

200716014A

厚生労働科学研究費補助金

基礎研究成果の医療技術実用化総合研究事業

咽頭冷却による選択的脳冷却法の臨床応用を目的とした研究

(H19-トランス-一般-005)

平成 19 年度総括研・分担究報告書

主任研究者 武田 吉正

平成 20(2008)年4月

【目次】

I. 研究組織	1
II. 総括研究報告	
1. 研究要旨(概要)	2
2. 研究の必要性ならびに目的	4
3. 期待される効果	4
4. 本研究における国内外の研究状況およびこの研究の独創的な点と特色	5
5. 研究計画の目標	6
6. 平成19年度の成果	7
7. 考察と結論	10
8. 健康危険情報	11
9. 研究発表	11
10. 知的財産権の出願・登録状況	11
III. 分担研究報告	13
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	29

【研究組織】

※ 主任研究者:

武田 吉正 岡山大学医学部歯学部附属病院 麻酔科蘇生科 講師

※ 分担研究者:

森田 潔 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

麻酔・蘇生学分野 教授

小林 武治 大研医器株式会社 商品開発研究所

商品企画部 商品研究グループ グループ長

厚生労働科学研究補助金
(基礎研究成果の臨床応用推進研究事業)

【総括研究報告書】

咽頭冷却による選択的脳冷却法の臨床応用を目的とした研究 (H19-トランスー一般-005)

主任研究者 武田 吉正
(岡山大学医学部歯学部附属病院 麻酔科蘇生科 講師)

分担研究者 森田 潔
(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授)

1. 研究要旨(概要)

研究の必要性と目的:

自動体外式除細動器(AED)の急速な普及にみられるように、心因性突然死に対する治療設備の充実や治療方法の開発に国民の関心は高く、厚生労働行政の重要な課題である。しかし、AEDがいかに普及しても、心停止時間が10分を超えた患者の社会復帰は困難である。AEDの

普及だけでなく、蘇生時の脳保護法の開発が急務である。心停止蘇生後の脳保護に低体温療法が有効であることは2つのRandomized controlled trial (N Engl J Med, 2002, 346:557-563, N Engl J Med, 2002, 346:549-556)により確認されている。し

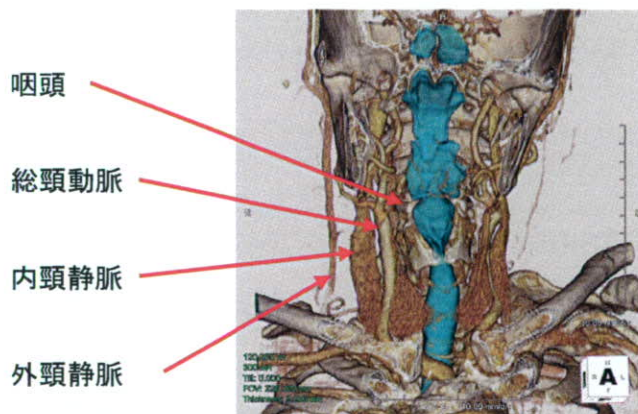


図1. 咽頭の外側には総頸動脈が存在し、その外側を内頸静脈や外頸静脈が存在している。咽頭冷却により総頸動脈を効率よく冷却することが可能である。

かし、全身冷却以外に方法が無く脳温低下に長時間を要している。蘇生後脳障害軽減のため、脳を急速かつ選択的に冷却する方法の開発が必要である。

図1に示すように、咽頭の1cm外側に総頸動脈が存在し、更にその外側に内頸静脈や外頸静脈が存在する。頸部の体表を冷却すると静脈血が先に冷却され全身温が低下するが、咽頭側から冷却すると総頸動脈が先に冷却され脳温が低下する。ラット及びニホンザルでは咽頭冷却により脳温が選択的に急速に低下すること、また咽頭冷却により蘇生後の神経細胞障害が有意に軽減することを観察している。

図2に示すように気管内挿管後に咽頭カフを挿入し冷却水を灌流する。サルでは30分間で4℃脳を冷却できることを観察している。今後、咽頭冷却を臨床で使用するため、冷却水灌流装置の開発が必要である。

