

博士論文

院外心停止患者における医療資源の適正配分に向けた  
危険因子および予後に関する研究

福田 龍将

## 目次

1. 略語
2. 要旨
3. 序文
4. 方法
5. 結果
6. 考察
7. 結論
8. 謝辞
9. 引用文献

## 1. 略語

ADL: Activity of Daily Living

AED: Automated External Defibrillator

AHA: American Heart Association

ALS: Advanced Life Support

ANOVA: Analysis of Variance

AUC: Area Under the Curve

BLS: Basic Life Support

CI: Confidence Interval

CoSTR: Consensus on Science with Treatment Recommendations

CPC: Glasgow-Pittsburgh cerebral performance category

CRP: Cardiopulmonary Resuscitation

DNAR: Do-Not-Attempt-Resuscitation

DPC: Diagnosis Procedure Combination

ECC: Emergency Cardiovascular Care

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

ICU: Intensive Care Unit

ILCOR: International Liaison Committee on Resuscitation

NIRS: Near-infrared Spectroscopy

NPV: Negative Predictive Value

OR: Odds Ratio

PEA: Pulseless Electrical Activity

PPV: Positive Predictive Value

ROC: Receiver Operating Characteristic

rSO<sub>2</sub>: Regional Oxygen Saturation

SD: Standard Deviation

## 2. 要旨

### 【背景】

院外心停止患者の予後は極めて悪く、生存率は6-10%、神経学的後遺症なく社会復帰できるのはわずか3%程度である。院外心停止患者の発生数は年々増加傾向で、人口の高齢化に伴い、院外心停止患者に占める高齢者の割合も増加している。世界で最も少子高齢化の進む我が国では、現行の保険医療制度を維持していくためには、院外心停止患者の治療においても厳格な医療資源の適正配分を行っていくことが必要である。しかしながら、現状では年齢、Activities of Daily Living (ADL)、患者の意思（事前指示）に関わらず、原則的に全ての院外心停止患者に対して蘇生努力とそれに引き続く救急病院への搬送が行われている。

慣習的に全ての院外心停止患者に対して治療が行われてきた我が国においては、選択的に院外心停止患者の治療の差し控えや中止を行うことを受け入れるのは容易ではないと思われる。蘇生努力の選択的な中止を行うためには法の整備が不可欠であることは言うまでもないが、法整備の根拠として医学的に妥当性のある根拠が不可欠である。すなわち、適切な予後予測なしに、蘇生努力の中止を行うことは不可能であろう。これまで、数々の院外心停止の予後予測法が検討されてきたが、今のところ信頼性と即時性を兼ね備えた、確立された予後予測法は存在しない。

本研究は、院外心停止における医療資源の適正配分に向けて、疫学研究的アプローチ

(研究 1) と臨床研究的アプローチ (研究 2) を用い、蘇生努力が無益となることが予想され早期に蘇生を中止すべき患者群と、良好な転帰が期待され最大限の医療資源を投入すべき患者群を的確に同定する方法を探索することを目的として実施した。

#### 研究 1. 疫学研究的アプローチ

院外心停止患者の予後において、目撃なし、ショックの適応なし（心静止または Pulseless Electrical Activity (PEA)）は最もよく知られた危険因子であり、これらとともに満たす患者の予後は極めて不良であるが、このような患者が院外心停止全体の半数にも及んでいる。したがって、このような患者こそ医療資源の適正配分を考える上で重要な研究対象と考え、目撃がなくショックの適応でない院外心停止患者の詳細な危険因子、予後に関する検討を行うことを目的とした。

#### 研究 2. 臨床研究的アプローチ

院外心停止患者の脳灌流を反映しうる指標として脳局所酸素飽和度（rSO<sub>2</sub>: Regional Oxygen Saturation）に注目して、脳 rSO<sub>2</sub> が蘇生の無益性または良好な転帰の予測に応用可能か、また、予後予測法として用いる際の適切な使用法はどのような方法であるかを検討することを目的とした。

### 【方法と結果】

## <研究 1>

総務省消防庁の救急蘇生統計データを用い、全国規模の集団ベースコホート研究を行った。2010年1月1日から12月31日の間に院外心停止となり、救急隊員によって蘇生努力とそれに引き続く救急搬送が行われた18歳以上の院外心停止患者を対象とした。主要アウトカムは院外心停止から1か月後の神経学的転帰良好な生存率とした。解析対象120,721人のうち、目撃がなくショックの適応でない患者は68,024人(56.3%)であった。若年(18-64歳:基準値;65-84歳:OR 0.68 [95%CI 0.54-0.87];85歳以上OR 0.46 [95%CI 0.33-0.63])、ショック適応リズムへの波形変化(OR 2.14 [95%CI 1.43-3.13])、病院到着前心拍再開(OR 94.85 [95%CI 75.71-119.35])は良好な神経学的転帰と関連のある独立した予後因子であった。これら三因子全てを満たす患者の神経学的に転帰良好な生存率は28.8%で、いずれも満たさない患者ではわずか0.18%であった(OR 230.34 [95%CI 127.37-402.96])。

## <研究 2>

2012年10月1日から2013年9月30日の間に、東京大学医学部附属病院救命救急センターに搬送された18歳以上の院外心停止患者で、脳rSO<sub>2</sub>を測定された患者を対象とした単施設前向き観察研究を行った。主要アウトカムは、非心拍再開とした。脳rSO<sub>2</sub>は来院直後に左右前頭部で測定し、低い方の値をrSO<sub>2</sub><sub>low</sub>、高い方の値をrSO<sub>2</sub><sub>high</sub>、両者の平均値をrSO<sub>2</sub><sub>mean</sub>として記録した。

解析対象 69 人の脳 rSO<sub>2 low</sub> 初期値の平均は 20.6%であった。ROC 解析では脳 rSO<sub>2 low</sub> 初期値の非心拍再開を予測する最適カットオフ値は 26% (感度 88.7%、特異度 56.3%、PPV 87.0%、NPV 60.0%、AUC 0.714、 P=0.0033) であった。脳 rSO<sub>2 low</sub> 初期値の AUC は、脳 rSO<sub>2 high</sub> 初期値 (AUC 0.650、 P=0.1788) や脳 rSO<sub>2 mean</sub> 初期値 (AUC 0.677、 P=0.235) の AUC だけでなく、血液 pH (AUC 0.620、 P=0.1687) や血中乳酸値 (AUC 0.627、 P=0.1081) の AUC よりも大きかった。

#### 【考察】

院外心停止における医療資源の適正配分に向けて、疫学研究的アプローチ (研究 1) と臨床研究的アプローチ (研究 2) を用いて、予後に基づく治療対象患者の分類を試みた。

研究 1 の疫学研究的アプローチによって、目撃のないショックの適応でない患者の予後に影響を及ぼす因子として、年齢 65 歳未満、ショックの適応波形への心電図変化、病院到着前心拍再開の三要素を同定した。これら三要素の有無で、目撃のないショックの適応でない患者を次の四群にさらに分類した (A 群 : 三要素を全て満たす患者、B 群 : A 群以外で病院前心拍再開のある患者、C 群 : 65 歳未満またはショックの適応波形への心電図変化のいずれかを満たす A 群、B 群以外の患者、D 群 : 三要素をいずれも満たさない患者)。A 群の予後は極めて良好で (1 ヶ月生存率 40.9%、神経学的転帰良好な生存率 28.8%)、驚くべきことに、目撃のあるショックの適応である患者全



体の予後（1 ヶ月生存率 30.2%、神経学的転帰良好な生存率 21.3%）よりも良好であった。一方で、D 群の予後は極めて不良で、1 ヶ月生存率はわずか 0.91% (95%CI 0.83-0.99)、神経学的に転帰良好な生存率は 0.18% (95%CI 0.14-0.22)しかなく、医学的量的無益性の基準とされる 1%を遥かに下回っていた。また、A 群は極めて少数 (0.1%以下) であったが、D 群は院外心停止全体の 41.1%にも及んだ。このことから、A 群に対しては可能な限りの医療資源を投入し、D 群には蘇生の中止を行うという戦略は、医療資源の適正配分という点で極めて効果的と考えられた。

研究 2 の臨床研究的アプローチから、脳 rSO<sub>2</sub> 値は来院直後に測定した静的指標としての利用（初期値の単回測定）であっても非心拍再開の予測因子として有用であることがわかった。特に、二点で測定した脳 rSO<sub>2</sub> 値のうち、低い方の値 (rSO<sub>2</sub> low) がより予後因子として有用であることが分かった (rSO<sub>2</sub> low 初期値 : AUC 0.714 ; rSO<sub>2</sub> high 初期値 : AUC0.650 ; rSO<sub>2</sub> mean 初期値 : AUC0.677)。しかしながら、単独使用で正確な予後予測が行えるほどの精度はなく、他の因子と併用して用いるなど工夫が必要であると考えられた。

## 【結論】

本研究により、目撃のないショックの適応でない院外心停止患者における蘇生努力無益群と治療対象群の細分化可能性が示唆された。また、脳 rSO<sub>2</sub> の院外心停止の予後予測への応用可能性と、予後予測法として用いる際の有用な測定方法が示唆された。

これらの知見は、院外心停止における医療資源の適正配分を行っていく上で役に立つ可能性がある。本研究では主に蘇生の無益性の評価に重点をおき検討を行ったが、医療資源の適正配分においては、公共の利益だけでなく患者個人の利益も考える必要がある。その点で、今後は医療資源を最大限投入すべき良好な予後が期待できる患者の同定も目指したさらなる検討が必要である。

### 3. 序文

院外心停止患者の予後は極めて悪く、生存率は6-10%、神経学的後遺症なく社会復帰できるのはわずか3%程度である（表1）[1-7]。院外心停止は毎年、日本で12万人、ヨーロッパで28万人、アメリカで33万人ほど発生しており、世界中で医療政策上の重要課題の一つとなっている[1,8-10]。

我が国の救急蘇生統計データによると、院外心停止患者の発生数は年々増加傾向であり、人口の高齢化に伴い、院外心停止患者に占める高齢者の割合も増加している（図1）[11]。この傾向は今後も暫く続くと思われるが、世界で最も少子高齢化の進む我が国では、現行の保険制度を維持していくためには、院外心停止の治療においても厳格な医療資源の適正配分を行っていくことが必要である（図2,3）[12]。

人口の高齢化は我が国特有の問題ではなく、世界中で進行している[13-15]。欧米では、高齢者の院外心停止への治療制限の是非について検討が行われ始めている [16,17]。

また、目撃の有無やショックの適応の有無など、年齢とは異なる視点からも、治療対象となる患者の選別が検討されている（表2）[18-22]。欧米で院外心停止患者が病院へ搬送されるのは45-60%程度である[3,7,18,23,24]。一方、わが国では、特殊な状況（断頭、死後硬直、死斑、腐敗など）を除き医師以外に蘇生の中止を行うことは認められておらず、年齢、Activities of Daily Living (ADL)、患者の意思（事前指示）に関わらず、原則的に全例に対して蘇生努力とそれに続く救急病院への搬送が行われる。

