

令和元年6月5日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10524

研究課題名(和文) 蘇生後脳症における脳保護戦略

研究課題名(英文) Strategy for brain protection following hypoxic brain damage

研究代表者

上園 晶一 (Uezono, Shoichi)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：10291676

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：心肺蘇生法の進歩にもかかわらず心停止・心肺蘇生後の予後は未だ不良であり、院外発生の心停止患者の場合退院まで行き着くのはわずか10%程度である。本研究の目的は、心停止・心肺蘇生後の鎮静剤の選択が予後にどのような影響を与えるかを調べ、蘇生後に最適な鎮静剤を明らかにすることである。マウスの心停止・心肺蘇生モデルを作成し、イソフルラン投与群とプロポフォル投与群をそれぞれコントロール群と生存率を比較したところ、イソフルラン投与群のみ蘇生後10日の生存率が著明に改善した(50% vs. 8.3%, $p = 0.0052$)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心停止・心肺蘇生後の患者に対し、低体温療法によるシバリングの予防、痙攣発作の治療、気管挿管の苦痛緩和などのために、しばしば鎮静剤が投与される。しかし、蘇生後患者に対する鎮静剤の使用に関して、確立されたガイドラインはない。ましてや蘇生後患者の鎮静に適した鎮静剤は不明である。心停止・心肺蘇生のマウスモデルにおいては、生存率の観点からみると、イソフルランによる鎮静のほうがプロポフォルによる鎮静よりもすぐれているようである。

研究成果の概要(英文)：Sudden cardiac arrest is a leading cause of death worldwide. Despite advances in cardiopulmonary resuscitation (CPR) methods, only about 10% of adult out-of-hospital cardiac arrest victims survive to hospital discharge. No pharmacological agent is available to improve outcome from post-cardiac arrest syndrome. Sedatives have been a part of medications post-cardiac arrest patients may receive during their recovery phase. However, the impact of such sedatives on brain protection has not been well examined. The objective of this study was to examine whether administration of either propofol or isoflurane improves survival after cardiac arrest in mice.

Mice treated with isoflurane had increased 10-day survival (50% versus 8.3%, $P < 0.01$) when compared to the control mice. On the other hand, propofol did not exhibit such protective effects.

研究分野：心肺蘇生

キーワード：心停止 心肺蘇生 蘇生後脳症 イソフルラン プロポフォル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心停止による死亡率は非常に高く世界的に主要な死因の一つである。自動体外式除細動器や蘇生後の低体温療法といった心肺蘇生法の進歩にもかかわらず心停止・心肺蘇生後の予後は未だ不良であり、院外発生の心停止患者の場合退院まで行き着くのはわずか 10 %程度である。心肺蘇生後に起こる全身虚血再灌流反応は、蘇生後の脳障害を含む一連の病態生理学的変化を来たすが現在有効な治療薬は存在しない。

蘇生後の患者は低体温療法によるシバリングの予防、痙攣発作の治療や気管内挿管の苦痛の軽減といった治療や苦痛の緩和のためしばしば鎮静剤の投与を受ける。しかし、蘇生後患者の意識管理や鎮静剤の使用に関する確立されたガイドラインはなく、蘇生後患者の鎮静に適した鎮静剤は不明である。

一方、これまでの研究により、内皮型一酸化窒素合成酵素 (endothelial nitric oxide synthase: eNOS) の欠損により心停止・心肺蘇生後の予後が悪くなることが示されており、eNOS の活性化が心停止・心肺蘇生後の予後を左右する極めて重要な役割を担っていることが報告されている。鎮静剤による予後の改善が見られた場合には、eNOS 活性化が伴っている可能性が考えられる。

2. 研究の目的

本研究では心停止・心肺蘇生後の鎮静剤の選択が予後に与える影響を調べ、蘇生後に最適な鎮静剤を明らかにすることを目的とする。さらに「蘇生後の鎮静剤による予後改善は脳内 eNOS の活性化を介する」という仮説の検証を行う。

