

間の低体温療法を実施した対象者の情報を登録しており、一部情報が集積されており、これを利用する。

8)統計解析

患者背景を群別で集計する。

低体温療法の冷却時間 12-24 時間群と 36 時間群の違いが主要評価項目、副次評価項目に与える影響を検討する。混合モデルで施設を調整したリスク比とその 95% 信頼区間、P 値を計算する。必要に応じて、患者背景等を共変量としたモデルによる調整を行う。

サブグループ解析は、VF とそれ以外 (PEA, Asys)、PCI first 有無、冷却方法 (表面、直接)、心停止から心拍再開までの時間、等で行う。

目的症例数の半数に到達した時点で、中間解析を行う。中間解析は主要評価項目及び副次評価項目 (1 ヶ月時点の脳機能評価 (CPC:5 段階評価) が良好 (CPC1-2) の割合) について行う。中間解析での多重性調整を行う。

試験開始前後の各施設の治療実態・成績を記述し、前後比較を行う。

9)中止基準

9-1) 介入中止

治療開始後 24 時間以内に試験介入の同意が得られなかった場合、同意後に介入に関する同意撤回をされた場合、割り付けられた介入は中止する。その後は医師の判断に基づいて治療を行う。

同意後研究期間中に合併症等により医学的に介入の継続が不相当であると考えられた場合は、割り付けられた介入を中止することができる。その際、中止理由試験運営委員会に報告する。ただし、その場合でも追跡は継続する。

9-2) 追跡中止

退院までに本人及び代諾者から試験への情報提供の同意が得られなかった場合、情報提供の同意撤回の場合は追跡中止とする。

5. 問題発生時の対応

介入試験ではあるが、通常の診療の範囲内であるため、研究実施により治療上の不利益が生じることはない。

6. 研究期間

研究実施期間:倫理委員会承認後から 2013 年 3 月末日まで

7. 研究計画等の概要

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、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、特に冷却期間に関しては、現在も明確なエビデンスはない。

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での治療効果を冷却時間 12-24 時間群と 36 時間群を比較し、その安全性を検証することである。本研究の仮説は、有効性はほぼ同等であるとき、安全性(合併症の発症)においてどちらの冷却時間がより優れているかの優越性を比較することである。過去の結果では、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、登録施設の試験開始時期前後での治療成績の比較を行う。

担研究報告書\scan

8. 予測される危険性

本研究は介入研究ではあるが、通常診療で行われている治療方針の比較である。「臨床研究に関する倫理指針」、及び「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」に基づき、個人情報の保護に対して最善の配慮と対応をする。

9. 被験者の利益及び不利益

本研究は介入研究ではあるが、通常診療の範囲での比較であり、研究参加者に直接もたらされる利益はない。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、対象者特定情報は削除し、連結可能匿名化を行うことで個人情報保護を行う。

10. 費用負担、補償に関する事項

研究参加者に対してこの研究による交通費、謝金等の支給はない。

研究を運営するために必要な事務経費は、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) による。

またこの研究の中で発生する有害事象についての補償制度はないが、通常の保険診療の範囲で、適切かつ十分な医療処置を行い対応する。

11. 知的所有権に関する事項

この研究の結果として知的所有権等が生じる可能性があるが、その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関及び研究責任者などに属し、研究参加者には属さない。また、その特許権等に関して経済的利益が生じる可能性があるが、研究参加者にはこれらについても権利はない。

12. 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、個人情報に厳重に保護し、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介入試験である。緊急を要する介入であるため、事後に介入およびデータ提供に関して説明し、同意を得る。介入に関する同意は低体温療法開始後 24 時間以内、データ提供に関する同意は退院までに行うこととする。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、その場合は代諾者に同意をいただく。

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、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。

3) 結果の公表

研究責任者は、研究結果の論文投稿及び公表について責任をもつ。公表の際は参加者個人が特定できる情報は削除し、個人を特定できる情報は公表しない。

13 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。

(参考文献)

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

「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」に関する説明文書

- 1) 本研究は厚生労働科学研究費補助金で実施されます。
- 2) 本研究は循環器救急医療の質と安全の向上のために実施されます。
- 3) 本研究は該当施設の倫理委員会で承認されたものです。
- 4) 本研究で収集されたデータは、本研究の目的以外には使用しません。
- 5) 登録データは連結可能匿名化され、研究の事務局に保存し、個人情報保護されます。

