総 説

心停止後症候群
(Post-Cardiac Arrest Syndrome)

相引眞幸*, 馬越健介*, 大坪里織*
菊池聡*, 松本紘典*, 大下宗亮*
西山隆*

Key words：疫学, 心肺蘇生術, 治療戦略, 病態, 予後評価

はじめに

心肺蘇生術における病態としての,「心停止後症候群」(Post-Cardiac Arrest Syndrome)について, 循環制御領域における話題として, この言葉が提唱された背景や, 心停止後自己心拍が再開した際の集学的治療の概要を述べる. 心肺蘇生後自己心拍が再開した状態は, ロシア研究者であるNegovskyにより, 1972年に蘇生後病として報告されている[1]. 彼はこの時に, 既にこの状態は, 全身性の極めて複雑な病態が絡みあっており, 集学的治療が必要であると指摘している. 国際蘇生連絡協議会(The International Liaison Committee on Resuscitation: ILCOR)は, Negovskyの報告以来, 約40年後の2008年に, この蘇生後病と呼ばれていた状態を, 心停止後症候群と定義した. その背景には, 自己心拍再開後も行われる, 人工呼吸や輸液管理も蘇生術であり, 蘇生後病と言う表現が曖昧であった点がある. さらに, 現在でも自己心拍再開後, 最も重要な脳蘇生の成績が十分ではなく, 心拍再開例で約18%しか神経学的予後良好を得ることができない[2]. このような状況を踏まえ, これまでの自己心拍再開後の病態生理, 治療, 予後などの報告を整理・評価し, 治療レベルの底上げと, 今後の研究の方向性を議論するため, ILCORは, 心停止後症候群に関する声明文を発表した[3,4]. 本稿の筆頭著者は, ILCORの構成組織の一つであるアジア蘇生協議会(Resuscitation Council of Asia: RCA)に推薦され, その声明文作成に参画したので, その内容を概説する. また, この声明文が発表されてから以降の, 本症候群に関係する最近の論文も紹介する.

*愛媛大学大学院医学研究科救急侵襲制御医学講座

心停止後症候群のILCOR声明文の概要

A. 声明文作成の背景

前述のとおり, 蘇生後病などの表現を是正することと, 自己心拍再開後の生存率および神経学的予後改善を目的に, これまでの知見を評価し, この声明文としてまとめた.

B. 疫 学

1. 生存率と神経学的予後

欧米での, 院外心停止後自己心拍再開例における, 院内死亡率は約60から70%程度と報告されている[5,6]. なお, 日本からの報告では, 院内死亡率は約90%であった[7]. しかし, このデータは, 心原性以外のものや, 寝たきり高齢者でも, 心肺蘇生術が施行されて病院に搬送される我が国の事情を反映しているものと考えられる. 以上の報告の中で, 国レベルや同一国内でも地域差などが指摘されている. さらに, 心停止後症候群患者における院内死亡率に施設間の差が報告されている[8]. いずれにしても, 心停止後症候群の死亡率には, ばらつきがあることは確かであり, 今後, 心停止後症候群に対する共通の治療指針が, 実施されることが重要である.

