

氏 名	吉 永 隆 <sup>よし なが たかし</sup>
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第 555 号
学位授与年月日	平成 30 年 3 月 19 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	多施設データを用いた栃木県県北地域における院外心停止の特性に関する調査研究
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教 授 荻 尾 七 臣 (委 員) 教 授 坂 本 敦 司 教 授 杉 本 英 治

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

栃木県は厚生労働省人口動態統計特殊報告によると全国有数の心疾患と脳血管疾患による死亡の多い地域であり、男女ともに心疾患と脳血管疾患による死亡率は全国でワースト 5 位以内にある。また、栃木県は日光市、塩原町などのごく一部の地域のみが寒冷地に指定されているが、心疾患、脳血管疾患、呼吸器疾患を中心にした様々な疾患による冬季死亡増加率は 25% であり、全国で最も死亡リスクの冬季上昇率が大きい県である。栃木県県北地域における院外心停止(Out-of-Hospital Cardiac Arrest, OHCA)発生数は年間約 300 人と考えられているがその詳細は不明である。

栃木県県北地域における OHCA による搬送症例の現状を調査すること、搬送先医療施設における診療の現状とその結果を調査し、自己心拍再開(Return of Spontaneous Circulation, ROSC)や社会復帰と関連する因子を検討すること、特に、OHCA 発生と関連があるといわれている気温と高齢者の心血管イベントによる OHCA 発生との関連を検討することを目的とした。

### 2 研究方法

本研究は、2011 年 1 月 1 日から 2015 年 12 月 31 日までに栃木県県北地域で発生し、救急隊により国際医療福祉大学病院、那須赤十字病院、菅間記念病院、那須南病院の 4 施設へ搬送された OHCA 患者を対象とした後ろ向き研究である。対象患者のデータ：性別、年齢、心停止の原因疾患、既往歴、目撃の有無、バイスタンダー CPR の有無、初期心電図波形、電気的除細動の有無、気道確保の有無、ROSC までのエピネフリンの投与量、OHCA の覚知時間、救急隊の現着時間、救急隊の現場滞在時間、ROSC の有無、退院時の神経学的予後は、救急隊がウツタイン様式で要約したデータおよび 4 施設の診療録より収集した。

心停止の原因が不明な対象は除外した。

心停止の原因疾患の診断は救急治療室の担当医もしくは入院時の主治医が行った。心血管イベントの定義は、心疾患、血管疾患、脳血管疾患によるものとした。非心臓血管イベントの定義は、心血管イベント以外の疾患によるものとした。

神経学的予後は、脳機能カテゴリー（Cerebral Performance Category, CPC）で分類し、良好な神経学的予後は、CPC 1 または CPC 2 と定義した。

OHCA が発生した日の平均気温、最低気温、最高気温、OHCA の覚知時間帯の気温、日内気温差（OHCA が発生した日の最高気温と最低気温の差）は、気象庁のデータを利用した。

本研究では、OHCA 患者は心停止の原因疾患により、心血管イベント（Cardiovascular Event, CVE）群と非心血管イベント（Non-Cardiovascular Event, Non-CVE）群にわけて解析を行った。さらに、CVE 群は年齢により、0-74 歳の非高齢者（Non-Elderly）群と 75 歳以上の高齢者（Elderly）群にわけて解析を行った。

群間比較には、 $\chi^2$  検定、t 検定を用い、P 値は 0.05 未満を統計学的有意とした。ROSC や良好な神経学的予後に関連する因子のオッズ比（Odds Ratio, OR）および 95% 信頼区間（Confidence Interval, CI）は多変量ロジスティック回帰分析を用い解析を行った。

### 3 研究成果

栃木県北地域で調査対象期間中に 1,521 人の OHCA 患者が発生し、1,452 人の OHCA 患者が 4 施設へ搬送された。そのうち、心停止の原因が不明であった 190 人を除外し、1,262 人を調査の対象とした。

