

特集 ■ PCAS 2024

低体温療法は本当に効かないのか？
歴史的経緯から低体温療法が有効な患者群を探る内藤 宏道 NAITOU, Hiromichi, 湯本 哲也 YUMOTO, Tetsuya, 中尾 篤典 NAKAO, Atsunori
岡山大学学術研究医歯薬学域 救命救急・災害医学

はじめに 心停止後の予後はいまだ十分とはいえず、2017年の日本における院外心停止の1か月生存率は約6.6%、1か月の神経学的予後良好例は約3.8%¹⁾にとどまっている。心停止後症候群 post-cardiac arrest syndrome (PCAS) では、脳・心臓、その他の臓器を含む多臓器に障害が生じる。なかでも、心停止前後の脳虚血は重篤な脳障害を引き起こすことが多く、意識障害が遷延し²⁾、患者はもちろん、家族や医療従事者にも大きな負担となる³⁾。

動物実験⁴⁾では、心停止に対し、体温を低く維持する低体温療法の効果が証明されており、脳虚血再灌流傷害に対し、グルタミン酸の放出抑制、抗アポトーシス作用、抗炎症作用、フリーラジカル産生の抑制などの作用を示す。しかし、実際の臨床で、低体温療法の効果を証明することは難しい。これまでの臨床研究のエビデンスレベルは低く、結果も一貫しない。最新の国際コンセンサス⁵⁾では37.5℃以下の発熱の防止が推奨されており、低体温療法の効果は不明とされている。

このため、各施設で、低体温療法、平温療法、発熱の防止といった、さまざまな体温管理が、心停止後の患者に対して行われている。このような状況のなか、体温管理療法に関するさらなる研究と臨床試験が進められており、最適なプロトコルの確立と患者転帰の改善に向けた研究が期待される。

本稿では、成人のPCAS患者における体温管理療法のエビデンスを歴史的経緯も含めて概説し、さらに体温管理療法のうち、低体温療法が有効な可能性がある患者群について提示する。

成人PCAS患者に対する
体温管理の歴史的経緯

冷水での溺水例や心臓手術における虚血時の低体温療法で、経験的に低体温が脳虚血に対して保護効果をもつことが知られていた。また動物実験⁶⁾で、心停止後早期に導入した低体温療法により、脳保護ができる可能性が示唆されていた(図1、表1、2)。

低体温療法の有効性が否定された経緯

そして、PCAS患者において体温管理に関する無作為化比較試験(RCT)が行われ、2002年に最初の2つのRCTが報告された。

Bernardら⁷⁾は、蘇生された77例の目撃のあるshockableな初期調律の患者を対象とし、33℃での12時間の低体温療法が生存(退院時)に有利であることを示した。同様に、

Hypothermia after Cardiac Arrest(HACA) Study Groupによる研究⁸⁾は、蘇生された136例のshockableな初期調律の患者を対象とし、32～34℃での24時間の低体温療法が6か月後の神経学的予後を改善することを示した。この結果は国際コンセンサスに反映され、2003年には国際蘇生連絡委員会(ILCOR)⁹⁾は心拍再開した初期調律が心室細動の院外心停止患者において、32～34℃で12～24時間の体温管理(低体温療法)を行うことを推奨した。

ただし、国際コンセンサスにも反映されたこの2つの研究では、その後、問題点も指摘された。特に対照群の体温が38℃に達している例があることが指摘され、低体温療法群の神経学的予後が改善しているのではなく、対照群の神経学的予後が発熱により悪化しているのではないか、という批判があった。

注1
(以下同)

図1 成人 PCAS 患者に対する体温管理の歴史的経緯 [主な研究と国際蘇生連絡委員会 (ILCOR) の推奨]

図中 ネム
・基本 11a ロダ>M
・太けるネム
11a ロダ>DB

図版は 0.12sリタイ
色ベタで囲む

(+10s以内)
60s
165s
(179s以内)

