

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590852

研究課題名(和文) 飲酒傷病者の心肺蘇生法による心拍再開率に及ぼすアルコールの負の影響とその機序

研究課題名(英文) Inhibitory effect of drinking alcohol on restoration of spontaneous circulation by CPR in injured patients and its mechanism

研究代表者

橋本 良明 (HASHIMOTO, YOSHIAKI)

高知大学・教育研究部医療学系・教授

研究者番号：70135937

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：心臓が停止した状態で病院に搬送され救命救急医療を受ける患者の中には、飲酒中に怪我や心臓病などで心停止の急変異常を生じる人がいる。死亡前に病院で救命救急医療がなされた人の法医解剖症例の約30%の人が死亡前に飲酒していた。そのような心臓停止の発生した飲酒患者では、飲酒していない患者よりも救命救急医療で心臓拍動の再開する率が低い傾向があった。動物実験においても、ラットの心臓を冷却して心拍動を停止させた後に、再度加温すると心拍動が再開する正常現象は、アルコール投与で抑制される傾向があった。

研究成果の概要(英文)：To investigate whether drinking alcohol has inhibitory effects on the ability of a arrested heart to exhibit restoration of spontaneous circulation by cardiopulmonary resuscitation (CPR), the medical records and forensic autopsy findings of patients who died after receiving CPR were examined retrospectively. Restoration of spontaneous circulation was not observed in the patients under the influence of drinking alcohol. Although the investigated numbers are small and further research is needed, our investigation suggests that ethanol may inhibit restoration of spontaneous circulation by CPR in patients with cardiac arrest. Such a tendency was observed in animal experiments of examining restoration of heart beats by reheating after the cessation of heart beats by cooling.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・法医学

キーワード：心肺蘇生法 飲酒 心拍再開 法医解剖 マグヌス法

1. 研究開始当初の背景

(1) 心肺救急蘇生法(CPR)施行中に発生する医原性合併侵襲については様々なものが報告されている(Legal Med,9(2),94-99,2007)が、CPR による心拍再開効果に影響を及ぼす傷病者側の身体条件因子について検討されたものは少ない。

(2) 心肺停止傷病患者の中には、飲酒酩酊時に何らかの原因で心肺停止状態に陥った患者(心停止飲酒傷病者)も医療の現場ではしばしば含まれているはずである。しかしながら、そのような心停止飲酒傷病者と飲酒していない一般的な心停止患者との間において、CPR による心拍再開効果の相違が存在するか否かについては、文献を渉猟できた範囲ではそのような報告はほとんど認められない。

(3) 我々の所属する研究室における法医学解剖症例において、病院で心肺救急蘇生法が実施された医療介在解剖症例(CPR 介在症例)は解剖全体の 20-30%を占めている。そのような CPR 介在症例のうちで、剖検時の化学分析検査で CPR 施行時に明らかに飲酒状態であった症例では、CPR による心拍再開例が著しく少ない傾向があることが見出され、一部の少数例で得られた知見につき学会発表を行ってきた(平成 22 年度日本法医学会学術全国集会、平成 22 年度日本アルコール・薬物依存学会学術集会)。

2. 研究の目的

(1) 心停止飲酒傷病者と飲酒していない一般的な心停止患者において CPR による心肺再開効果が相違するか否かについて、法医学解剖症例を多数解析し研究する。

(2) 動物モデル実験によるアルコールが心肺停止状態の心臓の拍動再開に及ぼす負の影響およびその機序の解明を行う。

3. 研究の方法

(1) 飲酒傷病者の救急心肺蘇生法(CPR)による心拍再開状況に関する法医学解剖症例の調査解析:法医学解剖の前に、医療機関で CPR 処置がなされた 44 例を研究対象とした。心臓に破裂など明らかな外因損傷を伴っていた症例は除外した。年齢は 58.2 ± 18.1 歳、死後経過時間は 7-60 時間であった。エタノール(EtOH)分析結果に基づいて、飲酒外因死群(A 群、n=13)、非飲酒外因死群(B 群、n=16)および非飲酒病死群(C 群、n=15)の 3 群に分類した。各群の CPR 処置状況を比較するために、解剖嘱託依頼者である司法行政機関を通じて提供された救急医療時の診療記録に基づいて、発見時心肺停止の有無状況、CPR 施行の持続時間、気管内挿管の実施率、心拍再開率および心拍再開から死亡までの時間経過を調査した。各群における心臓マッサージ実施状況の程度を比較するため、心臓マッサ

