

Journal Club

PbtO₂+ICPによるTBIマネジメントは
脳組織低酸素を減少させるか

2017/12/26

東京ベイ浦安市川医療センター

藤本 佳久

本日の論文

BOOST- II the Brain Oxygen Optimization in Severe TBI Phase II study

Critical Care Medicine. 36(6):1917-1924, JUN 2008

DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181743d77, PMID: 18496376

Issn Print: 0090-3493

Publication Date: 2008/06/01

 Share

 Print

Brain tissue oxygen tension is more indicative of oxygen diffusion than oxygen delivery and metabolism in patients with traumatic brain injury*

Guy Rosenthal; J Claude Hemphill; Marco Sorani; Christine Martin; Diane Morabito; Walter D. Obrist; Geoffrey T. Manley

Crit Care Med. 2017 Nov;45(11):1907-1914.

PMID: 29028696

Traumatic Brain Injury

頭部外傷(Traumatic brain injury: TBI)は頻度の高い疾患である。
年間170万人以上が発症し52000人が死亡している。

THE POCKET GUIDE TO NEUROCRITICAL CARE
Marin E. Darsie, MD Asma M. Moheet, MD

重症頭部外傷(severe TBI)はGCS \leq 8とされるが
欧米の外傷関連死の30%以上を占め、
医療費は2010年度で760億円にも及んでいる。

Centers for Disease Control and Prevention: Injury Prevention and Control: Traumatic Brain Injury & Concussion. 2016.

Available at: [http:// www.cdc.gov/traumaticbraininjury/severe.html](http://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/severe.html).



この問題の規模の大きさから
多くの臨床研究が生存率や神経学的予後を改善させるために行われてきた

Introduction

重症頭部外傷(severe TBI)はGCS \leq 8で定義され、
欧米の外傷関連死の30%以上を占める。

THE POCKET GUIDE TO NEUROCRITICAL CARE
Marin E. Darsie, MD Asma M. Moheet, MD

急性期のマネジメントは
頭蓋内圧コントロールと2次性脳損傷予防が重要であり、
予後不良の予測因子としてPbtO₂低値が報告されている。

Neurosurgery. 1995 Dec;37(6):1168-76; discussion 1176-7.
PMID: 8584158 Acta Neurochir Suppl (Wien). 1993;59:58-63.
PMID: 7906079

↓
近年、ICPとPbtO₂を併用したTBIマネジメントの有用性が期待されている。



ICP/ CPPマネジメントの限界

1. 有効性を示すRCTが存在しない

Brain Trauma Foundation 4th Edition

院内死亡率/外傷後2週間死亡率を低下させるため、
ICP/ CPP-monitor管理を推奨する(Level II B)

Neurosurgery. 2017 Jan 1;80(1):6-15.
PMID: 27654000

神経集中治療医の多くがICP/ CPPマネジメントの重要性を経験し、
TBI後の全身管理の指標とし、アウトカムを改善させるよう努めている。

Neurocrit Care. 2014 Dec;21 Suppl 2:S64-84.
PMID: 25208680

2. 脳虚血に対する反応性がやや遅い可能性

生理学的には脳虚血で脳浮腫が誘発されてICP上昇とCPP低下が生じることが考えられるため、ICP/ CPP-monitorは脳虚血の鋭敏な指標とならない可能性がある。

ICP/ CPPはPbtO₂のsurrogateとしては使えず、
ICP/ CPPが正常でもPbtO₂低値である場合がある。

J Intensive Care Med. 2015 Dec;30(8):473-83.
PMID: 24710714

Clin Neurophysiol. 2012 Jun;123(6):1255-60.
PMID: 22104471

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 27, 2012

VOL. 367 NO. 26

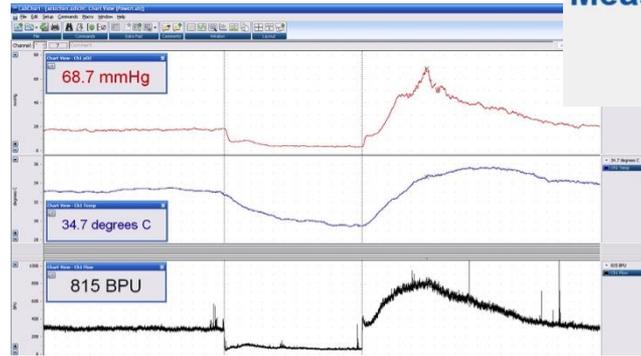
A Trial of Intracranial-Pressure Monitoring in Traumatic Brain Injury

ボリビア・エクアドルの外傷センター6施設 RCT

P	13歳以上の重症頭部外傷
I	ICPモニタリング (n=157)
C	画像・臨床所見によるモニタリング (n=167)
O	6か月死亡率, 6か月後GOS-E

いずれのアウトカムも有意差なし

Intraparenchymal PbtO₂ monitors

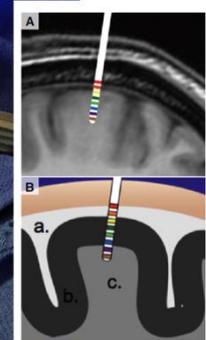
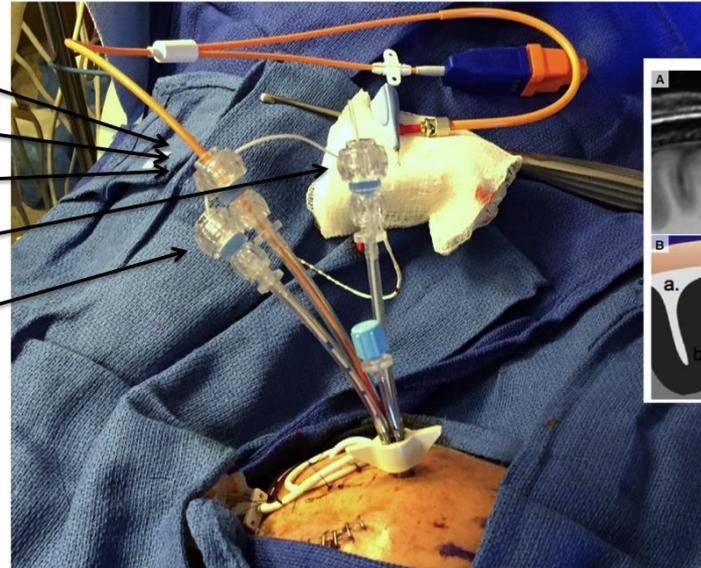


Oxygen Partial Pressure Measurement



INTRACRANIAL EEG

- ICP
- PbtO₂
- ICT
- Depth EEG
- CBF



PbtO₂の計測方法

• the optical luminescent method

光学発光法

酸素のシリコンへの拡散とルテニウムの色調変化を測定する

the OxyLab pO₂ (Oxford Optronix Ltd, Oxford, United Kingdom)

the Neurovent-PTO (Raumedic AG, Munchberg, Germany)

• the polarographic method

ポーラログラフ法

2電極間の電圧差で得られる拡散電流から溶媒濃度を測定する

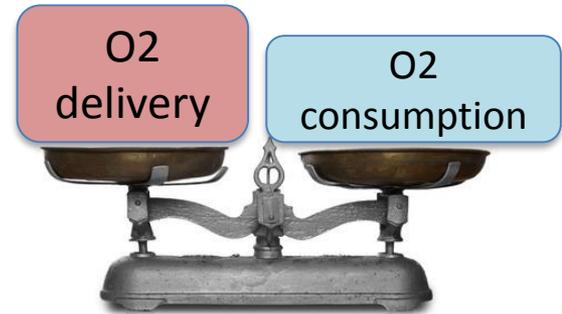
ほとんどの研究/文献で使用されている

the Licox Brain Oxygen Monitor

(Integra Neuroscience, Plainsboro, New Jersey)

Brain Tissue Oxygenation / PbtO2

- PbtO2は酸素の供給と消費バランスを反映しており、脳組織の酸素プールの指標となる可能性がある。



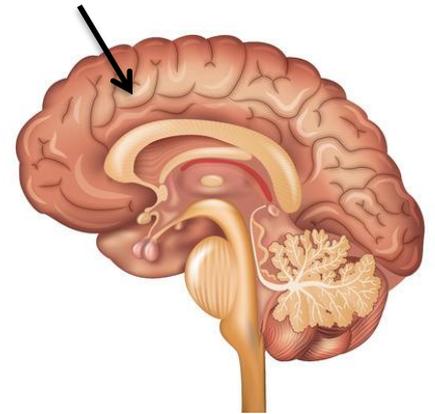
- PbtO2の正常平均は20-35mmHgであり
虚血は<10-15mmHgで生じるとされる。
- PbtO2低値と"poor outcome"は関連が示されており
連続モニタリングでのみdetectすることができる。
- 脳虚血に対する反応性が
ICP/CPPモニタリングよりも早い

PbtO₂モニタをどこに留置するか？

2次性脳損傷を評価するために **penumbral areas** に留置すべきと考えられているが最適な留置部位は定まっていない

ICP monitorと同様に

一般的には**前頭葉前部の硬膜下3.5cmの白質**に留置される



・ TBI症例

局所的な損傷：損傷半球-前頭葉のCTで正常に見える部位に留置

びまん性損傷：優位半球-前頭葉に留置する

・ くも膜下出血症例

動脈瘤破裂が生じた部位の近くにDCIモニタリング目的に挿入される

*DCI: delayed cerebral ischaemia

Brain Tissue Oxygen Monitoring in Neurocritical Care

Michael A. De Georgia, MD¹

Journal of Intensive Care Medicine
2015, Vol. 30(8) 473-483
© The Author(s) 2014
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0885066614529254
jic.sagepub.com



