

外傷に対する全身免疫反応:病態生理・治療概観 The Lancet, Oct.18,2014(Series)

H27.1 西伊豆早朝カンファレンス 仲田和正

Surgical trauma 1 , The systemic immune response to trauma,  
an overview of pathophysiology and treatment

著者

Prof. Janet M Lord, Prof. MJ Midwinter, Y-F Chen, A BelliMD

NIHR Surgical Reconstruction and Microbiology Research Center

Y-F Chen, Prof. RJ Lilford

School of Health and Population Sciences

Prof. K Brohi MD

Centre for Trauma Sciences, Blizard Institute, Queen Mary University of London

Prof.EJ Kovacs

Burn and Shock Trauma Institute, Maywood, IL, USA

Prof.L Koenderman

University Medical Centre Utrecht, Netherland

Prof P Kubes

University of Calgary, Department of Physiology and Pharmacology

The Lancet の 2014 年 10 月 18 日号に「外傷に対する全身免疫反応」の総説がありました。

一読して驚くことが幾つもあり、小生にとっては非常に exciting な内容でしたのでまとめてみました。

数年前、家内と鹿児島霧島温泉郷にある塩浸(しおびたし)温泉を訪ねました。

慶応 2 年坂本龍馬と三吉慎蔵が京都伏見の寺田屋 2 階に泊まっているところを

伏見奉行の捕り方 30 人に囲まれます。龍馬の彼女のお龍は1階で入浴していましたが

追っ手に気付く素っ裸のまま 2 階の竜馬に急を告げます。

龍馬は高杉晋作からもらった拳銃で応戦し 2 人を射殺しますが刀で手を斬られ

両親指を怪我します。

龍馬が写真で懐に手を入れているのはこの為とも言われています。

龍馬は三吉と屋根伝いに脱出し薩摩藩邸に逃げ込みます。

この寺田屋は京都伏見に残っており現在も旅館業をしています。

風呂場、階段、2 階も見学でき感動です。

龍馬は西郷隆盛に湯治を勧められ軍艦で薩摩に行き、塩浸温泉にお龍と共に 2 週間

以上滞在します。日本初の新婚旅行とも言われています。

溪谷沿いの小さな温泉で家内とここの炭酸泉の日帰り温泉にも入ってきました。

小さな竜馬博物館があり福山雅治が NHK の「龍馬伝」に出演した時の衣装があつて

小生もこれを着てすっかり龍馬気分写真を撮ってきました。

毎日、切創をお湯で洗っていたなんて誠に理にかなっていません。

武田信玄も「信玄の隠し湯」と言って甲州の数多くの湯治場を活用していました。

刀傷は毎日温泉で洗っていたのでしょう。

西伊豆病院でも創に対し消毒するなんて事は今や全くなくなり水道水で洗っています。

消毒するのは注射と皮膚切開の時だけです。

龍馬はこの塩浸温泉からお龍と霧島登山もしています。

車で中腹まで行ってみましたが随分距離があり、新婚旅行で新婦がこれだけ

歩かされたら普通、成田離婚だよなと思いました。

重症外傷による死亡患者の 2/3 は出血以外の原因であり全身免疫反応によります。

今回、この The Lancet、「外傷に対する全身免疫反応」最重要点は以下の 10 点です。

1. 外傷初期は低環流、その後再環流で止血、炎症、神経関与して全身反応起こる。
2. 重症外傷 30 分以内に SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) 起こる。
3. 組織損傷により好中球、壊死細胞から DAMPs または Alarmin 放出、SIRS 起こる。
4. 10 代と 80 代では外傷死亡率は 3, 4 倍異なり動物実験でも同じである。
5. 老人はベースに炎症があり inflammaging という。
6. 外傷で tranexamic acid (トランサミン、リカバリン) 使用で生存率上がる！
7. 外傷でスターチ輸液 (ヘスパンダー、サリンヘス) 使うな！有害である！
8. 予防的抗菌薬投与は感染症減少に有効である！
9. 重症外傷初期では低血圧 (80-90mmHg) に保て！clot が安定する。
10. Clot 安定したら血圧上げるが輸血は出し惜しみしながら使え。

