

糖、電解質、ウイルス抗体価、細菌・真菌の染色・培養) (表4-10) では、圧上昇、細胞増加、たんぱく上昇に注意する。髄液糖は血糖に影響され、血糖値の1/3以下では異常低値と判定される。糖はウイルス性脳髄膜炎では正常だが、細菌、結核菌、クリプトコッカスでは減少する。核酸同定検査法の一つであるポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction ; PCR) 法による病原体のDNA同定も可能である。MRI/CT画像では、脳浮腫^{のうふしゅ}、出血、水頭症などの病変を診断する。意識障害、てんかんには脳波が有用である。

- 治療 適切な抗菌薬や抗ウイルス薬を投与する。対症療法として適宜、解熱薬、補液、抗浮腫薬 (グリセオール)、酸素吸入、抗痙攣薬を使用する。
- 予後 通常は良好であるが、免疫力^{めんえきりょく}の低下、治療開始の遅れ、全身状態不良^{しやうとく}、重篤な合併症 (敗血症、心機能障害、肺炎など) のあるときは不良な場合がある。



髄膜炎、髄膜脳炎を主体とする感染症

1. 急性化膿性髄膜炎

- 主な起因菌 化膿性髄膜炎^{かのうせい}は細菌による髄膜炎^{ずいまくえん}を指す。主な起因菌は、肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌、レンサ球菌である。年代別では、生後3か月未満では大腸菌、D群レンサ球菌、リステリア菌、3か月以降の小児ではインフルエンザ菌、肺炎球菌、成人では肺炎球菌、髄膜炎菌、高齢者ではグラム陰性桿菌が多い。
- 感染経路 菌血症 (肺炎、心内膜炎)、髄膜傍感染症 (中耳炎、乳突起炎^{かんきん}、副鼻腔炎^{かくびくうえん})、外傷感染巣から波及する。
- 症状 前駆症状 (全身倦怠感、頭痛、過敏ないし刺激性) を認めることもあるが、多くは突然、頭痛^{おかんせんりつ}、悪寒戦慄、高熱、悪心・嘔吐で始まる。髄膜刺激症状は重要である。
髄膜炎菌による髄膜炎は脳底部に病変が強く、脳神経症状を起こしやすい。
ウォーターハウス-フリーデリックセン (Waterhouse-Friderichsen) 症候群*を合併することがある。
ブドウ球菌はまれだが、重篤になりやすい。顔面の癩^{せつ}などの感染巣から侵入するが、海綿静脈洞血栓^{かいてんじゆうみくどうけっせん}、脳硬膜の膿瘍^{のうよう}、脳膿瘍も併発する。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による髄膜炎もある。
- 検査 髄液検査は、初圧上昇、混濁、細胞数著増、たんぱく上昇、糖低下が重要である。細菌の染色・培養で起因菌を確定する。血行性に髄膜に達することが多いので、血液培養も有用である。
- 治療 起因菌に適切な抗生物質 (アンピシリン、セフトキシムなど) を投与する。
- 予後 死亡率は5~25%、後遺症は15~30%とされている。

*ウォーターハウス-フリーデリックセン症候群：副腎の出血と紫斑を生じ、血圧下降、昏睡をきたして24時間以内に死亡する。

2. 結核性髄膜炎

- 原因 肺結核，そのほかの体内感染巣から侵入した結核菌による髄膜炎である。幼児，高齢者に多い。
- 症状 亜急性に進行する。頭痛，発熱，精神的興奮，項部硬直，意識障害，痙攣のほか，脳神経麻痺（動眼神経，外転神経など）を生じることがある。
- 検査 髄液所見は圧上昇，浮遊物，細胞数増加（リンパ球優位），たんぱく上昇，糖低下に注意する。髄液中結核菌の塗抹標本（ガフキー），培養によって菌を確認する。髄液中アデノシンデアミナーゼ（ADA）活性測定，PCR法による結核菌のDNA同定も有用である。
- 治療 抗結核薬を多剤併用（イソニアジド，リファンピシン，ピラジナミド，エタンプトール，ストレプトマイシンなどを併用）する。

3. 真菌性髄膜炎（クリプトコッカス髄膜炎）

- 原因 中枢神経系の真菌感染症は，多くは全身性真菌症の部分症状として生じる。クリプトコッカス（80～85%），カンジダ，アスペルギルス，ムコール菌などが原因となるが，特にクリプトコッカス髄膜炎は重要であり，以下に述べる。
- 症状 経気道感染が想定されるが，気道感染症状は軽い。髄膜炎の経過は亜急性ないし慢性で，症状は頭痛，精神症状，パーキンソン症状，失語症，錐体路症状，脳神経症状，時に髄膜刺激症状を示す。経過中，髄膜癒着による髄液吸収障害から正常圧水頭症（normal pressure hydrocephalus；NPH）を生じることがある。
- 検査 髄液所見は軽度の圧上昇，細胞数増加（主にリンパ球），たんぱく上昇，糖とクロールの低下が重要である。髄液の染色（墨汁染色，PAS染色など）とサブロー培地での培養を行う。血清，髄液中のクリプトコッカス抗原検査も実施する。CT/MRI画像では脳浮腫，水頭症，脳膿瘍，肉芽腫，出血性梗塞のほか，脳底部髄膜炎の造影効果所見，小脳病変，大脳深部白質・基底核病変に注意する。
- 治療 アムホテリシンBとフルシトシン（またはフルコナゾール）の併用療法を行う。
- 合併症 NPHは認知症，歩行障害，尿失禁が3徴候であるが，CT/MRI，脳槽シントで診断され，脳室シャント手術で軽快する。
- 予後 死亡率は20～30%とされている。

4. ウイルス性髄膜炎

- 原因 ウイルス性髄膜炎は髄膜炎のなかで最も多い。無菌性髄膜炎とよぶ場合もあるが，この名称にはウイルス性以外のものも含まれる。髄膜に感染病原体はないが，髄膜刺激症状と髄液異常所見を認める場合は無菌性髄膜炎反応という。一方，髄膜刺激症状があっても髄膜炎のない状態をメニンギズムとよぶ。小児や若年者の急性感染症でみられる。

起因ウイルスは、コクサッキー、エコー、ムンプス、ヘルペス、麻疹、風疹、インフルエンザ、アデノなどの各ウイルスで、小児ではエンテロウイルス属が多い。

- 症状** 感冒症状に伴って髄膜刺激症状を発症する。
- 検査** 髄液所見は、細胞数増加、たんぱく上昇、糖正常である。細胞数は、病初期に好中球主体のこともあるが、通常リンパ球優位である。起因ウイルスの特定に、ウイルス抗体価を中和抗体もしくは酵素結合免疫吸着測定法（enzyme linked immunosorbent assay ; ELIZA）で測定する。中和抗体をペアで2回測定して4倍以上の変化、ELIZAでウイルスIgM抗体価上昇があれば起因ウイルスと判定する。PCR法によるウイルスDNAの同定も有用である。脳波で徐波傾向が強い場合には、炎症が脳実質に及んでいる場合がある。
- 治療** 対症療法を行う。ヘルペスによる髄膜炎では、アシクロビルを投与する。
- 予後** 脳炎に進展しなければ良好である。細胞数3/100以下になったら退院できる。

