

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791690

研究課題名(和文) 各種心肺停止時の心肺蘇生に対する内服 遮断薬の影響

研究課題名(英文) Effects of an oral pre-administered beta-blocker on cardiopulmonary resuscitation in various cardiac arrests

研究代表者

栗田 昭英 (KURITA, AKIHIDE)

金沢大学・大学病院・助教

研究者番号：10507081

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：ラットを用いて以下の心停止，危機的ショックについて検討した。(1)大量出血による心肺停止に対する内服 遮断薬の影響では，出血性ショックの前に 遮断薬を内服しているとその予後を悪化させることが判明した。(2)気道閉塞による心肺停止に対する内服 遮断薬の影響では， 遮断薬内服が上気道閉塞による心停止に対して有益に作用する可能性を示唆した。(3)エンドトキシンショックに対する内服 遮断薬の影響では， 遮断薬が生存率および血行動態，代謝状態に悪影響を及ぼす可能性を示唆した(4)盲腸結紮穿刺による敗血症モデルに対する内服 遮断薬の影響では， 遮断薬が敗血症ショックの予後に影響与えない可能性を示唆した。

研究成果の概要(英文)：The present studies were performed to evaluate effects of a beta-blocker on cardiac arrests induced by severe hemorrhagic shock and airway obstruction in rats, and on endotoxic shock induced by endotoxin, and on septic shock induced by cecal ligation and punctures in rats. (1) Administration of a beta-blocker on cardiac arrests induced by severe hemorrhagic shock deteriorated prognosis. (2) Administration of a beta-blocker on cardiac arrests induced by airway obstruction in rats improved recovery rate from cardiac arrests. (3) Administration of a beta-blocker on endotoxic shock induced by endotoxin deteriorated prognosis. (4) Administration of a beta-blocker on septic shock induced by cecal ligation and punctures in rats gave no influences on mortality.

研究分野：麻酔・蘇生学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード： 遮断薬

1. 研究開始当初の背景

近年、虚血性心疾患、慢性心不全などの循環器系疾患を持つ患者の長期管理において、β遮断薬が予後を改善するとのエビデンスが蓄積されてきており (N Engl J Med. 1996; 334: 1349-1355), その使用頻度が高まってきている。したがって、当然手術患者の中でも慢性心不全を基礎疾患に持ち、β遮断薬を内服している患者の割合も増えてきている。手術中は、様々な心停止 (出血性、低酸素性、心原性、敗血症性) の危険にさらされている。慢性心不全を基礎に持つ患者はそれ自身が心停止の危険因子である。しかしβ遮断薬を内服している患者が、心原性心停止だけではなくその他の原因で心肺停止に陥る場合もある。術中心停止の最も多い原因は、術前および術中の大量出血である (Masui. 2007; 56: 1433-1446)。また手術中様々な原因で低酸素となることもあり、低酸素性の心停止の危険も常に伴っている。しかしβ遮断薬内服患者が心原性心停止以外の原因で心停止に陥った場合、β遮断薬が患者の蘇生率にどのような影響を与えているかは不明であり、報告している論文も見当たらない。そこでわれわれはあらゆる心停止および危機的循環不全におけるβ遮断薬の作用について、どのような影響があるか検討したい。

2. 研究の目的

「各種心肺停止時の心肺蘇生に対する内服β遮断薬の影響」のテーマに関し、以下の4点に焦点を当てて動物実験による検討を行う。いずれも手術中に生じる心停止および危機的循環不全の原因である。今回われわれは以下の動物実験によって、心停止および危機的循環不全を発症する前に内服していたβ遮断薬が、種々の原因で生じた心停止及び危機的循環不全にどのような影響を与えるかを検討した。(1)大量出血による心肺停止に対する内服β遮断薬の影響(2)気道閉塞による心肺停止に対する内服β遮断薬の影響(3)エンドトキシンショックに対する内服β遮断薬の影響(4)盲腸結紮穿孔による敗血症モデルに対する内服β遮断薬の影響

