

国士舘大学審査学位論文

「博士学位請求論文の内容の要旨及び審査結果の要旨」

「病院外心停止に対するアドレナリン投与と脳機能予後の
関係」

匂坂 量

氏名	匂坂 量
学位の種類	博士（救急救命学）
報告番号	甲 第49号
学位授与年月日	平成30年3月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	病院外心停止に対するアドレナリン投与と脳機能予後の関係
論文審査委員	（主査）教授 田中 秀治 （副査）教授 吉岡 耕一 （副査）教授 中川 隆（愛知医科大学・災害医療研究センター）

博士論文の要旨

博士論文（題目）

病院外心停止に対するアドレナリン投与と脳機能予後の関係

氏名 匂坂 量

要旨

背景: JRC 蘇生ガイドライン 2015 では、病院外心停止(out-of-hospital cardiac arrest: OHCA) に対しアドレナリン投与が認められている。しかしながら、OHCA に対するアドレナリン投与の予後改善への効果は、未だ確定せず議論され続けている。

近年では、アドレナリンの投与効果を引き出すための投与方法が検討されてきた。現在では、投与回数の増加は不良な長期予後と関連し、心停止後早期の投与が良好な長期予後と関連することが明らかとなっている。しかし、アドレナリン投与回数について、投与タイミングを考慮した研究はされていない。

また、自己心拍再開 (Return of spontaneous circulation: ROSC) までの時間間隔は予後と処置を決定し得る因子であるのにもかかわらず、これまでの研究のほとんどに考慮されてこなかった。我々は今回、このことに着目し、アドレナリンの投与は ROSC 時間の延伸と関連すると仮説を立てた。

目的: 本報告では、①アドレナリン反復投与と投与タイミングの脳機能予後との関係の評価と②アドレナリン投与と非投与の心拍再開時間の乖離と脳機能予後への影響の2つの方向から OHCA に対するアドレナリン投与と脳機能予後の関係を明らかにすることを目的とした。具体的には、

- ① アドレナリン反復投与と投与タイミングの脳機能予後との関係の評価に関する研究の目的は、心停止覚知から初回アドレナリン投与時間を考慮し、OHCA に対するアドレナリン反復投与の1ヵ月脳機能への影響を検討することである。
- ② アドレナリン投与と非投与の心拍再開時間の乖離と脳機能予後への影響に関する研究の目的は、アドレナリンの投与は ROSC 時間の延伸と関連するという仮説を検証し、さらに ROSC までの時間を考慮して、ROSC に至った OHCA におけるアドレナリン投与と長期予後の関係を明らかにすることである。

方法: 両研究ともに、人口ベースのコホート研究を実施した。

第1のアドレナリン反復投与と投与タイミングの脳機能予後との関係の評価では、2010年1月1日から2012年12月31日のウツインデータより15歳か

ら 89 歳の目撃のあった心原性の OHCA のうち、現場でアドレナリンを投与された症例を抽出した。対象症例は投与回数 (Single、Double、Tree or more) により層化し、アドレナリン投与時間の三分位値により 3 群に区分した。投与回数と 1 ヶ月後の脳機能予後を評価し、さらに投与数により層化を行ったうえで、投与タイミングと 1 ヶ月後の脳機能予後について後期投与群 (Late administration group: LAG) を基準とした中期投与群 (Intermediate administration group: IAG) と早期投与群 (Early administration group: EAG) を比較した。解析には交絡補正のため多変量ロジスティック回帰分析を用い、オッズ比 (odds ratio: OR) および 95%信頼区間 (confidence interval: CI) を推定した。

第 2 のアドレナリン投与と非投与の心拍再開時間の乖離と脳機能予後への影響についての研究では、2011 年 1 月 1 日から 2014 年 12 月 31 日までのウツアインデータより 18 歳から 85 歳の目撃のあった心原性の OHCA のうち、現場で ROSC に至った症例を抽出した。

