

201021065A

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業) 研究報告書

心肺停止患者に対する心肺補助装置等を用いた高度救命処置の
効果と費用に関するエビデンスを構築するための多施設共同研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 坂本 哲也
(帝京大学医学部救急医学講座 主任教授)
平成 23 年 (2011 年) 3 月

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業) 研究報告書

心肺停止患者に対する心肺補助装置等を用いた高度救命処置の
効果と費用に関するエビデンスを構築するための多施設共同研究

研究代表者 坂本 哲也
平成 23 年 (2011 年) 3 月

目 次

I. 総括研究報告

心肺停止患者に対する心肺補助装置等を用いた高度救命処置の効果と費用に関するエビデンスを構築するための多施設共同研究

坂本 哲也 1

II. 分担研究報告

1) 心肺停止患者に対する心肺補助装置等を用いた高度救命処置の効果と費用に関するエビデンスを構築するための多施設共同研究研究デザインの科学的側面・プロトコル

長尾 建 11

2) 心肺停止患者に対する心肺補助装置等を用いた高度救命処置の効果と費用に関するエビデンスを構築するための多施設共同研究 中間解析

長尾 建・長谷 守 21

3) 国際蘇生連絡委員会 (ILCOR) による「心肺蘇生と救急心血管治療に関わる科学的根拠と治療勧告の国際的コンセンサス (CoSTR 2010)」以降の欧米、日本のガイドラインにおける ECPR の位置付け

森村 尚登・上田 敬博 25

4) ECPR のコストに関する検討

渥美 生弘 29

5) PCI との併用効果

田原 良雄 33

6) 神経学的予後の判定方法に関する検討

横田 裕行・渥美 生弘・福田 令雄 37

7) ECPR を行うための救急医療体制の検討

浅井 康文・長谷 守・國分 宣明・奈良 理 41

8) 臨床工学技士業務に関連した調査研究—ECPR における PCPS のガイドライン作成

浅井 康文・奈良 理 45

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 53

IV. 研究成果の刊行物・別刷

平成22年度厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業) 研究報告書

心肺停止患者に対する心肺補助装置等を用いた高度救命処置の
効果と費用に関するエビデンスを構築するための多施設共同研究
(H22-心筋-一般-003)

研究代表者	坂本哲也	帝京大学医学部救急医学講座	主任教授
研究分担者	浅井康文	札幌医科大学救急集中治療医学講座	教授
	長尾 建	駿河台日本大学病院 循環器科 心肺蘇生・救急心血管治療	教授
	横田裕行	日本医科大学救急医学講座	教授
	森村尚登	横浜市立大学大学院医学研究科救急医学	教授
	田原良雄	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	助教

研究協力者一覧

《研究協力者》

長谷守	札幌医科大学附属病院
國分宣明	札幌医科大学附属病院
奈良理	手稲溪仁会病院
上妻謙	帝京大学医学部
福田令雄	日本医科大学付属病院
渥美生弘	神戸市立医療センター中央市民病院
上田敬博	兵庫医科大学病院
屋宜 宣仁	国立循環器病センター
高橋功	手稲溪仁会病院
早川峰司	北海道大学病院
遠藤智之	東北大学病院
土佐亮一	財団法人温知会 会津中央病院
田上隆	財団法人温知会 会津中央病院
水谷太郎	筑波大学附属病院
安田貢	筑波大学附属病院
阿野正樹	自治医科大学附属病院
荻野隆史	群馬大学医学部附属病院
清田和也	さいたま赤十字病院
小野一之	獨協医科大学病院
菊地研	獨協医科大学病院
松島久雄	獨協医科大学病院
北村伸哉	国保直営総合病院 君津中央病院
大谷俊介	国保直営総合病院 君津中央病院
渡辺 和宏	駿河台日本大学病院
廣瀬 晴美	駿河台日本大学病院
佐々木 勝教	帝京大学医学部
大友康裕	東京医科歯科大学医学部附属病院
関裕	東京医科歯科大学医学部附属病院
大澤真木子	東京女子医科大学病院
武田宗和	東京女子医科大学病院
矢口有乃	東京女子医科大学病院
森川健太郎	昭和大学病院
三宅康史	昭和大学病院
久野将宗	日本医科大学多摩永山病院
丹正勝久	日本大学医学部附属板橋病院
木下浩作	日本大学医学部附属板橋病院
新井隆男	東京医科大学八王子医療センター
熊坂謙一郎	東京医科大学八王子医療センター
堀進悟	慶應義塾大学病院
鈴木昌	慶應義塾大学病院
杉田学	順天堂大学医学部附属練馬病院
大久保浩一	順天堂大学医学部附属練馬病院
佐々木純	昭和大学藤が丘病院
和藤幸弘	金沢医科大学病院
松田潔	山梨県立中央病院
小林辰輔	山梨県立中央病院

小倉真治	岐阜大学医学部附属病院
牛越博昭	岐阜大学医学部附属病院
小塩信介	岐阜大学医学部附属病院
前田稔	順天堂大学医学部附属静岡病院
卯津羅雅彦	順天堂大学医学部附属静岡病院
東岡宏明	静岡済生会総合病院
米盛輝武	静岡済生会総合病院
服部友紀	名古屋市立大学病院
北川喜己	名古屋掖済会病院
坪井重樹	名古屋掖済会病院
立川弘孝	近江八幡市立総合医療センター
澤野宏隆	大阪府済生会千里病院 千里救命救急センター
有元秀樹	大阪市立総合医療センター
上田恭敬	大阪警察病院
柏瀬一路	大阪警察病院
浮草実	大阪赤十字病院
浜崎俊明	大阪赤十字病院
小澤修一	兵庫県災害医療センター
五十嵐宣明	兵庫県災害医療センター
佐藤淳哉	兵庫県災害医療センター
石井昇	神戸大学医学部附属病院
高橋晃	神戸大学医学部附属病院
遠山一成	神戸大学医学部附属病院
小谷穰治	兵庫医科大学病院
石原正治	広島市立広島市民病院
大谷尚之	広島市立広島市民病院
笠岡俊志	山口大学医学部附属病院
鈴木誠	愛媛県立中央病院
山本雄祐	済生会福岡総合病院
大坂薫平	済生会福岡総合病院
八木正晴	浦添総合病院

加藤 優	札幌医科大学附属病院
小橋 秀一	八戸市立市民病院
百瀬 直樹	自治医科大学附属さいたま医療センター
野口 裕幸	日本医科大学付属病院
玉城 聡	帝京大学医学部附属病院
高橋 由典	杏林大学医学部付属病院
大川 修	聖マリアンナ医科大学病院
又吉 徹	慶應義塾大学病院
三木 隆弘	駿河台日本大学病院
倉島 直樹	東京医科歯科大学医学部附属病院
真方 謙	武蔵野赤十字病院
菅原 浩二	横浜市立大学附属市民総合医療センター
押山 貴則	昭和大学藤が丘病院
東條 圭一	北里大学病院
小山 富生	大垣市民病院
渡邊 晴美	東海医療科学専門学校
林 輝行	国立循環器病研究センター
大平 順之	兵庫医科大学病院
荒木 康幸	済生会熊本病院

