

国土舘大学審査学位論文

「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	勾坂 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（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 勾坂 量

平成 29 年度 博士論文

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

国士舘大学大学院  
救急システム研究科  
救急救命システム専攻

学籍番号：15-DJ002

匂坂 量

研究指導教員：田久 浩志

# 目次

第1章	背景 .....	1
第1節	救急救命士の薬剤投与処置拡大までの経緯 .....	1
第2節	アドレナリン投与における予後の改善 .....	1
第2章	目的 .....	3
第3章	方法 .....	4
第1節	セッティング .....	4
第1項	日本の救急システム .....	4
第2項	救急隊のフィールドプロトコル .....	4
第2節	データ収集と質の担保 .....	5
第3節	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 .....	6
第1項	研究デザイン .....	6
第2項	研究対象と抽出方法 .....	6
第3項	エンドポイント .....	6
第4項	統計処理 .....	6
第4節	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 .....	7
第1項	研究デザイン .....	7
第2項	研究対象と抽出方法 .....	7
第3項	エンドポイント .....	7
第4項	統計処理 .....	8
第4章	結果 .....	9
第1節	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 .....	9
第1項	患者背景特性 .....	9
第2項	アドレナリン反復投与と脳機能予後の関係 .....	9
第3項	アドレナリン反復投与回数別の投与タイミングと脳機能予後の関係 ..	10

第2節	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	10
第1項	アドレナリン投与と非投与のROSC時間の乖離	10
第2項	患者背景特性：ROSC時間依存性完全一致法マッチング	11
第3項	患者背景特性：傾向スコアマッチング	11
第4項	ROSC時間依存性の完全一致法マッチングを用いたアドレナリン投与と脳機能予後の関係	11
第5項	ROSC時間による層化および傾向スコアマッチングを用いたアドレナリン投与と脳機能予後の関係	12
第5章	考察	12
第1節	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	12
第1項	本研究の主要な結果	12
第2項	他研究との比較	13
第3項	本研究結果の解釈	13
第4項	研究限界・一般化可能性	14
第2節	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	14
第1項	本研究の主要な結果	15
第2項	他研究との比較	15
第3項	本研究結果の解釈	16
第4項	研究限界・一般化可能性	17
第6章	結論	18
謝辞		19
参考引用文献		20
図表		24

## 第1章 背景

### 第1節 救急救命士の薬剤投与処置拡大までの経緯

本邦では1991年4月に救急救命士法が制定され、プレホスピタルにおいて救急救命士による救急救命処置が行われるようになった<sup>1)</sup>。当時は、自動体外式除細動器 (Automated External Defibrillator: AED) による除細動、ラリングアルマスクと食道閉鎖式エアウェイによる器具を用いた気道確保、乳酸リングル液による静脈路確保が医師の直接的指示下で行う特定行為として病院外心停止患者 (out-of-hospital cardiac arrest: OHCA) を対象として行われていた。以降、2003年4月にAEDによる除細動が包括的指示で行えるようになり、2004年7月には、医師の具体的指示下において、気管内チューブによる気道確保でなければ気道確保が困難な心機能停止状態及び呼吸機能停止状態の傷病者に限り、気管挿管を行うことが地域メディカルコントロール (medical control: MC) で認定された救急救命士に認められた<sup>2)</sup>。

また、アドレナリンについては、ドクターカーにより出場した医師により目撃のあったOHCA434症例を対象としたアドレナリン1剤及びアドレナリン、アトロピン、リドカインの3剤の介入研究により、アドレナリン1剤だけの投与によっても蘇生率及び予後の改善にある程度の効果が期待できることが報告され<sup>3)</sup>、2006年4月に1mg/mlの濃度のアドレナリン溶液の静脈内投与が地域MCで認定された救急救命士に認められた<sup>4) 5)</sup>。

さらに、「救急救命士による救急救命処置に関する研究」の結果を受け、2014年4月から非心停止傷病者に対しても、①血糖測定と低血糖発作症例へのブドウ糖溶液の投与、②心肺機能停止前の静脈路確保と輸液の実施の2行為が、メディカルコントロールに認定された救急救命士に認められた<sup>6) 7)</sup>。

### 第2節 アドレナリン投与における予後の改善

本邦の心停止患者に対してのアドレナリン投与については、国際蘇生連絡協議会 (International Liaison Committee On Resuscitation: ILCOR) の2015年国際コンセンサス (2015 International Consensus on CPR and ECC Science with Treatment Recommendations: CoSTR) に基づいて、日本蘇生協議会 (Japan Resuscitation Council: JRC) が作成した蘇生ガイドライン2015をもとに導入

されている。蘇生ガイドライン 2015 では、アドレナリンの効果を「短期的な生存率には効果が認められる。」と評価し、成人の心停止例で 3~5 分間隔で 1 ショット 1mg を静脈内投与してもよいとしている<sup>8)</sup> また、初期心電図波形がショック非適応な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が提案され、理想的な投与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を示している<sup>9)10)</sup>。

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。その理由は、過去の無作為割り付け平行比較試験と大規模な観察研究や、さらにシステマティックレビューにおいてもアドレナリンが心停止後の脳機能予後を改善することが示されていないためである<sup>11)-16)</sup>。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いる。いくつかの観察研究では投与タイミングに焦点が当てられ<sup>17)-25)</sup>、またいくつかの観察研究では、投与回数に焦点が当てられた<sup>26)-28)</sup>。これらの研究の結果、現在では、アドレナリンの投与回数の増加は不良な長期予後と関連し、一方心停止後早期のアドレナリン投与は良好な長期予後と関連することが明らかとなっている<sup>17)-28)</sup>。しかし、アドレナリンの反投与について投与のタイミングを考慮した研究はなされていない。

心停止の継続時間の延長は、長期脳機能予後の不良を招く<sup>29)30)</sup>。アドレナリンが反復投与された症例では、心停止の継続時間は少なくとも 3-5 分延伸していることを勘案すると、反復投与を選択する行為が不良な結果を示していることが考えられる。さらに、心停止の継続時間の問題は、反復投与を行った症例だけではなく 1 回のみのアドレナリン投与を選択した症例にも存在することが考えられる。心停止の継続時間つまり、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<sup>14)</sup>。我々は、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。

## 第 2 章 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 ヶ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。

## 第3章 方法

### 第1節 セッティング

#### 第1項 日本の救急システム

本邦には、約1億2,700万人が378,000km<sup>2</sup>の地域に暮らしている。総務省消防庁は、全国の救急医療サービス(emergency medical service: EMS)システムを監督し、地域の消防署が現場のEMSシステムの運用を行っており、各消防署では原則1傷病者に対し、1隊の救急隊運用体制(いわゆる、Single-tier)が実施されている。そして、救急救命士の処置プロトコルは、地域のMCシステムによって管理されている。

各救急隊は3人の救急隊員で構成され、2次救命処置(advanced life support: ALS)である高度な気道管理、静脈路確保および半自動式除細動器による除細動を提供できる少なくとも1人の救急救命士が搭乗している。さらに、病院で専門の訓練を受けた救急救命士は、アドレナリン投与や気管挿管を医師のオンライン指示下で行うことができる。調査対象期間中、救急隊員は、2005年また2010年のILCORガイドラインに基づいて作成されたJRC蘇生ガイドラインに従って、1次救命処置(basic life support: BLS)およびALSを実施している。

#### 第2項 救急隊のフィールドプロトコル

救急隊員は、OHCAに対し以下のプロトコルに従って治療を行う。最初に心電図(electrocardiogram: ECG)を評価し、心室細動(ventricular fibrillation: VF)または無脈性心室頻脈(pulseless ventricular tachycardia: pVT)などのショック可能(shockable)な波形が確認された場合には除細動を行う。次に、救急救命士は、バッグバルブマスクによって換気することが困難である場合、または長時間の搬送が必要である場合には高度な気道管理器具の挿入を行う。3番目に、除細動が実施されてもなお、患者がROSCに至らなかった場合や無脈性電気活動(pulseless electrical activity: PEA)または目撃があった心静止(Asystole)のショック不能(non-shockable)な波形が確認された場合には、救急救命士はアドレナリンを静脈内投与することができる。0.1%に希釈された1mgのアドレナリンは3-5分毎に投与され、ROSCするかあるいは病院に到着す

るまで繰り返し投与される。しかし、投与できる回数が制限されている地域も存在する。

日本では、救急隊員が現場で心肺蘇生法(cardiopulmonary resuscitation: CPR)を中止することはできない。したがって、死亡の明らかな徴候がない限り、すべての OHCA に救急隊員による CPR が病院に到着するまで継続される。

## 第 2 節 データ収集と質の担保

本邦では、全国で統一された OHCA の登録データベースが存在する。このデータ様式は「ウツタイン様式」と呼ばれ、全国の消防本部で 2005 年より公的な登録が開始されている。

このデータベースには以下の主要な変数が記録されている。性別、年齢、心停止の原因、目撃の有無、バイスタンダー種別、バイスタンダーによる CPR、市民による除細動(public access defibrillation: PAD)、口頭指導、救急隊接触時の初期 ECG 波形、救急隊による処置(除細動、静脈路確保、アドレナリンの投与、気道確保器具の使用)、時刻の変数(目撃、覚知、救急隊到着、救急隊 CPR 開始、各種 ALS の初回実施、救急隊病院到着、初回 ROSC)、病院前の ROSC、1 ヶ月後生存、1 ヶ月後脳機能予後。脳機能は、グラスゴー・ピッツバーク脳機能カテゴリー(cerebral performance category: CPC)により定義される。CPC1: 脳機能良好、CPC2: 中等度脳機能障害、CPC3: 高度脳機能障害、CPC4: 昏睡または植物状態、CPC5: 死亡、若しくは脳死。CPC の評価は院内の医師により行われる。

