

200200555A

厚生労働科学研究研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

超急性期軽度低体温療法による重症脳障害患者の予後改善戦略と医療費評価  
—多施設無作為対照臨床研究—

平成14年度 総括研究報告書

主任研究者 前川剛志

平成15(2003)年 3月

## 目 次

- I. 総括研究報告・分担研究報告 2頁～7頁  
超急性期軽度低体温療法による重症脳障害患者の予後改善戦略と  
医療費評価－多施設無作為対照臨床研究  
前川剛志、林 成之、荻野景規、武澤 純、長尾省吾、大橋靖雄
- II. 資料  
研究計画書  
「超急性期軽度低体温療法による重症脳障害患者の予後改善戦略と  
医療費評価－多施設無作為対照臨床研究」

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）  
（総括・分担）研究報告書

超急性期軽度低体温療法による重症脳障害患者の予後改善戦略と医療費評価  
－多施設無作為対照臨床研究－

主任研究者 前川剛志・山口大学医学部附属病院先進救急医療センター・教授  
分担研究者 林 成之・日本大学医学部附属病院救命救急センター・教授  
荻野景規・金沢大学大学院医学系研究科環境生態医学講座・教授  
武澤 純・名古屋大学医学部附属病院救急部集中治療部・教授  
長尾省吾・香川医科大学医学部附属病院脳神経外科・教授  
大橋靖雄・東京大学大学院医学系研究科生物統計学講座・教授

（研究要旨）急性重症脳障害、特に頭部外傷患者で受傷後超急性期（3～6時間以内）に体温の上昇を抑制し、軽度低体温（32～34℃）療法を開始すれば、患者の予後が著明に改善される可能性が高い。これを多施設・無作為・対照・臨床研究（RCT）で実施し、新しい医療技術を開発して国民の保健に資するとともに、その成果を世界に向けて発信することを目的とする。

重症頭部外傷患者の予後は悪く、従来の治療法では限界があり、予後を著明に改善する治療法の開発が急務である。軽度低体温療法が有効なことは基礎（動物）実験で証明されており、臨床への応用が始まっているが、実験動物と人間の違いを配慮した治療法の検討がなされておらず、新たなプロトコルでEBMに基づく有効な治療法を確立する必要がある。本研究グループは救急医療の最前線で診療しており、軽度低体温療法開始の時間限界である受傷後6時間以内をクリアできる。我々の事前研究では本療法により良好な結果が得られており、患者および家族の益するところは大きい。また、本治療法は初期には集中治療の必要性等により医療費が高額となるが、長期的・総合的に従来の治療法と比較すれば、本治療法の方が安くなる可能性もあるので、本研究で費用効果効率も検討する。

各参加施設におけるバラツキをなくして良質のデータを得るために、徹底した全身管理（人工呼吸、スワン・ガンツカテーテルによる循環管理、頭蓋内圧測定など）を含む治療法の統一化を図り、本年度は24時間対応可能な体制作りを完了した。また、臨床治験のため各施設の臨床治験委員会または倫理委員会の認可を得る必要があり、これに時間を要した。本年度はシステムの立ち上げを行いプロトコルが順調に実施でき、患者の安全性に問題を生じないことが確認できた。2年目には150症例を、3年目には残りの症例を集めデータの解析と報告を行う。

## A. 研究目的

急性重症脳障害、特に頭部外傷患者で受傷後超急性期（3～6時間以内）に軽度低体温（32～34℃）療法を開始すれば、患者の予後が著明に改善される可能性が高い。これを多施設・無作為・対照・臨床研究（RCT）で実施し、新しい医療技術を開発して国民の保健に資するとともに、その成果を世界に向けて発信することを目的とする。

