

総 説

脳低温療法と Neuroscience Critical Care
Brain Hypothermia and Neuroscience Critical Care

池田幸穂¹⁾ 村上守¹⁾ 伊澤仁之¹⁾
大野晋吾¹⁾ 西岡宏¹⁾ 中島智¹⁾
内野博之²⁾ 原岡襄³⁾

Yukio IKEDA¹⁾, Mamoru MURAKAMI¹⁾, Hitoshi IZAWA¹⁾
Shingo OHNO¹⁾, Hiroshi NISHIOKA¹⁾, Satoshi NAKAJIMA¹⁾
Hiroyuki UCHINO²⁾, Jo HARAOKA³⁾

¹⁾東京医科大学八王子医療センター脳神経外科

²⁾東京医科大学八王子医療センター麻酔科

³⁾東京医科大学脳神経外科学講座

¹⁾Department of Neurosurgery, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

²⁾Department of Anesthesiology, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

³⁾Department of Neurosurgery, Tokyo Medical University

はじめに

脳低温療法は、脳蘇生法の一つとして、わが国が世界に先駆けて発進してきた数少ない治療法で、臨床的に重要な位置を占めている¹⁾。重症脳障害で生じるいろいろな頭蓋内環境にとって不利な生化学的過程を総括的に抑制できる魅力的な方法であるが、一方患者管理が煩雑であり、救命救急センターや集中治療室といった限られた特殊な環境でのみ運用が可能である。そのことも影響してか、脳低温療法の有効性が施設間で異なることも最近指摘されている。

本稿では、脳低温療法の現況と今後の展望さらに、脳低温療法を取り巻くトピックスをまじえ、論述する。また、脳低温療法の最近の総説については、2001年の池田ら²⁾、2005年の森³⁾の論文を参考にされたい。

1. 脳低温療法の現在までの経緯

1987年、Bustoら⁴⁾が軽度脳低温療法の有効性を動物実験で指摘してから、臨床応用への道が開かれた。その後、従来治療の限界と考えられた重症脳損傷患者を救命できる可能性が報告されるにいたり、マスコミの過熱した報道も相俟って、夢の治療法への期待感が高まった。しかし、いわゆる Clifton shock といわれている脳低温療法の有効性を否定する論文が、2001年、Cliftonら⁵⁾の臨床検討の結果が New Engl J Med 誌で報告された。一流雑誌での報告の衝撃は大きく、過熱した流れに大きく水をさす形となった。2002年になると、後述するが、心肺停止蘇生後症例への有効性を指摘する2つの報告⁶⁾⁷⁾が、同じ New Engl J Med 誌でなされ、再び息を吹き返す動きが見られるようになった

2006年9月25日受付、2006年9月28日受理

キーワード：脳低温療法、神経救急、Neurocritical Care

(別冊請求先：〒193-0998 東京都八王子市館町1163 東京医科大学八王子医療センター脳神経外科 池田幸穂)

た。本邦では、Cliftonらの報告を参考に、前川らを中心に「BHYP0」として重症頭部外傷患者に対する有効性を検討しており、近日中にそのデータに接することができるものと期待されている。また、小児・新生児患者への脳低温療法の有効性について検討しようとする計画も企図されている。

2. 脳低温療法を取り巻く諸問題と注意点 —最近の話題

① 脳温の意義

脳温の上昇は、虚血あるいは外傷下の環境における脳代謝に悪影響を及ぼすことが報告⁸⁾⁹⁾されている。高体温下では、興奮性アミノ酸の遊離の上昇、フリーラジカルの産生増加、細胞内アシドーシスの増強、脳内ATPの回復の障害などが基礎的実験から指摘されている。臨床的にも脳卒中患者で、入院時体温と梗塞サイズ、死亡率、生存者の予後との間に有意な相関性が認められる報告¹⁰⁻¹³⁾が多数なされている。このような事実は、体温・脳温といった管理項目が患者管理で極めて重要であることを、提示した意義は大きい。脳温の程度・時間的経過の中で、脳低温療法の導入のタイミングについては、検討の余地がある。

