

200917004B

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～21年度 総合研究報告書

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)	3
2. 研究の必要性ならびに目的	5
3. 期待される効果	6
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	6
5. 研究計画の目標	8
6. 平成19年度～21年度の成果	8
研究体制(役割分担)	8
咽頭冷却カフの改良	9
冷却水灌流装置の改良	11
動物モデルを用いたシステム検証及び咽頭組織検査	13
咽頭冷却の初期臨床研究	14
臨床研究プロトコル作成	14
咽頭冷却の多施設臨床研究	16
倫理的注意点	17
7. 考察と結論	18
8. 健康危険情報	18
9. 研究発表	18
10. 知的財産権の出願・登録状況	19
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	20
IV. 研究成果の刊行物・別刷り	
多施設臨床研究実施計画書	21
臨床研究WEBサイト	48
別刷り	55

【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
松川 昭博	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	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
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
佐々木 俊弘	岡山大学病院 麻酔科蘇生科	医員
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
頼藤 貴志	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	助教
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、	松川 昭博	伊達 勲	安原 隆雄	佐々木 俊弘
麓 耕二	谷西 秀紀、	高田 研	頼藤 貴志	片山 浩
土井 智喜	小林 武治	丸川 征四郎	石川 雅巳	高橋 毅
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	

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

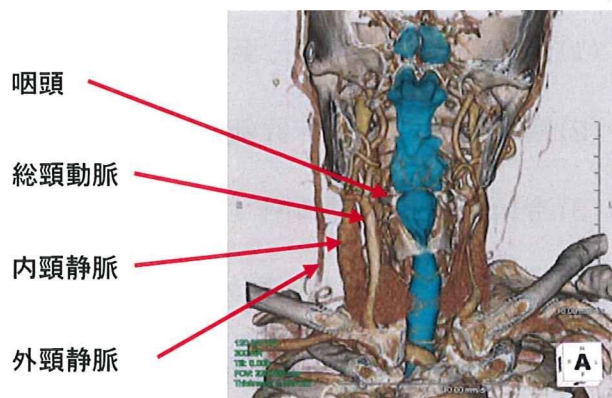


図1. 咽頭の外側には総頸動脈が存在し、その外側を内頸静脈や外頸静脈が存在している。咽頭冷却により総頸動脈を効率よく冷却することが可能である。

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。

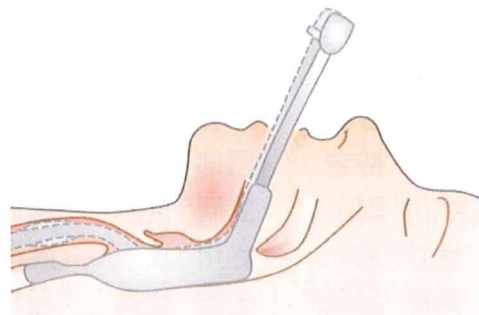


図2. 気道確保後に咽頭冷却カフを挿入し冷却水を灌流する。心肺蘇生開始と同時に咽頭冷却を開始することが可能になる。

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。

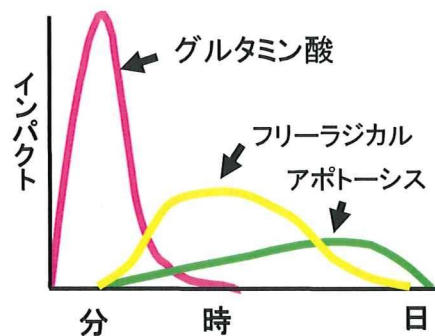


図3 蘇生後の神経細胞障害は3つの機序で進行する。興奮性アミノ酸による障害は最も強く、「分」のオーダーで進行する。

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。

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°C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、頭部をへ

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。

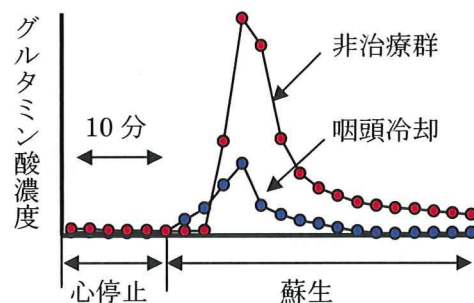


図4. サルを蘇生した時のグルタミン酸濃度の変化。蘇生時のグルタミン酸濃度の上昇が咽頭冷却により抑制される。

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19年度～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。武田は小林、橋本、國部、松川、谷西、高田、佐々木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、頼藤、津田、高橋、森本、萩岡、内藤、丸川、伊達、安原が臨床研究を実行した。