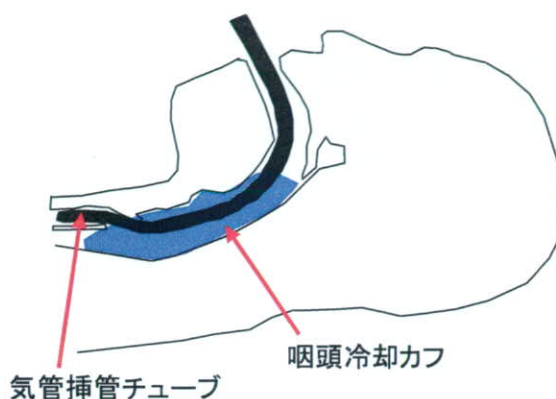


図2. 気道確保後に咽頭冷却カフを挿入し冷却水を灌流する。心肺蘇生開始と同時に咽頭冷却を開始することが可能になる。

目標:

- (1) 冷却水の至適灌流圧、至適灌流速度を求める。
- (2) 咽頭冷却カフの臨床評価を行う。
- (3) 冷却水灌流装置を制作する。
- (4) 冷却水灌流装置と咽頭カフを組み合わせ、咽頭の構造かヒトに近似しているニホンザルを用い、実証試験を行う。
- (6) 冷却水灌流装置の臨床評価を行う。
- (5) 咽頭冷却システムの臨床評価を行う。

特色、独創性ならびに期待する研究成果:

心停止蘇生時に施行可能な選択的・急速脳低温療法の開発を目指す。咽頭冷却は他に類を見ない脳冷却法であり、選択的かつ急速な脳温の低下が可能である。目標が達成されれば、心停止蘇生後の意識障害が軽減し、患者の QOL や医療経済の負担軽減ならびに、国民の保険・医療・福祉の向上に大きく役立つと考えられる。

2. 研究の必要性ならびに目的

平成17年度の統計では、日本全国で救急隊員は1年間に9万5千人に対し心肺蘇生を施行している。社会復帰率はわずか1%以下である。院内心停止患者を含めると膨大な数の心肺蘇生が施行されている。脳低温療法は心停止蘇生後の神経学的予後改善に対する有効性が確認されている唯一の治療法である。しかし、現在の低温療法は全身冷却を行うため、脳温の低下に数時間を要する。その上、不整脈等、循環系に悪影響を及ぼす可能性があり、集中治療室で厳重な管理下に施行しなければならない。地方には設備の整った拠点病院が少なく、地域格差を生ずる一因ともなっている。咽頭冷却は選択的脳冷却なので分単位で脳の冷却が可能であり、神経学的予後を改善する効果が期待される。また、全身に対する悪影響が無く、救急外来等の施設で施行可能である。咽頭冷却は、より安全で、効果的な蘇生医療を安価にもたらし可能性がある。本研究は、咽頭冷却カフ及び冷却水灌流装置を作成し、解剖学液構造がヒトに近似したニホンザルを用いて実証試験を行い、臨床応用を目指した臨床研究や臨床評価を行うことを目的としている。

3. 期待される効果

- 1) 医学への貢献：脳低温療法の臨床応用に新たな展望を開き、蘇生後神経細胞障害抑制のブレークスルーとなる技術が確立される。
- 2) 社会への貢献：咽頭冷却法は選択的脳冷却法であるため、循環系へ悪影響を及ぼさない。拠点病因の少ない地方でも脳低温療法の施行が可能になり、地域格差の軽減をもたらす。
- 3) 患者への貢献：蘇生時より脳冷却が可能になり、特に蘇生困難症例において、蘇生後意識障害が大きく軽減される。

4. 本研究における国内外の研究状況およびこの研究の独創的な点と特色

図3に示すように心停止蘇生後の神経細胞障害は3つの機序で進行する(Trends Neurosci. 1999, 22, 391-397)。「分」のオーダーでグルタミン酸放出による障害が発生し、「時間」のオーダーでフリーラジカルによる障害が発生し、「時間～日」のオーダーでアポトーシスによる障害が発生する。脳に最も強い障害を与えるのはグルタミン酸による障害なので、蘇生時に「分」のオーダーで脳温を低下させる必要がある。

