

総 説

頭部外傷およびクモ膜下出血重症例に対する低体温（脳低温）療法

三 宅 一

小松島赤十字病院脳神経外科

(平成10年7月10日受付)

Hypothermia for patients with severe head injury or subarachnoid hemorrhage

Hajimu Miyake

Division of Neurological Surgery, Komatsushima Red Cross Hospital

Key words : hypothermia, head injury, subarachnoid hemorrhage

重症の脳損傷に対し intensive care としての低体温（脳低温）療法が再評価されるようになった。今回、頭部外傷とクモ膜下出血に対し低体温療法を施行したのでその経験を踏まえ報告する。

本療法を施行した症例は頭部外傷2例、クモ膜下出血3例の計5例である。いずれもきわめて重篤な症例でこれまでの通常の治療法では予後不良と考えられた症例である。4例には手術中より低体温療法を開始し、1例は術後2日目に本療法を開始した。転帰は、外傷の1例は意識清明であるが四肢麻痺状態、もう1例は失外套症候群を呈した。クモ膜下出血の3例では、1例は死亡したものの、2例は独歩可能なまでに回復した。本治療法は問題点も多いが重症患者には有効な一手段である。

はじめに

近年、重症頭部外傷やクモ膜下出血重症例に対し脳低温療法が見直されてきている。これまでとうてい救命不可能と思われていた症例に対し本法を施行し生還しえた数例を経験したので報告する。

対 象

平成9年3月3日に最初の症例を施行し、以後重症例に対し本法を適応してきた。内訳は重症頭部外傷2例（急性硬膜外血腫1例、急性硬膜下血腫1例）、重症のクモ膜下出血3例の計5例である。年齢は25歳～59歳、全例男性であった。超高齢者や重症の合併症、基礎疾患のあ

るものは適応外とした。

方 法

低体温への移行はできるだけ早期とし、実際には手術開始と同時に導入した。ただ1例は術後2日目に低体温療法を開始した。手術開始後、冷却用ブランケットを用い、鼓膜温度、膀胱内温度を測定し33℃を目標に冷却を開始、手術終了時にはほぼ目標温度に達していた。鎮静薬の投与下に人工呼吸を行い、低体温の状態を約一週間継続しその後0.5℃/日の割合いで復温した。復温後、体温が異常に上昇し39℃前後に達することがあり、坐薬等の解熱剤を用い通常の方法で解熱を試みるも、うまくいかない場合は再度ブランケットを用い通常体温まで冷却した。血液ガス、血液酸素飽和度を測定し異常に低下した場合は胸部レントゲン撮影を行い肺合併症の予防に注意した。血液一般検査はほぼ毎日施行した。頭蓋内圧測定装置は当初無く骨弁の除去部の状態で判断した。

結 果

どの症例も低体温への移行はスムーズに行なえた。低体温状態の維持は0.5℃前後の変動はあるもののほぼ一定の状態を維持することができた。一方、復温時の体温の管理はかなり難しく変動がおおきかった。

この治療法では合併症が大きな問題となるが、呼吸器系では低体温そのものというよりは長期入院、抗生剤の長期投与の結果としてのMRSAの検出が2例に認められた。循環器系では血圧低下を来した者は無かったが、

