

- Kataoka K, Asai T, Taneda M, Ueshima S, Matsuo O, Kuroda R, Carmeliet P, Collen D: A study of nigral transneuronal degeneration after striato-pallidal lesion in relation to tissue type plasminogen activator. Brain '99, 1999 June, Copenhagen
- Kataoka K, Asai T, Taneda M, Ueshima S, Matsuo O, Kuroda R, Carmeliet P, Collen D: Roles of plasminogen activators on vascular responses after brain stab wound. Brain '99, 1999 June, Copenhagen
- 種子田護: 低侵襲外科のめざすもの: 内視鏡支援による低侵襲頭微鏡手術. 第 58 回日本脳神経外科学会総会 1999 年 10 月東京
- 朝井俊治, 片岡和夫, 中村英剛, 黒田良太郎, 種子田護: 低温下でのマクロファージ/ミクログリアの機能変化: 低体温療法による二次的脳損傷抑制のメカニズムについて. 第 58 回日本脳神経外科学会総会 1999 年 10 月東京
- 片岡和夫, 朝井俊治, 山田恭史, 上嶋 繁, 松尾 理, 種子田護: 外傷性脳浮腫における plasminogen activator の役割. 第 58 回日本脳神経外科学会 1999 年 10 月東京
- 小倉 裕司, 田中 裕, 杉本 壽, 他: 脳死に伴うサイトカインバランスと多核白血球 (PMNL) 機能の変化. 第 12 回脳死・脳蘇生研究会 京都 1999
- 青木 正之, 田中 裕, 杉本 壽: 砂ネズミ前脳虚血モデルを用いた脳低温療法の神経細胞保護作用の検討 - Glucose regulated protein 78 の局在解析と遺伝子発現の変化 - 第 27 回日本救急医学会総会, 1999
- 玉谷 実智夫, 他: 虚血性神経細胞死における低酸素誘導蛋白 ORP150 の役割, 1999 年解剖学会 (東京)
- 玉谷 実智夫, 他: 初代培養神経細胞において TNF は NF $\kappa$ B の活性化を介して Bcl-2 を誘導する, 1999 年解剖学会 (東京)
- 玉谷 実智夫, 他: 低酸素による神経細胞死のメカニズム: Bcl-2 ファミリーと ORP150 の役割, 1999 年神経科学会 (大阪)
- 玉谷 実智夫, 他: 初代培養神経細胞において TNF は NF B の活性化を介して Bcl-2 と Bcl-x を誘導する, 1999 年神経化学会 (仙台)
- 玉谷 実智夫, 他: NF kappa B の活性化は低酸素再酸素化後の神経細胞死を抑制する, 1999 年神経化学会 (仙台)

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」  
(A multicenter prospective randomized controlled 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
	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
	呉 教東	県立西宮病院救命センター
	山口 芳裕	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 controlled 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25 mm Hg未満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。1998年2月から1999年11月までにエントリーし、受傷3ヶ月後の生命・機能予後が判明している85症例を検討した結果、(i)経過中の頭蓋内圧の推移、(ii)受傷3ヶ月後の生命・機能予後には両群間で有意差は認められず、(iii)各種合併症の発生頻度が34℃群で有意に高かった。

以上の結果から、『従来の治療法で頭蓋内圧を25mmHg未満にコントロールできる重症頭部外傷患者に対しては中等度脳低温療法を併用すべきではない』と結論した。1999年11月の時点では症例数が34℃群41例、37℃群44例と比較的少なかったが、『本研究を続けた場合、34℃群では合併症が増加するだけで生命予後の改善は期待できず、これ以上患者を生命の危機にさらすことは無意味である』と判断して、2000年1月31日をもって今回の多施設研究を中止した。

## A. 研究目的

我々は 1993 年秋に、従来の治療法では頭蓋内圧を制御することのできない重症頭部外傷患者に対して、中等度脳低温療法を併用すれば生命機能予後が有意に改善することを世界に先駆けて発表(J Neurosurg 79, 363, 1993)した。我々の発表に引き続き、同内容の論文(Marion DW: J Neurosurg 1993, Clifton GL: J Neurotrauma 1993)がほぼ同時に発表された。それ以降、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。一方、適応となる条件については全く検討されておらず、科学的根拠のないまま各施設の判断で施行されているのが現状である。

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 20 mm Hg 未満にコントロールすることができる場合、実に 80% が良好な機能予後を得ていることが判明した(J Neurosurg 91, 185, 1999)。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・各種サイトカイン濃度の経日的変化に有意差は認められなかった(J Neurosurg 91, 185, 1999)。これらの結果より、『従来の治療法で頭蓋内圧を 20 mm Hg 未満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 1998 年 2 月から開始した。

なお、我々が多施設研究を開始した時点で、既に米国では重症頭部外傷患者に対する中等度脳低温療法の効果を検討するための多施設研究が行われている最中であったが、彼らは来院時 GCS だけを entry criteria にしているため、我々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 にした多施設間での前向き無作為臨床研究 (multicenter prospective randomized controlled trial) を 1998 年 2 月から 2000 年 1 月の 2 年間にわたり施行した。

## 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。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 25 mm Hg 未満に保つ：