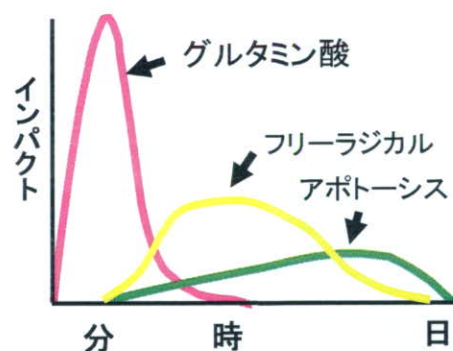


図3 蘇生後の神経細胞障害は3つの機序で進行する。興奮性アミノ酸による障害は最も強く、「分」のオーダーで進行する。

しかし、(1)現在の低体温療法は血流の悪い体表に氷を置き冷風を吹き付けて温度を低下させるため目標温到達に数時間を要する。(2)また、全身温を低下させると不

整脈を誘発するため、蘇生後に循環の安定を確認した後に冷却が開始されている。これらの理由により脳冷却が遅延し治療効果が大きく損なわれている。全身循環に悪影響がなく、蘇生時に「分」のオーダーで脳温を低下させる事のできる冷却法の開発が必要である。

咽頭冷却法は脳を選択的に冷却する。全身温が低下せず不整脈を誘発しないので蘇生と同時に冷却を開始することが可能である。また、脳はわずか1.4kgなので咽頭冷却により「分」のオーダーで脳温を低下させることが可能である。心停止サルを用いた研究では、咽頭冷却は全身循環の回復に悪影響を及ぼす事なく、脳温を30分で4℃低下させることができた。また、図4に示すように咽頭冷却は脳内グルタミン酸の上昇を抑制し神経学的予後を改善した。

他の選択的脳冷却法として、頭部をヘルメット型装置により冷却する方法が考案されている。しかしヘルメット型装置では脳の表面温度を低下しても、虚血に脆弱な脳深部温を低下することはできない。一方、咽頭冷却は総頸動脈を冷却して血行性

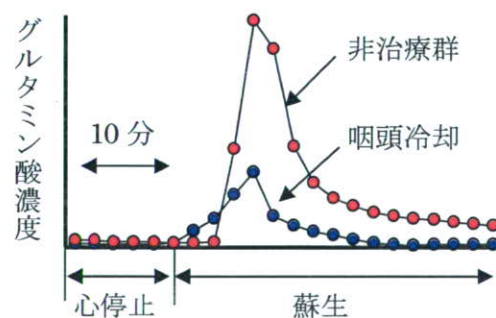


図4. サルを蘇生した時のグルタミン酸濃度の変化。蘇生時のグルタミン酸濃度の上昇が咽頭冷却により抑制される。

に脳温を低下させるため、脳全体の温度を均一に低下させることが可能である。

5. 研究計画の目標

- 1) 冷却水の至適灌流圧、至適灌流速度の決定(平成19年度、担当:岡山大学、大研医器)

- 2) 冷却カフの探索的臨床研究(平成19-20年度、担当:岡山大学)
- 3) 冷却水灌流装置の作製(平成19-20年度、担当:大研医器)
- 4) 冷却水灌流装置と咽頭カフを組み合わせた咽頭冷却システムの実証試験(ニホンザルを使用)(平成20年度、担当:岡山大学、大研医器)
- 5) 冷却水灌流装置の臨床研究(平成20-21年度、担当:岡山大学)
- 6) 冷却水灌流装置と咽頭カフを組み合わせた咽頭冷却システムの臨床研究(平成21年度、担当:岡山大学)

6. 平成19年度の成果

① 研究体制(役割分担)

研究代表者(武田吉正)が研究を統括した。武田は大研医器と協力して動物モデル(ニホンザル)を作製し、冷却水の至適灌流圧、至適灌流速の決定を行った。データの評価は森田が担当した。大研医器は冷却水灌流装置の作成を行った。冷却水灌流装置は熱交換ユニット、送液ユニット、冷却水リーク検出ユニットに分けて開発した。武田は咽頭冷却カフの探索的臨床研究を開始した。