B 脳炎，脊髄炎を主体とする感染症

1. ウイルス性脳炎・脊髄炎

1 単純ヘルペス脳炎

- 原因** 単純ヘルペスウイルス（HSV）は1型と2型に分類され、脳炎はほとんど1型による（髄膜炎は主に2型）。
- 症状** 急性脳炎症状のほか、特徴的な側頭葉の出血性病変に伴って人格変化、異常行動、記憶力障害、幻臭・幻味、性行動異常が出現する。運動麻痺は少ない。
- 検査** 脳波は特徴的な周期性同期性放電（PSD）となる。CT/MRIで出血性病変がみられる。ウイルスの証明には、抗体測定（補体結合反応、中和試験、ELIZA）、PCR法によるHSV-DNA同定、培養、脳生検が行われる。
- 治療・予後** アシクロビル、ビダラビン（Ara-A）の点滴静注。20～30%が再発する。

2 エプスタイン-バーウイルス脳炎

エプスタイン-バーウイルス（Epstein-Barr virus ; EBV）脳炎は、EBウイルス感染による。EBVは、神経系感染のほか、伝染性単核球症、リンパ腫、上咽頭がんの原因となる。

- 症状** 中枢神経症状として、髄膜脳炎、小脳炎、脊髄炎、また、末梢神経系の症状として脳神経麻痺、急性炎症性脱髄性多発根神経炎などを呈する。アレルギー性の病態も関与する。
- 検査** 髄液所見として、圧上昇、細胞数増多、たんぱく上昇がみられる。ウイルス抗体価、PCR法によるDNA同定で診断する。
- 治療** 対症療法となる。

3 日本脳炎

- 原因 コガタアカイエカが媒介する日本脳炎ウイルスによって発病する。ワクチンの普及により激減したが、西日本を中心に8～9月頃に流行する。小児，高齢者に多い。不顕性感染もある。
- 症状 前駆症状は，頭痛，消化器症状，全身倦怠感である。急性脳炎症状に加え，固縮，振戦，不随意運動などの錐体外路徴候が特徴的である。後遺症は，極期の症状の一部とてんかんなどである。
- 検査 髄液検査では，圧上昇，細胞数増加，たんぱく上昇がみられる。血液，髄液の血清学的反応を調べ，ウイルスの分離同定を行う。MRI画像では脳幹，海馬，視床，大脳基底核，白質にT2強調像で高信号域がみられる。
- 予防 予防接種，誘因回避（過労，睡眠不足，炎天曝露，栄養障害など）が重要である。
- 治療 対症療法を行う。

4 急性灰白髄炎（ポリオ）

ポリオウイルス感染による。ウイルスは患者糞便から排出され，経口感染する。不顕性感染，不全型，非麻痺型，麻痺型がある。6～10月に流行する。1～4歳頃の小児に好発し，麻痺型では急性熱性疾患に続いて運動麻痺を生じる。感覚障害はない。下肢および近位に障害が強く，非対称性の弛緩性麻痺を生じ，神経原性筋萎縮，骨の成長障害を伴う。

生ワクチンによって予防が可能である。ポリオ罹患から数十年後に，萎縮筋とは別の部位に緩徐に筋萎縮，筋力低下を生じるポリオ後筋萎縮症が知られている。

2. レトロウイルス感染症

1 HTLV-I 関連脊髄症（ハム）

- 原因 HTLV-I 関連脊髄症（ハム）（HTLV-I associated myelopathy; HAM）は，レトロウイルスの一種であるHTLV-I（human T-lymphotropic virus type -I）の感染による。ほとんどはキャリアとして持続感染するが，一部で多臓器に疾患を発症する。感染経路は，母乳を介した母子感染，輸血，男女間感染が考えられている。平均発症年齢は40歳代前後，男女比1：2で女性に多い。
- 症状 緩徐進行性の痙性対麻痺が特徴で，歩行困難となる。排尿障害，下肢優位の軽度の感覚障害，発汗障害も伴う。
- 検査 髄液および血清の抗HTLV-I抗体が陽性となる。
- 治療 副腎皮質ステロイド薬により，しばしば症状が改善される。

2 後天性免疫不全症候群（エイズ），HIV脳症

- 原因 後天性免疫不全症候群（エイズ）（acquired immunodeficiency syndrome; AIDS）は，レトロウイルスの一種であるHIV-I（human immunodeficiency virus type -I）（HTLV-IIIともいう）の感染による。その結果，免疫力低下を生じて日和見感染を起こすが，HIVの直接感染による脳炎・脊髄炎もある。

- 症状** HIV脳症は、HIV-I 関連認知/運動コンプレックス（エイズ認知症症候群）とよばれる認知、運動機能、行動の障害が特徴である。
- 検査** ^{まっしうけつ}末梢血のCD₄陽性リンパ球は通常200/ μ L未満である。髄液では軽度単核細胞増加、たんぱく上昇、IgG増加のほか、HIV-I 抗体やHIV-I の分離が可能である。HIV-I のコアたんぱく p 24抗原の検出は、HIV脳症に特異性が高い。脳波では徐波化、CT/MRIでは早期から脳萎縮、MRI T 2 強調像で大脳白質にび漫性の高信号域を示す。
- 治療** ^{めんえきあかつ}免疫賦活療法、抗ウイルス療法などが行われる。

3. 神経梅毒

- 概念** 梅毒トレポネーマ (*Treponema pallidum*) の感染により生じた中枢神経系の病変を総称して神経梅毒 (neurosyphilis) という。感染から数週～数年後に生じることが多い。
- 分類** 本疾患は臨床症状や病変部位から以下のように分類される。
 - ①無症候型：髄液所見の異常はあるが神経症状を欠くもの。
 - ②髄膜血管型：髄膜と血管に主病変があるもので、その程度によりさらに髄膜型、脳血管型、脊髄髄膜血管型に分けられる。
 - ③実質型：脳、脊髄実質に病変があるもので、^{せきずいろ}脊髄癆、進行麻痺、視神経萎縮に分けられる。
 - ④先天梅毒：母体の感染により胎内の胎児に感染したもの。
- 臨床症状** ^{ずがいないあつこうしん}髄膜型では頭蓋内圧亢進、脳神経麻痺が認められる。脳血管型では突然の発症で脳卒中様症状が現れる。脊髄髄膜血管型では錯感覚、麻痺、筋萎縮、知覚低下などの症状を訴える。脊髄癆では電撃痛、アーガイル・ロバートソン徴候*、^{しんぶげんはんしゃ}深部腱反射消失、^{こうさくせい}脊髄後索性失調、ロンベルグ徴候、深部知覚低下、^{ししんけいいしよく}視神経萎縮、シャルコー関節などが認められる。進行麻痺では人格変化、^{けいれん}痙攣、認知症などが認められる。先天梅毒では死産・早産、難聴、視神経萎縮、知能低下、ハッチンソン歯などが認められる。
- 検査** 血清および髄液で梅毒反応試験を行う。梅毒反応には、非特異的脂質抗原を用いる反応 (serologic test for syphilis; STS)、梅毒抗原を用いる反応 (*Treponema pallidum* hemagglutination test ; TPHA) がある。STSでは梅毒以外の疾患で陽性になることがある (生物学的偽陽性)。一方、TPHAでは一度陽性になると治療しても消失せず、治療効果の判定には使用できない。したがって本症では必ずSTS、TPHAの両者を調べる必要がある。また、髄液の一般所見では単核球増多、たんぱく増加、 γ -グロブリン増加などが認められるが、神経梅毒に特異的というわけではない。
- 治療** ペニシリンが第1選択である。ペニシリンアレルギーのある場合はテトラサ

