

Journal Club

外傷性脳損傷に対する低体温療法

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury

Peter J.D. Andrews, M.D., M.B., Ch.B., H. Louise Sinclair, R.G.N., M.Sc.,
Aryelly Rodriguez, M.Sc., Bridget A. Harris, R.G.N., Ph.D.,
Claire G. Battison, R.G.N., B.A., Jonathan K.J. Rhodes, Ph.D., M.B., Ch.B.,
and Gordon D. Murray, Ph.D., for the Eurotherm3235 Trial Collaborators*

2015/11/24

聖マリアンナ医科大学 救急医学講座

後期研修医 吉田英樹

背景

【外傷性脳損傷の問題】

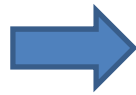
- 40歳以下の患者の永続的障害の原因で最も一般的
- 年間約375億ドルを超えるコスト（ヨーロッパで）
- 過去5年で21%の増加（人口増加の3倍の速度）

⇒にも関わらず、頭部外傷のマネージメントについての研究が進んでいない

背景

【具体的な外傷性脳損傷のマネージメント】

Stage 1の治療



- ICU管理
- 人工呼吸管理
- 鎮静、鎮痛（±筋弛緩）
- 頭部30°ギヤッジアップ
- 輸液±血管作動薬使用で
MAP \geq 80mmHgを維持

(オプション)
脳室開窓術（±CSFドレナージ）
占拠性病変の外科的除去

頭蓋内圧コントロール
不良



Stage 2の治療

- **低体温療法**
- マンニトール
- 高張食塩水
- 血管作動薬使用で
CPP \geq 60mmHgを維持

背景

Stage 2の治療に関するデータは
ほとんどない

そもそも、頭蓋内圧をモニタリング
すること自体にも議論がある

⇒Stage 2の治療の1つである
低体温療法の効果を評価

背景

【外傷性脳損傷に対する低体温療法について】

<過去の低体温療法に関するstudy>

⇒頭蓋内圧上昇に対する治療というより、「予防的」低体温療法としてのstudyしかない

「予防的」低体温療法

- 受傷後すぐに低体温療法を導入し、二次性脳損傷を予防して予後改善を期待する
- ⇒しかし、効果の有無は報告によりまちまち。予後を悪化させる可能性もあるという報告も。

背景

【外傷性脳損傷に対する低体温療法に関するstudy】

- Hypothermia for Traumatic Brain Injury in Children-A Phase II Randomized Controlled Trial.¹⁾
Crit Care Med. 2015 Jul;43(7):1458-66

→小児（1-15歳）の重症頭部外傷において低体温療法は、受傷12カ月後の小児CPCを改善しなかった。

- A systematic review of therapeutic hypothermia for adult patients following traumatic brain injury.²⁾
Crit Care. 2014 Apr 17;18(2):R75

→成人の外傷性脳損傷と低体温療法に関するRCTのSystematic review。死亡率、植物状態、長期機能障害を有意に低下させた。ただし、ほとんどが質の低い論文である。

背景

【外傷性脳損傷に対する低体温療法に関するstudy】

- Role of therapeutic hypothermia in improving outcome after traumatic brain injury: a systematic review.⁶⁾

Br J Anaesth. 2013 Mar;110(3):357-67

→18のRCTに対して行われたsystematic review。低体温療法は死亡率と神経学的予後不良を有意に低下させた。ただし、質の高い研究に限ると、有意差は無かった。

- Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial.

Lancet Neurol. 2011 Feb;10(2):131-9.³⁾

→成人の外傷性脳損傷に対する超早期の低体温療法導入の効果を検討したRCTにて、6カ月後のGCSに有意差を認めなかった。

背景

【外傷性脳損傷に対する低体温療法に関するstudy】

- Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury.⁷⁾

N Engl J Med. 2001 Feb 22;344(8):556-63.

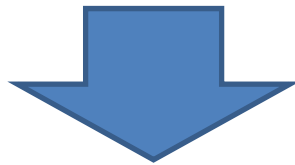
→成人の外傷性脳損傷に対する低体温療法の効果を検討したRCT。6カ月後の機能予後は変わらなかったが、入院期間は低体温療法群で長かった。頭蓋内圧は低体温療法群で低かった。

背景

【外傷性脳損傷に対する低体温療法について】

そもそも、外傷性脳損傷における低体温療法は、頭蓋内圧を下げる目的で使用されている。

これまでのstudyは「予防的」低体温療法だった（頭蓋内圧が亢進している患者と亢進していない患者が混じっていた）が、頭蓋内圧が亢進した患者に限って、低体温療法の効果を評価すると有意差を持って効果が証明できるのではないか。



【今回のStudyの目的】

外傷性脳損傷による頭蓋内圧亢進に対して、低体温療法が機能予後を改善させるかを検討した

ちなみに各種ガイドラインでは

【外傷ガイドラインにおける低体温療法の位置づけ】

<Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, 3rd edition (2007年5月) >

(今回のstudyの治療法に取り入れられたガイドライン)

☆ Level IIIの推奨となっている (理由は下記)

(Level III→the degree of clinical certainty is not established)

→「予防的」低体温療法として記載している。ICPコントロールとしての低体温療法に関する論文は「除外」していると明記 (inclusion criteriaが、「予防的」低体温療法とは合い反するものとなるため)

→6つのmoderate qualityのRCTより、低体温療法は死亡率を下げるとは明確には言えないとの結論。しかし、神経学的予後良好 (GOS 4, 5) は低体温療法群で多い傾向にあった。また、低体温を48時以上継続することで死亡率を低下させる可能性があるとの報告もある。

ちなみに各種ガイドラインでは

【外傷ガイドラインにおける低体温療法の位置づけ】

(別のガイドライン)

