

院外心停止に対する アドレナリン使用とTTMの効果



大阪府済生会千里病院
千里救命救急センター



澤野宏隆

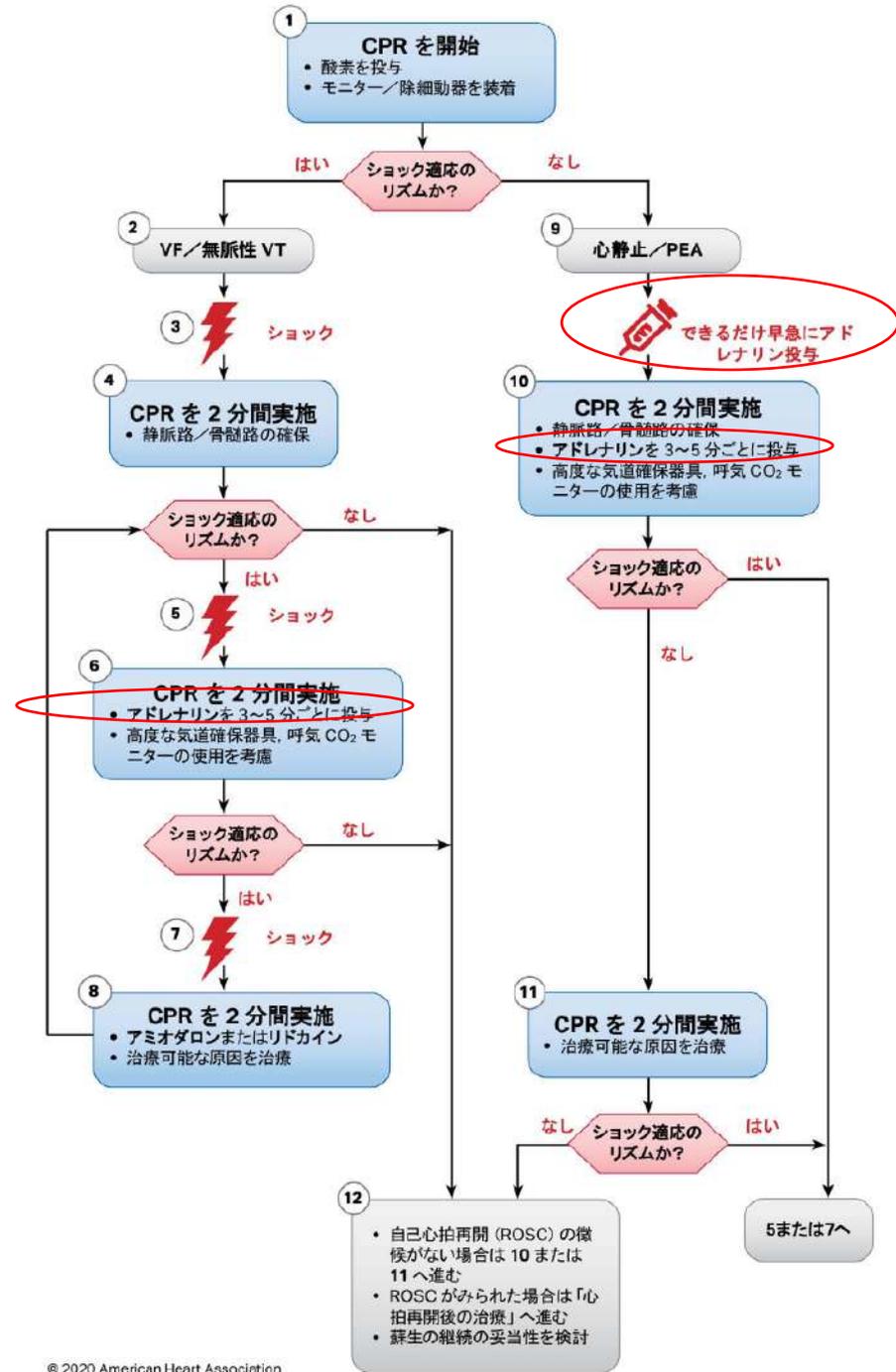


アドレナリンの早期投

与

ショック不応性リズムを呈する心停止の場合、できるだけ速やかにアドレナリンを投与することが妥当である。

ショック適応リズムでの心停止の場合、初回の除細動が不成功後にアドレナリンを投与することは妥当である。



アドレナリンの早期投与

CPR中にアドレナリンを投与することを推奨する。

強い推奨、エビデンスの確実性：低い、Grade 1C

ショック非適応の心リズム（PEA/心静止）では、CPR中にできるだけ早くアドレナリンを投与することを推奨する。

強い推奨、エビデンスの確実性：非常に低い、Grade 1D

ショック適応の心リズム（VF/無脈性VT）では、CPR中の電気ショックが不成功な場合には、できるだけ早くアドレナリンを投与することを提案する。

弱い推奨、エビデンスの確実性：非常に低い、Grade 2D

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 23, 2018

VOL. 379 NO. 8

A Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest

G.D. Perkins, C. Ji, C.D. Deakin, T. Quinn, J.P. Nolan, C. Scomparin, S. Regan, J. Long, A. Slowther, H. Pocock, J.J.M. Black, F. Moore, R.T. Fothergill, N. Rees, L. O'Shea, M. Docherty, I. Gunson, K. Han, K. Charlton, J. Finn, S. Petrou, N. Stallard, S. Gates, and R. Lall, for the PARAMEDIC2 Collaborators*

英国の多施設が参加した院外心停止患者を対象にした大規模RCT。
エピネフリンと生理食塩水による二重盲検RCT。
対象は訓練を受けた救急隊員が2次救急処置を施行した成人の院外CPA。
妊婦、16歳未満、アナフィラキシーや喘息によるもの、外傷性心停止、
救急隊員の到着前にエピネフリンの投与を受けた患者は除外。
2014年12月～2017年10月の期間に登録され、エピネフリン群に4015例、
プラセボ群には3999例が割り付けられた。

主要アウトカムは30日生存率。

副次アウトカムは退院時に良好な神経学的転帰の割合など。

PARAMEDIC2試験

ROSC	エピネフリン群 36.3%*	プラセボ群 11.7%
入院までの生存	エピネフリン群 23.8%*	プラセボ群 8.0%
30日生存	エピネフリン群 3.2%*	プラセボ群 2.4%
退院時生存	エピネフリン群 3.2%*	プラセボ群 2.3%
退院時神経学的転帰良好	エピネフリン群 2.2%	プラセボ群 1.9%
退院生存のうち神経障害あり	エピネフリン群 31.0%*	プラセボ群 17.8%
3か月後生存	エピネフリン群 3.0%*	プラセボ群 2.2%
3か月後神経学的転帰良好	エピネフリン群 2.1%	プラセボ群 1.6%

modified Rankin Scale	
0	まったく症候がない
1	症候はあっても明らかな障害はない： 日常の勤めや活動は行える
2	軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える
3	中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える
4	中等度から重度の障害： 歩行や身体的要求には介助が必要である
5	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする
6	死亡

