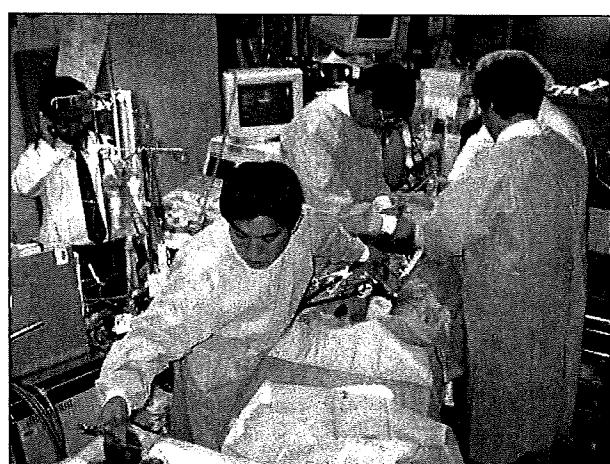
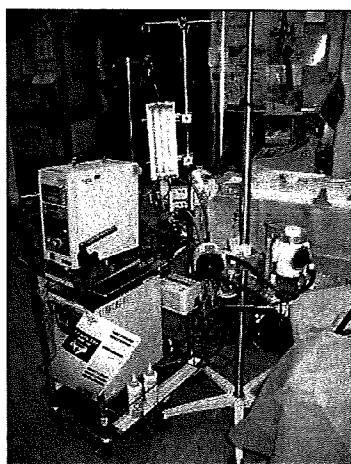




背景

- 迅速な救命処置が行われたにもかかわらず蘇生できない院外CPAに対するECPRによる救命例も散見されるが、ECPRの有用性に関して世界的合意を検討するだけの十分な報告がなかった。



方法

院外CPAに対するECPRの効果を検討するために以下の3点を検討

- (1) 1983年から2007年までのECPRに関する和文報告を検討
- (2) 全国の救命救急センターおよび大学病院の救急部に対して2007年度の院外CPAに対するECPRに関するアンケート調査による検討
- (3) 5施設による2006年度の院外CPAに対するECPR50例に関する後ろ向き診療録調査に基づく前向き調査の検討



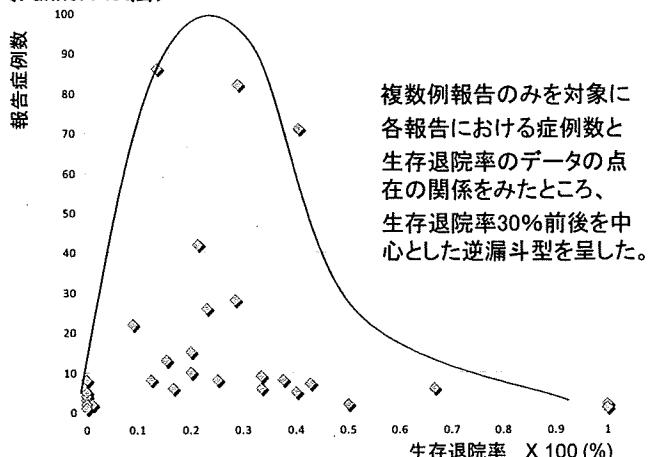
(1) 和文報告

	No of articles	No of cases	Survive	Mean	SE	Lower	Upper
All cases	54	991	288				
生存退院率				29.1%	1.4%	26.2%	31.9%

期間：1983年1月～2007年7月
院外CPAに対するECPR

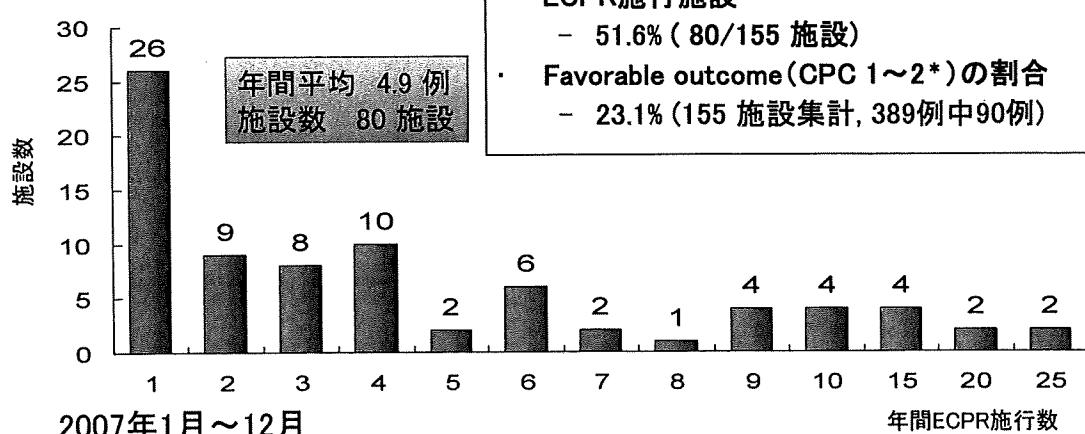
一例報告43例を除く、
複数例報告62報、1239例中、
退院時予後の記載のある例を
対象とした。

<Funnel Plot法>



(2) アンケート調査

<年間ECPR施行数の度数分布>



- ・ 全国救命救急センター、大学病院救急部
 - 255 施設
- ・ 回答率
 - 60.8% (155/255 施設)
- ・ ECPR実施施設
 - 51.6% (80/155 施設)
- ・ Favorable outcome(CPC 1～2*)の割合
 - 23.1% (155 施設集計, 389例中90例)