### 第3節 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

#### 第1項 研究デザイン

本研究は全国の OHCA の登録データ(ウツタイン様式)を使用した人口ベースのコホート研究である。本研究は国士舘大学の倫理委員会で許可された。

#### 第2項 研究対象と抽出方法

総務省消防庁から提供された 2010 年 1 月 1 日から 2012 年 12 月 31 日に発生した OHCA のうち(1)15 歳から 89 歳、(2)一般市民による目撃あり、(3)心原性、(4)救急救命士によりアドレナリン投与が行われたものを包含した。また、以下のように除外条件を定めた。(1)医師による現場処置あり、(2)救急隊現場到着前に ROSC した可能性がある、(3)データ欠損、(4)時間間隔の外れ値(マイナス値または 99 パーセンタイル以上)。

#### 第3項 エンドポイント

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ヵ月後生存とした。エンドポイントはどちらともCPCにより定義し、脳機能良好をCPC1-2、生存をCPC1-4とした。

#### 第4項 統計処理

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。

背景特性において連続変数は中央値(四分位範囲)を示し、Kruskal-Wallis 検定を用い比較を行なった。カテゴリー変数は症例数(%)を示し、 $\chi^2$ 検定を用い比較を行なった。反復投与の効果検討については Single を基準とし、Double、Tree or more のエンドポイントを比較した。投与時間の効果検討においては、投与数により層化を行い、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。解析には多変量ロジスティック回帰分析を用い、バイアスとなり得る交絡因子および予後予測因子[年齢、

性別、バイスタンダー処置（CPR、PAD）、初期 ECG 波形（shockable または non-shockable）、救急隊員による処置（除細動回数、高度な気道確保器具の種類）、救急隊の患者接触時間、初回アドレナリン投与時間、病院到着時間]を補正し、オッズ比(odds ratio: OR)および 95%信頼区間(confidence interval: CI)を推定した。すべての時間間隔は心停止の覚知時刻から換算した。また、初期投与時間とアドレナリン投与回数の間に交互作用が存在するかどうかを検証するため、初期投与時間とアドレナリン投与回数の交互作用項を回帰分析に含めて評価した。

ロジスティック回帰分析を行なう際には、連続変数が線形性であることと多重共線性が存在しないことを確認した。すべての検定は両側で行なわれ、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。解析には、JMP ver.11.2.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を使用した。

## 第4節 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

### 第1項 研究デザイン

本研究は全国の OHCA の登録データ（ウツタイン様式）を使用した人口ベースのコホート研究である。本研究は国士舘大学の倫理委員会で許可された。

### 第2項 研究対象と抽出方法

本研究には、総務省消防庁から提供された 2011 年 1 月 1 日から 2014 年 12 月 31 日に発生した OHCA のうち、(1)18 から 85 歳(2)一般市民による目撃あり、(3)心原性、(4)病院到着前に ROSC に至ったものを包含した。また、以下のように除外条件を定めた。(1)医師による現場処置があった、(2)救急隊現場到着前に ROSC した可能性がある、(3)アドレナリン投与前に一度 ROSC した、(4)アドレナリン投与よりも気道確保デバイスの挿入が優先された、(5)時間間隔の外れ値(マイナス値または 99 パーセンタイル以上)。

### 第3項 エンドポイント

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

した。エンドポイントはどちらともCPCにより定義し、脳機能良好をCPC1-2、生存をCPC1-4とした。

#### 第4項 統計処理

背景特性において連続変数はカテゴリー化し、症例数(%)を示し、群間の比較には標準化差<sup>31)</sup>を用いた。

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を用いてアドレナリン投与の効果を検討した。さらに、交絡および予後予測となり得る因子[年齢、性別、バイスタンダー処置(ハンズオンリー胸骨圧迫、コンベンショナル胸骨圧迫、PAD)、口頭指導、初期ECG波形(shockableまたはnon-shockable)、救急隊員による処置(除細動回数、高度な気道確保器具の種類)、救急隊の患者接触時間、病院到着時間、発生年]を補正するため多変量ロジスティック回帰を使用した。また、すべての時間間隔は心停止の覚知時刻から換算した。

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[年齢、性別、バイスタンダー処置(ハンズオンリーCPR、コンベンショナルCPR、PAD)、口頭指導、初期ECG波形(shockableまたはnon-shockable)、救急隊の患者接触時間]により算出した傾向スコアによりアドレナリン投与と非投与でCaliper=0.2の1対1近傍マッチングを行った<sup>31)</sup>。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。

ロジスティック回帰分析を行なう際、連続変数が線形性であることと多重共線性が存在しないことを確認した。解析にはJMP ver.11.2.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いた。

## 第4章 結果

### 第1節 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

#### 第1項 患者背景特性

本研究の解析対象 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、アドレナリン初回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 (Figure 1)。

投与回数による背景特性を比較するとバイスタンダー胸骨圧迫は全症例で 5,536 (46.6%) であり、3 群間に有意な差は認めなかった ( $p=0.08$ )。PAD は全症例で 228 (2.4%) であり、3 回以上の投与群で実施割合が高かった ( $p=0.03$ )。初期心電図が shockable であったのは全症例で 3,089 (23.6%) であり、3 群間で有意な差はなかった ( $p=0.39$ )。アドレナリン初回投与時間は全体中央値 23 (18-29) 分であり、投与回数増加に伴い短縮した ( $p<0.001$ ) (Table 1)。

また、投与時間による背景特性を比較すると 3 群間で年齢および性別に有意差はなかった。初期 ECG 心電図波形で shockable を有する患者の割合は、初回投与時間の延伸に伴い減少した ( $p<0.001$ )。3 回以上のアドレナリン投与は EAG が最も高く、LAG では、1 回投与が最も高かった ( $p<0.001$ )。接触時間の延伸は、初期投与時間の延伸と関連が見られた ( $p<0.001$ )。病院到着時間の延伸と初期投与時間の延伸には関連が見られた ( $p<0.001$ ) (Table 2)。

#### 第2項 アドレナリン反復投与と脳機能予後の関係

Table 3 にアドレナリン投与回数と予後の関係を比較した多変量ロジスティック回帰分析の結果を示す。1 ヶ月後生存率は Single で 11.4%、Double で 6.2%、Three or more で 4.0% であり、OR はアドレナリン投与回数の増加に伴い有意な低下を示した [Adjusted OR (AOR) (95%CI), Double: 0.40 (0.32-0.49); Three or more: 0.22 (0.17-0.28)]。1 ヶ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)]。

### 第3項 アドレナリン反復投与回数別の投与タイミングと脳機能予後の関係

Figure 2 に初回アドレナリン投与時間と 1 ヶ月後生存率および 1 ヶ月後脳機能良好率との関係にロジスティック回帰をあてはめた結果を示す。各いずれの投与群でも予後良好率は初回投与時間が遅くなるにつれて経時的に低下し、一貫してアドレナリン投与回数のより少ない群の予後が良好であった。初回アドレナリン投与時間と投与回数による交互作用の有意性を検定した結果、1 ヶ月後生存において Single を基準とした Double, Three or more の p 値はそれぞれ  $p = 0.36$ ,  $0.07$  であり、1 ヶ月後脳機能良好においても、Single を基準とした Double, Three or more の p 値はそれぞれ  $p = 0.67$ ,  $0.11$  と交互作用は認められなかった。

投与回数により層化した初回投与時間の効果の結果を Table 4 に示す。交絡因子で補正後の解析では、Single と Double では LAG と比較して IAG で 1 ヶ月後生存の OR は有意に増加したが [AOR(95%CI), Single:2.44 (1.79-3.34); Double:2.07 (1.28-3.42)]、Three or more において差はなかった。EAG での 1 ヶ月生存の OR は全ての投与回数群で有意に増加した [AOR(95%CI), Single:5.51 (4.07-7.55); Double:4.42 (2.82-7.14); Three or more:3.07 (1.73-5.76)]。Single と Three or more では LAG と比較して IAG で 1 ヶ月後脳機能良好の 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 ヶ月脳機能良好の OR は全ての投与回数群で有意に増加した 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節 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

### 第1項 アドレナリン投与と非投与の ROSC 時間の乖離

本研究では、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。(Figure 3)

Figure 4 にアドレナリン投与群と非投与群における ROSC 時間の乖離を C 統計量により推定した結果を示す。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。

## 第 2 項 患者背景特性：ROSC 時間依存性完全一致法マッチング

アドレナリン投与群は年齢層が高く市民による除細動の実施割合が低い傾向があった。初期波形が Shockable の割合は非投与群が高く(標準化差, -56.1%)、投与群は ALS の行われた割合が高く、ROSC 時間を含む時間的間隔は延伸する傾向があった。ROSC 時間依存性の完全一致法によるマッチングにより 1,616 組が生成された。ROSC 時間は完全に一致したが、他の因子が完全に揃うことはなかった (Table 5)。

## 第 3 項 患者背景特性：傾向スコアマッチング

決定木により ROSC 時間を層化したアドレナリン投与群と非投与群の患者背景特性を Table 6、傾向スコアマッチング後の患者背景特性を Table 7 に示す。ROSC 時間は、Early 層(9-16 分)、Intermediate 層(17-22 分)、Late 層(23-29 分)、Very late 層(30-50 分)に層化された。この時、9 分以内の ROSC は外挿となるために除外した(n=168)。傾向スコアマッチングにより、Early 層では 125 組が生成され、Intermediate 層では 604 組、Late 層は 528 組、Very late 層は 232 組生成された。傾向スコアモデルの C 統計量は Early 層から順に 0.76、0.69、0.68、0.64 であった。また、Intermediate 層および Late 層ではスコア生成に使用したすべての変数の標準化差は 10%以内に抑えられていたが、Early 層および Very late 層では最大 20.8%の不均衡が生じた。

