

抄読会 (2023.10.16)

救急集中治療医学講座 助教 田中真生

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

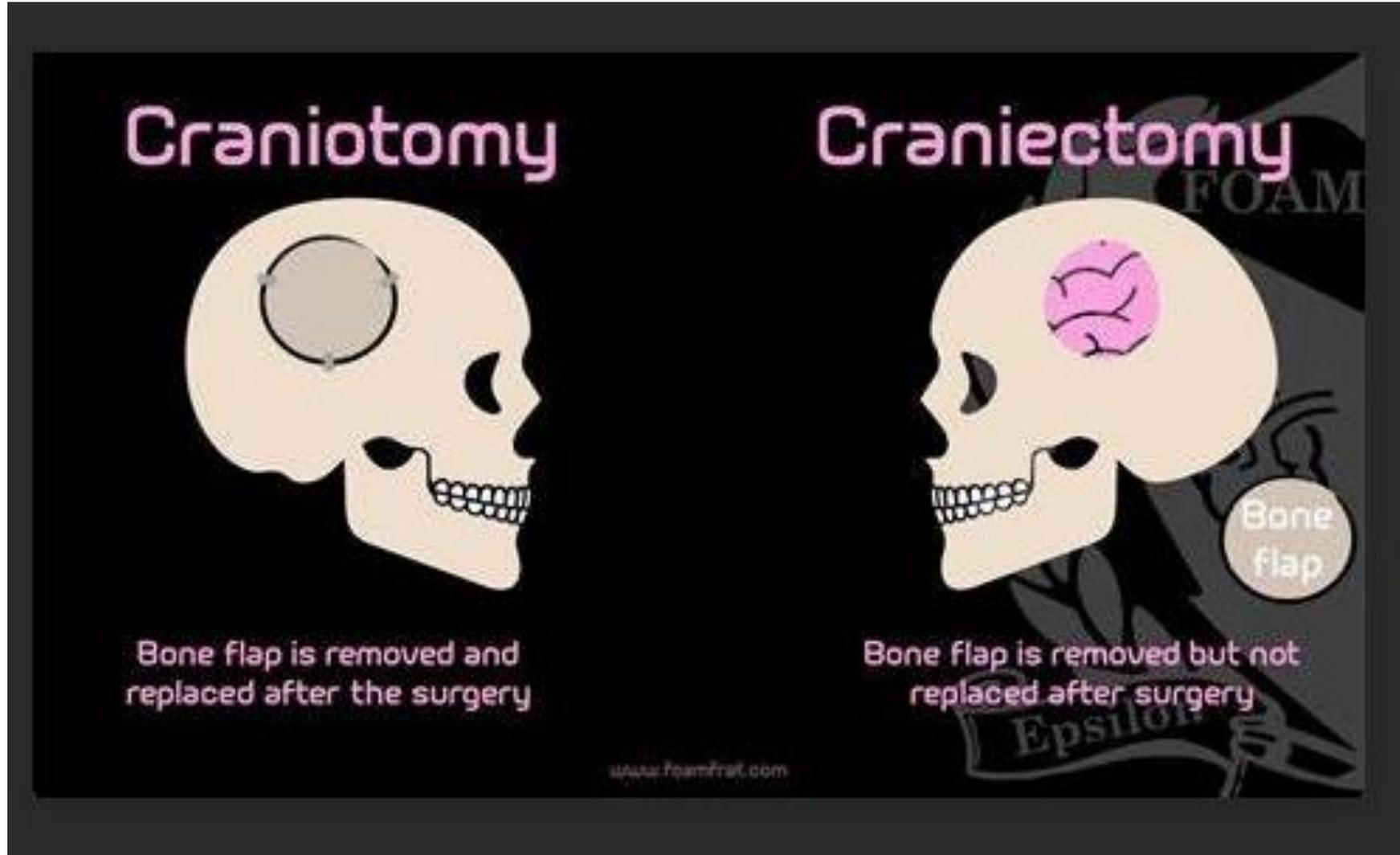
JUNE 15, 2023

VOL. 388 NO. 24

Decompressive Craniectomy versus Craniotomy for Acute
Subdural Hematoma

P.J. Hutchinson, H. Adams, M. Mohan, B.I. Devi, C. Uff, S. Hasan, H. Mee, M.H. Wilson, D.K. Gupta, D. Bulters, A. Zolnourian, C.J. McMahon, M.G. Stovell, Y.Z. Al-Tamimi, M.K. Tewari, M. Tripathi, S. Thomson, E. Viaroli, A. Belli, A.T. King, A.E. Helmy, I.S. Timofeev, S. Pyne, D.P. Shukla, D.I. Bhat, A.R. Maas, F. Servadei, G.T. Manley, G. Barton, C. Turner, D.K. Menon, B. Gregson, and A.G. Kolas, for the British Neurosurgical Trainee Research Collaborative, NIHR Global Health Research Group on Acquired Brain and Spine Injury, and RESCUE-ASDH Trial Collaborators*

