

## 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 3 月 31 日現在

機関番号：16301  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2010～2012  
 課題番号：22592017  
 研究課題名（和文） 低体温療法時の合併症に対する防止法の開発

研究課題名（英文） Preventive measure development for complications from Therapeutic Hypothermia.

研究代表者 相引 眞幸（AIBIKI MAYUKI）  
 愛媛大学・大学院医学系研究科・教授  
 研究者番号：70148162

## 研究成果の概要（和文）：

低体温療法時の臓器障害の軽減法の開発を目的に、低体温療法中に投与したデキサメサゾン(DX)の肺酸素化能に及ぼす影響を検討した。その結果、歴史的常温管理群と低体温管理群において、DX5mg の7日間の投与の有無によって、低体温管理群で復温時の肺障害が軽減され、その改善作用に DX の好中球機能、とくに貪食能の抑制が関与している可能性が示唆された。

## 研究成果の概要（英文）：

We have found a tendency of lowering pulmonary involvements in patients undergoing hypothermia treated with daily dexamethasone (DX) administration of 5 mg for 7 days as compared to those in historical controls undergoing normothermia without DX treatment. This DX effect may be mediated through neutrophil depressions, which was revealed by experiments of evaluating the effects of DX on human neutrophils in vitro and in vivo.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年			
度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

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：低体温療法、心停止後症候群、頭部外傷、好中球機能、肺合併症、

1. 研究開始当初の背景  
2006 年、国際蘇生連絡協議会（ILCOR）

によって、低体温療法が、自己心拍再開後脳症に対する標準治療として推奨され、現

在広く行われている。しかし、低体温療法中の合併症として急性肺障害が問題となる場合がある。このような低体温療法中に発生する、急性肺障害などの臓器障害が同療法の神経学的予後改善効果に影響を与える可能性を、我々は指摘してきた。さらに、我々は、低体温療法の成績を後ろ向きに検討し、ステロイド投与によって、低体温中に発生する急性肺障害が軽減すること、さらにその合併症に好中球が関与している可能性を指摘した。

## 2. 研究の目的

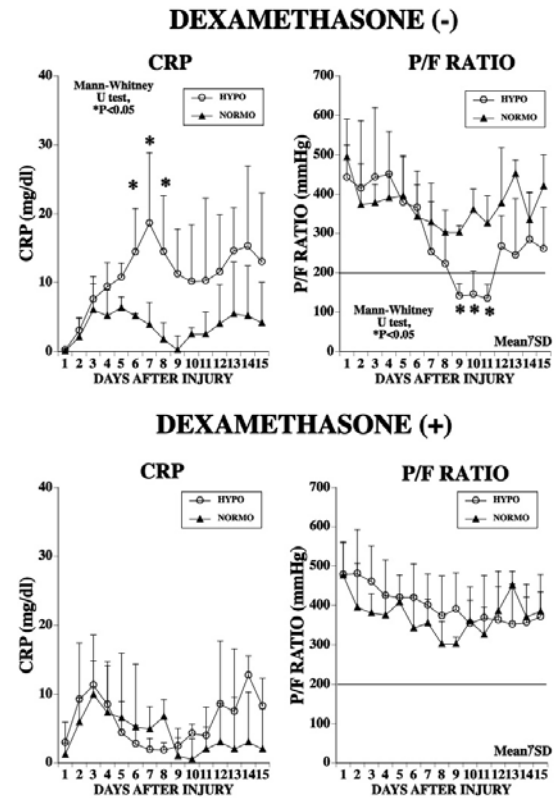
以上の背景から、今回、心停止後脳症を含む各種脳損傷例における、低体温療法時の臓器障害における好中球の役割について前向きに検討し、その臓器障害がステロイドによって軽減できるか否かについて検討する。この研究により、より安全な低体温療法の施行が可能となり、合併症の克服により真の意味の低体温療法の効果が引き出せると考える。

## 3. 研究の方法

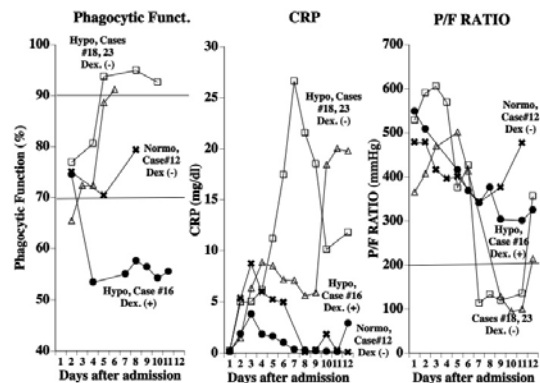
1) 重症脳損傷例を対象に、低体温療法中の急性肺障害を始めとする臓器障害に対し、ステロイド投与が有効か否かについて検討する。2) 低体温療法時の合併症発現の機序解明のため、脳損傷患者から低体温療法の各時期（低体温期、復温期、復温後）に採取した好中球の各機能（殺菌能および食食能）を測定する。3) 温度による好中球機能への影響を検討する目的で、脳損傷例および健康成人から好中球を採取し、*in vitro*での各培養温度（30, 33, 35, 37°C）での好中球機能の変化を検討する。4) 各培養温度における好中球機能に対するステロイド添加の効果を検討する。

