

表5 3つのシステマティックレビューの比較

	Harris ら	Gadkary ら	McIntyer ら
焦点の絞られた課題から出発していたか	はい:「頭部外傷患者」に「低体温療法」を行うと「正常体温に保つ」のに比べて、「重篤な高障害発生率」を減少させるか。血液凝固能や副作用に差はないか。	はい:「頭部外傷患者」に「低体温療法」を行うと「正常体温に保つ」のに比べて、「死亡率」「重篤な高障害発生率」を減少させるか。肺炎発生率に差はないか。	はい:「頭部外傷患者」に「低体温療法」を行うと「正常体温に保つ」のに比べて、「死亡率」「重篤な高障害発生率」を減少させるか。
研究の選択基準は適切か	はい:ランダム化比較試験 体温は 34-35°C 低体温時間は 12 時間以上 評価した転帰: GOS, 頭蓋内圧, 肺炎発症率, 不整脈, 凝固検査	はい:ランダム化比較試験 体温は 34-35°C 低体温時間は 12 時間以上 評価した転帰: 死亡, 重篤な後障害, 肺炎	はい:ランダム化比較試験 低体温時間は 24 時間以上 評価した転帰: 死亡, 重篤な後障害
情報検索は十分か	はい:言語制限なし。電子データベース検索, 論文の参考文献, 専門学会の抄録データベース, 専門家への問い合わせ 検索期日の記載なし	はい:言語制限なし。電子データベース検索 (一部前向きに調査継続中), 論文の参考文献, 主要雑誌のハンドサーチ (一部前向きに調査継続中) 専門学会の抄録集のハンドサーチ, 専門家への問い合わせ。2001 年に改訂済み	はい:言語制限なし。電子データベース検索 (一部前向きに調査継続中), 論文の参考文献, 重要雑誌と専門学会の抄録集のハンドサーチ, 専門家への問い合わせ。2002 年 第 40 週まで
研究の質・妥当性の検討が行われたか	はい:選択の時点では 2 人で独立して行われた。質の評価は複数であったかどうか不明。使用した質のスコアは Jadad スコア	はい:選択の時点では 2 人独立して判断。質の評価は不明。質のスコアは独自のもの (Jadad スコアに似る)。	はい:選択の時点でも、質の評価も 2 人で独立して行った。質の評価は Gadkary と同様のスコアと記載されている。ただ、神経学的後障害の評価が目隠しされていたかどうかを加えた。
研究結果は不均一ではないか	一部で不均一:不均一性の検討を行っている。GOS, 頭蓋内圧にて不均一が示された。漏斗図を用いて出版バイアスはなかったとしている	一部で不均一:メタアナリシスごとに検討されている。重篤な後障害または死で、 $p=0.057$ と結果の不均一を示唆した。	一部で不均一:Gadkary らと同様に重篤な後障害または死で、 $p=0.07$ と不均一を示唆した。
メタ分析の対象となった研究と対象患者数の総計	7 研究 668 例	12 研究 812 例	12 研究 1069 例
全体のメタ分析結果のまとめ ( ) 内は 95% 信頼区間と危険率	GOS, 頭蓋内圧, 肺炎発生率, 不整脈, プロトンビンタイムに統計学的に有意な差を認めず。部分トロンボプラスチンタイムは 2.2 秒延長 (1.73, 2.71; $P<0.001$ ) した。	死亡率に有意な差は認めない。死亡または重篤な後障害発生は低下を示唆する。オッズ比は 0.75 (0.56, 1.00; $P=0.057$ )。肺炎の発生は増加した。オッズ比 1.95 (1.18, 3.23; $P=0.01$ )。	死亡率は減少。リスク比 0.81 (0.69, 0.96; $P=0.01$ )。死亡または重篤な後障害も減少。リスク比 0.78 (0.63, 0.98; $P=0.03$ )。
主なサブグループ分析	特になし	バルビツレート療法でも脳圧がコントロールできない患者に限って検討した 1 つの研究で死亡率、後障害が特に減少していた (オッズ比が 0.2 と 0.1)。ただし、統計学的有意差はなし。	目標体温、低体温維持時間、復温時間、研究の質によって、治療効果にばらつきが見られた。死亡率減少に関しては、48 時間より長い維持時間、24 時間以上の復温時間などで効果が大きい傾向があり、死亡または重篤な後障害は 24 時間または 48 時間よりも長い維持時間、目標体温が 32-33 度などで効果が大きい傾向があった。ただし、質の高い研究ほど効果がない結果を示していた。

