総　説

米国 Trauma Center の正しい理解のために

東京医科歯科大学大学院救急災害医学分野
大友　康裕

米国 Trauma Center に関して正しく全体像が理解されていない．その体制整備の具体的内容について記述した．Trauma Center の整備要件・基準を定めているのは米国外科学会である．米国外科学会の査察チームによって認証され，州政府によって Trauma Center として指定される．求められる体制の主たるものは，診療の質改善のためのプログラム（PISI program）であり，その確実な実施のために必要な人員を確保し，診療内容の検証･評価･改善を行う委員会を開催しなければならない．外傷登録は PISI program における重要なツールである．データを入力するだけでは何の効果も期待できない．診療内容・体制の改善に有効活用することにこそ意義がある．このデータは州政府にも提供が義務づけられ，立法・規制などの施策に生かされている．この体制維持には多額の費用が必要となるが，その運営資金は患者治療費からまかなわれ，州などからの補助はない．収益性が高い Trauma Center の指定維持が病院の経営上重要となっている．

索引用語：外傷センター，外傷システム，質の向上，PISI program，外傷登録

はじめに

わが国で，外傷センターという用語が使われ始めたのは2000年に入ってからであり，頻繁に用いられるようになったのは，2003年以降である．しかしながら，どうも外傷センターの名称のオリジナルである米国における Trauma Center に関して正しく理解した上で，外傷センターという用語が使われているとは思われない．

著者は，2002年に約４ヵ間にわたり，米国内７ヵ所（Figure 1）の Level 1 Trauma Center（Harborview Medical Center, Los Angeles county hospital＋University of Southern California Medical Center（LAC＋USC Medical Center），Oregon Health and Science University Hospital, Bellevue Hospital in New York City, UMDNJ university hospital, Denver Health Medical Center, University of Miami/Ryder Trauma Center）を訪問し，Trauma Medical Director および Trauma Program Manager など，Trauma Center 内の外傷医療の QA（quality assurance）/QI（quality improvement）/PI（performance improvement）program の責任者と面談し，program 運営の具体的な活動内容につき調査した．

本稿では，その調査内容の要点とその後の改正を踏まえて，米国の Trauma Center の体制・運用について解説する．また，ここで記述する様々な Trauma Center の施設基準は，最新のものを紹介している．

Ⅰ．米国 Trauma Center は，米国外科学会が定める基準に基づいて認証され，州政府によって指定される

米国 Trauma Center の認証（verification）は，米国外科学会外傷委員会（American College of Surgeons Committee on Trauma；ACS-COT）が発行する221ページにも及ぶ Trauma center の施設基準である“Resources for Optimal Care of the Injured Patient”に基づいて行われる[1)-3)]．この施設基準には，施設・標榜科目・人員など392項目に及ぶチェック項目が存在する．たとえば，＜レベルⅠ外傷センターは地域の Trauma System の中核的役割を果たし，３次紹介医療施設としての診療能力が求められる．レベルⅠ外傷センターは年間少なくとも1,200人の外傷入院患者もしくは240人の ISS 16以上の重症外傷入院が必要である＞と定められている．これには，一定以上の症

１．	Harborview Medical Center	Seattle
２．	LAC＋USC Medical Center	Los Angels
３．	OHSU Hospital	Portland
４．	Bellevue Hospital	New York
５．	UMDNJ University Hospital	Newark
６．	Denver Health Medical Center	Denver
７．	Ryder Trauma Center	Miami

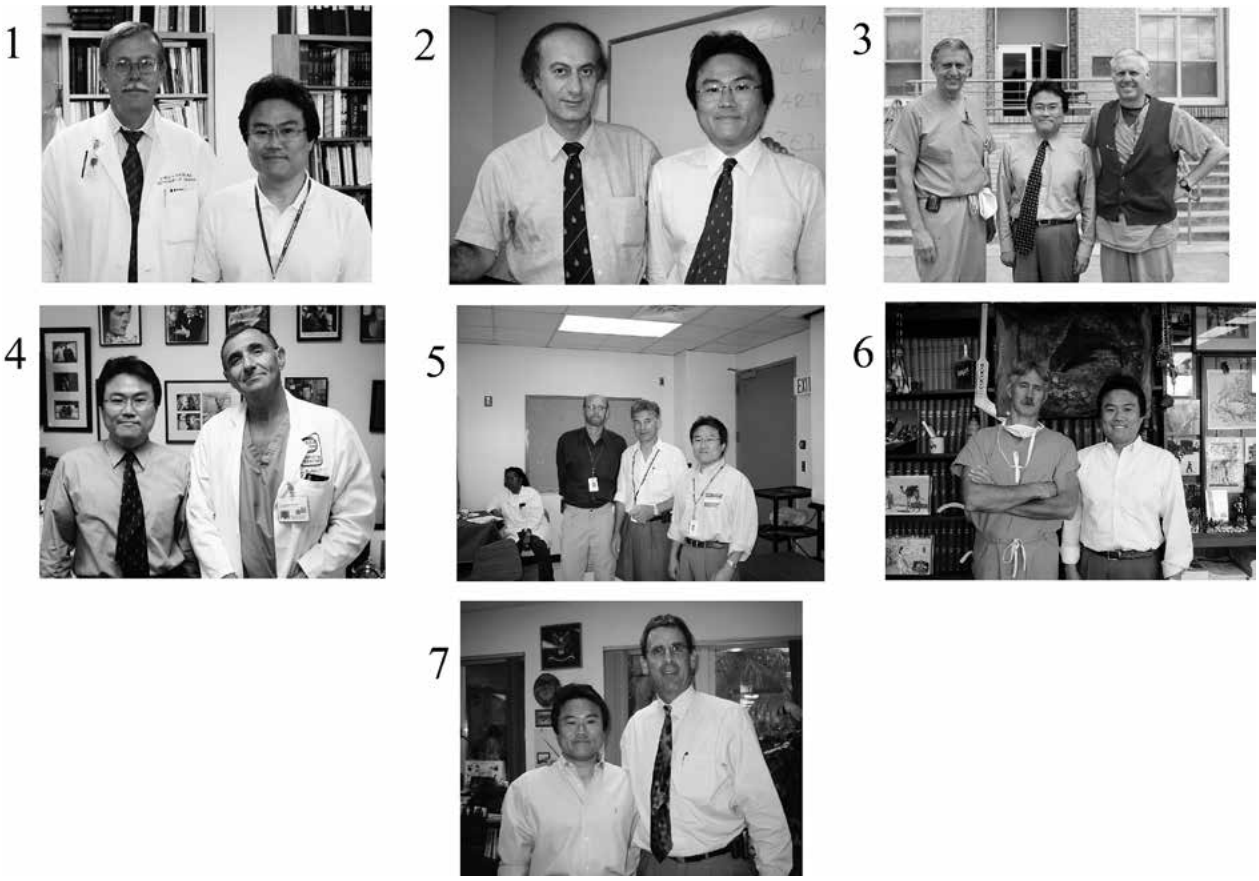


Figure 1　The seven major trauma centers

例数が，診療の質や教育・研修体制の維持には不可欠であるとの意図が含まれている[4)-9)]．これらの基準をクリアーしていることを，米国外科学会から派遣される査察チームが，対象となる病院を訪れ，厳格な審査・検証を経て，「認証（Verification）」する．この結果を受け，当該地域を管轄する州政府が，「Trauma Centerとして指定（Designation）」する[1)10)11)]．

