

201439007A

厚生労働科学研究委託費

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業

(委託業務題目) 「経脳室および経動脈冷却灌流による局所低脳温療法の臨床応用」  
に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 鏡谷 武雄

平成27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業委託事業による委託業務として、北海道大学が実施した平成26年度「経脳室および経動脈冷却灌流による局所低脳温療法の臨床応用」の成果を取りまとめたものです。

## 目 次

I. 委託業務成果報告（総括・業務項目） 「経脳室および経動脈冷却灌流による局所低脳温療法の臨床応用」に関する研究	1
鑑谷武雄	

資料1：研究実施計画書「内頸動脈系主幹動脈閉塞による重症脳虚血に対する血管内血栓除去治療と局所低脳温治療の併用についての探索的臨床研究」

資料2：研究実施計画書「tPA 静注療法不応の内頸動脈系主幹動脈閉塞例に対する血管内血栓除去治療と簡易局所脳低温治療の併用についての探索的臨床研究」

( II. 学会等発表実績 ----- なし)

( III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- なし)

「経脳室および経動脈冷却灌流による局所低脳温療法の臨床応用」に関する研究

担当責任者 鏡谷 武雄 北海道大学脳神経外科 助教

研究要旨

本研究は、主幹動脈閉塞による重症脳虚血に対する血管内血栓除去治療において、再開通後の脳虚血再灌流傷害を防ぐために、我々が考案した“経脳室および経動脈冷却灌流による局所脳低温療法”を施行し、その効果を検討するものである。現在、安全性検討のための探索的研究を施行中であるが、症例の蓄積が進んでいない。このため、症例数の増加の目的で、適応基準と治療方式の一部改変を図り、症例の蓄積と研究の進行を図っている段階である。

鏡谷武雄 北海道大学脳神経外科 助教

A. 研究目的

脳卒中は、本邦において死因の第4位、また要介護となる原因疾患の第1位であり、その急性期治療法の確立は国民の健康・福祉において重要な課題である。この中で、重症の脳梗塞の急性期治療において、虚血再灌流傷害が患者の状態悪化につながるものが少なくない。本研究は、この虚血再灌流傷害を防ぐために、新たな脳保護治療を開発することを目的としたものである。

主幹動脈閉塞を伴う重症脳虚血症例において、血管内血栓除去治療が行われ、血管再開通率は7～8割と高いが、その一方で予後不良例が少なくない。これは再開通が得られても虚血再灌流傷害によって脳浮腫、出血性梗塞が生じるためである。実験的には低体温治療が虚血再灌流傷害に対して有効であることが知られている。実験モデルでは、34℃以下の全身低体温治療により40%を超える梗塞体積縮小効果があり、そ

の脳保護効果は非常に強力である。しかしながら、臨床での全身低体温治療は、人工呼吸での麻酔管理が必要であり、また肺炎等の重篤な合併症のため脳梗塞の治療としては普及していない。

そこで、全身ではなく脳局所のみを内部より低温化することでこれらの問題点を解決しようというのが今回の研究のコンセプトである。我々の研究グループでは、基礎研究としてラット脳虚血再灌流モデルにおいて、再開通動脈より経動脈冷却灌流を行い、梗塞体積が1/3に縮小し、微小血管領域での炎症反応が抑制されるという実験結果を得ている。

この結果を基に、我々は新たな治療法として、“経脳室および経動脈冷却灌流による局所脳低温療法”を考案した。本研究では、この新規の脳保護療法の安全性、有効性を確認しながら、重症脳梗塞に対する新たな治療戦略になるように臨床応用のための道筋をつけることを目的としている。

## B、研究方法

本研究では、北海道大学脳神経外科に搬送され入院となる急性期脳梗塞患者を対象として、血管内治療に局所低脳温治療を併用して治療し、その安全性、有効性を検討する方法を取った。研究分担者は医療チームを組んで血管治療、局所低脳温治療を分担して施行し、結果判定までを行い、研究代表者は全ての治療の総指揮をとり、データの解析を含め研究の統括を行う。

本研究の症例の選択基準としては、①年齢が20歳から85歳、②tPA静脈内投与治療が非適応であり、8時間以内に血管内血栓除去治療を行い得る患者、③内頸動脈系主幹動脈閉塞（内頸動脈閉塞、または中大脳動脈起始部閉塞）による重症脳虚血（意識障害 Japan Coma Scale II-10以上、片麻痺を認める）があり、血管内血栓除去治療を必要とする患者、④本研究への参加に当たり十分な説明を受けて十分な理解の上、自由意思による文書同意が本人又は家族より得られた患者、とする。同意を取得した後、以下の3つの治療手技、(1)経脳室冷却灌流、(2)血管内手技による血栓除去、(3)経動脈冷却灌流、を順次施行する。

各手技の内容は以下の通りである。(1)経脳室冷却灌流・・・静脈・局所麻酔下に虚血側前頭部に頭蓋穿頭を行い、側脳室内にダブルルーメンチューブを挿入、併せて硬膜下に頭蓋内圧・温度センサーを挿入する。ダブルルーメンチューブの片方より冷却恒温槽にて10℃に冷却した人工髄液を灌流し、33℃台の脳温を維持する。他方よりドレナージ回路を介して一定の圧（10～15cmH<sub>2</sub>O）で髄液を排出する。(2)血管内手技による血栓除去・・・血管内血栓除去治

療については血管内治療専門医が Penumbra System を用いて血栓除去を行う。(3)経動脈冷却灌流・・・血管内治療により再開通が得られた動脈にマイクロカテーテルを留置し、冷却恒温槽にて10℃に冷却した電解質輸液を最大10ml/minで1時間投与する。経動脈冷却灌流中はこちらでの冷却を優先し、経脳室冷却灌流はそれで33℃台に達しない時に補助的に利用する。

手術室での処置後は病室に移動し、経脳室冷却灌流により33℃台の局所低脳温治療を48時間維持する。48時間後、脳室内チューブを抜去し、局所低脳温治療を終了する。その後は通常の脳梗塞治療を継続して行う。

最終的な治療効果の判定として、主要評価項目は、1ヶ月後、3ヶ月後の患者予後をもdified Rankin scale で評価する。また、副次的評価項目は、治療後1週間の急性期の症状重症度、画像所見を使用する。

