

# 院外心停止における アドレナリンの有益性 (PARAMEDICS2 trial)

Journal Club 2018.8.20.

救急部 喜久山和貴



*Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine*  
*Jichi Medical University, Saitama Medical Center*



# クリニカルクエスションは

- 心停止における治療でエビデンスが得られているのは  
“質の高い胸骨圧迫”  
“迅速な除細動”
- 長い間懐疑的であった定期的なアドレナリン（以下Epi）の立ち位置はどうなっているか.
- IHCAとOHCAで役割を一般化してもよいのだろうか.

*The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

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

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

# INTRODUCTION



# わかっていることは何か？

- Epiは長らく心停止における第一の蘇生薬であった.
- 近年その有害性に対する報告が見られてきた.
  - $\beta$ 作用が不整脈リスクと心筋酸素需要を上げる
  - $\alpha$ 作用が血小板凝集を促し脳微小循環を阻害する

# Prehospital Epinephrine Use and Survival Among Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest

---

- 前向き非ランダム化観察研究
- 2005～2008年までの院外心停止症例417,188人を対象とし,  
pre-hospitalでのEpi使用 vs プラセボ使用と短期・長期的神経学的予後との関係
- Epiの使用は明らかに来院時ROSC割合は増やすものの,  
1ヶ月後の生存割合および良好な脳機能予後を望むには不利.



Contents lists available at ScienceDirect

## Resuscitation

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/resuscitation](http://www.elsevier.com/locate/resuscitation)

## Review article

Adrenaline for out-of-hospital cardiac arrest resuscitation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials<sup>☆</sup>

Steve Lin<sup>a,b,\*</sup>, Clifton W. Callaway<sup>c,1</sup>, Prakesh S. Shah<sup>d,e,2</sup>, Justin D. Wagner<sup>f,3</sup>,  
Joseph Beyene<sup>d,g,4</sup>, Carolyn P. Ziegler<sup>h,5</sup>, Laurie J. Morrison<sup>a,b,3</sup>

<sup>a</sup> Rescu, Li Ka Shing Knowledge Institute of St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada

<sup>b</sup> Division of Emergency Medicine, Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

<sup>c</sup> Department of Emergency Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA

<sup>d</sup> Institute of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

<sup>e</sup> Department of Pediatrics, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

<sup>f</sup> Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

<sup>g</sup> Population Genomics Program, Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

<sup>h</sup> Health Sciences Library, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada

- 院外心停止において,  
Placebo vs 通常量Epi(1mg) vs 高用量Epi(5-10mg) (±AVP) の先行研究をメタ解析
- いずれも神経学的予後に有意差は示せず
- 通常量Epiはその他に比べ入院時生存割合, ROSCを有意に改善した

# わかっていないことは何か？

- 上記の大規模試験やメタ解析での異なる結果や様々な交絡因子を含み，一律にEpiの立場を落とす結論には不十分

# Knowledge gapは何か？

- 院外心停止に対するEpiの生存率，神経学的予後を改善する有効性について，質の高いエビデンスが必要である
- 心停止に対して，Epiは安全かつ効果的であるといえるのか．

# この研究の仮説は何か？

- 院外心停止に対するCPRに3～5分ごとのEpi投与を追加することで、生存割合を改善しうる

# Methods

# この研究のPICOは？

- P: 2014/12～2017/10に英の5つの救急医療サービスが対応した成人  
院外心停止症例
- I: 標準蘇生にEpiを併用した群
- C: 標準蘇生群
- O (primary): 30日後の生存割合