3. 研究の方法

(1) 大量出血による心肺停止に対する内服β遮断薬の影響

24匹の雄性Sprague-Dawleyラット (420 ± 30g) を無作為にコントロール群 (Control群: C群) とβ遮断薬内服群 (Treatment群: T群) に振り分けた (各群12匹)。両群ともに出血性ショック導入前に5日間の粉末飼料投与期間を設け、コントロール群は粉末飼料のみを、β遮断薬内服群は粉末飼料にカルベジロール10 mg/kg/dayを混ぜて飼育した。すべてのラットは、ペントバルビタール30mg/kgの腹腔内注射によって麻酔され、気管切開と大腿動脈にカニューレがなされた。大腿静脈より麻酔維持と輸液のために、パンクローニウム臭化物0.02 mg/mLとペントバルビタール0.5 mg/mLに調整した乳酸リンゲル液を10 mL/kg/hrで投与した。大腿動脈は観血的動脈圧測定、血液サンプル採取、出血性ショック導入のための脱血に使用した。出血性ショックは、大腿動脈より脱血することによって収縮期血圧40mmHg以下になるよう調節した。脱血した血液は出血性ショック導入完了後8分後に全量を大腿静脈より返血した。返血後5時間を観察期間とし、Kaplan-Meier法で生存曲線を描出し、Mantel-Cox法にて検定した。血液サンプルは

baseline, 出血性ショック後1h, 3h, 5h後に採取し血液ガス分析、血中サイトカイン測定に使用した。血液ガス分析ではBase Excess, Lactateを、血中サイトカインではTNF-α, IL-6を測定した。データは、mean ± SDで表し、群間比較にはrepeated measured ANOVAを用い、post hocとしてBonferroni法で検定を行った。

(2) 気道閉塞による心肺停止に対する内服β遮断薬の影響

24匹の雄性Sprague-Dawleyラット (444 ± 41g) を無作為にコントロール群 (Control群: C群) とβ遮断薬内服群 (Treatment群: T群) に振り分けた (各群12匹)。両群ともに気道閉塞による心停止導入前に5日間の粉末飼料投与期間を設け、コントロール群は粉末飼料のみを、β遮断薬内服群は粉末飼料にカルベジロール10 mg/kg/dayを混ぜて飼育した。5日間の粉末飼料投与後、すべてのラットはペントバルビタール30mg/kgの腹腔内注射によって麻酔され、気管切開と大腿動脈にカニューレがなされた。麻酔の維持と輸液は(1)と同様に行った。気管切開、大腿動脈カニューレ後15分間の安定化時間を設け、その後ベースラインの採血を行った。採血後、気管切開チューブを塞栓子で閉塞し、気道閉塞による心停止を導入した。心停止は、収縮期動脈圧で40mmHg未満となった時点とした。心停止3分後より心肺蘇生術を開始した。心肺蘇生術は、拡張期血圧を25-30mmHgとなるように240-260回/分の胸骨圧迫、吸入酸素分圧21%で32回の人工呼吸にておこなった。心肺蘇生開始5分間で自己心拍の再開がなければ0.02mg/kgのアドレナリンを投与し、その後さらに2分間の心肺蘇生を行った。以下の評価項目において検討した。自己心拍再開率 (return of spontaneous circulation: ROSC), 気道閉塞から心停止までの時間、血行動態 (収縮期血圧, 心拍数), 血液ガス分析, 血中サイトカイン値 (TNF-α, IL-6)。データは、mean ± SDで表し、気道閉塞から心停止までの時間の群間比較にはunpaired t testを用い、その他の比較にはMann-Whitney U testを用いた。生存率はKaplan-Meier法にて算出し、Mantel-Cox法にて検定した。

(3) エンドトキシンショックに対する内服β遮断薬の影響

53匹の雄性SDラット (471 ± 65g) を無作為に以下の4群、コントロール群 (Control群: C群, n=12), β遮断薬高用量内服群 (high-dose群: H群, n=12), β遮断薬中等量内服群 (Medium-dose群: M群, n=15), β遮断薬低用量内服群 (Low-dose群: L群, n=14) に振り分けた。すべての群でエンドトキシンショック導入前に5日間の粉末飼料投与期間を設け、それぞれコントロール群は粉末飼料のみを、H群は粉末飼料にカルベジロール10 mg/kg/dayを混ぜて、M群は粉末飼料にカルベジロール5 mg/kg/dayを混ぜて、L群は粉末飼料にカルベジロール2 mg/kg/dayを混ぜて飼育した。5日間の粉末飼料投与後に気管切開、動脈カニューレを(1)と同様に行った。大腿動脈は観血的動脈圧測定、血液サンプル採取に使用した。気管切開、大腿動脈カニューレ後15分間の安定化時間を設け、その後ベースラインの採血を行った。すべてのラットにエンドトキシン15mg/kgの静脈

