

＜蘇生研究紹介＞ 蘇生後脳症に対する グレリンの神経保護作用

浜松医科大学 手術部 今井 亮

山形大学医学部救急医学講座 坂口 健人

旭川医科大学 救急医学講座 丹保 亜希仁

はじめに 蘇生後脳症

- 心停止により脳への酸素供給が途絶えると、意識は数秒以内に消失し、3-5分以上の心停止では、仮に自己心拍が再開しても脳障害（蘇生後脳症）を生じる。（日本救急医学会）
- 低酸素性虚血性脳症が本態
- 蘇生後脳症
= postresuscitation encephalopathy
= post cardiac arrest coma

蘇生後脳症 予後

- ・ 蘇生後脳症の転帰不良を予測する因子としては、自己心拍再開後24時間以内のミオクローヌス・てんかん重積状態の出現、瞳孔反応や角膜反射の消失、および3日後の運動反応の消失または四肢の異常伸展反応があげられる。
- ・ 心停止蘇生後脳症患者では、侵襲性高血糖や代謝亢進に基づく高体温が発生することが多く、これらの高血糖、高体温は神経学的転帰を悪化させる重大な要因である。

心肺蘇生後の集中治療に関するガイドライン 蘇生後脳症に関しては次の2項目

CONFERENCE REPORTS AND EXPERT PANEL

European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care



Jerry P. Nolan^{1,2*} , Claudio Sandroni^{3,4}, Bernd W. Böttiger⁵, Alain Cariou⁶, Tobias Cronberg⁷, Hans Friberg⁸, Cornelia Genbrugge^{9,10}, Kirstie Haywood¹¹, Gisela Lilja¹², Véronique R. M. Moulaert¹³, Nikolaos Nikolaou¹⁴, Theresa Mariero Olasveengen¹⁵, Markus B. Skrifvars¹⁶, Fabio Taccone¹⁷ and Jasmeet Soar¹⁸

体温管理療法(TTM)

- 院外院内に関わらず心肺蘇生後に反応がない成人患者ではTTMを推奨する
- 目標体温は32-36℃の範囲の一定温度とし、最低24時間行う
- 昏睡状態が持続する場合は蘇生後72時間は37.7℃を超えるような高体温を避ける

抗けいれん薬

- ・心停止後の痙攣に対してはレベチラセタムもしくはバルプロ酸を第一選択の抗けいれん薬として、鎮静薬に加えて投与することを推奨

神経機能改善に関するそれ以外の治療法の推奨なし



低酸素性脳症に対する神経保護的治療に関する臨床研究レビュー

Neuroprotective Treatment of Postanoxic Encephalopathy: A Review of Clinical Evidence

Sjoukje Nutma^{1,2}, Joost le Feber² and Jeannette Hofmeijer^{2,3}*

¹ Department of Neurology, Medisch Spectrum Twente, Enschede, Netherlands, ² Clinical Neurophysiology, University of Twente, Enschede, Netherlands, ³ Department of Neurology, Rijnstate Hospital Arnhem, Arnhem, Netherlands

- 21種類の介入方法に関する53の研究が調べられたが、いずれも明白な有益性を示せなかった
- 理由は患者群が均一でないことと、アウトカムの特異性の低さ
- TTM、アドレナリンに関する研究が多く、次いでキセノン、エリスロポエチン、カルシウム拮抗薬などを対象とした研究が多かった

蘇生後の神経保護作用に関するエビデンスは非常に低い

紹介論文

Research

JAMA Neurology | **Original Investigation**

Ghrelin for Neuroprotection in Post-Cardiac Arrest Coma A Randomized Clinical Trial

Sjoukje Nutma, MD; Albertus Beishuizen, MD, PhD; Walter M. van den Bergh, MD, PhD;
Norbert A. Foudraine, MD, PhD; Joost le Feber, PhD; P. Margreet G. Filius, PhD; Alexander D. Cornet, MD, PhD;
Job van der Palen, MSc, PhD; Michel J. A. M. van Putten, MD, PhD; Jeannette Hofmeijer, MD, PhD;
for the GRECO Investigators

