

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17893

研究課題名（和文）脳神経蘇生における脳循環の理解と機械学習を利用した治療戦略の開発

研究課題名（英文）Understanding of cerebral circulation in cerebral resuscitation and development of therapeutic strategies using machine learning

研究代表者

館野 丈太郎 (Tachino, Jotaro)

大阪大学・大学院医学系研究科・特任助教（常勤）

研究者番号：50747152

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）：院外心停止蘇生後患者において、脳血管自動調整能（CVAR）の評価とその死亡率への影響を調査した。研究は、脳局所酸素飽和度と平均血圧のデータからCVARを算出し、その有無を時間依存性共変量として生存解析を行った。その結果、CVARの未検出時間が長いほど死亡率が有意に上昇することが示された。この知見は、心拍再開後の神経予後予測に役立ち、早期治療の差し控えを回避する助けとなる。また、CVARの維持が患者予後を改善する可能性を示唆し、個別化医療の発展に貢献する可能性がある。さらに、この研究は心停止後の治療管理において、脳循環に基づいたアプローチが重要であることを強調している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果には大きく二つの意義がある。第一に、蘇生後早期の臨床データから死亡率の高いサブグループを特定可能となることで、より強化した治療介入を行うべき集団の特定に役立てることができる。さらに、回復する可能性がある方の早期の治療差し控えを回避することに役立つ可能性がある。第二に、脳循環を適正に保つ集中治療管理を行うことが生命予後の改善を示唆するものであり、脳循環に基づいた全身管理方法を開発することが蘇生後の神経後遺症を減じるブレイクスルーとなる可能性があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In patients resuscitated after out-of-hospital cardiac arrest, non-invasive evaluation of cerebrovascular autoregulation (CVAR) revealed that longer periods of undetectable CVAR significantly increased mortality rates. CVAR, which maintains cerebral blood flow despite changes in blood pressure, was known to decline after cardiac arrest, but its impact on outcomes was unclear. Our research used data from cerebral oxygen saturation and mean arterial pressure to assess CVAR changes over time, using undetectable CVAR duration as a time-dependent covariate in survival analysis. Results indicated that longer undetectable CVAR periods were linked to higher mortality. These findings can aid in predicting neurological outcomes and prevent premature withdrawal of care in potentially recoverable patients. Maintaining proper CVAR post-resuscitation may improve outcomes, highlighting the potential of individualized treatments based on cerebral circulation.

研究分野：集中治療、救急医療、外傷、蘇生

キーワード：心停止 低酸素性虚血性脳損傷 脳血管自動調節能 近赤外分光法 時間依存性共変量

1. 研究開始当初の背景

院外心停止症例において、心拍再開が得られても、その後の二次的脳損傷が神経予後を悪化させる。蘇生直後には、多くの患者が意識障害を呈し、神経機能がどこまで回復するかを早期に判断するのは難しい。このことが治療方針の決定に際して、医療者だけでなく患者家族をも困惑させる。蘇生後の治療方針決定に大きく影響を与える予後予測は臨床的に重大な意味を持つため、それまで数多くの先行研究が行われてきた。しかし、研究開始当時、米国心臓協会は蘇生後の神経予後研究の問題点を指摘し、全体的な研究の質は低いとコメントし、改善策の提言を求めている状況であった (*Circulation* 2019)。

我々の研究グループは、本研究の開始以前から近赤外光分光分析法を利用して非侵襲的に脳局所酸素飽和度を測定する技術に注目して研究を進めていたが、この技術を用いて神経予後予測モデルを作成できるかは不明であった。当時、いくつかの先行研究では、蘇生後に脳血管の自動調整能 (Cerebrovascular Autoregulation: CVAR) が障害される可能性が示唆されていた。また、正常脳において近赤外光分光分析法で CVAR の評価が可能であることが報告されていた。我々研究グループはここに着目し、蘇生後の脳で CVAR が障害されることを仮説とし、近赤外光分光分析法でこれを定量化することが可能であり、神経予後の予測に用いることができるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

