

# 博士論文

電氣的除細動抵抗性の心室細動/無脈性心室頻拍成人  
患者の生存に対するアミオダロンおよびニフェカ  
ラントの有効性評価

平成 31 年 3 月

佐藤 志帆

岡山大学大学院  
医歯薬学総合研究科  
病態制御科学専攻  
博士課程

## 参考論文

Meta-analysis of the efficacies of amiodarone and nifekalant in shock-resistant ventricular fibrillation and pulseless ventricular tachycardia.

Sato S, Zamami Y, Imai T, Tanaka S, Koyama T, Nimura T, Chuma M, Koga T, Takechi K, Kurata Y, Kondo Y, Izawa-Ishizawa Y, Sendo T, Nakura H, Ishizawa K, *Sci Rep.*, 4;7(1), 12683, doi:10.1038/s41598-017-13073-0, 2017.

## 目次

略語	4
序章	5
第1章 電氣的除細動抵抗性の VF/pVT 成人患者の生存に対する AMD および NIF の有効性評価 (メタ解析)	11
第2章 電氣的除細動抵抗性の VF/pVT 成人患者の生存に対する AMD の有効性評価 (レセプトデータベースを用いた多変量解析)	44
終章	62
謝辞	65
引用文献	66

## 略 語

略語	英語表記	日本語表記
95% CI	95% confidence interval	95%信頼区間
AED	Automated external defibrillator	自動体外式除細動器
AMD	Amiodarone hydrochloride	アミオダロン塩酸塩（静注用）
ACLS	Advanced cardiovascular life support	二次救命処置
BLS	Basic life support	一次救命処置
ECMO	Extra-corporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
IABP	Intra-aortic balloon pumping	大動脈バルーンパンピング
ICU	Intensive care unit	集中治療室
IPTW	Inverse probability of treatment weighing	傾向スコア逆数重み付け
LID	Lidocaine hydrochloride	リドカイン塩酸塩
NIF	Nifekalant hydrochloride	ニフェカラント塩酸塩
OR	Odds ratio	オッズ比
PS80	Polysorbate 80	ポリソルベート 80
pVT	Pulseless ventricular tachycardia	無脈性心室頻拍
RCT	Randomized controlled trial	ランダム化比較試験
SE	Standard error	標準誤差
VF	Ventricular fibrillation	心室細動

## 序 章

心停止とは心臓と呼吸が停止した状態である。救命のために実施する心肺蘇生には心臓マッサージや人工呼吸、自動体外式除細動器（Automated external defibrillator, AED）を用いた電氣的除細動などがあり、これらを迅速かつ適切に実施することが心停止患者を救命する上で非常に重要な要素となる。心停止患者の救命率は、蘇生開始が1分遅れるごとに7-10%程度低下するとされている<sup>1)</sup>。平成29年度総務省消防庁発表では、日本国内における心停止患者数は約12万人であり、原因が心原性の割合は約60%、目撃有りの場合の1ヵ月生存率は約13%であった<sup>2)</sup>。心原性心停止の原因としては心室細動（Ventricular fibrillation, VF）または無脈性心室頻拍（Pulseless ventricular tachycardia, pVT）が大部分を占めるとされる<sup>3)</sup>。

心肺蘇生法は、主に一般市民が行う一次救命処置（Basic life support, BLS）と医師や看護師、救急救命士等の有資格者が行う二次救命処置（Advanced cardiovascular life support, ACLS）に分けられる。BLSでは人工呼吸や胸骨圧迫、AEDを用いた電氣的除細動等が実施され、ACLSでは気管挿管を含む人工呼吸や胸骨圧迫、電氣的除細動、エピネフリンなどの昇圧剤投与といった様々な医療行為が実施される。さらに医師が行うACLSでは、電氣的除細動に抵抗性を示すVFまたはpVTに対してアミオダロン（Amiodarone, AMD）またはニフェカラン（Nifekalant, NIF）、リドカイン（Lidocaine, LID）などの抗不整脈薬の投与が考慮される<sup>4,5)</sup>。なおACLSではVFとpVTの治療法は同じであり区別して扱っていないため<sup>4,5)</sup>、本研究においてもVF/pVTと表記し両病名を区別せずに扱うこととする。

Vaughan Williams分類では、AMDとNIFはⅢ群抗不整脈薬に、LIDはⅠ群抗不整脈薬に分類される。作用機序としては、AMDはカリウムやナトリウム、カルシウムなどのイオンチャネルや交感神経（ $\alpha$ ,  $\beta$ ）受容体を遮断するマルチチャネル遮断薬、NIFは

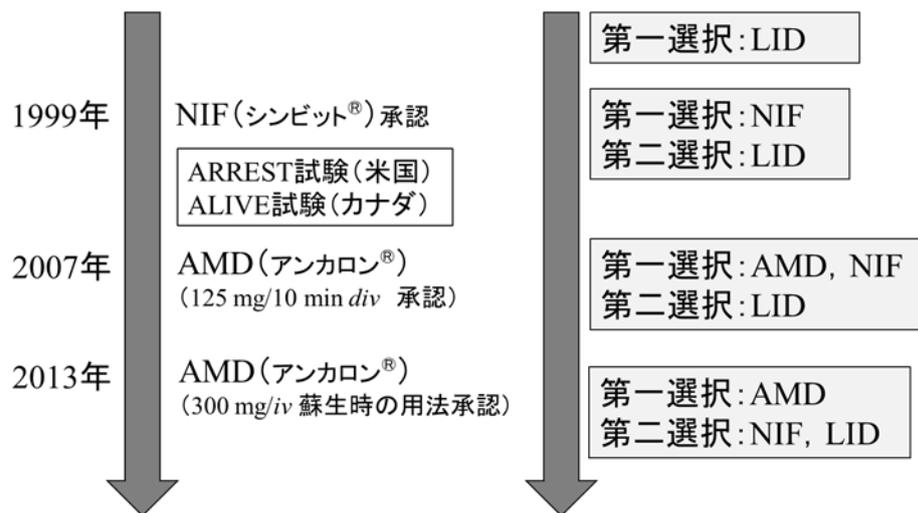
カリウムチャンネル遮断薬, LID はナトリウムチャンネル遮断薬である. またこれらの抗不整脈薬は, 心筋における興奮伝導抑制作用や不応期延長作用によって頻脈性不整脈を停止させるが, NIF と LID が主にリエントリー (興奮旋回) 型不整脈に有効であるのに対し, AMD はリエントリー型だけでなくトリガードアクティビティ (撃発活動) 型不整脈にも有効とされている. さらに主な副作用は, AMD は血圧低下や徐脈, NIF は QT 延長やトルサード・ド・ポアンツ, LID は精神障害などがある<sup>6-9)</sup>.

米国やカナダで実施された大規模ランダム化比較試験 (Randomized controlled trial, RCT) である ARREST 試験<sup>21)</sup> や ALIVE 試験<sup>22)</sup>, ROC-ALPS 試験<sup>32)</sup>, 日本で実施されたコホート研究である SOS-KANTO 2012 試験<sup>35)</sup> では, 院外発生 VF 患者の生存入院 (= 短期生存) がプラセボまたは LID 投与群よりも AMD 投与群で有意に高かったことが報告されている. また日本で実施されたコホート研究である RELIF 試験<sup>43)</sup> では, 院内発生 VF 患者の自己心拍再開 (= 短期生存) が LID 投与群よりも NIF 投与群で有意に高かったことが報告されている. しかしいずれの臨床研究においても, 最も重要なアウトカムである生存退院 (= 長期生存) に対する有効性を証明することができなかった. アウトカムについて補足であるが, 通常心停止患者の予後は短期生存と長期生存に分けて評価され, 短期生存としては除細動成功や洞調律復帰, 自己心拍再開, VF/pVT 停止, 生存入院, 3 時間生存, ICU 入室, 24 時間生存などが含まれ, 長期生存としては 30 日生存や生存退院, 1 年生存などが含まれる.

米国の蘇生ガイドラインである 2015 American Heart Association (AHA) Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) and Emergency Cardiovascular Care (ECC)<sup>4)</sup> では, 電氣的除細動抵抗性 VF/pVT に対して, 第一選択薬として AMD (初回投与量 300 mg/急速静注), 第二選択薬として LID (初回投与量 1~1.5 mg/kg/急速静注) の投与を推奨している (推奨度クラス IIb). 一方日本の蘇生ガイドラインである Japan Resuscitation

Council (JRC) 蘇生ガイドライン 2015<sup>5)</sup> では、第一選択薬は米国同様に AMD (弱い推奨, 中等度のエビデンス) であるが、第二選択薬として LID または NIF (初回投与量 0.3 mg/kg/5 分かけて静注) (推奨度: 弱い推奨, 非常に低いエビデンス) としている点  
 が異なる。

AMD と NIF の日本における承認状況と VF/pVT 治療における位置づけを図 1 に示す。



**図1 日本におけるAMD及びNIFの承認状況と電氣的除細動抵抗性VF/pVT治療における第一選択薬の変遷**

AMD は 1976 年にフランスで初めて承認されて以来、120 ヶ国以上で承認されている。しかし日本においては承認が大幅に遅れたため、NIF や LID が VF/pVT 治療における中心的な役割を果たしていた。LID は経験的に VF/pVT 治療に用いられてきたが、NIF が承認された 1999 年以降は LID よりも優れた効果が報告されるようになり<sup>36,42)</sup>、第一選択薬を NIF、第二選択薬を LID と位置付けた日本独自の蘇生プロトコルが浸透していた。AMD が日本で承認された 2007 年以降は、JRC 蘇生ガイドライン 2010<sup>10)</sup> において第一選択薬を AMD または NIF、第二選択薬を LID と位置付けられた。しかし当時の承認された AMD の投与法は初回投与量 125 mg/10 分かけて静注であり、国際的なガイドライ

ンで推奨されている蘇生時の投与方法である初回投与量 300 mg/急速静注は承認外の投与方法であった。このため日本の医療現場では、AMD を承認された投与方法（初回投与量 125 mg/10 分かけて静注）で投与する場合や、承認外の投与方法（300 mg/急速静注）で投与する場合など様々な投与方法が混在する時代が続いた。2013 年に日本で AMD の蘇生時の投与方法（初回投与量 300 mg または 5 mg/kg/急速静注）が追加承認され、欧米諸国と足並みを揃えることになった<sup>11)</sup>。その後改訂された JRC 蘇生ガイドライン 2015 では、第一選択薬として AMD、第二選択薬として LID または NIF と変更され、NIF は第一選択薬から第二選択薬へと引き下げられた。

NIF は日本以外の国では承認されていない。そのため VF/pVT に対する有効性に関して臨床研究が幾つかあるものの研究数自体非常に少なく、未だに AMD の様な大規模 RCT が実施されていない。これらを踏まえると蘇生における NIF の有効性に関するエビデンスは非常に弱いと考える。一方 AMD は患者数が 500 人規模の大規模 RCT（ARREST 試験、ALIVE 試験、ROC-ALPS 試験）が数件行われているため、有効性に関するエビデンスは NIF よりも多いと考えられるが、全体的な研究数が多いとは言えない状況であり、エビデンスが十分とは言い難い現状にある。抗不整脈薬の有効性に関する臨床研究が少ない理由として、蘇生行為中は非常に緊迫した状況であり時間的・人員的に大きく制限されることや、心停止の発生率自体が高くないため患者数の確保が難しいこと、倫理的な面で治療群と対照群で割り付けしにくいことなどが挙げられる。これらの理由により蘇生領域では、臨床研究数自体少ない上にサンプルサイズの小さな研究や非 RCT（コホート研究やケースコントロール研究など）の割合が多くを占めるものとする。表 1 に VF/pVT 患者の生存に対する AMD または NIF の有効性について、各々

の研究が報告している効果を著者が一覧としてまとめたものを示す。ARREST 試験や ALIVE 試験などの大規模 RCT では VF 患者の短期生存に対する AMD の有効性が認め

**表1 抗不整脈薬とプラセボやリドカイン(LID)との効果比較一覧**

	短期生存※	長期生存※	研究報告数(研究デザイン)
アミオダロン (AMD)	○	○	なし
	○	×	3報(大規模RCT), 1報(小規模RCT) 4報(非RCT)
	×	×	6報(非RCT)
ニフェカラン (NIF)	○	○	3報(非RCT)
	○	×	2報(小規模RCT), 7報(非RCT)
	×	×	なし

※抗不整脈薬で増加効果あり○、増加効果なし×と表現

られたものの、その後実施されたコホート研究やケースコントロール研究などの非 RCT では効果を再現できず効果が一致していない。NIF についてもコホート研究である SOS-KANTO 2012 試験や RCT<sup>36,42)</sup> では VF 患者の短期生存に対する有効性が認められているが、短期生存だけでなく重要アウトカムである長期生存に対しても有効であると報告している非 RCT も存在していることから効果が一致していない。これらのことから現時点において、AMD と NIF はエビデンスが不十分であり効果が一致して得られていないまま、心停止患者の治療に用いられていると言える。

前述した問題点を解決する手段として著者は、研究の効果を統計的に統合するメタ解析や大規模な診療報酬明細(レセプト)データベースを利用した疫学研究が有用であると考えた。メタ解析は複数の研究のアウトカムを統合して包括的に分析するものであり、Cochrane Review を代表とするエビデンスレベルの最も高い推定値が得られる研究デザ

インとされ、サンプルサイズの増加による検出力の向上や薬剤有効性の全体像が把握できる利点がある<sup>12)</sup>。また大規模レセプトデータベースは国内の医療機関を受診した患者情報や医療情報が膨大に集積されているビッグデータの一つであり、薬剤の処方動向や発生数の少ない疾患を対象とした解析、倫理的に臨床研究が実施困難な疾患を対象とした解析に適している。そこで著者は、電氣的除細動抵抗性 VF/pVT 患者における AMD および NIF の生存に対する有効性に関する新たな知見を得ることを目的に、メタ解析およびレセプトデータベースを用いた多変量解析を行った。具体的な目的については以下に示す。

#### 目的①

電氣的除細動抵抗性 VF/pVT 患者における AMD の生存に対する有効性について、メタ解析およびレセプトデータベースを用いた多変量解析を行い、蘇生ガイドラインにおいて推奨の根拠となっている大規模 RCT の結果(短期生存に対する AMD の増加効果)と一致するかを調査し有効性に関するエビデンス強化を図る。また、長期生存に対する AMD の増加効果が認められない研究報告は多くあるが、単一研究ではサンプルサイズの問題で効果が検出されなかった可能性がある。メタ解析にてサンプルサイズを増加させて AMD の長期生存に対する効果を明らかにする。

#### 目的②

NIF について、未だに大規模 RCT が実施されておらず、臨床研究数自体少ないことから、短期生存および長期生存に対する効果をメタ解析およびレセプトデータベースを用いた多変量解析にて明確にし、有効性に関するエビデンス強化を図る。

# 第1章 電氣的除細動抵抗性の VF/pVT 成人患者の生存に対する AMD および NIF の有効性評価（メタ解析）

## 1-1 緒言

序章では、蘇生時における抗不整脈薬の有効性評価に関する問題点として研究数が少ないこと、患者数の確保が難しいこと、薬剤の効果が一貫して得られていないことを挙げた。そして、これらを解決する手段の一つとしてメタ解析が有用であると考えた。メタ解析は複数の研究の効果（アウトカム）を統計学的手法にて定量的に統合し解析する方法であり、患者数が確保できず本来有意な現象であってもその有意性を統計学的に検出できない場合に、検出力（パワー）不足を解消し統計学的有意性を検出しやすくする利点がある<sup>12)</sup>。また効果が研究ごとにばらついて一貫性が得られていない場合に俯瞰的に効果を評価できる利点もある。特に RCT を用いたメタ解析は、根拠に基づく医療（EBM）においてエビデンスレベルの最も高い根拠とされており様々なガイドライン等の作成・改訂時に用いられている。

蘇生時における抗不整脈薬の有効性に関して幾つかの先行研究のメタ解析<sup>13-19)</sup>が報告されているものの、幾つかの問題点が見受けられる。まず NIF に関する研究報告の大部分を解析に組み込んでいない先行研究<sup>13,14,16-19)</sup>が見受けられた点である。特に日本語で記載された研究報告を組み込んだ先行研究は皆無であった。NIF は日本でのみ使用されるため、英語よりも日本語で記載された原著論文やその他の報告が多くを占めており、海外の研究者にとっては言語的な障壁（言語バイアス）となるものと推察する。さらにメタ解析の手法に関して、バイアスリスクの検討などが適切に行われていない先行研究のメタ解析<sup>15)</sup>が見受けられた点である。よってこれらの問題点により、先行研究では抗不整脈薬（特に NIF）についての真の効果を評価できていない可能性があると考えられる。

そこで本章では, 多くの先行研究で除外された日本語記載の研究報告を加え, VF/pVT 成人患者の生存に対する AMD と NIF の有効性を評価するためにメタ解析を行った.

## 1-2 方法

本研究は、国際的なガイドラインである「システマティックレビューおよびメタアナリシスのための優先的報告項目（Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis :PRISMA）声明」に基づいて計画実行した<sup>20)</sup>。

### 1) 臨床疑問（PICO）の設定、研究のスクリーニングおよび採択

本研究のメタ解析に含む研究のデザインは次のように設定した。患者（**Patient**）は電氣的除細動抵抗性のVF/pVT成人患者とし、治療（**Intervention**）はAMD投与またはNIF投与とした。比較（**Comparison**）はLID投与やプラセボ投与、その他の抗不整脈薬投与をまとめて**Control**とした。アウトカム（**Outcome**）は除細動成功や洞調律復帰、VF/pVT停止、自己心拍再開、3時間生存、生存入院、ICU入室等を短期生存とし、30日生存や1年生存、生存退院を長期生存とした（図2）。

<b>P (patient)</b>	: <b>Adult shock-resistant VF/ pVT patients</b>
<b>I (intervention)</b>	: <b>Amiodarone, Nifekalant</b>
<b>C (comparison)</b>	: <b>Control</b> (Lidocaine, placebo, other antiarrhythmic drugs)
<b>O (outcome)</b>	: <b>Short-term survival</b> (Defibrillation success, recovery to sinus rhythm, VF/ pVT termination, return of spontaneous circulation, 3-hour survival, survival to hospital/ICU admission, 24-hour survival) <b>Long-term survival</b> (30-day survival, 1-year survival, survival to hospital discharge)

図2 臨床疑問(PICO)の設定

AMD, NIF, 心肺停止, VF, pVT の検索キーワードを用い、Pubmed や医学中央雑誌, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) の文献データベース上で研究の検索を行った。またハンドサーチや未発表データの検索も同時に行った。さらに、研究は原著論文に限定せず学会報告等も含めて検索し、言語については特に制限しなかつ

た. 検索期間は1948年1月から2016年8月までとし, スクリーニングは2名で行った. データベース検索で抽出した研究についてタイトルおよびアブストラクトの内容を確認し, 重複した報告やPICOに合致しない報告, 動物実験などを除外した (一次スクリーニング). 次に研究報告の全文に目を通し, 小児を対象とした研究やControlの設定が無い研究, アウトカムが無い研究を除外し (二次スクリーニング), 最終的に33報の研究をメタ解析に採択した. スクリーニング過程については図3に示す.

