

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。研究実施者は、当該有害事象が効果安全性評価委員会への緊急報告の対象となると判断した場合、直ちにこれを報告する。事務局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。研究実施者は伝えるべきと判断した副作用などについて代諾者へ情報を提供し、代諾者が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。

#### 15. 被験者のプライバシー保護

被験者のプライバシーの保護については十分配慮する。データシート作成など被験者を特定する場合には、氏名を被験者識別コードに変更し匿名連結化する。被験者識別コードには、施設名、施設症例番号を用いる。連結表（被験者識別コードと患者個人を識別）、同意書、データシート等、被験者のプライバシーやデータの信頼性に関わる書類は各施設で施錠保管し、研究発表 5 年後に裁断処理する。なお、作成されたデータシートは本試験の目的以外には使用しない。また、本試験により知り得た情報は一切、第三者に漏洩しない。

#### 16. 試験の中止及び脱落

下記の基準に該当する出来事が発生した場合、本試験を中止し、理由をデータシートに記載する。なお、有害事象の発現など安全性に問題が生じた場合、担当医師は速やかに適切な処置を行い、被験者の安全性が確認されるまで、追跡調査を行う。

- a. 代諾者から中止の申し出があったとき(解析の対象から除外)
- b. 死亡したとき(解析の対象からは除外しない)
- c. 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(解析の対象からは除外しない)
- d. 登録後に対象として不的確であることが判明したとき(解析の対象から除外)
- e. 重大な研究計画書違反が明らかとなったとき(解析の対象から除外)

## 17. 目標とする被験者数と研究予定期間

本研究は、鼓膜温の変化を Primary endpoint、神経学的予後、生命予後を Secondary endpoint として 蘇生時咽頭冷却の有効性検討を目的としている。コントロール群の鼓膜温の標準偏差を 3℃、咽頭冷却群との温度差を 1℃と仮定する。第1種、第2種過誤率をそれぞれ 0.05、0.2 とおき、約 10%の脱落例を考慮すると、必要症例総数は約 300 症例と算定される。

コントロール群の 24 時間生存率を 28.5%、1ヶ月生存率を 6.1%と推定し、咽頭冷却群の 24 時間生存率を 28.5%、1ヶ月生存率を 9.3%(改善率 53%)と仮定する。第1種、第2種過誤率をそれぞれ 0.05、0.2 とおき、約 10%の脱落例を考慮すると、必要症例総数は約 440 症例と算定される。24 時間生存率を 28.5%と推定しているので、1500 症例の CPR 症例が必要と算定される。

以上より目標とする被験者数は、第一目標 300 症例、第二目標 1500 症例  
研究予定期間:平成 21 年 4 月より平成 22年3月。  
中間集計:平成 21 年9月 15 日

## 18. データ集計

配布されたデータシート(エクセル・ファイル)に記載事項を記録する。データシートファイルは1患者に1ファイルとする。入力したファイルは、電子メールで事務局宛 (cool@cc.okayama-u.ac.jp) に送付する。データシートのファイル名は任意でよい。DAY4にデータシートをメールで送信する。同意書は複写を事務局宛 086-235-6984 にFAXする。

## 19. 費用負担

本研究に必要な研究費(備品費、消耗品費、人件費、旅費等)は、原則として厚生労働科学研究費補助金により賄う。

## 20. 健康被害補償

本研究で被験者に何らかの健康被害が生じた場合、必要かつ適切な処置を行うとともに、事務局に報告する。医師の過失に起因する被害については、当該医師が加入する責任賠償保険を適応する。咽頭冷却システムの欠陥に起因する被害については、大研医器株式会社が加入する賠償保険(PL保険)を適応する。

## 21. 倫理

本研究はヘルシンキ宣言(1997年南アフリカ改訂版)の精神を遵守し、かつ本臨床研究実施計画書、薬事法14条3項および第80条の2に規定する基準および「医薬品の臨床試験の基準(GCP)に関する省令」(厚生労働省令 第28号)を遵守し実施する。

