MMS施行手順

1. 時と所の見当識	a.今日は何年の、何月何日ですか。 b.今の季節は何でしょう。 c.今は何時ごろですか。 d.ここはどこですか。 県・市・病院名・科名・フロア	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
2. 記銘	「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。	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」
3. Serial 7	「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。	1回毎の引き算の正答ひとつに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)
4. 想起	No.2で覚えた単語の5分後想起	正答1語に1点(全問正解3点)
5. 呼称	「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？」	正答1つに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
6. 復唱	「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」	正しく復唱できれば1点
7. 口頭命令	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、私に渡してください」 「××でしたか？」と確認を求めてきても「言われた通りにしてください。」と言って再教示しない	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)
8. 書字命令	「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」	正しく動作ができれば1点
9. 文を書く	「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	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ヵ所で誤字1字とみなす。 文全体で1字以内の誤りは可。 正答　1点
10. 五角形模写	手本を示して、見えるとおりに模写を指示する	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×。

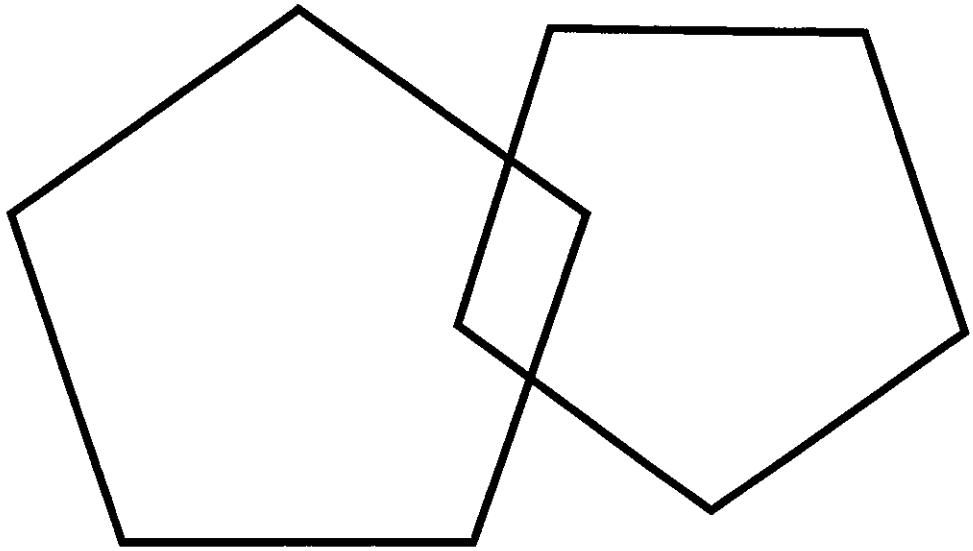
満点:30点　総合判定　24点～　正常範囲
15～23点　中等度低下
～14点　高度低下

