

研究計画名 病院外心停止に対する包括的治療体制の構築に関する研究

【研究課題】

病院外心停止に対する包括的治療体制の構築に関する研究

環境安全保健機構 健康科学センター
教授 石見 拓

研究計画名 病院外心停止に対する包括的治療体制の構築に関する研究

修正：2019年7月22日 (ver1.1.0)

修正：2019年7月25日 (ver1.1.1)

修正：2019年12月26日(ver1.2.1)

修正：2020年2月20日(ver1.2.2)

修正：2020年5月7日(ver1.3.1)

修正：2020年5月13日(ver1.3.2)

修正：2020年11月20日(ver1.3.3)

修正：2020年12月16日(ver1.3.4)

1.研究の背景

急性心筋梗塞による死亡の 3 分の 2 は院外での突然死であり(1)、日本では心臓突然死は年間 8 万件 以上発生している(2)。我々は、大阪府(人口約 880 万人)で院外心停止症例の蘇生に関するコホート研究を継続し、心原性院外心停止例の社会復帰(脳機能良好な状態での 1 ヶ月生存)率が改善しつつあることを明らかにした(3)。さらに、国家規模での AED(自動体外式除細動器)普及が、院外心停止例の社会復帰率向上に寄与していることも示した(4)。しかしながら、依然として院外心停止例の社会復帰の割合は 8%程度と非常に低い。

これまで院外心停止例の転帰改善は、主に病院前救急医療体制の改善によるが、更なる社会復帰割合向上のため、一次救命処置に反応しない症例への対応、心停止後症候群(心拍再開例に見られる脳の機能障害)への対応などの集中治療の質の向上が求められる。低体温療法は、その効果が 2 つの無作為化介入試験により示され(5,6)、心拍再開後の治療の柱として実施が勧められているが、臨床現場での実施状況は明らかでなく、最適な温度、導入のタイミングと冷却期間、冷却方法などはいまだ確立されていない。心肺補助装置の使用、心停止中の積極的な冠動脈治療などが、心停止例の転帰を改善するとの報告もあるが、効果的な治療戦略は未確立である。

大阪では院外心停止の約 3 割が救命センターに搬送される。我々は、院外心停止例の救命センターへの搬送が転帰改善に寄与している可能性も示唆したが(7)、搬送先選定の基準は未確立で、病院到着後の集中治療の質の評価、効果の客観的な検証が求められているが、その実態は把握できていないのが現状である。

2.研究の目的・意義

院外心停止例の搬送先病院の治療体制、搬送後の集中治療内容を包括したコホートを確立し、院外心停止例の社会復帰率向上に寄与する適切な搬送先選定基準および治療戦略を検討する。

3.研究デザインの種類

コホート研究

4.研究期間

1)対象者登録期間:承認日(2012 年 5 月 28 日)から 10 年間(2022 年 5 月 27 日)

2)対象者追跡期間:院外心停止発生 3 ヶ月後までの脳機能評価を診療録から取得する。

研究期間が 3 年を超えるため、中間報告書(研究実施報告書)を倫理委員会に提出する。

3)研究期間は登録後 1 年間の解析期間を設け、2023 年 5 月 27 日までとする。

5.対象者

1)選択の場

日本救急医学会 院外心停止例救命のための効果的救急医療体制・治療ストラテジの構築に関する学会主導研究推進特別委員会が認めた救急医療機関が患者選択の場となる。

日本全域で行われる本研究は、日本救急医学会主導のもとで研究参加施設を募る。参加施設の条件すなわち研究が行われる機関は、施設において日本救急医学会会員(医師)がおり、その会員が責任をもって研究を遂行でき、本研究に関するデータ利用要領の内容に同意したものである。それゆえ、日本全域の救命救急センターや救急医療機関が研究実施場所となる。

2)包含基準および除外基準

日本全域で発生し、救急隊が蘇生処置を実施し、登録医療施設に搬送された院外心停止症例。*院外心肺停止とは、全心肺停止症例のうち、病院内発生的心肺停止症例を除いたものとし、診療所内で発生した心肺停止症例を含む。

3)対象者の人数及びその算定根拠

先行研究(7)から、救命救急センターへ搬送された時の社会復帰率が3%、2次救急病院へ搬送されたときは1%であり、その症例数比1:4を考慮して、適切な搬送先選定基準を算出するのに必要なサンプルサイズは、両側有意水準 α を0.05、検出力(1- β)を80%として、全数2400症例と算出し、研究期間内に主要な結果を得る見込みを立てた。