厳密な体温管理の不備による 神経学的転帰悪化の懸念

2013年にNielsenらによって報告されたTTM trial¹⁰⁾では、939例の蘇生後、昏睡状態の院外心停止患者(初期調律はshockable/non-shockableのいずれも含むがasystoleを除く)を低体温療法(33℃)もしくは平温療法(36℃)に割り付け管理したが、6か月生存と6か月神経学的予後にはいずれも差がなかった。この研究により、2015年の国際コンセンサス¹¹⁾では、蘇生後の昏睡患者を32~36℃の温度のいずれかで24時間管理する推奨に変更となった。

TTM trialののち、体温管理幅(上限)が36℃まで上昇することとなり、平温での管理を行う施設が増えた¹²⁾。ただし、上限を上昇させたことにより、発熱防止を厳密に行うことが難しくなり^{13, 14)}、大規模なコホートで観察すると、院外心停止患者の全体的な神経学的な転帰が悪くなっているのではない¹⁵⁾、との懸念も報告された。

2017年には、Kirkegaardら¹⁶⁾によって、院外心停止後、蘇生されたshockable/non-shockable患者を対象に33℃の低体温療法を24時間行う群と48時間行う群との比較^{*1}が報告されたが、低体温療法の施行時間による予後の違いは認められなかった。

2019年に報告されたnon-shockableの初

期調律を対象とした研究、通称HYPERION trial¹⁷⁾では、581例の院外心停止蘇生後の昏睡患者を対象に低体温療法(33℃)と平温療法(37℃)による神経学的予後が比較された。90日後の神経学的予後良好の患者は、低体温療法群で29/284例(10.2%)、平温療法群で17/297例(5.7%)であり、低体温療法群で有意に神経学的予後がよかった。低体温療法が広く行われはじめた2000年の初期には、shockableの初期調律患者が特に有効な患者群と考えられていたが、HYPERION trialでnon-shockable患者に対する低体温療法の有効性が示されたのは画期的であった。

2020年の国際コンセンサス¹⁸⁾には大きな変更はなく、昏睡状態の蘇生後患者において3~36℃の温度のうちいずれかを選択し、24~48時間の体温管理を行うよう推奨された。

TTM-2 trialにより推奨された 積極的な発熱防止

2021年に、これまでで最も大規模であり、また研究デザインに優れたRCT(通称TTM-2 trial)¹⁹⁾が報告された。TTM-2 trialでは、蘇生されたshockable/non-shockableの初期調律の心原性もしくは不明の院外心停止の患者を対象として、低体温療法(33℃)と発熱を避ける平温療法(36.5~37.7℃の範囲で維持)が比較された。両群の6か月死亡率は、低体温療法群で465/925例(50%)、

表中 4s 指定外
0.25sリタイ・白スス(以下同)

注用
ネム・スミ70%
11a ロダ>B(以下同)

低体温療法は本当に効かないのか?

表1 心停止後症候群患者の温度比較に関する主なRCT

筆頭著者 (発表年)	院外/院内 心停止	初期調律	症例数	介入	対照	介入 持続時間	冷却方法	主要 評価項目	主要評価項目 良好割合
Bernard ⁷⁾ (2002)	院外	shockable	77	33℃	平温	12hr	氷嚢	神経学的 予後	介入群: 49% 対照群: 26%
HACA Study Group ⁸⁾ (2002)	院外	shockable	275	32~34℃	平温	24hr	外表冷却	神経学的 予後	介入群: 55% 対照群: 39%
Nielsen ¹⁰⁾ (2013)	院外	shockable/ non-shockable	939	33℃	36℃	< 28hr	多種	生存/死亡	介入群: 50% 対照群: 52%
Lascarrou ¹⁷⁾ (2019)	院外	non-shockable	581	33℃	37℃	24hr	多種	神経学的 予後	介入群: 10% 対照群: 6%
Dankiewicz ¹⁹⁾ (2021)	院外	shockable/ non-shockable	1850	33℃	36.5~37.7℃	28hr	多種	生存/死亡	介入群: 50% 対照群: 52%
Le May ²¹⁾ (2021)	院外	shockable/ non-shockable	367	31℃	34℃	24hr	血管内 冷却	神経学的 予後	介入群: 51.6% 対照群: 54.6%
Wolfum ²²⁾ (2022)	院内	shockable/ non-shockable	238	32~34℃	37.5℃未満	24hr	多種	生存/死亡	介入群: 27.5% 対照群: 28.8%