MMS;order

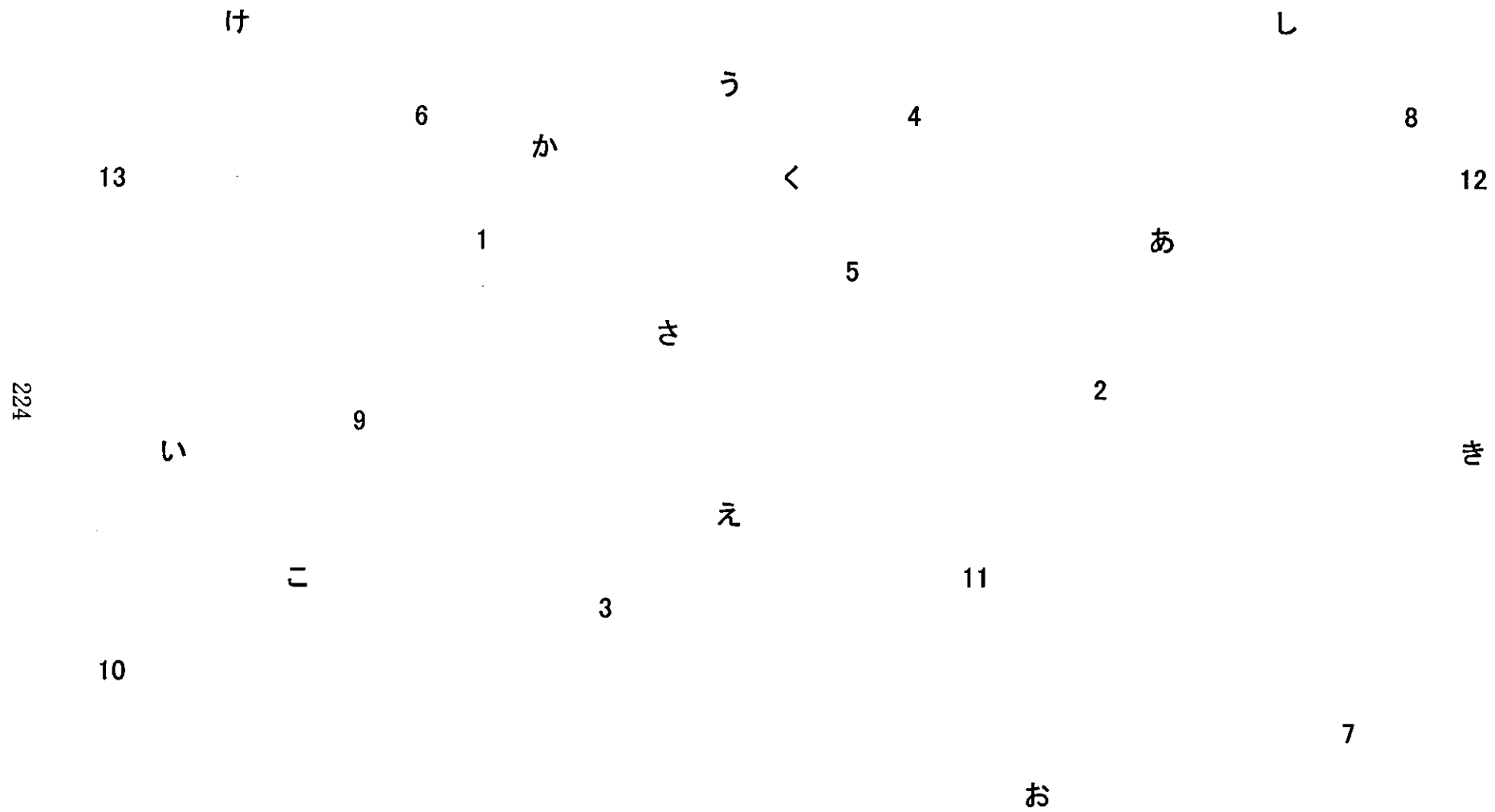
目を閉じて下さい

め と くだ

MMS;pentagon



Trail Making Test; part A


け
し
う
6
4
8
か
13
く
12
1
あ
5
さ
2
9
き
い
え
こ
11
3
10
7
お

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

