

199800381A

平成10年度厚生科学研究費補助金(脳科学研究事業)
研究報告書

「中枢神経系外傷に関する研究」

主任研究者 杉本 壽

総括研究報告書（脳科学研究事業）

「中枢神経系外傷に関する研究」

主任研究者 杉本 壽 大阪大学医学部救急医学教授

研究要旨：本研究は、重症頭部外傷患者を対象にした臨床研究と、動物実験ならびに分子生物学的方法を用いた基礎研究に分けられる。

前年度の臨床研究では重症頭部外傷 129 症例を retrospective に検討し、従来の治療法では頭蓋内圧の上昇を制御できない症例に対する中等度脳低温療法の効果と限界、中等度脳低温療法に伴う易感染性や電解質異常、循環不全等の問題点を明らかにした。また、従来の治療法で頭蓋内圧の上昇を制御できる症例には中等度脳低温療法を用いなくても治療成績が比較的良好（80%が GR/MD）であることを明らかにした。これらを基に本年度の臨床研究では 1)従来の治療法で頭蓋内圧の上昇を制御できる重症頭部外傷に対する中等度脳低温療法の治療成績改善効果(prospective randomized clinical trial)、2)中等度脳低温療法時の易感染性の機序ならびに循環動態の変化に焦点を当てた。

1)周到な準備の後、平成 10 年 6 月から本格的に着手した 11 施設による prospective randomized clinical trial は順調に推移し、平成 11 年 1 月末現在 78 症例がエントリーした。現時点での中間集計からは、「従来の治療法（脱水療法、過換気療法、高浸透圧利尿剤、バルビツレート大量投与、血腫除去術、減圧開頭術、等）で頭蓋内圧を ≤ 25 mmHg に制御できる重症頭部外傷患者に対しては、中等度脳低温療法は治療成績の明らかな改善をもたらさず、むしろ合併症の頻度を上昇させる危険性がある」ことが窺える。これは、我が国のみならず世界の中等度脳低温療法の臨床応用の現在の風潮を省みると、極めて重要な意味を含んでいる。それだけに最終的結論には慎重を要する。現時点では症例数がまだ少なく、また 6 ヶ月後の予後判定にまで達しない症例が大半である。結論を確定するためには、最少でも 300 症例のエントリーを得るまで本研究を継続し、かつ生存症例については高次機能を含めた中枢神経機能の推移を長期間にわたり追跡調査する必要がある。

2) 中等度脳低温療法時の最大の問題である易感染性の原因として、重症頭部外傷で受傷早期から多核白血球の HSP60 が増加する反応が中等度脳低温療法を行うことで抑制され、 γ δ T 細胞を介した感染防御機構が低下するのが一因であることが示唆された。

3) 低体温時の心機能の検討では、体温低下にともない拡張時間・拡張速度の両者が進行性に抑制されることが明らかとなった。現在臨床応用している 34°C までの中等度脳低温療法では、左室充満の直接指標である左室拡張末期径に影響がなく、潜在的左室拡張不全は存在するものの、現行の脳低温療法は心機能に関して臨床的に安全であると考えられる。

他方、基礎研究では、1)中枢神経損傷（脳虚血再灌流障害モデル）における中等度脳低温療法時の遺伝子発現、2)脳損傷病態の解明、3)脳保護法の開発、4)低体温時の全身ならびに脳における酸素需給バランス、に重点を置き以下の結果を得た。

1) 中等度脳低温の分子レベルでの作用機序として、虚血再灌流障害で低下する GRP78, calmodulin, cytochrome C oxidase subunit I 遺伝子発現が、再灌流後に中等度脳低温を行うことによって海馬を中心とした損傷部に一致して回復することを明らかにした。

2) 脳損傷急性期の病態にはマクロファージやマイクログリアなどの活発な活動やそれにともなう一酸化窒素 (NO) の産生、オスモライトの変化、水チャンネル蛋白アクアポリン mRNA、グルタミン酸トランスポーター GLAST mRNA 発現など、分子レベルの細胞内応答が多数関与していることを明らかにした。

3) 脳保護遺伝子の導入法の開発およびミニペレットを用いての NGF 投与の有効性を示し、将来的な脳保護治療の第一歩を確立した。

4) 低体温によって全身ならびに脳の酸素消費量は減少し臨界酸素運搬量(DO₂crit)は低下するが、同時に臨界酸素摂取率(O₂ERcrit)が低下するため、これらの臨界点においては低体温療法は酸素需給バランスの面からは必ずしも有利ではないことが明らかになった。

分担研究者

島津 岳士	大阪大学医学部救急医学 助教授
田中 裕	大阪大学医学部救急医学 助教授
平出 敦	大阪大学医学部総合診療部 講師
塩崎 忠彦	大阪大学医学部救急医学助 手
種子田 護	近畿大学医学部脳神経外科 教授
早川 徹	関西労災病院病院長（大阪 大学医学部名誉教授）
長田 重一	大阪大学医学部遺伝学教授
三好 康雄	大阪大学医学部附属バイオ テック教育研究センター臨床遺 伝学研究部助手

A. 研究目的

頭部外傷はたとえ救命は出来ても重篤な脳機能の障害が遺ると、患者本人・家族周囲に深刻な問題を提起する。その意味で頭部外傷の治療のゴールは、単なる救命では済まず、より優れた脳機能を保全することにある。本研究は、科学的裏付けに基づく、より安全な頭部外傷の治療法を開発・確立することを目的とするものである。

我々が重症頭部外傷患者に対する中等度脳低温療法を開発してからすでに8年が経過し、本邦のみならず世界中で現在盛んに臨床応用されている。しかし、その作用機序については、我々が最初の報告で指摘した脳酸素消費量の減少に伴う脳血流量の減少ならびに頭蓋内圧（ICP）の低下以外には臨床例でほとんど解明されていない。さらに、中等度脳低温療法は、易感染性によ

る肺炎や髄膜炎などの感染症の頻発・循環不全や不整脈・電解質異常など深刻な合併症をもたらすことがあり、安全な確立した治療法とは決して言えない。この療法を用いるためには呼吸・循環管理を含む重症患者管理に精通していることが求められ、現状では一般の医療施設では施行が困難な点が多い。このように作用機序はおろか適応や最適な冷却温度・期間などについても不明な点が多い。にもかかわらず、本邦においても近年中等度脳低温療法が急速に広まりつつある。しかし、適応基準を明確に定めて実施している施設は皆無に近く、各施設ごとに試行錯誤しているのが現状である。そしてそれらの施設の多くは、科学的実証を欠いたまま喧噪されている“いわゆる中等度脳低温療法の作用機序と効果”に基づき、中等度脳低温療法を施行しなくても良好な転帰が期待できる症例にまで適応を拡大しているのが実状である。これは、中等度脳低温療法に伴う易感染性などの合併症を考慮すると極めて憂慮すべき風潮であると言わざるを得ない。また、医療経済の面からも深刻な問題を提起している。

この様な実状から、本研究では中等度脳低温療法の作用機序と適応、限界、危険性を臨床ならびに動物実験で明らかにし、最終的には中等度脳低温療法に取って代わるより簡便かつ安全な新しい治療法を開発することを目的とした。