- ①輸液療法：乳酸加リンゲル ( $1.5 \pm 0.5$  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  $30 \pm 5$  mm Hg 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 で頭蓋内圧が明らかに高い症例にはハルシット剤を投与し、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 25 mm Hg 未満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 25 mm Hg 未満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 25 mm Hg 未満に維持できた場合、患者を無作為に 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  $34 \pm 0.5^\circ\text{C}$  に 48 時間維持した後、 $1.0^\circ\text{C}/\text{日}$  以下の速度で 3 日間かけて復温し、第 5 病日に  $37^\circ\text{C}$  に復温させる。復温中に頭蓋内圧が 25 mm Hg を越えた場合は、再度  $34^\circ\text{C}$  まで冷却する。

常温群では、頭蓋内温度を  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  に 5 日間維持する。経過中に頭蓋内圧が 25 mm Hg を越えた場合、直ちに中等度脳低温療法( $34^\circ\text{C}$ )に変更するが、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  $38.5^\circ\text{C}$  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)。

## [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) 使用薬剤の種類と頻度
  - (iv) 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 2 月から本研究を開始し、平成 11 年 11 月末までに 154 例がエントリーした(図 1)。その内、2 例は患者家族の同意が得られなかったために除外、7 例は頭蓋内圧が測定されていないために除外、60 例は従来の治療法で頭蓋内圧を 25 mm Hg 未満に維持することができなかったため除外した。

頭蓋内圧の高かった60例の内、45例では治療にほとんど反応せずに頭蓋内圧が進行性に亢進して脳死に陥った。残りの15例では、頭蓋内圧の亢進をみとめるものの中等度脳低温療法の併用により脳死には至らず、受傷3ヶ月後の Glasgow Outcome Scale は GR 3人、MD 3人、SD 3人、V 4人、D(合併症死)2人であった。

結局、従来の治療法によって頭蓋内圧を25 mm Hg 未満に維持することができたのは154例中85例で、これらが無作為に常温群(37℃)44例と低温群(34℃)41例に分けた(図1)。

表2に示す様に、男女比、平均年齢、来院時GCS、来院時瞳孔異常の頻度、来院時低血圧の頻度、来院時低酸素血症の頻度、等の両群の背景因子には全く有意差を認めなかった。また、来院時から群分けまでに要した時間、従来の治療法施行後の頭蓋内圧と脳灌流圧にも全く有意差を認めなかった(表2)。合併損傷の種類と頻度及びその重傷度にも全く有意差を認めず、両群ともに胸部外傷の合併頻度が最も高かった(常温群34%、低温群29%、NS)。頭部CT画像上の損傷形態は、両群ともに大多数の症例が diffuse injury II type(常温群43%、低温群34%、NS)か evacuated mass lesion type(常温群50%、低温群61%、NS)に属し、両群間に有意差を認めなかった。

#### (i) 頭蓋内圧の推移

常温群では、44例中7例で経過中に頭蓋内圧が上昇し、25 mm Hg 未満に維持することができなかった。この7例中2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。しかし、残りの5例では中等度脳低温療法の併用により致死的な頭蓋内圧上

昇を制御することができた。

低温群では、41例中5例で頭蓋内圧を25 mm Hg 未満に維持することができなかった。この5例はあらゆる治療に反応せず、頭蓋内圧亢進のため脳死に陥った。

これらの12症例(常温群7例と低温群5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) 受傷3ヶ月後の生命・機能予後

両群の受傷3ヶ月後の Glasgow Outcome Scale score (GOS)は、常温群:GR17人、MD9人、SD6人、V7人、D5人に対し、低温群:GR14人、MD7人、SD8人、V5人、D7人であった(表2)。

3ヶ月後の生命・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26例(59%)で機能的予後不良(SD、V、あるいはD)が18例(41%)であった。これに対して低温群では、機能的予後良好が21例(51%)で機能的予後不良が20例(49%)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( $P=0.466$ )。

#### (iii) 使用薬剤の種類と頻度

頭蓋内圧を25 mm Hg 未満に維持するために必要とした薬剤の種類とその使用頻度を表3に示す。バルビツレート、高浸透圧利尿剤(マンニトールもしくはグリセオール)、及びミダゾラムの使用頻度には両群間で有意差は認められなかった。しかし、筋弛緩剤の使用頻度は常温群(37%)に比較して低温群(62%)で有意に高かった( $p=0.030$ )。

また、頭蓋内圧を25 mm Hg 未満に維持するために施行した脳脊髄液ドレナージの頻度にも両群間で有意差は認められなかった。

#### (iv)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4に示す。なお、群分け後5日以内に頭蓋内圧が上昇した症例(常温群6例と低温群2例)はこの対象から除外している。

感染症の合併頻度は常温群が38例中11例(29%)に対して低温群では39例中26例(67%)と、低温群で明らかに高頻度であった( $P<0.001$ )。その内訳は、常温群で肺炎6例、髄膜炎4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18例、髄膜炎9例、創部感染2例、尿路感染症1例、副鼻腔炎1例(重複を含む)であった。特に低温群での肺炎発生頻度は常温群の約3倍であった。

白血球数減少及び血小板数減少は常温群(38例)でそれぞれ1例(3%)及び2例(5%)にしか認められなかったが、低温群(39例)ではそれぞれ8例(21%)及び9例(23%)に認められ、明らかに低温群での合併頻度が高かった。

