

アドレナリン投与時間の遅れが脳機能予後へ及ぼす影響の検討

The adverse effects of late adrenaline on neurological outcomes of patients experiencing out-of-hospital cardiac arrest

植田 広 樹, 田 中 秀 治, 田 久 浩 志, 匂 坂 量, 曾 根 悦 子

Hiroki UETA, Hideharu TANAKA, Hiroshi TAKYU
Ryo SAGISAKA and Etsuko SONE

ABSTRACT

OBJECTIVE :

Adrenaline is the only vasopressor that can be given in the event of out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) according to the Japanese EMS protocol. However, there is little clinical evidence that adrenaline benefits long-term survival after OHCA. The aim of this study was to investigate the effects of early adrenaline administration by EMTs on favorable neurological outcomes among patients who experienced OHCA.

METHODS :

Potential subjects were a total of 822,250 patients who experienced OHCA between 2006 and 2012 and who were registered in a nationwide Japanese database. Subjects were 40,970 patients who received adrenaline prior to hospital arrival. The effects of the time from contact to the first administration of adrenaline (timing of the first administration of adrenaline, or TAA) on favorable neurological outcomes (a CPC score of 1-2) were evaluated as follows. Patients were divided into three groups based on the TAA (early group (n = 18,890 : TAA < 7.6 min, intermediate group (n = 17,669) : TAA of 7.6 to 15.5 min, and late group (n = 4,411) : TAA > 15.5 min) . Statistical analysis was performed using the crude odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI).

RESULTS :

Patients in the early group served as a reference. In comparison to the early group, the intermediate group had an OR for a favorable neurological outcome of 0.48 and a CI of 0.40-0.58, and the late group had an OR of 0.24 and a CI of 0.19-0.29. The early group

had significantly improved outcomes (CPC score of 1-2) compared to the late group.

CONCLUSION :

Adrenaline administered by EMTs significantly improved neurological outcomes in patients during the early stages of OHCA. An exhaustive review of the adrenaline administration protocol for EMTs is needed to increase the likelihood of favorable neurological outcomes in who experiencing OHCA.

Key words; paramedic, OHCA, time-limited effect, ROSC, favorable neurological outcomes at 1 month, early epinephrine administration

I. はじめに

病院外心停止傷病者に対するアドレナリンの投与は日本蘇生協議会のガイドライン（以下JRC蘇生ガイドラインと略す）において、心室細動（以下VFと略す）や無脈性心室頻拍（以下VTと略す）、心静止、無脈性電気活動（以下PEAと略す）といった心停止症例に対する第一選択薬として推奨されている。特にJRC蘇生ガイドライン2015では、初期ECG波形がショック非適応リズムの心停止において、アドレナリンを投与する場合は、心停止後可能な限り速やかに投与することを提案しており、初期ECG波形がショック適応リズムの心停止における理想的なタイミングは、患者自身や状況の違いによって大きく異なる可能性があるとしている¹⁾。本邦では、救急救命士による救急救命処置において心停止プロトコールの中でも使用されている。

救急救命士によるアドレナリンの投与は平成18年4月1日から開始されており、以来10年が経過している。総務省消防庁は、平成28年4月1日現在、救急救命士の資格を有する消防職員数は26,659人、そのうち救急隊員として運用されている救急救命士は24,973人、更にそのうちアドレナリン投与認定救急救命士は22,841人であり、運用救急救命士の86%がアドレナリンを投与可能であると報告している²⁾。

そこで、救急救命士による病院外心停止傷病者

に対する、アドレナリン投与が社会復帰率を改善する効果があるかを解析するためには、救急救命士が傷病者へ接触した時刻からアドレナリン投与までに要した時間が1ヶ月後の脳機能予後に及ぼす影響について検討すべきであると考ええる。その理由は、その時点が医療従事者による二次救命処置の医療介入開始時点だからである。

