

201222002B

厚生労働科学研究費補助金による循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

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

課題番号： H 2 2 - 心筋 - 0 2

平成 2 2 ~ 2 4 年度 総合研究報告書

研究代表者 野々木 宏

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

課題番号： H 2 2 - 心筋 - 0 2

平成 2 2 ~ 2 4 年度 総合研究報告書

研究代表者

野々木 宏 国立循環器病研究センター 客員部長
静岡県立総合病院 院長代理

研究分担者

花田 裕之	弘前大学大学院医学研究科
長谷 守	札幌医科大学医学部
坂本 哲也	帝京大学医学部 救急医学・蘇生学
笠岡 俊志	山口大学大学院医学系研究科/熊本大学医学部附属病院
菊地 研	獨協医科大学病院 心臓・血管内科
長尾 建	日本大学医学部 駿河台日本大学病院
佐瀬 一洋	順天堂大学大学院医学研究科
木村 一雄	横浜市立大学附属市民総合医療センター
嘉田 晃子	国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター
横山 広行	国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門
住吉 徹哉	榊原記念病院 循環器内科
藤本 和輝	国立病院機構熊本医療センター
米本 直裕	国立精神・神経医療研究センター
小川 久雄	熊本大学大学院
白井 伸一	小倉記念病院 循環器科

目 次

I . 総括研究報告 1

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 野々木 宏、他

II . 分担研究報告

1. 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 7
研究分担者 長谷 守 札幌医科大学救急集中治療医学講座 講師
研究協力者 國分宣明 札幌医科大学内科学第二講座 助教
2. 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 8
研究分担者 花田 裕之 弘前大学大学院医学研究科
救急災害講座准教授
3. 心原性心停止と急性心筋梗塞の超急性期治療について
. 9
研究分担者 笠岡 俊志 熊本大学医学部附属病院
救急・総合診療部 教授
4. 心停止心拍再開後昏睡状態にある患者に対する低体温療法に関する研究
. 14
研究分担者 長尾 建 駿河台日本大学病院循環器科
5. 循環器救急システムに関する研究
. 26
研究分担者 木村 一雄 横浜市立大学附属市民総合医療センター 教授
研究協力者 田原 良雄 横浜市立大学附属市民総合医療センター 講師
6. 院外心停止における心肺蘇生実施時間の影響に関する研究
. 33
研究分担者 米本 直裕 国立精神・神経医療研究センター 生物統計解析室 室長
7. 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 35
研究分担者 住吉 徹哉 日本心臓血管振興会附属榊原記念病院 副院長
研究協力者 桃原 哲也 日本心臓血管振興会附属榊原記念病院 部長
8. 急性心筋梗塞に関する超急性期医療について
. 36
研究分担者 藤本 和輝 国立病院機構熊本医療センター循環器内科 医長

- I. 総括研究報告
- II. 分担研究報告
- III. 市民公開講座
- IV. 班会議
- V. J-PULSEⅢ 資料
- VI. J-PULSEⅢ 学会発表

I . 総括研究報告書

研究要旨：

本研究の目標は、治療開始までの時間の短縮をはかるためモバイルテレメディシンを導入し、適切な搬送システムやオンラインメディカルコントロールシステムを構築し、地域全体を1つの仮想病院としてネットワーク化をはかること、また、急性心筋梗塞発症時に市民が適切な判断が可能となる教育システムや啓発方法を開発し、受診までの遅れを防止する。更には、低体温療法、再灌流療法、補助循環療法の確立を行い、院内心停止への実態と対策の検討も合わせて行う。その結果、根拠に基づく医療として日本人の特性に応じた救命率向上対策としての診療体制の確立を目指すものである。

3年間の成果：(1)急性心筋梗塞症に対する12誘導心電図伝送による搬送時間短縮と再灌流療法までの時間短縮効果の検討を開始した。吹田市と横浜市において12誘導心電図の事前伝送による時間短縮効果を検証し、使用しない場合に比べ再灌流療法までの時間が約20-30分短縮することが明らかとなった。また、最終年度には伝送の普及をはかるため簡便なワイヤレス12誘導心電図伝送システムを開発し、実証実験で有用性を国際発信し、救急車あるいはドクターヘリでの有用性を検討した。(2)初年度に全国市町村の循環器系死亡率と循環器2次救急医療施設までの搬送時間を全国マップに表示し、搬送時間が長い場合に死亡率が高くなる地域が存在することを明らかにした。そのような地域ではドクターヘリなどの搬送手段の活用が望まれることを提言した。また、一般市民へのアンケート調査を行い、急性心筋梗塞の症状の低理解度や119番通報の低利用度が判明したため、ホームページによる啓発や動画によるビデオ配信を行った。最終年度には、症状と疾病の解説また班研究から提唱している最新の心肺蘇生法の動画をDVDとして提供し、ホームページや携帯端末のアプリケーションとして提供し、市民公開講座等で広く啓発を行った。

(3)急性心筋梗塞の発症から再灌流療法までの時間遅延があることを分担研究で明らかにし、最終年度にはその実態を調査し早期治療までの課題を明らかにするため、班員施設におけるそれぞれのステップの時刻調査方法を確立し、多施設登録を開始した。(4)心原性心停止心拍再開後の低体温療法の確立のため多施設共同登録試験

