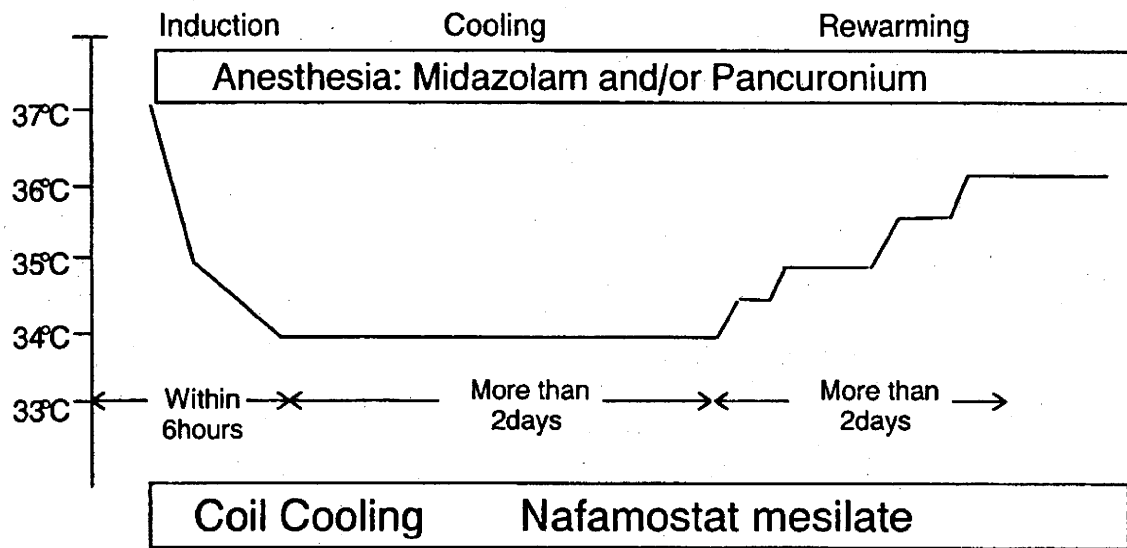


などの項目を検討した。

図1は本研究のメンバーである長尾らが報告した低体温療法のプロトコルである⁵。長尾らは心肺再開後6時間以内の症例を対象に、目標体温34°C、冷却期間48時間以上、48時間以上の段階的復温のプロトコルを実施した。このプロトコルを元にJ-PULSE-Hypoで検討したClinical Questionsと現時点での学会報告した状況をまとめたものが図2である。

Core temperature by balloon
flotation right-heart catheter



Ken Nagao, Nariyuki Hayashi, Katsuo Kanmatsuse, et al J Am Coll Cardiol 2000;36:776-783

図1

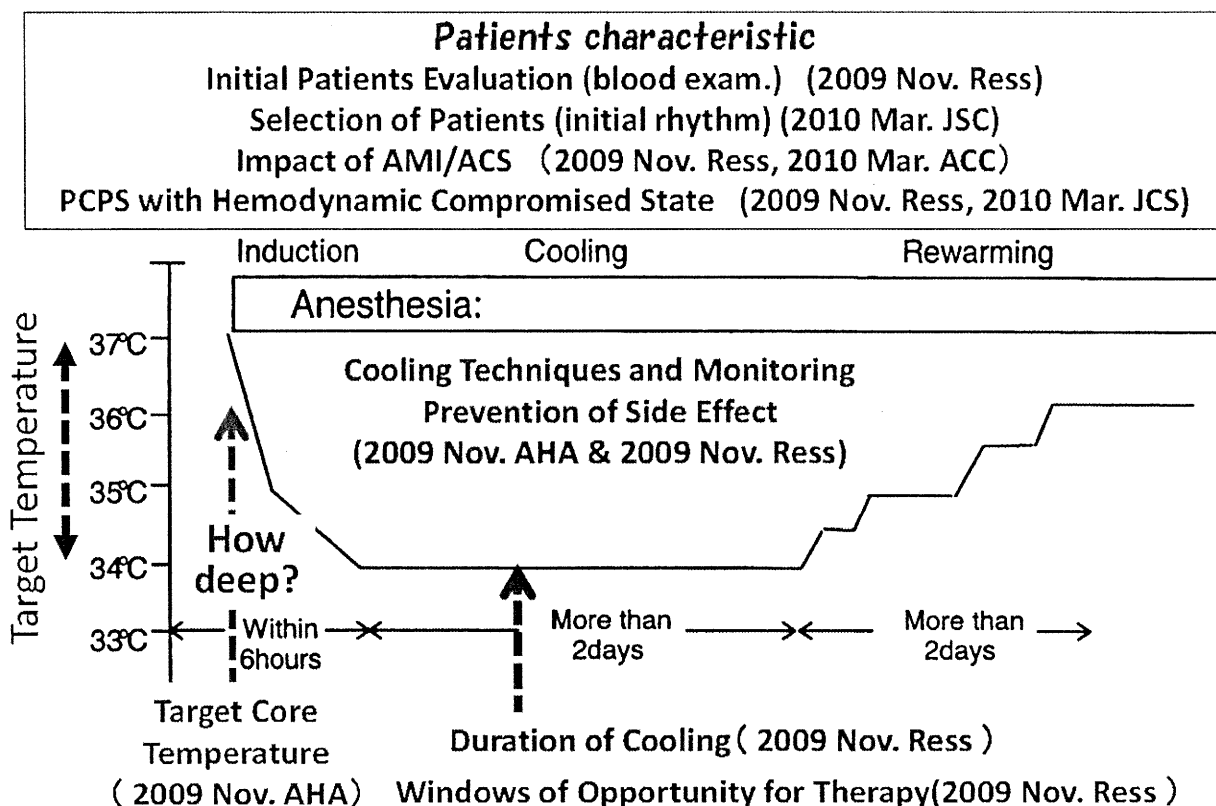


図2

【J-PULSE-Hypo 中間解析の結果】

2005年から2008年の4年間にJ-PULSE-Hypoに登録された連続281例の中間解析の結果と、低体温療法に関する2件の多施設共同無作為試験(HACA studyとBernardらオーストラリアにおける報告)の結果を中心とした文献と比較し概説する。HACA studyの対象は救急隊が現場に到着した時点での初回心電図調律が心室細動(VF)または無脈性VT、病院収容前に心肺再開し、年齢75歳以下の症例で、体表面冷却を用い、目標体温は32°Cから34°Cに設定し、持続時間が24時間、12時間で復温するプロトコールであった。Bernardらオーストラリアの研究対象は初回心電図調律がVF、病院収容前に心肺再開し、年齢は男性19歳以上、女性51歳以上、病院収容時にショック(収縮期血圧<90mmHg)を呈していた症例は除外し、ROSC後2時間以内に冷却を開始し、体表面冷却を用いて、目標体温は33°C、持続時間は12時間、6時間で復温するプロトコールであった。J-PULSE-Hypoにおける281例の平均年齢は58±13歳、男性が84%を占め、院外心停止において目撃された症例は88%、bystander CPRを実施された症例が約半数であった。初期心電図調律を解析すると、明らかなVF心電図波形が記録された症例は69%あり、病院収容前に心肺再開した症例は60%であった。HACA studyとBernardらの研究では、初回心電図調律はVFまたは無脈性VTで全例病院到着時に心肺再開していることが条件であり、本研究で登録された症例がより重症であると考えられる。心原性心停止の誘因として半数以上の症例でACSが疑われ、4割以上の症例で緊急PCIが施行された。PCPS使用率は20%、IABP使用率は38%であり、循環動態が安定していない症例が多く含まれていた。心原性心停止から心肺再開までの中央値は25分、30日後の神経学的機能良好なCPC1~2の症例は全体の56%であった(図3)。低体温療法の予後に関してHACA studyでは神経学的機能良好な症例は75/136(55%)、Bernardらの報告では