* CPC: グラスゴー・ピッツバーグ脳機能能力テgorie (The Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Categories)
CPC1: 機能良好, CPC2: 中等度障害, CPC3: 高度障害, CPC4: 昏睡, CPC5: 死亡もしくは脳死



(3) 後ろ向き診療録調査

・ 研究者施設	5 施設
・ 調査期間	2006年 1月～12月
・ 院外CPA症例	1220 例
・ ECPR 例	50 例 (4.1 %)
－生存退院率	27.1%
－社会復帰率	12.5 %
・ 前向き研究の適格基準	20 例 (1.6 %)
－生存退院率	30.0 %
－社会復帰率	10.0 %

これらの検討の結果、通常の二次救命処置に反応しない院外VF-CPAに対するECPRの有用性を多施設前向き観察研究として2008年10月より開始した。



SAVE-J
Study of
Advanced life support for
Ventricular fibrillation with
Extracorporeal circulation in
Japan

<http://www.save-j.net/>

The Japanese scientific research group under the Ministry of Health, Labor and Welfare for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation.



SAVE-J study

<対象患者>

(適格基準)

以下の全てを満たす院外CPA患者を対象とする。

- 1) 確認できた初回心電図が心室細動または無脈性心室頻拍
- 2) 病院到着時心停止。病院到着までの間の自己心拍再開の有無は問わない
- 3) 119番通報あるいは心停止から病院(本研究参加施設)到着まで45分以内
- 4) 病院到着後(医師が患者に接触後)15分間心停止が持続している(1分以上の自己心拍再開がない)
- 5) 目撃者の有無は問わない
- 6) バイスタンダーによるCPRの有無は問わない

(除外基準)

以下のいずれかに該当する患者は、本研究に組み入れない。

- 1) 年齢20歳未満または75歳以上
- 2) 発症前の日常生活動作(ADL: activities of daily living)が不良
- 3) 原疾患が非心原性(外傷、薬物中毒など外因性、一次性頭蓋内疾患、導入前に診断ができる急性大動脈解離、末期癌など)
- 4) 深部体温30°C未満
- 5) 代諾者の同意が得られない

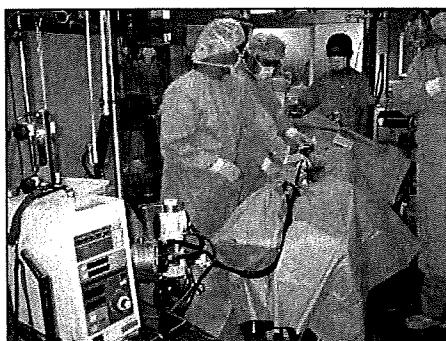


研究デザイン

➤ 多施設前向き観察研究 (非ランダム化比較対照試験)

- ECPR群施設
- 非ECPR群施設

※ 低体温療法およびSTEMIに対するPCIは両群共通



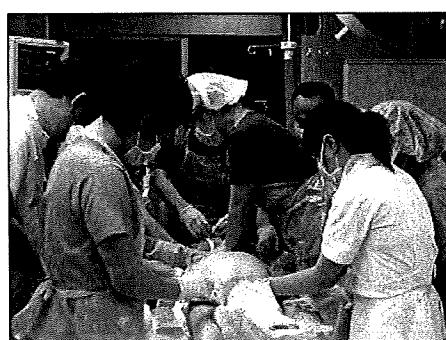
➤ 予定症例数

- ECPR群 : 120例
- 非ECPR群 : 240例

➤ 調査期間: 2008年10月～2010年3月

➤ 主要評価項目

1ヵ月後のグラスゴー・ピツツバーグ脳機能全身機能能力テゴリーにおける機能良好および中等度障害(CPC1または2)の合計数の割合



SAVE-J study early data

[2008年10月～2010年1月]



最重症例へのチャレンジ 低体温療法(J-PULSE-Hypo)

山口大学医学部附属病院
先進救急医療センター
笠岡 俊志

YAMAGUCHI UNIVERSITY

J-PULSE-Hypo Registry

心原性心停止蘇生後の低体温療法 に関する多施設共同調査研究

講演の内容

- J-PULSE-Hypo多施設共同研究
- 山口大学病院における低体温療法
- AHA2009のポスター発表

心停止蘇生後の低体温療法：背景

- 院外心停止例で心拍再開には成功するものの脳機能が回復せず社会復帰にまで至らない症例に対する対策は急務である。
- 心停止発症から15分以降のmetabolic phaseにおいてもっとも効果が注目されている低体温療法の蘇生後脳機能の保持、改善効果が期待される。
- 低体温療法に関する臨床試験は不十分であり、至適症例、至適温度、至適導入時期、復温時期など未解決の課題が多く、低体温療法の有用性を検討する必要がある。

本多施設共同登録研究の目的

心原性病院外・院内心停止後の蘇生後脳症に対する低体温療法の効果を検討する。

①病院外・院内心停止症例の転帰改善、長期入院・管理を要する蘇生後脳症患者の減少につなげる。

②日本から世界へ研究成果を情報発信する。

J-PULSE hypothermia registry UMIN：臨床試験登録

試験名 (Official scientific title of the study)	心原性心停止蘇生後の低体温療法に関する多施設共同登録研究
試験簡略名 (Brief title)	J-PULSE-Hypo study
主要アウトカム評価 項目(記述記載)	3ヶ月後の蘇生後脳症患者の転帰及び脳機能評価(CPC:5段階評価)
副次アウトカム評価 項目(記述記載)	蘇生後脳症患者の転帰、脳機能評価; 24時間、7日、1ヶ月、3ヶ月、退院時