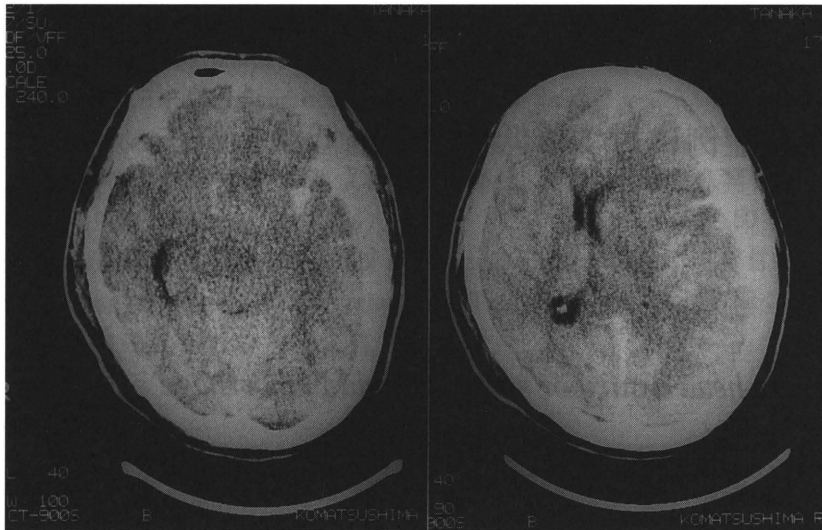


図1 来院時のCT：左側に急性硬膜下血腫と脳挫傷を認め正中は右方に偏倚している。脳底槽は消失している。

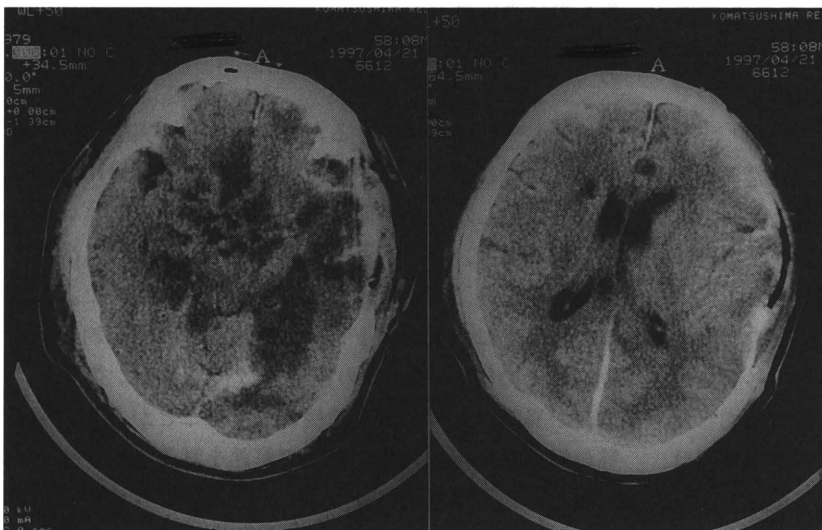


図2 術後5日目のCT：左側頭葉、基底核の損傷は高度であるが脳浮腫は予想より軽度である。

除脈となる傾向があり1例は脈拍40/分以下となり不整脈も出現した。血液生化学検査では血小板数の減少、低カリウム血漿が指摘されているが、今回の症例では著明な変動は認められなかった。肝臓障害は2例に認めたがいずれも軽症であった。腎臓等に大きな障害は来たさなかった。

5症例の転機であるが急性硬膜外血腫例では受傷後1年を経過した時点では離握手により意志の疎通はあり、意識清明、経口摂取可能であるが、四肢体幹の機能障害高度で車椅子での生活となっている。急性硬膜下血腫例では開眼はしているものの意志の疎通は全く認められず

失外套症候群を呈している。クモ膜下出血の3例は2例で独歩可能な状態まで回復したが1例は術後一週目に脳血管攣縮によると思われる脳浮腫のため死亡した。

症 例

代表的な症例を示す。

症例1：T. A. 59歳、男性

主訴：頭部外傷後の意識傷害

家族歴および既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成9年4月13日、作業中3mの高さより転落し来院す。

来院時の神経学的所見：半昏睡状態で瞳孔は両側とも散大（右<左）、対光反射消失、眼頭位反射消失、除脳硬直を示し、呼吸は何とか維持できているものの舌根沈下が著明であった。

合併損傷：胸部の打撲による右多発肋骨骨折を認めた。

CT所見：左側の硬膜下血腫と左前頭部および側頭部に脳挫傷を認め、正中偏倚著明、脳底槽の消失がみられた（図1）。

手術所見：左前頭側頭頭頂部の広範囲開頭術を行った。骨弁を除去すると硬膜の緊張は極度で、これを切開すると硬膜下血腫が噴出した。凝固した血腫を除去すると、前頭葉、側頭葉に脳挫傷がみられ明らかな脳内血腫は吸引除去した。硬膜形成を行い、骨弁は除

