

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462219

研究課題名(和文) 外傷性頭蓋内血腫除去時の二次性脳損傷に対する脳低温療法による脳保護効果の検討

研究課題名(英文) The evaluation of cerebral protective effect of hypothermia therapy for traumatic brain injury patients with evacuated mass lesions

研究代表者

末廣 栄一 (SUEHIRO, Eiichi)

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10363110

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：開頭術を要する外傷性頭蓋内血腫を認める頭部外傷患者に限定して脳低温療法の脳保護効果について検討した。また、開頭減圧時の活性酸素の発生が脳損傷を助長すると考え、バイオマーカーを用いて検討した。近年の頭部外傷患者減少の影響で、3年間で対象患者は13例と少なかった。脳低温療法の転帰良好率は100%(5/5)、平温療法群の転帰良好率は62.5%(5/8)であったが、統計学的に差は認められなかった。また、バイオマーカーによる検討においても開頭減圧時の活性酸素の発生は認められなかった。本研究では、症例数も少なく脳低温療法の有効性は認められなかった。今後は、多施設研究にて症例数の確保が必要である。

研究成果の概要(英文)：The cerebral protective effect of hypothermia therapy was investigated in patients with head injury who had traumatic intracranial hematoma requiring craniotomy. Reactive oxygen production upon decompressive craniectomy promotes brain damage and was investigated using a biomarker. Only 13 patients met the inclusion criteria over a 3-year period due to the recent decrease in patients with head injury. The favorable outcome rates were 100% (5/5) in the hypothermia group and 62.5% (5/8) in the normothermia group, but the difference was not significant. There was no reactive oxygen production upon decompressive craniectomy based on the biomarker. The small number of patients prevented observation of the efficacy of hypothermia therapy. There is a need to examine more cases through performance of a multicenter study.

研究分野：脳神経外傷

キーワード：頭部外傷 脳低温療法 バイオマーカー フリーラジカル 神経集中治療

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 頭部外傷に対する脳低温療法：頭部外傷後早期には、血腫などの占拠性病変による脳への圧迫や、循環・呼吸状態などの全身性要素による脳循環代謝異常が二次性脳損傷の進展へと関与し転帰に大きく寄与する。頭部外傷治療において、この二次性脳損傷をできるだけ抑制し、患者の転帰改善につなげることが重要である。脳低温療法の作用機序には、二次性脳損傷に関与した多くの機序が含まれている。グルタミン酸放出の抑制やカルシウム依存性カスケード反応の抑制、脳代謝の抑制、活性酸素や NO 産生の抑制、アポトーシスの抑制、血液脳関門破綻の抑制などが報告されている。1993 年に頭部外傷に対する脳低温療法の脳保護効果に関する臨床研究が相次いで報告されて世界的に注目を浴びた。平行して、基礎実験においても上記に示したような機序による脳保護効果が数多く報告され頭部外傷治療法として大きく期待された。しかし、2001 年には多施設無作為対照臨床研究(RCT)において頭部外傷に対する脳低温療法の有意な効果が認められず、現在では積極的に起用される治療法とはいえない状況となった。

(2) その後も重症頭部外傷における治療法として脳低温療法に替わる有効な治療法は出現せず手詰まり感が強いのが現状である。そのため、脳低温療法の管理法(導入法、設定温度、低温維持期間、復温法)を試行錯誤している。歴史的にも頭部外傷における臨床研究は数多く実施されているが、有意な脳保護効果を示した臨床研究は少ない。その理由の一つとして頭部外傷における頭蓋内病態の多様性にある。頭部外傷といっても、硬膜下血腫や硬膜外血腫、脳挫傷、びまん性脳損傷、さらにはこれらの混在と様々である。つまり、病態別に頭部外傷を取り扱うことが重要かと思われる。米国における RCT において、頭部外傷に対する脳低温療法の有意な脳保

護効果は 2 回にわたって否定された。しかし、その研究の二次解析において緊急開頭血腫除去術を必要とする頭部外傷患者においては、有意に脳低温療法により転帰を改善していた。また、日本において行われた RCT においても、頭部外傷全体としては有意な脳保護効果を示すことができなかったが、頭蓋内血腫除去術を行った若年者においては有意な脳保護効果を示している。