ージによる医原性肋骨骨折の発生状況を 26 症例(CPR 施行以前の外傷性肋骨骨折は除外)について検討した。外因死の飲酒群と非飲酒群の外傷程度の比較評価には、解剖所見に基づき外傷重症度スコア(AIS および ISS)を算出して行った。心臓の病理学的評価には、心重量、冠状動脈、心筋線維化等の解剖所見を調査した。飲酒の有無の判定には、エタノールを気化平衡ガスクロマトグラフィーで測定した。また、医薬物検出状況の比較のため医薬物分析を行った。分析用資料には剖検時採取した血液および尿を用いた。

(2) 心肺蘇生法のなされた院外心肺停止患者の飲酒率調査:院外心肺停止後に心肺蘇生法(CPR)のなされた 20 歳以上の 47 法医学解剖症例を研究対象とし、それらの救急診療記録および解剖所見を調査した。アルコール測定は、解剖時に採取した血液および尿を試料として、気化平衡ガスクロマトグラフィーで行った。血液または尿からアルコールが検出された症例を飲酒者とした。

(3) 一時的な心停止心臓の心拍再開に及ぼすアルコールの影響(動物実験):ウレタン麻酔したラットに、6.7~26.7%エタノール(EtOH)含有生理食塩水液 19 ml/kg を腹腔内に投与した(E 群)。EtOH 投与量は、E1 群 1g/kg(n=30)、E3 群 3g/kg(n=32)、E4 群 4g/kg(n=13)とした。EtOH 投与 30 分後に拍動する心臓を摘出し、4 の EtOH 含有栄養液(EtOH を 0.1、0.3 又は 0.4%含有する改変クレブス リンゲル液)中に投入して拍動を停止させた。拍動が停止した心臓を 4 の EtOH 含有栄養液中で 1 又は 6 時間保存した。混合ガス(95%O₂/5%CO₂)を通じた 36 の EtOH 含有栄養液中で心臓拍動を再開させた。心房および心室が最初に拍動を開始するまでの時間をそれぞれ計測し、心房と心室の拍動開始時間の差(T)を比較した。心拍再開は規則的な心室拍動の有無で判断した。陰性対照(C 群、n=33)は、EtOH を含有しない生理食塩水および栄養液を用いて同様に行った。

(4) マグヌス法によるアルコールがノルアドレナリンによる心筋収縮に及ぼす影響に関する検討(動物実験):心拍停止心の CPR による心拍再開に及ぼすアルコールの影響を検討する前提として、救命救急医療現場で使用されるノルアドレナリンの心筋収縮作用がエタノールの影響下でどのように変化するかマグヌス法で検討した。ラットを 10%ウレタン含有生理食塩水の腹腔内投与で麻酔した後、拍動心臓を速やかに摘出し、混合ガス(95%O₂/5%CO₂)で飽和させた 30 の栄養液(クレブス リンゲル液)中で心房を切り出した。心房を栄養液で満たしたマグヌス管内に吊るし、0.5 g の張力を加えて安定化させた後、以下の実験を行った。エタノールの用量反応:栄養液中のエタノール終濃度が 5

mM、10 mM、20 mM、40 mM、80 mM および 160 mM となるようにエタノール投与を調整し、各エタノール濃度におけるラット心房(n=6)の収縮力(g)および心拍数(bts/min)を記録した。ノルアドレナリンの用量反応：実験開始5分前に栄養液中のエタノール濃度を20 mM、40 mM または 80 mM とし、その後終濃度が 10^{-8} M、 10^{-7} M、 10^{-6} M および 10^{-5} M となるようにノルアドレナリンを順次投与してラット心房(n=3)の収縮力および心拍数に対するノルアドレナリンの用量反応関係を調べた。陰性対照にはエタノールを添加していない栄養液に5分間浸したラット心房(n=3)を用いた。

