

令和 5 年 5 月 24 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08881

研究課題名(和文) 非出血性心停止モデルにおけるREBOAを用いた新規心肺蘇生法の開発

研究課題名(英文) Development of a novel cardiopulmonary resuscitation procedure using REBOA in non-hemorrhagic cardiac arrest models

研究代表者

東 晶子 (Higashi, Akiko)

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70802586

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：REBOAは非出血性心停止においても有益かを、ブタの心原性心停止モデルにおいて検証した。まず心停止前にREBOAの遮断強度を変化させたときの頸部血流を造影CTで解析し、遮断強度があがるとTime to peakが遅くなり、%AUCが減少する傾向にあった。次にブタの心原性心停止モデルにおいて、従来蘇生群3頭と、REBOAでの下行大動脈遮断を加えたREBOA群3頭で、それぞれ蘇生率や、蘇生中の頸部造影CT等を比較した。従来群は3頭全て心拍再開し(心停止時間平均13.7分)、REBOA群は3頭中1頭で心拍再開した(心停止時間12分)。蘇生中の頸部造影CTによる血流評価は、データ解析法を検討中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心原性心肺停止に対し、REBOAを用いない従来群の方がREBOAを併用した群と比べて心拍再開率が高かった。現在、海外においてすでに病院前で非出血性心停止に対しREBOAを用いて心肺蘇生を行う試みがなされているが、本研究の結果からは、必ずしもREBOAは非出血性心停止に対して有益ではない可能性がある。サンプルサイズの小ささから統計学的な検討はできておらず、追加の検証が必要である。

研究成果の概要(英文)：We tested whether REBOA is beneficial in non-hemorrhagic cardiac arrest in a swine model of cardiogenic cardiac arrest. First, we analyzed cervical blood flow with contrast-enhanced CT before cardiac arrest at different REBOA intensities, and found that time to peak tended to delay and %AUC tended to decrease as the intensity of REBOA blockade increased. Next, in a porcine model of cardiogenic cardiac arrest, resuscitation rates and cervical contrast-enhanced CT during resuscitation were compared between conventional resuscitation group and the REBOA group in which REBOA was added to block the descending aorta. All three in the conventional group had ROSC (mean time of duration from VF to ROSC was 13.7 min), and 1 of 3 animals in the REBOA group had ROSC (duration from VF to ROSC was 12 min). The evaluation of cervical blood flow by contrast-enhanced CT during resuscitation is still under investigation for data analysis methods.

研究分野：救急集中治療医学

キーワード：REBOA 心肺蘇生

### 1. 研究開始当初の背景

病院外で発生する心肺停止（院外心肺停止）は日本国内で年間約 12 万件発生しており、その発生数は年々増加傾向にある。一般市民への胸骨圧迫や AED の普及にも関わらず、院外心肺停止患者の予後は、生存率 6-10%、神経学的後遺症なしの社会復帰率は約 3%と極めて悪い。これまでの研究で、冠動脈還流圧および血流量が心拍再開率や生存退院率増加の予後因子であり、脳還流を増加させることで神経学的予後の改善を認めている。よって、心肺蘇生時にこれらの血流を増加させることが、心拍再開率ひいては予後の改善につながると予想される。

REBOA は大動脈内でバルーンを拡張させることにより、バルーン遮断部以遠の出血を制御すると同時に、遮断部以遠の血管床を減少させ心臓や脳といった重要臓器の血流維持に寄与し、これまで出血性ショックの病態に対して用いられてきた。この REBOA による選択的臓器灌流（冠動脈・脳）効果は、非出血性心停止患者においても有益であり、胸骨圧迫と組み合わせることで転帰の改善に寄与する可能性がある。REBOA は院外での導入も可能であり、その簡便さや低侵襲性から、心停止患者における新規蘇生法として広く普及し、救命率の向上に大きく貢献する可能性を秘めている。

一方で、REBOA は遮断部遠位の虚血や遮断解除後の虚血・再灌流傷害を引き起こす。そもそも心停止蘇生後患者では、心停止後症候群と呼ばれる虚血・再灌流傷害に起因した全身性炎症反応が惹起され種々の臓器障害や短期および長期生存に影響することから、心停止蘇生に対する REBOA の臨床応用に向けては、どの程度心拍再開率や予後に寄与しうるのか、またその後の臓器障害のリスクなどを綿密に検証しておく必要があると考える。

