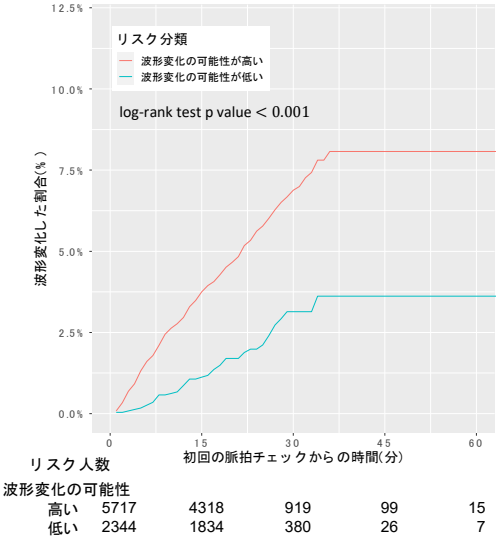


日本救急医学会多施設共同
院外心停止レジストリ
25,804症例を用いた

非ショック性からショック性への
波形変化までの時間を予測する
スコアの開発、検証



院外心停止患者における病院到着前の 非ショック性からショック性への心拍波形変化の予測 ：全国多施設レジストリを用いた解析

名古屋大学大学院医学系研究科生物統計学の江本遼 特任助教、松井茂之 教授、名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部の西田一貴 病院助教、広島大学救急集中治療医学の錦見満暁 助教（研究代表者、名古屋大学大学院医学系研究科救急・集中治療医学研究員兼任）、菊谷和也 助教、大下慎一郎 准教授、志馬伸朗 教授、京都大学大学院医学研究科予防医療学分野の石見拓 教授、The Feinstein Institutes for Medical Research, Laboratory for Critical Care Physiology の Muhammad Shoaib 研究員、林田敬 研究員らの研究グループは、院外心停止（OHCA）患者における病院到着前の非ショック適応リズム*1からショック適応リズム*2への心拍波形変化の予測因子を同定し、予測スコアリングシステムを開発しました。

OHCA 患者の中でも初期波形が非ショック適応リズムである場合の生存率は低く、予後の改善には病院到着前より良い管理戦略が必要とされています。病院到着前に心拍が非ショック適応リズムからショック適応リズムに変化した場合の除細動*3は特に重要で、過去の研究では、救急蘇生活動中に心拍波形が変化した場合、変化から 20 分以内の早期に除細動を行えば神経学的に良好な結果が得られる可能性が高いことが示されており、自然な波形変化を迅速に特定することが重要であると考えられます。心肺蘇生法のガイドラインでは 2 分ごとの定期的な波形チェック*4が推奨されていますが、心拍変化の迅速な特定に関する取り組みはこれまで多く行われていませんでした。

研究グループは、心拍変化があった場合に迅速に除細動を行うための準備を支援するため、日本救急医学会多施設共同院外心停止レジストリ（JAAM-OHCA）のデータを用いて 7 つの因子（年齢、性別、目撃者の有無、初期波形、バイスタンダー*5による胸骨圧迫、バイスタンダーによる AED ショック、心停止原因）を、初回脈診時に非ショック適応リズムだった波形が病院到着前にショック適応リズムに自然に変化する関連因子として同定しました。さらに、波形変化の可能性の高い患者を特定する予測スコアを開発、検証しました。本結果により、患者ごとの波形変化の可能性に応じて波形チェックの間隔を変えるなどの新たな可能性が期待されます。

