

頭部外傷の病態と治療

横堀 将司 横田 裕行

日本医科大学大学院医学研究科救急医学分野

日本医科大学附属病院高度救命救急センター

Pathophysiology and Treatment of Traumatic Brain Injury

Shoji Yokobori and Hiroyuki Yokota

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

Abstract

Despite extensive research, the prognosis for patients with severe traumatic brain injury (TBI) remains poor. TBI is the leading cause of mortality and morbidity in young adults worldwide, so it is also a major health and socioeconomic problem. The most important factor determining prognosis is the severity of the primary brain injury, but if the primary injury leads to delayed secondary brain damage, this also combines to determine outcome. A key strategy in TBI treatment should, therefore, be surgical management of the injury and intensive care to prevent additional secondary brain injury. To achieve optimal and seamless care for patients with TBI, clinicians need an adequate understanding of the pathophysiology and mechanisms of TBI, and a universal strategy for its treatment must be established. This paper focuses on the pathophysiological basis of primary and secondary brain injuries, and discusses the indications for surgical treatment in each type of TBI.

(日本医科大学医学会雑誌 2019; 15: 71-79)

Key words: traumatic brain injury, primary brain injury, secondary brain injury, concussion, talk and deteriorate

はじめに

外傷による死亡は解決すべき世界共通の問題である。2014年のWHOレポートによると¹, 外傷による死亡者数は全世界でおよそ年間500万人とされ, 全死亡原因の9%にあたる。これはHIV/AIDS, 結核, マラリアによる総死亡者数の1.7倍にも匹敵する。また15歳~29歳の若年者死亡原因の第1位が交通外傷であり, 生産年齢人口を減ずる要因にもなっている。発

展途上国, 特にモータリゼーションが急速に進んでいるインドやカンボジアなどでは, この10年間で交通事故死亡患者が1.5~2倍に増加しており, 救急医療体制の確立が急務とされている。このように外傷患者の増加は, 医療・経済を圧迫する世界的問題である。

外傷の中でも特に頭部外傷患者の頻度は高い。日本外傷データバンク(Japan Trauma Data Bank, JTDB)の報告では², 2012年から2016年の4年間で, 入院を要した頭部外傷患者は20,830人であり, 骨折など下肢外傷の発生率とほぼ同等であった²。わが国におい

Correspondence to Shoji Yokobori, Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: shoji@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

でも、いかに頭部外傷が common injury であるかが窺える。

上記の問題を解決すべく、従来、頭部外傷研究に多くの時間と労力が費やされている。例えば1990年代より日本神経外傷学会（現 日本脳神経外傷学会）が主導したデータバンク事業により、頭部外傷診療の実態が明らかになってきた。また、2004年に日本救急医学会主導での初期診療の標準化コース（Japan Advanced Trauma Evaluation and Care : JATEC）の開発がなされ、さらには救急隊向け診療コース（Japan Prehospital Trauma Evaluation and Care : JPTEC）、看護師向け診療コース（Japan Nursing Trauma Evaluation and Care : JNTEC）、そして根本治療の標準化コース（Japan Expert Trauma Evaluation and Care : JETEC）など、外傷診療の標準化と質の向上が進んでいる。このように、病院前から初期診療、手術、集中治療まで、外傷診療のシームレス化を目指した様々な取組が行われ今に至っている。また、近年では社会的関心をうけスポーツ頭部外傷、中等症・軽症頭部外傷や脳振盪に関する診療指針も明記されるようになってきている³。

本総説は、頭部外傷を取り巻く上記の情勢を踏まえ、まず頭部外傷の病態を概説したうえで、それらに対する対処法や治療法を、文献的考察を加えつつ明示したい。

頭部外傷の病態

1. 形態的分類

頭部外傷の形態は古典的に大きく2つに分けられる。臨床的にはこれらが混在することもあるが⁴、容易な病態の理解にはこの分類が適している⁵。

(1) 局所性脳損傷

局所性脳損傷はさらに以下に分類され、いずれも占拠性病変が頭蓋内圧（Intracranial Pressure : 以下 ICP）を亢進させることで脳ヘルニアを招く危険性があり、その際は外科手術による血腫除去が必要になる³。

1) 脳挫傷

病理学的には実質組織の破壊と微小血管の破綻である。浮腫と出血が混在し、頭部 CT では血管支配に関係ない低吸収域（脳浮腫）の中に高吸収域（小出血）が散見される所見（いわゆる“ごま塩状”所見 : salt and pepper appearance）を呈する。CT で血腫や挫傷性浮腫により脳幹の圧迫所見を呈する症例のうち、神経症状が進行性に悪化する症例や、保存的治療でも

ICP が制御不能な症例は手術適応になる³。必要に応じ挫傷脳の切除による mass reduction が考慮される。

2) 急性硬膜外血腫

CT 上の凸レンズ型の高吸収域を特徴とする。打撲により頭蓋骨骨折が生じ、その直下の硬膜動脈からの出血により硬膜外に血腫を生じる。硬膜を剥がすように血腫増大が起こるため両側が凸のレンズ形を呈する。臨床的には意識清明期（lucid interval）の存在が特徴的であるが、これが無い場合もある。意識障害や巣症状が出現する場合、緊急開頭術の適応となる。わが国のガイドラインの推奨では、厚さ1~2 cm 以上の血腫あるいは20~30 mL の血腫の存在では開頭血腫除去術が推奨されている³。