# P (Inclusion/Exclusion criteria)

- Inclusion criteria

本試験のため養成された救急隊員による定型的CPRと電気ショックのみでは蘇生できなかった院外心停止成人患者

- Exclusion criteria

妊婦，16歳未満，アナフィラキシー，気管支喘息

救急隊到着前にEpiが投与された症例

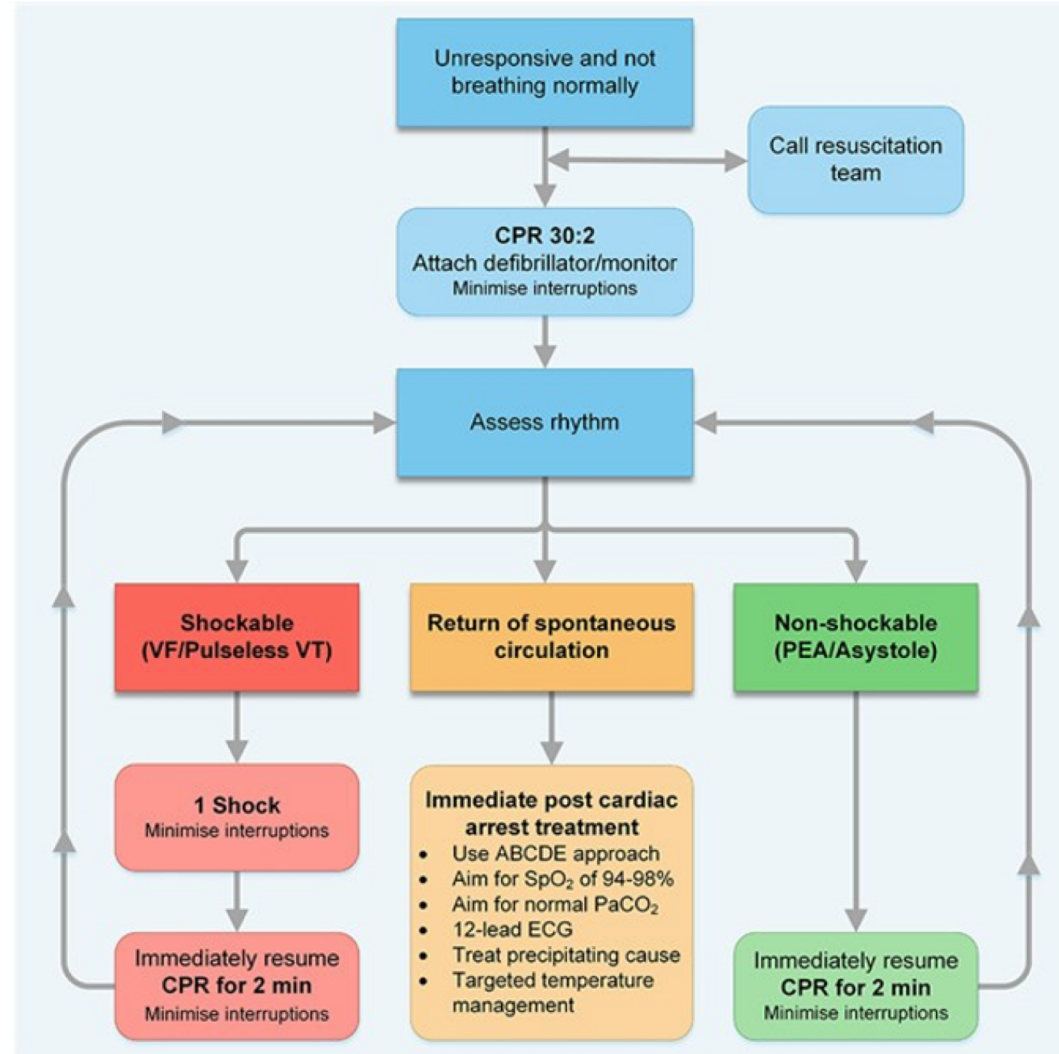
外傷性心停止

# Intervention

- 本試験用に用意された救急パックを現場に持参
- Epi 1mgを含んだ10本のprefilledシリンジを入れておく
- CPRのサイクルで3～5分ごとにシリンジ1本分を静注もしくは骨髄注する

# Comparison

- 本試験用に用意された救急パックを現場に持参
- 生食を含んだ10本のprefilledシリンジを入れておく
- CPRのサイクルで3～5分ごとにシリンジ1本分を静注もしくは骨髄注する



#### During CPR

- Ensure high quality chest compressions
- Minimise interruptions to compressions
- Give oxygen
- Use waveform capnography
- Continuous compressions when advanced airway in place
- Vascular access (intravenous or intraosseous)
- Give adrenaline every 3-5 min
- Give amiodarone after 3 shocks

#### Treat Reversible Causes

- Hypoxia
- Hypovolaemia
- Hypo-/hyperkalaemia/metabolic
- Hypothermia
- Thrombosis - coronary or pulmonary
- Tension pneumothorax
- Tamponade – cardiac
- Toxins

#### Consider

- Ultrasound imaging
- Mechanical chest compressions to facilitate transfer/treatment
- Coronary angiography and percutaneous coronary intervention
- Extracorporeal CPR

# Primary Outcome

- 30日後の生存割合

# Secondary outcome

- 入院時生存割合
- ICU滞在期間, 入院期間
- 退院時生存割合, 3か月後生存割合
- 退院時および3か月後神経学的転帰  
修正Rankinスケールで評価（0-3：良好, 4-6：不良）
- その他重篤な合併症（死亡, 機能低下, 入院（期間延長）など）

| modified Rankin Scale |                                                     | 参考にすべき点                                                                               |
|-----------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 0                     | まったく症候がない                                           | 自覚症状および他覚徴候がともにない状態である                                                                |
| 1                     | 症候はあっても明らかな障害はない：<br>日常の勤めや活動は行える                   | 自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である                                           |
| 2                     | 軽度の障害：<br>発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える | 発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である                                              |
| 3                     | 中等度の障害：<br>何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える                | 買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助*を必要とするが、通常歩行 <sup>†</sup> 、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助*を必要としない状態である |
| 4                     | 中等度から重度の障害：<br>歩行や身体的要求には介助が必要である                   | 通常歩行 <sup>†</sup> 、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助*を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である                   |
| 5                     | 重度の障害：<br>寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする                  | 常に誰かの介助*を必要とする状態である                                                                   |
| 6                     | 死亡                                                  |                                                                                       |