} 神経学的転帰良好
 } 神経学的転帰不良

PARAMEDIC2試験

Table 3. Primary and Secondary Outcomes.*

Outcome	Epinephrine	Placebo	Odds Ratio (95% CI)†	
			Unadjusted	Adjusted
Primary outcome				
Survival at 30 days — no./total no. (%)‡	130/4012 (3.2)	94/3995 (2.4)	1.39 (1.06–1.82)	1.47 (1.09–1.97)
Secondary outcomes				
Survival until hospital admission — no./total no. (%)§	947/3973 (23.8)	319/3982 (8.0)	3.59 (3.14–4.12)	3.83 (3.30–4.43)
Median length of stay in ICU (IQR) — days				
Patients who survived	7.5 (3.0–15.0)	7.0 (3.5–12.5)	NA	NA
Patients who died¶	2.0 (1.0–5.0)	3.0 (1.0–5.0)	NA	NA
Median length of hospital stay (IQR)				
Patients who survived	21.0 (10.0–41.0)	20.0 (9.0–38.0)	NA	NA
Patients who died	0	0	NA	NA
Survival until hospital discharge — no./total no. (%)	128/4009 (3.2)	91/3995 (2.3)	1.41 (1.08–1.86)	1.48 (1.10–2.00)
Favorable neurologic outcome at hospital discharge — no./total no. (%)	87/4007 (2.2)	74/3994 (1.9)	1.18 (0.86–1.61)	1.19 (0.85–1.68)
Survival at 3 mo — no./total no. (%)	121/4009 (3.0)	86/3991 (2.2)	1.41 (1.07–1.87)	1.47 (1.08–2.00)
Favorable neurologic outcome at 3 mo — no./total no. (%)	82/3986 (2.1)	63/3979 (1.6)	1.31 (0.94–1.82)	1.39 (0.97–2.01)

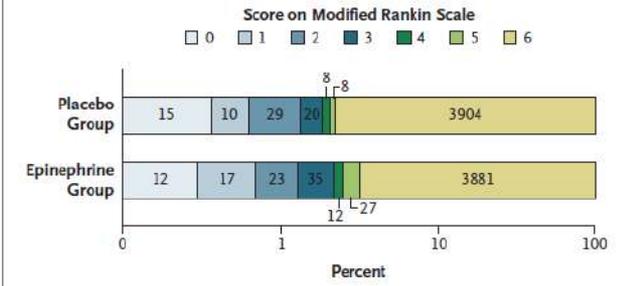


Figure 2. Survival with a Favorable Neurologic Outcome at Hospital Discharge.

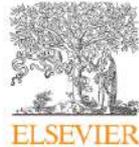
Shown is the distribution of patients' scores on the modified Rankin scale, which ranges from 0 (no symptoms) to 6 (death). Survival until hospital discharge with a favorable neurologic outcome, as indicated by a score of 3 or less on the modified Rankin scale, occurred in 87 of 4007 patients (2.2%) in the epinephrine group and in 74 of 3994 patients (1.9%) in the placebo group. However, severe neurologic impairment (a score of 4 or 5) was more frequent in the epinephrine group than in the placebo group (39 of 126 patients [31.0%] vs. 16 of 90 patients [17.8%]). The patients who died before hospital discharge are indicated by a score of 6 on the scale. The data are presented on a log₁₀ scale of the percentages of patients in each group.

しかし、エピネフリン群では重度の神経障害を有する生存者が多く、神経学的転帰良好率に群間で有意差は認められなかった。

* ICU denotes intensive care unit, and NA not applicable.
 † The odds ratio is for the epinephrine group as compared with the placebo group. Odds ratios were adjusted for patients' age, sex, interval between emergency call and ambulance arrival at scene, interval between ambulance arrival at scene and administration of the trial agent, initial cardiac rhythm, cause of cardiac arrest, whether the cardiac arrest was witnessed, and whether CPR was performed by a bystander.
 ‡ P=0.02 for the between-group comparison in the primary analysis.
 § Survival until hospital admission was defined as a sustained return of spontaneous circulation until admission and transfer of care to medical staff at the receiving hospital (also defined as "survived event").
 ¶ Among the patients who died, the length of stay in the ICU is for all the patients who were admitted to and died in the ICU.
 || Among the patients who died, the length of stay in the hospital is for all the patients who died before hospital discharge.

院外心停止の成人患者において、エピネフリンの使用はプラセボよりも30日生存率を有意に高めた。

PARAMEDIC2試験



Available online at www.sciencedirect.com

Resuscitation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/resuscitation



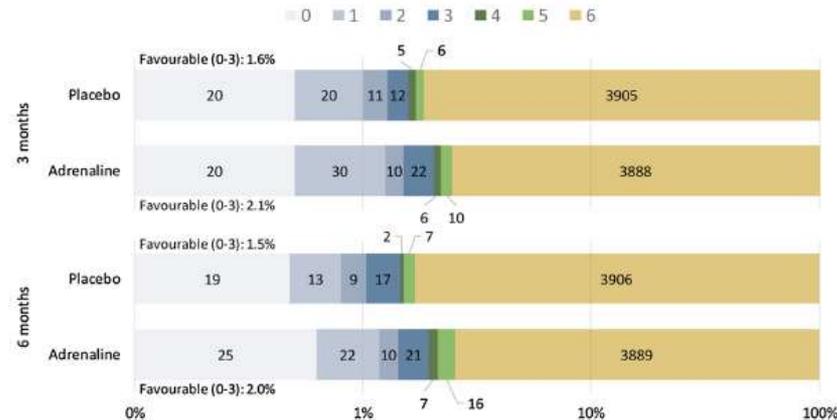
Clinical paper

Long term outcomes of participants in the PARAMEDIC2 randomised trial of adrenaline in out-of-hospital cardiac arrest



Kirstie L. Haywood^{a,1}, Chen Ji^{b,1}, Tom Quinn^g, Jerry P. Nolan^{b,1}, Charles D. Deakin^{d,e}, Charlotte Scomparin^b, Ranjit Lall^b, Simon Gates^h, John Long^b, Scott Regan^b, Rachael T. Fothergill^{b,g,i}, Helen Pocock^{b,d}, Nigel Reesⁱ, Lyndsey O'Sheaⁱ, Gavin D. Perkins^{b,c,x}