<Guidelines for essential trauma care (WHO) >

- →低体温療法に対する記載なし
- →頭部外傷のマネジメントにはコストがかかる処置も多々含まれている。そのため発展途上国でもできる基本的なアプローチに留めている。

論文のデザイン

- ヨーロッパでの研究
- イギリスの25施設, その他の国39施設
- 外傷性脳損傷に対して神経学的専門治療が行える医師がいる施設
- 2009年11月～2014年10月
(2009年11月～2011年9月15日はpilot phase)
(→運営委員会が行った事前解析にて治療継続が有害であると判断されたため、2014年10月でRecruitmentは中断)
- ランダム化
- Primary outcomeのスコアリング者には盲検化されている
- 患者、家族、治療医師には盲検化されていない
- Intention to treat 解析

論文のPICO

P	外傷性脳損傷でICU入室となった患者
I	頭蓋内圧亢進に対する、Stage2の治療として低体温療法を行う（それでもコントロールがつかない場合は他のStage2の治療を行う）
C	低体温療法以外のStage2の治療
O	<Primary> 受傷後6カ月におけるExtended GOS
	<Secondary> 受傷後6ヶ月における死亡率、頭蓋内圧コントロール不良 ランダム後day1～7での肺炎発症 ICU滞在期間 28日目あるいは急性期病院退院時のどちらか早い方での Modified Oxford Handicap Scale

Extended GOS (GOS-E)

- 機能予後を評価するスケール

1	Death
2	Vegetative state
3	Lower severe disability
4	Upper severe disability
5	Lower moderate disability
6	Upper moderate disability
7	Lower good recovery
8	Upper good recovery

仕事、社会活動、日常生活などの評価項目一覧があり、それによって上記1-8に分類する

Modified Oxford Handicap Scale

Handicap	Lifestyle	Grade
none	no change	0
minor symptoms	no interference	1
minor handicap	some restrictions but able to look after self	2
moderate handicap	significant restriction; unable to lead a totally independent existence (requires some assistance)	3
moderate-to-severe handicap	unable to live independently but does not require constant attention	4
severe handicap	totally dependent; requires constant attention day and night	5

Inclusion criteria

- 外傷性脳損傷でICU入室となり、ICPモニタリングが留置されている患者（*ICPモニタリング留置基準は記載されていない）
- 一次性、かつ、閉塞性外傷性脳損傷
- Stage 1の治療後5分以降で頭蓋内圧 $> 20\text{mmHg}$ で明らかな可逆性の原因が無い
- 48時間以上冷却装置が使用出来る
- ランダム化時に体温 36°C 以上
- 頭部CTで異常所見を認める（*おそらくは、外傷性脳損傷があるということ）
- 受傷後10日以内（pilot phaseは受傷後72時間としていたが、患者層を広げるため、2012年1月から変更）
- （年齢についても、pilot phaseでは、上限を65歳としていたが、2012年1月からそれを解除）

Exclusion criteria

- すでに低体温療法を行われている
- 24時間生存しないと推定される
- ランダム化前にバルビツレートが使用されている
- 入院時に体温が34℃以下である
- 妊娠

方法 (Figure 1)

Stage 1の治療
をまず行う

Traumatic Brain Injury

Stage 1 treatment:

Admission to ICU

Mechanical ventilation

Sedation

Analgesia with or without paralysis

Head of bed elevated to 30 degrees

Intravenous fluids with or without inotropes to maintain
mean arterial pressure ≥ 80 mm Hg

Stage 1 options:

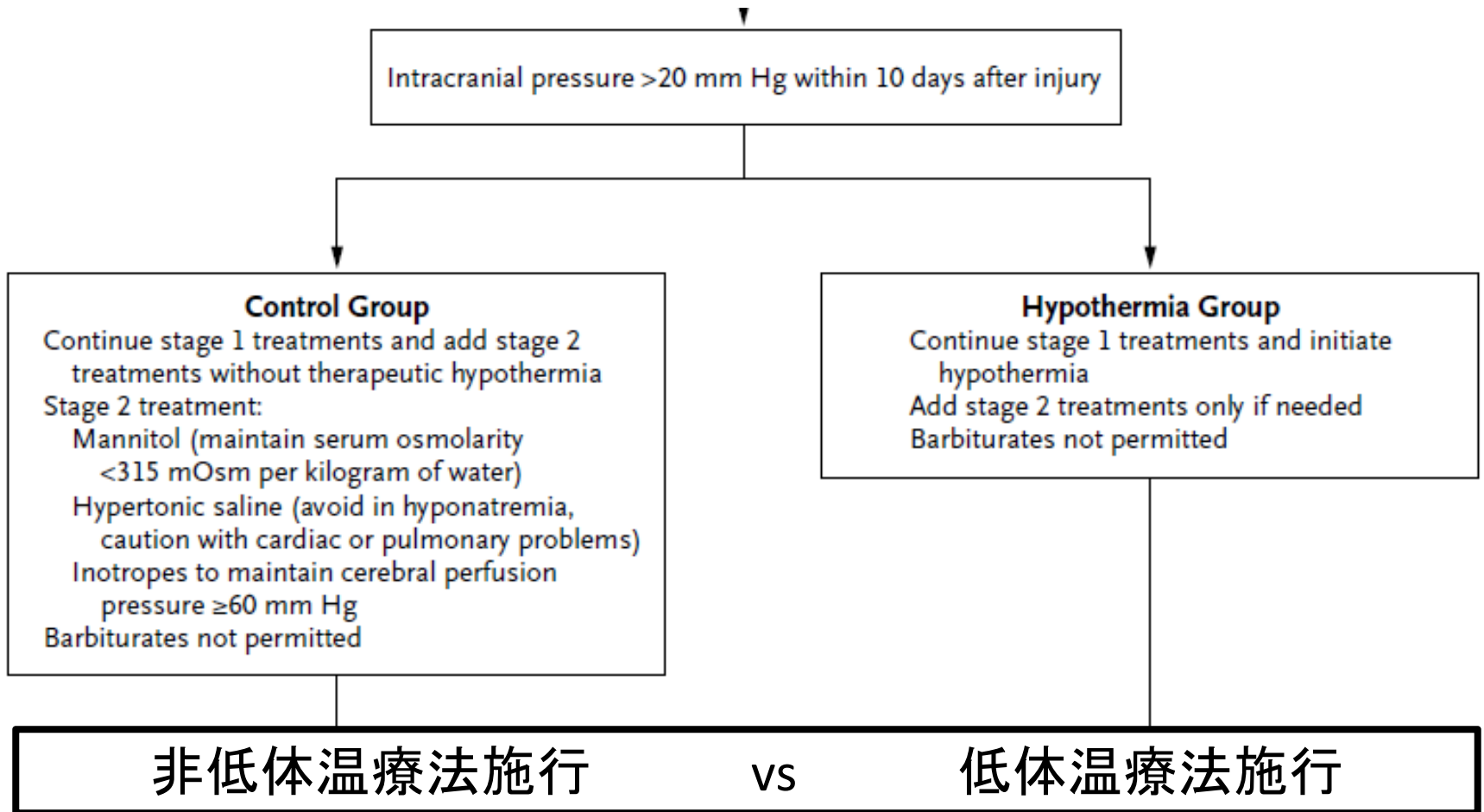
Ventriculostomy with or without CSF drainage

