原著

重症頭部外傷における低体温療法時の循環・呼吸器合併症

横田 裕行 布施 明 二宮 宣文 池田 幸穂
小関 一英 黒川 顕 山本 保博 大塚 敏文
小林 士郎* 寺本 明*

Complications of the Hemodynamic and Respiratory Systems during Hypothermal Treatment for Severe Head Injury

by

Hiroyuki Yokota, M.D., Akira Fuse, M.D., Norihumi Ninomiya, M.D., Yukio Ikeda, M.D.,
Kazuhide Koseki, M.D., Akira Kurokawa, M.D., Yasuhiro Yamamoto, M.D., Toshibumi Otsuka, M.D.,
Shiro Kobayashi, M.D.*, and Akira Teramoto, M.D.*

from

Departments of Critical Care Medicine and *Neurosurgery, Main Hospital, Nippon Medical School

The complications of mild hypothermia in 39 patients suffering from a severe head injury and with a Glasgow Coma Scale rating of less than 8 on admission were discussed, especially with respect to cardiopulmonary function, hemodynamic function, and infections of the respiratory system. The patients were treated using mild hypothermia, according to the protocol of our institute, to control intracranial pressure (ICP) and to prevent secondary neuronal damage. In these patients the following were continuously recorded: ICP, the saturation of jugular oxygen (SjO_2), and hemodynamic function using a thermodilution (Swan-Ganz) catheter. A patient's white blood cells (WBC) and c-reactive protein were checked each day as an indication of possible infection. The sputum and urine were cultured, and every two days a chest X-ray was taken to detect the possibility of pneumonia.

Cerebral perfusion pressure (CPP) and ICP were decreased after the commencement of mild hypothermia. The value of SjO_2 suggested recovery from cerebral ischemia during, and after, the treatment with hypothermia. Systemic and pulmonary vascular resistance, the WBC and CPP were significantly increased during the mild hypothermia. Pathogenic organisms were isolated in 73.5 % of the patients, and these included: *Pseudomonas aeruginosa*, methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and *Klebsiella pneumoniae*.

Our study suggests that mild hypothermia for the treatment of severe head injury is effective for controlling ICP and preventing cerebral ischemia, and that it is necessary to test for systemic complications such as hemodynamic suppression and for pneumonia.

(Received May 6, 1997; accepted October 15, 1997)

Key words : mild hypothermia, severe head injury, complication

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 7: 9-13, 1998

はじめに

最近、重症頭部外傷の治療の際、脳代謝や脳血流を考慮した neurointensive care が行われるようになってき

た。これらの中で重症頭部外傷に対しての低体温療法が注目されている。そこで、われわれは重症頭部外傷急性期に低体温療法を行った症例を retrospective に検討し、低体温療法に伴う合併症、特に循環器機能への影響

日本医科大学救急医学教室／〒113-0022 文京区千駄木 1-1-5 [連絡先：横田裕行]

Address reprint requests to: Hiroyuki Yokota, M.D., Department of Critical Care Medicine, Main Hospital, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-Ku, Tokyo 113-0022, Japan

*同脳神経外科

Table 1 Intracranial lesions

Focal brain injury	26 cases
cerebral contusion	12
subdural hematoma	11
epidural hematoma	3
Diffuse brain injury	13 cases

や呼吸器感染症に対して若干の知見を得たので報告する。

対 象

対象は最近2年間に当施設、および関連施設に入院加療し、当施設の重症頭部外傷マニュアルにより、低体温療法の適応ありと判断された39例である。すなわち、来院時 Glasgow Coma Scale (GCS) が8以下の重症単独頭部外傷例の中で、持続内頸静脈酸素飽和度測定(SjO_2)にてその値が60%以下を示し、頭蓋内圧(ICP)が20 mmHg以上で推移する症例である¹²⁾。これらの症例の頭蓋内病変はび慢性脳損傷13例、局所性脳損傷26例であった(Table 1)。年齢は1.3~81歳、平均36.9歳、男性29例、女性10例で、いずれも合併症として予想される心肺機能低下や呼吸器合併症に耐え得ると考えられ、患者家族に十分なインフォームドコンセントが得られた症例である。また、多発外傷例は除外し、頭部単独外傷を対象とした。

