

**厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等総合研究事業**

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－（臨床研究実施チームの整備）

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者 前川剛志

平成17（2005）年 3月

目 次

I. 総括研究報告	3～7頁
A. 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（臨床研究実施チームの整備）	
B. 降圧剤の組み合わせによる心血管イベント抑制効果の比較 前川剛志、岡林清司、山下 進、池本ひとみ 梅本誠治、藤本憲史、石原里江	
II. 資料	9～225頁
A. 「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－」関連資料	
・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－」	
・中間報告 体温管理、全身管理把握システムの処理データ 平成16年度厚生労働科学研究報告資料 BHYP0医療費評価 独立モニタリング委員会報告	
・平成17年度以後の変更点・留意点について NLA : Neurolept Anesthesia（神経遮断麻酔）マニュアル	
・改訂版研究計画書、入力マニュアル	
B. 「降圧剤の組み合わせによる心血管イベント抑制効果の比較」関連資料	
III. 研究成果の刊行に関する一覧	227～240頁

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究）事業
（総括）研究報告書

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（臨床研究実施チーム）—

主任研究者 前川剛志 山口大学医学部生体侵襲医学講座教授

（研究要旨）循環器疾患等総合研究事業「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（RCT：Randomized Controlled Trial）」は、臨床研究を進める上で臨床研究実施チームの認可を受けて実行することとなった。本研究は3年間で全国40施設における重症頭部外傷患者300症例を対象に、軽度低体温療法の効果を予後と医療費の両面から分析することを目的とした。

本RCTでは重症頭部外傷患者（Glasgow Coma Scale；GCS 4～8点）で300症例を目標に受傷後超急性期（6時間以内）に軽度低体温療法（32.0～34.0℃）を開始して最短72時間以上維持した群（軽度低体温群）と体温上昇を抑制して35.5～37.0℃に最短72時間以上維持した群（軽微低体温群）を比較した。本臨床研究には全国40協力施設が参加して、Good Clinical Practiceに準拠した医師主導型大規模RCTとした。割付は対照軽微低体温群1に対し、軽度低体温群を2とした。大学病院医療情報ネットワークを利用し、個人情報保護法を遵守できる電子化された症例登録・割付システムを採用した。

平成16年度は引き続き症例登録の推進に努めた。良質のデータを得るために、36施設をサイトビジットし、脳温、心係数など8項目で1分毎の生データを極力早期より最低72時間後まで、コンピュータで記録解析した。本研究における一次評価は割付後3ヶ月および6ヶ月のGlasgow outcome scale（GOS）評価、および6ヶ月の高次脳機能評価を行い、適切な症例による医療経済評価も行うこととした。二次評価は各種機能検査結果、各種生化学検査結果、割付後3ヶ月以内の死亡、1週間と30日のGlasgow coma scale、treatment failure、その他の有害事象とした。平成16年10月までに登録された95症例について中間解析を行い、両群間に有害事象で有意さはなく、そして軽度低体温群で予後（3ヶ月後のGOSで評価、中間解析では $P < 0.0125$ を有意として解析）が良好となる可能性が示唆されたが有意差が出るまでには至っていない。平成17年3月末日までに109症例が登録されている。今後は目標の300症例に到達するまで研究を継続し、キーオープンして効果の判定を行う予定である。

降圧剤の組み合わせによる心血管イベント抑制効果の比較では、併用療法を必要とする外来高血圧患者を対象に、山口大学医学部附属病院と地域開業医のネットワークを構築してカルシウム拮抗薬を基礎薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、β遮断薬あるいはサイアザイド系利尿薬を併用薬として、それら薬剤の組み合わせによる降圧効果と心血管イベント抑制効果を評価する大規模臨床ランダム化非マスク比較試験を実施している。平成16年5月に264名の本登録を得てパイロット試験を終了し、本ネットワークシステムを検証した。

平成16年度に医薬品等治験・臨床研究等審査委員会でプロトコルの改訂が承認され、平成16年9月より本試験のエントリーを開始し、平成17年3月27日現在666例の本登録を達成している。平成17年度までに研究全体で3000症例の本登録を目標とする。

A. 「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—」

1. 研究目的

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した。

2. 研究方法

重症頭部外傷患者（グラスゴー・コーマ・スケール、 $4 \leq \text{GCS} \leq 8$ ）300例を対象に、多施設（協力病院を含む）、無作為、対照比較、臨床試験研究（RCT）とし実施する。