## 第 4 項 ROSC 時間依存性の完全一致法マッチングを用いたアドレナリン投与と脳機能予後の関係

Table 8 に ROSC 時間依存性の完全一致法マッチングを用いたアドレナリン投与と 1 ヶ月後脳機能予後の関係をしめす。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。

## 第5項 ROSC 時間による層化および傾向スコアマッチングを用いたアドレナリン投与と脳機能予後の関係

Table 8 に ROSC 時間による層化および傾向スコアマッチングを用いたアドレナリン投与と脳機能予後の関係を示す。傾向スコアマッチング前において1ヵ月後脳機能良好とアドレナリン投与の関係は、予後不良因子として強く[OR(95%CI), Early 層: 0.19 (0.12-0.29); Intermediate 層: 0.27 (0.22-0.34); Late 層: 0.23 (0.17-0.30); Very late 層: 0.16 (0.10-0.26)], マッチング後では、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。

## 第5章 考察

### 第1節 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

#### 第1項 本研究の主要な結果

本研究では、目撃のあった心原性 OHCA に対するアドレナリンの反復投与回数およびアドレナリンの覚知から投与までの時間と1ヵ月後生存および脳機能予後の関係を全国人口ベースで分析した。その結果、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ことが確認された。また、3回以上の反復投与においても初回投与時間の影響を受け、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。

## 第2項 他研究との比較

これまでに報告された観察研究では、アドレナリンの反復投与の効果を測定するために様々な分析方法が試みられてきた<sup>26)-28)</sup>。

Behringer らおよび Arrich らは、アドレナリンの累積投与量を増加させることは、不良な転帰および院内死亡率の増加と関連することを報告している<sup>26) 27)</sup>。Dumas らは、OHCA の中で ROSC に至った患者を対象を限定し、アドレナリン投与効果の多角的な分析を行ない、反復投与が良好な脳機能予後と関連しないことを示した<sup>28)</sup>。我々の結果 (Table 3) は、投与時間を考慮しない場合、アドレナリンの反復投与は1ヵ月後生存率および脳機能良好率と関連しないことを示した。

また、いくつかの研究は、アドレナリン投与のタイミングと予後の関係を検討している<sup>17)-25)</sup>。Donnino らは、non-shockable の心停止患者へのアドレナリン早期投与は予後の改善と関連していると報告している<sup>25)</sup>。また、日本のウツタイン様式データを用いたアドレナリン投与に関する観察研究において、Hayashi らは2012年に、覚知から10分以内にOHCAに対してアドレナリンを投与することにより、非投与群に比べて脳機能が良好に維持されることを報告した<sup>21)</sup>。他にも過去数年の間に、心停止後早期のアドレナリン投与と良好な脳機能予後の関係は多く報告されている<sup>17)-20), 22)-24)</sup>。アドレナリンの早期投与はその後の転帰に影響を与えると考えられているが、反復投与について分析した研究では、投与タイミングを含む分析は行われていない<sup>26)-28)</sup>。したがって、本研究はアドレナリン反復投与における投与タイミングと脳機能予後との関連を示した最初の報告である。

## 第3項 本研究結果の解釈

我々の研究結果は、アドレナリン反復投与は、心停止後早期に投与されることにより脳機能予後を改善しうることを示唆している。

本研究において、アドレナリンの初回投与時間を考慮せず反復投与効果を分析すると投与回数の増加に伴い脳機能良好率は有意に低下していた。Ristagno らが行った動物実験ではアドレナリン投与により脳の微細血流は低下し、脳虚血による障害作用が報告された<sup>32) 33)</sup>。この動物実験の結果は、OHCA に対するア

ドレナリンの反復投与がより強い脳灌流障害を引き起こす可能性を示唆しているものの、我々はむしろ Dumas ら<sup>28)</sup>が考察するように「アドレナリン反復投与は予後予測のマーカー」に過ぎないと考えている。

その理由として、アドレナリン投与回数の増加は心停止時間の延伸を意味していると考えられるからである。Komatsu らが報告するように、心停止時間の延伸は脳機能予後を悪化させる重大な要因であり<sup>29)</sup>、本研究により、アドレナリン投与回数の増加と心停止時間の延伸は関連することが示された (Table 3)。そして、これまでの研究と同様にアドレナリン投与回数の増加した患者は不良な脳機能予後を示すことが確認された<sup>26)-28)</sup>。

また、アドレナリン投与の回数と初期投与タイミングとの間には有意な交互作用は認められなかった。このことは、アドレナリン投与の効果が、投与回数にかかわらず初回投与時間によって等しく影響を受けることを意味する。つまり、脳機能予後の不良は、アドレナリン投与を繰り返すことでの薬理学的有害性に起因するではなく、追加の投与を選択したときに既に決定していると考えられる。

以上のことから本研究の結果は、反復投与において心停止後の早い段階にアドレナリン投与が開始されれば、脳機能予後の改善につながる可能性を示唆する。

#### 第4項 研究限界・一般化可能性

本研究にはいくつかの研究限界が存在する。

はじめに、本研究は後ろ向きの観察研究であるため因果関係を特定できないこと。2つ目に患者の基礎疾患やバイスタンダーCPRの質、病院内での処置といった未知の交絡因子によるバイアスが存在する可能性がある。3つ目に、日本におけるアドレナリンの投与プロトコルは地域MCによって多少異なるため、バイアスが存在する可能性がある。

本研究の結果は、小児、非心原性または目撃のなかったOHCAには適応できない。また、院内などの他の追加薬剤との比較は行えない。

#### 第2節 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

### 第1項 本研究の主要な結果

本研究では、全国の人口ベースの観察研究の分析により、OHCA 患者がアドレナリン投与群では非投与群に比べて ROSC 時間が遅延していることを見出した (Figure 4)。が強く関係することを発見した。また、その時間的な乖離の補正を行うことにより、今までの研究の多くに存在していた選択バイアスを排除することを試みた。

結果的に、重要な予後に影響する因子を補正してもなお、アドレナリン投与は、不良な脳機能予後と関連する因子であることが明らかとなった。しかし、完全一致法や傾向スコアマッチングを用いることにより選択バイアスの影響を制御し、アドレナリン投与の脳機能予後の関係を評価することが可能であった。

### 第2項 他研究との比較

これまでにアドレナリン投与の OHCA に対する臨床的効果を純粋に評価した無作為割り付けの研究は 2011 年に Jacobs らがオーストラリアで行ったもののみである<sup>11)</sup>。この研究では、アドレナリン投与は ROSC 率の改善には寄与し、良好な脳機能予後にもその傾向があるものの有意ではなかったと結論づけている。しかし、この研究は倫理的問題から規定されていたサンプルサイズを収集しないまま終了したため、検定力に問題が残る<sup>11)</sup>。また、観察研究においては、2009 年に Hagihara らが日本のウツタインデータの分析によりアドレナリンの投与効果を検討した論文が有名である<sup>13)</sup>。この分析の結果、アドレナリン投与は ROSC には寄与するが、良好な脳機能予後においては、有意に非投与に比べ劣ることが結論付けられた。その他の観察研究においても、アドレナリン投与は明らかに非投与よりも不良な脳機能予後と関連する結果であった<sup>15)28)</sup>。この実験研究と観察研究での結果の乖離は、本研究で示すようにアドレナリン投与の選択というバイアスによるものであると考えられる。

Nakahara らは、我々の研究と同様に ROSC 時間は予後と処置の決定因子であることを指摘し、Cox 比例ハザードを用いて時間依存性のマッチングを行った<sup>14)</sup>。その結果、Jacobs らの実験研究の結果で得られたように<sup>11)</sup>、アドレナリン投与は非投与と同様の社会復帰率を示した。しかし、この方法はアドレナリン

投与の選択を時間に決定する確率でマッチングを行ったため、例えば、ある時点でアドレナリンが投与される可能性が同じであった2つの症例が、その瞬間にアドレナリンが投与された症例と遅れてアドレナリン投与が行われた症例であってもマッチングの対象となってしまう、純粋なアドレナリン投与の効果を測れていない問題がある<sup>14)</sup>。その点、我々の研究では、ROSC 時間に焦点を絞り、アドレナリン投与と良好な脳機能予後の関係の評価を試みた。ROSC 時間を補正した結果においても、非投与よりも有意に不良な脳機能予後と関連することが示された。しかし、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。このことは、これまでのほとんどの OHCA に対するアドレナリン投与効果を検証した研究において ROSC 時間の乖離という選択バイアスが存在したことを示唆し、本研究が明らかにできた重要な所見である。

### 第3項 本研究結果の解釈

これまでのアドレナリン研究において、我々が指摘するバイアスの制御が行われてこなかった理由には以下のことが考えられる。曝露と結果の関連性を検討する際、曝露と結果を直接評価しない限り関連性を正しく評価することができない。つまり、関連の間に存在する因子（中間因子）を統計的な補正対象としてしまうと関連性の評価にバイアスを生じる。ROSC は、アドレナリン投与と長期予後との中間因子にあたる。このことが、ROSC 時間が長期予後に影響を及ぼす強力な因子であることを理解しながら、多くの研究者が分析モデルに ROSC 時間を組み込むことができなかった理由であると推測する。この研究は、ROSC に至った患者に対象を限定することによって、この潜在的な分析の問題に対処した。