*アーガイル・ロバートソン徴候：瞳孔反応の異常である。すなわち光を当てても瞳孔は収縮しない (対光反射の消失) が、近くを見るときは瞳孔が収縮する (^{かぶさう}輻輳反射の保持)。

イクリン，エリスロマイシンを投与する。無症候性でも，症候性と同様の治療を行う。STSが低下し，髄液所見が正常化するまで治療を継続する。

4. 遅発性ウイルス感染症

●概念 遅発性ウイルス感染症 (slow virus infection) は，長い潜伏期をもち，数か月から数年の経過で慢性に進行する中枢神経のウイルス感染症のことをいう。有効な治療法がなく，しばしば致死性である。麻疹ウイルス，パポバウイルス，風疹ウイルスによるものなどが知られている。

●主な疾患とその原因 主な遅発性ウイルス感染症には以下のものがある。

亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis ; SSPE) は，麻疹ウイルス変異株の脳内持続感染によって起こる。ほとんどが20歳以下の発症である。

進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy ; PML) は，パポバウイルスのグリア細胞への感染によって起こる。悪性腫瘍，膠原病，慢性疾患，免疫抑制薬服用者など免疫不全状態の患者に発症することが多い。

慢性風疹性全脳炎は，風疹ウイルスの脳内持続感染による。

●臨床症状 頻度の多い症状は，記銘力障害，失見当識，性格変化，視覚障害，片麻痺，歩行障害，言語障害，ミオクローヌス，痙攣などである。症状は進行性で，SSPEでは末期には除脳硬直となり，数か月から数年で死亡する。PMLでも末期には植物状態となり，3～6か月で死亡する。

●検査・診断

亜急性硬化性全脳炎では，脳CT，MRIでは大脳の著明な萎縮が認められる。髄液，血清では麻疹抗体価の上昇が認められ，本症の診断にはきわめて重要である。脳波では周期性同期性放電が認められることがある。

進行性多巣性白質脳症では，脳CT，MRIで大脳白質に多巣性病変が認められる。本疾患では造影効果を認めないことが腫瘍性疾患との鑑別のうえで重要である。末梢血リンパ球，脳脊髄液，脳組織を使ったPCR解析でパポバウイルスのDNAを証明できれば，本症である可能性が高い。さらに脳組織中のウイルス抗原を免疫抗体法で証明できれば診断は確定する。

●治療 現在のところ有効な治療法はなく，基礎疾患・合併症に対する対症療法が中心となる。

5. プリオン病 (クロイツフェルト-ヤコブ病)

●概念 プリオン病 (クロイツフェルト-ヤコブ病) (Creutzfeldt-Jacob disease ; CJD) は，異常プリオンたんぱく (prion protein ; PrP) の脳内蓄積によって起こる。本症の患者の脳は神経細胞が広範に脱落し海綿状となるため，海綿状脳症ともよばれる。臨床的には認知症症状が急速に進行し，多くは約1年で死亡する。現在のところ有効な治療法はない。

●分類

孤発性は、プリオンたんぱくの遺伝子変異が認められないもので、大多数はこのタイプである。

家族性は、プリオンたんぱくの遺伝子変異があるもので、全体の5～15%である。

医原性は、患者から採取した角膜・脳硬膜の移植、下垂体ホルモン投与、患者に使用した電極の脳への刺入などによって発症したと考えられるものである。

変異型は、ウシ海綿状脳症（狂牛病）に罹患した牛肉などの摂食によって感染したと考えられるものである。

- 臨床症状 中心となる症状は認知症とミオクローヌスであるが、病型によって多少異なる。

孤発性は、40～70歳で発症することが多い。週ないし月の単位で認知症が進行し、寝たきりとなり約1年で死亡する。時に皮質盲、感覚障害（高度のかゆみ）、筋萎縮、失調などを呈することがある。

家族性は、孤発性と類似しているが失調症状が目立つ。

医原性は、移植などの原因から1～3年の潜伏期間を経て発症する。症状は孤発性と同様である。

変異型は、通常の孤発性に比較して、若年（平均26歳）で発症することが特徴である。

- 検査 脳波では基礎波の徐波化と周期性同期性異常波（periodic synchronous discharge；PSD）が認められる。PSDは本症に特徴的な所見だが、末期には消失する。脳CT・MRIは初期には正常だが発症3か月頃から急速に萎縮が進行する。家族例では、末梢血リンパ球や脳組織を用いてPrP遺伝子変異の検索を行う。

- 治療 対症療法のみである。突然の喉頭痙攣によって窒息することがあるので、気道の確保が大切である。

- 患者に接触する者の注意事項 クロイツフェルト-ヤコブ病患者の組織は部位によって感染性の強さが異なる。患者に接する者として必ず知っておかなければならない注意事項を以下に掲げる。

①感染性が強い：脳，眼球，脊髄

②感染性があると考えられる：脳脊髄液^{のうせきずいえき}，腎臓，肝臓，肺，リンパ節，血液

③感染性がほとんどないと考えられる：汗，尿，便，皮膚，唾液^{だえき}

④消毒

・オートクレーブ：132℃×1時間

・3%SDS：3分以上

・1N NaOH：室温1時間

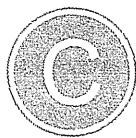
・次亜塩素酸塩液：原液1時間

煮沸^{しゃふつ}，エタノール，ヨードなどは無効である。

6. ゲルストマン-シュトロイスラー-シャインカー病

ゲルストマン-シュトロイスラー-シャインカー（Gerstmann-Sträussler-

Scheinker ; GSS) 病でもPrP遺伝子異常が認められるが、クロイツフェルト-ヤコブ病に比べ経過が遅いのが特徴である。小脳性運動失調、^{すいたいろ}錐体路症状、錐体外路症状、進行性認知症などが認められる。家族性に発症し、常染色体優性遺伝を示すことが多い。