細菌が体内に入ると PAMPs を放出して炎症反応が起こります。

PAMPs はハイヒールのことではなくて Pathogen-Associated Molecular Patterns です。

PAMPs を PRRs (pattern-recognition receptors、パターン認識受容体) が認識して

炎症が始まります。

ところが重症外傷後でも敗血症に大変よく似た SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) が起こります。

整形外科手術でも術後 2, 3 日は 38 度位までの発熱は起こります。

この原因物質が数年前ついに解明されました。

SIRS の定義は次の 4 つの内 2 つ以上満たした時です。

1. 体温 > 38 度或いは < 36 度
2. 心拍数 > 90
3. 呼吸数 > 20、または PaCO<sub>2</sub> < 32mmHg
4. 白血球 > 12,000、または < 4,000、または > 10%bands

SIRS に加えて感染源があれば敗血症 (sepsis) と言います。

敗血症に低血圧 (BP < 90、または通常血圧より 40 以上低い) と臓器不全 (乳酸アシドーシス) があれば重症敗血症です。

もしこれで十分な輸液をして血圧が戻らねば敗血症性ショック (septic shock) です。

更に 2 臓器以上の不全が加わると MOF (Multiple Organ Failure) と言います。

重症外傷後に敗血症に良く似た SIRS が起こる原因は好中球、壊死細胞から放出されるミトコンドリア DNA 分解産物であることが 2010 年頃になって判ってきました。

これを DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns) と言います。

ミトコンドリアは細胞内でエネルギーの ATP を産生する重要な器官ですが、

動物のミトコンドリアや植物の葉緑体は何と、もともとは細菌で、

進化の過程で 20 億年位前に真核細胞 (核のある細胞) 内に巧みに取り込まれたというのです。Symbiosis (共生) と言います。

ミトコンドリアは核とは異なった DNA (mtDNA) を別に持っています。

もともとは細菌ですからミトコンドリア DNA が破壊されて血中に出ると異物と認識され敗血症と同じような SIRS を起こすと言う訳です。

(Zhang, Q et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. Nature 464, 104-108, 2010)

なおミトコンドリア DNA (mtDNA) は母から子にそのまま遺伝され、この突然変異を各人種で調べることにより人類のルーツが判り、また突然変異の時間頻度も判ることからその年代も明らかになりました。

全人類の祖先は 20 万年前の東アフリカの一女性に辿りつくことがわかったのです。ミトコンドリア・イブと言います。

9 万 5000 年前以降、エチオピア付近からこの彼女を含む一族はアフリカを 1 回だけ出て (出アフリカ) アラビア半島南端を東進しました。

この時の集団の人数は 150 人から 160 人と計算されています。

この集団の妊娠可能年齢に達していた女性は最大で 550 人と推定されています。

アラビア半島からこのグループは二つに分かれトルコ経由でヨーロッパへ向かったグループと、インド、アジア、オーストラリアへ向かったグループがあったと考えられています。

アジア方面へ向かったグループは 1 万 5 千年前頃、ベーリング海峡を渡りアメリカに達しました。

この総説によると軽症、中等外傷では全身免疫反応は保護的に働くのですが重症外傷では全身反応は誇張されて破壊的になるというのです。

向炎症反応(pro-inflammatory)と抗炎症反応(anti-inflammatory)のバランス次第で反応はベースラインに戻ったり PICS(persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome)に移行し MOF や敗血症に至ります。

この総説で特に強調されているのは「年齢は外傷の重症度、性質に関わらず生存率に大きく影響する」という点です。

「10代と80代では外傷死亡率は3,4倍異なり動物実験でも同じである」というのです。整形外科では老人の手術ばかりですからこのことは十分留意する必要があります。「老人は合併症、外傷程度を補正してもなお死亡率は高い」のです。この原因はよく判っていないのですが、いくつか説があります。

