

脳低温療法の基礎

武田吉正¹⁾

Yoshimasa TAKEDA

1) 岡山大学病院麻酔科救急科
〒700-8558 岡山市南区田町 2-5-1

脳低温療法は非特異的に代謝経路を抑制し治療効果を発揮している。成人の心停止蘇生後脳症や新生児の低酸素性虚血性脳症に対する臨床研究では、脳低温療法は良好な結果を示している。頭部外傷後の脳低温療法や、破裂性脳動脈瘤のクリッピング手術における術中脳低温療法では、否定的な結果が報告され、適応を考慮する必要がある。脳梗塞に対しては大規模臨床研究は行われていない。ジェルパッドによる体表冷却や、血管内冷却カテーテルによる血液冷却は、体温の低下が比較的早く、目標温に達した後の温度のコントロール性にも優れている。鼻咽腔冷却は選択的に脳温を低下させ、早期に脳低温療法を施行することを目的に開発が進められている。

I. 虚血発生から神経細胞障害の始まりまで (図1)

脳への血流が絶たれると、秒単位で脳内酸素分圧が低下し³⁰⁾、10~20秒でATPが半減する¹⁵⁾。ATPが減少することにより、神経細胞のATP依存性Kチャンネルが開きKイオンが細胞外へ放出され、神経細胞は過分極し脳波が停止する。ヒトでは意識消失に5~6秒²¹⁾、イヌでは脳波

消失に約20秒を要する。

神経細胞のエネルギー消費の60%は脳波の産生に使用されているので、過分極はエネルギー消費を減少させるうえで好都合である。しかし、エネルギー供給が再開しなければ約2分でATPが枯渇し、膜電位を失う。脱分極によりグルタミン酸が放出され、神経細胞内にCaイオンが大量に流入する。正常状態では細胞内Caイオン濃度は細胞外の1/10,000以下にコントロールされてい

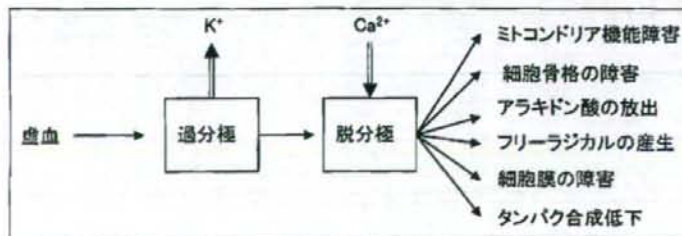


図1 虚血開始から脱分極まで
虚血発生後、数秒で脳内酸素分圧が低下し、嫌気性解糖が始まる。10~20秒で脳内ATP含量が半減する。Kイオンが放出され、神経細胞は過分極し、脳波が停止する。約2分でATPが枯渇し、神経細胞は脱分極する。Caイオンが流入し、さまざまな経路が活性化され、細胞は多臓器不全状態となる。

るが、脱分極により細胞内Caイオン濃度は約300倍上昇する²⁹⁾。

大量に流入したCaイオンは細胞内の各種酵素を無秩序に活性化する。例えば、ホスホリパーゼの活性化はアラキドン酸を蓄積し²³⁾、プロテアーゼの活性化は細胞骨格を障害する³⁵⁾。また、Caイオンはミトコンドリア内に集積し、ミトコンドリア機能障害を引き起こす³³⁾。脱分極で細胞内Caイオン濃度が上昇した後は、一つの経路を抑制しても治療効果を期待することはできない。細胞の多臓器不全状態である。

低体温療法は、特定の経路に対する治療法ではない。さまざまな経路を抑制する。現在わかっているだけでも以下の作用が報告されている²⁹⁾。アポトーシスの抑制、興奮毒性の抑制、タンパク合成能の温存、浮腫の軽減、炎症の抑制、血管透過性の抑制、免疫応答の抑制、ミトコンドリア機能障害の抑制、フリーラジカル産生抑制などである。

このように、脳虚血後の神経細胞に対し脳低温療法は、包括的治療を提供している。

II. 脳低温療法の臨床

動物実験では、脳低温療法は虚血性神経細胞障害に対し強い有効性を示しているが、ヒトで有効性が確認されているのは一部の疾患に限られている。現在までに臨床研究により解明されている事例を疾患別に示す。

1) 心停止蘇生後

表1に示すように、心停止蘇生後患者（心原性）に対し2つの臨床研究（randomized controlled trial）が行われている。ヨーロッパで行われたHACA study¹⁾と、オーストラリアのBernardら⁶⁾により行われた研究である。どちらの研究も患者の循環動態の回復確認後に比較的短時間（12～24時間）の全身冷却が施行され、大きな合併症を起こすことなく、6ヵ月後もしくは退院時の神経学的予後を有意に改善した。これらの結果から、心室細動による心停止蘇生後の成人患者に対し、32～34℃、12～24時間の脳低温療法を施行することが推奨されている。

表1 心停止蘇生後の神経学的予後に対する脳低温療法の臨床研究

著者	発表年	症例数	循環回復から冷却開始までの時間(分)	冷却法	目標温(°C)	冷却開始から目標温到達時間(分)	継続時間(時)	良好な神経学的回復を示す症例の割合		統計
								コントロール(%)	低体温(%)	
HACA study	2005	234	105	冷風	33±1	375	24	39	55	P=0.009
Bernard	2002	77	直後	アイスバック	33	120	12	26	49	P=0.046

