

特集 ■ PCAS 2024

心停止後症候群の
病態生理

脳組織低酸素回避のためにできること

岡崎 智哉 OKAZAKI, ○○○○○○
東京ベイ・浦安市川医療センター 救急集中治療科

はじめに 2014年のIntensivist誌 (Vol. 6 No. 4) で心停止後症候群 post-cardiac arrest syndrome (PCAS) を取り扱って早 10 年の月日が流れている。その間に新しいエビデンスが加えられるとともに Intensivist 誌のコンセプトも大きく変更された。本稿の目的は、架空の PCAS 症例に沿って PCAS に起こり得る病態生理を確認し、それらをふまえてベッドサイドで考えるべきこと、するべきことの確認である。それらを裏打ちする研究の詳細やそれに対する解釈、臨床への応用の Pro/Con は他稿を参考にしていきたい。

キーワード
心停止後脳損傷
全身性虚血再灌流反応
酸素供給 / 酸素消費
制限酸素

post-resuscitation shock

症例 70 歳の男性, ADL 完全自立
現病歴: 入浴中に浴室から大きな音が聞こえ、ため息を吐きながら倒れているところを発見された。すぐに救急要請がなされ、救急隊の指示により CPR が開始された。
救急隊到着時、心肺停止状態。車内で最初に確認された心電図は心室細動であった。車内で電気的除細動が 2 度施行されたが心室細動のままであった。心停止発症から 20 分後に救急外来に収容された際にも心室細動であり、気管挿管、そして ECPR の開始を念頭に、鼠径から動静脈にシースが留置された。アミオダロン投与後に電気的除細動が施され、ROSC が得られた。意識レベルは、Glasgow Coma Scale で E2V1M4 であった。

心電図では、V₂ ~ V₆ で著明な ST 上昇を認めたため、胃管挿入と抗血小板薬の口

ーディング投与が行われ、冠動脈造影検査および経皮的冠動脈形成術後 (#6 ~ 7 の 100% 閉塞に対してステント留置) に ICU 入室となった。

既往歴: 高血圧 (ACE 阻害薬、カルシウム拮抗薬内服)、糖尿病 (HbA1c 8.2%, インスリン使用)

ICU 入室時現症:

意識レベル E2V1M4 (PCI 前にプロポフォール 50mg のみ使用、最終投与後 3 時間経過)
体温 36.8℃
MAP 70 mmHg, SpO₂ 96 % (FiO₂ 0.40), PaCO₂ 42 torr
LVED 45%

心停止後脳損傷 (PCABI) の
病態生理

本症例は自己心拍再開 return of spontaneous circulation (ROSC) 後も意識レベルがもとに戻らず、心停止後脳損傷 post-cardiac

表中 4ヶ 拍動外
0.25秒 1ヶ 白ズキ
(以下同)

表1 ILCORの提唱するPCABIの4つのフェーズと特徴

フェーズ*	虚血脱分極期 ischemic depolarization	再灌流性再分極期 reperfusion repolarization	調節障害期 dysregulation	回復と修復期 recovery and repair
発症	心停止後2~5分	ROSC後2~5分	ROSC後数分~数時間	ROSC後数日~週単位
期間	発症から再灌流性再分極期まで	5~20分	時間から日単位	週から年単位
PCABIのメカニズム	Ca ²⁺ の細胞内流入 - 以下の病的活性化 - プロテアーゼ - ホスファターゼ - ホスホリパーゼ 早期脳浮腫 - Na ⁺ の細胞内流入による細胞障害性浮腫など	フリーラジカルの産生 - DNAや脂質などの障害 MPT - アポトーシスをまねく no-reflow現象 - 微小血管血栓症、内皮浮腫、好中球細胞外トラップの形成などに起因する - 局所の再灌流障害をまねく	脳組織低酸素 - 酸素供給不足 - 拡散障害 - 酸素利用障害 - 過剰な酸素消費 神経興奮毒性 ミトコンドリア機能障害 炎症 遅発性脳浮腫 - 脳の自動調節能の障害やBBBの破綻などに起因する血管原性浮腫など	神経可塑性 神経新生

*1 これらの4つのフェーズは連続したものであるが、時に重なりあって展開される。
BBB: 血液脳関門, ROSC: 自己心拍再開

文献1をもとに作成

arrest brain injury (PCABI) の状態といえるだろう*1。PCABIは、心停止後心筋機能障害post-cardiac arrest myocardial dysfunction, 全身性虚血再灌流反応 systemic ischemia/reperfusion response, 心停止に至った原因とその増悪 persistent precipitating pathology と並んで、2008年に発表されたILCOR*2の声明¹⁾に記載された、PCASの4つの病態生理の1つである。PCABIは、ICUに入室したPCAS患者の死因の2/3を占め²⁾、また機能予後に大きな影響を与える³⁾ことは言うまでもない。

ILCORは2024年に、PCABIの転帰改善のための学術声明 Scientific Statement⁴⁾を発表した。この声明の特徴の1つは、PCABIを4つのフェーズ [ischemic depolarization (虚血性脱分極), reperfusion repolarization (再灌流性再分極), dysregulation (調節不全), recovery and repair (回復と修復)] に分け、その病態生理について言及していることである (表1)。
まず、これに沿ってPCABIの病態生理のごく一部についての共有を試みる。個別の研