J-PULSE hypothermia registry UMIN : 臨床試験登録

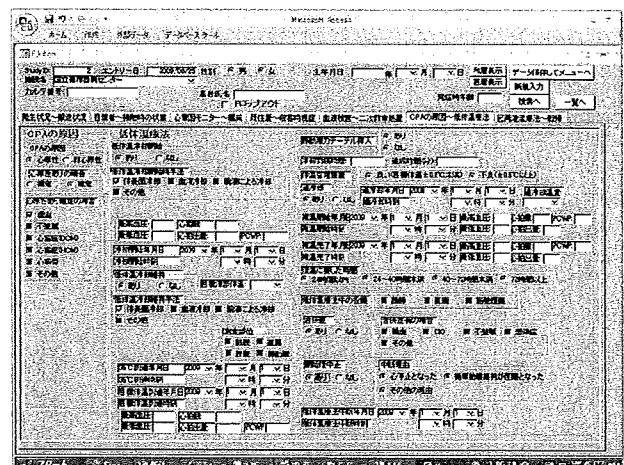
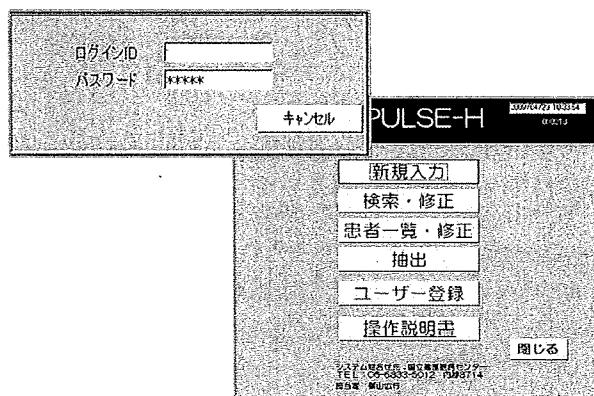
選択基準	2005年から2009年までの5年間の各施設で心原性心停止後に低体温療法を施行した患者心拍再開した病院外あるいは院内心停止症例のうち、 1. 18歳以上の症例 2. 心拍再開後に循環動態が安定している(薬物あるいは補助循環で安定していても可) 3. 心拍再開後も昏睡状態にある患者で、低体温療法を施行した患者
除外基準	妊婦、大動脈解離、肺動脈塞栓症、薬物中毒発症前ADL不良の患者

J-PULSE
hypothermia
registry

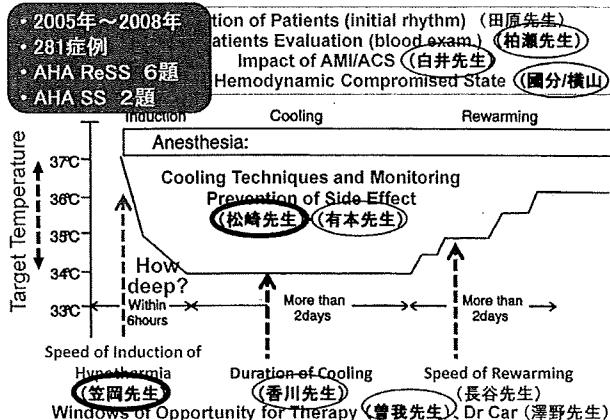
共同研究医療機関(16施設)

- ・ 札幌医大付属病院 救急集中治療部
- ・ 駿河台日本大学病院 循環器科 (長尾)
- ・ 横浜市立大学付属市民総合医療センター 高度救命救急センター
- ・ 北里大学病院 救急救命センター
- ・ 国立循環器病センター 心臓血管内科・CCU (野々木、横山)
- ・ 大阪府三島救命救急センター
- ・ 大阪市立総合医療センター 救命救急センター
- ・ 大阪警察病院
- ・ 大阪府済生会千里病院
- ・ 住友病院 循環器内科
- ・ 神戸市立医療センター中央市民病院 救命救急センター
- ・ 広島市民病院 循環器科
- ・ 香川大学医学部付属病院 先進救急医療センター
- ・ 山口大学医学部付属病院 先進救急医療センター
- ・ 佐賀大学医学部附属病院 救命救急センター
- ・ 小倉記念病院循環器科

