

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

医療機関名 科名

イニシャル 姓 名

症例登録番号 割付 麻酔方法

データ2 Day 0、Day 1、Day 3、(復温前日)、(復温後1~2日)

復温後1~2日目 (36℃以上の体温で安定した時期。対照軽微低体温群ではDAY5)

RBC $\times 10^6/mm^3$
 Hb g/dL
 WBC /mm³
 Hct %
 Plt $\times 10^4/mm^3$

Bil mg/dL
 Alb IU/L
 AST (GOT) IU/L
 ALT (GPT) IU/L
 LDH IU/L
 CK IU/L
 BUN mg/dL
 Cre mg/dL

尿潜血 - ± + ++ +++
 尿糖 - ± + ++ +++
 尿蛋白 - ± + ++ +++
 尿加糖 - ± + ++ +++

%APTT %
 %PT %
 Fibr mg/dL
 FDP UG/ml
 D-ダイマー UG/ml
 AT-III %

Na mEq/L
 K mEq/L
 Cl mEq/L
 Ca mEq/L
 Mg mEq/L
 BS mg/dL

ECG (毛三夕心電図可)
 洞調律 上室性期外収縮
 心房細動 心室性期外収縮

心拍数 bpm

その他

前へ

次へ

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

医療機関名

科名

イニシャル 姓 名

症例登録番号

割付

麻酔方法

Secondary end point
GCS (Glasgow Coma Scale)

受傷後1週間 (±1日)

評価日

<p>E</p> <p><input type="radio"/> 4 自発開眼</p> <p><input type="radio"/> 3 呼びかけで開眼</p> <p><input type="radio"/> 2 痛刺激で開眼</p> <p><input type="radio"/> 1 開眼なし</p>	<p>V</p> <p><input type="radio"/> 5 見当識あり</p> <p><input type="radio"/> 4 会話混乱</p> <p><input type="radio"/> 3 不適切な単語</p> <p><input type="radio"/> 2 理解不能な音声</p> <p><input type="radio"/> 1 発声なし</p>	<p>M</p> <p><input type="radio"/> 6 命令に従う</p> <p><input type="radio"/> 5 刺激部位を認識</p> <p><input type="radio"/> 4 逃避反応</p> <p><input type="radio"/> 3 異常屈曲</p> <p><input type="radio"/> 2 異常伸展</p> <p><input type="radio"/> 1 反応なし</p>
GCS		

受傷後30日 (±5日)

評価日

<p>E</p> <p><input type="radio"/> 4 自発開眼</p> <p><input type="radio"/> 3 呼びかけで開眼</p> <p><input type="radio"/> 2 痛刺激で開眼</p> <p><input type="radio"/> 1 開眼なし</p>	<p>V</p> <p><input type="radio"/> 5 見当識あり</p> <p><input type="radio"/> 4 会話混乱</p> <p><input type="radio"/> 3 不適切な単語</p> <p><input type="radio"/> 2 理解不能な音声</p> <p><input type="radio"/> 1 発声なし</p>	<p>M</p> <p><input type="radio"/> 6 命令に従う</p> <p><input type="radio"/> 5 刺激部位を認識</p> <p><input type="radio"/> 4 逃避反応</p> <p><input type="radio"/> 3 異常屈曲</p> <p><input type="radio"/> 2 異常伸展</p> <p><input type="radio"/> 1 反応なし</p>
GCS		

タイトルページへ

転帰2へ

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

医療機関名

科名

イニシャル

姓

名

症例登録番号

割付

麻酔方法

Primary end point
GOS (Glasgow Outcome Scale)

受傷後3ヶ月 (主2週間)

評価日

- GR Good Recovery: 予後良好 (軽度の障害があっても独立生活が可能)
- MD Moderate Disability: 中等度障害 (障害はあるが日常生活は可能)
- SD Severe Disability: 高度障害 (日常生活には介助が必要)
- PVS Persistent Vegetative State: 植物状態
- D Death: 死亡

受傷後6ヶ月 (主2週間)

