

厚生労働科学研究費補助金

医療技術評価総合研究事業

救命救急センターにおける避け得た外傷死の実態と

その要因調査のための研究

平成17年度 総括研究報告書

主任研究者 島崎 修次

平成18(2006)年3月

厚生労働科学研究費補助金  
医療技術評価総合研究事業

「救命救急センターにおける避け得た外傷死の実態と  
その要因調査のための研究」

平成17年度 総括研究報告書

主任研究者 島崎 修次（杏林大学医学部救急医学・教授）  
分担研究者 辺見 弘（独立行政病院機構災害医療センター・病院長）  
益子 邦洋（日本医科大学千葉北総病院救命救急センター・センター長）  
小関 一英（川口市立医療センター救命救急センター・センター長）  
横田 順一朗（市立堺病院・副院長）  
大友 康裕（東京医科歯科大学救命救急医学・教授）  
研究協力者 山口 芳裕（杏林大学医学部救急医学・教授）  
樽井 武彦（杏林大学医学部救急医学・助手）

# 目 次

## I. 総括研究報告

救命救急センターにおける避け得た外傷死の実態と

その要因調査のための研究 ..... 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 9

III. 研究成果の刊行物・別刷 ..... 10

平成 17 年度 厚生労働科学研究費補助金(医療技術評価総合研究事業)  
総括研究報告書

救命救急センターにおける避け得た外傷死の実態とその要因調査のための研究

主任研究者 島崎修次 杏林大学医学部救急医学教授

研究要旨 ; 平成 13 年度ならびに 14 年度厚生労働科学特別研究の結果, 全国の救命救急センターで診療した外傷死亡症例のうち, 適切な診療が行われていれば回避できた可能性の高い死亡が, 実に 4 割弱(2000 年; 38.6%, 2001 年; 38.1%)に昇るという結果であった。平成 15 年度において, それまでの 2 カ年にわたる調査結果のデータをさらに精査することにより, 避け得た外傷死亡症例の発生要因に関して, 一定の方向性を見いだすことができた。平成 16 年度においてはこの基礎データを基に, 我が国において適切な外傷診療を推進するために, 救命救急センターにおいて外傷診療を実施する上での以下のような要件(案)を策定した。1. 外傷初期診療に習熟した医師の存在, 2. 緊急検査体制, 3. 外科系医師緊急参集体制, 4. 緊急手術体制, 5. 重症外傷診療実績, 6. 診療の質向上プログラム, 7. 体系的な外傷教育プログラム実施成績。などである。本年度はこれらの結果を踏まえて, 特に外傷診療実績に対して, その避け得た死の発症率に与える影響を解析し, 避け得た死を減少させるという目的を達成するために具体的にどのくらいの外傷症例(特に重症例)を診療することが望ましいのか, そしてその治療成績の目標についても解析した。避け得た外傷死の発症率を 30%以下に減少させるためには, 理論的には年間の外傷患者数 700 人以上(全入院患者に占める外傷入院患者の割合 50%以上), うちISS $\geq$ 15 の重症例 200 例以上, 多発外傷 80 人以上が必要であり, 成績としては外傷死亡者(来院時心肺停止を除く)の平均 Ps $<$ 0.40 を達成する必要があることがわかった。これらの条件を満たすためには, 症例を一定の水準を持った施設に集めることなど, さらに検討すべき項目が明らかになった。今後, 本研究で策定した要件を満たしうる外傷診療施設を指定/整備することにより, 日本における避け得た外傷死亡症例の発生を劇的に減少させることが可能となるものと考えられる。

A. 研究目的

1 次から 3 次救急医療体制の確立により, わが国の外傷医療体制は既に対応整備が整っていると考えられていた。しかし, 平成 13 年度ならびに 14 年度厚生労働科学特別研究事業(「救命救急

センターにおける重症外傷患者への対応の充実に向けた研究」等)において, 全国救命救急センターにおける重症外傷の診療実態調査を行った結果, 外傷死亡症例のうち, 適切な診療が行われていれば回避できた可能性の高い死亡が, 実

に4割弱(2000年; 38.6%, 2001年; 38.1%)に昇るという結果であった。異なる調査対象年わたる2回の調査結果が驚くほど近似した値であったことから、この調査手法が高い信頼性を有していることが実証された。最重症外傷患者を診療することが制度上定められている救命救急センターにおける避け得た外傷死亡症例の数とその発生比率は、どうして一般市民から納得が得られる数字ではなく、外傷診療体制整備が急務の課題であると考えられる。本研究は、避け得た外傷死亡を減少させるために、現在のわが国の外傷治療の実態を調査し、実現可能で具体的な目標設定を提唱することを目的とした。

## B. 研究方法

平成15年度において、それまでの2カ年にわたる調査結果のデータをさらに精査することにより、避け得た外傷死亡の発生要因に関して、以下の3項目にまとめる分析結果を得た。

1. 各救命救急センターにおいて扱った重症外傷患者(ISS15以上)数と修正予測外死亡発生率は、負の有意な相関関係を示した。また症例数としては、年間150例以上の重症外傷患者数を扱った施設の修正予測外死亡発生率は、23.8%と著明に減少する。
2. 修正予測外死亡率の高い(50%以上)施設、同程度(40%以下)施設、同比率が低い(25%以下)の外傷死亡の死因を分析。50%以上の施設と

40%以下の施設の差は、頭部外傷に対する対応および外傷初期診療に起因するものであり、さらに25%以下の施設では、大量出血症例に対する対応に差があると分析。修正予測外死亡が多発する地域では、頭部外傷への対応の不備が問題であり、さらに修正予測外死亡を減少させるためには、大量出血に対して迅速(30分以内)な止血手術が開始/実施できるような体制整備が必要であることが判明した。

3. 年回の外傷死亡(除CPAOA)が、12例以下(月当たり1例以下)の救命救急センターが、全体の半数存在することが判明。この外傷症例数で、緊急性が極めて高い大量出血対応等の院内体制を24時間整備することは極めて困難であると考えられた。

平成16年度は、研究会会議に於いて、適切な外傷診療を実施するための要件(案)を以下の様に策定し、今後我が国において適切な外傷診療を推進するための体制整備に資することを目的として提案することとした。

適切な外傷診療を実施するための要件(案)

### ●通常救命救急センター

外傷初期診療に習熟した医師の存在

救急科専門医が、24時間初期診療に対応

JATECコース修了者が、24時間初期診療に対応

## 緊急検査体制

24 時間対応;ポータブル撮影、CT(頭部・  
体幹)