採択研究からは筆頭著者氏名や出版年, 研究デザイン, 治療レジメン, およびアウトカム等の情報を抽出した (表2).

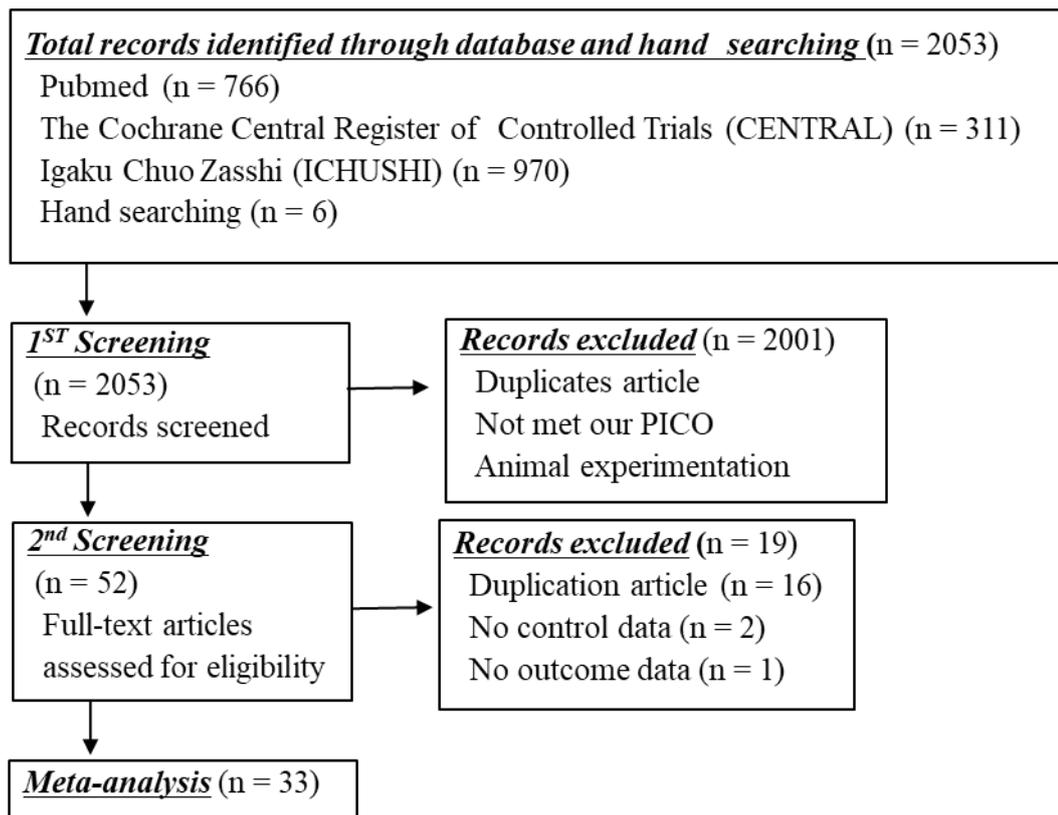


図3 研究の検索及びスクリーニング過程

表 2 メタ解析・採択研究の概要

First author, year of publication	Study design, period	Settings	Inclusion of patients	Intervention	Control	Outcomes
<b>Kudenchuk, 1999</b> <sup>21)</sup> (ARREST)	<b>RCT, DB,</b> 1994-1997	Two cities in the United States	OHCA, shock-resistant VF/pVT	<b>AMD</b> 300 mg, n = 246	<b>Placebo</b> (PS80), n = 258	SHA, SHD
<b>Dorian, 2002</b> <sup>22)</sup> (ALIVE)	<b>RCT, DB,</b> 1995-2001	A multitiered out-of-hospital emergency response system in Canada	OHCA, shock-resistant VF	<b>AMD</b> 5 mg/kg + placebo, n = 180	<b>LID</b> + placebo (PS80) , n = 167	SHA, SHD
<b>Somberg, 2002</b> <sup>23)</sup>	<b>RCT, DB,</b> 4-years	63 centers from Canada, Hungary and United States	Shock-resistant VT	PS80 free <b>AMD</b> 150 mg/ 2 min, n = 18	<b>LID</b> 100 mg/2 min, n = 11	VT termination
<b>Perzanowski, 2003</b> <sup>24)</sup>	<b>Case-control,</b> 1999-2002	A large diverse geographic area in the United States	OHCA, shock-resistant VT/VF	<b>AMD</b> , n = 152	<b>No AMD</b> , n = 102	ROSC
<b>Skrifvars, 2004</b> <sup>25)</sup>	<b>Cohort, US,</b> 2000-2	Helsinki EMS system in Finland	OHCA, shock-resistant VF/pVT	<b>AMD</b> 300 mg, n = 75	<b>No AMD</b> , n = 105	SHA, SHD
<b>Pollak, 2006</b> <sup>26)</sup>	<b>Case-control,</b> 2years	Two centers in Canada	IHCA, VF/pVT	<b>AMD</b> , n = 36	<b>No AMD</b> , n = 59	ROSC, SHD
<b>Rea, 2006</b> <sup>27)</sup>	<b>Case-control,</b> 2000-2	Three centers in the United States	IHCA, VF/pVT	<b>AMD/bolus</b> , n = 74	<b>LID</b> , n = 79	SHD
<b>Piccini, 2011</b> <sup>28)</sup>	<b>Case-control,</b> 1994-7	GUSTO IIB and GUSTO III trials	IHCA, shock-resistant VF/VT	<b>AMD</b> (+ LID), n = 160	<b>No AMD</b> , n = 966	3-hr survival, 25- day survival

<b>Kubo, 2011</b> <sup>29)</sup>	<b>Case-control,</b> 2007-10	Nagoya City University Hospital in Japan	OHCA, shock-resistant VF/VT	<b>AMD</b> 300 mg/bolus or 125 mg/10 min, n = 20	<b>No AMD</b> , n = 17	ROSC, SHD
<b>Watanabe, 2011</b> <sup>30)</sup>	<b>Case-control,</b> 2007-9	Okazaki Municipal Hospital in Japan	OHCA, refractory VF	<b>AMD</b> 125 mg/10 min, n = 16	<b>No AMD</b> , n = 19	SHA, 30-day survival
<b>Huang, 2015</b> <sup>31)</sup>	<b>Case-control,</b> 2004-11	The Taiwan National Health Insurance Research Database	OHCA, shock-resistant VF/pVT	<b>AMD</b> , n = 6459	<b>No AMD</b> , n = 19517	1-year survival
<b>Kudenchuk, 2016</b> <sup>32)</sup> (ROC-ALPS)	<b>RCT, DB,</b> 2012-5	Ten cities in the United States	OHCA, shock-resistant VF/pVT	PS80 free <b>AMD</b> 300 mg, n = 974	<b>LID</b> , n = 993 or <b>Placebo</b> , n = 1059	SHA, SHD
<b>Tahara (1), 2010</b> <sup>33)</sup>	<b>Case-control,</b> 1994-2009	Yokohama City University Hospital in Japan	OHCA, shock-resistant VF	<b>AMD</b> 300 mg, n = 30, or <b>NIF</b> 0.3 mg/kg, n = 103	<b>LID</b> , n = 78	SHA, SHD
<b>Ito, 2010</b> <sup>34)</sup>	<b>Case-control,</b> 2001-8	Toho University in Japan	OHCA, shock-resistant VF	<b>AMD</b> 300 mg/1 min, n = 11 or <b>NIF</b> 0.3 mg/kg/1 min, n = 10	<b>LID</b> , n = 7	Defibrillation success, SHD
<b>Amino, 2015</b> <sup>35)</sup> (SOS-KANTO 2012)	<b>Cohort, US,</b> 2012-3	67 hospitals in Japan	OHCA, shock-resistant VF/VT	<b>AMD</b> 150-300 mg, n = 380 or <b>NIF</b> , n = 47	<b>LID</b> , n = 73	SHA
<b>Amino, 2003</b> <sup>36)</sup>	<b>RCT,</b> 2000-1	Tokai University Hospital in japan	OHCA, shock-resistant VF/VT	<b>NIF</b> 0.15-0.3 mg/kg/5 min, n = 11	<b>LID or Procainamide</b> , n = 21	Defibrillation success, SHD
<b>Igarashi, 2003</b> <sup>37)</sup>	<b>Case-control,</b> 2001-2	Toho University Hospital in japan	OHCA, shock-resistant VF	<b>NIF</b> 0.3 mg/kg/1 min, n = 7	<b>LID</b> , n = 9	Defibrillation success, SHD
<b>Shimizu, 2004</b> <sup>38)</sup>	<b>Case-control,</b> 2000-2	Saitama Red Cross Hospital in Japan	OHCA, shock-resistant VF	<b>NIF</b> 0.3 mg/kg/5 min, n = 27	<b>No NIF</b> , n = 53	SHA, SHD

<b>Igarashi, 2006</b> <sup>39)</sup> (SOS-KANTO 2002)	<b>Cohort</b> , US, 2002-3	58 hospitals in Japan	OHCA, shock-resistant VF	<b>NIF</b> , n = 100	<b>No NIF</b> , n = 944	SHA, SHD
<b>Ando, 2005</b> <sup>40)</sup>	<b>Case-control</b> , 1996-2003	Kokura Memorial Hospital in Japan	IHCA, shock-resistant VF/VT	<b>NIF</b> , n = 30	<b>No NIF</b> , n = 33	SHD
<b>Tahara, 2006</b> <sup>41)</sup>	<b>Case-control</b> , 1997-2004	Yokohama City University Hospital in Japan	OHCA, shock-resistant VF	<b>NIF</b> , n = 55	<b>LID</b> , n = 65	SHA, SHD
<b>Yoshioka, 2006</b> <sup>42)</sup>	<b>RCT</b> , 2000-3	Tokai University Hospital in Japan	OHCA/IHCA, shock-resistant VF/pVT	<b>NIF</b> 0.15 mg/kg/5 min, n = 21	<b>LID</b> or <b>Procainamide</b> or <b>Mg</b> , n = 33	Defibrillation success
<b>Tahara (2), 2010</b> <sup>33)</sup> (SOS-KANTO 2002)	<b>Cohort</b> , US, 2002-4	Hospitals participating in SOS-KANTO 2002 study in Japan	OHCA, shock-resistant VF	<b>NIF</b> , n = 38	<b>LID</b> , n = 274	SHA, SHD
<b>Tahara (3), 2010</b> <sup>33)</sup> (SOS-KANTO VF/VT Study)	<b>Cohort</b> , US, 2005	Hospitals participating in SOS-KANTO VF/VT Study in Japan	OHCA, shock-resistant VF/VT	<b>NIF</b> 0.15 mg/kg, n = 14	<b>LID</b> , n = 12	SHA, SHD
<b>Shiga, 2010</b> <sup>43)</sup> (RELIEF)	<b>Cohort</b> , 2005-8	Hospitals participating in RELIEF study in Japan	IHCA, shock-resistant VF/VT	<b>NIF</b> , n = 27	<b>LID</b> , n = 28	ROSC, SHD
<b>Yamazaki, 2010</b> <sup>44)</sup>	<b>Case-control</b> , 2003-9	Kawasaki Saiwai Hospital in Japan	IHCA, shock-resistant VF/pVT	<b>AMD</b> , n = 11	<b>NIF</b> , n = 29	VF/pVT termination, 30 day-survival
<b>Amino, 2010</b> <sup>45)</sup>	<b>RCT</b> , 2007-9	Tokai University hospital in Japan	OHCA, shock-resistant VF	<b>AMD</b> 125 mg/5 min, n = 15	<b>NIF</b> 0.15 mg/kg /5 min, n = 15	SHA, SHD

<b>Mera, 2010</b> <sup>46)</sup>	<b>Case-control,</b> 2007-9	Kyorin University Hospital in Japan	IHCA, shock-resistant VF/VT	<b>AMD</b> , n = 44	<b>NIF</b> , n = 36	VF/pVT termination
<b>Hayakawa, 2011</b> <sup>47)</sup>	<b>Case-control,</b> 2008-10	Saitama Red Cross Hospital in Japan	OHCA, shock-resistant VF	<b>AMD</b> 150-300 mg, n = 17	<b>NIF</b> , n = 7	ROSC
<b>Yamamoto, 2012</b> <sup>48)</sup>	<b>Case-control,</b> 2009-10	Fujita Hearth University Hospital in Japan	OHCA, shock-resistant VF/VT	<b>AMD</b> , n = 25	<b>NIF</b> , n = 14	ROSC, SHD
<b>Takenaka, 2013</b> <sup>49)</sup>	<b>Case-control,</b> 2005-12	Hirakatakousai Hospital in Japan	Shock-resistant VT	<b>AMD</b> , n = 30	<b>NIF</b> , n = 32	Defibrillation success
<b>Harayama, 2014</b> <sup>50)</sup>	<b>Case-control,</b> 2005-11	Hospital of University of Occupational and Environmental Health in Japan	OHCA, shock-resistant VF	<b>AMD</b> /1 min, n = 11	<b>NIF</b> /1 min, n = 14	SHA, SHD
<b>Tagami, 2016</b> <sup>51)</sup>	<b>Case-control,</b> 2007-13	The Japanese Diagnosis Procedure Combination inpatient database in Japan	OHCA, shock-resistant VF	<b>AMD</b> , n = 2353	<b>NIF</b> , n = 608	SHA

RCT, randomized controlled trials; DB, double-blind; Cohort, cohort studies; US, utstein-style; Case-control, case-control studies; OHCA, out-of-hospital cardiac arrest; IHCA, in-hospital cardiac arrest; VF, ventricular fibrillation; pVT, pulseless ventricular tachycardia; AMD, amiodarone; NIF, nifekalant; LID, lidocaine; PS80, polysorbate 80; Mg, magnesium; ROSC, return of spontaneous circulation; SHA, survival to hospital admission; SHD, survival to hospital discharge.

## 2) 採択研究の質（バイアスリスク）の評価

研究の結果を誤った方向に導く誤差は、系統誤差（バイアス）とランダム誤差（偶然）に分けられ、系統誤差であるバイアスは偏りであり暴露因子とアウトカムの関係を強く歪める要因となる<sup>12)</sup>。バイアスには言語バイアスや選択バイアス、引用バイアス、公表バイアス、多重公表バイアスなど様々あるが、メタ解析ではこれらのバイアスリスク評価を研究ごとに行う必要がある。低いバイアスリスクの研究は“質の高い研究”，高いバイアスリスクの研究は“質の低い研究”，不明バイアスリスクの研究は“質の不明な研究”とされる。採択研究のバイアスリスク評価は、研究ごとに各領域で評価した後、全ての領域が低バイアスリスクに該当する場合は低バイアスリスクの研究、一つでも高バイアスリスクに該当する場合は高バイアスリスクの研究、低バイアスリスクと不明バイアスリスクが混在する場合や全て不明バイアスリスクの場合は、不明バイアスリスクの研究と評価した。バイアスリスク評価は RCT（ランダム化比較試験）と非 RCT（コホート研究またはケースコントロール研究）に分けて行った。

### ①RCT のバイアスリスク評価

RCT のバイアスリスクの評価は、Cochrane Collaboration risk of bias tool<sup>52)</sup> を用いて行い、領域（ランダム割付けの方法は適切か、割付け方法の隠蔽化は適切か、割付け内容の盲検化はされているか、脱落者・除外者の扱い、研究前に予め決められたアウトカムで結果を報告しているか、それ以外の起こりうるバイアス）ごとに評価した。

### ②非 RCT のバイアスリスク評価

非 RCT のバイアスリスクの評価は Risk of Bias Assessment tool for Non-randomized Studies (RoBANS)<sup>53)</sup> を用いて行い、領域（参加者の選択は適切か、主要な交絡変数が適切に検討されているか、暴露の測定は適切か、アウトカム評価の盲検化は適切か、不完全なアウトカムデータの取り扱いが適切か、アウトカムの選択は適切か）ごとに評価

した。

### 3) メタ解析による効果評価, 異質性の評価, 公表バイアスの評価

メタ解析にはソフトウェアの Review Manager 5.1<sup>®</sup> (The Cochrane Collaboration) を用い、AMD 群 vs. Control 群, NIF 群 vs. Control 群, AMD 群 vs. NIF 群で薬効比較を行った。まず各研究のアウトカムである短期生存および長期生存のオッズ比を変量効果モデルで重み付け後に統合し、統合オッズ比とした。効果の比較は統合オッズ比および 95% 信頼区間 (95% CI) にて評価した。メタ解析の結果はフォレストプロット (森林プロット) で表示し、黒い正方形■は中央値がオッズ比の推定点、面積が重み、横線が 95% CI を示している。また黒い菱形◆は中央値が統合オッズ比の推定点、面積が重み付けの大きさ、横幅が 95% CI を示している。なおメタ解析におけるアウトカムの重み付け平均法には固定効果モデルと変量効果モデルがあるが、通常、統合する全ての研究の母集団が同じであると仮定できる場合には固定効果モデル、統合する全ての研究の母集団が異なると仮定できる場合には変量効果モデルを選択する<sup>12)</sup>。今回メタ解析に用いた研究は異なる国々や年代、蘇生ガイドラインで実施されていたため母集団は異なると考え、変量効果モデルを用いることとした。

研究間の効果のばらつきを表す異質性の評価は  $I^2$  統計量で行い、 $I^2$  統計量が 50% 以上の時に異質性が高いと評価した。 $I^2$  統計量はコ克蘭の統計量 Q から自由度を引いたものを 100% 表示したものであり、 $I^2$  統計量は通常、0~25% を “異質性が低い”, 25~50% を “異質性が中等度”, 50~75% を “異質性が高い”, 75%~100% を “異質性が非常に高い” と評価される<sup>12)</sup>。今回は 50% 以上を “異質性が高い” と設定し、異質性が高いと評価した比較においては異質性の原因探索のためにサブグループ解析を行った。