J-PULSE hypothermia registry



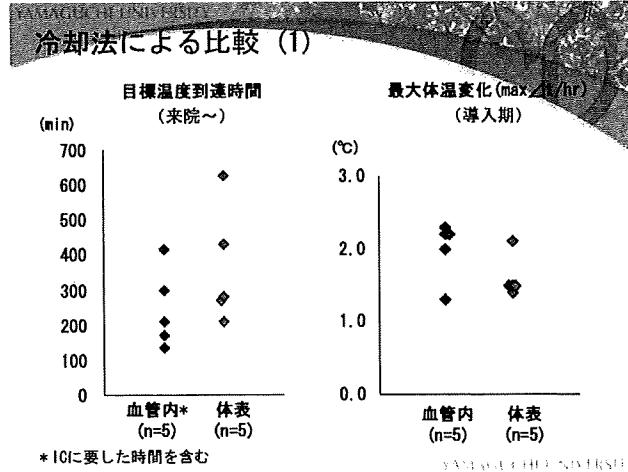
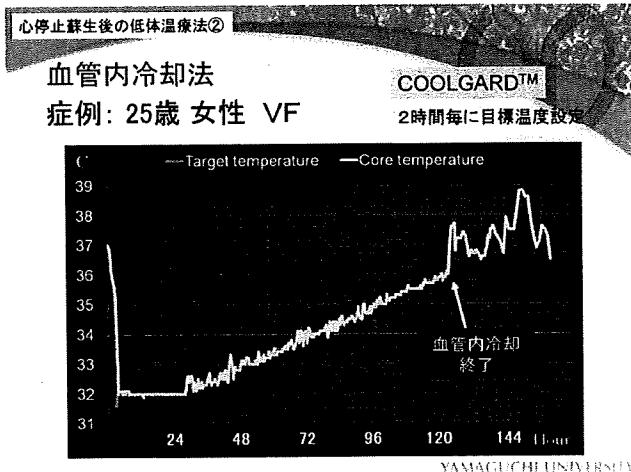
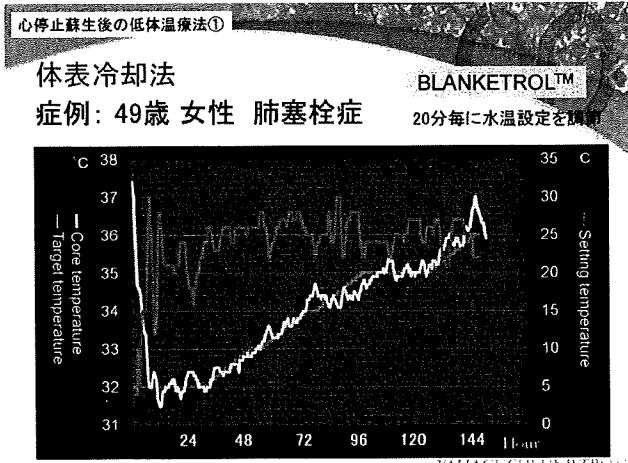
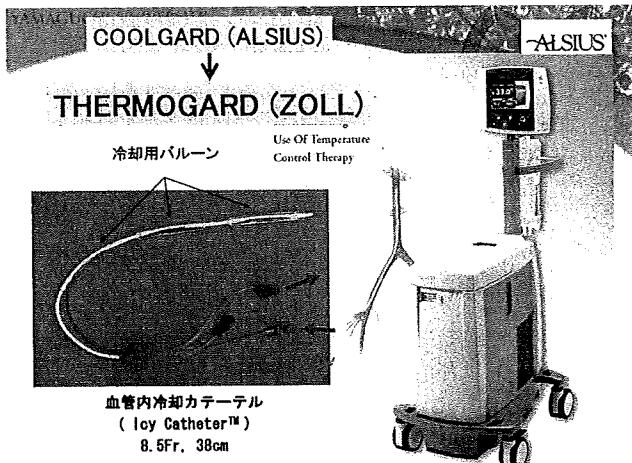
Clinical Question



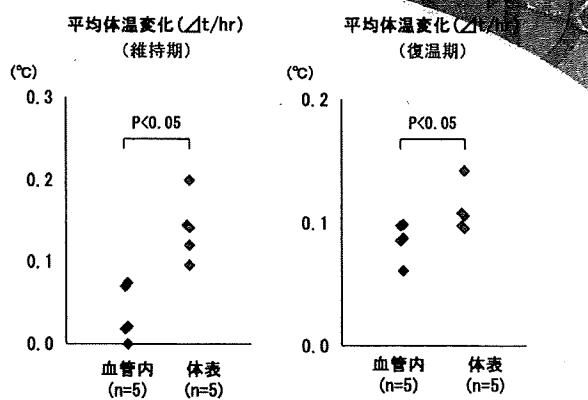
Presentation	Session
✓ 3309/5052 - Impact of Target Core Temperature on Neurological Outcome of Cardiac Arrest Patients Treated With Therapeutic Hypothermia	Shunji Kasaoka, Ryosuke Tsuruta, Tsuyoshi Maekawa, Yamaguchi Univ Hosp, Ube, Japan; Ken Nagao, Nihon Univ, Tokyo, Japan; Naohiro Yonemoto, Hiroyuki Yokoyama, Hiroshi Nonogi, Natl Cardiovascular Ctr, Osaka, Japan; the J- PULSE-Hypo Investigators
目標温度について検討	Abstract Poster Session APS.509.01. Pulmonary Circulation and Critical Care: Advances in Hypothermia and Cellular Injury Mon, Nov 16, 9:00 AM - 5:00 PM

✓ P93 - Impact of Target Core Temperature on Neurological	Shunji Kasaoka, Ryosuke Tsuruta, Tsuyoshi Maekawa, Yamaguchi Univ Hosp,	ReSS - Saturday VI. Best Original Resuscitation Science, Moderated Poster
---	--	---

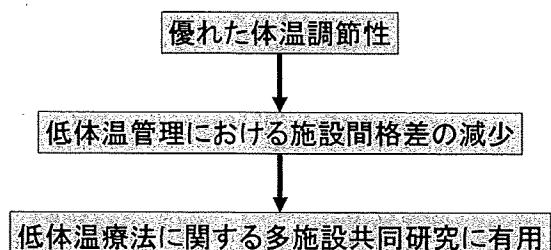
山口大学病院における 低体温療法



冷却法による比較(2)



血管内冷却法の利点



山口大学における 軽度低体温療法中の全身管理

麻酔: Droperidol・Fentanyl, Muscle relaxant
血管拡張と容量負荷(初期冷却輸液)
呼吸: $\text{PaO}_2 > 100 \text{ mmHg}$, $\text{PaCO}_2 35 \sim 40 \text{ mmHg}$
循環: 心係数 CI $\geq 3.0 \text{ L/min/m}^2$
脳灌流圧 CPP $\geq 60 \sim 70 \text{ mmHg}$
頭蓋内圧 ICP $< 20 \text{ mmHg}$
代謝: 血糖 BS 100~150 mg/dL
内頸静脈血 $SjvO_2 \geq 50 \sim 60 \%$
電解質: 血清 $K^+ 3.5 \sim 4.5 \text{ mEq/L}$
血液: 血小板 plt $\geq 5 \times 10^4 / \mu\text{L}$
復温: 緩徐に行う(過剰なラジカル産生抑制)

