

平成 22 年 12 月 14 日現在

研究種目：基盤研究 (B)
 研究期間：2007 ～ 2009
 課題番号：19390459
 研究課題名 (和文) 蘇生後低酸素脳症患者の急性期病態の解明と治療法開発に関する研究
 研究課題名 (英文) Pathophysiological analysis for patients with anoxic coma after cardiopulmonary arrest.

研究代表者
 塩崎 忠彦 (SHIOZAKI TADAHIKO)
 大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：60278687

研究成果の概要 (和文)：臨床研究では、無侵襲脳内酸素飽和度モニターを用いて、心呼吸停止患者における脳内酸素飽和度の変化を連続測定し、①胸骨圧迫心臓マッサージだけでは脳内酸素飽和度を保てない症例が多く存在すること、②そのような心肺停止症例に対しては、可及的速やかに経皮的な心肺補助装置を装着する必要があること、の2点を明らかにした。基礎研究では、砂ネズミ虚血再灌流モデルを用いて、致命的である虚血時間 (生存率が急激に低下) が20分であること、低体温の最適温度は30℃であること、低体温の導入時期は虚血直後 (ゼロ分) で最も成績が良いこと、を明らかにした。

研究成果の概要 (英文)：In clinical study, we monitored bilateral regional cerebral oxygen saturation using near infrared spectroscopy (the TOS-96) during cardiopulmonary resuscitation continuously just after they arrived at hospital. Our studies suggest that extracorporeal cardiopulmonary resuscitation may improve regional cerebral oxygen saturation in patients with out-of-hospital cardiac arrest and their neurological outcome. In animal studies, using a gerbil model of global ischemia-reperfusion, we assessed the effects of hypothermia on physiological parameters and evaluated the optimal timing for induction of hypothermia to achieve a better survival rate. Under normothermic cerebral ischemia, the survival rate was dramatically decreased by induction of 15 to 20 minutes of ischemia. Induction of hypothermia significantly improved the survival rate only when induction of hypothermia occurred less than 10 minutes after ischemic onset.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	5,600,000	1,680,000	7,280,000
2008 年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
2009 年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
年度			
年度			
総計	14,000,000	4,200,000	18,200,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：救急医学

キーワード：心肺蘇生、脳内酸素飽和度、脳蘇生、蘇生後脳症、脳低温療法

1. 研究開始当初の背景

米国では年間 26 万人(Thomas T, et al: Circulation 2006)、日本でも年間 10 万人近い患者(Iwami T, et al: Resuscitation 2003)が突然の心停止を発症している。Advanced cardiopulmonary life support による心肺蘇生術の普及によって、心呼吸停止患者の蘇生成功症例は増えているが、神経学的後遺症を残さずに全脳虚血状態から回復できる症例は未だに稀である。我々は、蘇生後低酸素脳症(以下、蘇生後脳症)を呈している患者の機能予後を改善するためには発症後早期の病態解明が必須であると考え、今回の研究を行った。

また基礎研究では、局所虚血モデルあるいは短時間の心肺停止モデルにおいて、低体温療法導入の至適時期に関して、いくつかの報告が散見されるのみである(Nozari A et al. Circulation 2006)。しかも、全脳虚血モデルのような、より侵襲度の強い致命的モデルにおいては、未だ低体温療法の至適開始時期はおろか、低体温療法が致命的となる脳虚血時間をどれほど延長できるのかさえ明らかではない。また、低体温が与えるどのような生理学的パラメータの変化が、生存率に対して好影響を与えるのかも明らかではない。常温下での脳血流の変化や脳軟膜動脈径の変化に関しては過去に報告があるものの、低体温時の脳軟膜動脈径の変化に関する報告はない(Hauck EF, et al. J Cereb Blood Flow Metab 2004)。そこで我々は、スナネズミを用いて、致命的となる全脳虚血モデルを作成し、低体温療法の導入時期を変化させた場合や、あるいは虚血時間を変化させた場合と組み合わせ、死亡率と脳血流や脳温、脳軟膜動脈径を含む生理学的パラメータとの関係を調べた。