日本では，「任意団体である医学系学会の認定が，そのまま公的な機関による施設指定となる」ことは，あり得ない．「医学会（医学専門家集団）」に対する行政の扱いの違いが，日米間で存在する．

また，常にTrauma Centerの設置を含めた地域のTrauma Systemによる外傷診療体制の検証・評価・見直しが行われている[12)-21)]．

Ⅱ．米国外科学会外傷委員会（ACS-COT）について

米国外科学会外傷委員会は1922年に設置され，米国外科学会（1913年設立）の最も古い常設委員会である．“trauma is a surgical disease demanding surgical leadership”という基本理念の下，外傷患者診療の向上を目的として，その達成のためには外科医が深く関与することが求められる，として活動している．

Trauma Centerの施設基準は1976年に初版が発出された．当初，“Optimal Hospital Resources for Care of the Injured Patient”の名称が使われたが，その後，1983年および1987年の改定を経て，1990年の改定の際，“Resources for Optimal Care of the Injured Patient”と名称も変更された．この“Optimal Hospital Resources”から“Resources for Optimal Care”への変更の意図は，「全ての外傷患者はどこで怪我をし，どこで治療を受けても，その必要な医療ニーズに対して適切な診療が提供されるべきである」ということであり，単に個々のTrauma Centerの整備というよりも，Trauma systemとして外傷診療レベルを向上させることを目指している．すなわちTrauma Systemは，単に病院（Trauma Center）の指定・整備にとどまらず，外傷予防，外傷診療期間へのアクセス，病院前医療・患者搬送，病院での急性期治療，リハビリテーション，研究活動までを含めた包括的社会医療システムである[2)22)23)]．

Ⅲ．Trauma Centerは，たゆまないQuality improvementの実施が求められる

ACS-COTが定めるTrauma Centerの施設基準であるResources for Optimal Care of the Injured Patient（以下“Resources”）は，徹底してQuality improvementの体制整備を求めている．基本的考え方は「診療の質の管理によって外傷治療の成績を向上させ，それによって外傷患者・市民に裨益する」ということである[24)25)]．

A．Quality improvementとは

著者が，あるTrauma Centerにおいて，訪問の目的を「Quality improvement programの実際を見せていただきに来た」と説明すると，担当者が目を丸くして「われわれは，Quality improvementを日本のトヨタから学んだ．どうしてわざわざ日本から，そのために来たのか？」と驚かれてしまった．工業生産における「品質管理」に関して，日本は世界をリードしていたと思うが，日本の医療に関しては誤解されていたようである．

Quality improvementという用語は，当初はQuality assuranceと呼ばれていた．その後Quality improvement/Performance improvement（PI）と改称され，QI/PIと略して表現されることも多かった．さらに最新の呼称は，「医療安全」の視点も加わり，PIPS（Performance improvement/Patient safety）となっている[25)-31)]．

米国では，Quality assuranceの考え方とその手法は，まず外傷診療において，Trauma Center/Systemの整備の一貫で開発され，発達してきた歴史がある．この整備されたQuality assuranceの手法が，さらに他の医療領域にも応用されるようになった．日本から見ると，米国は「医療の質確保・医療安全」の先進国であるが，その米国において，この分野のパイオニアは，米国外科学会主導による外傷診療領域であったということである．米国では，医療の新しいトレンドを，外傷領域が切り開いて来ていると言える[32)-35)]．

2002年調査当時，LAC＋USC Medical Centerでお会いしたDr.トーマス野口※氏が，「アメリカでは，10数年前から，医療における質の保証というやり方が始まって，広く普及してきた．そのうち日本でもそうなりますね」と仰っていたのが強く印象として残っている．その後，日本において病院機能評価等の「医療における質の保証」が急速に広まることを予見していたようである．

※法医学者，米国検視官．マリリンモンローやJF.ケネディーの検視解剖を担当した．

B．Trauma Centerに求められる体制

Trauma Centerの施設基準“Resources”では，以下の体制が整っていることを求めている[1]．

1）組織

Trauma Centerの認証・指定を受けるためには，病院管理者（理事会）と全ての診療科・医療スタッフが，ともに協力し合い，病院のTrauma Program（以下Trauma Program）の策定・遂行に積極的に関与することが求められる．

・病院管理者（理事会）は，Trauma programを最大限支援（人員の配置・教育の機会提供・地域との連携・必要な予算の配分など）しなければならず，そのことを文書に記述し，3年ごとに更新しなければならない．また，全ての診療科・医療スタッフに対しても，それぞれの専門性に応じて，Trauma programに積極的に関与することを義務づけている．

・Trauma Medical Director（TMD）は，Trauma Programの実務面での責任者である．多くの場合，Trauma部門の外科教授が任命される．後述するTrauma Centerに設置が義務づけられている各種委員会の議長を務め，Trauma Programを遂行するための各種業務を監督する．一般外科専門医※（board-certified general surgeon）または米国外科学会フェロー（FACS）であり，Level Ⅰ/Ⅱ Trauma CenterのTMDは，地域または全米の外傷関連団体（AASTやEAST，WTA，SCCMなど）に所属していなければならない[36)37)]．

※ Trauma Programでは，外科医の関与に非常な重きを置いている．TMDは，外科医であることが求められ[38)39)]，後述する院内でのあらゆるTrauma Programに関する委員会は，外科医がリードし，多数の外科スタッフの参加が義務づけられている．“Resources”には，以下の文章が記述されている．“Surgical commitment is essential for a properly functioning trauma center. In fact, without surgical leadership, the program will not be able to meet all the requirements outlined in *Resources for Optimal Care of the Injured Patient*”

・Trauma Program Manager（TPM）は，以前はTrauma（Nurse）Coordinatorと呼んでいた．TPMは登録正看護師（Registered Nurse）で，Level Ⅰ/Ⅱ Trauma Centerでは，フルタイムでTrauma programの業務に従事しなければならない．具体的業務は，診療（プロトコールおよびガイドラインの策定・実施推進，診療のモニタリング，さらにスタッフの一員として診療にも従事），教育（院内および院外の教育プログラムを担当），Performance improvement（PIPS programのデータ管理/整理とそのデータを各種PIPS委員会［後述］へ報告），管理（病院管理者との橋渡し），外傷登録（の監督），研究（外傷診療に関するリサーチに関与），外傷予防などのoutreachなど，非常に多岐に渡る．これらをTMDと密接に連携して遂行する．

