

A Randomized Trial of Drug Route in Out-of-Hospital Cardiac Arrest

- PARAMEDIC-3 ISRCTN Registry-

院外心肺停止患者における薬剤投与経路に関するランダム化比較試験

Couper K, Ji C, Deakin CD, Fothergill RT, et al.

N Engl J Med. 2025;392:336-348. doi: 10.1056/NEJMoa2407780.

背景:

院外心肺停止患者において、アドレナリンなどの蘇生の際に使用する薬剤効果は投与のタイミングに大きく依存する。骨髄内ルートでの薬剤投与は、静脈内ルートよりも迅速に薬剤を投与できる可能性があるが、これら投与ルートが臨床転帰を改善させるかについては未だ不明である。

方法:

当研究は、イギリスの 11 の救急医療システムにおいて実施された多施設・オープンラベル・ランダム化試験である。薬剤投与のために血管アクセスが必要な院外心停止の成人患者を対象に、救急隊員が骨髄内ルートまたは静脈内ルートを優先して使用する群に無作為に割り付けた。主要評価項目は 30 日後の生存率とした。主な副次評価項目には、自己心拍再開および退院時の良好な神経学的転帰(modified Rankin Scale で 3 点以下: スケールは 0~6 で、スコアが高いほど障害が大きいことを示す)とした。多重検定に対する調整は施行しなかった。

結果:

合計 6,082 人の患者が無作為化され、骨髄内ルート群に 3,040 人、静脈内ルート群に 3,042 人が割り付けられた。30 日後の生存者は、骨髄内ルート群で 137 人(4.5%)、静脈内ルート群で 155 人(5.1%)であり、調整オッズ比は 0.94(95%信頼区間:0.68~1.32、 $P=0.74$)となった。退院時の良好な神経学的転帰は、骨髄内ルート群で 80 人(2.7%)、静脈内ルート群で 85 人(2.8%)(調整オッズ比:0.91、95%CI:0.57~1.47)であった。自己心拍再開は、骨髄内ルート群で 36.0%(1,092/3,031)、静脈内ルート群で 39.1%(1,186/3,035)で見られ、調整オッズ比は 0.86(95%CI:0.76~0.97)となった。試験期間中に有害事象は 1 件、骨髄内ルート群で発生した。

結語:

院外心肺停止で薬物治療が必要な成人患者において、骨髄内ルートを優先する戦略は、静脈内ルートを優先する戦略と比べて 30 日後の生存率を有意に改善しなかった。

院外心肺停止患者において、心肺停止から自己心拍再開までの時間が短い程、生存率および神経学的予後良好な生存率は高くなることが報告されている。アドレナリンは強力な血管収縮作用と強心作用があり、以前より蘇生率を上昇させる重要な薬剤として臨床で使用されてきた。しかし、大規模ランダム化比較試験である PARAMEDIC2 trial において、院外心肺停止患者に対する病院前のアドレナリン投与はプラセボと比較して自己心拍再開率、30 日時点での生存率を上昇させる結果とはなかったが、30 日時点での神経学的予後良好生存率を有意に増やす結果には至らなかった。[N Engl J Med. 2018;379:711-721.]

アドレナリンをはじめとした蘇生時に使用する薬剤の効果は時間依存性があると考えられ、早期の投与が望まれる。一般的に、病院前にアドレナリンの投与を行う際は、静脈路確保を検討し、確保が難しい場合にのみ骨髄路に移行する。しかし、骨髄路は静脈路と比較し、早期に薬剤投与ルートを確認することが期待されるため、初期投与ルートとして骨髄路を選択することで薬剤投与までの時間を短縮することが可能となり、ひいては予後を改善させるのではないという仮説が提案された。これを解決するために、PARAMEDIC3 trial が計画された。

今回の結果は骨髄内ルートを優先する戦略は、静脈内ルートを優先する戦略と比べて 30 日後の生存率、神経学的予後良好生存率を有意に改善しなかった上、自己心拍再開の割合は骨髄内ルート群で有意に低い結果となった。この理由としては予想に反して、骨髄内ルート群は静脈内ルート群と比較して、救急要請から薬剤投与までの時間をそこまで減らす結果とはならなかったことが一因と考えられる (median 21min vs. 22min)。また、自己心拍再開率に関しては骨髄内ルート群で静脈内ルート群よりも有意に低い結果となったが、これは骨髄内ルートによる薬剤投与は静脈内ルートと比較して薬剤効果や分布時間が劣っている可能性も示唆している。

院外心肺停止患者に対する骨髄内ルートと静脈内ルートのランダム化比較試験として、VICTOR trial [BMJ. 2024;386:e079878]と IVIO EU Clinical Trials [N Engl J Med. 2025;392:349-360.]が報告されているが、一貫していずれも短期生存率、自己心拍再開率、神経学的予後良好生存率を増加させる結果には至っていない。このため院外心肺停止患者において、初期薬剤投与ルートとしてルーチンに骨髄内ルートを使用することは有益ではないと考えられる。

ルーチンでの使用は推奨されないものの、骨髄内ルートは静脈路確保が困難な場合に有効な手法であることには変わりはない。また、注目すべき点としては、今回の研究において骨髄内ルート群における有害事象は 3040 例中 1 例: 軽い下肢痛 (0.3%)しか報告されておらず、安全に施行可能な手技なのかもしれない。蘇生領域のランダム化比較試験は実現することが難しいが、院外心肺停止患者の予後は未だ乏しく、蘇生率向上のために更なる研究が進むことが期待される。

立石 和也