3) 急性硬膜下血腫

頭部 CT では硬膜と脳表の間に血腫が広がり、三日月状の形状を取ることが特徴である。急速に進行し、脳表面を圧迫することで虚血性脳障害を併発し、減圧術後の脳腫脹もしばしばみられる。脳の回転加速度によるせん断力により脳表架橋静脈（bridging vein）が破綻することで硬膜下血腫を呈する場合はいわゆる simple type といわれ、脳挫傷が少ない場合が多い。一方、脳挫傷に合併し脳表の小動脈や脳実質から出血する場合は complicated hematoma type（複雑型）といわれ、外傷初期から強い意識障害や片麻痺を有することが多い。血腫の厚さが1 cm 以上の場合や意識障害を呈し正中偏位5 mm 以上の場合、明らかな mass effect があり血腫による神経症状を呈する場合には、大開頭による血腫除去術が推奨されている³。

4) 外傷性脳内血腫

前述の脳挫傷による小出血が癒合すると脳内血腫に進展する。脳内の穿通枝が外傷によって破綻して生じることもあり、この場合は受傷早期から血腫の形成がみられる。受傷後に遅れて脳内血腫が出現する場合は遅発性外傷性脳内血腫（delayed traumatic intracranial hematoma : DTICH）というが、これは凝固系の消費により出血傾向に陥っての出血や、外傷性動脈瘤の破裂などの機序が考えられる⁶。

ガイドラインにおける手術の推奨は前述の脳挫傷に準じているが³、近年のRCTでは、手術に迷う症例の場合は積極的に開頭血腫除去術を施行することで生命転帰が改善したとの報告があり（非手術群死亡率33% vs. 手術群15%）⁷、救命のためにはより積極的な手術も許容される。

(2) びまん性脳損傷

治療はICP亢進に対する対症療法や全身管理が主

表1 二次的脳損傷をきたす因子

全身性因子	頭蓋内因子
低血圧	頭蓋内圧亢進
低酸素	頭蓋内占拠性病変
貧血	脳浮腫
高体温	脳血管攣縮
高二酸化炭素血症	水頭症
低血糖	頭蓋内感染症
酸塩基異常・代謝異常	てんかん
全身炎症・感染	脳血流低下
血液凝固異常	脳代謝障害
	電解質異常
	フリーラジカル産生

体となり、外科的減圧を含めて手術になるケースは少ない。

1) びまん性軸索損傷

脳組織全体に強い回転加速度が加わり、せん断力がかかることでびまん性に神経線維が断裂する病理学的概念である。臨床的には、頭部CTの微細な所見（小出血の散在）のみにも関わらず、意識障害が遷延するのが特徴である。確定診断は頭部MRI検査によることが多く、大脳基底核や脳室周囲などの比較的脳深部にT2強調画像で高信号が描出される。現在ではT2*画像やSusceptibility-weighted image (SWI) 画像にて、微小出血が高感度に描出される⁸。びまん性軸索損傷そのものに対する外科的治療は現在有効なものはない³。

2) 外傷性くも膜下出血

前述のびまん性脳損傷に合併することが多く、びまん性脳損傷の間接的所見ともいわれている。くも膜下出血が脳底槽に存在する場合や脳底槽から円蓋部に拡がる場合は不良転帰の兆候と考えられている^{9,10}。外傷性くも膜下出血においても脳血管攣縮の合併が数多く報告されているが¹¹、脳動脈瘤の破裂によるくも膜下出血が脳底槽や両側のシルビウス裂に広範囲に濃く存在するのに対して、外傷局所やその対側、脳底槽の一部に薄くみられることが多く、一般的には内因性に比べ脳血管攣縮を起こす率は低いとされている。

外傷性の脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血の場合は破裂例の死亡率は50%以上と高く、直達手術が原則である。動脈瘤壁が仮性動脈瘤であるために血管構造に乏しく壁が薄いこともあり、クリッピング術が困難な場合はトラッピング+バイパス手術を要する。

3) びまん性脳腫脹

血管床増大による頭蓋内血液量の増加や血管性浮腫、細胞性浮腫の病態が関与しているといわれる^{12,13}。

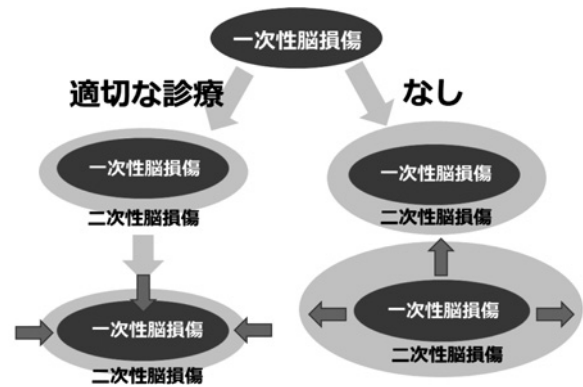


図1 一次的脳損傷と二次的脳損傷の概念

一次的脳損傷は受傷インパクトの大きさによって決まる損傷であり、一次的脳損傷自体を治療することは難しい。一方、二次的脳損傷は一次的脳損傷の受傷後に、低酸素や低血圧などの付加的な様態により生じる損傷であり、治療介入を行うことで損傷の更なる増悪を予防しうる。

