

令和 4 年 9 月 5 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2021

課題番号：16K11412

研究課題名(和文)心停止後症候群患者に対する脳波解析

研究課題名(英文)EG analysis for patients with post-cardiac arrest syndrome

研究代表者

宮田 圭(Miyata, Kei)

札幌医科大学・医学部・講師

研究者番号：80438051

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：心停止後昏睡患者の神経学的予後の評価時期は定まっていない。本研究では発症急性期における持続脳波測定での正常背景活動の回復が予後予測につながることを証明するために、心停止発症から72時間までの脳波所見の経時間変化を測定した。転帰良好の脳波所見の分類はACNS分類に基づきgrade 1-6に分類した。grade 1を背景活動の50%以上観察しうる正常脳波(ほぼ正常な脳波所見)と定義した。発症から24時間～36時間以内に出現したgrade 1の脳波所見は感度は82%、特異度は94.4%で神経学的予後良好を予測した。発症36時間以内の正常脳波所見は神経学的転帰良好を予測しうる事が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心停止後の昏睡患者の神経学的予後の評価方法やその時期は定まっていない。脳波検査は脳機能のモニタリング評価方法として有用であるが、心原性心停止後どの時期に脳波検査を行うべきかについての推奨はなかった。本研究では発症から24時間～36時間に測定した正常脳波の回復には感度、特異度共に高かった。本研究では発症24時間以降の早い時期に脳波検査を行うことが信頼性における予後予測の方法であることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：The timing of evaluation of the neurological prognosis of post-cardiac arrest coma patients has not been determined. In this study, in order to prove that the recovery of normal background activity by continuous EEG measurement in the acute phase of onset leads to the prediction of prognosis, the time course of EEG findings from the onset of cardiac arrest to 72 hours was measured. The EEG findings with good outcomes were classified as grade 1-6 based on the ACNS classification. Grade 1 was defined as normal EEG (almost normal EEG findings) in which 50% or more of the background activity could be observed. Grade 1 EEG findings that appeared within 24-36 hours of onset predicted a good neurological prognosis with a sensitivity of 82% and a specificity of 94.4%. It was revealed that normal EEG findings within 36 hours of onset could predict good neurological outcomes.

研究分野：集中治療医学

キーワード：PCAS EEG

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 心原性心停止蘇生後脳症患者 (Post Cardiac Arrest Syndrome patients : PCAS) の予後予測に脳波EEG所見が有用であるとの研究がある。しかし発症どの時期に測定すべきかの指標に統一された見解はない。2006年の米国神経学会 (AAN) では特に推奨は無く、2014年の欧州蘇生協議会と集中治療医学会ガイドラインでは自己心拍再開 (ROSC) 後72時間以上としている。しかし近年の研究では「できるだけ早く」「ROSCの少なくとも12～24時間後に1回」持続脳波continuous EEG (cEEG) または頻繁な断続的なEEGを取得することを推奨している<sup>1</sup>。<sup>2</sup>

(2) 脳波所見における神経学的予後良好の予測因子の一つに背景活動の回復があげられるが、発症72時間以内の電気生理学的評価について検討した報告は少ない。

### 2. 研究の目的

(1) 蘇生後の痙攣重積や遷延性昏睡後に時間を要して意識が回復する症例を稀に経験する。今回の検討の目的は低体温療法 (Therapeutic Hypothermia, TH) 終了後の脳波所見から神経学的転帰に関連する所見を知ることである。

(2) 研究デザインは前向き観察研究で、札幌医大高度救命救急センターに直接搬入された患者を対象とした。研究期間2016年12月から2020年3月までとした。適格基準は心原性心停止蘇生後の昏睡 (Glasgow coma scale 8以下) に対して治療目的体温管理 (深部温34℃, 24-36hrs または平温36℃) が施行された群のうち発症72hrs以内に経頭蓋cEEGが得られた連続症例とした。

