

日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業
産学連携医療イノベーション創出プログラム 基本スキーム (ACT-M)
事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名： (日本語) 脳血流指標に基づく革新的心肺蘇生ガイドシステムの開発
(英語) Development of an innovative cardiopulmonary resuscitation system guided on cerebral blood flow indices

研究開発実施期間：令和2年10月1日～令和5年3月31日

研究開発代表者 氏名：(日本語) 石見 拓
(英語) Taku Iwami

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
(日本語) 国立大学法人 京都大学大学院医学研究科 予防医療学分野 教授
(英語) Department of Preventive Services, Kyoto University School of Public Health, Professor

II 研究開発の概要

豚心停止モデルを用いて、共同研究先の浜松ホトニクス社の有するシーズ技術である近赤外線分光法 (NIRO) 波形を活用し非侵襲的に心肺蘇生中の脳血流量を反映するアルゴリズムを開発するとともに、ヒトの基礎データの収集を行い、リアルタイムに脳血流をモニタリングし心肺蘇生 (Cardiopulmonary resuscitation, CPR) をガイドする革新的なシステムを構築することを目的として開発研究を行った。19頭の豚心停止モデルからデータを測定し、NIROを用いた脳血流量予測モデルがCPR中の脳血流の代替指標である平均頸動脈血流量とある程度の相関を示すことを明らかにした。

(1) 頸動脈にてフローセンサーで計測する胸骨圧迫による血流変化と血流方向の検討

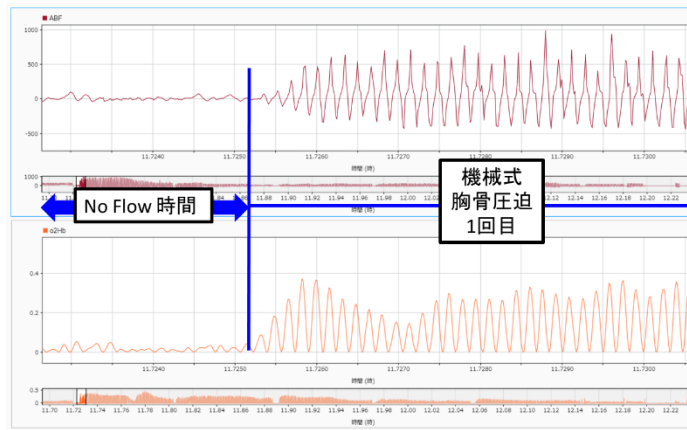


図1 頸動脈フローと NIRO 波形との関係

上段：頸動脈フロー／下段：NIRO 波形

図1で示すように NIRO 波形は CPR 中の脳血流量の変化を鋭敏に捉えられていることがわかった。

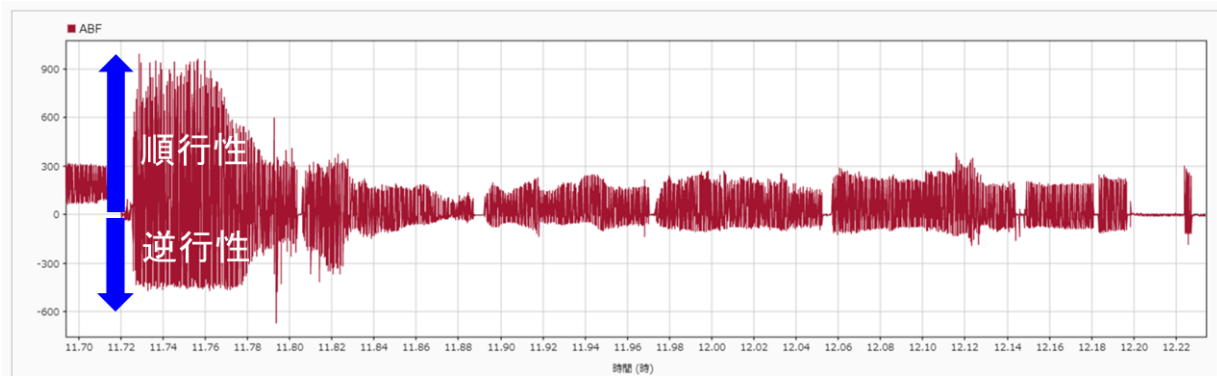


図2 胸骨圧迫時におけるフローセンサーにおける血流方向

図2で示すように CPR 中の頸動脈における血流方向をフローセンサーで確認し、順行性（心臓から脳に向かう方向）と逆行性（脳から心臓に向かう方向）が存在することを確認した。また CPR 中の頸動脈血流の量と方向を定量的に評価し、機械式胸骨圧迫と徒手胸骨圧迫のいずれでもかなりの逆行性流量が生じていることがわかった。

