頭部外傷における神経集中治療の理論と実践

末廣 栄一¹⁾, 河島 雅到¹⁾, 鈴木 倫保²⁾

1) 国際医療福祉大学医学部脳神経外科学, 2) 山口大学医学部先進温度神経生物学

Theory and Practice of Neurocritical Care for Traumatic Brain Injury

Eiichi Suehiro, M.D., Ph.D.¹⁾, Masatou Kawashima, M.D., Ph.D.¹⁾, and Michiyasu Suzuki, M.D., Ph.D.²⁾

1) Department of Neurosurgery, International University of Health and Welfare, School of Medicine, 2) Department of Advanced ThermoNeuroBiology, Yamaguchi University School of Medicine

In each patient with traumatic brain injury, the pathology is different, and cerebral blood flow and metabolism changes over time. In such a situation, attention is being paid to neurocritical care, which provides appropriate treatment under monitoring. The emphasis of neurocritical care is (1) cerebral perfusion pressure/intracranial pressure management; (2) infusion/electrolyte management; (3) respiratory management; (4) sedation/analgesic management; (5) body temperature management; and (6) diagnostic treatment for convulsions. In recent years, the development of neurocritical care has been remarkable, and many results have been reported. Neurocritical care algorithms using intracranial pressure monitoring or brain tissue oxygen partial pressure monitoring as indicators have been investigated and improved outcomes so that they can be easily practiced in daily medical care. In Japan as well, the spread of neurocritical care that makes full use of monitoring is expected to improve the outcome of severe traumatic brain injury.

(Received March 25, 2021; accepted April 1, 2021)

Key words: traumatic brain injury, monitoring, neurocritical care, intracranial pressure, brain tissue oxygen partial pressure

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 30 : 720–725, 2021

はじめに

これまで頭部外傷に関する臨床研究においては、臨床分類として入院時の Glasgow Coma Scale (GCS) score による重症度分類のみを用いたために適切な結果を導き出すことができなかった¹⁾。なぜならば、この重症度分類では頭部外傷の病態に関する情報は含まれていないからである。頭部外傷を病態解剖学的に分類すると、硬膜外血腫や硬膜下血腫、脳挫傷、外傷性くも膜下出血、外傷性脳室内出血、びまん性軸索損傷、びまん性脳腫脹と多

岐に分けられる¹¹⁾。頭部外傷の治療においては、これらの分類に関連して病態生理学的メカニズムを理解し、特定のアプローチを見出す必要がある¹¹⁾。さらには、頭部外傷の病態は経時的変化に富んでいる。特に受傷後 24 時間以内では、頭部外傷による脳血流の低下や脳組織代謝の亢進が認められ、損傷脳は相対的虚血状態にある¹⁸⁾。そのため、二次性脳損傷が誘導され病態は常に変化する。このような背景を根拠に、頭部外傷の治療においては evidence-based medicine ではなく、individual-based medicine が推奨される。つまり、頭部外傷の治療

連絡先: 末廣栄一, 〒286-8520 成田市畑ヶ田 852 国際医療福祉大学成田病院脳神経外科

Address reprint requests to: Eiichi Suehiro, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, International University of Health and Welfare, School of Medicine, 852 Hatakedo, Narita-shi, Chiba 286-8520, Japan

Fig. 1 Number of papers on neurocritical care

The number of papers searched for “neurocritical care” using Pub Med is shown. The number of papers has increased rapidly since Neurocritical Care Society was established in 2003.

においては、神経モニタリングを駆使して病態を経時的に把握し、脳と全身をバランスよく管理する神経集中治療が適している。

神経集中治療の源流は、1923年のJohns Hopkins大学におけるNeurosurgical ICU (NSICU)であるとされている¹³⁾。1958年にはMayo ClinicにNeuro ICUが開設された¹³⁾。1960～1970年代にかけてNSICUが米国にて多く誕生している¹³⁾。1990年代にneurologyのsubspecialtyとしてcritical care neurologyが確立し、2003年に米国のNeurocritical Care Society (NCS)が設立された。これを機に、神経集中治療に関する論文が急増し (Fig. 1)、学問としても発展してきた。しかし、日本ではまだなじみの薄い領域である。日本集中治療医学会では、神経集中治療ハンズオンセミナーを開催し、普及に努めている。あるいは、NCSが主催するEmergency Neurological Life Support (ENLS)の日本語版も日本にて開催されている。本稿では、頭部外傷における神経集中治療の理論について解説し、日本での普及により重症頭部外傷の転帰改善を期待したい。

