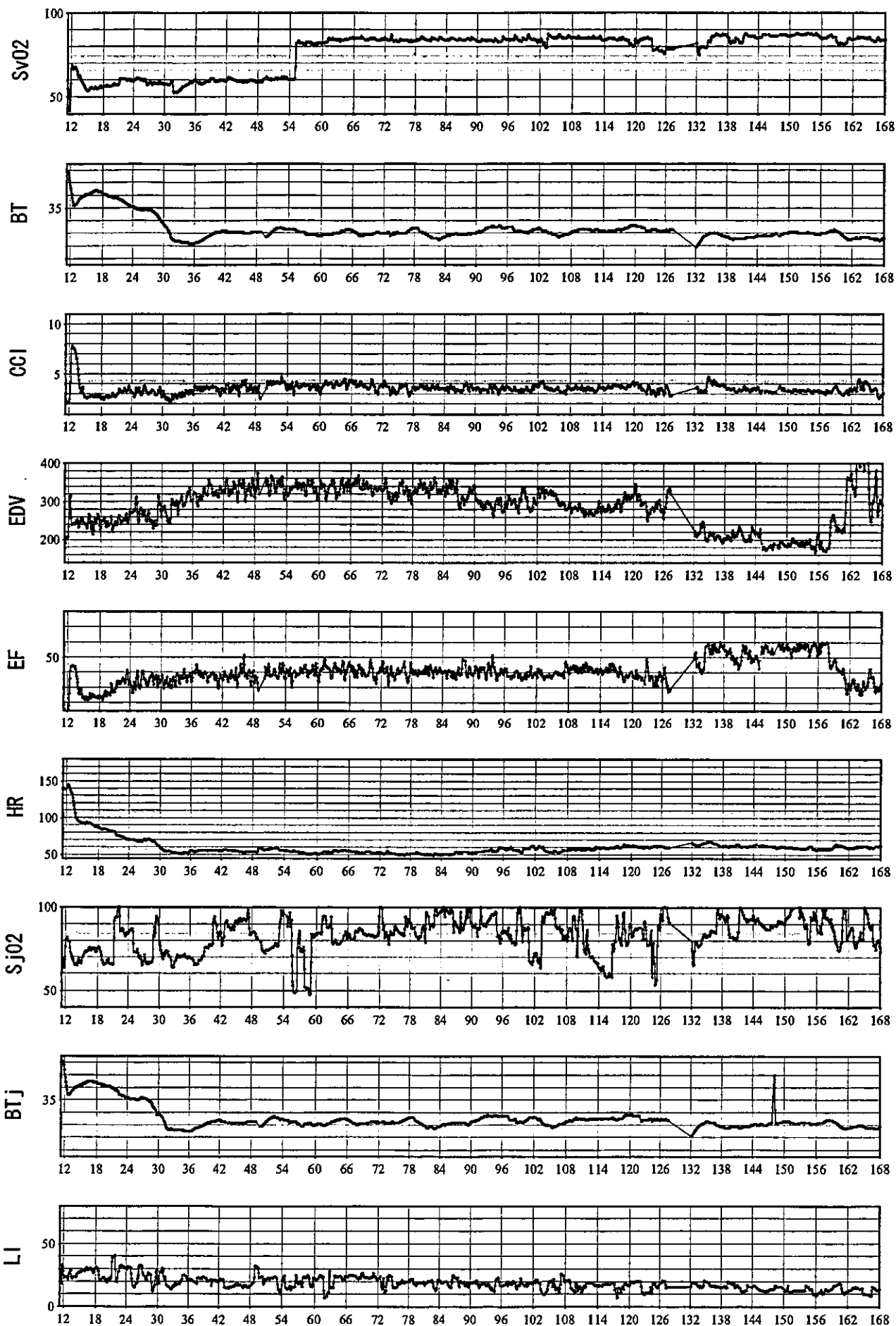
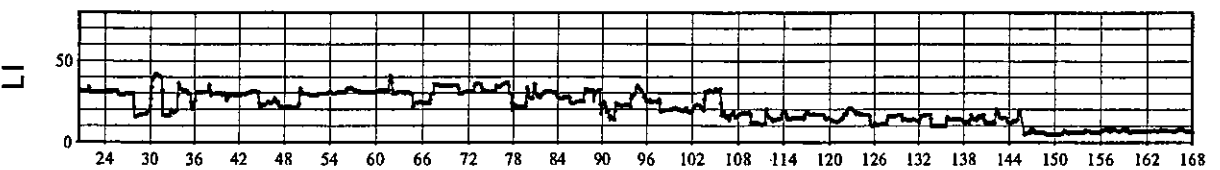
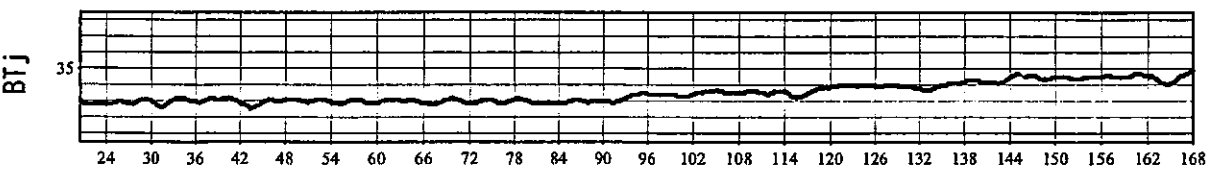