## 22. 研究計画書の改訂

研究実施責任者と外部効果安全性評価委員による研究運営会議(メールによる会議を含む)で、研究実施責任者の過半数および効果安全性評価委員全員の同意を経て、研究計画書の改訂を行うことができる。研究計画書の改訂を行った場合、各施設は倫理委員会(IRB)および施設長の承認を得る。

## 23. 研究全体の中止

効果安全性評価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、研究運営会議を開催する。討議の結果により、研究代表者は研究全体を中止することができる。

## 24. 研究結果の発表

各施設が行った研究成果を、各施設が個別に発表することを妨げない。

## 25. タイムスケジュール

2008年 7月 3日 第1回研究運営会議(岐阜)、プロトコル作成

2008年 10月 14日 第2回研究運営会議(札幌)、

- 2008年 12月 10日 予算申請
- 2009年 1月 25日 第3回研究運営会議, 第1回研究全体会議, IRB 申請開始
- 2009年 3月 31日 IRB通過, 予算内定
- 2009年 6月 1日 エントリー開始
- 2009年 7月 2日 第4回研究運営会議, 第2回研究全体会議(札幌, 第 12 回日本脳低温療法学会)
- 2009年 10月 29日 第5回研究運営会議, 第3回研究全体会議, 中間報告(盛岡, 第 37 回日本救急医学会)
- 2010年 3月 エントリー終了
- 2010年 3月 厚生労働省報告
- 2011年 3月 データ収集終了

## 26. 事務局

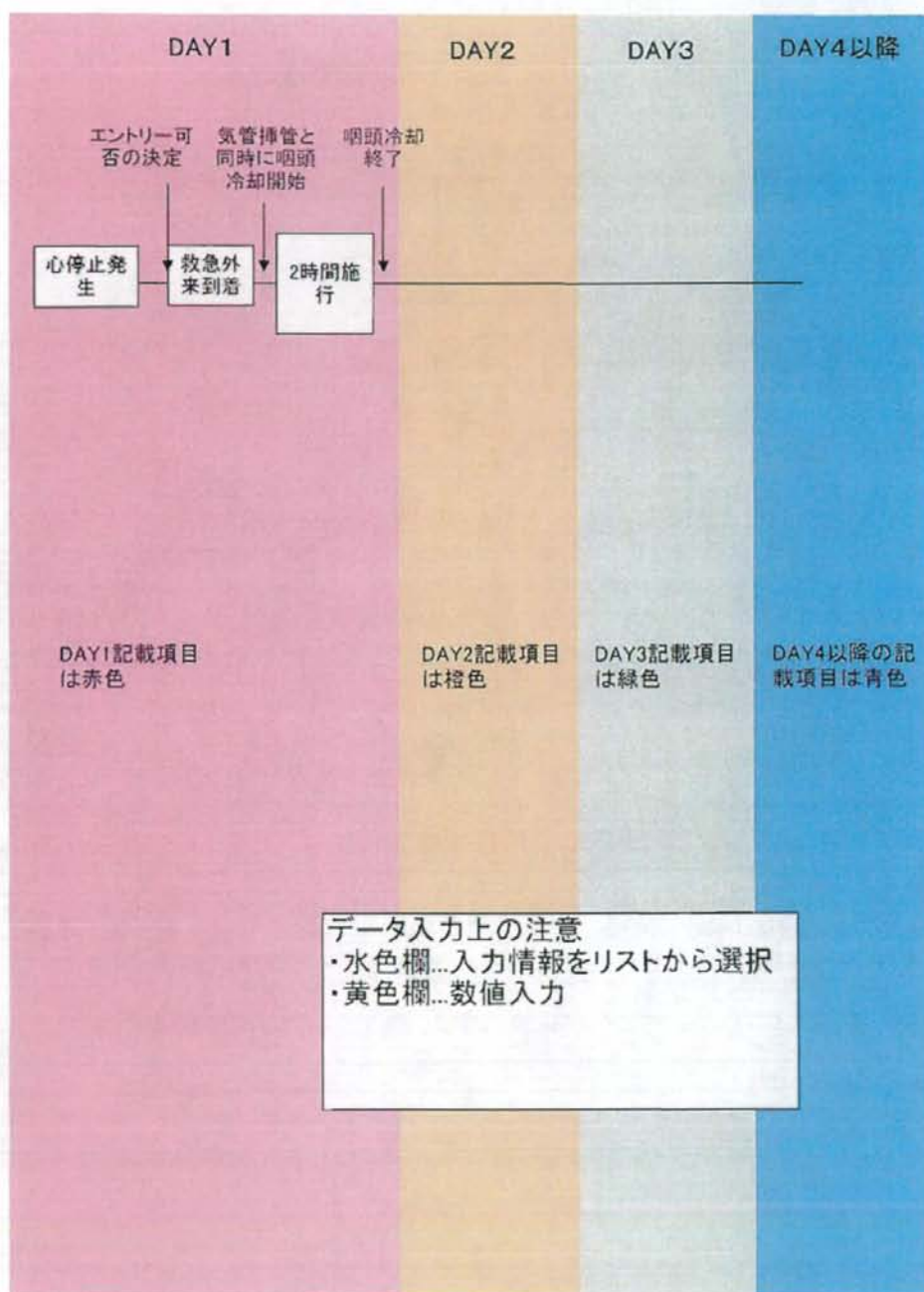
〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1