公表バイアスは出版バイアスとも呼ばれ、良い研究結果の場合と悪い研究結果の場合で公表されやすさが異なる現象である。公表バイアスの可能性は通常、ファンネルプロ

ット評価法や Trim and Fill 法, フェイルセーフ数 fail-safe N 法などを用いて検出される。特にファンネルプロット評価法は, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) システムにおいて採用されている。GRADE システムはシステムティックレビューや診療ガイドラインにおけるエビデンス総体の質を等級付けし医療に関する推奨をグレーディングするシステムであり, 90 以上の専門学会やガイドライン作成機関で採用されている標準的手法である<sup>54)</sup>。今回は公表バイアスの評価法としてファンネルプロット評価法を用いることとし, ファンネルプロットの非対称性について視覚的・統計学的な評価を行った。ファンネルプロットは横軸にオッズ比, 縦軸に標準誤差 (standard error, SE) を研究ごとにプロットし, 各研究のサンプルサイズが大きいかほど SE は小さくなり, 公表バイアスが存在しない場合はじょうご (ファンネル) を逆さにした様な左右対称の形状を示すとされる。視覚的評価では, 得られたファンネルプロットを目視で確認し非対称性の有無を評価した。また統計学的評価では, Egger らの報告<sup>55)</sup>に基づいた直線回帰法でファンネルプロットの非対称性検定を行い,  $p < 0.1$  である時に非対称性あり (=公表バイアスの可能性あり) と評価した。統計処理には R metafor software (Software Foundation's GNU General Public License) を用いた。通常, 公表バイアスの評価は解析精度上, メタ解析に 10 報以上の研究が含まれている場合に行うべきであるため<sup>54)</sup>, 10 報以下の場合には実施しないこととした。

#### 4) サブグループ解析 (メタ解析)

異質性評価で異質性が高いと評価した比較において, 研究デザインを RCT と非 RCT とで分けた場合, Control 群をプラセボ投与と LID 投与に分けた場合でサブグループ解析を行い, 統合オッズ比と 95% CI の差異を調査した。

### 1-3 結果

採択研究 33 報のうち、7 報が RCT<sup>21,22,23,32,36,42,45)</sup>、26 報が非 RCT (コホート研究<sup>25,33,35,39,43)</sup>、ケースコントロール研究<sup>24,26,27,28,29,30,31,33,34,37,38,40,41,44,46,47,48,49,50,51)</sup>) であり、全体の 79%は非 RCT が占めていた。また全ての研究は約 20 年の間に実施されていた (1994-2015 年)。

#### 1) 採択研究のバイアスリスク評価

採択研究 33 報のうち、RCT では 3 報を低バイアスリスク、3 報を高バイアスリスク、1 報を不明バイアスリスクと評価した (表 3)。非 RCT では 2 報を低バイアスリスク、12 報を高バイアスリスク、12 報を不明バイアスリスクと評価した (表 4)。

表 3 RCT のバイアスリスク評価 (コクランバイアス評価ツール)

Comparison	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants, personal and outcome assessors	Incomplete outcome data addressed	Selective outcome reporting	Other potential threats to validity	Assessment of risk of bias across study
<b><i>AMD vs. Control</i></b>							
Kudenchuk, 1999 (ARREST)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	<b>Low</b>
Dorian, 2002 (ALIVE)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	<b>Low</b>
Kudenchuk, 2016 (ROC-ALPS)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	<b>Low</b>
Somberg, 2002	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low	<b>Unclear</b>
<b><i>NIF vs. Control</i></b>							
Amino, 2003	High	High	High	Unclear	Unclear	Low	<b>High</b>
Yoshioka, 2006	High	High	High	Unclear	Unclear	Unclear	<b>High</b>
<b><i>AMD vs. NIF</i></b>							
Amino, 2010	High	High	High	Unclear	Unclear	Low	<b>High</b>

表 4 非 RCT のバイアスリスク評価 (The risk of bias assessment for non-randomized studies (RoBANS))

Comparison	Selection of participants	Confounding variables	Measurement of exposure	Blinding of outcome assessments	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Assessment of risk of bias across study
<b><u>AMD vs. Control</u></b>							
Piccini, 2011	Low	Low	Low	Low	Low	Low	<b>Low</b>
Perzanowski, 2003	High	Unclear	Unclear	Low	Unclear	High	<b>High</b>
Skrifvars, 2004	Low	High	Low	Low	Low	Low	<b>High</b>
Pollak, 2005	Low	High	Low	Low	Low	Low	<b>High</b>
Rea, 2006	Low	High	Low	Low	Unclear	Low	<b>High</b>
Huang, 2015	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear	High	<b>High</b>
Kubo, 2011	Low	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	<b>Unclear</b>
Watanabe, 2011	Low	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	<b>Unclear</b>
<b><u>NIF vs. Control</u></b>							
Shimizu, 2004	Low	High	Low	Low	Low	Low	<b>High</b>
Ando, 2005	High	Low	Low	Low	Low	Low	<b>High</b>
Igarashi, 2006 (SOS-KANTO 2002)	Low	High	Low	Low	Unclear	Low	<b>High</b>
Tahara, 2006	High	High	Low	Low	Low	Low	<b>High</b>
Shiga, 2010 (RELIEF)	High	High	Low	Low	Low	Low	<b>High</b>
Igarashi, 2003	Low	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	<b>Unclear</b>

Tahara (2), 2010 (SOS-KANTO 2002)	Low	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	<b>Unclear</b>
Tahara (3), 2010 (SOS-KANTO VF/VT study)	Low	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	<b>Unclear</b>
<b><u>AMD vs. NIF</u></b>							
Harayama, 2014	Low	High	Low	Low	Low	Low	<b>High</b>
Yamazaki, 2010	Low	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	<b>Unclear</b>
Mera, 2010	Low	Unclear	Low	Low	Unclear	Unclear	<b>Unclear</b>
Hayakawa, 2011	Low	Unclear	Low	Low	Unclear	Unclear	<b>Unclear</b>
Yamamoto, 2012	Low	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	<b>Unclear</b>
Takenaka, 2013	Low	Unclear	Low	Low	Unclear	Unclear	<b>Unclear</b>
Tagami, 2016	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	<b>Unclear</b>
<b><u>AMD vs. NIF vs. Control</u></b>							
Amino, 2015 (SOS-KANTO 2012)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	<b>Low</b>
Tahara (1), 2010	High	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	<b>High</b>
Ito, 2010	Low	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	<b>Unclear</b>

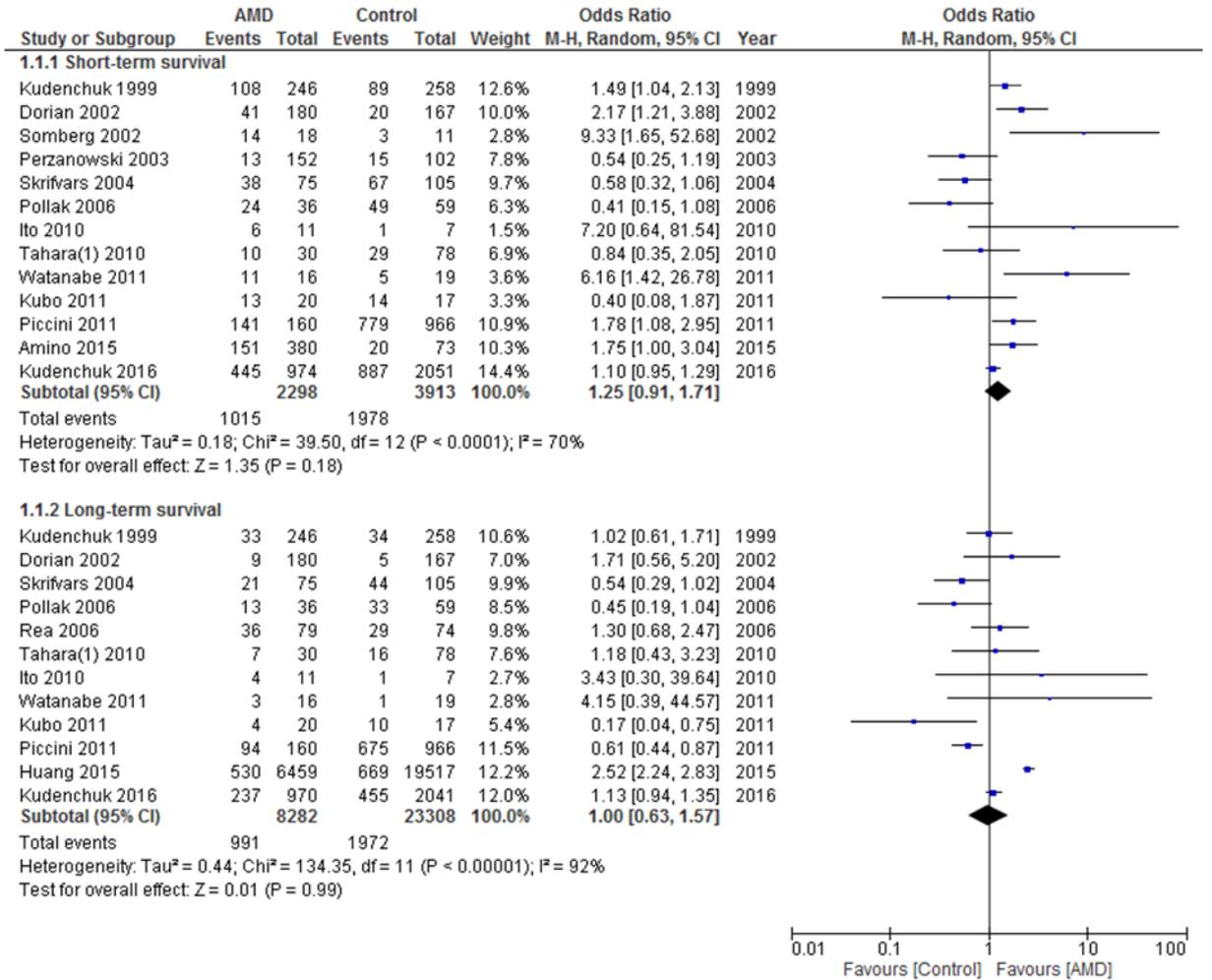
## 2) メタ解析および異質性評価, 公表バイアス評価

### ①AMD 群 vs. Control 群

統合に用いた研究は米国やカナダ, ハンガリー, フィンランド, 台湾, 日本を含む様々な国で実施された研究であった. RCT は米国 (ARREST 試験, ROC-ALPS 試験) やカナダ (ALIVE 試験) で実施された大規模 RCT が 3 報, 米国で実施された RCT が 1 報であった. 非 RCT は日本 (SOS-KANTO 2012 試験) やフィンランドで実施されたコホート研究が 2 報, 日本や米国, カナダ, 台湾などで実施されたケースコントロール研究が 9 報であった. また全患者数は AMD 群 8,831 人, Control 群 23,510 人であった. さらに各研究のバイアスリスクは低バイアスリスクが 5 報, 高バイアスリスクが 6 報, 不明バイアスリスクが 4 報であった (表 3, 表 4).

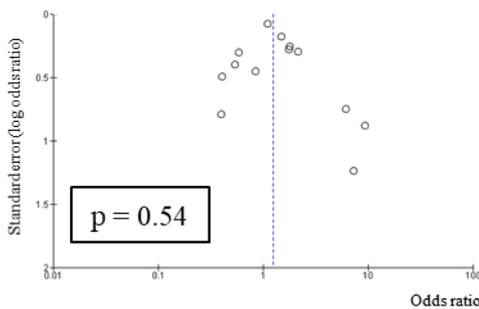
Control 群と比較して AMD 群では, 短期生存 (統合 OR : 1.25, 95% CI : 0.91-1.71) および長期生存 (統合 OR : 1.00, 95% CI : 0.63-1.57) で有意な差は認められなかった (図 4a). また異質性評価では, 短期生存 ( $I^2 = 70\%$ ) および長期生存 ( $I^2 = 92\%$ ) であり, いずれにおいても高い異質性が認められた. 公表バイアス評価では, 短期生存において, ファンネルプロットの非対称性は統計学的 ( $p = 0.54$ ) および視覚的に認められなかった. さらに長期生存において, ファンネルプロットの非対称性は, 視覚的には著しい非対称性は認められなかったが, 統計学的 ( $p = 0.09$ ) に認められた. これらの結果から, 公表バイアスは短期生存において可能性が低く, 長期生存において可能性ありと評価した (図 4b).

a) メタ解析結果



b) 公表バイアス評価結果

Short-term survival



Long-term survival

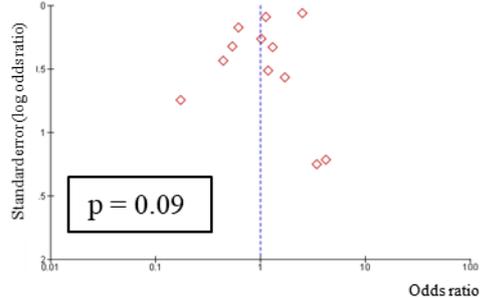


図4 短期生存および長期生存に対するAMD群とControl群の比較

a) フォレストプロット

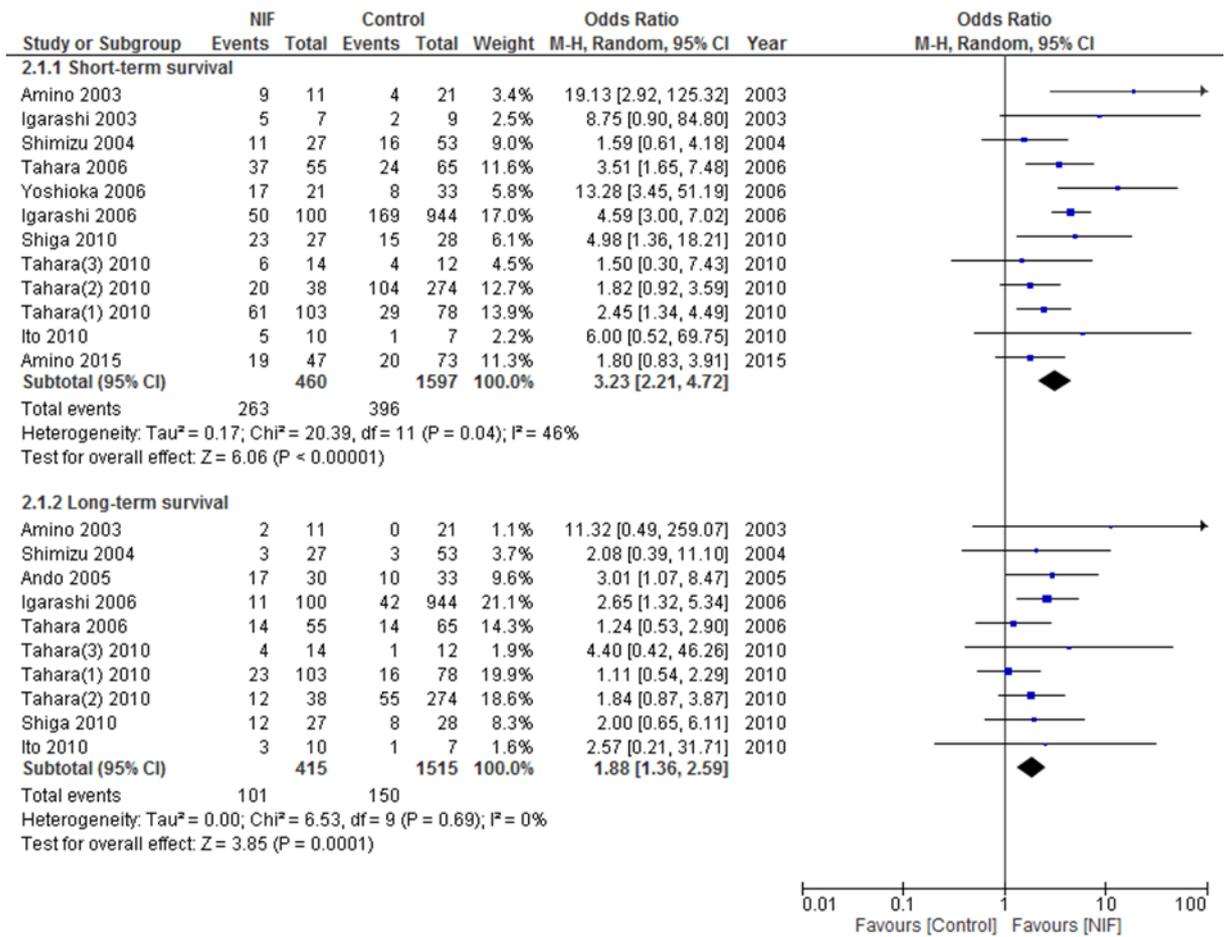
b) ファンネルプロットおよびEgger's testによるファンネルプロットの非対称性検定 (有意水準  $p < 0.1$ )

## ②NIF 群 vs. Control 群

統合した研究は全て日本で実施された研究であった。RCTはRCT 2報のみであった。非 RCTは SOS-KANTO 2002 試験や SOS-KANTO 2012 試験, RELIEF 試験などを含むコホート研究が 5 報, ケースコントロール研究が 6 報であった。また全患者数は NIF 群 490 人, Control 群 1,630 人であった。さらに各研究のバイアスリスクは低バイアスリスクが 1 報, 高バイアスリスクが 8 報, 不明バイアスリスクが 4 報であった (表 3, 表 4)。

