

国士舘大学審査学位論文

「病院外心停止症例における救急救命士によるアドレナリン投与時期と脳機能予後との関連についての検討」

植田 広樹

平成 30 年度 博士論文

病院外心停止症例における救急救命士による  
アドレナリン投与時期と脳機能予後との関連についての検討

明治国際医療大学保健医療学部救急救命学科

植田 広樹

研究指導教員

国土舘大学大学院救急システム研究科

田中 秀治

## 目 次

第1章 背景.....	1
第2章 目的.....	1
第3章 方法.....	2
第1節 セッティング.....	2
第1項 我が国の病院前救急医療体制.....	2
第2項 現場活動プロトコル.....	2
第2節 データ収集と質の担保.....	2
第3節 研究対象と抽出方法.....	3
第4節 研究1:都道府県別の Adrenaline time と1ヶ月後脳機能予後良好率の検討.....	3
第1項 研究デザイン.....	3
第2項 エンドポイント.....	3
第3項 統計学的検討.....	3
第5節 研究2: Response time と Adrenaline time の関係による1ヶ月後脳機能予後良 好率への影響の検討.....	4
第1項 研究デザイン.....	4
第2項 エンドポイント.....	4
第3項 統計学的検討.....	4
第4章 結果.....	4
第1節 研究1: 都道府県別の Adrenaline time と1ヶ月後脳機能予後良好率の検討.....	4
第1項 対象症例.....	4
第2項 都道府県別の Adrenaline time と1ヶ月後脳機能予後良好率の検討結果.....	4
第3項 都道府県別にみた傷病者への接触から10分以内にアドレナリンを投与でき た割合.....	5
第2節 研究2: 早期アドレナリン投与の有効性に関わる因子の検討 .....	5
第1項 対象症例.....	5
第2項 Response time 別の患者背景特性.....	5
第3項 Response time 層における Adrenaline time と1ヶ月後脳機能予後良好率及び 心拍再開率の関係.....	6
第5章 考察.....	6
第1節 本研究の主要な結果.....	6

第2節	傷病者への接触から10分以内の早期投与するタイミングが与える影響.....	6
第3節	他研究との比較.....	7
第4節	投与タイミングに影響を与える地域別のプロトコル.....	7
第5節	今後の課題.....	8
第6節	研究の限界.....	9
第6章	結論.....	9
謝辞	.....	9
参考文献	.....	10
図・表	.....	12

## 第1章 背景

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(Japan Resuscitation Council: 以下、JRC と略す)ガイドラインにおいて、心室細動(Ventricular fibrillation: 以下、VF と略す)や無脈性心室頻拍(Ventricular tachycardia: 以下、無脈性 VT と略す)、心静止、無脈性電気活動(Pulseless electrical activity: 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考慮するとされている<sup>1)</sup>。特に JRC 蘇生ガイドライン 2015 では、初期心電図(Electro cardio gram: 以下、ECG と略す)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いる。しかし、その適切なタイミングについては記載されていない。

我が国において、救急救命士によるアドレナリン投与のタイミングが示された薬剤投与プロトコルは各都道府県メディカルコントロール(Medical control:以下、MC と略す)協議会<sup>2)</sup>が原案を作成し、さらに各地域の救急医療体制に合わせて詳細に変更されたプロトコルに沿って実施されており、投与のタイミングには地域差がある。

近年、早期アドレナリン投与の有効性について世界中で報告がされている<sup>3-6)</sup>。Donnino ら<sup>7)</sup>は、ショック非適応リズム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。さらに Gordon ら<sup>8)</sup>は、病院外心停止症例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。また、Tanaka ら<sup>9)</sup>も 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と報告している。この様に、病院外心停止に対してアドレナリン投与のタイミングが早ければ心拍再開や脳機能予後の改善に効果があると期待されている。

119 番通報から救急隊員が傷病者へ接触するまでの時間(以下、Response time という)の全国平均時間は毎年約 8 分と報告されている。この Response time は、各地域の救急医療体制や交通事情などにより短縮は極めて困難である。一方、救急救命士が傷病者へ接触してからアドレナリンを投与するまでの時間(以下、Adrenaline time という)の短縮は、プロトコルの改訂などにより可能であると考える。

しかし、本邦における地域別の Response time に対する Adrenaline time が脳機能予後へ及ぼす影響を検討した報告はない。

## 第2章 目的

本研究は、前章の仮説を基に病院外心停止症例における早期アドレナリン投与の有効性について以下の 2 つを目的とした。

- ①各都道府県別の Adrenaline time の差異が脳機能予後に及ぼす影響について検討すること。
- ②Response time に対する Adrenaline time が脳機能予後へ及ぼす影響を検討すること。

## 第3章 方 法

### 第1節 セッティング

#### 第1項 我が国の病院前救急医療体制

我が国には、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: 以下、EMS と略す) システムを統括し、地域の消防署が現場の EMS システムの運用を担っており、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が実施されている。救急隊 1 隊は 3 人の救急隊員により構成され、そのうち 1 人以上は救急救命士が乗車している。すべての救急救命士は、2 次救命処置 (Advanced life support: 以下、ALS と略す) 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している。さらに、病院で専門的な実習を修了した救急救命士は、アドレナリン投与や気管挿管を医師の直接指示の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 年の国際蘇生連絡協議会 (International Liaison Committee On Resuscitation: 以下、ILCOR と略す) 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: 以下、BLS と略す) および ALS を実施している。

#### 第2項 現場活動プロトコル

救急救命士の現場活動プロトコルは、地域 MC 協議会によって作成され医療の質が管理されている。この地域 MC 協議会は全国を 251 地域 (2017 年現在) に区分けされている<sup>10)</sup> が、同一県内においては、ほぼ同様のプロトコルを使用している。

### 第2節 データ収集と質の担保

使用した全国の病院外心停止症例の登録データベース (以下ウツタイン様式という) 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 は削除され匿名化されており、連結不可能となっている。提供を受ける段階で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<sup>11)</sup>。

このウツタイン様式には以下の主要な変数が記録されている。傷病者の性別、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心肺蘇生法 (Cardio pulmonary resuscitation: 以下、CPR と略す)、市民による除細動 (Public access defibrillation: 以下、PAD と略す)、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、初回心拍再開)、病院前の心拍再開、1 ヶ月後生存、1 ヶ月後脳機能予後。