まず、安全性を検討する探索的研究は北大病院の自主臨床研究審査会の承認を受けて、既の実施しており、これを継続する事とした（資料1として研究実施計画書あり）。

効果判定のための臨床試験については、その基本デザインは血管内治療単独で治療した群と血管内治療に局所低脳温治療を併用して治療した群を比較することにした。このような介入試験においては、ランダム化での検討がベストであるが、今回の研究の対象となる症例数は必ずしも多くなく、当施設において適応基準を満たす症例が年間10例あるかどうかであり、ランダム化のための症例数の確保が困難である。このため、ヒストリカルデータと比較することで有効性を判断するオープン・非ランダム化・シ

シングルアームの介入試験を予定している。本研究の研究期間は2年間と設定しており、目標症例数は総計20例としている(年間10例の見込みとして)。この目標症例数は当科での過去の血管内治療単独で治療されたヒストリカルデータの症例数と一致する数字である。

(倫理面への配慮)

本研究においては患者同意説明書を用意し、十分なインフォームド・コンセントを行った後、患者家族の自由意思に基づいて研究への参加を判断していただく。また、さらに本研究の実施に当たっては北海道大学病院の自主臨床研究審査会での審査承認を受ける。

### C、研究結果

平成26年7月に探索的研究の第1例目の治療を施行した段階で、当初の治療プロトコールに改善すべき点を認め、以下のようなプロトコールの改変をまず行った。

血管内治療と頭蓋穿頭ドレナージ挿入術の施行する順序であるが、当初、頭蓋穿頭ドレナージ挿入術を先に行う事としていた。しかし、実際の手術では挿入術終了までに30分以上の時間を要した。このため、脳保護の観点からは、血管内治療を優先して行う方が望ましいと判断し、治療の順序を逆にすることとした。

経動脈冷却灌流においては、マイクロカテーテルを使用して冷却輸液を投与したが、予定した流量が維持できなかった。今後はある程度の内径の大きさのあるカテーテルを使用すべきであることが分かった。

頭蓋穿頭ドレナージ術においては、金属タック針で穿刺後にその穿刺ルートに沿っ

てチューブを挿入する通常の方法で行ったが、冷却灌流の途中でチューブからの流入・流出が不良となってしまった。これは、チューブ(ダブルルーメン)の材質が柔らかく、穿刺ルートに沿ってチューブがうまく進まなかったことが考えられた。今後は外筒型のイントロデューサーを利用してチューブを挿入することとした。

この1例目の治療内容とその結果については、研究実施計画において設置している効果安全評価委員会に報告し、治療の安全性について問題なしとの評価を受け、委員会から研究継続の認可をいただいた。

しかし、その後、適応基準を満たす症例が大学病院に搬入されずにより、探索的臨床研究の症例数確保が困難な状態が続き、当初の研究計画の期間内達成が難しい状況となった。この症例数が少ない理由としては、急性期脳梗塞でtPA治療の適応時間が3時間より4.5時間に延長されたことで、tPA治療の非適応例が少なくなっていること、また大学病院1施設だけでは症例数に限りがあることが主な原因と考えられた。

このため、症例数を増加できるように研究計画を見直し、実施完遂が可能となる様に修正を加えた。変更の主な点は、(1)症例適応基準を拡大して、tPA治療施行の有無を問わず(①tPA非適応症例、②tPA適応症例とも併せて)、血管内治療を行う症例とすること、(2)実施施設を大学以外の関連施設にも広げること、(3)実施期間を2年から3年間にすること、である。

新たに設定し直した研究目的は、「主幹動脈閉塞による重症脳虚血に対してtPA治療の適応・施行の有無を問わず、血管内血栓

除去治療を行う症例において、再開通後の脳虚血再灌流傷害を防ぐために、我々が考案した“経動脈、および経脳室冷却灌流による局所脳低温療法”を施行し、この新規の脳保護療法の治療効果を検討すること」とした。すなわち、従来の研究計画に沿った治療「tPA 非施行症例に血管内治療と併せて経動脈冷却灌流+経脳室冷却灌流を行う治療（COOL IVR 治療と略称）」に、今回、新たに「tPA 治療施行後に血管内治療と併せて経動脈冷却灌流のみを行う治療（tPA COOL IVR 治療と略称）」を追加することとした。

現在、tPA COOL IVR 治療について、COOL IVR 治療と同様に、安全性を検討するための探索的研究について、北海道大学の自主臨床研究審査会の審査を受ける準備をしている段階である（資料 2 として研究実施計画書あり）。この審査を終了した段階で、今年度から平成 27 年度（当該年度）にかけてこの tPA COOL IVR 治療についての探索的研究が追加施行する。探索的研究の症例数は tPA COOL IVR 治療は 7 例、COOL IVR 治療は 6 例（1 例終了）である。症例数を増加させるための実施施設の増加については、tPA COOL IVR 治療は 3～5 施設を予定している。一方、COOL IVR 治療は 1～2 施設を予定している。

#### D、考察

上述のように、現在までのところ、当初の研究計画に照らした本研究事業の進捗状況は患者登録の点で芳しくはなく、適応基準を変更し、研究実施施設を増加する事により、研究実施完遂が可能となる計画に修

正した。今後の見通しとして、tPA COOL IVR 治療の方が症例の集積は容易と考えられ、こちらが先に安全性検討の探索的研究は終了すると思われる。27 年度の早い段階で tPA COOL IVR 治療の探索的研究を終了させ、有効性判定のための介入研究（研究期間としては 2 年間）に移行したいと考えている。有効性判定については過去のヒストリカルデータと比較する予定で、tPA COOL IVR 治療は 20 例、COOL IVR 治療は 10 例、総計 30 例を目標として行う予定である。

#### E、結論

本研究についてはいまだ結論と呼べる結果はない。しかし、今回我々が考案した局所低温治療は手技的には脳神経外科の施設であればどこでも出来得る比較的な簡便な治療法といえる。よって、本研究で良い結果が得られれば、本治療が広く普及していく可能性は高い。将来的には多施設共同研究を施行することでエビデンスレベルを高めていき、最終的には「脳卒中治療ガイドライン」に記載されるような治療法として、重症脳梗塞治療の中で中心的な治療として確立されることを期待している。