6.介入や追跡の方法

介入は行わない。院外心停止発生後の転帰については、病院施設の研究分担者もしくは担当医が診療録から記載する。発症90日後の生活、社会的背景情報、健康関連QOLのアウトカム評価のために郵送で調査票を郵送する。

7.検討項目の測定

項目の詳細については添付の院外心停止例登録フォームを参照。

1-1)測定項目

1 基本情報登録

<病院情報>都道府県、病床数(集中治療室(ICU)病床数、小児集中治療室(PICU)病床数)、救急病院種別、スタッフ数(医師、看護師)、専門医種別。

<患者情報>性別、年齢、救急隊時刻情報(覚知時刻、病院収容時刻)、適格基準

2 ウツタイン(病院前救護)記録(8)

救命救急士乗車、医師同乗、普段の生活状態、心肺停止の目撃、発生場所、居合わせた人(バイスタンダー)による心肺蘇生、市民による除細動、救急隊時間経過(覚知時刻、現場到着時刻、患者接触時刻、隊員による心肺蘇生開始時刻、病院収容時刻)、救急隊到着時の状態、

救急隊等活動中の 医師による 2 次救命処置、救急隊到着時の最初の心電図波形、除細動、最終気道確保器具、静脈路 確保、エピネフリン投与、病院収容前の心拍再開。

3 病院到着後記録

病院収容時刻、ドクターカー・ヘリ出場、病院収容後の最初の心電図波形、1 2 誘導心電図、中枢温度、身長・体重、病院収容後処置(除細動、気管挿管、体外循環、補助循環、心血管カテーテル検査、心 血管ステント留置、低体温療法)、心停止中薬剤使用、患者背景、血液データなど通常の診療範囲内で行う診察や検査の結果、CPA に至った原因、 病院搬入後の状態、積極的治療中止の有無とその原因、発症 1 ヶ月後生存、発症 90 日後生存、発症 1 ヶ月後の脳機能、発症 90 日後の脳機能、入院前および退院後の生活様式に関する情報、退院後の健康関連 QOL。

4 病院到着から退院(死亡退院も含む)/転院または入院 30 日までの入院医療費(DPC の E/F ファイル)(賛同が得られた一部の施設のみ記録)

1-2)測定時期

1 の病院情報は、登録施設データとして予め登録し、1 の患者情報ならびに 2 のウツタイン記録は、消防本部が通常業務として記録しているウツタイン統計を利用する。3 および 4 の病院到着後記録は、病院搬送後の約半年以内に症例記録する。

1-3)測定方法、測定者ならびに測定機関

3 の病院到着後記録は、登録施設に搬送された院外心停止症例の診療記録を、その施設の分担研究者もしくは担当医が日本救急医学会 院外心停止例救命のための効果的救急医療体制・治療ストラテジの構築に関する学会主導研究推進特別委員会に提出する。そのデータを京都大学内の研究事務局に提供してデータベース化する。

4 の医療費に関しては、各施設の医事課などの担当者によって、匿名化された DPC の E/F ファイルを上記同様に事務局にてデータベース化する。

2)既存データの出典とその利用方法

2 のウツタイン記録は、消防本部が通常業務として記録している行政資料であり、個人を識別できる情報を含まない部分について、情報公開法に基づく情報公開の対象となるものを、データの管理をしている総務省消防庁に申請し利用する。

8.介入や測定によってあらたに加わる侵襲と予測される有害事象および対応

行政資料ならびに病院診療録を用いた観察研究であるため、本調査による対象者に対する侵襲ならびに有害事象は無い。

9. 疫学研究としての解析の概要

1-1)主要評価項目:院外心停止発生1ヵ月後もしくは90日後の社会復帰

脳機能(CPC: Cerebral performance Category)はガイドライン(8)に従って下記の5段階で担当医が評価し、過去の論文に従って(3,4)、CPCの1と2を社会復帰と判定する。

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。障害があるが軽度の構音障害、能神経障害、不完全麻痺などの軽い神経障害あるいは精神障害まで。

CPC2:中途度傷害、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、Looked-in 症候群のように目のみで意思表示ができるなど。