外傷性急性硬膜下血腫の手術



骨弁は戻す？外す？

背景

良かれと思って施行していた減圧頭蓋切除



・ 重傷頭部外傷に対する減圧頭蓋切除術は死亡率を低下させるのは確か

Kolias Nat Rev Neuro 2013

・ しかし、DAIでは減圧頭蓋切除後に神経学的予後が悪化する報告あり

Cooper NEJM 2011

・ 急性硬膜下血腫では、脳挫傷も合併していることが多いのでほとんどが減圧頭蓋切除をfirstで施行

・ 急性硬膜下血腫でもCraniotomy（開頭術 骨弁残す）とCraniectomy（減圧頭蓋切除術 骨弁除去）で神経学的予後に違いはあるのだろうか？

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 21, 2011

VOL. 364 NO. 16

Decompressive Craniectomy in Diffuse Traumatic Brain Injury

D. James Cooper, M.D., Jeffrey V. Rosenfeld, M.D., Lynnette Murray, B.App.Sci., Yaseen M. Arabi, M.D., Andrew R. Davies, M.B., B.S., Paul D'Urso, Ph.D., Thomas Kossmann, M.D., Jennie Ponsford, Ph.D., Ian Seppelt, M.B., B.S., Peter Reilly, M.D., and Rory Wolfe, Ph.D., for the DECRA Trial Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group*

重症のびまん性軸索損傷で脳圧コントロールのつかない患者に減圧開頭術の有効性は？

減圧開頭術(82例) vs 標準治療(73例) のRCT

15~59歳のGCS3~8点のびまん性外傷性脳損傷の患者

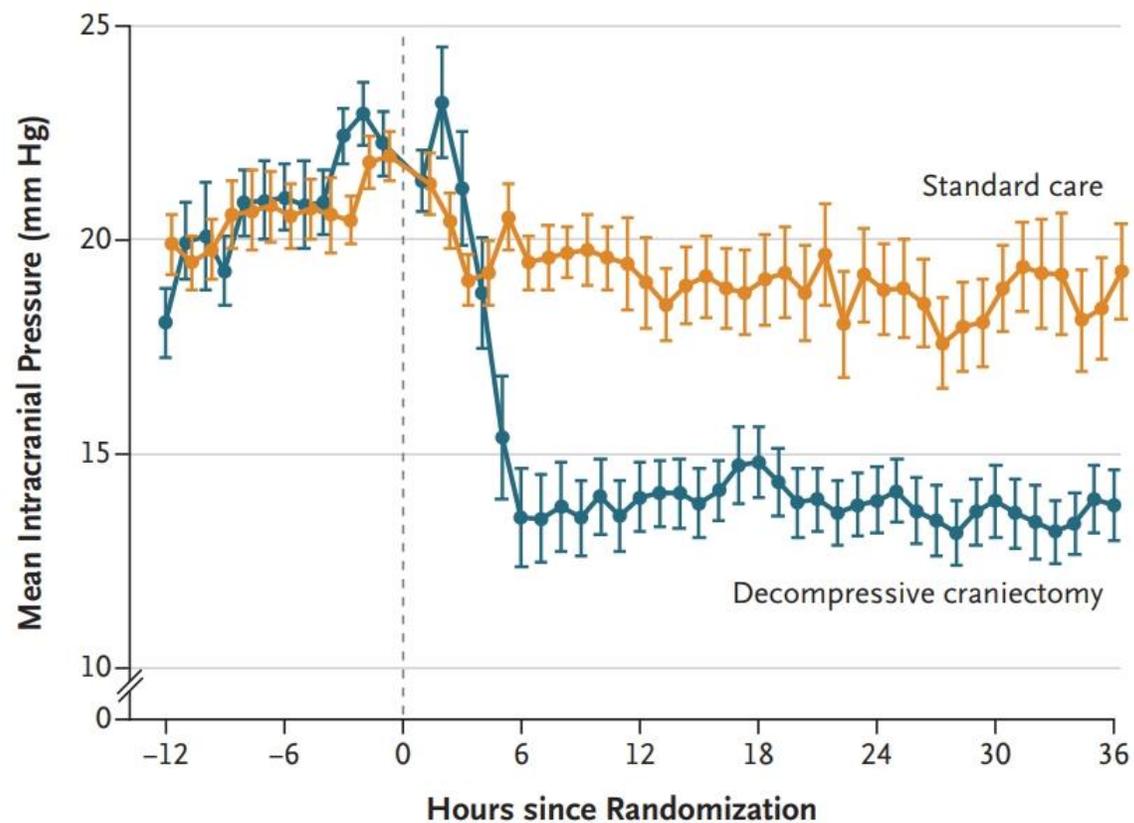


Figure 1. Intracranial Pressure before and after Randomization.

