

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年7月18日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2012

課題番号：21592316

研究課題名（和文） 脳代謝モニタリング・網羅的脳代謝解析に基づく心肺停止蘇生後に病態及び治療の研究

研究課題名（英文） The study of the pathology and treatment after cardiac arrest resuscitation that based on brain metabolism monitoring and brain metabolism exhaustive analysis.

研究代表者

恩田 秀賢 (Onda Hidetaka)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：30521603

研究成果の概要（和文）：VFによる突然の心停止患者の一部は低体温療法により生存退院率が改善することが示されているが、蘇生後早期に転帰を予測できるような有効な指標、モニタリング法が存在しないため、どの施設においてもガイドラインに則った画一的な治療を行った後に、転帰がどうなるかを結果から判断するしかないのが現状である。我々は蘇生後早期に転帰を予想可能な指標を見出すために、蘇生後脳症4例に対してマイクロデアリス（MD）法を用いて検討を行った。年齢は10歳から82歳で全て男性であった。心停止時間は28分から55分で、転帰はgood recovery（GR）2例、vegetative state（VS）2例であった。なお、MD施行に際しては院内倫理委員会の承認を得た。GRではMD施行時から細胞膜障害の指標であるグリセオールは $400\mu\text{M}$ を超えることはなく、経時的に順調に低下した。また、興奮性アミノ酸のグルタミン酸濃度も $16\mu\text{M}$ を超えことはなかった。一方、VSではグリセオール、グルタミン酸濃度は当初から高値で、経時的にもGR群に比較して高値で推移した。また、乳酸／ピルビン線比も常時30以上で推移した。蘇生後脳症に対するMDは神経細胞の虚血状態を把握することが可能で、転帰の判定に有用である可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：It is shown that a survival discharge rate improves some sudden cardiac arrest patients by V.F. by hypothermia therapy, but it is the present conditions that cannot but judge from a result what happens to an outcome after having received the uniform treatment that conformed to guidelines in which facilities because the effective index that can predict an outcome after the revival early, the monitoring method do not exist. We examined it using the (MD) method for encephalopathic four cases after the revival to find the index that could expect an outcome after the revival early. The age was all a man at 82 years old from 10 years old. The outcome was good recovery(GR) two, vegetative state(VS) two in 55 minutes from 28 minutes at cardiac arrest time. In addition, I got approval of the member of in-hospital ethic society on the occasion of the MD enforcement. There is not the thing more than  $400\mu\text{M}$ , and which was the index of the cell membrane obstacle decreased since the MD enforcement smoothly over time in GR. In addition, the glutaminic acid density of excitatory amino acid is beyond  $16\mu\text{M}$ , too; there was not the thing. On the other hand, the glutaminic acid density changed at a high price at a high price over time from the first in comparison with GR group in VS. In addition, the lactic acid / pill bottle line ratio changed in regular 30 or more, too. MD for the brain fever could grasp a neuronal ischemic state after the revival, and the possibility that was useful for the judgment of the outcome was suggested.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：低体温療法 マイクロダイアリシス 蘇生後脳症 脳代謝モニター 全脳虚血再灌流

### 1. 研究開始当初の背景

突然の心停止や生死にかかわる急性心肺機能障害の生存率向上を目指して1974年ガイドラインが作られ、その後5年から8年の間隔で新たなガイドラインが作られてきた。BLS や ACLS コースの普及、自動体外式除細動器の公共施設等への設置など、心肺蘇生法の改善および一般への普及により、院外での心室細動による心停止からの生存率は著しく改善した。突然の心停止から心拍再開する患者が増加したものの、心拍再開後に蘇生後脳機能障害を高率に残すため、心肺停止患者の社会復帰率は依然極めて低いのが現状である。心肺蘇生と救急心血管治療のためのガイドライン 2005 を新たに作製し、その中でVFによる突然の心停止患者の一部は低体温療法により生存退院率が改善することが示された。目撃者のある心停止で、15分以内に救急隊と接触でき、初期波形がVF・VTであり、60分以内に循環が再開し、ショック状態でなく、言葉に反応がなく、低酸素状態でないCPRされた患者に対する低体温療法はclass Iであり、たとえ、VF・VTの波形で無くても全体的な予後は劣るものの低体温療法がclass IIIで支持されている。これらの勧告を受け、今後心停止後患者に対して低体温療法が積極的に行われることが

予想されるが、低体温療法が低酸素にさらされた脳組織にどのように保護的に働いたという機序については未だ十分に明らかにされていない。脳虚血後における高体温が悪影響を及ぼすことは以前より報告されている。また、脳波等が予後判定の補助となる報告があるものの、早期に脳低体温中に転帰を予測できるような有効な指標、モニタリング法が存在しないため、実際にはどの施設においても画一的な治療を行った後に、転帰がどうなるかを結果から判断するしかないのが現状である。上記のような臨床症状が出現してからは良好な機能予後を期待することは難しく、これまで用いられてきた間接的指標ではなく、より局所の細胞レベルでの変化を早期に捉え、治療に反映させることが重要となる。

