

10030476

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15年度 総括研究報告書

主任研究者 前川剛志

平成16(2004)年 3月

目 次

I. 総括研究報告	2～5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. 分担研究報告	6～23頁
1) 重症脳障害患者生体試料からのニトロチロシン分析 (荻野景規)	
2) 重症脳障害患者に対する軽度低体温療法装置の評価とコンピュータ ソフトの開発、および軽度低体温の効果について (林 成之)	
3) 頭部外傷患者に対する軽度低体温療法に関する経済分析 －新知見をふまえた再検討－ (武澤 純、福岡敏雄)	
II. 資料	25～109頁
資料1) 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－」(高次脳機能評価項目追加)	
資料2) 体温管理、全身管理把握システムの処理データ	
資料3) 軽度低体温療法による神経化学的、免疫学的変化 －神経学的予後の良否による違い－	
資料4) 重症頭部外傷患者に対する軽度低体温療法に関するアンケート調査結果	
資料5) 参考資料	
III. 研究成果に関連する刊行一覧	111～137頁

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。

昨年度の低体温実施37施設からエントリー症例数を増すために、3協力施設を追加して40施設とした。プロトコールについては高次脳機能検査の項目を決定し、グラスゴー・アウトカム・スケールだけでなく、より詳細に予後評価を表すことができるものとなった。

本年度は57例の登録があり平成14年度と併せて62例となった。各症例について徹底した全身管理を行い、肺動脈血液温、内頸（脳）静脈血液温、心機能、心拍出量と全身酸素消費量のバランス、脳血流量と脳酸素消費量のバランスなどを1分毎に測定し、各協力施設における症例に対する全身管理レベルを把握し、良質なデータを確保している。これらの生データを特殊なコンピュータプログラムを利用して処理し、16症例分を解析した。また、ワーキンググループによる脳脊髄液、血液中のラジカル関連物質とサイトカイン等による予後評価も行うが、本年度は物質の測定系を全て確立し、実際のサンプルの測定を始めている。キーオープンをしていないので、軽度低体温による効果は分からないが、神経学的予後の良否では有意差が予測される。

分担研究者の荻野景規は、サンプルの前処理による人工的ニトロ化が発生しないニトロチロシンの新しい測定系を確立した。また、林成之らは脳低温（軽度低体温）療法を実施する場合に胸腹部、背部、大腿部に貼付するデバイスの方が上下から全身を包むマットより熱交換効率が良いことを実証した。また、32～34℃の軽度低体温導入・維持のためのコンピュータソフトを開発し、34℃になれば生体のエネルギー代謝の基質がブドウ糖から脂質に変換することを明らかにした。分担研究者の武澤純と研究協力者の福岡敏雄は米国のシステムティックレビューとメタ分析をふまえた頭部外傷患者に対する軽度低体温療法の経済分析を行った。その予後改善効果は経済効果に見合うものであることが示唆されるとし、本RCTでも抽出症例で経済効果を評価することとした。

さらに、2000年度から2002年度（本RCT開始前まで）の重症頭部外傷患者（GCS 3を含む8までの症例）に対する軽度低体温療法に関するアンケート調査を行い、本研究実施前の症例についての各施設での施行状況についても検討した。

(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。

(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）として実施する。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（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）を背景麻酔とする2群を実施する。

・対照軽微低体温M群（50例）：背景麻酔をミダゾラム・非麻薬性鎮痛薬または麻薬とし、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。
・軽度低体温M群（100例）：背景麻酔をミダゾラム・非麻薬性鎮痛薬または麻薬とし、最低72時間は体温を軽度低体温（血液温32.0～34.0℃）とし、その後極力常温を維持する。

・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℃）とし、以後も極力常温を維持する。
・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℃）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・統計の専門家（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（プロトコル；資料1）。

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申請した。被験者の血液（動脈血、内頸静脈血）と脳脊髄液、尿を低体温前、1日、復温前、復温2日以内に少量採取して後の分析に供する。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；装置現有、前川担当）、ラジカルの一酸化窒素酸化物（ NO_2^- 、 NO_3^- 、装置現有、前川担当）、ラジカルのニトロチロシン（ニトロチロシン・アナライザー使用、荻野担当）と8-OHdG（前川担当）、各種サイトカイン（ビーズ・アレイ装置使用、前川担当）、および熱ショック蛋白（エライザ法、前川担当）を測定する。予後評価は6ヶ月後の高次脳機能、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）。

（結果と考察）

1) 研究協力施設の追加 平成14年度の45協力研究施設のうち低体温実施施設が37施設であった。エントリー症例数を増すために、症例のある3協力施設を追加して40施設とした。

2) 無作為対照臨床研究（RCT）の平成15年度の実施状況

低体温実施施設が40施設となり、倫理委員会、治験・臨床研究診査委員会等の承認も5施設を除き完了し、平成14年度の5例を含めて平成16年3月末日までに72例のエントリーがあった。順次サイトビジットを実施し、症例の追加を促している。

3) 症例の登録およびデータの入力

大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）を利用した登録は頭部外傷発症6時間以内

と言う厳しい条件にも順調に対応できており、特別なトラブルは発生していない。

4) 協力施設間の全身管理レベルの把握と良質なデータの確保

重症頭部外傷患者では十分な脳血流量が得られなければ脳温貯留現象が起こり、脳障害を助長する。本RCTでは徹底した全身管理（人工呼吸、スワン・ガンツカテーテルによる循環管理、内頸静脈カテーテルによる脳温と脳循環・脳酸素消費量バランスのモニターなどによる）を行い、肺動脈血液温、内頸（脳）静脈血液温、心機能、心拍出量と全身酸素消費量のバランス、脳血流量と脳酸素消費量のバランスなどを1分毎に測定し、各協力施設における症例に対する全身管理レベルを把握し、良質なデータを確保すべく努力している。平成15年度はこれらの生データを特殊なコンピュータプログラムを利用して処理し、16症例分を解析した（資料2）。

