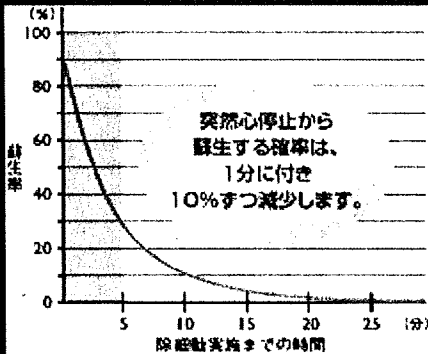


高度先駆的医療・研究審査申請

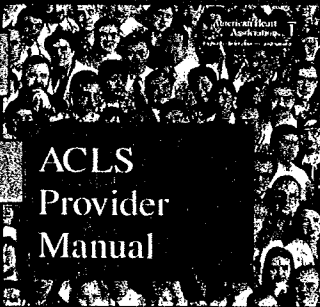
課題名：
電氣的除細動抵抗性心室細動に対するIII群静注薬・ニフェカラントの
効果・安全性に関するレジストリ(多施設共同前向きコホート)研究:
J-PULSE II

研究代表者 (主任研究者) : 野々木宏 心臓血管内科部長

アルゴリズム: Shock-Shock-Shock-Shock



✓日本における病院外での心停止の発生件数:年間2-3万件(推定)
 ✓交通事故による死者数の3~4倍
 ✓心室細動発生から1分毎に救命率は約10%低下する:除細動の重要性(救命の連鎖;Chain of Survival)
 (Annals Emerg Med 1989;18;1269-75)



**J-PULSE II 電氣的除細動抵抗性心室細動に対するIII群静注薬・ニフェカランの
効果・安全性に関するレジストリ(多施設共同前向きコホート)研究**

研究の背景

ニフェカラン(シンビット)は我が国で開発されたIII群静注薬で、生命に危険のある不整脈(心室頻拍、心室細動(VF))で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合を効能・効果として承認されている。

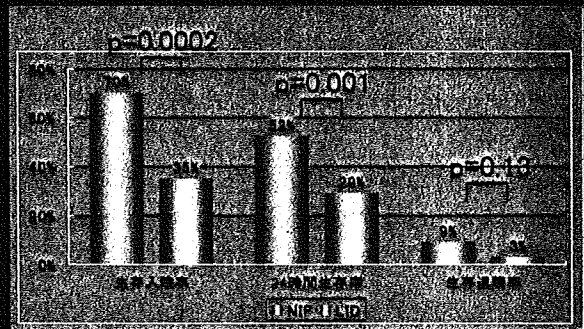
純粋なKチャンネル遮断薬という薬理学的特徴を有し、かつ除細動閾値を改善させることが動物実験において報告されている。アミオダロン静注が市販されていないという我が国の現状では、ニフェカランは心停止に陥った危機的狀態で考えられる最大限の救命治療と考えられる。

横浜市大救命センター: ショック抵抗性心室細動
ニフェカラン(2000-2003) vs リドカイン(1994-1999)

III群抗不整脈薬:ニフェカラン vs アミオダロン

	ニフェカラン	アミオダロン
チャンネル・リセプター遮断	K	K, Na, Ca, β -R
心抑制	なし	あり
除細動閾値	改善	不変

DRUG	CHANNELS				RECEPTORS				PUMPS	
	Na	Fast Na	Slow Na	Ca	K	β	α	M ₂	M ₁	Na-K ATPase
Nifedipine										
Amlodipine(Short-term)	▲				▲					
Amlodipine(Long-term)					○					○
Relative potency of blocks	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○



**J-PULSE II 電氣的除細動抵抗性心室細動に対するIII群静注薬・ニフェカランの
効果・安全性に関するレジストリ(多施設共同前向きコホート)研究**

対象 電氣的除細動に抵抗を示す院外VFのために救急搬送された症例

目的 院外心停止症例を対象に電氣的除細動(DC)の補助手段としてのニフェカラン静注の有効性と安全性について、使用実態を調査すること。

方法 多施設共同前向きコホート研究

参加施設: 国立循環器病センター病院心臓内科、大阪府立三島救命救急センター、大阪府立千里救命救急センター、大阪大学医学部附属病院高度救命救急センター
主要評価項目: 生存入院 (定義: 蘇生に成功し加療継続のため入院となったこと。救急外来での死亡は入院前死亡として区別する。)