心肺停止患者に対する心肺補助装置等を用いた高度救命処置の効果と費用に関するエビデンスを構築するための多施設共同研究

研究代表者 坂本 哲也 帝京大学医学部救急医学講座 主任教授

研究要旨

近年、病院内発生的心肺停止に対しては、従来の心肺蘇生法に比べて本法による良好な生存退院率が報告されたが、長期的な神経学的転帰および病院外心停止に対する応用については結論が出ていない。本研究の目的は心肺停止患者に対する心肺補助装置、特に経皮的な心肺補助法（percutaneous cardiopulmonary support：PCPS）を用いた体外循環式心肺蘇生法（extracorporeal cardiopulmonary resuscitation：ECPR）の有用性、心肺補助装置に関する費用対効果と各地の救急医療体制を踏まえた導入条件、心肺補助装置の標準的な適応基準と手技のガイドラインの開発と普及、国際的な蘇生ガイドラインと日本における救急蘇生法のガイドラインの検討を行うことである。

平成20年度から継続している多施設共同前向き比較対照観察研究の症例集積に本年度の症例を追加し、院外心肺停止に対してPCPSを用いたECPRを実施した症例（PCPS群）と非PCPS群の2群間で、入院1か月後のグラスゴー・ピッツバーグ脳機能・全身機能カテゴリー（The Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance and Overall Performance Categories）における脳機能良好（CPC1）及び中等度障害（CPC2）（以下favorable outcome）の合計数の割合を算出し比較した。Intention to treat解析では、favorable outcomeの割合はPCPS群で12.4%（177例中22例）、非PCPS群で1.6%（126例中2例）（ $p=0.0004$ ）、per protocol解析ではPCPS群で13.5%（163例中22例）、非PCPS群で1.8%（110例中2例）（ $p=0.001$ ）であり、統計学的に有意にPCPS群の神経学的転帰が良好であることが示された。今回の解析は2011年3月末時点の登録データに基づくものであり、適格症例を全て収集できていないことによるサンプルバイアスの可能性があるため、引き続き検討していく必要がある。また低体温療法の神経学的転帰への影響は大きいと考えられ、ECPRによる体温管理の容易さが転帰改善に関連している可能性が高く、今後はこの視点からも検討を加えていく必要がある。併せてECPRに係わるコストについて検討を行い、ECPR導入に伴うコストとして、平均で1症例あたり570,620点の費用がかかっていることが示され、あらためて高額な医療費がかかっていることが確認された。しかし増分費用効果比（incremental cost-effectiveness ratio：ICER）は約500万円/質調整生存年（quality-adjusted life years：QALY）であり、桁違いに多額の医療費が費やされているわけではなく、ECPRが費用面でも標準的な治療として導入するに資する可能性があると考えられる。その他、ECPRとPCIとの併用効果について検討し、PCIによって良好な転帰が期待できる可能性が示唆された。今後さらに症例を集積し、PCIの詳細および低体温療法との関係について調査項目を追加することで詳細な検討が可能となると考えられた。また、今回の検討における神経学的転帰の尺度としてCPCを用いたが、CPC1-2の中には、ADLは自立しており身体的問題は認めないものの、認知・行動障害のために社会復帰が困難な症例も含まれていることがわかった。より長期の入院6か月後のCPCに加えて、CPC以外の評価方法につき調査、検討することが必要と考えられた。さらに、効率のよいECPRの実施にあたっての救急医療体制が整備されていると考えられる分担研究者施設の治療成績を検討し、ECPRの治療成績は心停止発症からPCPS装着までの時間に関連しており、ECPRにより神経学的転帰が良好に回復するためには、心停止発症からPCPS装着までを1時間以内に行う事が望ましいと思われた。また、臨床工学技士が中心となってECPRにおけるPCPSが安全に確実に行われるためのガイドラインを作成した。

A. 研究目的

主要先進諸国の救急蘇生ガイドラインは、5年毎に改訂される国際蘇生連絡委員会 (International Liaison Committee on Resuscitation: ILCOR) の国際コンセンサス (CoSTR) を科学的根拠として、各国の実情を踏まえた上で策定されている。2010年にILCORから発表された国際コンセンサスは、2005年と同様に、質の高い胸骨圧迫心臓マッサージが重視されている。Weisfeldtらの心停止の3相モデル (JAMA 2002;288:3035-38) によれば、心停止後5分以内の電気相では早期の電気ショックによる除細動のみでも回復が期待できるが、5-10分の血行動態相では重度の心筋虚血に対して質の高い心肺蘇生と引き続き除細動が必要となる。10分以降の代謝相になると全身虚血が進行するので、低体温療法や補助循環が必要となる。心肺蘇生中の脳血流は不十分なため、特に神経機能の回復を念頭に置いて、心肺補助装置を用いた心肺蘇生の可能性が模索されている。

近年、病院内発生的心肺停止に対しては、従来の心肺蘇生法に比べて本法による良好な生存退院率が報告されたが、長期的な神経学的転帰および病院外心停止に対する応用については結論が出ていない。本研究の目的は心肺停止患者に対する心肺補助装置、特に経皮的な心肺補助法 (percutaneous cardiopulmonary support: PCPS) を用いた体外循環式心肺蘇生法 (extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: ECPR) の有用性、心肺補助装置に関する費用対効果と各地の救急医療体制を踏まえた導入条件、心肺補助装置の標準的な適応基準と手技のガイドラインの開発と普及、国際的な蘇生ガイドラインと日本における救急蘇生法のガイドラインの検討を行うことである。

B. 研究方法

B.1. 多施設共同前向き比較対照観察研究

研究者らは、平成20年度から病院外心肺停止を対象として多施設共同前向き比較対照観察研究の適

格規準、除外規準、施設基準等を含む研究デザインを決定し、症例登録を行ってきた。本年度も同様に研究デザインを前向き比較対照観察研究とし、非PCPS群施設 (適格規準症例に対してPCPSを適用しないで従来の二次救命処置のみを実施する方針を原則とする施設) と比較してPCPS群施設 (適格規準症例に対して原則としてPCPSを用いる施設) において研究対象となる患者の1か月後の転帰の差を検討し、更に、より長期の6か月後の転帰を調査することとした。対象は、2008年9月8日から2011年9月30日までに研究参加施設に来院した患者のうち、以下の適格規準の全てを満たす患者を対象とした。

- 1) 初回心電図が心室細動 (VF: ventricular fibrillation) または無脈性心室頻拍 (pulseless ventricular tachycardia) (以下VF)
- 2) 病院到着時心停止。病院到着までの間の自己心拍再開 (以下ROSC: recovery of spontaneous circulation) 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ROSCがない)

