

同意書

患者氏名 _____

生年月日 〇〇・〇〇・〇〇 年 〇 月 〇 日

私は、上記の者の病状ならびに重症頭部外傷について別紙の通り説明を受け、十分理解した上で、説明された重症頭部外傷共同研究グループの治療方針にしたがって上記の者が治療を受けることに同意します。

平成 〇 年 〇 月 〇 日

医師名 _____ 殿

氏名（自署） _____ 印

住所 _____

電話番号 _____

患者との続柄 _____

説明担当医師（自署） _____

説明同席医師（自署） _____

分担研究報告書（脳科学研究事業「中枢神経系外傷に関する研究」）

「頭蓋内圧の低い重症頭部外傷患者に対する中等度脳低温療法」
(multicenter prospective randomized clinical trial)

分担研究者	塩崎 忠彦	大阪大学医学部救急医学 助手
協力研究者	速形 俊昭	大阪大学医学部救急医学
	柳原 章	近畿大学救命救急センター
	植嶋 利文	近畿大学救命救急センター
	八木 啓一	大阪府立泉州救命救急センター
	高岡 諒	大阪府立中河内救命救急センター
	大野 正博	大阪府立三島救命救急センター
	池内 尚司	大阪府立病院救急診療科
	岩井 敦志	大阪府立病院救急診療科
	呉 教東	県立西宮病院救命センター
	宮加谷靖介	杏林大学医学部救急医学
	池上 敬一	獨協医科大学越谷病院救急医療科
	阪本 敏久	防衛大学医学部救急医学
	高須 朗	防衛大学医学部救急医学
	吉岡 伴樹	松戸市民病院救急部

研究要旨：重症頭部外傷患者に対する中等度脳低温療法(34℃)の適応条件を厳密に決定するために、『頭蓋内圧の低い患者に対する中等度脳低温療法の適応の是非』を、共通の治療プロトコルを作製して多施設間で前向き無作為研究(multicenter prospective randomized clinical trial)を用いて検討した。

来院時Glasgow Coma Scale (GCS)が8点以下で、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、減圧開頭術、等)で頭蓋内圧を25mmHg以下にコントロールできる症例を無作為に34℃群(受傷後48時間脳温を34℃に冷却し、3日間かけて37℃に復温する)と37℃群(5日間脳温を37℃に維持する)に分け、(i)頭蓋内圧の推移、(ii)生命予後及び機能予後、(iii)合併症の種類と頻度を比較検討した。中間集計時での(i)経過中の頭蓋内圧の推移(ii)生命予後・機能予後には両群間で有意差は認められず、(iii)感染症と高Na血症の合併頻度は34℃群で高かった。

以上の中間集計結果から、『従来の治療法で頭蓋内圧をコントロールできる重症頭部外傷患者に対して中等度脳低温療法の使用は慎重になされるべきである』と予測できるが、最終的な結論(治療法の是非)を導き出すためには現在の研究を継続し、症例数を増す(300症例を目標)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必要がある。

A. 研究目的

1993年秋に重症頭部外傷患者に対する中等度脳低温療法（脳温34℃）の有用性を我々が世界に先駆けて発表(J Neurosurg 79, 363, 1993)して以来、世界各国で重症頭部外傷に対して中等度脳低温療法が試みられるようになった。本邦でも現在盛んに臨床応用されており、その有効性が認識されつつあるが、適応となる条件は各施設により様々である。

平成9年度の脳科学研究事業では我々の施設でpreliminaryなpilot studyを施行し、Glasgow Coma Scale (GCS)が8点以下でも従来の治療法で頭蓋内圧を20mmHg以下にコントロールできる症例では、(1)37℃群と34℃群で生命予後に差を認めない、(2)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両群間で差を認めない、(3)合併症（感染症、高Na血症、尿崩症、等）の発生頻度が34℃群で明らかに高いことが判明した。

また、米国で昨年まで4年間にわたりNIHが総計700万ドルもの巨費を投じて行った多施設臨床研究（未発表、personal communication）では、来院時GCSだけをentry criteriaにしている。我々はこれとは全く異なった視点から中等度脳低温療法の適応を厳格に決定する目的で、GCSだけでなく頭蓋内圧もentry criteriaにした multicenter prospective randomized clinical trial を開始した。

B. 対象と方法

下記の11施設が今回の研究に参加している。

- ・大阪大学医学部救急医学
- ・近畿大学救命救急センター
- ・大阪府立泉州救命救急センター
- ・大阪府立中河内救命救急センター
- ・大阪府立三島救命救急センター
- ・大阪府立病院救急診療科
- ・県立西宮病院救命センター
- ・杏林大学医学部救急医学
- ・獨協医科大学越谷病院救急医療科
- ・防衛大学医学部救急医学
- ・松戸市民病院救急部

対象は、来院時GCSが8点以下の重症頭部外傷患者であるが、頭部以外にAIS \geq 4の外傷を合併する症例や、呼吸・循環を適正レベルに維持できない症例は除外した。年齢制限は設けなかった。

研究方法は以下の通りである。

[1]患者管理共通事項

来院時、まず次に示す従来の治療法で頭蓋内圧を25mm水銀柱以下に保つ：

- ①輸液療法：乳酸加リンゲル（ 1.5 ± 0.5 ml/kg/時）を使用し、それ以上の輸液が必要な時は原則として輸血・FFP・アルブミンを使用する。
- ②過換気療法：動脈血液中二酸化炭素濃度を 30 ± 5 mmHgに維持する。
- ③高浸透圧利尿剤（マンニトール、グリセロール、等）の使用は各施設の治療方針に委ねる。
- ④臨床症状や来院時頭部CTで頭蓋内圧が高いと思われる症例には、 β 2-アゴニスト剤をボラスで投与し、その後持続大量投与（脳波がsuppression and burstを示すまで）を行う。
- ⑤血腫除去などの外科的治療は各施設の判断で必要に応じて行う。