観察・評価項目

- 年齢, 性別, 既往歴, 救急隊連絡時刻, 救急隊到着時刻, 目撃者の有無, VF確認時刻, 初回DC時刻, 救急外来搬送時刻, 薬剤(ニフェカラン)使用時刻・使用量, 併用薬剤の有無, 自己心拍再開の成否, 心拍再開時のQT時間, 心拍数, 血圧, 生存入院の成否(必須項目), 原因心疾患(推定を含む) 急性冠症候群その他, 催不整脈効果の有無(多形性非持続性心室頻拍の合併の有無)

対象者の選択基準

選択基準:

1. 3回の電氣的除細動、エピネフリン静注およびその処置以降の電氣的除細動に抵抗を示す院外VFのために救急搬送された症例
2. 生存例については患者自身より同意を得られた患者(ただし、患者の状態によっては代諾者からの文書同意でも可能とする)

除外基準:

1. 外傷に伴うVF症例
2. 上室性頻脈に対してDC施行後に2次的にVFに移行した症例
3. QT延長症候群が確認されている症例
4. 身元が明らかでない症例
5. 20歳未満

インフォームドコンセント:

1. 本研究での対象症例は心停止状態であるため、来院時の同意説明は免除される。登録・調査に関しての説明は担当者より後日行い、文書による同意を本人より得る。患者の状態によっては代諾者からの文書同意でも可能とする。
2. 同意が得られた患者は登録する。得られない患者は、イベント(生存入院の可否)の集計を行う。

期待される成果(医学的貢献度)

院外心肺停止の発症原因として最も多いのは心室細動(VF)である。院外心肺停止症例の60%以上は病院到着前あるいは到着時に死亡し、さらに生存退院率は全体のわずか5%にすぎない。米国で行われたALIVE試験では、院外VF症例においてアミオダロン(III群) 静注はリドカイン(IIb群) 静注よりも蘇生率が有意に高いことが示された。

アミオダロン静注が市販されていないという我が国の現状では、ニフェカランは心停止に陥った危機的状态で考えられる最大限の救命治療と考えられる。しかし、使用実態や有効性、安全性の報告は未だ十分な検討がなされていない。

今回の前向きレジストリ研究は救急救命に関する新たな日本発のエビデンスとなり得るものであり、その治療効果はアミオダロンと少なくとも同等であることが予想される。また本研究は将来的に実施が必要となるアミオダロンとの比較試験の基礎データとしても期待される。

共同担当者および実施場所

J-PULSE II 電氣的除細動抵抗性心室細動に対するIII群静注薬・ニフェカラントの
効果・安全性に関するレジストリ(多施設共同前向きコホート)研究

国立循環器病センター心臓内科

野々木 宏 部長

大阪府立千里救命救急センター

向仲 真蔵 副所長

大阪大学医学部付属病院 高度救命救急センター

田中 裕 助教授

大阪府三島救命救急センター

森田 大 所長

研究経費

患者への費用負担はない。治療及び検査は保険診療の範囲で行われる。
研究を運営するために必要な事務経費は、厚生労働省科研費・H16-心筋-02
急性心不全とその関連疾患に対するより効果的かつ効率的な治療等の確立に
関する臨床研究(J-PULSE: Japanese Population-based Utstein-style study
with basic and advanced Life Support Education) による。

人間を直接対象とした医学研究、医療行為における倫理的配慮

本研究は患者を対象とした多施設共同臨床研究であり、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針を遵守して実施する。

研究実施者は、研究対象者の個人を尊重し、個人情報には厳重に保護し、取り扱いには十分留意する。

今回収集するデータは、本研究のみに使用する。

集計・解析にあたっては、個人名ではなく識別番号を用いて匿名化する。

委員会での審査を希望する理由

本研究は、疫学研究に関する倫理指針(厚生労働省、文部科学省。平成14年6月17日。平成16年12月28日全部改正、平成17年6月29日一部改正。)により疫学研究のうち観察研究に分類されることから、倫理審査委員会の承認に基づく研究機関の長による許可を受けなければならないため。さらに a)救急救命医療における臨床研究であること b)多施設共同研究であること より審査を希望する。

評価者コメントに対する回答 (1)

コメント1・研究対象：予定される症例数が分からない。少数例のコホート研究は結果が明らかでないことが多い。

回答：大阪ウツタインでのデータでは院外心肺停止例は年間約200例、うち北摂地域では年間約20～40例程度と予想しております。ご指摘のように少数例でのコホート研究では結果が明らかではない可能性があり、今回の研究を全国規模調査の足掛かりにしたいと考えております。