#### G、研究発表

上記のような研究計画の練り直しをした状況もあり、今のところ、本研究の進捗に伴う論文・学会発表はない。

#### H、知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

現状ではない。

自主臨床研究

内頸動脈系主幹動脈閉塞による重症脳虚血に対する  
血管内血栓除去治療と局所低脳温治療の併用についての  
探索的臨床研究

研 究 実 施 計 画 書

研究責任者 北海道大学病院 脳神経外科 寶金 清博

		作成日
2012年7月19日	計画書案	第1 版作成
2012年8月27日	計画書案	第1.1版作成
2012年9月10日	計画書案	第1.2版作成
2013年5月10日	計画書案	第2.0版作成
2014年7月7日	計画書案	第3.0版作成



## 1. 研究の背景

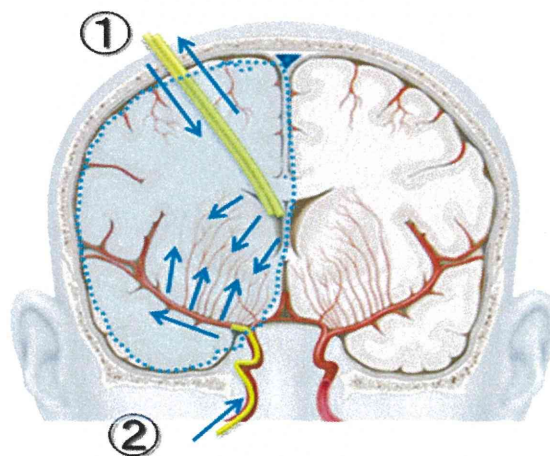
近年の脳梗塞治療では、tPA 静脈内点滴投与による血栓溶解治療がファーストラインの治療として確立した感があるが<sup>1</sup>、適応基準が発症 4.5 時間の以内の脳梗塞と限られているため、来院までに 4.5 時間が経過してしまい、この治療の恩恵を受けられない患者が少なくない。この時間的な問題の他、その他の tPA 治療の適応基準を満たさない tPA 非適応の主幹動脈閉塞を伴う重症脳虚血症例においては、血管内治療のデバイスを用いた血栓除去治療が行われており、本邦でも血栓除去用カテーテルである Merci Retriever System、もしくは Penumbra System の使用が認可されている。これらのデバイスを使用した場合の閉塞血管の再開通率は 68~82%と高く、予後良好となる症例 (mRS $\leq$ 2、介助なく自立生活可能) が 25~36%存在する<sup>2,3</sup>。しかしながらその一方で予後不良となる症例も高率に認められ、90 日以内に死に至る症例が中大脳動脈閉塞では 25~29%、内頸動脈閉塞では 45~53%もあると報告されている<sup>2,3</sup>。これは虚血程度が深くて長い場合の再開通においては、再開通が得られても虚血再灌流傷害によって組織傷害、脳浮腫、出血性梗塞が生じるためであり、重症例では著しい脳腫脹から脳ヘルニアひいては脳死となり、死を免れ得ない状態となる。この虚血再灌流傷害の軽減の目的で、本邦ではフリーラジカルスカベンジャーである脳保護薬エダラボンが投与されているが<sup>4</sup>、この脳保護薬の投与だけでは虚血再灌流傷害を抑えきれていない現状がある。これは再開通を得る前には虚血中心に血行がないため、脳保護薬が虚血中心に到達せずに保護作用が働きにくくなっている可能性が考えられる。

他方、古くから脳保護効果が知られている処置・治療としては低体温治療がある。薬剤投与と異なり、再開通前より脳へ直接的に効果を及ぼす事が出来る利点があり、実験的には虚血再灌流動物モデルの低体温治療により 40%を超える梗塞体積縮小が得られ、その脳保護効果が大きいことは良く知られている<sup>5-7</sup>。低体温は以下の各現象、①乳酸産生・アシドーシスを介する細胞壊死、②ミトコンドリア障害を介するアポトーシス、③内皮細胞および BBB 傷害、④炎症細胞活性化、を抑制し、神経保護効果を示すと考えられる<sup>8</sup>。しかしながら、全身低体温治療は、shivering (筋弛緩薬投与、レスピレーター使用などの全身麻酔に近い管理が必要)、不整脈発生、電解質異常、血液凝固異常、免疫機能低下による肺炎、等、臨床の現場においては克服すべき問題が多々あり、脳虚血に対する治療としては普及していない<sup>9</sup>。このため、全身ではなく、局所的に脳を冷却する方法として、ヘルメット型の冷却器を使用する方法、また鼻腔内急速に蒸発性冷却剤を噴霧して冷却する方法が開発されている。これらは非侵襲的であるという利点はあるが、脳温の低下度についてはそれほど大きくはなく、33~34℃台までの低脳温を達成できたという報告はない<sup>10</sup>。

このような現状において、今日まだ tPA 非適応の主幹動脈閉塞を伴う重症脳虚血症例においては、脳保護治療を含めた効果的な治療法はまだ確立されていない。このため、今回の研究では、全身麻酔に近い管理を必要としない局所低脳温治療を考案し、この新規の治療が臨床的に安全性を持って使用できるものか検討したい。

## 2. 研究の目的

内頸動脈系主幹動脈閉塞による重症脳虚血状態があつて血管内血栓除去治療を行う症例において、今回我々が考案した局所低脳温治療 (①経脳室的及び②経動脈的に冷却灌流液を流すことにより、複合的に脳を冷却する) を併用し、この治療法による安全性、低脳温の達成度とその有効性について探索的に検討することを研究の目的とする。



### 3. 対象患者および適格性の基準

(1) 対象患者のうち、(2) 選択基準をすべて満たし、かつ(3) 除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とする。

