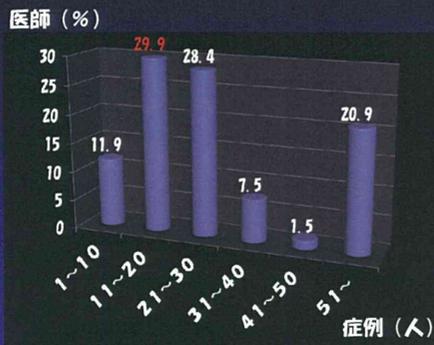


## ECPR経験症例数

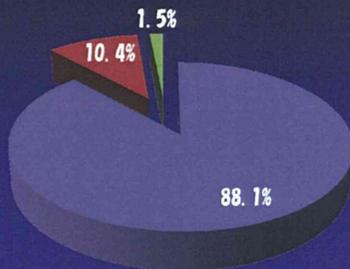


## 回路フライミング施行者

- ・ 臨床工学士 79.1%
  - ・ 医師 28.4%
  - ・ 看護師 6.0%
  - ・ その他 1.5%
- (複数回答可)

## カニューレション方法

■ 経皮的穿刺 ■ カットダウン ■ その他



## 送・脱血管挿入を行う場所

- ・ 処置室 (透視不使用) 73.1%
  - ・ 血管造影室 17.9%
  - ・ 処置室 (透視使用) 10.4%
  - ・ 透視可能な検査室 4.5%
  - ・ ドクターカー内 0%
- (複数回答可)

## 経皮的穿刺法の 経験がある医師 (17施設60人)

## 経皮的穿刺法の利点

- ・ 短時間で行える 55.9%
  - ・ 低侵襲 18.6%
  - ・ 出血が少ない 8.5%
  - ・ 簡単 6.8%
  - ・ 感染が少ない 3.4%
  - ・ その他 3.4%
  - ・ 特になし 3.4%
  - ・ 血管損傷が少ない 0%
- (単独回答)

## 経皮的穿刺法の欠点

- ・動静脈の判別が不確実 58.7%
- ・血管損傷が多い 11.1%
- ・血管確保に時間がかかる 11.1%
- ・その他 7.9%
- ・多数の経験が必要 4.8%
- ・特にない 4.8%
- ・出血が多い 1.6%
- ・感染が多い 0%

(単独回答)

## 主に経皮的穿刺法で行っている医師 (17施設59人)

## 経皮的穿刺法を選択する理由

- ・慣れている 39.7%
- ・速く行える 34.5%
- ・カットダウン法に不慣れ 10.3%
- ・簡単 10.3%
- ・血管確保が確実 5.2%
- ・動静脈の判別がしやすい 0%
- ・その他 0%

(単独回答)

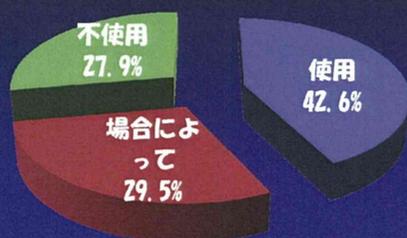
## 送・脱血管挿入を行う場所

- ・処置室 (透視不使用) 70.5%
- ・血管造影室 16.4%
- ・処置室 (透視使用) 11.5%
- ・透視可能な検査室 4.9%
- ・ドクターカー内 0%
- ・その他 0%

(複数回答可)

## シースイントロディューサー使用

■ 使用 ■ 場合によって使用 ■ 使用しない



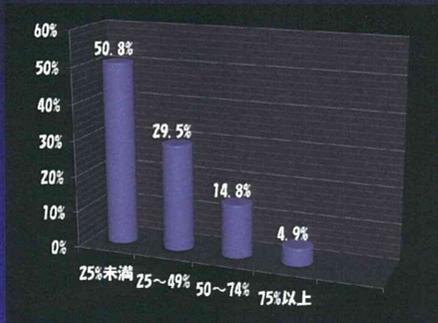
✓サイズは 5.4 +/- 1.4 Fr

## 動静脈の判別方法

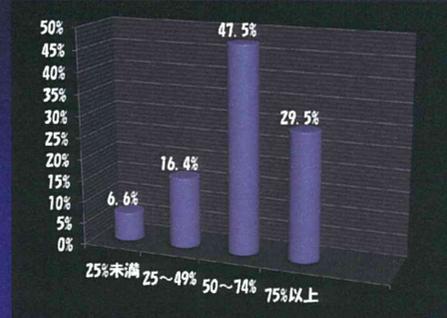
- ・血液の色で判別 52.5%
- ・透視によるワイヤー位置 36.1%
- ・エコーによるワイヤー位置 29.5%
- ・血液ガス所見 29.5%
- ・レントゲン写真でワイヤー位置 14.8%
- ・後で確認 4.9%
- ・その他 1.6%