・ 対照軽微低体温M群：

背景麻酔をミダゾラム非麻薬性鎮痛薬または麻薬とし、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：

背景麻酔をミダゾラム非麻薬性鎮痛薬または麻薬とし、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。

・ 対照軽微低体温NLA群：

背景麻酔をドロペリドール・フェンタニールとし、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：

背景麻酔をドロペリドール・フェンタニールとし、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。

患者の登録は大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）にアクセスする。また振り分けは、疫学の専門家が行い各群を均等割り振りできる方法をとった。被験者の血液（動脈血、内頸静脈血）と脳脊髄液をワーキンググループで採取し、ラジカル関連物質およびサイトカイン等を測定する。予後評価は3ヶ月後および6ヶ月後に、無作為化のために治療内容を知らない医師がグラス

ゴー・アウトカム・スケール (GOS) で評価する。当該年度終了後、目標症例数終了後、または統計学的に有意差が出た時点で本法の医療経済評価を行う。

3. 結果と考察

1) 無作為対照比較臨床試験研究 (RCT) の実施体制

本 RCT では企画委員会、プロトコール遵守監視委員会、独立モニタリング委員会等 7 つの委員会と 2 つのセンター、および事務局を置き、40 施設が低体温実施施設で参加した。症例の確保、プロトコール遵守監視、有害事象発生の回避のためにサイトビジットを積極的に行い、40 施設中 36 施設に実施した。

2) 本 RCT の実施状況

平成 17 年 3 月末日までに 134 症例のアクセスがあり、109 症例が登録された。平成 16 年 10 月 26 日の班会議と全体会議で中間解析の実施を決めた。平成 16 年 10 月 17 日までに登録された 95 症例につき、3 ヶ月後の予後 (GOS) を primary end point としてデータ解析委員会で解析し、独立モニタリング委員会にその結果を報告した。

3) 症例の登録およびデータの入力

大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) を利用した登録は頭部外傷発症 6 時間以内と言う厳しい条件にも順調に対応できており、特別なトラブルは発生していない。各症例におけるデータ入力の不足に関しては、班員によるサイトビジットや厚生労働科学研究 (臨床研究実施チーム) で雇用されている研究支援者が対応した。

4) 全身管理レベルの把握と良質なデ

ータの確保

重症頭部外傷患者では十分な脳血流量が得られなければ脳温貯留現象が起こり、脳障害を助長する。

本 RCT では徹底した全身管理 (人工呼吸、スワン・ガンツカテーテルによる循環管理、内頸静脈カテーテルによる脳温と脳循環・酸素消費量バランスのモニターなど) を行い、肺動脈血液温、内頸 (脳) 静脈血液温、心機能、心拍出量と全身酸素消費量のバランス、脳血流量と脳酸素消費量のバランスなどを 1 分毎に測定した。平成 16 年度はこれらの生データを特殊なコンピュータプログラムを利用して処理し、中間解析症例分 (95 症例) を解析した。

5) 中間報告

本研究における解析対象例数は、対照軽微低体温群で 30 例、軽度低体温群で 34 例であった。データ収集状況は対照軽微低体温群 32 例、軽度低体温群 63 例であり、解析除外例は対照軽微低体温群で 2 例、軽度低体温群で 29 例であった。両群の全身管理につき day 0、day 1、day 3、復温後のデータを心係数、平均動脈圧、脳灌流圧、末梢血管抵抗係数をはじめ、生理、生化学的項目につき統計学的 (中間解析では $P < 0.0125$ を採用) に検討し、独立モニタリング委員会に報告した。その結果、同委員会より現時点で軽度低体温群と対照軽微低体温群間に Glasgow Outcome Scale (3 ヶ月後) で評価される神経学的予後改善に有意さは認められず、死亡率を含めて各種合併症の発生率も有意差を認めないとの報告を受けている。そして、本臨床研究は安全にかつ適切に実行されており、現行のプロトコールに変更を加えることなく、本 RCT を継続することに関して承認を受けている。中間解析で判明したことは軽度低体温群

で解析除外例が 29 例と非常に多く、その大半が 6 時間以内に規定の 32.0～34.0℃に達していなかった。このことから末梢血管抵抗を下げ皮膚血流を上げて熱交換を良くすることにより、予定時間内に急速に体温を下げ得る neurolept 麻酔 (NLA 麻酔、プロトコールで当初より予定) に早急に変更する等の対策が必要である。

