

院外心停止患者の迅速な神経学的転帰予測法の開発

氏名 熊谷 和美
所属 山口大学大学院医学系研究科
システム統御医学専攻
救急・総合診療医学分野

平成27年 9月

目次

1. 要旨	1
2. 研究の背景	1
3. 目的	2
4. 方法	2
5. 結果	5
6. 考察	10
7. 結語	11
8. 謝辞	12
9. 参考文献	13

1. 要旨

本研究は院外心停止患者の神経学的転帰を迅速に予測する方法の開発を目的に行った。2000年1月から2013年11月までに山口大学医学部附属病院に入院した院外心停止患者と、2006年1月から2013年11月までに二つの協力病院に入院した院外心停止患者を対象として、後ろ向きコホート研究を行った。患者背景、身体所見、臨床データ、および6ヶ月後の転帰としてグラスゴー転帰尺度（Glasgow outcome scale : GOS）を調査した。GOS 4および5を転帰良好と定義した。山口大学医学部附属病院へ入院した患者（n=477、転帰良好55例）を導出データとして多重ロジスティック回帰分析を行い、患者の年齢（A）、動脈血pH（B）、蘇生術開始から心拍再開までの時間（C）、瞳孔経（D）、初期心電図波形（E）から転帰予測式を作成した。

$$EP = 1/(1 + e^{-x})$$

$$x = (-0.023 \times A) + (3.296 \times B) - (0.070 \times C) - (1.006 \times D) + (2.426 \times E) - 19.489$$

EP : estimated probability

EPは転帰良好に対する予測確率である。

二つの協力病院に入院した院外心停止患者（n=201、転帰良好25例）を検証データとしてEP値を計算し、受信者動作特性（Receiver Operating Characteristic : ROC）曲線を作成した。その結果、本研究で得られた予測式の感度は80%、特異度は92%、正確度は90%であった。この予測式によって蘇生直後に高精度に転帰を予測できることが明らかとなった。

2. 研究の背景

院外心停止から蘇生した患者の転帰は不良であったが、経皮的冠動脈形成術や脳低温療法などの治療法の発達によって、近年死亡率は減少し、転帰は改善傾向にある¹⁻³。これらの治療法は、良好な神経学的転帰が期待できる患者に対しては、可能な限り蘇生後早期に開始すべきである。最近では体外循環補助（extracorporeal cardiopulmonary resuscitation : ECPR）を用いた蘇生法も試みられており、その導入は病院搬送直後から開始される⁴。しかし、蘇生直後に昏睡状態にある患者の神経学的転帰を正確に予測することは難しい。また、治療には多額の費用と労力を要し、患者および家族の負担も大きいことから、治療の導入について救急・集中治療に携わる医師は常に難しい判断を求められている。従って、

より早期に神経学的転帰を予測できることは重要である。

これまでも数多く転帰を予測する研究が報告されてきたが、高精度で早期に転帰を予測することは困難であった。例えば、血中あるいは脳脊髄液中のインターロイキン (interleukin : IL) -6 およびIL-8^{5,6}、血清NSE^{6,7}、血清S100b蛋白^{6,8}、グリア線維性酸性タンパク質 (glial fibrillary acidic protein : GFAP)⁹、クレアチニンキナーゼBB¹⁰などのバイオマーカーは神経学的転帰と関連することが報告されている。しかし、これらのバイオマーカーの測定には数時間を要し、バイオマーカーによって転帰を予測する採血時期が異なるため、いまだ臨床応用されるには至っていない。脳波検査や体性感覚誘発電位などの電気生理学的検査、コンピューター断層撮影 (computed tomography : CT) や磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging : MRI) などの画像検査も神経学的転帰との関連が報告されている¹¹⁻¹⁵。しかし、電気生理学的検査を救急初療室で行うことは現実的ではない。また、蘇生直後の画像検査は通常正常であり、これが必ずしも良好な転帰を示唆するわけではない。従って、来院直後より入手可能な家族や救急隊から得られる心停止の発生状況や簡便な神経学的検査を含む臨床的データから神経学的転帰を高精度に予測することができれば有用である¹¹。