去したままで頭皮を閉じ手術を終了した。

術後経過：術後は33℃前後の軽度低体温を継続した。骨弁の除去部位は比較的柔らかく、脳浮腫による頭蓋内圧亢進は軽度であった（図2）。低体温中の循環器系の問題として軽度の血圧低下と著明な除脈が認められた。特に除脈に関しては脈拍数40/分以下となった。特に処置は施さなかったがこれも復温と共に回復した（表1）。約1か月のICU管理の後、開眼するようになり一般病棟に転出した。肺炎等炎症所見は軽度であったが肺損傷、脳幹損傷による呼吸器能の回復が悪く長期に渡り呼吸器を要し、喀痰よりMRSAが検出された。本症例は失外

套症候群を呈し1年目に転医した。

症例2：K. Y. 48歳，男性

主訴：頭痛，嘔吐

家族歴：叔父にクモ膜下出血あり。

既往歴：14年前，前交通動脈瘤破裂で手術を施行された。

現病歴：平成9年8月29日，頭痛，嘔吐あり，ただちに来院した。CTスキャンでクモ膜下出血を認め，引き続き血管造影を施行したところ前回と同様の部位に前交通動脈瘤が新たに発生していた。手術待機中の入院13日目，再出血を来し呼吸停止，心停止を来した。直ちに心肺蘇生を行ったが昏睡状態が続いた。このままでは再出血を繰り返し予後不良と思われ手術に踏み切った。

CT所見（再出血後）：大脳半球間裂および脳底部クモ膜下槽に出血を認めた（図3）。

脳血管造影：辺縁不整の前交通動脈瘤が認められた（図4）。

手術所見：両側前頭開頭により大脳半球間裂を分け入り前交通動脈瘤に達した。動脈瘤は前上方に向かって発生しており前回手術のクリップは動脈瘤の裏側に存在した。脳腫脹が強く動脈瘤の剥離に困難を極めた。また動脈瘤の頸部が広いいため親血管の閉塞が考え

