

国際標準に基づく日本版新生児蘇生法ガイドラインの確立・普及とその効果の評価に関する研究；
(10) 動物モデルを用いた新生児期高濃度酸素曝露の肺に対する長期的影響

研究分担者 田村 正徳 埼玉医科大学総合医療センター 総合周産期医療センター長
研究協力者 難波 文彦 埼玉医科大学総合医療センター 小児科講師

研究要旨

目的：早産児・低出生体重児の肺は未発達であり、出生時の蘇生からしばしば高濃度酸素投与を必要とする。高濃度酸素は毒性を持つが、新生児期の高濃度酸素曝露の肺に対する長期的影響について検討した報告は少ない。今回、われわれは、新生仔期高濃度酸素曝露の肺に対する長期的影響を動物モデルを用いて検討することと、上記モデルにおけるバイオマーカーをマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析により網羅的に探索することを目的とした。

方法：生後 12 時間以内の新生仔マウスに対し高濃度酸素を曝露し、以降はルームエア下で飼育した。日齢 4、14 に体重測定後、肺を摘出し、組織学的評価および各種マーカー遺伝子の発現レベルをリアルタイム PCR を用いて定量した。また、日齢 7 に肺を摘出し、マイクロアレイを用いて網羅的に遺伝子発現解析を行った。

結果：新生仔期の高濃度酸素曝露はマウスの身体発育には影響を与えなかったが、肺胞発達を遅延させ、この肺胞化停止は少なくとも日齢 14 まで続いた。遺伝子発現解析により、新生仔期高濃度酸素曝露の回復期に有意に 2 倍以上発現変化する遺伝子を同定した。

考察：以上、われわれは、①新生仔期高濃度酸素曝露の肺に対する長期的影響を検討するための再現性の高い動物モデルを確立し、②本モデルは長期間持続する肺胞の発達遅延を引き起こし、③高濃度酸素曝露後回復期に重要である遺伝子を同定した。今後は新生仔期高濃度酸素曝露の長期的な呼吸機能や気道過敏性に対する影響、スクリーニングした疾患関連遺伝子の機能・役割について検討を行う予定である。

A. 研究目的

以下の 2 項目を研究の目的とした。

- ①新生児期高濃度酸素曝露の肺に対する長期的影響を動物モデル(マウス)を用いて検討する。
- ②上記マウスモデルにおけるバイオマーカーをマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析により網羅的に探索する。

B. 研究方法

- ①生後 12 時間以内の新生仔マウスに対して高濃度酸素（95%酸素）を 4 日間曝露し、以降はルームエア下で飼育する。母獣は非曝露のものと 24 時間毎にローテーションする。
- ②日齢 4 または 14 に体重を測定後、両側肺を摘出し、組織学的評価（H.E.染色、mean linear

intercept) および各種マーカー遺伝子 (HO-1、p21) の発現レベルをリアルタイム PCR を用いて定量する。

③日齢 7 に両側肺を摘出し、マイクロアレイ (Affymetrix) を用いて網羅的に遺伝子発現解析を行う。

C. 研究結果

①新生仔期の高濃度酸素曝露はマウスの身体発育に影響を与えなかった

新生仔期に高濃度酸素を 4 日間曝露されたマウスは非曝露群と比較して、体重に有意な差は認めなかった。回復期 (日齢 14) も両群間で体重差は認めなかった (図 1)。

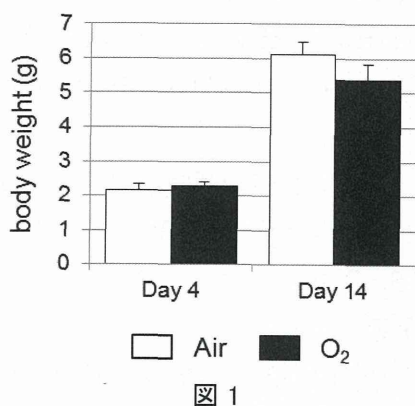


図 1

②新生仔期高濃度酸素曝露は肺胞発達を遅延させ、抗酸化遺伝子 HO-1・細胞周期抑制遺伝子 p21 の発現レベルを増加させる (日齢 4)

高濃度酸素非曝露群と比較して、95%、4 日間の高濃度酸素曝露はマウス肺の肺胞化を停止し (大きく、数の少ない肺胞) (図 2a)、肺胞の大きさの指標である mean linear intercept が有意に大き化した ($p < 0.05$, 図 2b)。また、高濃度酸素曝露はそれぞれ抗酸化マーカーと細胞周期抑制マーカーである、HO-1 と p21 の mRNA 発現を有意に増加させた (それぞれ $p < 0.05$ と $p < 0.01$, 図 2c)。

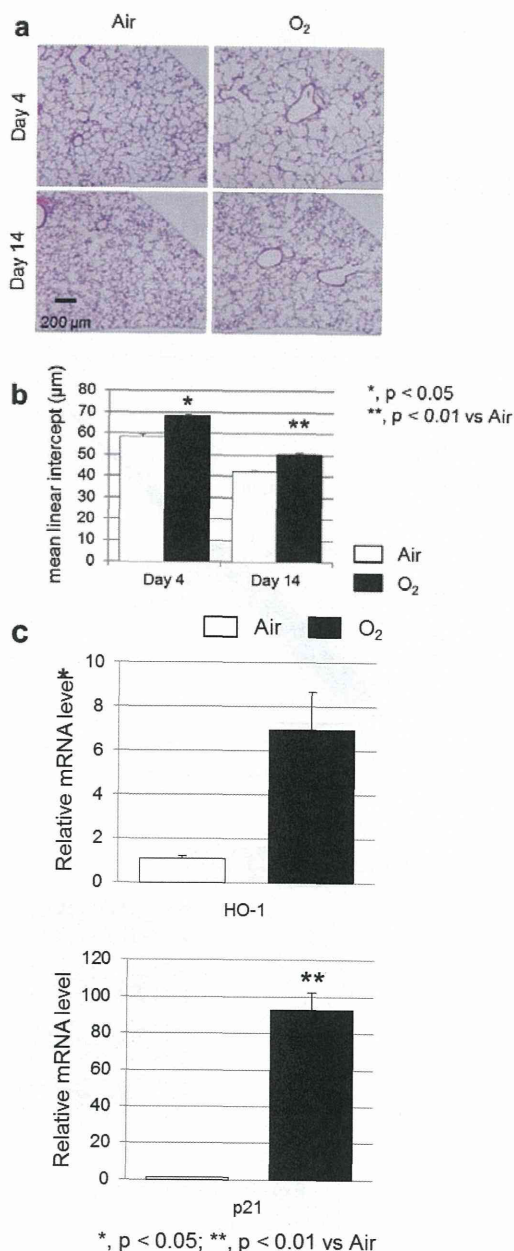


図 2

③新生仔期高濃度酸素曝露による肺胞化停止は回復期 (日齢 14) も持続する

さらに、4 日間の高濃度酸素曝露後 10 日間のルームエアでのリカバリーを行ったマウス肺 (日齢 14) は、ルームエアコントロールと比較して肺胞発達の遅延が引き続き持続した (図 2a、b)。

