

筋骨格系外傷治療の進歩と未来(総説) 、The Lancet、Sept.22,2012

西伊豆早朝カンファレンス H25.2 西伊豆病院 仲田和正

Advances and future directions for management of trauma patients with musculoskeletal injuries (Trauma Surgery 3) The Lancet, Vol 380, September 22, 2012

著者:

Zsolt J Balogh 教授,:

New Castle 大 John Hunter 病院外傷科、オーストラリア

Marie K Reumann, Russell L Gruen 教授、Belinda Gabbe 博士

国立外傷研究所 Monash 大学、メルボルン、オーストラリア

Philipp Mayer-Kuckuk 博士

骨細胞生物学画像研究所、特殊外科病院、ニューヨーク、米国

Michael A Schuetz 教授

Queensland 工科大学、外傷整形外科、Alexandra 王女病院、オーストラリア

Ian A Harris 教授

New South Wales 大学整形外科、Liverpool 病院、オーストラリア

Mohit Bhandari 教授

McMaster 大学外科、整形外科部門、カナダ

The Lancet, Sept.22,2012 に Trauma series 三部作のひとつとして、「筋骨格系外傷治療の進歩と未来」の総説がありました。著者は、オーストラリア、米国、カナダの外科医や基礎の研究者達です。個人的には大変面白かったのでまとめてみました。三部作のひとつは以前紹介した「重症外傷患者の出血コントロール」です。

整形外科のランダムトライアルの多くはサンプル数が少なくて質が低いのだそうです。トライアルの平均症例数は 80 程度だそうです。

「80 例じゃ質が低いんかい！ だけど日本の学会の発表もこんなもんだよなあ」と思いました。T 検定などを使うようでは話にならないようです。

ランダムトライアルのうち 80%以上はサンプル数が少ない、盲検(blinding)が不十分、割り付けの隠匿(allocation concealment)が足りない、アウトカムの第三者評価(independent assessment)がないなど、方法論的に問題があるというのです。

最近、骨折治療の大規模トライアルがあり 2008 年の SPRINT (the Study to Prospectively evaluate Reamed Intramedullary Nails in Tibial fractures) では 1226 症例、2010 年の FLOW (Fluid Lavage of Open Wounds) では 2280 症例を集めていますが、この位の十分な症例数がなければ(well-powered でないと)良い、悪いは言えないというのです。Underpowered のトライアルじゃだめだよというわけです。

またアウトカム評価はX線の骨治癒だけでなく患者自身の評価(痛みの有無など)を入れるべきだということです。これを patient-centered outcomeと言います。X線の骨治癒と臨床的治癒とはあまり一致しないからです。

大変驚いたのは、軟部組織損傷でミトコンドリア由来の DAMPs (Danger Associated Molecular Patterns) が放出されて全身炎症を起こすのですが、ミトコンドリアの破壊産物は体内ではなんと異物と認識されるということです。

生命が発生し細菌が誕生したのが 38 億年前と言われます。最初は原核生物(核のない生物)が発生しましたが、15 億年前に真核生物(核のある生物)が出現しました。

ミトコンドリアはもともとリケッチアに近い細菌で、真核生物の細胞内に寄生したと言われ、ミトコンドリア自身が独自の DNA(mtDNA)を持っています。

つまりミトコンドリア自体はヒトにとっては他者なのです。

そしてこれが破壊されると異物と認識されるということです。

ミトコンドリアってまるで密かにヒトに入りこんだスパイみたいだなあと思いました。

スパイと言えば 10 年ほど前、我が家にロシア大使館の親子がホームステイしました。1854 年、伊豆下田にロシア船ディアナ号が停泊中、安政大地震の津波で破損沈没し、西伊豆の戸田(へだ)でロシア人の指導により日本の船大工達が洋式帆船を造ります。これにより日本人は洋船を作るノウハウを学び石川島重工ができるきっかけとなりました。これが縁で、下田とロシア大使館の交流があるのです。

我が家にホームステイしたのはお母さんと小学生の子供さんでした。

お土産にウラジオストクの街の写真集とマトリョーシカ人形を頂きました。

生まれがドン川の流域だということで、学生時代、ショーロホフの「静かなるドン(ロシア革命時代のドンコサックの話。同じ題名のやくざの漫画があるらしい)を読んだ」と言ったら喜びました。奥さんの母親が 65 歳だということで「結構若いね」と言ったら「日本人の平均寿命は 80 歳を超えてるけどロシア人の平均寿命はせいぜい 65 歳から 70 歳だから若くはない」というのには驚きました。「日本の医療制度は素晴らしい」と絶賛していました。

驚いたことに東京のロシア大使館から 60km 以上の外出をする場合、日本政府の許可が必要で、許可が下りるまで 1 週間位かかるということです。

ロシア大使館員は日本政府から persona non grata (好ましくぬ人物)とみなされているのです。ロシア大使館員は全員、横須賀の戦艦三笠(日露戦争でバルチック艦隊を破った連合艦隊旗艦、横須賀の三笠記念公園にある)は見学していると言っていました。

「ご主人はロシア大使館で何をされてるんです？」と聞いたら「主人は日本語が堪能で日本語文献を訳して本国に送っている」と言うのです。

「へー、どちらの大学のご出身ですか？」と聞いたところ、何と「レニングラードのミタリースクールで日本語を学んだ」と言うのには絶句しました。

間違いなく KGB (ソ連国家保安委員会、現在のロシア連邦保安庁) の情報将校です。「日本に来る前はどこにいたんです？」とお聞きしたところ、「カムチャッカ半島のペトロパブロフスクカムチャツキーのロシア太平洋艦隊 (ティオケアンスキー フロート) 原子力潜水艦艦長だった」というのです。ご主人の名刺をくれたのですが「ロシア大使館駐在武官海軍大佐」と書いてありました。

以前、元内閣危機管理室室長の佐々惇行氏の、警視庁とソ連大使館との暗闘を描いたエッセイを読んだことがありました。ロシア大使館員はほぼ全員 KGB 職員なのだそうです。また好んで身分の低い者に化けるのだそうです。

そう言えば下田に来たロシア大使館員と家族十数人のうちバスの運転手が一番日本語がうまく、また 007 のように精悍で、「きっと、この運転手が上司に違いない」と小生思っていました。

奥さんの話で大変驚いたのは、各国大使館の駐在武官同士はとても仲がよく、中国大使館、米国大使館の駐在武官とも皆で定期的に飲み会をやっておりギブアンドテイクで、第 3 国情報をやりとりしているのだそうです。

もしかして日本政府ってこういう諜報網を持っていないのではないかと老婆心ながら不安になりました。

それから半年ほどしたある日、NHK ニュースを見て驚愕しました。

ロシア大使館員がスパイ行為を働き警視庁が逮捕状を取ったのですが、その館員は外交官特権を盾に翌日モスクワに高跳びしたのです。ニュース画面にその館員の名刺が映し出されていました。同一人物ではなかったけど小生がもらった名刺と同じ形式でした。