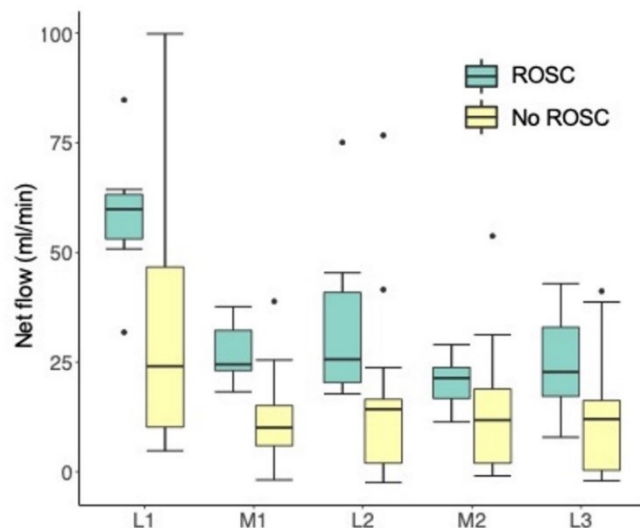


図3 自己心拍再開(ROSC)の有無ごとの正味の頸動脈血流

正味の頸動脈血流の増加と自己心拍再開 (ROSC; return of spontaneous circulation) が関連していることを示した。(図3)

(2) 頸動脈にてフローセンサーで計測する脳血流量と、NIRO で計測される脳血流指標(総 Hb 量変化、酸素化 Hb 量変化、脱酸素化 Hb 量変化)との相関解析 1)

全波形解析として全区間を解析対象とし各フェーズの最初の1分間においてフローセンサーで計測する頸動脈血流量(ABF)と NIRO で計測される脳血流指標(raw 酸素化 Hb : rawO2Hb、酸素化 Hb 濃度変化 : O2Hb)との相関を解析した。図4に示す通り、全波形を対象とした相関分析では、大部分において相関は認められなかった。

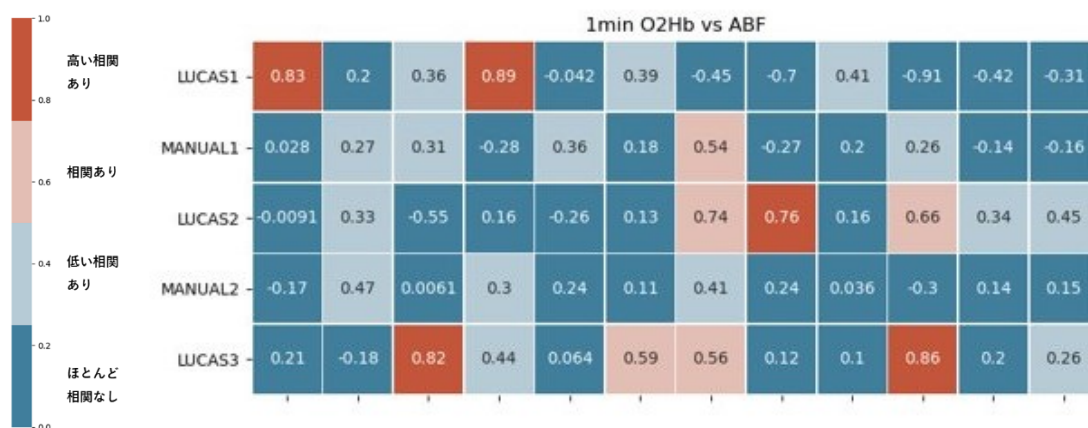


図4 全波形解析の結果

解析 2)

抽出区間の解析として全区間のうち ABF が維持できていると目視で選択した関心領域 63 か所について一拍毎の頸動脈血流量と脳血流指標の面積を計算し、10 拍分の平均値の相関を解析した。解析結果については関心領域の相関分析においても下記の図5のように十分な相関は得られなかった。Spearman の順位相関係数 > 0.7 の領域は 11 か所/63 か所 (17.5%) であった。(表1)