Surgical removal of space-occupying lesions

頭蓋内圧亢進
患者を振り分け

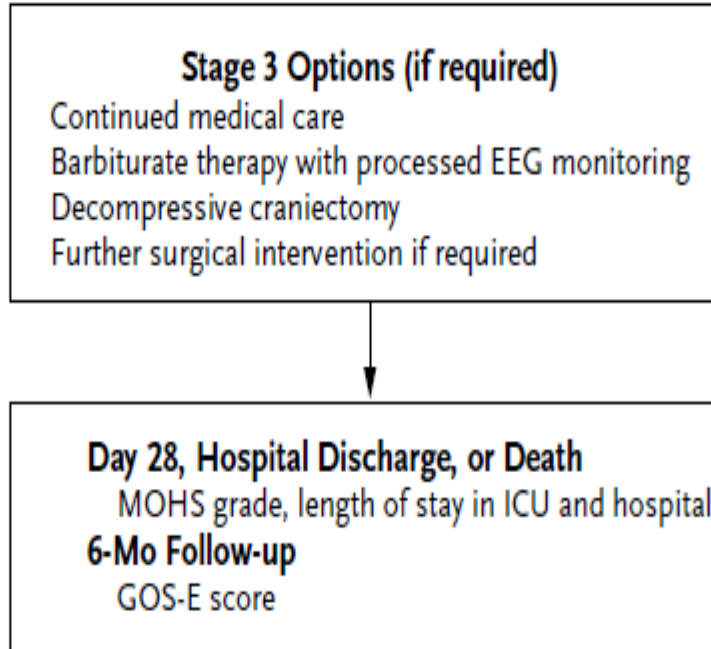
Intracranial pressure > 20 mm Hg within 10 days after injury

方法 (Figure 1)



方法

Stage 3の治療は共通



Trial Follow-up

Figure 1. Stages of Therapeutic Management and Trial Follow-up.

CSF denotes cerebrospinal fluid, EEG electroencephalographic, GOS-E Extended Glasgow Outcome Scale, ICU intensive care unit, and MOHS modified Oxford Handicap Scale.

