

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 28 日現在

機関番号：34417

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24791940

研究課題名(和文)心原性院外心肺停止症例に対する集学的治療効果に関する研究

研究課題名(英文)The research about efficacy of intensive care for out-of-hospital cardiac arrest patients with cardiac etiology

研究代表者

早川 航一 (HAYAKAWA, Koichi)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：60403086

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：我々は2011年に大阪府の主要救急医療施設が参画するCRITICAL study groupを設立し、院外心肺停止症例(病院の外で心停止に陥った症例)の病院前データに病院到着後データを連結させるレジストリーを確立した。本レジストリーは年間2000例の院外心肺停止症例が登録され世界的にみても類をみないものであり記述論文として報告した(Journal of Intensive Care, 2016)。本データを用いて、心臓が原因で病院の外で心停止に陥った症例に対する精度の高い予後予測式を確立し国際学会で発表した。本研究成果は心原性院外心肺停止症例に対する積極的治療の適応判断に有用であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Accurate prediction of neurological outcome for patients with return of spontaneous circulation (ROSC) following out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) at the time of initial hospital admission will be helpful when considering indications for intensive therapies, such as coronary intervention. We established a multi-center, prospective cohort that included Utstein data in prehospital and treatment contents and data after hospital arrival in 2011. The purpose of this study was to determine the most important indicators of prognosis in patients with ROSC following OHCA and to develop a best outcome prediction model. Multivariate logistic regression analysis was used to identify independent prognostic factors and to develop the best prediction model. We have established highly accurate prediction formula, was presented at an international conference. The results of this research may be useful for family counseling, decision making, and review of treatment in case of OHCA.

研究分野：救急医学

キーワード：心原性院外心肺停止 集学的治療 神経学的予後 心肺蘇生 予後予測 低体温療法

1. 研究開始当初の背景

Basic life support (BLS) や自動体外式除細動器 (AED) が社会へ普及しつつあるなど、“救命の連鎖”の質が向上し、院外心肺停止患者の自己心拍再開率は年々増加してきているが、社会復帰する症例は未だ少ないのが現状である。ウツタイン大阪プロジェクトは1998年に始まった、大阪府民約880万人を対象とした、前向きかつ地域網羅的な院外心肺停止症例に関するコホート研究である。ウツタイン大阪のデータによれば、発症目撃のある心原性院外心肺停止症例の約35.6%が自己心拍再開しているのに対し、良好な神経学的予後が得られている症例は約3.4%に過ぎない。近年、心原性院外心肺停止症例に対し、冠動脈インターベンション (PCI) や低体温療法、経皮的な心肺補助装置 (PCPS) が積極的に行われるようになり、良好な成績が報告されている。これらの集中治療はマンパワーを要するだけでなく、莫大なコストがかかるため、その適応の判断に際しては慎重でなければならない。我々は自己心拍再開の時点で予後予測することができれば、それら集中治療の適応判断に有用であると考え、心原性院外心肺停止症例に対する的中率の高い予後予測式を確立し、2012年 *Resuscitation* 誌に発表した。本予測式は来院の時点で予後予測できる利点を有している反面、病院到着後に得られる生化学データや入院後の治療内容が予後に与える影響については十分に考慮されていなかった。今回、我々は病院到着後データや集中治療が予後に与える影響を検証したうえで、新たな予後予測式を確立する必要があると考えた。

2. 研究の目的

ウツタイン大阪のデータ (病院前データ) に病院到着後データや治療内容を連結したレジストリーを構築し、病院到着後データや治療内容を踏まえた、心原性院外心肺停止症例に対する精度の高い新たな予後予測式を確立することである。

3. 研究の方法

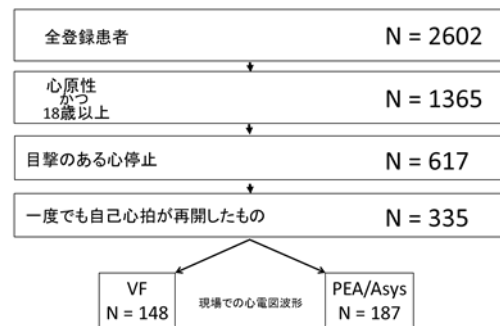
2011年、大阪府内にある11の3次救急医療機関病院および2次救急医療機関病院1施設より構成されるCRITICAL groupを設立し、ウツタインデータに病院到着後データを連結させるレジストリーを確立した。2012年7月より参加施設へ搬送された全症例の前向き集計を開始した。病院前で救命処置が行わ