アドレナリン投与群と非投与群での ROSC 時間の乖離を評価するため受信者動作特性 (receiver operating characteristic: ROC) 分析による C 統計量を算出した。群間の ROSC 時間のマッチングには ROSC 時間に依存した完全一致法を適用し、条件付きロジスティック回帰分析および交絡補正のために多変量ロジスティック回帰を使用した。

次に、長期予後に対する ROSC 時間を、決定木により 4 つのグループに層化した。それぞれのグループにおいて患者背景因子による傾向スコアを算出し、アドレナリン投与と非投与で 1 対 1 近傍マッチングを行った。マッチング後は条件付きロジスティック回帰分析を用いて OR および 95%CI を推定し、アドレナリン投与の効果を検討した。

研究のエンドポイントは 2 つの研究とも、第 1 エンドポイントを 1 ヶ月後脳機能良好、第 2 エンドポイントを 1 ヶ月後生存とした。

結果：第 1 の研究の解析対象 11, 876 症例のうち、4, 274 症例が Single 投与を受け、3, 591 症例が Double、4, 011 症例が Three or more のアドレナリン投与を受けた。また、初回アドレナリン投与時間の三分位値により分けられたグ

ループはそれぞれ、EAG:5-20分, 4,548症例、IAG:21-26分, 3,541症例、LAG:27-60分, 3,787症例であった。1ヵ月後の脳機能良好率はSingleで4.8%、Doubleで2.4%、Three or moreで1.7%であり、ORはアドレナリン投与回数の増加により有意に低下した[AOR(95%CI), Double: 0.39 (0.27-0.55); Three or more: 0.23 (0.15-0.34)]。

投与回数により層化した初回投与タイミングと1ヵ月後脳機能良好率との関係は、SingleとThree or moreではLAGと比較してIAGでORは有意に増加したが[AOR(95%CI), Single:3.54 (2.04-6.39); Three or more:3.02 (1.16-9.43)]、DoubleにおいてORに差はなかった。EAGでの1ヵ月脳機能良好率のORは全ての投与回数群で有意に増加した[AOR(95%CI), Single:9.26 (5.44-16.59); Double:7.57 (3.39-19.60); Three or more:4.07 (1.59-12.69)]。

第2の研究では、506,048人のOHCAが解析対象となった。2,858人がアドレナリンを投与されROSCに至り、4,646人が非投与でROSCに至った。投与群の平均ROSC時間(標準偏差)は27.6(7.5)分であり、非投与群は17.4(6.4)分であった。C統計量(95%CI)は全症例において0.86(0.85-0.87)であった。

ROSC時間依存性の完全一致法マッチング前の1ヵ月後脳機能予後率はアドレナリン投与群より非投与群の方が高く[投与群 vs. 非投与群, 10.0% vs 49.5%; OR(95%CI), 0.11 (0.10-0.13)]、完全一致法におけるマッチング後において差は減少しつつもアドレナリン投与群よりも非投与群の方が高かった[投与群 vs. 非投与群, 13.1% vs 37.1%; AOR(95%CI), 0.35 (0.28-0.44)]。この傾向は1ヵ月後生存においても変わらなかった。

傾向スコアマッチング後において、1ヵ月後脳機能良好とアドレナリン投与の関係は、マッチング前と比較し予後不良因子としての強さは軽減した[OR(95%CI), Early層: 0.52 (0.37-0.70); Intermediate層: 0.59 (0.51-0.68); Late層: 0.59 (0.50-0.69); Very late層: 0.53 (0.37-0.73)]。この傾向は1ヵ月後生存においても同様であった。

結論: 第1の研究により、OHCAに対するアドレナリン投与回数の増加は脳機能の低下と関係しているが、投与回数にかかわらず覚知から20分以内に初回投与が行われた場合、脳機能予後の改善と関連することが明らかとなった。

また、第2の研究において、ROSC時間に依存したマッチング法と傾向スコアマッチングで対処することにより、マッチング後ではアドレナリン投与の予後不良因子としての強さは軽減した。したがって、OHCAに対するアドレナリン投与の長期予後への効果は、ROSC時間という選択バイアスが存在したことにより、予後不良因子としてより強く評価されていたことが明らかとなった。