6) ワーキンググループによるラジカル関連物質およびサイトカイン等の測定結果

神経細胞死と関連する興奮毒性を示すアスパラギン酸、グルタミン酸、ヒートショック蛋白、ラジカル関連物質 (NOx)、サイトカイン (TNF- α 、IL-6、IL-10、IL-8、GM-CSF、IFN- γ) などの測定系を確立し、動脈血、内頸静脈血、脳脊髄液で測定した。中間解析の段階であるので、軽度低体温療法の有無ではなく、予後の良否で評価すると受傷日には動脈血と内頸静脈血ではあまり差がなかったが、脳脊髄液では予後不良群でグルタミン酸、NO₂⁻+NO₃⁻、ヒートショック蛋白、ニトロチロシンの上昇傾向があった。サイトカインはあまり変化がなかったものと異常高値を示すもの (予後不良症例に多い) とがあり、サイトカインの種類によりその変化に差異がみられた。

7) 医療費評価

医療費評価を実施症例数の多い 3 施設で行った。直接経費は対照軽微低体温群でもほとんどの患者で体表冷却を要するため、ICU入室期間に大きな差はなく、DPC (包括医療) では費用に差額はないので、軽度低体温療法は選択しやすくなるものと思われる。

8) 本臨床研究実施チームの一員であ

る山下 進医師は米国 Society of Clinical Research Associates の実施する Clinical Research Professional の試験に 2005 年 1 月 1 日付けで合格した。2005 年 2 月から 3 月にかけて米国アイオワ大学麻酔科 Michael M Todd 教授が主任研究者で実施した IHAIST II の多施設無作為臨床研究の二次解析に参加し、臨床研究実施のノウハウを詳細に修得した。

B. 「降圧剤の組み合わせによる心血管イベント抑制効果の比較」

1) 概要

高血圧治療において降圧薬の併用の組み合わせが心血管系イベント予防に及ぼす影響を比較検討した報告はない。我々は併用薬療法を必要とする外来高血圧患者を対象として降圧薬の組み合わせによる心血管イベント抑制効果について、カルシウム拮抗薬を基礎薬として用い、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、 β 遮断薬あるいはサイアザイド系利尿薬のいずれの組み合わせが降圧効果と心血管イベントの抑制効果に優れているか検討するため、開業医を中心とした地域治験ネットワークと治験コーディネーターを活用してランダム化非マスク比較試験により評価することにした。

2) 結果

平成 16 年度は、研究を更に発展させ、高血圧に対する降圧薬併用療法を比較検討する大規模臨床試験のパイロット試験を、全国 6 施設 7 ネットワー

クでSite Management Organization (SMO) との連携を密にして推進した。また、参加各医師からの問い合わせにも迅速に対応し、得られたデータを一括管理して、研究の質の向上と研究支援業務の効率化ができた。

平成16年5月にパイロット試験の結果を中間解析するとともに地域ネットワークシステムを検証し、7月に研究の総会を行い、9月から本試験を全国の約90のネットワーク、参加開業医約1000施設で開始した。さらに、各地域ネットワークで研究参加医師を対象に効果的なプロトコール説明会を行った結果、平成17年3月27日現在666例の本登録を達成している。

現在Intension-To-Treatで経過観察中である。平成17年2月28日現在、心血管イベントは腹部大動脈瘤破裂による死亡1例、脳梗塞3例、急性心筋梗塞2例、不安定狭心症1例の合計6例あった。心血管イベントを除く有害事象は、121例157件 (31.45%) あり、そのうち重篤な有害事象は7例 (1.47%) に認めた。副作用は全部で63症例66件 (11.95%) あり重篤な副作用は2例2件 (0.41%) であった。

3) 考察

山口大学医学部附属病院と地域開業医のネットワークを構築してカルシウム拮抗薬を基礎薬、また、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、 β 遮断薬あるいはサイアザイド系利尿薬を併用薬として、それら薬剤の組み合わせによる降圧効果と心血管イベント抑

制効果を評価する大規模臨床ランダム化非マスク比較試験を実施した。

平成16年度は264名の本登録を得てパイロット試験を終了し、本ネットワークシステムを検証した。また、医薬品等治験・臨床研究等審査委員会でプロトコールの改訂が承認され、平成16年9月から本試験を全国の約90のネットワーク、参加開業医約1000施設で開始し、平成17年3月27日現在666例の本登録を達成している。平成17年度までに研究全体で3000症例の本登録を目標としている。

Ⅱ．資 料

- A．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

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

EHIPPO

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