② 咽頭冷却カフの改良

スーパーコンピュータを用いた熱流体解析を行った。小林、橋本、國部らが提供するCAD データを基にGAMBIT Ver. 2.4で格子モデルを生成しFLUENT Ver. 6.3で熱流体解析を施行した。

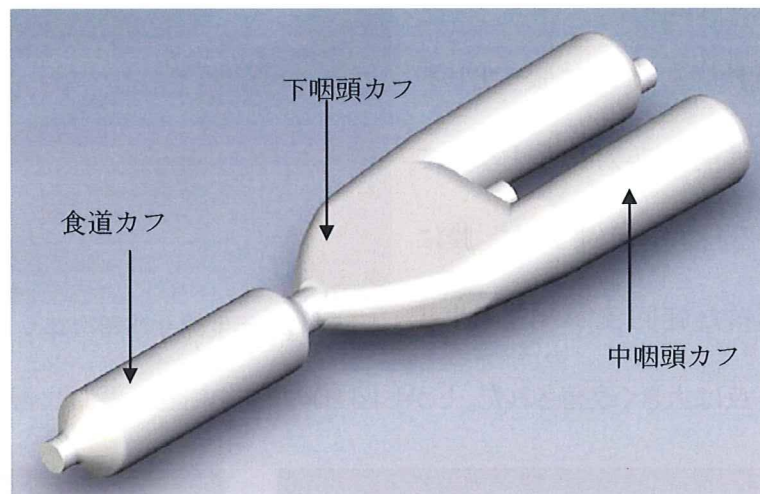


図5. 初期型咽頭冷却カフ

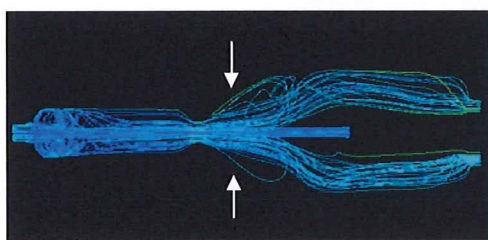


図6. 冷却液の流線

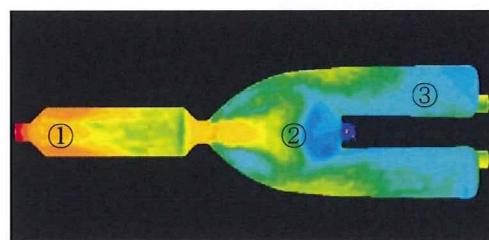


図7. 熱流束

図5に 19 年度に開発した初期型の咽頭冷却カフを示す。図6の矢印に示すように灌流液が下咽頭カフで膜表面に攪拌されずに中咽頭カフへ移行していることがわかる。図7は熱流束を示している。まず熱流束とは、単位面積あたりの移動熱量を意味しており、熱流束が高い部分(図では赤い部分)ほど、熱が良く移動する(咽頭部を良く冷や

す)事を意味している。図7では①の部分が高い値(暖色系)になっているのが分かる。
 ①は先端部の孔より噴出する灌流水が勢いよく衝突するため熱移動量が大きくなっ
 ている。一方、②、③ではよどみ点(停滞部分)のため、熱移動が低くなっている。

図8に 20 年度に開発を行
 った咽頭冷却カフを示す。総
 頸動脈の方向に張り出しを
 設け前後非対称型となっ
 ている。図9に示すように、膜に
 沿った旋回流が発生しよど

