

2009 17004A

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 21 年度総括研・分担究報告書

研究代表者 武田 吉正

平成 22(2010)年 5 月

## 【目次】

I. 研究組織	1
II. 総括研究報告	
1. 研究要旨(概要)	4
2. 研究の必要性ならびに目的	6
3. 期待される効果	7
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 .....	7
5. 研究計画の目標	9
6. 平成21年度の成果	9
7. 考察と結論	12
8. 健康危険情報	13
9. 研究発表	13
10. 知的財産権の出願・登録状況	14
III. 分担研究報告	15
冷却水灌流装置の冷却能力に関する検証 及び鼓膜温低下と熱交換量の関係	15
冷却水灌流装置の冷却開始に必要な時間と 心停止から冷却開始までの時間の関係	21
脳指向型蘇生システムを備えた救急車の開発 —咽頭冷却機能を備えたラリンジアル・マスクの開発, 検証—	28
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	37
V. 研究成果の刊行物・別刷り	38
多施設臨床研究実施計画書	38
臨床研究WEBサイト	65
別刷り	72

## 【研究組織】

研究代表者:

武田 吉正 岡山大学病院 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
谷西 秀紀	岡山大学病院 麻酔科蘇生科	助教
高田 研	岡山大学病院 集中治療部	助教
片山 浩	岡山大学病院 集中治療部	准教授
小林 武治	大研医器株式会社 商品事業本部	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
前川 剛志	山口大学大学院医学系研究科	教授
笠岡 俊志	山口大学大学院医学系研究科	准教授
鶴田 良介	山口大学大学院医学系研究科	講師
相引 眞幸	愛媛大学大学院医学研究科	教授
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	岡山大学病院 救急部	講師
谷川 攻一	広島大学大学院医歯薬学総合研究科	教授
廣橋 伸之	広島大学大学院医歯薬学総合研究科	准教授
鈴木 幸一郎	川崎医科大学救急医学教室	教授
黒田 泰弘	香川大学医学部救急災害医学教室	教授
西村 匡司	徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部	教授
土肥 修司	岐阜大学大学院医学系研究科	教授
稲垣 喜三	鳥取大学医学部器官制御外科学講座	教授
市原 清志	山口大学大学院医学系研究科	教授
麓 耕二	釧路工業高等専門学校	准教授
清田 和也	さいたま赤十字病院	救命救急センター長

川嶋 隆久	神戸大学大学院医学系研究科	准教授
藤見 聡	大阪府立急性期・総合医療センター	部長
岸川 正信	済生会福岡総合病院	救命救急センター長
林田 和之	済生会福岡総合病院	救急部部長
篠崎 広一郎	千葉大学医学部附属病院	医員
恩田 純	北九州総合病院	救命救急センター長
稲田 耕三	北九州総合病院	麻酔・総合診療部長
横山 智仁	東京医科大学 八王子医療センター	助教
田口 博一	東京医科大学 八王子医療センター	助教
小畑 仁司	大阪府三島救命救急センター	副所長
筈井 寛	大阪府三島救命救急センター	診療第一部部長
井 清司	熊本赤十字病院	救急部長
高村 政志	熊本赤十字病院	救急副部長
坂本 哲也	帝京大学医学部	教授
土井 智喜	帝京大学医学部	助教
丸川 征四郎	医誠会病院	副院長
石川 雅巳	呉共済病院	救急部部長
高橋 毅	熊本医療センター	救命救急センター長
研究協力者:		
津田 敏秀	岡山大学大学院環境学研究科	教授
中山 祐介	神戸大学大学院医学系研究科	助教
稲留 直樹	大阪府立急性期・総合医療センター	医長
織田 成人	千葉大学医学部附属病院	教授
志賀 洋介	北九州総合病院	医師
板井 純治	北九州総合病院	医師
岡野 雄一	熊本赤十字病院	医師
白石 健輔	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	大学院生
檀浦 徹也	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	大学院生
辻 秀和	大研医器株式会社 商品開発研究所	研究員
原 祐介	大研医器株式会社 商品開発研究所	副部長
小林 伸行	岡山大学病院 麻酔科蘇生科	技術職員
若城 有輝子	岡山大学病院 麻酔科蘇生科	事務職員