また、以下の除外基準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 Livings) 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ていない急性大動脈解離、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
- 6) 救命の対象外

主要評価項目として、入院1か月後および6か月後のグラスゴー・ピッツバーグ脳機能・全身機能カテゴリー (The Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance and Overall Performance Categories) における脳機能良好 (CPC1) 及び中等度障害 (CPC2) (以下 favorable outcome) の合計数の割合を算出し、両群間における favorable outcome の割合を、フィッシ

ヤーの正確確率検定で比較した。

B.2. CoSTR2010・各地域ガイドライン改訂： ECPRの位置づけ

CoSTR 2010におけるECPRに関する勧告について検討し、ほぼ同時にリリースされた日本、米国、欧州のそれぞれに関連団体（日本蘇生協議会（JRC）・日本救急医療財団、米国心臓協会（AHA）、欧州蘇生協議会（ERC））によるガイドラインにおけるECPRの位置付けを比較、検討した。

B.3. ECPRのコストに関する検討

ECPRにおけるPCPSの導入は、資機材の準備、人員の確保とともに高額な医療費を必要とする。そこで、院外心肺停止症例に対するECPRの費用対効果分析をおこなった。

2008年10月から2009年12月までにB.1の多施設共同前向き比較対照観察研究に登録された症例を対象として、データベースからECPRの有無、発症1か月後の転帰、入院日数、入院費保険点数を抽出して検討した。発症1か月後のグラスゴー・ピッツバーグ脳機能・全身機能カテゴリーを用いて転帰評価を行い、転帰良好群(CPC 1-2)、転帰不良群(CPC 3-4)、死亡群(CPC 5)に分類し、過去の報告から効用値、質調整生存年(quality-adjusted life years: QALY)を算出して比較した。またそれぞれの群の入院期間、入院費保険点数の平均値を算出し、退院後のコストとして転帰良好群は2回/年の検査、1回/月の外来通院が必要と仮定し経費を見積もった。転帰不良群では100,000点/月の入院費が必要であると仮定した。将来見込まれるコストに関してはdiscountを5%と設定した。さらに、標準的な心肺蘇生法とECPRとの増分費用効果比(incremental cost-effectiveness ratio: ICER)を算出し、ECPRの導入に対する費用対効果を評価した。

B.4. 冠動脈インターベンション（PCI）との併用効果

心室細動（Ventricular fibrillation: VF）によ

る院外心肺停止において病院到着後の標準的なCPRが無効である場合には、ECPRの導入とともに、本邦における院外心肺停止の原因の過半数を占める急性冠症候群（acute coronary syndrome: ACS）に対する緊急カテーテル治療による冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention: PCI）の早期開始と低体温療法の導入が良好な転帰を得るために重要になる。2008年10月から2009年3月までB.1の多施設共同前向き比較対照観察研究の中間解析データに基づき、ACSによるVF症例を対象として、ECPRとPCIの併用効果を検討した。

B.5. 神経学的転帰の判定方法に関する検討

B.1の多施設共同研究のprimary endpointは発症1か月後と6か月後のグラスゴー・ピッツバーグ脳機能全身機能カテゴリー(CPC)であるが、発症早期のCPCのみでは十分な機能予後を評価できないという報告もみとめられる。そこで、さらに詳細な神経学的機能評価を行うために、どのような評価法が必要なのか検討を行った。

1) ECPRによって蘇生した症例の神経学的評価

分担研究者施設において、ECPRを行い蘇生に成功した症例の経過を神経学的転帰に注意し観察し、その結果から神経学的転帰、身体機能を評価するための問題点の抽出作業を行った。

2) 神経学的転帰に関する評価項目の検討

実症例での経験と、心肺停止症例における蘇生後の神経学的転帰を評価した過去の報告を参考とし、蘇生後症例に対する神経学的評価を行う際に、どのように評価を行うべきなのか検討した。

B.6. ECPRを行うための救急医療体制の検討

ECPRを行う場合の救急医療体制で整備すべきポイントとして、病院前から二次救命処置実施可能な体制、ECPRの適応判断に関する病院前情報の迅速な連絡体制、収容先病院における院内体制の整備、および地域におけるECPR実施施設の複数確保などを提案してきたが、今年度は実際に一定の実績を有している分担研究者施設（札幌医科大学附属病院、駿河台日本大学病院）の報告を調査した。特に収容先

病院における院内体制の整備について重要な点を明らかにし、特にカニューレシヨンの迅速性に焦点を当てた具体的な現況調査（アンケート）のデザイン、項目、方法を他の研究者とともに討議し決定した。

B.7. 臨床工学技士業務に関連した調査研究— ECPRにおけるPCPSのガイドライン作成

平成19～21年度はECPRにおけるPCPSの基本を中心に、「デバイスマニュアル」、「操作マニュアル」、「安全管理マニュアル」を作成し、また「PCPS合併症」、「PCPS中のIABPについて」、「デバイスの選択基準」、「周辺機器」、「次世代PCPSが備えるべき機能」などの解説を記したマニュアルを作成した。今年度は、ECPRにおけるPCPSが、安全に確実に実行されるためのガイドラインを作成することを目的とした。国内外で発表されているPCPS（ECMO含む）に関するガイドライン、関連する文献や書籍、国内20施設、海外2施設のマニュアルなどを参考に、SAVE-Jのメンバー（医師、臨床工学技士）で検討を行った

C. 結果

C.1. 多施設共同前向き比較対照観察研究

2008年10月から2011年3月31日までの期間に、PCPS群180例、非PCPS群134例の適格症例の登録が得られた。このうち、PCPS群166例、非PCPS群118例に、プロトコル通りの治療が行われた。Intention to treat解析では、入院1ヶ月後Favorable outcome割合は、PCPS群で12.4%、非PCPS群で1.6%であった（ $p=0.0004$ ）。各群におけるプロトコル通りの治療を行った患者のみを対象にした解析では、Favorable outcome割合は、PCPS群で13.5%、非PCPS群で1.8%であった（ $p=0.001$ ）。

C.2. CoSTR2010・各地域ガイドライン改訂： ECPRの位置づけ

CoSTR 2005 では主に研究規模、適応、技術の視点から推奨度が示されていたが、CoSTR 2010 では、研究規模の小ささに加えて「ECPR 導入前後における管

理方法のばらつき」が指摘されている。

日本版救急蘇生ガイドライン 2005 においては、「心停止による循環停止時間が比較的短く、心停止の原因を解除することが見込まれる場合（低体温、薬物中毒、急性心筋梗塞に対し再灌流療法を予定しているなど）には、PCPS などの体外循環装置の導入により生存率が改善する可能性」があり、「わが国が最も臨床データが豊富であり、今後のデータ集積が期待される」という記載であった。