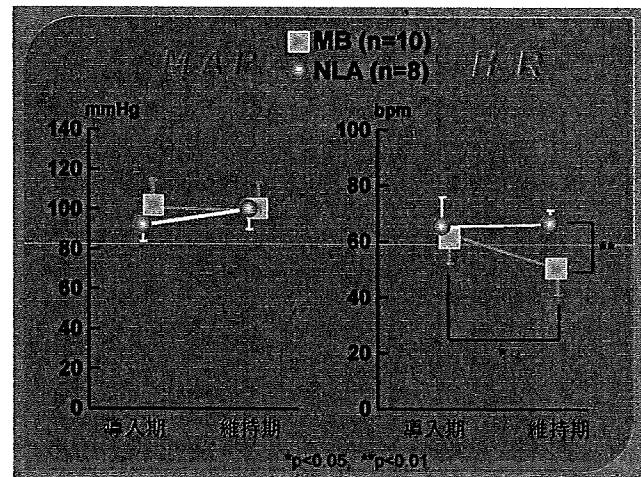
麻酔薬の特徴

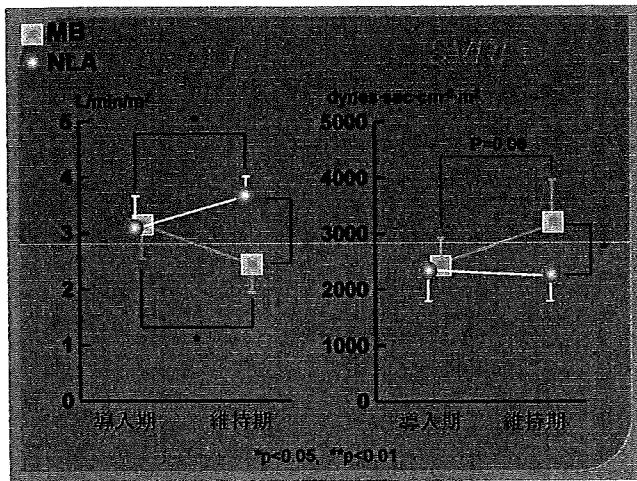
- Midazolam
GABAアゴニスト。抑制性GABAニューロンの作用を特異的に増強して脳酸素代謝率を抑制。GABA放出を介するNaイオン細胞内取込みを抑制して脳虚血後の神経細胞の膨化を抑制。
- Droperidol
ブチロフェノン系神経遮断薬。鎮静作用。 α -受容体遮断による血管拡張作用。
- Fentanyl
麻薬。強力な鎮痛効果。交感神経の緊張抑制。体温中枢に作用して寒冷反応(シバリング)を抑制。
- Butorphanol
麻薬拮抗性鎮痛薬。体温中枢に作用して寒冷反応(シバリング)を抑制。

麻酔法

上段:導入量
下段:維持量

	MB群	NLA群
droperidol	—	0.5 mg/kg 0.025 mg/kg/hr
fentanyl	—	5~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 0.02 mg/kg/day
midazolam	0.1 mg/kg 0.1~0.2 mg/kg/hr (必要時)	—
butorphanol	0.01 mg/kg 0.01~0.02 mg/kg/hr	—
vecuronium	0.1 mg/kg 0.05 mg/kg/hr	0.1 mg/kg 0.05 mg/kg/hr





AHAのポスター発表



Impact of Target Core Temperature on Neurological Outcome of Cardiac Arrest Patients Treated with Therapeutic Hypothermia

Shunji Kasaoka, Ryosuke Tsuruta, Tsuyoshi Maekawa, Yamaguchi Univ Hosp, Ube, Japan;
Ken Nagao, Nihon Univ, Tokyo, Japan;
Naohiro Yonemoto, Hiroyuki Yokoyama, Hiroshi Nonogi, Natl Cardiovascular Ctr, Osaka, Japan;
the J-PULSE-Hypo Investigators



Objective

To investigate the effects of target core temperature on neurological outcome of cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia.

Methods

We conducted a multi-center retrospective study at 16 institutions to evaluate the effect of therapeutic hypothermia on out-of-hospital cardiac arrest between January 2005 and December 2008.

The study committee entrusted each hospital with the timing of cooling, cooling methods, target temperature, duration, and rewarming rate.

Methods (cont'd)

Study Population

Patients with therapeutic hypothermia after cardiac arrest from 2005 to 2008 in each hospital.

Inclusion Criteria

- Adult patients who remained unconscious after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest.
- Presented the stable hemodynamics with drug treatments or mechanical supporting system including IABP or PCPS.

Exclusion Criteria

- Patients with pregnancy, acute aortic dissection, pulmonary thromboembolism, drug poisoning, and poor daily activity.

Methods (cont'd)

Analysis

- Patients were divided into the L group (32~33°C) and the M group (34~35°C) according to target core temperature.
- Neurological outcome was compared at hospital discharge. A favorable outcome was defined as a Cerebral Performance Category (CPC) of 1-2.