(複数回答可)

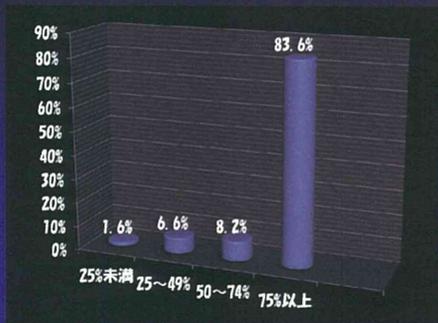
## 10分以内に可能な症例数



## 20分以内に可能な症例数



## 30分以内に可能な症例数



## 経皮的穿刺法でのカニューレーション時間

- ・ 目標時間：13.5 +/- 6.5分  
(特に決めていない：18.0%)
- ・ 最速時間：9.6 +/- 4.5分

## 穿刺部位をエコーで決定

- ・ 使用しない 44.3%
  - ・ 穿刺困難時使用 41.0%
  - ・ 必ず使用 9.8%
  - ・ 症例によって使用 4.9%
- (単独回答)

## ガイドワイヤー挿入時エコーを使用

- ・ 使用しない 54.1%
  - ・ 挿入困難時使用 26.2%
  - ・ 必ず使用 13.1%
  - ・ 症例によって使用 6.6%
- (単独回答)

## ワイヤー挿入に際し最も有用なエコー入射部位は

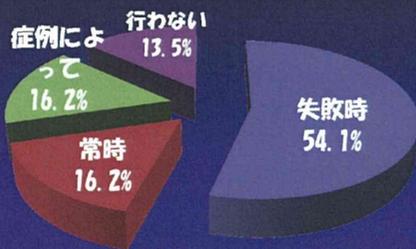
- ・ 穿刺部近傍 58.3%
- ・ 心窩部 38.9%
- ・ 下腹部 2.8%
- ・ その他 0%

(単独回答)

## カットダウン法の経験がある医師 (13施設37人)

## カットダウン法を行いますか

- 穿刺失敗時 ■ 常時行う
- 症例による ■ 現在行わない



## 動脈側のカットダウン方法

- ・ 血管表面まで露出 44.4%
- ・ 裏面に血管テープをかける 38.9%
- ・ 皮膚のみをカット 13.9%
- ・ 動脈には行わない 2.8%

(単独回答)

## 静脈側のカットダウン方法

- ・ 血管表面まで露出 55.6%
- ・ 裏面に血管テープをかける 25.0%
- ・ 皮膚のみをカット 13.9%
- ・ 静脈には行わない 5.6%

(単独回答)

## カットダウン法の利点

- ・ (确实性) 37.1%
- ・ 特にない 20.0%
- ・ 血管損傷が少ない 17.1%
- ・ 短時間で行える 11.4%
- ・ 出血が少ない 5.7%
- ・ 簡単 5.7%
- ・ 低侵襲 0%
- ・ 感染が少ない 0%

(単独回答)

## カットダウン法の欠点

- ・ 時間がかかる 32.4%
- ・ 出血が多い 29.4%
- ・ 感染が多い 17.6%
- ・ 多数の経験が必要 14.7%
- ・ 特にない 5.9%
- ・ 血管損傷が多い 0%
- ・ 動静脈判別が不確実 0%
- ・ その他 0%

(単独回答)

主にカットダウン法で  
行っている医師  
(4施設7人)

## カットダウン法を選択する理由

- ・ 血管確保が確実 57.1%
- ・ 動静脈の判別がしやすい 28.6%
- ・ 経皮的穿刺法に不慣れ 14.3%
- ・ 簡単 0%
- ・ 慣れている 0%
- ・ 速く行える 0%
- ・ その他 0%

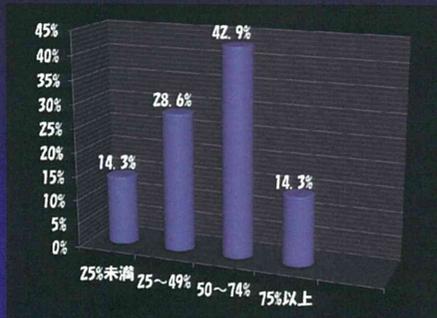
(単独回答)