頭部外傷、くも膜下出血、脳内出血、脳梗塞などの重症脳障害の予後は悪く、従来の治療法では限界があり、予後を著明に改善する治療法の開発が急務である。軽度低体温療法が有効なことは基礎（動物）実験で証明されており、臨床への応用が始まっているが、実験動物と人間の違いを配慮した治療法の検討がなされておらず、新たなプロトコルでEBMに基づく有効な治療法を確立する必要がある。本研究グループは救急医療の最前線で診療しており、軽度低体温療法開始の時間限界である受傷後6時間以内をクリアできる。我々の事前研究では本療法により良好な結果が得られており、QOLを高めて社会復帰した症例も多く、患者および家族の益するところは大きい。また、本治療法は初期には集中治療の必要性等により医療費が高額となるが、長期的・総合的に従来の治療法と比較すれば、本治療法の方が安くなり、費用効果効率も優れているとの研究報告もある。

また、本治療法をEBMとして確立して諸外国に発信できれば、日本の臨床

研究の評価も得られ、今後創薬等でも日本のデータの信頼性が高まり、益することが多いと思われる。

本年度は各参加施設でのバラツキをなくするために、徹底したプロトコルの作成と診療現場での本治療法の統一化を図り、100症例を目標にデータを集積した。2年目には150症例を、3年目には残り症例を集め、データの解析と報告を行う。

## B. 研究方法

重症頭部外傷患者（グラスゴー・コーマ・スケール、 $4 \leq \text{GCS} \leq 8$ ）300例を対象に、多施設（協力病院を含む）、無作為、対照、臨床試験（RCT）とし、初年度に100例、次年度に150例、最終年度に50例を目標に実施する。重症頭部外傷症例を選んだ理由は受傷時刻が最も明白な傷病であり、治療開始時間が3～6時間以内に限定（基礎研究結果）されているためである。本臨床研究でその有効性を立証できれば、脳卒中で検討する。300症例を目標数として以下の4群に分ける。背景麻酔のミダゾラム・非麻薬性鎮痛薬・麻薬（M群）の2群を終了後に中間解析を行い、有意差が得られなければドロペリドール・フェンタニール（NLA群）の2群を実施する。

1) 対照軽微低体温M群（50例）：背景麻酔をミダゾラム・非麻薬性鎮痛薬・麻薬とし、最低72時間は軽微低体温～常温（血液温35.5～37.0℃）とし、以後も極力常温を維持する。

- 2) 軽度低体温M群 (100例) : 背景麻酔をミダゾラム・非麻薬性鎮痛薬・麻薬とし, 最低72時間は体温を軽度低体温 (血液温 32.0 ~ 34.0°C) とし, その後極力常温を維持する.
- 3) 対照軽微低体温NLA群 (50例) : 背景麻酔をドロペリドール・フェンタニールとし, 最低72時間は軽微低体温~常温 (血液温 35.5 ~ 37.0°C) とし, 以後も極力常温を維持する.
- 4) 軽度低体温NLA群 (100例) : 背景麻酔をドロペリドール・フェンタニールとし, 最低72時間は軽度低体温 (血液温 32.0 ~ 34.0°C) とし, その後極力常温を維持する.

M群の150例終了後の中間解析で有意差が得られれば, 効果が認められた群の体温管理下にM群 (75例), NLA群 (75例) で比較検討する.

研究代表者と分担者間で研究プロトコルを推敲した後, 大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) のホームページを作成し, 常時インターネットでアクセスできるようにした. 患者の振り分けは, 疫学の専門家 (大橋担当) が行い, RCTで実施し, 施設間のバラツキを無くするために, 各群を均等割り振りできる方法をとった.

本臨床研究を安全に実施するために各種モニターを使用する. 脳血流・代謝バランスや心拍出量をモニターすることは本研究の成否にもかかわるので, それぞれ脳循環・代謝指標の連続測定装置と連続心拍出量測定装