(5) 低酸素曝露心停止ラットの心肺蘇生における病態解析：飲酒中の心肺停止患者における心肺蘇生法(CPR)効果に及ぼす飲酒の影響を検討する前提として、実験的に心肺停止状態としたラットのCPRによる心肺蘇生過程について病態解析を行った。ウレタン麻酔したラットの三肢に心電図(ECG)用電極を装着し、低酸素曝露専用ケージに入れた。ECGはユニークメディカル社のUAS-308Sデータ収集システムで解析した。生理食塩水腹腔内投与(19 ml/kg)の30分後、窒素充填によりケージ内酸素濃度(20.9%)を3%にしてラットの呼吸を停止させた後、以下の実験を行った。実験1：心静止後にCPRを実施し、心拍再開の有無を確認した(n=4)。実験2：呼吸停止から3分後(C3群、n=4)、4分後(C4群、n=5)および5分後(C5群、n=4)にCPRを開始し、心拍再開の有無を確認した。実験的CPR条件：CPRは実験者の指による胸部圧迫心マッサージ(約300 bpm)およびマスクによる100%酸素投与を10分間施行した。CPRにより心拍数が200 bpmを超える回復を示した場合に心拍再開と判定した。心拍再開後は100%酸素投与のみ行った。

4. 研究成果

(1) 飲酒傷病者の救急心肺蘇生法(CPR)による心拍再開状況に関する法医剖検症例の調査解析：心肺救急蘇生法(CPR)処置を経た法医剖検44例をエタノール(EtOH)の分析結果に基づき、飲酒外因死群13例(A群)、非飲酒外因死群16例(B群)および非飲酒病死群15例(C群)の3群に分類した。B群およびC群心拍再開率はそれぞれ37.5%および26.7%であったが、飲酒者であるA群の心拍再開率0%であった。A群の平均血中EtOH濃度は1.42 mg/gと高値であった。A群およびB群では、CPRの処置状況、外傷重症度スコアおよび病的所見の有無に差がないことから、飲酒由来のEtOHは外因性心停止患者の心拍再開に抑制的に作用している可能性が示唆された。心拍再開における同様なエタノールの抑制的効果は外因以外の飲酒中に生じた内因性病的心停止患者においても生じる可能性があると考えられた。

(2) 心肺蘇生法のなされた院外心肺停止患者の飲酒率調査：飲酒は心拍再開に抑制的に作用している可能性が示唆されるが、外傷受傷患者に限らず飲酒中に生じた病的心停止患者においても同様な抑制的効果の可能性はある。本邦において、CPR救命処置の対象となる心肺停止患者に占める飲酒者の割合および血中アルコール濃度を指標とした飲酒程度は明らかでなかった。院外心肺停止後にCPRのなされた成人47症例(病死15例、外因死32例)を解析した。飲酒者は15例(32%)であり、全て外因死であった。血中アルコール濃度は平均 1.7 ± 0.9 mg/g(n=13)と中等度酩酊に相当していた。飲酒者では心拍再開例は認められなかった。

(3) 一時的心停止心臓の心拍再開に及ぼすアルコールの影響：低温曝露により心拍を停止させたラット摘出心臓の再加温による心拍再開に及ぼすEtOHの影響に関する実験では、実験データ数の増加と共に、より高いEtOH濃度条件を設定して検討を行った。心拍再開率は、1時間心停止群では対照群およびEtOH群(1, 3, 4 g/kg)ともに100%であったが、6時間心停止群では対照群81.3%に比してEtOH 4 g/kg群42%と有意に低値であった。再加温開始から心房および心室が最初に拍動を開始するまでの時間をそれぞれ計測し、両者の時間差(T)を比較したところ、6時間心停止群の T はEtOH濃度依存性に延長しており、対照に比して有意差が認められた。刺激伝導系を介した心拍再開にEtOHが抑制的な影響を及ぼしている可能性が考えられた。

(4) マグヌス法によるアルコールがノルアドレナリンによる心筋収縮に及ぼす影響に関する検討：動物実験により一時的心停止心臓の心拍再開に及ぼすEtOHの影響を検討する前提として、EtOHの心収縮力に及ぼす影響およびノルアドレナリン(NA)の心収縮力増加作用に及ぼすEtOHの影響を、ラット拍動心房筋肉を用いてマグヌス法で検討した。心房収縮力は、EtOH濃度の上昇に伴って減少した。心拍数はEtOH濃度の増加に伴って増加した。EtOH群では、NAによる心房収縮力および心拍数の増加傾向がNAの濃度依存性に認められたが、その程度は対照群と同じ傾向であった。受容体を介したNAの心収縮力促進作用は、EtOHの心収縮力抑制には影響されない可能性が示唆された。