脳は絶え間ない酸素と糖の供給が不可欠であり、
脳灌流を意識した管理が重要である。

$$CPP = MAP - ICP$$

CPP:cerebral perfusion pressure, MAP:mean arterial pressure, ICP:intracranial pressure

$$CBF = \frac{\Delta P}{\eta r^4} \cdot L$$

r=radius, P=pressure, η =viscosity, L=length

$$DO_2 = CO \times (1.34 \times Hb \times SaO_2 + 0.0031 \times PaO_2)$$

DO₂:delivery O₂, CO:cardiac output

CaO₂:arterial oxygen content= $1.34 \times Hb \times SaO_2 + 0.0031 \times PaO_2$

PbtO2は酸素バランスの何を特に反映しているのか？

Critical Care Medicine. 36(6):1917-1924, JUN 2008
 DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181743d77, PMID: 18496376
 Issn Print: 0090-3493
 Publication Date: 2008/06/01

Share Print

Brain tissue oxygen tension is more indicative of oxygen diffusion than oxygen delivery and metabolism in patients with traumatic brain injury*

Guy Rosenthal; J Claude Hemphill; Marco Sorani; Christine Martin; Diane Morabito; Walter D. Obrist; Geoffrey T. Manley

severe TBIの14症例に
 PbtO₂, CBF, S_{iv}O₂を用いて
 CaO₂, PVO₂, CVO₂,
 AVDO₂, locCMRO₂を計測

PbtO₂と酸素バランスの責任因子の相関性を評価した。
 $CBF \times (CaO_2 - CvO_2) = CMRO_2 + CIO_2$
 $CaO_2 = 1.34 \times Hb \times SaO_2 + 0.0031 \times PaO_2$

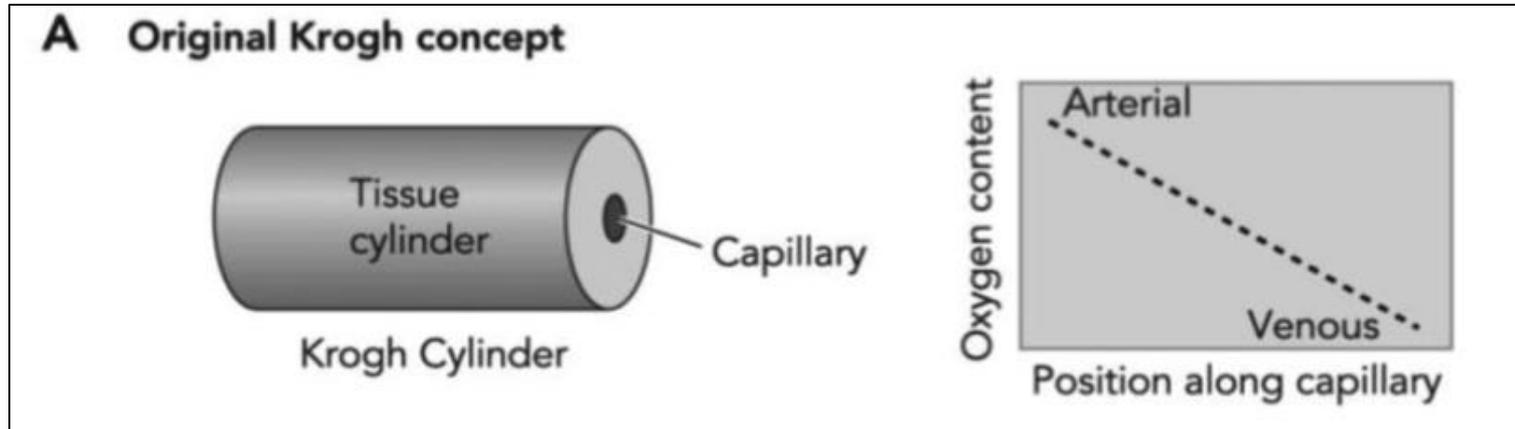
Table 3. Relationship of physiological parameters with brain tissue oxygen tension (P_{bt}O₂)

Physiological Parameter	Univariate			Multivariate		
	Coefficient	95% CI	p	Coefficient	95% CI	p
CBF	.59	(.01-1.19)	.05	.92	(-1.83-3.67)	.51
C _a O ₂	8.60	(2.50-14.70)	.006			
C _v O ₂	2.95	(-.41-6.31)	.08	3.62	(-1.25-8.49)	.14
AVDO ₂	4.64	(-.31-9.59)	.07	3.65	(-2.08-9.39)	.21
locDO ₂	1.89	(1.91-9.32)	.003	-12.65	(-32.41-7.11)	.21
locCMRO ₂	28.27	(17.87-38.66)	<.001	-4.5	(-21.49-20.59)	.97
CBF × (P _a O ₂ -P _v O ₂)	.0064	(.0053-.0075)	<.001	.0077	(.0063-.0090)	<.001

