

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16576

研究課題名（和文）院外心停止患者に対する生理学的指標を用いた心肺蘇生法の有効性の検討

研究課題名（英文）Physiological monitoring during cardiopulmonary resuscitation

研究代表者

松山 匡（Matsuyama, Tasuku）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・助教

研究者番号：50829025

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、心肺蘇生中に複数の生理学的指標を同時に測定し、予後との関連を評価した。具体的には、非侵襲的に近赤外線分光法による脳組織酸素飽和度や呼気終末二酸化炭素分圧、侵襲的に大腿動静脈圧を測定した。結果、心拍再開率の向上に寄与する最適な生理学的指標を特定し、オーダーメイド心肺蘇生法の有効性を実証した。また、本研究の成果として、査読付き英文誌に7本の論文を発表し、新たな知見とその重要性を示した。さらに、本研究の発展系としてトロントの研究者と協力し、新しい非侵襲的なデバイスを開発し、次のステップへとつなげている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、心肺蘇生中に複数の生理学的指標を同時に測定し、個々の患者に最適な蘇生方法を検討した点にある。これにより、既存の均一化された心肺蘇生ガイドラインの限界を超え、個別化された治療の必要性の可能性を示すことができた。

社会的意義としては、心肺蘇生法の質を向上させることで、院外心停止患者の社会復帰率の向上に寄与する点が挙げられる。また、トロントの研究者との協力で開発された新しい非侵襲的なデバイスは、実臨床での適用が期待され、救命率のさらなる向上が見込まれる。

研究成果の概要（英文）：This study simultaneously measured multiple physiological indicators during cardiopulmonary resuscitation (CPR) and evaluated their relationship with prognosis. Specifically, non-invasive monitoring of cerebral tissue oxygen saturation using near-infrared spectroscopy, end-tidal carbon dioxide pressure, and invasive measurement of femoral arterial and venous pressures were conducted. The results identified optimal physiological indicators that contribute to increased rates of return of spontaneous circulation and demonstrated the effectiveness of customized CPR. Additionally, seven peer-reviewed papers were published, highlighting new insights and their significance. Furthermore, as an extension of this research, collaboration with researchers in Toronto led to the development of a new non-invasive device, paving the way for the next steps.

研究分野：救急医学

キーワード：心停止

1. 研究開始当初の背景

本邦では年間約 12 万人の院外心停止が発生し、心停止からの社会復帰率は 5%未満と依然として低い。予後改善のためには質の高い胸骨圧迫や適切な呼吸管理を含む心肺蘇生が重要であるが、現行のガイドラインでは均一な目標しか設定されておらず、多様な背景を持つ患者には最適とは言えない。例えば、現在の蘇生ガイドラインでは、胸骨圧迫の深さを 5cm と均一に設定しているものの、患者の体格や心臓の位置は異なるため、個別の状態に最適な脳血流を維持することができていない可能性がある。これが社会復帰率向上のボトルネックになっていると考えられる。

近年、リアルタイムで生理学的指標をモニタリングし、個々の患者に最適な心肺蘇生法(オーダーメイドの心肺蘇生)を行うアプローチが注目されている。呼気終末二酸化炭素分圧(EtCO₂)、近赤外線分光法による脳組織酸素飽和度、動静脈圧といった生理学的指標を測定することで、患者ごとに適切な心肺蘇生法の指標が得られる可能性がある。本研究は、これらの指標と予後の関連を探り、最適な生理学的指標の特定と、それに基づいたオーダーメイド蘇生法の有効性を検証するものである。

2. 研究の目的

本研究の目的は、心肺蘇生中の複数の生理学的指標を測定し、予後との関連を評価することで、最適な生理学的指標を検討し、その指標に基づいたオーダーメイド心肺蘇生法の有用性を探ることである。これにより、患者の個々の状態に合わせた心肺蘇生法を提供し、社会復帰率向上に寄与するエビデンスを提供することを目指す。