方 法

冷却開始はできるだけ早期とし、受傷後少なくとも6時間以内とし、その方法は冷却用ブランケット2枚で患者の体幹を挟むように行った。目標温度は脳表温度、あるいは鼓膜温度で34°Cとした。なお、全例調節呼吸下に呼吸管理を行った。深部体温、脳表温度、ICPおよび SjO_2 を測定し、その結果を低体温療法導入直前、導入中、および終了後に分類し、比較検討をした。なお、導入中の測定結果の平均値は1時間ごとの各パラメータの平均とした。導入直前、終了後の測定結果の平均は低体温療法導入前1時間、あるいは常温に復温後1時間の各パラメータの平均とした。また、呼吸状態の指標として血液ガス、エンドタイダル CO_2 、心肺機能の指標としてSwan-Ganzカテーテルによる循環機能測定、血液凝固系検査を行った。脳表温度は、開頭時あるいは穿頭時にサーミスタ(SHERIDON社製SHERI-I-TEMP)を脳表に留置し、継続的に測定した。鼓膜温度は赤外線温度計(ARGYLE社製GENIUS)にて測定した。冷却中の悪

Table 2 Course of rectal and cortical temperature, mean arterial pressure (MAP) and intracranial pressure (ICP)

	Pre-	Hypothermia	Post-
Rectal temperature(°C)	36.9±1.0	33.2±1.6*	37.6±0.6
Cortical temperature(°C)	36.5±1.2	33.3±1.6*	37.4±0.4
MAP(mmHg)	147.5±17.3	101.1±5.1*	102.6±4.1*
ICP(mmHg)	26.2±24.5	11.4±3.3*	10.5±1.5*

*<0.01 n=39

寒・戦慄には非脱分極性筋弛緩剤、midazolamなどの鎮静剤を使用した。低体温中は平均血圧を70 mmHg以上に保つようにドパミンを使用した。復温時期は頭蓋内圧が36時間以上20 mmHg以下で経過した時点とし、復温速度は1日0.5~1.0°Cとした。なお、復温途中で頭蓋内圧が上昇する症状に対しては、再度冷却を行った。血液・生化学的検査は連日、喀痰や尿培養は隔日施行した。

結 果

これら39症例における低体温療法の開始は受傷後4~24時間、平均8.5時間であり、期間は41~120時間、平均69.3時間であった。なお、これらの症例のうち、低体温療法を途中で中断した症例はなかった。39例の退院時のGlasgow Outcome Scale(GOS)は、good recovery (GR)とmoderate disability (MD)の予後良好群が16例、severe disability (SD)とvegetative state (VS)の予後不良群が12例、死亡11例であった。

直腸温、脳表温度、平均血圧および頭蓋内圧の推移をTable 2に示した。低体温療法中は直腸温33.2±1.6°C、脳表温度33.3±1.6°C、平均血圧101.1±5.1 mmHgおよびICP11.4±3.3 mmHgといずれも低体温導入前と比較して有意に低下した。さらに、平均血圧と頭蓋内圧は低体温療法終了後も導入前に比して低値を示した(Table 2)。

脳血流と脳酸素代謝の比でその値が決定される SjO_2 値は、低体温療法中は上昇する傾向が認められた。すなわち、低体温療法施行前の SjO_2 は55.3%であったが、低体温療法中は69.0%にまで上昇し、終了後も66.5%と正常値を示した(Table 3)。

循環機能測定では、末梢血管抵抗や肺血管抵抗が低体温療法中に著明に上昇した。全身の酸素消費量 低体温療法中は著明に低下し、終了後上昇した(Table 4)。これらの変化は統計学的に有意であった。