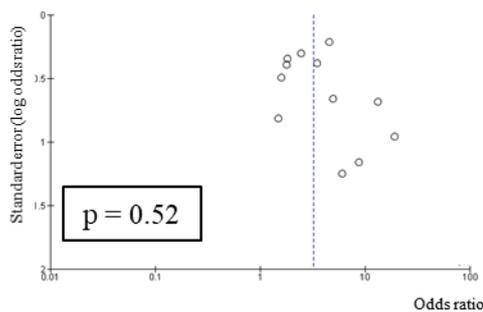
Control 群と比較して NIF 群では, 短期生存 (統合 OR : 3.23, 95% CI : 2.21-4.72) および長期生存 (統合 OR : 1.88, 95% CI : 1.36-2.59) が有意に高かった (図 5a)。また異質性評価では, 短期生存 ( $I^2 = 46\%$ ) および長期生存 ( $I^2 = 0\%$ ) であり, いずれにおいても高い異質性は認められなかった。公表バイアス評価では, 短期生存において, ファンネルプロットの非対称性は視覚的および統計学的 ( $p = 0.52$ ) に認められなかった。さらに長期生存において, ファンネルプロットの非対称性は統計学的 ( $p = 0.13$ ) に認められなかったものの視覚的には認められた。これらの結果から, 公表バイアスは短期生存において可能性が低く, 長期生存において可能性ありと評価した (図 5b)。

a) メタ解析結果



b) 公表バイアス評価

Short-term survival



Long-term survival

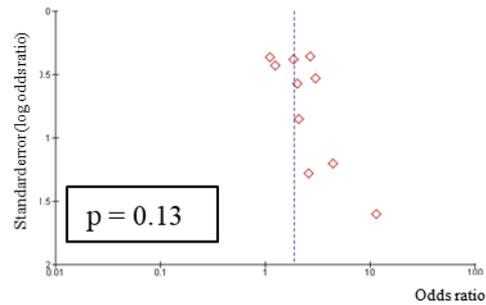


図5 短期生存および長期生存に対するNIF群とControl群の比較

a) フォレストプロット

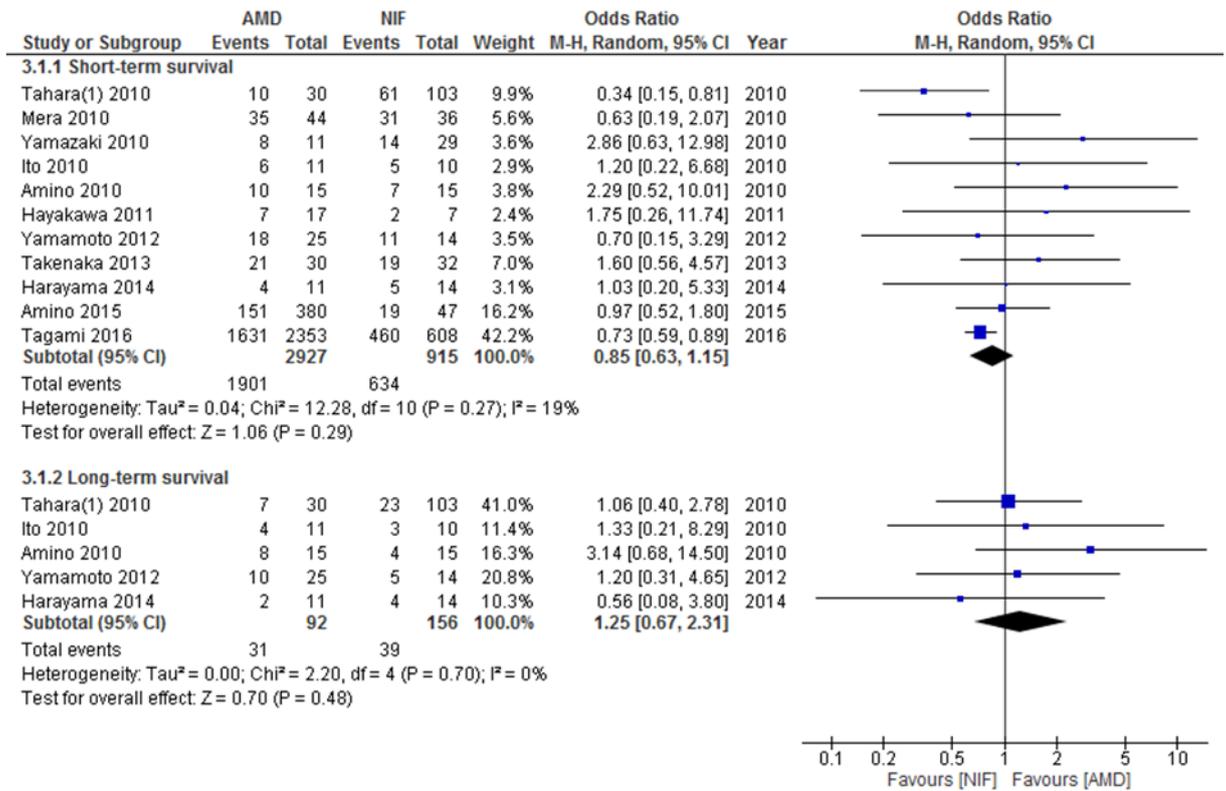
b) ファンネルプロットおよび Egger's test によるファンネルプロットの非対称性検定 (有意水準  $p < 0.1$ )

### ③AMD 群 vs. NIF 群

統合した研究は全て日本で実施された研究であった。RCTは1報のみであった。非RCTはコホート研究（SOS-KANTO 2012 試験）が1報、ケースコントロール研究が9報であった。また全患者数はAMD群2,927人、NIF群915人であった。さらに各研究のバイアスリスクは低バイアスリスクが1報、高バイアスリスクが3報、不明バイアスリスクが7報であった（表3、表4）。

AMD群と比較してNIF群では、短期生存（統合OR：0.85，95% CI：0.63-1.15）および長期生存（統合OR：1.25，95% CI：0.67-2.31）で有意な差は認められなかった（図6a）。また異質性評価は短期生存（ $I^2 = 19\%$ ）および長期生存（ $I^2 = 0\%$ ）であり、いずれにおいても高い異質性は認められなかった。公表バイアス評価では、短期生存において、ファンネルプロットの非対称性は統計学的（ $p = 0.14$ ）および視覚的に認められなかった。長期生存については、研究数が5報のみであったため、公表バイアスの評価は行わなかった。これらの結果から、公表バイアスは短期生存において可能性が低いと評価し、長期生存においては不明と評価した（図6b）。

### a) メタ解析結果



### b) 公表バイアス評価結果

Short-term survival

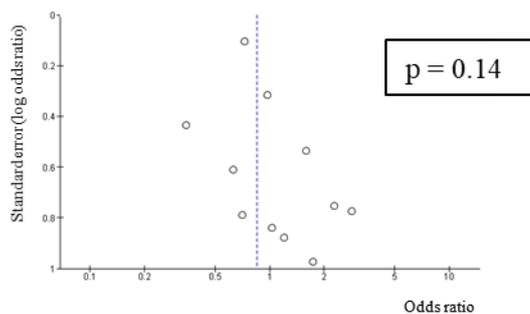


図6 短期生存および長期生存に対するAMD群とNIF群の比較

a) フォレストプロット

b) ファンネルプロットおよび Egger's test によるファンネルプロットの非対称性検定 (有意水準  $p < 0.1$ )

### 3) サブグループ解析 (メタ解析)

AMD 群 vs. Control 群の比較におけるメタ解析では、短期生存および長期生存に対して両群間に有意な差は認められなかったが、高い異質性(短期生存 70%, 長期生存 95%)が認められたことから、異質性の原因探索のためサブグループ解析を行った。

#### ①RCTのみで解析した場合、非 RCTのみで解析した場合 (図 7)

RCTのみで解析したサブグループには、米国やカナダで実施された大規模 RCT である ARREST 試験や ALIVE 試験、ROC-ALPS 試験などが含まれていた。また非 RCT のみで解析したサブグループには、日本で実施されたコホート研究である SOS-KANTO 2012 試験など様々な国で実施されたコホート研究やケースコントロール研究が含まれていた。

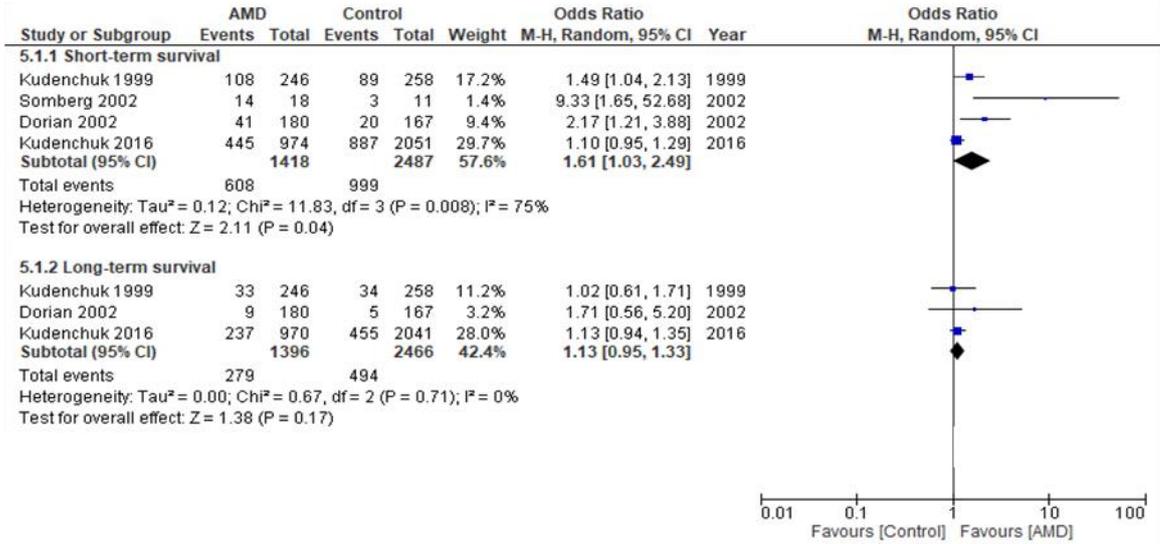
**短期生存** ; RCTのみで解析した場合、Control 群と比較して AMD 群では短期生存が有意に高かった (統合 OR : 1.61, 95% CI : 1.03-2.49)。異質性は高いままであったが、AMD 優位の範囲内で効果がばらついていた ( $I^2=75%$ ) (図 7a)。非 RCTのみで解析した場合、短期生存に対して両群間で有意な差は認められなかった (統合 OR : 1.04, 95% CI : 0.61-1.77)。異質性は高いままであった ( $I^2=71%$ ) (図 7b)。

**長期生存** ; RCTのみで解析すると、Control 群と比較して AMD 群では長期生存が高い傾向が認められたが、有意ではなかった (統合 OR : 1.13, 95% CI : 0.95-1.33) (図 7a)。異質性は減少した ( $I^2=0%$ )。非 RCTのみで解析すると、両群間で長期生存に対して有意な差は認められなかった (統合 OR : 0.93, 95% CI : 0.46-1.87)。異質性は高いままであった ( $I^2=92%$ ) (図 7b)。

短期生存に対する AMD の効果は、RCTのみで解析した場合は認められたが、非 RCTのみで解析した場合は認められず、効果の乖離が認められた。長期生存に対しては、RCTのみ解析した場合は AMD で高い傾向が認められたが有意ではなく、非 RCTのみ

で解析した場合は AMD の効果が認められなかった。

a) RCT



b) 非RCT

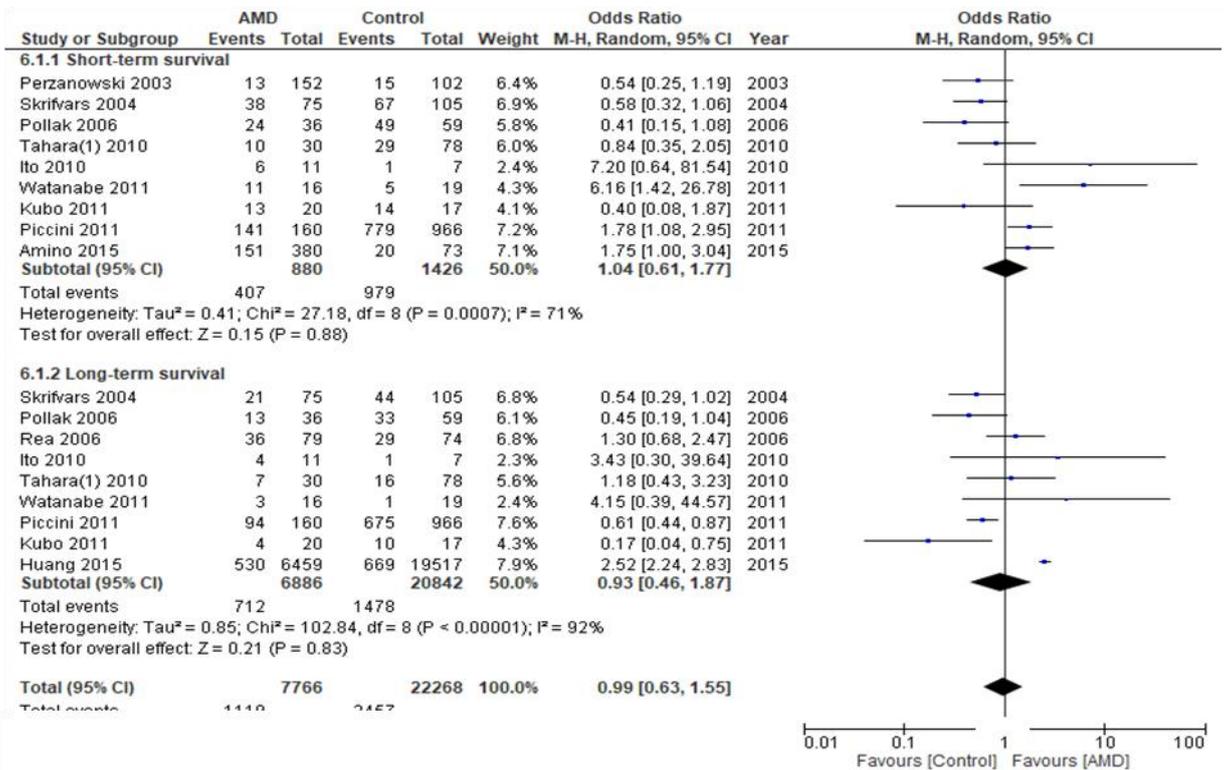


図7 サブグループ解析 (AMD群 vs. Control群)

a) 研究をRCTに限定してメタ解析

b) 研究を非RCTに限定してメタ解析

## ②Control 群をプラセボのみで解析した場合、LID のみで解析した場合 (図 8)

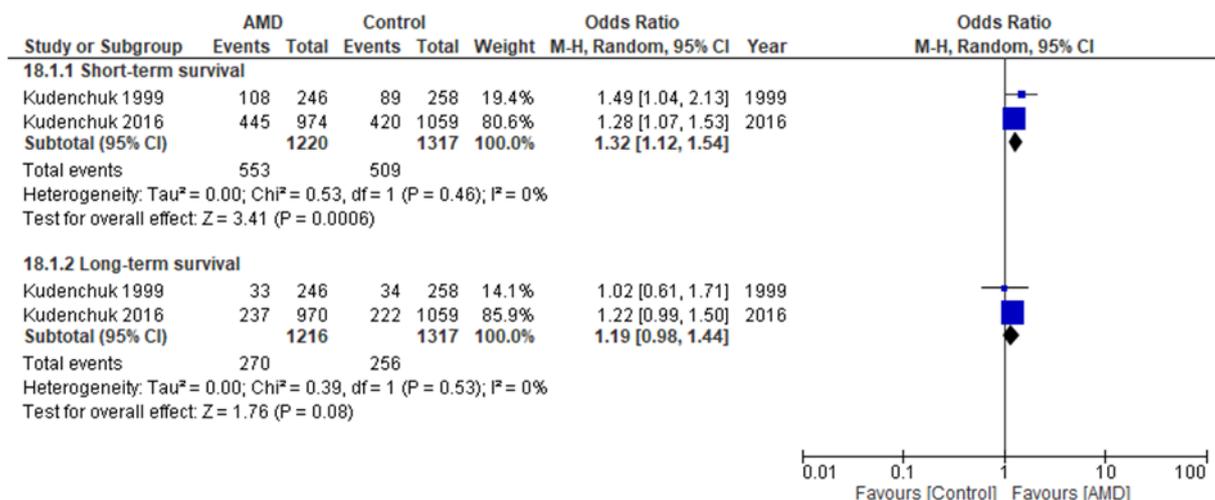
Control 群をプラセボのみで解析したサブグループには、米国で実施された大規模 RCT である ARREST 試験や ROC-ALPS 試験が含まれていた。Control 群を LID のみで解析したサブグループには、米国で実施された大規模 RCT である ALIVE 試験や ROC-ALPS 試験、日本で実施されたコホート研究である SOS-KANTO 2012 試験を含むコホート研究やケースコントロール研究などが含まれていた。

**短期生存** ; Control 群をプラセボのみで比較すると、AMD 群では短期生存が有意に高かった (統合 OR : 1.32, 95% CI : 1.12-1.54)。異質性は減少した ( $I^2=0\%$ ) (図 8a)。Control 群を LID のみで比較すると、AMD 群では短期生存が高い傾向が認められたが有意ではなかった (統合 OR : 1.65, 95% CI : 0.96-2.83) (図 8b)。異質性は高いままであった ( $I^2=74\%$ )。

**長期生存** ; Control 群をプラセボのみで比較すると、AMD 群では長期生存が高い傾向が認められたものの有意ではなかった (統合 OR : 1.19, 95% CI : 0.98-1.44) (図 8a)。異質性は減少した ( $I^2=0\%$ )。一方 Control 群を LID のみで比較すると、両群間で長期生存に対して有意な差は認められなかった (統合 OR : 1.09, 95% CI : 0.90-1.32) (図 8b)。異質性は減少した ( $I^2=0\%$ )。