評価日

- GR Good Recovery: 予後良好 (軽度の障害があっても独立生活が可能)
- MD Moderate Disability: 中等度障害 (障害はあるが日常生活は可能)
- SD Severe Disability: 高度障害 (日常生活には介助が必要)
- PVS Persistent Vegetative State: 植物状態
- D Death: 死亡

死亡症例では死亡日、死亡原因を入力してください

死亡日

死亡原因

転帰へ

タイトルページへ

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

医療機関名

科名

イニシャル

姓

名

症例登録番号

割付

麻酔方法

合併症記録

当該傷病（頭部外傷）に起因しないもののみ記入してください。

- 重症肺炎† 急性肝不全 敗血症 血小板減少*
 重篤な不整脈 急性腎不全 DIC その他

†入室後48時間以内に診断されたものは除く。また、可能な限り起炎菌名を記載する。
*血小板輸血が必要となったもの

経過の詳細、対応など必要事項を記入してください。合併症発生日 (yyyy/mm/dd)

重篤な有害事象記録

当該傷病（頭部外傷）に起因しないもののみ記入してください。

- 死に至るもの（死亡）
 生命を脅かすもの（死亡につながる恐れのあるもの）
 治療のため入院期間が著明に延長するもの
 永続的に顕著な障害・機能不全に陥るもの（障害）

有害事象発生日 (yyyy/mm/dd)

重篤な有害事象発生の場合には速やかに処置を行い、患者の安全確保をはかって下さい。
また必ず主任研究者に連絡し、詳細については別に有害事象報告書を作成して下さい。

報告先 TEL: 0836-22-2343、夜間・休日0836-22-2773 FAX: 0836-22-2344

中止または脱落記録へ

タイトルページへ

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

医療機関名 科名

イニシャル 姓 名

症例登録番号 割付 麻酔方法

Treatment Failure記録

Treatment Failureとなった理由、その後の処置 発生日

※Treatment Failureは脱落症例とは異なります。Treatment Failureとは脳圧管理を目的としてプロトコルを逸脱した場合を指し、現在行っているすべての治療法を選択できますが、データ収集は引き続き行います。

中止または脱落症例記録

同意撤回 死亡 重篤な有害事象 不適格対象 重大なプロトコル違反

詳細について記載してください 中止または脱落日

[タイトルページへ](#)

[合併症報告書へ](#)

