

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。

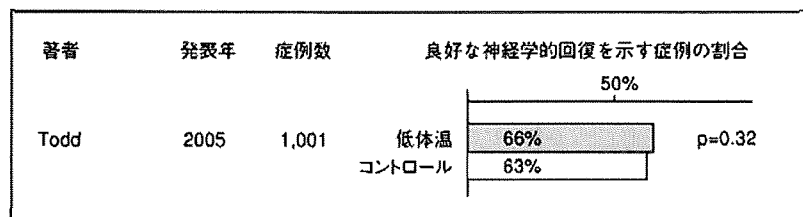


Fig.4. 破裂性脳動脈瘤のクリッピング術に対する脳低温療法の効果

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

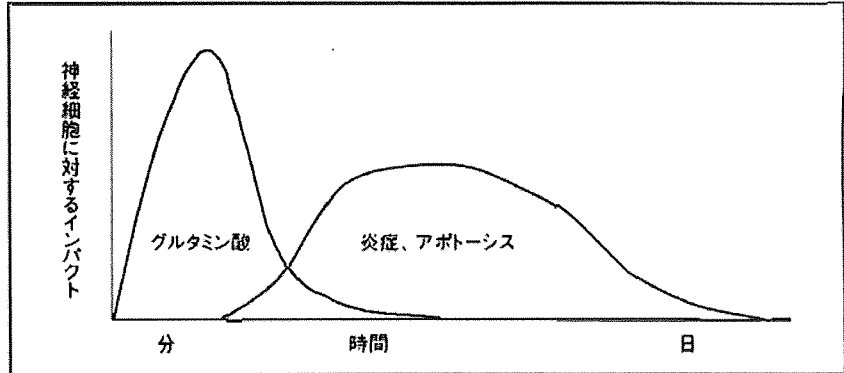


Fig.5. 虚血性神経細胞障害の発生機序の経時的変化 (文献15より引用)

入により、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灌流)²⁰⁾と、岡山大学と大研医器株式会社と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)が行われてい

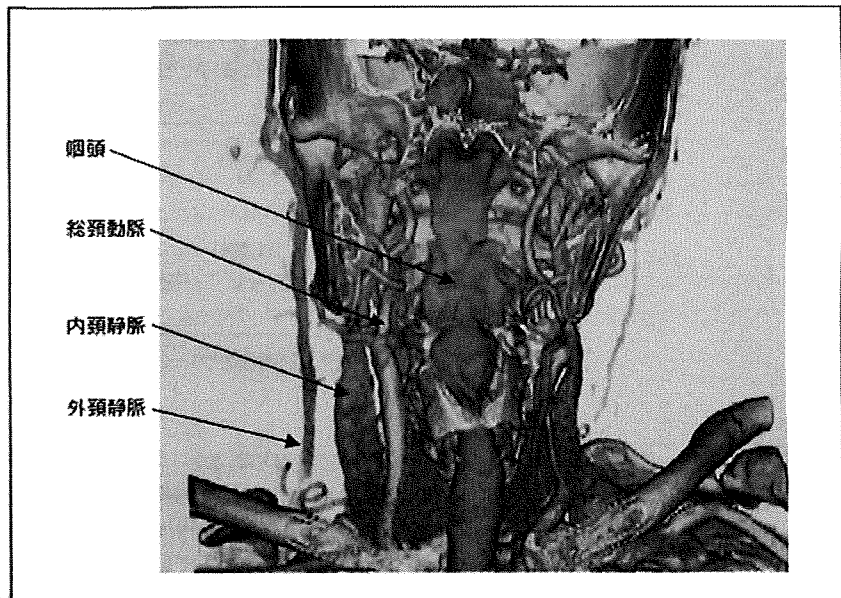


Fig.6. 頸部3D-CT画像

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灌流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, Barrsdale 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) Dirnagl 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.