表 1. 院外心停止における神経学的転帰の評価

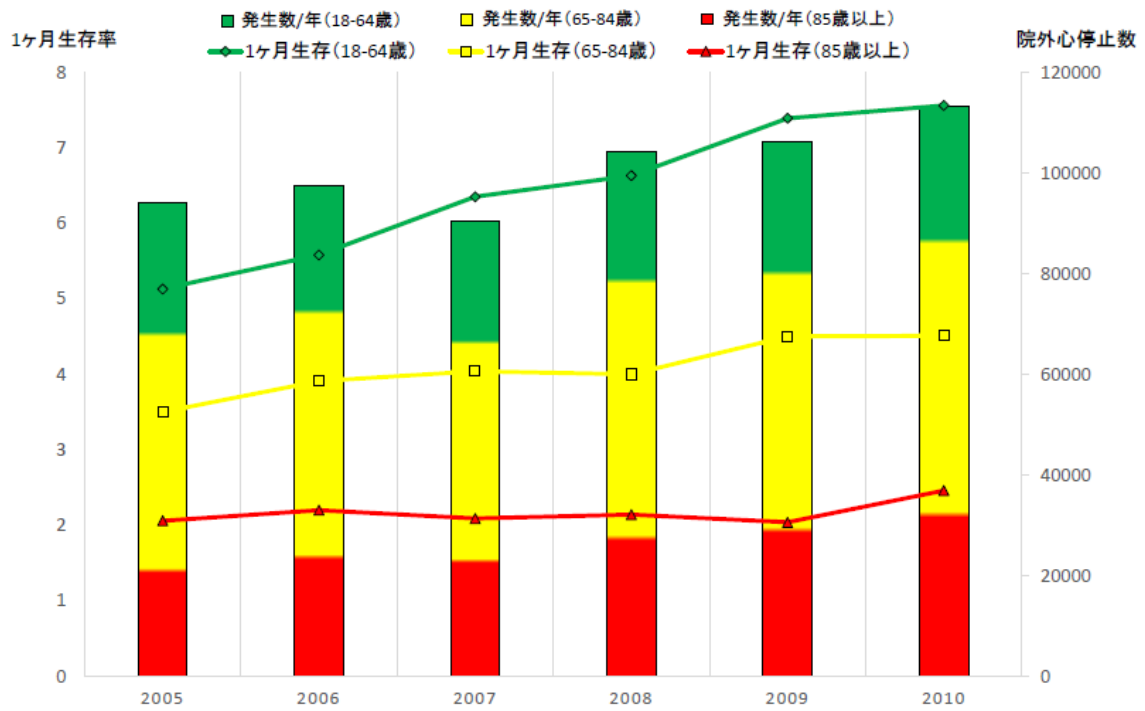
Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Category (CPC)	
CPC1: 機能良好	意識は清明、普通の生活ができ、労働が可能である。 障害があっても軽度の構音障害、脳神経障害、不全麻痺など 軽い神経障害あるいは精神障害まで。
CPC2: 中等度障害	意識あり。保護された状況でパートタイムの仕事ができ、 介助なしに着替え、旅行、炊事などの日常生活ができる。 片麻痺、痙攣、失調、構音障害、嚥下障害、記銘力障害、精神障害など。
CPC3: 高度障害	意識あり。脳の障害により、日常生活に介助を必要とする。 少なくとも認識力は低下している。高度な記銘力障害や痴呆、 “Locked-in”症候群のように眼でのみ意思表示できるなど。
CPC4: 昏睡、植物状態	意識レベルは低下。認識力欠如。周囲との会話や精神的交流も欠如。
CPC5: 死亡、脳死	

心肺蘇生後の神経学的転帰を評価する方法としては、一般に Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Category (CPC) が用いられ、CPC1 または 2 が転帰良好とされる。

総務省. 救急蘇生統計 (2008 年), 2009 年

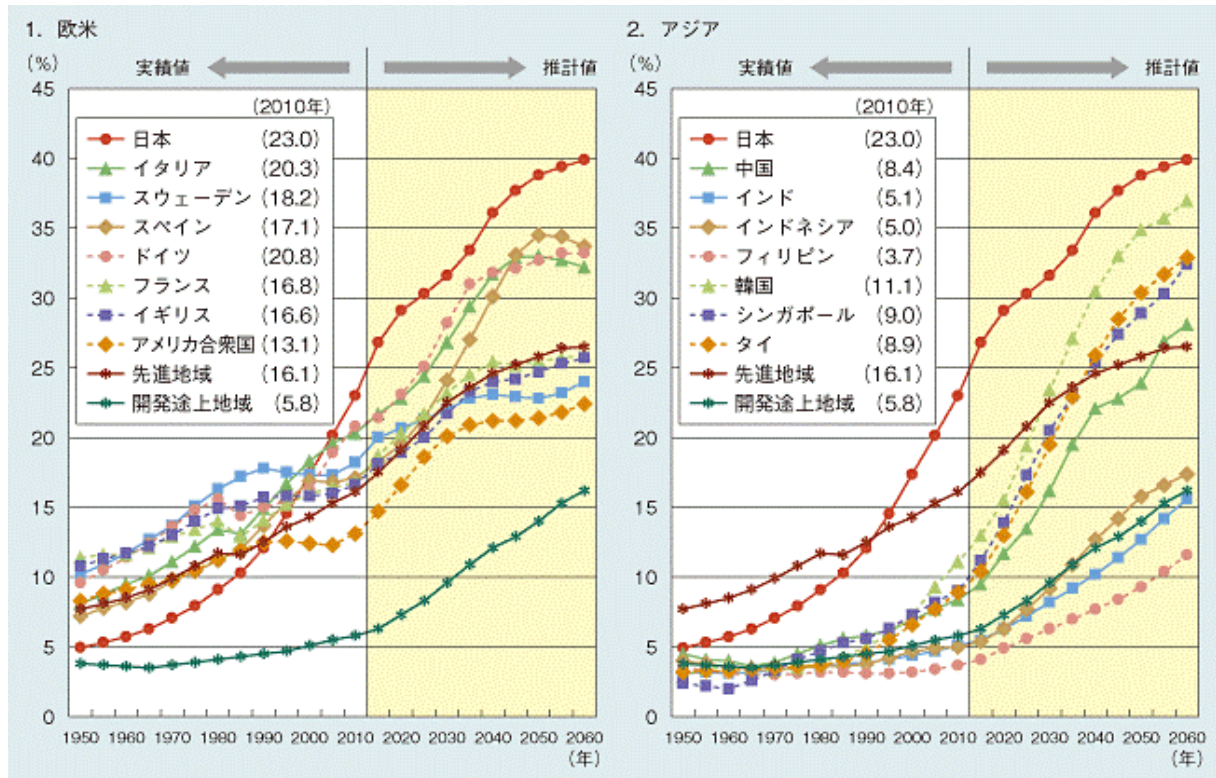
([http://www.fdma.go.jp/neuter/topics/houdou/h21/2112/01\\_houdoushiryou.pdf](http://www.fdma.go.jp/neuter/topics/houdou/h21/2112/01_houdoushiryou.pdf))

図 1. 院外心停止患者の年齢別の推移



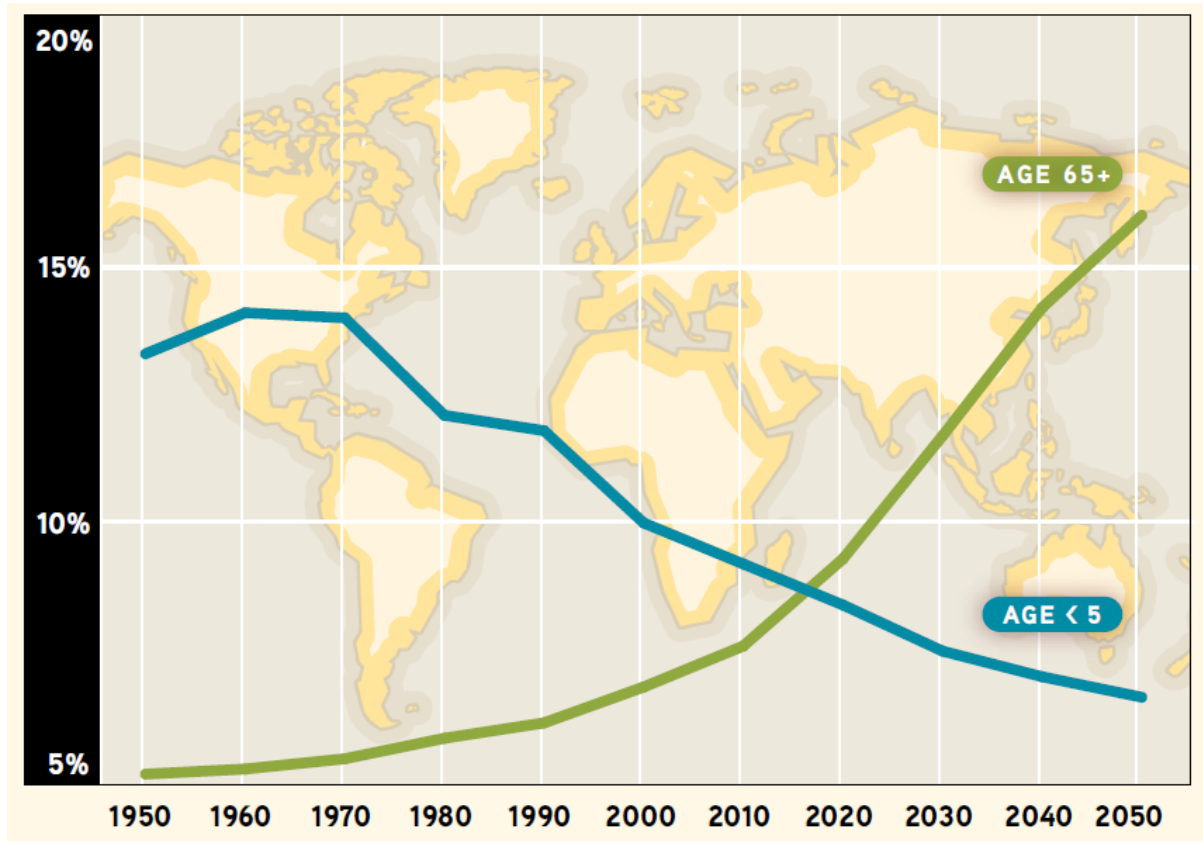
Fukuda T, et al. Trends in outcomes for out-of-hospital cardiac arrest by age in Japan. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2049. より作成.

図 2. 世界の高齢化率の推移



内閣府 . 平成 26 年高齢社会白書 , 2014 年  
 ([http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2014/zenbun/s1\\_1\\_5.html](http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2014/zenbun/s1_1_5.html))

図 3. 世界の少子高齢化



World Health Organization; National Institute on Aging; National Institutes of Health; U.S. Department of Health and Human Services. Global health and aging, 2011. ([http://www.who.int/ageing/publications/global\\_health.pdf?ua%BC1](http://www.who.int/ageing/publications/global_health.pdf?ua%BC1))

表 2. アメリカにおけるプレホスピタルでの蘇生中止基準

<b>BLS蘇生中止基準(以下の全てを満たす場合、蘇生の中止を考慮)</b>
(1) 救急隊員またはファーストレスポnder(警察官、消防士など)による目撃なし
(2) CPRとAEDからなる一連の処置を3ラウンド行っても心拍再開なし
(3) AEDでショックの実行なし
<b>ALS蘇生中止基準(以下の全てを満たす場合、蘇生の中止を考慮)</b>
(1) 目撃なし
(2) バイスタンダーCPRなし
(3) 現場で二次救命処置を全て行っても心拍再開なし
(4) AEDでショックの実行なし

2010年に American Heart Association (AHA) により発表された心肺蘇生と救急心血管治療(ECC: Emergency Cardiovascular Care)のためのガイドラインにおいて、蘇生努力の中止基準に関する推奨が初めて記載された。Basic Life Support (BLS)における蘇生努力の中止基準は Class I ,エビデンスレベル A、Advanced Life Support (ALS)における蘇生努力の中止基準は Class II a,エビデンスレベル B で推奨された。しかしながら、このガイドラインは 5 年毎に改定されており、2015 年の改定ではエビデンスが無いという理由で、蘇生中止基準はガイドラインから姿を消した。2015 年の改定時に、GRADE システム (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) が採用されたこと、また、医療の進歩によりこれまで救命不能と考えられてきた患者が病院到着後の治療 (体外循環式心肺蘇生法や体温管理療法) によって良好な転帰をたどる可能性が生じてきたことが原因としてあげられる。

i ) Morrison LJ, et al. Part 3: Ethics: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2010; 122: S665-75.