(5) 低酸素曝露心停止ラットの心肺蘇生における病態解析：低酸素曝露により実験的に心肺停止としたラットにおけるCPRでの心肺蘇生過程の病態を解析した。心静止後に行ったCPRでは心拍再開例は認められなかった。CPR開始時の平均心拍数はC3群 66 ± 14 bpm、C4群 55 ± 16 bpm および C5群 45 ± 13 bpm であり、低酸素曝露直前のラット平均心拍数3

13±47 bpm に比して著しく低値であった。心拍再開率は C3 群 50%、C4 群 20%および C5 群 0%であった。心拍再開例(n=3)では、CPR 開始から心拍数 200 bpm に達するまでの時間は 2 01±59 秒で、CPR 開始から 10 分後には心拍数 282±16 bpm まで回復した。呼吸停止後の心拍数 50bpm 前後に低下したラットでは一部で CPR による心拍再開がみられ、心肺蘇生モデルラットとして使用できる可能性が示唆された。

(6) 研究成果の位置づけおよび展望：死亡前に心肺蘇生法(CPR)がなされた法医学剖検症例解析において、死亡前に飲酒していた傷病者は CPR による心拍再開率が低い傾向が示唆された。このような傾向についてこれまで研究が少なく意義は大きいと考える。また、動物実験においても、実験的心拍停止後の心拍再開にエタノールが抑制的に作用している可能性が示唆された。しかし、解剖症例調査では、症例数が未だ少ないこと、また飲酒傷病者が全て外傷患者で死因に偏りがあるので、今後も症例を増やしつつ解析を継続する必要がある。動物実験による研究では、心肺蘇生モデルラットなどを用い、様々な実験条件を設定して抑制効果の作用機序解明を進めて行く予定である。

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)

[学会発表](計6件)

古宮淳一、西村拓起、中西祥徳、橋本良明、心肺蘇生法のなされた院外心肺停止患者の飲酒率、第 48 回日本アルコール・薬物医学会、2013 年 10 月 04 日～05 日、岡山コンベンションセンター、岡山

古宮淳一、西村拓起、中西祥徳、橋本良明、低酸素曝露心停止ラットの心肺蘇生における病態解析、第 97 次日本法医学会学術全国集会、2013 年 06 月 27 日～28 日、ロイトン札幌、札幌

西村拓起、古宮淳一、中西祥徳、橋本良明、実験的心拍停止ラット心臓の心拍再開に及ぼすエタノールの影響、第 97 次日本法医学会学術全国集会、2013 年 06 月 27 日～28 日、ロイトン札幌、札幌

古宮淳一、西村拓起、中西祥徳、橋本良明、ラット心臓の収縮力および実験的心停止後の心拍再開能に及ぼすエタノールの影響、第 96 次日本法医学会学術全国集会、2012 年 06 月 08 日～09 日、アクトシティ浜松、浜松

古宮淳一、西村拓起、中西祥徳、橋本良明、ノルアドレナリンによるラット摘出心房収縮に及ぼすエタノールの影響、第 46 回日本アルコール・薬物医学会、2011 年 10 月 13 日、愛知県産業労働センター名古屋

Furumiya J, Nishimura H, Nakanishi A,

Hashimoto Y, Effect of alcohol on the restoration of the heart beat by cardiopulmonary resuscitation in a drunken person with cardiac arrest after trauma, 8th International Symposium Advances in Legal Medicine, 2011.9. 29, Johann Wolfgang Goethe-University Campus Westend, Frankfurt, Germany

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋本 良明 (HASHIMOTO YOSHIAKI)
高知大学・教育研究部医療学系・教授
研究者番号：70135937

(2) 研究分担者

古宮 淳一 (FURUMIYA JYUNICHI)
高知大学・教育研究部医療学系・助教
研究者番号：60363280