### ●外傷診療指定救命救急センター

#### 1. 外傷初期診療に習熟した医師の存在

救急科専門医2名以上が、24 時間初期診療に  
対応

JATEC コース修了者が、24 時間初期診療に  
対応

施設内に JATEC コースインストラクター

#### 2. 緊急検査体制

24 時間対応;ポータブル撮影、CT(頭部・  
体幹)

血管造影、MRI

#### 3. 外科系医師緊急参集体制

外科医(外傷手術に習熟) 施設内常駐

脳神経外科医 On call (30 分以内来院)

整形外科医 On call (1時間以内来院)

#### 4. 緊急手術体制

緊急手術対応手術室 常時スタンバイ

麻酔科医 施設内常駐

緊急手術対応看護師 施設内常駐

#### 5. 重症外傷診療実績

ISS 15 以上の重症外傷 年間 200 例以上

#### 6. 診療の質向上プログラム

外傷患者登録制度(Trauma registry)への参加・  
適切な入力体制

死亡症例・合併症例カンファレンスの定期開催

#### 7. 体系的な外傷教育プログラム実施実績

JPTEC コース主催(年間1回以上)

JATEC コース講師参加(年間延べ3名以上)

これらの結果を踏まえ、本年度は、特に外傷診療  
実績に対して検討を加えることとし、平成 13 年度  
の集計データを利用して、施設毎の外傷診療実  
績が避け得た死の発症率に与える影響を解析し  
た。つまり、避け得た死を減少させるという目的を  
達成するために具体的にどのくらいの外傷症例  
(特に重症例)を診療することが望ましいのか、そ  
して外傷治療成績の目標についても解析した。こ  
こで、避け得た外傷死の発症率の目標は 30%以  
下(現状は 38%程度)とした。同時に、その目標を  
現時点で達成している施設の割合を調べ、目標  
達成に向けた新しい体制作りへの検討も加えた。

## C. 研究結果

避け得た外傷死亡率(修正予測外死亡率)と施設  
毎の外傷診療実績との関係を図1(年間外傷患者  
数)、図2(対全入院患者・外傷入院患者比)、図3  
(年間重症外傷患者数: ISS $\geq$ 15)、図4(年間多発  
外傷患者数)に示す。いずれも有意な負の相関  
関係にあり、数多くの外傷症例(特に重症例)を診  
療する方が、また外傷症例の比率が高い方が、  
予測外死亡率が低いことがわかった。また、予測  
外死亡率を 30%以下に減少させるためには、理

論的には年間の外傷患者数 700 人以上(全入院患者に占める外傷入院患者の割合 50%以上)、うちISS $\geq$ 15の重症例200例以上、多発外傷80人以上が必要であることが理論上、示唆された。外傷死亡症例の平均予測生存確率(Ps)に関しての検討では、Ps が高いほど、予測外死亡率が高いことが証明され、予測外死亡率を 30%以下に減少させるためには、外傷死亡者の平均 Ps $<$ 0.40 を達成する必要があることがわかった(図5)。

#### D. 考察

平成13年と14年の調査で初めて明らかとなった、日本全国の救命救急センターでの避け得た外傷死亡症例の発生比率(38%前後)は、どうも一般市民から納得が得られる数字ではない。

本研究の目的は、最重症外傷患者を診療することが制度上定められている救命救急センターにおいて、適切な外傷診療が行われ、結果として避け得た外傷死亡を減少させるための診療体制を整備する方策を示すことにある。平成15年度におけるデータ解析から、避け得た外傷死亡症例の発生要因に関して、一定の方向性(扱い症例数の問題、診療成績別の院内体制整備の方向性等)見いだすことができた。平成16年度は、研究班会議に於いて、我が国の救命救急センターにおいて適切な外傷診療を実施するための要件(案)を策定した。

本年度は、外傷診療実績が予測外死亡率に与

える影響を検討し、やはり一定以上の診療実績を有する施設の方が、予測外死亡率が少ないことが確認された。同時に、理論上の外傷診療実績目標が計算された。それぞれの努力目標については相乗効果もあるので、必ずしも全ての項目について目標を達成する必要はないと考えられるが、さらなる成績向上のためには、到達目標を満たす施設を整備していく必要がある。その実現のためには、症例を一定の水準を持った施設に集める、いわゆる外傷センターの設置など、さらに検討すべきであると考えられる。また近年の社会的背景として、新型(小型)救命救急センターの増設に伴い、外傷症例の分散化が起こる可能性もあり、今回の研究結果を踏まえて、救命センターの制度そのものについても再検討される必要があると思われる。

#### E. 結論

今後、本研究で策定した要件を満たしうる外傷診療施設を指定/整備することにより、日本における避け得た外傷死亡症例の発生を劇的に減少させることが可能となるものと考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

## 2. 学会発表

- 1) 樽井武彦、松田剛明、山口芳裕、島崎修次：  
外傷初期治療教育における救命救急センターの役割—現状分析と今後の改善に向けた提言—。第106回日本外科学会定期学術集会，東京，平成18年3月30日。
- 2) 大友康裕：米国の外傷医療：質の向上プログラムについて —米国外傷センターに求められているものとは—。第11回多摩クリティカルケアカンファレンス，東京，平成18年2月17日。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