5) 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）で行うとともに、6ヶ月後の高次脳機能検査（簡易型知的機能検査、Tail Making Test、言語流暢性検査）を行っている。また、脳脊髄液、血液、尿を少量採取して神経生化学的、免疫学的に本RCTの効果を判定する。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（ $\text{TNF}\cdot\alpha$ 、IL-6、IL-10、IL-8、GM-CSF、 $\text{IFN}\gamma$ ）、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）、ニューロン特異性エノラー

ぜ、ヒートショック蛋白、および8-OHdGの測定系は全て確立でき、患者の検体を順次測定している。キーオープンしていないので、軽度低体温による効果は分らないが、神経学的予後の良否では有意差のあることが予測される結果であった（資料3）

6) 低体温デバイスと体温調節プログラムの改良（分担研究報告；林 成之）

班員の林成之らは脳低温（軽度低体温）療法を実施する場合に胸腹部、背部、大腿部に貼付するデバイスの方が上下から全身を包むマットより熱交換効率が良いことを実証した。また、32～34℃の軽度低体温導入・維持のためのコンピュータソフトを開発した。そして34℃になれば生体のエネルギー代謝の基質がブドウ糖から脂質に変換することを明らかにした。

7) 医療評価（分担研究報告；武澤 純）

2003年米国より出されたシステマティックレビューでメタ分析が行われているが、対象となった過去の研究の多くは、必ずしもその質が高くないと評価された。本RCTにおける医療費評価を行うのに先立ち、比較的信頼性が高いとされるMcIntyreらのシステマティックレビューの結果を用いて経済分析を行った。その結果、頭部外傷患者に対する軽度低体温療法の予後改善効果は経済効果に見合うものであることが示唆されたので、本RCTでも平成16年度に抽出症例を用いて経済効果を評価することとした。

8) 本RCT開始前症例のアンケート調査

本RCT協力施設のうち24施設の2000年度から2002年度（本RCT開始前まで）の重症

頭部外傷患者（GCS 3を含む8までの症例）に対する軽度低体温療法に関するアンケート調査結果を得た。各年で56例、50例、57例施行され、その予後はGOSでMD・GRが38%、D・VS・SDが62%であった。低体温導入目標時間で6時間以内が73%、維持期間で72時間が53%であり、各種の鎮静薬・鎮痛薬が使用され、筋弛緩薬はほとんどの施設で使用されていた。また、種々の感染対策がとられ、対応に工夫がみられた（資料4）。

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）
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—」

重症脳障害患者生体試料からのニトロチロシン分析
分担研究者：荻野景規、金沢大学大学院医学系研究科 教授

（研究要旨）脳はその化学的構成の面からみると、細胞膜成分の不飽和脂肪酸や神経伝達物質であるカテコールアミンなどの容易に酸化されやすい物質を豊富に含んでおり、活性酸素種の異常発生が起こるような場合には、それによる障害を受けやすい環境下にある。実際、脳虚血、アルツハイマー病やパーキンソン病などの中枢神経疾患においてはその髄液中に高レベルのニトロチロシンが存在するという報告がある。重症頭部外傷患者においても活性酸素種の異常発生が起こり、髄液中のニトロチロシン発生の増加が十分に考えられる。

生体試料を用いたニトロチロシンの測定は抗ニトロチロシン抗体を用いた免疫（組織）化学的手法や Western blot で、そして遊離ニトロチロシンやタンパク質内のニトロチロシンはアミノ酸への分解により高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定されてきた。しかしながら、免疫化学的手法による測定結果と HPLC による測定結果が必ずしも一致しないことや、試料を酸性条件下で処理することによる人工的ニトロ化が発生するなどの問題点が多い。そこで、人工的ニトロ化が発生しない生体試料分析方法の改善と、より高い特異性と感度を有する検出方法が必要である。本研究では HPLC と多電極よりなる電気化学検出器を用いることにより、生体資料を測定する方法を確立することを目的とした。また生体試料のタンパク質の回収率や分析条件のさらなる改善を行うことにより、頭部外傷患者の髄液や血清中ニトロチロシンを測定し、測定法の確立だけではなく脳挫傷におけるニトロチロシン発生機序を解明し、活性酸素及び活性窒素種の発生意義を検討し、軽度低体温療法の効果を検討する。

背景と目的

活性酸素種及び活性窒素種のスーパーオキシド (O_2^-) と一酸化窒素 (NO) の反応物としてのペルオキシナイトライト (ONOO⁻) はその反応性の強さから、核酸、タンパク質、脂質といった生体分子を修飾することが知られており、特に、タンパク質の構成成分であるアミノ酸のチロシンを容易にニトロ化し、情報伝達を攪乱させ、種々の病態に関与している。ニトロチロシンの検出は、ペルオキシナイトライトの発生を推測するバイオマーカーとして認識され、血中濃度の上昇は、虚血性疾患の危険因子ともなりうる。しかしながら、好中球や好酸球などのペルオキシダーゼが過酸化水素存在下で亜硝酸イオン (NO_2^-) を二酸化窒素 (NO_2) に酸化し、二酸化窒素がチロシンをニトロ化することが指摘され、ニトロチロシン発生の病態は混沌としている。

脳の酸素消費量は他の臓器に比べて極めて高いが、脳はその化学的構成の面からみると、細胞膜成分の不飽和脂肪酸や神経伝達物質であるカテコールアミンなどの容易に酸化されやすい物質を豊富に含んでおり、活性酸素種の異常発生が起こるような場合には、それによる障害を受けやすい環境下にある。実際、脳虚血、アルツハイマー病やパーキンソン病などの中枢神経疾患においてはその髄液中に高レベルのニトロチロシンが存在するという報告がある。頭部外傷においても活性酸素種の異常産生が起こり、髄液中のニトロチロシン発生の増加が十分に考えられる。