脳機能予後は、グラスゴー・ピッツバーグ脳機能カテゴリー (Cerebral Performance Category: 以下、CPC と略す) により評価され、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、若しくは脳死と区分される。また、CPC の評価は搬送先病院の医師により行われる<sup>12)</sup>。

### 第3節 研究対象と抽出方法

本研究は、2011 年 1 月 1 日から 2014 年 12 月 31 日の 4 年間にウツタイン様式に登録された 506,046 症例を使用し、本研究の目的に沿って以下の 4 項目の条件を包含した。(1) 年齢 8 歳から 110 歳、(2) 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。

さらに、以下の 8 項目の条件を除外した。(1) 救急隊により心停止が目撃された、(2) 医師による 2 次救命処置あり、(3) 除細動による心拍再開（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までが 4 分未満）、(4) 器具を使用した気道確保を優先した、(5) 救命処置の有無が未入力、(6) 時間的因子がマイナス値、(7) 時間的因子が外れ値(99%タイル以上)、(8) Response time が 16 分以上（16 分を超えて接触しているのは全病院外心停止症例のうち 5%のみであり、時限的因子を検討する本研究の目的から外れるため）、かつ傷病者へ接触してから 22 分以上(99%タイル以上)。

### 第4節 研究1：都道府県別の Adrenaline time と 1 ヶ月後脳機能予後良好率の検討

#### 第1項 研究デザイン

本研究は、「病院外心停止症例における早期アドレナリン投与と脳機能予後に対する検討—都道府県別のアドレナリン投与時間と予後について—」日本蘇生学会誌蘇生 2017;6:1:1-6.」で報告した<sup>13)</sup> 研究デザインであり、全国の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。

#### 第2項 エンドポイント

本研究では、エンドポイントを都道府県別の 1 ヶ月後脳機能予後良好率とした。1 ヶ月後脳機能予後良好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 CPC1 と CPC2 を 1 ヶ月後脳機能予後良好とした<sup>12)</sup>。

#### 第3項 統計学的検討

本研究では、アドレナリン投与時間と 1 ヶ月脳機能予後の関係を検討するために都道府県別に Adrenaline time の平均時間を算出し、1 ヶ月後脳機能予後良好率との相関関係を散布図で示し、近似直線により相関性を検討した。さらに、殆どの地域の現場活動プロトコルで救急隊の現場活動時間は 10 分以内を目標と定めていることから傷病者へ接触した時刻から現場活動時間の 10 分以内にアドレナリンが投与された症例の全投与例に対する割合を都道府県別に検討した。統計解析には Microsoft 社製 Excel®2016 MSO (16.0.9226.2114) を使用し、回帰直線及び寄与率  $R^2$  値を算出した。

## 第5節 研究2：Response time と Adrenaline time の関係による1ヶ月後脳機能予後良好率への影響の検討

### 第1項 研究デザイン

本研究は、「Quick epinephrine administration induces favorable neurological outcomes in out-of-hospital cardiac arrest patients. Am J Emerg Med 2017; 35: 676-80.」で報告した<sup>14)</sup>内容であり、全国の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。

### 第2項 エンドポイント

本研究では、第1エンドポイントを1ヶ月後脳機能予後良好率とし、第2エンドポイントを心拍再開率とした。1ヶ月後脳機能予後良好率の定義としてグラスゴー・ピッツバーク脳機能カテゴリーのCPC1とCPC2を1ヶ月後脳機能予後良好とした<sup>12)</sup>。

### 第3項 統計学的検討

救急自動車の現場到着までの全国平均所要時間は10年前と比較して約2分延伸し、近年では約8分となっている。本研究期間初年である2011年も8.2分であった<sup>10)</sup>ため、本研究では8分を境界時間とし、Response timeが8分以内、8分以上16分以内の2層に区分した。さらに、殆どの地域の現場活動プロトコルで救急隊の現場活動時間は10分以内を目標と定めていることから、Adrenaline timeが10分以内の群と10分以上の群に分け、Response timeの差異におけるAdrenaline timeの短縮が脳機能予後に及ぼす効果を評価するために多変量ロジスティック回帰分析を行い、オッズ比(Odds ratio: 以下、ORと略す)および95%信頼区間(Confidence interval: 以下、CIと略す)を推定した。交絡因子および予後予測となり得る因子(年齢、性別、バイスタンダー胸骨圧迫、バイスタンダーAED、波形種別、電気ショック、器具を使用した気道確保、傷病者への接触から病院到着時間)の補正を行った。すべての時間間隔は傷病者への接触時刻から換算した。質的データは $\chi^2$ 検定、量的データは対応のないt検定を用い $P < 0.05$ 以下を統計学的有意とした。統計解析にはJMP ver.11.2.0 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA)を使用した。

## 第4章 結 果

### 第1節 研究1：都道府県別のAdrenaline timeと1ヶ月後脳機能予後良好率の検討

#### 第1項 対象症例

2011年から2014年の4年間分の全国ウツタイン様式506,046症例から、本研究の目的に沿った条件を抽出し、13,326症例を対象とした。(図1)

#### 第2項 都道府県別のAdrenaline timeと1ヶ月後脳機能予後良好率の検討結果

Adrenaline timeの全国平均時間は $15.4 \pm 6.3$ 分で1ヶ月後脳機能予後良好率は3.0%であ



った。最も早い地域は愛知県で平均  $9.0 \pm 4.6$  分で 1 ヶ月後脳機能予後良好率は 5.4% (60/1,116)であった。次に早い地域は石川県で平均  $11.2 \pm 4.5$  分で 1 ヶ月後脳機能予後良好率は 6.4% (8/125)であった。最も遅い地域は広島県で平均  $19.4 \pm 6.4$  分で 1 ヶ月後脳機能予後良好率は 0.9% (6/109)であった。徳島県は、平均  $13.4 \pm 5.6$  分で 1 ヶ月後脳機能予後良好率は 21.4% (3/14)であった。都道府県別の Adrenaline time の平均値と 1 ヶ月後脳機能予後良好率の 2 つの因子の相関性を検討した結果、Adrenaline time と 1 ヶ月後脳機能予後良好率の間には弱い負の相関を認めた ( $y = -0.0059x + 0.1207, R^2 = 0.1295$ )。Response time が最も短い地域は大阪府で  $8.0 \pm 2.3$  分であった。最も長い地域は、鳥取県で  $10.0 \pm 2.8$  分であった (図 2・表 1)。