CPC4:昏睡、植物状態。意識レベルの低下、認識力の欠如、周囲との会話や精神的交流も欠如。

CPC5:死亡もしくは脳死。

1-2)副次的評価項目:

院外心停止発生1ヵ月後もしくは90日後の生存、病院搬入後の状態、病院収容前の心拍再開、発症90日後のEQ5Dなどの健康関連QOLとする。

2)解析方法

記述疫学:院外心停止症例の病院到着後の治療実態を明らかにする。また、病院到着から退院(死亡退院も含む)/転院または入院30日までの入院医療費を明らかにする。分析疫学:治療効果については、転帰を群間で比較もしくは多変量解析を用いて評価する。統計学的解析を施行する場合は、両側検定、有意水準を0.05とする。なお、使用ソフトウェアはSPSS Ver.16.0などを用いる。

10.個人情報(個人の同定が可能なもの)の保護

1) データの匿名化および時期、方法

研究対象者には研究用IDを割振り、院内IDと研究用IDとの対応表を作成する。氏名や生年月日など個人の特定につながる情報を削除するなどの匿名化を行い病院内情報(診療情報、アウトカム、EQ5Dなどの退院後の健康関連QOLを含む)をデータベースに登録する。病院前情報(ウツタイン記録)はすでに消防庁で個人を特定する情報が削除され匿名化されている。研究者は匿名化された情報のみを取り扱い、自施設以外の研究対象者の個人を特定する情報には接触できない。DPCのE/Fファイルは、各施設の医事課などの担当者

によって匿名化されたものを事務局へ送付してもらい、データと個人識別情報を連結することはできないように管理する。

2) 対応表の管理、連結可能性の有無

研究期間を通して対応表ファイルは各施設で漏洩しないように厳重に保管する。他の機関から元データに関する照会があった場合は、当該機関の研究担当者のみが対応表を元に情報を参照し、他研究機関に情報を提供する場合は対応表を含まない匿名化した情報のみを提供する。

3) 個人情報および個人データの取扱者の範囲

病院前情報（ウツタイン記録）の個人情報は対応に当たった救急隊のみ、診療録の個人情報は病院医師のみが取り扱い、研究者は匿名化されたデータのみを扱う。

4) 資料の保管、処理方法、同意撤回後のデータの取り扱い

データは電子化されており Electronic data capture system で管理し、システムへのアクセスには、研究者のIDとパスワード認証、ログイン記録が必要となるように設定し保管する。研究成果公表後10年間保存し、その後判読不明な状態で廃棄する。研究参加者が同意を撤回した場合は、収集された情報は全て削除し、同意撤回以後は利用しない。同意が撤回された旨のみを記録する。

11. 説明と同意

ウツタイン記録については、消防本部が通常業務として記録している利用している行政資料であり、個人を識別できる情報を含まない部分について、情報公開法に基づく情報公開の対象となる。すなわち、資料として匿名化されており、個々の対象者から同意を得ることはできない。また人を対象とする医学系研究に関する倫理指針の適応外に該当するため、個別の同意を得ることは、求められていない。

また本研究の院内情報については、病院外心停止となった患者の治療経過を診療録から登録するのみであり、治療に介入する研究ではないことから、主たる研究機関である環境安全保健機構 健康科学センターおよび大阪大学医学部病院高度救命救急センターのホームページ上で研究内容と参加・途中離脱の任意性について説明し、その自由を保障することとし、同意書の形式をとらない。なお、大阪大学倫理委員会にて、本方針について承認済みである。研究情報の開示については、協力医療機関すべてにおいてHPや文章による掲示などを行い、研究参加者(生存の如何に寄らず)の情報へのアクセシビリティを高めておく。

入院前および退院後の生活様式、健康関連 QOL については生存退院された患者に対して、

生活様式の質問用紙、EQ5D の調査用紙および説明用紙を本人または家族に郵送する。調査用紙に添付する説明用紙において、研究の概要、調査の必要性、匿名化された情報を他の研究機関に提供することなどの研究に関する情報、また本人および家族は回答拒否の自由が保障されていることを通知する。調査用紙の返送を持って本調査への参加および匿名化された情報を他の研究機関に提供することへの同意とみなす。