究については、原著にあたっていただきたい。なお、機序の補完については本誌 Vol.6 No.4「PCASにおける虚血再灌流障害のメカニズム」を参考にした。

ischemic depolarization 期

虚血性脱分極は、脳への酸素供給不足やアデノシン三リン酸 (ATP) の枯渇、細胞膜イオンポンプの機能不全、リガンド依存性イオンチャネルの開閉など、複数の複雑な機序によって引き起こされる。虚血に陥り神経細胞質膜の脱分極が生じると、神経細胞死に重要な役割を果たすとされる細胞内Ca²⁺濃度が上昇し、プロテアーゼ、ホスファターゼ、ホスホリパーゼの病的活性化を誘発する。同時にNa⁺も細胞内へ流入するため、脳脊髄液や細胞外腔から細胞内腔への体液シフトを助長し、細胞障害性浮腫を引き起こす。

reperfusion repolarization 期

心停止後、ROSCやその他の手段 [例えば、体外循環式心肺蘇生法 (ECPR)] により脳への十分な酸素供給 [と、そのための脳血流

cerebral blood flow (CBF)] が担保されると、再灌流性再分極が起きる。このプロセスは、よりよい転帰のために必要であるが、DNAやタンパク質、脂質を障害するフリーラジカルを産生したり、壊死や細胞死の原因となり得るミトコンドリア膜透過性遷移現象 mitochondrial permeability transition (MPT) を引き起こす。また、たとえCBFが十分であったとしても、微小血管血栓症、内皮浮腫、好中球細胞外トラップの形成などにより、局所組織の再灌流が障害される、いわゆるno-reflow現象により、神経学的転帰に影響を与えることがある。

dysregulation 期

ROSC後、数分から数時間で始まり、数時間から数日続くこの調節障害期に寄与する機序としては、酸素供給および酸素の取り込みの障害から生じる脳組織低酸素、神経細胞の興奮毒性、ミトコンドリア機能障害、病理性炎症、および微小血管機能障害が挙げられる。

脳組織低酸素

ROSC後の脳組織低酸素はアストロサイトやニューロン細胞体、軸索を含む神経血管ユニットの細胞構成要素へ重篤なダメージを与え得る。酸素供給を増やすだけでなく、組織への拡散、組織での適切な利用と過剰な消費の抑制の酸素カスケード、すべてが重要と考えられている。現状、ベッドサイドの臨床医が最も介入でき得る部分でもあるため、本稿でもその詳細について後述する。

毛細血管以遠の脳静脈では、好中球の接着と凝集、それに引き続く好中球の細胞外トラップ形成が、毛細血管後血流の閉塞を起こす。これらにより神経血管単位での微小血管血流制御の機能不全と血液脳関門の破綻が起こり、血管原性脳浮腫が生じる。

また、脳微小血管の障害により自己調節能障害も生じ、遅発性の不均一な脳低灌流の原

因になり得る。場合によっては頭蓋内圧 (ICP) 亢進を起こし、低灌流および脳の低酸素を引き起こす場合がある。

神経興奮毒性

発作 seizure とその間欠期 interictal continuum による過剰なグルタミン酸放出、細胞外グルタミン酸のグリア細胞への取り込み障害、グルタミン酸受容体サブタイプの発現変化、エネルギーおよびカルシウム代謝の障害によるグルタミン酸に対するニューロン感受性の亢進、抑制性介在ニューロンの喪失、これらが神経興奮毒性に寄与すると考えられている。これらの結果、細胞内やミトコンドリアでの二次的なカルシウム過負荷が遅延し、遅発性神経細胞死をもたらす可能性がある。

ミトコンドリア機能障害

ミトコンドリア機能障害の機序として、代謝に必須の補因子 (例えば、チアミン) の枯渇や細胞内Ca²⁺シグナル伝達、活性酸素種 reactive oxygen species の形成などが挙げられる。

炎症

新たな中枢神経障害の機序として、免疫病理学的反応という概念が近年新たに提唱されている。動物実験において、虚血/再灌流後にミクログリアが活性化し、インターロイキン (IL) -1β, IL-18, IL-6といった前炎症性サイトカインが脆弱な神経細胞においてプログラム細胞死を促進することが示唆されている。ヒトの脳における炎症の病態生理学的プロセスを明らかにすることが大きな課題である。全身性の炎症とその影響については後述する。

recovery and repair 期

この脳の回復と修復期は脳損傷から数日以内に始まり、数週間、数か月、それ以上に続くと考えられている。機能回復にかかわるメカニ

表2 脳組織低酸素の観点からみた PCABI の概要

脳損傷の種類	一次性脳損傷	二次性脳損傷			
脳損傷の機序	脳灌流の停止 / 極端な低下	脳の酸素需給バランス不均衡			
考えられる対処法	脳灌流再開, ROSC	酸素供給の安定化	脳細胞への拡散の改善	酸素消費の適正化	
	-	-	-	適切な酸素消費維持	過剰な酸素消費抑制
市民教育 - バイスタンダー CPR - 質のよい CPR 治療抵抗性の場合 - ECPR	CBF 維持 - MAP/ CPP - PaCO ₂ - PaO ₂ - CO ? CaO ₂ 維持 - SaO ₂ / PaO ₂ - Hb	現状では不明 - 高張食塩水 ?	代謝基質の供給 - 低血糖の回避 - 補酸素の供給 ?	発熱 / 高体温予防 - TTM 不穏の管理 - 適切な鎮痛・鎮静 シバリング予防 / 対策 - BSAS と各種対処 seizure の検出 / 治療 - EEG / 各種対処	
問題点 今後の課題	市民への啓発 ECPR の真の適応	それぞれの目標値 おそらく個別化が必要であるがその方法	translational research 基礎研究と臨床応用	血糖の目標値 おそらく個別化が必要であるがその方法	それぞれの目標値 おそらく個別化が必要であるがその方法