鈍的外傷

ISS参照画面

ISS

	○ 1 軽症	○ 2 中等症	○ 重症	○ 重症(生命危機)	(致命的(生存困難))
頭頸部	頭部外傷2時間の頭痛、幻覚、骨折/偏位を伴わない頸髄の伸展	事故後の記憶喪失嗜眠/昏迷1時間以内の意識障害 頭蓋単純骨折 頸椎の小骨折	意識障害(6h以内) 頭蓋底骨折 頭蓋複合骨折 脳挫傷/SAH 頸動脈内膜損傷 喉頭/咽頭挫傷 頸椎脱臼/骨折	意識障害(24h以内) 痛覚刺激のみ反応 2cm以上の陥没骨折 100ml以内の頭蓋内血腫 頸髄不全損傷 咽頭挫減	意識障害(24h以上) 脳幹損傷 100ml以上の頭蓋内血腫 C4以下の頸髄完全損傷
顔面	角膜炎擦過傷 舌挫折裂傷 鼻骨/舌骨骨折 歯牙損傷	LeFort I型骨折 頬骨/眼窩/下顎骨骨折 強膜/角膜損傷	LeFort III型骨折 視神経挫裂創	LeFort III型骨折	
胸部	肋骨骨折 骨性胸郭挫傷 胸骨挫傷 胸椎挫傷	2-3本の肋骨骨折 胸骨骨折 胸椎挫傷 胸椎棘突起/横突起骨折 胸椎小圧迫骨折(<20%)	肺挫傷/裂傷(1葉) 片側血気胸 横隔膜破裂 4本以上の肋骨骨折 気道熱傷(小) 胸椎椎弓骨折 胸髄振盪	肺挫傷/裂傷(複数葉) 両側血気胸 縦隔血腫/気腫 横隔膜破裂 flail chest 緊張性気胸 胸髄不完全損傷	
腹部	陰囊、腰、会陰部擦過傷/表在性裂創/挫傷 腰椎挫傷 血尿	消化管、腸間膜、尿管等の挫傷/表在性裂傷 腎、肝、脾小挫傷/裂傷 腰椎小骨折 腰髄神経根損傷	小腸、腸間膜、尿管等の穿孔 腎、肝、脾大挫傷 腹腔内出血(>1000ml) 後腹膜血腫 腰椎骨折 腰髄損傷(横断症状)	胃、十二指腸、大腸、直腸の穿孔 消化管、尿管狭窄 肝裂傷 腸骨動脈大裂傷 腰髄不全損傷 胎盤剥離	組織欠損または大量汚染を伴う十二指腸、大腸の穿孔 肝、脾/腎/脾の複雑破裂 腰髄完全損傷
四肢	肘、肩、手首、足首打撲 手指、足趾脱臼/骨折 四肢関節の捻挫	上腕骨、腓骨、鎖骨、肩甲骨等の骨折 単純骨盤骨折 肘、手、肩の脱臼 主要筋、腱挫裂創 主要動静脈の内膜損傷/小裂傷	骨盤複雑骨折 大腿骨骨折 手首/足首/膝/股関節脱臼、膝靭帯断裂 膝下または上肢切断 大動脈内膜損傷/小裂傷	骨盤粉碎骨折 膝上での切断/粉碎 大腿、上腕動脈の大裂傷	開放性骨盤粉碎骨折
外表	II度熱傷 II/III度熱傷(<10%) 表在性裂創<10cm 擦過傷<50cm(顔/手ではその半分)	II/III度熱傷(10-19%) 表在性裂創>10cm 擦過傷>50cm(顔/手ではその半分)	II/III度熱傷(20-29%) (同等の範囲のdegloving injury)	II/III度熱傷(30-39%) (同等の範囲のdegloving injury)	II/III度熱傷(40-89%) (同等の範囲のdegloving injury)

画面の制限のため付記事項等、一部を省略して表示しています。必要に応じて正規の表での確認を行ってください。

戻る

鋭的外傷 ISS参照画面

ISS

	○ 1 軽症	○ 2 中等症	○ 3 症	○ 重症(生命危機)	○ 致命的(生存困難)
頭頸部		臓器損傷のない 頸部鋭的損傷	組織損傷/臓器損傷を伴う頸部鋭的損傷 頸動脈/椎骨動脈/内頸動脈の小裂創 頸静脈の欠損 咽頭・喉頭表層裂創 甲状腺裂創	神経脱落症状を伴う動脈小裂創 頸動脈/椎骨動脈/内頸動脈横断損傷 内頸静脈部分欠損 咽頭・喉頭穿孔	貫通した鋭的損傷 大脳・小脳鋭的損傷 頸髓裂創 完全頸髓損傷 喉頭・咽頭複雑裂創 頸動脈/椎骨動脈部分欠損
顔面	臓器損傷のない 鋭的損傷	表在性組織損傷を伴う鋭的損傷	大きな組織欠損を伴う鋭的損傷		
胸部	胸腔内に至らない 鋭的損傷	胸管裂創 胸膜裂創	肺裂創(片葉) 片側血気胸 横隔膜裂創 気管/気管支/食道表在裂創 無名静脈・肺動脈・鎖骨下静脈表在裂創	表在性大動脈裂創 主要動静脈裂創 気管/気管支/食道穿孔 複数葉肺裂創 縦隔血腫・気腫 両側血気胸 心タジボカーテ	大動脈大裂創 主要動脈横断裂創 組織欠損を伴う気管/気管支/食道裂創 緊張性気胸 1000mlを超える血胸 胸髓裂創
腹部	腹腔内に至らない 鋭的損傷	胃/小腸/腸間膜/膀胱/尿管/尿道/腎/肝/脾の表在性裂創 腹膜の裂創	主要動脈の表在裂創 十二指腸/大腸/直腸の表在性裂創 小腸/腸間膜/膀胱/尿管の全層性裂創 1000ml以上の出血を伴う腎/肝/脾小裂創	大動脈小裂創 小動脈の大裂創 腸骨静脈その他の静脈横断裂創 大量汚染を伴う小腸/膀胱損傷 腸間膜/膀胱損傷	大動脈大裂創 組織欠損または大量汚染を伴う十二指腸・大腸の裂創 組織欠損を伴う肝/脾/腎/脾損傷 腰髓裂創
四肢	上腕静脈その他静脈の表在性裂創	内部構造の損傷を伴わない単純鋭的損傷 主要動脈の表在裂創 主要静脈の大裂創 正中/大腿/脛骨/腓骨の神経損傷	内部構造の損傷を伴う複雑鋭的損傷 大腿動脈表在裂創 腋窩動脈/膝窩動脈/大腿静脈の大裂創 同一肢での複数神経損傷・複数筋断裂	上腕動脈/大腿動脈の大裂創 上腕動脈/腋窩動脈/膝窩動脈の部分欠損	大腿動脈の部分欠損
外表	組織損傷のない鋭的損傷 体表10cm以内、頸/手5cm以内の表在裂創	組織損傷を伴う鋭的損傷 体表10cm以上、頸/手5cm以上の表在裂創			