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、	谷西 秀紀、	高田 研、	片山 浩、	小林 武治
橋本 裕志	國部 雅誠	森本 直樹	萩岡 信吾	内藤 宏道
前川 剛志	笠岡 俊志	鶴田 良介	相引 眞幸	氏家 良人
長野 修	谷川 攻一	廣橋 伸之	鈴木 幸一郎	黒田 泰弘
西村 匡司	土肥 修司	稲垣 喜三	市原 清志	清田 和也
川嶋 隆久	藤見 聡	岸川 正信	林田 和之	篠崎 広一郎
恩田 純	稲田 耕三	横山 智仁	田口 博一	小畑 仁司
筈井 寛	井 清司	高村 政志	坂本 哲也	土井 智喜
丸川 征四郎	石川 雅巳	高橋 毅		

## 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

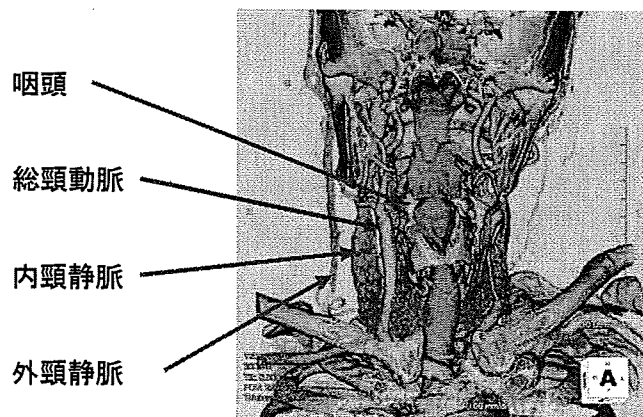


図1. 咽頭の外側には総頸動脈が存在し、その外側を内頸静脈や外頸静脈が存在している。咽頭冷却により総頸動脈を効率よく冷却することが可能である。

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。

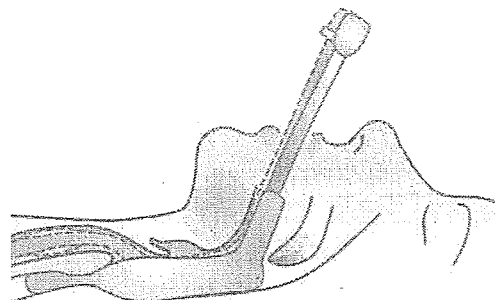


図2. 気道確保後に咽頭冷却カフを挿入し冷却水を灌流する。心肺蘇生開始と同時に咽頭冷却を開始することが可能になる。

#### 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。
- (5) 冷却水灌流装置の臨床評価を行う。

(6) 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

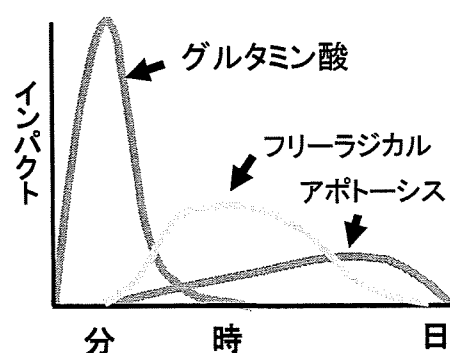


図3 蘇生後の神経細胞障害は3つの機序で進行する。興奮性アミノ酸による障害は最も強く、「分」のオーダーで進行する。

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

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。

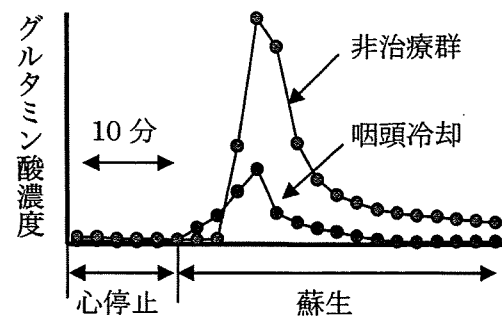