表2 院外心停止による心停止後症候群患者の体温管理時間の比較 (主な施設 RCT)

著者 (年)	初期調律	症例数	体温管理療法温度	介入持続時間①	介入持続時間②	冷却方法	主要 評価項目	主要評価項目 良好割合
Kirkegaard ¹⁶⁾ (2017)	shockable/ non-shockable	355	33℃ (24 or 48 時間) その後、37℃ (72 時間まで)	33℃ (24 時間)	33℃ (48 時間)	多種	神経学的 予後	24 時間群: 64% 48 時間群: 69%
Hassager ²³⁾ (2023)	shockable/ non-shockable	393	36℃ (24 時間) その後、37℃	24 時間以降、 37℃で 36 時間 まで維持	24 時間以降、 37℃で 72 時間 まで維持	多種	神経学的 予後	36 時間群: 67.7% 72 時間群: 66.4%

平温療法群で446/925例(48%)であった。また、死亡を含めた神経学的予後不良例も低体温療法群で488/881例(55%)、平温療法群で479/866例(55%)と同等であった。体温管理の合併症の1つである不整脈が低体温療法を施行した患者で有意に多かった(低体温療法: 24% vs. 平温療法: 17%)。

TTM-2 trialの結果が反映され、2022年に欧州蘇生協議会 European Resuscitation Council (ERC) と欧州集中治療医学会 European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) から心停止蘇生後患者管理に関するガイドライン²⁰⁾が公開され、さらに国際コンセンサス⁵⁾が公開された。蘇生後昏睡が続く患者には少なくとも72時間、体温を37.5℃以下に保つ積極的な発熱防止 actively preventing feverを行うことなどが推奨されている。低体温療法が有効な患者群があるかという疑問については、「わからない」と

いう位置づけとなった。

TTM-2 trialでは、院外心停止患者の生存率が高く、PCASの重症度は低い可能性があり、一般化がやや難しい側面もある。しかし、研究結果は世界で広く受け入れられており、今後、より発熱防止に重点をおいた体温管理が行われていくと思われる。

厳格な体温管理を見据えた検討

●低体温 vs. 低体温
同年、中等度の低体温療法と軽度の低体温療法の効果の違いが報告された。Le Mayら²¹⁾は、昏睡状態の院外心停止患者を31℃の低体温療法群と34℃の低体温療法群に割り付け、24時間の低体温療法を行い、予後を比較した(CAPITAL CHILL trial)。しかし、180日後の死亡率を含む神経学的予後(不良)に差は認められなかった(31℃群: 89/184 (48.4%) vs. 34℃群: 83/183 (45.4%))。

