639094)	京都大学・医学研究科・助教 (14301)	
研究分担者	篠塚 健 (Shinozuka Ken) (50806594)	京都大学・医学研究科・特定病院助教 (14301)	