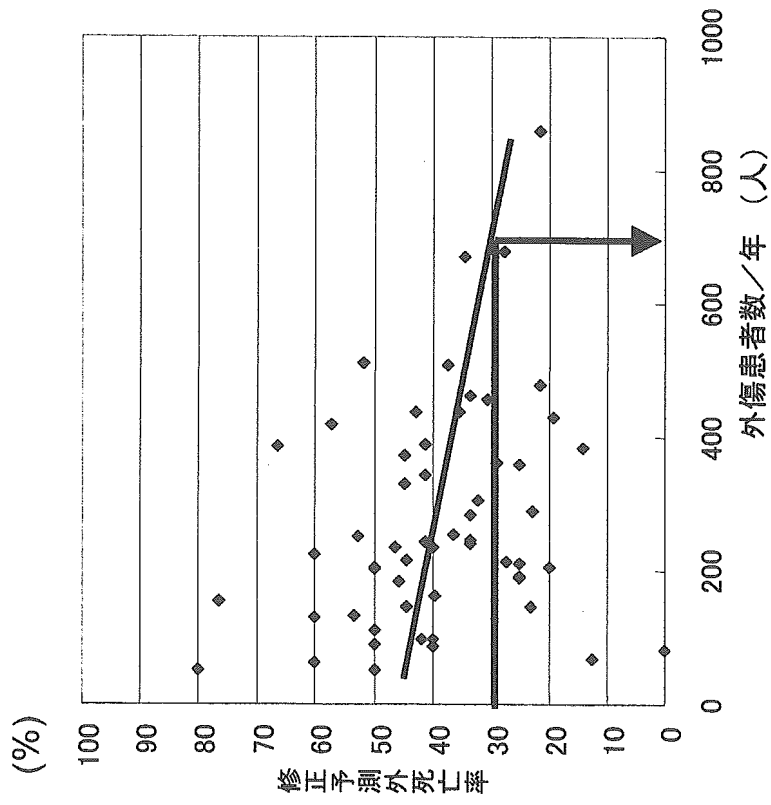


図1. 外傷患者数と修正予測外死亡率の  
関係

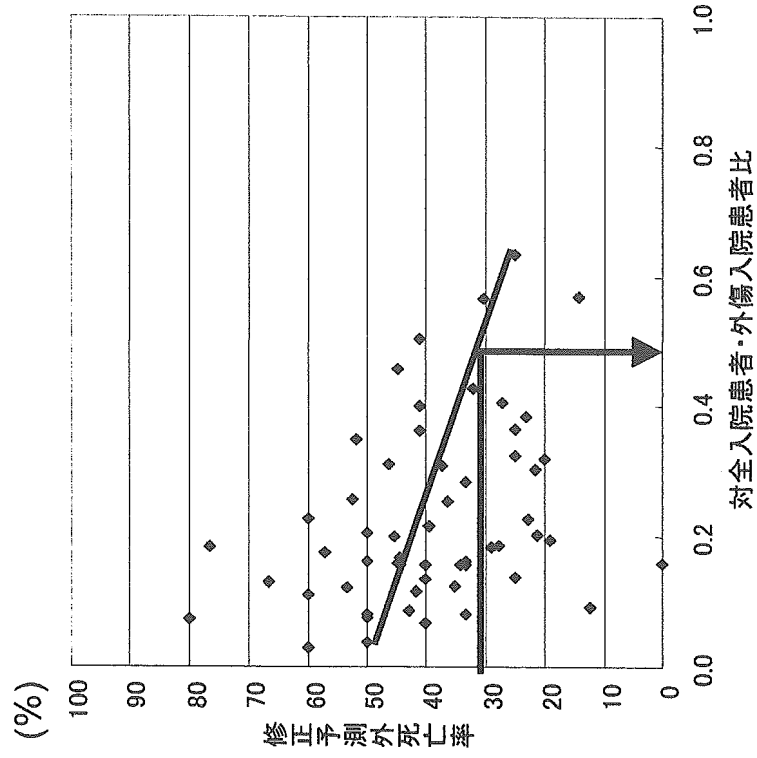


図2. 対全入院患者・外傷患者数比と修正  
予測外死亡率の関係

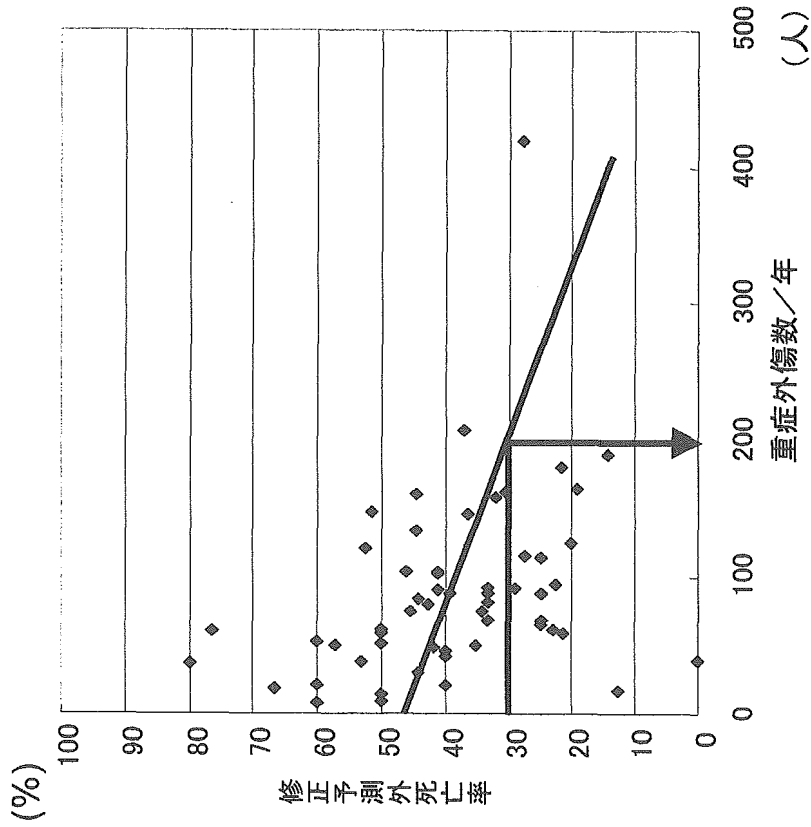


図3. 重症外傷患者数(ISS $\geq$ 15)と修正予測外死亡率の関係

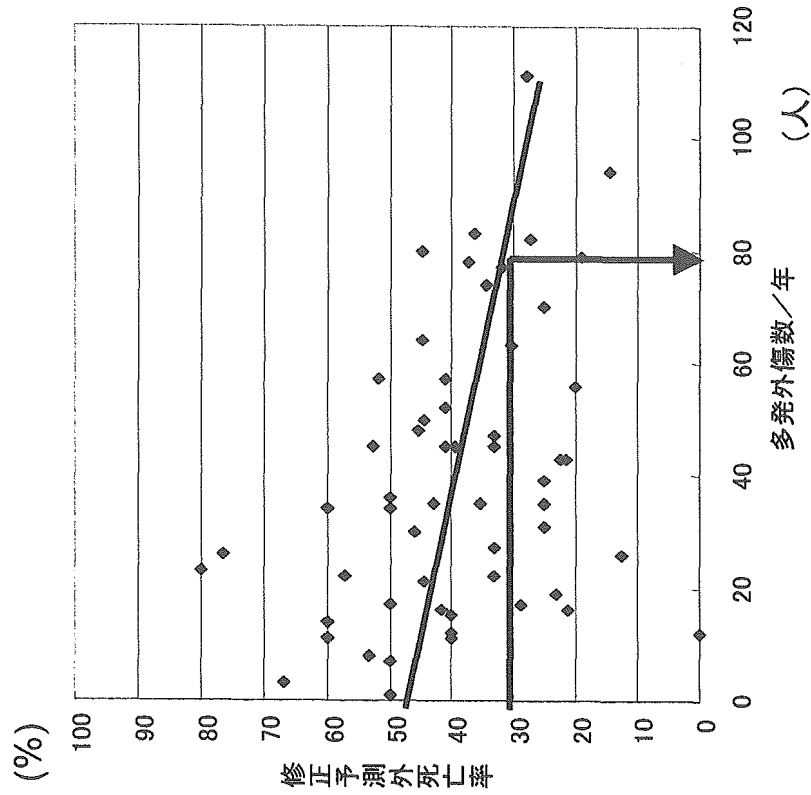


図4. 多発外傷患者数と修正予測外死亡率の関係

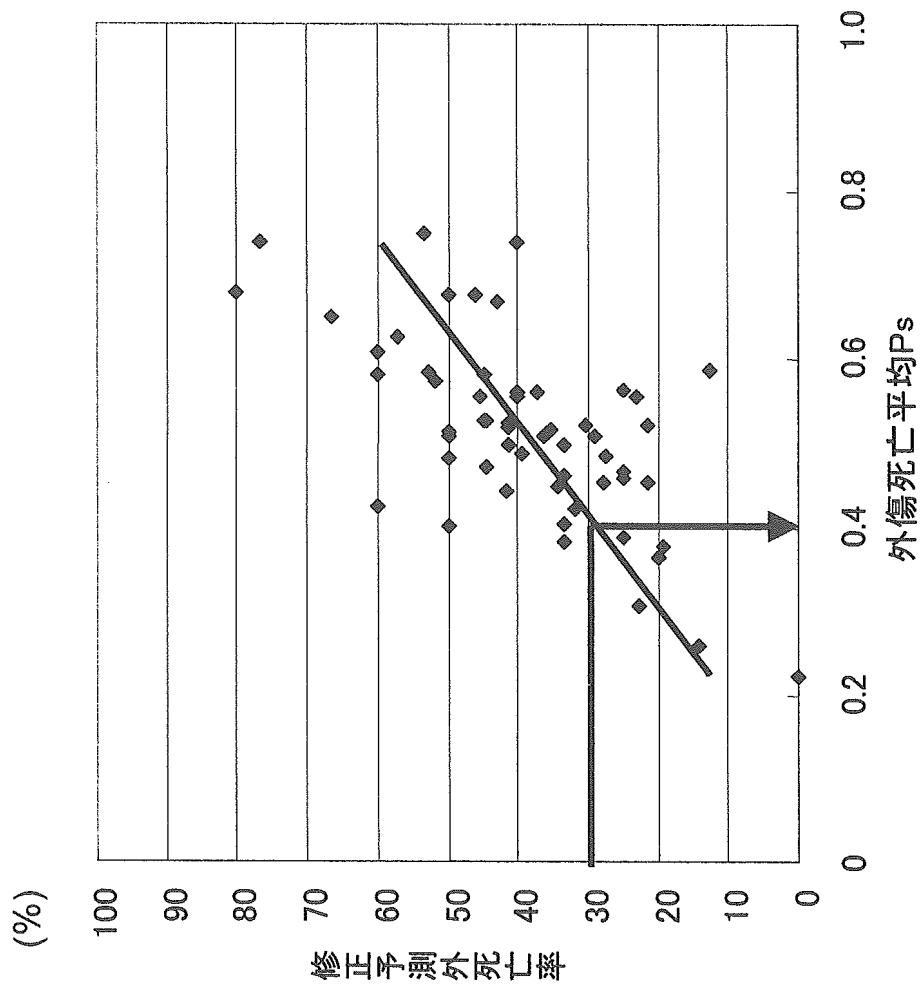


図5. 外傷死亡平均Psと修正予測外死亡率の関係