Shown are the mean measurements of intracranial pressure in the two study groups during the 12 hours before and the 36 hours after randomization. The I bars indicate standard errors.

減圧開頭術の方が有意に
脳圧コントロール良好

Table 2. Primary and Secondary Outcomes.*

Outcome	Decompressive Craniectomy (N=73)	Standard Care (N=82)	P Value†
Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure			
Intracranial pressure after randomization — mm Hg	14.4±6.8	19.1±8.9	<0.001
No. of hr of intracranial pressure >20 mm Hg — median (IQR)	9.2 (4.4–27.0)	30.0 (14.9–60.0)	<0.001
Intracranial hypertension index — median (IQR)‡	11.5 (5.9–20.3)	19.9 (12.5–37.8)	<0.001
Cerebral hypoperfusion index — median (IQR)§	5.7 (2.5–10.2)	8.6 (4.0–13.8)	0.03
Duration of hospital intervention			
Days of mechanical ventilation — median (IQR)	11 (8–15)	15 (12–20)	<0.001
Days of ICU stay — median (IQR)	13 (10–18)	18 (13–24)	<0.001
Days of hospitalization — median (IQR)	28 (21–62)	37 (24–44)	0.82



脳圧コントロール
脳灌流
人工呼吸器依存期間
ICU入室期間
すべてに有効！

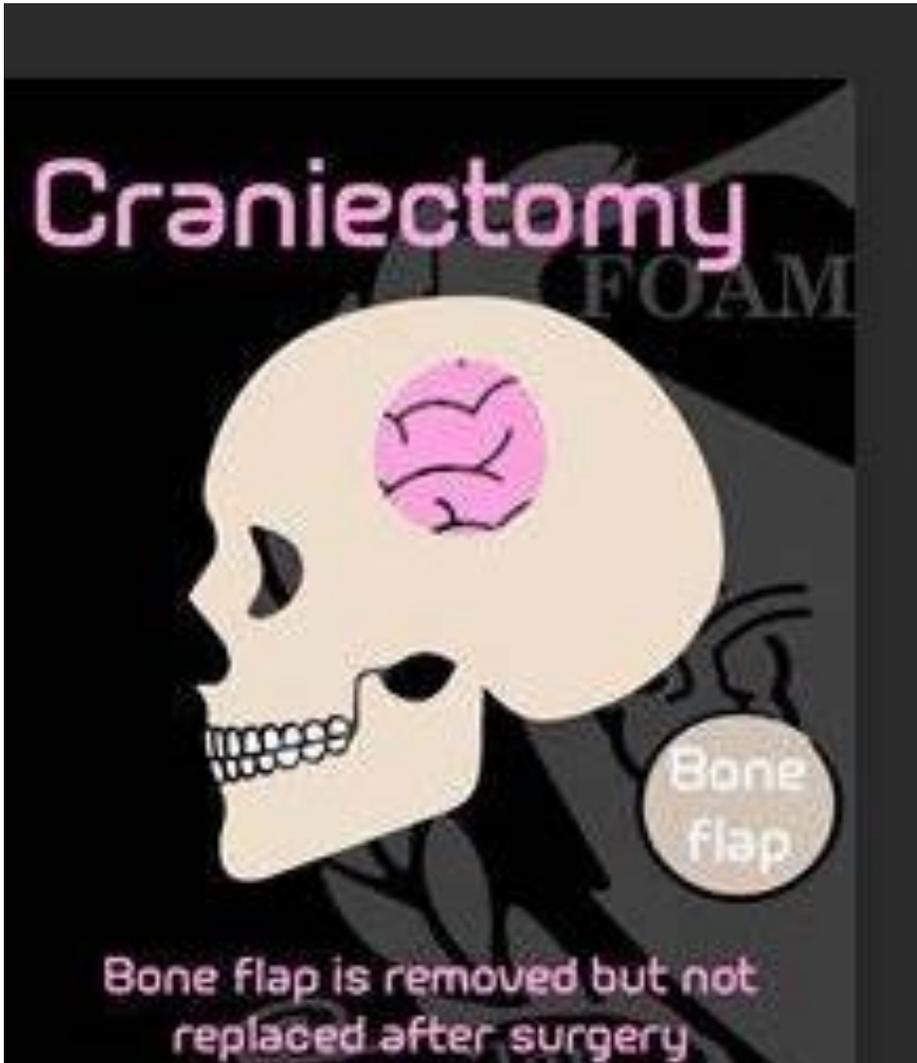
Extended Glasgow Outcome Scale

Score — no. (%)	Decompressive Craniectomy (N=73)	Standard Care (N=82)	P Value
1 (dead)	14 (19)	15 (18)	
2 (vegetative state)	9 (12)	2 (2)	
3 (lower severe disability)	18 (25)	17 (21)	
4 (upper severe disability)	10 (14)	8 (10)	
5 (lower moderate disability)	13 (18)	20 (24)	
6 (upper moderate disability)	6 (8)	13 (16)	
7 (lower good recovery)	2 (3)	4 (5)	
8 (upper good recovery)	1 (1)	3 (4)	
Median score (IQR)	3 (2–5)	4 (3–5)	0.03
Unfavorable score of 1 to 4 — no. (%)	51 (70)	42 (51)	0.02



！！！！
神経学的予後は
減圧開頭群で
なぜか悪化！！！！

なぜ減圧開頭群で神経学的予後が悪いの？



①脳の拡張自体が悪さ??