② 高血糖の意義

高血糖状態は神経細胞内の乳酸濃度を上昇させ、脳虚血などによる神経損傷を悪化させることが知られている。ストレス反応として高血糖はよく認められる現象であるが、脳低温療法自体が insulin-resistance

hyperglycemia を惹起することが指摘³⁾されている。木下¹⁴⁾は、実験的に短期間の高血糖でも、血管内皮細胞からの好中球遊走因子である IL-8 の産生を増加させ、TNF の存在下で増強される。また、脳挫傷発生早期の高血糖は脳挫傷組織への好中球浸潤を助長することから、厳重な血糖管理が重要となる。

③ 微量元素の変動の意義

重症患者ではビタミンや鉄、銅、亜鉛、マグネシウム、リンなどの微量元素の減少が指摘されている。亜鉛やマグネシウムは蛋白結合型で存在している。臨床的に低アルブミン血症が存在すると亜鉛やマグネシウムは低下し、創傷治癒の遅延、免疫力の低下、不整脈の発生の原因となる。とくに、マグネシウムの低下が脳低温療法に関係して注目されている。マグネシウム・イオン濃度の低下は低体温に伴う利尿が関与することが指摘されている¹⁵⁾¹⁶⁾。集中管理の中で、これら微量元素への配慮・モニタリングも不可欠なものとして、再認識されるようになってきた。

④ 復温の問題点 (rewarming injury)

脳低温療法の成否の鍵は、復温をうまく施行するかである。復温時に、頭蓋内圧の亢進、脳浮腫・脳腫脹の発生が生じ、いわば rewarming injury ともいうべき代謝変動が生じることが、指摘されてきた¹⁷⁾ (図1)。森³⁾は、復温時の病態に cerebral vasoconstriction の関与を強調しており、脳に虚血負荷がかかるとしている。復温のスピードが重要であり、ゆっくりと頭蓋内圧、血圧、脳灌流圧を注意深く配慮した対応が要求され

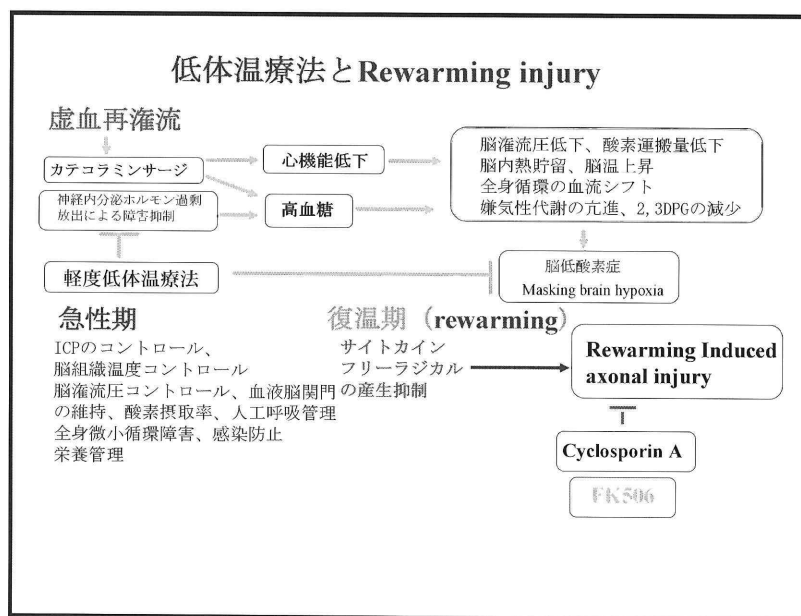


図1 低体温療法と Rewarming injury

る。Polderman ら¹⁸⁾、Zhi ら¹⁹⁾ は、重症頭部外傷患者に対する脳低温療法は冷却期間を延長し頭蓋内圧から復温の時期と速度を決定し、復温開始時の頭蓋内圧亢進には再冷却するなどの工夫をすることで予後の改善につながることを報告している。