生体試料を用いたニトロチロシンの測定は抗ニトロチロシン抗体を用いた免疫（組織）化学的手法や Western blot で、そして遊離ニトロチロシンやタンパク質内のニトロチロシンはアミノ酸への分解により高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で測定されてきた。しかしながら、免疫化学的手法による測定結果と HPLC による測定結果が必ずしも一致しないことや、試料を酸性条件下で処理することによる人工的ニトロ化が発生するなどの問題点が多い。そこで、人工的ニトロ化が発生しない生体試料分析方法の改善と、より高い特異性と感度を有する検出方法が必要である。本研究では HPLC と多電極よりなる電気化学検出器を用いることにより、生体試料を測定する方法を確立することを目的とした。また生体試料のタンパク質の回収率や分析条件のさらなる改善を行うことにより、頭部外傷患者の髄液や血清中ニトロチロシンを測定し、測定法の確立だけでなく脳挫傷におけるニトロチロシン発生機序を解明し、活性酸素種及び活性窒素種の発生意義を検討し、軽度低体温療法の効果を検討する。

血清蛋白質中ニトロチロシン分析の検討

多方面で分析方法の検討を行った結果、血清のニトロチロシン分析系を以下のように決めた。血清のタンパク質量を測定し、5 mg 分の血清を使用する。これに 0.1 M 酢酸緩衝液とアセトニトリルを加え、ボルテックスで 30 秒攪拌後 4°C において 700 G で 10 分間遠心する。上清を除去後、0.1 M 酢酸緩衝液

(pH 7.2) を加え、超音波処理を行う。タンパク質量の 20% となる量の透析したプロナーゼ (Roche) を加えた後、50°C の恒温槽に入れ一晩 (12-16 時間) 置く。一晩置いたサンプルを 4°C において 2000 G で 10 分間遠心する。上清をフィルター (Milipore ; 10,000 NMWL ULTRA FREE-MC polysulfone membrane) を用いて、4°C において 2000 G で 10 分間遠心し、限外濾過する。濾過されたサンプルを HPLC (ニトロチロシン : HPLC-ECD, チロシン : HPLC-UV) を用いて分析する。HPLC-ECD の分析カラム SC-500DS カラム (3.0 mm, 5 μ m, Eicom) を使用し、移動相はリン酸二水素ナトリウム, EDTA (, アセトニトリル (2 %) を含む水溶液を使用し、流速は 500 μ L とする。HPLC-UV の分析カラムは ODS2 カラム (4.0 mm, 5 μ m, Waters) を使用し、移動相はリン酸二水素カリウムとメタノールを含む水溶液を使用し、流速は 1 mL とする。

髄液蛋白質中ニトロチロシン分析法の検討

髄液中の遊離ニトロチロシンを除くため、蛋白質を沈澱させ、また上清を取り除く条件を検討した。

髄液のタンパク質量は血清に比べてかなり低く、採取可能な容量が少ないため、全ての髄液のタンパク質量を 5 mg 分使用することができなかった。中には、髄液の容量やタンパク質量がニトロチロシンを検出するには満たない検体もあった。そこでニトロチロシンが測定可能な最低量として必要な髄液の質量を検討した結果、500 μ L と分かった。

これに様々な量のアセトニトリルを加え、蛋白質沈澱効果を検討し、アセトニトリルの場合が一番タンパク質を沈澱させることが出来た。以上のことから髄液のニトロチロシン分析系は以下のように決めた。

A. 髄液 500 μ L にアセトニトリルを加える。ボルテックスで 30 秒攪拌後、4°C において 700 G で 10 分間遠心する。上清除去後 0.1 M 酢酸緩衝液を加え、超音波処理 (output 2.6 秒) を行う。タンパク質量を測定し、タンパク質量の 20% となる量の透析したプロナーゼ (Roche) を加えた後、50°C の恒温槽に入れ一晩 (12-16 時間) 置く。一晩置いたサンプルを 4°C において 2000 G で 10 分間遠心する。上清をフィルター (Milipore ; 10,000 NMWL ULTRA FREE-MC polysulfone membrane) を用いて、4°C において 2000 G で 10 分間遠心し、限外濾過する。濾過されたサンプルを HPLC (ニトロチロシン : HPLC-ECD, チロシン : HPLC-UV) を用いて分析する。HPLC-ECD の分析カラムは SC-500DS カラム (3.0 mm, 5 μ m, Eicom) を使用し、移動相はリン酸二水素ナトリウム, EDTA, アセトニトリル in H₂O とし、500 μ L の流速とする。HPLC-UV の分析カラムは ODS2 (4.6 mm, 5 μ m; Waters) を使用し、移動相はリン酸二水素カリウムとメタノールを含む水溶液を用い、流速は 1 mL とする。

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）
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—」

重症脳障害患者に対する軽度低体温療法装置の評価とコンピュータソフトの開発、
および軽度低体温の効果について

分担研究者：林 成之、日本大学救急医学 教授

（研究要旨）脳低温療法において、常に安定した適正な脳温管理が行えるか否かは、治療の成否を決める。脳の低温管理法は、脳への流入血液温（脳を流れる血液の温度）、それを脳に運ぶ脳灌流圧、脳の代謝熱、それに脳温を頭蓋外に運ぶ脳血流の4つの因子のバランスによって変動する調節機構を解明し、脳の中を隈無く流れる血液の温度を下げることによって間接的に脳の温度を下げる方法で達成できる原理を解明した。具体的に脳へ流入する血液温度を下げる手段として体表冷却法、大静脈内に挿入したカテーテルを冷却する方法、体外循環装置を使用する方法の3つがある。

今回、最も簡単な体表冷却法において、合併症が少なく脳温を自由にコントロールできる脳温冷却システム作りを検討した。この技術革新には、体の少ない冷却面積で確実に血液の温度を下げえるデバイスの開発、自動的に脳温が34-32℃に低下するデバイスの中を流れる生理食塩水のシミュレーションプログラムの解明、脳温下降に伴う生体免疫防御系の破綻限界とその破綻を避けるための脳温調節パターンの解明、そして、これらのことが同時にできるコンピュータ制御付の脳冷却システムの開発に向けて研究を開始した。