PbtO₂ は 酸素バランスの決定因子の中で
 CBF * (PaO₂-PvO₂) と相関関係にあった。

August Kroghの酸素拡散解釈モデル

血漿中の酸素が、血漿と組織の酸素分圧差によって組織中に拡散する

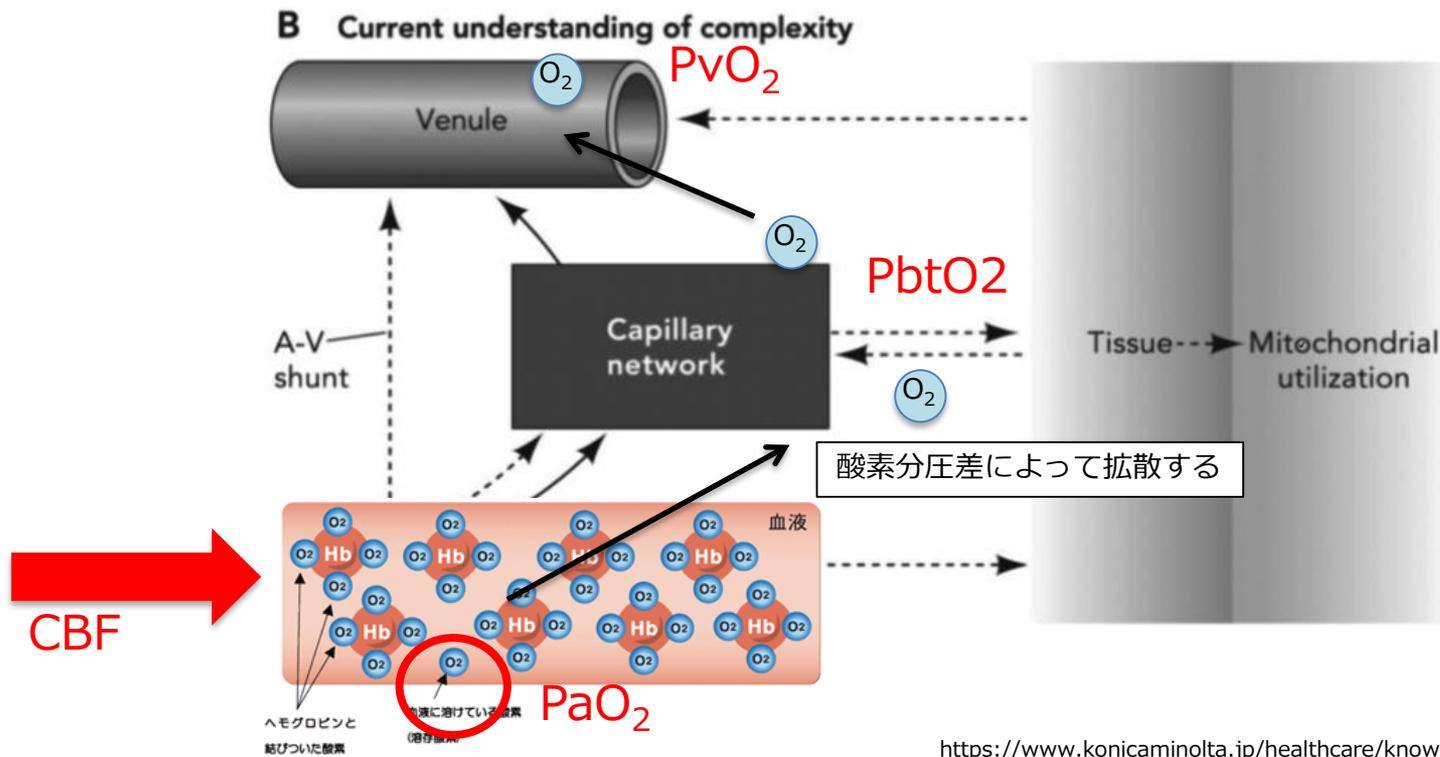


血管周囲に均一な組織が存在し、
酸素は動脈から静脈へ移るにつれて拡散により直線的に減少する。

酸素の拡散は以下の要素によって規定される。

1. 脈管と組織の酸素分圧差、
2. 酸素拡散係数
3. 組織cylinderの半径、
4. 血管の半径、
5. 計測部位

PbtO2 はヘモグロビンと結合している酸素ではなく
血液中に溶解している酸素の拡散を反映している可能性がある



PbtO2が低い場合には

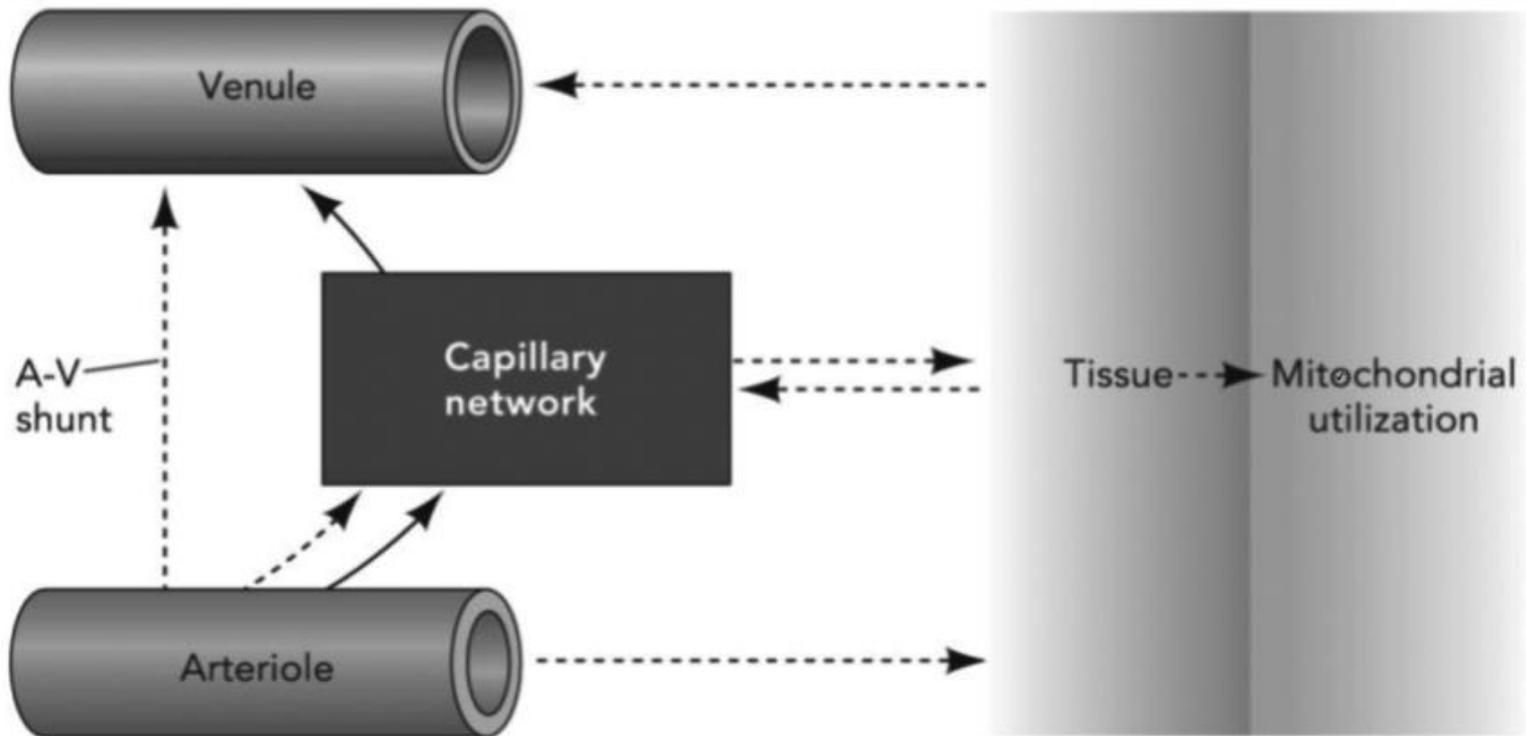
$DO_2 = CO * (1.34 \times Hb \times SaO_2 + 0.0031 \times PaO_2)$ のうち、
 $CO * (0.0031 \times PaO_2)$ の要素を高めることを考える。

- まずVolume負荷でhypovolemiaを否定、
エコーで心収縮低下があればDOB、
酸素化が低めなら少し余裕を持った設定にする

August Kroghの酸素拡散解釈モデル

血漿中の酸素が、血漿と組織の酸素分圧差によって組織中に拡散する

B Current understanding of complexity



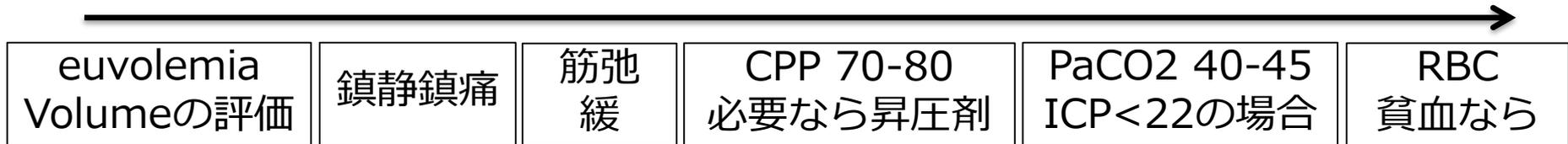
脳損傷があると、毛細血管の虚脱、血管内皮の浮腫、血管周囲浮腫が生じることによって酸素の拡散障害が生じる。

the Queen's Hospital の PbtO2プロトコール

PbtO2 < 15



カテーテルが正常に作動しているか？
Oxygen Challenge
(FiO2 100% 5分間 baselineからの上昇 > 10mmHgがあるか？)



ICP/CPP指標マネジメント と PbtO₂指標マネジメント

各々を検討したRCTや比較したRCTはなく、マネジメントも統一されていない

Table 1. Studies of Brain PtiO₂-Guided Therapy Versus ICP/CPP-Guided Therapy.

Year	Author	ICP/CPP-Guided Therapy	PtiO ₂ -Guided Therapy	Outcome Measure	Results
2003	Meixensberger et al ³⁶	39	52	GOS at 6 months	No benefit 54% vs 65% P = .27
2005	Stiefel et al ⁸⁵	25	28	Mortality at discharge	Reduced mortality 34% vs 25% P < .05
2009	Martini et al ⁹¹	506	123	FIM at discharge	Worse outcome 8.6 vs 7.6 P < .01
2009	Adamides et al ⁹²	10	20	GOS at 6 months	No benefit
2009	McCarthy et al ⁹³	48	63	GOS at 3 months	Trend toward better outcome 61% vs 79% P = .09
2009	Narotam et al ⁸⁹	41	127	GOS at 6 months	Better outcome 2.7 vs 3.5 P = .01
2010	Spiotta et al ⁸⁸	53	70	GOS at 3 months	Reduced mortality 35% vs 26% P = .01
2013	Green et al ⁹⁰	37	37	Mortality at discharge	No benefit 54% vs 65% P = .34

Abbreviations: CPP, cerebral perfusion pressure; FIM, Functional Independence Measure; ICP, intracranial pressure; GOS, Glasgow Outcome Scale; PtiO₂, brain tissue oxygen tension.

→近年ではどの指標がよいか？からMultimodal monitoringで
どうマネジメントするか？というCQに移行してきている

本日の論文

Critical Care Medicine. 36(6):1917-1924, JUN 2008

DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181743d77, PMID: 18496376

Issn Print: 0090-3493

Publication Date: 2008/06/01

 Share

 Print

Brain tissue oxygen tension is more indicative of oxygen diffusion than oxygen delivery and metabolism in patients with traumatic brain injury*

Guy Rosenthal; J Claude Hemphill; Marco Sorani; Christine Martin; Diane Morabito; Walter D. Obrist; Geoffrey T. Manley

Crit Care Med. 2017 Nov;45(11):1907-1914.

PMID: 29028696

MATERIALS AND METHODS

- study design

the BOOST- II study

2部門

前向き多施設Phase II -RCT、片側盲検

重症頭部外傷でのPbtO₂を用いた
プロトコルの安全性と有効性を評価する

(ClinicalTrials.gov registration NCT 00974259)

Participants

PbtO₂を使用したことのある10施設(Level 1 trauma centers)において、重症頭部外傷(GCS \leq 8)でICPモニターを用いる症例が選出された

GCS $>$ 8の場合も48時間以内に神経学的に悪化を認めICP適応となった症例も12時間以内に挿入された場合に選出された

Supplemental Table 1: Inclusion/Exclusion Criteria

Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Male and female patients	Neurological exam suggested imminent brain death
Age: 14 years and older	Accuracy of neurologic exam was uncertain (e.g., seizure activity)
Non-penetrating severe TBI (initial GCS score 3-8, motor score \leq 5, not following commands after resuscitation and without influence of paralytics or sedation)	Potential secondary oxygenation concerns which would influence results (e.g., evidence of severe chest/lung injury), refractory hypotension; and/or systemic hypoxia
Clinical need for ICP monitoring according to Guidelines for the Management of Severe TBI	Placement of an intracranial monitor was contraindicated
Randomization and ICP monitor placement within 12 hours of injury	Pregnancy
	Inability to obtain informed consent from legal authorized representative (LAR)
	Participation in another interventional trial
	PbtO ₂ monitoring before randomization

Study Procedure

Intracranial Monitoring Placement and Management



ICP+PbtO2(Integra LifeSciences)を設置



probesは
頭部外傷の影響を受けうる側の前頭葉に約2cm挿入



probe位置をCTで確認し
酸素投与テストで正常作動を確認

* ICP-only群はディスプレイを隠し、study監督者のみ確認できるようにした

Study Procedure

Patient Medical Management

the BOOST- II manualに従って治療介入を行っており
基本的な管理はthe 3rd edition Brain Trauma Foundationに則っている

“Guidelines for the Management of Severe TBI”

volume	euvolemia-わずかにhypervolemia
CPP	50-70mmHg(必要なら昇圧剤)
PaCO ₂	35-40mmHg
SaO ₂	≥90%
Na	≥135mEq
Glu	60-150mg/dl
PT-INR	正常範囲内
Body Temperature	normothermia
頭蓋内病変	必要なら除去

ICP+PbtO₂群における介入

ICPとPbtO₂の値に従って治療介入が行われた

	ICP < 20	ICP ≥ 20
pBtO ₂ ≥ 20	Type A No interventions directed at pBtO ₂ or ICP needed	Type B Interventions directed at lowering ICP
pBtO ₂ < 20	Type C Interventions directed at increasing pBtO ₂	Type D Interventions directed at lowering ICP and increasing pBtO ₂

ICP+PbtO₂群でのType毎の治療介入

Web Appendix – BOOST-II tiered interventions for each treatment scenario.

