

3) 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℃違っても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。

A. 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。

B. 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°Cで両者のバランスが50%、50%となり、33°Cでは30%、70%、32°C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°Cが脳温を下げうる一つの限界と言える。
6. 脳の温度が34°C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°Cの脳温管理で十分管理できない場合は、32-33°C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、脳の温度を定時的に34°Cに戻す間歇的脳温管理を考案している。

C. 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°C

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°Cに下げる必要がある。

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°C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°Cの脳温管理で発生する下垂体機能不全を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。

D. 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

4) 重症脳障害患者に対する軽度低体温療法の問題点とその改善法

分担研究者：林 成之、日本大学救急医学 教授

(研究要旨) 脳障害患者の予後改善戦略において、下記のような問題点とその改善法について検討した。

1. 動物実験で有効な低体温管理が臨床に導入すると何故動物実験ほど有効な成果が挙げられなくなるかの理由を明らかにする。
2. 脳低温療法の予後改善戦略を高める集中管理における問題点を明らかにする。
3. 重症脳障害患者に知能・感情障害を残さない為の具体的な治療戦略を確立する。
重症脳障害に伴う植物症からの脱却を達成するための予後改善戦略として、予後判定や治療法の有効性を客観的に評価する「植物症患者の重傷度分類」を完成させる。

1. 研究の実施と成果

動物実験で有効な低体温管理が臨床に導入すると何故動物実験ほど有効な成果が挙げられなくなるかの理由を明らかにする。

重症脳損傷患者の脳障害機構は、実験動物モデルの脳障害病態と異なってより複雑で、脳内貯溜による脳温上昇、ヘモグロビン内の 2,3DPG 減少に伴う脳内でのヘモグロビンとから酸素を切り離す障害による神経細胞低酸素状態、インスリン抵抗性高血糖による脳内乳酸の増加、ドーパミン放出にともなう海馬回・扁桃核の選択的ラジカル障害で発生する知能・感情障害などが発生する。その理由は、麻酔のかかった侵襲反応が少ない動物モデルと異なって患者では視床下部-下垂体-副腎系の神経防御過剰反応が数分で発生するために起きる病態であることをとらえた¹⁾。これらの病態は、いずれも、患者の予後を決定的なものにする重要な病態である。この新たに発見され

た患者特有の脳障害機構に対する治療法が、これまでの低体温療法に組み込まれていなかったことが、動物実験と臨床成果に同じ結果が得られなかった最も大きな理由といえる¹⁾。

1) 脳低温療法の予後改善戦略を高める集中管理の問題点を明らかにする。

低体温環境は、恒温動物である人間にとって、脳細胞の保護効果は得られても生体にとって大きな侵襲となる。脳低温療法にはその危険性をさけるための集中管理が重要である。体温が 34℃を境にグルコースから脂質代謝に変換するため特別の代謝管理の工夫が必要になるが¹⁾、このうち、特に、低体温による下垂体不全から発生する免疫不全とそれに伴う感染症の管理法が大切で、脳低温療法の成否を決める重要な管理法となる。免疫不全性の重症感染症に対する集中管理法がこれまでの医療において確立されていなか

った事がこの管理法を難しいものにしていく。この問題をクリアするための低体温環境における感染症対策（表1）、呼吸管理におけるチェックリスト（表2）と管理法（表3）を明らかにした。

2) 脳障害患者に知能・感情障害を残さない為の具体的な治療戦略を確立する。

これまで、知能・感情の高次機能障害は、脳が広範囲に障害されて発生すると理解されてきた。今回の研究によって、短期記憶に関連する海馬回と喜怒哀楽の機能をもつ扁桃核が同時に障害されても植物症に移行することがとらえられた（図1）。その発生原因はドーパミン放出に伴う酸素との反応で産生されたOHラジカルによる選択的ラジカル障害が原因と推定され、その早期治療法から慢性期治療法の一連の治療戦略を明らかにした²⁾。