II. 目的

救急救命士により心停止プロトコールで投与されたアドレナリンが投与時間によって1ヶ月後の脳機能予後に及ぼす影響について解析すること。

III. 対象と方法

1. 研究データの入手方法

使用したウツタインデータは、総務省消防庁に使用の目的を提示し提供を受けた。個人情報情報は削除され匿名化されており、連結不可能となっている。配布する段階においては一定の法則に基づいてデータクリーニングがなされたものを使用した。詳細については、2009年3月ウツタイン統計作業部会報告書を参照されたい³⁾。

2. アドレナリン投与症例と除外項目

入手したウツタインデータは2005年から2012年の925,288症例である。しかし救急救命士によ

るアドレナリン投与が開始される前の2005年のデータを削除し2006年から2012年の7年間分の822,550症例を本研究に使用した。

次に対象のデータから研究の目的と合わない以下の条件を設定し除外した(図1)。

1) アドレナリン投与の適応外の症例

- ① 8歳未満及び無効データのある111歳以上の症例
- ② 初期心電図波形が目撃ありの心静止、VF、VT、PEA以外の症例

2) 救急隊接触時既に心拍再開していた症例：接触から心拍再開時刻までの時間がマイナス値

及び同時刻の症例

- 3) 心拍再開の原因が除細動による症例：初期心電図波形がVF及びVTのうち除細動が1回のみかつ初回除細動実施時刻から心拍再開時刻が4分未満の症例
- 4) 薬剤投与の有無が未入力である症例
- 5) ドクターカーやドクターヘリ等の医師による二次救命処置ありの症例
- 6) 時間的因子の外れ値がある次の症例
 - ① 接触～病院到着が99%タイルより長い(67分以上)症例
 - ② 覚知～接触がマイナス値の症例