\*介助とは、手助け、言葉による指示および見守りを意味する。

†歩行は主に平地での歩行について判定する。なお、歩行のための補助具(杖、歩行器)の使用は介助には含めない。

(van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke 1988 ; 19 : 604-607)

(篠原幸人, 峰松一夫, 天野隆弘, 大橋靖雄: mRS信頼性研究グループ. modified Rankin Scaleの信頼性に関する研究－日本語版判定基準書および問診表の紹介. 脳卒中 2007 ; 29 : 6-13)

(Shinohara Y, Minematsu K, Amano T, Ohashi Y. Modified Rankin Scale with expanded guidance scheme and interview questionnaire: Interrater agreement and reproducibility of assessment. Cerebrovasc Dis 2006 ; 21 : 271-278)

# 研究デザインは？

- 多施設二重盲検・プラセボ対照ランダム化比較試験

- ランダム化方法

CPRと電気ショックの初期蘇生が奏功しない段階で、  
救急隊が試験用にnumberingされたパックを開封すること  
(Epiパックもしくは生食パック)



# コンシールメントされていたか

- Warwick臨床試験部門の企画チームによりコンシールメントの施された割り付けが行われている

# マスキングされていたか？

- 患者
- 介入者
- データ収集者
- **アウトカム判定者**
- データ解析者

**STATISTICS**

# サンプルサイズはどのように計算されたか？

- 30日後生存割合

Epi群で7.5%, Placebo群で6.0% (RR 1.25) と仮定

- $\alpha$ エラー: 5%    95%信頼区間が1.07~1.46となるよう

$1-\beta$ : 80%

- 得られるサンプルサイズは8000名

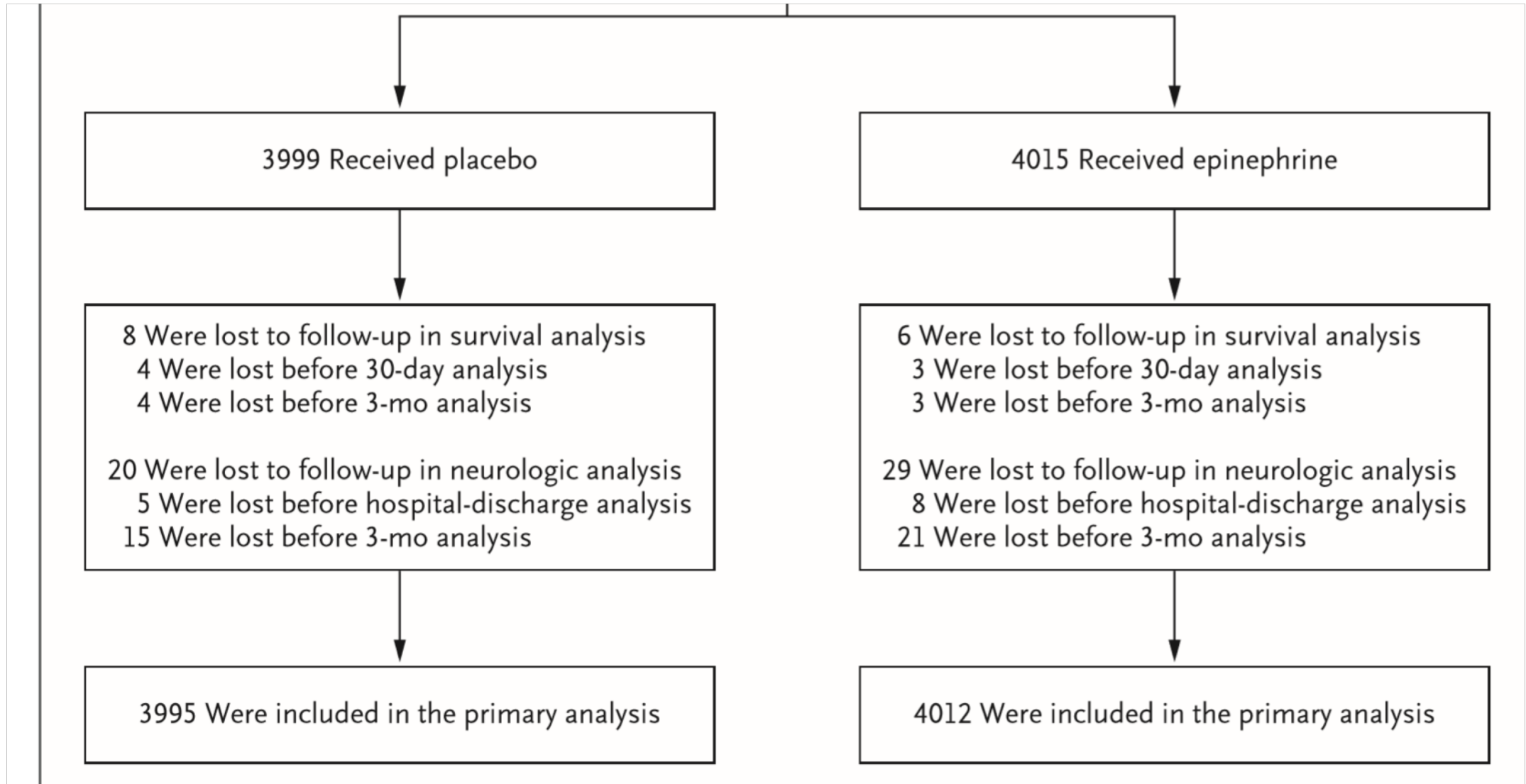
# サブグループ解析はされたか

- 年齢
- 性別
- 覚知～現着時間
- 現着～薬剤投与時間
- 初期波形  
(VF/VT or PEA/Asys)
- 原因疾患  
(Medical or non-medical)
- 目撃の有無
- By-stander CPRの有無

# Results

# Follow up率は？

# 99.9%



# 患者背景は揃っているか？

| Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.* |                           |                       |
|--------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Characteristic                                         | Epinephrine<br>(N = 4015) | Placebo<br>(N = 3999) |
| Mean age $\pm$ SD — yr                                 | 69.7 $\pm$ 16.6           | 69.8 $\pm$ 16.4       |
| Sex — no. (%)                                          |                           |                       |
| Male                                                   | 2609 (65.0)               | 2584 (64.6)           |
| Female                                                 | 1406 (35.0)               | 1415 (35.4)           |
| Initial cardiac rhythm — no. (%)                       |                           |                       |
| Shockable                                              | 770 (19.2)                | 748 (18.7)            |
| Ventricular fibrillation                               | 716 (17.8)                | 684 (17.1)            |
| Pulseless ventricular tachycardia                      | 25 (0.6)                  | 20 (0.5)              |
| Not otherwise identified with AED                      | 29 (0.7)                  | 44 (1.1)              |
| Nonshockable                                           | 3149 (78.4)               | 3181 (79.5)           |
| Asystole                                               | 2135 (53.2)               | 2194 (54.9)           |
| Pulseless electrical activity                          | 955 (23.8)                | 937 (23.4)            |
| Bradycardia                                            | 20 (0.5)                  | 16 (0.4)              |