表6 Marionらのランダム化比較試験の結果とMcIntyreらのシステマティックレビューの効果の比較

	Marionら	McIntyreら	リスク比の比 (補正因子)
死亡率	0.97	0.81	0.84
死亡または重篤な後障害	0.62	0.78	1.26

表7 補正後のGOSの変化推計（正常体温群は再掲）補正方法は本文参照  
(単位は%)

GOS	低体温群	3ヶ月後	6ヶ月後	12ヶ月後
5	障害なし、軽度障害	9.9	29.5	32.2
4	中等度障害	11.3	13.8	19.3
3	重度障害	40.1	27.9	14.6
2	植物状態	21.9	12.0	14.6
1	死亡	16.8	16.8	19.4

GOS	正常体温群	3ヶ月後	6ヶ月後	12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

表8 脳低体温療法と通常療法とで要する1年間の医療費推計  
(脳低体温療法に必要な額を除く)

	脳低体温療法	通常療法	差額
入院経過条件1	5551800円	6057400円	505600円
入院経過条件2	5038400円	5359700円	321300円

図1 McIntyre のメタ分析結果：死亡率

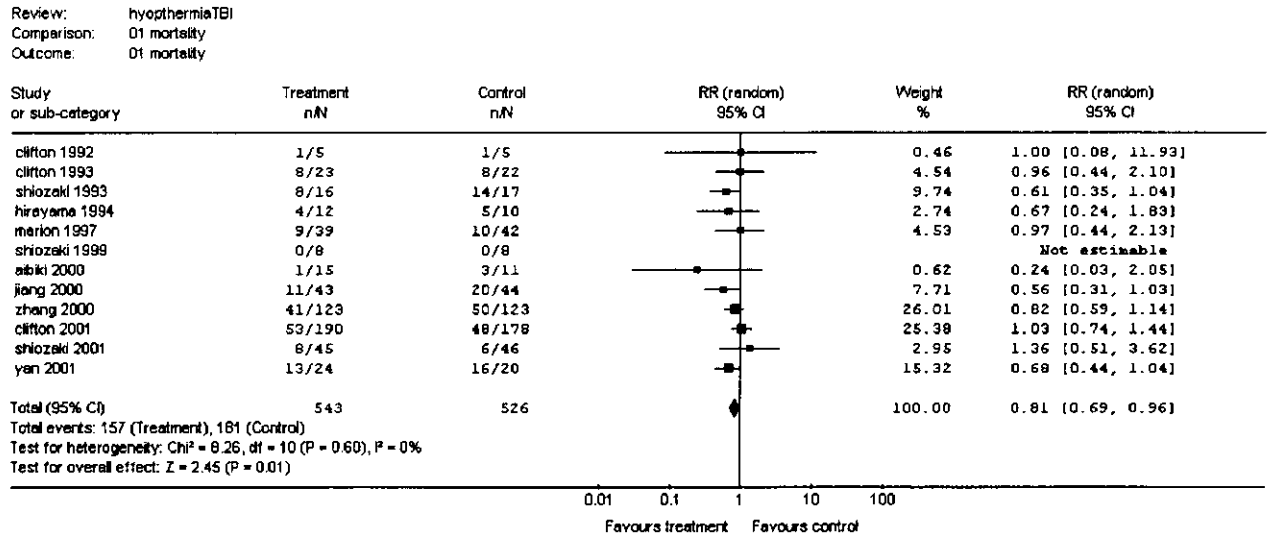


図2 McIntyre のメタ分析結果：死亡または重篤な後障害

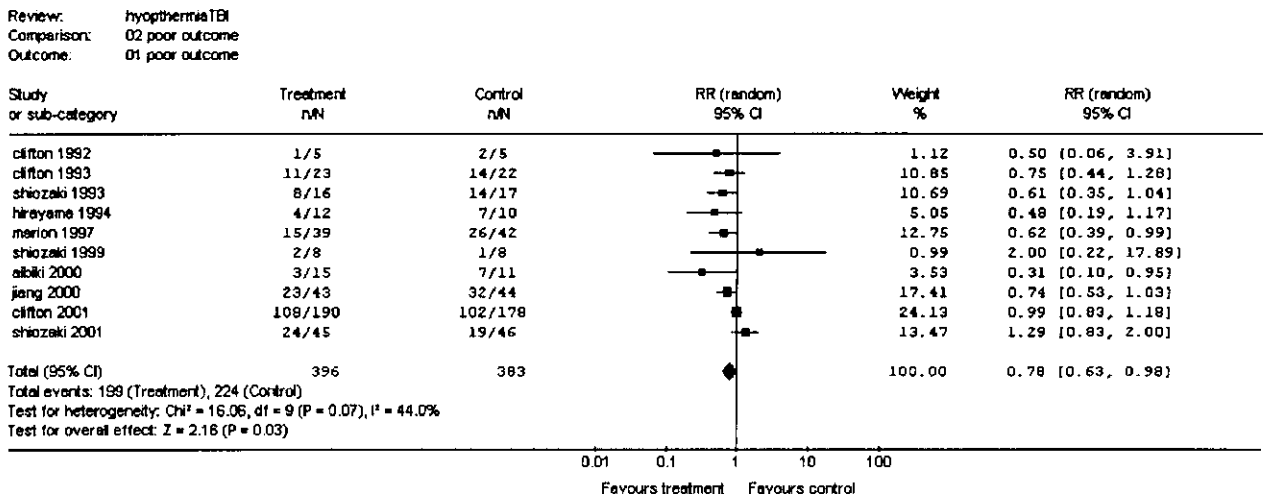


図3 漏斗図：死亡率

(点線はメタ分析による集計オッズ比を示す)