2. 研究の目的

(1) 臨床研究の目的は、『心肺蘇生時も含めた蘇生後脳症の急性期に、脳で何が起きているのか?』を明らかにすることである。

(2) 基礎研究の目的は、『低体温療法の至適導入時期や、低体温療法によるどのような生理学的パラメータの変化が神経保護作用として効果的に作用するか?』を明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) 臨床研究:

研究①2008年3月から10月までに大阪府立急性期・総合医療センター(大阪市・住吉区)に搬送された院外心肺停止患者 176 例の

うち、60 例で Near Infrared Spectroscopy (TOS96, TOSTEC, Tokyo, Japan)を使用して蘇生中、蘇生後のどちらか、もしくは両方の脳酸素飽和度を測定した。

研究②: 2008年3月から2010年3月にかけて、大阪大学医学部附属病院高度救命救急センターまたは大阪府立急性期総合医療センターの救急診療科へ搬送された院外心停止患者のうち、9 症例で救急外来搬入直後から自己心拍再開後までの脳酸素飽和度を、Near Infrared Spectroscopy を用いて経時的に測定した。

(2) 基礎研究:

スナネズミの一過性前脳虚血モデルを用いた。①常温下で虚血時間を変化させ致命的となる虚血時間を求め、致命的虚血モデルを作成した。このモデルを用いて、低体温療法の②温度(34°C・30°C)(導入は虚血後0分に設定)や、③導入時期を変化(虚血後0分・5分・10分)(低体温は30°Cに設定)、④虚血時間を延長させ(20分・25分・30分)(低体温は30°C、導入は虚血0分に設定)、これらの生存率を比較し低体温療法の効果を調べた。その後、特に4群(37-00-20群・30-00-20群・30-00-30群・30-00-00群; 数字は、目標体温(°C)-低体温療法導入時期(分)-虚血時間(分)、を表す)に対して、生理学的パラメータ(脳血流・脳表軟膜動脈の血管径・脳温・血圧・心拍)をそれぞれ測定した。

4. 研究成果

(1) 臨床研究:

研究①: 心肺停止患者において、従来の胸骨圧迫に重点を置いた心肺蘇生では脳内酸素飽和度(rSO_2)を良好に保つことができない症例があり、脳酸素飽和度をより早期に改善させることが蘇生後の良好な神経学的予後と関連した(図1)。

研究②: 9 例の院外心停止患者のうち、6 例は従来の蘇生術で自己心拍再開(ROSC)が得られた。この6例を自己心拍再開群とした。3 例は従来の蘇生術では自己心拍再開が得られず経皮的な心肺補助装置(ECPR)を導入した。この3例を経皮的な心肺補助群とした。自己心拍再開群(ROSC 群)において、脳酸素飽和度は自己心拍再開後 15 分で有意に上昇した。経皮的な心肺補助群(ECPR 群)において、全例で脳酸素飽和度は経皮的な心肺補助装置導入により速やかに上昇した(図2)。

以上の結果から、胸骨圧迫心臓マッサージだけで脳内酸素飽和度を保てない心肺停止症例に対しては、可及的速やかに経皮的な心肺

補助装置を装着する必要があると考えられた。

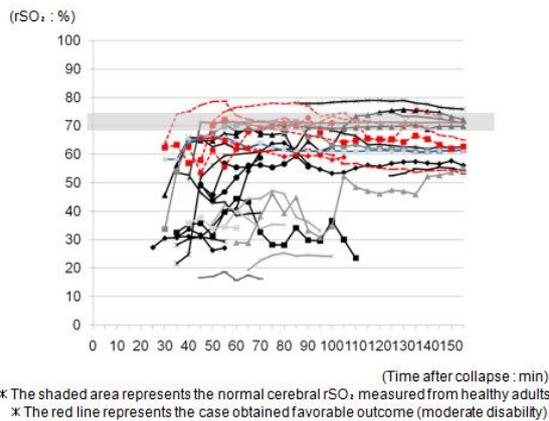
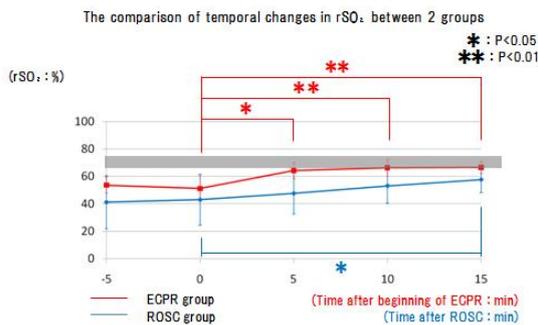


