頭部外傷に対する低体温療法の適応と限界

末 廣 栄 一^{*1,*2} 藤 澤 博 亮^{*2} 小 泉 博 靖^{*2} 米 田 浩^{*2}
 石 原 秀 行^{*2} 野 村 貞 宏^{*2} 藤 井 正 美^{*2} 鈴 木 倫 保^{*2}

Application and Limitations of Hypothermia Therapy for Traumatic Brain Injury

by

Eiichi Suehiro, M.D.^{*1,*2}, Hirosuke Fujisawa, M.D.^{*2}, Hiroyasu Koizumi, M.D.^{*2},
 Hiroshi Yoneda, M.D.^{*2}, Hideyuki Ishihara, M.D.^{*2}, Sadahiro Nomura, M.D.^{*2}, Masami Fujii, M.D.^{*2},
 and Michiyasu Suzuki, M.D.^{*2}

from

^{*1}Department of Neurosurgery, Kenwakai Ohtemachi Hospital

^{*2}Department of Neurosurgery, Yamaguchi University School of Medicine

No treatment method for severe traumatic brain injury (TBI) has proven effective to replace hypothermia therapy, emphasizing the major role of this therapy for patients with TBI. To improve the effectiveness of hypothermia therapy, earlier hypothermia induction is necessary, and management of brain temperature should be based on individual pathophysiology through neuromonitoring during the maintenance and rewarming periods of this therapy. Recently, the protective effects of hypothermia therapy have been confirmed for patients with severe TBI after craniotomy. The outcome of TBI patients with hypothermia therapy is expected to improve with the use of the brain temperature management method and selection of appropriate pathophysiology.

(Received July 1, 2011; accepted August 8, 2011)

Key words : traumatic brain injury, hypothermia, neuromonitoring, brain temperature

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 20 : 873-879, 2011

はじめに

頭部外傷後早期には、血腫などの占拠性病変のみならず、呼吸・循環障害など全身性要素による脳血流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¹⁾²⁸⁾。頭部外傷治療の主な目的は、この二次性脳損傷をできるだけ抑制し、頭部外傷患者の転帰改善につなげることである。しかし、近年の本邦における傾向としては、一次性脳損傷が大きい重症例に対して治療成績も良好とは言えないため、二次性脳損傷に対する治療法の

選択やゴールを熟慮せず容易に治療を断念してしまう傾向がある。低体温療法の目的は、まさにこの二次性脳損傷を抑制することに他ならない。

本法の歴史を振り返ると、1993年に頭部外傷に対する脳保護効果に関する臨床研究が相次いで報告されて⁶⁾²⁵⁾³⁷⁾世界的に注目を浴びたが、2001年には多施設無作為対照臨床研究(NABIS:H)において有意な効果が認められず²⁷⁾、現在は積極的に起用される治療法とはいえない。しかし、その後も重症頭部外傷治療において低体温療法に代わる有効な治療法は出現せず、手詰まり感

^{*1}健和会大手町病院脳神経外科／〒803-8543 北九州市小倉北区大手町 15-1〔連絡先：末廣栄一〕

Address reprint requests to: Eiichi Suehiro, M.D., Department of Neurosurgery, Kenwakai Ohtemachi Hospital, 15-1 Ohte-machi, Kokurakita-ku, Kitakyushu-shi, Fukuoka 803-8543, Japan

^{*2}山口大学医学部脳神経外科

が強いのが現状である。そのためわれわれは、重症頭部外傷の治療成績を改善させるべく、低体温療法の適応や管理方法を試行錯誤している。本稿では、低体温療法の歴史的背景を振り返りながら基礎研究・臨床研究を review し、低体温療法の適応や管理法についての現状と今後の展望について考察する。

