

CPR denotes cardiopulmonary resuscitation; EMS emergency medical service; AED automated external defibrillator. Conventional CPR indicated chest compression with rescue breathing, as a type of bystander-initiated CPR. Favorable neurological outcome indicates cerebral performance category 1 or 2 at one month, ROSC return of spontaneous circulation. Percentages or mean values were calculated on the basis of the available data in overall or each subgroup of arrests (family or nonfamily witnessed) in the respective year. The percentage of conventional CPR was calculated in patients who received bystander-initiated CPR, including conventional and compression-only CPR. Trends in the proportion of family member witnessed arrests among overall arrests were analyzed by using univariate regression models. Trends in other categorical and continuous variables were analyzed with the use of univariate regression models and linear tests, respectively, in overall or each subgroup of patients. P values were for trend. Plus-minus values are means \pm SD. Missing data was included in the presence of CPR initiated by bystanders (1 in family member's in 2007), witness-CPR time (1 in family member's in 2007; 1 in nonfamily member's in 2009), the presence of conventional CPR (2 in nonfamily member's in 2007), the presence of bystander's AED (1 in family member's in 2007), witness to AED time (1 in nonfamily member's in 2007; 1 in nonfamily member's in 2009), and witness to EMS arrival time (6 in 2005, 3 in 2006, 4 in 2007, and 2 in 2008 in family member's; 5 in 2005, 5 in 2006, 4 in 2007, and 3 in 2008 in nonfamily member's).

Appendix 2. Univariate analysis of factors associated with ventricular fibrillation as the initial rhythm and outcome parameters.

Variable	Ventricular fibrillation	Favorable neurological outcome	One month survival	Prehospital ROSC
	Unadjusted OR (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)
Year (per 1-year increase)	1.15(.95-1.39)	1.36(1.09-1.70)	1.18(.96-1.43)	1.13(.92-1.39)
Age \geq 13y	2.37(1.39-4.03)	2.52(1.36-4.67)	2.49(1.42-4.37)	2.31(1.26-4.21)
Female gender	.67(0.39-1.15)	1.85(1.03-3.34)	1.49(.86-2.58)	1.27(.70-2.27)
Nonfamily witness	4.14(2.38-7.21)	3.40(1.77-6.54)	3.32(1.85-5.97)	2.25(1.22-4.12)
CPR				
Not bystander-initiated	reference	reference	reference	reference
Bystander-initiated				
Conventional	1.64(.89-3.06)	1.76(.86-3.63)	1.75(.91-3.36)	1.55(.77-3.12)
Compression only	1.27(.62-2.56)	1.51(.66-3.43)	1.30(.61-2.76)	1.27(.57-2.84)
Collapse-EMS time (per 1-minute increase)	.99(.98-1.01)	.98(.96-1.01)	.92(.87-.98)	.99(.97-1.01)
ventricular fibrillation		7.54(3.50-16.27)	6.09(3.22-11.51)	6.23(3.04-12.77)

as the initial rhythm

Bystander's AED	4.74(2.11-10.65)	4.72(2.04-10.95)	6.19(2.69-14.22)
Collapse-AED time (per 1-minute increase)	.91(.86-.97)	.92(.87-.98)	.87(.81-.93)

OR denotes odds ratio, ROSC return of spontaneous circulation, CPR cardiopulmonary resuscitation, EMS emergency medical service, AED automated external defibrillator. Conventional CPR indicated chest compression with rescue breathing.

Supplemental Material

Supplemental Methods

Specific enrollment process^{20,21}

The Fire and Disaster Management Agency of Japan operates a mandatory registration system of OHCA, with the use of a 1-tired emergency network with ambulance services all over the country. The emergency telephone call, using the universal number of 119, is directly connected to the dispatch center of the regional fire defense headquarters, covering 807 fire stations, as of 2007, all over Japan. Upon acceptance of an emergency call, the nearest available ambulance is dispatched to an incident. All expenses of the EMS system are covered by the local government, so there is no charge to the patient for emergency treatment and transportation. Do-not-resuscitate orders or living wills are not generally accepted, and EMS personnel are not allowed to terminate or withhold resuscitation out of the hospital. Thus, all the patients who have an OHCA who are treated by EMS personnel are transported to a hospital, excluding those with decapitation, incineration, decomposition, rigor mortis, or dependent cyanosis.

(AED) shock delivery were obtained by EMS interview with the bystander before leaving the scene. The cardiac or non-cardiac origin was determined clinically by the physician in charge, in collaboration with the EMS personnel, and was confirmed by a staff member at the Fire and Disaster Management Agency of Japan.^{20,21} Neurological outcome of all the survivors was determined by EMS personnel's follow-up interview 1 month after the event, with a Glasgow-Pittsburg cerebral performance category scale.

Supplemental Figure Legends

Supplemental Figure

Panel A: The age-stratified distribution of patients after the out-of-hospital cardiac arrest. Panel B: The distribution of patients after the out-of-hospital cardiac arrest, stratified by the time of the day.

Specific data sets

Specific data sets included in the Japanese Utstein-style reporting system were as follows: the calendar year, gender, age, origin (cardiac or non-cardiac), type of bystander witness (none, family members, or other), initial cardiac rhythm (ventricular fibrillation including pulseless ventricular tachycardia, pulseless electric activity, or asystole), type of bystander-initiated cardiopulmonary resuscitation (CPR) (none, chest compression only, or conventional), and the time intervals from the witnessed collapse to the initiation of CPR, the first shock, and the EMS arrival, as well as return of spontaneous circulation (ROSC) before hospital arrival, one-month survival, and the neurological status one month after the event.^{20,21}

Data collecting process

A series of EMS times including call receipt, vehicle arrival at the scene, contact with patients, initiation of CPR, defibrillation by EMS, and hospital arrival were recorded based on the clock used by each EMS system.^{20,21} Data including the time of witnessed collapse, and initiation of bystander CPR or automated external defibrillator

Supplemental Table Temporal trends in the cumulative number and proportion of automated external defibrillators in fire stations, per 100,000 population, and in schools, and in the incidence of out-of-hospital cardiac arrests in school children in Japan

	Total	2005	2006	2007	2008	2009
EMS-based AEDs (n)	7,964	2,179	4,047	5,746	6,923	7,964
/fire station	9.4	2.6	4.8	6.8	8.2	9.4
Public-access AEDs (n)	203,924	9,906	43,212	90,805	149,318	203,924
/100,000 population	160.6	7.8	34.0	71.5	117.6	160.6
AED placement in schools						
Elementary school (n)	15,912			4,034	10,510	15,912
(%)	72.0			18.1	47.6	72.0
Middle school (n)	9,700			4,154	7,457	9,700
(%)	89.8			38.3	69.0	89.8
Arrests /100,000 children						
Total	.43	.38	.43	.47	.44	.41
7-12 years of age	.30	.32	.31	.32	.27	.27
Male	.33	.35	.35	.38	.27	.27
Female	.26	.29	.26	.26	.26	.26
13-15 years of age	.68	.49	.66	.77	.79	.68
Male	.91	.69	.86	1.12	.96	.91

Female

.44

.28

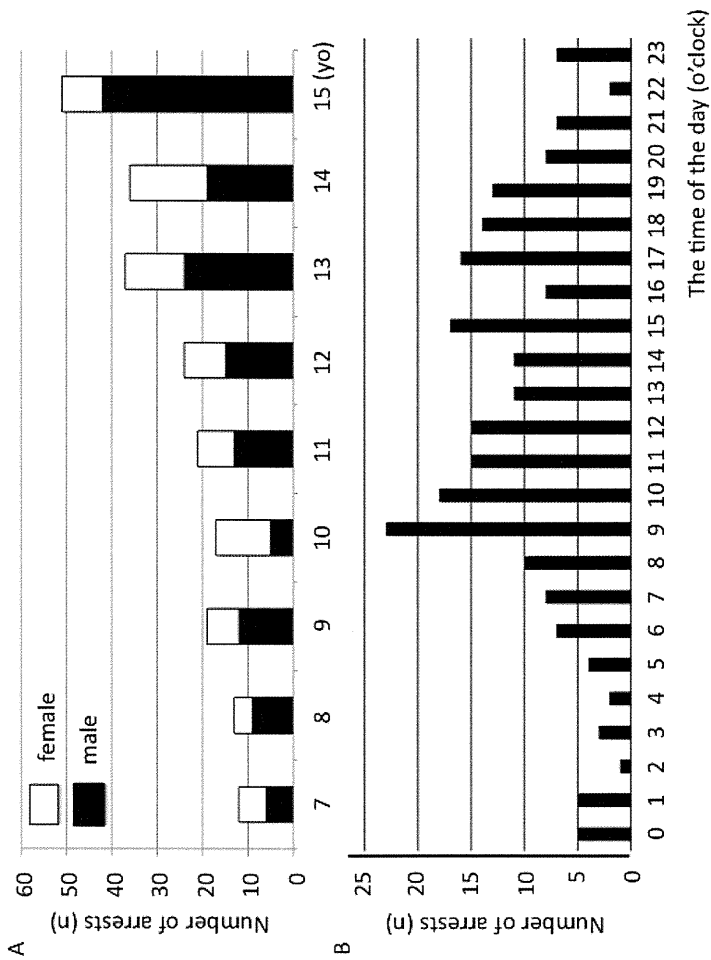
.45

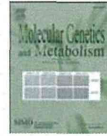
.39

.62

.45

AED denotes automated external defibrillator, EMS emergency medical service. Schools include both private and public schools in Japan.