まず老人はベースに低度の炎症状態(low-grade inflammatory state)がありこれを inflammaging というのだそうです。ベースに既に炎症があるため老人で外傷が起こると過剰の SIRS 反応を起こすのではないかというのです。また抗炎症サイトカインの interleukin 10 の産生能力が弱いという説もあります。

Immunosenescence(免疫老化)により自然(innate)免疫、後天(adaptive)免疫ともに抑制されているのではという説もあります。

また外傷後全例で cortisol : DEHAS(副腎アンドロゲン)比は上昇しますが老人では DEHAS(Dehydroepiandrosterones)が老化で低下し相対的に cortisol が多くなりこれが予後の悪い原因ではないかという説があり DEHAS を投与するスタディが行われているそうです。

海馬に向炎症性(proinflammatory) cytokines が高濃度で見られ特に老人で不可逆的認知症につながるのかもしれないとのこと。

夏目漱石は明治43年、43歳の時、伊豆修善寺宿泊中に胃潰瘍により吐血、下血しました。「修善寺大患日記」によると吐血500gのあと意識が無くなりカンフル、生理食塩水注射で意識が戻ったとあります。sBPが60以下になったのでしょう。何と東京から医師が往診に来ていますが当時、胃カメラがあるわけじゃなし、絶食、浣腸、硝酸銀内服、モルヒネ注射などの治療をしています。

3週間ほどで何とか快方に向かい「生きて仰ぐ空の高さよ赤蜻蛉」の俳句を読んでいます。普段は「えいやと蠅叩きけり書生部屋」とか「名月や無筆なれども酒は呑む」などの句を作っていた漱石ですから、生き延びた心境がしみじみとわかります。

8月6日に修善寺に来て10月11日に東京へ帰るときは歩くのも困難だったようです。

まだ 43 歳と若かったのも回復の一因かもしれません。

「老人は合併症、外傷程度を補正してもなお死亡率は高い」ことを覚えてください。

漱石が滞在した菊屋旅館の建物は現在、修善寺「虹の里」に移設され見学することができます。

CRASH-2 study で重症外傷で tranexamic acid (トランサミン、リカバリン) を使用すると生存率が伸びることがわかりました。

トランサミンなんて小生が研修医の頃からあった薬で、効いているのか効いていないのかよくわからない薬ぐらいにしか思ってなかったので大変驚きました。

トランサミン (第一三共、250mg, 500mg/1A) は 10 分で 1g 投与した後、8 時間で 1g です。

Window period があり受傷後 3 時間以内に開始です。

3 時間を過ぎると有害なようです。西伊豆病院でも重症外傷では投与しています。

Tranexamic acid は plasminogen の plasmin への変換を抑制、fibrin 分解を阻止します。米英合同戦傷スタディで tranexamic acid により clot の安定性が増し FDP による炎症反応が抑制されるのではないかと推測しています。