② 冷却水の至適灌流圧、至適灌流速の決定

全身麻酔下にニホンザルの左右頭頂部にバーホールを開け、レーザードップラー血流計、硬膜外温度計、脳深部温度計を挿入し測定した。咽頭冷却には図5に示す咽頭冷却カフを用いた。5℃の生理食塩水を冷却水として用い、灌流速度(100ml/分、300ml/分、500ml/分)と灌流圧(10mmHg、40mmHg、100mmHg)を変化させ、脳温に

及ぼす影響を検討した。咽頭から冷却水に移動するエネルギー量は灌流圧を変えても変化しなかったが、灌流速度により大きく変化した。

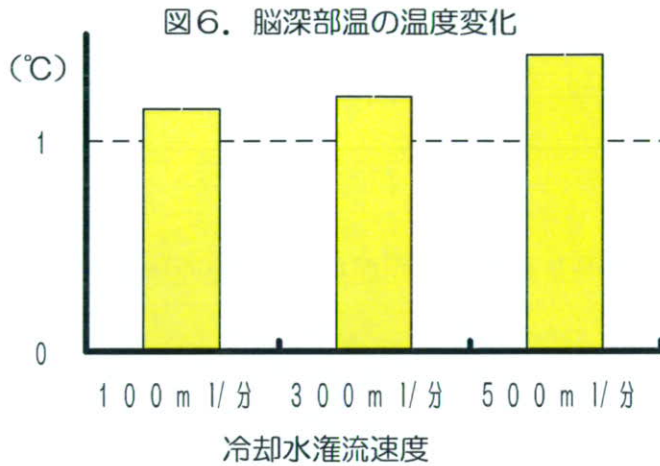
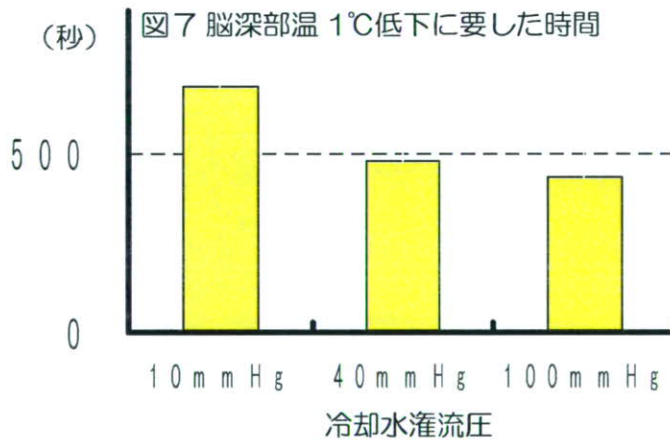


図5. 咽頭冷却カフ



100ml/分では800kcal/分、300ml/分では1500kcal/分、500ml/分では2100Kcal/分のエネルギーが移動した。脳温の低下幅は灌流速度による影響を受けた。図6に示すように、脳深部温は100ml/分で1.1°C、300ml/分で1.2°C、500ml/分で1.4°C低下した。一方、灌流圧は脳温の低下速度に影響した。図7に示すように、脳深部温1°Cの低下に要した時間は10mmHgで689秒、40mmHgで480秒、100mmHgで433秒であった。40mmHgと100mmHgでは脳温の低下速度に大きな違いが認められなかったことより、至適な灌流条件は500ml/分、40mmHgと考えられた。この条件では、冷却水灌流

時に心拍数に変化は認められなかった。

③ 冷却水灌流装置の作成

冷却水灌流装置の作成は熱交換ユニット、送液ユニット、冷却水リーク検出ユニットに分けて行った。現在、試作中の冷却水灌流装置を図8に示す。

【熱交換ユニット】冷却源にペルチェ素子を用いた。交換熱量を測定するため、37℃の咽頭ダミー内に咽頭カフを挿入し、500ml/分で灌流を行った。160W のペルチェ素子では灌流液温が 10℃に増加したが、320W のペルチェ素子では灌流液温を 5℃に維持することが可能であった。次に、ペルチェ素子の表面温度のコントロール法を検討した。ペルチェ素子に24V の定格電圧を加えデュー