頭蓋骨の外側に腫脹した脳が拡張し、軸索の伸びが生じ、これがin vitroで神経損傷を起こす??

②外科手術の術式の問題??

本研究では両側前頭アプローチ（両側の骨を外す）矢状洞と大脳鎌の分割を行っていない。片側だと結果変わるかも??

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 15, 2023

VOL. 388 NO. 24

Decompressive Craniectomy versus Craniotomy for Acute Subdural Hematoma

P.J. Hutchinson, H. Adams, M. Mohan, B.I. Devi, C. Uff, S. Hasan, H. Mee, M.H. Wilson, D.K. Gupta, D. Bulters, A. Zolnourian, C.J. McMahon, M.G. Stovell, Y.Z. Al-Tamimi, M.K. Tewari, M. Tripathi, S. Thomson, E. Viaroli, A. Belli, A.T. King, A.E. Helmy, I.S. Timofeev, S. Pyne, D.P. Shukla, D.I. Bhat, A.R. Maas, F. Servadei, G.T. Manley, G. Barton, C. Turner, D.K. Menon, B. Gregson, and A.G. Kolas, for the British Neurosurgical Trainee Research Collaborative, NIHR Global Health Research Group on Acquired Brain and Spine Injury, and RESCUE-ASDH Trial Collaborators*