血清電解質異常の頻度は、常温群では38例中17例(45%)であったのに対して低温群では39例中30例(77%)と、明らかに低温群で高頻度であった( $P=0.004$ )。特に、低温群での高Na血症(64%)と低K血症(67%)の合併頻度は看過することができない程高い頻度であった。

血清電解質異常の原因の一つである尿崩症の合併頻度は、常温群では38例中7例(18%)に対して低温群では39例中14例(36%)と、統計学的有意差が得られるまでには至らなかったが、やはり低温群で高い傾向を認めた( $P=0.085$ )。

高アミラーゼ血症の合併頻度は常温群では38例中2例(5%)に対して低温群では

39例中9例(23%)と、明らかに低温群での合併頻度が高かった( $P=0.026$ )。

不整脈の発生頻度は両群間に有意差を認めず( $P=0.352$ )、常温群で38例中4例(11%)、低温群でも39例中7例(18%)であった。

#### D. 考察

今回の多施設研究の目的は、従来の治療法で頭蓋内圧を25 mm Hg未満に維持できる重症頭部外傷患者に対して中等度脳低温療法を併用した場合、①中等度脳低温療法を併用することにより合併症の頻度が増加するかどうか?、②中等度脳低温療法によって生命機能予後が改善するかどうか?、を多施設間での前向き無作為臨床研究を用いて確かめることである。

まず①に関してであるが、表4に示した様に、従来の治療法で頭蓋内圧を25 mm Hg未満に維持できる重症頭部外傷患者に対して中等度脳低温療法を併用した場合、明らかに各種合併症が増加することが判明した。特に肺炎、白血球数減少、血小板数減少、高Na血症、低K血症等の生命に危険をおよぼす類の合併症の発生頻度が高くなっており、生命機能予後の改善が得られる等のメリットが無い限り中等度脳低温療法を併用しない方が良いと考えられた。

もし中等度脳低温療法によって良好な生命機能予後の割合が5%でも増加するのであれば、それは重症頭部外傷患者の治療においては非常に意味のあることであり、少々合併症を我慢しても施行するべきである。しかし、今回の研究結果(表2)では、受傷3ヶ月後のGOSで判断する限り常温群と低温群の間には有意差は全く認められず、どちらかと言えば常温群の方が良好な

生命機能予後を示した患者の割合が高かった(常温群; 44 例中 26 例、低温群; 41 例中 21 例、統計学的には有意差を認めない)。従って、従来の治療法で頭蓋内圧を 25 mm Hg 未満に維持できる重症頭部外傷患者の場合、中等度脳低温療法の併用を正当化する根拠は今回の研究結果からは全く見いだせず、『このままこの研究を継続しても徒に患者の生命を危険にさらすだけである』と判断して、2000 年 1 月 31 日をもってこの研究を中止した。

我々は、今回の研究結果から『総ての重症頭部外傷患者に対して中等度脳低温療法を施行するべきではない』と結論しているのではない。中等度脳低温療法の治療効果を示した臨床研究(勿論以前の我々の研究も含める)で、誰もが認める効果は『中等度脳低温療法によって頭蓋内圧が著明に低下する』ことである。従って、従来の治療法で頭蓋内圧を 25 mm Hg 未満に維持できない症例に対しては、積極的に中等度脳低温療法を併用するべきであると我々は考えている。実際に今回の研究でも、従来の治療法で頭蓋内圧を 25 mm Hg 未満に維持できなかった 60 症例に対して中等度脳低温療法を併用した結果、その内の 15 例で頭蓋内圧の低下と生命機能予後の改善を認めた。残念ながら残りの 45 症例に対しては中等度脳低温療法を併用しても頭蓋内圧の亢進をくい止めることができず、全例脳死に陥った。これらの症例の約 1/3 は急性瀰慢性脳腫脹によるもので、今後新たな治療法の開発が急務である。

『今回の結果には 1999 年 12 月から 2000 年 1 月の間にエントリーした症例のデータが含まれていないこと』と『患者の生命機能予後として受傷 3 ヶ月後の GOS を採用していること』の 2 点から、今回の

報告を最終報告とはしなかった。最終報告は、2000 年 1 月にエントリーした症例の受傷 1 年後の生命機能予後が判明した時点で作成する予定である。しかし、今回報告した結果が覆る可能性はほとんど零に等しいと考えられ、今回の報告をもって『頭蓋内圧の低い重症頭部外傷患者に対して中等度脳低温療法を併用するべきではない』と結論した。

## E. 結論

従来の治療法で頭蓋内圧を 25 mm Hg 未満に維持できる重症頭部外傷患者に対して中等度脳低温療法を併用した場合、合併症(肺炎、白血球数減少、血小板数減少、高 Na 血症、低 K 血症等)の頻度が増加するだけで、生命機能予後の改善は全く認められなかった。従来の治療法で頭蓋内圧を 25 mm Hg 未満に維持できる重症頭部外傷患者に対しては、中等度脳低温療法を併用するべきではない。

## 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: Little benefit from mild hypothermia therapy for severely head-injured patients with low intracranial pressure. *J Neurosurg* 91: 185-191, 1999.

