

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 6日現在

機関番号：16201  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2010～2012  
 課題番号：22592016  
 研究課題名（和文）  
 経時的脳内酸化ストレス評価に基づく重症脳障害患者の抗酸化治療の有効性に関する研究  
 研究課題名（英文）  
 Intracerebral monitoring of oxidative stress for acute brain injury using microdialysis  
 研究代表者  
 黒田泰弘（KURODA YASUHIRO）  
 香川大学・医学部・教授  
 研究者番号：80234615

## 研究成果の概要（和文）：

重症頭部外傷および心停止後症候群において脳マイクロダイアリス（microdialysis: MD）の意義を検討した。重症頭部外傷では、転帰不良と関係する L/P 比の大きな変動は繰り返す cortical spreading depression との関係が推察された。脳灌流圧が 60 mmHg 以下になると glycerol は有意に高値、glucose は有意に低値となった。心停止後症候群では、抗脳浮腫薬として使用された glycerol による MD glycerol の一過性増加率は転帰不良例で著明であった。脳灌流圧が 60 mmHg 以下になると MD glutamate が有意に高値となった。血糖値と MD glucose、血中乳酸値と MD lactate の間には有意な相関がみられた。脳 MD パラメータは全身パラメータの変動と MD プローブの位置つまり脳障害の程度により解釈する必要がある。

## 研究成果の概要（英文）：

This study evaluates the neurochemical changes in patients with traumatic brain injury (TBI) or post cardiac arrest syndrome (PCAS) using brain microdialysis. In TBI, large fluctuation of lactate/pyruvate ratio indicating poor outcome may related to cortical spreading depression. Lower cerebral perfusion pressure (CPP) under 60 mmHg relates increase of MD glycerol and decrease of MD glucose in TBI. In CPA patients, MD glycerol rose immediately and transiently after every intravenous glycerol (osmotic diuretic) administration, especially in poor outcome case. Lower CPP under 60 mmHg relates increase of MD glutamate in CPA. Plasma lactate and glucose relates MD lactate and MD glucose, respectively in CPA. Intracerebral MD parameter values must be analyzed with systemic parameters and the location of MD probe (the severity of the brain damage).

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成22年度	700,000	210,000	910,000
平成23年度	700,000	210,000	910,000
平成24年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	2,100,000	630,000	2,730,000

研究分野：脳循環代謝、脳蘇生

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・救急医学

キーワード：心停止後症候群、重症頭部外傷、マイクロダイアリス、glycerol、glutamate、glucose、lactate/pyruvate 比、Targeted temperature management、神経集中治療

## 1. 研究開始当初の背景

脳マイクロダイアリシス (microdialysis: MD) 法は、脳内局代謝動態の real time モニタリングである。われわれの 2007-2008 の基盤研究 (C) (課題番号 19592090) の結果を以下に示す。

重症頭部外傷 (traumatic brain injury: TBI) 例において、MD パラメータと神経学的転帰に一定の関係はなかった。lactate/pyruvate (L/P) 比は、高値またはその変動が大きい症例では転帰不良の傾向がある。脳挫傷近傍で L/P 比が高値を示す部位は、後に梗塞域となる可能性がある。TBI では病変が局在するので複数部位モニタリングによる検討が必要である。

心停止後症候群 (post cardiac arrest syndrome: PCAS) で glycerol 高値 (200  $\mu$ M 以上) の持続は神経学的転帰不良と関係する。反対に心拍再開後昏睡状態であっても glycerol 初期値が低値であれば転帰良好である可能性が示唆され、心拍再開後の神経集中治療における MD モニタリングが有意義であることを示した。一方 glutamate, L/P 比, glucose は、神経学的転帰による相違は明らかではなかった。

## 2. 研究の目的

重症脳障害患者を対象に、MD 法による各種パラメータの意義の検討を引き続き行い、とくに脳 MD パラメータの変動と神経集中治療における一般モニタリングパラメータである脳灌流圧、血糖、血中乳酸値との関係を検討する。

## 3. 研究の方法

患者家族よりインフォームドコンセントを得ており、処置についても病院倫理委員会の承認を受けている。

重症脳障害 (TBI, PCAS) により、救命救急センターで神経集中治療を行っている患者を対象とする。

TBI のうち頭蓋内出血例では、緊急開頭血腫除去術中に penumbra 領域に MD カテーテルを留置した。TBI のうち広範性損傷例では穿頭術により右前頭葉に MD プローブを留置した。CPA では MD プローブを右前頭葉に留置した。