図8. 冷却水灌流装置

ーティ比を変化させた。その結果、デューティ比を変化させることにより表見温度のコントロールが可能であることが分かった。また、ペルチェ素子を駆動する電流の周波数は表面温度に影響しない事が明らかとなった。以上より、熱交換ユニットには320W のペルチェ素子を用い、デューティ比を変化させることにより温度コントロール可能であると考えられた。

【送液ユニット】送液ユニットにペリスタティックポンプを用いた。ペリスタティックポンプが 1 台である場合、冷却水灌流装置と冷却カフの高さに違いがカフ内圧に影響を及ぼす可能性がある。そこで、ペリスタティックポンプをカフへの流入側と流出側の両方

に設置し流速をコントロールした。その結果、冷却水灌流装置と冷却カフの高さの違いにかかわらず、カフ内圧を一定に保つことが可能となった。

【冷却水リーク検出ユニット】

周波数を10Hzから1MHzまで変化させ、咽頭冷却カフ内外の抵抗値とキャパシタンスを測定した。その結果、1KHz以下の周波数では、肉眼で識別できない微細なピンホールでも、抵抗値とキャパシタンスの両方が大きく変化することが分かった。

④ 咽頭冷却カフの探索的臨床研究

ヒト用咽頭冷却カフは塩化ビニル製で、細胞毒性試験、皮内反応試験、感作試験を通過している。冷却カフをICUでヒトに使用する臨床研究を学内倫理委員会に諮り承認された。現在、臨床研究継続中である。

7. 考察と結論

ヒト用とニホンザル用の咽頭冷却カフは完成し、細胞毒性試験、皮内反応試験、感作試験を通過している。平成19年度の研究により、灌流速度が脳温の低下幅に影響し、灌流圧が脳温の低下速度に影響することが明らかとなった。至適灌流圧(500ml/分)と至適灌流圧(40mmHg)が決定され、臨床応用に向けて貴重なデータが収集できた。灌流速度500ml/分、灌流圧40mmHgで冷却水を灌流したとき、心拍数に変化を認めなかったことは、咽頭冷却が循環系に対し負荷を与えないことを示している。心肺蘇生中、環動態が不安定な場合でも施行可能であることが示唆された。

冷却水灌流装置は熱交換ユニット、送液ユニット、冷却水リーク検出ユニットに分けて

開発中である。熱交換ユニットでは、ペルチェ素子の熱交換能力及びコントロール法が決定された。送液ユニットでは、2つのポンプの配置により、カフ内圧のコントロール可能であることが示された。冷却水リーク検出ユニットでは、リーク検出のための至適周波数が示された。来年度は、ユニットを統合してコントロールする制御プログラムを開発し、早期の実用化を目指す。

8. 健康危険情報

なし

9. 研究発表

- | | | |
|-------|-----------------|-----|
| 1) 国内 | 口頭発表: | 16件 |
| | 原著論文による発表: | 1件 |
| | それ以外(レビュー等)の発表: | 2件 |
| 2) 国外 | 口頭発表: | 15件 |
| | 原著論文による発表: | 2件 |

10. 知的財産権の出願・登録状況

海外移行 1件

「脳の冷却用具及びこれを備えた脳の冷却装置」

国際公開 WO2007/032397 A1

アメリカ移行 2008年3月14日

中国移

2008年3月16日

厚生労働科学研究補助金

(基礎研究成果の臨床応用推進研究事業)

【分担研究報告書】

冷却カフとポンプの位置関係がカフ内圧に与える影響

分担研究者 小林 武治

(大研医器株式会社商品開発研究所 商品企画部 商品研究グループ グループ長)