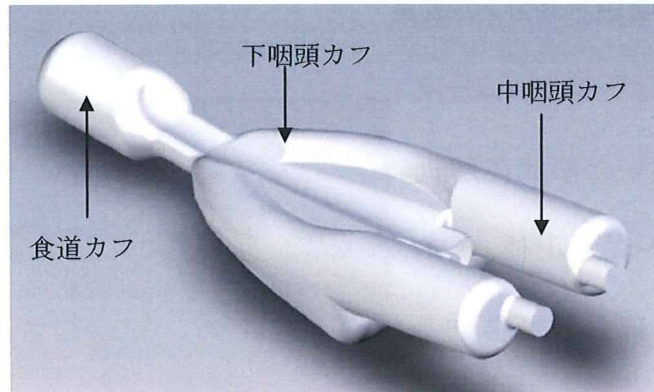


図 8 . 20 年度開発咽頭冷却カフ

み点は大きく改善された。しかし図10の熱流束図で更に改善が必要なことがわかる。

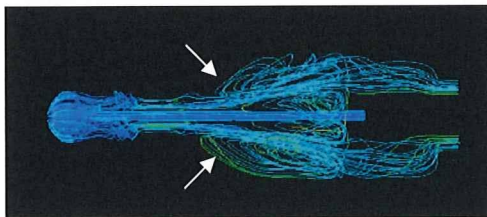


図 9 . 冷却液の流線

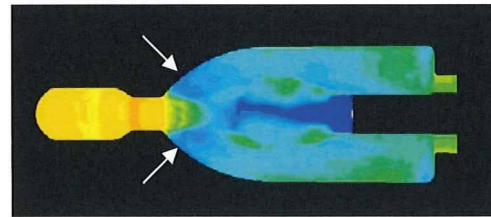


図 1 0 . 熱流束

図11に最終型カフを示す。
よどみ点を改善するため、
灌流液が下咽頭カフに直
接流入する側孔を設置した
。

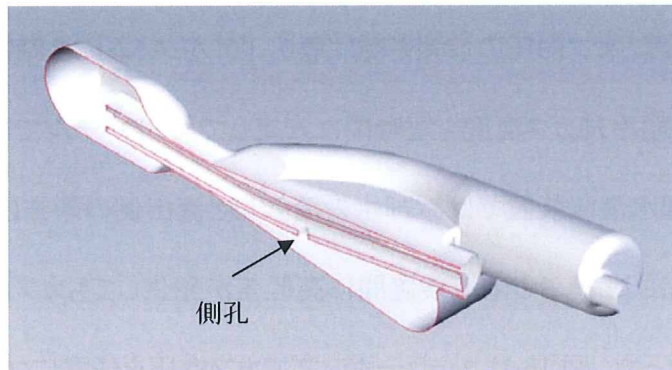


図 1 1 . 最終型咽頭冷却カフ

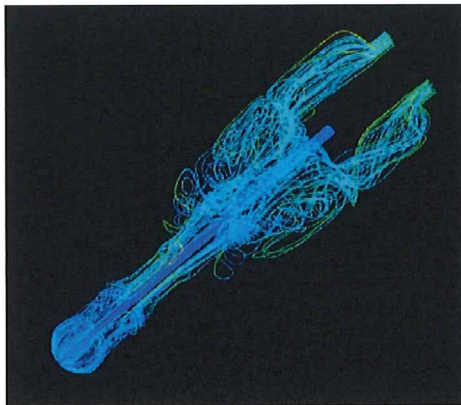


図 1 2 . 初期型咽頭冷却カフ

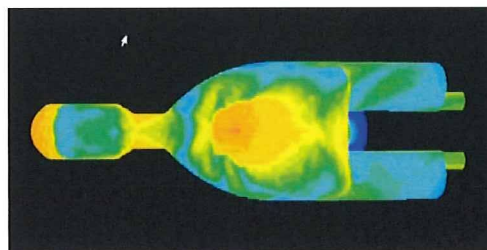


図 1 3 . 初期型咽頭冷却カフ

図 12 に示すように、下咽頭カフで強力な旋回流が発生していることがわかる。図 13 に示すように熱流束も大きく改善している。

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14)に制御プログラムを組み込み、灌流液温、灌



図 1 4 . 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。

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14)。咽頭冷却カフより温度とカフ内圧の情報を受け取り、リアルタイムに自動制御する。図15 に示すように、咽頭冷却カフ温度を短時間に安定してコントロールできていることがわかる。最終型冷却水灌流装置では冷却水の流入側と流出側の両方にローラーポンプを設置した。これにより患者と灌流装置間に高低差が発生してもカフ内圧を一定に保つことが可能になった。図 16 はローラーポンプでカフ内圧を任意にコントロール可能なことを示している。