岡山大学医学部歯学部附属病院麻酔科蘇生科

武田吉正

Tel 086-235-7778 Fax 086-235-6984 Email [cool@cc.okayama-u.ac.jp](mailto:cool@cc.okayama-u.ac.jp)

別紙1 「研究の流れ」



## 別紙2 「基礎データ」データシート

日付	年	月	日
施設情報	施設		
	施設症例番号		
患者基礎情報	年齢(yr)		
	体重(kg)		
	身長(cm)		
	性別(男/女)		
既往歴	糖尿病		
	心疾患(NYHA III以上)		
	高血圧		
	呼吸器疾患(Hugh-Jones III以上)		
	脳血管障害		
	人工透析		
承諾	承諾書の有無		
	説明時期		
	同意書取得日時	年	月
		日	時
			分

### NYHA

- I. 心疾患はあるが、日常の生活活動で疲労・心悸高進・息切れ・狭心症などをきたさず、身体活動を制限する必要がない。
- II. 心疾患はあるが、安静時には何も症状はない。しかし、普通の身体活動でも疲労・心悸高進・呼吸促進・狭心症が起きる。軽度の身体活動制限が必要。
- III. 日常生活活動を軽度に制限しても、疲労・心悸高進・呼吸促進・狭心症状などが出現する。中等度ないし高度の身体活動制限を要する。
- IV. 高度の運等制限をしても心不全や狭心症があり、安静を守らない場合、症状が増悪するもの。

### Hugh-Jonesの分類

- I. (正常) 同年齢の健康人と同様に仕事ができ、歩行、坂、階段の昇降でも変わらない。
- II. (軽度の息切れ) 平地では同年齢の健康人と同様に歩行できるが、坂や階段は健康人なみに登れない。
- III. (中等度の息切れ) 平地でも健康人と並みに歩けたいが、自分のペースから1km以上歩ける。