Shiozaki T, Hayakata T, Taneda M, et al: A

multicenter prospective randomized controlled trial on the efficacy of mild hypothermia for severely head-injured patients with low intracranial pressure. (投稿中)

Shiozaki T, Akai H, Taneda M, et al: Delayed hemispheric neuronal loss in severely head-injured patient. (投稿中)

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℃)の治療限界。脳死脳蘇生研究会誌 Vol 12, 67-68, 1999.

## 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)。

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)。

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)。

Shiozaki T, Hayakata T, Hashiguchi N, et al: A multicenter trial on the efficacy of mild hypothermia therapy for severely head-injured

patients with low intracranial pressure - an interim report - . International Conference on Recent Advances in Neurotraumatology (ICRAN 1999), Taipei, November 1999.

塩崎 忠彦、速形 俊昭、田中 裕、他：『頭蓋内圧の低い重症頭部外傷患者に中等度脳低温療法(34℃)は必要か? Multicenter Prospective Randomized Controlled Trial (中間報告第2報)』第14回日本外傷学会総会(2000年5月発表予定)。

塩崎 忠彦、速形 俊昭、田中 裕、他：『頭蓋内圧の低い重症頭部外傷患者に中等度脳低温療法(34℃)は必要か? (Multicenter Prospective Randomized Controlled Trial) 最終報告』第59回日本脳神経外科学会総会(2000年10月発表予定)。

塩崎 忠彦、速形 俊昭、田中 裕、他：『頭蓋内圧の低い重症頭部外傷患者に中等度脳低温療法(34℃)は必要か? (Multicenter Prospective Randomized Controlled Trial) 最終報告』第28回日本救急医学会総会(2000年11月発表予定)。

## G. 知的所有権の取得状況

- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許取得   | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他    | なし |