1. 研究要旨

臨床で本システムを使用するとき、患者の咽頭部に挿入した咽頭冷却カフと冷却水
灌流装置同じ高さに設置できるとは限らない。位置関係に高低差が生じたとき、カフ
内圧に影響を与える可能性がある。本研究では送液ポンプをカフ前に、熱交換ユニッ
ト(冷却水リザーバーを兼ねる)をカフ後に設置し、高低差がカフ内圧に与える影響を
検討した。その結果、流速によらず高低差がカフ内圧に均等に影響を与えることが明
らかになった。カフ内圧はカフの安全性を維持する上で重要な因子であり、臨床使用
前に対策を施す必要があると考えられた。

2. 研究目的

冷却カフの流量・高低差を変化により、カフ内圧が影響を受けるか検討する。

3. 研究方法

- ・ 冷却カフの OUT 側に圧力センサーを取り付ける。
- ・ 冷却カフへ水を流量 50～500mL/min まで 50mL/min 刻みで循環させ、その時のカフ内圧を測定する。

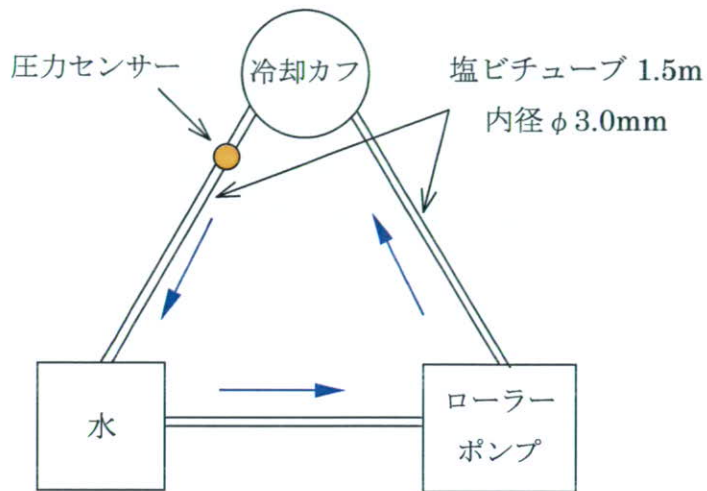
- 冷却カフとローラーポンプの位置関係より、以下に示す3パターンについて測定を行う。

① 冷却カフがローラー

ポンプより 1.5m 上部にあ
る時

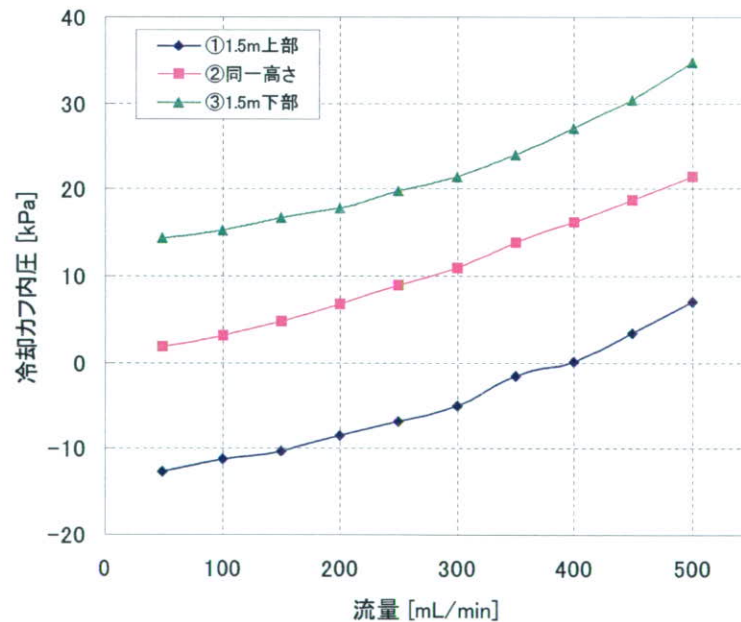
② 冷却カフとローラーポ
ンプが同じ高さにある時

③ 冷却カフがローラー
ポンプより 1.5m 下部
にある時



4. 研究結果

カフ内圧は冷却カフとローラーポンプの位置関係より強く影響を受けた



6. 結論

流速によらず高低差がカフ内圧に均等に影響を与えた。臨床使用前にカフ内圧をコントロールする機構を装備する必要があると考えられた。

7. 健康危険情報

なし

【分担研究報告書】

カフ前後に設置したデュアルポンプがカフ内圧に与える影響

分担研究者 小林 武治
(大研医器株式会社商品開発研究所 商品企画部 商品研究グループ グループ長)