低体温療法の歴史的背景

低体温療法の歴史は、ギリシア時代に Hippocrates が皮膚切開の前に局所表面冷却を行い麻酔として使用したのが始めとされている¹²⁾。また、1938 年には Temple Fay (1895-1963)¹¹⁾が初めて全身冷却という手法で悪性腫瘍の増悪の抑制と除痛を目的に低体温療法を行った。第二次世界大戦後、心臓手術の分野で低体温の導入が模索されるようになり、この頃から低体温と脳損傷の関係について論議されるようになった。1956 年、イヌの中大脳動脈結紮モデルを用いて、25°C以下にて脳梗塞巣の体積が有意に減少することを示した³⁵⁾のが、低体温療法の脳保護効果についての初めての報告と思われる。1960～1970 年代にかけて、凍った川や池に溺水した後の蘇生例において転帰良好例が報告され²³⁾⁴⁰⁾、低体温の脳保護作用が次第に注目されるようになった。しかし、現在ほど全身管理の技術や知識が豊富でない当時は、循環障害や感染症など臨床的な合併症が前面に立ち、いったんは低体温療法は影を潜めてしまった。その後 1987 年には、32°C の軽微低体温療法によって脳虚血モデルでの脳保護効果を示す報告があり²⁾、全身合併症を最小限にとどめる管理が可能な体温であったことから、低体温療法が再び注目を集めるターニングポイントとなった。同時期、重症急性硬膜下血腫の偶発的低体温例における転帰良好例が報告され⁴²⁾、頭部外傷でも低体温療法が注目されるようになった。1991 年には、実験的頭部外傷モデルにて低体温療法の脳保護効果が報告され⁵⁾、世界各国に頭部外傷に対する低体温療法の臨床的応用が広がることとなった。1993 年には米国ならびに日本から相次いで、頭部外傷に対する低体温療法の良好な結果を示した臨床研究が報告されて⁶⁾²⁵⁾³⁷⁾脚光を浴びた。以降、頭部外傷に対する低体温療法に関して、基礎的ならびに臨床的研究が数多く報告された⁴⁾⁷⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾²²⁾²⁴⁾²⁷⁾³²⁾⁴¹⁾⁴⁵⁾⁵⁰⁾。低体温療法の作用機序として、グルタミン酸放出の抑制のみならず、さまざまな機序が報告された。いずれの作用機序も受傷後早期から低体温療法の導入が必要とされるものである。受傷後治療導入が遅れた例でも、低体温時間の延長や緩やかな復温にて脳保護効果を拡大する報

告⁴⁾¹³⁾¹⁴⁾²⁶⁾⁴³⁾もみられ、以後の臨床応用に大きなヒントを与えている。その後、低体温療法の頭部外傷治療における evidence を求めて大規模臨床研究が 1994 年から開始された。良好な結果が期待されたが、2001 年の Clifton ら⁷⁾の報告では、頭部外傷に対して低体温療法の有効性が認められず、再び衰退の一途をたどることとなった。

低体温療法の作用機序と合併症

低体温療法の作用機序には、多くの二次性脳損傷抑制に関与した機序が含まれる。グルタミン酸放出の抑制³⁾やカルシウム依存性カスケード反応の抑制²⁹⁾、脳代謝の抑制⁵²⁾、活性酸素や NO 産生の抑制¹⁸⁾¹⁹⁾、アポトーシスの抑制⁵¹⁾、血液脳関門破綻の抑制⁴¹⁾などが報告されている。重症頭部外傷治療に低体温療法を導入する際は、これらの機序を念頭に置いて適切な管理を行う必要がある。

また、低体温療法の導入による多くの合併症が報告されている。感染症（免疫能低下）や電解質異常（低カリウム血症）、血小板減少などの他に、体温低下に伴い不整脈の出現や心拍出量の低下、それに伴う代謝性アシドーシスなど、循環器領域に関連した合併症も多い。さらには、肝機能障害や腎機能障害、消化管機能障害、高血糖などである。冷却温度が低いほど、維持時間が長いほど合併症の頻度は高いとされている。Tokutomi ら⁴⁸⁾は、33°Cと 35°Cの低体温療法を比較し、35°Cでは合併症の発現率が有意に減少し、低体温療法による効果は 33°Cと変わらないと報告した。それ以降、低体温療法では 34°Cあるいは 35°Cで管理する施設が多い。この温度であれば、肺理学療法や口腔ケアなどの肺炎予防策と嚴重な全身管理を行えば、深刻な合併症に陥ることは少ない。