画面の制限のため付記事項等、一部を省略して表示しています。必要に応じて正規の表での確認を行ってください。

戻る

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—

IV. 重篤な有害事象報告書

重篤な有害事象報告書(提出用)

重篤な有害事象の定義

概ね 1 ヶ月以内に被験者に当該傷病(頭部外傷)に起因する事象以外で新たに発現、あるいは増悪した病態などで臨床上好ましくないもののうち、以下のものをいう。

- a. 死に至るもの(死亡)
- b. 生命を脅かすもの(死亡につながる恐れのあるもの)
- c. 治療のため入院期間が著明に延長するもの
- d. 永続的に顕著な障害・機能不全に陥るもの(障害)

医療機関名 科名 報告者
イニシャル 姓 名 性別 男 女 生年月日
カルテ番号 症例登録番号 割付

有害事象発現日 有害事象の分類(上記から選択) a b c d
事務局への連絡 済 未 プロトコールからの離脱 有 無

重篤な有害事象の内容

処置および転帰

重篤な有害事象が発生した場合には、メールか電話、FAXのいずれかの手段を用いて、速やかに事務局までご連絡ください。その後、本報告書を作成して下さい。

報告先: 山口大学救急医学。

e-MAIL: tmaekawa@yamaguchi-u.ac.jp

TEL: 0836-22-2343 または 0836-22-2773 FAX: 0836-22-2344

V. 倫理委員会申請資料

(配付の CD-ROM に収録)

- ・ 倫理委員会向け説明文書
- ・ 研究デザインとプロトコールの骨子
- ・ 患者向け説明文書
- ・ 同意書

平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）

「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

本研究は、平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）を受けて、受傷 6 時間以内の重症頭部外傷に対する軽度低体温療法の効果を多施設無作為対照臨床研究（RCT）として検討するもので、全国で 37 施設の参加を予定しています。本試験の研究計画は、「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」班会議の中でこれまでに得られている知見を整理し、現時点で最も適切と考えられる軽微あるいは軽度低体温療法の手技や手順を検討し、研究計画全体に関して研究参加者のコンセンサスを得て実施されるものです。