別紙3 「蘇生」データシート

治療群			
心停止発生場所			
心停止時刻	時		分
心停止の原因			
心停止の目撃			
バイスタンダーによる蘇生行為の有無			
バイスタンダーによる蘇生開始時刻	時		分
救急隊到着時刻	時		分
救急隊による蘇生開始時刻	時		分
心電図波形(初期調律)			
院内での蘇生開始時刻	時		分
顔嚔の有無(気管挿管時の所見)			
自己心拍再開の成否			
自己心拍触知時刻(初回)	時		分
自己心拍初回触知後の心臓マッサージ			
安定した自己心拍開始の成否			
安定した自己心拍開始時刻	時		分
(30分以上、収縮期血圧90mmHg以上)			
使用したエピネフリン量 (mg)		(蘇生開始2時間以内)	
使用したピロレシジン量 (単位)		(蘇生開始2時間以内)	
DCショック回数 (回)		(蘇生開始2時間以内)	
2時間以内に使用した鎮静薬 (mg)		mg	その他の場合記載
2時間以内に使用した麻薬 (mg)		mg	その他の場合記載
2時間以内に使用した筋弛緩薬 (mg)		mg	その他の場合記載

別紙4 「咽頭冷却」データシート

咽頭冷却カフ挿入時刻	時	分	
咽頭冷却開始時刻	時	分	
中断時刻(1)	時	分	中断理由
再開時刻(1)	時	分	
中断時刻(2)	時	分	
再開時刻(2)	時	分	
中断時刻(3)	時	分	
再開時刻(3)	時	分	
咽頭冷却終了時刻	時	分	
プロトコルからの逸脱	(早期中止等) 有りの場合記載		
咽頭冷却に起因する重篤な有害事象	有りの場合記載		
咽頭冷却に起因する咽頭部の低温障害 (咽頭冷却施行24時間後の内視鏡的観察)	有りの場合記載		
咽頭冷却に関する要改善点	有りの場合記載		



別紙5 「その他の冷却」データシート

【蘇生開始2時間以内】

体外循環(PCPS)施行の有無				
目標温		℃		
血管内冷却施行の有無				
目標温		℃		
蘇生後2時間以内輸液量、温度		℃		ml
		℃		ml
		℃		ml
その他の冷却法		その他の場合記載		
その他の冷却法		その他の場合記載		

【蘇生開始2時間以降】

1. 方法、部位		その他の場合記載			
開始日時		日		時	分
終了日時		日		時	分
1. 方法、部位		その他の場合記載			
開始日時		日		時	分
終了日時		日		時	分
1. 方法、部位		その他の場合記載			
開始日時		日		時	分
終了日時		日		時	分

脳低温療法以外の脳保護法施行の有無  
(薬剤療法等)

有りの場合記載

他の臨床試験、試験的療法の有無

有りの場合記載

別紙6 「温度」データシート

温度変化

		必須	
		深部温(直腸温、膀胱温)	鼓膜温
患者到着10分後	1 日 目		
患者到着20分後			
患者到着30分後			
患者到着40分後			
患者到着50分後			
患者到着1時間後			
患者到着2時間後			
患者到着3時間後			
患者到着4時間後			
患者到着5時間後			
患者到着6時間後			
患者到着9時間後			
患者到着12時間後			
患者到着15時間後			
患者到着18時間後			
患者到着21時間後			
患者到着24時間後	2 日 目		
患者到着27時間後			
患者到着30時間後			
患者到着33時間後			
患者到着36時間後			
患者到着39時間後			
患者到着42時間後			
患者到着45時間後	3 日 目		
患者到着48時間後			
患者到着54時間後			
患者到着60時間後			
患者到着66時間後			
患者到着72時間後			

別紙7 「合併症」データシート

	白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	CRP (mg/dl)	HbA1c (%)	血糖値	ステロイド使用
蘇生前					
蘇生当日 (DAY1)					
48-72時間 (DAY3)					
DAY7					

蘇生後72時間以内のSIRS発症					
蘇生後72時間以内のALI発症					
蘇生後72時間以内の敗血症発症					
蘇生後72時間以内の透析施行					
蘇生後72時間以内のPCPS施行					
蘇生後72時間以内の重症不整脈					
蘇生後72時間以内の血小板減少		5万/mm <sup>3</sup> 以下			
蘇生後72時間以内の凝固異常		APTT50秒以上もしくはPT-INR1.5以上			

