

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、 $4 \leq \text{GCS} \leq 8$)
A. 選択基準	<p>(1) 頭部外傷症例で、初診時のグラスゴー・コーマ・スケール、$4 \leq \text{GCS} \leq 8$ 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)</p> <p>(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。)</p> <p>(3) 年齢 15 歳以上、70 歳未満。</p> <p>(4) 性別は問わない。</p> <p>(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</p>
B. 除外基準	<p>1) 全身性のもの</p> <p>(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。</p> <p>(1) 導入前の血小板数が $50,000 /\text{mm}^3$ 未満の場合。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(5) 急性心筋梗塞の所見がある患者。</p> <p>(6) 妊娠または妊娠の疑いがある患者。</p> <p>(7) 泥酔状態にある患者。</p> <p>2) 頭部外傷に関連するもの</p> <p>(9) 開放性脳損傷 (重症例) 患者。</p> <p>(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。</p> <p>3) その他</p> <p>(11) 家族または代諾者が本研究への参加を拒否した場合。</p> <p>(12) その他、主治医が不適格と判断した患者。</p>

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℃/日の割合で復温を開始する(0.1℃/時間以下の速度)。</p> <p>(2) 内頸静脈血液温度が 35℃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℃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℃までの常温を維持し、38℃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></p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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) <p><u>対処法</u></p> <p>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可否を判断し、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。記録はプロトコー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. 脳が損傷を受けますと、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℃ぐらい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ります。また、

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 _____

同意書

_____ 病院 病院長

_____ 殿

患者氏名 _____

(_____) 歳

この度上記の者が、貴院の治療計画に従い、超急性期軽度低体温療法の効果に関する臨床研究に参加するにあたり、その必要性、内容、合併症および副作用等について、詳細な説明を受け了承しましたのでその実施を承諾します。尚、参加はあくまでも自由意志に基づくものであり、同意しない場合でもこれにより不利益を受けないこと、いつでも自由意志によって同意を撤回できることを確認の上、この同意書に署名、捺印します。

平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

家族・代諾者氏名 _____ 印 続柄 (_____)

住所 _____

上記患者に対する治療については、私が説明し了解されたことを確認しました。

平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

医師名 _____ 印

VI. 内規

「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」

実施内規

プロトコール遵守監視委員会内規

1. プロトコールが遵守されているか否かを監視するプロトコール遵守監視委員会（以下委員会）を設ける。
2. 委員会は定期的に施設訪問を指示し、プロトコール遵守の実体を把握する。
3. 参加施設は委員会の求めに応じ必要な記録、画像診断記録などを提示しなければならない。
4. 委員会は重大なプロトコール違反が明らかになった場合、研究班に報告しなければならない。
5. 研究班は委員会からの勧告を受けて重大な違反施設は研究施設から除外することができる。

VII. 臨床研究参加施設および 協力研究者一覧

協力研究者一覧

	所属機関	部署	協力研究者
1	岩手医科大学附属病院	高次救命救急センター	遠藤重厚 吉田雄樹
2	愛媛大学医学部附属病院	救急部	白川洋一 相引眞幸
3	大分医科大学附属病院	麻酔科・集中治療部	野口隆之 吉武重徳
4	大阪府三島救命救急センター	救命救急センター	小畑仁司 森田大
5	香川医科大学附属病院	脳神経外科	長尾省吾
		救命救急センター	小倉眞治
6	金沢大学大学院医学研究科	環境生態医学講座	荻野景規 神林康弘
7	川崎医科大学附属病院	高度救命救急センター	小濱啓次 熊田恵介
8	関西医科大学附属病院	高度救命救急センター	中谷壽男 岩瀬正顕
9	北里大学医学部附属病院	救命救急センター	大和田隆孝 遠藤昌孝
10	岐阜大学医学部附属病院	麻酔科蘇生科	土肥修司 赤松繁
		脳神経外科	坂井昇
11	杏林大学医学部附属病院	高度救命救急センター	島崎修次
12	杏林大学医学部附属病院	高度救命救急センター	山口芳裕
13	国立大阪病院	救命救急センター	定光大海
14	国立病院東京医療センター	脳神経外科	市来崙潔 斎藤良一
15	済生会宇都宮病院	脳神経外科	中務正志 各務宏
16	埼玉医科大学総合医療センター	高度救命救急センター	堤晴彦 上原淳
17	札幌医科大学附属病院	高度救命救急センター	浅井康文 森和久
18	滋賀医科大学附属病院	脳神経外科	松田昌之 江口豊
19	昭和大学医学部附属病院	救命救急センター	有賀徹二 土肥謙
20	信州大学医学部附属病院	救急部、脳神経外科	奥寺敬
21	慈泉会相澤病院	集中医療センター	北澤和夫
22	聖マリアンナ医科大学附属病院	救命救急センター	明石勝也 卯津羅雅彦
23	千葉県救急医療センター	脳神経外科	佐藤章 中村弘
24	千葉大学医学部附属病院	救急部集中治療部	平澤博之 新田正和
25	帝京大学医学部附属病院	救命救急センター	坂本哲也 永島博