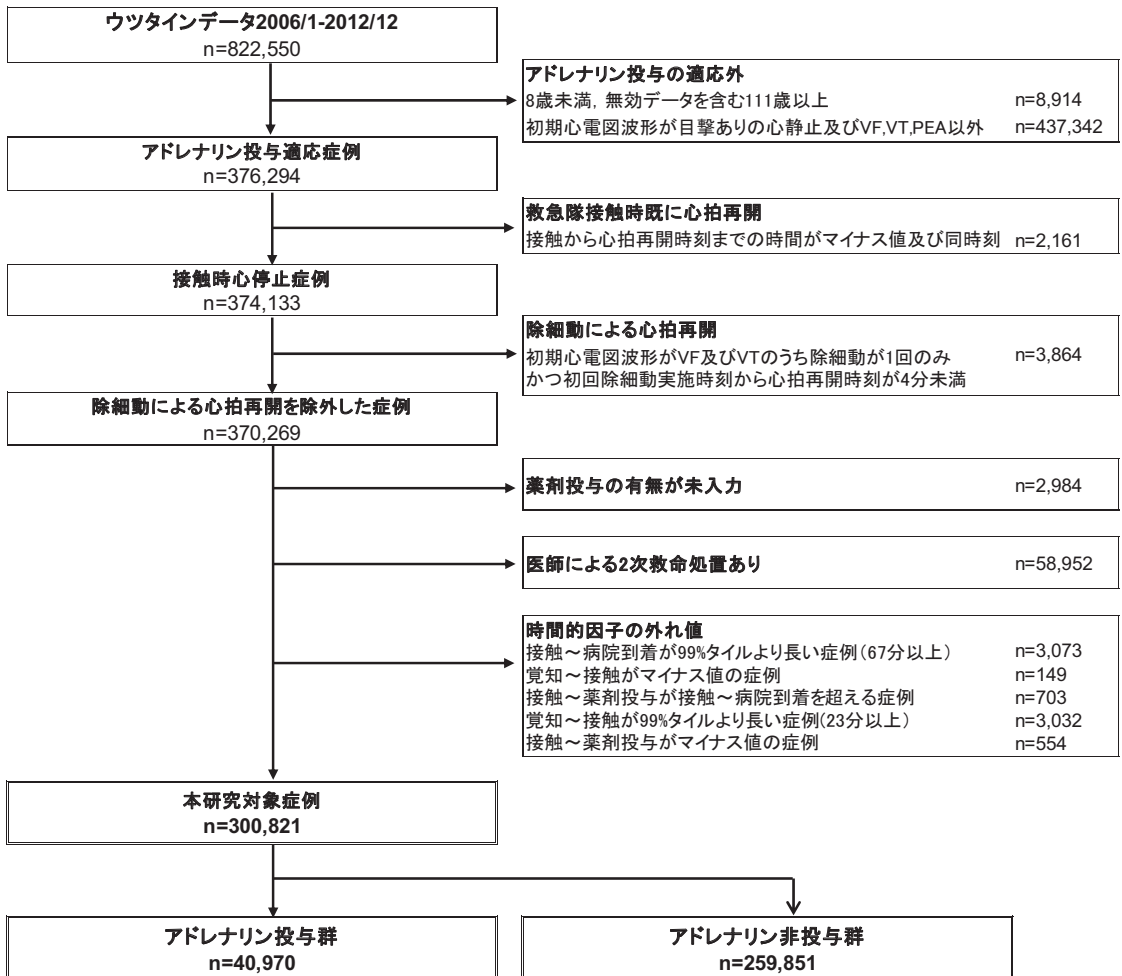


図1 除外項目一覧表

③接触～薬剤投与が接触～病院到着を超える症例

④覚知～接触が99%タイルより長い(23分以上)症例

⑤接触～薬剤投与がマイナス値の症例

以上の条件を除外し、抽出された300,821症例を本研究対象とした。

3. アドレナリン投与群と非投与群の病院前心拍再開率と社会復帰率の比較

本研究では、300,821症例のデータを対象とし、病院外心停止傷病者に対するアドレナリン投与の効果について、アドレナリン投与群(n=40,970)と非投与群(n=259,851)に分類し、アドレナリン投与による心拍再開率及び社会復帰率に及ぼす影響を解析した。本研究における社会復帰率の定義としてグラスゴー・ピッツバーグ脳機能カテゴリーのCerebral Performance Category(以下CPCと略す)1:機能良好とCPC2:中等度障害を社会復帰とした⁴⁾。

4. 初期心電図波形別でのアドレナリン投与群と非投与群の病院前心拍再開率と社会復帰率の比較

アドレナリンの効果は初期心電図波形により交互作用をもたらされることを示唆する論文が散見されるため、VFまたはVTであった症例とPEAまたは心静止であった症例に層別し、アドレナリン投与群と非投与群での心拍再開率及び社会復帰率を検討した。

5. 傷病者への接触からアドレナリン投与までの時間と社会復帰率の検討

病院外心停止傷病者に対するアドレナリン投与の時限的効果を解析し、救急救命士が傷病者への接触からアドレナリン投与までの時間が社会復帰率に及ぼす影響について検討した。まず、救急救命士が傷病者へ接触した時刻からアドレナリン投与までに要した時間(1分ごと)と社会復帰率の

関係を示す散布図を作成し、近似曲線により相関性を検討した。そして、近似曲線から非投与群の平均社会復帰率と同値になる時点を求め、傷病者接触から算出点までを早期投与群、算出点から平均投与時間までを中期投与群、それ以降を後期投与群とし、各群で心拍再開率及び社会復帰率の比較を行なった。

6. 統計学的処理

アドレナリン投与の有無における心拍再開率及び社会復帰率について未調整のオッズ比(以下ORと略す)及び95%信頼区間(以下95%CIと略す)を算出し、推定した。接触からアドレナリン投与時間までの時間と社会復帰率の関係をプロットし、近似式を算出した。統計ソフトはJMP11を使用した。