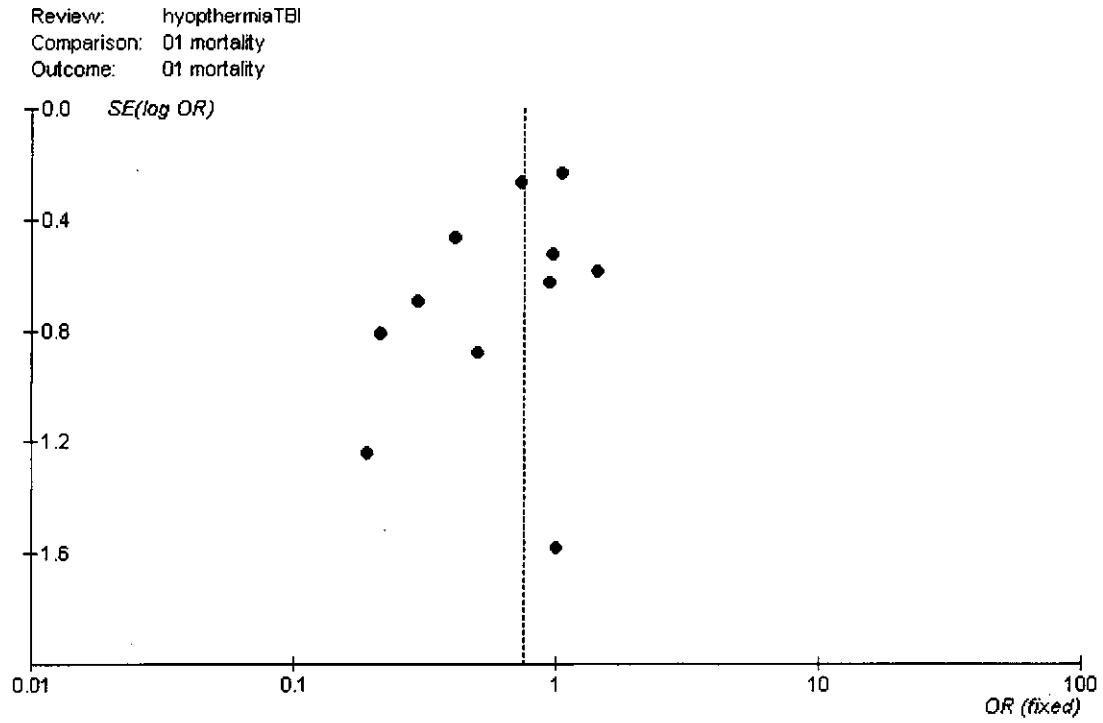
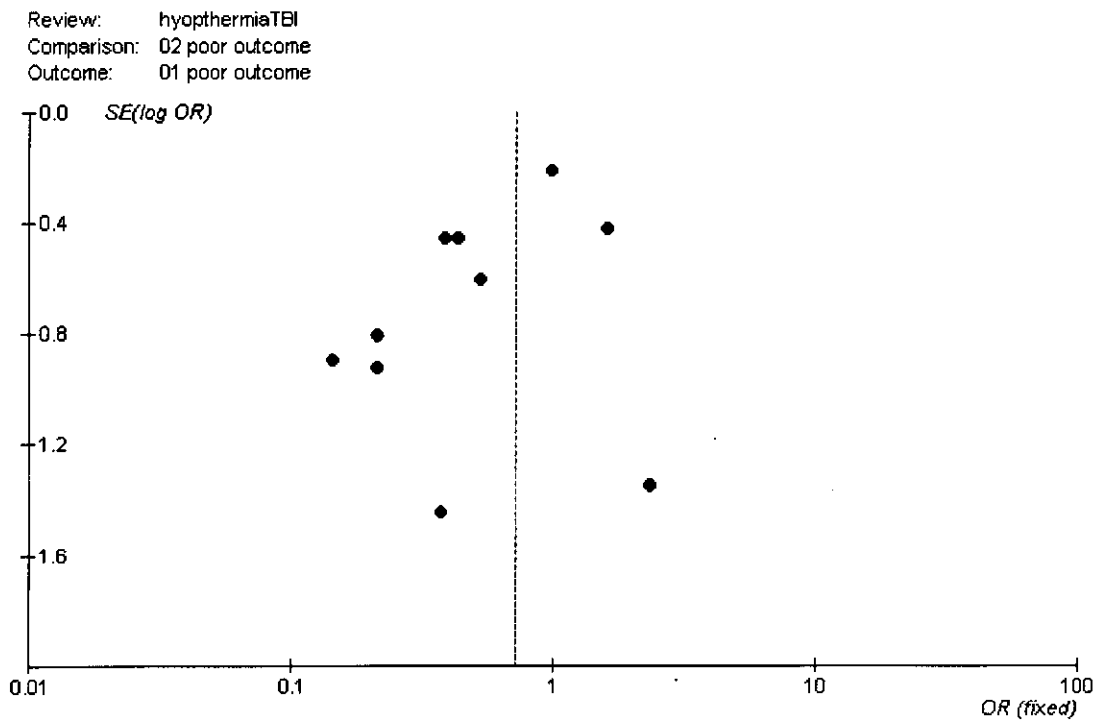


図4 漏斗図：死亡または重篤な後障害

(点線はメタ分析による集計オッズ比を示す)



