

国土舘大学審査学位論文

「博士学位請求論文の内容の要旨及び審査結果の要旨」

「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）

博士論文の要旨

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

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

研究指導教員： 田中 秀治

Effect of adrenaline administration time following bystander CPR on neurological outcome

Hiroshi Otani

Introduction: The purpose of this study is to examine the relationship between adrenaline administration time and neurological outcome when non-flowtime is minimized by BCPR performed before being arrival of the emergency services (EMS). **Methods:** This is a population-based observational study using national Utstein-style data from 2011 to 2015 in Japan. This study includes 17,494 eligible cases. To clarify when adrenaline administration following BCPR is the most effective on favorable cerebral function, the adrenaline-administered group was classified into three groups based on the time between an emergency call and first adrenaline administration by using tertile value. The early adrenaline group (EAG) included cases with times of 0 to 19 minutes, the intermediate adrenaline group (IAG) 20 to 26 minutes, and the late adrenaline group (LAG) 27 to 49 minutes. To assess the validity of these groups, sensitivity analysis was performed using another six datasets which were created for a period of one minute before and after in each group. This study used multivariate analysis and calculated adjusted odds ratio (AOR) with a 95% confidence interval (95% CI). **Results:** BCPR is associated with favorable outcome in the overall data (AOR 1.26 [95% CI: 1.02-1.56]). In the EAG and LAG, BCPR is not associated with favorable outcomes (1.13 [95% CI: 0.85-1.49], 1.48 [95% CI: 0.76-2.88], respectively.) The IAG is associated with favorable outcomes, the AOR of BCPR is 1.48 (95% CI: 1.02-2.16), and interaction effects to the outcomes was not found between BCPR and the first adrenaline time in the overall data. **Conclusion:** The effects of adrenaline administration when non-flowtime was minimized by BCPR were shown to improve neurological outcomes in the interval of 20-26 minutes.

1. 背景

病院外心停止傷病者へのバイスタンダーによる心肺蘇生法 (bystander cardiopulmonary resuscitation 以下、BCPR) は、救急隊が到着するまでの間に有効な脳灌流時間 (flow-time) を維持し社会復帰率改善に有効であると報告されている¹⁾。Song らによって報告された BCPR の効果に関する最新のメタアナリシスでも、BCPR の実施は救急隊接触時初期波形が除細動適応波形において脳機能予後を改善することを示している²⁾。一方で、我が国の目撃あり心原性心停止症例において、BCPR を実施された後、アドレナリンが投与されたのは 2015 年段階で 26,784 件 (21.6%) と決して少なくない³⁾。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還流が一時的に虚血 (non-

flow-time) になった場合では、その後引き続き行われるアドレナリン投与効果に違いが表れることが推定される。また、アドレナリン投与効果は投与のタイミングに依存することが示されている⁴⁾。

そこで、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討する。

2. 目的

救急隊が到着するまでの間に行われた市民による CPR により、non-flow-time が存在する場合と存在しなかった場合において、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 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 実施後のアドレナリン投与効果が高まる区間を明らかに

することである。

3. 方法

(1) 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る。

(2) 対象と除外項目

本研究の対象は、2011 年から 2015 年までの心原性病院外心停止傷病者 370,578 症例から、以下の症例を除外した。①15 歳未満または 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、④アドレナリン非投与群、⑤救急隊による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市民による除細動が実施された症例、⑦BCPR が人工呼吸だけの症例、⑧初期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 3 分未満の ROSC)、⑩ 時間経過 (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 99percentile で算出された値より大きい症例を除外した。解析可能なデータは 17,494 症例であった (図 1)。

(3) グループ分類

本研究では BCPR 実施後のアドレナリン投与と社会復帰率との関係で BCPR の効果が最も強く出現する区間を分析するため、アドレナリン投与時間で 3 つのグループに分類し、BCPR の効果を時間別で検討した。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を使用して恣意的な基準にならないようにした。