### 3. 研究の方法

(1) 患者背景には年齢, low flow time, 発症目撃, 第一発見者のCPR, VF, PCPS, coronary intervention (PCI) を含んだ。病院着から脳波測定までの時期を period 1から6 (1:0-6hours, 2:6-12 hours, 3:12-24 hours, 4:24-36 hours, 5:36-48 hours, 6:48-72 hours) の6つに分類した。またEEG所見をACNS脳波分類 (table 1) に基づき定義した<sup>3</sup>。脳波の読影は脳神経外科専門医が行い、非盲検で後ろ向きに分類した。

脳波分類 (table 1)

脳波グレード	脳波所見
Grade 1	continuous background activity / nearly continuous background activity 電位20uV以上の持続的な背景活動が50%以上に認められる。
Grade 2	discontinuous background activity 電位20uV以上の持続的な背景活動が10-49%に認められる。
Grade 3	status epilepticus けいれん重積状態 棘波、棘徐波複合体、発作波または周期性発射 律動性波が認める。
Grade 4	Burst and suppression 群発 (burst) が全体の10%未満である。
Grade 5	low voltage 電位20uV以下が低電位の脳波活動が認められる。
Grade 6	Isoelectric activity 電位5uV以下の低電位もしくは電氣的無活動の状態である。

(2) 主要転帰は発症30日後の脳機能カテゴリー (Cerebral Performance Category CPC) によ

り、Good outcomeはCPC 1,2、 Poor outcomeは CPC 3-5と定義した。脳波grading(grade 1 NC/C出現)と転帰の臨床疫学評価(感度、特異度、偽陰性率、偽陽性率)を各測定時期で比較した。統計ソフトはJMP pro Ver15.1.を使用した。

#### 4. 研究成果

(1) 期間中405例の全心停止後蘇生後症候群症例のうち143例が心原性と診断された(Figure 1)。そのうち98例に持続脳波モニタリングを施行した。患者家族からの同意の得られなかった25例を除外した。除外した症例の24例はCPC3-5の転帰不良症例であった。73例を本研究の対象とした。73例中、CPC1-2の神経学的転帰良好は29例でCPC3-5の神経学的転帰不良は44例であった。神経学的転帰良好群29例と神経学的転帰不良群44例の患者背景を比較した(Table2)。転帰良好群は転帰不良群に比して有意に年齢が若く、推定low flow time(心停止下での胸骨圧迫がなされていた時間)が短かった。また転帰良好群ではbystander CPR施行、搬入時の瞳孔対光反射回復の有意に高かった。転帰良好群では低体温療法(深部温35度以下、24-36時間)は93.1%に導入され、ECMO(体外式膜型人工肺)は27.6%に導入された。転帰不良群の内訳はCPC3が6例(13.6%) CPC 4と5が共に19例(43.2%)であった。転帰良好群の内訳はCPC1が24例(82.8%)、CPC2が5例(17.2%)であった。

Table 2 Patient's characteristics

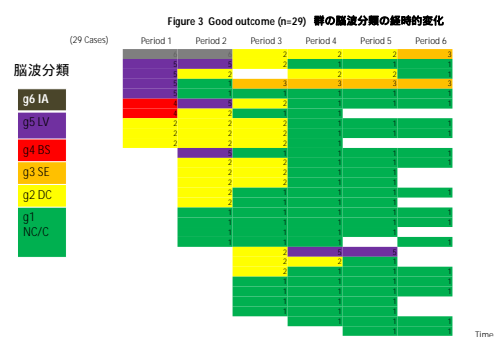
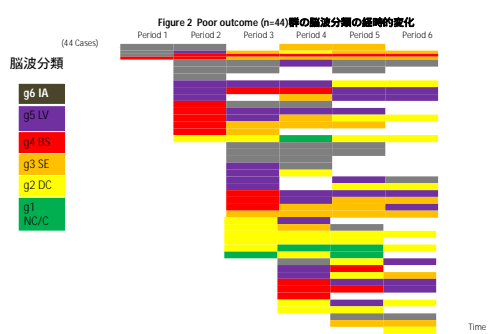
	Poor outcome n=44	Good outcome n=29	P Value
Age, y, Mean ± SD	68.3 ± 13.2	60.0 ± 14.5	*0.017
Male, n(%)	36 (81.8)	20(69.0)	0.20
Estimated low flow time, min, Mean ± SD	32.5 ± 15.0	23.4 ± 15.3	*0.014
Witness	34(77.3)	23(79.3)	0.84
Bystander CPR	23(52.3)	22(75.9)	*0.04
VF	30(68.2)	23(79.3)	0.39
Pupil reflex on arrival	8 (18.2)	17(58.6)	*0.0004
BHT	27(61.4)	27(93.1)	*0.003
ECMO	29(65.9)	8(27.6)	*0.0014
PCI	23(52.3)	17(58.6)	0.59
Outcome@30d			
CPC 1, n(%)	0 (0.0)	24 (82.8)	
CPC 2, n(%)	0 (0.0)	5 (17.2)	
CPC 3, n(%)	6 (13.6)	0 (0.0)	
CPC 4, n(%)	19 (43.2)	0 (0.0)	
CPC 5, n(%)	19 (43.2)	0 (0.0)	