脱髄性中枢神経疾患

1. 多発性硬化症

- 概念 多発性硬化症 (multiple sclerosis ; MS) は、再発・寛解を繰り返す中枢神経脱髄性疾患である。自己免疫疾患^{めんえき}と考えられているが、病因はまだ明らかにされていない。
- 疫学 有病率はわが国では人口10万人当たり1～4人である。男女比は約1 : 1.3である。発症年齢は30歳にピークがある。10歳以下、あるいは60歳以上の発症はきわめてまれである。
- 原因・病理 自己免疫的機序の関与が推定されているが、感染説もある。
神経病理学的特徴は以下の点などである。
 - ・血管周囲性にリンパ球浸潤を認めること。
 - ・新旧の脱髄巢^{だつずいそう} (プラーク) が大脳、小脳、脳幹、^{せきずい}脊髄の白質に多発すること。
 - ・軸索は比較的保存されていること。
- 臨床症状 初発症状としては視力低下 (40%)、感覚障害 (30%)、運動麻痺^{まひ} (25%)、複視 (10%)、言語障害 (5%) が多い。主要症状は、視力低下、感覚異常、^{けいせい}痙性麻痺、運動失調、排尿・排便障害、構音障害、眼球運動障害などである。時に^{まつしう}末梢神経障害を合併する。
本症の臨床的特徴は、病変の時間的・空間的多相性である。すなわち、脳、脊髄、視神経などに2か所以上の病巣があること、症状の寛解・増悪^{ぞうあく}があることが、他疾患との鑑別のうえでも重要である。
- 検査 髄液ではたんぱく細胞解離を認める。すなわち総たんぱくやIgGは増加しているが、細胞数は正常かごくわずかの増加にとどまる。増加したたんぱくのなかに、ミエリン塩基性たんぱく、オリゴクローナルIgGなどが認められることがある。脳CT、MRIは脱髄巢の検出に有用である。特にMRIは高感度で脳内の小病変や脊髄病変を検出するうえで有用である。また、急性期には造影効果も認められる。このほか、視覚誘発電位 (VEP)、体性感覚誘発電位 (SEP) などの電気生理学的検査が行われる。VEPは視神経の潜在性病変の検出に有効である。
- 治療
 - 急性期 ステロイドパルス療法が行われる。1日1g × 3日間を1クールとして点滴静注する。症状の改善があれば3クール程度まで治療を継続する。ステロイドパルス療法で効果のないときは、免疫抑制剤投与や^{けつしう}血漿交換が行われることも

ある。

治療と並行して機能回復訓練（リハビリテーション）を行う。麻痺による2次的な筋萎縮や関節拘縮を予防するためにできるだけ早期より開始することが重要である。ベッドサイドでも随時行う。また、適切な体位変換は褥瘡予防のためにも重要である。

慢性期 再発予防の目的でインターフェロン-β療法が行われる。これは自宅で患者あるいは家族が皮下注射を行うものである。したがって、退院前に注射法の指導が必要である。注射後に高熱や精神症状が出現することもあるため、注意を要する。

2. 急性散在性脳脊髄炎

●概念・原因 急性散在性脳脊髄炎（acute disseminated encephalomyelitis；ADEM）は、多発性硬化症の類縁疾患と考えられているが、より激しい症状を呈する急性の脱髄性疾患である。神経病理学的には脳、脊髄白質の血管周囲に細胞浸潤・脱髄が認められる。原因が特定できないもの（特発性）、流行性耳下腺炎、麻疹、風疹、帯状疱疹、インフルエンザウイルスなどの感染後に発症するもの、狂犬病、種痘、インフルエンザワクチンなどのワクチン接種後に発症するものなどが知られている。

●臨床症状 病初期には発熱、頭痛、項部硬直、意識障害など髄膜炎や脳炎に類似した症状が認められる。さらに、片麻痺、対麻痺、膀胱直腸障害、外眼筋麻痺、失調、ミオクローヌスなどの症状が認められる。多くの症例は多発性硬化症と異なり单相性の経過をとるが、まれに再発し多発性硬化症へ移行する例もある。

●検査 血液では血沈、CRP上昇が認められる。髄液では多発性硬化症と異なり細胞増多が認められるが、同時に圧上昇、たんぱく増多、IgG増加も認められる。MRIでは、脳浮腫や多発性硬化症の急性期治療と類似した脱髄巣が認められることがある。

●治療 基本的に多発性硬化症と同様であるが、脳浮腫の強い例では抗浮腫療法を行う。また、痙攣・不穏などに対しては抗痙攣薬、鎮静薬を用いる。早期のリハビリテーションも重要である。

3. 視神経脊髄炎

視神経脊髄炎（optic neuromyelitis, neuromyelitis optica）は、ドウヴィック（Devic）病ともよばれ多発性硬化症の亜型である。視神経炎と横断性脊髄炎が同時または数週間以内に発症する。したがって、症状は視力低下と対麻痺である。検査所見、治療法は多発性硬化症と同様である。治療（ステロイドパルス療法）が遅れると失明する可能性がある。



非感染性炎症性疾患

1. サルコイドーシス

- 概念 サルコイドーシス (sarcoidosis) は、原因不明の全身性肉芽腫性疾患である。神経系障害の頻度は約5%であり、脳神経>髄膜>視床下部>筋肉>末梢神経、脊髄の順に頻度が高い。
- 症状 髄膜・中枢神経症状として、頭痛、悪心、意識障害、精神症状、認知症、痙攣、麻痺、尿崩症、内分泌障害、水頭症などがある。脳神経では顔面神経麻痺の頻度が高く、約半数が両側性である。時に視神経、内耳神経、舌咽神経、迷走神経も障害される。骨格筋症状としては筋痛、筋萎縮、筋力低下、腫瘤（無痛性腫脹）などがある。末梢神経、脊髄も障害されることがあり、多発性単神経炎、多発神経炎、脊髄神経根症の型を呈する。
- 検査・診断 血液ではアンギオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme; ACE)、リゾチーム、 γ -グロブリンが高値を示す。髄液ではACE高値、細胞数増多が認められる。CT、MRIでは造影によりサルコイド結節、髄膜炎、肥厚性硬膜炎などの所見が認められる。筋電図では神経原性変化と筋原性変化の両者が認められる。筋生検では約30%に肉芽腫を認める。
- 治療 神経サルコイドーシスはステロイド治療の絶対的適応である。

2. 神経ベーチェット病

- 概念 神経ベーチェット病 (neuro-Behçet disease) は、20~30歳代の男性に発症する原因不明の疾患である。急性~亜急性の経過をとり精神症状、脳幹部症状を呈することが多い。治療に抵抗し、予後不良である。
- 症状 全身症状として発熱、アフタ性口内炎、陰部潰瘍、ぶどう膜炎、皮膚・関節炎などがよく知られているが、これらをまったく認めない例もある。神経症状としては眼球運動障害、仮性球麻痺、錐体路障害、失調などの頻度が高い。認知症、だらしなさ、錯乱、興奮、てんかん発作などの精神症状は本症の特徴の一つである。
- 検査・診断 血液では白血球増加、血沈・CRP上昇、IgA・IgD高値などが認められる。髄液ではたんぱく・細胞増多（急性期には好中球優位）が認められる。脳CT・MRIでは大脳に多巣性の病変が認められることがある。脳幹部症状の強い例では脳幹萎縮が認められる。そのほか、白血球のタイピングでHLA-B51、B5の頻度が高い。
- 治療 ステロイド薬、免疫抑制薬などが用いられるが効果は少ない。

3. 小舞踏病 (シデナム舞踏病)