IV. 結 果

1. アドレナリン投与群とアドレナリン非投与群の背景

本研究で対象とした300,821件のデータを、アドレナリン投与群(n=40,970)と非投与群(n=259,851)に分類した背景因子を表1に示す。

2. アドレナリン投与群と非投与群の病院前心拍再開率と社会復帰率の比較の結果

アドレナリン投与群と非投与群に対する病院前心拍再開率及び社会復帰率について比較・検討した結果、病院前心拍再開率は、アドレナリン投与群が9,361症例(22.5%)、非投与群が20,547症例(7.9%)であり、アドレナリン非投与群に対する投与群の心拍再開率のORは、3.39(95%CI 3.30-3.48)であった。

一方、社会復帰率は、アドレナリン投与群が767症例(1.9%)、非投与群が8,315症例(3.2%)であり、アドレナリン非投与群に対する投与群の社会復帰率のORは、0.57(95%CI 0.53-0.61)と低値を示した(表2)。

表1 傷病者背景

	アドレナリン投与群 (n=40970)	アドレナリン非投与群 (n=259851)	P 値
年			<.001
2006	1081 (2.6)	38764 (14.9)	
2007	2776 (6.8)	35937 (13.8)	
2008	4334 (10.6)	37562 (14.5)	
2009	4376 (10.7)	28055 (10.8)	
2010	7724 (18.9)	38018 (14.6)	
2011	10049 (24.5)	41775 (16.1)	
2012	10630 (26.0)	39740 (15.3)	
年齢	77 (66-85)	77 (65-85)	<.001
男性	26162 (63.9)	154467 (59.4)	<.001
心停止の目撃	32783 (80.0)	207372 (79.8)	0.32
バイスタンダー胸骨圧迫	18481 (45.3)	98639 (38.1)	<.001
バイスタンダー除細動	612 (1.5)	2251 (0.9)	<.001
心原性	25666 (62.7)	143784 (55.3)	<.001
初期心電図波形			<.001
VF/VT	7345 (17.9)	35447 (13.6)	
PEA	19434 (47.4)	121388 (46.7)	
心静止	14191 (34.6)	103016 (39.6)	
救急隊除細動回数			<.001
0	30772 (75.5)	216855 (83.7)	
1	3680 (9.0)	19453 (7.5)	
2-3	3558 (8.7)	16998 (6.6)	
≥4	2735 (6.7)	583 (2.3)	
特定行為気道確保器具			<.001
LM/食道閉鎖式エアウェイ	21505 (52.5)	90846 (35.0)	
挿管チューブ	7116 (17.4)	16630 (6.4)	
覚知から傷病者接触時間, 分	8 (7-10)	8 (6-10)	<.001
傷病者接触から初回アドレナリン投与時間, 分	14 (10-20)	—	
傷病者接触から病院収容時間, 分	27 (22-34)	21 (16-28)	<.001

年齢並びに時間の連続変数においては、中央値(四分位範囲)を示し、その他の離散変数においてはn数(%)を示す。連続変数:Wilcoxon検定, 離散変数: χ^2 検定

表2 アドレナリン投与群と非投与群の心拍再開率と社会復帰率の比較の結果

	症例数(%)	アドレナリン投与群	アドレナリン非投与群	オッズ比 (95%CI)
心拍再開	29908	9361 (22.5)	20547 (7.9)	3.39 (3.30-3.48)*
VF/VT	8490	1647 (22.4)	6843 (19.3)	1.21 (1.14-1.28)*
PEA/心静止	21339	7635 (22.7)	13704 (6.1)	4.52 (4.38-4.66)*
社会復帰	9082	767 (1.9)	8315 (3.2)	0.57 (0.53-0.61)†
VF/VT	5247	504 (6.9)	4743 (13.4)	0.48 (0.43-0.52)†
PEA/心静止	3829	257 (0.8)	3572 (1.6)	0.48 (0.42-0.54)†