本研究で示されているように、これまでに行われてきた観察研究のほとんどが ROSC 時間による選択バイアスに対処できない<sup>13)15)28)</sup>。これに対し本研究の結果は、アドレナリン投与の効果を評価する際の潜在的なバイアスの存在を明らかにし、バイアスを制御した場合のアドレナリン投与と長期予後との関係を示した。

そして、ROSC 時間を調整してもなお、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

ると言える。

しかし、本研究で補正できていない重大な因子が一つ存在する。それは、ROSCの時間がアドレナリン投与を決定する因子であるという点である<sup>14)</sup>。この意思決定に関係する因子のバイアスを制御することが今後の研究に求められる。

#### 第4項 研究限界・一般化可能性

本研究にはいくつかの研究限界が存在する。はじめに、本研究は後ろ向きの観察研究であるため因果関係を特定できない。2 つ目に、患者の基礎疾患やバイスタンダーCPRの質、病院内での処置といった未知の交絡因子によるバイアスが存在する可能性があり、傾向スコアに推定についても同様である。3 つ目に、傾向スコアによるマッチングは、外挿がマッチング対象から除外されてしまう。そのため、絶対的にアドレナリン投与が適応される患者が対象除外されることにより、適応集団に対するアドレナリンの効果を見逃す可能性がある。

本研究の結果は、研究対象を18から85歳までの成人であり、目撃のあった心原性心停止かつ現場でROSCに至った者に限定しているため、それ以外の集団には結果を適応することはできない。また、院内などの他の追加薬剤との比較は行えない。

## 第 6 章 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。

## 謝辞

本論文を結ぶにあたり、ご指導、ご助言を賜りました田久浩志教授に深く御礼申し上げます。また、ご指導、ご協力をいただきました国士舘大学大学院救急システム研究科の諸先生方、大学院助手に心から感謝致します。

## 参考引用文献

- 1) 救急救命士法（平成三年四月二十三日法律第三十六号）： 第二条. 第四十四条
- 2) 厚生労働省： 救急救命士の気管内チューブによる気道確保実施について. 2004
- 3) 厚生労働科学研究「救急救命士による特定行為の再検討に関する研究」： 救急救命士による薬剤投与における安全性・有効性に関する研究報告. 2003
- 4) 厚生労働省： 救急救命士の薬剤（エピネフリン）投与の実施について. 2005
- 5) 総務省消防庁： 救急救命士の薬剤投与実施に関わるメディカルコントロール体制の充実強化について. 2005
- 6) 救急救命士の業務のあり方に関する検討会： 救急救命士の業務のあり方に関する研究会報告書. 2010
- 7) 厚生労働省： 救急救命士の心肺機能停止前の重症傷病者に対する静脈路確保及び輸液、血糖測定並びに低血糖発作症例へのブドウ糖溶液の投与の実施について. 2014
- 8) 日本蘇生協議会， 日本救急医療財団 監修： JRC 蘇生ガイドライン 2015. へるす出版， 東京， 2016； p51, p71-73.
- 9) Soar J, Nolan JP, Bottiger BW, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. Resuscitation2015;95:100-47.7.
- 10) Callaway CW, Soar J, Aibiki M, et al. Part 4: advanced life support: 2015International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Circulation2015;132:S84-145.
- 11) Jacobs IG, Finn JC, Jelinek GA, et al. Effect of epinephrine on survival in out-of-hospital cardiac arrest: A randomized double-blind placebo-controlled trial. Resuscitation 2011;82:1138-43.
- 12) Olasveengen TM, Wik L, Sunde K, et al. Outcome when epinephrine (epinephrine) was actually given vs. not given - post hoc analysis of a randomized clinical trial. 2012;83:327-32.

- 13) Hagihara A, Hasegawa M, Abe T, Nagata, et al. Prehospital epinephrine use and survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest. JAMA 2012;307:1161-8.
- 14) Nakahara S, Tomio J, Takahashi H, et al. Evaluation of pre-hospital administration of epinephrine (adrenaline) by emergency medical services for patients with out of hospital cardiac arrest in Japan: controlled propensity matched retrospective cohort study. BMJ 2013;347:f6829.
- 15) Sanghavi P, Jena AB, Newhouse JP, et al. Outcomes after out-of-hospital cardiac arrest treated by basic vs. advanced life support. JAMA Intern Med 2015;175:196-204.
- 16) Atikawedparit P, Rattanasiri S, McEvoy M, et al. Effects of prehospital adrenaline administration on out-of-hospital cardiac arrest outcomes: A systematic review and meta-analysis. Crit Care 2014;18:463.
- 17) Kosciuk C, Pinawin A, McGovern H, et al. Rapid epinephrine administration improves early outcomes in out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation 2013;84:915-20.
- 18) Ewy GA, Bobrow BJ, Chikani V, et al. The time dependent association of epinephrine administration and survival from out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation 2015;96:180-5.
- 19) Nakahara S, Tomio J, Nishida M, et al. Association between timing of epinephrine administration and intact neurologic survival following out-of-hospital cardiac arrest in Japan: a population-based prospective observational study. Acad Emerg Med 2012;19:782-92.
- 20) Ono Y, Hayakawa M, Wada T, et al. Effects of prehospital epinephrine administration on neurological outcomes in patients with out-of-hospital cardiac arrest. Journal of Intensive Care 2015;3:29.

- 21) 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.
- 22) Tanaka H, Takyu H, Sagisaka R, et al. Favorable neurological outcomes by early epinephrine administration within 19 minutes after emergency medical service call for out-of-hospital cardiac arrest patients. *Am J Emerg Med* 2016;34:2284-2290.
- 23) Ueta H, Tanaka H, Tanaka S, et al. Quick epinephrine administration induces favorable neurological outcomes in out-of-hospital cardiac arrest patients. *Am J Emerg Med* 2017;35:676-680.
- 24) Goto Y, Maeda T, Nakatsu Y. Effects of prehospital epinephrine during out-of-hospital cardiac arrest with initial non-shockable rhythm: an observational cohort study. *Crit Care*. 2013; 17: R188
- 25) 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.
- 26) Behringer W, Kittler H, Sterz F, et al. Cumulative epinephrine dose during cardiopulmonary resuscitation and neurologic outcome. *Ann Intern Med* 1998;129:450-6.
- 27) Arrich J, Sterz F, Herkner H, et al. Total epinephrine dose during asystole and pulseless electrical activity cardiac arrests is associated with unfavourable functional outcome and increased in-hospital mortality. *Resuscitation* 2012;83:333-7.
- 28) Dumas F, Bougouin W, Geri G, et al. Is epinephrine during cardiac arrest associated with worse outcomes in resuscitated patients? *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2360-7.
- 29) Komatsu T, Kinoshita K, Sakurai A, et al. Shorter time until return of spontaneous circulation is the only independent factor

- for a good neurological outcome in patients with postcardiac arrest syndrome. *Emerg Med J* 2013;0:1-7.
- 30) Hayakawa K, Tasaki O, Hamasaki T, et al. Prognostic indicators and outcome prediction model for patients with return of spontaneous circulation from cardiopulmonary arrest: the Utstein Osaka Project. *Resuscitation* 2011;82:874-80.
- 31) Austin PC. The use of propensity score methods with survival or time-to-event outcomes: reporting measures of effect similar to those used in randomized experiments. *Stat Med* 2014;33:1242-58.
- 32) Ristagno G, Sun S, Tang W, et al. Effects of epinephrine and vasopressin on cerebral microcirculatory flows during and after cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2007;35:2145-9.
- 33) Ristagno G, Tang W, Huang L, et al. Epinephrine reduces cerebral perfusion during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2009;37:1408-15.