低体温療法の脳温管理

① 導入時間

低体温療法への導入時間は、より早期が望まれる。低体温療法の作用機序は、当初損傷により誘発されるグルタミン酸放出の抑制が主であると考えられ、受傷前からの pre-treatment でのみ効果を有すると考えられていた。しかし、受傷後からの post-treatment でも脳保護効果が認められるようになった⁴⁾⁵⁾¹⁰⁾²⁴⁾ため臨床応用へと発展した。しかし、大多数の実験モデルでは、受傷直後あるいは受傷後 10 分程度にて低体温療法が導入されており、この点で実験モデルと臨床応用との間に乖離がある。臨床的には Clifton ら⁷⁾による NABIS: H において、

低体温療法は有意な脳保護効果を認めることができなかった。彼らはその二次解析の中で、低体温の導入時期の観点から搬入時に偶発的低体温であった患者群に注目した⁸⁾。45歳以下の搬入時から偶発的低体温であった患者群においては、平温療法群での予後不良率が76%であったのに対し、低体温療法群では52%と有意に低下していた⁸⁾。つまり、早期の導入こそが低体温療法の脳保護効果を引き出す要素であると考えた。このデータを根拠に、Clifton ら⁹⁾は2005年より新しい臨床研究を開始した(NABIS: HII)。患者の選択基準を16~45歳の若年者とし、受傷後2.5時間以内に臨床研究登録可能な症例とした⁹⁾。その結果、平均4.4時間で33°Cまで冷却完了が成されていた⁹⁾。しかし、最終的な転帰では、平温療法群で予後不良率が56%、低体温療法群で60%と有意な脳保護効果を認めることができなかった⁹⁾。基礎研究では、低体温療法の脳保護効果に関して多くの肯定的データが報告されているのに対して、臨床研究でevidenceが得られないのは、受傷後超早期の低体温導入が困難である可能性がある。現在の臨床現場ではNABIS: HIIで示された受傷後4時間前後の低体温療法への導入が限界値ではないかと考えられる。日本では病院前救急診療として、早期医療介入による救命率の向上と転帰改善を目的として、ドクターヘリの運行が開始された。2010年10月現在、19道府県23カ所に配置され²¹⁾、さらなる運行規模の拡大をみせている。重症頭部外傷患者においても、頭部外傷の二次性脳損傷の要因である低酸素血症や低血圧へ早期に対応し、転帰良好例が有意に多いと報告されている³⁶⁾。今後、このような病院前救急医療の改善により、治療開始時間の短縮と早期の低体温療法への導入が期待される。

② 維持時間

実験的頭部外傷モデルで低体温療法の有効性を示した報告では、その維持時間は1時間であった⁵⁾。その後の報告では、低体温療法の維持時間は3~6時間と長期化してきた⁴⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾³²⁾⁴²⁾⁴⁹⁾。これは、低体温維持時間の長い条件が脳保護効果に優れていた解析結果のためと思われる。臨床的には、それまで低体温療法の維持時間は、多くの報告で24時間あるいは48時間であった⁷⁾²⁷⁾。しかし、Jiang ら¹⁶⁾は最大で14日間のlong-term hypothermiaを施行し、良好な治療成績を報告した。受傷後1年時の予後良好率は、平温療法群27.27%に対して低体温療法群では46.51%まで有意に改善した¹⁶⁾。また彼らは、低体温療法の維持時間が2日間のshort-term hypothermiaと5日間のlong-term hypothermiaの受傷後6カ月