本研究成果は、2022 年 6 月 21 日の「Journal of the American Heart Association」に掲載されました。

ポイント

- 病院到着前の非ショック適応リズムからショック適応リズムへの自発的な波形変化の関連因子として7つの因子を同定しました。特に、救急隊到着前のAEDによるショックの有無は自発的な波形変化のハザード比^{*6}を大幅に増加させ、心停止の原因である窒息と外傷は自発的な波形変化のハザード比を減少させることを確認しました。
- 病院到着前に非ショック適応リズムからショック適応リズムへの自発的な波形変化の可能性を予測するスコアを開発し、その予測精度を検証しました。
- 患者ごとの自発的な波形変化の可能性の情報を提供する開発したスコアは、緊急性を要する複雑な業務を同時におこなう救急医療隊の一助となることが期待されます。
- 患者ごとの自発的な波形変化の可能性の情報を提供する開発したスコアにより、これまで一律で行われていた2分ごとの波形チェックを患者に応じて異なる時間で行う等の新たな戦略の構築につながる可能性があります。これにより迅速な波形変化の特定が可能になれば予後の改善に繋がることが期待されます。

1. 背景

蘇生科学の分野で顕著な進歩が見られるにもかかわらず、院外心停止（OHCA）患者の中でも初期波形が非ショック適応リズムである場合の生存率は依然として低く、予後の改善のため病院到着前のより良い管理戦略が必要とされています。病院到着前の搬送中の救急医療サービス（EMS）では、心停止患者はその転帰が一刻を争うため即時かつ集中的な治療が必要とされる一方、救急隊員は心肺蘇生（CPR）を行いながら、医療情報の入手と記録、薬物治療を適時に行うための血管アクセスの確保、必要時の挿管による気道確保、そして病院への迅速な搬送などのマルチタスクに従事しなければならず、患者のみに集中することが難しいという問題があります。これらの複雑な業務を同時にこなすには高度な連携が必要であり、その結果、ショック適応リズムへの波形変化を認識するなどの重要な業務が優先されなくなる可能性があります。

救急隊の任務の中でも特に、病院到着前に非ショック適応リズムからショック適応リズムに自発的な波形変化した場合の即時除細動は、緊急性が高く重要な任務です（図1）。過去の研究では、救急蘇生活動中に自発的な波形変化をした場合、20分以内に除細動を行えば神経学的に良好な結果が得られる可能性が高いことが示されており、自発的な波形変化を迅速に特定することが重要であると考えられます。もし、救急隊がこのような波形変化を予測できれば、迅速な除細動の準備が可能になり、また、自発的な波形変化の予測により、より予後のよい心停止患者をトリアージすることができます。しかし、OHCA患者における自発的な波形変化の予測因子を特定する研究はほとんど行われておらず、病院到着前に波形変化を予測するツール/手法は現在のところ存在しません。本研究では、EMSがOHCA患者に自発的な波形変化があった場合に直ちに除細動を行うための準備を支援するため、OHCA患者の自発的な波形変化の予測因子を特定し、予測スコアの開発を行いました。