(J-PULSE-HYPO)を実施し、452例の世界最大規模のデータ解析の結果を国際発信し、初年度、次年度に米国心臓協会(AHA)で18題の報告を行い、International Collaboration Awardを受賞した。最終年度には、心室細動例以外の心停止への有効性も明らかにした。その成果をもとに、低体温療法の維持時間をクラスターランダム化により12-24時間と36時間実施施設にわけ、多施設前向き共同試験を実施し、標準化に向けて解析予定である。また、初年度に治療抵抗性心室細動に対するニフェカラントの登録試験の最終報告を行い、2010年蘇生ガイドライン改定に貢献した。

(5)入院後の予後や急変例への対策を検討するため院内ウツタイン様式による院内心停止例への多施設共同登録データ491例を解析し、基礎疾患や心停止原因、週末夜間での救命率が低いこと、モニターの有効性、心不全例での一般病棟での発生が高いこと、小児と成人の差異、第一救助者のCPRトレーニングによる救命率の効果を検討し、今後の対策に関する有益な情報提供を行った。最終年度には、循環器疾患では特に心不全例での転帰が不良であることを明らかにし、増悪前の介入が必要であることを国際発信した。

分担研究者

花田裕之	弘前大学大学院医学研究科
長谷 守	札幌医科大学医学部
坂本哲也	帝京大学医学部
笠岡俊志	山口大学/熊本大学
菊地 研	獨協医科大学
長尾 建	駿河台日本大学医学部
佐瀬一洋	順天堂大学大学院
木村一雄	横浜市立大学附属市民 総合医療センター
嘉田晃子	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
住吉徹哉	榊原記念病院
藤本和輝	国立病院機構熊本医療センター
米本直裕	国立精神・神経医療研究センター
小川久雄	熊本大学大学院生命科学研究部
白井伸一	小倉記念病院
安田 聡	東北大学大学院 (平成 23 年度まで)

研究協力者

田原良雄	横浜市立大学附属市民 総合医療センター
桃原哲也	榊原記念病院
小島 淳	熊本大学医学部附属病院
國分宣明	札幌医科大学医学部

A. 研究目的

本研究の目標は、治療開始までの時間の短縮をはかるためモバイルテレメディシンあるいは12誘導心電図伝送システムなどを導入し、適切な搬送システムやオンラインメディカルコントロールシステムを構築し、地域全体を1つの仮想病院としてネットワーク化をはかること、また、急性心筋梗塞発症時に市民が適切な判断が可能となる教育システムや啓発方法を開発し、受診までの遅れを防止する。更には、低体温療法、再灌流方法、補助循環療法の確立を行い、院内心停止への実態と対策の検討

も合わせて行う。その結果、根拠に基づく医療として日本人の特性に応じた救命率向上対策としての診療体制の確立を目指すものである。

B. 研究方法

(1) 全国循環器救急医療施設と搬送時間の解析データから、地域毎に必要な搬送システムを割り出す(嘉田・米本・佐瀬・野々木)。モバイルテレメディシンなどによる12誘導心電図伝送での搬送時間短縮と再灌流療法までの時間短縮効果を検討する(花田・菊地・木村・横山・野々木)。地域の急性心筋梗塞登録から発症から入院までの課題を検討する(小川・藤本)。搬送時間短縮のため搬送システムの検討を行う(笠岡)。

(2) 発症から基幹病院までの時間の遅れを検討するため、一般市民、罹患患者、一般医、専門医へのアンケート調査を行い、その結果から適切な啓発ツールの開発を行う(菊地・野々木・嘉田・米本・佐瀬)。

(3) 急性心筋梗塞の発症から再灌流療法までの時間遅延の実態を調査し早期治療までの課題を明らかにするため、班員施設におけるそれぞれのステップの時刻調査方法を確認し、多施設登録を開始する(横山・嘉田)。

(4) 急性心筋梗塞症の重症例(心拍再開後)に対する低体温療法、補助循環、再灌流療法の適用の標準化を図るため多施設共同登録試験の結果を解析し、更に無作為比較試験を開始する(笠岡・長尾・白井・長谷・坂本・横山・野々木・嘉田・米本)。治療抵抗性心室細動に対するニフェカランの登録試験の解析を行い、蘇生ガイドライン改定にエビデンスを提供する(安田)。わが国で頻度の高い冠攣縮性狭心症による心停止の特徴を明らかにし対策立案を行

う(安田)。

(5)入院後の予後や急変例への対策を検討するため院内ウツタイン様式による院内心停止例への登録システムの確立と多施設共同研究の結果から対策立案のためのデータ解析、また院外心停止の対策検討のため全国院外心停止登録データ解析を行う(横山・野々木・米本)。

