

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592685

研究課題名(和文)心肺停止蘇生後に対する体性感覚誘発電位を用いた脳低温療法の適応に関する研究

研究課題名(英文) Indication of induced hyperthermia using somatosensory evoked potential in patients presenting with post-cardiac arrest syndrome

研究代表者

守谷 俊(Moriya, Takashi)

日本大学・医学部・講師

研究者番号：50267069

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,300,000円、(間接経費) 390,000円

研究成果の概要(和文)：自己心拍再開したものの昏睡状態の持続する患者に対し、低体温療法導入前に予後良好な結果が期待できる症例を予測することは困難であった。そこで我々は、低体温療法を導入する前に、体性感覚誘発電位N20波成分の出現の有無を検査した。

N20が出現しない症例は全例予後不良であった。一方、N20が出現した例は高率に意識障害の改善を認めた。この事実は、低体温療法前に施行する体性感覚誘発電位N20により、低体温療法により効果が期待できる症例を高率に選び出すことが可能となった。

研究成果の概要(英文)：Patients likely to remain in coma in spite of a return of spontaneous circulation were examined for the presence or absence of somatosensory evoked potential (SSEP) N20 before the induction of hypothermia. Prognosis was poor for all of the patients without SSEP N20. Patients with SSEP N20, on other hand, showed improvement of consciousness at a high rate. An examination to determine the presence or absence of SSEP N20 before the induction of hypothermia may be a reliable and efficient way to select cases in whom the hypothermia will be effective. The measurement of SSEP N20 before induced hypothermia and at 24 hours after a return of spontaneous circulation may be very useful for identifying the patients in whom a favorable outcome can be expected after induced hypothermia. The measurement of SSEP N20 at 24 hours after a return of spontaneous circulation may allow us to identify the patients not likely to benefit from induced hypothermia.

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：induced hypothermia 低体温療法 体性感覚誘発電位 聴性脳幹誘発電位 予後評価

1. 研究開始当初の背景

(1)2002年に、ヨーロッパとオーストラリアの研究グループが、院外心肺停止蘇生後に昏睡状態が継続する患者に対する脳保護治療として、低体温療法を施行した群が低体温療法を行わなかった群より予後の改善を認める報告があった(Bernard SAら N Engl J Med. 2002 21;346(8):557-6, Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. N Engl J Med. 2002 21;346(8):549-56)。

(2)上記2つの研究における対象は、現場で心室細動に対して除細動が行われ、自己心拍が再開し呼吸循環動態が安定しているにもかかわらず神経学的に昏睡状態が持続している心原性心停止例であり、低体温療法の適応はこうした病院前の情報から治療適応を決定していた。低体温療法は、臨床における脳保護効果をはじめ明らかにされた治療法であるが、その治療成績の報告によると、低体温療法を行った群でさえ、それぞれ49%、55%であり、確実に意識が改善が期待できる症例だけに行う治療法としては、人的および物的資源を必要とすることから効率的ではないのが現状であり、症例の選択が望まれるところである。

(3)(2)の条件を満たさない対象においても確率は低いが、意識の改善する症例が報告されている。しかしながら、人的資源や物的資源を必要とする低体温療法においては、医療経済面からも患者全員にその治療を応用することは困難であると予想されており、低体温療法により効果が期待できる症例のみをあらかじめ予測できる検査(方法や手段)が望まれるところである。

2. 研究の目的

心停止蘇生後に昏睡状態が持続する症例に対して脳低温療法施行前に脳機能評価として行う電気生理学的検査が予後良好例をどの程度予測できるかどうかを明らかにすることを目的とした。我々は従来まではその簡便さと確実性から聴性脳幹誘発電位(ABR)の有用性(Sakurai A., Moriya T., et al: Resuscitation 70, 52-58, 2006)について報告した。しかしながら聴性脳幹誘発電位では脳幹の機能を反映する誘発電位であるため意識改善のための指標としては不完全であった。そこで我々は、大脳皮質機能を反映する体性感覚誘発電位(SEP)N20に着目し、低体温療法を準備している最中に体性感覚誘発電位の記録を行った。さらに誘発電位の記録経過を観察する目的で自己心拍再開から24時間の時点での記録も行った。低体温療法前の記録と24時間における記録を充実させるために3年間の研究を大きく2つに分けて対応した。