奥さんから「是非、麻布狸穴 (東京タワーの近く) のロシア大使館に遊びに来い」と言われたのですが恐ろしくてとても行く気になれません。

行くときっと、きれいなお姉さんが出てきてハニートラップ (色仕掛けの罠) をかけられて工作人員にされそうな気がするので・・・。

骨折した骨髄は豊富な炎症性サイトカイン放出源となり特に IL-6 は高濃度になるそうです。また骨髄から出る脂肪塞栓の酸性度は非常に高いため炎症をおこします。

脂肪塞栓が酸性だったとは知りませんでした。

多発外傷患者に髄内釘手術をやると 15% 近くまでが急性肺外傷、MOF、敗血症を起こします。全身炎症は骨折治癒には抑制的に働きます。

多発外傷患者の蘇生のポイントは次の 3 つです。

- ① 出血の早期コントロール
- ② 早期輸血
- ③ 晶質液輸液 (生食、リンゲル) の最小化

昨年 of the Lancet の「重症外傷患者の出血コントロール (idaten 007219)」にありましたように従来、出血 1 に対し生食やリンゲルを 3~4 倍投与していましたが、これをやると急性肺外傷、ARDS、MOF を起こすことが、アフガン紛争、イラク紛争の経験でわかってきました。何と晶質液輸液 (crystalloid: 生食、リンゲル)

を最小化せよというのです。「Permissible hypotension 低血圧の容認」なのです。収縮期血圧 90 か 80 ならよしとするのです。

輸液をやるのは、何と意識障害があるか、橈骨動脈を触れないときのみであり、輸液するにしても脈が戻る最小限の量を bolus で注入するだけなのです。

晶質液(生食、リンゲル)大量輸液で、DAMPs やオキシダント、サイトカインが大量に全身に回り虚血再環流障害(ischemia-reperfusion injury)を起こすというのです。

ミトコンドリアの DAMPs (danger associated molecular patterns)には複数形の s が付いています。以前、ドナルドキーン「古典を楽しむ 私の日本文学」を読んでいたらドナルドキーンは芭蕉の「枯れ枝に鳥のとまりたるや秋の暮」という俳句がとても好きだというのですが、これを読んだとき一番気になるのは「この鳥が単数なのか複数なのか」だというのです。小生としては「へっ、そこ？」って感じです。

近くの高校のアメリカから来た ALT (assistant language teacher)に「何で米国人は単数、複数をいちいち気にするのかわからない」と言ったところ、「何で気にしないのかわからない」と言われました。こりゃ永遠にわかり合えんわと思いました。

骨折はまずシーネ、牽引、創外固定等の仮固定を行い組織損傷を防ぎます。

四肢骨折手術のタイミングは、受傷後 24 時間以内に行うと肺合併症が少なく、入院期間も少ないとのことです。

大腿骨骨折を生理学的状態から安定型、境界型、不安定型、瀕死の 4 つに分類した時、安定型と境界型は初期(4 時間から 24 時間)に手術するとよいそうです。初期とは即時ではなく受傷後 4 時間から 24 時間のことです。

境界型は初期手術で一過性肺外傷が増えますが重症化までには至らないそうです。不安定型、瀕死状態では創外固定し全身炎症の鎮静化を待って髓内釘固定せよとのことです。

Dynamed によると多発外傷でない単純な大腿骨近位部骨折の場合でも同様に手術のタイミングは極力 24 時間以内にやると入院期間も合併症も少なくて済むとのことです。

また大腿骨転子部骨折手術はガンマネイルより CHS のような sliding nailの方が合併症が少ないそうです。また麻酔は全麻より極力、腰麻、硬麻にした方が予後がよいとのことです。

小生、今まで開放性骨折は 6 時間から 8 時間以内に手術しなければいけないものと思い込んでおりましたが、開放性骨折は抗菌剤カバーすれば 6 時間内手術と 24 時間内で感染に差はないそうです。

長管骨骨折手術のタイミングは時間枠を決めるより患者の状態で決めよとのことです。

また多発外傷で不安定胸腰椎外傷は神経損傷に関わらず初期固定で合併症は減少するそうです。

骨再生の 4 つの柱を Giannoudis' diamond concept と言います。

ダイヤモンドの自然結晶は四角の菱形に見えるからです。

昔、イスタンブールのトプカピ宮殿を見学した時、世界最大の 86 カラットのダイヤというのがありました。

ダイヤもあまりでかすぎると偽物にしか見えないよなと思いました。

<http://www.easytravelturkey.com/istanbul-topkapi-palace-museum/kasikci-diamon/> (86カラットの世界最大のダイヤモンド)

4つの柱とは骨芽細胞、成長因子、骨誘導の足場(osteoconductive scaffold) 機械的補助の4つです。

骨折治癒は4つの過程があります。即ち、血腫形成と炎症時期、肉芽形成期、仮骨形成期、リモデリング期の4つです。

骨折治癒促進には初期からのギプス、創外固定、内固定具による安定化が必要です。

現在、骨再生研究で、実用化されたものには、PTH(parathyroid hormone: フォルテオ)、BMP(bone morphogenic protein)、Growth hormone、超音波、内固定器具(locking compression plate など)があります。

PTH(テリパラチド:フォルテオ)の間欠投与はネズミでは骨形成を刺激するものの骨折の骨癒合率には改善はなかったそうです。

骨粗鬆症での肘、膝粉砕骨折には人工関節の方が機能的予後はよいそうです。

超音波による振動は、小生、骨折遷延性治癒にときどき使用していましたが、トライアルの結果からはルーチンの使用は推奨できないそうです。

中杯葉幹細胞、骨膜細胞、骨芽細胞、BMP などにより骨誘導能を付加することができます。骨折部に骨伝導性の足場(osteoconductive scaffold)が出来始めたら、ここにBMPなどを加えると骨の出来がよくなるというわけです。

たまげたのはアデノビールスのベクターにBMPのアミノ酸を暗号化したDNAを運搬させて骨形成を行うことが試みられているそうです。わくわくするような話です。

また自家細胞にBMPのアミノ酸配列を暗号化したDNAを組み込み骨形成ができたそうです。

過去10年で骨折手術に、ネジの角度固定性のLCP(locking compression plate)使用が始まりました。

<http://www.youtube.com/watch?v=CwCYjQtdEfs>

(LCPの動画、1分40秒)

このプレートは、low contact plate designと言って骨皮質に当たる面がギザギザしていて骨表面の血管損傷を最小限にしています。

またプレートの穴自体にメスネジが切っており、またネジの頭にはオスネジが切っているので、ネジの挿入角度が固定性なのです。

例えば、これを使ってリングにプレートとネジを固定し、引っ張ってみるとなかなか抜けないのです。従来のプレートとネジをリングに固定して、プレートを引き剥がすと引っ張った方向に全てのネジが傾き簡単に抜けます。

