

国士舘大学審査学位論文

「バイスタンダーCPR に引き続くアドレナリン投与の
時間が脳機能予後に与える影響」

大谷 浩史

氏 名	大谷 浩史
学 位 の 種 類	博士（救急救命学）
報 告 番 号	甲第56号
学位授与年月日	令和2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	バイスタンダーCPRに引き続くアドレナリン投与の時間が脳機能予後に与える影響
論文審査委員	（主査）教 授 田久 浩志 （副査）教 授 櫻井 勝 （副査）教 授 中川 儀英（東海大学教授）

博士論文

題 目 バイスタンダーCPRに引き続くアドレナリン投与の時間が脳機能予後に与える影響

氏 名 大谷 浩史

2019 年度 博士論文

バイスタンダーCPR に引き続くアドレナリン投与の時間が
脳機能予後に与える影響

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
博士後期 3 年

学籍番号：17-DJ003

大谷 浩史

研究指導教員： 田中 秀治

目次

第一章 研究の背景と目的.....	1
第一節 研究の背景	1
第一項 我が国における目撃のある心原性心停止症例の現状	1
第二項 BCPR とアドレナリンの脳機能予後に対する相乗効果.....	1
第三項 研究の目的	2
第二章 方法	3
第一節 研究の方法.....	3
第一項 研究デザイン	3
第二項 対象と除外項目	3
第三項 グループ分類	3
第四項 研究のアウトカム	4
第五項 統計学的検討	4
第六項 倫理的事項について	5
第三章 結果	6
第一節 研究結果.....	6
第一項 患者背景	6
第二項 BCPR 実施後のアドレナリン投与時間と脳機能予後との関係.....	6
第三項 アドレナリン投与時間で層別化した各グループにおける比較	6
第四項 時間層別化グループの感度分析	7
第四章 考察	8
第一節 本研究の主な結果とその考察.....	8
第一項 本研究の概要と主な結果	8
第二項 EAG における BCPR とアドレナリン投与の脳機能予後に対する効果.....	8
第三項 IAG における BCPR とアドレナリン投与の脳機能予後に対する効果.....	9
第四項 LAG における BCPR とアドレナリン投与の脳機能予後に対する効果.....	10
第五項 アドレナリンの脳機能予後に対する効果	10
第六項 市民への蘇生教育と口頭指導	11
第七項 本研究の新規性	12

第五章 研究の限界	13
-----------------	----

第六章 結論	14
--------------	----

謝辞

引用参考文献

図表

参考資料(付録)

第一章 研究の背景と目的

第一節 研究の背景

第一項 我が国における目撃のある心原性心停止症例の現状

我が国では総務省消防庁が公表している平成 27 年度版の救急救助の現況において、目撃のある心原性心停止症例は年間 2.5 万人を超え増加傾向にあり、救命率を向上させるための様々な対策が講じられている¹⁾。中でも、病院外心停止傷病者(Out-of-hospital cardiac arrest 以下、OHCA)へのバイスタンダーによる心肺蘇生法(bystander cardiopulmonary resuscitation 以下、BCPR)や、市民による除細動(public access defibrillation 以下、PAD)が実施された症例では、そうでない場合に比べて高い社会復帰率が報告されてきた²⁻⁴⁾。Nakahara ら²⁾の報告では、BCPR や PAD の実施割合の増加に伴い神経学的予後が改善していることを示し、Wissenberg ら³⁾の報告も同様に、生存率の増加が BCPR の増加と関連していること示した。また、Kitamura ら⁴⁾は初期心電図波形が心室細動の心停止傷病者に対する PAD 実施割合の増加と良好な脳機能予後との関連について報告した。我が国では 2004 年に一般市民が自動体外式除細動器(automated external defibrillator 以下、AED)を使用できるようになり、消防機関を主とした蘇生教育が普及してきている¹⁾。

第二項 BCPR とアドレナリンの脳機能予後に対する相乗効果

Song ら⁵⁾の BCPR の効果に関する最新のメタアナリシスでは、BCPR は社会復帰率を改善し、且つ救急隊接触時の初期心電図波形が除細動適応波形において有効であることが報告されている。一方で、目撃あり心原性心停止症例において、BCPR 実施後に引き続き二次救命処置を行う場合、救急隊によりアドレナリンが投与されることは少なくない。我が国の全国ウツタインデータでは、目撃のある心原性心停止症例のうち救急隊によるアドレナリン投与割合が年々増加し、平成 27 年度では約 24%となっているが、BCPR の効果を分析する多くの報告が、救急隊によりアドレナリンが投与された症例を除外し解析している⁵⁾。アドレナリンの投与は自己心拍再開率を有意に改善することが知られているが、社会復帰率を改善しないなどむしろ脳機能予後に悪影響を与える可能性にも言及されている^{6,7)}。しかし、これまで BCPR に引き続きアドレナリンが投与された場合の効果を検討した論文はなく、おそらく BCPR により救急隊が到着するまでの間に有効な脳灌流時間(flow-time)が存在した場合と BCPR が実施されておらず脳灌流が一時的に虚血(non-flow-time)となっ

た場合で、その後引き続き行われる救急隊のアドレナリン投与の脳機能予後に対する効果に違いが存在することが推定される。そこで、本研究では BCPR が実施された OHCA 患者にアドレナリンを投与した場合(以下、BCPR 実施群)は、BCPR が実施されずアドレナリンが投与された場合(以下、BCPR 非実施群)と比較して non-flow-time が少ないため 1 ヶ月後の脳機能予後が改善すると仮定した。また、Gordon ら⁸⁾の報告ではアドレナリン投与の効果は早期に実施することで生存率の改善が示されており、他の研究でも同様の時間依存性効果が認められていることから^{9,10)}、BCPR が実施された後のアドレナリン投与時間と脳機能予後との関連について検討する必要がある。

本論文の新規性は、これまで報告されて来なかった BCPR が実施された後のアドレナリン投与時間と 1 ヶ月後の脳機能予後との関連およびアドレナリン投与時間の影響を考慮した BCPR と良好な脳機能予後との関連について検証することである。

第三項 研究の目的

救急隊が到着するまでの間の BCPR 実施の有無 により non-flow-time が存在する場合と存在しなかった場合で、アドレナリン投与時間と 1 ヶ月後の脳機能予後との関連を検討すること、併せて BCPR が実施された後のアドレナリン投与の脳機能予後改善に対する効果が最も強く現れる区間を検証することで、BCPR が実施された後のアドレナリン投与の効果が高まる区間を明らかにすることである。

第二章 方法

第一節 研究の方法

第一項 研究デザイン

本研究は 2011 年から 2015 年までのウツタインデータを使用した人口ベースの観察研究であり、総務省により提供されたデータを使用した。

第二項 対象と除外項目

本研究は、2011 年から 2015 年までの日本のウツタインデータで心原性病院外心停止傷病者 370,578 症例を対象とした。本研究の目的に沿って、以下の症例を除外することとした。①15 歳未満 90 歳以上の症例、②目撃無し心肺停止症例、③医師の同乗および医師による二次救命処置が実施された症例、④アドレナリン非投与群、⑤救急隊の蘇生処置が取られていない症例、⑥BCPR の実施が不明の症例および PAD が実施された症例、⑦BCPR が人工呼吸だけの症例、⑧初期心電図波形がその他の症例、⑨自己心拍再開(return of spontaneous circulation 以下、ROSC)症例(救急隊到着前の ROSC、アドレナリン投与前の ROSC、除細動実施後 3 分未満の ROSC)、⑩時間経過(目撃から救急隊接触時間、覚知接触時間、覚知からアドレナリン投与時間、救急隊接触からアドレナリン投与時間、救急隊接触から病院到着時間)がマイナス値かつ 99 percentile で算出された時間の値より大きい数値の症例を除外した。解析可能なデータは 17,494 症例であった(図 1)。

第三項 グループ分類

本研究ではアドレナリン投与時間を考慮した BCPR の効果と社会復帰率の関係を分析するため、アドレナリン投与時間でデータを 3 つのグループに分類し、各グループにおいて BCPR 実施群と非実施群でそれぞれ社会復帰率に対する効果の比較を行った。早期投与群(early adrenaline group 以下、EAG)は覚知からアドレナリン投与までが 0-19 分、中期投与群(intermediate adrenaline group 以下、IAG)は 20-26 分、後期投与群(late adrenaline group 以下、LAG)は 27 分以上とした。各グループの時間層別化については三分位により分類し、恣意的な基準にならないようにした。