時の転帰を比較し¹⁷⁾、予後良好群はshort-term hypothermiaで29.0%に対してlong-term hypothermiaでは43.5%と有意な改善を報告した¹⁷⁾。これらより、低体温療法は長時間低体温を維持するほど脳保護効果は期待できると思われるが、合併症の増加が危惧される。脳保護効果と合併症抑制をにらんだ適正な維持時間が最重要課題であり、頭蓋内圧(ICP)センサーなどの頭蓋内環境のモニタリングが必須である。Cochrane reviewでは、成人の頭部外傷に対する低体温療法の8つの大規模臨床研究が検討されている⁴⁶⁾。モニタリングなしでプロトコルどおりに1~2日低体温療法を実施し、そのまま復温を開始した臨床研究は3つ、ICPをモニタリングして正常化された後に復温し、結果的に3~5日間の低体温療法となった臨床研究が5つあった。このreview中、低体温療法の有効性は前者では皆無であったが、後者5つ中4つで改善が示された⁹⁾。また、Murakami ら³⁰⁾は、搬入時Glasgow Coma Scale (GCS) 3で両側瞳孔散大した最重症例に対して、ICPモニタリング下にICPが正常化する28日後まで低体温療法を継続し、会話や歩行可能なまでに改善した例を報告している。すなわち、低体温療法の維持時間には至適時間はなく、モニタリング下に個々の症例の病態に応じて個別化されるべきである。現時点ではICPのモニタリングが適当かと思われるが、今後さまざまなモニタリング下で検討する余地がある。また、維持時間が長期化する場合、合併症の低減がもう一つの課題となる。

③ 復温

1997年のMarion ら²⁷⁾の臨床研究において、入院時偶発的低体温であった患者群中平温療法群に割り付けられた患者群の転帰不良は66%と高率であった(2001年のClifton らの臨床研究では同じ条件にて52%)⁷⁾。本研究では偶発的低体温例に対して積極的に復温したことが理由の1つとして考察されている⁷⁾。この考察をきっかけに低体温療法の復温法が重要視されるようになった。その後、実験的頭部外傷モデルにおいても、急速な復温により脳損傷や微小脳循環を増悪させるデータが示された³³⁾⁴³⁾⁴⁴⁾。また、臨床的にも入院時偶発的低体温であった頭部外傷患者についての復温は慎重に行うべきである、あるいは急速な復温によって転帰を増悪させるとの報告が相次いだ²⁰⁾⁴⁷⁾。その機序として、復温中の脳血流と脳代謝の不均衡や脳血管反応性の傷害による微小脳循環障害が基礎実験では認められている³¹⁾⁴⁴⁾。臨床的にも復温中にhyperemia, 続いて急性脳腫脹を認めた報告がある¹⁵⁾。つまり復温中は脳循環代謝が不安定であり、こ

Fig. 1 Graph showing changes in neuromonitoring of our case during hypothermia therapy. The rapid rises of intracranial pressure (ICP) following the rises of jugular venous oxygen saturation (SjO_2) happened twice during rewarming period of hypothermia therapy (arrow).

のステージでも頭蓋内環境のモニタリングが重要である。われわれの施設では、低体温療法導入から復温が完了するまで、全例で ICP ならびに内頸静脈球酸素飽和度 (SjO_2) をモニターしている。61 歳女性の低体温療法導入から復温完了までのチャートを示す (Fig. 1)。34°C で 72 時間の低体温療法を施行し、0.5°C/日の割合でゆっくりと復温した。しかし、復温中に SjO_2 が上昇し、続いて ICP が上昇する現象が 2 回発生した。その際、復温をいったん中止する、あるいは 0.5°C 脳温を下げることで、ICP は正常範囲へ戻り復温を再開することができた。緩徐な復温は転帰改善のために重要な要素であるが、盲目的に行うのではなく、モニタリング下に脳循環代謝を同時に把握することが必須である。