図4. サルを蘇生した時のグルタミン酸濃度の変化。蘇生時のグルタミン酸濃度の上昇が咽頭冷却により抑制される。

## 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21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。麓は小林、橋本、國部と協力し、スーパーコンピュータを用いて熱動態シミュレーションを行った。小林、橋本、國部はシミュレーションの結果に基づき咽頭冷却カフの流路を改善した。武田は谷西、高田、小林、橋本、國部と協力し動物モデル(ニホンザル)を作製し、咽頭冷却システムの安全性検査を行った。データの評価は森田が担当した。武田、森田、片山、森本、萩岡、内藤、前川、笠岡、鶴田、相引、氏家、長野、谷川、廣橋、鈴木、黒田、西村、土肥、稲垣、市原は蘇生時咽頭冷却多施設臨床研究のプロトコルを策定した。清田、川嶋、藤見、岸川、林田、篠崎、恩田、稲田、横山、田口、小畑、筈井、井、高村、坂本、土井、丸

川、石川、高橋、森本、萩岡、内藤が臨床研究を実行した。

## ② 咽頭冷却カフの改良

平成 20 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タを用いた熱動態解析を行った。CAD データから GAMBIT Ver. 2.4 で数値流体解析のためのメッシュを生成し、FLUENT Ver. 6.3 で熱流体解析を施行した。その結果、流入路に側孔を開け冷却水を直接下咽頭カフに灌流させると図7, 8に示すように冷却水が下咽頭カフで旋回流を形成し強く攪拌されることがわかった。熱交換効率は図9, 10に示すように下咽頭カフで大きく改善した。

### 【以前の流路】

流入路→食道カフ→下咽頭カフ→中咽頭カフ→流出路

### 【変更後の流路】

流入路→食道カフ→下咽頭カフ→中咽頭カフ→流出路

流入路→側孔→下咽頭カフ→中咽頭カフ→流出路

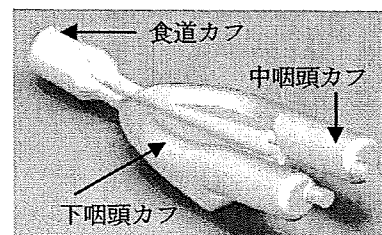


図5. 前年度作製した咽頭冷却カフ

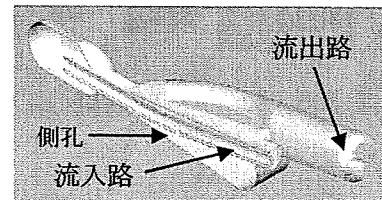
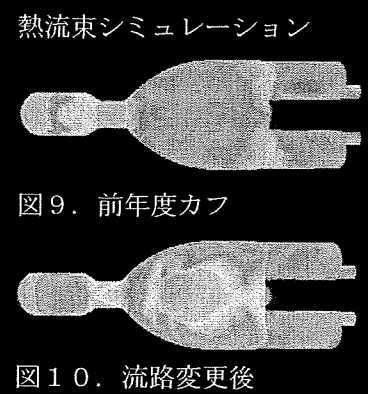
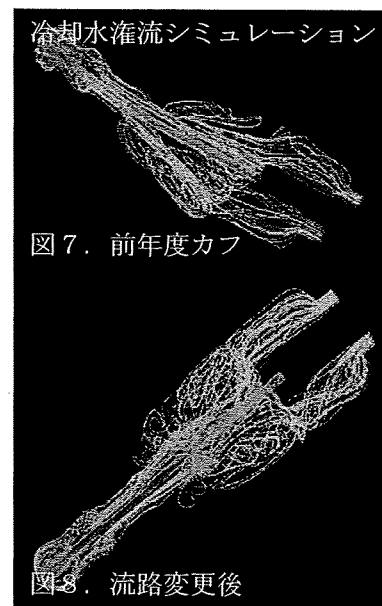