(1) 2011、2012年度における研究目的

聴性脳幹誘発電位と体性感覚誘発電位の同時記録によりその特徴を明らかにすることと予後評価から症例の絞り込みが可能であるかを調査すること。体性感覚誘発電位の低体温療法前の結果と予後との関連性を明らかにすること。

(2) 2013年度における研究目的

体性感覚誘発電位のうちN20(大脳皮質成分)が記録された症例のうち、24時間後に記録を行い予後とも特徴を検索した。

3. 研究の方法

研究プロトコル示す。心停止の原因にはこだわらず年齢、意識状態、血圧、酸素化が満たされていればプロトコルに含まれることとなった。

院外心停止に例に対して現場及び来院後に自己心拍が再開した症例で、呼吸循環機能が維持されている20歳以上の症例(適応については詳細多少あり)に対して、低体温療法(34度, 24時間)の同意が得られた症例に対して、下記プロトコルを開始する。

心肺停止蘇生後脳症(原因は心原性に限らない)に対して収縮期血圧90mmHg以上(昇圧剤の使用中でも可)、PF ratio 200以上年齢20歳以上、蘇生後も昏睡状態など

(1)脳低温療法(34度, 24時間)の施行前、施行中、終了後に下記の検査を施行 ABR に加えてSEPを施行する

(2)神経学的評価(1ヶ月, 3ヶ月) Cerebral-performance category および意識障害の有無を確認する

4. 研究成果

(1)脳低温療法を施行する前に行った聴性脳幹誘発電位(ABR)と体性感覚誘発電位(SEP)との関係について

全身状態評価において呼吸不全(PF 200以下)や心不全(血圧90mmHg以下)を認めず、昏睡状態の患者に対してABR V波とSSEP N20の有無について検討した。

症例群は大きく3つのグループに分けられた。

ABR 波陽性、SEP N20 陽性

ABR 波陽性、SEP N20 陰性

ABR 波陰性、SEP N20 陰性

ABR 波陰性、SEP N20 陽性のパターンは認めなかった。

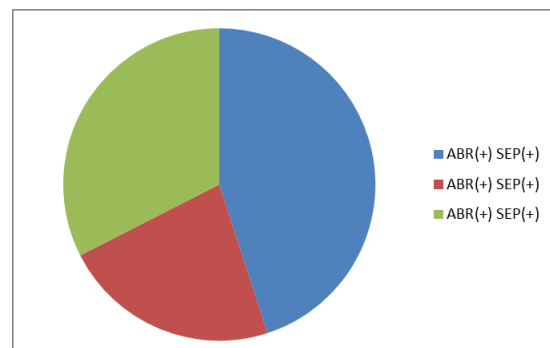


図 1：低体温療法施行前の ABR 波と SEP N20 の所見

- (2) (1)における神経学的予後について
 ABR 波陽性、SEP N20 陽性
 予後良好群が約 2/3 程度認められた。
 ABR 波陽性、SEP N20 陰性
 予後良好群は認められなかった。
 ABR 波陰性、SEP N20 陰性
 予後良好群は認められなかった。

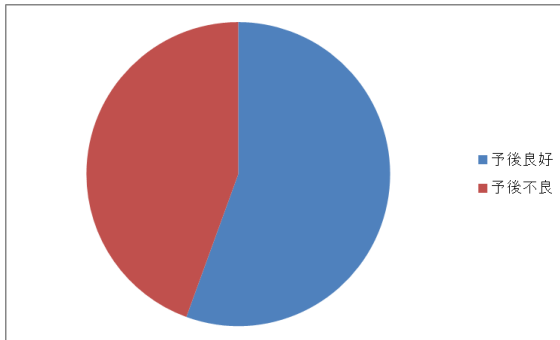


図 2: 脳低体温療法施行前の SEP 所見と退院時予後との関係

- (3) SEP N20 が陽性であった群において、N13 (視床に該当する) 及び N20 (大脳皮質感覚領野に該当する) の潜時を測定した。

N13 潜時の比較

予後良好群: 14.03 ± 2.04 ms

予後不良群: 14.73 ± 2.03 ms

N20 潜時の比較

予後良好群: 22.50 ± 1.68 ms

予後不良群: 24.08 ± 2.55 ms

潜時 (ms)