21/43(49%)であり、神経学的機能良好な割合は類似していたが、前述したように本研究では病院到着時に心肺再開していなかった症例、心肺再開後の血行動態が非常に不安定な症例を含み、HACA study と Bernard らの研究では初期心電図調律が心室性不整脈に限定され、目撃率は94%以上と高率であることから、J-PULSE-Hypo ではより重症な症例を対象としながら同等もしくはそれ以上に低体温療法が有効である可能性が示された。

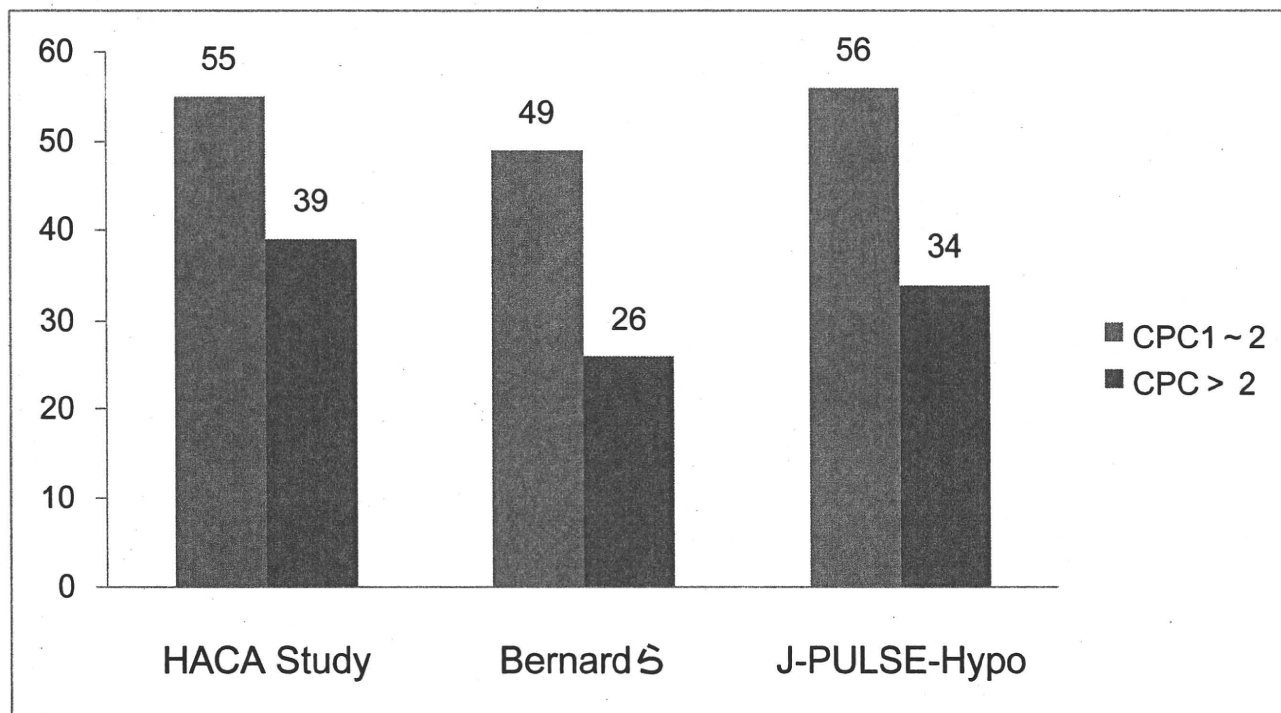


図3

【低体温療法が有効と考えられる症例を選択するために解決すべき臨床的疑問】

①院外心停止を生じた症例で、初回心電図調律と低体温療法の効果に関連するかを田原らは検討した。HACA study と Bernard らの報告では初回心電図調律はVFか無脈性VTに限定され、両研究では神経学的予後良好な症例は55%、49%であったが、非VF/VT症例(特に無脈性電気的興奮;PEA)に対する低体温療法の効果は不明である。J-PULSE-Hypo では初回心電図調律VFの症例で30日後CPC1~2の神経学的予後良好例は62%、PEAでは35%、心静止では6%であり、初回心電図調律がVFの場合に低体温療法は最も有効であった。この結果はスコットランドの報告⁶(139例の院外心停止例で低体温療法を施行し初回心電図調律VFの場合、神経学的予後良好な症例は41%に対し、非VF症例では7%)に類似していた。このJ-PULSE-Hypoの解析結果からは、VFや無脈性VT以外に初回心電図調律がPEAである症例においても低体温療法は一定の効果があることが示唆された。

②近年低体温療法の効果発現の機序を検討した研究が散見される。Bicchops ら⁷は心原性院外心停止から蘇生した症例に対して低体温療法を実施した10例において、血液ガス分析データと脳血流・神経学的予後の関係を検討し、PaCO₂の推移と脳血流の関係を示唆している。低体温療法開始前の血液生化学検査データを解析した報告はほとんどないが、柏瀬らは低体温療法開始前の血液生化学検査データを検討し、貧血、動脈血液ガスデータ、血糖値などが低体温療法実施

例の予後と相関することを示唆した。

③白井らは、心停止の誘因が急性冠症候群(ACS)である場合に低体温療法が有効であるかを検証するために患者背景を検討した。J-PULSE-Hypo に登録された症例の中で、緊急冠動脈形成術(PCI)を実施した症例では、心停止から心肺再開までは 30 ± 23 分、IABP使用率は62%、PCPS使用率は30%、多枝障害が41%、30日後神経学的予後良好例は52%であった。文献的には意識のある急性心筋梗塞症例に対して血管内冷却装置を使用し、再灌流療法中に 34°C の低体温にした研究では、血行動態は悪化しないことが報告されている⁸。しかし心停止を生じたST上昇型急性心筋梗塞症例に対する低体温療法の予後に与える効果を検討した研究では有意差は認めず、さらに症例数を増やした検討が必要である⁹。

④国分らは心肺再開後も血行動態が不安定で体外式補助循環装置(PCPS)を使用した症例について検討した。J-PULSE-Hypo ではPCPS使用率は20%、PCPS使用例の心肺停止から心肺再開までのじかんは 53 ± 19 分と著明に長い、30日後神経学的予後良好例は32%であり、血行動態が不安定な症例に対する低体温療法の有効性を示唆した。HACA studyとBernardらの研究では、PCPSを必要とするような血行動態が破綻した症例は対象から除外されていたため、データがなかった。少数例ではあるが心停止後のショック症例¹⁰に対する低体温療法の効果を検討した研究では、神経学的予後良好例は低体温療法施行群では5/17(29%)であったが、低体温療法非施行群では14例中1例もなかったと報告されている。

【低体温療法の方法に関して解決すべき臨床的疑問】

⑤笠岡らは低体温療法中の目標中枢温度を検討し、低体温療法中の中枢体温が 34°C 未満の高度低体温群と、 $34^{\circ}\text{C} \sim 35^{\circ}\text{C}$ の中等度低体温群とに分類し比較した。目標深部体温 34°C 未満の症例と、 $34^{\circ}\text{C} \sim 35^{\circ}\text{C}$ の症例で30日後高次脳機能に差は認めないが、 34°C 未満の症例では有意に不整脈などの合併症が多く、中等度低体温療法が優れている可能性が示唆された。従来 $34^{\circ}\text{C} \sim 35.5^{\circ}\text{C}$ ではshiveringが生じ、 31°C 未満では不整脈を生じ易くなると言われているが¹¹、HACA studyやBernardらのオーストリアの研究では目標中枢体温は 33°C であり、J-PULSE-Hypoで示された日本における低体温療法の方法より低値であった。従来は低体温療法の方法より目標深部体温は臨床的臓器保護効果と心血管系への毒性のバランスから 32°C から 34°C が推奨されていた¹¹が、今後は目標深部体温に関してより詳細な検討が必要である。