頭部外傷の病態別にみた低体温療法の適応

頭部外傷に対する低体温療法の適応基準は、多くの臨床研究で GCS score 8 以下の重症頭部外傷となっている。しかし、重症頭部外傷の病態は多様で、ICP 亢進の有無、びまん性軸索損傷、急性硬膜下血腫、脳挫傷など、さまざまな病態が含まれる。低体温療法の導入は、それぞれの病態に対して異なった治療効果がある。そのため評価の際には、その多様な群を一括して行うことは困難であり、病態別に解析する必要がある。Shiozaki ら³⁸⁾によれば、ICP 亢進を伴う重症頭部外傷に対して低体温療法を導入し、外傷性脳出血/脳挫傷では 85%、硬膜下(外)血腫では 88.9%の症例で ICP の制御が可能であった。し

かし、びまん性脳腫脹の症例では全例で ICP の制御が不可能であった³⁸⁾。また、逆に ICP 亢進を伴わない重症頭部外傷については、低体温療法の治療効果を認めることができなかった³⁹⁾。

近年急性硬膜下血腫や脳挫傷など、開頭術を要する頭部外傷に対し、低体温療法が注目されている。Qiu ら³⁴⁾の開頭術施行例の検討において、受傷後 72 時間後の ICP が平温療法群では 24.57 ± 3.95 mmHg であるのに対して、低体温療法群では 22.51 ± 2.44 mmHg と有意に低下していた。また、受傷後 1 年時の転帰良好率は、平温療法群の 47.5% に対して、低体温療法群では 70.0% と有意に高かった³⁴⁾。同様の結果が NABIS: H II でも示されている⁹⁾。Diffuse brain injury 群では、予後不良率が平温療法群で 50%、低体温療法群で 70% と有意差は認められていないが、surgically removed haematoma 群では、予後不良率が平温療法群で 69% に対して低体温療法群では 33% と、有意差をもって低下している⁹⁾。日本における頭部外傷への低体温療法に関する多施設無作為対照臨床研究 (BHYPPO) においても、同様の結果が示されているようである (personal communication)。これらの患者は、開頭時にはすでに低体温療法が導入されているため、減圧時に発生する反応 (再灌流によるフリーラジカルの発生など) が高率に抑制されるのではないかと推測される。今後 focal injury における低体温療法の有効性に関する作用機序についての検討が必要である。

おわりに

本稿では、頭部外傷に対する低体温療法の管理法や適応症例について review した。これまで、頭部外傷に対する低体温療法に関して、数多くの基礎的・臨床的研究が報告されているが、頭部外傷ではさまざまな病態が存在するため、実際に臨床応用する際には基礎的研究の病態とは異なる条件となることが多い。そのため、各施設が低体温療法の温度管理法をそれぞれ工夫している。結果的に各施設間で低体温療法の温度管理法や治療成績に差が生じている。この問題を解消するためには、モニタリングを指標とした個々の症例の病態に対応した脳温管理が必要と考える。そのためには、最適なモニタリングと目標値の設定などを、さらに検証し標準的な脳温管理法を確立することが必要である。

昨今、頭部外傷の病態別に治療効果が異なっていることが明らかになってきた。今後も臨床研究を通して頭部外傷の病態別治療成績を継続評価し、適応症例の詳細を解明していかなければならない。