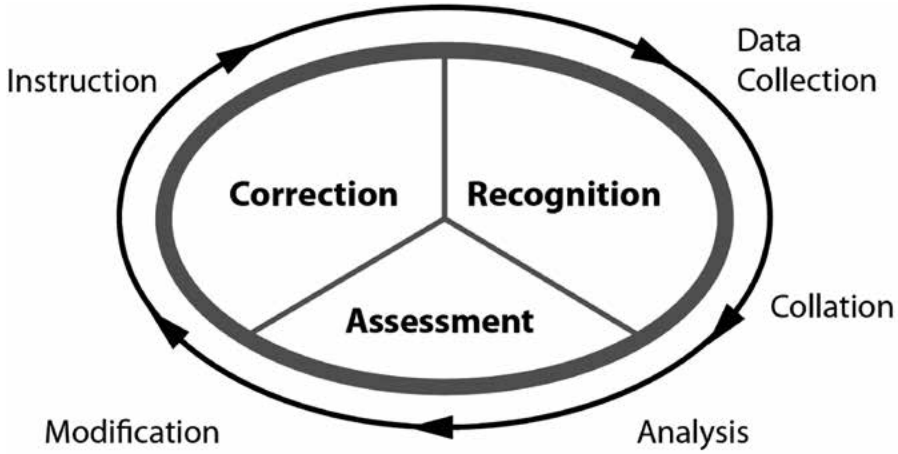
・Trauma Resistrarは，Trauma Registry（外傷登録）（後述）にデータを入力する担当者である．当然のことながら質の良いデータ入力があって初めて，Trauma Registryが意味を持つ．このため“Resources”では，「Trauma Resistrarは外傷チームの重要なメンバーである」と強調している．看護師，診療録管理士，コンピュータサイエンス，医療情報など，多様なバックグラウンドを持った人材が採用されている．Trauma Resistrarは，この業務に就く前12ヵ月以内に「the American Trauma Society's Trauma Registrar Courseもしくは州が提供するそれと同等のコース」および「the Association of the Advancement of Automotive Medicine's Injury Scaling Course」の両者を修了し，「the American Trauma Societyにより certified specialist in trauma registries（CSTR）」（もしくは同等）の資格を得ていなければならない．さらに毎年最低8時間の外傷登録に関する継続教育を受けていなければならない[40)41)]．

・performance improvement補助要員は，TPMによるPIPS program（後述）のデータ管理/整理やTrauma Resistrarなどの多大な業務を補助する．TMDが，業務負担量に応じて必要な人員を採用する．

2）会議および委員会

“Resources”では，PIPS program（後述）の適切な遂行のために，以下の会議や委員会の設置・運営を義務づけている．

・Mortality and Morbidity Review；各診療科において，全ての死亡症例および予期せぬ転帰症例を検証し，検討を要する症例を抽出し，後述するMultidisciplinary Trauma Peer Review Committee



Cited from “Resources for Optimal Care of the Injured Patient”

Figure 2　The concept of the PIPS program

に提示する事を目的とした会議である．多くのTrauma Centerでは，Mortality and Morbidity（M&M）conferenceとして開催している．

・Multidisciplinary Trauma Peer Review Committee；各診療科の代表者が出席するmultidisciplinaryな委員会である．各診療科で抽出された検討を要する症例や死亡率・好ましくない事象の発生トレンドなどが報告され，改善のための検討が行われる．

・Multidisciplinary Trauma Systems/Operations Committee；各診療科，各医療部門の代表者やTrauma Registryの責任者，病院前診療担当者，病院管理者も出席するmultidisciplinaryな委員会である．病院における外傷診療の運営・管理に係わる課題を審議する．最低年に４回（毎月が望ましい）の開催が求められる．

・Hospital Quality Committee；病院全体のPI committeeであり，Traumaのみに限らず，全ての診療に関して取り扱う．“Resources”によって規定されているものではなく，JCAHO（Joint commission accreditation Healthcare organization）※でその設置が義務づけられている．全ての診療科（ER，Surgery，Neurosurgery，Burn，Orthopedics等々）は，それぞれ独自のPI programとその専属の職員をもっている[42]．

※日本で言うところの日本医療機能評価機構に該当する．日本よりも強制力を持っている．このaccreditationが得られないと，「Medicare・Medicaidの支払いを受けることができない」「Resident programを組んで，Residentを受け入れることができない」など，病院の存続が困難となる．

C．Performance Improvement and Patient Safety（PISI）program

Trauma programの根幹をなすのが，このPISI programである．ACS-COTは，全てのTrauma Centerに，PISI programを義務づけている．このprogramは，外傷診療の質向上のために「適切な人員の専任・配置」と「実用的で信頼性の高い診療データ管理システムの整備」を定めている．具体的には，日々の外傷診療を常時モニタリングし，その中から患者に不利益を与えうる診療内容を抽出・認識し，その原因・問題点を分析し，問題解決・診療の質向上につなげる（Figure 2）一連のステップを継続的に実施していくことである．この最終的に解決につながることを，“loop closure”と呼んでいる[43]．PISI programを担当するスタッフは，盛んにこの表現を使って，自らの業務の成果を実感し，逆に，最終的改善に至らない課題は，“issue is open until close the loop”として，“PI issue closed”を確認するまで，followされることになる．以下に，“loop closure”の一連の流れを，Harborview Medical Centerでの例を用いて提示する．

１）課題のある症例の抽出方法

・全ての死亡症例と手術などのProcedureが行

われた症例は，PISI program 用のデータベースに登録される．この症例の抽出は，レジデントが自らの研修における経験症例の登録のために入力する CPT code にしたがって行われる．レジデントは，自分の training track への記録のため，自ら進んでデータ入力を行うので，症例の入力もれが発生しない．これらの入力データをもとに各外科チームの R3のレジデントが，毎週火曜日までにその前の週の症例表を作成し，TPM に提出する．この表の作成にともなって自動的に PISI program 用 database にも症例の情報が入力される．TPM はこの data base の出力フォームを症例毎に印刷し，M&M conference（前述の Mortality and Morbidity Review に相当する）の準備を行う．

・M&M conference（毎週開催）；M&M conference に提出される症例は，前出の通り全ての死亡症例と手術などの Procedure が行われた症例である．R3レジデントが，この提出症例のうち死亡症例と合併症症例に関する診療経過報告をプレゼンする．このプレゼンに対して，全員からの質問に答える自由討論が行われる．この conference 全体を統括する責任者（Attending Dr のうち，その日の一番上の立場の Dr が担当する）が，議論をコントロールし，問題の原因を判定（以下に分類）し，

PD（Patient Disease）
ED（Error in Diagnosis）
EM（Error in Management）
EJ（Error in Judgment）
ET（Error in Technique）
ND（Discussion not Documented）
Others

TPM は，その症例の判定結果を PISI program 用 data base に入力する．また，QCS（Quality Concern Score. Level 1〜5）として，その問題によって患者が被った不利益の程度も判定する．