26	帝京大学医学部附属病院	脳神経外科	田村 晃
27	東京医科大学附属病院	救命救急センター	行岡 哲男 佐野 哲郎
28	東京医科大学附属病院八王子医療センター	救命救急部	池田 寿昭
29	東京大学医学部附属病院	救急部・集中治療部	矢作 直樹 中島 勤彦 大林 俊彦 大石 井健
30	東京大学医学部附属病院	中央医療情報部	木内 貴弘 北村 奈央
31	東京大学大学院医学系研究科	生物統計学講座	大橋 靖雄 石塚 朗子
32	東京大学医学部附属病院	脳神経外科	桐野 高明
33	東邦大学医学部附属大森病院	脳神経外科	柴田 家門 本多 満
34	徳島大学医学部附属病院	救急集中治療部	永廣 信治 黒田 泰弘
35	名古屋大学医学部附属病院	救急集中治療部	武澤 純雄 福岡 敏雄
36	奈良県立医科大学附属病院	脳神経外科	柿 寿右 平 林秀裕
37	日本医科大学附属病院	高度救命救急センター	山本 保博 佐藤 秀貴
38	日本医科大学付属多摩永山病院	救命救急センター	黒川 顕子 畝本 恭子
39	日本大学医学部附属病院	脳神経外科	片山 容一 平山 晃康
40	日本大学医学部附属病院	救命救急センター	林 成之 木下 浩作
41	兵庫医科大学附属病院	救命救急センター	丸川 征四郎 久保山 一敏
42	藤田保健衛生大学医学部附属病院	脳神経外科	神野 哲夫 原田 俊一
43	山口大学医学部附属病院	脳神経外科	鈴木 倫保 末廣 栄一
44	山口大学医学部附属病院	高度救命救急センター	前川 剛志 岡林 清司 笠岡 俊志 山下 志進 池本 ひとみ 藤田 基
45	愛媛大学 国立循環器病センター 山口大学医学部 山口大学医学部	(名誉教授) 内科血管部門 生体シグナル解析医学 保健学科病態検査学	片岡 喜由 成富 博章 中井 彰彰 市原 清志

低体温療法実施施設

	所属機関	部署	研究責任者
1	岩手医科大学附属病院	高次救命救急センター	遠藤重厚
2	愛媛大学医学部附属病院	救急部	白川洋一
3	大分医科大学附属病院	麻酔科・集中治療部	野口隆之
4	大阪府三島救命救急センター	救命救急センター	小畑仁司
5	香川医科大学附属病院	救命救急センター	小倉真治
		脳神経外科	長尾省吾
6	川崎医科大学附属病院	高度救命救急センター	小濱啓次
7	関西医科大学附属病院	高度救命救急センター	中谷壽男
8	北里大学医学部附属病院	救命救急センター	遠藤昌孝
9	岐阜大学医学部附属病院	麻酔科蘇生科	土肥修司
		脳神経外科	坂井昇
10	杏林大学医学部附属病院	高度救命救急センター	山口芳裕
11	国立大阪病院	救命救急センター	定光大海
12	国立病院東京医療センター	脳神経外科	市来崙潔
13	済生会宇都宮病院	脳神経外科	中務正志
14	埼玉医科大学総合医療センター	高度救命救急センター	堤晴彦
15	札幌医科大学附属病院	高度救命救急センター	浅井康文
16	滋賀医科大学附属病院	脳神経外科	松田昌之
17	昭和大学医学部附属病院	救命救急センター	有賀徹
18	信州大学医学部附属病院	救急部	奥寺敬
19	慈泉会相澤病院	集中医療センター	北澤和夫
20	聖マリアンナ医科大学附属病院	救命救急センター	明石勝也
21	千葉県救急医療センター	脳神経外科	佐藤章
22	千葉大学医学部附属病院	救急部集中治療部	平澤博之
23	帝京大学医学部附属病院	救命救急センター	坂本哲也
24	東京医科大学附属病院	救命救急センター	行岡哲男
25	東京医科大学附属病院八王子医療センター	救急部	池田寿昭
26	東京大学医学部附属病院	救急部・集中治療部	矢作直樹
27	東邦大学医学部附属大森病院	脳神経外科	柴田家門
28	徳島大学医学部附属病院	救急集中治療部	永廣信治
29	名古屋大学医学部附属病院	救急集中治療部	武澤純
30	奈良県立医科大学附属病院	脳神経外科	榊寿右
31	日本医科大学附属病院	高度救命救急センター	山本保博
32	日本医科大学付属多摩永山病院	救命救急センター	黒川顕
33	日本大学医学部附属病院	脳神経外科	片山容一
34	日本大学医学部附属病院	救命救急センター	林成之
35	兵庫医科大学附属病院	救命救急センター	丸川征四郎
36	藤田保健衛生大学医学部附属病院	脳神経外科	神野哲夫
37	山口大学医学部附属病院	脳神経外科	鈴木倫保
		高度救命救急センター	前川剛志

