

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16520

研究課題名（和文）近赤外時間分解分光法を用いた非侵襲的リアルタイム脳酸素代謝モニタリング法の構築

研究課題名（英文）Construction of a non-invasive cerebral oxygen metabolism monitoring method using near-infrared time-resolved spectroscopy.

研究代表者

江口 智洋（EGUCHI, TOMOHIRO）

鹿児島大学・鹿児島大学病院・特任助教

研究者番号：30813159

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000 円

研究成果の概要（和文）：今回我々は、近赤外光時間分解分光装置（TRS）で脳をモニタリングしながら水素ガス吸入療法を実施し、その有効性を評価する研究を計画した。本研究では 中型動物（豚）の蘇生後脳症モデル（低酸素性虚血性脳症モデル）を作成し、(1)蘇生後の病態変化（自己心拍再開後の脳血液量の増加、酸素代謝の低下、脳浮腫の増悪）を正確にモニタリングできるのか(2)水素ガス吸入が蘇生後脳症に有効であるのか、を明らかにすることを目的とし実験を行った。

(1)については評価可能であったが(2)については今後実験を重ねる必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では小児の蘇生後脳症を対象とした。厚生労働省「人口動態調査」によると毎年300名以上の子供（0-14歳）が不慮の事故で亡くなっており、そのうち窒息や溺水など、低酸素血症に伴う死亡が半数以上を占めている。また自己心拍が再開しても脳障害（蘇生後脳症）を生じ、予後が悪い。小児における蘇生後脳症では成人と比較し社会的背景などにより治療経過が長くなることが多いが、成人における低体温療法のように確立された治療法は現在のところ存在しておらず、また全身状態が不安定な場合が多くCT/MRIによる頭部画像評価が難しい場合も多い。そのため今回新たな脳モニタリング法と治療について研究を行った。

研究成果の概要（英文）：In this study, we planned to evaluate the efficacy of hydrogen gas inhalation therapy while monitoring the brain with a near-infrared time-resolved spectroscopy (TRS) system. In this study, we created a pig model of post-resuscitation encephalopathy and conducted experiments to determine whether it is possible to monitor pathological changes after resuscitation and whether hydrogen gas inhalation is effective in treating post-resuscitation encephalopathy.

研究分野：救急医学

キーワード：近赤外線分光法

1. 研究開始当初の背景

【救急領域における蘇生後脳症】

本研究において我々が対象とするのは小児の蘇生後脳症である。厚生労働省「人口動態調査」によると毎年 300 名以上の子供(0-14 歳)が不慮の事故で亡くなっており、そのうち窒息や溺水など、低酸素血症に伴う死亡が半数以上を占めている。また自己心拍が再開しても脳障害（蘇生後脳症）を生じ、予後が悪いことは周知の事実である。小児における蘇生後脳症では成人と比較し社会的背景などにより治療経過が長くなることが多いが、成人における低体温療法のように確立された治療法は現在のところ存在しておらず、また全身状態が不安定な場合が多く CT/MRI による頭部画像評価が難しい場合も多い。そのため蘇生後脳症に対する新たな治療法の検討、モニタリング方法の出現が待たれるところである。

虚血再灌流障害の病態には、活性酸素種のほか、炎症性サイトカインなど様々なメディエーターが関与し細胞傷害が惹起されることが明らかになっている。脳組織内にはフリーラジカルを産生する酵素が広範に存在し、脳内で産生される代表的なフリーラジカルであるスーパーオキシドは生体内ではスーパーオキシドディスムターゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ、カタラーゼなどの働きで無毒化されるが、 Fe^{2+} のような 2 価の金属イオン、その他の遷移金属が存在すると、フェントン反応などによって一層強力なフリーラジカルであるヒドロキシルラジカルに変化し、重篤な脳細胞傷害を引き起こすことが知られている。