9.5a ロダ>B

*1
低体温療法持続時間に関
する比較。

9.5a
ロダ>M
13H 12.5

表3 ILCOR, ERC-ESICM, AHAのPCASにおける体温管理に関する推奨

ILCOR *1	ERC・ESICM *2
<ul style="list-style-type: none">心停止 ROSC 後に昏睡状態が続く患者に対し、目標体温を 37.5℃ 以下に設定し、積極的に発熱の予防を行うことを推奨する。(weak recommendation, low-certainty evidence)32 ~ 34℃ を目標とした低体温療法を行うことで利益を得る心停止患者のサブグループがあるかどうかは不明である。自己心拍再開 (ROSC) 後に軽度の低体温となっている昏睡患者を、平温に達するように積極的に温めるべきではない。(good practice statement)院外で ROSC 直後にルーチンで、大量の冷却輸液を迅速投与することには推奨しない。(strong recommendation, moderate-certainty evidence)ROSC 後の昏睡患者に体温管理を行う場合には、表面冷却法または血管内冷却法を行うことを推奨する。(weak recommendation, low-certainty evidence)冷却装置を使用する場合は、目標温度を維持するために、持続的な体温モニタリングに基づくフィードバックシステムを備えた温度管理装置を使用することを推奨する。(good practice statement)昏睡状態が続く心停止後の患者に対して、少なくとも 72 時間、積極的に発熱予防を行うことを推奨する。(good practice statement)	<ul style="list-style-type: none">心停止 ROSC 後に昏睡状態が続く患者に対して、中枢温の持続的なモニタリングを推奨する。(good practice statement)昏睡状態が続く心停止後患者において、積極的に発熱 (体温 > 37.7℃ と定義) の予防を行うことを推奨する。(weak recommendation, low-certainty evidence)昏睡状態が続く心停止後患者に対して、少なくとも 72 時間、積極的に発熱の予防を行うことを推奨する。(good practice statement)体温管理を行う際、体表の露出、解熱薬の投与を行うことができ、以上で不十分な場合には 37.5℃ を目標として冷却装置を使用することができる。(good practice statement)32 ~ 36℃ での体温管理を心停止後の一部の患者で行うか、また、早期冷却を行うかについて、推奨する (しない) エビデンスは現時点では十分でないが、将来の研究でこの点が明らかになる可能性がある。ROSC 後に軽度の低体温となっている昏睡患者を、平温に達するように積極的に温めることを推奨しない。(good practice statement)院外で ROSC 直後に、大量の冷却輸液を迅速投与しないことを推奨する。(strong recommendation, moderate certainty evidence)

- * 1 Wyckoff MH, et al. 2022 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations: Summary From the Basic Life Support; Advanced Life Support; Pediatric Life Support; Neonatal Life Support; Education, Implementation, and Teams; and First Aid Task Forces. Resuscitation 2022;181:208-88.
- * 2 Nolan JP et al. ERC-ESICM guidelines on temperature control after cardiac arrest in adults. Resuscitation 2022; 172: 229-236.
- * 3 Perman SM, et al. 2023 American Heart Association Focused Update on Adult Advanced Cardiovascular Life Support: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2024; 149: e254-e273.

● 院外心停止患者

これまでの PCAS 患者を対象とした RCT は、院外心停止例を対象に行われていたが、2022 年に院内心停止患者の蘇生後における体温管理療法 (温度) の比較に関する RCT が報告された。Wolfum ら²²⁾ は、心停止から 45 分以降に昏睡が続いている院内心停止患者に対して、低体温療法または平温療法を施行し、予後を比較した (HACA in-hospital trial)。本研究は、計画外の中間解析で予定の症例数に到達する前に終了したものの、180 日死亡率には差がみられなかった [低体温療法: 87/120 (72.5%) vs. 平温療法: 84/118 (71.2%)]。

● 発熱防止の施行期間

2023 年に、発熱防止の施行期間に関する RCT が報告された。

Hassager ら²³⁾ は、院外心停止後、昏睡が持続する患者に 36℃ の体温管理療法を 24 時間実施したあと、36 時間後まで 37℃ で管

理する群と、72 時間後まで 37℃ で管理する群に割り付け、発熱防止期間に関する比較を行ったが、施行期間による退院時の神経学的予後 (不良) の差は生じなかった [36 時間群: 127/393 (32.3%) vs. 72 時間群: 133/396 (33.6%)]。この研究でも高い生存率が示されており、日本での一般化が難しい側面があるが、今後、短めの積極的な発熱防止期間を適用する施設が増えてくる可能性がある。

2024 年現在の、ILCOR, ERC・ESICM, 米国心臓協会 American Heart Association (AHA) の PCAS における体温管理に関する推奨を表 3 に示す。

PCAS 患者のうち低体温療法が有効な可能性がある患者群は？

低体温療法は「効かなくなった」のか？

2002 年には、RCT で効果が証明されたはずの低体温療法が、年次の経過とともに「効果

がなくなった」のはなぜだろうか？考えられる要因はいくつかあるが、集中治療の進歩はその 1 つとして挙げられるだろう。現在では、“high quality TTM”²⁴⁾ という概念にも代表されるように、体温管理を迅速に行い、中枢温の持続測定、シバリング防止、鎮痛鎮静筋弛緩薬の使用、体温維持期の厳格な管理、緩徐な復温、体温管理後の発熱防止などを行うことは通常となっている。これらにより、副作用を軽減し、心停止後の二次性脳障害を予防し、予後を改善することができる可能性がある。