図6. 冷却水流入孔に側孔を設置し流路を変更した



### ③ 咽頭冷却の臨床研究

臨床研究は中央割付(電話)による多施設、無作為化比較試験とした。

#### 【対象】

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

#### 【Endpoint】

鼓膜温の変化を Primary endpoint, 神経学的予後, 生命予後を Secondary endpoint とした。

#### 【治療】

咽頭冷却群、コントロール群とも従来の治療法に制限を設けず、咽頭冷却群では気管挿管直後に咽頭冷却カフを挿入し、咽頭冷却を2時間施行した。

#### 【臨床研究参加施設】

さいたま赤十字病院、神戸大学、大阪府立急性期・総合医療センター、済生会福岡総合病院救、千葉大学、北九州総合病院、国立病院機構熊本医療センター、大阪府三島救命救急センター、帝京大学、津山中央病院、呉共済病院、熊本赤十字病院、東京医科大学八王子医療センター

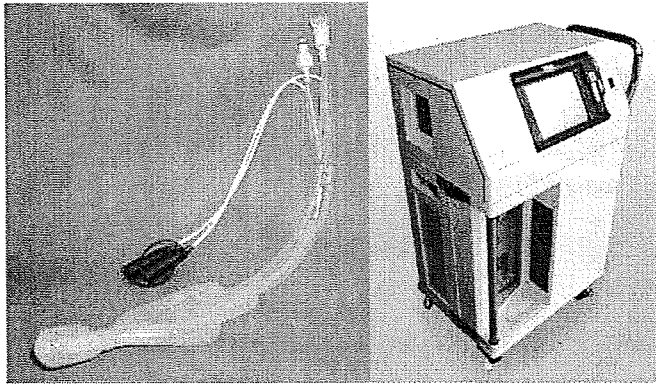


図 1 1. 咽頭冷却カフと冷却水灌流装置

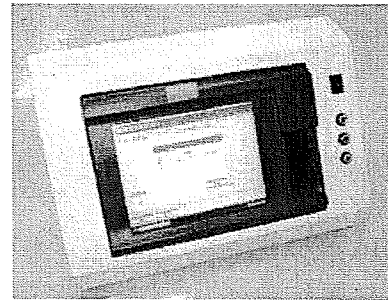


図 1 2. 鼓膜温測定装置

臨床研究参加施設に図11、12に示す咽頭冷却カフ、冷却水灌流装置、鼓膜温測定装置を配布した。冷却水灌流装置は電気除細動の使用に耐えうる電気的安全性試験を通過している。咽頭冷却カフは塩化ビニル製で耐圧限界は 200cmH<sub>2</sub>O、生物学的安全性試験を通過している。咽頭冷却カフの温度、圧力情報(4msec 毎)により却水灌流装置は以下の設定で冷却水を自動送液した。

水温:5°C、流束 500ml/分、灌流圧 50cmH<sub>2</sub>O

#### ④ 倫理的注意点

臨床研究はヘルシンキ宣言(1997年南アフリカ改訂版)の精神を遵守し、かつ薬事法14条3項および第80条の2に規定する基準および「医薬品の臨床試験の基準(GCP)に関する省令」(厚生労働省令 第28号)を遵守し各施設の倫理委員会の承認を得て実施した。動物実験では3R(苦痛の軽減、動物数の削減、代替手段の検討)の原則に基づき、岡山大学動物実験委員会の承認を得て実施した。