SIRS診断基準

以下のうち2項目以上が該当するとき  
 体温38℃以上もしくは36℃以下  
 心拍数90回/分以上  
 呼吸数20回/分以上もしくはPaCO<sub>2</sub><32mmHg  
 WBC12000/mm<sup>3</sup>以上もしくは4000/mm<sup>3</sup>以下もしくは未熟顆粒球10%以上

ALI診断基準

発症様式 急性発症  
 酸素化能 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300mmHg (PEEPレベルを問わない)  
 胸部X線像で両側性浸潤影  
 肺動脈楔入圧 18mmHg以下もしくは臨床的に左房圧上昇の所見がない

## 別紙8 「予後」データシート

## グラスゴー・コーマ・スケール

	開眼	発語	運動機能
蘇生2週間後			
	4 自発的に	5 指南力良好	6 命令に従う
	3 呼びかけにより	4 会話混乱	5 局所的に動く
	2 疼痛により	3 不適当な発語	4 逃避反応
	1 開眼せず	2 理解不明の声	3 異常な屈曲反応
		1 発語せず	2 進展反応
			1 全く動かさず

## グラスゴー・ピッツバーク脳機能カテゴリー

蘇生1ヶ月後	
蘇生6ヶ月後	

## 1 機能良好

意識清明。日常の生活と労働が可能。障害があっても軽度の構音障害、脳神経障害、不全麻痺など軽い神経障害あるいは精神障害まで。

## 2 中等度障害

意識あり。限られた環境でのパートタイム労働や日常生活（着衣行動、公共の乗り物を使っての移動、食事の準備）は自立してできる。片麻痺、嚥下障害、痙攣、構語障害、記憶障害、精神障害は残ってもよい。

## 3 高度障害

意識はあるが、認識制限がある。日常生活を営むのに他者の解除を要する。大脳障害として、歩行はできるものの高度の記憶障害や痴呆のあるものから、locked-inのように目で合図することしかできないものまで幅が広い。

## 4 昏睡、植物状態

意識なし、認識の欠如。言語反応や精神的交流の欠如。

## 5 死亡

脳死もしくは死亡

	年	月	日	時	分
ICU生存退室日					
生存退院日					
死亡した日付					

ICU入室しなかった場合は、入院日を記載

食事

- 10. 自立, 自助具などの装着可, 標準的時間内に食べ終える
- 5. 部分介助(たとえば, おかずを切って細かくしてもらう)
- 0. 全介助

移動

- 15. 自立, ブレーキ, フットレストの操作も含む(非行自立も含む)
- 10. 軽度の部分介助または監視を要する
- 5. 座ることは可能であるがほぼ全介助
- 0. 全介助または不可能

整容

- 5. 自立(洗面, 整髪, 歯磨き, ひげ剃り)
- 0. 部分介助または不可能

トイレ動作

- 10. 自立(衣服の操作, 後始末を含む, ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)
- 5. 部分介助, 体を支える, 衣服, 後始末に介助を要する
- 0. 全介助または不可能

入浴

- 5. 自立
- 0. 部分介助または不可能

歩行

- 15. 45M 以上の歩行, 補装具(車椅子, 歩行器は除く)の使用の有無は問わず
- 10. 45M 以上の介助歩行, 歩行器の使用を含む
- 5. 歩行不能の場合, 車椅子にて 45M 以上の操作可能
- 0. 上記以外

階段昇降

- 10. 自立, 手すりなどの使用の有無は問わない
- 5. 介助または監視を要する
- 0. 不能

着替え

- 10. 自立, 靴, ファスナー, 装具の着脱を含む
- 5. 部分介助, 標準的な時間内, 半分以上は自分で行える
- 0. 上記以外

排便コントロール

- 10. 失禁なし, 浣腸, 坐薬の取り扱いも可能
- 5. ときに失禁あり, 浣腸, 坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む
- 0. 上記以外

排尿コントロール

- 10. 失禁なし, 収尿器の取り扱いも可能
- 5. ときに失禁あり, 収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む
- 0. 上記以外