1. 研究の意義、目的及び方法

院外での心停止の救命率はなお低く、さらに、自己の心拍の再開に成功しても脳の機能が回復せず、社会復帰にまでには至らない患者さんもいまだ多いのが現状です。最近、心停止の発症から15分以上経過した場合において、脳の機能の回復にもっとも効果が注目されているのが低体温療法です。2005年のヨーロッパ蘇生学会や米国心臓協会のガイドラインではその効果について一定の推奨が行われています。しかし、現在でも低体温療法をどのくらいの時間、どのように行う方が良いのかという根拠はなお不十分であり、未解決の課題が多いのが現状です。そこで、低体温療法で何時間冷却する方がより安全に行うことができるかを検証する研究を実施することにしました。この研究は、厚生労働科学研究費補助金で実施されるものであり、循環器救急医療を更に向上させるために行うものです。この研究は心臓が原因で心停止となった心原性心停止後の低体温療法を実施する患者さんを対象とした施設単位での研究です。介入する治療は施設単位であり、2つの治療方針（冷却時間：12-24時間/36時間前後）をどちらにするかは、施設をそれぞれくじ引きで決め（クラスターランダム化と呼びます）、どちらがより安全であるのかを検証します。どちらの治療にするかをくじ引きで決める方法（ランダム化）は現在最も科学的に質の高い結果が得られる比較方法であるといわれています。

2. 研究組織

研究代表者は、国立循環器病研究センター野々木宏 です。また研究事務局を国立循環器病研究センター野々木部長室内に設置しております。

3. 介入方法と対象

この研究は心原性心停止後の低体温療法を実施した患者を対象とした研究です。

介入治療は施設単位で決められ、2つの治療方針（冷却時間：12-24時間/36時間前後）のどちらが良いのかを比較します。2つの治療方針（冷却時間：12-24時間/36時間前後）

のどちらにするかは、事前に施設ごとにそれぞれくじ引きで（クラスターランダム化）決め、2つの治療方針での合併症が起こる割合を比較します。

なお、本施設では（冷却時間：12-24時間/36時間前後：施設ごとに記載）で行うことになっています。

4. 個人情報保護

この研究では、あなたの診療データをデータセンターで管理、保存致します。万が一、データが外部に漏れたとき、誰のデータかわからないように番号をつけて管理しますが（匿名化といいます）、データとカルテを照合できるように対応関係は残しておくため、流出したデータから個人情報へつながる可能性がゼロではありません。もちろん対応関係は、研究に関係した限られたスタッフ以外にはわからないよう保管し、個人を特定しうる情報については厳重に管理します。

データ自体に、個人的な事柄（氏名、住所等のプライバシー情報）に関する個人情報は一切含まれません。また、集計結果は、医学雑誌、研究会・学会等で発表されることがありますが、この場合も個人が特定されることはありません。ただし、今後の医療の向上のため、完全に匿名化された匿名化されたデータを2次利用することが将来あります。

なお、この研究は、該当施設の倫理委員会で承認されております。

5. 研究の自由参加、同意の取り消し

なお、今回の研究への参加につきましては、あなたもしくは代諾者の自由意思です。また、この研究に参加しないことにより、今後不利益が生じることは一切ありません。さらに、研究への参加は、同意書に署名後であっても、いつでも取りやめることができます。

6. 補償の有無、費用負担

この研究に参加することで生じる新たな費用の負担はありません。

またこの研究の中で発生する有害事象についての補償制度はありませんが、通常の保険診療の範囲で、適切に治療致します。

7. 研究中止の可能性

この研究は、中間評価の結果等で、中止することがあります。

8. 問い合わせ先

国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門 野々木 部長室
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1

「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」に関する同意書

「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」主任研究者 野々木 宏 様

私は、「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」について、研究担当者より文書により下記の項目について説明を受け、研究の意義について理解しました。

1. 研究の意義、目的及び方法
2. 研究組織
3. 介入方法と対象
4. 個人情報保護
5. 研究の自由参加、同意の取り消し
6. 補償の有無、費用負担
7. 研究中止の可能性
8. 問い合わせ先

私は、この研究における 介入 ・ 診療データ利用 に同意致します。
(両方もしくはいずれかに○を記載ください)

<代諾者 署名欄>

同意署名日：平成 年 月 日
氏名： _____ 続柄： _____
住所： _____

<説明者>

説明日：平成 年 月 日
所属： _____
説明者氏名： _____ 職名： _____

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）を実施しています

研究の概要と目的

近年、心停止発症から 15 分以降経過した代謝相は心肺蘇生法や電気ショックのみでは脳蘇生が困難なため、もっとも効果が注目されているのが低体温療法です。この治療法は、自己心拍再開（蘇生）後の脳機能の保持、改善に効果があると期待され、推奨されています。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、特に冷却期間に関しては、現在も明確な根拠（エビデンス）はありません。