内投与し、エンドトキシンショックを導入した。以下の評価項目について検討した。8時間生存率、血行動態（収縮期血圧、心拍数）、血中Lactate、血中Glucose、血中サイトカイン値（TNF- α 、IL-6）。データは、mean \pm SEで表し、群間比較にはrepeated measured ANOVAを用い、post hocとしてBonferroni法で検定を行った。生存率の比較にはKaplan-Meier法で生存曲線を描出し、Mantel-Cox法にて検定した。P<0.05を有意差ありと判定した。

- (4) 盲腸結紮穿孔による敗血症モデルに対する内服 β 遮断薬の影響
69匹の雄性SDラットを3群（control群：C群、high-dose carvedilol群：H群、low-dose carvedilol群：L群）に無作為に割り付け、control群では通常の粉末給餌、high-dose群では10mg/kg/dayのカルベジロールを混合した粉末給餌、low-dose群では2mg/kg/dayのカルベジロールを混合した粉末給餌でそれぞれ5日間飼育した。その後、ペントバルビタール40mg/kgの腹腔内投与によって麻酔した後に腹部正中を小切開し、盲腸を結紮し2箇所穿孔することで盲腸結紮穿孔モデルとした。その後5日間の観察を行い、死亡率を算出した。
次に、36匹の雄性SDラットを同様に3群に分けて飼育し、盲腸結紮穿孔にて敗血症を導入し、12時間後に採血を行って血中サイトカイン（TNF- α 、IL-1 β 、IL-6）、血中ラクテート値を比較した。データはmean \pm SDで表し、one way ANOVAで検定し、post hocとしてBonferroni法で検定を行った。生存率の比較にはKaplan-Meier法で生存曲線を描出し、Mantel-Cox法にて検定した。P<0.05を有意差ありと判定した。

4. 研究成果

- (1) 大量出血による心肺停止に対する内服 β 遮断薬の影響
- ① 血行動態と死亡率
Baselineでは心拍数、収縮期血圧ともにC群に比ベT群で有意に低かった（P<0.05; FIG 1）。出血性ショック後は、心拍数で両群間に有意差はみられなかったが、収縮期血圧でC群に比ベT群で有意に低い結果となった（P<0.05）。5時間後の死亡率は、C群8%に対してT群50%とC群に比ベT群で有意に高い死亡率であった（P<0.05; FIG 2）。
- ② 血中サイトカイン
TNF- α は、出血性ショック1時間後両群とも上昇したが、T群はC群よりも有意に高い値となった（P<0.05; FIG 3）。IL-6はいずれの時間においても両群間に有意な差は見られなかった。
- ③ 血液ガス分析
Base Excessは両群とも出血性ショック後2時間後に減少したが、その後C群では回復し、T群では低下のままアシドーシスが遷延し、T群で有意に低かった（FIG 4）。Lactateも同様に出血性ショック2時間後に両群とも上昇し、その後C群では回復し、T群では高値が持続し有意にT群が高い結果となった。

出血性ショックの前に β 遮断薬を内服しているとその予後を悪化させることが判明した。この理由としては、 β 遮断薬による循環抑制が出血性ショック後の循環動態を悪化させることで生じる可能性が唆された。

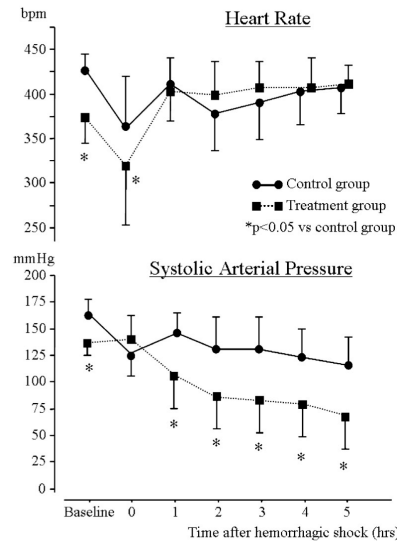


FIG. 1. The SAP (top) and the HR (bottom) at baseline and after hemorrhagic shock (mean \pm SD). Closed circles, the control group; closed squares, the treatment group. *P < 0.05 versus the control group.