しかし、アドレナリン投与は良好な脳機能予後との関連を示さなかったことから、ROSC時間よりも強い予後不良予測因子であることが明らかとなった。

このように、OHCAに対する処置効果を評価するために観察研究を行う際は心停止継続時間が予後に影響し、その後の処置を決定する重大な因子であることに対処した研究が今後は求められる。

氏 名 匂坂 量
学位の種類 博士（救急救命学）
報告番号 甲 第49号
学位授与年月日 平成30年3月20日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
学位論文題目 病院外心停止に対するアドレナリン投与と脳機能予後の関係
論文審査委員 （主査）教授 田中 秀治
（副査）教授 吉岡 耕一
（副査）教授 中川 隆（愛知医科大学・災害医療研究センター）

博士論文審査結果の要旨

博士論文（題目）

病院外心停止に対するアドレナリン投与と脳機能予後の関係

氏 名 匂坂 量

平成 30 年 1 月 31 日

国士舘大学大学院救急システム研究科

田 中 秀 治 研究科長 殿

主任審査員

氏 名 田 中 秀 治



論文審査結果の要旨

学位申請者名	匂 坂 量	申請日	平成 30 年 1 月 31 日
学位論文題目	病院外心停止に対するアドレナリン投与と脳機能予後の関係		
最 終 学 歴	国士舘大学大学院救急システム研究科修士課程修了		
論 文 審 査 結 果 の 要 旨	<p>匂坂量院生の提出した博士論文は、全国のウツタインデータで集積された病院外心停止例のうち、アドレナリン投与と脳機能予後の関係を詳細に検討した後ろ向きコホート研究である。</p> <p>これまでにこの研究を行った Jacobs や Hagihara らの論文では動物実験と臨床観察の結果の乖離が指摘され、また中原らの報告では投与・非投与での比較がなされていない。本研究の新規性は反復投与においても早期にアドレナリンが投与されることの優位性を明らかにした事である。また ROSC 時間に焦点をあてアドレナリン投与の長期予後に関しての影響を評価した事である。</p> <p>この全国規模の疫学的研究は STROBE の推奨に忠実に沿って作成されており、当研究科の博士論文として学位を授与する要件を満たしているものとする。以下に論文の審査結果の概要を示す</p> <p>研究目的の妥当性 本研究は①アドレナリン反復投与と投与タイミングの脳機能予後との関係の評価②アドレナリン投与と非投与の心拍再開時間の乖離と脳機能予後への影響の 2 つの方向から OHCA に対するアドレナリン投与と脳機能予後の関係性を明らかにすることを目的としており、論文には背景の説明とともに具体的な目的が示されていた。</p> <p>研究方法の適格性 研究の対象の選択：データソースは 2010 年から 2014 年間の全ウツタイン統計データを用いており、研究 1 では除外基準を除き 11876 例の対象を抽出、研究 2 では 506048 例中から 7504 例が抽出され解析対象となった。対象の選択・除外基準の設定は適切であった。</p> <p>分類：研究 1 では 11876 例を投与回数 (Single、Double、Tree or more) により層化し、アドレナリン投与時間の三分位値により 3 群に区分した。さらに投与数により層化を</p>		

行ったうえで、投与タイミングと1ヵ月後の脳機能予後について後期投与群 (Late administration group: LAG) を基準とした中期投与群 (Intermediate administration group: IAG) と早期投与群 (Early administration group: EAG) を比較している。解析には交絡補正のため多変量ロジスティック回帰分析を用い、オッズ比 (odds ratio: OR) および 95%信頼区間 (confidence interval: CI) を推定しており、対象のサンプルサイズや統計処理方法は適切であった。