#### (1) 対象患者

北海道大学脳神経外科に搬送され入院となる急性期脳梗塞患者を対象とする。

#### (2) 選択基準

- ①同意取得時において年齢が20歳以上85歳以下である患者
- ②tPA静脈内投与治療が非適応であり、8時間以内に血管内血栓除去治療を行い得る患者
- ③内頸動脈系主幹動脈閉塞（内頸動脈閉塞、または中大脳動脈M1部閉塞）による重症脳虚血（意識障害JCS [Japan Coma Scale] II-10以上、片麻痺を認める）があり、血管内血栓除去治療を必要とする患者
- ④本研究への参加に当たり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、自由意思による文書同意が本人、もしくは本人が脳梗塞症状のために困難な場合は家族より得られた患者

#### (3) 除外基準

- ①ヨード造影剤禁忌などで血管造影検査が不適である患者
- ②軽症（JCS I-3以下の意識障害）、もしくは症状の急速な改善がある患者
- ③急性期の出血性病変（くも膜下出血、脳出血、出血性梗塞）がある患者
- ④重篤な肝障害、腎障害がある患者
- ⑤多臓器障害もしくはDICが認められる悪性腫瘍患者
- ⑥適切な治療を行っても是正されない高血圧（収縮期 185mmHg以上、拡張期110mmHg以上）がある患者
- ⑦適切な治療を行っても是正されない血糖値異常（50mg/dl以下、400mg/dl以上）がある患者
- ⑧血小板数が5万/mm<sup>3</sup>以下の患者
- ⑨脳浮腫が強く患側の側脳室が潰れて脳室内スペースが消失している患者
- ⑩その他、研究責任者が被験者として不適当と判断した患者

#### (4) 代諾者による同意が必要な被験者とその理由

本研究では有効なインフォームド・コンセントを与えることが困難であると考えられる被験者を対象に加える。本研究の対象疾患の特性から、このような被験者を対象に加えなければ研究自体の遂行が困難であると判断されるためである。

尚、代諾者としては、被験者の家族構成等を勘案して、被験者の意思および利益を代弁できると考えられる者を選択することを基本とし、以下の者とする。

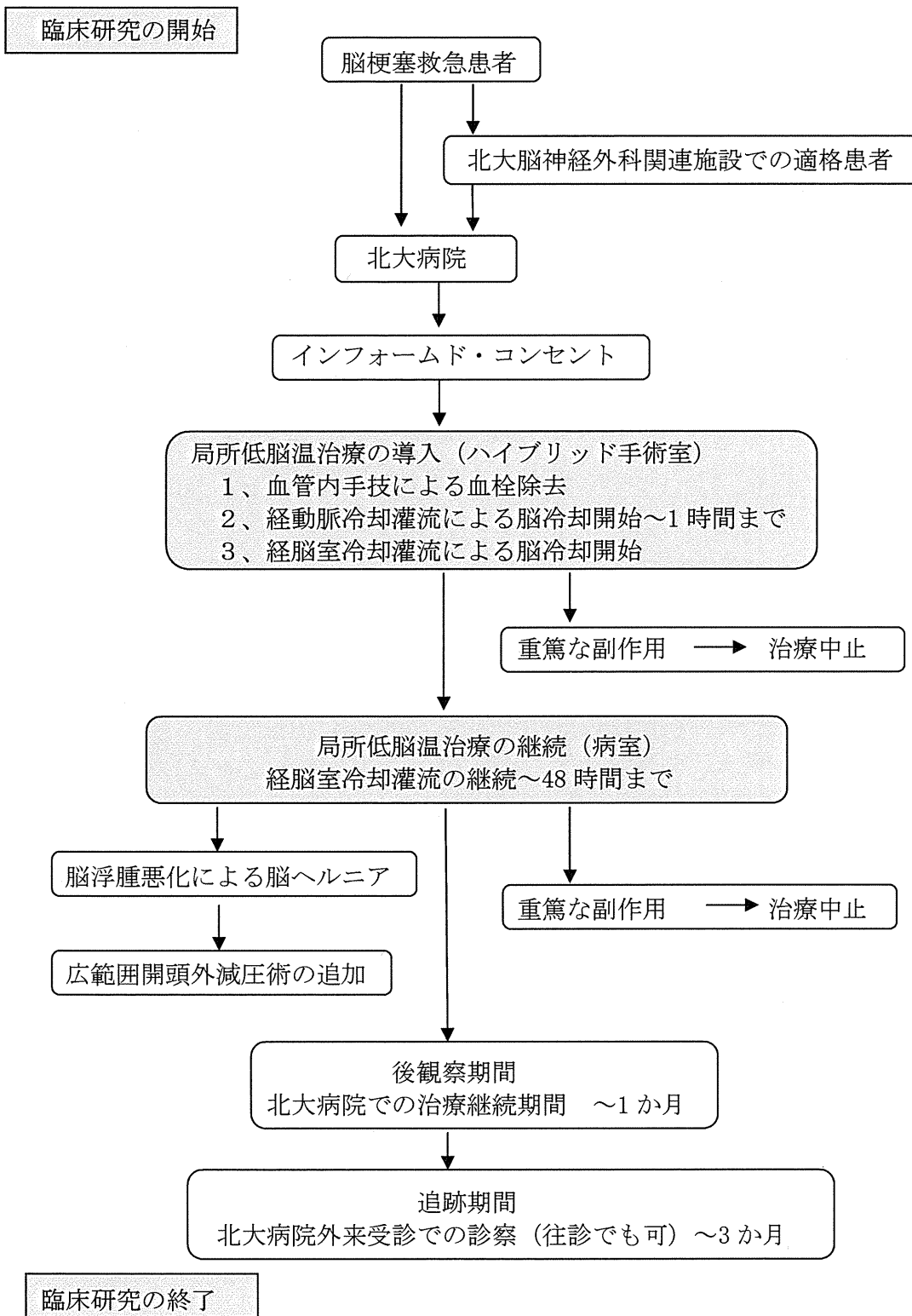
被験者の配偶者、父母、成人の子、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者

### 4. 研究の方法

#### (1) 研究の種類・デザイン

探索的臨床試験

(2) 研究のアウトライン



(3) 介入を伴う研究の方法

入院となった脳梗塞患者の中で選択基準および除外基準に基づき適格患者を選定する。関連施設で発生した適格患者については可及的早期に北大病院に搬送し、インフォームド・コンセントを行い、同意を取得した後に試験を開始する