Presented by Medical*Online

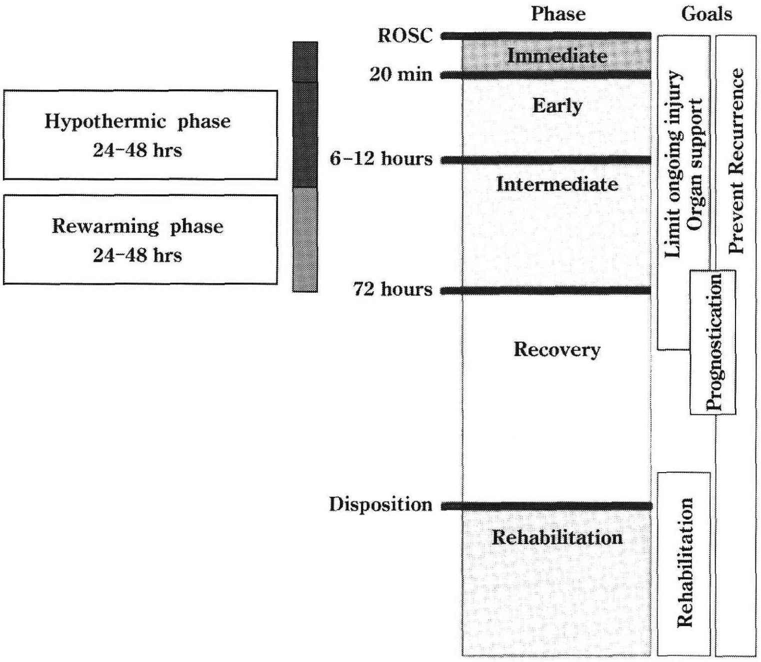

図1　Phases of post-cardiac arrest syndrome

2. 疫学における時期的な定義[3,4]（著者一部改変）（図1）

以上のような時期的分類を，共通化することで，どの時期に，どの程度の心停止後症候群の患者が死亡するか，あるいは症状が固定するかなど，明らかになり治療戦略上有益である．ちなみに，低体温療法を施行すると，復温終了まで，48から72時間程度かかる．この時期に何らかの，神経学的予後評価が出来れば有用と考える．現在，心拍再開24～48時間後に採取されたneuron-specific enolase (NSE)や，S-100蛋白の末梢血中濃度上昇が，神経学的予後不良を予測できると報告されている[9]．しかし，低体温療法が，心停止後意識障害患者の標準治療となった現在，そのNSEやS-100蛋白への低体温療法自体の影響を検証する必要があること，また検査に要する時間などを考えると，ベッドサイドで，さらに簡便・確実な検査法の開発が必要である．

C. 心停止後症候群の病理

1. 心停止後脳損傷 (Post-Cardiac Arrest Brain Injury)

虚血・再灌流障害が主病態で，虚血による神経細胞死には，神経興奮性，細胞内カルシウム過剰流入，細胞毒性因子など多くの原因が複合的に作用すると考えられている[10,11]．さらに，脳血管自動能の破綻などが生じ，これらの病態に，拍車をかけることも想定される[12]．特に虚血耐性の少ない，海馬，皮質などにおける神経細胞障害は，虚血数時間後から起こり24時間程度で不可逆的となるため[13]，早期の治療開始が必要である．心原性心停止例の自己心拍再開後の脳浮腫による頭蓋内圧は高度ではない[14]ため，脳圧管理は，本病態の主要な治療目標ではない．なお，くも膜下出血による心肺停止例では，脳腫脹が著明で，頭蓋内圧が著明に上昇するが，そのような例は，むしろ例外的である．

2. 心停止後心筋不全 (Post-Cardiac Arrest Myocardial Dysfunction)

心停止後自己心拍再開後は，急性冠不全などの特別な心筋病変がないか，あるいは治療されれば，約24時間で心機能は，ほぼ正常値に回復すると報告されている[15]．これはあくまで，常温管理での報告であり，今後，低体温療法中の循環管理についての検討が必要である．なお，心筋不全に関して，心停止による影響も重要であるが，心停止の原因となった急性心筋梗塞などの心筋病変のほうが，心停止後症候群例の管理においては重要である．最近，低体温療法の心筋保護作用が報告され

Presented by Medical*Online

ている[16,17]．しかし，我々は，麻酔下家兎における検討ではあるが，低体温中の血圧変動に対する心臓の反応性の低下を報告している[18]．さらに，Kuwagataらの頭部外傷例における検討では，低体温中の心筋の拡張障害が報告されており[19]，今後の更なる臨床例での検討が必要である．

3．全身性虚血・再灌流障害 (Systemic Ischemic/Reperfusion Response)

