



Title	院外心肺停止患者の神経学的予後に影響する因子の研究
Author(s)	小野, 雄一
Citation	北海道大学. 博士(医学) 乙第7044号
Issue Date	2018-03-22
DOI	10.14943/doctoral.r7044
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/70321">http://hdl.handle.net/2115/70321</a>
Type	theses (doctoral)
Note	配架番号 : 1696
File Information	Yuichi_Ono.pdf



[Instructions for use](#)

# 学 位 論 文

院外心肺停止患者の神経学的予後に影響する因子の研究  
(Investigation of factors that affect neurological  
outcomes in out-of-hospital cardiac arrest)

2018年3月

北 海 道 大 学

小 野 雄 一

# 目 次

I	発表論文目録および学会発表目録	1
II	緒言	3
III	略語表, 用語解説	6
IV	日本の救急医療体制	8
V	対象と方法	10
	1. Response time	10
	2. Laryngeal Mask vs Laryngeal Tube	11
	3. エピネフリン	12
	4. 凝固・線溶系	14
VI	結果	16
	1. Response time	16
	2. Laryngeal Mask vs Laryngeal Tube	20
	3. エピネフリン	23
	4. 凝固・線溶系	26
VII	考察	30
	1. Response time	30
	2. Laryngeal Mask vs Laryngeal Tube	30
	3. エピネフリン	31
	4. 凝固・線溶系	32
VIII	総括	35
IX	本研究の限界	36
X	今後の展望, 結語	37
XI	謝辞	39
XII	文献	40

## 発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Ono Y, Hayakawa M, Wada T, Sawamura A, Gando S.  
Effects of prehospital epinephrine administration on neurological outcomes in patients with out-of-hospital cardiac arrest.  
J Intensive Care, 3, 29 (2015)
2. Ono Y, Hayakawa M, Maekawa K, Mizugaki A, Katabami K, Wada T, Sawamura A, Gando S.  
Should laryngeal tubes or masks be used for out-of-hospital cardiac arrest patients?  
Am J Emerg Med, 33, 1360-1363 (2015)
3. Ono Y, Hayakawa M, Iijima H, Maekawa K, Kodate A, Sadamoto Y, Mizugaki A, Murakami H, Katabami K, Sawamura A, Gando S.  
The response time threshold for predicting favourable neurological outcomes in patients with bystander-witnessed out-of-hospital cardiac arrest.  
Resuscitation, 107, 65-70 (2016)
4. Ono Y, Hayakawa M, Maekawa K, Kodate A, Sadamoto Y, Tominaga N, Murakami H, Yoshida T, Katabami K, Wada T, Sageshima H, Sawamura A, Gando S.  
Fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) at hospital admission predict neurological outcomes in out-of-hospital cardiac arrest patients.  
Resuscitation, 111, 62-67 (2017)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 小野雄一, 和田剛志, 柳田雄一郎, 早川峰司, 澤村淳, 丸藤哲  
院外心肺停止患者における病院前エピネフリン投与の有用性の検討  
第42回日本救急医学会総会学術集会 2014年10月 福岡

2. 小野雄一, 小館旭, 定本圭弘, 水柿明日美, 村上博基, 方波見謙一, 和田剛志, 前川邦彦, 早川峰司, 丸藤哲  
院外心肺停止における病院前気道確保器具 (声門上デバイス) の検討  
第 43 回日本救急医学会総会学術集会 2015 年 10 月 東京
  
3. Ono Y, Hayakawa M, Iijima H, Maekawa K, Kodate A, Sadamoto Y, Mizugaki A, Murakami H, Katabami K, Wada T, Sawamura A, Gando S.  
The response time threshold for predicting favorable neurological outcomes in patients with bystander-witnessed out-of-hospital cardiac arrest.  
29<sup>th</sup> European Society of Intensive Care Medicine Annual Congress.  
Oct, 2016. Milan
  
4. Ono Y, Yoshida T, Hayakawa M, Maekawa K, Murakami H, Katabami K, Sawamura A, Gando S.  
FDP level at hospital admission predicts neurological outcomes in out-of-hospital cardiac arrest.  
46<sup>th</sup> Society of Critical Care Medicine Annual Congress.  
Jan, 2017. Honolulu

## 【緒言】

院外心肺停止(out-of-hospital cardiac arrest: OHCA)患者の予後を評価する指標としては長い間生存率が使用され、生存率を上げる要因や治療方法を検討している報告は多数存在する<sup>1-9</sup>。OHCA患者が病院に到着する前の要因で、生存率に影響を与えるとして報告されているものは、年齢、性別、心肺停止(cardiopulmonary arrest: CPA)の目撃の有無、目撃者または傍にいた者(バイスタンダー)の心肺蘇生法(cardiopulmonary resuscitation: CPR)の有無、CPAの原因、心電図の初期波形、除細動の有無、各種時間(救急要請から病院到着までの時間(response time)、CPA発症からCPR開始までの時間(no flow time)やCPR開始から自己心拍再開までの時間(low flow time)など)がある。病院に到着する前の救急隊の処置で生存率に影響を与える要因としては、除細動の有無、エピネフリン投与の有無や気道確保の種類などが報告されている<sup>1-9</sup>。

近年、OHCA患者の予後を評価する指標は、生存率よりも神経学的予後に重点が置かれ、救命を目標にするだけでなく社会復帰が目標とされるようになった。しかし、OHCA患者の神経学的予後に影響する因子を検討した報告は多くない。

上記のように、OHCA患者の生存率に影響を与える因子であるno flow timeやlow flow timeなどの時間は脳の虚血時間や脳循環の低灌流時間を反映していると考えられるため、神経学的予後にも影響を与えることは当然であると思われる。また、OHCA患者の予後改善を目標に一般市民にむけて一次救命処置の啓蒙が広く行われており、一般市民によるCPRが重要であることは明白である。ただし、CPRの質は一般市民に比べ日頃訓練を受けている救急隊の方が高いと考えられる。以上より、救急要請の時間から救急隊がOHCA患者に接触する時間が短い方が、より早く質の高いCPRを受けられるため、OHCA患者の予後に良い影響を与えるという仮説、つまりresponse timeが短いほど神経学的予後良好患者が増加するという仮説が成立するが、それについて検討した報告はない。OHCA患者の神経学的予後を左右するresponse timeの閾値が存在する可能性が高い。

低酸素に暴露されている時間をなるべく短縮するため、自発呼吸の消失しているOHCA患者には、速やかな気道確保と人工呼吸は必須である。気道確保のゴールドスタンダードは気管挿管である。本邦では2004年より認定を受けた救急救命士がOHCA患者に気管挿管を実施することが可能となった。しかし、救急救命士によるOHCA患者への気管挿管が、神経学的予後良好患者を減じてしまうとの報告がなされた<sup>10</sup>。本邦の救急救命士による気管挿管は、適応症例が限られているため、本報告の対象が神経学的予後不良症例に偏っている可能性は否定できない。ただし、気管挿管に比べ挿入が容易な声門上気道確保器具を使用す

ることにより短い時間で気道確保ができれば、胸骨圧迫中断の時間が短縮されるなどの理由から、良好な神経学的予後をもたらす可能性がある」と推察できる。そのため声門上気道確保器具の中で容易に挿入可能なものを使用した方が、神経学的予後良好患者を増加させるという仮説が成り立つ。救急救命士が使用する声門上気道確保器具は食道閉鎖式エアウェイ (esophageal obturator airway: EOA)、ラリングアルマスク (laryngeal mask: LM) やラリングアルチューブ (laryngeal tube: LT) である。気道確保に関して LT の有用性を示唆する報告が多く見られるが<sup>11-14</sup>、OHCA 患者の病院到着前の声門上気道確保器具を使用するにあたり、LM と LT の違いが神経学的予後に影響を与えるかどうかの検討をした報告はない。

蘇生のため OHCA 患者に対する二次救命処置で使用する薬剤として、エピネフリンの間欠投与は確固たる地位を築いてきた。本邦では 2006 年より認定を受けた救急救命士が OHCA 患者にエピネフリンを投与することが可能となった。しかし、救急救命士による病院到着前のエピネフリン投与が OHCA 患者の生存率を大きく上げるが、逆に神経学的予後良好患者を減じてしまうとの驚くべき報告がなされた<sup>15</sup>。ただし、患者搬送中の静脈路確保やエピネフリン投与に要する時間を考慮すると、low flow time が長い症例ほど救急救命士がエピネフリンを投与できる機会が必然的に多くなる。つまり、エピネフリンが投与される患者は low flow time が長い患者が多くなる傾向があり、その結果、神経学的予後不良の患者が集積してしまうという仮説が成立する。逆にエピネフリンを投与する前の除細動等の処置により速やかに自己心拍が再開すれば、OHCA 患者の神経学的予後が良好なのは明白である。そこで救急救命士による病院到着前のエピネフリン投与による OHCA 患者予後の評価時、救急救命士が病院到着前にエピネフリンを投与することが可能な時間、つまり救急隊が CPR を継続している時間を考慮して検討するべきであると考えられる。

病院到着後の乳酸値やクレアチニンが OHCA 患者の神経学的予後を予測する可能性があるとの報告がある<sup>16,17</sup>。しかし、その他の血液検査で OHCA 患者の予後に影響すると報告されているものはない。乳酸値の上昇が虚血や低酸素を反映することは確固たる事実である。OHCA 患者の予後不良となる機序の一つとして全身の低酸素、虚血再灌流障害が上げられる。心肺停止による虚血/低酸素や自己心拍再開による再灌流障害が全身の血管内皮細胞障害を引き起こすことにより血管内皮細胞上に組織因子が発現し、トロンビンが過剰に産生、凝固が活性化される。このトロンビンの活性化により、抗凝固に働く因子 (antithrombin: AT やプロテイン C) の減少も凝固活性化の一因となる<sup>18</sup>。凝固活性化により全身に血栓が形成され、さらなる虚血/低酸素を引き起こし負の連