| Not otherwise identified with AED                      | 39 (1.0)                  | 34 (0.9)              |
| Undetermined                                           |                           |                       |
| Not identified                                         | 4 (0.1)                   | 1 (<0.1)              |
| Missing data                                           | 92 (2.3)                  | 69 (1.7)              |
| Cause of cardiac arrest — no. (%)                      |                           |                       |
| Medical cause                                          | 3656 (91.1)               | 3691 (92.3)           |
| Traumatic cause                                        | 66 (1.6)                  | 57 (1.4)              |
| Drowning                                               | 10 (0.2)                  | 10 (0.3)              |
| Drug overdose                                          | 74 (1.8)                  | 72 (1.8)              |
| Electrocution                                          | 0                         | 1 (<0.1)              |
| Asphyxia                                               | 117 (2.9)                 | 81 (2.0)              |
| Not identified                                         | 1 (<0.1)                  | 2 (0.1)               |
| Missing data                                           | 91 (2.3)                  | 85 (2.1)              |
| Witness of cardiac arrest — no. (%)                    |                           |                       |
| None                                                   | 1498 (37.3)               | 1505 (37.6)           |
| Paramedic                                              | 452 (11.3)                | 470 (11.8)            |
| Bystander                                              | 2013 (50.1)               | 1967 (49.2)           |
| Not identified                                         | 1 (<0.1)                  | 1 (<0.1)              |
| Missing data                                           | 51 (1.3)                  | 56 (1.4)              |
| CPR performed — no. (%)                                |                           |                       |
| By bystander                                           | 2382 (59.3)               | 2349 (58.7)           |
| By paramedic during witnessed event                    | 452 (11.3)                | 470 (11.8)            |
| Not identified                                         | 1 (<0.1)                  | 1 (<0.1)              |
| Missing data                                           | 69 (1.7)                  | 84 (2.1)              |

\* There were no significant between-group differences in any of the baseline characteristics. AED denotes automated external defibrillator, and CPR cardiopulmonary resuscitation.