*生活様式に関する質問は、入院前、退院後の患者本人の家族の同居の有無、就労状況、日常生活動作などの入院時またはフォローアップ外来通院時に通常診療で問診される範囲内の基本的な内容である（別紙参照：質問用紙 1:生活背景調査用紙（入院前）および質問用紙 2:生活背景調査用紙（退院後））。健康関連 QOL は健康に関連する主観的な生活の質であり、主に EQ5D、SF36 などの国際的に利用されている測定尺度を用いて測定されている。この健康関連 QOL の調査のうち EQ 5 D を用いた調査および生活様式に関する質問、は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス（平成 29 年 5 月 29 日一部改定）に準ずると、「心的外傷に触れる質問などを含まない」もので、精神的苦痛などが生じる内容でなく、平常時に被る精神的変化の範囲内であるため「侵襲」および「軽微な侵襲」には当てはまらなると考えられる。このため、以上のような簡略化されたインフォームドコンセントの手続きにより測定する。

12.その他の倫理的配慮

- 1)研究者は世界医師会ヘルシンキ宣言を遵守して研究を行い、独立行政法人等個人情報保護法及び人を対象とする医学系研究に関する倫理指針にのっとり対象者の個人の尊重と人権を守る。
- 2)京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会の審査を受け、研究機関の長の許可を得て実施する。

13.費用負担および謝礼

対象者に費用負担は発生しない。またこの研究による謝礼の支給も行わない。

14.研究資金・利益相反

1)省庁等の公的研究費

・文部科学省科学研究費補助金平成 27-31 年度 基盤研究(B) 「院外心停止例の救命に寄与する要因の多面的分析と治療ストラテジの構築に関する研究」

研究代表者:京都大学 環境安全保健機構 附属健康科学センター 教授 石見 拓

2)その他の研究費

・文部科学省科学研究費補助金平成 28-30 年度 基盤研究(C) 「院外心停止患者の予後改善のためのバイオマーカーと高度集中治療の公開に関する研究」 研究代表者:大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座 助教 北村 哲久