第四項 研究のアウトカム

本研究のアウトカムは、1ヶ月後のグラスゴー・ピッツバーグ脳機能予後カテゴリー (cerebral performance category 以下、CPC)を使用した(カテゴリー1;機能良好で労働が可能な状態、カテゴリー2;意識障害は無いが中等度の機能障害、カテゴリー3;意識あり、脳の障害により日常生活に介助が必要、カテゴリー4;意識レベルは低下し、認識力が低下し周囲との会話や精神的交流も欠如した状態、カテゴリー5;死亡、もしくは脳死)。

本研究では、社会復帰を示す良好な脳機能予後カテゴリーを CPC1-2 とした¹¹⁾。また、CPC5 は1ヶ月生存をしていないものとした。

第五項 統計学的検討

BCPR 実施の有無で分けた2つのデータセットで、アドレナリン投与時間と CPC1-2 との関連を検証するために単変量解析を行い、単変量ロジスティック回帰曲線を作成した。さらに、BCPR 実施群の CPC1-2 に対する修正オッズ比を算出するため、多変量解析を行った。多変量解析の説明変数には、年齢、性別、バイスタンダー種別、BCPR、口頭指導、覚知接触時間、初期心電図波形、救急隊による除細動回数、高度な気道確保、アドレナリン投与回数、覚知からアドレナリン投与までの時間、救急隊接触から病院到着までの時間を投入し背景の調整を行った。層別化していない Overall データでは、交互作用項(BCPR×初回薬剤投与時間)を投入し、BCPR がアドレナリン投与時間と脳機能予後との関係性を変化させるのかを評価した。修正オッズ比(adjusted odds ratio 以下、AOR)と単変量解析によって粗オッズ比(crude odds ratio 以下、COR)および95%信頼区間(95% confidence interval 以下、95%CI)を算出した。

また、アドレナリン投与時間の影響を考慮した BCPR の社会復帰率に対する効果を分析するために、EAG, IAG, LAG の各データセットにおいても同様に多変量解析を行い、AOR および95%CI を算出した。アドレナリン投与時間により層別化した3つのデータセットにおける多変量解析の共変量には、アドレナリン投与時間は説明変数として投入していない。各連続変数は四分位範囲でカテゴリー化して投入し、線形性が確認された変数のみ連続変数として投入した。また、アドレナリン投与の効果は年齢による影響をうけるため¹²⁾、年齢はカテゴリー変数として投入することとした。すべての変数で多重共線性 (variance inflation factor > 10)は認められなかった。さらに、アドレナリン投与時間により層別化された各区間の解析結果の妥当性を評価するために感度分析を行った。感度

分析は、三分位により設定された3つのデータセットの前後1分のサブデータをそれぞれ作成し、同様の方法で多変量解析を行い、時間軸の変化による結果の変化を検証した。モデルの適合度は受信者動作特性試験(receiver operating characteristic; ROC)曲線の下面積(area under the curve; AUC)が0.7以上を良好とした。単変量および多変量解析における統計学的有意差は5%とした。本研究における統計解析はR(バージョン3.6.1)及びEZRを使用した¹³⁾。EZRにおける患者背景の比較では、カテゴリー変数の2群間の場合はフィッシャーの正確確率検定、3群間以上の場合はピアソンの χ^2 検定となる。連続変数では、正規分布する連続変数は2群間の場合ではt検定、3群間以上は分散分析、正規分布しない連続変数では2群間の場合ではマンホイットニーのU検定、3群間以上の場合はクラスカルウォリス検定となるように設定されているが、サンプルサイズが大きいため、患者背景表においてp値は示していない。

第六項 倫理的事項について

本研究は国士舘大学倫理委員会の承認を得た（承認番号:18016）。

第三章 結果

第一節 研究結果

第一項 患者背景

BCPR 実施群 (n=8414) と BCPR 非実施群 (n=9080) の患者背景を表 1 に示す。BCPR 実施群の ROSC の割合は BCPR 非実施群と差異を認めず、1 ヶ月生存および CPC1-2 の割合も差異を認めなかった。初期心電図波形では、BCPR 実施群の方が除細動適応波形の割合が高かったものの、気管挿管の実施割合や薬剤投与実施割合及び投与回数に差異はなかった。

また、時間により層別化された各グループ間での BCPR 実施群と非実施群の CPC1-2 の割合でも差異はなかった。層別化されたグループの患者背景の詳細を表 2 に示す。

第二項 BCPR 実施後のアドレナリン投与時間と脳機能予後との関係

BCPR 実施後のアドレナリン投与時間と CPC1-2 との関連について検証するために単変量解析を行った。ロジスティック回帰曲線と COR (95%CI) を図 2 に示す (図 2)。単変量の解析では両群に違いは見られず、アドレナリン投与時間が 1 分経過するごとに社会復帰率の悪化を認めた。一方、CPC1-2 に対する BCPR の COR 及び AOR を表に示す (表 3)。CPC1-2 に対する BCPR 実施群の COR は、非実施群に比べて有意に高く (COR 1.42, 95%CI; 1.19-1.68)、多変量解析による AOR でも有意差を認めた (AOR 1.26 (95%CI; 1.02-1.56)。交互作用項投入後の AOR は 1.30 (1.000-1.68) であった ($p < 0.05$)。交互作用項の AOR は 1.01 (0.97-1.04) と有意差を認めなかった (表 3)。

第三項 アドレナリン投与時間で層別化した各グループにおける比較

アドレナリン投与時間で分類された各層別化グループにおける BCPR の CPC1-2 に対する COR は、EAG では COR 1.27 (95%CI; 1.01-1.59)、IAG では COR 1.49 (95%CI; 1.09-2.04)、LAG では COR 1.73 (95%CI; 0.98-3.04) であった (表 3)。

表 3 に示したように、多変量解析による AOR においては IAG でのみ CPC1-2 に対する BCPR の効果を認めた。BCPR 実施群の CPC1-2 に対する AOR は、EAG では AOR 1.13 (95%CI; 0.85-1.49)、IAG では AOR 1.48 (95%CI; 1.02-2.16)、LAG では AOR 1.48 (95%CI; 0.76-2.88) であった (表 3)。なお、投入した各説明変数の詳細は付録に示した (付録 1)。

第四項 時間層別化グループの感度分析

三分位で分類された時間軸を基準として、それぞれのデータセットで前後 1 分ずらした 6 つのサブデータを作成し感度分析を実施した。それに加えて、6 つのサブデータをさらに除細動適応波形群及び非適応波形群に層別化して同様の解析を行った。

すべてのサブデータで有意差を認めなかったが、初期心電図波形による層別解析では、IAG 区間でのみ、すべての除細動適応波形群で BCPR の有意差を認めた(表 4)。

第四章 考察

第一節 本研究の主な結果とその考察

第一項 本研究の概要と主な結果

本研究では、BCPR 実施後のアドレナリン投与時間と脳機能予後との関連について検証した。BCPR とアドレナリン投与時間の脳機能予後に対する交互作用は無かったが、アドレナリン投与時間で層別化された 20-26 分の区間で BCPR が良好な脳機能予後に寄与したことで、その区間における BCPR とアドレナリン投与の相乗効果が脳機能予後の改善に寄与したことが示された。そのため、Tanaka ら¹⁰⁾が指摘した 119 番の覚知から救急隊による 19 分以内の早期薬剤投与が実施できなかった場合でも、BCPR が実施されていれば 20-26 分までの区間であれば BCPR 非実施群に比べて良好な脳機能予後を示す可能性が示された。

本研究は BCPR 実施後のアドレナリン投与時間と脳機能予後との関連およびアドレナリン投与時間を考慮した BCPR の脳機能予後に対する効果を検証した初めての報告である。

