

病院外心停止症例におけるアドレナリン 投与の有効性

－心電図波形別の投与タイミングの検討－

Effects of adrenaline administration on favorable neurological outcome
of out-of-hospital cardiac arrest patients

－ Evaluation of administration timing correspondence with ECG wave form －

植田 広樹^{*1}, 田中 秀治^{*2}, 匂坂 量^{*3}, 高橋 宏幸^{*4}, 喜熨斗 智也^{*5}, 田中 翔大^{*6},
田久 浩志^{*7}

UETA Hiroki, TANAKA Hideharu, SAGISAKA Ryo, TAKAHASHI Hiroyuki,
KINOSHI Tomoya, TANAKA Shota, TAKYU Hiroshi

【キーワード】 救急救命士、病院外心停止、アドレナリン投与、脳機能予後、心拍再開

【要 旨】

【目的】 病院外心停止例では、救急救命士は地域メディカルコントロール協議会の心停止プロトコルに従いアドレナリンの投与が行われているが、脳機能予後に有効であるという臨床的なエビデンスは不十分である。本研究の目的は、心停止プロトコルに従い初期心電図波形別に投与されたアドレナリンが及ぼす影響について検討することである。

【方法】 2006年から2012年までの全国ウツタインデータからアドレナリンを投与した40,970症例を抽出し、アドレナリン初回投与時の心電図波形別に傷病者への接触からアドレナリン投与までの時間と、心拍再開率及び社会復帰率の関係を解析した。

【結果】 心拍再開率は、VF/VT群 (n = 1,647) 22.4%、PEA群 (n = 4,717) 24.3%、心静止群 (n = 2,918) 20.6%と大きな差異は認められなかった。一方、社会復帰率は、VF/VT群 (n = 504) 6.9%、PEA群 (n = 183) 0.9%、心静止群 (n = 74) 0.5%と大きな差が認められ、VF/VT群を1とした場合、PEA群のオッズ比は0.16 (95% CI 0.16 - 0.17)、心静止群は0.04 (95% CI 0.04 - 0.05) と、心電図波形ごとの社会復帰率の差異を認めた。

^{*1} 国士館大学大学院救急システム研究科 研究科助手

^{*2} 国士館大学大学院救急システム研究科 科長

^{*3} 国士館大学大学院救急システム研究科 博士課程

^{*4} 国士館大学体育学部スポーツ医科学科 講師

^{*5} 国士館大学体育学部こどもスポーツ教育学科 助教

^{*6} 国士館大学防災・救急救助総合研究所 研究員

^{*7} 国士館大学大学院救急システム研究科 教授

〔受理日 2017年2月13日〕

【結論】今後、救急救命士は、初期心電図波形の違いに合わせたアドレナリン投与のタイミングについて検討する必要がある。

はじめに

病院外心停止傷病者に対するアドレナリンの投与は日本蘇生協議会（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 VT と略す）、心静止、無脈性電気活動（Pulseless electrical activity、以下 PEA と略す）といった心停止の 4 心電図（ECG）波形に対して第一選択薬として推奨されている。特に JRC2015 ガイドラインでは、初期心電図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されているが、初期心電図波形がショック適応リズムの心停止における理想的なタイミングは明かにはされておらず、また、患者自身や状況の違いによって大きく異なる可能性がある⁽¹⁾。しかしながら、地域メディカルコントロール（以下 MC と略す）協議会が作成している心停止プロトコールには、初期心電図波形別の時間的な投与タイミングについて明記してある地域はほとんどない。

これまでの植田の報告では、初期心電図波形に関係なく全国のアドレナリン投与までの時間の平均値は 15.5 ± 7.3 分であり、最短は愛知県で平均 9.5 ± 5.1 分（社会復帰率 4.4%）と、全国平均より 6 分早く、最長は広島県で平均 19.8 ± 7.5 分（社会復帰率 3.0%）と、全国平均より 4 分長いなど時間的投与タイミングは大幅な地域格差が認められ、その結果による社会復帰率にも影響を及ぼしていることが判明している⁽²⁾。

近年世界中で、アドレナリンの早期投与効果について数多く報告されており、我々の研究においても、病院外心停止傷病者接触後 7.9 分以内の早期に投与されたアドレナリンが社会復帰率の改善に有効であることを報告してきた⁽³⁾。また Donnino ら⁽⁴⁾ は病院内心停止例において、心停止の認識から初回アドレナリン投与までの時間が生存率に与える影響について解析し、初期心電図が VF/VT のみならず除細動の適応とならないが PEA/心静止の成人 25,095 症例においても、アドレナリンの投与が早いほど生存退院率が改善したと報告している。また、Gordon ら⁽⁵⁾ は、プレホスピタルにおいてアドレナリンを早期に投与させることで蘇生率の改善を示した。Tanaka ら⁽⁶⁾ 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など、アドレナリンの投与までに要する時間が早ければ心拍再開や脳機能予後により高い効果が期待されている^{(7) (8) (9) (10)} が、初期心電図波形別のアドレナリン投与について投与のタイミングを分析した報告は見当たらない。