れなかった症例および本レジストリーへの登録について家族が同意しなかった症例は除外した。なお、本レジストリーは責任研究施設である大阪大学と京都大学の倫理委員会にて承認を得た。また、必要に応じ、参画医療機関においても倫理委員会の承認を得た。

(1) 対象

2012年7月1日から2013年12月31日の期間中に研究参加施設へ搬送された18歳以上の心原性院外心肺停止症例のうち、目撃があり、一度でも自己心拍再開があったものを対象とした。救急隊現場到着時の初期心電図波形で分け、心室細動 (VF) 症例148例、無脈性電気活動 (PEA) / 心静止 (asystole) 症例187例が対象となった。Patient flowを下に示す。

●対象患者



心原性あるいは非心原性の診断は診療にあたった医師により行われ、脳血管障害や呼吸器疾患、悪性腫瘍、外傷、溺水、窒息といった非心原性の原因が明らかでない場合を心原性とした。

(2) データ

病院到着後データは匿名化されたうえで各施設の医師あるいは医療スタッフがweb formへ入力した。入力されたデータはシステム化されたチェック機構によりチェックされたうえで、最終的にはCRITICAL studyワーキンググループメンバーにより確認された。病院到着後データは救急覚知時間、年齢、性別の3つの項目によって消防で集計されたウツタインデータと連結させた。収集したデータを以下に示す。

救急隊病院到着時刻、病院到着後の自己心拍再開の有無 (有ならその時刻)、病院到着後最初に記録された心電図波形、除細動実施の有無、気管挿管実施の有無、PCPS施行の有無、大動脈内バルーンパンピング施行の有無、冠動脈造影検査施行の有無、冠動脈インターベンション施行の有無、脳低温療法施行の有無、蘇生中に使用した薬剤の種類、病院到着時の血液ガス分析 (base deficitを含む)、乳酸値、血糖値、尿素窒素、クレアチニン、総

蛋白、アルブミン、血清ナトリウム、カリウム、アンモニア値、発症 1 か月後と 90 日後の神経学的予後 (Cerebral Performance Category; CPC, CPC1: 脳機能良好、CPC2: 中等度脳機能障害、CPC3: 高度脳機能障害、CPC4: 昏睡あるいは植物状態、CPC5: 死亡)

(3) 統計学的解析

予後予測因子を抽出し、予後予測式を確立するため以下の解析を行った。なお、予後予測因子の抽出および予測式の確立は救急隊現場到着時の心電図波形別 (VF あるいは PEA/Asystole) に行った。まず、予後と関係する可能性のある項目と予後の関係を単変量解析で分析した。p 値が 0.2 以下のものを説明変数、1 か月後の神経学的予後を従属変数として、ロジスティック回帰分析を施行した。連続変数は中央値と四分位数で示した。カテゴリカル変数は全体の割合を示した。連続変数の比較には Mann-Whitney's U test を用い、カテゴリ変数の比較には χ^2 test、もしくは Fisher's exact test を用いて行った。検定手法には両側検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありと定義した。すべての解析は SPSS for Windows Ver. 21.0 を用いて施行した。

4. 研究成果

患者背景を表 1 に示した。救急隊による気管挿管実施の有無、アドレナリン投与の有無、虚脱から病院到着まで時間以外の項目で有意差がみられた。次に各項目と予後の関係を単変量解析した結果を表 2 に示した。VF 症例の解析では年齢、バイスタンダー CPR の有無、救急隊による気管挿管実施の有無、救急隊によるアドレナリン投与の有無、虚脱から病院到着までの時間、虚脱から自己心拍再開までの時間、病院前での自己心拍再開の有無、base deficit、血清カリウム値において p 値が 0.2 以下であった。PEA/Asys 症例の解析では、年齢、救急隊目撃の心肺停止、救急隊による気管挿管実施の有無、救急隊によるアドレナリン投与の有無、虚脱から病院到着までの時間、虚脱から自己心拍再開までの時間、病院前での自己心拍再開の有無、VF への移行の有無、base deficit、血清カリウム値において p 値が 0.2 以下であった。p 値が 0.2 以下のものを説明変数、1 か月後の神経学的予後を従属変数として施行したロジスティック回帰分析の結果を表 3 に示した。VF 症例の解析では年齢、虚脱から心拍再開までの時間、base deficit の 3 因子が独立した予後規定因子として抽出された。PEA/Asys 症例の解析では VF への移行の有無、虚脱から心拍再開までの時間、血清カリウム値が予後規定因子として抽出された。ロジスティック回帰分析では、予後良好率は下記のように表され、予測式の正確性を表す ROC 曲線下面積 (Area under the curve: AUC) は VF で 0.862、PEA/Asys で 0.944 と高い予測精度であった。