院外心停止症例において近赤外光分光分析法による持続モニタリングを行うことで、CVAR を評価し、神経予後との関連を明らかにすること。

3. 研究の方法

大阪大学大学院医学系研究科附属病院高度救命救急センターへ 2017 年 6 月から 2020 年 5 月までに搬送され入院となった院外心停止の症例 (年齢 18 歳以上) を包含とした。除外基準は以下の通りであった: (i) 持続的な心拍再開は達成されたが、循環維持が困難なため数時間以内の死亡が予想される患者 (CVAR の有無の判断が困難なため、心拍再開後 2 時間以内の死亡)、(ii) 画像診断による頭蓋内占拠性病変の確認、(iii) 重度の外傷性脳損傷、頭蓋内出血、脳卒中の既往、(iv) 生命維持治療の継続拒否の確認、(v) 患者データの重大な欠落を有する者。病院到着後すぐに、近赤外分光法による測定パッド (TOS-OR、TOSTEC、東京、日本) を患者の両側の額に貼り付けた。観血的血圧測定のために動脈ラインを挿入し、心拍再開後 96 時間まで能局所酸素飽和度と平均動脈圧を連続的にモニターした。血液検査、心電図、超音波検査、全身コンピュータ断層撮影を心拍再開後の全患者に行い、心停止の原因を調べた。冠動脈病変が心停止の原因であると疑われた場合には、冠動脈造影が行われ、必要に応じて経皮的冠動脈インターベンションが行われた。病院到着前にショック可能なリズムが検出された患者、あるいは初期治療として、難治性不整脈の症例では、原則として体外心肺蘇生術が施行された。目標体温管理 (TTM: Target Temperature Management) プロトコールでは、病院前の移動中または病院到着後の初期治療中にショック可能なリズムが存在することを適応の基準とした。さらに、心拍再開後に昏睡状態に陥った患者も TTM の対象となった。TTM の間、鎮静薬が投与され、目標体温は一定 (24 時間 34) に保たれ、その後 48 時間かけて 36 まで回復した。最後に、非ショック性リズムの患者や循環が不安定な患者では、36 の正常体温が CA 後の管理のルールとして用いられた。麻酔薬投与には、鎮静薬としてプロポフォールとミダゾラム、鎮痛薬としてフェンタニルが用いられた。TTM を施行する際には、患者の体動や不安が強い場合に鎮静剤を投与した。十分な鎮痛を行い、必要に応じて鎮静剤を投与する方針で集中管理を行った。全死因による院内死亡を主要評価項目とした。神経学的転帰の信頼性の高い評価は、6 ヶ月後の脳機能カテゴリー (CPC: Cerebral Performance Category) によって得られた。本研究では、CPC 1 または 2 を神経学的転帰良好、CPC 3~5 を神経学的転帰不良と定義した。

血行動態モニターを用いてアナログ動脈圧信号を観察し、データ処理は DT9800 データ収集モジュール (Data Translation, Marlboro, MA, USA) を用いて行った。信号は、時間積分された重ならない 15 秒間の平均値としてフィルタリングされた。この手順により、15 秒の time window と 0.067Hz でのリサンプリングによる移動平均フィルターを得ることができ、呼吸と脈波波形に起因する高周波ノイズを除去することができた。平均動脈圧の変化と脳局所酸素飽和度との間の移動ピアソン相関係数(COx)を算出した。相関係数は、COx 値をモニターするために 300 秒のウィンドウで計算した。脳局所酸素飽和度と平均動脈圧の両方を心拍再開後最大 96 時間連続的にモニターし、CVAR の有無を 12 時間ごとのタイムウィンドウで判定した (96/12 時間 = 8 期間)。CVAR の有無は、Cox 値 0.3 を閾値として評価した。各期間の半分以上で COx 値が 0.3 未満であった場合、CVAR の存在は保たれたと定義した。患者の人口統計学的因子に関する統計データは、数、パーセンテージ、中央値で表し、必要に応じて四分位範囲 (IQR: Inter Quartile Range) を用

いた。連続データの比較には Mann-Whitney U 検定を用い、カテゴリーデータには Pearson のカイ二乗検定を用いた。CVAR の状態に応じたサブグループでは、CVAR に影響を与える因子の偏りを評価するために、心拍再開後 12 時間までの最初の期間における基本的な特性を評価した。非 CVAR と死亡率との関連は、CVAR または非 CVAR を示す変数を時間依存共変量、患者年齢を時間固定共変量として扱った Cox 比例ハザードモデルを用いて評価した。心拍再開後の時間を示す変数には 12 時間単位が用いられた。各 12 時間の時間間隔について、COx が 2 時間以上得られた場合に、CVAR の時間依存性の有無を定義した。Cox 回帰分析から得られたハザード比 (HR) を 95% 信頼区間 (CI) とともに示した。さらに、MAP < 60mmHg の症例の CVAR データを除外し、生存解析を行うことにより感度解析を行った。二次解析として、COx が 0.3 以上であった 96 時間以内の時間の割合を非 CVAR の期間と定義した。ロジスティック回帰を用いて、非 CVAR 期間の神経学的転帰不良への影響が、TTM の有無によって修正されるかどうかを評価し、2 つの変数の間の交差積項を用いて年齢を調整した。非 CVAR 時間パーセントの非線形効果は、ロジスティック回帰の制限付き三次スプラインを用いて推定した。両側 p 値が 0.05 未満をすべての統計的推論において有意とみなした。すべての解析は R ソフトウェアバージョン 4.0.2 を用いて行われた。本研究の正式な承認は、大阪大学医学部附属病院の施設審査委員会から得た (承認番号: 17207)。

