

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：16401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860489

研究課題名(和文)心拍停止モデルラットを用いた飲酒者の心肺蘇生による心拍再開抑制作用に関する研究

研究課題名(英文)A study of inhibitory effect of alcohol on the return of spontaneous circulation using a rat model of cardiopulmonary arrest

研究代表者

古宮 淳一 (FURUMIYA, Junichi)

高知大学・教育研究部医療学系・准教授

研究者番号：60363280

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円

研究成果の概要(和文)：飲酒由来エタノール(EtOH)が心拍再開に抑制的影響を及ぼすか否か検討した。自発呼吸停止3分後の非心静止ラットに心肺蘇生(CPR)を行った。心拍回復率(R)はEtOH 1 g/kg投与群(E1)40%、EtOH 3 g/kg投与群(E3)60%、生理食塩液投与群(S)で50%となり、各群間で差はなかった。しかし、低酸素曝露開始から自発呼吸停止までの時間(T)は、S群105秒、E1群90秒、E3群76秒と各群間で有意差を認め、TはEtOH濃度依存性に短縮していた。EtOH投与群と対照(S群)のCPRによるRに差がなかったのは、EtOH群のTが対照に比して短かったことが主な原因と考えられた。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether drinking alcohol has adverse effects on the ability to return of spontaneous circulation (ROSC) by cardiopulmonary resuscitation (CPR) after cardiac arrest. We used a rat model of cardiopulmonary arrest. Three minutes after cessation of natural breathing by hypoxic exposure, CPR with chest compression and oxygen administration were performed to the model rats. There were no significant difference of the rate of ROSC between a group of ethanol administration and a group of saline administration. However, the time between start of hypoxic exposure and cessation of natural breathing in a group of ethanol administration was significantly shorter than that in a group of saline administration. This phenomenon may affect that the rate of ROSC in ethanol groups and a control group are similar.

研究分野：法医学

キーワード：心肺蘇生法 飲酒者 心拍再開 救急医学 法医学

1. 研究開始当初の背景

(1) 心肺停止患者の生存率は未だ低い：救急搬送された心原性心肺停止患者の1ヶ月後の生存率は10.2%、社会復帰率は6.1%と報告されている(消防庁の救急蘇生統計、2008)。これらの数値は依然として十分とは言えず、心肺停止傷病者の蘇生率改善に向けた様々な対策や研究が日本のみならず世界的に行われている。

(2) 心肺停止患者の中には飲酒酩酊者が多数含まれている：救急医療現場には、心臓マッサージ、気管挿管、薬剤投与などによる心肺蘇生処置の必要な心肺停止患者が毎日多数搬送されている。心肺停止患者の内、飲酒酩酊者の割合は不明であるが、救急を受診する外傷患者に占める飲酒者の割合は、4-46%と報告されていることから(Cherpitel et al, 2005)、かなり多数の飲酒酩酊者が心肺停止となって搬送されていることが推認される。

(3) 飲酒酩酊者の心拍再開率は低値：研究代表者は、心肺蘇生処置を経た法医学解剖23例を救急蘇生時の医療記録および剖検時のエタノール分析に基づいて、外傷死飲酒群11例および外傷死非飲酒群12例の2群に分類して、心肺蘇生法による心拍再開の有無について解析した。その結果、外傷死飲酒群と外傷死非飲酒群における外傷重症度は同程度であったにもかかわらず、心拍再開率は外傷死非飲酒群が41.7%(12例中5例)であったのに対し、外傷死飲酒群は0%(11例中0例)であった。現時点において、心肺蘇生による心拍再開には、飲酒(エタノール)が悪影響を及ぼしているのは明らかと考える。これらの成果は学会(日本法医学会学術全国集会2010年、日本アルコール・薬物医学会総会2010年、国際法医学会2011年)で発表した。

(4) 心拍の停止した心臓の心拍再開能に関する過去の研究報告は見当たらない：一過性に心拍の停止した心臓の心拍再開能力に対してエタノールがどのような影響を及ぼすかについては、研究代表者が文献を渉猟した限りにおいて見当たらない。

