

令和元年6月20日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K17623

研究課題名(和文)近赤外線分光法を用いた新しい心肺脳蘇生 - Tailor-made CPR -

研究課題名(英文)The new cardiopulmonary cerebral resuscitation by using Near-Infrared Spectroscopy - Tailor made CPR -

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) 3,200,000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、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り4分程度でTOIは最低値となる。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。心原性心停止で14分経過した場合は、呼吸原性心停止で4分経過した場合と同等の予後であった。

臨床データでは、病院前にNIRO-CCR1を使用し、TOIが上昇した症例は心拍再開できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NIRO-Pulse波形が脳血流を反映し、TOIで予後予測が可能となる。順行性血流で酸素化された血液が脳に行くことでTOIが上昇する。TOIが上昇する胸骨圧迫と人工呼吸を行い、脳蘇生を反映するTOIを良値で維持できれば、心肺停止患者の予後を改善する可能性がある。また病院前からNIRO-CCR1を用いることで、より早い段階から順行性血流、脳血流、脳酸素化を客観的に評価することができ、心肺脳蘇生の新しい評価方法として確立することができ、30:2ではなくTailor-made CPRが可能となり、グローバルに心肺脳蘇生の方法が変わる。

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 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. The cases in 14 minutes after cardiogenic CA were the same prognosis as in 4 minutes after respiratory CA.

On the other hand, in the clinical data, ROSC was obtained if the TOI and SnO2 value are continuously increased in prehospital cardiac pulmonary resuscitation with NIRO-CCR1.

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

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

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 年発表したガイドラインでは、最重要視された胸骨圧迫は 5-6cm と深さを細かく求めてきた。また呼気二酸化炭素分圧も胸骨圧迫の質の評価として推奨しなくなった。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、リアルタイムに胸骨圧迫の質を評価することは難しい。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、病院前救護を行う救急隊から簡易に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

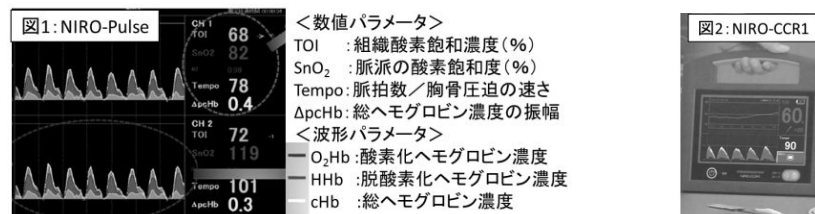
また心肺蘇生で心拍再開しても、脳蘇生ができず多くの寝たきり患者が存在する。脳蘇生の判断は MRI 等で行うことが可能だが、心肺蘇生中からリアルタイムに判断することは不可能である。

近年、近赤外線分光法を用い脳組織酸素飽和度を測定することで予後予測が可能との報告が散見される (Anna Ahn et al. Resuscitation, 2013. Koyama Y, et al. AJEM, 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。しかし胸骨圧迫の評価は侵襲的な手技のみが推奨されており、救急隊が行うのは難しい。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 (図 1) を開発、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と報告した (Koyama Y, et al. AJEM, 2013)。我々は救急隊が病院前で使用できる小型化した NIRO-CCR1 (図 2) も開発した。

本研究は、ブタ蘇生モデルを用いて、NIRO-Pulse/CCR1 による新しい心肺脳蘇生を、臨床データと比較し確立することを目的とする。



3. 研究の方法

(1) 心停止患者の TOI と波形評価、NIRO-Pulse/CCR1 でのデータ収集

筑波大学附属病院 (総病床数 800: ICU20 床、心肺停止患者年間約 20 例) で登録システムを立ち上げる。またつくば市消防と連携し、病院前救護から NIRO-CCR1 を使用する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、波形と鼠径部で測定した動脈圧・静脈圧波形や TOI・SnO2 の変化を記録し、心肺脳蘇生の質を解析する。

(2) ブタ脳血流モデルを用いた脳酸素化評価

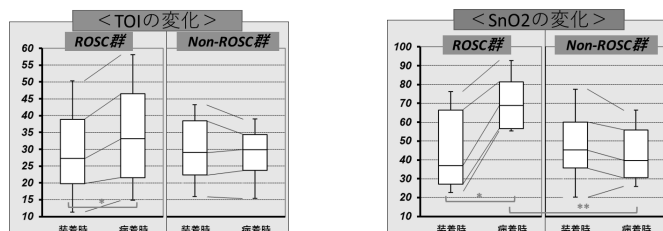
20~30kg の子ブタを使用する。全身麻酔下に気管挿管し呼気二酸化炭素分圧を測定、観血的動脈圧・血液ガスを測定、Swan-Ganz カテーテル挿入し右房圧を測定する。両側前額部で正中から均等な位置に NIRO-Pulse のプローブを装着する。脳組織酸素分圧測定器を挿入し測定する。