Table 2 (continued) EEG monitoring

	Poor n=44	Good n=29	P-value
Time from hospital arrival to EEG monitoring, min (hour), Mean ± SD	987(16.5hrs) ± 90	67(1(1.1hrs) ± 111	0.017
Duration time for cEEG monitoring, hour, Mean ± SD	43.2 ± 30.8	49.5 ± 19.4	0.29
Periods of EEG monitoring, hour, total number, (%)			
Within <6 hour			
6-12 hour	Period 1 4( 9.1)	10 (34.5)	
12-24 hour	Period 2 16( 36.3)	20 (69.0)	
24-36 hour	Period 3 30( 72.7)	26 ( 93.1)	
36-48 hour	Period 4 36 ( 81.8)	28 ( 96.6)	
48-72 hour	Period 5 35( 79.5)	26( 93.1)	
	Period 6 25 ( 56.8)	19 ( 65.5)	

(2) 神経学的転帰良好群29例と不良群44例の脳波に関する項目を比較した。転帰良好群は転帰不良群に比して有意に病院着から脳波検査開始まで時間が短かった。脳波検査の開始から終了までの期間は2群間に有意差はなかった。転帰良好群ではperiod 2に69.0% period 3に93.1% period 4に96.1%と発症早期に脳波測定が行われた。

(3) 次に横軸に脳波測定period、縦軸に転帰不良群の各症例を積み重ねたグラフ (Figure 2)、横軸に脳波測定period、縦軸に転帰良好群の各症例を積み重ねたグラフ(Figure 3)を提示する。そしてperiod 4における脳波所見分類の内訳を示す(Figure 4-2)。転帰良好群においてg1脳波 (NC/C) は経時的に増加したことが明らかになった。また全periodにおいて転帰不良群ではg1脳波の出現は低かった。

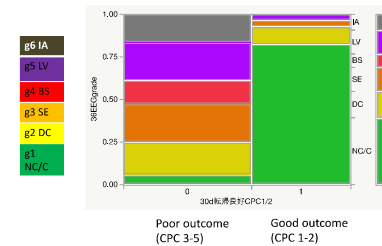


(4) Table 3に各periodにおける神経学的転帰良好の臨床疫学的指標を示す。発症からperiod 4(24時間から36時間以内)に出現したgrade 1の脳波所見の転帰良好予測は感度82.1%、特異度94.4%と高く、period 5 (36-48時間)においてもそれぞれ84.2%、94.2%と同様に高かった。発症36時間以内のg1正常脳波所見の発現は神経学的転帰良好を予測しうることがわかった。