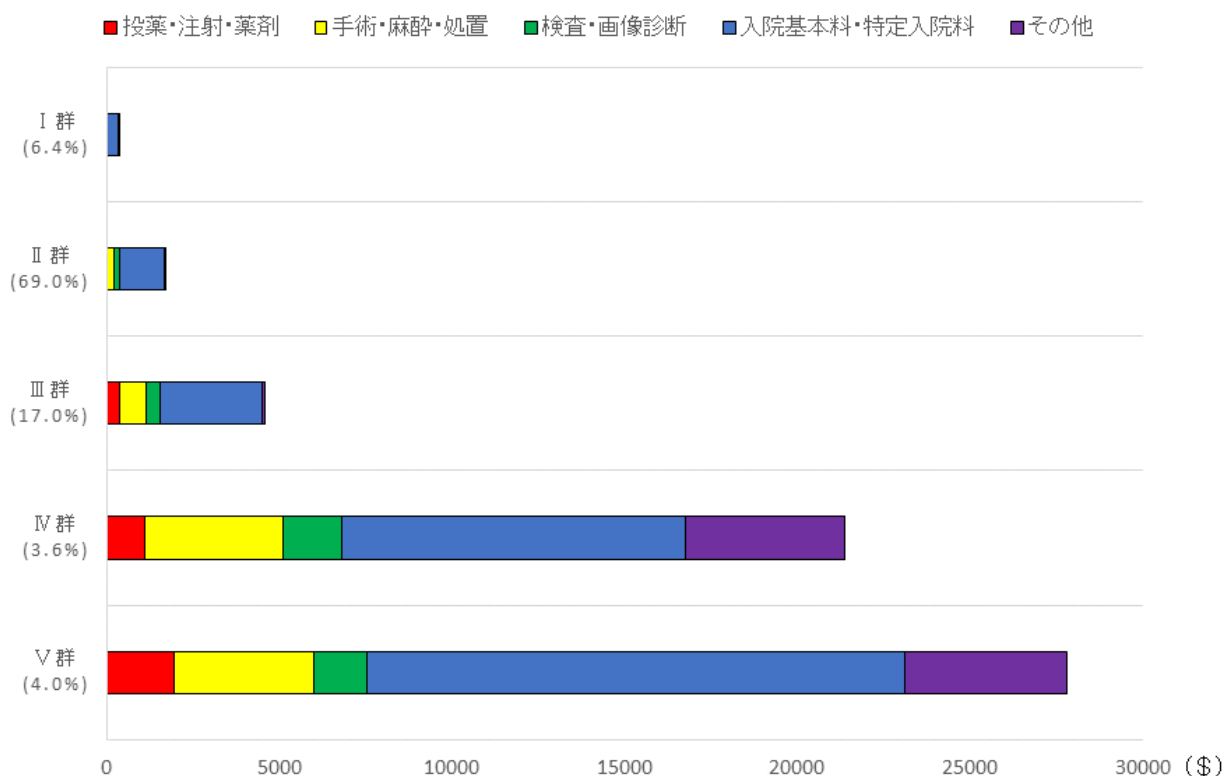
ii ) Mancini ME, et al. Part 3: Ethical Issues: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2015; 132: S383-96.



我が国の診断群分類別包括評価（DPC: Diagnosis Procedure Combination）データを用いた日本全国の集団ベース観察研究によると、院外心停止患者の 75%が搬送から 24 時間以内に死亡していたが、一人あたり 13 万円の医療費が費やされていた。また、90%以上の患者が退院することなく死亡したが、18 万円/人の医療費が必要であった（図 4）[2]。年間の院外心停止数から推計すると、前者では 122 億円/年、後者では 205 億円/年もの医療費が、潜在的に治療が無益となりうる患者に対して費やされていた。これらの医療費は、病院内の医療費に限られるため、実際に院外心停止患者の治療にかかる費用はより多額になると考えられた。

我が国の院外心停止における医療資源の適正配分を考える上で、このような経済的な視点は極めて重要である。しかしながら、慣習的に院外心停止全例に対して治療が行われてきた我が国において、選択的な蘇生努力の中止を導入するような大きな方針の転換を行うためには、経済的観点だけでは不十分で、医学的に妥当性のある根拠が不可欠であると思われる。すなわち、予後を適切に予測する方法なしに、蘇生の中止を決断することは不可能であろう。これまで、数々の院外心停止の予後予測法が検討されてきたが、今のところ信頼性と即時性を兼ね備えた確立された予後予測法は存在しない[25,26]。

図 4. 院外心停止患者一人当たりの医療費



I 群：病院到着後に蘇生努力が行われず死亡した患者、II 群：心拍再開後 1 日以内に死亡した患者、III 群：心拍再開後 2 日以上経過して死亡した患者、IV 群：自宅に退院した患者、V 群：他施設に退院した患者。

入院期間は、I 群：1 日、II 群：1 日、III 群：3 日（中央値）、IV 群：23 日（中央値）、V 群：32 日（中央値）であった。

II 群が最も多く（全体の 69.0%）、入院医療費は 1,735 ドル（中央値）であり、IV 群が最も少なく（全体の 3.6%）、入院医療費は 28,097 ドル（中央値）であった。

1 ドル＝80 円で換算している。

Fukuda T, et al. Health care costs related to out-of-hospital cardiopulmonary arrest in Japan. Resuscitation 2013; 84: 964-9. より作成.

院外心停止の予後予測を困難なものにしている背景の一つに医療の高度化がある。かつては、心拍再開後に一定の時間が経過した時点で用いることで、ある程度有用性が見込まれた予後予測法が存在した[27-29]。しかしながら、近年では体外循環式心肺蘇生法や体温管理療法が頻用されるようになったことで、鎮静薬や筋弛緩薬の影響で、適切な予後予測の時期さえわからなくなっている（表 3）。ただし、医療の高度化によって、一部の患者が多大な恩恵を受けていることも事実である[30-35]。これまで救命不能と考えられていたような患者でさえ、このような高度医療によって救命される例が多数報告されている[36,37]。この事実も蘇生中止の決断を一層困難なものにしている要因の一つであろう。ただし、これらの高度医療を行っても、効果が発揮されるのは一部の患者群のみであって、多くは予後不良のままであること、また極めて高額医療であることも忘れてはならない。したがって、このような高度医療が利する患者を同定することも医療資源の適正配分という点において極めて重要である。

表 3. 神経学的転帰不良と関連のある所見

体温管理療法を施行しない場合	体温管理療法を施行する場合
<b>診察所見</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>心停止から72時間後の対光反射の消失 (Class II a)</li> <li>(心停止後72時間の他の予後予測法との併用で、) 最初の72-120時間のミオクローヌス状態 (Class II a)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>心停止から72時間後の対光反射の消失 (Class I)</li> </ul>
<b>脳波検査</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>(他の予後予測法との併用で、) 心停止から72時間後のburst suppression波形 (Class II b)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>心停止から72時間後の外的刺激に対する脳波の持続的無反応 (Class II b)</li> <li>復温後の持続的なburst suppression波形 (Class II b)</li> <li>外的刺激に対する脳波反応の無い難治性、持続性(72時間以上)のてんかん重積状態 (Class II b)</li> </ul>
<b>誘発電位</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>心停止から24-72時間後の 両側性の体性感覚誘発電位N20の消失 (Class II a)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>心停止または復温から24-72時間後の 両側性の体性感覚誘発電位N20の消失 (Class II a)</li> </ul>
<b>画像検査</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>心停止から2時間以内の脳CTにおける 灰白質/白質比の著明な減少 (Class II b)</li> <li>(他の予後予測法との併用で、) 心停止から2-6日後の脳MRIにおける広範な拡散制限 (Class II b)</li> </ul>	
<b>血液マーカー</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>(心停止後72時間の他の予後予測法との併用で、) 心停止から48-72時間後の血清Neuron Specific Enolase高値 (Class II b)</li> </ul>	

神経学的転帰不良を予測するタイミングは、最短で心停止から 72 時間後 (Class I)。鎮静薬や筋弛緩薬の影響が無視できなければ、72 時間よりも長くする (Class II a)。体温管理療法施行時は、正常体温まで復温してから 72 時間後が良い (Class II b)。体外循環式心肺蘇生法施行時に関しては、記載なし。

I) Callaway CW, et al. Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2015; 132: S465-82.

本研究は、院外心停止における医療資源の適正配分に向けて、疫学研究的アプローチ（研究 1）と臨床研究的アプローチ（研究 2）を用いて、蘇生努力が無益となるため早期に蘇生を中止すべき患者群と、良好な転帰が期待されるため最大限の医療資源を投入すべき患者群を、高い精度で分類することを目的として実施した。

### 研究 1. 疫学研究的アプローチ

院外心停止患者の予後において、目撃なし、ショックの適応なし（心静止または Pulseless Electrical Activity (PEA)）は、最もよく知られた危険因子である[3,18-22,38]。これらとともに満たす患者群の予後は極めて不良であるが、このような患者が院外心停止全体の半数にも及び、医療資源の適正配分を考える上で重要な研究対象群である。しかしながら、これまでの研究の多くは、良好な転帰が期待できそうな、目撃のあるショックの適応のある（心室細動または無脈性心室頻拍）院外心停止患者ばかり対象としてきたため、目撃もショックの適応もない院外心停止患者に関してわかっていることは多くはない。研究 1 では、目撃がなく、ショックの適応がない院外心停止患者群を対象として、より詳細な危険因子、予後に関する検討を行うことを目的とした。

### 研究 2. 臨床研究的アプローチ

院外心停止における医療資源の適正配分のためには、蘇生が無益となる患者と良好な予後が期待できる患者をそれぞれ同定できなければならない。いずれも同定に際して

は信頼性とともにより即時性が求められるが、現状ではそのような予後予測法は存在しない。近年、院外心停止患者の脳灌流を反映しうる指標として脳局所酸素飽和度に期待が寄せられている[26,39,40]。脳局所酸素飽和度は、近赤外線を用いて簡便かつ無侵襲に測定することができ、また即時性も備えている。しかしながら、脳局所酸素飽和度の院外心停止患者に対する予後予測法としての確立された方法はない。研究2では、近赤外線を用いた脳局所酸素飽和度の測定が、蘇生が無益となる患者、または良好な転帰が期待できる患者の同定に応用可能であるか、また予後予測法として用いる際の適切な使用法はどのような方法であるかを検討することを目的とした。

## 4-1. 方法

### 研究 1. 疫学研究的アプローチ

#### 研究デザインと研究対象

総務省消防庁の救急蘇生統計データを用い、全国規模の集団ベースコホート研究を行った。総務省消防庁の管理する救急蘇生統計は、ウツタイン様式に従い（図 5）日本全国の全院外心停止患者の情報を収集した、行政主導の前向き症例登録システムである。2010 年 1 月 1 日から 12 月 31 日の間に院外心停止となり、救急隊員によって蘇生努力とそれに引き続く救急搬送が行われた 18 歳以上の院外心停止患者を対象とした。発症時刻、緊急通報時刻、病院到着時刻、Automated external defibrillator (AED) 使用、病院前二次救命処置（エピネフリン投与、高度気道管理）に関する情報が不明または欠損している患者は、解析から除外した。また、胸骨圧迫、人工呼吸、除細動を含め、蘇生努力が行われた形跡が全くみられなかった患者も除外した（図 6）。

本研究は、ヘルシンキ宣言に則って行い、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認を得た（審査番号 10096）。匿名化されたデータの性質から患者からの同意書の取得は免除された。

図 5. ウツイン様式テンプレート

事例No \_\_\_\_\_ 発生年月日 \_\_\_\_\_ 年 月 日 性別 男 女 年齢 \_\_\_\_\_

救急救命士乗車 あり なし 医師の乗車 あり なし 医師の2次救命処置 あり なし

1. 心停止の目撃

目撃、または音を聞いた \_\_\_\_\_ 時 分

家族  その他のバイスタンダー( 友人 同僚 通行人 その他)

消防隊  救急隊( 救急救命士隊)

既に心肺機能停止(発見時)

2. バイスタンダーCPR あり ( 心臓マッサージ 人工呼吸 市民等による除細動 ) なし

バイスタンダーCPRまたは市民等による除細動開始時刻 \_\_\_\_\_ 時 分 確定 推定 不明

口頭指導あり

3. 初期心電図波形

VF(心室細動) Pulseless VT(無脈性心室頻拍) PEA(無脈性電氣的活動)

心静止 その他( \_\_\_\_\_ )

4. 救急救命処置等の内容

除細動( 二相性 単相性 ) 初回除細動実施時刻 \_\_\_\_\_ 時 分 施行回数 \_\_\_\_\_ 回

実施者 救急救命士 救急隊員 消防職員 その他

気道確保 特定行為器具使用( LM 食道閉鎖式エアウェイ 気管内チューブ )

静脈路確保

薬剤投与 初回投与時刻 \_\_\_\_\_ 時 分 投与回数 \_\_\_\_\_ 回

5. 時間経過

覚知 \_\_\_\_\_ 時 分 現着 \_\_\_\_\_ 時 分 接触 \_\_\_\_\_ 時 分 CPR開始 \_\_\_\_\_ 時 分 病院収容 \_\_\_\_\_ 時 分

6. 心停止の推定原因

心原性: 確定 除外診断による心原性

非心原性: 脳血管障害 呼吸器系疾患 悪性腫瘍 外因性 その他( \_\_\_\_\_ )

7. 転帰及び予後

・病院収容前の心拍再開 あり なし 初回心拍再開時刻 \_\_\_\_\_ 時 分

1ヶ月予後 (回答: あり なし)

1ヶ月生存 あり なし

脳機能カテゴリー(CPC)

CPC1 機能良好  CPC2 中等度障害  CPC3 高度障害

CPC4 昏睡  CPC5 死亡、もしくは脳死

全身機能カテゴリー(OPC)