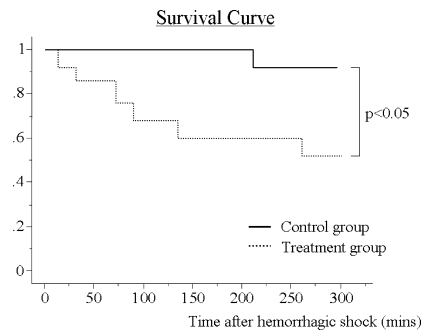


FIG. 2. Survival curves for the control group and the treatment group after hemorrhagic shock.

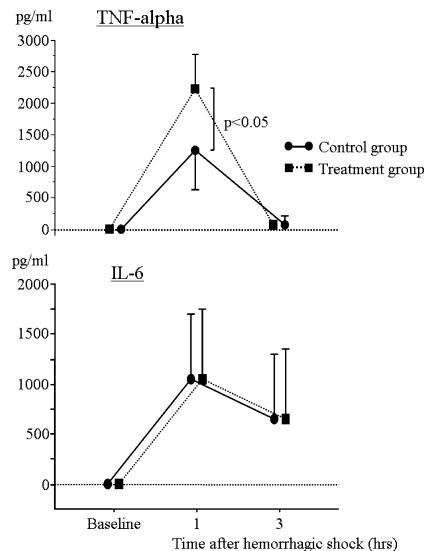


FIG. 3. Changes in plasma TNF- α (top) and IL-6 (bottom) concentrations at baseline and after hemorrhagic shock (mean \pm SD). Closed circles, the control group; closed squares, the treatment group. *P < 0.05 versus the control group.

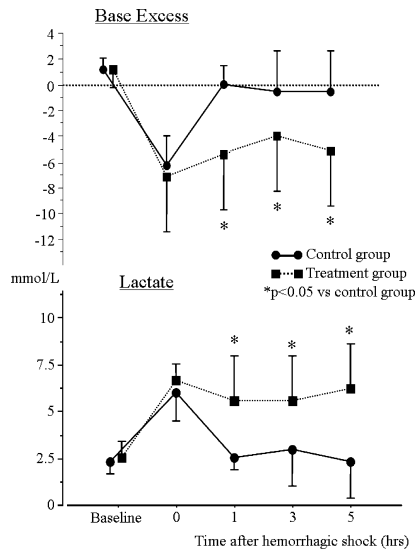


Fig. 4. Changes in base excess (top) and plasma lactate concentrations (bottom) at baseline and after hemorrhagic shock (mean \pm SD). Closed circles, the control group; closed squares, the treatment group. * $P < 0.05$ versus the control group.

(2) 気道閉塞による心肺停止に対する内服 β 遮断薬の影響

① 自己心拍再開率と気道閉塞から心停止までの時間

気道閉塞から心停止までの時間は、C群 203 ± 24 秒、T群 230 ± 27 秒と有意にT群（カルベジロール内服群）で長かった ($P < 0.05$)。また、自己心拍再開率は、C群 50% (12匹中6匹)、T群 92% (12匹中11匹) と有意にT群で高かった ($P < 0.05$)。自己心拍再開後の生存率は両群とも 100% で有意差は認められなかった。

② 血行動態

T群では、ベースラインにおいて血圧心拍数ともC群よりも有意に低かったが、自己心拍再開後の血圧、心拍数は両群間で有意差は認められなかった (Figure 1)。

③ 血中サイトカイン

血中サイトカインの検討では、自己心拍再開1時間後のTNF α の値のみT群で有意に低い結果となった (Figure 5)。

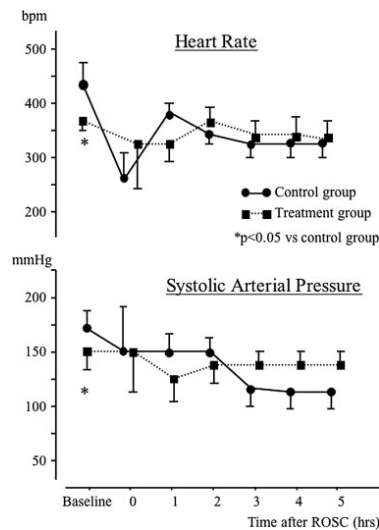


Figure 1. Changes of the heart rate (top) and systolic arterial blood pressure (bottom) at baseline and after return of spontaneous circulation (ROSC) (mean \pm SD). Closed circles = the control group; closed squares = the treatment group. * $P < 0.05$ versus the control group.