置を賃借し, そのカテーテルとイントロデューサを各施設に配布した. 被験者の血液 (動脈血, 内頸静脈血) と脳脊髄液を低体温前, 1日, 復温前, 復温 2日以内に少量採取して-40°Cに保存した. 内頸静脈血液温 (脳温) または膀胱温, 血圧, 心拍出量, 内頸静脈血酸素飽和度 (各施設で測定), 神経毒性を示すグルタミン酸とアスパラギン酸 (高速液体クロマトグラム使用; 方法確立済み, 前川担当), ラジカルの一酸化窒素酸化物 ( $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ , 装置現有, 前川担当), ラジカルのニトロチロシン (申請のニトロチロシン・アナライザー使用) と 8-OHdG (荻野担当), 各種サイトカイン (ビーズ・アレイ装置使用, 前川担当) の測定法を確立した. 熱ショック蛋白 (測定委託) の測定系は確立中である. 予後評価は3ヶ月後および6ヶ月後に, 無作為化のために治療内容を知らない医師がグラスゴー・アウトカム・スケール (GOS) で評価する. 当該年度終了後, 目標症例数終了後, または統計学的に有意差が出た時点で本法の医療経済評価を行う (武澤担当).

最終年度にはキーオープンして統計処理 (大橋担当) を行い, 結果をまとめて厚生労働省に報告するとともに, 国際学会で発表し, 英文誌にも投稿する. また, 本研究に関するシンポジウム (平成15年度) と国際シンポジウム (平成16年度) を開催する予定である.

(倫理面への配慮)

1) 本臨床研究はヘルシンキ宣言

(2000年エジンバラ世界医師会総会にて修正)の精神に基づいて実施する。本RCTを実施するにあたり、被験者または代諾者の同意のもと、被験者のプライバシー及び尊厳を守った上で行う。また、プロトールは本RCT参加施設に設置された治験・臨床研究審査委員会等の審査を受け、了承を得られた施設で開始した。被験者または代諾者には本RCTについて分かり易く説明した文書にてその利益・不利益について説明するとともに、他の治療法についても説明を行い同意を文書にて得ている。

2) 本RCTの登録時間限界が頭部外傷受傷後6時間以内となっており、かつ重篤な意識障害症例が対象となるので、代諾者に連絡が取れない場合には複数の医師が対象者になり得ると判断した時点で登録して治療を開始する。その後代諾者に連絡できてインフォームドコンセントを取れば、継続して本RCTに参加していただく、いわゆる”Waiver of consent”も採用している。この方法は米国で前回同様のRCTが行われた時にも使われている。

3) Good Clinical Practice (GCP)に基づいて本臨床研究を行うために、独立モニタリング委員会を置いている。この委員会は安全性に関して研究計画の変更、研究の継続・中止・中断を提言できる。UMINの使用に関しても最も厳密なデータの取り扱いができる方法を取り、個人の識別ができないものとしている。

## C. 研究結果

### 1) 研究組織の立ち上げ

厚生労働省から本研究の採択を受けた後、平成14年9月に第1回班会

議を開催し分担研究者に集まり、今後の研究計画について話し合った。本臨床研究では3年間で300症例の重症頭部外傷患者(受傷6時間以内)を対象にしているため、多施設にわたって遂行することが必須となっている。主任研究者と分担研究者の施設以外に協力研究者および施設を募ったところ、協力研究者施設が45施設(うち低体温実施施設37施設)となった。各施設の部署から研究責任者と実施責任者を選出してもらい、平成14年10月に第2回班会議および第1回全体会議を開催した。

### 2) 無作為対照臨床研究(RCT)計画書の作成

過去10年間以上の低体温療法の経験をもとに、米国のくも膜下出血患者に対する軽度低体温療法のプロトコール(IHAST II)なども参考にして、本RCTの研究計画案を作成後、全国37施設の臨床研究責任者と実施責任者で全体会議を開催し、最終計画書を作成した。臨床データの質の保証を得るために、1分毎の心拍出量と脳灌流血酸素飽和度・温度を計測して保存できるプログラムを開発し、各施設に配布した。

### 3) 患者の登録および割り付け、データの入力について

頭部外傷受傷6時間以内の割り付け、登録、軽度(32.0~34.0℃)または軽微(35.5~37.0℃)の低体温を実施する必要があるために、大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)の協力を得て、ホームページを立ち上げ、本RCTのデータ収集を行うシステムを確立し使用を始めている。

