

【保存用症例レポート】（必ず各施設で専用ファイルに綴じ、保管してください）

医療機関名	_____	外傷原因	_____
科名	_____	入院時診断	_____
担当医名	_____	入院時診断その他	_____
被験者イニシャル姓	_____	合併損傷1	_____
被験者イニシャル名	_____	合併損傷2	_____
		合併損傷3	_____
症例登録番号	_____	合併損傷4	_____
割付	_____	合併損傷5	_____
麻酔方法	_____	合併損傷6	_____
割付日	_____	合併損傷7	_____
割付時刻	_____	ISS	_____
生年月日	_____	既往症1	_____
年齢	_____	既往症2	_____
性別	_____	既往症3	_____
身長	_____	既往症4	_____
体重	_____	受傷前使用薬1	_____
		受傷前使用薬2	_____
		受傷前使用薬3	_____
GCS E	_____	受傷日	_____
GCS V	_____	受傷時刻	_____
GCS M	_____	来院日	_____
GCS total	_____	来院時刻	_____
収縮期血圧	_____		
拡張期血圧	_____		
来院時心拍数	_____		
来院時瞳孔径左	_____		
来院時瞳孔径右	_____		
来院時対光反射左	_____	軽度低体温の有無	_____
来院時対光反射右	_____	導入日	_____
来院時CT所見	_____	導入時刻	_____
InitICP	_____	体温35.5℃以下になった日	_____
PostDrgICP	_____	体温35.5℃以下になった時刻	_____
同意の有無	_____	体温34度以下になった日	_____
手術の有無	_____	体温34度以下になった時刻	_____
手術開始日	_____	復温開始日	_____
手術開始時刻	_____	復温開始時刻	_____
手術終了日	_____	体温36度以上になった日	_____
手術終了時刻	_____	体温36度以上になった時刻	_____
術式1	_____		
術式2	_____		
麻酔法	_____		

ドルミカム使用の有無   
 ドルミカム初回投与量   
 ドルミカム持続投与量   
 ドロレブタン使用の有無   
 ドロレブタン初回投与量   
 ドロレブタン持続投与量   
 フェンタネスト使用の有無   
 フェンタネスト初回投与量   
 フェンタネスト持続投与量

ベクロニウム使用の有無   
 ベクロニウム初回投与量   
 ベクロニウム持続投与量   
 パンクロニウム使用の有無   
 パンクロニウム初回投与量   
 パンクロニウム持続投与量

その他1   
 薬剤投与理由1   
 その他2   
 薬剤投与理由2

データ採取日時	<input type="checkbox"/>	RBCday0	<input type="checkbox"/>	ECG不整脈day0	<input type="checkbox"/>
データ採取時刻	<input type="checkbox"/>	WBCday0	<input type="checkbox"/>	HRday0	<input type="checkbox"/>
内頸静脈温	<input type="checkbox"/>	Hctday0	<input type="checkbox"/>	ECGその他day0	<input type="checkbox"/>
肺動脈温	<input type="checkbox"/>	Pltday0	<input type="checkbox"/>	尿潜血day0	<input type="checkbox"/>
鼓膜温	<input type="checkbox"/>	BILday0	<input type="checkbox"/>	尿糖day0	<input type="checkbox"/>
膀胱温	<input type="checkbox"/>	ALBday0	<input type="checkbox"/>	尿蛋白day0	<input type="checkbox"/>
脳温	<input type="checkbox"/>	ASTday0	<input type="checkbox"/>	尿ウロビリday0	<input type="checkbox"/>
収縮期血圧day0	<input type="checkbox"/>	ALTday0	<input type="checkbox"/>		
拡張期血圧day0	<input type="checkbox"/>	LDHday0	<input type="checkbox"/>		
平均血圧day0	<input type="checkbox"/>	CKday0	<input type="checkbox"/>		
頭蓋内圧	<input type="checkbox"/>	BUNday0	<input type="checkbox"/>		
脳灌流圧	<input type="checkbox"/>	Creday0	<input type="checkbox"/>		
吸入酸素濃度	<input type="checkbox"/>	Naday0	<input type="checkbox"/>		
動脈血酸素分圧	<input type="checkbox"/>	Kday0	<input type="checkbox"/>		
動脈血二酸化炭素分圧	<input type="checkbox"/>	Clday0	<input type="checkbox"/>		
動脈血pH	<input type="checkbox"/>	Caday0	<input type="checkbox"/>		
動脈血酸素飽和度	<input type="checkbox"/>	Mgday0	<input type="checkbox"/>		
内頸静脈血酸素飽和度	<input type="checkbox"/>	BSday0	<input type="checkbox"/>		
心拍出量	<input type="checkbox"/>	APTTday0	<input type="checkbox"/>		
中心静脈圧	<input type="checkbox"/>	PTday0	<input type="checkbox"/>		
肺動脈楔入圧	<input type="checkbox"/>	FIBday0	<input type="checkbox"/>		
心係数	<input type="checkbox"/>	FDPday0	<input type="checkbox"/>		
全身末梢血管抵抗	<input type="checkbox"/>	DDday0	<input type="checkbox"/>		
全身末梢血管抵抗係数	<input type="checkbox"/>	ATday0	<input type="checkbox"/>		
混合静脈血酸素飽和度	<input type="checkbox"/>				
ヘモグロビン	<input type="checkbox"/>				
酸素供給量	<input type="checkbox"/>				
酸素消費量	<input type="checkbox"/>				
酸素摂取率	<input type="checkbox"/>				