2021年にPARAMEDIC2試験の長期成績についての報告がなされた。



6か月後神経学的転帰良好
6か月後生存
12か月後生存

エピネフリン群 2.0%
エピネフリン群 2.9%*
エピネフリン群 2.7%*

プラセボ群 1.5%
プラセボ群 2.2%
プラセボ群 2.0%

なぜアドレナリンで脳機能回復に繋がらないのか

アドレナリンは α -アドレナリン受容体に作用して動脈を収縮させる。

動脈の収縮はCPR中の大動脈拡張期血圧を上昇させ、冠動脈血流が増加し、ROSCの可能性が高まる。

BMJ 2014;348:2435-2435

α 刺激は血小板を活性化して血栓症を促進する。

Clin Sci 1992;82:369-376

血管収縮作用により、脳皮質の微小血管の血流が低下する。

Crit Care Med 2009;37:1408-1415

➔ アドレナリンはCPR中およびROSC後の脳虚血を悪化させる。

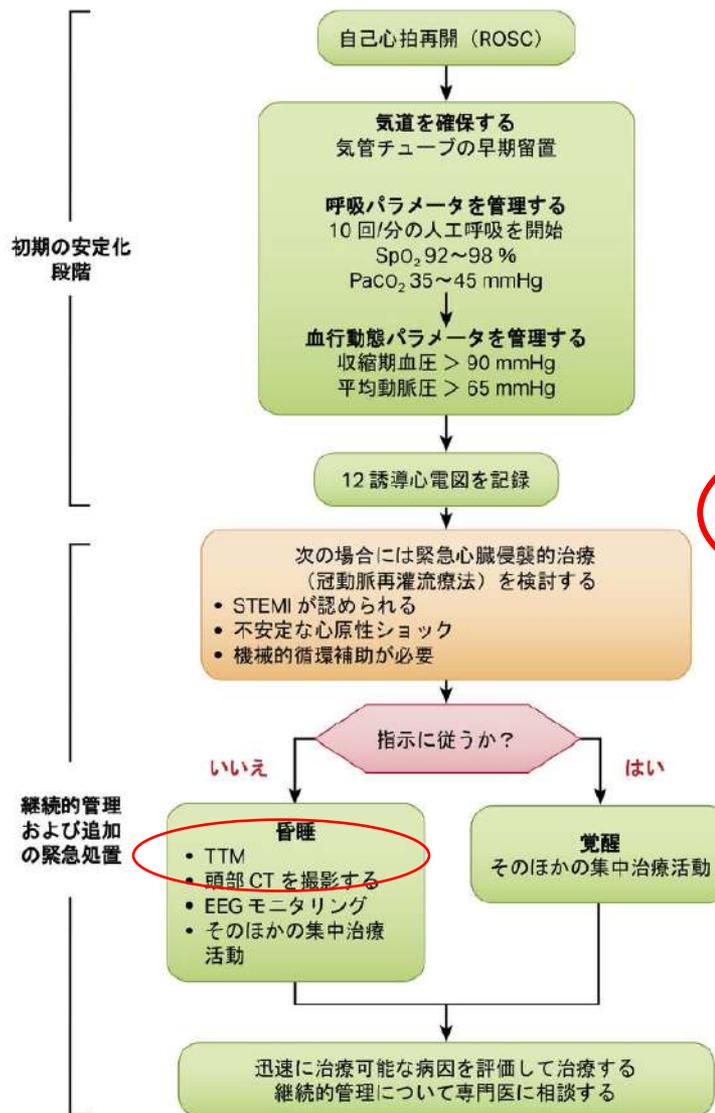
脳は心臓や他の臓器に比べて虚血・再灌流障害への感受性が高い



2020
CPR & ECC
GUIDELINES

昏睡に対するTTM

成人の心拍再開後の治療アルゴリズム



緊急心臓侵襲的治療と同様に目標体温管理 (TTM) に関する決定に高い優先度が置かれるように、これらの評価を同時に行う必要がある。

- 緊急心臓侵襲的治療：12誘導心電図 (ECG) の早期評価。心臓侵襲的治療の決定を行うため血行動態を検討する
- TTM：患者が指示に従わない場合は、できるだけ早く TTM を開始する。フィードバックコントロール付きの冷却処置を使用して、24時間、32~36°C から始める
- そのほかの集中治療活動
 - 深部体温 (食道、直腸、膀胱) の継続的モニタリング
 - 正常酸素血、正常二酸化炭素血および正常血糖の維持
 - 継続的または間欠的脳波 (EEG) モニタリングの実施
 - 肺保護換気の実施

初期の安定化
段階

継続的管理
および追加
の緊急処置

TTM

TTMは院外心停止後の脳機能の回復をサポートする可能性がある。ただし、至適温度に関して議論がある。

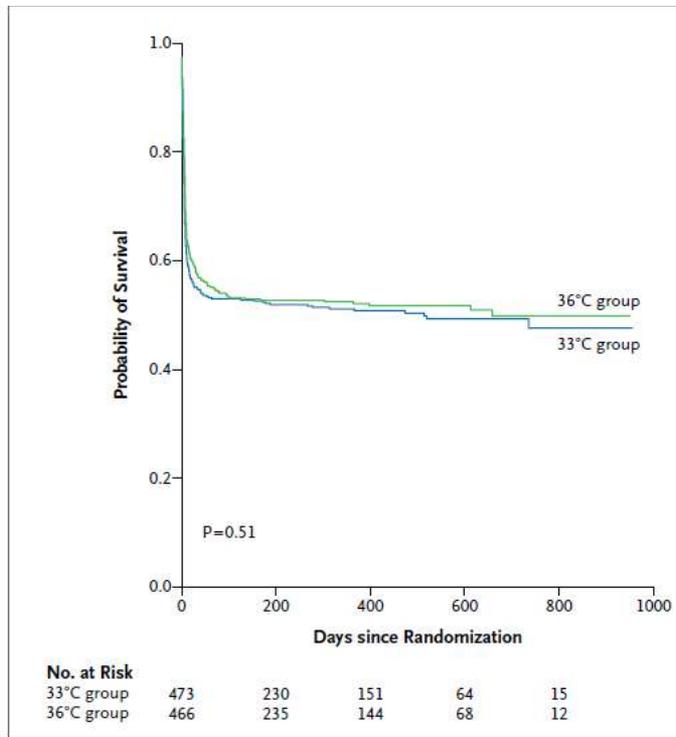
作用機序

- ◆ 頭蓋内圧亢進の抑制
- ◆ 脳のエネルギー需要バランスの維持
- ◆ 脳酸素消費量の低下
- ◆ 嫌気性代謝の低下
- ◆ 有害な化学反応の抑制
- ◆ 興奮性アミノ酸(グルタミン酸、アスパラギン酸)の放出抑制
- ◆ NOS活性化の抑制
- ◆ 細胞内カルシウム濃度上昇の抑制
- ◆ 細胞内アシドーシスの改善
- ◆ フリーラジカル産生抑制
- ◆ ミクログリアの増殖・活性化抑制
- ◆ 血液脳関門の維持
- ◆ 脳浮腫の抑制
- ◆ 細胞膜の安定化
- ◆ 蛋白合成能の抑制
- ◆ 遺伝子発現の抑制
- ◆ アポトーシスの抑制

ORIGINAL ARTICLE

Targeted Temperature Management
at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest

Niklas Nielsen, M.D., Ph.D., Jørn Wetterslev, M.D., Ph.D., Tobias Cronberg, M.D., Ph.D.,

**Figure 2. Probability of Survival through the End of the Trial.**

Shown are Kaplan–Meier estimates of the probability of survival for patients assigned to a target temperature of either 33°C or 36°C and the number of patients at risk at each time point. The P value was calculated by means of Cox regression, with the effect of the intervention adjusted for the stratification variable of study site.

Table 3. Neurologic Scores.*

Variable	33°C Group	36°C Group
CPC at follow-up†		
Total no. of patients	469	464
Category — no. (%)		
1	195 (42)	183 (39)
2	23 (5)	39 (8)
3	17 (4)	20 (4)
4	6 (1)	2 (0.5)
5	228 (49)	220 (47)
P value for trend	0.85	
Best, or lowest numerical, CPC during trial		
Total no. of patients	472	466
Category — no. (%)		
1	209 (44)	205 (44)
2	25 (5)	41 (9)
3	37 (8)	37 (8)
4	201 (43)	183 (39)
5	NA	NA
P value for trend	0.89	
Modified Rankin scale score at follow-up†		
Total no. of patients	469	464
Score — no. (%)		
0	88 (19)	89 (19)
1	69 (15)	83 (18)
2	50 (11)	34 (7)
3	17 (4)	19 (4)
4	8 (2)	11 (2)
5	9 (2)	8 (2)
6	228 (49)	220 (47)
P value for trend	0.67	

* P values for trend were calculated with the use of the Cochran–Armitage test. NA denotes not applicable.

† The neurologic follow-up was specified in the protocol to be at 180±14 days, but the time to follow-up was in some cases several weeks longer for logistic reasons.

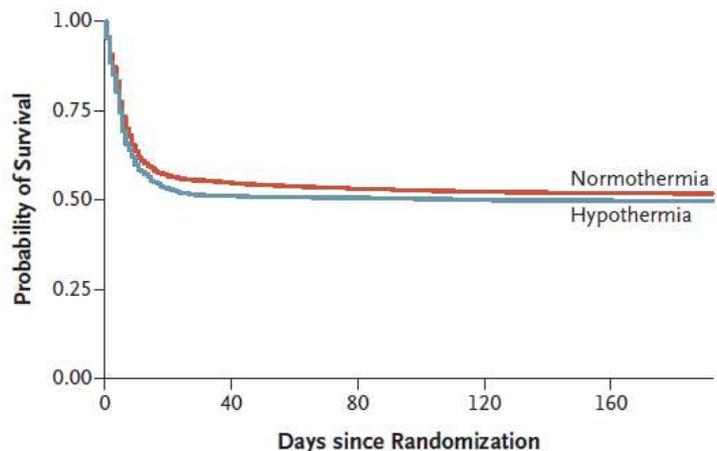
TTM 2 試験

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest

I. Dankiewicz, T. Cronberg, G. Lilia, I.C. Jakobsen, H. Levin, S. Ullén, C. Rylander.



No. at Risk	0	40	80	120	160
Normothermia	925	506	491	484	480
Hypothermia	925	474	468	462	461

Figure 3. Probability of Survival until 180 Days after Randomization.