我々は前年度の臨床研究では重症頭部外傷129症例をretrospectiveに検討し、従来の治療法では頭蓋内圧の上昇を制御できない症例に対する中等度脳低温療法の効果と限界、中等度脳低温療法に伴う易感染性や

電解質異常、循環不全等の問題点を明らかにした。また、従来の治療法で頭蓋内圧の上昇を制御できる症例には中等度脳低温療法を用いなくても治療成績が比較的良好（80%が GR/MD）であることを明らかにした。これらを基に本年度の臨床研究では 1)従来の治療法で頭蓋内圧の上昇を制御できる重症頭部外傷に対する中等度脳低温療法の治療成績改善効果(11 施設による prospective randomized clinical trial)、2)中等度脳低温療法時の易感染性の機序ならびに循環動態の変化に焦点を当てた。また基礎研究では、1)中枢神経損傷（脳虚血再灌流障害モデル）における中等度脳低温療法の遺伝子発現に対する影響、2)脳損傷病態の解明と脳保護法の開発、3)低体温時の全身ならびに脳における酸素需給バランスについて研究した。

B. 研究方法

臨床研究

1) 中等度脳低温療法の適応についての研究

頭蓋内圧の致死的な上昇を制御できない重症頭部外傷患者に対して中等度脳低温療法（34℃）が生命ならびに機能予後を改善する効果があることは既に我々が明らかにしたが、従来の治療法で頭蓋内圧の上昇を制御できる重症頭部外傷患者に対しても中等度脳低温療法が広く行われているのが本邦ならびに世界の現状である。これらの頭蓋内圧の上昇が制御可能な症例に対する中等度脳低温療法の効果と適応を明らかにするために以下の研究を行った。

① preliminary study

大阪大学医学部特殊救急部に搬送された重症頭部外傷患者（来院時 Glasgow Come

Scale (GCS) ≤ 8）で、従来の治療法（脱水療法、過換気療法、高浸透圧利尿剤、バルビツレート大量投与、血腫除去術や減圧開頭術、等）で頭蓋内圧を 20mmHg 以下に制御できる 16 症例を無作為に 34℃群と 37℃群とに分けた。34℃群（8 例）は受傷後 48 時間脳温を 34℃に冷却し、3 日間かけて 37℃に復温した。37℃群（8 例）は受傷後 5 日間脳温を 37℃に維持した。両群で 1)頭蓋内圧の推移、2)生命ならびに機能予後、3)合併症の種類と頻度、4)髄液中の興奮性アミノ酸濃度ならびに炎症性・抗炎症性サイトカイン濃度を比較検討した。

② multicenter prospective randomized clinical trial

全国の救命救急センターならびに三次救急医療機関 11 施設が合同で①と同じ条件の患者を対象とし、共通の治療プロトコール（資料 1）に基づいて、前向き無作為研究（multicenter prospective randomized clinical trial）を行った。来院時 GCS ≤ 8 の重症頭部外傷患者を対象とし、AIS ≥ 4 の他部位の外傷を合併する症例、呼吸・循環を適正レベルに維持できない症例は除外した。共通のプロトコールに基づき頭蓋内圧を 25mmHg 以下に維持できた場合、患者を無作為に低温群（34℃、奇数日来院患者）と常温群（37℃、偶数日来院患者）の 2 群に分け検討した。患者データ、診断名、治療内容、入院後の経過、退院後の経過等を共通の調査表（資料 2）に詳細に記入し、各施設の担当者が定期的に集会い各症例を検討した。

なお、この多施設研究に関しては大阪大学倫理委員会の承諾を得ている（資料 3）。患者家族には予め低温療法・常温療法につ

いて十分な説明を行うとともに説明文書を手渡し、同意を得た者のみをエントリーした。また、一旦同意しても家族の申し出によって随時撤回できることも説明した（資料4）。

2) 中等度脳低温療法時の易感染性の機序についての研究

中等度脳低温療法施行中の易感染性の機序を明らかにするために、多核白血球（PMNL）に発現する熱ショック蛋白質（HSP）の発現量の変化を検討した。大阪大学医学部特殊救急部に入院した重症頭部外傷（来院時意識レベル GCS ≤ 8 点）14 症例を対象とし、従来の治療法に加え来院後 48 時間脳温を 34°C にコントロールした群（7 例）と、脳温を 37°C にコントロールした群 7 例を無作為に群分けし比較検討した。血液採取は各症例とも受傷後 0 ~ 1, 2 ~ 5, 6 ~ 14 病日に行い、分子量の異なる 4 種の HSP（HSP27、同 60、同 70、同 90）について、その発現量をフローサイトメーターで測定した。

3) 中等度脳低温療法時の心機能についての研究

中等度脳低温療法が心機能に及ぼす影響を明らかにするために、最新の tissue Doppler imaging の機能を備えた digital echocardiography を用いて、本療法中の重症頭部外傷 7 例の心機能を検討した。

基礎研究

1) 中等度脳低温療法時の脳細胞の遺伝子発現についての研究

頭部外傷や虚血性脳疾患に対する中等度脳低温療法の作用機序に関してはほとんど解明されていない。本研究ではより臨床像

に近づけるために虚血再灌流の再灌流開始後に 34°C の中等度脳低温療法を施行するモデルで、中等度脳低温療法の神経細胞保護作用を遺伝子レベルで解析した。

砂ネズミの脳虚血モデルを作成し、再灌流後に 3 時間、34°C の中等度脳低温療法を施行する脳低温群、脳低温療法を施行しない常温群、虚血操作を行わない Sham 群で検討した。小脳部分を除いた全脳組織の遺伝子の発現量の変化を differential display 法で検索した。さらに、群間で発現量に差のある遺伝子の局在を、免疫染色ならびに in situ hybridization で同定した。

2) 脳損傷病態の解明ならびに脳保護法の開発に関する研究

脳損傷病態には単に細胞や組織の形態学的ないし機能的損傷のみでなく、ある種の細胞の活性化、生理活性物質の関与、蛋白、遺伝子発現など活発な細胞反応が関与するものと考えられている。本研究では脳損傷病態をとくに損傷後惹起される各種の細胞応答の面から解明するとともに、脳低温療法に代わる簡便で、安全な脳保護法を確立するための基礎的研究を行った。

①脳損傷病態の解明についての研究

脳損傷にともない惹起される各種の細胞応答を明らかにするために、以下の検討を行った。

a. ラット大脳皮質切創による脳損傷後の誘導型一酸化窒素合成酵素（iNOS）の発現とラジカルスカベンジャーによる発現抑制の検討。

b. ラット中大脳動脈閉塞モデルにおける、オスモライトの変動ならびに水チャンネル蛋白アクアポリンの発現の検討

c. ラットのカイニン酸誘発痙攣モデルで

のグルタミン酸トランスポーター遺伝子発現の検討

②脳保護法の開発に関する基礎研究

今後の脳保護法の開発のための以下の基礎的検討を行った。

a. コラーゲンペレットを用いた NGF の脳内投与法の検討

b. アポトーシスの抑制遺伝子である bcl-2 遺伝子の広範囲脳内導入による脳保護法の検討

3) 低体温時の全身ならびに脳における酸素需給バランスに関する研究

低体温時の脳循環・代謝を生理学的に検討するために、家兎の心タンポナーデモデルを確立した。本法では、心タンポナーデにより心拍出量、酸素運搬量を可変とし、常温群（37℃）と低温群（34℃）で、それぞれの酸素運搬量と酸素消費量を算出し、臨界酸素運搬量（D02crit）と酸素摂取率限界（O2ERcrit）を dual line method より算出した。