神経集中治療を必要とする患者に、大きく発熱させるようなこと自体が少なくなっている。しかし、以前は、体温を平温に維持し、発熱を防止することは決して容易ではなかった。機械によるフィードバック機構がついた体温管理デバイスの使用が可能になり、非常に厳密な管理ができるようになった。低体温療法からの復温速度²⁵⁾、発熱防止期間²⁶⁾ などに関しても実践し、また研究ができるようになった。今後、どこまで厳格な体温管理が必要なのか、発熱防止のみで十分なのか、検証されると思われる。このように、集中治療やそれに伴う機器の進歩が低体温療法と平温療法の差を出しにくくしているのかもしれない。

さらに、院外心停止の全体的な成績向上も低体温療法の効果の減弱の原因となっている可能性がある。公共でのバイスタンダーによる心肺蘇生法 cardiopulmonary resuscitation (CPR) の普及により、no-flow time が短縮されている。また、心筋梗塞などへの治療介入も改善され、欧州での研究では心原性心停止の治療成績 (生存率) は 50% 程度を示している。特に心原性心停止では、PCAS 全体としての重症度が低下しているため、低体温療法と平温療法の差を出しにくいという側面もあるかもしれない。

迅速な低体温療法の導入の効果は？

動物実験では効果が確認されている低体温療法²⁷⁾ だが、臨床医によりその効果が疑問視される理由の 1 つに、実際の臨床現場で体温管理を開始するまでの時間がやや長いことが挙げられる。動物実験では、虚血から 30 分を超えて低体温療法を導入すると効果が低くなる⁶⁾ という研究結果がある。低体温療法の効果的な実施には、“therapeutic time window” 内での導入が重要であり、遅れるとその効果が減弱・消失する可能性がある。臨床現場では、病院内で体表冷却や血管内冷却が多く行われている。しかし、これまでの RCT では、低体温療法導入までに約 3 時間程度を要しており、迅速な導入が課題となっている。

● 冷却輸液

病院前から体温管理を行うことができれば、迅速な低体温療法の導入に寄与する可能性がある。低体温導入の容易な方法として、心拍再開前後での冷却輸液が使用されてきた。しかし、冷却輸液の生存に対する有用性は示されておらず²⁸⁾、再心停止のリスクが懸念された²⁹⁾。したがって、心拍再開直後の輸液による急速な病院前冷却は、ルーチンで行わないよう推奨されている。

● 局所冷却法

自己心拍再開前後の心臓への負担を軽減する方法として、局所冷却が検討されてきた。日本でも、咽頭の局所冷却法を使用した RCT³⁰⁾ が施行された。結果は、咽頭冷却により鼓膜温は有意に低下したものの、症例数の不足もあり、患者予後 (1 か月生存) の改善は示されなかった。

そのほかにも、鼻腔に冷風を送り病院前から脳温を低下させる冷却法の報告がされている (PRINCESS trial)。Nordberg ら³¹⁾ は、

677例の shockable/non-shockable の院外心停止患者に対し、病院前から行う鼻腔冷却の有用性を検討した。90日の神経学的予後を比較したところ、予後良好の割合は鼻腔冷却群で 56/337 (16.6%)、対照群で 45/334 (13.5%)であり、鼻腔冷却による有意な改善は示されなかった。しかし、この研究のサブグループ解析では、初期調律が shockable 例の Cerebral Performance Category 1 患者は冷却群のほうが有意に多いことが示された。