日本版（JRC）ガイドライン 2010（JRC G2010）では、CoSTR 2010 に基づいて推奨度はクラス II b とされた。心停止による循環停止時間が比較的短く、心停止の原因を解除することが見込まれる場合（偶発性低体温、薬物中毒、STEMI など）には、ECPR（主にPCPS）を考慮してもよいとしている。成人の二次救命処置（ALS）の中に「心停止中の体外循環補助（ECMO/PCPS）」を項立てし、ECPR に関する研究はすべて小規模であり、十分な検討がなされていないと記載している。その他は CoSTR2010 の勧告とほぼ同様である。JRC G2010 においては、適応を限定して「考慮してもよい」という、日本版救急蘇生ガイドライン 2005 より一歩踏み込んだ表現を用いている。

米国心臓協会（American Heart Association: AHA）ガイドライン 2005（AHA G2005）では、虚脱時間が短く、かつ心移植や血行再建術で病態を改善することが可能な場合、あるいは心停止の原因除去が可能な病態（低体温、薬物中毒など）に ECPR を考慮してもよい（クラス II b）とされていた。AHA G2010 においても推奨度に大きな差異はない。AHA G2010 と JRC G2010 の推奨度とその内容はほぼ同じであるが、AHA G2010 では ECPR の availability（速やかな導入のためのスタッフィング・資機材準備・スペース等） に言及しており、米国において現時点で ECPR を導入している施設が少ないためと推察された。

欧州蘇生協議会の 2010 年のガイドライン（ERC G2010）では小児に対する考慮のみの記載に留まっており、AHA G2010 同様 ECPR の availability をその条件の一つにしている。

2005年に比して日本のガイドラインは少し推奨の度合いを強めた表現を選択したが、CoSTRと日

本・米国・欧州の各ガイドラインにおいて大きく推奨度は変わっていない。しかし、エビデンスレベルは低いながらも徐々にECPRに係わる論文の引用機会は増えてきており、今までの「適応」の視点とともに、「ECPR導入前後の管理方法」や「(導入を前提とした場合の) availability」について着目されるようになってきている。既に日常的に導入している施設の多い日本から発信されてきたエビデンスが今回の各地域のガイドラインに寄与していると考えられた。

C.3. ECPRのコストに関する研究

過去の報告から、転帰良好群の効用値は0.75、生存年は5.59年であり、QALYsは4.19と算出された。転帰不良群の効用値は0.39、生存年は1年と概算され、QALYsは0.39と算出された。ここに発症1か月後の転帰を代入すると、PCPS群のtotal QALYsは91.6、平均値は0.87であった。非PCPS群はtotal QALYsは6.92、平均値は0.11であった。

PCPS群における入院保険点数は、転帰良好群の中央値が565,022点、転帰不良群で528,642点、死亡群で253,565点であった。非PCPS群では、転帰良好群での中央値が788,736点、転帰不良群は660,052点、死亡群は19,181点であった。退院後の費用も加算すると、PCPS群の転帰良好群では643,025点、転帰不良群では1,528,642点、死亡群では253,565点であった。非PCPS群では転帰良好群が866,739点、転帰不良群が1,560,052点、死亡群では19,181点であった。PCPS群での1症例あたりの平均費用は570,620点、1QALYあたりの平均費用は610,426点であった。非PCPS群では1症例あたりの平均費用が190,264点、1QALYあたりの平均費用は1,869,648点であった。従来の一一般的なCPRとECPRとの増分費用効果比(ICER)は500,468点と算出された。

C.4. PCIとの併用効果

中間解析において2008年10月から2010年3月までの期間にPCPS群107例、非PCPS群63例が登録された。各群の患者背景については、年齢[PCPS群平均56歳、非PCPS群平均56歳、 $p=0.99$]、男性の割合[PCPS群97

例(91%)、非PCPS群61例(97%)、 $p=0.21$]、バイスタンダーによるCPR施行[PCPS群54例(51%)、非PCPS群34例(53%)、 $p=0.52$]、119番通報から病院到着までの時間[PCPS群平均30分、非PCPS群平均31分、 $p=0.25$]、ACSの頻度[PCPS群67例(63%)、非PCPS群39例(61%)、 $p=0.55$]に有意差を認めなかった。発症1か月後の転帰(CPC 1および2の合計)はPCPS群17例(16%)、非PCPS群0例(0%)であり、ECPRが有意に転帰良好であった($p<0.01$)。

C.5. 神経学的転帰の判定方法に関する検討

1) ECPRによって蘇生した症例の神経学的評価

ECPR、低体温療法、IABPを導入し蘇生を行い、臨床経過においてGCS、Mini-Mental State Examination (MMSE)、CPCを評価した。

2) 神経学的転帰に関する評価項目の検討

過去の報告から、以下の評価項目を抽出した。
基本的身体機能

- New York Heart Association Classification (NYHA)
- Fatigue Severity Scale (FSS)
- Cognitive Failures Questionnaire (CFQ)
- Mini-Mental State Examination (MMSE)
- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
- Impact of Event Scale (IES)

日常生活動作

- Barthel index
 - Frenchay Activities Index (FAI)
- 高次脳機能、認知機能
- Wechsler Adult Intelligence Scale-revised (WAIS-R)
 - 長谷川式簡易知能評価スケール

社会参加

- Community Integration Questionnaire (CIQ)
- Quality of life

- 36-item short form health survey (SF-36)
- EQ-5D

介護者対象の評価

- Caregiver Strain Index (CSI)

C.6. ECPRを行うための救急医療体制の検討

札幌医科大学附属病院では、ECPRに低体温療法、冠再灌流療法を積極的に併用することで、1か月後生存30%、社会復帰12%であり、社会復帰の識別点は心停止後41分以内PCPS装着であった。駿河台日本大学病院ではECPRの社会復帰率は12.3%、社会復帰の識別点は心停止後55.5分以内PCPS装着であった。また本研究で実施したアンケート結果でも心停止からPCPS作動までの平均時間が62.6分であった。

また、上記を踏まえて、本研究PCPS群参加施設に対して、下記のアンケートを作成した。

アンケート調査対象：

- 本研究PCPS群参加施設で蘇生時PCPSカニューレーションの経験を有する医師。

アンケート調査項目：

- 所属施設名、年齢、性別、臨床経験年数、所属学会
- 血管造影検査経験年数、蘇生時PCPSカニューレーション経験数
- カニューレーション担当医師配置状況、PCPS回路プライミング状況
- PCPSカニューレ挿入方法、場所、手技時間に影響する因子
- PCPSカニューレ材質、形状の評価
- 経皮的穿刺法を選択する理由、利点、欠点、開始場所、エコーガイド使用状況、動静脈判別方法、目標手技時間、手技成功率、
- カットダウン法を選択する理由、利点、欠点、目標手技時間、手技成功率
- カニューレ除去方法