## 動静脈の判別方法

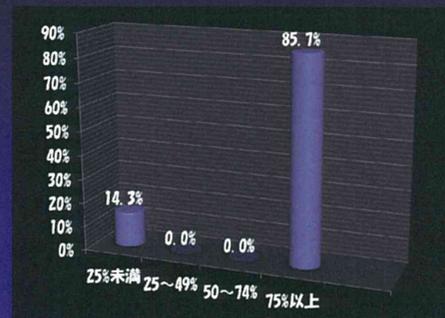
- ・ 目視で確認 71.4%
- ・ 血管を触った感触で判別 42.9%
- ・ 血液の色で判別 14.3%
- ・ 透視によるワイヤー位置 14.3%
- ・ エコーによるワイヤー位置 14.3%
- ・ 血液ガス所見 14.3%
- ・ レントゲン写真でワイヤー位置 0%
- ・ その他 0%

(複数回答可)

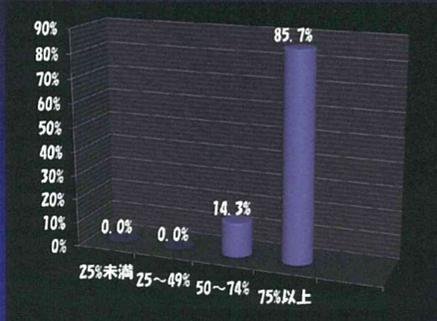
## 10分以内に可能な症例数



## 20分以内に可能な症例数



## 30分以内に可能な症例数



## カットダウン法でのカニューレーション時間

- ・ 目標時間：10.0 +/- 6.1分  
(特に決めていない：14.3%)
- ・ 最速時間：8.6 +/- 6.4分

## ガイドワイヤー挿入時エコーを使用

- ・ 使用しない 57.1%
  - ・ 挿入困難時使用 14.3%
  - ・ 必ず使用 14.3%
  - ・ 症例によって使用 14.3%
- (単独回答)

## ワイヤー挿入に際し最も有用なエコー入射部位は

- ・ 心窩部 66.7%
  - ・ 下腹部 33.3%
  - ・ 穿刺部近傍 0%
  - ・ その他 0%
- (単独回答)

## 冠動脈造影を 施行する医師 (11施設29人)

## 動脈穿刺で最初に選択する部位

- ・ 反対側の大腿動脈 75.9%
  - ・ 送血管にシース挿入 17.2%
  - ・ 橈骨動脈 6.9%
  - ・ 肘動脈 0%
  - ・ カットダウン 0%
- (単独回答)

## 動脈穿刺で二番目に選択する部位

- ・ 肘動脈 48.1%
- ・ 橈骨動脈 33.3%
- ・ 送血管にシース挿入 14.8%
- ・ 反対側の大腿動脈 3.7%
- ・ カットダウン 0%

(単独回答)

## カニューラ抜去方法

### 動脈側の抜去方法

- ・ 外科的に血管縫合 65.6%
- ・ 用手圧迫 34.4%
- ・ その他 0%

(単独回答)

### 静脈側の抜去方法

- ・ 用手圧迫 68.8%
- ・ 外科的に血管縫合 29.7%
- ・ その他 1.6%

(単独回答)

## カニューレーション 時間の比較

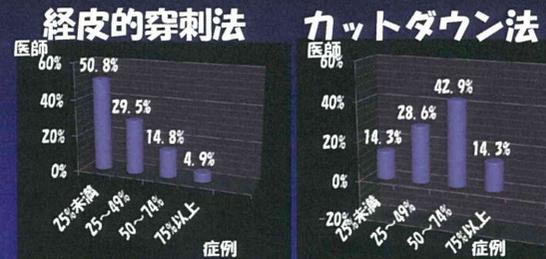
## 経皮的穿刺法での カニューレーション時間

- ・ 17施設60人の医師が回答
- ・ 目標時間：13.5 +/- 6.5分  
(特に決めていない：18.0%)
- ・ 最速時間：9.6 +/- 4.5分

