

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20年度総括研・分担究報告書

研究代表者 武田 吉正

平成 21 (2009) 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	5
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	7
6. 平成20年度の成果	7
7. 考察と結論	11
8. 健康危険情報	12
9. 研究発表	12
10. 知的財産権の出願・登録状況	12
III. 分担研究報告	13
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	55
V. 研究成果の刊行物・別刷り	59

【研究組織】

※ 研究代表者:

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
小林 武治	大研医器株式会社 商品開発研究所	グループ長
橋本 裕志	大研医器株式会社 商品開発研究所	リーダー
國部 雅誠	大研医器株式会社 商品開発研究所	研究員
森本 直樹	津山中央病院	副院長
萩岡 信吾	津山中央病院	副部長
内藤 宏道	津山中央病院	主任
佐々木 俊弘	岡山大学医学部・歯学部附属病院	医員
麓 耕二	釧路工業高等専門学校	准教授
伊達 勲	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	教授
安原 隆雄	岡山大学医学部・歯学部附属病院	助教
氏家 良人	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	教授
長野 修	岡山大学医学部・歯学部附属病院	講師
片山 浩	岡山大学医学部・歯学部附属病院	准教授
松川 昭博	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	教授

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 麻酔蘇生学分野 教授)

分担研究者 伊達 勲
(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経外科学分野 教授)

分担研究者 安原 隆雄
(岡山大学医学部歯学部附属病院 脳神経外科学 助教)

分担研究者 松川 昭博
(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病理学分野 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

咽頭

総頸動脈

内頸静脈

外頸静脈

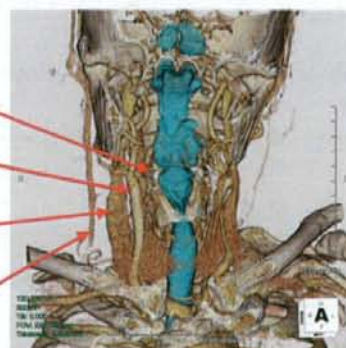


図1. 咽頭の外側には総頸動脈が存在し、その外側を内頸静脈や外頸静脈が存在している。咽頭冷却により総頸動脈を効率よく冷却することが可能である。

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す可能性がある。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

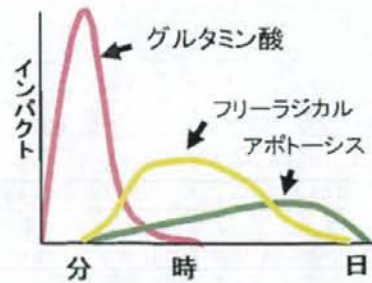


図3 蘇生後の神経細胞障害は3つの機序で進行する。興奮性アミノ酸による障害は最も強く、「分」のオーダーで進行する。

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。

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

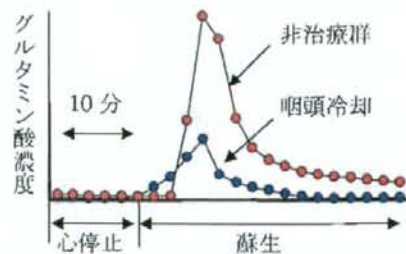


図4. サルを蘇生した時のグルタミン酸濃度の変化。蘇生時のグルタミン酸濃度の上昇が咽頭冷却により抑制される。

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20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。武田は小林、橋本、國部、松川と協力して動物モデル(ニホンザル)を作製し、咽頭冷却システムの検証および咽頭の病理検査を行った。データの評価は森田が担当した。大研医器(小林、橋本、國部)は咽頭冷却カフの改良、冷却水灌流装置の改良を行った。麓は咽頭冷却カフ改良のためスーパーコンピュータを用いて熱動態解析を行った。武田、森本、萩岡、内藤、佐々木、伊達、安原、氏家、長野、片山は咽頭冷却カフの臨床研究を施行した。