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を導入した患者様において、1 ヶ月以内の合併症発生割合を指標とし、冷却時間 12-24 時間と 36 時間前後のいずれが最適であるのかを検証することです。

この研究の結果の一般化の可能性を確認するために、試験開始時期前後 9 年間の低体温治療の診療情報、成績の情報の収集を行います。

実施に関する配慮

本研究は、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しています。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、取り扱いには十分に留意しています。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っております。

研究責任者

国立循環器病研究センター 野々木 宏

本研究についてご不明な点がございましたら、下記までご連絡ください。

国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門 野々木 部長室
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1

平成 23 年 2 月 7 日

研究許可申請に関する指示・決定通知書に対する回答書

国立循環器病研究センター総長 殿

申請者：心臓血管内科部門長 野々木 宏 印

研究課題名：心原性心停止蘇生後の低体温療法での至適冷却時間に関するクラスターランダム化試験

判定結果：継続審議

理由：

- ・研究に入る段階で代諾者に同意を取得する研究計画に変更し、それに合わせ研究計画書、説明文書を適切に修正すること。
- ・揭示文書（案）に記載されている「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」は、「冷却時間 24 時間未満と 24 時間以上のどちらがいいのかを検証する」に修正すること。
- ・説明文書の冒頭部分の紋切り型で記載されている文面は、「です。ます。」調で具体的に記載すること。
- ・説明文書の「クラスターランダム化試験」は、判りやすい説明を追記すること。
- ・説明文書の「低体温療法でどれくらい冷却すべきかを検証する」は、時間を検証する旨の記載に修正すること。

上記判定結果及び理由に対する回答を以下に記載します。

【回答】

1. 研究に入る段階で代諾者に同意を取得する研究計画に変更し、それに合わせ研究計画書、説明文書を適切に修正すること。

[回答] 低体温療法を通常治療として導入後に、本人もしくは代諾者から研究の同意を得るという研究計画に変更しました。それに沿って研究計画書及び説明文書を修正いたしました。

2. 揭示文書（案）に記載されている「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」は、「冷却時間 24 時間未満と 24 時間以上のどちらがいいのかを検証する」に修正すること。説明文書の冒頭部分の紋切り型で記載されている文面は、「です。ます。」調で具体的に記載すること。

[回答] ご提案通りに修正いたしました。

「2つの治療方針（冷却時間：12-24 時間/36 時間前後）のどちらが良いのかを比較します。」

3. 説明文書の「クラスターランダム化試験」は、判りやすい説明を追記すること。

[回答] 以下のような説明に修正致しました。

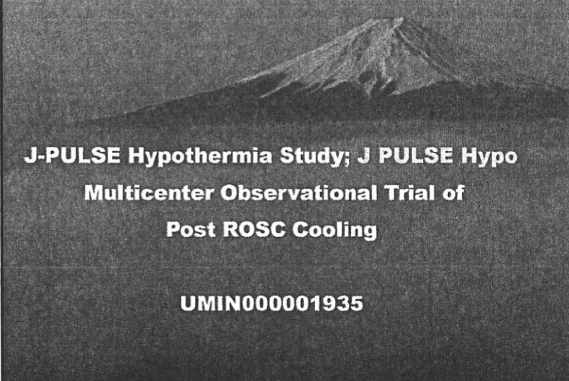
「この研究は心臓が原因で心停止となった心原性心停止後の低体温療法を実施する患者さんを対象とした施設単位での研究です。介入治療は施設単位で決められ、2つの治療方針（冷却時間：12-24 時間/36 時間前後）のどちらが良いのかを比較します。2つの治療方針（冷却時間：12-24 時間/36 時間前後）をどちらにするかは、事前に施設ごとにそれぞれくじ引きで（クラスターランダム

ム化) 決め、2つの治療方針での合併症が起こる割合を比較します。」

4. 説明文書の「低体温療法でどれくらい冷却すべきかを検証する」は、時間を検証する旨の記載に修正すること。

[回答] 説明書に「時間」を検討する表現に変更致しました。

「しかし、現在でも低体温療法をどのくらいの時間、どのように行う方が良いのかという根拠はなお不十分であり、未解決の課題が多いのが現状です。そこで、低体温療法で何時間冷却する方がより安全に行うことができるかを検証する研究を実施することにした。」




J-PULSE Hypothermia Study; J PULSE Hypo
Multicenter Observational Trial of
Post ROSC Cooling