高血圧薬物治療に関する
大規模臨床比較研究試験

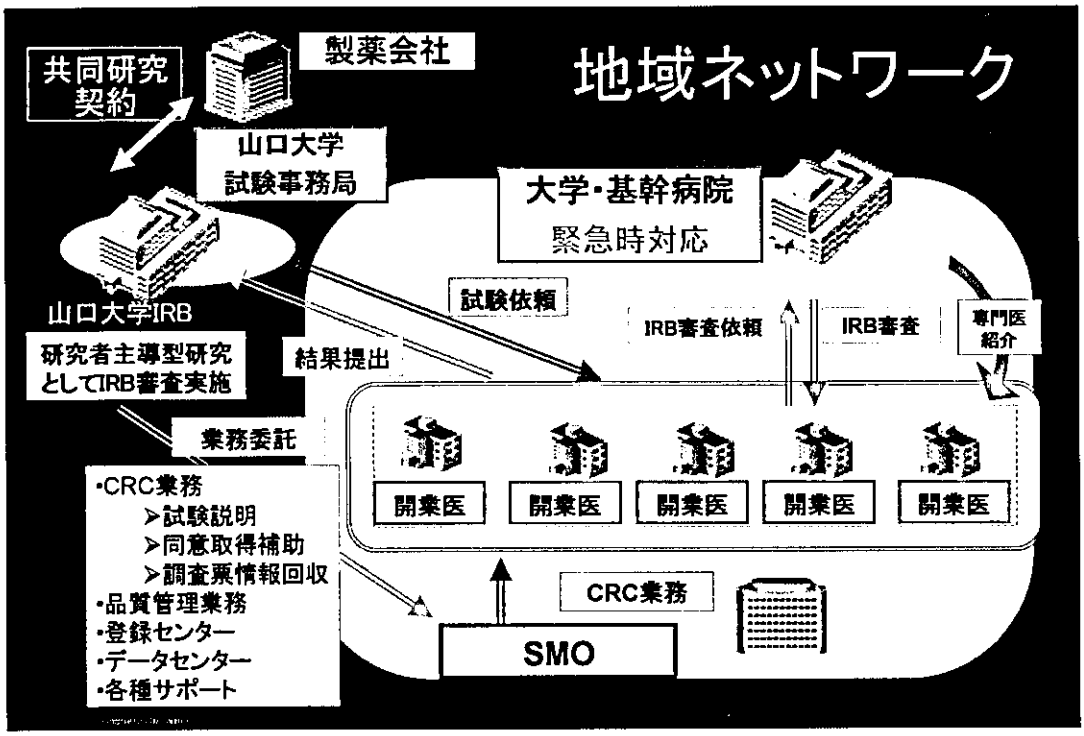
COPE Trial

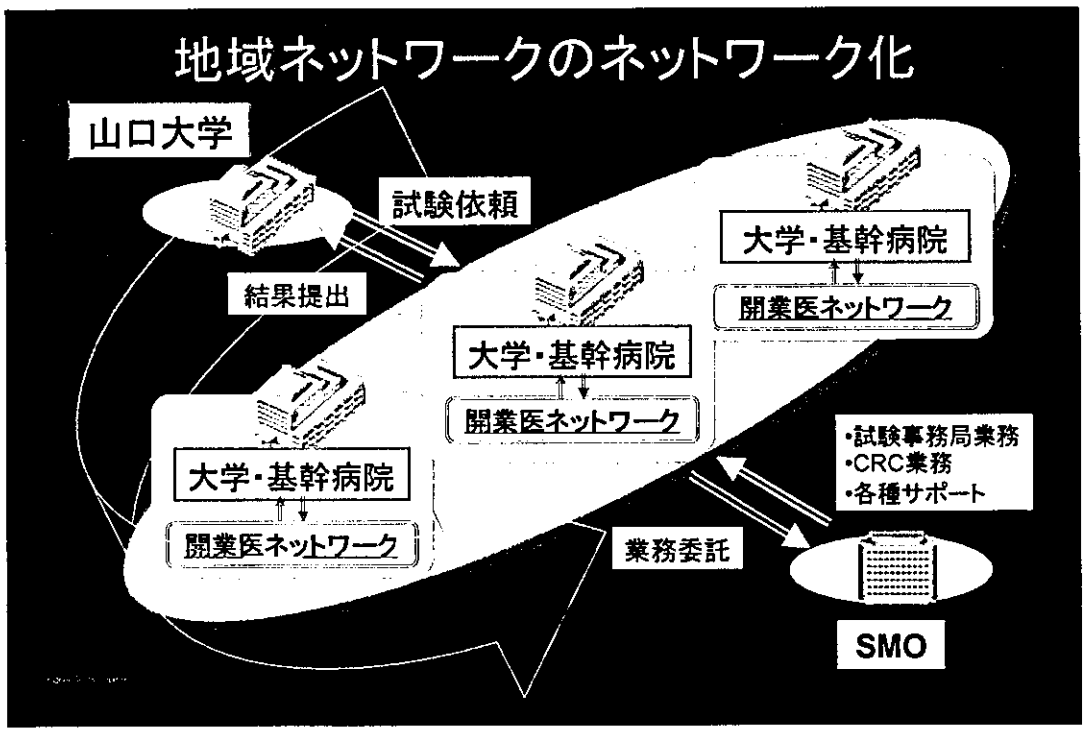
Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial

後援：日本高血圧学会

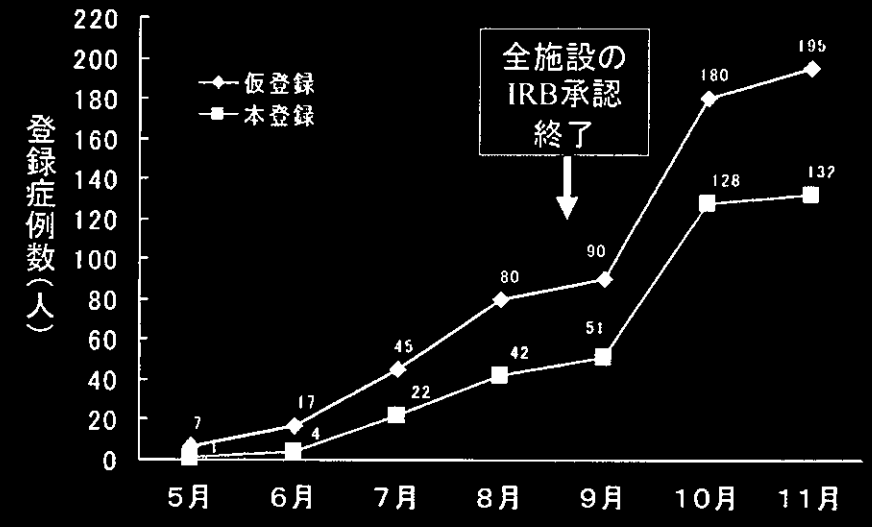
目　的

- 中等症以上の高血圧症患者
- 目標降圧値への達成度と脳心血管疾患の発症予防効果
- 基礎薬：カルシウム拮抗薬（塩酸ベニジピン）
- 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合せが優れているか
- 多施設共同の中央登録方式によるランダム化比較試験（PROBE法）
- ICH-GCPの精神に準じて実施


地域ネットワーク
共同研究契約
製薬会社
山口大学
試験事務局
大学・基幹病院
緊急時対応
山口大学IRB
研究者主導型研究としてIRB審査実施
試験依頼
結果提出
IRB審査依頼
IRB審査
専門医紹介
業務委託
・CRC業務
➢試験説明
➢同意取得補助
➢調査票情報回収
・品質管理業務
・登録センター
・データセンター
・各種サポート
開業医
開業医
開業医
開業医
開業医
CRC業務
SMO


地域ネットワークのネットワーク化
山口大学
試験依頼
結果提出
大学・基幹病院
開業医ネットワーク
大学・基幹病院
開業医ネットワーク
大学・基幹病院
開業医ネットワーク
・試験事務局業務
・CRC業務
・各種サポート
業務委託
SMO