● **体外循環式心肺蘇生法 (ECPR) との併用**
体外循環式心肺蘇生法 extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) 患者では、血液の冷却により迅速に体温を管理できるため、低体温導入を“therapeutic time window”内に完了できるかもしれない。この点において、ECPR 患者への低体温療法は予後を改善する可能性がある治療といえる。ただし、ECPR 患者では抗凝固療法を行う必要があり、さらに低体温療法の副作用が加わり、凝固能の異常や出血が強く現れる懸念はある。これまでの後向き研究^{32, 33)}では、ECPR 患者において低体温療法の効果を示唆する結果が得られており、今後の研究が期待される。

低体温療法が効果的な重症度が存在するか？

一般的に、医学における治療は、疾患情報をもとに、その妥当性や有効性、安全性を考慮し、重症度ごとに行われる。しかし、PCAS 患者における重症度の概念が研究されはじめたのは最近のことであり、重症度を考慮した低体温療法の効果の検討はまだ十分に行われていない。

PCAS の神経障害は、虚血時間や病態などさまざまな影響を受ける。重症度は一律ではなく、来院時にすでに覚醒しており、高次脳機能障害のみが問題となる軽症の症例から、深い昏睡を呈する重症の症例まで、臨床現場

で遭遇する。このように、重症度の異なる症例に対して治療が行われているが、現状では重症度による治療方法の「違い」に対しての推奨はない。低体温療法は、脳障害の重症度が低すぎても高すぎても十分な効果を発揮できない可能性がある。低体温療法は、適切な重症度の患者を選定し、行う必要があるかもしれない。

後向き研究では、PCAS 患者の重症度に基づいて患者を選定することで、特定の重症度で低体温療法が有効である可能性が示されている。Callaway ら³⁴⁾は、蘇生された院外心停止患者を対象に、重度の脳浮腫や highly malignant EEG 例を除外したうえで、Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) スコアと Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) スコアで患者を層別化し、低体温療法 (33°C) が生存に有効な群があることを報告した。低体温療法が生存に対して有利であった患者群は、組み込まれた患者 (重度の脳浮腫や highly malignant EEG 例は除外) のうち、重症の患者であった。

Nishikimi らは、体温管理療法を施行する PCAS 患者の神経学的予後を早期に予測するスコア、revised post-Cardiac Arrest Syndrome for induced Therapeutic hypothermia (rCAST) を開発した。rCAST を用いた日本救急医学会の心停止レジストリの解析³⁵⁾では、中等度の障害を呈する PCAS 患者において、平温療法 (35 ~ 36°C) よりも低体温療法 (33 ~ 34°C) のほうが神経保護に効果が高い可能性が示された。

また、蘇生後の脳波で患者を層別化し、低体温療法の効果を重症度別に検討する研究も行われた。Nutma ら³⁶⁾は、昏睡状態の初期調律 shockable/non-shockable の院外/院内心停止蘇生後患者の後向き解析を行った。心停止後 12 時間および 24 時間の EEG パターンに基づく脳症の重症度によって層別化すると、中等度の低酸素脳症がある患者群では、

神経学的予後良好の割合が低体温療法 (33°C) 施行例で、平温療法 (36°C) に比べ、有意に高かった [低体温療法: 72/109 (66%) vs. 平温療法: 36/80 (45%)]。

このように、重症度選択を行ったうえで、低体温療法を施行すると、神経学的予後を改善できる可能性が示唆されており、今後の研究においてさらに知見が得られることが期待される。

低体温療法が効果的な疾患や状態は存在するか？

院外心停止はさまざまな病態によって生じ、その原因疾患は多岐にわたる。疾患の種類や状態により低体温療法の効果は異なる可能性がある。TTM-2 trial は、心原性の心停止が主な対象となっている研究である。この研究では、すべてのサブグループ (男性/女性、年齢 65 歳未満/65 歳以上、自己心拍再開 (ROSC) までの時間 25 分未満/25 分以上、初期調律 shockable/non-shockable、来院時ショック有/無) において低体温療法と平温療法の差はなかった。一方、初期調律が non-shockable の患者を対象としている HYPERION trial では、非心原性の患者が主体となっており、対象疾患には窒息などが多く含まれている。この研究では、低体温療法の有効性が示されている。