コメント2・研究期間：対象者の追跡調査の期間が記載されていない。記録票は1ヶ月までであるが、説明文書では退院後も追跡されるようにとれる。また、患者登録終了と追跡完了が同じ年月になっている。

回答：本研究の主要評価項目は生存入院ですので、1ヶ月の予後調査は不要と思われます。プロトコールに準じて記録表での1ヶ月予後の項目は削除しました。また説明文書も追跡調査を示唆する表記は削除・改訂しました。

評価者コメントに対する回答 (2)

コメント3・個人の利益と不利益：記載されている内容はニフェカント使用についての利益と不利益であり、本研究への参加自体は個人への利益はないと思われる。もしニフェカント使用前に説明と同意を行うのであれば、使用することの是非を含めて改訂すべきであろう。

回答：ご指摘の通り本研究に参加する個人の利益はありません。この点に関しましては、プロトコール：9. 被験者の利益及び不利益の項に明示してある通りです。申請書の記載もプロトコールに準じ統一しました

(2) 医学研究及び医療行為の対象となる個人への利益と不利益：本研究は観察研究であり、参加する個人に利益・不利益ともに派生しない。

コメント4・記載もれ：申請書の実施場所で、大学名が記載されていない。

回答：申請書・実施場所に大学名（大阪大学医学部附属病院高度救命救急センター）を明示いたしました。

最重症例への抗不整脈対策 :ニフェカレントとアミオダロンとの 使い分け

東北大学医学系研究科
循環器先端医療開発学講座
安田 聡

NIF vs Amiodarone: structure

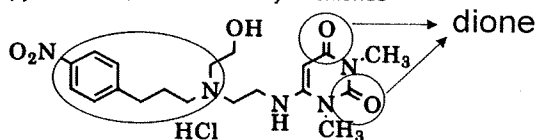
Nifekalant

➤ Nifekalant hydrochloride

Chemical name

➤ 6-[2-[(N-2-hydroxyethyl)-3-(4-nitrophenyl)propylamino]ethylamino]-1,3-dimethyl-1H,3H-pyrimidine-2,4-dione monohydrochloride

Structural formula



Molecular formula

➤ $C_{19}H_{27}N_5O_5 \cdot HCl$ } dione } pyrimidinedione

M.W.

➤ 441.91

m.p.

➤ 171~175°C

Description

➤ Pale yellow to yellow crystal or crystalline powder

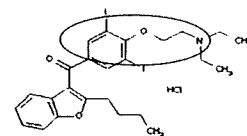
Solubility

➤ Very soluble in water, slightly soluble in methanol, very slightly soluble in ethanol and practically insoluble in ethyl ether

Amiodarone

➤ Amiodarone hydrochloride

➤ 2-butyl-3-benzofuranyl-4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3,5-diiodophenyl ketone hydrochloride



➤ $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$

➤ 681.78

➤ ca. 160°C (decomposition)

➤ White to slightly yellow crystalline powder

➤ Soluble in methanol and dichloromethane, slightly soluble in ethanol(95), very slightly soluble in water and hexane

NiF vs Amiodarone: pharmacology

- Amiodarone is multi channel blocker (different action by short and long term)
- Nifekalant is pure K channel blocker

Pharmacological action of Class III

The Sicilian Gambit: A New Approach to the Classification of Antiarrhythmic Drugs

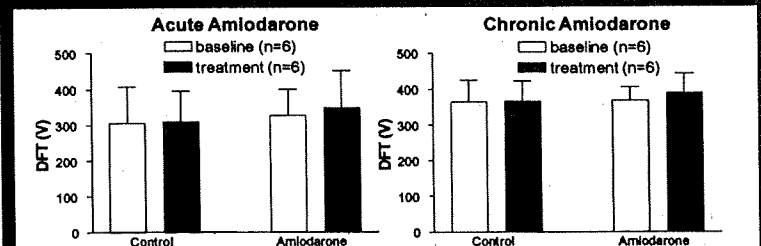
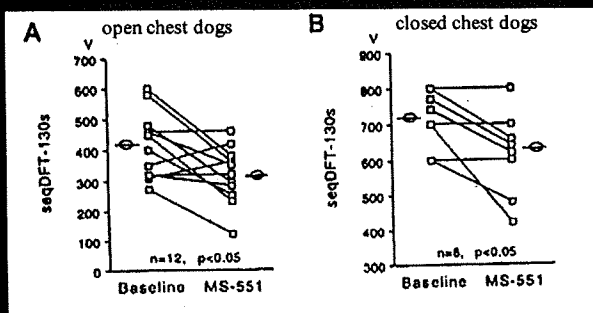
DRUG	CHANNELS				RECEPTORS				PUMPS	
	Na		Ca	K	If	α	β	M ₂	A ₁	Na-K ATPase
	Fast	Med	Slow							
Nifekalant				●						
Amiodarone(Short-term)	▲		▲	●		○	○			
Amiodarone(Long-term)			○	●		▲	▲			○