⑥院外心停止を生じた症例に対する低体温療法の方法として、至適な導入速度はどの程度かについて、2005年のAHA/European Resuscitation Councilのガイドライン¹²では冷却は出来る限り早く始めることが推奨されているが、HACA studyとBernardらの報告ではROSCから2～6時間であった。救急車内で 4°C 冷却生食またはリンゲル液を30分間で2L投与する冷却法を用いた場合には深部体温 -1.2°C から -1.8° 程度低下し、ROSC後により早く目標深部体温に達することが報告されている^{13,14}。救急搬送の蘇生中に1分間に50mlの 4°C のリンゲル液を投与し、ROSC後には100ml/分に増量する冷却法を用いた場合、病院到着時の体温は 33.8°C であったと報告されている。 4°C の冷却水の多量急速投与に伴う血行状態の悪化が危惧されるが、実際には心拍数、酸素化、肺うっ血の増悪は報告されていない。J-PULSE-Hypoにおける導入速度に関して松崎らは、冷却開始から目標低体温到達までの時間は、 4°C の冷却水の急速投与群で中央値168分、非投与群

で 195 分であった。観察研究では冷却開始から目標低体温到達までの時間と神経学的予後との有意な相関は認められなかった¹⁵。

⑦院外心停止を生じた症例に対する低体温療法の方法として、至適な導入時期はいつかについて、曾我らは、神経学的予後良好群と予後不良群を比較すると心肺停止から心肺再開までの中央値は 18 分と 34 分であることを報告した。Bernard らの報告では、心肺停止から心肺再開までの平均時間は、低体温療法実施群では 26.5 ± 12.9 分、非施行群で 25.0 ± 8.9 分であり、低体温療法実施例では、心停止から心肺再開までの時間が 1.5 分延長するごとに神経学的予後良好な割合は 14% 減少することが報告されている。HACA study では心停止から心肺再開までの中央値は低体温療法施行群では 21 分、非施行群では 22 分だが、予後と心肺再開までの時間は記載されていない。

⑧院外心停止を生じた症例に対する低体温療法の方法として、至適冷却期間に関しては、明確な回答はない。HACA study では冷却持続時間は 24 時間、復温は 12 時間、Bernard らの研究では冷却持続時間は 12 時間、復温は 6 時間だが、Lyon らのレビューでは¹⁶、無作為ランダム試験 5 件を含めた 14 研究において、冷却持続時間は 4~48 時間で、12~24 時間としている研究が 9 件で最多であるが、冷却持続時間と予後改善効果おん関連は不明である。J-PULSE-Hypo で香川らは、冷却持続時間 36 時間を境に 2 分割した場合、神経学的予後良好な割合に差はないが、36 時間未満群では有意に合併症が少ないことを示した。

⑨院外心停止を生じた症例に対する低体温療法の方法として、体表面式冷却や体外循環式冷却など冷却方法により有効性に差があるかについて、松崎らは初回心電図調律が VF・無脈性 VT で、目標低温が 34°C の 161 例を対象とした解析した。 4°C の冷却補液投与群は神経学的予後が有意に良好であり、心肺停止から低体温導入開始までの時間が有意に短い、冷却速度の短縮は認めないことを報告した。血管内冷却法を使用した場合、体表面冷却法と比較し、より迅速かつ安定した低体温管理が可能であることが報告されている¹⁷。

⑩最近 Chamorro ら¹⁸は心原性心停止から蘇生した症例に対する低体温療法において用いる麻酔薬と鎮痛薬に関するレビューを発表した。44 編の論文、合計 68 の ICU における麻酔薬、鎮痛薬の使用法は各々の研究、各々の施設で多様であった。鎮静薬では Midazolam、鎮痛薬では Fentanyl の使用が最も多く、54/68 の ICU では shivering を予防するために筋弛緩薬を投与していた。J-PULSE-Hypo で有本らは、低体温療法中の筋弛緩薬使用の有無を検討し、筋弛緩薬投与群は非投与群と比較し、神経学的予後は同等であったが、低体温療法中の体温変動の幅が大きく、中枢体温が過度に低下し、合併症の発現率が高値であり、低体温療法における併用薬の影響をより詳細に検討する必要性を示唆した。

【まとめ】

我々は心原性心停止から蘇生した症例に対する低体温療法の効果を検討するために、日本で初めて多施設共同登録調査(J-Pulse-Hypo; Japanese Population-based Utstein-style study with defibrillation and basic / advanced Life Support Education and implementation-Hypothermia)を施行し、低体温療法を実施した症例を 2005 年~2009 年の調査期間中登録した。本研究は現在すでに 5 年間の登録期間を終了したため、低体温療法について日本から世界に情報を発信する

ための解析が進行している。

J-PULSE-Hypo 参加施設

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、横浜市立大学附属市民総合医療センター高度救命救急センター、国立循環器病研究センター心臓血管内科、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、大阪警察病院循環器科、大阪府済生会千里病院救命救急センター、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、山口大学医学部付属病院先進救急医療センター、小倉記念病院循環器科

J-PULSE-Hypo 中間解析における学会発表一覧

American Heart Association the 82nd Scientific Sessions, November 14-18, 2009, Orland.

1. Kasaoka S, Tsuruta R, Maekawa T, et al. Impact of Target Core Temperature on Neurological Outcome of Cardiac Arrest Patients Treated With Therapeutic Hypothermia.
2. Matsuzaki M, Nagao K, Soga T, et al. Efficacy of Early Induction of Hypothermia Using Intravenous Ice-cold Fluids (J-PLUSE-Hypo registry) and Its Optimal Monitoring Places of Core.

American Heart Association the 82nd Scientific Sessions, ReSS November 12-14, 2009, Orland.

1. Soga T, Nagao K, Nonogi H, et al. Relationship Between Favorable Neurological Outcomes And Time Interval From Collapse To ROSC In Patients Treated With Hypothermia: A Multicenter Study; J-PULSE-Hypo registry.
2. Kagawa E, Ishihara M, Maruhashi T, et al. Impact of Duration of Cooling in Mild Therapeutic Hypothermia on Comatose Survivors of Cardiac Arrest: J-PULSE-Hypo registry.
3. Shirai S, Doijiri T, Nagao K, et al. Impact of Percutaneous Coronary Intervention and Mild Hypothermia Therapy for Patients With Out-of-hospital Cardiac Arrest of Acute Coronary Syndrome From Multicenter Hypothermia Registry in Japan.
4. Kashiwase K, Ueda Y, Yonemoto N, et al. Comparison Between Initial Blood Examination Data and Neurological Outcome in Out-of hospital Cardiac Arrest Patients Treated With Hypothermia Therapy, From Multicenter Hypothermia Registry in Japan: J-PULSE- Hypo Registry.
5. Kokubu N, Yokoyama H, Yagi N, et al. Impact of Percutaneous Cardiopulmonary Assisted Devices and Mild Hypothermia Therapy for Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Patients From Multicenter Hypothermia Registry in Japan: J-PULSE- Hypo Registry.
6. Arimoto H, Rinka H, Kaji A, et al. Evaluation of Appropriate Sedative Agents in Therapeutic Hypothermia for Out-of-Hospital Cardiac Arrest from Multicenter Registry in Japan: J-PULSE-Hypo Registry.

