

ワーキンググループ参加施設

	所属機関	部署	研究責任者	検体担当者
1	愛媛大学医学部附属病院	救急部	白川 洋一	相引 眞幸
2	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
3	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
4	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 真治	小倉 真治
5	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
6	北里大学医学部附属病院	救命救急センター	遠藤 昌孝	遠藤 昌孝
7	岐阜大学医学部附属病院	麻酔科蘇生科	土肥 修司	赤松 繁
8	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	山口 芳裕
9	国立大阪病院	救命救急センター	定光 大海	定光 大海
10	国立病院東京医療センター	脳神経外科	市来 寄潔	斎藤 良一
11	済生会宇都宮病院	脳神経外科	中務 正志	各務 宏
12	佐賀県立病院好生館	救命救急センター	藤田 尚宏	藤田 尚宏
13	滋賀医科大学附属病院	脳神経外科	松田 昌之	江口 豊
14	昭和大学医学部附属病院	救命救急センター	有賀 徹	土肥 謙二
15	信州大学医学部附属病院	救急部	奥寺 敬	奥寺 敬
16	慈泉会相澤病院	集中医療センター	北澤 和夫	北澤 和夫
17	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
18	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
19	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
20	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
21	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	池田 寿昭

22	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
23	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
24	名古屋大学医学部附属病院	救急集中治療部	武澤純	福岡敏雄
25	奈良県立医科大学附属病院	脳神経外科	榊寿右	平林秀裕
26	日本医科大学付属多摩永山病院	救命救急センター	黒川颯	畝本恭子
27	日本大学医学部附属病院	脳神経外科	片山容一	平山晃康
28	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
29	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
30	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
31	武蔵野赤十字病院	脳神経外科	富田博樹	富田博樹
32	山形大学医学部	救急医学	川前金幸	川前金幸
33	山口大学医学部附属病院	脳神経外科・救急	鈴木倫保	末廣栄一
		高度救命救急センター	前川剛志	山下進
34	金沢大学大学院医学系研究科	環境生態医学講座	荻野景規	神林康弘

BHYPO 高次脳機能評価方法 (6ヶ月目)

1. 簡易型知的機能検査 : Mini-Mental Statement (MMS) : 所要時間 15 分

MMSは1975年に発表されて以来、国内外の簡易版知能検査として、さまざまな疾患の認知機能を見る簡易検査として使用されている。日本版は1985年に作成されており、30点満点で得点化する。痴呆のスクリーニングとして使用する場合には、日本版では23/24点を境界と考えるのが妥当とされるが、見当識、記銘、遅延再生、計算、注意などのほかの動作性の検査項目も含まれ、障害が目立つ項目の特定もある程度可能と考えられる。(検査方法は別紙参照)

2. Trail Making Test (課題の保持と転換) : 所要時間 7分弱

頭部外傷患者は認知機能の中でも、記憶と遂行機能(計画、組織化、問題解決、順序化、優先の選択、自己修正、自己観察、自制、行動修正、判断などを行う機能)がしばしば障害されるため、遂行機能検査を加えたほうがより臨床を反映すると思われる。遂行機能は以前は前頭葉機能といわれていたが、最近では脳の局在での分類はせず、観察された認知的事象によって分類する方向に転換しつつあり、遂行機能といわれるようになっている。

短時間で施行可能なものはTrail Making Testと思われ、脳損傷に敏感なテストといわれている。数字を一筆書きでたどらせる part A と、数字と50音を交互に一筆書きでたどらせる part B がある。

患者へはまず part A の用紙を見せ、「数字を1から25まで順番に、一筆書きでなるべく早くたどって行ってください」と説明して実施させる。次に part B の用紙をみせ、「数字とあいうえおをそれぞれの順番で交互に、1あ2い3うというように、一筆書きで、なるべく早くたどって行ってください」などと説明する。間違いがあった場合は、検者が指摘し最後まで正しく完了させて、施行時間で評価する。

(参考値 part A : 65歳未満 84.5sec / 65歳以上 218sec)

(参考値 part B : 65歳未満 117.0sec / 65歳以上 326.6秒)

3. 言語流暢性検査 (動物名想起) : 所要時間 1分

重症頭部外傷患者では流暢性の障害が生じることが多く、発語の流暢性や発想力を見るなど前頭葉の障害を反映する。

実在する地上にいる動物(哺乳類)の名前を1分間のうちにできる限り多くあげてもらう。(正常値 : 70歳未満 ; 15以上 70歳以上 : 12以上)

以上の3つの検査を各施設において施行する。全部で20分程度で施行可能。特別な訓練をつんでいない者でも十分に施行可能と考えられる。

BHYPO 高次脳機能検査

氏名:

年齢:

男・女

検査日:

年

月

日

1. MMS

時	年・月・日・季節・時刻	/5
場所	県・市・病院名・科名・位置	/5
記銘	みかん・電車・27	/3
Serial 7	93・86・79・72・65	/5
想起	みかん・電車・27	/3
呼称	鉛筆・時計	/2
復唱	ちりもつもればやまとなる	/1
口頭命令	大小・半分に折る・渡す	/3
書字命令	目を閉じる	/1
文を書く		/1
五角形模写		/1
		/30

2. Trail Making Test

part A _____ 秒

(参考値: 65歳未満84.5sec / 65歳以上218sec)

part B _____ 秒

(参考値: 65歳未満117.0sec / 65歳以上326.6秒)

3. 動物名想起(1分間)

正: _____ 個 ・ 誤: _____ 個
(成人15以上 / 70歳以上12以上)

施行者:

MMS施行手順

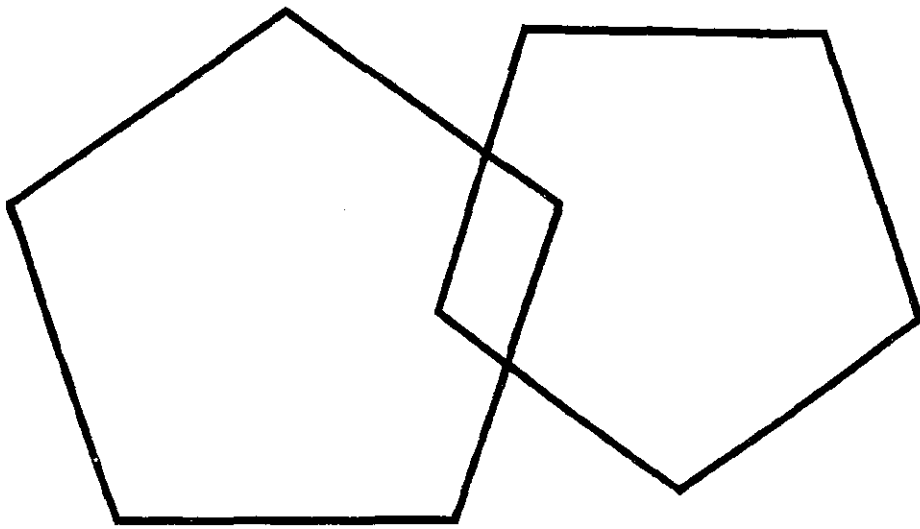
1. 時と所の見当識	<p>a. 今日は何年の、何月何日ですか。</p> <p>b. 今の季節は何でしょう。</p> <p>c. 今は何時ごろですか。</p> <p>d. ここはどこですか。 県・市・病院名・科名・フロア</p>	<p>3点 低下順→日→年→月→季節→時刻 1点 暦上ではなく四季 1点 1時間くらいのずれは可 全部で5点 状況・場所に応じて変更可</p>
2. 記銘	<p>「みかん」「電車」「27」 3単語を連続して1秒間隔で聞かせ、復唱 復唱できない場合には3回程度を目安に 繰り返す 復唱後、「5分後にもう一度思いだしてもら うので、覚えておくように」と教示。</p>	<p>全問正解で3点 1単語1点 1回目の正答だけ採点 代替問題 「リンゴ」「車」「35」</p>
3. Serial 7	<p>「100から順に7を引いて下さい」 引く数・元の数は聞き返されても再教示は しない。「なんだったでしょうね」 思い出せない時は中止 誤りがあっても5回まで続ける。</p>	<p>1回毎の引き算の正答ひとつにつき1点 93-86-79-72-65 までいえて最高5点 (例:「93-86-80-73-70」なら3点)</p>
4. 想起	<p>No.2で覚えた単語の5分後想起</p>	<p>正答1語につき1点(全問正解3点)</p>
5. 呼称	<p>「鉛筆」「時計」(身近な日用品)実物を 見せて「これはなんですか？」 日本語でない場合は「日本語では？」</p>	<p>正答1つにつき1点(全問正解2点) 日本語で正しく答えられなければ誤答</p>
6. 復唱	<p>「私の言ったとおりに、そのまま真似をして 言ってください」 「ちりもつもればやまとなる」</p>	<p>正しく復唱できれば1点</p>
7. 口頭命令	<p>被験者の前に大(B5;右側)、小(B6; 左側)を置く。「この紙を使って、私の指示 する通りにして下さい。1回しか言いません から、言い終わってからすぐに指示された ことを始めてください。」 ゆっくりと「大きいほうの紙を手に取り、それ を半分に折って、私に渡して下さい」 「××でしたか？」と確認を求めてきても 「言われた通りにして下さい。」と言って 再教示しない</p>	<p>各段階ごとに、指示されたことが正しく 行えれば、1点(全問正解3点)</p>
8. 書字命令	<p>「目を閉じてください」と書いてある紙をみせ 「この紙に書いてある通りに○○さんが 動作をしてみせて下さい」</p>	<p>正しく動作ができれば1点</p>
9. 文を書く	<p>「今、○○さんはここで何をしているのかを 簡単な文章で書いてください」 手紙に「お元気」と書くか、「お元気ですか」 と書くかを聞くと文を書くことが可能になる 場合がある</p>	<p>文章であれば内容は問わない。 主語がなくても述語があれば可。 単語だけでは不可。そのときは励まし て、最後まで書くよう促す。 当て字、送り仮名の誤りは減点しない。 偏・つくり・濁点の誤りは2カ所で誤字 1字とみなす。 文全体で1字以内の誤りは可。 正答 1点</p>
10. 五角形模写	<p>手本を示して、見えるとおりに模写を指示 する</p>	<p>二つの五角形が、一部重なって描けれ ばよい。これを満たせば1点 形の崩れは厳密にはみない。 平行位置は×。</p>