重症頭部外傷は、交通事故や転落・墜落などの事故によって生じる事が多く、若年者から高齢者に至る広範な年齢層の人達に致死性的あるいは重篤な神経学的後遺症をもたらしてきました。突然の事故による頭部外傷は多くの国民の健康を脅かし、介護など社会的・経済的負担をもたらす大きな原因となっています。従って、重症頭部外傷による神経損傷を可及的に減じて新たな治療法を開発することが重要な課題となっています。頭部外傷に伴う神経損傷を減ずるには急性期に介入することが最も効果的です。本研究に参加した施設は、いずれも救急医療の最前線で診療しており、重症頭部外傷の急性期に介入できる施設です。しかしながら、決定的な急性期治療は未だ確立されていません。その中で、軽度低体温療法が最も効果的なものと期待されています。

軽度低体温療法の効果については基礎（動物）実験で証明されており、臨床への応用が始まっていますが、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ります。また、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あると考えられていますが、未だ質の高いエビデンスはありません。本研究に参加している多くの施設において、本治療法を重症頭部外傷例に適応し、良好な結果が得られていることが報告されていますが、大規模ランダム化比較試験でないため、そのエビデンスは低いレベルとなっています。本治療法を多施設・無作為・対照・臨床研究（RCT）で実施し、軽度低体温療法の利益を最大に引き出し、危険性を最小に抑えるとともに、新しい治療法を確立して国民の保健に資することが重要です。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りますが、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ります。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。本研究では、現在得られるエビデンスを整理して軽度低体温療法の最適な手順を定め、ランダム化比較試験を実施し、軽度低体温療法の有用性を検証します。それを通じて質の高いエビデンスを生み出し、軽度低体温療法に関する適切な治療指針を導き出すことを目指しています。

本研究では、受傷 6 時間以内に軽微あるいは軽度低体温療法が可能な重症頭部外傷を対象として、多施設無作為対照臨床研究で検討します。対象選択基準や手技については班会議の中で現状を踏まえた上で最適化されたものです。対象患者は割付けセンターへの登録 (UMIN 使用) とともにランダムに軽度低体温群と対照軽微低体温群に振り分けられます。この際患者に関するデータは強度な暗号通信モード (128 ビット専用モード) で扱われます。両群ともに患者来院時から積極的な体温管理を行い、頭部外傷時に有害であるとされる体温上昇を抑制することを前提としています。その後、可及的に軽度低体温群では内頸静脈血液温を 32~34°C に、対照軽微低体温群では 35.5~37.0°C にコントロールします。介入前および介入後の一定期間、神経学的モニター、循環モニター、神経学的スコアなどを追跡します。機能予後評価は治療の割付けを知らされていない熟練した評価者が行います。試験の完了後、エンドポイントに関して 2 群を比較し、安全性と有効性に関して検討します。なお、被験者の治療にあたって、試験期間中、鎮静薬や鎮痛薬などの使用にあたっては制限されますが、それ以外の本邦で承認をうけている標準的治療法はいずれの治療群でも全く制限されません。

試験の進行状況は種々の通信手段でモニターし、また班会議などを通じてフィードバックすることになっています。試験はヘルシンキ宣言に基づき Good Clinical Practice (GCP) に準拠して実施します。倫理面に関しては班会議で十分検討されたものです。各施設においては本研究に関し臨床治験委員会、倫理委員会等で討議を経る事を必須としています。試験の安全性に関わることについて試験参加者とは独立した独立モニタリング委員会が監視し、試験中に安全性に関わる問題が生じたと判断した場合には班会議に対して試験計画の変更や中止を含めて要求できるようにしています。被験者 (あるいは代諾者) には書面によるインフォームドコンセントを得ます。急性期の軽度低体温療法は発症後 3~6 時間以内に可及的に治療を開始しなければならず、来院から治療開始までわずかな時間しか残されていませんので、インフォームドコンセントも急性期の時間との戦いの中で行わなければなりません。救急外来受診後検査を進めながら、診断・治療と同時進行し、インフォームドコンセントを得ることが必要です。しかし、重症頭部外傷患者では意識状態が悪くて本人の同意はえられず、この短時間に御家族あるいは代諾者と連絡をとることができない場合には、米国でも同様の状況下でとられる方法としての “Waiver of consent” に則り、本臨床研究を開始することがあり得ます。この場合、後で御家族あるいは代諾者のインフォームドコンセントを得ることになります。