Table 1. Baseline Characteristics

Number of patients	281
Age (years)	60 (51-68)
Male (%)	235 (84%)
Witnessed cardiac arrest (%)	247 (88%)
Performed bystander CPR (%)	145 (52%)
Time from collapse to ROSC (min)	18 (12-29)
Initial arrest rhythm: VF/VT (%)	226 (80%)

Table 2. Method of Hypothermia

Cooling methods	
- Surface cooling (%)	159 (57%)
- Extracorporeal circulation (%)	102 (36%)
- Intravascular catheter (%)	8 (3%)
- Infusion of ice-cold fluid (%)	135 (48%)
Duration of cooling (hours)	27 (24-48)
Target core temperature (°C)	
- 32.0 ~ 33.9 °C	35 (12%)
- 34.0 ~ 35.0 °C	246 (88%)

Table 3. Comparison of Outcome

	L group	M group	p Value
Number of patients	35	246	
Age (years)	52 (45-61)	61 (52-69)	0.0014
Target temperature (°C)	33 (33-33)	34 (34-34)	<0.0001
Duration of cooling (hrs)	49 (26-51)	26 (24-46)	0.0009
Surface cooling (%)	25 (71%)	134 (54%)	0.0688
Survival (%)	26 (74%)	195 (79%)	0.5110
Favorable outcome (%)	18 (51%)	139 (57%)	0.5897

Table 4. Side Effects of Hypothermia

	L group	M group	p Value
Inadequately controlled core temperature (%)	21 (60%)	82 (35%)	0.0050
Over-cooling (%)	14 (40%)	53 (22%)	0.0326
Side effects (%)	17 (50%)	64 (26%)	0.0079
- Arrhythmia	6 (17%)	14 (6%)	0.0256
- Infection	6 (17%)	43 (17%)	0.9608
- Blood transfusion	7 (20%)	26 (11%)	0.1541

**Table 4 (cont'd)
Side Effects of Hypothermia**

Definition

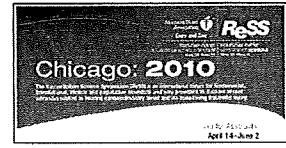
- 1) Inadequately controlled core temperature:
Core temperature exceeds target temperature $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$
- 2) Over-cooling:
Core temperature decreases more than 0.5°C from target temperature

Conclusions

1. Target core temperature did not affect neurological outcome of cardiac arrest patients.
2. The lower target core temperature might cause increase of side effects.
3. To control core temperature adequately, further studies of cooling methods and managements are needed.

結語

■心原性心停止蘇生後患者に対する低体温療法は有効な治療法であるが、適応、至適温度、低体温管理法などについてさらなる検討が必要である。



4. 最重症例へのチャレンジ
低体温療法 (J-PULSE Hypothermia)
補助循環と低体温療法 (SAVE-J)

J-PULSE Hypo & SAVE-J
 日本大学医学部・駿河台日本大学病院・長尾 建
 2010 Feb. 23

Disclosures

2009年12月

- 日本循環器学会・日本救急医学会など
循環器救急医療委員会委員（蘇生科学委員長・AED委員・救急医療委員）
救命救急法検証委員会委員、循環器終末医療委員会委員
循環器病の診断と治療に関するガイドライン班員
AED、心筋梗塞二次予防、急性心筋梗塞(ST上昇型)、
心肺蘇生・心血管救急
- 厚生労働科学研究・循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業
1. 超急性期診療体制の構築の研究委員
2. AEDを用いた心疾患の救命率向上の研究委員
3. 高度救命処置の効果と費用の研究委員
- 総務省消防庁
ウツタイン統計調査部会委員
- 救急医療財団
AED 普及・啓発委員会委員
- 東京CCUネットワーク学術委員会委員長

概要

- わが国の院外心停止患者の現況
- 心停止患者に対する低体温療法のEBMとその機序
- J-PULSE Hypothermia
心停止後心拍再開するも昏睡状態にある患者に対する
低体温療法；Post-ROSC cooling
- SAVE-J
標準的蘇生法が無効な心停止患者に対するPCPSを用いた
低体温療法；Intra arrest cooling

