

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462746

研究課題名(和文)心肺停止時における血管収縮物質動態に基づいた心肺蘇生法確立に関する実験的研究

研究課題名(英文) Study regarding the establishment of cardiopulmonary resuscitation based on vasopressor dynamics in cardiopulmonary arrest

研究代表者

大嶋 清宏 (Oshima, Kiyohiro)

群馬大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：60361375

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：当院へ搬送された心肺停止(CPA)症例に対し、病院到着直後に採血し血中カテコラミン(エピネフリン：Ep、ノルアドレナリン：NEp、ドーパミン：DOA)を測定した(本研究実施にあたり本院倫理委員会から承諾を得た)。このうち、Ep投与前に採血可能だった心原性CPA 48例を自己心拍再開(ROSC)の有無で2群に分け比較検討した。ROSC(+)群：14例、ROSC(-)群：34例で、ROSC(+)群は病院前蘇生時間が有意に短く、来院時の血中EpおよびNEp濃度はROSC(+)群で有意に低値だった。CPA症例において、Ep投与による血中カテコラミン濃度上昇はROSC獲得と関連しない可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Patients with CPA transferred to our hospital were enrolled prospectively. The levels of catecholamines (Ep, NEp, and DOA) in the plasma were measured using blood samples obtained at the time of admission to our hospital. Patients were divided into two groups: the return of spontaneous circulation (ROSC)(+) group and the ROSC(-) group. The levels of these agents in the plasma and the conditions of resuscitation were compared between these two groups. In 48 patients, the cause of CPA was cardiogenic and Ep was not administered prior to admission to the hospital. The ROSC(+) and ROSC(-) groups included 14 and 34 patients, respectively. The prehospital resuscitation time was significantly shorter in the ROSC(+) group, and the levels of Ep and NEp in the plasma were significantly lower in the ROSC(+) group. Increased levels of Ep in the plasma may not be associated with the acquisition of ROSC in patients with cardiogenic CPA.

研究分野：救急医学、集中治療医学

キーワード：心肺蘇生 心肺停止

1. 研究開始当初の背景

(1) 心肺停止 (CardioPulmonary Arrest : CPA) に対する心肺蘇生 (CardioPulmonary Resuscitation : CPR) に関しては数々の研究がなされ、エビデンスに基づいた世界的なガイドラインが公表・普及・実践されている[1, 2]。

(2) 薬物投与も CPR ガイドラインに含まれているが、CPA 症例に対する血管収縮薬投与の有効性に関しては十分な検討がなされていない。CPR 中に使用が推奨されている血管収縮薬はカテコラミンであるエピネフリン (Ep) とバゾプレシン (抗利尿ホルモン AntiDiuretic Hormone ; ADH) であるが、Ep や ADH 等の血管収縮薬が自己心拍再開 (Return Of Spontaneous Circulation : ROSC) 率や短期間の生存率を改善させるというエビデンスはみられる[3-5]ものの、それら血管収縮薬が生存退院や神経学的予後を改善させるという根拠は未だ乏しい[6]。

(3) そもそも、心肺停止状態での体内カテコラミン (ドーパミン : DOA、ノルエピネフリン : NEp および Ep) や ADH 動態に関する研究は未だみられない。CPA 状態でのこれら血管作動物質動態が判明すれば、CPR における適正な血管収縮薬やその投与量および投与間隔について確立でき、この結果はより有効な CPR の確立につながると考えられる。

2. 研究の目的

救急搬送された CPA 症例において、来院直後に採取した血液を用いて血中カテコラミンを測定し、ROSC との関連を検討する。

3. 研究の方法

(1) 本研究は本学倫理委員会の承認のもとに行った。2014 年 7 月から 2017 年 7 月までに群馬大学医学部附属病院へ救急搬送され、家族・親族から同意いただいた CPA 症例において、来院時直後に採取した血液を用いて、血中カテコラミン (Ep、NEp、DOA) および ADH を測定した。血液検査を実施できた症例のうち、病院前に Ep を投与されない心原性 CPA 症例を抽出し、それらを ROSC の有無で 2 群に分け、病院到着前後の蘇生状況や血中カテコラミンおよび ADH 濃度に関して 2 群間で比較検討を行った。

(2) 統計学的検討を行うにあたり、統計ソフトとして IBM SPSS Statistics 25 software (IBM Japan, Tokyo, Japan) を用いた。データは実数あるいは中央値 (Q1, Q3) で表示し、また、2 群間の統計学的検討に関して、Mann-Whitney U 検定あるいはカイニ乗検定を用い、 $p < 0.05$ をもって統計学的に有意差ありと判定した。