神経集中治療とは

神経集中治療とは、脳神経外科や脳神経内科、集中治療など各分野の専門医や看護スタッフ、薬剤師、理学療法士、臨床工学技士などの多職種からなるチーム医療である。重篤な一次性脳損傷の治療や二次性脳損傷の予防、患者回復の促進、神経学的機能予後の改善などを共通の目標として治療にあたる⁷⁾。神経集中治療の最も重要な業務は、①脳灌流圧・頭蓋内圧の管理、②輸液電解

質管理、③呼吸管理、④鎮静疼痛管理、⑤体温管理、⑥痙攣の診断治療、の6つであるといわれている⁷⁾。これらの項目の目標を達成すべく脳と全身をバランスよく管理するのが神経集中治療である。

次に神経集中治療が予後改善に、本当に効果的であるのかどうか検証する。Kramerら⁶⁾は、重症中枢神経疾患に対してNeuro ICUで治療を行った患者群とGeneral ICUで治療を行った患者群の転帰を、メタ解析にて比較検討した。結果は、Neuro ICUで治療を行った患者群は有意に予後が良好であった (OR 1.29, 95% CI 1.11～1.51, $p=0.001$)⁶⁾。しかし、おのおのの研究にて神経集中治療の効果の程度は大きく異なり、さらに詳細な検証が必要と考えられる⁶⁾。また、Sekhonら¹²⁾は、単施設での検討であるが、神経集中治療を導入する前は重症頭部外傷の転帰良好率は37%であったが、神経集中治療を導入後は60%まで改善したと報告している。さらに詳細に検証すると、神経集中治療の導入により体温や電解質が有意に正常範囲内で管理されていた¹²⁾。また、昇圧剤の使用頻度が増え、平均血圧は有意に上昇していた¹²⁾。これは、脳灌流圧がより正確に管理された結果であろうと推察される。結果として、神経集中治療の導入後は、平均の頭蓋内圧は低下しており転帰良好率の改善へと導かれたと思われる¹²⁾。本研究より、先述した神経集中治療の最も重要な6つの管理により、二次性脳損傷を防ぎ、結果として頭蓋内圧亢進を防ぎ得ることがわかる。通常の診療では、頭蓋内圧亢進の徴候を検知し頭蓋内圧を下げる治療を行っている。しかし、頭蓋内圧の上昇は二次性脳損傷の結果として生じているので、治療開始のタイミングとしては“too late!”なのである。重症頭部外傷の管理に

Vasodilatation cascade

MABP↓ → CPP↓ → Vasodilatation → CBV↑ → ICP↑

Dehydration
Pharmacologic
Metabolism↓, etc

CMRO₂↑
Viscosity↑
Oxygen delivery↓
PaCO₂↑
Pharmacologic, etc

Vasoconstriction cascade

MABP↑ → CPP↑ → Vasoconstriction → CBV↓ → ICP↓

Vascular volume↑
Pharmacologic
Metabolism↑, etc

CMRO₂↓
Viscosity↓
Oxygen delivery↑
PaCO₂↓
Pharmacologic, etc

Fig. 2 Relationship between blood pressure fluctuations and intracranial pressure due to cerebrovascular autoregulation

Owing to the ability of cerebrovascular autoregulation, intracranial pressure increases as blood pressure decreases. Conversely, an increase in blood pressure reduces intracranial pressure.

MABP: mean arterial blood pressure, CPP: cerebral perfusion pressure, CBV: cerebral blood volume, ICP: intracranial pressure, CMRO₂: cerebral metabolic rate of oxygen

においては、“too late”になる前に神経集中治療の最も重要な6つの管理を徹底し、頭部外傷の重篤化を防ぐことが重要である。

適切な脳灌流圧管理とは

神経集中治療の重要な管理項目に脳灌流圧の管理が含まれている。頭部外傷治療・管理のガイドライン⁹⁾によると、脳灌流圧は50~70 mmHgを目安に管理するように勧められているが、適正值は個々の症例により異なると但し書きがある。正確には、その適正值がわからなければ脳灌流圧を管理することはできないことになる。しかし、脳灌流圧の適正值について述べている教科書は少ないので、本稿で説明したい。

実は、個々の症例の脳血管自動調節能の障害程度により適切な脳灌流圧は変化する。脳は脳血管自動調節能という、血圧の変動に対して脳血流を一定に保とうとする機能を備えている。脳血管自動調節能が正常であれば、血圧が低下すると脳血流を保つために脳血管は拡張し脳血液量は上昇し頭蓋内圧も上昇する (Fig. 2)。逆に、血圧が上昇すると、逆の作用により頭蓋内圧は低下する (Fig. 2)。この原理を用いて、ベッドサイドで脳血管自動調節能をモニタリングできる指標として pressure reactivity index (PRx) が知られている⁵⁾。PRxは、頭蓋内圧