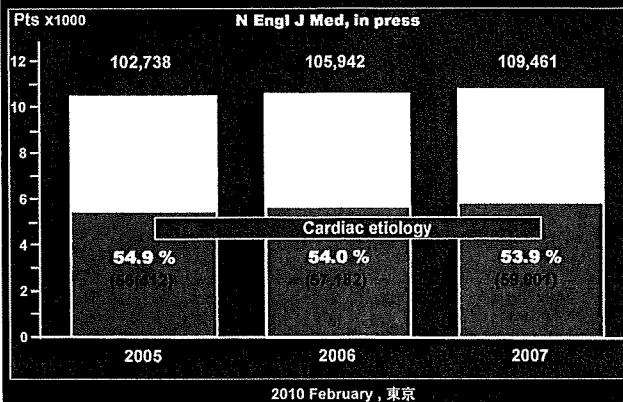
2010 February, 東京

● わが国の院外心停止患者の現況

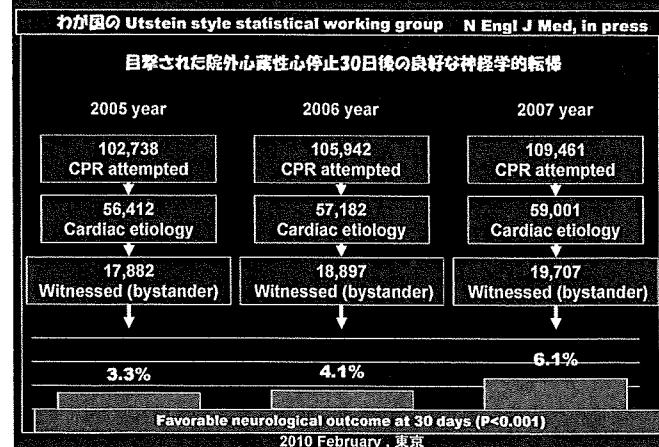


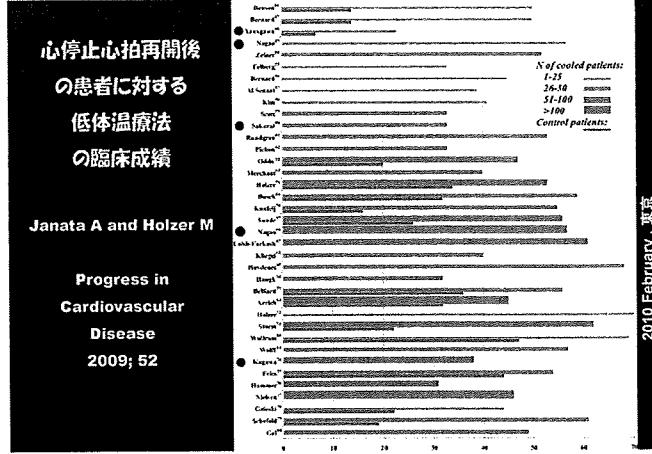
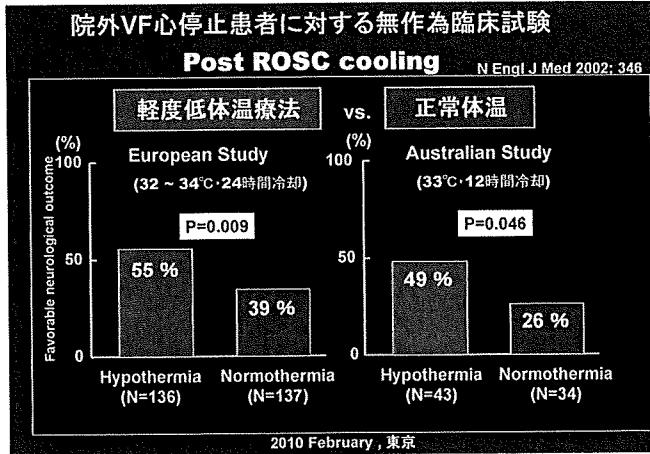
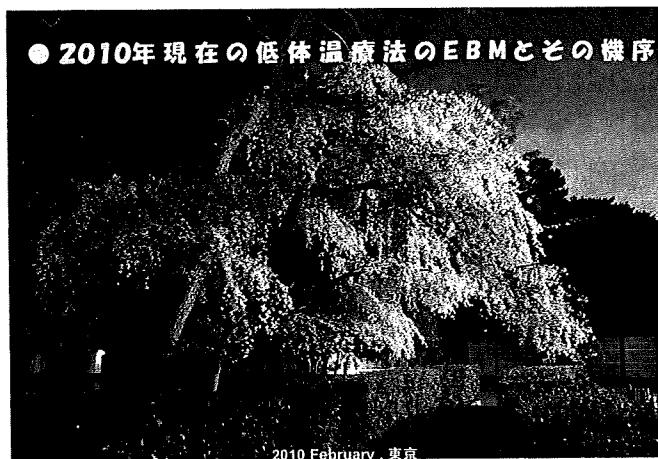
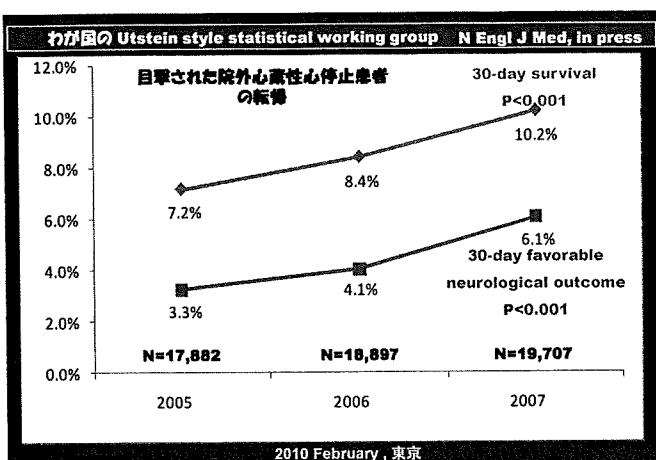
2010 February, 東京