④新生仔期高濃度酸素曝露の回復期に発現変化する遺伝子を複数同定した

95%、4 日間の高濃度酸素曝露後 3 日間ルームエア下で新生仔マウスを飼育し、日齢 7 に両側肺

を抽出した。肺組織から mRNA を抽出し、マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析を行った。コントロールは高濃度酸素非曝露群とした。遺伝子発現量が有意に ($p < 0.05$) 2 倍以上変化した 5 つの遺伝子 (Ccdc3、Prnd、Cpa3、Hapln1、Fhl5) を同定した (図 3)

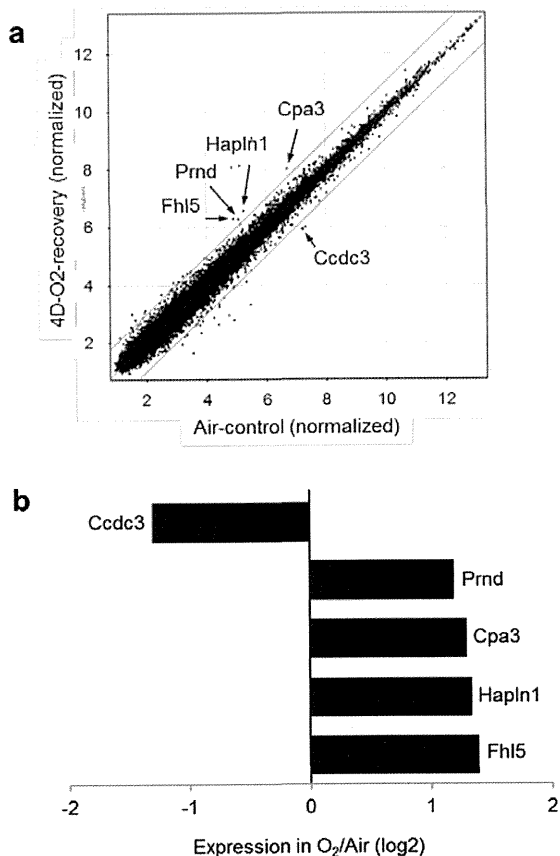


図 3

D. 結論

- ① 新生仔期高濃度酸素曝露の肺に対する長期的影響を検討するための再現性の高い動物モデルを確立した。
- ② 新生仔期の高濃度酸素曝露は肺胞の発達遅延を引き起こし、この肺胞化停止は長期間持続した。
- ③ 新生仔期の高濃度酸素性肺傷害からの回復期に重要である遺伝子を同定した。
- ④ 今後は新生仔期高濃度酸素曝露の長期的な呼吸機能や気道過敏性に対する影響、スクリーニングした疾患関連遺伝子の役割について検討

を行う予定である。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yang G, Biswas C, Lin QS, La P, Namba F, Zhuang T, Muthu M, Dennery PA. Heme oxygenase-1 regulates postnatal lung repair after hyperoxia: role of b-catenin/hnRNPK signaling. *Redox Biol* 2013; 1: 234-243.
- 2) Namba F, Go H, Murphy JA, La P, Yang G, Sengupta S, Fernando AP, Yohannes M, Biswas C, Dennery PA. Expression Level and Subcellular Localization of Heme Oxygenase-1 Modulates its Cytoprotective Properties in Response to Lung Injury: A Mouse Model. *PLoS One* 2014; 9: e90936.

2. 書籍

- 1) 難波文彦. 出生時の呼吸循環動態の変化と新生児仮死の病態生理. *BIRTH*, 2013; 2 (3): 13-19. 医学出版

3. 学会発表

- 1) 難波文彦、郷勇人、Phyllis Dennery. 新生仔期に高濃度酸素曝露されたマウスの表現型と肺内ヘムオキシゲナーゼ-1 の関与-蛋白発現レベルの重要性-. 第 49 回日本周産期・新生児医学会、2013. 7: 横浜、一般講演
- 2) 難波文彦、郷勇人、Phyllis Dennery. 新生仔期に高濃度酸素曝露されたマウスの表現型と肺内ヘムオキシゲナーゼ-1 の関与-細胞内局在の重要性-. 第 49 回日本周産期・新生児医学会、2013. 7: 横浜、一般講演
- 3) 難波文彦、小川亮、加藤稲子、側島久典、田村正徳. 当科研究部門における新生児慢性肺疾患研究の立ち上げとその現状、第 58 回日本未熟児新生児学会、2013. 11: 金沢、一般講演
- 4) Namba F, La P, Fernando AP, Yang G, Dennery PA. Generation of mice with

lung-specific expression of nuclear heme oxygenase-1. The Eastern Society for Pediatric Research Annual Meeting, 2011.3: Philadelphia, Pennsylvania, oral presentation.

- 5) Namba F, Murphy JA, La P, Fernando AP, Yang G, Dennery PA. Significance of Subcellular Localization of HO-1 Protein in Neonatal Lung on Tolerance to Hyperoxia. Society for Free Radical Biology and Medicine's 18th Annual Meeting, 2011.11: Atlanta, Georgia, poster presentation.
- 6) Namba F, Go H, Murphy JA, La P, Fernando AP, Yang G, Dennery PA. Significance of subcellular localization and expression levels of HO-1 protein in neonatal lung on tolerance to hyperoxia. Society for Free Radical Biology and Medicine's 19th Annual Meeting, 2012.11: San Diego, California, poster presentation.
- 7) Namba F, Go H, Murphy JA, La P, Fernando AP, Yang G, Dennery PA. Lung expression levels and subcellular localization of heme oxygenase-1 modulate recovery from hyperoxia in neonatal mice. European Respiratory Society Annual Congress, 2013.9: Barcelona, Spain, poster presentation.

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

国際標準に基づく日本版新生児蘇生法ガイドラインの確立・普及とその効果の評価に関する研究；

(11) 乳児の心肺蘇生動物モデル

研究分担者 田村 正徳 埼玉医科大学総合医療センター 総合周産期医療センター長
研究協力者 加藤 稲子 埼玉医科大学総合医療センター
モハメド・ハメド 埼玉医科大学総合医療センター

研究要旨

目的：人工呼吸と胸骨圧迫のどちらを先に行う方法が心拍数回復に対する有効性が高いかについて検討した。

方法：新生仔ブタモデルを用いて低酸素（O₂ 6-8%）負荷により徐脈（60/min 以下）を呈した状態で、心拍数 100/min 以上が 1 分間継続するまでの心拍数回復を人工呼吸群と胸骨圧迫群で比較検討した。

結果：人工呼吸群で 6 例中 3 例（50%）、胸骨圧迫群で 8 例中 3 例（37.5%）に認めた。両群で有意差を認めなかったが、対象数が少ないため有意差を認めなかった可能性も示唆されたので事例を増やして検討を続ける予定である。