データ採取日時day1		RBCday1	
データ採取時刻day1		WBCday1	
内頸静脈温day1		Hctday1	
肺動脈温day1		Pltday1	
鼓膜温day1		BILday1	
膀胱温day1		ALBday1	
脳温day1		ASTday1	
収縮期血圧day1		ALTday1	
拡張期血圧day1		LDHday1	
平均血圧day1		GKday1	
頭蓋内圧day1		BUNday1	
脳灌流圧day1		Creday1	
吸入酸素濃度day1		Naday1	
動脈血酸素分圧day1		Kday1	
動脈血二酸化炭素分圧day1		Clay1	
動脈血pHday1		Caday1	
動脈血酸素飽和度day1		Mgday1	
内頸静脈血酸素飽和度day1		BSday1	
心拍出量day1		APTTday1	
中心静脈圧day1		PTday1	
肺動脈楔入圧day1		FIBday1	
心係数day1		FDPday1	
全身末梢血管抵抗day1		DDday1	
全身末梢血管抵抗係数day1		ATday1	
混合静脈血酸素飽和度day1			
ヘモグロビンday1			
酸素供給量day1			
酸素消費量day1			
酸素摂取率day1			
		ECG不整脈day1	
		HRday1	
		ECGその他day1	
		尿潜血day1	
		尿糖day1	
		尿蛋白day1	
		尿ウロビリday1	

データ採取日時day3	┌──┐	RBCday3	┌──────────┐
データ採取時刻day3	┌──┐	WBCday3	┌──────────┐
内頸静脈温day3	┌──────────────────┐	Hctday3	┌──────────┐
肺動脈温day3	┌──────────────────┐	Pltday3	┌──────────┐
鼓膜温day3	┌──────────────────┐	BILday3	┌──────────┐
膀胱温day3	┌──────────────────┐	ALBday3	┌──────────┐
脳温day3	┌──────────────────┐	ASTday3	┌──────────┐
収縮期血圧day3	┌──────────────────┐	ALTday3	┌──────────┐
拡張期血圧day3	┌──────────────────┐	LDHday3	┌──────────┐
平均血圧day3	┌──────────────────┐	CKday3	┌──────────┐
頭蓋内圧day3	┌──────────────────┐	BUNday3	┌──────────┐
脳灌流圧day3	┌──────────────────┐	Creday3	┌──────────┐
吸入酸素濃度day3	┌──────────────────┐	Naday3	┌──────────┐
動脈血酸素分圧day3	┌──────────────────┐	Kday3	┌──────────┐
動脈血二酸化炭素分圧day3	┌──────────────────┐	Clday3	┌──────────┐
動脈血pHday3	┌──────────────────┐	Caday3	┌──────────┐
動脈血酸素飽和度day3	┌──────────────────┐	Mgday3	┌──────────┐
内頸静脈血酸素飽和度day3	┌──────────────────┐	BSday3	┌──────────┐
心拍出量day3	┌──────────────────┐	APTTday3	┌──────────┐
中心静脈圧day3	┌──────────────────┐	PTday3	┌──────────┐
肺動脈楔入圧day3	┌──────────────────┐	FIBday3	┌──────────┐
心係数day3	┌──────────────────┐	FDPday3	┌──────────┐
全身末梢血管抵抗day3	┌──────────────────┐	DDday3	┌──────────┐
全身末梢血管抵抗係数day3	┌──────────────────┐	ATday3	┌──────────┐
混合静脈血酸素飽和度day3	┌──────────────────┐		
ヘモグロビンday3	┌──────────────────┐		
酸素供給量day3	┌──────────────────┐	ECG不整脈day3	┌──┐
酸素消費量day3	┌──────────────────┐	HRday3	┌──────────────────┐
酸素摂取率day3	┌──────────────────┐	ECGその他day3	┌──┐
		尿潜血day3	┌──────────────────┐
		尿糖day3	┌──────────────────┐
		尿蛋白day3	┌──────────────────┐
		尿ウロビリday3	┌──────────────────┐