満点:30点 総合判定 24点～ 正常範囲
15～23点 中等度低下
～14点 高度低下

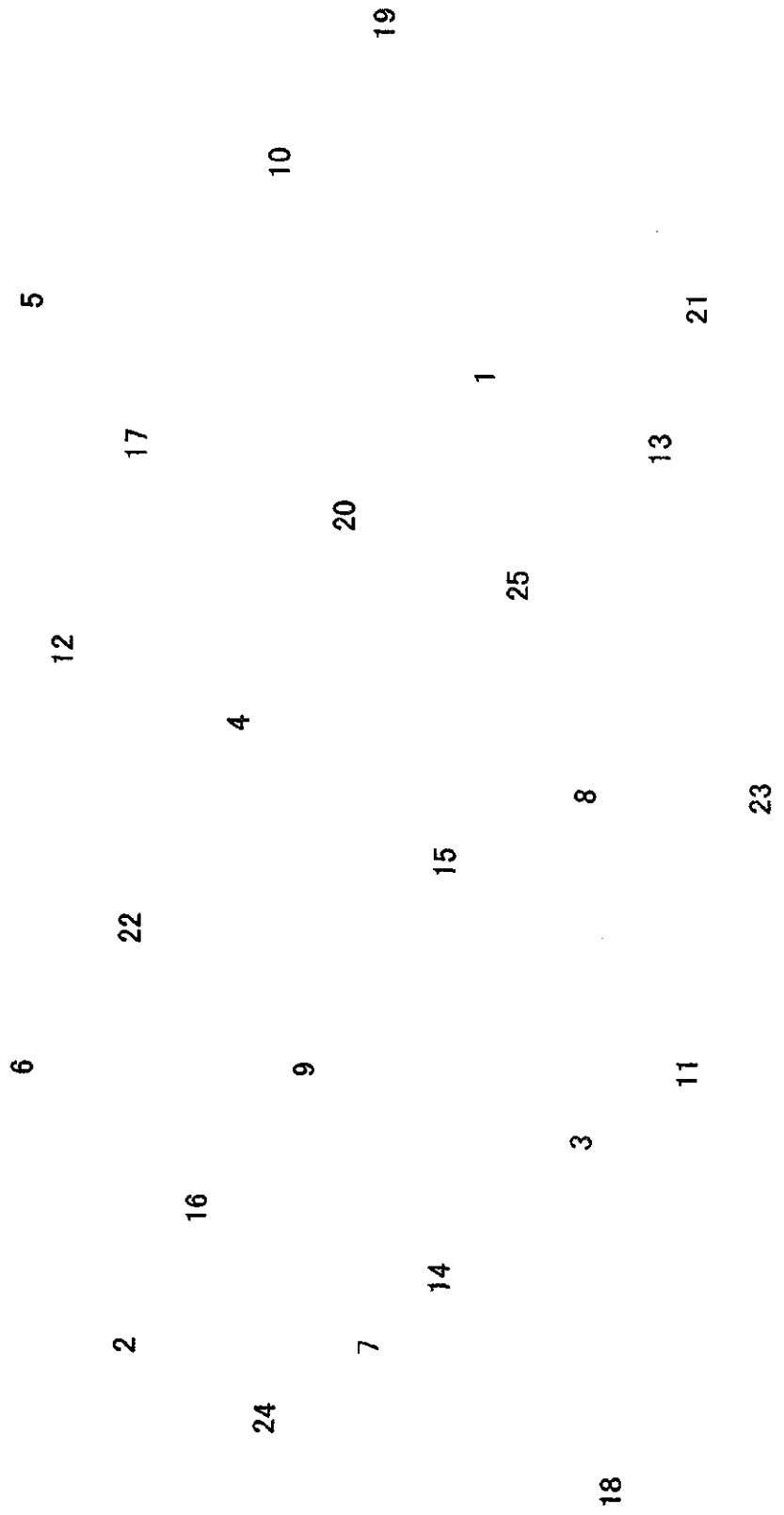
MMS;order

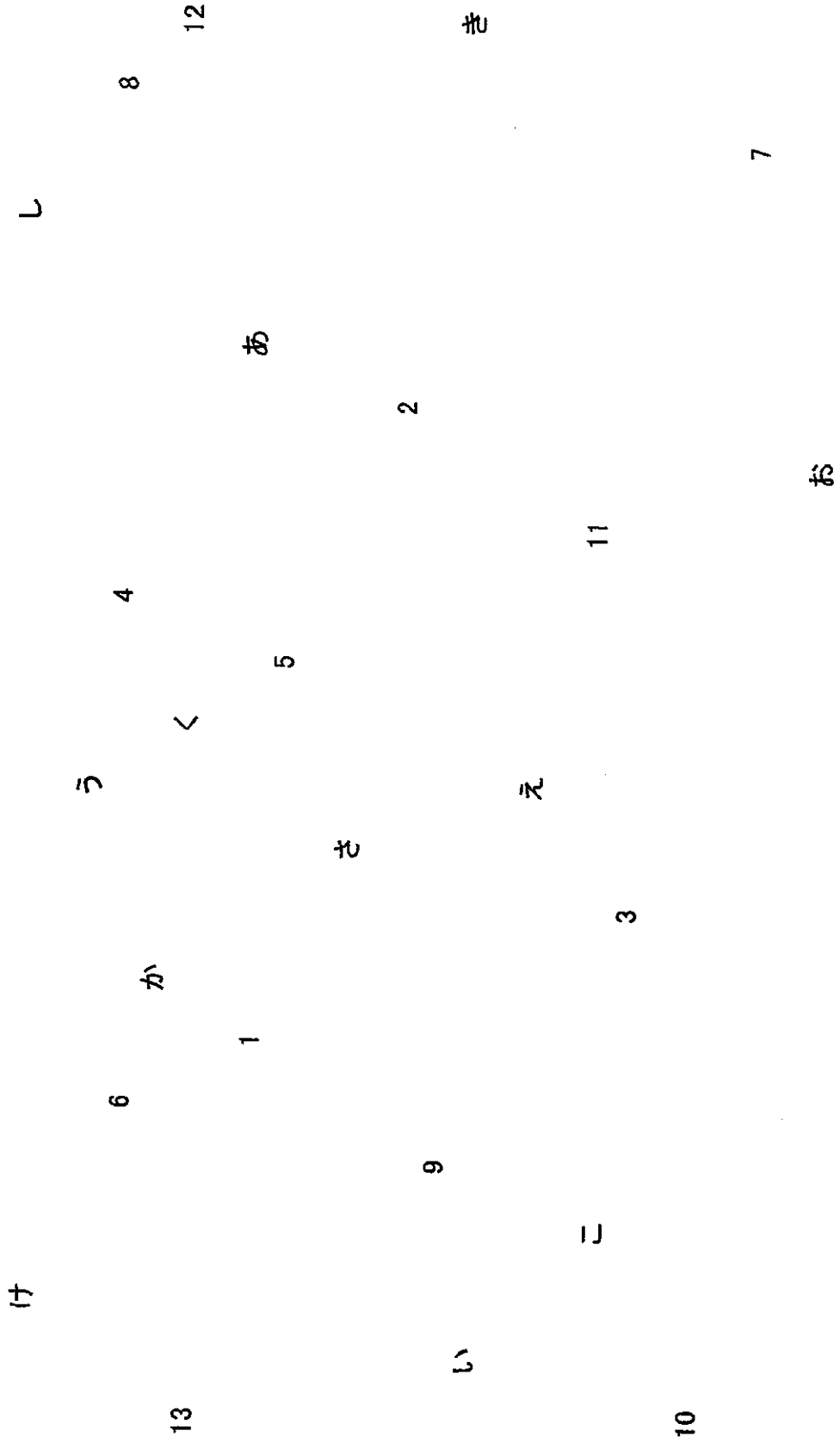
め
と
くだ
目を閉じてトキを

MMS;pentagon



Trail Making Test: part A





IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Hayashi N	Clinical management of brain hypothermia.	Hayashi N, Dietrich DW	Brain Hypothermia Treatment.	Springer-Verlag	Tokyo	2004	37-325
Maekawa T, Hayashi N, Ogino K, Takezawa J, Nagao S, Ohashi Y, Yamashita S, Okabayashi K	A randomized controlled trial of therapeutic hypothermia in severe head-injured patients in Japan : Overview of the protocol.	Hayashi N, Bullock R, Dietrich DW, Maekawa T, Tamura A	Hypothermia for acute brain damage pathomechanism and practical aspects.	Springer-Verlag	Tokyo	2004	246-250

