

令和元年6月3日現在

機関番号：32403

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20397

研究課題名(和文)災害現場におけるクラッシュ症候群の新規重症度判定法の樹立と初期治療戦略の開発

研究課題名(英文)A novel method to assess the severity and prognosis in crush syndrome by assessment of skin damage

研究代表者

村田 勇 (Murata, Isamu)

城西大学・薬学部・助手

研究者番号：80610667

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：混乱を極める災害現場で一般的に使用される既存のPrimary Surveyのショック評価が皮膚の状態(傷害性)と相関することを明らかにし、皮膚色等によって重症度を容易に判定することが可能となった。特に、皮膚水分蒸散量から重症度を詳細に判定することが可能であった。加えて、病態進行の因子は、筋肉の損傷に反応するものの血液の再開が大きな要因であった。病態進行因子であった血流の再開は、血管収縮作用を有するアイシングやアドレナリンが有効であると考えられた。特に、傷害患部へのアイシングの適用は、20分間の適用によって筋肉の傷害を減弱し種々症状の発症を良くするなどして生存性を高める効果を証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果は、混乱を極める災害現場で医療従事者が最大限の患者情報を得るために容易に得られる皮膚状態で重症度が評価可能となり、アイシングといった一般市民にでも対処可能な治療方法を考案したことは社会的な意義は高い。また、重症度判定に皮膚に着もして皮膚色などの変化を理論的に説明し、重症度の相関性を種々病態の検査値を網羅した点や、アイシングの有効性が筋肉ミトコンドリア機能の改善に伴う抗炎症作用を明らかにしたことは学術的意義が高い。

研究成果の概要(英文)： We have demonstrated that the severity of crush syndrome (CS) and the prognosis of CS can be predicted by assessing skin damage in rats. We suggest that these findings may be useful to assist medical professionals who are not experts in disaster situations to identify earthquake victims who are at high risk of severe CS by skin color of red, deep violet or white either.

Icing treatment following crush injury temporarily prolonged the viability by suppressing potassium elevation; however, this could not improve the overall outcomes dramatically because crush syndrome involves simultaneous and rapid worsening of multiple symptoms. Icing was suggested to be effective in suppressing the inflammatory reactions; therefore, the effectiveness of icing therapy can be enhanced by combining it with other infusion therapies.

研究分野：災害医療

キーワード：クラッシュ症候群 皮膚 診断法 アイシング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

災害、戦争、テロリズム、特に大規模な地震後に多く報告されるクラッシュ症候群は、瓦礫などの下敷きになったヒトたちが無事に救助されても、傷害筋肉からカリウムなどが放出されて心不全、ショック、腎不全および炎症疾患を呈する疾患である。これらの症状は、救出後の短い期間に20%以上が死亡することから“rescue death”として知られている。

災害現場は、すべてが制限されている中で迅速に診断する必要がある。よって患部に挫滅創や麻痺があればクラッシュ症候群を疑い、高度な治療が必要と判断して災害拠点病院ではなく広域医療搬送される。一般的な治療は、救出後に急変する容態の悪化を回避するために大量輸液と尿のアルカリ化によるカリウム排泄を促す腎代償療法が行われ、この治療の施行によって急性期の治療は著しく進歩した。しかし、搬送中の死亡や病院で高度な治療を受けても全身炎症反応症候群、急性呼吸窮迫症候群、多臓器不全症候群などで予後不良となる。

診断や重症度は、筋肉損傷マーカー上昇が特徴的で心不全、ショック、腎不全などの発症頻度の予測に用いられる²⁾が、現場で採血による判定できない。そのため遠方の病院に搬送されるまでに時間を要した場合、輸液を投与されていたとしても搬送中に死亡する可能性が大いに予想できる。我々は、現場で患者の状態を把握するための“Primary Survey”のショック評価に用いられる「皮膚の色調・冷感・湿潤」および、傷害を負った患肢は紅斑・暗紫色になったり正常な皮膚色であったりすることに注目した。以前に我々は、圧迫した部分の血流の再開が致死率上昇に關与すること報告した。一般的に、血流が再開した血管は、血管拡張によって血流が増大し皮膚表面が充血する。これによって皮膚は紅斑し皮膚水分蒸発量や皮膚温が変化する。我々が開発したモデルラットも同様に圧迫解除後の紅斑を確認している。さらに、このような皮膚の状態を観察する診断は、中医学ではすでに弁証の望診として一般的に行われている。近年、このような現象は、腸管傷害を起こしたラット皮膚が炎症やコラーゲン減少などによって皮膚傷害を示すと報告された。すなわち、クラッシュした患部の色調変化などは病態の重症度や状態を反映する指標として強く示唆された。