## 7. 考察と結論



## 10. 知的財産権の出願・登録状況

国内 新規出願 1件

海外 新規特許成立 2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】

# 冷却水灌流装置の冷却能力に関する検証 及び鼓膜温低下と熱交換量の関係

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

昨年度から開発してきた冷却水灌流装置(以下、本装置)を用いた多施設臨床研究「蘇生時咽頭冷却の有用性の検討」で施行した咽頭冷却群データの咽頭冷却カフに流入する時の冷却水温度(以下、カフィン温度)と咽頭冷却カフから流出した時の冷却水温度(以下、カフアウト温度)の温度差から、咽頭部-咽頭冷却カフ間での熱交換量を算出した。カフィン-カフアウト温度差は  $1.10 \pm 0.67$  [°C]、熱交換量は  $38.4 \pm 23.5$  [J/sec]であった。本装置の最大熱交換能力は約  $120$  [J/sec]であるため、その値を十分に熱交換できる能力を有している。



また、症例毎の熱交換による鼓膜温低下速度と熱交換量を用いて相関分析を行った結果、鼓膜温低下速度と熱交換量の相関は得られなかった(相関係数  $r=0.179$ )。

## 2. 研究目的

多施設臨床研究「蘇生時咽頭冷却の有用性の検討」で施行した咽頭冷却群のデータを用いて、昨年度開発した冷却水灌流装置の冷却能力について検証することを目的とする。また、咽頭冷却を施行したことによる鼓膜温低下速度と熱交換量に相関性が認められるかどうかを検討する。

## 3. 研究方法

### <温度測定>

咽頭冷却カフには、カフイン温度、カフアウト温度を測定するための温度センサーが設置されている。本装置はカフイン温度が一定になるよう温度制御している。その設定温度は  $5[^\circ\text{C}]$  である。また、1 秒毎に温度データを記録している。

### <データ収集及び解析>

多施設臨床研究「蘇生時咽頭冷却の有用性の検討」のプロトコルに従いデータを収集し、咽頭冷却群の有効症例(30 症例)に対して解析を行った。

### <熱交換量>

熱交換量  $Q[\text{kJ}/\text{sec}]$  はカフイン-カフアウト温度差  $\Delta t[^\circ\text{C}]$ 、冷却水の循環流量  $m[\text{kg}/\text{sec}]$ 、冷却水の比熱  $C[\text{kJ}/\text{kg}\cdot^\circ\text{C}]$  を用いて計算できる。

$$Q = m \cdot c \cdot \Delta t \text{ [kJ/sec] ([kW])}$$

実際の循環流量は測定できないが、ローラーポンプの調整により約  $500[\text{mL}/\text{min}]$  と

規定している。冷却水は生理食塩水だが水と同等と考えて比重を 1 とすると、循環流量は 0.0083[kg/sec]となる。比熱に関しても水と同等と考えて、設定温度である 5[°C]における比熱 4.20[kJ/kg・°C]を用いることとする。

#### 4. 研究結果

##### <熱交換量>

咽頭冷却群の有効症例(30 症例)に対して算出した結果、カフィン-カフアウト温度差は  $1.10 \pm 0.67$ [°C]、熱交換量は  $38.4 \pm 23.5$ [J/sec]であった。症例毎の鼓膜温低下速度と熱交換量の散布図を図1に示す。