A. 研究目的

乳児の心肺蘇生においては、成人と同様、胸骨圧迫を先に行うことが推奨されているが乳児では原因として呼吸不全が多いことも示唆されている。

今回、人工呼吸と胸骨圧迫の有効性を比較するため、乳児の低酸素負荷による徐脈に対して動物モデルを用いて人工呼吸と胸骨圧迫の心拍数回復に対する有効性について検討した。

B. 研究方法

齢 0-3 の新生仔ブタを用いて、全身麻酔下に気管挿管し、人工呼吸管理下で左大腿動脈カテーテル、左外頸静脈カテーテル、右外頸静脈カテーテルを挿入し、それぞれ動脈圧、中心静脈圧、肺

動脈圧のモニタリングを施行した。吸入酸素濃度 4-6% O₂ で低酸素負荷を行い、心拍数が 60/min 以下になったところで人工呼吸管理を中止し、胸骨圧迫または人工呼吸にて蘇生開始し、心拍数が 100/min 以上で 1 分間経過するまで蘇生を継続して胸骨圧迫と人工呼吸の心拍数回復に対する有効性を検証した（図 1）。

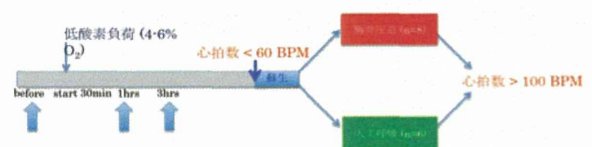


図 1 実験プロトコール

C. 研究結果

胸骨圧迫を 8 例（図 2）、人工呼吸を 6 例（図 3）で施行した。蘇生開始後、心拍数が 100/min

以上で1分間以上の持続を認めたものは胸骨圧迫8例中3例(37.5%)、人工呼吸6例中3例(50%)であった(表1)。両群間で心拍数の回復に有意差は認めなかった($p=0.529$)。

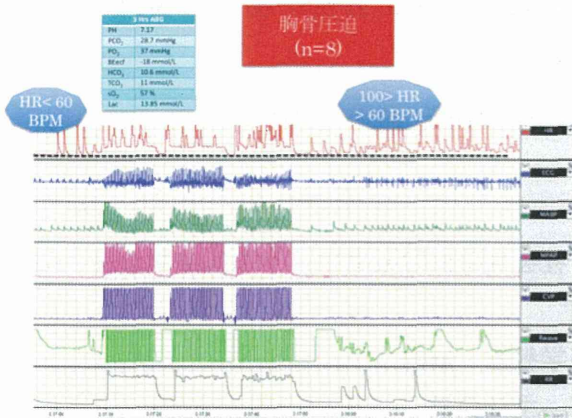


図2 胸骨圧迫データ

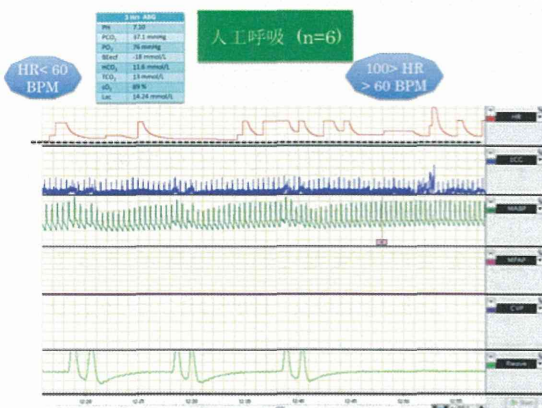


図3 人工呼吸データ

表1 胸骨圧迫と人工呼吸の比較

	心拍数回復		合計	%
	なし	あり		
胸骨圧迫	5	3	8	37.5
人工呼吸	3	3	6	50

Fisher's Exact Test= 0.529

D. 考察

心拍数の回復は、胸骨圧迫を行った群で37.5%、人工呼吸を行った群で50%と、人工呼吸を行った群で回復の頻度は高かったが、有意差は認めな

かった。今回は対象数が少なかったため有意差を認めなかった可能性も考えられた。

E. 結論

乳児の心肺蘇生においては、人工呼吸の有用性が示唆されるが、今回の動物モデルにおいては人工呼吸と胸骨圧迫では心拍数回復に対しては有意差を認めなかった。

今回の検討では対象数が少なかったこともあり、乳児の蘇生法における人工呼吸と胸骨圧迫の有用性については更なる検討が必要と思われた。

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

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）
『循環器疾患等の救命率向上に資する効果的な救急蘇生法の普及啓発に関する研究』
分担研究報告書

救急蘇生統計の分析によって発表された医学論文の評価に関する研究

研究分担者 坂本 哲也 帝京大学医学部救急医学講座 主任教授
研究協力者 田邊 晴山 救急救命東京研修所 教授
畑中 哲生 救急救命九州研修所 教授
川村 孝 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 予防医療学分野 教授
野々木 宏 静岡県立総合病院 院長代理
中原 慎二 聖マリアンナ医科大学予防医学教室 講師
平出 敦 近畿大学医学部救急医学講座 主任教授
石見 拓 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 予防医療学分野 講師
森村 尚登 横浜市立大学医学部救急医学講座 主任教授

研究要旨

（背景・目的）消防庁では、2005（平成 17）年より、全国の消防機関によって救急搬送されたすべての心肺機能停止傷病者の救急蘇生の状況について経年的に調査し、「救急蘇生統計」として公表している。近年、この統計のデータの提供を受けて実施された分析によって得られた救急蘇生に関わる知見が、本邦発のものとして、一般医学雑誌、専門誌に多数発表されている。これらの中には、救急救命士が行う救急救命処置のいくつかについて、その効果に疑問を呈しているものがあり、救急医療・消防関係者を始め多くの関心を集めている。このような状況を踏まえ、本研究では、救急蘇生統計のデータ分析をもとに海外で発表された医学論文をとりまとめるとともに、救急救命士が行う救急救命処置について発表された論文について、ピア・レビューを行い、救急救命士の行う救急救命処置（特に特定行為）の効果の検証を行うものである。

（方法）救急蘇生統計のデータ分析を研究方法の中心としている論文を選択し、その研究内容を分類した。次に、その中から救急救命士の行う救急救命処置の効果の分析を研究対象としている論文について、専門家が海外のランダム化比較試験との相違点に注目してピア・レビューを行った。

（結果）調べ得た限り、期間中に 24 の医学論文が検索された。このうち、①一般市民の応急処置を主な対象として分析している論文が 7 編、②救急救命士を含めた救急隊員等の処置を対象としている論文が 10 編、③心肺停止に関する疫学等に関する論文を 7 編認めた。これらを一覧としてとりまとめた。このうち特にその効果に疑問を呈しており救急医療・消防関係者を始め多くの関心を集めている 2 論文について評価した結果、本邦の消防機関の救急救命士の活動プロトコルの状況や救急蘇生統計のデータによる研究デザイン、分析手法を踏まえると、救急救命処置の実施と長期転帰不良とに関連を認めたとしても因果関係は不明で