(3) これらの結果を受けて、緊急開頭血腫除去術を必要とする頭部外傷患者(TCDB 分類にて evacuated mass lesion)に対する脳低温療法の脳保護効果を検討する必要がある。さらには、脳保護効果の機序を解明しなければならない。脳保護効果の機序の解明により、脳低温療法の管理法の改善、治療成績の向上が期待される。

## 2. 研究の目的

(1) 頭部外傷に対する脳低温療法の適応基準は、ほとんどの場合 Glasgow Coma Scale (GCS) score 8 以下の重症頭部外傷となっている。しかし、重症頭部外傷の中には、びまん性軸索損傷から急性硬膜下血腫、脳挫傷など様々な病態が含まれる。当然、それぞれの病態に対して脳低温療法の作用機序は異なっており脳低温療法の治療効果を評価するに当たっては重症頭部外傷全体をまとめて評価するのは困難である。

(2) Shiozaki らによるとバルビツレート療法などを用いても ICP が 20mmHg 以下に制御できなかった患者に対して脳低温療法を導入して 56.5%で ICP の上昇を防げたとしている。脳低温療法群の予後良好率が 34.3%であったが、ICP が 40mmHg を超えて脳低温療法を導入した群は予後良好率が 10.9%と低下している。また、脳低温療法を導入して ICP の制御が可能となった割合が外傷性脳出血/脳挫傷で 85%、硬膜下(外)血腫で 88.9%と良好であったのに対してびまん性脳腫脹の患者では全く制御できなかった。つまりびま

ん性脳腫脹（特に ICP が 40mmHg 以上の場合）に対しては脳低温療法の治療効果は低いと考えられる。

(3) Qiu ら は、開頭術を施行した患者のみを対象として脳低温療法の効果を検討すると、受傷後 72 時間の ICP が平温療法群では  $24.57 \pm 3.95$  mmHg であるのに対して脳低温療法群では  $22.51 \pm 2.44$  mmHg と有意に低下していた。また、受傷後 1 年の転帰良好率は平温療法群の 47.5% に対して脳低温療法群では 70.0% と有意に高かった。

(4) 同様の結果が NABIS:H II や BHYP0 でも示されている。NABIS:H II では、Diffuse brain injury 群では、予後不良率が平温療法群で 50%、脳低温療法群で 70% と有意差は認められていないが、Surgically removed haematomas 群では、予後不良率が平温療法群で 69% に対して脳低温療法群では 33% と有意差をもって低下している。日本における頭部外傷への脳低温療法に関する多施設無作為対照臨床研究 (BHYP0) においても同様の結果が出ている。つまり、evacuated mass lesion に対しては、脳低温療法は有効であるとする報告が散見されている。

(5) これらの結果を受けて、緊急開頭血腫除去術を必要とする頭部外傷患者 (TCDB 分類にて evacuated mass lesion) に対する脳低温療法の脳保護効果を検討する必要がある。さらには、脳保護効果の機序を解明しなければならない。基礎実験における急性硬膜下血腫モデルでは、減圧開頭によって虚血/再灌流障害を認め、脳低温療法によってこの虚血/再灌流障害を軽減できたとする報告もみられる。本研究においては、evacuated mass lesion を有する頭部外傷患者に対する脳低温療法の臨床効果を検討し、その機序として減圧術直後の虚血/再灌流障害が関与しているのかどうか検討する。