【近赤外線分光法(Near-infrared spectroscopy: NIRS)】

蘇生後脳症の重症度を判定し適切な治療介入を行うには、CT や MRI を用いた画像診断が有用である。しかし、概して蘇生後の患者は循環動態が不安定で移動にはリスクが伴い、急性期に連続的計測ができない点が問題となる。近赤外線分光法(Near-infrared spectroscopy: NIRS)は、ベッドサイドで非侵襲的かつリアルタイムに脳内酸素飽和度をモニタリングできる装置で、院外心停止患者の病院到着時の脳局所酸素飽和度 (rSO_2) 値が、90 日後の蘇生後脳症の予後判定に有用であることが報告されている。一方、CT や MRI で重篤な脳障害を呈する蘇生後症例を NIRS で測定すると、脳内酸素飽和度は正常～高値を示し、蘇生後脳症の増悪変化を全く検出できなかったという報告もあり、NIRS は心拍再開後の蘇生後脳症に対する脳モニタリング法としては有用でないとの意見も存在する。本研究において我々が使用する近赤外光時間分解分光装置(TRS)は、ヘモグロビン濃度、組織酸素飽和度の絶対値を測定できるだけでなく、組織の散乱も同時に計測できる装置である。組織の散乱に影響する因子としては、温度変化、水分子の変化、ミトコンドリアの膨化などがあり、水分子の変化とミトコンドリアの膨化は脳浮腫を連想させる。現在我々はブタの心停止蘇生後モデルで予備実験を行っているが、ヘモグロビン濃度は保たれているにもかかわらず散乱係数のみ低下している例があり、そのような例を頭部 MRI で評価したところ脳虚血を示唆する所見が得られた。この結果より TRS を用いて連続的に散乱係数をモニタリングすることで、脳浮腫の発生や治療による脳浮腫の軽減効果がリアルタイムに測定できる可能性があり、臨床応用可能となればベッドサイドで簡便に脳循環や脳代謝の変化を評価できると考えている。

2．研究の目的

救急外来には心肺停止患者が多く来院するが、蘇生後脳症に対する確立された治療法は現在のところ低体温療法以外存在せず、全身状態によっては施行できない場合も多い。また蘇生後脳症の急性期モニタリングについては確立されたものはなく、蘇生後脳症に対する新たな治療方法、モニタリング法の出現が望まれている。

現在我々は近赤外光時間分解分光装置（TRS）を用い、従来のヘモグロビン濃度を利用した脳酸素代謝の評価に加え、光の散乱係数の変化を利用して脳細胞の形態的变化、組織の水分含量の変化を評価する予備研究を行っており一定の成果を得ている。

本研究ではブタの窒息・低酸素血症、心室細動誘発による心肺停止モデルを作成・評価することで、TRSを用いた新たな脳モニタリング法の確立を目指す。

3．研究の方法

(窒息モデル)全身麻酔、挿管管理下のブタの挿管チューブを閉塞し、窒息・低酸素血症に伴う心停止を誘発する。閉胸式心マッサージ開始と同時に人工呼吸を再開、アドレナリン投与による蘇生を行い、自己心拍を再開させる。

(心室細動モデル)全身麻酔、挿管管理下のブタの内頸静脈よりペーシングカテーテルを留置、電気刺激を行い心停止誘発する。電氣的除細動、閉胸式心マッサージとアドレナリン投与による蘇生を行い、自己心拍を再開させる。

その際、近赤外光時間分解分光装置（TRS）を頭部に装着し、脳内ヘモグロビン酸素飽和度やミトコンドリア内チトクロームオキシダーゼ酸化還元状態、組織の散乱係数を連続的にモニタリングする。

4．研究成果

窒息モデル、心室細動モデル共に再現性を持ってモデル作成が可能となった。頭部MRIでの評価では脳浮腫所見あり、蘇生後脳症モデルとして問題ないものとする。

TRSでの測定については、チトクロームオキシダーゼの酸化・還元変化を捉えているようではあったが、胸骨圧迫や接触の問題で正確な測定ができないこともあり、更なる実験が必要と考える。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|