[1]局所低脳温治療の導入 (ハイブリッド手術室)

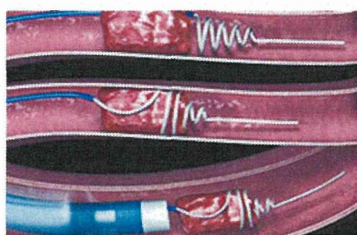


以下の3つの治療項目を順次施行する。

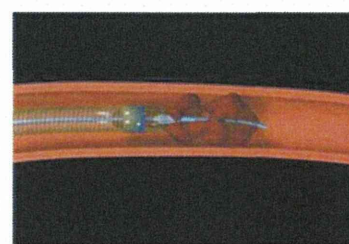
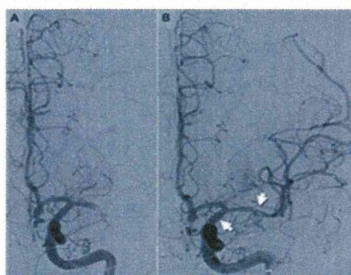
- ①血管内手技による血栓除去
- ②経動脈冷却灌流による脳冷却開始
- ③経脳室冷却灌流による脳冷却開始

#### ① 血管内手技による血栓除去

血管内血栓除去治療については既に脳梗塞の治療として保険収載され認可された治療法である。血栓除去用カテーテルであるMerci Retriever System、もしくはPenumbra Systemを用いて血栓除去を行う。セルジンガー法を用いて大腿動脈を穿刺し、X線透視下に上記のいずれかのカテーテルを閉塞血管まで挿入し、血栓を除去する。



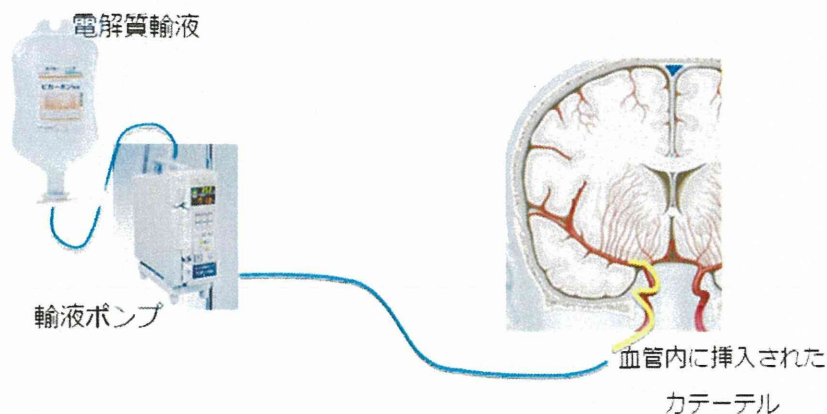
**Merci Retriever System**



**Penumbra System**

#### ② 経動脈冷却灌流による脳冷却開始

血管内治療により再開通が得られた動脈にマイクロカテーテルを留置し、冷却恒温槽にて10℃に冷却した電解質輸液を10ml/min (600ml/hr) で1時間投与する。経動脈冷却灌流中はこちらでの冷却を優先し、経脳室冷却灌流はそれで33℃台に達しない時に補助的に利用する。この1時間の経動脈冷却灌流中は適宜、血管造影を行い、血管の再閉塞や狭窄が生じていないかを確認する。



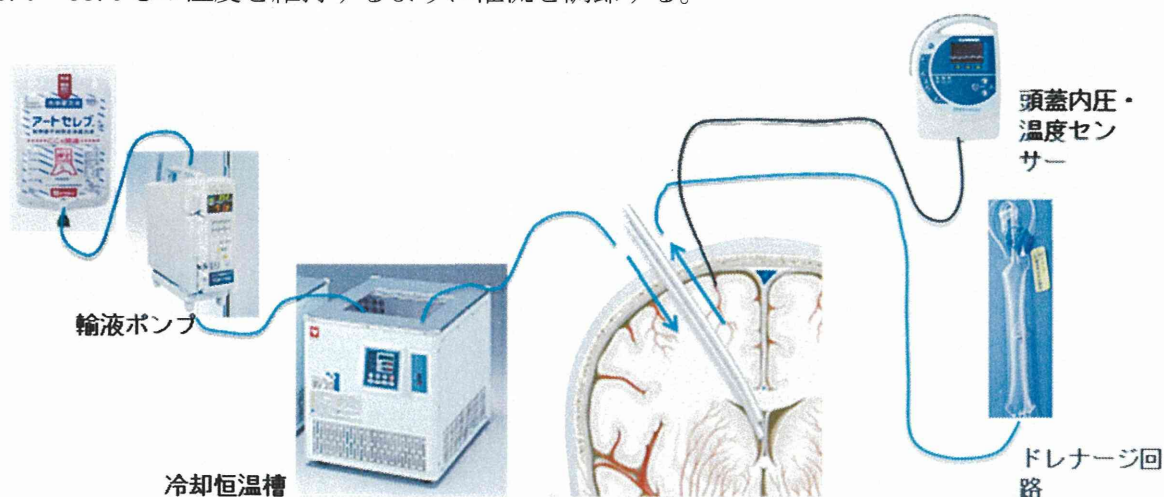
この経動脈冷却灌流の手技の安全性について以下に言及する。血管造影の際に冷却した生理食塩水を内頸動脈から灌流した臨床研究の報告では、最低4℃、平均7℃の生食を330ml/10分で灌流しても、少数例に震えの症状が短時間見られただけで、それ以外に神経学的、生理学的に異常がなかったことが記載されている<sup>12</sup>。今回はこの報告より灌流液の温度が高く、投与速度も緩徐であることより、冷却灌流液を流入することでの問題はないものと考えている。今回の冷却灌流の手技は基本的には安全に行いうるものと考えているが、1時間の冷却灌流という意味では、未実施の事であるため、副作用・合併症については不明である。