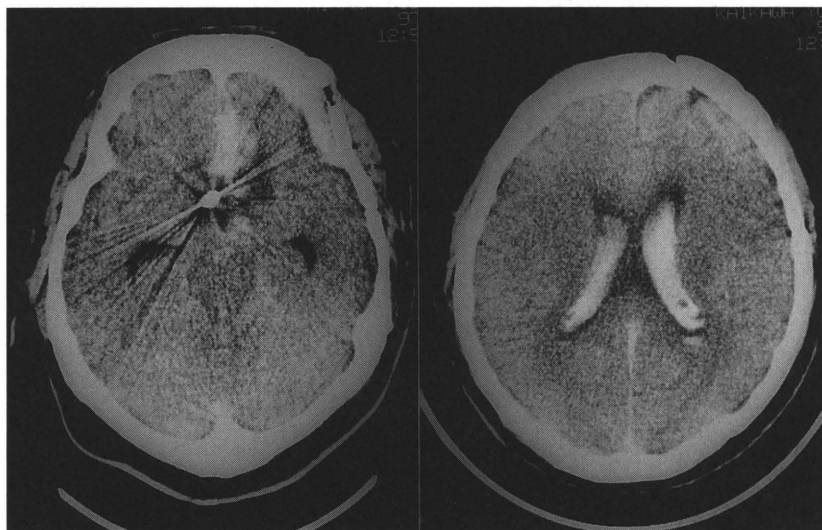


図3 再出血後のCT：大脳半球間裂および脳室内に血腫をみとめる。

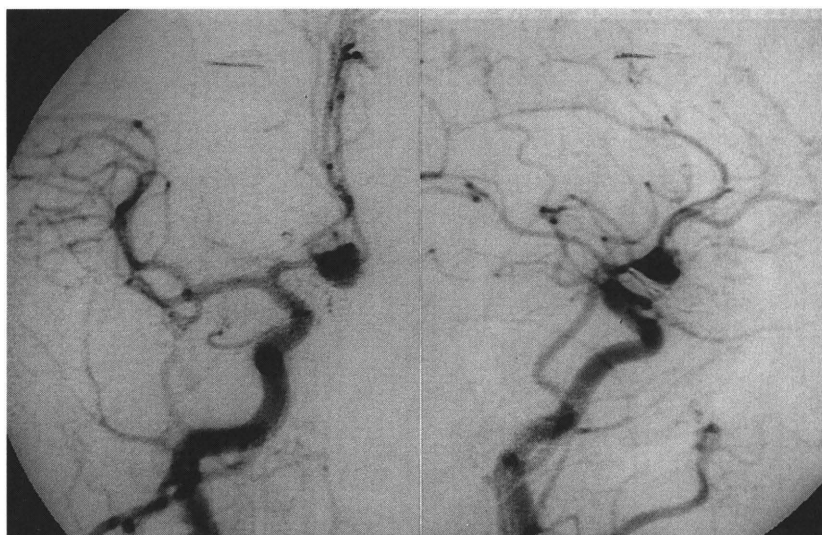


図4 R-CAG：大きな前交通動脈瘤がみとめられる。

経過表（T. A.）

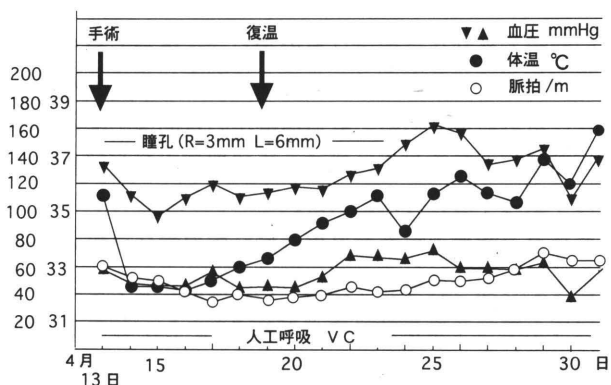


表1 症例1 (T. A.) の経過

られ，2個のクリップを使用し血管腔を残すようにクリップをかけた。手術終了時にも脳腫脹は強く骨弁は除去したまま頭皮を閉じた。

術後経過：術前の状態および術中の所見より予後はかなり困難な経過を取るものと予想され，術中より低体温療法を行った。手術終了時には体温は33℃にまで低下しており，この状態を7日間維持した。この期間中骨弁の除去部は膨隆せず（図5），復温を開始すると著明に膨隆してきた。術後，水頭症をきたし頭蓋形成と同時にV-Pシャントを施行したところ意識状態は次第に改善してきた。その後徐々にではあるが症状は確実に改善し現在両下肢に装具を装着し歩行訓練を行っている。