4. 研究成果

対象期間中、合計 100 人の患者が解析対象となった (図 1)。全患者の年齢中央値は 72.0 歳 (IQR 58.8-81.0) で、36 人が女性であった。脳局所酸素飽和度のモニタリング時間の中央値は 72.0 時間 (IQR 23.5-90.0) であった。全参加者 100 人のうち、73 人に目撃者があり、64 人にバイスタンダー心肺蘇生が行われ、41 人にショック可能ナリズムが検出された。心停止の持続時間の中央値は 33.5 分 (IQR 17.0-48.0) であった。病院到着時の脳局所酸素飽和度の中央値は 48.9% (IQR: 43.2%-59.2%) であった。治療に関しては、TTM が 27 例に、経皮的冠動脈形成術が 16 例に、体外心肺蘇生術が 24 例に施行された。100 人の患者のうち、24 人の神経学的転帰は良好で、76 人の神経学的転帰は不良であった。心拍再開から最初の 12 時間までの間に 73 例の患者で CVAR が検出可能であり、18 例は CVAR なし、9 例はデータ欠損であった。CVAR 検出群では、平均動脈圧が有意に高く、乳酸アシドーシスが軽度で、血管圧迫薬の使用頻度が少なく、鎮静薬の使用頻度が高かった。年齢、性別、心停止時間、脳局所酸素飽和度、体温、PaCO₂、PaO₂、重炭酸塩、ヘモグロビン、TTM、ECPR については有意差が認められなかった。

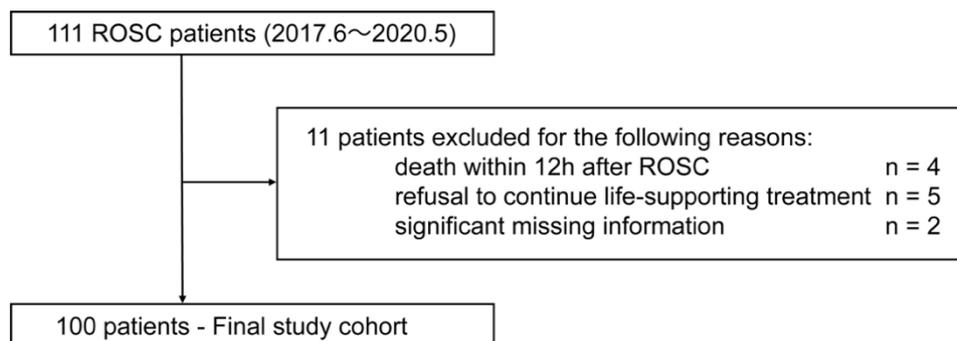


図 1

各患者の CVAR と MAP の経時的推移を図 2 に示した。ROSC 後 96 時間以内に神経学的転帰が良好であったすべての患者で、CVAR が検出された。一方、神経学的転帰が不良であった 67 例 (88%) で CVAR が検出された。死亡による退院は、CVAR が検出されなかった 9 人の患者で起こった。CA 後に CVAR が検出されない期間があった患者は 36 人で、血圧が維持されていたにもかかわらず CVAR が検出されない期間があった患者は、神経学的転帰が良好であった患者を含めて 4 人であった。CVAR が出現と消失を繰り返した症例もあった。CVAR の状態は数例で経時的に変化した。