- 概念 小舞踏病 (Sydenham chorea) は、5~15歳の小児に急性に発症する良性的

疾患である。舞踏様運動を主徴とする。リウマチ熱の一症状と考えられている。

- 症状・検査所見** 本症では踊るような手つきの速くて不規則な不随意運動が認められる。このほか、リウマチ熱の症状として心炎、関節炎、輪状紅斑^{こうはん}、皮下結節が認められる。血液検査ではASO（抗溶血性レンサ球菌抗体）の高値を認める。
- 治療** ペニシリンが第1選択である。急性期にはステロイド薬投与も有効である。

III 脳・脊髄の変性疾患

変性疾患とは、原因不明であって緩徐進行性の経過をとる疾患の総称で、脳や脊髄の神経細胞が徐々に死んでいくのが特徴である。中年期以降に発症することが多く、加齢と関連がある。一部が遺伝性で、遺伝子の異常がわかっている疾患もあり、治療法の開発も夢ではなくなっている。



A アルツハイマー病, アルツハイマー型老年認知症, ピック病

1. アルツハイマー病

- 概念** アルツハイマー病（Alzheimer disease）は、40～65歳に物忘れで発症する最も頻度の高い認知症性疾患である。
- 頻度** 1000人に1人が発症する。性差はない。一部に遺伝するものもある。
- 症状**
 - 初期像** 記憶、記銘の障害で発症する。物を置いたり片付けたりした場所を忘れる、何気なく行っていた事務的な手順を間違える、今自分で言ったことを忘れて同じことを何度も繰り返し言うといったことなどがみられる。この時期には自覚があり、時に不安を感じる。計算力、注意力、判断力の低下を伴う。感情面では易怒性や易刺激性を示す一方、自発性低下、積極性低下も認められる。ある種の礼節は保たれ、一見まとまった対人態度、周囲の状況に適合した対応を示す。
 - 中期像** 空間失見当識が現れる。慣れた道であるにもかかわらず迷う、自分の家のトイレでさえ行くことができずにうろろろするといった状態などがみられる。構成行為障害が出現し、食事やトイレの後始末ができなくなったり洋服が着られなくなったりする。健忘失語を伴い、見慣れた物の名前を忘れてしまう。パーキンソン症状、ミオクローヌス^{けいれん}、痙攣が現れることもある。
 - 末期像** 数年で全失語、全失行、全失認に至り、無動性無言となる。
- 検査・診断** 頭部のMRIやCTで脳、特に海馬の萎縮^{かいぼ いしよく}を認める。最終的には病理診断により老人斑^{はん}と神経原線維変化を確認する。
- 治療** アリセプト[®]が症状の底上げをするが、進行は抑制できない。現時点での支

[ISSN 0039-2359 CODEN : IGAYAY]

別冊・医学のあゆみ

<http://www.ishiyaku.co.jp/>

最新

ARDS

のすべて

獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科

石井 芳樹 編集

医歯薬出版株式会社



別冊・医学のあゆみ
最新 ARDS のすべて

注文コード 283740

2010年9月28日発行 第1版第1刷発行

編者 石井芳樹

発行者 大畑秀穂

発行所 医歯薬出版株式会社

〒113-8612 東京都文京区本駒込1-7-10

TEL. (03) 5395-7622(編集)・7616(販売)

FAX. (03) 5395-7624(編集)・8653(販売)

郵便振替番号 東京 00190-5-13816

<http://www.ishiyaku.co.jp/>

乱丁、落丁の際はお取り替えいたします

印刷・あづま堂印刷／製本・明光社

© Ishiyaku Publishers, Inc., 2010. Printed in Japan

本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・貸与権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は、医歯薬出版(株)が保有します。

JCOPY <(株)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に (株)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

- 10 ARDS とアラキドン酸代謝産物……59
長瀬隆英
- 11 ARDS と好中球……63
青柴和徹
- 12 ARDS におけるリンパ球 (NKT 細胞) の役割……67
青柳哲史
- 13 ARDS 発症における肺泡マクロファージの役割……73
岩崎吉伸
- 14 ARDS と血管透過性……79
黄 英文
- 15 ALI/ARDS と肺泡水分クリアランス……84
佐久間 勉
- 16 ARDS とサーファクタント……91
佐田 誠
- 17 ARDS と血管凝固異常……98
田口 修・ガバザ・エステバン
- 18 ARDS に伴う肺循環障害……103
巽 浩一郎
- 19 外科侵襲後の ALI/ARDS に伴う多臓器不全の病態……108
小野 聡・他
- 20 ALI/ARDS と肺の線維化……114
武政聡浩・石井芳樹

第 4 章 ARDS の基礎疾患

- 21 ARDS 発症の基礎となる原因と病態——SIRS の概念……123
村田厚夫
- 22 敗血症に伴う ARDS……129
宮川博司・他
- 23 肺炎と ARDS……135
佐野彰彦・河合 伸
- 24 インフルエンザと急性呼吸不全……140
今井由美子
- 25 手術侵襲に伴う ARDS……145
小竹良文・武田純三
- 26 外傷と ARDS……150
杉木大輔・池上敬一

外傷とARDS

杉木大輔 池上敬一

© 1950年代後半からアメリカの臨床医たちは、従来の呼吸不全とは異なった病態を示す急性呼吸不全を経験しはじめていた。1967年、Ashbaughらはこのような症例を集め“acute respiratory distress in adults”として『Lancet』に発表した。これがARDSのはじめての報告であるが、12例の報告例のうち7例は外傷例である。その1例は腹部外傷で、ショック状態を大量の輸液で蘇生し96時間後にARDSに陥っている。この症例を現在の知識を用いて説明すれば、腹部外傷がfirst hitとなり全身性炎症反応（SIRS）が惹起され、さらにショックというsecond hitによりSIRSが増強しARDSを発症したということになる。1967年の論文はいまのわれわれに、臨床医がresearch mindをもつことの重要性和、臨床的な問題を科学的思考と新しいテクノロジーで解きほぐしていくことのドラマを伝えている。



外傷, 侵襲, 生体反応, ARDS, MOF

1967年にAshbaughとPettyらが“acute respiratory distress in adults”として報告¹⁾した病態につけられた名称であるARDSは、MEDLINEの検索用語や医学用語辞書に掲載されてすでに久しい用語で、ARDSをテーマとしたモノグラフやテキストも多数存在している。ARDSについて最新の概念を理解し、さらに深く掘り下げるにはすでに十分な知識の積み重ねがあるといっただけでは、ARDSの原因・発症機序がすべて解明されているわけではない^{2,3)}。

現在ARDSは、侵襲に対する生体の炎症反応から引き起こされると考えられ、分子生物学的・病理学的にその発症機序について解明されてきている⁴⁾。ARDSの今後の研究をさらに展開していくうえで、ARDSが“侵襲に対する生体の炎症反応”という仮説で研究されるようになった経緯を歴史として語るのには、研究の出発点と方向性を再確認するうえで有意義と思われる。

ここでは外傷とARDSについてその歴史を俯瞰し、ARDSの治療にあたっている若手医師、あるいはこの領域の若い研究者に“外傷とARDS”