### 第 3 項 都道府県別にみた傷病者への接触から 10 分以内にアドレナリンを投与できた割合

傷病者への接触から 10 分以内にアドレナリンを投与できた割合を都道府県別に検討した結果、最も高かったのは愛知県で 75.1% (838/1,116)、次に高かったのは石川県で 56.0% (70/125)、次が大分県で 47.7% (31/65) であった。最も低かったのは、佐賀県で 0.0% (0/16) であった (図 3・表 2)。

## 第 2 節 研究 2：早期アドレナリン投与の有効性に関わる因子の検討

### 第 1 項 対象症例

本研究の対象症例 13,326 症例のうち Response time が 8 分以内の層が 6,956 症例、8 分以上 16 分以内の層が 6,370 症例であった。また、Response time が 8 分以内 (6,956 症例) のうち Adrenaline time が 10 分以内の群が 2,271 症例、10 分以上の群が 4,685 症例であった。さらに、Response time が 8 分以上 16 分以内 (6,370 症例) のうち Adrenaline time が 10 分以内の群が 1,914 症例、10 分以上の群が 4,456 症例であった (図 1)。

### 第 2 項 Response time 別の患者背景特性

本研究で対象とした Response time が 8 分以内の層、8 分以上の層の背景因子を表 3 に示す。年齢、性別、バイスタンダー胸骨圧迫の有無、バイスタンダー AED の有無、波形種別、電気ショックの有無、エアウェイデバイスの有無、傷病者接触から初回アドレナリン投与時間、傷病者接触から病院到着時間の項目について検定したところ、バイスタンダー胸骨圧迫の有無については 8 分以内の層が 3,187 症例で 45.8%、8 分以上の層が 3,305 症例で 51.9% ( $p < 0.0001$ ) であった。バイスタンダー AED の有無については 8 分以内の層が 148 症例で 2.1%、8 分以上の層が 197 症例で 3.1% ( $p = 0.001$ ) であった。波形種別の VF については 8 分以内の層が 1,758 症例で 25.3%、8 分以上の層が 1,370 症例で 21.5%、無脈性 VT については 8 分以内の層が 23 症例で 0.3%、8 分以上の層が 17 症例で 0.3%、PEA については 8 分以内の層が 2,619 症例で 37.7%、8 分以上の層が 2,193 症例で 34.4%、心静止については 8 分以内の層が 2,556 症例で 36.8%、8 分以上の層が 2,790 症例で 43.8% ( $p < 0.0001$ ) で

あった。傷病者接触から初回アドレナリン投与時間については8分以内の層が $13.9 \pm 6.0$ 分、8分以上の層が $14.7 \pm 6.6$ 分( $p < 0.0001$ )であった。傷病者接触から病院到着時間については8分以内の層が $27.5 \pm 9.2$ 分、8分以上の層が $29.1 \pm 9.1$ 分( $p < 0.0001$ )と群間の有意差は認められたが、臨床的には大きな差異は認めなかった。

### 第3項 Response time層における Adrenaline time と1ヶ月後脳機能予後良好率及び心拍再開率の関係

Response time の差異における Adrenaline time の短縮が1ヶ月後脳機能予後良好率及び心拍再開率に及ぼす効果の研究結果を表4に示す。1ヶ月後脳機能予後良好率は、Response time が8分以内の場合、Adrenaline time が10分以上に対して10分以内の調整 OR は2.12 (95%CI, 1.54-2.92)であった。また、Response time が8分以上16分以内の場合、Adrenaline time が10分以上に対して10分以内の調整 OR は2.66 (95%CI, 1.97-3.59)であった。一方、心拍再開率は Response time が8分以内の場合、Adrenaline time が10分以上に対して10分以内の調整 OR は2.00 (1.79-2.25)であった。また、Response time が8分以上16分以内の場合、Adrenaline time が10分以上に対して10分以内の調整 OR は2.00 (1.79-2.25)であった。

## 第5章 考 察

### 第1節 本研究の主要な結果

本研究では、徳島県のようにアドレナリンの投与症例14症例中CPC1-2症例が3症例で、1ヶ月後脳機能予後良好率が21.4%の特殊な例を除いて、全体の寄与率からみると各都道府県において救急救命士による Adrenaline time と1ヶ月後脳機能予後良好率は大きな差異を生じていることが明らかとなった。

また、市民により目撃のあった心原性の病院外心停止症例において、救急救命士が傷病者に接触後10分以内にアドレナリンを投与することで1ヶ月後脳機能予後を改善しうるかを、全国ウツタイン様式を使用して分析した。その結果、全国の現場到着平均時間である8分を基準にして、早く到着しても、逆にそれ以上かかったとしても、救急救命士が傷病者に接触後10分以内にアドレナリンを投与できれば、1ヶ月後脳機能予後良好率を改善しうることも明らかとなった。

### 第2節 傷病者への接触から10分以内の早期投与するタイミングが与える影響

2017年の救急自動車の現場到着全国平均所要時間は8.5分であるが、本研究対象の地域ごとの平均をみても、最も短い地域で $8.0 \pm 2.3$ 分、最も長い地域で $10.0 \pm 2.8$ 分と差異が認められた。この現場到着所要時間を短縮するには、救急システムの諸問題を地域医療圏ごとに根本から再検討し、個別の問題を改善する必要があると、年々延伸している現状を考えると、

単一な対策をするだけでこの時間を短縮することは簡単ではない。さらに、Adrenaline time については、全国の平均時間が  $15.4 \pm 6.3$  分と時間がかかっていることが本研究の結果から分かる。Adrenaline time が短い県では 1 ヶ月後脳機能予後も良好であり、先行研究からも早期投与に努めるに越したことはないが、Response time が何らかの原因で延伸した場合 “例えば交通事情や地域性など” は、アドレナリンの効果は期待できないのかが疑問であった。本研究の結果、たとえ 119 番通報から傷病者へ接触するまでに全国の平均時間である 8 分以上かかったとしても、現場滞在活動時間の目標である 10 分以内にアドレナリンを投与することにより、1 ヶ月後脳機能予後良好率の改善に寄与すると考えられる。病院外心停止傷病者におけるアドレナリンの効果は、まさに現場活動プロトコルに沿った救急救命士の判断力と手技による投与タイミングに掛かっているといえよう。