3. 目的

心拍再開直後、容易に入手可能な臨床データを用いて、院外心停止患者の神経学的転帰を予測する方法の開発を目的とした。

4. 方法

対象

本研究は後ろ向きコホート研究である。研究プロトコルは山口大学医学部附属病院治験審査委員会により承認された。2000年1月から2013年11月に山口大学医学部附属病院先進救急医療センターに入院した院外心停止患者477人を予測式の導出データとして、2006年1月から2013年11月に二つの協力病院に入院した院外心停止患者201人を予測式の検証データとして利用した。各施設に入院した院外心停止患者は、標準的な心肺蘇生および心拍再開後の集中治療を受けた。

データ収集と転帰評価

確実に心停止していた患者を対象とするため、医療従事者（救急隊、看護師、医師）によって心電図モニターで心停止と確認後、蘇生行為が行われた患者のみを対象とした。診療録から後ろ向きに年齢、性別、心停止の原因、目撃とバイスタンダーCPR

(cardiopulmonary resuscitation)^{*}の有無、初期調律、蘇生術開始から病院到着までの時間、蘇生術開始から心拍再開までの時間、瞳孔径、来院時動脈血のpH、脳低温療法、体外循環補助および経皮的冠動脈形成術の有無、心拍再開6ヶ月後のグラスゴー転帰尺度を収集した¹⁶。

瞳孔径はエピネフリン投与に影響をうけるため、エピネフリン投与前に観察されたものを記録した。瞳孔径が左右異なる場合は小さい方を記録した。動脈血は病院到着後採取したため、心拍再開前の血液と心拍再開後の血液のデータが混在している。体外循環補助を受けた患者では、体外循環補助を開始した時点于心拍再開時刻として記録した。初期心電図波形は、心室細動および無脈性心室頻拍を心室細動群、無脈性電気活動と心静止を非心室細動群として記録した。

神経学的転帰の評価にはグラスゴー転帰尺度を用いた（表1）。GOS 4および5を転帰良好、GOS 1-3は転帰不良とした。

※バイスタンダーCPR：居合わせた人による心肺蘇生

表1 グラスゴー転帰尺度

スコア	分類	説明
1	dead	死亡
2	vegetative state	遷延性意識障害
3	severe disability	身体的・精神的障害のため、日常生活に介助を要する
4	moderate disability	ある程度の神経学的・知的障害があるが、日常生活を自立しておくことが出来る
5	good recovery	後遺症がないかわずかに障害を残すが元の生活に戻れている

統計分析

導出データと検証データの比較にはマン・ホイットニーU検定、カイ二乗検定、フィッシャー正確確率検定を用いた。多重検定に対するP値は、Sidak法を用いて補正した¹⁷。サンプルサイズの大きさを考慮して、 $P < 0.01$ を統計学的有意差ありと判定した。

導出データを用いて多重ロジスティック回帰分析を行い、良好な神経学的転帰を予測する方程式を導いた。名義変数は、次のようにダミー変数に置換した：性別（男性 = 0；女性 = 1）、目撃（有 = 1；無 = 0）、バイスタンダー CPR（有 = 1；無 = 0）、心室細動（有 = 1；無 = 0）、体外循環補助を用いた蘇生術（有 = 1；無 = 0）、経皮的冠動脈形成術（有 = 1；無 = 0）、脳低温療法（有 = 1；無 = 0）。ロジスティック回帰方程式を導くためにステップワイズ法を用いた。良好な神経学的転帰に対する予測確率（EP）は、個々の患者で方程式から算出された。不良な神経学的転帰を判別するEPの診断的有効度は、ROC曲線による曲線下面積（area under the curve : AUC）として表した。EPのカットオフ値は、最適な正確度を示す点で決定された。次に、導出データから導かれた方程式を検証データに適用し、同様に診断精度を評価した。統計解析はすべてスタットフレックス第6版（アーキテック、大阪）を用いて行った。

5 結果

院外心停止患者の特徴

図1に対象患者のフローチャートを示す。導出データでは、心拍再開後488人の患者が集中治療室へ入院した。臨床データおよび血液検査が不明であった11人は除外され、477人が登録された。検証データでは、213人の入院患者のうち同様の理由から12名が除外され、201人が登録された。