急激なびまん性脳腫脹、頭蓋内圧亢進を来し内科的治療に抵抗性を示すことが多い。一度発生すると予後不良である。頭蓋内圧亢進を伴うびまん性脳損傷やびまん性脳腫脹に対しては、従来積極的な減圧開頭術が施行されてきた。しかし、2011年のDECRA Trialによると、頭蓋内圧に対する両側前頭部の減圧開頭術施行群は、有意に頭蓋内圧を低下させるものの（減圧群 14.4 mmHg vs. 非減圧群 19.1 mmHg, p<0.001）、転帰の改善は得られず、むしろ減圧開頭術施行群の転帰が不良であった¹⁴。この要因として、急速な減圧による脳のねじれ現象に伴う二次性の軸索断裂の可能性が指摘されている。この結果を受け、米国のガイドラインでは、びまん性脳損傷に対して減圧開頭術は推奨しないとされている¹⁵。

2. 病態的分類

頭部外傷の病態は一次的脳損傷と二次的脳損傷に分類される。一次的脳損傷は受傷時に脳組織が受ける器質的障害を意味する。一方で、二次的脳損傷は、そののちに全身あるいは頭蓋内の要因が悪化することで付加的に加わる脳損傷と理解されている（表1, 図1）。

一次的脳損傷は受傷時のインパクトの大きさによって受傷の程度が決まり、患者が医療機関を受診する際にはすでに完成していることが多い。一次的脳損傷に直接的な治療介入が難しい所以である。一方、二次的脳損傷は図1のごとく、一次的脳損傷に更に増悪因子が加わることで脳損傷がさらに進行、悪化するものである。

二次的脳損傷をきたす原因は頭蓋内因子と全身性因

子（頭蓋外因子）に分類される（表1）。頭蓋内因子は占拠性病変（頭蓋内血腫や脳浮腫）による周囲脳実質への圧迫や破壊，脳ヘルニアによる脳幹障害，脳灌流圧の低下による脳実質の虚血などである。頭蓋内因子による二次性脳損傷は，血腫除去術や減圧開頭術を含めたICPと脳灌流圧（cerebral perfusion pressure：以下CPP，平均動脈圧からICPを除いたもので，脳血流量を間接的に規定する）の管理により軽減が可能である。また，てんかん，髄膜炎なども頭蓋内因子による二次性脳損傷の原因となるため，治療が必要である。

一方，低酸素血症などは二次性脳損傷の全身性因子として重要である。すなわち，不十分な換気による高二酸化炭素血症では，脳血管拡張に起因する血管床の増大によるICP上昇がみられる。一方，過換気による低二酸化炭素血症では，脳血管収縮による脳血流低下が生じ，脳虚血の増悪をみとめる。出血性ショックなどによる脳組織の低灌流状態も脳虚血をきたす一因となる。また，出血による貧血状態や高体温も頭蓋外因子として重要である。これらの頭蓋外因子による二次性脳損傷を防ぐには，適切な脳モニタリングによる厳密な呼吸・循環管理，すなわち脳指向型の全身管理が必要である。

3. 重症度による分類

頭部外傷の重症度診断としてはグラスゴー・コーマ・スケールによる分類が一般的である。JATECでは重症頭部外傷はGCS 3～8，中等症は9～13，軽症は14～15とされている¹⁶。一方，わが国の重症頭部外傷ガイドライン³やそのほかの国際的ガイドライン¹⁷では中等症を9～12，軽症を13～15と定義している。

近年，スポーツ人口の増加や高齢者の増加に伴い，中等症・軽症頭部外傷への適切な対応が求められている。例えば，脳振盪を起こしたスポーツ選手の競技復帰の判断や高齢者軽症頭部外傷患者の入院基準など，臨床医にとって日常的に対応を迫られる可能性がある。以下に中等症・軽症頭部外傷の代表的疾患とその対処法を列挙する。

1) 脳振盪

脳振盪は，外傷による一過性の脳機能障害と定義される。通常，短期間の意識消失を伴うことが多いが，以下のような脳振盪関連症状があるときも脳振盪の可能性が高い。

①健忘（逆行性・順行性），記憶力障害などの認知機能障害

②頭痛，めまい，耳鳴り，悪心，視覚障害，平衡感

覚障害など

これらの諸症状は2週間以内に改善する 경우가多い³。また，脳振盪の重症度は意識消失や健忘の有無よりも，諸症状の継続時間により判断するのが望ましい。高齢者や小児は脳振盪関連症状が継続することがあり，注意が必要である。特にスポーツや転倒による頭部打撲で上記の脳振盪症状を併せ持つ場合は，頭部の精査が可能である病院への受診が勧められる。また，意識障害などをきたしている場合には，救急車を要請し適切な初期対応を行うことが必要となる。

脳振盪の客観的診断法として確定的なものはない。最近では，スポーツの現場で使用されるものとして，sports concussion assessment tool (SCAT) と呼ばれる管理ツールが推奨されている。（2016年ベルリンで行われた国際スポーツ脳振盪会議で，第5版であるSCAT5が報告されている¹⁸）この中でも“RED FLAGS”として挙げられている，下記の諸症状を認めた場合には，迅速かつ安全にスポーツ競技から離れるべきであるとされている。

【RED FLAGS】複視，嘔吐，痙攣発作，意識障害，意識変容，頸部痛，四肢の運動感覚障害，不穩，攻撃的態度，頭痛など。軽度意識障害を伴う場合，主観的評価が難しい場合がある。病歴聴取と神経学的診察が必須である。

スポーツ中に脳振盪を起こしたときは，競技や練習はすぐに中止させる。また受傷時に症状がごく軽微であっても1時間程度の安静臥床を要する。その間も症状を頻回に確認することが勧められている。