BSAS: Bedside Shivering Assessment Scale, CPR: 心肺蘇生, ECPR: 体外循環式心肺蘇生法, EEG: electroencephalogram, ROSC: 自己心拍再開, TTM: 体温管理療法

ムは神経可塑性と神経新生であるが、本稿では詳細は省力する。

上記のように、各フェーズとその際に起こり得る機序を考えると、これらに対しての特異的介入に期待をもちたくなるが、臨床応用できるものは限られている。ここからは、ベッドサイドの intensivist の手腕に大きく左右されるであろう、脳組織低酸素を回避するためにできることにフォーカスしていくこととする。

酸素供給と酸素消費から PCABI を考える

PCABI を脳組織低酸素の観点からみた際の概要を表2に示す。

大きく2つの要素から構成され、1つは心停止による全脳虚血脳 (no-flow) および CPR 中の脳低灌流 (low-flow) によって起こる一次性脳損傷 primary brain injury である^{5, 6)}。バイスタンダー CPR は、PCABI による死亡リスクを下げる²⁾との報告があるが、no-flow time が短縮されることで一次性脳損傷が軽減されていることの証左といえるかもしれない。

もう1つの構成要素は、ROSC 後に脳での酸素需給バランスの不均衡によってもたらさ

れる二次性脳損傷 secondary brain injury^{5, 6)}であり、ILCOR の声明でいうところの dysregulation 期に起きる脳組織低酸素が指しているものである。intensivist に管理が求められるのは、主にこの二次性脳損傷であることが多いと思われる。目の前の患者が ROSC に至って一見バイタルが安定しているように見えても、PCABI が今なお現在進行形で進んでいるかもしれない、という危機感をもたなければいけない。

脳組織酸素濃度 brain tissue oxygen tension (PbtO₂)、脳での酸素代謝率 cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO₂)、および最終的な酸素需給バランスの結果を反映するとされる頸静脈球酸素飽和度 jugular venous bulb oxygen saturation (SjO₂) などを用いた multimodality monitoring は、日本では研究目的以外では施行できない。また、仮に使用できたとしても、PCAS に対してこれらを用いることで予後が改善できるかどうかはまだ明確でない。さらに厳密に言うと、脳への酸素供給と脳での酸素消費の間に脳組織の細胞への酸素の拡散というプロセスがあり、その重要性が増してきているが、まだ有効な臨床介入方法はわかっていない⁶⁾。

現状のベッドサイドで intensivist にできることは、脳への酸素供給 cerebral oxygen

delivery (CDO₂) に関連する因子を最大化すること、適切な酸素利用ができる環境を整えつつ過剰に消費してしまう因子を最小化すること、が筆者の私見である。

酸素供給 (CDO₂) に関連する因子

CDO₂ は以下の式で表される。

$$CDO_2 = CBF \times [(1.34 \times SaO_2 \times [Hb]) + 0.003 \times PaO_2]$$

CBF: 脳血流量, SaO₂: 動脈血酸素飽和, Hb: ヘモグロビン, PaO₂: 動脈血酸素分圧

よって、CDO₂ は① CBF と、②動脈血酸素含有量 arterial blood oxygen content (CaO₂) に大きく依存する⁶⁾。

脳血流 (CBF)

CBF を規定する因子の代表格は平均動脈圧 (MAP) である³⁾。正常であれば、脳の自動調節能 cerebral autoregulation により、MAP がある程度上下しても、CBF が概ね一定に保たれるとされるが、PCAS 患者ではこの範囲が右にシフトし狭くなる⁷⁾と考えられている。そのため、CBF を維持し虚血を避けるために、高い MAP をターゲットとして設定することで転帰改善が期待されたが、無作為化比較試験 (RCT)^{8, 9)} ではその効果は認められていない。高血圧の有無などの患者背景や心停止によるダメージによって異なる脳の自動調節能の変化を把握し、適切な MAP および CPP 管理を行うことの重要性を示唆している^{5, 6, 10~12)} かもしれない。

動脈血酸素分圧 (PaCO₂)

CBF の大きな規定因子のもう1つは、PaCO₂ である。正常な脳では PaCO₂ が正常値から 1mmHg 上昇するにつれて、CBF が 4~8 % 程度上昇する。

TAME study¹³⁾ は、PCAS 患者において PaCO₂ 35~45mmHg に対して 50~55 mmHg 程度の高値に保つことの効果を検証

した RCT であるが、明らかな副作用も認めなかったものの、転帰の改善は認められなかった。PCABI において PaCO₂ への血管反応性が低下していることなどが要因かもしれない⁶⁾。現状、PaCO₂ は 40mmHg 前後に保つことが最も妥当であろう。

