

3) 低体温療法の脳保護メカニズム

分担研究者 長尾省吾 香川大学医学部脳神経外科学講座

(研究要旨) 重症頭部外傷に対する軽度低体温療法の脳保護メカニズムとして脳循環代謝の抑制は最も早期から提唱され、動物実験でも低体温により脳の酸素代謝やブドウ糖代謝が抑制されることが数多く報告されてきた。しかし人の頭部外傷において低体温中に脳循環代謝を直接評価することは困難であり、内頸静脈酸素飽和度の値から脳循環代謝を推測してきた。

しかし内頸静脈酸素飽和度の値は全脳の脳循環代謝の評価は可能であるが、局所における脳循環代謝を評価することは不可能である。重症頭部外傷ではびまん性軸索損傷例を除けば局所的な損傷が主体であり、局所の脳循環代謝を低体温療法中に評価することは治療効果の判定のみならず、予後の予測にも役立つものと考えられる。局所の脳代謝評価として微小透析法を用いての乳酸の推移などが間接的な指標として用いられるが、微小透析法では最大でも数箇所(多くの場合は1-2箇所)のポイントでの評価しか行えない。

我々の施設には2003年9月にサイクロトロンを有したPET装置が導入され、脳循環代謝の評価が客観的に行えるようになり、重症頭部外傷患者でも可能な限り急性期から亜急性期にかけて脳循環代謝の評価を行ってきた。重症頭部外傷患者に対する急性期低体温療法中に行ったPET検査の結果を報告し、低体温療法の脳保護メカニズムを病態生理学的に検討した。

急性期低体温療法が施行されている重症頭部外傷患者は、筋弛緩薬を用いた非動化が行われており人工呼吸器で呼吸が管理されているため、PET検査のうち ^{15}O ガス吸入法を用いた脳血流量、脳酸素代謝量測定は不可能である。そこで我々は ^{18}F -FDG(フルオロデオキシグルコース)の静脈注射法による脳ブドウ糖代謝測定により脳代謝の評価を行った。FDGはブドウ糖の類似化合物で、ブドウ糖と同様にGlucose transporterと結合して血液脳関門を通過し、脳組織に入り、ブドウ糖と同様にhexokinaseによりリン酸化されて ^{18}F FDG-6-リン酸となる。 ^{18}F FDG-6-リン酸

は、ブドウ糖-6-リン酸と異なり、phosphoglucose isomeraseの基質とはならず、またリン酸化の逆反応である脱リン酸化も受けにくいことより、 ^{18}F -FDG静注後より45~60分経過後の局所脳放射能分布は局所脳ブドウ糖消費量をよく反映しているとされている。研究期間中に重症頭部外傷患者で軽度低体温療法が施行され、低体温中にFDGを用いたPET検査が施行された症例はわずかに2症例であるが、現在まで低体温療法中にPETを用いて脳循環代謝を評価した報告は無く、貴重な症例であると思われる。症例1は交通外傷によるびまん性軸索損傷で半昏

睡の状態入院し、軽度低体温療法を施行した症例である。低体温療法中(34.5℃)のPET検査では脳ブドウ糖代謝は著明に抑制されており(CMRglc: 25.5 μ mol/100g/min),低体温療法終了後意識が回復した約1ヵ月後の脳ブドウ糖代謝(CMRglc: 53.3 μ mol/100g/min)と比較して約50%の代謝抑制が確認された。低体温療法中には沈静・鎮痛目的でミダゾラムとブプレノルフィンによる全身麻酔が行われており、麻酔薬自体による脳循環代謝抑制の効果を考慮しなければならない。従来までの報告ではミダゾラム持続投与により脳ブドウ糖代謝は約20%抑制されることを考慮すると、低体温による脳ブドウ糖代謝抑制は約30%と推測される。このブドウ糖代謝抑制は、十分に脳保護効果を有するものであり、従来までの動物実験での低体温による脳代謝抑制効果(1℃低下で約7%代謝抑制)とほぼ一致するものであった。

