

- ・咽頭冷却用カフ内の熱流動特性を実験的および数値解析的に明らかにすることができた。
- ・本シミュレーション結果は、実験結果と良く合致することが分かった。
- ・流入量の増大に伴い、カフ内において旋回流を含む複雑な流れが形成されるため、局所的な熱伝達促進効果が得られることが分かった。
- ・カフの冷却効率および移動熱量は、流入量に対してトレードオフの関係にあり、 $V=750\text{ml}/\text{min}$ 以上では、冷却効率がほぼ 6%と一定になることが分かった

7. 健康危険情報

なし

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】

温度制御及び圧力制御が可能な冷却水灌流装置の開発

研究代表者 武田 吉正
(岡山大学医学部歯学部附属病院 麻酔蘇生学 講師)

研究分担者 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)

研究分担者 橋本 裕志
(大研医器株式会社 商品開発研究所 プロジェクトリーダー)

研究分担者 國部 雅誠
(大研医器株式会社 商品開発研究所 研究員)

1. 研究要旨

咽頭冷却カフに循環する冷却水の温度を制御し、カフ内の圧力をコントロールできる冷却水灌流装置(以下、本装置)を開発した。
本装置には冷却ユニットを設置し、アルミパウチに冷却水を充填し冷却を行う。冷却ユニットに印加する電圧をオン/オフすることで冷却水温度が制御できた。
また、本装置にはローラーポンプを設置し、咽頭冷却カフ内の圧力制御を行った。温度制御および圧力制御の実験を行った後、本装置を用いて実際にニホンザルで咽頭冷却を行った。

2. 研究目的

冷却水の温度制御、カフ内の圧力制御が可能な冷却水灌流装置の開発を目的とする。

3. 研究方法

<温度制御>

本装置(図1)は、咽頭冷却カフに入っていく冷却水温度(以下、カフィン温度)を監視している。本装置は、冷却ユニットを設置しており、アルミパウチに充填された冷却水を冷却することができる。冷却ユニットに印加する電圧をオン/オフすることでカフィン温度が制御できる。

- ① 500mLの生理食塩水をアルミパウチに取り込む。
- ② 咽頭冷却カフ【小児用】(図2)を本装置に接続する。
- ③ カフ内の圧力を6kPaに設定してカフへ冷却水を循環させる。
- ④ 15分毎にカフィン温度の設定温度を20℃→15℃→10℃→7℃→5℃と変化させ、カフィン温度、冷却ユニット温度を10秒毎に測定する。(図3)



図1 冷却水灌流装置

<圧力制御>

本装置は、咽頭冷却カフ内の圧力(以下、カフ内圧)を監視している。本装置は、ローラーポンプを設置することで咽頭冷却カフ内の圧力を制御できる。

- ① <温度制御>の①～③までと同じ手順を行う。
- ② 5分毎にカフ内圧の設定圧力を6kPa→8kPa→10kPaと変化させ、カフ内圧を10秒毎に測定する。(図4)



図2 咽頭冷却カフ【小児用】

<ニホンザルを用いた咽頭冷却>

- ・ 全身麻酔下のニホンザルの左右頭頂部にパーホールを開け、硬膜外温度計、脳深部温度計を挿入、左右外耳部に鼓膜温度計を挿入し脳温、鼓膜温を測定する。
- ・ 冷却水灌流装置(生理食塩水を5℃に冷却、灌流速度を500mL/min、灌流圧を5kPa)と、咽頭冷却カフを用いて咽頭冷却を実施する。
- ・ ニホンザルを15分間心停止させ、心肺蘇生開始と同時に咽頭冷却をスタートする。30分間冷却し、脳温、鼓膜温の低下を測定する。(図5)