頭蓋内圧 (intracranial pressure: ICP) 測定プローブは MD プローブの近傍に同時に留置した。MD プローブの先端は脳挫傷部位や血腫内に入っていないことを CT で確認した。MD プローブには酢酸リンゲル液を 0.3  $\mu$ l/min の速度で灌流して、プローブ挿入自体による脳障害の影響を避けるためにプローブ挿入 1 時間後から原則として 1 時間毎に脳細胞外液をサンプリングした。モニタリングは受傷、発症から神経集中治療が終了する

まで継続して行った。

MD パラメータ (glutamate, glycerol, lactate, pyruvate, L/P 比, glucose) 濃度は enzymatic fluorometric assay で測定した。われわれが使用したプローブの回収率は 70 % とされ、回収率は経時的に変化するとされている。本研究では回収率を評価していないため、サンプリング液中のパラメータ濃度を脳細胞外液のパラメータ濃度として検討した。MD プローブ挿入および MD モニタリングに起因すると思われる合併症はみられなかった。

二次性脳障害の予防と治療のために集中治療管理をガイドラインに沿って行った。全例、気管挿管後は鎮静不動化し、Paco<sub>2</sub> 40 mmHg、Pao<sub>2</sub>>100 mmHg を目標に呼吸管理を症例に応じて 1-12 日行った。ICP を 20 mmHg 以下にコントロールするために、頭部挙上、薬物 (鎮静薬・鎮痛薬・筋弛緩薬) 量の調節、浸透圧利尿薬 glycerol 投与、常温もしくは低体温療法、を組み合わせで行った。血圧は、必要に応じて輸液、輸血、陽性変力薬、血管収縮薬を使用して、脳灌流圧 (Cerebral perfusion pressure: CPP) が 60 mmHg 以上を目標に調節した。脳ヘルニア例あるいはモニタリング期間が 24 時間未満の症例は除外した。

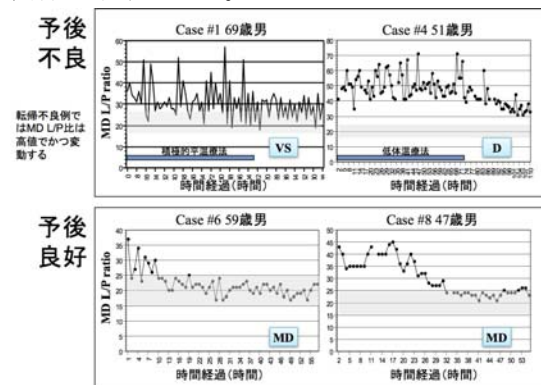
## 4. 研究成果

平成 22-23 年度

### TBI

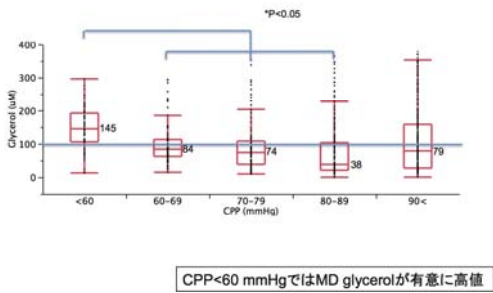
MD モニタリングによる計 1508 サンプルを解析した。びまん性脳損傷例 (転帰不良) においても MD プローブを正常部位 (脳損傷なし) に留置した症例においては、MD パラメータは正常域であった。

L/P 比が高値あるいは値の大きな変動は予後不良と相関し、繰り返す皮質拡張性抑制 (cortical spreading depression: CSD) との関係が推察された。

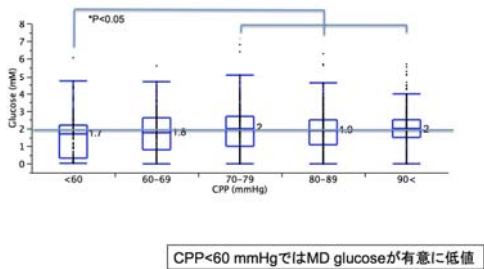


脳灌流圧と MD パラメータとの相関は、転帰良好例の 17 %、転帰不良例の 89 % に認め、転帰不良例で高率であった。とくに脳灌流圧が 60 mmHg 以下になると glycerol は有意に高値、glucose は有意に低値となった。

### 脳灌流圧とMD glycerol(頭部外傷)



### 脳灌流圧とMD glucose(頭部外傷)

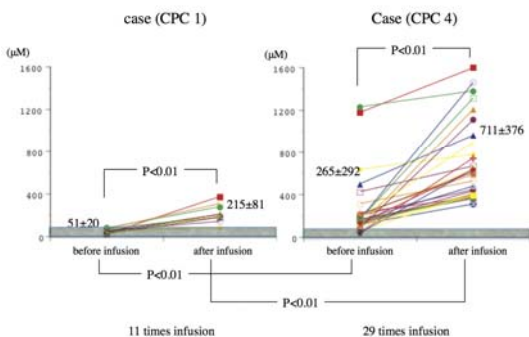


TBIにおいては血糖値とMD glucose、血中乳酸値とMD lactateの間には有意な相関はなかった。これはTBIではMDプローブ位置に存在する病変が症例毎に異なることに起因する可能性がある。