短期生存に対する AMD の効果は、Control 群をプラセボのみで解析した場合は認められたが、LID のみの場合は認められず、効果の乖離が認められた。長期生存に対しては、Control 群をプラセボのみで解析した場合は、AMD で増加傾向が認められたが有意ではなく、Control 群が LID のみで解析した場合は、AMD の効果は認められなかった。

a) プラセボ



b) LID

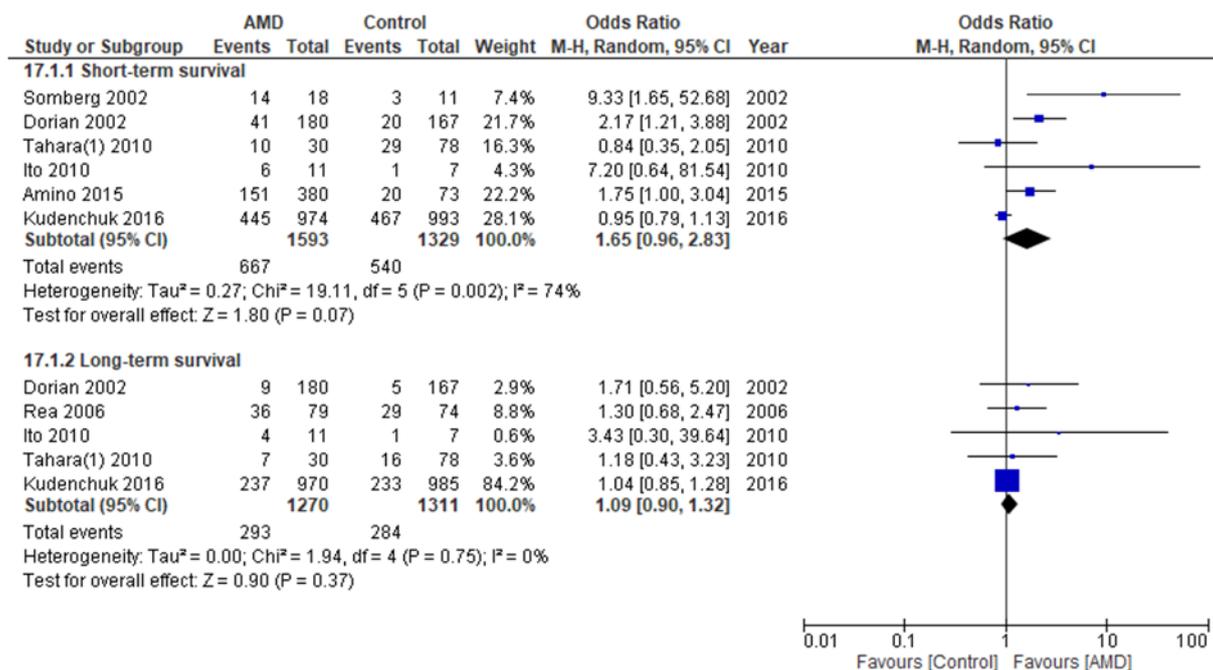


図8 サブグループ解析(AMD群 vs. Control群)

a) プラセボをControl群としている研究に限定してメタ解析

b) LIDをControl群としている研究に限定してメタ解析

## 1-4 考察

今回、多くの先行研究<sup>13,14,16-19)</sup>で除外されていた日本語記載の研究報告を加えてメタ解析を行った結果、電氣的除細動抵抗性 VF / pVT 成人患者の生存に対する、AMD の短期生存の増加効果を認めることはできなかった、この結果は蘇生ガイドラインにおいて推奨の根拠となっている大規模 RCT (ARRET 試験, ALLIVE 試験) の結果とは異なったものであった。またサンプルサイズを増加させてメタ解析を行ったが、長期生存に対する AMD の増加効果は認められず、大規模 RCT と一致した結果であった。一方 NIF は、短期生存に対してだけでなく長期生存に対しても増加効果が認められた。AMD と NIF の直接比較では、短期生存および長期生存に対する効果に差は認められなかった。今回のメタ解析によって得られた結果について以下のように考察する。

### 1) AMD について

米国とカナダで実施された大規模 RCT である ARREST 試験や ALIVE 試験では、AMD は院外発生 VF 患者の長期生存を改善しなかったが短期生存を有意に増加させた<sup>21,22)</sup>。これらの結果から多くの国の蘇生ガイドラインでは、電氣的除細動抵抗性 VF/pVT 患者に対する第一選択薬を AMD と位置づけている。しかし今回の解析では短期生存・長期生存いずれにおいても AMD の有効性を見出すことはできなかった。ただし AMD の短期生存に対する有効性は、RCT のみで解析した場合や Control 群をプラセボ投与のみで解析した場合には認められた。これらの結果の理由として以下の要因の影響を考えた。

#### ①交絡因子の影響

今回メタ解析に統合した研究は非 RCT が全体の約 80%を占めていた。そしてそれらの非 RCT では心停止患者の生存に深く関連する因子 (=交絡因子) を考慮した多変量解析を行った研究はわずか 1 報<sup>28)</sup>であった。交絡因子としては、年齢や性別、偶然居

合わせた人による心肺蘇生（＝バイスタンダーCPR）の有無，エピネフリン投与量，除細動や薬物投与までの時間，入院後の治療などが含まれる<sup>1-5,62,63</sup>。RCTでは治療群と対照群の患者割り付けがランダムに行われ，未知の因子を含む交絡因子を群間で調整することが可能であるが，非RCTでは交絡因子を考慮した解析を行わなければ真の薬効評価を行うことができない。今回の解析ではAMDの短期生存に対する有効性はRCTに限定した場合のみ認められたため、非RCTでは群間における患者背景に差が生じ交絡因子が薬効評価に影響を及ぼした可能性がある（例えばControl群よりもAMD群の方がより難治性の患者が含まれていたなど）。

### ②Control群におけるプラセボとLIDの違い

米国で行われた大規模RCTであるROC-ALPS試験では，AMDはプラセボよりも院外VF患者の短期生存を有意に増加させ，長期生存に対しても増加傾向を示したが，LIDと比較した場合はどちらのアウトカムにおいても有意な差は認められなかった<sup>32</sup>。今回のサブグループ解析ではROC-ALPS試験も含めた解析を行っていることもあり，ROC-ALPS試験と同様の結果が得られた。AMDとLIDとの効果差は，プラセボとの効果差程には無い可能性がある。

### ③AMDの投与量と投与速度の違い

米国の蘇生ガイドラインである2015AHA Guidelines Update for CPR and ECCでは，電氣的除細動抵抗性VF/pVT患者に対して300mg/急速静注が推奨されている。しかし日本においてAMDの蘇生時の投与方法（初回投与量300mg/急速静注）が承認されたのは2013年であり，AMD承認の2007年から2013年までは，低用量や低速度投与（125mg/5～10分かけて静注，150～300mg/数秒～1分かけて静注）など様々な投与方法が行われていた。また日本では，徐脈や血圧低下などの副作用回避のために抗不整脈薬を低用量・低速度で投与することが慣例的に行われてきた。日本で実施されたコホート研究である

SOS-KANTO 2012 試験では、AMD 群を通常量（300 mg）と低用量（150 mg）に分けて解析しているが、通常量投与群よりも低用量投与群の方がより短期生存が高かった<sup>35)</sup>。日本では、海外承認量（300 mg）を減量せず追加承認した経緯があり、体格差が考慮されておらず日本人には投与量が多すぎる可能性もある。さらに AMD の投与速度については、急速ではなく緩徐に静注することで徐脈や血圧低下などの副作用を回避できるとの報告がある<sup>56)</sup>。今回の解析では、AMD の用量を通常量（300 mg）と低用量（150 mg）とで投与を分けて解析していた研究は SOS-KANTO 2012 試験のみであり、さらに投与速度について厳密に速度を記載している研究が皆無であったことから、投与量や投与速度ごとのサブグループ解析を行うことができなかったが、投与量と投与速度によっては AMD の効果が減弱している可能性がある。

#### ④添加剤（界面活性剤）の影響

AMD に添加されている界面活性剤のポリソルベート 80（PS80）は、動物実験<sup>57)</sup>やヒトを対象とした臨床研究<sup>58)</sup>において徐脈や血圧低下作用などの副作用が報告されている。今回解析に用いた RCT では、Control 群で PS80 を投与した ARREST 試験や ALIVE 試験、AMD 群として PS80 非含有 AMD を投与した ROC-ALPS 試験や米国で実施された RCT<sup>23)</sup> など、両群間で PS80 の影響を除外した研究が行われていた。このことから、RCT では PS80 の影響が除外され AMD 群と Control 群との効果差が検出され易かった可能性がある。非 RCT では Control 群に PS80 を投与することは不可能であり、PS80 が AMD の薬効に負の影響を及ぼして AMD 群と Control 群とで効果に差が出なかった可能性がある。2008 年に米国で PS80 非含有 AMD 製剤が承認され臨床的に用いられており、日本においては未承認であるが、今後はこの AMD 製剤を用いた臨床研究が増えていくものと考えられる。

以上のことから、電氣的除細動抵抗性 VF/pVT 患者の生存における AMD の効果につ

いて、今回のメタ解析では、蘇生ガイドラインにて推奨の根拠となっている大規模 RCT である ARRET 試験や ALLIVE 試験の結果（短期生存に対する AMD の増加効果）とは異なる結果が得られた。先行研究のメタ解析<sup>13-19)</sup>においても、本研究と同様に AMD の短期生存に対する増加効果を見出していなかった。しかし研究デザインを RCT に限定した場合や、プラセボとの比較に限定した場合に AMD の短期生存に対する増加効果が認められることを明らかにした。また今回の解析で、サンプルサイズを増加させて解析を試みたが、長期生存に対する AMD の増加効果は認められなかった。今回の解析には公表バイアスの可能性も否定できないという限界があるものの、ARREST 試験や ALIVE 試験、先行研究のメタ解析<sup>13-19)</sup>において長期生存に対する AMD の増加効果は認められていないことも考慮すると、単なる検出力不足ではなく AMD は長期生存に対して真に効果が無い可能性がある。VF/pVT 患者の予後改善のためにも、今後は AMD の至適な投与量や投与速度を明らかにするための臨床研究が早急に行われる必要があると考える。

## 2) NIF について

日本で実施されたコホート研究である RELIF 試験では、LID 群と比較して NIF 群では院内 VF 患者の短期生存が有意に高かったものの、長期生存には差が認められなかった<sup>43)</sup>。NIF は JRC ガイドライン 2015 において、電氣的除細動抵抗性 VF/pVT 患者に対する第二選択薬として位置づけられている。今回の解析では、NIF が短期生存のみならず長期生存に対しても有効であることが示唆された。先行研究のメタ解析<sup>14)</sup>では、NIF の短期生存および長期生存に対する増加効果を見出していなかった。本研究と比較して先行研究のメタ解析では、日本語記載の研究報告が除外されていたため、NIF の効果を正確に評価できていなかった可能性がある。今回の解析において NIF の効果に統計学的

有意性を検出することができた理由としてサンプルサイズを挙げる。統合に用いた NIF に関する研究は、サンプルサイズが 1 群当たり 100 人を上回る研究が 1 報のみ<sup>39)</sup> であり、単一研究では検出力 (パワー) 不足となり有意差の検出ができていなかった可能性がある。今回の解析で特に長期生存に対して増加効果が得られた理由として、NIF の即効的な効果と除細動閾値の低下作用<sup>58)</sup> を挙げる。除細動の閾値が低下するということは除細動が成功しやすくなるということである。日本で実施された研究では、VF 患者の除細動成功までの時間が AMD よりも NIF の方が短かったと報告している RCT<sup>45)</sup> とケースコントロール研究<sup>50)</sup> があることから、NIF は早期に自己心拍を再開させ長期生存を改善させた可能性が示唆された。しかし、解析には非 RCT を多く用いており大規模 RCT が実施されていないことから、NIF の効果を過大評価している可能性は否定できない。さらに長期生存において公表バイアスの可能性も否定できないという限界があるが、VF/pVT 患者の短期生存だけでなく長期生存に対しても NIF の増加効果が認められることを本研究で初めて明らかにした。

### 3) AMD と NIF について

日本で実施された RCT<sup>45)</sup> において、院外 VF 患者の短期生存および長期生存に対して AMD と NIF との間で効果差が認められなかった。今回の解析においても、同様に両群間の効果差は認められず先行研究のメタ解析<sup>14)</sup> と同様の結果であった。人工的に VF を誘発したブタを用いた実験<sup>60)</sup> では AMD 群よりも NIF 群で高い生存率であったが他の動物実験<sup>61)</sup> では両群間で効果差は認められなかった。今回の解析で統合された研究では、日本の高度な先端医療を提供する特定機能病院で行われた研究<sup>33,34,45,46,48,50)</sup> が多くを占めており、各々の施設では低用量・低速度投与 (AMD 125 mg/5 分かけて静注, AMD 150 mg/1 分かけて静注, NIF 0.15 mg/kg/1 分かけて静注) など独自の蘇生プロトコルが採用されていた。特定機能病院は一般病院と比較して、豊富な人的資源と医療資源

を心停止患者の治療に投入することが可能であり、心停止患者の生存率が高くなるものと推測される。この様な独自の投与プロトコルを採用した高度な医療機関における AMD と NIF の薬効比較は特殊な環境下で行われたものであり、結果を一般化して考えることは難しい。しかし RCT が 1 報のみでエビデンスとしては非常に弱く、長期生存において公表バイアスの可能性が不明という限界があるが、今回の解析結果から、少なくとも NIF が AMD と同等の効果を有することを明らかにした。

## 1-5 小括

今回のメタ解析では、電氣的除細動抵抗性 VF/pVT 患者の生存に対して、NIF が短期生存だけでなく長期生存に対しても増加効果があることを初めて明らかにした。また少なくとも NIF が AMD と同等の効果を有することを明らかにした。しかし NIF の有効性に関して大規模 RCT が行われていないことから効果を過大評価している可能性は否定できない。AMD については、蘇生ガイドラインにて推奨の根拠となっている大規模 RCT (ARRET 試験, ALLIVE 試験) の結果である短期生存の増加効果を今回の解析で得ることはできなかったが、RCT に限定して解析すると増加効果が認められた。この結果から、RCT と非 RCT で AMD の効果が乖離していることを本研究で初めて明らかにした。また今回のメタ解析で長期生存に対する AMD の効果は大規模 RCT の結果同様に得られず、サンプルサイズの問題ではなく、真に効果が無い可能性があると考えた。

## 1-6 研究の限界

- 1) 本解析には、様々な年代の様々な国、様々な蘇生ガイドラインに基づいて行われた研究が含まれている。
- 2) 多くの非 RCT を統合しているため、解析にバイアスが影響している可能性がある。
- 3) 対象患者を VF/pVT と設定したが、研究によっては血行動態の安定した VT など対象外の患者が含まれている可能性がある。
- 4) 対象患者を AMD または NIF の単独投与と設定したが、研究によっては両薬剤を併用した対象外の患者が含まれている可能性がある。

## 第2章 電氣的除細動抵抗性の VF/pVT 成人患者の生存に対する AMD の有効性評価（レセプトデータを用いた多変量解析）

### 2-1 緒言

蘇生に関する大規模な RCT を実施することは時間的・人力的要因により非常に困難である。また、単一施設のみでの研究では患者数の確保が難しいのが現状である。近年ビッグデータと呼ばれる大規模データベースに蓄積された情報を用いた研究が盛んに行われ、様々な臨床上有用な発見が為されている。特に医療情報を多く含む医療データベースは蘇生領域において患者数が確保しやすいという点から有用である可能性が高い。医療データベースは、国内では診療報酬明細書（レセプト）データベースが広く研究に用いられ、このデータベースには国内の医療機関を受診した患者の情報（年齢、性別、投薬、検査、処置、病名など）の膨大な記録が蓄積されており、処方動向の解析や発生数の少ない疾患の解析に適している。国内レセプトデータベースには、株式会社日本医療データセンター（Japan Medical Data Center, JMDC）が管理運営する JMDC Claims Database や厚生労働省が管理運営する診断群分類包括評価（Diagnosis Procedure Combination, DPC）データベース、レセプト情報・特定健診等情報データベースなどがある。心停止患者に対する抗不整脈薬の有効性を国内のレセプトデータベースを用いて評価した研究報告は 1 報あるが、この報告では AMD と NIF で効果に差が認められなかった<sup>51)</sup>。第 1 章で得られた知見では、電氣的除細動抵抗性 VF/pVT 患者の短期生存および長期生存に対して NIF が有効であることが示唆され、AMD は RCT や Control 群をプラセボのみに限定した場合に短期生存に対する有効性が認められた。そして AMD の有効性が RCT と非 RCT とで乖離した要因の一つとして、非 RCT において交絡因子を調整した多変量解析を行った研究が少なかったことを問題として挙げた。

以上の事を踏まえ、電氣的除細動抵抗性の VF/pVT 成人患者の生存に対する AMD の有効性を、レセプトデータベースを用いた多変量解析にて評価した。また、AMD および NIF の国内における処方動向の調査も併せて行った。

## 2-2 方法

本研究は、岡山大学の倫理審査委員会（No.105056）の承認を得て計画実行した。

### 1) レセプトデータベース

国内レセプトデータベースの一つである、JMDC Claims Database を用いて患者スクリーニングおよび患者情報の抽出を行った。JMDC Claims Database は、JMDC が契約している複数の健康保険組合から寄せられたレセプト（入院、外来、調剤）および健診情報を保持しており、累計患者数は 2015 年 11 月時点において約 300 万人（日本人口の約 2%）となっている<sup>64)</sup>。

### 2) 処方動向調査

JMDC Claims Database 上において、2005 年 1 月～2014 年 5 月までの期間に AMD または NIF を処方された患者の検索を行い、処方人数や性別、処方された病院の規模（病床数）などの情報を抽出した。対象患者は VF/pVT 患者に限定せず調査を行った。

### 3) 患者スクリーニング

International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems（ICD：疾病および関連保健問題の国際統計分類）は、世界保健機関（World Health Organization, WHO）が作成した分類であり、2018 年における最新の分類は ICD-10 である<sup>65)</sup>。JMDC Claims Database 上において、最初に傷病名（ICD10 疾病細分類コード）を VF（I490）、VT（I472）、心停止（I469）として患者検索を行った。次に診療行為（早見表コード）をカウンターショック（J047）として患者検索を行った。また、処方医薬品名をエピネフリンとして患者検索を行った。得られた傷病名と診療行為、処方医薬品名の全てに該当する患者を、除細動抵抗性の VF/pVT 患者として抽出した。処方医薬品名エピネフリンを患者抽出に用いた理由としては、通常 VF/pVT の治療目的で行う非同期的カウンターショックの前後にはエピネフリンが投与されるが、心房細動や血行動態が安定した

VT 等の治療目的で行う同期的カウンターショックの前後にエピネフリンを投与されることはない。レセプト上ではカウンターショックは非同期的と同期的の区別は行われないため、同期的カウンターショックを受けた患者を除外することを目的として、今回の除細動抵抗性の VF/pVT 患者抽出にエピネフリン投与の有無を用いた。

#### 4) 患者背景因子の抽出および交絡因子の設定

患者背景因子は、年齢、性別、エピネフリン投与量、薬剤（ノルアドレナリン、ドパミン、ステロイド）投与の有無、合併症（心臓弁膜症、虚血性心疾患、心不全、大動脈解離、慢性閉塞性肺疾患、高血圧、糖尿病、脳血管疾患、腎疾患、肝疾患、高脂血症、出血、悪性腫瘍）の有無、医療行為（気管挿管、低体温療法、Extra-corporeal membrane oxygenation; ECMO, Intra-aortic balloon pumping; IABP）の有無、病院の種類（500床以上、特定機能病院）の情報をデータベースより抽出した。また患者背景因子が連続変数の場合、データが正規分布かつ等分散であるときは2標本t検定を、データが正規分布するが等分散ではないときはウェルチのt検定を、データが正規分布しないときはマン・ホイットニーU検定を用いて群間比較を行った。患者背景因子が名義変数である場合、期待度数が5未満の部分が分割表全体の20%以上であるときはフィッシャーの正確検定を、20%未満であるときはカイ二乗検定を用いて群間での比較を行った。また交絡因子の設定は、患者背景因子のうち過去の報告<sup>1-5,62,63)</sup>から特に交絡すると推定される因子について抽出し、各患者背景因子の分散拡大係数（variance inflation factor : VIF）を計算し、5以上を示す場合に多重共線性を認めるものとして該当する因子を除外し、全ての患者背景因子のVIFが5以下になるようにした<sup>66)</sup>。