第 74 回日本循環器学会総会 2010 年 3 月(京都)

1. Tahara Y, Kimura K, Suzuki N, et al. Efficacy of Therapeutic Hypothermia for Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Patients with Non-Ventricular Fibrillation: J-PULSE-Hypo Registry.

2. Shirai S, Nobuyoshi M, Ando K, et al. Impact of Percutaneous Coronary Intervention and Mild Hypothermia therapy for Patients with out-of-hospital Cardiac Arrest of Acute Coronary Syndrome from Multicenter Hypothermia Registry in Japan.
3. Matsuzaki M, Nagao K, Nonogi H, et al. Early Induction of Hypothermia Using Intravenous Ice-cold Fluids Improves Neurological Outcome (J-PLUSE-Hypo registry) and Its Optimal Monitoring of Core Temperature.
4. Soga T, Nagao K, Yonemoto N, et al. Relationship between neurological outcomes and time interval from collapse to ROSC in patients treated with hypothermia: J-PULSE-Hypo.
5. Kokubu N, Yokoyama H, Otsuka Y, et al. The Impact of Percutaneous Cardiopulmonary Assisted Devices to Treat Patients under Therapeutic Hypothermia in Hemodynamic Compromised State.

ACC 59th annual scientific session, Mar 14 -Mar 16, 2010.

1. Shirai S, Nagao K, Nonogi H, et al. Efficacy and Safety of Early Induction of Mild Hypothermia Therapy Prior to Coronary Intervention for Post Cardiac Arrest Syndrome Patients with Acute Coronary Syndromes. ; from the J-PULSE Hypo registry in Japan.

文献

1. Ravitch MM, Lane R, Safar P, Steichen FM, Knowles P. Lightning stroke. Report of a case with recovery after cardiac massage and prolonged artificial respiration. *N Engl J Med.* 1961;264:36-38.
2. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002;346(8):549-556.
3. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346(8):557-563.
4. Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Bottiger BW, Smith G. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation.* 2005;67 Suppl 1:S39-86.
5. Nagao K, Hayashi N, Kanmatsuse K, Arima K, Ohtsuki J, Kikushima K, Watanabe I. Cardiopulmonary cerebral resuscitation using emergency cardiopulmonary bypass, coronary reperfusion therapy and mild hypothermia in patients with cardiac arrest outside the hospital. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3):776-783.
6. Hay AW, Swann DG, Bell K, Walsh TS, Cook B. Therapeutic hypothermia in comatose patients after out-of-hospital cardiac arrest. *Anaesthesia.* 2008;63(1):15-19.
7. Bisschops LL, Hoedemaekers CW, Simons KS, van der Hoeven JG. Preserved metabolic coupling and cerebrovascular reactivity during mild hypothermia after

cardiac arrest. *Crit Care Med.*38(7):1542-1547.

8. Dixon SR, Whitbourn RJ, Dae MW, Grube E, Sherman W, Schaer GL, Jenkins JS, Baim DS, Gibbons RJ, Kuntz RE, Popma JJ, Nguyen TT, O'Neill WW. Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(11):1928-1934.
9. Wolfrum S, Pierau C, Radke PW, Schunkert H, Kurowski V. Mild therapeutic hypothermia in patients after out-of-hospital cardiac arrest due to acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing immediate percutaneous coronary intervention. *Crit Care Med.* 2008;36(6):1780-1786.
10. Oddo M, Schaller MD, Feihl F, Ribordy V, Liaudet L. From evidence to clinical practice: effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2006;34(7):1865-1873.
11. Bernard S. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Neurol Clin.* 2006;24(1):61-71.
12. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2005;112(24 Suppl):IV1-203.
13. Kim F, Olsufka M, Longstreth WT, Jr., Maynard C, Carlbom D, Deem S, Kudenchuk P, Copass MK, Cobb LA. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation.* 2007;115(24):3064-3070.
14. Kamarainen A, Virkkunen I, Tenhunen J, Yli-Hankala A, Silfvast T. Prehospital therapeutic hypothermia for comatose survivors of cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(7):900-907.
15. Nielsen N, Hovdenes J, Nilsson F, Rubertsson S, Stammet P, Sunde K, Valsson F, Wanscher M, Friberg H. Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009.
16. Lyon RM, Robertson CE, Clegg GR. Therapeutic hypothermia in the emergency department following out-of-hospital cardiac arrest. *Emerg Med J.*27(6):418-423.
17. Kliegel A, Losert H, Sterz F, Kliegel M, Holzer M, Uray T, Domanovits H. Cold simple intravenous infusions preceding special endovascular cooling for faster induction of mild hypothermia after cardiac arrest--a feasibility study. *Resuscitation.* 2005;64(3):347-351.
18. Chamorro C, Borrillo JM, Romera MA, Silva JA, Balandin B. Anesthesia and analgesia protocol during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a systematic review. *Anesth Analg.*110(5):1328-1335.

厚生労働科学研究

低体温登録会議

開催地：国立循環器病研究センター 管理棟 2階第2会議室

平成23年2月7日（月） 12時～16時

出席者名簿

(敬称略)

所属機関	氏名
国立循環器病研究センター	野々木 宏
駿河台日本大学病院 循環器科	長尾 建
山口大学医学部附属病院	笠岡 俊志
済生会千里病院	澤野 宏隆
駿河台日本大学病院 循環器科	松崎 真和
横浜市立大学附属市民総合医療センター 高度救命救急センター	田原 良雄
国立精神・神経センター	米本 直裕
札幌医科大学附属病院	長谷 守
佐賀大学医学部附属病院	岩村 高志
香川大学医学部附属病院	黒田 泰弘
大阪市立総合医療センター	有元 秀樹
国立循環器病研究センター	横山 広行
国立循環器病研究センター	嘉田 晃子
国立循環器病研究センター	住田 陽子
国立循環器病研究センター	森岡 里恵
国立循環器病研究センター	林 久美子

厚生労働科学研究 平成22年度 第2回班会議 議事録

低体温登録会議

開催地：国立循環器病研究センター 管理棟2階第2会議室

平成23年2月7日（月） 12時～16時

時間	発表者	内容	(分)
13:00 - 13:05	横山	開会挨拶と研究概説	0:05
13:05 - 14:05	横山/野々木	AHA報告と日循発表予定（5題）、総論論文提出について 國分論文：PCPSのコントロール群がないか？台湾の院内心停止PCPSとの比較は可能か？ 國分論文；復温12時間のデータチェック、論文化へ 松崎論文；IV効果、論文化へ 笠岡論文：低体温温度による合併症、論文化へ 笠井論文：アンモニア、論文化へ、他の入院時検査との比較はしない 蘇我論文：非VF例での転帰、論文化 田原論文：非VFへの効果、SOS-KANTOのデータ使用について許可を得て論文化 藤論文：柏瀬論文と合併、入院後30分のデータで再解析をする、論文化 白井論文：PCI例での血糖値、論文化、 横山総論：多変量解析を除き論文提出 黒田先生による解析	1:00
14:05 - 14:35	全員	5年間データでの論文化について：著者の確定	0:30
14:35 - 14:50	横山/米本/ 野々木	前向き登録試験の概説：IRBでの発表内容、スライド呈示	0:15
14:50 - 15:00	コーヒープレイク		0:10
15:00 - 15:45	全員	前向き試験について問題点討論 IRBでの課題について：24時間で病院を無作為に分ける問題点、24時間のみ条件ではデータが24時間あたりに集中して差がつかない、24時間以下（12時間-24時間）、24時間超は少なくとも36時間治療の2群とする、無作為として可能な施設が参加、日本の現状では24時間以上の群が多く、心停止から心拍再開までの時間が長い例では長時間実施の方が良い可能性もあり、まだ確定できないことを付記する。	0:45
15:45 - 16:00	全員	質疑・コメント：研究計画書、調査項目に追加：深部体温は膀胱温、血液温 末梢温度測定：手掌温 鎮静、鎮痛、筋弛緩薬、麻薬使用の有無 合併症：シリング、痙攣追加、MACEを入れるか検討 非VF例も心拍再開例で対象となる、院内例も。 低体温設定は34度で良い、冷生食は使用	0:15
16:00 - 16:15	全員	subgroup研究に：低体温方法、	0:15
16:15 - 16:20	野々木 宏	まとめ：3月IRBに再度審査を受け、その後キックオフで4月以降開始とする 臨床研究登録をする、実施可能施設の推薦 J-POP試験INVOSrSO2値による観察研究（千里救命救急センター伊藤先生）との共同実施が可能かは今後の課題	0:05