4. 研究成果

上記の期間において当院へ搬送された CPA 症例は 298 例で、そのうち家族・親族の同意を得て血中カテコラミンおよび ADH 濃度を測定

できたのは 170 例だった (全例 18 歳以上)。病院前で既に Ep を投与されていた 65 名を除くと、病院到着時に Ep 未投与例は 105 例で、さらに心原性 CPA (推測を含む) は 48 例であった。48 例中、ROSC (+) 群 : 14 例、ROSC (-) 群 : 34 例であった。

(1) 男女比およびバイスタンダー CPR 実施率には 2 群間に有意差なかった。病院到着時の心電図に関して、ROSC (+) 群で有意に心室細動が多く、これに対し、ROSC (-) 群では心静止が有意に多かった。病院前での除細動実施回数は ROSC (+) 群で有意に多く、病院前での蘇生時間は ROSC (+) 群で有意に短かった。病院到着後から ROSC 獲得あるいは死亡判断までの Ep 投与量は ROSC (+) 群で有意に少なく、病院到着後の蘇生時間および総蘇生時間は ROSC (+) 群で有意に短かった (下表参照)。

	ROSC (+) (n=14)	ROSC (-) (n=34)	p value
男女比	9/5	17/17	0.367
バイスタンダー CPR	8 (57.1%)	11 (32.4%)	0.110
病院到着時の心電図波形			
心室細動	7	0	<0.001
無脈性電気活動	3	4	0.676
心静止	4	29	<0.001
病院前での除細動実施回数	1 (0.3, 2.8)	0 (0, 0)	<0.001
病院前での蘇生時間 (分)	13.5 (8.3, 19.8)	18 (15, 22)	0.011
病後のエピネフリン投与量 (mg)	0.5 (0, 1.8)	3.5 (3, 4.8)	<0.001
病後の蘇生時間 (分)	2.5 (0, 10.5)	18.0 (14.3, 30.0)	<0.001
総蘇生時間 (分)	21.5 (8.3, 25.8)	38 (32.3, 50.8)	<0.001

(2) 病院到着時の血中 Ep 濃度は ROSC (+) 群で有意に低値であった (0.34 vs. 2.28 ng/ml、 $p=0.002$ 、図 1)。

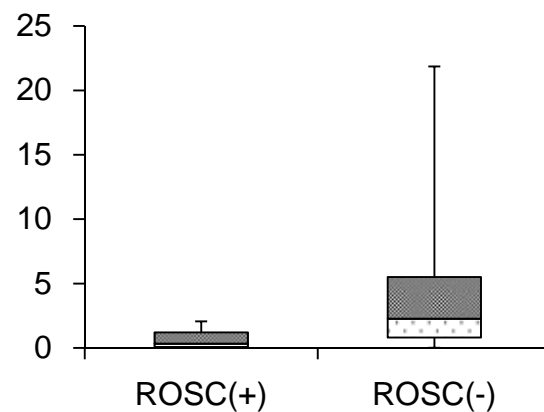


図 1 血中エピネフリン濃度 (ng/ml)

同様に、血中 NEp 濃度も ROSC (+) 群で有意に低値であった (0.49 vs. 1.53 ng/ml、 $p=0.007$ 、図 2)。

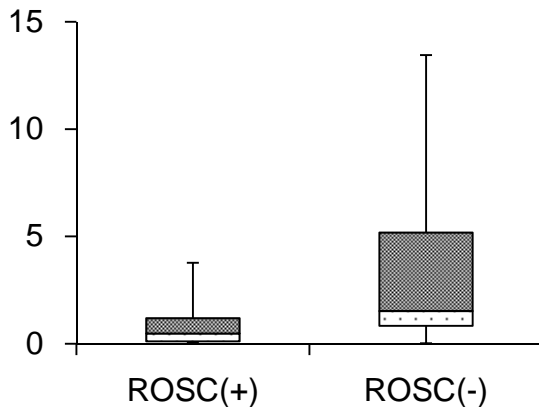


図2 血中ノルエピネフリン濃度 (ng/ml)

一方、血中 DOA(0.05 vs. 0.10 ng/ml、 $p=0.120$) および血中 ADH(42.7 vs. 10.2 pg/ml、 $p=0.504$)に関しては2群間に有意差はみられなかった。