日本救急医学会学会主導研究として学会からの資金供出(データ管理のためのサーバー代)を受けている。

3)利益相反

利益相反については、「京都大学利益相反ポリシー」「京都大学利益相反マネジメント規程」に従い、「京都大学臨床研究利益相反審査委員会」において適切に審査・管理する。

15.研究組織

1)研究責任者

京都大学 環境安全保健機構 健康科学センター 教授 石見 拓

2)研究事務局及び実務担当者

本学における研究事務局および実務担当者

京都大学 環境安全保健機構 健康科学センター 研究員 木口 雄之

京都大学 環境安全保健機構 健康科学センター 助教 小林 大介

京都大学大学院 医学研究科 博士課程 岡田 遥平

京都大学大学院 医学研究科 博士課程 西岡 典宏

京都大学大学院 医学研究科 博士課程 牧野 佑斗

京都大学大学院 社会健康医学系専攻 博士後期課程 木全 俊介

京都大学大学院 社会健康医学系専攻 専門職学位課程 吉村 聡志

京都大学大学院 社会健康医学系専攻 専門職学位課程 河合 俊輔

京都大学 医学部医学科 林 晶登

学外の研究事務局および実務担当者

大阪大学医学部附属病院 高度救命救急センター 特任助教 入澤 太郎

関西医科大学総合医療センター 講師 早川 航一

大阪警察病院 救命救急科 山田 智輝

大阪大学医学部附属病院 高度救命救急センター 助教 吉矢 和久

大阪大学大学院医学系研究科 社会環境医学講座 助教 北村 哲久

3)研究プロトコール作成者

京都大学 環境安全保健機構 健康科学センター 教授 石見 拓

大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座 助教 北村 哲久

4)データマネジメント責任者、個人情報管理責任者

大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座 助教 北村 哲久

5)統計解析責任者

大妻女子大学 家政科 助教 清原 康介

6)分担研究者

近畿大学医学部附属病院 救命救急センター 植嶋 利文

大阪府立泉州救命救急センター井上 稔也

大阪警察病院 救命救急科 山田 智輝

大阪府立中河内救命救急センター 岸本 正文

大阪大学医学部附属病院 高度救命救急センター 入澤 太郎

国立病院機構大阪医療センター 救命救急センター 曾我部 拓

大阪府三島救命センター 八木 良樹

大阪府済生会千里病院 千里救命救急センター 林 靖之

大阪急性期・総合医療センター 救急診療科 木口 雄之

大阪市立総合医療センター救命救急センター 師岡 誉也

大阪赤十字病院救命救急センター 坂本 晴子

社会医療法人きつこう会多根総合病院 救急科 野口 和男

大阪市立大学医学部 救急生体管理医学科 西村 哲郎

大阪市立総合医療センター救命救急センター 古家 信介

大阪大学医学部附属病院 高度救命救急センター 片山 祐介

国立病院機構大阪医療センター 救命救急センター 梶野 健太郎

岸和田徳洲会病院 鈴木 慧太郎

京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系専攻 クリティカルケア看護学分野 西山 知佳

日本救急医学会 院外心停止例救命のための効果的救急医療体制・治療ストラテジの構築に関する学会主導研究推進特別委員会

東京大学大学院医学系研究科 救急医学 森村 尚登(委員長)

総合病院聖隷浜松病院 救急科 渥美 生弘

東北医科薬科大学病院 救急科 遠藤 智之

香川大学医学部附属病院 救命救急センター 黒田 泰弘

日本大学医学部附属板橋病院 救命救急センター 櫻井 淳

長崎大学病院 救命救急センター 田崎 修

国立循環器病研究センター 心臓血管内科 田原 良雄

山口大学医学部附属病院 先進救急医療センター 鶴田 良介

埼玉医科大学総合医療センター 高度救命救急センター 中田 一之

岐阜大学医学部附属病院 高次救命治療センター 名知 祥
社会医療法人禎心会病院 循環器内科 長谷 守
北海道大学病院 先進急性期医療センター早川 峰司
東京大学医学部附属病院 救急部集中治療部 比留間 孝広
九州大学病院 循環器内科 日浅 謙一
横浜市立大学附属市民総合医療センター 高度救命救急センター 六車 崇
宮崎県立延岡病院 救急センター・ICU 矢野 隆郎
大阪大学医学部附属病院 高度救命救急センター 嶋津 岳士(担当理事)

7)外部評価委員会

名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター 准教授 安藤 昌彦

8)その他の研究協力組織・協力者・助言者

総務省消防庁、日本救急医学会、大阪府医療対策課、大阪府下各消防本部

16.第三者の介在 なし

17. 研究対象者等からの相談への対応

本研究に参加された研究対象者等からの相談については以下の窓口で対応する。

・研究課題ごとの相談窓口

JAAM 多施設共同院外心停止レジストリの HP 上で受付

URL: <http://www.jaamohca-web.com/>

・京都大学の相談窓口

京都大学 環境安全保健機構 健康科学センター 石見 拓・木口 雄之

連絡先 TEL:075-753-2426 E-mail:kiguchi.takeyuki.7s@kyoto-u.ac.jp

京都大学医学部附属病院 相談支援センター

(Tel) 075-751-4748 (E-mail) ctsodan@kuhp.kyoto-u.ac.jp

17.参考文献

Löwel H, Dobson A, Keil U, Herman B, et al. Coronary heart disease case fatality in four countries. A

community study. The Acute Myocardial Infarction Register Teams of Auckland, Augsburg, Bremen, FINMONICA, Newcastle, and Perth. *Circulation* 1993;88:2524-2431.

Ambulance Service Planning Office of Fire and Disaster Management Agency of Japan. Effect of first

aid for cardiopulmonary arrest.

http://www.fdma.go.jp/neuter/topics/houdou/2312/231216_1houdou/02_1.pdf.

Accessed January 02, 2012. (in Japanese)

Iwami T, Nichol G, Hiraide A, et al. Continuous improvements in chain of survival increased survival after out-of-hospital cardiac arrests: a large-scale population-based study. *Circulation* 2009;119:728-734.

Kitamura T, Iwami T, Kawamura T, Nagao K, Tanaka H, Hiraide A; for the Implementation Working Group for All-Japan Utstein Registry of the Fire and Disaster Management Agency. Nationwide public-access defibrillation in Japan. *The New England Journal of Medicine* 2010;362:994-1004.

The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurological outcomes after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-556.

Berrard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest

with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-563.

Kajino K, Iwami T, Daya M, et al. Impact of transport to critical care centers on outcomes after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81:549-554.

Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, et al; 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

8 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;110:3385-3397.

18.特記事項 なし

19.添付資料 1)院外心停止登録フォーム