## 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・ガンツカテーテルによる循環管理、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
- II. プロトコール
- III. 登録症例用報告書
- IV. 重篤な有害事象報告書
- V. 倫理委員会申請資料
- VI. 内規
- VII. 臨床研究参加施設および協力研究者一覧
- VIII. ワーキンググループ

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 ID、  
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。



## 6. 軽度低体温療法および対照軽微低体温療法の手技

できるだけ早く（手術前を含む）体温管理を行うことを前提とする。

	軽度低体温群	対照軽微低体温群
導入期	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pre-registration 後、35.5℃を目標に体温管理を行う。</li> <li>Registration 後できるだけ早期から割付けされた麻酔下に全身冷却を開始する。</li> <li>容量負荷（人加熱血漿製剤または血漿増量剤を約 500ml 急速輸液）、弾力包帯の使用により、血圧低下を予防する。</li> <li>脳温測定法は、原則として内頸静脈血温（全例必須）を基準にこれを脳温の代用とする。内頸静脈カテーテルを挿入できなかった場合には深部温（膀胱温など）で代用する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pre-registration 後、35.5℃を目標に体温管理を行う。</li> <li>Registration 後できるだけ早期から割付けされた麻酔下に軽微低体温下（35.5～37.0℃）におく。</li> <li>脳温測定法は、原則として内頸静脈血温（全例必須）を基準にこれを脳温の代用とする。内頸静脈カテーテルを挿入できなかった場合には深部温（膀胱温など）で代用する。</li> </ul>
麻酔法	<p>鎮静・鎮痛剤の使用は割付けにしたがって、以下の用法・用量を目安に行う。</p> <p>M 群 <span style="float: right;">(薬効)</span></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ミダゾラム（ドルミカム<sup>®</sup>）：初回量 0.2mg/kg、持続量 0.2~0.4mg/kg/hr <span style="float: right;">鎮静、抗痙攣</span></li> <li>非麻薬系鎮痛薬（フェンタニールの使用も可とする） <span style="float: right;">鎮痛</span></li> </ul> <p>NLA 群</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ドロペリドール（ドロレプタン<sup>®</sup>）：初回量 0.5mg/kg、持続量 25 μg/kg/hr <span style="float: right;">鎮静、自律神経遮断、末梢血管拡張</span></li> <li>フェンタニール（フェンタネスト<sup>®</sup>）：初回量 0.01mg/kg、持続量 1 μg/kg/hr <span style="float: right;">鎮痛、抗シバリング</span></li> </ul> <p>筋弛緩薬</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ベクロニウム（マスキュラックス<sup>®</sup>）：初回量 0.1mg/kg、持続量 0.05mg/kg/hr <span style="float: right;">筋弛緩</span></li> </ul> <p style="text-align: center;">または</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>パンクロニウム（ミオブロック<sup>®</sup>）：初回量 0.1mg/kg、持続量 0.05mg/kg/hr <span style="float: right;">筋弛緩</span></li> </ul> <p>(注意)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>血管拡張を目的としてクロールプロマジン（コントミン<sup>®</sup>、ウインタミン<sup>®</sup>）の使用は可。</li> <li>ミダゾラム群では適時、鎮痛薬（含麻薬）を併用する。</li> <li>バルビタール系薬剤の持続静注は不可、ただし非持続静注は可とする。</li> </ol>	