② 咽頭冷却カフの改良

平成19年度に作成した咽頭冷却カフ(図5)の

熱交換効率を改善するため、スーパーコンピュー

ータを用いた熱動態解析を行った。その結果、

図5に示すように冷却水はカフ内側を灌流し、

カフ表面での熱交換効率が低下していることが

明らかになった。そこで前後非対称形の

カフをCAD上で設計し(図6)、冷却水が

カフ内で乱流を生成する構造とした(図6

)。改良型カフ(図7)は塩化ビニル製で

耐圧限界は200cmH₂O、細胞毒性試験

、皮内反応試験、感作試験を通過している

。また、灌流液の流入路と流出路に温度セ

ンサー、圧力センサーを備え、灌流液温、

灌流圧をリアルタイムにモニターできる構造

とした。

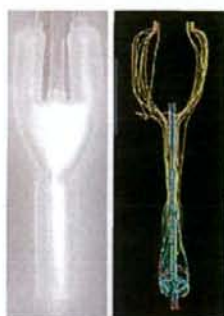


図5.
初期型カフ
冷却水がカフ
内側を灌流し
ている。

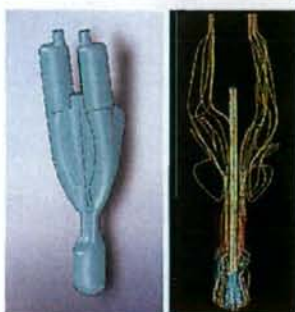


図6.
改良型カフ
乱流により
冷却水が攪
拌されている



図7. 改良型カフ実物
温度センサー、圧力センサーを備え
る。

③ 冷却水灌流装置の改良

平成19年度に作成した冷却水灌流装置(図8)に制御プログラムを組み込み、灌流液

温、灌流圧の自動制御可能な改良型冷却水灌流装置を作成した(図8)。改良型咽頭

冷却カフより温度とカフ内圧の情報を受け取り、リアルタイムに制御する。また、送液シ

ステムはカフの高低差による圧力変動を抑制し、安定したカフ内圧で灌流を継続する

ことが可能である(特許出願予定 2 件)。改良型冷却水灌流装置は電気的安全性試験を通過している。



④ 動物モデルを用いたシステム検証及び咽頭組織検査

ニホンザルで、改良型冷却水灌流装置と改良型咽頭冷却カフの実証試験を施行した。ニホンザル(全身麻酔)に心停止を負荷し、蘇生時咽頭冷却の実証試験を行った。蘇生開始と同時に咽頭冷却を施行した。脳温は 10 分以内に2℃低下

図8. 初期型冷却水灌流装置(左)と、改良型冷却水灌流装置(右)改良型は灌流液温度、灌流圧データを冷却カフより取得し自動制御を行う。

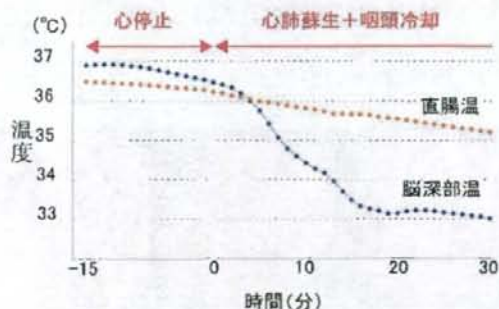


図9. 蘇生時咽頭冷却による脳深部温と直腸温の変化。

したが直腸温の低下は軽微であった(図9)。24 時間後に灌流固定を行い、咽頭粘膜の病理学的検査を実施した。炎症細胞浸潤や粘膜障害など低温障害を示唆する所見は観察されなかった(図10)。