“2群間の背景に有意な  
差は見られない”

年齢は70歳  
初期波形の19%はshockable  
目撃なしは37-8%  
By stander CPRは70%



# 主要評価項目の結果は？

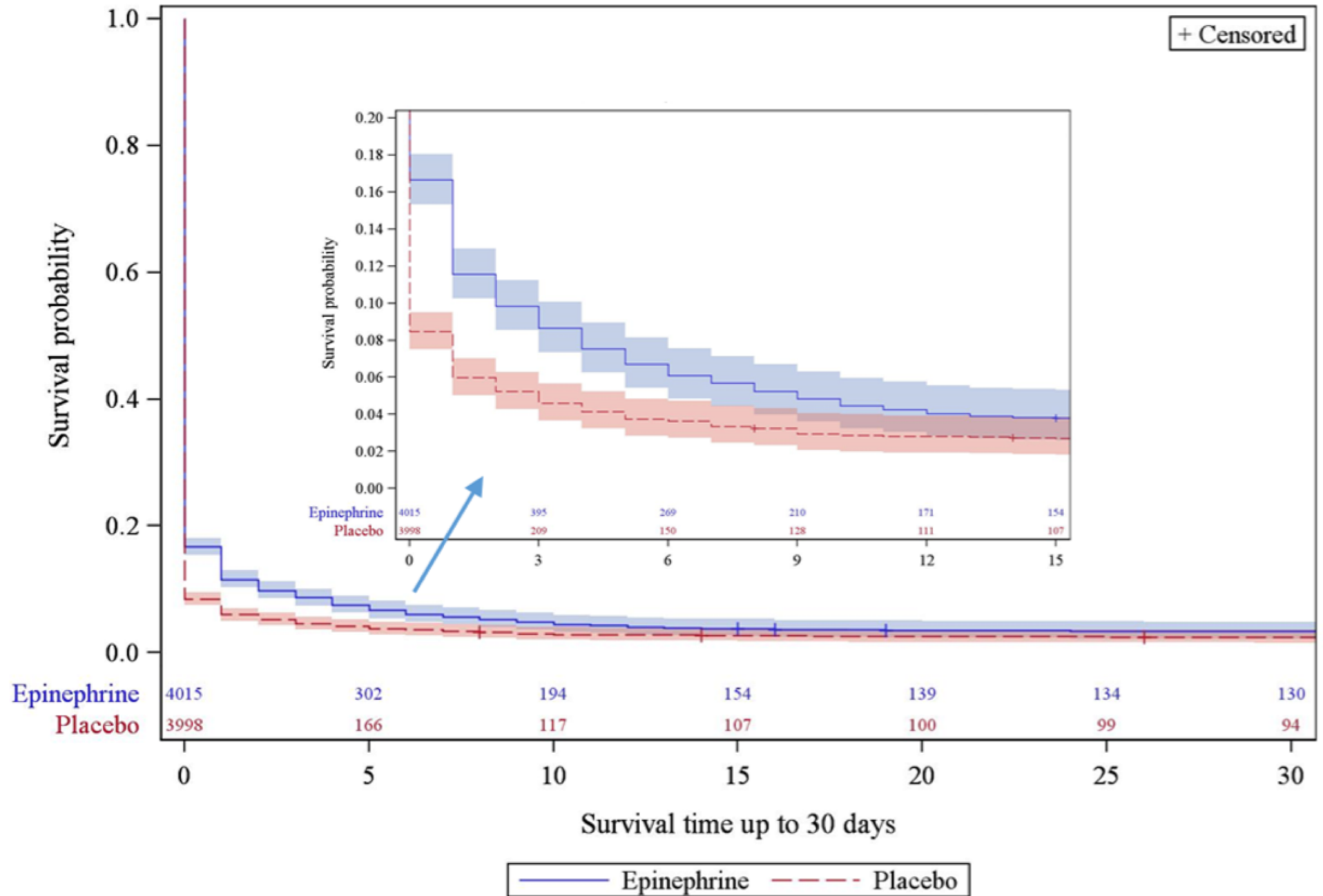
- ・ エピネフリン群が3.2%（130例）であり、プラセボ群の2.4%（94例）に比べ有意に優れた