Type B (ICP \geq 20mmHg and PbtO ₂ \geq 20mmHg)	Type C (ICP <20mmHg and PbtO ₂ <20mmHg)	Type D (ICP \geq 20mmHg and PbtO ₂ <20mmHg)
TIER 1 (1). Adjust head of the bed to lower ICP. (2). Ensure Temperature < 38°C. (3). Adjust pharmacologic analgesia and sedation; titrate to effect. (4). CSF drainage (if EVD available); titrate to effect. (5). Standard dose Mannitol (0.25 – 1.0 g/kg), as bolus infusion. (6). Hypertonic saline. Titrate to ICP control and maintain serum Na ⁺ 155-160).	TIER 1 (1). Adjust head of bed to improve brain oxygen level. (2). Ensure Temperature < 38°C. (3). Increase CPP to 70 mm Hg with fluid bolus. (4). Optimize hemodynamics. (5). Increase PaO ₂ by increasing FiO ₂ to 60%. (6) Increase PaO ₂ by adjusting PEEP. (7) Add EEG monitoring . (8) Consider adding AED's, either Dilantin or Keppra, for 1 week only.	TIER 1 (1). Adjust head of the bed to lower ICP . (2). Ensure Temperature < 38°C. (3). Pharmacologic analgesia and sedation (4). CSF drainage (if EVD available). (5). Increase CPP up to a maximum >70 mm Hg with fluid bolus. (6). Standard dose Mannitol, to be administered as bolus infusion. (0.25 – 0.5 mg/kg). (7). Hypertonic saline. (8). Adjust ventilator parameters to increase PaO ₂ by increasing FiO ₂ to 60%. (9). Increase FiO ₂ by increasing PEEP. (10) Consider EEG monitoring. 11) Consider AED's, either Dilantin or Keppra, for 1 week only.
TIER 2 (1). Adjust ventilatory rate to lower PaCO ₂ to 32 – 35 mm Hg. (2). High dose Mannitol >1g/kg. (3). Repeat CT to determine if increased size of intracranial mass lesions. (4). Treat surgically remediable lesions with craniotomy according to guidelines. (5). Adjust temperature to 35 – 37°C, using active cooling measures.	TIER 2 (1). Adjust ventilator parameters to increase PaO ₂ by increasing FiO ₂ to 100%. (2). Increase PaO ₂ by adjusting PEEP. (3). Increase CPP up to a maximum of 70 mmHg with vasopressors. (4). Adjust ventilatory rate to increase PaCO ₂ to 45 – 50 mm Hg. (5). Transfuse PRBCs to goal Hgb >10g/dL. (6). Decrease ICP to <10 mm Hg. 6a. CSF drainage. 6b. Increased sedation.	TIER 2. (1). High dose Mannitol 1g/kg, or frequent boluses standard dose Mannitol. (2). Increase CPP up to maximum of 70mmHg with vasopressors. (3). Adjust ventilator parameters to increase PaO ₂ by increasing FiO ₂ to 100%. (4). Increase FiO ₂ by increasing PEEP. (5). Transfuse to Hgb \geq 10g/dL. (6). Repeat CT to determine if increased size of intracranial mass lesions. (7). Treat surgically remediable lesions with craniotomy according to guidelines. (8). Induced hypothermia to 35 - 37°C, using active cooling measures.
TIER 3 (optional) (1). Pentobarbital coma, according to local protocol. (2). Decompressive craniectomy. (3). Adjust temperature to 32 – 34.5°C, using active cooling measures. (4). Neuromuscular blockade.		TIER 3 (optional) (1). Pentobarbital coma. (2). Decompressive craniectomy. (3). Induced hypothermia to 32 – 34.5°C. (4). Neuromuscular blockade.

1段階目の治療介入を15min以内に開始し、1時間後に再評価を行う
 必要なら2段階目に移行し、3段階目の加療を行うかは医師の裁量とした

ICP+PbtO2群でのType毎の治療介入

Web Appendix – BOOST-II tiered interventions for each treatment scenario.

ICP>20mmHgへの対応	PbtO2<20mmHgへの対応	ICP>20 かつ PbtO2<20 への対応
<p>TIER 1 ギャッチアップを調整 TTM<38℃ 鎮静鎮痛を強化 CSFドレナージ マニトール投与 (0.25-1.0g/kg) 高張食塩水 (Na+:155-160目標)</p>	<p>Step 1 ギャッチアップを調整 TTM<38℃ 輸液負荷でCPP=70mmHg 体循環を最適化する FiO2を60%まで増量 PEEP調整を行う EEGモニタリング 抗けいれん薬投与を検討</p>	<p>Step 1 ギャッチアップを調整 TTM<38℃ 鎮静鎮痛を強化 CSFドレナージ 輸液負荷でCPP>70mmHgへ マニトール投与(0.25-0.5g/kg) 高張食塩水(Na+:155-160目標) FiO2を60%まで増量 PEEP調整を行う EEGモニタリング 抗けいれん薬投与を検討</p>
<p>TIER 2 PaCO2:32-35mmHg マニトール高容量投与 (>1.0g/kg) CT所見を再評価 外科的介入を考慮する(開頭 減圧術も含め) TTM35-37℃</p>	<p>Step 2 FiO2を100%まで増量 PEEP調整 昇圧剤を使用し CPP=70mmHgへ PaCO2:45-50mmHg RBCを投与:Hb>10g/dl CSFドレナージか鎮静強化 (ICP<10mmHg)</p>	<p>Step 2 マニトール高容量投与(1.0g/kg) 昇圧剤を使用しCPP>70mmHgへ FiO2を100%まで増量 PEEP調整 RBCを投与:Hb>10g/dl目標 CT所見を再評価 外科的介入を考慮(開頭減圧術も含め) TTM35-37℃</p>
<p>TIER 3 ペントバルビタール投与 開頭減圧術 低体温療法(32-34.5℃) 筋弛緩薬</p>		<p>Step 3 ペントバルビタール投与 開頭減圧術 低体温療法(32-34.5℃) 筋弛緩薬</p>

1段階目の治療介入を15min以内に開始し、1時間後に再評価を行う
 必要なら2段階目に移行し、3段階目の加療を行うかは医師の裁量とした

Outcomes

the primary outcome

PbtO₂志向型治療介入の生理学的有用性

→PbtO₂モニタリングを継続して行うことで評価

神経学的アウトカム(6ヶ月後)

blindされた評価者が評価

GOS-E : the Glasgow Outcome Scale-Extended score

DRS : the Disability Rating Scale

ICP亢進やPbtO₂低下の各事例に関して

以下を記録

1. それが認識された時間
2. 治療内容と開始時間
3. 非侵襲的な介入に効果がなかった場合の追加治療

患者の安全性

各施設の治験責任医師、モニタリング独立組織

(Data Safety Monitoring Committee:DSMC)が合併症を評価

the Glasgow Outcome Scale-Extended score (GOS-E)

score	outcome	sign
・ 死亡		
1	Death	D
・ 植物状態		
2	Vegetative state	VS
・ 身体的or精神的障害のため日常生活に介助が必要		
3	Lower severe disability	SD -
4	Upper severe disability	SD +
・ 神経学的or知的障害があるが日常生活は自立		
5	Lower moderate disability	MD -
6	Upper moderate disability	MD +
・ 後遺症がないorわずかな障害で元の生活に戻れる		
7	Lower good recovery	GR -
8	Upper good recovery	GR +

the Disability Rating Scale (DRS)

Arousability Awareness and Responsivity

- Eye Opening
- Communication Ability
- Motor Response

Cognitive Ability for Self Care Activities

- Feeding
- Toileting
- Grooming

Dependence on Others

- Level of Functioning

Psychosocial Adaptability

- Employability

TBI後の神経学的評価を
0-29点でスコアリング

- score 0 →normal
- score 25-29
→Extreme Vegetative State

Statistical Analysis

“各群の患者背景”は Mann-Whitney U 検定、Fisher検定

“生理学的アウトカム”は t検定

(0.001時間の割合、0.01平均最低値、10area over the curve)

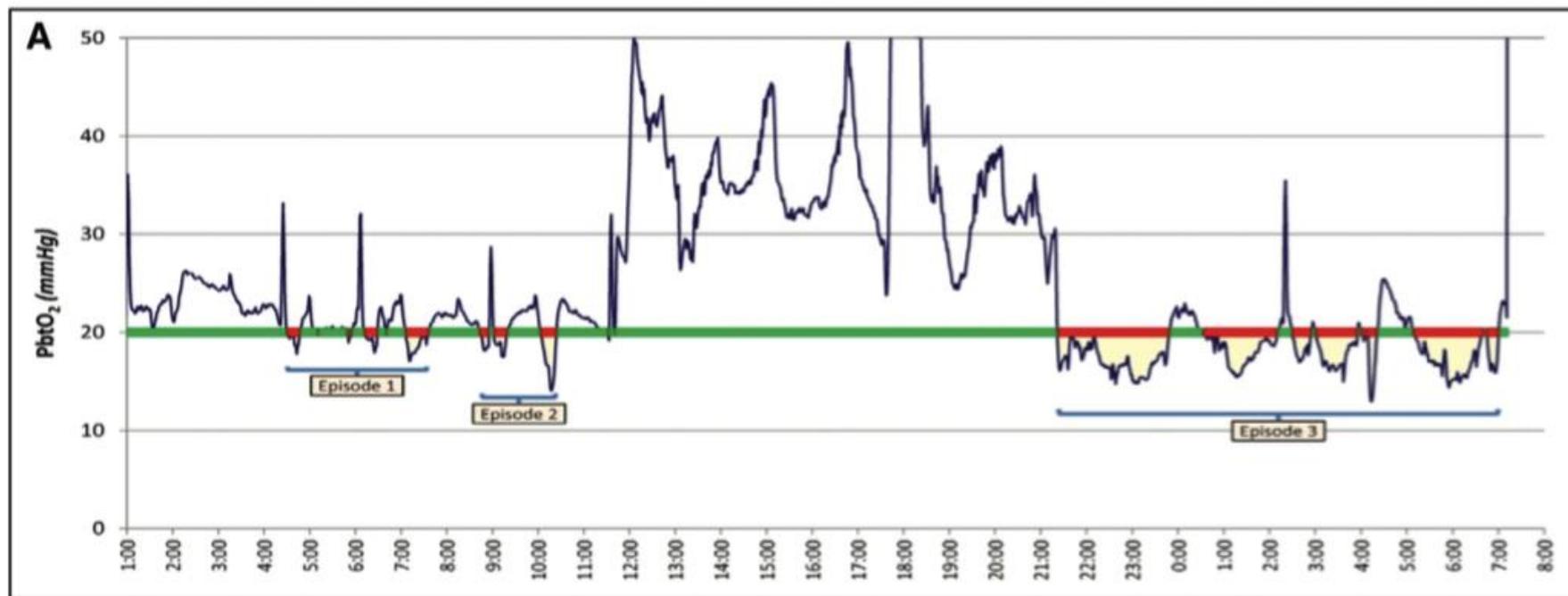
“6ヶ月後のGOS-E”と“DRS score”は Mann-Whitney U 検定