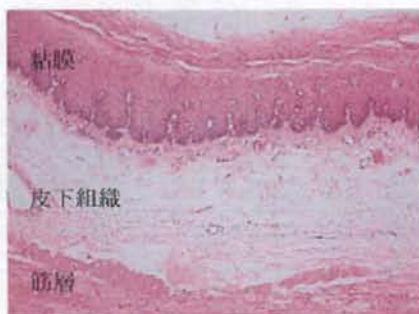


図10. 咽頭粘膜の病理所見
上皮障害や炎症細胞浸潤を認めない。

⑤ 咽頭冷却カフの臨床研究

倫理委員会及び患者家族の承諾の下、咽頭冷却カフの臨床研究を施行した。全身冷却による脳低温療法が予定されている患者を対象に、岡山大学病院、津山中央病院で3例の臨床試験を施行した。循環動態(図11)や全身温に影響を与えることなく鼓膜温を0.7度低下させる事を確認した。咽頭粘膜に対する障害も認めなかった(図12)。

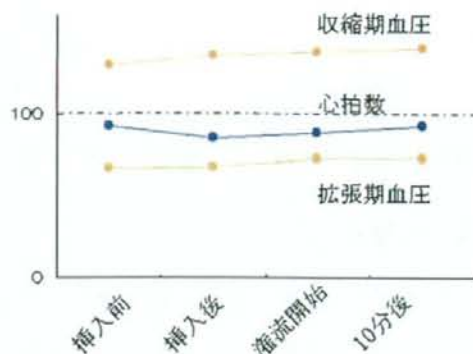


図11. 循環動態の変化
カフ挿入や、冷却開始による循環動態の変化は認められない。



図12. 左より灌流前、灌流直後、灌流24時間後、灌流72時間後の咽頭所見

⑥ 臨床研究プロトコル作成

平成21年度に全国統一多施設臨床研究を行うため、プロトコルを策定した。

コアメンバーによる研究運営会議を2回開催し、臨床研究プロトコルを策定した。

<コアメンバー>

山口大学(前川、笠岡、鶴田)、岡山大学(武田、森田、氏家、長野、片山、佐々木)、津山中央病院(森本、萩岡、内藤)、香川大学(黒田)、徳島大学(西村)、川崎医科大学(鈴木)、広島大学(谷川)、愛媛大学(相引)、鳥取大学(稲垣)、岐阜大学(土肥)

全国 26 施設による臨床研究グループを設立した。2009 年 1 月にはプロトコル説明のため、全体会議を開催した。

<臨床研究参加施設>

さいたま赤十字病院、神戸大学大学、大阪府立急性期・総合医療センター、仙台市立病院、高知赤十字病院、済生会福岡総合病院救、東京医科歯科大学、東邦大学、近畿大学、信州大学、千葉大学、いわき市立総合磐城共立病院、北九州総合病院、国立病院機構熊本医療センター、名古屋市立大学、岡崎市民病院、大阪府三島救命救急センター、帝京大学、山口大学、愛媛大学、広島大学、川崎医科大学、香川大学、津山中央病院、岡山大学、徳島大学

7. 考察と結論

咽頭冷却カフと冷却水灌流装置を改良し、灌流液温、灌流圧の自動制御が可能になった。ニホンザルを用いてシステムの検証を行い、直腸温をほぼ一定に保ちつつ、10分で2℃以上脳温が低下することを確認した。また咽頭の病理検査では低温障害の発生を認めなかった。以上より、本咽頭冷却システムは咽頭に低温障害を及ぼすことなく、脳温を選択的に低下させることが可能であると考えられた。岡山大学病院と津山中央病院で行った臨床研究では30分で鼓膜温が0.7℃低下することを観察した。心拍数や血圧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。平成21年度に多施設臨床研究を行うための統一プロトコルを策定した。また、臨床研究に参加する26施設を決定した。多施設臨床研究で、脳温が早期に選択的に低下することを明らかにする。咽頭冷却の有用性を世界に示し、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: | 14件 | |
| | それ以外(レビュー等)の発表: | 2件 | |
| | 書籍 | 2件 | |
| 2)国外 | 口頭発表: | 5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

新規出願予定 3件

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】

工学的観点に基づく熱流動解析実験および数値シミュレーション

分担研究者 麓 耕二
(国立釧路工業高等専門学校 機械工学科 准教授)