COPE Trial Pilot Studyにおける症例登録のスピード

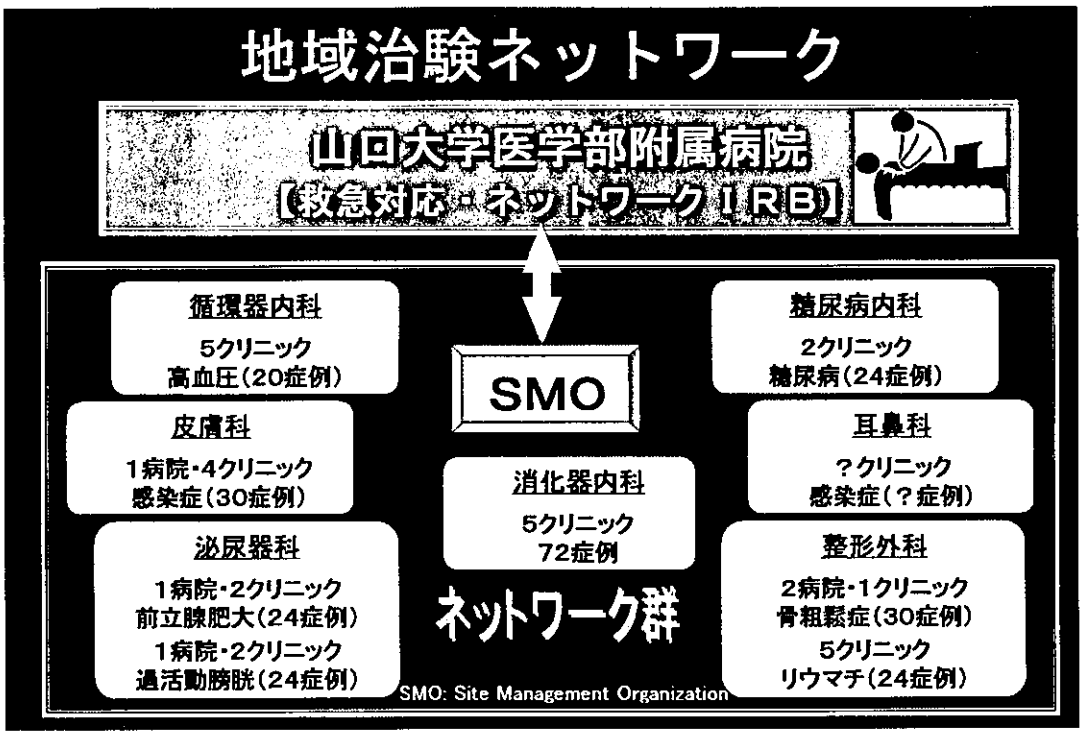


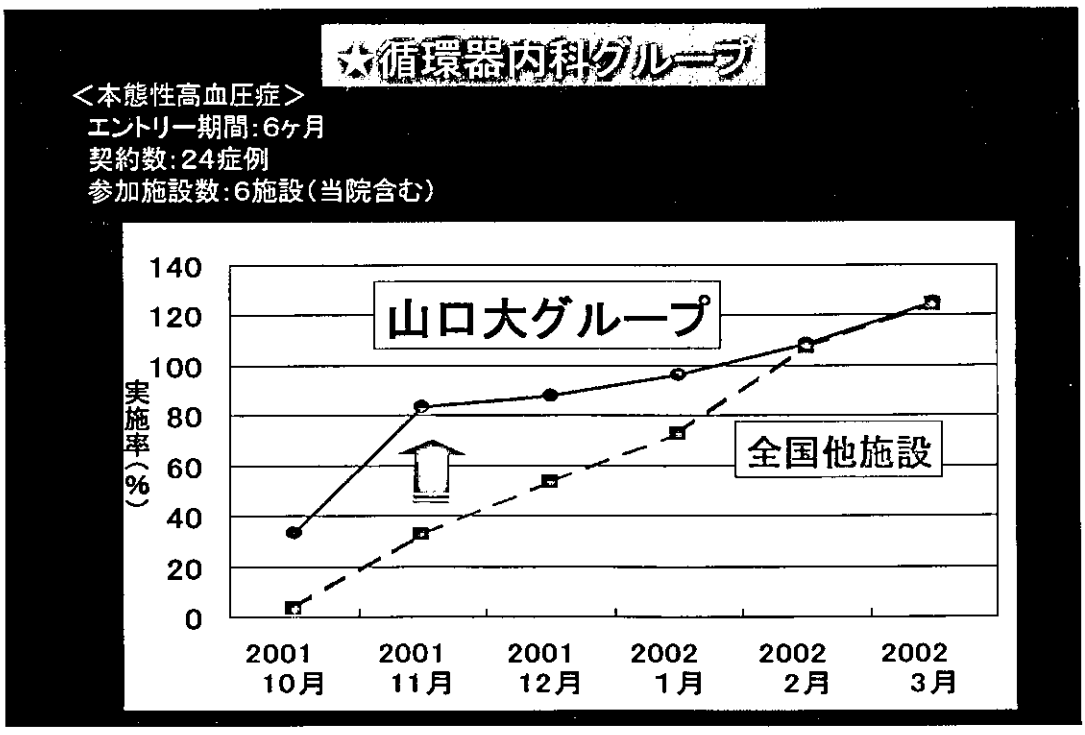
平成15年11月8日現在

製薬会社と山口大学の「民間との共同研究」

地域ネットワークのネットワーク化として運用される
「研究者主導型大規模長期臨床研究」
試験参加医師とスポンサーの共同市販後臨床試験。

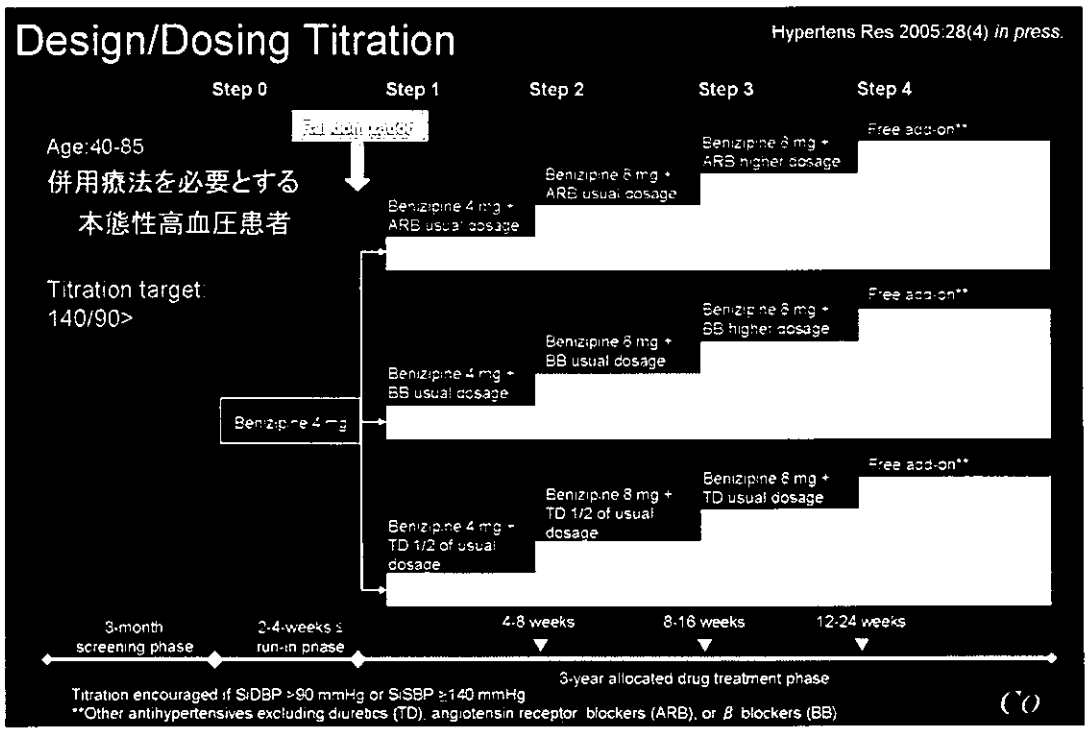