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—

研究デザインとプロトコールの骨子

1. 背景	前述
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、 $4 \leq GCS \leq 8$)
A. 選択基準	<ul style="list-style-type: none"> (1) 頭部外傷症例で、初診時のグラスゴー・コーマ・スケール、$4 \leq GCS \leq 8$ の患者。(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あるいは軽微低体温療法が可能な患者。(軽度低体温療法群では 6 時間以内に 35.5°C 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での同意取得が可能な患者または、“Waiver of consent” policy を満たす患者
B. 除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 1) 全身性のもの <ul style="list-style-type: none"> (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 90 mmHg 以上に保てない場合。 (1) 導入前の血小板数が $50,000 /\text{mm}^3$ 未満の場合。 (2) 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。 (3) 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。 (4) 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。 (5) 急性心筋梗塞の所見がある患者。 (6) 妊娠または妊娠の疑いがある患者。 (7) 泥酔状態にある患者。 2) 頭部外傷に関連するもの <ul style="list-style-type: none"> (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 <ul style="list-style-type: none"> (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	<p>(1) 30.0°C (深部温) 未満の症例は除外する。</p> <p>(2) 30.0°C以上の症例は pre-registration を行う。 35.5°C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。</p> <p>(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°Cに維持する。</p> <p>(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°Cに復温し、維持する。</p>
4. 臨床研 究デザイ ン	多施設、無作為、対照、臨床研究。
5. 症例の 登録と割 付け	<p>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、直ちに患者のイニシアル、性別、生年月日、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ように努力する。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 を採用して 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。</p>
6. 体温管 理手技	最低 72 時間は内頸静脈血温度を、対照軽微低体温療法群は 35.5~37.0°C、軽度低体温群は 32~34°Cに置く。
A. 導入期	<p>(1) Pre-registration 後、35.5°Cを目標に体温管理を行う。</p> <p>(2) Registration 後できるだけ早期から麻酔下に全身冷却を開始する。</p> <p>(3) 鎮静・鎮痛薬の使用は割付けにしたがって、規定の用法・用量にて行う。</p> <p>(4) 脳温測定法は、原則として内頸静脈血液温 (全例必須) を基準にし、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。</p> <p>(5) 指定された神経学的モニター、循環モニター、酸素代謝モニター、生化学モニターの下に適切な患者管理を行う。</p>

B. 維持期	<p>(1) 受傷日を day 0 として day 3 (最低 72 時間) までは規定の体温を維持する。必要に応じて軽度低体温期間を延長してもよい。</p> <p>(2) 神経学的モニター、循環モニター、酸素代謝モニター、生化学モニターの下、一定の基準を満たすように患者管理を行う。</p>
C. 復温期/ その他	<p>(1) Day 4 から 0.1~1°C/日の割合で復温を開始する(0.1°C/時間以下の速度)。</p> <p>(2) 内頸静脈血液温度が 35°C 以上の状態で筋弛緩薬 (ベクロニウム、パンクロニウム) を中止する。</p>
D. 終了時	<p>(1) 脳圧・全身状態・画像をもとに、36°C 以上で安定した時点で麻酔薬を中止する。</p> <p>(2) 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。</p>
E. その他	<p>(1) 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。この場合、現在行い得る全ての治療法を選択できる。</p>
7. 患者管理規定と他の治療	<p>(1) 対象患者は ICU 等において治療する。</p> <p>(2) 本プロトコ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頭部外傷治療ガイドラインに従う。</p> <p>(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指定された以外の鎮静薬・鎮痛薬を用いない。</p> <p>(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。</p> <p>(5) 他の臨床試験、試験的療法は禁止する。</p> <p>(6) 軽度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。</p>
8. 評価	<p>(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。</p> <p>(2) 評価・検査のスケジュールは付表 (20 頁) に記す。</p>
9. End point	
A. Primary	<p>(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</p>