心原性心停止蘇生後の低体温療法における至適冷却時間に関するクラスタランダム化試験

(J-PULSE-Hypo-DC: Hypothermia in Duration of Cooling)

国立循環器病研究センター
心臓血管内科
横山広行
野々木 宏

厚生労働省科学研究費・急性心筋梗塞に対する病院前救護や遠隔医療等を含めた超急性期診療体制の構築に関する研究
(H22-心筋-一般-002)(主任研究者 野々木宏)

研究の背景

早期除細動と心肺蘇生法の実施率が向上し、救命率改善が得られつつあるが、なお社会復帰率は低い。心停止発症から心拍再開後になお昏睡状態にある場合に、脳機能の保持、改善にもっとも効果が注目されているのが低体温療法である。2002年に発表された2件の多施設共同無作為試験(HACA: Hypothermia after Cardiac Arrest studyとBernardらオーストラリアの研究)により2005年の国際ガイドラインでは「心室細動による院外心停止後に自己心拍が再開するも意識のない成人では、32℃から34℃の冷却をすべきである。冷却は出来るかぎり迅速に開始し、少なくとも12~24時間継続すべきであると推奨されている。

しかし、低体温療法が普及するためには、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、大規模なデータベースをもとに低体温療法の有効性を検討する必要がある。

低体温療法の至適冷却期間に関しては、現在も明確なエビデンスはない。HACA studyでは冷却持続時間は24時間、復温は12時間、Bernard研究では冷却持続時間は12時間、復温は6時間、Lyonらのレビューでは、14研究において、冷却持続時間は4~48時間で、12~24時間としている研究が9件で最多であるが、冷却持続時間と予後改善効果の関連は不明である。

そこで、主任研究者らは多施設共同登録調査(J-Pulse-Hypo)を日本で初めて実施し、心原性心停止から蘇生した症例に対して低体温療法を施行した症例452名を登録した。その結果では、日本では36時間が中央値であり、時間が短い場合と長い場合を2分割した場合、生存及び神経学的予後良好な割合に差はないが、時間が短い群では有意に合併症が少なかったことを示した。低体温療法の有効性は明確であるが、冷却時間に関する無作為比較試験が必要と考えられる。

目的

- 本研究の目的は、心原性病院外心停止後の蘇生後脳症に対する低体温療法において、3ヶ月以内の合併症発生割合を指標とし、冷却時間24時間未満の24時間以上に対する優越性を検証する。
- また補完的に結果の一般化可能性を確認するために、試験開始時期前後での治療成績の比較を行う。

研究の対象

- 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
- 適格基準: 心拍再開した病院外あるいは院内心停止症例のうち、
①18歳以上の症例、②心臓性の心室細動(ventricular fibrillation, VF)、③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)、④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、肺動脈血栓症、薬物中毒、発症前ADL不良の患者(例: 発症前に重度の脳卒中既往例、虚血性脳症既往例、重度の認知症)

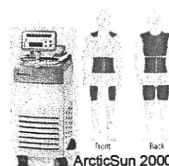
研究組織

- 1) 研究責任者
国立循環器病研究センター 野々木 宏
- 2) 試験運営委員会
国立循環器病研究センター 野々木 宏
日本大学循環器科 長尾 建
国立循環器病研究センター 横山 広行
国立循環器病研究センター 嘉田 晃子
国立精神・神経医療研究センター 米本 直裕
- 3) 中央事務局
国立循環器病研究センター内、野々木部長室に中央事務局を設置する。
- 4) イベント判定委員会
主要評価項目である合併症の判定および中間解析の評価を行うイベント判定委員会を設置する。イベント判定委員会は群の割付を明示しない。
- 5) 参加施設 全国14施設

低体温療法

- 各施設で実施されている低体温療法は、国際ガイドラインで勧告されているmild hypothermia(32℃から34℃)であり、冷却方法は4℃に冷却した輸液(細胞外液製剤)を1から2ℓ急速に静脈投与後に以下のいずれかの方法で行う。
1) 表面冷却: 体表をクーリングブランケットと必要に応じてアイスパックを用いて体表面から冷却する手法
2) 直接冷却: 血液を体外循環で冷却する手法

復温時間は24~48時間である。



研究デザイン クラスターランダム化試験

- ランダム化の方法:試験開始前に施設を1:1で24時間未満群と24時間以上群にランダムに割付する。ランダム割付は、本研究と独立した割付責任者が行う。
- 割付因子は、冷却方法(表面冷却/直接冷却)とする。
- 想定するサンプルサイズ 250名
- 比較参照とする後ろ向きに収集するデータ
低体温療法の各施設での実施、普及状況を鑑み、2005年～2010年の対象者とする。過去の低体温療法の登録研究(J-PULSE-hypo)での登録数(452名)および本試験の参加施設の実施状況から、600名程度と推測される。

評価項目

- 主要評価項目
3ヶ月以内の合併症の発生割合
合併症の定義: 感染、出血、不整脈、血圧低下
- 副次評価項目
・3ヶ月後の蘇生後脳症患者の生存
・3か月後の脳機能評価(CPC:5段階評価)が良好(CPC1-2)の割合
・蘇生後脳症患者の生存/死亡(24時間、7日、1ヶ月、3ヶ月、退院時)
・入院日数、CCU在院日数
- 観察項目
年齢、性別、原疾患等の患者背景情報、心電図変化、入院期間
生存、脳機能に関する情報:心肺停止症例の標準的な記録方法であるウツタイン様式に準じて収集を行う。
低体温療法に関する情報: 温度、導入時期、復温時期等

研究を運営するために 必要な事務経費

- 厚生労働省科学研究費・急性心筋梗塞に対する病院前救護や遠隔医療等を含めた超急性期診療体制の構築に関する研究
(H22-心筋一般-002)
(主任研究者 野々木宏)

倫理的配慮

1) 実施に関する配慮

本研究は、介入試験であり、プライバシーやセキュリティの問題について、「臨床研究に関する倫理指針」、「独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律」をはじめとする国内法等を踏まえて十分に検討し、倫理委員会等の承認を得た上で実施する。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。収集するデータは対象者特定情報を削除し、連結可能匿名化を行う。

2) 研究参加者への説明と同意

本研究は、心停止例を対象とし蘇生後脳症に対する低体温療法の客観的評価を目的としたもので、対象施設の全例登録の悉皆性が重要と考えられる。介入試験ではあるが、通常診療範囲の行為の比較であり、緊急症例かつ施設単位での介入であるため、協力者の事前の同意、説明は困難である。人体から採取された試料を用いなく、連結可能匿名化の状態データを収集するため低体温療法は通常の診療行為であり、緊急を要する介入であるため、事後にデータ提供に関して説明し、同意を得る。心停止例を対象としているため、事後に対象者の同意取得が困難な場合も想定され、その場合は代諾者から同意をいただく。

