

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 17 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2013

課題番号：22592008

研究課題名(和文)心肺蘇生後脳保護における二酸化炭素の有効性に関する実験的研究

研究課題名(英文) Experimental study of the effectiveness of CO2 for the brain protection after cardio pulmonary arrest

研究代表者

大嶋 清宏 (Oshima, Kiyohiro)

群馬大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：60361375

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：偶発性低体温により心肺停止に陥った症例に対し、PCPSと血液透析の導入が脳保護を含めた蘇生に有効であることを示した。また、心肺停止症例における自己心拍再開(ROSC)の予測因子として、来院時のアニオンギャップ(AG)およびアルブミン補正AG(ACAG)が有用であることを報告した。さらに、fibrin degradation products (FDP)およびD-ダイマーはAGおよびACAGに比較して心停止症例のROSC予測因子として有用であることを示し報告した。

研究成果の概要(英文)：WE reported the effectiveness of the introduction of percutaneous cardiopulmonary support system (PCPS) and hemodialysis in patients with cardiopulmonary arrest (CPA) due to accidental hypothermia. We also reported that anion gap (AG) and albumin-corrected AG (ACAG) were useful predictors of return of spontaneous circulation (ROSC) in patients with CPA. In addition, we evaluated the usefulness of fibrin degradation products (FDP) and D-dimer levels in blood to predict ROSC in patients with CPA compared with AG and ACAG.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学 救急医学

キーワード：心肺停止 心肺蘇生 脳保護 二酸化炭素 虚血再灌流傷害

## 1. 研究開始当初の背景

心肺停止 (CardioPulmonary Arrest: CPA) に対する心肺蘇生 (CardioPulmonary Resuscitation: CPR) 法に関しては、2000年に世界的なガイドラインが発表され、以後5年おきに最新のエビデンスに基づいて改訂されている。現在最新のガイドラインは2010年版である。CPRのガイドラインは、世界各国でその地域の特性に合わせての修正・加筆がなされた形で広く普及している。

CPRの最終目的は神経学的に後遺症を残さずに回復させることである。CPA症例に関して、神経学的予後を良好なものとするため、現在までに様々なパラメーターや方法が報告されているが確立された方法はない。また、CPR中あるいはCPR後における脳保護に関する有効な方法も未だ無いのが現状である。神経学的予後を良好なものにするためには一刻も早い安定した循環動態の再開とその維持が不可欠であるが、CPR中における自己心拍再開 (Return Of Spontaneous Circulation: ROSC) の有効なパラメーターも確立されていない。

## 2. 研究の目的

前述した如く、CPR後の最終的目標は脳の機能保存であり、CPR後脳保護に関しては多くの研究がなされているが未だ確立された方法は無い。また、ROSCに関する有効な指標も見出されていない。一方で近年、二酸化炭素の肺、心臓および脳に対する臓器保護効果が報告されている。本研究では、CPA症例におけるROSC予測因子や、CPR中の脳保護に関する補助循環の有用性に関して検討する。本研究は、臨床現場において、CPA症例に対する蘇生継続の適否判断や脳保護を意識した心肺蘇生法の確立に大きく寄与することが出来ると考える。

## 3. 研究の方法

- (1) 当院に搬送された偶発性低体温によるCPA症例に対し、循環補助として経皮的な心肺補助装置 (PCPS) を導入しその有用性を検討する。
- (2) CPA症例に対するCPRは国際ガイドライン策定や一次救命・二次救命コースの開催、ADE普及活動などを通じて一般市民まで広く認知されているが、未だその救命率は満足すべき状況ではない。また、ROSCを簡便かつ迅速に予測するパラメーターは未だなく、医療経済的な側面からも臨床現場において必要とされている。アニオンギャップ (AG) は  $\{(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)\}$  の計算式により臨床現場で簡便に測定でき、陽イオン陰イオンのバランス検出に有用であるが、低アルブミン血症の状況では荷電アルブミンが増え検出能が低下する。一方、代謝性アシドーシスの診