（未補正オッズ比[OR]：1.39, 95%信頼区間[CI]：1.06～1.82,  $p=0.02$ ）

※調整した交絡因子：年齢，性別，覚知～現着時間，現着～薬剤投与時間，初期波形，原因疾患，目撃の有無，by-stander CPRの有無

# Product-Limit Survival Estimates

With Number of Subjects at Risk and 95% Hall-Wellner Bands



# 副次評価項目の結果は？

- 入院時生存割合は、エピネフリン群が23.8%（947/3,973例）と、プラセボ群の8.0%（319/3,982例）に比し有意に高かった（未補正OR：3.59、95%CI：3.14～4.12）。
- 退院時に良好な神経学的アウトカムを有する生存例の割合は、エピネフリン群が2.2%（87/4,007例）、プラセボ群は1.9%（74/3,994例）であり、両群間に有意な差を認めなかった（未補正OR：1.18、95%CI：0.86～1.61）。
- 退院時に重度神経障害（修正Rankinスケール：4、5点）を有する生存例の割合は、エピネフリン群が31.0%（39/126例）と、プラセボ群の17.8%（16/90例）よりも多かった

**Table 3. Primary and Secondary Outcomes.\***

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

\* ICU denotes intensive care unit, and NA not applicable.

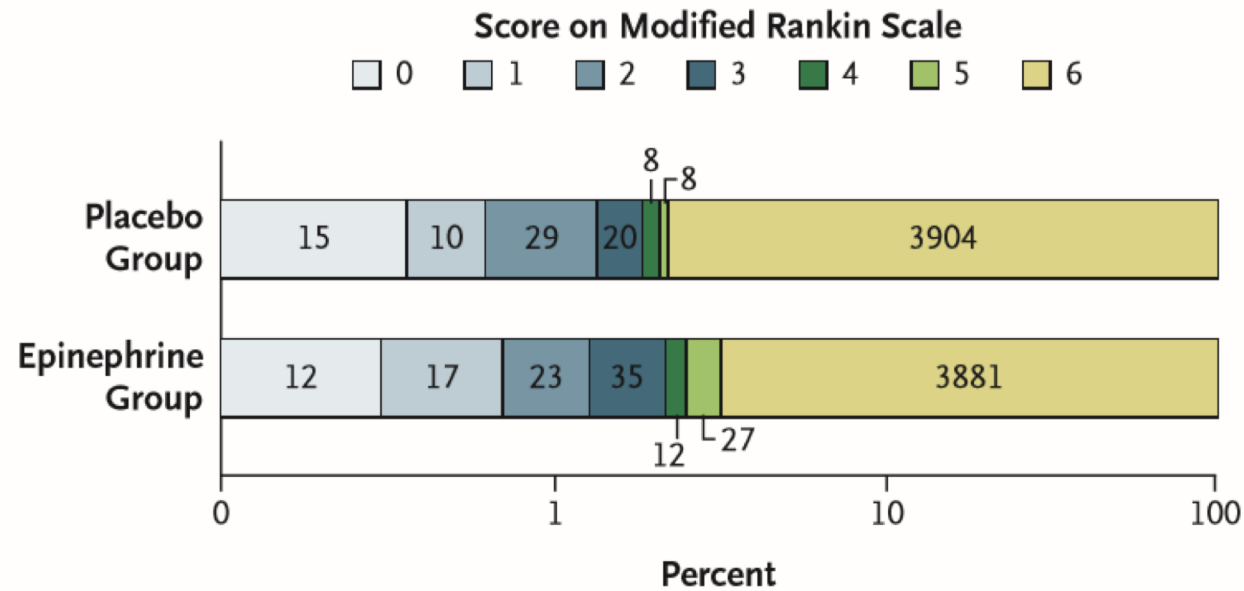
† The odds ratio is for the epinephrine group as compared with the placebo group. Odds ratios were adjusted for patients' age, sex, interval between emergency call and ambulance arrival at scene, interval between ambulance arrival at scene and administration of the trial agent, initial cardiac rhythm, cause of cardiac arrest, whether the cardiac arrest was witnessed, and whether CPR was performed by a bystander.

‡ P=0.02 for the between-group comparison in the primary analysis.

§ Survival until hospital admission was defined as a sustained return of spontaneous circulation until admission and transfer of care to medical staff at the receiving hospital (also defined as "survived event").

¶ Among the patients who died, the length of stay in the ICU is for all the patients who were admitted to and died in the ICU.