図表

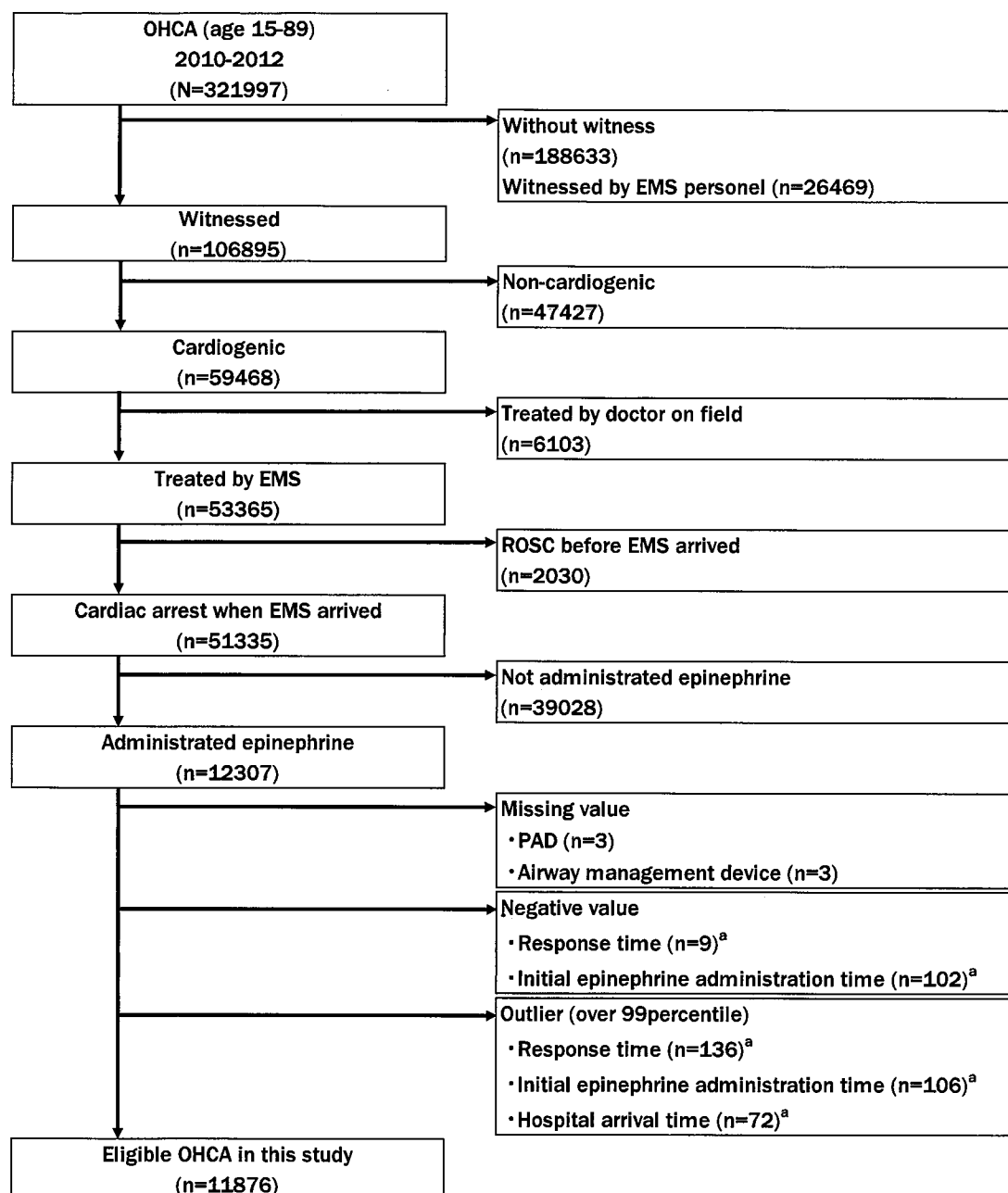


Fig.1. Study population flow

Abbreviations: OHCA,out-of-hospital cardiac arrest; EMS,emergency medical service;  
ROSC,return of spontaneous circulation; CA,cardiac arrest; PAD,pubic access defibrillation.

<sup>a</sup> All time interval were calculated from emergency call EMS to occurred event.

**Table 1. Characteristics of the patients among the number of adrenaline administration**

	Total cases (n=11876)	Single (n=4274)	Double (n=3591)	Three or more (n=4011)	p-value <sup>a</sup>
Age, years, median (IQR)	75 (64-82)	75 (64-83)	75 (65-83)	74 (63-82)	<0.001
Male, No. (%)	8347 (70.3)	2953 (69.1)	2497 (69.5)	2897 (72.2)	0.004
Bystander care, No. (%)					
Chest compression	5536 (46.6)	2017 (47.2)	1706 (47.5)	1813 (45.2)	0.08
Rescue Breathing	1247 (10.5)	459 (10.7)	364 (10.1)	424 (10.6)	0.67
PAD	288 (2.4)	99 (2.3)	72 (2.0)	117 (2.9)	0.03
Initial shockable rhythm, No. (%)	3089 (26.0)	1139 (26.7)	908 (25.3)	1042 (26.0)	0.39
The number of defibrillation, No. (%)					
0	7822 (65.9)	2897 (67.8)	2426 (67.6)	2499 (62.3)	
1	1306 (11.0)	520 (12.2)	346 (9.6)	440 (11.0)	
2-3	1496 (12.6)	557 (13.0)	488 (13.6)	451 (11.2)	<0.001
≥4	1252 (10.5)	300 (7.0)	331 (9.2)	621 (15.5)	
Airway management device, No. (%)					
Not used advanced airway management device	3822 (32.2)	1470 (34.4)	1070 (29.8)	1282 (32.0)	
Laryngeal mask airway	539 (4.5)	139 (3.3)	140 (3.9)	260 (6.5)	
Esophageal obturator tube	6000 (50.5)	2160 (50.5)	1892 (52.7)	1948 (48.6)	<0.001
Endotracheal intubation	1515 (12.8)	505 (11.8)	489 (13.6)	521 (13.0)	
Response time, min, median (IQR) <sup>b</sup>	8 (7-11)	8 (7-10)	8 (7-11)	9 (7-11)	<0.001
Initial adrenaline administration time, min, median (IQR) <sup>b</sup>	23 (18-29)	25 (20-30)	23 (18-29)	21 (17-26)	<0.001
Hospital arrival time, min, median (IQR) <sup>b</sup>	36 (30-43)	33 (27-39)	35 (29-41)	41 (35-48)	<0.001
Field ROSC, No. (%)	2402 (20.2)	1107 (25.9)	777 (21.6)	518 (12.9)	<0.001
Field ROSC time, min, median (IQR) <sup>b</sup>	26 (21-32)	24 (19-29)	27 (22-34)	30 (24-37)	<0.001

Abbreviations: IQR,interquartile range; PAD,public access defibrillation; ROSC, return of spontaneous circulation.

<sup>a</sup> Differences among groups were analyzed using chi-squared test for categorical variable, and Kruskal-Wallis for continuous variable.

<sup>b</sup> All time interval were calculated from emergency call EMS to occurred event

**Table 2. Characteristics of the patients for adrenaline administration timing**

	EAG (n=4548)	IAG (n=3541)	LAG (n=3787)	p-value <sup>a</sup>
Age, years, median (IQR)	75 (64-82)	75 (64-82)	75 (64-82)	0.53
Male, No. (%)	3206 (70.5)	2478 (70.0)	2663 (70.3)	0.88
Bystander care, No. (%)				
Chest compression	2193 (48.2)	1592 (45.0)	1751 (46.2)	0.01
Rescue Breathing	481 (10.6)	386 (10.9)	380 (10.0)	0.47
PAD	113 (2.5)	82 (2.3)	93 (2.5)	0.88
Initial shockable rhythm, No. (%)	1386 (30.5)	899 (25.4)	804 (21.2)	<0.001
The number of defibrillation, No. (%)				
0	2836 (62.4)	2321 (65.6)	2665 (70.4)	
1	481 (10.7)	412 (11.6)	408 (10.8)	
2-3	606 (13.3)	467 (13.2)	423 (11.2)	<0.001
≥4	620 (13.6)	341 (9.6)	291 (7.7)	
The number of adrenaline administration, No. (%)				
1	1229 (27.0)	1337 (37.8)	1708 (45.1)	
2	1431 (31.5)	989 (27.9)	1171 (30.9)	<0.001
≥3	1888 (41.5)	1215 (34.3)	908 (24.0)	
Airway management device, No. (%)				
Not used advanced airway management device	1543 (33.9)	1221 (34.5)	1057 (27.9)	
Laryngeal mask airway	253 (5.6)	162 (4.6)	124 (3.3)	<0.001
Esophageal obturator tube	2247 (49.4)	1748 (49.4)	2005 (52.9)	
Endotracheal intubation	505 (11.1)	409 (11.6)	601 (15.9)	
Response time, min, median (IQR) <sup>b</sup>	7 (6-9)	9 (7-10)	10 (8-13)	<0.001
Hospital arrival time, min, median (IQR) <sup>b</sup>	32 (27-37)	35 (29-43)	42 (36-49)	<0.001
Field ROSC, No. (%)	1192 (26.2)	672 (19.0)	538 (14.2)	<0.001
Field ROSC time, min, median (IQR) <sup>b</sup>	22 (19-26)	28 (25-32)	35 (31-41)	<0.001

Abbreviations: EAG, early administration group; IAG, intermediate administration group; LAG, late administration group; IQR, interquartile range; PAD, public access defibrillation; ROSC, return of spontaneous circulation.

<sup>a</sup> Differences among groups were analyzed using chi-squared test for categorical variable, and Kruskal-Wallis for continuous variable.

<sup>b</sup> All time interval were calculated from emergency call EMS to occurred event.

**Table 3. Comparison of the effects of the number of adrenaline administration**

	Survival		Favorable cerebral function			
	Single (n= 4274)	Double (n= 3591)	Three or more (n= 4011)	Single (n= 4274)	Double (n= 3591)	Three or more (n=4011)
No. (%)	487 (11.4)	226 (6.2)	160 (4.0)	207 (4.8)	87 (2.4)	67 (1.7)
Odds Ratio (95%CI)						
Unadjusted	1 [Reference]	0.52 (0.44-0.61)	0.32 (0.27-0.39)	1 [Reference]	0.49 (0.38-0.63)	0.33 (0.25-0.44)
Adjusted <sup>a</sup>	1 [Reference]	0.40 (0.32-0.49)	0.22 (0.17-0.28)	1 [Reference]	0.39 (0.27-0.55)	0.23 (0.15-0.34)

Abbreviations: CI, confidence interval.

<sup>a</sup> Adjusted according to baseline characteristics (age, sex, bystander chest compression, bystander rescue breathing, public access defibrillation, initial electrocardiogram rhythm, defibrillation count, airway management device, emergency call to response time and initial adrenaline administration time) and an interaction term between number of adrenaline and emergency call to response time and initial adrenaline administration time.