目 的

病院外心停止症例において、薬剤投与プロトコールに従い初期心電図波形の違いごとにアドレナリン投与のタイミングが、心拍再開率及び社会復帰率に影響を及ぼすかどうかについて検討することである。

方 法

1. データの入手方法

使用したウツタイムデータは、総務省消防庁に使用の目的を提示し提供を受けた。個人情報には削除され匿名化されており、連結不可能となっている。総務省消防庁が配布する段階においては一定の法則に基づいてデータクリーニングがなされたものを使用した。詳細については、2009 年 3

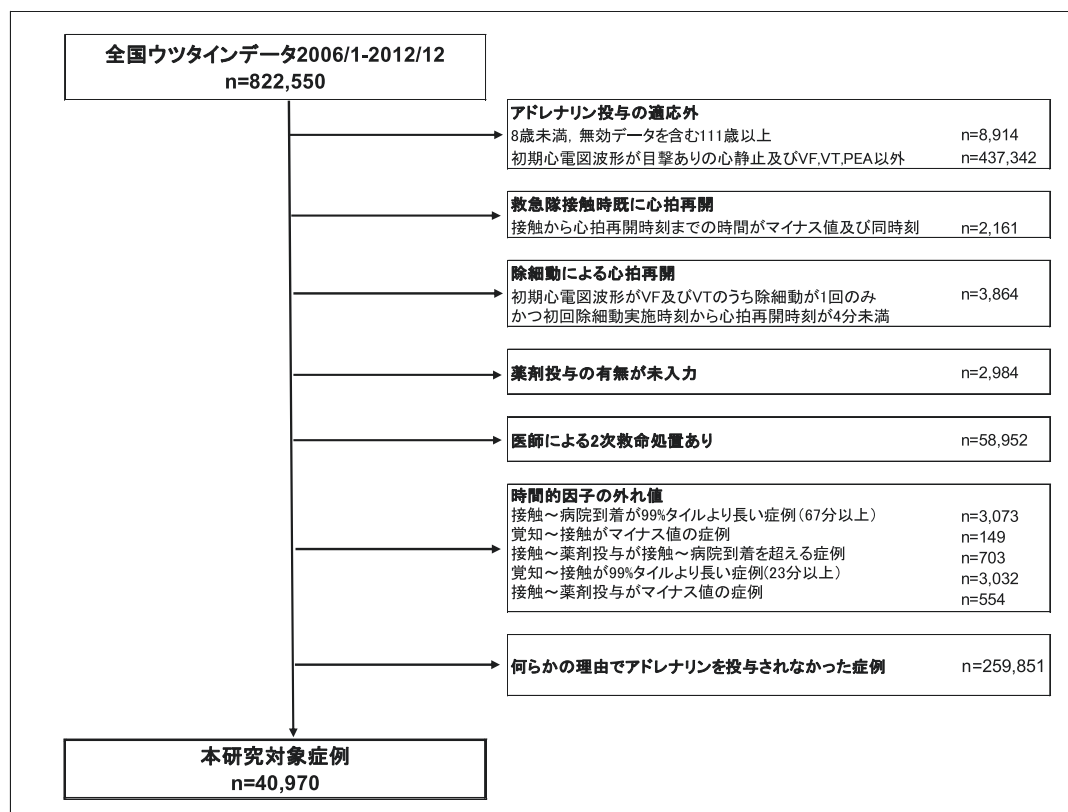


図 1. 研究対象の抽出条件

月ウツタイン統計作業部会報告書を参照されたい⁽¹¹⁾。

2. 対象とデータ抽出条件

本研究の解析にあたり、2006年から2012年までの7年間分の全国ウツタインデータ822,550症例からアドレナリンを投与した40,970症例を抽出した。抽出条件を図1に示す。