*非心拍再開を基準とする。†非社会復帰を基準とする。

3. 初期心電図波形別でのアドレナリン投与群と非投与群の病院前心拍再開率と社会復帰率の比較結果

初期心電図波形がVFまたはVTであった症例 (n=42,792) のうち心拍再開に至った症例は非投与群では6,843症例 (19.3%) であったのに対し、アドレナリン投与群では1,647症例 (22.4%) OR = 1.21 (95%CI 1.14-1.28) であり、社会復帰においては非投与群で4,743症例 (13.4%) であったのに対し、投与群では504症例 (6.9%) OR = 0.48 (95%CI 0.43-0.52) であった。

PEAまたは心静止であった症例 (n=258,029) のうち心拍再開における非投与群は13,704症例 (6.1%) に対し、アドレナリン投与群は7,835症例 (22.7%) OR = 4.52 (95%CI 4.38-4.66) であった。そして、社会復帰症例において非投与群は3,572症例 (1.6%) であったのに対し、投与群は257症例 (0.8%) OR = 0.48 (95%CI 0.42-0.54) であった (表2)。

4. 傷病者への接触からアドレナリン投与までの時間と社会復帰率の検討結果

アドレナリン投与症例数の時間的推移は、12分でピークとなり (n=2,622)、7.9分以内に投与

されていた症例数は4,411症例 (10.8%) であった。図2に示したように、全体の平均投与時間は15.5分であった。

時間経過と社会復帰率の関係を検討した結果、全症例では傷病者への接触からアドレナリン投与までに要した時間 (1分ごと) における社会復帰率は、1分での10.0%から20分の1.2%と時間経過と共に低下した。傷病者への接触からアドレナリン投与までの時間と社会復帰率で近似曲線を求めると $y = 7.02e^{-0.10x}$ ($R^2 = 0.92$) で表され、救急救命士の傷病者への接触からアドレナリン投与までの時間が短いほど社会復帰率は高く、非投与群と同値の3.2%となる時間が7.9分であった (図2)。

アドレナリン投与が7.9分未満であった早期投与群 (n=4,411)、7.9分以上から平均投与時間15.5分未満であった中期投与群 (n=18,890)、15.5分以上であった後期投与群 (n=17,669) に区分し比較を行なった。3群における背景因子を表3に示す。心拍再開率は早期投与群で1,399症例 (31.7%) であったのに対し、中期投与群では4,762症例 (25.2%) OR = 0.73 (95%CI 0.68-0.78)、後期投与群では3,121症例 (17.7%) OR = 0.46 (95%CI 0.43-0.50) と投与時間の遅れと共に低下し、社