4. 研究結果

<温度制御>

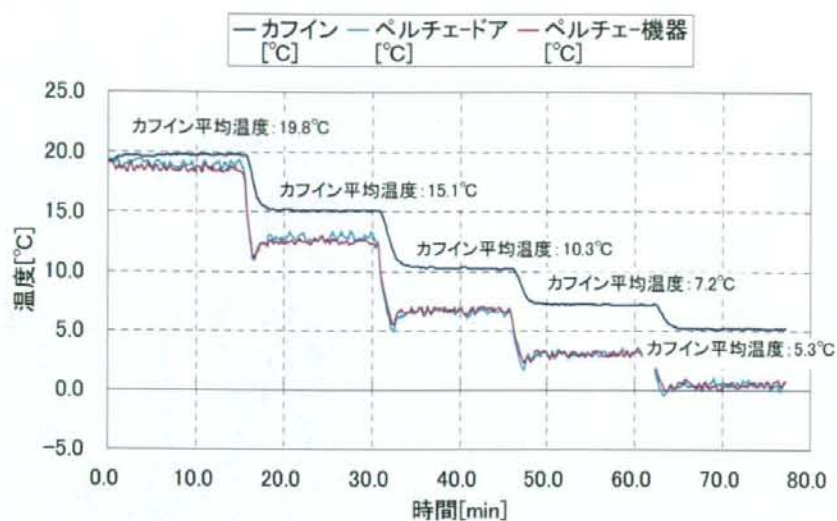


図 3 冷却ユニットをコントロールすることでカフィン温度が制御できていることが確認できる

<圧力制御>

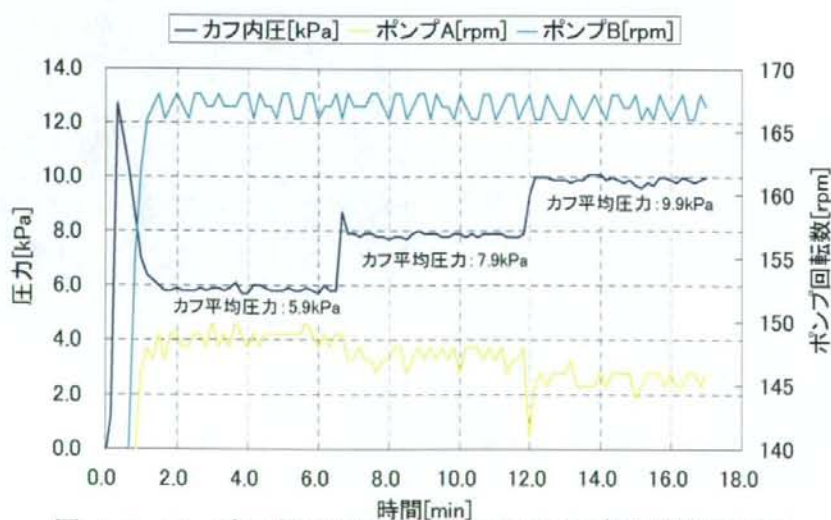


図 4 ローラーポンプをコントロールすることでカフ内圧が制御できていることが確認できる

<ニホンザルを用いた咽頭冷却>

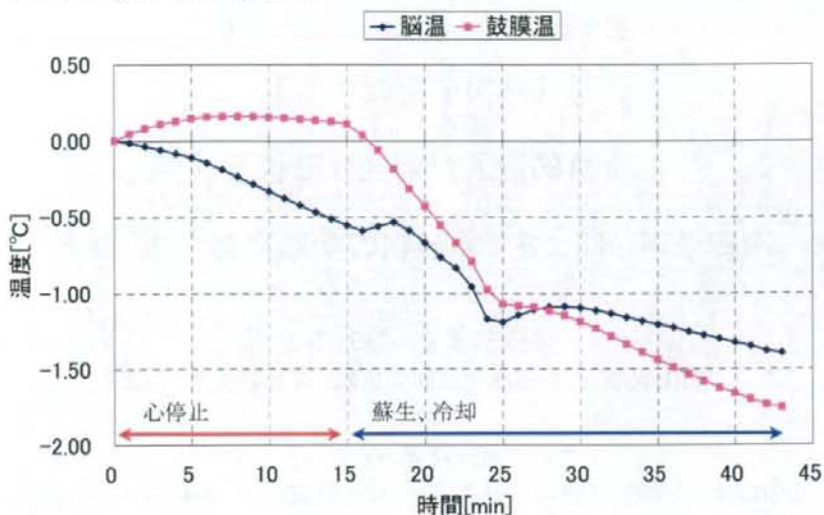


図 5 15 分間の心停止後、咽頭冷却を開始しており、急速に脳温、鼓膜温が低下している。

5. 考察

圧力制御において目標圧力に達する前にオーバーシュートしてしまっている。今後は、このオーバーシュートを少しでも小さくする制御方法を検討する必要がある。

6. 結論

冷却ユニットに印加する電圧をオン/オフすることで冷却水の温度制御ができる。ローラーポンプを設置することで、カフ内圧を調整することができる。これにより、カフの高さが変わってもカフ内圧を一定に制御することができ、患者咽頭部には常に一定の圧力しか与えない冷却水灌流装置ができた。