そのほかに、PaO₂ や心拍出量 (CO) も CBF に影響を与える。CO と CBF の関係については後述する循環管理の項で言及する。

動脈血酸素含有量 (CaO₂)

CaO₂ と PaO₂ (または SaO₂) には S 字曲線様の関係があり、PaO₂ 60mmHg, SaO₂ 90% を下回ると、最初はなだらかに、その後は急激に CaO₂ の低下をきたす⁶⁾。また、CaO₂ はヘモグロビン (Hb) 濃度にも大きく依存する。

心停止後患者に対する制限酸素の効果

高酸素血症はフリーラジカルの産生を助長してしまう懸念がある。心停止後患者でも高酸素血症と不良な転帰の間に相関関係が報告^{14, 15)}されるようになり、制限酸素の効果が検証された。まず、ROSC 後から ICU 入室までの早期での制限酸素について検証した EXACT trial¹⁶⁾ について簡単に触れておく。

EXACT trial

EXACT trial では、SpO₂ 98~100% を目標とする通常ケア群に対して、SpO₂ 90~94% を目標とする制限群を設定し、主要評価項目は生存退院率である。生存退院率は介入群 38.3%, 通常ケア群 47.9% と約 10% の差がつき、オッズ比は 0.68 (信頼区間 0.46~1.00, P 値<0.05) であった。新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の流行により目標症例数の 1/3 の組み入れに留まったこともあって、結論は「この結果は酸素飽和度目標 90~94% を支持するものではない」と、かなり控え目である。しかし、

*3
MAP と CPP との差である脳灌流圧 cerebral perfusion pressure (CPP) である。

当初の想定とまったく真逆の結果が、少ない症例数で検出されていることには注意を払うべきだろう。

・BOX trial 50% 80% 40%

一方で、ICU入室後のPaO₂の目標値について検討したRCTであるBOX trial¹⁷⁾では、制限群(PaO₂ 68~75mmHg)と対照群(PaO₂ 98~105mmHg)の間に、90日後神経学的転帰や生死に大きな差を認めていない。救急外来前後やROSC前後の血行動態が不安定な状況^{*4)}における制限酸素群では、CBFとCaO₂の両方が不足し転帰が悪化したのかもしれない。

... 50% 80%

日常プラティスとしては、過剰すぎる酸素投与には注意を払うものの、初期にはより低酸素血症に陥らないように配慮し、患者のバイタルサインや治療環境が整うにつれ、より高酸素血症にも注意した管理に移行することが妥当と思われる。

PCAS患者特有の目標Hb濃度について、質の高い介入研究は現状なさそうである。生理学的な観点やいくつかの観察研究^{18, 19)}では、Hb濃度の高さと良好な転帰に関連があると考えられるが、結論には至っていない。現状通常のcritically ill patientsと同様に、出血リスクを常に見積もりながら7g/dL²⁰⁾が1つの目安だと思われる。

■ 酸素消費に関連する因子

脳細胞で適切な酸素利用を行うためには血糖が必要不可欠であり、低血糖や異常な高血糖は避ける必要がある。「脳細胞で適切な酸素利用を行うためには血糖が必要不可欠であり、低血糖は避ける必要がある。また、異常な高血糖も〜の理由から避けるべきである」などでしょうか？ 酸素消費を増大させる因子としては、発熱および高体温、不穏やシバリング、発作などについては厳格にモニタリング

して対処する必要がある^{21~23)}。ここでは体温管理と発作の管理について簡単に触れておく。

50%
● 発熱 / 高体温と体温管理療法 80% 70%
発熱は、急性脳損傷の患者において血管内皮細胞の障害や血液脳関門の破綻、脳での代謝亢進など、いくつかの機序で二次性脳損傷を増悪させる²⁴⁾ことがよく知られているが、院外心停止後のPCAS患者へのtargeted temperature management (TTM)に関するRCTの結果を極論すると、2022年の33℃^{25, 26)}から、2013年の36℃²⁷⁾を経て、2021年には37.8℃以上²⁸⁾は避けるという平温管理に移行してきている。一方で、目標体温を上げると転帰が悪化したというヒストリカルコホート研究²⁹⁾も報告されている。これらをどう解釈して臨床プラクティスに反映させるかは、個人的には非常に難しい問題であると感じており、施設ごとで吟味し、プロトコルを定めるしかない。

また、複数の観察研究^{30~33)}からは、重症度に応じた目標体温設定により転帰が改善する可能性がありそうであるが、何を指標にどのように体温設定するかは今後の課題であり、国内で現在進行形のRCTがなされている。

50%
● 発作の検出と管理: 80% 70%
脳波はいつから装着すべきか

PCAS患者への脳波electroencephalogram (EEG)の活用で最も広く普及しているのは予後予測の場面、いわゆるhighly malignant EEG patternsの確認と思われる。欧州のガイドライン³⁴⁾では心停止後24時間以降の、米国とドイツの神経集中治療医学会のガイドライン³⁵⁾では72時間以降のEEG所見は(一定の条件を満たす患者において)転帰の予測に一定の有用性があるとしている。では、脳波は24時間時点や72時間時点での装着でよいだろうか？