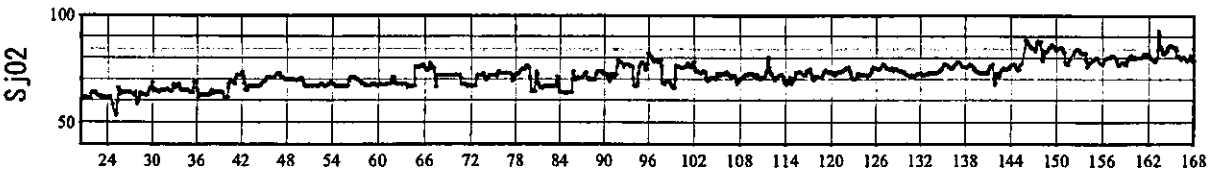
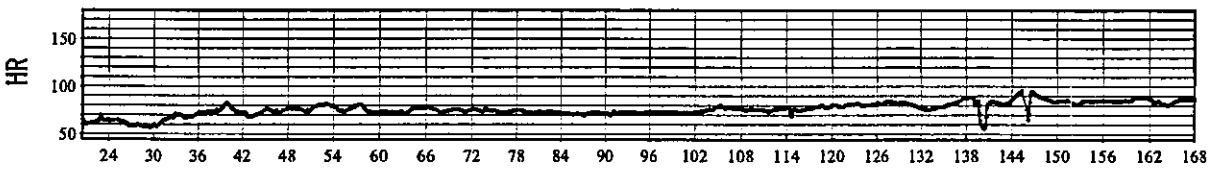
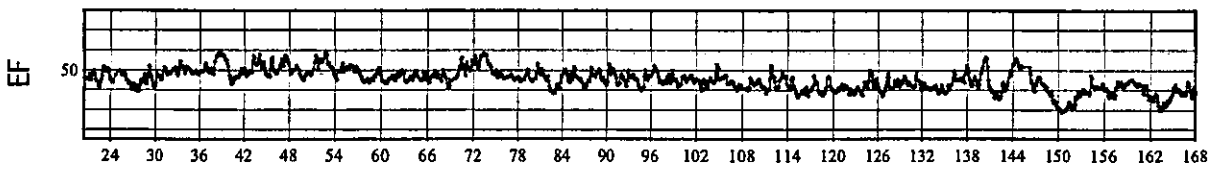
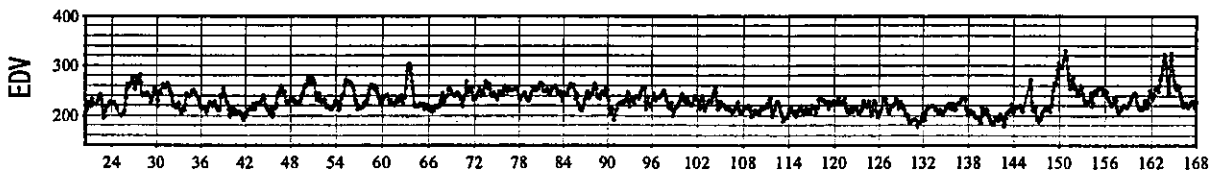