3) 重症脳障害に伴う植物症からの脱却を達成するための予後改善戦略として、予後判定や治療法の有効性を客観的に評価する「植物症患者の重傷度分類」を完成させる。

人間の知能と感情にはドーパミンA10神経群が大きくかかわっている。植物症発生には、ドーパミンA10神経群、リンビクシステム、大脳半球全体の混合障害が深く関与していることをとらえた。これらの部位における神経細胞の機能が保たれているか否かを、音楽刺激、電気刺激、言葉の刺激、運動刺激などを行いなら、その機能を評価する指標を検索した、その結果、顔の口や目の周囲の表情筋反

応、髄液中のドーパミン/プロラクチン比、髄液中の神経伝達物質の濃度、somato-sensory evoked potential (SEP) N-20の反応性、それに、CT画像における海馬回と扁桃核の変化という5つの因子で評価出来ることをとらえた。その結果は、表4に植物症評価法として示す。

2. 研究により得られた成果の今後の活用と展開

重症脳障害患者の治療戦略は、これまで、実験動物から得られた科学的な情報をもとに、壊れた脳は治せないのだからそこから二次的に発生する脳浮腫、脳圧亢進、脳循環障害、活性酸素による脳細胞障害から守るという脳保護治療の概念で患者の治療が行われてきた。しかし、今回の研究によって、37℃の一定温度で麻酔のかかった生体侵襲の少ない実験動物モデルと異なって、患者では生体侵襲反応に伴う視床下部-下垂体-副腎系のホルモン異常によってこれまでの治療戦略に無い、40-44℃の脳温上昇やヘモクロビンの機能障害、インスリン無効の高血糖によって、脳蘇生治療の基本とされている酸素吸入、脳圧管理、脳循環障害の管理も無効となる患者特有の複雑な脳の病態が発生していることが明らかにされた。この病態は、重症頭部外傷のみならず、脳卒中、心停止蘇生後脳症においても共通の病態であり、これからの脳蘇生治療の発展に革命的な成果を生み出す科学的なエビデンスが明らかになったと言える。脳低温療法においても、動物実験による低体温の脳保護効果を期待する治療では

なくて、この新たに発見された脳損傷機構に対応する治療内容が組み込まれていることが大切で、この見落としが、これまで脳低温療法の実験動物と患者の治療成果に一致しない理由になっていたと言える。

脳低温療法が充分成果を挙げられない第二の理由として、低体温環境は脳神経細胞にとって保護的効果があっても、恒温動物の人間にとって生体侵襲となり、そのデメリットを避けるための集中管理法が明らかにされ、本治療法をより正確に行う事が可能となった。

脳低温療法が充分成果を挙げられない第三の理由として、これまでに知能や感情障害を防止する具体的な治療法が見つかっていなかったために脳低温療法においてもその治療法が配慮されていなかった。本研究によって、知能・感情障害や植物症の高次機能を少なくする具体的な治療戦略が解明されたばかりか、植物症患者の治療成果や回復の見込みを客観的に判定できるスコア表が完成したことは、これからの重症脳障害患者の回復に福音をもたらすと同時に、医療費削減に大きな貢献が期待される。

最近、重症頭部外傷患者が社会システムの改善によって激減し、脳低温療法を導入する機会は減ったが、心停止蘇生後脳症の患者に後遺症を残さない治療法として新たな展開が世界的レベルで進められており、それに対する指導的な立場での貢献が期待されている。

3. 参考文献

1) Hayashi N: A new concept of brain hypothermia treatment and pit falls in

intensive care unit hypothermia management. In "Hypothermia for Acute Brain Damage" ed Hayashi N, R Bullock, Dietrich DW, et al. Springer-Verlag, Tokyo, pp 49-75, 2004
2) Hayashi N, Moriya T, Kinoshita K et al: Persistent vegetation means unconsciousness? How to manage vegetation and memory disturbances following severe brain damage. In "Hypothermia for Acute Brain Damage" ed Hayashi N, R Bullock, Dietrich DW, et al. Springer-Verlag, Tokyo, pp327-342, 2004