### 4) 効果判定

効果判定は3ヶ月後と6ヶ月後のグラスゴー・アウトカム・スケール

(GOS)で治療内容を知らない医師が行う。脳脊髄液、血液、尿を少量採取して神経生化学的にも本RCTの効果を判定するが、一般生化学項目以外にグルタミン酸、アスパラギン酸、各種サイトカイン (IL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$ 、IFN $\gamma$ 、IL-6、IL-8、IL-10)、ラジカル関連物質 (NO $_2^-$ 、NO $_3^-$ 、ニトロチロシン)、カテコールアミン (ドパミン、ノルエピネフリン、エピネフリン)、ニューロンスペシフィックエノラーゼの測定系は確立できた。ヒートショック蛋白の測定系は現在確立中で、一種類は近日中に確立できる。

#### 5) 現在の状況

低体温実施施設が37施設となり、全体の調整に時間を要したが、現在全ての準備を完了して症例登録を始めている。一部の施設で倫理委員会、治験・臨床研究審査委員会等の承認を待っている。

#### D. 考察・結論

当研究は重症頭部外傷患者300例に対して、対照軽微低体温 (35.5~37.0) に対して、軽度低体温 (32.0~34.0°C) をミダゾラム・非麻薬性鎮痛薬・麻薬麻酔下、またはニューロレプト麻酔下で比較するものであり、平成14年度は5例の登録があった。全国37施設で発症6時間以内の超急性期にエントリーし、症例の割付は24時間体制でセキュリティの厳密な管理が必要なために大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) を利用した。1月始めからの登録であったため、解析などは行われていない。また、生体試料については特殊項目の測定方法は確立した

が、協力施設から試料が出ていないため、一般生化学分析項目のみが実施施設で測定されている状況である。

平成14年度は、研究計画書の作成と協力施設の倫理委員会および臨床研究審査委員会などの承認を得られたことおよび、24時間体制の症例の割付などネットワークを確立することが主要な実施項目となった。内頸静脈血温 (脳温)・酸素飽和度、および心拍出量を1分毎に測定・保存するプログラムを開発・実働させ、生化学分析についても、機器の整備および分析方法を確立できた。さらに15年度初めには、ヒートショック蛋白の分析を確立できる状況である。

平成15年~16年で残りの症例数をこなして解析することを目標とし、主任研究者、分担研究者、および臨床研究実施チームにより、研究を強力に推進している。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 木下浩作、林 成之 : 蘇生後脳症に対する脳低温療法 ; 堀 進悟編 ERにおける循環器疾患の管理、救急医学 26 : 1326-1329、2002

2) 木下浩作、林 成之 : 脳低温療法におけるビタミン・微量元素 救急・集中治療 14 : 923-930、2002

3) Nagao K, Hayashi N, Kanmatsuse K, Kikuchi S, Ohuba T, Takahashi H : An early and complete reperfusion strategy for acute myocardial infarction using fibrinolysis and subsequent transluminal therapy--The FAST trial. Circ J 66(6):576-82、2002

4) 河井信行、中村文洋、長尾省吾 :  
脳虚血に対する低体温療法、脳神経外科 30(12) : 1273-1283、2002

2. 学会発表

1) Hidehiko Kushi, Takeshi Saito, Keika Makino, Nariyuki Hayashi : IL-8 is a key mediator of neuroinflammation after traumatic brain injury. 32<sup>nd</sup> Critical Care Congress, San Antonio, Jan. 28-Feb2, 2003, Critical Care Medicine 30(12:suppl.) : A82, 2003

2) Kotaro Kaneda, Hisaki Yamashita, Shunji Kasaoka, Kiyoshi Okabayashi, Tsuyoshi Maekawa : Assessment of secondary myocardial injury in acute stroke. 32<sup>nd</sup> Critical Care Congress, San Antonio, Jan. 28-Feb2, 2003, Critical Care Medicine 30(12:suppl.) : A82, 2003