従来の体全体を包んで冷やす方法に比して、体表貼り付け型のデバイスが最も効果的に血液の温度を下げることができ、胸腹部・背部・大腿部の局所的な冷却で脳温管理が可能となることが判明した。温度を34℃に下げするための冷却水温度コントロール様式は、28～5℃の幅で上げ下げしながらその変動幅を徐々に小さくしてゆくことで、2-3時間の間に温度を安定して冷却できる水温コントロールパターンを解明した。これによって、脳の温度をスイッチ一つで34℃に自動的にコントロールできる道が開けた。脳温が34℃のレベルではグルコースと脂質代謝が50%、50%に変化するが、それ以下の温度では免疫不全が発生するため、特別の脳温管理パターンが必要であることを究明した。

A. 研究目的

常に安定した適正な脳温管理が行えるか否かは、脳低温療法成功の重要な鍵を握っている。わずか 0.5℃ 違って全身の代謝バランスや抵抗力（免疫）が変化する。しかし、0.2℃ 刻みの正確な脳温管理を行うことは非常に難しく、相当訓練を積んだ看護師だけが行える管理法であることがこの治療法の普及に限界をもたらしている。そこで、正確に誰にでも簡単に行える脳温管理の技術開発が非常に重要な研究テーマとなる。

これまでに研究者らは、脳の温度は脳へ流入する血液の温度、それを脳に運ぶ脳血流、脳の代謝熱、それに脳温を頭蓋外に運ぶ脳血流の 4 つの因子のバランスによって変動する調節機構があることを解明している。本研究ではこの原理に従って、脳の中をくまなく流れる血液の温度を下げることによって、間接的に脳の温度を下げるコンピュータ制御付き脳冷却システムを開発し、冷却という侵襲刺激による生体反応にも対応できる脳温管理パターンを解明することを目的とした。

B. 研究方法

脳の温度を下げるには脳に流入する血液温を下げる必要がある。そのためには①水流式冷却マットで体を包むことによって、体表から全身の血液温度を下げる②カテーテルを腹部大静脈内に挿入して血液を直接冷やす 2 つの方法がある。脳低温療法の現場では、室温とベッド周りの空気の対流、患者の体重と体脂肪の量、血液の温度を下げる方法、および病態による侵襲度の違いによって影響をあまり受けない水温管理プログラムを作成する必要がある。

本研究では、合併症が少なく、最も簡単な体表冷却法において、脳温を自由に

コントロールできる脳温冷却システムを作る方法を解明する。ついで、この技術革新には、体表の少ない冷却面積で確実に血液の温度を下げえるデバイスの開発、自動的に脳温が 34-32℃ に低下するデバイスの中を流れる生理食塩水のシミュレーションプログラムの解明、脳温下降に伴う生体免疫防御系の破綻限界とその破綻を避けるための脳温調節パターンの解明、それに、これらの事が同時に可能となるコンピュータ制御付きの脳冷却システムの開発を進める。

C. 研究結果

1. 一般に使用されている水冷式ブランケットマットは、体表との密着度が悪く、室温の影響を受けやすいので、脳の温度を常に一定に保つことが難しい。
2. これに対して、体表に張り付ける冷却デバイスは、体の血液温度を下げる方法として、非常に効率的で、従来の水冷式ブランケットマットで体全体を冷やす方法に比して、胸腹部・背部・大腿部の局所的な冷却でも、脳温を 33-34℃ に容易に下げることができた。
3. 脳温を確実に 34℃ に下げするために必要な冷却水の温度コントロール様式は、一気に水温を 5℃ に下げた後、一定の時間幅で 5-28℃ に冷却水の温度を上げ下げしながらその変動幅を徐々に小さくして 22-24℃ の水温に持ってゆくことがポイントとなることを究明した。これに要する時間は 1-2 時間で、脳の温度をスイッチ一つで 34℃ に自動的にコントロールできる道が開けた。
4. 体表に貼り付け型の冷却デバイスを用いた冷却法は、体表面の

冷却範囲が狭く患者管理にも有効で、しかも簡便で合併症も非常に少ない利点がある。

5. 体温が低下すると、体のエネルギー代謝の基質がグルコースから脂質へ変換し、34℃で両者のバランスが50%、50%となり、33℃では30%、70%、32℃で10%、90%と低温になるに従って脂質代謝優位になることを解明した。脂質代謝の管理が十分できない場合は34℃が脳温を下げうる一つの限界と言える。
6. 脳の温度が34℃以下になると下垂体の温度も下がるため、下垂体機能不全状態となる。このうち、成長ホルモンの減少はリンパ球の減少、免疫力CD4活性の低下をもたらし、免疫不全を起こしうるという脳低温管理のマイナス面が判明した。
7. 脳の障害が強く34℃の脳温管理で十分管理できない場合は、32-33℃に脳温を下げる必要がある。下垂体成長ホルモンの減少に伴う免疫不全を避ける温度管理法として、脳の温度を定期的に34℃に戻す間歇的脳温管理を考案している。

D. 考察

心肺蘇生後脳症や脳卒中患者の病態形成は従来から考えられてきた循環障害、脳浮腫や脳圧亢進によって決定されるだけではなく、生体侵襲に伴う視床下部-下垂体-副腎系の神経ホルモン放出に伴う高血糖やヘモグロビンの機能障害によって脳が壊れてゆく機序、および脳温が40-44℃に上昇する脳内熱貯溜現象によって細胞が死んでゆく機序がとらえられた。

これらの生体侵襲反応に伴う病態をくい止める方法として、出来るだけ早期に脳の温度を32-34℃に下げる必要性がある。

しかし、人間の脳温を正確に管理することは思ったより難しく、0.2℃の脳温変化や血圧5mmHgの差が生死を分ける決め手になることまでわかってきた。今回、脳の温度を誰でも正確に管理できる脳低温管理技術について研究を重ね、より効果の良い、しかも合併症の少ない脳温管理技術を明らかにすることができた。特に、水温管理パターンの解明は、自動脳低温管理装置の開発に道を開いた。一方、32-33℃の脳温管理で発生する下垂体機能不全に伴う免疫機能低下を少なくする脳温管理パターンも明らかとなった。