C. 研究結果

臨床研究

1) 中等度脳低温療法の適応についての研究

① preliminary study

大阪大学医学部特殊救急部での preliminary study の結果、従来の治療法で頭蓋内圧を $\leq 20\text{mmHg}$ に制御できる重症頭部外傷症例では、37℃群と 34℃群で生命ならびに機能予後に明らかな差を認めなかった。また髄液中の興奮性アミノ酸濃度や炎症性・抗炎症性サイトカイン濃度の変動にも両群間で有意の差を認めなかった。一方、感染症や高 Na 血症、尿崩症等の合併症の発生頻度は 34℃群で明らかに高い

ことが判明した。

② multicenter prospective randomized clinical trial

11施設での multicenter prospective randomized clinical trial は、実施可能なプロトコル作成のため前年度より数回の会合を行い、大阪大学特殊救急部で preliminary study を、次いで4施設で pilot study を実施し、安全性・実施可能性を確認した上で、平成10年6月から11施設による本研究に着手した。周到的準備を行った結果、プロトコルの遂行にも大きな問題点は報告されておらず、研究は順調に進行している。平成11年1月末現在で78例（月平均約10例のペース）のデータが集積されている。

エントリーした78例中、28例は従来の治療法で頭蓋内圧を $\leq 25\text{mmHg}$ に維持することが出来なかった。うち23例は治療にほとんど反応せず、頭蓋内圧亢進の結果、脳死に陥った。残りの5例では、頭蓋内圧の亢進を認めたが脳死に至らず、Glasgow Outcome Scale（受傷後6ヶ月未満が大半の中間集計時）はGR 1人、MD 2人、V 1人、D（合併症死）1人であった。

他方、従来の治療法によって頭蓋内圧を $\leq 25\text{mmHg}$ に維持することができたのは78例中50例で、これらが無作為に常温群（37℃）26例と、低温群（34℃）24例に分けた。両群の平均年齢、来院時GCS、従来の治療法施行後の頭蓋内圧、瞳孔異常の頻度に有意差は認めなかった。経過中の頭蓋内圧の推移では、常温群で26例中1例で経過中に頭蓋内圧が上昇し、 $\leq 25\text{mmHg}$ に維持することが出来なかった。この症例は引き続き施行した中等度脳低温療法にも

全く反応せず、頭蓋内圧亢進のため脳死に陥った。低温群では、24 例中 3 例で頭蓋内圧を ≤ 25 mmHg に維持することが出来なかった。やはり 3 例とも頭蓋内圧亢進のため脳死に陥った。これらの 4 症例（常温群 1 例、低温群 3 例）以外では、両群間で頭蓋内圧の推移に有意差を認めなかった。生命・機能予後については、常温群の GOS（中間集計時）は GR 9 人、MD 7 人、SD 3 人、V 6 人、D 1 人であった。低温群では、GR 7 人、MD 4 人、SD 3 人、V 6 人、D 4 人であった。両群間の生命・機能予後を比較すると、常温群では機能的予後良好（GR もしくは MD）が 16 例（62%）で、機能的予後不良（SD、V、あるいは D）が 10 例（38%）であった。これに対して低温群では、機能的予後良好が 11 例（46%）で機能的予後不良が 13 例（54%）であった。両群間の生命・機能予後には統計学的有意差は認められなかった（ $p=0.266$ ）。

受傷後 2 週間以内に認められた主な合併症では、感染症の合併頻度が常温群が 26 例中 8 例（31%）であるのに対し、低温群では 24 例中 16 例（67%）と、低温群で明らかに高頻度にみられた（ $p=0.011$ ）。その内訳は、常温群で肺炎 5 例、髄膜炎 2 例、腸炎 1 例、尿路感染症 1 例（重複を含む）であり、低温群で菌血症 2 例、肺炎 12 例、髄膜炎 4 例、カテーテル感染 1 例、尿路感染症 1 例（重複を含む）であった。白血球数の減少は常温群で 26 例中 1 例（4%）、低温群で 24 例中 7 例（17%）に認められ、血小板数の減少は常温群で 2 例（8%）、低温群で 4 例（17%）にみられたが、両群間に有意の差はなかった。高 Na 血症の合併頻度は常温群で 7 例（27%）に対して、低

温群では 14 例（58%）と、低温群で明らかに高頻度であった（ $p=0.011$ ）。低 K 血症や不整脈、高アミラーゼ血症（膵炎）の発生頻度には両群間で有意差を認めなかった。

2) 中等度脳低温療法時の易感染性の機序についての研究（PMNL に発現する HSP の変動について）

PMNL に発現する 4 種の HSP（27、60、70、90）について 34°C 群と 37°C 群とで比較検討した。その結果、熱耐性および細胞内情報伝達に関与する HSP27 は、受傷後より正常値に比し上昇したが、34°C 群と 37°C 群で差を認めなかった。代表的な分子シャペロンである HSP70 ならびにステロイドホルモンの制御に関与する HSP90 も同様に上昇したが、両群で差を認めなかった。一方、 $\gamma\delta$ T 細胞に分子シャペロンとして作用し、感染初期免疫機構に重要な働きをするとされている HSP60 は 37°C 群では受傷早期から高値となった。これに対して 34°C 群ではその発現が抑制されており、両群間に有意の差を認めた。

34°C 群 7 例の感染症発生頻度は重複例を含め、肺炎 5 例、髄膜炎 5 例で、37°C 群では髄膜炎のみ 3 例の発症を認めた。現段階では症例数が少なく、統計学的な有意差を得るまでには至っていないが、34°C 群で感染症を発症しやすい傾向があった。

3) 中等度脳低温療法時の心機能についての研究

33.5°C までの低体温では、前負荷である左室拡張末期径は有意に変化せず、心拍出量は主として心拍数依存性に、体温低下とともに減少した。左室収縮の指標では、空間的变化をもとにした fractional shortening は体温変化で影響を受けない

のに対し、時間的变化（収縮速度）にもとづく ejection time や Smax (tissue Doppler imaging による収縮指標) は、体温低下と有意に相関して抑制されることが明らかとなった。左室拡張の指標では、Dmax (tissue Doppler imaging による拡張指標) が低体温により有意に低下した。また、一心周期の解析から、体温が低下するとともに一心周期中収縮に費やす時間が次第に延長し、逆に拡張に費やす時間が短縮することが明らかとなり、左室の収縮速度が低体温によって抑制されても駆出にかかわる時間が延長するため一回拍出量が維持される機構が解明された。一方、左室の弛緩速度も低体温により抑制され、かつ拡張にかかわる時間が短縮することは、低体温時の左室充満不全発生の機構を示唆するものである。ただし、今回検討した 33.5°C までの低体温では、左室拡張末期径は、温度変化に関わらず症例ごとにほぼ一定で、大きな影響を受けていなかった。