3. 脳低温療法の実際

① 重症頭部外傷

2001年 Clifton らの報告では、全身合併症の発現頻度が高く、脳低温療法の有効性は認められなかったと報告している。森³⁾ は、この報告に対して慎重な批判を展開しており、現時点で重症頭部外傷 (GCS \leq 8) に対する効果が期待できる脳低温療法の適応として、以下の項目を強調している。

- ・年齢は 50 歳以下
- ・頭蓋内圧は 20 mmHg 以上の頭蓋内圧亢進を呈する
- ・目標脳温を 32~34°C に受傷後 4 時間以内に到達する
- ・頭蓋内圧モニター下、72 時間以上持続させる
- ・脳灌流圧は 90 mmHg を維持
- ・復温速度は 1°C/12 h 以上でゆっくり施行、再び頭蓋内圧の上昇時には再び温度を低下する

2002 年から 2003 年にかけて、重症頭部外傷患者に対する軽度脳低温療法の有効性に関する 2 つの meta-analysis²⁰⁾²¹⁾ が発表され、塩崎ら²²⁾ がその結果について概説している。Harris らの報告²⁰⁾ では、重症頭部外傷患者の管理において脳低温療法は有益でないとしている。また、McIntyre らの報告²¹⁾ では、脳低温療法は、成人重症頭部外傷患者の死亡および神経学的予後不良のリスクを脳平温療法に比べて有意に減少させると結論している。両者の論文は、全く正反対の結論を導き出している。両者の論文が強調しているのは、

脳低温療法を重症頭部外傷患者に対してルーチンとして使用するにはエビデンスが充分でなく、厳格に規定された臨床研究を至急行う必要がある点である。

現在、本邦において大規模多施設共同研究 (BHYPO) が進行中である (表 1)。70 歳未満の重症頭部外傷症例を適応としている。すなわち、来院時 Glasgow Coma Scale (GCS) 4~8、あるいは来院時 GCS が 9 以上であっても発症数時間以内に GCS が 8 以下に低下した症例について、脳温あるいは内頸静脈温で 32~34°C の軽度脳低温療法を行う。特に、重要な点として受傷時刻が特定可能で 6 時間以内に導入が可能な症例としている。近い将来、本研究の結果が期待を持って、待たれている。

② 脳梗塞

脳低温療法が期待される疾患に脳梗塞を挙げることができる。実験的にも、虚血中から脳低温を導入した場合、脳保護効果が得られている。臨床的に、大規模試験の結果が報告されていないが、その有効性を示唆する報告が散見される。Takasato ら²³⁾ は 8 例の重症脳梗塞に対して局所線溶療法後に、脳低温療法を施行し、5 例に良好な転帰を示し、死亡例がなかったと報告している。Schwab ら²⁴⁾ は、重症脳梗塞 50 例に対して脳低温療法を施行し、死亡率は 38% と高かったが、生存例の Barthel Index は中央値 65 と良好であったと報告している。成富ら²⁵⁾ は、発症 5 時間以内の重症脳梗塞 12 例に対し、脳低温療法を施行し、3 ヶ月後の機能予後が良好であったと報告している。しかし、脳卒中治療ガイドラインでは推奨グレード C1 (行うことも考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない) となっている。また、線溶療法併用について therapeutic time window を延長できる可能性が考えられるが、脳低温療法下では血小板機能が低下するため、出血性梗塞を助長する危険性があるため、現状では併用療法につい

表 1 BHYPO 対象症例選択基準

| 選択基準 |
|--|
| (1) 重症頭部外傷症例で、初診時のグラスゴー・コーマ・スケール、 $4 \leq \text{GCS} \leq 8$ の患者。但し M6 の場合は除く (受傷後 5 時間以内にこの適応となった場合も含む。) |
| (2) 受傷時刻が特定可能で 6 時間以内に軽度低体温療法 (32.0~34.0°C) あるいは軽微低体温療法 (35.5~37.0°C) が可能な患者。(軽度低体温群では 6 時間以内に 35.5°C まで体温を下げることを必要条件とする。) |
| (3) 年齢 15 歳以上、70 歳未満。 |
| (4) 性別は問わない。 |
| (5) 家族または代諾者から文書による同意取得が可能な患者、または “Waiver of consent policy” を満たす患者。 |