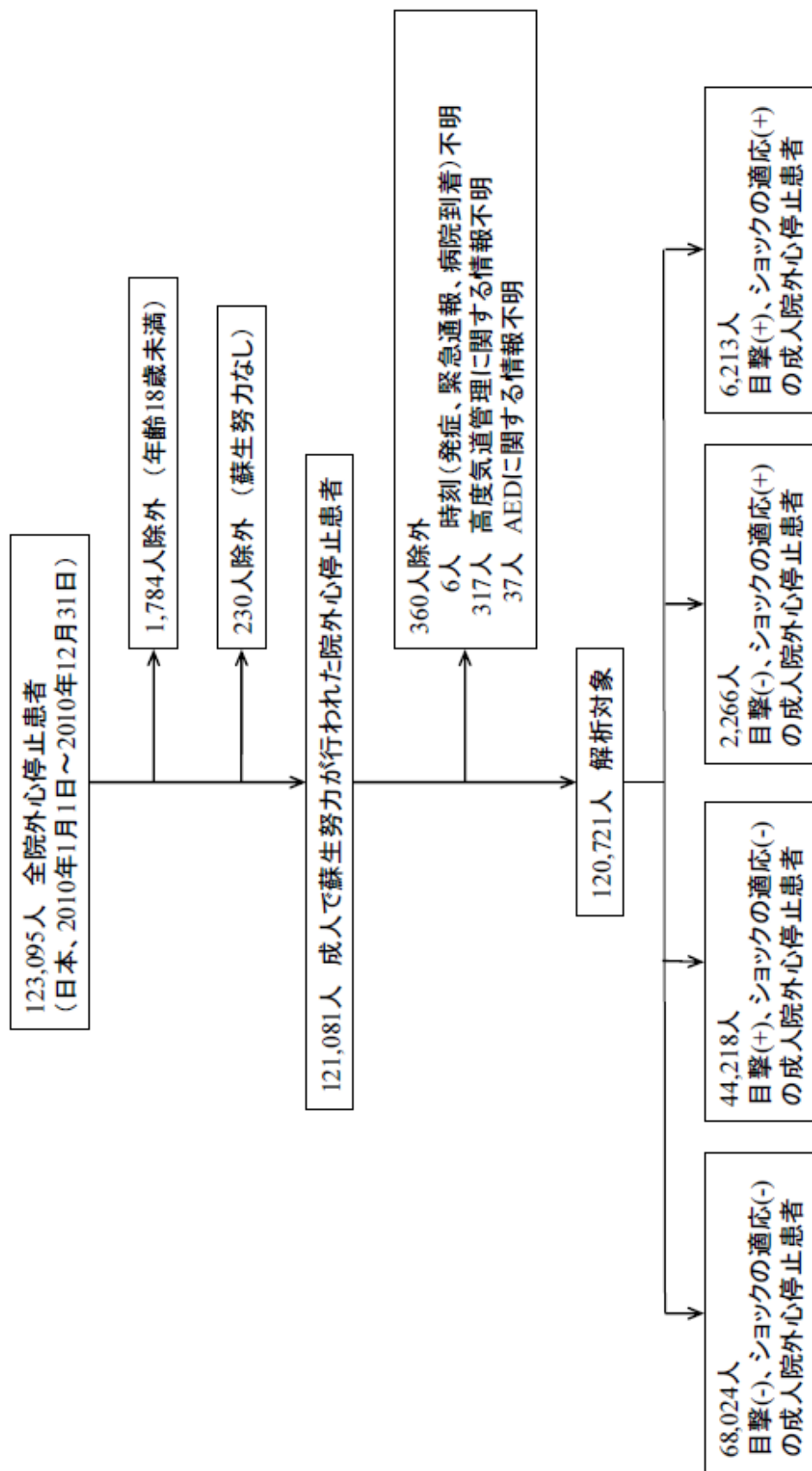
OPC1 機能良好  OPC2 中等度障害  OPC3 高度障害

OPC4 昏睡  OPC5 死亡、もしくは脳死

総務省消防庁. 平成 26 年版 救急救助の現況, 2014 年.  
[http://www.fdma.go.jp/neuter/topics/kyukyukyujou\\_genkyo/h26/01\\_kyukyuu.pdf](http://www.fdma.go.jp/neuter/topics/kyukyukyujou_genkyo/h26/01_kyukyuu.pdf)



図 6. 患者選択



## 2010年の我が国の救急システム

日本は約 378,000km<sup>2</sup>の領域、47 都道府県からなり、2010 年の人口は約 1 億 2800 万人、18 歳以上の成人人口は約 1 億 700 万人であった。救急サービスは地方自治体によって提供され、2010 年では全国 802 消防本部で救急隊が運用された。救急隊は通常三人一組からなり、そのうち少なくとも一人は救急救命士である。救急救命士の中には静脈路確保、薬剤投与、高度気道管理の権限を与えられたものもいる。我が国の心肺蘇生法は International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR)による国際コンセンサス(CoSTR: Consensus on Science with Treatment Recommendations)に準拠して策定された心肺蘇生ガイドラインに則って行われる[41,42]。わが国では救急隊員は特殊な状況（断頭、死後硬直、死斑、腐敗など）を除いて病院外で蘇生を中止することを認められていない。また、事前指示（リビングウィルや Do-Not-Attempt-Resuscitation (DNAR) order）も一般に受け入れられていない。そのため、原則的に救急隊員によって治療された院外心停止患者は全例救急病院へ搬送される。

## データ収集と質管理

データはウツタイン様式テンプレートをを用いて前向きに収集され、年齢、性別、バイスタンダーによる目撃や Cardiopulmonary resuscitation (CPR)の状況、心停止の原因、初期心電図波形、市民による AED 使用、救急隊員による除細動、救急車内の救急救命士または医師の存在、エピネフリン投与、高度気道管理に関する情報を含んでいる。

院外心停止関連の用語（心停止、バイスタンダーCPR、心停止の原因）の定義は ILCOR の声明に従った[42-44]。すなわち、意識、呼吸がなく、中心動脈が触知できないものを心停止とし、院外心停止に対して応答した緊急機関の一員以外の居合わせた人によって蘇生処置が行われたものをバイスタンダーCPR と定義した。心停止の原因は、非心原性を示唆する明確な根拠がない限り、推定心原性とした。発生日時や、救急隊の活動に関する時刻（緊急通報、現場到着、患者接触、CPR 開始、処置実施、現場出発、病院到着など）は救急隊によって記録された。

転帰に関するデータとして、病院到着前の心拍再開、1 ヶ月生存、1 ヶ月後の神経学的転帰が追跡調査された。院外心停止発生から 1 ヶ月後に、院外心停止患者を担当した救急隊が病院担当者に転帰についての問い合わせを行い、文書で回答を得た。その際に、心停止の原因について再確認が行われた。患者が当該病院にいない場合は、消防本部で追跡調査を行った。

データテンプレートは患者を担当した救急隊員によって完成され、総務省消防庁のデータベースサーバのウツタイン登録システムに統合された。消防庁でコンピューターシステムを用いたデータチェックが行われ、データが不完全な場合は再確認のために各消防本部にデータテンプレートの差し戻しが行われた。

## 研究エンドポイント

主要アウトカムは院外心停止から 1 ヶ月後に神経学的に良好な転帰を伴う生存率と

し、Glasgow-Pittsburgh cerebral performance category (CPC) 1 (good performance)または2 (moderate disability) を神経学的転帰良好と定義した (表 1) [43,45]。CPC 3 (severe disability), 4 (vegetative state), 5 (death)は神経学的転帰不良とした。副次アウトカムとして1ヶ月生存についても検討した。

## 統計解析

記述データは、カテゴリー変数は割合 (%)、連続変数は平均値±標準偏差 (SD: Standard Deviation) で示し、カテゴリー変数の比較には $\chi^2$ 検定、連続変数の比較には分散分析 (ANOVA: Analysis of Variance) を用いた。各因子の転帰との関連を検討するために多変量ロジスティック回帰分析を用いた。潜在的な交絡要因 (年齢、性別、バイスタンダーCPRの有無、心停止の原因、ショックの適応波形への心電図変化の有無、エピネフリン投与の有無、高度気道管理の有無、緊急通報から病院到着までの時間、病院到着前の心拍再開の有無) を調整後、オッズ比 (OR: Odds Ratio) とその95%信頼区間 (CI: Confidence Interval) を算出した。なお、年齢、緊急通報から病院到着までの時間は、それぞれ18-64歳、65-84歳、85歳以上の三群、15分未満、15-29分、30分以上の三群に分けて、カテゴリー変数として扱った。また、初期心電図波形がショックの適応ではなかったにも関わらず、病院到着までに少なくとも一回以上除細動を行われた患者を、ショックの適応波形への心電図変化のあった患者とみなした。多変量回帰分析の結果をもとに、患者を以下の四群に分類した。A群: 65歳未満、心

電図のショック適応波形への変化あり、病院到着前心拍再開の全てを満たす患者、**B** 群: **A** 群以外の病院到着前心拍再開のあった患者、**C** 群: 65 歳未満または心電図のショック適応波形への変化のいずれかを満たす患者で **A,B** 群に属さない患者、**D** 群: **A,B,C** 群以外の患者 (65 歳以上、ショック適応波形への心電図変化なし、病院到着前心拍再開なしの全てを満たす)。この四群の転帰を比較し、**D** 群を基準とした際の各群の転帰良好となる **OR** とその **95%CI** を計算した。

全ての統計解析は **JMP Pro 10.0.2 software (SAS institute Inc., Cary, NC, USA)** を用いて行った。全ての検定は両側検定で行い、**P 値<0.05** を統計学的有意とした。

## 4-2. 方法

### 研究 2. 臨床研究的アプローチ

#### 研究デザインと研究対象

本研究は単施設前向き観察研究で、2012年10月1日から2013年9月30日の間に、東京大学医学部附属病院救命救急センターに搬送された18歳以上の院外心停止患者で、脳局所酸素飽和度を測定された患者を対象とした。

本研究は、ヘルシンキ宣言に則って行い、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認を得た（審査番号3881）。救命救急という状況から患者からの事前の同意書の取得は免除された。

#### データ収集

データは病院前ウツタイン様式テンプレートと病院診療録を用いて前向きに収集された。病院前の救急隊の記録には、目撃、バイスタンダーCPR、初期心電図波形、救急隊活動時刻（緊急通報、現場到着、患者接触、病院到着）などの情報が含まれ、病院診療録には、年齢、性別、血液 pH、血中乳酸値、病院到着時脳局所酸素飽和度（Cerebral regional oxygen saturation (rSO<sub>2</sub>))、持続的心拍再開の有無などの情報が含まれた。持続的心拍再開の定義は、ILCORの声明に準じて、連続して20分間心停止の再発がない心拍再開としたが、心拍再開後20分経過する前に Intensive Care Unit (ICU) へ入室となった場合も持続的心拍再開とみなした[42-44]。

## Near-infrared Spectroscopy (NIRS)

NIRS 装置としては、INVOS<sup>TM</sup> (5100C; Covidien, Boulder, CO) を用いた (図 7-1,2)。

INVOS<sup>TM</sup> は 2 波長の近赤外光 (730nm と 810nm) の吸光比率から rSO<sub>2</sub> を測定する (図

8-1)。INVOS<sup>TM</sup> のセンサー (SomaSensor<sup>TM</sup>) は一つの発光部と二つの受光部からなり、

二つの受光部の光源からの距離が異なることで、深部 (頭皮、頭蓋骨、大脳皮質を通

過) から検出したシグナルと浅部 (頭皮、頭蓋骨を通過) から検出したシグナルを減

算することで脳組織の rSO<sub>2</sub> 測定を可能にする (図 8-2)。このように、NIRS 装置では

心停止のように脈拍がないような状況においても脳局所酸素飽和度を測定すること

が可能である。測定限界は下限値 15%、上限値 95%、皮質組織の深さ 2cm である[46,47]。

健康成人の脳局所酸素飽和度の正常値は 55%-80% である。

図 7-1. INVOS™



図 7-2. SomaSensor™



Covidien. INVOS™ 無侵襲混合血酸素飽和度監視システム.