第二項 EAG における BCPR とアドレナリン投与の脳機能予後に対する効果

EAG 区間において、BCPR とアドレナリン投与の組み合わせが脳機能予後を改善しなかった理由として、救急隊の覚知接触時間が影響していると考えられる。Ono ら¹⁴⁾は、救急隊の覚知接触時間が 6.5 分以内であることで、まだあまり脳灌流停止による虚血効果が強い時期ではなく良好な脳機能予後が比較的得られやすい時間であることを指摘しており、本研究における EAG の覚知接触時間も比較的この閾値に近似していることから、BCPR とアドレナリンの相乗効果が検出し難いことが考えられる。また、本研究でも救急隊の覚知接触時間と脳機能予後との関連について評価したが、Ono らの研究と同様に 6 分程度から BCPR 実施群と非実施群の解離が生じており、さらに虚血が進んでいれば有意な差になることが推測される(付録 2)。

このように、救急隊の覚知接触時間が短い場合は non-flow-time が短いため脳の障害が軽微である可能性があり、BCPR の統計学的な有意差が出にくいことが考えられる。しかし、現状における救急隊の平均到着時間では早期薬剤投与が行える可能性は高くない。本研究で明らかになったように、BCPR の効果は EAG の区間以降に出現するため、救急隊の到着の遅れやアドレナリンの投与が遅延した症例に対しても社会復帰率の改善が期待できるよう常に BCPR が実施されているような地域の救急医療システムの構築及び市民への蘇生教育が重要である。

第三項 IAG における BCPR とアドレナリン投与の脳機能予後に対する効果

IAG 区間で BCPR とアドレナリンの脳機能予後に対する相乗効果を認めた理由として、BCPR により non-flow-time が存在しなかったことで脳循環が維持され、アドレナリン投与が遅れたとしても脳へのダメージが抑えられたことが考えられる。BCPR 実施群の除細動適応波形の割合が高かったことから、脳や心筋への血流が BCPR 非実施群に比べて維持されていたことが推測される。IAG 区間での BCPR の効果が偶然であるかどうか評価するため感度分析を行った結果、すべてのサブデータで BCPR の有意差を認めなかったが、Song ら⁵⁾の報告にあるように BCPR は除細動適応波形群に有効であることが示されているため、初期心電図波形別に再度感度分析を行ったところ、IAG ですべての区間の除細動適応波形群で BCPR の有意差を認めた(表 4)。この結果を受けて、本研究で使用したデータが偶然 IAG 区間で BCPR の効果を検出したわけでないことが示された。また、EAG では覚知接触時間が短いことで救急隊による早期の胸骨圧迫に移行でき、non-flow-time が短いために BCPR の脳機能予後に対する効果が検出できていない可能性を指摘したが、IAG では EAG より覚知接触時間が長く、脳の虚血が進行した区間となったため BCPR の良好な脳機能予後に対する効果が検出できたと考えられる。

良好な脳機能予後に対する BCPR の効果は多くの先行研究により証明されている^{2-4, 15-}

¹⁷⁾。Tanaka ら¹⁵⁾は OHCA 患者において BCPR、院外での除細動、救急隊の覚知接触時間が生存退院率の改善に寄与することを示している。また、Stiell ら¹⁶⁾の報告でも同様に、早期の BCPR が生存退位率に寄与することを示している。さらに、Gilmore ら¹⁷⁾は心停止から 15 分までは胸骨圧迫によって circulatory-phase¹⁸⁾を延長し、薬剤やその他の処置の有効性が減少する metabolic-phase への移行を遅らせることができると報告している。Waalewijn ら¹⁹⁾は胸骨圧迫により心室細動の振幅の高さを維持し心静止への移行を防ぐことを明らかにしている。

本研究の解析において胸骨圧迫の質や胸骨圧迫比などは考慮できていないが、バイスタンダーから救急隊へと引き続き行われた CPR 実施後の薬剤投与と、BCPR の実施が無く non-flow-time が存在した後に薬剤投与がなされた群で比較検討することができた。その結果、IAG 区間における BCPR 実施後のアドレナリン投与の脳機能予後に対する効果が示されたため、non-flow-time の存在はアドレナリン投与効果を決定する 1 つの因子であることが明らかとなった。

第四項 LAG における BCPR とアドレナリン投与の脳機能予後に対する効果

本研究では、アドレナリン投与時間が延長するにつれて BCPR の脳機能予後に対する効果が出現することを想定していたが、統計学的な有意差を認めるまでには至らなかった。LAG 区間で BCPR の効果が検出できなかった理由として、長時間の胸骨圧迫による疲労が考えられる。Trowbridge ら²⁰⁾ は、10 分間の CPR 後の運動疲労度において、人工呼吸無しのハンズオンリー法の胸骨圧迫の疲労度が、従来の人工呼吸有の胸骨圧迫よりも有意に高く、圧迫深度も浅かったことを報告している。本研究データにおける市民の胸骨圧迫はハンズオンリー法が 84.9%、従来法が 15.1%であり長時間の胸骨圧迫により疲労がたまる可能性が高い。そのため、Rasmussen ら²¹⁾が報告したように、バイスタンダーに対して通信指令員が 15 秒毎に介入し、毎分 10 秒間の休憩を入れることや、Trethewey ら²²⁾の報告にあるように、胸骨圧迫時の表現を従来の「少なくとも 5cm」や「約 5cm」とするのではなく、「深く、速く」といった表現を使用するなどこれらの最新の研究を参考に、胸骨圧迫による疲労度が高まってもその質が担保できるような工夫が必要である。

もう一つの理由として、長時間の脳虚血による蘇生の限界が考えられる。Weisfeldt ら¹⁸⁾は心停止からおよそ 4 分で electrical-phase から circulatory-phase に移行し、10 分以上になると metabolic-phase に移行すると報告した。また、metabolic-phase に移行すると薬剤や除細動の効果が乏しくなり、低体温などの臓器保護の処置が必要となる時期とされることから、心停止からある程度の時間が経過すると蘇生が困難となることが示されている。本研究における救急隊の LAG 区間の覚知接触時間は中央値で 10~11 分であるため、すでに metabolic-phase となっている可能性が高い。それに加えて接触からアドレナリン投与時間を考慮するとさらに時間が経過していることになる。しかし、Gilmore ら¹⁷⁾の報告では胸骨圧迫により circulatory-phase を 15 分まで延長できるとしており、BCPR が適切に実施されていれば LAG においても BCPR の効果を見出す可能性もあるため、今後は BCPR の質を含んだ解析が課題となる。

第五項 アドレナリンの脳機能予後に対する効果

本研究では、BCPR とアドレナリン投与時間の脳機能予後に対する複合効果を検証するため多変量モデルに交互作用項を投入した。BCPR とアドレナリン投与時間との脳機能予後に対する交互作用は認めなかったが、BCPR の脳機能予後に対する単独の効果を認めることが

でき、さらに層別化した解析では IAG でのみ BCPR の効果を認めた(表 3)(付録 1)。この結果の解釈として、BCPR の脳機能予後に対する効果はアドレナリンの投与時間に関わらず BCPR 非実施群に比べて常に高い状態にあると言える。さらに BCPR の効果が最も良く反映されている IAG 区間は、図 2 で示したように EAG や LAG の区間に比べて症例数が多く解析の誤差が少ないため、BCPR の統計学的有意差を認めることができたと考える。従って、BCPR が実施されていることで IAG 区間ではアドレナリン投与の効果が改善したと統計学的に解釈できる。このように、バイスタンダーが CPR を実施した後には救急隊による処置が行われることが主であり、BCPR の脳機能予後に対する効果はアドレナリン投与の影響を考慮する必要があると考える。

一方で、アドレナリンの研究は 2011 年の Jacobs ら²³⁾によるランダム化比較試験が実施され、さらには 2018 年に Perkins ら²⁴⁾によって最新の大規模なランダム化比較試験の結果が報告された。アドレナリン投与群は非投与群に比べて神経学的予後を改善させないことが示され、その理由として脳の微小血管の収縮による大脳皮質への血流減少を挙げている。しかし、ランダム化比較試験の結果においてはアドレナリン投与時間の影響は含まれておらず、実際の効果は依然として不明である。Gordon ら⁸⁾や Hayashi ら⁹⁾の報告ではアドレナリンの効果は投与のタイミングに依存することが強調されており、Gough ら²⁵⁾によって報告された蘇生中におけるアドレナリン効果のレビューでも早期に投与することで後期投与群よりも良いアウトカムを得ることができるとされている。しかし、除細動非適応波形における早期の薬剤投与は有効性が示されているが²⁶⁾、Andersen ら²⁷⁾の報告では除細動適応波形においては初回除細動から 2 分以内のアドレナリン投与は生存退院率の低下と関連しているとされている。これらの状況を踏まえ、アドレナリンはやはり投与タイミングが重要であるため、本研究においてはアドレナリン投与時間及び投与回数も考慮した BCPR の脳機能予後に対する効果の分析を行った²⁸⁾。