鎖に陥る。同時に全身の血管内皮細胞障害により、血管内皮細胞に多量に含有される組織型プラスミノゲンアクチベーター(tissue-type plasminogen activator: t-PA)が遊離される<sup>19,20</sup>。双方の反応により、播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation: DIC)の病態となる<sup>21-24</sup>。OHCA患者のDICは早期と後期で病態が異なる<sup>19,25,26</sup>。早期は、組織の虚血/低酸素により血管内皮細胞から多くのt-PAが遊離され、そのt-PAがプラスミノゲンをプラスミンに変換することで線溶が亢進する<sup>19,20</sup>。すなわちこの病態は、線溶亢進型DICと捉えることができる。病態の改善がなければ、後期の線溶抑制型DICへ移行する<sup>27</sup>。過去に、DICにより生じた血栓形成が微小循環不全を来し各種の臓器障害を引き起こすことが、OHCA患者の予後に影響を与えるという報告が見られるが<sup>27</sup>、神経学的予後について検討している報告はない。しかし、上記のように心肺停止後のDICの機序を考慮すると、凝固・線溶系の検査値が乳酸値と同様に全身の虚血や低酸素を反映し、OHCA患者の神経学的予後を予測するという仮説が成立する。

以上のことを踏まえ、本研究では以下の検討を行った。

1. OHCA患者の神経学的予後に最も影響を与える response time について (Response time)。
2. OHCA患者に救急救命士が使用する声門上気道確保器具において、LMとLTの違いと患者の神経学的予後の関連について(Laryngeal Mask vs Laryngeal Tube)。
3. OHCA患者に救急隊が行うCPRの時間を考慮し、救急救命士の病院到着前のエピネフリン投与と患者の神経学的予後の関連について(エピネフリン)。
4. OHCA患者の凝固・線溶系の検査値と神経学的予後の関連について(凝固・線溶系)。



## 【略語表】

本文中で使用した略語は以下の通りである。

APTT: activated partial thromboplastin time

AT: antithrombin

AUC: area under the curve

CARTs: classification and regression trees

CPA: cardiopulmonary arrest

CPC: cerebral performance category

CPR: cardiopulmonary resuscitation

DIC: disseminated intravascular coagulation

EOA: esophageal obturator airway

FDP: fibrin/fibrinogen degradation products

LM: laryngeal mask

LT: laryngeal tube

OHCA: out-of-hospital cardiac arrest

PT: prothrombin time

ROC: receiver operating characteristic

t-PA: tissue-type plasminogen activator

## 【用語解説】

本文中で使用した救急活動で用いる用語を以下に解説する。

### ①救急救命士

救急救命士養成所(消防学校や専門学校, 大学)で履修し, 救急救命士国家試験に合格した者. 厚生労働大臣の認可を受け, 医師の指示の下で救急救命処置を行うことが可能である.

### ②高度な気道確保器具:

声門上気道確保器具と気管挿管のための挿管チューブの総称.

### ③心電図の初期波形:

救急隊が患者に接触した時の心電図波形.

### ④声門上気道確保器具:

気道確保の道具で声門(声帯)を通過しないもの. 気管挿管より技術的に挿入が容易とされる. 様々な器具が開発されているが, 本研究ではEOA, LM, LTが使用されている(図 1).

⑤バイスタンダーCPR:

心肺停止発症の目撃者，心肺停止患者の発見者，またはその傍にいた者がCPRを行うこと。

⑥メディカルコントロール:

救急救命士や救急隊の活動に対して，医師が医学的に指示，指導，助言，検証，教育を行い，救急活動の質を維持すること。

⑦Low flow time:

CPR開始から自己心拍再開までの時間。

⑧No flow time:

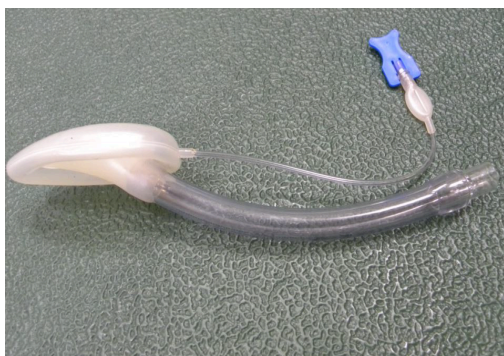
心肺停止発症からCPR開始までの時間。

⑨Response time:

救急要請(消防局覚知)から救急隊が現場に到着するまでの時間。



EOA



LM



LT

図1 声門上気道確保器具(EOA, LM, LT)

## 【日本の救急医療体制】

救急隊が心肺停止と認識したら、2015年にアメリカ心臓協会が提唱したガイドライン<sup>28</sup>に従い胸骨圧迫、人工呼吸などのCPRを開始する。

国家資格を与えられた救急救命士であれば、医師の指示の下で高度な気道確保器具(最初に試みるのは、声門上気道確保器具。札幌市消防局では今回の研究を開始するまではEOAもしくはLM)の挿入や、必要時に除細動を行うことが可能である。救急施設等で講習を受け、さらに麻酔科専門医の指導の下で手術麻酔時に、気管挿管の実習を30例施行できた救急救命士は、メディカルコントロール協議会から気管挿管認定救急救命士と認定される。声門上気道確保器具での気道確保が難しい場合、気管挿管認定救急救命士であれば気管挿管を行うことができるが、気管挿管の適応条件は厳しい。一例として北海道の気管挿管適応を紹介する。適応症例は、15歳以上の心肺停止症例で、気道異物によりマスク換気が困難な症例、声門上気道確保器具により換気抵抗のある症例、口腔内に大量の液体などの異物があり気管挿管以外の換気方法では困難が予想される症例としている。つまり気管挿管以外の換気方法を試みても換気困難である症例や異物による心肺停止症例すなわち低酸素が原因の心肺停止症例に限られている。

気道確保後、胸骨圧迫と人工呼吸のCPRを継続しながら、エピネフリン投与のため静脈路確保を試みる。確保できればエピネフリン投与を自己心拍再開するまで、もしくは病院到着まで3分～5分毎に繰り返す(札幌市消防局では4分毎)。静脈路確保とエピネフリン投与も講習、訓練後にメディカルコントロール協議会から薬剤投与救命士として認定されることで施行可能となる。

また上記の救急救命士は全ての救急車に必ず同乗しているわけではない。救急救命士の数が足りず、全ての救急車に救急救命士が同乗できない地方も存在する。

OHCA患者病院搬送までの詳細なデータはウツタインデータとして総務省消防庁が管理している。ウツタインデータとは、OHCA患者に対して搬送時間や救急隊の処置等が記録されたものである<sup>29</sup>。国際間での蘇生率等の比較を可能とするもので、1990年国際蘇生会議で提唱されたが、ノルウェーのウツタイン修道院でこの会議が開催されたため「ウツタイン」という呼称となった。日本では、全国の消防本部が「ウツタイン様式オンライン入力要領」に従ってデータを収集し、そのデータを総務省消防庁の救急調査オンライン処理システムに登録することでデータが蓄積される。日本のウツタインデータで記録されているものは各種時間(救急要請の覚知、現場到着、患者接触、CPR開始、現場出発と病院到

着), 各種患者情報(性別, 年齢, 心電図の初期波形), 医師同乗の有無, 心肺停止発症目撃者の有無, バイスタンダーCPRの有無, 器具を用いた気道確保(高度な気道確保)の有無, エピエフリン投与の有無, 病院到着前の自己心拍再開の有無と自己心拍再開の時間, 一ヶ月後生存の有無と一ヶ月後神経学的予後である. 神経学的予後は cerebral performance category (CPC) を用いて評価しており, CPC1 が機能良好, CPC2 が中等度障害, CPC3 が高度障害, CPC4 が昏睡や植物状態, CPC5 が死亡または脳死である<sup>29,30</sup>.

## 【対象と方法】

### 1. Response time

本研究で使用したデータは総務省消防庁が管理しているもので、特定の個人を識別できる情報を含まないこと、利用目的を申請すれば誰でも取得可能であることから、北海道大学病院倫理委員会により本研究の申請、承認は不要との判断を頂いた。

#### (1)対象患者および組み入れ基準

①対象患者のうち、②選択基準を全て満たし、かつ③除外基準のいずれにも該当しない場合を研究に組み入れた。

① 2006年1月～2012年12月の間に日本全国で発症したOHCA患者で医療機関に搬送された患者を対象とした。

#### ② 選択基準

i) 18歳以上の患者

ii) OHCAの発症目撃がある患者

iii) 救急隊が現場に到着する前にOHCAを発症した患者

#### ③ 除外基準

i) 救急隊が現場へ到着する前に自己心拍再開した患者

ii) ウツタインデータが不十分な患者

iii) 救急要請～病院到着までの時間が120分以上の患者

iv) 救急要請～救急隊によるCPR開始までの時間が60分以上の患者

v) 救急隊によるCPR開始～病院到着までの時間が120分以上の患者

vi) 病院到着前に医者が同乗して処置をした患者

vii) 救急救命士の同乗していない救急隊に搬送された患者

viii) Response timeが0分の患者

#### (2)研究方法

全ての解析は総務省消防庁が管理している日本全国のウツタインデータを用いて行った。転帰は1ヶ月後の神経学的予後としCPC1または2の患者を神経学的予後良好とした。

#### (3)統計

統計処理はSPSS 23.0 software package (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA)

を使用した。2群間比較は量的変数の解析にはノンパラメトリック Mann-Whitney U 検定を、カテゴリー変数の解析には Pearson の  $\chi^2$  分析を使用した。調整オッズ比解析にはロジスティック回帰分析を使用した。独立変数は年齢、性別、バイスタンダーCPRの有無、初期心電図波形、救急隊の処置内容、心肺停止の原因、response time、現場到着～救急隊による CPR 開始までの時間、救急隊による CPR 開始～病院到着までの時間を投入した。神経学的予後良好を予測する response time の閾値を求めするために、classification and regression trees (CARTs) 分析と receiver operating characteristic (ROC) 曲線分析を使用した。サブグループ解析としてバイスタンダーCPRのある症例に限定して同様の解析を行った。全ての結果は中央値(4分位範囲)で示し、 $P < 0.05$  で有意差有りとした。