上記の PD 以外の判定結果となった場合，その原因の改善のために，トラブルの発生した部署への改善申し入れ文書を提出するなどの具体的対応策も検討される．また問題解決のために他の部署との協議が必要な場合には，多部門の責任者が集まる上級の委員会（Multidisciplinary Trauma Peer Review Committee）へ議題をあげて，診療の質改善につなげている．

2）抽出された課題への対応の実際

・Multidisciplinary Trauma Systems/Operations Committee

前述したとおり，外傷診療における病院のシステム面での課題の抽出と改善策を検討する委員会である．ここで検討されていた議題例を提示する．

・Trauma の関する臨床研究の承認；Research 責任者が，Research のプロトコールやその期待される成果などをプレゼンし，研究実施の承認を得る．

例；高齢者の PTSD に関する研究，ER での FAST の施行方法に関するプロトコールの見直し

・教育やシステムの見直しに関する承認

例；ER で R3レジデントが記入する Flow sheet の改訂，同じく Nurse の Flow sheet の改訂，新しく Trauma Center に求められる小児教育等

・Audit Filter（後述）の推移の報告，Audit Filter 見直しの議論

・その月に発生した問題症例を 3-4 症例のみ厳選して討議．システム上の問題であれば，その改善策を決定し，実行する．

◎議論の具体例

シートベルトによる頚動脈閉塞（内膜損傷）の診断遅延が立て続けに 3 例生じた．

→外科フェローから，この損傷の診断法について文献的な検討結果のプレゼンテーション．

→頚部にシートベルト痕のある症例を全例血管造影の適応にしたい（外科）．

→この適応で血管造影を行うと，放射線科の負担が大きすぎる（放射線科）．

→この方法以外に，診断遅延を回避する方策はあるのか？（外科）

→特に，これといったアイディアはない（放射線科）．

→それでは，しばらくこの適応で，血管造影を行っていただきたい．負担があまりにも大きい場合には，再度検討しよう（外科）．

3）loop closure の具体例

・Denver Health Medical Center での例を提示する．

◎Black eye のある患者に Paramedic が経鼻挿管を行った

対応策；EMS の Medical director へ letter を送る

◎Trauma alert に対して，resident が，ER に30分後に到着

対応策；TMD である Dr. Moore が，resident に

letter を書く（釈明を求める）わざわざ文書を作成し，記録を残す努力が行われている

場合によっては，大学の resident 担当の教授に letter を送ることもある

◎腹部刺創で，trauma alert をしなかった

対応策；担当であった ER resident に，trauma alert の基準を確認し，適正に遵守するよう letter を書く

・LAC＋USC Medical Center では，改善を要する対応に関する Statement of concern（SOC）を TPM がとりまとめ，対象部署へ通知し，改善を求めていた．

D．Trauma Center 認証現地査察（verification site visit）

Trauma Center として ACS による認証（新規および再認証）を得るためには，現地査察を受けなければならない．2002年当時は，ACS より４人の査察チーム（２人の Trauma/General surgeon，１人の emergency physician，１名の Nurse）が，現在は，２名の Trauma/General Surgeon と必要に応じて専門診療科医師グループが派遣される．

Site visit の前に膨大な量の prereview questionnaire（PRQ）が，ACS から送られ，これに回答しなければならない．さらに２週間前に具体的な調査項目が通知される．Site visit では，以下を閲覧し，記載項目，事項，内容に誤りがないか，齟齬がないか確認する．要する時間は，８～10時間である．

・１年間の全ての死亡症例の chart

・Registry の data collection sheet とそれに対応する症例の chart，10冊（無作為抽出）

・M&M form とそれに対応する症例の chart，10冊（無作為抽出）

Site visit 終了後，報告書が作成され，ACS が求める体制をクリアーしていることが確認されれば，認証の証明書（certificate of verification）が発行される．この証明書の有効期限は３年である．

Ⅳ．Trauma Registry

わが国では，日本外傷診療研究機構と日本救急医学会・日本外傷学会が，日本外傷データバンクの事業を2003年から開始し，これを活用した数多くの学術論文が著明な学術雑誌に掲載される[44)-51)]など，わが国の外傷診療に関する研究に大きく貢献している．しかし，この事業の設立時の趣旨は，わが国全体およびデータを登録する各施設の「外傷診療の質の向上」ということであったが，この点に関しては，当初の目的から大きく外れることになっていると言わざるを得ない．設立当時，「外傷データバンクにデータを入力することで，診療の質の向上を図ることができる」という短絡的な解釈があったように考える．ここで，米国での Trauma registry の実際の運用について紹介することにより，その「短絡的」と解釈する理由がご理解いただけると思う．

A．Trauma Registry の公的位置づけ

Trauma Registry を義務づけているのは，Trauma System を運営している州であり，Trauma System の中に組み込まれたい（Trauma Center の指定を受けたい）医療施設は，Trauma Registry を行わなければならない．専任の人員を配置しなければならず，コストの面から Trauma Center の指定を辞退する医療施設もあるとのことである．たとえば，Washington 州では，全体で81施設（2002年当時）が Trauma System に組み込まれた医療機関であり，Trauma Registry に参加していた．Trauma Registry のデータは，州がモニターすることができ，各 Trauma Center の外傷診療成績を随時にチェックすることができる．またデータを元に，新たな行政上の施策（交通規制・患者航空搬送体制・新たな Trauma Center の指定など）に反映させることができる．しかし，このようなデータの活用を可能とするのは，データの高い信頼性が大前提となる．

B．Trauma Registry の実際（データ入力）

Trauma Registry のデータ入力には，多大な労力が発生する．信頼性の高いデータは，高品質なデータ入力によって初めて得られる．そのデータ入力を担うのが Trauma Resistrar である．その資格は厳格に規定されていることは前述した．

Trauma Registry 入力対象症例は，施設によって多少の差異はあるが，以下が ACS-COT の基準（2002年当時）である．

【ICD 9（code 800.00-959.9）にあてはまる症例のうち，「入院，他院からの紹介，12時間以上の経過観察，死亡」の条件のどれかを満たしたもの】

著者が訪問した Trauma Center の入力対象症例数は，年間900例から7,000例（2002年当時，最多は LAC＋USC Medical Center）と幅があった．Trauma Resistrar の必要人数は，ACS-COT の基準では，年間入力症例500-750例に対して専属者

Table 1　Trauma Registry Costs

	No. of registers	costs
1. Harborview Medical Center	3	¥24 million/year
2. LAC＋USC Medical Center	6	¥48 million/year
3. OHSU Hospital	1.8	¥14 million/year
4. Bellevue Hospital	1	¥ 8 million/year
5. UMDNJ University Hospital	4	¥32 million/year
6. Denver Health Medical Center	4.6	¥37 million/year
7. Ryder Trauma Center	2	¥16 million/year
	$700,000/register/year	