心拍再開後，虚血・再灌流障害の一生体反応として，各種の炎症性サイトカインが放出される．そのため，"敗血症類似状態"として取り扱う考え方がある[20]．しかし，実際の敗血症例との比較が，同報告で行われており，血清IL-6やIL-8は，院外心停止例の自己心拍再開例は，敗血症例に比し，その増加は著明でなく，それらのサイトカインを調整することが治療に結び付くか否か，今後の検討が必要である．一方，凝固系も亢進することが指摘されており，抗凝固療法が，予後に影響するか否か検討されている[21]が，現在までに陽性結果を示した報告はない．

4．残存する心停止の原病 (Persistent Precipitating Pathology)

1997年の米国の報告では，院外心停止例で，自己心拍が再開した例を対象に，緊急冠動脈造影を行った結果，以下のことが明らかになった[22]．1）心停止後症候群の患者の約48%に，急性冠動脈閉塞が合併している，2）それらの冠動脈閉塞例の約26%では，ST上昇がなかった．以上の事実は，院外心停止例における急性冠症候群（Acute Coronary Syndrome: ACS）の役割の大きさと，心拍再開例では，心電図上明らかな異常がなくとも，既往歴，発症形態などを勘案して，冠動脈造影を試みる価値があることを示唆している．

一方，2009年のフランスのグループの報告では，院外心停止の自己心拍再開例の内，何らかの冠動脈疾患を有した例は約63%であったが，ASCは約37%で，Percutaneous Coronary Intervention（PCI）が有効であったものは，その内の約30%であり，PCIが生命予後の独立因子ではないとの結果であった[23]．しかし，その報告の中で，心臓が原因と思われる院外心停止は，全体の約70%であり，心停止後症候群患者の治療方針として，心臓に対する処置に主眼をおくことには，変わりはないものと思われる．

D．心停止後症候群における治療戦略について，以下の6項目が挙げられている

軽度低体温療法 (Mild Therapeutic Hypothermia)
早期冠動脈形成術 (Early Coronary Revascularization)
早期血行動態適正化 (Early Hemodynamic Optimization)
調節された再酸素化 (Controlled Reoxygenation)
血糖管理 (Glucose Control)
高流量血液濾過療法 (High-Volume Hemofiltration)

1．軽度低体温療法 (Mild Therapeutic Hypothermia)

オーストラリアのDr. Bernardらによって，心室細動による院外心停止で，院外で自己心拍が再開した症例における低体温療法の神経学的予後への効果が検討された．その結果，自己心拍再開後12～24時間の，32～34℃の低体温療法は，心停止後脳症の予後を改善すると報告された[24]．ただし，研究条件を銘記する必要がある．すなわち，1）心室細動による院外心停止で，院外で自己心拍再開例，2）2時間以内に32～34℃にすること，3）低体温期間は12時間程度などである．

一方，Dr. Bernardが中心となった同療法のMulti-center RCTの結果も，同号に掲載されている[25]．対象および目標体温は，前述の報告と同様であるものの，1）目標到達時期は4～16時間後，2）低体温期間は24時間であった．このような方法や結果の差があるが，共通して以上の2報告で同様な神経保護効果が検出されたことは興味深い．いずれにしても，以上のような結果から，低体温療法を，心停止後脳症の標準治療とする勧告が，2006年に，国際蘇生連絡協議会（ILCOR）から出された．

2．早期冠動脈再開術 (Early Coronary Revascularization)

院外心原性心停止例に関しては，前述したとおり，心停止に陥った原疾患を改善することが欠かせない．その意味で，前述した6項目の治療戦略の内，低体温療法と早期のPCIによる冠血行再開の併用が重要で，事実，院外心停止自己心拍再開

Presented by Medical*Online

例において，上記の2つの治療戦略を組み合わせることで，180日目の生命予後を改善したとの報告がある[26]．

3. 上記以外の治療戦略

①早期の血行動態安定化 (Early Hemodynamic Optimization)