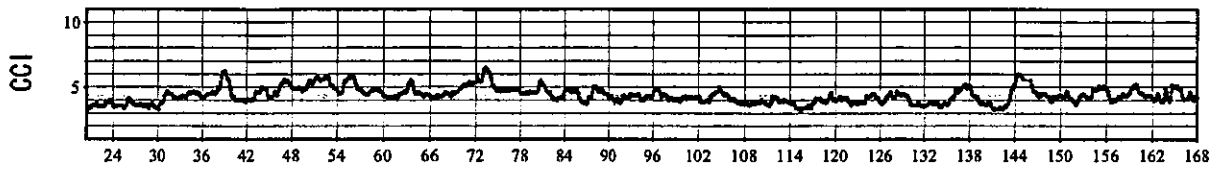
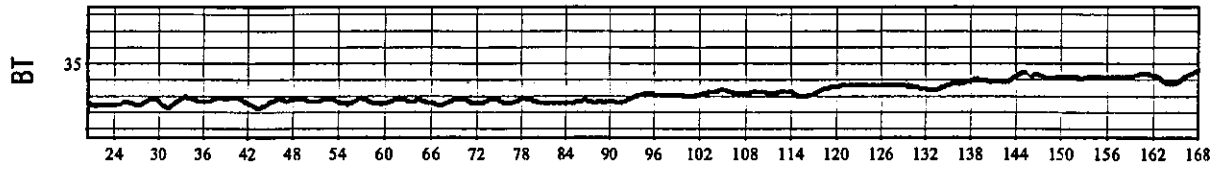
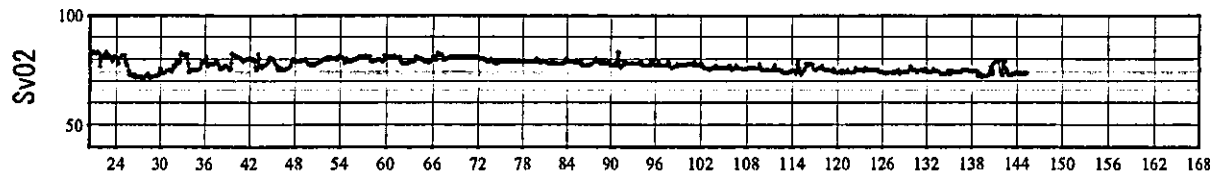