(4) 研究のアウトカム

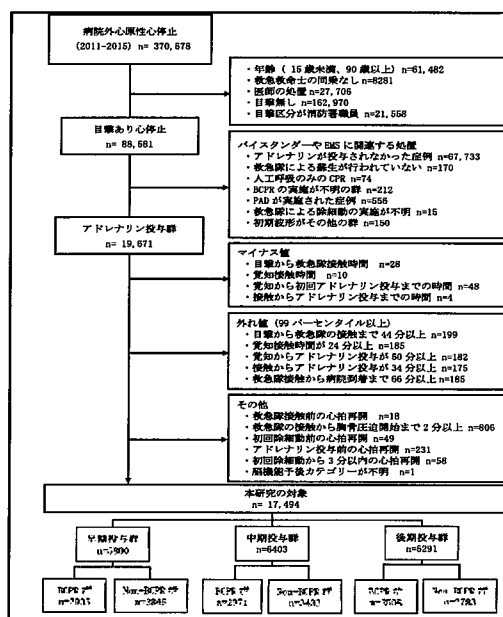
本研究のアウトカムは 1 ヶ月後の脳機能予後カテゴリー (cerebral performance category 以下、CPC) 1-2 とした。

(5) 統計学的検討

(1) BCPR の有無でアドレナリン投与時間と CPC1-2 との関係をそれぞれ単変量で回帰分析を

行い、ロジスティック回帰曲線を作成した。

また、BCPR 実施群の社会復帰率に対する修正



オッズ比を算出するため、ロジスティック回帰分析を行った。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を投入し背景の調整を行った。交互作用項 (BCPR×アドレナリン投与投与時間) を投入し 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があるか評価した。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。

さらに、EAG, IAG, LAG の各データセットにおいて多変量解析を行い、さらに層別化された各データの妥当性を評価するために感度分析を行った。三分位により設定されたカットオフ値の前後 1 分のサブデータをそれぞれ作成し、さらに初期波形別に層別化し多変量解析を行った。P<0.05 を統計学的有意とした。本研究における統計解析は R (バージョン 3.3.2) を使用した。

(6) 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)

4. 結果

(1) 患者背景

層別化されたグループの患者背景の詳細を表1に示す(表1)。

(2) BCPR の効果とアドレナリン投与時間の関係

BCPR の有無別のアドレナリン投与時間と社会復帰率との関係を分析した単変量ロジスティック回帰曲線を図2に示す。単変量の解析では両群に違いは見られなかった。一方、CPC1-2 に対する BCPR の粗オッズは、(COR 1.42 [95%CI; 1.19-1.69])、多変量解析による修正オッズ比でも 1.26 (95%CI; 1.02-1.56) で有意差を認めた(表2)。

表1. 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]		75 [66, 82]	
性別 (男性) no. (%)	2950 (69.8)		2008 (67.6)		1721 (68.6)	
バイスタンダーの関与と介入						
家族 no. (%)	1775 (60.5)		1866 (62.8)		1678 (66.9)	
その他 no. (%)	1160 (39.5)		1185 (37.2)		830 (33.1)	
口咽導管の有無 no. (%)	2281 (77.7)		2194 (73.8)		1872 (74.6)	
救急隊による介入						
初期波形が除細動波にリズマ no. (%)	969 (33.0)		859 (28.9)		699 (27.9)	
救急隊到着時間 no. (%)						
0分	1726 (58.8)		1876 (63.1)		1628 (64.9)	
1分	313 (10.7)		351 (11.8)		280 (11.2)	
2分以上	896 (30.5)		744 (25.0)		600 (23.9)	
風洞投与 no. (%)						
1回	762 (26.0)		1189 (37.3)		1098 (43.8)	
2-3回	1554 (52.9)		1346 (45.3)		1126 (44.9)	
4回以上	619 (21.1)		516 (17.4)		329 (12.8)	
気管挿管の有無 no. (%)	284 (9.7)		323 (10.9)		353 (14.1)	
時間経過						
覚知接触時間 中央値 (IQR)	8 [6, 9]		9 [7, 11]		11 [9, 14]	
覚知から初回風洞投与時間 中央値 (IQR)	16 [14, 18]		23 [21, 24]		31 [29, 35]	
接触から初回風洞投与時間 中央値 (IQR)	8 [6, 10]		14 [12, 16]		21 [18, 24]	
接触から病院到着時間 中央値 (IQR)	23 [19, 28]		25 [20, 32]		30 [25, 36]	
アウトカム						
自己心拍再開 no. (%)	797 (27.2)		551 (18.5)		317 (12.6)	
1ヶ月後生存 no. (%)	348 (12.5)		236 (7.9)		86 (3.4)	
1ヶ月後のCPC 1-2 no. (%)	183 (6.2)		92 (3.1)		31 (1.2)	
1ヶ月後のCPC 3-4 no. (%)	185 (6.3)		144 (4.8)		55 (2.2)	

BCPR: bystander cardiopulmonary resuscitation; EAG: early adrenaline group; IAG: intermediate adrenaline group.

LAG: late adrenaline group; CPC: cerebral performance category; IQR: interquartile range. *EAG, 0-19 min.