PbtO₂のモニタリング

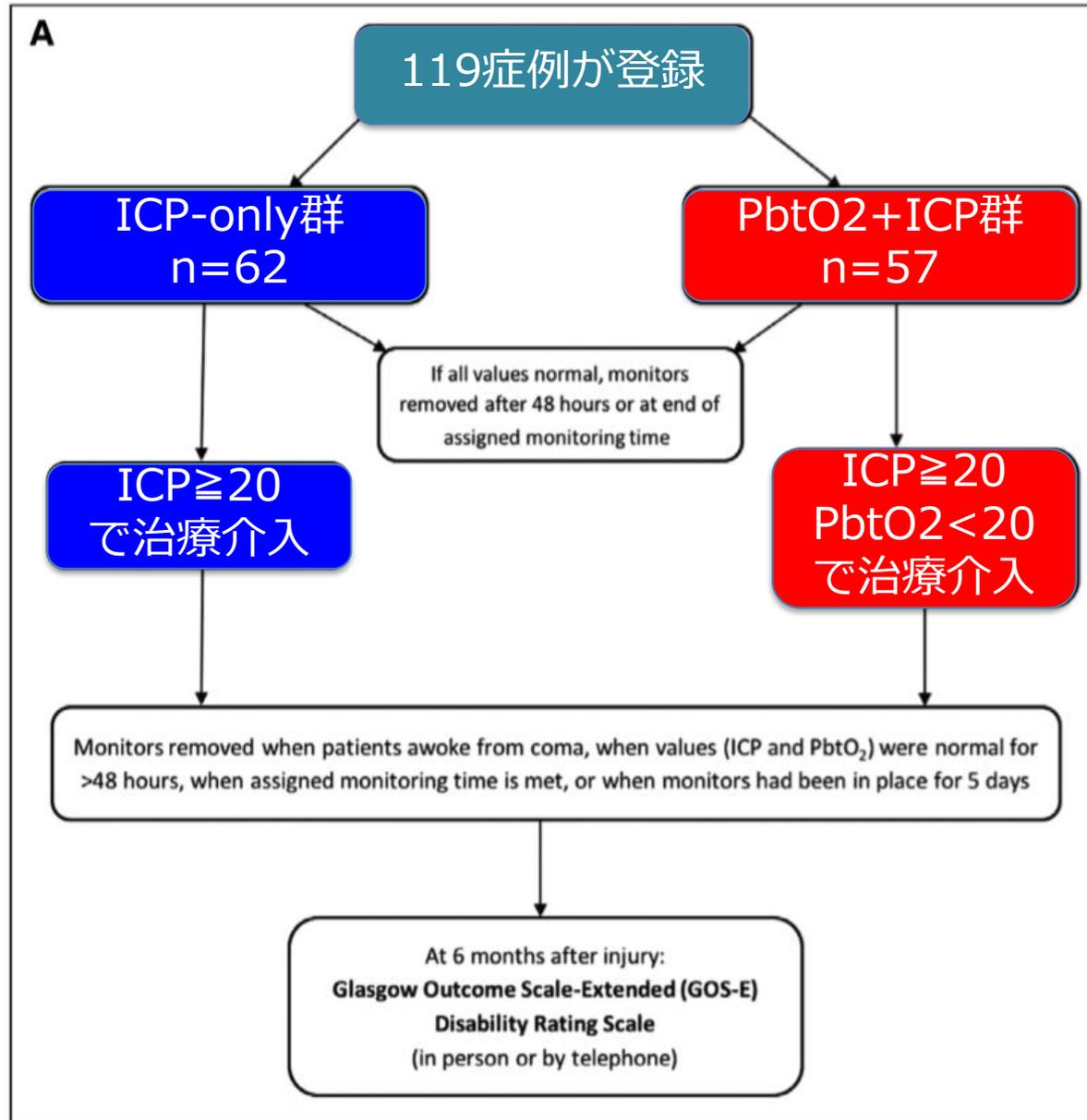
PbtO₂とICPはCNS multimodal neuromonitor(D.M.)で記録されたデータは1分間隔で平均値が記録された

さらに以下のデータがまとめられた

1. PbtO₂ ≤ 20mmHg, ICP ≥ 20mmHg, である時間の割合
2. 脳組織低酸素の平均最低値(PbtO₂ ≤ 20mmHgとなっている値の平均値)
3. area over the curve
(PbtO₂ < 20mmHgとなっている値の合計と60minで分割した値で評価)



Study schematic



RESULTS

• Study Population

背景はほぼ同様のものとなった、脳槽消失はICP-only群が多い傾向

TABLE 1. Demographics and Injury Characteristics of the Study Population

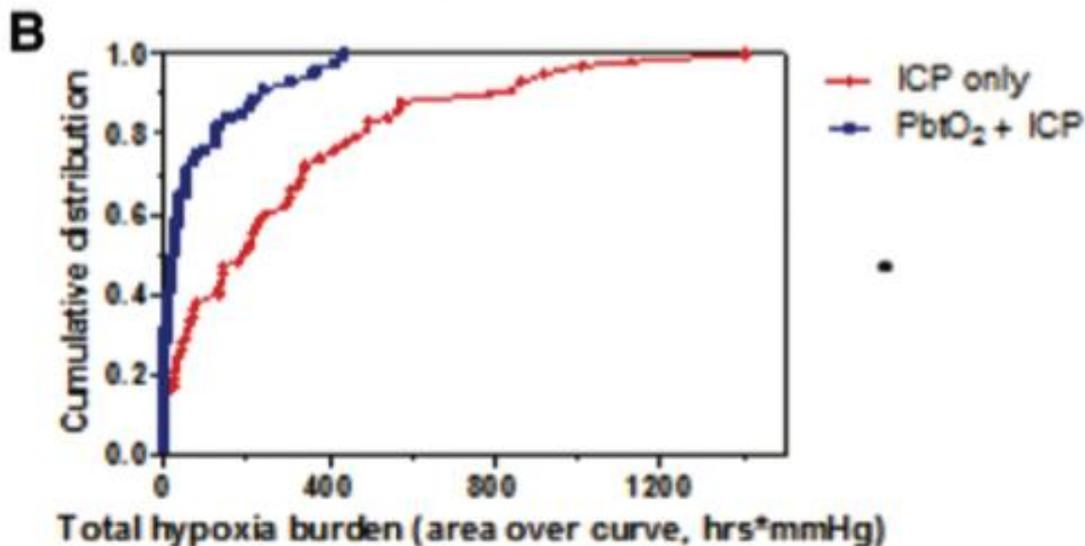
Characteristics	Overall	ICP Only	PbtO ₂ + ICP	<i>p</i>
Subjects, <i>n</i>	119	62	57	
Age, mean (sd)	37.0 (17.3)	36.2 (17.5)	37.8 (17.2)	0.613
Male sex, <i>n</i> (%)	92 (79)	46 (74)	46 (84)	0.262
Race, <i>n</i> (%)				
White	100 (86)	53 (85)	47 (87)	0.359
Black	12 (10)	7 (11)	5 (9)	
Other	4 (4)	2 (4)	2 (4)	
Unknown	3	0	3	
Injury type				
Closed, <i>n</i> (%)	118 (99)	62 (100)	56 (98)	0.479
Penetrating, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Blast, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Crush, <i>n</i> (%)	1 (1)	0 (0)	1 (2)	
Glasgow Coma Scale motor, mean (sd)	3.7 (1.5)	3.7 (1.5)	3.6 (1.5)	0.858
CT scan results				
Contusions, <i>n</i> (%)		20 (38.4)	26 (56.5)	0.104
Midline shift, <i>n</i> (%)		28 (53.8)	26 (56.5)	0.841
Midline shift (mm), mean ± sd; median		3.38 ± 4.68; 2	2.98 ± 4.56; 1	0.918
Intraventricular hemorrhage, <i>n</i> (%)		17 (32.7)	15 (32.6)	1
Basal cisterns compressed or absent, <i>n</i> (%)		42 (80.7)	27 (58.7)	0.566
Craniectomy, <i>n</i> (%)		18 (35)	12 (24)	0.285

Primary Outcome

ICP+PbtO₂群において
脳組織の低酸素状態が有意に少なくなる結果となった

TABLE 2. Brain Tissue Oxygenation and Intracranial Pressure Parameters by Study Group