あり、現時点で救急救命処置が転帰に悪影響をもたらしていると結論できるものではないと評価した。

(考察・結論) 救急蘇生統計の分析によって得られた救急蘇生に関わる知見が、本邦発のものとして、一流医学雑誌や専門誌に多数発表されていた。しかしながら、これらの知見が必ずしも十分にこの貴重なデータベースを築いている救急活動の当事者に伝えられている状況ではない。今後は、これらの知見が実際の救急隊の活動に還元されていく必要がある。しかしながら、各論文の解釈には、慎重な検討を要する。そのため、各論文の知見を直ちに救急の現場での活動プロトコルに適切に反映させるのは難しい。今回の検討を含めて、個々の論文に応じて、その都度に活動プロトコルを修正するのは適切でなく(ただし緊急性の高い決定的な結論を示した論文を除く)、今後の ILCOR による国際コンセンサス改訂において本邦からの知見をより正確に反映させ、その上で本邦の救急蘇生ガイドラインを改訂し、それに基づいて、各消防本部の活動プロトコルの修正を行っていくことが妥当である。

A. 研究目的

消防庁では、2005(平成17)年より、全国の消防機関によって救急搬送されたすべての心肺機能停止傷病者の救急蘇生の状況について消防機関、医療機関及び都道府県の協力を得て経年的に調査を実施し、「救急・救助の現況」において救急蘇生統計として公表している。この救急蘇生統計は、「ウツタイン様式」に基づき統一された基準により収集されたもので、毎年10万件を超える傷病者のデータが登録されている。近年、このデータの提供を受けて実施された分析によって得られた救急蘇生に関わる知見が、本邦発のものとして、内外の一般医学雑誌、専門誌に多数発表されている。

これらの中には、救急救命士が行う救急救命処置のいくつかについて、その効果に疑問を呈しているものがあり、救急医療・消防関係者を始め多くの関心を集めている。これについて、研究結果を踏まえて一部の救急救命処置の実施を見直すべきとの意見がある一方、それぞれの研究結果に

ついて専門家による慎重な解釈が必要であり、研究結果の現実社会への反映には慎重にあるべきとの意見もある。

このような状況を踏まえ、本研究では、救急蘇生統計のデータ分析をもとに発表された医学論文をとりまとめるとともに、救急救命士が行う救急救命処置について発表された論文について、海外のランダム化比較試験との相違点に注目してピア・レビューを行い、救急救命士の行う救急救命処置(特に特定行為)の効果の検証を行うものである。

B. 方法

1. 2010年~2013年1月の期間に発表された医学論文を、Pubmed(アメリカ国立医学図書館の国立生物工学情報センター(NCBI)が運営する医学・生物学分野の学術文献検索サービス)を使用し、MEDLINE®(メッドライン:医学を中心とする生命科学の文献情報を収集したオンラインデータベース)を“out-of-hospital cardiac arrest”、“cardiac arrest”のキーワード

ードで検索した論文の中から、日本の救急蘇生統計のデータ分析を研究方法の中心としている論文を選択し、その研究内容を分類した。

2. 次に、その論文の中から救急救命士の行う救急救命処置の効果の分析を研究対象としている論文を抽出し、関連分野に精通する第一線の、消防機関の救急医療の担当者、救急医学の専門家、疫学の専門家などが集まり、海外のランダム化比較試験との相違点に注目してピア・レビューを行い、救急救命士の行う救急救命処置（特に特定行為）の効果が適切に評価されているか検討した。

C. 結果

C-1. 救急蘇生統計のデータ分析をもとに海外で発表された医学論文について

調べ得た限り、期間中に24の医学論文が検索された。このうち、①一般市民の一次救命処置を主な対象として分析している論文が7編、②救急救命士を含めた救急隊員等の一次および二次救命処置を対象としている論文が10編、③心肺停止に関する疫学等に関する論文が7編存在した。

①については、PAD（public-access defibrillation）の効果を検証した1論文、一般市民による心肺蘇生（CPR：cardiopulmonary resuscitation）の種類（Conventional vs. Compression-only CPR）による予後の比較を行った6論文、心肺蘇生の効果を検証した1論文があった。

②については、119番通報時の通信指令員による心肺蘇生の口頭指導の効果を検証した1論文、救急隊員による心肺蘇生の

検証を行った2論文、除細動に関する2論文、アドレナリンの投与（特定行為）の効果を検証した2論文、救急救命士の行う器具を用いた気道確保に関する2論文、医師との連携に関する1論文があった。

③については、人口密度、性差、病院搬送時間による予後の違いに関する論文や、蘇生の中止に関する論文があった。また、本邦の心肺停止の予後の経年的変化を調べた論文もあった。

ほぼすべての論文が一月後のグラスゴー・ピッツバーグ脳機能・全身機能カテゴリー（The Glasgow - Pittsburg Outcome Categories）を評価指標（primary endpoint）として使用していた。またすべての論文は、救急蘇生統計のデータ分析を研究方法の中心とした観察研究であった。研究デザインとしては、「前向き」と「後向き」との記載の混在がみられた。データ収集前に分析方法を決めているわけではなかったが、ほとんどの論文は前向きに収集された傷病者の年齢等の因子、実施された処置、転帰などのデータを分析した研究デザインと考えられた。

これらの論文は、The New England Journal of Medicine (NEJM)、The Journal of the American Medical Association (JAMA)、Lancet、British Medical Journal (BMJ)、The American Journal of Medicine といった一般医学誌、Circulation、Critical Care Medicine、Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes、Critical Care、Resuscitation などの循環器、蘇生、集中治療に関する専門誌に掲載されていた。

救急蘇生統計のデータ分析によって発表された英文による医学論文の一覧を資

料 1 に示す。

C-2. 救急蘇生統計のデータ分析によって発表された救急救命処置の効果に関する論文について

「アドレナリンの投与」と「器具を用いた気道確保の効果」について、ピア・レビューのための会議を開催した（資料 2）。会議では、資料 3 の文献リストに記載された海外のランダム化比較試験を含む論文の内容を確認しつつ、本邦から発表された論文、特に、その効果に疑問を呈しており救急医療・消防関係者を始め多くの関心を集めている 2 つの論文の内容について、救急救命士の行う救急救命処置（特に特定行為）の効果が適切に評価されているか検討した。

その結果、次の解釈が適切との結論にいたった。（資料 4）

① アドレナリンの投与群と非投与群の転帰を比較した論文について

（海外のランダム化比較試験との結果の違い）

○Olasveengen らのランダム化比較試験（RCT: Randomized Controlled Trial）¹⁾では、病院前の薬剤投与群は非投与群に対して、自己心拍再開を伴う入院率（32% vs. 21%）が有意に高かったが、生存退院率（10.9% vs. 9.2%）、神経学的転帰良好の生存率（9.8% vs. 8.1%）、1 年後生存率（10% vs. 8%）には有意差が無かった。