（他の業務を行わない）を１名配置しなければならない．訪問した各 Trauma Center の Trauma Resistrar の数とその雇用費用（１人，年間７万ドルとして計算）を Table 1に示す．

C．Trauma Registry データの検証

データ入力者に高い能力を求めていると共に，データの高い信頼性確保のために，以下のことが実施されている[52)-55)]．

・診療に参加しない Trauma Resistrar がデータ入力する（診療にあたった者が入力するとデータの客観性が失われる）．

・内部検証として，登録データのうち5-10％の症例を抜き出して，データの再検証を行う．これにより TMD や TPM が，入力者による入力内容の違いや誤りの傾向を確認することができる．

・最近の Trauma Registry 入力ソフトウエア（市販）には，入力データの一貫性（無矛盾性）を確認する機能がついている．

・外部検証として，３年ごとに実施される認証現地査察（verification site visit）において，Trauma Registry の入力が正しく実施されていることを，無作為に抽出した10症例で厳しくチェックされる．

D．Trauma Registry の活用

前述のごとく，Trauma Registry には，多大な労力と経費が費やされている．この負担に見合った活用が求められる．Trauma Registry を，米国 Trauma System では，どのように活用しているのか，説明する．

１）PIPS program

前述の PIPS program の様々なプロセスを実行するためには，Trauma Registry が不可欠である．逆に Trauma Registry を PIPS program で活用しなければ，これが外傷診療の質の向上・改善につながることはない[55)]．すなわち「外傷データを入力するだけでは，診療の質の向上は図れない」のである．

また，経時的に診療指標（病院前搬送時間，ER 滞在時間，ICU 滞在日数，合併症発生率，院内肺炎発生率，予測対実死亡率など）をモニターすることにより，不適切な診療の発見，診療成績の好ましくないトレンドの把握，施設が実施した対策の効果判定などに用いられる．これらの診療指標のことを，“Audit Filter（Quality indicator）”と呼ぶ[56)]．

２）Audit Filter（Quality indicator）

２つの性格の異なる指標がある．

◆ rate-based；経時的 trend を追って診療の質の指標とする．

例；「ISS 15以上の外傷の外科以外への入院数」
「GCS 13未満の頭部外傷で頭部 CT が２時間以内に施行されなかった数」
「予測生存率50％以上の死亡数」

これらは，Multidisciplinary Trauma Systems/Operations Committee で定期的に報告され，その増減をモニターすることにより，外傷診療の質の管理に活用している．増加傾向にあれば，その原因を検索し，具体的対策を実行する．

◆ sentinel event；検証するべき個々の症例を抽出する．抽出された全ての症例の検証が行われる．

例；「救急現場もしくは ER での外科的気道確保」
「収縮期血圧90未満の手術症例で ER 滞在時間１時間以上」

Table 2　Audit filter（Quality indicator）
American College of Surgeons Committee on Trauma

・Missing EMS Report
・Glasgow Coma Scale＜14, no head CT
・Glasgow Coma Scale＜8, no endotracheal tube or surgical airway
・Nonoperative treatment of gunshot wound to the abdomen
・No laparotomy＜1 hour, abdominal injuries, and systolic blood pressure＜90
・Laparotomy after 4 hours
・Craniotomy after 4 hours, with epidural or subdural hematoma, excluding intracranial pressure monitoring
・Initial treatment＞8 hours of open tibia fracture, excluding low-velocity gunshot wound
・Abdominal, thoracic, vascular, or cranial surgery after 24 hours
・Admitted by nonsurgeon
・Nonfixation of femoral diaphyseal fracture in adult
・Trauma death
・Ambulance scene time＞20 minutes
・Hourly chart missing
・Transfer after 6 hours in the initial hospital
・Reintubation within 48 hours of extubation

「帰宅後72時間以内の入院/再入院」

これらの症例は，発生する度にTPMによって把握され，全ての症例がMultidisciplinary Trauma Peer Review Committeeにおいて検証される．問題点を整理し，診療に関わった関係者にフィードバックされ，再発防止が図られる．

Table 2にACS-COTが当時（2002年）推奨していたAudit Filterを示す．Audit Filterの項目は，各Trauma CenterのMultidisciplinary Trauma Systems/Operations Committeeにおいて独自に採用・見直しが行われ，各施設のPIPS programに活用している．Table 3に，当時訪問した施設で採用されている頻度の高いAudit Filterを示す．

3）行政による活用

Trauma Systemを整備している州（整備してない州もある）では，全てのTrauma CenterにTrauma Registryのデータ入力を義務づけていることは前述したとおりである．これにより行政が，担当地域の外傷の種別およびその発生率や，診療体制，コスト，転帰などのデータを継続的に収集することができる．このpopulation-basedのデータを用いて，外傷に関する公衆衛生的な見地からの行政施策（立法や規制など）を検討・実施することを可能とする．

たとえば，ある地域で特定の外傷の発生率が高いことが判明した場合，特定のリスク群を把握することにより，「外傷予防Injury Prevention」の対策を立てることができ，またその対策の効果をモニターすることができる[57]．

4）Research

Trauma Registryは，各Trauma Centerレベル，地域レベル，州レベル，全米レベル（National Trauma Data Bank）で，外傷診療に関する研究に活用され，その研究成果が，多くの学術論文で発表されている[54]．

5）認証と指定（Verification and Designation）

Trauma Systemを管理している州は，各Trauma Centerに対して診療成績に関するベンチマーキング（リスク補正後）を義務づけており，行政は常に各Trauma Centerの診療成績を把握している．また，Trauma Centerの認証と指定のために必要な，重症外傷症例数・診療成績などのデータもTrauma Registryから得られる．このため，Trauma Registryのデータ入力は，同時性（concurrent）が求められる．すなわち退院後60日以内に最低80％の症例のデータ入力が完了していなければならない．

Table 3　Examples of frequently utilized audit filters

	HMC	LAC＋USC	OHSU	UMDNJ	DENVER	MIAMI
Ambulance scene time＞20 minutes	○	○			○	
Glasgow Coma Scale＜13 or Head injury（AIS＞2), no head CT W/I 2 hrs	○	○	○	○	○	
No laparotomy＜1 hour, abdominal injuries, and systolic blood pressure＜90	○	○	○	○	○	
Trauma team not-activated in patient meeting TTA criteria		○	○		○	
Trauma surgeon absent on arrival of patient, cateory I		○	○		○	○
Neurosurgery resident present in ED W/I 30 min after notification			○	○	○	
Readmitted W/I 72 hrs of initial visit	○			○	○	○
Admitted to non-surgical service with ISS＞14	○		○		○	○
Craniotomy after 4 hours, with epidural or subdural hematoma		○		○	○	
Nonoperative treatment of gunshot wound to the abdomen	○				○	○
Return to O.R.：unplanned return W/I 48 hrs of initial procedure		○		○	○	
Initial treatment＞8 hours of open tibia fracture	○		○	○	○	○