グレリンの心停止後昏睡に対する神経保護作用

IMPORTANCE

- 過去10年間で院外心停止後の生存率は著明に上昇した。しかし神経学的予後はわずかにしか改善していない。
- 心停止後の昏睡に関して、20以上の神経保護を目的とした研究があるが、明らかな有効性を示したものはない。
- アシルグレリンは動物実験的に心停止モデルの脳機能と組織学的改善を示し、かつ人において広く安全性が確認されている。

グレリンの特徴

- 機能：
 - 食欲の増進
 - 消化管から脳へ栄養利用に関するシグナルとして機能 (Hunger hormone)
 - 興奮性神経伝達物質
 - 気分、睡眠覚醒、学習、記憶、シナプス形成に関与
 - 神経保護作用
 - In vitroにおける低酸素暴露を受けた神経細胞における神経機能の回復の促進
 - 心停止蘇生後のラットにおいて神経学的機能の回復と脳の組織学的損傷の軽減
 - アポトーシスの予防
 - アポトーシスを促進するタンパク質BAXの阻害
- 有用性：
 - 神経変性疾患における神経学的機能の改善
 - 心疾患における心拍出量の増加
- 安全性：
 - グレリンを投与した過去の66件の研究によると副反応についてはほとんどないとされている。

OBJECTIVE, DESIGN, SETTING, PARTICIPANTS

- 経静脈的アシルグレリン投与の心停止後昏睡患者に対する神経学的予後の改善効果と安全性を明らかにすることが目的
- Phase 2、二重盲検、プラセボ対象、多施設、ランダム化臨床試験
- Ghrelin Treatment of Comatose Patients After Cardiac Arrest: A Clinical Trial to Promote Cerebral Recovery (GRECO)
- 2019年1月18日から2022年10月17日まで
- 18歳以上の成人で心停止後昏睡の患者が対象
- オランダの3施設のICU
- 48時間以内の死亡が予測された場合と、12時間以内に投与不可と考えられた場合は除外

INTERVENTIONS, MAIN OUTCOMES, MEASURES

- 患者には心停止後12時間以内にアシルグレリン600 μ g（介入群）もしくはプラセボ（対象群）を経静脈的に無作為に投与
- 薬剤は通常の治療に加えて1日2回、7日間投与
- Primary outcomeは6か月時点のCerebral Performance Categories (CPC) scaleスコア
- Safety outcomeは重篤な有害事象
- Secondary outcomeは1日目と3日目の死亡率とneuron-specific enolase (NSE)値

CPC (Cerebral Performance Category) scale

Table 1 Cerebral Performance Category

1. Good Cerebral Performance (Normal Life)	Conscious: had a normal life. May have minor psychological or neurologic disabilities (e.g., mild hemiparesis, or minor cranial nerve abnormalities).	日常生活に問題がない
2. Moderate Cerebral Disability (Disabled but Independent)	Conscious: sufficient cerebral function for independent living in a sheltered environment or independent activities (e.g., food preparation). May have hemiplegia, seizures, ataxia, dysarthria, dysphasia, or permanent memory or mental changes.	障害はあるが日常動作を独力で行える
3. Severe Cerebral Disability (Conscious but Disabled and Dependent)	Conscious: dependent on others for daily support (in an institution or at home with exceptional care). Wide range of cerebral abnormalities, from patients who are ambulatory but have severe memory disturbances or dementia precluding independent existence to those who are paralyzed and can communicate only with their eyes, as in the locked-in syndrome.	意識は清明だが日常生活に他人の協力が必要
4. Coma/Vegetative State (Unconscious)	Unconscious: no cerebral function. No verbal or psychologic interaction with environment.	意識がなく意思疎通ができない
5. Brain Death (Certified brain dead or dead by traditional criteria)	Cerebral death: dead or dead by traditional criteria.	脳死状態