症例2は転落事故による外傷性クモ膜下出血で半昏睡の状態入院し軽度低体温療法を施行した症例である。低体温療法中(34℃)のPET検査では脳ブドウ糖代謝は同様に著明に抑制されていた(CMRglc: 22.9 μ mol/100g/min)。本症例では低体温療法は問題なく終了したが、復温後にクモ膜下出血を再発し、脳ヘルニアを起こして死亡した。回復後のPET検査は施行されていないが、正常値(約45~50 μ mol/100g/min)と比較しても著明に脳ブドウ糖代謝が抑制されていることが確認された。

このように体温を34℃台に下げることにより脳代謝(脳ブドウ糖代謝)が著明に抑制されることがPET検査で明らかとなった。また重症頭部外傷以外にも低体温療法は心肺停止後の蘇生後脳症に対する脳保護の目的でも積極的に行っており、低体温療法中の頭部PET検査により脳代謝の抑制が同様に確認されている。

重症頭部外傷以外にも多くの重症脳障害患者

において軽度低体温療法は脳保護効果を有することが期待されており、今後症例を重ねることにより低体温療法の脳保護メカニズムの一つが病態生理学的に解明されていくものと期待される。

4) 脳低温療法に関する経済分析

— 軽度低温療法は軽微低温療法に比してどれほど急性期医療費が増えるか—

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) 脳低温療法は通常の管理に比べて人工呼吸管理期間や集中治療室入室期間が延長し、急性期においては医療費が増加する。しかし、結果的に長期予後を改善し、死亡率を下げ社会復帰率を改善すれば、費用全体としては減少することが期待される。しかし、その全体像に関わる情報は限られている。この研究では、ランダム化比較試験対象者の多かった2施設において保険請求書を検討し、入院期間中の直接経費を日ごとに算出し、そこから入院期間中および急性期(入院から30日間)の医療費を比較し、軽度脳低温療法に伴う医療費増加を明らかにすることを目的とした。集計に当たっては100円未満を四捨五入した。

今回の研究で採用された軽度低温群(内頸静脈温 32-34℃)と、軽微脳低温群(同 35.5-37.0℃)では全入院期間中の医療費に差はみられなかった。それぞれ47,566,500円と49,050,700円であった。また入院28日間に限った急性期の医療費に差は生じていなかった。それぞれ3,671,400円と3,576,900円であった。急性期については手術とそれに関わる費用を差し引いても同様であった(2,618,300円と2,592,100円)。

今回のランダム化比較試験で用いられた治療法はいずれもほぼ同等の急性期医療費を要した。これは、いずれの群でも急性期の体温上昇に対応するために人工呼吸やICU入室を要したためと思われる。従って、両者は医療費からみたコストは同等であり、治療効果に差の有無が費用対効果の判定に重要な情報となると思われる。現時点では、治療効果の評価は確定しておらず、今後もこの研究を維持することが重要な意味を持つと思われた。

目的

重症頭部外傷は死亡率が高い病態であり、また、神経学的後遺症もしばしばみられるので経済的な損失は大きい。この病態に対して、従来から生命予後の改善や神経学的な機能を温存することを目的にさまざまな治療法が試みられてきた。

近年、脳低温療法に関する臨床試験結果が報告されている。この脳低温療法とは、重症

頭部外傷などによる脳損傷・脳障害患者に対して、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、二次的な脳損傷を縮小し、生命予後の改善と神経学的後遺症の軽減を期待する治療法である。この治療の経済効果の検討では、低温療法は急性期にコスト増が見られるが、予後の改善効果によって、受傷後1年間の医療費を減少させることが示唆された¹⁾。しかし、この調

査は比較試験の中で行われた調査ではなく、あくまでも低体温療法が行われた患者と行われなかった患者の医療費を比較したものであった。

今回、低体温療法の費用対効果分析を目的に、ランダム化比較試験対象者の一部の医療費を比較した。ただし、この試験では治療効果の評価に関する比較試験は継続中であったため、効果の比較は行えず、この治療に要した医療費を比較するものとなった。

方法

1) 調査対象の抽出

今回の比較試験では1施設あたりの対象者が少なく施設毎の医療費の変動の影響を少なくするために、比較的对象者の多い中国地方と近畿地方の1施設での全対象者の医療費を比較した。