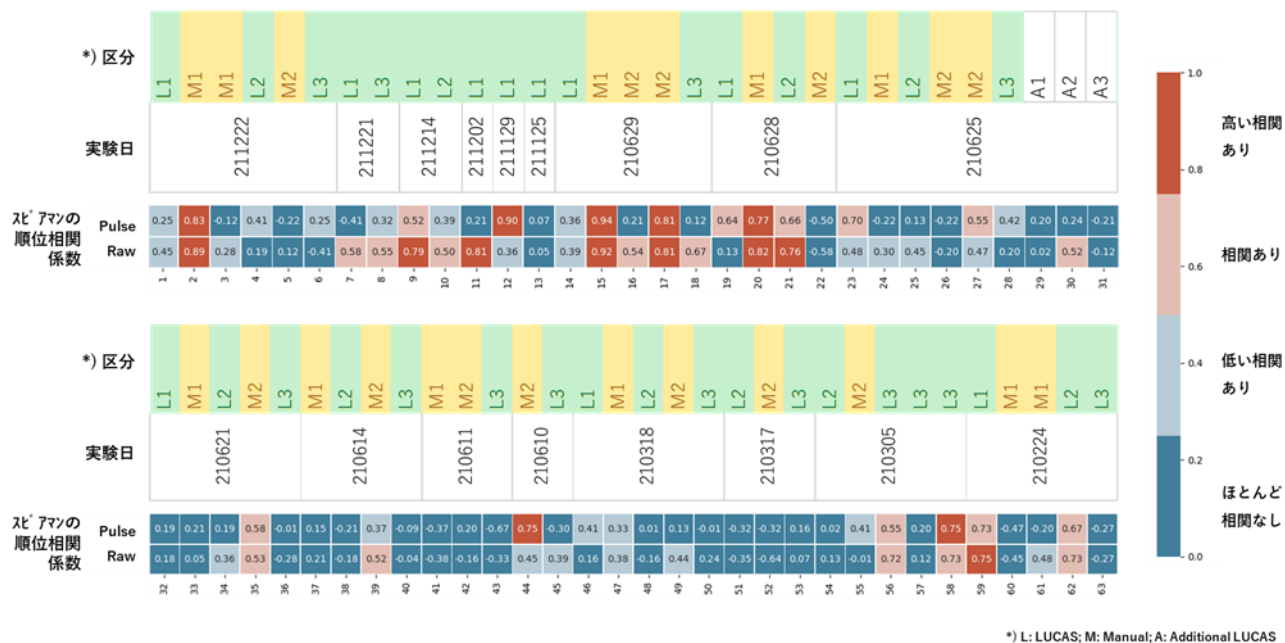


図5 解析1 相関分析結果

Table The rate of sections correlated between CBF volume and CPI

total n=63

Spearman's correlation coefficient	<0.4	0.4-0.7	>0.7
section (n)	37	15	11
the rate of section (%)	58.7	23.8	17.5

表1 解析1 相関解析結果

当初計画していた解析方法では有意な結果が得られないと判断し、大阪大学の清野健教授にも解析に参画いただき、解析方法を練り直し、予測モデルを構築することとした。

解析 3)

抽出区間における脳血流予測モデルを用いた解析として全区間を対象に NIRO 脳血流指標を用いた脳血流量予測モデルを作成し平均頸動脈血流量との相関を解析した。

平均頸動脈血流量と新脳循環指標との間には Spearman の順位相関係数で 0.60 ($p < 0.00001$) とある程度の相関が認められた。(図 6-A)