Relative potency of block: ○=low, ▲=moderate, ●=high

Defibrillation threshold

NiF(MS-551): Improved

AMIO: No change

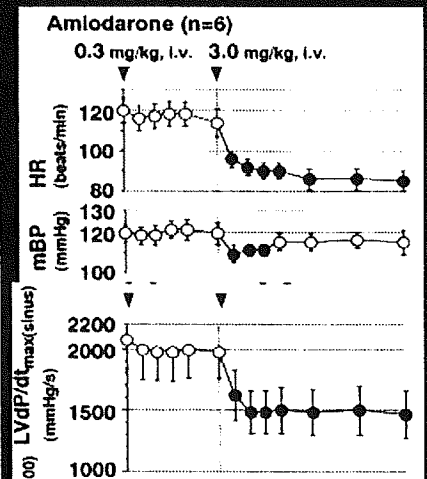
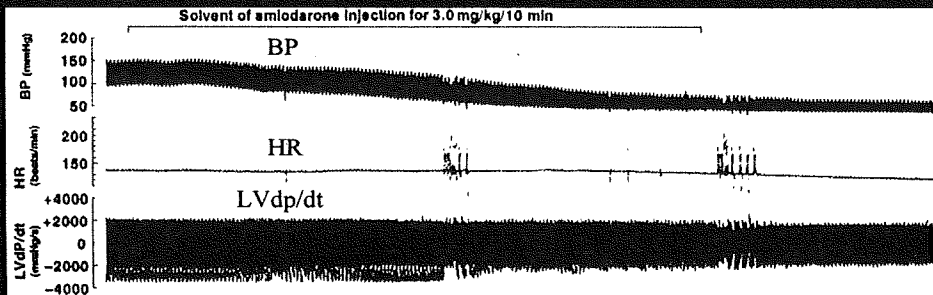


(J Am Coll Cardiol 1997;29:688-692)

(J Am Coll Cardiol 2002;40:375-383)

Amiodarone has negative inotropic effect through its β -receptor blocking action

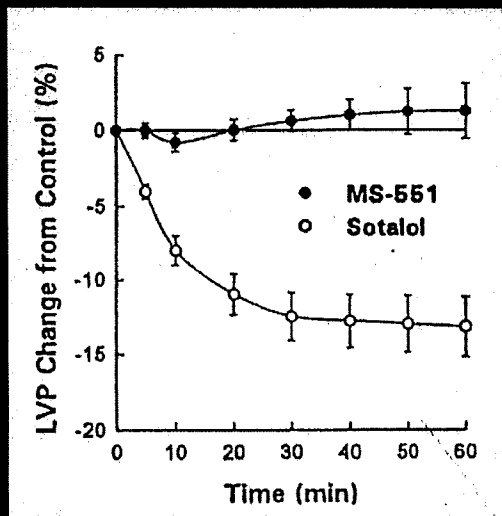
- Amiodarone (3mg/kg) iv in the closed-chest anesthetized canine model.



(Jpn J Pharmacol 2001;87:74-82)

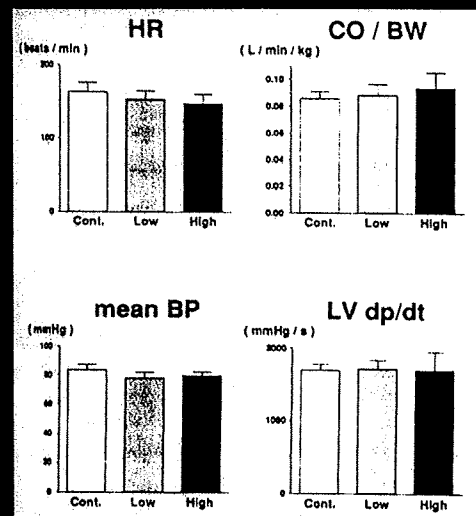
NIF did not significantly alter LV pressure and cardiac function