○Jacobs らのランダム化比較試験²⁾では、

病院前のアドレナリン投与群は非投与群に対して、自己心拍再開率（23.5% vs. 8.4%）が有意に高かったが、生存退院率（4.0% vs. 1.9%）には有意差が無かった。

○本邦の救急蘇生統計のデータを用いた Hagihara らの観察研究³⁾では、患者背景を Propensity Score により一致させた結果で、病院前のアドレナリン投与群は非投与群に対して、自己心拍再開率（18.3% vs. 10.5%）が有意に高かったが、一か月生存率（5.1% vs. 7.0%）、一か月神経学的転帰良好率（1.3% vs. 3.1%）は有意に低かった。

○Hagihara らの観察研究を、海外のランダム化比較試験と比べると、アドレナリン投与群の短期転帰である自己心拍再開率が有意に高い点は一致していた。観察研究でのみ、長期転帰である一か月生存率と一か月神経学的転帰良好率が有意に低かったが、ランダム化比較研究ではその傾向を認めなかった。

（患者背景の違い）

○本邦の消防機関の救急救命士の活動プロトコルでは、救急隊到着後に除細動などにより自己心拍が再開した例は「アドレナリン投与」の対象とならない。アドレナリン投与の対象となるのは、除細動などの一次救命処置に反応せずに自己心拍の再開が得られなかった例となる。

○そのため、Hagihara らの論文の研究デザインでは、除細動などにより自己心拍が再開した転帰が良好と予想される症例はアドレナリン非投与群に分類され、一次救命処置に反応せずに自己心拍の再開が得られない、転帰が不良であるこ

とが予想される例はアドレナリンの投与群に分類される。

- このように、両群の傷病者の背景は明らかに相違しているが、Hagihara らの論文では Propensity Score matching 分析により比較が行われている。Propensity Score matching 分析は転帰と関連があった項目を一致させることにより患者背景を調整することのできる高度な統計手法であるが、自己心拍再開の有無によって、その後に実施するか否かが決定される項目について調整しきれものではない。

(観察研究の限界)

- Hagihara らの研究は観察研究であり、臨床試験と異なり「アドレナリン投与」を行ったことが「1 か月後脳機能を悪化させた」という因果関係を示すものではない。本邦の現場感覚からすると、転帰が悪い傷病者に「アドレナリン投与」を実施しているという実態をそのまま示している可能性を否定できない。

(アドレナリン投与行為の心肺蘇生への影響)

- 海外のランダム化比較試験はアドレナリン投与による自己心拍再開率の増加を示していて、救急蘇生統計のデータを用いた観察研究もこれを裏付けている。一方、観察研究でのみアドレナリン投与と長期転帰不良との関連を認めたが、これは研究デザインの限界による患者背景の違いのみによる相違であるかは不

明である。

- Olasveengen らのランダム化比較試験では、両群の心肺蘇生の質について差が無いことが確認されていたが、救急蘇生統計のデータには心肺蘇生の質は含まれていない。特に静脈路確保やアドレナリン投与の間の心肺蘇生の質の低下が、転帰不良の原因となった可能性があるかもしれない。

(結論)

- 本邦の救急隊の活動プロトコルの状況や救急蘇生統計のデータによる研究デザイン、分析手法を踏まえると、現時点で「アドレナリンの投与が患者の1 か月後脳機能を悪化させる」と断ずるのは適切ではない。

- ② 器具を用いた気道確保とバックバルブマスクによる換気の転帰を比較した論文について

(患者背景の違い)

- 本邦では、消防機関の救急救命士が「器具を用いた気道確保」を行うかどうかはプロトコルによって決められている。(一部異なる地域もあるものの) 基本的にはバックバルブマスクによって十分な換気出来る場合は、「器具を用いた気道確保」の対象とならず、バックバルブマスクによって十分な換気出来ない場合に限って「器具を用いた気道確保」を行うプロトコルになっている。
- そのため、Hasegawa らの研究⁴⁾の「バックバルブマスク群」と「器具を用いた

気道確保を実施した群」の傷病者の状況は明らかに相違しているが、本論文では Propensity Score matching 分析により両群の比較が行われている。Propensity Score matching 分析は転帰と関連があった項目を一致させることにより患者背景を調整することのできる高度な統計手法であるが、まず行ったバックバルブマスクによる換気の可否によって、その後実施するか否かが決定される項目について調整しきれものではない。

(観察研究の限界)

- Hasegawa らの研究は観察研究であり、「器具を用いた気道確保」を行ったことが「1か月後脳機能を悪化させた」という因果関係を示すものではない。本邦の現場感覚からすると、転帰が悪い傷病者に「器具を用いた気道確保」を実施しているという実態をそのまま示している可能性を否定できない。

(器具を用いて気道確保する際の心肺蘇生への影響)

- Hasegawa らが研究で用いた救急蘇生統計のデータには心肺蘇生の質は含まれていない。特に喉頭展開や器具を挿入する間の心肺蘇生の質の低下が、転帰不良の原因となった可能性も否定できない。

(結論)

- 本邦の消防機関の救急救命士の活動プロトコルの状況や救急蘇生統計のデータによる研究デザイン、分析手法を踏まえると、現時点で「挿管など器具を用い

た気道確保が、バックバルブマスクに比べ1か月後脳機能を悪化させる」と断ずることは適切ではない。

- なお、本論文の結論に限ってみると、the negative association between any type of out-of-hospital advanced airway management and favorable neurological outcome does not necessarily prove causality and might be confounded by unmeasured factors.と述べており、上記結論と矛盾するものではないが、本論文中には「器具を用いた気道確保」と「転帰の悪化」の因果関係を想定した記述が複数箇所あるために、「挿管など器具を用いた気道確保が、バックバルブマスクに比べ1か月後脳機能を悪化させる」という誤解を与える可能性がある。

D. 考察

救急蘇生統計の分析によって得られた救急蘇生に関わる知見が、本邦発のものとして、NEJM、Lancet、JAMA、BMJ といった一流医学雑誌や、Circulation、Critical Care Medicine、Resuscitation といった専門誌に多数発表されていた。これらの中には、国際蘇生連絡委員会(ILCOR)の「心肺蘇生と救急心血管治療のための科学と治療の推奨に関わる国際コンセンサス(CoSTR)」の内容に大きく影響を与えるものも多い。また、国外のみならず、国内の雑誌や学会においても救急蘇生統計を活用した多数の研究が発表され、これらは全国や地域の救急医療体制の発展に大きく寄与している。このように救急蘇生統計

は、国内外の救急医学、救急医療の進歩を促す本邦の誇る貴重なデータベースとなっている。

ところで、この救急蘇生統計は全国の救急搬送・救急医療の関係者、特に救急隊員の日々の地道な登録作業によってデータベースとして築かれているものである。救急蘇生統計の活用を通じて得られた知見はそれらの人々の地道な活動の賜であるといつて良いだろう。しかしながら、これらの知見が必ずしも十分にこの貴重なデータベースを築いている救急活動の当事者に伝えられている状況ではない。今後は、これらの知見が実際の救急隊の活動に還元されていく必要がある。