VF 症例の予後予測式

$$P(\text{予後良好率}) = \frac{e^X}{1 + e^X}$$

$$X = 6.54 - 0.061 \times \text{年齢(才)} - 0.068 \times \text{TROSC(分)} - 0.094 \times \text{base deficit(mEq/l)}$$

PEA/Asystole 症例の予後予測式

$$P(\text{予後良好率}) = \frac{e^X}{1 + e^X}$$

$$X = 4.73 + 2.289 \times \text{VFへの移行(あり=1, なし=0)} - 0.101 \times \text{TROSC(分)} - 0.927 \times \text{血清K値(mEq/l)}$$

表 1 : 患者背景

	VF N = 148	PEA/Asys N = 187	P value
年齢(才)	65.0 (53.0-75.75)	76.0 (67.0-84.0)	0.000
性別(男性)	83.8%	70.1%	0.004
バイスタンダーCPR(あり)	29.7%	18.2%	0.014
救急隊目撃の心停止(あり)	6.1%	14.4%	0.02
救急隊による気管挿管(あり)	17.6%	24.6%	0.141
救急隊によるアドレナリンの投与(あり)	27.0%	24.1%	0.613
虚脱から病院到着までの時間(分)	29.0 (21.25-37.0)	30.0 (21.0-36.0)	0.738
虚脱から自己心拍再開までの時間(分)	25.0 (13.0-40.0)	36.0 (21.0-49.0)	0.003
病院前での心拍再開(あり)	56.8%	31.6%	0.000
VFへの移行(あり)	—	14.4%	
Base deficit (mEq/l)	13.1 (8.8-18.3)	17.2 (11.6-21.9)	0.000
血清クレアチニン (mg/dl)	1.1 (0.9-1.3)	1.3 (1.0-2.0)	0.000
血清カリウム (mEq/l)	4.1 (3.6-4.8)	5.1 (4.2-6.1)	0.000
PCPS施行(あり)	30.4%	8.0%	0.000
脳低温療法(あり)	64.9%	19.3%	0.000
予後良好率(全体におけるCPC1,2の割合)	41.9%	10.7%	0.000

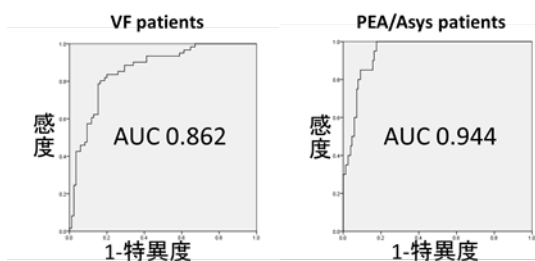
表 2 : 単変量解析

	VF (N = 148)	PEA/Asys (N = 187)
	p	p
年齢(才)	0.001	0.004
性別(男性)	0.258	1.000
バイスタンダーCPR(あり)	0.047	1.000
救急隊目撃の心停止(あり)	0.305	0.047
救急隊による気管挿管(あり)	0.125	0.004
救急隊によるアドレナリンの投与(あり)	0.001	0.004
虚脱から病院到着までの時間(分)	0.004	0.007
虚脱から自己心拍再開までの時間(分)	< 0.001	< 0.001
病院前での心拍再開(あり)	< 0.001	< 0.001
VFへの移行(あり)	—	0.047
Base deficit (mEq/l)	0.001	0.002
血清クレアチニン(mg/dl)	0.933	0.881
血清カリウム(mEq/l)	0.049	< 0.001

表 3 : ロジスティック回帰分析

VF patients	オッズ比	信頼区間	p value
年齢	0.941	0.909-0.974	p = 0.001
虚脱から心拍再開までの時間	0.934	0.904-0.965	p < 0.001
Base Deficit	0.911	0.844-0.982	p = 0.016
PEA/Asys patients	オッズ比	信頼区間	p value
VFへの移行	9.862	1.266-76.86	p < 0.05
虚脱から心拍再開までの時間	0.904	0.86-0.95	p < 0.001
血清カリウム値	0.396	0.185-0.844	p < 0.05

図1：ROC 曲線と ROC 曲線下面積（AUC）



考察

心肺停止症例の予後予測に関しては下に示すような諸家の報告がある。いずれの報告でも結果を得るのに時間を要するデータ（因子）を予後予測因子としているため、蘇生直後に予後予測できないという欠点があった。本研究により得られた予後予測式は心拍が再開して、血清カリウム、base deficit の結果を得るのに約3分程度を要するのみであり、かなり迅速に予後予測できる利点を有していると言える。また、予測式の正確性を表すAUCも諸家の報告と比べても高い値を誇っており、迅速かつ正確性の高い予後予測式であると言える。このことは背景で述べたように、心拍再開後の積極的治療や集中治療の適応を判断するうえで、とても有用であると考えられる。