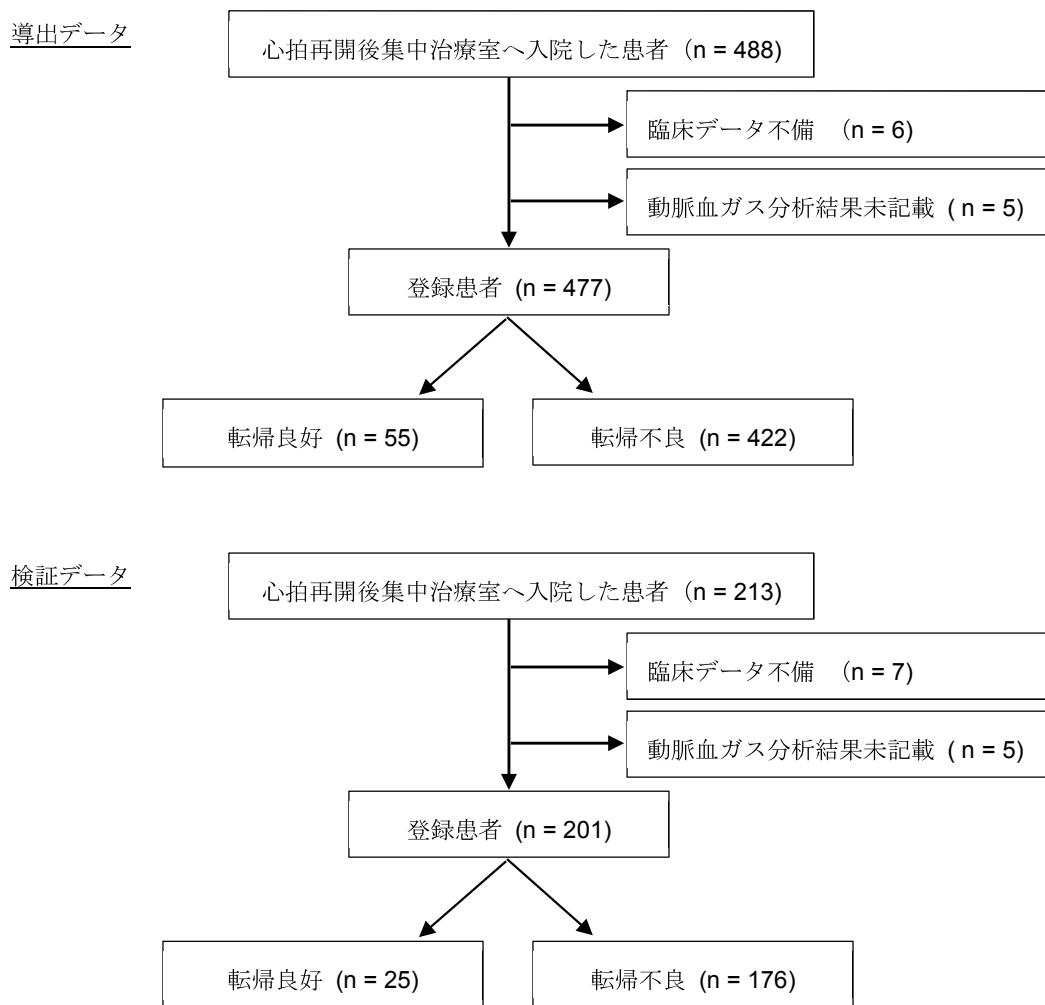


図1 対象患者のフローチャート

表 2 に対象患者の特徴を示す。年齢および性別に有意差を認め、検証データの方が年齢は高く、男性の割合は少なかった。また、検証データのほうがバイスタンダーCPR 頻度は有意に高く、蘇生術開始から病院到着までの時間は短かった。脳低温療法および体外循環補助もまた、検証データのほうが有意に少なかった。

表 2 対象患者の特徴

変数	導出データ ^a (n = 477)	検証データ ^a (n = 201)	P-value ^b
年齢, 年	64 ± 20	72 ± 16	< 0.01
性別			
男性, 数(%)	318 (67)	104 (52)	< 0.01
心原性, 数(%)	219 (46)	92 (46)	0.97
目撃あり, 数(%)	282 (59)	133 (66)	0.09
バイスタンダーCPR あり, 数(%)	129 (27)	76 (38)	< 0.01
初期心電図			
心室細動または無脈性心室頻拍, 数(%)	87 (18)	36 (18)	0.92
蘇生術開始から病院到着までの時間, 分	26 ± 15	21 ± 15	< 0.01
蘇生術開始から心拍再開までの時間, 分	32 ± 19	30 ± 17	0.43
脳低温療法, 数(%)	99 (21)	29 (14)	0.06
体外循環補助, 数(%)	38 (8)	6 (3)	0.02
経皮的冠動脈形成術, 数(%)	37 (8)	13 (6)	0.56
瞳孔径, mm	4.7 ± 1.5	4.6 ± 1.4	0.39
血液 pH	7.0 ± 0.2	7.0 ± 0.2	0.57
転帰良好, 数(%)	55 (12)	25 (12)	0.74