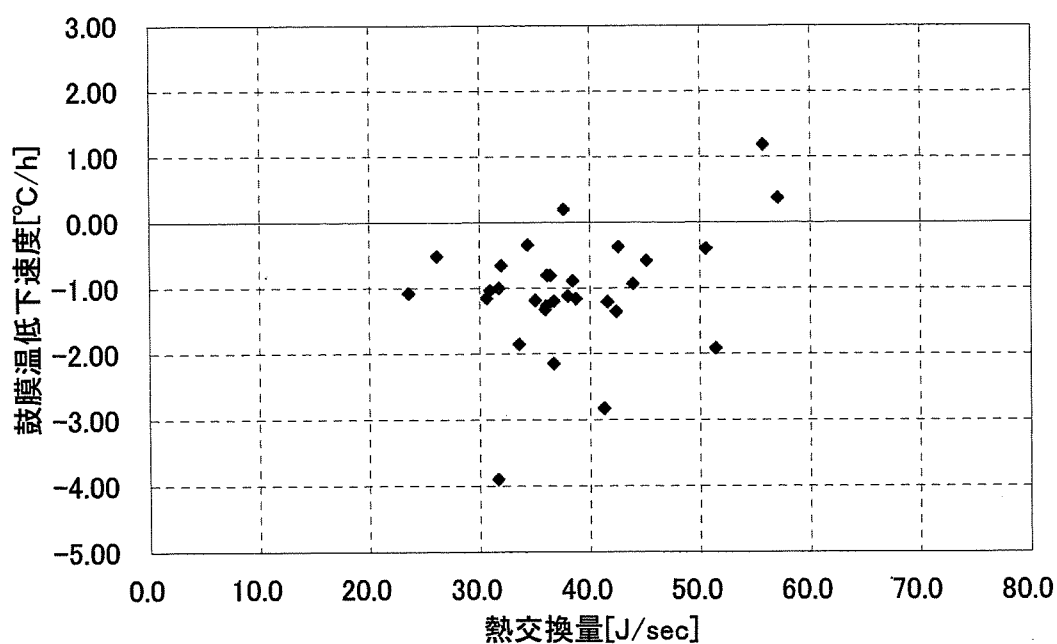


図1 鼓膜温低下速度と熱交換量の関係

同じ熱交換量でも患者体重が軽いほど鼓膜温低下速度は速くなるはずなので、患者体重を50kgに換算した場合の鼓膜温低下速度と熱交換量の散布図を図2に示す。

鼓膜温低下速度と50kg換算熱交換量の積率相関係数を求めると、 $r=-0.136$ となり相関は得られなかった。仮に、鼓膜温低下速度がプラスの症例を除いて積率相関係数を求めてみても、 $r=-0.160$ となり相関は得られなかった。