Metabolic autopsy with postmortem cultured fibroblasts in sudden unexpected death in infancy: Diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders

Takuma Yamamoto ^{a,*}, Yuko Emoto ^{a,1}, Kei Murayama ^b, Hidekazu Tanaka ^c, Yukiko Kuriu ^a, Akira Ohtake ^d, Ryoji Matoba ^a

^a Department of Legal Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamada-Oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

^b Department of Metabolism, Chiba Children's Hospital, 579-1, Henda-cho, Midori-ku, Chiba 266-0007, Japan

^c Department of Pharmacology, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamada-Oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

^d Department of Pediatrics, Saitama Medical University, 38, Morohongoh, Moroyama, Saitama 350-0495, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 May 2012

Accepted 7 May 2012

Available online xxxxx

Keywords:

Metabolic autopsy
Postmortem cultured fibroblasts
Mitochondrial respiratory chain disorders
Sudden unexpected death in infancy

ABSTRACT

Mitochondrial respiratory chain disorders are the most common disorders among inherited metabolic disorders. However, there are few published reports regarding the relationship between mitochondrial respiratory chain disorders and sudden unexpected death in infancy. In the present study, we performed metabolic autopsy in 13 Japanese cases of sudden unexpected death in infancy. We performed fat staining of liver and postmortem acylcarnitine analysis. In addition, we analyzed mitochondrial respiratory chain enzyme activity in frozen organs as well as in postmortem cultured fibroblasts. In heart, 11 cases of complex I activity met the major criteria and one case of complex I activity met the minor criteria. In liver, three cases of complex I activity met the major criteria and four cases of complex I activity met the minor criteria. However, these specimens are susceptible to postmortem changes and, therefore, correct enzyme analysis is hard to be performed. In cultured fibroblasts, only one case of complex I activity met the major criteria and one case of complex I activity met the minor criteria. Cultured fibroblasts are not affected by postmortem changes and, therefore, reflect premortem information more accurately. These cases might not have been identified without postmortem cultured fibroblasts. In conclusion, we detected one probable case and one possible case of mitochondrial respiratory chain disorders among 13 Japanese cases of sudden unexpected death in infancy. Mitochondrial respiratory chain disorders are one of the important inherited metabolic disorders causing sudden unexpected death in infancy. We advocate metabolic autopsy with postmortem cultured fibroblasts in sudden unexpected death in infancy cases.

© 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Sudden unexpected death in infancy (SUDI) is defined as sudden unexpected death occurring before 12 months of age. If SUDI remains unexplained after thorough investigations, it is classified as sudden infant death syndrome (SIDS). The more common causes of SUDI are infection, cardiovascular anomaly, child abuse, and metabolic disorders. However, the many potential inherited metabolic disorders are more difficult to diagnose at autopsy as compared to cardiovascular defects and serious infection. Inherited metabolic disorders may, therefore, be underdiagnosed as a cause of SUDI or misdiagnosed as SIDS. Fatty acid oxidation disorders (FAODs) are one type of the

inherited metabolic disorders and may cause as much as 5% of SUDI cases after thorough investigations including metabolic autopsy [1–5]. In a review of SUDI cases with respect to potential FAODs, we found a case of carnitine palmitoyltransferase II deficiency [6]. In that study, we performed fat staining of liver, postmortem acylcarnitine analysis, and genetic analysis, advocating the importance of metabolic autopsy in SUDI cases.

Mitochondrial respiratory chain (MRC) disorders were first identified in 1962 [7]. MRC disorders have a frequency of about at least 1:5000 newborns and are the most common disorders among inherited metabolic disorders [8]. However, there are few published reports regarding the relationship between MRC disorders and SUDI. Studies of MRC disorders have not progressed because of technical difficulties or variability in clinical manifestations [9]. In sudden death cases especially, clinical features are unclear and postmortem changes complicate molecular analysis.

In the present study, we performed metabolic autopsy in 13 Japanese cases of SUDI in order to determine whether MRC disorders could be detected or not. We performed fat staining of liver and postmortem

acylcarnitine analysis according to the previous methods. In addition, we analyzed MRC enzyme activity in frozen organs as well as in postmortem cultured fibroblasts. With such metabolic autopsy, we were able to detect one probable case and one possible case of MRC disorders. These cases might not have been identified without metabolic autopsy. MRC disorders are important diseases causing SUDI and metabolic autopsy might be helpful for forensic scientists and pediatricians to diagnose MRC disorders that might not otherwise be identified.

2. Materials and methods

2.1. Subjects

Between October 2009 and September 2011, forensic autopsy was performed on 588 cases at our institute, 22 of whom were under 12 months of age. Following macroscopic examination, nine cases could be diagnosed but 13 cases (Table 1) did not have any characteristic appearance and remained undiagnosed. In this study, we reviewed these 13 undiagnosed cases (8 males, 5 females) with age ranging from 1 to 10 months.

2.2. Autopsy

Autopsies were performed within 24 h following death. Blood was obtained from the femoral vein. Heart and liver specimens were immediately cut and frozen at -80°C . Dermis, which was cut and sterilized, was cultured at 37°C and 5% CO_2 in Dulbecco's modified Eagle's medium (Sigma, St. Louis, MO) containing 10% fetal bovine serum, 1% penicillin streptomycin glutamine, and 2.5% amphotericin B (Life Technologies, Indianapolis, IN). Once cultures were established, fibroblasts were frozen at -80°C .

2.3. Sudan III staining

Liver samples preserved in 4% phosphate-buffered formaldehyde solution were frozen, cut into $10\text{-}\mu\text{m}$ sections, and stained by the Sudan III method for fat staining.

2.4. Postmortem blood acylcarnitine analysis by tandem mass spectrometry

Whole blood samples obtained at autopsy were blotted onto one spot on Guthrie cards. They were subjected to acylcarnitine analysis by tandem mass spectrometry and compared with the previously determined normal range [6].

Table 1
SUDI cases.

Case no.	Age/sex	Height/weight (cm/kg)	Circumstances	Fever	Remarks
1	4 mo/M	68/7.5	Sleeping	–	–
2	10 mo/F	70/8.8	Sleeping	–	Sister: undiagnosed encephalitis
3	10 mo/F	71/7.7	Sleeping	+	Cesarean section
4	9 mo/M	67/7.5	Sleeping	–	–
5	4 mo/M	60/5.7	Sleeping	–	Hydrocephalia
6	6 mo/M	68/8.0	Sleeping	–	–
7	1 mo/F	51/3.6	Sleeping	–	Twins, preterm birth
8	10 mo/M	72/9.9	Sleeping	–	Developmental disease (right side of the body paralysis)
9	6 mo/F	64/8.9	Sleeping	–	Bronchitis
10	4 mo/M	65/7.4	Sleeping	–	Cesarean section
11	1 mo/M	58/4.8	Sleeping	–	–
12	5 mo/M	59/4.2	Sleeping	–	Preterm birth
13	2 mo/F	53/3.9	Sleeping	–	Low-birth-weight infant

Abbreviations: F, female; M, male; mo, month; SUDI, sudden unexpected death in infancy.

2.5. Enzyme analysis

The activity of mitochondrial respiratory chain complexes I, II, III, and IV was assayed in the crude post-600-g supernatant of heart and liver, and in isolated mitochondria from skin fibroblasts as described previously [10]. The activity of each complex was presented as a percent ratio relative to the mean value [9]. The activity of complexes I, II, III, and IV was also calculated as the percent relative to citrate synthetase (CS), a mitochondrial enzyme marker or complex II activity [10].

2.6. Ethics

This study was approved by the Ethics Committee of the Osaka University Graduate School of Medicine.