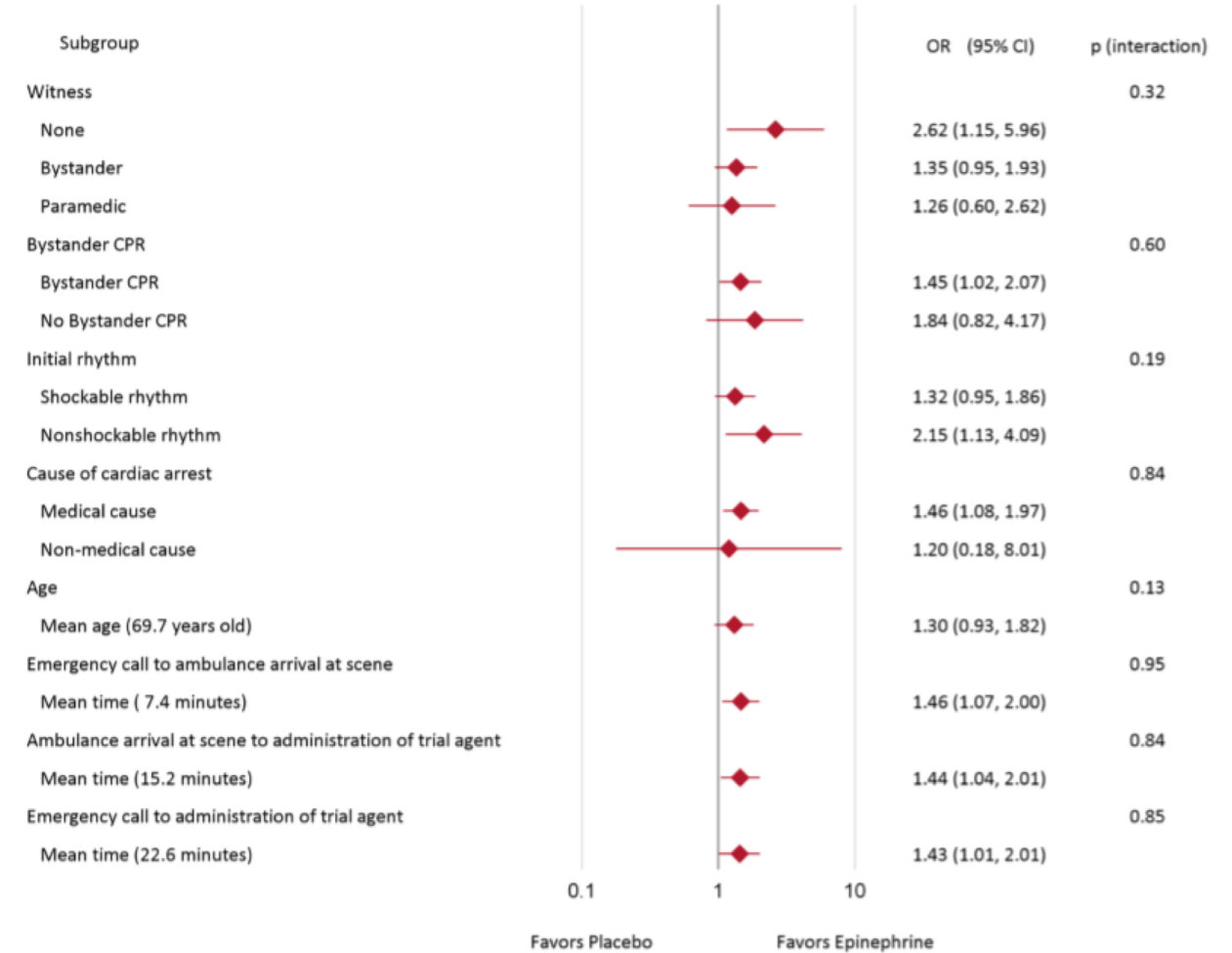
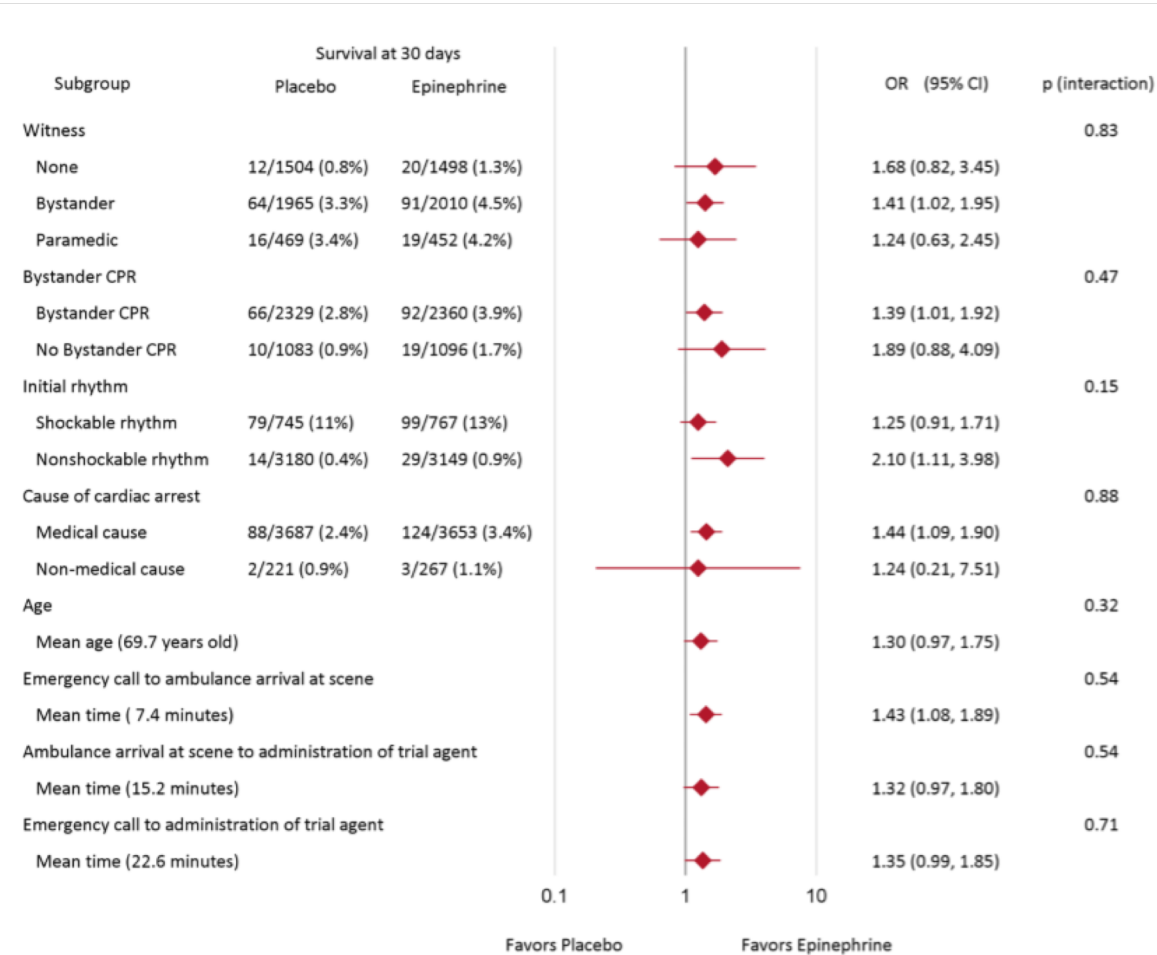
|| Among the patients who died, the length of stay in the hospital is for all the patients who died before hospital discharge.