5年ごとに改定される国際蘇生ガイドラインでも、心肺蘇生の質を評価することは重視されている。ガイドラインに示される生理学的指標として、EtCO₂、脳組織酸素飽和度、動静脈圧などが候補として挙げられているが、それぞれの指標が異なる蘇生の質を評価する項目であり、複数の指標を同時に評価することで、オーダーメイド蘇生法の基礎となる重要な知見が得られると考えられる。

3. 研究の方法

対象：多施設における院外心停止患者。

方法：前向き観察研究として、研究協力施設で実施する。院外心停止患者が来院直後に非侵襲的モニタ(EtCO₂、脳組織酸素飽和度、心電図波形など)や侵襲的モニタ(動静脈圧など)を装着し、複数の生理学的指標を測定する。動静脈圧は、ECMOを用いた心肺蘇生を行う可能性のある患者にシースを挿入し、ECMOが導入されなかった場合にそのまま測定を行う。

期間：データ収集は終了なく、適宜会議を行い、データのクリーニングや分析を進める。

結果は学会や論文で発表し、さらに研究の進捗に応じて新たな心肺蘇生プロトコルの提案や、次の段階としてオーダーメイド心肺蘇生法の有効性を検証する介入試験を視野に入れる。

その他、既存データベースを用いて生理学的指標、モニター、オーダーメイド蘇生法の基礎となるエビデンス抽出を行う。

また最適な生理学的モニターの開発およびエビデンスを確立するために、海外(トロント)の研究者と共同研究を行う。

4. 研究成果

主な結果を下記に示す。



図 1 J. Vasc. Dis. 2023, 2(4), 393-401. Figure 1 より引用

図 1 のように心肺蘇生中に非侵襲的に近赤外線モニタ、EtCO₂ モニタを装着、侵襲的に大腿動脈静脈圧測定を行い、複数の生理学的指標を同時測定した。



図 2 J. Vasc. Dis. 2023, 2(4), 393-401. Figure 3 より引用

心肺蘇生中の脳酸素飽和度の変化を示している。アドレナリン投与などのイベントも記録し変化のトレンドを評価した。

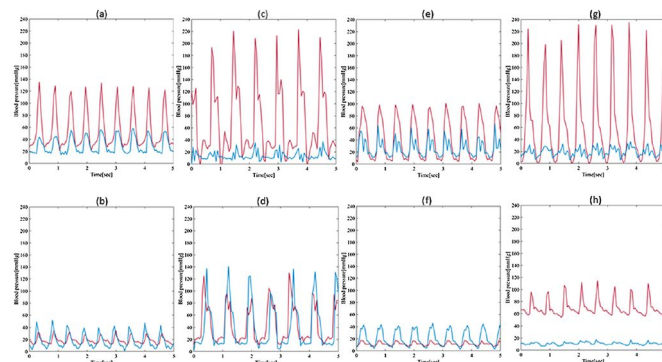


図 3. Resuscitation. 2019 Apr;137:244-245. Figure 1 より引用

図 3 参照。(a),(b)は用手での心肺蘇生(胸骨圧迫)(c)-(g)は機械を用いた心肺蘇生。ある患者では動脈圧が優位で、他の患者では静脈圧が優位であると報告した。ゆえに心肺蘇生中の血行動態は順行と逆行性の循環が混在し、患者によって異なることを示した(Resuscitation. 2019 Apr;137:244-245.)