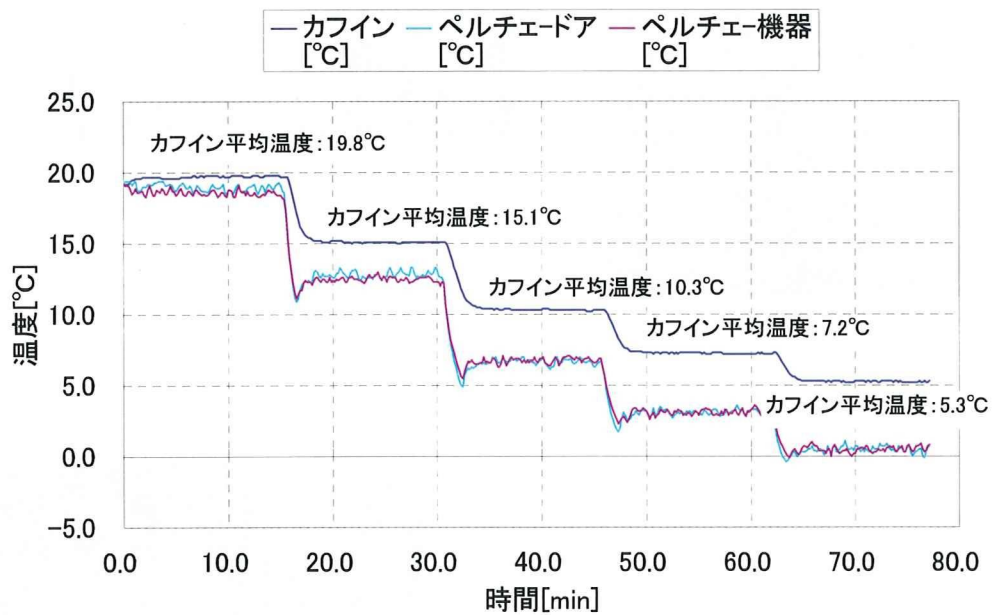


図15. 冷却ユニットをコントロールすることでカフイン温度が制御できていることが確認できる

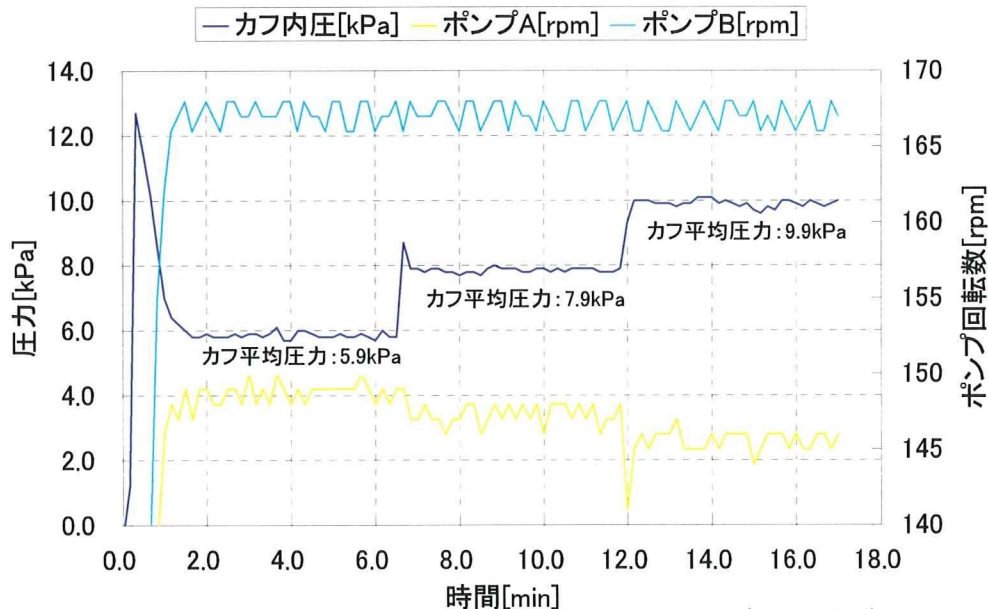


図16. ローラーポンプをコントロールすることでカフ内圧が制御できていることが確認できる

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

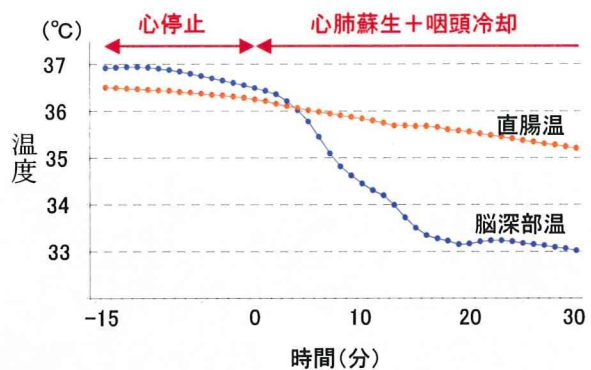


図17. 蘇生時咽頭冷却による脳深部温と直腸温の変化。

た。脳温は 10 分以内に2°C低下したが直腸温の低下は軽微であった(図17)。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18)。

