

## 論文要約

学籍番号 17D701 氏 名井上 明彦

論文題目 The Impact of Heart Rate Response During 48-Hour Rewarming Phase of Therapeutic Hypothermia on Neurologic Outcomes in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Patients.

本論文は、心停止蘇生後患者における低体温療法中の心拍数の変化と神経学的転帰との関連について検討したものである。

集中治療域において、低体温療法中に徐脈はしばしば起こるが、近年この徐脈が心停止患者の神経学的転帰の予測因子となりうるとの報告がある。しかし低体温療法では目標体温により徐脈の発生頻度は異なるため、目標体温によっては徐脈は予測因子とりにくいと考えられる。低体温療法では、導入、維持、および復温の3つのphaseからなる。今回我々はこの復温期にフォーカスをあてた。低体温療法中の一般的な反応として、低体温時に心拍数は減少しその後復温時に心拍数は増加する。そこで、低体温療法の復温時に心拍数が増加する反応(Heart rate response)が神経学的転帰の予測因子となるのではないかと仮説し検討した。

方法は、心原性院外心停止蘇生後に低体温療法を施行した患者を対象とし、本邦14施設が参加した多施設前向き観察研究であるJ-PULSE-HYPO Study registryの二次解析をした。対象は、目標体温を32-34℃の中等度の低体温療法を施行した患者とし、除外項目は、低体温中止、体温情報が不明、心拍数不明、ペースメーカーの使用、転帰不明な症例とした。Primary exposureは、復温時における心拍数の反応(HR response-RW)とし、復温完了時心拍数から復温開始時心拍数を引いたものを復温開始時の心拍数で割ったもの、つまり増加率と定義した。Primary endpointは退院時の神経学的転帰不良とし、脳機能カテゴリーであるCerebral Performance Category(CPC)の3-5と定義した。検定は多重ロジスティック回帰分析を行い、神経学的転帰不良との関連を検討した。

J-PULSE-HYPO Study registryの452症例のうち、354例が解析対象となった。全体の年齢は中央値60歳、心停止時間で20分であった。低体温療法について、目標体温は34℃が90%と大部分であり、冷却期間は26時間、復温期間は2日であった。全体のうち転帰良好は57%であった。低体温中の徐脈(心拍数<50bpm)はわずか4.2%のみの発生率であった。また、復温時の心拍数の増加であるHR response-RWは、中央値で13.2%(四分位 [0-31.7])の増加率であり、転帰良好患者は転帰不良患者に比べて有意に高い増加率であった(14.3% [0-35.2] vs 10.0% [-4 to28.6];  $p = 0.011$ )。多変量解析の結果、復温時の心拍数の反応であるHR response-RWは有意に転帰良不良と関連した(オッズ比0.86; 95%信頼区間, 0.78-0.96;  $p = 0.004$ )。また、サブグループ解析と感度分析でもHR response-RWは神経学的転帰と有意に関連した。

本検討では、心停止蘇生後における低体温療法復温時の心拍数の変化は神経学的転帰と有意に関連した。つまり心拍数の増加は神経学的良好と関連した。低体温中の心拍数の変化の機序に関しては、冷却期では過去に多くの報告があり、心筋ペースメーカー細胞の自発性脱分極の減少、活動電位時間の延長、心筋興奮電動速度の減少、交感神経の抑制、副交感

神経の活性などの影響が考えられている。一方で、復温期に心拍数が増加する直接的な機序に関しての報告はない。復温時においても、生存心筋の心筋ペースメーカー細胞や、交感神経/副交感神経の残存が影響している可能性があると考えられる。心停止蘇生後患者における予後予測因子には、対光反射やバイオマーカー、脳波など様々あるが、単一の検査での評価は困難である。心拍数は、ICUにおいて必須であるモニターのひとつであり、持続的に数値として推移が観察できるため、予後因子としての心拍数は簡便で有用であると考えられる。