C. 研究結果

(1)心疾患と脳血管障害において、搬送時間と死亡率の関係を全国レベルで評価した。市区町村ごとの性、年齢による違いの影響を調整してもなお、死亡率が高く搬送時間が長い地域が明らかになった。各地域の地理的、社会人口的特徴によって、施設までのアクセスの違いと死亡率との関係は異なっている可能性が示唆され、地域ごとに詳細な分析が必要であることが示唆された(嘉田・米本)。病院での時間遅延を検討し、初期診療医が循環器医であった場合に、来院からカテーテル治療までの時間(Door-to-Balloon時間)が平均29分短かった。また勧告の90分以内の達成率は循環器医で51%に対して非循環器医では23%と低率であった。また、その時間の遅延に影響する因子は、側壁梗塞、夜間週末受診、救急車非利用、非循環器医の初期診療であった(木村)。また、Door-to-Balloon時間は平均60分に対して、発症から来院時間が2.1時間と長く、搬送前の心電図伝送の有用性が期待されるとした(住吉)。

モバイルテレメディシンを含めた12誘導心電図伝送による搬送時間短縮と再灌流療法までの時間短縮効果を検討した。12誘導伝送方法として、花田はスマートフォンでの画像伝送、横山・野々木はモバイルテレメディシン、木村はFaxによる事前伝送を試みた。Faxや携帯電話のカメ

ラ機能を用いた伝送が検討されモバイルテレメディシンとの比較検討が提案された(花田)。全車両に12誘導心電図伝送が可能な地域で、記録による現場滞在時間の延長は2分以内で、その後の活動時間短縮となることが明らかになった(木村)。

12誘導心電図の事前伝送による時間短縮効果を検証し、使用しない場合に比べ再灌流療法までの時間が約20-30分短縮した(横山・野々木)。また、最終年度には伝送の普及をはかるため簡便なワイヤレス12誘導心電図伝送システムを開発し、実証実験で有用性を国際発信し、救急車あるいはドクターヘリでの有用性を検討した。

更に予後に影響する因子は高齢女性とショック併発例であり(藤本)、熊本県急性心筋梗塞ほぼ全例の登録から、2004年/2005年と2010年/2011年と比較すると発症数が減少し、総死亡率はやや増加し、それには80歳以上の高齢者の比率が増えていることが影響している。一方、心原性心停止の発症数は増加している。高齢者や重症例の発症予防対策や重症化する前に早期搬送するなどの対策が必要と指摘した(小川・小島)。非ST上昇型急性心筋梗塞の定義を確立することは登録作業に重要であるため、高感度トロポニンTの有用性が検討された(住吉・桃原)。3ng/ml未満をカットオフ値とすると感度と陰性的中率100%となり、超急性期の診断に有用とした。

(2)一般市民へのアンケート結果から、急性心筋梗塞の症状の理解度が低く、119番通報の利用度が低いことが判明したため、動画によるDVDツール『心臓発作の警告症状-あなたの大切な人を救うために知っておきたいこと-』を作成した。更に、この内容をホームページで公開し、更に複数の携帯電話会社のアプリケーションと

して提供を行い、また市民公開講座で双方向性の質疑にDVDを使用して啓発に役立てた。(3) 最終年度に、急性心筋梗塞の発症から再灌流療法までの時間遅延の実態を調査し、早期治療までの課題を明らかにするため、班員施設におけるそれぞれのステップの時刻調査方法を確立した。班員施設における急性心筋梗塞の多施設登録を開始した(横山・嘉田)。(4)心原性心停止心拍再開後の低体温療法の確立のため多施設共同登録試験(J-PULSE-HYPO)を行い、452例のデータを解析し米国心臓協会(AHA)で11題の報告を行い、International Collaboration Awardを受賞した(長尾・笠岡・長谷・横山・白井・野々木)。初回心停止心電図は、心室細動(VF)が341例(80.2%)、無脈性電気活動(PEA)が50例(11.8%)、心静止(Asystole)が34例(8.0%)であった。これらVF、PEA、Asystole例の良好な神経学的転帰改善率は、各々63.8%、32.0%、17.6%であった(長尾)。急性冠症候群を原因とし冠動脈形成術および低体温療法を施行した186名を来院時の血糖値300mg/dlで2群に分類した。高血糖群は独立した神経学的予後不良の因子であった。低体温療法と共に血糖管理が重要であることを明らかにした(白井)。笠岡は、目標温度によってL群(32~33℃)およびM群(34~35℃)の2群の比較では、生存率および神経学的予後良好率には有意差を認めなかった。L群は不適切な温度管理の頻度が有意に高く(48% vs 29%)、低体温の合併症の頻度も高かった(48% vs 29%)。合併症のうち、特に不整脈の発生頻度が高かった(19% vs 5%)。より低い目標温度は合併症を増加させる可能性があり、冷却法や全身管理についてさらなる検討が必要であるとした。心停止から心肺再開までの時間が30分以内の症例に