表2 院外心原性心肺停止蘇生後患者に対する脳低温療法

| | The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group | Bernaedら |
|--------------------|--|-------------------------|
| 年齢 | 18～75歳 | 18歳以上(男性) 50歳以上*(女性) |
| 目撃者 | あり | |
| 初期心電図 | VF, or nonperfusing VT | VF |
| 15分以内の医療従事者による CPR | あり | あり |
| 血圧 | 平均血圧 >60 mmHg | 収縮期血圧 >90 mmHg |
| 目標温度 | 32～34°C | 33°C** |
| (到達時間) | (4時間以内) | (2時間以内) |
| 目標温度の持続時間 | 24時間 | 12時間 |
| 予後良好 | 55% | 49% |

*: 妊娠の可能性を除外するため、**: 救急車内から冷却を開始する。

ては、むしろ消極的意見が多い。

③ 心肺停止後脳症

心肺停止は全脳虚血状態であり、たとえ心肺蘇生術が成功しても、多くの神経学的後遺症を残すことが極めて重要な臨床的問題となる。2002年にヨーロッパとオーストラリアから脳低温療法の有効性を指摘できることが、New Engl J Med 誌で報告された(表2)。この2つの報告⁶⁾⁷⁾では、脳低温療法の導入の適応として、目撃者のある院外心原性心肺停止患者、救急隊が15分以内に心肺蘇生を開始すること、最初の心電図所見で心室細動(ventricular fibrillation: VF)または心室性頻拍(nonperfusing ventricular tachycardia: VT)であることを条件としている。この中で、注目すべき点は、年齢・虚血時間が重要な因子であることが強調されている。年齢が2歳上がるごとに機能良好にいたる可能性が9%低下し、また虚血時間が1.5分長くなるごとに機能良好に至る可能性が14%低下している。2003年のILCOR(International Liaison Committee on Resuscitation)勧告²⁶⁾では、成人の院外心肺停止蘇生後に対して、脳低温療法を推奨している。

* ILCOR Recommendation

- Unconscious adult patients with spontaneous circulation after out-of-hospital cardiac arrest should be cooled to 32°C to 34°C for 12 to 24 hours when the initial rhythm was ventricular fibrillation (VF).
- Such cooling may also be beneficial for other rhythms or in-hospital cardiac arrest.

④ その他の領域

新生児低酸素性虚血性脳症(hypoxic ischemic encephalopathy: HIE)²⁷⁾、脳炎、髄膜炎²⁸⁾、肝性脳症²⁹⁾、脳神経外科・心臓外科手術などの術中利用³⁰⁾など、今後多くの臨床の場で応用されることが、期待されている。

4. 脳低温療法の新たな展開

現在の脳低温療法つまり冷却ブランケットを用いた全身・表面冷却法は、全身の合併症が多く、患者管理が煩雑であり、より簡便で、より多くの施設・病棟に還元できる方法を模索していくことは当然、今後検討されなければならない。これらを解決する新たな展開が生まれつつある。

① 熱放散冷却法(鼻腔冷却法)

片側鼻孔に導尿用のバルーンカテーテルを挿入し、冷気を送気する。もう一方の鼻孔は送気した空気が漏れないように塞ぐ。鼻腔を用いた生理学的な呼吸活動そのものが脳への選択的な冷却に寄与することになる。さらに副鼻腔冷却によって内頸動脈周囲の静脈を冷却し対向熱冷却交換によって動脈血を冷却する。頭蓋底部が冷却されるために頭蓋底部の薄い骨を介して脳底部を直接冷却することになる。簡便で、効率よく脳を選択的に冷却しようとする試みである³¹⁾(図2)。

② 薬理的脳冷却法

成富ら²⁵⁾は、発症後24時間以内の重症脳梗塞を対象として非ステロイド系抗炎症鎮痛薬(ロキソプロフェン)と氷枕を用いて、体温上昇を阻止する脳平温療法を試み、脳浮腫抑制効果を認めている。土肥ら³²⁾³³⁾は、cyclooxygenase(COX)inhibitorであるインドメサシンを用いて薬理的冷却を試みている。近年、イン

