

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年5月21日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09034

研究課題名(和文) 院外心停止患者の予後改善のためのバイオマーカーと高度集中治療の効果に関する研究

研究課題名(英文) Study regarding the effects of biomarkers and advanced intensive cares on the survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest

研究代表者

北村 哲久 (Kitamura, Tetsuhisa)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：30639810

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では大阪府下院外心停止患者8,721人を集積した。病院搬送後に院内で蘇生行為が実施かつ自己心拍再開が得られた成人心原性1,516症例でカリウム値が高ければ高いほど院外心停止発生1か月後の社会復帰が低くなることを明らかにした(調整傾向 $P<0.001$)。また、病院搬送後に院内で蘇生行為が実施かつ自己心拍再開が得られた成人非外傷性2,894症例で病院到着後のIABP(intra-aortic balloon pumping)使用有無と社会復帰割合との関係も評価し、傾向スコアマッチング解析により、IABP使用群と非IABP使用群との間に院外心停止発生1か月後の社会復帰に違いは認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

院外心停止患者に対するバイオマーカーと高度集中治療に関する先行研究では、ガイドライン上で確立されるようなエビデンスは十分でなかった。本多施設共同前向きにおいて、高カリウム血症と院外心停止患者の予後との関係を明らかにした本解析は、院外心停止後転帰改善のための予後予測をつなぎ、病院搬送後の高度集中治療実施の可否などの基準を提案することができる。また、病院搬送後にIABPという循環補助デバイス導入が院外心停止患者の予後改善と明らかな関係は認められなかったことは、院外心停止患者への循環補助デバイスあり方に一石を投じ、心肺蘇生ガイドラインに貢献できるエビデンスと思われる。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to assess the effects of biomarkers and advanced intensive cares on the survival among patients with OHCA, and has been collected 8,721 OHCA patients from critical care medical centers in Osaka Prefecture between 2012 and 2016. In 1,516 adult patients with OHCA of cardiac origin who achieved return of spontaneous circulation (ROSC), the proportion of favorable neurological outcome (defined as cerebral performance category scale 1 or 2) decreased as the serum potassium level increased in the multivariable analysis (adjusted p for trend <0.001). In 2,894 adult patients with OHCA of non-traumatic origin who achieved ROSC, the proportions of 1-month survival with favorable neurological outcome were almost consistent, and there were no significant differences between the intra-aortic balloon pumping (IABP) use group and the non-IABP use group (adjusted odds ratio, 0.97; 95% confidence interval, 0.55-1.74) by using the propensity-score matched analysis.

研究分野：臨床疫学

キーワード：救急医学 蘇生科学 院外心停止 臨床疫学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本では院外心停止患者は年間約 12 万件発生している (総務省消防庁:平成 30 年度版救急救助の現況)。また急性心筋梗塞による死亡の 3 分の 2 は院外での突然死であり (Circulation. 1993; 88: 2524-31) その対策は公衆衛生学上の重要問題である。日本における国家規模での AED (自動体外式除細動器) の普及 (N Engl J Med. 2010;362:994-1004) ならびに市民による胸骨圧迫のみの心肺蘇生が普及 (Circulation. 2015;132:415-422) が院外心停止患者の社会復帰率の向上に貢献していたが、院外心停止患者の社会復帰率はいまだ低いままである。

それゆえ、次の課題としてさらなる院外心停止患者の社会復帰率向上のために、院外心停止患者の予後に影響する病院搬送後の因子は何か? の検証が求められている。搬送された院外心停止患者は血液データによる様々な評価が実施されるが、蘇生ならびに長期的な予後予測するようなバイオマーカーの検証は十分されていない。また、いくつかの小規模研究において、体温管理療法、体外循環装置の使用等の効果が示され、心拍再開前後の高度集中治療として実施が勧められているが、その効果が最も発揮される対象症例は何か、最適な温度は何か、導入のタイミングなどの確立したプロトコルはなく、心肺蘇生ガイドライン的にもいまだ確立されていない。

2. 研究の目的

本課題では、院外心停止患者の社会復帰率の向上を目的として、大阪府における救命センター等に搬送された院外心停止患者の多施設共同前向きレジストリデータベースを用いて、院外心停止患者の病院搬送後の予後改善に関連するバイオマーカーの探索的評価ならびに高度集中治療の有効性検証を行い、院外心停止患者の治療戦略の改善に貢献できるエビデンスを生み出すことをある。