⑥頭蓋内圧持続モニターを行う（側脳室穿刺、硬膜下留置、脳実質内留置、等の方法は各施設の方法に委ねる）。

上記①～⑥の方法で頭蓋内圧を25mm水銀柱以下に維持できない場合は、直ちに中等度脳低温療法（34℃）を併用する。

中等度脳低温療法を併用しても頭蓋内圧を25mm水銀柱以下に制御できない場合には、治療法に一切の制限を加えず、各施設の判断にまかせる。

上記①～⑥の方法で頭蓋内圧を25mm水銀柱以下に維持できた場合、患者を無作為に次の2群に分け、次に示す体温コントロールを行った。

奇数日入院：低温群(34℃)

偶数日入院：常温群(37℃)

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。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も説明する。

[2] 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目標温度まで冷却する。

低温群では、頭蓋内温度(膀胱温を代用しても良い)を 34 ± 0.5 ℃に48時間維持した後、 1.0 ℃/日以下の速度で3日間かけて復温し、第5病日に 37 ℃に復温させる。復温中に頭蓋内圧が25mm水銀柱を越えた場合は、再度 34 ℃まで冷却する。

常温群では、頭蓋内温度を 37 ± 0.5 ℃に5日間維持する。経過中に頭蓋内圧が25mm水銀柱を越えた場合(1例のみであったが脳死に陥った)、直ちに中等度脳低温療

法(34 ℃)を併用するが、生命予後の記載は常温群とする。

両群とも、5日後から14病日までは体温を 38.5 ℃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）。

[3] 研究内容

上記の2群間で、

(i) 頭蓋内圧の推移

(ii) 生命予後及び機能予後

(iii) 合併症の種類と頻度

を比較検討する。

C. 研究結果

平成10年6月から本研究を開始し、平成11年1月末までの中間集計を行った。8ヶ月間で78症例(月平均約10例のペース)が集積しており、プロトコー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。

エントリーした78例(図1)の内、28例は従来の治療法で頭蓋内圧を25mm水銀柱以下に維持することができなかった。そのうちの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、頭蓋内圧の亢進をみとめたが脳死には至らず、Glasgow Outcome Scale (中間集計時)はGR 1人、MD 2人、V1人、D(合併症死)1人であった。

結局、従来の治療法によって頭蓋内圧を25mm水銀柱以下に維持することができたのは78例中50例で、これらを無作為に常温群(37 ℃)26例と低温群(34 ℃)24例に分けた(図1)。

両群の平均年齢(常温群 40 ± 18 歳、低温群 32 ± 17 歳、NS)、来院時GCS(常温群 5.6 ± 1.7 、低温群 5.5 ± 1.6 、NS)、従

来の治療法施行後の頭蓋内圧（常温群 13 ± 6.8 mmHg、低温群 14 ± 6.4 mmHg、NS）、瞳孔異常の頻度（常温群77%（26例中20例）、低温群83%（24例中20例）、NS）に有意差は認められなかった。

(i) 頭蓋内圧の推移

常温群では、26例中1例で経過中に頭蓋内圧が上昇し、25mm水銀柱以下に維持することができなかった。この症例は引き続き施行した中等度脳低温療法(34℃)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25mm水銀柱以下に維持することができなかった。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例と低温群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。

(ii) 中間集計時(1999年1月末)での生命・機能予後

図1に示している様に、常温群のGlasgow Outcome Scale（中間集計時）はGR9人、MD7人、SD3人、V6人、D1人であった。低温群はGR7人、MD4人、SD3人、V6人、D4人であった。

両群間の生命・機能予後(表1)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($P=0.266$)。

(iii) 合併症の種類と頻度

受傷後2週間以内に認められた主な合併症の種類とその頻度を表2に示す。

感染症の合併頻度は常温群が26例中8例(31%)に対して低温群では24例中16例(67%)と、低温群で明らかに高頻度であった($P=0.011$)。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。

白血球数減少は常温群で26例中1例(4%)、低温群で24例中4例(17%)認められ、血小板数減少は常温群で26例中2例(8%)、低温群で24例中4例(17%)認められたが、両群間に統計学的有意差はなかった。

高Na血症の合併頻度は常温群が26例中7例(27%)に対して低温群では24例中14例(58%)と、低温群で明らかに高頻度であった($P=0.011$)。

低K血症の合併頻度は常温群が26例中8例(31%)に対して低温群では24例中13例(54%)と、統計学的有意差が得られるまでには至らなかったが、低温群で高い傾向を認めた($P=0.094$)。

不整脈の発生頻度は両群間に有意差を認めず($P=0.705$)、常温群で26例中3例(12%)、低温群でも24例中3例(13%)であった。

膵炎(高アミラーゼ血症)の合併頻度も両群間に有意差を認めず($P=0.177$)、常温群で26例中2例(8%)、低温群でも24例中5例(21%)であった。

D. 考察

平成9年度の脳科学研究事業で我々が

行った研究結果(Retrospective study)から、来院時GCSが8点以下の重症頭部外傷でも、従来の治療法で頭蓋内圧を20mmHg以下にコントロールすることができる場合、実に80%が“favorable outcome”に達していることが判明した(J Neurosurg 89, 206, 1998)。また、我々の施設でpilot studyを行ったところ、従来の治療法で十分に頭蓋内圧をコントロールできる症例では、頭蓋内温度を34℃に維持した場合でも37℃に維持した場合でも、生命予後、髄液中興奮性アミノ酸濃度・各種インターロイキン濃度の経日的変化に有意差は認められなかった(J Neurosurg, in press)。これらの結果より、『従来の治療法で頭蓋内圧を20mmHg以下にコントロールできる症例に対しては中等度脳低温療法(34℃)を施行する必要はないのではないか?』と我々は考え、今回の多施設研究を開始した。

今回の中間報告を見る限りにおいては、我々が行ったpilot studyと同様に、従来の治療法で頭蓋内圧をコントロールできる重症頭部外傷患者では

- ・常温群(37℃)と低温群(34℃)で生命予後・機能予後に有意差を認めない。
- ・低温群(34℃)では、感染症や高a血症などの合併症が常温群(37℃)に比して高頻度に認められる。

という暫定的な結果が得られている。しかし、今回の結果は中間報告であるために、以下に示すような理由により、今後蓄積されるデータによっては結果の解釈が微妙に食い違うことになる可能性も否定はできない。