データ採取日時pre	_____		
データ採取時刻pre	_____		
内頸静脈温pre	_____	RBCpre	_____
肺動脈温pre	_____	WBCpre	_____
鼓膜温pre	_____	Hctpre	_____
膀胱温pre	_____	Pltpre	_____
脳温pre	_____	BILpre	_____
収縮期血圧pre	_____	ALBpre	_____
拡張期血圧pre	_____	ASTpre	_____
平均血圧pre	_____	ALTpre	_____
頭蓋内圧pre	_____	LDHpre	_____
脳灌流圧pre	_____	CKpre	_____
吸入酸素濃度pre	_____	BUNpre	_____
動脈血酸素分圧pre	_____	Crepre	_____
動脈血二酸化炭素分圧pre	_____	Napre	_____
動脈血pHpre	_____	Kpre	_____
動脈血酸素飽和度pre	_____	Clpre	_____
内頸静脈血酸素飽和度pre	_____	Capre	_____
心拍出量pre	_____	Mgpre	_____
中心静脈圧pre	_____	BSpre	_____
肺動脈楔入圧pre	_____	APTTpre	_____
心係数pre	_____	PTpre	_____
全身末梢血管抵抗pre	_____	FIBpre	_____
全身末梢血管抵抗係数pre	_____	FDPpre	_____
混合静脈血酸素飽和度pre	_____	DDpre	_____
ヘモグロビンpre	_____	ATpre	_____
酸素供給量pre	_____		
酸素消費量pre	_____		
酸素摂取率pre	_____		
		ECG不整脈pre	_____
		HRpre	_____
		ECGその他pre	_____
		尿潜血pre	_____
		尿糖pre	_____
		尿蛋白pre	_____
		尿ウロビリpre	_____