## 4. 研究成果

研究1：脳損傷における低体温療法時の臓器障害とデキサメサゾン(DX)の効果：重症脳損傷患者で、常温群（歴史的対照：16例）と低体温群（10例）で、DX5mg/dayを7日間、療法中投与すると、低体温群で復温時の肺障害が軽減される傾向を認めた。

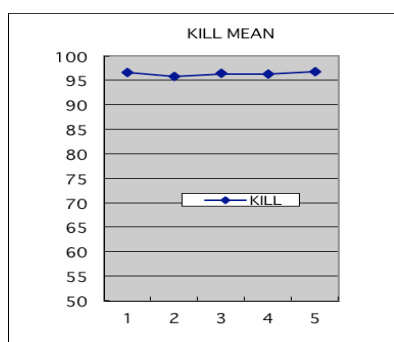
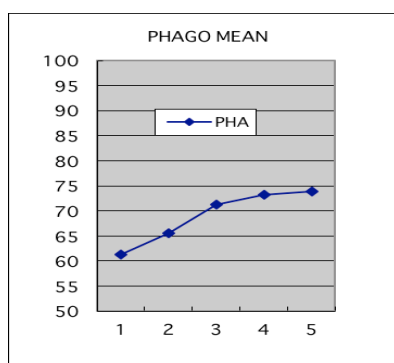


研究2：低体温療法時の合併症発現における好中球の役割：低体温療法を施行した脳損傷例4例から採取した好中球の機能（殺菌能および食食能）を測定した結果、常温群（1例）では両機能は変化なく、低体温群（2例）で、低体温期には食食能が低下したが、復温時に逆に亢進し、酸素化能の低下と一致していた。一方、DXを低体温療法中投与した1例で、復温時の食食能の亢進はなく酸素化能も維持された。



研究3：健康成人8名、計14回の採血後

好中球を採取し、*in vitro* での好中球機能（殺菌能および貪食能）を各培養温度で検討した。結果：殺菌能（%）は、30, 33, 35, 37°Cで  $96 \pm 1.9$ , から  $96 \pm 2.1$  と殆ど変化しなかったのに対し、貪食能（%）は、それぞれ、 $61 \pm 7.3$ ,  $65 \pm 6.9$ ,  $71 \pm 7.5$ ,  $73 \pm 6.4$ ,  $73 \pm 6.7$  と培養温度依存性に变化した。今回判明した好中球における温度による機能差出現の機序解明が重要である。



研究4：健康成人（8名）から好中球を採取し、30°C、33°C、35°C、37°Cの各培養温度帯で、DXを添加（0, 0.5, 1, 2mg）し、その際の好中球機能を検討した結果、37°CでDX 1と2mg添加時に貪食能が約40%抑制された。この結果から、研究2で明らかとなった低体温群の復温時の貪食能の亢進に対し効果ある可能性が示唆される。現在、その他の培養温度で検討を計画している。

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7件）

① 相引眞幸, 馬越健介、菊池聡他, Sepsis-induced cardiac dysfunction-病態から診断、治療まで-救急・集中治療, 査読無, 24巻, 2012, 9-10.

doi: 無

② M. Aibiki, S. Kikuchi, K. Umakoshi, et al. Good neurological recovery of a post-cardiac arrest patient with very low bispectral index values and high suppression ratios after resumption of spontaneous circulation. Resuscitation, 査読有, 83, 2012, e87-88. doi:10.1016/j.resuscitation.2011.09.033

〔学会発表〕（計5件）

① Mayuki Aibiki, Cooling Methods for Inducing Therapeutic Hypothermia in Patients with Post-Cardiac Arrest Syndrome. 1<sup>st</sup> Pan-Pacific Emergency Medicine Congress. 特別講演, 2012年10月25日, ソウル、大韓民国

② 相引眞幸, 心停止後症候群における神経蘇生を意識した集学的治療, 第15回臨床救急医学会, シンポジウム, 2012年6月16, 熊本

〔図書〕（計1件）

相引眞幸 (分担執筆者) へるす出版, 救急蘇生法の指針 (医療従事者用) 2012, 88-95.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

相引 眞幸 (AIBIKI MAYUKI)

愛媛大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号 : 70148162