昨年休みを取って家内とハワイに行きました。

ホノルルの場末のホテルに泊まったら大阪興国高校の修学旅行の男子生徒と一緒にでした。

何と全員でホノルルマラソンに参加するというのです。

一生の思い出になることは間違いありませんがそういう修学旅行って嬉しいかなあ？

ハワイのローカル TV でも彼らのことが取り上げられていました。

ハワイの真珠湾を見学したのですが驚いたのはホノルルマラソン直前で 2 万人もの日本人が来ているのにほとんど日本人がいなかったことです。

日本海軍の水平爆撃により大爆発沈没した戦艦アリゾナだけで 1177 名の戦死者があり記念碑に全員の名が刻まれていました。

傷病者は近くのトリプラー陸軍病院に収容されましたが搬入傷病者数が収容可能数を圧倒的に上回り治療らしい治療もモルフィンを打つ位しかできませんでした。

戦後、トリプラー陸軍病院は丘の上に再建されました。

ワイキキ北西の丘にあるピンク色のひどく目立つ建物です。

これは真珠湾攻撃に懲りて軍施設と思わせないようにピンクにしたのだそうです。

船でアリゾナ記念館に行ったのですが、92 歳の真珠湾生存者が同乗されていて船から記念館に入る際、

「Ladies and gentlemen, in honor of the Pearl Harbor survivor, please be seated」

のアナウンスがありその方が先頭で降りられました。

その方にお聞きしたところ戦艦ペンシルバニアの搭乗員で硫黄島作戦に参加したとのことでした。

小生の叔父が硫黄島で戦死したとお話したところ「Oh!」と握手されました。

アリゾナ記念館、戦艦ミズーリ、潜水艦ボウフィン号(沖縄から鹿児島への学童疎開船対馬丸を撃沈、1476名死亡、生存児童59名)などが展示されています。

米国の愛国心を煽る展示なのだろうと思っていましたが意外だったのは大変抑制の効いた客観的内容だったことです。

駐米日本大使館員がタイプライターのブラインドタッチができず1本指でポチポチ暗号を翻訳したため、宣戦布告が開戦より1時間以上遅れてしまい(何事も技能はおろそかにしてはいけませんなあ)これを日本人は随分気にかけているのですが、このことの記載はほぼ見当たりませんでした。

英語の説明でしたが、なぜ日本を開戦に追い込んでしまったのか、強硬な石油や金属禁輸などの過程が丁寧に説明されていました。真珠湾を反省し、そこからいかに教訓を得るかに重点が置かれています。

白人より人種的に劣ると考えていた日本人によもや空母、航空機による真珠湾攻撃ができるなど考えもしなかったこと、ハワイ南方海上は警戒していたけどまさか冬大荒れの北方海上から連合艦隊が12日もかけて来ることは予測できず、攻撃を受けた時も当初ドイツ、日本の連合軍と考えていたのです。

応戦の練習はしていたけど練習の為の練習(drill for drill)になっていたというのです。当院の災害対策も「練習の為の練習」になっていないだろうかとはひどく反省させられました。

駐日米大使が10カ月前に日本軍の真珠湾攻撃を本国に予告しており、また直前に日本海軍機をレーダーに捉えていたのに友軍機と見誤ったこと、真珠湾空襲の1時間前に日本軍の小型潜水艦を発見撃沈、報告したのに上層部ではそれを重視しなかったことなど反省に満ちた展示でした。

飛行可能なゼロ戦も展示されていましたがゼロ戦は航続距離、操作性(manueverability)ともに当時世界一の戦闘機だったこと、魚雷は普通数十m沈下した後、浮上しますが、水深わずか12mの真珠湾に合わせて木製のフィンが付けられ工夫されていたことなどが説明されていました。

2011年3月11日の東日本大震災では、原発は100年に1回の津波には備えていたけど、1000年に1回の大津波は貞観地震(869年)の記録があったにも関わらず想定していませんでした。一方、米国の原発は何万年に1回の災害にも備えています。米国の現在の危機管理の要諦は常に「最悪に備えよ! Prepare for the worst」ですが、この真珠湾の時から教訓だったんだなあと思つづく思いました。

日本側の攻撃は、石油貯蔵庫を爆撃すると黒煙で攻撃の邪魔になるからと、石油タンクは爆撃しませんでした。  
またドック設備も破壊しませんでした。真珠湾は水深 12mと浅く、沈没した船の引き上げ、修理は容易でした。  
また燃料も温存されたことで米海軍は短期間に立ちなおったのです。

綿密、用意周到に練られた計画もどこかで見落としがあるものなのだなあ  
とつくづく思いました。また米国海軍はそれまで大艦巨砲主義でした。  
しかし、一晩でその非を悟り空母を中心とした編成に替えていったのです。  
真珠湾攻撃は戦術的(小局的)には成功したけど戦略的(大局的)には失敗だったのです。