HMC：　Harborview Medical Center
LAC＋USC：Los Angeles county hospital＋University of Southern California Medical Center
OHSU：　Oregon Health and Science University Hospital
UMDNJ：　University of Medicine & Dentistry of New Jersey University Hospital
DENVER：　Denver Health Medical Center
MIAMI：　University of Miami/Ryder Trauma Center

６）病院内人事に活用

著者の各施設調査中に，Trauma Registry および“Audit Filter”の活用法として最も驚いたのは，所属の各外科医の診療成績把握として用いられていたことである．

TPM は Trauma Registry のデータから，attending surgeon ごとの，preventable death/complication の発生率やその推移などを算出し TMD に報告していた．このデータを根拠に，TMD はすでに３人（インタビュー時点）の attending surgeon を解雇した（Prof. Demetriades；LAC＋USC Medical Center および Prof. Livingston；UMDNJ）とのことであった．一方，これらのデータは，訴訟時の証拠提出からは，法的に完全に保護されている（protected from court issue）．

Oregon Health Science University Hospital の Prof. Mullins は，「勤務内容を見て，成績不良な医師は，Trauma on call から外している（実質的な解雇）．trauma care は，病院の大切な収入源である」と語っていた．

Ｅ．日本外傷データバンクの課題

以上，米国における Trauma Registry の実際について説明した．これと対比する形で，日本外傷データバンクが抱えている課題について整理しておく．これは，わが国の医療体制，診療報酬体制など，変更不可能な環境の中で，努力の結果構築されたものであり，決して批判する趣旨では無いことをご理解いただきたい．

・Population based でない；日本外傷データバンクのデータ入力は，voluntary なもので，自ら望んでこの事業に参加している施設からのデータで構築されている．おそらく外傷データバンク事業に参画・協力する施設は，外傷診療に積極的であり，その診療成績も比較的良好な施設であると推測できる．データを登録していない，すなわち成績が好ましいと考えにくい施設のデータが入っていない．

・入力しているデータの正確性が保証されていない；診療を実施した医師自らが入力しており，その結果，データ入力におけるバイアス（たとえば，「この症例は死亡してしまったので，重症度も高いはずである」との判断から，ついスコアを高めに付けてしまうなど）を排除できない．可能であれば，診療に関与しない担当者による入力が望ましい．また外部からの審査を行う体制が設けられていないので，入力されたデータの正確性を保証することができない．

・データ入力している各自施設の外傷診療のパフォーマンス改善に活用されていない；「データを入力するだけでは，外傷診療のパフォーマンス改善にはつながらない」のは，前述したとおりである．PIPS program に活用され，診療上の課題を抽出・認識し，その原因・問題点を分析し，問題解決・診療の質向上など最終的な解決につながる（“loop closure”）体制を作らなければ，「診療の質向上」に資することにはならない．

・データ入力のための必要な人員（質・量とも）が確保されていない；データ入力のために専任者を確保することは，わが国の診療報酬体制では，極めて困難である．日々の診療に忙殺されている医師自らが，データ入力に携わらなければならないことが，根本的な問題と言える．

Ｖ．米国 Trauma Center のコストと財源

前述したとおり，米国 Trauma Center の運営には，専属のスタッフを多く雇用する必要がある．TMD は兼任が許されるが，TPM（必ず専任）やそれを補助する数人のスタッフ（兼任可）および基準に定められた数の Trauma Resistrar（専任）を雇用する必要がある．そのコストは，年間5,000万円から１億円程度になると推測される．

わが国では，「米国 Trauma Center には，多額の公的な補助金が支給されている」と誤解している救急医療関係者が多いが，実際には，「Trauma Center のコストは，病院が自腹で支払っている（持ち出し）」のである．Trauma Center の運営資金は患者治療費からまかなわれ，原則として州あるいは地域からの補助はない（州によっては，ヘリポートなどの設備費には補助がある）．外傷診療の収益性が高い※ことが，病院経営としての Trauma Center の維持，拡充の推進力となっている．Trauma Center の指定が得られない，すなわち重症外傷が搬送されてこないことは，病院の存続を危うくするため，膨大な出費であっても許容せざるを得ないのである．

※外傷患者の支払い能力を保証するものは州で義務づけられている自動車保険であり，交通事故の高額な医療費がこの自動車保険からまかなわれるというシステムである．

おわりに

以上，米国における Trauma Center の体制整備

について述べた．米国では，National Academy of Sciences が1966年（昭和41年）に，Accidental Death and Disability：“The Neglected Disease of Modern Society.”「不慮の事故死と後遺症：現代社会における無視されている疾患」という報告書を発表した．これがきっかけとなって，社会医療システムの改善が急務の課題となった．この動きに呼応する形で，米国外科学会の主導により，Trauma System の整備が進められ，外傷診療システムの改善を牽引した．このように米国では，たゆまない努力が続けられている．

翻って，わが国は外傷診療に関して，ドクターヘリ事業以外，行政による支援はほとんど見られない．一方，現場で外傷診療に取り組んでいる医師達が，米国のシステムの良い所を参考にしつつ，個々の医師達の努力によって，診療レベルの改善が達成されてきたと言える．