3. Results

3.1. Microscopic examination

One of the common features in diagnosing MRC disorders is hepatic steatosis. We therefore performed Sudan III staining to examine whether vacuoles caused by fatty degeneration were present in hepatocytes. Diffuse microvesicular steatosis was detected in case 5 (Fig. 1A). No Sudan III-positive vacuole was detected in case 13 (Fig. 1B) and the other cases, for example, case 2 (Fig. 1C).

3.2. Postmortem blood acylcarnitine analysis

We performed acylcarnitine analysis by tandem mass spectrometry using whole blood samples. In all samples, data were within the normal range. These data suggested that no case was affected by FAODs (data not shown).

3.3. Enzyme analysis of MRC complexes in heart, liver, and cultured fibroblasts

The enzyme activity of each complex was compared with the CS ratio and complex II ratio. Lower than 20% activity of any complex in a tissue or lower than 30% activity of any complex in a cell line meets the major criteria. Lower than 30% activity of any complex in a tissue or lower than 40% activity of any complex in a cell line meets the minor criteria according to Bernier et al. [11].

In heart, 11 cases of complex I activity met the major criteria of MRC disorders and one case of complex I activity met the minor criteria (Fig. 2A). In liver, three cases of complex I activity met the major criteria of MRC disorders and four cases of complex I activity met the minor criteria (Fig. 2B). In cultured fibroblasts, one case (case 5) of complex I activity met the major criteria of MRC disorders and one case (case 13) of complex I activity met the minor criteria (Fig. 2C, Table 2). The activity of complexes II, III, and IV was maintained in almost all cases.

3.4. Diagnosis

A definite diagnosis is defined as the identification of either two major criteria or one major plus two minor criteria. A probable diagnosis is defined as either one major plus one minor criterion or at least three minor criteria. A possible diagnosis is defined as either a single major criterion or two minor criteria, one of which must be clinical [11].

All the cases had a clinical symptom of sudden death, meeting one minor criterion. In the enzyme activity, eleven cases (cases 2, 4–13) met the major criteria and we could make a probable diagnosis in these 11 cases. The other two cases (cases 1 and 3) met the minor criteria and we could make a possible diagnosis.

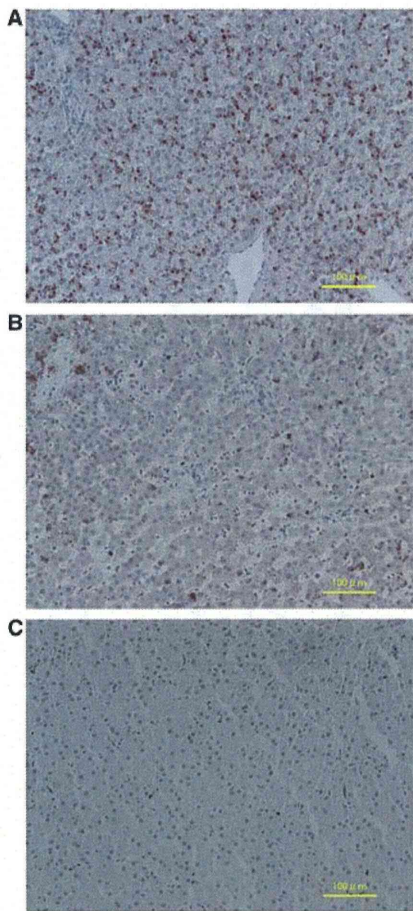


Fig. 1. Microscopic examination of liver (Sudan III staining): (A) case 5, (B) case 13, and (C) case 2. Diffuse microvesicular steatosis was detected in case 5 (A). No Sudan III-positive vacuole was detected in case 13 (B) and the other cases, for example, case 2 (C).

4. Discussion

Mitochondria are essential organelles that exist in all nucleated mammalian cells. They provide the energy required for normal cell function through oxidative phosphorylation (OXPHOS). OXPHOS includes MRC complexes (complexes I, II, III, and IV) and ATP synthase (complex V) [12], which use reduced coenzymes from the tricarboxylic acid cycle and molecular oxygen, generating cellular energy in the form of ATP [13].

The infantile or early neonatal period demands high energy. Patients with MRC disorders are unable to produce adequate energy, which may thus compromise them in the first days of life or during infancy. MRC disorders affect most organ systems and present variable clinical manifestations from prenatal complications through acute neonatal decompensation and death to adult-onset disorders.

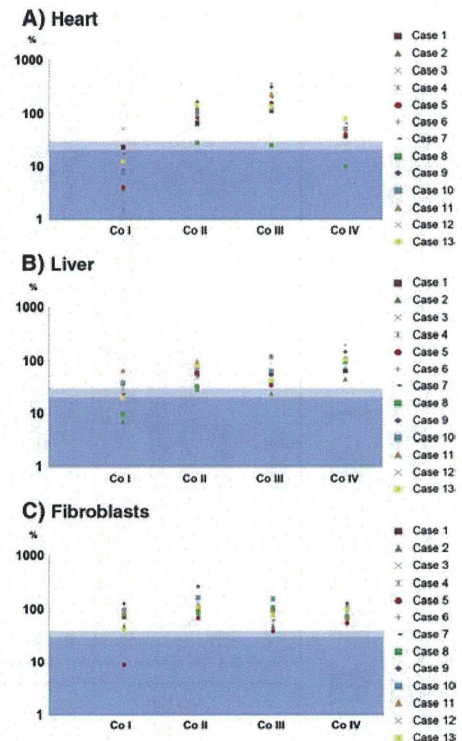


Fig. 2. Enzyme activity of MRC complexes in heart (A), liver (B), and cultured fibroblasts (C). In heart, 11 cases of complex I activity were under 20% of the CS ratio, meeting the major criteria and one case of complex I activity was under 30% of the CS ratio, meeting the minor criteria (A). In liver, three cases of complex I activity were under 20% of the CS ratio, meeting the major criteria and four cases of complex I activity were under 30% of the CS ratio, meeting the minor criteria (B). In cultured fibroblasts, one case (case 5) of complex I activity was under 30% of the CS ratio, meeting the major criteria and one case (case 13) of complex I activity was under 40% of the CS ratio, meeting the minor criteria (C). The activity of complexes II, III, and IV was maintained in almost all cases. The enzyme activity of each complex was compared with the CS ratio. Lower than 20% activity in a tissue or lower than 30% activity in a cell line (dark blue) meets the major criteria. Lower than 30% activity in a tissue or lower than 40% activity in a cell line (light blue) meets the minor criteria. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Therefore, it is not surprising that MRC disorders are also one of the causes of SUDI. However, there are few reports on a relationship between MRC disorders and SUDI [12,14].

We have previously reviewed SUDI cases with respect to FAODs and found a case of carnitine palmitoyltransferase II deficiency [6]. In that study, we advocated the importance of metabolic autopsy [15], including fat staining of liver, postmortem acylcarnitine analysis, and genetic analysis. Using this protocol, most FAODs, some amino acid oxidation disorders, and some organic acid oxidation disorders could be diagnosed.

However, MRC disorders are difficult to diagnose. First, they present variable clinical manifestations and non-specific features such as failure to thrive or hepatic, cardiac, renal, gastrointestinal, endocrine, hematological, or other symptoms [10,16]. Second, although blood

Table 2 Enzyme assay of mitochondrial respiratory chain complexes in cultured fibroblasts.

	Enzyme activity (%) ^a			
	Co I	Co II	Co III	Co IV
Case 5				
CS ratio	9	66	38	53
Co II ratio	13	—	71	58
Case 13				
CS ratio	39	106	76	98
Co II ratio	37	—	73	92

Abbreviations: Co I, complex I; Co II, complex II; Co III, complex III; Co IV, complex IV; CS, citrate synthetase.

^a Relative to mean CS and Co II of the normal controls.

lactate levels and muscle morphology can be used as a screening test, some confirmed patients were normal [10]. Third, genomic mutational analysis is difficult because MRC complexes are composed of 13 subunits encoded by mitochondrial DNA and over 70 subunits encoded by nuclear genes. In addition, nuclear genes are related to many assembly factors, membrane dynamics, nucleotide transport synthesis, and mitochondrial DNA replication and expression. Therefore, enzyme analysis still remains the most significant diagnostic tool. A definite diagnosis thus requires enzyme analysis [8].

In the present study, we performed enzyme analysis in frozen heart, frozen liver, and cultured fibroblasts. Eleven cases were supposed to be a probable diagnosis and two cases were supposed to be a possible diagnosis. However, it seemed unlikely that such a high proportion would have real MRC disorders. Did we have to take the effect of postmortem changes into consideration?