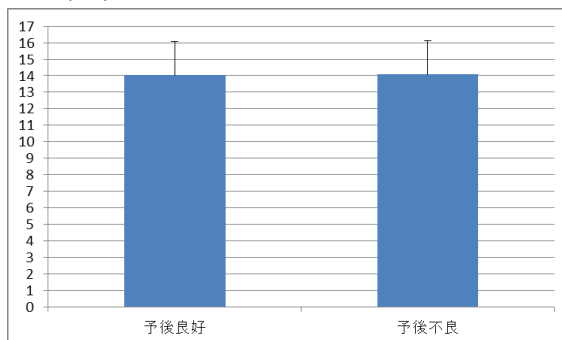


図 3: 低体温療法施行前の SEP N13 潜時および N20 潜時における予後良好群と予後不良の比較

群間に統計学的有意差 ($p < 0.05$) は認めなかった。

- (4) SEP N20 の自己心拍再開 24 時間後における経時的変化について

低体温療法前と発症から 24 時間後の SEP N20 の所見出現パターンを 3 つに分類した。

低体温療法前 SEP N20 陽性で発症から 24 時間後 SEP N20 陽性

低体温療法前 SEP N20 陽性で発症から

24 時間後 SEP N20 陰性

低体温療法前 SEP N20 陰性で発症から

24 時間後 SEP N20 陰性

低体温療法前 SEP N20 陰性で発症から 24 時間後 SEP N20 陽性となったパターンは認められなかった。

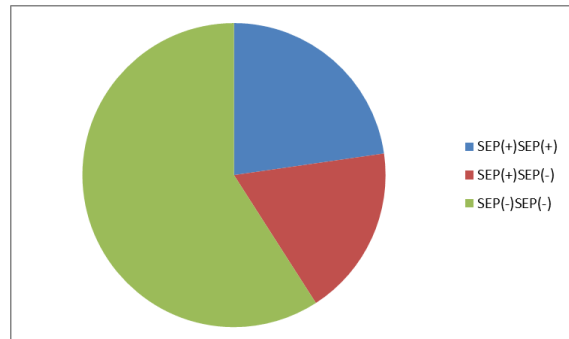


図 4: 低体温療法前と自己心拍再開から 24 時間の時点における SEP N20 の経時的変化 (図内説明の左側 SEP は低体温療法導入前の SEP N20 所見。右側 SEP は低体温療法導入後の SEP N20 所見)

- (5) 研究結果から導かれる研究のまとめ

心停止蘇生後に対して聴性脳幹誘発電位 (ABR) と体性感覚誘発電位 (SEP) を同時期に行った場合、大脳皮質の機能を反映する SEP N20 より脳幹の機能を反映する ABR 波の方が心停止による全脳虚血の影響を受けやすいため ABR 波陽性にもかかわらず、SEP N20 陰性の症例が認められた。この事実は、我々が報告されていた ABR 波陽性所見を基準として低体温療法を行う症例群より症例の絞り込みが可能となる可能性が高い。ABR そのものは脳幹機能を反映するものであり、SEP N20 は、大脳皮質を反映するものである。全脳虚血であっても虚血の脆弱性が組織によって異なることからこうした現象が記録されたと推測される。

心停止蘇生後に対して低体温療法施行前の体性感覚誘発電位 (SEP) N20 は、心停止蘇生直後に陽性だったにも関わらず、心拍再開 24 時間後の SEP N20 陰性の症例が約 1/3 弱存在していた。この事実は、心停止後の自己心拍が再開し脳血流の再灌流し、誘発電位が記録できる環境にまで回復したことを意味していると推測される。心停止後の無酸素および虚血状態の改善が認められたことを示していると考えられる。しかしながら、神経細胞の虚血による細胞障害は、その後数日で進行する遅発性神経細胞壊死の存在が報告されている。低体温療法を施行したことによりこうした二次性神経損傷を防止できている可能性も考えられる。SEP N20 が直後に陽性でありながら、自己心拍再開 24 時間後には陽性と陰性に分類された。この事実は、低体温療法により虚血後再灌流による二次的な神経細胞障害を防止できた症例とそうでなかった症例が存在した可能性が高い。SEP N20