くも膜下出血後の患者において高頻度の周期性発射がPbtO₂の低下をまねくことを示した研究³⁶⁾をみると、目の前のEEG所見を治療対象にすべきかは、その他のmultimodality monitoringと合わせて個別化する時代を想像させるが、もう少し先の話になりそうである。個人的には、せめて発作の定義を満たすものだけは見逃さずに治療し、社会復帰の機会をできるだけ担保したい。これは、発作を管理することで神経興奮毒性をできるだけ抑制する面からも、理に当たっている。そのため、環境やデバイスが許せば「ICU入室後できるだけ早期からモニタリングを開始する」のが理想的と考えている。

post-resuscitation shockに立ち向かうために

12g/dL B 12g/dL M (XFF)
症例(つづき) 80% 70% 30% (XFF)
ICU入室後2時間ほど経過したところで、徐々に血圧が低値となった。四肢末梢に冷感と網状皮斑があり細胞外液輸液を投与するも血圧上昇は一時的であり、すぐにMAP 55 mmHgとなってしまう。尿量 150mL/2hr。

ROSCに達しても、その後も組織低灌流と血管収縮薬の持続投与を要する低血圧の併存状態をpost-resuscitation shockと呼ぶことがある。その発生率は50~70%であり、PCAS患者の死因の20~55%を占める³⁷⁾とされている。このpost-resuscitation shockをうまくマネジメントできないと、十分なCDO₂が担保できなくなり、二次性脳損傷を加速させることになる。うまく乗り越えるためには、全身性虚血再灌流反応と心停止後心臓機能障害を理解しておく必要がある。

■ 全身性虚血再灌流反応

心停止による全身性の虚血とその後の蘇生による再灌流は、好中球の活性化、各種サイトカインの放出、一酸化窒素の合成などをもち

らし、血管内皮細胞が障害され、臨床的には「血管拡張」が起きる³⁷⁾。この一連のプロセスは敗血症と類似しており、PCASが“sepsis-like syndrome”と呼ばれる故んでもある。全身性虚血再灌流反応のキーワードとして「炎症」は外せない。

50%
● ベッドサイドでの管理 80% 70%
全身性虚血再灌流反応の結果ベッドサイドにもたらされる表現型は「血管拡張」であり、その際の対応として、脳やその他の臓器の灌流圧を保つためにも血管収縮薬が必要となる^{38, 39)}ことも少なくない。PCAS患者での観察研究⁴⁰⁾、ショックを併発している重症患者を対象としたRCT⁴¹⁾、心筋梗塞後心原性ショック患者を対象としたRCT⁴²⁾、敗血症ガイドライン⁴³⁾などを参考にノルアドレナリンが最も妥当な第一選択薬と思われる。

また、下垂体からのからのバソプレシンの分泌低下や相対的副腎不全も生じ得る³⁷⁾とされており、PCAS患者において強いエビデンスがあるわけではないが、やはり敗血症性ショックのマネジメントと同様に、ノルアドレナリンが0.2 μg/kg/minを超えたあたりから、バソプレシン0.03U/minとヒドロコルチゾン200mg/日の追加をすることが東京ベイ・浦安市川医療センター救急集中治療科では多い。

50%
● そもそも根本的な「炎症」への介入を 80% 70%
どうするか

敗血症の場合、炎症の根源である感染巣には抗菌薬とソースコントロールで積極的に介入を要する。近年、PCASにおいても、炎症への介入を試みる試験の結果が報告され始めている。

・ STEROHCA試験 80% 70% 40%
STEROHCA試験<文献! PMID 37943300>
では、心原性と推定される院外心停止後の、

*4
つまり、おそらくMAPも不安定な状況。

ROSC 後も昏睡状態の成人患者を対象とした第 II 相 RCT である。参加者は、病院前の段階でメチルプレドニゾロン 250mg、またはプラセボの投与を受ける群に割り付けられている。メチルプレドニゾロン群では主要評価項目の 1 つである 24 時間後の IL-6 の値が有意に低く、副次評価項目である 180 日後の死亡は事前に設定されていた因子で調整すると有意に低いという結果に至っている [25% (17/68 例) vs. 36% (25/69 例), 調整ハザード比 0.35 (0.18 ~ 0.67), $p = 0.002$]。一方で、神経学的転帰には差は認められなかった。

・IMICA trial \rightarrow ベータ+ス=40%
炎症への介入効果について検討した、もう 1 つの第 II 相 RCT である IMICA trial⁴⁴⁾ では、トシリズマブの効果が検討されている。トシリズマブ群はプラセボ群と比較し、C 反応性タンパク質 (CRP) といった炎症マーカーだけでなく、トロポニン T や脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント (NT-pro BNP) といった心筋バイオマーカーも低値であったが、生存や神経学的転帰には有意差を認めなかった。

... \rightarrow ベータ

これら 2 つの研究は、最も重要視したい神経学的転帰に差がないこと、たとえあったとしても、あくまで第 2 相であることを大前提として考え、臨床医としては「待ち」の姿勢が現段階では最も適切な選択と思われる。

心停止後心筋機能障害

症例 (つづき)

ノルアドレナリンを開始し、結局バソプレシンとヒドロコルチゾンも要した。ノルアドレナリン 0.5 μ g/kg/min まで増量すると MAP > 65mmHg は担保できるようになったが、乳酸値はまだクリアランスされず、5.4mmol/L まで再上昇している。