For forensic autopsy, organ specimens are often preserved in formaldehyde solution and sometimes frozen. These specimens are susceptible to postmortem changes and, therefore, correct enzyme analysis is hard to be performed. Based on the previous report that artifactual loss of complex II activity in autopsy samples preceded that of complex I and the data that complex II activity in the present study was maintained, this low complex I activity might be decreased before death. However, postmortem changes cannot be completely ruled out and this low complex I activity may not therefore be consistent with premortem activity.

We therefore analyzed activity in cultured fibroblasts. Cultured fibroblasts are not affected by postmortem changes and, therefore, reflect premortem information more accurately. In cultured fibroblasts, one case (case 5) of complex I activity met the major criteria and one case (case 13) of complex I activity met the minor criteria. In case 5, complex I activity was distinctively decreased. Sudan III staining of the case revealed hepatic steatosis, consistent with Reye-like syndrome. Reye-like syndrome is one of the characteristic features of MRC disorders [9]. We could therefore make a probable diagnosis (case 5) and a possible diagnosis (case 13) from metabolic autopsy with postmortem cultured fibroblasts.

Case 5 had hydrocephalia and case 13 was a low-birth-weight infant. However, neither was severe. Macroscopic examination did not reveal any abnormal appearance and microscopic examination showed no pathological findings except for steatosis. These cases might not have been identified without postmortem cultured fibroblasts. As with such cases, some MRC disorders reveal no clinical manifestation and no pathological characteristic. We believe it is important to perform metabolic autopsy with postmortem cultured fibroblasts when encountering SUDI cases.

We emphasized the advantage of metabolic autopsy with cultured fibroblasts. First, despite lacking obvious preceding symptoms, MRC disorders could be diagnosed. Second, cultured cells are the only method to retrieve premortem information from the deceased. Third, even frozen samples are affected by postmortem changes and may lead to a false positive diagnosis. However, we have to discuss the disadvantage. MRC disorders showed tissue specificity and the activity of cultured fibroblasts represent normal in some cases. Some of

the low complex I activity in heart or liver could represent premortem MRC disorders despite normal activity in cultured fibroblasts. Thus, other molecular investigations may well be added to enzyme analysis. Recently, systematic gene analysis using next-generation sequencing has been reported for the diagnosis of patients with MRC disorders [17]. Further investigations are thus needed.

In conclusion, we detected one probable case and one possible case of MRC disorders among 13 Japanese cases of SUDI. MRC disorders are one of the important inherited metabolic disorders causing SUDI. We advocate metabolic autopsy with postmortem cultured fibroblasts in SUDI cases.

Acknowledgments

We would like to thank the Department of Pediatrics of Shimane University for acylcarnitine analysis. This study was partly supported by a grant from The Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and a grant of the Innovative Cell Biology by Innovative Technology (Cell Innovation Program) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan. The English used in this article was revised by Peter Todd.

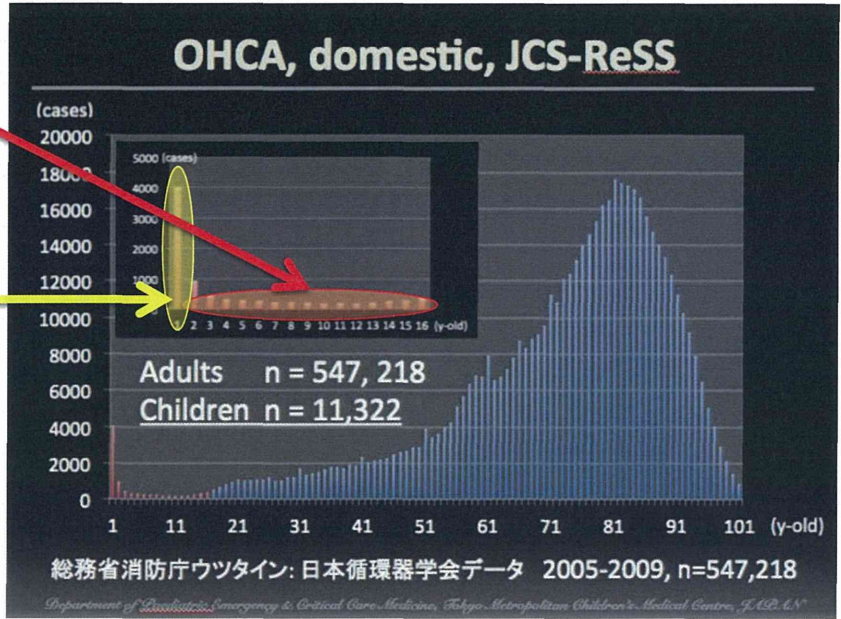
References

- [1] M.J. Bennett, S. Powell, Metabolic disease and sudden, unexpected death in infancy, *Hum. Pathol.* 25 (1994) 742–746.
- [2] J.B. Lundemoen, S. Kolvaara, N. Gregersen, E. Christensen, M. Gregersen, Fatty acid oxidation disorders as primary cause of sudden and unexpected death in infants and young children: an investigation performed on cultured fibroblasts from 79 children who died aged between 0–4 years, *Mol. Pathol.* 50 (1997) 212–217.
- [3] R.G. Boles, E.A. Buck, M.G. Blitzer, M.S. Platt, T.M. Cowan, S.K. Martin, H. Yoon, J.A. Madsen, M. Reyes-Mugica, P. Rinaldo, Retrospective biochemical screening of fatty acid oxidation disorders in postmortem livers of 418 cases of sudden death in the first year of life, *J. Pediatr.* 132 (1998) 924–933.
- [4] D.H. Chace, J.C. DiPerna, B.L. Mitchell, B. Sgroi, L.F. Hoffman, E.W. Naylor, Electrospray tandem mass spectrometry for analysis of acylcarnitines in dried postmortem blood specimens collected at autopsy from infants with unexplained cause of death, *Clin. Chem.* 47 (2001) 1166–1182.
- [5] R.L. Wilcox, C.C. Nelson, P. Stenzel, R.D. Steiner, Postmortem screening for fatty acid oxidation disorders by analysis of Guthrie cards with tandem mass spectrometry in sudden unexpected death in infancy, *J. Pediatr.* 141 (2002) 833–836.
- [6] T. Yamamoto, H. Tanaka, H. Kobayashi, K. Okamura, T. Tanaka, Y. Emoto, K. Sugimoto, M. Nakatome, N. Sakai, H. Kuroki, S. Yamaguchi, R. Matoba, Retrospective review of Japanese sudden unexpected death in infancy: the importance of metabolic autopsy and expanded newborn screening, *Mol. Genet. Metab.* 102 (2011) 399–406.
- [7] R. Luit, D. Ikkos, G. Palmieri, L. Ernster, B. Azelius, A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study, *J. Clin. Invest.* 41 (1962) 1776–1804.
- [8] D. Skladal, J. Halliday, D.R. Thorburn, Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children, *Brain* 126 (2003) 1905–1912.
- [9] C. Arakawa, A. Endo, R. Kohira, Y. Fujita, T. Fuchigami, H. Mugishima, A. Ohtake, K. Murayama, M. Mori, R. Miyata, Y. Hatai, Liver-specific mitochondrial respiratory chain complex I deficiency in fatal influenza encephalopathy, *Brain Dev.* 34 (2012) 115–117.
- [10] D.M. Kirby, M. Crawford, M.A. Cleary, H.H. Dahl, X. Dennett, D.R. Thorburn, Respiratory chain complex I deficiency: an underdiagnosed energy generation disorder, *Neurology* 52 (1998) 1255–1264.
- [11] F.P. Bernier, A. Boneh, X. Dennett, C.W. Chow, M.A. Cleary, D.R. Thorburn, Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children, *Neurology* 59 (2002) 1406–1411.
- [12] K. Gibson, J.L. Halliday, D.M. Kirby, Y. Yapitro-Lee, D.R. Thorburn, A. Boneh, Mitochondrial oxidative phosphorylation disorders presenting in neonates: clinical manifestations and enzymatic and molecular diagnoses, *Pediatrics* 122 (2008) 1003–1008.
- [13] F. Valsecchi, W.J. Koopman, G.R. Manjeri, R.J. Rodenburg, J.A. Smeitink, P.H. Willemse, Complex I disorders: causes, mechanisms, and development of treatment strategies at the cellular level, *Dev. Disabil. Res. Rev.* 16 (2010) 175–182.
- [14] A. Munnich, P. Rustin, Clinical spectrum and diagnosis of mitochondrial disorders, *Am. J. Med. Genet.* 106 (2001) 4–17.
- [15] M.J. Bennett, P. Rinaldo, The metabolic autopsy comes of age, *Clin. Chem.* 47 (2001) 1145–1146.
- [16] A. Munnich, A. Rotig, D. Chretien, V. Cormier, T. Bourgeron, J.P. Bonnefont, J.M. Saudubray, P. Rustin, Clinical presentation of mitochondrial disorders in childhood, *J. Inher. Metab. Dis.* 19 (1996) 521–527.
- [17] S.E. Calvo, A.G. Compton, S.G. Hershman, S.C. Lim, D.S. Lieber, E.J. Tucker, A. Laskowski, C. Garone, S. Liu, D.B. Jaffe, J. Christodoulou, J.M. Fletcher, D.L. Bruno, J. Goldblatt, S. Dimauoro, D.R. Thorburn, V.K. Mootha, Molecular diagnosis of infantile mitochondrial disease with targeted next-generation sequencing, *Sci. Transl. Med.* 4 (2012) 118ra10.