今回、この the Lancet の総説でもうひとつ驚いたのは、plasma expander の  
スターチ(でんぷん)製剤(ヘスパンダー、サリンヘス)を禁止したことです。  
Plasma expander は高分子で血管内容積を保つための製剤ですが、  
外傷でスターチを使うと内皮細胞から間質に漏れ出して有害なので使うべきでないとのことです。

Plasma expander は朝鮮戦争でよく使われました。  
Plasma expander は分子量が高く輸液すると間質の水を血管内に引っ張り間質が  
相対的に dry になり急性腎不全が多発しました。  
その為、ベトナム戦争以後は、乳酸リンゲル、生理食塩水に変更されました。

しかしこれらは血管内だけでなく間質にも広がります。血管内容積:間質容積は  
1:3 位ですから、1 の出血に対し 3 倍から 4 倍の乳酸リンゲル、生理食塩水を  
投与する必要があります。  
そのため、間質浮腫、即ち肺水腫をよく起こし南ベトナムのダナンの野戦病院で  
多発した為、Danan's lung と呼ばれました。  
今回、この総説では重症外傷では従来のようにガンガン輸液して血圧を  
正常に保つのではなく「hypotensive strategy、低血圧戦略」を取ります。  
即ち血圧 80-90mmHg に保つのです。  
これにより手術前に clot が安定します。輸液制限(restrictive transfusion)  
は感染リスクを減らし(RR:0.81、95%CI 0.62-0.95)、院内死亡率も減らします  
(RR 0.77、95%CI 0.62-1.00)。

しかし、長時間低血圧を保つと全身炎症反応は悪化します。  
一旦止血に成功したら血圧回復が望ましいのですが、その時でも輸血を無制限  
に入れるのではなく出し惜しみしながらチビチビ入れるのが良いそうです。

また予防的抗菌薬投与は創汚染の有無に関わらず感染減少に十分なエビデンス  
がありますので ER 到着時必ず抗菌薬は投与します。  
整形外科外傷では無論セファメジンであり第 3 世代セフェムなどを使ってはなりません！！！！

1106 例の四肢開放性骨折で抗菌薬は感染を減らしました (RR 0.43; 95% CI 0.29-0.65)。  
抗菌薬予防投与 + 消化器の decontamination で呼吸器感染は有意に減少  
(OR 0.38, 95%CI 0.29-0.50) しましたが死亡率減少は有意ではなかった  
(0.78, 0.56-1.09) そうです。

ひとつ、「へー」と思ったのは glucan 投与で死亡率が 86% 減少  
(RR0.14, 95%CI 0.03-0.76) したというスタディと Probiotics (ビオフェルミン、ラックビーなど) は 281 例  
の RCT で院内感染、VAP 減少した  
というスタディでした。  
外傷でビオフェルミンなんて少なくとも害にはならないでしょうから  
投与してもいいかなと思いました。

真珠湾を訪ねた翌日、オアフ島を反時計回りに半周するヘリコプターツアーに家内と参加しました。  
ワイキキ海岸上空から東海岸を山脈沿いに北上し  
北海岸に出て平野部から真珠湾に戻るルートです。  
上空から波の高い北海岸を見ると丁度サーフィン大会をやっていました。  
この北海岸から平野部を真珠湾に至るルートこそは、日本海軍の雷撃隊(魚雷)、  
急降下爆撃隊、ゼロ戦隊が通過したルートです。

日本海軍航空隊はオアフ島から 400 km 北で航空母艦を発進し雲の合間に  
北のカフク岬を見つけます。  
当日のオアフ島平野部雲高は 1000m、雲量 7、東の風、風力 7 でした。  
現在サーフィンのメッカになっているオアフ島北海岸で  
「トツレ(突撃準備隊形作れ)」を打電後、平野部に出ます。  
この辺りは現在、果物会社 Dole のパイナップル畑が広がっています。  
Wheeler 飛行場上空で「ト連送(全軍突撃せよ)」打電して急降下爆撃を行います。