1. 研究要旨

咽頭冷却用カフに対し、熱流体工学的な見地に基づく流動様相の把握および伝熱特性におよぼす各種パラメータの影響を検討することにより、冷却用カフの冷却効率の向上、ならびに最適形状に関する基礎資料の獲得を目的としている。

結果として、脳低温療法のための咽頭部冷却カフに対し、伝熱特性に関する実験的および数値解析的な検討を行い、咽頭用冷却カフ内の熱流動特性を明らかにすることができた。

2. 研究目的

人体等価ファントムと咽頭冷却用カフを用いた熱伝達特性に関する実験的研究、および咽頭冷却用カフ内の流動様相に対して3次元 CFD(Computational Fluid Dynamics)解析を行うことにより、冷却効率におよぼす各種条件の検討を行う。

3. 研究方法

(実験的研究)

実験装置は、人体等価ファントム(以下、ファントムという)を配置した咽頭冷却用カフ

本体(以下、カフという)、ヒータ、流量調節装置を含む冷却水循環系、および各種測定機器より構成されている。カフへ流入する冷却水は、温度制御可能な冷却水循環装置、流量計および流量調節用コックにより、流入水温および流入量を調節できるようになっている。なお作動流体には、物性値が既知な蒸留水を使用している。流入出する水温は、各チュ

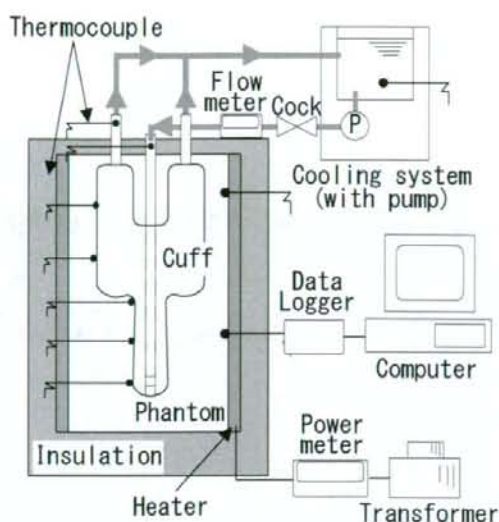


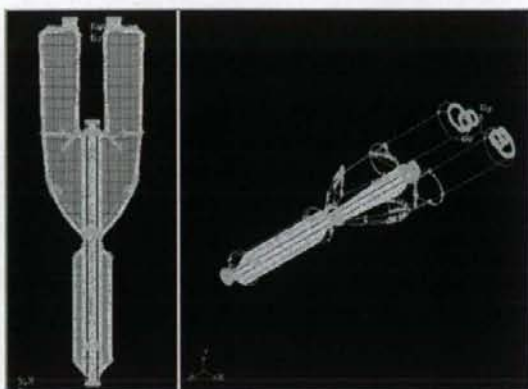
図 1. 実験装置系統図

ープ内に挿入した K 型熱電対(D=0.3mm) により測定している。カフ全体(流入出チューブ以外)は、ファントム(D=250mm、L=350mm)、加熱用ヒータ、および断熱材により包まれている。ファントムは加熱用ヒータの出力調整により、常温から 45℃までの制御を行っている。なおファントム内に 2 箇所、さらにカフとファントムの間 6 箇所に K 型熱電対(D=0.3mm)が配置されており、ファントム温度およびカフの局所的な表面温度を採取している。全ての温度データはデータロガーを介して 1 秒間隔でコンピュータに取り込んでいる。

(数値解析方法)

計算格子は、実際のカフ形状に基づく 3 次元 CAD データより計算格子生成ソフト GAMBIT 2.3を用いて作成している。計算格子はカフ内部の 8 面体格子および壁面近傍の 3 角錐格子により構成されている。図 2 に代表的な計算格子の様子(左:前頭断

面、右:正中断面(斜投影図))を示す。なお本計算においてカフ表面材料は、厚さ 0.5mm のポリビニール製としているが、実際のカフ使用時において周囲は生体組織と接するため、弾性変形は考慮せず剛体壁としている。解析条件は