UMIN00001935

Multicenter Registry Study With Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest in Japan (J-PULSE-HYPO)

This study is currently recruiting participants.
 Verified by National Cardiovascular Center, Japan, May 2009
 First Received: May 12, 2009. No Changes Posted

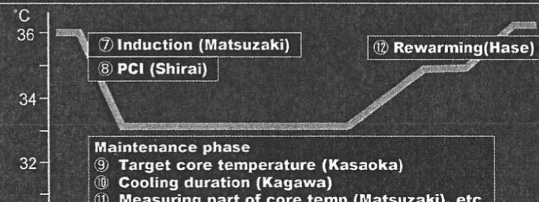
ClinicalTrials.gov



Site	Site Name	Site Type
1	Osaka University	Academic
2	Osaka University	Academic
3	Osaka University	Academic
4	Osaka University	Academic
5	Osaka University	Academic
6	Osaka University	Academic
7	Osaka University	Academic
8	Osaka University	Academic
9	Osaka University	Academic
10	Osaka University	Academic
11	Osaka University	Academic
12	Osaka University	Academic
13	Osaka University	Academic
14	Osaka University	Academic
15	Osaka University	Academic
16	Osaka University	Academic
17	Osaka University	Academic
18	Osaka University	Academic
19	Osaka University	Academic
20	Osaka University	Academic
21	Osaka University	Academic
22	Osaka University	Academic
23	Osaka University	Academic
24	Osaka University	Academic
25	Osaka University	Academic
26	Osaka University	Academic
27	Osaka University	Academic
28	Osaka University	Academic
29	Osaka University	Academic
30	Osaka University	Academic
31	Osaka University	Academic
32	Osaka University	Academic
33	Osaka University	Academic
34	Osaka University	Academic
35	Osaka University	Academic
36	Osaka University	Academic
37	Osaka University	Academic
38	Osaka University	Academic
39	Osaka University	Academic
40	Osaka University	Academic
41	Osaka University	Academic
42	Osaka University	Academic
43	Osaka University	Academic
44	Osaka University	Academic
45	Osaka University	Academic
46	Osaka University	Academic
47	Osaka University	Academic
48	Osaka University	Academic
49	Osaka University	Academic
50	Osaka University	Academic
51	Osaka University	Academic
52	Osaka University	Academic
53	Osaka University	Academic
54	Osaka University	Academic
55	Osaka University	Academic
56	Osaka University	Academic
57	Osaka University	Academic
58	Osaka University	Academic
59	Osaka University	Academic
60	Osaka University	Academic
61	Osaka University	Academic
62	Osaka University	Academic
63	Osaka University	Academic
64	Osaka University	Academic
65	Osaka University	Academic
66	Osaka University	Academic
67	Osaka University	Academic
68	Osaka University	Academic
69	Osaka University	Academic
70	Osaka University	Academic
71	Osaka University	Academic
72	Osaka University	Academic
73	Osaka University	Academic
74	Osaka University	Academic
75	Osaka University	Academic
76	Osaka University	Academic
77	Osaka University	Academic
78	Osaka University	Academic
79	Osaka University	Academic
80	Osaka University	Academic
81	Osaka University	Academic
82	Osaka University	Academic
83	Osaka University	Academic
84	Osaka University	Academic
85	Osaka University	Academic
86	Osaka University	Academic
87	Osaka University	Academic
88	Osaka University	Academic
89	Osaka University	Academic
90	Osaka University	Academic
91	Osaka University	Academic
92	Osaka University	Academic
93	Osaka University	Academic
94	Osaka University	Academic
95	Osaka University	Academic
96	Osaka University	Academic
97	Osaka University	Academic
98	Osaka University	Academic
99	Osaka University	Academic
100	Osaka University	Academic

J PULSE Hypo Study; post ROSC cooling
 Target number of patients; 500

- Non-shockable rhythms (Tahara)
- Hemodynamic instability (Kokubu)
- Collapse-to-ROSC interval (Soga)
- Cooling methods, Precise maintenance of core temp. (Nagao)
- Complications (Arimoto)
- Blood test (Kashiwase), NH3 (Kasai)



⑦ Induction (Matsuzaki)
 ⑧ PCI (Shirai)
 Maintenance phase
 ⑨ Target core temperature (Kasaoka)
 ⑩ Cooling duration (Kagawa)
 ⑪ Measuring part of core temp (Matsuzaki), etc.
 ⑫ Rewarming(Hase)

J PULSE Hypo Study; post-ROSC cooling (an outline)
 452 patients treated with post-ROSC cooling were enrolled.
 Data are median (IQR) and %