わが国の Utstein style statistical working group



わが国の Utstein style statistical working group N Engl J Med, in press





心肺蘇生と救急心血管治療のための ILCOR/AHA ガイドライン 2005

● 心停止後心拍再開患者に対する軽度低体温療法

・Class 2a: 院外初回ECGがVF/VT心停止で心拍再開後も昏睡状態にある成人は、32-34 °C, 12-24 時間の低体温療法を施行すべきである。

・Class 2b: かかる低体温療法は、院外非VF/VT心停止または院内心停止成人で、心拍再開後も昏睡状態にある場合も有益・有用・有効であろう。

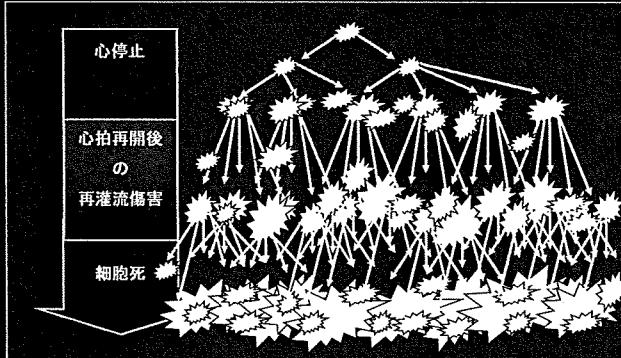
2010 February, 東京

低体温療法の脳保護

- 脳代謝を抑制 : Rosomoff HL, 1954. Steen PA, 1983. Oku K, 1993. Lanier WL, 1995. Safar PJ, 1997 etc
- 細胞内Ca²⁺蓄積を防止 : Siesjo BK, 1989. Safar PJ, 1997 etc
- 脳温上昇を防止 : Hayashi, 1993. etc
- 神経伝達物質の放出を抑制 (glutamate, dopamine, et al) : Busti R, 1989. Ilievich UM, 1994. Safar PJ, 1997 Hachimi-Idrissi S, 2004. Berger C, 2004. Vosler PS, 2005.
- ラジカル産生の抑制 : Grinsberg MD, 1992. Lei B, 1994. Globus MY, 1995. Maier CM, 2002. Horiguchi T, 2003.
- サイトカイン関連 : Akriotsis V, 1985. Dempsey RJ, 1987. Kumar K, 1997. Wang GJ, 2002. Yanagawa Y, 2002. Kimura A, 2002. Callaway CW, 2008.
- アポトーシスの防止 : Colbourne F, 1997. Fukuda H, 2001. Zhang Z, 2001. Xu L, 2002. Zhao H, 2005. Eberspacher E, 2005.

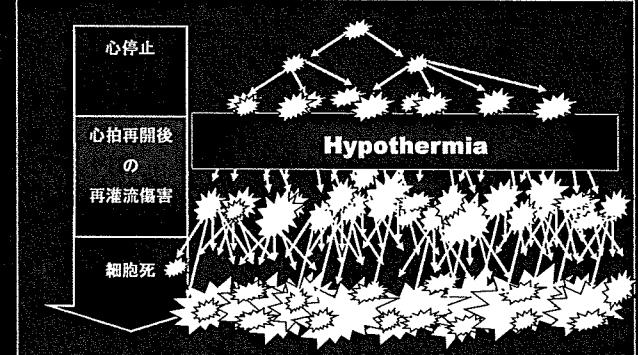
2010 February, 東京

Resuscitative Hypothermia の効果



2010 February, 東京

Resuscitative Hypothermia の効果



2010 February, 東京

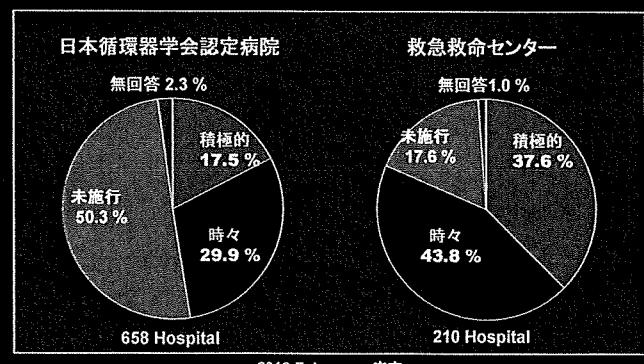
2010年1月現在の低体温療法のEBM

国際蘇生連絡協議会(International Liaison Committee on Resuscitation; ILCOR)は、低体温療法のEBMを、2003年・2005年・2008年に検証し、下記ごとく報告している。

- 自己心拍再開後の低体温療法は、有用・有効・有益である。
- 動物実験では、低体温療法の導入(自己心拍再開後; post-ROSC cooling、心停止中; Intra arrest cooling)、早い程、その効果は大である。
- しかし、~~低体温療法は、心停止中の心拍再開後も有用である。~~は、明らかではない。

2010 February, 東京

日本の循環器学会認定病院と救命救急センターにおける低体温療法施行施設の割合 2009



2010 February, 東京

心停止患者に対する低体温療法の戦略

Nagao, et al. AHA 2005, 2006, 2007

1. 心拍再開後に低体温療法を導入

Post-ROSC cooling

2. 心停止中から低体温療法を導入

Intra arrest cooling

2010 February, 東京

心停止患者に対する低体温療法の戦略

標準的 CPR

心拍再開あり

昏睡状態

低体温療法

Post-ROSC cooling

心拍再開せず

人工心肺装置

心拍再開

低体温療法
Intra arrest cooling

2010 February, 東京

J-PULSE Hypothermia Study; J-Hypo

心停止後心拍再開するも昏睡状態にある患者に対する
低体温療法;

Post-ROSC cooling

UMIN000001935

2010 February, 東京

J-Hypo ; J-PULSE Hypothermia Study

- 多施設共同臨床観察研究
- 対象 1. 院外心停止
2. 心臓性
3. 標準的CPRで心拍再開
4. 心拍再開後も昏睡状態
- 主要エンドポイント
30日後の良好な神経学的転帰
- 目標症例: 500例

2010 February, 東京

J-Hypo ; J-PULSE Hypothermia Study検証

対象患者 ● VF/PEA/Asystole ● 心拍再開後ショック

冷却手法

冠灌流療法

冷却持続
● 時間
● 正確度
● 管理法

復温

合併症

目標深部体温
● 程度
● 測定部位

その他

2010 February, 東京

J-Hypo "post-ROSC cooling" 多施設観察研究

281 patients treated with post-ROSC cooling were enrolled.

Data are median (IQR) and %

- Age (years); 60 (51 to 68)
- Collapse-to-ROSC interval (min); 25 (17 to 40)
- Cooling methods; Surface cooling (58 %)
- Induction interval (minutes); 187 (95 to 363)
- Target core temperature (°C);
- Cooling duration (hours); 24 or shorter (39 %)
24 to 48 (34 %)
longer than 48 (26 %)
- Rewarming duration (hours); 24 or shorter (22 %)
24 to 48 (33 %)
longer than 48 (45 %)

2010 February, 東京