### 2. 研究の目的

非出血性心停止モデルにおいて、従来の胸骨圧迫による心肺蘇生法に REBOA を加えた新規心肺蘇生方法が、

- ・脳や冠動脈といった予後に関与する臓器の血流に与える影響
- ・心拍再開率やそれに要する時間への影響
- ・心拍再開後の臓器障害に与える影響

を明らかにすることが本研究の目的である。

### 3. 研究の方法

まず予備実験として、心停止前のブタにおいて、zone1（左鎖骨下動脈～腹腔動脈）に留置した REBOA の遮断強度を変化させたときのバイタルサインの変化や、造影 CT を撮像し頸部の血流評価を行う。

次に、ブタの非出血性心停止、中でも救命率の高い心原性心停止モデルを作成する。具体的には、右心室にテンポラリーペースメーカーを留置し、どの端子に電池をショートさせて心室細動を誘発させる。このモデルに対して、従来蘇生群（REBOA 不使用）と zone1 REBOA 群において心拍再開率や、それまでに要する時間等を調べる。また、蘇生時の主要臓器血流を、造影 CT を使用して可視化し、REBOA が遮断部より近位の還流に与える影響を評価する。心拍再開後の各種バイオマーカー測定により、臓器障害の評価を行う。

### 4. 研究成果

(1) 健康ブタにおける、REBOA 遮断強度によるバイタルサインおよび頸部血流の変化

まず予備実験として、心停止前の健康なブタ 5 頭において、zone1 に留置した REBOA の遮断強度を 0, 20, 40, 60, 80, 100% と変化させたときのバイタルサインおよび造影 CT による頸部血流の変化を調べた。頸動脈、大腿動脈に留置した動脈ラインから血圧を測定し、REBOA バルーンを少しずつ inflate していき、大腿動脈の脈圧が消失した時の遮断強度を 100% と定義し、そのバルーン容量の 0, 20, 40, 60, 80% をそれぞれ遮断強度の 0, 20, 40, 60, 80% とした。遮断強度を上げるにしたがい、頸動脈圧は上昇し、大腿動脈圧は低下、大腿動脈圧/頸動脈圧の比も低下した（図 1）。

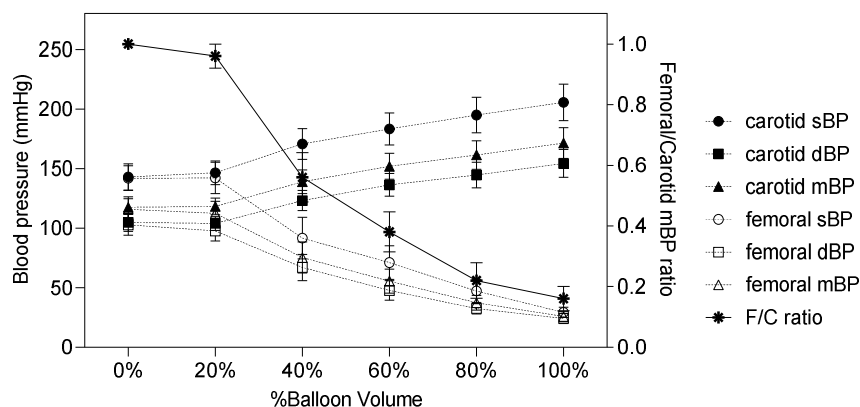


図 1 バルーン遮断強度毎のバイタルサイン

次に、それぞれの遮断強度において、頸部の造影 CT を撮像した。右内頸動脈 (RICA)、左内頸動脈 (LICA)、右内頸静脈 (RIJV)、左内頸静脈 (LIJV) でそれぞれ Time density curve を描き、遮断強度を上げるにつれて Time to peak が遅れ (図 2、5 頭の平均値)、%AUC (AUC: area under the curve、遮断強度 0% の時の AUC を 100% とする) が低下する (図 3、5 頭の平均値) 傾向にあった。(右内頸静脈は、1 頭においてアーチファクトによる値のずれがあり、図 2、図 3 においても他の部位と比べて傾向が異なる。