## 2. Laryngeal Mask vs Laryngeal Tube

本研究は北海道大学病院自主臨床試験審査委員会の承認(自 012-0006)を得て行われた。

### (1)対象患者および組み入れ基準

①対象患者のうち、②選択基準を全て満たし、かつ③除外基準のいずれにも該当しない場合を研究に組み入れた。

① 2012年6月～2013年1月の間に札幌市で発症した OHCA 患者で、2011年に OHCA 患者の搬送件数の多かった上位 14 の救急隊を選び、その救急隊により医療機関に搬送された患者を対象とした。

#### ② 選択基準

選択された 14 の救急隊が搬送した全 OHCA 患者を組み入れた。

#### ③ 除外基準

i) ウツタイムデータが不十分な患者

ii) 救急隊が現場へ到着する前に自己心拍再開した患者

### (2)研究方法

全ての解析は札幌市消防局が管理している札幌市のウツタイムデータを用いて行った。前向きのカスタムランダム化比較試験を行った(図 2)。選出された 14 の救急隊を半数ずつの 2 群(Group A, Group B)に分類した。OHCA 患者に対して、救急救命士が声門上気道確保器具を使用するにあたり、研究期間

の前半4カ月間は Group A が LT を Group B が LM を第1選択とするよう調整した。後半4カ月間は Group A が LM を Group B が LT を第1選択とするよう調整した。前述の通り，本研究開始前まで札幌市消防局では LT が導入されていなかったため，研究前に LT 挿入のための講義と訓練を1週間行った。転帰は救急隊による CPR 開始～気道確保器具挿入までの時間，自己心拍再開，1ヶ月後生存と1ヶ月後の神経学的予後とし CPC1 または2 を神経学的予後良好とした。

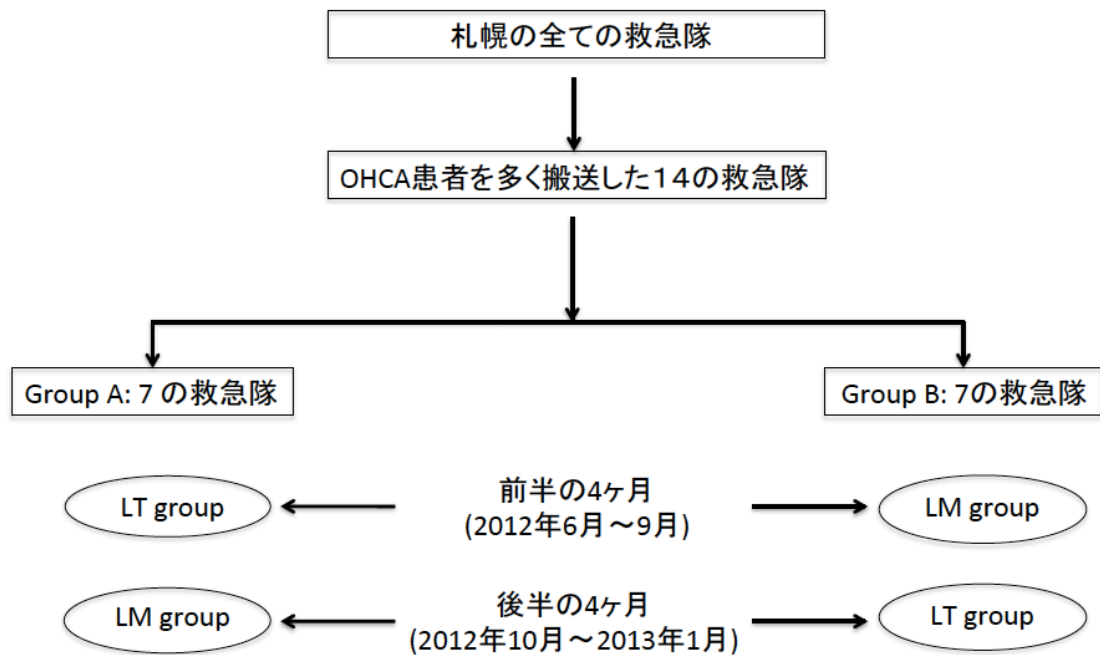


図2 クラスタランダム化試験

### (3)統計

統計処理は SPSS 15.0 software package (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA) を使用した。全ての分析は intention-to-treat 解析で行った。2 群間比較は量的変数の解析には Student の t 検定を，カテゴリー変数の解析には Pearson の  $\chi^2$  分析を使用した。全ての結果は数 (%) または平均値 (標準偏差) で示し， $P < 0.05$  で有意差有りとした。

## 3. エピネフリン

本研究で使用したデータは総務省消防庁が管理しているもので，特定の個人を識別できる情報を含まないこと，利用目的を申請すれば誰でも取得可能であ

ることから、北海道大学病院倫理委員会により本研究の申請、承認は不要との判断を頂いた。

#### (1)対象患者および組み入れ基準

①対象患者のうち、②選択基準を全て満たし、かつ③除外基準のいずれにも該当しない場合を研究に組み入れた。

① 2006年1月～2010年12月の間に日本全国で発症した OHCA 患者で医療機関に搬送された患者を対象とした。

#### ② 選択基準

i) 18 歳以上の患者

ii) 救急隊が現場に到着する前に OHCA を発症した患者

#### ③ 除外基準

i) 救急隊が現場へ到着する前に自己心拍再開した患者

ii) ウツタイムデータが不十分な患者

iii) 救急要請～病院到着までの時間が 480 分以上の患者

iv) 救急要請～救急隊による CPR 開始までの時間が 60 分以上の患者

v) 救急隊による CPR 開始～病院到着までの時間が 120 分以上の患者

vi) 病院到着前に医者が同乗して処置をした患者

vii) 救急救命士の同乗していない救急隊に搬送された患者

#### (2)研究方法

全ての解析は総務省消防庁が管理している日本全国のウツタイムデータを用いて行った。救急隊による CPR 開始から ROSC までの時間または病院到着までの時間を CPR 時間と定義した。OHCA 患者を CPR 時間の 4 分位で 4 群に分類し、Group 1 を 15 分未満、Group 2 を 15 分～19 分、Group 3 を 20～26 分、Group 4 を 27 分以上とした。転帰は自己心拍再開、1 ヶ月後生存と 1 ヶ月後の神経学的予後とし CPC1 または 2 を神経学的予後良好とした。

#### (3)統計

統計処理は SPSS 15.0 software package (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA) を使用した。2 群間比較は量的変数の解析には Student の t 検定を、カテゴリー変数の解析には Pearson の  $\chi^2$  分析を使用した。転帰の調整オッズ比解析にはロジスティック回帰分析を使用した。独立変数は年齢、性別、心肺停止目撃の有無、バイスタンダー CPR の有無とその処置内容、初期心電図波形、救急隊の処置内容、心肺停止の原因、救急要請～CPR 開始までの時



間、救急要請～病院到着までの時間、CPR時間を投入した。全ての結果は数(%)または平均値(標準偏差)で示し、 $P < 0.05$  で有意差有りとした。

#### 4. 凝固・線溶系

本研究は北海道大学病院自主臨床試験審査委員会の承認(自 014-0152)を得て行われた。

##### (1)対象患者および組み入れ基準

①対象患者のうち、②選択基準を全て満たし、かつ③除外基準のいずれにも該当しない場合を研究に組み入れた。

① 2006年1月～2012年12月の間に札幌市で発症したOHCA患者で、北海道大学病院先進急性期医療センターへ搬送された患者を対象とした。

##### ② 選択基準

救急隊の現場到着後から病院到着前までの時間、もしくは病院到着後に自己心拍再開した患者。

##### ③ 除外基準

- i) 救急隊が現場へ到着する前に自己心拍再開した患者
- ii) ウツタインデータが不十分な患者
- iii) 血液検査データが不十分な患者

##### (2)研究方法

全ての解析は札幌市消防局が管理している札幌市のウツタインデータと北海道大学病院の診療録を用いて行った。到着直後の凝固・線溶系の検査値として血小板数、プロトロンビン時間(prothrombin time: PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(activated partial thromboplastin time: APTT)、フィブリノゲン、Dダイマー、fibrin/fibrinogen degradation products(FDP)、AT、DICスコア(国際血栓止血学会DIC診断基準<sup>26)</sup>)と凝固・線溶系の検査値とは別に乳酸値を診療録より収集した。転帰は1ヶ月後の神経学的予後としCPC1または2を神経学的予後良好とした。

##### (3)統計

統計処理はSPSS 23.0 software package (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA)を使用した。はじめに神経学的予後良好と関連する凝固・線溶系の検査値と

乳酸値の閾値を求めるために ROC 曲線分析を使用した。サブグループ解析として心肺停止発症目撃のある症例に限定して同様の解析を行った。各因子の相関評価には Spearman の順位相関係数を使用した。2 群間比較は量的変数の解析にはノンパラメトリック Mann-Whitney U 検定を、カテゴリー変数の解析には Pearson の  $\chi^2$  分析を使用した。調整オッズ比解析にはロジスティック回帰分析を使用した。独立変数は年齢、性別、バイスタンダー CPR の有無、初期心電図波形、救急要請～自己心拍再開までの時間と ROC 曲線分析結果の FDP 値 (FDP $\leq$ 13.7) の 6 項目を投入した。全ての結果は中央値(4 分位範囲)で示し、 $P<0.05$  で有意差有りとした。

## 【結果】

### 1. Response time

#### (1)対象患者

研究期間中に日本で発症した 822,460 名の OHCA 患者のうち本研究に組み入れられた患者は 204,277 名であった。そのうちサブグループ解析のバイスタンダーCPR ありの患者は 93,535 名であった。

