

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	氏名	香川 英介
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目			
Do lower target temperatures or prolonged cooling provide improved outcomes for comatose survivors of cardiac arrest treated with hypothermia? (低い目標体温もしくは冷却期間の延長は心停止後の昏睡状態の患者の予後を改善するか?)			
論文審査担当者			
主 査	教授	河 本 昌 志	印
審査委員	教授	末 田 泰二郎	
審査委員	教授	志 馬 伸 朗	
〔論文審査の要旨〕			
<p>心臓突然死は予期しない死亡の主因であり、大きな医療上の問題のひとつである。院外心肺停止患者においては、生存退院率は6-8%と不良である。心停止から蘇生後の昏睡状態の患者に対する目標体温管理, targeted temperature management (TTM)が予後を改善すると報告されている。心肺蘇生のガイドラインでは32-34℃で12から24時間維持することが推奨されているが、これらの体温や時間はわずか2つの無作為化試験にもとづいたものであり、議論の余地がある。動物実験の結果や理論的には、より低い体温や長い冷却・復温期間が、アポトーシスの抑制、虚血再灌流後のフリーラジカルの産生抑制などの機序を介して、より有効な臓器保護作用がある可能性がある。そこで TTM が行われた患者で、目標体温、冷却・復温期間と神経学的予後・合併症の相関について検討した。2003年9月から2014年9月の間に広島市立安佐市民病院と広島市民病院で心停止後、心肺蘇生により心拍再開した患者のうち TTM の施行された患者を後ろ向きに検討した。目標体温、冷却・復温時間は冷却の開始時に治療に当たった医師により決定された。心停止から90日目のcerebral performance category scaleの1もしくは2を神経学的良好とした。また、合併症として、心停止から7日以内の致死性不整脈、肺炎、出血を評価した。目標体温、冷却・復温時間で患者背景、90日目の神経学的所見、合併症について検討した。</p>			

上記の期間に 237 人の患者に TTM が行われた。年齢の中央値は 62 歳，男性 76%，院外心肺停止 81%，除細動適応の初期調律 53% であった。90 日後の生存は 108 例 (46%)，90 日後，神経学的良好と判断されたものは 85 例 (36%) であった。TTM の目標体温を 34°C，冷却期間，復温期間をそれぞれ中央値の 28 時間で区分し患者背景，治療成績，合併症を比較検討した。目標体温が 34°C 未満 90 例，冷却期間が 28 時間以上，75 例，復温期間が 28 時間以上 79 例であった。患者背景のうち，心停止から自己心拍再開までの時間や初期調律には各プロトコールで差を認めなかった。神経学的良好なものは目標体温が 34°C 未満・以上 (40% 対 35%， $P = 0.41$)，冷却期間が 28 時間未満・以上 (33% 対 44%， $P = 0.11$)，復温期間が 28 時間未満・以上 (35% 対 41%， $P = 0.39$) で差を認めなかった。目標体温が 34°C 未満のものは以上のものと比較して，有意に出血性合併症が多く (53% 対 31%， $P < 0.001$)，冷却期間が 28 時間以上のものと復温期間が 28 時間以上のものはそれぞれ 28 時間未満のものと比較し，有意に肺炎 [(9% 対 20%， $P = 0.021$)，8% 対 23%， $P < 0.001$]，出血性合併症 [(19% 対 41%， $P < 0.001$)，(18% 対 42%， $P < 0.001$)] が多かった。経皮的体外膜型人工肺 (Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: ECMO) を用いて蘇生された患者 (65 例：28%) では，目標体温 34°C 未満のプロトコールで神経学的所見が良好なものが高率であった (29% 対 8%， $P = 0.01$)。本研究の結果から，低い目標体温や延長した冷却期間および復温期間による従来の低体温療法は，心肺蘇生後の患者の神経学的転帰予後を改善させず，合併症を増やすことが明らかになった。一方，ECMO を用いて蘇生された患者においては，より低い目標体温が神経学的予後を改善することが示された。

以上の結果から，本論文は従来の蘇生後の低体温療法における温度設定や冷却・復温方法に対し問題提起をし，新たな治療方法を提唱した。今日，低体温療法心肺蘇生後からの救命や社会復帰が目覚ましく改善しているが，本研究結果はさらに患者の予後改善に繋がる可能性があり，臨床的・社会的な面においても貢献度は高いものと考えられる。よって審査委員会委員全員は，本論文が著者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。