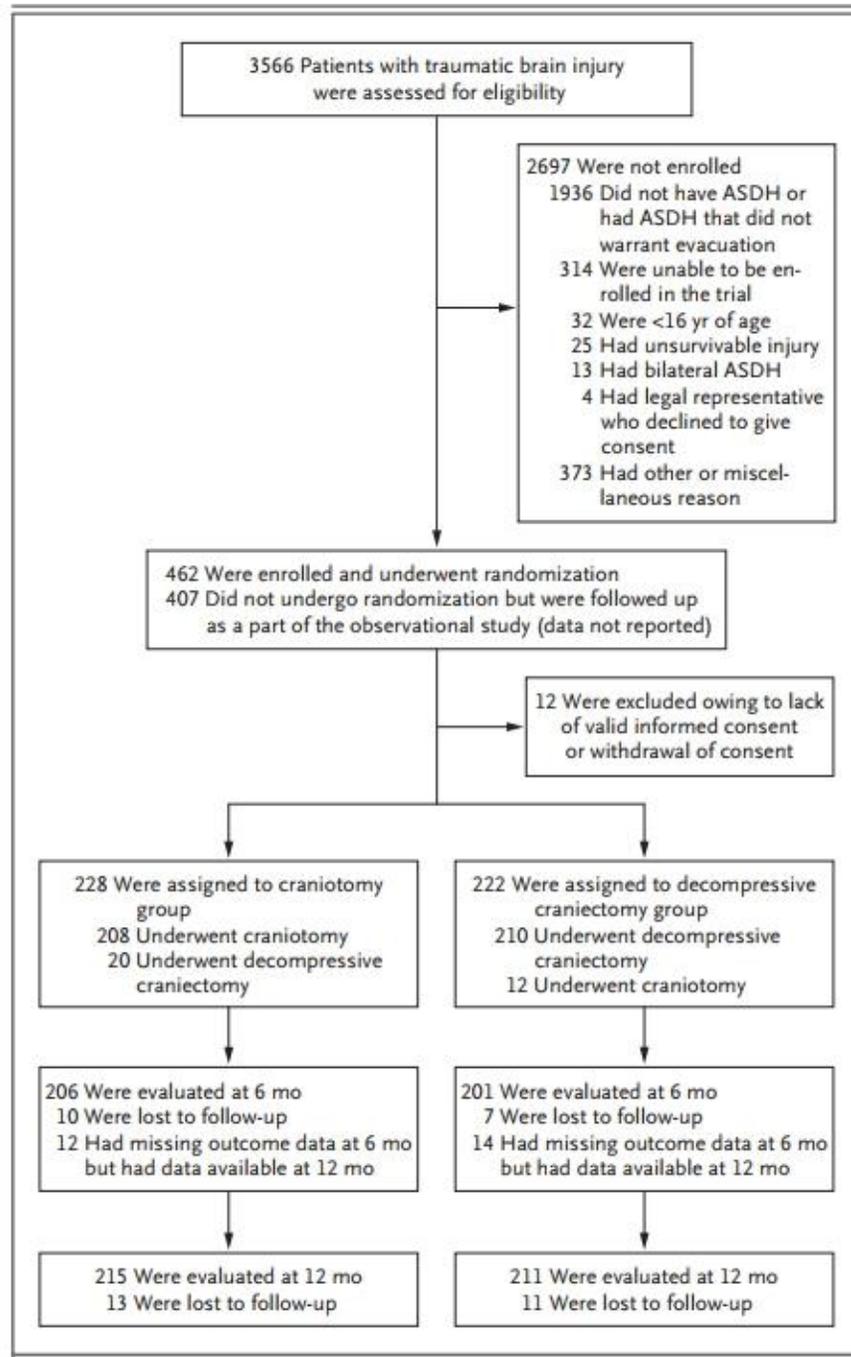
STUDY DESIGN

- ・ 多施設共同前向きRCT
- ・ 参加施設：11カ国 40施設
(イギリス、インド、カナダ、マレーシア、ドイツ、スペイン、アメリカ、オーストラリア、ハンガリー、パキスタン、シンガポール)
- ・ 期間：2014年9月～2019年4月

- ・ 症例
16歳以上で頭部CTで急性硬膜下血腫を認め、手術適応がある
※除外 両側の急性硬膜下血腫 重度の基礎疾患（神経学的予後が悪い）

- ・ ランダム化のタイミング
手術で硬膜下血腫を除去し終わった後に術中にWeb登録→ランダム化

- ・ Primary endpoint 受傷12か月後のGOSE (拡張グラスゴースケール)
- ・ Secondary endpoint 12項目（受傷6か月後のGOSE、入院滞在日数、合併症 etc）



3566 人の患者がスクリーニングされ、462 人が登録。有効なインフォームドコンセントの欠如または同意の撤回により、12 人の患者が治療を中止。この結果、開頭術群の患者は合計 228 名、減圧開頭術群の患者は 222 名。開頭術グループの患者 228 人のうち、208 人が開頭術を受け、20 人が減圧開頭術を受けたが、元の割り当てグループには含まれていた。減圧頭蓋切除術グループの患者 222 人のうち、210人が減圧頭蓋切除術を受け、12人が開頭術を受けたが、元の割り当てグループに含まれていた。主要転帰は426人の患者（開頭術群215人、減圧開頭術群211人）で評価された

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Craniotomy (N=228)	Decompressive Craniectomy (N=222)
Age — yr	48.3±16.5	48.8±16.6
Male sex — no. (%)	178 (78.1)	179 (80.6)
Race or ethnic group — no./total no. (%)†		
White	117/227 (51.5)	117/219 (53.4)
Asian and Southeast Asian	100/227 (44.1)	90/219 (41.1)
Black	4/227 (1.8)	4/219 (1.8)
Other	6/227 (2.6)	8/219 (3.7)
Any antithrombotic medication — no./total no. (%)‡	30/209 (14.4)	31/202 (15.3)
Major noncranial injury resulting in admission — no./total no. (%)	90/225 (40.0)	83/220 (37.7)
Score on Glasgow Coma Scale of 3–8 — no. (%)§	148 (64.9)	146 (65.8)
Initial findings on CT of the brain — no./total no. (%)		
Presence of midline shift >5 mm	195/226 (86.3)	189/221 (85.5)
Compression or absence of basal cisterns	197/226 (87.2)	192/221 (86.9)
Presence of parenchymal contusions ≤25 ml	109/227 (48.0)	104/221 (47.1)

* Plus-minus values are means ±SD.

† Data on race and ethnic group were obtained from medical records or reported by the patient's legal representative. The distribution of race and ethnic group across countries was similar in the two groups.

‡ Medications include antiplatelet agents and anticoagulants.

§ Scores on the Glasgow Coma Scale range from 3 to 15, with lower scores indicating a worse injury. The median score was 8 (interquartile range, 4 to 11) in the craniotomy group and 7.5 (interquartile range, 6 to 11) in the decompressive craniectomy group.