#### (2)Response time の閾値

神経学的予後に最も影響を与える response time の閾値を求めるための CARTs 分析の結果を図 3 に示し、ROC 曲線分析の結果を表 1 に示した。ともに神経学的予後に最も影響を与える response time の閾値は 6.5 分を示した (area under the curve: AUC=0.628)。またバイスタンダーCPR ありの患者では、その閾値は 1 分延長して 7.5 分を示した (AUC=0.622)。

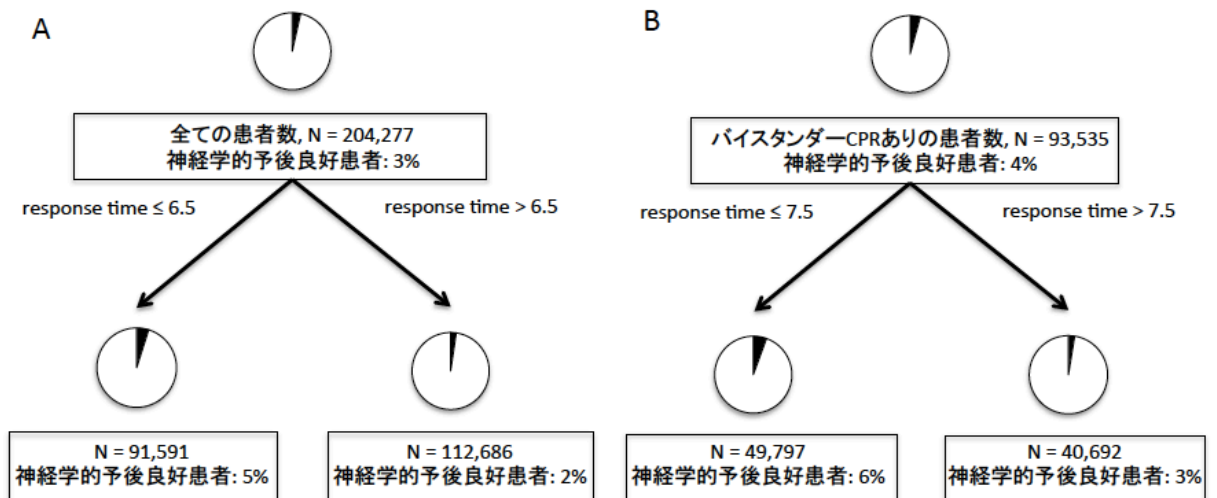


図 3 CARTs 分析

A に全ての患者を対象とした CARTs 分析の結果を示した。B にバイスタンダーCPR ありに限定した患者を対象とした CARTs 分析の結果を示した。

表 1 ROC 曲線分析

	AUC	95% 信頼区間		P値	Response Time の閾値
		下限信頼限界	上限信頼限界		
全ての患者	0.628	0.622	0.634	<0.001	6.5
バイスタンダーCPRありの患者	0.622	0.614	0.613	<0.001	7.5

(3)患者基本特性

上記結果より response time の閾値である 6.5 分で患者を 2 群に分類した患者基本特性を表 2 に示した。心肺停止の原因以外の全ての特性で両群間の有意差を認めた。

表 2 患者基本特性

Response Time	≤ 6.5	> 6.5	P値
	n = 91,591	n = 112,686	
年齢	78 (66-86)	78 (66-86)	<0.001
性別 (男)	54,699 (59.7)	67,889 (60.2)	0.016
バイスタンダーCPRあり	38,867 (42.4)	54,668 (48.5)	<0.001
心肺停止の原因			
心原性	51,684 (56.4)	63,265 (56.1)	0.194
非心原性	39,907 (43.6)	49,421 (43.9)	
心電図初期波形			
心室細動/心室頻拍	14,540 (15.9)	13,905 (12.3)	<0.001
無脈性電気活動/心静止	77,051 (84.1)	98,781 (87.7)	
救急隊による処置内容			
除細動	17,632 (19.3)	18,329 (16.3)	<0.001
高度な気道確保器具の使用	43,156 (47.2)	56,814 (50.5)	<0.001
静脈路確保	27,175 (29.8)	37,776 (33.6)	<0.001
エピネフリン投与	12,157 (13.4)	18,715 (16.7)	<0.001
時間 (分)			
現場到着～CPR開始	1 (1-2)	1 (1-2)	<0.001
CPR開始～病院到着	21 (16-27)	23 (18-29)	<0.001
転帰			
自己心拍再開	11,608 (12.7)	10,274 (9.1)	<0.001
1ヶ月生存	9,064 (9.9)	6,516 (5.8)	<0.001
神経学的予後良好	4,466 (4.9)	2,634 (2.3)	<0.001

表中の年齢と時間は中央値(4分位範囲), その他は数(%)で示した。

#### (4)調整オッズ比

OHCA 患者の神経学的予後良好転帰に対して response time  $\leq 6.5$  分と response time が 1 分ずつ短縮した際の調整オッズ比を表 3 に示した. response time  $\leq 6.5$  分の調整オッズ比は 1.935, 1 分短縮した時のオッズ比は 1.164 であり有意に高い値を認めた.

表 3 Response time の調整オッズ比

Response Time	$\leq 6.5$ 分	1分短縮
神経学的予後良好		
調整オッズ比	1.935	1.164
95%信頼区間	1.834-2.041	1.151-1.176
P値	$<0.001$	$<0.001$

### 【小括 1】

1. Response time は OHCA 患者の神経学的予後に影響を与えた.
2. OHCA 患者の神経学的予後に最も影響を与える response time は 6.5 分であった.
3. バイスタンダーCPR のあった OHCA 患者の神経学的予後に最も影響を与える response time は 7.5 分であった.
4. バイスタンダーCPR は OHCA 患者の神経学的予後に最も影響を与える response time を 1 分延長させた.

### 【結論】

OHCA 患者の神経学的予後を左右する可能性のある response time は 6.5 分であり、バイスタンダーCPR はそれを 1 分延長させる.

## 2. Laryngeal Mask vs Laryngeal Tube

### (1)対象患者

研究期間中に該当する救急隊に搬送された OHCA 患者は 357 名であった。そのうち本研究に組み入れられた患者は 313 名であった。声門上気道確保器具で分類した患者基本特性を表 4 に示した。

表 4 患者基本特性

	LT (n=148)	LM (n=165)	P値
年齢	72.41 (17.3)	75.84 (16.1)	0.071
性別 (男)	90 (60.8)	101 (61.2)	0.942
心肺停止の目撃あり	52 (35.1)	63 (38.2)	0.577
バイスタンダーCPRあり	42 (28.4)	74 (44.8)	0.017
心電図の初期波形			
心室細動/心室頻拍	17 (11.5)	8 (4.8)	0.031
無脈性電気活動/心静止	131 (88.5)	157 (95.2)	
救急隊による除細動	22 (14.9)	12 (7.3)	0.031
病院到着時の心電図波形			
ROSC	21 (14.2)	18 (10.9)	
心室細動/心室頻拍	9 (6.1)	4 (2.4)	0.162
無脈性電気活動/心静止	118 (79.7)	143 (86.7)	
時間 (分)			
消防覚知～救急隊によるCPR開始	8.4 (2.7)	8.7 (3.3)	0.468
救急隊によるCPR開始～現場出発	14.6 (4.8)	14.6 (4.9)	0.989
現場出発～病院到着	13.3 (7.7)	12.2 (6.5)	0.199
気道確保器具			
LT	120 (81.1)	2 (1.2)	
LM	12 (8.1)	92 (55.8)	
EOA	15 (10.1)	69 (41.8)	
気管挿管	1 (0.7)	2 (1.2)	< 0.01

表中の年齢と時間は平均値(標準偏差), その他は数(%)で示した。

### (2)転帰

転帰の結果を表 5 に示した。全ての転帰において LT, LM で有意差を認めなかった。

表 5 転帰(intension-to-treat 解析)

	LT (n=148)	LM (n=165)	P値
CPR開始～気道確保器具挿入までの時間, 分	4.8 (2.5)	5.8 (7.2)	0.126
自己心拍再開	37 (25.0)	38 (27.7)	0.6
1か月後生存	9 (6.1)	7 (4.2)	0.461
神経学的予後良好	2 (1.4)	2 (1.2)	0.913

表中の時間は平均値(標準偏差), その他は数(%)で示した.



## 【小括 2】

1. 救急救命士が病院に到着する前に OHCA 患者に挿入する声門上気道確保器具の違い(LM vs LT)は, CPR 開始～気道確保器具挿入までの時間に有意な影響を与えなかったが, 挿入までの時間は LT の方が短い傾向を示した.
2. 救急救命士が病院に到着する前に OHCA 患者に挿入する声門上気道確保器具の違い(LM vs LT)は, 自己心拍再開に有意な影響を与えなかった.
3. 救急救命士が病院に到着する前に OHCA 患者に挿入する声門上気道確保器具の違い(LM vs LT)は, 1 ヶ月後生存に有意な影響を与えなかった.
4. 救急救命士が病院に到着する前に OHCA 患者に挿入する声門上気道確保器具の違い(LM vs LT)は, 1 ヶ月後の神経学的予後に影響を与えなかった.

## 【結論】

救急救命士が OHCA 患者に挿入する声門上気道確保器具で LT と LM の違いは, 患者の神経学的予後に影響を与えない.