7. 健康危険情報

なし

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】

盲目的挿入が可能な形状及び

冷却効率を向上させる形状の咽頭冷却カフの開発

研究代表者 武田 吉正
(岡山大学 医学部歯学部附属病院 麻酔蘇生学 講師)

研究分担者 森田 潔
(岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 麻酔蘇生学 麻酔蘇生学 教授)

研究分担者 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)

研究分担者 橋本 裕志
(大研医器株式会社 商品開発研究所 プロジェクトリーダー)

研究分担者 國部 雅誠
(大研医器株式会社 商品開発研究所 研究員)

1. 研究要旨

咽頭冷却カフを挿入する際、盲目的挿入になってしまう。そこで、盲目的挿入でも、容易に適切な場所へ挿入できる形状の咽頭冷却カフを開発した。

また、本研究は脳温を素早く低下させることが大目的であるため、カフ形状を変更して冷却効率を向上させた。

ニホンザルでは、既に挿管されている気管チューブをガイドにして挿入し、食道第一狭窄部でカフが引っかかるため容易に目的の場所へ咽頭冷却カフを挿入できた。また、以前の咽頭冷却カフと比較して冷却効率が向上していることを確認した。

2. 研究目的

盲目的挿入が可能な形状及び冷却効率を向上させる形状の咽頭冷却カフの開発を目的とする。

3. 研究方法

<盲目的挿入可能な形状について>

- ・ ヒト咽頭・食道 3D シリコンモデルを用いて、挿入深度を確認する。
- ・ 全身麻酔下のニホンザルに対して今回開発した咽頭冷却カフを挿入して、挿入感を確認する。

<冷却効率を向上させた形状について>

- ・ 全身麻酔下のニホンザルの左右頭頂部にパーホールを開け、硬膜外温度計、脳深部温度計を挿入し脳温を測定する。
- ・ 冷却水灌流装置(生理食塩水を 5℃に冷却、灌流速度を 500mL/min、灌流圧を 5kPa)と、今回開発した咽頭冷却カフを用いて咽頭冷却を実施する。
- ・ 咽頭冷却カフに入っていく冷却水温度(以下、カフイン温度)、咽頭冷却カフから出ていく冷却水温度(以下、カフアウト温度)を測定し熱交換量を求める。

4. 研究結果

<盲目的挿入可能な形状について>

今回開発した咽頭冷却カフ(以下、新カフ)を図 1 に、以前の咽頭冷却カフ(以下、旧カフ)を図 2 に示す。新カフの特徴は、

- ① 気管チューブをガイドにして挿入できるようにチューブを三日月断面にしている。



図 1 新カフ

- ② カフ上部にガイドプレートをつけることにより、食道第一狭窄部でひっかかる構造になっている。
- ③ 食道カフ部をラリゲルチューブのように短くすることにより、食道損傷にくい構造になっている。

である。



図2 旧カフ

ヒト咽頭・食道 3D シリコンモデルを用いて、挿入深度を確認した。ガイドプレートが食道第一狭窄部で引っかかり、咽頭部に冷却カフが密着する位置に挿入することができた。

全身麻酔下のニホンザルの場合、気管チューブが挿管されているため、その気管チューブに三日月断面の凹側にチューブを添わしながら容易に挿入できた。

設計上の三日月断面の凹部曲率と気管チューブの外径サイズとの比較を下表に示す。



図3 3Dモデルによる確認

表1 凹部曲率との比較

三日月断面チューブ		気管チューブ	
凹部曲率		サイズ	外径(mm)
小児用(2号)	R7	ID5~6	6.9~ 8.9
ヒト用(4号)	R10	ID7~9	9.6~12.3