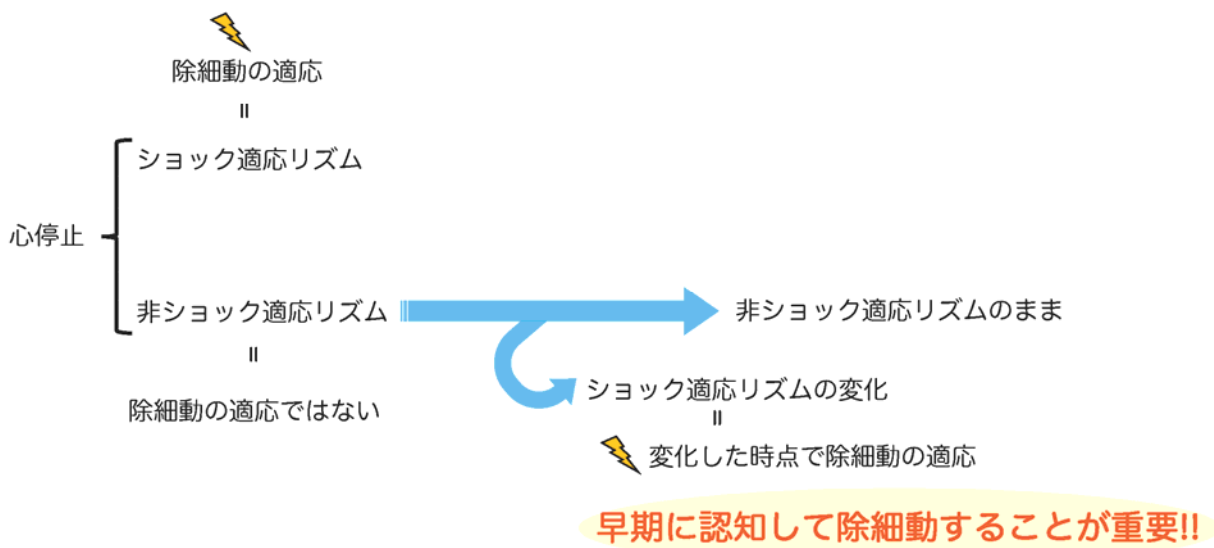


図 1. 心停止患者への除細動の適応の流れ

2. 研究成果

本研究では、日本救急医学会多施設共同院外心停止レジストリ（JAAM-OHCA）（全国の救命救急センターまたは救命救急センターを有する病院（125 施設）に搬送された OHCA 患者の全国前向き多施設登録）のデータを用いました。本レジストリには、2014 年 6 月から 2017 年 12 月までに登録された OHCA 患者のデータが含まれており、初回脈拍確認時に救急隊員により非ショック適応リズムの波形と判断された成人 OHCA 患者を本研究の対象としました。

OHCA 患者の自発的な波形変化の予測因子の特定は、Cox 回帰モデル^{*7}を用いた多変量解析により行われました。結果変数は、初回の脈拍チェックからショック可能な波形変化までの時間とし、波形変化前に病院に到着した患者は打ち切り症例として扱われました。説明変数は EMS が現場に到着するまでに評価可能なものを対象としました。解析の結果、自発的な波形変化のハザードが有意に増加する変数として、目撃者の存在、初期波形の無脈性電気活動（PEA）^{*8}、バイスタンダーによる AED があること、CA（心停止）の原因が非外因性であることが同定されました。逆に、65 歳以上、女性、バイスタンダーによる心臓マッサージ、CA の原因が外傷や窒息であることは、自発的な波形変化のハザードが有意に低下することと関連していました。バイスタンダーによる人工呼吸は、自発的なリズム変化の可能性に統計的に有意な影響を与えませんでした。また、高度気道管理およびエピネフリン注射の変数を時間依存性の共変量として含めた感度分析を行い、結果が大きく変わらないことを確認しました。

予測スコアの開発では、対象データを分割した導出コホート（2014 年 6 月から 2016 年 12 月の登録患者）を用いてスコアを作成し、検証コホート（2017 年 1 月から 2017 年 12 月に登録患者）を用いてスコアの予測精度を確認しました。導出コホートのデータを用いて、作成する予測モデルの妥当性及び未知のデータへの予測性能を入れ子式交差検証(nested cross-validation)により確認

したのち、導出コホート全体のデータを用いて非ショック時の病院到着前の波形変化スコア（Rhythm Change before Hospital Arrival for Non-Shockable (CHANS) スコア）を罰則付き回帰モデル⁹により作成しました。CHANS スコアの各変数の係数は図 1 にまとめられています。加えて、自発的な波形変化の可能性が高い患者と低い患者を区別できるリスク分類を作成しました（図 2）。作成した CHANS スコアの予測精度は Harrell の C-index¹⁰ によって評価され、その値は 0.67 [0.64-0.70] でした。また、提案されたリスク分類に従って分けられた 2 群間での KM 曲線¹¹は、検証コホートにおいて有意に異なりました（log-rank 検定； $p < 0.001$ ）（図 2）。