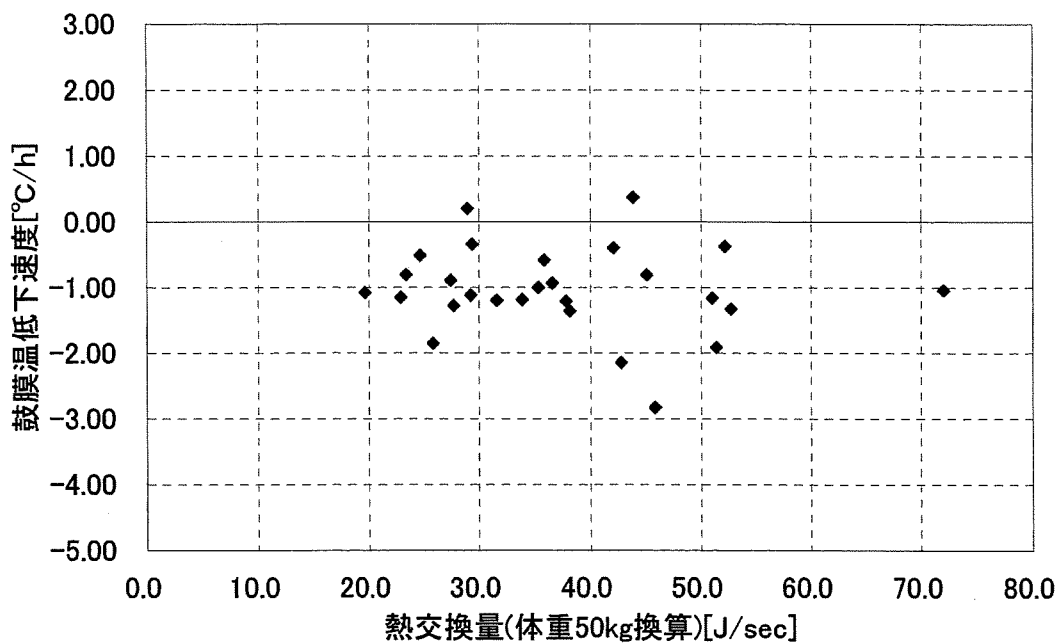
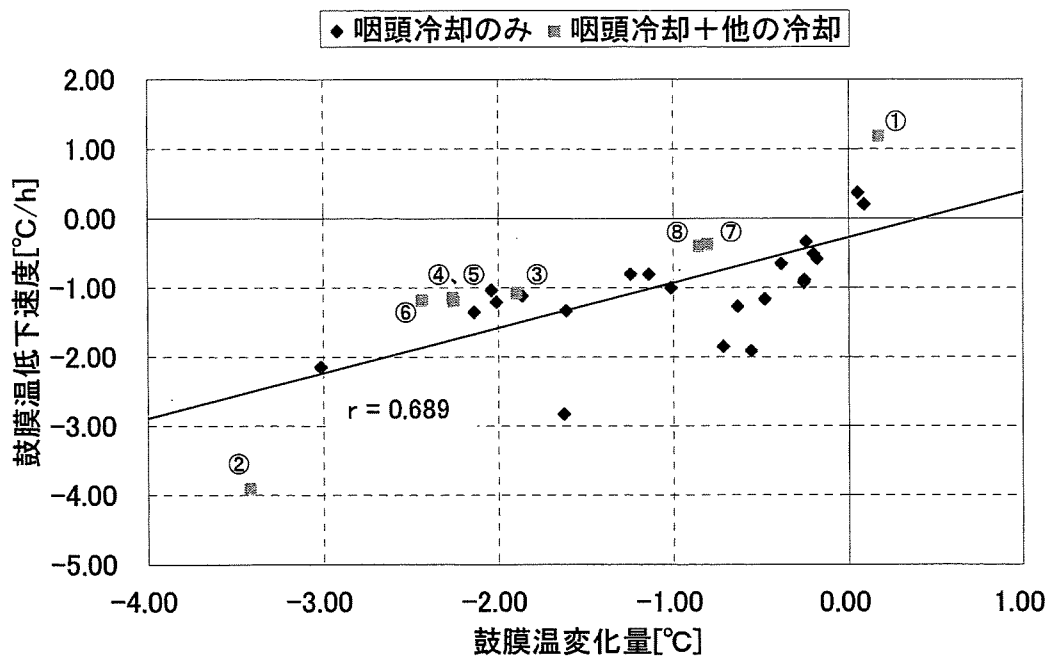


図2 鼓膜温低下速度と体重50kg換算熱交換量の関係  
(患者体重が不明な症例は削除されている)

鼓膜温変化量と鼓膜温低下速度の関係を図3に示す。「咽頭冷却のみの冷却群」と「咽頭冷却施行中に他の冷却を行った冷却群」で色分けした結果、他の冷却による鼓膜温低下速度への影響は少なく、咽頭冷却だけでも効率良く冷却できていると考えられる。



- 他の冷却 詳細
- ①: 冷輸液(詳細不明)、咽頭冷却開始 4 分前
  - ②: 冷輸液(4°C、1000mL)、咽頭冷却開始 5 分前
  - ③: 冷輸液(4°C、1200mL)、咽頭冷却開始 24 分前
  - ④: メディサーム、咽頭冷却開始 30 分前
  - ⑤: 冷水ブランケット、咽頭冷却開始 28 分後
  - ⑥: アイスバック、咽頭冷却開始 73 分後
  - ⑦: メディサーム、咽頭冷却開始 55 分後
  - ⑧: メディサーム、咽頭冷却開始 37 分後

図 3