- Age (years); 60 (52 to 69)
- Collapse-to-ROSC interval (min); 26 (17 to 40)
- Cooling methods; Surface cooling (50 %)
 Extracorporeal cooling (50 %)
- Collapse-to-cooling interval (min); 71 (43 to 155)
- Cooling-to-target temperature interval (min); 172 (75 to 330)
- Target core temperature (°C); 34 (34 to 34)
- Cooling duration (hours); 24 or shorter (47 %)
 24 to 48 (38 %)
 longer than 48 (14 %)
- Rewarming duration (hours); 24 or shorter (28 %)
 24 to 48 (33 %)
 longer than 48 (39 %)

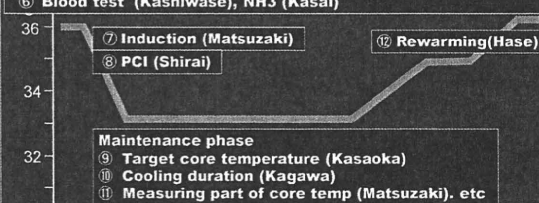
J PULSE Hypo Study; post-ROSC cooling (an outline)

452 patients treated with post-ROSC cooling

- 425 (94.0%) Cardiac arrest on EMS arrival
- 27 (6.0%) Cardiac arrest after EMS arrival
- 365 (85.9%) Arrest witnessed by bystanders
- 60 (14.1%) Arrest not witnessed
- Initial cardiac rhythm: 341 (80.2%) VF, 50 (11.8%) PEA, 34 (8.0%) Asystole
- Favorable neurological outcome: 63.8% (VF), 32.0% (PEA), 17.6% (Asystole)

J PULSE Hypo Study; post ROSC cooling

- 2010 年に前向き比較試験 (A vs. B) (C vs. D)を企画したい。
- ① Non-shockable rhythms (Tahara)
- ② Hemodynamic instability (Kokubu)
- ③ Collapse-to-ROSC interval (Soga)
- ④ Cooling methods, Precise maintenance of core temp. (Nagao)
- ⑤ Complications (Arimoto)
- ⑥ Blood test (Kashiwase), NH3 (Kasai)



⑦ Induction (Matsuzaki)
 ⑧ PCI (Shirai)
 Maintenance phase
 ⑨ Target core temperature (Kasaoka)
 ⑩ Cooling duration (Kagawa)
 ⑪ Measuring part of core temp (Matsuzaki), etc.
 ⑫ Rewarming(Hase)

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

The 4th International Hypothermia Symposium

時期; 2011年9月15日(水)~17日(金)

場所; 東京, 後楽園, 東京ドームホテル

2. 院内心停止 JRCPR

院内心停止；多施設共同発症登録調査による解析

2008年・2009年登録データ解析の提案

2010.5.9

国立循環器病研究センター 心臓内科部門 心血管系集中治療科

横山広行

研究主任 野々木 宏

【はじめに】

近年、院外心停止に対する適切な対策と教育的トレーニング方法が進歩したことにより、その蘇生率と社会復帰率は向上している¹。一方、入院中の患者や外来診察のために来院した患者、見舞いなどの病院来訪者に発生する院内心停止に関する知見は十分でない。日本において院内心停止に対する対策を立案するには、我が国における実態解明が必要である。

【欧米における院内心停止に関する研究】

米国ではこの10年間で医療安全に対する考え方が大きな変化を遂げ、院内心停止に対する対策も進歩した。1999年に米国医学研究所が報告した”*To Err Is Human*”のレポートにおいて、「米国では治療するための医療行為において、医療システムの欠陥により生じる事故により、年間4万4千人から9万8千人が死亡する」と報告された²。”*To Err Is Human*”に対する具体的対策として、The Institute for Healthcare Improvementは2001年に10万人の命を救えキャンペーン(100K Lives Campaign)を提唱し、2004年12月から18か月間の期間にこの医療安全キャンペーンを展開した。米国心臓協会(American Heart Association; AHA)は科学的パートナーとしてこのキャンペーンに貢献した^{3,4}。100K Lives Campaign において提案された6つの行動目標のなかで、特に循環器疾患に関連が深い項目は、早期対応チーム(Rapid Response Teams; RRT)プログラムと、急性心筋梗塞に対する科学的根拠に基づくタイムリーな治療であった。このキャンペーンの結果、多くの病院は新しいサポート体制と医療の質を改良するための努力を積み重ねている⁹。