2) 医療費の算出

費用調査は前回調査とほぼ同等の方法で行った。まず、対象患者の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。集計にあたっては、患者ごとの病態の相違や変化に伴う手術費用の変動をなくするために、入院後に行った手術関連費用を除いた金額を別に集計した。また、全入院期間中の費用と、入院後30日間に限った急性期医療費との2つにまとめた。この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日以降の4つの期間に分けて集計し、1日あたりの平均医療費を求めた。

結果

調査対象者は14例であり、軽度低体温群(内頸静脈血液温 32-34℃)が8例、軽微低体温群(同 35.5-37.0℃)が6例であった。

保険請求された医療費の比較結果を表1にまとめた。この調査では軽度低体温群と、軽微低体温群では全入院期間中の医療費に差はみられなかった。それぞれ 47,566,500 円と

49,050,700 円であった。また入院30日間の急性期の医療費にも差は生じていなかった。それぞれ 3,671,400 円と 3,576,900 円であった。急性期については手術とそれに関わる費用を差し引いても同様であった(2,618,300 円と 2,592,100 円)。1日あたりの平均医療費を表2にまとめた。

考察

今回のランダム化比較試験で用いられた治療法は、ほぼ同等の急性期医療費を要した。

前回の調査では、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。このような差から生じた入院30日までの医療費の差である376,000円が低体温療法に伴う医療費増と見なした。しかし、このような差は今回はみられなかった。

一つには、倫理的な問題に配慮し対照群でも積極的な脳圧モニタリングや体温管理を必要としたことが影響を与えていると考えられる。

さらに、今回の調査はランダム化比較試験内で行われた費用調査であった点も影響を与えたと考えられる。ランダム化比較試験の場合には一つの選択基準で選ばれた患者を2群に分けるという手順を踏んでいるために両者の患者背景はそろいやすい。前回の調査でもカルテから診断名と予後をそろえて調査対象者を選択し、選択バイアスや調査バイアスなどの影響を少なくするように配慮したが、低体温療法を行うかどうかで患者の状況に差があった可能性がある。もし、低体温療法を選択した患者がより重症であり、そのことで要した医療費が増加したのであれば、これは治療法による医療費増加ではなく、患者の病態による医療費増加となる。従って、今回調査の方がより厳密に患者の状態がそろえられていると考えられるので、医療費評価の妥当性

高いものと思われる。

この調査では医療費に関して、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、前回調査と同様に保険請求申請書に基づく医療費のため、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、人件費などは含まれない。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は含めていない。

今回の調査は、ランダム化比較試験対象者で行われた医療費調査であり、妥当性は高いと思われる。その結果として、低体温療法の費用増がほとんどなかった。費用増がなければ、予後を改善させる効果があれば費用対効果に見合った有用な治療であると判断される。予後改善効果は確定されておらず、今後もこのランダム化比較試験を継続し、予後改善効果を評価することが重要であると思われた。

まとめ

軽度低体温療法（内頸静脈血液温 32-34℃）は、軽微低体温療法（同 35.5-37.0℃）に比べて費用増はほとんどなかった。今後は、この治療法の予後改善効果の有無がこの治療法の費用対効果の評価に重要な意味を持つと思われた。

1) 福岡敏雄、久繁哲徳：頭部外傷患者に対する脳低体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

表1 割付群ごとの医療費の比較

	全入院期間医療費	急性期医療費 (入院30日まで)	急性期医療費： 手術関連費用抜き
軽度脳低体温群	4,756,500	3,671,400	2,618,300
軽微脳低体温群 (対照群)	4,905,700	3,576,900	2,592,100

表2 頭部外傷患者に要した医療費

	今回調査
入院中の手術費用（麻酔費用、術中使用薬剤・器材含む）	平均 1,723,200 円
入院後1週間の医療費（手術費用除く）1日あたり	平均 187,100 円
入院後8-14日までの医療費 1日あたり	平均 125,900 円
入院後15-30日までの医療費 1日あたり	平均 35,100 円
入院後31日以降の医療費 1日あたり	平均 30,100 円

Ⅲ. 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

(Ver. 1.0)

2002年11月25日

BHYPQ

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、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

目 次

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/mm³ 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。