End Point	<p>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。</p> <p>(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。</p>
B. Secondary End Point	<p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 割付け後3ヶ月以内の死亡。</p> <p>(4) 割付け後1週間 (±1日)、30日 (±5日) のGCS。</p> <p>(5) Treatment failure。</p> <p>(6) その他の有害事象。</p>
10. 中止 または 脱落	<p>(1) 被験者またはその代諾者から中止の申し出があったとき。</p> <p>(2) 死亡したとき。</p> <p>(3) 重篤な有害事象の発現、合併症の悪化などにより試験の継続が困難と判断されたとき。</p> <p>(4) 登録後に対象として不適格であることが判明したとき。</p> <p>(5) 重大な研究計画書違反が明らかとなったとき。</p>
11. 目標 症例数	初年度100例、次年度150例、最終年度50例を目標とし、計300症例とする。
12. 研究 期間	3年間を予定。
13. 統計 解析	データ解析委員会により行う。
14. イン フォーム ドコンセ ント	家族または代諾者から研究の被験者となることの文書による同意を取得する。
15. 被験 者の安全 を確保す るための 事項	<p><u>重篤な有害事象の定義</u> 概ね1ヶ月以内に被験者に当該傷病 (頭部外傷) に起因する事象以外で新たに発現、あるいは増悪した病態などで臨床上好ましくないものうち、以下のものをいう。</p> <p>a. 死に至るもの (死亡)</p> <p>b. 生命を脅かすもの (死亡につながる恐れのあるもの)</p> <p>c. 治療のため入院期間が著明に延長するもの</p> <p>d. 永続的に顕著な障害・機能不全に陥るもの (障害)</p> <p><u>対処法</u> 重篤な有害事象が発生した場合には本臨床研究における手技との因果関係に関わらず、速やかに処置を講じ、被験者の安全確保を行う。被験者</p>

	<p>を鑑別し得る情報、事象名、発現日、重篤性、処置などについて事務局へ直ちに連絡する。当該研究者は当該有害事象が独立モニタリング委員会への緊急報告の対象となると判断した場合には、直ちにこれを報告する。また、主任研究者または分担研究者は必要に応じて他の実施医療機関と各研究者へその詳細および注意事項を連絡するとともに、研究継続の可否と研究実施計画書の変更の要否を判断し、必要な処置を講じる。主治医は伝えるべきと判断した副作用などについて被験者または代諾者へ情報を提供し、各研究者は被験者または代諾者が本研究に継続して参加する意思があるかどうかを確認する。</p>
16. 中間解析	<p>データ解析委員会は、半年（あるいは 50 例の集積）ごとに研究の進行状況を分析し、中間解析を行い、安全性に関する解析結果を独立モニタリング委員会に報告する。独立モニタリング委員会は、これに基づき、研究班に研究計画書の変更、研究の継続・中止・中断を提言することができる。</p> <p>中間解析において得られる結果に基づいた研究の中止基準は、安全性（死亡率）に関しては $p < 0.05$、有効性に関しては $p < 0.05/4 = 0.0125$ とする。中間解析は班会議のつど研究班に報告し承認を受ける。</p>
17. 研究の質の保証	<p>研究参加施設に対し、内頸静脈酸素飽和度連続モニター、Swan-Gantz カテーテル連続モニター、記録ソフト、コンピューターを貸し出すことによって、患者の生体機能を連続して記録する。記録はプロトコル遵守監視委員会に提出しなければならない。同委員会は、報告書の内容と記録を評価し、誤りや矛盾点等を検討する。</p> <p>報告された症例のなかからランダムに抽出した症例に対し、施設訪問を行い、報告を求める。</p>
18. 研究計画書の改訂	<p>研究班で討議した後、主任研究者は企画委員会の議を経て、研究計画書の改訂を行うことができる。</p>
19. 研究全体の中止	<p>独立モニタリング委員会から勧告を受けた場合、その他研究の続行に関して重大な支障が生じたとの動議が提出された場合、主任研究者は班員を招集し緊急班会議を開催しなければならない。班での討議の結果により、主任研究者は研究全体を中止することができる。</p>