3. 今後の展開

自発的な波形変化に関連する変数のうち、バイスタンダーによる AED のハザード比は、他の変数と比較して特に高い結果でした（3.97 [2.67-5.89]）。救急隊員到着前に AED による除細動を行った場合、CA に心原性の要素があることが示唆され、その場合、患者は自発的なリズム変化を起こす確率が高くなるため、この結果は臨床現場からの報告と非常に一致するものでした。一方、CA の原因として窒息や外傷がある場合は、自発的なリズム変化の確率が低くなります。今後の研究が必要ですが、現時点では、上記の機序による CA である可能性が高い患者は、自発的なリズム変化にかかわらず、ROSC（自己心拍再開）を達成できる可能性があることが示唆されました。むしろ、これらの病因に対して、窒息における原因物質の緩和や、事故後の水分補給や輸血など、直接的な治療の選択肢があれば、より容易に CA を緩和できる可能性があります。

CHANS スコアの予測精度は Harrell の C-index が約 0.70 という結果でした。この値は予測精度としては悪くはないですが、最適なパフォーマンスを得るためにはさらなる改善が必要であると考えられます。予測モデルの予測性能を向上させるために、他の臨床変数をモデルに追加することが有効である可能性があります。今回の研究で使用したデータに含まれる変数のほとんどは、目撃者の有無、初期波形など CA 患者の転帰に強く関連することが知られているものであり、PEA の電氣的頻度など心臓の電気生理に直接関連する変数や、心臓マッサージにおける胸部圧迫の深さなど初回脈拍確認前のバイスタンダー CPR の質に関連する変数を追加することで CHANS スコアの予測精度はさらに向上する可能性があります。

現在の心肺蘇生法のガイドラインでは、約 20 年前に行われたいくつかの無作為化比較試験の結果に基づいて、2 分ごとの波形チェックが推奨されていますが、今日、使用者の疲労なしに連続心肺蘇生が可能な機械式心肺蘇生装置や心肺蘇生中にショック性リズムを検出できる装置などの新しい蘇生技術の開発に伴い、波形チェックの間隔は依然として 2 分ごとが適切であるかどうかは不明なままです。今回の結果から、患者ごとの波形変化の可能性に応じて波形チェックの間隔を変える可能性が示唆されます。例えば、リズムの波形変化の可能性が低い場合は、3 分ごとなど、より少ない頻度で脈拍をチェックすることができ、脈拍チェックによる無流動時間を減らすことができます。一方、リズムの波形変化のリスクが高ければ、2 分ごとよりも頻繁に脈拍を確認することでより迅速な除細動につながります。我々の知見を検証するためには、今回の研究によるエビデンスだけでは不十分でありさらなる前向き研究が必要ですが、今回の研究により、個々の患者の波形変化の可能性に応じて、脈拍チェックの間隔を個別に設定する道が開かれる可能性があると考えています。

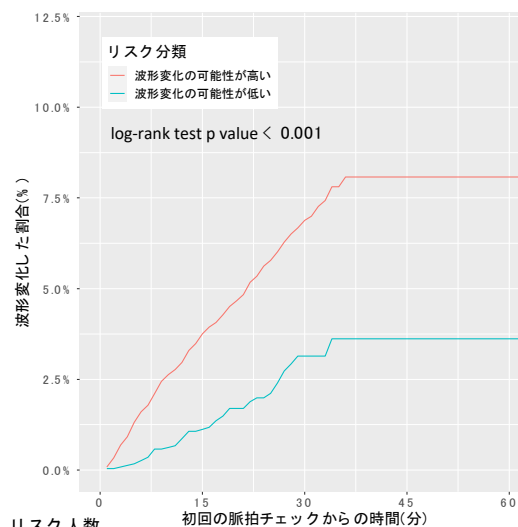
変数	係数
年齢, 65歳以上 (・ ₁)	-0.368 (・ ₁)
性別, 女性 (・ ₂)	-0.436 (・ ₂)
目撃あり (・ ₃)	0.382 (・ ₃)
初期波形, PEA (・ ₄)	0.678 (・ ₄)
バイスタンダーによる心臓マッサージ (・ ₅)	-0.208 (・ ₅)
バイスタンダーによるAED (・ ₆)	1.376 (・ ₆)
バイスタンダーによる人工呼吸 (・ ₇)	0.081 (・ ₇)
心停止原因	
外傷 (・ ₈)	-0.904 (・ ₈)
絞首 (・ ₉)	-0.428 (・ ₉)
溺水 (・ ₁₀)	0.174 (・ ₁₀)
窒息 (・ ₁₁)	-0.760 (・ ₁₁)
中毒 (・ ₁₂)	-0.183 (・ ₁₂)
不明: 外因性 (・ ₁₃)	-0.339 (・ ₁₃)
非外因性 (・ ₁₄)	0.380 (・ ₁₄)