### 第3節 他研究との比較

Hayashi ら<sup>15)</sup> は、2012 年に大阪ウツタインデータを分析し、大阪府内の救急隊が 119 番入電から 10 分以内にアドレナリンを投与した 9 症例において、1 ヶ月後脳機能予後良好率が、それより投与が遅い群と比較して有意に高いことを示した。また、Koscik ら<sup>16)</sup> は、EMS 入電後 10 分以内に投与されたアドレナリンが有意に神経学的予後を改善していることを示した。Nakahara ら<sup>17)</sup> の研究も同様にアドレナリンの効果は初期心電図波形が VF/無脈性 VT であるものと PEA/心静止に分けて解析した結果、アドレナリンは心拍再開には寄与するが、生存退院に結び付かないと報告した。2015 年には Gordon ら<sup>8)</sup> が、プレホスピタルにおいてアドレナリンの早期投与は 1 ヶ月生存率を改善したが、1 ヶ月後脳機能予後の改善には至らなかったとしている。いずれも心拍再開や生存率の改善にはアドレナリン投与が関連することが報告されている。しかし、Tanaka ら<sup>9)</sup> は日本のウツタインデータを用いてアドレナリンの早期投与の有効性を解析したところ、119 番通報から 19 分以内に投与された症例の脳機能予後がそれ以降の症例より改善することを報告し、アドレナリン早期投与と脳機能予後の関連性が高いことが示唆された。本研究の結果からも、Adrenaline time が短い場合には良好な脳機能予後に結びつくことが明らかとなり、救急救命士によるアドレナリン投与のタイミングが脳機能予後良好率に及ぼす影響の重要な因子であると考えられる。

### 第4節 投与タイミングに影響を与える地域別のプロトコル

今回の研究では、救急救命士による Adrenaline time と 1 ヶ月後脳機能予後良好率は各都道府県で大きな差異を生じていることも明らかとなった。原因の一つに、救急救命士の現場活動に直接関係する地域 MC 協議会が作成したプロトコルの違いがアドレナリン投与のタイミングに大きく影響していると考えられる。

このプロトコルについては、救急業務のあり方に関する検討会でも検討され、「JRC 蘇生ガイドライン 2015 に基づく救急活動プロトコルについて」（2017 年 3 月 30 日付け消防救 41 号）により、各都道府県 MC 協議会及び各地域 MC 協議会において、各地域の実情に応

じて、救急活動プロトコルを検討するよう全国の消防機関に通知された<sup>18)</sup>。通知内容をみると、アドレナリン投与のタイミングについては、「院外心停止では、様々な研究で早期アドレナリン投与についての効果が示された。しかし、対象群にアドレナリンを使用していない症例を含むなど、早期アドレナリン投与の有効性を示すエビデンスとしては十分でない。」とされているものの救急隊の活動については、「初期心電図波形がショック非適応リズムの場合、傷病者接触後、速やかにアドレナリンを投与する活動を基本とすることが提案された。ここで言う「速やかに」とは、可能な限り現場で早期投与すると解釈することが望ましい。しかし、救急現場の環境因子及び医療機関までの搬送時間を考慮し、現場で投与ができない場合及び搬送を優先する場合も考えられることから、アドレナリン投与のタイミングについては、地域メディカルコントロール協議会で決定してもかまわないこととする。」としている。しかしながら、JRC ガイドライン 2015 の発表に伴い、救急活動プロトコルの改訂を行った都道府県 MC 協議会は 19.1%、地域 MC 協議会では 28.7%に留まっている。

実際、アドレナリン投与プロトコルについては都道府県別で様々なバリエーションがある。例えばアドレナリンの使用可能年齢は、国の基準では 8 歳以上とされているが、都道府県によっては 15 歳以上を条件としているほか、投与の時間的タイミングについては、1 回目の投与を救急車内収容前に実施されている地域と救急車収容後に実施されている地域がある。また、アドレナリン投与の指示体制についても、毎回医師による直接指示が必要な地域や 2 回目以降は包括的指示により投与可能としている地域があるなど詳細な条件が様々である。今回、Adrenaline time が最短であった愛知県の心肺停止プロトコルでは、接触から 4 分で静脈路確保、次の 2 分でアドレナリンの 1 回目投与、次の 2 分で器具を使った気道確保、次の 2 分でアドレナリンの 2 回目投与、現場活動時間は 10 分以内を目途とすると明記されており、現場において 2 回アドレナリンが投与されるプロトコルとなっている<sup>19)</sup>。これらの適応やプロトコルの違いが地域ごとの脳機能予後良好率の結果に大きく関わっていることから各地域 MC 協議会による早期のプロトコル改訂が必要と考えられる。

## 第 5 節 今後の課題

救急救命士が傷病者へ接触後できる限り早いタイミングでアドレナリンを投与できるように、今後何らかの工夫が必要であると考ええる。例えば、現在使用されているプロトコルの見直しや救急救命士再教育体制の見直しが重要である。

また、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、もし、包括的指示下で実施することが可能となれば、更に早いタイミングでアドレナリン投与が実施可能となる。さらに、早く確実な薬剤投与ルート確保の方法として、静脈内への直接投与や骨髄内投与なども検討するべきである。2015 年に Michael ら<sup>20)</sup>は、傷病者への接触から 10 分以内にアドレナリンを投与した症例は心拍再開率が有意に高いこと、静脈路確保よりも骨髄穿刺の方が 1 分半ほど早く投与できることを示しており、我が国でも早期の輸液路確保のための骨髄穿刺も今後必要である。Response time が年々延長している分、Adrenaline

time を様々な工夫で短縮しなければアドレナリンの効果が期待できなくなる。

## 第6節 研究の限界

本研究にはいくつかの研究限界が存在する。はじめに、本研究は後ろ向き研究であること。2 つ目に病院内における心肺蘇生の集中治療や体外循環を用いた CPR (E-CPR) について評価できていないこと。3 つ目にバイスタンダーCPR や救急隊員の CPR の質が評価できていないこと。以上については検討できていないことを加えておく。

## 第6章 結 論

本研究では、2011 年から 2014 年までの我が国における、病院外心停止症例に対しての救急救命士によるアドレナリン投与の適切なタイミングについて検討した結果、研究 1 により、アドレナリン投与のタイミングが早い地域ほど 1 ヶ月後脳機能予後良好率が高いことが明らかとなった。また、研究 2 において、全国の現場到着平均時間である 8 分を基準にして、早く到着しても、逆にそれ以上かかったとしても、救急救命士が傷病者に接触後 10 分以内にアドレナリンを投与した場合には、1 ヶ月後脳機能予後良好率が高いことが明らかとなった。今後、各地域 MC 協議会は、救急救命士が傷病者に接触後、早期にアドレナリンを投与するためのプロトコルの改訂や、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可能とするなどの提案が必要である。