(3) 本研究の結果から、体外からのEp投与による血中Ep濃度上昇は、心原性CPA症例におけるROSC獲得と関連しないことが示唆された。EpはCPA症例に対する血管収縮物質として最適でない可能性がある。また、CPAに至る背景疾患によりCPR中の最適な血管収縮物質は異なる可能性もあり得る。

<引用文献>

Callaway CW, Soar J, Aibiki M, et al, Part 4: Advanced Life Support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations, Circulation, 132 巻, 2015, S84-145

Soar J, Callaway CW, Aibiki M, et al, Part 4: Advanced life support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations, Resuscitation, 95 巻, 2015, e71-120

Nakahara S, Tomio J, Nishida M, et al, Association between timing of epinephrine administration and intact neurologic survival following out-of-hospital cardiac arrest in Japan: a population-based prospective observational study, Acad Emerg Med, 19 巻, 2012, 782-92

Dumas F, Bougouin W, Geri G, et al, Is

epinephrine during cardiac arrest associated with worse outcomes in resuscitated patients? J Am Coll Cardiol, 64 巻, 2014, 2360-7

Lin S, Callaway CW, Shah PS, et al, Adrenaline for out-of-hospital cardiac arrest resuscitation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, Resuscitation, 85 巻, 2014, 732-40

Olasveengen TM, Sunde K, Brunborg C, et al, Thowsen J, Steen PA, Wik L. Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial, JAMA, 302 巻, 2009, 2222-9

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4件)

Kaneko M, Hagiwara S, Aoki M, Murata M, Nakajima J, Oshima K, The significance of strong ion gap for predicting return of spontaneous circulation in patients with cardiopulmonary arrest, Open Medicine (Wars), 査読有, 12 巻, 2017, 33-38
doi: 10.1515/med-2017-0006.

Hagiwara S, Oshima K, Aoki M, Miyazaki D, Sakurai A, Tahara Y, Nagao K, Yonemoto N, Yaguchi A, Morimura N; SOS-KANTO 2012 Study Group, Does the number of emergency medical technicians affect the neurological outcome of patients with out-of-hospital cardiac arrest? Am J Emerg Med, 査読有, 35 巻, 2017, 391-396
doi: 10.1016/j.ajem.2016.11.020.

Hagiwara S, Kaneko M, Murata M, Aoki M, Nakajima J, Kanbe M, Ohyama Y, Tamura J, Oshima K, Study on the Effectiveness of Cardiopulmonary Resuscitation in Elderly Patients Presenting with Cardiopulmonary Arrest on Arrival, Intern Med, 査読有, 54 巻, 2015, 1859-63
doi: 10.2169/internalmedicine.54.4476.

Hagiwara S, SOS-KANTO 2012 study group, Study on the priority of coronary arteriography or therapeutic

hypothermia after return of spontaneous circulation in patients with out-of-hospital cardiac arrest: results from the SOS-KANTO 2012 study, Intern Emerg Med, 査読有, 11 巻, 2016, 577-85
doi: 10.1007/s11739-015-1378-2.

研究者番号 : 2 0 4 5 5 9 9 2

(3)連携研究者 なし

(4)研究協力者 なし

〔学会発表〕(計2件)

大嶋清宏,萩原周一,村田将人,金子稔,中島潤,澤田悠輔,一色雄太,市川優美,心肺停止症例に対するアドレナリン投与の意義 : 血中カテコラミン濃度からの考察,第44回日本救急医学会総会・学術集会,2016年

Oshima K, Hagiwara S, Murata M, Aoki M, Kaneko M, Nakajima J, The significance of the serum catecholamine concentrations on ROSC in patients with cardiac arrest, 45th Critical Care Congress, February 20-24, 2016, Orlando, Florida, USA

〔図書〕(計3件)

大嶋清宏・蘇生後の全身管理の指針・救急・集中治療最新ガイドライン2018-'19、岡元和文編著、2018年2月20日発行、総合医学社、東京、p30-32

大嶋清宏・蘇生後の全身管理の指針・救急・集中治療最新ガイドライン2016-'17、岡元和文編著、2016年1月15日発行、総合医学社、東京、p30-32

大嶋清宏・蘇生後の全身管理の指針・救急・集中治療最新ガイドライン2014-'15、岡元和文編著、2014年5月6日発行、総合医学社、東京、p29-31

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等;

<http://emergency.dept.med.gunma-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

大嶋 清宏 (OSHIMA, Kiyohiro)
群馬大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号 : 6 0 3 6 1 3 7 5

(2)研究分担者

萩原 周一 (HAGIWARA, Shuichi)
群馬大学・大学院医学系研究科・講師