文　献

1）American College of Surgeons Committee on Trauma. Resources for Optimal Care of the Injured Patient 2014.
2）Coimbra R, Hoyt DB, Bansal V：Trauma systems, triage, and transport. In：Mattox KL, Moore EE, Feliciano DV, eds. Trauma. 7th ed. New York：McGraw Hill 2012：54-76.
3）Eastman AB：Wherever the dart lands：toward the ideal trauma system. J Am Coll Surg 2010；211：153-168.
4）Cooper A, Hannan EL, Bessey PQ, et al：An examination of the volume-mprtality relationship for New York State trauma centers. J Trauma 2000；48：16-24.
5）Bennett KM, Vaslef S, Pappas TN, et al：The volume-outcomes relationship for United States Level Ⅰ trauma centers. J Surg Res 2011；167：19-23.
6）Demetriades D, Martin M, Salim A, et al：The effect of trauma center designation and trauma system on outcome in specific severe injuries. Ann Surg 2005；242：512-519.
7）Nathans AB, Jurkovich GJ, Maier RV, et al：Relationship between trauma center volume and outcomes. JAMA 2001；285：465-474.
8）Demetriades D, Martin M, Salim A, et al：Relationship between American College of Surgeons trauma center designation and mortality in patients with severe trauma（injury severity score＞15）. J Am Coll Surg 2006；202：212-215.
9）Marx WH, Simon R, O'Neill P, et al：The relationship between annual hospital volume of trauma patients and in-hospital mortality in New York State. J Trauma 2011；71：339-345.
10）Michell F, Thal E, Wolferth C：American College of Surgeons Consultation/Verification Program analysis of unsuccessful verification reviews. J Trauma 1994；37：552-564.
11）Brown JB, Watson GA, Forsythe RM, et al：American College of Surgeons trauma center verification versus state designation：are LevelⅡ centers slipping through the cracks? J Trauma Acute Care Surg 2013；75：44-49.
12）MacKenzie EJ, Weir S, Rivara FP, et al：The value of trauma center care. J Trauma 2010；69：1-10.
13）Glance LG, Osler TM, Mukamel DB, et al：Impact of trauma center designation on outcomes：is there a difference between LevelⅠ and LevelⅡ trauma centers? J Am Coll Surg 2012；215：372-378.
14）Moore L, Hanley JA, Turgeon AF, et al：Evaluation of the long-term trend in mortality from injury in a mature inclusive trauma system. World J Surg 2010；34：2069-2075.
15）Winchell RJ, Ball JW, Cooper GF, et al：An assessment of the impact of trauma systems consultation on the level of trauma system development. J Am Coll Surg 2008；207：623-629.
16）Ehrlich PF, McClellan WT, Wesson DE：Monitoring performance：longterm impact of trauma verification and review. J Am Coll Surg 2005；200：166-172.
17）Scarborough K, Slone DS, Uribe P, et al：Reduced mortality at a community hospital trauma center：the impact of changing trauma level designation fromⅡ toⅠ. Arch Surg 2008；143：22-27.
18）Barringer ML, Thomason MH, Kilgo P, et al：Improving outcomes in a regional trauma system：impact of a LevelⅢ trauma center. Am J Surg 2006；192：685-689.
19）Ingraham A, Shukla R, Riebe J, et al：Ohio LevelⅢ Trauma Center Consortium：The effect of a change in the surgeon response time mandate on outcomes within Ohio LevelⅢ trauma centers：It is all about commitment. J Trauma 2010；68：1038-1043.
20）Maggio PM, Brundage SI, Hernandez-Boussard T, et al：Commitment to COT verification improves patient outcomes and financial performance. J Trauma 2009；67：190-194.
21）Sarkar B, Brunsvold ME, Cherry-Bukoweic JR, et al：American College of Surgeons' Committee on Trauma Performance Improvement and Patient Safety Program：Maximal impact in a mature trauma center. J Trauma 2011；71：1447-1453.
22）Boyd DR：Trauma systems origins in the United States. J Trauma Nurs 2010；17：126-134.
23）Committee on Trauma, American College of Surgeons. Regional Trauma Systems：Optimal Elements, Integration, and Assessment—Systems Consultation Guide. Chicago, IL：American College of Surgeons；2008.
24）Institute of Medicine. Crossing the Quality Chasm：

A New Health System for the 21st Century. Washington, DC：Institute of Medicine；2001.
25）Ivatury RR, Guilford K, Malhotra AK, et al：Patient safety in trauma：maximal impact management errors at a level I trauma center. J Trauma 2008；64：265-272.
26）Berg GM, Acuna D, Lee F, et al：Trauma performance improvement and patient safety committee：fostering an effective team. J Trauma Nurs 2011；18：213-220.
27）Khuri SF, Henderson WG, Daley J, et al：The patient safety in surgery study：background, study design, and patient populations. J Am Coll Surg 2007；204：1089-1102.
28）Cooper CG, Santana MJ, Stelfox HT：A comparison of quality improvement practices at adult and pediatric trauma centers. Pediatr Crit Care Med 2013；14：e365-371.
29）Hashmi ZG, Haider AH, Zafar SN, et al：Hospital-based trauma quality improvement initiatives：first step toward improving trauma outcomes in the developing world. J Trauma Acute Care Surg 2013；75：60-68.
30）Calland JF, Nathens AB, Young JS, et al：The effect of dead-on-arrival and emergency department death classification on risk-adjusted performance in the American College of Surgeons Trauma Quality Improvement Program. J Trauma Acute Care Surg 2012；73：1086-1091.
31）Juillard CJ, Mock C, Goosen J, et al：Establishing the evidence base for trauma quality improvement：a collaborative WHO-IATSIC review. World J Surg 2009；33：1075-1086.
32）Davis JW, Hoyt DB, McArdle MS, et al：The significance of critical care errors in causing preventable death in trauma patients in trauma system. J Trauma 1991；31：813-818.
33）Bureau of Health Services Resources, Division of Trauma and Emergency Medical Services：Model Trauma Care System Plan. Health Resources and Services Administration, U.S. Department of Health and Human Services, Rockville, MD, 1992.
34）Dodds TA, Martin DP, Stolov WC, et al：The validation of the functional independence measurement and its performance among rehabilitation inpatients. Arch Phys Med & Rehab 1993；74：531-536.
35）McGlynn EA, Asch SM, Adams J, et al：The quality of health care delivered to adults in the United Steates. N Engl J Med 2003；348：2635-2645.
36）Kim YJ, Xiao Y, Mackenzie CF, et al：Availability of trauma specialists in Level Ⅰ and Ⅱ trauma centers：a national survey. J Trauma 2007；63：676-683.
37）Cornwell EE Ⅲ, Chang DC, Phillips J, et al：Enhanced trauma program commitment at a Level Ⅰ trauma center：effect on the process and outcome of care. Arch Surg 2003；138：838-843.
38）Sise CB, Sise MJ, Kelley DM, et al：Resource commitment to improve outcomes and increase value at a level Ⅰ trauma center. J Trauma 2011；70：560-568.
39）Piontek FA, Coscia R, Marselle CS, et al：American College of Surgeons. Impact of American College of Surgeons verification on trauma outcomes. J Trauma 2003；54：1041-1046.
40）Day S, Fox J, Cookman K：A survey of trauma registrars：job requirements, responsibilities, recruitment, and retention. J Trauma Nurs 2012；19：38-43.
41）Walters MR, Huehl S, Fuller K：Through the looking glass：21st century trauma registry innovations. J Trauma Nurs 2006；13：118-121.
42）Q'Leary MR：Clinical Performance Data：A Guide to Interpretation. Oakbrook, IL, Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, 1996.
43）Institute of Medicine. Crossing the Quality Chasm：A New Health System for the 21st Century. Washington, D. C.：Institute of Medicine；2001.
44）Abe T, Takahashi O, Saitoh D, et al：Association between helicopter with physician versus ground emergency medical services and survival of adults with major trauma in Japan. Critical Care 2014；18：R146.
45）Hondo K, Shiraishi A, Fujie S, et al：In-Hospital Trauma Mortality Has Decreased in Japan Possibly Due to Trauma Education. J Am Coll Surg 2013；217：850-857.
46）Kimura A, Tanaka N：Whole-body computed tomography is associated with decreased mortality in blunt trauma patients with moderate-to-severe consciousness disturbance：a multicenter, retrospective study. J Trauma Acute Care Surg 2013；75：202-206.
47）Kondo Y, Abe T, Kohshi K, et al：Revised trauma scoring system to predict in-hospital mortality in the emergency department：Glasgow Coma Scale, Age, and Systolic Blood Pressure score. Crit Care 2011；15：R191.
48）Nakahara S, Ichikawa M, Kimura A：Simplified alternative to the TRISS method for resource-constrained settings. World J Surg 2011；35：512-519.
49）Norii T, Crandall C, Terasaka Y：Survival of severe blunt trauma patients treated with resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta compared with propensity score-adjusted untreated patients. J Trauma Acute Care Surg 2015；78：721-728.
50）Ogura T, Lefor AT, Nakano M, et al：Nonoperative management of hemodynamically unstable abdominal trauma patients with angioembolization and resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta. J Trauma Acute Care Surg 2015；78：132-135.
51）Shoko T, Shiraishi A, Kaji M, et al：Effect of pre-