低体温療法の方法

【冷却開始】

- 冷却された0.9%生理食塩水を20-30ml/kgでボラス投与

【体温維持】

- 施設の冷却装置を使用して体温維持

【維持温度】

- 頭蓋内圧 \leq 20mmHgを維持するのに必要な最低限の温度
- あるいは32-35°Cの範囲に収まるように

【維持時間】

- 低体温療法は最低48時間は継続
- その後は、頭蓋内圧をコントロールするために必要な間継続

【復温方法】

- 48時間施行後、頭蓋内圧が20mmHg以下であれば、0.25°C/hの速度で復温

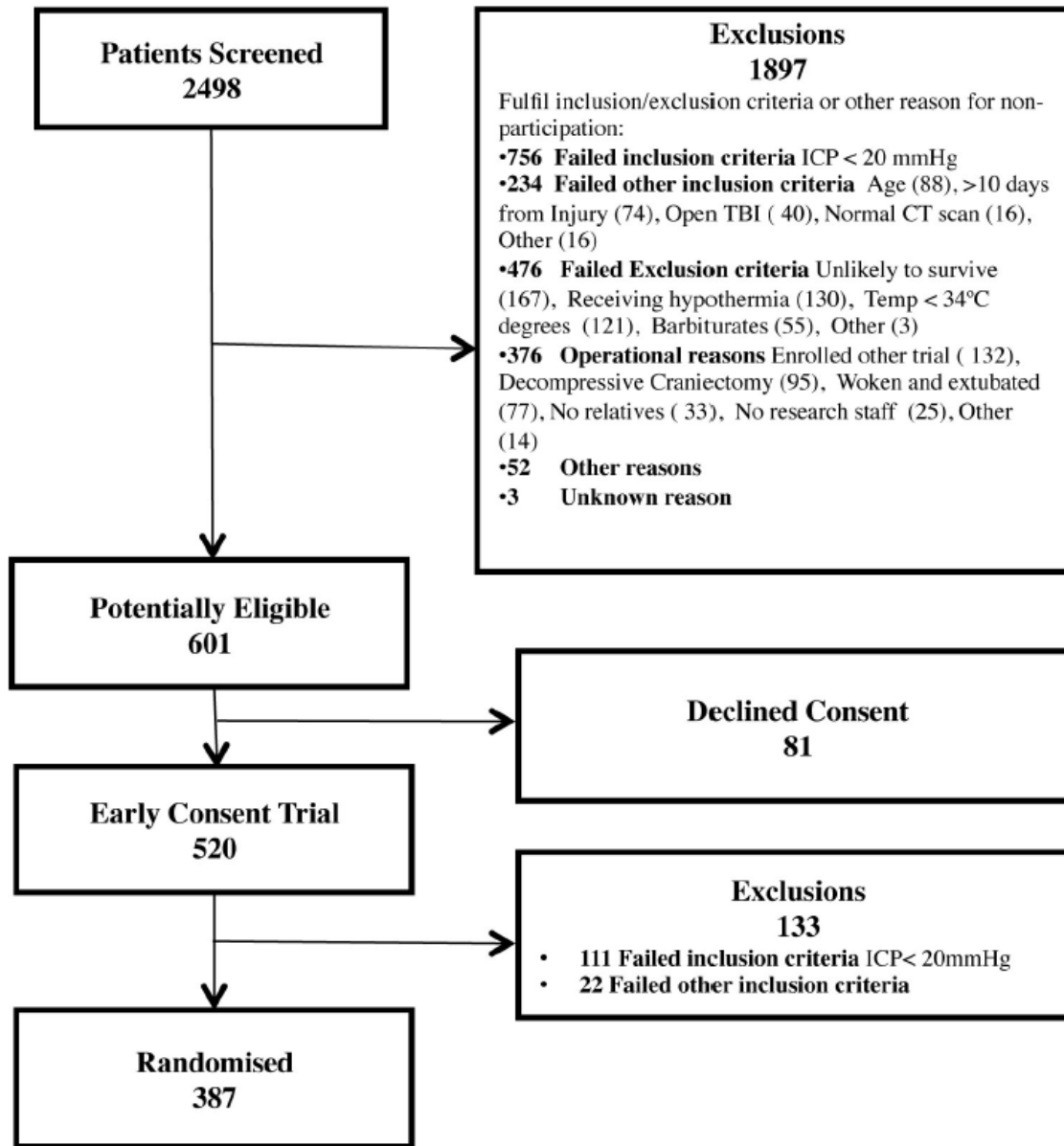
低体温療法の方法

- 低体温療法の導入、維持、復温方法、シバリングの同定法と治療法についてのガイドラインを配布
- 低体温療法でコントロールできなかったときは、他のStage 2の治療を追加する
- 上記にてコントロールできなかったときはStage 3の治療を使用する