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
山下 進, 岡林清司, 前川剛志	重症頭部外傷患者における脳低温療法の有効性の検討 多施設無作為対照臨床試験	ICUとCCU	27(8)	765-770	2003
Kosaku Kinoshita, Hidehiko Kushi, Atsushi Sakurai, Akira Utagawa, Takeshi Saito, Tadashi Moriya, Nariyuki Hayashi	Risk factors for intraoperative hypotension in traumatic intracranial hematoma	Resuscitation	60(2)	151-155	2004
木下浩作, 林 成之	体温管理のリスクマネジメント	救急・集中治療	15(2)	175-182	2003
Nagao S, K. Irie, N. Kawai, T. Nakamura, K. Kunishio, Y. Matsumoto	The use of mild hypothermia for patients with severe vasospasm: a preliminary report	Journal of Clinical Neuroscience	10(2)	208-212	2003

N. Hayashi
D.W. Dietrich

Brain Hypothermia Treatment



Springer

270

Reprint from

N. Hayashi, R. Bullock, D.W. Dietrich, T. Maekawa, A. Tamura (Eds.)
Hypothermia for Acute Brain Damage: Pathomechanism and Practical Aspects

© Springer-Verlag Tokyo 2004
Printed in Japan. Not for Sale.

 Springer

A Randomized Controlled Trial of Therapeutic Hypothermia in Severe Head-Injured Patients in Japan: Overview of the Protocol

TSUYOSHI MAEKAWA¹, NARIYUKI HAYASHI², KEIKI OGINO³, JUN TAKEZAWA⁴, SEIGO NAGAO⁵, YASUO OHASHI⁶, SUSUMU YAMASHITA¹, and KIYOSHI OKABAYASHI¹

Summary. Protection against brain insults is one of the most difficult aspects of clinical practice. Recently, mild hypothermia has been applied to cardiopulmonary resuscitated victims and brain-protective effects were proved by two randomized, controlled trials (RCT). Clifton's group applied mild hypothermia therapy in severe head-injured cases (Glasgow Coma Scale; GCS < 8), but failed to prove any effectiveness. Our aim is to apply mild hypothermia therapy as a RCT in 300 traumatic brain injury cases in 40 medical centers in Japan. Inclusion criteria are: (1) GCS 4–8, except best motor response of 6; (2) core body temperature must be reduced to less than 35.5°C at 6 h after head injury in the mild hypothermia group; (3) age \leq 15 to <70 years old. Patients are randomized into either a control group (35.5°–37.0°C, 100 patients) or a mild hypothermia group (32.0°–34.0°C, 200 patients). Core body temperature must be controlled for at least 72 h in the two groups and may be prolonged, if necessary. Brain-oriented intensive care is required; physiologic parameters are qualified by cardiac index, as well as internal jugular venous oxygen saturation and temperature, which are recorded and stored in a computer in every 1 min. Evaluations of the effect of mild hypothermia therapy are carried out using the Glasgow Outcome Scale at 3 and 6 months, and by biochemical parameters such as cytokines, free radical products, and neurotoxic excitatory amino acids between the two groups. At this point in time, 74 patients have been enrolled.

Key words: Therapeutic hypothermia, Traumatic brain injury, Internal jugular venous oxygen saturation, Glasgow Outcome Scale, Neurochemicals

(Therapeutic Hypothermia Study Group for Head Injury in Japan)

¹Department of Emergency and Critical Care Medicine, Yamaguchi University Hospital, 1-1-1 Minami-Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

²Department of Critical Care and Emergency Medicine, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchikamimachi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan

³Department of Environmental and Preventive Medicine, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, 13-1 Takara-machi, Kanazawa 920-8640, Japan

⁴Department of Emergency and Intensive Care Medicine, Nagoya University School of Medicine, 65 Tsurumai, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan

⁵Department of Neurological Surgery, Kagawa University School of Medicine, 1750-1 Ikenobe, Miki-cho, Kita-gun, Kagawa 761-0793, Japan

⁶Biostatistics/Epidemiology and Preventive Health Sciences, School of Health Sciences and Nursing, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

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

Introduction

The pathophysiologic mechanisms responsible for damaging the brain following severe traumatic brain injury (TBI) are multiple, such as glutamate excitotoxicity, intracellular Ca^{2+} overload, free radicals, cytokines and so on, besides the ordinary mechanisms [1]. On the other hand, therapeutic strategies are very poor from the clinical point of view.

Recently, animal experiments have provided persuasive evidence that mild hypothermia confers significant protection against ischemic or traumatic brain insults [2]. In contrast to hypothermia, slight elevation of brain temperature worsened the outcome and very high brain temperature (up to 43.8°C) was actually recorded [3]. Based on these facts, clinical application of therapeutic mild hypothermia has been applied to stroke, severe head-injured, and cardiac arrest-resuscitated victims. The effectiveness of therapeutic mild hypothermia was proven by two randomized controlled trials (RCT) in cardiac arrest-resuscitated patients [4,5].

In severe TBI patients, more than 45 potentially relevant articles have been published [6–8]. Among these clinical trials and their meta-analyses [9], none could prove the effectiveness of mild hypothermia therapy based on neurological outcome. The reasons for failure are not clear, but they seem to be similar to those of brain protection/resuscitation therapy by barbiturate coma. In this report, our RCT of mild hypothermia therapy in severe TBI patients (Glasgow Coma Scale; GCS 4–8) in Japan is introduced.