#### 5) アウトカムの設定および抽出

アウトカムは、短期生存として24時間生存、長期生存として30日生存を設定した。データベース上で、傷病情報の転帰または当該健康保険組合の離脱理由に“死亡”が

いた場合に死亡したと判断し、その月の1日を死亡日と設定した。診療行為のカウンターショックを行った月の1日をVF/pVTの発生日と設定した。VF/pVTの発生日と死亡日から短期生存として24時間生存を、長期生存として30日生存を算出した。

#### 6) 傾向スコア逆数重み法：Inverse probability of treatment weighting (IPTW) 法および多変量解析（ロジスティック回帰分析）

ランダムに治療群と対照群が割り付けられるRCTでは、未知の因子を含む交絡因子の影響を最小限に抑えることができる。しかしコホート研究やケースコントロール研究などの非RCTでは、群間での交絡因子のバランスを調整する必要がある。交絡因子の統計的な補正法の一つとして傾向スコア法があり、非RCTにおける交絡因子のバランス調整において最も有効な方法であるとされている<sup>65)</sup>。傾向スコアは治療が割り当てられる確率であり（0～1の間の値をとる）、例えばRCTは治療群と対照群の患者割り付けがランダムに行われるので、傾向スコアは両群ともに0.5となる。傾向スコアは複数の交絡因子を一つの変数へ集約することができる利点がある。本研究では、目的変数を抗不整脈薬投与の有無、説明変数を交絡因子としてロジスティック回帰分析を行い傾向スコアの推定を行った。説明変数で使った交絡因子は全て傾向スコアに組み込まれたため、その後の解析ではこれらの因子は用いないこととした。傾向スコアを用いて交絡因子を調整する方法としては、マッチング法やIPTW法などがあるが、マッチング法が群間で傾向スコアが同じ症例をペアとして抽出する方法であるのに対し、IPTW法は傾向スコアの逆数で患者数に重み付けを行い群間の傾向スコアの分布を揃える方法である<sup>67,68)</sup>。IPTW法はマッチング法と比較して患者数が減少せず、群間で傾向スコアの重なりが少なくても解析できる利点がある。平成29年度の日本国内における全人口当たりの心停止発生率は約0.1%と高くはないため<sup>2)</sup>、今回は患者数が減少しないIPTW法を用いて交絡因子のバランスを調整することとした。多変量解析には、重回帰分析やロ

ジスティック回帰分析などがあるが、ロジスティック回帰分析は目的変数が二値（生存・死亡など）をとる場合に行う解析法であり、治療や交絡因子などの説明変数がアウトカムなどの目的変数に対する影響について一般化線形モデルを用いて確率を算出し、調整オッズ比を算出する。今回はアウトカムを短期生存および長期生存と設定したので、ロジスティック回帰分析を用いて解析を行うこととした。また群間での交絡因子のバランスを評価するため、標準化平均差（standardized mean difference, SMD）を計算し0.25以下であれば群間での交絡因子のバランスは適切であるとした<sup>69)</sup>。本研究では、IPTW法で交絡因子を調整後に、抗不整脈薬であるAMDの投与の有無を説明変数、短期生存または長期生存の有無を目的変数としてロジスティック回帰分析を行いAMD投与の有無がVF/pVT患者の生存に及ぼす影響を評価した。ロジスティック回帰分析にはAkaike information criterion (AIC)が最小となるモデルを採用した。評価は調整オッズ比および95% CIにて行った。また解析に必要なサンプルサイズについても計算した。

## 7) 統計処理

統計学的解析にはR 3.2.2 (Software Foundation's GNU General Public License)を使用した。 $p < 0.05$  であるとき統計学的有意差ありとした。

## 2-3 結果

### 1) JMDC Claims Database に集積された患者の総数および男女比，年齢構成

2005年1月～2014年5月までの期間でJMDC Claims Database に蓄積された患者の総人数は3,082,835人であり，そのうち男性1,633,903人(53%)，女性1,448,932人(47%)

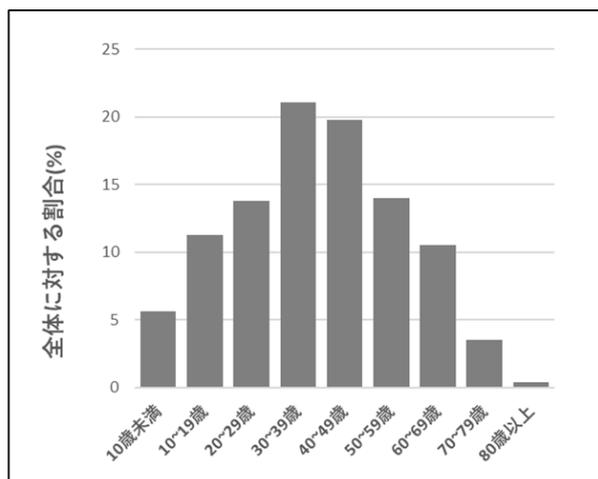


図9 JMDC Claims Databaseにおける年齢分布 (2005年1月～2014年5月)

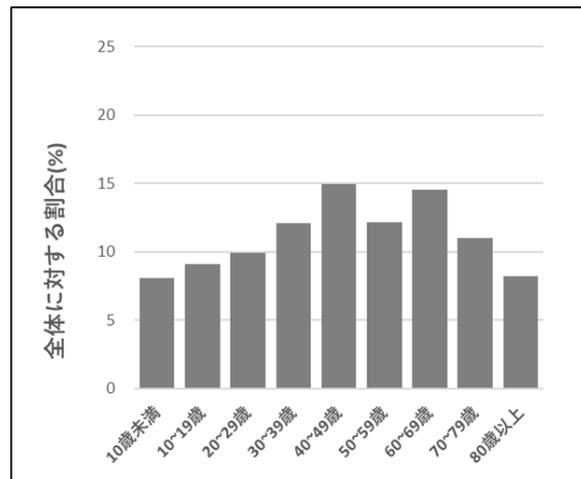


図10 総務省統計局, 人口推計(平成28年10月1日現在), 年齢(5歳階級)別人口—総人口, 日本人人口(各月1日現在), 一部改変

で男女比は同程度であった。JMDC Claims Database の年齢構成では20歳～60歳未満が全体の約7割を占めていた(図9)。一方，総務省統計局発表の平成28年10月1日における日本の年齢別人口統計<sup>70)</sup>では，20歳～60歳未満は全体の約5割を占めていた(図10)。日本の人口構成と比較してJMDC Claims Database では，60歳以上の高齢者層が少なく年齢的な偏りが認められた。

### 2) AMD と NIF の処方動向調査結果 (VF/pVT 以外の患者を含む)

AMD を処方された人数は197人(男性77%，女性23%)，NIF を処方された人数は49人(男性76%，女性24%)であり，男性の方が女性よりも割合が高い傾向にあった。病院の規模での処方割合は，100床以下の小規模な病院ではAMD 3%(6人/197人)/NIF 4%(2人/49人)，100～500床の中規模な病院ではAMD 27%(54人/197人)/NIF 27%

(13 人/49 人), 500 床以上大規模な病院では AMD 70% (137 人/197 人) /NIF 69% (34 人/49 人) であり, AMD と NIF とで病院の規模での処方割合に差は認められなかった. しかし高度な医療を提供する特定機能病院での処方割合は, AMD 18% (36 人/197 人) /NIF 37% (18 人/49 人) であり, NIF は AMD よりも特定機能病院での処方割合が高い傾向にあった.

### 3) 患者スクリーニング結果

患者スクリーニング結果を図 11 に示す. 傷病名 (VF, VT, 心停止) で 1,489 人, 診療行為 (カウンターショック) で 1,012 人, 処方医薬品 (エピネフリン) で 1,276 人が抽出され, 傷病名および診療行為, 処方医薬品の全項目を満たす患者は 207 人であった. 18 歳以下の患者や診療行為実施日や医薬品処方日の無い患者, 診療行為日と医薬品処方日が一致しない患者, アウトカムに関する記載が欠損していた患者を除外し最終的に 64 人を電氣的除細動抵抗性の VF/pVT 成人患者とした. 64 人の患者の内訳は, AMD 投与患者が 22 人, NIF 投与患者が 1 人, LID 投与または抗不整脈薬投与なし患者が 39 人, AMD と NIF の併用投与患者が 2 人であった. AMD 投与患者 22 人を AMD 群とし, LID 投与または抗不整脈薬投与なし患者 39 人を Control 群として, AMD 群 vs. Control 群でアウトカムの比較を行った (計 61 人). なお, NIF は投与患者が 1 人のみであったため, 今回 NIF 群 vs. Control 群の比較は行わなかった. また AMD と NIF の併用患者についても今回の解析からは除外した.

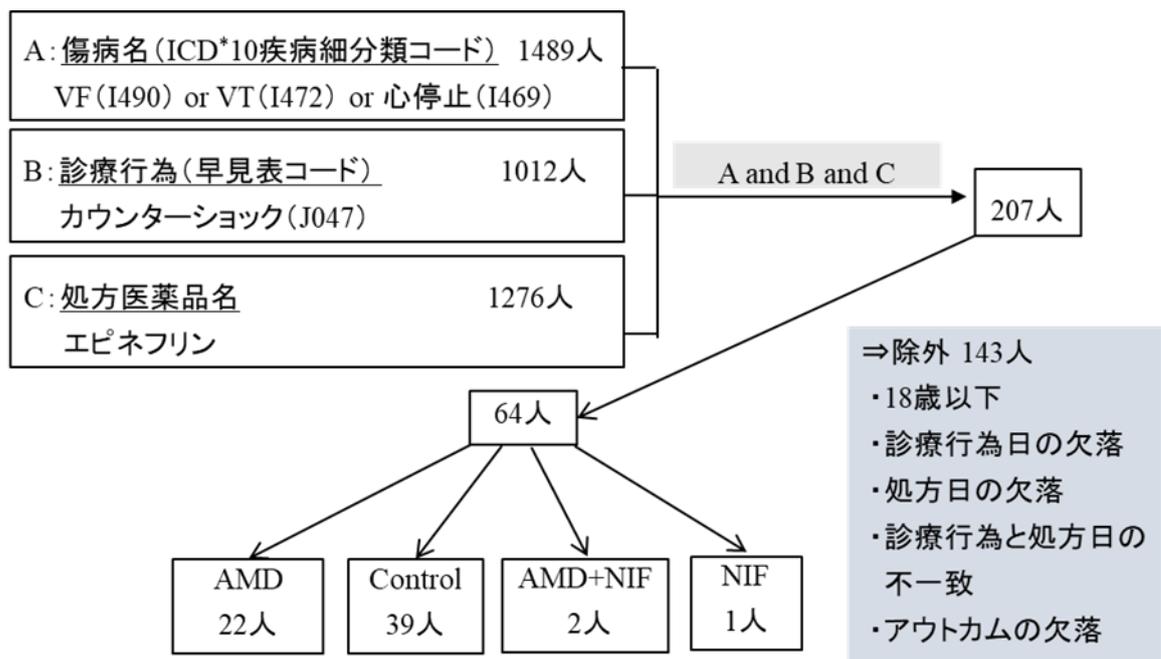


図11 患者スクリーニング過程

(JMDC Claims Database; 2005年1月～2014年5月)

\*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

#### 4) 患者背景因子の群間比較

AMD 群と Control 群で患者情報の比較を行った結果を表 5 に示す。群間で統計学的に有意差のあった因子は心不全の有無, ECMO または IABP 使用の有無, 病床数 500 以上の病院における治療の有無であり, その他の因子は群間で統計学的な有意差は認められなかった。

表5 患者背景因子

		AMD group (n = 22)	Control group (n = 39)	p-value
	Age (years), mean ± SD	49.4 ±15.4	54.5 ±10.7	0.396 <sup>2</sup>
	Gender (male), n (%)	18 (82%)	27 (69%)	0.370 <sup>1</sup>
Treatment	Dose of epinephrine (mg), mean ± SD	7.2 ±6.3	5.8 ±4.5	0.332 <sup>3</sup>
	Noradrenaline, %	4 (18%)	8 (21%)	1.000 <sup>1</sup>
	Dopamine, n (%)	11 (50%)	21 (54%)	0.796 <sup>1</sup>
	Steroid, n (%)	2 (9%)	4 (10%)	1.000 <sup>1</sup>
Comorbidity	Valvular heart disease, n (%)	4 (18%)	4 (10%)	0.443 <sup>1</sup>
	Ischemic heart disease, n (%)	11 (50%)	17 (44%)	0.790 <sup>1</sup>
	Heart failure, n (%)	11 (50%)	9 (23%)	0.047 <sup>1</sup>
	Aortic dissection, n (%)	1 (5%)	1 (3%)	1.000 <sup>1</sup>
	Chronic Obstructive Pulmonary Disease, n (%)	2 (9%)	3 (8%)	1.000 <sup>1</sup>
	Hypertension, n (%)	10 (45%)	23 (59%)	0.423 <sup>1</sup>
	Diabetes, n (%)	6 (27%)	10 (26%)	1.000 <sup>1</sup>
	Cerebrovascular disease, n (%)	5 (23%)	10 (26%)	1.000 <sup>1</sup>
	Renal disease, n (%)	6 (27%)	10 (26%)	1.000 <sup>1</sup>
	Liver disease, n (%)	1 (5%)	1 (3%)	1.000 <sup>1</sup>
	Hyperlipidemia, n (%)	6 (27%)	14 (36%)	0.577 <sup>1</sup>
	Bleeding, n (%)	3 (14%)	10 (26%)	0.342 <sup>1</sup>
	Malignant tumor, n (%)	1 (5%)	7 (18%)	0.239 <sup>1</sup>
Medical practice	Tracheal intubation/ventilator, n (%)	19 (86%)	37 (95%)	0.341 <sup>1</sup>
	Hypothermia, n (%)	3 (14%)	3 (8%)	0.658 <sup>1</sup>
	ECMO or IABP, n (%)	10 (45%)	4 (10%)	0.028 <sup>1</sup>
Type of hospitals	Hospital beds (< 500), n (%)	17 (77%)	18 (46%)	0.030 <sup>1</sup>
	Advanced treatment hospital, n (%)	3 (14%)	2 (5%)	0.341 <sup>1</sup>

SD, standard deviation; ECMO, extra-corporeal membrane oxygenation; IABP, intra-aortic balloon pumping.

<sup>1</sup>Fisher's exact test. <sup>2</sup>Mann-Whitney U test. <sup>3</sup>Two sample t test

### 5) 交絡因子の設定および IPTW 法を用いたロジスティック回帰分析結果

患者背景因子のうち、年齢 (VIF = 1.160)、性別 (VIF = 1.124)、エピネフリン投与量 (VIF = 1.409)、ノルアドレナリン投与の有無 (VIF = 1.421)、ドパミン投与の有無 (VIF = 1.307)、ステロイド投与の有無 (VIF = 1.360)、気管挿管の有無 (VIF = 1.250)、低体温療法の有無 (VIF = 1.370)、ECMO または IABP 使用の有無 (VIF = 1.308)、500 床以上の病院 (VIF = 1.302)、特定機能病院 (VIF = 1.290) を交絡因子として設定した。設

定された交絡因子および IPTW 法における重み付け前後のバランス評価結果を表 6 に示す。IPTW 法による重み付け前は、年齢や性別、気管挿管の有無、ECMO または IABP 使用の有無、病院の種類（500 床以上、特定機能病院）において SMD が 0.25 以上であ

**表6 交絡因子および重み付け前後のバランス評価**

	Pre- IPTW method			Post- IPTW method		
	AMD group (n = 22)	Control group (n = 39)	SMD	AMD group (n = 60)	Control group (n = 60)	SMD
Age (years), mean ± SD	49.4 ± 15.4	54.5 ± 10.7	0.373	52.2 ± 13.0	53.2 ± 10.9	0.083
Gender (male), n (%)	18 (82%)	27 (69%)	0.296	48 (80%)	45 (75%)	0.122
Dose of epinephrine (mg), mean ± SD	7.2 ± 6.3	5.8 ± 4.5	0.248	5.9 ± 5.4	5.9 ± 4.8	0.008
Noradrenaline, %	4 (18%)	8 (21%)	0.059	16 (27%)	15 (25%)	0.035
Dopamine, n (%)	11 (50%)	21 (54%)	0.077	31(52%)	32 (53%)	0.030
Steroid, n (%)	2 (9%)	4 (10%)	0.039	7 (12%)	7 (12%)	0.029
Tracheal intubation/ventilator, n (%)	19 (86%)	37 (95%)	0.295	55 (92%)	55 (92%)	0.009
Hypothermia, n (%)	3 (14%)	3 (8%)	0.193	8 (13%)	10 (17%)	0.117
ECMO or IABP, n (%)	10 (45%)	4 (10%)	0.636	9 (15%)	10 (17%)	0.051
Hospital beds (< 500), n (%)	17 (77%)	18 (46%)	0.676	41 (68%)	35 (58%)	0.202
Advanced treatment hospital, n (%)	3 (14%)	2 (5%)	0.295	6 (10%)	6 (10%)	0.029

SD, standard deviation; ECMO, extra-corporeal membrane oxygenation; IABP, intra-aortic balloon pumping; IPTW, inverse probability of treatment weighting; SMD, standardized mean difference.

ったが、IPTW 法による重み付け後の SMD は全ての因子で 0.25 未満であった。この結果から、群間での交絡因子のバランスは IPTW 法によって適切に調整されたことが分かった。また IPTW 法にて患者数に重み付けが行われたため、IPTW 法の実施前と比較して実施後は患者数の増加が認められた。

次に、除細動抵抗性 VF/pVT 患者の短期生存および長期生存における AMD の有効性について結果を表 7 に示す。短期生存における調整オッズ比 (95% CI) は 1.82 (0.54-6.14) であり、長期生存に対する調整オッズ比 (95% CI) は 3.41 (0.74-15.69) であった。短

期生存および長期生存において AMD 群と Control 群で有意差は認められなかった (表 7)。

**表7 ロジスティック回帰分析結果(IPTW法)**

	Variable	Estimate	Standard error	t value	p-value	Adjusted odds ratio (95% CI)	AIC
Short-term survival	(Intercept)	-0.4465	0.3666	-1.218	0.228		85.75
	AMD group	0.6000	0.6198	0.968	0.337	1.82 (0.54-6.14)	
Long-term survival	(Intercept)	-1.7913	0.5551	-3.227	0.00204		67.95
	AMD group	1.2281	0.7780	1.578	0.11981	3.41 (0.74-15.69)	

CI, confidence interval; AIC, akaike information criterion.