Shown are Kaplan–Meier estimates of the probability of survival until 180 days after randomization among patients assigned to undergo hypothermia or normothermia. Data are for the 1850 patients for whom survival status (including time of death) was available. Data were censored according to the last day of follow-up.

Table 2. Outcomes and Adverse Events.

Outcome or Event	Hypothermia (N=930)	Normothermia (N=931)	Relative Risk (95% CI) ^a	P Value
Primary outcome: death from any cause at 6 mo — no./total no. (%)	465/925 (50)	446/925 (48)	1.04 (0.94–1.14)	0.37
Main secondary outcome — no./total no. (%)				
Score of 4–6 on modified Rankin scale at 6-mo follow-up [†]	488/881 (55)	479/866 (55)	1.00 (0.92–1.09)	
Poor functional outcome at 6 mo [‡]	495/918 (54)	493/911 (54)	1.00 (0.91–1.08)	
Score on modified Rankin scale at 6-mo follow-up — no./total no. (%) [†]				
0	140/881 (16)	148/866 (17)		
1	87/881 (10)	80/866 (9)		
2	132/881 (15)	127/866 (15)		
3	34/881 (4)	32/866 (4)		
4	16/881 (2)	20/866 (2)		
5	7/881 (1)	13/866 (2)		
6	465/881 (53)	446/866 (52)		
Serious adverse events — no./total no. (%)				
Arrhythmia resulting in hemodynamic compromise	222/927 (24)	152/921 (16)	1.45 (1.21–1.75)	<0.001
Bleeding	44/927 (5)	46/922 (5)	0.95 (0.63–1.42)	0.81
Skin complication related to device used for targeted temperature management	10/927 (1)	5/922 (<1)	1.99 (0.71–6.37)	0.21
Pneumonia	330/927 (36)	322/921 (35)	1.02 (0.90–1.15)	0.75
Sepsis	99/926 (11)	83/922 (9)	1.19 (0.90–1.57)	0.23

^a The relative risks of death from any cause, a modified Rankin scale score of 4 to 6, and poor neurologic function at 6 months were adjusted for the stratification variables. The relative risks of serious adverse events were adjusted for enrollment status in the Targeted Therapeutic Mild Hypercapnia after Resuscitated Cardiac Arrest (TAME) trial, but not for site. The relative risks of skin complications related to the device used for targeted temperature management were unadjusted. The widths of the confidence intervals have not been adjusted for multiple testing, so the intervals should not be used to infer definitive differences between the groups.

[†] Scores on the modified Rankin scale range from 0 to 6, with 0 representing no symptoms, 1 no clinically significant disability, 2 slight disability, 3 moderate disability, 4 moderately severe disability, 5 severe disability, and 6 death. These results are based on data from a structured interview.

[‡] These results are based on all available data.

6か月後死亡 低体温群 50% 常温群 48%
 神経学的転帰不良 低体温群 55% 常温群 55%
 不整脈 低体温は不要、37.5℃の発熱防止でよい！ 低体温群 24%※ 常温群 17%

成人心停止におけるメタ解析

RESUSCITATION 167 (2021) 160–172



Available online at ScienceDirect
Resuscitation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/resuscitation



Review

Targeted temperature management in adult cardiac arrest: Systematic review and meta-analysis

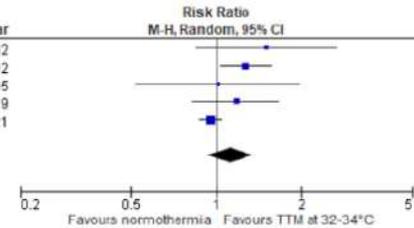
Asger Granfeldt^{a,1}, Mathias J. Holmberg^{b,c,1}, Jerry P. Nolan^{d,e}, Jasmeet Soar^f, Lars W. Andersen^{a,b,g,*}, for the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) Advanced Life Support Task Force²



短期の転帰、中長期の転帰ともにTTMの有用性を示せず。
成人心停止に対しては32-34°CのTTMは正常体温療法に比して転帰を改善させない。

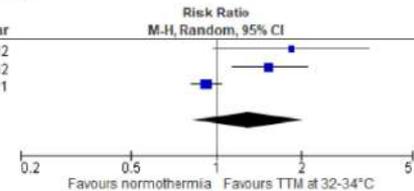
Survival to hospital discharge

Study or Subgroup	TTM at 32-34°C		Normothermia		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Bernard, 2002	21	43	11	34	8.6%	1.51 [0.85, 2.68]	2002
HACA, 2002	87	137	69	138	27.9%	1.27 [1.03, 1.57]	2002
Laurent, 2005	10	22	9	20	6.7%	1.01 [0.52, 1.97]	2005
Lascarrou, 2019	56	284	50	297	17.6%	1.17 [0.83, 1.65]	2019
DanHewicz, 2021	488	930	514	931	39.2%	0.95 [0.87, 1.03]	2021
Total (95% CI)		1416		1420	100.0%	1.12 [0.92, 1.35]	
Total events	662		653				
Heterogeneity: Tau ² = 0.02; Chi ² = 9.20, df = 4 (P = 0.06); I ² = 57%							
Test for overall effect: Z = 1.16 (P = 0.25)							



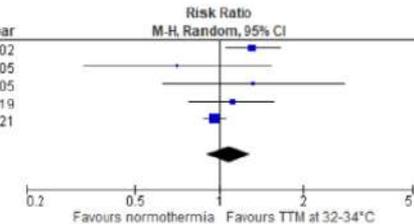
Favorable neurologic outcome at hospital discharge or 30 days

Study or Subgroup	TTM at 32-34°C		Normothermia		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Bernard, 2002	21	43	9	34	23.0%	1.84 [0.97, 3.49]	2002
HACA, 2002	64	136	42	137	35.6%	1.54 [1.13, 2.09]	2002
DanHewicz, 2021	332	899	356	890	41.5%	0.92 [0.82, 1.04]	2021
Total (95% CI)		1078		1061	100.0%	1.30 [0.83, 2.03]	
Total events	417		407				
Heterogeneity: Tau ² = 0.12; Chi ² = 12.74, df = 2 (P = 0.002); I ² = 84%							
Test for overall effect: Z = 1.13 (P = 0.26)							



Survival to 90 or 180 days

Study or Subgroup	TTM at 32-34°C		Normothermia		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
HACA, 2002	81	137	62	138	27.9%	1.32 [1.04, 1.66]	2002
Laurent, 2005	7	22	9	20	5.2%	0.71 [0.32, 1.54]	2005
Hachimi-Idrissi, 2005	8	14	6	14	5.5%	1.33 [0.63, 2.84]	2005
Lascarrou, 2019	53	284	50	297	18.1%	1.11 [0.78, 1.57]	2019
DanHewicz, 2021	460	925	479	925	43.4%	0.96 [0.88, 1.05]	2021
Total (95% CI)		1382		1394	100.0%	1.08 [0.89, 1.30]	
Total events	609		606				
Heterogeneity: Tau ² = 0.02; Chi ² = 7.82, df = 4 (P = 0.10); I ² = 49%							
Test for overall effect: Z = 0.70 (P = 0.43)							



Favorable neurologic outcome at 90 or 180 days

Study or Subgroup	TTM at 32-34°C		Normothermia		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
HACA, 2002	75	136	54	137	30.7%	1.40 [1.08, 1.81]	2002
Laurent, 2005	7	22	9	20	10.0%	0.71 [0.32, 1.54]	2005
Hachimi-Idrissi, 2005	6	14	3	14	5.1%	2.00 [0.62, 6.45]	2005
Lascarrou, 2019	29	284	17	297	15.2%	1.78 [1.00, 3.17]	2019
DanHewicz, 2021	423	918	418	911	39.0%	1.00 [0.91, 1.11]	2021
Total (95% CI)		1374		1379	100.0%	1.21 [0.91, 1.61]	
Total events	540		501				
Heterogeneity: Tau ² = 0.05; Chi ² = 10.97, df = 4 (P = 0.03); I ² = 64%							
Test for overall effect: Z = 1.34 (P = 0.18)							

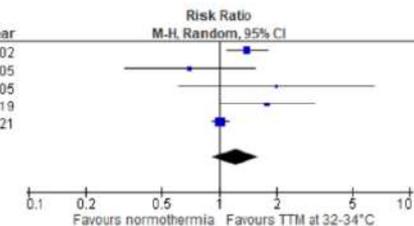


Fig. 2 – Meta-analyses of targeted temperature management. Random-effects meta-analyses of TTM at 32–34 °C compared to normothermia for outcomes at hospital discharge or 30 days and 90 or 180 days.