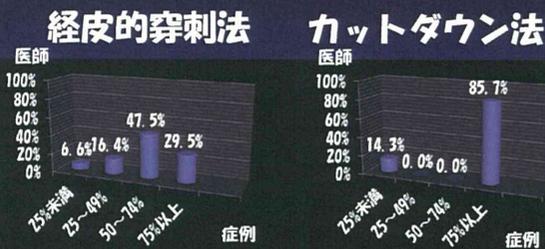
## カットダウン法での カニューレーション時間

- ・ 4施設7人の医師が回答
- ・ 目標時間：10.0 +/- 6.1分  
(特に決めていない：14.3%)
- ・ 最速時間：8.6 +/- 6.4分

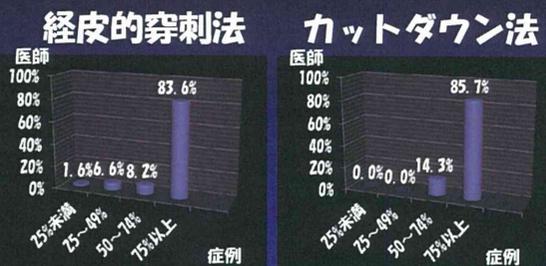
## 10分以内に可能な症例



## 20分以内に可能な症例



## 30分以内に可能な症例



## 結論

- ✓ 全体の約7割の症例は非透視下にカニューレーションが行われていた
- ✓ 約9割の医師が経皮的穿刺法を選択していた
- ✓ エコーガイドを常に併用は約1割であった

## 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 多施設共同研究デザインとECPRLレジストリー項目の提言

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・ピッツバーク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、 $\alpha$ エラーが0.005、 $\beta$ 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。<sup>1,3</sup>

2008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。<sup>4</sup> 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。<sup>1,3,5,6</sup>

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。<sup>5,6</sup>
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。<sup>7,9</sup> 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。<sup>5,6</sup>
4. 心停止の原因が、非心臓性の場合は、神経学的転帰の改善が極めて困難である。<sup>6</sup>
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。<sup>1,3</sup>
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。<sup>1,3</sup>

### 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) 適格規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) 以下の場合を対象を含めて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) 適格規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) 以下の場合を対象を含めて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](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/s0204-9e.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

適格規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規準に合致する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<sup>1-3, 10, 11</sup>

#### 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) PaCO<sub>2</sub>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<4.0 mmol/L、混合静脈血酸素飽和度 (SVO<sub>2</sub>) >=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管理する
- 7) 中心静脈圧 (central venous pressure; CVP) 12-15mmHg  
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<sup>3</sup>
- 8) 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<sup>3</sup>

#### 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<sup>12</sup>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。<sup>13</sup>

- 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、ETCO<sub>2</sub>、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<sup>13</sup>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ヵ月後のグラスゴー・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ヵ月後の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ヵ月、6ヵ月時点)、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<sup>2</sup>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、 $\alpha$ エラー=0.05、 $\beta$ 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：Control群=1:2でリクルートすること想定して必要症例数を計算するとPCPS群94例、Control群188例が必要であるが、20%程度の脱落・中止を考慮し、PCPS群120例、Control群240例を目標とする。

研究終了年は平成24年3月であり、副次解析の6ヶ月転帰を考慮し、本研究の登録終了年月日を平成23年9月30日とすることとした。

適格症例は、PCPS群が253例、Control群が175例、総計428例であった。PCPS群の患者が少ないことが予想されたが253例と目標症例の3倍に達した。一方、Control群は目標症例数の73%に止まった。しかし、当初の目標症例数各群125例に到達していたことより、本研究の対象症例数は、充分であると評価した。

### B.11. 観察及び検査項目

主要、副次的解析に加え、継続的なCPR患者に対する診療の質の評価を行っていくことを目的として、下記の項目を患者登録の一環として収集する。

患者基本情報

- 年齢（歳）
- 性別
- 身長（cm）
- 体重（kg）
- BSA
- 原因疾患
- 診断名
- 目撃者の有無
- 心停止の状況
- バイスタンダー CPRの有無
- バイスタンダー CPR実施者の種類

- 市民の分類など

PCPS開始前の患者の状態、CPRの内容

- 来院前、来院時、来院後の心電図（ECG）波形
- 来院前、来院後の除細動回数
- 来院前、来院後のエピネフリン投与量（mg）
- 来院後のアトロピン投与量（mg）
- 来院後のバソプレシン投与量（mg）
- 抗不整脈剤投与の有無
- 来院前、来院時の死戦期呼吸の有無
- 左右瞳孔径（mm）
- 深部体温（℃）
- 体温測定部位
- 胸骨圧迫法（用手・機械的）
- 搬入時血清NH3値（ug/dl）
- 気管挿管の有無
- ROSC（自己心拍再開）の有無など

時間経過

- 最終心停止から病着までの時間（分）
- 心停止から119番通報までの時間（分）
- 119番通報から現着までの時間（分）
- 現着から現発までの時間（分）
- 現発から病着までの時間（分）
- 病着からPCPS作動までの時間（分）など

PCPS

- PCPS装着期間（時間）
- PCPS平均的流量（L/分）
- 使用した人工肺の数（単位）
- 一次的合併症
- 二次的合併症
- 挿入困難例
- PCPS中止理由
- PCPS回路への熱交換器の組込
- 対光反射の回復
- 縮瞳の有無
- 死戦期呼吸を含む呼吸の出現など