C.7. 臨床工学技士業務に関連した調査研究— ECPRにおけるPCPSのガイドライン作成

準備で5項目（PCPS使用物品、PCPSの準備、準備するもの：機器など、資材など、マニュアル・チェックリスト）、PCPSの実際で21項目（開始直前の確認、開始直後の確認、PCPSの血流量、IABPの使用、PCPS中の目標血圧、脳保護、低体温療法、心電図、血圧以外のモニタ、尿量、血液浄化、PCPS管理のポイント、PCPS回路の観察、脱血回路の揺れ、循環血流量

の補充、ACT値、下肢虚血、人工肺の交換基準、心機能の評価、PCPSからの離脱の準備、循環不全の指標、PCPSからの離脱）のガイドラインを作成した。また、各項目には簡単な解説を記載した

D. 考察

PCPS群のFavorable outcomeの割合は Intention to treat解析、各群におけるプロトコル通りの治療を行った患者のみを対象にした解析のいずれも当初の予測値10%を上回り、非PCPS群に比べて良好であった。しかしながら、仮に、現時点でPCPS群の転帰不明全例をCPC3-5、非PCPS群の転帰不明全例をCPC1-2とした場合の各群のfavorable outcomeの割合は、Intention to treat解析でPCPS群12.2%、非PCPS群7.5%、各群におけるプロトコル通りの治療を行った患者のみを対象にした解析では、PCPS群13.3%、非PCPS群8.5%となり、いずれも有意な差は見られないことになる。

本分析の問題点として、①適格症例を全て収集できていない可能性がある点、②2011年3月31日時点で判明しているデータに基づくものであり、入院1か月後および6か月後のCPC不明例がある点、③PCPS有無以外の因子で調整していない点、を挙げることができ、今回の結果からすぐにPCPSの有効性を結論づけることはできないと考えている。各症例のさらなる転帰の集積が重要な鍵であり、それらの実現を図っていく。また、低体温療法の神経学的転帰への影響は大きいと考えられ、ECPRによる体温管理の容易さが転帰改善に関連している可能性が高く、今後はこの視点からも検討を加えていく必要がある。

ECPR導入に伴うコストとして、平均で1症例あたり570,620点の費用がかかっていることが示され、あらためて高額な医療費がかかっていることが確認された。本邦では、まだ費用対効果を考慮した治療方針の決定はあまり行われていない。イギリスでは新治療導入の目安がICER 2万£～3万£とされている。本邦の諸事情を鑑みると500万円/QALYが目安になるのではないかという報告もある。

今回の試算は、データクリーニングが終了している2009年12月までの中間データでの解析である。非

PCPS群の転帰良好例が1例しかないこともあり、今後、症例の蓄積が進むにつれ、結果が大きく変わっていく可能性もある。しかし、本検討ではICERは約500万円/QALYであり、桁違いに多額の医療費が費やされているわけではなかった。ECPRをスタンダードな治療として導入することを検討していく価値があると考えられる。

ECPRとPCIとの併用効果についての検討において、良好な転帰が期待できることがわかった。今後さらに症例を集積し、PCIの詳細および低体温療法との関係について調査項目を追加することで詳細な検討が可能となると考えられた。

今回の多施設共同研究における神経学的転帰の尺度は、CPCを用いたが、CPC1-2の中には、ADLは自立しており、身体的問題は認めないものの、認知・行動障害のために、家庭・社会への復帰が困難な方も含まれている。分担研究者施設で経験した症例では、退院時CPC 1と良好な経過をたどったが、入院第27病日にMMSEを施行したところ、11点との認知機能低下を示唆され、その後のリハビリにおいてCPCでは1まで改善を認め退院となった。この症例は高次脳機能障害が残存しているがCPCではその評価ができていない。認知障害を起こす例や、神経心理学的症状を基盤として、意欲低下、易怒性、脱抑制、作業効率の低下などの行動上の問題は、その存在や深刻さはCPCのみでは評価が困難である。このような高次脳機能障害の存在を把握、評価していくことが、本治療の効果を把握する上で非常に重要な要素となると考えられる。そのためにもCPC以外の評価方法につき調査、検討することが必要となる。今後、具体的評価方法、評価時期を検討し、データの蓄積を開始していく必要がある。

ECPR実施する救急医療体制が整備されていると考えられる札幌医科大学附属病院、駿河台日本大学病院内の治療成績の基づくと、ECPRの治療成績は心停止発症からPCPS装着までの時間に関連しており、ECPRにより神経学的転帰が良好に回復するためには、心停止発症からPCPS装着までを1時間以内に行う事が望ましいと思われた。しかしECPRを意識した病院前救急医療体制が比較的整備されている札幌

市でも、心停止発症から病院搬入までに約30分を要している現状¹⁾を考えると、収容先病院で速やかにPCPSを装着できなければ、目標時間内での装着は不可能である。心停止状態の患者に対する緊急のPCPSカニューレーションは、患者の基礎情報が不明なのに加えて、血管拍動がないため穿刺位置が決定できない状況下で行われるために、特殊な経験と医療技術が必要な手技と考えられてきた。

今後、本研究結果を踏まえて治療適応基準が厳格に定義された後、ECPRをより標準化した治療として普及していくためには、蘇生時PCPSカニューレーションの方法・技術に関する詳細な検討と標準化、治療技術向上のための方策の提言が必要と考えられた。院外心停止患者に対してECPR実施可能な救急医療体制の整備には、収容先病院で速やかにPCPSを装着できることが重要であり、治療効果が初療を担当する医師の医療技術レベルに大きく影響される可能性が高い。蘇生時のPCPSカニューレーション方法・技術に関する詳細な検討は、救急医療体制の構築に大きく貢献すると考えられた。

臨床工学技士が中心となって作成した今回のガイドラインでは、カニューレーションなどの項目を作成できなかった。また、本ガイドラインはSAVE-Jで作成した「デバイスマニュアル」、「操作マニュアル」、「安全管理マニュアル」を参考にしたため、今後はこれらのマニュアルを公開していくことが普及につながると考えられた。

E. 次年度に向けた課題

1) 多施設共同前向き比較対照観察研究

各施設の症例集積はウェブによって実施しているが、特に蘇生されて入院した症例においては各施設の研究協力者の所属部門以外に転棟して継続加療されることが多く、1か月以降の神経学的所見を中心とした情報の収集に時間を要するため、現時点で十分に集積できていない。今後は、後ろ向き診療録調査を含めて研究班員が分担して研究協力施設において積極的にデータ収集を行う予定である。