表2 低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法の臨床研究

著者	発表年	症例数	出生から冷却開始までの時間 (分)	冷却法	目標温 (°C)	冷却開始から目標温到達時間 (分)	継続時間 (時)	死亡or重度障害をきたす症例の割合		
								コントロール (%)	低体温 (%)	統計
Gluckman	2005	234	300	Cooling cap	直腸温 34-35	120	72	66	55	P=0.1
Shankaran	2005	239	300	Water blanket	食道温 33.5	90	72	62	44	P=0.01

現在、より早期に脳低温療法を導入することを目的とした治療法や、器具の開発が行われている。心拍再開直後の冷生理食塩水の急速静注²⁰⁾や、血管内冷却カテーテル^{3, 11)}はすでに臨床で使用が開始されている。咽頭冷却は、2009年度より臨床試験を開始予定である。今後、早期冷却デバイスや方法の評価が行われていくものと考えられる。

2) 新生児

低酸素性虚血性脳症 (hypoxic-ischemic encephalopathy) は、分娩時仮死が原因で発症する脳障害である。1,000例の満期出産に1例の割合で発生する²⁰⁾。表2に示すように、低酸素性虚血性脳症に対し2つの臨床研究が行われている。新生児は体重あたりの体表面積が広いこと、保育器の加温機能を止め、cooling cap (8~12°Cの冷水が循環するヘルメット型冷却装置)等を用いることで、比較的急速 (90~120分) に目標温に到達している。どちらの研究も18~22ヵ月後の神経学的予後と死亡率は改善しており、有望な治療法として注目を集めている。

問題点は治療を開始するためのクライテリアの設定である。Gluckmanら¹²⁾はApgarスコア、アシドーシス、神経学的所見に加え、脳波所見を指標に脳低温療法を施行している。一方Shankaranら³¹⁾はApgarスコア、アシドーシス、神経学的所見を指標に脳低温療法を施行している。対象が新生児であるため、単一の指標ではなく複数の指標から総合的に判断する必要がある。経験が少ない施設では混乱する可能性がある。現在、より大規模な臨床研究⁵⁾が進行中でありこの結果を待って、クライテリアの設定等コンセンサスが形成されていく必要がある^{20, 29)}。

3) 頭部外傷

表3に示すように、頭部外傷に対しては多くの臨床研究^{2, 8, 9, 25, 32)}が行われている。しかし、研究により結果が大きく異なり、一定の見解が得られていない。

特に2001年に行われたCliftonら⁹⁾の研究では、脳低温療法の有効性を見いだすことができなかった。この研究は症例数 (392例) が多く、この結

表3 頭部外傷に対する脳低温療法の臨床研究

著者	発表年	症例数	受傷から冷却開始までの時間 (時)	冷却法	目標温 (°C)	受傷or来院から目標温到達時間 (時)	継続時間 (時)	良好な神経学的回復を示す症例の割合		統計
								コントロール (%)	低体温 (%)	
Clifton	1993	46		Water blanket	32-33	受傷から6	48	36	52	P=0.29
Marion	1997	82		Water blanket	32-33	受傷から10	24	38	73	P=0.04
Aibiki	2000	26	3-4	Surface cooling	32-33		72-96	36	80	P=0.04
Shiozaki	2001	91		Water blanket	34	来院から11.1	48	59	47	P=0.25
Clifton	2001	392	6	Surface cooling	33	受傷から8.4	48	43	43	P=0.79

果を覆すような大規模臨床研究は施行困難である。そのため、幾つかのメタアナリシスでは、「脳低温療法は頭部外傷後の神経学的予後を改善せず、肺炎を引き起こす危険性がある。臨床研究以外の目的で施行すべきでない」と結論づけている^{4, 16)}。

一方、別の複数のメタアナリシスでは、臨床研究のサブグループ解析を行い、「脳低温療法は頭蓋内圧のコントロールには明らかに有効である。脳低温療法の経験豊富な施設で受傷後数時間以内に脳低温療法が開始され、48時間以上継続されるならば、重症頭部外傷患者や頭蓋内圧亢進患者に対し有効性が期待できる」と結論づけている^{7, 26, 28, 29)}。このように、頭部外傷に対する脳低温療法の有効

性については、メタアナリシスにより微妙なスタンスの違いがある。

また2008年には、小児の頭部外傷に対する脳低温療法の臨床研究(症例数225例)が報告された¹⁹⁾。受傷8時間以内に24時間の脳低温療法(33°C)が施行されたが、脳低温療法群で神経学的予後が悪化する傾向が認められた。これらの報告より、少なくとも現状では、脳低温療法は頭部外傷患者の全例に行うべき治療法ではない。頭蓋内圧を指標に症例を選び施行すべきと考えられる。

4) 脳梗塞

脳梗塞に対する脳低温療法の臨床研究(randomized controlled trial)は行われていない。動物実

表4 破裂性脳動脈瘤のクリッピング手術における脳低温療法の臨床研究

著者	発表年	症例数	冷却法	目標温 (°C)	良好な神経学的回復を示す症例の割合		
					コントロール (%)	低体温 (%)	統計
Todd	2005	1001	冷風	33	63	66	P=0.32