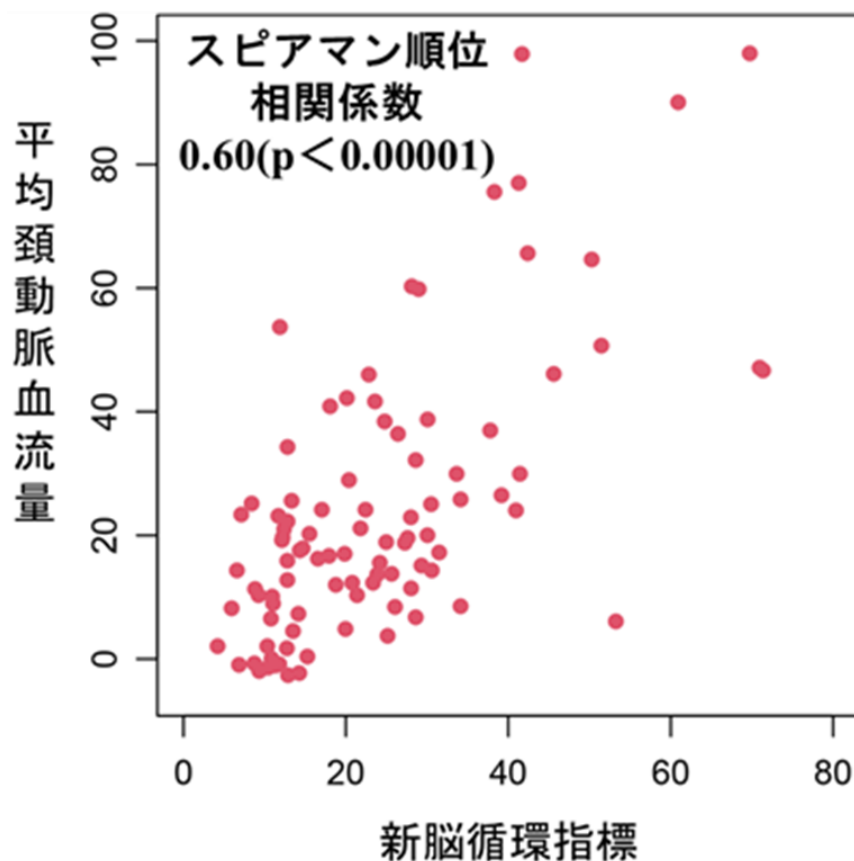


図 6-A 平均頸動脈血流量と脳血流量予測モデルで算出した新脳循環指標との相関
(全体)

さらによりリアルタイムに脳血流を反映できるかを検証するため、抽出区間を 20 秒、120 秒、300 秒区切りとし、NIRO 脳血流指標を用いた脳血流量予測モデルを作成し平均頸動脈血流量との相関を解析した(図 6-B)。

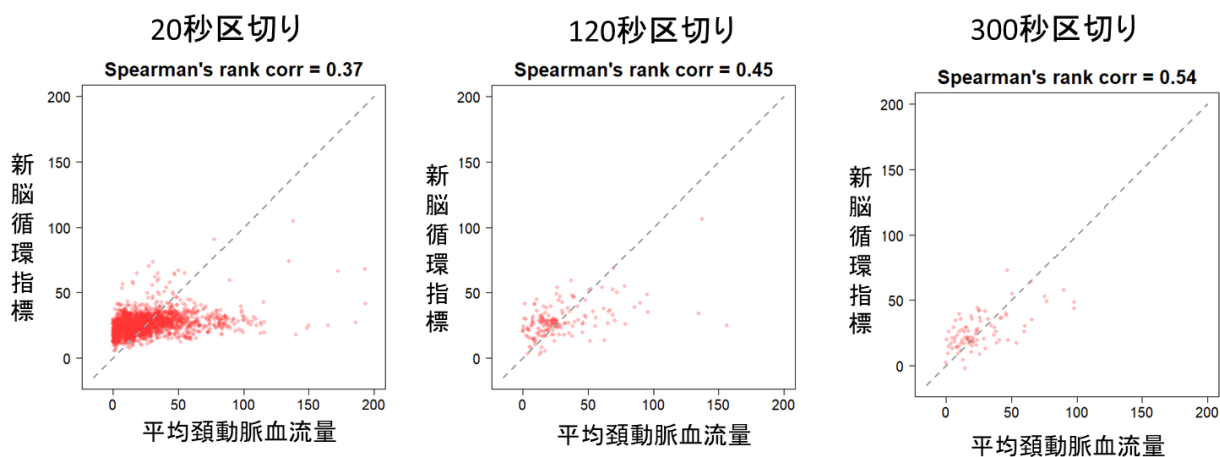


図 6-B 平均頸動脈血流量と脳血流量予測モデルで算出した新脳循環指標との相関
(20 秒、120 秒、300 秒区切り)