研究2では、2,858例のアドレナリン投与群がROSCに至り、4,646例が非投与でROSCに至った症例を抽出した。アドレナリン投与群と非投与群でのROSC時間の乖離を評価するため受信者動作特性 (receiver operating characteristic: ROC) 分析によるC統計量を算出した。群間のROSC時間のマッチングにはROSC時間に依存した完全一致法を適用し、条件付きロジスティック回帰分析および交絡補正のために多変量ロジスティック回帰を使用している。さらに、長期予後に対するROSC時間を、決定木により4つのグループに層化した。それぞれのグループにおいて患者背景因子による傾向スコアを算出し、アドレナリン投与と非投与で1対1近傍マッチングを行っている。マッチング後は条件付きロジスティック回帰分析を用いてORおよび95%CIを推定し、アドレナリン投与の効果を検討しており、この対象のサンプルサイズや統計処理方法内容についても適切と考えられた。

研究のエンドポイントの表示：2つの研究とも、第1エンドポイントを1ヵ月後脳機能良好、第2エンドポイントを1ヵ月後生存としていた。

研究の主要結果 (アウトカムデータ) の表示と考察

研究1：投与回数により層化した初回投与タイミングと1ヵ月後脳機能良好との関係は、Single と Three or more ではLAGと比較してIAGでORは有意に増加し [AOR (95%CI), Single:3.54 (2.04-6.39); Three or more:3.02 (1.16-9.43)]、DoubleにおいてORに差はなかった。またEAGでの1ヵ月脳機能良好のORは全ての投与回数群で有意に増加した [AOR (95%CI), Single:9.26 (5.44-16.59); Double:7.57 (3.39-19.60); Three or more:4.07 (1.59-12.69)]。

すなわち研究1では、OHCAに対するアドレナリン投与回数の増加は脳機能の低下と関係しているが、初回投与が覚知から20分以内に行われた場合、3回以上の反復投与であっても脳機能を改善する効果が認められることが明らかにした、従来の先行研究にない新規性をともなった研究結果が示されている。

研究2：2,858人がアドレナリンを投与後にROSCに至り、4,646人が非投与でROSCした群として取り扱われた。投与群の平均ROSC時間 (標準偏差) は27.6 (7.5)分であり、非投与群は17.4 (6.4)分であった。C統計量 (95%CI) は全症例において0.86 (0.85-0.87)であった。ROSC時間依存性の完全一致法マッチング前の1ヵ月後脳機能予後率はアドレナリン投与群より非投与群の方が高く [投与群 vs. 非投与群, 10.0% vs 49.5%; OR (95%CI), 0.11 (0.10-0.13)]、完全一致法におけるマッチング後において差は減少しつつもアドレナリン投与群よりも非投与群の方が高かった [投与

群 vs. 非投与群, 13.1% vs 37.1%; AOR (95%CI), 0.35 (0.28-0.44)]. この傾向は 1 ヶ月後生存においても変わらなかった。

さらにこの対象を傾向スコアマッチングしたところ、1 ヶ月後脳機能良好とアドレナリン投与の関係は、マッチング前と比較し予後不良因子としての強さは軽減した [OR (95%CI), Early 層: 0.52 (0.37-0.70); Intermediate 層: 0.59 (0.51-0.68); Late 層: 0.59 (0.50-0.69); Very late 層: 0.53 (0.37-0.73)]. この傾向は 1 ヶ月後生存においても同様であった。

研究 2 の結果では、アドレナリン投与と非投与の心拍再開時間の乖離と脳機能予後の効果は、ROSC 時間という選択バイアスが存在したことにより、これまでの研究では低く見積もられていたことが本研究で明らかとなった。この問題に、ROSC 時間に依存したマッチング法と傾向スコアマッチングで対処することにより、アドレナリン投与と長期予後との関係の評価はマッチング前と比較し改善が認められた。しかし、非投与に勝る効果は示されなかった。

これらは従来 of 先行研究にない新規性をともなった研究結果である。

研究の限界：本研究は観察研究であること、傾向スコアによるマッチングでは外挿がマッチング対象から除外されてしまう事。解析対象以外には結果を反映できない結果を残していることが示されており、限界として適切な記載である。

論文評価判定：以上の結果を踏まえ、本論文は 2 回の論文審査の結果、3 名の審査委員が一致して、博士論文として新規性があること、論文として救急システム研究科博士課程のディプロマポリシーに合致していることを認めることができた。博士論文として句坂量院生の論文を博士論文として相当と考える。

※ 2000 字程度