超急性期重症脳障害患者に対する軽度低体温療法の評価に関する 全国共同研究の説明

1. 当院では質の高い種々の医療を患者様に提供し、加えて、病気の治療法の効果についての検討も行っています。
2. 今回、ご家族が緊急入院されました。直ちに行った頭部の断層撮影検査（CT）で、重症の頭部外傷である事が判明いたしました。
3. 脳が損傷を受けると、重症の場合には損傷を受けた部分だけでなく、健康であった部分にも影響が及び、脳全体がだめになってしまうことがあります。重症の場合には通常、体温が上昇し 40℃を越えることもあります。そうなりますと、生命に危険性がおよぶとともに、助かったとしても麻痺や言葉の障害、意識がもどらないなどの後遺症が残ります。そのため、体温の異常な上昇を防ぐことが非常に大切です。
4. しかしながら、重症の頭部外傷の場合、現時点では、脳全体を回復させる完璧な治療法はありません。
5. 頭部外傷を負ってから数時間以内であれば、脳の温度を 32.0～34.0℃ぐらまで少し下げることによって、脳全体を保護できるということがわかってきました。これを「軽度低体温療法」または「脳低温療法」と呼んでおり、脳の障害を阻止して、麻痺や言葉の障害、意識がもどらないなどの後遺症を残さないようにするための新しい治療法として注目されています。
6. しかし、この治療法によって劇的に状態が改善し社会復帰できる例がある反面、体温を下げることによる全身への悪影響により、むしろ症状が悪化したり死亡する場合があることもわかっています。

7. 現在のところ、重症頭部外傷の場合この軽度低体温療法（32.0～34.0℃）が軽微な低体温（35.5～37.0℃）で治療する方法と比較して有効であるとする科学的根拠がありません。
8. そこで日本の主要病院が参加して「32.0～34.0℃の軽度低体温療法」と「35.5～37.0℃の軽微低体温療法」を比較して、いずれが安全で有効なものであるかを科学的に明らかにする研究を行っています。
9. 現在、患者様は種々の検査中ですが、その検査結果がこの研究の対象となる症例となり、ご家族の同意が得られた場合には、無作為に以下の2つの治療方針に振り分けられます。
 - 1) 32.0～34.0℃の「軽度低体温療法」を実施した上で、
現在行い得る最良の医療を行う。
 - 2) 35.5～37.0℃の「軽微低体温療法」を実施した上で、
現在行い得る最良の医療を行う。
10. 32.0～34.0℃の「軽度低体温療法」は 35.5～37.0℃の「軽微低体温療法」に比べて出血しやすくなったり、不整脈が出現したり、体の抵抗力が低下したりすることがあります。これらのことが常におこるわけではありませんが、患者様の状態の管理に充分注意を払い、症状が表れた場合には適切な対応をいたします。前述のとおり、重症頭部外傷では通常でも 37.5～40.0℃以上に体温が上昇します。最近、外国の脳卒中に関する報告で体温が上昇した場合には予後が悪かったとされています。ですから、この研究ではいずれに割り当てられても、厳重な体温管理を行い、体温上昇を防ぐことを前提としています。

11. この研究に参加して治療を受けるかどうかはご家族の自由です。同意されない場合でも今後の治療において不利益を受けることはありません。また同意されてもその同意はいつでも撤回することができます。
12. この治療の実施は受傷後1分でもできる限り早い時期が良く、遅ければ治療が無効になるばかりでなく、副作用などによってむしろ悪化させる危険性があります。急に受傷され、ご家族の皆様もさぞや驚かれ、混乱していると思います。しかし、この治療は寸秒を争うため、参加の意志表示は約1時間程度でお願いいたします。この間にも頭部外傷に対する治療は続けています。
13. 同意が得られましたら、直ちに振り分けられました治療法にそって治療を開始いたします。

平成 年 月 日

説明医師名 _____

所 属 _____