3. 検討項目

- 1) 対象症例を初期心電図波形別に分類し、背景因子を検討した。
- 2) 初期心電図波形別のアドレナリン投与の効果を比較するため、心拍再開率及び社会復帰率についてそれぞれVF/VTを基準としたPEAと心静止の粗オッズ比を推定し、95%信頼区間（以下、95% CIと略す）を算出し検討した。
- 3) 傷病者への接触からアドレナリン投与までの時間（以下、アドレナリン投与までの時間と略す）が心拍再開率及び社会復帰率に及ぼす影響を検討するため、初期心電図波形別に1分ごとの心拍再開率及び社会復帰率を算出しグラフ化し回帰曲線から比較した。

社会復帰率の定義として1ヶ月後のグラスゴー・ピッツバーク脳機能カテゴリーのCPC1：機能良好とCPC2：中等度障害を社会復帰とした⁽¹²⁾。

4. 統計解析方法

本研究の第1エンドポイントを社会復帰率、第2エンドポイントを心拍再開率とした。心拍再開率及び社会復帰率についてSAS社製JMP11を用い、単変量ロジスティック回帰分析を行った。また、初期心電図波形別のアドレナリン投与までの時間と心拍再開率及び社会復帰率の関係はMicrosoft®社製Excel®を用い、回帰曲線及び寄与率を算出した。

結 果

1. 初期心電図波形別患者背景

年別のアドレナリン投与実施症例数は、救急救命士に初めてアドレナリン投与が許可された2006年から2012年にかけて薬剤投与認定救命士が増加するとともに、初期心電図波形に関係なく増加傾向にあった。

特徴として、初期心電図波形がVF/VTにおいて、年齢は66.0歳と他の波形と比較して約10歳若い年齢に多く、性別においても男性が80.9%を占め、他の波形と比較しても男性の割合が多かった。アドレナリン投与までの時間の平均時間は、VF/VTが15分、PEAも15分、心静止は16分と大きな差異はみとめなかった。心拍再開率は、VF/VTが22.7%、PEAが24.4%、心静止が20.6%と大きな差異は認められなかった。しかし、社会復帰率を見ると、VF/VTが6.9%、PEA

表1 アドレナリン投与回数別患者背景

	VF/VT (n=7345)	PEA (n=19434)	心静止 (n=14191)
年			
2006	203 (2.8)	500 (2.6)	378 (2.7)
2007	532 (7.2)	1300 (6.7)	944 (6.7)
2008	845 (11.5)	2008 (10.3)	1481 (10.4)
2009	881 (12.0)	2088 (10.7)	1407 (9.9)
2010	1375 (18.7)	3650 (18.8)	2699 (19.0)
2011	1707 (23.2)	4831 (24.9)	3511 (24.7)
2012	1802 (24.5)	5057 (26.0)	3771 (26.6)
年齢	66.0 (58-77)	75.3 (68-85)	75.9 (69-86)
男性	5943 (80.9)	11603 (59.7)	8616 (60.7)
心停止の目撃	5313 (72.3)	13279 (68.3)	14191 (100.0)
バイスタンダー胸骨圧迫	3572 (48.8)	8062 (41.7)	6847 (48.5)
心原性	6575 (89.5)	11132 (57.2)	7959 (56.1)
覚知から傷病者接触時間,分	8 (6-10)	9 (6-10)	9 (7-11)
傷病者接触から初回アドレナリン投与時間,分	15 (10-18)	15 (10-19)	16 (10-20)
傷病者接触から病院収容時間,分	28 (22-33)	28 (22-33)	29 (22-34)
心拍再開	1647 (22.4)	4717 (24.3)	2918 (20.6)
社会復帰	504 (6.9)	183 (0.9)	74 (0.5)
年齢並びに時間の連続変数においては、中央値(四分位範囲)を示し、その他の離散変数においてはn数(%)を示す。			

表 2. 心電図波形別のアドレナリン投与効果の比較

	オッズ比 (95%CI)		
	VF/VT	PEA	心静止
心拍再開率	1	0.50 (0.49-0.52)*	0.21 (0.20-0.21)*
社会復帰率	1	0.16 (0.16-0.17)*	0.04 (0.04-0.05)*

*VF/VTを基準とする。

が 0.9%、心静止が 0.5%と大きな差異が認められた。初期心電図波形別における患者背景を表 1 に示す。

2. 心電図波形別のアドレナリン投与効果の比較

心拍再開率における未調整オッズ比は、VF/VT を基準とした PEA : 0.50 (95% CI 0.49-0.52)、心静止 : 0.21 (95% CI 0.20-0.21) であった。社会復帰率においては、VF/VT を基準とした PEA : 0.16 (95% CI 0.16-0.17)、心静止 : 0.04 (95% CI 0.04-0.05) であった。心拍再開率及び社会復帰率ともに、VF/VT と比較し PEA・心静止は低い値であった (表 2)。

