

## <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、 $4 \leq GCS \leq 8$  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（ $32.0 \sim 34.0^{\circ}\text{C}$ ）あるいは軽微低体温療法（ $35.5 \sim 37.0^{\circ}\text{C}$ ）が可能な患者。（軽度低体温群では6時間以内に $35.5^{\circ}\text{C}$ 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 $50,000/\text{mm}^3$ 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)  $30.0^{\circ}\text{C}$ （深部温）未満の症例は除外する。

- (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。
- (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。
- (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。

#### 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°C) 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°C) 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><b>M 群</b></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</li> <li>非麻薬系鎮痛薬（フェンタニールの使用も可とする）</li> </ul> <p><b>NLA 群</b></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</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</li> </ul> <p><b>筋弛緩薬</b></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</li> <li>または 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</li> </ul> <p><b>(注意)</b></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>	<p><b>(薬効)</b></p> <p>鎮静、抗痙攣 鎮痛</p> <p>鎮静、自律神経遮断、末梢血管拡張 鎮痛、抗シバリング</p> <p>筋弛緩</p> <p>筋弛緩</p>
	軽度低体温群	対照軽微低体温群

<p>モニタ ー</p>	<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>	
<p>手術の 場合</p>	<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>
	<p>軽度低体温群</p>	<p>対照軽微低体温群</p>

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; 3.0 g/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>・ Day 4 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。

## 10. 中止または脱落

下記に該当する理由により試験の継続が困難となった症例については担当医は適切な処置を行い、可能な限り中止時点で試験終了時に予定されている検査、調査を行う。また、中止・脱落日時、理由および有害事象に対する処置、その後の経過等を主任研究者に文書で報告する。なお、その時点における有効性と安全性の評価を実施し、さらに3ヶ月後まで評価を続けて行う。中止時点以降の評価が困難である時は中止時点での評価、あるいは最悪の評価を最終評価とする。

- a. 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。
- b. 死亡したとき。
- c. 重篤な有害事象（低体温実施中に寒冷凝集反応が陽性になった患者を含む）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。
- d. 登録後に対象として不適格であることが判明したとき。
- e. 重大な研究計画書違反が明らかとなったとき。

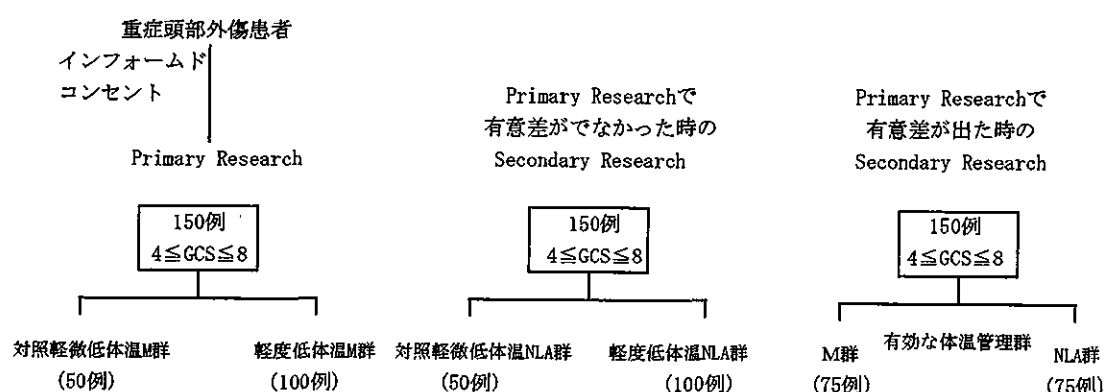
※上記項目は2005年4月以後の研究継続にあたり、以下のとおり改訂された。

## 10. 研究脱落

研究の中止は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にのみ認められる。公正な評価を行うため、プロトコル違反や合併症が発生した場合にも intention to treat の原則に従ってデータの収集および報告は継続される。合併症への対応や、他のやむを得ぬ事情により治療内容がプロトコルから逸脱した場合には treatment failure として詳細を報告する必要があるが、データの収集は引き続き行われなくてはならない。

## 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。



M: ミダゾラム・非麻薬性鎮痛薬（フェンタニールの使用も可）

NLA: ニューロレプト（ドロペリドール・フェンタニール）麻酔

心肺停止症例を対象とした軽度低体温療法の有効性が示されたため、低体温群を多く設定し、対照群を少なくする目的で軽度低体温群と対照軽微低体温群の比は2:1とした。また2群間のGOSで、予後良好群（GRとMD）の占める割合が20%以上異なると仮定した場合、有意差を検出するためには全体で約300症例が必要と計算された。

## 12. 研究期間

平成14年12月1日より平成17年3月31日を研究期間とする。症例の登録は平成17年2月末日までとし、追跡期間はそれから6ヶ月後（平成17年8月末日）とする。

各症例については受傷から6ヵ月後のGOSによる予後評価、高次脳機能評価が終了した時点で調査終了とする。

※研究期間は2005年3月の時点で延期が決定され、平成19年3月31日まで研究が継続される。

## 13. データの提出

### ・登録症例報告

登録症例報告用テンプレート（ファイルメーカー）をUMIN（大学病院医療情報ネットワーク）の本研究用サイト（<https://center.umin.ac.jp/islet/bhypo/>）よりダウンロードし、これを利用して症例に関するデータを入力する。具体的な利用方法については同サイトよりダウンロードできるマニュアルを参照する。入力したデータは1症例ごとに上述の本研究用サイトよりアップロードする。データのバックアップのため、各症例ごとに印刷用画面からデータの印刷を行い、配布ファイルに保管する。ハードディスク上のバックアップは各施設において適宜行う。