## 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

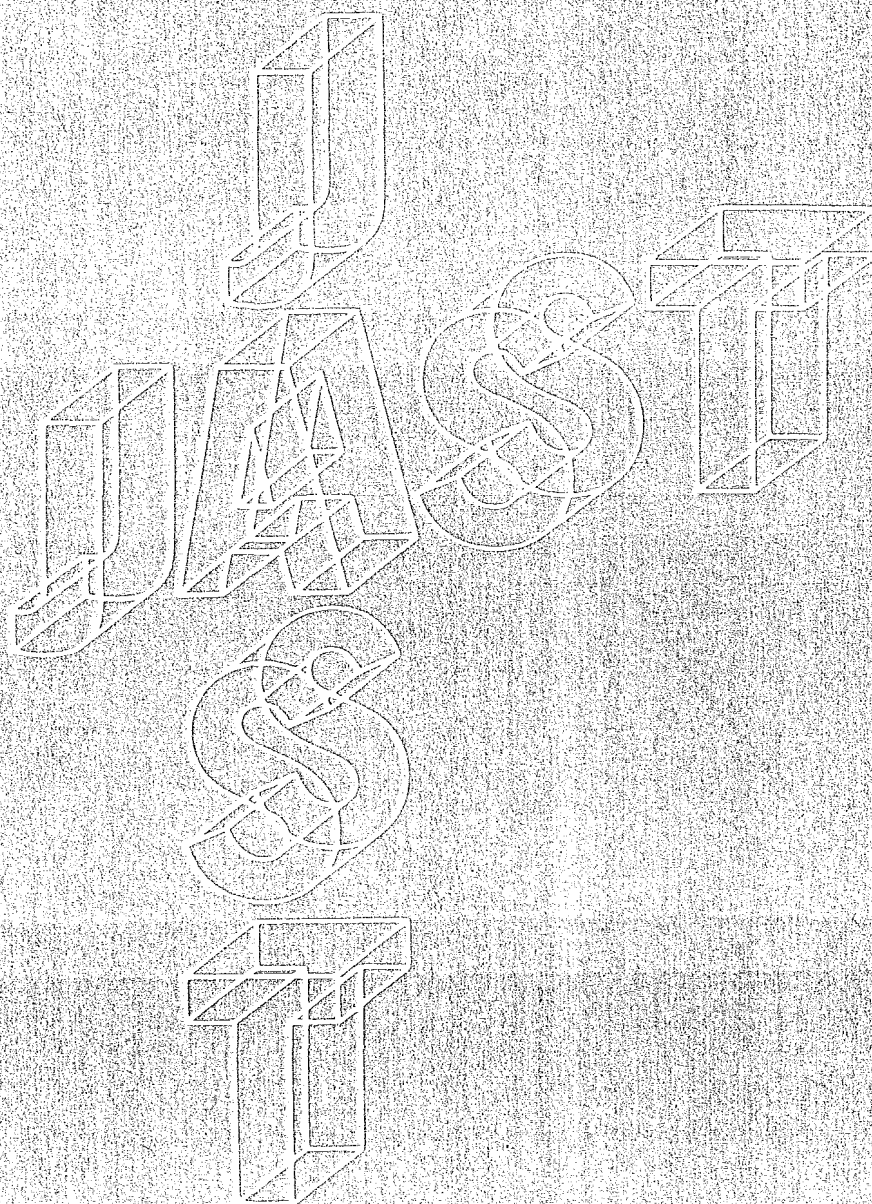
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
島崎 修次	危機にある外傷医学	日本外傷学会雑誌	20(1)		2006
横田 順一郎	Crush Syndrome in Disaster	Japan Medical Association Journal	48(7)	341-351	2005
横田 順一郎	JATEC (Japan Advanced Trauma Evaluation Care)™	臨床スポーツ医学	22(12)	1509-1516	2005
横田 順一郎	外傷初期診療の標準：JATEC™について	治療	87(3)	1037-1039	2005