脳血流評価として、心停止時間経過および心肺蘇生を行うことで、TOI と各パラメーターがどのように変化するか、TOI が心停止時間や予後を予測可能か評価する。

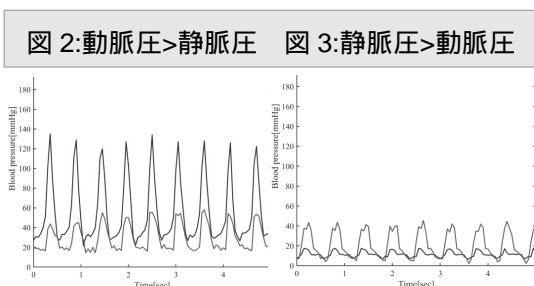
4. 研究成果

(1) 心停止患者の TOI と波形評価、NIRO-Pulse/CCR1 でのデータ収集

つくば市消防と連携した NIRO-CCR1 を使用した症例は計 40 例のデータが収集できた。心拍再開群はも非心拍再開群も NIRO-CCR1 を装着時は TOI や SnO2 の差はないが、心拍再開群は心肺蘇生で TOI や SnO2 が上昇する。一方病着時に TOI が良値であれば心拍再開する。以上から、病院前の心肺蘇生で TOI や SnO2 の反応性がよければ、心拍再開する可能性がある。



計 35 症例の心肺停止患者で、動脈圧・静脈圧波形、TOI や SnO2 の変化を記録することができた。用手的胸骨圧迫だけでなく、機械的胸骨圧迫であっても、心肺蘇生中に静脈圧のほうが高くなる症例が存在した。静脈圧が上回る場合は、心拍再開することはなかった。これは逆行性血流が存在し、逆行性血流が順行性血流より強い場合は心拍再開しないことを示唆した。そして、動脈圧波形と TOI の変化は同調していた。以上より、TOI は酸素化された順行性血流を示唆すると考えられた。



Characteristics and Outcome	動脈圧 > 静脈圧	静脈圧 > 動脈圧	P value
Age	71±22	72±15	0.59
Initial rhythm on ED			0.78
Vf	1	0	
PEA	1	1	
Asystole	9	10	
ROSC	7	0	0.006

(2) ブタ脳血流モデルを用いた脳酸素化評価

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氣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 4min (以下、Asp 4min) と Vf モデル 4min (以下、Vf 4min) は心停止して 4 分後から心肺蘇生 (CPR) を開始した。Vf モデル 14min (以下、Vf 14min) は心停止して 14 分後から 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。

Vf 4min は ROSC が 90%、体動認めたのは 70% に対して、Asp 4min は ROSC が 60%、体動認めたのが 10% であり、体動は有意差を認めた。

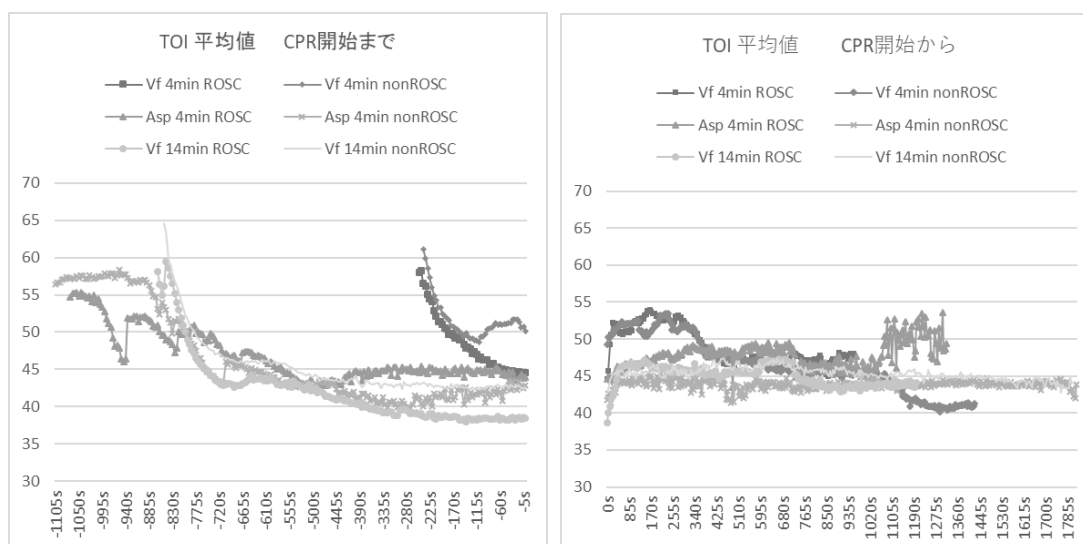
	Vf 4min	Asp 4min	Vf 14min	P
ROSC	9/10	6/10	7/10	0.30
自発呼吸	8/10	3/10	3/10	0.07
体動	7/10	1/10	0/10	0.02
ROSC した場合の CPR 時間	9.6 ± 4.22 (min)	13.3 ± 5.75 (min)	13.7 ± 4.4 (min)	0.26