## 謝 辞

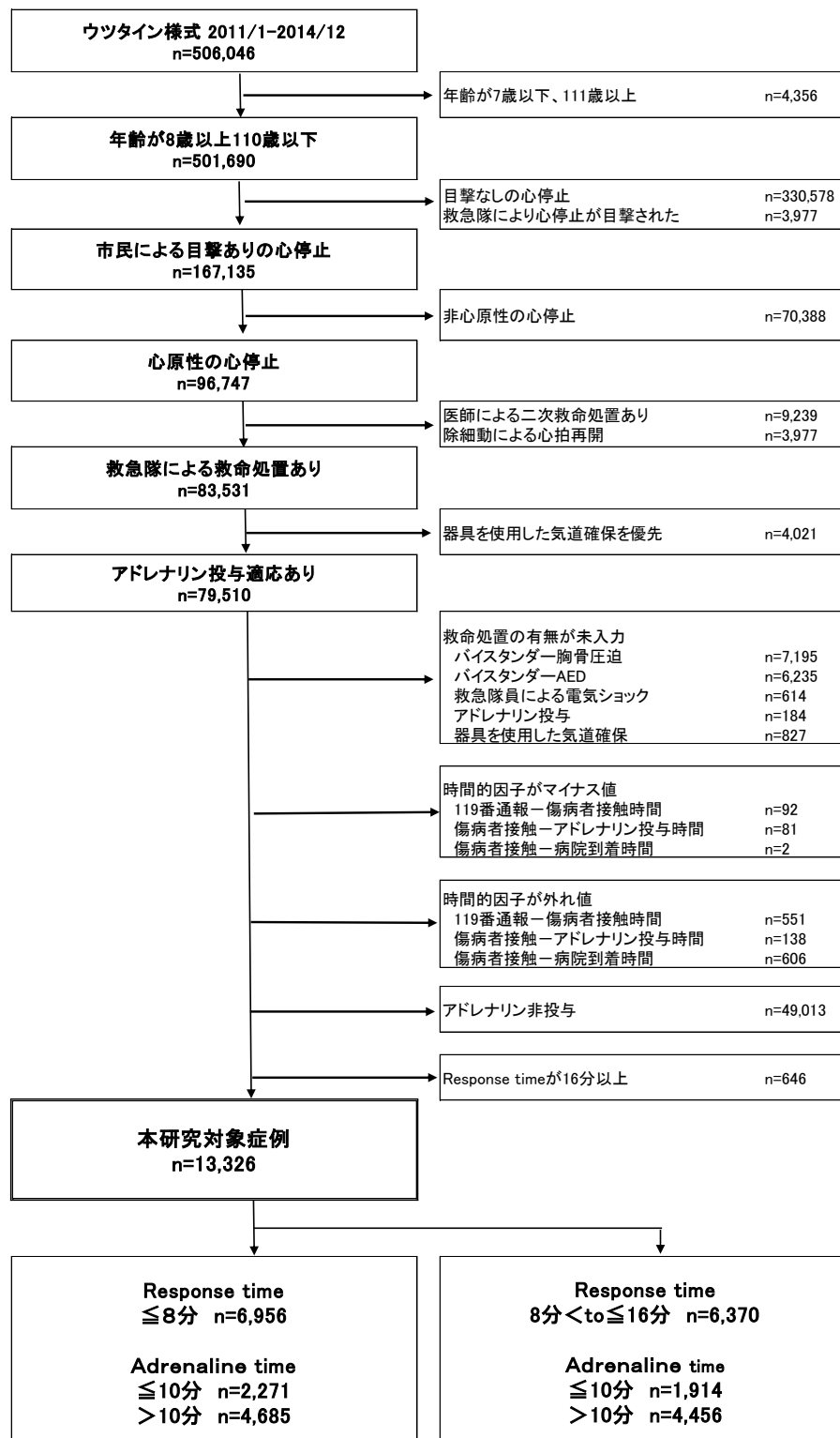
本論文を結ぶにあたり、ご指導、ご助言、ご協力を賜りました国土舘大学大学院救急システム研究科の田中秀治教授、田久浩志教授、吉岡耕一教授、原貴大・匂坂量大学院研究科助手に心から感謝いたします。

また、本研究にご助力いただいた明治国際医療大学の樋口敏宏教授をはじめ、保健医療学部救急救命学科の諸先生方にも心から感謝いたします。

## 参考文献

- 1)日本蘇生協議会, 日本救急医療財団: JRC 蘇生ガイドライン 2015,ヘルス出版,東京,2015
- 2)総務省消防庁: 消防白書,平成 29 年版;<http://www.fdma.go.jp/html/hakusho/h29/h29/html/2-5-4-3.html>(final data:2018,Apr.29).
- 3)Atiksawedparit P, Rattanasiri S, McEvoy M, et al: Effects of pre—hospital adrenaline administration on out-of-hospital cardiac arrest outcomes a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014;18:463.
- 4)Hagihara A, Hasegawa M, Abe T, et al: Pre—hospital epinephrine use and survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2012;307:1161-8.
- 5)Goto Y, Maeda T, Goto Y: Effects of pre—hospital epinephrine during out-of-hospital cardiac arrest with initial non-shockable rhythm: an observational cohort study. *Crit Care* 2013;17:188.
- 6)Cantrell CL, Hubble MW, Richards ME: Impact of delayed and infrequent administration of vasopressors on return of spontaneous circulation during out-of-hospital cardiac arrest. *Prehosp Emerg Care* 2013;17:15–22.
- 7) 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.
- 8) Ewy GA, Bobrow BJ, Chikani V, et al: The time dependent association of adrenaline administration and survival from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2015;96:180–5.
- 9)Tanaka H, Takyu H, Sagisaka R,et al: Favorable neurological outcomes by early epinephrine administration within 19 minutes after EMS call for OHCA patients. *Am J Emerg Med* 2016;34:2284–90.
- 10)総務省消防庁:救急・救助の現況,平成 29 年度版 ; <http://www.japanresuscitationcouncil.org/wp-content/uploads/2016/04/0e5445d84c8c2a31aaa17db0a9c67b76.pdf>(final data:2018,Apr.29).
- 11)総務省消防庁:救急統計活用検討会報告;<http://www.fdma.go.jp/html/intro/form/tokei-kento.html> (final data:2018,Apr.29).
- 12)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.
- 13)植田広樹, 田中秀治, 田久浩志, 他: 病院外心停止症例における早期アドレナリン投与と脳機能予後に対する検討—都道府県別のアドレナリン投与時間と予後について—. *日本蘇生学会誌「蘇生」* 2017;36:1:1-6.
- 14)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.
- 15) 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.
- 16) Koscik C, Pinawin A, McGovern H, et al: Rapid epinephrine administration improves early outcomes in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:915-20.
- 17) Nakahara S, Tomio J, Takahashi H, et al: Evaluation of pre-hospital administration of adrenaline (epinephrine) by emergency medical services for patients with out of hospital cardiac arrest in Japan: Controlled propensity matched retrospective cohort study. *BMJ* 2013;347:f6829.
- 18) 救急救命士の業務のあり方に関する検討委員会：平成 28 年度救急救命士の救急業務のあり方に関する検討会報告書. 2017
- 19) 愛知県救急業務高度化推進協議会：第 12 版愛知県救急隊心肺蘇生プロトコール, 平成 15 年 1 月 15 日制定・平成 26 年 3 月 26 日一部改訂
- 20) Michael W, Christopher J, Jamie B, et al: Probability of return of spontaneous circulation as a function of timing of vasopressor administration in out-of-hospital cardiac arrest. *Prehosp Emerg Care* 2015;19:457-63.