3. 研究の方法

1. 蘇生後の鎮静剤の選択が蘇生後の生存率に影響することを示す。

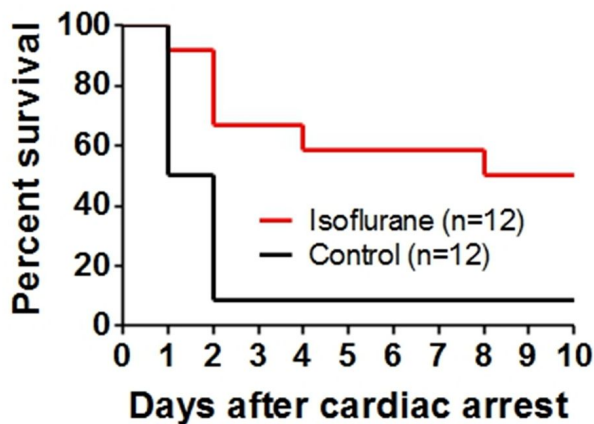
これまで報告されてきた方法の一部を変更し、マウス心停止・心肺蘇生モデルを作成する。具体的には、麻酔下にマウスに挿管後、動脈圧、中心静脈ラインを確保し塩化カリウム (KCl) 投与により心停止を起こす。8 分の心停止後、人工呼吸、エピネフリンの持続投与を開始し胸骨圧迫(約 300 回/分)を行う。自己心拍再開 10 分後より、イソフルラン吸入群、プロポフォール持続投与群、鎮静剤非使用群(コントロール群)に分け、生存率を 10 日間調査する。

2. 蘇生後の鎮静剤の選択による脳内 eNOS の活性化を調べる。

蘇生後 24、48、72、96 時間後に脳を取り出し、eNOS の経時的な活性化の変化を Western Blot によって調べる。

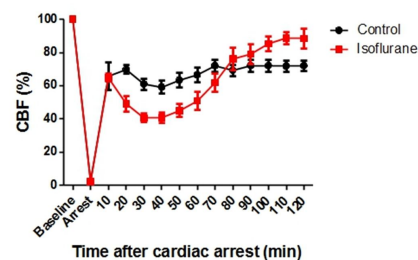
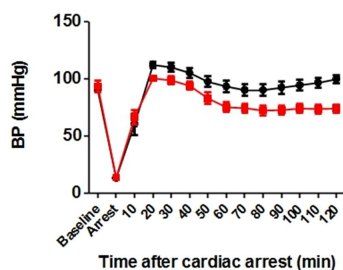
4. 研究成果

心停止・心肺蘇生後にイソフルランを吸入した群では、コントロール群と比較し、蘇生後 10 日の生存率が著明に改善した (50 % vs. 8.3 %, $p = 0.0052$)。同様に、蘇生後のプロポフォールの持続投与が蘇生後の予後に与える影響を調べたが、明らかな効果が見られなかった。



本研究結果から、蘇生後の鎮静剤として、プロポフォールと比較しイソフルランの吸入が適していることが示唆された。

イソフルランの予後改善効果を調べるために蘇生後の動脈血圧と脳血流の変化を調べた結果を以下に示す。蘇生後 イソフルラン 吸入群では、わずかな変化ではあるが、蘇生後の動脈血圧が優位に低い結果となった ($P < 0.0001$)。一方で、蘇生後の脳血流は改善していることを予想したが、脳血流は蘇生後 70 分ぐらいまでは低く、その後はコントロール群と比較し増えるという二相性の変化を示すことが明らかになった。



今回、鎮静剤の選択による蘇生後脳の eNOS の活性化の変化についての検討は行えなかった。今後、追加実験を行い蘇生後の鎮静剤の選択による予後の改善と、eNOS 活性化の関係について明らかにする予定である。

5. 主な発表論文等

追加実験の結果と合わせ、論文発表を行う予定である。

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：

発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名： 木田康太郎
ローマ字氏名： Kida Kotaro
所属研究機関名： 東京慈恵会医科大学
部局名： 麻酔科学講座
職名： 講師
研究者番号（8桁）： 70385318

(2)研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。