2) 高次脳機能

6か月後の転帰データの解析は多施設共同前向き比較対照観察研究の収集状況に依存しているため、そのデータ集積が進み次第検討していく予定である。

3) 冠動脈インターベンション

冠動脈インターベンションのサブグループ解析も多施設共同前向き比較対照観察研究の収集状況に依存しているため、そのデータ集積が進み次第検討していく予定である。

4) 低体温療法

同様に、冷却の方法などの効果のエンドポイントは、「神経学的転帰」であるため、多施設共同前向き比較対照観察研究のデータ集積後ただちに検討する予定である。

5) 環境整備

多職種間シンポジウム開催のためのスケジュール調整を行い、次年度に実施する予定である。

6) 救急医療体制

札幌地区をモデル地域として、全研究期間において検討するため、次年度と併せて検討する予定である。

F. 結 語

現在までに、院外心肺停止例に対するPCPSの有効性に関して高いエビデンスを有した国内外の報告はないため、過去の症例集積等の結果に基づき、院外心肺停止例に対するPCPSの適応・管理規準を決定した上、多施設共同前向き比較対照観察研究を継続した。

2011年3月末時点の解析の結果、PCPS群のFavorable outcomeの割合は、Intention to treat解析では、favorable outcomeの割合はPCPS群で12.4% (177例中22例)、非PCPS群で1.6% (126例中2例) ($p=0.0004$)、per protocol解析ではPCPS群で13.5% (163例中22例)、非PCPS群で1.8% (110例中2例) ($p=0.001$)であり、統計学的に有意にPCPS群の神経学的転帰が良好であり、PCPSが通常心肺蘇生より転帰を良くすることが示唆された。しかし、今回の解析は2011年3月末時点までの登録データに

基づくものであり、適格症例を全て収集できていないことによるサンプルバイアスの可能性があるため、引き続き、症例登録の支援、転帰の追跡を行い、検証を必要とする。

G. 研究発表

- 1) 坂本哲也他：SAVE-J研究．循環器内科 2010;68:248-252.
- 2) 坂本哲也他：シンポジウム「PCPS管理ガイドライン」ECPRに対するPCPSに関して．第38回日本集中治療医学会学術集会，横浜，2011年2月．
- 3) Nagao K, et al. Early induction of hypothermia during cardiac arrest improves neurological outcomes in patients with out-of-hospital cardiac arrest who undergo emergency cardiopulmonary bypass and percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2010; 74: 77-85.
- 4) Morimura N, et.al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest: A review of the Japanese literature. *Resuscitation* 2011; 82: 10-14.
- 5) 森村尚登他：PCPSを用いたECPRと低体温療法 (SAVE-J)．第21回日本経皮的心肺補助(PCPS)研究会，横浜，2011年2月．
- 6) 渥美生弘他：ECPR (Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation) 施行における費用に関する検討．第38回日本集中治療医学会学術集会，横浜，2011年2月．
- 7) 田原良雄他：心室細動による院外心停止に対するECPR施行例の治療戦略の変化．第3回日本蘇生科学シンポジウム，大宮，2010年9月．
- 8) 田原良雄他：シンポジウム“Post Cardiac Arrest Syndrome” Extracorporeal CPR. 第38回日本集中治療医学会学術集会，横浜，2011年2月．

H. 知的財産の出願・登録状況

特になし

1. 倫理面への配慮

症例登録に当たり、個人情報保護には最大限の配慮を行う。PCPSの適応決定に当たっては、患者、家族の意志を最大限尊重し、保険診療の範疇で行う。

心肺停止患者に対する心肺補助装置等を用いた高度救命処置の
効果と費用に関するエビデンスを構築するための
多施設共同研究デザインの科学的側面・プロトコル

研究分担者 長尾 建 駿河台日本大学病院 循環器科 心肺蘇生・救急心血管治療 教授

研究要旨

本分担研究の目的は、院外心停止（out-of-hospital cardiac arrest, OHCA）で、市民・救急隊・医師らによる従来の心肺蘇生（cardiopulmonary resuscitation, CPR）に反応せず、病院到着時も心停止状態であった患者に対する心肺蘇生補助装置（percutaneous cardiopulmonary system, PCPS）等の効果を明らかにするために、その科学的側面を探究すると共に、プロトコルを作成し、その運用を開始することとした。

研究デザインは、多施設共同観察試験とし、倫理的配慮は厚生労働省・文部科学省が作成した疫学研究に関する倫理指針（平成20年12月1日一部改正）および厚生労働省が作成した臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日全面改正）に従った。それぞれの施設で、通常実施している蘇生法に基づき、PCPS実施施設患者群と非PCPS実施施設患者群に2分することとした。さらに、心停止後症候群の新しい治療として、低体温療法を、PCPS実施施設患者群と非PCPS実施施設患者群ともに導入することとした。

研究対象患者は、院外初回心停止波形が心室細動（ventricular fibrillation, VF）または無脈性心室頻拍（pulseless ventricular tachycardia）、119番通報から45分以内に病院到着、病院到着後も医師による15分間のCPRでも心停止状態などとした。プライマリ・エンドポイントは、心停止30日後の良好な神経学的転帰（グラスゴー・ピッツバーグ脳機能カテゴリーを使用）とした。統計学的手法は、従来の報告を集計し、30日後の良好な神経学的転帰は、PCPS実施施設患者群が約10%、非PCPS実施施設患者群が約2%とした。そして、 α エラーが0.005、 β エラーが0.20、脱落症例が20%と予測し、目標症例数を、PCPS実施施設患者群が120例、非PCPS実施施設患者群が240例とした。プライマリ・エンドポイントの検定手法は、2×2クロス集計表の検定を用いることとした。また、心停止30日後の良好な神経学的転帰などに関与する諸因子の分析として、重回帰分析の検定を用いることとした。さらに、長期転帰（良好な神経学的転帰）に対する効果の検証として、その患者登録終了を平成22年度9月30日とした。

A. 研究目的

心肺蘇生（cardiopulmonary resuscitation, CPR）と救急心血管治療のためのガイドライン

2005では、経皮的な心肺補助装置（percutaneous cardiopulmonary support, PCPS）を用いた侵襲的CPRのevidence based medicine (EBM)は、血流停止時間が短い心停止患者で、その原因が治癒可

能な場合（低体温や薬物中毒など）、もしくは心臓移植や血行再建により修復可能な場合に考慮すべきである (class 2 b) とした。1-32008 年 Lancet 誌に台湾 (Chen Y-S, et al) から院内心停止患者に対する PCPS の効果が報告された。Chen らは PCPS による蘇生法は有意に長期生存率を改善させた。しかし、低体温療法を併用しておらず、神経学的転帰の有意な改善は証明できなかった。4すなわち、院外心停止患者に対する PCPS (低体温療法を含む) を用いた侵襲的 CPR の EBM は、明らかでない。そこで、かかる点を検証する目的で、症例登録患者・統計学的手法・データ入力項目・倫理的配慮などを検討した。そして、2008 年 10 月から多施設共同前向き観察試験を開始した。