E. 研究発表

1. Hayashi N., Clinical management of brain hypothermia. In: Hayashi N. & Dietrich DW. Editors. Brain Hypothermia Treatment. Springer-Verlag, Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York, Hong Kong, London, Milan, Paris, 2004: 37-325

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）
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－」

頭部外傷患者に対する軽度低体温療法に関する経済分析
－新知見をふまえた再検討－

分担研究者 武澤 純 名古屋大学大学院医学系研究科・教授
研究協力者 福岡敏雄 名古屋大学大学院医学系研究科・助手

（研究要旨）BHYP0 研究に先立って報告した頭部外傷患者に対する軽度低体温療法の経済分析（平成12年度厚生科学研究報告書）において、2001年の時点では治療そのものが軽度低体温による脳保護効果を覆しかねない臨床試験結果が発表されたことを紹介した。平成12年度の報告の中で、新しい研究結果も加えてメタ分析を行ったところ、生命予後や神経学的機能回復の効果は否定されたことを示した。このことは、その後のコクラン共同計画や他の研究者からの報告でも支持された。しかし、その後2003年の米国からのシステマティックレビューとメタ分析では、治療効果が期待されると結論づけられた。そこで、このような経緯をまとめ、最新の治療効果から前回報告書の経済効果を再検討した。

この結果以下のことがわかった。1) 米国からのシステマティックレビューは前回の報告書や過去のシステマティックレビューで見落とされていた研究も加えられており信頼性が高い。従って、頭部外傷患者に対する低体温療法が予後を改善するというメタ分析結果も妥当性が高い。2) このシステマティックレビューで明らかになった治療効果は、前回の報告書で用いた治療効果に比べてわずかに劣ることが示されている。しかしながら、この治療効果を用いても入院初期の治療費の増加はその後の予後改善効果による経済効果に十分見合ったものであり、費用対効果分析においても優れた治療であることが示唆される。また、このシステマティックレビューで治療効果が特に期待されたとしたプロトコールに BHYP0 のプロトコールは合致しており、さらに費用対効果に優れている可能性がある。3) ただし、米国のシステマティックレビューの著者が自ら指摘しているが、頭部外傷患者の脳低体温療法を検討した臨床研究の質は必ずしも高くなく、BHYP0 を含む現在進行中の質の高いランダム化比較試験の結果が待たれる。

A. 研究目的

近年、国内外から脳低温療法に関する臨床試験結果が報告されている。しかし、その治療効果については必ずしも一致した結論に至っていない。2001年に米国 Clifton が発表した過去最大のランダム化比較試験では死亡率も重篤な神経学的後障害の発生率も下げなかった¹。

脳低温療法で期待される効果としては、脳を低温状態に保つことで脳代謝を低下させ炎症反応を抑制し、脳圧の上昇や脳浮腫、脳虚血による障害の進行を避け、二次的な脳損傷を最小にすることである。しかし、一方で肺炎や凝固能異常などの合併症の発生も指摘されており、このような合併症の発生がかえって予後を悪化させる危険性がある。また、体温維持に伴う医療費や医療者への負担も指摘されている。

このような点をふまえ、米国での臨床試験結果と、国内での医療費調査・QOL 調査とを組み合わせ、この治療法の費用対効果分析と QOL への影響を検討した²。この検討では1997年に発表された Marion らのランダム化比較試験結果を基に検討した³。しかし、この治療効果は Clifton らの研究結果を含めてメタ分析を行うと打ち消されるものであった。

その後、複数のシステマティックレビューが発表されているが、その結果が一致していない^{4, 5, 6}。そこで本研究では以下のことを行った。1) これらのシステマティックレビューから最も妥当性の高いものはどれか検討する。2) 妥当性の高い結果が前回の費用対効果分析にどのような影響を与えるか検討する。3) システマティックレビューが治療の有効性を示唆する場合、それは今後のランダム化比較試験を不要にするほど確かなものかどうか検討する。

B. 研究方法

1) システマティックレビューの妥当性の検

討と治療効果の予測

近年発表されたシステマティックレビューは以下の3つである。

- i) Harris OA et al.: The role of hypothermia in the management of severe brain injury: a meta-analysis. Arch Neurol 59: 1077-1083, 2002 (文献4)
- ii) Gadkary C et al.: Therapeutic hypothermia for head injury. Cochrane Database Syst Rev. 2002 (文献5)
- iii) McIntyre LA et al.: Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. JAMA 289: 2992-2999, 2003 (文献6)

この3つのシステマティックレビューを Evidence-based Medicine Working Group のチェックリストを用いて評価した⁷。治療効果や副作用などの予測の妥当性について検討した。

2) 費用分析

医療費調査は、実際に低体温療法を行った患者と行わなかった患者の医療費を比較した前回調査結果を用いた²。詳細は以前に記述した。簡単にまとめると、関東地区と東海地区のそれぞれ1施設で過去の頭部外傷患者の治療症例の診療録、保険請求明細書を閲覧した。診療録に基づいて、退院時のグラスゴー転帰スケール(GOS:表1)を判定し、転帰が死亡であったものから、軽度障害にとどまったものまで、1-2例ずつ選び、入院中の保険請求明細書から、医療費として請求された金額を集計した。入院直後に行った手術関連費用を別に集計し、手術関連費用を除いた医療費を入院医療費として入院後1週間、8-14日まで、15-30日まで、30日以降に4つに分けて集計し、1日あたりの平均医療費を求めた(表2)。

脳低体温療法に伴い必要となる医療費に関して、同時期に退院時の転帰が同等で低体温

療法を行った患者と行わなかった患者の2組（それぞれ入院時のGOSが3と4）を抽出して比較検討した。その結果、低体温群ではICU管理日数、人工呼吸日数が増加し、鎮静薬・筋弛緩薬などの投与量が多かった。ICU管理日数が5日、人工呼吸日数が10日延長していた。入院後1ヶ月の医療費は、低体温療法を行った患者で平均1458000円にたいし、通常の治療を行った患者では1082000円であった（表3）。この差が脳低体温療法に伴うコスト増と考えた。