	軽度低体温群	対照軽微低体温群
モニター	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 内頸静脈カテーテル (必須) : 酸素飽和度 (SjvO<sub>2</sub>)、内頸静脈血液温</li> <li>・ 頭蓋内圧測定 (必須) : 頭蓋内圧 (ICP)</li> <li>・ Swan-Gantz カテーテル (必須) : 肺動脈血液温、心拍出量 (CO)、一回拍出量 (SV)、体血管抵抗 (SVR)、肺血管抵抗 (PVR)、左室仕事量 (LVSW)、右室仕事量 (RVSW)、中心静脈圧 (CVP)、肺動脈圧 (PAP)、肺動脈楔入圧 (PCWP)、酸素運搬量 (DO<sub>2</sub>)、酸素消費量 (VO<sub>2</sub>)、酸素摂取率 (O<sub>2</sub>ER) 混合静脈血酸素飽和度 (SvO<sub>2</sub>)</li> <li>・ 観血的動脈圧モニター (必須) : 血圧 (収縮期/拡張期・平均動脈圧)</li> <li>・ CT (必須) : 来院時、7±2日、および適時</li> </ul> <p>以下は適宜行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 膀胱温、直腸温、鼓膜温</li> <li>・ 血液ガス分析</li> <li>・ その他 : 脳温センサー付脳室ドレナージ</li> <li>・ MRI</li> <li>・ ABR・SEP</li> <li>・ Xe-CT または SPECT</li> <li>・ EEG</li> <li>・ TCD</li> </ul>	
手術の場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 手術中も 35.5℃以下 (原則的には 32.0～34.0℃) を維持する。</li> <li>・ 頭蓋内プローブまたは脳室ドレナージを挿入する。</li> <li>・ 早期から (手術決定から手術室入室までの間、あるいは術直後に)、内頸静脈カテーテル、Swan-Gantz カテーテルを挿入する。</li> </ul> <p>手術が急がれてインフォームド・コンセント等が取れない場合には 35.5℃を目標に維持し、手術終了後にインフォームド・コンセントを得て振り分ける。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 手術中も 35.5～37.0℃を維持する。</li> <li>・ 頭蓋内プローブまたは脳室ドレナージを挿入する。</li> <li>・ 早期から (手術決定から手術室入室までの間、あるいは術直後に)、内頸静脈カテーテル、Swan-Gantz カテーテルを挿入する。</li> </ul> <p>手術が急がれてインフォームド・コンセント等が取れない場合には 35.5℃を目標に維持し、手術終了後にインフォームド・コンセントを得て振り分ける。</p>

	軽度低体温群	対照軽微低体温群
体温維持期	<p>(1) 受傷日を day 0 として day 3 まで (最低 72 時間) 規定の体温を維持する。 必要に応じて低体温期間を延長しても良い。対照軽微低体温群、軽度低体温群 (復温後) とともに day 7 までは 37.0°C 以下に保つ。