図 1. shows the changes in the cerebral rSO₂ after collapse (n=29). The horizontal axis reflects time after collapse, and the vertical axis reflects the value of rSO₂. Red line reflects the patients who had a favorable neurological outcome (moderate disability). All these 6 patients revealed cerebral rSO₂ more than 50% from 30 minutes after collapse



*The shaded area represents the normal cerebral rSO₂ measured from

図 2. shows the comparison of temporal changes in rSO₂ between 2 groups. Blue line shows mean rSO₂ in ROSC group. Zero represents the time of ROSC. Red line shows mean rSO₂ in ECPR group. Zero represents the time of beginning of ECPR. Error bars represent standard deviation.

(2) 基礎研究：

37℃では虚血時間 20 分で生存率の急激な低下を示し、

- ① 致命的である虚血時間は 20 分であった。
- ② 低体温療法の温度は 30℃が最も成績が良かった。
- ③ 低体温療法の導入時期は虚血 0 分で最も成績が良かった。
- ④ 虚血 0 分に 30℃の低体温を導入することにより致命的虚血時間を延長することが

できた。

- ⑤ 特に 30-00-20 群と 30-00-30 群では、脳血流における再灌流後の一過性過灌流は有意に抑制され(図 3)、再灌流後の軟膜動脈収縮も有意に抑制された(図 4)。
- ⑥ しかし、これら 2 群間において生存率は大きく異なっていたものの、いかなる生理学的パラメータも有意な差は認められなかった。

低体温療法は導入が遅れるほどその効果を急速に失い、低体温療法により脳虚血時間は延長できたにせよその延長効果は予想外に短かった。しかし、適切に低体温療法を導入することにより再灌流後の一過性過灌流と再灌流後低灌流の抑制効果が得られ、これが生命予後の改善に寄与するものと考えられた。従って重篤な脳虚血障害において、低体温療法は可及的早期の導入、さらには虚血中からの導入がより効果的であると考えられた。

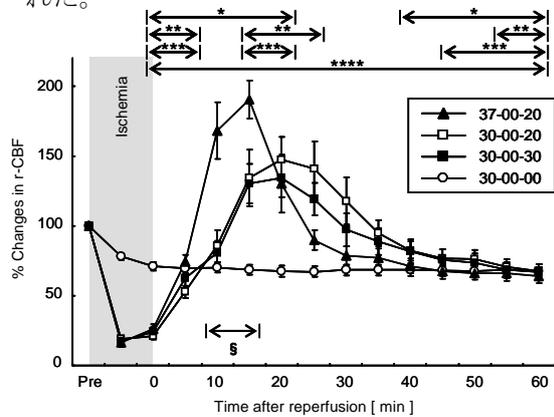


図 3

図 3. Temporal changes in r-CBF. Maximal values after reperfusion were 190.32 ± 13.59% at 15 minutes in the 37-00-20 group, 147.42 ± 16.05% at 20 minutes in the 30-00-20 group, and 134.32 ± 13.89% at 20 minutes in the 30-00-30 group. R-CBF was enhanced significantly in the 37-00-20 group compared with those in both 30-00-20 and 30-00-30 groups (§ : p < 0.05). * : 37-00-20 vs. the baseline, ** : 30-00-20 vs. the baseline, *** : 30-00-30 vs. the baseline, **** : 30-00-00 vs. the baseline