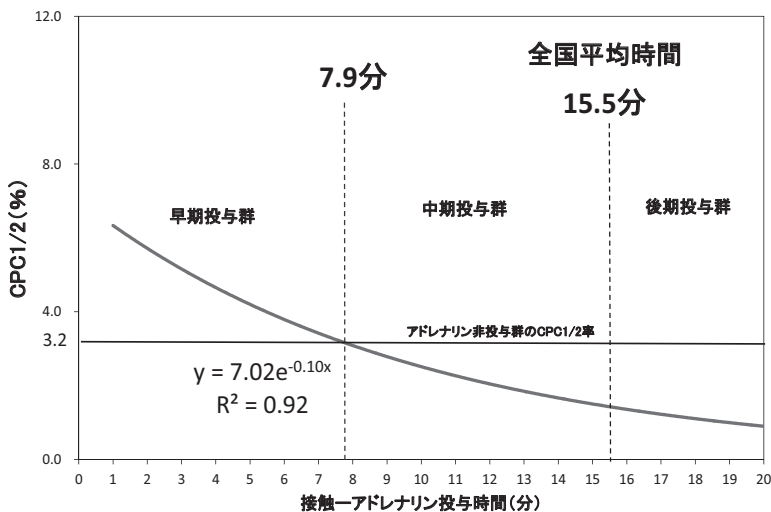


図2 傷病者への接触からアドレナリン投与時間と社会復帰率の関係

表3 アドレナリン投与時間のサブグループ傷病者背景

	アドレナリン投与時間			P 値
	早期投与群 <7.9分 (n=4411)	中期投与群 7.9-15.5分 (n=18890)	後期投与群 >15.5分 (n=17669)	
年齢	78 (66-85)	77 (65-85)	77 (66-85)	0.10
男性	2743 (62.2)	12019 (63.6)	11400 (64.5)	0.01
心停止の目撃	3490 (79.1)	14928 (79.0)	14365 (81.3)	<.001
バイスタンダー胸骨圧迫	2659 (60.4)	8653 (46.0)	7169 (40.8)	<.001
バイスタンダー除細動	122 (2.8)	304 (1.6)	186 (1.1)	<.001
心原性	3005 (68.1)	12206 (64.6)	10455 (59.2)	<.001
初期心電図波形				<.001
VF/VT	949 (21.5)	3673 (19.4)	2723 (15.4)	
PEA	2068 (46.9)	9089 (48.1)	8277 (46.8)	
心静止	1394 (31.6)	6128 (32.4)	6669 (37.7)	
救急隊除細動回数				<.001
0	3147 (71.7)	13839 (70.8)	13786 (78.3)	
1	377 (8.6)	1771 (9.5)	1532 (8.7)	
2-3	453 (10.3)	1718 (9.2)	1387 (7.9)	
≥4	412 (9.4)	1416 (7.5)	907 (5.2)	
特定行為気道確保器具				<.001
ラリソク®マスク/食道閉鎖式エアウェイ	2505 (56.8)	9712 (51.4)	9388 (52.6)	
挿管チューブ	606 (13.8)	2948 (15.6)	3562 (20.2)	
覚知から傷病者接触時間、分	8 (7-10)	8 (7-10)	9 (7-11)	<.001
傷病者接触から病院収容時間、分	23 (19-28)	25 (20-31)	30 (25-37)	<.001

年齢並びに時間の連続変数においては、中央値(四分位範囲)を示し、その他の離散変数においてはn数(%)を示す。

連続変数: Kruskal-Wallis検定, 離散変数: χ^2 検定

会復帰率においても早期投与群で186症例(4.2%)であったのに対し、中期投与群では393症例(2.1%) OR=0.48 (95%CI 0.40-0.58)、後期投与群では182症例(1.0%) OR=0.24 (95%CI 0.19-0.29)と低下した(表4)。

V. 考 察

本研究の結果、病院外心停止傷病者に対する救急救命士の実施するアドレナリンの効果は投与までの時間に影響を受けた。救急救命士による遅れたタイミングでのアドレナリン投与は脳機能に悪い影響を与える可能性がある。投与群における覚知から傷病者接触時間が早期投与群、中期投与群、後期投与群間で大きな差がないことから、接触までの時間もさることながら医療介入である接触からアドレナ

表4 アドレナリン投与時間のサブグループ解析

	症例数(%)	オッズ比 (95%CI)*
ROSC		
早期投与群(<7.9分)	1399 (31.7)	1
中期投与群(7.9-15.5分)	4762 (25.2)	0.73 (0.68-0.78)
後期投与群(>15.5分)	3121 (17.7)	0.46 (0.43-0.50)
CPC1/2		
早期投与群(<7.9分)	186 (4.2)	1
中期投与群(7.9-15.5分)	393 (2.1)	0.48 (0.40-0.58)
後期投与群(>15.5分)	182 (1.0)	0.24 (0.19-0.29)

* 早期投与群(<7.9分)を基準

リン投与までの時間がいかに重要か推測できる。アドレナリンの効果は時限的である理由として、心停止により導かれる組織低酸素や全身のアシドーシスがその一因と考えられる。