一方、比較参照とする後ろ向きに収集するデータに関しては、本研究の目的を含む研究の実施についての情報をポスターで実施施設内に事前公開し、事後に説明・同意を行い、研究対象者および代諾者がデータ提供を拒否できるようにする。

被験者の個人情報保護への対策

- 集積データ・解析データ項目は研究目的の達成に必要な最小限とするよう留意する。試験実施に関わるデータを取り扱う際は被験者の秘密保護に十分配慮する。
- 実施施設外にデータを提出する際には、患者識別コードを用いる。
- 試験の目的以外に試験で得られた被験者のデータを使用しない。
- 集積データは、野々木部長室において厳重に保管する。保管責任者は研究代表者である。

倫理審査予備調査意見に対する回答

- 1) 被験者の同意取得について、研究許可申請書(同意記録作成)と研究計画書(同意取得は不要)で記載に齟齬があります。また、説明・同意文書が添付されています。提出書類間の不整合を正してください。なお、施設のランダム化割付であっても、治療介入試験であることから、被験者の文書同意は必須と思われます。また、代諾者の同意を得る場合が想定されるのであれば、代諾者同意が必要な理由を計画書に明記してください。
(回答) 研究許可申請書と研究計画書の記載を統一しました(同意記録作成)。前向きの場合には同意書を取得し、後ろ向き研究ではOPT-OUT方法をとって同意書を不要としたため、混乱が生じたものと考えられます。明確に記載し直しました。
- 2) 研究計画書に、補償の有無とその根拠について記載してください。なお、説明文書には簡単に記載されています
(回答) 低体温療法とその冷却期間については、通常診療での勧告範囲内で、保険診療で実施されます。したがって補償対象とはならず、冷却時間をクラスターランダム化した登録研究であることを明示しました。

倫理審査予備調査意見に対する回答 (2)

- 3) 研究計画書の「7) データ登録方法、スケジュール」に、2005年から2009年の対象者のデータを後向きに収集するとの記載があります。今回新たに収集される後向きデータについては、後向き観察研究との扱いになるため、データ収集計画(収集データ内容、予定症例数とその設定根拠等)を記載してください。また、この部分について、研究の内容を公表する文書(opt-out用)を作成して提出してください。
 (回答) 研究計画書7) データ収集計画に2005-10年収集データ(2010年が後ろ向きに新たに収集されるデータ)について追記しました。研究の内容を公表するOPT-OUT用の文書を作成しました

倫理審査予備調査意見に対する回答 (3)

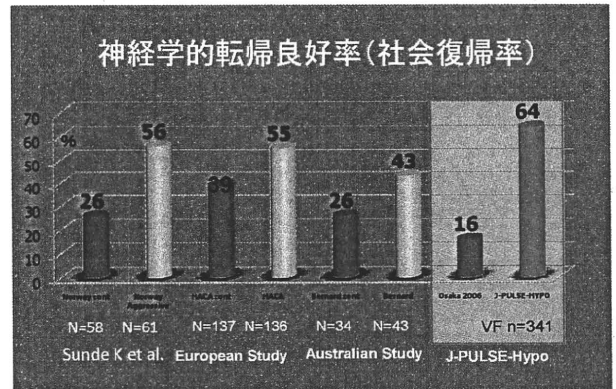
- 4) 研究許可申請書において、下記の修正をしてください。
 ・治療介入試験ですので「人由来の材料の有無」は「有り(侵襲性あり)」を選択してください。
 ・データマネジメントの有無は、データマネジメントの研修を受けた方が管理する場合は「有り」としています。上記に該当しない場合は、「無し」に変更してください。
 (回答) ご指摘の通り研究許可申請書を修正しました。
- 5) 説明文書の記述が不十分です。「1. 研究の意義、目的及び方法」に低体温療法について分かりやすく説明し、なぜ2つの治療方針を比較するのか記載してください。
 (回答) 説明文書の「1. 研究の意義、目的及び方法」に低体温療法及び治療方針の比較理由について説明を追記いたしました。

心原性院外心停止: 目撃のある心室細動 救命率の向上と脳蘇生の必要性

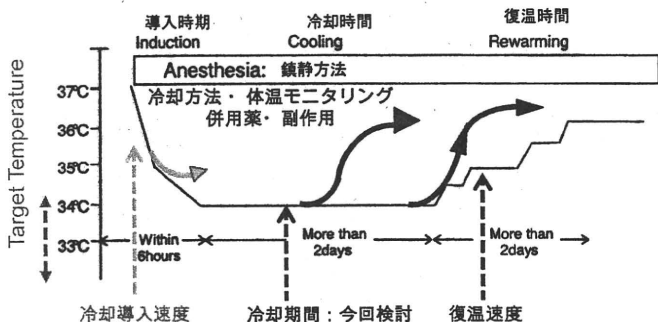


Iwami et al. Circulation 2009;119:728-734 大阪府院外心停止登録.

院外心停止心拍再開後の低体温療法の効果



臨床的に未解決な課題 低体温療法



J PULSE Hypo Study; post ROSC cooling

- 2010年~2013年; 前向き比較試験の企画案。

- | | |
|---------------------------------------|---|
| ① Non-shockable rhythms (Tahara) | ⑦ Induction (Matsuzaki) |
| ② Hemodynamic instability (Kokubu) | ⑧ PCI (Shirai) |
| ③ Collapse-to-ROSC interval (Soga) | ⑨ Target core temperature (Kasaoka) |
| ④ Cooling methods (Nagao) | ⑩ Cooling duration (Kagawa) |
| ⑤ Complications (Arimoto) | ⑪ Measuring part of core temp (Matsuzaki) |
| ⑥ Blood test (Kashiwase), NH3 (Kasai) | ⑫ Rewarming (Hase) |

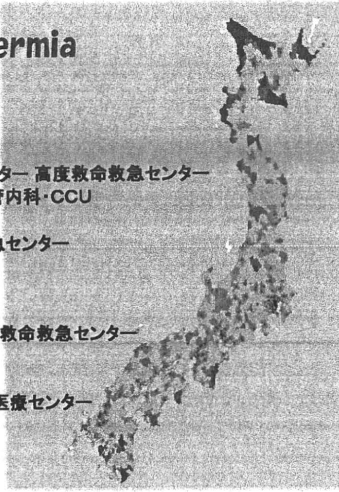


452例の分析で、症例が1:1前後に分割できる低体温療法の手法

- ① Cooling duration; 24 hrs or shorter vs. Longer than 24 hrs
- ② Cooling method; Surface cooling vs. Direct blood cooling
- その他; VF vs. PEA vs. Asystole
- ◆ 得意分野: PCI; PCI first vs. Hypothermia first
- 循環動態不安定例

J-PULSE Hypothermia 全国14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
 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
 国立循環器病研究センター 心臓血管内科・CCU
 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
 山口大学医学部付属病院 先進救急医療センター
 小倉記念病院循環器科



心肺蘇生と救急心血管治療の ための国際コンセンサス 2010

- 1. 院外心停止後に心拍再開が認められた意識のない成人患者は、初期心リズムが心室細動であった場合は、12-24時間、32-34℃に冷却すべきである。
- 2. 院内心停止患者または院外の心室細動によらない心停止患者にも有益である可能性がある。

Evidence of Mild Hypothermia(1)

The New England
Journal of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society
 FEBRUARY 21, 2002