([http://www.covidien.co.jp/product\\_service/respiratory\\_pdf/monitor/invos%28c3%29.pdf](http://www.covidien.co.jp/product_service/respiratory_pdf/monitor/invos%28c3%29.pdf))

図 8-1. 2 波長の近赤外光の吸光比率

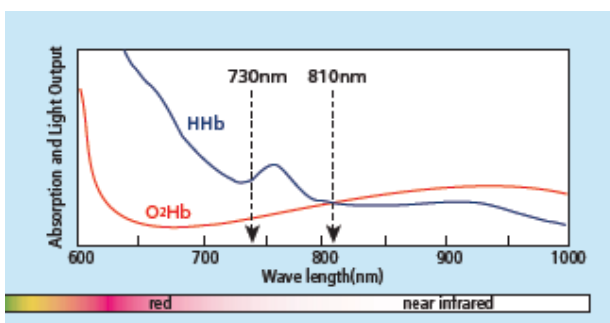
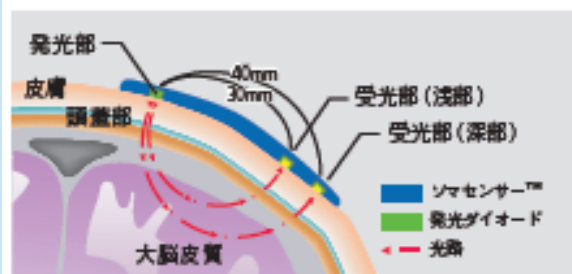


図 8-2. 測定原理



Covidien. INVOS™ 無侵襲混合血酸素飽和度監視システム.

([http://www.covidien.co.jp/product\\_service/respiratory\\_pdf/monitor/invos%28c3%29.pdf](http://www.covidien.co.jp/product_service/respiratory_pdf/monitor/invos%28c3%29.pdf))



## 脳局所酸素飽和度（脳 rSO<sub>2</sub>）測定方法

NIRS 装置は患者到着前に使用できる状態に準備された。病院到着時に心停止が続いている全ての患者に対し、日本心肺蘇生ガイドラインに則った心肺蘇生術が行われた [42]。救急部では少なくとも 7 人の蘇生チームによって心肺蘇生が行われた。チームは救急部指導医 1 人、研修医 2 人、看護師 1 人、救急隊員 3 人で構成された。蘇生チームは心肺蘇生に集中し、他の手の空いた医療スタッフが NIRS 装置を用いて来院直後の脳 rSO<sub>2</sub> を測定した。患者の皮膚を綺麗に拭いてから二つの使い捨てセンサーを前額部両側性に貼付した。脳 rSO<sub>2</sub> はセンサー貼付後数秒で安定し、安定後に初期値が記録された。脳 rSO<sub>2</sub> は心肺蘇生が中止されるか持続的心拍再開が得られるまで持続的に測定された。二つのセンサーから得られる低い方の値 (rSO<sub>2 low</sub>) と高い方の値 (rSO<sub>2 high</sub>) の両方が記録され、一方の値しか得られない場合は、その値を rSO<sub>2 low</sub> と rSO<sub>2 high</sub> の両方の値とみなした。ICU 入室後の治療は脳 rSO<sub>2</sub> 値に関係なく実施された。

なお、18 歳未満の患者、病院到着時に心拍再開のある患者、顔面損傷のためセンサー貼付が困難な患者、心肺蘇生にあたる医療スタッフ以外に手の空いたスタッフがない場合は、脳 rSO<sub>2</sub> 測定の対象外とした。

## 研究エンドポイント

主要アウトカムは、非心拍再開とした。心拍再開の定義は、ICU 入室に至るような持

続的な心拍再開とした。

## 統計解析

記述データは、カテゴリー変数は割合（%）、連続変数は平均値±標準偏差（SD）で示し、カテゴリー変数の比較には $\chi^2$ 検定、連続変数の比較には分散分析（ANOVA）を使用した。Receiver Operating Characteristic（ROC）解析により脳 rSO<sub>2</sub> 値、血液 pH、血中乳酸値の非心拍再開の予測精度を評価し、また最適カットオフ値を算出した。カットオフ値で患者を二分した際の、非心拍再開についての粗 OR とその 95%CI も算出した。また、多変量ロジスティック回帰分析を用い、潜在的な交絡要因を調整し、各因子の非心拍再開に対する調整 OR とその 95%CI も計算した。モデルには、予後予測指標としての脳 rSO<sub>2</sub> 初期値、血液 pH、血中乳酸値のほかに、年齢、性別、目撃の有無、バイスタンダー CPR の有無、ショック適応波形の有無、高度気道管理の有無、エピネフリン投与の有無、緊急通報から現場到着までの時間、緊急通報から病院到着までの時間を含めた。

全ての統計解析は JMP Pro 10.0.2 software (SAS institute Inc., Cary, NC, USA)を用いて行った。全ての検定は両側検定で行い、P 値<0.05 を統計学的有意とした。

## 5-1. 結果

### 研究 1. 疫学研究的アプローチ

#### 目撃のないショックの適応でない院外心停止患者 (図 6, 表 4)

研究期間に日本全国で発生した院外心停止患者は 123,095 人で、18 歳未満の 1,784 人 (1.4%)、蘇生努力を行った形跡のない 230 人 (0.2%)、データが不明または欠損している患者 360 人 (0.3%) (時刻に関するもの 6 人、高度気道管理に関するもの 317 人、AED に関するもの 37 人) を除外した残り 120,721 人 (98.1%) が解析の対象となった。平均年齢は  $74.1 \pm 16.0$ 、男性 57.5%、50,431 (41.8%) で目撃があり、8,479 人 (7.0%) でショック適応の初期心電図波形であった。初期波形がショックの適応でない患者は、ショック適応の患者と比べて高齢で、男性の割合、心原性の割合が低かった。病院前二次救命処置に関しては、ショック適応の患者でエピネフリンが投与されることが多く、目撃のない患者で高度気道管理が実施されることが多かった。転帰は、目撃のある患者、ショックの適応のある患者でそれぞれ、そうでない場合と比べ良好であった (目撃あり vs. なし : 1 ヶ月生存率 10.5% vs. 2.3%,  $P < 0.0001$  ; 神経学的転帰良好率 5.8% vs. 0.9%,  $P < 0.0001$  ; ショックの適応あり vs. なし : 1 ヶ月生存率 26.5% vs. 4.2%,  $P < 0.0001$  ; 神経学的転帰良好率 18.1% vs. 1.8%,  $P < 0.0001$ )。目撃、初期心電図のショック適応がともにない患者の数は 68,024 人 (56.3%) で全体の半数以上に及んだが、予後は極めて不良であった。目撃、ショックの適応の両方がある患者と比べると、1 ヶ月生存率は約 15 分の 1 (1.9% vs. 30.2%,  $P < 0.0001$ )、神経学的に転帰良好な生存

率は約 35 分の 1 (0.6% vs. 21.3%,  $P < 0.0001$ ) であった。

表 4. 患者背景

	全体	目撃(-) ショックの適応(-)	目撃(+) ショックの適応(+)	目撃(-) ショックの適応(+)	目撃(+) ショックの適応(+)	P
n	120721	68024	44218	2266	6213	
性別 (男)	69416 (57.5)	37573 (55.2)	25347 (57.3)	1667 (73.6)	4829 (77.7)	<0.0001
年齢 (歳), 平均 (SD)	74.1 (16.0)	74.2 (16.2)	75.2 (15.5)	68.3 (15.0)	66.1 (15.3)	<0.0001
1) 18 ≤, <65	27969 (23.2)	15357 (22.6)	9090 (20.6)	833 (36.8)	2689 (43.3)	
2) 65 ≤, <85	58998 (48.9)	33215 (48.8)	21758 (49.2)	1134 (50.0)	2891 (46.5)	
3) 85 ≤	33754 (28.0)	19452 (28.6)	13370 (30.2)	299 (13.2)	633 (10.2)	
目撃	50431 (41.8)	0 (0.0)	44218 (100.0)	0 (0.0)	6213 (100.0)	<0.0001
バイスタンダー-CPR	51422 (42.6)	30452 (44.8)	16960 (38.4)	1034 (45.6)	2976 (47.9)	<0.0001
心原性	67515 (55.9)	37835 (55.6)	22342 (50.5)	1883 (83.1)	5455 (87.8)	<0.0001
ショック適応の初期波形	8479 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2266 (100.0)	6213 (100.0)	<0.0001
1回以上除細動	13194 (10.9)	2260 (3.3)	2873 (6.5)	2133 (94.1)	5928 (95.4)	<0.0001
医師の同乗	3689 (3.1)	1373 (2.0)	1871 (4.2)	107 (4.7)	338 (5.4)	<0.0001
エビネアリン投与	14221 (11.8)	5388 (7.9)	7063 (16.0)	486 (21.5)	1284 (20.7)	<0.0001
高度気道管理	49585 (41.1)	2823 (41.5)	17918 (40.5)	996 (44.0)	2440 (39.3)	<0.0001
緊急通報から病院到着までの時間 (分), 平均(SD)	33.5 (13.8)	32.8 (12.8)	34.6 (14.8)	32.8 (15.2)	33.8 (15.5)	<0.0001
1) <15	1266 (1.1)	695 (1.0)	446 (1.0)	46 (2.0)	79 (1.3)	
2) 15 ≤, <30	51445 (42.6)	30330 (44.6)	17400 (39.4)	1040 (45.9)	2675 (43.1)	
3) 30 ≤	68010 (56.3)	36999 (54.4)	26372 (59.6)	1180 (52.1)	3459 (55.7)	
病院到着前の心拍再開	10142 (8.4)	2085 (3.1)	5624 (12.7)	417 (18.4)	2016 (32.5)	<0.0001
1ヶ月生存	6914 (5.7)	1260 (1.9)	3404 (7.7)	376 (16.6)	1874 (30.2)	<0.0001
神経学的転帰良好	3509 (2.9)	396 (0.6)	1575 (3.6)	213 (9.4)	1325 (21.3)	<0.0001

目撃のないショックの適応でない院外心停止患者における予後因子 (表 5)

目撃のないショックの適応でない院外心停止患者における多変量ロジスティック回帰分析の結果、若年、ショック適応波形への心電図変化、病院到着前心拍再開は良好な転帰と有意な関連がみられた。一方、エピネフリン投与や高度気道管理のような病院前二次救命処置は不良な転帰と関連があった。心原性であることは、一か月生存率の悪化と関連がみられたが、反対に良好な神経学的転帰と関連があった。

表 5. 目撃(-)、ショックの適応(-)の院外心停止の良好な転帰に関連する因子

	1ヶ月生存		神経学的転帰良好	
	調整OR (95%CI)	P	調整OR (95%CI)	P
男性	0.97 (0.85-1.09)	0.5862	1.05 (0.84-1.31)	0.6791
年齢				
1) 18 ≤, < 65	Reference		Reference	
2) 65 ≤, < 85	0.81 (0.70-0.93)	0.0035	0.68 (0.54-0.87)	0.0019
3) 85 ≤	0.63 (0.53-0.75)	<0.0001	0.46 (0.33-0.63)	<0.0001
バイスタンダーCPR	1.08 (0.96-1.22)	0.2039	1.10 (0.89-1.36)	0.3902
心原性	0.84 (0.74-0.95)	0.0051	1.27 (1.01-1.60)	0.0368
ショック適応波形への心電図変化	1.91 (1.48-2.43)	<0.0001	2.14 (1.43-3.13)	0.0003
エピネフリン投与	0.48 (0.39-0.59)	<0.0001	0.15 (0.09-0.25)	<0.0001
高度気道管理	0.86 (0.76-0.98)	0.0252	0.38 (0.29-0.50)	<0.0001
緊急通報から病院到着までの時間				
1) < 15	Reference		Reference	
2) 15 ≤, < 30	0.79 (0.48-1.40)	0.4055	1.17 (0.45-4.06)	0.7676
3) 30 ≤	0.51 (0.31-0.90)	0.0215	0.97 (0.37-3.35)	0.9549
病院到着前の心拍再開	44.81 (39.13-51.34)	<0.0001	94.85 (75.71-119.35)	<0.0001

年齢、ショック適応波形への心電図変化、病院前心拍再開による細分化 (表 6)

病院前心拍再開 (A,B 群)は良好な予後と著明な関連があった。病院前心拍再開がなくても、65 歳未満またはショック適応波形への心電図変化のみられた患者 (C 群)では、どちらもない患者 (D 群) と比べ、予後は有意に良好であった。A 群の1か月生存率は 40.9%、神経学的に転帰良好な生存率は 28.8%で、D 群を基準とした際のオッズ比はそれぞれ 75.70 (95%CI, 45.41-124.16)、230.34 (95%CI, 123.37-402.96)であった。

表 6. 転帰 (A-D 群)

	1か月生存		神経学的転帰良好	
	n, (%)	OR (95% CI), P 値	n, (%)	OR (95% CI), P 値
A群 [n = 66 (0.1%)]	27 (40.9)	75.70 (45.51-124.16), P < 0.0001	19 (28.8)	230.34 (127.37-402.96), P < 0.0001
B群 [n = 2,019 (3.0%)]	557 (27.6)	41.66 (36.42-47.68), P < 0.0001	245 (12.1)	78.69 (61.60-101.45), P < 0.0001
C群 [n = 16,281 (23.9%)]	226 (1.4)	1.54 (1.31-1.81), P < 0.0001	45 (0.3)	1.58 (1.09-2.25), P = 0.0156
D群 [n = 49,658 (73.0%)]	450 (0.9)	Reference	87 (0.2)	Reference