感染徴候の推移をみると、白血球数は有意な変化は認めなかったが、CRPは有意に上昇し、復温後もその傾向が持続した。また、赤血球数は低体温中に有意に減少し、

Table 3 Changes of jugular oxygen saturation (SjO₂) in treatment of hypothermia

	Pre-	Hypothermia	Post-
SjO ₂ (%)	55.3±3.8	69.0±14.4	66.5±12.5
n=39			

Table 5 Change of RBC, WBC and CRP in treatment of hypothermia

	Pre-	Hypothermia	Post-
RBC(×10 ⁴)	456±51	376±60*	374±84*
WBC(×10 ⁴)	1.70±0.51	1.62±0.67	1.80±0.59
CRP	1.0±1.8	17.1±10.5*	9.4±5.4*

* < 0.01 n = 39

Table 7 Relationship between duration of hypothermia and sputum culture

	< 72 hours	> 72 hours
Positive	4 cases	12 cases
Negative	3	0

p < 0.001

その傾向は復温後も持続した (Table 5). 39 例中 19 例に複数回喀痰培養が施行されたが、陰性であった症例はわずかに 3 例 15.8% のみで、残りの 16 例 84.2% にはなんらかの細菌が検出された。特に、緑膿菌と多剤耐性ブドウ球菌 (MRSA) が高頻度に検出され、前者は 16 例中 10 例、55 回検出され、後者は 7 例に計 61 回検出された。このほか *Klebsiella pneumoniae*, *acinetobactor calcoacetius*, *serratia marcescens* も検出された (Table 6)。喀痰からの細菌検出率は、低体温療法が 72 時間以上の症例で有意に後者が高値であった (Table 7)。

考 察

① 低体温療法に関して

重症頭部外傷の治療に際して、従来ならば頭蓋内圧亢進に対し、一律に高浸透圧利尿剤の投与や軽度過換気療法が施行されていた。しかし、脳血流や脳酸素代謝の面から、病態によっては過換気療法を解除する必要性があることが明らかとなった¹¹⁾。このような治療の中で最近注目されているのが軽度低体温療法である。低体温はその温度によって 5 段階に分類されている。すなわち、34~36°C の mild hypothermia (H) (軽度低体温)、28~32°C の moderate H, 15~25°C の deep H, 5~15°C の profound H, および 5°C 以下の ultraprofound H である。そもそも低体温療法は 1950 年代から心臓外科や脳外科の分野で行われていたが、それらの多くは術中脳虚血を予防する目的で moderate H を一時的に施行したもので、手術法の進歩により最近あまり行われなくなっ

Table 4 Hemodynamic changes associated with treatment using hypothermia

	Hypothermia	Post-
PVRI(dyne sec/cm ⁻⁵ ・m ²)	366.5±14.5*	296.8±50.0
SVRI(dyne sec/cm ⁻⁵ ・m ²)	2524.8±519.6*	2004.6±430.1
VO ₂ (ml/min ⁻¹)	109.0±46.9*	220.3±99.7

PVRI: pulmonary vascular resistance index

SVRI: systemic vascular resistance index

VO₂: O₂ consumption

* < 0.01 n = 39

Table 6 Pathogens detected during hypothermia

Sputum culture	19 cases
Positive	16 cases
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10/16(62.5%)
MRSA	7/16(43.8%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4/16(25.0%)
<i>Acinetobactor calcoacetius</i>	3/16(18.8%)
<i>Serratia marcescens</i>	3/16(18.8%)
<i>Pseudomonas cepacia</i>	1/16(6.3%)
<i>Enterococcus</i> sp.	1/16(6.3%)
Negative	3 cases

ていた。1988 年 Safer ら⁸⁾ が軽度低体温での脳保護作用を明らかにしたことで、再び注目されるようになり、頭部外傷患者の軽度低体温療法の有用性が報告されるようになった²⁾⁵⁾⁹⁾。しかし、いずれの報告でも低体温療法はその効果とともに呼吸器系・循環器系、あるいは凝固系の重篤な合併症を伴いやすいことが強調されている⁶⁾。