PbtO ₂ Metric	ICP Only, (n = 58), Mean ± so; Median	PbtO ₂ + ICP, (n = 55), Mean ± so; Median	p
Proportion of time below 20 mm Hg	0.44 (0.31); 0.45	0.15 (0.21); 0.07	0.0000147
Average depth (mm Hg)	3.6 (3.9); 2.3	1.0 (2.0); 0.2	0.0000005
Area (over) the curve (mm Hg × hr) ^b	255 (291); 187	58 (97); 14	0.0000002



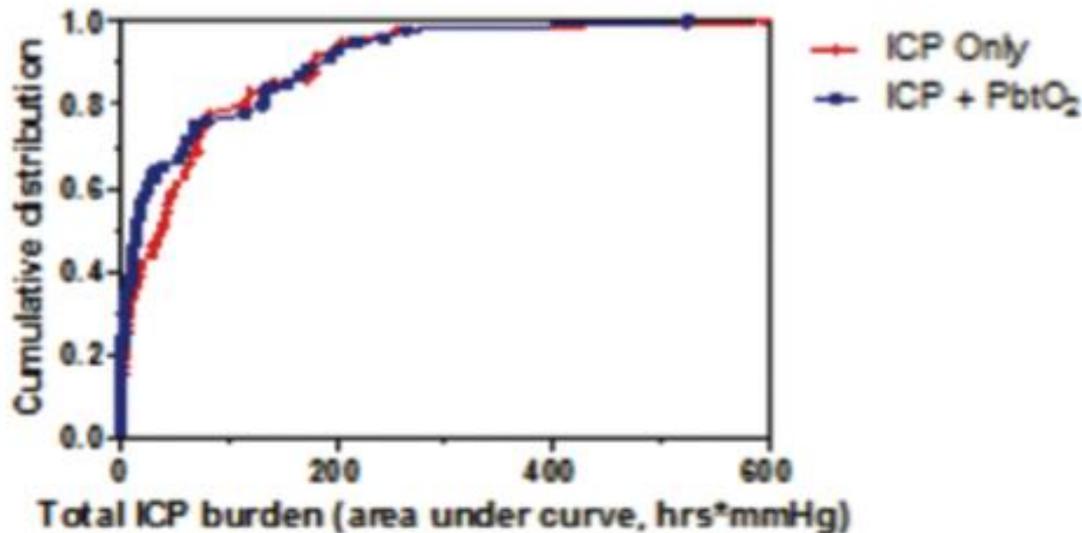
PbtO₂低下への介入によって
低酸素の時間を66%
酸素化の低下程度を72%
AOC(mmHg*hr)を77%
減少させた

Primary Outcome

ICPは両群ともに同様の結果となった

TABLE 2. Brain Tissue Oxygenation and Intracranial Pressure Parameters by Study Group

Intracranial Pressure Metric	ICP Only, (<i>n</i> = 57), Mean ± SD; Median	PbtO ₂ + ICP, (<i>n</i> = 55), Mean ± SD; Median	<i>p</i>
Proportion of time above 20 mm Hg	0.15 (0.19); 0.10	0.12 (0.19); 0.04	0.115
Average depth (mm Hg)	1.6 (6.9) ^a ; 0.4	0.7 (1.3) ^a ; 0.3	0.194
Average depth (mm Hg) (excluding the two extreme outliers)	0.7 (0.9); 0.4	0.6 (0.9); 0.2	0.195
Area under the curve (mm Hg × hr) ^b	103 (408) ^a ; 36	50 (88) ^a ; 17	0.113
Area under the curve (mm Hg × hr) ^b (excluding the two extreme outliers)	50 (56); 34	41 (59); 15	0.115



Secondary Outcome -有害事象について-

有害事象の総数は両群とも少なく同様であった
 PbtO₂モニター関連での出血や感染が生じた症例は認めなかった

Supplemental Table 4: Serious Adverse Events.

	Overall	ICP Only	PbtO ₂ + ICP	p-value
Subjects	119	62	57	
A - Cardio-Vascular	14 (12%)	5 (8%)	9 (16%)	.257
B - <u>Genito-Urinary</u>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
C - Gastro-intestinal	2 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	1.000
D - Laboratory abnormalities	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
E - Metabolic Disorders	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
F - <u>Musculo-skeletal</u>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
G - Neurological	15 (13%)	10 (16%)	5 (9%)	.276
H - <u>Ophthalmologic</u>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
I - Respiratory	5 (4%)	1 (2%)	4 (7%)	.192
J - Skin	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
K - Other	25 (21%)	17 (27%)	8 (14%)	.114
Death following w/d of medical care	22 (18%)	14 (23%)	8 (14%)	.248
Other*	3 (3%)	3 (5%)	0 (0%)	.245

Secondary Outcome -プロトコル逸脱と違反について-

プロトコルの逸脱は両群とも同様に
ICP+PbtO₂群で11%、ICP-only群で13%程度であった

Supplemental Table 3: Treatment-related protocol deviations & violations in each study group.

<i>By Number of Patients</i>	Overall	ICP Only	PbtO₂ + ICP	p-value
N	119	62	57	
Deviation: ICP 20-25 mmHg for >30 min.	45 (38%)	25 (40%)	20 (35%)	.576
Deviation: PbtO ₂ 15-19 mmHg for >30 min.	11 (9%)	---	11 (19%)	---
Violation: ICP >25mmHg for >30 min.	14 (12%)	8 (13%)	6 (11%)	.780
Violation: PbtO ₂ <15mmHg for >30 min.	9 (8%)	---	9 (16%)	---

ICP+PbtO₂群の19%でPbtO₂ ≤ 15mmHgへの介入が30分以上遅れ、
同様に19%でPbtO₂:15-19mmHgへの介入がなされなかった

→プロトコル逸脱としてカウント

ICP-only群とICP+PbtO₂群における治療介入回数

Supplemental Table 2: Interventions by assignment group		
	ICP Only (N=62)	ICP + PbtO₂ (N=57)
Total Number of Interventions	933	867
B	933	411
C	---	334
D	---	122
Add antiepileptic drug (AED)	---	9
C	---	8
D	---	1
Add EEG monitoring	---	10
C	---	10
D	---	0
Adjust head of bed to improve brain oxygenation	---	39
C	---	39
Adjust head of bed to lower ICP	104	56
B	104	46
D	---	10
Adjust sedation and analgesia	340	210
B	340	184
D	---	26
Adjust Temperature to 32 – 34.5°C	1	0
B	1	0
D	---	0
Adjust temperature to 35 – 37°C	4	6
B	4	4
D	---	2

ICP-only群とICP+PbtO2群における治療介入回数

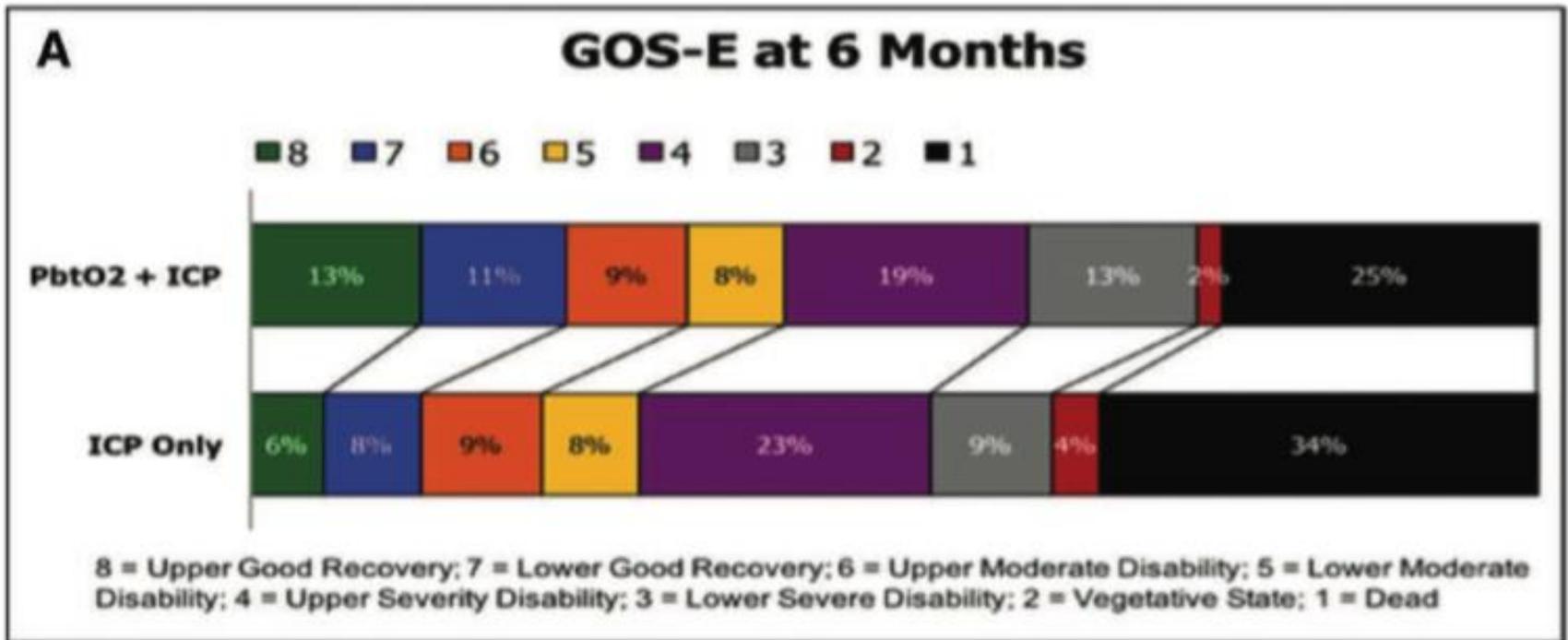
Supplemental Table 2: Interventions by assignment group		
	ICP Only (N=62)	ICP + PbtO₂ (N=57)
Adjust ventilation to increase PaCO ₂ to 45-50 mmHg	---	6
C	---	6
Adjust ventilation to lower PaCO ₂ to 32-35 mmHg.	9	6
B	9	6
Adjust ventilation to obtain PaCO ₂ between 35-40 mmHg	39	10
B	39	10
CSF drainage	169	68
B	169	61
D	---	7
<u>Decompressive craniectomy</u>	3	0
B	3	0
D	---	0
Decrease ICP to < 10mmHg	---	11
C	---	11
Ensure temperature < 38°C	98	90
B	98	33
C	---	42
D	---	15
High dose <u>mannitol</u> (>1g/kg), or higher frequency of standard dose	6	6
B	6	6
D	---	0
Hypertonic saline	71	35
B	71	28
D	---	7