3) Yasutaka Oda, Takeshi Inoue, Ryosuke Tsuruta, Shunji Kasaoka, Susumu Yamashita, Jun Wakatsuki, Noriyasu Morikage, Kiyoshi Okabayashi, Tsuyoshi Maekawa : Extreme elevation of interleukin 6 and 8 in cerebrospinal fluid in cardiopulmonary resuscitated victims. 32<sup>nd</sup> Critical Care Congress, San Antonio, Jan. 28-Feb2, 2003, Critical Care Medicine 30(12:suppl.) : A121, 2003



## 研究計画書

「超急性期軽度低体温療法による重症脳障害患者の

予後改善戦略と医療費評価」

多施設無作為対照臨床研究

(Ver. 2.0)

2002年11月25日

BHYPO

平成14年度厚生労働科学研究

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業研究班

# 「超急性期軽度低体温療法による重症脳障害患者の 予後改善戦略と医療費評価」 多施設無作為対照臨床研究

主任研究者

前川剛志

山口大学医学部教授 生体侵襲医学講座

## 研究要旨

急性重症脳障害、特に頭部外傷患者で受傷後超急性期（3～6時間以内）に体温の上昇を抑制し、軽度低体温（32～34℃）療法を開始すれば、患者の予後が著明に改善される可能性が高い。これを多施設・無作為・対照・臨床研究（RCT）で実施し、新しい医療技術を開発して国民の保健に資するとともに、その成果を世界に向けて発信することを目的とする。

重症頭部外傷の予後は悪く、従来の治療法では限界があり、予後を著明に改善する治療法の開発が急務である。軽度低体温療法が有効なことは基礎（動物）実験で証明されており、臨床への応用が始まっているが、実験動物と人間の違いを配慮した治療法の検討がなされておらず、新たなプロトコルでEBMに基づく有効な治療法を確立する必要がある。本研究グループは救急医療の最前線で診療しており、軽度低体温療法開始の時間限界である受傷後6時間以内をクリアできる。我々の事前研究では本療法により良好な結果が得られており、患者および家族の益するところは大きい。また、本治療法は初期には集中治療の必要性等により医療費が高額となるが、長期的・総合的に従来の治療法と比較すれば、本治療法の方が安くなる可能性もあるので、本研究で費用効果効率も検討する。

各参加施設におけるバラツキをなくして良質のデータを得るために、徹底した全身管理（人工呼吸、スワン・ガンツカテーターによる循環管理、頭蓋内圧測定など）を含む本治療法の統一化を図り、本年度は100症例を目標にデータを集積する。2年目には150症例を、3年目には50症例を集め、データの解析と報告を行う。

## 目 次

I. 研究組織	3 頁
II. プロトコール	7 頁
III. 登録症例用報告書	21 頁
IV. 重篤な有害事象報告書	43 頁
V. 倫理委員会申請資料	45 頁
VI. 内規	57 頁
VII. 臨床研究参加施設および協力研究者一覧	59 頁
VIII. ワーキンググループ	63 頁

超急性期軽度低体温療法による重症脳障害患者の予後改善戦略と医療費評価  
—多施設無作為対照臨床研究—

## I. 研究組織

## 研究組織

### <主任研究者>

前川剛志 山口大学医学部教授 生体侵襲医学

### <分担研究者>

林 成之 日本大学医学部教授 救急医学  
荻野景規 金沢大学大学院医学系研究科教授 環境生態医学  
武澤 純 名古屋大学大学院医学研究科教授 生体管理医学  
長尾省吾 香川医科大学教授 脳神経外科学  
大橋靖雄 東京大学大学院医学系研究科教授 生物統計学

---

### <事務局>

役割：研究の統括を行う。

主任研究者 前川剛志 山口大学医学部生体侵襲医学  
岡林清司 山口大学医学部生体侵襲医学  
笠岡俊志 山口大学医学部附属病院先進救急医療センター  
山下 進 山口大学医学部附属病院先進救急医療センター  
上田正子 山口大学医学部生体侵襲医学