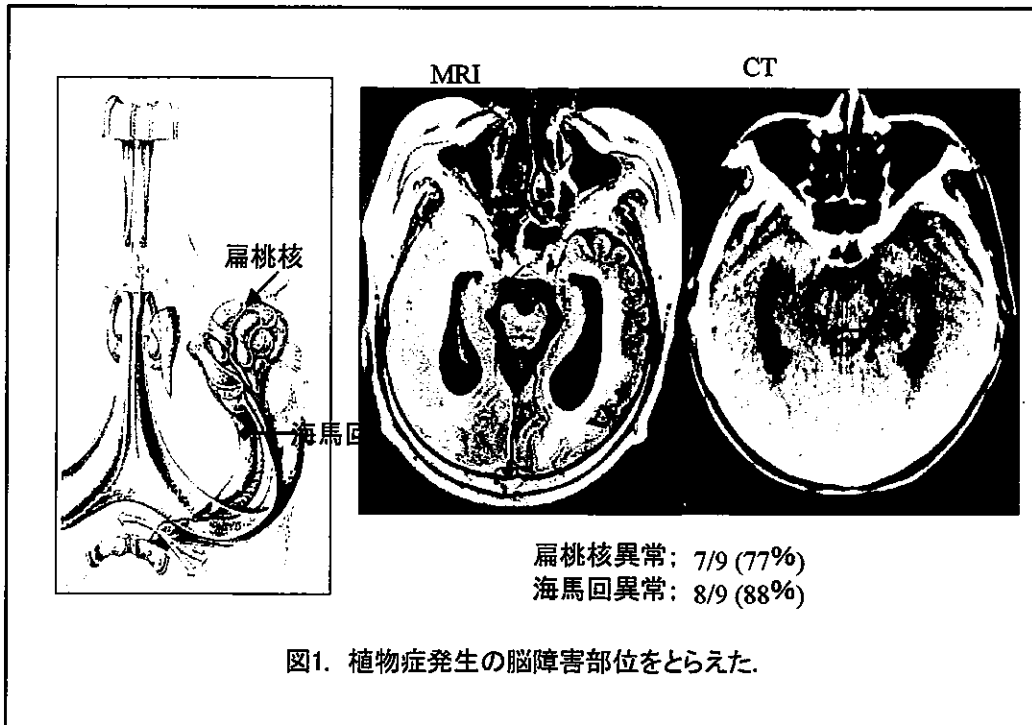


図1. 植物症発生の脳障害部位をとらえた。

表1. 免疫不全を伴う感染症管理の工夫

1.間欠的脳低温管理	——	34℃ 32℃	
2.免疫不全対策	——	プロラクチンとアルギニンの投与 骨格筋の代謝管理とマッサージ	
3.高血糖管理	——	血糖値: 120-140mg/dl	
4.腸内細菌の管理	——	胃洗浄・腸内ガス排除 非吸収性抗生物質腸内投与 胃液のpH<3.5 AT-III>100%、血清磷>3mg/dl 血清アルブミン>3.0mg/dl 免疫・非高血糖性経腸栄養の早期投与 経腸栄養の工夫	
5.脳血液関門の補強	——	髄液/血清アルブミン比<0.01	