本研究の結果においては、アドレナリン非投与群との比較はできていないが、BCPR の実施の有無がアドレナリン投与効果に影響を与えることを示すことができた。

第六項 市民への蘇生教育と口頭指導

本研究の結果で、救急隊員が到着するまでの間に BCPR が実施されていれば、アドレナリンが投与された場合に BCPR 非実施群よりも良好な脳機能予後に寄与する場合があることが明らかとなった。今回、BCPR によって IAG 区間でのアドレナリン投与の効果が高まる

可能性が示されたため、市民への蘇生教育の普及に当たり BCPR は単に社会復帰率を高めるだけでなく救急隊の到着や薬剤投与が遅れた場合にもその効果を改善させる重要な役割であることを市民に伝えることができる。通信指令員は、救急隊の到着やアドレナリン投与までに時間を要すると判断した場合はできる限り市民に胸骨圧迫を実施させる必要がある。Tanaka ら¹⁰⁾が示した 19 分以内の早期薬剤投与が達成できない場合は BCPR による non-flow-time を最小限にしてアドレナリンの効果が高まる環境を作ることが重要である。その意味で、バイスタンダーの胸骨圧迫はその質の改善が重要な課題であるが、本研究のように BCPR によって non-flow-time を存在させないことに着目するだけでも脳機能予後に影響を与えることが明らかとなったため、今後は通信指令員による口頭指導下の胸骨圧迫の実施率を高めるために地域の実情に応じた様々な対策を講じる必要がある。

我が国における市民への心肺蘇生法の普及は、平成 27 年の段階で年間 144 万人が消防署でのトレーニングに参加し¹⁾、その年の BCPR の実施率は 44.9%であった。Malta ら²⁹⁾の報告にあるように、市民への蘇生教育による BCPR 実施率および AED の使用割合の増加は社会復帰率の改善と関連するとされているため、やはり市民への蘇生教育の普及は重要である。さらに今後は口頭指導時における介入のタイミングや、より効果的な会話表現の使用が提唱された様々な研究を参考に、BCPR 実施時の質を担保するためのさらなる口頭指導法の改定が必要であることを強調したい^{21, 22, 30, 31)}。

第七項 本研究の新規性

本研究の新規性は、BCPR 実施後のアドレナリン投与時間と脳機能予後との関連について検証し、アドレナリンの投与は BCPR の実施によって non-flow-time が存在しない場合にその効果が高まることを示したことである。特に、BCPR 実施後に行われたアドレナリン投与が覚知から 20-26 分の間であれば良好な脳機能予後に寄与することを明らかにすることができた。

本研究により、心停止から長期の時間経過をしている際には BCPR の質の維持が課題となったため、BCPR については引き続き早期の実施を目的にして、口頭指導による質の改善についても今後検討していく予定である。

第五章 研究の限界

本研究はコホート研究のため未知のバイアスは除去できていない。患者の既往歴などの背景や院内における体温管理療法などの処置は含まれていない。これらのバイアスは長期予後に影響する可能性がある³²⁾。また、本研究で使用した心原性心停止の定義は、明らかな心原性心停止の場合と非心原性心停止の除外診断としての心原性(推定)の2種類を採用した。また、我が国のウツタインデータにおけるバイスタンダーが実施されていた場合の記載は、確実・推定・不明の3段階であるが、本研究においては確実・推定に加えて実施時刻の記載があるもののみ採用した。さらに、ウツタインデータの性質上、バイスタンダーによる胸骨圧迫の質や救急隊員の胸骨圧迫の質は評価できないが、覚知から初回薬剤投与までの胸骨圧迫がバイスタンダーから救急隊に連続して行われた場合の non-flow-time の存在の有無で比較検討した。胸骨圧迫の質および胸骨圧迫比 (chest compression fraction) は脳機能予後に影響するため³³⁾、今後の研究課題である。

また、ウツタインデータの解析においては目撃の有無は社会復帰率に関係するため重要であるが³⁴⁾、バイスタンダーの目撃時間から救急隊の到着までの時間において外れ値や欠損値を除外し、比較対象である BCPR 実施群と BCPR 非実施群との間での時間経過に差がないようにするため本研究ではバイスタンダーによる目撃がある症例に限定した。心停止から最初の医療介入までの時間は予後に影響を与えるが、本研究では考慮できていない³⁵⁾。また、PAD 症例は BCPR に関係なく予後に影響を与える可能性が高いため解析には加えていない。さらに、心停止の場所は予後に影響を及ぼすことが知られているが、ウツタインデータではそれらのデータに対応していないため評価できていない³⁶⁾。また、本研究ではアドレナリン投与時間によりデータを層別化し、各区間における BCPR の社会復帰に対する効果を検証したが、LAG 区間においてはアウトカムの総数が少ないこともありロジスティック回帰分析で十分に補正できていない可能性がある。

本研究は15歳以上90歳未満の目撃のある病院外心原性心停止症例における分析であるために、目撃のない心停止症例、院内での心停止症例、非心原性症例、小児の心停止症例には一般化できない。

第六章 結論

本研究は、BCPR 実施後のアドレナリン投与及びその投与時間が脳機能予後へ影響を与えていることを報告した。我々が調べうる限り同様の検討は見当たらず、本研究が最初の報告であるといえる。

特に救急隊が到着するまでの間の BCPR の実施により脳循環が維持され、その後引き続いて行われるアドレナリン投与の効果は、覚知から 20-26 分経過しても脳機能予後を改善させることが明らかとなった。

謝辞

本論文を結ぶにあたり、御指導、御助言、御校閲を賜りました田中秀治研究科長、中央大学の匂坂量助教に深く感謝申し上げます。また、御指導、御協力を頂きました国士舘大学の田久浩志教授、その他諸教授、原貴大大学院助手、武田唯大学院助手に深くお礼を申し上げます。また、本研究に直接関りはないものの、本研究で使用させていただいたデータは日々の業務における救急救命処置およびその後のデータの記入などの活動により成り立っているものであり、全国の消防機関の皆さまに対して深く御礼申し上げます。また、本研究データを提供してくださいました総務省消防庁の皆さまにも深く感謝申し上げます。

参考文献

1. 総務省消防庁 救急救助の現況(平成 27 年度版). 2015, 東京.
https://www.fdma.go.jp/publication/rescue/items/kkkg_h27_01_kyukyu.pdf
2. Nakahara S, Tomio J, Ichikawa M, et al. Association of Bystander Interventions with Neurologically Intact Survival Among Patients with Bystander-Witnessed Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Japan. JAMA. 2015;21;314(3):247-54.
3. Wissenberg M, Lippert FK, Folke F, et al. Association of National Initiatives to Improve Cardiac Arrest Management with Rates of Bystander Intervention and Patient Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. JAMA. 2013;310(13):1377-1384.
4. Kitamura T, Kiyohara K, Sakai T, et al. Public-access Defibrillation and Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Japan. N Engl J Med. 2016;375:1649-59.
5. Song J, Guo W, Lu X, et al. The Effect of Bystander Cardiopulmonary Resuscitation on the Survival of Out-of-Hospital Cardiac Arrests: A Systematic Review and Meta-Analysis. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2018; 11;26(1):86.
6. Hagihara A, Hasegawa M, Abe T, et al. Prehospital Epinephrine Use and Survival among Patients with Out-of-Hospital Cardiac Arrest. JAMA 2012; 307:1161-8
7. 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;9;64(22):2360-7.
8. Gordon AE, Bobrow BJ, Chikani V, et al. The Time Dependent Association of Adrenaline Administration and Survival from Out-of-Hospital Cardiac Arrest. Resuscitation, 2015; 96:180-185.
9. 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.
10. 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: 2284-90.
11. Perkins Gavin D., et al. "Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcome Reports: Update of the Utstein Resuscitation Registry Templates for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: a Statement for Healthcare Professionals from a Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia); and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation". *Circulation* 132.13 (2015): 1286-12300.
 12. Takyu H, Tanaka H, Sagisaka R, et al. The Influence of Age and Epinephrine Administration Timing on Favorable Neurological Outcomes among Witnessed Cardiogenic Cardiac Arrest. *Heart Circ* 2017; 1:011
 13. Kanda Y. Investigation of the Freely Available Easy-to-Use Software "EZR" (Easy R) for Medical Statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48,452-458.
 14. Ono Y, Hayakawa M, Iijima H, et al. The Response Time Threshold for Predicting Favorable Neurological Outcomes in Patients with Bystander-Witnessed Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Resuscitation*. 2016 107:65-70.
 15. Tanaka H, Ong MEH, Siddiqui FJ, et al. Modifiable Factors Associated with Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest in the Pan-Asian Resuscitation Outcomes Study. *Ann Emerg Med*. 2018 May;71(5):608-617.
 16. Stiell IG, Wells GA, Field B, et al. Advanced Cardiac Life Support in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 2004 Aug 12;351(7):647-56.
 17. Gilmore CM, Rea TD, Becker LJ, et al. Three-Phase Model of Cardiac Arrest: Time-Dependent Benefit of Bystander Cardiopulmonary Resuscitation. *Am J Cardiol*. 2006;15;98(4):497-9.