### 3. 研究の方法

(1) 対象は、2013 年 4 月 1 日から 2016 年 3

月 31 日の期間に山口大学医学部附属病院へ頭部単独外傷にて救急搬送され、頭蓋内血腫に対して緊急で開頭血腫除去術を施行された患者 13 例とした。搬入後は、外傷初期診療ガイドラインに沿って初期診療を行った。さらに重症頭部外傷治療・管理のガイドラインに従って、開頭血腫除去術が必要な患者に対して手術を行った。減圧開頭術を行う前に、脳低温療法群ならびに積極的平温療法群の 2 群に無作為に割付し、それぞれの目標温に従って脳温管理を開始した。積極的平温療法群は 36 ~ 37 で管理し、脳低温療法群は開頭血腫除去術の術前より冷却を開始し 32 ~ 34 を目標体温として最低 72 時間は継続した。全例に頭蓋内圧 (ICP) モニタリングを施行し、ICP が 20mmHg 以下であれば復温が可能とした。また、復温速度は 0.5 /日とし、復温中も ICP が 20mmHg を超えると復温をいったん中止あるいは再度冷却を行った。全例において、術後管理は重症頭部外傷治療・管理のガイドラインを遵守して行った。転帰の評価は退院時の Galasgow Outcome Scale (GOS) を用いて行った。

(2) 脳機能モニタリングとして末梢血の採血を行い、各種 biomarker の測定を行った。採血は、受傷直後 (手術前)、ICU 入室時 (手術直後)、第 1 病日 (受傷翌日)、第 3 病日、第 5 病日、第 7 病日、第 14 病日に、末梢動脈より行った。約 5ml の血液を採取し血清用採血管 (プレーン管) に移して、3000rpm、10 分間の遠心分離を行い上清 (血清) をマイクロチューブに移し替えた後、冷凍保存 (-80 ) した。後日、このサンプルを用いて、神経特異エノラーゼ (NSE) とトロポモジュリン (TM)、酸化ストレス値 (d-ROMs)、抗酸化力値 (BAP) を測定した。

### 4. 研究成果

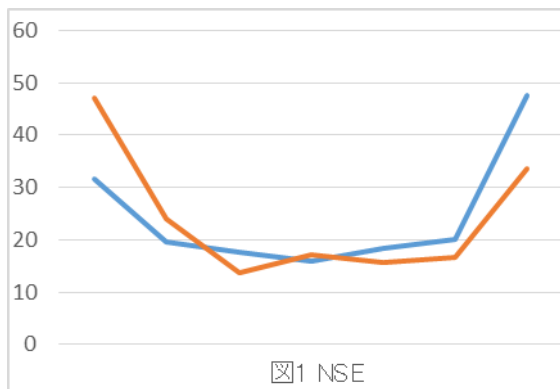
(1) 本研究においては 13 例の患者が対象となった。男性 9 例、女性 4 例であった。受傷

時の平均年齢は  $54.3 \pm 29.0$  歳、平均 GCS は  $8.7 \pm 2.6$  であった。体温管理は、5 例に脳低温療法が施行され、8 例に積極的平温療法が施行された。全例重症頭部外傷治療・管理のガイドラインが遵守され、ガイドラインからの逸脱や合併症などは認められなかった。退院時の Glasgow Outcome Scale (GOS) は、脳低温療法施行群は Good Recovery (GR) 2 例、Moderate disability (MD) 3 例であった。積極的平温療法群は、GR 3 例、MD 2 例、Severely disability (SD) 3 例であった。転帰良好率 (GR + MD) は、脳低温療法施行群 100%、積極的平温療法群は 62.5% で 2 群間に有意な差は認められなかった。

(2) 脳機能モニタリングの結果を示す。

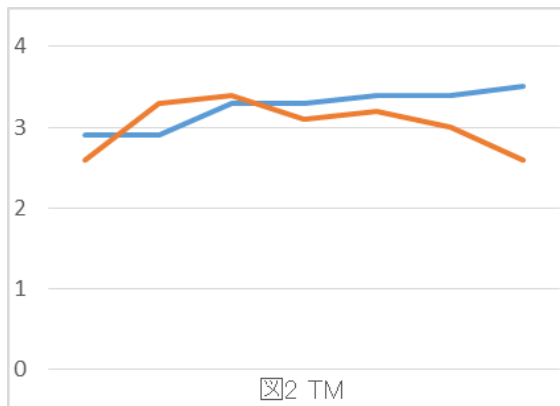
NSE (ng/ml) (図 1)