験では、再灌流を伴う脳梗塞モデルで脳低温療法の有効性が数多く報告されている。したがって、血栓溶解療法と組み合わせた治療法が今後検討される可能性はある。しかし現状では臨床データがなく、脳低温療法の脳梗塞に対する治療効果は不明である。

5) くも膜下出血

表4に示すように、2005年に破裂性脳動脈瘤のクリッピング手術中における脳低温療法の臨床研究が報告された⁷⁾。しかし有効性を見いだすことができず、術後感染症(血液培養陽性所見)は脳低温療法群で高頻度に認められた。クリッピング手術中の脳低温療法は、特に必要とされる症例(例えば、血流遮断時間が延長する可能性がある場合)に限って行われるべきと考えられる。

Ⅲ. 脳冷却法

脳低温療法を行うための冷却法は、全身冷却法と選択的脳冷却法に大別できる(表5)。

1) 全身冷却法

全身冷却法は、体表冷却法と血液冷却法に分けられる。

体表冷却法には送風ブランケット¹⁾、冷却水ブ

ランケット³⁰⁾、アイスバック⁶⁾、冷却水が灌流するジェルパッド¹⁷⁾を用いる方法がある。送風ブランケット、冷却水ブランケット、アイスバックはランニングコストが安価で使用法が簡便であるが、目標温に達した後の温度のコントロール性が悪い。

ジェルパッドを用いる冷却法は、体温の低下が比較的早く、目標温に達した後の温度のコントロール性にも優れている¹⁸⁾。温度管理を行う医師、看護師の負担は大きく軽減される。ただしジェルパッド(消耗品)は高価でランニングコストはよくない。

血液冷却法には冷却した生理食塩液を輸注する方法²²⁾と、血管内冷却カテーテルを用いて行う方法^{3, 34)}がある。

4℃の生理食塩液の注入(最大2L)により体温は1.2℃低下し、輸液による肺うっ血や不整脈は発生しなかったと報告されている。方法が簡便なため、死亡率や神経学的予後に対する治療効果が認められれば急速に広まると思われる。

血管内冷却カテーテル^{3, 11)}は最近商品化された冷却器具である。カテーテルは二重空を有し、血液に接している腔内に冷却液を灌流する構造になっている。カテーテルを大腿静脈から挿入し、下大静脈内で血液冷却を行う。血管内冷却カテー

表5 目標温 (33 ~ 34°C) に到達するまでの時間と目標温に到達した後のコントロール性

	目標温に到達に要した時間 (33-34 °C)	目標温から0.2°C以上 はずれた時間の割合(%) (文献18)
全身冷却法		
体表冷却法		
送風ブランケット	6 hours	74%
冷却水ブランケット	3.1 hours	51%
アイスパック	2 hours	
ジェルパッド	2.3 hours	44%
血管内冷却法		
血管内冷却カテーテル	1.3-3.5 hours	3%
選択的冷却法		
ヘルメット型冷却装置	1-3 hours	

テルを用いた方法では、体温の低下が早く、目標温に達した後の体温のコントロール性にも優れている¹⁸⁾。しかし、太いカテーテルを大腿静脈から挿入するため血腫や深部静脈血栓の発生が懸念され¹¹⁾、安全性を含めた評価が必要である。

2) 選択的脳冷却法

選択的脳冷却法には、ヘルメット型冷却装置と鼻咽腔冷却装置がある。

ヘルメット型冷却装置は頭部に装着し脳表を冷却する¹³⁾。海外では「Frigicap[®]」という商品名で市販されている。使用法は簡便であるが脳温の低下速度は緩やかである。また、皮下下の組織、特に虚血に脆弱な海馬や線条体の温度を脳表冷却でどこまで下げられるか、データがなく不明である。

鼻咽腔冷却は、鼻咽腔にカフを挿入し冷却液を

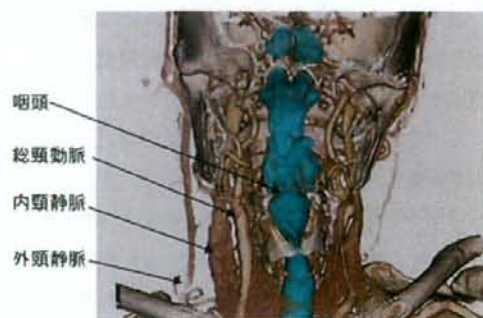


図2 頸部 3D-CT

総頸動脈は鼻腔、咽頭に接して走行している。一方、頸静脈は体表に接して走行している。鼻腔、咽頭を冷却すると頸動脈温が低下し、血行性に脳を冷却できる可能性がある。

灌流する方法である。図2に示すように、総頸動脈は鼻腔に接して上行していく。鼻咽腔を冷却すると、近接する総頸動脈が冷やされ、血行性に脳温を低下させることが可能である¹⁴⁾。この