データ採取日時post	<input type="text"/>	
データ採取時刻post	<input type="text"/>	RBCpost <input type="text"/>
内頸静脈温post	<input type="text"/>	WBCpost <input type="text"/>
肺動脈温post	<input type="text"/>	Hctpost <input type="text"/>
鼓膜温post	<input type="text"/>	Pltpost <input type="text"/>
膀胱温post	<input type="text"/>	BILpost <input type="text"/>
脳温post	<input type="text"/>	ALBpost <input type="text"/>
収縮期血圧post	<input type="text"/>	ASTpost <input type="text"/>
拡張期血圧post	<input type="text"/>	ALTpost <input type="text"/>
平均血圧post	<input type="text"/>	LDHpost <input type="text"/>
頭蓋内圧post	<input type="text"/>	CKpost <input type="text"/>
脳灌流圧post	<input type="text"/>	BUNpost <input type="text"/>
吸入酸素濃度post	<input type="text"/>	Crepost <input type="text"/>
動脈血酸素分圧post	<input type="text"/>	Napost <input type="text"/>
動脈血二酸化炭素分圧post	<input type="text"/>	Kpost <input type="text"/>
動脈血pHpost	<input type="text"/>	Clpost <input type="text"/>
動脈血酸素飽和度post	<input type="text"/>	Capost <input type="text"/>
内頸静脈血酸素飽和度post	<input type="text"/>	Mgpost <input type="text"/>
心拍出量post	<input type="text"/>	BSpost <input type="text"/>
中心静脈圧post	<input type="text"/>	APTTpost <input type="text"/>
肺動脈楔入圧post	<input type="text"/>	PTpost <input type="text"/>
心係数post	<input type="text"/>	FIBpost <input type="text"/>
全身末梢血管抵抗post	<input type="text"/>	FDPpost <input type="text"/>
全身末梢血管抵抗係数post	<input type="text"/>	DDpost <input type="text"/>
混合静脈血酸素飽和度post	<input type="text"/>	ATpost <input type="text"/>
ヘモグロビンpost	<input type="text"/>	
酸素供給量post	<input type="text"/>	
酸素消費量post	<input type="text"/>	
酸素摂取率post	<input type="text"/>	
ECG不整脈post	<input type="text"/>	GCS1w <input type="text"/>
HRpost	<input type="text"/>	GCS30 <input type="text"/>
ECGその他post	<input type="text"/>	評価日1w <input type="text"/>
尿潜血post	<input type="text"/>	評価日30 <input type="text"/>
尿糖post	<input type="text"/>	
尿蛋白post	<input type="text"/>	評価日1 <input type="text"/>
尿ウロビリpost	<input type="text"/>	評価日2 <input type="text"/>
		GOS1 <input type="text"/>
		GOS2 <input type="text"/>

合併症発生日

合併症

合併症報告

有害事象発生日

重篤有害事象

TF発生日

TF処置

中止または脱落日

脱落原因事象

脱落詳細

## IV. 重篤な有害事象報告書



## 重篤な有害事象報告書(提出用)

### 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。

- 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)

医療機関名  科名  報告者   
イニシャル 姓  名  性別  男  女  生年月日   
カルテ番号  症例登録番号  割付

有害事象発現日  有害事象の分類(上記から選択)  a  b  c  d  
事務局への連絡  済  未  プロトコルからの離脱  有  無

### 重篤な有害事象の内容

### 処置および転帰

重篤な有害事象が発生した場合には、メールか電話、FAXのいずれかの手段を用いて、速やかに事務局までご連絡ください。その後、本報告書を作成して下さい。

報告先: 山口大学救急医学。

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

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

## V. 倫理委員会申請資料

(配付の CD-ROM に収録)

- ・ 倫理委員会向け説明文書
- ・ 研究デザインとプロトコールの骨子
- ・ 患者向け説明文書
- ・ 同意書

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）

「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

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 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ます。本試験の研究計画は、「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」班会議の中でこれまでに得られている知見を整理し、現時点で最も適切と考えられる軽微あるいは軽度低体温療法の手技や手順を検討し、研究計画全体に関して研究参加者のコンセンサスを得て実施されるものです。

重症頭部外傷は、交通事故や転落・墜落などの事故によって生じる事が多く、若年者から高齢者に至る広範な年齢層の人達に致死性的あるいは重篤な神経学的後遺症をもたらしてきました。突然の事故による頭部外傷は多くの国民の健康を脅かし、介護など社会的・経済的負担をもたらす大きな原因となっています。従って、重症頭部外傷による神経損傷を可及的に減じて新たな治療法を開発することが重要な課題となっています。頭部外傷に伴う神経損傷を減ずるには急性期に介入することが最も効果的です。本研究に参加した施設は、いずれも救急医療の最前線で診療しており、重症頭部外傷の急性期に介入できる施設です。しかしながら、決定的な急性期治療は未だ確立されていません。その中で、軽度低体温療法が最も効果的なものと期待されています。