Response time:119番通報から傷病者への接触までの時間  
Adrenaline time:傷病者への接触からアドレナリン投与までの時間

図1 除外項目一覧表



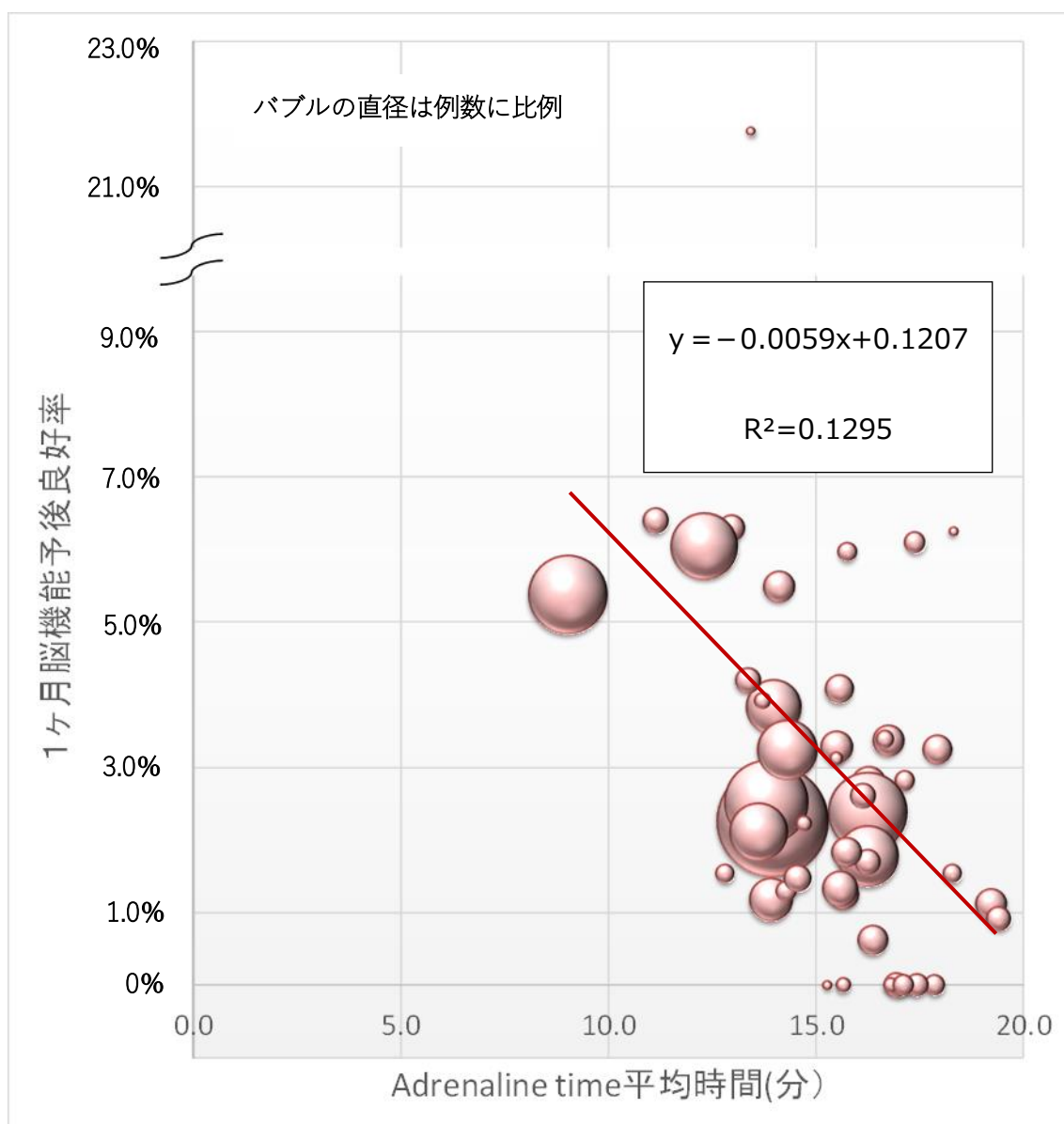


図2 都道府県別の Adrenaline time 平均時間と1ヶ月脳機能予後良好率の関係

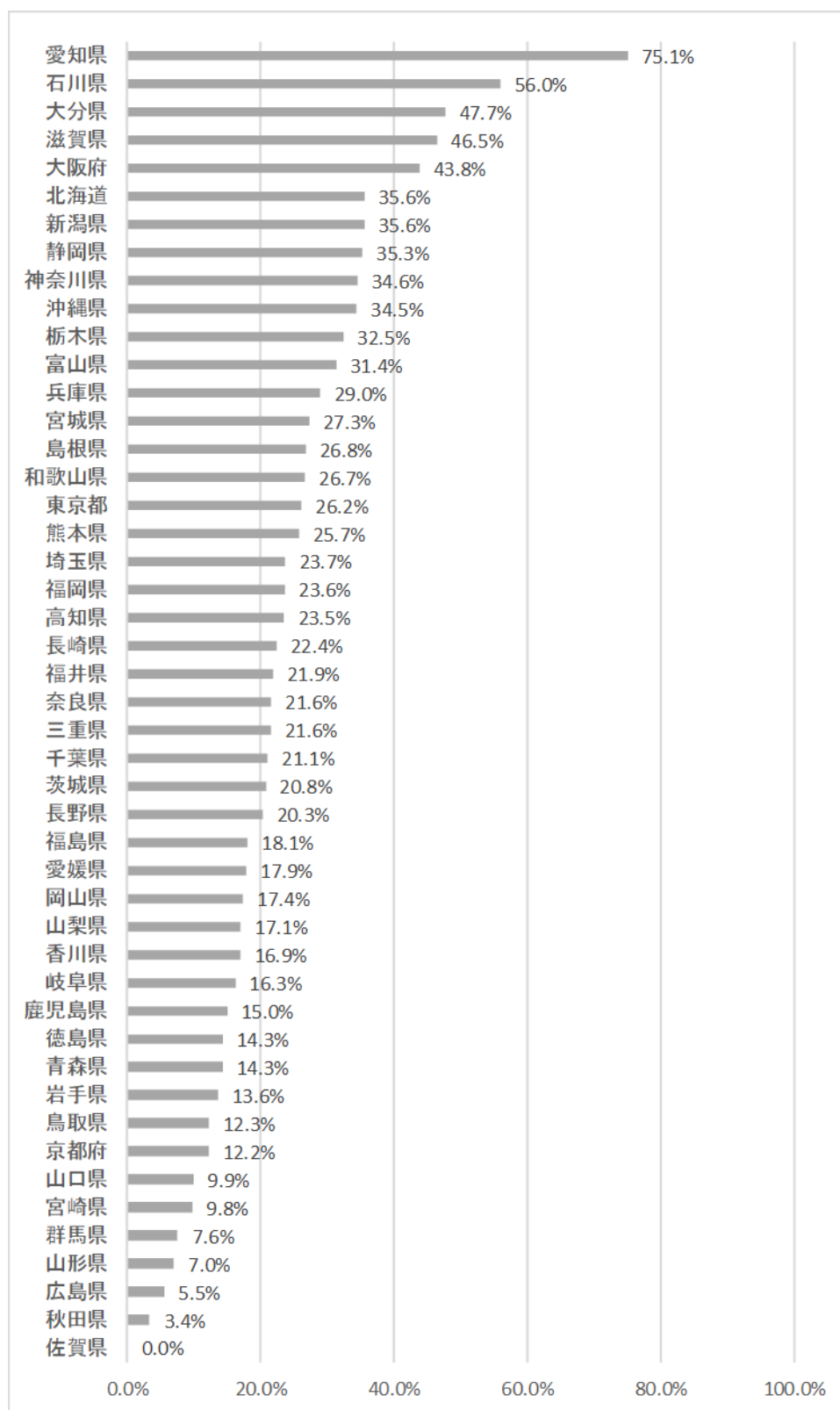


図3 都道府県別の Adrenaline time が 10 分以内の確率

表1 都道府県別の Adrenaline time 平均時間と1ヶ月脳機能予後良好率の関係

	投与全体 n数	CPC1-2 n数(%)	Response time 平均(分)	Adrenaline time 平均(分)	バイスタンダー胸骨圧迫 n数(%)	バイスタンダーAED n数(%)
北海道	340	4(1.18)	8.44±2.50	13.91±6.21	161(47.35)	4(1.18)
青森県	42	0(0.00)	8.64±2.36	15.67±5.18	25(59.52)	1(2.38)
岩手県	154	5(3.25)	9.47±2.78	17.94±6.49	80(51.95)	2(1.30)
宮城県	183	6(3.28)	9.33±2.67	15.50±6.82	90(49.18)	8(4.37)
秋田県	179	2(1.12)	8.71±3.17	19.24±5.79	108(60.34)	3(1.68)
山形県	71	2(2.82)	9.48±2.87	17.14±5.33	50(70.42)	1(1.41)
福島県	216	6(2.78)	9.75±2.45	16.27±6.19	141(65.28)	4(1.85)
茨城県	178	6(3.37)	8.72±2.65	16.72±6.82	88(49.44)	9(5.06)
栃木県	77	1(1.30)	8.97±2.99	14.29±6.02	47(61.04)	2(2.60)
群馬県	79	0(0.00)	9.04±2.23	17.86±5.54	42(53.16)	1(1.27)
埼玉県	1134	27(2.38)	8.49±2.31	16.27±6.82	549(48.41)	39(3.44)
千葉県	677	12(1.77)	9.25±2.63	16.25±6.63	295(43.57)	18(2.66)
東京都	2254	51(2.26)	8.14±2.50	13.95±5.11	765(33.94)	65(2.88)
神奈川県	1272	32(2.52)	8.33±2.36	13.79±6.28	647(50.86)	42(3.30)
新潟県	548	21(3.83)	9.20±2.74	13.97±6.59	300(55.74)	8(1.46)
富山県	51	2(3.92)	8.02±2.11	13.71±6.30	27(52.94)	0(0.00)
石川県	125	8(6.40)	8.10±2.48	11.16±4.46	69(55.20)	2(1.60)
福井県	32	1(3.13)	8.38±2.76	15.50±6.11	14(43.75)	0(0.00)
山梨県	82	5(6.10)	9.16±2.96	17.40±7.23	41(50.00)	0(0.00)
長野県	118	2(1.69)	9.34±2.98	16.26±6.55	73(61.86)	4(3.39)