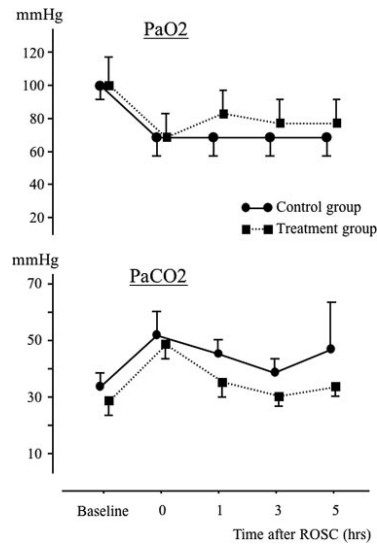


Figure 2. Changes of P_{aO_2} (top) and P_{aCO_2} (bottom) at baseline and after return of spontaneous circulation (ROSC) (mean \pm SD). Closed circles = the control group; closed squares = the treatment group.

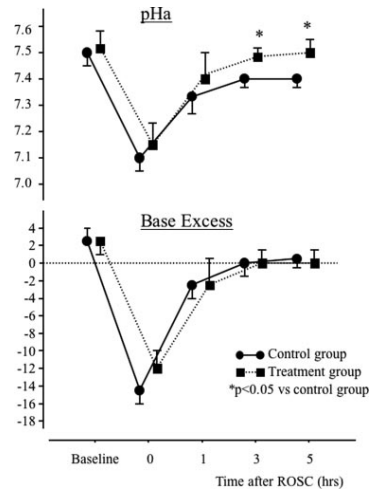


Figure 3. Changes of arterial pH (pHa) (top) and base excess (bottom) at baseline and after return of spontaneous circulation (ROSC) (mean \pm SD). Closed circles = the control group; closed squares = the treatment group. * $P < 0.05$ versus the control group.

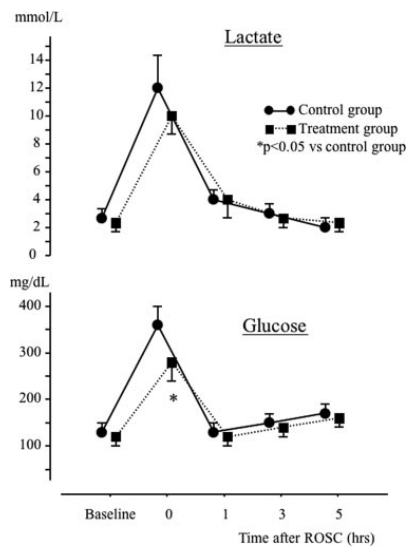


Figure 4. Changes of the plasma lactate (top) and glucose (bottom) concentrations at baseline and after return of spontaneous circulation (ROSC) (mean \pm SD). Closed circles = the control group; closed squares = the treatment group. * $P < 0.05$ versus the control group.

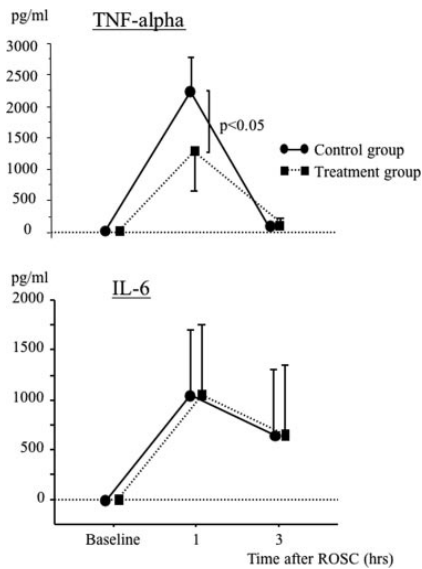


Figure 5. Changes of plasma tumor necrosis factor (TNF)- α (top) and interleukin (IL)-6 (bottom) concentrations at baseline and after return of spontaneous circulation (ROSC) (mean \pm SD). Closed circles = the control group; closed squares = the treatment group.

β 遮断薬の内服は、上気道閉塞による心停止での自己心拍再開率を上昇させた。また上気道閉塞から心停止までの時間を有意に延長させ、蘇生後においても、アシドーシスと高血糖を有意に抑制した。臨床においても、 β 遮断薬内服は、上気道閉塞による心停止に対して有益に作用する可能性がある。

(3) エンドトキシンショックに対する内服 β 遮断薬の影響

① 生存率

時間後の生存率は、それぞれC群83%, L群29%, M群27%, H群25%とC群と比較し、L群, M群, H群いずれも有意に低くなった (Fig1, $P<0.05$).