表2. 低体温時の呼吸管理チェックリスト

項目内容	項目数	チェック項目
1. 人工呼吸器の設定条件		TV; 6 ml/kg、PEEP; 7cmH ₂ O、Plateau 圧 ≤30 cmH ₂ O
2. 低体温と気道抵抗		体温>34°C、PaCO ₂ >25mmHg、気道抵抗<10dyn/mm ³
3. 換気障害		呼吸音左右差と上下差、異常胸郭運動、頸静脈怒張
4. 肺循環と心機能		血圧、心電図、SaO ₂ >90mmHg、下肢・顔面の浮腫
5. 肺間質障害		S.albumin>2.5g/dl、ETCO ₂ /CO ₂ ・PaCO ₂ ; 0.2~0.1
6. 自律神経障害		血圧変動、呼気/吸気時の脈拍変動
7. 免疫力低下		骨格筋の脆弱、リンパ球の減少、成長ホルモンの減少
8. 腸内細菌活性と移動		胃液pH<3.5
9. 消化器機能		腹圧<10cmH ₂ O、AT-III>100%、S.albumin>2.5g/dl
10. 肺感染野合併		ラ音聴取、呼吸音左右差、喀痰、眼瞼結膜充血
11. 肺静脈血栓		呼吸音減弱、左右・上下差、四肢末梢の浮腫
12. ヘモグロビン機能		Serum pH>7.3、血糖値:120-140mg/dl

表3. 脳低温療法時の呼吸管理ポイント

1. レスピレータ肺損傷を起こさない。
2. 四肢末端の浮腫防止。
3. 肺の血流・リンパ流を維持する。
4. 肺間質のメディエーターを過剰刺激しない。
5. 低アルブミン血症でラジカル損傷・肺血管透過性亢進をさせない。
6. 非吸収性抗生物質投与で腸内細菌活動を押さえる。
7. 胃液のpH<3.5で腸内細菌の気管内移動を防ぐ。
8. 腸の微小循環維持・粘膜浮腫防止対策をたてる。
9. リンパ球のエネルギー源確保と骨格筋リハビリ。
10. 血糖値の管理
11. 成長ホルモン欠乏をおこさせない。
12. 抗生物質は蛋白非結合形タイプから感受性をみる。

表4. 植物症の評価スコア

	加点			計
	0	1	2	
顔の表情筋反応	O & J mouth	口の周囲筋	目の周囲筋	F 0-2
CT画像	海馬回・扁桃核共に low	海馬回 or 扁桃核 low	海馬回・扁桃核 lowなし	C 0-2
SEP N20	無し	一側反応	両側反応	S 0-2
髄液 ドーパミン/プロラクチン 比	0.5<	0.5-1.5	>1.5	D 0-2
髄液中エピネフリン	5ng/ml<	5-10 ng/ml	>10ng/ml	E 0-2

Score (Example) Recording → F2,C1,S1, D1, E2 Total score:7

5) 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できるようになり、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で入院し、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°C)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: $25.5\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$)、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: $53.3 \mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$) 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°C 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°C) 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: $22.9 \mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$)。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 $45\sim 50 \mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$) 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°C 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。

6) 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る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

組み合わせて、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)⁸。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、GOS 2 または 3, GOS 4 または 5) の比率とした。GOS 2 と 3, および GOS 4 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、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 GOS 2 (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 GOS 1 (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 GOS 5 (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 GOS 5 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 GOS 5 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. GOS 5 の場合、1 ヶ月以降 GOS 5 となつてから随時退院したものとする。
2. GOS 4 (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 GOS 4 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. GOS 3 (日常生活でも援助が必要な重度障害) または GOS 2 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. GOS 5 の場合、1 ヶ月以降 GOS 5 となつてから随時退院したものとする。
2. GOS 4 の場合、3 ヶ月以降 GOS 4 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. GOS 3、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 年間の 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

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、実際に脳低体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。一つのシステマ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た。

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 らのシステマ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

システマ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、システマ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マ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 らのシステマティックレビューは Signorini らのシステマティックレビュー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マ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マ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、このシステマ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。

このシステマ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マ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マ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

7) 脳低体温療法に関する経済分析

—軽度低体温療法は軽微低体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) 脳低体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、軽度脳低体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体温群(内頸静脈温 32-34℃)と、軽微脳低体温群(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る。

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、低体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