### <企画委員会>

役割：施設の選定、研究プロトコールの作成、修正を行う。

委員長 林 成之 日本大学医学部救急医学  
前川剛志 山口大学医学部生体侵襲医学  
長尾省吾 香川医科大学脳神経外科学  
武澤 純 名古屋大学大学院医学研究科生体管理医学  
荻野景規 金沢大学大学院医学研究科環境生態医学  
大橋靖雄 東京大学大学院医学系研究科生物統計学  
福岡敏雄 名古屋大学大学院医学研究科生体管理医学

## <allocation center (割付けセンター)>

役割：対象症例の登録と症例割付け及びデータ管理、報告窓口の役割を担う。  
24 時間体制の迅速な割付けのため、大学医療情報ネットワーク（UMIN）との協力のもと、個人情報に配慮した暗号通信システムでのセキュリティー登録体制を確立する。患者のプライバシーの保護のためのアクセス制限、研究者 I D、パスワードの発行・管理等を統括する。

委員長 大橋靖雄 東京大学大学院医学系研究科生物統計学  
木内貴弘 東京大学医学部附属病院中央医療情報部  
市原清志 山口大学医学部保健学科病態検査学

## <データ解析委員会>

役割：中間解析を含めた研究データの解析、バイアスの検証を行う。

委員長 大橋靖雄 東京大学大学院医学系研究科生物統計学  
市原清志 山口大学医学部保健学科病態検査学

## <検体分析データ処理委員会>

役割：各種検体の分析と解析を行う。

委員長 荻野景規 金沢大学大学院医学系研究科環境生態医学  
神林康弘 金沢大学大学院医学系研究科環境生態医学  
岡林清司 山口大学医学部生体侵襲医学  
池本ひとみ 山口大学医学部生体侵襲医学  
長尾 建 日本大学医学部救急医学  
木下浩作 日本大学医学部救急医学  
小倉真治 香川医科大学附属病院救命救急センター  
中井 彰 山口大学医学部大学院応用医工学部生体シグナル解析医学  
藤田 基 山口大学医学部附属病院先進救急医療センター

## <症例報告書作成委員会>

役割：症例報告書の雛形作成および修正。

委員長 前川剛志 山口大学医学部生体侵襲医学  
林 成之 日本大学医学部救急医学  
福岡敏雄 名古屋大学大学院医学研究科生体管理医学  
山下 進 山口大学医学部附属病院先進救急医療センター

## 〈プロトコール遵守監視委員会〉

役割：定期的な施設訪問を行い、報告を求める事によりプロトコール遵守の実態を把握する。重大なプロトコール違反や、理由の明らかでない study 外の実施などが明らかになった施設に対して研究施設からの除外を勧告する。

委員長	林 成之	日本大学医学部救急医学
	木下浩作	日本大学医学部救急医学
	長尾省吾	香川医科大学脳神経外科学
	小倉真治	香川医科大学附属病院救命救急センター
	前川剛志	山口大学医学部生体侵襲医学
	岡林清司	山口大学医学部生体侵襲医学

## 〈独立モニタリング委員会〉

役割：試験は Good Clinical Practice (GCP) に基づいて実施するが、安全性に関して研究計画の変更、研究の継続・中止・中断を提言する。

委員長	片岡喜由	愛媛大学名誉教授
	桐野高明	東京大学医学部脳神経外科学
	島崎修次	杏林大学医学部救急医学講座
	田村 晃	帝京大学医学部脳神経外科学
	成富博章	国立循環器病センター内科脳血管部門

## 〈医療費評価委員会〉

役割：重症脳障害患者における超急性期軽度低体温療法の医療費評価を行う。

委員長	武澤 純	名古屋大学大学院医学研究科生体管理医学
	前川剛志	山口大学医学部生体侵襲医学
	福岡敏雄	名古屋大学大学院医学研究科生体管理医学
	山下 進	山口大学医学部附属病院先進救急医療センター