<冷却効率を向上させた形状について>

新カフは冷却効率を向上させるために、カフの表面積を大きくした。ニホンザルでの咽頭冷却を実施した脳温の変化を新カフ、旧カフそれぞれ下図に示す。

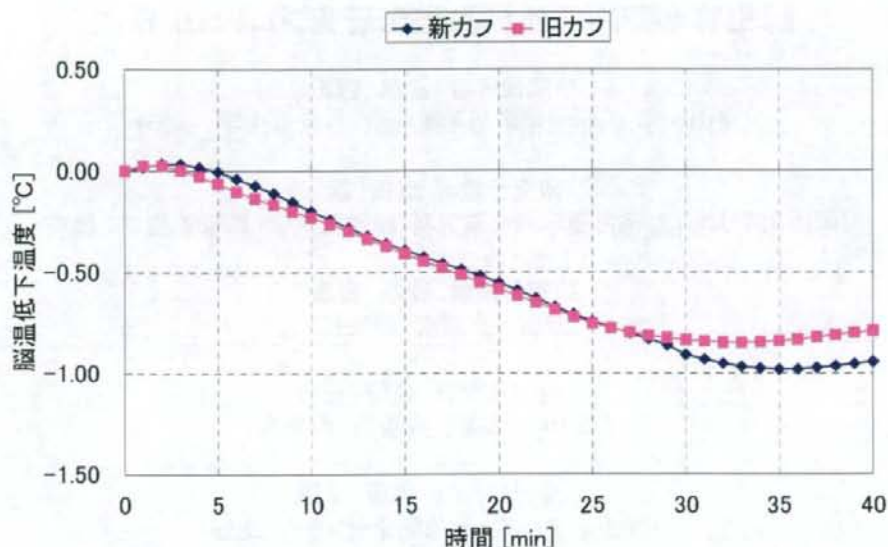


図4 旧カフと比較して、約0.13°C脳温が低下していることを確認した

カフィン温度-カフアウト温度差を下表に示す。この温度差が大きいということはそれだけ熱交換を行っているという結果である。

表2

	カフィン温度-カフアウト温度差[°C]
新カフ	0.74
旧カフ	0.64

6. 結論

盲目的挿入が可能であり、冷却効率も向上した新しい形状の咽頭冷却カフを製作できた。

7. 健康危険情報

なし

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】

蘇生時咽頭冷却他施設臨床研究プロトコル作成

研究代表者 武田 吉正
(岡山大学 医学部歯学部附属病院 麻酔蘇生学 講師)

研究分担者 森田 潔
(岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 麻酔蘇生学 麻酔蘇生学 教授)

研究分担者 森本 直樹
(津山中央病院 副院長)

分担研究者 萩岡 信吾
(津山中央病院 麻酔科 副部長)

分担研究者 内藤 宏道
(津山中央病院 救急救命センター 主任)

分担研究者 佐々木 俊弘
(岡山大学医学部歯学部附属病院 医員)

分担研究者 氏家 良人
(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 救急医学 教授)

分担研究者 長野 修
(岡山大学医学部歯学部附属病院 救急部 講師)

分担研究者 片山 浩
(岡山大学医学部歯学部附属病院 集中治療部 准教授)

蘇生時咽頭冷却の有用性の検討
多施設臨床研究実施計画書

Ver. 1.0	2008年	7月	3日
Ver. 2.0	2008年	10月	14日
Ver. 2.5	2008年	10月	18日
Ver. 2.6	2008年	10月	24日
Ver. 2.7	2008年	10月	30日
Ver. 2.8	2008年	10月	31日
Ver. 2.9	2008年	11月	1日
Ver. 2.91	2008年	11月	5日
Ver. 2.92	2008年	11月	6日
Ver. 3.00	2009年	1月	7日
Ver. 3.01	2009年	1月	23日
Ver. 3.02	2009年	1月	24日
Ver. 3.03	2009年	1月	26日
Ver. 3.04	2009年	1月	30日
Ver. 3.05	2009年	2月	4日
Ver. 3.06	2009年	2月	4日
Ver. 3.07	2009年	2月	12日