Sotalol (2mg/kg) vs NIF (MS-551, 1mg/kg), in the open-chest anesthetized canine model



(J Pharmacol Exp Ther 1998;285:687-694)

NIF at low (0.05mg/kg/min) and high dose (0.1mg/kg/min), in canine MI model



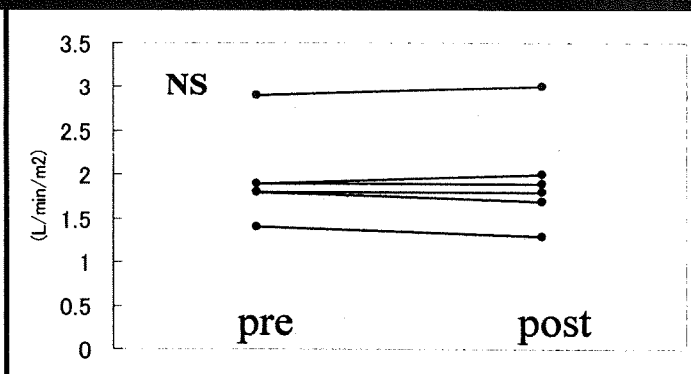
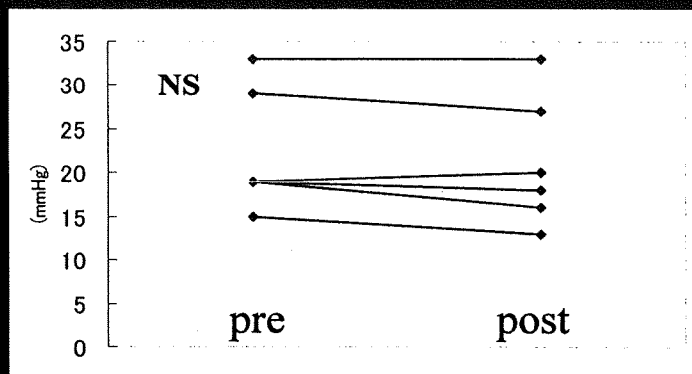
(J Cardiovasc Pharmacol 1994;23:674-80)

NIF did not deteriorate hemodynamics in AMI patients

- Five patients with anterior AMI (67 ± 8 [mean \pm SD] years)
- Decreased fractional shortening ($16 \pm 3\%$) and refractory VT
- NIF: 0.05-0.20mg/kg/hr

PCm

CI

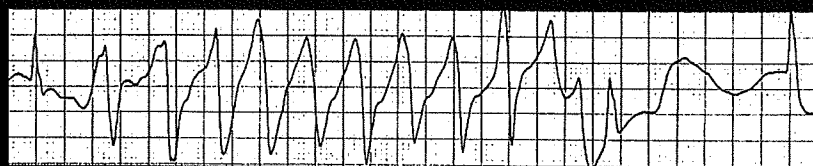


(Jpn Circ J 2001;65:60-62)

Adverse effects

NIF

Proarrhythmic torsade de pointes (TdP)