別紙10 グラスゴー・コーマ・スケール

開眼

自発的に	4
呼びかけにより	3
疼痛により	2
開眼せず	1

発語

指南力良好	5
会話混乱	4
不適切な発語	3
理解不明の声	2
発語せず	1

運動機能

命令に従う	6
局部的に動く	5
逃避反応	4
異常な屈曲反応	3
進展反応	2
全く動かさず	1

## 別紙11 グラスゴー・ピッツバーグ脳機能カテゴリー

### 1 機能良好

意識清明. 日常の生活と労働が可能. 障害があっても軽度の構音障害, 脳神経障害, 不全麻痺など軽い神経障害あるいは精神障害まで.

### 2 中等度障害

意識あり. 限られた環境でのパートタイム労働や日常生活(着衣行動, 公共の乗り物を使っての移動, 食事の準備)は自立してできる. 片麻痺, 嚥下障害, 痙攣, 構語障害, 記憶障害, 精神障害は残ってもよい.

### 3 高度障害

意識はあるが, 認識制限がある. 日常生活を営むのに他者の解除を要する. 大脳障害として, 歩行はできるものの高度の記憶障害や痴呆のあるものから, locked-in のように目で合図することしかできないものまで幅が広い.

### 4 昏睡, 植物状態

意識なし, 認識の欠如. 言語反応や精神的交流の欠如.

### 5 死亡

脳死もしくは死亡

## 別紙12 SIRS 診断基準, ALI 診断基準

### SIRS 診断基準

以下のうち 2 項目以上が該当するとき

体温 38℃以上もしくは 36℃以下

心拍数 90 回/分以上

呼吸数 20 回/分以上もしくは PaCO<sub>2</sub><32mmHg

WBC12000/mm<sup>3</sup> 以上もしくは 4000/mm<sup>3</sup> 以下もしくは未熟顆粒球 10%以上

### ALI 診断基準

発症様式 急性発症

酸素化能 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300mmHg (PEEP レベルを問わない)

胸部X線像で両側性浸潤影

肺動脈楔入圧 18mmHg 以下もしくは臨床的に左房圧上昇の所見がない



## 【研究成果の刊行に関する一覧表】

### (1) 学会誌発表

#### <和文レビュー>

1. 武田吉正  
脳低温療法の基礎  
脳神経外科速報, 19, 185-192, 2009
2. 武田吉正  
脳低温療法の現状と今後  
Anet, 13, 8-13, 2009

#### <和文書籍>

1. 武田吉正  
脳神経外科手術と輸液  
周術期の輸液、飯島毅彦 編、克誠堂出版、東京、2008、198-210
2. 武田吉正, 森田潔  
高気圧酸素療法  
脳保護・脳蘇生、坂部武史 編、克誠堂出版、東京、2008、198-210

#### <英文原著論文>

1. T Sasaki, Y Takeda, H Taninishi, M Arai, K Shiraishi, K Morita  
Dynamic changes in cortical NADH fluorescence in rat focal ischemia:  
Evaluation of the effects of hypothermia on propagation of peri-infarct  
depolarization by temporal and spatial analysis  
Neuroscience Letters 449, 2009, 61-65
2. H Taninishi, Y Takeda, M Kobayashi, T Sasaki, M Arai, K Morita  
Effect of Nitrous Oxide on Neuronal Damage and Extracellular Glutamate  
Concentration as a Function of Mild, Moderate or Severe Ischemia in  
Halothane-anesthetized Gerbils  
Anesthesiology, 108, 2008, 1063-70.