がのちに陰性となった場合の解釈としては、こうした症例においては、低体温療法のための脳保護治療では不十分であることを意味していることから、追加治療をさらに考える必要がある。低体温療法は、人的および物的資源を要することから、意識が改善する可能性が高い症例のみに対して先進的な医療である低体温療法を行うことは、医療経済に対して更なる負担をかける可能性は低い。治療対効果比の高い治療を行うための手段として SEP N20 は有用な検査項目であると考えられる。医療の発展に伴い新たな脳保護療法が開発された場合には、再度、電気生理学的評価の検討がする必要があることも忘れてはならない。

まとめ

現在は、低体温療法を中心とした治療が心停止蘇生後症候群に対して推奨されているために、低体温療法施行前の電気生理学的検査は、その後の治療方針を左右する重要な因子となる可能性が高い。こうした研究は、低体温療法を確実に遂行できる施設においてのみ検証できる研究としての意義は高い。

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5件)

Komatsu T., Kinoshita K., Sakurai A., Moriya T., Yamaguchi J., Sugita A., Kogawa R., Tanjoh K., Shorter time until return of spontaneous circulation is the only independent factor for a good neurological outcome in patients with post-cardiac arrest syndrome, *Emerg Med J*, 査読あり, 2013, doi:10.1136/emered-2013-202457

守谷 俊, 心停止後症候群の体温管理、*救急医学*, 査読なし, 37 巻, 2013, 1091-1095

Nagao T., Kinoshita K., Sakurai A., Yamaguchi J., Furukawa M., Utagawa A., Moriya T., Azuhata T., Tanjoh K., Effects of bag-mask versus advanced airway ventilation for patients undergoing prolonged cardiopulmonary resuscitation in pre-hospital setting, *The Journal of Emergency Medicine*, 査読あり, 42 巻, 2013, 162-170

守谷 俊, 急性心筋梗塞の治療戦略 脳低温療法, *日本臨牀*, 査読なし, 69 巻, 2011, 186-188

守谷 俊, 蘇生後脳症の管理, *レジデント*, 査読なし 4 巻 (7), 2011, 156-165

[学会発表](計9件)

Moriya T., Relationship between the findings of time course of

short-latency somatosensory evoked potential and prognosis in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation, 41th Society of Critical Care Congress, 2014.1.9, San Francisco

小松智英, 非心原性心停止症候群における脳低温療法の有効性の検討, 第41回日本救急医学会総会・学術集会, 2013.10.21, 東京

Moriya T., Importance of SSEP as a predictor of favorable outcome in patients at 24 hours after cardiac arrest, The 7th Asian Conference on Emergency medicine, 2013.10.13, Tokyo

Moriya T., Short-latency somatosensory evoked potential as predictor of favorable outcome in patients immediately after cardiac arrest and return of spontaneous circulation, 40th Society of Critical Care Congress, 2013.1.19, Puerto Rico

守谷 俊, 心停止後症候群症例に対する体性感覚誘発電位の早期評価と補助療法の可能性, 第40回日本救急医学会総会・学術集会, 2012.11.13, 東京

守谷 俊, 心停止蘇生後の脳低温療法適応に関する早期 SEP の臨床的意義, 第42回日本臨床神経生理学会学術大会, 2012.11.8, 東京

小松智英, 心停止後症候群における神経学的転帰改善に必要な救急医療体制, 第15回日本臨床救急医学会総会・学術集会, 2012.6.16, 熊本

Sakurai A., The importance of the time that collapses before spontaneous circulation is established following a cardiac arrest outside hospital, *Brain Edema 2011*, 2011.10.22, Tokyo

伊原慎吾, ECMO を用いた集中治療により救命し良好な経過を得ることが出来た 2 例, 2011.7.30, 東京

[図書](計2件)

守谷 俊, 総合医学社, 心停止蘇生後症候群に対する神経集中治療, 2014, 108-113

守谷 俊, 医学出版, ER 診療の実際, 2013, 164-178

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.nihon-u.ac.jp/department/eccm/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

守谷 俊 (MORIYA, Takashi)

日本大学・医学部・講師

研究者番号: 502670069

(2)研究分担者

杉田 篤紀 (SUGITA, Atsunori)

日本大学・医学部・助手

研究者番号： 70599745