Q7

NEW DEVICE

新しい手技による脳低温療法

回答：岡山大学病院 麻酔科蘇生科 武田吉正 たけだ よしまさ

point

- 体温のコントロールは、Central venous line cooling 法が最も優れている。
- Intranasal selective brain cooling 法は、開発中の選択的脳冷却法である。
- Pharyngeal selective cooling 法は、開発中の選択的脳冷却法である。
- 新しい脳低温療法機器には、早く冷えることと、体温のコントロールが良いことが求められている。

Q Central venous line cooling 法とは？

A 中心静脈内に留置したカテーテルを用いて血液を冷却する全身冷却法です。アメリカやヨーロッパでは医療機器として承認されていますが、2009年7月現在、日本ではまだ承認されていません。図1はAlsius社のCoolGard™を示しています。カテーテル表面にバルーン状のふくらみがあり、冷却された生理食塩水が流れます。大腿静脈から挿入する長いカテーテル（冷却用バルーン：3～4個）と、内頸静脈や鎖骨下静脈から挿入する短いカテーテル（冷却用バルーン：2個）があります。この冷却法の特徴は、比較的急速に全身冷却できることと、体温のコントロール性が良いことです。使用するカテーテルにより冷却効率は異なりますが、冷却用バルーンが3つあるカテーテルを大腿静脈から挿入した場合、膀胱温が $0.8 \pm 0.3^\circ\text{C}/\text{h}$ の速さで比較的速やかに低下します¹⁾。また、血液温を直接コントロールしているため、体

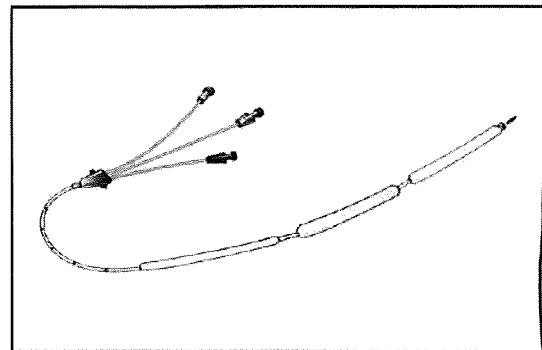


図1 Alsius社のCoolGard™
風船の中を冷生理食塩水が灌流する。
(文献1を参照して作成)

温を設定通り正確に保つことができます。設定温度からの逸脱は $0.24 \pm 0.14^\circ\text{C}$ と報告されています²⁾。復温時もゆっくりと安全に加温していくことができ、医療スタッフの労力が軽減されます。しかし、このデバイスにも欠点があります。カテーテルの外径(9.3F)がスワンガンツカテーテルのシース(7～9F)

より一回り太くなっています。そのため、刺入部に血腫を形成したり、長期留置で下肢に

深部静脈血栓を形成したりする可能性があります³⁹⁾。

Q Intranasal selective brain cooling 法とは？

A 現在開発中の選択的脳冷却法です。BeneChill 社の RhinoChill システムは、揮発性の冷却液を酸素と一緒に鼻腔内に噴霧するシステムです。使用時間は 60 分で、蘇生時に脳温だけを急速に低下させることを目的としています。60 分経過後は、他の全身冷却法に移行します。現在アメリカとヨーロッパで臨床試験が行われています。ス

ウェーデンで開発されている QuickCool は、両側の鼻腔に風船状のカフを挿入し、冷生理食塩水を灌流する方法です。冷却された静脈血が頸動脈血と熱交換し、脳温を血行性に低下させると考えられています。現在、スウェーデンとデンマークで臨床試験が行われています。