しかしながら、「C-2. 救急蘇生統計の分析によって発表された救急救命処置の効果に関する論文について」で述べたとおり、各論文の解釈には、慎重な検討を要する。そのため、各論文の知見を直ちに救急の現場での活動プロトコルに適切に反映させるのは難しい。たとえ、本邦の消防本部で収集したデータから得られた知見であったとしても、個々の論文に応じて、その都度に活動プロトコルを修正するのは現実的でもないであろう。

これまで、救急蘇生に関する活動プロトコルやガイドラインの大きな修正は、国際的な救急蘇生ガイドラインの変更にあわせて実施されてきた。国際蘇生連絡委員会 (ILCOR) の「心肺蘇生と救急心血管治療のための科学と治療の推奨に関わる国際コンセンサス(CoSTR)」は、およそ5年毎に、それまで世界で発表された学術論文等を専門家がレビューし、その結果に基づいて改訂が行われてきた。そして、CoSTR

の改訂にあわせて本邦の救急蘇生ガイドラインも改訂され、それに基づいて、各消防本部の活動プロトコルの修正が行われてきた。

今回、本研究で取り上げた2本の論文についても、上記のプロセスの中で活動プロトコルの根源となる CoSTR の改訂に反映されることになる想定される。

E. 結論

近年、救急蘇生統計の分析によって得られた救急蘇生に関わる知見が、本邦発のものとして、一般医学雑誌、専門誌に多数発表されている。これらについて一覧としてとりまとめた。

また、このうち、救急救命士が行う救急救命処置の効果に疑問を呈しており、救急医療・消防関係者を始め多くの関心を集めている論文について、救急医学および疫学の専門家等によるレビューを行った。その結果、本邦の消防機関の救急救命士の活動プロトコルの状況や救急蘇生統計のデータによる研究デザイン、分析手法等を踏まえると、救急救命処置の実施と長期転帰不良とに関連を認めたとしても因果関係は不明であり、現時点で救急救命処置が転帰に悪影響をもたらしていると結論できるものではないと評価した。

今回の検討を含めて、個々の論文に応じて、その都度に活動プロトコルを修正するのは適切でなく(ただし緊急性の高い決定的な結論を示した論文を除く)、今後の ILCOR による国際コンセンサス改訂において本邦からの知見をより正確に反映させ、その上で本邦の救急蘇生ガイドライン

を改訂し、それに基づいて、各消防本部の活動プロトコルの修正を行っていくことが妥当である。

F. 研究発表

1. 発表論文

特になし

2. 学会発表

今後予定している。

survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2012; 307: 1161-1168

- 4) Hasegawa K, Hiraide A, Chang Y, Brown DF. Association of prehospital advanced airway management with neurologic outcome and survival in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2013; 309: 257-266

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

文 献

- 1) Olasveengen TM, Sunde K, Bruborg C, Thowsen J, Steen PA, Wik L. Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: A randomized trial. *JAMA*. 2009; 302: 2222-2229
- 2) Jacobs IG, Finn JC, Jelinek GA, Oxer HF, Thompson PL. Effect of adrenaline on survival in out-of-hospital cardiac arrest: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Resuscitation*. 2011;82: 1138-1143
- 3) Hagihara A, Hasegawa M, Abe T, Nagata T, Wakata Y, Miyazaki S. Prehospital epinephrine use and

救急蘇生統計の分析によって発表された医学論文の評価に関する研究

救急蘇生統計の分析によって発表された医学論文(一覧)

(2010/03~2013/02, 英文誌掲載に限る)

資料1

番号	分野	種類	概要	Title	雑誌	発表日	著者	内容
1		A E D	PADの効果	Nationwide public-access defibrillation in Japan	<i>N Engl J Med</i>	2010/03	Kitamura, T., Iwami, T., Kawamura, T., et al.	○対象: VFで、目撃のある心原性心停止 ○結果: PADの全国的な設置によって、PADによるショックの実施頻度が増え、一ヶ月後脳機能の良好例の割合を増加させた。
2		一般市民の処置 心肺蘇生	小児での Conventional vs Compression-only CPR	Conventional and chest-compression-only cardiopulmonary resuscitation by bystanders for children who have out-of-hospital cardiac arrests: a prospective, nationwide, population-based cohort study	<i>Lancet</i>	2010/03	Kitamura, T., Iwami, T., Kawamura, T., et al.	○対象: 小児心停止例(<18) ○結果: 小児の非心原性心停止例に対して、Conventional CPRを実施した群は、Chest-compression-only CPRを実施した群に比べ、脳機能良好例の割合が有意に高かった。心原性心停止例に対しては、両群に有意な差はなかった。
3	非心原性での Conventional vs Compression-only CPR		Bystander-initiated rescue breathing for out-of-hospital cardiac arrests of non-cardiac origin	<i>Circulation</i>	2010/07	Kitamura, T., Iwami, T., Kawamura, T., et al.	○対象: 目撃のある非心原性心停止 ○結果: 非心原性心停止に対してConventional CPRの実施した群は、Chest-compression-only CPR群に比べ、脳機能良好例の割合が有意に高かった。しかし、その差はわずかしかなかった。	
4	時間経過での Conventional vs Compression-only CPR		Time-dependent effectiveness of chest compression-only and conventional cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin	<i>Resuscitation</i>	2010/11	Kitamura, T., Iwami, T., Kawamura, T., et al.	○対象: 目撃のある心原性の心停止例 ○結果: 15分以上経過した心原性心停止に対してConventional CPRの実施した群は、Chest-compression-only CPR群に比べ、脳機能良好例の割合が有意に高かった。いずれにしても転帰は著しく低かった。	
5	PAD症例での Conventional vs Compression-only CPR		Chest Compression-Only Cardiopulmonary Resuscitation for Out-of-Hospital Cardiac Arrest With Public-Access Defibrillation: A Nationwide Cohort Study	<i>Circulation</i>	2012/12	Kitamura, T., Iwami, T., Kawamura, T., et al.	○対象: PADにより除細動が行われた目撃のある心停止例 ○結果: PADによりショックが実施された心停止に対して、compression only CPRを実施した群はConventional CPR群に比べ、脳機能良好例の割合が有意に高かった。	
6	CPR全体での Conventional vs Compression-only CPR		Outcomes of chest compression only CPR versus conventional CPR conducted by lay people in patients with out of hospital cardiopulmonary arrest witnessed by bystanders: nationwide population based observational study	<i>BMJ</i>	2011/01	Ogawa, T., Akahane, M., Koike, S., et al.	○対象: 目撃のある心停止例 ○結果: 心停止全体では、Conventional CPRを実施した群はcompression only CPR群に比べ、脳機能良好例の割合が有意に高かった。	
7	高齢者への CPRの効果		Elderly out-of-hospital cardiac arrest has worse outcomes with a family bystander than a non-family bystander	<i>International journal of emergency medicine</i>	2012/11	Akahane, M., Tanabe, S., Koike, S., et al.	○対象: 目撃のある高齢者(>65)の心停止例 ○結果: 高齢者の心停止に対して、家族がCPRを実施した群は、非家族が実施した群に比べて一ヶ月後生存と脳機能良好例の割合が有意に高かった。	