### ③ 経脳室冷却灌流による脳冷却開始

静脈麻酔・局所麻酔下に虚血側前頭部に頭蓋穿頭を行い、エコーガイド下に側脳室内に脳室ドレナージチューブ2本を挿入、併せて硬膜外に頭蓋内圧・温度センサー（カミノ アドバンストモニタ：インテグラ ライフサイエンス社）を挿入し、チューブ、センサーを固定し、閉創する。ダブルルーメンチューブの片方より10℃に冷却した人工髄液（アートセレブ®：大塚製薬）を脳圧が上昇（前値+5）しない程度でone shotで注入し、注入後クランプした状態で手術を終了する。

#### [2] 病室での治療介入（局所低脳温治療の継続）

ダブルルーメンチューブの片方より10℃に冷却した人工髄液（アートセレブ®：大塚製薬）を5ml/minで投与開始する。他方よりドレナージ回路を介して一定の圧（10～15cmH<sub>2</sub>O）で髄液を排出する。脳温が33.0℃まで低下したら投与速度を減弱し、33.0～33.9℃の脳温を維持する。脳温が33.9℃に到達しない時は投与速度を5ml/minより段階的に速くする。48時間33.0～33.9℃の温度を維持するように灌流を調節する。



48時間後、脳室内に留置していたチューブを抜去し、局所低脳温治療を終了する。

この脳室冷却灌流の手技の安全性について以下に言及する。まず、脳室内へのチューブ挿入であるが、この手技は脳神経外科手術としては一般的に広く行われている手技であり、安全に行いうる。また脳室内に灌流液を流すという手技も脳室内出血やくも膜下出血の治療で行われることがあり、安全性について問題はない。灌流中は他方のチューブより10～15cmH<sub>2</sub>Oの圧で持続的に髄液を流出させるため、灌流の流入速度・量によって頭蓋内圧亢進が生じることはない。

今回の研究における初めての試みは、冷却した灌流液を脳室内に流入することであるが、脳室内の髄液を冷やすことで低脳温状態33℃を達成した動物実験の報告では、冷却された脳に病理学的検討で明らかな組織傷害は生じていなかったことが記載されている<sup>11</sup>。このことより、今回の脳室冷却灌流の手技は基本的には安全に行いうるものと考えているが、長時間（48時間）の冷却灌流という意味では、未実施の事であるため、副作用・合併症については不明である。

#### (4) 併用治療についての規定

脳保護薬であるエダラボンを通常の使用法である2回/日、14日間で投与する。けいれん発作予防のため抗てんかん薬を投与する。抗血栓治療については手術室での治療介入が終

了した時点でCT検査を行い、頭蓋内出血のない事を確認した後、ヘパリンの持続点滴（200単位/kg/24hour）を48時間行う。脳浮腫の程度に合わせてグリセオール、もしくはマニトールの点滴投与を行う。これらの治療を用いても脳ヘルニアになった場合は、本治療は中止し、広範囲開頭による外減圧術を行う。

(5) 症例登録、割付の方法

探索的試験のため症例の割付はなく、インフォームド・コンセントで同意が得られた全ての症例で上記の治療法を同様に行う。少数例の6例を目標症例数とする。このうち最初の3例については、1例毎に施行後1カ月の時点で効果・安全性評価委員会（後述、項11）にデータを提示し、安全性の観点で研究継続の可否を判断していただく。委員会からの研究継続の承認が得られた場合に限り、次の症例の登録を可能とする。最初の3例の治療が問題ない状態であれば、さら3例を追加して、最終的に全体の6例での評価、判断を受ける。

(6) 被験者の研究参加予定期間

各被験者は同意後、3か月の観察期間で参加する。

(7) 研究終了後の対応

本研究終了後は、この研究で得られた成果も含めて、研究責任者は被験者に対し最も適切と考える医療を提供する。

5. 観察および検査項目

以下の項目について観察、検査を実施する。

- ①患者基本情報：年齢、性別、身長、体重
- ②患者背景：既往歴 [脳卒中、循環器疾患、高血圧、糖尿病、脂質異常症、腎障害、肝機能障害、悪性新生物]、入院前使用薬剤 [降圧薬、脂質異常症治療薬、糖尿病治療薬、抗血栓薬]
- ③身体所見：血圧、脈拍、心電図、体温
- ④神経所見：JCS、GCS [Glasgow Come Scale]、NIHSS [National Institutes of Health Stroke Scale]
- ⑤画像検査：脳MRI、MRA
- ⑥臨床検査：血液生化学（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数、ALP、総ビリルビン、アルブミン、AST、ALT、総蛋白、LDH、クレアチニン、BUN、Na、K、Cl）1回あたりの採血量 約7 ml
- ⑦局所低脳温治療後の治療内容：外減圧手術の有無、抗浮腫剤の投与状況

観察および検査スケジュール表

期間	登録前	観察期間（3ヶ月間）				
		0 hr (治療前)	24 hr	48 hr	1 M	3 M
患者基本情報	○					
患者背景	○					
身体所見		○	○	○	○	○
神経所見		○	○	○	○	○
画像検査		○	○	○	○	
臨床検査		○	○	○		
有害事象				← ○ →		

## 6. 予想される利益および不利益（副作用）

### (1) 予想される利益

低脳温治療により虚血再灌流障害が抑えられて臨床症状の悪化を免れる可能性がある。

### (2) 予想される不利益（副作用）

#### 出血合併症

- ①脳内出血。脳室にチューブの挿入する際に穿刺した部分で脳内出血の可能性がある。多量出血では症状悪化がありうる。穿刺時にエコーを使用して1回の穿刺で確実に脳室に到達するようにする。
- ②くも膜下出血。血栓除去用カテーテルの操作により血管の損傷を生じ、くも膜下出血を生じることがある。これについては血管内治療専門医が専任で注意深く本治療をすることで防ぐようにする。
- ③出血性梗塞。本治療の有無に関係なく、虚血再灌流傷害のために出血性梗塞が起こりうるが、ヘパリンを使うことにより出血が助長される場合がある。血腫化するような出血性梗塞を認める場合は本治療を中止する。

#### 感染症

術創での感染の他、留置しているチューブ、流入する灌流液が原因での感染の可能性がある。稀に髄膜炎、敗血症などが生じる可能性がある。消毒・清潔操作をしっかりと行い、予防的に抗生物質を使用する。