1. 臨床研究課題名

蘇生時咽頭冷却の有用性の検討

2. 組織

1) 研究代表者

岡山大学病院麻酔科蘇生科

森田 潔

2) 事務局

岡山大学病院麻酔科蘇生科

武田 吉正, 白石 建輔, 佐々木 俊弘, 片山 浩, 森田 潔

3) 研究実施責任者(プロトコル作成, 研究運営)

山口大学医学部医学部附属病院先進救急医療センター

前川 剛志, 笠岡俊志, 鶴田良介

岡山大学病院麻酔科蘇生科

武田 吉正, 片山 浩, 森田 潔

岡山大学病院救急部

長野 修, 氏家 良人

津山中央病院救急救命センター

森本 直樹, 萩岡 信吾, 内藤 宏道

香川大学医学部附属病院救命・救急センター

黒田 泰弘

徳島大学医学部附属病院救急集中治療医学

西村 匡司

川崎医科大学附属病院救急医学

鈴木 幸一郎

広島大学大学院医歯薬総合研究科・高度救命救急センター

谷川 攻一, 廣橋 伸之

愛媛大学医学部附属病院救急侵襲治療医学

相引 眞幸

4) 外部効果安全性評価委員

鳥取大学医学部麻酔・集中治療医学分野

稲垣 喜三

岐阜大学医学部麻酔・疼痛制御学分野

土肥 修司

5) 統計解析

山口大学医学部医学部保健学科

市原 清志

6) 機材製造

大研医器株式会社

小林 武治, 橋本 裕志, 國部 雅誠

7) プロトコル監査

岡山大学医歯薬学総合研究科疫学・衛生学分野

頼藤 貴志

8) 研究実施者

さいたま赤十字病院 救命救急センター

清田 和也

神戸大学大学院医学系研究科 外科系講座 災害・救急医学

川嶋 隆久

大阪府立急性期・総合医療センター

藤見 聡

仙台市立病院 救命救急センター

安藤 幸吉, 志賀 卓弥

高知赤十字病院 救命救急センター

西山 謹吾

済生会福岡総合病院救 命救急センター

岸川 正信, 林田 和之

東京医科歯科大学 救命救急センター

磯谷 栄二

東邦大学医療センター大森病院 救命救急センター

吉原 克則, 坪田 貴也

近畿大学医学部附属病院 救命救急センター

植嶋 利文

信州大学医学部附属病院 高度救命救急センター

岩下 具美

千葉大学医学部附属病院 救急部・集中治療部

篠崎 広一郎

いわき市立総合磐城共立病院 救命救急センター

村尾 亮子

北九州総合病院 救命救急センター

恩田 純, 稲田 耕三

国立病院機構熊本医療センター救命救急センター

高橋 毅

名古屋市立大学医学部救急部

服部 友紀

岡崎市民病院救命救急センター

中野 浩

大阪府三島救命救急センター

小畑 仁司, 筈井 寛

帝京大学医学部附属病院 救命救急センター

坂本 哲也, 土井 智喜

大阪府済生会千里救命救急センター

澤野 宏隆

3. 背景

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。心停止蘇生後の脳保護に脳低温療法が有効であることは無作為化比較試験(RCT)で報告され、多くの施設で施行されている。

心停止蘇生後の神経細胞は「分」のオーダーでグルタミン酸により障害を受け、「時」のオーダーで炎症により障害を受け、「日」のオーダーでアポトーシスにより障害を受ける。現在の脳低温療法は、全身冷却に時間を要するため、「時」～「日」のオーダーで治療効果を発揮している。現在の脳低温療法に加え、「分」のオーダーで脳温を低下させることができれば、脳低温療法の有効性をさらに高めることが可能である。蘇生と同時に脳を急速かつ選択的に冷却する方法の開発が求められている。

4. 目的

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。咽頭を冷却すると、総頸動脈が冷却され脳温が選択的に低下する。本研究では、心停止蘇生時に咽頭冷却を施行する。蘇生時に咽頭冷却を施行しなかった群を対象として、鼓膜温の変化を Primary endpoint、神経学的予後、生命予後を Secondary endpoint として咽頭冷却の有効性を検討する。

5. 対象

院内院外を問わず、心停止状態で、もしくは蘇生直後に搬送された患者。原則として心拍再開前より咽頭冷却を施行するが、心拍が再開している患者も再開後30分以内であれば対象に含める。