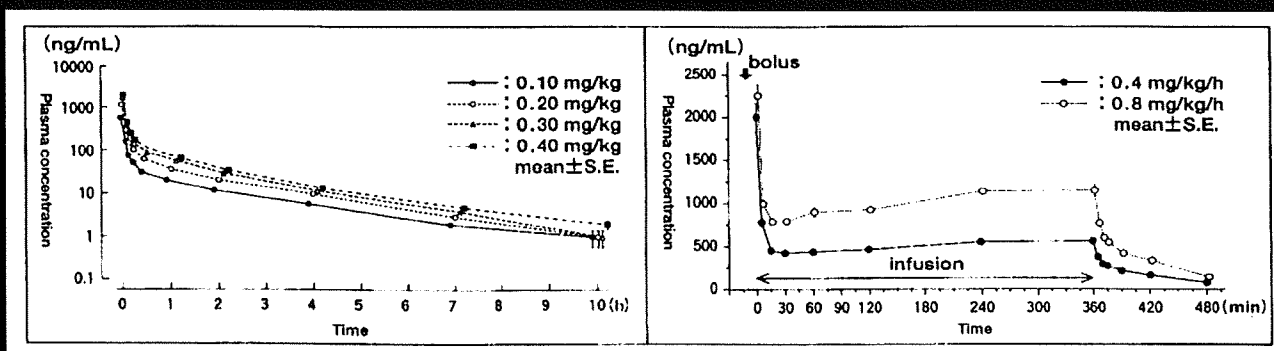
AMIO

Lung fibrosis



Pharmacokinetics of NIF

	$T_{1/2\beta}$ (hr)	V_c (L/kg)	Cl (L/hr/kg)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
single	1.53±0.23	0.13±0.01	0.85±0.09	321±37
infusion	1.15±0.08	0.14±0.04	0.78±0.05	3766±345



(Folia Pharmacol Jpn 2002;119:103-109)

心原性心肺停止患者の蘇生後脳症の 予防、軽減を目的とした低体温療法

救命センターでの特殊治療から各地域に
おけるCCUでのガイドラインに従った
一般治療としての普及を目指して

平成19年度厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究
『急性心筋梗塞症と脳卒中に対する超急性期診療体制の構築に関する研究』

国立循環器病センター 内科系心臓集中治療室 (CCU)
安賀 裕二 野々木 宏

背景

- 心停止後の神経学的転帰を改善するための低体温療法は2002年に多数例を対象にした複数の比較試験にてその有効性が相次いで報告される。
- 2005年に発表された心肺蘇生のガイドライン (G2005) ではVFからの蘇生後の昏睡患者へは積極的な低体温療法を施行すべき (class II a) となった。
- しかしながら我が国で以前から積極的に同療法を施行していた多くは救命救急センターであった。
- 実際には院外心停止を含めると未だに致命率の高い急性心筋梗塞症を診療する地域のCCUではマンパワー、技術、経験の問題などにより同療法は十分普及しえていない。

当院CCU（二次救急）における 心原性ショック、心原性心肺停止の実態

(院内発症を含む)

2006.1.1より2007.5.31までに当院CCUへの入院患者

AMI全体 257例

心原性ショック 34例 (AMI全体の約13% 平均年齢71歳)

心肺停止 20例

(AMI全体の約8% shock MIの約59% 平均年齢69歳)

PCPCS 12例

その他の原因 (OMI、心筋炎、心筋症、肺塞栓症など)

心原性ショック 16例 (平均年齢65歳)

心肺停止 11例 (平均年齢65歳)

PCPCS 5例

VAS 1例

総計

心原性ショック 50例

心肺停止 31例 (平均年齢67歳)

PCPCS 17例

AMIに伴う心原性ショックの頻度

1.Reperfusion therapyの普及以前では約20%

最近の報告では約7%と報告されている

(Braunwald's Heart Disease 7thEd)

2. 本邦での国立病院機構を中心とした約2000例の報告でも
約8%と報告されている

厚生科研 岡山班報告

当院における約13%は過去の報告よりやや高頻度である。当院の特徴として重傷例の紹介が多いことに起因していると思われるが、本邦の二次救急の基幹病院の現状をある程度反映していると思われる。

ショック合併AMIのうちCPAの頻度

• CPR,VT or VF before randomization	
Revascularization群	32.7%
Medical therapy群	23.9%
Total	28.1%
(Shock trial	NEJM 1999; 341: 625)

Shock trialではほとんどCPBを用いておらず（全体の2.5%のみ）で通常の蘇生に反応のないCPA症例は初めから除外されている。

当院の特徴としてもともとPCPSを必要とする重症患者が多くこれを積極的に活用していることが、当院のCPA（搬入時および入院中の）の頻度（心原性ショックの59%）が引き上げている一要因と考えられる。

心肺停止症例のうち、低体温療法の適応症例は？

適応

$18 < \text{age} \leq 75 \text{ yo}$

目撃者のある心肺停止

初回CPRが15min以内に施行

臓器血流再開時間 < 60min

蘇生後意識レベル JCS ≥ 100

当院CCUでこれを満たす症例は？

AMI 12例（AMI全体の約5%）

その他の原因 8例

総計 20例/18ヶ月 → おおまかに1ヶ月に1例程度

心肺停止には至らなかった心原性
ショック症例（心肺停止に至る高
リスク群）のうち75歳以下の症例

AMI 10例（AMI全体の約4%）

その他の原因 2例

低体温療法の適応症例および75歳
以下の心肺停止の高リスク症例
（場合によっては低体温の適応に
なりうる症例）

AMI 22例（AMI全体の約9%）

その他の原因 10例

**総計 32例/18ヶ月→おおまかに1ヶ月
に2例弱**

まとめ

2次救急病院のCCUにおいても、様々な理由(かかりつけ、搬送先の決定後の急変、明らかな心原性疾患が原因と判断、地域によっては近隣に3次救急施設がないなど)により比較的多くの心原性ショック患者、心原性心肺停止患者が搬入されている。