## 5-2. 結果

### 研究 2. 臨床研究的アプローチ

#### 脳 rSO<sub>2</sub> 測定患者 (表 7)

研究期間中に 71 人の院外心停止患者に脳 rSO<sub>2</sub> が測定された。このうち 2 人は血液ガスのデータがなく除外した。残りの 69 人のうち、63 人 (91.3%) で両側脳 rSO<sub>2</sub> が測定されたが、6 人 (8.7%) では片側脳 rSO<sub>2</sub> しか得られなかった。69 人の平均年齢は 66.1±14.1 歳、男性 69.6% で、持続的心拍再開が得られたのは 16 人 (23.2%) であった。非心拍再開群は心拍再開群と比べ、有意に目撃が少なく (32.1% vs. 81.3%, P=0.0005)、緊急通報から病院到着までの時間が長く (40.3 分 vs. 33.5 分, P=0.0402)、脳 rSO<sub>2 low</sub> 初期値が低値であった (18.2% vs. 28.5%, P=0.0002)。



表 7. 患者データ

	全体 (n = 69)	非心拍再開群 (n = 53)	心拍再開群 (n = 16)	p値
年齢 (歳), 平均 (SD)	66.1 (14.1)	67.6 (14.8)	61.0 (10.6)	0.0995
性別 (男)	48 (69.6)	34 (64.2)	14 (87.5)	0.0752
目撃	30 (43.5)	17 (32.1)	13 (81.3)	0.0005
バイスタンダーCPR	28 (40.6)	22 (41.5)	6 (37.5)	0.7747
ショック適応の初期波形	12 (17.4)	7 (13.2)	5 (31.3)	0.0952
高度気道管理				
声門上気道デバイス含む	14 (20.3)	12 (22.6)	2 (12.5)	0.3767
気管挿管のみ	3 (4.3)	3 (5.7)	0 (0.0)	0.3305
エピネフリン投与	13 (18.8)	11 (20.8)	2 (12.5)	0.4593
脳局所酸素飽和度 (%), 平均 (SD)				
rSO2 low初期値	20.6 (10.1)	18.2 (6.8)	28.5 (14.7)	0.0002
rSO2 high初期値	27.3 (17.1)	25.8 (17.0)	32.4 (16.9)	0.1728
rSO2 mean初期値	23.9 (12.3)	22.0 (10.5)	30.5 (15.6)	0.0141
血液 pH, 平均 (SD)	6.83 (0.17)	6.81 (0.18)	6.88 (0.14)	0.1676
血中乳酸値 (mmol/l), 平均 (SD)	14.2 (4.9)	14.8 (4.4)	12.5 (6.1)	0.1040
緊急通報から現場到着 (分), 平均 (SD)	8.7 (6.5)	9.1 (7.1)	7.4 (3.8)	0.3701
緊急通報から病院到着 (分), 平均 (SD)	38.7 (11.7)	40.3 (12.3)	33.5 (7.5)	0.0402

## ROC 解析 (図 9, 表 8)

脳 rSO<sub>2</sub> 初期値 (rSO<sub>2</sub> low、rSO<sub>2</sub> high、rSO<sub>2</sub> mean)、血液 pH、血中乳酸値のそれぞれの非心拍再開の予測精度を評価するため ROC 解析を行った。Area Under the Curve (AUC) は脳 rSO<sub>2</sub> low 初期値で最も大きく (AUC 0.714, P=0.0033)、これは血液 pH (AUC 0.620, P=0.1687) や血中乳酸値 (AUC 0.627, P=0.1081) の AUC よりも大きかった。脳 rSO<sub>2</sub> low 初期値が非心拍再開を予測する際の最適カットオフ値は 26.0%で、感度 88.7%、特異度 56.3%、陽性適中率 87.0%、陰性適中率 60.0%であった。脳 rSO<sub>2</sub> low 初期値が 26% 以下である場合、非心拍再開の粗オッズ比は 10.07 (95%CI 2.74-37.06)であった。

図 9. ROC 曲線

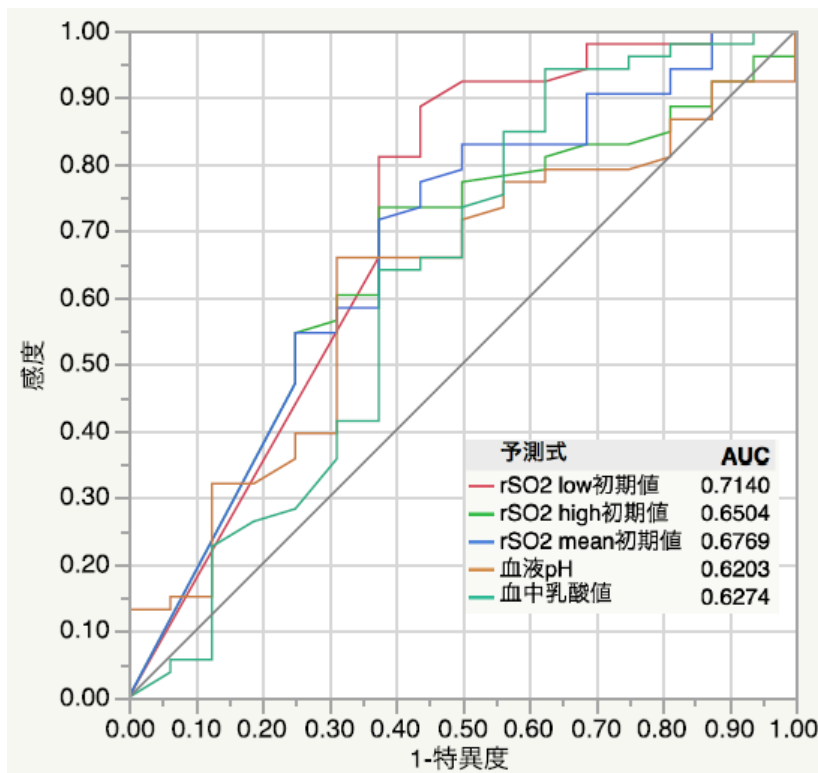


表 8. 非心拍再開の予測精度

	カットオフ	AUC (95%CI)	p値	オッズ比 (95%CI)	感度 (95%CI)	特異度 (95%CI)	陽性適中率 (95%CI)	陰性適中率 (95%CI)
脳局所酸素飽和度								
rSO2 low初期値	26.0 (%)	0.714 (0.535 - 0.844)	0.0033	10.07 (2.74 - 37.06)	88.7% (82.8 - 93.4)	56.3% (36.9 - 71.9)	87.0% (81.3 - 91.7)	60.0% (39.4 - 76.7)
rSO2 high初期値	28.0 (%)	0.650 (0.488 - 0.784)	0.1788	4.64 (1.42 - 15.14)	73.6% (67.3 - 78.8)	62.5% (41.6 - 79.8)	86.7% (79.2 - 92.8)	41.7% (27.7 - 53.2)
rSO2 mean初期値	23.0 (%)	0.677 (0.506 - 0.811)	0.0235	4.22 (1.30 - 13.68)	71.7% (65.4 - 79.9)	62.5% (41.5 - 79.9)	86.4% (78.7 - 92.7)	40.0% (26.6 - 51.1)
血液 pH	6.886	0.620 (0.459 - 0.759)	0.1687	4.28 (1.29 - 14.21)	66.0% (59.6 - 70.9)	68.8% (47.4 - 84.9)	87.5% (79.0 - 93.9)	37.9% (26.1 - 46.8)
血中乳酸値	8.2 (mmol/l)	0.627 (0.436 - 0.786)	0.1081	7.35 (1.75 - 30.91)	92.5% (87.5 - 96.5)	37.5% (21.0 - 51.1)	83.1% (78.6 - 86.7)	60.0% (33.6 - 81.7)

## 多変量解析（表 9）

ROC 解析で算出した最適カットオフ値で患者を二分した際の各予後予測指標と非心拍再開の関連を多変量ロジスティック回帰分析で検討した。rSO<sub>2 low</sub> 初期値 ≤26% は非心拍再開の独立した予測因子であった（調整 OR8.05, 95%CI 1.15-72.61）。血液 pH ≤6.886 や血中乳酸値 ≥8.2mmol/l は非心拍再開と有意な関連がみられなかった（血液 pH：調整 OR1.27, 95%CI 0.15-9.97；血中乳酸値：調整 OR2.03, 95%CI 0.24-18.17）。

表 9. 非心拍再開と関連する因子

	Adjusted OR (95%CI)	p value
年齢 (/1歳増)	1.00 (0.94 - 1.07)	0.9555
性別 (男)	0.11 (0.01 - 1.17)	0.0690
目撃	0.06 (0.01 - 0.46)	0.0058
バイスタンダーCPR	1.60 (0.22 - 12.98)	0.6387
ショック適応の初期波形	0.86 (0.08 - 10.28)	0.9037
高度気道管理 (声門上気道デバイス含む)	17.80 (0.99 - 729.34)	0.0508
エピネフリン投与	4.56 (0.41 - 79.72)	0.2245
緊急通報から現場到着 (/1分増)	0.97 (0.79 - 1.30)	0.8236
緊急通報から病院到着 (/1分増)	1.00 (0.88 - 1.14)	0.9740
rSO <sub>2</sub> low初期値 (≤26%)	8.05 (1.15 - 72.61)	0.0357
血液 pH (≤6.886)	1.27 (0.15 - 9.97)	0.8223
血中乳酸値 (≥8.2mmol/l)	2.03 (0.24 - 18.17)	0.5086

## 6. 考察

本研究では、院外心停止における医療資源の適正配分に向けて、蘇生努力が無益となる群、良好な転帰が期待されるため最大限の医療資源を投入すべき群を同定すべく、疫学研究的アプローチ（研究1）と臨床研究的アプローチ（研究2）を用いた。

研究1の疫学研究的アプローチによって、我々は目撃のないショックの適応でない患者の予後に影響を及ぼす因子として、年齢65歳未満、ショックの適応波形への心電図変化、病院到着前心拍再開の三要素を同定した。これらの要素を全て満たす場合（A群）、予後は極めて良好であった（1ヶ月生存率40.9%、神経学的転帰良好な生存率28.8%）。驚くべきことに、これは目撃のあるショックの適応である患者全体（1ヶ月生存率30.2%、神経学的転帰良好な生存率21.3%）よりも良好な転帰であった。目撃のないショックの適応でない患者に占めるA群の割合は決して多くないことから、A群に対して可能な限りの医療資源を投入することは是認されよう。一方で、上記三要素のいずれも満たさない患者（D群）の予後は極めて不良であり、1ヶ月生存率はわずか0.91%（95%CI 0.83-0.99）、神経学的に転帰良好な生存率は0.18%（95%CI 0.14-0.22）しかみられなかった。いずれも95%信頼区間の上限まで考慮に入れても1%を下回っていた。1%未満の治療奏効率を無益とする医学的量的無益性の観点からは、D群への蘇生努力は無益といえる[48-50]。このような患者が全院外心停止患者のおよそ4割を占めていた。我々がDPCデータを用いて過去に行った研究で、搬送から24時間以内に死亡する患者（全院外心停止の75%）に推計122億円/年、退院できずに

死亡する患者（全体の 90%以上）に推計 205 億円/年もの医療費が費やされていたことを考えると、院外心停止全体の約 4 割に相当する D 群の医療費を削減できることは、医療資源の適正配分において極めて重大な意味をもつ[2]。また、前述の三要素は全て特別な処置を必要とせず、病院到着と同時に得られる情報であり、病院前での蘇生中止が困難な現行の医療制度下でも病院到着後直ちに利用できるという点も重要である。

多変量ロジスティック回帰分析の結果から、病院前の二次救命処置（エピネフリン投与、高度気道管理）も危険因子として有用な可能性があった。これは過去の研究からも指摘されており、これらの因子を加えることでより正確な予後予測が可能になるかもしれない[51-53]。しかしながら、病院前で積極的に治療されてきた患者群を病院到着後に予後不良因子を有す患者群として治療を中止するというパラドキシカルな方針は、一般には受け入れがたいものと思われる。したがって、本研究では、患者を細分化する際の予後因子として病院前二次救命処置を用いることは控えた。