8	口頭指導	小児での119番でのCPRの口頭指導の効果	Impact of telephone dispatcher assistance on the outcomes of pediatric out-of-hospital cardiac arrest	<i>Critical care medicine</i>	2012/03	Akahane, M., Ogawa, T., Tanabe, S., et al.	○対象:目撃のある小児心停止例(<20才) ○結果:口頭指導を行った場合は、口頭指導を行わなかった場合に比べ、CPRの実施率、一ヶ月生存の割合が有意に高かった。一ヶ月後脳機能良好例の割合に有意な差はなかった。
9	CPR	心停止から救急隊CPR開始までの時間と転帰	Collapse-to-emergency medical service cardiopulmonary resuscitation interval and outcomes of out-of-hospital cardiopulmonary arrest: a nationwide observational study	<i>Crit Care</i>	2011/05	Koike, S., Ogawa, T., Tanabe, S., et al.	○対象:目撃のある心原性心停止例 ○結果:心停止から救急隊によるCPRの開始までの時間が長いほど、一ヶ月後の生存と脳機能良好例の割合が減少した。
10		CPR first vs shock first	Immediate defibrillation or defibrillation after cardiopulmonary resuscitation	<i>Prehospital emergency care</i>	2011/04	Koike, S., Tanabe, S., Ogawa, T., et al.	○対象:目撃のある心停止でVF/pVTを示した例(>18) ○結果:CPR firstの群とshock firstの群では、一ヶ月後の生存と脳機能良好例の割合に、有意な差を認めなかった。
11	除細動	単相性 vs 二相性除細動器	Comparison of outcomes after use of biphasic or monophasic defibrillators among out-of-hospital cardiac arrest patients: a nationwide population-based observational study	<i>Circulation. Cardiovascular quality and outcomes</i>	2012/11	Tanabe, S., Yasunaga, H., Ogawa, T., et al.	○対象:救急隊により除細動が行われた心停止例 ○結果:二相性除細動器を使用して除細動を実施した群と単相性除細動器を使用した群で、一ヶ月後脳機能良好例の割合に差を認めなかった。
12		(小児)単相性 vs 二相性除細動器	Monophasic versus biphasic defibrillation for pediatric out-of-hospital cardiac arrest patients: a nationwide population-based study in Japan	<i>Crit Care</i>	2012/11	Tanabe, S., Yasunaga, H., Koike, S., et al.	○対象:救急隊により除細動が行われた小児心停止例(<18才) ○結果:二相性除細動器を使用して除細動を実施した群と単相性除細動器を使用した群で、一ヶ月後脳機能良好例の割合に差を認めなかった。
13	アドレナリン	アドレナリンの使用と転帰	Prehospital epinephrine use and survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest	<i>JAMA</i>	2012/03	Hagihara, A., Hasegawa, M., Abe, T., et al.	○対象:心停止例(>=18) ○結果:病院前においてアドレナリンを使用した群は、使用しなかった群に比べ、病院到着前の心拍再開の割合が有意に高かったが、一ヶ月後生存と脳機能良好例の割合は、有意に低かった。
14		アドレナリンの使用と転帰	Association between timing of epinephrine administration and intact neurologic survival following out-of-hospital cardiac arrest in Japan: a population-based prospective observational study	<i>Academic emergency medicine</i>	2012/07	Nakahara, S., Tomio, J., Nishida, M., et al.	○対象:目撃のある心停止例(早期の心拍再開例は除外) ○結果:早期(<10分)のアドレナリン投与群は、後期に投与された群に比べ、一ヶ月後脳機能良好例の割合が有意に高かった。(OR=1.39, 95% CI:1.08 to 1.78)
15	エアウェイ	バック・バルブ・マスク vs 器具を用いた気道確保	Association of prehospital advanced airway management with neurologic outcome and survival in patients with out-of-hospital cardiac arrest	<i>JAMA</i>	2013/01	Hasegawa, K., Hiraide, A., Chang, Y., et al.	○対象:心停止例(>18) ○結果:器具を用いた気道確保を実施した群は、バック・バルブ・マスクのみで換気を行った群と比べ、脳機能良好例の割合が有意に低かった。
16		気管挿管 vs LM 食道閉鎖式エアウェイ	Comparison of Neurological Outcome between Tracheal Intubation and Supraglottic Airway Device Insertion of Out-of-hospital Cardiac Arrest Patients: A Nationwide, Population-based, Observational Study	<i>The Journal of emergency medicine</i>	2012/05	Tanabe, S., Ogawa, T., Akahane, M., et al.	○対象:器具を用いた気道確保が行われた心停止例 ○結果:気管内チューブの使用群は、ラリングアルマスク、食道閉鎖式エアウェイの使用群に比べ、脳機能良好例の割合が有意に高かったが、その差はわずかであった。
17	医師処置	医師による二次救命処置の有無と転帰	Collaborative effects of bystander-initiated cardiopulmonary resuscitation and prehospital advanced cardiac life support by physicians on survival of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide population-based observational study	<i>Critical care</i>	2010/11	Yasunaga, H., Horiguchi, H., Tanabe, S., et al.	○対象:目撃のある心停止例 ○結果:バイスタンダーCPRがあり、医師がACLSを実施した場合に最も転帰が良かった。バイスタンダーCPRがなく医師がACLSを実施した組み合わせでは、脳機能の低い傷病者生存が有意に多かった。