小児・乳児の救急蘇生法の効果的普及に関する研究

坂本班清水分担 (清水直樹:東京都立小児総合医療センター救命・集中治療部)
Paediatric Resuscitation Study Group: PResS group

- 1) 学童に対する戦略
- 太田邦雄 (金沢大学)
三谷義英 (三重大学)
日本小児循環器学会
- 2) 乳児に対する戦略
- 新田雅彦 (大阪医大)
六車 崇 (国立成育)
日本臨床救急医学会
- 金子哲二 (東京都立)



小児・乳児の救急蘇生法の効果的普及に関する研究 【 H25年度 研究概要 】

1) 学童に対する戦略

① 学校心停止疫学調査

学童OHCAは成人同等以上のVF率であり学校心臓検診による発症前診断例の管理向上と学校救急の発展が相補的に奏功

Mitani Y, PAD improved the outcome after OHCA in school-age children: nation wide, population-based, Utstein registry study in Japan, Europace 2013

Mitani Y, Circumstances and outcomes of OHCA in elementary and middle school students in the era of PAD –implications for emergency preparedness in schools-, Circulation Journal 2014

【目的】 心臓性突然死の総合的1次2次予防策の最適化に向けた児童生徒の院外心停止の疫学像の解明

【方法】 各年毎の全国病院ベースの登録研究 (前回の病院ベースの後方視的研究の調査票の改良版)、小中高生の心原性院外心停止の年間約100例の郵送による調査研究 (施設内匿名化情報の収集)

【意義】
A 児童生徒の心原性院外心停止の全国人口レベルの疫学像の解明
B 児童生徒の心原性院外心停止の救急対応整備の為のエビデンス収集
C 検診関連の登録ないし疾患ベースの登録研究との更なる融合に繋がる

学校検診の院外心停止予防上の意義の解明に繋がる

2) 乳児に対する戦略

① 病院前救護体制

- 救急車搭載小児蘇生資機材調査
- 口頭指導の現状と問題点把握

小児OHCAに対する口頭指導はプロトコル整備遅れが明らかになり、またその背景となる検証制度も不十分である

- ⇒ 心停止を判断をする為の口頭指導上のKeywordsの研究
- ⇒ 乳児AED検証: 乳児VF 10-20例/年の実施例につき解析精度検証

Ohta K., Efficacy of telephone instructions and preference of cardiopulmonary resuscitation for infants who have OHCA, ReSS 2012

② 市民啓発

- 保育環境の変化 (乳児保育増加と安全管理)
- ⇒ セルフトレーニングの効果検証、保育士対象
- CAB vs ABC
- Shimizu N., CPR by bystanders with chest compression only for children who have witnessed OHCA, ReSS 2012
- Shimizu N., Implementation of the combination of CAB algorithm and CC-only CPR does not worsen the outcomes of paediatric OHCA, ReSS 2013

③ その他

- new CC technique for infants
- autopsy Ai, metabolic autopsy
- termination of resuscitation; TOR
- IHCA registry and intervention

心肺蘇生の普及における関連デバイスの評価・適正使用・普及に関わる研究；

救急救命士が気道確保に用いる器具の添付文書の記載に関する研究

研究分担者 丸川征四郎 医療法人医誠会 医誠会病院

横田 裕行 日本医科大学大学院医学研究科救急医学分野

研究協力者 田邊 晴山 救急救命東京研修所

北小屋 裕 京都橘大学 現代ビジネス学部現代マネジメント学科

研究要旨

（目的）救急救命士が使用している器具の添付文書の内容を詳細に確認すると、救急救命士が使用するには適切でない事項が記載されている。そのような適切でない器具を救急救命士が使用するのは傷病者の安全管理上問題である。本年度の研究は、昨年度と同様の調査を行うことで、「食道閉鎖式エアウェイ」、「ラリングアルマスク」について、救急救命士による院外心肺停止傷病者への使用を前提とした商品であれば、それにそった形での記載の修正がなされているかどうかについて調査することを目的とした。

（方法）現在、販売されている「食道閉鎖式エアウェイ」、「ラリングアルマスク」について調査し、その主なものについて一覧表を作成した。その上で、それぞれの添付文書の内容を調査し、救急救命士が院外心肺停止傷病者に使用するにあたり不適切な記載がないか調査し比較した。

（結果）食道閉鎖式エアウェイで3社、5種類、ラリングアルマスクで4社、11種類、合計6社、16種類を確認した。その器具の種類、通称名、商品名、添付文書に記載された分類名、製造販売元、添付文書の有無、添付文書発行年月日についてとりまとめた。添付文書の記載内容からは、救急救命士が院外心肺停止傷病者へ使用することは避けるべきと判断され器具が、9種類確認できた。前回の調査では、救急救命士が院外心肺停止傷病者へ使用することは避けるべきと判断される記載があったものの、今回の調査ではそのような記載がなくなり、救急救命士が院外心肺停止傷病者に使用することも対象となると判断される記載へと変更されたものが3種類の器具において確認された。

（考察・まとめ）医療機器については、添付文書に即した使用をせず当該器具に関連した医療事故等が発生した場合は、器具を使用した者（この場合は、救急救命士や消防本部）がその責を担うことにもなり得る。そのため、救急救命士やその管理者となる消防本部は、添付文書の内容に留意し、救急救命士が使用可能なものを購入する必要があると考える。また、製造販売業者についても、救急救命士が使用するには適切でない記載を添付文書に記載したまま、それらを消防本部に販売するのは適切でないと考えられる。販売業者には、必要に応じて、添付文書を修正するなどの早急な対応が求められる。

A. 研究目的

救急救命士の行う救急救命処置の代表的なものに「器具を用いた気道確保」がある。これは、院外心肺停止傷病者への気道確保を目的に、医師からの直接の指示の下に実施する比較的高度な処置である。使用される「器具」には「食道閉鎖式エアウェイ」、「ラリングアルマスク」又は「気管内チューブ」があり、それぞれ、数種類の製品が販売されている。

各消防本部は、必要に応じて地域のメディカルコントロール協議会の助言を受けながら、それらの中から、1～2種類を選択して購入し、管下の救急救命士にそれを配布している。救急救命士は、それを救急活動の中で使用することになる。

ところで、これらの「器具」は、管理医療機器として販売されているものであり、適切な使用のために器具毎に添付文書が付けられている。救急救命士には、その使用にあたって、添付文書に沿った使用が求められている。

しかしながら、救急救命士が実際に使用しているこれらの器具の添付文書の内容を詳細に分析すると、救急救命士が使用するには適切でない事項が記載されているとの指摘がある。そのような適切でない器具を救急救命士が使用するのは傷病者の安全管理上問題である。

このような状況を踏まえて本研究は、昨年度、救急救命士が使用する可能性のある(消防本部が購入する可能性のある)「食道閉鎖式エアウェイ」、「ラリングアルマスク」について、その添付文書の内容が、救急救命士が院外心肺停止傷病者に使用するにあたり適切な内容となっているか調査した。その結果、救急救命士が院外心肺停止傷病者に実際に使用しているながら、また、院外心肺停止傷病者への使用を前提に製造販売業者によって営業活動が行われていながら、添付文書上は院外心肺停止傷病者への使用は適応外であると記載された商品を多数認めた。そのため、その事実をいくつかの製造販売業者に伝え、救急救命士が院外心肺停止傷病者に使用することを前提とし

た商品であれば、それに応じた添付文書へ変更することを促すなど働きかけを行った。

本年度の研究は、昨年度と同様の調査を行うことで、「食道閉鎖式エアウェイ」、「ラリングアルマスク」について、救急救命士による院外心肺停止傷病者への使用を前提とした商品であれば、それにそった形での記載の修正がなされているかどうかについて調査することを目的とした。