即ち、骨粗鬆症の骨であっても LCP なら固定ができるのです。

「一体、なんでこんなことを考えついたんだろう」とほとんど感心します。

しかし、LCP、経皮的プレート挿入と従来法、髄内釘とのランダム比較研究はまだないのだそうで、果たして LCP の方が優れているのかはまだわからないというのです。

X線学的骨折治癒は4面(前後内外)の皮質骨中、3つで架橋仮骨が有ることをいうのだそうです(知らなんだ)。

骨折部の微動測定法は存在しますが普及は困難だろうとのこと。

一方、臨床的骨折治癒は「荷重時疼痛なし、骨折部圧痛なし、荷重可能」の3つを言うそうです(経験的にはそう思ってたけど、本当にそうだったとはこれまた知らなんだ)。

脊椎や下肢外傷は機能、QOL に実に受傷後 10 年以上に亘り影響がでます。

骨折治癒を X 線だけで判断するのではなく患者自身に報告させる患者中心アウトカム評価が必要です。手術はうまく行ったけど患者は死にましたでは話にならないというのです。

骨折治癒判断スケールに RUST、FIX-IT などがあり X 線、疼痛を使用します。

また整形外傷後 ADL 評価に ICF、LOAD などのツールがあるそうです。

一般的 ADL 評価に SF-36、SF-12、WHODAS II などが考慮されています。

The Lancet、筋骨格系外傷治療の進歩と未来(総説)の要点は以下の 47 点です。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

.....

The Lancet、筋骨格系外傷患者治療の進歩と未来(総説)の要点

1. 大外傷患者の7割は整形外傷を伴う。
2. 下肢外傷患者の機能的予後、QOL は不良である。
3. 骨折のアウトカムは、X 線的治癒のみでなく患者自身による評価が必要。
4. 整形外科ランダムトライアルの多くはサンプル数が少なく質が低い。
5. 骨折手術のランダムトライアルの平均症例数は 80 例で不十分。

6. 軟部組織損傷でミトコンドリア由来の DAMPs が放出、全身炎症起こす。
7. DAMPs とは danger-associated molecular patterns で異物と認識される。
8. 骨折した骨髄放出の脂肪塞栓酸性度は高く炎症を起こす。

9. 骨折した骨髄は炎症サイトカイン放出源で IL-6 は高濃度となる。
10. 全身炎症は骨折治癒に抑制的。
11. 多発外傷の髄内釘手術で 15% 近くまで肺外傷、MOF、敗血症起こす。
12. 蘇生のポイントは出血コントロール、輸血、晶質液輸液の最小化の 3 つ。
13. 大量晶質液(生食、リンゲル)輸液で肺外傷、ARDS、MOF 起こる。
14. 骨折はまずシーネ、牽引、創外固定等の仮固定で組織損傷防げ。
15. 多発外傷で骨折固定を 24 時間以内に行うと肺合併症、入院期間が少ない。
16. 大腿骨折を生理学的状態から安定型、境界型、不安定型、瀕死に分類。
17. 安定型と境界型は初期(4 時間から 24 時間)に手術。
18. 境界型は初期手術で一過性肺外傷増えるが重症化には至らない。
19. 不安定型、瀕死では創外固定し全身炎症鎮静化を待って髄内釘固定。
20. 骨盤骨折は出血コントロール、シーツラッピング、創外固定の後最終固定。
21. 多発外傷で不安定胸腰椎外傷は神経損傷に関わらず初期固定で合併症減少。
22. 開放骨折は抗菌剤カバーすれば 6 時間内手術と 24 時間内で感染に差はない。
23. 長管骨骨折手術のタイミングは時間枠を決めるより患者の状態で決める。
24. 骨再生の 4 つの柱を Giannoudis' diamond concept と言う。
25. 即ち骨芽細胞、成長因子、骨誘導の足場(scaffold)、機械的補助の 4 つ。
26. 骨折治癒は、血腫と炎症時期、肉芽形成期、仮骨形成期、リモデリング期。
27. 骨折治癒促進には初期からのギプス、創外固定、内固定具による安定化必要。
28. 中杯葉幹細胞、骨膜細胞、骨芽細胞、BMP により骨誘導能を付加できる。
29. アデノビールスベクターに BMP を暗号化した DNA 運搬させ骨形成できる。
30. BMP を暗号化した DNA を入れた自家細胞移植で骨形成できた。
31. 実用化された骨再生法: PTH、BMP、GH、超音波、内固定器具
32. 実用が期待されるもの: vascular endothelial, growth factor, IL、Platelet derived growth factor, Insulin like growth factor, Transforming growth factor β 、Wnt proteins
33. トライアル中のもの: fibroblast-like growth factor 34. PTH 間欠投与はネズミで骨形成刺激するが骨折の骨癒合率に改善なし。
35. 大骨欠損では初期荷重より強固な骨固定が骨形成には望ましい。
36. 骨折治療に vibration のルーチンの使用は推奨できない。
37. 骨粗鬆症の肘、膝粉碎骨折には人工関節の方が機能的予後はよい。
38. 過去 10 年でネジ角度固定性の locking compression plate 使用が始まった。
39. LCP、経皮的プレート挿入と従来法とのランダム比較研究はない。

40. X線学的骨折治癒は4面(前後内外)の皮質骨中3つで架橋仮骨が有ること。
41. 骨折部の微動測定法は存在するが普及は困難。
42. 臨床的骨折治癒は荷重時疼痛なし、骨折部圧痛なし、荷重可能の3つ。
43. 骨折治癒判断スケールに RUST、FIX-IT などがあり X 線、疼痛を使用。
44. 脊椎、下肢外傷は機能、QOL に受傷後 10 年以上影響がでる。
45. 患者自身に報告させる患者中心アウトカム評価が必要。

46. 整形外傷後 ADL 評価に ICF、LOAD などがある。
47. 一般的 ADL 評価に SF-36、SF-12、WHODAS II などがある。

.....

筋骨格系外傷治療の進歩と未来(総説)、The Lancet、Sept.22,2012
 西伊豆早朝カンファランス H25.2 西伊豆病院 仲田和正

Advances and future directions for management of trauma patients with musculoskeletal injuries (Trauma Surgery 3)

The Lancet, Vol 380, September 22, 2012

著者:

Zsolt J Balogh 教授,:

New Castle 大 John Hunter 病院外傷科、オーストラリア

Marie K Reumann, Russell L Gruen 教授、Belinda Gabbe 博士

国立外傷研究所 Monash 大学、メルボルン、オーストラリア

Philipp Mayer-Kuckuk 博士

骨細胞生物学画像研究所、特殊外科病院、ニューヨーク、米国

Michael A Schuetz 教授

Queensland 工科大学、外傷整形外科、Alexandra 王女病院、オーストラリア

Ian A Harris 教授

New South Wales 大学整形外科、Liverpool 病院、オーストラリア

Mohit Bhandari 教授

McMaster 大学外科、整形外科部門、カナダ

筋骨格系外傷は、重症外傷の中では最も多く機能的予後を決める大きな因子である。

この論文では、筋骨格系外傷を主とする多発外傷治療の進歩と未来を俯瞰する。骨折治癒の理解が進み遷延性治癒(delayed union)、偽関節(non union)、大きな骨欠損等の困難な外傷治療についても新たな展開が見えてきた。