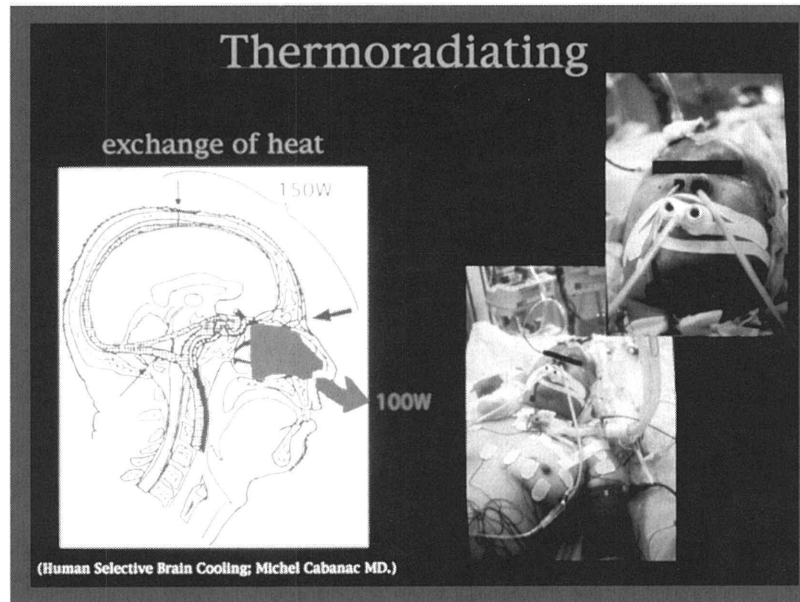


図2 熱放散冷却法



図3 局所脳冷却法 (文献 37 から引用)

ドメサシンにフリーラジカル消去能³⁴⁾、神経細胞死抑制効果³⁵⁾が報告されている。

③ 局所脳低温療法

成富³⁶⁾は、マックエイト社製の頭頸部冷却装置(メデイクール)を用いて脳梗塞に対する局所脳低温療法を試みている。麻酔薬、鎮痛薬を用いることなく簡便に施行でき、管理も容易である。脳温は腋下温に比べて0.5~1.0°Cの低下を示した。同様に、米国でも頭部外傷患者に局所脳低温療法を施行しており、脳表の温度が全身温より2°C程度低下したと報告している³⁷⁾(図3)。局所脳低温療法は、全身低体温に及ばないまでも十分な冷却効果が期待できると考えられる。

④ 血管内冷却法

現在、注目を集めている冷却法である。冷却水が循環する網目状のカテーテルを下大静脈から挿入し、血液を冷却する血管内冷却法(Celcicus Control System, INNERCOOL therapies 社、Reprive, Radiant Medical 社、ともに米国)が実用化されている(図4)。血管内冷却法の利点は、最短30分という短時間で目標の温度に到達可能となっている。また、少量の鎮痛薬、鎮痙薬によってシバリングを予防できること、覚醒下に施行できることが実用的である³⁸⁻⁴⁰⁾。今後、この方法が本邦でも検討がなされ、脳低温療法が新たな展開・段階に入った感がある。

5. Neurosciences critical care unit (NSU), Neuro-intensive care unit (NICU)

第9回日本脳低温療法学会の特別講演で、Bullock教授は、脳低温療法をはじめとする神経救急疾患の診断・治療にNeurosciences Critical Care Unit (NSU), Neuro-intensive Care Unit (NICU)といった特化した subspecialty の確立が急務であることを強調し、米国における最新情報を提供してくれた。

NSU, NICUの効果について、従来のICUと比較し、死亡率の低下、在院日数の短縮が期待される⁴¹⁻⁴⁵⁾。現在、本邦ではブレインアタック時代の到来によって脳卒中センター・脳卒中専門病棟(SCU/SU)の認可にむけて始動しているが、さらにNSU, NICUが今後認可されていくことが、望まれる。細分化しすぎた