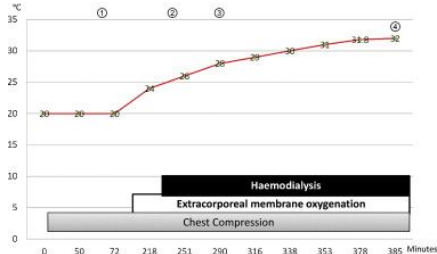
断に関して  $[4.4 - \{\text{observed serum albumin (g/dl)}\}] \times 2.5 + (\text{AG})$  で求められるアルブミン補正アニオンギャップ (ACAG) の有用性が集中治療の領域で報告されている。そこで、ACAGのCPA症例におけるROSCの予測因子としての有用性を評価した。研究に先立って群馬大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得た。2009年1月から2010年12月までの166人の院外発症CPA患者を後ろ向きに検討した。全例心肺蘇生ガイドライン2005に基づいて蘇生処置が行われた。データが十分にあり検討可能であった132人を実際に検討した。対象をROSC(+)群とROSC(-)群の2群に分け、重症患者の指標であるacute physiology and chronic health evaluation (APACHE) スコアおよびsequential organ failure assessment (SOFA) スコア、さらにAG、ACAG (すべて来院時) を二群間で比較した。さらにAGとACAGのROSC予測因子としての優劣をreceiver operator characteristic (ROC) 曲線を作成する事により検討した。統計処理はIBM社SPSS Statistics 2.0を用いた。

- (3) fibrin degradation products (FDP) とD-dimer (DD) が、AGおよびACAGに比較して、CPA症例におけるROSC予測因子としてより優れているか否かに関して検討した。2012年1月～12月までに当院に救急搬送された院外CPA症例を対象とした。対象をROSC(+)群とROSC(-)群の2群に分け、来院時のAG、ACAG、FDPおよびDDの値を2群間で比較した。さらにROSC予測因子としての優劣をreceiver operator characteristic (ROC) 曲線を作成する事により検討した。統計処理はIBM社SPSS Statistics 2.0を用いた。

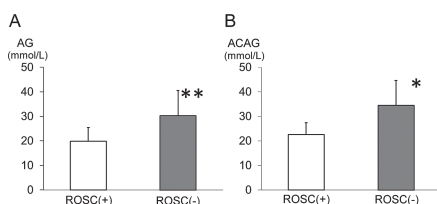
## 4. 研究成果

- (1) 偶発性低体温により心肺停止 (心室細動) に陥り当院へ救急搬送された30歳女性に対し、二次救命処置を行いながら救急外来でPCPSおよび血液透析回路を装着、PCPSにより循環動態を維持、血液透析により代謝性アシドーシスを改善し、当院での蘇生開始から385分後に自己心拍再開した。その後の経過は良好で、第3病日にPCPS、第4病日に人工呼吸器離脱をそれぞれ離脱し、第22病日に神経学的後遺症を全く残さずに独歩退院した。偶発性低体温により心肺停止に陥った症例に対し、PCPSと血液透析の導入が有効であることを示し

た。(雑誌論文 より引用)



- (2) 前述の研究対象 132 人中、33 人(25%) が心拍再開 {ROSC (+) 群} した。ROSC (+) 群の疾患別内訳は心疾患 13 人、窒息 8 人、呼吸器疾患 4 人、中枢疾患 2 人、敗血症性ショック 1 人、血液循環量減少性ショック 1 人、外傷 1 人、その他 3 人であった。ROSC の有無について年齢、性別、入電から病着までの時間においては差がなかった。APACHE および SOFA スコアは ROSC (-) 群が有意に高かった。AG と ACAG の値は ROSC (-) 群と比較して ROSC (+) 群で有意に低かった。(雑誌論文 より引用)



AG および ACAG とともに APACHE スコアと相関があったが相関係数は ACAG が AG より高かった ( $r=0.586$  vs  $0.482$ )。AG と ACAG の SOFA スコアとの相関は AG で低かった。また、ROSC の予測因子として、感度、特異度、陽性適中率、陰性適中率も ACAG が AG より優れていた。

CPA 患者において ROSC を予測できるパラメーターは、かねてから諸家が提唱しているが未だ確立したものはない。だがその確立は CPR を継続すべきか否かの判断や医療経済上も求められている。加えて、その判定は救急の現場で利用できるように簡便かつ迅速に測定出来るものでなければならぬ。ROSC 予測因子になり