$$\text{スコア}(\cdot) = \cdot_1 \cdot 1 + \cdot_2 \cdot 2 + \dots + \cdot_{14} \cdot 14$$

- ・_i: 変数・に対応する係数 (・ = 1, ..., 14)
- ・_i: 変数・の値 (・ = 1, ..., 14)

スコア計算式
 ・_i = 1 カテゴリに該当する場合,
 ・_i = 0 その他. (ダミー変数)

$$\text{リスク分類}(\cdot) = \begin{cases} \text{波形変化の可能性: 高い} (\cdot \geq -1.523) \\ \text{波形変化の可能性: 低い} (\cdot < -1.523) \end{cases}$$



リスク人数	波形変化の可能性			
	高い	低い	高い	低い
5717	4318	919	99	15
2344	1834	380	26	7

図 2. 開発した CHANS スコアの計算式と CHANS スコアを用いたリスク分類の検証結果

4. 用語説明

- *1 非ショック適応リズム：電気ショックが不要な波形リズム
- *2 ショック適応リズム：電気ショックが必要な波形リズム
- *3 除細動：電気ショック
- *4 波形チェック：心停止患者の心電図波形がショック適応リズムか非ショック適応リズムか判断する行為。国際ガイドラインでは心肺蘇生中2分おきのチェックを推奨
- *5 バイスタンダー：心停止患者が発生した場合、その場に居合わせた人のこと
- *6 ハザード比：2つの群のハザード（瞬間死亡率、瞬間イベント発生率）の比
- *7 Cox 回帰モデル（Cox の比例ハザードモデル）：生存時間（time to event）データにおいて背景因子が生存時間に与える影響の評価、及び個々の症例に対する生存率（イベント発生率）の予測を行うための多変量回帰モデル
- *8 無脈性電気活動（PEA）：無脈静電気活動。非ショック適応リズムのうちの1つ
- *9 罰則付き回帰モデル：過学習（現在得られているデータを過剰に学習し、将来得られるであろう未知のデータへの当てはまりが悪くなること）を防ぐことのできるモデル
- *10 Harrell の C-index：スコアとイベントまでの時間の大小関係の一致度の指標
- *11 KM 曲線：イベントの発生と打ち切りの違いを考慮して推定した生存率（累積発生率）を表す曲線

5. 発表雑誌

掲雑誌名 : Journal of the American Heart Association

論文タイトル : Prediction of pre-hospital change of the cardiac rhythm from non-shockable to shockable in out-of-hospital cardiac arrest patients: a post hoc analysis of a nationwide, multicenter prospective registry

著者 : Ryo Emoto, PhD^a, Mitsuaki Nishikimi, MD^{b,c,d*}, Muhammad Shoaib, BA^{d,e}, Kei Hayashida, MD, PhD^d, Kazuki Nishida, MD^a, Kazuya Kikutani, MD^b, Shinichiro Ohshimo, MD, PhD^b, Shigeyuki Matsui, PhD^a, Nobuaki Shime, MD, PhD^b, Taku Iwami, MD, PhD^f

所属名 :

^aDepartment of Biostatistics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

^bDepartment of Emergency and Critical Care Medicine, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

^cDepartment of Emergency and Critical Care Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

^dLaboratory for Critical Care Physiology, The Feinstein Institutes for Medical Research, Manhasset, NY, USA

^eDonald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/ Northwell, Hempstead, NY, USA

^fDepartment of preventive services, School of Public Health, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

DOI : 10.1161/JAHA.121.025048

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Jou_220707en.pdf