GCS スコア、瞳孔、損傷のメカニズム、主要な非頭蓋損傷の存在、脳損傷の重症度は、2 つのグループで同様。

両グループの患者の約 15% が抗凝固薬または抗血小板薬を受けていた。

約 65% のベースライン時の GCS スコアは 3 ~ 8。

ベースラインでの頭部 CT の所見も 2 つのグループで同様。

開頭術群の患者の 56.1% は右半球に急性硬膜下血腫を有し、減圧開頭術群の患者の 53.6% は左半球に血腫を有していた。

Table 2. Efficacy and Safety Outcomes.*

Outcome	Craniotomy (N=228)	Decompressive Craniectomy (N=222)	Difference or Odds Ratio (95% CI)
Primary outcome			
GOSE rating at 12 mo — no./total no. (%)†‡			0.85 (0.60 to 1.18)§¶
Death	65/215 (30.2)	68/211 (32.2)	
Vegetative state	5/215 (2.3)	6/211 (2.8)	
Lower severe disability	38/215 (17.7)	41/211 (19.4)	
Upper severe disability	28/215 (13.0)	27/211 (12.8)	
Lower moderate disability	12/215 (5.6)	11/211 (5.2)	
Upper moderate disability	12/215 (5.6)	16/211 (7.6)	
Lower good recovery	17/215 (7.9)	13/211 (6.2)	
Upper good recovery	38/215 (17.7)	29/211 (13.7)	
Secondary outcomes 			
GOSE rating at 6 mo — no./total no. (%)†			0.84 (0.59 to 1.18)§
Death	63/206 (30.6)	57/201 (28.4)	
Vegetative state	7/206 (3.4)	14/201 (7.0)	
Lower severe disability	34/206 (16.5)	45/201 (22.4)	
Upper severe disability	28/206 (13.6)	29/201 (14.4)	
Lower moderate disability	16/206 (7.8)	9/201 (4.5)	
Upper moderate disability	17/206 (8.3)	16/201 (8.0)	
Lower good recovery	16/206 (7.8)	15/201 (7.5)	
Upper good recovery	25/206 (12.1)	16/201 (8.0)	
Death at 30 days — no./total no. (%)	48/225 (21.3)	44/220 (20.0)	1.09 (0.69 to 1.72)**
Further cranial surgery within 2 wk after randomization — no./total no. (%)††	28/192 (14.6)	13/188 (6.9)	7.60 (0.01 to 0.14)‡‡
EQ-5D-5L utility index score 			
At discharge			
No. of patients evaluated	179	185	
Mean score	0.247	0.271	-0.024 (-0.098 to 0.049)
At 6 mo			
No. of patients evaluated	193	188	
Mean score	0.434	0.386	0.048 (-0.031 to 0.126)
At 12 mo			
No. of patients evaluated	197	199	
Mean score	0.455	0.397	0.058 (-0.024 to 0.141)

12 カ月時点の GOSE 評価

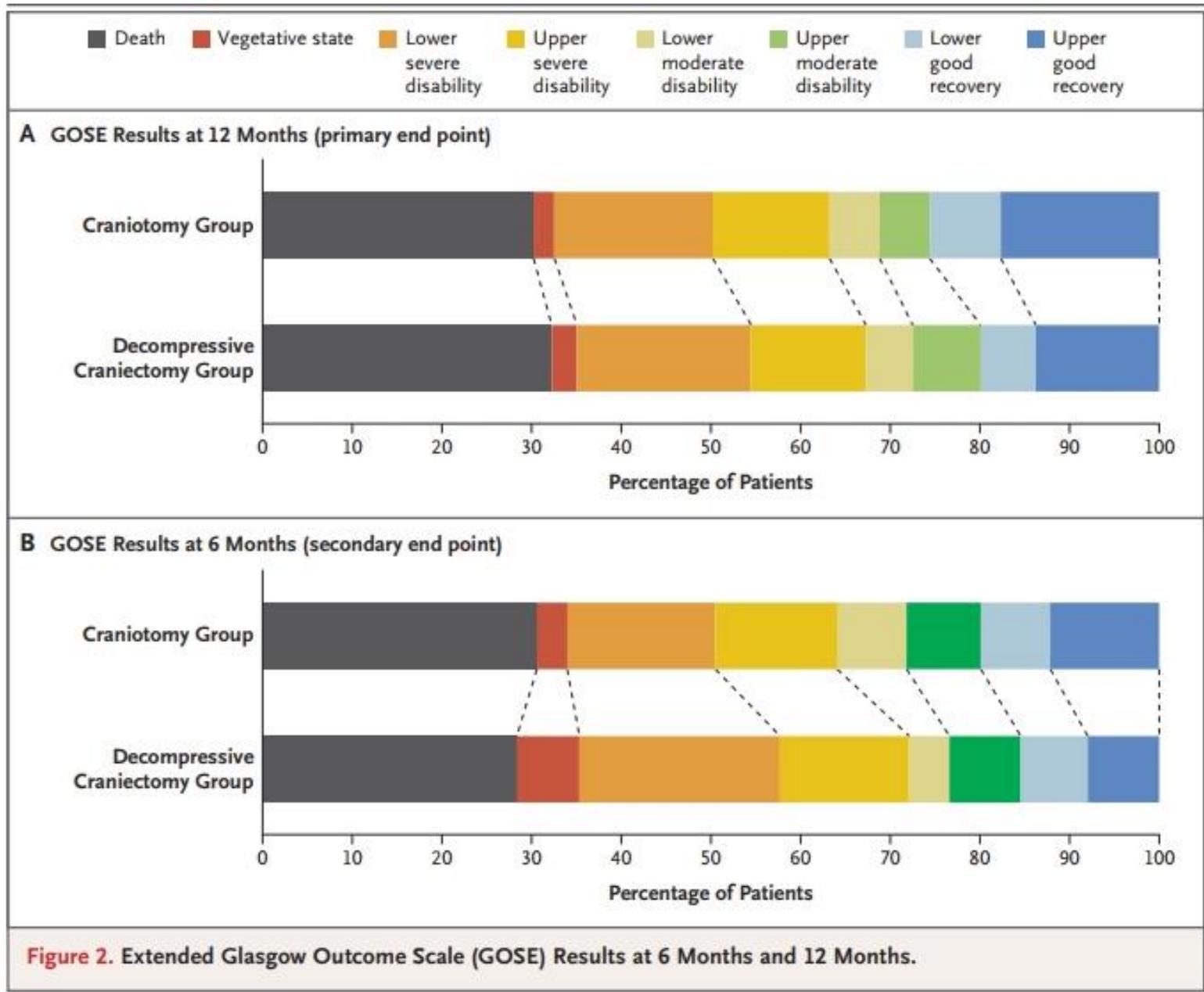
オッズ比は 0.85 (95%CI 0.60 ~ 1.18; P=0.32)