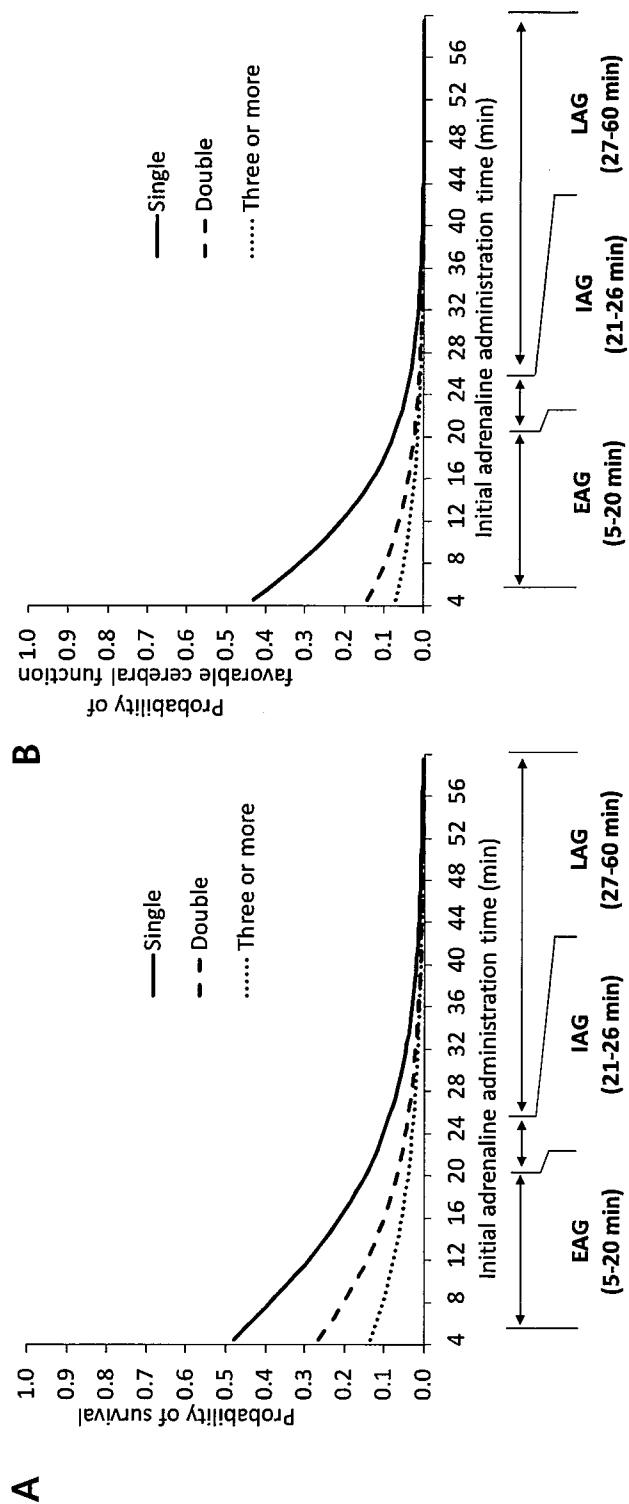


Fig. 2. Logistic regression curves of association between outcomes and initial adrenaline administration. Abbreviations: EAG, early administration group; IAG, intermediate administration group; LAG, late administration group. A: The relationship between the probability of survival at 1 month and the initial timing of adrenaline administration. B: The relationship between the probability of favorable cerebral function at 1 month and the initial timing of adrenaline administration.

**Table 4. Comparison in the effect of the initial timing of administration intervals**

		Odds Ratio (95%CI)					
		Survival		Favourable cerebral function			
		EAG	IAG	LAG	EAG	IAG	LAG
Unadjusted							
Single		5.64 (4.35-7.38)	2.49 (1.88-3.32)	1 [Reference]	10.7 (6.74-17.95)	3.89 (2.34-6.74)	1 [Reference]
Double		4.44 (3.00-6.79)	2.19 (1.39-3.51)	1 [Reference]	8.04 (3.94-19.33)	2.39 (0.99-6.32)	1 [Reference]
Three or more		3.35 (2.03-5.91)	1.75 (0.99-3.25)	1 [Reference]	4.31 (1.87-12.48)	2.72 (1.08-8.25)	1 [Reference]
Adjusted <sup>a</sup>							
Single		5.51 (4.07-7.55)	2.44 (1.79-3.34)	1 [Reference]	9.26 (5.44-16.59)	3.54 (2.04-6.39)	1 [Reference]
Double		4.42 (2.82-7.14)	2.07 (1.28-3.42)	1 [Reference]	7.57 (3.39-19.60)	2.02 (0.80-5.54)	1 [Reference]
Three or more		3.07 (1.73-5.76)	1.83 (1.00-3.49)	1 [Reference]	4.07 (1.59-12.69)	3.02 (1.16-9.43)	1 [Reference]

Abbreviations: CI, confidence interval; EAG, early administration group; IAG, intermediate administration; LAG, late administration group.

<sup>a</sup> Adjusted according to baseline characteristics (age, sex, bystander chest compression, bystander rescue breathing, public access defibrillation, initial electrocardiogram rhythm, defibrillation count, airway management device and emergency call to response time).

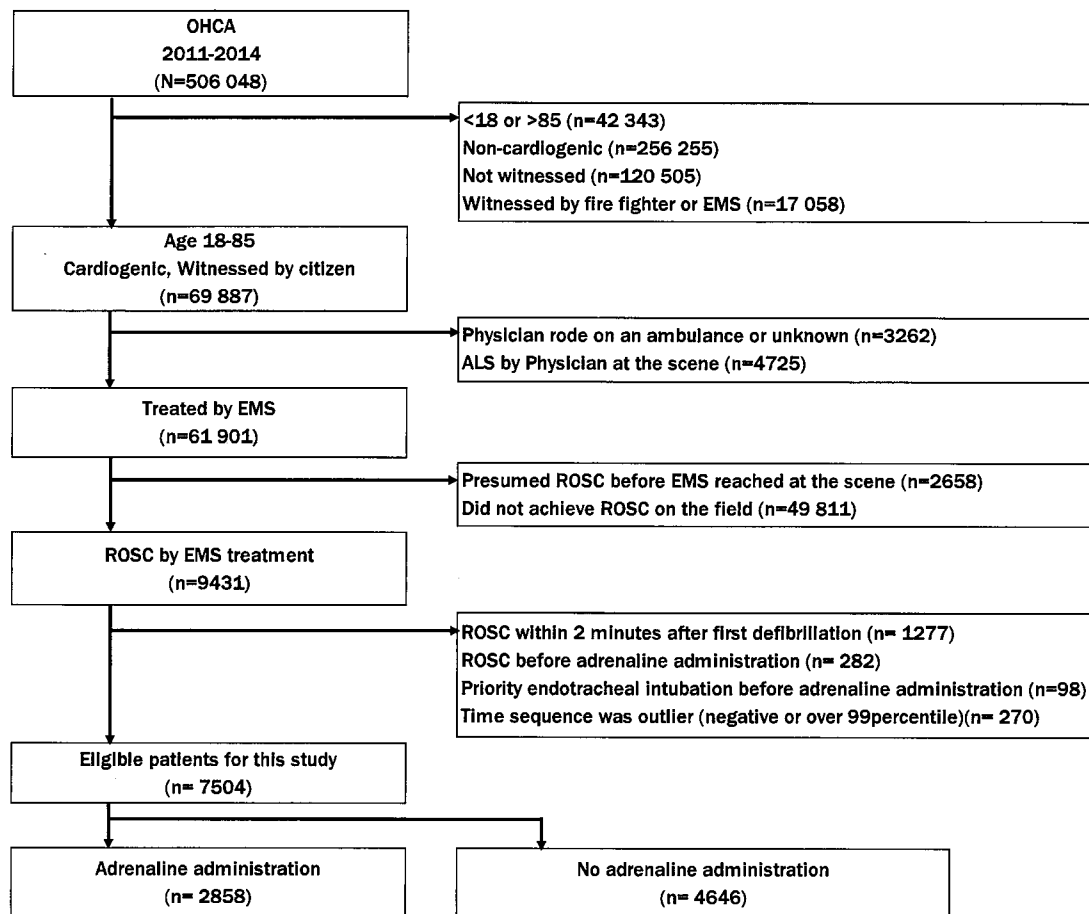
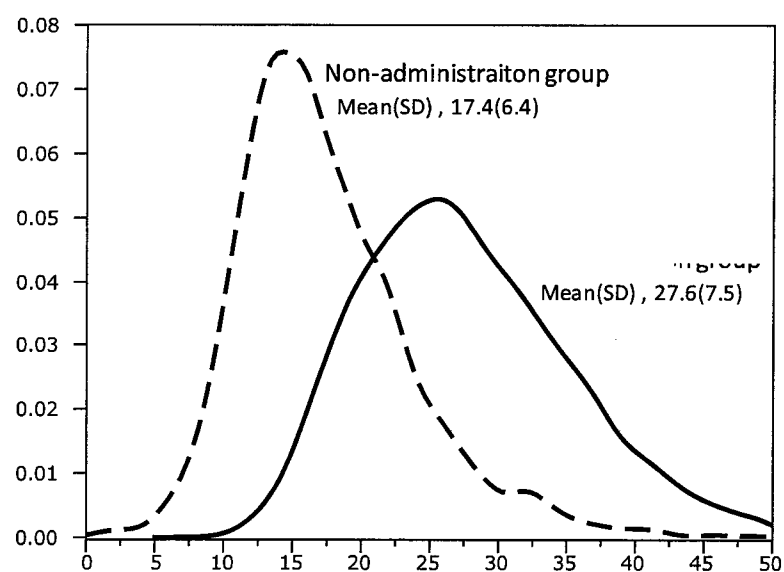


Fig.3. Study population flow

Abbreviations: OHCA, out-of-hospital cardiac arrest; ALS, advanced life support; EMS, emergency medical service; ROSC, return of spontaneous circulation.



	C-statistics (95%CI)	cut-off time (min)
All wave	0.86 (0.85-0.87)	22
Shockable	0.85 (0.84-0.86)	20
Non-shockable	0.84 (0.83-0.86)	22

Fig. 4. Relationship between treatment and ROSC time

Abbreviations: SD, standard deviation; ROSC, return of spontaneous circulation.