3. 研究の方法

【研究デザイン】

多施設共同前向きコホート研究

【対象者】

大阪府(対象人口 880 万人)で発生した院外心停止患者のうち、蘇生処置を行なわれ、参加施設(14 施設)に搬送されたもの。(大阪府下の 13 の救命救急センター+1 つの 2 次救急指定病院)

【対象期間】

2012 年 7 月~2016 年の 4 年 6 か月間

【主たるアウトカム】

社会復帰 (脳機能良好な状態での 1 ヶ月生存もしくは 90 日後生存)

【副たるアウトカム】

1 ヶ月生存もしくは 90 日後生存

【測定項目】

(1) (消防庁院外心停止記録:総務省消防庁へ申請・提供を得た): 都道府県、発生日時分、年齢、性別、目撃種別、心停止に至った原因、現場に居合わせた人(バイスタンダー)による心肺蘇生法ならびに実施時刻、AED 除細動有無、初期心電図波形、救急隊による 2 次救命処置(挿管・エピネフリン)、救急隊蘇生関連時刻(覚知・現場到着・救急隊 CPR

開始・病院到着)等。転帰としては、1ヶ月生存ならびに1ヶ月生存時の脳機能カテゴリー。
(2)(病院搬送後記録):都道府県、覚知時刻、病院搬送体制の詳細、年齢、性別、心拍再開、意識状態、除細動、挿管、薬剤投与、心停止原因、高度集中治療詳細:体温管理療法、体外循環治療、カテーテル冠動脈治療、血液データ:血液ガス(pH, PO₂, BE, Lac等)、BUN, Cre, TP, Alb, Na, K, NH₃等。転帰としては、1ヶ月生存ならびに1ヶ月生存時の脳機能カテゴリー、90日後生存ならびに90日後生存時の脳機能カテゴリー。

●(1)消防庁院外心停止記録と(2)病院搬送後記録とを、共通に存在する「都道府県」・「覚知時刻」・「年齢」・「性別」・「1ヶ月生存時の脳機能カテゴリー」をキー項目として、結合させた。

【データクオリティコントロール(病院搬送後記録)】

各症例についての病院搬送後の詳細情報は、搬送先の治療責任医師もしくはその指示のもとに事務方によってWeb上の症例登録フォームに入力され、データサーバで管理される。各症例のデータは登録システムのロジカルチェックならびに研究事務局の目視によってチェックされた。データが不完全な場合は、研究事務局から各参加施設の治療責任医師へ問い合わせた上で修正された。

【統計解析】

(1)院外心停止患者の予後予測因子としての血液ガスデータと生化学データの有用性を検討した。本レジストリでは様々な血液ガスデータと生化学データを集積しているが、我々はまずは病院到着時のカリウム値と院外心停止後の社会復帰との関係に着目し、この因子が転帰に及ぼす影響について、社会復帰割合とカリウムの連続値と関係を Predictive margins で推定し、またカリウム値を4分位に層化して社会復帰のオッズ比を交絡因子で調整した上で多変量ロジスティック回帰分析を用いて評価した。

(2)病院搬送後の高度集中治療の有効性について評価した。具体的な評価項目としては、IABP(intra-aortic balloon pumping:大動脈内バルーンポンピング)の有無が心停止患者の転帰に与える影響について、院外心停止患者の社会復帰を多変量ロジスティック回帰分析により評価した。なお検証にあたっては、一般的な解析では交絡因子の補正が十分でないことも考えられるために、傾向スコアを用いた解析も実施した。

【倫理的配慮】

本研究は、大阪大学大学院医学研究科倫理委員会ならびに参加施設に承認されており、疫学研究に関する倫理指針を遵守して実施され、各病院からの院外心停止患者に関する情報はopt-out方式で収集したデータである(各症例には問い合わせ用のユニーク症例番号を付与)。従って、研究者は個人識別情報を同定することはできない。