18. Weisfeldt ML, Becker LB. Resuscitation after Cardiac Arrest: A 3-Phase Time-Sensitive Model. *JAMA*. 2002; 18;288(23):3035-8.
19. Waalewijn RA, Nijpels MA, Tijssen JG, et al. Prevention of deterioration of ventricular fibrillation by basic life support during out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2002;54(1):31-6.
20. Trowbridge C, Parekh JN, Ricard MD, et al. A Randomized Cross-Over Study of the Quality of Cardiopulmonary Resuscitation among Females Performing 30:2 and Hands-only Cardiopulmonary Resuscitation. *BMC Nurs*. 2009; 7; 8:6.
21. Rasmussen SE, Nebsbjerg MA, Krogh LQ et al. A Novel Protocol for Dispatcher Assisted CPR Improves CPR Quality and Motivation among Rescuers. A Randomized Controlled Simulation Study. *Resuscitation*. 2017; 110:74-80.
22. Trethewey SP, Vyas H, Evans S, et al. The Impact of Resuscitation Guideline Terminology on Quality of Dispatcher-Assisted Cardiopulmonary Resuscitation: A Randomized Controlled Manikin Study. *Resuscitation*. 2019; 142:91-96.
23. Jacobs IG, Finn JC, Jelinek GA, et al. "Effect of Adrenaline on Survival in out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial" . *Resuscitation*. 2011;82(9):1138-43.
24. Perkins GD, Ji C, Deakin CD, et al. A Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 2018 23;379(8):711-721.
25. Gough CJR, Nolan JP. The Role of Epinephrine in Cardiopulmonary Resuscitation. *Crit Care*. 2018 29;22(1):139.
26. 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 May 20;348: g3028.
27. Andersen LW, Kurth T, Chase M, et al. Early Administration of Epinephrine (adrenaline) in Patients with Cardiac Arrest with Initial Shockable Rhythm in Hospital: Propensity Score Matched Analysis. *BMJ*. 2016;353: i1577
28. Sagisaka R, Tanaka H, Takyu H, et al. Effects of Repeated Epinephrine Administration and Administer Timing on Witnessed Out-of-Hospital Cardiac

- Arrest Patients. *Am J Emerg Med*. 2017;35(10):1462-1468.
29. Malta Hansen C, Kragholm K, Pearson DA et al. Association of Bystander and First-Responder Intervention with Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest in North Carolina, 2010-2013. *JAMA*. 2015;21;314(3):255-64.
 30. Rea T D, et al. "Dispatcher-Assisted Cardiopulmonary Resuscitation and Survival in Cardiac Arrest" . *Circulation* 104.21 (2001): 2513-2516.
 31. Fukushima H, Imanishi M, Iwami T, et al. "Abnormal Breathing of Sudden Cardiac Arrest Victims Described by Laypersons and Its Association with Emergency Medical Service Dispatcher-Assisted Cardiopulmonary Resuscitation Instruction" . *Emergency Medicine Journal: EMJ* 32.4(2015): 314-317.
 32. Buanes EA, Hufthammer KO, Langørgen J, et al. Targeted Temperature Management in Cardiac Arrest: Survival Evaluated by Propensity Score Matching. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017 16;25(1):31.
 33. Christenson J, Andrusiek D, Everson-Stewart S, et al. Chest Compression Fraction Determines Survival in Patients with Out-of-hospital Ventricular Fibrillation. *Circulation*. 2009 29;120(13):1241-7.
 34. R B Vukmir. Witnessed Arrest, but Not Delayed Bystander Cardiopulmonary Resuscitation Improves Prehospital Cardiac Arrest Survival. *Emerg Med J* 2004; 21:370-373.
 35. Hara M, Hayashi K, Hikoso S, Sakata Y, Kitamura T. Different Impacts of Time from Collapse to First Cardiopulmonary Resuscitation on Outcomes After Witnessed Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Adults. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(3):277-84.
 36. Murakami Y, Iwami T, Kitamura T, Nishiyama C, Nishiuchi T, Hayashi Y, et al. Outcomes of Out-of-Hospital Cardiac Arrest by Public Location in the Public-access Defibrillation Era. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2).

表 1. BCPR の有無別の患者背景

	Overall n=17,494	BCPR n=8414	Non-BCPR n=9080
年齢 中央値 (IQR)	75 [65, 83]	76 [65, 83]	75 [65, 82]
性別 (男性) no. (%)	12,249 (70.0)	5779 (68.7)	6470 (71.3)
バイスタンダーの種類と介入			
家族 no. (%)	12,103 (69.2)	3095 (36.8)	2296 (25.3)
その他 no. (%)	5391 (30.8)	3192 (35.9)	2511 (24.8)
口頭指導の有無 no. (%)	9167 (52.4)	6347 (75.4)	2820 (31.1)
救急隊による介入			
初期波形が除細動適応リズム no. (%)	4844 (27.7)	2527 (30.0)	2317 (25.5)
救急隊除細動 no. (%)			
0回	11,022 (63.0)	5230 (62.2)	5792 (63.8)
1回	1976 (11.3)	944 (11.2)	1032 (11.4)
2回以上	4496 (25.7)	2240 (26.6)	2256 (24.8)
薬剤投与 no. (%)			
1回	6091 (34.8)	2969 (35.3)	3122 (34.4)
2-3回	8341 (47.7)	4026 (47.8)	4315 (47.5)
4回以上	3062 (17.5)	1419 (16.9)	1643 (18.1)
気管挿管の実施 no. (%)	2024 (11.6)	960 (11.4)	1064 (11.7)
時間経過			
覚知接触時間 中央値 (IQR)	9 [7, 11]	9 [7, 11]	8 [7, 10]
覚知から初回薬剤投与時間 中央値 (IQR)	22 [18, 28]	22 [18, 28]	23 [18, 28]
接触から初回薬剤投与時間 中央値 (IQR)	13 [10, 18]	14 [10, 18]	13 [9, 18]
接触から病院到着時間 中央値 (IQR)	27 [21, 33]	26 [21, 32]	27 [22, 34]
アウトカム			
自己心拍再開 no. (%)	3405 (19.5)	1665 (19.8)	1740 (19.2)
1ヶ月後生存 no. (%)	1312 (7.5)	690 (8.2)	622 (6.9)
1ヶ月後のCPC 1-2 no. (%)	541 (3.1)	306 (3.6)	235 (2.6)
1ヶ月後のCPC 3-4 no. (%)	771 (4.4)	384 (4.6)	387 (4.3)

略： BCPR; bystander cardiopulmonary resuscitation, CPC; cerebral performance-category, IQR; interquartile range[中央値, 25%, 75%]