図 1

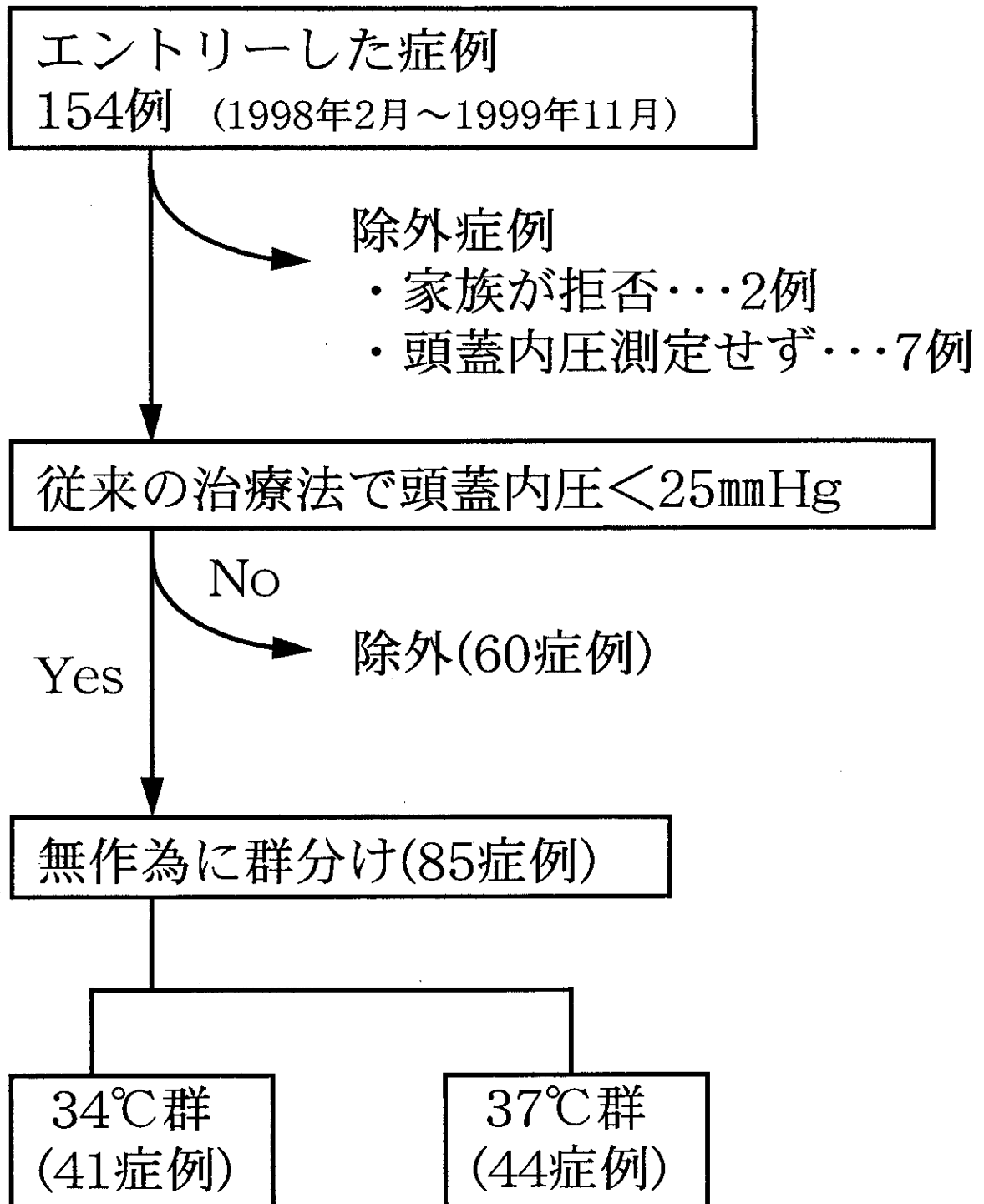


表1：両群の患者背景

	34℃群	37℃群
症例数	41	44
男女比(男/女)	32/9	30/14
平均年齢	37±20	43±17
来院時GCSscore※	5.6±1.7	5.2±1.9
来院時瞳孔異常の頻度	32例(78%)	34例(77%)
来院時低血圧の頻度	4例(10%)	5例(11%)
来院時低酸素血症の頻度	15例(37%)	14例(32%)
来院から群分けまでに要した時間(時間)	4.3±2.6	4.0±2.3
群分け時の頭蓋内圧(mmHg)	13.1±6.2	12.3±6.0
群分け時の脳灌流圧(mmHg)	81.7±16.8	80.2±15.2

※Glasgow Coma Scale score

表2：受傷3ヶ月後の生命機能予後

	34℃群 (41例)	37℃群 (44例)
Good Recovery	14	17
Moderate Disability	7	9
Severe Disability	8	6
Vegetative	5	7
Dead	7	5

	34℃群 (41例)	37℃群 (44例)
機能予後良好 (GR / MD)	21 (51%)	26 (59%)
機能予後不良 (SD / V / D)	20 (49%)	18 (41%)

表3：頭蓋内圧を制御するために必要  
とした薬剤と処置

	34℃群 (39例) ※	37℃群 (38例) ※	p value
薬剤投与			
・バルビツレート	29 (74%)	23 (61%)	NS
・マンニトール／グリセロール	15 (38%)	15 (39%)	NS
・ミダゾラム	19 (49%)	15 (39%)	NS
・筋弛緩剤	24 (62%)	14 (37%)	0.030
脳脊髄液ドレナージ	7 (18%)	7 (18%)	NS

※群分け後5日以内に頭蓋内圧が上昇した症例(34℃群2例と37℃群6例)は除外している。

表4：受傷後2週間以内の合併症

	34℃群 (39例) ※	37℃群 (38例) ※	p value
肺炎	18 (46%)	6 (16%)	0.004
髄膜炎	9 (23%)	4 (11%)	0.142
白血球減少症	8 (21%)	1 (3%)	0.016
血小板減少症	9 (23%)	2 (5%)	0.026
高Na血症	25 (64%)	7 (18%)	<0.001
低K血症	26 (67%)	10 (26%)	<0.001
尿崩症	14 (36%)	7 (18%)	0.085
不整脈	7 (18%)	4 (11%)	0.352
高アミラーゼ血症	9 (23%)	2 (5%)	0.026

※群分け後5日以内に頭蓋内圧が上昇した症例(34℃群2例と37℃群6例)は除外している

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」）

「重症頭部外傷急性期の S-100B 蛋白、サイトカインの関係について」

分担研究者	嶋津 岳士	大阪大学医学部救急医学	助教授
協力研究者	田中 裕	大阪大学医学部救急医学	助教授
	速形 俊昭	大阪大学医学部救急医学	助手
	塩崎 忠彦	大阪大学医学部救急医学	助手

研究要旨：種々の中枢神経系の損傷で増加すると報告されている S-100B 蛋白とサイトカインが頭部外傷の病態にどのように関与するかを解明するために、髄液中 S-100B 蛋白と髄液中及び血液中の各種サイトカイン (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10) 濃度を経時的に測定し、以下の項目について検討した。1) 重症頭部外傷急性期での経時的变化、2) 各種サイトカインの髄液中濃度と血液中濃度にどの程度の差があるのか、3) CT 画像上の損傷形態、頭蓋内圧、生命予後と髄液中 S-100B 蛋白及び髄液中各種サイトカイン濃度との関係。

1) 髄液中 S-100B 蛋白濃度は受傷 6 時間以内に最大となり、その後時間経過とともに漸減した。炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 の髄液中濃度は少し遅れて受傷 12 時間以内に最大となり、その後漸減した。しかし、抗炎症性サイトカインである IL-10 の髄液中濃度は S-100B 蛋白と同様に受傷 6 時間以内が最大で、その後漸減した。2) 受傷後 24 時間以内では、TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 の髄液中濃度は血液中濃度の数倍～100 倍もの高値を示したが、IL-10 では逆に血液中濃度の方が髄液中濃度より数倍高値であった。両者ともに受傷後 3～4 日経過すると髄液中濃度と血液中濃度とがほぼ等しくなった。3) 髄液中 S-100B 蛋白濃度は Diffuse Injury Type (TCDB 分類) に比べて Evacuated Mass Lesion Type で有意に高値であった ( $p < 0.05$ ) が、髄液中サイトカイン濃度には 2 つのタイプの間で有意差は認められなかった。頭蓋内圧の高い (20mmHg 以上) 症例では、低い症例に比べて髄液中の S-100B 蛋白及び IL-1 $\beta$  濃度が有意に高値であった ( $p < 0.05$ )。生命予後不良の症例では予後良好症例に比べて髄液中 S-100B 蛋白濃度が有意に高値であった ( $p < 0.05$ )。