Brief Overview of the Protocol

Our primary hypothesis is that mild hypothermia for at least 72h in TBI patients will improve neurological outcome at 3 and 6 months as quantified by the Glasgow Outcome Scale (GOS) score and high brain performance functions at 6 months evaluated by the Mini-Mental State, Trial Making Test B, and animal naming test, as compared with antihypothermia (normothermia). It is our secondary hypothesis that mild hypothermia will also improve neuro-pathophysiological events as assessed by cerebrospinal fluid (CSF) excitatory amino acids, free radical-related molecules, and cytokines in a limited number of the patients.

Our RCT investigators consist of four clinicians, an epidemiologist, and a biostatistician. Forty centers, mainly university emergency and critical care medical centers, are involved. Three hundred patients who have been admitted with TBI within 6h following the insults will be enrolled. Inclusion and exclusion criteria are shown in Table 1. Statistical design and sample size calculations are as follows. The RCT is designed to achieve a power of 0.90 and $\alpha = 0.05$ (two-sided) to detect an improvement of 20% in the number of patients with GOS (good outcome plus moderately disabled). Patients are randomized by a 24-h internet allocation system developed by the University Medical Information Network (Tokyo University, Tokyo). The allocation is done by a modified minimization method using each medical center, age (more than 45 or less than or equal to 45 years old), and GCS (4–5 or 6–8) as adjustment variables. The allocation of the patients is shown in Table 2. Neurological outcome evaluated by GOS at 3 and 6 months following TBI will be analyzed when the entry number of the patients reaches 150 (primary research). If a significant effect cannot be obtained, the protocol will be continued with different anesthesia methods, from midazolam and analgesics to neuroleptics. If an effect is then obtained, the protocol will be changed to evaluate the difference between the two anesthesia methods with the effective temperature, either 32.0°–34.0°C or 35.5°–37.0°C (secondary research, Table 2).

TABLE 1. Inclusion and exclusion criteria for therapeutic hypothermia in our protocol

<i>Inclusion criteria</i>	
1.	Glasgow Coma Scale (GCS) score 4–8, except a case of best motor response = 6
2.	Age is ≥ 15 and < 70 years old
3.	Either male or female
4.	Informed or waiver of consent required
<i>Exclusion criteria</i>	
1.	Persistent hypotension; systolic blood pressure < 90 mmHg
2.	Platelet count $< 50\,000/\mu\text{l}$
3.	Severe liver and/or renal failure
4.	Acute myocardial infarction, heart failure, or severe arrhythmia
5.	Pregnancy or suspected pregnancy
6.	Deep drunkenness
7.	Severe penetrating brain injury
8.	Suspected good neurological outcome by hematoma evacuation
9.	Core body temperature less than 30°C on admission
10.	Difficult to adapt to mild hypothermia

TABLE 2. Sample size, grouping, and anesthesia methods

Primary research				
150 cases		Hypothermia M (Midazolam) group	$32.0^\circ\text{--}34.0^\circ\text{C}$	100 cases
$4 \leq \text{GCS} \leq 8$		Control M (Midazolam) group	$35.5^\circ\text{--}37.0^\circ\text{C}$	50 cases
Secondary research				
Primary research	150 cases	Hypothermia NLA group	$32.0^\circ\text{--}34.0^\circ\text{C}$	100 cases
is not significant	$4 \leq \text{GCS} \leq 8$	Control NLA group	$35.5^\circ\text{--}37.0^\circ\text{C}$	50 cases
Primary research	150 cases	Effective temp. M group		75 cases
is significant	$4 \leq \text{GCS} \leq 8$	Effective temp. NLA group		75 cases

Registration: 300 cases (24 h applicable using UMIN).

UMIN, University Medical Information Network in Japan; GCS, Glasgow Coma Scale score; NLA, Neurolept analgesia using droperidol and fentanyl.

Midazolam and analgesics with chlorpromazine, or droperidol and fentanyl, are used with nondepolarizing muscle relaxants (pancuronium or vecuronium). In the mild hypothermia and control groups, core body temperature is kept at $32.0^\circ\text{--}34.0^\circ\text{C}$ and $35.5^\circ\text{--}37.0^\circ\text{C}$, respectively, for at least 72 h. In the mild hypothermia group, it is preferred that core body temperature be less than 35.5°C at 6 h after TBI, and it is permitted to maintain hypothermia for at least 72 h, if required from a clinical point of view.