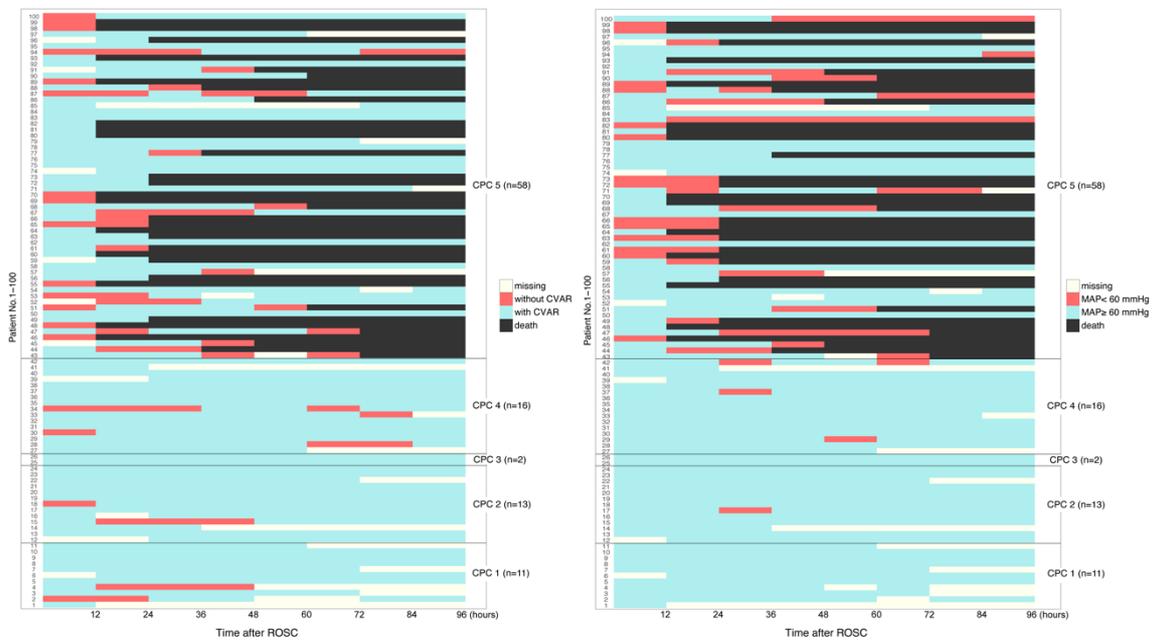


図 2

非 CVAR 時間を時間に依存する共変量とした生存分析

非 CVAR 時間は死亡率と有意に関連していた (crude HR 4.01 ; 95%CI, 1.84-8.73 ; $p < 0.001$; 調整 HR 4.02 ; 95%CI, 1.82-8.85 ; $p < 0.001$)。図 3 は心拍再開後の生存曲線を CVAR の状態別に示したものである。非 CVAR の曝露時間が長くなるにつれて生存確率は有意に低下した。低血圧性 CVAR データを除いた感度分析では、非 CVAR 時間は死亡率と有意に関連していた (crude HR 8.89 ; 95%CI, 2.53-31.2 ; $p < 0.001$; adjusted HR 8.81 ; 95%CI, 2.41-32.3 ; $p = 0.001$)。