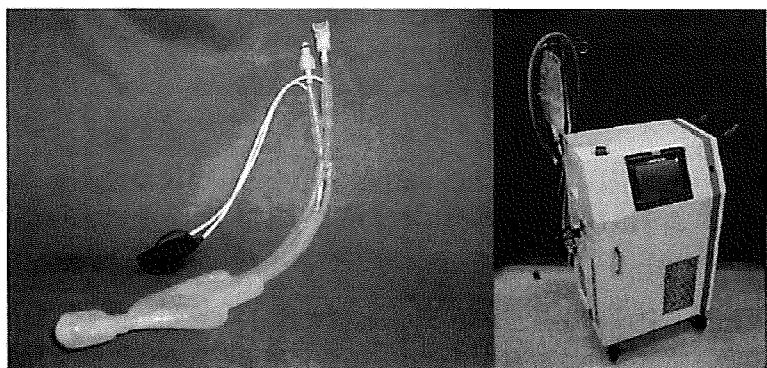
Q Pharyngeal selective cooling 法とは？

A 現在開発中の選択的脳冷却法です。厚生労働省の科学研究費により、岡山大学と大研医療器株式会社が共同開発しています(図 2, i-Cool システム)。気管挿管後に風船状のカフを咽頭部に挿入し、冷生理食塩水を灌流します(図 3)。Intranasal cooling と同様に、蘇生時に脳温だけを急速に低下させることを目的としています。使用時間は 2 時間で、その後は他の全身冷却法に移行します。咽頭の 1 cm 外側に総頸動脈が存在し、さら

にその外側に内頸静脈や外頸静脈が存在します(図 4)。咽頭を冷却すると、総頸動脈が先に冷却され、血行性に脳温が低下します。アイスクリームを食べると体温が下がったように感じる(実際は脳の温度が下がっている)のと同じ原理を利用しています。血行性に冷却されるので、脳深部と脳表の温度が均一に低下します。日本国内の救命救急センター(12 施設)で、鼓膜温を観察する Randomized controlled trial が施行されています。

図 2 i-Cool システム

カフはラリンジアルマスクと同じ要領で挿入する。温度センサーと圧力センサーを備え、灌流装置により自動制御する。
(<http://www.cc.okayama-u.ac.jp/~cool/cuff.html>, <http://www.cc.okayama-u.ac.jp/~cool/souchi.html> より引用)



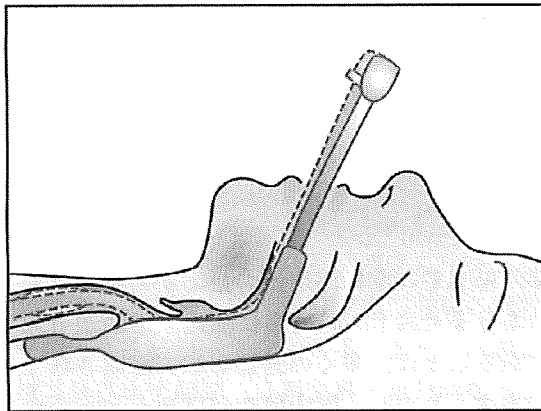


図3 咽頭冷却カフの挿入
 気管挿管後、咽頭冷却カフを挿入する。
 (<http://www.cc.okayama-u.ac.jp/~cool/intou.html>より引用)

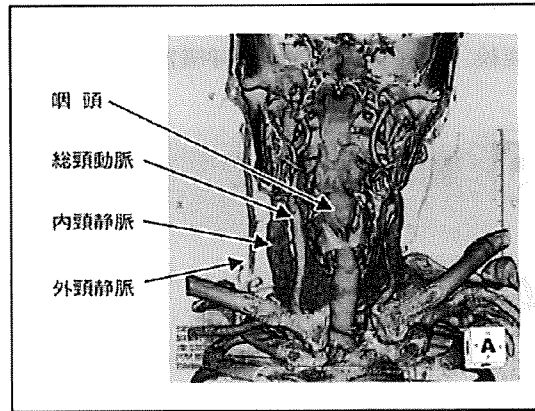


図4 頸部3D-CT
 咽頭の1cm外側に総頸動脈が存在し、さらにその外側に内頸静脈や外頸静脈が存在する。咽頭側から冷却すると総頸動脈が先に冷却され脳温が低下する。