平温 : 31.7/19.7/17.7/15.9/18.3/20.1/47.7  
 低温 : 47.2/24.0/13.6/17.2/15.8/16.7/33.5  
 (術前/術直後/1 日目/3 日目/5 日目/7 日目/14 日目)



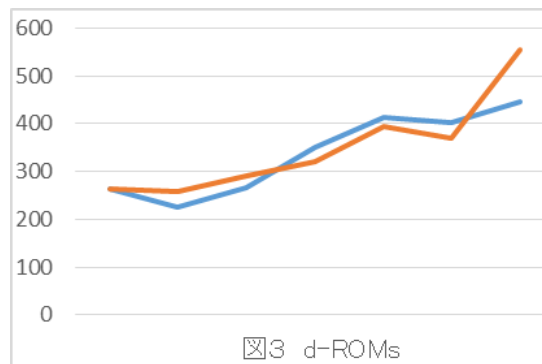
TM (FU/ml) (図 2)

平温 : 2.9/2.9/3.3/3.3/3.4/3.5  
 低温 : 2.6/3.3/3.4/3.1/3.2/3.0/2.6



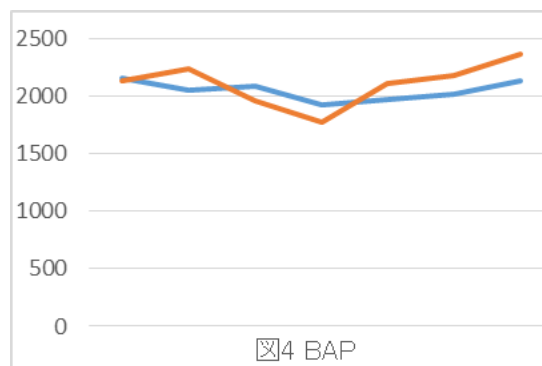
d-ROMs (図 3)

平温 : 263/226/267/350/414/403/446  
 低温 : 263/258/290/320/393/371/555



BAP (図 4)

平温 : 2163/2058/2086/1922/1975/2016/2139  
 低温 : 2135/2246/1966/1776/2113/2185/2371



(3) 本研究においては、緊急開頭血腫除去術を必要とする頭部外傷患者に対する脳低温療法の脳保護効果を示すことはできなかった。しかし、近年の頭部外傷症例の減少の影響にて十分な症例数を集めることができなかった。また、脳機能モニタリングの結果では減圧術直後の虚血/再灌流障害は認められなかった。今後の課題としては、多施設研究にて十分な症例数を確保することが必要である。また、緊急開頭血腫除去術を必要とする頭部外傷患者に対する脳低温療法の脳保護機序として、虚血/再灌流障害以外の考察も必要である。

<引用文献>

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

Clifton GL, Valadka A, Zygun D, et al.: Very early hypothermia induction in

patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): A randomized trial. *Lancet Neurol* 10: 131-139, 2011

Clifton GL, Coffey CS, Fourwinds S, et al.: Early induction of hypothermia for evacuated intracranial hematomas: a post hoc analysis of two clinical trials. *J Neurosurg* 27: Epub, 2012

Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, Oda J, Tanaka H, Hiraide A, Shimazu T: Selection of severely head injured patients for mild hypothermia therapy. *J Neurosurg* 89: 206-211, 1998.

Qiu W, Zhang Y, Sheng H, Zhang J, Wang W, Liu W, Chen K, Zhou J, Xu Z: Effects of therapeutic mild hypothermia on patients with severe traumatic brain injury after craniotomy. *J Crit Care* 22: 229-235, 2007.