基礎研究

1) 中等度脳低温療法時の脳細胞の遺伝子変化の研究

15 分間の虚血後の再灌流開始後に脳低温療法 (34°C) を施行した群と、常温 (37°C) で管理した群、虚血を行わなかった群 (sham 群) で 3 時間後の大脳部分の遺伝子発現量の差を differential display 法で比較検討した。その結果、sham 群で発現しているが、常温群では発現量が低下し、低温群で回復している遺伝子として、glucose regulated protein 78 (GRP78), calmodulin, cytochrome C oxidase subunit I が同定された。組織染色した結果、

sham 群では、大脳皮質の神経細胞や海馬錐体細胞層の細胞が染まるのに対し、常温群では、海馬 CA1 領域の細胞に変性脱落を認めた。低温群においては、CA1 領域に変性脱落している細胞を認めるが、常温群と比較すると、有意に変性脱落は抑制された。

マウス GRP78 抗体を用いた免疫染色で、その局在を見た結果、sham 群では、大脳皮質の神経細胞や海馬錐体細胞層に GRP78 の局在を認めた。大脳皮質の神経細胞に局在する GRP78 は常温群や低温群でもほとんど変化を認めなかったが、海馬錐体細胞層の GRP78 は、常温群で局在が低下し、低温群で回復しているのが確認された。

GRP78、calmodulin 遺伝子の発現量と局在を確認するために、センス、アンチセンスのプロンプを用いて in situ hybridization を行った。sham 群においては、GRP78 遺伝子は、大脳皮質の神経細胞や海馬錐体細胞層の細胞内に発現を認めた。常温群では、海馬錐体細胞層における発現はほとんど認められず、大脳皮質における発現量も低下していた。一方、低温群では海馬錐体細胞層や大脳皮質における発現量は回復していた。calmodulin 遺伝子についても同様に in situ hybridization を行ったところ、sham 群では大脳皮質の神経細胞や海馬錐体細胞層で発現しているが、常温群では海馬錐体細胞層での発現が低下し、低温群で回復しているのが確認された。

2) 脳損傷病態の解明ならびに脳保護法の開発に関する研究

脳損傷病態の解明

ラット大脳皮質切創による脳損傷後の

iNOS の発現とラジカルスカベンジャーによる発現の抑制効果を検討した結果、損傷1日目では iNOS 発現細胞は認められなかったが、3日目には iNOS を発現する細胞が創内及び創近傍の脳組織内に多数出現した。その形態的特徴より iNOS 発現細胞のほとんどがマクロファージであった。損傷7日目にはこれらの iNOS 陽性細胞数は大きく減少した。この損傷3日目の iNOS 発現細胞の増加は hydroxyl radical scavenger である 1, 2-bis (nicotinamido) propane 投与により明らかに抑制された。

ラット中大脳動脈閉塞モデルにおける、オスモライトの変動ならびに水チャンネル蛋白アクアポリンの発現について検討した。その結果、24時間後に損傷側皮質において水分含量は有意に増加したが、対側皮質や断頭モデルでは水分含量の増加は認めなかった。アミノ酸の変動については、局所脳虚血6時間後に同側大脳皮質でアラニンとGABAは上昇し、24時間後にGABA、アスパルテートやグルタミン酸、NAA(N-acetyl aspartate)は減少した。アラニンは24時間後においても上昇していた。断頭モデルでは、GABAとアスパルテートは6時間後に上昇したが、グルタミン酸、グルタミンについては24時間後でも変化は認めなかった。アラニンは24時間後に上昇を示した。NAAは24時間後に低下していた。代表的なメチルアミンの変化としては、局所脳虚血モデルで24時間後にクレアチンは減少し、GPC(glycerophosphocholine)は変化しなかった。また、ミオイノシトールは局所脳虚血モデルでは有意の変化を示さず、断頭モデルでは24時間後に増加を認めた。総量としてのオルガニックオスモラ

イトの変化をまとめると、局所脳虚血モデルでは24時間後の同側大脳皮質においてオルガニックオスモライトは乾燥脳重量あたり対象の58.7%に低下していた。対側皮質や断頭モデルにおいては、オルガニックオスモライトのこのような変化は認められなかった。一方、水チャンネル蛋白アクアポリンの発現を検討した結果、正常群およびsham群では脳表、脳室壁、および視索上核にAQP4 mRNAの発現を認めた。中大脳動脈閉塞3日後には梗塞周辺大脳皮質でmRNAの発現は有意に増強し、閉塞7日後にはやや減弱したが、正常群およびsham群に比べると強く発現している傾向が認められた。

ラットのカイニン酸誘発痙攣モデルでのグルタミン酸トランスポーター遺伝子発現を検討した。その結果、10mg/kgカイニン酸腹腔内投与により全体の21.2%の動物は痙攣発症2時間以内に死亡した。痙攣を生じた生存動物は全体の63.8%であり、全体の15%の動物では痙攣は誘発されなかった。海馬標本よりのノーザンブロットによる解析では、4.5kbにGLAST mRNAのバンドが検出され、痙攣発症12時間後より有意の増加を見、48時間後には対照の3.5倍に増加しその後減少した。次に局在を検討するためにin situ hybridizationを行った。生理食塩水のみを投与した対照群では、GLAST mRNAの発現は小脳のBergman gliaに強い発現を認めたが、大脳での発現は乏しかった。痙攣誘発ラットでは、12時間後に海馬での発現増加を認め、48時間後に最も強いシグナルを認めた。海馬全体で発現を認めたが、特にCA3、hilusで強い発現を見た。7日後にはこのようなGLAST

mRNA の発現は消失した。カイニン酸を投与されたにもかかわらず痙攣をおこさなかったラットでは、前記の発現増加は明らかではなかった。マイクロオートラジオグラムでは、このような発現が主に非神経細胞に生じていることが確認された。

脳保護法の開発に関する基礎的研究

コラーゲンペレットを用いた NGF の脳内投与法の検討では、NGF 溶液群では 6 時間後より特に投与側尾状核において急激な NGF 濃度の上昇がみられたが(2144.0ng/g tissue)、1 日後には極めて低値となった(29.19ng/g tissue)。また他部位への分布も限られていた。これに対し、NGF ミニペレット群では尾状核においてもその濃度上昇は極めて緩やかであり(6 時間後に 62.90 ng/g tissue)、1 日後にわずかなピーク(72.04 ng/g tissue)を示し、3 日後も 60.38 ng/g tissue と濃度は維持され、10 日後まで高値が持続した(27.58 ng/g tissue)。さらに NGF の空間的分布を検討すると、対側尾状核はもとより小脳内まで広く分布することが確認された。

bcl-2 遺伝子の広範囲脳内導入による脳保護法について検討した結果、レポーター遺伝子の lacZ 遺伝子発現は脳幹、小脳、上位頸髄に強く、多数の細胞に観察され、脳幹深部の細胞にまで認められた。注入部位よりも吻側の海馬の神経細胞においても発現が観察された。より吻側の大脳では発現はまばらであった。Neurofilament と二重染色してみると、lacZ 遺伝子の発現している細胞の多くが、形態的にも、neurofilament 発現もともなうことから、神経細胞であると考えられた。一方 GFAP との二重染色では明らかなグリア細胞への

lacZ 遺伝子取り込みは見られなかった。Hvj-bcl-2 10 μ g を同様に注入して抗 bcl-2 抗体による免疫染色を行っても、分布は lacZ 遺伝子発現と同様であった。サルにおける検討でも、lacZ 遺伝子発現は上位頸髄、脳幹、小脳、海馬に観察されたが、ラットに比べると、発現は弱い傾向にあった。