2) セカンドインパクト症候群

second impact syndrome (SIS) 1984年にSaundersらにより提唱されたSISはそのセンセーショナルな概念からその名が知られることになった¹⁹。定義については様々な報告があるが、『脳振盪あるいはそれに準ずる軽度の頭部外傷を受け，数日から数週間後に二回目の頭部外傷を負い，致命的な脳腫脹をきたすもの』と定義されている。この詳細な病態は依然明確でないが，vasoparalysisによると思われる急性脳腫脹，あるいは1回目の脳振盪で軽微な脳出血を起こし，2回目の衝撃を受けてさらに致命的な脳出血を起こす病態の存在を指摘されている。

SISは現在，科学的にその病態が解明されておらず，診断名としては確立していない。病態についても依然議論がある。しかしSISの病態がどうであれ，頭痛の症状がある場合は必ずスポーツを中止して，医師の診察を受けるよう促すことが重要である。またセカンドインパクトの予防自体が重要である。

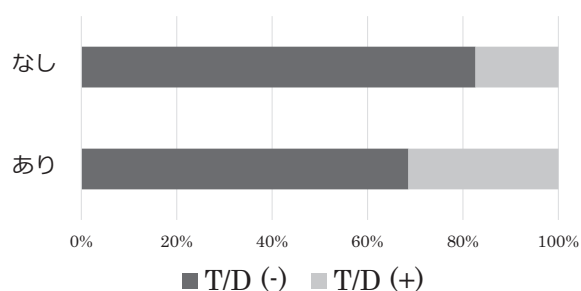


図2 日本神経外傷データバンク (JNTDB2015) における抗凝固薬と Talk and Deteriorate (T/D) の関連 (P < 0.0013)

競技復帰、学業復帰に関しての注意点としては、自覚的・他覚的所見が消失するまでは競技復帰を許可しないことが重要である。また、所見消失後の競技復帰は徐々に負荷を加える段階的復帰が推奨されている¹⁸。

段階的復帰の例として、

- ①活動なし（体と認知機能の完全な休息）
 - ②軽い有酸素運動（ウォーキングなど）
 - ③スポーツに関連した運動（ランニングなど頭部への衝撃がないもの）
 - ④接触プレーのない運動、訓練
 - ⑤メディカルチェックを受けたあとに接触プレーを含む訓練
 - ⑥競技復帰
- が挙げられる。

このように、徐々に運動負荷を高め、それぞれ間に24時間の間隔を入れ、メディカルチェックを受けたうえでコンタクトスポーツへの復帰は許可される。脳振盪症状が再燃する場合はその一つ前の段階に戻り、24時間の休息後に再度レベルアップを図る。

3) Talk and Deteriorate

中等症頭部外傷は頭部外傷の10%程度といわれている。そのうち1~2割の患者では意識障害が悪化して昏睡状態になる可能性がある。また中等症頭部外傷でも、その7%に外科的治療が必要になるといわれている²⁰。特に注意すべきは、頭部外傷後、来院時には話ができる程度の軽い意識障害の患者が、その後急に急激な意識障害をきたすことがある。これを「Talk and Deteriorate」という。この病態は高齢者に多く、脳浮腫や遅発性外傷性脳内血腫の進展により急変するため注意が必要である。

抗血小板薬や抗凝固薬を服用している患者も Talk and Deteriorate のハイリスクとなる。高齢化に伴い心房細動を持つ患者が増加し、ワーファリンや DOAC

（直接経口抗凝固薬）の内服患者も増えている。図2に日本頭部外傷データバンク2015からのデータを示すように、抗凝固薬を服用している患者の病態急変のリスクは有意に高値である。このような患者は、たとえGCSで中等度患者と分類されていても入院・経過観察を企図した上で、入院中の頭部CT撮影は必須である。

また、軽症患者にあっても必要に応じてCT撮像を要する。現在、多くの撮影基準があるが、意識清明でも60~65歳以上の高齢者や、アルコール・薬物服用者、頭痛、嘔吐、健忘や痙攣が認められた場合は、CT撮影による精査を行うべきである³。

CT所見で出血や骨折が見られた場合は観察入院させ、24時間以内に再度CT撮影を行い増悪の有無を確認する。CT所見で異常がない場合でも上記ハイリスク症例に当てはまる場合は経過観察入院が望ましい³。

頭蓋内圧の管理法：Stepwise protocol を中心に

頭部外傷の病態は多様かつダイナミックである。ICP上昇に関与する因子も多く、時々刻々とその主因は変化する²¹。集中治療管理において大切なことは、CPPを適正に管理するために、CPPに変調をきたす様々な因子を常に意識し、段階的に治療手段を強化するプロトコルを用いることである。

神経集中治療専門医によるプロトコルに準拠した治療で適正にCPP、ICPが管理された場合、頭蓋内占拠性病変に対する手術療法を行わない患者を含め、すべての重症頭部外傷の予後が改善したとの報告がある²²。繊細なICP管理は脳神経関連の臨床医が必ず体得すべき知識、技術である。