以上より、髄液中 S-100B 蛋白の増加をもたらす損傷が、引き続いて髄液中サイトカインの産生を誘導する一方で、S-100B 蛋白の増加に関与しない別の機序でサイトカインが産生されている可能性が示唆された。また、髄液中 S-100B 蛋白濃度は生命予後を予測する因子になりうることを示された。

## A. 研究目的

S-100B 蛋白は中枢神経系の astroglial cell で産生される蛋白で、種々の中枢神経系障害によって髄液及び血液中に増加し、その損傷の程度を反映するといわれている。外傷性脳損傷における髄液中 S-100B 蛋白の増加は、細胞構造の損傷と関連する。脳内における細胞構造の破綻は、その後の神経細胞障害を惹起する、興奮性アミノ酸の放出や、フリーラジカルの産生とつながり、脳内サイトカインの産生とも関連する。

近年、動物実験や臨床例で中枢神経障害に伴い、種々のサイトカインが脳内で産生されることが報告されている。サイトカインには様々な作用があり、脳内においても、神経障害性に作用するもの、神経保護性に作用するものと多様性に富んでいる。

重症頭部外傷患者において S-100B 蛋白やサイトカインが髄液中で増加するという報告があるが、重症頭部外傷急性期（特に 24 時間以内）に、S-100B 蛋白やサイトカインがどのような時間経過でどの程度増加するかはよく知られていない。また、我々の知る限りにおいて、重症頭部外傷患者の種々の損傷形態において、S-100B 蛋白とサイトカインを同時に検討した報告もない。

本研究の目的は、髄液中 S-100B 蛋白及びサイトカイン濃度の経時的变化を測定し、生命予後、頭蓋内圧、CT 画像上の損傷形態との関係を検討することによって、S-100B 蛋白及び

サイトカインが重症頭部外傷患者の病態にどのように関与しているかを解明することである。

## B. 対象及び研究方法

1997 年から 1999 年の間に大阪大学医学部附属病院特殊救急部に収容された重症頭部外傷患者（来院時 Glasgow Coma Scale が 8 点以下）のうち、脳室ドレナージまたはスパイナルドレナージより経時的に髄液が採取できた 23 例を対象とした。

患者背景は、男性 17 名、女性 6 名、平均年齢は  $40 \pm 19$  (mean  $\pm$  SD)、来院時の Glasgow Coma Scale は  $5.7 \pm 1.7$  点 (mean  $\pm$  SD)。23 例の損傷形態は Traumatic Coma Data Bank (TCDB) の CT 分類に従って分類し、Diffuse injury I が 2 例、Diffuse injury II が 8 例、Diffuse injury III が 2 例、Evacuated mass lesion が 11 例であった。全例にバルビツレート療法、軽度の過換気療法、1~2ml/kg/hr の輸液管理をおこなった。また必要な症例には血腫除去等の手術を施行した。これら各種の治療を施行しても頭蓋内圧が 20mmHg 未満にコントロールできなかった症例が 6 例であり、全例 34°C 中等度脳低温療法を施行した。頭蓋内圧が 20mmHg 未満にコントロールできた症例は 17 例であったが、これらの症例を無作為に、2 群 (34°C 群と 37°C 群) に分けた結果、34°C 群は 11 例、37°C 群は 6 例となった。23 症例の 3 ヶ月後の予後 (Glasgow Outcome Scale) は、GR 11 人、MD 4 人、SD 3 人、V 2 人、D 3 人であった。

検体の採取は、脳室ドレナージまたはスパイナルドレナージ挿入時を初回採取時間 (2.0±0.5 時間) とし、受傷後 6、12、24、48、72、96 時間に髄液及び血漿を採取、保存し、髄液中の S-100B 蛋白、髄液及び血漿中のサイトカイン (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10) を測定した。

これらの測定値を解析し、重症頭部外傷患者の髄液中 S-100B 蛋白、サイトカイン濃度の時間経過、脳低温療法での S-100B 蛋白、サイトカインへの影響、頭部外傷の損傷形態、頭蓋内圧、予後とこれらとの関係を検討した。

統計解析は、Mann-Whitney U test、Repeated measures ANOVA を使用し、有意水準を 0.05 とした。

### C. 研究結果

1. 髄液中 S-100B 蛋白濃度と髄液中及び血液中サイトカイン濃度の経時的変化 (図 1)

- 髄液中 S-100B 蛋白濃度は、受傷 6 時間以内に増加し、その後経時的に減少した。

- 髄液中 IL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$  濃度は初回採取時から受傷後 12 時間の間で高値となり、その後経時的に減少した。

- 髄液中 IL-6, IL-8 濃度は受傷後 6 時間にピークをとり、その後経時的に減少した。

- 髄液中 IL-10 濃度は、受傷 6 時間以内に増加し、その後経時的に減少した。

- 受傷後 24 時間以内では、TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 の髄液中濃度は

血液中濃度の数倍～100 倍もの高値を示したが、IL-10 では逆に血液中濃度の方が髄液中濃度より数倍高値であった。両者ともに受傷後 3～4 日経過すると髄液中濃度と血液中濃度とがほぼ等しくなった。

2. 損傷形態別の髄液中 S-100B 蛋白、サイトカイン濃度比較 (表 1)