3) 低体温時の全身ならびに脳における酸素需給バランスに関する研究

常温では DO₂crit 11.7 \pm 0.7 ml/kg/min、O₂ERcrit 78.9 \pm 4.6 % であるのに対し、34 $^{\circ}$ C の低体温では DO₂crit 7.7 \pm 2.0 ml/kg/min、O₂ERcrit 67.0 \pm 1.9 % とそれぞれ有意に低下した。同等の酸素運搬量にたいして、常温に比し低体温では内頸静脈血酸素分圧は低値を、酸素飽和度は高値をとった。この結果は、低体温により酸素消費量が抑制される一方で、血液からの酸素摂取能も低下することを意味し、この現象が全身でも脳でも等しくおこっていることが示された。

D. 考察

我々は、重症頭部外傷患者を対象にした臨床研究と、動物実験ならびに分子生物学的方法を用いた基礎研究とを並行して進めている。

臨床研究は、重度頭部外傷患者における致命的頭蓋内圧上昇に対するバルビツレート大量投与と中等度脳低温療法(34 $^{\circ}$ C)との併用療法の効果とその適応を決定することに力点をおいた。この併用療法は、脳酸素需給バランスの視点から、我々が世界で初めて開発・報告(J. Neurosurg 79:363-368,1993)したものである。その最大の利点は、従来の治療法(脱水療法・過換気療法・バルビツレート大量療法・血腫除去術、

減圧開頭術など)では制御できない頭蓋内圧亢進(ICP>20mmHg)を伴う重症頭部外傷(GCS≤8)に対し、中等度脳低温療法が生命ならびに脳機能を改善する効果にある。前年度までに我々は過去7年間の重症頭部外傷129例を対象にretrospectiveな分析を行い以下の結果を得た(J Neurosurg. 89:206-211, 1998)。

1) 従来の治療法では頭蓋内圧を≤20mmHgに維持できない重症頭部外傷症例の内、①来院時GCSが5~8、②従来の治療法施行後の頭蓋内圧が≤40mmHg、③受傷初期のCT画像所見がfocal cerebral lesion typeである症例では、中等度脳低温療法を併用することによって生命予後・機能予後の改善が十分期待できる

2) 従来の治療法で頭蓋内圧を制御できない重症頭部外傷患者に対する中等度脳低温療法には一定の限界があり、①GCS<5、②ICP>60mmHg、③慢性脳腫脹あるいはmidline shift>12mmのいずれかを呈する症例には中等度脳低温療法は無効である。

3) 従来の方法で頭蓋内圧上昇を≤20mmHgに制御できる重症頭部外傷症例は中等度脳低温療法を施行しなくても予後は比較的良好である(約80%がGR/MD)。

4) 中等度脳低温療法によって機能が回復しても、年次にわたってCT画像上脳が緩徐に萎縮していく症例がある(我々はこれをdelayed neuronal lossと名付けた)。

現在本邦のみならず世界中で中等度脳低温療法は盛んに臨床応用されている。しかし、適応基準を明確に定めて実施している施設は皆無に近く、各施設ごとに試行錯誤しているのが現状である。特に本邦では科

学的実証を欠いたまま喧噪されている“いわゆる中等度脳低温療法の作用機序と効果”を根拠に中等度脳低温療法を施行しなくても良好な転帰が期待できる症例にまで適応を拡大しているのが実状である。これは、中等度脳低温療法に伴う易感染性や循環不全、電解質異常などの多くの危険な合併症を考慮すると極めて憂慮すべき傾向である。また、医療経済の面からも深刻な問題を提起している。以上の点を鑑み、また前年度までの臨床研究の結果を踏まえて、本年度は従来の治療法で頭蓋内圧を制御できる重症頭部外傷症例に対して、中等度脳低温療法がその生命・機能予後をさらに改善するか否かを決定することに力点をおいた。我々はpreliminary studyの結果をもとに、前年度より multicenter prospective randomized clinical trialの準備を始め、平成11年1月末現在で中間集計を行った。その中間集計結果から、「従来の治療法(脱水療法、過換気療法、高浸透圧利尿剤、バルビツレート大量投与、血腫除去術、減圧開頭術、等)で頭蓋内圧を≤25mmHgに制御できる重症頭部外傷患者に対しては、中等度脳低温療法は治療成績の明らかな改善をもたらさず、むしろ合併症の頻度を上昇させる危険性がある」ことが窺える。これは、我が国のみならず世界の中等度脳低温療法の臨床応用の現在の風潮を省みると、極めて重要な意味を含んでいる。それだけに最終的結論を出すには慎重を要する。現時点では症例数がまだ少なく、また6ヶ月後の予後判定にまで達しない症例が大半であるからである。この結論を確定するためには、最少でも300症例のエントリーを得るまで本研究を継続し、かつ生存症例につ

いては高次機能を含めた中枢神経機能の推移を長期間にわたり追跡調査する必要がある。なお、米国においても NIH が中心となり 4 年間の歳月と 700 万ドルの巨費を投入して、重症頭部外傷に対する中等度脳低温療法が多施設 prospective randomized clinical study が行われ、平成 11 年秋には最終結果が報告される予定である。伝え聞くところでは、現時点までの単純集計では必ずしも期待された結果が得られてなかったとのことである。米国の study は頭蓋内圧を全く無視したものであり、我々の研究とは全く異質なものである。我々の視点からは米国の研究は戦略ならびに計画に大きな誤りがあり、意味のある結果が得られないことは十分に予測されたものである。実際、我々の retrospective study の結果ならびに prospective study の中間集計もこのことを裏付けている。すなわち、中等度脳低温療法は従来の治療法では頭蓋内圧の致死的上昇を制御できない重症頭部外傷に対してこそ生命ならびに機能予後を改善する一定の効果があるが、従来の治療法で頭蓋内圧を制御できる症例に対する予後改善効果は明らかではなく、むしろ合併症の頻度を高める危険性すら窺えるからである。頭蓋内圧を無視して GCS だけをエントリークライテリアにした彼らの研究からは、意味のある結論が得られないのは当然と言えるだろう。

中等度脳低温療法を施行した重症頭部外傷患者に、肺炎や髄膜炎などの感染症が多い傾向はしばしば指摘されてきたが、いずれも retrospective study に基づくために確定することが出来なかった。今回の我々の prospective randomized clinical study に