#### 6) サンプルサイズの計算結果

通常ロジスティック回帰分析を行う場合、暴露因子 (交絡因子) 1 因子につき少ない方のアウトカム (生存) のサンプル数が 10 人必要とされる<sup>71)</sup>。今回は、傾向スコア法によって複数の交絡因子を傾向スコアに集約したことから、ロジスティック回帰分析に用いた因子は AMD 投与の 1 因子のみであった。また少ない方のアウトカムは死亡ではなく生存であり、61 人中短期生存数は 24 人、長期生存数は 11 人であった。よって、これらのサンプル数でロジスティック回帰分析に組み込める交絡因子は 1~2 因子となり、本研究は解析に必要なサンプルサイズを満たしていることが確認された。

## 2-4 考察

今回の多変量解析では、電氣的除細動抵抗性の VF / pVT 成人患者の生存に対して、蘇生ガイドラインにて推奨の根拠となっている大規模 RCT (ARRET 試験, ALLIVE 試験) の結果である AMD の短期生存増加効果を認められず結果は異なっていた。長期生存に対する効果は大規模 RCT と同様認められなかった。この結果について以下のように考察する。

### 1) AMD について

米国やカナダで実施された大規模 RCT (ARREST 試験, ALIVE 試験, ROC-ALPS 試験) や日本で実施されたコホート研究 (SOS-KANTO 2012 試験) では、AMD 群で VF 患者の短期生存が有意に高かった<sup>21,22,32,35)</sup>。これらの結果から、多くの国の蘇生ガイドラインでは電氣的除細動抵抗性 VF/pVT 患者に対する第一選択薬を AMD と位置づけている。しかし今回の多変量解析では短期生存について AMD の増加効果を得ることはできなかった。これらの結果の理由として以下の要因を考えた。

第一の理由として、レセプトデータベースの限界を挙げる。JMDC Claims Database では、診療行為日や薬剤処方日が不明のレコードがあり、それらのレコードを含む患者は除外対象となった。これは、レセプトの一部が月単位で請求されていることが原因と考えられる。今回の解析では多くの患者を除外したため患者数が半減し、必要サンプルサイズを満たしていたものの有意差の検出に必要な検出力 (パワー) が十分ではなかった可能性がある。また、過去の研究などで交絡因子<sup>1-5,62,63)</sup>として考えられているバイスタンダー CPR の有無や除細動・薬剤投与までの時間、除細動の回数などの情報がレセプトデータベースでは得ることができず、これらの因子が潜在的な交絡因子となり AMD 群と Control 群の患者背景に差を生み、薬剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性がある。

る。さらに、今回解析に用いたレセプトデータベースでは日本の人口統計と比較して 60 歳以上の高齢者層が少なかった。高齢になるほど生存率が低くなるとされており<sup>1)</sup> 年齢層の偏りが有効性評価に影響を及ぼしている可能性がある。レセプトデータベースはデータ量が豊富であり患者数が確保しにくい疾患に関する研究に特に有用と考えられるが、蘇生領域においては情報が十分とは言えないことが今回の解析で明らかとなった。現在国内で進行中の心停止に特化したレジストリ（JAAM 院外心停止レジストリ、日本救急医学会、2014 年～）では、バイスタンダー CPR の有無や除細動・薬剤投与までの時間、除細動の回数などのレセプトデータベースで不足していた情報を得ることが可能であり今後はこの様なレジストリを利用した解析が有用と考える。

第二の理由として、AMD 製剤自体の問題点を挙げる。第 1 章でも指摘した通り添加剤 PS80 の影響や投与量・投与速度の影響が AMD の薬効を減弱させている可能性がある。本研究では患者数が少なかったことから、AMD の投与量について低用量と通常量でのサブグループ解析を行うことができなかったが、300 mg/急速静注は海外での用量であり体格差が考慮されていないことから、日本人にとっては 300 mg が過量投与である可能性がある。さらに、急速静注では投与速度が速すぎて AMD の副作用である徐脈や血圧低下が強く発現し生存率に影響を及ぼしている可能性がある。しかし、投与量を体重（5 mg/kg）ごとに薬液を調製することや緩徐に投与することは、緊迫した蘇生現場においては現実的な投与方法とは言えない。注射器に充填された AMD のプレフィルドシリンジ製剤や PS80 を含まない AMD 製剤<sup>32,55)</sup> が米国で開発承認されていることから、今後これらの AMD 製剤が日本国内で承認されることを期待する。VF/pVT 患者の予後改善のためにも、今後は AMD の至適な投与量や投与速度を明らかにするための臨床研究が早急に行われる必要があると考える。

第三の理由として、Control 群との比較の問題が挙げられる。AMD 群と Control 群を

比較した臨床研究の多くは、ARREST 試験や ALIVE 試験などの大規模 RCT が行われた時代に実施されたものであり、日本においても AMD の蘇生時投与方法(300 mg/急速静注)が承認された 2013 年以前に実施された研究が多かった。現在日本では、電氣的除細動抵抗性の VF/pVT に対して第一選択薬として AMD 投与が標準的な治療となっており、その様な場面で AMD を投与しないという選択は行われないと考えられる。よって今回の解析で AMD 投与として抽出された患者は Control 群として抽出された患者よりも難治性の VF/pVT 患者が多く含まれていた可能性がある。

第四の理由として、薬剤投与までの欧米と日本での時間差の影響が挙げられる。米国やフランス、カナダなどの多くの先進国では、救急車に同乗しているパラメディックや医師が必要に応じて AMD 投与を行うことができる<sup>71)</sup>。しかし日本では、救急救命士の権限が制限されているため、救急車に医師が同乗している場合以外、病院到着まで AMD を投与することができず、AMD 投与が遅れる傾向にある。救急隊到着から AMD 投与までの平均所要時間は、米国の大規模 RCT である ARREST 試験では約 20 分、カナダの大規模 RCT である ALIVE 試験では約 25 分、日本の RCT<sup>45)</sup> では約 40 分、日本のケースコントロール研究<sup>50)</sup> では約 39 分であったと報告されている。さらに日本では、平成 29 年度総務省消防庁発表において、119 番通報から病院収容までの時間が全国平均で約 39 分であったと報告されている<sup>2)</sup>。第 1 章メタ解析結果では、AMD の短期生存に対する有効性は RCT のみで認められたが、これらの RCT は全て米国とカナダで行われたものであった。今回多変量解析に用いたレセプトデータベースは日本のものであるため、AMD 投与までの所要時間の差が有効性評価に影響した可能性がある。しかし日本におけるコホート研究である SOS-KANTO 2012 試験では、AMD 低用量(150 mg)投与群で VF 患者の短期生存が有意に高かったことが報告されていることから、投与までの時間差が AMD の有効性にどこまで影響するかは不明である。

以上のことから、電氣的除細動抵抗性 VF/pVT 患者の生存における AMD の効果について、今回の多変量解析では蘇生ガイドラインにて推奨の根拠となっている大規模 RCT の結果（短期生存に対する AMD の増加効果）とは一致しない結果が得られた。長期生存に対して AMD の増加効果は認められず、大規模 RCT である AREEST 試験や ALIVE 試験の結果と一致した結果が得られた。しかし、今回の解析では年齢層に偏りがあるデータベースを用いたことや解析に組み込んだ患者数が少ないことから、結果を一般化して解釈することには限界がある。今後は VF/pVT 患者の予後改善のためにも、AMD の至適な投与量や投与速度を明らかにするための臨床研究が早急に行われることを期待する。

## 2) NIF について

今回の多変量解析では、NIF 投与患者が少なかったため、NIF 群 vs. Control 群や AMD 群 vs. NIF 群などの比較を検討することができなかった。VF/pVT 患者に限定せずに処方動向調査を実施した結果、NIF 処方人数自体は AMD よりも少ないものの、特定機能病院における処方割合が AMD よりも高い傾向にあることが明らかとなった。特定機能病院は不整脈の専門医が一般病院よりも多く在籍していることが推測され NIF を処方する機会が比較的多くなると考えられた。VF/pVT 患者における NIF 処方患者数が少ない理由として、第一に、AMD の国内承認が挙げられる。2007 年に AMD が日本で承認されてからは NIF の処方機会が減少したものと考えられる。第二に、日本で普及している ACLS トレーニングコースが米国のガイドラインに沿ったコースプログラムであることが挙げられる<sup>73)</sup>。このトレーニングコース内では AMD 中心のトレーニングが行われ、NIF について触れることがほぼ無いと考えられる。第三に、NIF の製剤的な欠点が挙げられる。AMD は液体アンプルで投与単位が 1~2 アンプルであるが、NIF は粉末パ

イアルで溶解後に体重当たりの量を抜き取る必要があり<sup>74)</sup>、AMDと比較して準備が煩雑となり緊急時における使用に関して汎用性が低いと考えられる。今後は緊急時に使用できるNIFのキット製剤などの製剤学的な改良を期待する。

## 2-5 小括

今回の多変量解析では、IPTW法を用いたロジスティック回帰分析を行った結果、電氣的除細動抵抗性VF/pVT患者の生存に対するAMDの有効性について、蘇生ガイドラインにて推奨の根拠となっている大規模RCT（ARRET試験，ALLIVE試験）の結果とは異なり、短期生存の増加効果を得ることはできなかった。長期生存に対するAMDの増加効果は得られず、大規模RCTと結果は一致していた。NIFについては患者数が確保できなかったため今回解析を行うことができなかった。また、レセプトデータベースは、薬剤の処方動向を解析するには有用であったが、蘇生領域の解析で必要な情報が一部不足していることを今回の解析で明らかにした。

## 2-6 研究の限界

- 1) 本解析に用いたレセプトデータベースは、日本の人口統計と比較して年齢構成に偏りが認められ、この年齢の偏りが薬効評価に影響している可能性がある。
- 2) 測定されていない交絡因子（既知・未知の因子）は傾向スコアでは制御できないため、これらの未測定因子が薬効評価に影響している可能性がある。
- 3) レセプト傷病名にVFまたはVTまたは心停止がつけられた患者をVF/pVT患者として抽出したが、本来とは異なる目的で傷病名がつけられるケースや、血行動態の安定したVT患者など、対象外の患者が含まれている可能性がある。

## 終章

### 総括

本研究は、電氣的除細動抵抗性 VF/pVT 患者における AMD および NIF の生存に対する有効性に関する新しい知見を得ることを目的に、メタ解析およびレセプトデータベースを用いた多変量解析を行った。序章において提示した目的および本研究を通して得られた結論を以下に示す。

#### 目的①

電氣的除細動抵抗性 VF/pVT 患者における AMD の生存に対する有効性について、メタ解析およびレセプトデータベースを用いた多変量解析を行い、蘇生ガイドラインにおいて推奨の根拠となっている大規模 RCT の結果(短期生存に対する AMD の増加効果)と一致するかを調査し有効性に関するエビデンス強化を図る。また、長期生存に対する AMD の増加効果が認められない研究報告は多くあるが、単一研究ではサンプルサイズの問題で効果が検出されなかった可能性がある。メタ解析にてサンプルサイズを増加させて AMD の長期生存に対する効果を明らかにする。

#### 目的①の結論

メタ解析およびレセプトデータベースを用いた多変量解析において、AMD の短期生存に対する増加効果を認めることはできず、蘇生ガイドラインにおいて推奨の根拠となっている大規模 RCT (ARRET 試験, ALLIVE 試験)とは異なる結果を得た。ただし RCT に限定して解析を行った場合、短期生存に対する AMD の増加効果が認められたことから、RCT と非 RCT で効果が乖離していることを初めて明らかにした。この乖離の要因としては、交絡因子の影響や添加剤 PS80 の存在、投与量・投与速度の違い、投与までの時間の差などが AMD の有効性評価に影響した可能性を挙げた。また長期生存に対する AMD の効果は大規模 RCT (ARRET 試験, ALLIVE 試験)の結果と同様に認めず、

サンプルサイズの問題ではなく真に効果が無い可能性を示した。

## 目的②

NIF について、未だに大規模 RCT が実施されておらず、臨床研究数自体少ないことから、短期生存および長期生存に対する効果をメタ解析およびレセプトデータベースを用いた多変量解析にて明確にし、有効性に関するエビデンス強化を図る。

## 目的②の結論

メタ解析において、NIF が短期生存だけでなく長期生存に対しても増加効果があることを初めて明らかにした。この結果の要因として NIF の作用が即効性であり、除細動閾値を低下させる特徴を挙げた。また NIF と AMD との間で短期生存および長期生存に対する効果に差が認められないことを明らかにした。しかし NIF の有効性に関して大規模 RCT が行われていないため効果を過大評価している可能性を否定できず、結果を一般化して解釈することが難しいと結論づけた。レセプトデータベースを用いた多変量解析では、NIF については処方患者が少なかったため解析を行うことができなかったが、処方動向調査では処方数は AMD よりも少ないものの特定機能病院における処方割合は高い傾向にあることを明らかにした。

市民による心肺蘇生（心臓マッサージや AED による除細動など）が普及している現在においても、心停止患者の社会復帰率は未だに低い。より良い蘇生法の確立を目指し日々研究が行われているが、蘇生に関するデータは限られているのが現況である。しかし、その限られた情報からより有効な薬剤・投与方法を見出していくことが今後求められてくるものと考えられる。AMD や NIF は LID と比較して高価な薬剤であり、承認されていない国も存在する。AMD や NIF の有効性について慎重に評価されるべきである。

## 本研究の新規性および意義

本研究の新規性は、NIF が電氣的除細動抵抗性 VF/pVT 患者の長期生存に有用である可能性を初めて示したことである。さらに、短期生存に対する AMD の効果が RCT と非 RCT の間で乖離していることを初めて指摘したことである。本研究で得られた新しい知見は新たな臨床研究への足掛かりとなり、心停止患者の救命率向上に寄与できるものであり意義の高い研究と考える。

## 残された課題

心停止患者の救命率を向上させるために、より有効な AMD 投与量 (150 mg vs. 300 mg) や投与速度 (急速静注 vs. 緩徐静注) を検証するための臨床研究が早急に実施されるべきである。また NIF は AMD と真に同等の効果を有するかを明確にするために、今後新たに臨床研究が実施されるべきである。そして実施されるべき臨床研究は、RCT が理想的であるが実施が難しい場合、心停止患者に特化したレジストリを利用した研究が蘇生におけるエビデンス構築に大きく寄与するものとする。また製剤学的な点として、AMD は注射器に充填されたプレフィルドシリンジ製剤や PS80 を含有しない製剤<sup>32,55)</sup> など、より使い易く副作用を軽減させた製剤が海外で開発され、将来的には日本でも承認される可能性がある。しかし NIF は未だに承認当時のままの粉末バイアル製剤であり、緊急時における使用に関して汎用性が低いと考えられることから、キット製剤などの製剤学的な改良が今後為されることを強く望む。

## 謝辞

本研究を遂行し学位論文をまとめるに当たり、多くのご指導とご鞭撻を賜りました、指導教官である岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 名倉弘哲 教授に心より感謝申し上げます。また、本研究に多くのご指導とご鞭撻を賜りました、徳島大学大学院医歯薬学研究部 石澤啓介 教授、座間味義人 准教授、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 千堂年昭 教授に心より感謝申し上げます。

本学位論文の審査に当たり主査を務めてくださいました、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 檜垣和孝 教授、副査を務めてくださいました、岡山大学大学院ヘルスシステム統合科学研究科 狩野光伸 教授、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 須野 学 准教授、藤吉正哉 准教授に心より感謝申し上げます。

共同研究者である、日本大学医学部附属板橋病院薬剤部 今井 徹 先生、順天堂大学大学院医学研究科 近藤 豊 准教授、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 小山敏弘 助教、岡山大学病院薬剤部 蔵田靖子 先生、徳島大学大学院医歯薬学研究部 武智研志 先生、中馬真幸 先生、新村貴博 氏、徳島大学医歯薬学研究部医科学部門 石澤有紀 講師、株式会社新日本科学 古賀 正 先生、みやぎ県南中核病院薬剤部 田中 敏 薬剤部長に心より感謝申し上げます。

また大学院修了まで多くのご協力を頂いた、みやぎ県南中核病院薬剤部の全スタッフに深く感謝致します。

最後に、大学院入学から修了まで常に傍で支えてくれた家族に心から感謝しています。

## 引用文献

- 1) Kleinman ME, Brennan EE, Goldberger ZD, Swor RA, Terry M, Bobrow BJ, Gazmuri RJ, Travers AH, Rea T. Part 5: Adult Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, **132** (18), Suppl. 2, S414-435, doi: 10.1161/CIR.0000000000000259, 2015.
- 2) 総務省消防庁. 平成 29 年度版救急・救助の現況.  
[http://www.fdma.go.jp/neuter/topics/fieldList9\\_3.html](http://www.fdma.go.jp/neuter/topics/fieldList9_3.html), 2017 (閲覧日: 2018 年 12 月 28 日).
- 3) SOS-KANTO Committee. Incidence of ventricular fibrillation in patients with out-of-hospital cardiac arrest in Japan: survey of survivors after out-of-hospital cardiac arrest in Kanto area (SOS-KANTO). *Circ J.*, **69** (10), 1157-1162, 2005.
- 4) 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. Part 7: Adult advanced cardiovascular life support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, **132** (18), Suppl. 2, S444-464, doi: 10.1161/CIR.0000000000000261, 2015.
- 5) 日本蘇生協議会. JRC蘇生ガイドライン2015オンライン版：第2章成人の二次救命処置. <http://www.japanresuscitationcouncil.org/wp-content/uploads/2016/04/0e5445d84c8c2a31aaa17db0a9c67b76.pdf>, 2015 (閲覧日: 2018年12月28日).
- 6) グッドマン・ギルマン. 薬理書第10版, 薬物治療の基礎と臨床, 上巻, 第35章不整脈治療. 広川書店, 1184-1229, 2003.
- 7) 網野真理, 吉岡公一郎. 院外心停止に対する抗不整脈薬使用. *ICUとCCU*, **42** (2), 81-90, 2018.