脳低体温療法を行うための器材などは減価償却をコストとして考慮しなかった。また、入院に伴う本人の所得や労働の弁済や家族による介護負担費などは考慮しなかった。

治療効果は、システマティックレビューでは詳細な罹病期間の集計がなされていないために、まずMarionらの研究結果を基に受傷直後から1年後までのGOSの変化を推定した（表4）³。これをシステマティックレビューの結果を用いて補正する方法で得た。補正の方法は、Marionらの研究結果と死亡・重篤な後障害のリスク比を比較し、経過中の死亡や回復の経過がこの比にのみ依存すると仮定した。つまり、Marionらの研究で求められた死亡率と死亡または重篤な後障害（GOSが1-3）のリスク比を基準とし妥当性が高いと判断されたシステマティックレビューのリスク比との比を取りこれを補正因子とした。

この補正の方法を以下に説明する。Marionらの低体温治療群の経過表から、死亡の比率に死亡の補正因子をかけ、GOSが1-3の比率に死亡または重篤な後障害の補正因子をかけた。これらをそれぞれ3つの群（死亡、GOS2または3、GOS4または5）の比率とした。GOS2と3、およびGOS4と5の比率は、Marionらの元の研究で示された比率と同様であると仮定し、補正した5つの群の比率を得た。この手順を3ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後で行い補正した低体温療法治療群の経過とした。それぞれのGOSに応じて入院期間が変化す

るために、前回と同様に以下のように仮定した。

1年間のGOSから見た患者の経過

1. 受傷直後は全員GOS2（周囲とのコミュニケーションが不能ないわゆる植物状態）であったものとする。
2. 3ヶ月後のGOS1（死亡）の症例は1ヶ月の時点で死亡した。
3. GOSの経過は2から死亡するか、順次一定の割合で順次改善したものとする。
4. 3ヶ月後のGOS5（障害なし、あるいは職場などへの復帰可能な軽度障害のみ）の症例の半数は1ヶ月の時点でGOS5となり退院した。その後3ヶ月までに半数が退院し、1ヶ月から3ヶ月、3ヶ月から6ヶ月、6ヶ月から12ヶ月の間に一定の率でGOS5の症例が増加した。

次に、このGOSに基づく経過に従って、どのような入院経過を取るかについて、以下の2条件を仮定した。

入院経過条件1

1. GOS5の場合、1ヶ月以降GOS5となつてから随時退院したものとする。
2. GOS4（日常生活可能ではあるが、職場などへの復帰はできない中等度障害）の場合、3ヶ月以降GOS4となつてから随時退院したものとする。
3. 死亡症例は最低1ヶ月間の医療費を要するものとする。
4. GOS3（日常生活でも援助が必要な重度障害）またはGOS2の場合には、1年間にわたって入院し続ける。

入院経過条件2

1. GOS5の場合、1ヶ月以降GOS5となつてから随時退院したものとする。
2. GOS4の場合、3ヶ月以降GOS4となつてから随時退院したものとする。
3. 死亡症例は最低1ヶ月間の医療費を要するものとする。
4. GOS3、2の場合には6ヶ月の時点で介護施設などに移り、1日あたりの費用

は半額になる。

以上2つの入院経過条件でそれぞれの治療を行った場合に、受傷後1年間の間に要した医療費の差を求めた。急性期の手術の有無は、患者の頭部外傷の病態によるために、医療費の算出にあたっては急性期の手術費用は考慮しなかった。また、便宜上1年間を360日（1ヶ月30日を12ヶ月）として求めた。

3) システマティックレビューの結果の検討
妥当性が高いと判断されたシステマティックレビューの信頼性を、集計データの不均一性と予測される出版バイアスから検討した⁸。不均一性の検討はRevMan 4.2 (The Cochrane Collaboration, Oxford, UK, 2003) および RevMan Analysis (Version 1.0, The Cochrane Collaboration, In: RevMan 4.2. Oxford, UK, 2003) を用いて検討した。出版バイアスの有無については計算処理と検定に Mathematica 5.0 (Wolfram Research, Inc. Champaign, IL, USA, 2003) および JMP-J 5.0 (SAS Institute Inc. Cary NC, USA 2002) を用いた。

C. 研究結果

1) システマティックレビューの妥当性

この3つのシステマティックレビューを Evidence-based Medicine Working Group のチェックリスト⁷を用いて評価した結果を表5に示した。3つのレビューともに評価は高かった。その中でも、最新であり最も多くの対象患者をメタ分析し得た McIntyre らのレビューの妥当性が高いと判断された。このレビューでは低体温療法の治療プロトコルや、研究の信頼度などで詳細なサブグループ分析が行われている。ただ、肺炎の合併率など副作用に関する評価は検討されていなかった。合併症の肺炎発生率では Gadkary らのシステマティックレビューから、オッズ比で2倍程度になることが示されていた。

以上から、治療効果については3つのレビューのうち妥当性が高いと思われる McIntyre

らのシステマティックレビューの、死亡率、死亡または重篤な後障害の発生率がともに低下するという結果が信頼性も高いと思われた。ただし、メタ分析では不均一性が示され、さらにサブグループ分析で質の高いランダム化比較試験で効果がなく、質が低い研究で効果があった⁶。

2) 費用分析

システマティックレビューの比較から、McIntyre らの妥当性が高いと判断されたので、この結果を用いて補正を行うこととした。

まず、Marion らの研究結果と治療効果を比較し補正因子を求めた(表6)。これを基に、Marion らの研究で示されている低体温療法群の経過を補正した表を得た(表7)。この表を基に1年間に患者の治療に要すると思われる医療費を求めた。Marion らの研究結果をそのまま用いるよりも必要な医療費は増加した。入院経過条件1で求めたところ、脳低温療法で5,551,800円、通常療法では6,057,400円となった。また、入院経過条件2で求めると、脳低体温療法で5,038,400円、通常療法では5,359,700円となった。これらの結果を、表8にまとめた。入院経過条件1では、脳低温療法を行った方が505,600円ほど費用は少なくなり、入院経過条件2では321,300円少なくなる。一方、脳低温療法に伴う急性期のコスト増加は前回の調査から376,000円と推計された(表3)。条件1では脳低温療法の治療効果による1年間の医療費軽減効果は、急性期のコスト増加を十分打ち消すことができることが示された。条件2では、急性期のコスト増加は治療効果による医療費節減効果とほぼ同等であったが、約50,000円上回っていた。