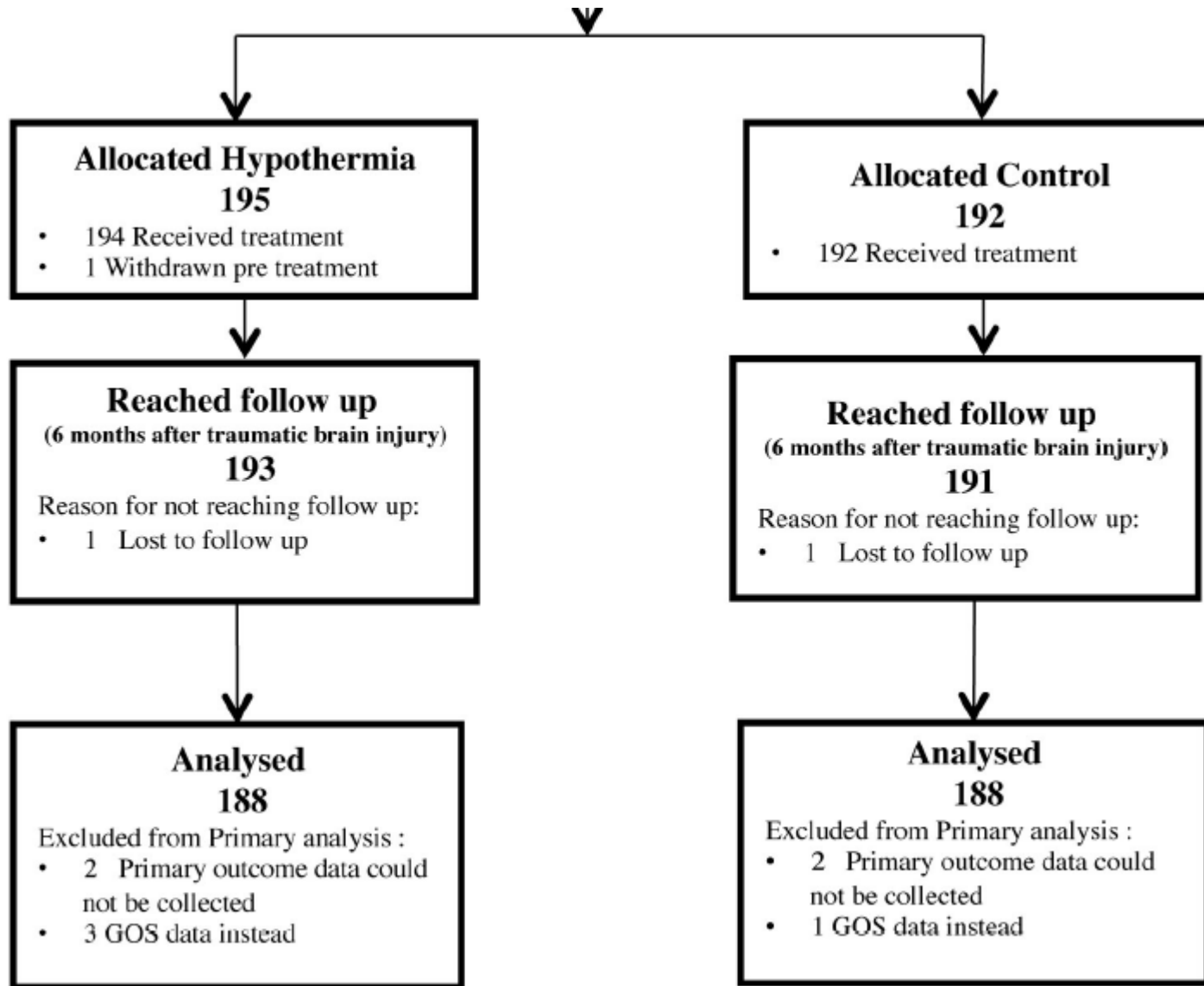
統計解析

- Pilot phaseの結果からsample sizeを600人と設定
- 有意水準5% (両側) で低体温療法群において予後不良群 (GOS-Eスコアで1-4) が9%減少するのを見出す検出力を80%とした
- SAS software, version 9.3 (SAS Institute)を使用
- ITT解析
- Ordinal logistic regressionにて6か月後のGOS-Eの分布を比較
- 年齢、GCSのmotor score、受傷後時間、対光反射を加味して調整したものも比較

結果



結果



結果 (baseline characteristics)

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Patients.*		
Characteristic	Hypothermia (N=195)	Control (N=192)
Age <45 yr — no. (%)	131 (67.2)	131 (68.2)
Age — yr	37.4±15.4	36.7±14.9
GCS motor score — no. (%)†		
1 or 2	56 (28.7)	51 (26.6)
3–6	139 (71.3)	141 (73.4)
Pupillary response — no. (%)		
Both reacting	144 (73.8)	143 (74.5)
One or neither reacting	51 (26.2)	49 (25.5)
Time from injury — no. (%)		
<12 hr	19 (9.7)	15 (7.8)
≥12 hr	176 (90.3)	177 (92.2)
Intracranial pressure at randomization — mm Hg	25.2±4.8	25.5±6.4
Core temperature at randomization — °C	37.0±0.72	37.1±0.72
Isolated TBI — no. (%)	123 (63.1)	133 (69.3)
Marshall classification — no. (%)‡		
Diffuse axonal injury I–III	72 (36.9)	78 (40.6)
Diffuse axonal injury IV	21 (10.8)	15 (7.8)
Any lesion surgically removed	46 (23.6)	52 (27.1)
High-density or mixed-density lesion	56 (28.7)	47 (24.5)
Mechanism of injury — no. (%)§		
Road-traffic accident, pedestrian	22 (11.3)	31 (16.1)
Road-traffic accident, motor vehicle	68 (35.1)	51 (26.6)
Bicycling accident	7 (3.6)	10 (5.2)
Fall	78 (40.2)	78 (40.6)
Sports injury	1 (0.5)	1 (0.5)
Assault	18 (9.3)	21 (10.9)

結果（他のbaseline characteristics）

CT scan appearance⁴ (n(%))

CT所見も有意な差なし

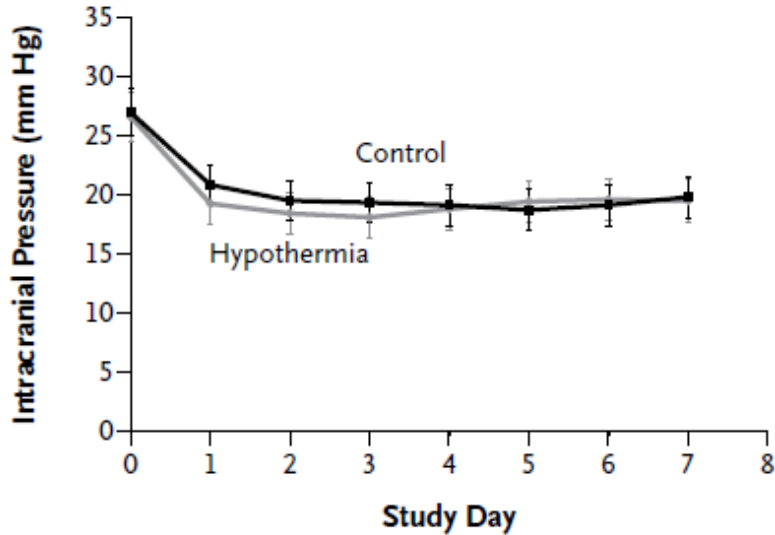
Diffuse injury I	2 (1.0)	0
Diffuse injury II	31 (15.9)	36 (18.8)
Diffuse injury III	39 (20.0)	42 (21.9)
Diffuse injury IV	21 (10.8)	15 (7.8)
Surgical lesion	46 (23.6)	52 (27.1)
High/ mixed density lesion	56 (28.7)	47 (24.5)

Parameter	Category	Hypothermia (N=195)	Control (N=192)
Any Neurosurgery in this admission (n(%))	Yes	83 (42.6)	73 (38.0)
	No	112 (57.4)	119 (62.0)
Number of Neurosurgeries (n(%))	0	112 (57.4)	119 (62.0)
	1	68 (34.9)	51 (26.6)
	2	12 (6.2)	18 (9.4)
	3	3 (1.5)	4 (2.1)

外科的介入も差なし

結果 (頭蓋内圧)