うるものとして strong ion gap があるが、これは計算式が煩雑であり、ベッドサイドで簡便に測定できる項目ではないものが計算式に含まれているため、救急医療の現場には向きの面がある。Out of hospital cardiac arrest score が生存や神経予後指標として有用とする報告もあるが、やはり複雑な計算であったり、広く認知されていなかったり、そもそも目撃者がいない場合は計算出来なくなってしまうため、臨床に即しているとは言い難い。AG は歴史的に代謝性アシドーシスの指標として用いられ、陽イオン・陰イオンバランスの指標として臨床の現場で広く計算されている。しかしながら、重篤な症例(特にケトアシドーシスや低アルブミン血症)では AG の有用性は低下すると言われている。ACAG は AG 同様簡便に算出でき、また最近では集中治療を要す患者において代謝性アシドーシスの指標として適切であるとする報告がなされている。これらを踏まえ、我々は ACAG に着目し今回検討を加え上記のような結果を得た。AG、ACAG とともに ROSC と関連があった。また、ACAG は AG と比較し、ROSC の予測因子として優れており、また簡便に救急の現場で測定できることから ROSC 予測因子として有用であると考えられる。

- (3) 対象は 53 名。AG および ACAG は ROSC (+) 群が ROSC (-) 群と比較して有意に良好であった {AG,  $28.7\text{mmol/l}$  (median) vs.  $39.1\text{mmol/l}$ ; ACAG,  $31.1\text{mmol/l}$  vs.  $40.9\text{mmol/l}$ }。FDP および DD は ROSC (+) 群が ROSC (-) 群と比較して有意に低値であった (FDP:  $32.1\text{ }\mu\text{g/ml}$  vs.  $157.4\text{ }\mu\text{g/ml}$ ; DD:  $9.9\text{ }\mu\text{g/ml}$  vs.  $37.4\text{ }\mu\text{g/ml}$ )。ROC 曲線の検討では、ROSC への相関は AG:  $0.664$ 、ACAG:  $0.667$ 、FDP:  $0.714$ 、DD:  $0.707$  であり、FDP および DD は AG および ACAG に比較して CPA 症例の ROSC 予測因子として有用と考えられた。

## 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 3 件)

Hagiwara S, Murata M, Kaneko M, Aoki M, Kanbe M, Ohyama Y, Tamura J, Oshima K, Usefulness of serum fibrin degradation products and D-dimer levels as biomarkers to predict return of spontaneous circulation in patients with cardiopulmonary arrest on

arrival: comparison with acid-base balance, *Acute Medicine & Surgery*, 査読有 (in press)  
Hagiwara S, Oshima K, Furukawa K, Nakamura T, Ohyama Y, Tamura J, The significance of albumin corrected anion gap in patients with cardiopulmonary arrest. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 査読有, Vol. 19, No. 4, 2013, pp. 283-288  
Hagiwara S, Yamada T, Furukawa K, Ishihara K, Nakamura T, Ohyama Y, Tamura J, Oshima K. Survival after 385 min of cardiopulmonary resuscitation with extracorporeal membrane oxygenation and rewarming with haemodialysis for hypothermic cardiac arrest, *Resuscitation*, 査読有, Vol. 82, No. 6, 2011, pp. 790-791  
DOI:10.1016/j.resuscitation.2010.11.032.

〔学会発表〕(計3件)

Kaneko K, Hagiwara S, Oshima K, Ogasawara T, Tahara Y, Nagao K, Yaguchi A, Morimura N, The influence of the ECG pattern in patients treated with ECPR (SOS-KANTO 2012 study interim report), 43rd Society of Critical Care Medicine, Jan. 10, 2014, San Francisco  
Oshima K, Hagiwara S, Murata M, Aoki M, Kaneko M, Furukawa K, Nakamura T, Kunimoto F, Fulminant myocarditis requiring percutaneous cardiopulmonary support system (PCPS) for the maintenance of hemodynamics, The 7<sup>th</sup> Asian Conference on Emergency Medicine, Oct. 25, 2013, Tokyo  
萩原周一、金子稔、青木誠、村田将人、神戸将彦、古川和美、中村卓郎、大山良雄、田村遵一、大嶋清宏、CPAOA の ROSC 予測因子の検討、第41回日本救急医学会総会、2013年10月22日、東京

〔図書〕(計1件)

— 大嶋清宏、緊急処置・蘇生・手技 10. 蘇生後の全身管理の指針、総合医学社、救急・集中治療最新ガイドライン 2012- '13、岡元和文 編著、2012、pp. 28-30

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://emergency.dept.med.gunma-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大嶋清宏 (OOSHIMA KIYOHIRO)  
群馬大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 60361375

(2) 研究分担者

萩原周一 (Hagiwara Shuichi)  
群馬大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号: 20455992

(3) 連携研究者

なし