(5) エタノールは拍動している心臓の収縮力を抑制する：心臓の収縮力に及ぼすエタノールの影響については、人や動物で多数の研究報告がなされている。現在、エタノールが興奮収縮連関に影響し心筋収縮力を損なうことはよく知られており、その機序としてナトリウムチャンネル、カルシウムチャンネル、小胞体ストレスの関与が指摘されている(Thomas AP, 1994)。これまで研究代表者はラットから摘出した心房を用い薬理学的手法(マグヌス法)で検討した結果、エタノール濃度の増加に伴ってラットの心房収縮力が低下することを確認し、学会で発表した(日本アルコール・薬物医学会総会2011年、

日本法医学会学術全国集会2012年)。

(6) 本研究に至る着想およびこれまでの研究内容からの発展：動物実験により、エタノールが心臓の収縮能を抑制することから、心拍を実験的に停止させた心臓においても、エタノールの作用の下では、収縮能の抑制により心拍再開に影響する可能性が推測される。しかしながら、この新しい仮説を検証する実験報告は未だない。

2. 研究の目的

救急医療現場で心肺蘇生処置のなされる患者の中には、飲酒酩酊中に生じた外傷により心肺停止となった者が多数含まれている。これまで研究代表者は、心肺蘇生が施行された傷病者の法医学剖検例において飲酒・非飲酒別の心拍再開状況を解析したところ、飲酒由来のエタノールが心拍再開能力に抑制的に作用している可能性を見出し、学会で報告した。そこで本研究は、飲酒由来のエタノールが心臓の拍動再開能力に抑制的な影響を及ぼすか否か、また、影響を及ぼすとすればどのような機序が関与しているのかを動物実験から探求することである。機序が解明できれば、救急医療における心停止飲酒者の医療に資する研究に発展する可能性がある。

3. 研究の方法

(1) 低酸素曝露心停止ラットの心肺蘇生における病態解析：飲酒中の心肺停止患者における心肺蘇生法(CPR)効果に及ぼす飲酒の影響を検討する前提として、低酸素曝露により実験的に心肺停止状態としたラットのCPRによる心肺蘇生過程について病態解析を行った。高知大学の沈らが既に確立した心拍停止・心拍再開モデルマウスをラットに応用して作製した。ウレタン麻酔したWistar系雄性ラットの三肢に心電図(ECG)用電極を装着し、低酸素曝露専用ケージに入れた。ECGはユニークメディカル社のUAS-308Sデータ収集システムで解析した。生理食塩液腹腔内投与(19 ml/kg)の30分後、窒素充填によりケージ内酸素濃度(20.9%)を3%にしてラットの呼吸を停止させた後、以下の実験を行った。実験1：心静止後にCPRを実施し、心拍再開の有無を確認した(n=9)。実験2：呼吸停止から3分後(n=10)、4分後(n=10)および5分後(n=10)にCPRを開始し、心拍再開の有無を確認した。実験的CPR条件：CPRは指による胸部圧迫心臓マッサージ(約300 bpm)およびマスクによる100%酸素投与を10分間施行した。CPRにより心拍数が200 bpmを超えた場合に心拍再開と判定した。心拍再開後は100%酸素投与のみ行った。

(2) エタノール投与ラットの心拍回復率：ウレタン麻酔したWistar系雄性ラットの三肢に心電図(ECG)用電極を装着し、低酸素曝露専用ケージに入れた。ECGはユニークメ

ディカル社の UAS-308S データ収集システムで解析した。エタノール含有生理食塩液 1 または 3 g/kg を腹腔内投与し、その 30 分後、窒素充填によりケージ内酸素濃度 (20.9%) を 3% にしてラットの呼吸を停止させた後、以下の実験を行った。呼吸停止から 3 分後 (n=10) に CPR を開始し、心拍再開の有無を確認した。対照には、生理食塩液を投与したラットを用いて行った。実験的 CPR 条件: CPR は指による胸部圧迫心臓マッサージ (約 300 bpm) およびマスクによる 100%酸素投与を 10 分間施行した。CPR により心拍数が 200 bpm を超えた場合に心拍再開と判定した。心拍再開後は 100%酸素投与のみ行った。