- 8) 網野真理, 吉岡公一郎. 重症 (致死性) 不整脈. *薬事*, **55** (8), 1317-1324, 2013.
- 9) 原山信也, 二瓶俊一, 長田圭司, 相原啓二, 蒲地正幸, 佐多竹良. 電気ショック抵抗性心室細動に対する薬物治療—ニフェカランとアミオダロンの効果比較からみえるもの—. *産業医科大学雑誌*, **8** (1), 35-46, 2016.
- 10) ガイドライン作成合同委員会 (日本救急医療財団, 日本蘇生協議会). *JRC* (日本版) ガイドライン 2010 (確定版) ; 第 2 章成人の二次救命処置.  
[http://qqzaidan.jp/pdf\\_5/guideline2\\_ALS\\_kakutei.pdf](http://qqzaidan.jp/pdf_5/guideline2_ALS_kakutei.pdf), 2010 (閲覧日 : 2018 年 12 月 28 日).
- 11) サノフィ株式会社. アンカロン注150インタビューフォーム 改訂第7版, 2018.
- 12) 平林由広. 初めの一步 メタアナリシス— “Review Manager” ガイド.  
克誠堂出版, 2014.
- 13) Ong ME, Pellis T, Link MS. The use of antiarrhythmic drugs for adult cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation*, **82** (6), 665-70, doi: 10.1016/j, 2011.
- 14) Huang Y, He Q, Yang M, Zhan L. Antiarrhythmia drugs for cardiac arrest: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care.*, **17** (4), R173, doi: 10.1186/cc12852, 2013.
- 15) Amino M, Yoshioka K, Kanda S, Deguchi Y, Nakamura M, Kobayashi Y, Inokuchi S, Tanabe T, Ikari Y. Systematic review of the use of intravenous amiodarone and nifekalant for cardiopulmonary resuscitation in Japan. *Journal of Arrhythmia*, **30**, 180-185, doi.org/10.1016/j.joa.2013.10.001 2014.
- 16) Chowdhury A, Fernandes B, Melhuish TM, White LD. Antiarrhythmics in Cardiac Arrest: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ.*, **27** (3), 280-290, doi: 10.1016/j.hlc.2017.07.004, 2018.
- 17) Laina A, Karlis G, Liakos A, Georgiopoulos G, Oikonomou D. Amiodarone and cardiac arrest: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.*, **221**, 780-788, doi:

- 10.1016/j.ijcard, 2016.
- 18) Sanfilippo F, Corredor C, Santonocito C, Panarello G, Arcadipane A, Ristagno G, Pellis T. Amiodarone or lidocaine for cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*, **107**, 31-37, doi: 10.1016/j.resuscitation, 2016.
- 19) McLeod SL, Brignardello-Petersen R, Worster A, You J, Iansavichene A, Guyatt G, Cheskes S. Comparative effectiveness of antiarrhythmics for out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and network meta-analysis. *Resuscitation*, **121**, 90-97, doi: 10.1016/j.resuscitation, 2017.
- 20) Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*, **339**, b2700, doi: 10.1136/bmj.b2700, 2009.
- 21) Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Cummins RO, Doherty AM, Fahrenbruch CE, Hallstrom AP, Murray WA, Olsufka M, Walsh T. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med.*, **341** (12), 871-878, 1999.
- 22) Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelaznikas R, Barr A. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med.*, **346** (12), 884-890, 2002.
- 23) Somberg JC, Bailin SJ, Haffajee CI, Paladino WP, Kerin NZ, Bridges D, Timar S, Molnar J; Amio-Aqueous Investigators. Intravenous lidocaine versus intravenous amiodarone (in a new aqueous formulation) for incessant ventricular tachycardia. *Am. J. Cardiol.*, **90** (8), 853–859, 2002.

- 24) Perzanowski C, Osur M, Myrin B, Sehra R. Amiodarone does improve survival in out of hospital cardiac arrest in a rural and semi-rural setting. *Europace*, **4**, Suppl. 1, A24, 2003.
- 25) Skrifvars MB, Kuisma M, Boyd J, Määttä T, Repo J, Rosenberg PH, Castren M. The use of undiluted amiodarone in the management of out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **48** (5), 582–587, 2004.
- 26) Pollak PT, Wee V, Al-Hazmi A, Martin J, Zarnke KB. The use of amiodarone for in-hospital cardiac arrest. *Can. J. Cardiol.*, **22** (3), 199–202, 2006.
- 27) Rea RS, Kane-Gill SL, Rudis MI, Seybert AL, Oyen LJ, Ou NN, Stauss JL, Kirisci L, Idrees U, Henderson SO. Comparing intravenous amiodarone or lidocaine, or both, outcomes for inpatients with pulseless ventricular arrhythmias. *Crit Care Med.*, **34** (6), 1617–1623, 2006.
- 28) Piccini JP, Schulte PJ, Pieper KS, Mehta RH, White HD, Van de Werf F, Ardissino D, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Alexander JH. Antiarrhythmic drug therapy for sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Crit.Care Med.*, **39** (1), 78–83, doi: 10.1097/CCM.0b013e3181fd6ad7, 2011.
- 29) 久保貞裕, 服部友紀, 木村卓二, 南仁哲, 大野貴之, 三浦敏靖, 増田和彦, 谷内仁, 安藤雅樹, 竹内昭憲, 祖父江和哉. 心肺蘇生時のアミオダロン投与に関する当院での現状. *Prog Med.*, **31**, Suppl. 1, 717-721, 2011.
- 30) 渡邊絵里, 浅井琢美, 南健太郎, 中野浩, 浅岡峰雄, 院外発生難治性心室細動に対するアミオダロン静脈内投与の有効性の検討—蘇生率向上を目指して. *Prog Med.* **31**, Suppl. 1, 709-712, 2011.
- 31) Huang CH, Yu PH, Tsai MS, Chang WT, Tang CH, Chen WJ. Amiodarone, lidocaine or neither for shockable cardiac arrest patients in emergency room – A nationwide cohort study. *Resuscitation*, **96**, Suppl. 1, 23-24, doi: org/10.1016/j.resuscitation.2015.09.054, 2015.

- 32) Kudenchuk PJ, Brown SP, Daya M, Rea T, Nichol G, Morrison LJ, Leroux B, Vaillancourt C, Wittwer L, Callaway CW, Christenson J, Egan D, Ornato JP, Weisfeldt ML, Stiell IG, Idris AH, Aufderheide TP, Dunford JV, Colella MR, Vilke GM, Brienza AM, Desvigne-Nickens P, Gray PC, Gray R, Seals N, Straight R, Dorian P; Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Amiodarone, lidocaine, or placebo in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.*, **374** (18), 1711–1722, doi: 10.1056/NEJMoa1514204, 2016.
- 33) 田原良雄, SOS-KANTO研究 (アミオダロン vs. ニフェカラント), *循環器内科*, **68** (3), 253-261, 2010.
- 34) 伊藤博, 五十嵐正樹, 坪田貴也, 木内俊介, 藤井悠一郎, 吉原克則, 致死的不整脈に対するニフェカラントおよびアミオダロン有効性の検討. *心臓*, **42**, Suppl. 2, 78-81, 2010.
- 35) Amino M, Inokuchi S, Nagao K, Nakagawa Y, Yoshioka K, Ikari Y, Funakoshi H, Hayakawa K, Matsuzaki M, Sakurai A, Tahara Y, Yonemoto N, Yaguchi A, Morimura N; SOS-KANTO 2012 Study Group. Nifekalant hydrochloride and amiodarone hydrochloride result in similar improvement for 24-hour survival in cardiopulmonary arrest patients: the SOS-KANTO 2012 study. *J Cardiovasc Pharmacol.*, **66**(6), 600–609, doi: 10.1097/FJC.0000000000000310, 2015.
- 36) 網野真理, 吉岡公一郎, 岩田理, 藤倉寿則, 出口喜昭, 伴和信, 椎名豊, 後藤信哉, 半田俊之介, 田辺晃久, 中川儀英, 守田誠司, 岩瀬弘忠, 山本五十年, 猪口貞樹, 丸谷喜紀. リドカイン抵抗性を示した難治性頻拍性心室不整脈に対するニフェカラントの有効性: 院外心肺停止例における検討. *J Cardiol.*, **41** (3), 127-134, 2003.
- 37) 五十嵐正樹, 豊田美和子, 宇野成明, 新居秀郎, 笹尾健一郎, 小澤司, 戸倉夏木, 三木義隆, 内野正文, 笹本修一, 本多満, 吉原克則, 小山信彌. 院外心室細動の

- nifekalant静注による除細動効果. *心臓*, **35**, Suppl. 3, 99–103, 2003.
- 38) 清水敬樹, 杉田学, 黒木啓之, 横手龍, 三宅康史, 清田和也. 院外心肺停止患者における難治性心室細動に対するnifekalantの効果. *日集中医誌*, **11**, 105-110, 2004.
- 39) 五十嵐正樹, 徳安良紀, 堀進悟, 兼坂茂, 濱邊祐一, 三宅康史, 坂本哲也, 石松伸一, 齊藤大蔵, 田原良雄, 長尾健. 院外心室細動に対する Nifekalant 静脈内投与の有効性に関する検討—SOS-KANTO による調査. *日救急医学会誌*, **17**, Suppl. 1, 340, 2006.
- 40) Ando J, Kakishita M, Sakai K, Komura Y, Nishiyama K, Iwabuchi M, Yokoi H, Yasumoto H, Nosaka H, Nobuyoshi M. Efficacy of nifekalant hydrochloride in the treatment of fatal ventricular arrhythmia in patients with ischemic heart disease. *Int Heart J.*, **46** (4), 647–656, 2005.
- 41) Tahara Y, Kimura K, Kosuge M, Ebina T, Sumita S, Hibi K, Toyama H, Kosuge T, Moriwaki Y, Suzuki N, Sugiyama M, Umemura S. Comparison of nifekalant and lidocaine for the treatment of shock-refractory ventricular fibrillation. *Circ J.*, **70** (4), 442–446, 2006.
- 42) Yoshioka K, Amino M, Morita S, Nakagawa Y, Usui K, Sugimoto A, Matsuzaki A, Deguchi Y, Yamamoto I, Inokuchi S, Ikari Y, Kodama I, Tanabe T. Can nifekalant hydrochloride be used as a first-line drug for Cardiopulmonary arrest (CPA)? - Comparative study of out-of-hospital CPA with acidosis and in-hospital CPA without acidosis -. *Circ J.*, **70** (1), 21–27, 2006.
- 43) Shiga T, Tanaka K, Kato R, Amino M, Matsudo Y, Honda T, Sagara K, Takahashi A, Katoh T, Urashima M, Ogawa S, Takano T, Kasanuki H; Refractory VT/VF, Prospective Evaluation to Differentiate Lidocaine Efficacy from Nifekalant (RELIEF) Study Investigators. Nifekalant versus lidocaine for in-hospital shock-resistant ventricular fibrillation of tachycardia. *Resuscitation*, **81** (1), 47–52, doi:

10.1016/j.resuscitation.2009.09.027, 2010.

- 44) 山崎継敬, 高橋英雄, 津田泰任, 猪原実, 塗木裕也, 工藤真大, 村井治, 塚本喜昭, 大村延博. 致死的不整脈に対するニフェカラントおよびアミオダロン有効性の検討. *心臓*, **42**, Suppl. 4, 117-122, 2010.
- 45) Amino M, Yoshioka K, Opthof T, Morita S, Uemura S, Tamura K, Fukushima T, Higami S, Otsuka H, Akieda K, Shima M, Fujibayashi D, Hashida T, Inokuchi S, Kodama I, Tanabe T. Comparative study of nifekalant versus amiodarone for shock-resistant ventricular fibrillation in out-of hospital cardiopulmonary arrest patients. *J Cardiovasc Pharmacol.*, **55** (4), 391-398, doi: 10.1097/FJC.0b013e3181d3dcc7, 2010.
- 46) 米良尚晃, 池田隆徳, 柚須悟, 阿部敦子, 石黒晴久, 塚田雄大, 宮越睦, 三輪陽介, 星田京子, 柳澤亮爾, 吉野秀朗. CCU管理を受けた心室頻拍・心室細動患者の臨床像と静注用抗不整脈薬の使用実態および有効性. *J Arrhythmia.*, **26**, Suppl., 263, 2010.
- 47) 早川桂, 岡野尚弘, 矢野博子, 熊谷純一郎, 鈴木聖也, 勅使河原勝伸, 田口茂正, 横手龍, 清田和也. 目撃ありの院外心肺停止に対するアミオダロン静注症例の検討. *Prog Med.*, **31**, Suppl. 1, 722-726, 2011.
- 48) 山本真由美, 渡邊栄一, 市川智英, 針谷浩人, 祖父江嘉洋, 可児篤, 加藤千雄, 尾崎行男. 当院の院外発生心肺停止蘇生例におけるアミオダロンとニフェカラントの効果比較. *J Arrhythmia.*, **28**, Supp. 1, 276, 2012.
- 49) Takenaka K, Niki S, Kurozumi Y, Yamamoto T, Yamauchi R, Yakenaka H, Haruna Y, Ozaki M, Kitaguchi S. Comparison of amiodarone and nifekalant for the treatment of cardiogenic shock patients with ventricular fibrillation. *Circ J.*, **77**, Suppl. 1, I-2070, 2013.
- 50) Harayama N, Nihei S, Nagata K, Isa Y, Goto K, Aibara K, Kamochi M, Sata T. Comparison of nifekalant and amiodarone for resuscitated out-of-hospital cardiopulmonary arrest resulting

- from shock-resistant ventricular fibrillation. *J Anesth.*, **28** (4), 587-592, doi: 10.1007/s00540-013-1775-5, 2014.
- 51) Tagami T, Matsui H, Ishinokami S, Oyanagi M, Kitahashi A, Fukuda R, Unemoto K, Fushimi K, Yasunaga H. Amiodarone or nifekalant upon hospital arrival for refractory ventricular fibrillation after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*, **109**,127-132, doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.08.017, 2016.
- 52) Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in included studies. Cochrane Handbook for systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. <http://www.cochrane-handbook.org>, 2011 (閲覧日: 2018年12月28日).
- 53) Kim SY, Park JE, Lee YJ, Seo HJ, Sheen SS, Hahn S, Jang BH, Son HJ. Testing a tool for assessing the risk of bias for nonrandomized studies showed moderate reliability and promising validity. *J Clin Epidemiol.*, **66** (4), 408–414, doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.09.016, 2013.
- 54) Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.*, **315** (7109), 629-634, 1997.
- 55) 相原守夫. 診療ガイドラインのためのGRADEシステム 第2版. 凸版メディア株式会社, 2015.
- 56) Marinelli A, Capucci A. Amiodarone (Nexterone) injection for the treatment and prophylaxis of frequently recurring ventricular fibrillation. *Expert Opin Pharmacother.*, **13** (4), 573–584, doi: 10.1517/14656566.2012.656589, 2012.
- 57) Gough WB, Zeiler RH, Barreca P, El-Sherif N, Hypotensive action of commercial intravenous amiodarone and polysorbate 80 in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol.*, **4** (3), 375–380, 1982.

- 58) Munoz A, Karila P, Gally P, Zettelmeier F, Messner P, Mery M, Grolleau R. A randomized hemodynamic comparison of intravenous amiodarone with and without Tween 80. *European Heart Journal*, **9** (2), 142-148, 1988.
- 59) Murakawa Y, Yamashita T, Kanese Y, Omata M. Can a class III antiarrhythmic drug improve electrical defibrillation efficacy during ventricular fibrillation?. *JACC.*, **29** (3), 688-692, 1997.
- 60) Karlis G, Iacovidou N, Lelovas P, Niforopoulou P, Papalois A, Siafaka I, Mentzelopoulos S, Xanthos T. Nifekalant versus amiodarone in the treatment of cardiac arrest: an experimental study in a swine model of prolonged ventricular fibrillation. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **29** (5), 425–431, 2015.
- 61) Ji XF, Li CS, Wang S, Yang L, Cong LH. Comparison of the efficacy of nifekalant and amiodarone in a porcine model of cardiac arrest. *Resuscitation*, **81** (1), 1031-1036, doi: 10.1016/j.resuscitation.2010.04.023, 2010.
- 62) Karlsson V, Dankiewicz J, Nielsen N, Kern KB, Mooney MR, Riker RR, Rubertsson S, Seder DB, Stamat P, Sunde K, Søreide E, Unger BT, Friberg H. Association of gender to outcome after out-of-hospital cardiac arrest – a report from the International Cardiac Arrest Registry. *Critical Care*, **19**, 182, doi: 10.1186/s13054-015-0904-y, 2015.
- 63) Niimura T, Zamami Y, Koyama T, Izawa-Ishizawa Y, Miyake M, Koga T, Harada K, Ohshima A, Imai T, Kondo Y, Imanishi M, Takechi K, Fukushima K, Horinouchi Y, Ikeda Y, Fujino H, Tsuchiya K, Tamaki T, Hinotsu S, Kano MR, Ishizawa. Hydrocortisone administration was associated with improved survival in Japanese patients with cardiac arrest. *Sci Rep.*, **7** (1), 17919, doi:10.1038/s41598-017-17686-3, 2017.
- 64) Japan Medical Center. <http://www.jmdc.co.jp/pharma/database.html>, 2015 (閲覧日: 2018年

- 12月28日).
- 65) 厚生労働省, 統計情報・白書, 疾病, 傷害及び死因の統計分類,  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/sippe/index.html>, 2018 (閲覧日: 2018年12月28日).
- 66) 神田善伸. EZRでやさしく学ぶ統計学, EBMの実践から臨床研究まで, 改訂第2版.  
中外医学社, 236, 2015.
- 67) 星野崇宏, 岡田謙介. 傾向スコアを用いた共変量調整による因果効果の推定と臨床  
医学・疫学・薬学・公衆衛生分野での応用について. *保健医療科学*, **55** (3), 230-243,  
2006.
- 68) Robins JM, Hernán MA, Brumback B. Marginal Structural Models and Causal Inference in  
*Epidemiology*. *Epidemiology*, **11** (5), 550-560, 2000.
- 69) Stuart EA. Matching methods for causal inference: A review and a look  
Forward. *Stat Sci.* **25** (1), 1-21, 2010.
- 70) 総務省統計局. 人口推計 (平成28年10月1日現在), 年齢 (5歳階級) 別人口—総人口,  
日本人人口 (各月1日現在), <https://www.stat.go.jp/data/jinsui/index.html>, 2018 (閲覧日:  
2018年12月28日).
- 71) Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the  
number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.*, **49** (12),  
1373-1379, 1996.
- 72) 上嶋権兵衛. パラメディックの役割と問題点. *日救急医学会誌*, **6**, 1-15, 1995.
- 73) NPO法人日本ACLS協会. <https://www.acls.jp/public/dispatcher.php?c=AclsIntroduction>,  
2018 (閲覧日: 2018年12月28日).
- 74) トーアイエイヨー株式会社, シンビット®静注用50 mg医薬品インタビューフォーム  
改定第11版, 2018.