^a 数値は数(%)または平均±標準偏差で表した。^b $P < 0.01$ を統計学的有意差ありとした。

CPR : cardiopulmonary resuscitation

多重ロジスティック回帰モデル

導出データ 477 人のうち、55 人が転帰良好であった。内訳は、good recovery 53 人、moderate disability 2 人であった。残る 422 人は転帰不良で、内訳は severe disability 3 人、vegetative state 79 人、dead 340 人であった。

多重ロジスティック回帰分析ステップワイズ法により、年齢 (A)、血液 pH (B)、蘇生術開始から心拍再開までの時間 (C)、瞳孔径 (D)、初期心電図が心室細動または無脈性心室頻拍 (E) の 5 つが良好な転帰と有意に関連する説明変数として選択された (表 3)。

ロジスティック回帰方程式を以下に示す。EP は転帰良好に対する予測確率、X は関連する臨床パラメーター (A~E) の線型結合を表す。

$$EP = 1/(1 + e^{-x}),$$

$$x = (-0.023 \times A) + (3.296 \times B) - (0.070 \times C) - (1.006 \times D) + (2.426 \times E) - 19.489$$

算出された回帰係数から、A、C および D は良好な転帰と負の相関を示し、B および E は正の相関を示した。即ち、高齢であること、心拍再開までの時間が長いこと、瞳孔径が大きいことは転帰不良を示し、血液の pH が高いこと、初期心電図が心室細動または無脈性心室頻拍であることは転帰良好に関連していた。各因子のオッズ比および 95%信頼区間を表 3 に示した。

表 3 導出データから特定された有意な予測因子

変数	オッズ比	95%信頼区間	P 値
年齢 (10 歳低下するごとに)	1.26	1.03 - 1.54	0.0281
pH (0.1 上昇するごとに)	1.39	1.11 - 1.74	0.0037
蘇生術開始から心拍再開までの時間 (2 分減少するごとに)	1.15	1.07 - 1.23	0.0001
瞳孔径 (0.5 mm 減少するごとに)	1.65	1.37 - 1.99	0.0000
心室細動 ^a	11.31	4.63 - 27.63	0.0000

^a心室細動または無脈性心室頻拍

良好な神経学的転帰を予測するEPの有効性を評価するため、ROC解析を行った(図2)。予測正確度を表すAUCは0.95であった。EPの最適なカットオフ値は、正確度が最高となる0.218であった。EP値が0.218を上回るとき、神経学的転帰は良好と予測された。導出データから算出されたEPのカットオフ値が0.218の時、感度は87%、特異度は94%、正確度は93%であった。