このように、患者の疾患・状態による体温管理の効果の検討は重要な課題である。

おわりに

PCAS 患者の予後改善のために、低体温療法を含む体温管理療法の効果とその適応についてさらなる検証が必要である。PCAS 患者の治療では、個々の病態や重症度の配慮が必要な可能性があり、至適な体温管理と神経学的予後への影響について、さらに知見を深める

ことが期待される。より効果的な体温管理方法やそのエビデンスが確立され、患者転帰が改善することが望まれる。

- 文献 参考文献
1. Nishiyama C, Kiguchi T, Okubo M, et al. Three-year trends in out-of-hospital cardiac arrest across the world: Second report from the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). Resuscitation 2023; 186: 109757. PMID: 36868553
 2. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2021; 143: e254-743. PMID: 33501848
 3. van Wijnen HG, Rasquin SM, van Heugten CM, et al. The impact of cardiac arrest on the long-term wellbeing and caregiver burden of family caregivers: a prospective cohort study. Clin Rehabil 2017; 31: 1267-75. PMID: 28068794
 4. Arrich J, Herkner H, Müllner D, et al. Targeted temperature management after cardiac arrest. A systematic review and meta-analysis of animal studies. Resuscitation 2021; 162: 47-55. PMID: 33582259
 5. Wyckoff MH, Greif R, Morley PT, et al. 2022 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations: Summary From the Basic Life Support; Advanced Life Support; Pediatric Life Support; Neonatal Life Support; Education, Implementation, and Teams; and First Aid Task Forces. Resuscitation 2022; 181: 208-88. PMID: 36336195
 6. Busto R, Dietrich WD, Globus MY, et al. Postischemic moderate hypothermia inhibits CA1 hippocampal ischemic neuronal injury. Neurosci Lett 1989; 101: 299-304. PMID: 2771174
 7. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med 2002; 346: 557-63. PMID: 11856794
 8. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med 2002; 346: 549-56. PMID: 11856793
 9. Nolan JP, Morley PT, Hoek TL, Vanden, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation. Resuscitation 2003; 57: 231-5. PMID: 12858857
 10. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. N Engl J Med 2013; 369: 2197-206. PMID: 24237006
 11. Soar J, Callaway CW, Aibiki M, et al. Part 4: Advanced life support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Resuscitation 2015; 95: e71-120. PMID: 26477429
 12. Khera R, Humbert A, Leroux B, et al. Hospital Variation in the Utilization and Implementation of Targeted Temperature Management in Out-of-Hos-