また、交互作用項の投入後の BCPR の修正オッズ比は 1:30 (1.00-1.68) で依然として有意差を認めたが、交互作用はなかった (1.01 [0.97-1.04])。

各グループにおける多変量解析においては IAG で有意差を認めた (AOR 1.48 [95%CI; 1.02-2.16]) (表3)。

(3) アドレナリン投与時間により層別化されたデータの妥当性を評価するための感度分析では初期波形で層別化したデータでは IAG 区間のすべての除細動適応波形群で BCPR の有意差があり、高い頑健性を認めた。

5. 考 察

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での脳機能予後に対する交互作用はなかったが、アドレナリン投与時間で層別化された 20-26 分の群で BCPR が良好な脳機能予後に寄与することが明らかとな

った。従って、IAG 区間では BCPR の効果によってアドレナリン投与の良好な脳機能予後に対する効果が改善したことが示された。感度分析でも、IAG 区間のすべてのサブデータにおいて、除細動適応波形群で BCPR の効果を認めたため、この区間における BCPR 効果は偶然ではないことが示されている。

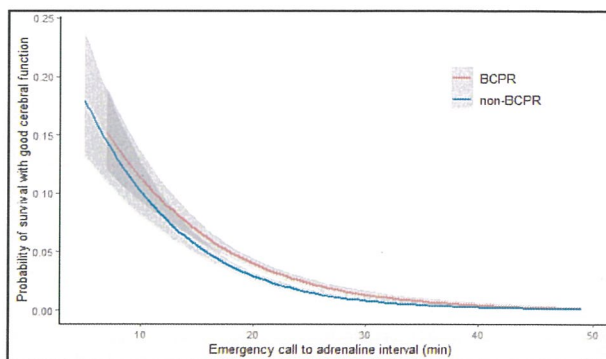


図2. BCPR の有無別におけるアドレナリン投与時間と社会復帰率の関係

略: BCPR: bystander cardiopulmonary resuscitation

表2. BCPR の社会復帰率に対する修正オッズ比

	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)	1.25 (1.01-1.54)		1.13 (0.85-1.49)	1.48 (1.02-2.16)	1.48 (0.76-2.88)
BCPR (Adjusted ^d)	1.30 (1.00-1.68)		-	-	-

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

^a Non-BCPR is 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、口咽導管、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))

EAG で BCPR の有意差を認めなかった理由として、救急隊の覚知接触時間が短い場合は non-flow-time 自体が短いため脳の障害が軽微である可能性があり、BCPR の効果が検出し難いことが考えられる。Ono ら⁵⁾は、覚知接触時間が 6.5 分以内であることと良好な脳機能予後との関連を示しており、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 の効果が検出しにくいことが考えられる。

一方で、IAG 区間では救急隊が到着するまで行われていた BCPR により non-flow-time が最小限となり、脳循環が維持されたことで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。Waalewijn ら⁷⁾は胸骨圧迫により心室細動の振幅を維持し、心静止へ

の移行を遅らせることを報告している。本研究でも IAG における 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維持されていたことが推測される。

LAG 区間においては BCPR の効果は検出できなかった。考えられる理由として長時間の胸骨圧迫による疲労や、長時間の脳虚血による蘇生の限界が考えられる⁷⁾。Weisfeldt ら⁷⁾は心停止から 10 分以上になると metabolic-phase に移行し、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提言しているが、Gilmorer ら⁸⁾は胸骨圧迫により metabolic-phase への移行を心停止から 15 分まで遅らせることができると報告しているため、今後は長時間の BCPR の質の担保が課題となった。

本研究では、BCPR によって non-flowtime が最小限となった場合にアドレナリン投与の効果が高まる場合があることが示されたため、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。

今後も BCPR 実施率が改善できるよう口頭指導を含めた地域の救急医療システムの改善及び市民への蘇生教育が重要である。

研究の限界

観察研究のため未知のバイアスは除去できていない。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。

6. 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。

引用参考文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 総務省消防庁, 平成 27 年度救急救助の現況. 東京. 2015
https://www.fdma.go.jp/publication/rescue/items/kkkg_h27_01_kyukyu.pdf
- 4) 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.
- 5) Ono Y, Hayakawa M, Iijima H, et al. The response time threshold for predicting favourable neurological outcomes in patients with bystander-witnessed out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2016 107:65-70.
- 6) 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.
- 7) Weisfeldt ML, Becker LB. Resuscitation after Cardiac Arrest: A 3-Phase Time-Sensitive Model. JAMA. 2002; 18;288(23):3035-8.
- 8) 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.