と血圧変動の相関係数を算出したものである。脳血管自動調節能が正常であればPRxは負の値を示す。脳血管自動調節能が障害されていればPRxは正の値を示すことになる。

まず、脳血管自動調節能が正常な場合を考えてみる。この場合、血圧の変動に対してPRxは、常に負の値を示す (Fig. 3A)。また、通常血圧の範囲内であれば脳血流は一定であり、頭蓋内圧値と血圧値は反比例の関係となる (Fig. 3A)。それに対して、頭部外傷により脳血管自動調節能が障害されている場合、正常な脳血流を維持できる血圧の範囲は限局的である (Fig. 3B)。その限局範囲内ではPRxは負の値を示し、頭蓋内圧値と血圧値は反比例の関係となるが、それ以外の範囲ではPRxは正の値を示し、頭蓋内圧値と血圧値は比例の関係となる (Fig. 3B)。これらの原理を踏まえて、頭部外傷症例におけるPRxと脳灌流圧の関係を図示すると Fig. 3C のように、正常な脳血流を維持できている脳灌流圧ではPRxは負の値を示し、それ以外の脳灌流圧ではPRxは正の値を示すのである。つまり、PRxが最も低値を示したときの脳灌流圧が個々の症例における適正な脳灌流圧となる (Fig. 3C)。

Donnellyら³⁾は、1992~2017年までの25年間における神経集中治療の変遷について報告している。1990年代は、過換気療法を頻用し、脳灌流圧を70 mmHg以上に

Fig. 3 Relationship between blood pressure (CPP) and cerebral blood flow/PRx
Relationship between each parameter in (A) normal condition or (B) post-brain injury. (C) CPP with the lowest PRx value was the optimal CPP.

PRx : pressure reactivity index, CBF : cerebral blood flow, ICP : intracranial pressure, CPP : cerebral perfusion pressure

なるように管理していた³⁾。しかし、2000年代に入ると過換気療法の施行頻度は減少し、マルチモーダルセンサーを使用して適正な脳灌流圧による管理へと移行している³⁾。適正な脳灌流圧による管理へと変遷した結果、平均の脳灌流圧は70 mmHgから75~80 mmHgへと上昇している。また、興味深いことに頭部外傷の重症度は変わっていないが、頭蓋内圧の平均値は有意に低下し、頭蓋内圧亢進の頻度も減少している³⁾。前項でも述べたように、適正な脳灌流圧による管理を行うことにより二次性脳損傷を予防し、頭蓋内圧亢進による予後の悪化抑制効果が実証されている。

頭蓋内圧モニタリングを用いた頭部外傷管理のアルゴリズム

頭部外傷の病態の多様性がゆえに、頭部外傷診療においてはevidence-based medicineからindividual-based medicineへと移行しつつある。そこで、おのおのの病態にリアルタイムに対応しながら治療を行うべく、頭蓋内圧を指標とした治療アルゴリズムが作成された⁴⁾。6大陸から10名の神経集中治療医、23名の脳神経外科医、5名の脳神経内科医、2名の外傷外科医、2名の救急医が参

加してコンセンサスが得られたアルゴリズムである。

① Treatment not recommended for use in the management of severe traumatic brain injury (TBI)

以下の処置は重症頭部外傷の管理において勧められないと提示されている。①マンニトールの(急速でない)持続静注、②高浸透圧利尿剤の定期投与、③腰椎からの髄液ドレナージ、④フロセミドの使用、⑤ステロイドの使用、⑥35℃以下の低体温療法の安易な導入、⑦burst suppression目的でのプロポフォールの大量投与、⑧動脈血中二酸化炭素分圧30 mmHg以下の過換気療法の安易な導入、⑨脳灌流圧90 mmHg以上への安易な昇圧、の9つである⁴⁾。

② Tier Zero (basic severe TBI care)

次に、重症頭部外傷の管理において、必ず行うべき処置を提示する。①ICUに入室する、②経口挿管とし人工呼吸管理を行う、③30~45度の高さで頭部挙上を行う、④適量の鎮静、鎮痛を行う、⑤38℃以上の発熱を防ぐべく体温管理を行う、⑥1週間の抗痙攣薬の投与を考慮する、⑦脳灌流圧を60 mmHg以上に維持する、⑧ヘモグ