	解析症例数	Outcome	予測因子	AUC
Adrie, 2006	130	Poor outcome (CPC3,4,5)	Rhythm, No-flow and low-flow intervals, Lactate, Creatinine	0.82
Grubb, 2007	143	Death	NSE at 24-48h S-100 at 24-48h	0.81 0.73
Reisinger, 2006	177	Persistent coma	Peak NSE	0.93
Turedi, 2009	52	Glasgow outcome scale	Ischemia-modified albumin (IMA)	0.74

また、本予測式は2012年 *Resuscitation* 誌に我々が発表した予測式（2012年予測式）より高いAUCを誇っており、病院到着後のデータを加えることで、予測式の正確性が向上する結果となった。2012年予測式では、「病院前心拍再開の有無」が独立した予後規定因子として抽出されていたが、今回の解析では同因子は規定因子として抽出されなかった。2012年予測式を確立するうえで使用したデータは2005-6年ウツタインデータだが、2005-6年のVF症例の病院前心拍再開率は53.3%、PEA/Asys症例は17.2%であった。今回の2012-13年データではVF症例56.8%、PEA/Asys症例31.6%と病院前心拍再開率が上昇していた。これはAEDの普及、救急隊による気管挿管やアドレナリンの投与が開

始されたことを反映していると考えられるが、病院前診療の質が向上することにより、病院前心拍再開率が増加したため、予後を規定する因子とはならなかったものと推測する。

研究開始時は治療内容を含めた予後予測式を確立したいと考えていたが、以下の理由によりPCPSや脳低温療法の施行の有無を説明変数に加えなかった。まず、PCPS施行の有無と予後の関係をクロス集計で解析したところ、PCPS施行例の予後良好率26.7%（12/45）に対しPCPS非施行例は48.5%（50/103）と、PCPS施行例は非施行例と比べ有意に予後不良であった。このことは、PCPS施行例とはPCPSを要した症例で、PCPS非施行例はPCPSを要さなかった症例と捉えると、当然の結果であるといえる。心原性院外心肺停止症例に対するPCPSの有効性を評価するためには、研究デザインの工夫が必要であると考えられる。次に、脳低温療法施行の有無と予後の関係を解析したところ、脳低温療法施行例の予後良好率51%（49/96）に対し非施行例は25%（13/52）と、脳低温療法施行例が有意に予後良好であった。臨床の現場では、心拍再開後の瞳孔所見や自発呼吸の有無といった神経徴候を評価し、ある程度の予後が見込まれる症例に対して、脳低温療法を施行しているのが現状であり、脳低温療法開始時点で治療者のバイアスが存在するため、今回説明変数に加えなかった。単純な後方視的な解析では脳低温療法の有効性の検証は不可能であり、propensity score matching analysisにより患者背景を揃えたうえでの疑似ランダム化解析が必要であると考えられるが、今回得られた症例数では解析できなかったため、レジストリー登録症例数の増加を待って検証する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

Tomoki Yamada, Tetsuhisa Kitamura, Koichi Hayakawa, Kazuhisa Yoshiya, Taro Irisawa, Yoshio Abe, Megumi Ishiro, Toshifumi Uejima, Yasuo Ohishi, Kazuhisa Kaneda, Takeyuki Kiguchi, Masashi Kishi, Masafumi Kishimoto, Shota Nakao, Tetsuro Nishimura, Yasuyuki Hayashi, Takaya Morooka, Junichi Izawa, Tomonari Shimamoto, Toshihiro Hatakeyama, Tasuku Matsuyama, Takashi Kawamura, Takeshi Shimazu, Taku Iwami

Rationale, design, and profile of Comprehensive Registry of In-Hospital Intensive Care for OHCA Survival (CRITICAL) study in Osaka, Japan
Journal of Intensive Care 2016; 4(10), 1-10,
open access 査読有

〔学会発表〕(計1件)

演題名「Prognostic indicators and outcome prediction model for patients with return of spontaneous circulation from cardiopulmonary arrest: Comprehensive Registry of In-Hospital Intensive Care on OHCA Survival (CRITICAL) study in Osaka, Japan」、演者：早川航一、学会名：36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine、期日：2016年3月15 - 18日、場所：ベルギー、Square-Brussels Meeting Center

6 . 研究組織

(1)研究代表者

早川 航一 (HAYAKAWA, Koichi)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：60403086