B. 方法

平成26年3月時点で、わが国で販売されている「食道閉鎖式エアウェイ」、「ラリングアルマスク」を対象とした。それぞれの添付文書の内容、特に、その冒頭に記載してある「警告」、「禁忌・禁止」として赤線囲によって強調されている内容を分析した。

C. 結果

C-1. 器具の種類

食道閉鎖式エアウェイは3社、5種類、ラリングアルマスクは4社、11種類、合計6社、16種類が市販されていることを確認した。これら器具について種類、通称名、商品名、添付文書に記載された分類名、製造販売元、添付文書の有無、添付文書発行年月日を資料1にまとめた。昨年と比べ、1種類新たに追加され、また1種類は販売停止となっており、総数には変化はなかった。

C-2. 添付文書の内容(資料2)

添付文書の記載内容からは、救急救命士が院外心肺停止傷病者へ使用することは避けるべきと判断され器具が、9種類確認できた。前回の調査では、救急救命士が院外心肺停止傷病者へ使用することは避けるべきと判断される記載があったものの、今回の調査ではそのような記載がなくなり、3種類の器具においては救急救命士が院外心肺停止傷病者に使用することも対象となると判断される記載へと変更が確認された。

救急救命士が院外心肺停止傷病者へ使用することは避けるべきと判断される具体的な記載の例には次のようなものがあった。

例 1

【禁忌・禁止】

- ・ 医師の指示が理解不能な成人患者
[適切に使用出来ない可能性があるため]
- ・ 病歴聴取で回答が得られない成人患者
[適切に使用出来ない可能性があるため]

この記載が救急救命士が院外心肺停止傷病者に使用するには不適切である理由は、院外心肺停止傷病者は、深昏睡の状態であるため、「医師の指示が理解不能」であり、「病歴聴取で回答が得られない」ことが明確であるためである。

例 2

【禁忌・禁止】

- ・ 次の患者には使用しないこと。
- ① 嘔吐、胃内容物の逆流、肺吸入の危険性のある患者
- ② 胃内容物が貯溜している患者

例 3

【禁忌・禁止】

1. 胃内容物の逆流及び誤嚥の可能性のある以下の患者へは使用しないでください。
 - (1) 非絶食
 - (7) 胃内容物の排除が遅れた状態

例 4

【禁忌・禁止】

2. 下記の患者には使用しないこと。
[胃内容物の逆流と誤嚥の危険性がある]
- ・ 非絶食または非絶食の疑いがある
- ・ 胃内容物の排出が遅れた状態

これら例 2, 3, 4 の記載が、救急救命士が院外心肺停止傷病者に使用するには不適切である理由は、院外心肺停止傷病者では、多くの場合、非絶食状態で、「胃内容物の排出が遅れた状態」であって、嘔吐、胃内容物の逆流や誤嚥の可能性が高いと考えられるためである。

また、救急救命士が救急の現場で器具を使用する際に、実際には対応が困難な記載を 2 機種において認めた。

例 5

2. サクションカテーテル上の黒いリングマーク（挿入マーク）は挿入深度の目安であり、正しい挿入深度は患者によって異なる。医師の判断で挿入深度を決定すること。

この例 5 については、救急救命士は、医師がその場に臨場していない状況で器具を使用するため、医師の判断で挿入深度を決定することは事実上困難なことが理由である。

また、適応患者についての記載が不明確であり、判断に難渋する記載が 2 種の器具の添付文書において認められた。

例 6

【禁忌・禁止】

〈適用対象（患者）〉

- ・ 医師の指示が理解不能な成人患者
[適切に使用出来ない可能性があるため]
- ・ 病歴聴取で回答が得られない成人患者
[適切に使用出来ない可能性があるため]

例 6 の記載を不明確とした理由は、「医師の指示が理解不能な成人患者」、「病歴聴取で回答が得られない成人患者」が、【禁忌・禁止】「適応患者」に続いて記載されているためである。

D. 考察

昨年度より改善しているものの、救急救命士が院外心肺停止傷病者に実際に使用していながら、添付文書上は院外心肺停止傷病者への使用は適応外であると記載された商品が多数あることを確認した。

添付文書は、患者の安全を確保するためにその器具等の使用について、留意すべき事項が記載されている。そのため、添付文書に記載されている注意事項、特に、添付文書の冒頭に赤線での囲みで強調して書かれている文章に準拠せずに、これらの器具を用いた結果、この器具に関連した医療事故等が発生した場合は、器具を使用した者（この場合は、救急救命士や消防本部）が、その責を問われることになる。

そのため、救急救命士やその管理者となる消防本部は、添付文書の内容に留意し、救急救命士が使用するのに適した器具を選択し、購入する必要がある。救急救命士が病院前で心肺停止傷病者を対象として使用するには適切でない事項が器具の添付文書に記載されている場合、これらの器具を使用することは勿論のこと、そもそも購入することは適切でない。

添付文書の理解には、比較的高度な医学的知識が必要となることがあるため、地域メディカルコントロール協議会を通じた救急医療に詳しい医師の関与も重要である。消防機関の救急救命士が特定行為を実施する際に必要な資器材については、「救急業務実施基準」において「地域メディカルコントロール協議会の助言等に応じて備えるものとする」（消防庁長官通知「救急業務実施基準の一部改正」平成 25 年 11 月発出）（資料 3）とされたところである。これに基づき、地域メディカルコントロール協議会は気道確保に用いる器具等の選定に積極的に関与していく必要がある。消防機関においても、器具の選定にあたっては、地域メディカルコントロール協議会に助言等を積極的に求める必要がある。

製造販売業者についても、添付文書の記載事項

からは、その使用が不適切と判断されるにもかかわらず、それらを消防本部に販売するのは適切でない。販売業者には、添付文書の記載が順守されるように努めるべきであるし、もし、現実に即していない記載があれば、記載内容を随時改善することが必要である。今回、3 種類において改善が確認できたが、残りの器具についても、添付文書を修正するなどの早急な対応が求められる。

E. 結論

救急救命士が使用する可能性のある（消防本部が購入する可能性のある）「食道閉鎖式エアウェイ」、「ラリングアルマスク」について、その添付文書の内容が、救急救命士が病院前に使用するにあたり適切な内容となっているか調査した。

その結果、昨年度より改善しているものの、救急救命士が院外心肺停止傷病者に実際に使用していながら、添付文書上は院外心肺停止傷病者への使用は適応外であると記載された商品が多数あることが確認された。販売業者には、必要に応じて、添付文書を修正するなどの早急な対応が求められる。

F. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

(資料1)

番号	① 器具の種類	② 通称名	③ 商品名	④ 添付文章に記載された 分類名	⑤ 製造販売元	⑥ 添付文章の 確認	⑦ 添付文章発行月
1	食道閉鎖式 エアウェイ	WB チューブ	スミウェイWB	食道閉鎖式エアウェイ	秋田住友ベーク株式会社	○	2006年2月1日
2	食道閉鎖式 エアウェイ	コンビ チューブ	コンビチューブ(未滅菌)(標準タイプ)	短期的使用食道・気管 用二腔チューブ	コヴィディエン ジャパン 株式会社	○	2012年3月23日
3	食道閉鎖式 エアウェイ	ラリゲル チューブ	VBMラリゲルチューブ	食道閉鎖式エアウェイ	スミスメディカル・ジャパン 株式会社	○	2010年10月15日
4	食道閉鎖式 エアウェイ	ラリゲル チューブ	VBMラリゲルチューブD	食道閉鎖式エアウェイ	スミスメディカル・ジャパン 株式会社	○	2010年12月10日
5	ラリゲアル マスク	ラリゲアル マスク	LMAユニーク	短期的使用口腔咽頭 チューブ	泉工医科貿易株式会社	○	2011年5月31日
6	ラリゲアル マスク	ラリゲアル マスク	LMAプロシール	短期的使用口腔咽頭 チューブ	泉工医科貿易株式会社	○	2011年12月21日
7	ラリゲアル マスク	ラリゲアル マスク	LMAクラシック	短期的使用口腔咽頭 チューブ	泉工医科貿易株式会社	○	2011年6月3日
9	ラリゲアル マスク	ラリゲアル マスク	Dr. Brain LMA スプリーム	短期的使用口腔咽頭 チューブ	泉工医科貿易株式会社	○	2011年12月21日
8	ラリゲアル マスク	ラリゲアル マスク	クーデック クリア ラリゲルマスク	短期的使用口腔咽頭 気管内チューブ	大研医器株式会社		
10	ラリゲアル マスク	ラリゲアル マスク	ソフトシール・ラリゲルマスク	短期的使用口腔咽頭 チューブ	スミスメディカル・ジャパン 株式会社	○	2012年6月1日
11	ラリゲアル マスク	ラリゲアル マスク	シリコーン・ラリゲルマスク	短期的使用口腔咽頭 チューブ	スミスメディカル・ジャパン 株式会社	○	2012年6月1日
12	ラリゲアル マスク	ラリゲアル マスク	TOKIBO-Ambu ラリゲルマスク (スト レートタイプ)	短期的使用口腔咽頭 チューブ	株式会社 佐多商会	○	2009年10月1日
13	ラリゲアル マスク	ラリゲアル マスク	TOKIBO-Ambu ラリゲルマスク (フ レックスタイプ)	短期的使用口腔咽頭 チューブ	株式会社 佐多商会	○	2009年10月1日
14	ラリゲアル マスク	ラリゲアル マスク	TOKIBO-Ambuラリゲルマスク (アン ゲルタイプi)	短期的使用口腔咽頭 チューブ	株式会社 佐多商会	○	2011年11月30日
15	ラリゲアル マスク	ラリゲアル マスク	インターサージカル ラリゲルマスク	短期的使用口腔咽頭 チューブ	エム・シー・メディカル 株式会社	○	2012年3月17日
16	ラリゲアル マスク	ラリゲアル マスク	インターサージカル i-gel	短期的使用口腔咽頭 チューブ	エム・シー・メディカル 株式会社	○	2012年3月17日