</p> <p>(2) 以下の項目を目標に管理する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 頭蓋内圧 (ICP) : &lt;20 mmHg</li> <li>・ 収縮期血圧 (SAP) : &gt;100 mmHg</li> <li>・ 平均動脈圧 (MAP) : &gt;80 mmHg</li> <li>・ 脳還流圧 (CPP) : &gt;60 mmHg</li> <li>・ 血液 pH : 7.30-7.50</li> <li>・ 動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>) : &gt;100 mmHg</li> <li>・ 動脈血酸素飽和度 (SaO<sub>2</sub>) : &gt;98 %</li> <li>・ 内頸静脈血酸素飽和度 (SjvO<sub>2</sub>) : &gt;60 %</li> <li>・ 二酸化炭素分圧 (PaCO<sub>2</sub>) : 30-40 mmHg</li> <li>・ 心拍出量 (CO) : &gt;5.0 l/min</li> <li>・ 心係数 (CI) : &gt;2.5 l/min/m<sup>2</sup></li> <li>・ 体血管抵抗 (SVR) : 600 dyn/sec/cm<sup>5</sup> 以上、1500 dyn/sec/cm<sup>5</sup> 以下</li> <li>・ 混合静脈血酸素分圧 (SvO<sub>2</sub>) : 70-80 %</li> <li>・ 酸素運搬量 (DO<sub>2</sub>) : 600 ml/min 以上</li> <li>・ 酸素消費量 (VO<sub>2</sub>) : 150 ml/min 以上</li> <li>・ 酸素摂取率 (O<sub>2</sub>ER) : 18-25 %</li> <li>・ 体温変動 : ±0.2 °C/day</li> <li>・ ヘモグロビン (Hb) : 10-12 g/dl</li> <li>・ 総蛋白量 (TP) : &gt;6.0 g/dl</li> <li>・ アルブミン値 (Alb) : &gt;3.0g/dl</li> <li>・ 血糖値 : 70 以上、120-180 mg/dl 以下</li> <li>・ 血清カリウム値 (K) : 3.5~4.0 mEq/l</li> <li>・ 血清浸透圧 (Osm) : 280-320 mOsm/l</li> <li>・ 血小板数 (Plt) : 50,000 /mm<sup>3</sup> 以上</li> <li>・ 早期から栄養補給を開始する。</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Day4 から 0.1~1.0 °C/日の割合で復温を開始する (0.1°C/時間以下の速度)。</li> <li>・ 内頸静脈血液温度が 35°C 以上の状態で筋弛緩 (ベクロニウム、パンクロニウム) を中止する。</li> </ul>	
終了時	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脳圧・全身状態・画像をもとに、36.0°C 以上になり、安定した時点で麻酔薬を中止する。</li> <li>・ Day 7 までは 37°C までの常温を維持し、38°C 以上の高体温を避ける。</li> </ul>	
その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脳圧管理を目的としてプロトコルを逸脱した場合には treatment failure としてその旨を報告し、データ収集を規定の期間継続する。</li> <li>・ この場合、現在行い得る全ての治療法を選択できる。</li> </ul>	