18	人口密度	人口密度と転帰	Population density, call-response interval, and survival of out-of-hospital cardiac arrest	<i>International journal of health geographics</i>	2011/04	Yasunaga, H., Miyata, H., Horiguchi, H., et al.	○対象:目撃のある心停止例 ○結果:人口密度の低さは、救急車到着までの時間が長いことと一ヶ月後の転帰が低いことと関連がある。
19	性差	性差と転帰	The effects of sex on out-of-hospital cardiac arrest outcomes	<i>The American journal of medicine</i>	2011/03	Akahane, M., Ogawa, T., Koike, S., et al.	○対象:すべての心停止例 ○結果:心停止全体では、男性の方が初期心電図波形がVFである割合が高いため、一ヶ月後の脳機能良好例の割合は男性が高い。しかしVFであった心停止の転帰の男女差はない。同一年齢区分では、男性より女性の転帰が有意に優れている。
20	小児	乳児の転帰と関連する事項	Life support techniques related to survival after out-of-hospital cardiac arrest in infants.	<i>Resuscitation</i>	2012/01	Abe T., Nagata T., Hasegawa M., et al.	○対象:乳児の心停止例(<1才) ○結果:目撃あり、バイスタンダーによる人工呼吸、18分以内の病院到着、7分未満の救急車の現場到着が転帰に影響を与えていた。
21	疫学等	小児の転帰と関連する事項	Characteristics and Outcomes of Pediatric Out-of-Hospital Cardiac Arrest by Scholastic Age Category	<i>Pediatric critical care medicine</i>	2013/01	Akahane, M., Tanabe, S., Ogawa, T., et al.	○対象:小児の心停止例(<=18才) ○結果:一ヶ月生存率が11.0%、脳機能が5.1%であった。バイスタンダーCPRとPADによる除細動の実施が転帰に大きな影響を与えていた。
22	医療機関	日中 vs 夜間 平日 vs 休日	Effect of time and day of admission on 1-month survival and neurologically favourable 1-month survival in out-of-hospital cardiopulmonary arrest patients	<i>Resuscitation</i>	2011/03	Koike, S., Tanabe, S., Ogawa, T., et al.	○対象:目撃のある、覚知～病着120分未満の心停止例 ○結果:病着日が平日か休日は、一ヶ月後生存と脳機能良好例の割合に関連しない。病着時刻が昼か夜かは、有意に関連する。(昼>夜で1.26(95%CI 1.20-1.32; p<0.001))
23	蘇生中止	北米 termination of resuscitation rules の適合性	Current termination of resuscitation (TOR) guidelines predict neurologically favorable outcome in Japan	<i>Resuscitation</i>	2012/06	Kajino, K., Kitamura, T., Iwami, T., et al.	○対象:すべての心肺停止例 ○結果:北米の病院前 termination of resuscitation rules を日本の心肺停止例にあてはめると、高い特異度(0.981)、陽性的中率(0.999)を示した。
24	経年変化	2005→2009 転帰の変化	Nationwide Improvements in Survival From Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Japan	<i>Circulation</i>	2012/10	Kitamura, T., Iwami, T., Kawamura, T., et al.	○対象:すべての心停止例、目撃のある心停止例 ○分析方法:多変量解析 ○結果:2005年→2009年の間に、すべての心停止、目撃のある心停止、VF心停止例において、脳機能が有意に改善していた。

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金
 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
 「循環器疾患等の救命率向上に資する効果的な救急蘇生法の普及啓発に関する研究」

救急蘇生統計等の分析による最新の知見に基づいた救急救命処置の
 効果の検証に関わる会議

1. 開催日時 平成 25 年 3 月 28 日（木）17 時 00 分～20 時 00 分

2. 会場 オフィス東京 L2 会議室

3. 出席者 ○委員

坂本哲也、石見拓、磯淵久徳、岡本征仁、川村孝、中原慎二、
 野々木宏、畑中哲生、平出敦、森村尚登、田邊晴山
 （欠席者：今村知明、谷川攻一、長尾建、萩原明人、松川茂夫）
 （代理出席：矢島務、角田智彦）

○オブザーバー

長谷川学、梶野健太郎、徳本史郎（厚生労働省）
 鮫島秀司、渡部和也（総務省消防庁）
 横田順一郎（日本臨床救急医学会代表理事）
 堀進悟（慶應大学医学部）

（敬称略、順不同）

4. 議事 ①「器具を用いた気道確保」の効果について分析した論文のピア・レビュー
 ②「アドレナリンの投与」の効果について分析した論文のピア・レビュー
 ③ 効果の検証を踏まえた今後の対応について

5. 配布資料 資料 1 救急蘇生統計の分析によって発表された医学論文（一覧）
 資料 2 A 事前の一読が望ましい医学論文リスト（畑中先生選定）
 資料 2 B・C リストの文献集（文献 No.1～11）
 資料 3 JRC 蘇生ガイドライン 2010（へるす出版）の関連部分抜粋
 資料 4 Circulation 2010 AHA Guideline（Part 8 関連部分抜粋）

参考資料 ・萩原明人先生論文概要（資料 2 B の④）
 ・中原慎二先生論文概要（資料 2 B の⑥）
 ・田邊晴山先生論文概要（資料 2 C の⑪）
 ・平出敦先生論文概要（資料 2 C の⑫）

救急蘇生統計等の分析による最新の知見に基づいた救急救命処置の効果の検証に関わる会議
事前の一読が望ましい医学論文リスト

資料3

番号	種類	Title	雑誌	発表日	著者	メモ
1	アドレナリン	Low chance of survival among patients requiring adrenaline (epinephrine) or intubation after out-of-hospital cardiac arrest in Sweden	<i>Resuscitation</i>	2002/07	Holmberg, M. Holmberg, S. Herlitz, J.	
2		Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial	<i>JAMA</i>	2009/11	Olasveengen, Theresa M Sunde, Kjetil Brunborg, Cathrine et al.	
3		Effect of adrenaline on survival in out-of-hospital cardiac arrest: A randomised double-blind placebo-controlled trial	<i>Resuscitation</i>	2011/09	Jacobs, I. G. Finn, J. C. Jelinek, G. A. et al.	
4		Prehospital epinephrine use and survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest	<i>JAMA</i>	2012/03	Hagihara, A., Hasegawa, M., Abe, T., et al.	
5		Outcome when adrenaline (epinephrine) was actually given vs. not given - post hoc analysis of a randomized clinical trial	<i>Resuscitation</i>	2012/03	Olasveengen, T. M. Wik, L. Sunde, K. et.al	
6		Association between timing of epinephrine administration and intact neurologic survival following out-of-hospital cardiac arrest in Japan: a population-based prospective observational study	<i>Academic emergency medicine</i>	2012/07	Nakahara, S., Tomio, J., Nishida, M., et al.	
7		Best evidence topic reports BET 1: The use of adrenaline and long-term survival in cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest.	<i>Emergency Medicine Journal</i>	2013/03	Report by: Craig Miller Search checked by: Jerry Nolan, Consultant Anaesthetist	

8		Comparison of arterial blood gases of laryngeal mask airway and bag-valve-mask ventilation in out-of-hospital cardiac arrests	<i>Circulation journal</i>	2009/02	SOS-KANTO study group (Morimura, N)	
9	エアウェイ	Comparison of supraglottic airway versus endotracheal intubation for the pre-hospital treatment of out-of-hospital cardiac arrest	<i>Critical care</i>	2011/10	Kajino, K. Iwami, T. Kitamura, T. et al.	
10		Comparison of Neurological Outcome between Tracheal Intubation and Supraglottic Airway Device Insertion of Out-of-hospital Cardiac Arrest Patients: A Nationwide, Population-based, Observational Study	<i>The Journal of emergency medicine</i>	2012/05	Tanabe, S., Ogawa, T., Akahane, M., et al.	
11		Association of prehospital advanced airway management with neurologic outcome and survival in patients with out-of-hospital cardiac arrest	<i>JAMA</i>	2013/01	Hasegawa, K., Hiraide, A., Chang, Y., et al.	

救急蘇生統計の分析によって発表された論文