Suehiro E, Koizumi H, Fujisawa H, Fujita M, Kaneko T, Oda Y, Yamashita S, Tsuruta R, Maekawa T, Suzuki M; Diverse effects of hypothermia therapy in patients with severe traumatic brain injury based on the CT classification of the Traumatic Coma Data Bank. *J Neurotrauma* 32: 353-358, 2015

Yokobori S, Gajavelli S, Mondello S, Mo-Seaney J, Bramlett H, Dietrich D, and Bullock R: Neuroprotective effect of preoperatively induced mild hypothermia as determined by biomarkers and histopathological estimation in a rat subdural hematoma decompression model laboratory investigation. *J Neurosurg* 118: 370-380, 2013

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

末廣栄一、鈴木倫保、頭部外傷に対する脳低温療法、日本医事新報、査読無、4788 巻、2016、58

末廣栄一、小泉博靖、井上貴雄、藤山雄一、篠山瑞也、出口誠、米田浩、石原秀行、野村貞宏、鈴木倫保、頭部外傷集中治療の実態、脳外誌、査読有、25 巻、2016、214 - 219  
DOI: 10.7887/jcns.25.214

Suehiro E, Koizumi H, Fujisawa H, Fujita M, Kaneko T, Oda Y, Yamashita S, Tsuruta R, Maekawa T, Suzuki M, Diverse effects of

hypothermia therapy in patients with severe traumatic brain injury based on the CT classification of the Traumatic Coma Data Bank, *J Neurotrauma*, 査読有、32 巻、2015、353 - 358

DOI: 10.1089/neu.2014.3584

Suehiro E, Koizumi H, Fujiyama Y, Suzuki M, Recent Advances and Future Directions of Hypothermia Therapy for Traumatic Brain Injury, *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 査読有、54 巻、2014、863 - 869

DOI: 10.2176/nmc.st.2014-0160

〔学会発表〕(計 6 件)

末廣栄一、野島順三、藤山雄一、小泉博靖、鈴木倫保、外傷性頭蓋内血腫除去術周術期における酸化ストレス度の測定、第 18 回日本脳低温療法学会、2015 年 7 月 10 日～2015 年 7 月 11 日、香川県高松市(アルファあなぶきホール)

末廣栄一、小泉博靖、藤山雄一、石原秀行、野村貞宏、鈴木倫保、重症頭部外傷患者に対する神経集中治療のエビデンス、第 28 回日本脳死・脳蘇生学会 総会学術集会、2015 年 7 月 4 日～2015 年 7 月 5 日、愛知県名古屋市(名鉄グランドホテル)

Suehiro E, Suzuki M, Neurocritical care based on Japanese guideline for management of TBI and clinical practices from the Japan Neurotrauma Data Bank, 1<sup>st</sup> Huashan Traumatic Brain Injury and Neurosurgery Critical Care Summit, 2015 年 6 月 7 日～2015 年 6 月 9 日、Shanghai (China)

末廣栄一、小泉博靖、藤山雄一、篠山瑞也、出口誠、米田浩、石原秀行、野村貞宏、鈴木倫保、頭部外傷集中治療の実態、第 35 回日本脳神経外科コンgres総会、2015 年 5 月 8 日～2015 年 5 月 10 日、神奈川県横浜市(パシフィコ横浜)

Suehiro E, Fujiyama Y, Koizumi H, Suzuki M, Future directions of hypothermia therapy for traumatic brain injury from clinical studies in Japan, The 11<sup>th</sup> Symposium of the International Neurotrauma Society, 2014 年 3 月 19 日～2014 年 3 月 23 日、Budapest (Hungary)

末廣栄一、藤山雄一、小泉博靖、鈴木倫保、Recent advances and future directions: suggestions from clinical studies, 日本脳神経外科学会第 72 回学術総会、2013 年 10 月 16 日～2013 年 10 月 18 日、神奈川県横浜市(パシフィコ横浜)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

末廣 栄一 (SUEHIRO, Eiichi)  
山口大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：10363110

### (2) 研究分担者

鶴田 良介 (TSURUTA, Ryouyuke)  
山口大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：30263768

小田 泰崇 (ODA, Yasutaka)  
山口大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号：40397998

小泉 博靖 (KOIZUMI, Hiroyasu)  
山口大学・医学部・特別医学研究員  
研究者番号：40423389

藤田 基 (FUJITA, Motoki)  
山口大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：50380001

鈴木 倫保 (SUZUKI, Michiyasu)  
山口大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：80196873

### (3) 連携研究者

なし