3. アドレナリン投与までの時間が心拍再開率、社会復帰率に及ぼす影響

アドレナリン投与までの時間と心拍再開率の回帰曲線を求めると、VF/VT は $\text{logit}(p) = -0.41 - 0.06 \times t$; COR,0.94 (95% CI 0.93-0.95)、PEA は $\text{logit}(p) = -0.58 - 0.04 \times t$; COR,0.96 (95% CI 0.96-0.97)、心静止は $\text{logit}(p) = -0.67 - 0.04 \times t$; COR,0.96 (95% CI 0.95-0.96) と、初期心電図波形に関わらず投与までの時間延長に伴い低下した (図 2)。

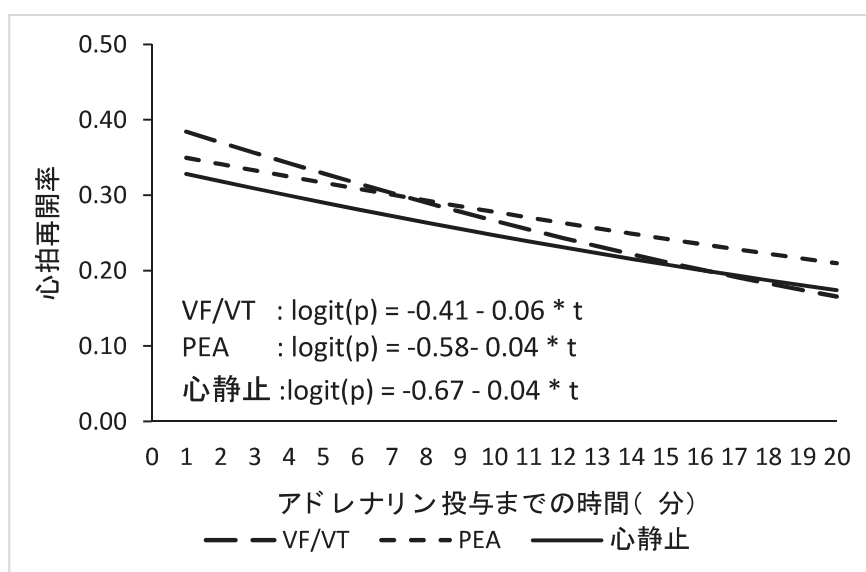


図 2. アドレナリン投与までの時間が心拍再開率に及ぼす影響

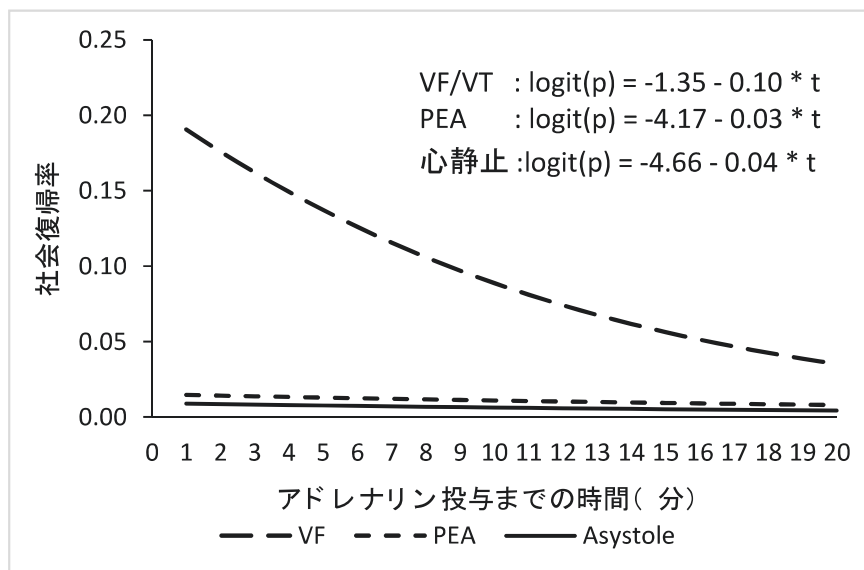


図 3. アドレナリン投与までの時間が心拍再開率に及ぼす影響

アドレナリン投与までの時間と社会復帰率の回帰曲線を求めると、VF/VT は $\text{logit}(p) = -1.35 - 0.10 \times t$; COR, 0.91 (95% CI 0.89-0.92)、PEA は $\text{logit}(p) = -4.17 - 0.03 \times t$; COR, 0.97 (95% CI 0.95-0.99)、心静止は $\text{logit}(p) = -4.66 - 0.04 \times t$; COR, 0.96 (95% CI 0.93-0.99) と、初期心電図波形に関わらず投与までの時間延長に伴い低下した (図 3)。