3) システマティックレビューの結果の検討

McIntyre らのシステマティックレビューの結果を検討した。まず、論文の結果を RevMan と RevMan Analysis を用いて再検討した。まず、コクラン共同計画で示される図にまとめた(図1、2)。McIntyre らも示したように、死亡または重篤な後障害のメタ分析では不均

一性の検討で $P=0.07$ と不均一性が示された。

不均一性に出版バイアスが影響している可能性を検討するためにメタ分析結果を漏斗図としてまとめ図 3, 4 に示した。この図では、グラフ左方向が低体温療法に有利である結果を示し、右方向が正常体温療法に有利である結果であることを示している。これを見ると、不均一性が示唆された死亡または重篤な後障害のメタ分析結果をまとめた図 4 において、右側に空白が見られ正常体温療法に有利な結果を示す研究が発表されていない印象が持たれる。

このメタ分析結果を用いて出版バイアスの有無の検討を行った⁸。Egger 法による検討および漏斗図回帰分析にていずれも $P>0.1$ であり、明らかな出版バイアスを示唆する結果はなかった。

D. 考察

1) 本研究の結果のまとめ

前回の調査では、重症頭部外傷に対する脳低温療法の効果を、費用や QOL を含めて検討した。その結果、受傷後 1 年間で考えれば、この治療法は急性期にコスト増をもたらすものの、神経学的後障害を減少させるという治療効果によって、入院期間を短縮し最終的にはコストを下げる可能性が高いことが示された²。ただし、調査後に発表された Clifton らの研究結果によってその治療効果は否定されたが¹、脳低温療法群に合併症が多く、日本の全身管理では少ないので再検討が必要である。

今回の研究では、前回の報告書以降に発表された複数のシステマティックレビューの結果が必ずしも一定していないことから、まずどのシステマティックレビューの妥当性が高いかの検討から始めた。その結果、もっとも新しい McIntyre らの研究が今まで集計されていなかった中国からの研究発表など集計され妥当性が高いものと思われた。この結果によれば、低体温療法は死亡率・重篤な後障害を低下させる有効な治療であることが示され

ていた。しかしながら同時に、質の低い研究結果ほど治療効果が大きくなるといった過去の研究の問題点が結果そのものの妥当性を脅かしていることも指摘していた。

次に、このシステマティックレビューの結果からは前回の経済分析で利用した Marion らの研究結果よりも治療効果が少ないことが示されており、これを補正した上で再度医療費の推計を行った。前回よりも治療効果による医療費節減効果は少ないものの、急性期の医療費の増加を打ち消すかほぼ同等であることが示された。この推計は入院中に必要な直接医療費を 1 年に限った集計であり、家族が介護などに要する費用などは集計の対象としていない。これらを考慮すれば治療効果による家族・社会の費用負担の軽減効果はさらに大きいと考えられた。

この経済分析の根拠となったシステマティックレビューの妥当性について漏斗図や出版バイアスの有無の検定などを行って検討した。漏斗図では出版バイアスが示唆される分布であったが、検定では有意な結果は示されなかった。このシステマティックレビューでは検出されるほどの出版バイアスは含まれていないと考えられた。

2) 本研究で行った経済分析の問題点と限界

今回の経済分析では、臨床試験によるモニター装着などの手順がそろっている臨床研究対象患者のデータは用いなかった。これは、実際に脳低温療法を行うか行わないかでは装着するモニターなどにも差が生じる。これらの要因に伴う急性期の医療費の差を明らかにするためであった。

費用の検討については、保険請求申請書に基づく医療費から求めた。医療費に関しては、処置費、薬剤費、検査費用や入院料、リハビリテーション料などもすべて含めて検討した。しかしながら、本研究での経済的評価は部分的なものにとどまっている。器材などの減価償却費、人件費、また家族などによる介護に伴う負担や、患者本人の失われた生産性によ

る損失なども含めていない。

本研究で用いた、脳低温療法に必要な急性期医療費の増加が 37.6 万円という推計は、BYHPO のように対照群でも同様のモニターや検査を必要とする研究では求められない。また、この差額には人工呼吸器装着や抗生物質の使用の延長なども反映されている。一つのシステムティックレビューで示された肺炎の合併症の増加による医療費の増加も含まれた推計であると思われる⁵。ただ、急性期以降の入院期間や医療費については今後 BHYP0 の対象患者の調査を加えた検討を行う必要がある。

ただ、現在では在宅医療・介護の拡充、介護保険制度の導入、大学病院を中心とした基幹病院での包括医療の導入など、医療費を巡る環境は大きく変わりつつある。今後の研究によって、汎用性の高い情報としてまとめるためには、これらの変化を統合し必要に応じて感度分析や症例の検討などを加味する必要があると思われる。

さらに、経済的な評価はあくまでも死亡率や重篤な後障害の発生率、QOL などでの評価を補うものでしかない。現時点では、脳低温療法は一時的に急性期の医療費を増加させるが、McIntyre らのシステムティックレビューの結果程度の予後の改善効果があれば、医療費としては十分見合う治療であることが示唆されている。

3) 現時点で脳低温療法は有効性が証明された治療であると考えられるか

システムティックレビューは治療効果を判断する根拠としては妥当性が高いとされている。その研究結果で有効性が証明されている。そこで BYHPO のような脳低温療法の妥当性を検討する臨床試験は必要であるのだろうかという疑問が生じる。しかし、システムティックレビューが妥当性の高い治療効果の予測を提供したとは限らない。まさにこの領域のシステムティックレビューであっても表 5 に示されるように結論は一定していない。Gadkary らのシステムティックレビューは Signorini