### 3. エピネフリン

#### (1)対象患者

研究期間中に日本で発症した 567,485 名の OHCA 患者のうち本研究に組み入れられた患者は 383,811 名であった。エピネフリン投与の有無で分類した患者基本特性を表 6 に示した。年齢以外の全ての特性で両群間の有意差を認めた。

表 6 患者基本特性

	エピネフリン投与有		P値
	(N=29067)	エピネフリン投与無し (N=354744)	
年齢	73.24 (15.3)	73.35 (16.4)	0.275
性別 (男)	18271 (62.9)	203925 (57.5)	<0.001
心肺停止の目撃あり	16081 (55.3)	121046 (34.1)	<0.001
バイスタンダーCPRあり	13692 (47.1)	148974 (42.0)	<0.001
胸骨圧迫	13559 (46.9)	146701 (41.5)	<0.001
人工呼吸	3955 (13.7)	45330 (12.9)	<0.001
AEDの使用	292 (1.0)	1690 (0.5)	<0.001
心肺停止の原因			
心原性	16652 (60.2)	183411 (53.9)	
非心原性	6344 (23.0)	90971 (26.7)	<0.001
外因性	4646 (16.8)	66004 (19.4)	
心電図の初期波形			
心室細動	3899 (13.4)	24064 (6.8)	
心室細動以外	25168 (86.6)	330680 (93.2)	<0.001
救急隊による処置内容			
除細動	5797 (20.0)	33236 (9.4)	<0.001
高度な気道確保器具の使用	21866 (75.3)	160501 (45.3)	<0.001
時間 (分)			
消防覚知～CPR開始	9.37 (4.3)	9.11 (4.5)	<0.001
消防覚知～病院到着	37.6 (11.9)	31.5 (11.4)	<0.001
CPR時間	26.5 (10.1)	21.8 (9.9)	<0.001
転帰			
自己心拍再開	5088 (17.5)	14349 (4.0)	<0.001
1ヶ月後生存	1448 (5.0)	13258 (3.7)	<0.001
神経学的予後良好	339 (1.2)	5430 (1.5)	<0.001

表中の年齢と時間は平均値(標準偏差), その他は数(%)で示した。

(2)エピネフリン投与の調整オッズ比

OHCA 患者のそれぞれの転帰に対して、救急救命士が病院到着前にエピネフリンを投与した際の調整オッズ比を表7に示した。自己心拍再開患者数は、全ての CPR 時間の患者で有意に高いオッズ比を認めた。1ヶ月後生存患者数については、CPR 時間が26分以下の患者で有意に高いオッズ比を認めた。1ヶ月後の神経学的予後良好患者数については、CPR 時間が15分以上かつ19分以下の患者で調整オッズ比は1.327であり有意に高い値を認めた。

表7 エピネフリン投与の調整オッズ比

Group	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
	<15 min	15-19 min	20-26 min	≥27 min
自己心拍再開				
オッズ比	10.457	10.998	10.635	9.174
95% 信頼区間	6.573-16.634	7.797-15.515	7.349-15.395	6.074-13.856
P値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
1ヶ月生存				
オッズ比	1.425	1.538	1.386	1.124
95% 信頼区間	1.254-1.619	1.347-1.755	1.200-1.602	0.959-1.318
P値	<0.001	<0.001	<0.001	0.15
神経学的予後良好				
オッズ比	0.967	1.327	0.967	1.03
95% 信頼区間	0.774-1.027	1.017-1.733	0.774-1.207	0.728-1.458
P値	0.766	0.037	0.766	0.866

### 【小括 3】

1. 救急救命士による OHCA 患者への病院到着前のエピネフリン投与は、全ての OHCA 患者の自己心拍再開患者数を有意に増加させた。
2. 救急救命士による OHCA 患者への病院到着前のエピネフリン投与は、CPR 時間が 26 分以下の OHCA 患者の 1 ヶ月後の生存患者数を有意に増加させた。
3. 救急救命士による OHCA 患者への病院到着前のエピネフリン投与は、CPR 時間が 15 分以上かつ 19 分以下の OHCA 患者の 1 ヶ月後の神経学的予後良好患者数を有意に増加させた。
4. 救急救命士による OHCA 患者への病院到着前のエピネフリン投与は、全ての OHCA 患者の神経学的予後良好患者数を減少させなかった。

### 【結論】

救急救命士による OHCA 患者へのエピネフリン投与は神経学的予後を悪化させない。さらに、エピネフリン投与は神経学的予後を改善させる患者群が存在することが示唆され、本研究では、CPR 時間が 15 分以上かつ 19 分以下の患者群であった。

#### 4. 凝固・線溶系

##### (1)対象患者

研究期間中に北海道大学病院に搬送された OHCA 患者は 1,848 名であった。そのうち本研究に組み入れられた患者は 315 名であった。神経学的予後で分類した患者基本特性を表 8 に示した。凝固・線溶系の検査値でフィブリノゲン以外の全ての値で有意差を認めた。

表 8 患者基本特性

神経学的予後	CPC 1 or 2 n = 51	CPC 3-5 n = 264	P値
年齢	61 (56-72)	74 (60-82)	< 0.001
性別 (男)	40 (78.4)	140 (53.0)	0.001
心肺停止の目撃あり	45 (88.2)	152 (57.6)	< 0.001
医師の同乗あり	46 (90.2)	186 (70.5)	0.003
バイスタンダーCPRあり	14 (27.5)	95 (36.0)	0.241
心肺停止の原因			
心原性	47 (92.2)	106 (40.2)	< 0.001
非心原性	4 (7.8)	158 (59.8)	
心電図の初期波形			
心室細動/心室頻拍	38 (74.5)	38 (14.4)	< 0.001
無脈性電気活動/心静止	13 (25.5)	226 (85.6)	
救急隊による処置内容			
除細動	40 (78.4)	51 (19.3)	< 0.001
高度な気道確保器具の使用	40 (78.4)	257 (97.3)	< 0.001
静脈ライン確保	42 (82.4)	255 (96.6)	< 0.001
エピネフリン投与	18 (35.3)	219 (83.0)	< 0.001
時間 (分)			
消防覚知～現場到着	5 (4-7)	6 (5-7)	0.078
消防覚知～救急隊によるCPR開始	6 (5-8)	7 (6-9)	< 0.001
消防覚知～自己心拍再開	17 (13-24)	30 (23-39)	< 0.001
消防覚知～病院到着	32 (25-36)	34 (28-39)	< 0.001
救急隊によるCPR開始～自己心拍再開	10 (6-20)	23 (16-30)	< 0.001
心肺停止時間	16 (11-24)	31 (23-37)	< 0.001
凝固線溶系, 乳酸値			
FDP (mg/L)	7.2 (2.6-24.6)	37.4 (18.4-69.3)	< 0.001
Dダイマー (mg/L)	4.20 (1.17-14.57)	21.16 (10.64-43.03)	< 0.001
AT (%)	83.0 (71.0-91.0)	71.0 (60.0-81.0)	< 0.001
フィブリノゲン (g/L)	2.34 (2.03-2.96)	2.38 (1.87-3.00)	0.663
PT (sec)	12.4 (11.8-14.0)	14.2 (12.8-16.4)	< 0.001
APTT (sec)	32 (29-41)	48 (37-65)	< 0.001
血小板数 ( $10^4/\mu\text{L}$ )	20.8 (16.1-25.4)	18.1 (14.6-22.8)	0.01
乳酸値 (mmol/L)	5.2 (2.2-8.7)	9.2 (6.4-12.2)	< 0.001
DICスコア	0 (0-3)	3 (2-4)	< 0.001

表中の年齢，時間，凝固・線溶系，乳酸値と DIC スコアは中央値(4 分位範囲)，その他は数(%)で示した。

## (2)ROC 曲線分析

神経学的予後に最も影響を与える凝固・線溶系，DIC スコア，消防覚知～自己心拍再開までの時間と乳酸値を求めるための ROC 曲線分析の結果を表 9 に示した。自己心拍再開した全ての OHCA 患者ではフィブリノゲン値以外の全ての値で有意差を認めた。また ROC 曲線分析した全ての検査値のうち，FDP が最も広い AUC を (AUC=0.795) 示し，その閾値は 13.7mg/L であった。発症目撃のある患者に限定した ROC 曲線分析でも，FDP が最も大きい AUC を示した (AUC=0.799)。

表 9 ROC 曲線分析の結果

	AUC	95% 信頼区間		P値	閾値
		下限信頼限界	上限信頼限界		
自己心拍再開した全てのOHCA患者					
FDP (mg/L)	0.795	0.719	0.872	< 0.001	13.7
Dダイマー (mg/L)	0.768	0.69	0.846	< 0.001	9
AT (%)	0.708	0.631	0.785	< 0.001	80.5
フィブリノゲン (g/L)	0.481	0.4	0.561	0.663	1.92
PT (sec)	0.707	0.624	0.789	< 0.001	13.3
APTT (sec)	0.74	0.661	0.818	< 0.001	41
血小板数 (10 <sup>4</sup> /μL)	0.613	0.531	0.696	0.01	19.1
DICスコア	0.755	0.674	0.836	< 0.001	0.5
消防覚知～自己心拍再開 (min)	0.759	0.67	0.847	< 0.001	18.5
乳酸値 (mmol/L)	0.726	0.644	0.808	< 0.001	6.7
発症目撃のある自己心拍再開したOHCA患者					
FDP (mg/L)	0.799	0.715	0.884	< 0.001	9.5
Dダイマー (mg/L)	0.771	0.683	0.859	< 0.001	7.7
AT (%)	0.712	0.628	0.797	< 0.001	81.5
フィブリノゲン (g/L)	0.547	0.457	0.636	0.343	2.3
PT (sec)	0.698	0.606	0.79	< 0.001	13
APTT (sec)	0.724	0.638	0.81	< 0.001	36.7
血小板数 (10 <sup>4</sup> /μL)	0.628	0.535	0.72	0.009	19.1
DICスコア	0.77	0.681	0.859	< 0.001	0.5
心肺停止の持続時間 (min)	0.765	0.67	0.859	< 0.001	18.5
乳酸値 (mmol/L)	0.716	0.626	0.807	< 0.001	6.7

## (3)調整オッズ比

OHCA 患者の神経学的予後良好転帰に対して性別(男性)，年齢，心肺停止の目撃あり，心電図の初期波形(心室細動/心室頻拍)，消防覚知～自己心拍再開までの時間と ROC 曲線分析で示された FDP の閾値(FDP≤13.7mg/L)の調整オッズ比を表 10 に示した。心電図の初期波形(心室細動/心室頻拍)，消防覚知

～自己心拍再開までの時間と FDP≤13.7mg/L の調整オッズ比が有意に高い値を示した.