岐阜県	160	2(1.25)	8.88±2.40	15.69±5.98	79(49.38)	6(3.75)
静岡県	617	13(2.11)	8.84±2.53	13.64±5.90	312(50.57)	9(1.46)
愛知県	1116	60(5.38)	8.48±2.26	9.03±4.61	702(62.90)	28(2.51)
三重県	227	3(1.32)	8.48±2.75	15.59±6.33	110(48.46)	5(2.20)
滋賀県	127	8(6.30)	8.31±2.37	12.95±6.60	42(33.07)	4(3.15)
京都府	147	6(4.08)	8.61±2.64	15.56±5.01	69(46.94)	3(2.04)
大阪府	810	49(6.05)	7.96±2.32	12.32±5.60	329(40.62)	15(1.85)
兵庫県	648	21(3.24)	8.73±2.63	14.32±6.18	280(43.21)	23(3.55)
奈良県	162	1(0.62)	9.36±2.28	16.38±6.56	73(45.06)	5(3.09)
和歌山県	45	1(2.22)	8.84±2.78	14.73±6.43	23(51.11)	0(0.00)
鳥取県	65	1(1.54)	9.97±2.77	18.31±6.64	34(52.31)	3(4.62)
島根県	164	3(1.83)	9.45±2.70	15.74±7.19	97(59.15)	6(3.66)
岡山県	115	3(2.61)	9.88±2.45	16.15±5.62	66(57.39)	1(0.87)
広島県	109	1(0.92)	8.73±2.67	19.43±6.39	45(41.28)	3(2.75)
山口県	111	0(0.00)	8.21±2.68	16.95±5.79	52(46.85)	2(1.80)
徳島県	14	3(21.43)	8.79±2.51	13.43±5.60	8(57.14)	1(7.14)
香川県	59	2(3.39)	8.83±2.45	16.64±6.51	29(49.15)	3(5.08)
愛媛県	95	0(0.00)	8.83±2.22	17.44±7.05	48(50.53)	0(0.00)
高知県	17	0(0.00)	8.41±2.22	15.29±4.77	9(52.94)	0(0.00)
福岡県	182	10(5.49)	8.51±2.48	14.12±5.26	123(67.58)	8(4.40)
佐賀県	16	1(6.25)	8.25±2.88	18.31±4.71	4(25.00)	0(0.00)
長崎県	67	4(5.97)	9.90±2.65	15.75±6.05	39(58.21)	1(1.49)
熊本県	136	2(1.47)	8.63±2.85	14.59±5.80	78(57.35)	0(0.00)
大分県	65	1(1.54)	9.74±2.85	12.82±6.47	38(58.46)	3(4.62)
宮崎県	41	0(0.00)	9.51±2.51	16.78±5.30	20(48.78)	0(0.00)
鹿児島県	80	0(0.00)	9.60±3.01	17.09±6.86	40(50.00)	2(2.50)
沖縄県	119	5(4.20)	8.36±2.21	13.34±5.05	76(63.87)	1(0.84)