Consensus on Science with Treatment Recommendations (CoSTR)

We suggest actively preventing fever by targeting a temperature <37.5 for patients who remain comatose after ROSC from cardiac arrest (weak recommendation, low certainty evidence).

Whether subpopulations of cardiac arrest patients may benefit from targeting hypothermia at $32-34$ °C remains uncertain.

Comatose patients with mild hypothermia after ROSC should not be actively warmed to achieve normothermia (good practice statement).

We recommend against the routine use of prehospital cooling with rapid infusion of large volumes of cold IV fluid immediately after ROSC (strong recommendation, moderate certainty evidence).

We suggest surface or endovascular temperature control techniques when temperature control is used in comatose patients after ROSC (weak recommendation, low certainty of evidence).

When a cooling device is used, we suggest using a temperature control device that includes a feedback system based on continuous temperature monitoring to maintain the target temperature (good practice statement).

We suggest active prevention of fever for at least 72 hours in post-cardiac arrest patients who remain comatose (good practice statement).

TTMはアドレナリンの悪影響を緩和するのか

TTMがエピネフリンに関連する神経学的有害影響を緩和できるかどうかは不明である。

仮説

- ・ TTMはエピネフリンによる神経学的有害事象を緩和できるのか？
- ・ エピネフリンの用量が増加するにつれてTTMの潜在的な利益が増加するのか？

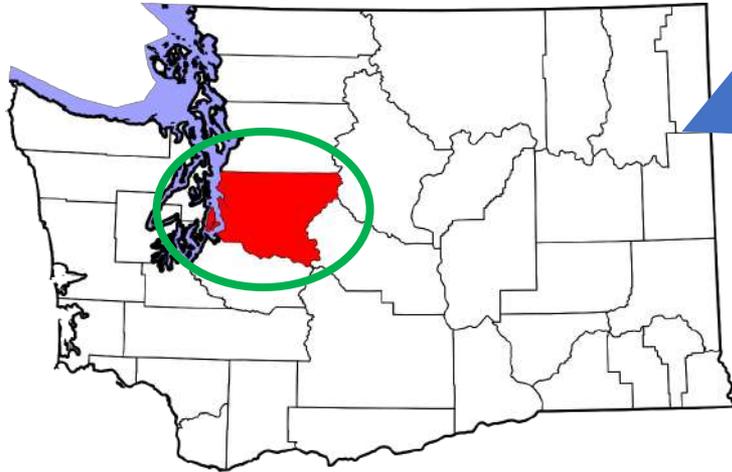


Analysis of Epinephrine Dose, Targeted Temperature Management, and Neurologic and Survival Outcomes Among Adults With Out-of-Hospital Cardiac Arrest

Betty Y. Yang, MD, MS; Natalie Bulger, MS; Richard Chocron, MD, PhD;
Catherine R. Counts, PhD, MHA; Chris Drucker, PhD; Lihua Yin, MBA;
Megin Parayil, MPH; Nicholas J. Johnson, MD; Nona Sotoodehena, MD, MPH;
Peter J. Kudenchuk, MD; Michael R. Sayre, MD; Thomas D. Rea, MD, MPH

King County

キング郡



ワシントン州



ワシントン州は39の郡に区分されており、郡庁所在地はシアトル市。
キング郡の人口はワシントン州最大で、全米で13番目の規模。

面積：2,307平方マイル（5,974平方キロ）

人口：204万人、周辺エリアを含めると230万人

人種：白人68.7%、黒人/アフリカ系 6.2%、アジア人 14.6%、ヒスパニック 8.9%

シアトル／キング郡EMSはOHCA救命率の改善に40年以上取り組んでおり、世界で最も救命率の高い地域であるとみなされている。

フローチャート

観察研究

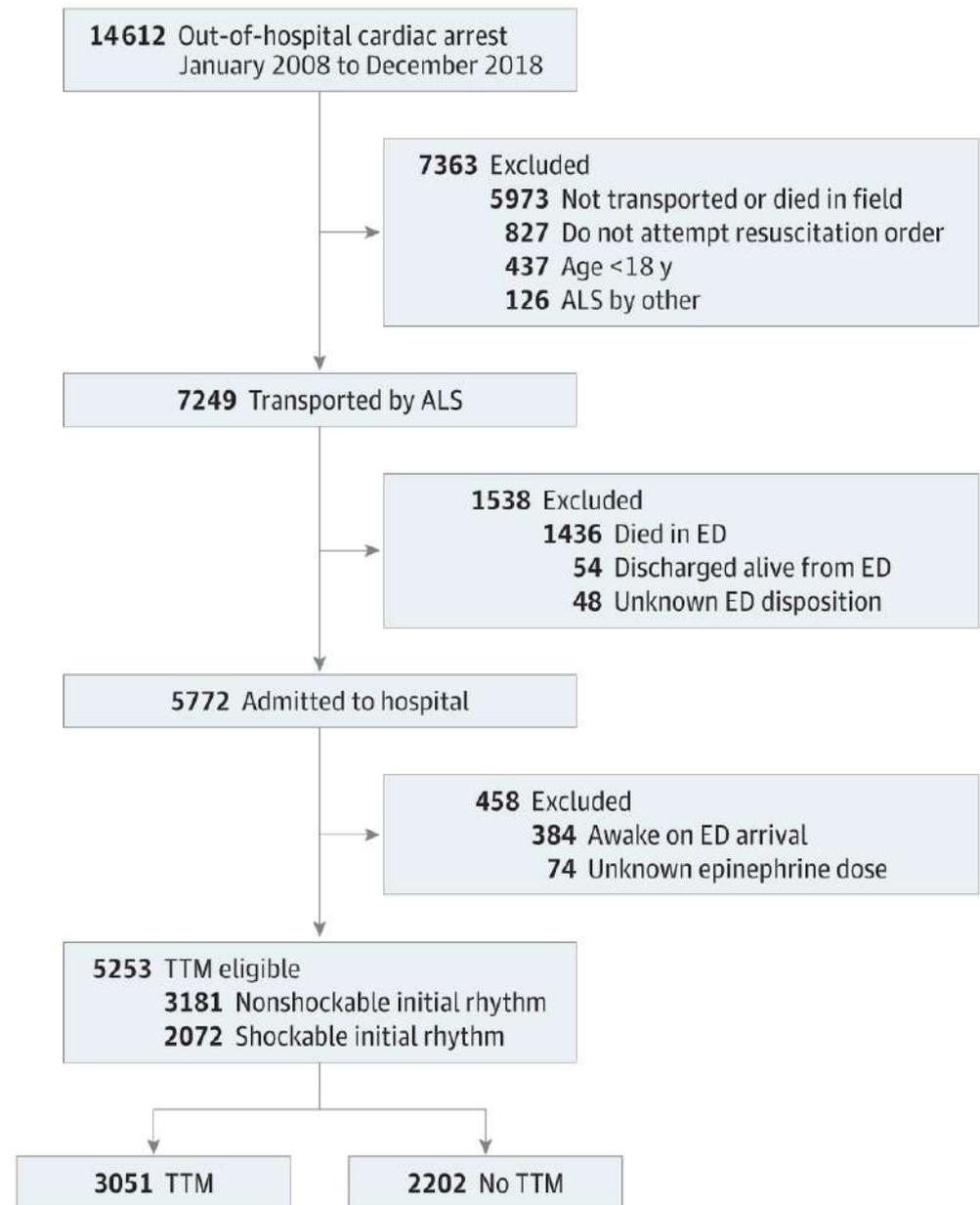
救急要請に対して、まず救急隊員が出動し、CPRやAEDを実施。その後、パラメディックが現着し、気道確保や薬剤投与など高度の救命処置を行う。