CPR 開始までの TOI 変化は、Vf 4min は 4 分間で 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 4min は ROSC 群も nonROSC 群も 55 前後から 45 前後まで約 4 分程度で低下し、その後 10 分程度で心停止となった。

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 TOI 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 TOI は 45 前後となり、その後 10 分で心停止となった。

以上より、我々は Vf にして 4 分程度で TOI は 45 前後となり、10 分心停止となれば、Asp 4min と同等になると考え、Vf にして 14 分後に CPR を開始する Vf 14min を作成した。

Vf 14min は ROSC が 70%、体動認めたのが 0%であり、Asp 4min と同等であった。Vf 14min の TOI 推移は、4 分程度で TOI は 45 前後となり、その後は低値で経過され、Asp 4min と同様の变化を呈した。



CPR 開始後の TOI 変化は、Vf 4min は TOI が急上昇し 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 4min は ROSC 群は徐々に TOI が上昇したが、nonROSC 群は上昇せず低値を推移した。Vf 14min は TOI が急上昇するものの 45 ~ 50 に留まってしまい、ROSC 群はそのまま推移するが、nonROSC 群は 45 以下に低下する。

ROSC した中で体動の有無で CPR 開始後の TOI 変化を見てみると、体動があったものは、CPR 開始直後にすぐ TOI が 50 ~ 55 を維持したのに対し、体動がなかったものは CPR 開始後徐々に上昇し 1 分程度で 50 ~ 55 に到達した。

脳蘇生するには、TOI45 以下の時間をできるだけ少なくする必要がある。また CPR 開始直後に TOI の反応性がよく 50 以上になる。特に CPR 中に TOI を 50 以上維持できるのであれば、脳蘇生できる可能性がある。

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 45 以上あれば除細動が成功し ROSC する可能性がある。しかし 45 以下になってしまうと ROSC するのは難しくなる。

呼吸原性心停止は TOI が 45 以上に上昇してくれば ROSC できるが、上昇しなければ ROSC できない。また心原性心停止であっても 14 分間心肺停止であれば、呼吸原性心停止 4 分間と同等と考えられた。

臨床では NIRO-CCR1 装着時は心拍再開群も非心拍再開群も低値なのがわかった。覚知から現着まで平均 6 分を加味すれば、NIRO-CCR1 を装着するまで心停止から 6 分以上経過していると考えられる。動物実験からも、心停止から 6 分経てば心原性でも呼吸原性でも装着時 TOI は低値になる。心停止してからより早い段階で装着することができれば、TOI は低値になる前に心肺蘇生を始めることができ、脳蘇生に寄与できると考えられる。

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順行性血流（動脈圧）と逆行性血流（静脈圧）をターゲットにした蘇生との比較、Vf 9min の TOI 変化の相違を検討する。臨床では症例を蓄積して、心停止時間と TOI や SnO2 の推移を検討していく。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Koyama Y、Matsuyama T、Inoue Y、Blood flow forward into the artery and backward into the vein during chest compression in out-of-hospital cardiac arrest、Resuscitation、査読有、2019 ;137:244-245 .

Koyama Y、Inoue Y、Hisago S、Marushima A、Hagiya K、Yamasaki Y、Enomoto Y、Shimojo N、Kawano S、Mizutani T、Improving the neurological prognosis following OHCA using real-time evaluation of cerebral tissue oxygenation、American Journal of Emergency Medicine、査読有、2018 ;36(2):344.e5-344.e7.

Koyama Y、Mizutani T、Marushima A、Sonobe A、Shimojo N、Kawano S、Cerebral Tissue Oxygenation Index Using Near-infrared Spectroscopy during Extracorporeal Cardio-pulmonary Resuscitation Predicted Good Neurological Recovery in a Patient with Acute Severe Anemia、Internal Medicine、査読有、2017 ;15;56(18):2451-2453.

〔学会発表〕(計 3 件)

齊藤智絵美、藤田勝、小山泰明、N I R O - C C R 1 を用いて脳組織酸素を評価しながら心肺蘇生を行い社会復帰した症例、第 56 回救急隊員学術研究会、2019 年 2 月 2 日 (茨城県つくば市)

Yasuaki Koyama、Tasuku Matsuyama、Tetsuya Hoshino、Nobutake Shimojyo、Satoru Kawano、Yoshiaki Inoue、Blood Flow Backward into the Vein during Chest Compression; the Correlation between the Vessel Pressure and Return of Circulation in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. American Heart Association Resuscitation Science Symposium 2018 (国際学会)、2018 年 11 月 10 日、Hyatt Regency Chicago (アメリカ、シカゴ)

中泉太佑、松本佑啓、小山泰明、榎本有希、井上貴昭、E-CPR および低体温療法の導入により神経学的に良好な経過を辿った心肺停止患者の一例、第 41 回茨城県救急医学会、2017 年 9 月 9 日 (茨城県水戸市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 3 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：6399528
取得年月日：2018 年 9 月 14 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：6124371
取得年月日：2017 年 4 月 14 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：U S 9808189 B 2
取得年月日：2017 年 11 月 7 日
国内外の別：国外

〔その他〕

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。