(1)患者の生命予後・機能予後として全例で6ヶ月後のGOSが得られていない。

つまり、集計時に受傷後1ヶ月から6ヶ月(もしくは6ヶ月以上)経過している患者の生命予後・機能予後が混在しており、受傷後1ヶ月～2ヶ月の患者では今後予後の改善する可能性が非常に高い。したがって、全例を6ヶ月後のGOSで評価すれば、機能的予後良好(GRもしくはMD)の割合がもう少し増加すると考えられる。

(2)現時点ではまだ症例数が少ない。

中間集計時なので、現時点では常温群(37℃)26例と低温群(34℃)24例しか集まっておらず、一応統計学的有意差は検出可能であるが、治療法としての是非を決定するにはまだ少なすぎると思われる。また、我々の施設で行ったretrospective studyでは従来の治療法で頭蓋内圧を20mmHg以下にコントロールすることができる場合、実に80%が“favorable outcome”に達していることが判明しているが、『こういった患者に中等度脳低温療法を施行すれば、80%という数字が90%にまで上昇するのだろうか?』を判定するためにも、総数で少なくとも200例を越える多施設研究が必要である。

(3)常温群と低温群の背景因子が厳密に同じかどうか評価できていない。

両群は、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、等では有意差を認めない。既に我々はCT上の損傷形態と中等度脳低温療法の効果との間に密接な関係があることを示しているが、来院時CTの評価が今回の解析ではなされておらず、脳損傷形態が同じかどうか(つまり瀰慢性軸索損傷や血腫形成型損傷の割合が同程度か)は現時点では判断できない。

以上述べたことより、『従来の治療法で頭蓋内圧をコントロールできる症例に中等度脳低温療法を使用するべきか、そうでないのか』を決定するためには、今後ともいまのペースで多施設研究を進め、さらに200～300症例のエントリーが必須であると考えられる。

E. 結論

今回の検討は中間集計の段階で得られたデータを元に解析しているため、断定的な結論を下すことはできない。しかし、現時点では、『従来の治療法で頭蓋内圧をコントロールできる重症頭部外傷患者では、常温群(37℃)と低温群(34℃)で生命予後・機能予後に有意差を認めず、低温群(34℃)では感染症や高Na血症などの合併症が常温群(37℃)に比して高頻度に認められる』という結果が得られている。最終的な結論を出すには、今後さらに1～2年の多施設研究(200～300症例のエントリー)が必須であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

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

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).

Shiozaki T, Akai H, Taneda M, et al: Delayed

hemispheric neuronal loss in severely head-injured patient. (*J Trauma*に投稿中)

Shiozaki T, Kato A, Taneda M, et al: *New Engl J Med*に投稿予定

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10月)にて発表

塩崎 忠彦、赤井 文治、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3月)にて発表

塩崎 忠彦、加藤 天美、種子田 護、他：『頭蓋内圧の低い重症頭部外傷患者に対する中等度脳低温療法の効果(Multicenter Randomized Controlled Trial)』 第27回日本救急医学会総会シンポジウム(1999年11月)にて発表予定

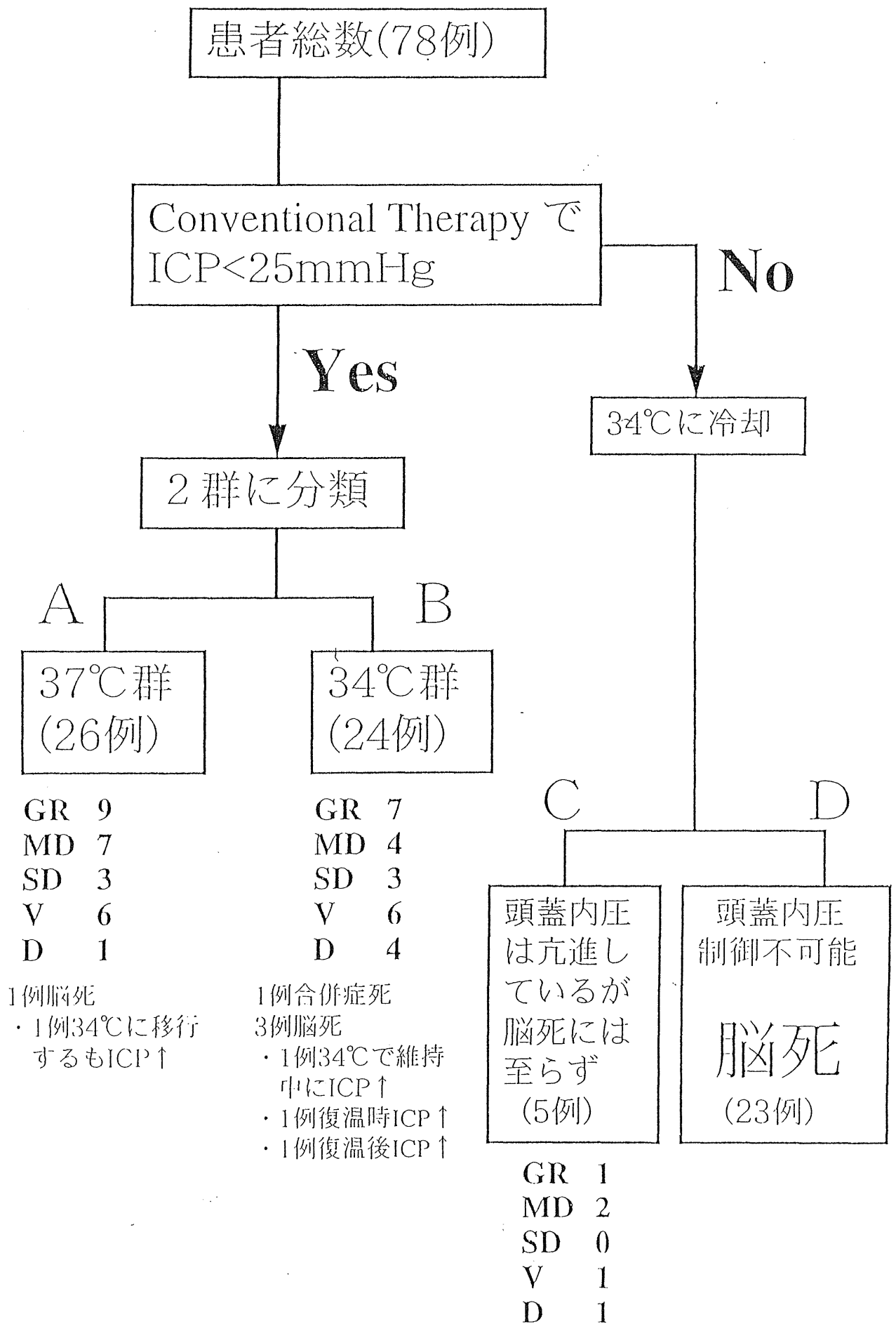


表1

2 群間での生命予後の比較 (P=0.266)