#### けいれん発作

脳梗塞・再灌流傷害だけでもけいれん発作の可能性があるが、本治療が誘発刺激となる可能性がある。予防的に抗てんかん薬を使用する。

#### 脳血管攣縮

経動脈冷却灌流により脳血管の攣縮が生じる可能性があり、重篤な攣縮では脳梗塞に陥る可能性がある。経動脈冷却灌流中に血管造影を行い監視することで予防する。

#### 全身体温低下

脳温だけでなく全身体温の低下の可能性もある。35℃以下では shivering が生じる。体幹部を毛布（場合によっては電気毛布）で被覆・保温し、全身の体温の維持を図る。また、全身低体温時に見られる不整脈が出現した場合は、抗不整脈薬で対処する。

#### 頭痛、嘔気、めまい、等の諸症状

頭蓋内環境を変化させることでの諸症状（頭痛、嘔気、めまい、等）の出現の可能性がある。これらは対症的に投薬治療をしていく。

## 7. 評価項目（エンドポイント）

### (1) 主要評価項目

#### ①安全性の評価

治療により6 (2) で列挙されている事象、もしくは、予期しない副作用・合併症の発生について評価する。各副作用・合併症については重症度を次の3段階で評価する。

- 1) 軽症：経過観察のみで治療を要しないもの。
- 2) 中等症：治療を要するが早期に改善できるもの。
- 3) 重症：治療を要し治療後も早期に改善できないもの。

また、“重篤な副作用・合併症”の有無についても評価する。その定義は、9 (2) で記載されている“重篤な有害事象”と同様に薬事法施行規則第273条に準じたものとする。

### (2) 副次的評価項目

#### ①脳温測定による低脳温の達成度の評価



設定温度である33～34℃を達成出来たか、達成出来た場合はいつ到達したか、また48時間うち設定温度内に維持できていた達成率がどの程度か、ということの評価する。

②症状悪化の抑制制度の評価

虚血再灌流傷害で特徴的な時間経過とともに出現する症状（意識レベルなど）の悪化が抑制されるか評価する。

③画像検査における脳梗塞、脳浮腫の評価

MRI、CT検査にて梗塞の範囲、脳浮腫の程度を観察し、それらが抑制されるか評価する。

④身体所見、臨床検査の評価

血圧、脈拍、体温、心電図波形、血液検査のデータにおいて、局所低脳温治療が影響を与えたか評価する。

## 8. 個々の被験者における中止基準

(1) 研究中止時の対応

研究責任者または研究分担者（以下、研究担当者）は、次に挙げる理由で個々の被験者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該被験者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を被験者に説明する。また、中止後の被験者の治療については、被験者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

(2) 中止基準

- ① 被験者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ② 本治療により重篤な副作用が出現した場合
- ③ 本研究全体が中止された場合
- ④ その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

## 9. 有害事象発生時の取扱い

(1) 有害事象発生時の被験者への対応

研究担当者は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、診療録ならびに症例報告書に記載する。また、介入行為を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。

(2) 重篤な有害事象の報告

重篤な有害事象は、薬事法施行規則第273条に準じて次の通りに定義する。

- 1) 死亡または死亡につながるおそれ
- 2) 入院または入院期間の延長
- 3) 障害または障害につながるおそれ
- 4) 後世代または先天性の疾病または異常

研究責任者は、研究期間中の全ての重篤な有害事象、研究終了（中止）後に介入行為との関連性が疑われる重篤な有害事象について、速やかに効果・安全評価委員会（後述、項11）に報告し、併せて自主臨床研究事務局を通じて病院長に報告する。報告は、自主臨床研究標準業務手順書に準じて、第一報（緊急報告）および第二報以降（詳細報告）とする。

(3) 重要な有害事象の報告

重要な有害事象は次の通り定義する。

- ・感染症（抗生物質等の薬物の投与でも対応が困難なもの）
- ・不整脈（抗不整脈剤の投与でも対応が困難なもの）
- ・その他、治療中止することに至った有害事象

研究責任者は、重要な有害事象の条件を満たす事例が発生した場合は、速やかに重篤な



有害事象の報告に準じて報告を行う。

(4) その他の有害事象

その他の有害事象については、研究担当者は適切に診療録および症例報告書に記載する。

## 10. 研究実施計画書等の変更

本研究の研究実施計画書や同意説明文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ自主臨床研究審査委員会の承認を必要とする。

## 11. 効果・安全性評価委員会の設置

(1) 効果・安全性評価委員会の役割

臨床試験の実施中に、試験の進捗状況、安全性、有効性に関するデータを適切な間隔で評価し、試験の継続、変更、または中止を提言することを目的として設置する。

(2) 効果・安全性評価委員会の委員

松居 喜郎 北海道大学大学院医学研究科 外科学講座循環器・吸器外科分野・教授  
三國 信啓 札幌医科大学大学院医学研究科 脳神経外科学講座・教授  
鎌田 恭輔 旭川医科大学大学院医学研究科 脳神経外科学講座・教授

## 12. 研究の変更、中止・中断、終了

(1) 研究の変更

本研究の研究実施計画書や同意説明文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ北海道大学病院自主臨床研究審査委員会（以下、審査委員会）の承認を必要とする。

(2) 研究の中止、中断

研究担当者は、以下の事項に該当する場合は、研究実施継続の可否を検討する。

①被験者の組み入れが困難で、予定症例数に達することが極めて困難であると判断されたとき。

②予定症例数または予定期間に達する前に、研究の目的が達成されたとき。

③審査委員会もしくは効果・安全性評価委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

研究責任者は、審査委員会もしくは効果・安全性評価委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。また、研究の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長にその理由とともに文書で報告する。

(3) 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は速やかに研究終了報告書を病院長に提出する。

## 13. 研究実施期間

平成25年6月1日～平成26年12月31日（登録締切日：平成26年9月30日）

## 14. 目標症例数とその設定根拠および統計解析方法

(1) 目標症例数とその設定根拠

6例

【設定根拠】

今回は先行する研究データのない領域の探索的臨床試験であるため、本治療法の安全性を検討することを一番の目的とし少数例の6例を目標症例数とする。

(2) 統計解析方法

今回の臨床試験は少数例であるため、主要評価項目及び副次的評価項目についてはケースシリーズとして集計する。経時的なデータについてはそれぞれの症例データの推移を示す。