## 〈データセンター〉

役割：各施設において収集されたデータを受け取り管理する。

設置場所：山口大学医学部附属病院先進救急医療センター  
治験管理センター

超急性期軽度低体温療法による重症脳障害患者の予後改善戦略と医療費評価  
—多施設無作為対照臨床研究—

## Ⅱ. プロトコール



## 項 目

1. 緒言
2. 目的
3. 対象
4. 臨床研究デザイン
5. 症例の登録および割付け
6. 軽度低体温療法および対照軽微低体温療法の手技
7. 患者管理規定と他の治療
8. 評価
9. End point
10. 中止または脱落
11. 目標症例数
12. 研究期間
13. データの提出
14. 統計解析
15. インフォームド・コンセント
16. 被験者の安全を確保するための事項
17. 費用負担と補償
18. 中間解析
19. 研究の質の保証
20. 研究計画書の改訂
21. 研究全体の中止
22. 問い合わせ先

## 1. 緒言

急性重症脳障害、特に頭部外傷患者で受傷後超急性期（3～6時間以内）に体温上昇を抑制すれば、患者の予後が著明に改善される可能性が高い。さらに、正常体温以下にまで体温を下げる治療法である軽度低体温（32～34℃）療法を開始すれば、更なる効果が期待できる。これを多施設・無作為・対照・臨床研究（RCT）で実施し、新しい医療技術を開発して国民の保健に資するとともに、その成果を世界に向けて発信することが重要である。

頭部外傷、くも膜下出血、脳内出血、脳梗塞などの重症脳障害の予後は悪く、従来の治療法では限界があり、予後を著明に改善する治療法の開発が急務である。軽度低体温療法の有効性については基礎（動物）実験で証明されており、臨床への応用が始まっているが、実験動物と人間の違いを配慮した治療法の検討がなされておらず、新たなプロトコールでEBMに基づく有効な治療法を確立する必要がある。本研究グループは救急医療の最前線で診療しており、軽度低体温療法開始の時間限界である受傷後6時間以内をクリアできる。我々の事前研究では本療法により良好な結果が得られており、QOLを高めて社会復帰した症例も多く、患者および家族の益するところは大きい。また、本治療法は初期には集中治療の必要性等により医療費が高額となるが、長期的・総合的に従来の治療法と比較すれば本治療法の方が安くなり、費用効果効率も優れているとの研究報告もある。

また、本治療法をEBMとして確立して諸外国に発信できれば、日本の臨床研究の評価も得られ、今後創薬等でも日本のデータの信頼性が高まり、益することが多いと思われる。

本年度は各参加施設でのバラツキをなくすために、徹底したプロトコールの作成と診療現場での本治療法の統一化を図り、データを集積する。

## 2. 目的

重症頭部外傷患者に対する軽度低体温療法（脳低温療法）の有用性と適正な患者管理方法について、積極的に体温上昇を抑制する軽微低体温療法を対照として多施設無作為対照臨床研究（RCT）で検証する。また本治療法の医療経済上の利点を検証する。

## 3. 対象

重症頭部外傷患者（グラスゴー・コーマ・スケール、 $4 \leq \text{GCS} \leq 8$ ）

### A. 選択基準

- (1) 重症頭部外傷症例で、初診時のグラスゴー・コーマ・スケール、 $4 \leq \text{GCS} \leq 8$ の患者。但しM6の場合は除く（受傷後5時間以内にこの適応となった場合も含む。）

- (2) 受傷時刻が特定可能で 6 時間以内に軽度低体温療法 (32.0~34.0℃) あるいは軽微低体温療法 (35.5~37.0℃) が可能な患者。(軽度低体温群では 6 時間以内に 35.5℃まで体温を下げることを必要条件とする。)
- (3) 年齢 15 歳以上、70 歳未満。
- (4) 性別は問わない。
- (5) 家族または代諾者から文書による同意取得が可能な患者、または“Waiver of consent policy”を満たす患者。