図3 咽頭冷却カフと冷却水灌流装置

咽頭冷却カフは塩化ビニル製で圧力や温度センサーを備える。情報はリアルタイムに冷却水灌流装置で解析され、1秒ごとに灌流圧や水温の制御が行われる。

方法は、脳を血行性に冷却するため、脳表だけでなく脳深部も同等に冷却することができる。また全身温に対する影響が小さいため、蘇生中から脳低温療法を開始できるメリットがある。動物実験では、蘇生開始と同時に鼻咽腔冷却を行うと、脳内グルタミン酸濃度の上昇が抑制され、わずか20分の冷却でも強い神経保護効果がある³⁶⁾。

現在、鼻咽腔冷却の開発は、スウェーデンのグループによる鼻腔冷却（両側鼻腔内にカフを挿入し冷却水を灌流）¹⁰⁾と、岡山大学と大研医器株式会社の共同開発による咽頭冷却（咽頭内にカフを挿入し冷却水を灌流）の研究が進められている。われわれのニホンザルを用いた研究では、蘇生時の脳温を10分で2℃低下させることが可能であった。現在、厚生労働省の研究助成を得て、解剖体の3D-CT解析に基づいた咽頭冷却カフの開発や、安全機構を備えた冷却水灌流装置の開発を行

っている（図3）。2009年度に蘇生時咽頭冷却の多施設臨床研究が予定されている。

文 献

- 1) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 316: 549-556, 2002
- 2) Aibiki M, Maekawa S, Yokono S: Moderate hypothermia improves imbalances of thromboxane A2 and prostaglandin I2 production after traumatic brain injury in humans. *Crit Care Med* 28: 3902-3906, 2000
- 3) Al-Senani FM, Graffagnino C, Grotta JC, et al: A prospective, multicenter pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CoolGard System and Icy catheter following cardiac arrest. *Resuscitation* 62: 143-150, 2004
- 4) Alderson P, Gadhary C, Signorini DF: Therapeutic hypothermia for head injury. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001048, 2004
- 5) Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, et al: The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr* 8: 17, 2008
- 6) Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al: Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 346: 557-563, 2002
- 7) Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al: Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. III. Prophylactic hypothermia. *J Neurotrauma* 24 Suppl 1: S21-25, 2007
- 8) Clifton GL, Allen S, Barrodale P, et al: A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. *J Neurotrauma* 10: 263-271; discussion 273, 1993
- 9) Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al: Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 344: 556-563, 2001
- 10) Covaciu L, Allers M, Enblad P, et al: Intranasal selective brain cooling in pigs. *Resuscitation* 76: 83-88, 2008
- 11) De Georgia MA, Krieger DW, Abou-Chebl A, et al: Cooling for Acute Ischemic Brain Damage (COOL AID): a feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology* 63: 312-317, 2004
- 12) Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al: Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 365: 663-670, 2005

- 13) Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G, et al: Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resuscitation* 51: 275-281, 2001
- 14) Hagioka S, Takeda Y, Takata K, et al: Nasopharyngeal cooling selectively and rapidly decreases brain temperature and attenuates neuronal damage, even if initiated at the onset of cardiopulmonary resuscitation in rats. *Crit Care Med* 31: 2502-2508, 2003
- 15) Hansen A: Ion homeostasis in cerebral ischemia, 77-87, (Schurr A, Rigor B (eds) : *Cerebral ischemia and resuscitation*, CRC Press, Florida, 1990)
- 16) Harris OA, Colford JM Jr., Good MC, et al: The role of hypothermia in the management of severe brain injury: a meta-analysis. *Arch Neurol* 59: 1077-1083, 2002
- 17) Haugk M, Sterz F, Grassberger M, et al: Feasibility and efficacy of a new non-invasive surface cooling device in post-resuscitation intensive care medicine. *Resuscitation* 75: 76-81, 2007
- 18) Hoedemaekers CW, Ezzahti M, Gerritsen A, et al: Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Crit Care* 11: R91, 2007
- 19) Hutchison JS, Ward RE, Lacroix J, et al: Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl J Med* 358: 2447-2456, 2008
- 20) Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, et al: Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003311, 2007
- 21) Kabat H, Anderson JP: Acute arrest of cerebral circulation in man. *Archives of Neurology and Psychiatry* 50: 510-528, 1943
- 22) Kim F, Olsufka M, Longstreth WT Jr., et al: Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation* 115: 3064-3070, 2007
- 23) Lauritzen M, Hansen AJ, Kronborg D, et al: Cortical spreading depression is associated with arachidonic acid accumulation and preservation of energy charge. *J Cereb Blood Flow Metab* 10: 115-122, 1990
- 24) Levene MI, Sands C, Grindulis H, et al: Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet* I: 67-69, 1986
- 25) Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, et al: Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *New England Journal of Medicine* 336: 540-546, 1997
- 26) McIntyre LA, Fergusson DA, Hebert PC, et al: Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *Jama* 289: 2992-2999, 2003
- 27) Olsen TS, Weber UJ, Kammersgaard LP: Therapeutic hypothermia for acute stroke. *Lancet Neurol* 2: 410-416, 2003
- 28) Peterson K, Carson S, Carney N: Hypothermia treatment for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma* 25: 62-71, 2008
- 29) Polderman KH: Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* 371: 1955-1969, 2008
- 30) Raffin CN, Harrison M, Sick TJ, et al: EEG suppression and anoxic depolarization: influences on cerebral oxygenation during ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 11: 407-415, 1991
- 31) Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al: Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 353: 1574-1584, 2005
- 32) Shiozaki T, Hayakata T, Taneda M, et al: A multicenter prospective randomized controlled trial of the efficacy of mild hypothermia for severely head injured patients with low intracranial pressure. *Mild Hypothermia Study Group in Japan. J Neurosurg* 94: 50-54, 2001
- 33) Sick T, Rosenthal M: Mitochondrial and synaptic activity in cerebral ischemia, 271-287, (Schurr A, Rigor B (eds) : *Cerebral ischemia and resuscitation*, CRC Press, Florida, 1990)
- 34) Steinberg GK, Ogilvy CS, Shuer LM, et al: Comparison of endovascular and surface cooling during unruptured cerebral aneurysm repair. *Neurosurgery* 55: 307-314; discussion 314-305, 2004
- 35) Takagaki Y, Itoh Y, Aoki Y, et al: Inhibition of ischemia-induced Iodrin breakdown by a novel phenylpyrimidine derivative NS-7: an implication for its neuroprotective action in rats with middle cerebral artery occlusion. *J Neurochem* 68: 2507-2513, 1997
- 36) Takata K, Takeda Y, Sato T, et al: Effects of hypothermia for a short period on histologic outcome and extracellular glutamate concentration during and after cardiac arrest in rats. *Crit Care Med* 33: 1340-1345, 2005
- 37) Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, et al: Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N Engl J Med* 352: 135-145, 2005
- 38) Yahagi N, Kumon K, Watanabe Y, et al: Value of mild hypothermia in patients who have severe circulatory insufficiency even after intra-aortic balloon pump. *J Clin Anesth* 10: 120-125, 1998