PCIやTTMを含む集中治療が可能な14病院に搬送。

※病院前冷却は実施せず。

※TTMは冷却パッドによる体表面冷却かカテーテルによる血管内冷却が実施された。



患者背景 TTMありなし

	TTM Yes	TTM No
Characteristics	3051	2202
n		
Age, years (median [IQR])	62 [51, 73]	64 [52, 76]
Female sex, n (%)	928 (30.4)	865 (39.3)
Male sex, n (%)	2123 (69.6)	1337 (60.7)
Cardiac Etiology Arrest, n (%)	2314 (75.8)	1166 (53.0)
Arrest before EMS arrival, n (%)	2788 (91.4)	1755 (79.7)
Public Location (%)	891 (29.2)	465 (21.1)
Witnessed Arrest ^a , n (%)	1721 (61.7)	1070 (61.0)
Bystander CPR ^a , n (%)	1898 (68.1)	1195 (68.1)
Shockable Initial Rhythm, n (%)	1506 (49.4)	566 (25.7)
PAD Application (%)	245 (8.0)	140 (6.4)
Call to EMS Arrival, min (median [IQR])	5.0 [4.0, 6.1]	5.2 [4.0, 6.8]
Arrest duration, min (median [IQR])	20.6 [15.4, 26.6]	20.2 [13.8, 27.0]
Missing arrest duration, n(%)	685 (22.5)	610 (27.7)
Prehospital Care		
Intraosseous Access Only, n (%)	403 (13.2)	304 (13.8)
Advanced Airway, n (%)	3029 (99.3)	2157 (98.0)
Hospital Care		
TTM Use, n (%)	3051 (58.0)	
Stent, n (%)	392 (12.8)	178 (8.1)
Implantable Defibrillator, n (%)	453 (14.8)	152 (6.9)
Outcomes		
ROSC at end of EMS Care, n (%)	2927 (95.9)	2092 (95.0)
Survived to Hospital Discharge, n (%)	1279 (41.9)	898 (40.8)
CPC 1-2 Neurological Status, n (%)	1105 (36.2)	784 (35.6)

- ◆ TTMは58.1%で実施された。
- ◆ 男性・公共の場・ショック適応波形でTTMの実施率が高い。
- ◆ エピネフリン投与量の中央値は2 mg。

脳機能カテゴリー (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、けいれん、失調、構音障害、嚥下障害、記憶力障害、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。高度な記憶力障害や痴呆。“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、もしくは脳死。

神経学的
転帰良好

神経学的
転帰不良

患者背景 エピネフリン投与量とTTM

Table. Patient Characteristics Stratified by Dose of Epinephrine and TTM^a

Characteristic	Overall (N = 5253)	Epinephrine dose, mg											
		0		>0-1		>1-2		>2-3		>3-4		>4	
		TTM (n = 574)	No TTM (n = 603)	TTM (n = 751)	No TTM (n = 518)	TTM (n = 685)	No TTM (n = 403)	TTM (n = 450)	No TTM (n = 325)	TTM (n = 283)	No TTM (n = 145)	TTM (n = 308)	No TTM (n = 208)
Age, median (IQR), y	63 (51-74)	62 (50-71)	62 (50-75)	61 (51-73)	64 (52-75)	62 (51-74)	67 (55-80)	61 (50-73)	65 (53-77)	65 (56-75)	64 (54-77)	61 (51-70)	61 (50-73)
Sex													
Female	1793 (34.2)	161 (28.0)	246 (40.8)	271 (36.1)	216 (41.7)	210 (30.7)	163 (40.4)	127 (28.2)	122 (37.5)	86 (30.4)	53 (36.6)	73 (23.7)	65 (31.2)
Male	3460 (65.9)	413 (72.0)	357 (59.2)	480 (63.9)	302 (58.3)	475 (69.3)	240 (59.6)	323 (71.8)	203 (62.5)	197 (69.6)	92 (63.4)	235 (76.3)	143 (68.8)
Cardiac arrest	3480 (66.2)	477 (83.1)	331 (54.9)	539 (71.8)	254 (49.0)	503 (73.4)	215 (53.3)	336 (74.8)	164 (50.5)	221 (78.1)	84 (57.9)	237 (76.9)	118 (56.7)
Arrest before EMS arrival	4543 (86.5)	522 (90.9)	483 (80.1)	684 (91.1)	378 (73.0)	628 (91.7)	323 (80.1)	419 (93.1)	272 (83.7)	253 (89.4)	122 (84.1)	282 (91.6)	177 (85.1)
Public location	1356 (25.8)	220 (38.3)	175 (29.0)	225 (30.0)	103 (19.9)	186 (27.2)	66 (16.4)	117 (26.0)	56 (17.2)	68 (24.0)	28 (19.3)	75 (24.4)	37 (17.8)
Witnessed arrest ^b	2791 (61.4)	388 (74.3)	326 (67.5)	425 (62.1)	247 (65.3)	360 (57.3)	178 (55.1)	240 (57.3)	149 (54.8)	142 (56.1)	70 (57.4)	166 (58.9)	100 (56.5)
Bystander CPR ^b	3093 (68.1)	382 (73.2)	329 (68.1)	450 (65.8)	262 (69.3)	420 (66.9)	210 (65.0)	266 (63.5)	190 (69.9)	178 (70.4)	80 (65.6)	202 (71.6)	124 (70.1)
Shockable initial rhythm	2072 (39.4)	426 (74.2)	229 (38.0)	339 (45.1)	118 (22.8)	292 (42.6)	70 (17.4)	183 (40.7)	55 (16.9)	132 (46.6)	37 (25.5)	134 (43.5)	57 (27.4)
AED application	385 (7.3)	80 (13.9)	58 (9.6)	48 (6.4)	32 (6.2)	47 (6.9)	18 (4.5)	33 (7.3)	18 (5.5)	14 (4.9)	7 (4.8)	23 (7.5)	7 (3.4)
Call to EMS arrival, median (IQR), min	5.0 (4.0-6.4)	4.7 (3.9-6.0)	5.0 (4.0-6.3)	4.9 (4.0-6.1)	5.2 (4.0-6.9)	5.0 (4.0-6.0)	5.2 (4.2-6.9)	5.0 (4.0-6.5)	5.2 (4.0-7.0)	5.0 (4.0-6.2)	5.7 (4.2-7.5)	5.0 (4.2-6.7)	5.4 (4.1-7.1)
Arrest duration, median (IQR), min	20 (15-27)	12 (10-15)	12 (9-16)	18 (15-22)	20 (16-25)	22 (18-26)	22 (19-27)	26 (22-30)	25 (21-30)	27 (21-32)	28 (23-35)	31 (24-38)	31 (24-40)
Missing arrest duration	1295 (24.7)	141 (24.6)	140 (23.2)	154 (20.5)	145 (28.0)	140 (20.4)	116 (28.8)	100 (22.2)	92 (28.3)	70 (24.7)	45 (31.0)	80 (26.0)	72 (34.6)
Prehospital care													
Intraosseous access only	707 (13.5)	35 (6.1)	43 (7.1)	111 (14.8)	69 (13.3)	102 (14.9)	60 (14.9)	74 (16.4)	55 (16.9)	42 (14.8)	36 (24.8)	39 (12.7)	41 (19.7)
Advanced airway	5186 (98.7)	561 (97.7)	571 (94.7)	747 (99.5)	509 (98.3)	685 (100.0)	401 (99.5)	447 (99.3)	324 (99.7)	281 (99.3)	145 (100.0)	307 (99.7)	207 (99.5)
Hospital care													
TTM use	3052 (58.1)	574 (48.8)		751 (59.2)		685 (63.0)		450 (58.0)		283 (66.1)			308 (59.7)
Stent	570 (10.9)	104 (18.1)	64 (10.6)	84 (11.2)	45 (8.7)	73 (10.7)	31 (7.7)	49 (10.9)	14 (4.3)	44 (15.5)	8 (5.5)	38 (12.3)	16 (7.7)
Implantable defibrillator	605 (11.5)	195 (34.0)	89 (14.8)	105 (14.0)	31 (6.0)	76 (11.1)	16 (4.0)	38 (8.4)	10 (3.1)	14 (4.9)	2 (1.4)	25 (8.1)	4 (1.9)
Outcomes													
Survived to hospital discharge	2177 (41.4)	469 (81.7)	471 (78.1)	362 (48.2)	211 (40.7)	201 (29.3)	107 (26.6)	104 (23.1)	69 (21.2)	69 (24.4)	22 (15.2)	74 (24.0)	18 (8.7)
CPC 1-2 neurologic status	1889 (36.0)	441 (76.8)	436 (72.3)	299 (39.8)	177 (34.2)	169 (24.7)	89 (22.1)	85 (18.9)	48 (14.8)	53 (18.7)	17 (11.7)	58 (18.8)	17 (8.2)