A Intracranial Pressure



← ICPの推移

最初の4日間は低体温療法群で ICPが低く、その間はICPコントロール不良発症も、低体温療法群で少ない

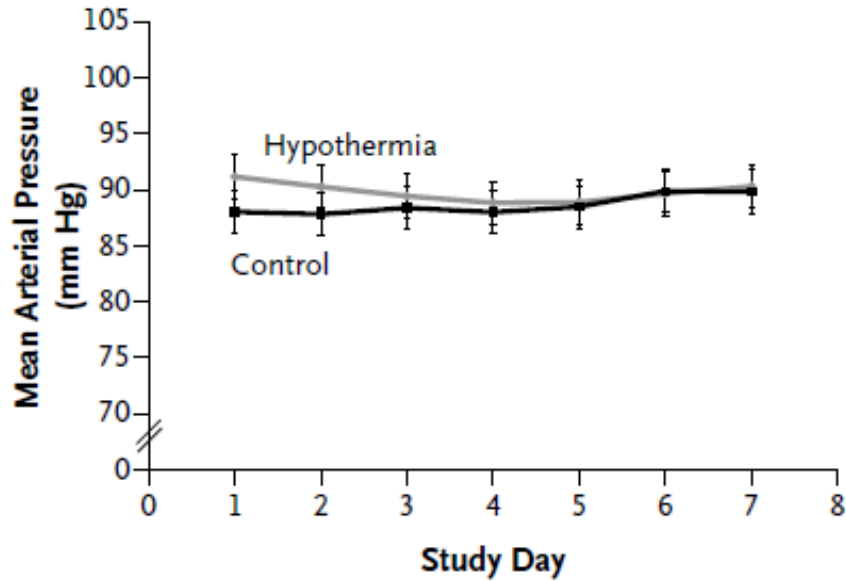
ICPコントロール不良の初期発症



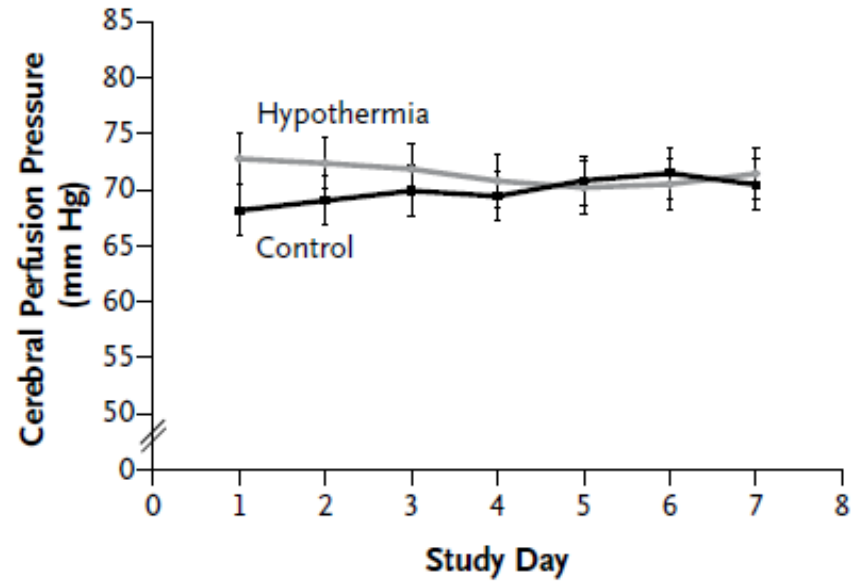
Parameter	Category	Hypothermia (N=195)	Control (N=192)
First occurrence (n(%))	at Day 1	15 (7.8)	31 (16.4)
	at Day 2	15 (7.8)	22 (11.6)
	at Day 3	14 (7.3)	17 (9.0)
	at Day 4	13 (6.8)	14 (7.4)
	at Day 5	7 (3.6)	7 (3.7)
	at Day 6	11 (5.7)	4 (2.1)
	at Day 7	9 (4.7)	7 (3.7)
		Never occurred (Days 1- 7)	108 (56.3)
	Missing	3	3

結果（平均動脈圧と脳灌流圧）

C Mean Arterial Pressure



D Cerebral Perfusion Pressure



結果 (Table 2)

Table 2. Analysis of Primary and Secondary Outcomes for Hypothermia versus Control.*

Variable	Estimate (95% CI)	P Value
Primary analysis: adjusted common odds ratio for GOS-E score at 6 months	1.53 (1.02 to 2.30)	0.04
Adjusted odds ratio for favorable outcome	1.50 (1.00 to 2.20)	0.03

結果 (Table S9A)

Parameter	Category	Hypothermia (N=195)	Control (N=192)
GOS-E score (n%)	Dead	68 (34.9)	51 (26.6)
	Vegetative State	0	4 (2.1)
	Lower Severe Disability	46 (23.6)	43 (22.4)
	Upper Severe Disability	26 (13.3)	21 (10.9)
	Lower Moderate Disability	16 (8.2)	17 (8.9)
	Upper Moderate Disability	12 (6.2)	15 (7.8)
	Lower Good Recovery	10 (5.1)	20 (10.4)
	Upper Good Recovery	10 (5.1)	17 (8.9)
	GOS 3 - Severe Disability	2 (1.0)	1 (0.5)
	GOS 4 - Moderate Disability	1 (0.5)	0
	Totally lost to follow-up	1 (0.5)	1 (0.5)
	Alive at follow-up but GOS-E data not available	2 (1.0)	2 (1.0)
	Withdrawn pre treatment	1 (0.5)	0
	Collapsed ¹ GOS-E score (n%)	Dead, Vegetative State, Lower Severe Disability	114 (60.6)
Upper Severe Disability		26 (13.8)	21 (11.2)
Lower Moderate Disability		16 (8.5)	17 (9.0)
Upper Moderate Disability		12 (6.4)	15 (8.0)
Lower Good Recovery		10 (5.3)	20 (10.6)
Upper Good Recovery		10 (5.3)	17 (9.0)

① GOS-E scoresは低体温療法群の方がより悪い方へシフトしている

結果 (Table 2)