(3) 一時的心停止心臓の心拍再開に及ぼすエタノールの影響: ウレタン麻酔したラットに、6.7~26.7%エタノール (EtOH) 含有生理食塩液 19 ml/kg を腹腔内に投与した (E 群)。EtOH 投与量は、E1 群 1 g/kg (n=30)、E3 群 3 g/kg (n=32)、E4 群 4 g/kg (n=13) とした。EtOH 投与 30 分後に拍動する心臓を摘出し、4 の EtOH 含有栄養液 (EtOH を 0.1、0.3 又は 0.4%含有する改変クレブス - リンゲル液) 中に投入して拍動を停止させた。拍動が停止した心臓を 4 のエタノール含有栄養液中で 1 又は 6 時間保存した。混合ガス (95% O₂/5%CO₂) を通じた 36 のエタノール含有栄養液中で心臓拍動を再開させた。心房および心室が最初に拍動を開始するまでの時間をそれぞれ計測し、心房と心室の拍動開始時間の差 (T) を比較した。心拍再開は規則的な心室拍動の有無で判断した。陰性対照 (C 群、n=33) は、エタノールを含有しない生理食塩液および栄養液を用いて同様に行った。

4. 研究成果

(1) 低酸素曝露心停止ラットの心肺蘇生における病態解析: (心静止ラット群) 自発呼吸停止後、ラットが心静止になったことを確認した後、心肺蘇生処置を 10 分間実施し、心拍および自発呼吸の再開状況を確認した。また、実験中に得られた心電図および血中酸素飽和度 (SpO₂) の測定結果を用いて病態解析を行った。低酸素曝露開始から自発呼吸停止および心静止までの経過時間は、それぞれ 173±32 秒および 834±197 秒であった。自発呼吸停止時の心拍数 (bpm) および血中酸素飽和度 (%) は 161±38 bpm および 41.9±10.7% であったが、自発呼吸停止 1 分後では 71.6±13.1 bpm および 33.0±7.6%、3 分後では 77.1±10.8 bpm および 21.5±5.9%、5 分後では 56.9±10.2 bpm および 15.0±12.2% であり、自発呼吸停止後の経過時間に伴い、心拍数および血中酸素飽和度 (SpO₂) は低値を示した。自発呼吸が停止し、心静止状態となったラット (n=9) に心肺蘇生処置を行ったが、自発呼吸および心拍の再開はいずれも認められなかった。(非心静止ラット群) 自発呼吸停

止後、3 分 (S3 群)、4 分 (S4 群) 又は 5 分 (S5 群) 経過した時点で心肺蘇生処置を 10 分間実施し、心拍回復および自発呼吸再開の状況を確認した。また、実験中に得られた心電図および SpO₂ の測定結果を用いて病態解析を行った。心拍回復率は S3 群 50%、S4 群 40% および S5 群 0% と、自発呼吸停止後の時間経過に伴う心拍回復率の低下が認められた。自発呼吸の再開例は、全ての群で認められなかった。心拍回復と非回復ラット間における心肺蘇生処置開始直前の心拍数および SpO₂ を比較したが、心拍数および SpO₂ いずれも差はなかった。S3 群において心拍回復のあったラットにおける CPR 中の心拍数および SpO₂ の変化をみると、CPR 開始直後では、それぞれ 77.9±6.9 bpm および 27.1±6.6%、CPR 開始 2 分後では、それぞれ 160.0±29.5 bpm および 59.0±16.0%、CPR 開始 4 分後では、それぞれ 247.2±31.8 bpm および 60.8±19.3%、CPR 開始 8 分後では、それぞれ 289.2±12.1 bpm および 68.7±10.6% まで回復した。CPR 開始 8 分後の心拍数および SpO₂ の値は、低酸素曝露開始直前の値の 99% および 74% に達していた。心拍数に比して SpO₂ の回復程度が不良であったのは、自発呼吸の再開がなかったためと考えられた。S4 群の回復ラットにおける CPR 中の心拍数および SpO₂ の回復程度は、S3 群の回復ラットと同様であった。以上の結果をまとめると、自発呼吸停止ラットに心肺蘇生処置を行ったところ、心静止群では心拍再開はなかったが、非心静止群の一部ではほぼ正常な心拍数まで回復するラットが認められた。心拍回復率は、自発呼吸停止から心肺蘇生処置開始までの経過時間に伴って低下した。心拍回復ラットと心拍非回復ラットでは、心肺蘇生処置開始直前の心拍数および SpO₂ に差はなかった。自発呼吸停止後の非心静止ラットは、実験的心肺蘇生モデル動物の一つとして使用可能と考えられた。

