

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2008

課題番号：18591617

研究課題名（和文）重症頭部外傷例に対する標的治療としての微低体温療法の確立

研究課題名（英文）Mild Therapeutic Hypothermia as a targeted Therapy for Severe Traumatic Brain Injury

研究代表者

重森 稔 (SHIGEMORI MINORU)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：00080804

研究成果の概要：

Glasgow Coma Scale 8 以下の重症頭部外傷例に対して、35℃の微低体温療法を行った。その結果、頭蓋内圧や脳灌流圧などの良好な管理ができ、また6ヶ月後の転帰も約50%で良好な転帰が得られ、死亡率は30%であった。35℃の微低体温療法は重症頭部外傷例に対する標的治療として有効と考えるが、但しGCS 4以下の最重症例では転帰改善には更なる治療法の確立が必要と思われる。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	700,000	0	700,000
2007年度	700,000	210,000	910,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	2,100,000	420,000	2,520,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：重症頭部外傷、低体温療法、ICP

1. 研究開始当初の背景

I. 申請者等は従来から重症頭部外傷による脳損傷例の急性期に各種モニタリングを行い、本質的に重度の脳虚血とそれに伴う代謝異常が存在することを明らかにしてきた。(平成5年度文部省科学研究費・一般研究B、重症脳損傷例の脳循環代謝について。重森 稔、徳富孝志、菊池泰輔、山本孝史、600 万円)同時に基礎的研究において脳虚血時細胞障害とトロンボキシンサンA2との密接な関連と低温の損傷細胞の保護作用について報告してきた。(平成5年文部省科学研究費・奨励研究、脳虚血による神経細胞障害と細胞内トロンボキシンサンA2に関する

研究。杉田俊介、45 万円)これらの結果をもとに1993 年から重症脳損傷急性期例に33—34℃の低体温療法を導入し、本療法によって頭蓋内圧の下降、脳還流圧の改善、脳血流や脳代謝異常の是正が可能になることを明らかにした。しかし本療法が転帰の改善に繋がるか否かには疑問があり、一定の患者においてのみ有用性があること、さらに34—35℃前後の軽度低体温療法に比し3℃前後微低体温療法の方が治療効果の高い可能性を指摘してきた。しかも従来の33—34℃の低体温療法は本邦で広く普及しているにもかかわらずコストの問題や、高率の合併症の問題もある。さらに本療法の適応、タイム

グ、さらに低温の脳保護作用のメカニズムについては未だ不明であり、欧米の大規模研究でも有意差のある有用性は得られていないのが現状である。(平成9～11年度文部科学省科学研究費・基盤研究B、重症頭部外傷例に対する低体温療法中の脳循環代謝変動。重森 稔、徳富孝志、田口 明、宮城知也、山口真太朗、石川和史、1160 万円)従って、合併症回避のための微低体温療法の有用性を検討することが急務であると考えられる。

2. 研究の目的

①重症頭部外傷急性期にはいずれも一次性脳損傷に脳循環代謝異常と頭蓋内圧環境の破綻という二次性損傷が加味されて病態の悪化を生じている。そこで特に二次性脳損傷の進展防止と脳保護対策として33℃前後の低体温療法が広く行われてきた。しかし 2001 年に米国から発表された大規模臨床研究(Clifton, et al, N Eng J Med 344: 556-563, 2001)および我々の検討でも、Glasgow Coma Scale(GCS) <8以下の重症例に一律に施行した33℃前後の低体温療法はoverallでは転帰の改善に結びつかないことが明らかにされている。しかも risk/benefit ratio からみると高率の合併症の問題が未解決のまま残されている。しかしいくつかの subgroup においては有効性が期待できる可能性も示されているが、その詳細は依然として不明である。

② 現在までの我々の検討では少なくともGCS6-8の症例では低体温療法を行わなくても平常温管理で十分な転帰改善が得られることからGCS<5以下の最重症例に限定して本療法を施行してきた。その結果、頭蓋内圧コントロールのためには35℃前後の微低体温療法(脳温36℃)でも十分であること、諸種の合併症が有為に減少することを明らかにしている。

3. 研究の方法

(1)2006年から2008年の3年間に搬入された成人(15歳から70歳までの)の重症頭部外傷例は80例であった。そのうち直後に死亡した例や搬入直後並びに手術後に著明に状態の改善した例を除いた25例に対して35℃の軽度低体温(20例)もしくは正常体温下(5例)での加療を行っ