しかし、アドレナリン投与群、非投与群での背

景因子を考察すると、アドレナリン投与群においてバイスタンダー胸骨圧迫率、心原性率、初期心電図波形VF/VT率が有意に高いことは予後の改善を高く推測してしまう可能性が考えられる。一方で、両群の覚知から接触までの時間に大きな差がないことは医療介入までの時間が同等であることを示し、その後のアドレナリン投与時間への影響は少ないと考えられる。また、蘇生後の管理で社会復帰に影響を与えると推測される病院収容までの時間に関しては非投与群で明らかに短かった。アドレナリンの投与時間で区分された背景因子を考えると、アドレナリン投与の時間が遅い群になるにつれ、初期波形VF/VT率が減少し、除細動未実施率が増加、挿管チューブ使用率が増加していることから窒息や呼吸器疾患によるものなどが多く含まれている可能性があり、投与の遅い群の予後を実際より低く推測している可能性も考えられる。

近年、アドレナリン投与に関して多くの論文が散見され、議論がなされている。Donninoら⁵⁾は病院内心停止例において、心停止の認識から初回アドレナリン投与までの時間が生存率に与える影響について解析した。その結果、初期心電図がVF/VTのみならず除細動の適応とならないがPEA/心静止の成人25,095症例においても、アドレナリンの投与が早いほど生存退院率が改善したと報告している。また、Gordonら⁶⁾は、プレホスピタルにおいてアドレナリンを早期に投与させることで蘇生率の改善を示した。Tanakaら⁷⁾119番通報から19分以内にアドレナリンが投与されると脳機能予後の改善に結びつくことを報告している。この様に院外心停止に対して、傷病者へ接触してからアドレナリンの投与までに要する時間が早ければ、心拍再開や脳機能予後により高い効果が期待されることが世界中で報告されている。JRC蘇生ガイドライン2015において記載されているように、除細動により蘇生した傷病者が含まれていることは交絡因子になると考えられ、その傾向はアドレナリン非投与群に多いことは容易に

想像できる。上記の先行研究の多くにこの問題が確認された。本研究においては1回目の除細動後4分以内(CPR2サイクル)に心拍再開したものを除外することで除細動の効果のみの症例を除外した。しかしながら、アドレナリン投与全体で考えると非投与群の予後の方が良好な結果であった。

アドレナリン投与までの時間の計測に関して、Donninoらの研究では心停止の確認時刻からアドレナリン投与開始時刻までを計測していたが、Hayashiら⁸⁾の研究や、Koscikら⁹⁾の研究では覚知時刻からアドレナリン投与開始時刻までを計測しており、報告ごとのばらつきをみる。本研究では、アドレナリン投与群の社会復帰率近似曲線が非投与群の社会復帰率と重なる時点と平均投与時点で群を区分することを試みた。

病院前におけるアドレナリン投与の効果に対するこれらの先行研究では、病院外心停止例に対するアドレナリンの効果が明確に示されていない。その理由として連続変数としての時間的因子に主眼を置いて検討がなされていない事があげられる。アドレナリン投与のタイミングである連続変数としての時間的因子を検討した結果、救急救命士が傷病者に接触した時刻からアドレナリン投与までの時間延長と社会復帰率に明らかな負の相関が認められ、時間が短いほど社会復帰率は高いことが判明した。特に7.9分以内にアドレナリンを投与できた群では4.0%以上の社会復帰率を示し、非投与群の社会復帰率(3.2%)と比較して高値であった。早期に投与すれば、アドレナリンは病院外心停止症例において社会復帰率を改善する効果があることが示唆された。しかし、これまで救急救命士によりアドレナリンが投与された症例の98.7%は7.9分を超えており、この接触時間から投与までの時間が長いことが、「アドレナリンは、心拍再開には寄与するが社会復帰率に繋がる明らかな効果は認められない。」との結論が導き出された原因になっていたと考えられる。