の物語を提供することを試みたい。

📖 Ashbaughらの報告(1967)とその背景

“物語”はAshbaughらの論文からはじまる。彼らは272例の呼吸療法を要する患者群のなかから、通常の治療に反応しなかった12例を“acute respiratory distress”として報告している。症例のプロフィールを表1にまとめたが、12例のうち7例は外傷患者で、そのうち4例は多発外傷、5例は胸部外傷例である。また、外傷性ショックが記載されている症例が3例あり、呼吸不全の潜在的な誘因として輸液過剰が5例（そのうち外傷が3例）に認められている。表2には現在用いられているARDSの分類と原因疾患をあげたが、これらの多くはAshbaughらの論文あるいはそれ以前の報告にすでに記載されており、1960年代後半のアメリカの臨床医たちはそれまでとは違うパターンの急性呼吸障害を経験するようになってきたことがうかがえる⁵⁾。

Ashbaughらは酸素分圧をクラーク電極により、酸素飽和度をオキシメーター（第二次世界大戦中、軍事的必要性により発達）により、そして水素イオン濃度をアストラップ（Astrup；動脈血ガス分析がアストラップとよばれるのは彼の名前

Historical perspective of traumatic ARDS

Daisuke SUGIKI, Keiichi IKEGAMI :
獨協医科大学越谷病院救急医療科

表1 Ashbaugh らが報告した症例のプロフィール (文献¹⁾より改変)

症例	年齢	性別	病名	呼吸不全の オンセット (発症後時間)	呼吸不全の誘因?		
					低血圧	アシドーシス	輸液過剰
1	29	M	多発外傷, 肺挫傷	8	++	++	+++ (7,500 ml)
2	19	F	多発外傷, 肺破裂, 肺挫傷	1	+++	++	+++ (3,000 ml)
3	19	F	多発外傷, 骨折, 脂肪塞栓	72	+	—	—
4	25	M	腹部銃創	96	+++	+	+++ (9,000 ml)
5	11	M	鈍的胸部外傷, 肺挫傷	1	—	++	—
6	43	F	急性膵炎	48	+++	+++	+++ (5,000 ml)
7	23	F	ウイルス性肺炎?	48	—	—	—
8	39	F	薬物中毒, ウイルス性肺炎?	24	—	—	++
9	19	F	Guillain-Barré 症候群, ウイルス性肺炎?	96	—	—	++
10	18	M	多発外傷, 胸部挫滅	1	—	—	—
11	48	F	薬物中毒, 誤嚥?, ウイルス性肺炎?	48	—	—	+++ (10,328 ml)
12	34	M	胸部銃創	96	—	—	—

表2 ARDS の原因疾患¹⁸⁾

肺への直接的損傷
肺炎**
誤嚥性肺炎*
肺挫傷*
脂肪塞栓**
溺水
化学物質の吸入
再灌流障害 (肺移植など)
肺への間接的損傷
敗血症
大量輸血を要する重度外傷*
心肺バイパス**
薬物中毒*
急性膵炎*
血液製剤の輸血

*: Ashbaugh らの報告にあるもの(1967), **: 1967 年以前に報告があるもの

に由来する)の装置で測定している¹⁾。Severinghaus が血液ガス分析装置を試作し論文に発表されたのが 1958 年(試作品はスミソニアン国立アメリカ歴史博物館に展示されている)で, ラジオメーター社から最初の自動血液ガス分析装置 ABL-1 が発表されたのは 1973 年である⁹⁾。すなわち, Ashbaugh らは急速な血液ガス分析法の革新を利用し, ARDS とよばれる新しい病態を発見したといえる。アメリカでは第二次世界大戦中から, 戦

場で兵士の生命を脅かす現象を本国の研究室で病態生理学的に研究・解明し, そこで得られた知識からあらたな治療法を開発するというシステムティックなアプローチを採用し多くの成果をあげてきた。ARDS と血液ガス分析装置の開発のエピソードは, あらたなテクノロジーの開発はそれ自体が研究の目的となるが, いったん開発されればそれは臨床的問題を解明する手段として積極的に用いることの重要性を示している。

Ashbaugh らの症例では大量輸液を行った症例が含まれている。とくに外傷と急性膵炎できわだっているが, この背景には外科的侵襲に伴う細胞外液の非機能化という現象の発見と, このような状態で血管内容量を保つには大量の細胞外液の輸液が必要であることを示した Shires らの研究がある⁹⁾。Shires らの発表以来, 外科・麻酔科領域では細胞外液の大量投与がブームとなった感があったが, それは細胞外液の大量投与に慎重な態度を取っていた Moore と Shires の和解に相当する論文が発表されたことからしだいに収拾していった⁷⁾。Moore は 1959 年に『Metabolic Care of the Surgical Patient』という書籍を出版している。これは彼が MGH の病棟で観察した外科患者の生理学的な変動を詳細に観察・記録・分析した結果

に基づき記載したもので、外科的侵襲と生体反応、輸液・栄養管理、広範囲熱傷の病態と治療など、現代の外科的クリティカルケアのコンテンツのほとんどを網羅している。われわれが現在行っている治療（外科総論からクリティカルケアまで）のオリジンの多くは Moore や Shires といった科学的な外科医に負っている。

この時代（1967）、アメリカは朝鮮戦争（1950～1953年）に引き続きベトナム戦争（1954～1973年）を経験している。ベトナム戦争では、“Da Nang lung” とよばれた急性呼吸不全（現在の ARDS）がよく知られているが、Ashbaugh らは戦場だけでなく市民生活においても ARDS が発生することを示した⁹⁾。

また、Ashbaugh らの症例に腹部外傷と急性肺炎による遅発性 ARDS 例が含まれていること、すなわち侵襲が加わった部位とは別の部位にタイムラグをもって臓器障害が発生したことが記載されている点も興味深い。これは後年提唱された remote organ failure という考え方で説明可能な現象といえる。さらに、remote organ failure は 1970 年代後半から 1980 年代前半にかけて腹腔内感染症が原因と考えられていたのに対し（後述）、Ashbaugh らの症例は非感染性、すなわち臓器不全の原因を感染そのものよりも炎症反応に求める考え方（後述）が暗黙のうちに示されていることも面白い。

いまからほぼ 40 年も前に発表された Ashbaugh らの論文は、その時代の知識・経験・洞察・社会的出来事をアカデミックな集団が共有していたことを背景に生みだされたといえよう。彼らの臨床的研究は、ARDS や多臓器不全に関する理解がはるかに進んだ現在からみてもその価値は高く、彼らが論文に刻み付けている科学的態度が臨床医学を進歩させていく原動力であることを改めて感じさせる。

ベトナム戦争

アメリカは 20 世紀でもっとも多くの戦争を経験したが、そこから得られた教訓と研究成果は外傷外科学の進歩に大きく貢献してきた。現代の救急医療システムや外傷治療の知識には、戦場での

レッスンから得られたものが多い。救急患者のヘリコプター搬送（スクープ・アンド・ラン）、外傷外科医と外傷チームの誕生、即時の蘇生と外科的治療、そして蘇生・術後の外科的クリティカルケアを外傷外科医が行うシステムなどは、戦場から導きだされ有効性が確認されているユニバーサルなトラウマケアの原型である。