心停止後の心機能障害は 70% に起こるとされており、虚血・再灌流による心筋気絶のほか、蘇生時の電氣的除細動の有無とその試行数やアドレナリン投与が心停止後心機能障害の成因・増悪因子³⁷⁾と考えられている。必要時には薬物的補助が必要になるが、PCAS 患者へのドブタミンとミリノン、海外であれば levosimendan などの直接比較の質のよいデータはなく³⁷⁾、現状最も使い慣れた強心薬を使用することが妥当と考えられる。

重要なことは、大動脈内バルーンポンプや extracorporeal life support, microaxial flow pump (いわゆる IMPELLA) などの心補助デバイスの必要性がないかどうかを常に評価し、遅れがないように導入することである。また、心筋梗塞後の心室中隔穿孔の合併なども経時的にチェックしておかなければいけない。心補助デバイスの適応や管理の詳細は Intensivist 誌や各種成書を確認いただきたい。

最後に心機能障害を意識した PCAS 管理のポイントを共有しておきたい。

心機能障害を意識した PCAS 管理のポイント

輸液量は適切か？

Anderson ら⁴⁵⁾ は左室駆出率 (LVEF) を用いて post-resuscitation shock の大胆な分類を試みており、副次的に輸液管理の重要性を示唆する所見が得られている。内因性院外心停止で ICU 入室後もショック状態である患者 162 例を LVEF が 40% 以上か未満かで 2 群に分け、転帰や各種パラメータを比較している。結果として、LVEF 40% 未満群と比較し、40% 以上群で生存も神経学的転帰も有意に悪かった。

さらに興味深いのは、2 群の輸液量およびアウトカムとの関連である。最初の 6 時間および 24 時間での輸液量は 2 群間で差がな

く、全体で 51% のみが最初の 6 時間で 30mL/kg の輸液が行われていた。LVEF 40% 以上の患者では、最初の 6 時間の輸液量と神経学的転帰、生存の間に正の関連があったが、LVEF 40% 未満群ではこの関係は認めなかった。輸液は、LVEF をあまり考慮せずに全体的に控え目で施行されており、結果的に LVEF < 40% 群ではおおむね適切であるが LVEF \geq 40% 群では不足気味の可能性が推察できる。

近年 ICU 患者において過剰輸液と負のアウトカムの関連が強調されるが、あくまで「過剰」を「適切量」にすることが重要であり、「適切量」から「さらに絞る」ことがよいとは限らない。そもそも輸液の適切量を見積もること自体が非常に難しいが「過剰すぎないか」「そもそも本当に足りているか」を繰り返し適宜評価する必要がある。

心機能とノルアドレナリン

PCAS が sepsis-like syndrome という呼ばれる故んや、低血圧への血管収縮薬の第一選択がおそらくノルアドレナリンであることについては前述したとおりである。ここで、1 つ敗血症のデータを拝借しながら、心機能とノルアドレナリン (およびそれによってもたらされる MAP の上昇) の関係を整理する。

敗血症のデータから考えてみると

< ~ 文献) ? は、> 輸液蘇生を受けても低血圧が遷延する急性期の敗血症性ショックの患者 105 例に対して、早期のノルアドレナリンの開始 (または増量) 前後での血行動態の変化を経肺熱希釈法を用いて測定している。全体的な結果として、ノルアドレナリンにより MAP を上昇させると、前負荷と心収縮の増加、そして CO の有意な上昇を認めている。これらは、ノルアドレナリンの unstressed volume を減らす効果⁴⁶⁾や β 刺激作用で了解可能と考えられる。

ただし、この効果は LVEF \leq 45% の患者に MAP \geq 75mmHg まで上昇させたときには失われており、各種のパラメータで、ただただ血圧と全身性血管抵抗 systemic vascular resistance (SVR) だけが有意に上昇した結果となった。おそらく、SVR の上昇が心機能に不釣り合いな後負荷を生み出し CO の上昇を妨げた (もしくは MAP の上昇とともに 1 度増加していた CO が低下してきている) と考えられる。本論文中には、MAP の変化率と心係数の変化率のプロットが示されており、14/105 例 (13.3%) において MAP の上昇と引き換えに心係数が低下 (つまり CO が低下) していることが読み取れる。

敗血症における心機能低下は、もともとの低心機能や敗血症性心筋症の合併で起こり得る。このような患者において低血圧時のノルアドレナリン (やバソプレシン、ステロイド併用) 一辺倒の管理は、CO を犠牲にして SVR の上昇のみに依存した「質の悪い血圧」である可能性があり、注意が必要である。実際のこのような場合にドブタミンを開始すると、ノルアドレナリンの投与量がみるみるうちに減量できることも少なくない。

血行動態を考慮すると、上記の現象は PCAS でも起こり得ると予想される。むしろ、全身性虚血再灌流反応と心停止後心機能障害が前提である以上、より起こりやすいのではないかと考えられる。まだまだ厳密な研究が足りないものの、近年 MAP だけでなく CO も CBF の重要な規定因子ではないか^{47, 48)}と再度評価されつつあるなかで、PCAS やその他の acute brain injury の患者において「CO を犠牲にした循環管理」は避けるべきだというのが筆者の所感である。血管拡張が起きることだけを“sepsis-like syndrome”と表現するのではなく、常に心機能に注意を払いつつ適切な血管収縮薬でのサポートを行うことまでを含めて“sepsis-like syndrome”をとらえるべきであろう。