「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」

VIII. ワーキンググループ

「軽度低体温療法におけるラジカル関連物質およびサイトカイン等の測定」

1. 緒言

「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」(以下本研究)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、受傷後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る。受傷後6時間以内に軽度低体温療法が可能な重症頭部外傷を対象とし、対象患者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ている。対象患者は割付けセンターへの登録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る。内頸静脈血液温を軽度低体温群では32.0~34.0℃に、対照軽微低体温群では35.5~37.0℃にコントロールし、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する。終了後、primary end pointとして受傷3ヶ月後(±2週間)および6ヶ月後(±2週間)のグラスゴー・アウトカム・スケール(GOS)を評価し、secondary end pointとして低体温療法中の各種機能検査結果および生化学検査結果などの一般的評価基準を用いる。

本ワーキンググループは、本研究の趣旨に添いながら、軽度低体温療法におけるサイトカイン、フリーラジカル関連物質、アミノ酸測定などの特殊検査を行うことによって世界に発信できるデータを蓄積しようとするものである。

本研究参加施設の中から各種検体採取に協力できる30施設によってワーキンググループを構成し、患者またはその家族からインフォームドコンセントを得た後に動脈血、内頸静脈血、脳脊髄液、尿の一部を採取し検査に供する。得られた結果を分析し、その成果を本ワーキンググループから世界に発信する。

2. 目的

多施設無作為対照臨床研究(RCT)の対象となった患者から検体を採取し、ラジカル関連物質およびサイトカイン、アミノ酸等の測定を行うことにより、重症頭部外傷患者の病態解明と軽度低体温療法の効果を解明する。

3. 対象

多施設無作為対照臨床研究(RCT)の対象となった患者のうち、検体採取のインフォームドコンセントが得られた患者。

4. 臨床研究デザイン

多施設、無作為、対照、臨床研究で行われる研究の一部。

5. 検体サンプリング

以下の検体のサンプリングを行う。

- (1) 脳脊髄液：脳室・脳槽ドレナージから

- (2) 動脈血および内頸静脈血
- (3) 24 時間蓄尿の一部

<方法>

A. サンプリングの時期

(1) ①軽度または軽微低体温療法導入前 (day0)、②day1、③day3 および復温前 (軽度低体温群で3日以上の時)、④対照軽微低体温では day5、軽度低体温群では復温後2日以内の計4点または5点。

定常状態が30分続いた後に採取する。

定常状態とは以下の通り。

- a. 投与カテコラミン量が不変の状態。
- b. 呼吸器の設定を変えない状態。
- c. バイタルサインが安定している状態。
- d. ICP が安定している状態。

(2) 1日蓄尿の一部尿を採取する (低体温導入前は部分尿で可)。

B. サンプリングの方法 (試験管等は配布する)。

(1) 発泡スチロールの箱に氷と水を入れ、金属製の試験管立てを入れる。

(2) サンプル採取 (※血液と髄液は必ず同時刻に採取すること！)

(i) 血液 (動脈血および内頸静脈血)