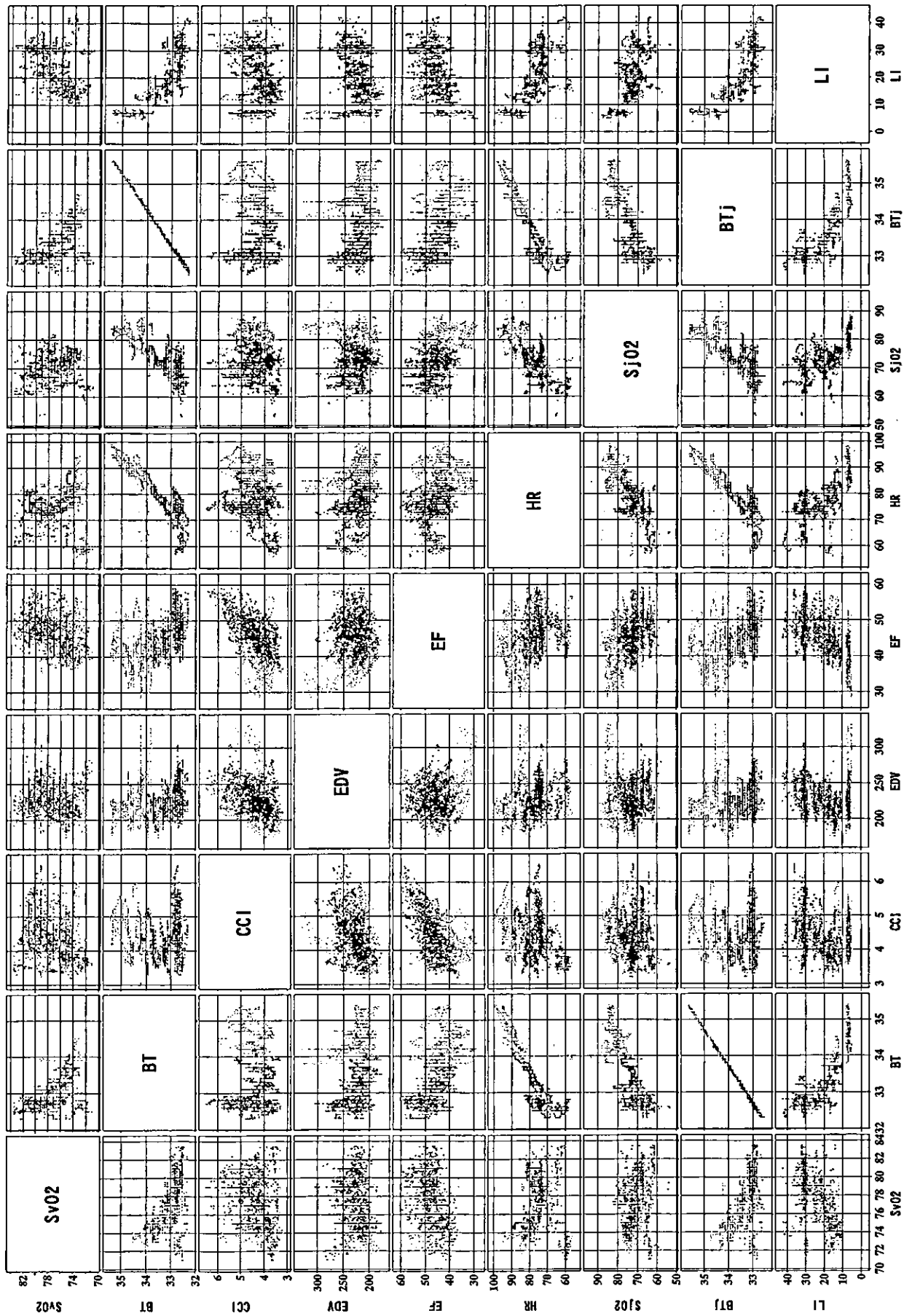
E013B



E046B



E046B



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

<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

武瀬 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

香川大学医学部教授 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

平成16年度厚生労働科学研究 報告
効果的医療技術の確立臨床研究事業研究班

症例登録・割付システム	
仮登録	For register 登録待ち
本登録	Registration 登録完了
審査終了引上げ	For register の取り下げ完了
審査未了引上げ	登録完了後未審査経過登録フォローアップ
訂正登録一画	登録内容訂正時「訂正」ボタン
訂正引上げ一画	訂正内容訂正後「訂正完了」ボタン
キャンセル	登録内容訂正後のキャンセル
登録完了引上げ	登録内容訂正後「登録完了」ボタン
訂正完了引上げ	訂正内容訂正後「訂正完了」ボタン
訂正完了	訂正内容訂正後「訂正完了」ボタン

UMIN を利用 :
24時間対応
厳密なセキュリティ
GCS、年齢、施設を
考慮した無作為化

BHYPO登録予定数 : 300 症例

(UMIN : 24 hrs applicable)

Primary Research

150 cases
4 ≤ GCS ≤ 8
15-70 y.o.
< 6 hr

Hypothermia M (Midazolam) group
(32.0~34.0°C: 100 cases)
Control M (Midazolam) group
(35.5~37.0°C: 50 cases)