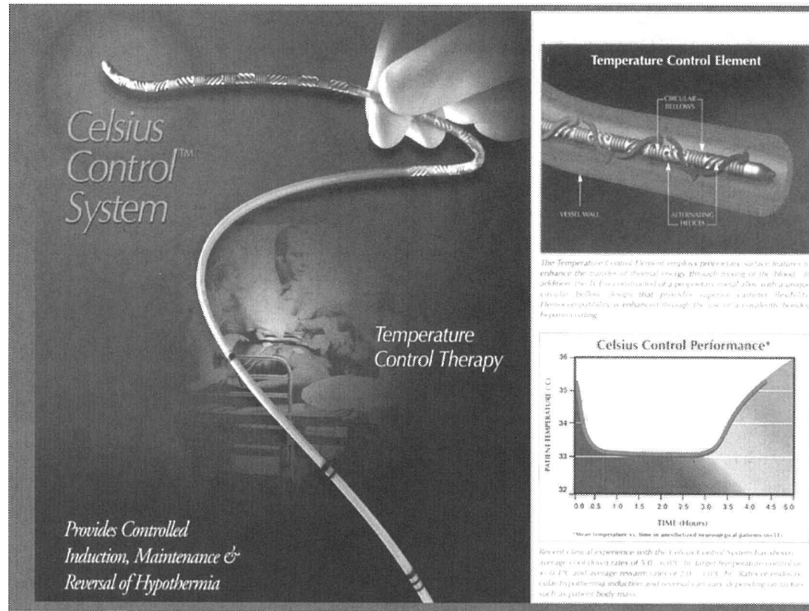


図4 血管内冷却法

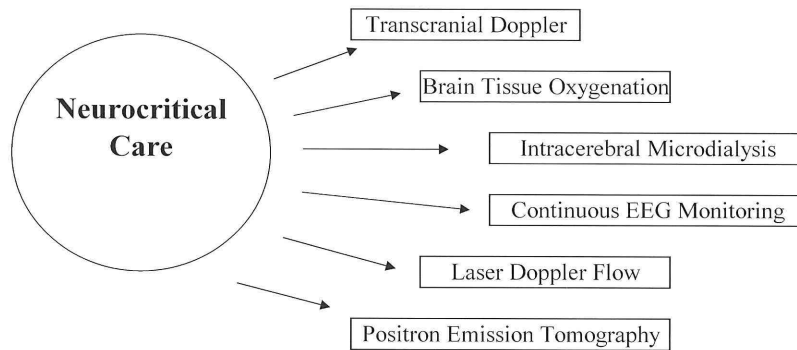


図5 Cleveland ClinicのNeurocritical Careにおける脳循環代謝モニタリング

ICUは人的・設備的資源の投入、患者数の点でより困難を伴うため、今後はSCUより対象疾患が広範であるNSU、NICUが治療上のみならず運営上も合理的と考えられる⁴⁶⁾⁴⁷⁾。米国では、Neurocritical Care Society (<http://www.neurocriticalcare.org/>)が組織され、機関誌として、「Neurocritical Care」が2004年に発刊された。さらに、専従する医師(neurointensivists)専門医制度と訓練プログラムが米国で中心に構築されつつある。Cleveland Clinicでは、Neurocritical Care Unitにおいて最新のneuromonitoring system(transcranial doppler, brain tissue oxygenation, intracerebral microdialysis, continuous EEG monitoring, laser doppler flow, PET)を駆使した神経救急患者管理を提示している(図5)。この潮流を本邦でいち早く感受し、具体的な展開の始動がとれるのは救命救急センター(CCM)、集中治療センター(ICU)を持つ大学病院と

考えられる。

謝 辞

第9回日本脳低温療法学会開催にあたり、多大なご配慮とご支援をいただきました東京医科大学八王子医療センター長・工藤龍彦教授、秘書課・森喜久江係長に深謝いたします。また、ご協力いただいた東京医科大学八王子医療センター関係各位に対し感謝申し上げます。