そして、総務省消防庁の救急救助の現況による

と、平成27年中の救急自動車の現場到着全国平均所要時間は8.6分であり、10年前と比較して約2分延びており今後も延伸する要素が多い²⁾。現場到着所要時間の延長は当然アドレナリン投与の遅延に繋がることになるのは明らかである。本研究の結果から、現場到着所要時間が平均8.6分、傷病者への接触からアドレナリンの投与まで平均15.5分ということから、出勤からアドレナリンの投与までおよそ24分を要していることになる。しかし、この現場到着所要時間を短縮するには本邦の救急システムの問題を検討する必要がある。

今後は、救急救命士が傷病者への接触から早期にアドレナリンを投与できるように何らかの工夫が必要であると考え。例えば、現在使用されている心停止プロトコルの見直しや、早く確実な薬剤投与ルート確保の方法として、直接的な静脈内投与や骨髄内輸液なども検討する必要がある。また、現在、具体的指示が必要な心肺機能停止状態の傷病者に対する静脈路確保を、包括的指示下で実施することや、骨髄穿刺が可能となれば、更に早いアドレナリンの投与が実施可能となり社会復帰率は改善できるものと思われる。

VI. 結 語

病院外心停止傷病者に対して救急救命士が心停止プロトコルに沿って実施したアドレナリン投与の社会復帰率に対する効果には、未だ明確なエビデンスがなかった。

本研究では、2006年から2012年までの本邦におけるアドレナリン投与の適応症例について、アドレナリン投与群と非投与群で社会復帰率を比較した。アドレナリン投与群が1.9%、非投与群が3.2%とむしろアドレナリン非投与群のほうが高い社会復帰率を認めた。しかし、救急救命士が傷病者への接触からアドレナリン投与までに要した

時間と社会復帰率について解析したところ、投与時間の増加と社会復帰率に明らかな負の相関が認められ、特に7.9分以内にアドレナリンを投与できた群では非投与群を上回る4.0%以上の社会復帰率を示した。このことから、今後救急救命士は、脳機能障害を起こす傷病者を減らすためにもアドレナリンを早期に投与するための工夫や、現在使用されているプロトコルの見直しが必要であると考え。

引用・参考文献

- 1) 日本蘇生協議会：JRC蘇生ガイドライン2015，オンライン版，2015
- 2) 総務省消防庁：救急・救助の現況，平成28年度版，2015
- 3) 総務省消防庁：救急統計活用検討会報告書；平成21年1月
- 4) Phelps R, Dumas F, Maynard C, et al : Cerebral Performance Category and long-term prognosis following out-of-hospital cardiac arrest. *Clit Care Med* 2013 ; 41 : 1252-7.
- 5) Donnino MW, Saliccioli JD, Howell MD, et al : Time to administration of epinephrine and outcome after in-hospital cardiac arrest with non-shockable rhythms : Retrospective analysis of large in-hospital data registry. *BMJ* 2014 ; 348 : g3028.
- 6) Gordon AE, Bobrow BJ, Chikani V, Sanders AB, et al : The time dependent association of adrenaline administration and survival from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*.2015 ; 96 : 180-185.
- 7) Tanaka H, Takyu H, Sagisaka R, et al : Favorable Neurological Outcomes by Early Epinephrine Administration within 19 minutes after EMS Call for OHCA patients. *The American Journal of Emergency Medicine*.2016 ; impress.
- 8) Hayashi Y, Iwami T, Kitamura T, et al : Impact of early intravenous epinephrine administration on outcomes following out-of-hospital cardiac arrest. *Circ J* 2012 ; 76 : 1639-45.
- 9) Kosciak C, Pinawin A, McGovern H, et al : Rapid epinephrine administration improves early outcomes in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2013 ; 84 : 915-20.