おいて、低体温療法による生命予後、高次脳機能保護効果を認めた(横山・白井)。低体温からの復温速度を2.0℃/12時間未満、1.0-1.9℃/12時間、1.0℃/12時間以上の3群に分け、至適復温時間の検討がなされた(長谷・國分)。復温時間2.0℃/12時間の迅速群でも転帰や安全性は同等であり急速な復温は可能であるとした。冷却方法としてカテーテルを用いた血管内冷却システムの有用性が検討された(笠岡)。心静止やPEA例への低体温療法は、心室細動例に対する効果より劣るが、心停止から16分以内では効果に差がないことを明らかにした(長尾)。これらの登録データの成果を踏まえ、心原性心停止心拍再開後の低体温療法に関する前向き病院無作為割り付け比較試験(クラスターランダム化)の方法を確立し、至適持続時間と低体温導入方法について検討を開始した(横山・嘉田・米本・野々木)。また、安田らは初年度に治療抵抗性心室細動に対するニフェカランの登録試験の最終報告を行った。また、器質的な心疾患がない院外心停止蘇生16例を対象に誘発試験を行い、冠攣縮あるいはVFの陽性率を検討し、冠攣縮単独3例、VF単独3例、両者合併10例であった。VSA陽性例ではカルシウム拮抗薬が投与、全例にICD植込みが行われ、平均18ヶ月観察を行った。VF陽性群では4例(31%)にICD適切作動を伴うVF再発が認められたのに対し、冠攣縮単独群では認められなかった。今後のICD適応について検討が必要であるとした。(5)入院後の予後や急変例への対策を検討するため院内ウツタイン様式による院内心停止例への多施設共同登録試験491例の結果を解析し、基礎疾患や心停止原因、週末夜間での救命率が低いこと、モニターの有効性、心不全例での一般病棟での発生が高いことを米国との比較で実証し、また

最終年度に心不全例での一般病棟での発生が高いこと、モニターの有用性を報告した（横山・野々木）。また、病院外での心停止例に対する有効な手段として市民による電氣的除細動の実施があるが、若年者（5歳から25歳未満）における十分なエビデンスが存在していないため、総務省の院外心停止データベースを用いて検討を行った。除細動実施までの時間の中央値が13分であり、時間短縮が課題であり学校教育などの啓発が課題であるとした（米本）。

D. 考察

生活習慣病の代表的疾患である心筋梗塞は生活習慣の変化や高齢化を迎えるにあたり急速な増加が予想されており、厚生労働行政上の大きな課題となっている。地域における最大死因である循環器疾患発生という健康危機発生に対して循環器救急医療では早期診断による適切な搬送と、病院前救護、特にメディカル・コントロール体制の整備が重要であり、致命率を減少させるためには、発症早期に専門病院へ時間遅れなく搬送し、ST上昇型急性心筋梗塞では発症から2時間以内に冠動脈の再灌流の適用を含めた超急性期医療の提供が必要である。そのためには、地域医療圏で、24時間体制で手術療法を含めた血行再建

が可能な救急医療体制の構築と早期受診と心停止時の心肺蘇生法が実施できるように市民への啓発が必要である。

本研究では国民・医療従事者の疾患や発症時の認識調査から、治療までの遅れの要因を分析し、また搬送時間と予後の関係から適切な専門施設の配置や必要とされる搬送形態について検討を行った。全国の循環器救急医療の均てん化をはかるためには、具体的な対策案として、12誘導心電図伝送の有用性を示し、ワイヤレス12誘導心電図伝送システムやモバイルテレメディシンなどの情報通信を活用して、遠隔地域への支援とともにドクターヘリやドクタージェット、ドクターカーなどとの連携を提唱した。更に重症例の救命は集約的な治療が必要であり、我が国がリードしている低体温療法や補助循環について多施設共同研究から国際的なエビデンス発信を行い、クラスターランダム化試験を実施し、心原性心停止から心拍再開した症例への集中治療ケアの標準化の必要性を提唱した。これらの結果が、プレホスピタルから回復期医療までを含めた診療体制の標準化に資し、国民の健康と安全を守る保健・医療・福祉における向上が期待される。

Ⅱ. 分担研究報告書

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

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

研究分担者 長谷 守 札幌医科大学救急医学講座 講師
研究協力者 國分宣明 札幌医科大学内科学第二講座助教

研究要旨：院外心停止蘇生後の低体温療法における急速な復温が神経学的転帰に与える影響について検討。12時間2.0℃での復温は、生命及び神経学的転帰に悪影響がないことが確認された。

A. 研究目的

院外心停止蘇生後の低体温療法における急速な復温が、神経学的転帰に与える影響について検討。

B. 研究方法

対象患者を復温速度により3群rapid群（2.0℃/12時間未満）、moderate群（1.0-1.9℃/12時間）slow群（1.0℃/12時間以上）に分け、第30病日の死亡率神経学的転帰（Cerebral performance category: CPC score）を比較検討。（倫理面への配慮）
ヘルシンキ宣言および疫学研究に関する倫理指針を遵守して実施。

C. 研究結果

他群に比較しrapid群は低体温持続時間が有意に短かったが、年齢、性別、発症目撃の有無、目撃者の心肺蘇生、初期心電図波形、搬入前心拍再開率、目標体温に差を認めなかった。3群間における第30病日の死亡率、神経学的転帰良好CPC 1～2に有意差を認めなかった。

D. 考察

急激な復温による脳障害を報告する動物実験結果が示されているが、臨床で復温速度を詳細に検討した報告は少ない。今回の検討により12時間2.0℃での復温は、生命及び神経学的転帰に対して悪影響がないことが確認された。