(注) 本臨床研究における“Waiver of consent policy”とは。

救命救急患者で本人の意識レベルが悪く、また家族等の代諾者と連絡が取れないためにインフォームド・コンセントが得られないが、この RCT の適応基準を満たす場合を言う。その後代諾者と連絡が取れた時点でインフォームド・コンセントが得られれば本研究を続行し、得られなければその時点で中止する。本研究では、重症頭部外傷の際に有害とされる高体温を早期から積極的に抑制することが前提であるため、患者にとって不利益を生じない点から“Waiver of consent policy”が採用できる。

## B. 除外基準

### 1) 全身性のもの

- (1) 出血性ショックなど、他部位の損傷により収縮期血圧が 90mmHg 以上に保てない場合。
- (2) 導入前の血小板数が 50,000/mm<sup>3</sup> 未満の場合。
- (3) 軽度低体温療法に耐えられないと判断される重篤な肝疾患を持つ患者。
- (4) 軽度低体温療法に耐えられないと判断される重篤な心不全を持つ患者。
- (5) 軽度低体温療法に耐えられないと判断される重篤な不整脈を持つ患者。
- (6) 急性心筋梗塞の所見がある患者。
- (7) 妊娠または妊娠の疑いがある患者。
- (8) 泥酔状態にある患者。

### 2) 頭部外傷に関連するもの

- (9) 開放性脳損傷 (重症例) 患者
- (10) 急性硬膜外血腫等で手術により予後良好と予測できる患者

### 3) その他

- (11) 家族または代諾者が本研究への参加を拒否した場合。
- (12) その他、主治医が不適格と判断した患者。

## C. 来院時低体温症例の扱い

- (1) 30.0℃ (深部温) 未満の症例は除外する。
- (2) 30.0℃以上の症例は pre-registration を行う。  
35.5℃を目標に復温を開始し、インフォームドコンセントを得る。
- (3) Registration 後、軽度低体温群に割り振られれば可及的に管理指針に従って 32.0~34.0℃に維持する。
- (4) 対照軽微低体温群に割り振られれば可及的に管理指針に従って 35.5~37.0℃に復温し、維持する。

#### 4. 臨床研究デザイン

多施設、無作為、対照、臨床研究（RCT）とする。

#### 5. 症例の登録および割付け

登録・ランダム化は、UMIN（大学病院医療情報ネットワーク）のインターネット医学研究データセンターのバックアップを受けて、24 時間体制のオンラインで行う。選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない対象候補患者が入院した場合、直ちに患者の性別、年齢、GCSをもって pre-registration を行う。UMIN より仮の症例登録番号が配布される。その後、高体温をきたさないよう積極的に体温管理しながらインフォームドコンセントを得る努力をする。インフォームドコンセントが得られた時点で registration を行う。受傷後 2 時間以内に家族または代諾者と連絡がとれなかった場合には waiver of consent policy を採用し、registration を行う。治療群の割付けは、対象例をランダムに年齢、施設、重症度(GCS)、性別に関して最小化法で 2 群の平衡をとりながら行う。対象の割付けは同一の麻酔方法のもとに以下の 2 群とする。

1) Primary Research; 背景麻酔をミダゾラム・非麻薬性鎮痛薬（M 群）で以下の 2 群に分類する。

- ・ 対照軽微低体温M群（50例）

高体温を防ぐとともに最低72時間は軽微低体温～常温（血液温35.5～37.0℃）とし、以後も極力常温を維持する。

- ・ 軽度低体温M群（100例）

最低72時間は体温を軽度低体温（血液温32.0～34.0℃）とし、その後極力常温を維持する。

2) Secondary Research;

(1) Primary Researchの検討で 2 群間に有意差が得られなかった場合。

- ・ 対照軽微低体温NLA群（50例）：

高体温を防ぐとともに最低72時間は軽微低体温～常温（血液温35.5～37.0℃）とし、以後も極力常温を維持する。

- ・ 軽度低体温NLA群（100例）：

最低72時間は軽度低体温（血液温32.0～34.0℃）とし、その後極力常温を維持する。

(2) Primary Researchの検討で 2 群間に有意差が得られた場合。

背景麻酔をM群（75例）とNLA群（75例）の2群とし、効果が認められた群の体温管理下に維持する。