1. 研究要旨

咽頭冷却カフと冷却水灌流装置の間に高低差があると、冷却カフ内圧は静水圧の影響を受ける。冷却カフの流入側と流出側の両方にペリスタティックポンプを設置し、冷却カフ内圧を5kPaに制御できるか検討を行った。

その結果、冷却カフの流入側と流出側の両方にペリスタティックポンプを設置することで、咽頭冷却カフと冷却水灌流装置の間に高低差が変化しても、冷却カフ内圧を5kPaに制御できることがわかった。

2. 研究目的

カフ前後に送液ポンプを設置することによりカフ内圧を一定にコントロール可能か検討する。

3. 研究方法

- ・ 冷却水の流量は 400mL/min に設定する。
- ・ 流入側と流出側のローラーポンプを同時に動かして、その時の冷却カフ内圧を測定する。

- ・ 流出側のローラーポンプの回転数を調節し、冷却カフ内圧を 5kPa に制御する。
- ・ 冷却カフとローラーポンプの位置関係より、以下に示す3パターンについて測定を行う。

① 冷却カフがローラーポンプ

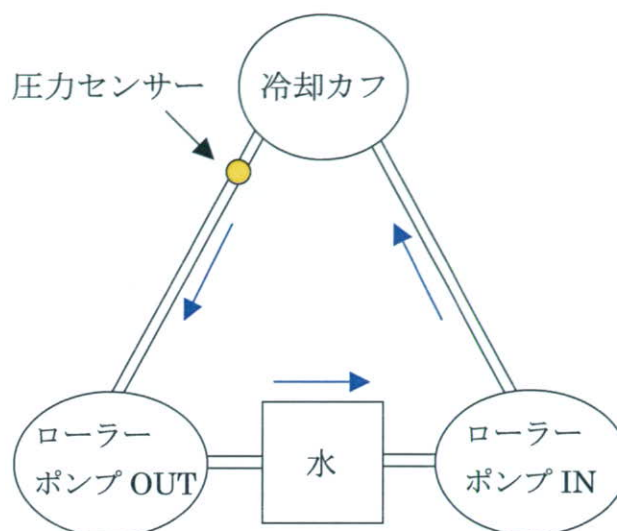