② 脳灌流圧との関連

Frank ら³⁾ は、軽度低体温状態では有意に心筋の虚血が生じることを強調している。また Boelhouwer ら¹⁾ は、軽度低体温状態がカリウムの細胞内移行を助長させることで低 K 血症を引き起こし、心筋合併症の頻度を増加させると報告している。今回の結果では、低体温療法中あるいは復温後、頭蓋内圧は低体温療法前に比して低下した。しかし、同時に心筋収縮力や循環機能の悪化からいづれの症例も平均血圧が低下し、しかもその程度は頭蓋内圧の低下の程度より大きいことが明らかとなった。したがって、平均血圧と頭蓋内圧の差によって定義される脳灌流圧は低体温療法中や復温後は、低体温導入前より低値となった。低体温中の至適脳灌流圧に関してはいまだ報告がないが、少なくとも脳の自動調節能が破綻するとされる平均血圧が 60 mmHg 以下での全身管理は慎まなければならないと考える。平均血圧を 70 mmHg 以上に保つには、β₁作用の強い各種カテコールアミンを使用することが望ましいと考えている。

③ 脳酸素代謝および脳血流

適切な呼吸・循環管理がなされている場合、 SjO_2 の正常値は 60～80% であるとされている¹⁰⁾。今回の症例での低体温療法前 SjO_2 が 55.3% であったことは、頭蓋内圧亢進やその他の原因により、これら対象症例が脳虚血状態であったことを裏づけている。

Reuler⁷⁾ は体温を 1°C 低下させると脳代謝は 5% 減少すると報告し、Young ら¹³⁾ は体温が 1°C 低下することで脳血流や脳酸素摂取率が 5% 低下すると報告している。低体温療法で SjO_2 が正常化したことは、脳血流に比して脳酸素代謝がより低下したことを示唆している。すなわち、低体温療法で脳虚血状態が改善したと考えられる。さらに、その傾向は復温後も持続し、本治療法が重症頭部外傷の脳酸素代謝・脳血流の改善に有用なことを示唆している。

④ 感染症に対する影響

前述のように、血圧が低下する一方で、血管抵抗が上昇することは局所血流量の著明な減少を意味し、各種臓器機能の低下を招来する。すなわち、腎機能障害、呼吸器合併症、肝機能障害など重篤な合併症の誘因となる。また、感染に対する防御機構でもある免疫機能や各種サイトカインの反応は抑制されると考えられている⁴⁾。一方で 34°C 前後の体温は細菌の発育には最も適した温度であることから、呼吸器感染症は必発である。今回の検討でも、低体温療法を 72 時間以上持続した症例は、それ以下の症例と比較すると有意に喀痰からの細菌検出率が高値であった ($p < 0.001$)。今回の結果では約 75% の症例で、肺炎を合併し、しかもそれらの多くの症例の起因菌は緑膿菌や MRSA であった。今回の死亡 11 例中 2 例は低体温療法時に発症した呼吸器感染症によるものであった。本療法では、合併症として呼吸器感染対策がきわめて重要なポイントである。そのため、きわめて緻密な呼吸管理や院内感染対策が必須となる。また、前述のように血液凝固異常や電解質異常を高率に合併することも知られており、医師だけでなく、看護婦やその他のコメディカルの協力が必須となる。具体的には、本療法導入時や復温時にはバイタルサインがきわめて不安定となり、当施設では看護婦に 15～30 分ごとのバイタルサインのチェックを要請している。その結果、低体温療法を行う場合看護婦が担当可能な患者数が極端に制限されることになる。さらに、復温時にはしばしば体温の上昇が急速となり、担当医の close observation が必須で、低体温療法を施行している患者 1 人に対して少なくとも 2 人以上の専任主治医が必要となる。低体温下に循環・呼吸管理を

行う際には、各種心肺機能のモニターが必要であり、高度な医療機器はもちろん、上記のようなチーム医療が必須となる。

まとめ

脳低体温中の全身に対する影響、特に心肺機能や呼吸器感染症について考察した。低体温療法は脳代謝を抑制し、それ自体が神経細胞に保護的に作用するなど利点も多い。しかし、低体温中は心肺機能、特に血圧が低下し、末梢血管抵抗が増加することから組織血流量は極端に減少する。また、頭蓋内圧のみでなく脳灌流圧も低下させるため、全身血圧の維持は重要であると考えられた。しかし、脳酸素代謝が低下した低体温状況下での至適脳灌流圧に関してはいまだ不明な点も多く、今後に残された課題である。さらに感染症、特に呼吸器感染症はきわめて高率に合併し、十分な対策があらかじめ必要であると考えられる。