注意) Treatment failure は脱落症例ではなく、解析の対象症例として扱う。

## 7. 患者管理規定と他の治療

- (1) 対象患者は集中治療室 (ICU) 等において治療する。
- (2) 本プロトコールに記載した以外の治療については手術療法を含め、日本神経外傷学会の重症頭部外傷治療・管理のガイドラインに従う。
- (3) 本邦で許可されている全ての治療法を行うことができる。ただし、バルビタールの持続投与とステロイドの反復投与を禁止する。また各群に割付けられた麻酔法に関しては復温が得られるまでの期間中に原則として、許可されている以外の鎮静薬・鎮痛薬を用いない。
- (4) **Treatment failure** となった場合には、バルビタールの持続投与を含めた本邦で許可されている全ての治療法を行うことができる。
- (5) 他の臨床試験、試験的療法は禁止する。
- (6) 低体温療法に伴う副作用や合併症に対しては、適切な治療を行う。

## 8. 評価

- (1) ランダム化前の評価、および療法中、療法終了までの評価は療法関係者が行う。その後の定期的評価は訓練された第三者的評価者が行う。  
第三者的評価者とは、治療の割付けおよび治療法に関して盲目性が保証される神経内科医、脳神経外科医、リハビリテーション科医、または同等の神経学的評価のできる医師を言う。
- (2) 評価・検査のスケジュールは付表に記す。
- (3) 医療経済評価は医療費評価委員会が別に定めるプロトコールにより行う。

## 9. End point

### A. Primary end point

- (1) 機能予後評価  
割付け後 3 ヶ月 (± 2 週間) および 6 ヶ月 (± 2 週間) の状態をグラスゴー・アウトカム・スケール (GOS) で評価する。また、高次脳機能評価も 6 ヶ月 (± 2 週間) で行う。
- (2) 医療経済評価  
当該年度終了後または目標症例数終了後に本法の医療経済評価を適当数行う。

### B. Secondary end point

- (1) 軽度低体温療法あるいは軽微低体温療法中の各種機能検査結果。(付表参照)
- (2) 軽度低体温療法あるいは軽微低体温療法中の各種生化学検査結果。(付表参照)
- (3) 割付け後 3 ヶ月以内の死亡。
- (4) 割付け後 1 週間 (± 1 日)、30 日 (± 5 日) の GCS。
- (5) **Treatment failure**。
- (6) その他の有害事象。