CVE 群は 752 人、Non-CVE 群は 510 人であった。OHCA が発生した日の平均気温、最高気温、OHCA の覚知時間帯の気温に関しては、CVE 群で有意に低かった。ROSC は両群間で有意差はなかったが、良好な神経学的予後は CVE 群で有意に多かった。

心血管イベントによる OHCA 発生は、気温が上昇してくる 6 月～9 月は OHCA 発生が少なく、気温の低下に伴い OHCA 発生は増加する傾向にあった。特に、平均気温が 5°C 未満、最低気温が 0°C 未満になる 12 月～2 月は OHCA 発生が最も多い時期であった。

心血管イベントによる OHCA 発生数は Non-Elderly 群は 315 人、Elderly 群は 437 人であった。心血管イベントによる OHCA が発生した日の平均気温、最低気温、OHCA の覚知時間帯の気温に関しては、Elderly 群で有意に低かった。OHCA 発生日の日内気温差は Elderly 群で有意に大きかった。ROSC や良好な神経学的予後は Elderly 群で有意に少なかった。

Elderly 群の心血管イベントによる OHCA 発生は全ての季節で Non-Elderly 群より多かった。Non-Elderly 群に対する Elderly 群の OHCA 発生の比率（Elderly/Non-Elderly 群）に関しては、冬の OHCA 発生の比率は夏の約 1.8 倍であった。

Elderly 群においては、最低気温が 0°C 未満、覚知時間帯の気温が 10°C 未満および日内気温差が 10°C 以上における OHCA 発生が Non-Elderly 群に比較して有意に多かった（ $P=0.034$ ;  $P=0.030$ ;  $P=0.007$ , respectively）。さらに、Elderly 群においては、最低気温が 0°C 未満かつ日内気温差が 10°C 以上になる日、冬に日内気温差が 10°C 以上になる日に OHCA 発生が Non-Elderly 群に比較して有意に増加した（ $P=0.026$ ;  $P=0.019$ , respectively）。

ROSC との関連因子としては、脳血管疾患による心停止、目撃された心停止が認められた（OR, 2.092; 95% CI, 1.116-3.923;  $P=0.021$  and OR, 1.988; 95% CI, 1.238-3.192;  $P=0.004$ , respectively）。

また、年齢がより若いことが良好な神経学的予後と関連していた（OR per 1-year increase in age, 0.903; 95% CI, 0.827-0.985;  $P=0.021$ ）。エピネフリン投与は有意な予後不良因子であった（OR per 1mg increase in epinephrine, 0.070; 95% CI, 0.000-0.282;  $P=0.008$ ）。気温と ROSC および良好な神経学的予後との関連は認められなかった。

## 4 考察

本研究では、75 歳以上の高齢者において、0°C未満の最低気温、10°C未満の覚知時間帯の気温は心血管イベントによる OHCA 発生に大きく影響を与えていることを明らかにした。低温は交感神経刺激を誘起し、心負荷を増大させ、特に高度の冠動脈狭窄病変を有する患者や心不全を有する患者には大きな影響を与える。さらに、低温は交感神経の緊張、血圧、血管抵抗、フィブリノーゲン濃度、血小板数、凝固因子、血液粘度の上昇により、プラーク破綻、血栓症、心筋梗塞による死亡の危険性を増加させるといわれている。

また、本研究では、75 歳以上の高齢者において、10°C以上の日内気温差は心血管イベントによる OHCA 発生に大きく影響を与えていることも明らかにした。日内気温差の増大は血圧、酸素消費量、心拍数、心負荷を増加させることにより、心血管イベントを誘起するといわれている。