適切な手術のタイミングも外傷後の免疫状態の理解により明らかになった。

個々の治療は、初期の骨折固定手術による利益と、生命を脅かすような全身的合併症(脂肪塞栓、急性肺損傷、多臓器不全など)との兼ね合いで決まる。

骨折治癒や機能の新しい判定法により、将来の筋骨格系外傷治療につながる画期的トライアルへの道が開けた。

1. Introduction

鈍的外傷による重症外傷患者の手術は筋骨格系外傷が最も多い。

大きな外傷患者の70%以上は、最低一回の整形外科的手術が必要である。

整形外傷患者、とりわけ下肢外傷の患者の機能的予後、QOLは不良である。

オーストラリアのビクトリア州での患者登録(population-based registry)では、骨盤あるいは下肢骨折患者はその他の大きな外傷がなくても83%は受傷後2年を経ても受傷前レベルの機能に戻らず、35%は仕事に復帰できず30%は依然中等度から重度の疼痛を伴った。

骨折治癒の科学には大きな進歩があり、また内固定材料研究に多大の投資がされてきたにも関わらず患者アウトカム改善の研究は二つの重要な因子により制限されている。

一つには、臨床的検査やX線でのアウトカムに頼りすぎ患者自身の機能改善に余り注意が払われないことがある。X線画像自体は客観的であるが、X線所見と臨床アウトカム、例えば痛み、機能、更なる手術の必要性などとはあまり一致しないのである。

二つ目には、質の高い研究が少ないことである。

整形外科のトップジャーナルに掲載される臨床研究のうちランダムトライアルは10%以下に過ぎない。これらのランダムトライアルのうち80%以上はサンプル数が少ない、盲検(blinding)が不十分、割り付けの隠匿(allocation concealment)が足りない、アウトカムの第三者評価(independent assessment)がないなど、方法論的に無理がある。

骨折手術のランダムトライアルは平均80例程度であり治療群間の真の違いの検出には不十分(underpowered)である。

多くの骨折手術の研究は標本数が小さく質が低い(low quality)ため、前臨床研究を患者のケアに役立てるには無理があり、従って多くの分野が未解決である。

この論文では多発外傷患者での筋骨格系外傷治療の、進歩、現時点での挑戦、未来の方向について俯瞰する。

3. 全身性炎症、骨折治癒、手術のタイミング

外傷で身体に機械的エネルギーが及ぶと免疫系が刺激される。出血、蘇生術、細胞死、細菌の侵入、疼痛などにより炎症促進性 (proinflammatory) 物質が放出され局所、全身的作用を及ぼす。

ショックでなくても軟部組織損傷により DAMPs (danger-associated molecular patterns) が全身に循環し自然免疫を活性化し SIRS (全身炎症性反応症候群) を起こす。ミトコンドリアが DAMPs の主要物質である。

ミトコンドリアは発生学的には細菌由来であり、損傷細胞の細胞質からの DNA やペプチドは receptor-ligand の結合により多核白血球を活性化し、細胞内へのカルシウム流入、蛋白キナーゼのリン酸化、脱顆粒を起こす。

このメカニズムは正常の外傷後アポトーシスには見られず、ミトコンドリアの DAMPs が全身に循環することにより広範な炎症と二次的臓器障害を引き起こす。

骨折は脂肪粒子と炎症性サイトカインの全身循環への放出を起こす。脂肪塞栓の酸性度は極めて高く臓器の炎症、脂肪塞栓症候群を起こす。骨折した骨髄もまた炎症性サイトカイン (proinflammatory cytokines) の強力な発生源となる。

骨折した大腿骨骨髄の Interleukin-6 濃度は、手術患者での濃度に比べ 1000 倍も高い。大腿骨骨折患者の髄腔での IL-6 濃度は、骨折の程度や全身重症度に関係なく血清濃度の 40 倍高い。髄内釘挿入中は IL-6 の髄内濃度は更に高くなる。

局所及び全身の過剰な炎症が骨折治癒にどのように影響するのかはよくわかっていない。しかし、胸部外傷を併発した骨折の動物実験では、骨折治癒の初期には全身炎症には骨折治癒に対し抑制的な効果が見られた。

このフェーズ自身は炎症のプロセスであり多くの細胞、液性の因子が関与する。局所、辺縁のマクロファージが液性因子動員、骨芽細胞、破骨細胞動員の中心 (pivotal) となる。

初期の自然免疫 (innate immunity) 反応は多核白血球により仲介され、T 及び B リンパ球による獲得免疫 (adaptive immunity) により仲介されるが骨癒合に対し抑制的に働く。動物モデルでは多核白血球減少、リンパ球減少 (ノックアウトマウス) している場合、骨癒合は促進される。しかしヒトの場合、これらの持つ意味はよくわからない。

多発外傷、蘇生術、手術などによる全身炎症による遠隔終末臓器損傷 (remote end-organ injury) については理解が進んでいる。

多発外傷患者でリーミングを伴う髄内釘手術を行うと 15% 近くまで急性肺外傷、多臓器不全、敗血症を起こす。二次臓器損傷の発生は、患者の因子、外傷の特性、外傷後の蘇生・治療により左右される。

* 二次臓器損傷を起こす因子

修正可能なファクター

- ・手術:骨折固定のタイミング、手術の特性と侵襲の大きさ
- ・蘇生:時宜を得た出血コントロール、賢明な輸血、晶質液輸液の最小化

修正不能なファクター

- ・組織損傷の程度、外傷のパターン、到着時の生理的ダメージ、年齢、合併症、遺伝的素因

Bone and colleagues' 1989 trial により多発外傷患者では骨折固定を初期の 24 時間以内に行うと、それ以後に比べ肺合併症がすくなく病院入院期間も少なかったことより、介入のタイミングが重要であることが明らかになった。

アウトカム及び全身合併症回避を最適化するには、炎症増大に対し患者が最も耐えられる時期に手術を行うことにある。

1990 年代初期、重症外傷患者に対しては大量の晶質液(生食やリンゲル液)や膠質液が投与され、外傷、蘇生、手術ストレスによる複合炎症が起こり危機的患者的の早期手術、骨折固定で急性肺外傷、ARDS、多臓器不全が起こった。

それ以来、多発外傷後、整形的外傷の手術が患者にどのような影響を及ぼすかの理解が深まり骨折固定のタイミングが模索された。

蘇生と最終的手術のタイミングは別個に扱うことができない。

スプリント、牽引、創外固定による仮固定により除痛、出血減少、脂肪塞栓、それ以上の組織損傷を防ぐことができる。そして患者が許容できれば最終手術をタイムリーに行うことにより回復を促進し、関節拘縮を防ぎ初期からの可動域訓練が可能となり、間接的に深部静脈血栓が減り、患肢荷重が可能となって骨折治癒が促進される。