色ベタ
文献 1/2a 5/23 MB 31 20H

1. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Council on Stroke. *Resuscitation* 2008 ; 79(3) : 350-79. PMID : 00000000
2. Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, et al. Intensive care unit mortality after cardiac arrest : the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med* 2013 ; 39(11) : 1972-80. PMID : 00000000
3. Geocadin RG, Callaway CW, Fink EL, et al. Standards for Studies of Neurological Prognostication in Comatose Survivors of Cardiac Arrest : A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019 ; 140(9) : e517-42. PMID : 00000000
4. Perkins GD, Neumar R, Hsu CH, et al. Improving Outcomes After Post-Cardiac Arrest Brain Injury : A Scientific Statement From the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation* 2024 ; 201 : 110196. PMID : 00000000
5. Sekhon MS, Ainslie PN, Griesdale DE. Clinical pathophysiology of hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest : a "two-hit" model. *Crit Care* 2017 ; 21(1) : 90. PMID : 00000000
6. Hoiland RL, Robba C, Menon DK, Citerio G, Sandroni C, Sekhon MS. Clinical targeting of the cerebral oxygen cascade to improve brain oxygenation in patients with hypoxic-ischaemic brain injury after cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2023 ; 49(9) : 1062-78. PMID : 00000000
7. Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM, Knudsen GM, Boesgaard S, Aldershvile J. Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 2001;32(1):128-32. PMID : 00000000
8. Ameloot K, De Deyne C, Eertmans W, et al. Early goal-directed haemodynamic optimization of cerebral oxygenation in comatose survivors after cardiac arrest: the Neuroprotect post-cardiac arrest trial. *Eur Heart J* 2019 ; 40(22) : 1804-14. PMID : 00000000
9. Kjaergaard J, Møller JE, Schmidt H, et al. Blood-Pressure Targets in Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2022 ; NEJ-Moa2208687. PMID : 00000000
10. Sandroni C, Cronberg T, Sekhon M. Brain injury after cardiac arrest : pathophysiology, treatment, and prognosis. *Intensive Care Med* 2021 ; 47(12) : 1393-414. PMID : 00000000
11. Sandroni C, Skrifvars MB, Taccone FS. Brain monitoring after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2023 ; 29(2) : 68-74. PMID : 00000000
12. Sekhon MS, Griesdale DE. Individualized perfusion targets in hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest. *Crit Care* 2017 ; 21(1) : 259. PMID : 00000000
13. Eastwood G, Nichol AD, Hodgson C, et al. Mild Hypercapnia or Normocapnia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine* 2023 ; 0(0) : null. PMID : 00000000

14. Janz DR, Hollenbeck RD, Pollock JS, McPherson JA, Rice TW. Hyperoxia is associated with increased mortality in patients treated with mild therapeutic hypothermia after sudden cardiac arrest. *Crit Care Med* 2012 ; 40(12) : 3135-9. PMID : 00000000
15. Kilgannon JH, Jones AE, Parrillo JE, et al. Relationship between supranormal oxygen tension and outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Circulation* 2011 ; 123(23) : 2717-22. PMID : 00000000
16. Bernard SA, Bray JE, Smith K, et al. Effect of Lower vs Higher Oxygen Saturation Targets on Survival to Hospital Discharge Among Patients Resuscitated After Out-of-Hospital Cardiac Arrest : The EXACT Randomized Clinical Trial. *JAMA [Internet]* 2022 [cited 2022 Nov 1]; Available from : <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2798013>
17. Schmidt H, Kjaergaard J, Hassager C, et al. Oxygen Targets in Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2022 ; NEJ-Moa2208686. PMID : 00000000
18. Ameloot K, Genbrugge C, Meex I, et al. Low hemoglobin levels are associated with lower cerebral saturations and poor outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2015 ; 96 : 280-6. PMID : 00000000
19. Wormsbecker A, Sekhon MS, Griesdale DE, Wiskar K, Rush B. The association between anemia and neurological outcome in hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest. *Resuscitation* 2017 ; 112 : 11-6. PMID : 00000000
20. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999 ; 340(6) : 409-17. PMID : 00000000
21. Robba C, Taccone FS, Citerio G. Monitoring cerebral oxygenation in acute brain-injured patients. *Intensive Care Med* 2022 ; 48(10) : 1463-6. PMID : 00000000
22. Nakashima R, Hifumi T, Kawakita K, et al. Critical Care Management Focused on Optimizing Brain Function After Cardiac Arrest. *Circ J* 2017 ; 81(4) : 427-39. PMID : 00000000
23. Norisue Y, Fujimoto Y, Nakagawa K. Preliminary guideline- and pathophysiology-based protocols for neurocritical care. *J intensive care* 2018 ; 6(1) : 45. PMID : 00000000
24. Bogossian EG, Taccone FS. Fever management in acute brain injury. *Current Opinion in Critical Care* 2022 ; 28(2) : 130. PMID : 00000000
25. Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest. *The New England Journal of Medicine* 2002 ; 8. PMID : 00000000
26. Bernard SA, Jones BM. Treatment of Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with Induced Hypothermia. *The New England Journal of Medicine* 2002;7. PMID : 00000000
27. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2013 ; 369(23) : 2197-206. PMID : 00000000
28. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, et al. Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2021 ; 384(24) : 2283-94. PMID : 00000000