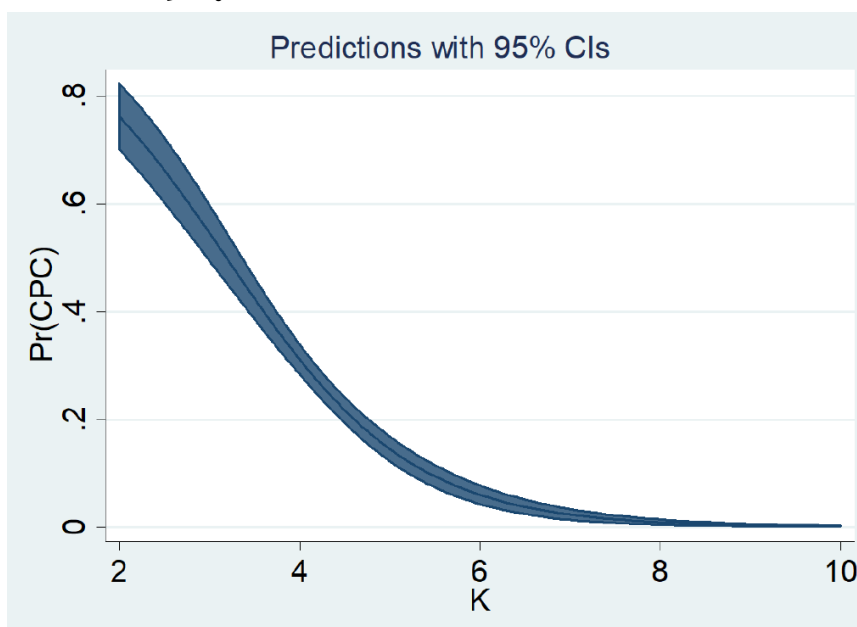
4. 研究成果

2012年7月~2016年12月までの4年半の期間で9,822症例が登録された。そのうち、院内で蘇生行為を実施された9,511件が解析対象であり、消防庁院外心停止記録と結合できた実質に解析可能な症例数は8,721件であった(結合率:91.7% [8,721/9,511])。

<カリウム値と院外心停止後の社会復帰との関係についての解析結果>

病院搬送後に院内で蘇生行為が実施され、かつ自己心拍再開が得られた成人心原性1,516症例を対象に、病院到着時に測定されたカリウム値と院外心停止発生1か月後の社会復帰割合との関係性を評価した。カリウム連続値と社会復帰割合の関係は、病院到着時のカリウム値が高ければ高いほど社会復帰割合は低くなる傾向であった(下図)。カリウム値を4

分位に分けて (Q1 ($K \leq 3.8 \text{ mEq/l}$)、 Q2 ($3.8 < K \leq 4.5 \text{ mEq/l}$)、 Q3 ($4.5 < K \leq 5.6 \text{ mEq/l}$)、 Q4 ($K > 5.6 \text{ mEq/l}$)) 最も低い Q1 群と比較し、カリウム値が最も高い Q4 群の院外心停止発生 1 か月後の社会復帰は調整オッズ比で 0.31 (95% 信頼区間 0.15-0.66) 低いことを明らかにした。さらに、初期心電図波形を電気ショック適応の心室細動と電気ショック非適応の非心室細動に分けたサブグループ解析、eGFR (estimated glomerular filtration rate : 推定糸球体濾過量) を 30 mL/m/1.73 m^2 未満、 $30-60 \text{ mL/m/1.73 m}^2$ 、 60 mL/m/1.73 m^2 以上に分けたサブグループ解析においても、最も低い Q1 群と比較し、カリウム値が最も高い Q4 群の院外心停止発生 1 か月後の社会復帰は調整オッズ比で低い傾向があることを明らかにした。このように、病院到着時に測定されたカリウム値は、自己心拍再開を得た院外心停止患者に対する予後予測因子の一つとなりうる。



< IABP 使用有無と院外心停止後の社会復帰との関係についての解析結果 >

病院搬送後に院内で蘇生行為が実施かつ自己心拍再開が得られた非外傷性 2,894 症例を対象に病院到着後の IABP (intra-aortic balloon pumping : 大動脈内バルーンポンピング) 使用有無と社会復帰割合との関係进行评估した。IABP は対象症例の 10.4% に施行されていた。全症例を対象とした解析では、IABP 使用群の社会復帰割合は 30.7% (92/300) であり、非 IABP 使用群 13.2% (342/2594) であった。しかしながら、傾向スコアを用いた群間のバランスを調整した one-to-one matching 解析を実施し、IABP 使用群(34.0% [54/159])と非 IABP 使用群(39.0% [62/159])との間において、院外心停止発生 1 か月後の社会復帰に違いは認められなかった (調整オッズ比 0.97 : 95% 信頼区間 0.55-1.74)。

研究はおおむね順調に進んでおり、上述の 2 つの解析結果をまとめて欧米の学術雑誌に現在投稿中である。院外心停止患者の社会復帰率は数%に過ぎず、リサーチクエスチョンに基づく予後因子の探索し、結果を世に発表するためにはさらに多くの症例を集積することが最も重要である。本レジストリは毎年約 2000 件の症例集積を継続しており、その他のバイオマーカーや病院搬送後の院外心停止患者に対する高度集中治療の有効性についての詳細な解析を引き続き実施する予定である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 8 件うち査読付き 8 件)

Okubo M,* Matsuyama T,* Gibo K, Komukai S, Izawa J, Kiyohara K, Nishiyama C, Kiguchi T, Callaway CW, Iwami T, Kitamura T. Sex difference in receiving layperson cardiopulmonary resuscitation in paediatric out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide cohort study in Japan. *Journal of the American Heart Association* 2019;8(1):e010324. (*Contributed equally). doi: 10.1161/JAHA.118.010324.