血行動態を厳重に監視し，一定のアルゴリズムに準じて，前負荷，後負荷，心収縮力などを至適な状態に早期に改善する．その結果として，組織の酸素代謝を正常にし，PCAS例の予後改善を目標にする．既に敗血症の治療戦略として，Early Goal Directed Therapy(EGDT)が一定の効果を示している[27]．心停止後症候群に対するEGDTの中心的概念は，心臓に対するケアである．すなわち，早期の冠血流再開術，IABP(Intra-Aortic Balloon Pumping)，カテコラミンでは，Norepinephrine および Dobutamine が重要であること，また，低体温療法の導入に際しては，輸液負荷が重要で，IABP およびカテコラミンの併用が重要であると言う．最近，経食道心エコーを自己心拍再開例の心機能評価に有効であると報告されている[28]．経胸壁心エコー法との比較や，どのようなカテコラミンが最適かなどについて，今後の症例の蓄積が必要である．

②慎重な再酸素化(Controlled Reoxygenation)

PCAS症例において，自己心拍再開後の1時間を100%酸素で人工呼吸した場合，吸入酸素濃度を調節し，経皮的酸素飽和度を94から96%に管理した場合に比し，神経学的予後が悪化することが報告されている[24]．想定機序としては，100%酸素で人工呼吸すると過剰なfree radicalが産生されることによる[25]．なお，この問題は，2015年の心肺蘇生ガイドラインの基礎になるCoSTR(Consensus of Science, Treatment and Recommendations)において注目されている項目の一つである．

③血糖管理(Glucose Control)

高血糖によって，PCAS例における神経学的予後が悪化するとの報告があり[31]，血糖管理の重要性は以前から指摘されており，必要な管理である[32]．ただし，あまり厳密な血糖管理は低血糖の原因になり，我々の施設では血糖値は150から200mg/dl程度を目標にしている．

④高流量血液濾過(High-Volume Hemofiltration)

PCAS例では，炎症性サイトカインが放出されるため，"敗血症類似状態"として取り扱う考え方がある[20]．しかし，PCAS例でのサイトカイン産生は，敗血症例の約3分の1以下であり，血液濾過によってサイトカインを調整することが治療[33]に結び付くか否か，今後の検討が必要である．

治療のまとめ

心停止後症候群の意識障害例に対する治療戦略として，現在のところ最も信頼できるものは，軽度低体温療法と早期冠動脈再開術である．重要な点は，この2つの治療を，併せて行う戦略である．多くの報告により，この併用戦略で，神経学的予後良好例が，対照群より20〜30%程度増えることが明らかにされており期待できる．また，血糖管理や早期血行動態適正化などの治療も併せて行う多重治療戦略により，さらに神経学的予後改善が期待でき，さらなる検討が必要である．

最後に

今回，心肺蘇生領域のトピックスとして「心停止後症候群」を挙げ概説した．本稿で述べた心停止後症候群の病態や，多重治療戦略の重要性が理解され，その治療法がさらに実施・検討が進むことを願うものである．また，そのような治療経過のなかで，正確に生命予後のみならず神経学的予後が推定できれば，社会的にも医療経済上も有益であろう．今後さらに治療戦略と，その効果判定としての神経学的予後評価が並行して検討されることを望むものである．

文献

1) Negovsky VA: The second step in resuscitation−the treatment of the "post-resuscitation disease". Resuscitation 1972; 1: 1-7.
2) Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, et al: First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. JAMA 2006; 295: 50-7.
3) 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, et al. Resuscitation 2008; 79: 350-79.
4) Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, et al: Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the