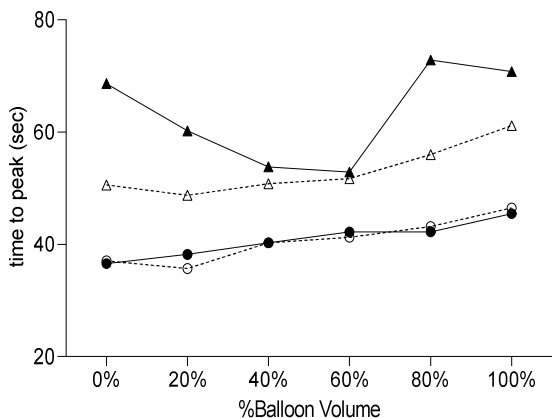


図 2 バルーン遮断強度毎の time to peak

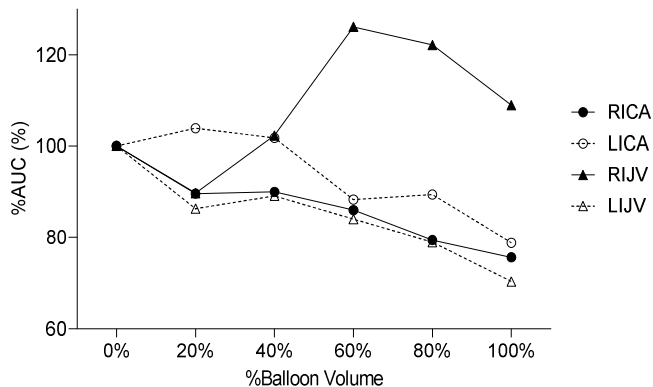


図 3 バルーン遮断強度毎の%AUC

( 2 ) 心原性心停止モデルにおける REBOA を用いた心肺蘇生

次に、右心室にテンポラリーペースメーカーを留置、そのコードを乾電池でショートさせることにより心室細動を誘発させ、心原性心停止モデルを作成した。

このモデルに対して、通常的心肺蘇生を行う群と、REBOA を用いて心肺蘇生を行う群に分け、それぞれ蘇生処置を行い、心拍再開するか、それまでの時間、バイタルサインの変化、またその間の頸部造影 CT を撮像し、血流の評価を試みた。心拍再開が得られた場合には、採血検査を実施した。

実験のプロトコルは以下の通りとした。

心停止させる直前にブタの人工呼吸器を外して呼吸を止める

9 V の乾電池でテンポラリーペースメーカーをショートさせて心室細動を誘発させる

心室細動のまま 5 分間放置した後に、AutoPulse® による胸骨圧迫を開始

約 1 分後に REBOA 群は REBOA を 100% の遮断強度で inflate ( 従来蘇生群は何もしない )

頸部造影 CT を撮像

心室細動誘発から約 8 分後より、2 分毎にパルスチェックを行い、2 分毎に心室細動および脈無し心室頻拍であれば AED を用いて除細動を行い、4 分毎に心停止の状態であればエピネフリンの静脈内投与を行う。

パルスチェックで心拍再開していれば、人工呼吸を再開し、その後 30 分間のバイタルサインを観察。

( ) 心拍再開率、時間、バイタルサイン

6 頭のブタにおいて、交互に従来群、または REBOA 群とした。REBOA なしの従来群では 3 頭中 3 頭が心拍再開 (ROSC) し、REBOA 使用群では 3 頭中 1 頭が心拍再開した。心拍再開までの時間は、従来群の 3 頭でいずれも心停止から 14 分、REBOA 使用群の 1 頭では心停止から 12 分であった ( 図 4 ) 。