Diffuse injury I 2 例、Diffuse injury II 8 例を Diffuse Injury (以後 DI とする) 群 10 例 (全例、各種治療により頭蓋内圧は 20mmHg 未満にコントロールされた) とし、Evacuated mass lesion (以後 EM とする) 11 例中、血腫除去と各種治療により頭蓋内圧が 20mmHg 未満にコントロールされた 6 例 (EM 群) との間で、各髄液中 S-100 蛋白、サイトカイン濃度の最高値を比較した。

- 髄液中 S-100 蛋白濃度は、EM 群で有意に高値であった ( $p < 0.05$ ) が、髄液中サイトカイン濃度は両群間で有意差を認めなかった。

3. 頭蓋内圧の高低による髄液中 S-100B 蛋白濃度、サイトカイン濃度の比較 (表 2)

各種治療によっても頭蓋内圧を 20mmHg 未満にコントロールできなかった 6 例 (頭蓋内圧高値群) と頭蓋内圧を 20mmHg 未満にコントロールできた 17 例 (頭蓋内圧コントロール群) との間で、髄液中 S-100B 蛋白、サイトカイン濃度の最高値を比較した。

- 髄液中 S-100B 蛋白濃度は、頭蓋内圧コントロール群に比べて頭蓋内圧



高値群で有意に高値であった ( $p < 0.05$ )。

・ 髄液中 IL-1 $\beta$  濃度は、頭蓋内圧コントロール群に比べて頭蓋内圧高値群で有意に高値であった ( $p < 0.05$ )。他のサイトカイン (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10) の髄液中濃度は両群間で有意差を認めなかった。

・ さらに、脳低温療法以外の各種治療により頭蓋内圧を 20mmHg 未満にコントロールできた 17 症例のデータを、34 $^{\circ}$ C 群 (11 例) と 37 $^{\circ}$ C 群 (6 例) に分け、両群間で髄液中 S-100B 蛋白濃度及びサイトカイン濃度の経時的变化を比較した。

・ 両群間で、髄液中 S-100B 蛋白濃度及び髄液中サイトカイン濃度の経時的变化に有意差を認めなかった。

4. 予後不良群 8 例 (GOS で SD、V、D) と予後良好群 (GR、MD) 15 例との間で各々の髄液中 S-100B 蛋白、サイトカイン濃度の最高値を比較した (表 3)。

・ 髄液中 S-100 蛋白濃度は予後不良群で有意に高値であった。

・ 髄液中サイトカイン濃度は両群間で有意差を認めなかった。

#### D. 考察

ラットの外傷モデルによる実験では、脳内においてサイトカインは受傷早期 (数時間) に増加すると報告されている。今回の我々の検討では、重症頭部外傷患者においても、サイトカインは受傷数時間から少なくとも 24 時間以内にピークをとり、その後経時的に減少することが判明した。

また髄液中のサイトカインの濃度は、IL-10 を除き、血漿中のそれを上回り、しかも特に IL-6、IL-8 は、数倍から百倍という圧倒的な高値を示した。これらのことより、重症頭部外傷患者の髄液中のサイトカインは、血液由来のものではなく、脳内で産生され、しかも受傷早期に増加することが明かとなった。

重症頭部外傷患者の髄液中 S-100B 蛋白濃度は、受傷早期 (初回採取時から 6 時間) にそのピークをとり、髄液中サイトカイン濃度は、S-100B 蛋白濃度の増加と同時か、少し遅れてピークを迎えた。S-100B 蛋白の髄液中での増加は、astroglial cell の破壊による S-100B 蛋白の逸脱によるものと考えられている。従って、この蛋白の受傷早期の増加は、外傷による脳の primary damage によって astroglial cell が破壊されて引き起こされたものと推察される。一方、脳内のサイトカインの産生は、外傷という脳へのストレスが脳内の炎症反応を引き起こした結果、惹起されると考えられている。頭部外傷でサイトカインの増加が、S-100B 蛋白の増加と同時か少し遅れて起きることは、astroglial cell の破壊が、脳内の炎症反応を引き起こす引き金の 1 つであることを示唆している。しかもこれらの反応が、少なくとも受傷後 24 時間以内という早期に進行していることは、重症頭部外傷の病態・治療を考える上で注目すべきである。

前回の報告と同様に、脳低温療法（34℃）以外の治療法で頭蓋内圧が20mmHg未満にコントロールできた症例では、34℃群と37℃群で、サイトカイン濃度の経時的変化に有意差はなく、これらの症例では、脳低温療法はサイトカインの産生に影響を及ぼさないと考えられた。

今回の検討では、重症頭部外傷症例の損傷形態をTCBD分類に従って、DIとEMに分類した。DIの定義は25cc以上のCT上high or mixed lesionがない瀰慢性脳損傷であり、EMの定義は、外科的に除去されたmassがあることである。EM群の髄液中S-100B蛋白濃度の最高値は、有意にDI群より高値であった。このことから頭蓋内にmassを有する損傷形態が、よりastroglial cellの破壊に寄与し、S-100B蛋白の増加をもたらすのではないかと考えられた。しかし髄液中S-100B蛋白濃度に差を認めるEM群とDI群で、髄液中サイトカイン濃度に有意差がないということは、グリア系の細胞の損傷以外に、脳内の炎症反応を引き起こす機序（例えば瀰慢性脳損傷が主体となるDI群では、神経軸索の腫脹や損傷が、炎症反応を引き起こしサイトカインを産生する）が存在することを示唆する。頭蓋内圧高値群、予後不良群でS-100蛋白が有意に高値であったことは、この蛋白の増加が、予後を予測する因子になりうることを示している。