29. Johnson NJ, Danielson KR, Counts CR, et al. Targeted Temperature Management at 33 Versus 36 Degrees : A Retrospective Cohort Study. *Critical Care Medicine* 2020 ; 48(3) : 362-9. PMID : 00000000
30. Okazaki T, Hifumi T, Kawakita K, Kuroda Y, the Japanese Association for Acute Medicine out-of-hospital cardiac arrest (JAAM-OHCA) registry. Targeted temperature management guided by the severity of hyperlactatemia for out-of-hospital cardiac arrest patients: a post hoc analysis of a nationwide, multicenter prospective registry. *Ann Intensive Care* 2019 ; 9(1) : 127. PMID : 00000000
31. Callaway CW, Coppler PJ, Faro J, et al. Association of Initial Illness Severity and Outcomes After Cardiac Arrest With Targeted Temperature Management at 36°C or 33°C. *JAMA Netw Open* 2020 ; 3(7) : e208215. PMID : 00000000
32. Nishikimi M, Ogura T, Nishida K, et al. Outcome Related to Level of Targeted Temperature Management in Postcardiac Arrest Syndrome of Low, Moderate, and High Severities: A Nationwide Multicenter Prospective Registry. *Critical Care Medicine [Internet]* 2021 [cited 2021 Apr 8] ; Publish Ahead of Print. Available from : <https://journals.lww.com/10.1097/CCM.00000000000005025>
33. Lascarrou JB, Dumas F, Bougouin W, et al. Differential Effect of Targeted Temperature Management Between 32°C and 36°C Following Cardiac Arrest According to Initial Severity of Illness: Insights From Two International Data Sets. *Chest [Internet]* 2022 [cited 2022 Nov 26] ; Available from : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369222040375>
34. Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021 : post-resuscitation care. *Intensive Care Med [Internet]* 2021 [cited 2021 Mar 30]; Available from : <http://link.springer.com/10.1007/s00134-021-06368-4>
35. Rajjoe V, Muehschlegel S, Wartenberg KE, et al. Guidelines for Neuroprognostication in Comatose Adult Survivors of Cardiac Arrest. *Neurocrit Care [Internet]* 2023 [cited 2023 Apr 4]; Available from : <https://doi.org/10.1007/s12028-023-01688-3>
36. Witsch J, Frey H-P, Schmidt JM, et al. Electroencephalographic Periodic Discharges and Frequency-Dependent Brain Tissue Hypoxia in Acute Brain Injury. *JAMA Neurol* 2017 ; 74(3) : 301-9. PMID : 00000000
37. Jozwiak M, Bougouin W, Geri G, Grimaldi D, Carou A. Post-resuscitation shock : recent advances in

- pathophysiology and treatment. *Ann Intensive Care* 2020 ; 10(1) : 170. PMID : 00000000
38. Langeland H, Damás JK, Molnes TE, et al. The inflammatory response is related to circulatory failure after out-of-hospital cardiac arrest : A prospective cohort study. *Resuscitation* 2022 ; 170 : 115-25. PMID : 00000000
39. Bro-Jeppesen J, Johansson PI, Kjaergaard J, et al. Level of systemic inflammation and endothelial injury is associated with cardiovascular dysfunction and vasopressor support in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2017 ; 121 : 179-86. PMID : 00000000
40. Bougouin W, Slimani K, Renaudier M, et al. Epinephrine versus norepinephrine in cardiac arrest patients with post-resuscitation shock. *Intensive Care Med* 2022 ; 48(3) : 300-10. PMID : 00000000
41. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010 ; 362(9) : 779-89. PMID : 00000000
42. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, et al. Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018 ; 72(2) : 173-82. PMID : 00000000
43. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021 ; 47(11) : 1181-247. PMID : 00000000
44. Meyer MAS, Wiberg S, Grand J, et al. Treatment Effects of Interleukin-6 Receptor Antibodies for Modulating the Systemic Inflammatory Response After Out-of-Hospital Cardiac Arrest (The IMICA Trial) : A Double-Blinded, Placebo-Controlled, Single-Center, Randomized, Clinical Trial. *Circulation* 2021 ; 143(19) : 1841-51. PMID : 00000000
45. Anderson RJ, Jinadasa SP, Hsu L, et al. Shock subtypes by left ventricular ejection fraction following out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care* 2018 ; 22(1) : 162. PMID : 00000000
46. Perner A, De Backer D. Understanding hypovolaemia. *Intensive Care Med* 2014 ; 40(4) : 613-5. PMID : 00000000
47. Castle-Kirsbaum M, Parkin WG, Goldschlager T, Lewis PM. Cardiac Output and Cerebral Blood Flow : A Systematic Review of Cardio-Cerebral Coupling. *J Neurosurg Anesthesiol* 2022 ; 34(4) : 352-63. PMID : 00000000
48. Meng L, Hou W, Chui J, Han R, Gelb AW. Cardiac Output and Cerebral Blood Flow The Integrated Regulation of Brain Perfusion in Adult Humans. *Anesthesiology* 2015 ; 123(5) : 1198-208. PMID : 00000000