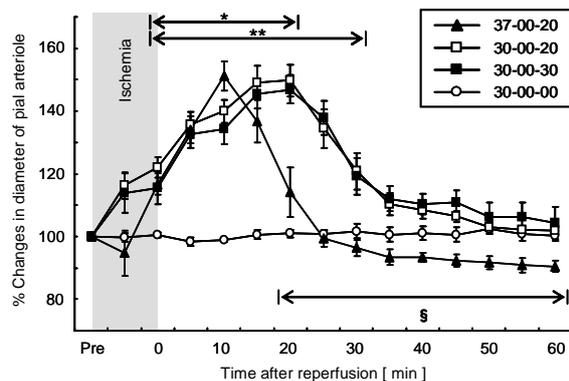


図 4

図4. Temporal changes in diameter of the pial arteriole. Maximal values after reperfusion were $153.84 \pm 5.28\%$ in 37-00-20 at 10 minutes, $149.71 \pm 4.95\%$ in 30-00-20 at 20 minutes, and $146.91 \pm 4.50\%$ in 30-00-30 at 20 minutes. The diameter of the pial arteriole in the 37-00-20 group was significantly smaller than those in both 30-00-20 and 30-00-30 groups from 20 minutes after reperfusion ($\$: p < 0.05$). * : 37-00-20 vs. the baseline, ** : 30-00-20 and 30-00-30 vs. the baseline

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7件)

- ① Noguchi K, Shiozaki T③, Seiyama A, 等8名: Effects of Timing and Duration of Hypothermia on Survival in an Experimental Gerbil Model of Global Ischemia. Resuscitation (in press) (査読有)
- ② Sakai T, Shiozaki T⑩, Shimazu T, 等13名: Effectiveness of new "Mobile AED Map" to find and retrieve an AED: a randomized controlled trial. Resuscitation (in press) (査読有)
- ③ Sakai T, Tasaki O③, Sugimoto H⑧, 等19名: Incidence and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest with shock-resistant ventricular fibrillation: Data from a large population-based cohort. Resuscitation 81: 956-961, 2010. (査読有)
- ④ Fujii Y, Shiozaki T④, Sugimoto H⑧, 等8名: Evaluation of posttraumatic venous sinus occlusion with CT venography. J Trauma 66: 1002-1006, 2009. (査読有)
- ⑤ Kajino K, Shimazu T, Sugimoto H⑨, 等9名: Comparison of neurological outcomes following witnessed out-of-hospital ventricular fibrillation defibrillated with either biphasic or monophasic automated external defibrillators. Emerg Med J 26: 492-496, 2009. (査読有)
- ⑥ Tasaki O①, Shiozaki T②, Sugimoto H⑧, 等8名: Prognostic indicators and outcome prediction model for severe traumatic head injury. J Trauma 66: 304-308, 2009. (査読有)
- ⑦ Kajino K, Shimazu T, Sugimoto H⑨, 等9名: Subsequent ventricular fibrillation and survival in out-of-

-hospital cardiac arrests presenting with PEA or asystole. Resuscitation 79: 34-40, 2008. (査読有)

[学会発表] (計11件)

- ① Y Nakahori, K Shimizu, T Shiozaki, M Ohnishi, Y Nakagawa, O Tasaki, H Ogura, Y Kuwagata, T Shimazu; Assessment of the benefit of extracorporeal life-support for patients with cardiac arrest in terms of cerebral oxygen saturation. American heart association resuscitation science symposium. Chicago, U.S.A. November 13-17, 2010.
- ② T Sakai, T Iwami, T Kawamura, T Kitamura, Y Hayashi, T Nishiuchi, Y Ohishi, H Rinka, K Kajino, O Tasaki, T Shimazu; Advanced treatments for Shock-resistant ventricular fibrillation at Critical Care Medical Centers: the Utstein Osaka Project. American heart association resuscitation science symposium. Chicago, U.S.A. November 13-17, 2010.
- ③ T Sakai, T Iwami, K Kajino, Tetsuhisa K, Chika N, Hiroshi T, Seishiro M, Takashi K, Taro I, Tasaki O, Shiozaki T, Ogura H, Kuwagata Y: Effectiveness Of An "AED Map On A Mobile Web" System: A Randomized Controlled Trial. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions, Orland, U.S.A. November 14-18, 2009.
- ④ T Sakai, T Iwami, K Kajino, O Tasaki, T Nishiuchi, Y Hayashi, H Ikeuchi, A Hiraide, T Irisawa, T Kawamura, H Sugimoto. : Incidence and Outcomes of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with Shock-resistant Ventricular Fibrillation in Osaka: Data from a Large Population-based Cohort. International Resuscitation Science Symposium. Osaka, Japan. March 19, 2009.
- ⑤ Nakahori Y, Shimizu K, Shiozaki T, Ogura H, Tasaki O, Kuwagata Y, Sugimoto H, Nakamori Y, Fujimi S, Ikeuchi H: The sequential changes in rSO₂ during cardio-pulmonary resuscitation. Society of critical care medicine's 38th critical care congress. Nashville, Tennessee, U.S.A. January 31 - February 4, 2009.
- ⑥ Hayakawa K, Tasaki O, Hamasaki T, Kajino K, Shimizu K, Shiozaki T, Ogura H, Kuwagata Y, Sugimoto H: Prognostic indications and outcome prediction