文 献

- 1) Bouma GJ, Muizelaar JP, Choi SC, Newlon PG, Young HF: Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: The elusive role of ischemia. *J Neurosurg* **75**: 685-693, 1991.
- 2) Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Valdés I, Scheinberg P, Ginsberg MD: Small differences in intras ischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab* **7**: 729-738, 1987.
- 3) Busto R, Globus MY, Dietrich WD, Martinez E, Valdés I, Ginsberg MD: Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* **20**: 904-910, 1989.
- 4) Clark RS, Kochanek PM, Marion DW, Schiding JK, White M, Palmer AM, DeKosky ST: Mild posttraumatic hypothermia reduces mortality after severe controlled cortical impact in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* **16**: 253-261, 1996.
- 5) Clifton GL, Jiang JY, Lyeth BG, Jenkins LW, Hamm RJ, Hayes RL: Marked protection by moderate hypothermia after experimental traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* **11**: 114-121, 1991.
- 6) Clifton GL, Allen S, Barrodale P, Plenger P, Berry J, Koch S, Fletcher J, Hayes RL, Choi SC: A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. *J Neurotrauma* **10**: 263-271, 1993.
- 7) Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR Jr, Muizelaar JP, Wagner FC Jr, Marion DW, Luerssen TG, Chesnut RM, Schwartz M: Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* **344**: 556-563, 2001.
- 8) Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR Jr, Muizelaar JP, Marion DW, Luerssen TG: Hypothermia on admission in patients with severe brain injury. *J Neurotrauma* **19**: 293-301, 2002.
- 9) Clifton GL, Valadka A, Zygun D, Coffey CS, Drever P, Fourwinds S, Janis LS, Wilde E, Taylor P, Harshman K, Conley A, Puccio A, Levin HS, McCauley SR, Bucholz RD, Smith KR, Schmidt JH, Scott JN, Yonas H, Okonkwo DO: 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.
- 10) Dietrich WD, Alonso O, Busto R, Globus MY, Ginsberg MD: Post-traumatic brain hypothermia reduces histopathological damage following concussive brain injury in the rat. *Acta Neuropathol* **87**: 250-258, 1994.
- 11) Fay T: Early experiences with local and generalized refrigeration of the human brain. *J Neurosurg* **16**: 239-260, 1959.
- 12) Furnas DW: Annals of history. Topical refrigeration and frost anesthesia. *Anesthesiology* **26**: 344-347, 1965.
- 13) Globus MY, Alonso O, Dietrich WD, Busto R, Ginsberg MD: Glutamate release and free radical production following brain injury: Effects of posttraumatic hypothermia. *J Neurochem* **65**: 1704-1711, 1995.
- 14) Goss JR, Styren SD, Miller PD, Kochanek PM, Palmer AM, Marion DW, DeKosky ST: Hypothermia attenuates the normal increase in interleukin 1 beta RNA and nerve growth factor following traumatic brain injury in the rat. *J Neurotrauma* **12**: 159-167, 1995.
- 15) Iida K, Kurisu K, Arita K, Ohtani M: Hyperemia prior to acute brain swelling during rewarming of patients who have been treated with moderate hypothermia for severe head injuries. *J Neurosurg* **98**: 793-799, 2003.
- 16) Jiang J, Yu M, Zhu C: Effect of long-term mild hypothermia therapy in patients with severe traumatic brain injury: 1-year follow-up review of 87 cases. *J Neurosurg* **93**: 546-549, 2000.
- 17) Jiang JY, Xu W, Li WP, Gao GY, Bao YH, Liang YM, Luo QZ: Effect of long-term mild hypothermia or short-term mild hypothermia on outcome of patients with severe traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* **26**: 771-776, 2006.
- 18) Kader A, Frazzini VI, Baker CJ, Solomon RA, Trifiletti RR: Effect of mild hypothermia on nitric oxide synthesis during focal cerebral ischemia. *Neurosurgery* **35**: 272-277, 1994.
- 19) Kil HY, Zhang J, Piantadosi CA: Brain temperature alters hydroxyl radical production during cerebral ischemia/reperfusion in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* **16**: 100-106, 1996.
- 20) Kinoshita K, Utagawa A, Ebihara T, Furukawa M, Sakurai A, Noda A, Moriya T, Tanjoh K: Rewarming following accidental hypothermia in patients with acute subdural hematoma: case report. *Acta Neurochir Suppl* **96**: 44-47, 2006.
- 21) 小林誠人: 頭部外傷を含む外傷におけるドクターカー、ドクターヘリの有用性. 救急医学 **34**: 1741-1743, 2010.
- 22) Koizumi H, Povlishock JT: Posttraumatic hypothermia in the treatment of axonal damage in an animal model of traumatic axonal injury. *J Neurosurg* **89**: 303-309, 1998.
- 23) Kvittingen TD, Naess A: Recovery from drowning in fresh water. *Br Med J* **1**: 1315-1317, 1963.