Q 使い方のポイントは？

A いかにも優秀な機械を使用しても、患者が寒冷反応でシバリングを呈すると、速やかな体温低下は望めません。患者の状態を観察しながら、十分な麻酔深度を維持することがポイントです。以下の投与量を目安に、鎮静薬と麻薬の初期投与を開始します。

鎮静薬：ミダゾラム 0.2 mg/kg/h

麻薬：フェンタニル 2 μg/kg/h

麻酔深度を調節してもシバリングの発生を抑制できない場合は、筋弛緩薬の投与を考慮します。ドロペリドールを投与すると、末梢血管が拡張し、体温低下が促進されます。メジャートランキライザーは緩徐に投与し、輸液を負荷して末梢血管拡張に対応する必要があります。

Q 機器を用いて治療を成功させるための秘訣（コツ）は？

A 復温を1日程度かけてゆっくり行います。急速に復温すると、末梢循環不全

による重度のアシドーシスや凝固障害など、重篤な合併症を併発することがあります。

Q ここだけは気をつけたいピットフォールは？

A 全身冷却を施行すると、電解質異常(特に低カリウム血症、低リン血症)や血

小板減少、凝固障害を呈します。これらを定期的に測定します。また、低体温により肺炎

を合併しやすくなります。口腔内の洗浄、体位変換、栄養管理等、人工呼吸器関連肺炎の

予防を徹底します。

Q 適応は？

A 脳低温療法の有効性が Randomized controlled trial で示されているのは、心停止蘇生後脳障害⁴⁾と新生児の低酸素性虚血性脳症 (hypoxic ischemic encephalopathy)⁵⁾です。頭蓋内圧が亢進している頭部外傷患者に対し脳低温療法は有効ですが、すべての頭

部外傷患者に脳低温療法の適応があるわけではありません⁶⁾。脳梗塞に脳低温療法が有効であることは、多くの動物実験で観察されています。しかし、臨床研究がほとんど行われていないため、臨床での有効性は確認されていません。今後の研究が必要です。

Q タイミングは？

A 心停止蘇生後の脳低温療法は、早期に脳温を低下させるほど有効です。脳低温療法の有効性を示す臨床研究は、2例行われています。ヨーロッパで行われた臨床研究では、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℃) に到達しています。オーストラリアで行われた臨床研究では、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℃) に到達し

ています。以上より、少なくとも蘇生成功 105 分後から 6 時間かけて冷却しても有効だといえます。早期に体温を低下させるため、心拍再開後に冷輸液を急速静注する方法も試みられています⁷⁾。

Intranasal selective brain cooling 法や Pharyngeal selective cooling 法は、選択的脳冷却法なので、心拍再開前 (蘇生時) から施行します。

Q 今後の展望は？

A 今後の脳低温療法の手技や機械の開発は、以下の 2 点を目標に進められていくと考えられます。

- 1) 早く脳温を低下させる。
- 2) 体温を設定温に正確にコントロールする。

人の体重はおよそ 50 kg ありますが、脳はわずか 1.4 kg しかありません。50 kg の肉

体の温度を低下させるのは大変ですが、1.4 kg の脳の温度を低下させることは簡単です。そのため、早期に脳温を低下させるには、選択的脳冷却法 (Intranasal selective brain cooling 法や Pharyngeal selective cooling 法) が適した冷却法であるといえます。体温のコントロールには、Central venous line cooling 法が最も優れていると思われます²⁾。

[文 献]

- 1) 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
- 2) Hoedemaekers CW, Ezzahiti 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
- 3) 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
- 4) The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group : Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346 : 549-556, 2002
- 5) Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W et al : Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 17 (4), 2007
- 6) Polderman KH : Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* 371 : 1955-1969, 2008
- 7) Kim F, Olsufka M, Longstreth WT 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