40
と
外
内

- pital Cardiac Arrest. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018 ; 11 : e004829. PMID : 30571336
13. Bray JE, Stub D, Bloom JE, et al. Changing target temperature from 33°C to 36°C in the ICU management of out-of-hospital cardiac arrest : A before and after study. *Resuscitation* 2017 ; 113 : 39-43. PMID : 28159575
 14. Salter R, Bailey M, Bellomo R, et al. Changes in Temperature Management of Cardiac Arrest Patients Following Publication of the Target Temperature Management Trial. *Crit Care Med* 2018 ; 46 : 1722-30. PMID : 30063490
 15. Johnson NJ, Danielson KR, Counts CR, et al. Targeted Temperature Management at 33 Versus 36 Degrees: A Retrospective Cohort Study. *Crit Care Med* 2020 ; 48 : 362-9. PMID : 31809279
 16. Kirkegaard H, Søreide E, de Haas I, et al. Targeted Temperature Management for 48 vs 24 Hours and Neurologic Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest : A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017 ; 318 : 341-50. PMID : 28742911
 17. Lascarrou JB, Merdji H, Le Gouge A, et al. Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 2327-37. PMID : 31577396
 18. Soar J, Berg KM, Andersen LW, et al. Adult Advanced Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2020 ; 156 : A80-119. PMID : 33099419
 19. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, et al. Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 2283-94. PMID : 34133859
 20. Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021 : post-resuscitation care. *Intensive Care Med* 2021 ; 47 : 369-421. PMID : 33765189
 21. Le May M, Osborne C, Russo J, et al. Effect of Moderate vs Mild Therapeutic Hypothermia on Mortality and Neurologic Outcomes in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest : The CAPITAL CHILL Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021 ; 326 : 1494-1503. PMID : 34665203
 22. Wolfrum S, Roedel K, Hanebutte A, et al. Temperature Control After In-Hospital Cardiac Arrest : A Randomized Clinical Trial. *Circulation* 2022 ; 146 : 1357-1366. PMID : 36168956
 23. Hassager C, Schmidt H, Möller JE, et al. Duration of Device-Based Fever Prevention after Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2023;388:888-97. PMID: 36342119
 24. Taccone FS, Picetti E, Vincent JL. High Quality Targeted Temperature Management (TTM) After Cardiac Arrest. *Crit Care* 2020 ; 24 : 6. PMID : 31907075
 25. Hifumi T, Inoue A, Kokubu N, et al. Association between rewarming duration and neurological outcome in out-of-hospital cardiac arrest patients receiving therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2020 ; 146 : 170-7. PMID : 31394154
 26. Kim K, Lee BK, Park JS, et al. Impact of controlled normothermia following hypothermic targeted temperature management for post-rewarming fever and outcomes in post-cardiac arrest patients : A propensity score-matched analysis from a multi-centre registry. *Resuscitation* 2021 ; 162 : 284-91. PMID : 33766661
 27. Arrich J, Herkner H, Müllner D, et al. Targeted temperature management after cardiac arrest. A systematic review and meta-analysis of animal studies. *Resuscitation* 2021 ; 162 : 47-55. PMID : 33582259
 28. Granfeldt A, Holmberg MJ, Nolan JP, et al. Targeted temperature management in adult cardiac arrest : Systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2021 ; 167 : 160-72. PMID : 34474143
 29. Kim F, Nichol G, Maynard C, et al. Effect of pre-hospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest : a randomized clinical trial. *JAMA* ; 311 : 45-52. PMID : 24240712
 30. Takeda Y, Kawashima T, Kiyota K, et al. Feasibility study of immediate pharyngeal cooling initiation in cardiac arrest patients after arrival at the emergency room. *Resuscitation* 2014 ; 85 : 1647-53. PMID : 25263513
 31. Nordberg P, Taccone FS, Truhlar A, et al. Effect of Trans-Nasal Evaporative Intra-arrest Cooling on Functional Neurologic Outcome in Out-of-Hospital Cardiac Arrest : The PRINCESS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019 ; 321 : 1677-85. PMID : 31063573
 32. Nakashima T, Ogata S, Noguchi T, et al. Association of intentional cooling, achieved temperature and hypothermia duration with in-hospital mortality in patients treated with extracorporeal cardiopulmonary : An analysis of the ELSO registry. *Resuscitation* 2022 ; 177 : 43-51. PMID : 35715837
 33. Sakurai T, Kaneko T, Yamada S, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation with temperature management could improve the neurological outcomes of out-of-hospital cardiac : a retrospective analysis of a nationwide multicenter observational study in Japan. *J Intensive Care* 2022 ; 10 : 30. PMID : 35788020
 34. Callaway CW, Coppler PJ, Faro J, et al. Association of Initial Illness Severity and Outcomes After Cardiac Arrest With Targeted Temperature Management at 36 °C or 33 °C. *JAMA Netw Open* 2020 ; 3 : e208215. PMID : 32701158
 35. Nishikimi M, Ogura T, Nishida K, et al. Outcome Related to Level of Targeted Temperature Management in Postcardiac Arrest Syndrome of Low, Moderate, and High Severities : A Nationwide Multicenter Prospective Registry. *Crit Care Med* 2021 ; 49 : e741-50. PMID : 33826582
 36. Nutma S, Tjepkema-Cloostermans MC, Ruijter BJ, et al. Effects of targeted temperature management at 33 °C vs. 36 °C on comatose patients after cardiac arrest stratified by the severity of encephalopathy. *Resuscitation* 2022 ; 173 : 147-53. PMID : 35122892