第20卷 第1号 (通卷第70号) 2006年1月20日発行 (年4回発行) 平成4年9月8日学術刊行物認可 (第59回指定)

# 日本外傷学会雑誌

Journal of the Japanese Association for the Surgery of Trauma

2006 vol.20 no.1 [20巻1号 通巻第70号]

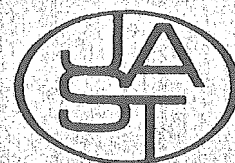


日本外傷学会

The Japanese Association for The Surgery of Trauma

J. Jpn. Assoc. Surg. Trauma 文献略称 日外傷会誌

ISSN 1340-6264



# 巻頭言

## —危機にある外傷医学—

先日、教室の抄読会で、症例数の多寡が外傷の治療成績と相関するかについての論文 (Ann Surg 2005; 242: 512-519) を読んだ。米国の National Trauma Data Bank に登録している248の医療施設の中から、45のレベルⅠ外傷センターと39のレベルⅡ外傷センターを抽出し、それぞれについてISSが15をこえる症例数が年間240例以上の施設とそれ以下の施設との間で、死亡率に差があるかを検討したものである。結論は、レベルⅠ、レベルⅡともに症例数の多寡は死亡率に有意差をもたらさないというものであった。若い医局員は一様に意外な表情を浮かべていた。これは当然といえば当然で、本邦におけるPTD (Preventable Trauma Death) は40%と、米国の5倍以上高いが、扱う症例数が少ない救命救急センターほどその成績が悪いと結論づけられているからである。しかし考えてみると、一体本邦でいくつの救命救急センターがISSが15をこえる症例を240以上も受け入れているのか? そもそも本論文ではレベルⅠにしるⅡにしる受け入れ症例数は本邦では考えられない高い値でのカットライン数値であり、基本的に全く異なるのである。

米国では、交通事故による死者が42,000人に上り、とくに減少傾向にあるわけではない。その米国においてさえ、外傷外科手術数の減少が、医療現場に深刻な状況を引き起こしている。Fakhryらの調査によれば、全米82の外傷センターで勤務するレジデントが、研修期間中に経験する手術数は、外傷センターに入院する外傷患者100名に対して開腹手術5例、診断的腹腔内洗浄2例で、脾臓、肝臓、膵臓の手術は、入院患者1,000名に対してそれぞれ3例、3例、1例という状況である。米国の外傷センターにおいてさえ、手術を含む外傷の外科的処置が非常に少ないという著者らの認識である。外科的処置を必要としない代替治療ができる患者は外科系医師にとっては、魅力に乏しく、外傷医療はしだいに魅力を失い、その専門教育のためのフェローシップへ進むものが年々減少し、深刻な後継者不足を招いている。

米国にせよ、わが国にせよ、これまで外傷医療の中核をなしてきた外科医は、主に胸部・腹部外傷や血管損傷を中心に診療し、手術を主な治療手段としてきた。銃創や刺創が多発した時代や、交通戦争と呼ばれた時代には、その社会的需要も大きく、「外傷外科の黄金期」を謳歌した。しかし、CTや超音波診断など画像診断の進歩や、IVRの普及により以前なら試験開腹・開胸手術を必要とした症例が、洗練された形で保存的あるいは低侵襲の非観血的治療が行われるようになった。さらに鋭的外傷と比べ鈍的外傷の割合の増加が、外傷外科医のニーズを下げることに拍車をかけた。ACS (Acute care surgeon) の概念はこのような現状認識の中から生まれた窮余の策とも言える。

わが国においては、交通事故死者数が49年ぶりに7,000人を下回った。事故発生件数、負傷者数ともに減少傾向で、特に道路交通法改正による厳罰化 (特に飲酒運転) 以降その傾向は顕著である。日本の外傷医学が抱える危機感は、米国の比ではないはずである。外傷医療の質を維持するためには、トラウマバイパスなど、定められた救命救急センターに症例を集中する方策や、外傷に関する総合的な診療・研究センターの設置、さらにJATECコースを中心としたさまざまな off-the-job training の開発など、抜本的な対策を急がねばならない。

杏林大学救急医学  
島崎 修次

# Crush Syndrome in Disaster

JMAJ 48(7): 341-352, 2005

Junichiro Yokota

Reprinted from JMAJ (Japan Medical Association Journal) Vol. 48, No. 7, July, 2005

# Crush Syndrome in Disaster

JMAJ 48(7): 341–352, 2005

Junichiro Yokota\*<sup>1</sup>

## Abstract

Crush syndrome is a condition observed in patients who have been buried under collapsed buildings or rubble. It is characterized by rhabdomyolysis developing shortly after rescue and subsequent hyperkalemia, shock, acute renal failure, and other systemic symptoms. The development of acute renal failure can be avoided if fluid therapy is initiated early and diuresis can be induced. In severe cases, intensive care including hemodialysis, prevention of compartment syndrome, and infection control is effective in reducing the mortality. However, actual treatment involves considerable difficulties because we must deal with a large number of patients at the time of a disaster. Even in such demanding situations, we should be able to save the lives of as many patients as possible by predicting the development of crush syndrome, initiating fluid therapy as part of confined space medicine, practicing appropriate triage, and transporting patients to high-level medical institutions.