Kiyohara K, Nishiyama C, Matsuyama T, Sado J, Kitamura T, Shimamoto T, Kobayashi D, Kiguchi T, Okabayashi S, Kawamura T, Iwami T. Out-of-hospital cardiac arrest at home: a nationwide observation in Japan. *American Journal of Cardiology* 2019 (E-pub ahead of print). doi: 10.1016/j.amjcard.2018.12.038.

Izawa J, Komukai S, Gibo K, Okubo M, Kiyohara K, Nishiyama C, Kiguchi T, Matsuyama T, Kawamura T, Iwami T, Callaway CW, Kitamura T. Pre-hospital advanced airway management for adult patients with out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide cohort study. *The BMJ* 2019;364:1430. doi: 10.1136/bmj.1430.

Izawa J, Iwami T, Gibo K, Okubo M, Kajino K, Kiyohara K, Nishiyama C, Nishiuchi T, Hayashi Y, Kiguchi T, Kobayashi D, Komukai S, Kawamura T, Callaway CW, Kitamura T. Timing of advanced airway management by emergency medical services personnel following out-of-hospital cardiac arrest: a population-based cohort study. *Resuscitation* 2018;128(7):16-23. doi: 10.1016/j.resuscitation.2018.04.024.

Kitamura T, Iwami T, Atsumi T, Endo T, Kanna T, Kuroda Y, Sakurai A, Tasaki O, Tahara Y, Tsuruta R, Tomio J, Nakata K, Nachi S, Hase M, Hayakawa M, Hiruma T, Hiasa K, Muguruma T, Yano T, Shimazu Y, Morimura N; the special committee that aims to improve the survival after out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) by providing evidence-based therapeutic strategy and emergency medical system from the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM). The profile of Japanese Association for Acute Medicine – out-of-hospital cardiac arrest registry in 2014-2015. *Acute Medicine & Surgery* 2018;5(3):249-258. doi: 10.1002/ams2.340.

Kiyohara K, Nitta M, Sato Y, Kojimahara N, Yamaguchi N, Iwami T, Kitamura T. Ten-year trends of public-access defibrillation in Japanese school-aged patients having neurologically favorable survival after out-of-hospital cardiac arrest. *The American Journal of Cardiology* 2018;122(5):890-897. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.05.021.

Matsuyama T, Kitamura T, Kiyohara K, Kiguchi T, Kobayashi D, Nishiyama C, Iwami T, Ota B. Assessment of the 11-year nationwide trend of elderly patients with out-of-hospital cardiac arrest cases in Japan (2005-2015). *Resuscitation* 2018;131(10):83-90. doi: 10.1016/j.resuscitation.2018.08.011.

Irisawa T,* Matsuyama T,* Iwami T, Yamada T, Hayakawa K, Yoshiya K, Noguchi K, Nishimura T, Uejima T, Yagi Y, Kiguchi T, Kishimoto M, Matsuura M, Hayashi Y, Sogabe T, Morooka T, Kitamura T, Shimazu T, for the CRITICAL Study investigators. The effect of different target temperatures in targeted temperature management on neurologically favorable outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide multicenter observational study in Japan (the JAAM-OHCA registry). *Resuscitation* 2018;133(12):82-87. (*Contributed equally). doi: 10.1016/j.resuscitation.2018.10.004.

【学会発表】(計2件うち招待講演0件)

北村哲久. 第46回日本救急医学会総会・学術集会. 第1回JAAM多施設共同院外心停止レジストリ成果報告会: 成果報告1 (プロファイル論文). 2018年11月19日~2018年11月21日. 神奈川県横浜市西区みなとみらい横浜パシフィコ.

Shida H, Matsuyama M, Kitamura T, Kishimori T, Kiyohara K, Okabayashi S, Kawamura T, Iwami T. Session: post-arrest outcome prediction. A poster presented at the 2018 American Heart Association Scientific Session, Resuscitation Science Symposium. Chicago, Illinois, Nov, 2018.

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等なし

6. 研究組織

(1)研究分担者なし

(2)研究協力者なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。