よって、初めてこのことが確かめられた。この中等度脳低温療法に伴う易感染性の問題は、頭蓋内圧の致死的上昇を示す重症頭部外傷に対して本療法を用いる際に極めて重大な問題となり、その機序の解明が求められている。そこで我々はこの問題について重点的に研究を行ってきた。多核白血球の HSP 発現量の検討はその一環である。ストレスに対する自己防衛反応は細胞レベルでも認められ、近年レドックス制御の担い手として HSP が注目されている。HSP の発現は熱刺激以外に、虚血・再灌流障害や重金属、各種アミノ酸などでも誘導される。HSP の代表的なものに、HSP27、60、70、90 がある。ストレス下では生体はその蛋白量を増加させ、機能を最大限に発揮し細胞保護に働く。我々は以前に重度外傷や敗血症時に PMNL の HSP の発現が亢進することを報告した。同時に PMNL の活性酸素産生能（プライミング）は亢進し、またアポトーシスは著しく抑制された。HSP の発現が PMNL のプライミングの亢進やアポトーシスの抑制といった生体防御作用にどの程度関与しているかは、さらに検討を要するが、HSP の発現が感染防御としての免疫作用に関与している可能性は高いと考えられる。中等度脳低温療法を施行した重症頭部外傷患者の PMNL における HSP の変化が、HSP60 のみ 34°C 群で低下した。HSP60 は細胞に細菌が感染すると発現され、 $\gamma\delta$ 型 T 細胞が直接認識し感染初期の免疫応答を司る時に分子シャペロンとして作用すると考えられている。従って、34°C 群で感染症の発生頻度が高い傾向にあったが、この原因として受傷早期からの HSP60 の増加抑制が、 $\gamma\delta$ T 細胞を介した感染防御機構

を低下させている原因となることが示唆された。なお、PMNLに発現するHSPとその意義については、今まで全く研究がなされておらず我々が初めて研究に着手したところであり、その評価には慎重であらねばならないが今後の発展が大いに期待されるところである。

臨床例における低体温時の心機能の検討から見いだされた最大の発見は、左室の拡張能が低体温に対して最も敏感に反応する、という事実である。従来、深部温28℃以下の高度低体温では、心調律の異常から危険な不整脈を頻発し、心室細動から心停止にいたることはよく知られている。しかし、中等度低体温では、徐脈がおこるものの体温低下にともなう酸素消費量の減少によって生体はよく耐えたと考えられてきた。また、低体温にともなう心拍数の低下、すなわち一心周期の延長は、収縮期・拡張期のいずれにも生じるものとされてきた。我々の今回の結果は、体温低下にともない拡張時間・拡張速度の両者が進行性に抑制されることを明らかにした点で、全くの新知見をもたらしたことになる。これは、低温になると、ただ心臓の動きがゆっくりになるというだけではなく、縮むことはできるが、拡がりにくくなることによって、左室充満不全をまねく危険がることを意味する。ただし、現在臨床応用している34℃までの低体温では、左室充満の直接指標である左室拡張末期径に影響がない。従って、潜在的左室拡張不全は存在するものの、現行の中等度脳低温療法は、心機能に関して臨床的に安全であると考えられる。

基礎研究では、脳損傷病態に対する中等度脳低温療法の効果を遺伝子レベルで解析

すること、脳損傷病態に關与する各種細胞応答を遺伝子レベルで明らかにすること、ならびに将来脳低温療法に取って代わる安全で簡便な治療手段を確立するための基礎的研究を行った。

中等度脳低温療法の作用機序としては、我々が報告した脳酸素消費量の減少に伴う脳血流量の減少、その結果としての頭蓋内圧の低下以外には明らかにされていない。また低体温に伴う全身ならびに脳の酸素需給バランスについての知見は、皆無に近い。我々が開発した家兎の心拍出量可変モデルはこの問題について重要な知見を提供した。従来は、低体温は酸素消費量を減少させるため酸素需給バランスの面からは有利であると単純に考えられてきた。また、実際の中等度脳低温療法でも脳の酸素需給バランスの指標として内頸静脈酸素飽和度(SjO₂)の連続モニターが推奨されている。しかし、低体温は確かにDO₂critを低下させ一見有利に見えるが、同時にO₂Ercritが減少するため酸素需給バランスの面からは必ずしも有利とは言えないことが明らかになった。これは、低体温によってヘモグロビンの酸素解離曲線が左方移動することを考えれば十分予想される結果であり、臨床で用いられているSjO₂の評価には極めて慎重な態度が必要なことを意味するものである。

本基礎研究では、脳虚血モデルを用い、常温では低下するが中等度脳低温療法によってGRP78, calmodulin, cytochrome C oxidase subunit I等の遺伝子発現が回復することを発見した。しかも、中等度脳低温療法によるこれらの遺伝子発現の回復が、虚血再灌流により変性脱落する海馬を中心とした領域でおこり、変性脱落が抑制される

ことを明らかにした。この事実は、脳低温療法的作用機序に関して分子レベルでの新たな一ページを開いたことになる。

また脳損傷急性期の病態は単純ではなく、マクロファージやマイクログリアなどの活発な活動やそれにともなう一酸化窒素 (NO) の産生、オスモライトの変化、水チャンネル蛋白アクアポリン mRNA、グルタミン酸トランスポーターGLAST mRNA 発現など、多数の分子レベルの細胞内応答が関与していることが明らかとなった。そして drug delivery system (DDS)としてミニペレットを用いての NGF 投与が有効であることが明らかとなった。また、脳保護遺伝子などの遺伝子導入法として新型の Hvj-AVE liposome が有用であることが明らかとなった。これら基礎研究の結果は、一部を除き直ちに臨床に応用できるものではないが、今後、我々が発見した中等度脳低温療法時に作用する可能性のある同遺伝子も含め遺伝子導入技術を駆使することにより脳損傷の抑制が可能か否かなど、重症頭部外傷の治療法の将来を展望する上で大きな意義を有すると考えられる。

E. 結論

臨床研究からは、従来の治療法で頭蓋内圧を制御できる重症頭部外傷症例に対して、中等度脳低温療法がその生命・機能予後をさらに改善するか否かを決定することに力点をおいた。multicenter prospective randomized clinical trial は進行中であり、確定的な結論までは至っていない。中間集計からは、「従来の治療法（脱水療法、過換気療法、高浸透圧利尿剤、バルビツレート大量投与、血腫除去術、減圧開頭術、等）で頭蓋内圧を ≤ 25 mmHg に制御できる重

症頭部外傷患者に対しては、中等度脳低温療法は治療成績の明らかな改善をもたらさず、むしろ合併症の頻度を上昇させる危険性がある」ことが窺える。重症頭部外傷に対する中等度脳低温療法の本邦ならびに世界の臨床応用の風潮を考えると、この結論は極めて重大な影響を与えるため最終結論を得るには慎重を要する。さらに症例数を積み重ねるとともに、高次機能を含めた中枢神経機能の推移を長期間にわたり追跡調査することが不可欠である。

中等度脳低温療法時の易感染性の原因として、受傷早期からの HSP60 の増加抑制が、 $\gamma\delta$ T細胞を介した感染防御機構を低下させている原因となることが示唆された。

低体温時の心機能の検討では、体温低下にともない、拡張時間・拡張速度の両者が進行性に抑制されることが明らかとなった。現在臨床応用している 34°C までの中等度脳低温療法では、左室充満の直接指標である左室拡張末期径に影響がなく、潜在的左室拡張不全は存在するものの、現行の脳低温療法は、心機能に関して臨床的に安全であると考えられる。

基礎研究からは、中等度脳低温療法の分子レベルでの作用機序として、常温では低下するが、脳低温時に回復する遺伝子を発見し、その損傷部に一致した同遺伝子の発現の局在を明らかにした。また脳損傷急性期の病態にはマクロファージやマイクログリアなどの活発な活動やそれにともなう一酸化窒素 (NO) の産生、オスモライトの変化、水チャンネル蛋白アクアポリン mRNA、グルタミン酸トランスポーターGLAST mRNA 発現など、多くの分子レベルの細

胞内応答が関与していることを明らかにした。さらに脳保護遺伝子の導入法の開発およびミニペレットを用いての NGF 投与の有効性を示し、将来的な脳保護治療の第一歩を確立した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ogura H, Tanaka H, Sugimoto H, et al: Priming, second-hit priming, and apoptosis in leukocytes from trauma patients. *J Trauma* (in press).