ダメージコントロール整形外科(damage-control orthopedics)の概念により、創外固定による初期の速やかな固定に引き続き、全身炎症反応の鎮静化を待って髄内定固定が行われるようになった。

意思決定を助けるため、Papeらは大腿骨骨折を、骨折パターンと生理学的状態から安定型、境界型、不安定型、瀕死状態(extremis)に分類した。

安定型に対しては初期からのトータルケア(手術)が推奨されるし不安定あるいは瀕死状態ではダメージコントロール手術が行われる。

前向きランダムコントロールのトライアルでは、境界型に対し初期からトータルケア(手術)を行うとダメージコントロールに比べ過性の急性肺外傷が多かったが ARDS、MOF、死亡などの重症化には至らなかった。

この所見は、境界型に対しルーチンに初期からのトータルケア(手術)を行うセンターの経験でも裏付けされた。境界型で初期手術を行うと人工呼吸器の期間は短く ICU からの退室も短く感染症も少なかった。

骨盤の大きな骨折は高エネルギー外傷であり血行力学的不安定性、神経損傷、泌尿生殖器損傷、直腸外傷を起こし骨折固定のタイミングは患者の全体的な生理学的状況、局所軟部組織損傷の程度により左右される。

非侵襲的な固定、例えばシーツラッピング (clamped bed sheets) や専用器具 (proprietary device; 創外固定など) は輸送や画像診断時、広く使用されている。

ショック状態の患者では骨盤内外の出血コントロールが最優先され、骨折に対しては創外固定の後、最終的内固定あるいは段階的な治療が行われる。

しかし最小侵襲手術が可能な骨折であれば入院数時間以内に最終的骨折固定を行い併せて出血コントロール、再加温を行うことも可能である。

さらに多発外傷患者での不安定胸腰椎外傷に対しては神経損傷に関わらず初期の固定を行うことにより晩期固定に比し人工呼吸器期間、ICU 入室期間、入院期間、呼吸器合併症を減らすことができる。

開放骨折での手術のタイミングは感染リスクを減らすに重要とされてきた。

多くの整形外科医達は受傷後 6 時間以内のデブリドマン、整復固定を目指してきた。しかし単独の開放性骨折のスタディからは、手術が 24 時間以内に行われれば抗菌剤カバーが適切であれば、デブリドマンのタイミングと深部感染の間にははっきりした関連はなかった。

多発外傷を伴う開放性骨折の場合には十分なデータはないが患者が他の外傷で手術室へ行ったならばできるかぎりはやくデブリドマンを行うべきであろう。

結局、スタディから示唆されたのは急性の長管骨骨折固定のタイミングは、時間枠を決めるよりも患者の生理学的状況、外傷パターンによって決めるべきということである。

Pape らの生理学的カテゴリー (安定型、境界型、不安定型、瀕死状態) は臨床的介入により変動する重症度スコアとみなすべきである。

現在の蘇生戦略は、出血コントロールと同時に血液製剤、凝固因子製剤を投与して、大量輸液を制限することによりボーダーラインにいる患者の生理学的悪化を防ぐことにある。このアプローチは長管骨骨折を伴う大外傷患者の安全な初期治療につながる。

初期 (early) とは必ずしも即時 (immediate) ではなく、患者の蘇生により全身的ケアが可能となる普通、受傷後 4 時間から 24 時間のことである。

血液ガスや凝固状態などの生理学的状態を頻回に評価することは生理学的最適化に必須 (essential) である。

4. 骨折治癒の生物学的腑活と大きな骨欠損

高エネルギー外傷、軟部組織損傷により生ずる広範囲の骨露出、血流途絶等起こすような筋骨格系外傷では骨折治癒の生物学的腑活は有用である。

このような骨折では遷延治癒、偽関節、感染等を起こしやすい。

骨欠損が大きい場合、自然治癒は難しく二次的な手術が必要である。

Giannoudis' diamond concept によると骨再生には 4 つの柱が必要であり、osteogenic cells, growth factors, osteoconductive scaffolds (足場)そして mechanical environment である。

骨折治癒の分子的生理学は以下の如くである。

1) 血腫と炎症の時期 (hematoma and inflammation): 数時間以内

骨折が起こると数時間で血腫ができ炎症が始まる。血腫は低酸素状態であり PH は低く数種類の炎症細胞 (多核白血球、血小板、T 細胞、B 細胞)、インターロイキンが出現する。

骨折治癒促進には初期からのギプス、創外固定、プレート、髄内釘などによる骨折固定、安定化が必要である。

2) 肉芽形成時期 (granulation tissue): 数日以内

数日で肉芽 (granulation tissue) が形成され骨膜や全身、周辺筋肉組織などから中杯葉幹細胞 (mesenchymal stem cell) が growth factor やサイトカインにより骨折部にリクルートされる。

また血管のネットワークが血腫に入りこむ。

3) 仮骨形成時期 (callus formation): 数週以内

数週で中杯葉幹細胞が増殖を始め骨芽細胞 (osteoblast) に分化し線維骨 (woven bone: 未熟な骨組織) すなわち collagen type 1 の産生を始める。

また軟骨芽細胞 (chondroblast)、軟骨細胞にも分化し軟骨 (collagen type 2) の産生が始まる。

4) リモデリング: 数カ月から年余

破骨細胞により固い仮骨が吸収され骨芽細胞により層状骨 (lamellar bone) ができる。

遷延治癒や骨欠損の場合の介入としては自家骨移植、growth factor (rhBMP2/7) やホルモン (rhPTH/rhGH) 注入、骨誘導の為の足場 (osteoconductive scaffold) の提供、LIPUS (low intensity pulsed ultrasound)、ECSW (extracorporeal shockwave therapies)、HIFUS (high intensity focused ultrasound) などの使用、hypertrophic nonunion の場合には mechanical environment を変えるなどの方法がある。

単離による成長因子や、細胞をベースとしたアプローチは小骨片の欠損で使用できるかもしれぬが大きな骨欠損では、骨伝導性の足場 (osteoconductive scaffold) が必要である。理想的な足場 (scaffold) とは表面に付着しやすく、三次元的に内部に有孔性 (porous) の連結したネットワークがあって栄養、代謝輸

送が可能で細胞増殖、分化ができ、十分な強度があつてバイオメカニカルに安定、血管がつながり、かつリモデリングの持続が可能なものである。

更に、生物的適合性 (biocompatible: 拒絶反応を起こさない) があり骨形成、リモデリング、新組織の成熟が進行するとともに生物分解性 (biodegradable) があることである。

骨再生の tissue engineering に豊富なオプションが出現しはじめた。

骨伝導性の足場 (osteoconductive scaffold) に中杯葉幹細胞、骨膜細胞、骨芽細胞、BMP (bone morphogenetic protein) などを加えることにより骨誘導性 (osteoinductive) の特性を付加できる。