- ・死亡率は、開頭術群の患者 215 名中 30.2%、減圧開頭術群の患者 211 名中 32.2%。
- ・植物状態 2.3%と2.8%。
- ・下位の重度障害（介護を他人に依存している）、17.7%と19.4%。
- ・上級重度障害者（自宅で自立）13.0%と12.8%。
- ・中等度の障害 11.2% と 12.8%。

無作為化後2週間以内に追加の頭蓋手術が、開頭術群では192人中28人（14.6%）、減圧頭蓋切除術群では188人中13人（6.9%）に実施された。

開頭手術群では、追加手術のほとんど（28件中18件）が減圧開頭術でした。他の二次アウトカムの結果は、2つの試験グループで同様。

ICUで死亡した患者の死亡時に打ち切られた追跡データを用いた在院期間の時間経過分析では、ICU在院期間の中央値が両群とも10日であることが示された。



6か月後と12か月後のGOSE評価は、
2つのグループで同様

Figure 2. Extended Glasgow Outcome Scale (GOSE) Results at 6 Months and 12 Months.

Table 3. Adverse Events.

Event	Craniotomy (N = 228)	Decompressive Craniectomy (N = 222)	Difference (95% CI) percentage points	P Value
	no. of patients (%)			
Noncranial adverse event*	113 (49.6)	104 (46.8)	2.70 (-0.07 to 0.12)	0.28
Procedure-related adverse event†	60 (26.3)	57 (25.7)	0.64 (-0.07 to 0.08)	0.44

* A total of 270 noncranial adverse events were reported in 113 of 228 patients in the craniotomy group, whereas 289 adverse events were reported in 104 of 222 patients in the decompressive craniectomy group. There were no substantial between-group differences in the types of adverse events that occurred.

† A wound complication (including surgical-site infection) occurred in 9 of 228 patients (3.9%) in the craniotomy group and in 27 of 222 patients (12.2%) in the decompressive craniectomy group (P=0.001 by chi-square test).

- ・手術関連の有害事象は、開頭術群では患者 228 人中 60 人 (26.3%)
減圧開頭術群では患者 222 人中 57 人 (25.7%) で発生 (P=0.44)
- ・創傷関連合併症は開頭術群の患者 4 名、減圧頭蓋切除術群の 17 名で報告され、手術部位の感染症は開頭術群の患者 5 名、減圧頭蓋切除術群の患者 10 名で報告された。
- ・非頭蓋有害事象は、開頭術群では228人中113人 (49.6%)、減圧頭蓋切除術群では222人中104人 (46.8%) で報告された (P =0.28)。

考察

- ・ 今回の試験では、開頭術群と減圧頭蓋切除術群の間で死亡率やGOSE転帰に有意差は示されなかった。
- ・ 無作為化後2週間以内の追加の頭蓋手術は開頭術群でより頻繁に行われ、そのほとんどが脳腫脹に対する減圧頭蓋切除術であった。
- ・ しかし、減圧頭蓋切除術群の患者では、創傷関連の合併症や手術部位の感染症がより多かった。
- ・ 脳を圧迫せずに骨弁を交換できる場合、外科医は先制的減圧頭蓋切除術を行う必要はないかもしれない。これらの結果は、資源が限られた環境や軍事環境には当てはまらない可能性はある。

Limitation

①ランダム化phase

臨床医は、試験グループの割り当てを認識していた。しかし、結果の判定は知らない職員

②アンケートによる集計

転帰結果は郵送アンケートによって得られた。臨床検査や個人面接の所見を反映していない可能性。

③プロトコール不遵守率

開頭術グループの患者の 8.8% が減圧開頭術を受け、減圧開頭術グループの患者の 5.4% が開頭術を受けた。ITT解析に影響なし。

④Loss

36人の患者は、同意の撤回または追跡調査の喪失により、最終分析には含まれなかった。ただし、試験の検出力を測定するためのサンプルサイズの計算では、最大 10% の追跡損失が許容された。