B. 研究プロトコル

B.1. 前向き研究の目的と研究仮説

B.1.1. 研究目的

OHCA 患者に対する侵襲的 CPR (PCPS と低体温療法など) が神経学的転帰を改善するか否かを明らかにすること。

B.1.2. 研究仮説

OHCA 患者に対する神経学的転帰の改善は、侵襲的 CPR (PCPS と低体温療法など) が、従来の CPR (低体温療法を含む) より優れている。

B.2. 対象患者

B.2.1. 選択基準

以下の全てを満たす OHCA の患者

- ・ 初回心電図所見が心室細動 (ventricular fibrillation, VF) または無脈性心室頻拍 (pulseless ventricular tachycardia) の院外心停止
- ・ バイスタンダー CPR の有無は問わない
- ・ 病院到着時心停止
- ・ 119 番通報から病院到着まで 45 分以内
- ・ 来院後 15 分の標準的 CPR でも自己心拍再開せず

B.2.2. 除外基準

以下のいずれかに該当する OHCA 患者は本試験に組み入れない。

- ・ 年齢 20 歳未満または 75 歳以上の場合
- ・ 発症前の日常生活動作 (activities of daily livings; ADL) が不良の場合
- ・ 原疾患が非心原生 (外傷、薬物中毒などの外因性、一次性頭蓋内疾患、導入前に診断が出来た急性大動脈解離、末期がん、など)
- ・ 偶発性低体温症 (深部体温 30℃ 未満)
- ・ 家族 (代諾者) の同意が得られないもの

●対象患者 (除外基準を含む) の根拠

1. 初回心電図所見が VF/VT 例は、CPR のよい適応である。OHCA 患者のうち初回心電図所見が心室細動 (ventricular fibrillation, VF) または無脈性心室頻拍 (pulseless ventricular tachycardia; VT) の例は、良好な神経学的転帰となる率が高い。しかし、院外初回心電図が VF/pulseless VT 例であっても病院到着時も心停止状態の場合、従来の CPR による良好な神経学的転帰の改善率は、極めて低値である。1-3, 5,6
2. 初回心電図所見が VF/VT の例は、心停止から初回心電図記録までの時間が短い。VF/VT による心停止であっても、初回心電図記録までの時間が遅延すると、神経学的転帰の改善が極めて困難な心静止に移行していく。5,6
3. 心停止から PCPS を駆動させるまでの時間が遅延すればするほど、神経学的転帰の改善が困難となる。その PCPS を駆動させるまでの時間は、心停止 45・60 分以内、最長約 90 分である。7-9 わが国の救急医療体制では、119 番通報から病院到着までに約 30 分 (中央値) の時間を有している。5,6
4. 心停止の原因が、非心臓性の場合、神経学的転帰の改善が極めて困難である。6
5. 若年者は、CPR 手法のガイドラインが、成人と異なる。高齢者は、PCPS 挿入時に大血管系に問題があることが多い。1-3
6. 偶発性低体温症 (深部体温 30℃ 未満) で心停止に陥っている例は、低体温療法を併用するため本研究には、不向きである。また、偶発性低

体温症（深部体温 30℃未満）で心停止に陥っている例は、多くの施設で PCPS を用いて復温している。1-3

B.3. 研究参加の施設要件

本研究の参加施設は、上記の適格基準を満たす症例に対して、常に PCPS を導入している、あるいはしていない、のいずれかである必要がある。各群の施設要件は以下に示す。

B.3-1. PCPS 群施設の要件

- 1) 適格基準に該当した全症例に対し、両群共通の治療プロトコル、および PCPS 群における治療プロトコルを適用する施設
- 2) 以下の場合を対象に含めて PCPS を実施する施設
 - a) 初回心電図が VF/VT で、その後心静止 (asystole) または無脈性電気活動 (pulseless electrical activity; PEA) に移行した症例
 - b) 初回心電図が VF/VT で、その後も VF/VT が持続している症例

B.3-2. Control 群の施設の要件

- 1) 適格基準に該当した全症例に対し、両群共通の治療プロトコル、および Control 群における治療プロトコルを適用する施設
 - 2) 以下の場合を対象に含めて PCPS を実施しない施設
 - a) 初回心電図が VF/VT で、その後 asystole または PEA に移行した症例
 - b) 初回心電図が VF/VT で、その後も VF/VT が持続している症例
- 尚、来院後 15 分以内に ROSC（1分以上）が得られた症例は今回の研究対象にならない。来院後の ROSC 症例に PCPS を実施する施設は、Control 群としての参加資格がある。

B.4. デザイン

前向き比較対照観察研究。

連結可能匿名化手法を用いて各参加施設のデータを集計する。

各参加施設は、通常行っている診療に基づいて、

PCPS 群、Control 群のいずれかの治療プロトコルを選択する。最終的には、研究実施責任組織において、各施設の適格性を判断し、どちらの治療プロトコルに従うかを決定する。

B.4-1. 倫理的配慮

参加施設の研究担当医師は、厚生労働省・文部科学省が作成した疫学研究に関する倫理指針（平成 20 年 12 月 1 日一部改正；http://www.niph.go.jp/wadai/ekigakurinri/H20_12_01_shishin-all.pdf）および厚生労働省が作成した臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日全面改正；<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/02/dl/s02049e.pdf>）に基づき、本研究のデータ提供の資料を作成し、各参加施設の倫理審査委員会に提出し、承認後に所属機関の長の許可を得る。

B.5. 症例登録の手順

- 1) 研究担当医師が保管する患者リストに、同意取得日および患者名と患者識別コードを対応させるために必要な事項を記載する
- 2) 研究担当医師が、初期登録情報をデータマネジメントセンターにインターネット経由（パスワード保護および暗号化対応済み）あるいは FAX で送付する
- 3) データマネジメントセンターで、適格性の判断を行い、結果を各参加施設の研究担当医師に通知する
- 4) 研究担当医師は、それぞれの施設に割り当てられた標準治療（PCPS、あるいは Control）に基づいて治療・管理を行う
- 5) 研究担当医師は、患者登録情報に誤りが発覚した場合は、速やかにデータマネジメントセンターに連絡し、登録情報の修正を行う。

B.6. 割り付け方法

適格基準に合致した患者に PCPS を常に施行できる施設は限られているため、日常診療において適格基準に合致する OHCA 症例に PCPS を積極的に導入している施設を PCPS 群に、導入していない施設（偶発性低体温症や薬物中毒、20 歳未満の CPA 等に対する積極的な導入は含まない）を Control 群に割り付ける。