ネットワークを使ったCRCによるデータ収集

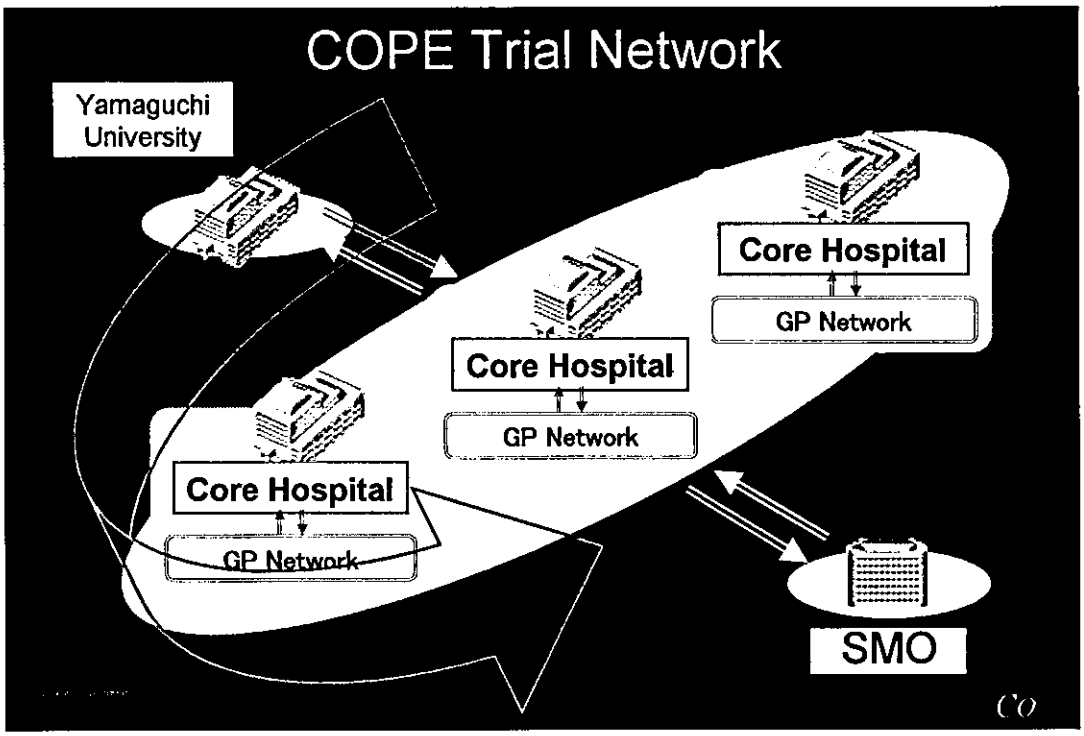

地域治験ネットワーク
山口大学医学部附属病院
【救急対応・ネットワーク(IRB)】
循環器内科
5クリニック
高血圧(20症例)
皮膚科
1病院・4クリニック
感染症(30症例)
泌尿器科
1病院・2クリニック
前立腺肥大(24症例)
1病院・2クリニック
過活動膀胱(24症例)
SMO
消化器内科
5クリニック
72症例
ネットワーク群
糖尿病内科
2クリニック
糖尿病(24症例)
耳鼻科
?クリニック
感染症(?症例)
整形外科