<Inclusion Criteria>

目撃のある心原性・非心原性心停止(外傷性心停止は除く)

年齢:16歳以上-89歳以下

心停止から医療従事者(救急隊員を含む)による蘇生開始までが15分以内

患者の身元がわかっていること(代諾者の来院が予想されること)

<Exclusion Criteria>

咽頭, 食道に障害がある場合

来院時深部温 34.0 ℃以下

妊婦

免疫不全, もしくは免疫抑制剤(ステロイドを除く)を投与されていることが判明した場合

心停止以外に意識障害を起こしうる脳障害が存在する場合

代諾者が本研究への参加を拒否した場合(データは解析の対象に含まれませんが, 研究対象者数には含まれます。)

発症前ADLが低い場合

(別紙9. Barthel index 合計 65 点以下)

6. 同意取得

各施設は倫理委員会(IRB)および施設長の承認を得た後に, 研究を開始する。本研究は代諾者から事前に同意を得ることが困難な, 緊急状況下で行われる救命的研究のため, 代諾者がいなければ, 試験開始後に同意を得る(GCP 第7条、第75条)。咽頭冷却群で代諾者がいた場合は, 承諾後に咽頭冷却を開始する。代諾者から同意を得た時間を記載する。代諾者に試験の内容, 被験者の権利などを十分に説明し, 代諾者が内容を理解したことを確認の上で, 本試験への参加について代諾者自の自由意志による同意を文書で得るものとする。説明時はいかなる場合であっても, 被験者の人権を最優先し, 代諾者の同意が自発的に行われるように十分注意する。代諾者の同意がなかった場合は, 研究対象より除外し, 咽頭冷却を施行中であれば中止する。

本研究は GCP 第7条および第75条で定められた, 以下の5項目を満たす。

- ① 咽頭冷却装置は, 心停止患者に対して, その生命・神経学的予後悪化を回避するため緊急に使用される医療機器であり, 製造承認申請が予定されている。
- ② 現在の全身冷却による脳低温療法は, 蘇生後に時間を経過して行われるため, 超急性期の脳保護効果が相殺されやすい。
- ③ 咽頭冷却により, 被験者の脳障害が軽減され, 生命危機の回避可能性が増加す

る。

- ④ 外部効果安全性評価委員会を設置している。
- ⑤ 本研究プロトコルは現行の治療にいかなる制限も加えていない。また、動物実験や臨床研究で咽頭の低温障害を認めていない。被験者に対する不利益は必要な最小限度のものであると考えられる。

7. 無作為割り付け及びエントリー方法

無作為割り付けは封筒法により行う。治療開始前に開封, open-label での検討とする。封筒開封によりエントリーとみなす。

8. 臨床研究デザイン

多施設、無作為化比較試験(RCT)とする。

コントロール群症例数:咽頭冷却群症例数 = 1:1

9. 治療

蘇生法はAHAガイドライン2005に準拠する

心拍再開後にシバリングが発生した場合、必要に応じ鎮静薬、麻薬、筋弛緩薬の使用を考慮する。以下の用法・用量を目安に薬剤投与を行う。

鎮静薬: ミダゾラム 0.2 mg/kg/hr (初回投与量 0.1-0.2 mg/kg)

麻薬: フェンタニル 2 μg/kg/hr (初回投与量 2 μg/kg)

筋弛緩薬: ベクロニウム 0.06 mg/kg/hr (初回投与量 0.1 mg/kg)

もしくは

ロクロニウム 0.4 mg/kg/hr (初回投与量 0.9 mg/kg)

咽頭冷却は救急外来等で開始する

無作為に次の2群に振り分ける

I群: 咽頭冷却群

C群: コントロール群

【I群】

気管挿管直後に咽頭冷却カフを挿入し、咽頭冷却を開始する。

その他は、当該施設が従来行っている治療法を行う。

<施行法>

咽頭冷却

灌流速度:500ml/分 以上

灌流圧 50±20 cmH₂O

灌流液:生理食塩水(5℃)