- 24) Lyeth BG, Jiang JY, Liu S: Behavioral protection by moderate hypothermia initiated after experimental traumatic brain injury. *J Neurotrauma* **10**: 57-64, 1993.
- 25) Marion DW, Obrist WD, Carlier PM, Penrod LE, Darby JM: The use of moderate therapeutic hypothermia for patients with severe head injuries: A preliminary report. *J Neurosurg* **79**: 354-362, 1993.
- 26) Marion DW, White MJ: Treatment of experimental brain injury with moderate hypothermia and 21-aminosteroids. *J Neurotrauma* **13**: 139-147, 1996.
- 27) Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, Obrist WD, Kochanek PM, Palmer AM, Wisniewski SR, DeKosky ST: Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* **336**: 540-546, 1997.
- 28) Maxwell WL, Irvine A, Adams JH, Graham DI, Gennarelli TA: Response of cerebral microvasculature to brain injury. *J Pathol* **155**: 327-335, 1988.
- 29) Mitani A, Kadoya F, Kataoka K: Temperature dependence of hypoxia-induced calcium accumulation in gerbil hippocampal slices. *Brain Res* **562**: 159-163, 1991.
- 30) Murakami M, Tsukahara T, Ishikura H, Hatano T, Nakakuki T, Ogino E, Aoyama T: Successful use of prolonged mild hypothermia in a patient with severe head injury and diffuse brain swelling. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **47**: 116-120, 2007.
- 31) Nakamura T, Miyamoto O, Yamagami S, Hayashida Y, Itano T, Nagao S: Influence of rewarming conditions after hypothermia in gerbils with transient forebrain ischemia. *J Neurosurg* **91**: 114-120, 1999.
- 32) Palmer AM, Marion DW, Botscheller ML, Redd EE: Therapeutic hypothermia is cytoprotective without attenuating the traumatic brain injury-induced elevations in interstitial concentrations of aspartate and glutamate. *J Neurotrauma* **10**: 363-372, 1993.
- 33) Povlishock JT, Wei EP: Posthypothermic rewarming considerations following traumatic brain injury. *J Neurotrauma* **26**: 333-340, 2009.
- 34) 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.
- 35) Rosomoff HL: Hypothermia and cerebral vascular lesions. I. Experimental interruption of the middle cerebral artery during hypothermia. *J Neurosurg* **13**: 332-343, 1956.
- 36) 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. *日救急医学会誌* **17**: 219-226, 2006.
- 37) Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, Yoshida H, Iwai A, Yoshioka T, Sugimoto T: Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J Neurosurg* **79**: 363-368, 1993.
- 38) 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.
- 39) Shiozaki T, Kato A, Taneda M, Hayakata T, Hashiguchi N, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H: Little benefit from mild hypothermia therapy for severely head injured patients with low intracranial pressure. *J Neurosurg* **91**: 185-191, 1999.
- 40) Siebke H, Rod T, Breivik H, Link B: Survival after 40 minutes: submersion without cerebral sequelae. *Lancet* **1**: 1275-1277, 1975.
- 41) Smith SL, Hall ED: Mild pre- and posttraumatic hypothermia attenuates blood-brain barrier damage following controlled cortical impact injury in the rat. *J Neurotrauma* **13**: 1-9, 1996.
- 42) Strachan RD, Whittle IR, Miller JD: Hypothermia and severe head injury. *Brain Inj* **3**: 51-55, 1989.
- 43) Suehiro E, Povlishock JT: Exacerbation of traumatically induced axonal injury by rapid posthypothermic rewarming and attenuation of axonal change by cyclosporine A. *J Neurosurg* **94**: 493-498, 2001.
- 44) Suehiro E, Ueda Y, Wei EP, Kontos HA, Povlishock JT: Posttraumatic hypothermia followed by slow rewarming protects the cerebral microcirculation. *J Neurotrauma* **20**: 381-390, 2003.
- 45) Suehiro E, Fujisawa H, Akimura T, Ishihara H, Kajiwarra K, Kato S, Fujii M, Yamashita S, Maekawa T, Suzuki M: Increased matrix metalloproteinase-9 in blood in association with activation of interleukin-6 after traumatic brain injury: Influence of hypothermic therapy. *J Neurotrauma* **21**: 1706-1711, 2004.
- 46) Sydenham E, Roberts I, Alderson P: Hypothermia for traumatic head injury. *Cochrane Database Syst Rev* **2**: CD001048, 2009.
- 47) Thompson HJ, Kirkness CJ, Mitchell PH: Hypothermia and rapid rewarming is associated with worse outcome following traumatic brain injury. *J Trauma Nurs* **17**: 173-177, 2010.
- 48) Tokutomi T, Miyagi T, Takeuchi Y, Karukaya T, Katsuki H, Shigemori M: Effect of 35 degrees C hypothermia on intracranial pressure and clinical outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma* **66**: 166-173, 2009.
- 49) Ueda Y, Wei EP, Kontos HA, Suehiro E, Povlishock JT: Effects of delayed, prolonged hypothermia on the pial vascular response after traumatic brain injury in rats. *J Neurosurg* **99**: 899-906, 2003.
- 50) Whalen MJ, Carlos TM, Clark RS, Marion DW, DeKosky MS, Heineman S, Schiding JK, Memarzadeh F, Dixon CE, Kochanek PM: The relationship between brain temperature and neutrophil accumulation after traumatic brain injury in rats. *Acta Neurochir Suppl* **70**: 260-261, 1997.
- 51) Xu RX, Nakamura T, Nagao S, Miyamoto O, Jin L, Toyoshima T, Itano T: Specific inhibition of apoptosis after cold-induced brain injury by moderate postinjury hypothermia. *Neurosurgery* **43**: 107-114, 1998.
- 52) Yager JY, Asselin J: Effect of mild hyperthermia on cerebral energy metabolism during the evolution of hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat. *Stroke* **27**: 919-925, 1996.