(資料2)

① 救急救命士法 施行規則での 器具の種別	② 添付文章の 内容から判断した 心肺停止傷病者への 使用の適否	③ 添付文章の内容から 心肺停止傷病者への使用は不適切と判断した理由
食道閉鎖式 エアウェイ	使用は困難	次のような記載があり、救急救命士による使用は難しい。 「医師の判断で挿入深度を決定すること」
食道閉鎖式 エアウェイ	使用は困難	次のような記載があり、救急救命士による使用は難しい。 「医師の判断で挿入深度を決定すること」
ラリングアル マスク	適応対象外	次のような記載が、冒頭の重要事項に記載されているため心肺停止傷病者への使用は不適切 「胃内容物の逆流及び誤嚥の可能性のある以下の患者さんへは使用しないでください。(1) 非絶食、(7) 胃内容物の排除が遅れた状態」
ラリングアル マスク	適応対象外	次のような記載が、冒頭の重要事項に記載されているため心肺停止傷病者への使用は不適切 「胃内容物の逆流及び誤嚥の可能性のある以下の患者さんへは使用しないでください。(1) 非絶食、(7) 胃内容物の排除が遅れた状態」
ラリングアル マスク	適応対象外	次のような記載が、冒頭の重要事項に記載されているため心肺停止傷病者への使用は不適切 「胃内容物の逆流及び誤嚥の可能性のある以下の患者さんへは使用しないでください。(1) 非絶食、(7) 胃内容物の排除が遅れた状態」
ラリングアル マスク	適応対象外	①次のような記載があるため、心肺停止傷病者への使用は不適切 医師の指示が理解不能な成人患者[適切に使用出来ない可能性があるため] 病歴聴取で回答が得られない成人患者[適切に使用出来ない可能性があるため] ②「適応対象」を示しているのか、「禁忌・禁止の対象」を示しているのか、不明確な記載となっている。
ラリングアル マスク	適応対象外	①次のような記載があるため、心肺停止傷病者への使用は不適切 医師の指示が理解不能な成人患者[適切に使用出来ない可能性があるため] 病歴聴取で回答が得られない成人患者[適切に使用出来ない可能性があるため] ②「適応対象」を示しているのか、「禁忌・禁止の対象」を示しているのか、不明確な記載となっている。
ラリングアル マスク	適応対象外	①次のような記載があるため、心肺停止傷病者への使用は不適切 医師の指示が理解不能な成人患者[適切に使用出来ない可能性があるため] 病歴聴取で回答が得られない成人患者[適切に使用出来ない可能性があるため] ②「適応対象」を示しているのか、「禁忌・禁止の対象」を示しているのか、不明確な記載となっている。
ラリングアル マスク	適応対象外	次のような記載があるため、心肺停止傷病者への使用は不適切 「2. 下記の患者には使用しないこと。[胃内容物の逆流と誤嚥の危険性がある] ・非絶食または非絶食の疑いがある」
ラリングアル マスク	適応対象外	次のような記載があるため、心肺停止傷病者への使用は不適切 「・次の患者には使用しないこと。 ① 嘔吐、胃内容物の逆流、肺吸入の危険性のある患者 ② 胃内容物が貯溜している患者」
ラリングアル マスク	適応対象外	次のような記載があるため、心肺停止傷病者への使用は不適切 「・次の患者には使用しないこと。 ① 嘔吐、胃内容物の逆流、肺吸入の危険性のある患者 ② 胃内容物が貯溜している患者」



(資料3)

消防救第194号
平成25年11月29日

各都道府県知事殿

消防庁長官



救急業務実施基準の一部改正について

このことについて、別紙のとおり救急業務実施基準（昭和39年自消甲教発第6号）の一部を改正したので、下記事項にご留意の上、貴都道府県内市町村（消防事務を処理する組合を含む。）に対しても周知いただきますよう、よろしくお願いいたします。

記

1 改正の趣旨

今回の救急業務実施基準の改正は、消防庁の「平成25年度救急業務のあり方に関する検討会」における検討の結果を踏まえ、平成3年度以降見直されていない現行の別表第一「応急処置等に必要な資器材」（備えるもの）、別表第二「通信、救出等に必要な資器材」（備えるもの）、別表第三「救急科修了者または救急救命士が行う応急処置等に必要な資器材」（備えるよう努めるもの）について、救急救命士の処置範囲の拡大、ICT等の先進的取組の普及、その他地域ごとの実情等を考慮し救急業務の現状を反映するため、新たに別表第一「応急処置及び通信等に必要な資器材」（備えるもの）、別表第二「応急処置、通信及び救出等に必要な資器材」（備えるよう努めるもの）と改正するもの。

2 主な改正の内容

主な改正の内容は別紙を参照。

3 留意事項

今年度の「救急救命士の業務のあり方等に関する検討会」（厚生労働省主催）で救急救命処置の範囲等が検討された結果を踏まえ、新たに「血糖値測定器」を別表第二「応急処置、通信及び救出等に必要な資器材」に位置づけたが、厚生労働省からの処置範囲拡大に係る通知の発出後、積載できるものとする。

なお、当該留意事項の内容については、厚生労働省にも事前に確認済みであることを申し添える。

別表第二

- 11 分娩用資器材は、膺帯クリップを含む分娩に必要な資器材をいう。
- 12 冷却用資器材は、デイスボージャーブル瞬間冷却材等とする。

呼吸・循環管理用資器材						観察用資器材	分類
呼吸器	循環管理用	資器材	観察用	資器材	分類	血液検査	品名
自動式心臓マッサージ器	心肺蘇生器	シヨツクパインツ	特定行爲用資器材	硬性挿管用喉頭鏡		血糖値測定器	

1 自動式心マッサージ器は、地域の实情に応じて備えるものとする。

2 特定行為用資器材は、救急救命士法施行規則（平成三年八月十四日厚生省令第四十四号）第二十一条に定める救急救命処置に必要な資器材とし、地域メディカルコントロール協議会の助言等に応じて備えるものとする。

3 ビデオ硬性挿管用喉頭鏡は、チューブ誘導機能を有するものとし、地域メディカルコントロール協議会の助言等に応じて備えるものとする。

4 情報通信端末は、傷病者情報の共有や緊急度判定の支援等、救急業務の円滑化に資するための機能を有する資器材とし、地域の实情に応じて備えるものとする。

5 心電図伝送等送受信機器は、地域の实情に応じて備えるものとする。

6 在宅療法継続用資器材は、医療機関に搬送するまでの間において、在宅療法を継続するために必要な資器材とし、地域の实情に応じて備えるものとする。

備考	その他必要と認められる資器材	その他の資器材			救出用資器材		通信用資器材		
		リ ン グ カ ッ タ ー	洗 眼 器	在宅療法継続用資器材	汚物	万 能 斧	救 命 浮 環 網	心 電 図 伝 送 等 送 受 信 機 器	携 帯 電 話