当初からジャングル戦が予想されたベトナム戦争では、戦傷者の搬送にヘリコプターが本格的に導入された。そのため最前線から Da Nang（ダナン）にあったアメリカ海軍病院までの搬送時間は平均 80 分（短い場合は 15 分程度）にまで短縮された⁷⁾。これはそれ以前の戦争では搬送途中で死亡していた重度外傷患者が生きて病院にたどり着くチャンスを増加させ、そのことが外傷外科医にあらたな問題を突きつけることになった。アメリカの外傷外科学が戦争のたびに飛躍的に進歩してきたのは、戦場から決定的な外科的治療までの時間が戦争のたびに短縮したことが大きな要因となっている（表 3）。

朝鮮戦争ではその初期に急性腎不全があらたな問題として登場したため、本国では病態解明のための研究と人工透析器の開発が行われた。急性腎不全の原因は、輸液による蘇生が不十分であることが判明し人工透析の基準がつけられた。その一方で非乏尿性腎不全も記載されている⁹⁾。ベトナム戦争では大量の人工透析器が持ち込まれたが、外科的侵襲に対する大量の細胞外液投与が理論的にも一般にも戦場にも浸透し、出血性ショックでは尿量を指標に大量の細胞外液が投与された結果、幸いにも急性腎不全の発症はほとんどみられなかった。そのわりにあらたに登場したのが Da Nang lung、すなわち ARDS である。

朝鮮戦争、ベトナム戦争では結果的に大量の外傷外科医が養成されることになった。戦後、彼らの多くは当時アメリカ内で術後回復室として普及しはじめていた集中治療室に勤務した。このような背景からアメリカでは外傷外科医主導のクリティカルケアがトレンドとなった。Ashbaugh らの論文では彼の肩書きが assistant professor of surgery で、共著者の Petty が assistant professor of medicine であるのもこのような事情を反

表3 戦争と外傷治療の変遷

戦争	医学史上の出来事	年	患者搬送	おもな死因	外科的問題	外傷治療の状況	外傷治療の進歩
第一次世界大戦		1914～1918	人馬・自動車	外傷	高度な組織挫滅・多発外傷	大戦勃発以前は四肢外傷以外は外科治療の対象と考えられていなかった	デブリドマンなどの外傷治療の基本方針確認(1917), 体幹外傷の外科治療の進歩
	Fleming: ペニシリンの効果報告	1940					
第二次世界大戦		1939～1945	自動車, 飛行機	外傷	出血性ショック	抗生物質の使用, アメリカ軍における戦傷者の院内死亡率は4.5%	ショックの病態解明が進む, 血液銀行設立, 熱傷治療の進歩, 呼吸生理の解明
朝鮮戦争		1950～1953	自動車, 飛行機	外傷	急性腎不全	アメリカ軍における戦傷者の院内死亡率は2.5%	血管外科の進歩
	心拍出量の調節機構, 換気・血流比の解明など呼吸循環生理の進歩	1950年代					医科学の進歩により外傷に伴う病態解明と治療法開発が進んだ
ベトナム戦争		1954～1975	ヘリコプター	外傷	急性呼吸不全	アメリカ軍における戦傷者の院内死亡率は1.8%	Trauma Centerの原型確立(ヘリコプター搬送とearly definitive care)

映しているのかもしれない。



多臓器不全

(multiple organ failure: MOF)

外傷外科学が20世紀の戦場から学習したのは、ヒトは外傷に伴う組織損傷から心不全に陥り死亡すること(第一次世界大戦, wound toxinと考えられたが, 1930年代には外傷性ショックとして認識された), 出血性ショックは乳酸リンゲル液と血漿成分の投与により蘇生できること(第二次世界大戦), 出血に対し輸液・輸血による蘇生が不十分な場合は急性腎不全を発症し致死的事となること(朝鮮戦争), 出血性ショックに対し十分な蘇生を行えば急性腎不全を予防できるが急性呼吸不全を続発するということ(ベトナム戦争)であった(表3)。これらの成果は臨床的問題を基礎医学の知識で科学的に解明し, さらにあらたな治療法の開発に結びつけ臨床に還元するというサイクルが効果的に繰り返された結果である。

アメリカでは1970年代前半の集中治療室の増加に伴い, 新しい臓器サポートの方法(Swan-Ganzカテーテル, 定量式人工呼吸器, 完全静脈栄

養, 血液透析など)が続々と導入され, 重症患者が単一臓器不全(心不全, 腎不全, 呼吸不全)で死亡することは少なくなった。このような状況で医師があらたに遭遇するようになったのが multiple organ failure (MOF; 多臓器不全)とよばれる病態である¹⁰⁾。EisemanがMOFをあらたな“man-made syndrome”とよんでいるように, 治療医学の進歩とMOFはコインの表裏の関係あるといえる¹¹⁾。

ARDSとMOFはあらたな病態として注目されたが, 当初これらの病態と外傷の関連性はよくわかっていなかった。1977年Eisemanらは“Multiple organ failure”と題する論文でMOFに陥った外傷を含む術後患者42例の検討を行い, その半数で腹腔内感染症がMOFの誘因と考えられるとした¹¹⁾。また, Fryらは1980年に“Multiple Organ System Failure—The Role of Uncontrolled Infection”と題する論文で, 術後患者に発生するMOFの原因は合併症としての重症感染(胸腔, 腹腔, 軟部組織)であるとし, “MOSF is the most common fatal expression of uncontrolled infection”であると述べた¹²⁾。これらの研究により1970

年代後半および1980年代前半は、ARDSあるいはMOFは“外傷→引き続く感染症→ARDS/MOF”という仮説で説明されるようになった。しかし、実際に患者がMOFに陥った場合、当時のセオリーに従って感染巣を検索しても明らかな感染巣を見出せない場合や、すでに外科的ドレナージが施行されている症例も存在し、“MOF=感染症説”が万能でないことはしばしば経験されていた。Tilneyらは1973年に腹部大動脈瘤破裂の手術後に発生する“sequential system failure”を報告し、そのなかでMOFの誘因は心血管系の基礎疾患と外科的操作に伴う機械的・代謝的な結果であると推測しているが、感染症の関与については触れていない¹³⁾。この報告は当時主流となっていた“MOF=感染症説”だけではMOFを説明できないことを示しているが、“MOF=感染症説”にとってかわる考え方が提出されたのは1980年代後半であった。

1985年Gorisらは、“MOF—Generalized Autodestructive Inflammation?”と題する論文で、“MOF=感染症説”にとってかわる“MOF=全身性炎症反応説”を提出した¹⁴⁾。彼らは、外傷に伴う組織破壊、あるいは感染症に惹起される炎症反応が全身に及ぶと重要臓器の機能不全、すなわちMOFが起こると考えた。これは、MOFに陥った患者で感染巣を検索しても明らかな原因が見出せない症例や、感染巣を外科的に処置してもMOFが進行する症例の病態を説明するのに妥当な仮説であり、臨床の場に広く浸透していった。