脳内のサイトカイン作用は、2次的脳損傷に関与するものから神経保

護作用を示すものまで、多様である。

（例えばIL-6は、神経栄養因子の産生を促したり、自らも同様の働きをし、神経保護に作用する。）また異なるサイトカインが同じ活性を示したり、サイトカイン間で相互作用を示すことから、サイトカインの増加が一概に、神経障害作用を引き起こし、予後を悪化させるとは限らない。今回の検討でも、頭蓋内圧高値群と頭蓋内圧コントロール群でIL-1 $\beta$ が有意差をみた以外は、予後不良群と予後良好群間も含めてサイトカイン濃度に差を認めなかった。IL-1 $\beta$ は、動物実験で脳浮腫の形成など神経障害作用が報告されている。今回の我々の検討でも頭蓋内圧高値群でIL-1 $\beta$ が高値であったのは、IL-1 $\beta$ の神経障害作用を反映している可能性がある。しかし今回検討した他のサイトカインにも、様々な神経障害作用が報告されており、今後各種サイトカインが頭部外傷の病態にどのように関与するか、更なる検討が必要である。

#### E. 結論

重症頭部外傷患者では、まず髄液中S-100B蛋白濃度が受傷6時間以内に上昇し、少し遅れるかたちで受傷24時間以内に髄液中の各種サイトカイン濃度が上昇した。このような髄液中S-100B蛋白、サイトカイン増加の時間経過から、外傷によるprimary damageが、S-100B蛋白を増加させ、その後脳内の炎症を引き起こしてサイトカインの産生を誘導することが

推察された。

S-100B 蛋白は、予後不良例で高値となることから、予後を予測する因子になりうることが示唆された。一方サイトカインは、今回検討した、S-100B 蛋白濃度に有意差のある2種類の損傷形態間で差はなく、予後の良悪でも差はみられなかった。脳内サイトカインの増加には、S-100B 蛋白の増加をもたらす astroglial cell の破壊以外の別の機序も関与することが示唆された。

#### F. 研究発表

学会発表

速形 俊昭、塩崎 忠彦、田中 裕、  
杉本 壽、他

「重症頭部外傷患者における髄液中 S-100 蛋白、サイトカイン濃度の経時的変動」第 58 回日本脳神経外科学会総会（1999 年 10 月）

#### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表 1 損傷形態別の髄液中S-100B蛋白、サイトカイン濃度の最高値の比較

	S-100B ( $\mu\text{g/L}$ )	IL-1 $\beta$	TNF $\alpha$	IL-6	IL-8	IL-10 ( $\mu\text{g/ml}$ )
EM群 (6例)	427 $\pm$ 169*	10.7 $\pm$ 3.9	25.9 $\pm$ 10.6	9568 $\pm$ 5799	14607 $\pm$ 3971	8.9 $\pm$ 2.5
DI群 (10例)	123 $\pm$ 16	5.6 $\pm$ 1.4	19.8 $\pm$ 5.0	2669 $\pm$ 968	15608 $\pm$ 3711	10.0 $\pm$ 2.4

Values are expressed as means $\pm$ SEM.

\* p<0.05 vs DI群

表 2 ①頭蓋内圧高値群と頭蓋内圧コントロール群間の髄液中S-100B蛋白、サイトカイン濃度の最高値の比較

	S-100B ( $\mu\text{g/L}$ )	IL-1 $\beta$	TNF $\alpha$	IL-6	IL-8	IL-10 ( $\mu\text{g/ml}$ )
頭蓋内圧高値群(6例)	1649 $\pm$ 415 <sup>§</sup>	16.5 $\pm$ 3.3 <sup>§§</sup>	27.1 $\pm$ 18.5	5767 $\pm$ 1556	6802 $\pm$ 2514	18.0 $\pm$ 7.3
頭蓋内圧コントロール群(17例)	271 $\pm$ 75	9.9 $\pm$ 1.6	20.8 $\pm$ 4.7	5090 $\pm$ 2165	14649 $\pm$ 2573	10.5 $\pm$ 1.8

Values are expressed as means $\pm$ SEM.

§ p<0.05 vs頭蓋内圧コントロール群

§§ p<0.05 vs頭蓋内圧コントロール群

表 3 ①予後不良群群と予後良好群間の髄液中S-100B蛋白、サイトカイン濃度の最高値の比較

	S-100B ( $\mu\text{g/L}$ )	IL-1 $\beta$	TNF $\alpha$	IL-6	IL-8	IL-10 ( $\mu\text{g/ml}$ )
予後不良群(8例)	1231 $\pm$ 378 <sup>★</sup>	14.8 $\pm$ 3.3	12.1 $\pm$ 1.9	4452 $\pm$ 1022	9266 $\pm$ 3384	17.7 $\pm$ 5.9
予後良好群(15例)	310 $\pm$ 113	7.3 $\pm$ 1.5	28.9 $\pm$ 8.3	5701 $\pm$ 2471	14381 $\pm$ 2659	9.7 $\pm$ 1.6

Values are expressed as means $\pm$ SEM.

★ p<0.05 vs予後良好群