

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462821

研究課題名(和文) 脳内酸化ストレス評価に基づく重症脳障害患者の抗酸化治療の有効性に関する研究

研究課題名(英文) Evaluation of brain metabolite for oxidative stress using microdialysis

## 研究代表者

黒田 泰弘 (Kuroda, Yasuhiro)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：80234615

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：心停止症候群における脳内代謝パラメータと血液中濃度の相関、経時的变化を検討した。脳内 lactate/pyruvate 比と血中乳酸値の関係を図に示す。心拍再開後一過性に増加した血中乳酸値は経過中徐々に正常化し、かつ転帰により差はみられない。脳内ブドウ糖値も血糖と同様の経過をとり、転帰不良群で高値の傾向である。全身パラメータとしての血糖値および乳酸値と脳内パラメータの相関のむしろ欠如は、脳循環代謝動態の指標として全身パラメータのコントロールの重要性を示唆すると同時に、脳内代謝パラメータの評価がむしろ必要であることを示唆する。

研究成果の概要(英文)：Cerebral microdialysis (CMD) is an efficient sampling technique to detect neurochemical changes in brain interstitial tissue, and it has become the most accurate in vivo method to monitor brain metabolism. However, the association between CMD metabolites and blood lactate and glucose with respect to neurological outcomes in patients with non-traumatic OHCA remains unknown. The aim of this study was to examine the association between CMD metabolites and blood lactate and glucose in relation to neurological outcomes in these patients. In the preliminary microdialysis study, alterations of brain metabolites, such as lactate/pyruvate and glucose, during therapeutic hypothermia are associated with the neurological outcome in patients with out-of hospital cardiac arrest.

研究分野：神経集中治療、重症脳障害

キーワード：脳マイクロダイアリス 脳 lactate/pyruvate 脳ブドウ糖 心停止後症候群

### 1. 研究開始当初の背景

脳マイクロダイアリシス (microdialysis: MD) は、重症脳障害患者における脳局所循環代謝の連続的モニタリングである。以前より脳 MD による脳局所循環代謝の評価は、脳重症度および全身パラメータとの関連が欧米を中心として検討されてきた。

ただ、体温管理療法 (targeted temperature management: TTM) の効果とその限界が、全身パラメータと脳のインターフェイスである神経集中治療に含まれる治療戦略として注目されている今日においても、日本からの脳 MD データは少ない。

### 2. 研究の目的

重症脳障害において、脳 MD による脳局所循環代謝を反映する各測定値と全身パラメータである脳灌流圧、血糖、血中乳酸値との関係を検討する。

### 3. 研究の方法

香川大学医学部附属病院救命救急センター ICU に入院した重症脳障害患者を対象とした。脳 MD 施行に際しては、病院倫理委員会承認を得た後、患者家族より書面でインフォームドコンセントを得た。重症脳障害は、重症頭部外傷 (Traumatic brain injury: TBI)、心停止後症候群 (Post Cardiac Arrest Syndrome: PCAS) を対象とした。

MD プローブは、TBI のびまん性損傷では右前頭葉、TBI の局所性損傷では脳挫傷周囲、PCAS では右前頭葉、にそれぞれ留置した。

頭蓋内圧 (intracranial pressure: ICP) 測定プローブは MD プローブの近傍に同時に留置した。MD プローブの先端は脳挫傷部位や血腫内に入っていないことを CT で確認した。MD プローブには酢酸リンゲル液を 0.3  $\mu$ l/min の速度で灌流して、プローブ挿入自体による脳障害の影響を避けるためにプローブ挿入 1 時間後から原則として 1 時間毎に脳細胞外液をサンプリングした。モニタリングは受傷、発症から神経集中治療が終了するまで継続して行った。

MD パラメータとして glutamate, glycerol, lactate, pyruvate, lactate/pyruvate (L/P) 比、glucose 濃度を enzymatic fluorometric assay で測定した。われわれが使用したプローブの回収率は 70% とされ、回収率は経時的に変化するとされている。本研究では回収率を評価していないため、サンプリング液中のパラメータ濃度を脳細胞外液のパラメータ濃度として検討した。MD プローブ挿入および MD モニタリングに起因すると思われる合併症はみられなかった。

二次性脳障害の予防と治療のために集中治療管理をガイドラインに沿って行った。全例、気管挿管後は鎮静不動化し、Paco<sub>2</sub> 40 mmHg、Pao<sub>2</sub>>100 mmHg を目標に呼吸管理を症例に応じて 1~12 日行った。ICP を 20 mmHg 以下にコントロールするために、頭部挙上、薬物 (

鎮静薬・鎮痛薬・筋弛緩薬) 量の調節、浸透圧利尿薬 glycerol 投与、TTM (常温療法もしくは低温療法) を組み合わせて行った。血圧は、必要に応じて輸液、輸血、陽性変力薬、血管収縮薬を使用して、脳灌流圧 (Cerebral perfusion pressure: CPP) が 60 mmHg 以上を目標に調節した。脳ヘルニア例あるいはモニタリング期間が 24 時間未満の症例は研究対象から除外した。