MILD THERAPEUTIC HYPOTHERMIA TO IMPROVE THE NEUROLOGIC
OUTCOME AFTER CARDIAC ARREST*

THE HYPOTHERMIA AFTER CARDIAC ARREST STUDY GROUP†

ABSTRACT
Background Cardiac arrest with widespread cerebral ischemia frequently leads to severe neurologic impairment. We studied whether mild systemic hypothermia increases the rate of neurologic recovery after resuscitation from cardiac arrest due to ventricular fibrillation.
Methods In this multicenter trial with blinded assessment of the outcome, patients who had been resuscitated after cardiac arrest due to ventricular fibrillation were randomly assigned to undergo therapeutic hypothermia (target temperature, 32°C to 34°C, measured in the bladder) over a period of 24 hours or to receive standard treatment with normothermia. The primary end point was a favorable neurologic outcome within six months after cardiac arrest; secondary end points were mortality within six months and the rate of complications within seven days.
Results Seventy-five of the 136 patients in the hypothermia group for whom data were available (55 percent) had a favorable neurologic outcome (cerebral performance category, 1 [good recovery] or 2 [moderate disability]), as compared with 54 of 137 (39 percent) in the normothermia group (risk ratio, 1.40; 95 percent confidence interval, 1.08 to 1.81). Mortality at six months was 41 percent in the hypothermia group (58 of 137 patients died), as compared with 55 percent in the normothermia group (76 of 136 patients; risk ratio, 0.74; 95 percent confidence interval, 0.58 to 0.95). The complication rate did not differ significantly between the two groups.
Conclusions In patients who have been successfully resuscitated after cardiac arrest due to ventricular fibrillation, therapeutic mild hypothermia increased the rate of a favorable neurologic outcome and reduced mortality. (N Engl J Med 2002;346:549-555.)
 Copyright © 2002 Massachusetts Medical Society.

N=136, RCT, 32-34℃, 24時間, 脳蘇生成功 55% vs 39% LOE 1

Evidence of Mild hypothermia(2)

TREATMENT OF COMATOSE SURVIVORS OF OUT-OF-HOSPITAL CARDIAC ARREST WITH INDUCED HYPOTHERMIA

STEPHEN A. BERNARD, M.B., B.S., TIMOTHY W. GRAY, M.B., B.S., MICHAEL D. BUSTY, M.B., B.S., BRUCE M. JONES, M.B., B.S., WILLIAM SILVESTER, M.B., B.S., GEOFF GUTTERIDGE, M.B., B.S., AND KAREN SMITH, B.Sc.

ABSTRACT

Background Cardiac arrest outside the hospital is common and has a poor outcome. Studies in laboratory animals suggest that hypothermia induced shortly after the restoration of spontaneous circulation may improve neurologic outcome, but there have been no conclusive studies in humans. In a randomized, controlled trial, we compared the effects of moderate hypothermia and normothermia in patients who remained unconscious after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest.

Methods The study subjects were 77 patients who were randomly assigned to treatment with hypothermia (with the core body temperature reduced to 33°C within 2 hours after the return of spontaneous circulation and maintained at that temperature for 12 hours) or normothermia. The primary outcome measure was survival to hospital discharge with sufficiently good neurologic function to be discharged to home or to a rehabilitation facility.

Results The demographic characteristics of the patients were similar in the hypothermia and normothermia groups. Twenty-one of the 43 patients treated with hypothermia (49 percent) survived and had a good outcome — that is, they were discharged home or to a rehabilitation facility — as compared with 9 of the 34 treated with normothermia (26 percent, P=0.046). After adjustment for base-line differences in age and time from collapse to the return of spontaneous circulation, the odds ratio for a good outcome with hypothermia as compared with normothermia was 5.25 (95 percent confidence interval, 1.47 to 18.76; P=0.011). Hypothermia was associated with a lower cardiac index, higher systemic vascular resistance, and hyperglycemia. There was no difference in the frequency of adverse events.

Conclusions Our preliminary observations suggest that treatment with moderate hypothermia appears to improve outcomes in patients with coma after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. (N Engl J Med 2002;346:557-63.)

N=77, RCT, 33℃, 12時間, 脳蘇生成功 49% vs 26% LOE 2

倫理委員会指摘事項:修正が必要

①「研究参加者への説明と同意

本研究は、心停止例を対象とし蘇生後脳症に対する低体温療法客観的評価を目的としたもので、対象施設の全登録の悉皆性が重要と考えられる。介入試験であるが、通常診療範囲の行為の比較であり、緊急症例かつ施設単位での介入であるため、協力者の事前の同意、説明は困難である。人体から採取された試料を用いなく、連結可能匿名化の状態データを集めるため低体温療法は通常の診療行為であり、緊急を要する介入であるため、事後にデータ提供に関して説明し、同意を得る。心停止例を対象としているため、事後に対象者の同意取得が困難な場合も想定され、その場合は代読者から同意をいただく。」

⇒(指摘事項)以上の説明では、不十分である。開始後24時間以内に、「24時間以内VS 24時間以上」に割り振ることを患者・代読者に説明し同意をうることが必要である。

⇒(対応策1)開始後24時間以内に冷却時間を2群に割り振っていることを説明し、有効な冷却継続時間は未確定であること、24時間以上継続中に出血、心機能低下等が生じた場合は、主治医の医学的判断で冷却を中止することを記載した同意書を作成することはいかがか？

⇒(対応策2)連結不可能匿名化にしてデータを収集、研究内容を公開しオプトアウトが可能とする。それぞれの施設でどちらかの冷却時間を決め行う。

可能であれば、A施設が1年間は24時間冷却時間、次の1年間は24時間以上冷却時間にする。

23

倫理委員会指摘事項:修正が必要

患者説明文書

- ②1)~5)が絞切調→です、ます調に変更すること、
- ③「クラスターランダム化試験」→意味が分からないので、一般人が理解できる表現に変更すること、
- ④「低体温療法でどれくらい冷却すべきかを検証する」→何時間冷却するかを検討する。

プロトコール

- ⑤「優越性」→「非劣性」;24時間以上に割り当てられた場合、説明文書を見たとき誤解させるため、
- ⑥センターで25例集まりますか？
- ⑦24時間以上は合併症が多く、有効性が低いのか？

24

心原性心停止蘇生後の低体温療法における
至適冷却時間に関する
クラスターランダム化試験

(J-PULSE-Hypo-DC: Hypothermia in Duration of Cooling)

研 究 計 画 書

国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門
野々木 宏

Version 2.0
2011-02-28

1. 研究協力の任意性及び撤回の自由

この研究は心停止後で低体温療法を実施した患者を対象とした施設単位でのクラスターランダム化試験である。施設単位で治療方針(冷却時間:12-24 時間/36 時間前後)を2群にランダム化する。治療方針は通常の診療の範囲であり、研究参加者への不利益はない。この研究は、緊急症例かつ施設単位での介入であるため、試験介入が始まる低体温療法開始後 24 時間以内に研究対象者もしくは代諾者に介入についての同意・説明を行う。また、介入への同意が得られない対象者に関しては、研究対象者もしくは代諾者に退院前までにデータ提供のための同意・説明を行う。

