

令和元年6月4日現在

機関番号：32666
研究種目：基盤研究(B)（一般）
研究期間：2014～2018
課題番号：26293386
研究課題名（和文）虚血再灌流病態を伴う外傷性脳内血腫に対する術前急速導入脳低温療法の有効性の検討

研究課題名（英文）Preoperational early induced hypothermia therapy for traumatic intracranial hematoma with ischemic reperfusional pathology

研究代表者
横堀 将司（Shoji, Yokobori）

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70449271
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究により32例の患者が登録された。わが国からも9例を超える症例が登録され、現在6か月の転帰追跡が終了している。米国テキサス大学との連携のもと、研究は終了し、現在一次解析が進行している。特に、冷却による有害事象も登録され、今後、安全性についても検討を加えていく予定である。また、バイオマーカー用の患者検体もすでに米国に集約し、UCH-L1、GFAPについても測定を継続する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究は、頭部外傷の年齢の高齢化に伴い、患者登録のスピードが緩やかなものとなったが、一次解析に耐える症例数を確保し、現在解析を進めている。これにより、従来治療法に乏しかった頭部外傷治療において、新規治療の開発に貢献する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In this randomized controlled trial, totally 32 patients were enrolled. From Japan, 9 cases were registered in this study. All 32 cases were followed 6 months for the prognostic estimation. With the help of Texas University, now primary analysis is still ongoing. Especially, severe adverse effects will be also compared between hypothermia treated group and control group. Biomarker measurement of UCH-L1 and GFAP is also ongoing. We will publish these data after these analyses.

研究分野：脳外科 救急医学分野

キーワード：重症頭部外傷 脳低温療法 急性硬膜下血腫

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1) 我が国の頭部外傷データバンク(JNTDB)による報告では、人口高齢化に伴う患者年齢の上昇から、局所性脳損傷の割合が急増している。しかし依然、これら頭部外傷患者の周術期における神経保護治療には大きな進展がなく、これら患者転帰の劇的な改善は得られていない。

2) 従来より、多くの基礎研究、臨床研究で脳低温療法を神経保護治療に応用する試みがなされてきた。特に蘇生後脳症や新生児仮死などの虚血再灌流脳損傷において、ランダム化臨床試験(RCT)によりその有効性が証明され、現在では治療ガイドラインにスタンダードとして明記されている。一方、頭部外傷に対する脳低温療法の有効性も多くの RCT で検討されてきたが、頭部外傷の病態生理の多様性から、頭部外傷全体での有効性を証明することはできなかった。しかし、最近報告された大規模研究(NABIS:H II、BHYP0、JNTDB)のサブ解析結果では、特に開頭血腫除去術を必要とする局所性脳損傷患者群に対し術前より迅速に脳低温療法を導入することで、患者転帰を改善しうる可能性が示された。これら解析に共通する病態は虚血再灌流損傷であり、すなわち虚血再灌流病態をもつ患者に減圧術前より脳低温療法を導入することで、蘇生後脳症や新生児仮死同様、再灌流後の神経損傷を軽減し患者転帰を改善する可能性が示された。

3) 本研究の主任研究者である横堀は、ラット急性硬膜下血腫-減圧開頭術モデルを作成し、神経およびグリア細胞損傷の程度をバイオマーカー(UCH-L1、GFAP)及び組織学的評価にて検討した。これにより開頭術前に急速に導入する脳低温療法が減圧術後再灌流による神経損傷およびグリア細胞障害を有意に減ずることを実験的に証明した。

4) 上記臨床研究のサブ解析、および我々の基礎研究の結果から、虚血再灌流病態にターゲットを絞った脳低温療法が、局所性脳内血腫患者の包括的な治療戦略確立に有効である可能性が示された。これを受け、冷却法、冷却期間等のプロトコルが米国施設(マイアミ大学、テキサス大学、ピッツバーグ大学)と我々の研究グループにて検討され、本研究の計画に至っている。

5) さらに本研究では、近年開発され、我が国でも普及が見込まれる血管内冷却法(Intravascular Cooling: IVC法)を急速導入脳低温療法の開始・維持に用いる。IVC法は従来の体表冷却に比して迅速に脳低温を導入しうる方法として、欧米で広く普及しつつあるが、頭部外傷においてIVC法の有効性を検討したRCTは世界的にも存在しない。本研究の結果から、局所頭部外傷患者におけるIVC法の有効性の真否が明確になると期待される。

2. 研究の目的

本研究は、血管内冷却法(IVC法)を用い、脳虚血再灌流損傷を主病態とする外傷性脳内血腫の減圧開頭血腫除去術施行患者に対し、日米15施設で共同作成したプロトコルのもと、手術前より急速に脳低温療法を導入する。この急速導入脳低温療法が患者転帰改善効果、神経保護効果を示すか明確にする多施設無作為臨床研究である。

3. 研究の方法

【具体的な研究方法】

研究期間: 5年間(前1年間の準備、後1年間の患者追跡・データ解析期間を含む。本試験3年)

研究施設・対象患者: 研究参加施設に搬入された頭部外傷の患者かつ重症例のうち、受傷後6時間以内に搬入された開頭術を必要とする局所性脳損傷患者

患者選択基準:

頭部CTにて外傷性脳内出血が明らかとなり、開頭手術が必要とされる重症頭部外傷患者(GCS8点以下:手術適応は現治療ガイドラインに準ずる)