ICP-only群とICP+PbtO₂群における治療介入回数

Supplemental Table 2: Interventions by assignment group		
	ICP Only (N=62)	ICP + PbtO₂ (N=57)
Increase CPP to a maximum of 70mmHg with fluid bolus	---	35
C	---	27
D	---	8
Increase CPP to a maximum of 70mmHg with vasopressors	---	6
C	---	5
D	---	1
Increase PaO ₂ by adjusting PEEP	---	57
C	---	48
D	---	9
Increase PaO ₂ by increasing FiO ₂ to 100%	---	38
C	---	26
D	---	12
Increase PaO ₂ by increasing FiO ₂ to 60%	---	102
C	---	83
D	---	19
Neuromuscular paralysis	8	3
B	8	2
D	---	1
Optimize hemodynamics	---	25
C	---	25

Outcomes GOS-E-6ヶ月

ICP+PbtO2群で死亡率やアウトカムはよい傾向にあったものの統計学的有意差を示すまでには至らなかった



- 死亡率は、ICP-only群で34%(n=18)、ICP+PbtO2群で25%(n=13)
- ICP+PbtO2群でGOS-E 5-8 (good outcome)が11%多かった
- ICP+PbtO2群でGOS-E 8 (best outcome)が2倍以上となった
(ICP+PbtO2群:13%、ICP-only群:6%)

Outcomes DRS-6ヶ月

各群で同様の結果となった

中央値は、ICP+PbtO₂群で5、ICP-only群で6、p=0.217

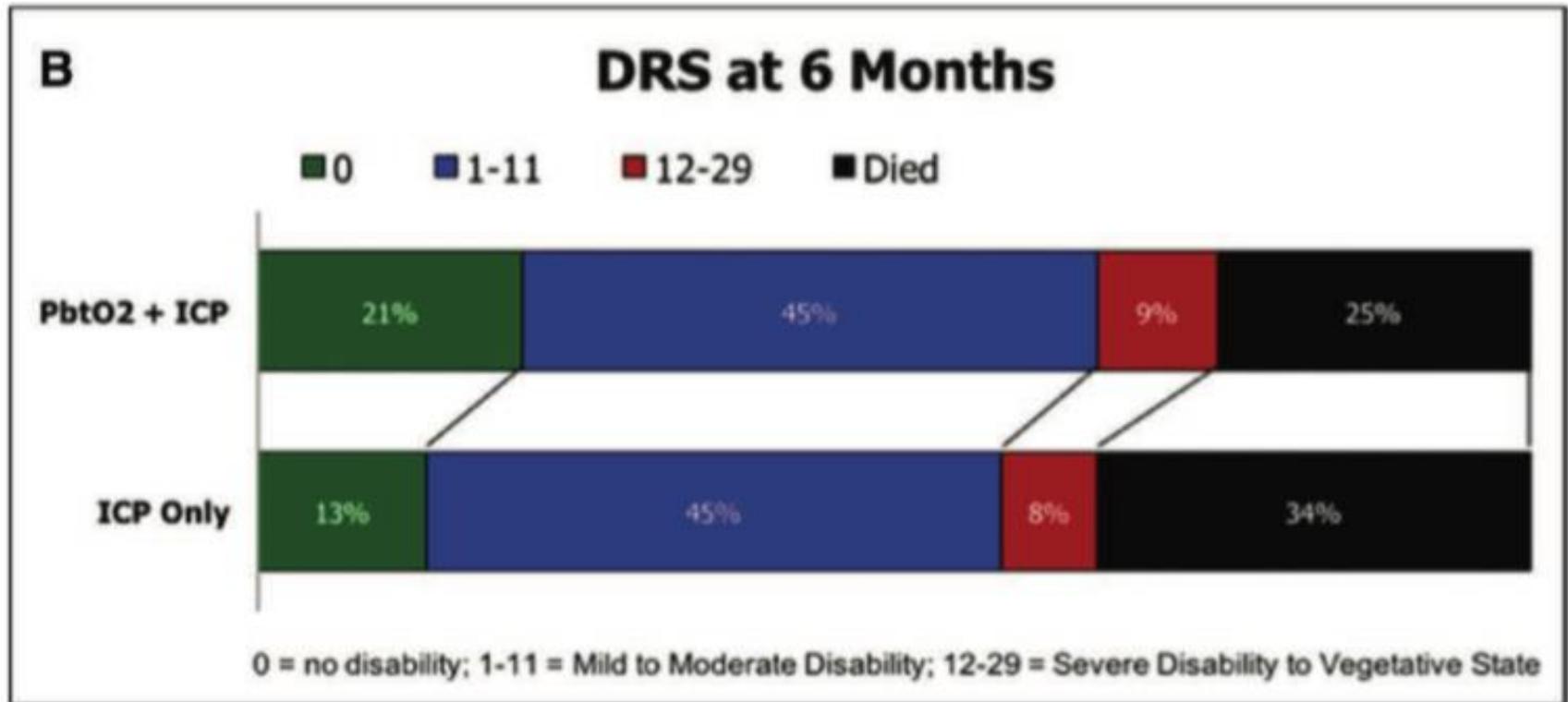


Figure 3. A, Glasgow Outcome Scale–Extended (GOS-E) at 6 months after injury in each study treatment group. **B**, Disability Rating Scale (DRS) at 6 months after injury in each study treatment group. ICP = intracranial pressure, PbtO₂ = brain tissue oxygenation.

本研究は・・・

primary outcomeにおいてPbtO₂モニタリングの有用性が示されたため、

データ安全性モニタリング委員会によって

Data and Safety Monitoring Committee(DSMC)

当初のサンプルサイズより少ない状態で早期終了を勧告された。

→本研究のアウトカムはPhaseⅢ研究への一歩である。

結果のまとめ

- PbtO₂+ICPプロトコルは脳の低酸素を減少させた
- プロトコル逸脱や違反は少なかった(11-16%で両群同様)
- 副作用と合併症は予測の範囲内であった
- 死亡率や神経学的アウトカムはよい傾向にあった
- Phase III-studyが期待される結果となった

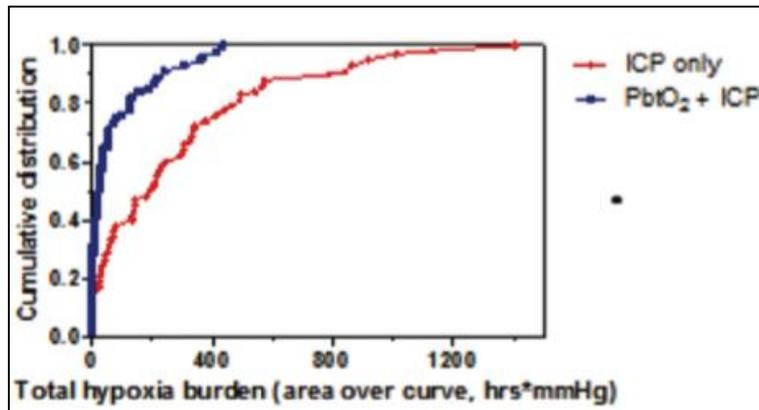
Discussion①

goal-directed therapy($\text{PbtO}_2 \geq 20 \text{ mmHg}$)によって
脳組織の低酸素を有意に低下させた

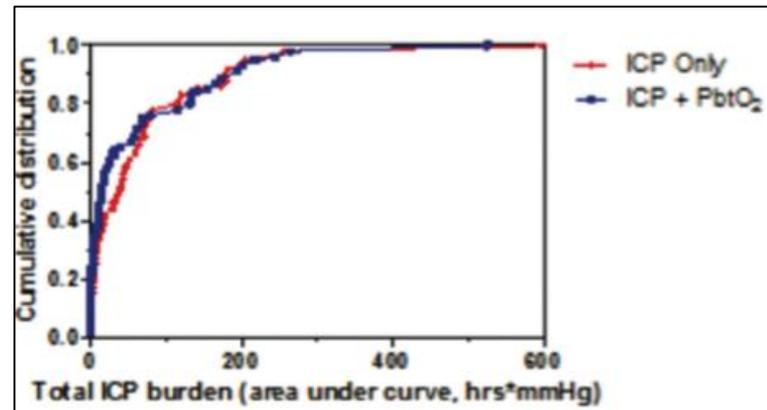
治療指標と同じ PbtO_2 でアウトカム(脳組織の低酸素)を評価している

TABLE 2. Brain Tissue Oxygenation and Intracranial Pressure Parameters by Study Group

PbtO_2 Metric	ICP Only, (n = 58), Mean \pm sd; Median	PbtO_2 + ICP, (n = 55), Mean \pm sd; Median	p
Proportion of time below 20 mm Hg	0.44 (0.31); 0.45	0.15 (0.21); 0.07	0.0000147
Average depth (mm Hg)	3.6 (3.9); 2.3	1.0 (2.0); 0.2	0.0000005
Area (over) the curve (mm Hg \times hr) ^b	255 (291); 187	58 (97); 14	0.0000002