(2) エタノール投与ラットの心拍回復率: 自発呼吸停止後、3 分経過した時点で心肺蘇生処置を 10 分間実施し、心拍回復および自発呼吸再開の状況を確認した。心拍回復率はエタノール投与 1 g/kg 群 (E1 群、n=10) で 40%、エタノール投与 3 g/kg 群 (E3 群、n=10) で 60%、生理食塩液投与群 (S 群、n=10) で 50% であり、各群間で差はなかった。しかしながら、低酸素曝露開始から自発呼吸停止までにかかる時間 (T) は、S 群 105±16.3 秒、E1 群 90±7.6 秒および E3 群 75.7±8.5 秒と各群間で有意差が認められ、T はエタノール濃度依存性に短縮することが示された。エタノール投与群の心拍回復率が対照と同じであったのは、エタノール投与群の T が対照群に比して短時間であったことが主な原因と考えられた。

(3) 一時的心停止心臓の心拍再開に及ぼす

エタノールの影響：低温曝露により心拍を停止させたラット摘出心臓の再加温による心拍再開に及ぼすエタノールの影響に関する実験を行った。心拍再開率は、1時間心停止群では対照群（C群）およびエタノール投与群（E群）共に100%、6時間心停止群ではC群81.3%、E1群80.0%、E3群76.5%およびE4群50.0%であった。心房の拍動開始時間は、1時間心停止群および6時間心停止群共にC群とE群との間に相違は認められなかった。一方、心室の拍動再開時間は、6時間心停止群において、E群はC群よりも遅延していた。6時間心停止群のTは、C群 11.1 ± 8.2 秒、E1群 19.4 ± 12.2 秒、E3群 31.2 ± 17.7 秒（ $p < 0.005$ vs. C群）およびE4群 40.3 ± 21.2 秒（ $p < 0.05$ vs. E1群）であった。Tはエタノール濃度依存性に延長しており、エタノールが刺激伝導系に抑制的な影響を与えている可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 4 件)

古宮淳一、法医実務からみた飲酒心停止傷病者、第49回日本アルコール・薬物医学会、2014年10月3日～4日、パシフィコ横浜（横浜市）

古宮淳一、西村拡起、中西祥徳、橋本良明、心肺蘇生法のなされた院外心肺停止患者の飲酒率、第48回日本アルコール・薬物医学会、2013年10月4日～5日、岡山コンベンションセンター（岡山市）

古宮淳一、西村拡起、中西祥徳、橋本良明、低酸素曝露心停止ラットの心肺蘇生における病態解析、第97次日本法医学会学術全国集会、2013年6月27日～28日、ロイトン札幌（札幌市）

西村拡起、古宮淳一、中西祥徳、橋本良明、実験的心拍停止ラット心臓の心拍再開に及ぼすエタノールの影響、第97次日本法医学会学術全国集会、2013年6月27日～28日、ロイトン札幌（札幌市）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古宮 淳一（FURUMIYA, Junichi）
高知大学・教育研究部医療学系・准教授
研究者番号：60363280