**Table 5. Baseline patients' characteristics in the unmatched and exact matched by ROSC time**

	Unmatched			Exact matched		
	Adrenaline (n=2858)	No adrenaline (n=4646)	Standardized difference, %	Adrenaline (n=1616)	No adrenaline (n=1616)	Standardized difference, %
<b>Fiscal year</b>						
2011	636 (22.3)	1119 (24.1)	-4.4	349 (21.6)	410 (25.4)	-8.9
2012	630 (22.0)	1182 (25.4)	-8.0	378 (23.4)	416 (25.7)	-5.5
2013	810 (28.3)	1170 (25.2)	7.1	460 (28.5)	405 (25.1)	7.7
2014	782 (27.4)	1175 (25.3)	4.7	429 (26.6)	385 (23.8)	6.3
<b>Age</b>						
18-50	207 (7.2)	697 (15.0)	-24.9	128 (7.9)	204 (12.6)	-15.5
51-60	296 (10.4)	666 (14.3)	-12.1	184 (11.4)	233 (14.4)	-9.0
61-70	655 (22.9)	1337 (28.8)	-13.4	385 (23.8)	467 (28.9)	-11.5
71-80	1034 (36.2)	1291 (27.8)	18.1	588 (36.4)	445 (27.5)	19.1
81-85	666 (23.3)	655 (14.1)	23.8	331 (20.5)	267 (16.5)	10.2
<b>Gender, male</b>	2039 (71.3)	3537 (76.1)	-10.9	1165 (72.1)	1216 (75.3)	-7.2
<b>Bystander type</b>						
Family	1924 (67.3)	2680 (57.7)	20.0	1047 (64.8)	1016 (62.9)	4.0
Friend	158 (5.5)	329 (7.1)	-6.4	99 (6.1)	99 (6.1)	0.0
Colleague	160 (5.6)	387 (8.3)	-10.7	104 (6.4)	130 (8.0)	-6.2
Passing people	154 (5.4)	380 (8.2)	-11.1	103 (6.4)	98 (6.1)	1.3
Others	462 (16.2)	870 (18.7)	-6.7	263 (16.3)	273 (16.9)	-1.7
<b>Bystander treatment</b>						
Chest compression only	1151 (40.3)	2000 (43.1)	-5.6	552 (41.1)	532 (40.9)	0.4
Conventional	218 (7.6)	455 (9.8)	-7.7	123 (7.6)	153 (9.5)	-6.7
PAD	91 (3.2)	285 (6.1)	-14.0	53 (3.3)	66 (4.1)	-4.3
<b>CPR instruction</b>	1484 (51.9)	2105 (45.3)	13.3	864 (53.5)	723 (44.7)	17.5
<b>Initial shockable rhythm</b>	957 (33.5)	2808 (60.4)	-56.1	598 (37.0)	908 (56.2)	-39.2
<b>Defibrillation(frequency)</b>						
0	1068 (37.4)	2247 (48.4)	-22.3	583 (36.1)	784 (48.5)	-25.4
1	699 (24.5)	784 (16.9)	18.8	446 (27.6)	227 (14.1)	33.8
2-3	715 (25.0)	1172 (25.2)	-0.5	397 (24.6)	376 (23.3)	3.0
≥4	376 (13.2)	443 (9.5)	11.4	190 (11.8)	229 (14.2)	-7.2
<b>Airway management</b>						
Bag valve mask only	981 (34.3)	3396 (73.1)	-84.4	589 (36.5)	1033 (63.9)	-57.1
Esophageal obturator tube	1601 (56.0)	1103 (23.7)	69.8	901 (55.8)	499 (30.9)	51.8
Endotracheal Intubation	276 (9.7)	147 (3.2)	26.8	126 (7.8)	84 (5.2)	10.6
<b>EMS response Interval, min</b>						
≤5	307 (10.7)	822 (17.7)	-20.0	232 (14.4)	146 (9.0)	16.6
6-10	1921 (67.2)	3174 (68.3)	-2.4	1157 (71.6)	1048 (64.9)	14.5
≥11	630 (22.0)	650 (14)	21.1	227 (14.1)	422 (26.1)	-30.5
<b>ROSC interval, min</b>						
≤15	81 (2.8)	2042 (44.0)	-111.1	81 (5.0)	81 (5.0)	0.0
16-25	1158 (40.5)	2117 (45.6)	-10.2	1048 (64.9)	1048 (64.9)	0.0
26-35	1172 (41.0)	421 (9.1)	79.3	421 (26.1)	421 (26.1)	0.0
≥36	447 (15.6)	66 (1.4)	52.6	66 (4.1)	66 (4.1)	0.0
<b>Arrive hospital Interval, min</b>						
≤25	208 (7.3)	1362 (29.3)	-59.5	199 (12.3)	227 (14.1)	-5.1
26-35	1017 (35.6)	1904 (41.0)	-11.1	713 (44.1)	707 (43.8)	0.7
36-45	1018 (35.6)	908 (19.5)	36.6	475 (29.4)	428 (26.5)	6.5
≥46	615 (21.5)	472 (10.2)	31.5	229 (14.2)	254 (15.7)	-4.3

Abbreviations: PAD, public access defibrillation; CPR, cardiopulmonary resuscitation; EMS, emergency medical service; ROSC, return of spontaneous circulation.

**Table 6. Baseline patients' characteristics in the unmatched group by propensity score**

Unmatched												
	Early ROSC			Inter. ROSC			Late ROSC			Very late ROSC		
	Adrenaline (n=127)	No adrenaline (n=2232)	Standardized Difference %	Adrenaline (n=667)	No adrenaline (n=1419)	Standardized Difference %	Adrenaline (n=1018)	No adrenaline (n=591)	Standardized Difference %	Adrenaline (n=1046)	No adrenaline (n=236)	Standardized Difference %
Fiscal year												
2011	32 (25.2)	526 (23.6)	3.8	147 (22.0)	334 (23.5)	-3.6	224 (22.0)	144 (24.4)	-5.6	233 (22.3)	76 (32.2)	-22.4
2012	34 (26.8)	567 (25.4)	3.1	148 (22.2)	349 (24.6)	-5.7	220 (21.6)	156 (26.4)	-11.2	228 (21.8)	61 (25.9)	-9.5
2013	33 (26.0)	544 (24.4)	3.7	192 (28.8)	390 (27.5)	2.9	288 (28.3)	151 (25.6)	6.2	297 (28.4)	46 (19.5)	21.0
2014	28 (22.1)	595 (26.7)	-10.8	180 (27.0)	346 (24.4)	6.0	286 (28.1)	140 (23.7)	10.1	288 (27.5)	53 (22.5)	11.7
Age												
18-50	16 (12.6)	385 (17.3)	-13.1	47 (7.1)	193 (13.6)	-21.7	80 (7.9)	74 (12.5)	-15.4	64 (6.1)	23 (9.8)	-13.5
51-60	11 (8.7)	308 (13.8)	-16.3	86 (12.9)	228 (16.1)	-9.0	103 (10.1)	72 (12.2)	-6.5	96 (9.2)	30 (12.7)	-11.3
61-70	18 (14.2)	647 (29.0)	-36.6	174 (26.1)	406 (28.6)	-5.7	239 (23.5)	169 (28.6)	-11.7	224 (21.4)	67 (28.4)	-16.2
71-80	56 (44.1)	603 (27.0)	36.2	233 (34.9)	407 (28.7)	13.5	374 (36.7)	168 (28.4)	17.8	371 (35.5)	65 (27.5)	17.1
81-85	26 (20.5)	289 (13.0)	20.3	127 (19.0)	185 (13.0)	16.4	222 (21.8)	108 (18.3)	8.9	291 (27.8)	51 (21.6)	14.4
Gender, male	96 (75.6)	1709 (76.6)	-2.3	485 (72.7)	1071 (75.5)	-6.3	746 (73.3)	455 (77.0)	-8.6	712 (68.1)	174 (73.7)	-12.5
Bystander type												
Family	81 (63.8)	1240 (55.6)	16.8	412.0 (61.8)	856 (60.3)	3.0	679 (66.7)	375 (63.5)	6.8	752 (71.9)	156 (66.1)	12.5
Friend	4 (3.2)	167 (7.5)	-19.4	44.0 (6.6)	94 (6.6)	-0.1	54 (5.3)	39 (6.6)	-5.5	56 (5.4)	11 (4.7)	3.2
Colleague	11 (8.7)	193 (8.7)	0.0	48.0 (7.2)	116 (8.2)	-3.6	56 (5.5)	53 (9.0)	-13.4	45 (4.3)	12 (5.1)	-3.7
Passing people	15 (11.8)	221 (9.9)	6.1	45.0 (6.8)	98 (6.9)	-0.6	57 (5.6)	29 (4.9)	3.1	37 (3.5)	13 (5.5)	-9.5
Others	16 (12.6)	411 (18.4)	-16.1	118.0 (17.7)	255 (18.0)	-0.7	172 (16.9)	95 (16.1)	2.2	156 (14.9)	44 (18.6)	-10.0
Bystander treatment												
Chest compression only	43 (36.4)	795 (39.0)	-5.3	241 (38.6)	494 (38.3)	0.7	337 (35.7)	202 (36.8)	-2.3	332 (34.1)	61 (27.2)	14.9
Conventional	14 (11.9)	212 (10.4)	4.6	52 (8.3)	138 (10.7)	-8.1	73 (7.7)	55 (10.0)	-8.1	79 (8.1)	20 (8.9)	-2.9
PAD	3 (2.4)	139 (6.2)	-19.2	24 (3.6)	64 (4.5)	-4.6	42 (4.1)	25 (4.2)	-0.5	22 (2.1)	7 (3.0)	-5.5
CPR instruction	78 (61.4)	1020 (45.7)	31.9	370 (55.5)	684 (48.2)	14.6	530 (52.1)	246 (41.6)	21.0	506 (48.4)	90 (38.1)	20.8
Initial shockable rhythm	56 (44.1)	1442 (64.6)	-42.1	274 (41.1)	882 (62.2)	-43.2	349 (34.3)	327 (55.3)	-43.3	278 (26.6)	92 (39.0)	-26.6
EMS response interval, min												
≤5	49 (38.6)	525 (23.5)	33.0	117 (17.5)	151 (10.6)	19.9	89 (8.7)	48 (8.1)	2.2	52 (5.0)	13 (5.5)	-2.4
6-10	78 (61.4)	1608 (72.0)	-22.7	501 (75.1)	992 (69.9)	11.7	740 (72.7)	367 (62.1)	22.7	602 (57.6)	130 (55.1)	5.0
≥11	0 (0.0)	99 (4.4)	-30.5	49 (7.4)	276 (19.5)	-36.1	189 (18.6)	176 (29.8)	-26.4	392 (37.5)	93 (39.4)	-4.0