図5 術後3日目のCT：前頭部は陥没したままで、頭蓋内圧の亢進はみられない。

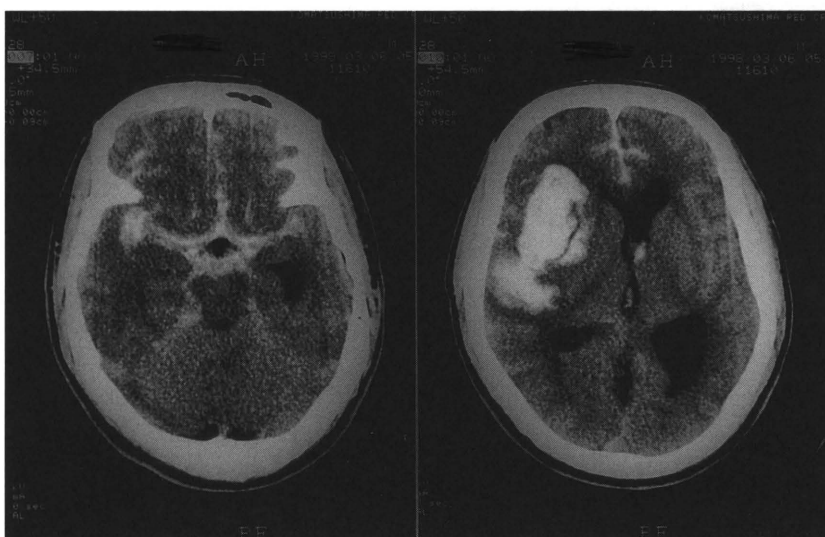


図6 来院時のCT：右前頭葉に大きな脳内血腫を伴ったクモ膜下出血をみとめる。クモ膜下出血の程度も強度である。

症例3：K. T. 58歳，男性

主訴：意識消失，嘔吐

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：数年前よりC型肝炎で加療中である。

現病歴：平成10年3月6日，嘔気，嘔吐，頭痛に続いて意識消失を来し近医に入院，CTスキャンで脳内出血を伴ったクモ膜下出血を認め当院に紹介された。当院来院時，半昏睡状態で左半身麻痺を認め，血管造影を施行したところ右中大脳動脈瘤が認められた。

CT所見（入院時）：右前頭葉に脳内出血を伴った強度のクモ膜下出血を認め正中偏倚も明らかであった（図

6）。

脳血管造影：右中大脳動脈分枝部に動脈瘤を認めた（図7）。

手術所見：右前頭側頭開頭により動脈瘤に達した。動脈瘤をクリッピングした後脳内血腫の除去を試みたがすべてを取りきることはできなかった。手術終了時脳腫脹は強く骨弁は除去したまま頭皮を閉じた。

術後経過：術後は通常体温で経過を見ていたが術後2日目のCTで脳浮腫が高度となり（図8），瞳孔不同も出現してきたため低体温療法に移行した。約6時間で膀胱温，鼓膜温とも32℃まで低下させ，この状態を9日間維持した（表2）。低体温に移行後瞳孔不同は消失し術後5日目のCTでは正中偏倚も軽快し脳底槽も出現してきた（図9）。復温後も半昏睡状態が続き水頭症の合併を認めたため4月9日，頭蓋形成術とV-Pシャント術を行った。その後症状は急速に改善しシャント後3日目には指示どおりに指出しが可能となり5月初旬には坐位保持可能，6月初旬には左半身の動きが出現，7月初旬には病棟内を独歩出来るようになった。

考 察

頭部外傷や重症の脳出血の病態を考えると，外傷や出血により直接生じる一次損傷とその後に生じる脳浮腫，脳虚血等による二次損傷に分けられる。一次損傷は来院以前の問題で有効な治療法は無いが，二次損傷の多くは医療機関に到達後に生じていることが多く治療により防止できうる可能性がある。低体温療法の目的は二次損傷の発生，進行を防止しその間に一次損傷で生じた脳組織の修復を期待するところにある。

低体温が脳虚血や頭部外傷に対し脳保護的に働くことは古くから知られており1950年代には低体温下で全脳の循環停止下に手術が施行されている¹⁾。しかしながら多くの合併症とその後の手術用の顕微鏡の発達で次第に実際の臨床の場では用いられることが少なくなった。一方，