### PCAS

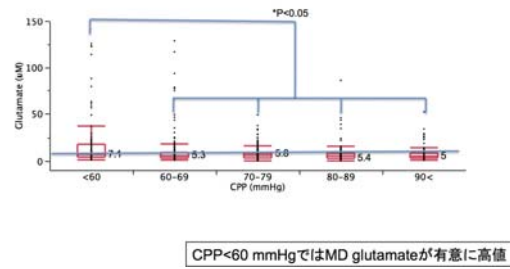
MDモニタリングによる1287サンプルを解析した。細胞膜破壊の程度を反映するMD glycerolは転帰不良例では著しく初期値が高値となり、また抗脳浮腫薬として使用された glycerolによるMD glycerolの一過性増加率も転帰不良例で著明であった。

### 抗脳浮腫薬glycerol投与によるMD glycerolの変化



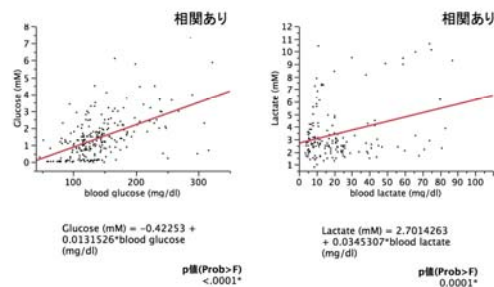
脳灌流圧とMDパラメータの相関関係では、脳灌流圧が60 mmHg以下になるとMD glutamateが有意に高値となったが、他のMDパラメータでは有意な相関はみられなかった。

### 脳灌流圧とMD glutamate(心停止症候群)



PCASにおいては血糖値とMD glucose、血中乳酸値とMD lactateの間には有意な相関がみられた。これはPCASがびまん性の損傷でありMDプローブ位置に存在する病変が均一であることに起因する可能性がある。

### 心停止後症候群: 全身代謝とMDパラメータの相関



MD測定はプローブ挿入部局所の病態を検出するのみであり、空間的に多様性に富んだ重症頭部外傷の病態把握には、他のmodality(局所脳酸素分圧、PETによる脳循環代謝測定など)との併用が必須である。また、MDを治療法決定のために手段として用いるには、今後の検証が必要である。

なお、計画していた脳内酸化ストレスマーカーは、MDサンプル中の8-OHdG(酸化ストレスマーカー)濃度をELISA法で測定する方法が十分確立できず、データとしては出せなかった。さらに平成23年9月から、研究施行に必要なマイクロダイアリスプローブが入手不可能となった。この件については個人輸入手続き調整中であり、入手でき次第研究再開する。そのためその準備段階として平成24年度は急性重症脳障害に対する神経集中治療としてのtargeted temperature managementを血管内体温管理装置により施行し、その効果を検討した。

平成24年度

患者家族よりインフォームドコンセントを得ており、処置についても病院倫理委員会の承認を受けている。

1 血管内体温管理装置による治療的低体温療法の冷却能力および体温安定性に関する検討重症脳卒中10例、TBI 6例、PCAS 8例を対象とした。血管内体温管理装置法(T群)12例、自動式体表面ジェルパッド法(A群) 6例、従来型ブランケットによる体温管理法 (M群) 6例で比較検討した。導入時目標体温到達までの冷却速度を3群間で比較し、また低体温維持期の24時間を1時間毎、設定温度と膀胱温との誤差を3群で比較した。平均冷却速度(°C/hr)はT群1.56、A群1.11、M群0.38でありT群が有意にM群より高速であった。維持の平均体温誤差(°C)はT群0.09、A群0.12、M群0.32でありT群およびA群の誤差はM群より有意に小さかった。

2 重症くも膜下出血に対する血管内体温管理装置にいる積極的常温療法の効果の検討破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血17例(H-K grade 3-5)に対して積極的常温療法を114±32時間行った(脳血管攣縮期中期のみ)。体温は常温療法前37.4±0.5°C、常温療法後37.4±0.5°C、であったのに対して常温療法中は36.9±0.5°Cで維持された。症候性脳血管攣縮は16.7%、退院時転帰良好率は58.3%と当院の過去の成績(それぞれ22.2%、51.9%)に比して改善傾向がみられた。