た。

全例蘇生後にPaCO₂ 100mmHg以上、PaCO₂ 35mmHg、収縮期血圧 90mmHg以上、脳灌流圧 70mmHg以上、頭蓋内圧 25mmHg以下に維持することを目標とした。A群ではマニトール、グリセロール、各種利尿剤、過呼吸療法およびバルビタール剤の効果を脳血流代謝面からそれぞれの有用性を検討する。B群では筋弛緩の上現在までの我々の方法を改良した脳温を35℃に維持する微低体温として72時間を原則として施行する。脳損傷のタイプ、治療前の重症度と対比して分析する。

(2)35℃の軽度低体温療法の有効性を把握するために、軽度低体温療法群を6ヶ月後のGlasgow Outcome Scale (GOS)でgood recovery (GR)とmoderate disability (MD)の転帰良好群とsevere disability (SD)、vegetative state (VS)およびdeadの転帰不良群に分類して、低体温療法の有効性が得られる症例についても検討した。この際、現有の頭蓋内圧 内頸静脈酸素飽和度、脳温測定装置、間接熱量計、同時に脳局所酸素分圧(PbtO₂)の測定を行った。

4. 研究成果

(1)35℃の低体温と正常体温群の比較

①35℃の低体温と正常体温群の患者内訳
両群間では年齢、性別、CT分類に明らかに有意差は認めなかったが、搬入時GCSは有意に低体温群で低かった。

	35℃低 体温群	正常体温 群	p 値
年齢	39±18	28±12	0.2187
男性(%)	70 (%)	60 (%)	0.6681
GCS	4.3±1	6±2	0.0125
CT分類/血 腫除去(%)	60(%)	40(%)	0.409

②6ヶ月後の転帰について

35℃の低体温療法群の6ヶ月後の転帰は、GRが4例(20%)、MDが6例(30%)、SDが1例(5%)、VSが3例(15%)、Deadが6例(30%)であり、正常体温群ではGRが3例(60%)、MDが1例(20%)、SDが1例(20%)であり、両群間で明らかに有意差

は認めなかった。

(2) 35°Cの低体温療法群での転帰良好群と不良群での検討(有効な subgroup について)

①患者内訳

6ヶ月後の GOS で GR/MD の転帰良好群は10例、SD/VS/Deadの不良群は10例であった。

両群間では年齢、性別、搬入時 GCS ,CT 分類に明らかに有意差は認めなかったが、転帰良好群でより若年であり搬入時の重症度(GCS)も低い傾向であった。

	良好群	不良群	p 値
年齢	35±18	43±18	0.3245
男性(%)	80 (%)	60 (%)	0.3291
GCS	4.5±0.8	4.1±1.4	0.4228
CT分類/ 血腫除去 (%)	60(%)	60(%)	0.2636

④35°C低体温中療法群の有効性の比較(転帰良好群と不良群での各種モニターでの比較)
転帰良好群で有意に平均脳温が高く、ICP、CPP、PbtO₂も良好なコントロールができた。加えて、不良群においてもICPコントロールは比較的的良好であったが、CPPとPbtO₂はより低く

	良好群	不良群	p 値
BT (°C)	36.3 ± 1.1	35.7 ± 1	<.0001
ICP (mmHg)	16.2 ± 5.7	21.9 ± 14.6	<.0001
CPP (mmHg)	77 ± 15.4	70.5 ± 21.1	<.0001
PbtO ₂ (mmHg)	34.4 ± 9.8	25.4 ± 11.7	<.0001
SjO ₂ (%)	68 ± 11	69 ± 12	0.2841

維持されていた。

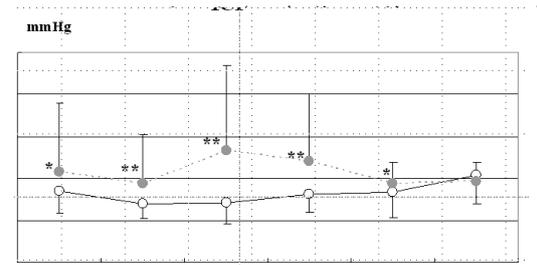
(3) 今回の成果について

①35°C軽度低体温療法の効果。

今回は正常体温に管理した症例と比較したが、35°C低体温群では搬入時の平均 GCS が 4.3 であったにも関わらず、6ヶ月後の転帰は50%でGR、MDの良好な転帰が得られた。2004年7月に本邦の重症頭部外傷データベースからの報告では、GCS 8以下の症例の死亡率は48%であり、社会復帰率は24%にすぎない(小川武希、神経外傷 25: 117-133, 2002)、ことから比較的良好的な転帰がえられたと思われる。

②35°C軽度低体温療法の有効性や今後の展望について。

6ヶ月後の転帰良好群と不良群での比較では、転帰良好群でより若年であり、搬入時の平均



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 13 件)