中間解析 : 95 例
2005. 01. 17

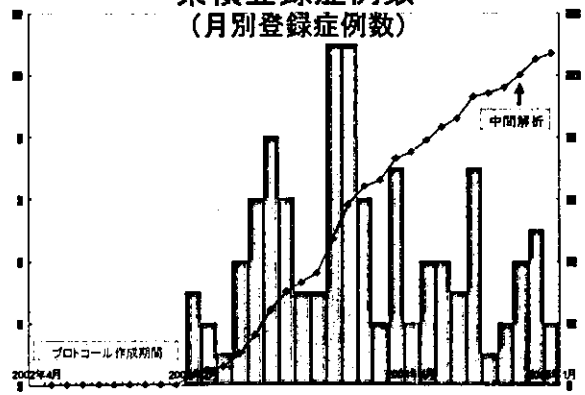
Secondary Research

When primary research will not be significant

150 cases
4 ≤ GCS ≤ 8
15-70 y.o.
< 6 hr

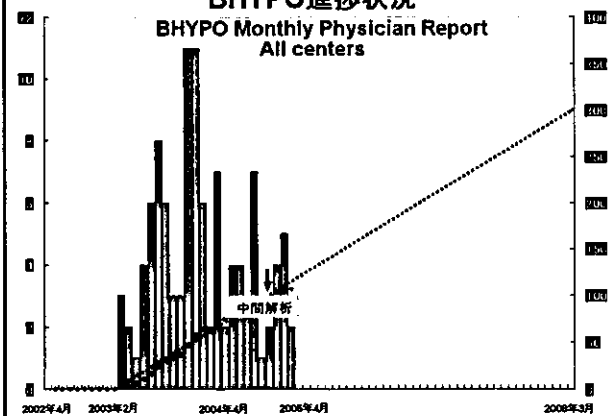
Hypothermia NLA group
(32.0~34.0°C: 100 cases)
Control NLA group
(35.5~37.0°C: 50 cases)

累積登録症例数 (月別登録症例数)

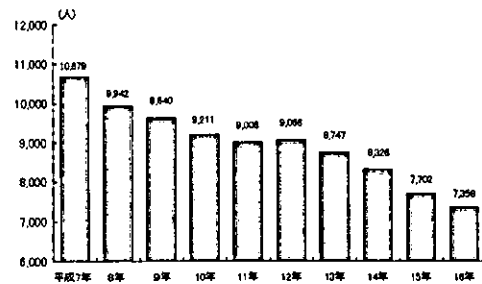


BHYPO進捗状況

BHYPO Monthly Physician Report
All centers



死者数の推移



軽度低体温療法による免疫学的変化 (DAY 3)
Neuro-pathological Chemistry during Mild Hypothermia

		Cytokines (pg/ml)					
		TNF- α	IL-6	IL-10	IL-8	GM-CSF	IFN- γ
Good Outcome	Arterial	62	107	6	16	321	69
	Jugular venous	29	99	4	13	167	39
Poor Outcome	Arterial	19	945	3	20	125	22
	Jugular venous	4	291	3	21	19	9
Good Outcome	CSF	8	1263	0	408	17	19
Poor Outcome	CSF	111	15131	13	3000	288	189

BHYPO 2005. 1

重症頭部外傷患者低体温治療群の予後

	MD-GR	SD-VS	D
2000年度	29%	28%	43%
2001年度	29%	28%	43%
2002年度	27%	35%	38%
平均	28%	30%	41%
n=257			
全頭部外傷	31%	26%	44%

BHYPO医療費調査:途中集計

- 直接経費:
前回よりも群間での費用の差額は小さい
- 対照群でも体表の冷却を要する患者がほとんどであり、
- ICU入室期間などの差が小さい
- DPC:
費用の差額はないので結果的に脳低体温療法などの積極的な治療を選択し易い
- 転帰を改善する治療と認められた場合:
- 転帰を改善しない治療と認められた場合:

独立モニタリング委員会報告

- 本多施設無作為対照臨床研究(RCT)における各種合併症の発生率は両群間に有意差を認めない。
- 死亡率は両群間に有意差を認めない。
- 現時点では、軽度低体温群における治療の有効性は認めない。

以上より、本委員会は現行のプロトコールに変更を加えることなく、研究を継続することを承認する。

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（BHYPPO）

平成17年度以後の変更点・留意点について

- ① 平成17年4月1日以後に登録される症例は、軽度低体温群・対照軽微低体温群のいずれの群においてもNLA麻酔による全身管理とする。具体的な手順は添付のマニュアルを参照。手術中の麻酔については各施設の麻酔科、症例担当医の判断に委ねること。
- ② 合併症項目について「有・無」で入力することとし、合併症が認められなかった症例でも必ず「無」の入力が必要。4月1日以後の登録症例についてはすべて改訂版（Ver 2.0）を使用する。
- ③ プロトコル遵守状況について、6時間以内の低体温導入が多くの症例で守られていないとの指摘があった。本臨床研究の信頼性にも関わり、プロトコル違反はスタディの質を低下させるものであり、より厳密にプロトコル遵守をお願いする（最重要事項）。

重症症例の扱いについて、「重症過ぎる」という理由でプロトコル中に情報収集を中止してしまった症例がいくつか認められた。全ての症例について再度データを収集する。今後もランダム化をより公正なものにするため、Intention to treatの原則に基づいて、一度登録した症例はプロトコルどおりの治療が行われなくても、全てきちんとデータ収集を行う。

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 (BHYPPO)

NLA : Neurolept Anesthesia (神経遮断麻酔) マニュアル

来院後、群分け前の超早期の深部体温を 35.5°C に設定して体温管理をする。重症頭部外傷患者 ($3 < \text{GCS} \leq 8$) が入院した場合、受傷から 6 時間以内に目的深部体温であることが望ましいが、少なくとも軽度低体温群では 6 時間時点で 35.5°C に達している必要がある。Therapeutic time window を配慮すれば、NLA でストレスフリーとし、末梢血管を充分拡張 (成人で最初にサリンヘス 500ml ~ 1,000ml の投与が必要) させた後に、冷却を始めると比較的早く超早期の目的深部体温 (35.5°C) に到達する。

1. 来院時：頭高位 (または低血圧であれば頭高位と下肢挙上) として深部体温測定後、比較的太いエラスト針で末梢静脈を確保し、冷蔵庫保存のサリンヘス (500ml ボトル) をフリーで滴下する。バイタルサイン評価、神経学的評価を間歇に行った後に麻酔前投薬としてドロペリドールを 0.05 ~ 0.1mg/kg (体重 50kg の成人で 1.0 ~ 2.0ml, 原液で最大量 2ml までとする) を筋注する。ただし、ショック患者には投与しない。その後、頭部 CT 等の X 線検査を行う。CT 検査前でも状況に応じて麻酔導入 (次頁参照)、非脱分極性筋弛緩薬投与にて気管挿管、人工呼吸を行う。
2. 麻酔導入期：重症頭部外傷では痛み、ストレス、カテコラミンサーージ等により高血圧、高血糖のことが多い。収縮期血圧が 100mmHg 以上あれば麻酔 (NLA) を導入する。来院後、冷蔵庫保存のサリンヘスを滴下していたので、循環血液量は少し増加しているが、麻酔前投薬として使用したドロペリドールによる末梢血管拡張でバランスが取れていることもある。

麻酔導入はドロペリドール (ドロレプタン[®])、フェンタニール (フェンタニスト[®])、ベクロニウム (マスキュラックス[®]) またはパンクロニウム (ミオブロック[®])、気管挿管用用具、弾力包帯、ドブタミン (ドブトレックス[®])、冷蔵庫保存サリンヘス (500ml, 1 ~ 2 本) を用意してから始める。慣れるまでは中心静脈圧 (CVP) を測定しながら、麻酔を導入すると循環バランスを把握しやすい。麻酔器、ペインサーキット、バック & マスク等を使用して、呼吸を維持しながら、酸素化をはかった後に、麻酔を開始する。