今後はtargeted temperature managementにおける脳内酸化ストレス評価をMDにより評価し、上記結果と合わせて検討していく予定である。

## 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)

① 下岡幸恵、鳥井真由美、伊勢夏子、阿部真治、島原由美子、川添和義、黒田泰弘、芳地一、水口和生。脳低温療法時におけるミダゾラムの適正投与に向けて。TDM 研究 27:1:2010:33-38

② Hiroyuki Yokoyama, Ken Nagao, Mamoru Hase, Yoshio Tahara, Hiroshi Hazui, Hideki Arimoto, Kazunori Kashiwase, Hirotaka Sawano, Yuji Yasuga, Yasuhiro Kuroda, Shunji Kasaoka, Shinichi Shirai, Naohiro Yonemoto, Hiroshi Nonogi, for the J-PULSE-Hypo Investigators. Impact of Therapeutic Hypothermia in the Treatment of Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest From the J-PULSE-HYPO Study Registry. *Circ J* 2011; 75: 1063 - 1070

③ Taketomo Soga, Ken Nagao, Hirotaka

Sawano, Hiroyuki Yokoyama, Yoshio Tahara, Mamoru Hase, Takayuki Otani, Shinichi Shirai, Hiroshi Hazui, Hideki Arimoto, Kazunori Kashiwase, Shunji Kasaoka, Tomokazu Motomura, Yasuhiro Kuroda, Yuji Yasuga, Naohiro Yonemoto, Hiroshi Nonogi, for the J-PULSE-Hypo Investigators Neurological Benefit of Therapeutic Hypothermia Following Return of Spontaneous Circulation for Out-of-Hospital Non-Shockable Cardiac Arrest. *Circ J* 2012; 76: 2579 - 2585

[学会発表] (計 7件)

① 矢野達也、河北賢哉、切詰和孝、阿部祐子、中原貴志、高野耕志郎、黒田泰弘、田宮隆。血管内冷却システムを用いた覚醒下積極的常温療法 シンポジウム 脳血管障害に対する脳低温療法 第13回日本脳低温療法学会。大阪。2010年7月2日

② 黒田泰弘 特別講演 神経集中治療におけるマイクロダイアリシス 第16回日本神経モニタリング学会。東京。2010年7月10日

③ 河北賢哉、矢野達也、阿部祐子、中原貴志、新堂敦、川西正彦、河井信行、田宮隆、黒田泰弘 くも膜下出血周術期における集学的治療-香川大学医学部附属病院救命救急センター-シンポジウム SCUの現状と新たな期待-脳卒中急性期治療に果たす集中治療の進歩-第38回日本集中治療医学会学術集会横浜。2011.2.26

④ 河北賢哉、新堂敦、久松芳夫、矢野達也、阿部祐子、切詰和孝、川西正彦、河井信行、田宮隆、黒田泰弘 神経集中治療における血管内冷却法の有用性と安全性の検討 シンポジウム 脳低温療法における至適冷却法 第14回日本脳低温療法学会 鹿児島 2011年7月1日

⑤ Yasuhiro Kuroda, Kenya Kawakita, Ken Nagao, Naohiro Yonemoto, Hiroyuki Yokoyama, Hiroshi Nonogi and J-PULSE-Hypo Investigators. Initial Glasgow Coma Scale score and Neurological Outcome in Out-of hospital Cardiac Arrest Patients Treated Hypothermia Therapy from Multicenter Hypothermia Registry in Japan: J-PULSE- Hypo registry. The 4<sup>th</sup> international hypothermia symposium. Tokyo 2011 September 16, 2011

⑥ 切詰和孝、濱谷英幸、古谷信介、篠原奈都代、阿部祐子、河北賢哉、黒田泰弘 心肺停止蘇生後症候群に対する脳低温療法における血管内冷却装置の使用経験 第15回日本脳低温療法学会 横浜 2012年7月7日

⑦ Yasuhiro Kuroda, Kenya Kawakita, Yuko Abe, Natsuyo Shinohara, Kazutaka Kirizume, Shinsuke Furuya, Hideyuki Hamaya. Brain

microdialysis in neurointensive care. 3<sup>rd</sup>  
The Critical Care Conference in Thailand  
Bangkok 2012 7 12

〔図書〕(計 1件)

① 河井信行、河北賢哉、矢野達也、阿部祐子、黒田泰弘、田宮隆。「重症頭部外傷における脳内 microdialysis の応用。脳神経外科 2010;38:9:795-809

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

黒田 泰弘 (KURODA YASUHIRO)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：80234615

### (2) 研究分担者

河北賢哉 (KAWAKITA KENYA)

香川大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：10505803