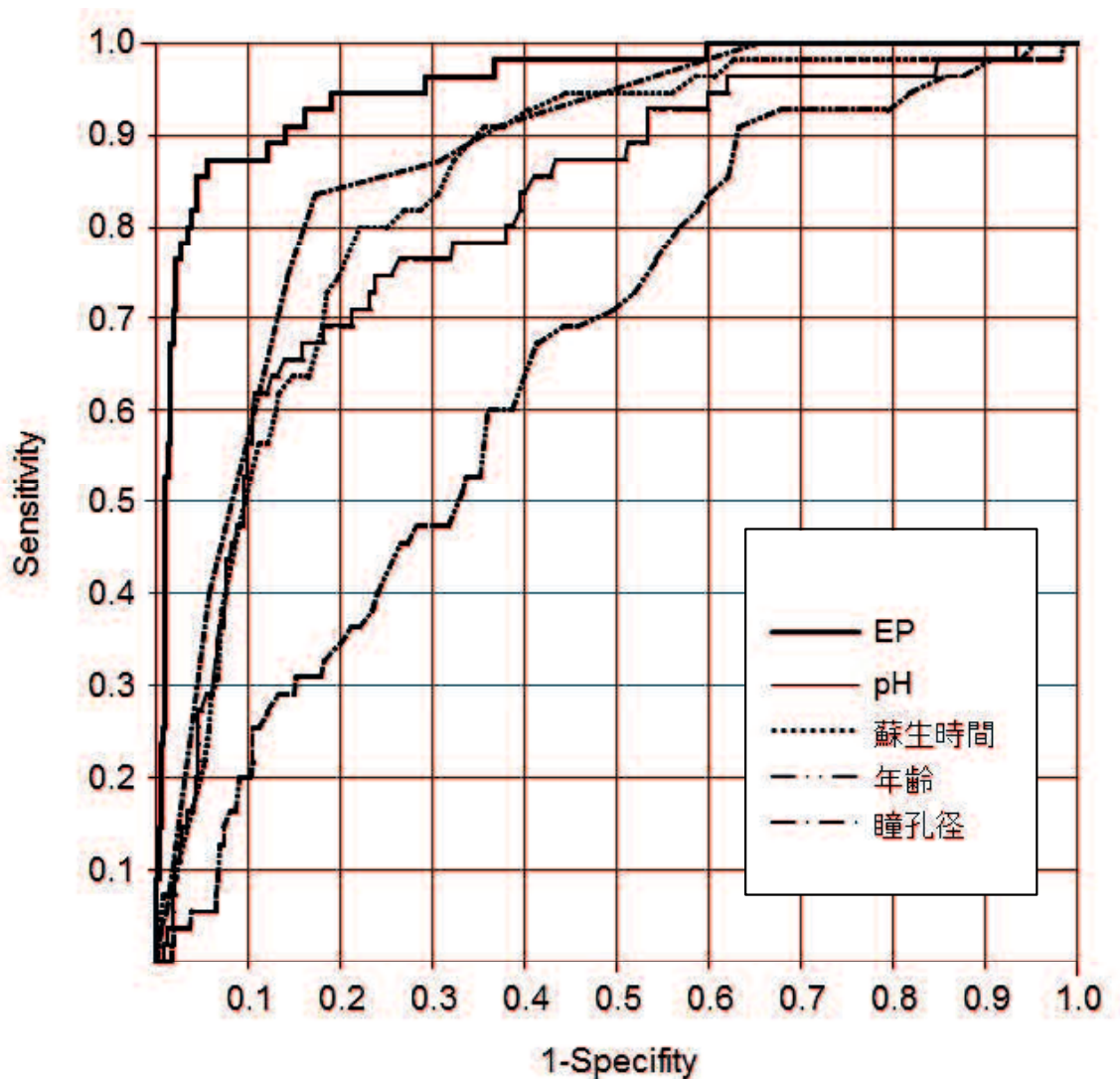


図2 導出データにおける良好な神経学的転帰の予測確率 (EP) および心室細動を除く 4つのパラメータに対する受信者動作特性 (ROC) 曲線
蘇生時間は、蘇生術開始から心拍再開までの時間を示す。

予測方程式の検証 検証データ 201 人のうち、転帰良好は 25 人、転帰不良は 176 人であった。予測方程式から算出されるEPの 診断的有効度を評価するために、検証データから個々の患者のEP値を計算した。EPのカットオフ値を 0.218 とした時、感度は 80%、特異度は 92%、正確度は 90%であり、ROC曲線のAUCは 0.94 であった（図 3）。検証データと導出データのAUCは同等であり、神経学的転帰を予測する方程式の再現性は良好であった。