表 10 調整オッズ比

	回帰係数	オッズ比	95% 信頼区間	P値
性別, 男性	0.42	1.52	0.61–3.80	0.367
年齢	–0.013	0.99	0.96–1.01	0.311
心肺停止の目撃あり	1.003	2.73	0.92–8.06	0.07
心電図の初期波形(心室細動/心室頻拍)	2.203	9.05	3.98–20.60	<0.001
消防覚知～自己心拍再開までの時間	–0.042	0.96	0.93–0.99	0.005
FDP ≤ 13.7 mg/L	1.606	4.98	2.18–11.40	<0.001

#### 【小括 4】

1. OHCA 患者の来院時の FDP, D ダイマー, AT, PT, APTT, 血小板数と DIC スコアは神経学的予後と有意に関連していた.
2. FDP, D ダイマー, AT, PT, APTT, 血小板数と DIC スコアの中で, 最も大きい AUC を示したのは FDP であった. FDP は凝固・線溶系の中で, OHCA 患者の神経学的予後と最も関連するものであることが示唆された.
3. FDP の AUC は乳酸値よりも広い値を示した. FDP は乳酸値よりも OHCA 患者の神経学的予後と関連する可能性が示唆された.
4. OHCA 患者の神経学的予後に最も影響を与える FDP は 13.7mg/L であった.
5. OHCA 患者の神経学的予後良好の FDP  $\leq$  13.7mg/L の調整オッズ比は 4.98 であり有意に高かった.

#### 【結論】

フィブリノゲン以外の凝固・線溶系の検査値と DIC スコアは神経学的予後と有意に関連する. その中でも FDP が最も強く関連することが示唆され, その閾値は 13.7mg/L である.



## 【考察】

### 1. Response time

心肺停止の目撃があった OHCA 患者の神経学的予後良好に最も影響を与える response time は、CARTs 分析と ROC 曲線分析で 6.5 分を示した。さらにバイスタンダー CPR のあった症例で同様の分析を行ったところ、1 分延長し 7.5 分を示した。過去の報告では response time と OHCA 患者の生存率を評価したものの<sup>31-35</sup>は散見されるものの、本研究が response time と OHCA 患者の神経学的予後の関連性を評価した初めての研究である。Response time と OHCA 患者の生存率を評価した報告で頻回に引用されているのが 1979 年に発表された Eisenberg らの報告であり、生存率に影響する response time の閾値は 4 分という研究結果である<sup>36</sup>。転帰については、生存率に比べ神経学的予後を改善するほうが難しく条件は厳しい。よって、生存率よりも神経学的予後に影響を与える response time の閾値の方が短くなることが推察されるが、Eisenberg らの生存率について検討した response time の閾値(4 分)よりも、本研究の閾値(6.5 分)の方が長いという結果であった。これは約 30 年前に比べ一般市民の一次救命処置や救急隊の病院前の処置の技術的向上が要因として考えられる。

さらにバイスタンダー CPR のあった症例で同様の分析を行ったところ response time の閾値は 7.5 分を示し 1 分延長した。バイスタンダー CPR が OHCA 患者の予後に影響を与えることは過去に報告されているが<sup>37,38</sup>、本研究が示している通り response time の閾値を 1 分延長させるといった具体的な結果を示唆した報告は初めてである。市民へのバイスタンダー CPR の啓蒙の一助になる結果だと考えられる。

本研究の問題点として ROC 曲線分析結果の AUC が低値であったことがあげられる。AUC が低値であるということは本研究で求められた response time の閾値の信頼性に疑問が生じる。ただし、ROC 曲線分析に加え別の統計方法として CARTs 分析も行っており、この二通りの分析方法で同じ response time の閾値が示されたということは、本研究の結果で示された response time の閾値をより支持すると考えられる。

### 2. Laryngeal Mask vs Laryngeal Tube

LT 挿入の容易さに関するいくつかの報告から<sup>39,40</sup>、OHCA 患者の病院前の救急救命士による声門上気道確保器具として LM よりも LT を使用した方が、神経学的予後が良くなるという仮説は立証できなかった。その要因として、札

幌市消防局では本研究以前、EOA か LM の挿入が一般的であり LT が導入されておらず、本研究にあたり LT 挿入のための講義と訓練の時間が 1 週間しか確保できなかったことがあげられる。逆に 1 週間の講義と訓練で LM と同様の結果を示すことができるほど挿入が容易であったという評価ができる。本研究の転帰として評価した CPR 開始～気道確保器具挿入までの時間、自己心拍再開患者数、1 ヶ月後の生存患者数と神経学的予後良好患者数について有意差を認めなかったが、CPR 開始～気道確保器具挿入までの時間については LT で短い傾向を認めた。さらに症例数を増やせば、有意差を認め神経学的予後にも影響を与える可能性があると考えられる。

声門上気道確保器具のなかでも EOA は挿入が容易であるため現場での使用頻度は高い。しかし EOA は病院前使用の際の様々な合併症(気道出血、食道損傷や縦隔炎)の頻度が多いことが報告されている<sup>42,43</sup>。本研究で実際に挿入した気道確保器具をみると、LM 群で有意に EOA が使用されている患者が多いことが示されている。その原因は本研究のデータから読み取るとは困難であるが、LM の挿入が LT よりも困難であり EOA を使用せざるをえなかった可能性が考えられる。これは Brimacombe が報告している LM の挿入の難しさを支持する結果だと考えられる<sup>41</sup>。上記の通り EOA では合併症の頻度が多いことが報告されているため、症例数が増えれば、LM 群でさらに EOA 挿入症例が増加し、上記の様な合併症の影響で LM 群の転帰が悪化する可能性は否定できない。

以上より本研究では、OHCA 患者に対しての LT 挿入の優位性は明らかにできなかったが、症例数が増えれば、気道確保器具挿入までの時間に有意差が生じることで、胸骨圧迫中断の時間が短縮され神経学的予後を改善する可能性が示唆される。

### 3. エピネフリン

以前より OHCA 患者に対してエピネフリンの投与に否定的な報告は散見されるが、エピネフリンによる心筋障害、不整脈や脳の微小循環障害などが要因となる可能性があると考えられている<sup>44-47</sup>。また救急隊がエピネフリンを投与するための静脈路確保や薬剤準備による CPR の質の低下が原因であると考察している報告もある<sup>48-50</sup>。しかし、どの報告も時間的要因については全く検討していない。

本研究では救急隊が CPR を行った時間を CPR 時間とし、その時間を考慮して救急救命士による病院前でのエピネフリン投与の効果を検討した。全ての CPR 時間でエピネフリン投与による自己心拍再開の調整オッズ比は有意に高

い結果を示し、自己心拍再開についてはエピネフリン投与の有用性が示唆された。1ヶ月後生存の調整オッズ比はCPR時間が26分以下で有意に高く、27分以上では有意差を認めなかった。この結果から、1ヶ月後生存については、CPR時間が27分以上の患者のように、CPR時間が長すぎる患者にエピネフリンを投与しても効果は得られないことが示唆された。また、エピネフリン投与によるCPR時間で分類した各患者群の神経学的予後良好の調整オッズ比の結果から、エピネフリン投与が神経学的予後を悪化させないことが示唆された。さらに、CPR時間が15分以上かつ19分以下の患者群の調整オッズ比が有意に高い結果より、同範囲のCPR時間の患者にはエピネフリンが神経学的予後良好に寄与する可能性が示された。本研究は2012年に萩原らが、救急救命士による病院前エピネフリン投与が神経学的予後を悪化させる可能性があるとして結論付けた報告<sup>15</sup>と同じデータベースを用いて解析をした。異なる結果を認めたのはデータの収集期間や解析方法の違いもあるが、時間的要因を考慮したことが最も大きい影響だと考えられる。CPR時間が長ければ、low flow timeが長くなり、OHCA患者の神経学的予後が悪化することは必然であると考えられる。またCPR時間が長ければ、救急救命士が静脈路を確保しエピネフリンを投与する時間の猶予ができるため、エピネフリンを投与できる機会が増えることも必然である。本研究でもエピネフリン投与群の方が、有意にCPR時間が長いという結果が示された。以上より時間的な考察は必須であり、本研究の結果から救急救命士によるエピネフリン投与は、CPR時間が15分以上かつ19分以下の患者群では神経学的予後良好の効果が期待できると考えられる。

#### 4. 凝固・線溶系

本研究からOHCA患者のフィブリノゲン値以外の凝固・線溶系の検査値とDICスコアが神経学的予後と関連性があることが示された。その中でもFDPが最も相関性が強い結果を示した。緒言で記した通りOHCA患者の予後不良の一因は心肺停止の虚血/低酸素や自己心拍再開による再灌流障害であり、これらは血管内皮細胞障害を来す。血管内皮細胞障害による凝固・線溶系を図3に示す。血管内皮細胞障害に伴い、組織因子が発現しトロンビンが過剰に産生され、凝固活性状態となり全身に血栓を生じる。虚血/低酸素刺激は、血管内皮細胞に多く存在するt-PAを放出し、t-PAがプラスミノゲンをプラスミンに転換する<sup>51-54</sup>。過剰産生されたプラスミンはフィブリンに加えてフィブリノゲンを分解しフィブリン分解産物(Dダイマー)とFDPが上昇する。よってFDP上昇は虚血/低酸素や再灌流障害を反映している可能性が高く、本研究の

結果を支持すると考えられる。

来院時の乳酸値が OHCA 患者の神経学的予後との強い関連性があるとの報告があるが<sup>16</sup>、本研究でも乳酸値と OHCA 患者の神経学的予後との関連性を認めた。しかし、本研究での ROC 曲線分析では乳酸値の AUC(0.726)よりも FDP の AUC(0.795)の方が大きい結果を示した。この結果から OHCA 患者の神経学的予後を予測する上では、FDPの方が乳酸値よりも有用である可能性が考えられる。これは OHCA 患者の乳酸値が虚血や低酸素の影響と同時に他の要因を反映していることが一因ではないかと考えられる。例えば心肺蘇生のためのエピネフリン投与が $\beta$ 受容体を刺激することで、 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase が活性化、グルコースの分解が促進されることで乳酸値は上昇する<sup>55</sup>。また心肺停止が肝細胞灌流障害を来し、肝機能障害が原因で乳酸の代謝低下により乳酸値は上昇する可能性がある。