一方、搬送中は患部からカリウム放出を防ぐ観点で再圧迫が行われるが壊死の危険性を伴う。近年、致死的なカリウム上昇は患肢を加温によって悪化すると報告され、患部をアイシングすると筋肉細胞の崩壊が抑制できると報告された。すなわち、患部のアイシングによって血流抑制が病院搬送中の病態進行の抑制をサポートできると考えた。

2. 研究の目的

我々は“クラッシュ症候群の簡便な重症度判定や適切な処置・治療による救命率100%”の構想の中で「簡便な重症度判定の指標の構築」と「病院搬送までの適正な処置」を模索・究明することとし、クラッシュ症候群の重症度の違いによる皮膚症状と病態の関連性の解明やアイシング等の治療効果やそのメカニズムについて検討し初期治療戦略の開発を目的とした。

3. 研究の方法

クラッシュ症候群ラットは、圧迫用ラバーバンドを用いて重症および軽症の状態を再現する。それらラットの皮膚状態を継時的に測定し、既存の疾患の重症度判定に用いる指標との相関性を評価して、新規診断法として有効であるのか検討した。

4. 研究成果

皮膚診断方法について

病態進行と皮膚状態は、圧迫部分のTEWL値がCPK、 K^+ 、 HCO_3^- などの間に、軽症であると負の相関、重症であると正の相関を示し、特にCPK値との間に両群できわめて高い相関性($r > 0.8$)を明らかにした。このことは、既存の重症度判定に用いられている血液CPK値からの推測と一致していた。我々は、重症度を判定するために適した部位を見出すために、評価部位とは別に基準となる皮膚によって校正する手法を取り入れた。重症度評価は、判定する部位とは離れた部位、ヒトでは下肢の評価は、上腕の皮膚状態によって校正することで、正確な状態を把握できることを明らかにした。この手法によって校正されたTEWL値は、軽症であれば1以下、重症であれば1以上であり、受傷後24時間以内であれば評価可能であった。また、受傷後直後に判定する皮膚色は、軽症であれば赤みを帯びて脈拍を確認でき、重症であれば白みを帯びて脈拍が確認できた。つまり専用の機材や血液検査なくとも目視による重症度が可能であることを明らかにした(図1)。

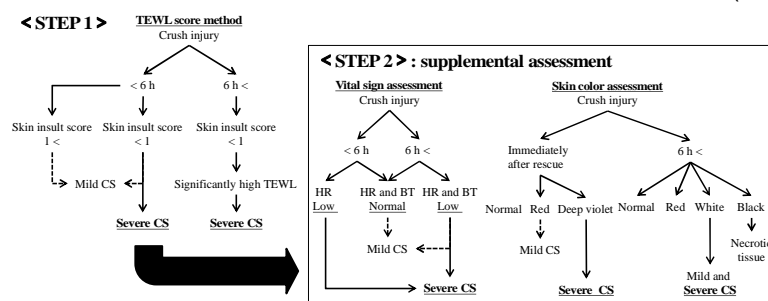


図1 Schematic summary diagram of assessing the severity of CS. STEP1: TEWLによる即時判定方法 STEP2: バイタルサインならびに皮膚色による重症度判定方法

アイシングおよびアドレナリンの有効性評価

未治療のラットは生存率および血圧、ミトコンドリア機能の低下、炎症性サイトカイン等の上昇が観察された。一方、アイシング処置は、適用範囲および時間が増加するにつれて、カリウム上昇の抑制効果が高まるものの、低体温症を引き起こすことで生存率が低下した。アイシング処置を圧迫部位のみに限定して 30 分間の処置した群は、低体温状態を引き起こさずに傷害部位の血流抑制によってカリウムの全身放出を抑制し、ミトコンドリア機能の維持や抗炎症作用を持続的に発揮することが明らかになった。しかしながら、アイシングの有効性は 30 分間の適用によって、長期的な炎症反応に対して有効であるものの、図 2 に示すように、急性期症状の原因となる K⁺抑制効果は 3 時間の効果で、それ以降は、血流の増加に伴う K⁺の全身移行によって生存性が低下する可能性を示唆した。以上のことから、CS に対するアイシング処置は、救命率だけでなく炎症反応への治療効果を高めることが可能であった。