このような観点から近年、脳局所の代謝を直接捉えることが可能な手法としてマイクロダイアリシスに注目が集まっている。

### 2. 研究の目的

本研究では、心肺停止患者の社会復帰率向上を目指し、I. 直接的脳代謝モニタリングおよびメタボロミクス(網羅的脳代謝物解析)に基づく蘇生後脳症の病態解明、II. 虚血再灌流後の脳組織に低体温療法が及ぼす影響および予後

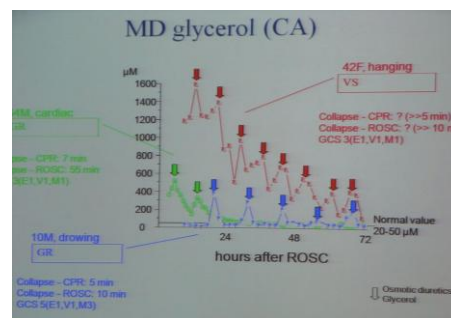
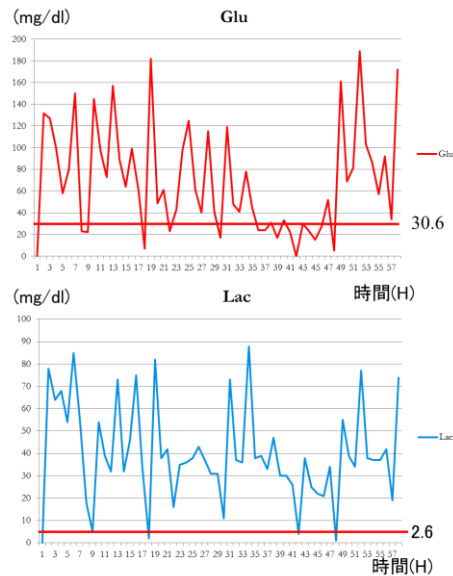
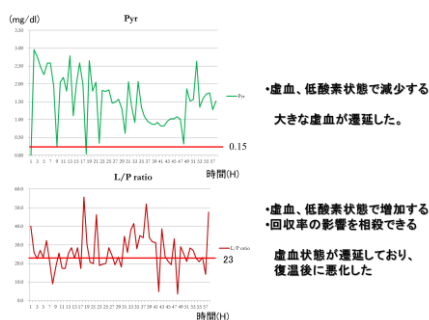
規定因子の究明、さらにはⅢ. 予後規定因子測定を含む脳代謝モニタリングに基づいた脳低体温療法の構築することを目的とする。

### 3. 研究の方法

CPA、ROSC 症例に対する低体温療法の適応は、①Witness があり②10 歳以上 70 歳以下③収縮期血圧 90mmHg 以上④意識障害かつ⑤蘇生までが 1 時間以内の全てを満たす患者とする。低体温療法の適応の場合、早期にマイクロダイアリシスのプローベを脳実質内に留置する。脳室ドレナージ、ICP センサーの留置などと同様の手技で脳外科専門医である研究代表者と共同研究者で行われる。マイクロダイアリシスのプローベをポンプに接続しリンゲル液を 0.3 μl/min で還流する。30 分毎に透析液の回収を行い、代謝物を迅速解析装置にて測定する。

### 4. 研究成果

GOS で、GR 症例では MD 施行時から細胞膜障害の指標であるグリセオールは 400 μM を超えることはなく、経時的に順調に低下した。また、興奮性アミノ酸のグルタミン酸濃度も 16 μM を超えることはなかった。一方、VS ではグリセオール、グルタミン酸濃度は当初から高値で、経時的にも GR 群に比較して高値で推移した。また、乳酸/ピルビン線比も常時 30 以上で推移した。



蘇生後脳症に対する MD は神経細胞の虚血状態を把握することが可能で、転帰の判定に有用である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 1 件)

第 23 回日本脳死脳蘇生学会総会学術集会  
 マイクロダイアリシス(MD)を用いた蘇生後脳症の病態把握

日本医科大学付属病院 高度救命救急センター

恩田秀賢 五十嵐豊、渡辺顕弘、和田、鈴木剛、松本学、布施明、横田裕行

神戸中央市民病院救命救急センター

渥美生弘

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

恩田秀賢 (Onda Hidetaka)

日本医科大学 医学部 助教

研究者番号：30521603

### (2) 研究分担者

布施明 (Fuse Akira)

日本医科大学 医学部 准教授

研究者番号：80238641

増野智彦 (Masuno Tomohiko)

日本医科大学 医学部 講師

研究者番号：00318528

横田裕行 (Yokota Hiroyuki)

日本医科大学・大学院医学研究科 教授

研究者番号：60182698

横堀将司 (Yokobori Shouji)

日本医科大学 医学部 助教

研究者番号：70449271

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：