## 15. 被験者の人権に対する配慮および個人情報の保護の方法

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言（2008年10月修正）」および「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日改正、以下臨床研究倫理指針）」を遵守して実施する。

研究実施に係る試料等を取扱う際は、被験者の個人情報とは無関係の番号を付して管理し、被験者の秘密保護に十分配慮する。研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた被験者の試料等を使用しない。

## 16. 同意取得方法

研究担当者は、審査委員会で承認の得られた同意説明文書を被験者（代諾者が必要な場合は代諾者を含む、以下同じ）に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を文書で取得する。

研究担当者は、被験者の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに被験者に情報提供し、研究に参加するか否かについて被験者の意思を予め確認するとともに、事前に審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得ることとする。

同意説明文書には、以下の内容を含むものとする。

- ①研究への参加は任意であること、同意しなくても不利益を受けないこと、同意は撤回できること
- ②研究の意義（背景）、目的、対象、方法、実施期間、予定被験者数
- ③研究に参加することにより期待される利益、起こりえる不利益
- ④個人情報を含めた試料等の取扱い、保存期間と廃棄方法、研究方法等の閲覧
- ⑤研究成果の発表および特許が発生した場合の取扱い
- ⑥研究に係る被験者の費用負担、研究資金源と利益相反
- ⑦研究の組織体制、研究に関する問い合わせ、苦情等の相談窓口（連絡先）
- ⑧被験者に健康被害が発生した場合の対応と補償の有無

## 17. 被験者の健康被害への対応と補償

本研究の実施に伴い、被験者に健康被害が発生した場合は、研究担当者は適切な処置を講じる。その際、治療または検査等が必要となった場合は、被験者の通常の保険診療内で実施する。この点を被験者に説明し、理解を得ることとする。

## 18. 被験者の費用負担

局所低脳温治療にかかる費用（経脳室冷却灌流のための手術費用と消耗品費用と頸動脈冷却灌流に使用する消耗品費用）は研究責任者が所属する診療科の研究費で賄う。それ以外は通常の保険診療内で行われるため、研究に参加することによる被験者の費用負担は発生しない。

## 19. 記録の保存と研究結果の公表

研究責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、同意書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等）を、研究の中止または終了後5年が経過した日までの間保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。

研究担当者は、本研究の成果を関連学会等において発表することにより公表する。

## 20. 研究資金および利益相反

本研究は、研究責任者が所属する診療科の研究費で実施する。また、本研究の研究担当者は、「北海道大学病院における臨床研究に係る利益相反マネジメント内規」の規定にしたがって、利益相反審査委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。

## 21. 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

### 【研究分担者】

- 寶金 清博 北海道大学大学院医学研究科 神経病態学講座脳神経外科分野・教授
- 鏡谷 武雄 北海道大学大学院医学研究科 神経病態学講座脳神経外科分野・特任助教
- 牛越 聡 北海道大学大学院医学研究科 神経病態学講座脳神経外科分野・非常勤講師
- 中山 若樹 北海道大学病院 脳神経外科・講師
- 数又 研 北海道大学病院 脳神経外科・講師
- 七戸 秀夫 北海道大学病院 脳神経外科・助教
- 穂刈 正昭 北海道大学病院 脳神経外科・特任助教
- 長内 俊也 北海道大学病院 脳神経外科・医員
- 丸藤 哲 北海道大学大学院医学研究科 侵襲制御医学講座救急医学分野 教授
- 澤村 淳 北海道大学大学院医学研究科 侵襲制御医学講座救急医学分野 准教授
- 早川 峰司 北海道大学病院先進急性期医療センター 助教・病棟医長

(○ 研究責任者)

### 【連絡先】

脳神経外科	医局	011-716-1161(内線)	5987
同	病棟	011-716-1161(内線)	5811
同	外来	011-716-1161(内線)	5779

## 22. 参考資料・文献リスト

- 1, Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice: the Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS). Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, Tanahashi N, Nagahiro S, Mori E, Shinohara Y, Yamaguchi T; J-MARS Investigators. Stroke. 2010; 41: 1984-9.
- 2, Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, Lutsep HL, Rymer MM, Higashida RT, Starkman S, Gobin YP; Multi MERCI Investigators. Stroke. 2008; 39: 1205-12.
- 3, The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. Stroke. 2009; 40: 2761-8.
- 4, Translational stroke research of the combination of thrombolysis and antioxidant therapy. Amaro S, Chamorro Á. Stroke. 2011; 42: 1495-9.
- 5, Hypothermia in animal models of acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. van der Worp HB, Sena ES, Donnan GA, Howells DW, Macleod MR. Brain. 2007; 130: 3063-74.

- 6, Combination therapy with hypothermia for treatment of cerebral ischemia. Tang XN, Liu L, Yenari MA. *J Neurotrauma*. 2009; 26: 325-31
- 7, Therapeutic hypothermia for brain ischemia: where have we come and where do we go? Yenari MA, Hemmen TM. *Stroke*. 2010; 4: S72-4.
- 8, Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia. Yenari MA, Han HS. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:267-78.
- 9, Experimental and clinical use of therapeutic hypothermia for ischemic stroke: opportunities and limitations. Zgavc T, Ceulemans AG, Sarre S, Michotte Y, Hachimi-Idrissi S. *Stroke Res Treat*. 2011;2011:689290.
- 10, Local brain temperature reduction through intranasal cooling with the RhinoChill device: preliminary safety data in brain-injured patients. Abou-Chebl A, Sung G, Barbut D, Torbey M. *Stroke*. 2011 Aug;42(8):2164-9
- 11, Novel intracranial brain cooling catheter to mitigate brain injuries. Moomiaie RM, Gould G, Solomon D, Simmons J, Kim J, Botta D, Elefteriades JA. *J Neurointerv Surg*. 2012;4:130-3.
- 12, Selective brain cooling with endovascular intracarotid infusion of cold saline: a pilot feasibility study. Choi JH, Marshall RS, Neimark MA, Konstas AA, Lin E, Chiang YT, Mast H, Rundek T, Mohr JP, Pile-Spellman J. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31:928-34.