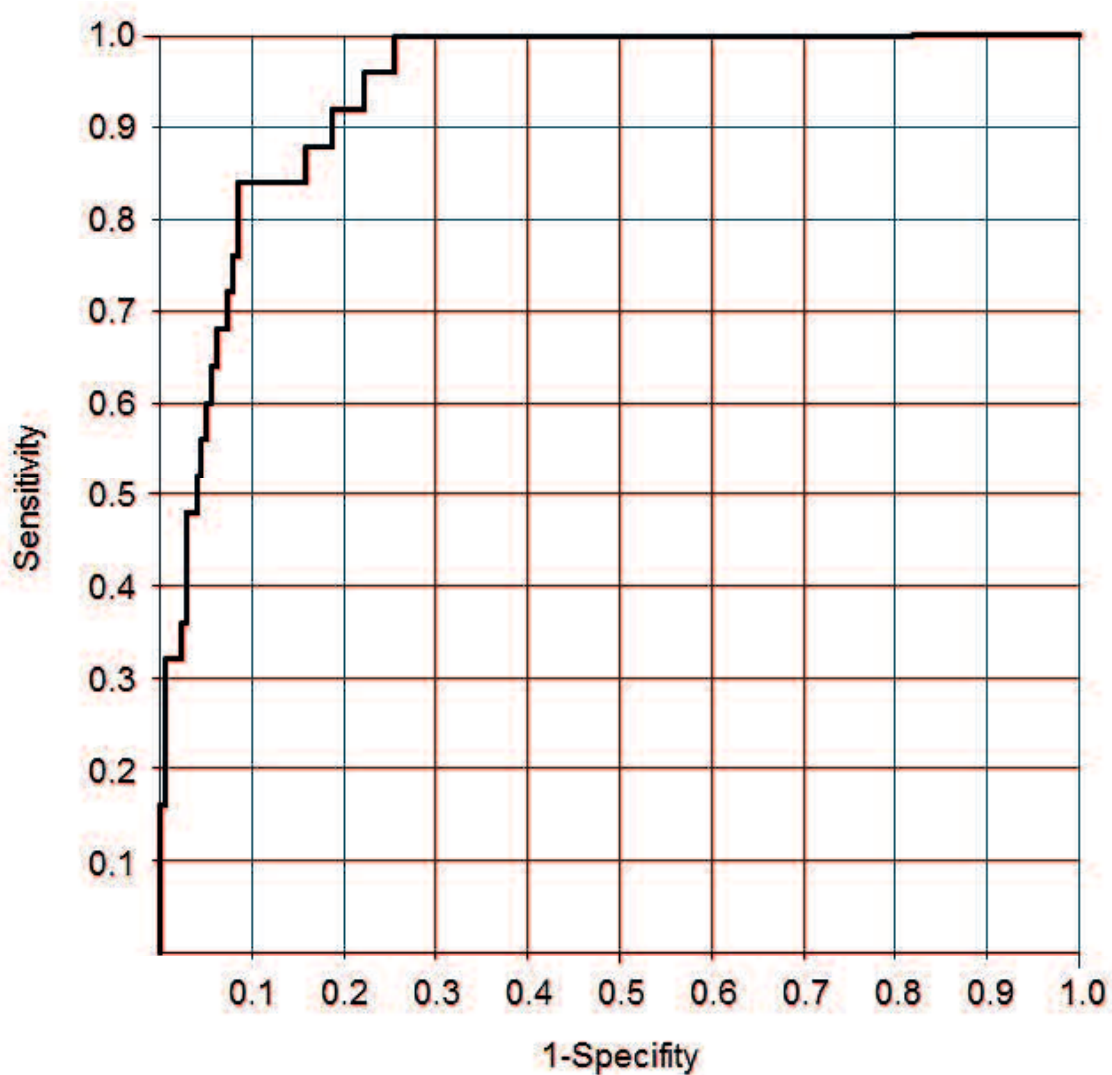


図 3 検証データにおける良好な神経学的転帰の予測確率（EP）に対する受信者動作特性（ROC）曲線

6 考察

本研究では、これまで報告された転帰予測方式より⁵⁻¹⁵、早期かつ正確に院外心停止 6 ヶ月後の神経学的転帰を予測することが可能であった。

予測確率 (EP) は、より侵襲的な治療である経皮的冠動脈形成術や脳低温療法の導入を判断するのに役立つものと考えられる。EPを用いれば、家族へ神経学的転帰の見込みをわかりやすく説明することも可能である。Hayakawaらは、ロジスティック回帰分析を用いて院外心停止患者の神経学的転帰を予測する方法を報告しているが、この研究の対象は「目撃のある」「心原性心停止」患者のみであった¹⁸。しかし、実臨床において多くの患者は発症を目撃されておらず、心原性心停止でない場合も多い。それゆえ、我々はより多くの患者に普遍的に使用できる予測式を開発した。検証データにおける転帰予測の感度は 80%、特異度は 92%であった。この値は蘇生直後に容易に入手可能な検査値や身体所見から算出されたものであり、また高精度で予測可能であった。