心肺停止の持続時間、no flow time や low flow time が神経学的予後と強い関連があることは報告されている。本研究におけるサブグループ解析の ROC 曲線分析では心肺停止持続時間の AUC(0.765)よりも FDP の AUC(0.799)の方が大きい結果を示した。上記の通り、FDP は虚血/低酸素の程度を反映している可能性が高い。各々の時間が長くても、有効な CPR が施行されれば虚血/低酸素の影響を減じることができる。つまり、FDP はバイスタンダーや救急隊の CPR の有効性を示唆する可能性がある。よって、各々の時間よりも救急隊の処置などの有効性も示している FDPの方が、神経学的予後を予測する判断材料として有効な可能性があるのではないだろうか。

以上より FDP は、OHCA 患者の神経学的予後を推察するための重要なマーカーの 1 つになりうると考えられる。

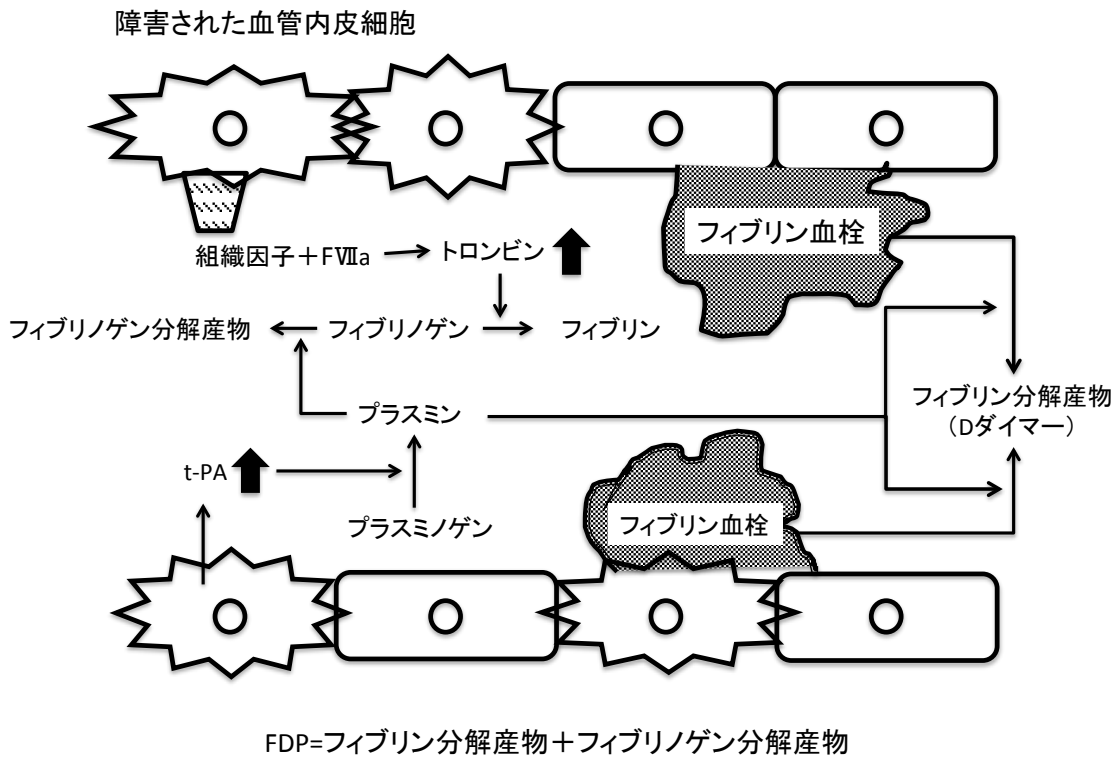


図3 血管内皮細胞障害による凝固・線溶系

虚血/低酸素刺激による血管内皮細胞障害により組織因子が発現，活性化凝固第VII因子(FVIIa)と結合しトロンビンを過剰産生させ凝固を活性化させる。トロンビンはフィブリノゲンをフィブリンに変換し全身に血栓を形成する。血栓による循環障害はさらなる虚血/低酸素の原因となり，新たな血管内皮細胞障害をきたし病態は負の連鎖に陥る。また，虚血/低酸素刺激は，凝固の活性化と同時に血管内皮細胞から多くのt-PAを遊離する。t-PAはプラスミノゲンをプラスミンに変換させる。プラスミンはフィブリン血栓を溶解しフィブリン分解産物(Dダイマー)を産生すると同時に，フィブリノゲンを分解しフィブリノゲン分解産物を産生する。上記機序によりFDPが上昇する。

## 【総括】

本研究は以下を明らかにした.

1. OHCA 患者の神経学的予後に最も影響を与える response time は 6.5 分であった. またバスタンダー-CPR のあった OHCA 患者に限定すると, 神経学的予後に最も影響を与える response time は 1 分延長され 7.5 分であった. バイスタンダー-CPR の有用性を具体的に示した.
2. OHCA 患者に対しての病院到着前, 救急救命士による声門上気道確保器具は LM と LT の違いで患者予後に影響を与えなかった.
3. OHCA 患者に対しての病院到着前, 救急救命士によるエピネフリン投与は, ある一定の患者には神経学的予後を良好にする可能性を示した.
4. OHCA 患者の来院時 FDP 値は神経学的予後と強い関連性がある可能性を示した.

### 【本研究の限界】

1. LM vs LT の研究以外の全ての研究が既存のデータを用いて行った後ろ向き観察研究である。
2. LM vs LT の研究以外の全ての研究対象期間が長期間である。アメリカ心臓協会が提唱している CPR ガイドラインが 5 年ごとに改訂されるため、CPR の方法が統一されていない。
3. 凝固・線溶系の研究では、解析された症例数が 315 人であり、神経学的予後良好数が 51 人と少数であったためロジスティック回帰分析に投入できる独立変数が少数(6 項目)に限られた。
4. 凝固・線溶系の研究は、北海道大学病院単施設の研究である。
5. 全ての研究で、神経学的予後に影響を与えると考えられている脳低温療法や経皮的冠動脈形成術など病院到着後の治療内容が検討されていない。
6. 全ての研究で、神経学的予後に影響を与えると考えられている心肺停止の原因について検討されていない。

## 【今後の展望】

治療の差し控えや延命中止，いわゆる終末期医療が活発に議論されている現在において，OHCA 患者の神経学的予後を予測することは極めて重要になってきている．OHCA 患者は意識が回復することが少なく，大部分が遷延性意識障害や脳死状態の転帰をとるため，臨床では終末期医療の適応を議論されることが多い．そのため OHCA 患者の予後を予測することは極めて高い正確性が要求される．それぞれの研究のように1つの因子から神経学的予後を正確に予測することは困難だと考えられる．しかし，複数の因子を総合的に判断すれば正確性が上がると考えられる．本研究で明らかになった神経学的予後を予測する可能性のある因子とさらなる研究による新たな予後予測因子を集め，総合的に点数化などを用いて正確に神経学的予後を予測することが可能となる研究をすすめていきたい．



## 【結語】

本研究において、OHCA 患者の神経学的予後に影響する response time は 6.5 分であり、バイスタンダー-CPR の有用性が具体的に示された。また救急救命士のエピネフリン投与は神経学的予後を改善させる患者群が存在することが示唆された。さらに病院到着後の血液検査において凝固・線溶系は神経学的予後を予測する因子となる可能性が示唆された。現在までに OHCA 患者の神経学的予後を正確に予測できるものは未だ存在しない。本研究で示された結果がその一助になりうるものとする。

## 【謝辞】

稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えてくださり、御指導と御助言を賜りました北海道大学大学院医学研究科侵襲制御医学講座救急医学分野 丸藤 哲教授に深く御礼申し上げます。また、本研究にご協力頂いた北海道大学病院先進急性期医療センターの皆様にも心より御礼申し上げます。

## 【文献】

1. Spaite DW, Stiell IG, Bobrow BJ, de Boer M, Maloney J, Denninghoff K, Vadeboncoeur TF, Dreyer J & Wells GA. Effect of transport interval on out-of-cardiac arrest survival in the OPALS study: implications for triaging patients to specialized cardiac arrest centers. *Ann. Emerg. Med.* 54, 248–255 (2000).
2. Ma MH, Chiang WC, Ko PC, Huang JC, Lin CH, Wang HC, Chang WT, Hwang CH, Wang YC, Hsiung GH, Lee BC, Chen SC, Chen WJ & Lin FY. Outcomes from out-of-hospital cardiac arrest in Metropolitan Taipei: does an advanced life support service make a difference? *Resuscitation* 74, 461–469 (2007).
3. Colquhoun MC, Chamberlain DA, Newcombe RG, Harris R, Harris S, Peel K, Davies CS & Boyle R. A national scheme for public access defibrillation in England and Wales: early results. *Resuscitation* 78, 275–280 (2008).
4. Iwami T, Nichol G, Hiraide A, Hayashi Y, Nishiuchi T, Kajino K, Morita H, Yukioka H, Ikeuchi H, Sugimoto H, Nonogi H & Kawamura T. Continuous improvement in “chain of survival” increased survival after out-of-hospital cardiac arrests: a large-scale population-based study. *Circulation* 119, 728–734 (2009).
5. Herlitz J, Svensson L, Engdahl J, Gelberg J, Silfverstolpe J, Wisten A, Anquist KA & Holmberg S. Characteristics of cardiac arrest and resuscitation by age group: an analysis from the Swedish Cardiac Arrest Registry. *Am. J. Emerg. Med.* 25, 1025–1031 (2007).
6. Eisenberg MS. Improving survival from out-of-hospital cardiac arrest: back to the basics. *Ann. J. Emerg. Med.* 49, 314–316 (2007).
7. Fairbanks RJ, Shah MN, Lerner EB, Ilangovan K, Pennington EC & Schneider SM. Epidemiology and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest in Rochester, New York. *Resuscitation* 72, 415–424 (2007).
8. Olasveengen TM, Sunde K, Brunborg C, Thowsen J, Steen PA & Wik L. Intravenous drug administration during out-of hospital cardiac arrest. *JAMA* 302, 2222–2229 (2009).
9. Kurola J, Harve H, Kettunen JP, Laakso JP, Gorski J, Paakkonen H & Silfvast T. Airway management in cardiac arrest - comparison of