非穿通性頭部外傷患者

GCS Motor Score 5以下(従命不能患者)

推定年齢あるいは実年齢 15歳-70歳

必要症例数: 120例。以前の臨床研究を参考にしたパワーアナリシスに準じる(120例の症例数で各群の転記良好割合が各々0.33、0.60の場合、有意水準0.05、two-sided Fisher's exact testで評価した際、検出力は81.4%となる。

割り付けと体温管理: 適応基準を満たした症例を以下の二群にランダムに割り付ける。割り付けは、WEB版のEDCシステムを用い、統計担当者とは独立したデータセンターの登録担当者が管理する。割り付け後冷却カテーテル(Quattro及びCoolline, Thermoguard XP, Zoll Co. USA)を挿入し、各治療群において手術時(硬膜切開前までに)目標温度に達するようにする。

・脳低温療法群: 開頭血腫除去術の術前よりIVC法による冷却を開始。硬膜切開し減圧した時点で35℃を達成したうえ、さらに冷却を進め、ICU入室後から 33 ± 0.5 ℃で管理する。48時間脳低温を維持し、その後ICPを確認しつつ 0.25 ℃/hのスピードで復温。

・積極的平温療法群: IVH法を用い手術前よりICU管理まで積極的に 37 ± 0.5 ℃に維持する。

ICUでの積極的体温管理ののち、7日間でIVC法を終了する。

4. 研究成果

本研究により32例の患者が登録された。わが国からも9例を超える症例が登録され、現在6か月の転帰追跡が終了している。米国テキサス大学との連携のもと、研究は終了し、現在一次解析が進行している。特に、冷却による有害事象も登録され、今後、安全性についても検討を加えていく予定である。また、バイオマーカー用の患者検体もすでに米国に集約し、UCH-L1、GFAPについても測定を継続する予定である。

5 . 主な発表論文等

1. Lyden P, Paul J, Yokobori S, Cuschieri J. Unique Uses of Cooling Strategies. Ther Hypothermia Temp Manag. 2018 Sep;8(3):126-130. doi: 10.1089/ther.2018.29047.pjl. Epub 2018 Aug 10.
2. Lundbye J, Greer DM, Polderman KH, Yokobori S. Temperature Management in Neurological and Neurosurgical Intensive Care Unit. Ther Hypothermia Temp Manag. 2018 Jun;8(2):66-69.
3. Yokobori S, Yokota H. Targeted temperature management in traumatic brain injury. J Intensive Care. 2016 27-Apr doi: 10.1186/s40560-016-0137-4
4. Povlishock J, Yokobori S, Kuroda Y, Polderman K. Cooling Strategies Targeting Trauma. Ther Hypothermia Temp Manag. 2014 Mar 1;4(1):3-7.
5. Shoji Yokobori Invited HOPES Trial: The randomized multicenter controlled trial for preoperative early-induced hypothermia and its scientific rationale 2nd Kaohsiung Therapeutic Hypothermia Forum 2018
6. Shoji Yokobori Development in Therapeutic Hypothermia The 6th Forum on Advanced Technology of Emergency and Critical Care Medicine, Sep 5 2018, Beijing China
7. Shoji Yokobori HOPES Trial: The randomized multicenter controlled trial for preoperative early-induced hypothermia and its scientific rationale Taiwan Neurotrauma Society Annual Meeting Sep 9 2018, Taipei, Taiwan.
8. Shoji Yokobori Heat Stroke: How do we cool it? Taiwan Neurotrauma Society Annual Meeting Sep 9 2018, Taipei, Taiwan.
9. Shoji Yokobori Benefit of surface cooling or intravascular cooling in TTM, International Conference, Neurological and Neurosurgical Critical Care 2018, March 31, Seoul, Korea
10. Shoji Yokobori. HOPES Trial: The randomized multicenter controlled trial for preoperative early-induced hypothermia for TBI. 8th annual Therapeutic Hypothermia and Temperature Management: Current and Future Directions March 15-16 Miami FL USA. 2018

〔雑誌論文〕(計 4 件)

〔学会発表〕(計 6 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：増野智彦
ローマ字氏名：Tomohiko Masuno
所属研究機関名：日本医科大学
部局名：医学部
職名：講師
研究者番号（8桁）：00318528

研究分担者氏名：末廣栄一
ローマ字氏名：Eiichi Suehiro
所属研究機関名：山口大学
部局名：医学部
職名：講師
研究者番号（8桁）：10363110

研究分担者氏名：河井信行
ローマ字氏名：Nobuyuki Kawai
所属研究機関名：香川大学
部局名：医学部
職名：准教授
研究者番号（8桁）：40294756

研究分担者氏名：小田泰崇
ローマ字氏名：Yasutaka Oda
所属研究機関名：山口大学
部局名：医学部
職名：准教授
研究者番号（8桁）：40397998

研究分担者氏名：田中佐智子
ローマ字氏名：Sachiko Tanaka
所属研究機関名：滋賀医科大学
部局名：医学部
職名：准教授
研究者番号（8桁）：50453824

研究分担者氏名：黒田泰弘
ローマ字氏名：Yasuhiro Kuroda
所属研究機関名：香川大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号（8桁）：80234615

(2)研究協力者

ローマ字氏名：Ross Bullock

ローマ字氏名：Shyam Gajavelli

ローマ字氏名：Dong Kim

ローマ字氏名：David Okonkwo

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。