**Key words** Traumatic rhabdomyolysis, Ischemia reperfusion syndrome, Acute renal failure, Fluid therapy, Hemodialysis, Compartment syndrome

## Introduction

The Hanshin-Awaji Earthquake (also called the Kobe Earthquake) in 1995 caused a great many cases of crush syndrome, which we rarely encounter in daily clinical practice.<sup>1</sup> Patients who had been rescued in apparently good condition suddenly died or gradually developed severe systemic symptoms, to the astonishment of many healthcare workers. In fact, most physicians in Japan at that time lacked sufficient understanding of this syndrome, as well as of its pathophysiology and treatment options. After this experience, they have become aware of this syndrome through seminars on disaster medicine, academic meetings, and publications. Management of injuries leading to this syndrome is not always difficult, provided that adequate care is initiated early. Rather, factors arising between rescue and transportation and initial treatment determine the outcome. The problem is that numerous cases of this syndrome occur at the time of disaster

such as earthquakes when prompt treatment is often difficult. Therefore, we need to have not only a full understanding of the pathophysiology and treatment of this condition, but also to be prepared to treat numerous patients at the time of a massive disaster.

## Definition of Crush Syndrome

Crush syndrome (CS) is a condition in which rhabdomyolysis develops rapidly after the skeletal muscles are released from prolonged pressure, resulting in shock, acute renal failure, and other systemic symptoms. CS develops when the limbs are subjected to prolonged pressure or tightly restrained and the patient is rescued alive. This syndrome is sometimes referred to as “traumatic rhabdomyolysis” in English language papers. In Japanese translation, the old term, “zamsu” syndrome for CS has been replaced by the new term, “atsuzo” syndrome, because the former implies association with highly destructive crush injury, which is not consistent with the clinical

\*1 Sakai Municipal Hospital, Osaka

Correspondence to: Junichiro Yokota MD, PhD, Sakai Municipal Hospital, 1-1-1 Minamiyasui-cho, Sakai-city, Osaka 590-0064, Japan.  
Tel: 81-72-221-1700, Fax: 81-72-225-3404, E-mail: yokota-j@city.sakai.osaka.jp



appearance of injury leading to crush syndrome. While "crush injury" refers to wounds caused by or showing signs of crushing of the human body, this does not necessarily describe the clinical appearance of injury leading to crush syndrome.

### Historical Overview and Epidemiology

The earliest description of CS is considered to have appeared in the German language literature in 1910, which reported "rhabdomyolysis with the triple symptoms of myalgia, loss of muscle power, and dark brown urine" observed following the Sicily Earthquake in 1909.<sup>2,3</sup> German medical books contain descriptions of similar symptoms observed in World War I soldiers who were buried under debris or confined in bomb shelters and then rescued. Bywaters in the U.K. first used the English term "crush syndrome" in his 1941 paper that delineated the pathogenesis of CS and established guidelines for the management of casualties.<sup>4</sup> He observed many civilian victims of the London Blitz, who were rescued from collapsed houses but presented remarkable swelling of wounded limbs and died from acute renal failure. He treated nearly 200 patients with CS before the end of the war.<sup>5</sup> Analyzing clinical cases and studies on myonecrosis and acute renal failure, he established a largely complete clinical picture of this syndrome after the war.<sup>6-8</sup>

Clinical cases of CS related to the Vietnam War<sup>9</sup> and coalmine accidents<sup>10</sup> appeared in the literature in the latter half of the 1960s. Later reports related to earthquakes,<sup>11,12</sup> local conflicts,<sup>13,14</sup> mine accidents,<sup>15</sup> railway accidents,<sup>16</sup> collapse of old houses<sup>17</sup> occasionally appeared following disasters.<sup>18</sup> When the earthquake in Armenia in 1989 caused about 300 cases of CS, case reports and results of animal experiments were published,<sup>19,20</sup> but we do not have access to the details, because the reports were mostly written in Russian. After the Hanshin-Awaji Earthquake in Japan, there have been increasing numbers of English language papers dealing with casualties in the Marmara Earthquake<sup>21</sup> and the Bingol Earthquake<sup>22</sup> in Turkey, the Chi-Chi Earthquake in Taiwan,<sup>23</sup> etc. (Fig. 1).

Although a majority of reported CS cases are associated with disasters involving large numbers of victims, CS may also be seen in daily practice in various situations, such as

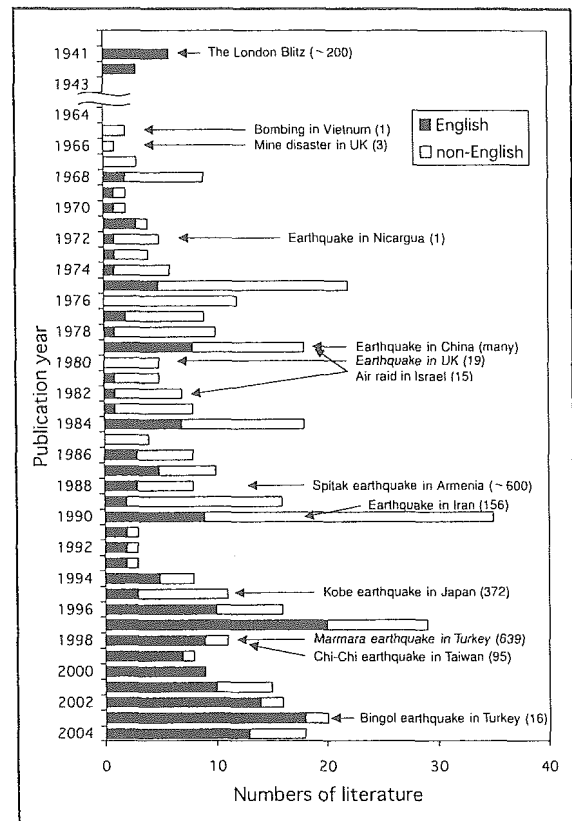


Fig. 1 Annual publication in the literature on "crush syndrome"