⑤ 咽頭冷却の初期臨床研究

倫理委員会及び患者家族の承諾の下、平成20年度に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19)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20)。

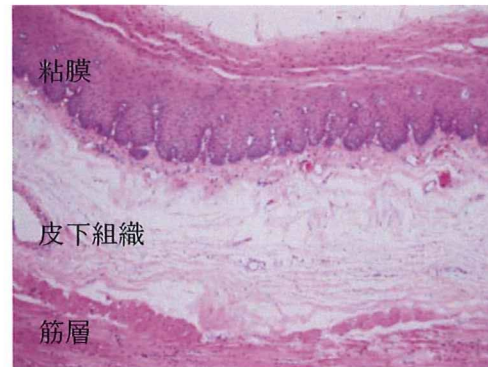


図18. 咽頭粘膜の病理所見
上皮障害や炎症細胞浸潤を認めない。

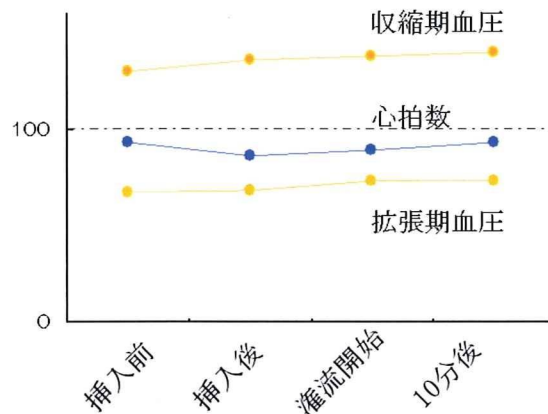


図19. 循環動態の変化
カフ挿入や、冷却開始による循環動態の変化は認められない。



図20. 左より灌流前、直後、24時間後、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、廣橋)、愛媛大学(相引)、鳥取大学(稲垣)、岐阜大学(土肥)

<臨床研究参加施設>

さいたま赤十字病院(清田)、神戸大学(川嶋)、大阪府立急性期・総合医療センター(藤見)、済生会福岡総合病院(岸川、林田)、千葉大学(篠崎)、北九州総合病院(恩田、稲田)、国立病院機構熊本医療センター(高橋)、大阪府三島救命救急センター(小畑、筈井)、帝京大学(坂本、土井)、津山中央病院(森本、萩岡、内藤)、熊本赤十字病院(井、高村)、呉共済病院(石川)、東京医科大学八王子医療センター(横山、田口)

<外部効果安全性評価>

鳥取大学(稲垣)、岐阜大学(土肥)

<統計解析>

山口大学(市原)

<プロトコル監査>

岡山大学(頼藤、津田)

<機材製造>

大研医器株式会社(小林、橋本、國部)

⑦ 咽頭冷却の多施設臨床研究

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。

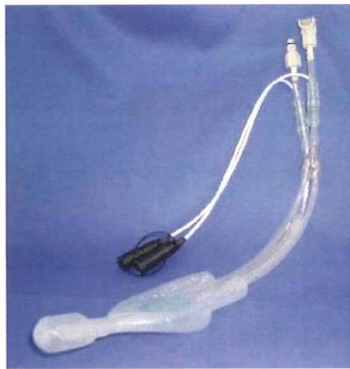


図1 1. 咽頭冷却カフと冷却水灌流装置



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 200cmH₂O、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℃、流束 500ml/分、灌流圧 50cmH₂O

⑧ 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

咽頭冷却カフと冷却水灌流装置の開発と改良を継続的に行い、灌流液温、灌流圧、灌流速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。平成20年度に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2009年6月から2010年2月までの10ヶ月間に多施設臨床研究を施行した。期間中に1649名の心肺停止患者が臨床研究参加施設に搬送された。そのうちクライテリア外1320名、マンパワー不足によりエントリーできなかった症例207名、その他の理由によりエントリーできなかった症例44名を除く70名が対象としてランダム化された。咽頭冷却群36名、コントロール群34名となった。

8. 健康危険情報

なし

9. 研究発表

1)国内 口頭発表: 44件