3次元、定常、非圧縮性としている。

図2. 解析用3次元計算メッシュ

計算方法の設定では、全体の計算アルゴリズムに SIMPLE 法を採用している。基礎方程式は連続の式、運動量保存式、およびエネルギー式であり、計算精度に影響を与える対流項の評価には 2 次精度風上差分法を用いている。数値解析には、汎用熱流体解析ソフト FLUENT 6.2 を用いている。なお作動流体を水、流入水温度を 5°C とし、さらに流入量を 500ml/min (流入口径より入口流速 0.42m/s) とした場合、流入チューブ内における流れの状態は、レイノルズ数の計算より層流となる。しかしながらカフの複雑な形状を考慮し、シミュレーション計算では $k-\epsilon$ 乱流モデルを採用している。

4. 研究結果

(カフの表面温度)

図3にカフ各所の表面温度と流入量の関係を示す。ファントムの温度と流入水温度は、それぞれ 37°C、5°C と一定である。図中にはカフの温度測定箇所(横軸の数字に対応)を合わせて示す。図より流入量が小さい場合(●: 100ml/min)、他の流入量に比べて全体的に高い温度で推移するが、その他の流入量では各位置における温度に

大きな差は見られないことが分かる。一方、カフの各位置における温度を比較すると No.3、No.5、および No.6 の表面温度が、他の位置に比べて低く示されることが分かる。これらの理由としては、次の要因が考えられる。No.3 においては、カフ中央の絞り部において流路断面の急激な減少に伴う流速の増加が局所的な熱伝達率を増加させ、その結果としてファントムに対する冷却効果が高くなったためである。

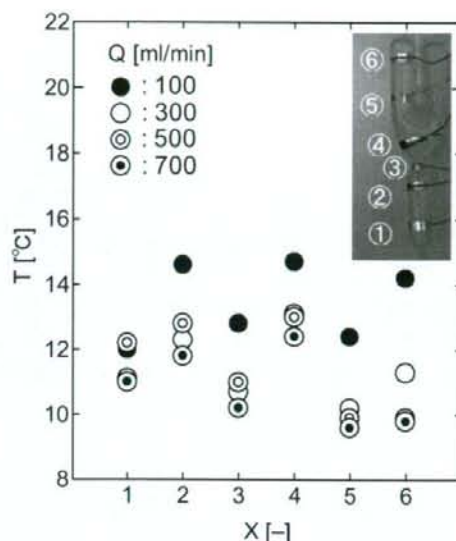


図 3. カフ表面温度と流入量の関係

一方、No.5 では絞り部を通過した比較的大きい流速の流体が分岐部中央に衝突するとともにカフ両側へ分流し、No.5 近傍において再付着することにより、局所的な熱伝達が促進されるためである。また No.6 近傍では、流路径の大きく異なるカフと出口チューブが接続しているため、カフ出口近傍において旋回流を含む複雑な流れが生じ、その結果として伝熱促進効果が上昇するためである。

(カフ表面のからの伝熱特性)

図 4 にカフへの冷却水流入量と熱移動量、および冷却効率(η)の関係を示す。ファントムの温度と流入水温度はそれぞれ 37°C、5°Cと一定である。図より流入量が増加するほど顕熱輸送量が大きくなるため、移動熱量は単調に増加することが分かる。また流入量の増加に伴いカフ内に形成される旋回流を含む比較的速度い流速の流れが、カフ表面における熱伝達率を高くすることも移動熱量増加の要因として考えられる。一

方、冷却効率は流入量の増加と共に指数関数的に減少することが分かる。これは流入量の増加に伴い流入出時の温度差が小さくなるためである。また流入量に対し、移動熱量と冷却効率はトレードオフの関係にあるが、特に750ml/min 以上において冷却効率は約 6%と一定になることが分かる。

(カフ内流動様相および可視化)

図5に本解析で得られたカフ内温度分布(左側)とカフ内流れのパターン(右側)を示す。(a)、(b)はそれぞれ冷却水流入量が 500、150ml/min の場合である。なお流入水温度は共に 5°Cとしている。