Abbreviations: ROSC, return of spontaneous circulation; PAD, public access defibrillation; CPR, cardiopulmonary resuscitation; EMS, emergency medical service.

**Table 7. Baseline patients' characteristics in the matched group by propensity score**

Propensity score matched												
	Early ROSC			Inter. ROSC			Late ROSC			Very late ROSC		
	Adrenaline (n=125)	Non-adrenaline (n=125)	Standardized Difference %	Adrenaline (n=604)	No adrenaline (n=604)	Standardized Difference %	Adrenaline (n=528)	No adrenaline (n=528)	Standardized Difference %	Adrenaline (n=232)	No adrenaline (n=232)	Standardized Difference %
Fiscal year												
2011	31 (24.8)	32 (25.6)	-1.8	135 (22.4)	133 (22.0)	0.8	135 (25.6)	120 (22.7)	6.6	70 (30.2)	74 (31.9)	-3.7
2012	33 (26.4)	29 (23.2)	7.4	140 (23.2)	134 (22.2)	2.4	137 (26.0)	136 (25.8)	0.4	63 (27.2)	59 (25.4)	3.9
2013	33 (26.4)	32 (25.6)	1.8	171 (28.3)	183 (30.3)	-4.4	123 (23.3)	139 (26.3)	-7.0	50 (21.6)	46 (19.8)	4.2
2014	28 (22.4)	32 (25.6)	-7.5	158 (26.2)	154 (25.5)	1.5	133 (25.2)	133 (25.2)	0.0	49 (21.1)	53 (22.8)	-4.2
Age												
18-50	16 (12.8)	15 (12.0)	2.4	45 (7.5)	44 (7.3)	0.7	56 (10.6)	64 (12.1)	-4.8	23 (9.9)	23 (9.9)	0.0
51-60	11 (8.8)	8 (6.4)	9.1	82 (13.6)	77 (12.8)	2.5	65 (12.3)	62 (11.7)	1.8	26 (11.2)	27 (11.6)	-1.4
61-70	18 (14.4)	21 (16.8)	-6.6	163 (27.0)	171 (28.3)	-3.0	137 (26.0)	144 (27.3)	-3.0	67 (28.9)	66 (28.5)	1.0
71-80	54 (43.2)	60 (48.0)	-9.6	212 (35.1)	210 (34.8)	0.7	161 (30.5)	158 (29.9)	1.2	67 (28.9)	65 (28.0)	1.9
81-85	26 (20.8)	21 (16.8)	10.3	102 (16.9)	102 (16.9)	0.0	109 (20.6)	100 (18.9)	4.3	49 (21.1)	51 (22.0)	-2.1
Gender, male	94 (75.2)	99 (79.2)	-9.5	441 (73.0)	455 (75.3)	-5.3	399 (75.6)	403 (76.3)	-1.8	190 (81.9)	170 (73.3)	20.8
Bystander type												
Family	80 (64.0)	73 (58.4)	11.5	376 (62.3)	368 (60.9)	2.7	335 (63.5)	344 (65.2)	-3.5	169 (72.8)	155 (66.8)	13.2
Friend	4 (3.2)	7 (5.6)	-11.7	37 (6.1)	40 (6.6)	-2.0	31 (5.9)	31 (5.9)	0.0	13 (5.6)	11 (4.7)	3.9
Colleague	11 (8.8)	15 (12.0)	-10.5	48 (8.0)	48 (8.0)	0.0	43 (8.1)	41 (7.8)	1.4	11 (4.7)	12 (5.2)	-2.0
Passing people	14 (11.2)	15 (12.0)	-2.5	40 (6.6)	40 (6.6)	0.0	30 (5.7)	28 (5.3)	1.7	9 (3.9)	12 (5.2)	-6.2
Others	16 (12.8)	15 (12.0)	2.4	103 (17.1)	108 (17.9)	-2.2	89 (16.9)	84 (15.9)	2.6	30 (12.9)	42 (18.1)	-14.3
Bystander treatment												
Chest compression only	51 (40.8)	53 (42.4)	-3.2	252 (41.7)	267 (44.2)	-5.0	202 (38.3)	213 (40.3)	-4.3	74 (31.9)	73 (31.5)	0.9
Conventional	13 (10.4)	9 (7.2)	11.3	51 (8.4)	45 (7.5)	3.7	49 (9.3)	44 (8.3)	3.4	18 (7.8)	20 (8.6)	-3.1
PAD	3 (2.4)	2 (1.6)	5.7	22 (3.6)	27 (4.5)	-4.2	23 (4.4)	25 (4.7)	-1.8	6 (2.6)	7 (3.0)	-2.6
CPR instruction	76 (60.8)	83 (66.4)	-11.7	326 (54.0)	325 (53.8)	0.3	234 (44.3)	235 (44.5)	-0.4	88 (37.9)	90 (38.8)	-1.8
Initial shockable rhythm	56 (44.8)	50 (40.0)	9.7	272 (45.0)	291 (48.2)	-6.3	276 (52.3)	271 (51.3)	1.9	91 (39.2)	88 (37.9)	2.7
EMS response interval, min												
≤5	47 (37.6)	46 (36.8)	1.7	96 (15.9)	103 (17.1)	-3.1	34 (6.4)	48 (9.1)	-9.9	8 (3.5)	13 (5.6)	-10.4
6-10	78 (62.4)	77 (61.6)	1.6	459 (76.0)	442 (73.2)	6.5	357 (67.6)	335 (63.5)	8.8	139 (59.9)	128 (55.2)	9.6
≥11	0 (0.0)	2 (1.6)	-18.0	49 (8.1)	59 (9.8)	-5.8	137 (26.0)	145 (27.5)	-3.4	85 (36.6)	91 (39.2)	-5.3
Abbreviations: ROSC, return of spontaneous circulation; PAD, public access defibrillation; CPR, cardiopulmonary resuscitation; EMS, emergency medical services.												

Abbreviations: ROSC, return of spontaneous circulation; PAD, public access defibrillation; CPR, cardiopulmonary resuscitation; EMS, emergency medical service.

**Table 8. Comparison of outcomes between different ROSC groups by unmatched and matched analyses**

	Unmatched		Matched	
	Adrenaline	No adrenaline	Adrenaline	No adrenaline
Survival				
All ROSC	13.8% (680/2858)	65.2% (3028/4646)	0.17 (0.15-0.19)	0.53 (0.49-0.58) <sup>a</sup> 0.34 (0.28-0.41) <sup>b</sup>
Early ROSC	40.2% (51/127)	71.6% (1597/2232)	0.27 (0.18-0.38)	0.63 (0.48-0.82) <sup>c</sup>
Inter. ROSC	37.8% (252/667)	63.6% (902/1419)	0.35 (0.29-0.42)	0.69 (0.61-0.78) <sup>c</sup>
Late ROSC	23.7% (241/1018)	53.6% (317/591)	0.27 (0.22-0.33)	0.61 (0.53-0.70) <sup>c</sup>
Very late ROSC	13.0% (136/1046)	38.6% (91/236)	0.24 (0.17-0.33)	0.59 (0.47-0.74) <sup>c</sup>
Favorable cerebral function				
All ROSC	10.0% (287/2858)	49.5% (2299/4646)	0.11 (0.10-0.13)	0.48 (0.43-0.53) <sup>a</sup> 0.35 (0.28-0.44) <sup>b</sup>
Early ROSC	21.3% (27/127)	58.2% (1300/2232)	0.19 (0.12-0.29)	0.52 (0.37-0.70) <sup>c</sup>
Inter. ROSC	18.8% (126/667)	46.0% (653/1419)	0.27 (0.22-0.34)	0.59 (0.51-0.68) <sup>c</sup>
Late ROSC	9.8% (100/1018)	32.3% (191/591)	0.23 (0.17-0.30)	0.59 (0.50-0.69) <sup>c</sup>
Very late ROSC	3.3% (34/1046)	17.4% (41/236)	0.16 (0.10-0.26)	0.53 (0.37-0.73) <sup>c</sup>

Abbreviations: CI, confidence interval; ROSC, return of spontaneous circulation.

<sup>a</sup>Conditional logistic regression for matching of ROSC time was used.

<sup>b</sup>Multivariable logistic regression for adjusting confounder after matching of ROSC time was used.

<sup>c</sup>Conditional logistic regression for matching of propensity-score was used.