表 2. アドレナリン投与時間により層別化された患者背景

	EAG (n=5800)		IAG (n=6403)		LAG (n=5291)	
	BCPR n=2935	Non-BCPR n=2865	BCPR n=2971	Non-BCPR n=3432	BCPR n=2508	Non-BCPR n=2783
覚知から初回アドレナリン投与時間による分類	0-19 min		20-26 min		27-49 min	
年齢 中央値 (IQR)	75 [64, 83]	75 [65, 82]	76 [65, 83]	75 [65, 82]	76 [65, 84]	75 [66, 82]
性別 (男性) no. (%)	2050 (69.8)	2052 (71.6)	2008 (67.6)	2448 (71.3)	1721 (68.6)	1970 (70.8)
バイスタンダーの種類と介入						
家族 no. (%)	1775 (60.5)	1993 (69.6)	1866 (62.8)	2547 (74.2)	1678 (66.9)	2244 (80.6)
その他 no. (%)	1160 (39.5)	872 (30.4)	1105 (37.2)	885 (25.8)	830 (33.1)	539 (19.4)
口頭指導の有無 no. (%)	2281 (77.7)	1014 (35.4)	2194 (73.8)	990 (28.8)	1872 (74.6)	816 (29.3)
救急隊による介入						
初期波形が除細動適応リズム no. (%)	969 (33.0)	892 (31.1)	859 (28.9)	877 (25.6)	699 (27.9)	548 (19.7)
救急隊除細動 no. (%)						
0回	1726 (58.8)	1716 (59.9)	1876 (63.1)	2134 (62.2)	1628 (64.9)	1942 (69.8)
1回	313 (10.7)	295 (10.3)	351 (11.8)	422 (12.3)	280 (11.2)	315 (11.3)
2回以上	896 (30.5)	854 (29.8)	744 (25.0)	876 (25.5)	600 (23.9)	526 (18.9)
薬剤投与 no. (%)						
1回	762 (26.0)	754 (26.3)	1109 (37.3)	1159 (33.8)	1098 (43.8)	1209 (43.4)
2-3回	1554 (52.9)	1470 (51.3)	1346 (45.3)	1600 (46.6)	1126 (44.9)	1245 (44.7)
4回以上	619 (21.1)	641 (22.4)	516 (17.4)	673 (19.6)	284 (11.3)	329 (11.8)
気管挿管の実施 no. (%)						
時間経過	284 (9.7)	326 (11.4)	323 (10.9)	353 (10.3)	353 (14.1)	385 (13.8)
覚知接触時間 中央値 (IQR)						
覚知から初回薬剤投与時間 中央値 (IQR)	8 [6, 9]	7 [6, 8]	9 [7, 11]	9 [7, 10]	11 [9, 14]	10 [8, 13]
接触から初回薬剤投与時間 中央値 (IQR)	16 [14, 18]	17 [15, 18]	23 [21, 24]	23 [21, 24]	31 [29, 35]	31 [28.5, 35]
接触から初回薬剤投与時間 中央値 (IQR)	8 [6, 10]	9 [7, 11]	14 [12, 16]	14 [12, 16]	21 [18, 24]	21 [18, 24]
接触から病院到着時間 中央値 (IQR)	23 [19, 28]	24 [20, 30]	25 [20, 32]	27 [21, 33]	30 [25, 36]	31 [26, 37]
アウトカム						
自己心拍再開 no. (%)	797 (27.2)	734 (25.6)	551 (18.5)	650 (18.9)	317 (12.6)	356 (12.8)
1ヶ月後生存 no. (%)	368 (12.5)	317 (11.1)	236 (7.9)	212 (6.2)	86 (3.4)	93 (3.3)
1ヶ月後のCPC1-2 no. (%)	183 (6.2)	143 (5.0)	92 (3.1)	72 (2.1)	31 (1.2)	20 (0.7)
1ヶ月後のCPC3-4 no. (%)	185 (6.3)	174 (6.1)	144 (4.8)	140 (4.1)	55 (2.2)	73 (2.6)

略: BCPR: bystander cardiopulmonary resuscitation, EAG: early adrenal line group, IAG: intermediate adrenal line group,

LAG: late adrenal line group, CPC: cerebral performance-category. IQR: interquartile range[中央値, 25%, 75%]

表 3. BCPR の社会復帰率に対する修正オッズ比^a

1 month survival with CPC 1-2	Overall n=17,494	EAG^c (n=5800) 0-19 min	IAG^c (n=6403) 20-26 min	LAG^c (n=5291) 27-49 min
No. (%)	541 (3.1)	326 (5.6)	164 (2.6)	51 (1.0)
Odds ratio (95% CI)				
BCPR (Unadjusted)	1.42 (1.19-1.69)	1.27 (1.01-1.59)	1.49 (1.09-2.04)	1.73 (0.98-3.04)
BCPR (Adjusted^b)	1.26^e (1.02-1.56)	1.13 (0.85-1.49)	1.48^e (1.02-2.16)	1.48 (0.76-2.88)
BCPR (Adjusted^d)	1.30^e (1.000-1.68)	-	-	-

略: BCPR; bystander cardiopulmonary resuscitation, EAG; early adrenaline group, IAG; intermediate adrenaline group, LAG; late adrenaline group, CPC; cerebral performance-category.

^a Non-BCPR は reference.

^b 多変量解析の説明変数は、年齢、性別、バイスタンダー種別、BCPR、口頭指導、覚知接触時間、初期波形、救急隊による除細動回数、高度な気道確保、アドレナリン投与回数、覚知からアドレナリン投与までの時間、救急隊接触から病院到着時間。

^c 時間で層別化したデータセットではアドレナリン投与時間および交互作用項は含んでいない。

^d 多変量解析の説明変数は、^b の変数に加え交互作用項(BCPR×覚知からアドレナリン投与時間[中心化した変数])を加えた解析。

^e 背景を調節した解析で統計学的有意差を認めたもの(p<0.05)。

表 4. 各時間層別化グループにおける BCPR の社会復帰率に対する修正オッズ比の感度分析^a

EAG	0-18 min n=4775	0-19 min n=5800	0-20 min n=6777
CPC 1-2 No.(%)	292 (6.1)	326 (5.6)	364 (5.4)
Odds ratio (95%CI)			
BCPR (adjusted^b)	1.21 (0.89-1.63)	1.13 (0.85-1.49)	1.20 (0.92-1.57)
Shockable	1.21 (0.86-1.71)	1.14 (0.83-1.56)	1.20 (0.89-1.63)
Non-Shockable	0.96 (0.49-1.87)	0.86 (0.45-1.64)	0.86 (0.48-1.54)
IAG	19-25 min n=6655	20-26 min n=6403	21-27 min n=6104
CPC 1-2 No.(%)	183 (2.8)	164 (2.6)	137 (2.2)
Odds ratio (95%CI)			
BCPR (adjusted^b)	1.39 (0.97-1.98)	1.48 (1.02-2.16)	1.32 (0.88-1.99)
Shockable	1.71 (1.13-2.59)	1.91 (1.22-3.01)	1.71 (1.05-2.79)
Non-Shockable	0.66 (0.31-1.42)	0.74 (0.35-1.56)	0.62 (0.27-1.40)
LAG	26-49 min n=6855	27-49 min n=5291	28-49 min n=4613
CPC 1-2 No.(%)	66 (1.1)	51 (1.0)	40 (0.90)
Odds ratio (95%CI)			
BCPR (adjusted^b)	1.20 (0.67-2.14)	1.49 (0.76-2.89)	2.00 (0.93-4.32)
Shockable	1.21 (0.60-2.43)	1.37 (0.61-3.04)	1.85 (0.74-4.63)
Non-Shockable	1.30 (0.44-3.82)	1.69 (0.48-5.98)	2.89 (0.68-12.3)

略: BCPR; bystander cardiopulmonary resuscitation, EAG; early adrenaline group, IAG; Intermediate adrenaline group, LAG; late adrenaline group, CPC; cerebral performance-category.

^a Non-BCPR は reference.