### 4. 研究成果

#### TBI

びまん性脳損傷例 (転帰不良) においても MD プローブを正常部位 (脳損傷なし) に留置した症例においては、MD パラメータは正常域であった。

MD パラメータと神経学的転帰に一定の関係はなかった。

脳挫傷近傍で MD L/P 比が高値を示す部位は、後に梗塞域となる可能性がある。

MD L/P 比が高値あるいはその値の大きな変動は転帰不良と関連し、繰り返す皮質拡張性抑制 (cortical spreading depression: CSD) との関連が推察された。

CPP と MD パラメータとの相関は、転帰良好例の 17%、転帰不良例の 89% に認め、転帰不良例で高率であった。とくに CPP が 60 mmHg 以下になると MD glycerol は有意に高値、MD glucose は有意に低値となった。

血糖値と MD glucose、血中乳酸値と MD lactate の間には有意な相関はなかった。これは TBI では MD プローブ位置に存在する病変が症例毎に異なることに起因する可能性がある。

TBI では病変が局在するのでその値の解釈には MD プローブ位置を考慮する必要がある。

#### PCAS

細胞膜破壊の程度を反映する MD glycerol は転帰不良例では著しく初期値が高値であり、MD glycerol 高値 (200  $\mu$ M 以上) の持続は神経学的転帰不良と関係する。反対に心拍再開後昏睡状態であっても MD glycerol 初期値が低値であれば転帰良好である可能性が示唆される。

抗脳浮腫薬として使用された glycerol による MD glycerol の一過性増加率は転帰不良例で著明であった。

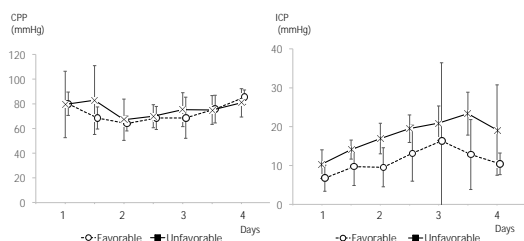
MD glutamate は神経学的転帰による相違は明らかではなかった。

CPP が 60 mmHg 以下になると MD glutamate が有意に高値となったが、他の MD パラメータでは有意な相関はみられなかった。

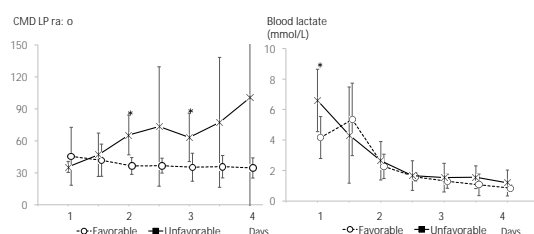
血糖値と MD glucose、血中乳酸値と MD lactate の間には有意な相関がみられた。これは PCAS がびまん性の損傷であり、右前頭葉に留置した MD プローブが脳内病態を反映できたことによると思われる。

## PCAS における脳 MD の経時的変化

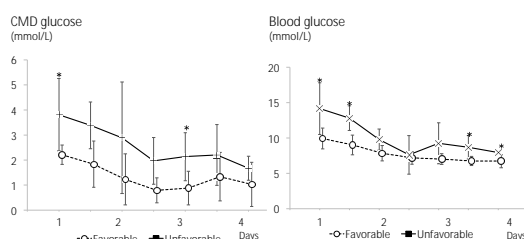
転帰不良と良好の2群で比較するとICPは転帰不良群では高値の傾向にある(有意差なし)が、CPPには群間差はなかった。



MD L/P比と血中乳酸値の関係を図に示す。血中乳酸値は心拍再開後一過性に増加するが経過中徐々に正常化し、かつ転帰により差はみられない。一方、MD L/P比は転帰不良群で有意に高値を示し、これはとくに時間を経過すればその差が有意となった。転帰不良例では、全身循環が正常化しても脳内嫌気性代謝亢進が時間経過とともに顕著となることが示唆される。



血糖値は心拍再開直後高値であるが、経過中徐々に減少し、転帰不良群で有意に高値をとっている。MD glucoseも血糖と同様の経過をとり、転帰不良群で高値の傾向である。



神経学的転帰不良例における全身循環代謝指標としての血糖値および乳酸値と脳MDの相関の欠如は、全身循環代謝指標のコントロールとともに、脳循環代謝動態の指標として脳MDの評価が別に必要であることを示唆する。

心拍再開後の神経集中治療における MD モニタリングが有意義であることを示した。

## 脳MDの現状

脳 MD は全身呼吸循環代謝指標では反映できない脳局所の循環代謝動態を反映することが明らかとなった。脳 MD モニタリングは侵襲性もあり、臨床でルーチンに使用することはできない。症例を選べば有用性が発揮できるモニタリングである。

ただし、現在 MD プロブは使用できなくなっており、また分析装置のメンテナンスも商業的に不可能な状態になっている。MD プロブを臨床用に個人輸入することも不可能であった。

したがってMDサンプル中の8-OHdG濃度、抗フリーラジカル薬の効果は評価できていない。脳MDは神経集中治療のモニタリングとして今後さらに検討することが必要と考える。その意味で脳MDが再び使用できるように引き続き努力し、脳内酸化ストレス状態の検討を行える体制を構築していく決意です。