	Group A (26人)	Group B (24人)
GR,MD	16(62%)	11(46%)
SD,V,D	10(38%)	13(54%)

合併症(受傷2週間以内)の頻度

合併症	Group A (26人)	Group B (24人)	
感染症	8	16	P=0.011 ※
白血球または 血小板減少症	3	7	P=0.114
高Na血症	7	14	P=0.025 ※
低K血症	8	13	P=0.094
不整脈	3	3	P=0.705
膵炎	2	5	P=0.177

分担研究報告書（脳科学研究事業「中枢神経系外傷に関する研究」）

「急性瀰慢性脳腫脹に対する治療法の開発」

分担研究者 塩崎 忠彦 大阪大学医学部救急医学 助手
協力研究者 速形 俊昭 大阪大学医学部救急医学 医員

研究要旨： 平成9年度に我々が施行したRetrospective Studyによって、急性瀰慢性脳腫脹に対する中等度脳低温療法(34℃)は無効であることが判明した。今回我々は、冷却温度を31℃にまで下げて3例に試みたが、やはり無効であった。今回我々が唯一救命に成功した症例は、既存の脳委縮のために頭蓋内圧が致死的レベルに達せず、急性瀰慢性脳腫脹から回復して社会復帰できたと考えている。したがって、何らかの治療手段によって急性期の脳血管拡張による致死的頭蓋内圧上昇を回避できれば、良好な機能予後が十分に期待できると考えられ、低温療法とは違った観点からの新しい治療法の開発が必要である。

A. 研究目的

軽く頭を打つなど頭蓋内に損傷が生じない程度の軽微な外力にもかかわらず、急激に脳が腫脹して死亡あるいは植物状態に陥る極めて予後の悪い病態が知られており、病理学的所見から急性瀰慢性脳腫脹と呼ばれている。従来報告では、急性瀰慢性脳腫脹は小児に特有のものとされてきたが、最近では成人でも起こることが判明してきた。その一例が、ラグビーやアメリカンフットボール等の接触スポーツで、脳振盪などの軽微な頭部外傷後、数日内に再び軽微な外力を受けることによって生じる“Second Impact Syndrome”である。“Second Impact Syndrome”の病理学的所見(解剖によって得られた)は、まさしく急性瀰慢性脳腫脹である。また、我々は

重症頭部外傷に対する中等度脳低温療法(34℃)を世界で初めて開発し、今までに多くの症例を重ねてきたが、交通外傷でも急性瀰慢性脳腫脹は予想されたよりも遙かに高頻度で発生しており、この病態に対しては中等度脳低温療法は全く無効であることを明らかにした(J Neurosurg 89, 206, 1998)。

急性瀰慢性脳腫脹に対しては、現在のところ有効な治療手段は全くなく予後も悪い。しかし、

- ①急性瀰慢性脳腫脹は脳血管拡張という機能変化に起因すると考えられており、多くの場合は頭蓋内に基質的な損傷がない。
- ②脳血管の拡張は長くても数時間以内で消退する。

等の理由から、急性期の脳血管拡張による頭蓋内圧上昇を何らかの方法で制御することに

よって良好な機能予後を維持できるのではないかと考えて今回の研究を開始した。

B. 対象と方法

対象は来院時 Glasgow Coma Scale (GCS)が8点以下の重症頭部外傷患者で、頭部CT画像所見で急性瀰慢性脳腫脹の所見を呈する症例。

まず通常通りの治療法(脱水療法・過換気療法・バルビツレート大量投与)を施行し、頭蓋内圧を20mmHg以下にコントロールできない場合は中等度脳低温療法(34℃)を併用する。

それでも頭蓋内圧を20mmHg以下にコントロールできない場合は、脳温度を31℃まで冷却するModerate Hypothermiaを施行する。

C. 研究結果

研究開始からの期間が短く症例数が少ないので、各症例とその結果を呈示する。

症例1：18歳 男性

集団に暴行され、急性瀰慢性脳腫脹、骨盤骨折、腹腔内出血、腓損傷を受傷して当院当科に救急搬送された。

当科来院時の意識レベルはGCSでE1V2M4であった。来院時頭部CTで脳室内出血と散在性の小出血を認めたため(図1左)、通常通りの治療を施行した後、頭蓋内圧測定チューブを挿入し、中等度脳低温療法(34℃)を併用した。この症例は既往歴として慢性長期にわたるシンナー中毒があり、通常治療及び中等度脳低温療

法により腫脹していた脳実質が劇的に縮小し、頭蓋内圧も著明に低下した結果、救命に成功した。図1右に示しているのは受傷1ヶ月後の頭部CT画像であるが、来院後約2時間で、同程度の大きさにまで急激に縮小した。当科入院中及び転院後の意識回復は順調で、受傷6ヶ月後には受傷前のレベルにまで回復した。

この症例は、我々が治療した急性瀰慢性脳腫脹の中で、唯一社会復帰を果たした症例である。

症例2：56歳 女性

タクシーにはねられて両側急性硬膜下血腫、脳挫傷、骨盤骨折を受傷して当院当科に救急搬送された。

当科来院時の意識レベルはGCSでE1V1M2であった。来院時頭部CTで急性瀰慢性脳腫脹、両側急性硬膜下血腫(少量)、外傷性くも膜下出血を認めたため、通常通りの治療を施行した後、頭蓋内圧測定チューブを挿入し中等度脳低温療法(34℃)を併用した。中等度脳低温療法により、約12時間は頭蓋内圧を20mmHg以下にコントロールできていたが、その後徐々に頭蓋内圧が上昇し、脳温度を31℃まで冷却するModerate Hypothermiaを施行しても頭蓋内圧亢進を全く阻止できず脳死に陥った。