中杯葉幹細胞は骨髄、骨膜、脂肪などの中杯葉組織から分離される多能 (multipotent) な始原細胞 (progenitor cell) である。

この細胞は試験管内で増殖でき、決められた成長因子やサイトカイン、特殊培養などにより様々な筋骨格組織に分化する。

骨からの中杯葉幹細胞の採取は吸引により容易であり骨形成能が高い。

これらの細胞は試験管内でも生体内でも骨形成能、骨欠損治療について広範に調べられたがヒトでは進行形である。

成長因子の BMP (bone morphogenetic protein) ファミリーは骨形成能が高く、小さな骨欠損治療ではすでに使用されている。

関節炎治療では、成長因子を送り込む遺伝子治療が臨床試験の段階であるが骨折治療ではまだその段階に達していない。

遺伝子組み換え (recombinant) のアデノビールスの vector にヒト BMP-1 の全アミノ酸を暗号化 (encode) した相補 DNA を運搬させることにより骨形成が可能である。

ラットの大腿骨骨欠損に対しヒト BMP-2 を暗号化した相補 DNA を含む自家細胞移植により確実かつ迅速に骨を形成することができた。

しかし臨床試験では癌発生や異所性骨化の危険がある。

動物モデルはヒトとはかなり異なり、様々な動物種、異なる解剖位置で様々な方法で研究が進んでいる。前臨床試験で骨再生の細胞生物学、生体材料についての理解が進んだがヒトの大きな骨欠損に応用するには更に前臨床モデルの最適化の上、実施が行われなければならない。

大きな骨欠損に対し実験室ベースの新たなアプローチが始まるかもしれない。

次のようなものがある。

*骨再生因子の臨床応用

a) 低酸素状態に対し

- Vascular endothelial growth factor (polypeptide): 血管新生
実用化のポテンシャルあり。

b) ホルモン類

- Parathyroid hormone (polypeptide) 有望
間欠投与により骨芽細胞分化、中杯葉幹細胞増殖、
軟骨細胞分化増殖と軟骨形成
臨床には teriparatide (recombinant human PTH fragments)
- Growth hormone (polypeptide) 有望
成熟骨芽細胞機能、軟骨細胞分化、破骨細胞発生
臨床には recombinant human growth hormone、実用化された

c) サイトカイン類

- Interleukin1, 6, 11, 18, TNF α
中杯葉幹細胞遊走、増殖、分化、骨芽細胞分化、破骨細胞分化
実用化が迫っている。

d) Growth factors

- BMP (bone morphogenetic proteins) (polypeptide)
中杯葉幹細胞遊走、骨芽細胞分化、軟骨細胞分化、血管新生
臨床には recombinant human BMP2, 7 が市販、使用されている。
- Fibroblast-like growth factors (polypeptide)
中杯葉幹細胞増殖、分化、血管新生、トライアル中
- Platelet-derived growth factors (polypeptide)
中杯葉幹細胞遊走、増殖、骨芽細胞遊走、増殖
実用化の potential あり
- Insulin-like growth factors (polypeptide)
成熟破骨細胞機能、軟骨細胞分化、破骨細胞新生
実用化の potential あり
- Transforming growth factor- β
中杯葉幹細胞遊走、増殖、骨芽細胞増殖、軟骨細胞増殖、分化
実用化の potential あるが作用が広範で考慮を要する。

•Wnt proteins (polypeptide)

骨芽細胞分化、増殖

e) 組織の安定性

•インプラント技術:

角度固定性ロッキングスクリューによるプレート固定。

臨床使用されている。

f) 組織の振動

おそらく flow-induced shear stress と strain による効果

Low -intensity pulsed ultrasound, high-intensity focused ultrasound, extracorporeal shockwave など
が臨床使用されている。

Parathyroid hormone の間欠投与は骨形成を刺激するがネズミの開放骨折モデルでは骨癒合率に改善はなかった。

テリパラチド(フォルテオ)は合成の small-fragment recombinant human parathyroid hormone であるがヒトの脆弱性(ぜいじゃくせい)骨折 (fragile fracture) に使用されるが低用量ではプラセボに比し治癒期間を短縮するが高用量ではこの効果は見られなかった。

Wnt (ウイント) シグナル経路では sclerotin や Dickkopf-1 が、骨芽細胞列、骨形成を阻害する。抗 sclerotin (antisclerotin) や anti-Dickkopf-1 抗体は仮骨形成、骨構造を改善する。しかしその安全性については更なる研究が必要である。

骨折治癒で可動性のコントロールは治癒に影響する。

画像診断の発達により、大きな骨欠損モデルでは、初期からの荷重より強固な骨固定が好ましいことが明らかになった。初期に動きがあると骨欠損部への血管侵入が妨げられる骨形成が減少するからである。

骨折治療に Low-intensity ultrasound、high-intensity focused ultrasound、extracorporeal shockwave などが12の小さな、臨床的には雑多なトライアルで検証されたがエビデンスは不十分で vibration 治療のルーチン使用は勧められない。

骨粗鬆症患者の骨折では補助的な蛋白同化も有用かもしれず広く使われるようになってきた。というのも大外傷患者の年齢は30年前に比べ10年高くなっているからである。

骨粗鬆症患者では正常患者に比べ、固定は不安定であるし、インプラントと骨との強度のミスマッチも大きく部分荷重も困難である。

骨粗鬆症での粉碎骨折はことのほか難しい。とりわけ血管に乏しい領域ではなおさらである。骨粗鬆症患者での肘や膝などの粉碎骨折では再建が困難であり人工関節の方が機能回復にはよい。

5. 整形外傷臨床研究のエビデンスベースの改善

整形外傷の臨床研究に制限があるからといって、新たな技術、器具の発明、利用を妨げるものではない。

角度固定性のロッキングスクリューを用いるプレートによる骨片の安定的固定は過去 10 年、手術を大きく変えた。

骨の解剖学的形状に合わせた扁平な (low profile)、骨片特異的なプレートが最小侵襲手術で、骨折から離れた場所から挿入されるようになった。また複雑な関節周囲骨折も関節表面の解剖学的整復を関節ブロックの長さ、軸、回転を最適にして行えるようになった。

現代のプレート、ロッキングスクリュー、経皮的挿入は一般的になったが、他の方法と比しての効果についてはランダム研究がほとんどない。

現在までのトライアルでは大腿骨、脛骨のロッキングプレートと髄内釘の比較で、統計的に有意な利点、欠点は示されていないし、橈骨遠位端骨折の closed reduction とギプスなどとの比較でも同様である。また locked plate とその他の固定法との比較でもはっきりした利点はわかっていない。