Articles on crush syndrome were searched with PubMed and cited reference. Remarkable disasters in relation to crush syndrome are listed chronologically.

torture involving hitting with blunt instruments,<sup>24</sup> comatose patients,<sup>25</sup> patients receiving surgery in tight body positions,<sup>26</sup> difficult rescue cases in traffic accidents,<sup>27</sup> complications with the use of MAST suits,<sup>28</sup> injury from using immobilizing bandaging,<sup>29</sup> and injury due to automatically cycled blood pressure cuff.<sup>30</sup> The occurrence of CS is not clear, because it frequently occurs in disasters where accurate medical statistics are difficult to obtain. CS is reported to have occurred in 7.6% of all traumatic cases in the Spitak Earthquake,<sup>31</sup> 13.7% of all traumatic hospitalized patients in the Kobe Earthquake,<sup>32</sup> and 1.4% of all hospitalized patients in the Marmara Earthquake.<sup>21</sup> The development of CS is considered to vary depending on the structure of the building, injury conditions, and rescue situation. A study on the Kobe Earthquake showed a significant positive correlation between

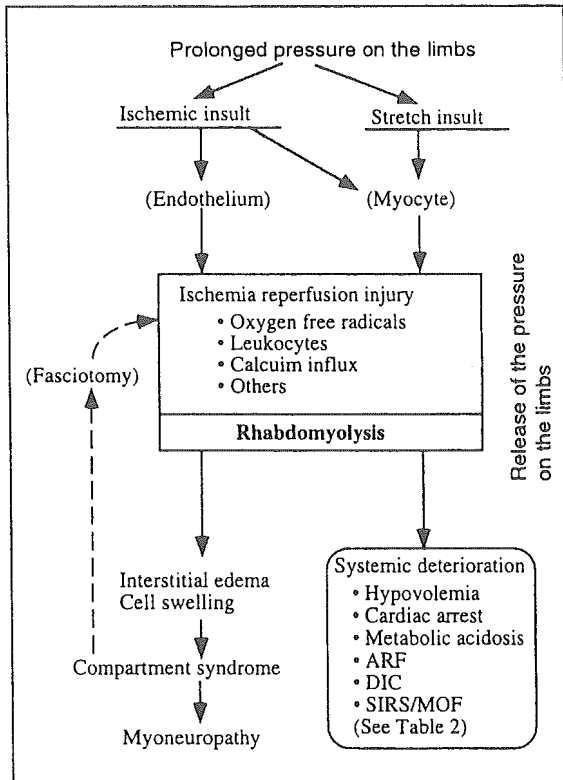


Fig. 2 Pathophysiology of the crush syndrome

the number of collapsed houses and the number of CS patients.<sup>1</sup>

## Pathology

Locally, CS presents signs of compartment syndrome and anesthikinesia.<sup>33</sup> Systemically, the central pathological feature is acute renal failure<sup>34</sup> arising from rhabdomyolysis<sup>35</sup> (Fig. 2). This clinical picture resembles the systemic symptoms observed following the reperfusion of an ischemic limb.

### Damage to skeletal muscles from compression

In discussing the pathophysiology of CS, it is important to consider what triggers the breakdown of the skeletal muscles. There are different theories based on similarities with other diseases; one considers that partial ischemia may be the cause, and another postulates injury to the cell membranes of the skeletal muscles due to physical force.<sup>36</sup>

#### a) Compression injury to the skeletal muscles:

##### Stretch myopathy

Stretching of the cell membranes may initiate injury to the skeletal muscles. When the cell membranes are stretched, Ca channels are opened. The cell tries to maintain the potential difference by temporarily allowing the outflow of K, which maintains the cell volume. On the other hand, the inflowing Ca is buffered by adsorption to the organelles and the pumping function of the cell membranes. This process consumes ATP not only by the activation of Ca-ATPase but also by the reuptake of K that has been lost as a result of Na influx due to Ca/Na exchange. The increase in intracellular Ca level causes the activation of protease, phospholipase, and a wide variety of other enzymes, and furthermore, the deposition of Ca to mitochondria weakens their activity.<sup>37</sup> The cascade of these events causes shortage of energy in the cell and attenuation of the Na gradient, resulting in the development of cellular edema.

#### b) Ischemic injury to skeletal muscles

The parts of the limbs located peripheral to the sites of pressure naturally become ischemic. Skeletal muscles in complete ischemia develop edema and lysosome degranulation within about 30 min, and undergo irreversible morphological changes leading to necrosis within 4 to 6 hours at normal temperature.<sup>38</sup> Although such necrosis may be partially present in limbs receiving external crushing force, most parts of the limbs remain in a condition of incomplete ischemia because of the presence of collateral circulation or weakness of compression. While intracellular energy flow may be barely maintained by anaerobic metabolism, the Na permeability of the cell membranes is increased and Na-K-AT-Pase is activated to enhance the pumping out of Na, resulting in accelerated ATP consumption. Gradually, Ca flows into the cell with the development of cellular edema due to ATP shortage. Such damage to the cell membranes tends to occur more readily in incomplete ischemia than in complete ischemia.<sup>39</sup> In summary, the progression of membrane damage is promoted by the temporal contiguity or concurrence of ischemia and reperfusion taking place in the compressed parts of the muscles and their vicinity due to the presence of collateral circulation, accompanied by the mechanism of reperfusion injury discussed below.<sup>40</sup>

c) Propagation of intracompartment pressure  
Skeletal muscles are covered with fasciae and bones to form muscle compartments. Because of this peculiar anatomy of skeletal muscles, even localized compression or unnatural posture may cause a substantial increase in intracompartmental pressure (ICP) leading to widespread muscle injury.<sup>41</sup> When edema develops in myocytes for the above-mentioned reasons, elevation in ICP may result and all skeletal muscles in the same compartment are affected. If ICP is elevated to 30–50 mmHg or higher, this factor alone causes skeletal muscle ischemia within 4 to 8 hours, resulting in the so-called compartment syndrome.<sup>42</sup> In compartment syndrome due to ordinary trauma, muscle damage is caused by factors outside the muscle, such as bone fracture, hematoma, and circulation impairment. In contrast, muscle damage in CS is caused by edema in the muscle itself.<sup>43</sup>

#### Local changes after release of pressure (rescue)

Following the release of pressure, the myocytes damaged from being stretched and by ischemia rapidly develop edema and gradually necrotize. This process involves reperfusion injury at the level of microcirculation and compartment syndrome specific to skeletal muscles.