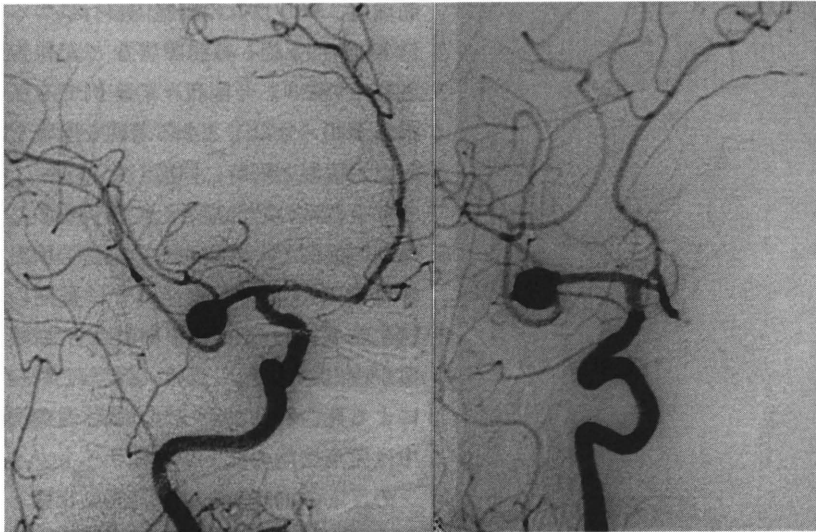


図7 R-CAG：中大脳動脈分枝部に動脈瘤をみとめた。

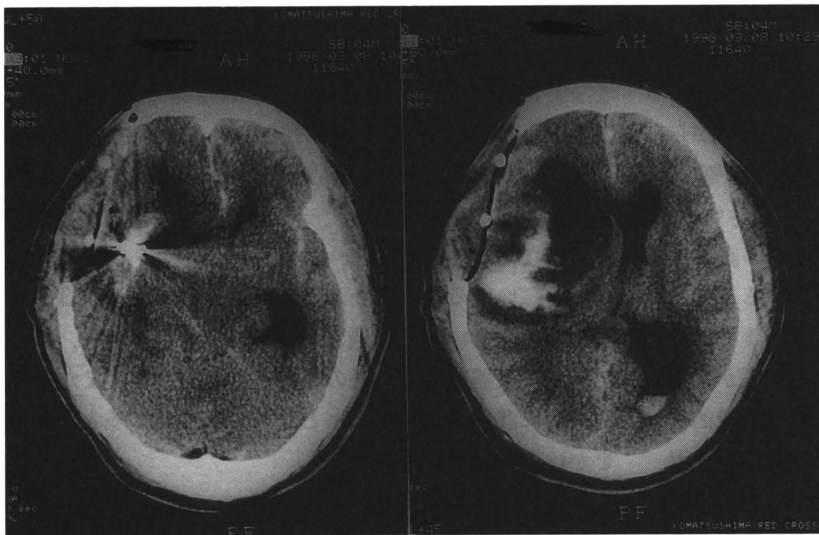


図8 術後2日目のCT：手術部位を中心に脳浮腫が高度となり正中偏倚も強い。脳底槽が消失している。

カルシウムの増加から遅発性神経細胞死を来すことが報告されている。低体温にはこうした二次的脳損傷の進行を停止あるいは遅延させる可能性がある。その他、血液脳関門の破綻を防止し脳浮腫の進展を防止する効果、虚血中の脳細胞のアシドーシスの改善等も報告されている。

低体温療法の適応：現在のところ重症頭部外傷や心肺蘇生後の脳が良い適応とされているが、重症のクモ膜下出血への応用例も報告されている⁷⁾。今後は脳血管の閉塞後再開通した脳に生じる脳浮腫の防止など適応は拡大するものと思われる。

低体温療法の開始、維持、復温について：低体温療法の開始の時期に関してはどの報告もできるだけ早期に開始することが望ましいとしている。我々の症例も1例を除いて手術開始と同時に冷却を開始し手術終了時にはほぼ目的の温度にまで到達していた。脳内血腫を伴ったクモ膜下出血の1例のみ、脳浮腫が高度となった術後2日目に低体温療法を開始した。冷却を開始し目標温度に近づくと少し早めに緩和しないと冷却しすぎることとなる。

低体温の設定温度は33℃、継続期間は7日以内とした。1988年 Safer が軽度低体温での脳保護作用を報告⁸⁾して

最近低体温の脳保護作用に関する実験結果が数多く報告され、低体温療法が再度注目されるようになった²⁾。

低体温の脳保護作用：従来より低体温が脳保護作用のあることは知られていたが、その理由として、脳代謝の低下と脳障害の原因となる有害な生化学反応の抑制があげられる。体温を1℃低下させることにより脳代謝は5%減少し、脳血流や酸素消費も同様に減少すると言われている。一方重症頭部外傷等の脳損傷の場合、障害組織より神経伝達物質や血管作動性物質が放出され二次的脳損傷が進行する。その際、興奮性アミノ酸であるグルタミンートの放出で神経シナプスの過剰興奮による細胞内

経過表 (K. T.)