⑤外科手技

この試験では、他の外科的手技（フローティング開頭術やヒンジ開頭術、より大きなサイズの頭蓋切除術、打撲傷の除去、槽の開口と洗浄など）は検討されず

個人の見解

① 先行研究の結果の解釈の信頼性

先行研究（2011 NEJM）の対象である重症びまん性脳損傷は損傷部位が初めは不明
また、一次損傷でありそれがそもそも重症なら脳圧管理が良くても予後悪い

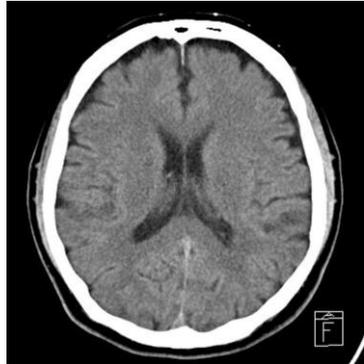
→ER受診時の意識状態からその後の神経学的予後の重症度は予測不能

症例数は十分（N=73 vs 82）だが、介入群と非介入群でそもそも重症度が同じ症例群とは言えないのではなかろうか？

この論文ではMRI(SWI)でどこが最終損傷していたのかの「答え合わせ」がない

この研究を持って外減圧が有害と結論するのがそもそも難しいのではなかったか？

DAIの一次損傷は初診時の所見からは予測不能



E1V1M1
GCS3点
頭部CT 正常
DAIかな、、、

1か月後

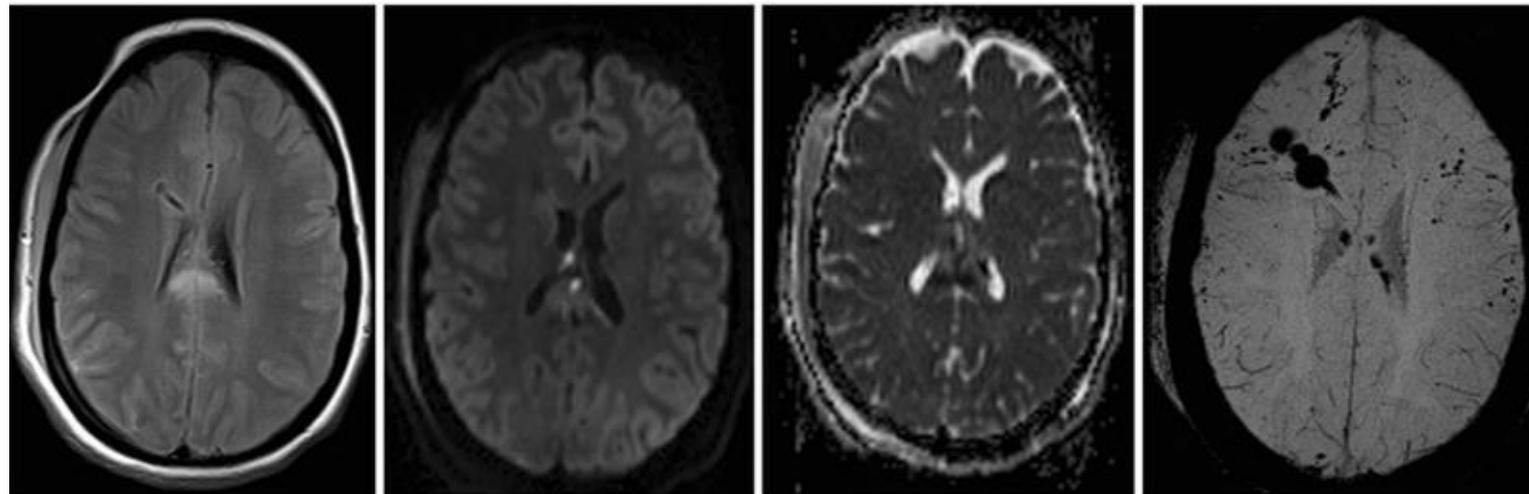
意識清明→退院 epilepsyもあったのかもね



E1V1M4
GCS6点
頭部CT 正常
DAIかな、、、

1か月後

E1V1M4 MRIで脳梁断絶



DAIの重症度は後日答え合わせ（脳MRIのSWIなど）をしないと分からない

個人の見解

②本研究の意義

先行研究（NEJM 2011年）で重症びまん性軸索損傷でCraniectomyで神経学的予後悪い



本研究（急性硬膜下血種への手術介入）でCraniectomyでも神経学的予後変わらず

示唆されること

(1)先行研究でのCraniectomyの奇妙な有害性は再確認されなかった

→Craniectomyそのものが有害ではなさそう、、、

(2)ただ、神経学的予後は変わらないので外減圧を積極的に推奨する根拠なし

→脳外科医は保険をうって骨弁を取る必要はなさそう。頭蓋形成術の手間が減る？