院内心停止に対する方策立案には、院内心停止に関する多施設共同登録調査に基づく実態調査も必要である。米国ではAHAがスポンサーとなり2000年から院内心停止のデータを収集するためにThe National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation (NRCPR)という大規模な登録を開始した⁴。NRCPRの使命は「効率的に継続的データを収集、解析し、必要な設備、資源、訓練を評

価することにより、より多くの人命を救うこと」と掲げている。

【日本における院内心停止の多施設共同登録調査】

日本の現状を把握するためには、我が国における院内心停止の情報を正確に収集・解析することが重要である。我々は多施設共同前向き登録調査 (Japanese Registry of Cardio Pulmonary Resuscitation; J-RCPR) を 2008 年 1 月から開始した。院内心停止の登録は NRCPR の基準を参考にして¹⁰、国際比較を可能にするため登録項目を国際基準であるウツタイン様式に基づき作成し¹¹⁻¹³、全国 11 施設で開始した。院内心停止の登録基準は、①胸骨圧迫または電氣的除細動を必要とした総ての院内心停止、②入院患者に限らず、外来受診者、患者家族など総ての院内で発症した心停止、③院外心停止で搬送された症例は病院到着後 20 分以上自己心拍を認め、再度心停止を生じた場合とした。手術室での心停止、小児は病態が異なるため今回の検討より除外した。収集項目は心停止目撃の有無、急変時刻、心停止確認時刻、CPR コール (院内心停止に対する全館放送) 要請時刻、心肺蘇生開始時刻、CPR チーム到着時刻、除細動器装着と実施時刻など心停止に対する蘇生活動状況に関する情報とした。さらに院内心停止の対策立案には心停止発生時の状況 (発生時間、発見者情報)、心停止発症前の状況 (入院の契機となる基礎疾患、心停止の直接原因、急変前に確認された状況、急変時心電図調律)、心肺蘇生処置の状況 (第一発見者の処置、CPR 中止状況) に関する情報も重要な要素であり登録した。

我々が実施する J-RCPR の初期結果 (2008.1~2008.12) を第 74 回日本循環器学会総会で 5 題発表した。J-RCPR では参加 11 施設で 251 例 (平均年齢 71.4 歳, 男性 161 例, 女性 90 例) が登録された。同時期における NRCPR の報告と比較すると、院内心停止の発生場所は NRCPR では集中治療室 (ICU) が 52%, J-RCPR は一般病棟が 55% とそれぞれ最多であった。院内心停止発見時の初期心電図調律 (心拍リズム) は心室頻拍 (VT) / 心室細動 (VF) は NRCPR 21%, J-RCPR 28%, 心静止は 38%, 31%, 無脈性電気活動 (PEA) は 36%, 41% と差はなかった (図 1; 横山ら)。院内心停止の直接原因 (複数回答) は、NRCPR、J-RCPR とも致死的不整脈 (それぞれ 65%, 32%), 低血圧 (44%, 23%), 呼吸不全 (43%, 27%) が高率で、わが国においても不整脈以外に低血圧や呼吸器疾患への対応が重要であることがわかった。急性期予後は、心拍再開率 (ROSC; Return of spontaneous contraction) は NRCPR 53.9%、J-RCPR 58.2%、24 時間生存率はそれぞれ 32.5%、45.8%、30 日生存率は 18.1%、24.3% と大きな差はなかった。初期心電図で層別した場合の予後を検討し、VF・VT にて予後良好であり (図 2)、除細動器の効果を示唆された (鹿児島医療センター 菌田正浩ら)。入院となった基礎疾患で層別すると、心疾患 (ACS/不整脈/心筋症/心不全/大動脈疾患) と非心疾患で層別すると ROSC は心疾患群 65.5% で非心疾患群の 52.2%、30 日生存率

は35.5%と15.9%で心疾患群は有意に予後良好であり、初期心電図リズムがVT/VTが多く、このVF/VTの予後が良いことがその理由であった(横山ら)。院内心停止の初期対応をしたスタッフの心肺蘇生法講習受講の有無で予後を検討し、生存率に差はないが、CPCでみた神経学的予後は受講歴有の場合に有意に良好であった(坂出市立病院吉川圭ら)。成人例と小児例とを比較すると、小児では初期心電図調律は徐脈が40%、院内心停止の誘因が成人では致死的不整脈(32%)であるが、小児では低血圧(46%)、急性呼吸不全(36%)であった(成育医療センター黒澤ら)。