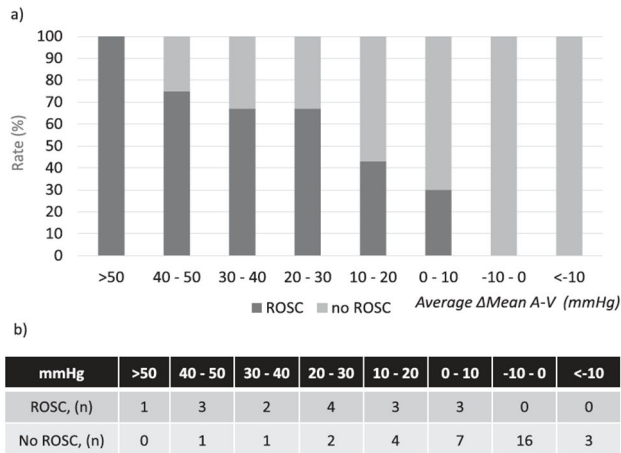


図4. Resuscitation. 2022 Jan;170:295-302.Figure 3より引用

さらに症例を蓄積し、50症例を対象に臓器血流指標である平均動脈圧と平均静脈圧の差を求め、心拍再開との関連を調べた(図8)。その結果、平均動脈圧と平均静脈圧の差が大きければ大きいほど心拍再開率が高いことが示された。

- その他論文発表：これらの発表を含め生理学的アプローチやオーダーメイド心肺蘇生のエビデンスに寄与する論文を査読ありの英文誌で7本発表し、心肺蘇生時の新たな知見とその重要性を示した。
- 動物実験および多施設共同研究：現地の蘇生科学領域のトップ研究者と協力し、動物実験の手法確立や国際共同研究の基盤を築くことで、蘇生循環の評価とその有効性を探る新たなエビデンスを得た。セントマイケルズ病院やトロントメトロポリタン大学との共同研究により、各施設が持つ専門性や研究資源を活用して、蘇生循環のさらなる解明を図る。
- 新たな生理学的デバイス：トロントでの共同研究により、新たな非侵襲的な頸動静脈血流モニタリング技術が開発され、個別化された蘇生法の実施可能性を示した。このデバイスは光学技術を用いた独創的な設計で、患者の循環状態をリアルタイムで把握することができる。これにより、個々の患者に最適な蘇生法を提供し、予後の改善に寄与するエビデンスを築く基礎となりうると考える。

今後の展望：オーダーメイド蘇生プロトコルの確立に向けて、得られた知見をもとに生理学的指標の最適化を行うことで、患者に最適な蘇生法の提供が期待される。また、新たな蘇生プロトコルの介入試験や、得られたエビデンスのガイドラインへの反映を通じて、臨床実践へのインパクトも大きいと考えられる。

5. 主な発表論文等

雑誌論文 計7件 うち査読付き7件

1: Nakajima S, Matsuyama T, Watanabe M, Komukai S, Kandori K, Okada A, Okada Y, Kitamura T, Ohta B. Prehospital Physician Presence for Patients With out-of-Hospital Cardiac Arrest Undergoing Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation: A Multicenter, Retrospective, Nationwide Observational Study in Japan (The JAAM-OHCA registry). *Curr Probl Cardiol*. 2023 May;48(5):101600. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101600. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36681207.

2: Watanabe M, Matsuyama T, Miyamoto Y, Kitamura T, Komukai S, Ohta B. The impact of different targeted temperatures on out-of-hospital cardiac arrest outcomes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a nationwide cohort study. *Crit Care*. 2022 Dec 8;26(1):380. doi: 10.1186/s13054-022-04256-x. PMID: 36482479; PMCID: PMC9733046.

3: Matsuyama T, Ohta B, Kiyohara K, Kitamura T. Intra-arrest partial carbon dioxide level and favorable neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide multicenter observational study in Japan (the JAAM-OHCA

registry). *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2023 Jan 27;12(1):14-21. doi: 10.1093/ehjacc/zuac152. PMID: 36447370.

4: Matsuyama T, Kiyohara K, Kitamura T, Nishiyama C, Kiguchi T, Iwami T. Public-access defibrillation and favorable neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 pandemic in Japan. *Crit Care*. 2022 Oct 31;26(1):335. doi: 10.1186/s13054-022-04220-9. PMID: 36316712; PMCID: PMC9623957.

5: Matsuyama T, Ohta B, Kiyohara K, Kitamura T. Cardiopulmonary resuscitation duration and favorable neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide multicenter observational study in Japan (the JAAM-OHCA registry). *Crit Care*. 2022 May 2;26(1):120. doi: 10.1186/s13054-022-03994-2. PMID: 35501884; PMCID: PMC9059367.