E. 結論

低体温療法における復温では、12時間2.0℃でも安全であると考えられた。

F. 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：Nobuaki Kokubu, Mamoru Hase, et al: Impacts of rewarming speed differences on outcomes of therapeutic hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest: Is rapid rewarming efficient? ESC 2012, Munich Germany

Nobuaki Kokubu, Mamoru Hase, et al: Cooling duration and rewarming speed in therapeutic hypothermia for out-of-hospital cardiac arrest: How should we combine the protocols? AHA ReSS 2011, Orlando

Nobuaki Kokubu, Mamoru Hase, et al: Impacts of rewarming speed Differences on outcomes of Hypothermia in out-of-hospital Cardiac arrest: An analysis in J-Pulse Hypo-registry. AHA ReSS 2010, Chicago

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：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）
（総合）分担研究報告書

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

研究分担者 花田 裕之 弘前大学大学院 医学研究科救急災害医学 准教授

研究要旨 急性心筋梗塞が疑われる傷病者に救急車内で記録した心電図を伝送するために、固定型伝送装置、スマートフォンでの伝送、ワイヤレス型心電計を導入し、救命士に心電図教育を行ったところ、心電図伝送と診断能力向上が認められた。伝送された症例の総虚血時間は2時間以内となった。

A. 研究目的

急性心筋梗塞症に対する救急システム構築へのアプローチとしての循環器救急医療における遠隔医療の活用—循環器救急医療における12誘導伝送など遠隔医療の地域におけるモデル化—

B. 研究方法

循環器救急医療における心電図伝送について、救急車車載モニターからの12誘導伝送装置（「レーダーサーク」受信側固定）、携帯型12誘導伝送装置「富士の国」（受信側スマートフォン）、携帯電話の写真電送（既存のモニターを撮影してスマートフォンで受信）を利用し、それぞれの実用における利点・問題点を検討した。同時に1回/月の救命士に対する心電図講義を行った。

（倫理面への配慮）

個人情報の管理徹底

C. 研究結果

①急性心筋梗塞例で心電図伝送された場合受診から再灌流までは平均90分であった。

②心電図が電送されると同時に救命士が診断している場合がほとんどであった。

③単純な携帯写真を用いた伝送が10例で最も多く、レーダーサークが2例であった。

④単純な携帯写真を用いたものではモニター誘導のみの伝送が50%であったが、専門医による判定により、診断可能であった。

D. 考察

導入直後は伝送少なかったが、心電図教育を続けることと、器機が簡便になることで件数が増えた。新しい器機が利用

されにくい原因は、救急隊の交代勤務と救急隊全員が救命士でない地方医療圏の事情が考えられた。器機の普及とともに救急隊教育が重要であることが、心電図伝送の一般化に必要な可能性が示唆された。12誘導心電図の救急現場への普及には現場への携帯性、受信側の携帯性が必要であり、ワイヤレス伝送装置がより有効な可能性はある。

E. 結論

①既存の救急車に搭載されている現有の心電図モニターの写真電送で心筋梗塞診断が可能である。

②12誘導心電図装置普及までは既存のモニター活用が可能である。

③救命士に対する、心電図教育は心電図記録と伝送に障壁をなくし、くわえて診断能力も向上する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第59回心臓病学会シンポジウム「急性冠症候群の治療戦略」

第26回冠疾患学会シンポジウム

「地方医療圏における急性心筋梗塞治療の問題点と対策」

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得 なし 2. 実用新案登録

なし 3. その他 なし

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
「心原性心停止と急性心筋梗塞の超急性期治療について」

研究分担者 笠岡 俊志 熊本大学医学部附属病院 救急・総合診療部

研究要旨

【平成 22 年度】心原性院外心停止患者の神経学的予後改善のために実施される低体温療法に関する多施設共同登録試験に参加し、低体温療法の目標温度と神経学的予後の関連について検討した。対象は研究に参加した 14 施設において、2005 年 1 月から 2009 年 12 月までに登録された心原性院外心停止患者である。冷却法や目標温度、持続時間等については各施設の方法を容認した。登録された患者を目標温度によって L 群（32～33℃）および M 群（34～35℃）の 2 群に分類し、群間比較を行った。神経学的予後は、退院時の Cerebral Performance Category（CPC）で評価し、CPC 1 または 2 の場合に予後良好と定義した。本レジストリーには 452 例が登録されたが、目標温度が不明な 2 例は検討対象から除外した。心停止から心拍再開までの時間は中央値で 25 分であった。L 群と M 群の比較では、生存率（77% vs. 77%）および神経学的予後良好率（60% vs. 55%）には統計学的有意差を認めなかった。一方、M 群と比較して、L 群では冷却時間が有意に長く（43 時間 vs 25 時間）、core cooling 法の頻度が有意に低かった（28% vs 50%）。また、L 群は不適切な温度管理の頻度が有意に高く（48% vs 29%）、低体温の合併症の頻度も高かった（48% vs 29%）。合併症のうち、特に不整脈の発生頻度が高かった（19% vs 5%）。本分担研究では、低体温療法の目標温度は神経学的予後に影響しなかった。より低い目標温度は合併症を増加させる可能性があり、至適な目標温度は 34℃と考えられるが、適切な温度管理を行うために冷却法や全身管理についてさらなる検討が必要である。