また、日本内科学会(2010年4月)で発生時間と予後の関係が解析され、日中発症例が夕刻・夜間の発症より救命率が高いことが報告された(関門医療センター大谷)。

【院内心停止の今後の展開】

日本において、初めて院内心停止の多施設共同登録研究を実施し、1年目の結果は米国の大規模登録研究(NRCPR)と類似していた。院内心停止の直接原因は、J-RCP・NRCPRともに致死的不整脈と呼吸不全の占める割合が高率であるが、NRCPRでは低血圧の頻度が44%(敗血症を含む)と高率であり、参加施設の特徴が影響していることが考えられる。日本において院内心停止への対策を検討する場合に、致死的不整脈以外に急性冠動脈症候群(ACS)や呼吸不全に対する方策も必要であることが示された。また、施設規模や専門的人員数などの外的要因、病院におけるシステムの問題点、基礎疾患など患者特性に起因した施設間較差などを調整したリスク調整標準モデルを確立し、全国水準と比較し、対策を検討することが今後の課題である。

一方、リスクマネージメントにおいてRRTプログラムが注目されているが、その有効性は不確定である。RRTプログラムは心停止時に発動される所謂CPRコード(心停止コード)に陥る前に、初期の徴候を捉え患者が重篤な状態になった時点で24時間いつでも、院内のあらゆる場所で早期対応する専門的チームを召集する体制である。RRTプログラムに関しては米国のThe Joint Commissionも医療安全の行動目標の1つに定めている^{5,6}。MERIT(Medical Emergency Response Improvement Team) studyではRRTを召集する基準として、呼吸障害(呼吸停止、急激な呼吸数変化;36/分< or <5/分)、循環障害(急激な脈拍変化;<40/分 or 140/分<、急激な血圧低下;<収縮期90mmHg)、神経障害(急激な意識低下、痙攣発作)、さらにスタッフが直感で悪化を疑う場合を挙げている。しかし、実際にはRRTプログラムが院内死亡率など患者アウトカムを改善するかを検討した研究では結論は分かれ⁷、2005年に実施されたMERIT studyではRRTプログラムによる院内死亡の抑制効果は認められなかった⁸。急変時の迅速な対応は個々の施設により異なるため、RRTプログラムの導入には、日本における有効性を検証する必要があり、JRCPRのデータベースで解析する方法を検討する必要がある。

【J-RCPR データベースを用いて院内心停止に関して解決すべき Clinical Questions】

J-RCPR は 2008 年分 251 例に 2009 年分 290 例を加えると総数 541 例になります。

AHA 本会あるいは直前の ReSS(蘇生科学シンポジウム、抄録は AHA と同じ扱い)に演題を登録すれば十分採択される可能性があります。抄録登録料は、研究班で負担しますのでご連絡下さい。データクリーニングを行い、5月21日午後の解析相談会までに提出相談をしたいと思います。是非、ご検討下さい。また解析や学会提出希望がありましたらご連絡下さい。

(2009.9 日循抄録作成前に考案した Clinical Questions のリスト)

1. 院内心停止の蘇生率・生存退院率は？ ;J-RCPR 総論として 2009 年のデータを加え再解析
2. 院内心停止の直接原因・誘因は？ ;2009 年のデータを加えて解析(総論に含める/分割?)
3. 入院の原因疾患と院内心停止の関係は？ ;2009 年のデータを加え再解析
4. 院内心停止の初期心調律の影響は？ ;2009 年のデータを加え再解析(鹿児島医療セ)
5. 院内心停止においてすべき急性期治療は？
6. 院内心停止と院外心停止で治療効果は同一か？
7. 院内心停止の予防策は？
8. 講習会は院内心停止の生存率を改善するか？ ;2009 年データを加え再解析(坂出市立)
9. 院内心停止は国内外で相違があるのか？ ;2009 年のデータを加え再解析(総論に含む)
10. 成人と小児で院内心停止の特徴は異なるか？ ;2009 年データを加え再解析(成育医療セ)
11. 院内心停止と性差 ;(函館医療センター米澤先生が 2008 年データで抄録提出)
12. 発症場所(集中治療室)で予後に差があるか？ ;山口大学集中治療部若松弘也先生が提案
(1、3、4、8、9、10、11 は第 74 回日本循環器学会総会で発表した演題に 2009 年のデータを加えバージョンアップし AHA に抄録提出しては)
13. 発症時間と予後の関係は？ ;2009年データを加え再解析(関門医療センター)

循環器病研究センターOB 篠岡太郎先生(東京医科歯科大学医学部附属病院循環器内科)からの解析希望;2010.4.23

① 院内心停止において、心停止の原因が特殊な疾患(例えば、肺塞栓や心筋梗塞)の場合、何

が予後規定因子になるのか。(発見されるまでの時間なのか、モニター装着されていることなのかなど);上記3と同様ですので3として、篠岡先生に2009年データを加えて解析し、AHAに抄録提出をお願いしたいと思います。