- laryngeal tube, tracheal intubation and bag-valve mask ventilation in emergency medical training. *Resuscitation* 61, 49–53 (2004).
10. 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* 309, 257–266 (2013).
  11. Gaitini L, Madrid V, Capdevila M & Arino JJ. The laryngeal tube. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 55, 232–41 (2008).
  12. Asai T, Shingu K. The laryngeal tube. *Br. J. Anaesth.* 95, 729–736 (2005).
  13. Dorges V, Ocker H, Wenzel V. The laryngeal tube: a new simple airway device. *Anaesth. Analg.* 90, 1220–1222 (2000).
  14. Agro F, Cataldo R, Alfano A, Galli B. A new prototype for airway management in an emergency: the laryngeal tube. *Resuscitation* 41, 284–286 (1999).
  15. 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* 307, 1161–1168 (2012).
  16. Müller M, Sterz F, Domanovits H, Behringer W, Binder M & Laggner AN. The association between blood lactate concentration on admission, duration of cardiac arrest, and functional neurological recovery in patients resuscitated from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med.* 23, 1138–1143 (1997).
  17. Adrie C, Cariou A, Mourvillier B, Laurent I, Dabbane H, Hantala F, Rhaoui A, Thuong M & Monchi M. Predicting survival with good neurological recovery at hospital admission after successful resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest: OHCA score. *Eur. Heart J.* 27, 2840–2845 (2006).
  18. Adrie C, Monchi M, Laurent I, Um S, Yan SB, Thuong M, Cariou A, Charpentier J & Dhainaut JF. Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway. *J. Am. Coll. Cardiol.* 46, 21–28 (2005).
  19. Viersen VA, Greuters S, Korfage AR, Van der Rijst C, Van Bochove V, Nanayakkara PW, Vandewalle E & Boer C. Hyperfibrinolysis in out of

- hospital cardiac arrest is associated with markers of hypoperfusion. *Resuscitation* 83, 1451–1455 (2012).
20. Schöchl H, Cadamuro J, Seidl S, Franz A, Solomon C, Schlimp CJ & Ziegler B. Hyperfibrinolysis is common in out-of-hospital cardiac arrest: results from a prospective observational thromboelastometry study. *Resuscitation* 84, 454–459 (2013).
  21. Gando S, Kameue T, Nanzaki S & Nakanishi Y. Massive fibrin formation with consecutive impairment of fibrinolysis in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Thromb. Haemost.* 77, 278–282 (1997).
  22. Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, Kobayashi S & Kemmotsu O. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels during and after cardiopulmonary resuscitation. *Thromb. Res.* 96, 107–113 (1999).
  23. Böttiger BW & Martin E. Thrombolytic therapy during cardiopulmonary resuscitation and the role of coagulation activation after cardiac arrest. *Curr. Opin. Crit. Care.* 7, 176–183 (2001).
  24. Levi M & Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N. Eng. J. Med.* 341, 586–592 (1999).
  25. Schöchl H, Cadamuro J, Seidl S, Franz A, Solomon C, Schlimp CJ & Ziegler B. Hyperfibrinolysis is common in out-of-hospital cardiac arrest: results from a prospective observational thromboelastometry study. *Resuscitation* 84, 454–459 (2013).
  26. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H & Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb. Haemost.* 86, 1327–1330 (2001).
  27. Wada T, Gando S, Mizugaki A, Yanagida Y, Jesmin S, Yokota H & Ieko M. Coagulofibrinolytic changes in patients with disseminated intravascular coagulation associated with post-cardiac arrest syndrome—fibrinolytic shutdown and insufficient activation of fibrinolysis lead to organ dysfunction. *Thromb. Res.* 132, e64–e69 (2013).
  28. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, Halperin HR, Hess EP, Moitra VK, Neumar RW, O'Neil BJ, Paxton JH, Silvers SM, White RD, Yannopoulos D, Donnino MW. Part7: Adult advanced cardiovascular life support: 2015

- American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 132, S444-S464 (2015).
29. Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, Allen M, Baskett PJ, Becker L, Bossaert L, DeLooz 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 WH. 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* 84, 960-975 (1991).
  30. 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, Serz F, Tibballs J, Timerman S, Truitt T, Zideman D; international liaison committee on resuscitation; American heart association; European 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 template for resuscitation registries: A statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 110, 3385-3397 (2004).
  31. Valenzuela TD, Roe DJ, Cretin S, Spaite DW & Larsen MP. Estimating effectiveness of cardiac arrest interventions: a logistic regression survival model. *Circulation* 96, 3308-3313 (1997).
  32. De Maio VJ, Stiell IG, Wells GA & Spaite DW; Ontario prehospital advanced life support study group. Optimal defibrillation response intervals for maximum out-of-hospital cardiac arrest survival rates. *Ann. Emerg. Med.* 42, 242-250 (2003).
  33. Pell JP, Sirei JM, Marsden AK, Ford I & Cobbe SM. Effect of reducing

- ambulance service response times on deaths from out of hospital cardiac arrest: cohort study. *BMJ*. 322, 1385–1388 (2001).
34. Gold LS, Fahrenbruch CE, Rea TD & Eisenberg MS. The relationship between time to arrival of emergency medical services (EMS) and survival from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest. *Resuscitation* 81, 622–625 (2010).
  35. O' Keeffe C, Nicholl J, Turner J & Goodacre S. Role of ambulance response times in the survival of patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Emerg. Med. J.* 28, 703–706 (2011).
  36. Eisenberg MS, Bergner L & Hallstrom A. Cardiac resuscitation in the community. Importance of rapid provision and implications for program planning. *JAMA* 241, 1905–1907 (1979).
  37. Wissenberg M, Lippert FK, Folke F, Weeke P, Hansen CM, Christensen EF, Jans H, Hansen PA, Lang-Jensen T, Olesen JB, Lindhardsen J, Fosbol EL, Nielsen SL, Gislason GH, Kober L & Torp-Pedersen C. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 310, 1377–1384 (2013).
  38. Sasson C, Rogers MA, Dahl J & Kellermann AL. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Cir. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 3, 63–81 (2013).
  39. Schalk R, Meininger D, Ruesseler M, Oberndörfer D, Walcher F, Zacharowski K, Latasch L & Byhahn C. Emergency airway management in trauma patients using laryngeal tube suction. *Prehosp. Emerg. Care* 15, 347–350 (2011).
  40. Jokela J, Nurmi J, Genzwuerker HV & Castren M. Laryngeal tube and intubating laryngeal mask insertion in a manikin by first-responder trainees after a short video-clip demonstration. *Prehosp. Disaster Med.* 24, 63–66 (2009).
  41. Brimacombe JR. Problems with the laryngeal mask airway: prevention and management. *Int. Anesthesiol. Clin.* 36, 139–154 (1998).
  42. Bass RR, Allison EJ & Hunt RC. The esophageal obturator airway: a reassessment of use by paramedics. *Ann. Emerg. Med.* 11, 358–360 (1982).

43. Vezina MC, Trepanier CA, Nicole PC & Lessard MR. Complications associated with the esophageal-tracheal Combitube in the pre-hospital setting. *Can. J. Anesth.* 54, 124-128 (2007).
44. Tang W, Weil MH, Sun S, Noc M, Yang L & Gazmuri RJ. Epinephrine increases the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Circulation* 92, 2089-2093 (1995).
45. Angelos MG, Butke RL, Panchal AR, Torres CAA, Blumberg A, Schneider JE & Aune SE. Cardiovascular response to epinephrine varies with increasing duration of cardiac arrest. *Resuscitation* 77, 101-110 (2008).
46. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ & Lauer MS. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA* 284, 1392-1398 (2000).
47. Ristagno G, Sun S, Tang W, Castillo C & Weil MH. Effects of epinephrine and vasopressin on cerebral microcirculatory flows during and after cardiopulmonary resuscitation. *Crit. Care. Med.* 35, 2145-2149 (2007).
48. Wik L, Kramer-Johansen J, Myklebust H, Sorebo H, Svensson L, Fellows B & Steen PA. Quality of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 293, 299-304 (2005).
49. Abella BS, Alvarado JP, Myklebust H, Edelson DP, Barry A, O' Hearn N, Hoek TLV & Becker LB. Quality of cardiopulmonary resuscitation during in-hospital cardiac arrest. *JAMA* 293, 305-310 (2005).
50. Odegaard S, Kramer-Johansen J, Blomley A, Myklebust H, Nysaether J, Wik L & Steen PA. Chest compressions by ambulance personnel on chests with variable stiffness. *Resuscitation* 74, 127-134 (2007).
51. Lowenstein CJ, Morrell CN & Yamakuchi M. Regulation of Weibel-Palade body exocytosis. *Trends Cardiovasc. Med.* 15, 302-308 (2005).
52. Schneiderman J, Adar R & Savion N. Changes in plasma tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor activity during acute arterial occlusion associated with ischemia. *Thromb. Res.* 62, 401-408 (1991).
53. Schneiderman J, Eguchi Y, Adar R & Sawdey M. Modulation of fibrinolytic system by major peripheral ischemia. *J. Vasc. Surg.* 19, 516-524 (1994).
54. Kooistra T, Schrauwen Y, Arts J & Emeris JJ. Regulation of endothelial cell t-PA synthesis and release. *Int. J. Hematol.* 59, 233-255 (1994).



55. Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A & Bollaert PE. Relation between muscle Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* 365, 871–875 (2005).