また安定した患者であっても病院搬入後に状態の急変を認めることも少なくない。

2次救急病院のCCUにおいても最重症例への十分な対応ができる体制作りが必要である。

課題別資料

J-PULSE II-4

ウツタイン登録による
院外心停止データ解析

病院外心停止の疫学～ウツタイン大阪プロジェクトより～

目的: 心停止時の活動状況等の背景因子との関連を明らかにする

研究デザイン: コホート研究

対象: 大阪府全域。2005年1月～2006年12月までに発生した、18歳以上の心原性心停止

データ収集: ウツタイン様式により蘇生に関する記録を前向きに集計

主な要因: 心停止発生前の活動状況(睡眠・運動・就労・入浴)

結果: 6943症例の心原性心停止

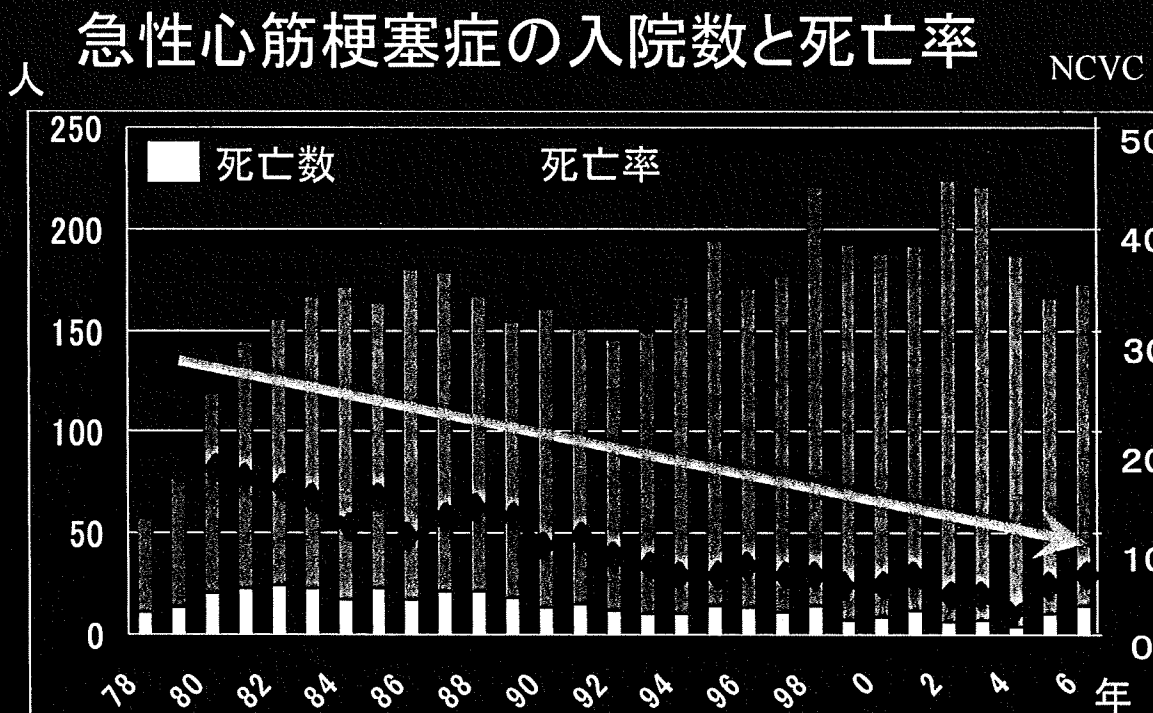
	心停止前の活動状況				
	就寝 (n=1533)	運動 (n=32)	就労 (n=208)	その他 (n=3527)	入浴 (n=644)
1ヶ月後脳機能良好例, n (%)	13 (0.8)	5 (15.6)	15 (7.2)	185 (5.2)	1 (0.2)
Adjusted OR (95% CI)	ref	2.32 (0.65-7.85)	1.46 (0.53-4.00)	2.48 (1.35-4.53)	0.19 (0.33-1.51)