ICP+ PbtO_2 群において
脳組織の低酸素状態が減少した



ICPは両群ともに同様の結果となった

→ICP/ CPPでは脳組織の低酸素を早期に認識できない可能性がある

Discussion②

ICP+PbtO₂群で死亡率やアウトカムはよい傾向にあったが有意差なし
 死亡率は、ICP-only群で34%(n=18)、ICP+PbtO₂群で25%(n=13)

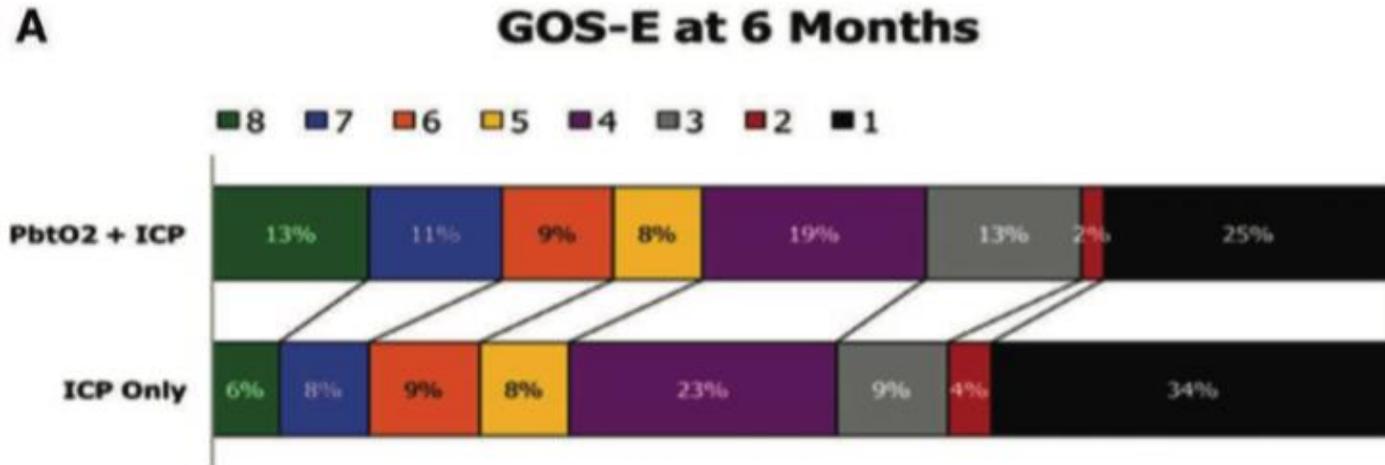


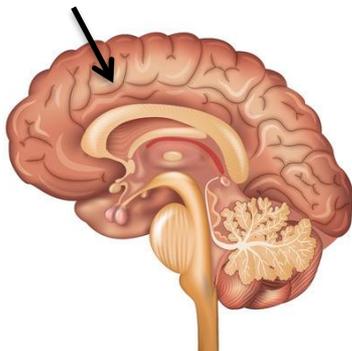
TABLE 1. Demographics and Injury Characteristics of the Study Population

Characteristics	Overall	ICP Only	PbtO ₂ + ICP	<i>p</i>
Subjects, <i>n</i>	119	62	57	
Basal cisterns compressed or absent, <i>n</i> (%)		42 (80.7)	27 (58.7)	0.566
Craniectomy, <i>n</i> (%)		18 (35)	12 (24)	0.285

→ 背景因子で“脳幹部圧迫”や“開頭減圧術”が多い傾向にあり
 ICP-only群の方が重症の傾向にあった可能性がある

Discussion③

モニタリングの位置は的確であったか？



ICP+PbtO₂(Integra LifeSciences)を設置



probesは
頭部外傷の影響を受けうる側の前頭葉に約2cm挿入

→“PbtO₂”は脳組織局所の酸素化指標であるため
プローベ位置によって評価が異なることが考えられる

PbtO₂などの脳局所モニタリングと
頭部CT、SjvO₂、EEGなどでの全脳モニタリングを
併用してのマネジメントがより重要と思われる

Discussion④

PbtO2モニター挿入の合併症として
考えやすい出血や感染が生じた症例は認めなかった

Supplemental Table 4: Serious Adverse Events.

	Overall	ICP Only	PbtO ₂ + ICP	p-value
Subjects	119	62	57	
A - Cardio-Vascular	14 (12%)	5 (8%)	9 (16%)	.257
B - <u>Genito-Urinary</u>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
C - Gastro-intestinal	2 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	1.000
D - Laboratory abnormalities	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
E - Metabolic Disorders	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
F - <u>Musculo-skeletal</u>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
G - Neurological	15 (13%)	10 (16%)	5 (9%)	.276
H - <u>Ophthalmologic</u>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
I - Respiratory	5 (4%)	1 (2%)	4 (7%)	.192
J - Skin	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
K - Other	25 (21%)	17 (27%)	8 (14%)	.114
Death following w/d of medical care	22 (18%)	14 (23%)	8 (14%)	.248
Other*	3 (3%)	3 (5%)	0 (0%)	.245

ICP/PbtO2モニター留置期間

患者が覚醒するまで
ICP/PbtO2が48時間異常なし
最長5日間

頭部外傷後からモニタリングまでの時間

9.05時間(SD 5.22)

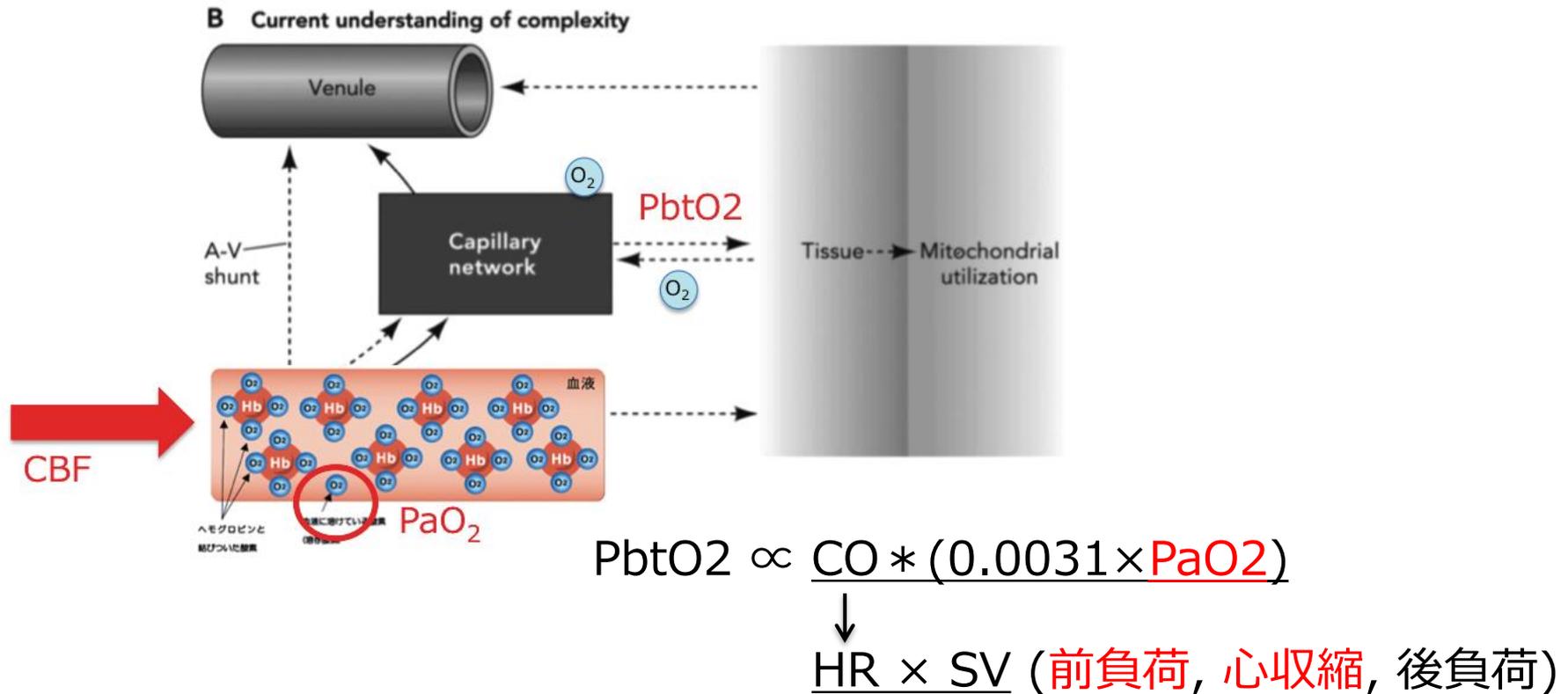
PbtO2の追跡時間

80.3時間(SD42.6)

→“Neurological”の内容や、抗菌薬投与などについては記載なし

Discussion⑤

PbtO₂が認可されていない本邦ではどうするのか？



Suggestion

1. TTEを含めたVolume評価でeuvolemiaを保つ
2. TBI後のcardiac stunningや既往の心疾患でEF低値ならば強心薬も考慮する
3. 酸素化は余裕を持った設定にしておく

当院での2次性脳損傷予防

- 脳神経外科と連携をとり外科的介入の判断を適切に行う
- ICP/ CPPモニターも併用し従来通りICP < 20-22mmHg、CPP 60-80でのコントロールを行う
- ICP/ CPPのみでは評価できない脳組織低酸素が生じうる可能性があるため、脳灌流と酸素供給については安全マージンのある管理を行い、当然であるが頭蓋内病変だけでなく全身管理を十分に行う
- PbtO₂は本邦では認可されていないが、脳組織低酸素を意識したマネジメントの神経学的/生命予後アウトカムへの有用性についてはさらなる研究に期待したい