新たなインプラントが次々と出現しており、どんな患者で、どのような状況で最善の効果が出るのかの比較研究が必要である。

米国ではこのような研究への投資は、高額かつ危険でもある手術に際し、従来の方法に比しての利点と害を十分説明した上で行われる。

研究は、様々な臨床セッティングで実践的かつ十分意味のあるトライアルが行われなければならない。また、販売後の副作用のモニタリングを行い、臨床的に意味のあるエンドポイントを目指さなければならない。

a. 骨折治癒のエンドポイント

特に重症開放性骨折や大きな骨欠損などで手術後骨折部にギャップがある場合、遷延治癒や偽関節となり再手術が必要となる。

しかし遷延治癒 (delayed union)、偽関節 (non-union) の定義は様々である。

骨折癒合の決定は、たいてい何度かの (serial) 臨床的、X 線学的評価に基づき、骨折治癒は直交して撮られた X 線での架橋仮骨 (bridging callus)、骨折線の消失、骨折端の皮質連続性などで評価されている。

X 線学的な骨折治癒の定義は、しばしば、皮質骨の 4 つの面 (前、後、内側、外側) のうち最低 3 面で架橋仮骨 (bridging callus) があることである。

単純 X 線が実際の骨治癒を示しているか否かは X 線所見とその他の評価法を併せて判断されることである。

実験データでは、架橋仮骨のある皮質骨面の数は最大トルクでの癒合強度(Union strength)の強い予測因子であり(相関係数 γ 0.80) X 線の治癒と骨折部硬度(stiffness)には中等度の挿管(γ 0.59)がある。

X 線学的評価の信頼性、すなわち同じ X 線を見て異なる医師が骨折治癒を判断した場合、標準的スケール、例えば RUST (Radiographic Union Scale for Tibial Fractures) を用いると改善する。RUST は前後、側面の仮骨を評価するものである。

RUST は 4 つの皮質骨面の架橋仮骨と骨折線の見え具合を判断し合計 4 点(骨折治癒なし)から 12 点(完全治癒)までカウントする。

RUST の観測者間(interobserver:異なる観察者)の相関係数は γ 0.86、観測者内(intraobserver:同一観測者)の相関係数は γ 0.88 であった。

骨折部の微動(micromotion)は治癒判定に便利な indicator であるが単純写真ではほぼ検出できない。Radiostereometric analysis(roentgen stereophotogrammetric analysis)は、定期的撮影で極めて正確に 3 次元の計測ができる。

Micromotion は橈骨遠位端骨折や脛骨骨切り術の場合、平均 1.5 mm から 3.2 mm、大腿骨転子間骨折では 6 mm から 12 mm である。

技術が十分でないことから骨折の micromotion 測定の普及は困難である。

X 線学的アプローチは通常、あるいは radiostereometric analysis であろうと、臨床的相関がなければ不十分である。骨折治癒の臨床的評価は概ね主観的でありゴールドスタンダードはなく、X 線と臨床的印象との混合である。

77 の臨床研究では骨折治癒の最もよく使われる 3 つのクライテリアは、

- ① 荷重時、疼痛がない。
- ② 骨折部に圧痛がない。
- ③ 荷重が可能である。

であった。

脛骨を創外固定で固定した場合、時間と共に荷重が可能となっていくから、荷重は骨折治癒の客観的な判断手段となっており骨硬度(bone stiffness)とよく相関する。

FIX-IT(The Functional Index in Trauma) score は下肢骨折で荷重と疼痛を評価する簡単な標準的方法である。

これは 12 点の機能スコア(0 から 12 点まで)と骨折部の疼痛(6 点)からなる。

5 人の専門家によりこのスコアによる初期評価を行った高い内容妥当性(content validity)、表面妥当性(face validity)を示し、評価者間信頼性(inter-rater reliability)も高かった(0.88, 95%CI 0.83-0.92)。

FIX-IT は 36-item Short Form Health Survey (SF-36) physical component summary score (γ 0.68-0.77) のような検証された身体機能評価ともよく相関した。

b. 患者中心のアウトカム(patient-centered outcomes)

大外傷後の死亡率は低下しつつありまた生存の質を計測する評価法の必要性が生じてきた。また臨床所見と X 線所見はあまり相関しないことから、疼痛など、患者にとって最も重要であるアウトカムを(patient-centered outcome)患者に報告させる方法にシフトしてきた。

ICF (WHO's International classification of Functioning, Disability and Health)や、LOAD (List of All Deficits) framework などは、重傷整形外科外傷による個人的、社会的影響を考慮しており計測するに重要な領域のガイダンスとなろう。

整形外科外傷では、患者自身に報告させるアウトカムも数多くあり、その項目は身体部位別で ICF や LOAD の項目に準拠している。しかし多発外傷の場合は解釈が難しい。

例えば、肩、肘のスコアは ADL、疼痛、仕事、社会活動、レジャーなどを含むが、その身体部位のみに関する評価である。このスコアが優れている点は、わずかな変化でも検出でき、治療群間のどんな差もわかることである。

しかし多発外傷の場合は、複雑である。障害に身体他の部位が影響している可能性もあるからである。整形外科外傷の影響を、それ以外、例えば頭部外傷などの影響を、疾患特殊性アウトカム、部位特殊性アウトカムなどで区別することは不可能である。

一般的な健康の質評価(general health-related quality of life)や健康状況評価(health-status measures)、例えば SF-36、SF-12、WHO's Disability Assessment Schedule II (WHODAS II)、the Euro Qol Group's EQ-5D などは、

疾患特殊性あるいは部位特殊性評価に比べ特異的ではないが、多発外傷患者のアウトカム評価にはより適する。これらはより一般的方法であり、社会的、精神的、役割などの項目を含むからである。

これらの評価法は患者の経験、期待も含み健康状態の広範な局面を含んでいる。

この評価法は患者自身から聞き出すべきであるが患者の認知能に問題があると限界がある。しかし、様々な外傷にこの評価が使われておりアウトカム比較や介入の費用効果等を知るに有用である。

患者による評価をいつ行うかであるが、機能が受傷前程度に回復した時、あるいは機能がプラトーに達した時など、その経過による。

多発外傷患者のフォローアップのタイミングについてはコンセンサスがない。

ある研究では、多発外傷受傷後 12 カ月の時点で改善がなかったし、ある研究では 12 カ月時点でいまだ回復中であった。

大外傷に合併する整形外科外傷後 10 年でのアウトカムが不良であるかどうかは、一時点での評価ではわからない。

整形外科外傷を短期、中期に亘り(受傷後 1, 2 年)フォローする必要性についてはエビデンスがない。研究で

は長期フォローに当たり、フォローの回数、応答者バイアス(responder bias)、リソース等を考慮すべきである。

いくつかの研究で、脊椎、下肢外傷では機能や健康 QOL には受傷後 10 年以上に亘り影響が出る。ビクトリア州の患者登録では整形外科外傷が合併すると、どんな外傷であっても受傷後の機能回復のオッズは 1 年後低下した。

頭部外傷に整形外科外傷が加わると最初の 1 年の機能回復のオッズは 30%減少した。

頭部外傷合併がない下肢外傷では、脊椎外傷があろうとなかろうと、年齢と性で調整した身体健康スコア(SF-12)は標準に比べずっと低く、脊髄損傷よりは多少ましな程度だった。