② 蘇生後低体温療法を行った症例で肺塞栓の患者がそれなりの数いるのであれば、それに関する解析。;興味深いテーマですが、心停止の要因(AB; factor_hoka)肺血栓症例の症例は4例のみですが、経過(AK keika)をチェックすれば症例が増えるかもしれません。

③ 院内心停止における蘇生率に性差はあるのか。(基礎疾患、年齢、当初の重症度などで蘇生率に性差があるのか);上記11(函館医療センター米澤先生)と同一内容⇒米澤先生に依頼

循環器病研究センターOB 東晴彦先生(愛媛大学大学院病態情報内科学)から解析の希望;
2010.5.8

① 発症時の時間帯が休日、夜間は予後が悪いか?;入院日、発症日、発症時刻のデータはあります。カレンダーを連動し、日本の休日・祭日をデータ入力してもらえれば解析可能です。日本では休日・祭日・夜間でも予後は変わらないかもしれません。是非解析して下さい。⇒大谷先生と調整が必要(日勤と夜間の比較)、休日は未であるので平日と休日比較?(野々木)。

② 病院の規模(救命センター?)で予後に差があるか?;施設要因を検討していないので要検討、各参加施設に問い合わせは可能。⇒まだ参加施設が少なく、全例登録でないため正しい評価となるか疑問、今後の検討課題、要相談(野々木)。

③ 呼吸器疾患(窒息)のCPRには挿管を急ぐべきか?;興味深いですが、どのように解析しますか? ⇒呼吸性心停止前の対策が必要であるという提言はできると思うが、挿管なのかデータはないと思う(野々木)

④ 基礎疾患が心臓?肺?;上記3と同一です。既に篠岡先生から解析希望が出ています。

⑤ 性差の影響;函館医療センター米澤先生が2008年データで日循に抄録提出しています。

⑥ 発症場所(集中治療室 or 一般病棟)で予後に差があるか?;山口大学集中治療部若松弘也先生が2009年9月の班会議にて同一テーマを提案しています。

文献

1. Iwami T, Nichol G, Hiraide A, et al. Continuous improvements in "chain of survival" increased survival after out-of-hospital cardiac arrests: a large-scale population-based study. *Circulation*. 2009;119(5):728-734.
2. Kohn L CJ, Donaldson M. To Err Is Human: Building a Safer Health System. : Washington, DC: National Academy Press; 2000.
3. Gosfield AG, Reinertsen JL. The 100,000 lives campaign: crystallizing standards of care for hospitals. *Health Aff (Millwood)*. 2005;24(6):1560-1570.

4. Berwick DM, Calkins DR, McCannon CJ, Hackbarth AD. The 100,000 lives campaign: setting a goal and a deadline for improving health care quality. *JAMA*. 2006;295(3):324-327.
5. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations "Core Measures," [cited 2009 June 30]. Available from: www.jcaho.org/pms/core+measures/core+measures.htm
6. Announcing the new Joint Commission International Center for Patient Safety. *Jt Comm Perspect*. 2005;25(4):1-2.
7. Winters BD, Pham J, Pronovost PJ. Rapid response teams--walk, don't run. *JAMA*. 2006;296(13):1645-1647.
8. Hillman K, Chen J, Cretikos M, et al. Introduction of the medical emergency team (MET) system: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9477):2091-2097.
9. Saver C. Beyond expectations. Part 1. *Nurs Manage*. 2006;37(10):36-42.
10. National Registry of CPR. [cited 2009 June 30]. Available from: <http://www.nrcpr.org/StaticContent.aspx?Name=ProjectInfoInclusionCriteria>
11. Cummins RO, Chamberlain D, Hazinski MF, et al. Recommended guidelines for reviewing, reporting, and conducting research on in-hospital resuscitation: the in-hospital 'Utstein style'. American Heart Association. *Circulation*. 1997;95(8):2213-2239.
12. Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2004; 110(21):3385-3397.
13. Peberdy MA, Cretikos M, Abella BS, et al. Recommended guidelines for monitoring, reporting, and conducting research on medical emergency team, outreach, and rapid response systems: an Utstein-style scientific statement: a scientific statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation*. 2007;116(21):2481-2500.
14. Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, et al. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *JAMA*. 2006;295(1):50-57.
15. Peberdy MA, Ornato JP, Larkin GL, et al. Survival from in-hospital cardiac arrest during nights and weekends. *JAMA*. 2008;299(7):785-792.