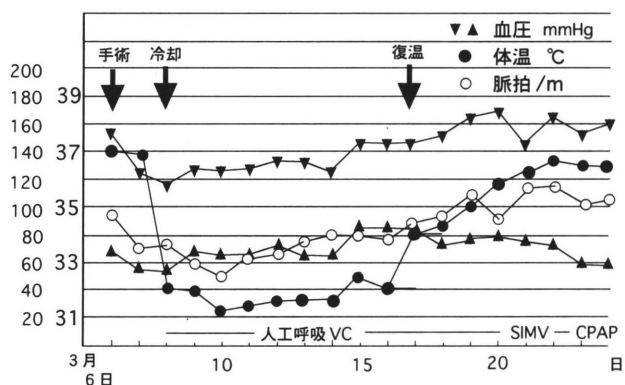


表2 症例3 (K. T.) の経過

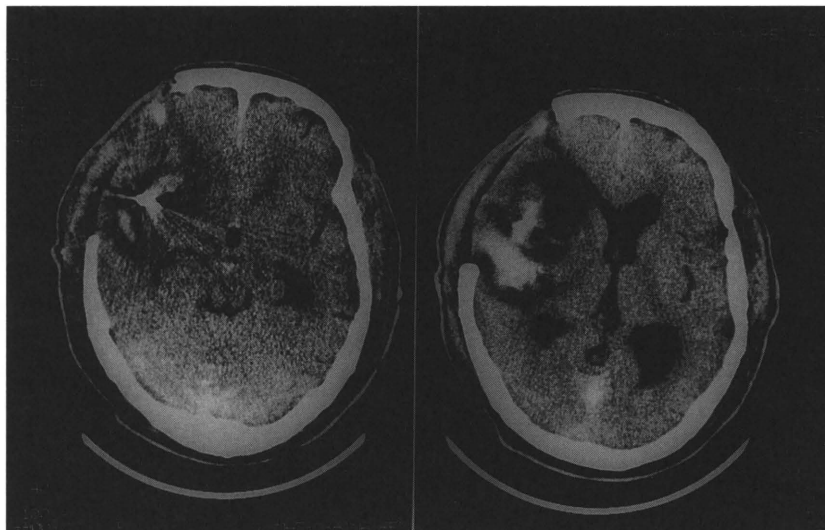


図9 低体温療法開始後3日目のCT：正中偏倚の改善，脳底槽の出現をみる。

以来，以後頭部外傷患者での軽度低体温療法の有用性が報告されるようになった。しかし，いずれの報告でも心肺機能，凝固系への影響が問題とされ，最近の低体温療法の報告では設定温度，継続期間はこのあたりが安全な範囲と思われているようである^{3,4,7)}。当然のことながら高齢者や重篤な基礎疾患のある患者では設定温度，継続期間とも無理のない範囲で行うこととなる。

復温は0.5℃/日で行った。復温を開始しても直には体温が上がらず，また逆に1℃/日程度上昇することもあり，一定の割合で復温を行うことは極めて困難であった。復温完了と共に体温が急速に上昇し頭蓋内圧が亢進することも報告されているが，今回の症例では比較的軽度な頭蓋内圧亢進に留まった。復温完了後の異常な体温上昇に対しては解熱剤（坐薬）の投与で対応したが昏睡患者の場合は適度にブランケットによる冷却も併用した。

低体温療法中のモニター：低体温療法中の全身状態，頭蓋内の状態を把握するのに各種モニター類は有用である。低体温療法中は移動が困難でCTも施行しづらく頭蓋内の正確な状態が把握しにくい。頭蓋内圧（ICP），内頸静脈血酸素飽和度（SjO₂），脳表温度等がモニターされ異常の早期発見につながる。

低体温療法の合併症：循環器系への影響としてまず血圧低下があげられる。低体温療法により頭蓋内圧は低下するが同時に心筋収縮力や循環機能の悪化から平均血圧が低下し，その程度は頭蓋内圧の低下の程度より大きいといわれている。血圧低下の著明な場合はカテコールアミンによる昇圧が必要となる。その他，循環器系への影響として，心室性不整脈，著明な除脈，A-V block，心