- model for patients with return of spontaneous circulation from cardiopulmonary arrest. - OSAKA UTSTEIN PROJECT -. Society of critical care medicine's 38th critical care congress. Nashville, Tennessee, U.S.A. January 31 - February 4, 2009.
- ⑦ Shimizu K, Ogura H, Tasaki O, Hayakawa K, Nakahori Y, Kuwagata Y, Sugimoto H: Neurological outcome of cardiac arrest patients treated with percutaneous cardiopulmonary support (PCPS). Society of critical care medicine's 38th critical care congress. Nashville, Tennessee, U.S.A. January 31 - February 4, 2009.
- ⑧ Fujii Y, Tasaki O, Yoshiya K, Shiozaki T, Ogura H, Kuwagata Y, Sugimoto H, Sumi Y: Evaluation of posttraumatic venous sinus occlusion with CT venography. American Association for the Surgery of Trauma 16th Meeting. Maui, Hawaii, U.S.A. September 24 - 27, 2008.
- ⑨ T Sakai, T Iwami, K Kajino, O Tasaki, T Nishiuchi, Y Hayashi, H Ikeuchi, A Hiraide, T Irisawa, T Kawamura, H Sugimoto. : Incidence and Outcomes of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with Shock-resistant Ventricular Fibrillation in Osaka: Data from a Large Population-based Cohort. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions, New Orleans, U.S.A. September 8-12, 2008.
- ⑩ K Kajino, T Iwami, Robert A. Berg, O Tasaki, T Kawamura, H Nonogi, T Nishiuchi, Y Hayashi, H Ikeuchi, H Tanaka, Ti Shimazu, A Hiraide, H Sugimoto: Subsequent VF is Associated with Better Outcomes from Out-of-Hospital Cardiac Arrests with Initial Non - shockable Rhythms - population - based Utstein Study In Osaka, Japan. American Heart Association Scientific Sessions 2007. Orlando, U.S.A. Nov 3-7, 2007.
- ⑪ K. Shimizu, Y. Oode, H. Ogura, A. Matsushima, O. Tasaki, T. Shiozaki, Y. Kuwagata, T. Shimazu, H. Sugimoto: Evaluation of abdominal blood flow during chest compression in cardiac arrest patients using enhanced computed tomography (CT). American Heart Association Scientific Sessions 2007. Orlando, U.S.A. Nov 3-7, 2007.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

塩崎 忠彦 (SHIOZAKI TADAHIKO)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：60278687

(2) 研究分担者

杉本 壽 (SUGIMOTO HISASHI)
大阪大学・名誉教授
研究者番号：90127241
小倉 裕司 (OGURA HIROSHI)
大阪大学・医学系研究科・講師
研究者番号：70301265
田崎 修 (TASAKI OSAMU)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：90346221
松本 直也 (MATSUMOTO NAOYA)
大阪大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：50359808

(3) 連携研究者

田中 裕 (TANAKA HIROSHI)
順天堂大学・医学部・教授
研究者番号：90252676

(H19：研究分担者として参画、H20・21：連携研究者として参画)