考 察

本研究の結果をもとに、病院外心停止症例においてアドレナリンの投与効果が初期心電図波形の違いにより影響をうけるか考察した。

初期心電図波形別の患者背景を考察すると、特徴として年齢の平均は、VF/VT が 66.0 歳、PEA が 75.3 歳、心静止が 75.9 歳と、VF/VT は他の波形と比較して約 10 歳若く、性別においても VF/VT が 80.9%、PEA が 59.7%、心静止が 60.7%と、VF/VT は他の波形と比較して約 10%男性の割合が多かった。このことから、VF/VT は 60 歳代の男性に多く発生する傾向があるといえる。

今回、救急救命士がアドレナリンを投与するまでの時間と社会復帰率の関係についてみたところ、初期心電図波形に関わらず早期に投与するほど高い社会復帰率が認められた。特に、VF/VT においては PEA 及び心静止と比較してアドレナリン投与までの時間に依存していることが明らかとなった。このことから、VF/VT に対しては可能な限り早期のアドレナリン投与が有効であり、アドレナリン投与と除細動とのタイミングが重要なことから、JRC2015 ガイドラインに沿い患者自身や状況の違いに合わせ、早期除細動、早期アドレナリン投与を念頭に置いた救命処置が必要である。

一方、PEA と心静止においては、目撃ありの比率はやや低いものの、バイスタンダー CPR も 45%以上に実施されており、VF/VT 波形のグループと背景的には大きな差異は認められていない。やはり、心拍再開を得ても、それまでの脳への血流停止の時間が長いことが脳機能予後に大きな影響を与えているという結果になっていることが明らかになった。

今後、これらの波形においても社会復帰率の改善を図るためには、市民による心停止の認識率の改善、119 番通報から救急救命士が傷病者へ接触するまでの時間の短縮、その間の確実なバイスタンダー CPR の実施、さらに救急隊員に引き継いだ後の高い質の CPR や迅速な 2 次救命処置が実施されることが肝要である。

やはり、救命の連鎖がしっかりと密接に組み合わせること、さらに早期心停止の認識、早期通報が重要であり、さらにはクオリティーの高い CPR、救急救命士による早期アドレナリンによる心拍再開を期待し、早期循環の再開こそが社会復帰に繋がると考える。

研究の限界

本研究は後ろ向きの研究であり、バイスタンダー及び救急隊員の CPR のクオリティー、救急救命士が実施したアドレナリン投与以外の救急救命処置が評価できていないこと、また、救急救命士がアドレナリン投与を実施するか否かの選択をどのような判断で実施していたかが不明確であること、さらに、アドレナリン投与後の院内治療について、このデータからは解析できないことが研究の限界である。

結 論

病院前心停止症例におけるアドレナリンの投与は初期心電図波形の違いにより社会復帰率が大きく異なることが明らかとなった。今後、市民によるバイスタンダー CPR の実施、早期の救急救命士到着、救急救命士による JRC2015 ガイドラインに沿い早期のアドレナリン投与を行えるよう研鑽を積むことが重要である。

引用文献

- (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. へるす出版, 東京, 2015.
- (2) 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ついての検討. 日本蘇生学会雑誌 2017; 36: 1: 1-6.
- (3) 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アドレナリン投与の脳機能予後に対する効果 (第一報) - 傷病者への接触からアドレナリン投与までの時間が社会復帰に及ぼす影響 -. 日本臨床救急医学会雑誌 2016; 19: 578-85.
- (4) 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.
- (5) 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.
- (6) Tanaka H, Takyu H, Sagisaka R, et al: Favorable Neurological Outcomes by Early Epinephrine Administration within 19 minutes after EMS Call for OHCA patients. AJEM 2016; 16: 30513-7.
- (7) Hayashi Y, Iwami T, Kitamura T, et al: Impact of Early Intravenous Epinephrine Administration on Outcomes Following Out-of-Hospital Cardiac Arrest. Circulation Journal 2012; 1639-45.

- (8) 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.
- (9) Nakahara S, Tomio J, Takahashi H, et al: Evaluation of pre-hospital administration of epi (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.
- (10) 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. Prehospital Emergency Care 2015; 19: 4: 457-463.
- (11) 総務省消防庁: 救急統計活用検討会報告書; 平成 21 年 3 月 .
- (12) Phelps R, Dumas F, Maynard C, et al: Cerebral Performance Category and long-term prognosis following out-of-hospital cardiac arrest. Crit Care Med 2013; 41: 1252-7.