

心停止後の入院までの生存率に対する院外での 亜硝酸ナトリウム投与の効果



Francis Kim, Charles Maynard,
Cameron Dezuflian, et al.

Effect of Out-of-Hospital Sodium Nitrite on
Survival to Hospital Admission After Cardiac
Arrest

JAMA 2021;325:138-145.

PMID: 33433575

ヒトコトで言えば

院外心停止患者において、亜硝酸ナトリウムの投与は、入院までの生存率を有意に改善しなかった。



PICO

P

院外心停止の患者

I

45mg or 60mgの亜硝酸Naを投与

C

生理食塩水を投与

O

1. 入院までの生存率
2. 院外/院内での各評価項目

Introduction / Background

- ✓心停止の動物モデルにおいて、蘇生時に亜硝酸ナトリウムを投与することで生存率が向上したが、その有効性はヒトでは評価されていない。
- ✓今回の臨床研究では、病院外で心停止した患者に亜硝酸ナトリウムを投与することにより入院時の生存率が改善するかどうかを調べることを目的とした。

亜硝酸Na

- ✓ 亜硝酸塩療法は虚血後の細胞傷害とアポトーシスを抑制する。
- ✓ ネズミの心停止モデルでは、蘇生時に亜硝酸塩を単回、低用量静脈内投与することで、相対的な生存率を有意に改善した。
プラセボと比較して生存率が48%向上した。
- ✓ 他の動物モデルで、心停止後の再灌流初期に亜硝酸塩濃度が10 μ Mから20 μ Mの間であれば、生存率が向上することが示唆されている。
- ✓ 院外心停止患者125名を対象とした第1相非盲検試験の結果によると、血清亜硝酸塩濃度を10 μ Mから20 μ Mにするには、蘇生時に亜硝酸ナトリウムを45mgまたは60mg投与すれば十分であった。

Methods



Trial Design

二重盲検化, RCT



Hospitals

ワシントン州のICUや冠動脈施設の整った10病院



Patients

院外心停止の成人患者.

Exclusion

受傷直後の心停止, DNAR, 疾患の終末期



Intervention

亜硝酸Na 45mg群と60mg群

Comparison

生理食塩水



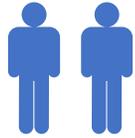
Primary Outcome

入院までの死亡率

Secondary Outcome

- ・ 院外
循環動態回復率
再心停止率
血圧維持のためのノルアド使用率
- ・ 院内
退院までの生存率
退院時の神経学的転帰
24h,48h,72hまでの累積生存率
ICUでの滞在日数

Results



Patients

1497人を割り付け
亜硝酸Na45mg 500人 vs 65mg 498人
vs プラセボ 499人



Primary Outcome

入院までの生存率
41% vs 43% vs 44%

Secondary Outcome

○院外
循環回復率 54% vs 59% vs 59%
再心停止率 48% vs 53% vs 48%
ノルアドレナリン使用率 16% vs 15% vs 16%

○院内
生存退院率 13.2% vs 14.5% vs 14.9%
ICU滞在日数 10.4d vs 7.2d vs 8.1d
退院時の神経学的転帰
CPC1,2 12.0% vs 13.3% vs 13.3%
CPC3,4 1.0% vs 1.0% vs 1.4%

いずれも有意差なし



Others

有害事象は群間で有意差なし

- 低血圧
- 生命維持装置中止の発生率
- 心臓カテ検査



Legends

Figure 1. 患者選定のフローチャート

Table 1. 各群の割り付け
背景は同様. 割り付けに偏りなし

Table 2. アウトカムと有害事象

Figure 2. Kaplan-Meier生存曲線
3群ともに有意差なし

Results

✓ 研究参加者数は1502名。

○Primary Outcome

✓ 亜硝酸ナトリウム45mg投与群で205例（41%）、亜硝酸ナトリウム60mg投与群で212例（43%）、プラセボ投与群で218例（44%）が入院まで生存した。

✓ 45mg群とプラセボ群の平均差は-2.9%（95%CI -8.0%~∞、 $P = 0.82$ ）

✓ 60mg群とプラセボ群の平均差は-1.3%（95%CI、-6.5%~∞、 $P = 0.66$ ）

○Secondary outcomes

✓ 退院までの生存率:

45mg群とプラセボ群の平均差は-1.7%（2-sided 95%CI, -6.0%~2.6%; $P = 0.44$ ）、

60mg群とプラセボ群の平均差は-0.4%（95%CI, -4.9%~4.0%; $P = 0.85$ ）であった。

Discussion

Strengths

- ヒトの院外心停止に対して亜硝酸Naの治療効果を検証した、初めての研究である。
- 今回の第2相試験では、入院までの生存率の臨床的に重要な差を検出するのに十分な検出力があった。

Limitations

• サンプルサイズの問題

研究のサンプルサイズの計算は、ヒトでの研究に限られていたため、動物実験の仮定に基づいて行われた。そのため入院までの生存率の効果は過大評価されている可能性がある。本研究はより小さな差を検出するには力不足かもしれない。

• 登録除外された人のバイアス

278人の患者が、救急隊員による登録を検討されず、除外された。これは高齢者や重度の基礎疾患を持つ患者が登録されなかったという登録の偏りを示唆しているかもしれない。しかし実際には登録されなかった患者は全体的に若く、退院まで生存した患者の割合が高かった。

• 今後の大規模な研究へつながらない

主要・副次評価項目や予定されていたサブグループ解析で有意差が認められなかったことから、より大規模な試験では亜硝酸ナトリウム療法に有利な差が検出される可能性は低いと考えられる。

Conclusion

- ✓ 院外心停止患者において、亜硝酸ナトリウムの投与は、プラセボと比較して入院までの生存率を有意に改善しなかった。
- ✓ 今回の研究結果は、病院外での心停止からの蘇生に亜硝酸ナトリウムを使用することを支持するものではない。

抄読会での感想

- ✓当初この論文を通読した際に、臨床的な意義が不明だと思っていましたが、「亜硝酸Na投与自体が生存率を改善させない」ということをヒトで初めて示したことに意味がある論文であることを学びました。
- ✓動物実験では有意差があったのにヒトでの試験で差が無かった。動物実験の場合は心停止になること自体が予定されて、その環境下で蘇生が試みられたからかもしれない。