症例3：68歳 女性

原付バイクどうしの衝突で左急性硬膜下血腫、外傷性くも膜下出血を受傷し、ドクターカーにて蘇生処置を施行された後に当院当科に救急搬送された。

当科来院時の頭部CTでは急性瀰慢性脳腫脹、左急性硬膜下血腫、外傷性くも膜下出血を認めた。通常通りの治療を施行

した後、頭蓋内圧測定チューブを挿入し、中等度脳低温療法(34℃)を併用したが、頭蓋内圧が60mmHgを越えていたので、直ちに脳温度を31℃まで冷却するModerate Hypothermiaを施行した。しかし、頭蓋内圧亢進を全く阻止できず、脳死に陥った。

症例4：57歳 男性

頭部打撲後に倒れているところを発見され、近医にて初期治療をなされた後、当院当科に救急搬送された。

当科来院時の頭部CTでは、急性瀰慢性脳腫脹と少量のくも膜下出血を認めた。通常通りの治療を施行した後、頭蓋内圧測定チューブを挿入し、中等度脳低温療法(34℃)を併用したが、頭蓋内圧が40mmHgを越えていたので、直ちに脳温度を31℃まで冷却するModerate Hypothermiaを施行した。この症例も頭蓋内圧亢進を全く阻止できず、脳死に陥った。

D. 考察

“研究目的”で述べた様に、急性瀰慢性脳腫脹に対する効果的な治療法は現在のところ皆無である。しかし、小児では稀に過換気療法(脳血管の収縮作用がある)に反応する症例があり、その場合には機能予後が良いことが知られている。また、今回我々が唯一救命に成功した症例は、既存の脳委縮のために頭蓋内圧が致死的レベルに達せず、急性瀰慢性脳腫脹から回復して社会復帰できたと考えている。したがって、何らかの治療手段によって急性期の脳血管拡張による致死的頭蓋内圧上昇を回避できれば、良好な機能予後が十分に期待できると考えられる。

研究開始からあまり時間が経っておらず症例数が少ないので断定的な結論を導くには時期尚早だが、今回救命できなかった症例の治療経過から判断して、冷却する体温を34℃から31℃に下げても急性瀰慢性脳腫脹に対しては全く効果がないという印象が強い。中等度脳低温療法に伴う頭蓋内圧低下の機序が、低温による脳酸素需要の減少に反応した脳血管の収縮すなわちautoregulationに付随するものであり、一方急性脳腫脹はautoregulationを失った脳血管の拡張によるものであると考えれば当然の結果とも言える。勿論今後も症例を積み重ねて検討していく必要はあるが、急性瀰慢性脳腫脹に対しては、これ以上いくら体温を下げても効果が無く、別の観点から治療法を考える必要があると思われる。

現在我々は、両側内頸動脈を物理的に絞扼することにより脳血流を一過性に減少させて、急性期に見られる脳血管拡張による致死的頭蓋内圧上昇を阻止できないものかと考えている。内頸動脈の絞扼装置は古くから脳外科で用いられており、医療機器として市販されている。バルビツレート大量投与と中等度脳低温療法(34℃)を併用することによって、脳血流量減少に伴う脳虚血を予防しながら、脳血流量を減少させていく計画を立てている。

E. 結論

急性瀰慢性脳腫脹に対して中等度脳低温療法は無効であり、さらに冷却温度を31℃にまで下げても現在のところ効果は認められない。しかし、急性期に見られる脳血管拡張による致死的頭蓋内圧上昇を阻止できれば、良好な機能予後が期待

できるので、新しい治療法を開発する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Shiozaki T, Hayakata T, Kato A, et: J Neurosurg
に投稿予定