その他

- emergency CAGの有無
- CAGの所見
- PCIの有無

- PCIによる疎通の有無
- IABPの有無
- 血液浄化実施の有無
- 低体温療法併用の有無
- 低体温療法の目標体温 (°C)
- 目標体温までの到達時間 (時間)
- 低体温持続時間 (時間)
- ペースメーカーの有無など

#### アウトカム

- ICU在室日数 (日)
- 入院日数 (日)
- 自己心拍再開 (ROSC) の有無
- Pittsburgh Cerebral Performance Scale
- 死亡原因など

#### コスト

- 入院総診療保険点数 (点)
- PCPS管理に関した職種別人数 (人)
- 各職種がPCPS管理に要した時間 (分) など

#### B.11. 以上のSAVE-J研究における入力画面を別紙に示す。

#### B.12. SAVE-Jのパイロット研究としての自施設のPCPS・低体温療法・PCIを含む侵襲的CPRの前向きパイロット研究論文

Circulation Journal 誌に掲載 (2010;74:77-85) された論文を別紙に示す。

#### B.13. 結論

本分担研究では、OHCA症例を対象としたPCPS・低体温療法による侵襲的CPRの効果を検証するために、臨床研究のデザイン、解析等の科学的側面を検討し、プロトコルを作成し、運用を開始した。適格症例は、PCPS群が253例、Control群が175例、総計428例であった。

本研究のPCPSの効果の検証に、本研究の観察及び検査項目は不備がなく満足できた。しかし、低体温療法の効果の検証に関しては、低体温療法開始までの時間、目標深部体温到達までの時間など、PCIの効果の検証に関しては、PCIまでの時

間、TIMI flow grade 3到達までの時間など、その他、心停止後症候群の包括的治療に関しては、充分でなかった。しかし、観察及び検査項目数を増やせば増やすだけ、その入力質は低下する。

本研究は、国際的に注目されている臨床研究であり、迅速かつ精確な分析とその成果報告が求められている、国際CPRガイドライン改訂に大きく寄与する素晴らしい研究成果であった。

#### D. 文献

1. American Heart Association. 2005 American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2005;112: IV-1-IV-205.
2. International Liaison Committee on Resuscitation. 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation*. 2005;112:III-1-III-136.
3. 日本救急医療財団心肺蘇生法委員会. 日本版救急蘇生ガイドライン策定小委員会: 救急蘇生法の指針2005<医療従事者用> 3rd edition; 2005.
4. Chen Y-S, Lin J-W, Yu H-Y, Ko W-J, Jerny J-S, Chang W-T, Chen W-J, Huang S-C, Chi N-H, Wang C-H, Chen L-C, Tsai P-R, Wang S-S, Hwang J-J, Lin F-Y. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observation study and propensity analysis. *Lancet* 2008; 372: 554-64.
5. SOS-KANTO committee. Incidence of ventricular fibrillation in patients with out-of-hospital cardiac arrest in Japan: Survey of survivors after out-of-hospital cardiac arrest in Kanto area (SOS-KANTO). *Circ J*.

- 2005;69:1157-1162.
6. SOS-KANTO study group. Cardiopulmonary resuscitation by bystanders with chest compression only (SOS-KANTO) : an observational study. *Lancet*. 2007;369:920-926.
  7. Chen Y-S, Chao A, Yu H-Y, Ko W-J, Wu I-H, Chen RJ-C, Huang S-C, Lin F-Y, Wang S-S. Analysis and results of prolonged resuscitation in cardiac arrest patients rescued by extracorporeal membrane oxygenation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:197-203.
  8. Hase M, Tsuchihashi K, Fujii N, Nishizato K, Kokubu N, Nara S, Kurimoto Y, Hashimoto A, Uno K, Miura T, Ura N, Asai Y, Shimamoto K. Early defibrillation and circulatory support can provide better long-term outcomes through favorable neurological recovery in patients with out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin. *Circ J*. 2005;69:1302-1307.
  9. Kano H, Yamazaki K, Nakajima M, Endou A, Sano K, Matsui T, Uegaki S, Henzan N, Okada M, Makise H, Igarashi N, Katou N, Satou T. Rapid induction of percutaneous cardiopulmonary bypass significantly improves neurological function in patients with out-of-hospital cardiogenic cardiopulmonary arrest refractory to advanced cardiovascular life support. *Circulation*. 2006;114 (supplement) :II-348.
  10. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Bottiger BW, Callaway C, Clark RSB, Geocadin RG, Jauch EC, Kern KB, Laurent I, Longstreth Jr WT, Merchant RM, Morley P, Morrison LJ, Nadkarni V, Peberdy MA, Rivers EP, Rodriguet-Nunez A, Sellke FW, Spaulding C, Sunde K and Hoek TV. Post-Cardiac Arrest Syndrome. Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and Prognostication. A Consensus Statement From the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa) ; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation* 2008;118; 2452-83.
  11. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW, Kloeck WG, Billi J, Bottiger BW, Morley PT, Nolan JP, Okada K, Reyes C, Shuster M, Steen PA, Weil MH, Wenzel V, Hickey RW, Carli P, Vanden Hoek TL, Atkins D, for the international Liaison Committee on Resuscitation. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2003;108:118-121.
  12. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R *et al*: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008, 36 (1) :296-327.
  13. 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;36:776-783.