表2 都道府県別の Adrenaline time が 10 分以内の確率

	投与全体 n数	10分以内の投与数	10分以内の確率
北海道	340	121	35.6%
青森県	42	6	14.3%
岩手県	154	21	13.6%
宮城県	183	50	27.3%
秋田県	179	6	3.4%
山形県	71	5	7.0%
福島県	216	39	18.1%
茨城県	178	37	20.8%
栃木県	77	25	32.5%
群馬県	79	6	7.6%
埼玉県	1134	269	23.7%
千葉県	677	143	21.1%
東京都	2254	590	26.2%
神奈川県	1272	440	34.6%
新潟県	548	195	35.6%
富山県	51	16	31.4%
石川県	125	70	56.0%
福井県	32	7	21.9%
山梨県	82	14	17.1%
長野県	118	24	20.3%
岐阜県	160	26	16.3%
静岡県	617	218	35.3%
愛知県	1116	838	75.1%
三重県	227	49	21.6%
滋賀県	127	59	46.5%
京都府	147	18	12.2%
大阪府	810	355	43.8%
兵庫県	648	188	29.0%
奈良県	162	35	21.6%
和歌山県	45	12	26.7%
鳥取県	65	8	12.3%
島根県	164	44	26.8%
岡山県	115	20	17.4%
広島県	109	6	5.5%
山口県	111	11	9.9%
徳島県	14	2	14.3%
香川県	59	10	16.9%
愛媛県	95	17	17.9%
高知県	17	4	23.5%
福岡県	182	43	23.6%
佐賀県	16	0	0.0%
長崎県	67	15	22.4%
熊本県	136	35	25.7%
大分県	65	31	47.7%
宮崎県	41	4	9.8%
鹿児島県	80	12	15.0%
沖縄県	119	41	34.5%

表 3 傷病者背景表

Response time	≤8分 (n=6,956)	8分<to≤16分 (n=6,370)	P値
平均年齢(標準偏差)	74.1 (14.5)	74.3 (14.6)	0.4
男性,n数(%)	4584 (65.9)	4214 (66.2)	0.76
バイスタンダー胸骨圧迫,n数(%)	3187(45.8)	3305(51.9)	<0.0001
バイスタンダーAED,n数(%)	148(2.1)	197(3.1)	0.001
波形種別,n数(%)			
VF	1758(25.3)	1370(21.5)	<0.0001
無脈性VT	23(0.3)	17(0.3)	
PEA	2619(37.7)	2193(34.4)	
心静止	2556(36.8)	2790(43.8)	
電気ショック,n数(%)	2253(32.4)	1981(31.1)	0.11
器具を使用した気道確保,n数(%)	4143(59.6)	3908(61.4)	0.03
傷病者接触から初回アドレナリン投与時間,平均(標準偏差)分	13.9(6.0)	14.7(6.6)	<0.0001
傷病者接触から病院収容時間,平均(標準偏差)分	27.5(9.2)	29.1(9.1)	<0.0001

Response time: 119番通報から傷病者への接触までの時間

AED: Automated external defibrillator、VF: Ventricular fibrillation、VT: Ventricular tachycardia、PEA: Pulseless electrical activity

表 4 Response time と Adrenaline time の関係による心拍再開率と 1 ヶ月後脳機能予後良好率の比較の結果

Response time	心拍再開率				1 ヶ月後脳機能予後良好率			
	≤ 8分		8分<to≤ 16分		≤ 8分		8分<to≤ 16分	
	≤ 10分 (n=2271)	> 10分 (n=4685)	≤ 10分 (n=1914)	> 10分 (n=4456)	≤ 10分 (n=2271)	> 10分 (n=4685)	≤ 10分 (n=1914)	> 10分 (n=4456)
n数(%)	645(28.4)	934(19.9)	520(27.2)	722(16.2)	136(6.0)	114(2.4)	80(4.2)	63(1.4)
粗オッズ比(95%CI)	1.65 (1.44-1.90)	1	1.80 (1.61-2.01)	1	2.44 (1.82-3.27)	1	3.04 (2.30-4.04)	1
調整オッズ比(95%CI)	2.00 (1.79-2.25)	1	2.00 (1.79-2.25)	1	2.12 (1.54-2.92)	1	2.66 (1.97-3.59)	1

調整項目：年齢、性別、バイスタンダー胸骨圧迫、バイスタンダーAED、波形種別、電気ショック、器具を使用した気道確保、傷病者への接触から病院到着時間

Response time：119番通報から傷病者への接触までの時間

Adrenaline time：傷病者への接触からアドレナリン投与までの時間