栃木県県北地域では、75 歳以上の高齢者では、最低気温が 0°C未満かつ日内気温差が 10°C以上になる日に心血管イベントによる OHCA 発生が増加しており、特に、冬に日内気温差が 10°C以上になる日に心血管イベントによる OHCA 発生が増加していたことが明らかとなった。本地域は、高断熱住宅普及率が低く、冬季に住宅内の一室は暖房で暖かくなっているにもかかわらず、脱衣所、浴室などは暖房が完備されておらず気温が低く、特に外気に接している場所はかなり気温が低下しており、冬季は 1 つの住宅内でも 10°C以上の気温差が生じていると考えられる。英国保健省は冬季室内温度に関して、21°Cを推奨温度、18°Cを許容温度、16°C未満は呼吸器疾患に影響あり、9~12°Cは血圧上昇、心血管疾患発症のリスクがあると報告している。住宅内の気温の不均一性を可能な限り減少させることが必要と考えられる。

本研究では、年齢がより若いことが良好な神経学的予後に関連しており、エピネフリン投与は予後不良因子であった。病院到着前のエピネフリン投与は病院到着前の ROSC の重要な予測因子であったが、エピネフリンは心筋障害、心停止後の脳微小循環障害、蘇生後の心室性不整脈に関連しているといわれている。本研究では、気温は良好な神経学的予後に関連する因子ではなかった。

## 5 結論

栃木県県北地域では、年間約 300 人の OHCA が発生していた。対象期間の 5 年間に、心血管イベントによる OHCA 患者は 752 人で、そのうち 75 歳以上の高齢者は 437 人で過半数を占めていた。冬の OHCA 発生比率（高齢者群／非高齢者群）は夏の OHCA 発生比率の 1.8 倍になることが明らかになった。

さらに、本研究では、心血管イベントによる OHCA 発生に関して、0°C未満の最低気温、10°C未満の覚知時間帯の気温、10°C以上の日内気温差、0°C未満の最低気温かつ 10°C以上の日内気温差および冬季かつ 10°C以上の日内気温差は、75 歳以上の高齢者に大きく影響を与えていることを明らかにした。

これらの結果は、OHCA を予防、回避するため、高断熱性住宅の普及や生活習慣病予防の必要性のための新しい根拠となり得る可能性があると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

栃木県は、心疾患、脳血管疾患、呼吸器疾患を中心にした冬季死亡増加率は25%であり、全国で最も死亡リスクの冬季上昇率が大きい県である。その栃木県県北において、院外心停止で搬送症例の発生状況、搬送先医療施設の診療状況を調査し、気温と高齢者の心血管イベントによる院外心停止発生状況を検討した。

その結果、75歳以上の高齢者では75歳未満の非高齢者と比べて、具体的に0℃未満の最低気温、10℃未満の覚知時間帯の気温および10℃以上の日内気温差が心血管イベントによる院外心停止発生と有意に関連していることを明らかにした。

これまで冬場の低気温が循環器疾患の発症リスクとなることを示す報告があるが、本研究では日内気温10℃差が高齢者で有意のリスクであることを明らかにした点が最も新規性がある。本研究成績は単なる調査のみならず、環境要因を考慮した院外心停止の発生予防に向けた基礎資料としても重要である。

問題点として、栃木県県北の地域特性を加えて、どうして、対象地域が院外心停止の研究モデルとなるのかを背景に入れ、発症時間と季節・月の影響の成績の追加と、考察で社会的提言を加えるように指導した。

審査員からの、追加解析を含む下記の指摘に対し、適切に論文が改定され、本研究の社会的かつ学術的重要性が示されたことから、全員一致で合格とした。

## 最終試験の結果の要旨

諮問では、論文に記載された内容を適切に時間内で発表した。

質疑では、これまでのエビデンスを含めた考察が不十分な点と研究目的と結果内容から考えて、最終的に提言としてもまとめる必要がある点が指摘された。

申請者は本研究の限界と社会的重要性も十分認識しており、質問にも真摯に答えた。

本論文と発表が、学位論文に値することを確認し、最終試験を全員一致で合格とした。