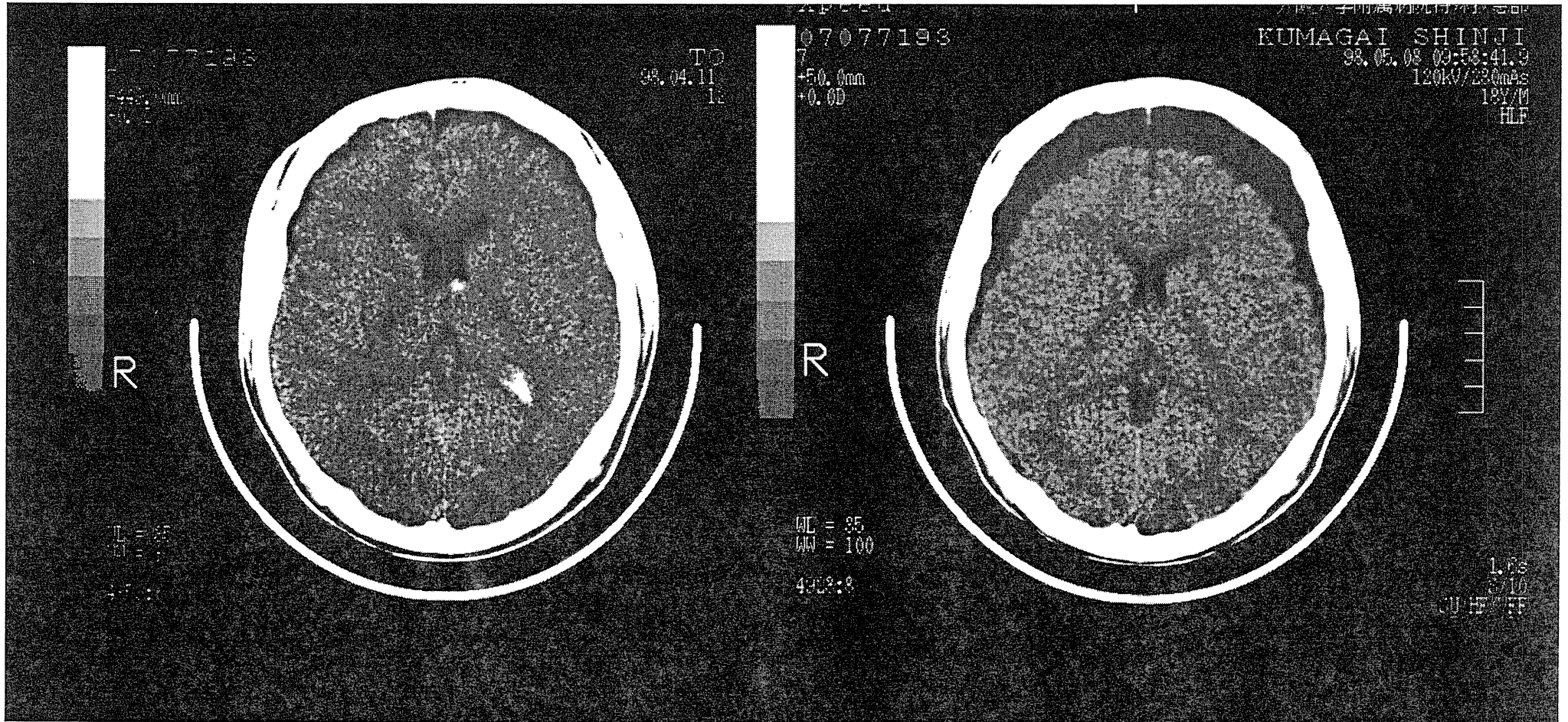
2. 学会発表

塩崎 忠彦、速形 俊昭、加藤 天美、
他：『重症頭部外傷患者に対する中等度
脳低温療法(34℃)の限界』 第12回脳死・
脳蘇生研究会（1999年6月）にて発表予定

図 1

来院時

受傷1ヶ月後



分担研究報告書（脳科学研究事業）

「重症頭部外傷患者における熱ショック蛋白の発現：脳低温療法時の易感染性との関連についての研究」

分担研究者 田中 裕 大阪大学医学部救急医学助教授
協力研究者 橋口 尚幸 大阪大学医学部救急医学
小倉 裕司 大阪大学医学部救急医学助手

研究要旨

重症頭部外傷に対する中等度脳低温療法時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（来院時意識レベルが GCS 8 点以下）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 度にコントロールした群（7 例）と、脳温を 37 度にコントロールした群 7 例を無作為に分け比較検討した。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、60、70、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。その結果、頭部外傷にともない PMNL の各 HSP 発現量は増加した。この中で HSP60 の発現量は 37 度群で上昇したのに比べ、34 度群では発現量の増加はほとんど認められなかった。以上より、34 度群では HSP60 が上昇しないため、 $\gamma\delta$ T 細胞を介した感染防御機構が低下している可能性が示唆された。

A 研究目的

中等度脳低温療法は重症頭部外傷患者に対して、頭蓋内圧降下だけではなく生命予後ならびに機能予後の改善も期待できる。しかし、同療法施行中に重篤な感染を合併することがあり、この原因には白血球機能の低下といった免疫能の低下が関与していると考えられるが詳細は不明である。

重症頭部外傷といった多大な侵襲が生体にかかった際に、多核白血球（PMNL）は生体防御および組織障害の両面において重要な役割を果たしている。侵襲時 PMNL の機能変化として、活性酸素産生能は亢進し、アポトーシスは抑制されることを我々は報告してきた。

一方、細胞が侵襲に暴露された際に、その細胞内の熱ショック蛋白質（HSP）の発

現量は増加し、発現された HSP は分子シャペロンとして細胞自身の防御に関与すると考えられている。この他にも HSP は細胞内の情報伝達に関与したり、ステロイドホルモンの作用の調節に関与する等の多様な機能を有することが判明している。このうち HSP60 は、細菌感染に対する初期感染防御に働く $\gamma\delta$ T 細胞を直接活性化することが分かっている。しかし、PMNL における HSP の発現については明らかでない。さらに、脳低温療法時の HSP の作用については全く解明されていない。本研究の目的は重症頭部外傷患者の PMNL における HSP の発現量を評価し、易感染性との機序を明らかにすることである。

B 研究方法

対象は大阪大学医学部特殊救急部に入院

した重症頭部外傷（来院時意識レベルが GCS 8 点以下）の 14 症例である。脳低温療法の HSP の発現に及ぼす影響を評価する目的で、従来の治療法（脱水療法、過換気療法、バルビタール療法）に加え、来院後 48 時間無作為に 7 例は 37 度に、他の 7 例は 34 度に脳温をコントロールした。

血液採取は各症例とも受傷後 0～1, 2～5, 6～14 病日に行った。PMNL の分離は全血を 6%デキストラン、ヒストパーク 1077 処理、hypotonic shock にて行った。HSP は分子量の異なる HSP27,60,70,90 を測定した。分離した PMNL をサポニン処理後、各モノクローナル抗体を反応させ、続いて FITC でラベルした goat anti mouse IgG で二次抗体反応させ、フローサイトメーターで測定した。

C 研究結果

図 1 に各 HSP の経日的変化を示す。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 度群と 37 度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 90 も同様に上昇したが、両群で差を認めなかった。一方、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 度群では受傷早期から高値となった。これに対して 34 度群ではその発現が抑制されており、両群間に有意差を認めた。

34 度群 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 度群では髄膜炎のみ 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 度群で感染症を発症しやすい傾向があった。

D 考察

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。これらは生体に生じたストレス下で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。HSP70 は熱耐性以外に、紫外線による細胞傷害や活性酸素傷害、心筋虚血、敗血症モデル、急性肺傷害モデルに対して防御作用があることが報告されている。ラットの腹膜炎モデルでは、sodium arsenite を投与すると、肺で HSP70 の発現が投与 2 時間後より見られ、9 から 24 時間でピークに達することが知られている。さらに腹膜炎による死亡率が有意に改善し、HSP には敗血症の予防効果があることが明らかにされている。最近 HSP が組織障害を抑制する機序として、血管内皮細胞のアポトーシス抑制や、I κ B の発現の増加ならびに NF- κ B の抑制が関与することが報告されている。ステロイドの作用機構においても、グルココルチコイドレセプターと結合している HSP90 が分

子シャペロンとして、重要な役割を果たしている。

本研究では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にあった。HSP の変化では HSP60 のみ 34 度群で低下した。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 度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。

E 結論

中等度脳低温療法時の易感染性の機序を明らかにするために、PMNL における HSP の発現の変化を脳低温群と常温群で比較した。その結果、頭部外傷にともない、PMNL の各 HSP 発現量は増加した。この中で HSP60 の発現量は 37 度群で上昇したのに比べ、34 度群ではほとんどみられなかった。以上より、34 度群では HSP60 が上昇しないため、 $\gamma\delta$ T 細胞を介した感染防御機構が低下している可能性が示唆された。

F 研究発表

論文発表

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.