## E. 研究発表

- 1) Ken Nagao : With invasive cooling?. 11th International Consensus Conference. Puerto Rico,2009.4.24
- 2) Ken Nagao : 15 Minutes Door-to-Pump: The Tokyo Experience with ECPB. Emergency Cardiopulmonary Bypass Network Conference. Center for Resuscitation Science University of Pennsylvania Health System Philadelphia, USA ,2009.5.4
- 3) 渡辺和宏, 菊島公夫, 富永善照, 石井充, 蘇我孟群, 池田晴美, 八木司, 長尾建 : PCPS 院外心臓性心肺停止患者における短期的脳蘇生評価. 第12回日本脳低温療法学会、札幌、2009.7
- 4) Ken Nagao, Kimio Kikushima, Kazuhiro Watanabe, Eizo Tachibana, Yoshiteru Tominaga, Katsusige Tada, Mitsuru Ishii, Nobutaka Chiba, Asuka Kasai, Taketomo Soga, Masakazu Matuzaki, Kei Nishikawa, Yutaka Tateda, Harumi Ikeda, and Tukasa Yagi : Abstract P147: Early Induction of Mild Hypothermia During Cardiac Arrest Enhances Neurological Benefits for Patients With Out-of-hospital Cardiac Arrest Who Underwent Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation. AHA scientific sessions 2009, Orlando, Florida, USA, November, 2009
- 5) 長尾建 : 蘇生後症候群に対する低体温療法. 第15回日本脳神経外科救急学会. 東京. 2010.2.26
- 6) 長尾建 : 日本循環器学会蘇生科学シンポジウム「循環器救急医療委員会の小委員会活動

報告-2008年度から2009年度-」.蘇生科学「心停止から生還」:胸骨圧迫心臓マッサージ・低体温療法・冠再灌流療法 蘇生科学小委員会より. 第74回日本循環器学会総会・学術集会. 京都. 2010.3.7

- 7) Ken Nagao, Eizo Tachibana, Kei Nishikawa, Tsukasa Yagi, Naohiro Yonemoto, Shinichi Shirai, Morimasa Takayama, Hiroshi Nonogi, Takeshi Kimura : Abstract 99: Efficacy of the AHA 2005 Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation After Out-of-Hospital Cardiac Arrest . AHA scientific sessions 2010, Chicago, Illinois, USA, November, 2010
- 8) Ken Nagao : Cooling is Not Enough : We Need Extracorporeal Cooling! . AHA scientific sessions 2010, Chicago, Illinois, USA, November, 2010

## F. 知的財産の出願・登録状況

特になし

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）  
分担研究報告書

分担研究施設におけるPCIとの併用効果のデータ集積に関する研究

研究分担者 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 講師  
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

初期調律が心室細動の院外心停止に関しては自動体外式除細動器（automated external defibrillator, AED）の普及により転帰が改善傾向にある。ところが、標準的救命処置抵抗性の急性冠症候群による院外心停止に関しては、病院収容後の経皮的心肺補助装置（percutaneous cardiopulmonary support, PCPS）を用いた体外循環式心肺蘇生法（extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, ECPR）や原因治療のための経皮的冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention, PCI）および大動脈内バルーンポンピング（intra-aortic balloon pumping, IABP）による補助、そして蘇生後脳症を代表とする心停止後症候群に対する低体温療法などが有効な治療法として報告されている。しかし、それらを組み合わせた複合治療が有効な臨床像は不明である。

SAVE-J研究に登録された症例の中で分担研究者所属5施設において冠動脈造影検査により急性冠症候群と診断された76例の冠動脈造影検査および治療所見について後ろ向きに診療録調査した。6ヶ月後神経学的転帰良好例の特徴は、冠攣縮・自然再疎通例もしくは、一枝病変・再灌流療法成功例であり、発症から再灌流療法まで短時間で達成できた症例の神経学的転帰が良好であった。