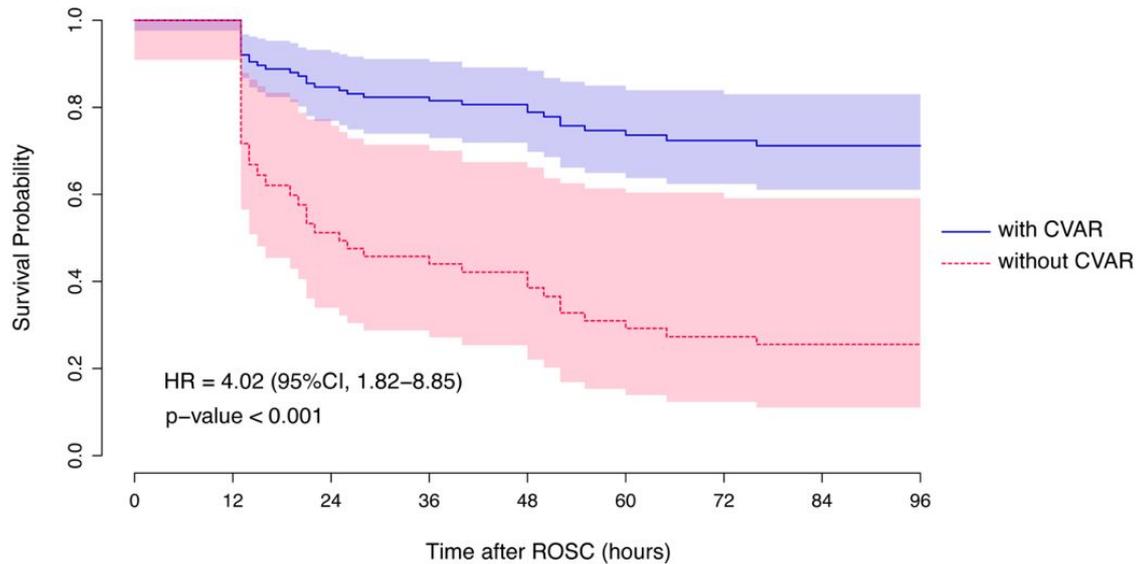


図 3

TTMの交互作用効果の評価

介入 (TTM または非 TTM) と非 CVAR 時間%との交互作用を評価した。その結果、非 CVAR 時間との交互作用は統計的に有意ではなかった ($p = 0.820$)。さらに、神経学的転帰不良の予測確率は、非 CVAR 時間の割合が 18% ~ 37% の場合、TTM 群が非 TTM 群より有意に低かった。それ以外では、統計的に有意な差はなかった (図 4)。

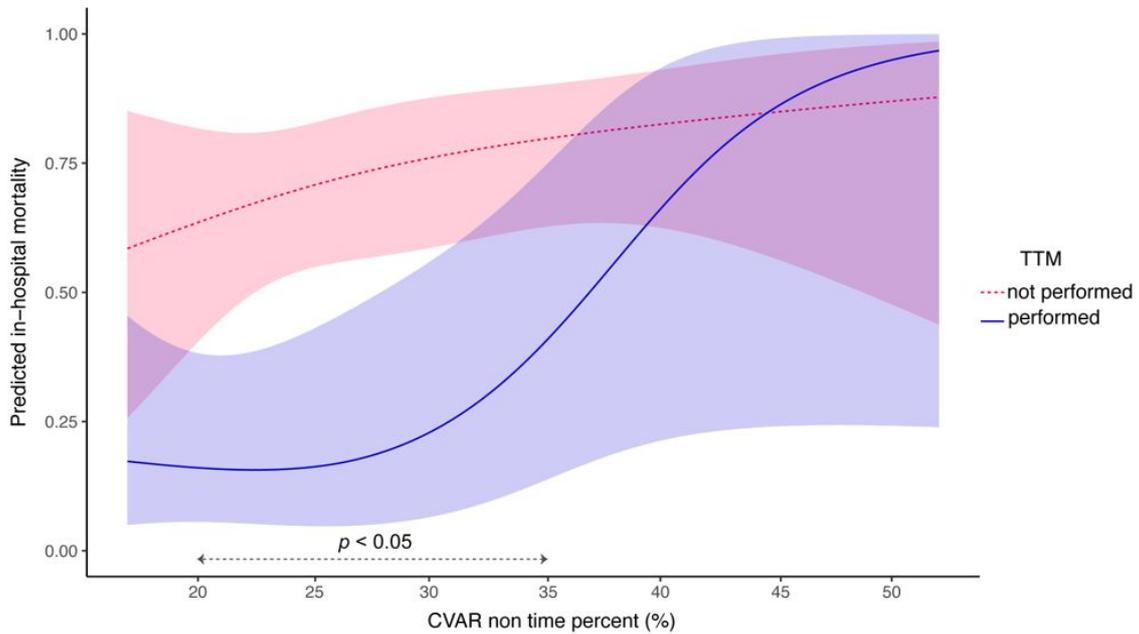


図 4

本研究成果には大きく二つの意義がある。第一に、蘇生後早期の臨床データから死亡率の高いサブグループを特定可能となることで、より強化した治療介入を行うべき集団の特定に役立てることが可能となる。さらに、回復する可能性がある方の早期の治療差し控えを回避することに役立つ可能性がある。第二に、脳循環を適正に保つ集中治療管理を行うことが生命予後の改善を示唆するものであり、脳循環に基づいた全身管理方法を開発することが蘇生後の神経後遺症を減じるブレイクスルーとなる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tachino Jotaro, Nonomiya Yuta, Taniuchi Satsuki, Shintani Ayumi, Nakao Shunichiro, Takegawa Ryosuke, Hirose Tomoya, Sakai Tomohiko, Ohnishi Mitsuo, Shimazu Takeshi, Shiozaki Tadahiko	4. 巻 43
2. 論文標題 Association between time-dependent changes in cerebrovascular autoregulation after cardiac arrest and outcomes: A prospective cohort study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism	6. 最初と最後の頁 1942 ~ 1950
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/0271678X231185658	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 館野丈太郎
2. 発表標題 脳血流自動調節能を評価することで脳神経蘇生を解き明かす
3. 学会等名 第48回日本救急医学会総会・学術集会 シンポジウム
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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------