多変量解析では、心原性であることも転帰と有意に関連のある因子であった。ただし、神経学的転帰にとっては有利な結果であったが、1ヶ月生存率にとっては不利な結果であった。非心原性心停止と比べて心原性心停止の生存率が低いという事実は、生存（生命維持）だけを考えて場合には、心機能が特に重要であるということを示唆しているかもしれない。一方で、心停止時の循環不全に関しては心原性でも非心原性でも同等と思われるが、非心原性心停止（脳卒中関連心停止や呼吸原性心停止を含む）の

場合、脳そのものの損傷や低酸素血症による影響をより強く受ける可能性が考えられ、その点で心原性心停止のほうが神経学的転帰にとっては有利であるのかもしれない。

研究 2 では、両側前頭部の測定値のうち低い方の脳 rSO<sub>2</sub> (rSO<sub>2 low</sub>) 初期値が非心拍再開の予測に使用できる可能性が示唆された (AUC 0.714, P=0.0033)。ROC 解析で得られた最適カットオフ値を用いた多変量解析では、脳 rSO<sub>2 low</sub> 初期値は非心拍再開の独立した予後予測因子であった (調整 OR8.05, 95%CI 1.15-72.61)。

脳 rSO<sub>2</sub> 値は心肺蘇生中の脳血流を反映する代替指標として期待され、主に神経学的転帰と関連する可能性が検討されてきた[40]。しかしながら、本研究では脳血流よりもむしろ全身の血流を反映すると思われる心拍再開との間に有意な関連が見られた。この理由には、いくつかの説明が考えられる。一つは、我々の予想に反して、心拍再開にとって最も重要な要素は脳血流であるという可能性である。脳には呼吸や循環の制御に関与する中枢があることからこの可能性は支持されるかもしれない。別の説明としては、脳血流の低下は全身の血流低下のよい指標になりうるという可能性である。全身の酸素代謝失調の指標として用いられることの多い血液 pH や血中乳酸値よりも脳 rSO<sub>2</sub> 値の非心拍再開の予測精度が高かったことを考えると、脳 rSO<sub>2</sub> 値は全身の酸素代謝失調のより鋭敏な指標であるのかもしれない。本研究ではこれらの仮説について検証を行うことはできず、脳 rSO<sub>2</sub> 値と心拍再開の関連については、今後さらなる研究が必要である。



これまでの研究では脳 rSO<sub>2</sub> 値を院外心停止の予後予測に応用する際の最適な方法はわかっていなかった。我々の研究結果は、脳 rSO<sub>2</sub> 値は二点の測定値のうち低い方 (rSO<sub>2</sub> low) が、高い方 (rSO<sub>2</sub> high) や平均値 (rSO<sub>2</sub> mean) とくらべて、より転帰と関連が強く有用であることを示唆している。また、本来動的指標として用いられる rSO<sub>2</sub> を静的指標として用いても、転帰と有意な関連が示された点も重要である。このことは、院外心停止の治療を継続すべきか中止すべきかを、病院到着後直ちに、すなわち到着直後の単回の測定のみで判定できる可能性があることを示唆しており、その意義は極めて大きい。また、実際の臨床現場で蘇生の継続や中止を判断する際の指標として汎用されている血液 pH や血中乳酸値よりも予後予測精度が高いだけでなく、非侵襲性、即時性、簡便性のいずれの点においても優位である点でも脳 rSO<sub>2</sub> への期待は大きい。医療資源の適正配分を考えた予後予測においては、医療資源を可及的に投入すべき患者を同定するとともに、治療が無益となるような患者を同定することが重要である。しかしながら、治療成功率が 1% 未満となるような場合を医学的量的無益と判断する方法はあるが、何をもちいて治療の成功と判断するかで無益性の判断が変わりうるという問題がある[48-50]。すなわち、寝たきりや植物状態となり社会復帰ができなければ治療は無益であると考えられる人もいれば、生きているだけで十分治療は成功したと考える人もいる。同様に、ある程度の心拍再開期間があれば十分であると考えられる人もいるかもしれない。そのため、本研究では持続的心拍再開がなければ治療は無益であると考え、持続的な心拍再開がないこと (非心拍再開) をアウトカムとして検討を行った。

脳 rSO<sub>2</sub> 値は非心拍再開と有意な関連を示したが、無益性の評価を行うためには単独での使用では精度が不十分であった。脳 rSO<sub>2</sub> 値を無益性（非心拍再開）の指標として用いるためには、陽性適中率、特異度が 100%に近くなければならないが、実際には陽性適中率 87.0%、特異度 56.3%程度しかなかった。しかしながら、他の因子と組み合わせることによって有用な予後因子となる可能性はあり、今後のさらなる研究が必要である。

我々の研究にはいくつかの限界がある。研究 1 においては、第一に、年齢の最適カットオフ値は不明である。我々は高齢者（65 歳以上）、超高齢者（85 歳以上）の区分に従い患者を 18-64 歳、65-84 歳、85 歳以上の三群に分けて検討を行い、患者の A-D 群への細分化に際しては 65 歳を基準値として採用した。しかしながら、これらのカットオフポイントは算出したものではない。また、同じ年齢でも ADL や併存症によって転帰は異なると思われ、これらの要因も交絡要因として重要と思われるが、救急蘇生統計からはこれらのデータを得ることはできない。

第二に、ショックの適応波形への心電図変化は直接確認したものではなく、他の情報からの推測に基づいている。すなわち、初期心電図波形がショックの適応なしであったにも関わらず、搬送中に一回以上除細動が行われたものを、ショック適応波形への変化と推測したが、実際には AED の誤作動や救急隊の誤診によって除細動が行われた例が含まれる可能性がある。

第三に、この研究で得られた予後因子は緊急通報から病院到着までの時間が比較的短い患者においては役立たない可能性がある。この研究では、緊急通報から病院到着までの時間は平均約 33 分であり、15 分未満であったのはたった 1%のみであった。ショック適応波形への心電図変化や病院到着前の心拍再開のような因子が予後因子として使用できるのは、病院到着前にある程度の時間が経過している場合に限られるかもしれない。ただし、緊急通報から病院到着までの時間がどの程度あれば我々の同定した予後因子が利用できるかについても本研究からは不明である。

研究 2 においては、一つ目は、脳  $rSO_2$  値が代替指標にすぎない点である。我々は脳の組織酸素飽和度を心肺蘇生中の脳血流の代替指標として考えた。しかしながら実際には組織の酸素飽和度は酸素需給バランス（酸素供給量と酸素消費量のバランス）に依存しており、必ずしも脳血流（あるいは心拍出量）と相関しない可能性がある。酸素供給量（心拍出量と血液中の酸素含有量で規定）が少なければ脳  $rSO_2$  値は低下することが予想されるが、脳の損傷が大きければ酸素消費量が低下し逆に脳  $rSO_2$  値は増加する可能性がある。すなわち、脳  $rSO_2$  値はこの両者の合算値を反映していると考えられるが、酸素供給量と酸素消費量のどちらにより強く依存した状態であるかを知ることはできない。そのため、脳  $rSO_2$  値を有効に利用していくためには、酸素需給のどちらを強く反映している状態かを同時に知る必要があり、この点は今後解決していくべき課題である。また、酸素供給量が過剰となる体外循環式心肺蘇生法や、酸素消費量が減少する低体温や鎮静薬使用の状況下でも脳  $rSO_2$  値が心拍再開の予測指

標として使用可能であるかは本研究からは不明である。

二つ目は、NIRS 装置の  $rSO_2$  測定限界が結果を歪めた可能性がある点である。

INVOS™ の  $rSO_2$  値測定下限値は 15% であり、15% を下回る場合は測定値 15% として記録された。そのため、解析結果は必ずしも正確な関連を表していない可能性がある。

三つ目は、測定を前額二ヶ所のみでしか行っていない点である。低い方の値が予後予測指標として有用であったが、より多くの部位で脳  $rSO_2$  値を測定した場合にどのような結果が得られるかはさらなる研究が必要である。

四つ目は、患者の基礎疾患を考慮に入れていない点である。脳の器質的疾患のある患者では脳  $rSO_2$  値は影響を受ける可能性がある。しかし、我々の対象とした患者の中に脳疾患を保有する患者がどの程度含まれていたかは不明である。

五つ目は、医療スタッフの盲検化が行われなかった点である。このため、脳  $rSO_2$  値によって蘇生努力や蘇生後の治療に影響を及ぼした医療スタッフがいたかもしれない。

研究 1、2 に共通するものとして、我々の研究結果は因果ではなく関連を示しているにすぎない可能性がある。本研究で同定した予後因子に関する情報が医療スタッフの蘇生努力や蘇生後の治療に影響を及ぼした可能性があるとするれば、我々はただその結果を捉えただけの可能性がある。

最後に、本研究で得られた予後因子、予後予測法について外的妥当性の評価は行われていない。実用化には、妥当性の確認試験が不可欠である。

## 7. 結論

本研究では、院外心停止における医療資源の適正配分に向けて、疫学研究的アプローチ（研究 1）と臨床研究的アプローチ（研究 2）を用いて、予後に基づく患者の分類、及び予後予測法の探索を行った。

救急蘇生統計を用いた疫学研究的アプローチで、目撃のないショックの適応でない院外心停止患者のより詳細な予後因子を同定した。65 歳未満、ショック適応波形への心電図変化、病院到着前心拍再開の三要素の全てを満たす場合には、惜しみなく医療資源を投入する価値がある可能性があり、いずれも満たさない場合には蘇生の中止を検討してもよいかもしれない。

NIRS 装置を用いた臨床研究的アプローチで、脳  $rSO_2$  low 初期値が非心拍再開と関連があることがわかった。脳  $rSO_2$  値は静的指標として予後予測に使用可能であることが示唆された。また、初期の値を用いる際には両側前頭部の  $rSO_2$  値のうち低い方の値 ( $rSO_2$  low) が有用であった。ただし、単独で蘇生の無益性の評価を行いうるほどの高い精度はなく、他の因子と併用して利用する必要があるだろう。

本研究によって、院外心停止において医療資源の適正配分を行っていくための新たな知見が加えられた。本研究では特に蘇生の無益性の評価に重点をおき検討を行った。

しかし、医療資源の適正配分においては、公共の利益だけでなく患者個人の利益も考える必要があり、その点で、十分な医療資源を投入すべき良好な予後が期待できる患者の同定も適切に行える必要がある。今後は、対象患者を広げてさらなる検討を重ね

ていくことが必要である。

## 8. 謝辞

本研究を遂行し本学位論文をまとめるに当たり、多くの御指導と御鞭撻を賜りました指導教官である東京大学大学院医学系研究科外科学専攻救急医学 矢作直樹 教授に心より感謝申し上げます。また、本研究に多くの御指導と御鞭撻を賜りました、東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻臨床疫学・経済学 康永秀生 教授に心より感謝申し上げます。

共同研究者である東京大学医学部附属病院救急部・集中治療部 橘田要一 准教授、中島勸 准教授、土井研人 講師、松原全宏 特任講師に心より感謝申し上げます。

研究1において、救急蘇生統計データを御提供いただきました総務省消防庁に心より感謝申し上げます。また、救急蘇生統計データベースの構築と管理に御協力くださいました全ての医療関係者、ならびに消防職員の皆様に感謝申し上げます。

研究2において、特にデータ収集において、多大な御協力をいただきました東京大学医学部附属病院救急部・集中治療部 軍神正隆 講師、西田匡宏 先生、大橋奈尾子先生に感謝申し上げます。また、実際の診療にあたられた東京大学医学部附属病院救急部・集中治療部の全てのスタッフに感謝申し上げます。

本研究の礎となる院外心停止の医療費に関する研究において、多大な御支援を賜りました東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻医療情報経済学 大江和彦 教授、東

京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科医歯学系専攻医療政策情報学 伏見清秀  
教授、国立病院機構本部総合研究センター診療情報分析部 堀口裕正 先生に心より  
感謝申し上げます。

本学位論文をまとめるに当たり、多大な御助言をいただきました東京大学大学院医学  
系研究科外科学専攻救急医学の井口竜太 先生、比留間孝広 先生、中村謙介 先生  
に感謝申し上げます。

本学位論文の主査を務めてくださいました東京大学大学院医学系研究科外科学専攻  
麻酔学 山田芳嗣 教授、ならびに審査委員を務めてくださいました腎疾患総合医療  
学 花房規男 特任准教授、消化管外科学 山下裕玄 講師、循環器内科学 安東治  
郎 講師、救急医学 石井健 講師に心より感謝申し上げます。