より 1.5m 上部にある時

② 冷却カフとローラーポンプ

が同じ高さにある時

③ 冷却カフがローラーポンプ

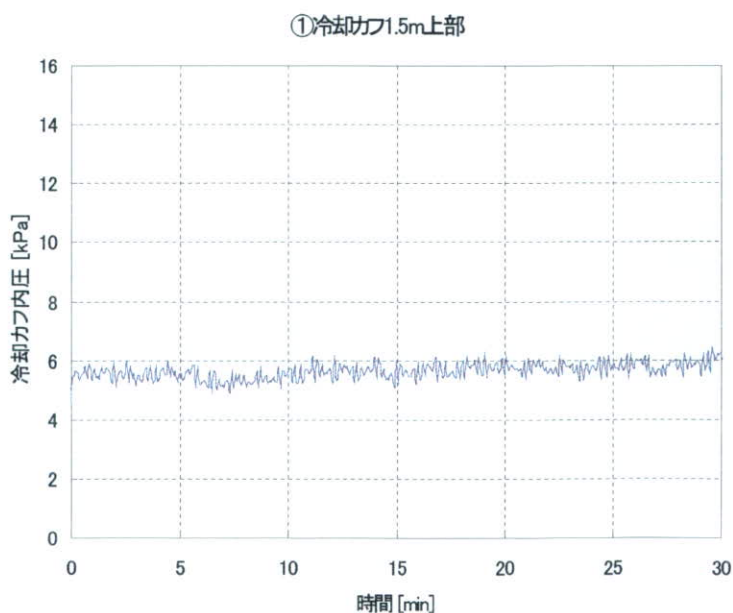
より 1.5m 下部にある時

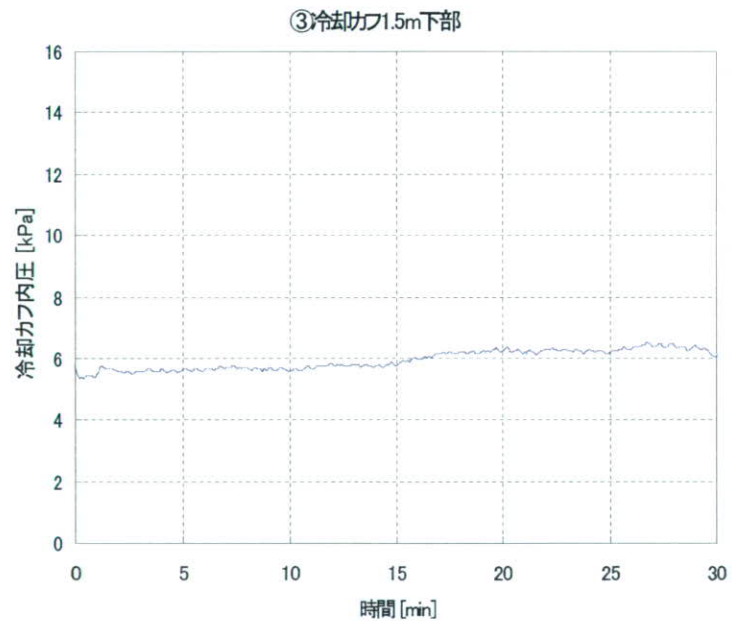
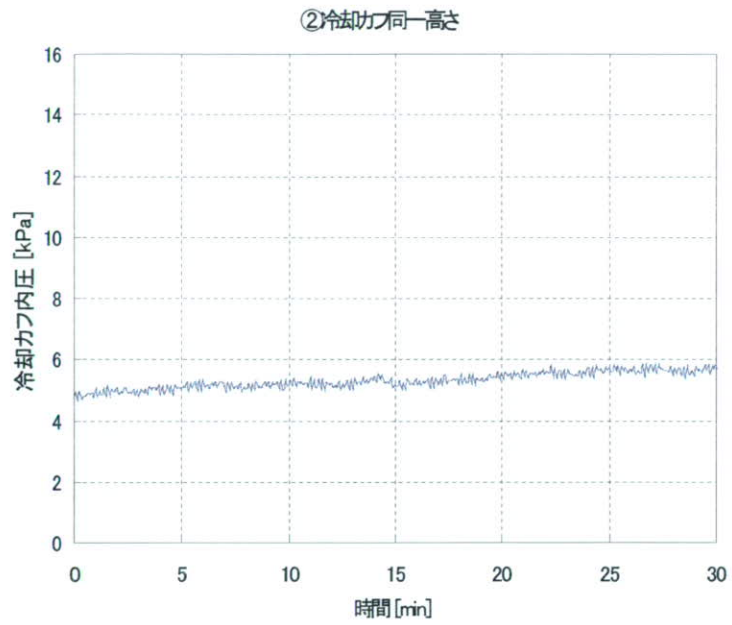


4. 研究結果

測定圧力結果を以下のグラフに示す(測定圧力の単位は kPa)。咽頭冷却カフを冷却水灌流装置の、①1.5m上に設置、②同じ高さに設置、③1.5m下に設置する、3種類の設定で研究を行った。

グラフに示す様に、カフ内圧は高さによる影響を受けなかった。また、30分間の連続運転によるカフ内圧への影響は見られなかった。





カフ位置	カフ内圧(ポンプ個)	⇒	カフ内圧(ポンプ個)
①1.5m上部	0.172		5.64
②同一高さ	16.2		5.32
③1.5m下部	27.2		5.96

ポンプ数を1個から2個に増加させ、カフ前後に配置することで、カフ内圧のコントロールが可能になった。