- ① ドロペリドール：輸液を全開で点滴しつつ、ドロペリドールを 0.5ml ずつ静注する。最初は交感神経系が緊張しているので、血圧が高い場合には、少量のドロペリドールでも収縮期血圧が 30 ~ 50mmHg 下降する。頻脈になることが多い。アクティブな出血点があれば、鎮静・自律神経遮断ができて血管が拡張したことを意味するので、CVP をみながら輸液負

荷を続ける。これを繰り返して行い、収縮期血圧が 100mmHg 以下にならないように配慮しつつ、導入期にドロペリドールを 0.5mg/kg (原液 0.2ml/kg) 使用する。上述のごとく、0.5ml/回を 3～4回→1.0ml/回を 3～4回→2.0ml/回で残量投与のような投与法がよい。

- ② 筋弛緩薬：ドロペリドールを投与後に意識レベルが低下したことを確認し、ベクロニウムまたはパンクロニウムを 0.1mg/kg 静注する。
- ③ フェンタニール：筋弛緩薬投与の 2～3 分後にフェンタニール初回量 0.01mg/kg (原液 0.2ml/kg) を静注する。これは、筋弛緩薬投与前にフェンタニールを急速投与すると、時に筋硬直がくることがあるので、これを避ける目的である。
- ④ 筋弛緩薬投与後、数分間呼吸補助をした後に気管挿管し、人工呼吸を行う。ドロペリドール投与終了時点で意識があったり、頭蓋内圧亢進が疑われる症例ではミダゾラム (1～2mg) またはジアゼパム (5～10mg)、またはチオペンタール (2～4mg/kg) を静注してもよい。

3. 低体温導入

NLA で充分鎮静・鎮痛・自律神経遮断 (末梢血管拡張) が得られ、筋弛緩が確認できた後に冷却を開始する。軽度低体温群 (32.0～34.0℃)、対照軽微低体温群 (35.5～37.0℃) とともに、目標深部体温より 1.0℃高い時点で冷却マット温の微調整に入る。

4. 低体温維持期

維持期の NLA はドロペリドール 25 μg/kg/hr (50kg の成人で 10 時間に原液 5ml の速度、末梢血管の拡張レベルをみて、倍量まで増量可、体血管抵抗で 600～1500dyn/sec/cm⁻⁵)、フェンタニール 1 μg/kg/hr (50kg の成人で 10 時間に原液 10ml の速度、ドロペリドールとの混注可) を持続静注する。筋弛緩薬 (ベクロニウムまたはパンクロニウム) は目標深部体温到達までは、0.05～0.10mg/kg/回を 1～2 時間毎に投与する。目標深部体温到達後、維持期に入り、安定した後はシバリング (戦慄) がなければ筋弛緩薬は減量し、35.0℃以上に復温できた時点で中止する。

注) 軽度低体温中は薬物代謝は緩除化するので薬物の蓄積に留意する！！

5. 復温期

72 時間以上経過して、軽度低体温、軽微低体温療法の終了を頭部 CT、頭蓋内圧などで決めれば、1.0℃/日以下の速度で復温し、36.0℃に達して全身状態が安定した時点で麻酔薬を中止する。筋弛緩薬は 35.0℃以上に復温できた時点で中止してよい。気管チューブの抜管までには 1 日以上あるので、自発呼吸が充分あれば筋弛緩薬のリバースは必要ない。確実に筋弛緩薬の効果を判定するにはブロックモニタで検査し、必要に応

じてアトロピン 0.5～1.0mg（1～2アンプル）とネオスチグミン 1.0～2.0mg（2～4アンプル）を使用して筋弛緩薬をリバースし，自発呼吸を確認後に抜管する．

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. 2.0)

2005年3月23日

BHIFC

平成16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、新たなプロトコールで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・ガンツカテーテルによる循環管理、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。

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

項 目

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、 $4 \leq \text{GCS} \leq 8$ ）