## 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 8 件)

Yasuhiro Kuroda Neurocritical care update. Journal of Intensive Care. 2016.4:36

Satoshi Egawa, Toru Hifumi, Kawakita, Kenya, Yasuhiro Kuroda (全 15 名、3 番目): Clinical characteristics of nonconvulsive status epilepticus diagnosed by simplified continuous EEG monitoring at an emergency intensive care unit. Acute Medicine & Surgery 2016 doi; 10.1002/ams2.221

Satoshi Egawa, Toru Hifumi, Kenya Kawakita, Yasuhiro Kuroda (全 8 名、3 番目): Impact of neurointensivist-managed intensive care unit implementation on patient outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Crit Care. 2015 Dec 2. pii: S0883-9441(15)00559-6. doi: 10.1016/j.jcra.2015.11.008. [Epub ahead of print] PMID: 26703419 32 (2016) 52-55

Toru Hifumi, Yasuhiro Kuroda, Kenya Kawakita (全 7 名、2 番目): Fever Control Management Is Preferable to Mild Therapeutic Hypothermia in Traumatic Brain Injury Patients with Abbreviated Injury Scale 3-4: A Multi-Center, Randomized Controlled Trial. J Neurotrauma. 2015 Oct 20. PMID: 26413933

Toru Hifumi, Yasuhiro Kuroda, Kenya Kawakita (全 19 名、2 番目): Effect of Admission Glasgow Coma Scale Motor Score on Neurological Outcome in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Patients

Receiving Therapeutic Hypothermia. Circ J. 2015 Sep 25;79(10):2201-8. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0308. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26212234

河北賢哉、黒田泰弘 (全8名、1番目) : Acute subdural hematoma における complicated hematoma type と simple hematoma type の臨床的検討 神経外傷 2015;38:108-114

Povlishock J, Shoji Yokobori, Yasuhiro Kuroda, Polderman K: Cooling Strategies Targeting Trauma. Ther Hypothermia Temp Manag. 2014 Mar 1;4(1):3-7.

河北賢哉、黒田泰弘 (全7名、1番目) : 重症頭部外傷における体温管理の現状: 頭部外傷データベース【プロジェクト 2009】より 神経外傷 36;1:45-51,2013

〔学会発表〕(計 5 件)

Toru Hifumi, Kenya Kawakita, Tomoya Okazaki, Takeshi Yoda, Yasuhiro Kuroda Association between brain metabolites and systemic lactate/glucose in post cardiac arrest patients. S-3 The 16<sup>th</sup> Joint Scientific Congress of the KSCCM & JSICM (Seoul, South Korea) 2016.4.23

篠原奈都代、中村文洋、阿部祐子、一二三亨、河北賢哉、黒田泰弘 実験的両側総頸動脈一過性閉塞による脳組織におけるサイトカイン高値に対する D-allose の効果 0044-5 第 43 回日本救急医学会。(東京都・千代田区)。2015年10月22日

Yasuhiro Kuroda, Kenya Kawakita (全12名、1番目) : Dissociation of the relationship between plasma and intracerebral concentration of glucose and lactate: A comparison between postcardiac arrest syndrome and traumatic brain injury. 13<sup>th</sup> Annual meeting of the Neurocritical Care Society, (Scottsdale, USA) 2015 Oct 8

Yasuhiro Kuroda, Kenya Kawakita (全9名、1番目) : Intracerebral microdialysis parameter (especially glycerol) may indicate the severity of the brain damage in patients with post-cardiac arrest syndrome with therapeutic hypothermia. 11<sup>th</sup> Annual Neurocritical Care Society Meeting, (Philadelphia, USA) October 3, 2013

黒田泰弘 PCAS に対するマイクロダイアリス SE3-1 第 16 回日本脳低温療法学会 (愛知県・名古屋市) 2013年7月20日 リフレッシュセミナー3 モニタリング

〔図書〕(計 4 件)

黒田泰弘、河北賢哉、一二三亨 : モニタリング microdialysis と Sjo2 135-145 神経麻酔 克誠堂 2016.5.20

黒田泰弘 神経集中治療の進歩 日本医

師会雑誌 2015.144.10.2041-2044 (1月)

Yasuhiro Kuroda, Nobuyuki Kawai, and Kenya Kawakita. Chapter 17 Role of Microdialysis in Neuroanesthesia. Neuroanesthesia and Cerebro-Spinal Protection Springer 2015 173-183

黒田泰弘、河北賢哉、阿部祐子 : Q19. 内頸静脈酸素飽和度とマイクロダイアリス。神経麻酔 Q and A、モニタリングによる脳・脊髄機能評価と治療への応用 総合医学社 2014年3月28日 108-113

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
取得年月日 :  
国内外の別 :

〔その他〕  
ホームページ等  
なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

黒田 泰弘 (KURODA YASUHIRO)  
香川大学・医学部・教授  
研究者番号 : 80234615

### (2) 研究分担者

河北 賢哉 (KAWAKITA KENYA)  
香川大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号 : 10505803