採取量 : それぞれ 10ml

EDTA-Na 加のスピッツに入れ、直ちに氷水内の試験管立てに立てる。

(ii) 髄液 (ドレナージチューブが留置されている場合のみ)

採取量 : 5ml

ドレナージチューブのもっとも頭蓋内に近い採取可能な箇所から清潔操作でサンプルを採取する (ドレナージバッグに長時間たまった状態のものは採用しない)。排液側 (ドレナージバッグ側) からの逆流がないように注意しながらシリンジでデッドスペースを最低量採取・破棄したあとに、サンプルを採取する。

指定のスピッツに移して直ちに氷水内の試験管立てに立てる。

(iii) 尿 (蓄尿)

採取量 : 10ml

「低体温導入前」のサンプルは来院から最初のサンプリングまでの間の蓄尿分を採用し、それまでの尿量を別に記載する。

「day1」のサンプルはその日の朝までに蓄尿したものを採用し、この時点で来院から24時間が経過していなくてもよい。

「復温前」「復温後2日以内」のサンプルはいずれも24時間蓄尿から採取する。

いずれの場合も蓄尿容器をしっかりと混和したのちにサンプルを採

取る。もし、蓄尿が2つ以上の容器にわたっている場合には各々から適当量ずつ採取して全量を10mlとする。

指定のスπιッツに移して直ちに氷水内の試験管立てに立てる。

(3) 冷却遠心 (3000rpm×10 分間)

採取後直ちに遠心を行う (尿、髄液も血球の混入をさけるため全て遠心する)

サンプル専用チューブに上清を注入し、所定の記載をする。

赤：動脈血 (血漿)

青：内頸静脈血 (血漿)

白：髄液

黄：尿

- (4) 各々のチューブにマジックで患者イニシアル、採取日を記入し、専用の箱に入れて超低温冷凍庫 (-80℃または-40℃) で凍結保存する。後日まとめて各病院のSRL担当者に連絡して、クール便で搬送してもらう。土、日、休日の到着は避ける。

(郵送先)

755-8505

宇部市南小串1-1-1

山口大学医学部附属病院 高度救命救急センター 前川剛志

TEL (0836) 22-2343、FAX (0836) 22-2344

<予定測定項目>

- (1) サイトカイン(血液および髄液)

IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 、など

- (1) NO₂/NO₃ (血漿、尿、髄液)

- (2) グルタミン酸、アスパラギン酸 (血漿、髄液)

- (3) ニトロチロシン (血漿、髄液)

- (4) 8-OhdG(尿)

- (5) ヒートショック蛋白 (血漿、髄液)

6. 統計解析および評価

- (1) 得られたデータの解析は検体分析データ処理委員会が行う。

- (2) 動脈血、内頸静脈血、髄液、尿それぞれのデータを解析する。

- (3) 学会発表および紙上発表はワーキンググループが行う。

7. 目標症例数

軽度低体温治療群 50 例、対象軽微低体温群 50 例を目標とし、計 100 症例。

8. 研究期間

2 年間を予定。

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

Sampling data入力専用
(Working Group専用)

本研究は超急性期軽度低体温療法により重症頭部外傷の予後改善が得られるか否かを確認するとともに、その治療費用に関するコストパフォーマンスの検討を行うものである。

本Working groupは研究参加施設の中でも特に血液、髄液、尿などのサンプルを採取、または測定施設によって構成されている。このソフトはサンプルの採取方法、採取時期についての確認を目的としたものである。予定測定項目はIL-1RA、TGF- β 1、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、NO₂/NO₃、グルタミン酸、アスパラギン酸、ニトロチロシン、8-OhdG、ヒートショックプロテインなどである。

疑問点、問題点などがあれば各施設の研究担当者、もしくは山口大学の担当責任者(0836-22-2343、夜間・休日0836-22-2773、tmaekawa@yamaguchi-u.ac.jp)まで問い合わせる。

主任研究者 山口大学医学部生体侵襲医学講座 前川 剛志

新規登録

氏名(漢字)	<input type="text"/>	姓	<input type="text"/>	担当施設	<input type="text"/>
研究者ID	<input type="text"/>	性別	<input type="text"/>	生年月日	<input type="text"/>
					<input type="radio"/> 男 <input type="radio"/> 女
前例登録番号	<input type="text"/>	別件	<input type="text"/>	登録方法	<input type="text"/>

[サンプリングチェック画面へ](#)

[サンプリング方法解説画面へ](#)