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）

博士論文の審査結果の要旨

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

国士舘大学

学 長 佐 藤 圭 一 殿

主任審査員

氏 名 田 久 浩 志



論文審査結果の要旨

学 籍 番 号	17-DJ003	平成 29 年 4 月 1 日入学
学位申請者氏名	大谷 浩史	
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 結 果 の 要 旨	【研究の背景】 本論文は救急隊が現場で心肺停止患者にアドレナリンを投与した場合の、一月後の社会復帰の割合について、救急隊到着前に現場に居合わせたバイスタンダーによる心肺蘇生処置（BCPR）を行う時に、その BCPR の有無が患者の一月後の脳機能（CPC1-2）にどのように影響を与えるかを検討した論文である。 従来より、院外心肺停止患者へのアドレナリン投与は行われていた。しかし、投与に至るまでの患者の容体は、その時点までですでに悪化しており、除細動適用の適用となる心電図波形にするためにアドレナリンの投与が行われていた。このように患者の様態の悪い状態でアドレナリンの投与をするため、そのアドレナリンの効果の評価は定まっていないのが現状である。	
	【研究の概要】 本論文は、2011 年から 2015 年に収集された日本のウツタインデータ 370580 を対象とした。対象データ中、0-14 歳、90 歳以上、目撃無し心肺停止症例、アドレナリン非投与、初期心電図波形がその他の波形、自己心拍再開、時間経過の異常値などの除外などの条件でデータを選別した 17494 件を対象とした。 対象データに対して、119 番通報の覚知からアドレナリン投与迄の時間を 3 等分した早期投与群（0-19 分）、中期投与群（20-26 分）、後期投与群（27 分以降）で、各種の要因と社会復帰の関係を検討した。 バイスタンダーCPR の有無の 2 群で、両群の間で患者背景に有意が無いのを確認した後、アドレナリン投与までの時間の 3 群の中で患者背景を検討し有意な差が無いのを確認した。その後、BCPR の有無と覚知アドレナリン投与迄の時間の単変量回帰で、覚知から初回アドレナリン投与迄の時間が 20 分前後で、CPC1-2 が有意に改善する傾向を求めた。 その後、CPC1-2 に対する BCPR の有無の修正オッズ比を求め、中期投与群で有意に BCPR の実施により CPC1-2 のオッズ比が上昇することを認めた。これと並行して最初	

に設定した3群の投与時間（0-19, 20-26, 27-）の前と後に一分変化させた場合（早期投与群の場合で0-18, -19, 0-20分）を想定して感度分析を行った。それと同時に、各対象の中を、AEDの適応となるショックブル波形か否かで層別化して修正オッズ比の変化も求めた。その結果、中期投与群のショックブル波形のみにおいて、19-25, 20-26, 21-27分の3種類で有意な修正オッズ比の上昇が認められ、今回の解析結果は堅固であると判断した。しかしその他の早期投与群、後期投与群では同様の有意な上昇は認められなかった。

【本研究の意義】

本研究ではBCPRが行われた場合、アドレナリンの中期投与の20-25分では社会復帰オッズ比が有意に改善することを明確にしたことで、早期投与群で社会復帰に差がないのは、バイスタンダーCPRに引き続き救急隊が心肺蘇生処置をするためその効果が表に出ないと考察した。また、後期投与群で社会復帰の効果が表れないのはバイスタンダーの疲労により継続した良質の胸骨圧迫が行えないためと考察した。

これらの結果は、バイスタンダーの胸骨圧迫により患者の脳循環が途切れずに継続して保たれている場合は、救急隊の到着が遅れた場合でもアドレナリン投与で社会復帰が増加する可能性があることを意味している。これらを勘案すると、今後は、バイスタンダーに対し一定期間ごとに声をかけて励ます、定期的に休息をとらせる、胸骨圧迫の深さをわかりやすく具体的に示すなど、通信指令員の介入というソフト面の運用により心肺停止患者の社会復帰率が改善する可能性があることを指摘している。

【審査結果】

本研究で得られた結果は、今後の通信指令員の声掛けの改善や早期のアドレナリン投与で我が国における心肺停止患者の社会復帰の向上の可能性を示した点で有用であり、本研究が実社会の心肺停止患者の蘇生率の改善に寄与することを示した価値あるものと評価できる。

これらの点より、主査一名、副査二名の合議で本研究は博士論文にふさわしいとした。

※2000字程度

様式A（課程博士用）