施設ごとに様々なプロトコルが使用されているのが現状であるが、一般的にはICPコントロールのためのbasicな治療がまず選択され、これが有効でない場合、より侵襲的なモニタリングの方法が選択され (stepwise algorithm)、段階的に治療法が強化される治療プロトコルが用いられる。ENLSガイドラインではTier 0から3までの、4段階のアルゴリズムが記載されている²³。ここではマイアミ大学の7段階の基本プロトコルを紹介し (図3)²⁰、これに沿って各治療段階につき説明する。どの段階においてもICP上昇、神経学的所見の悪化の原因をCTにて迅速にチェックし、mass effectを伴うものは手術による除去を考慮する²⁴⁻²⁸。また、適正CPP (60 mmHg) を維持するよう努める。

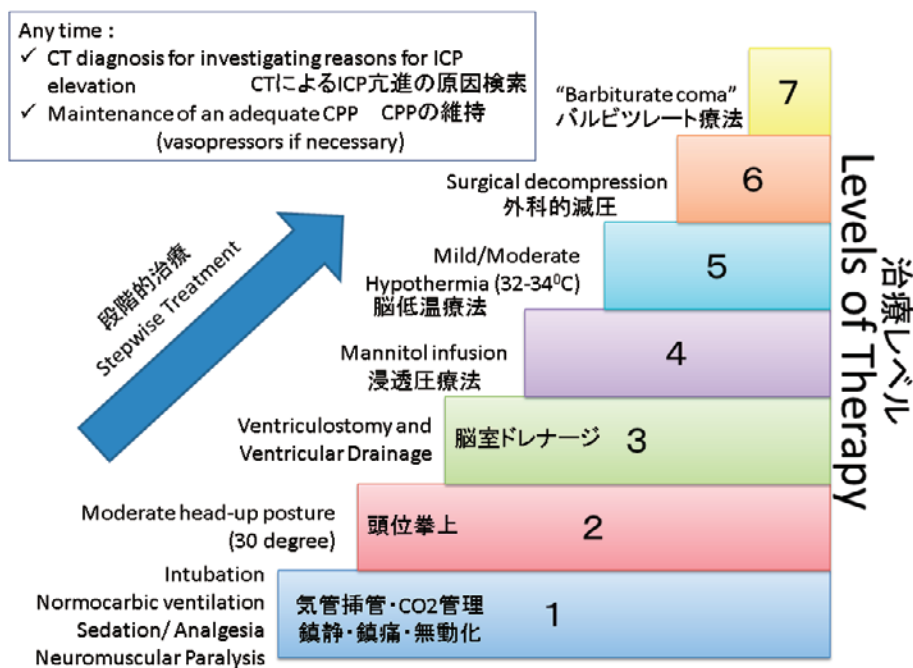


図3 頭蓋内圧亢進に対する Stepwise protocol

横堀 将司：神経集中治療：頭蓋内圧モニタリングと管理. *Intensivist* 2013; 5(3): 525-537.

図3より転載

第1段階：全身管理（呼吸管理，鎮静，鎮痛）

ICPが20～25 mmHgが5分以上続いた場合，まず気管挿管を含めた呼吸管理，鎮静，鎮痛，無動化を含めた全身管理を行う。特に，PaCO₂の高値(>36 mHg)や呼気終末の軌道内圧上昇（ベンチレータとのファイティングなど）に注意し必要に応じ補正する。重症頭部外傷患者の鎮静鎮痛に明確なエビデンスはなく，唯一，Kellyらのdouble-blinded RCTが，モルヒネ群とプロポフォール使用群でのICPコントロールと患者転帰の比較を行っている²⁹。彼らは，プロポフォール群のほうが多くの転帰不良因子を認めたものの，ICPコントロールは容易で，治療3日目のICPは有意に低かったが，しかし，長期予後に関しては差がなかったと報告している²⁹。最新のガイドラインによれば，むしろpropofol infusion syndrome (PRIS)などの副作用に注意する必要がある。高用量のプロポフォール投与には特に留意するようにと記載されている¹⁵。

頭部外傷におけるルチーンの過換気療法（PaCO₂を20～25 mmHgに維持）は1991年のMuizelaarらのRCTによりその有効性が否定され³⁰，現在ではPaCO₂が25 mmHg以下となるような過換気療法は推奨されていない¹⁵。また，いわゆる脳虚血期に相当する受傷後24時間以内は過換気を避けること，もし過換気療法を行う場合は，脳局所酸素分圧（PbtO₂）や頸静脈

酸素飽和度（SjvO₂）を測定し，脳虚血を予防すべきとされている¹⁵。

第2段階：頭位挙上（30度）

ICPコントロールの目的で頭位挙上は有用である^{31,32}。しかし過剰な挙上は脳灌流を低下させるため15～30度が推奨されている。また頸部が屈曲して静脈還流が障害されると，脳組織の充血に伴いICPが上昇するため頭位を正中位に維持する。Ledwithらは，30度以上の頭位挙上でPbtO₂が有意に低下すると報告しており，30度までの頭位挙上が望ましいとされている³²。

第3段階：脳室ドレナージ

頭蓋内コンプライアンスが低下した状態では，効果は短期間ではあるものの，わずかに髄液を排出除去させただけでもICPを急激に低下させ，CPPを上昇させることができる³³。しかし，脳腫脹が強く脳室容積が虚脱してしまった場合，ドレナージできる脳脊髄液の量は少なくなり，ドレナージの治療効果は少なくなってしまう。また，脳室ドレナージは脳室の狭小化や正中偏位で挿入が難しくなる。脳室の虚脱を防ぐため，髄液排出は間欠的かつ頭蓋内圧の治療閾値を獲得できるように行う（外耳孔上20 cm H₂O以上の圧設定で2分間排出）。その後，廃液を中止し頭蓋内圧を測