要 旨

頭部外傷に対する低体温療法の適応と限界

末廣 栄一 藤澤 博亮 小泉 博靖 米田 浩
石原 秀行 野村 貞宏 藤井 正美 鈴木 倫保

重症頭部外傷治療において低体温療法に代わる有効な治療法の出現はなく、本治療法の役割はいまだに大きい。その有効性を高めるためには、より早期の低体温療法への導入、あるいは低体温維持期や復温期におけるモニタリング下での個々の病態に応じた適切な温度管理が必要である。重症頭部外傷の病態は多様であるが、近年では急性硬膜下（外）血腫や脳挫傷など、開頭術を要する病態での本治療法の有効性が強調されてきている。今後、温度管理法や適応症例の見直しによる本治療法の成績向上が期待される。

脳外誌 20 : 873-879, 2011

会 員 の 皆 様 へ

●日本脳神経外科コンgres再入会のお知らせ●

現在、日本脳神経外科コンgres 65 歳以上の再入会について、平成 24 年度から下記の条件にて再入会の手続きを進める方向で準備しておりますことをご報告申し上げます。（65 歳未満につきましては、継続審議中となっております）

なお、詳細につきましては会則変更が必要のことから、第 32 回日本脳神経外科コンgres総会以降となりますことをご了承ください。

ご不明な点は、コンgres事務局（jcms@juntendo.ac.jp）までお願い申し上げます。

記

- 1) 65 歳以上の再入会に関して、入会金および年会費未納分も免除するが、再入会以降 70 歳まで年会費は支払っていただく。
- 2) 65 歳以上の一度もコンgresに入会したことのない方には、通常どおり新入会費および 70 歳まで年会費を支払っていただく。
- 3) 70 歳以上のコンgres会員でジャーナル送付不要の申し出がない方は、脳神経外科ジャーナルを引き続き送付する（原則無料）。

以上

日本脳神経外科コンgres事務局

〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1

順天堂大学医学部脳神経外科内

TEL 03-3813-1039 FAX 03-5684-3096

[http : //jcms.umin.jp/](http://jcms.umin.jp/)

E-mail : jcms@juntendo.ac.jp