Table S9B. Outcomes. MOH at 28 days

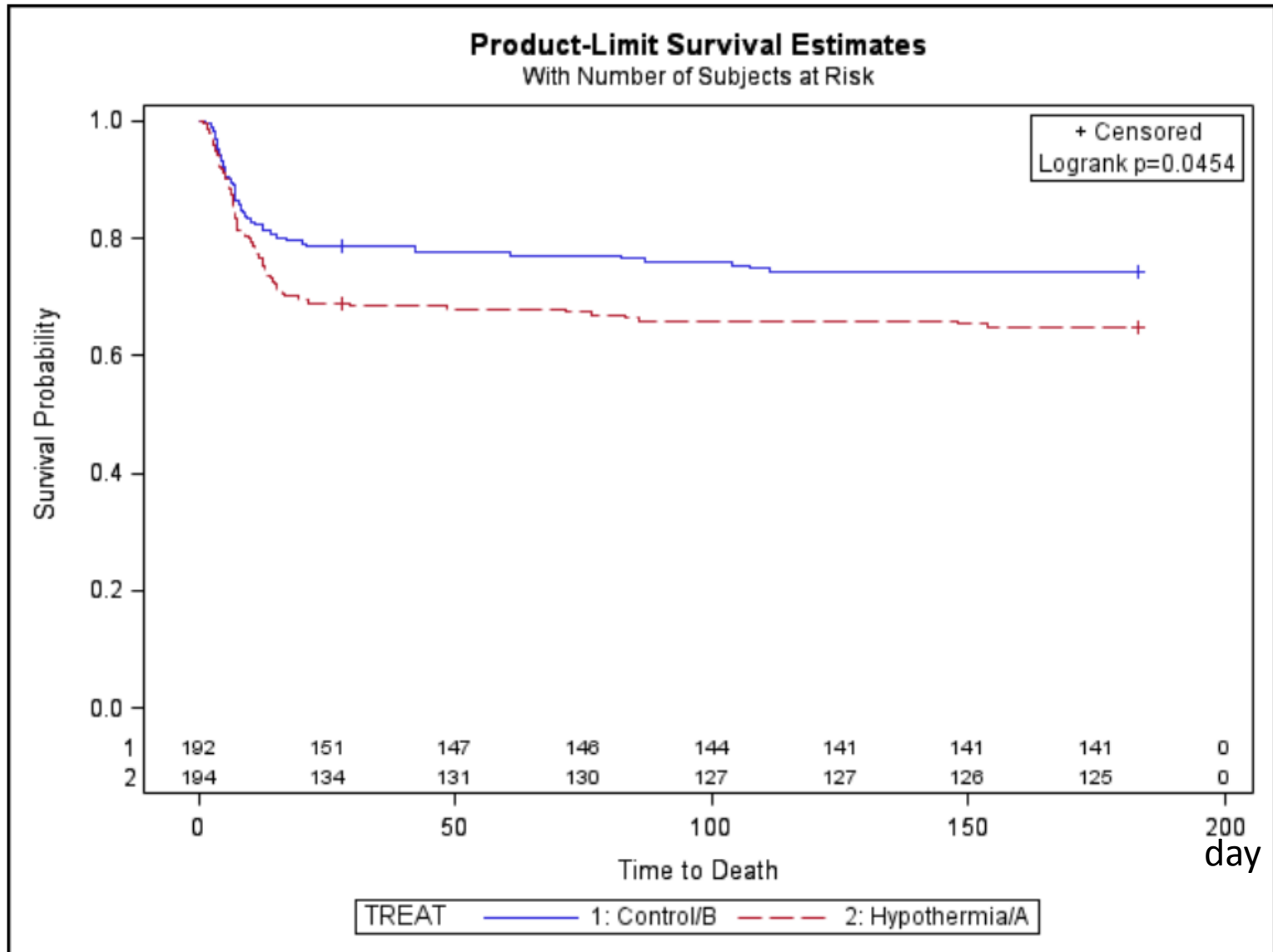
Parameter	Stats/ category	Hypothermia (N=195)	Control (N=192)
MOH (n(%))	Dead	60 (30.8)	42 (21.9)
	Fully dependent, requiring attention day and night	73 (37.4)	84 (43.8)
	Dependent, but not requiring constant attention	39 (20.0)	33 (17.2)
	Some restriction in lifestyle, but independent	14 (7.2)	18 (9.4)
	Minor symptoms	4 (2.1)	12 (6.3)
	No symptoms	4 (2.1)	3 (1.6)
	Withdrawal-data not to be collected	1 (0.5)	0
Collapsed ¹ MOH (n(%))	Dependent, Fully dependent or Dead	172 (88.2)	159 (82.8)
	Some restriction in lifestyle, but independent	14 (7.2)	18 (9.4)
	Minor symptoms	4 (2.1)	12 (6.3)
	No symptoms	4 (2.1)	3 (1.6)
	Withdrawal-data not to be collected	1 (0.5)	0

Table 2. Analysis of Primary and Secondary Outcomes for Hypothermia versus Control.*

Variable	Estimate (95% CI)	P Value
Primary analysis: adjusted common odds ratio for GOS-E score at 6 mo ^{‡§}	1.53 (1.02 to 2.30) [¶]	0.04
Adjusted odds ratio for unfavorable outcome [‡]	1.69 (1.06 to 2.70) [¶]	0.03
Unadjusted hazard ratio for death at 6 mo	1.45 (1.01 to 2.10)	0.047
Adjusted mean difference in squared proportion of ICP measurements of ≤ 20 mm Hg on days 1–7 [‡]	440 (–160 to 1000)	0.47
Adjusted odds ratio for presence of pneumonia on days 3–7 [‡]	1.04 (0.69 to 1.58) [¶]	0.84
Adjusted mean difference in log-transformed length of ICU stay — log hours [‡]	0.05 (0.11 to 0.22)	0.54
Adjusted common odds ratio for MOHS grade at 28 days ^{‡**}	1.65 (0.91 to 3.02) [¶]	0.10

結果 (Fig. S7)

Figure S7. Survival curve for mortality between randomization and 6 months by intervention