らのシステムティックレビュー⁹の改訂であるが、Clifton らの研究結果で結論が変わってしまった。今までも何度かシステムティックレビューの結果がその後のランダム化比較試験結果で覆ってしまうことが報告されている¹⁰。

特に、今回ももっとも妥当性が高いとした McIntyre らのレビューで研究の質と治療効果の関連が示されていることが治療効果予測を困難にしている。従来から、質の低い研究が治療効果を過剰に評価しシステムティックレビューとそれに基づくメタ分析結果をゆがめることが指摘されている¹¹。質の高い研究が真の治療効果に近いと考えれば、このシステムティックレビューの結果よりもさらに治療効果が小さいことが考えられる。McIntyre らはレビューの中で、自らのレビューの結果は結論づけられるようなものではなく、むしろ今後質の高い臨床研究の必要性を示唆する結果であると結び、米国などでの進行中の臨床試験を紹介している。

このシステムティックレビューで集計の対象となった研究の中には日本で行われたランダム化比較試験も複数含まれている。しかしながら研究の質としては3段階評価でもっとも質が低いとランクされている。ランダム化の手順が不明確であることと、割付表が現場から隠されたことが示されていないこと、神経学的転帰について割付を知らされていない第三者による評価でなかったことなどが問題であった。

以上のことから、有効性が示されたシステムティックレビューがあるものの、現時点で脳低温療法の有効性を結論づけられるものではなく、むしろ BHYP0 のような質の高いランダム化比較試験の必要性は高くなっていると考えられた。

E. まとめと今後の課題

頭部外傷患者に対する脳低温療法のシステムティックレビューの検討とその結果に基づく脳低温療法の経済分析を行った。

- 1) 脳低温療法の治療効果については複数のシステマティックレビューで検討されているが、その結論は必ずしも一定していなかった。ただ、その中でもっとも妥当性の高いと思われたレビューでは死亡や重篤な後障害の発生率を下げる効果が認められた。ただし、このシステマティックレビューでメタ分析の対象となった過去の研究の多くの質は必ずしも高くなかった。さらに、質の高い研究ほど治療効果が小さくなるという傾向があり、この結果の解釈には注意すべきである。また、現在でも質の高いランダム化比較試験を行う意義は高いと思われた。
- 2) 信頼性が高いとされたシステマティックレビューの結果を用いて経済分析を行った。受傷後1年間の医療費としてみた場合、急性期の医療費の増加は、その後の予後の改善効果に伴う医療費の減少によって打ち消されるものと思われた。
- 3) 今後は、BHYP0の予後調査結果を集計も加えて詳細な検討を行う予定である。ただ、現在医療・介護をめぐる環境は大きく変わりつつあり、このことが今後の経済分析の障害になることが懸念される。

参考文献

- ¹ Clifton GL, et al: Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 344: 556-563, 2001.
- ² 福岡敏雄、久繁哲徳: 頭部外傷患者に対する脳低温療法に関する経済分析(平成12年度厚生省科学研究費補助金「医療テクノロジー・アセスメントに関する研究班」報告書) 2001年
- ³ Marion DW et al: Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 336: 540-546, 1997
- ⁴ Harris OA et al.: The role of hypothermia in the management of severe brain injury: a meta-analysis. *Arch Neurol* 59: 1077-1083,

2002

⁵ Gadkary C et al.: Therapeutic hypothermia for head injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002

⁶ McIntyre LA et al.: Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA* 289: 2992-2999, 2003

⁷ Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guide to the medical literature. VI. How to use an overview. *Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA* 272:1367-1371, 1994.

⁸ Macaskill P, Walter SD, Irwig L: A comparison of methods to detect publication bias in meta-analysis. *Statist Med* 20: 641-654, 2001.

⁹ Signorini DF, Alderson P: Therapeutic hypothermia for head injury. In *The Cochrane Library. Update Software, Oxford UK, Issue 4* 1999.

¹⁰ J. LeLorier G, Greoire, A, Benhaddad J, et al: Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 337: 536-542, 1997

¹¹ Moher D, Pham B, Jones A et al: Dose quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analysis. *Lancet* 352: 609-613, 1998.

表1 グラスゴー転帰スケール (Glasgow Outcome Scale: GOS)

転 帰
5 : 軽度障害または障害なし 職場や学校へ復帰できる。
4 : 中等度障害 独立して生活できるが、職場や学校へは復帰できない。
3 : 重度障害 独立して生活することができず援助を必要とする。指示には従える。
2 : 植物状態 周囲と意志疎通ができない。
1 : 死亡

表2 頭部外傷患者に要した医療費

入院時の緊急手術費用 (麻酔費用、使用薬剤・器材含む)	平均 735500 円
入院後 1 週間の医療費 (手術費用除く) 1 日あたり	平均 226400 円
入院後 8-14 日までの医療費 1 日あたり	平均 113200 円
入院後 15-30 日までの医療費 1 日あたり	平均 39600 円
入院後 31 日以降の医療費 1 日あたり	平均 17500 円

表3 低体温療法を行った患者と通常療法を行った患者での 1 ヶ月の医療費の比較

	入院後 1 ヶ月の医療費
低体温療法を行った患者	1458000 円
通常の治療を行った患者	1082000 円
差額	376000 円

表4 頭部外傷患者に対する低体温療法の効果 (Marion ら 1997)

(単位は%)

GOS	低体温群 (40 例)	3 ヶ月後	6 ヶ月後	1 2 ヶ月後
5	障害なし、軽度障害	17.5	37.5	38.5
4	中等度障害	20.0	17.5	23.1
3	重度障害	27.5	17.5	7.7
2	植物状態	15.0	7.5	7.7
1	死亡	20.0	20.0	23.1

GOS	正常体温群 (42 例)	3 ヶ月後	6 ヶ月後	1 2 ヶ月後
5	障害なし、軽度障害	7.1	14.3	26.2
4	中等度障害	9.5	19.0	11.9
3	重度障害	35.7	26.2	19.0
2	植物状態	26.2	16.7	19.0
1	死亡	21.4	23.8	23.8