2. 研究の目的

研究の背景

早期除細動と心肺蘇生法の実施率が向上し、救命率改善が得られつつあるが、なお院外心停止の救命率は低い。更に、蘇生には成功し心拍が再開するものの脳機能が回復せず社会復帰にまで至らない蘇生後脳症を抱えた症例に対する対策は急務である。近年、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のが低体温療法であり、蘇生後の脳機能の保持、改善に効果があると期待されている。すでに 1960 年代から Peter Safar により心停止に対する蘇生成功後の治療として中等度低体温療法は提唱され¹、2002 年に発表された2件の多施設共同無作為試験(HACA; Hypothermia after Cardiac Arrest study² と Bernard³ らオーストラリアの研究)により 2005 年の European Resuscitation Council のガイドライン⁴では「心室細動による院外心停止後に自己心拍が再開するも意識のない成人では、32°Cから 34°Cの冷却をすべきである。冷却は出来るかぎり迅速に開始し、少なくとも 12~24 時間継続すべきである。また、低体温療法はおそらく心室細動以外の電気ショック不適応である院外心停止から自己心拍が再開した後も意識のない成人に対しても、院内心停止症例においても効果があると思われる」と推奨されている。しかし現在でも低体温療法に関する臨床試験は不十分であり、低体温療法が普及するためには、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、大規模なデータベースをもとに低体温療法の有効性を検討する必要がある。

そこで、主任研究者らは多施設共同登録調査(J-Pulse-Hypo ; Japanese Population-based Utstein-style study with defibrillation and basic / advanced Life Support Education and implementation-Hypothermia)を日本で初めて実施し、心原性心停止から蘇生した症例に対して低体温療法を施行した症例 452 名を登録した。

低体温療法の至適冷却期間に関しては、現在も明確なエビデンスはない。HACA

studyでは冷却持続時間は24時間、復温は12時間、Bernardらの研究では冷却持続時間は12時間、復温は6時間だが、Lyonらのレビューでは⁵、無作為ランダム試験5件を含めた14研究において、冷却持続時間は4~48時間で、12~24時間としている研究が9件で最多であるが、冷却持続時間と予後改善効果の関連は不明である。J-Pulse-Hypoのデータを解析した結果では、日本では36時間が中央値であり、時間が短い場合と長い場合を2分割した場合、生存及び神経学的予後良好な割合に差はないが、時間が短い群では有意に合併症が少ないことを示した。⁶

研究の目的

本研究の目的は、心原性病院外心停止後の蘇生後脳症に対する低体温療法において、3ヶ月以内の合併症発生割合を指標とし、冷却時間12-24時間の36時間に対する安全性を検証する。過去の研究では、低体温療法における有効性は死亡および神経学的予後であり、その結果はほぼ同等であった。これを検証する非劣勢のデザインでは、より多くのサンプルサイズが必要であり、研究の実施可能性からみて不可能であるため、この検証は主たる目的としては行わない。ただし、副次的には解析する。

また補完的に結果の一般化可能性を確認するために、試験開始時期前後での治療成績の比較を行う。

3. 研究責任者及び研究組織

1) 研究責任者

国立循環器病研究センター 野々木 宏

2) 試験運営委員会

国立循環器病研究センター 野々木 宏

日本大学循環器科 長尾 建

国立循環器病研究センター 横山 広行

国立循環器病研究センター 嘉田 晃子

国立精神・神経医療研究センター 米本 直裕

3) 中央事務局

国立循環器病研究センター内、野々木部長室に中央事務局を設置する。

4) データ安全性評価委員会

主要評価項目である合併症の判定を行うデータ安全性評価委員会(Data Safety

and Monitoring Board)を設置する。データ安全性評価委員会にも中間解析時を除いて、群の割付を開示しない。

5) 実施予定医療機関 (14 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

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

国立循環器病研究センター心臓血管内科

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

大阪警察病院循環器科

大阪府済生会千里病院救命救急センター

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

山口大学医学部付属病院先進救急医療センター

小倉記念病院循環器科

4. 研究の対象及び方法

1) 研究の対象

施設で心原性心停止後に低体温療法を施行する患者

適格基準: 心拍再開した病院外あるいは院内心停止症例のうち、以下の全てを満たす者

- ① 18 歳以上の症例
- ② 心臓性の心停止
- ③ 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)
- ④ 心拍再開後も昏睡状態にある患者
- ⑤ 低体温療法の施行が適切と考えられる患者

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

2) 介入

介入は施設単位で行う。低体温療法の冷却時間の方針(冷却時間:12-24 時間/36 時間前後)を2群にランダムに割付する。

低体温療法

各施設で実施されている低体温療法は、国際ガイドラインで勧告されている mild hypothermia(34°C)であり、冷却方法は 4°Cに冷却した輸液(細胞外液製剤)を 1 から 2ℓ 急速に静脈投与後に以下のいずれかの方法で行う。

1. 表面冷却: 体表面をクーリングブランケットと必要に応じてアイスパックを用いて体表面から冷却する手法
2. 直接冷却: 血液を体外循環で冷却する手法

復温時間は 48 時間未満である。

3)研究デザイン

クラスターランダム化試験

ランダム化の方法: 試験開始前に対象施設を 1:1 で 12-24 時間群と 36 時間群にランダムに割付する。ランダム割付は、本研究と独立した割付責任者が行う。

4)想定するサンプルサイズ 280 名

設定根拠

Kagawa らによれば、冷却持続時間の中央値を境に2分割した場合、短時間群では有意に合併症が少なかった(36% vs 56%)。12-24 時間群の発生割合を 36%、36 時間群の発生割合を 56%、施設間内相関を 0.01 と仮定し、検出力 90%、有意水準 0.05 とすると、1 施設 22 名、14 施設で 232 名最低必要となる。同意撤回、中止、脱落を約 20%考慮し、280 名を目標症例数とした。

比較参照とする後ろ向きに収集するデータのサンプルサイズ 約 600 名

設定根拠

低体温療法の各施設での実施、普及状況を鑑み、2005 年～2011 年の対象者とする。過去の低体温療法の登録研究(J-PULSE-hypo)での登録数(452 名)および本試験の参加施設の実施状況から、600 名程度と推測される。

5) 評価項目

主要評価項目

1ヶ月以内の合併症の発生割合

合併症の定義: 感染、出血、不整脈、血圧低下、シバリング、痙攣、MACE

主要評価項目の評価は DSMB が群をマスクした状態で行う。

副次評価項目

- ・ 合併症の発生割合 (24 時間、7 日、3 ヶ月、退院時)
- ・ 脳機能評価 (CPC: 5 段階評価) が良好 (CPC1-2) の割合 (24 時間、7 日、1 ヶ月、3 ヶ月、退院時)
- ・ 蘇生後脳症患者の生存/死亡 (24 時間、7 日、1 ヶ月、3 ヶ月、退院時)
- ・ 入院日数、CCU 在院日数

CPC: Cerebral Performance Category 脳機能カテゴリー 5 段階評価

CPC1 機能良好 CPC2 中程度障害 CPC3 高度障害

CPC4 昏睡 CPC5 死亡もしくは脳死

(CPC1-2 を通常、社会復帰と定義する)

6) 観察項目

年齢、性別、原疾患等の患者背景情報

生存、脳機能に関する情報

*心肺停止症例の標準的な記録方法であるウツタイン様式に準じて収集を行う。

心電図変化、入院期間

低体温療法に関する情報

温度、導入時期、復温時期、鎮静・鎮痛・筋弛緩薬・麻薬使用の有無 等

*深部体温は膀胱温、血液温、末梢温度測定: 手掌温

7) データ登録方法、スケジュール

データ登録システム入力ソフトを各施設に配布する。参加施設において試験期間中のデータ入力を行い、データ固定後に対象者特定情報を削除し、連結可能匿名化を行った後に中央事務局にデータを収集する。

なお、各施設の試験前後の治療実態・成績を把握し、本研究の結果の一般化のための比較参照とするため、2005 年から 2013 年までの 9 年間の低体温療法を実施した全対象者のデータを後向きに収集する。

なお、過去に J-PULSE-Hypo に参加した施設は 2005 年から 2009 年までの 5 年