定する。

第4段階：浸透圧療法(マンニトール, 高張食塩水)

浸透圧療法は血液脳関門 (blood brain barrier : BBB) 内外での浸透圧勾配を用いて間質の水分を血管内に引き込むことで頭蓋内圧を下げる方法であるが, 米国では主にマンニトールや高張食塩水が使われる。またわが国ではグリセオールが使用されている。マンニトールは神経集中治療分野で広く普及した薬剤であるが, 頻回投与による ICP コントロールの有効性を示したエビデンスはない。投与方法は 0.25~1 g/kg のボラス投与が推奨されている¹⁵。ボラス投与により 1~5 分以内に ICP 低下の効果が表れ, 20~60 分にその効果がピークとなり, その効果は 1.5~6 時間続くとされる³⁴。2~6 時間おきに反復投与可能で, 血清浸透圧を 300~320 mOsm まで上昇させるべく使用するが, 低血管内容量, 高浸透圧および腎不全を避けるため, 320 mOsm 以上の浸透圧上昇は避けるべきである。また, 体液喪失があれば十分な輸液量の確保を行い, 血清ナトリウム 155 mEq/L 以下となるよう調節する。

高張食塩水はナトリウム濃度が 3% から 23.4% までのものが報告されている³⁵。7.5% 高張食塩水の方が 20% マンニトールのボラス投与より ICP 低下に効果的であったという報告がある^{36,37}。特に, 循環血液量減少や低血圧を呈した ICP 亢進患者ではマンニトールは使いにくく, 高張食塩水のほうが血圧上昇効果も期待でき, 有効であるといわれている。また, CPP を上昇させ脳酸素化も改善させるとの報告がある³⁸。一方で Cooper らは, 低血圧を伴う頭部外傷患者への 7.5% 食塩水のボラス投与が同量のリンゲル液投与と比較して神経学的予後を改善させなかったと報告している³⁹。また, 20% マンニトールと 15% 食塩水を後方視的に比較した報告では, ICP 低下作用と持続時間に差はなかったとの報告もある⁴⁰。いずれにせよ, 高張食塩水による浸透圧療法については, より大規模な RCT の出現が待たれる。

高張食塩水の副作用や合併症として注意すべきは血小板凝集障害による出血, 血液凝固時間の延長 (PT, PTT の延長) 低カリウム血症や低塩素性アシドーシスである。また, 理論上は Na の 20 mEq/L/日以上の上昇で浸透圧性脱髄症候群 (橋中心髄鞘崩壊症) を起こす可能性がある。

第5段階：低体温療法

患者体温を 33~34℃ にコントロールする mild

hypothermia は基礎実験やいくつかの臨床研究によって ICP 低下作用を含む有効性が報告されてきたが, 残念ながら多施設研究では生命予後, 機能予後への有効性が実証されなかった。したがって, 依然 BTF ガイドラインの中でもその推奨度は低い¹⁵。2001 年に Clifton らによって報告された多施設研究では, 392 例の重症頭部外傷が平温療法と低体温療法の転帰が比較された。全体では低体温療法の有効性は示されなかったが, 来院時低体温の症例でそのまま復温せず 24 時間低体温を施行した群の転帰が改善された⁴¹。この結果を受け, 早期導入脳低温療法の有効性を検討した NABISH : II が行われ⁴², 全体での有効性は示されなかったものの, 患者をびまん性損傷群と局所性開頭手術群 (evacuated-mass) によるサブ解析では, 後者に対する早期導入脳低温療法の有効性が示された⁴²。実験的にも開頭手術症例に対する早期低体温療法の有効性が示され⁴³, さらなる臨床研究が待たれる。上記のエビデンスからは, びまん性脳損傷に対する予防的脳低温療法は推奨されていない (Level IIB)¹⁵。

第6段階：減圧開頭術

減圧開頭術は, 頭部外傷や脳梗塞, くも膜下出血などの ICP 上昇に対して内科的治療に効果が乏しい場合に選択される。小児では頭部外傷における早期両側前頭部減圧開頭の有効性が検討され, その生命・機能転帰への有効性が示された⁴⁴。また, 最近の成人例における検討では, 3年後の長期成績において減圧開頭術の有効性が示された⁴⁵。一方, 2011 年に報告された DECRA study では, びまん性脳損傷に対する両側前頭開頭術の有効性が否定された結果となった⁴⁶。この報告は, 患者の inclusion criteria や治療群のランダム化のバランス, 減圧手術の方法の不備, などいくつかの点で大きな議論を引き起こした^{47,48}。現在のガイドラインではこの DECRA study が反映されており, ICP 亢進を伴うびまん性脳損傷患者に対する両側前頭開頭は推奨されていない (LEVEL IIA recommendation)¹⁵。

近年, もう一つの臨床研究である RESCUEicp (Randomised Evaluation of Surgery with Craniectomy for Uncontrollable Elevation of Intra-Cranial Pressure) が報告された。これは頭部外傷受傷後 ICP が 25 mmHg 以上になった群を外科的減圧治療 VS 内科的治療に分けた群でのランダム化試験であるが, 外科的減圧治療を施行した群の生命転帰は有意に改善した一方で, 機能転帰不良例の有意な増加という結果になり, 手術適応を再考すべきであるという結論になっ

た⁴⁹。しかしこの結果は、最新のガイドラインには反映されておらず、今後の臨床プラクティスに影響を及ぼす可能性がある。一方で、いかに患者の機能転帰の回復を促すか、治療戦略の革新も必要であると思われる。