Ishikawa K, Tanaka H, Sugimoto H, et al.: Granulocyte colony-stimulating factor ameliorates life-threatening infections after combined therapy with barbiturates and mild hypothermia in patients with severe head injuries. *J Trauma* (in press).

Y. Kuwagata, J. Oda, N. Sugimoto H, et al.: Changes in left ventricular performance in patients with severe head injury during and after mild hypothermia. *J Trauma* (in press)

Shiozaki T, Kato A, Taneda M, et al: Severely head-injured patients with low intracranial hypertension benefit little from mild hypothermia therapy. *J Neurosurg.* (in press).

Kataoka K, Asai T, Taneda M, et al: Remote lesion in the substantia nigra caused by striatopallidal abscess. *Acta Neurochir (Wien)* (in press)

Kinoshita A, Kataoka K, Taneda M: Multilevel vertebral body replacement with a titanium mesh spacer for aneurysmal bone cyst. *Min Inv*

Neurosurg. (in press)

Kataoka K, Asai T, Taneda M, et al: Tissue type plasminogen activator does not contribute to nigral degeneration following striatopallidal lesion. *Neurosci Lett* (in press)

Kataoka K, Taneda M, Asai T, et al: Structural fragility and inflammatory response of ruptured cerebral aneurysms. A comparative study between ruptured and unruptured cerebral aneurysms. *Stroke* (in press)

Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, et al: Selection of severely head-injured patients for mild hypothermia therapy. *J Neurosurg* 89:206-211, 1998.

Hashiguchi N, Ogura H, Tanaka H, et al: The enhanced expression of heat shock proteins in leukocytes from trauma patients. *J Trauma*, 253, 1998.

橋口 尚幸、小倉 裕司、田中 裕、他 : SIRS 患者における多核白血球の熱ショック蛋白質発現 日本ショック学会会誌 13:71-75,1998.

Fujita T, Yoshimine T, Hayakawa T, et al: The cellular dynamics of microglia and macrophage in reaction to cerebral stab wound in rats. *Acta Neurochir* 140: 275-279, 1998

Hagihara Y, Saitoh Y, Kaneda Y, Eguchi Y, Tsujimoto Y, Arita N: Brain protection by the transfection of *bcl-2* gene into the entire central nervous system (CNS). *Restor Neurol Neurosci* 13:221-222, 1998

Hirata M, Yoshimine T, Kato A,

- Hirabuki N, Nakamura H, Ito M, Hayakawa T: Computational imaging of cerebral perfusion by real time processing of DSA images. *Neurol Res* 20:327-332, 1998
- Iwatsuki K, Kumura E, Yoshimine T, Yamamoto K, Sato M, Hayakawa T: Increase in juglar levels of polymorphonuclear neutrophil elastase in patients with acute cerebral infarction. *Neurol Res* 20:397-402, 1998
- Nonaka M, Kohmura E, Yamashita T, Shimada S, Tanaka K, Yoshimine T, Tohyama M, Hayakawa T: Increased transcription of glutamate-aspartate transporter (GLAST/GluT-1) mRNA following kainic acid-induced limbic seizure. *Mol Brain Res* 55:54-60, 1998
- Nonaka M, Yoshimine T, Kohmura E, Wakayama A, Yamashita T, Hayakawa T: Changes in brain organic osmolytes in experimental cerebral ischemia. *Neurol Sci* 157:25-30, 1998
- Takemoto O, Yoshimine T, Muhammad AKMG, Maruno M, Yamamoto S, Fujioka K, Koseki N, Takada Y, Sano A, Maeda H, Hayakawa T: Distribution of nerve growth factor in cat brains following topical application of solution or minipellet. *Neurol Res* 20:116-120, 1998
- Yamanaka K, Kumura E, Yoshimine T, Hayakawa T, et al: Cellular expression of inducible nitric oxide synthase following cortical incision and its modulation by hydroxyl radical scavenger, 1,2-bis (nicotinamido) propane. *Neurosci Res* 31:347-350, 1998
- Kawabata A, Kataoka K, Taneda M, et al: Increased vascular permeability by a specific agonist of protease activated receptor-2 in rat hindpaw. *Br J Pharmacol* 125:419-422, 1998.
2. 学会発表
- 塩崎 忠彦、杉本 壽、種子田 護、他：頭蓋内圧の低い患者に中等度脳低温療法（34℃）は本当に必要か？ 第 57 回日本脳神経外科学会総会シンポジウム、1998 年
- 塩崎 忠彦、杉本 壽、種子田 護、他：Mild hypothermia を施行した重症頭部外傷患者に認められた delayed neuronal loss. 第 21 回日本神経外傷研究会シンポジウム、1998 年
- 速形 俊昭、塩崎 忠彦、杉本 壽、他：当科における重症頭部外傷治療（特に脳低温療法について）第 22 回日本神経外傷学会シンポジウム、1999 年
- 青木 正之、三好 康雄、田中 裕、他：砂ネズミ前脳虚血モデルにおける遺伝子発現の変化（中等度脳低温療法の効果について）第 26 回日本救急医学会総会、1998
- 青木 正之、三好 康雄、田中 裕、他：脳虚血に対する低温療法の神経保護作用に関する遺伝子の単離、第 43 回日本人類遺伝学会、1998 年
- Y. Kuwagata, J. Oda, H. Sugimoto et al.: Left ventricular wall velocity assessment by Tissue Doppler Imaging in patients with severe head injury during and after mild hypothermia. American Association for the Surgery of Trauma 58th annual meeting in Baltimore, Sep 24 - 26, 1998.

橋口 尚幸、小倉 裕司、田中 裕、他：SIRS 患者における多核白血球の熱ショック蛋白質発現、第 13 回日本 shock 学会総会、1998

Hashiguchi N, Ogura H, Shiozaki T, et al: The enhanced expression of heat shock proteins in leukocytes from trauma patients. The 58th American Association for the Surgery of Trauma, 1998.