特 集

脳保護の現状と今後

脳低温療法の現状と今後

岡山大学医学部・歯学部附属病院麻酔科蘇生科

武田 吉正



Vol.13 No.1 2009 別刷

脳低温療法の現状と今後

岡山大学医学部・歯学部附属病院麻酔科蘇生科 武田吉正



PROFILE

武田 吉正 岡山大学医学部・歯学部附属病院麻酔科蘇生科 講師

Yoshinasa Takeda

1987年：東邦大学医学部卒業
 同年：岡山大学大学院医学研究科
 1990年：コーネル大学Neurology, Research Fellow
 1992年：テネシー大学Neurology, Research Fellow
 1993年：岡山大学医学部附属病院麻酔科蘇生科 医員
 1997年：岡山大学医学部附属病院集中治療部 助手
 2002年：マイアミ大学Neurology, Visiting Associate Professor
 2007年：岡山大学医学部・歯学部附属病院麻酔科蘇生科 講師

趣味：子供のラグビー観戦、釣り(全然釣れない)

はじめに

脳低温療法は、古くから行われてきた治療法である。以前は、体温を30℃以下に低下させていたため、合併症で死亡することが多く危険な治療法であった。1989年にBustoらが、軽度の脳低温療法でも強い神経保護効果があることを報告し¹⁾、安全な脳低温療法の基礎が形成された。動物実験では、脳低温療法は虚血性神経細胞障害に対し強い有効性を示しているが、ヒトでも有効性が確認されているのは一部の疾患に限られている。現在までに臨床研究により解明されていることを疾患別にまとめた。

脳低温療法の現状

(1)心停止蘇生後

2002年、心停止蘇生後患者(心原性)に対する脳低温療法の臨床研究(randomized controlled trial)が報告された(Fig.1)。ヨーロッパのグループ(HACA study)²⁾は、心拍再開105分後より冷却を開始し、冷却開始6時間後に目標温(32~34℃)に達し24時間冷却を継続した。6ヵ月後の神経学的予後と死亡率で、有意な改善が脳低温療法群に認められた。オーストラリアのグループ³⁾は、心拍再開直後より冷却を開始し、冷却開始2時間後に目標温(33℃)に達し12時間冷却を継続した。退院時の神

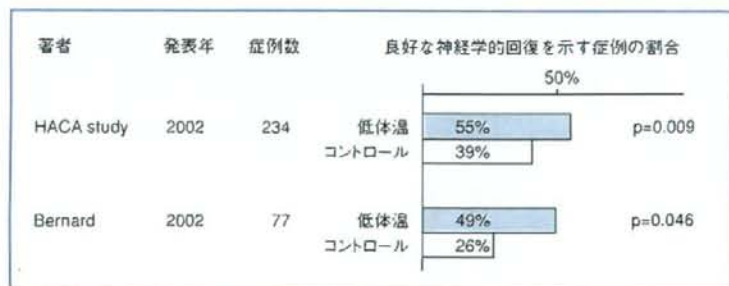


Fig.1. 心停止蘇生後の神経障害に対する脳低温療法の効果

経学的予後の比較で、有意な改善が脳低温療法群に認められた。このように、2つの臨床研究で有効性が認められたため、心室細動による心停止蘇生後の成人患者に32~34℃、12~24時間の脳低温療法を施行することが推奨されている。