① Tokutomi T, Miyagi T, Takeuchi Y, Karukaya T, Katsuki H, Shigemori M: Effect of 35°C hypothermia on intracranial pressure and clinical outcome in patients with severe traumatic brain injury. Journal of Trauma. 有, 2009; 66(1):166-173

② Tokutomi T, Morimoto K, Miyagi T, Yamaguchi S, Ishikawa K, Shigemori M: Optimal temperature for the management of severe traumatic brain injury: Effect of hypothermia on intracranial pressure, systemic and intracranial hemodynamics, and metabolism. Neurosurgery. 有, 61(supple 1) 2008:256-266

③ Tokutomi T, Miyagi T, Ogawa T, Ono J, Kawamata T, Sakamoto T, Shigemori M, Nakamura N: Age-associated increases in poor outcomes after traumatic brain injury: A report from the Japan Neurotrauma Data Bank. Journal of Neurotrauma. 有, 25(12) 2008:1407-1414

④ Doi R, Morita K, Shigemori M, Tokutomi T, Maeda H: Characteristics of cognitive function in patients after traumatic brain injury assessed by visual and auditory event-related potentials. Am. J. Phys. Med. Rehabil. 有, 86(8) 2007: 641-649

⑤ 塩見直人、宮城知也、原 真弥、徳富孝志、重森 稔: 高齢者急性硬膜下血腫の治療成績と転帰要因. Geriatric Neurosurgery, 有, 19: 2007: 67-71

⑥ 徳富孝志: 頭部外傷治療のスタンダードと問題点 重症頭部外傷モニタリングの実際.

脳神経外科ジャーナル, 有, 16(12)
2007:906-912

⑦ 徳富孝志、小川武希、重森 稔：重症頭部外傷治療・管理のガイドラインに関する調査—現ガイドラインに準拠した治療は頭部外傷患者の予後に影響を与えたか？—。脳神経外科ジャーナル, 有, 16(1) 2007:13-17

⑧ 塩見直人、宮城知也、刈茅 崇、徳富孝志、重森 稔：重症頭部外傷例に対する初期診療が転帰に与える影響—特に脳神経外科医の役割について—。脳神経外科, 有, 35(3) 2007:251-257

⑨ 塩見直人、宮城知也、香月裕志、前田充秀、重森 稔、山下典雄、坂本照夫：重症頭部外傷初期診療におけるドクターヘリの有用性。日本救急医学会雑誌, 有, 17(6) 2006:219-226

⑩ 小川武希、徳富孝志：頭部外傷ガイドラインの検証。脳神経外科ジャーナル, 有, 15(7) 2006: 498-504

⑪ 小野純一、小川武希、坂本哲也、川又達朗、徳富孝志、片山容一、重森 稔、山浦 晶、中村紀夫：重症頭部外傷に対する急性期治療の現状：頭部外傷データベースの分析から。Neurosurgical Emergency, 有, 11(2) 2006:133-140

⑫ 大場さとみ、山下 伸、蓮尾 博、徳富孝志、赤須 崇、重森 稔：実験的頭部外傷後のラット海馬CA1ニューロンにおける過興奮に対する軽度低体温の効果, 有, 神経外傷 29(1) 2006:38-43

⑬ Nakamura N, Yamaura A, Shigemori M, Ogawa T, Tokutomi T, Ono J, Kawamata T, Sakamoto T: Final report of the Japan Neurotrauma Data Bank project 1998-2001: 1002 cases of traumatic brain injury. Neurologia medico-chirurgica, 有, 46:2006:567-574

[学会発表] (計 2件)

① Shigemori M : Lesson learned from neurotrauma project, International Conference of Multidisciplinary Neurotraumatology 2008.10.30 (NAGOYA)

② Shigemori M, Tokutomi T, Doi R, Morita K, Watanabe R : Higher brain dysfunction after traumatic brain injury (TBI). 2nd Congress of

International Society of Reconstructive Neurosurgery 2007.9.13-16 (台北)

[図書] (計 2件)

① 重森 稔、塩見直人、診断と治療社、脳神経外科アドバンス、2008、303-313 (担当部分)

② 塩見直人、重森 稔、メジカルビュー、脳神経外科専門医をめざすための経験すべき手術44、2007、56-63 (担当部分)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0件)

○取得状況 (計 0件)

[その他]

6. 研究組織

(1)研究代表者

重森 稔 (SHIGEMORI MINORU)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：00080804

(2)研究分担者

徳富 孝志 (TOKUTOMI TAKASHI)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：90197872

宮城 知也 (MIYAGI TOMOYA)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号：40268909

塩見 直人 (SHIOMI NAOTO)

久留米大学・医学部・講師

研究者番号：70360279

(3)連携研究者