導出データから収集した 11 の変数のうち、5 つ (年齢、動脈血 pH、蘇生術開始から心拍再開までの時間、瞳孔径、初期心電図が心室細動または無脈性心室頻拍) が本研究の多重ロジスティック回帰分析によって同定された転帰予測に有用な変数であった。前述の Hayakawa からも、初期心電図波形によっては年齢と心停止から心拍再開までの時間は院外心停止 1 ヶ月後の転帰を予測する重要因子であると報告している¹⁸。Fisherらおよび他の多数の研究者は、瞳孔径、心停止時の目撃の有無、バイスタンダー CPRの有無、年齢、初期心電図波形が患者の転帰に関連したと報告している¹⁹⁻²⁴。Wijdicksらは蘇生に要した時間が長いと転帰が悪いことを報告している¹¹。しかし、個々のパラメータのみでは十分な精度で転帰を予測することはできず、本研究の予測式では複数のパラメータを用いることで精度をあげることが可能であった。

導出データの転帰良好例のうち 31 人 (56%) には脳低温療法が施行されていた。31 人のうち 23 人は目撃があり、初期心電図波形は心室細動であった。HACA studyによると、目撃のある心室細動の患者に脳低温療法を行うと 15%に転帰の改善を認めたとされる³。この結果を本研究に当てはめると、3 人の患者は脳低温療法によって転帰が改善した可能性があるが、予測式の説明変数には選択されず、脳低温療法が本研究の対象患者に与えた影響は限定的であったと推定される。

偽陰性や偽陽性を減少させて診断精度をさらに改善するためには、さらなるパラメータを追加する方法が考えられる。例えば、バイオマーカー (血清アンモニア値や乳酸値)、電気生理学的検査、神経画像データなど、蘇生直後に利用可能なものであれば有用かもしれ

ない^{11-15, 25}。しかしながら、本研究は後ろ向き研究でデータが揃わなかったこと、データがあっても信頼性に欠けることからそれらのパラメータを回帰モデルに含めなかった。

導出データの中で、7人の患者は転帰良好であったにも関わらず、EPからは転帰不良と判定された。このうち2人は急性冠症候群による心室細動患者で、電氣的除細動に反応しなかったため体外循環補助を必要とした。本研究では体外循環補助の開始を心拍再開と定義しているが、この2人の患者では体外循環補助が行なわれた他の患者と比較して、その開始に時間を要したため心拍再開までの時間が長くなっていた。そのため、他のパラメータは良好であったにもかかわらず、転帰不良と判定されたと考えられた。異なる2人の患者もまた急性冠症候群の患者であったが、80歳を超えた高齢者で、初期心電図波形は無脈性電気活動であった。次の1人は来院時32度の低体温であったため蘇生に時間を要したが、他のパラメータは良好に保たれていた。残りの2人は高炭酸ガス血症の患者で、初期心電図波形は無脈性電気活動であった。これらの観察結果から、体外循環補助を使用した患者、来院時低体温の患者、心室細動でない高炭酸ガス血症の患者、心室細動でない高齢者にEPを用いるときは注意が必要と考えられた。

Limitation

本研究のlimitationとして、まず本研究は多施設研究ではなかったことが挙げられる。心肺蘇生治療や、脳低温療法、体外循環補助を含めた高度な治療戦略は、本研究に参加した3つの施設ではしばしば行われている^{1, 4}。しかし、その適応や方法は施設間で若干異なる可能性がある。そのため、本研究で得られた予測式をあらゆる施設の院外心停止患者に当てはめることはできない。また、全症例のうち転帰良好例は80例（12%）のみと小規模なため、本研究結果を立証し、より再現性ある予測モデルを確立するためには、前向きの大規模な研究が必要である。

7. 結語

蘇生現場で迅速簡単に入手可能な臨床パラメータを用いて多重ロジスティック回帰分析を行い、院外心停止患者の6か月後の神経学的転帰予測する方法を開発した。本予測法の感度は80%、特異度は92%であった。

8. 謝辞

本研究に関して終始懇切なるご指導とご鞭撻を賜りました山口県立総合医療センターの前川剛志院長、山口大学大学院医学系研究科救急・総合診療医学分野の小田泰崇准教授に深甚なる謝辞を表します。また、本研究の遂行にあたりご親切なるご助言とご協力を賜りました、山口大学大学院医学系研究科救急・総合診療医学分野の鶴田良介教授に厚く御礼申し上げます。山口大学大学院医学系研究科救急・総合診療医学分野の研究室の方々、および山口大学医学部附属病院先進救急医療センターの皆様方に心より感謝いたします。最後に、研究中に温かく見守り支えてくださった家族や友人に心から感謝いたします。