(2) 新生児の低酸素性虚血性脳症

低酸素性虚血性脳症 (hypoxic-ischemic encephalopathy) は1,000例の満期出産に1例の割合で発生し、分娩時の仮死が主な原因である。近年、低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法の有効性が報告され注目を集めている。Gluckmanら⁴⁾は、生後6時間以内に冷却を開始し、2時間以内に目標温(34~35℃)に達し72時間冷却を継続した。Fig.2に示すように、18ヵ月後の神経学的予後と死亡率で脳低温療法群に改善傾向が認められた。Shankaranら⁵⁾は、生後6時間以内に冷却を開始し、90分以内に目標温(33.5℃)に達し72時間冷却を継続したところ、18~22ヵ月後の神経学的予後と死亡率で有意な改善を脳低温療法群に認めた。これらの結果より、脳低温療法は低酸素性虚血性脳症による死亡率を減少させ、生存者の神経学的障害を軽減させると認識されつつある。現在、大規模な臨床研究⁶⁾が進行中であり、それらの結果を待ってコンセンサスが形成されていくものと考えられる^{7,8)}。

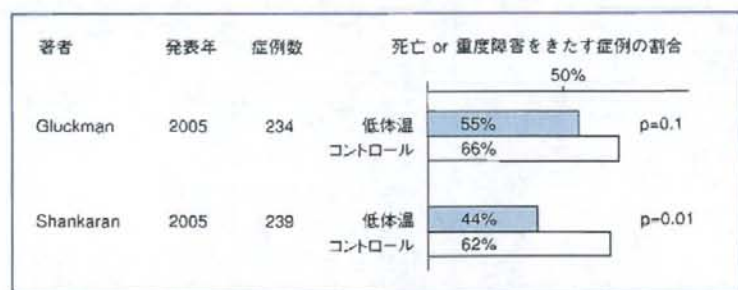


Fig.2. 新生児の低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法の効果

(3) 頭部外傷

Fig.3に示すように、ヒトでは1993年にCliftonら⁹⁾が、脳低温療法で頭部外傷後の神経学的予後が改善傾向を示すことを報告した。その後、1997~2000年にMarionらやAibikiらの研究により、統計学的にも脳低温療法の有効性が示され、大規模な臨床研究が行われることとなった。しかし、2001年に行われたShiozakiら(症例数91例)やCliftonら(症例数392例)の大規模研究では全く有効性が示されなかった。メタアナリシスで臨床研究の横断的なサブグループ解析が行われ、「脳低温療法は頭蓋内圧のコントロールには有効である。脳低温療法の経験豊富な施設で受傷後数時間以内に脳低温療法が開始され、48時間以上継続されるならば、重症頭部外傷患者や頭蓋内圧亢進患者に対し、有効性が期待できる」と考察されている^{7,10~12)}。少なくとも現状では、頭部外傷→直ちに脳低温療法とは言い難い。症例を選び、脳圧亢進患者の救命目的に施行するのが正しい選択だと思われる。

(4) 脳梗塞

血栓溶解療法の有効性の検討に関心が集まり、脳低温療法はヒトでは全く検討されていない。そのため、重症脳梗塞患者の脳圧コントロール目的以外の脳低温療法の施行は勧められない¹³⁾。

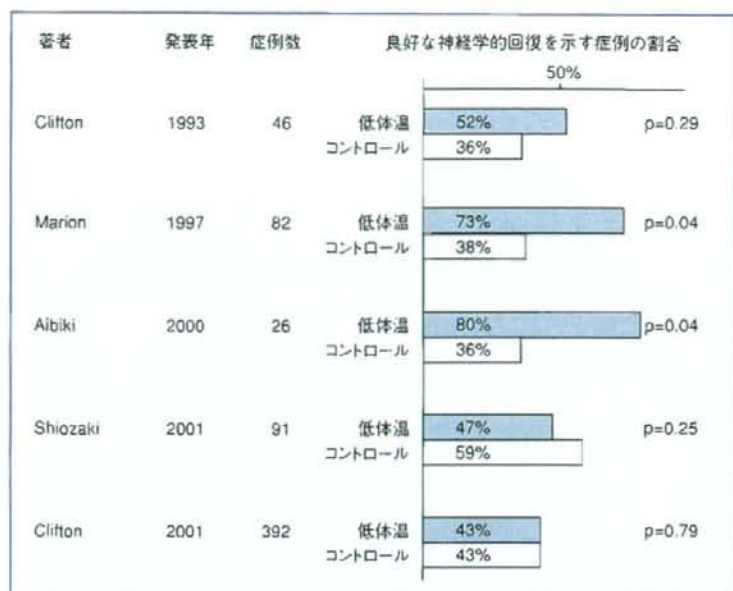


Fig.3. 頭部外傷に対する脳低温療法の効果

(5) くも膜下出血

2005年に、破裂性脳動脈瘤のクリッピング手術における術中脳低温療法(目標温33℃)の有効性が、1,001名の患者を対象に検討された(Fig.4)¹⁴⁾。しかし、術後90日の神経学的予後はコントロール群と同等であった。そのため、クリッピング手術中の脳低温療法は、特に必要とされる症例(例えば、巨大脳動脈瘤で血流遮断時間が延長する可能性がある場合)に限って行うべきと考えられる。