ロビン は 7 g/dl 以上に管理する，⑨低ナトリウム血症は避ける，⑩静脈還流を確保できる頭位を考慮する，の 10 項目である⁴⁾。

③ Tier 1

Tier Zero の処置後，頭蓋内圧亢進を認める場合は，以下の処置を行う．①脳灌流圧を 60～70 mmHg の範囲で維持する，②頭蓋内圧を下げるべく鎮静，鎮痛を強化する，③動脈血中二酸化炭素分圧を正常下限である 35～38 mmHg の範囲に維持する，④マンニトールや高張食塩水の間欠的急速投与，⑤脳室ドレナージからの髄液排出，⑥脳波モニタリングの考慮，の 6 項目である⁴⁾。

④ Tier 2

Tier 1 の処置後，頭蓋内圧亢進を認める場合は，以下の処置を行う⁴⁾．①動脈血中二酸化炭素分圧 32～35 mmHg の軽度過換気療法，②筋弛緩薬の増量，③MAP Challenge：昇圧剤を用いて血圧を 10 mmHg，約 20 分間昇圧する．この昇圧に反応して頭蓋内圧が低下した場合，脳血管自動調節能は障害されていないと判断されるため，昇圧によって脳灌流圧を維持する。

⑤ Tier 3

Tier 2 の処置後，頭蓋内圧亢進を認める場合は，以下の処置を行う．①バルビツレート療法を導入する，②減圧開頭術を行う，③軽度低体温療法（35～36℃）を導入する，の 3 項目である⁴⁾。

重症頭部外傷管理における マルチモダルセンサーの重要性

頭蓋内圧亢進には“原因”と“結果”，2つの側面があり，常に連鎖している．一次性/二次性脳損傷による結果，頭蓋内圧亢進が生じる．その頭蓋内圧亢進が原因となって二次性脳損傷を介し，さらなる頭蓋内圧亢進が生じる．前項で述べた頭蓋内圧管理は，原因としての頭蓋内圧亢進に対応して，さらなる頭蓋内圧亢進を防ぐための管理である．それに対して，マルチモダルセンサーを用いた神経集中治療では適切な全身管理により，一次性/二次性脳損傷による頭蓋内圧亢進を未然に防ぐ．そのため，頭蓋内圧亢進の連鎖も生じずに転帰も良好となる．マルチモダルセンサーを用いた管理の 1 つとして脳組織酸素分圧と頭蓋内圧を指標とした管理が，近年では有用とされている．BOOST study¹⁰⁾では，頭蓋内圧センサー単独と頭蓋内圧センサーに加えて脳組織酸素分圧セ

ンサーを指標としたアルゴリズムを使用した患者群を比較検討した．結果は，2つの指標を用いた患者群のほうが，脳組織の虚血時間や頭蓋内圧亢進時間が短く，受傷後 6 カ月の転帰も良好であった¹⁰⁾．つまり，一次性/二次性脳損傷による頭蓋内圧亢進を未然に防ぎ，負の連鎖に陥ることなく頭蓋内圧管理が可能であった．日本では，現在，頭蓋内圧センサーのみが使用可能で脳組織酸素分圧の測定はできないため，前項では頭蓋内圧モニタリングを用いたアルゴリズムを紹介した．欧米では，脳組織酸素分圧も含めたマルチモダルセンサーによる管理が一般的となっており，その管理アルゴリズムも公表されている²⁾．今後は，日本でもマルチモダルセンサーを用いた神経集中治療が可能となる環境が待たれる。

おわりに

頭部外傷に対する神経集中治療の概略について解説した．神経集中治療とは多職種によるチーム医療であり，脳指向型全身管理を行い頭蓋内の病態生理を安定化させる行為である．頭部外傷の治療では，頭蓋内圧の管理のみに注意が集まりがちであるが，脳循環代謝を安定させ，脳の酸素化が十分であれば頭蓋内圧はあまり亢進しない．日本においても，神経集中治療が浸透し，重症頭部外傷の治療成績が改善することが望まれる。

COI について

著者全員は日本脳神経外科学会への COI 自己申告の登録を完了しています。

本論文に関して開示すべき COI はありません。

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) Chesnut R, Aguilera S, Buki A, Bulger E, Citerio G, Cooper DJ, Arrastia RD, Diringier M, Figaji A, Gao G, Geocadin R, Ghajar J, Harris O, Hoffer A, Hutchinson P, Joseph M, Kitagawa R, Manley G, Mayer S, Menon D, Meyfroidt G, Michael DB, Oddo M, Okonkwo D, Patel M, Robertson C, Rosenfeld JV, Rubiano AM, Sahuquillo J, Servadei F, Shutter L, Stein D, Stocchetti N, Taccone FS, Timmons S, Tsai E, Ullman JS, Vespa P, Videtta W, Wright DW, Zammit C, Hawryluk GWJ: A management algorithm for adult patients with both brain oxygen and intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med* 46: 919-929, 2020.
- 3) Donnelly J, Czosnyka M, Adams H, Cardim D, Kolias AG, Zeiler FA, Lavinio A, Aries M, Robba C, Smielewski P, Hutchinson PJA, Menon DK, Pickard JD, Budohoski KP:

- Twenty-five years of intracranial pressure monitoring after severe traumatic brain injury : a retrospective, single-center analysis. *Neurosurgery* 85 : E75-E82, 2019.
- 4) Hawryluk GWJ, Aguilera S, Buki A, Bulger E, Citerio G, Cooper DJ, Arrastia RD, Diring M, Figaji A, Gao G, Geocadin R, Ghajar J, Harris O, Hoffer A, Hutchinson P, Joseph M, Kitagawa R, Manley G, Mayer S, Menon DK, Meyfroidt G, Michael DB, Oddo M, Okonkwo D, Patel M, Robertson C, Rosenfeld JV, Rubiano AM, Sahuquillo J, Servadei F, Shutter L, Stein D, Stocchetti N, Taccone FS, Timmons S, Tsai E, Ullman JS, Vespa P, Videtta W, Wright DW, Zammit C, Chesnut RM : A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring : the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med* 45 : 1783-1794, 2019.
 - 5) Koizumi H, Suehiro E, Fujiyama Y, Sugimoto K, Inoue T, Suzuki M : Update on intensive neuromonitoring for patients with traumatic brain injury : A review of the literature and the current situation. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54 : 870-877, 2014.
 - 6) Kramer AH, Zygun DA : Do neurocritical care units save lives? Measuring the impact of specialized ICUs. *Neurocrit Care* 14 : 329-333, 2011.
 - 7) 黒田泰弘 : 神経集中治療の今後の展望—日本における神経集中治療のあるべき姿を考える—。 *Intensivist* 5 : 469-481, 2013.
 - 8) Marion DW, Darby J, Yonas H : Acute regional cerebral blood flow changes caused by severe head injuries. *J Neurosurg* 74 : 407-414, 1991.
 - 9) 日本脳神経外科学会, 日本脳神経外傷学会監 : 頭部外傷治療・管理のガイドライン作成委員会編 : 頭部外傷治療・管理のガイドライン 第4版. 東京, 医学書院, 2019.
 - 10) Okonkwo DO, Shutter LA, Moore C, Temkin NR, Puccio AM, Madden CJ, Andaluz N, Chesnut RM, Bullock MR, Grant GA, McGregor J, Weaver M, Jallo J, LeRoux PD, Moberg D, Barber J, Lazaridis C, Diaz-Arrastia RR : Brain oxygen optimization in severe traumatic brain injury phase-II : a phase II randomized trial. *Crit Care Med* 45 : 1907-1914, 2017.
 - 11) Saatman KE, Duhaime AC, Bullock R, Maas AIR, Valadka A, Manley GT, Workshop Scientific Team and Advisory Panel Members : Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. *J Neurotrauma* 25 : 719-738, 2008.
 - 12) Sekhon MS, Gooderham P, Toyota B, Kherzi N, Hu V, Dhinra VK, Hameed MS, Chittock DR, Griesdale DE : Implementation of neurocritical care is associated with improved outcomes in traumatic brain injury. *Can J Neurol Sci* 44 : 350-357, 2017.
 - 13) Wijdicks EF : The history of neurocritical care. *Handb Clin Neurol* 140 : 3-14, 2017.

要 旨

頭部外傷における神経集中治療の理論と実践

末廣 栄一 河島 雅到 鈴木 倫保

頭部外傷では、それぞれの患者の病態は異なり、脳循環代謝は経時的に変化する。そのような患者に対して、モニタリング下に適切な治療を行う神経集中治療が注目されている。神経集中治療の要点として、①脳灌流圧/頭蓋内圧の管理、②輸液/電解質の管理、③呼吸管理、④鎮静/鎮痛管理、⑤体温管理、⑥痙攣の管理が挙げられている。近年、神経集中治療の発展は著しい。日常診療の中でも実践しやすいように、頭蓋内圧モニタリングや脳組織酸素分圧を指標とした神経集中治療アルゴリズムが検討され転帰の改善を得ている。日本においても、モニタリングを駆使した神経集中治療の普及により重症頭部外傷の転帰改善が期待される。

脳外誌 30 : 720-725, 2021