B.7. 治療プロトコル

以下原則として各施設の規準に準拠するものとし、参考として既ガイドラインによる目標値を記述する。

B.7-1. 両群共通の治療プロトコル 1-3, 10,11

【気道・呼吸管理】

- 1) 低酸素血症を避ける
- 2) 過換気を避ける
- 3) PaCO₂ は正常範囲 (36-44mmHg) に保つ

【循環管理】

- 1) 緊急冠動脈造影 (emergency CAG: coronary angiography) : 急性冠症候群 (acute coronary syndrome; ACS) を疑う場合に実施し、適応があれば緊急経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention; PCI) を実施する。年齢、心電図、発症経過などから判断して ACS を疑う
- 2) 低血圧を避ける
- 3) 12 誘導心電図、胸部エックス線写真、電解質、心筋逸脱酵素をモニターし、心臓超音波検査を適宜実施する
- 4) 目標血圧: 平均血圧 (MAP: mean arterial pressure) で 65mmHg 以上
- 5) 目標時間尿量: 0.5ml/ 時間以上
- 6) その他の循環のパラメーター: 乳酸値 < 4.0mmol/L、混合静脈血酸素飽和度 (SVO₂) >=65% あるいは上大静脈酸素飽和度 >=70% などを適宜目標にしながら管理する
- 7) 中心静脈圧 (central venous pressure; CVP) 12-15mmHg
- 8) 心血管作動薬: [改訂 3 版] 救急蘇生法の指針 2005 <医療従事者用>に準拠 3
- 9) 抗不整脈薬: [改訂 3 版] 救急蘇生法の指針 2005 <医療従事者用>に準拠 3

【体温管理】

- 1) 深部体温を膀胱温、直腸温、または血液温でモニターし、低体温療法を導入する。
- 2) 低体温療法は、各施設の治療マニュアルに準拠

する。おおむね目標深部体温は 32-34℃ 前後、

- 3) 冷却速度は、1℃ / 時間以上 (4 時間以内に目標体温になるようにする)
- 4) 冷却持続期間は 24 時間以上、復温は緩徐に行なう。
- 5) 低体温療法の冷却法は、各施設に任せる。
- 6) 復温 (36℃ 以上 37℃ 未満) は緩徐に行なう。なお、心血管作動薬・補助循環装置などを使用しても、循環動態が安定しない場合には、深部体温 (膀胱温、血液温、直腸温など) を 37℃ 以上にならないように管理する。

【抗痙攣薬・鎮静薬・筋弛緩薬】

- 1) 抗痙攣薬: 種類および予防的投与に関しては問わない。一般に痙攣をみとめた場合には積極的に抗痙攣薬を投与する
- 2) 鎮静薬: 種類およびルーチン使用に関しては問わない。一般に低体温療法の冷却期間中、Shivering 出現時に使用する
- 3) 筋弛緩薬: ルーチン使用に関しては問わない。一般に鎮静を深くしても Shivering がコントロールできないときに使用する

【その他】

- 1) 血糖管理の実施については問わない。高血糖を避けつつ、低血糖もあわせて回避するように管理する
- 2) 感染・敗血症は、ガイドライン 12 に準拠する

B.7-2. PCPS 群における治療プロトコル

【PCPS】

- 1) 病院内で PCPS を導入することを原則とする
- 2) 導入決定とともに直ちにカニューレションの実施が可能になるように準備しておく
- 3) 使用機種: 種類を問わない
- 4) 送・脱血カニューレ挿入部位は、原則、大腿動・静脈とする
- 5) 送・脱血カニューレ挿入方法: 問わない
- 6) PCPS 作動までの時間は、119 番通報または心停止から 60 分以内を目標とし、90 分まで許容する。90 分を超えた症例は別途集積して検討する

- 7) PCPS 流量は、開始時最大流量（目標 4 L/min 以上）とし、循環動態を連続観察（血圧・心拍数）し、PCPS 流量を適宜調節する。13
- 8) 人工肺の交換頻度は、各施設の規準に準拠する
- 9) 抗凝固薬の種類は問わない
- 10) 活性化凝固時間（activated clotting time；ACT）は、各施設の規準に準拠するが、約 1.5-2.5 倍に調節する。
- 11) 下肢虚血の評価法を問わない（皮膚色調、関節硬直、アシドーシスの進行、乳酸値上昇、ドップラー血流低下、足背動脈の触知、足底温の左右差など）
- 12) 虚血下肢への送血方法を問わない
- 13) PCPS 離脱の規準：各施設の規準に準拠する（血圧、心拍数、左室壁運動、左室駆出時間、心係数、ETCO₂、尿量など）
- 14) PCPS 中断の規準は、1) 高度の循環不全：大量輸液・輸血や心血管作動薬を用いても PCPS の流量を維持できない場合、2) 中枢神経障害（各施設の規準に準拠）、3) 制御できない出血：カニューレ挿入部位からの出血、消化管出血など

【大動脈内バルーンパンピング

（IABP：intra aortic balloon pumping）

- 1) 原則として全例実施する。

B.7-3. Control 群における治療プロトコル

救急蘇生法の指針 1-3 に準拠した標準的 CPR を実施する。ROSC が得られ循環動態が安定していれば速やかに上記の低体温療法を実施する。ROSC は得られたが循環動態が安定しない場合には、心血管作動薬・補助循環装置などを使用する。

B.8. 評価項目

B.8-1. 主要評価項目

1) 心停止 1 ヶ月後のグラスゴー・ピッツバーグ脳機能全身機能カテゴリー（The Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance and Overall Performance Categories）における機能良好（CPC1）及び中等度障害（CPC2）（以下 favorable outcome）の合計数の割合

B.8-2. 副次的評価項目

- 1) 退院時の favorable outcome の割合
- 2) 退院 6 ヶ月後の favorable outcome の割合
- 3) 退院までに要した費用
- 4) 退院後に要すると推定される費用
- 5) 各種リスクファクターの保有（目撃者の有無、目撃者による CPR の有無等）

B.9. 解析

B.9-1. 主要解析

PCPS 群、Control 群における favorable outcomes の割合を、カイ二乗検定、またはフィッシャーの正確確率検定によって比較する。

B.9-2. 副次的解析

【各種リスクファクターと予後の関連】

PCPS 群を対象に、アウトカム変数を生存、ならびに favorable outcomes（退院時、退院後 1 ヶ月、6 ヶ月時点）、説明変数を、性、年齢、各種リスクファクター等としたロジスティック回帰分析を行い、各リスクファクターのオッズ比とその区間推定値を算出する。検定方法はワルド検定とし、有意水準は <0.05 とする。

【コスト】

入院総診療保険点数（DPC を導入している施設は、DPC 点数および出来高点数）から、PCPS 群、Control 群の費用の記述統計量を算出する。

B.10. 予定症例数

PCPS の予後に関する国内外の研究のレビュー及び本研究参加施設における PCPS 施行例のデータを後ろ向きに解析した結果より、各群の退院時のグラスゴー・ピッツバーグ脳機能全身機能カテゴリーが機能良好（CPC1）または中等度障害（CPC2）、またはそれに準ずるものの割合は、PCPS 群で約 10%、Control 群で約 2%、と予想された。これに基づき、 α エラー = 0.05、 β エラー = 0.20（カイ二乗法あるいは Fisher の正確確率検定）の条件で、各群に必要な症例数を計算したところ、各群 125 例ずつの症例数が必要と推定された。計算には SPSS Sample Power ver.2.0（SPSS, Inc., Chicago, IL, USA）を用いた。しかし、Control 群の患者に比して、PCPS 群の患者が少ないことが予想され、PCPS 群：