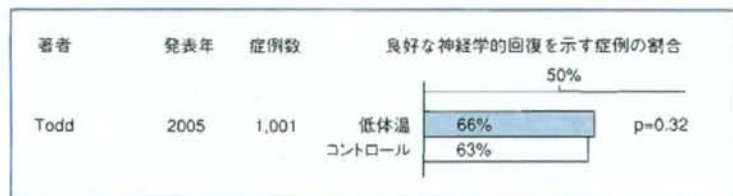


Fig.4. 破裂性脳動脈瘤のクリッピング術に対する脳低温療法の効果

脳低温療法の今後

心停止により虚血侵襲が加わると、Fig.5に示すように、まず「分」のオーダーでグルタミン酸濃度が上昇し、神経細胞は強い障害を受ける。次に「時間」「日」のオーダーで炎症やアポトーシスが引き起こされ、神経細胞の障害が徐々に進行していく¹⁵⁾。もし、「分」のオーダーで脳を冷却することができれば、グルタミン酸濃度の上昇を抑え、強い神経保護効果が期待できる可能性がある。より早期に脳を冷却するため、冷却方法の開発が行われている。

全身冷却では、4℃の生理食塩液(2L以下)¹⁶⁾やリンゲル液(30mL/kg)¹⁷⁾を心拍再開直後(病院到着前)に急速輸注する試みが行われている。4℃の生理食塩液の注

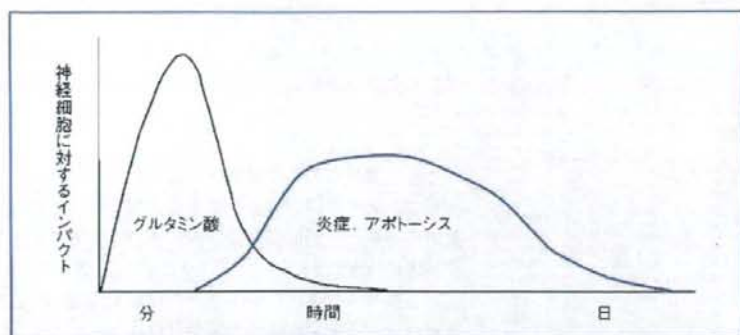


Fig.5. 虚血性神経細胞障害の発生機序の経時的变化 (文献15より引用)

入により、体温は 1.2°C 低下し、輸液による肺うっ血や不整脈は発生しなかったことが報告されている。方法が簡便なため、死亡率や神経学的予後に対する改善効果が認められれば、急速に広まると思われる。

早期に脳を選択的に冷却する方法として、鼻咽頭冷却が開発段階にある。Fig.6に示すように、総頸動脈は鼻咽頭に接して上行していく。鼻咽頭を冷却すると、近接する総頸動脈が冷やされ、血行性に脳温を低下させることが可能である¹⁸⁾。この方法は、脳を選択的に冷却するため、蘇生中から脳低温療法を開始できるというメリットがある。動物実験では、蘇生開始と同時に鼻咽頭冷却を行うと脳内グルタミン酸濃度の上昇が抑制され、わずか20分の冷却でも強い神経保護効果があることを観察している¹⁹⁾。現在、鼻咽頭冷却の開発は、スウェーデンのグループによる鼻腔冷却(両側鼻腔内にカフを挿入し冷却水を流流)²⁰⁾と、岡山大学と大研医器株式会社共同開発による咽頭冷却(咽頭内にカフを挿入し冷却水を流流)が行われてい

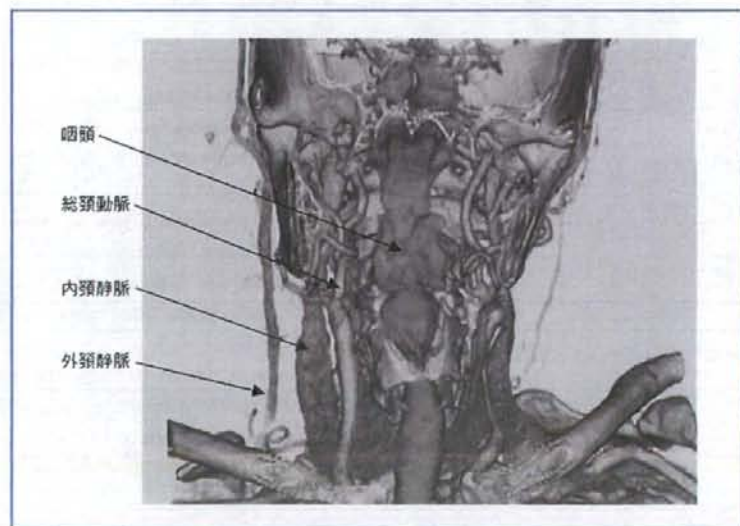


Fig.6. 頸部3D-CT画像

咽頭の1cm外側を総頸動脈が走行し、その外側を内頸静脈、更に外側を外頸静脈が走行している。

る。我々のニホンザルを用いた研究では、蘇生時の脳温を30分で4℃低下させることが可能であった。現在、厚生労働省の資金援助を得て、解剖体の3D-CT解析に基づいた咽頭冷却カフの開発や、安全機構を備えた冷却水循環装置の開発を行っている。

まとめ

心停止蘇生後の脳低温療法は、有効な治療法としてコンセンサスが得られている。今後は、より早期に脳を冷却する方向で研究が進むと考えられる。新生児低酸素性虚血性脳症は、脳低温療法で最も注目を集めている領域の1つである。現在、大規模臨床研究が行われており、1～2年で方向性が決まると考えられる。頭部外傷患者に対しては、脳圧のコントロールが脳低温療法の主要目的になると考えられる。脳梗塞に対する脳低温療法の有効性はほとんどデータが無く、今後の研究が待たれる。