2病院・1クリニック
骨粗鬆症(30症例)
5クリニック
リウマチ(24症例)
SMO: Site Management Organization

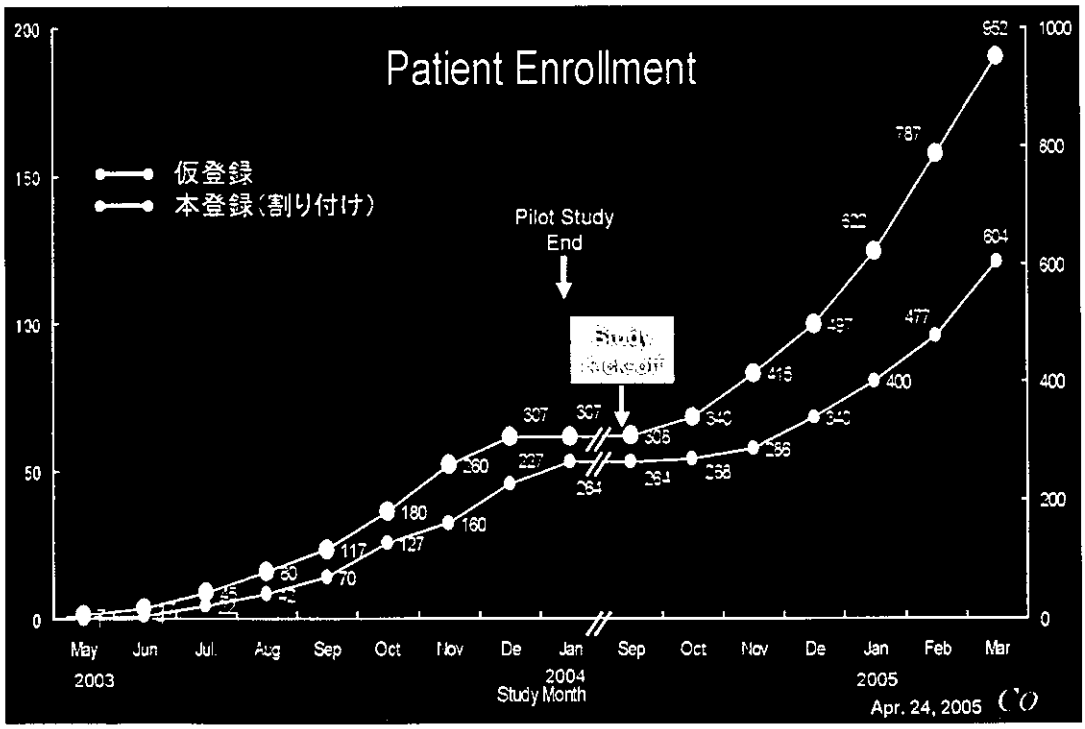

☆循環器内科グループ
<本態性高血圧症>
エントリー期間:6ヶ月
契約数:24症例
参加施設数:6施設(当院含む)
実施率(%)
140
120
100
80
60
40
20
0
山口大グループ
全国他施設
2001 10月
2001 11月
2001 12月
2002 1月
2002 2月
2002 3月