【平成 23 年度】1) 第 4 回国際低体温シンポジウムにおいて心原性院外心停止患者に対する低体温療法の目標温度と神経学的予後の関連について発表した。現時点では至適な目標温度は 34℃と考えられるが、適切な温度管理を行うために冷却法や低体温療法中の全身管理についてさらなる検討が必要である。2) 平成 23 年 1 月から運航が始まった山口県ドクターヘリにおいて心血管疾患に対する効果について検討した。急性冠症候群や大動脈解離などで根本的治療可能な病院への搬送時間が救急車より短縮される可能性が示唆された。

【平成 24 年度】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（J-PULSE-Hypo-DC）に参加し、12-24 時間冷却群で患者登録を実施した（平成 24 年 12 月末で 4 例）。2) 急性心筋梗塞発症からの時間遅延に関する多施設共同登録調査（J-PULSE-A）に参加し山口大学病院に搬送された発症から 24 時間以内の急性心筋梗塞症例を登録した（平成 24 年 12 月末で約 40 例）。3) 日本冠疾患学会内科系トレーニングワークショップ：心原性心停止の心拍再開後のケアを学ぶ（平成 24 年 12 月 13 日）に実行委員として参加し血管内冷却システムに関するレクチャーを行った。

A. 研究目的

【H22】心原性院外心停止患者の神経学的予後改善のために実施される低体温療法に関する種々の検討課題のうち、本分担研究では目標温度と神経学的予後の関連について検討し、至適な目標温度について提言する。

【H23】急性心筋梗塞をはじめとする心血管疾患に対するドクターヘリの有用性を検討する。

【H24】急性心筋梗塞発症からの時間遅延に関する多施設共同登録調査を実施する。

B. 研究方法

【H22】1) 研究の対象：2005年から2009年までの5年間に心拍再開した病院外心停止患者で、

①20歳以上、②心原性の心室細動(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、の4項目を満たし、低体温療法を実施した患者。除外基準：妊婦、大動脈解離、肺動脈塞栓症、薬物中毒、発症前ADL不良(重度の脳卒中既往例、虚血性脳症、重度の認知症が明らかな例)の患者。

2) 低体温療法：各参加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°C~34°C) であり冷却法は以下のいずれかの方法である。①クーリングブランケットやアイスパックを用いて体表面から冷却する手法。②4°Cに冷却した輸液(細胞外液製剤)を1~20急速に静脈内投与する手法。③血液を体外循環で冷却する手法。④血管内冷却システム。また、復温時間は24~48時間である。

3) 評価項目：①生存または死亡(24時間、7日、1ヶ月、3ヶ月、退院時)。②Cerebral Performance Category (CPC) を用いた脳機能評価(退院時、3カ月後)。

4) 観察項目およびデータ収集：観察項目は、①年齢、性別、原疾患等の患者背景情報および

転帰に関する情報。②低体温療法に関する情報：目標温度、冷却時間、合併症、他

5) 分析：本分担研究では、登録された患者を目標温度によってL群(32~33°C)およびM群(34~35°C)の2群に分けて解析を行った。神経学的予後は、退院時のCerebral Performance Category (CPC) で評価し、CPC 1または2の場合に予後良好と定義した。2群間で、生存率、神経学的予後良好率、体温コントロールの精度、合併症等について比較検討した。

【H23】山口県ドクターヘリの出動実績を調査し、搬送時間等について評価する。

【H24】山口大学病院に搬送された発症から24時間以内の急性心筋梗塞(AMI)症例を登録する。

C. 研究結果

【H22】本レジストリーには452例が登録されたが、目標温度が不明な2例は本分担研究の検討対象から除外した。心停止から心拍再開までの時間は中央値で25分であった。L群とM群の比較では、生存率(77% vs. 77%)および神経学的予後良好率(60% vs. 55%)には統計学的有意差を認めなかった。一方、M群と比較して、L群では冷却時間が有意に長く(43時間 vs 25時間, $P=0.0021$)、core cooling 法の実施頻度が低かった(28% vs 50%, $p=0.0056$)。また、L群は不適切な温度管理の頻度が有意に高く(48% vs 29%, $p=0.0073$)、低体温の合併症の頻度も高かった(48% vs 29%, $p=0.014$)。合併症のうち、特に不整脈の発生頻度が高かった(19% vs 5%, $p=0.0003$)。

【H23】ドクターヘリの出動は1年間で165回行われ、疾患の内訳では、心血管疾患25例、脳血管疾患32例、外傷60例、他であった。心血管疾患の内訳では、急性冠症候群8例(現場2例、転院6例)、急性大動脈解離9例(現場2例、転院7例)、他であった。救急現場から救命救急センターまでの搬送時間を救急車と比較すると平均約30分の短縮を認めた。