軽度低体温療法の効果については基礎（動物）実験で証明されており、臨床への応用が始まっていますが、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ります。また、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あると考えられていますが、未だ質の高いエビデンスはありません。本研究に参加している多くの施設において、本治療法を重症頭部外傷例に適応し、良好な結果が得られていることが報告されていますが、大規模ランダム化比較試験でないため、そのエビデンスは低いレベルとなっています。本治療法を多施設・無作為・対照・臨床研究（RCT）で実施し、軽度低体温療法の利益を最大に引き出し、危険性を最小に抑えるとともに、新しい治療法を確立して国民の保健に資することが重要です。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りますが、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ります。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。本研究では、現在得られるエビデンスを整理して軽度低体温療法の最適な手順を定め、ランダム化比較試験を実施し、軽度低体温療法の有用性を検証します。それを通じて質の高いエビデンスを生み出し、軽度低体温療法に関する妥当な治療指針を導き出すことを目指しています。

本研究では、受傷 6 時間以内に軽微あるいは軽度低体温療法が可能な重症頭部外傷を対象として、多施設無作為対照臨床研究で検討します。対象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たものです。対象患者は割付けセンターへの登録 (UMIN 使用) 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ます。この際患者に関するデータは強度な暗号通信モード (128 ビット専用モード) で扱われます。両群ともに患者来院時から積極的な体温管理を行い、頭部外傷時に有害であるとされる体温上昇を抑制することを前提としています。その後、可及的に軽度低体温群では内頸静脈血液温を 32~34°C に、対照軽微低体温群では 35.5~37.0°C にコントロールします。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します。機能予後評価は治療の割付けを知らされていない熟練した評価者が行います。試験の完了後、エンドポイントに関して 2 群を比較し、安全性と有効性に関して検討します。なお、被験者の治療にあたって、試験期間中、鎮静薬や鎮痛薬などの使用にあたっては制限されますが、それ以外の本邦で承認をうけている標準的治療法はいずれの治療群でも全く制限されません。

試験の進行状況は種々の通信手段でモニターし、また班会議などを通じてフィードバックすることになっています。試験はヘルシンキ宣言に基づき Good Clinical Practice (GCP) に準拠して実施します。倫理面に関しては班会議で十分検討されたものです。各施設においては本研究に関し臨床治験委員会、倫理委員会等で討議を経る事を必須としています。試験の安全性に関わることについて試験参加者とは独立した独立モニタリング委員会が監視し、試験中に安全性に関わる問題が生じたと判断した場合には班会議に対して試験計画の変更や中止を含めて要求できるようにしています。被験者 (あるいは代諾者) には書面によるインフォームドコンセントを得ます。急性期の軽度低体温療法は発症後 3~6 時間以内に可及的に治療を開始しなければならず、来院から治療開始までわずかな時間しか残されていませんので、インフォームドコンセントも急性期の時間との戦いの中で行わなければなりません。救急外来受診後検査を進めながら、診断・治療と同時進行し、インフォームドコンセントを得ることが必要です。しかし、重症頭部外傷患者では意識状態が悪くて本人の同意はえられず、この短時間に御家族あるいは代諾者と連絡をとることができない場合には、米国でも同様の状況下でとられる方法としての “Waiver of consent” に則り、本臨床研究を開始することがあり得ます。この場合、後で御家族あるいは代諾者のインフォームドコンセントを得ることになります。

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ールの骨子

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、 $4 \leq GCS \leq 8$ )
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、<math>4 \leq GCS \leq 8</math> 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 <math>35.5^{\circ}\text{C}</math> 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 <math>50,000 /\text{mm}^3</math> 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、直ちに患者のインシリアル、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) Day4 から 0.1~1°C/日の割合で復温を開始する(0.1°C/時間以下の速度)。</p> <p>(2) 内頸静脈血液温度が 35°C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°C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°Cまでの常温を維持し、38°C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> <p>a. 死に至るもの (死亡)</p> <p>b. 生命を脅かすもの (死亡につながる恐れのあるもの)</p> <p>c. 治療のため入院期間が著明に延長するもの</p> <p>d. 永続的に顕著な障害・機能不全に陥るもの (障害)</p> <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要否を判断し、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 <math>p &lt; 0.05</math>、有効性に関しては <math>p &lt; 0.05/4 = 0.0125</math> 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ることもわかっています。

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言われています。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 \_\_\_\_\_