9. 参考文献

1. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122: S768–86.
2. Bernard 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: 557–63.
3. 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.
4. Cave DM, Gazmuri RJ, Otto CW, et al. Part 7: CPR techniques and devices: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122: S720-8.
5. Oda Y, Tsuruta R, Kasaoka S, Inoue T, Maekawa T. The cutoff values of intrathecal interleukin 8 and 6 for predicting the neurological outcome in cardiac arrest victims. *Resuscitation* 2009; 80: 189–93.
6. Ekmektzoglou KA, Xanthos T, Papadimitriou L. Biochemical markers (NSE, S-100, IL-8) as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation. *Resuscitation* 2007; 75: 219–28.
7. Almaraz AC, Bobrow BJ, Wingerchuk DM, Wellik KE, Demaerschalk BM. Serum neuron specific enolase to predict neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation: a critically appraised topic. *Neurologist* 2009; 15: 44–8.
8. Oda Y, Tsuruta R, Fujita M, et al. Prediction of the neurological outcome with intrathecal high mobility group box 1 and S100B in cardiac arrest victims. *Resuscitation* 2012; 83: 1006–12.
9. Kaneko T, Kasaoka S, Miyauchi T, et al. Serum glial fibrillary acidic protein as a predictive biomarker of neurological outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2009; 80: 790–4.
10. Tirschwell DL, Longstreth WT Jr, Rauch-Matthews ME, et al. Cerebrospinal fluid creatine kinase BB isoenzyme activity and neurologic prognosis after cardiac arrest. *Neurology* 1997; 48: 352–7.
11. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S; Quality Standards

Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 67: 203–10.

12. Madl C, Grimm G, Kramer L, et al. Early prediction of individual outcome after cardiopulmonary resuscitation. *Lancet* 1993; 341: 855–8.
13. Nakabayashi M, Kurokawa A, Yamamoto Y. Immediate prediction of recovery of consciousness after cardiac arrest. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 1210–4.
14. Torbey MT, Selim M, Knorr J, Bigelow C, Recht L. Quantitative analysis of the loss of distinction between gray and white matter in comatose patients after cardiac arrest. *Stroke* 2000; 31: 2163–7.
15. Choi SP, Park HK, Park KN, et al. The density ratio of grey to white matter on computed tomography as an early predictor of vegetative state or death after cardiac arrest. *Emerg. Med. J.* 2008; 25: 666–9.
16. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975; 1: 480–4.
17. Westfall PH, Young SS. Resampling-based multiple testing. New York: Wiley-Interscience, 1993.
18. Hayakawa K, Tasaki O, Hamasaki T, et al. Prognostic indicators and outcome prediction model for patients with return of spontaneous circulation from cardiopulmonary arrest: the Utstein Osaka Project. *Resuscitation* 2011; 82: 874–80.
19. Fischer M, Fischer NJ, Schüttler J. One-year survival after out-of-hospital cardiac arrest in Bonn City: outcome report according to the 'Utstein Style'. *Resuscitation* 1997; 33: 233–43.
20. 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.
21. Swor RA, Jackson RE, Cynar M, et al. Bystander CPR, ventricular fibrillation, and survival in witnessed, unmonitored out-of-hospital cardiac arrest. *Ann. Emerg. Med.* 1995; 25: 780–4.
22. Schultz SC, Cullinane DC, Pasquale MD, Magnant C, Evans SR. Predicting in-hospital

- mortality during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 1996; 33: 13–7.
23. Parish DC, Dane FC, Montgomery M, Wynn LJ, Durham MD. Resuscitation in the hospital: differential relationships between age and survival across rhythms. *Crit Care Med* 1999; 27: 2137–41.
 24. Bar-Joseph G, Kette F, von Planta M, Wiklund L. Acid-base considerations and buffer therapy. In: Paradis NA, Halperin HR, Kern KB, Wenzel V, Chamberlain DA, editors. *Cardiac arrest: The Science and Practice of Resuscitation Medicine*, 2nd ed. Cambridge, Cambridge University Press, 2007; 674–697.
 25. Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, et al. Blood ammonia and lactate levels on hospital arrival as a predictive biomarker in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2011; 82: 404–9.