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

Shown is the distribution of patients' scores on the modified Rankin scale, which ranges from 0 (no symptoms) to 6 (death). Survival until hospital discharge with a favorable neurologic outcome, as indicated by a score of 3 or less on the modified Rankin scale, occurred in 87 of 4007 patients (2.2%) in the epinephrine group and in 74 of 3994 patients (1.9%) in the placebo group. However, severe neurologic impairment (a score of 4 or 5) was more frequent in the epinephrine group than in the placebo group (39 of 126 patients [31.0%] vs. 16 of 90 patients [17.8%]). The patients who died before hospital discharge are indicated by a score of 6 on the scale. The data are presented on a  $\log_{10}$  scale of the percentages of patients in each group.

# Sub-group解析の結果は？



# 結果のまとめ

- 30日生存率はアドレナリン群3.2%・プラセボ群2.4%と、アドレナリン群で高かった(オッズ比1.39)。神経学的良好退院は、各2.2%・1.9%と有意差はなかった(1.18)。神経学的傷害を有する患者(退院時の修正Rankinスケール4・5)の割合は、アドレナリン群が多かった(31.0% vs. 17.8%)。

# Discussion



---

# Discussion sectionの構成

✓得られた結果のまとめ

✓得られた結果の妥当性

✓得られた結果と既存研究との違い

✓得られた結果は誰にとって有用か

✓研究の限界点は何か

---

- **NNT 112**と、その他の介入法よりもやや効果には乏しい
- 先行研究から,  
早期認知によるNNT 11  
by-stander CPRによるNNT 15  
早期電気ショックによるNNT 5

- 院外心停止に対するEpiは生存率を改善するのに有用な立ち位置にあることは変わらない
- 神経学的予後を悪化させる可能性については否定できないが、救命を第一に司る現場においてこれのみでEpiを使用しない選択肢にはならないだろう.
- 症例の基礎の神経症状についてのデータが欠落している  
異なるEpiのプロトコールでは異なる結果となる可能性  
mRSが神経予後を評価するツールとして妥当なのか

# この研究結果を自分の臨床プラクティスに 反映させるか？

- 院外心停止においてはアドレナリンは生存率は改善させるが神経学的予後は改善しないという結果。
- OHCAの院外プロトコールであり、我々がコントロールできる部分は多くない
- IHCAに対するプラクティスには適応しづらいかもしれない
- 救命を第一の目的に考える救急であれば、やはりアドレナリンの有用性を裏づけるという解釈でも問題はないように思われる

# ILCORによる声明

- 下記URL:

<http://www.ilcor.org/news/news-archive/ilcor-statement-regarding-publication-of-the-paramedic2-trial>