本論文の内容の一部は、第 17 回日本脳神経外科コンgres (1997 年 3 月 14 日、京都) において発表した。

文 献

- 1) Boelhouwer RU, Bruining HA, Ong GL: Correlations of serum potassium fluctuations with body temperature after major surgery. *Crit Care Med* 15: 310-312, 1987.
- 2) Clifton GL, Allen S, Barrodale P, Plenger P, Berry S, Fletcher J, Hayers RL, Choi SC: A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. *J Neurotrauma* 10: 263-271, 1993.
- 3) Frank SM, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Perler BA, Williams GM, Gottlieb SO: Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. The Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology* 78: 468-476, 1993.
- 4) 林 成之, 雅楽川聡, 平山晃康: 重症脳損傷患者のコンピュータ管理を駆使した脳低体温療法のテクニック. *脳外速報* 4: 407-411, 1994.
- 5) Martin DW, Obrist WD, Carier 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.
- 6) Reed RL, Johnson TD, Hudson JD, Ficher RP: The disparity between hypothermic coagulopathy and clotting studies. *J Trauma* 33: 465-470, 1992.
- 7) Reuler B: Hypothermia: Pathophysiology, clinical setting, and management. *Ann Intern Med* 15: 310-312, 1987.
- 8) Safer P, Grenvik A, Abramson N: International resuscitation research symposium on the reversibility of clinical death, May 1987. *Crit Care Med* 16: 919-

- 1086, 1988.
- 9) Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, Yoshida H, Iwai A, Yoshioka T, Sugimoto T: Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after head injury. *J Neurosurg* **79**: 363-368, 1993.
 - 10) 横田裕行, 中林基明, 布施 明, 山本保博, 辺見 弘, 大塚敏文: 重症頭部外傷における内頸静脈酸素飽和度測定の意義. *医学のあゆみ* **165**: 129-130, 1993.
 - 11) 横田裕行, 小川理郎, 犬塚 祥, 小池 薫, 加藤一良, 佐藤秀貴, 布施 明, 益子邦洋, 黒川 顕, 山本保博, 大塚敏文: 頭部外傷. *集中治療* **9**: 399-406, 1997.
 - 12) Yokota H, Yamamoto Y, Nakabayashi M, Fuse A, Mashiko K, Henmi H, Otsuka T, Kobayashi S, Nakazawa S: *Continuous monitoring of jugular venous oxygen saturation in neurosurgical intensive care unit*. Tokyo, Springer-Verlag, 1995, pp. 98-104.
 - 13) Young WL, McComick PC: Perioperative management of intracranial catastrophe. *Crit Care Clin* **5**: 821-844, 1984.

要 旨

重症頭部外傷における低体温療法時の循環・呼吸器合併症

横田 裕行 布施 明 二宮 宣文 池田 幸穂
小関 一英 黒川 顕 山本 保博 大塚 敏文
小林 士郎 寺本 明

重症頭部外傷 39 例に対して軽度低体温療法を施行し、それらの合併症、特に循環器系合併症や呼吸器感染症について考察した。本治療法により、その結果頭蓋内圧は低下したが、全身血圧も低下し、脳灌流圧も低下した。総合的には内頸静脈酸素飽和度から頭蓋内循環動態をみると、低体温療法導入前の脳虚血状態は導入中、導入後改善した。ただし、全身血管抵抗や肺血管抵抗は低体温中は増加し、白血球や CRP などの炎症所見が悪化した。また、75%の症例で肺炎が併発し、MRSA や緑膿菌など治療に難渋する細菌も高頻度に同定された。われわれの行った軽度低体温療法は重症頭部外傷の治療法として有用であったが、全身合併症の発現率が高かった。

脳外誌 7: 9-13, 1998