### ・CT画像提出

登録症例についてDay 0とDay 7（±1日）に撮像した頭部CTの画像を提出する。画像は何らかの手段で電子媒体（フロッピーディスク、MO、CD-Rなど）に病変部を認識できる解像度で取り込んだものを主任研究者あてに1症例ごとに郵送する。

### ・計測データ報告（心拍出量、内頸静脈酸素飽和度データ）

関連医療機器会社が準備した入力マニュアルに従い入力を行う。各測定機器で記録された測定データはフロッピーディスクに出力し（操作方法については別途説明）、1症例ごとに主任研究者あてに郵送する。

CT 画像と計測データは一緒に郵送する。その際、患者を特定できる情報（CT 画像の氏名など）は消去し、施設名、担当者名、症例登録番号は必ず明記する。

#### 郵送送付先

〒755-8505 山口県宇部市南小串 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（夜間 2773） FAX 0836-22-2344

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

## 14. 統計解析

データ解析委員会が行う。解析対象は「10. 中止または脱落」で定める基準の a. d. e. に属する症例を除いたプロトコル対象症例とする。

軽度低体温群と対照軽微低体温群間で GOS、高次脳機能評価、医療経済評価、各種血液検査結果、血行動態モニタリングデータ、内頸静脈酸素飽和度、血液温度、有害事象等について有意差検定を行う。

## 15. インフォームド・コンセント

本研究はヘルシンキ宣言に基づき、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。

## 16. 被験者の安全を確保するための事項

### 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に新たに発現、あるいは増悪した徴候、症状、病気または臨床検査値異常変動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）

重篤な有害事象が発生した場合は、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研究班が判断した場合には、直ちにこれを報告する。また、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。

## 17. 費用負担と補償

症例の生体情報収集（心拍出量、内頸静脈酸素飽和度・血液温）に関する装置は貸与し、その消耗品は購入・配布する。各種委員会で必要な経費（旅費、日当、宿泊費等）は別途支給する。

治療中に被検者に何らかの健康被害が生じた場合、主任研究者に報告するとともに一般診療での対応に準じて追加治療を行う。

## 18. 中間解析

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・中断を研究班に提言することができる。

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班に報告し承認を受ける。

## 19. 研究の質の保証

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。

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。

## 20. 研究計画書の改訂

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。



## 21. 研究全体の中止

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。研究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。

## 22. 問い合わせ先

各種確認事項などについては以下へ連絡する。

〒755-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1

山口大学医学部附属病院 生体侵襲医学講座 前川剛志

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

e-MAIL [tmaekawa@yamaguchi-u.ac.jp](mailto:tmaekawa@yamaguchi-u.ac.jp)

付表

評価・検査スケジュール

	day 0 低体温導入前(受傷6時間以内)	day 1	day 3	(復温前)	復温後1~2日以内	7日後(±1日)	30日(±5日)	3ヵ月(±2週間)	6ヵ月(±2週間)
患者背景	●								
来院時データ	●								
治療データ(1)(2)	●								
GCS(グラスゴー・コーマ・スケール)	●					●	●		
GOS(グラスゴー・アウトカム・スケール)								●	●
高次脳機能評価									○
頭蓋内圧(ICP)	●	●	●	●	●				
心電図(12誘導)	●								
不整脈監視	●	●	●	●	●				
体温測定									
内頸静脈血温	●	●	●	●	●				
肺動脈血液温	●	●	●	●	●				
鼓膜温	○	○	○	○	○				
膀胱温	○	○	○	○	○				
<b>循環モニター</b>									
血压(収縮期/拡張期・平均血压)	●	●	●	●	●				
心拍出量(CO)	●	●	●	●	●				
中心静脈圧(CVP)	●	●	●	●	●				
肺動脈楔入圧(PCWP)	●	●	●	●	●				
心拍数	●	●	●	●	●				
<b>酸素代謝モニター</b>									
動脈血酸素飽和度(SaO2)	●	●	●	●	●				
混合静脈血酸素飽和度(SvO2)	●	●	●	●	●				
内頸静脈酸素飽和度(SjO2)	●	●	●	●	●				
<b>臨床検査等</b>									
血液・生化学・尿*	●	●	●	●	●				
凝固系検査*	●	●	●	●	●				
<b>画像診断</b>									
頭部CT	●					●			
頭部MRI(適時)									
EEG(適時)									
TCD(適時)									
ABR・SEP(適時)									
Xe-CT・SPECT(適時)									

●:必ず実施する

○:可能な限り実施する

\*ここでいう血液・生化学・尿、凝固系検査とは以下のものをいう

Bil,AIb,AST(GOT),ALT(GPT),LDH,CK,BUN,Cre,Na,K,Cl,BS,RBC,Hb,WBC,Ht,Pt,%PT,%APTT,Fib,尿潜血,尿蛋白,尿糖

多施設無作為対照臨床研究  
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

入力ソフト Ver 2.0 マニュアル

2005年4月

## 目次

1. 使用環境
2. 使用に関する制限
3. インストールの方法
4. データ入力の方法
  - ① BHYPO2
    - i. 通常のデータ入力
    - ii. 合併症記録
    - iii. **Treatment failure** 記録
    - iv. 中止および脱落症例記録
    - v. 重篤な有害事象記録
    - vi. ページの移動
    - vii. データの削除
  - ② **sampling**
5. データ提出の方法
6. 印刷およびバックアップについて
7. 問い合わせ・連絡先