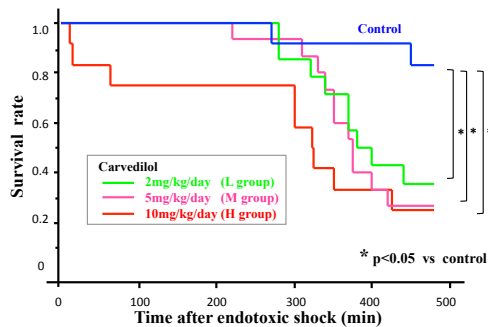


Fig 1. Kaplan-Meier方による生存曲線.

② 血行動態

収縮期血圧は、BaselineにおいてH群, L群で有意にC群よりも低かった (Fig2). H群では、エンドトキシン投与直後の血圧低下から回復することなく1時間後よりすべての測定時点でC群よりも有意に低い血圧であった。L群では4時間後より、M群でも5時間後より後の測定時点では、すべてC群と比較して有意に低い血圧となった。心拍数については、Baselineにおいてはすべての群で有意差はなかった。H群では、エンドトキシン投与後2時間後よりすべての測定時点でC群と比較して有意に低い心拍数であった (Fig 3.)。M群, L群においても7時間後

以降はC群と比較して有意に低い心拍数であった。

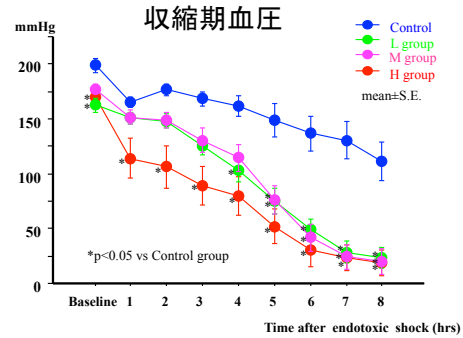


Fig 2. 図は収縮期血圧の経時的変化を示す。

③ 血中Lactate, 血中Glucose

エンドトキシン投与後、交感神経系賦活の影響によって一旦血中Glucose値は上昇するが、組織の代謝障害、酸化的リン酸化の障害のため強い乳酸アシドーシスが進行し、徐々に血中Glucoseは嫌気性代謝のために減少していく。有意差は認められていないがカルベジロール内服各群では、エンドトキシン投与後の血中Glucose上昇は抑制傾向にある (Fig 4.)。その後の嫌気性代謝の亢進のため徐々に血中Glucose値は減少していき、カルベジロール内服各群ではC群と比較し有意に低い血中glucose値となった。血中Lactateは、H群でエンドトキシン投与1時間後よりC群と比較し有意に高い値となり、強い末梢循環不全を示している (Fig 5.)。

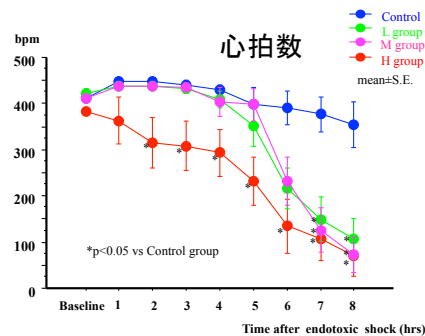


Fig 3. 図は心拍数の経時的変化を示す。

Glucose

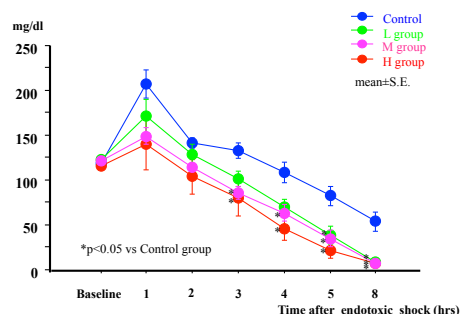


Fig 4. 血中Glucoseの経時的変化を示す。

④ 血中サイトカイン

血中サイトカインはすべての群、すべての測定時点で各群に優位な差を認めなかった。エンドトキシンショックモデルにおいては、ショック導入前の内服 β 遮断薬が生存率および血行動態、代謝状態に悪影響を及ぼす可能性が示唆された。これは、 β 遮断薬の