文 献

- 1) 林 成之: 脳低温療法の歴史と現状。ICUとCCU **27**: 725-731, 2003
- 2) 池田幸穂, 松本 清: 神経疾患の低体温療法。脳神経 **53**: 513-524, 2001
- 3) 森健太郎: 脳低温療法の現況—2001年Clifton shockのそれから—。脳神経 **57**: 14-24, 2005

- 4) Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Valdes I, Scheinberg P, Ginsberg MD: Small differences in intraschemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab* **7**: 729-738, 1987
- 5) Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR, Muizelaar JP, Wagner FC, Marion DW, Luerssen TG, Chesnut RM, Schwartz M: Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* **344**: 556-563, 2001
- 6) Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K: Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* **346**: 557-563, 2002
- 7) The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* **346**: 549-556, 2002
- 8) Wass CT, Lanier WL, Hofer RE, Scheithauer BW, Andrews AG: Temperature changes of $>1^{\circ}\text{C}$ alter functional neurologic outcome and histopathology in a canine model of complete cerebral ischemia. *Anesthesiology* **83**: 325-335, 1995
- 9) Dietrich WD, Alonso O, Halley M, Busto R: Delayed posttraumatic brain hyperthermia worsens outcome after fluid percussion brain injury: a light and electron microscopic study in rats. *Neurosurgery* **38**: 533-541, 1996
- 10) Hajat C, Hajat S, Sharma P: Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* **31**: 410-414, 2000
- 11) Jorgensen HS, Reith J, Pedersen PM, Nakayama H, Olsen TS: Body temperature and outcome in stroke patients. *Lancet* **348**: 193, 1996
- 12) Wang Y, Lynette LY, Levi C, Heller RF, Fisher J, Maths FB: Influence of admission body temperature on stroke mortality. *Stroke* **31**: 404-409, 2000
- 13) Sharma JC, Ross IN: Antipyretic therapy in acute stroke. *Lancet* **352**: 740-741, 1998
- 14) 木下浩作: 脳低温療法の適応と管理上の注意点。 *医学のあゆみ* **216**: 193-197, 2006
- 15) Weinberg AD: hypothermia. *Ann Emerg Med* **22**: 370-377, 1993
- 16) Polderman KH, Peerdeman SM, Girbes ARJ: Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *J Neurosurg* **94**: 697-705, 2001
- 17) 池田幸穂、鬼塚俊朗、内野博之: 脳を守るストラテジー2。脳動脈瘤手術における脳保護。 *LISA* **11**: 114-117, 2004
- 18) Polderman KH, Joe RTT, Peerdeman SM, Vander-top WP, Girbes ARJ: Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury. *Intensive Care Med* **28**: 1563-1573, 2002
- 19) Zhi D, Zhang S, Lin X: Study on therapeutic mechanism and clinical effect of mild hypothermia in patients with severe head injury. *Surg Neurol* **59**: 381-385, 2003
- 20) Harris OA, Colford JM, Good MC, Matz P: The role of hypothermia in the management of severe brain injury. A meta-analysis. *Arch Neurol* **59**: 1077-1083, 2002
- 21) McIntyre LA, Fergusson DA, Hebert PC, Moher D, Hutchinson JS: Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults. A systemic review. *JAMA* **289**: 2992-2999, 2003
- 22) 塩崎忠彦、田崎 修: 重症頭部外傷患者に対する軽度脳低温療法の有効性に関するmeta-analysis。 *救急・集中治療* **16**: 235-236, 2004
- 23) Takasato Y, Masaoka H, Wakimoto N, Naoe K, Nagai M, Kuramoto K: Combined local-intraarterial thrombolysis/brain hypothermia in acute occlusion of cerebral main trunk arteries. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **9**: 63-64, 2000
- 24) Schwab S, Schwartz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W: Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* **29**: 2461-2466, 1998
- 25) 成富博章: 急性期脳梗塞における低体温療法。 *神経内科* **52**: 185-191, 2000
- 26) Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, et al: Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the international liaison committee on resuscitation. *Circulation* **108**: 118-121, 2003
- 27) 茨 聡: 新生児の脳低温療法。 *日医雑誌* **132**: 668, 2004
- 28) 藤田之彦、小平隆太郎、大久保修、原田研介: 小児急性脳症に対する脳低温療法。 *小児外科* **32**: 545-550, 2000
- 29) Jalan R, Damink SWMO, Deutz NEP, Lee A, Hayes PC: Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. *Lancet* **354**: 1164-1168, 1999
- 30) Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC: Intraoperative hypothermia for aneurysm surgery trial (IHAST) Investigators: Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *New Engl J Med* **352**: 135-145, 2005
- 31) 土肥謙二、有賀 徹: 脳外傷における脳低温療法の適応と実際。 *ICUとCCU* **27**: 733-741, 2003
- 32) 土肥謙二、神保洋之、池田幸穂、松本 清: 出血性脳卒中に対するcyclooxygenase (COX) inhibitorを用いた脳温管理法。 *脳卒中* **22**: 429-434, 2000
- 33) 土肥謙二、神保洋之、池田幸穂、松本 清: サイクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害剤を用いた脳温管理法。 *治療* **82**: 592-594, 2000
- 34) Ikeda Y, Matsumoto K, Dohi K, Jimbo H, Sasaki K, Satoh K: Direct superoxide scavenging activity