プレホスピタルおよび院内体制の整備による発症から再灌流療法までの時間短縮が難治性心室細動症例の転帰改善に寄与する可能性が示唆された。今後は多施設共同前向き研究により検証する必要がある。

である。

最近では、院外心停止の治療成績の評価は、自己心拍再開率から社会復帰率へと移行してきた。院外心停止の原因が多岐にわたることが院外心停止に関する社会復帰率を含めた治療成績を一概に論じることを阻害する因子になっている。多くの院外心肺停止の原因を特定できないことが問題点として挙げられる。心停止の治療は、原因治療が重要であることは言うまでもないが、原因不明なものを含めて検討することが治療戦略の確立に支障をきたしていると考えられる。

そこで、本研究では、初期調律がVFの院外心停止で現場の救急隊活動から病院収容後も含め通常の蘇生処置に反応しない急性冠症候群を原因とする症例を対象とした。

## A. 研究目的

総務省消防庁がまとめている救急蘇生統計（ウツタイン統計）の解析によると、近年、AED（automated external defibrillator, 自動体外式除細動器）の使用を含めた院外心停止への対策が普及し、救命率および社会復帰率が急速に改善しつつある。特に初期調律が心室細動（ventricular fibrillation, VF）の院外心停止症例では、病院到着前に自己心拍再開が得られる場合には良好な転帰が期待できるため、初期調律VFの症例が注目されている。ところが、電気的除細動を含めた通常の蘇生処置に反応しない初期調律VFの院外心停止患者については転帰改善対策が難渋しており、良好な転帰に寄与する治療戦略の考案が急務

急性冠症候群の原因治療には早期の経皮的冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention, PCI）が推奨されている。また、急性冠症候群症例の心原性ショックに対する大動脈内バルーンパンピング（intra-aortic balloon pumping, IABP）の効果も認識されている。さらに、標準的救命処置抵抗性の心停止に対する経皮的心肺補助装置（percutaneous cardiopulmonary support, PCPS）を用いた体外循環式心肺蘇生法（extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, ECPR）、そして蘇生後脳症を代表とする心停止後症候群に対する低体温療法（therapeutic hypothermia, TH）などが有効な治療法として報告されている。ところが、院外心停止に対してそれらを組み合わせた治療法の効果は不明である。また、それらを組み合わせた治療が有効な患者の臨床像も不明である。

この不明点を明らかにするために、本研究は、SAVE-J（study of advanced life support for ventricular fibrillation with extracorporeal circulation in Japan、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多施設共同研究）に登録された症例における急性冠症候群を原因とする患者について分担研究者の所属する5施設を対象に冠動脈造影所見を後ろ向きに調査した。

## B. 研究方法

### 1) 対象

2008年9月から2011年9月までに適格基準（①年齢：20歳以上、74歳以下、②初回心電図波形：VF、③119番通報または心停止から病院到着まで45分以内、④医師接触後15分以内の自己心拍再開なし）を満たしSAVE-Jに登録された428例中、分担研究者5施設から登録された130例の中で、入院時に冠動脈造影検査を施行された106例を抽出し、冠動脈造影所見から急性冠症候群と診断された76例について解析した。

なお、SAVE-Jとは、確認された最初の心停止調律がVFで救急隊により電氣的除細動を含めた

蘇生処置が行われ、さらに病院収容後に標準的救命処置を15分間施行しても自己心拍の再開が得られない20歳以上74歳未満の症例に対してPCPSを使用した治療群とPCPSを使用しない治療群に施設ごとに割り付けた前向き観察研究（非ランダム化比較対照試験）であり、全428例の登録症例中、PCPS群は253例、非PCPS群は175例であった。

### 2) 分担研究者所属5施設

- 帝京大学医学部附属病院
- 駿河台日本大学病院
- 札幌医科大学附属病院
- 日本医科大学附属病院
- 横浜市立大学附属市民総合医療センター

### 3) 対象者の調査方法

分担研究者所属5施設においてSAVE-Jに登録した130例の中で入院時に冠動脈造影により急性冠症候群と診断された76例について、冠動脈造影所見を後ろ向きに調査した。なお、背景因子についてはSAVE-J研究登録内容を利用した。