Abbreviations: AED, automatic external defibrillator; CPC, Cerebral Performance Category; CPR, cardiopulmonary resuscitation; EMS, emergency medical services; TTM, targeted temperature management.

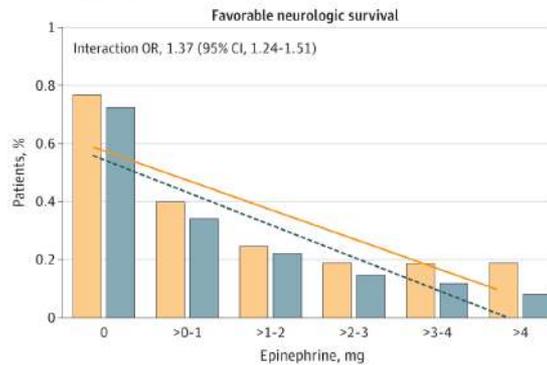
^a Data are presented as number (percentage) of patients unless otherwise indicated. Data are complete, with the exception of arrest duration, with number (percentage) missing.

^b Restricted to those who had arrested before EMS arrival.

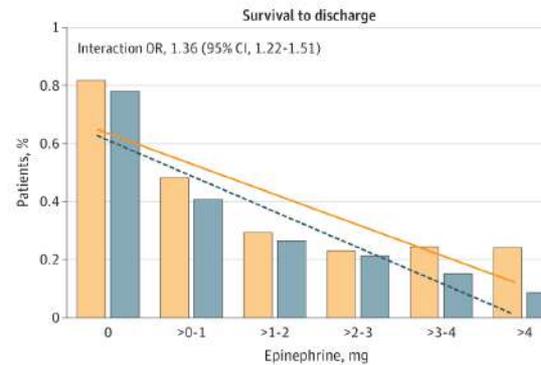
エピネフリン投与量が増えるほどTTMと非TTMで転帰の差が大きくなっている

転帰分析

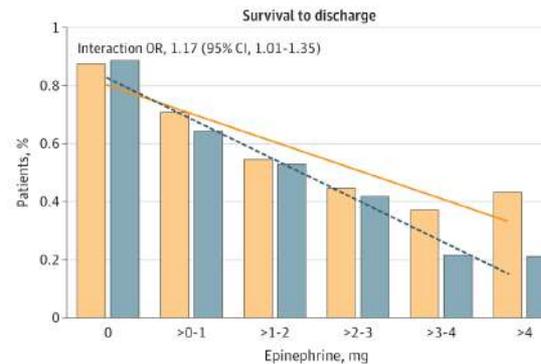
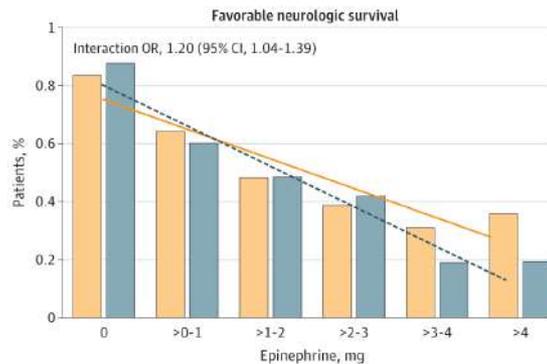
A Entire population



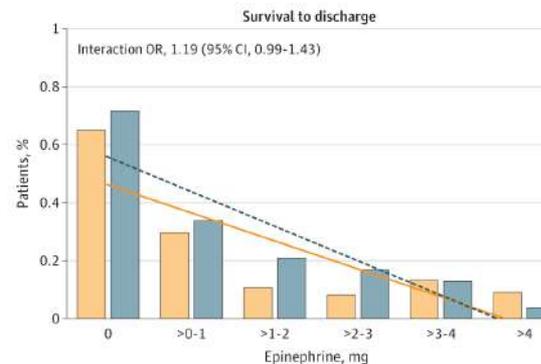
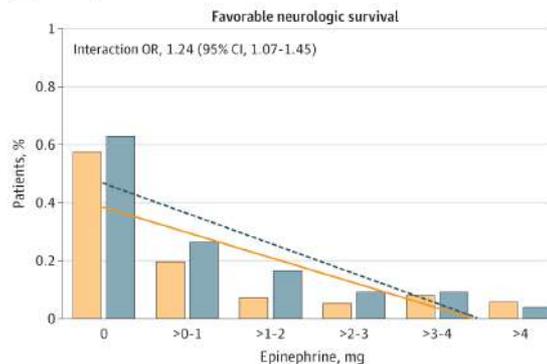
Legend: TTM (orange bar), No TTM (blue bar), Linear (TTM) (solid orange line), Linear (No TTM) (dashed black line)