【H24】平成24年12月末までで約40例のAMI症例を登録し、発症からの時間経過を解析した。

D. 考察

【H22】心肺蘇生の国際ガイドラインでは、院外でのVFによる心停止後、心拍再開した昏睡状態の成人患者に対しては、低体温療法（12～24時間、32～34℃）を施行すべきと提言している。しかしながら、至適冷却温度は決定されておらず、さらに、至適な冷却方法、冷却期間、復温速度等も未解決のままである。本分担研究では、低体温療法の効果に関する多施設共同登録試験の集積データを用いて、低体温療法に至適な目標温度について検討を行った。実施された目標温度を2群に分けて解析した結果、目標温度は神経学的予後良好率に影響していなかった。さらに、より低い目標温度（L群）では合併症の頻度も高かった。冷却による合併症のうち、特に不整脈の頻度に有意差を認めたと、不整脈の種類については調査を行っておらず、今後の検討課題と考えられた。また、より低い目標温度（L群）の場合、体温コントロールが不適切な割合が高く、特に過冷却を高頻度に認めた。体温コントロールの精度は、冷却法にも影響を受けると考えられる。本レジストリーでは、精度の高い体温管理が可能なcore cooling法（血管内冷却システムなど）の頻度が、L群で低く、体温コントロールに影響を与えた可能性は否定できない。本分担研究の結果から、至適な目標温度は34℃と考えられるが、適切な温度管理を行うために冷却法や低体温療法中の全身管理についてさらなる検討が必要である。

E. 結論

【H22】本分担研究では低体温療法の目標温度は神経学的予後に影響せず、より低い目標温度は合併症を増加させる可能性がある。現時点における至適な目標温度は34℃と考えられるが、適切な温度管理を行うために冷却法や低体温療法中の全身管理についてさらなる検討が必

要である。

【H23】救急現場から根本的な治療（PCIや手術）が可能な病院へできる限り早く搬送する上でドクターヘリは有効と考えられ、さらなる検討が必要である。

【H24】急性心筋梗塞発症からの時間遅延の要因として、①患者の認識、②救急隊の判断、③来院後の対応など、複数の要因が関与することが示唆された。日本冠疾患学会内科系トレーニングワークショップ：心原性心停止の心拍再開後のケアを学ぶ（平成24年12月13日）に実行委員として参加し、「血管内冷却システムによる体温管理」というタイトルでレクチャーを行った。血管内冷却は比較的少ない労力で、より精度の高い体温管理が可能なシステムと考えられるが、本邦で使用可能なサーモガードシステムは、低体温療法目的での使用が保険診療上制限されており、今後予定されている臨床研究の成果が期待される。

F. 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 笠岡俊志、大塚洋平、牟田口 真、他：救急救命士による心肺蘇生中の胸骨圧迫の質的評価と課題。日臨救急医学会誌 2010；13：283-288.
- 2) 笠岡俊志、大塚洋平、山本隆裕、他：山口県における救急隊目撃心停止の現状と対策の検討。日臨救急医学会誌 2010；14：405-409.
- 3) 金田浩太郎、笠岡俊志、他：山口県宇部市におけるドクターカー運用の現状と内因性心肺停止患者に対する効果の検討。日臨救急医学会誌 2012；15：387-392.

2. 学会発表

1) Kasaoka S, Tsuruta S, Nagao K, et al:
Impact of Target Core Temperature on
Neurological Outcome of Cardiac Arrest
Patients Treated with Therapeutic
Hypothermia. Resuscitation Science
Symposium, American Heart Association,
2010.11.14, Chicago.

2) Kasaoka S, Tsuruta S, Nagao K, et al:
Effect of Target Core Temperature on
Neurological Outcome of Out-of-Hospital
Cardiac Arrest Patients Treated with
Therapeutic Hypothermia. The 4th

International Hypothermia Symposium,
2011.9.16, Tokyo

3) 笠岡俊志, 戸谷昌樹, 田中亮, 他: 山口
県におけるドクターヘリ導入の経緯と今後の
課題. 第18回日本航空医療学会総会. 平成23
年11月12日. 長崎.

4) 笠岡俊志, 河村宜克, 戸谷昌樹, 他: 山
口県ドクターヘリにおける離島への出動体制
の整備状況と課題. 第40回日本救急医学会総
会・学術集会. 平成24年11月13日. 京都.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
特になし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
笠岡俊志、大塚洋平、牟田口真、熊谷和美、金子唯、河村宜克、鶴田良介、前川剛志	救急救命士による心肺蘇生中の胸骨圧迫の質的評価と課題	日本臨床救急医学会雑誌	13巻	283～288	2010年
笠岡俊志、大塚洋平、山本隆裕、戸谷昌樹、宮内崇、金田浩太郎、河村宜克、小田泰崇、鶴田良介、前川剛志	山口県における救急隊目撃心停止の現状と対策の検討	日本臨床救急医学会雑誌	14巻	405～409	2010年
金田浩太郎、細本翔、宮内崇、河村宜克、小田泰崇、笠岡俊志、鶴田良介	山口県宇部市におけるドクターカー運用の現状と内因性心肺停止患者に対する効果の検討	日本臨床救急医学会雑誌	15巻	387～392	2012年