一方、敗血症(sepsis)の臨床研究に関連して1992年“systemic inflammatory response syndrome (SIRS)”の概念が提唱された¹⁵⁾。これは感染症(細菌、真菌、ウイルス、寄生虫すべてを含む)、外傷による組織損傷(熱傷を含む)、非感染性炎症(急性膵炎など)を生体に対する侵襲としてとらえ、これらによって惹起される炎症が全身に及ぶものをSIRSとして定義した。また、MOFのF:failure(機能不全)はすでに回復のチャンスが少ない臓器不全を連想させることと、機能不全を診断してもすでに手遅れとの考え方からmultiple organ dysfunction syndrome (MODS)としてD:dysfunction(機能障害)を早期に診断

することが強調されるようになった。

外傷に対する生体の全身性炎症反応と続発症

生体に侵襲が加わると、生体は一連の反応を示す。局所の炎症反応は局所に侵襲が加わったことにより起こるが(打撲や骨折による局所の腫脹、感染による皮下膿瘍など)、侵襲が大きい場合は生体の炎症反応は局所にとどまらず全身に及ぶ(全身性炎症反応)。そして全身の炎症反応が高度であれば、各種臓器の機能障害(MODS)を起こし最悪の場合には死に至る。これが侵襲とそれに対する生体反応とSIRS・MODSの基本的な仮説である。“侵襲の大きさと生体反応”というアイデアはすでにMoore(Moore,F.D.)が『Metabolic Care of the Surgical Patient』(1959)で述べているが、現在は侵襲の“大きさ”をサイトカインなどのメディエーターや化学反応物質として測定し数値で推定できるようになったことが大きく異なる。

1983年Faistらは多発外傷患者433例に続発するsingle organ failure(SOF)とMOFの臨床的検討を論文として発表した¹⁶⁾。彼らは、臓器としてはまず肺が障害されること、臓器障害が起こるパターンにrapid single-phase MOFとdelayed two-phase MOFの2型があること、また前者では出血性ショックが、後者では感染が大きく関与していることを示した。また、Moore(Moore,F.A.)らは1995年にInjury Severity Score(ISS)が15以上の外傷例を分析し、外傷後のMOFの発生パターンにはearlyとdelayedの2型があることを報告している¹⁷⁾。Mooreらは、early型のMOFは外傷そのものの侵襲が過大な一撃となり発症するのに対し(one-hit model)、delayed型は外傷により引き起こされたSIRSが別な侵襲が加わることで増強され発症すると考えた(second-hit model)(図1)。これを外傷後の時間経過で展開すると図2になる¹⁸⁾。すなわち、外傷による一次損傷が炎症性メディエーターの産生を引き起こし、SIRSが惹起されることとなる。生体は炎症性メディエーターをカウンターバランスするために抗炎症性サイトカインを産生するが、これは生体の免疫機能を抑制する。この2つの状態がバラ

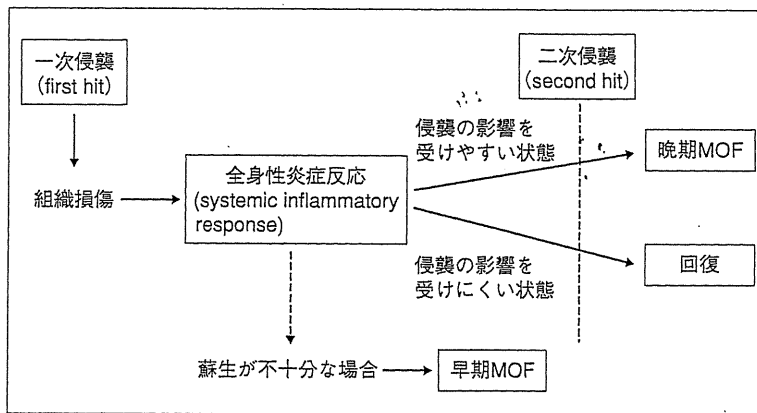
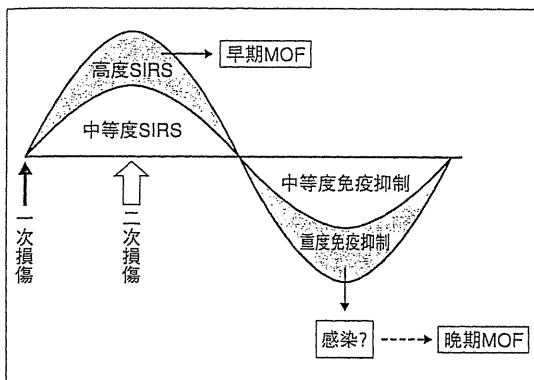
図1 炎症モデル (文献¹⁸⁾より改変)

図2 Moore らの臓器障害発生機序の仮説

よく起こる場合、生体は侵襲に対し恒常性を維持できることになるが、免疫抑制が強くなると感染性合併症が起こる危険性が高まる。さらに、一次損傷が加わった後に二次損傷（低酸素血症やショックの遷延、再出血、止血のための外科的操作など）が起こると全身性炎症反応が増強され、それに引き続く免疫抑制も高度となる。この仮説では早期 MOF は重症 SIRS で、晩期 MODS は SIRS に続発する免疫抑制期に感染症などを合併することにより発症すると説明される。

以上の仮説を外傷にあてはめると、一次損傷が高度なほど、また二次損傷が加わるほど ARDS/MODS が発症しやすいということになる。これまで報告されている外傷後の ARDS のリスクファクターは外傷そのものが重症であることと、それ以外にも年齢（高齢）¹⁹⁾、性差（男性）、APACHE スコア（高値）、ISS（高値）²⁰⁾、輸血量（大量）²¹⁾、

入院 48 時間以降の投与²²⁾、輸血量（大量）、気道内圧（高値）²³⁾などがあげられている。これらが意味しているのは、重度外傷ほど ARDS のリスクは高いということであるが、臨床的には重度外傷に対する初期治療または絶対的な外科治療が不十分であれば、それは二次損傷となって SIRS あるいはそれに引き続く免疫抑制状態を増強し、結果的に ARDS/MODS のリスクをさらに高めることを意味する。現実的には一次損傷を修飾することは不可能なので、ARDS/MODS を防止するという観点では初期治療による蘇生を十分に行い、絶対的な外科治療をタイミングよく確実に行うことが肝要となる。たとえば、長管骨骨折の場合、初期には一時的な固定（創外固定を含む）のみを行い、その 2～3 日後に観血的内固定を実施することで、外傷後 ARDS の発症率を減じることができたと報告されている²⁴⁾。また二次損傷をいかに軽減させるかも重要であり、過剰輸液の抑制や輸血時の白血球除去などにより、二次損傷後の ARDS 発症率を低下させることが可能であったとの報告もある²⁵⁾。

外傷後 ARDS の予後については、死亡率がいせんとして高いという報告がある一方、死亡率は ISS の重症度と相関はしていたが、ALI/ARDS の合併とは関連がみられなかったという報告²⁶⁾や重度頭部外傷を合併した鈍的外傷患者においても ARDS を併発した群で死亡率や障害の程度に影響はなく、合併症の発症率、ICU 滞在期間や入院期間の延長と関連していたという報告がある²⁷⁾。