第7段階：バルビツレート療法

バルビツレート療法は神経保護作用とICP低下作用を併せ持つ治療法として普及している。しかし、重症頭部外傷患者におけるRCTでは、神経保護作用を目標とした予防的バルビツレート治療の有効性は示されなかった^{50,51}。一方、ICPコントロール不応の患者に対する多施設研究では、対照群に比してICPコントロールし得た症例がおよそ2倍になった⁵²との報告がある。以上から、ICPコントロールを目的としたバルビツレート治療はICPコントロールのための強力な手段であるといえる。これを踏まえ、BTFのガイドラインでは、EEGによるburst suppressionを指標とした予防的バルビツレート療法は推奨されていない (Level IIB)¹⁵。しかし、他の内科的・外科的治療法に反応しないICPコントロール困難例に対しては大量バルビツレート療法が推奨されている (Level IIB)¹⁵。バルビツレート大量療法の合併症は全身血管抵抗の低下および心筋抑制に伴う低血圧、肺炎などであるが、特に、低血圧に伴うCPP低下に注意を払うべきである¹⁵。

おわりに

本稿では頭部外傷の病態生理、病型とそれに対する治療・対処について概説した。重要なことは頭蓋内圧亢進症状を的確に評価し、治療のタイミングを逃さないことである。一方、ICP上昇に対する治療は現時点では依然不明の点も多く、evidence basedの治療として定まっていない。また、今後の研究データの蓄積によりICP管理の推奨度も変化する可能性がある。防ぎ得た死亡を減らすためにも脳振盪や軽症頭部外傷患者、特に、近年増加している抗凝固薬内服患者への適切な対処が求められる。高齢化社会が進むわが国においては日常的に抗血栓薬を内服している患者も多く、救急医、脳外科医のみならず、一般内科医も頭部外傷への初期対応を熟知しておくべきである。

文 献

1. World Health Organization: Injuries and Violence, the Fact 2014. http://www.who.int/violence_injury_

prevention/en/ (2018.12.16 accessed).

2. Japan Trauma Care and Research (日本外傷診療機構): Japan Trauma Data Bank Report 2017 <https://www.jtcr-jatec.org/traumabank/dataroom/data/JTDB2017.pdf> (2018.12.16 accessed).

3. 重症頭部外傷治療・管理のガイドライン作成委員会編, 日本脳神経外科学会, 日本脳神経外傷学会監修: 重症頭部外傷治療・管理のガイドライン. 第3版, 2013; 医学書院 東京.

4. Yokobori S, Yamaguchi M, Igarashi Y, et al: Outcome and Refractory Factor of Intensive Treatment for Geriatric Traumatic Brain Injury: Analysis of 1165 Cases Registered in the Japan Neurotrauma Data Bank. *World Neurosurg* 2016; 86: 127-133 e1.

5. Yokobori S, Watanabe A, Matsumoto G, et al: Lower extracellular glucose level prolonged in elderly patients with severe traumatic brain injury: a microdialysis study. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2011; 51: 265-271.

6. Yokota H, Naoe Y, Nakabayashi M, et al: Cerebral endothelial injury in severe head injury: the significance of measurements of serum thrombomodulin and the von Willebrand factor. *J Neurotrauma* 2002; 19: 1007-1015.

7. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al: Early Surgery versus Initial Conservative Treatment in Patients with Traumatic Intracerebral Hemorrhage (STITCH[Trauma]): The First Randomized Trial. *J Neurotrauma* 2015.

8. Moeninghoff C, Kraff O, Maderwald S, et al: Diffuse axonal injury at ultra-high field MRI. *PLoS One* 2015; 10: e0122329.

9. Maas AI, Steyerberg EW, Butcher I, et al: Prognostic value of computerized tomography scan characteristics in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007; 24: 303-314.

10. 卯津羅雅彦, 奥野憲司, 小川武希ほか: 転帰からみた重症頭部外傷の現状: 頭部外傷データバンクから. *神経外傷* 2008; 31: 107-112.

11. Kramer DR, Winer JL, Pease BA, Amar AP, Mack WJ: Cerebral vasospasm in traumatic brain injury. *Neurol Res Int* 2013; 2013: 415813.

12. Bouma GJ, Muizelaar JP, Fatouros P: Pathogenesis of traumatic brain swelling: role of cerebral blood volume. *Acta Neurochir Suppl* 1998; 71: 272-275.

13. Marmarou A, Signoretti S, Fatouros PP, Portella G, Aygok GA, Bullock MR: Predominance of cellular edema in traumatic brain swelling in patients with severe head injuries. *J Neurosurg* 2006; 104: 720-730.

14. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, et al: Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2011; 364: 1493-1502.

15. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al: Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery* 2016.

16. 日本外傷学会, 日本救急医学会監修: 外傷初期診療ガイドライン. 第5版, 2013; へるす出版 東京.

17. Garvin R, Venkatasubramanian C, Lumba-Brown A, Miller CM: Emergency Neurological Life Support: Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care* 2015; 23 (Suppl 2): S143-S154.

18. 中山晴雄, 荻野雅宏, 永廣信治, 岩淵 聡: 脳振盪・スポーツ頭部外傷の検査と対応. *脳外誌* 2018; 27: 4-8.