橋口 尚幸、小倉 裕司、塩崎 忠彦、他：重症頭部外傷における多核白血球の熱ショック蛋白質発現、第 57 回日本脳神経外科学会総会、1998

田中 裕、石川 和男、杉本 壽、他：重症頭部外傷患者に対する中等度脳低温療法に伴う易感染性について：白血球減少と G-CSF 投与の効果、第 57 回日本脳神経学会総会、1998

小倉 裕司、田中 裕、杉本 壽、他：重症頭部外傷患者における白血球機能の変化—セカンドヒット、脳死の影響— 第 26 回日本救急医学会総会、1998 年

鍛方安行、織田順、杉本 壽、他：ウサギ可変心拍出量モデルを用いた個体酸素摂取限界測定系の開発 第 26 回日本救急医学会総会、1998 年

片岡 和夫、朝井 俊治、種子田 護、他：脳損傷後血管新生における plasminogen activator inhibitor-1 についての検討 第 21 回日本神経外傷学会、1998 年

朝井 俊治、片岡 和夫、種子田 護、他：線条体損傷後の黒質神経細胞変性における tPA の役割についての検討 第 21 回日本神経外傷学会、1998 年

片岡 和夫、種子田 護、朝井 俊治、

他：脳動脈瘤が破裂に至るメカニズムの解明 第 23 回日本脳卒中学会、1998 年

片岡 和夫、朝井 俊治、種子田 護、他：虚血性脳損傷・組織修復での microglia 由来線溶系因子の役割 第 57 回日本脳神経外科学会総会 1998 年

片岡 和夫、種子田 護、朝井 俊治、他：破裂脳動脈瘤壁における炎症反応 第 57 回日本脳神経外科学会総会、1998 年

朝井 俊治、片岡 和夫、種子田 護、他：二次的黒質神経細胞変性における microglia 由来 tPA の関与の可能性について 第 57 回日本脳神経外科学会総会、1998 年

重症頭部外傷に対する脳低温療法 多施設共同研究実施要項

multicenter prospective randomized study

目的：重症頭部外傷に対する中等度脳低温療法の治療効果を明らかにすること

1. 対象：来院時 GCS \leq 8 以下の単独頭部外傷全例（他部位に AIS \geq 4 の外傷を合併する症例は除外。）
2. 方法：

症例の randomize の方法

奇数日入院：低温群

偶数日入院：常温群

体温コントロールの方法

体表冷却法によって可及的速やかに冷却し、低温群では脳温 $34\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に常温群では脳温 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に保つ（膀胱温を代用してもよい）。シバリングを防ぐ手段は各施設の判断に任せる（方法を記載）。

低温群では、冷却開始 48 時間後から $\leq 1^{\circ}\text{C}/\text{日}$ の速度で ICP $\leq 25\text{ mmHg}$ を保ちながら 37°C まで徐々に復温する。

常温群では、5 日間 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ に保つ。

両群とも、5 日後から 14 病日までは体温は 38.5°C 以内に保つ（解熱剤あるいは物理的冷却等の手段は制約しない）。

患者管理共通事項：

- ①ICP 持続モニターを行う（モニター法を記載）。ただし、ICP の上昇がないと思われる症例に対しては、腰椎穿刺で脊髄腔圧を確認する。
- ②輸液療法： $1.5\pm 0.5\text{ ml/kg/h}$ 乳酸加リンゲル（1 週間）を投与する。それ以上の volume replacement が必要な時は、原則として輸血・FFP・プラスマネートなどを使用する。
- ③PaCO₂ は $35\pm 5\text{ mmHg}$ に維持する。
- ④頭蓋減圧の目的でステロイド・マンニトール・グリセオールなどを使用したときには、時期・薬品名・投与量を記載する。
- ⑤頭蓋減圧の目的でイソゾールの大量療法（EEG で suppression and burst を確認）を行ったときには、薬剤名・量を記載する。
- ⑥臨床症状・initial CT で ICP が critical level にあると思われる症例には、イソゾール(5 mg/kg)を bolus で投与する（記録必要）。
- ⑦血腫除去などの surgical intervention は各施設の判断で必要に応じて行う（術式・日時を記載）。
- ⑧ICP は $\leq 25\text{ mmHg}$ に保つ。常温群でイソゾール大量療法などの手段を講じて ICP $> 25\text{ mmHg}$ になったときには、低温療法を併用する（低温療法開始時期の ICP、 34°C に達したときの ICP を記載する）。低温群では、イソゾールの大量療法や再冷却などの減圧手段を併用する（減圧手段の選択は各施設の判断に委ねる）。

- ⑨低温療法とバルビタール大量療法の併用を行っても ICP>25 mmHg のときには、治療法に一切の制限を加えない。
- ⑩患者家族に予め低温療法・常温療法について十分な説明を行い、同意を得た上で治療法の選択を行う。同意は家族の申し出によって、随時撤回できることを担保する（患者家族に手渡す説明書に詳細が記載されています）。

常温群用書式 (偶数日入院症例)

1. 施設名 _____ カルテ番号 _____
2. 患者氏名 _____ * (*イニシャルでも可) 性別 男 女 年齢 ____歳 ____月*(*2歳未満は月数も記入)
3. 既往歴 特記事項 なし あり
- a) 中枢神経系 手術歴(_____) 脳梗塞 脳内出血 その他 (_____)
- b) その他 心・血管 呼吸器 肝 胃 腸 膵 腎 内分泌 悪性新生物 その他
 具体名: (_____)
- 基礎疾患 特記事項 なし あり
- 高血圧 心疾患 呼吸器 肝 胃 腸 膵 腎 内分泌 糖尿病 悪性新生物
血液 精神 神経 免疫 その他
 具体名: (_____)
4. 受傷状況
- 受傷の年月日・時刻 199_年__月__日 __時* __分 (*0~24時)
- 受傷原因 交通事故 高所からの転・墜落 その他 (_____)
5. 搬送経路
- 救急隊直送 他院から転送
- 来院年月日・時刻 199_年__月__日 __時* __分 (*0~24時)
6. 来院時所見
- 血圧 ____/____mmHg 脈拍 ____/分 呼吸数 ____/分 体温 ____℃ (深部 腋窩)
- 意識レベル GCS E__ V__ M__
- eye sign の異常 無し
- 有り (具体的に: _____ 右 mm 左 mm)
- 血液ガス所見 自発呼吸 陽圧換気 / 室内空気 酸素吸入 FIO₂ (%)
- pH ____ PaCO₂ ____ mmHg PaO₂ ____ mmHg BE ____ mEq/L
- 初回 ICP 不明 ____ (mmHg or cmH₂O) 時刻 (199_年__月__日 __時* __分)
- 測定法: 脳室ドレナージ 腰椎穿刺 その他 _____
- 測定前に行った頭蓋内減圧処置: なし
- バルブタール bolus 投与 マニトール/グリセロール ステロイド
その他 (_____)
- 上記 ICP 測定時の血圧 ____/____ mmHg (平均血圧実測値 ____ mmHg)
- 初回頭部 CT 所見 脳挫傷 (部位: _____)
- 硬膜外血腫 (部位: _____)
- 硬膜下血腫 (部位: _____)
- 脳内出血 (部位: _____)
- クモ膜下出血
- (上記の内、最も病態に影響を与えていると思われるものについては、を○で囲む)
- midline shift (____ mm) (第3脳室の偏位で測定)
- CT 所見追加事項 _____