Presented by Medical*Online

International Liaison Committee on Resuscitation, et al., Circulation 2008; 118: 2452-83.
5) Stiell IG, Wells GA, Field B, et al; Ontario Prehospital Advanced Life Support Study Group: Advanced cardiac life support in out-of-hospital cardiac arrest. N Engl J Med 2004; 351: 647-56.
6) Keenan SP, Dodek P, Martin C, et al: Variation in length of intensive care unit stay after cardiac arrest: where you are is as important as who you are. Crit Care Med 2007; 35: 836-41.
7) Mashiko K, Otsuka T, Shimazaki S, et al: An outcome study of out-of-hospital cardiac arrest using the Utstein template—a Japanese experience. Resuscitation 2002; 55: 241-6.
8) Carr BG, Kahn JM, Merchant RM, et al: Inter-hospital variability in post-cardiac arrest mortality. Resuscitation 2009; 80: 30-4.
9) Grubb NR, Simpson C, Sherwood RA, et al: Prediction of cognitive dysfunction after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest using serum neuron-specific enolase and protein S-100. Heart 2007; 93: 1268-73.
10) Neumar RW: Molecular mechanisms of ischemic neuronal injury. Ann Emerg Med 2000; 36: 483-506.
11) Lipton P: Ischemic cell death in brain neurons. Physiol Rev 1999; 79: 1431-568.
12) Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM, et al: Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest. Stroke 2001; 32: 128-32.
13) Pulsinelli WA: Selective neuronal vulnerability: morphological and molecular characteristics. Prog Brain Res 1985; 63: 29-37.
14) Sakabe T, Tateishi A, Miyauchi Y, et al: Intracranial pressure following cardiopulmonary resuscitation. Intensive Care Med 1987; 13: 256-9.
15) Laurent I, Monchi M, Chiche JD, et al: Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 2110-6.
16) Hale SL, Kloner RA: Mild hypothermia as a cardioprotective approach for acute myocardial infarction: laboratory to clinical application. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2011; 16: 131-9.
17) Schmidt-Schweda S, Ohler A, Post H, et al: Moderate hypothermia for severe cardiogenic shock (COOL Shock Study I & II). Resuscitation 2012 Oct. 5th,. [Epub ahead of print]
18) Xu H, Aibiki M, Seki K, et al: Effects of induced hypothermia on renal sympathetic nerve activity and baroreceptor reflex in urethane-anesthetized rabbits. Crit Care Med 2000; 28: 3854-60.
19) Kuwagata Y, Oda J, Ninomiya N, et al: Changes in left ventricular performance in patients with severe head injury during and after mild hypothermia. J Trauma 1999; 47: 666-72.
20) Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, et al: Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. Circulation 2002; 106: 562-8.
21) Adrie C, Monchi M, Laurent I, et al: Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 21-8.
22) Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, et al: Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. N Engl J Med 1997; 336: 1629-33.
23) Anyfantakis ZA, Baron G, Aubry P, et al: Acute coronary angiographic findings in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. Am Heart J 2009; 157: 312-8.
24) Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al: Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med 2002; 346: 557-63.
25) Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med 2002: 346: 549-56.
26) Wolfrum S, Pierau C, Radke PW, et al: Mild therapeutic hypothermia in patients after out-of-hospital cardiac arrest due to acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing immediate percutaneous coronary intervention. Crit Care Med 2008; 36: 1780-6.
27) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345: 1368-77.
28) Gruenewald M, Meybohm P, Broch O, et al: Visual evaluation of left ventricular performance predicts volume responsiveness early after resuscitation from cardiac arrest. Resuscitation 2011; 82: 1553-7.
29) Balan IS, Fiskum G, Hazelton J, et al: Oximetry-guided reoxygenation improves neurological outcome after experimental cardiac arrest. Stroke 2006; 37: 3008-13.
30) Liu Y, Rosenthal RE, Haywood Y, et al: Normoxic ventilation after cardiac arrest reduces oxidation of brain lipids and improves neurological outcome. Stroke 1998; 29: 1679-86.
31) Longstreth WT Jr, Inui TS: High blood glucose level on hospital admission and poor neurological recovery after cardiac arrest. Ann Neurol 1984; 15: 59-63.
32) Wass CT, Scheithauer BW, Bronk JT, et al: Insulin treatment of corticosteroid-associated hyperglycemia and its effect on outcome after forebrain ischemia in rats. Anesthesiology 1996; 84: 644-51.
33) Laurent I, Adrie C, Vinsonneau C, et al: High-volume hemofiltration after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized study. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 432-7.

Presented by Medical*Online