19. Saunders RL, Harbaugh RE: The second impact in catastrophic contact-sports head trauma. *JAMA*

- 1984; 252: 538-539.
20. 横堀将司：神経集中治療：頭蓋内圧モニタリングと管理. *Intensivist* 2013; 5 (3): 525-537.
 21. Maas AI, Dearden M, Servadei F, Stocchetti N, Unterberg A: Current recommendations for neurotrauma. *Curr Opin Crit Care* 2000; 6: 281-292.
 22. Patel HC, Menon DK, Tebbs S, Hawker R, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ: Specialist neurocritical care and outcome from head injury. *Intensive Care Med* 2002; 28: 547-553.
 23. Stevens RD, Huff JS, Duckworth J, Papangelou A, Weingart SD, Smith WS: Emergency neurological life support: intracranial hypertension and herniation. *Neurocrit Care* 2012; 17 (Suppl 1): S60-S65.
 24. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al.: Surgical management of traumatic parenchymal lesions. *Neurosurgery* 2006; 58: S25-46; discussion Si-iv.
 25. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al.: Surgical management of posterior fossa mass lesions. *Neurosurgery* 2006; 58: S47-55; discussion Si-iv.
 26. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al.: Surgical management of depressed cranial fractures. *Neurosurgery* 2006; 58: S56-60; discussion Si-iv.
 27. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al.: Surgical management of acute subdural hematomas. *Neurosurgery* 2006; 58: S16-24; discussion Si-iv.
 28. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al.: Surgical management of acute epidural hematomas. *Neurosurgery* 2006; 58: S7-15; discussion Si-iv.
 29. Kelly DF, Goodale DB, Williams J, et al.: Propofol in the treatment of moderate and severe head injury: a randomized, prospective double-blinded pilot trial. *J Neurosurg* 1999; 90: 1042-1052.
 30. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, et al.: Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1991; 75: 731-739.
 31. Ng I, Lim J, Wong HB: Effects of head posture on cerebral hemodynamics: its influences on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral oxygenation. *Neurosurgery* 2004; 54: 593-597; discussion 8.
 32. Ledwith MB, Bloom S, Maloney-Wilensky E, Coyle B, Polomano RC, Le Roux PD: Effect of body position on cerebral oxygenation and physiologic parameters in patients with acute neurological conditions. *J Neurosci Nurs* 2010; 42: 280-287.
 33. Kerr EM, Marion D, Sereika MS, et al.: The effect of cerebrospinal fluid drainage on cerebral perfusion in traumatic brain injured adults. *J Neurosurg Anesthesiol* 2000; 12: 324-333.
 34. Knapp JM: Hyperosmolar therapy in the treatment of severe head injury in children: mannitol and hypertonic saline. *AACN Clin Issues* 2005; 16: 199-211.
 35. White H, Cook D, Venkatesh B: The use of hypertonic saline for treating intracranial hypertension after traumatic brain injury. *Anesth Analg* 2006; 102: 1836-1846.
 36. Vialet R, Albanese J, Thomachot L, et al.: Isovolumetric hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit Care Med* 2003; 31: 1683-1687.
 37. Battison C, Andrews PJ, Graham C, Petty T: Randomized, controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. *Crit Care Med* 2005; 33: 196-202; discussion 57-8.
 38. Pascual JL, Maloney-Wilensky E, Reilly PM, et al.: Resuscitation of hypotensive head-injured patients: is hypertonic saline the answer? *Am Surg* 2008; 74: 253-259.
 39. Cooper DJ, Myles PS, McDermott FT, et al.: Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1350-1357.
 40. Sakellaridis N, Pavlou E, Karatzas S, et al.: Comparison of mannitol and hypertonic saline in the treatment of severe brain injuries. *J Neurosurg* 2011; 114: 545-548.
 41. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al.: Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001; 344: 556-563.
 42. Clifton GL, 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; 10: 131-139.
 43. Yokobori S, Gajavelli S, Mondello S, et al.: Neuroprotective effect of preoperatively induced mild hypothermia as determined by biomarkers and histopathological estimation in a rat subdural hematoma decompression model. *J Neurosurg* 2012.
 44. Taylor A, Butt W, Rosenfeld J, et al.: A randomized trial of very early decompressive craniectomy in children with traumatic brain injury and sustained intracranial hypertension. *Childs Nerv Syst* 2001; 17: 154-162.
 45. Morgalla MH, Will BE, Roser F, Tatagiba M: Do long-term results justify decompressive craniectomy after severe traumatic brain injury? *J Neurosurg* 2008; 109: 685-690.
 46. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, et al.: Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2011; 364: 1493-1502.
 47. Honeybul S, Ho KM, Lind CR, Gillett GR: The future of decompressive craniectomy for diffuse traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2011; 28: 2199-2200.
 48. Kitagawa RS, Bullock MR: Lessons from the DECRA Study. *World Neurosurg* 2012.
 49. Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS, et al.: Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. *N Engl J Med* 2016; 375: 1119-1130.
 50. Schwartz ML, Tator CH, Rowed DW, Reid SR, Meguro K, Andrews DF: The University of Toronto head injury treatment study: a prospective, randomized comparison of pentobarbital and mannitol. *Can J Neurol Sci* 1984; 11: 434-440.
 51. Ward JD, Becker DP, Miller JD, et al.: Failure of prophylactic barbiturate coma in the treatment of severe head injury. *J Neurosurg* 1985; 62: 383-388.
 52. Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant CF, Marshall LF, Walker MD: High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 1988; 69: 15-23.

(受付：2018年12月17日)

(受理：2019年2月14日)