アドレナリンの受傷後初期の投与は、未治療群に比べて生存率が投与 6 時間まで延長するものの、投与 24 時間後は改善できなかった。アドレナリンの適正な使用を検証するために傷害部位または非傷害部位への投与によって有効性の変化を比較した。傷害部位への投与は薬物の局所滞留性（局所作用）が増加するため有効性が高く、血管収縮作用に伴って血中 K⁺濃度が低下した。しかしながら、改善できなかった生存率の理由は、アドレナリン投与 3 時間以降に観察された心機能亢進が、傷害された筋肉細胞からの K⁺の全身循環を高めたことが由来した。故に、アドレナリンの受傷後初期の投与は一時的なショック状態や高 K⁺血症を回避することは可能であるが、時間経過と共に心機能亢進に伴う病態悪化を促す可能性が明らかとなった。つまり、アドレナリンを実際に使用する場合は、医療機関への搬送が可能で輸液が不足するなどの場合のみに限られると考えられた。

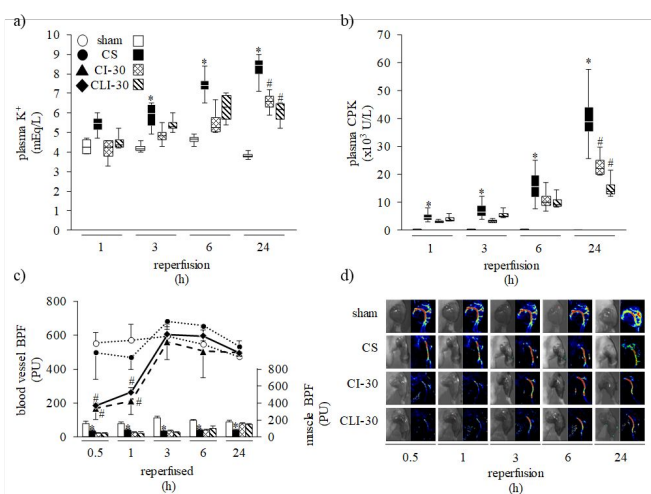


図 2 Icing treatment improves vital signs

a) The relationship between BT and lactate levels, b) the relationship between MBP and HR levels. The line graph compares BT and MBP, while the bar graph shows lactate and HR levels. Values are shown as mean \pm standard error of mean, * vs. sham group ($p < 0.05$); # vs. CS group ($p < 0.05$); † vs. CI-30 group ($p < 0.05$); and ‡ vs. CLI-30 group ($p < 0.05$).

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Murata I, Kawanishi R, Inoue S, Iwata M, Kobayashi J, Inoue Y, Kanamoto I. A novel method to assess the severity and prognosis in crush syndrome by assessment of skin damage in hairless rats. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018 Jul 27. doi: 10.1007/s00068-018-0987-7.

Murata I, Imanari M, Komiya M, Kobayashi J, Inoue Y and Kanamoto I. Icing treatment in rats with crush syndrome can improve survival through reduction of potassium concentration and mitochondrial function disorder effect. *Exp Ther Med*. 2019 (accepted).

〔学会発表〕(計 3 件)

川西遼太、岩崎徹、井上将、村田勇、小林順、井上裕、大井一弥、金本郁男. クラッシュ症候群モデルラットによる皮膚傷害性評価による病態の重症度判定. 日本薬学会 第 137 年会.

村田勇、今成舞優姫、小宮毬世、小林順、井上裕、金本郁男. クラッシュ傷害を受けた筋肉細胞はアイシング適用によってミトコンドリア機能改善に伴う抗炎症効果を発揮する. 日本薬学会 第 139 年会.

寺田志穂、村川祐実子、須貝亜未、村田勇、小林順、井上裕、金本郁男. クラッシュ症候群の救命救急を目的としたアドレナリン予防投与の効果. 日本薬学会 第 139 年会.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。