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）
総合（分担）研究報告書

心停止心拍再開後昏睡状態にある患者に対する低体温療法に関する研究
研究分担者 長尾 建 駿河台日本大学病院循環器科

研究要旨

平成20, 21年度に低体温療法の対象患者や戦略を分析し、低体温療法の多施設共同研究レジストリーを作成し、その運用を開始した。2010年までに452例が登録され、各々の分析グループを組織し、その解析を実施した。そして、アメリカ心臓病学会で2010年10題、2011年5題、2012年1題発表した。このうち原著論文として2題報告した。さらに無作為比較試験を企画し、現在進行中である。同時に低体温療法の普及・啓発ため、講習会の開催を開始した。

A. 研究目的

2005年に改変された心肺蘇生 (cardiopulmonary resuscitation, CPR) と救急心血管治療のガイドラインの中で、蘇生後の治療として低体温療法 (Therapeutic hypothermia) がEBMレベルClass 2a, 2bとしてはじめて登場した。そこで、多施設共同研究 (J-PULSE-Hypo) を実施し、低体温療法の効果を検証することとした。

B. 研究方法

J-PULSE-Hypo 低体温療法のレジストリーを作成 (平成20年度) し、その登録を開始した。目標低体温療法実施症例を500例とした。各々が分担研究テーマを決定し、その分析をおこない、国内外の学会で発表し、原著論文化している。これらの研究結果から、新しい企画を立案することとした。

(倫理面への配慮)

各々の施設の倫理委員会で本研究は承認された。
(NCT 00901134)

C. 研究結果

2010年アメリカ心臓病協議会 (AHA) にてJ-PULSE-Hypo 研究10題を発表し、Award for International Group Collaboration to Advance Resuscitation Scienceを受賞した。また、その1つの研究がDAILY NEWS誌に掲載された。

原著論文 Circ J 2011;75:1063-1070の概要を示す。低体温療法を実施した452例の平均年齢は、58.6±13.5歳、男性は375例、初回心停止波形は心室細動VFが68.9%、無脈性電気活動(PEA)が13.7%、心静止(Asystole)が9.1%であった。心停止～心拍再開までの時間(中央値)は26分、目標深部体温の33.9±0.4度と冷却持続時間は31.5±13.9時間。循環補助のIABPは40.1%、PCPSは22.6%に使用されていた。30日後の生存率は80.1%で、30日後の良好な神経学的転帰は55.3%であった。

原著論文 Circ J 2012;76:2579-2585の概要を示す。対象は上記452例のうち、目撃された心停止、目標深部体温が32～34度、かつ冷却持続時間が12～72時間を選出した。そして、初回心停止波形により、non VF例(75例)とVF例(297例)に2分し、その転帰を比較した。心停止から心拍再開までの時間の中央値は、non VF例がVF例より有意に延長(30分 vs 22分, P=0.008)していた。そこで心拍再開までの時間を4分位を用い、4群に分け、その転帰を比較した。この結果、心拍再開までの時間が16分以内の群は、non VF例とVF例と同等で高値(90% vs 92%)であった。

D. 考察

J-PULSE-Hypoの成果より、我が国の低体温療法の戦略が明らかとなり、その転帰は欧米の報告より、良好であると考えた。この成因として、緊急冠動脈造影と冠再灌流療法(PCI)が多いこと、心拍再開後のショック状態例に循環補助(IABP, PCPS等)を用いていることが挙げられた。そして、non VF例も心拍再開までの時間が短いと良い適応になることが示唆された。また、現在進行中の冷却持続時間の無作為試験でも世界に発信していきたい。これらの成果より、我が国で低体温療法を普及・啓発させるために講習会を企画し、開始している。

E. 結論

3年間の研究で、心停止後心拍再開するも昏睡状態にある成人に対する低体温療法は、有効・有益・有用であると結論した。日本では、毎年心臓が原因で突然心停止に陥る患者は約6万人にも上る。この社会復帰率は8%以下であり、低体温療法のさらなる研究が必要であると結論した。

F. 研究発表

1. 学会発表

1. Shinichi Shirai, Kenji Ando, Yoshimitsu Soga, Ken Nagao, Hiroshi Nonogi, Hiroyuki Yokoyama, Yonemoto Naohiro, Masashi Iwabuchi, Hiroyoshi Yokoi, and Masakiyo Nobuyoshi. Abstract 14823: Impact of Hyperglycemia at Admission on Thirty Days Clinical Outcomes for the Out-of-hospital Cardiac Arrest of Patients Acute Coronary Syndrome Undergoing Coronary Intervention with Hypothermia Therapy. Circulation. 2010; 122: A14823.
2. Masafumi Toh, Shunsuke Takaki, Masataka Taguri, Yoshio Tahara, Kazuo Kimura, Ken Nagao, Naohiro Yonemoto, Hiroyuki Yokoyama, Hiroshi Nonogi, and J-PULSE-Hypo Investigators. Abstract 133: Relation Between Initial Arterial Blood pH Levels and Neurological Outcomes in Patients Treated With Hypothermia After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: J-PULSE-Hypo Registry. Circulation. 2010; 122: A133.