心肺蘇生の普及における関連デバイスの評価・適正使用・普及に関わる研究；
新しい“自動心マッサージ器”の効果的な活用に関する研究

研究分担者 横田 裕行 日本医科大学大学院医学研究科救急医学分野
丸川征四郎 医療法人医誠会 医誠会病院

研究協力者 近藤 久禎 国立病院機構災害医療センター
畑中 哲生 救急救命九州研修所
伊藤 賀敏 大阪府済生会千里病院 救命救急センター兼心血管内治療室
竹内 保男 帝京大学医学部附属病院救命救急センター
西山 慶 京都大学 医学研究科初期診療・救急医学分野
田邊 晴山 救急救命東京研修所

研究要旨

（目的）院外心肺停止傷病者に対して、救急隊員が、携帯性の高い自動式心マッサージ器を用いて、心肺蘇生を実施する例が少しずつ増加している。しかしながら、自動式心マッサージ器が、心停止傷病者の転帰を改善させるという科学的根拠は現在のところ明らかではない。本研究は、院外心停止（OHCA; Out-of-hospital cardiac arrest）患者に対して自動式心マッサージ器を用いた心肺蘇生の効果を、非ランダム化前向き観察研究にて検証することを目的とした。

（方法・手順）「院外心停止患者に対する自動式心マッサージ器を用いた心肺蘇生に関する非ランダム化前向き観察研究」に基づいて実施している研究について、本年度は、平成 24 年から開始された症例登録の経過を追うこととした。

（結果）登録開始（平成 24 年 1 月）より開始より 22 ヶ月経過した時点での症例登録数（介入群）は当初予定していた必要症例数のおよそ 40%にとどまった。本年度以降からの登録数は 5 件であり、このまま症例登録を続けても当初目的とした研究成果を、統計学的に裏付けられた形で示すことは困難である見通しとなり症例登録を終了した。

（考察・まとめ）参加施設の関心を維持する目的でニュースレター（隔月）発行や連絡担当者の確認などで登録症例の増加を目指した。しかしながら、その効果は限定的であり登録症例数の推移から統計学的に裏付けられた結果を示すことが困難であることが判明し、症例登録を断念することとなった。東日本大震災が発生したために症例登録の開始が 1 年近く大幅に遅れたこと、研究群（自動式心マッサージ器使用群）の適格基準を満たす症例数が想定より少なかったことなどにより、症例登録が予定数までに達することができなかったと考えられる。

A. 研究目的

国際的な救急蘇生法のガイドライン 2005, 2010 では、心肺蘇生における絶え間ない質の高い胸骨圧迫の重要性が強調されている。しかしながら、患者接触から病院到着までの所要時間は平均 29.9 分（平成 24 年度）と長時間であり、この間、質の高い胸骨圧迫を継続することは、救急現場の状況・搬送状況を考えると容易なことではない。

その様な状況から、1970 年代後半にピストン型の自動式心マッサージ器が開発され、1991 年から本邦でも救急隊員による自動式心マッサージ器の使用が可能になった。その後、さまざまな機器が開発されてきたが、いずれも院外心肺停止に対する心肺蘇生に標準的に用いられるには至らなかった。

近年、携帯性の高い自動式心マッサージ器が開発されたことから、その有用性が見直され、病院前救護においても急速に普及しつつある。しかしながら、これらの自動式心マッサージ器の使用が転帰を改善させるという科学的根拠は、現在のところ明らかではない。そこで本研究班は、院外心肺停止（OHCA; Out-of-hospital cardiac arrest）患者における自動式心マッサージ器の心肺蘇生に対する効果を、非ランダム化前向き観察研究にて検討することを目的として研究を行った。

B. 研究方法

平成 22 年度の各消防本部の胸骨圧迫デバイスの使用の状況などに関わるアンケート調査などを踏まえて、研究計画書「院外心肺停止患者に対する自動式心マッサージ器を用いた心肺蘇生に関する非ランダム化前向き観察研究」の内容を確定させ、倫理委員会の承認を得たのち、平成 24 年 1 月から非ランダム化前向き観察研究の登録を開始した。

参考：研究計画の概要

1) 研究群（自動式心マッサージ器使用群）の適格基準

以下の選択規準を全て満たす患者を対象として、前向きに症例を登録することにした。

- (1) 救急隊接触時に心停止であった症例
- (2) 救急隊が心肺蘇生を実施した症例
- (3) 患者の年齢が 18 歳以上 76 歳未満の症例
- (4) 最初に確認された心電図波形が PEA（pulseless electrical activity）である症例。※目撃者の有無、バイスタンダーによる心肺蘇生の有無、救急隊による処置の内容は問わない
- (5) 搬送先医療機関で内因性の OHCA と判断された症例
- (6) 救急隊が初期心電図波形を確認後、可及的速やかに（3 分以内が目標）に自動式心マッサージ器の使用を開始することを目指して活動した症例。

※ 実際に 3 分以内に自動式心マッサージ器の使用を開始したかどうかは問わない。

2) 対照群（自動式心マッサージ器非使用群）の適格基準

- (1) 救急隊接触時に心停止であった症例
- (2) 救急隊が心肺蘇生を実施した症例
- (3) 患者の年齢が 18 歳以上 76 歳未満の症例
- (4) 最初に確認された心電図波形が PEA（pulseless electrical activity）である症例。※目撃者の有無、バイスタンダーによる心肺蘇生の有無、救急隊による処置の内容は問わない
- (5) 搬送先医療機関で内因性の OHCA と判断された症例
- (6) 救急隊が自動式心マッサージ器の使用していない症例

3) 研究参加の施設要件

今回の前向きコホート研究を行うためには、上記の適格基準を満たした症例に対して、研究参加の施設（消防機関）が常に自動式心マッサージ器

を導入している必要がある。そこで、今回の研究の各群の施設要件として下記を定める。

- (1) OHCA 症例のうち、「4.1.1.適格規準」および「4.1.2.除外規準」に沿った全ての症例に対して「5.3.1.両群共通の治療プロトコル」および「5.3.2. 自動式心マッサージ器使用群における治療プロトコル」を適用する消防機関
- (2) OHCA 症例に対して、平成 20 年 4 月 1 日より平成 22 年 3 月 31 日までの間に、自動式心マッサージ器を使用していない期間が十分にある消防本部。(対照群の登録症例が十分に見込まれる消防本部)

4) 研究デザイン

前向きコホート研究 (prospective cohort with historical control) とする。

5) 症例登録の手順

患者登録は以下の手順で行われる。

- (1) 参加消防機関の研究担当消防職員が、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 (暗号化対応済み) あるいは FAX で送付する
- (2) データマネジメントセンターで、適格性の判断を行い、結果を各消防機関の研究担当消防職員に通知する
- (3) 研究担当消防職員は、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。

6) 主要評価項目

病院到着前の自己心拍の再開 (return of spontaneous circulation (ROSC) before hospital arrival) の割合を主要評価項目 (primary outcome measure) とする。ROSC before hospital arrival の定義は、病院到着までに救急隊員によって一度でも患者の脈が確認されたものとする。

7) 予定症例数

総務省消防庁が収集し公表している、我が国に

おいて救急隊によって搬送された全 OHCA のウツイン様式によるデータベースによれば、初期調律が PEA であった患者 (目撃の有無は問わない) の病院前心拍再開率は平成 21 年で 9.6% である。自動式心マッサージ器を用いることによって病院前の心拍再開率が 2 倍 (19.2%) に増加したことを、研究群と対照群の患者数を 2:1 とした場合に α エラー = 0.05、 β エラー = 0.20 (カイ二乗法) で検出するために必要な症例数を計算したところ、150 例の症例数 (研究群) 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。脱落数を 25% と仮定すると研究群として 200 例が必要と判断した。

8) 症例登録期間

- (1) 研究群 (自動式心マッサージ器使用群) の登録期間: 倫理審査委員会の承認後から症例登録を開始する。登録期間は承認後、平成 23 年 4 月 1 日より目標症例数に達するまでとする。
- (2) 対照群 (自動式心マッサージ器非使用群) の登録期間: 平成 23 年 3 月より目標症例数の 2 倍の症例数に達するまでさかのぼる。ただし平成 20 年 4 月 1 日より過去の症例は対象外とする。
- (3) 参加消防機関: 消防機関ごとに、当該消防本部が自動式心マッサージ器を導入した時点を起点として、対照群の必要登録数が得られるまで過去にさかのぼる。ただし、対照群の必要登録症例数は、研究群の登録期間に当該救急隊より登録した症例の 2 倍とする。

9) 研究への参加の公募

上記のような詳細な研究計画を確定したうえで、各メディカルコントロール協議会に対して、「新しいタイプの“自動式心マッサージ器”の効果的な活用に関する研究への協力をお願い」を作成し、送付し研究への参加消防本部を募集した。これらに対して、全国のメディカルコントロール