ここから更に数分南に行くともう真珠湾が見えてきます。  
この付近で「トラトラトラ(我奇襲に成功せり)」を打電しています。  
戦艦アリゾナ等が停泊していた海峡の幅は 650m と狭く水深 12m でした。  
九七式艦攻爆撃機がここで魚雷を投下したのです。  
この投下訓練は鹿児島市から桜島をめがけて錦江湾で行われました。

今まで真珠湾の写真と言うと白黒写真しか見たことがありませんでしたが、  
ヘリから南国の真珠湾周辺を見ると緑と青のコントラストが美しく、  
当日はパイロットからもこういうふうに見えていたのだなあと思無量でした。  
一方、ワイキキ上空も 1 時間後の第 2 次攻撃の水平爆撃隊が東から西へ通過しています。



では、The Lancet、「外傷に対する全身免疫反応」最重要点の怒涛の反復です！

1. 外傷初期は低環流、その後再環流で止血、炎症、神経関与して全身反応起こる。
2. 重症外傷 30 分以内に SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) 起こる。
3. 組織損傷により好中球、壊死細胞から DAMPs または Alarmin 放出、SIRS 起こる。
4. 10 代と 80 代では外傷死亡率は 3, 4 倍異なり動物実験でも同じである。
5. 老人はベースに炎症があり inflammaging という。
6. 外傷で tranexamic acid (トランサミン、リカバリン) 使用で生存率上がる。
7. 外傷でスターチ輸液 (ヘスパンダー、サリンヘス) 使うな！有害である！
8. 予防的抗菌薬投与は感染症減少に有効である！
9. 重症外傷初期では低血圧 (80-90) に保て！clot が安定する。
10. Clot 安定したら血圧上げるが輸血は出し惜しみしながら使え。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

.....

The Lancet、「外傷に対する免疫反応」要点は以下の 100 点です。

### Summary

1. 外傷後死亡患者の 2/3 は出血以外の原因
2. 外傷により非特異的な全身免疫反応起こし感染抵抗性が減弱。
3. この結果、炎症カスケード、敗血症で多臓器損傷を起こす。
4. 止血しても重症外傷で MOF、死に至るメカニズム、意味を概説する。
5. 年齢は外傷の重症度、性質に関わらず生存率に甚大な影響がある

### Introduction

6. WHO によると外傷は世界の死亡の 10%、障害の 16%。
7. 老人は合併症、外傷程度を補正しても死亡率は高い。
8. 外傷出血死は 16 世紀 Ambroise Pare が切断時血管結紮してから改善。
9. 止血して助かっても多くは敗血症合併、MOF 起こす。
10. 軽症、中等外傷では保護的だった全身反応が誇張され破壊的になる。

### Immune response to traumatic injury

11. 初期は低環流 (shock)。再環流、止血機構、炎症、神経系関与で全身反応
12. 炎症反応で内皮はより porous になり細胞間に mediators が侵入する。
13. Inflammatory response to injury
14. 重症外傷後 30 分以内に SIRS 始まる
15. 損傷で DAMPs や alarmins が好中球、壊死細胞から放出 SIRS 起こる。

16. 細胞内成分が細胞外に放出され danger signal となる場合 DAMPs という。
17. peptides と mtDNA は元々細胞内バクテリアであり激しい異物反応起こす。
18. DAMPs は好中球、単球表面 DAMP 受容体を介し活性化、C3a、C5a も。
19. これらにより interleukin 活性化し SIRS を起こす。
20. MOF 予防策は SIRS 経路の抑制が考えられる。
  
21. SIRS で抗炎症 cytokine (interleukin10, TGF-β)、cytokine 拮抗物質 (interleukin 1Ra) も放出
22. 向炎症と抗炎症のバランスで反応はベースラインに戻ったり PICS に移行、MOF・敗血症に至る。
23. PICS: persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome
24. 同じ程度の炎症反応でも老人ほど炎症持続リスクは高まる。
25. SIRS で非特異的免疫反応が高まると逆説的に病原菌に対する抵抗が弱まる。
  