### (2) 口頭発表

<国内学会>

1. 佐々木俊弘、武田吉正、谷西秀紀、新井美奈子、森田 潔  
低体温による再発性脱分極の発生・伝播に対する影響の NADH 蛍光画像を用いた検討  
神経麻酔・集中治療研究会 2008年4月12日
2. 谷西秀紀、武田吉正、小林 求、佐々木俊弘、新井美奈子、森田 潔  
脳虚血時の静脈内ケタミン投与が虚血性脱分極と神経障害度にあたえる影響・回帰曲線を用いた定量的評価  
神経麻酔・集中治療研究会 2008年4月12日
3. 武田 吉正、谷西 秀紀、佐々木俊弘、新井美奈子、小林 伸行、森田 潔  
ラット心停止時の細胞外グルタミン酸濃度の変化  
神経麻酔・集中治療研究会 2008年4月12日
4. 佐々木俊弘、武田吉正、小林 求、谷西秀紀、新井美奈子、青江尚美、森田 潔  
ラット脳部分虚血における低体温による再発性脱分極の伝播様式に対する影響 (NADH 蛍光画像を用いた検討)  
日本麻酔科学会 2008年6月12日
5. 谷西秀紀、武田吉正、小林 求、佐々木俊弘、新井美奈子、森田 潔  
脳虚血時の静脈内ケタミン投与が神経障害度にあたえる影響・回帰曲線を用いた定量的評価  
日本麻酔科学会 2008年6月12日
6. 武田吉正、吉谷健司、川口昌彦  
脳外科麻酔のノウハウ  
日本麻酔科学会 2008年6月12日
7. 武田 吉正、谷西 秀紀、佐々木俊弘、新井美奈子、小林 伸行、森田 潔  
ラット心停止時の細胞外グルタミン酸濃度の変化  
日本蘇生学会2008年10月11日
8. 武田吉正、谷西秀紀、白石建輔、内藤宏道、森本直樹、森田潔  
咽頭冷却による脳温の変化 ―ヒト、ニホンザルを対象とした研究―  
日本蘇生学会2008年10月11日
9. 武田吉正  
新しい脳低温法:咽頭冷却と Neurotransmitter の動き  
日本脳低温療法学会 2008年7月4日

10. 武田吉正  
咽頭冷却による選択的脳低温法の開発  
日本生体医工学会バイオメカニクス研究会2008年12月26日
11. 武田吉正  
咽頭冷却による選択的脳冷却法の開発  
第6回ナショナルバイオリソースプロジェクト「ニホンザル」公開シンポジウム  
2009年2月28日
12. 武田吉正、森田 潔  
咽頭冷却の多施設臨床研究  
神経麻酔・集中治療研究会 2009年3月28日
13. 武田吉正  
咽頭冷却ワークショップ  
集中治療医学会中国四国地方会2009年1月31日
14. 麓耕二  
伝熱研究の主な課題－脳低温療法に関する研究－  
日本伝熱学会北海道支部セミナー 2009年1月9日

<国際学会>

1. Y Takeda, H Taninishi, T Sasaki, M Arai and K Morita  
Timing of membrane depolarization and glutamate release after cardiac arrest in rats and monkeys  
2008 Annual meeting of American society of Anesthesiologist
2. H Taninishi, Y Takeda, M Kobayashi, T Sasaki, M Arai and K Morita  
Effect of intravenous ketamine on ischemic neuronal damage; quantitative evaluation with logistic regression curves  
2008 Annual meeting of American society of Anesthesiologist
3. Y Takeda, H Taninishi, T Sasaki, M Arai and K Morita  
Is glutamate released simultaneous with membrane depolarization after cardiac arrest?  
36th Annual Meeting of Society of Neurosurgical Anesthesia and Critical Care
4. H Taninishi, Y Takeda, M Kobayashi, T Sasaki, M Arai and K Morita  
Effect of intravenous ketamine on ischemic neuronal damage; quantitative

evaluation with logistic regression curves

36th Annual Meeting of Society of Neurosurgical Anesthesia and Critical Care

5. K Fumoto, Y Takeda, H Hashimoto, M Kokubu, T Kawanami  
Study on heat transfer characteristics of pharyngeal cooling cuff for brain hypothermia treatment.  
4th Asian Pacific Conference on Biomechanics