筋虚血，カリウムの細胞内移行による低K血症による心筋障害などが報告されている⁹⁾。今回我々の症例でも脈拍数が40/分以下となる著明な除脈をみたが復温と同時に回復した。

呼吸器系の合併症として肺炎が多く，今回の症例でも喀痰からの細菌の検出率はほぼ100%で，重症例では長期の抗生物質の投与によりMRSAや緑膿菌が検出された。しかしながらこれらによる死亡例はなかった。低体温療法中は免疫機能の低下や各種サイトカインの反応の抑制があり，易感染状態となっているため低体温療法を開始するにあたっては長期の療養にそなえた感

染対策が必要となる。

その他，血液電解質異常として血小板数の減少，低K血症，肝臓，腎臓の障害，末梢循環不全による褥創の形成などがあげられる。

ま と め

低体温療法を行うにあたっては脳神経外科単科では到底対応できるものではなく，ICU管理の多くは麻酔科医にお願いすることとなる。術後数週間の主治医はむしろ麻酔科医といっても過言ではない。さらに内科，循環器科，呼吸器科等多数科の協力を必要とする。またICUを長期に渡り占有することとなり，看護婦に多大の負担をかけることとなる。

今後の課題としては，

- 1) 合併症の問題：呼吸器感染が多い。重症，軽症を含め肺炎は必発と考えたほうが良い。緑膿菌，MRSAが多い。
- 2) 心機能の低下：低血圧，除脈の発生。
- 3) 復温の問題：復温の時期の決定，復温の速度の調節が難しい。
- 4) クモ膜下出血の場合：発症直後から低体温を導入するか，脳血管攣縮にあわせ数日後から開始するか。ただ脳血管攣縮が高度の場合，これだけで対応できないものではないことは明らかである。
- 5) 適応の問題：一次損傷で明らかに予後不良と判断される症例にまでこの治療法を行うかどうか。植物状態の患者を増大させることにならないか。一方，こうした症例でも将来的には予後が改善される可能性

もあり適応が難しい。

- 6) 人的，経済的問題：医者，看護婦とも多大なマンパワーを要求される。また極めて高額の治療となる。
- 7) 入院期間の問題：ICUを長期に渡り占有し，一般病棟に転出後も，以後の回復が，極めて緩徐であり長期入院を余儀なくされる。

以上問題点も多いが今後に期待のもてる治療法でもある。

最後に本治療を進めるにあたって御指導いただきました当院麻酔科，および多大の御迷惑にもかかわらず快く御協力いただきましたICUのスタッフに深謝致します。

文 献

1. Botterell, E. H., Loughheed, W. M., Scott, J. W., and Vandewater, S. L.: Hypothermia, and interruption of carotid, or carotid and vertebral circulation, in the surgical management of intracranial aneurysms. *J. Neurosurgery*, 13 : 1-42, 1956
2. Busto, R., Globus, M. Y. T., Dietrich, W. D., Martinez, E., et al.: Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke*, 20 : 904-910, 1989
3. 林 成之：脳損傷の薬物的脳保護治療. 救急医学, 20 : 654-660, 1996
4. 林 成之：重症頭部外傷に対する脳温管理と補充療法. 救急医学, 20 : 1759-1762, 1996
5. Martin, D. W., Obrist, W. D., Carrier, P. M., Penrod, L. E., et al.: The use of moderate therapeutic hypothermia for patient with severe head injuries: A preliminary report. *J. Neurosurgery*, 79 : 354-362, 1993
6. 小野純一, 山浦 晶：頭部外傷. 救急医学, 20 : 661-667, 1996
7. 朴 永銖, 石川純一郎：Mild barbiturate-moderate hypothermia therapy の臨床経験：自験例152症例の検討. 脳神経外科, 25 (6) : 529-535, 1997
8. Safer, P., Grenvik, A., and Abramson, N.: International resuscitation research symposium on the reversibility of clinical death, May, 1987. *Crit. Care Med.*, 16 : 919-1086, 1988
9. 横田裕行, 布施 明, 二宮宣文, 池田幸穂 他：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. 脳神経外科ジャーナル, 7 (1) : 9-13, 1998