目標鼓膜温:32±1 ℃

冷却時間:2時間

<終了条件>

心拍再開せず、蘇生行為を中止したとき

咽頭冷却の施行時間が、2時間を超えたとき

【C群】

当該施設が従来行っている治療法を行う。

10. 併用可能薬及び併用可能治療法

他の臨床試験、試験的療法の併用は原則として不可。併用した場合は、その内容を記載する。

11. 測定項目

- 深部温(膀胱温もしくは直腸温を蘇生開始より72時間記録)
- 鼓膜温(蘇生開始より72時間記録)
- 血液(第1,3,7病日に測定:WBC, CRP, BS, 第1病日に測定 HbA1c)
- グラスゴー・コーマ・スケール(別紙10)(蘇生時, 蘇生2週間後)蘇生2週間後の判定は治療群をブラインドした観察者により行う
- グラスゴー・ピッツバーグ脳機能カテゴリー(別紙11)(蘇生1, 6ヶ月)判定は治

療群をブラインドした観察者により行う

12. 記載項目（記録用紙を別紙1～8に示す）

基礎データ:年齢,性別,身長,体重

心肺蘇生データ:心停止時刻,バイスタンダーによる蘇生開始時刻,救急隊による蘇生開始時刻,救急外来到着時刻,誤嚥の有無,心拍再開の成否,心臓マッサージ終了時刻,自己心拍が回復した時刻,心拍再開に要したエピネフリン量,心拍再開に要したピトレスシン量,DCショック回数,蘇生時の心電図波形(初期調律),総輸液量,輸液温度

冷却データ:咽頭冷却カフ挿入時刻,咽頭冷却開始時刻,咽頭冷却終了時刻,全身冷却開始時刻,全身冷却の復温開始時刻,復温終了時刻,咽頭冷却に起因する外傷や咽頭の低温障害の有無,咽頭冷却以外の冷却や脳保護法施行の有無

感染データ:SIRS発生の有無,ALI発生の有無(別紙12),ステロイド使用の有無,集中治療室在室期間,入院期間

13. End point

Intention-to-treatによる解析を行う。

(1) 冷却効果(Primary endpoint)

【比較項目】咽頭冷却開始後2時間以内の鼓膜温と中枢温の最低温度

(2) 機能予後(Secondary endpoint)

A) 意識レベル評価

【比較項目】蘇生2週間後のグラスゴー・コーマ・スケール

B) 神経機能評価

【比較項目】蘇生1,6月後のグラスゴー・ピッツバーグ脳機能カテゴリー

(3) 生命予後(Secondary endpoint)

A) 心拍再開(return of spontaneous circulation, ROSC),心拍再開とは触知できる脈拍の回復を指す

- 【比較項目】心拍再開時間, 心拍再開率
- B) 死亡率
- 【比較項目】蘇生後1, 3, 6ヶ月間の死亡率
- (4) 蘇生開始後3日間の合併症発生率(Secondary endpoint)
- 【比較項目】ALI, SIRS, 敗血症, 透析, PCPS, 血小板減少, 凝固異常, 不整脈
- (5) サブグループ解析(Secondary endpoint)
- 【比較項目】咽頭冷却時間等プロトコルを遵守した *as-treated analysis* による, 冷却効果, 機能予後評価, 生命予後評価
- (6) サブグループ解析(Secondary endpoint)
- 【比較項目】6時間, 24時間生存した患者を母集団とする機能予後評価, 生命予後評価
- (7) サブグループ解析(Secondary endpoint)
- 【比較項目】PCPS もしくは冷輸液静注を行わなかった患者を母集団とする, 冷却効果, 機能予後評価, 生命予後評価
- (8) サブグループ解析(Secondary endpoint)
- 【比較項目】生存者を母集団とする, 集中治療室在室期間, 入院期間

14. 有害事象に関する取り扱い

重篤な有害事象の定義

概ね1ヶ月以内に被験者に当該傷病(心停止)に起因する事象以外に新たに発現,あるいは増悪した徴候,症状,病気または臨床検査値異常変動などで臨床上好ましくないもののうち,以下のものをいう。

- a. 死に至るもの(死亡)
- b. 生命を脅かすもの(死亡につながる恐れのあるもの)
- c. 治療のため入院期間が著明に延長するもの
- d. 永続的な顕著な障害・機能不全に陥るもの(障害)

重篤な有害事象が発生した場合,研究実施者は本臨床研究における手技との因果