### 4) 調査項目

#### <背景因子>

年齢、性別、身長（cm）、体重（kg）、BSA（ $m^2$ ）、BMI（ $kg/m^2$ ）、心停止の目撃者（witness CPA）の有無、目撃者による心肺蘇生（bystander CPR）の有無、PCPS開始直前のリズム（VF、PEA、Asystole）、病院収容後PCPS開始までの胸骨圧迫方法（手動的、機械的）、心停止からPCPS開始まで一過性自己心拍再開の有無

#### <時間因子>

心停止から119番通報（分）、119番通報から救急隊現場到着（分）、救急隊現場到着から救急隊現場出発（分）、救急隊現場出発から病院到着（分）、心停止から病院到着（分）、病院到着からPCPS開始（分）、心停止からPCPS開始（分）

#### <PCPS>

PCPS挿入困難の有無、PCPS挿入後の最大流速（L/min）、合併症の有無（輸血を要する出血/血腫の合併の有無、虚血性合併症の有無、感

染の有無)、PCPS中止の理由(安定した循環、脳循環障害、循環不安定)、PCPS使用期間(時間)

#### <PCPS以外の機械補助>

低体温療法目標温度(℃)、低体温療法目標体温までの到達時間(時間)、低体温療法目標体温持続時間(時間)、血液浄化の有無、IABP使用の有無

#### <転帰>

自己心拍再開の有無、ICU滞在期間[解析対象76例中、生存退院14例のみの検討](日)、死亡の有無、死亡原因(多臓器障害、心不全、脳障害)、退院時CPC(5,4,3,2,1)、1ヶ月後CPC(5,4,3,2,1)、6ヶ月後CPC(5,4,3,2,1)

※なおCPC(Cerebral Performance Category)とは、脳機能を5段階評価するカテゴリーであり、CPC 1は機能良好、CPC 2は中等度障害、CPC 3は重度障害、CPC 4は植物状態、CPC 5は脳死・死亡である。中等度障害は片麻痺や言語障害あるも自立可、重度障害は寝たきり等で自立不可の状態をさし、CPC 1-2を通常、社会復帰と定義する。

#### <冠動脈造影検査>

対象疾患(STEMI、その他)、初回冠動脈造影検査(発症24時間未満、その他)、冠動脈造影検査時自己心拍再開の有無、冠動脈造影検査と低体温療法の優先順位

※STEMI: ST elevation myocardial infarction, ST上昇型心筋梗塞

#### <冠動脈造影検査所見>

冠攣縮の有無、器質的狭窄病変の有無、病変枝数、有意狭窄病変の所在(LMT, LAD, LCX, RCA)、責任血管(LMT, LAD, LCX, RCA)、責任血管狭窄度、側副血行路の有無

※LMT: left main coronary trunk, 左冠動脈主幹部、LAD: left anterior descending coronary artery, 左冠動脈前下行枝、LCX: left circumflex coronary artery, 左冠動脈回旋枝、RCA: right coronary artery, 右冠動脈

#### <血行再建>

緊急および待機的血行再建の有無、血栓溶解療法の有無、PCIの有無、冠動脈バイパス手術(CABG, coronary artery bypass grafting)の有無

#### <緊急PCI>

緊急PCIの有無、対象血管、治療前TIMI flow grade (0, 1, 2, 3)、治療後TIMI flow grade (0, 1, 2, 3)、緊急PCI成功の有無、来院から冠動脈造影検査まで(分)、来院からPCIまで(分)、来院からTIMI flow grade 2/3まで(分)

※TIMI flow grade

TIMI grade 0: 完全閉塞

TIMI grade 1: 明らかな造影遅延あり末梢まで造影されない

TIMI grade 2: 造影遅延を認めるが、末梢まで造影される

TIMI grade 3: 末梢まで正常に造影される

#### 5) 研究デザイン

多施設共同後ろ向き診療録調査

#### 6) 解析方法

6ヶ月後神経学的転帰良好群(CPC 1)とそれ以外(CPC 2, 3, 4, 5)に分類して両群間を比較した。通常、CPC 1-2を社会復帰と定義し脳機能良好群とするが、本研究では、6ヶ月後CPC 2に該当する症例がいなかったため、CPC 1のみを神経学的転帰良好群とした。

各計測値は平均値±標準偏差で表し、頻度は%で表した。統計解析についてはIBM SPSS Statistics Version 19を使用し、2群間の比較にはMann-WhitneyのU検定を行った。p<0.05を有意差の判定とした。

両群間で有意差のあるものを多変量解析し6ヶ月後神経学的転帰良好に寄与する因子を検討した。

#### 7) 研究期間

SAVE-J研究期間と同じく

2008年9月から2011年9月まで

(倫理面への配慮)

#### 1) 実施に関する配慮

本研究は実態調査、登録研究であり、介入研究