心肺蘇生講習会受講歴の有無が内因性院外心停止の転帰に与える影響に関する検討

- ・ 目的:心停止現場で救助活動を行った者の心肺蘇生講習会受講歴の有無が、心停止患者の転帰に影響するか否か明らかにする
- ・ 研究デザイン:コホート研究
- ・ 対象:大阪府高槻市。18歳以上の内因性院外心停止患者とその患者の救助に主体的に関わった者
- ・ 調査方法:現場で救急活動を行った救急隊員により、院外心停止患者の背景・蘇生経過・転帰(ウツタイン様式による)と救助者に関する情報(心肺蘇生講習会受講歴の有無等)を収集
- ・ OUTCOME: ①1ヶ月後の脳機能良好な状態での生存
② Bystander CPR実施割合
- ・ 予想される結果:心肺蘇生法講習会受講により、心肺蘇生を実施する割合が増えること、心停止例の救命率向上に寄与すること、を明らかにする。

循環器疾患発症登録の 必要性

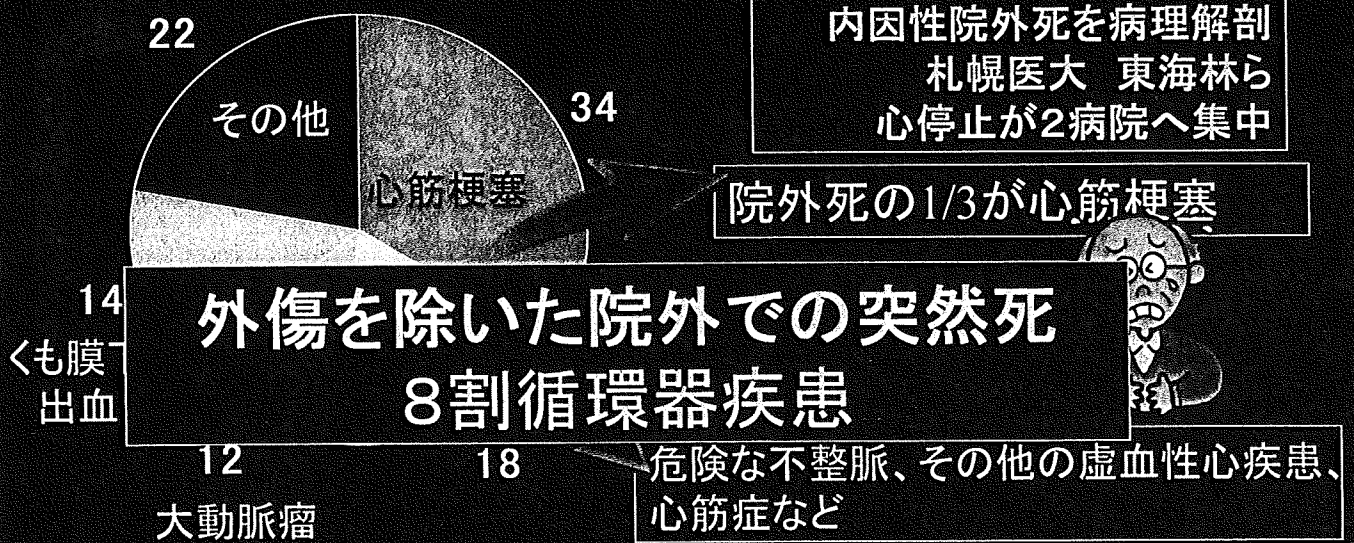
国立循環器病センター
野々木 宏



1病院や病院ベースの登録では、たまたま入院できた症例のみで、疾病の悉皆性はない。疾病の特徴や治療成績を調査することは可能。

厚生省循環器病委託研究班の成果

9指-2 心血管疾患の救急医療の現状と対策に関する研究
 11公-6 虚血性心疾患の発生率と医療対策へのモニタリング方法の確立と国際比較に関する研究



(厚生省委託研究班9指-2)

急性心筋梗塞症の地域の発症数は？

実態調査によりおよその数が判明
 北摂地域で年間740名(人口167万人)
 人口10万人当たり44名

地域の全ての医療機関への調査、95病院、1242診療所、内科系はほぼ網羅、全体の回収率は約70%

平成9年度



病院入院例の死亡率12%
 半数以上が院外死(56%)

厚生省委託研究班9指-2