Hashiguchi N, Ogura H, Tanaka H, et al: The enhanced expression of heat shock proteins in leukocytes from trauma

patients. J Trauma, 253, 1998.

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).

学会発表

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.

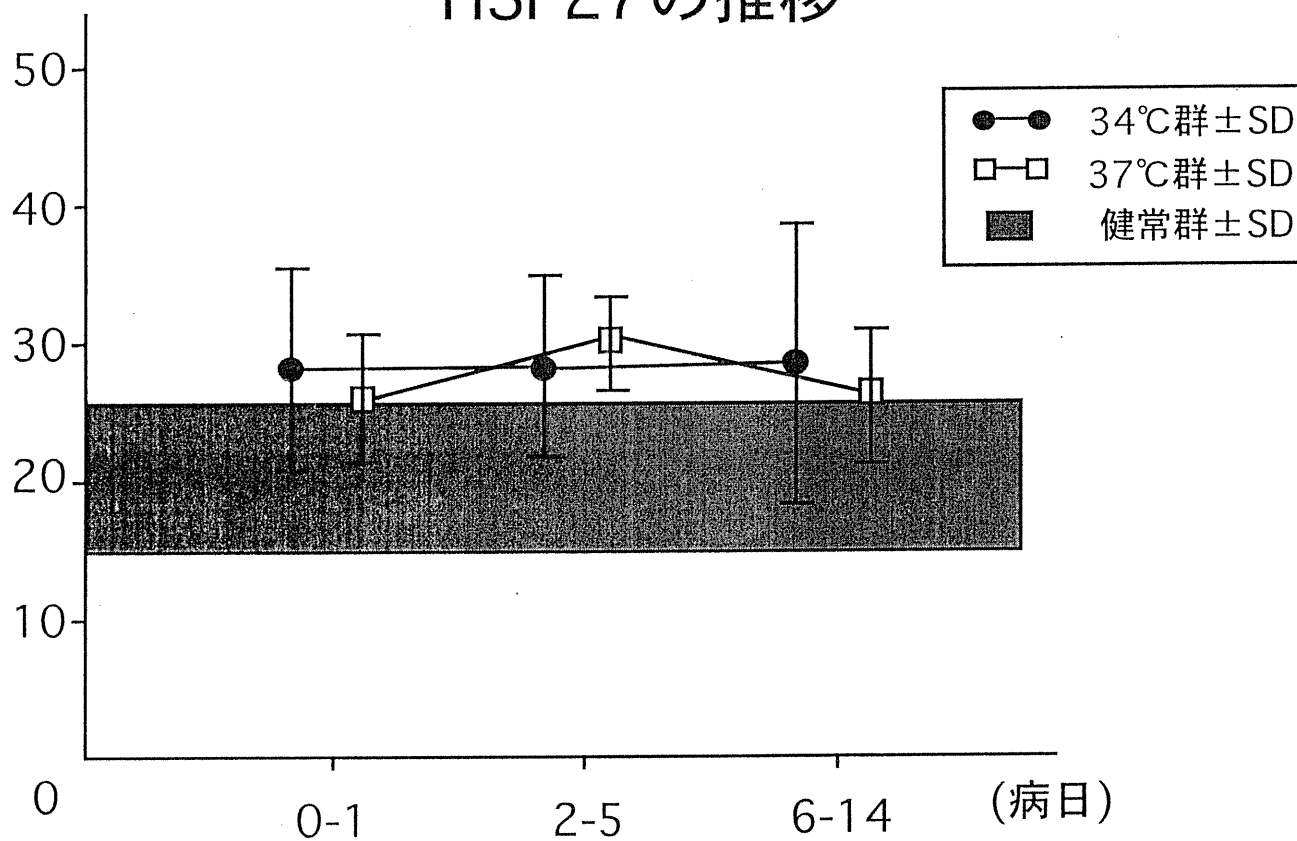
橋口 尚幸、小倉 裕司、塩崎 忠彦、他：重症頭部外傷における多核白血球の熱ショック蛋白質発現、第 57 回日本脳神経外科学会総会、1998