26. 病原菌侵入で PAMPs により免疫刺激され感染リスク高まる。
27. PAMPs: pathogen-associated molecular patterns
28. 悪循環が続き SIRS は炎症、免疫低下、敗血症、MOF を起こす。
29. 炎症は補体系を活性化、消費し免疫反応を減ずる。

#### Haemostasis and inflammation

30. 外傷と凝固で血小板が活性化、向炎症物質放出、免疫系を活性化。
31. 白血球と血小板凝集物は強力に免疫細胞を活性化し内皮細胞を損傷する。
32. 白血球と血小板は microvesicles、exosomes 放出、surface marker を表出。
33. これは様々な分子 (cytokines, miRNA, metabolites, lipids) 含み SIRS を亢進。
34. これら分子は治療のターゲットにもなる。

#### Neutrophils

35. 向炎症サイトカインにより好中球活性増加、損傷内皮を通過集積、protease, reactive oxygens で破壊活動を行い ARDS などが起こる。
36. 好中球は DNA を放出して細胞外で病原菌を捉え殺菌する。
37. DNA 中の histones は DAMPs としても作用し炎症を亢進させる。
38. SIRS 初期は好中球が活性化されるがその後数日で殺菌作用は大きく障害。
39. 未熟 banded neutrophils は Fcγ receptor CD16 を放出する。
40. この好中球活性化のカスケードをブロックする治療も試みられている。

#### The endocrine system

41. 外傷により抗炎症物質のコルチゾール、DHEA(dehydroepiandrosterone)放出。
42. DHEA よりコルチゾールの方が多く感染率が増加する。
43. 敗血症の動物実験で DHEA 追加で死亡率減り臨床への応用が考えられる。

## Non-protein factors in response to injury

44. ある種の脂質 (resolvins, maresins) は急性炎症反応を抑制する。
45. 外傷後、fish oil のサプリを投与するスタディが行われている。
46. 外傷後の抗炎症としてスタチン、食事の役割の評価が行われている。

## The brain and inflammation

47. 脳と神経系の反応は両方向性。
48. 脳外傷で交感神経、副交感神経を通じて SIRS、免疫不全悪化。
49. 海馬に向炎症性 cytokines が高濃度で見られ老人で認知症につながるかも。

## Age and sex differences

50. 老人は外傷後、その外傷の性質、合併症を考慮しても予後は有意に悪い。
51. 10代と80代では死亡率は3, 4倍異なり動物実験でも同様である。
52. その原因はまだはっきりしない。
53. 老人はベースに低度の炎症状態があり inflammaging という。
54. ベースに既に炎症があるため老人外傷で過剰の SIRS 反応を起こすのかも。
55. 老人で抗炎症サイトカインの interleukin 10 の産生能力が弱いのかも。
56. 老人で自然免疫、後天免疫も抑制され immunosenescence (免疫老化) がある。
57. cortisol:DEHAS 比は外傷後全例で上昇するが老人では DEHAS が老化で低下。
58. 大規模 RCT で大外傷後、男性老人は肺炎、敗血症のリスクが増加する。

## Clinical mitigation (軽減) strategies

### Classification of interventions in the postresuscitation phase

59. MOF 軽減方法には、SIRS への介入、自然免疫刺激、細菌増殖防止がある。
60. Interventions to modulate SIRS
61. 活性化好中球を目標とした治療 (PGE1,  $\beta$ 2integrin monoclonal antibody、抗 L-selectin、leukocyte-reduced blood) は効果なし。
62. antioxidants、持続静脈血透析も効果なし。
63. 外傷に対するスタチンも効果なかったが現在も trial が続けられている。
64. hydrocortisone 全身投与は院内肺炎を半減、呼吸器フリー期間を増加した。
65. これは CRASH-1 study の脳外傷 10,008 例でステロイド投与し死亡率増加した結果と矛盾する。免疫抑制によると考えられている。
66. 外傷で tranexamic acid は plasminogen の plasmin への変換を抑制、fibrin degeneration を阻止する。
67. CRASH-2 study で tranexamic acid 使用で生存率が伸びた。
68. 米英合同戦傷スタディで tranexamic acid で clot の安定性増し FDP による炎症反応が抑制されるか。