循環抑制，交感神経抑制効果のために強いショックに対する生体防御反応が障害されてしまうからと考えられる。しかし，エンドトキシンによるショックモデルは様々な点で臨床での敗血症性ショックとの相違が指摘されており，より臨床像と近いモデルにおける検討が必要になる。

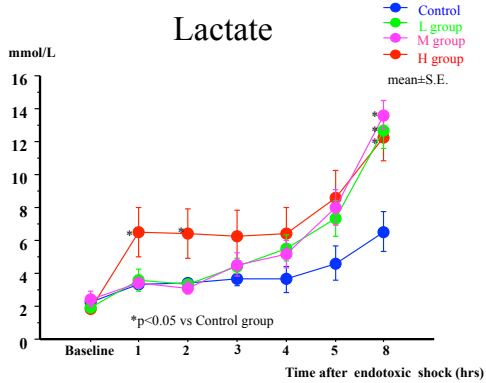


Fig 5. 血中Lactateの経時的変化を示す。

(4) 盲腸結紮穿孔による敗血症モデルに対する内服 β 遮断薬の影響」

① 生存率

5日間の生存率は，C群23%，H群10%，L群13%で3群間に有意な差は認めなかった (Fig 1.)。

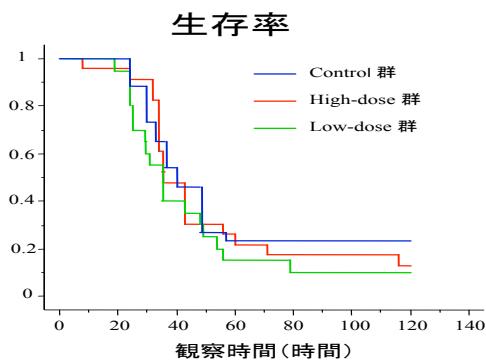


Fig 1. 5日間の生存率を示すKaplan-Meier

② 血中ラクテート値

盲腸結紮穿孔敗血症導入12時間後の血中ラクテート値はC群，H群，L群で3群間に有意差は認められなかったが，L群とH群の比較では $P=0.06$ とH群で高い傾向が見られた。

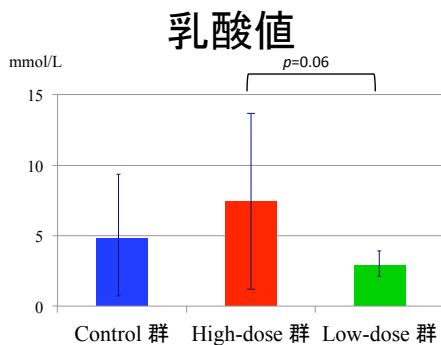


Fig 2. 12時間時点での血中ラクテート値.

③ 血中サイトカイン

血中サイトカインは， $TNF\alpha$ ， $IL-1\beta$ ， $IL-6$ のいずれの項目においても3群間で有意差を認めなかった。

エンドトキシンを用いた敗血症ショックモデルにおいては，カルベジロールの内服が生存率を低下させたが，盲腸結紮穿孔を用いた敗血症ショックモデルでは，カルベジロールの内服は生存率に影響を及ぼさなかった。その理由として，エンドトキシンショックモデルに比べ盲腸結紮穿孔モデルでは，ショックの進行と程度がより軽微であったためと考えられた。臨床的には β 遮断薬は敗血症性ショックの予後に影響与えない可能性が示唆された。

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 0 件)

[学会発表] (計 4 件)

- (1) 結城緑, 栗田昭英. ラット盲腸結紮穿孔モデルにおける内服カルベジロールの影響. 2014年5月16日. 日本麻酔科学会総会. 横浜, 日本
- (2) Akihide Kurita. Effects of oral administration of carvedilol on Verotoxin induced HUS model in rats. Society of Critical Care Medicine. Jan/10/2014. San Francisco, California, USA
- (3) Koji Sato, Akihide Kurita. Disadvantage effects of Carvedilol on mortality and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. American Heart Association's Resuscitation Science Symposium. Nov/12/2011. Orlando, USA
- (4) Akihide Kurita. Beneficial effects of the high dose atorvastatin on mortality and inflammatory responses to severe hemorrhagic shock in rats. American Heart Association's Resuscitation Science Symposium. Nov/12/2011. Orlando, USA

6. 研究組織

(1) 研究代表者

栗田 昭英 (KURITA AKIHIDE)

金沢大学・大学病院・助教

研究者番号：10507081