Table 3 EEG測定時期における臨床疫学的指標  
神経学的予後予測因子としてのg1脳波(NC/C)出現

EEG測定時期	感度	偽陽性率	偽陰性率	特異度	尤度比LR	BER
	true positive fraction TPF	false positive fraction (rate) FPF(R)	false negative fraction	true negative fraction	likelihood rate	balanced error rate
period2 6-12hrs	30	0	70	100*		35-
period3 12-24hrs	50	3.3	50	96.7	15.2	26.7-
period4 24-36hrs	82.1	5.6	17.9	94.4	14.7	11.8
period5 36-48hrs	84.6	5.8	15.4	94.2	14.6	10.6
period6 48-72hrs	89.5	0	10.5	100*		5.25

Figure 4-2 EEG grading と転帰の関連 period 4



(5) 予後予測因子としてのNC/C出現は全時期で特異度が高く、蘇生24時間以降の経時的に感度が増加した。蘇生24-36時間以内における脳波での「NC/C出現」は予後良好の予測因子となりうるということがわかった。超早期において「NC/Cの出現」の予後良好の可能性が高く、36時間以内で「NC/Cの回復」がないことは予後不良を予測しえた。近年の研究では、ROSC後の最初の24時間に連続的背景活動がないこと予後不良を予測する感度(40%)が高かったと報告され<sup>4</sup>、またROSC後24時間以内の継続的な背景活動電位 (> 20 μV) の発生が、良好な神経学的転帰と関連した<sup>5</sup>。本検討では発症24時間以降の脳波検査が予後予測の参考になることが明らかになった。脳波における背景活動は蘇生から24時間以降は変化がないので、蘇生24時間以降の治療目的体温管理は不要かもしれない。本研究の限界としてサンプル数が少ない単施設研究であること、脳波読影や脳波の分類が主観的であること、脳波読影は主観的であること、本検討では測定開始時期や期間が一定ではなかったこと、測定時のノイズ混入(筋電図, 機器の干渉)があることである。脳波判読に関する指標の標準化が必要である。また検査者への盲検化が必要であることであろう。今後の研究では検査時期の均一化が必要であろう。蘇生から24-36時間における心停止後脳症への脳波検査は神経学的転帰を予測しうる。蘇生24時間以降の背景活動の回復が転帰良好の予測となる。

#### <引用文献>

- Sandroni C, Cavallaro F, Callaway CW, et al. Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Part 1: patients not treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2013;84(10):1310-23. doi: 10.1016/j.resuscitation.2013.05.013
- Taccone FS, Baar I, De Deyne C, et al. Neuroprognostication after adult cardiac arrest treated with targeted temperature management: task force for Belgian recommendations. *Acta Neurol Belg* 2017;117(1):3-15. doi: 10.1007/s13760-017-0755-1 [published Online First: 2017/02/09]
- Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol*

2013;30(1):1-27. doi: 10.1097/WNP.0b013e3182784729

4. Cloostermans MC, van Meulen FB, Eertman CJ, et al. Continuous electroencephalography monitoring for early prediction of neurological outcome in postanoxic patients after cardiac arrest: a prospective cohort study. *Crit Care Med* 2012;40(10):2867-75. doi: 10.1097/CCM.0b013e31825b94f0 [published Online First: 2012/07/25]
5. Oh SH, Park KN, Shon YM, et al. Continuous Amplitude-Integrated Electroencephalographic Monitoring Is a Useful Prognostic Tool for Hypothermia-Treated Cardiac Arrest Patients. *Circulation* 2015;132(12):1094-103. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015754 [published Online First: 2015/08/14]

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宮田 圭
2. 発表標題 心原性心停止蘇生後脳症における 急性期脳波所見と神経学的転帰との関連
3. 学会等名 日本救急医学会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

今後さらなる解析を行い論文文化を検討している。
-------------------------

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	長峯 隆 (Nagamine Takashi) (10231490)	札幌医科大学・医学部・教授  (20101)	
研究分担者	三國 信啓 (Mikuni Nobuhiro) (60314217)	札幌医科大学・医学部・教授  (20101)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	臼井 桂子  (Usui Keiko)  (60402872)	札幌医科大学・医学部・講師    (20101)	
研究分担者	成松 英智  (Narimatsu Eichi)  (70295343)	札幌医科大学・医学部・教授    (20101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関