In addition to ordinary monitoring, special data are collected such as core body temperature (measured in the brain, internal jugular vein, pulmonary artery, or bladder), internal jugular venous oxygen saturation (Q2 continuous cardiac output/SO₂ Computer and a catheter; Abbott Laboratories, North Chicago, IL, USA), cardiac index, and mixed venous oxygen saturation (Vigilance CEDV and a catheter; Edwards Life Sciences, Irvine, CA, USA), which are collected every 1 min and stored in a computer until 72 h following the onset of TBI. Intracranial or cerebrospinal fluid pressure is also monitored, if possible. Brain-oriented intensive care (Table 3) is required. Cessation of the mild hypothermia is very important, this being decided upon by brain computed tomography and/or intracranial pressure. Rewarming in the hypothermia group is allowed 72 h after the onset of TBI. The patients should not be warmed, but the degree of cooling tapered off (less than $0.1^\circ\text{C}/\text{h}$), usually

TABLE 3. Brain-oriented intensive care

Respiration

- PaO₂ > 150 mmHg, or around 100 mmHg (long term)
- Neurogenic pulmonary edema: 3–5 cm PEEP and head-up tilt
- PaCO₂ = 35–40 mmHg
 - change by internal jugular venous oxygen saturation or by intracranial pressure
- Prevent fighting against the ventilator and excessive body movements

Circulation

- Cerebral perfusion pressure = 60–100 mmHg
 - relatively low in head-injured patients
 - relatively high in hypertensive patients
- Antiarrhythmia
 - lidocaine: 1–2 mg kg⁻¹, propranolol: 1 mg (total dose ≤ 10 mg)
- Prevention of hypotension
 - volume load with plasma expanders without glucose
 - dopamine: 2–15 μg kg⁻¹ min⁻¹, dobutamine: 2–15 μg kg⁻¹ min⁻¹
 - (avoid persistent peripheral vasoconstriction)
- Prevention of hypertension
 - Ca-blocker (may cause intracranial hyperemia, hence intracranial hypertension)
 - diltiazem: 2 mg i.v., 5–15 μg kg⁻¹ min⁻¹
 - nicardipine: 10–20 μg kg⁻¹ i.v., 0.3–3.0 kg min⁻¹
 - Prevent intracranial hypertension: <20 mmHg
- Hemodilution
 - Ht = 30%–50%, Hb = 10–12 g dl⁻¹
- Head-up tilt position
 - 10°–30°
- Prevent excessive neck rotation, flexion, and extension

Metabolism

- Plasma glucose
 - 120–140 mg dl⁻¹, prevent hyperglycemia and hypoglycemia
- Fluid management
 - electrolyte solution: 30–50 ml kg⁻¹ day⁻¹
 - pH: 7.3–7.5, Na⁺: 135–145 mEq l⁻¹, K⁺: 3.5–5.0 mEq l⁻¹
 - Ca²⁺: 2.0–2.6 mEq l⁻¹, Mg²⁺: 0.98–1.14 mEq l⁻¹ (Mg: 1.4–2.6 mg l⁻¹)
 - serum osmolality: 280–320 mOsm l⁻¹
 - colloid osmotic pressure >15 mmHg, albumin >4 g dl⁻¹
- Nutrition
 - start nasointestinal tube feeding at early days: 30–50 kcal kg⁻¹ day⁻¹
 - prevent stress-induced gastric ulcer
- Body temperature: 35.5°–37.0°C
 - mild hypothermia preferred for severe cases (32.0°–34.0°C)
- Seizure: diazepam 0.2 mg kg⁻¹, or thiopental 2–5 mg kg⁻¹

PEEP, positive end-expiratory pressure.

taking a few days. Thereafter, core body temperature is kept below 37.0°C until day 7 after TBI. Brain computed tomography is taken to assess and report on admission and at 7 ± 1 days.

Patients are examined daily for 2 days, on day 3, 1 day before warming, and 1–2 days after rewarming. Glasgow Outcome Scale at days 7 and 30, and at 3 and 6 months, will be assessed. The physician taking part in the RCT cannot be blinded, but the individual responsible for all neurological outcome assessments will be completely blinded. Primary end points will

be evaluated by GOS at 3 and 6 months, and high brain performance functions at 6 months following TBI. Secondary end points will be evaluated by GCS at 7 and 30 days and by physiologic parameters, such as cardiac index, mixed venous oxygen saturation, and internal jugular venous oxygen saturation. Neuropathological molecules, such as excitatory amino acids (glutamate and aspartate), free radical-related molecules (NO_2^- , NO_3^- , nitrotyrosine, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine), and cytokines (tumor necrosis factor- α , interleukin-6, interleukin-10, interleukin-8, granulocyte/monocyte colony-stimulating factor, interferon- γ) in cerebrospinal fluid, blood, or urine will be measured in a limited number of the patients in each group. At this point in time, 74 patients have been enrolled.