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

図1

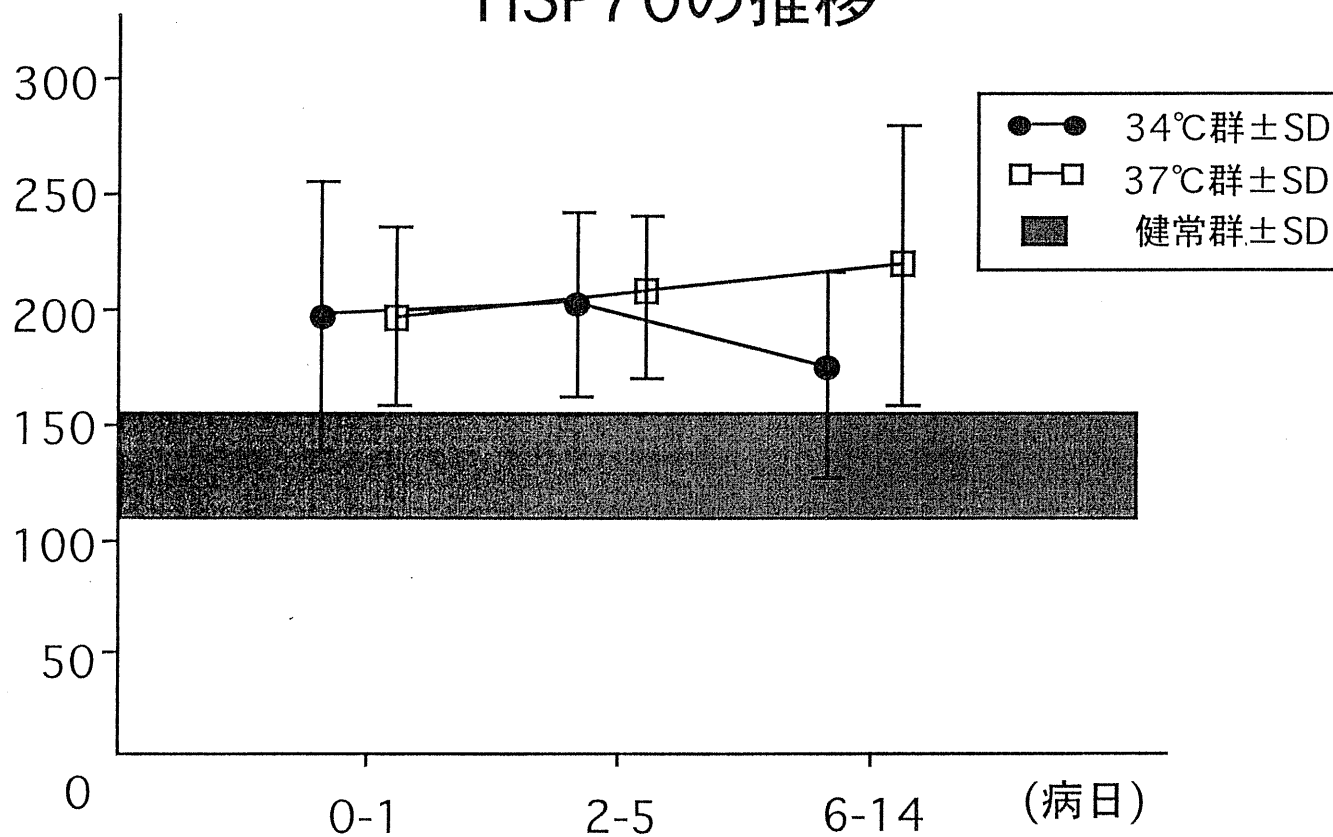
(fluorescence/cell)

HSP27の推移



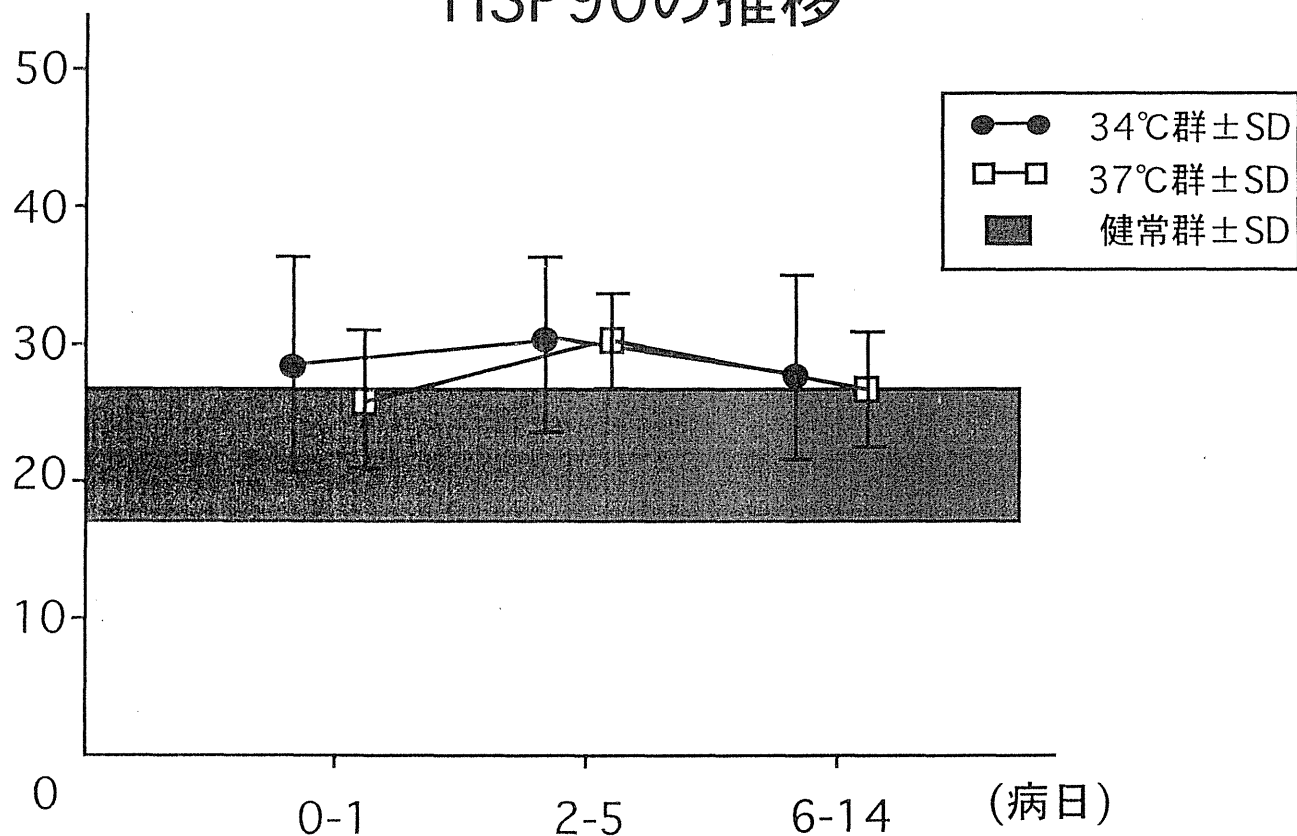
(fluorescence/cell)

HSP70の推移



(fluorescence/cell)

HSP90の推移



(fluorescence/cell)

HSP60の推移