現在と将来の治療をモニターする為、また、臨床トライアルやエビデンスに基づくケアの為、標準的なアウトカム計測や患者によるアウトカム報告をルーチンに収集する必要がある。

データ収集は、アウトカムがいつ安定するかを知るため、またトライアルや研究デザインを決めるため、回復期を通じて行うべきである。

6. 整形外科外傷を伴う多発外傷患者研究の将来

多発外傷患者のケアの調整はなかなか難しい。

整形外科外傷およびその治療の決定は患者の短期、長期アウトカムを決定する重要な因子である。現在、整形外科および外傷ケアでは、各患者に正しい時期に最善の治療を行うことが要求される。

治療オプションが広がるにつれ、外科医は重要な疑問に答えるリサーチをますます必要としている。そのリサーチとは統計的に十分な標本数があり、意味のあるアウトカム計測を使用していなければならない。

患者外傷パターン、生理学的ダメージ、免疫、遺伝子学的多様性など、患者個人に合わせたテーラーメイドの手術タイミング、補助治療の利点はまもなく明らかになるであろう。

従来、臨床意思決定には重症外傷、手術侵襲の大きさ、臨床アウトカムに伴う炎症マーカーなどの免疫反応は考慮されていなかった。

骨折治癒、免疫モニタリング、遺伝子マッピング、DAMPs、ショック蘇生の研究には共同しての研究ネットワークと更なる研究が必要である。

更に、この論文で議論したような新たな革新、研究室ベースの実験的治療は、心血管医学、骨粗鬆症、critical care などを統合した重厚なトライアルを経由した臨床応用によってはじめて可能となるのである。

熱心な医科学者、世界的ネットワークの広がり、外傷センター、骨折トライアルなどが協働し、資金も得られれば外科研究の新たなベンチマーク(水準点)ができる。

骨折治療の大規模トライアル、例えば SPRINT (the Study to Prospectively evaluate Reamed Intramedullary Nails in Tibial fractures) では 1226 症例を分析し、FLOW (Fluid Lavage of Open Wounds) では 2280 症例を調査したが、従来の「外科トライアルは必然的に小さな単独センターの研究にならざるをえない」というドグマに挑戦するものである。

新たに生物学的製剤の全身投与により骨折治癒、機能、QOL を改善しようとする革新的な研究が進行しつつある。

これらのトライアルにより次の 10 年は、確実なエビデンスに基づき筋骨格外傷のケアの変革が起こるであろう。

.....

The Lancet、筋骨格系外傷患者治療の進歩と未来(総説)の要点

1. 大外傷患者の 7 割は整形外傷を伴う。
2. 下肢外傷患者の機能的予後、QOL は不良である。
3. 骨折のアウトカムは、X 線的治癒のみでなく患者自身による評価が必要。
4. 整形外科ランダムトライアルの多くはサンプル数が少なく質が低い。
5. 骨折手術のランダムトライアルの平均症例数は 80 例で不十分。

6. 軟部組織損傷でミトコンドリア由来の DAMPs が放出、全身炎症起こす。
7. DAMPs とは danger-associated molecular patterns で異物と認識される。
8. 骨折した骨髄放出の脂肪塞栓酸性度は高く炎症を起こす。
9. 骨折した骨髄は炎症サイトカイン放出源で IL-6 は高濃度となる。
10. 全身炎症は骨折治癒に抑制的。

11. 多発外傷の髄内釘手術で 15% 近くまで肺外傷、MOF、敗血症起こす。
12. 蘇生のポイントは出血コントロール、輸血、晶質液輸液の最小化の 3 つ。
13. 大量晶質液(生食、リングル)輸液で肺外傷、ARDS、MOF 起こる。
14. 骨折はまずシーネ、牽引、創外固定等の仮固定で組織損傷防げ。
15. 多発外傷で骨折固定を 24 時間以内に行うと肺合併症、入院期間が少ない。

16. 大腿骨折を生理学的状態から安定型、境界型、不安定型、瀕死に分類。
17. 安定型と境界型は初期(4 時間から 24 時間)に手術。
18. 境界型は初期手術で一過性肺外傷増えるが重症化には至らない。
19. 不安定型、瀕死では創外固定し全身炎症鎮静化を待って髄内釘固定。
20. 骨盤骨折は出血コントロール、シーツラッピング、創外固定の後最終固定。

21. 多発外傷で不安定胸腰椎外傷は神経損傷に関わらず初期固定で合併症減少。
22. 開放骨折は抗菌剤カバーすれば 6 時間内手術と 24 時間内で感染に差はない。
23. 長管骨骨折手術のタイミングは時間枠を決めるより患者の状態で決める。
24. 骨再生の 4 つの柱を Giannoudis' diamond concept と言う。
25. 即ち骨芽細胞、成長因子、骨誘導の足場 (scaffold)、機械的補助の 4 つ。

26. 骨折治癒は、血腫と炎症時期、肉芽形成期、仮骨形成期、リモデリング期。
27. 骨折治癒促進には初期からのギプス、創外固定、内固定具による安定化必要。
28. 中杯葉幹細胞、骨膜細胞、骨芽細胞、BMP により骨誘導能を付加できる。
29. アデノビルスベクターに BMP を暗号化した DNA 運搬させ骨形成できる。
30. BMP を暗号化した DNA を入れた自家細胞移植で骨形成できた。

31. 実用化された骨再生法: PTH、BMP、GH、超音波、内固定器具
32. 実用が期待されるもの: vascular endothelial, growth factor、IL、Platelet derived growth factor, Insulin like growth factor, Transforming growth factor β 、Wnt proteins
33. トライアル中のもの: fibroblast-like growth factor
34. PTH 間欠投与はネズミで骨形成刺激するが骨折の骨癒合率に改善なし。
35. 大骨欠損では初期荷重より強固な骨固定が骨形成には望ましい。

36. 骨折治療に vibration のルーチンの使用は推奨できない。
37. 骨粗鬆症の肘、膝粉碎骨折には人工関節の方が機能的予後はよい。
38. 過去 10 年でネジ角度固定性の locking compression plate 使用が始まった。
39. LCP、経皮的プレート挿入と従来法とのランダム比較研究はない。
40. X 線学的骨折治癒は 4 面 (前後内外) の皮質骨中 3 つで架橋仮骨が有ること。

41. 骨折部の微動測定法は存在するが普及は困難。
42. 臨床的骨折治癒は荷重時疼痛なし、骨折部圧痛なし、荷重可能の 3 つ。
43. 骨折治癒判断スケールに RUST、FIX-IT などがあり X 線、疼痛を使用。
44. 脊椎、下肢外傷は機能、QOL に受傷後 10 年以上影響がでる。
45. 患者自身に報告させる患者中心アウトカム評価が必要。

46. 整形外傷後 ADL 評価に ICF、LOAD などがある。
47. 一般的 ADL 評価に SF-36、SF-12、WHODAS II などがある。