^b 多変量解析の説明変数は、年齢、性別、バイスタンダー種別、BCPR、口頭指導、覚知接触時間、初期波形、救急隊による除細動実施回数、高度な気道確保、アドレナリン投与回数、救急隊接触から病院到着時間

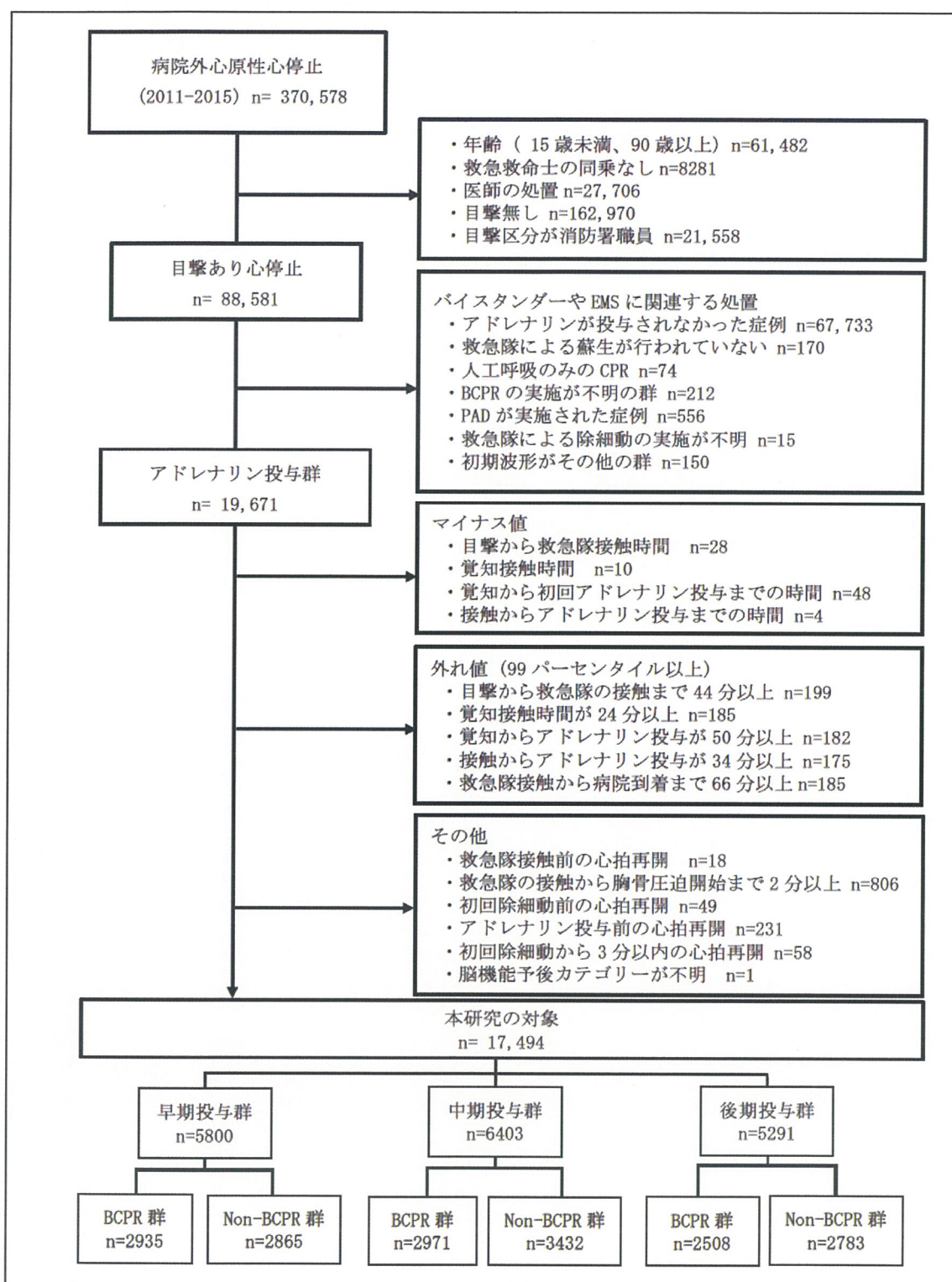


図 1. 除外項目

略: BCPR; bystander cardiopulmonary resuscitation, PAD; public access defibrillation.

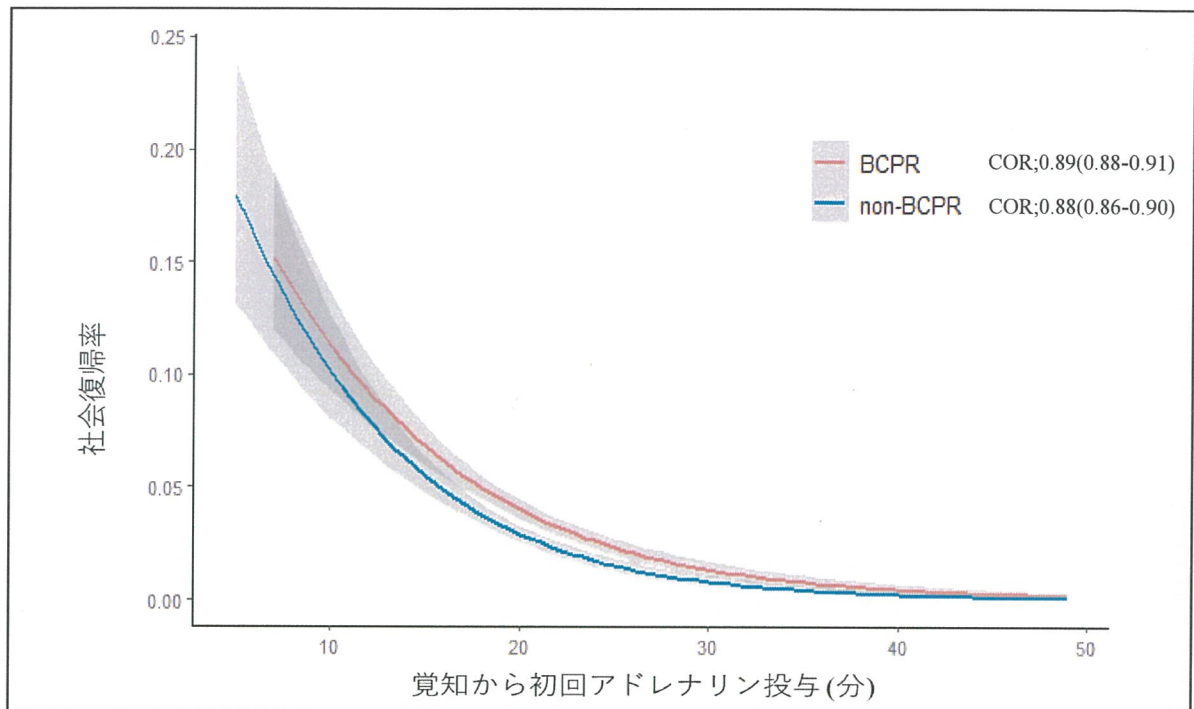


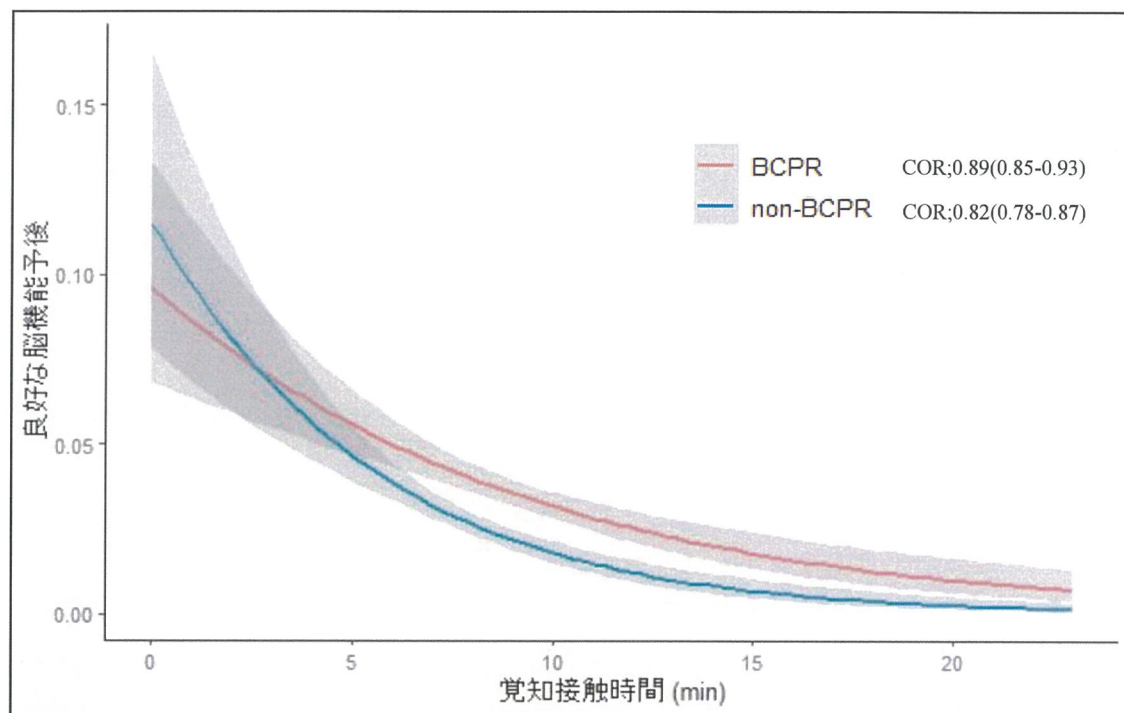
図2. BCPRの有無別のデータセットによるアドレナリン投与時間とCPC1-2の関係を
示した単変量ロジスティック回帰曲線.