- 69. その他の凝固に影響する因子 (aprotinin, antithrombin III) の効果はない。
- 70. 外傷後凝固障害は炎症過剰状態に合併し thromboelastography で測定できる。
- 71. 輸液で最も重要な発見は starch (ヘスペンダー、サリンヘス) が有害なことである。
- 72. おそらく SIRS の過程で内皮細胞が障害されて starch が漏れだすためか？
- 73. スターチの有害性は狭い confidence limits で確認された。
- 74. アルブミンまたは balanced crystalloids(乳酸リンゲル+有機 anion) より normal saline の方が成績が悪かった。
  
- 75. volume replacement は免疫反応と関連する。
- 76. イドラインでは hypotensive strategy(血圧を 80-90mmHg に保つ)を推奨。
- 77. これにより手術前に clots が安定。しかし長時間低血圧保つと炎症反応は悪化。
- 78. 一旦、止血完了すれば血圧回復が望ましいが一般に赤血球を無制限に入れるのではなく出し惜しみしながら投入するのがよい。
- 79. 輸液制限 (restrictive transfusion) は感染リスクを減らし (RR:0.81、95%CI 0.62-0.95)、院内死亡率も減らす (RR 0.77、95%CI 0.62-1.00)。

#### Intervention that stimulate natural immunity

- 81. 免疫高めるには二つの方法がある。
- 82. 一つは免疫経路の interferon  $\gamma$  や granulocyte-macrophage colony stimulating factor など
- 83. 一つは栄養療法 (アミノ酸、nucleotide, fish oil, glucans, probiotics, synbiotics)。

#### Parenteral biological agents

- 84. 免疫 globulin は死亡率に影響しないが 2 スタディで肺炎を減じた (61→10%、58→37%)
- 85. interferon  $\gamma$  はメタアナライシスの結果有意差はなかった。
- 86. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor と granulocyte colony-stimulating factor は使用を勧めない。

#### Nutritional therapies

- 87. 免疫栄養の 24 の RCTs があり死亡率に差はないが感染減少が見られた (OR 0.69; 95%CI 0.51-0.92)
- 88. omega-3 fatty acids, glutamine, antioxidants などの免疫調整治療は、従来の高蛋白腸管栄養と比して短期的利点はなく 6 カ月後死亡率は増加した。
- 89. glucan 投与で死亡率 86% 減少 (RR 0.14、95%CI 0.03-0.76) した。
- 90. Probiotics は 281 例の RCT で院内感染、VAP 減少した。

## Prevention of microbial proliferation

91. 予防的抗菌薬投与は創汚染の有無に関わらず感染減少に十分なエビデンスあり。
92. 1,106 例の四肢開放性骨折で抗菌薬は感染を減らした (RR 0.43; 95% CI 0.29-0.65)。
93. 抗菌薬予防投与 + 消化器の decontamination で呼吸器感染は有意に減少 (OR 0.38, 95%CI 0.29-0.50)。死亡率減少は有意ではなかった (0.78, 0.56-1.09)

## Future research

94. CRASH 2 trial は 275 病院 20211 人の外傷患者で死亡率が 10% 近く減少。
95. tranexamic acid 推奨は一般外科で出血量減少するエビデンスも元になっている。
96. 大外傷に対する過剰炎症反応は免疫麻痺 (immunoparesis) を起こす。
97. SIRS を抑制しかつ免疫向上させる治療に比しステロイドは SIRS と免疫両者を抑制するから効果がより乏しい。
98. Tranexamic acid は凝固カスケードで補体活性化を減じ従って炎症も減ずる。
99. CRASH2 trial で DVT 増加することなく有意に arterial thrombosis を減じたのはそのような抗炎症効果による。
100. Statin のトライアルが進行中。Statin は抗炎症効果、好中球の殺菌作用促進。