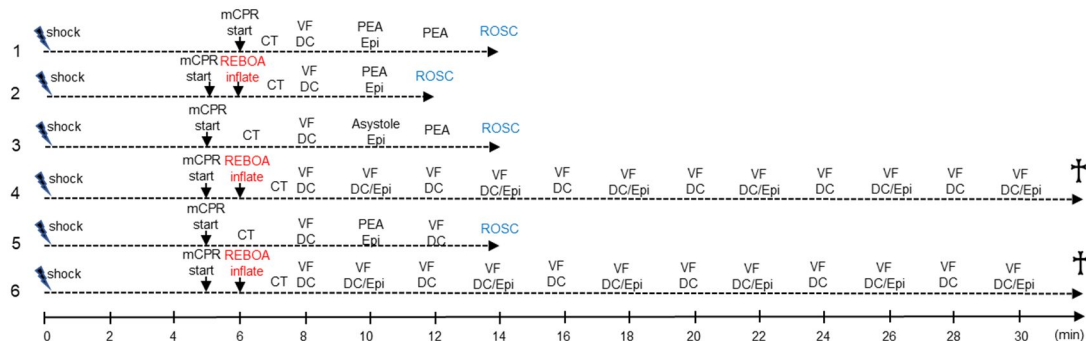


図 4 心肺蘇生の時間経過

REBOA の有無による心肺蘇生中のバイタルサインの変化を測定するにあたり、1 頭ごとの個体差が大きいことから、1 回目の実験で心拍再開した個体において、時間をあけてから 2 回目の心肺蘇生実験(1 回目が REBOA 群の場合は 2 回目が従来群、1 回目が従来群の場合は 2 回目が REBOA 群)を行い、バイタルサインを計測した。REBOA の使用の有無によって、胸骨圧迫中の腋窩動脈の収縮期血圧、拡張期血圧および CVP の値の変化に一定の傾向は認めなかった(図 5、6)。

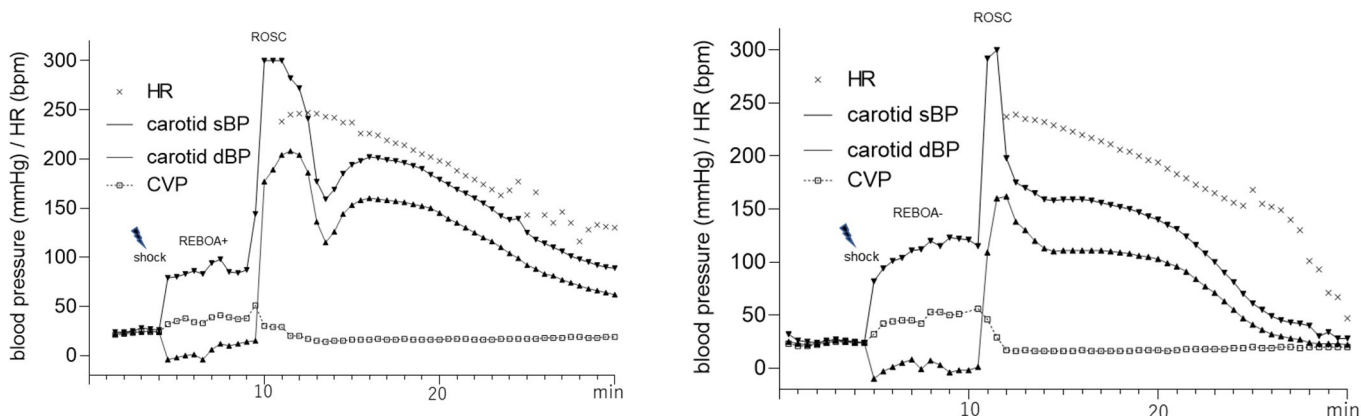


図 5 同一個体での心肺蘇生中のバイタルサイン(左: REBOA 群、右: 従来群)