6: Matsuyama T, Yasutake Y, Inaba D, Yoshihara H, Bando K, Matsui T, Nagama M, Kano H. Novel Mode of Near-Infrared Spectroscopy as a Continuous Cerebral Physiological Monitoring Device during Cardiopulmonary Resuscitation: Four Case Reports. *J Clin Med*. 2022 Apr 4;11(7):2018. doi: 10.3390/jcm11072018. PMID: 35407626; PMCID: PMC8999562.

7: Watanabe M, Matsuyama T, Oe H, Sasaki M, Nakamura Y, Miyamoto Y, Okada N, Kitamura T, Ohta B. Impact of cooling method on the outcome of initial shockable or non-shockable out of hospital cardiac arrest patients receiving target temperature management: a nationwide multicentre cohort study. *Ann Intensive Care*. 2021 Nov 26;11(1):163. doi: 10.1186/s13613-021-00953-y. PMID: 34825993; PMCID: PMC8626556.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Matsuyama Tasuku, Yasutake Yuki, Inaba Daichi, Yoshihara Hideaki, Bando Keisuke, Matsui Toshihisa, Nagama Masaki, Kano Hitoshi | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Novel Mode of Near-Infrared Spectroscopy as a Continuous Cerebral Physiological Monitoring Device during Cardiopulmonary Resuscitation: Four Case Reports | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine | 6. 最初と最後の頁 2018 ~ 2018 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11072018 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Matsuyama Tasuku, Ohta Bon, Kiyohara Kosuke, Kitamura Tetsuhisa | 4. 巻 26 |
| 2. 論文標題 Cardiopulmonary resuscitation duration and favorable neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide multicenter observational study in Japan (the JAAM-OHCA registry) | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Critical Care | 6. 最初と最後の頁 120 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13054-022-03994-2 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Watanabe Makoto, Matsuyama Tasuku, Miyamoto Yuki, Kitamura Tetsuhisa, Komukai Sho, Ohta Bon | 4. 巻 26 |
| 2. 論文標題 The impact of different targeted temperatures on out-of-hospital cardiac arrest outcomes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a nationwide cohort study | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Critical Care | 6. 最初と最後の頁 380 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13054-022-04256-x | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Matsuyama Tasuku, Kiyohara Kosuke, Kitamura Tetsuhisa, Nishiyama Chika, Kiguchi Takeyuki, Iwami Taku | 4. 巻 26 |
| 2. 論文標題 Public-access defibrillation and favorable neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 pandemic in Japan | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Critical Care | 6. 最初と最後の頁 35 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13054-022-04220-9 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Matsuyama Tasuku, Ohta Bon, Kiyohara Kosuke, Kitamura Tetsuhisa | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Intra-arrest partial carbon dioxide level and favorable neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide multicenter observational study in Japan (the JAAM-OHCA registry) | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care | 6. 最初と最後の頁 14 ~ 21 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjacc/zuac152 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名 Nakajima Satoshi, Matsuyama Tasuku, Watanabe Makoto, Komukai Sho, Kandori Kenji, Okada Asami, Okada Yohei, Kitamura Tetsuhisa, Ohta Bon | 4. 巻 48 |
| 2. 論文標題 Prehospital Physician Presence for Patients With out-of-Hospital Cardiac Arrest Undergoing Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation: A Multicenter, Retrospective, Nationwide Observational Study in Japan (The JAAM-OHCA registry) | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Current Problems in Cardiology | 6. 最初と最後の頁 101600 ~ 101600 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cpcardiol.2023.101600 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------|
| 1. 著者名 Watanabe Makoto, Matsuyama Tasuku, Oe Hikaru, Sasaki Makoto, Nakamura Yuki, Miyamoto Yuki, Okada Nobunaga, Kitamura Tetsuhisa, Ohta Bon | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Impact of cooling method on the outcome of initial shockable or non-shockable out of hospital cardiac arrest patients receiving target temperature management: a nationwide multicentre cohort study | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Annals of Intensive Care | 6. 最初と最後の頁 163 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13613-021-00953-y | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|