温度分布は、カフの前頭断面を表

しており、左端の凡例は(a)、(b)に共通である。右図ではカフ内流動を流体粒子の挙動として流れを追従するため、代表的な粒子の軌跡(3次元)を示している。温度分布を見ると、カフ内部において噴出孔付近や絞り部のような流速の大きい箇所、および旋回

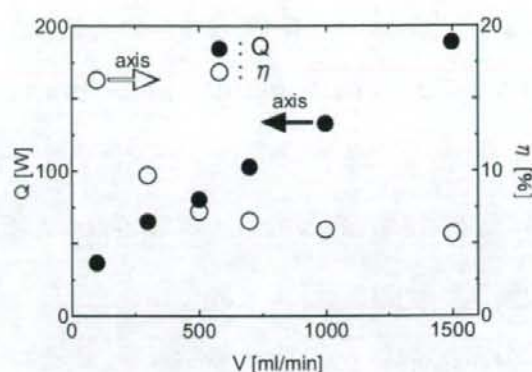


図4. 移動熱量の冷却効率の関係

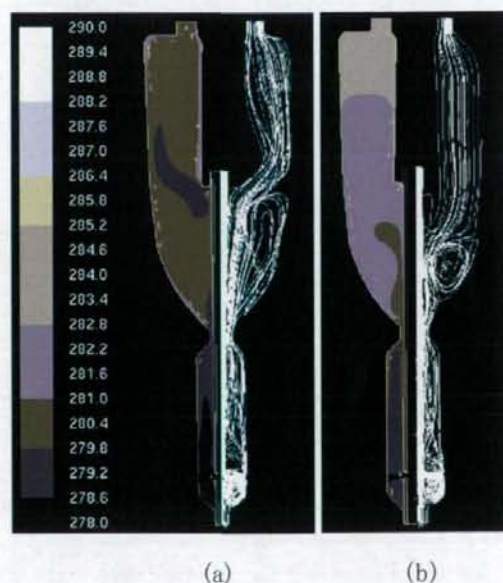


図5. 数値シミュレーション結果

流に伴う流体の再付着点近傍の温度が、低い値を示すことが分かる。これらの結果は先のカフ表面の温度測定結果(図 3)と比較すると、双方が定性的に良く一致していることが分かる。また流入量の増加にともないカフ内温度が全体的に低くなっており、十分な熱交換を行えていない箇所の存在が確認できる。

(流入出水の温度差)

図 6 に実験と数値シミュレーションより得られるカフ流入出水の温度差を示す。横軸、縦軸はそれぞれ流入量、温度差である。流入水温度は、ともに 5°C と一定である。図より本実験の範囲内において数値解析結果は実験結果に良く合致していることが分かる。

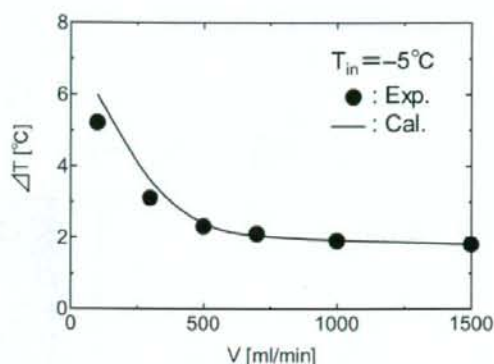


図 6. カフ出入口温度の比較

5. 考察

実験結果およびシミュレーション結果より、カフにおける先端部、中央の縮流部近傍、および出口近傍において、旋回流を含む特異な流れが形成されるため、カフの局所熱伝達率が上昇することを明らかにした。また数値シミュレーションによる結果は、カフ内の流動様相、およびカフ表面での伝熱特性を良く模擬していることが確認できた。以上の結果を踏まえると、今後のカフ開発に際し、数値シミュレーションによる熱流動解析の重要性が明らかになった。

6. 結論

本研究の範囲内において以下の結論を得た。