- of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: determination by electron spin resonance using the spin trap method. *Headache* **41**: 138-141, 2001
- 35) Kondo F, Kondo Y, Makino H, Ogawa N: Delayed neuronal death in hippocampal CA1 pyramidal neurons after forebrain ischemia in hyperglycemic gerbils: amelioration by indomethacin. *Brain Res* **853**: 93-98, 2000
- 36) 成富博章: 6. 低体温療法。先端医療シリーズ 17・脳神経外科 脳血管障害の最新医療。菊池晴彦監; 先端医療技術研究所、東京、2002、177-182
- 37) Wang H, Olivero W, Lanzino G, Elkins W, Rose J, Honings D, Rodde M, Burnham J, Wang D: Rapid and selective cerebral hypothermia achieved using a cooling helmet. *J Neurosurg* **100**: 272-277, 2004
- 38) Georgiadis D, Schwab S, Kollmar R, Schwab S: Endovascular cooling for moderate hypothermia in patients with acute stroke. First results of a novel approach. *Stroke* **32**: 2550-2553, 2001
- 39) Mack WJ, Huang J, Winfree C, Kim G, Oppermann M, Dobak J, Inderbitzen B, Yon S, Popilskis S, Lasheras J, Sciacca R, Pinsky D, Connolly S: Ultrarapid, convection-enhanced intravascular hypothermia. A feasibility study in nonhuman primate stroke. *Stroke* **34**: 1994-1999, 2003
- 40) Badjatia N: Celsius control system. *Neurocritical Care* **1**: 201-203, 2004
- 41) Mirski MA, Chang CWJ, Cowwan R: Impact of a neuroscience intensive care unit on neurosurgical patient outcomes and cost of care. Evidenced-based support for an intensivist-directed specialty ICU model of care. *J Neurosurg Anesthesiol* **13**: 83-92, 2001
- 42) Diringner MN, Edwards DF: Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* **29**: 635-640, 2001
- 43) Suarez JI, Zaidat OO, Suri MF, Feen E, Lynch G, Hickman J, Georgiadis A, Selman WR: Length of stay and mortality in neurocritically ill patients: impact of a specialized neurocritical care team. *Crit Care Med* **32**: 2311-2317, 2004
- 44) Suarez JI: Outcome in neurocritical care: advances in monitoring and treatment and effect of a specialized neurocritical care team. *Crit Care Med* **34** [Suppl.]: S232-238, 2006
- 45) Bleck TP: Editorial. The impact of specialized neurocritical care. *J Neurosurg* **104**: 709-710, 2006
- 46) 永山正雄、篠原幸人: Neurological intensive care unit (neuro-ICU) の必要性。神経治療学 **19**: 101-108, 2003
- 47) 永山正雄: Neurointensive care unit と stroke unit. 柳沢信夫、篠原幸人、岩田 誠、清水輝夫、寺本 明(編): Annual Review 神経 2005, 中外医学社、東京、2005