The COmbination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial the COPE Trial

the COPE Trial Investigators




COPE Trial Network
Yamaguchi University
Core Hospital
GP Network
Core Hospital
GP Network
Core Hospital
GP Network
SMO


Patient Enrollment
仮登録
本登録(割り付け)
Pilot Study End
Study Kick-off
200
150
100
50
0
1000
800
600
400
200
0
May Jun Jul. Aug Sep Oct Nov De Jan Sep Oct Nov De Jan Feb Mar
2003
2004
2005
Study Month
Apr. 24, 2005

Ⅳ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	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
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メジメント	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	Jounal of Clinical Neuroscience	10(2)	208-212	2003
梅本誠治、松崎益徳	わが国における医師主導による臨床試験の現状	Cardiac Practice	15(1)	71-75	2004
梅本誠治、松崎益徳	高血圧性臓器障害の治療薬に関する研究・開発動向　臨床治験成績　慢性心不全に対するアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の評価（CHARM：カンデサルタン）	日本臨床	62(1)	211-218	2004
Toshio Ogihara, Masunori Matsuzaki, Hiroaki Matsuoka, Kazuaki Shimamoto, Kazuyuki Shimada, Hiromi Rakugi, Seiji Umemoto, Akira Kamiya, Norihiro Suzuki, Hiroo Kumagai, Yasuo Ohashi, Shuichi Takishita, Keishi Abe, Takao Saruta, for the COPE Trial Group.	The Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events (COPE) Trial. Rationale and Design.	Hypertension Research	28(4)	321-338	2005

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

Tsuyoshi Maekawa[1], Nariyuki Hayashi[2], Keiki Ogino[3], Jun Takezawa[4], Seigo Nagao[5], Yasuo Ohashi[6], Susumu Yamashita[1], and Kiyoshi Okabayashi[1]

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 ≤ 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)
[1]Department of Emergency and Critical Care Medicine, Yamaguchi University Hospital, 1-1-1 Minami-Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan
[2]Department of Critical Care and Emergency Medicine, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchikamimachi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan
[3]Department of Environmental and Preventive Medicine, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, 13-1 Takara-machi, Kanazawa 920-8640, Japan
[4]Department of Emergency and Intensive Care Medicine, Nagoya University School of Medicine, 65 Tsurumai, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan
[5]Department of Neurological Surgery, Kagawa University School of Medicine, 1750-1 Ikenobe, Miki-cho, Kita-gun, Kagawa 761-0793, Japan
[6]Biostatistics/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 the 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 Statement, 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

Inclusion criteria

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

Exclusion criteria

1. Persistent hypotension; systolic blood pressure <90 mmHg
2. Platelet count <50 000/μl
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°–34.0°C	100 cases
4 ⩽ GCS ⩽ 8		Control M (Midazolam) group	35.5°–37.0°C	50 cases
Secondary research				
Primary research	150 cases	Hypothermia NLA group	32.0°–34.0°C	100 cases
is not significant	4 ⩽ GCS ⩽ 8	Control NLA group	35.5°–37.0°C	50 cases
Primary research	150 cases	Effective temp. M group		75 cases
is significant	4 ⩽ GCS ⩽ 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°-34.0°C and 35.5°–37.0°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°C/h), usually

TABLE 3. Brain-oriented intensive care

Respiration
- PaO_2 > 150 mmHg, or around 100 mmHg (long term)
- Neurogenic pulmonary edema: 3–5 cm PEEP and head-up tilt
- $PaCO_2$ = 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 $\mu g\,kg^{-1}\,min^{-1}$, dobutamine: 2–15 $\mu g\,kg^{-1}\,min^{-1}$
  - (avoid persistent peripheral vasoconstriction)
- Prevention of hypertension
  - Ca-blocker (may cause intracranial hyperemia, hence intracranial hypertension)
    - diltiazem: 2 mg i.v., 5–15 $\mu g\,kg^{-1}\,min^{-1}$
    - nicardipine: 10–20 $\mu g\,kg^{-1}$ 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}
  - Ca^{2+}: 2.0–2.6 mEq l^{-1}, Mg^{2+}: 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

特集

脳低温療法の現状と今後の展開

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[1]。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