References

1. Siesjo BK (1993) Basic mechanisms of traumatic brain damage. *Ann Emerg Med* 22:959-966
2. Busto R, Globus MY-T, Dietrich WD, et al (1989) Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* 20:904-910
3. Hayashi N, Hirayama T, Udagawa A, et al (1994) Systemic management of cerebral edema based on a new concept in severe head injury patients. *Acta Neurochir (suppl)* 60:541-543
4. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346:549-556
5. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al (2002) Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 346:557-563
6. Clifton GL, Allen S, Barrodale P, et al (1993) A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. *J Neurotrauma* 10:263-271
7. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, et al (1997) Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 336:540-546
8. Tateishi A, Soejima Y, Taira Y, et al (1998) Feasibility of the titration method of mild hypothermia in severely head-injured patients with intracranial hypertension. *Neurosurgery* 42:1065-1070
9. McIntyre LA, Fergusson DA, Hebert PC, et al (2003) Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA* 289:2992-2999

重症頭部外傷患者における脳低温療法の有効性の検討 —多施設無作為対照臨床試験—

山下 進 岡林 清司 前川 剛志

要約：重度の脳障害に対する脳低温療法は現在日本国内で広く行われている。多くの基礎実験がその有効性を支持しているが、臨床でのデータは必ずしもその有効性を証明するものではなく、心肺蘇生症例以外ではいわゆるエビデンスは未だ得られていない。Clifton らの多施設無作為研究では、重症頭部外傷患者に対して脳低温療法を適用すると合併症が高率に発生し、予後改善に対して無効であるばかりでなく逆に入院期間を延長させるという結論が導かれている。昨年から日本国内でも同様の多施設無作為研究が展開されているが、これは Clifton らの研究の反省点を十分に踏まえた上で、より厳密な全身管理を行って合併症を回避することに重点をおいたものである。また、より早期から冷却を開始し、低体温維持期間を 72 時間に設定して脳低温療法の有効性を再検討し、さらに医療経済効果についての検討や、各種検体測定による基礎的な検討も行うプロトコルである。

緒 言

脳低温療法を行った症例では、マスコミに取り上げられるような奇跡的な回復をみる症例もあるが、必ずしも全例で有効であると断定できない。低体温という厳しい環境で全身状態の悪い患者を管理するのは大変な労力を必要とし、合併症の発生も決して少なくないのである。また一口に脳低温療法といっても導入の方法や時間などによってもその効果は大きく異なると考えられる。

脳低温療法の有効性については多くの基礎的、あるいは臨床的研究が行われており、動物を用いた基礎研究では多くの報告が脳低温療法の有効性を示している。しかし、臨床研究では合併症などの問題もあり、脳低温療法の有効性よりも合併症の問題が前面に押し出された結果となったものも

ある。1996 年に Reith らは stroke の 390 症例で急性期の体温と重症度、予後が密接な関係にあることを示し、来院時すでに高体温を示す症例に比較して軽度低体温の患者でははるかに予後が良好であることを明らかにしたり。1994 年から米国で開始された重症頭部外傷に対する脳低温療法の有効性を検討する大規模な multicenter randomized controlled trial では、いよいよ脳低温療法の有効性についての evidence が得られるものと期待された。しかし、NABISH (National Acute Brain Injury Study Hypothermia) とよばれるこのスタディの結果は低体温群と常温群とで生命予後に有意差を認めず、むしろ低体温群では合併症が多く入院期間を延長させるという結果となってしまった²⁾。これは大変残念な結果であり、脳低温療法は有効ではないという印象を強くした

Brain Hypothermia Therapy in Severe Neurotrauma Patients — A Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial —

山口大学医学部附属病院先進救急医療センター (〒755-8505 宇部市南小串 1-1-1)
ICU と CCU 27(8):765~770, 2003

表1 BHYP0 対象症例選択基準

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（32.0～34.0℃）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。
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/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。

が、昨年、心肺停止後の蘇生後脳症に対して脳低温療法が有効であるという多施設無作為研究結果がヨーロッパとオーストラリアから相次いで発表され、再度脳低温療法の有効性が見直されている³⁾⁴⁾。

現在、日本国内においても重症頭部外傷患者に対する脳低温療法の有効性を確かめるための multicenter randomized controlled trial が展開されている。これは NABISH の問題点を検討し、脳低温療法の有効性を再度納得できる形で検討するものである。

本稿では国内において展開されている多施設無作為対照研究について NABISH と対比しながら紹介する。

日本国内での多施設無作為対照研究

この研究は「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」というテーマで厚生労働省科学研究として展開されているものである。研究の名称としては長すぎるため Brain Hypothermia から「BHYP0」という呼称を用いている。

この BHYP0 には全国の大学病院を中心に 36 施設が参加し、症例を検討している。NABISH では参加は 11 施設（そのうち 88% が 5 施設で行われたもの）であり、より多くの施設による検討を行うことで、各施設の治療レベルの違いによる影響を減らすことができると期待される。

対 象

表1に BHYP0 での対象症例選択基準を示す。NABISH では 500 例を目標として開始されたが、実際には 392 例で治療効果なしと判断され、スタディを中断している。BHYP0 では 3 年間