略: BCPR; bystander cardiopulmonary resuscitation, COR; crude odds ratio.

付録 1. BCPR 実施群の良好な脳機能予後に対する効果を多変量解析にて分析する際に背景調整のために投入した各共変量の修正オッズ比

年齢 中央値 (IQR)	認知からアドレナリン投与時間							
	Overall ^a		EAG		IAG		LAG	
	n=17,494	n=17,494	n=5800	n=5800	n=6403	n=6403	n=5291	n=5291
修正オッズ比 (95%CI)	交互作用項		0-19 min		20-26 min		27-49 min	
	修正オッズ比 (95%CI)	P 値	修正オッズ比 (95%CI)	P 値	修正オッズ比 (95%CI)	P 値	修正オッズ比 (95%CI)	P 値
25%	reference	-	reference	-	reference	-	reference	-
50%	0.50 (0.41-0.63)	<0.01	0.51 (0.41-0.64)	<0.01	0.50 (0.37-0.68)	<0.01	0.53 (0.36-0.78)	<0.05
75%	0.27 (0.20-0.36)	<0.01	0.27 (0.20-0.36)	<0.01	0.25 (0.17-0.37)	<0.01	0.30 (0.18-0.50)	<0.01
75% <	0.16 (0.10-0.25)	<0.01	0.16 (0.10-0.25)	<0.01	0.14 (0.08-0.25)	<0.01	0.11 (0.04-0.29)	<0.01
性別 (女性) no (%)	reference	-	reference	-	reference	-	reference	-
性別 (男性) no (%)	1.03 (0.80-1.32)	0.83	1.03 (0.80-1.32)	0.83	0.82 (0.59-1.15)	0.25	1.43 (0.90-2.29)	0.13
バイスタンダーの種類の介入	reference	-	reference	-	reference	-	reference	-
その他 no. (%)	1.05 (0.86-1.27)	0.83	1.05 (0.86-1.28)	0.64	0.88 (0.68-1.14)	0.33	1.33 (0.93-1.91)	0.12
家族 no. (%)	reference	-	reference	-	reference	-	reference	-
口頭指導の有無 no. (%)	1.07 (0.86-1.33)	0.55	1.07 (0.86-1.33)	0.55	1.26 (0.94-1.69)	0.11	1.01 (0.69-1.47)	0.97
口頭指導の有無 no. (%)	reference	-	reference	-	reference	-	reference	-
除細動非適応リズム no. (%)	5.31 (3.54-7.96)	<0.01	5.30 (3.54-7.95)	<0.01	8.58 (4.54-16.2)	<0.01	3.78 (2.08-6.86)	<0.01
除細動適応リズム no. (%)	reference	-	reference	-	reference	-	reference	-
救急隊除細動 no. (%)	reference	-	reference	-	reference	-	reference	-
0回	1.41 (0.88-2.25)	0.15	1.41 (0.89-2.25)	0.15	1.03 (0.52-2.10)	0.92	1.70 (0.84-3.43)	0.14
1回	1.50 (0.96-2.35)	0.08	1.50 (0.96-2.35)	0.08	1.12 (0.56-2.21)	0.75	1.73 (0.87-3.43)	0.12
2回以上	reference	-	reference	-	reference	-	reference	-
薬剤投与 no. (%)	0.37 (0.3-0.45)	<0.01	0.37 (0.3-0.46)	<0.01	0.33 (0.25-0.43)	<0.01	0.32 (0.22-0.47)	<0.01
1回	0.23 (0.17-0.31)	<0.01	0.23 (0.17-0.32)	<0.01	0.21 (0.14-0.31)	<0.01	0.26 (0.15-0.46)	<0.01
2-3回	reference	-	reference	-	reference	-	reference	-
4回以上	0.72 (0.60-0.87)	<0.01	0.72 (0.60-0.88)	<0.01	0.66 (0.51-0.85)	<0.01	0.89 (0.63-1.25)	0.50
気道確保器具使用 no. (%)	0.78 (0.55-1.10)	0.16	0.78 (0.55-1.11)	0.16	0.89 (0.57-1.40)	0.61	1.08 (0.60-1.97)	0.79
バック・バリエーション no. (%)	reference	-	reference	-	reference	-	reference	-
食道閉鎖式エアウェイ no. (%)	0.98 (0.79-1.22)	0.85	0.98 (0.79-1.22)	0.84	0.90 (0.64-1.26)	0.53	0.90 (0.61-1.32)	0.58
気管挿管 no. (%)	0.95 (0.71-1.28)	0.75	0.95 (0.71-1.27)	0.72	0.87 (0.64-1.18)	0.38	0.54 (0.29-1.01)	0.05
覚知接触時間 中央値 (IQR)	1.11 (0.77-1.61)	0.86	1.11 (0.77-1.61)	0.88	0.77 (0.52-1.17)	0.22	1.00 (0.71-1.73)	0.12
25%	reference	-	reference	-	reference	-	reference	-
50%	0.53 (0.42-0.66)	<0.01	0.53 (0.42-0.66)	<0.01	0.50 (0.36-0.68)	<0.01	0.58 (0.38-0.88)	<0.01
75%	0.30 (0.23-0.39)	<0.01	0.30 (0.23-0.39)	<0.01	0.28 (0.19-0.40)	<0.01	0.36 (0.24-0.53)	<0.01
75% <	0.09 (0.06-0.15)	<0.01	0.09 (0.06-0.15)	<0.01	0.08 (0.05-0.12)	<0.01	0.07 (0.04-0.11)	<0.01
接触から病院到着時間 中央値 (IQR)	reference	-	reference	-	reference	-	reference	-
25%	1.39 (1.10-1.76)	<0.01	1.40 (1.10-1.77)	<0.01	1.52 (1.09-2.12)	<0.05	2.10 (1.39-3.30)	<0.05
50%	1.51 (1.15-1.98)	<0.01	1.52 (1.15-1.98)	<0.01	1.35 (0.94-1.96)	0.11	2.26 (1.39-3.67)	<0.01
75%	1.43 (1.05-1.95)	<0.05	1.44 (1.05-1.95)	<0.05	1.30 (0.88-1.91)	0.18	1.76 (1.01-3.04)	<0.05
75% <	1.01 (0.97-1.04)	0.63	1.01 (0.97-1.04)	0.63	1.01 (0.97-1.04)	0.63	1.01 (0.97-1.04)	0.63
交互作用項 (BCPR×初回薬剤投与時間)	reference	-	reference	-	reference	-	reference	-

略: BCPR: bystander cardiopulmonary resuscitation, EAG: early adrenaline group, IAG: intermediate adrenaline group, LAG: late adrenaline group, CPC: cerebral performance-category.



付録2. BCPRの有無別のデータセットによる救急隊の覚知接触時間とCPC1-2の関係を示した単変量ロジスティック回帰曲線。

略: BCPR; bystander cardiopulmonary resuscitation. COR; crude odds ratio.