引用文献

- 1) Busto R, Dietrich WD, Globus MY, et al. : Postischemic moderate hypothermia inhibits CA1 hippocampal ischemic neuronal injury. *Neurosci Lett* 101 : 299-304, 1989.
- 2) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346 : 549-556, 2002.
- 3) Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. : Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 346 : 557-563, 2002.
- 4) Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. : Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 365 : 663-670, 2005.
- 5) Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. : Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 353 : 1574-1584, 2005.
- 6) Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, et al. : The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr* 8 : 17, 2008.
- 7) Polderman KH : Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* 371 : 1955-1969, 2008.
- 8) Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, et al. : Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* : 1-34, 2008.
- 9) Clifton GL, Allen S, Barrodale P, et al. : A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. *J Neurotrauma* 10 : 263-271, 1993.
- 10) Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. : Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. III. Prophylactic hypothermia. *J Neurotrauma* 24 Suppl 1 : S21-S25, 2007.
- 11) Peterson K, Carson S, Carney N : Hypothermia treatment for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma* 25 : 62-71, 2008.
- 12) McIntyre LA, Fergusson DA, Hébert PC, et al. : Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA* 289 : 2992-2999, 2003.
- 13) Olsen TS, Weber UJ, Kammersgaard LP : Therapeutic hypothermia for acute stroke. *Lancet Neurol* 2 : 410-416, 2003.
- 14) Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, et al. : Mild intraoperative hypothermia dur-

- ing surgery for intracranial aneurysm. N Engl J Med 352 : 135-145, 2005.
- 15) Dirmagl U, Simon RP, Hallenbeck JM : Ischemic tolerance and endogenous neuroprotection. Trends Neurosci 26 : 248-254, 2003.
 - 16) Kim F, Olsufka M, Longstreth WT Jr, et al. : Pilot randomized clinical trial of pre-hospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. Circulation 115 : 3064-3070, 2007.
 - 17) Bernard S, Buist M, Monteiro O, et al. : Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest : a preliminary report. Resuscitation 56 : 9-13, 2003.
 - 18) Hagioka S, Takeda Y, Takata K, et al. : Nasopharyngeal cooling selectively and rapidly decreases brain temperature and attenuates neuronal damage, even if initiated at the onset of cardiopulmonary resuscitation in rats. Crit Care Med 31 : 2502-2508, 2003.
 - 19) Takata K, Takeda Y, Sato T, et al. : Effects of hypothermia for a short period on histologic outcome and extracellular glutamate concentration during and after cardiac arrest in rats. Crit Care Med 33 : 1340-1345, 2005.
 - 20) Covaciu L, Allers M, Enblad P, et al. : Intranasal selective brain cooling in pigs. Resuscitation 76 : 83-88, 2008.

プロムナード

目標：70歳までコートに立つ

金沢大学医歯保健学域医学系がん医科学専攻機能回復学 准教授
坪川 恒久

2008年は北京オリンピックで“オグシオ”“スエマエ”のバドミントン女子ダブルスが活躍し、かつてなかったほどの注目を集めた。その際で男子ダブルスも舛田・大東ペアがベスト8入りした。舛田は金沢の出身で、彼が小学生のころには私も何度か練習相手をしたことがある。

バドミントンにのめり込んで27年。増え続ける年齢と体重にあらがいつつ、万難を排して週に2回、社会人クラブの練習に参加している。バドミントンは、風の影響を受けるため、閉め切った体育館で行う。夏には室温は優に40℃を越え、時に試合時間は1時間以上となる。どんなに過酷でも私にとっては最高のストレス解消方法である。この先何歳までこのスポーツを楽しめるかは、自分の生産性に関わってくるように思う(それなら少しはダイエットしろ!ということになるのだが)。

自分がプレーするかわたら、子供たちへの指導も続けている。小学生はともかく、中学、高校と進むと男女では指導方法を変えなくてはならない。男子は単純だ。黙った後に褒めてあげるとがんばってしまう。おだてれば闘争本能のままに倒れるまで全力でプレーする。その点で女子の指導は難しい。倒れるまで練習することはまずない。“もうだめです”と口では言いながらも練習が終わると、友達とにこにこしゃべり出す。犬の字に伸びている男子とは対照的だ。この“余力を残す”のは、女性に備わる生存本能のようなものだろうとも思う。

学校の伝統も大きな要素だ。伝統校では練習環境が整っていて、OBの練習参加により高いレベルでの練習が可能となる。優れた指導者がついて、マンツーマンに近い形で行われるほど、選手の成長は速くなる。また、自分の課題を自分で見つけることができるような選手は間違いなく強くなる。われわれ麻酔科医の世界でもそうだしと昔くは野暮かな?

自分が教えた子供達の活躍はうれしいものであるが、自分にとって大切なことは自分が1点でも多く取り、1日でも長くプレーすることである。そもそも麻酔科を選んだ理由の1つは“バドミントンを続けられる”ことだった。まだまだ大丈夫と今夜もサウナのような体育館のコートに立つ。