##### a) Ischemia reperfusion injury

The rapid reestablishment of blood circulation following release of pressure may impair microcirculation and cause tissue injury. This condition, called ischemia reperfusion injury, expands ischemic damage through interaction between the leukocytes and endothelial cells. Many researchers have pointed out the involvement of reactive oxygen species in this condition.<sup>44</sup> Reactive oxygen species impair skeletal muscles and vascular endothelial cells through peroxidation of the cell membranes and the membranes of organelles.<sup>45</sup> Leukocytes adhere to the damaged endothelial cells and impair microcirculation, aggravating the hypoxic condition of myocytes. There is evidence suggesting that reactive oxygen species may damage myocyte cell membranes even before the shortage of intracellular energy occurs.<sup>46</sup>

##### b) Involvement of compartment syndrome

Reperfusion increases the volume of the parts affected by pressure and ischemia. In addition, edema of the skeletal muscles resulting from

ischemia reperfusion is further enhanced. Cellular edema and the increase in vascular permeability causes the rapid rise in ICP, and compartment syndrome develops in the parts that have not shown overt signs of injury.

#### Systemic changes after release of pressure (rescue)

##### a) Fluid shift and hyperkalemia

As water and various substances flow into and out of the damaged myocytes (Table 1),<sup>47</sup> blood flow in the vicinity promotes the rapid development of systemic symptoms. We need to pay particular attention to the nonfunctional extracellular fluid and K outflow occurring relatively early following reperfusion, because hypovolemic shock and hyperkalemia are major causes of early death. Analysis of fatal CS cases following the Kobe Earthquake showed that 70% of the 27 fatalities from circulatory failure took place within 3 days. While there were 11 fatalities from hyperkalemia, 8 of them occurred within 3 days.<sup>1</sup> It has also been demonstrated that severe cases with a peak CK value of 75,000 U/L or more show abnormal values (Hct 52%, BE -10.2 mEq/L, and K 6.4 mEq/L) at the time of initial examination.<sup>48</sup> There is a case report providing detailed description of cardiac arrest due to hyperkalemia.<sup>17</sup> Experiments suggest the factors causing circulatory failure include not only dehydration and hyperkalemia but also loss of cardiac function. In addition, sympathetic hypertonia and sudden electrolyte abnormalities cause functional and organic changes in the myocardium.<sup>49</sup>

##### b) Development of acute renal failure

Multiple factors including a drop in renal blood flow and renal tubular ischemia due to dehydration,<sup>7</sup> myoglobin,<sup>50</sup> acidosis,<sup>51</sup> tension of the renal nerves,<sup>8</sup> azotemia and hyperphosphatemia<sup>47</sup> contribute to the development of acute renal failure. While myoglobinuria is certainly a central factor, few consider that it is the sole cause. When human myoglobin is injected into rabbits, renal failure may not be induced without the presence of dehydration and acidosis.<sup>51</sup> This fact provides the basis for advocating the importance of body fluid control and alkali treatment. In addition to tubular obstruction and tubular toxicity caused by myoglobin, iron ions derived from myoglobin are considered to promote the generation of reactive oxygen species and inhibit

Table 1 Flow of solutes and water across skeletal-muscle-cell membrane in rhabdomyolysis

	Consequence
<b>Influx from extracellular compartment into muscle cells</b>	
Water, sodium chloride, and calcium	Hypovolemia and hypodynamic shock, prerenal and later acute renal failure; hypocalcemia, aggravated hyperkalemic cardiotoxicity; increased cytosolic calcium; activation of cytotoxic proteases
<b>Efflux from damaged muscle cell</b>	
Potassium	Hyperkalemia and cardiotoxicity aggravated by hypocalcemia and hypotension
Purines from disintegrating cell nuclei	Hyperuricemia, nephrotoxicity
Phosphate	Hyperphosphatemia, aggravation of hypocalcemia, and metastatic calcification, including the kidney
Lactic and other organic acids	Metabolic acidosis and aciduria
Myoglobin	Nephrotoxicity, particularly with coexisting oliguria, aciduria, and hyperuricosuria
Thromboplastin	Disseminated intravascular coagulation
Creatine kinase	Extreme elevation of serum creatine kinase level
Creatinine	Increased serum creatinine-urea ratio

(From Better OS<sup>47</sup>)

the action of vasodilator factors.<sup>52</sup>

#### c) Changes in serum calcium and phosphorus

The phosphorus flowing out of the cells tends to combine with calcium and be deposited in the body as a result of lowered renal function, and this sometimes appears as calcification in X-ray observation.<sup>53</sup> This deposition is reported to appear more clearly on CT images of affected limbs.<sup>54</sup> Combined with the influx of Ca into the damaged cells, Ca deposition causes remarkable hypocalcemia during the oliguric phase. In contrast, hypercalcemia develops when the patient enters the diuretic phase.

#### d) SIRS or sepsis

This syndrome causes gradual strengthening of systemic inflammatory response in addition to body fluid movement and renal failure. Leukocytosis, CRP increase, and fever are observed when no infection foci are expected to occur, and the patient often presents the remote organ failure such as DIC, respiratory failure, or liver impairment. While the most significant cause of death during the initial 2 weeks is acute renal failure, later deaths are caused chiefly by multiple organ failure.<sup>48</sup> Considering the recent concept of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), it is possible that the condition involves various mediators derived from leukocyte activation.

However, one study reported the lack of significant differences in TNF-alpha and IL-1 beta compared with healthy persons, and there is no evidence supporting this possibility.<sup>55</sup> Studies in the former USSR include a paper stating that early hypercatecholaminemia is involved in shock, organ failure, and depression of immunity.<sup>56</sup> Extreme tension of the sympathetic nerves due to pain and mental stress has already developed when the body is being compressed. Catecholamine suppresses tissue perfusion, promoting tissue damage and depressing the monocytic phagocyte system and immune system. The author of the above paper discusses decompression after rescue leading to hypercatecholaminemia, fluid shift, and intoxication with myolysis and pathogenic microflora products, resulting in shock, organ impairment, infection, DIC, etc. On the other hand, it has been pointed out that fasciotomy for compartment syndrome tends to be a cause of infection and sepsis.<sup>57</sup>

## Disaster Medicine to Cope with Crush Syndrome

### Rescue and on-the-spot treatment

It is important to expect that a patient buried under debris or a collapsed house to develop CS