RESULTS

- 783名の心停止後昏睡患者の内、160名 (median[IQR] age, 68[57-75]歳; 男性120[75%])が研究に登録された
- 81名(51%)は介入群、79名(49%)は対象群に割り振られた
- 介入群のCPC改善に関するOdds ratio(OR)は1.78 (95% CI, 0.98-3.22; $P = 0.06$)
- 全CPCカテゴリで一貫性あり

詳細は以下リンクより論文のFigureをご覧ください (Figure 2.)

https://cdn.jamanetwork.com/ama/content_public/journal/neur/939389/noi240022f2_1717440892.9999.png?Expires=1766004476&Signature=gKxkt83L7ylp3c4GY5gjWJxrZhnM5f8bGnKnM1~REjnl6vy2-nDS2Gp75FI65cyrn1kid0dx~5clDoNUM2kBKzGHpJFlwF1yDKYIxlzB6CAXWX9F3duRUAfYNMkkbHWk6ABu-cD2gA2K1yF7RNsIQxlpBCls20DioQTnnwRNs65doUSav3ZH3YNKh0e9pn-L6Y1XnSFUd9YMz0Cs2Kj3z5GJGkzHSa1-~IlzRW8b-EJtkdcyVzxLS-ijE9exYzPdCXQb6QVzHygk7eVZ~VxwKAOLKXMMzu4bPvnHvGZhfx2E2qarXtvONTR868MuyRdu4Eh~a3O2ei0ESgElvVMOgw__&Key-Pair-Id=APKAIE5G5CRDK6RD3PGA

- 心停止後のNSE値は介入群で有意に低かった。1日目(34 $\mu\text{g/L}$ vs 56 $\mu\text{g/L}$; $P = 0.04$)、3日目(28 $\mu\text{g/L}$ vs 52 $\mu\text{g/L}$; $P = 0.08$)
- 重篤な有害事象は両群で同等
- 死亡率は介入群で37%(30 of 81)、対象群で51%(40 of 79)であった(absolute risk reduction, 14%; 95% CI, -2% to 29%; $P = 0.08$)

詳細は以下リンクより論文のTableをご覧ください(Table 2.)

https://cdn.jamanetwork.com/ama/content_public/journal/neur/939389/noi240022t2_1717440893.0149.png?Expires=1766004476&Signature=ohD9~~ZJOepFIWNIUB9dDWaW5Oh8ud2S0zL0pzSS6lMpYH467KA-7bcB~17W7nk8QtUxDIX-R04QDOHdVMvrcR~2RAKV6ldmGG2gP1cj13fj0YrXTO9pf54hdhuJ6Tvbe0GoF41DuTq5N4jcOFap5APocPGXzM7GS33AWJkxtjyj-DD7A1su7qDtG1Q6KJc1UVp59Qe1bgAqdVWE4bbYXw6CE-V1Ks~~S3bbtOl4KE4t1cbOojQNPTYTrz~G1uD0VLpQ38aT3REacxsVCWQ4QFES3Cz0ttIRtOcw1ZUftxQyf3h7w~94AIGENoaS4MD4K-jajsHFYM~lmPhmP-W1g__&Key-Pair-Id=APKAIE5G5CRDK6RD3PGA

CONCLUSIONS AND RELEVANCE

- 心停止後昏睡患者ではアシルグレリン経静脈投与は安全であり、神経学的予後を改善する可能性がある
- 結論付けるにはPHASE 3臨床試験が必要である

参考文献

- 日本救急医学会 医学用語解説集 低酸素脳症
- Intensive Care Med. 2021;47:369-421.
- Front Neurol. 2021;12:614698.
- JAMA Neurol. 2024;81:603-610.
 - オープンアクセスのため公開されています：
<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2818471>
- Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2011;19:38.