B Initial rhythm: shockable



C Initial rhythm: nonshockable



エピネフリン投与量を連続変数としてモデル化
→エピネフリン投与量の増加と転帰との関連はTTMによって修飾される。

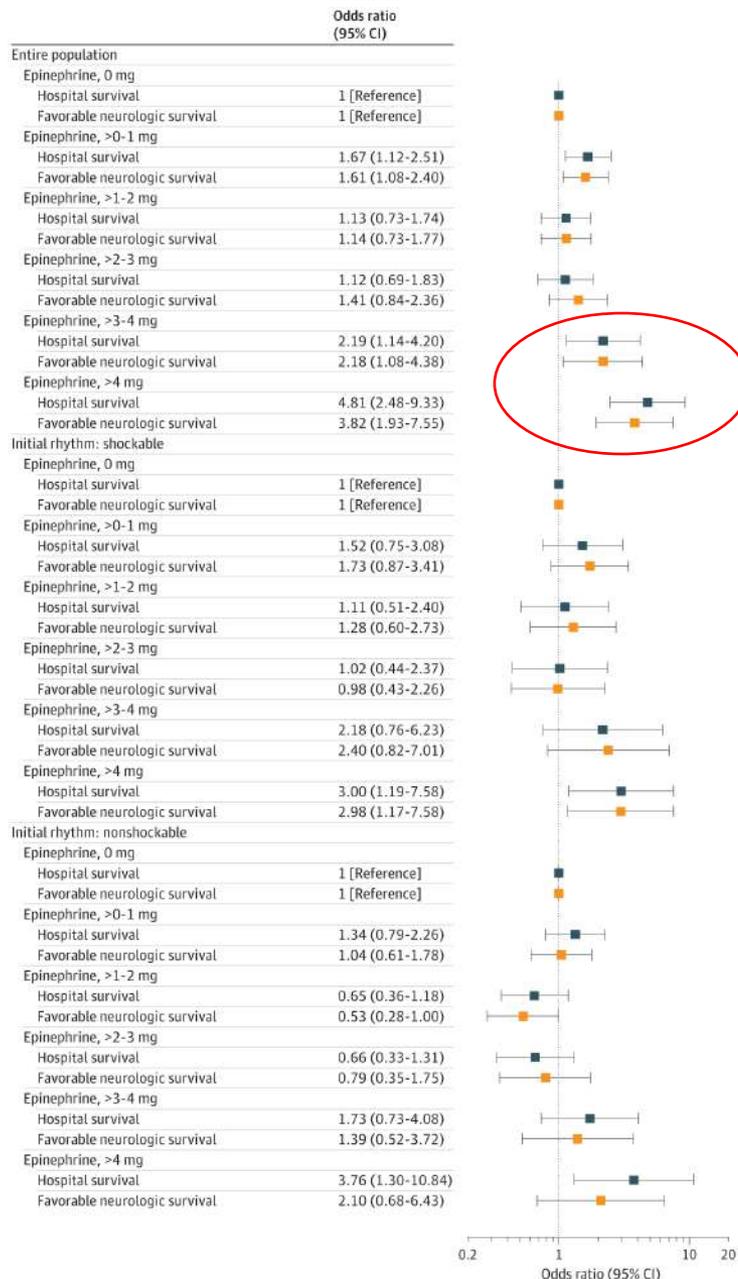
Utstein 共変量で調整したところ、TTM群は非TTM群と比較してエピネフリン1mg追加ごとに神経学的転帰良好はOR 1.37(95%CI 1.24-1.51) 生存はOR 1.36(95%CI 1.22-1.51) 比較的段階的に改善させた。

転帰とエピネフリン投与量の勾配もTTMを受けた患者では、臨床生存アウトカムの低下はより緩やかになることが示された。

エピネフリン投与量ごとのTTMの有用性

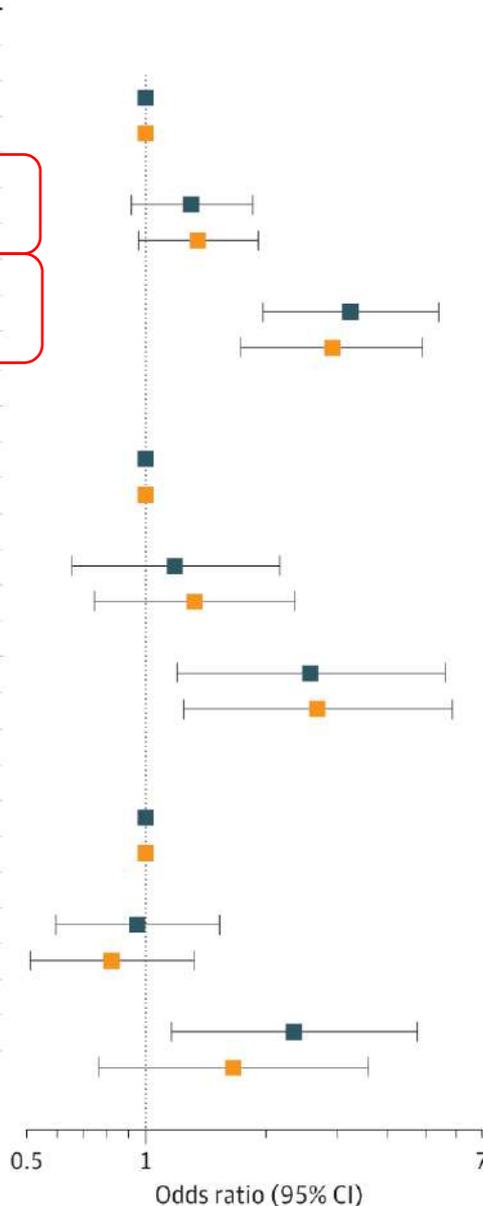
ウツタイン共変量（年齢・性別・目撃有無・By stander CPR・AED使用・初期波形・911-現着時間・搬送病院）によって調整。

エピネフリン3-4mg、4mg以上の群でTTMの実施が生存退院と神経学的転帰良好にとっての独立した因子であった。



エピネフリン投与量層別化の分析

	Odds ratio (95% CI)
Entire population	
Epinephrine, 0 mg	
Hospital survival	1 [Reference]
Favorable neurologic survival	1 [Reference]
Epinephrine, >0-3 mg	
Hospital survival	1.31 (0.92-1.87)
Favorable neurologic survival	1.36 (0.96-1.93)
Epinephrine, >3 mg	
Hospital survival	3.31 (1.98-5.53)
Favorable neurologic survival	2.96 (1.74-5.03)
Initial rhythm: shockable	
Epinephrine, 0 mg	
Hospital survival	1 [Reference]
Favorable neurologic survival	1 [Reference]
Epinephrine, >0-3 mg	
Hospital survival	1.19 (0.65-2.19)
Favorable neurologic survival	1.33 (0.74-2.39)
Epinephrine, >3 mg	
Hospital survival	2.62 (1.20-5.74)
Favorable neurologic survival	2.73 (1.25-5.98)
Initial rhythm: nonshockable	
Epinephrine, 0 mg	
Hospital survival	1 [Reference]
Favorable neurologic survival	1 [Reference]
Epinephrine, >0-3 mg	
Hospital survival	0.95 (0.59-1.54)
Favorable neurologic survival	0.82 (0.51-1.33)
Epinephrine, >3 mg	
Hospital survival	2.37 (1.16-4.87)
Favorable neurologic survival	1.67 (0.76-3.67)



エピネフリン3mgより高用量ではTTMの実施が生存退院と神経学的転帰良好に効果あり！

エピネフリン3mg以下の低用量ではTTMの効果なし！

考察

蘇生中にエピネフリンを高用量投与した群では、TTMによって有意に生存だけでなく神経学的転帰も改善した。エピネフリンの投与量が多い重症の患者は、TTMの恩恵を比較的多く受けるかもしれない。

虚血・再灌流障害、蘇生後の全身性炎症、および過量のエピネフリンによって脳血流低下・脳組織の酸素化低下をきたす。TTMの効果はより深刻な虚血再灌流障害を持つ患者で最大となる可能性があることが示唆されている。TTMで脳内酸素消費量を抑制することで、過量のエピネフリンによる神経細胞損傷を制御して脳の回復を助けたのかもしれない。

エピネフリンの増量は、心停止としての重篤性を示している可能性がある。心停止時間が長いなど、重篤な心停止蘇生後患者にはTTMが有効かもしれない。

Limitation

観察研究である。

患者の併存疾患、心停止の原因疾患の情報、治療内容が不足。

蘇生後に昏睡状態が続く患者はTTMの対象であるとし、覚醒または意識があると判断された患者は除外。

- ・ GCSのような意識の尺度を適用して昏睡を分類することはできていない。
- ・ 症例によってTTMをしなかった理由が不明。
- ・ TTMの温度、期間、モードは評価できなかった。

今回は、バイスタンダーCPRが一般的に行われ、救急隊の対応が迅速で、エピネフリン投与の中央値が2mgといった、心停止蘇生の成績が良好な地域で行われた研究結果である。

今後のTTM

心停止蘇生後にTTMが効果はないとは言いきれない。

TTM Trialの後、目標体温を上昇させたところ、転帰が悪化したとの報告もある。

Johnson NJ, Crit Care Med. 2020;48:362-369

Bray JE, Resuscitation. 2017;113:39-43

心停止の原疾患や重症度を含めて患者を層別化して、TTMが有効な症例群を抽出すべき。

TTM達成までの時間、体温維持の厳格性、鎮痛・鎮静管理、シバリング防止、弛緩薬使用、緩徐な復温、TTM後の発熱対応も含めた精度の高いTTMが重要である。

Taccone FS, Crit Care. 2020 ;24:6

TTMの合併症を減らすことも重要。