ヒトの臨床データは予定通り 250 例のデータを収集出来る見込みで、測定方法をほぼ確立した。一方で、頸動脈血流は、頸動脈に強い逆流が生じうるような状況ではゴールドスタンダードとしてふさわしくない可能性が生じ、最終的なアルゴリズムの決定には至らなかった。そのため、本研究開発期間終了後に、脳圧の測定を行うとともに、脳内の微小循環を直接計測する追加の豚実験を行い、アルゴリズムを確立したうえで事業化に進むこととした。

We conducted a study to develop an algorithm to reflect cerebral blood flow during cardiopulmonary resuscitation (CPR) non-invasively by (near-infrared spectroscopy) NIRS wave in a swine cardiac arrest model. In addition, we collected clinical data from out-of-hospital cardiac arrest patients, and conducted development research aiming to build an innovative system monitoring cerebral blood flow in real time and to guide CPR. We measured data from 19 swine cardiac arrest models and revealed that the prediction model of cerebral blood flow by NIRS indices showed a certain degree of correlation with mean carotid artery blood flow. The direction of carotid blood flow during CPR was demonstrated the presence of both an anterograde (heart to brain) flow and a retrograde (brain to heart) flow.

(1) Confirmation of the direction of carotid blood flow by chest compression during CPR

NIRS detected the changes in cerebral blood flow sensitively. As for the direction of carotid blood flow during CPR, both an anterograde (heart to brain) flow and a retrograde flow (brain to heart) was observed. The increment of carotid blood flow was associated with the higher rate of return of spontaneous circulation (ROSC).

(2) Correlation between cerebral blood flow indices (ΔO_2Hb , ΔHHb , ΔcHb) measured by NIRS and carotid blood flow measured by flow sensor

Analysis 1) Simple correlation for total section

The correlation between carotid blood flow and cerebral blood flow indices measured by NIRS during the first minute of each phase was analyzed for all section. Cerebral blood flow indices were not correlated with carotid blood flow by simple analysis for total section.

Analysis 2) Simple correlation for extracted section

The correlation of the average 10 beats between carotid blood flow and cerebral blood flow indices were analyzed for 63 extracted regions which were visually selected as maintaining carotid blood flow. Percentage of section with a Spearman's correlation coefficient of over 0.7 was only 17.5%.

Analysis 3) Correlation between cerebral blood flow value calculated by prediction model and average carotid blood flow for total section

We made the prediction model of cerebral blood flow by the "fluctuation" of NIRS indices for all sections, and the correlation with carotid blood flow was analyzed, and showed a good correlation (Spearman's rank correlation ρ 0.60, $p < 0.001$). Furthermore, we extracted intervals of 20 sec, 120 sec, and 300 sec, and analyzed the correlation with carotid blood flow. The correlation became getting worse when the extraction interval was shortened.

Total of 250 clinical data were collected during the study period, and the measurement method of cerebral blood indices by NIRS in emergency scene was almost established. On the other hand, carotid artery blood flow may not be suitable as the gold standard of cerebral blood flow in situations that strong retrograde flow at carotid artery occur during CPR. Thus, the final algorithm could not be determined during this study period. After this research period, we will conduct additional pig experiments to measure cerebral micro-perfusion and internal cranial pressure directly. The final algorithm will be established by the next experimental study, and then we will proceed to commercialization.

III 事後評価総合所見

新型コロナウイルス蔓延の影響を大きく受けた課題であったが、救急現場での症例収集や動物実験による血流データの収集は概ね目標数をクリアできている。研究チーム・国内外諸機関と上手く連携を維持すると共に、状況に応じて適宜研究内容の軌道修正を図った点は評価できる。

一方、動物実験のデータ解析により、胸骨圧迫中に頸動脈に生じる逆行性血流の影響が想定より大きく、頸動脈血流のみを指標することが適切でないことが明らかになった。研究のコアとなる解析アルゴリズムの構築に至らず、またシステム試作機の要求規格適合テストについても不合格項目が生じている等、基本計画の練り直しが必要である。

重要な研究課題であり、今後未達要因への対策やスケジュールを明確にし、適切な指標を用いたアルゴリズムを確立した上で、事業化・実用化に向けた研究を進めていくことを期待する。