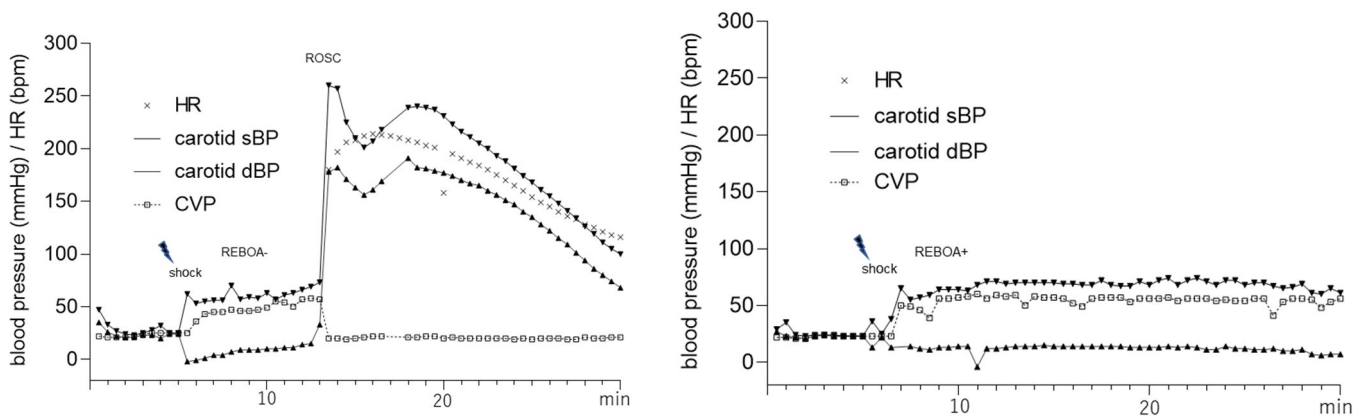


図 6 同一個体での心肺蘇生中のバイタルサイン(左: 従来群、右: REBOA 群)

( ) 胸骨圧迫中の頸部造影 CT

胸骨圧迫中の頸部造影 CT を撮像し、(1)と同様に Time density curve を描いた(図 7)。血管径や走行に個体差が大きいことに加え、胸骨圧迫の動きに伴うアーチファクトの影響が大きく、解析方法を検討中である。

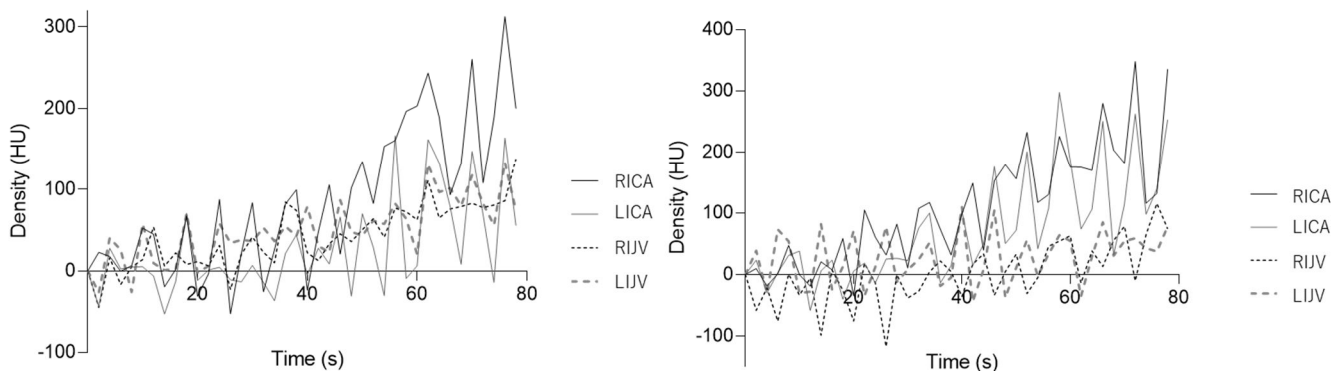


図 7 同一個体での心肺蘇生中の頸部造影 CT Time density curve (左: 従来群、右: REBOA 群)

( ) 心拍再開後のバイオマーカー

心室細動を誘発する前の安静時および、心拍再開直後、10 分後、20 分後、30 分後に採血を行い、乳酸値を測定した。従来群では 3 頭中 3 頭で心拍再開が得られ、心停止前安静時の平均値は

1.50mmol/L、心拍再開直後の平均値は 4.97mmol/L であった。REB0A 群では 3 頭中 1 頭しか心拍再開せず、その 1 頭における心停止前安静時の乳酸値は 0.85mmol/L、心拍再開直後の乳酸値は 3.66mmol/L であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yosuke Matsumura, Junichi Matsumoto
2. 発表標題 Future aspects of REBOA What do we need to learn and know/ongoingstudies/developments.
3. 学会等名 Endovascular Resuscitation and Trauma Management Society & European Society of Vascular Surgery joint webinar “Clinical use of REBOA in hemodynamically unstable patients (国際学会)
4. 発表年 2020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	松村 洋輔  (Yosuke Matsumura)  (00466707)	千葉大学・医学部附属病院・助教   (12501)	
研究分担者	織田 成人  (Oda Shigeto)  (90204205)	千葉大学・大学院医学研究院・教授   (12501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------