最後に、本研究において、公私にわたり多大な協力、支援、助言をいただきました両親、妻 奈尾子、娘 芭奈に深く感謝の意を表して謝辞と致します。

本研究は、東京大学医学部附属病院平成24年度第2期（後期）研究医療費（プロジェクト別）、ならびに東京大学大学院医学系研究科平成27年度博士課程研究遂行協力制度の資金提供を受けて実施されました。ここに記して感謝の意を表します。



## 9. 引用文献

1. Fukuda T, Matsubara T, Doi K, Fukuda-Ohashi N, Yahagi N. Predictors of favorable and poor prognosis in unwitnessed out-of-hospital cardiac arrest with a non-shockable initial rhythm. *Int J Cardiol* 2014;176:910-5
2. Fukuda T, Yasunaga H, Horiguchi H, Ohe K, Fushimi K, Matsubara T, Yahagi N. Health care costs related to out-of-hospital cardiopulmonary arrest in Japan. *Resuscitation* 2013;84:964-9
3. McNally B, Robb R, Mehta M, Vellano K, Valderrama AL, Yoon PW, Sasson C, Crouch A, Perez AB, Merritt R, Kellermann A; Centers for Disease Control and Prevention. Out-of-hospital cardiac arrest surveillance --- Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival (CARES), United States, October 1, 2005--December 31, 2010. *MMWR Surveill Summ* 2011;60:1-19
4. Hostler D, Thomas EG, Emerson SS, Christenson J, Stiell IG, Rittenberger JC, Gorman KR, Bigham BL, Callaway CW, Vilke GM, Beaudoin T, Cheskes S, Craig A, Davis DP, Reed A, Idris A, Nichol G; Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Increased survival after EMS witnessed cardiac arrest. Observations from the Resuscitation Outcomes Consortium (ROC) Epistry-Cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81:826-30
5. Rea TD, Eisenberg MS, Sinibaldi G, White RD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in the United States. *Resuscitation* 2004;63:17-24

6. Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2005;67:75-80
7. Berdowski J, Berg RA, Tijssen JG, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation* 2010;81:1479-87
8. Lippert FK, Raffay V, Georgiou M, Steen PA, Bossaert L. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 10. The ethics of resuscitation and end-of-life decisions. *Resuscitation* 2010;81:1445-51
9. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997;18:1231-48.
10. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29-322

11. Fukuda T, Ohashi-Fukuda N, Matsubara T, Doi K, Kitsuta Y, Nakajima S, Yahagi N.

Trends in outcomes for out-of-hospital cardiac arrest by age in Japan: an observational study.

Medicine (Baltimore) 2015;94:e2049

12. Reich MR, Shibuya K. The Future of Japan's Health System--Sustaining Good Health

with Equity at Low Cost. N Engl J Med 2015;373:1793-7

13. World Health Organization; National Institute on Aging; National Institutes of Health;

U.S. Department of Health and Human Services. Global health and aging, 2011

([http://www.who.int/ageing/publications/global\\_health.pdf?ua=1](http://www.who.int/ageing/publications/global_health.pdf?ua=1))

14. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World

population ageing 2013, 2013

(<http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2013.pdf>)

15. National Institute on Aging; National Institutes of Health; U.S. Department of Health and

Human Services; U.S. Department of State. Why population aging matters: a global

perspective, 2007 (<http://www.nia.nih.gov/sites/default/files/WPAM.pdf>)

16. Seder DB, Patel N, McPherson J, McMullan P, Kern KB, Unger B, Nanda S, Hacobian M,

Kelley MB, Nielsen N, Dziodzio J, Mooney M; International Cardiac Arrest Registry

(INTCAR)-Cardiology Research Group. Geriatric experience following cardiac arrest at six

interventional cardiology centers in the United States 2006-2011: interplay of age,

do-not-resuscitate order, and outcomes. *Crit Care Med* 2014;42:289-95

17. Grimaldi D, Dumas F, Perier MC, Charpentier J, Varenne O, Zuber B, Vivien B, Pène F, Mira JP, Empana JP, Cariou A. Short- and long-term outcome in elderly patients after out-of-hospital cardiac arrest: a cohort study. *Crit Care Med* 2014;42:2350-7

18. Morrison LJ, Visentin LM, Kiss A, Theriault R, Eby D, Vermeulen M, Sherbino J, Verbeek PR; TOR Investigators. Validation of a rule for termination of resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2006;355:478-87

19. Morrison LJ, Verbeek PR, Vermeulen MJ, Kiss A, Allan KS, Nesbitt L, Stiell I. Derivation and evaluation of a termination of resuscitation clinical prediction rule for advanced life support providers. *Resuscitation* 2007;74:266-75

20. Morrison LJ, Verbeek PR, Zhan C, Kiss A, Allan KS. Validation of a universal prehospital termination of resuscitation clinical prediction rule for advanced and basic life support providers. *Resuscitation* 2009;80:324-8

21. Sasson C, Hegg AJ, Macy M, Park A, Kellermann A, McNally B; CARES Surveillance Group. Prehospital termination of resuscitation in cases of refractory out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2008;300:1432-8

22. Ong ME, Jaffey J, Stiell I, Nesbitt L; OPALS Study Group. Comparison of termination-of-resuscitation guidelines for basic life support: defibrillator providers in out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 2006;47:337-43

23. Nichol G, Thomas E, Callaway CW, Hedges J, Powell JL, Aufderheide TP, Rea T, Lowe R, Brown T, Dreyer J, Davis D, Idris A, Stiell I; Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA* 2008;300:1423-31
24. Gräsner JT, Herlitz J, Koster RW, Rosell-Ortiz F, Stamatakis L, Bossaert L. Quality management in resuscitation--towards a European cardiac arrest registry (EuReCa). *Resuscitation* 2011;82:989-94
25. Callaway CW, Soar J, Aibiki M, Böttiger BW, Brooks SC, Deakin CD, Donnino MW, Drajer S, Kloeck W, Morley PT, Morrison LJ, Neumar RW, Nicholson TC, Nolan JP, Okada K, O'Neil BJ, Paiva EF, Parr MJ, Wang TL, Witt J; Advanced Life Support Chapter Collaborators. Part 4: Advanced Life Support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2015;132(16 Suppl 1):S84-S145
26. Fukuda T, Ohashi N, Nishida M, Gunshin M, Doi K, Matsubara T, Nakajima S, Yahagi N. Application of cerebral oxygen saturation to prediction of the futility of resuscitation for out-of-hospital cardiopulmonary arrest patients: a single-center, prospective, observational study: can cerebral regional oxygen saturation predict the futility of CPR? *Am J Emerg Med* 2014;32:747-51
27. Levy DE, Bates D, Caronna JJ, Carlidge NE, Knill-Jones RP, Lapinski RH, Singer BH,

Shaw DA, Plum F. Prognosis in nontraumatic coma. *Ann Intern Med* 1981;94:293-301

28. Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, Sutton-Tyrrell K, Safar P. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. BRCT I Study Group. *Lancet* 1994;343:1055-9

29. Booth CM, Boone RH, Tomlinson G, Detsky AS. Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest. *JAMA* 2004;291:870-9

30. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-56

31. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63

32. Arrich J, Holzer M, Havel C, Müllner M, Herkner H. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD004128

33. Chen YS, Lin JW, Yu HY, Ko WJ, Jerng JS, Chang WT, Chen WJ, Huang SC, Chi NH, Wang CH, Chen LC, Tsai PR, Wang SS, Hwang JJ, Lin FY. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. *Lancet* 2008;372:554-61

34. Tanno K, Itoh Y, Takeyama Y, Nara S, Mori K, Asai Y. Utstein style study of cardiopulmonary bypass after cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2008;26:649-54
35. Sakamoto T, Morimura N, Nagao K, Asai Y, Yokota H, Nara S, Hase M, Tahara Y, Atsumi T; SAVE-J Study Group. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with out-of-hospital cardiac arrest: a prospective observational study. *Resuscitation* 2014;85:762-8
36. Yu HY, Yeh HL, Wang SS, Tsai MK, Chen YS, Ko WJ, Lin FY. Ultra long cardiopulmonary resuscitation with intact cerebral performance for an asystolic patient with acute myocarditis. *Resuscitation* 2007;73:307–8.
37. Fukuda T, Nakamura K, Fukuda-Ohashi N, Yahagi N. How long should resuscitative efforts be continued in adult out-of-hospital cardiac arrest? *Can J Cardiol* 2015;31:364.e1-2
38. Sasson C, Rogers MA, Dahl J, Kellermann AL. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:63-81
39. Sanfilippo F, Serena G, Corredor C, Benedetto U, Maybauer MO, Al-Subaie N, Madden B, Oddo M, Cecconi M. Cerebral oximetry and return of spontaneous circulation after cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2015;94:67-72
40. Ito N, Nishiyama K, Callaway CW, Orita T, Hayashida K, Arimoto H, Abe M, Endo T, Murai A, Ishikura K, Yamada N, Mizobuchi M, Anan H, Okuchi K, Yasuda H, Mochizuki T,

Tsujimura Y, Nakayama T, Hatanaka T, Nagao K; J-POP Registry Investigators. Noninvasive regional cerebral oxygen saturation for neurological prognostication of patients with out-of-hospital cardiac arrest: a prospective multicenter observational study. *Resuscitation* 2014;85:778-84

41. Nolan JP<sup>1</sup>, Hazinski MF, Billi JE, Boettiger BW, Bossaert L, de Caen AR, Deakin CD, Drajer S, Eigel B, Hickey RW, Jacobs I, Kleinman ME, Kloeck W, Koster RW, Lim SH, Mancini ME, Montgomery WH, Morley PT, Morrison LJ, Nadkarni VM, O'Connor RE, Okada K, Perlman JM, Sayre MR, Shuster M, Soar J, Sunde K, Travers AH, Wyllie J, Zideman D. Part 1: Executive summary: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2010;81 Suppl 1:e1-25

42. Japan Resuscitation Council. *JRC Guidelines 2010*. Tokyo: Japan Resuscitation Council; 2012.

43. Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, Berg RA, Billi JE, Bossaert L, Cassan P, Coovadia A, D'Este K, Finn J, Halperin H, Handley A, Herlitz J, Hickey R, Idris A, Kloeck W, Larkin GL, Mancini ME, Mason P, Mears G, Monsieurs K, Montgomery W, Morley P, Nichol G, Nolan J, Okada K, Perlman J, Shuster M, Steen PA, Sterz F, Tibballs J, Timmerman S, Truitt T, Zideman D; International Liaison Committee on Resuscitation; American Heart Association; European Resuscitation Council; Australian Resuscitation Council; New Zealand Resuscitation



Council; Heart and Stroke Foundation of Canada; InterAmerican Heart Foundation; Resuscitation Councils of Southern Africa; ILCOR Task Force on Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcomes. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Councils of Southern Africa). *Circulation* 2004;110:3385-97

44. Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, Allen M, Baskett PJ, Becker L, Bossaert L, Delooy HH, Dick WF, Eisenberg MS, Evans TR, Holmberg S, Kerber R, Mullie A, Ornato JP, Sandoe E, Skulberg A, Tunstall-Pedoe H, Swanson R, Thies WM, Members.

Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation* 1991;84:960-75

45. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1:480-4

46. Newman DH, Callaway CW, Greenwald IB, Freed J. Cerebral oximetry in out-of-hospital

cardiac arrest: standard CPR rarely provides detectable hemoglobin-oxygen saturation to the frontal cortex. *Resuscitation* 2004;63:189-94

47. Pollard V, Prough DS, DeMelo AE, Deyo DJ, Uchida T, Stoddart HF. Validation in volunteers of a near-infrared spectroscope for monitoring brain oxygenation in vivo. *Anesth Analg* 1996;82:269-77

48. Schneiderman LJ, Jecker NS, Jonsen AR. Medical futility: its meaning and ethical implications. *Ann Intern Med* 1990;112:949-54

49. Helft PR, Siegler M, Lantos J. The rise and fall of the futility movement. *N Engl J Med* 2000;343:293-6

50. Cantor MD, Braddock CH 3rd, Derse AR, Edwards DM, Logue GL, Nelson W, Prudhomme AM, Pearlman RA, Reagan JE, Wlody GS, Fox E; Veterans Health Administration National Ethics Committee. Do-not-resuscitate orders and medical futility. *Arch Intern Med* 2003;163:2689-94

51. Sanghavi P, Jena AB, Newhouse JP, Zaslavsky AM. Outcomes after out-of-hospital cardiac arrest treated by basic vs advanced life support. *JAMA Intern Med* 2015;175:196-204

52. 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;309:257-66

53. Hagihara A, Hasegawa M, Abe T, Nagata T, Wakata Y, Miyazaki S. Prehospital

epinephrine use and survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*

2012;307:1161-8