Discussion

【過去のデータとの解離】

- 過去の文献(プロトコール作成時点)では、人工呼吸器管理及びICPモニタリングが行われている外傷性脳損傷患者の内50%で頭蓋内圧の上昇($>20\text{mmHg}$)が認められると報告されている。しかし、今回のstudyでは頭蓋内圧が上昇した患者数は少なかった(具体的な割合の提示はなし)。

【プロトコールの厳密性】

- 標準的治療の方法は、Brain Trauma Foundation guidelinesに従うが、プロトコールに示されていない。
- 低体温療法およびシバリングに対する対応はプロトコールに示されているが、具体的な維持方法が示されていない。そのため、維持方法が結果に影響を与えるかもしれない。

【バルビツレートの影響】

- バルビツレートの導入が、control群ではより想起に導入されている(次のスライド)。バルビツレートが(予後良好)に寄与している可能性がある。

バルビツレート導入データ

Table S8. Action taken due to Stage 2 Therapy Failure (first Occurrence) by time-point
 (note: This table is only applicable to patients with a therapy failure in a determined timepoint in table S7)

Parameter	Category	Hypothermia	Control
Action DAY 1 (n (%))	Decompressive Craniectomy	8 (53.3)	11 (35.5)
	Barbiturate infusion	5 (33.3)	14 (45.2)
	Other	2 (13.3)	6 (19.4)
Action DAY 2 (n (%))	Missing	1	0
	Decompressive Craniectomy	8 (57.1)	5 (22.7)
	Barbiturate infusion	4 (28.6)	12 (54.5)
	Other	2 (14.3)	5 (22.7)
Action DAY 3 (n (%))	Missing	1	1
	Decompressive Craniectomy	6 (46.2)	6 (37.5)
	Barbiturate infusion	6 (46.2)	8 (50.0)
	Other	1 (7.7)	2 (12.5)
Action DAY 4 (n (%))	Missing	1	0
	Decompressive Craniectomy	5 (41.7)	5 (35.7)
	Barbiturate infusion	5 (41.7)	7 (50.0)
	Other	2 (16.7)	2 (14.3)
Action DAY 5 (n (%))	Missing	1	1
	Decompressive Craniectomy	2 (33.3)	4 (66.7)
	Barbiturate infusion	3 (50.0)	2 (33.3)
	Other	1 (16.7)	0
Action DAY 6 (n (%))	Missing	2	0
	Decompressive Craniectomy	3 (33.3)	1 (25.0)
	Barbiturate infusion	3 (33.3)	3 (75.0)
	Other	3 (33.3)	0
Action DAY 7 (n (%))	Missing	3	0
	Decompressive Craniectomy	4 (66.7)	1 (14.3)
	Barbiturate infusion	1 (16.7)	4 (57.1)
	Other	1 (16.7)	2 (28.6)

Discussion

【低体温療法と他のStage 2の治療について】

- 今回、ICP, MAP, CCPは2群間で臨床的に重要な差を認めていない。そのため、結果は、低体温療法、あるいは、他のStage 2の治療の効果・害の、生物学的な影響を反映している可能性がある。
- 今回studyでは、先に他のStage 2の治療を行って、頭蓋内圧コントロール不良であった場合に低体温療法を導入するとどうなるかの効果は判定できない。

Limitation

【Studyデザイン】

- Studyの中断
- 患者と治療者に盲検化がされていない
- より実践的なものとするため、機能障害のメカニズム(因果関係)を考慮せずに、機能予後に焦点を当てている

【低体温療法以外の要素】

- 頭蓋内圧上昇に対して効果があった、低体温療法以外の処置の利点と害について評価されていない。

結論

- 外傷性脳損傷の患者において、低体温療法と標準的治療を合わせると、頭蓋内圧を効果的に低下させることが出来た。
- しかし、標準的治療のみの場合と比較して機能回復を悪化させる可能性がある。

今後の臨床への反映

- 外傷性脳損傷の患者に対して、ルーチンでの低体温療法施行は推奨されない。
- 少なくとも、頭蓋内圧コントロール不良患者に対して、他のStage 2の治療より優先して低体温療法を行うことは避けるべき。
- 行うとすれば、他のStage 2の治療を行っても頭蓋内圧がコントロールできない場合であるが…
(頭蓋内圧をモニタリングすること自体に議論があるため、今後の研究が待たれる。)

引用文献一覽

- 1), Beca J1, McSharry B, Erickson S et al. Hypothermia for Traumatic Brain Injury in Children-A Phase II Randomized Controlled Trial. Crit Care Med. 2015 Jul;43(7):1458-66.
- PMID: 25803648
- 2), Crossley S, Reid J, McLatchie R et al. A systematic review of therapeutic hypothermia for adult patients following traumatic brain injury. Crit Care. 2014 Apr 17;18(2):R75.
- PMID: 24742169
- 3), Clifton GL1, 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 randomised trial. Lancet Neurol. 2011 Feb;10(2):131-9.
- PMID: 21169065
- 4), Clark RS1, Kochanek PM, Marion DW et al. Mild posttraumatic hypothermia reduces mortality after severe controlled cortical impact in rats. J Cereb Blood Flow Metab. 1996 Mar;16(2):253-61.
- PMID: 8594057
- 5), Clifton GL1, Jiang JY, Lyeth BG et al. Marked protection by moderate hypothermia after experimental traumatic brain injury. J Cereb Blood Flow Metab. 1991 Jan;11(1):114-21.
- PMID: 1983995
- 6), Georgiou AP1, Manara AR. Role of therapeutic hypothermia in improving outcome after traumatic brain injury: a systematic review. Br J Anaesth. 2013 Mar;110(3):357-67.
- PMID: 23353036
- 7), Clifton GL1, Miller ER, Choi SC et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. N Engl J Med. 2001 Feb 22;344(8):556-63.
- PMID: 11207351