existing medical conditions on in-hospital mortality：Analysis of 20,257 trauma patients in Japan. J Am Coll Surg 2010；211：338-346.
52）Protetch J, Chappel D：Trauma registry data validation：building objectivity. J Trauma Nurs 2008；15：67-71.
53）Moore L, Lavoie A, Sirois MJ, et al：Evaluating trauma center process performance in an integrated trauma system with registry data. J Emerg Trauma Shock 2013；6：95-105.
54）Zehtabchi S, Nishijima DK, McKay MP, et al：Trauma registries：history, logistics, limitations, and contributions to emergency medicine research. Acad Emerg Med 2011；18：637-643.
55）Institute of Medicine Committee on Data Standards for Patient Safety：Patient Safety. Washington, D. C.：National Academies Press, 2004.
56）Evans C, Howes D, Pickett W, et al：Audit filters for improving processes of care and clinical outcomes in trauma systems. Cochrane Database Syst Rev 2009；4：CD007590.
57）Walters MR, Huehl S, Fuller K：Through the looking glass：21st century trauma registry innovations. J Trauma Nurs 2006；13：118-121.

WHAT IS TRAUMA CENTER IN THE UNITED STATES ?
― TO UNDERSTAND THE PHILOSOPHY AND ITS APPROPRIATE IMPLEMENTATION ―

Yasuhiro OTOMO
Dept. of Acute Critical Care and Disaster Medicine, Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Tokyo Medical and Dental University

How the trauma center in the US is managed is not fully understood by the majority of Japanese trauma surgeons and emergency physicians. I visited seven major trauma centers throughout the US, in 2002. I observed the PIPS program of each trauma center and interviewed the Trauma Medical Directors and the Trauma Program Managers about how they manage their trauma centers. In this article, I described the purpose of the PIPS program and how it should be managed. The trauma centers are verified by the American College of Surgeons-Committee on Trauma based on "Resources for Optimal Care of the Injured Patient" and designated by the government of each State. The PIPS program is a major component of the trauma program and every trauma center should have appropriate human resources and organized committees in charge of quality improvement. The trauma registry is a key tool in the PIPS program, and much effort in maintaining the quality of data input is necessary. The cost of maintaining the trauma registry is large, and there is no subsidization from the state government. Maintaining the designation as a trauma center is very important in terms of hospital financing.
Key words： trauma center, trauma system, quality improvement, PIPS program, trauma registry

総　説

急性炎症病態におけるカルシウム非依存性ホスホリパーゼ A_2の役割

東京医科歯科大学医学部附属病院救命救急センター[1)]
お茶の水女子大学人間文化創成科学研究科[2)]

相星　淳一[1)]　森下　幸治[1)]　三上　さおり[1)]
小島　光暁[1)]　本藤　憲一[1)]　八木　雅幸[1)]
篠　　美和[1)]　小林　哲幸[2)]　大友　康裕[1)]

ホスホリパーゼ A_2（PLA_2）は急性炎症を制御する重要な酵素である．しかしながら，カルシウム非依存性 PLA_2（$iPLA_2$）と炎症との関連性は十分に検討されていない．

腸間膜リンパ液は出血性ショックに続発する多臓器障害の発症機序の一つである．我々は，腸間膜リンパ液中に生物活性を有する不飽和脂肪酸含有リゾリン脂質を同定し，$iPLA_2\gamma$がこれらの脂質メディエータの産生を制御することを明らかにした．また，$iPLA_2\gamma$は急性炎症の過程で中心的に機能する好中球の生物活性（活性酸素産生，脱顆粒，走化能，接着能，接着分子発現）の発現や腸間膜微小循環における白血球と血管内皮細胞の接着にも関与することを証明した．このように，$iPLA_2\gamma$は急性炎症の病態に不可欠な酵素であるかもしれない．

索引用語：カルシウム非依存性ホスホリパーゼ A_2，急性炎症，出血性ショック，好中球，多臓器不全

ホスホリパーゼ A_2と急性炎症

ホスホリパーゼ A_2（以下 PLA_2）は，細胞膜リモデリング，脂質エネルギー代謝，細胞内シグナル伝達などの重要な細胞機能を担っている[1)]．特に，急性炎症の病態では，炎症刺激によって活性化した PLA_2は，グリセロリン脂質の *sn-2*位のエステル結合を加水分解することによって，アラキドン酸を遊離する．アラキドン酸の代謝産物であるエイコサノド（ロイコトリエン，プロスタグラディン，トロンボキサンなど）と炎症の密接な関係は広く知られている[1)]．

PLA_2は，細胞質型 PLA_2（cytosolic PLA_2：$cPLA_2$），分泌型 PLA_2（secretory PLA_2：$sPLA_2$），カルシウム非依存性 PLA_2（calcium-independent PLA_2：$iPLA_2$）の３種類に大きく分類される[1)]．$cPLA_2$および $iPLA_2$は細胞内に局在し，$sPLA_2$は細胞外に分泌されて酵素活性を示す．$cPLA_2$は選択的なアラキドン酸の産生を介して，敗血症や急性肺傷害などの病態に関わっている[2)]．$cPLA_2$ノックアウトマウスを用いた急性肺傷害の研究で，Nagase らは気管支肺胞洗浄液中のエイコサノイドの増加はわずかで，肺傷害の程度も軽度であったと報告している[3)]．一方，$sPLA_2$は炎症性メディエータの刺激に反応して細胞外に分泌される．その後，活性化した $sPLA_2$は細胞膜に直接的に作用して細胞毒性を発揮するか，あるいは $sPLA_2$受容体との結合を介して，免疫細胞を活性化させることによって炎症反応を引き起こす[1)]．急性肺傷害や重症外傷の症例の気管支肺胞洗浄液や血液中の $sPLA_2$濃度はそれらの疾患の重症度とよく相関する[2)]．$cPLA_2$や $sPLA_2$は急性炎症の過程に深く関与するが，$iPLA_2$と炎症との関連を検討した研究は少ない．

$iPLA_2$は白血球，血管内皮細胞，平滑筋細胞，心筋細胞などの多様な細胞に発現し，現在までに $iPLA_2\beta$ や $iPLA_2\gamma$ を含めて９種類のサブタイプ

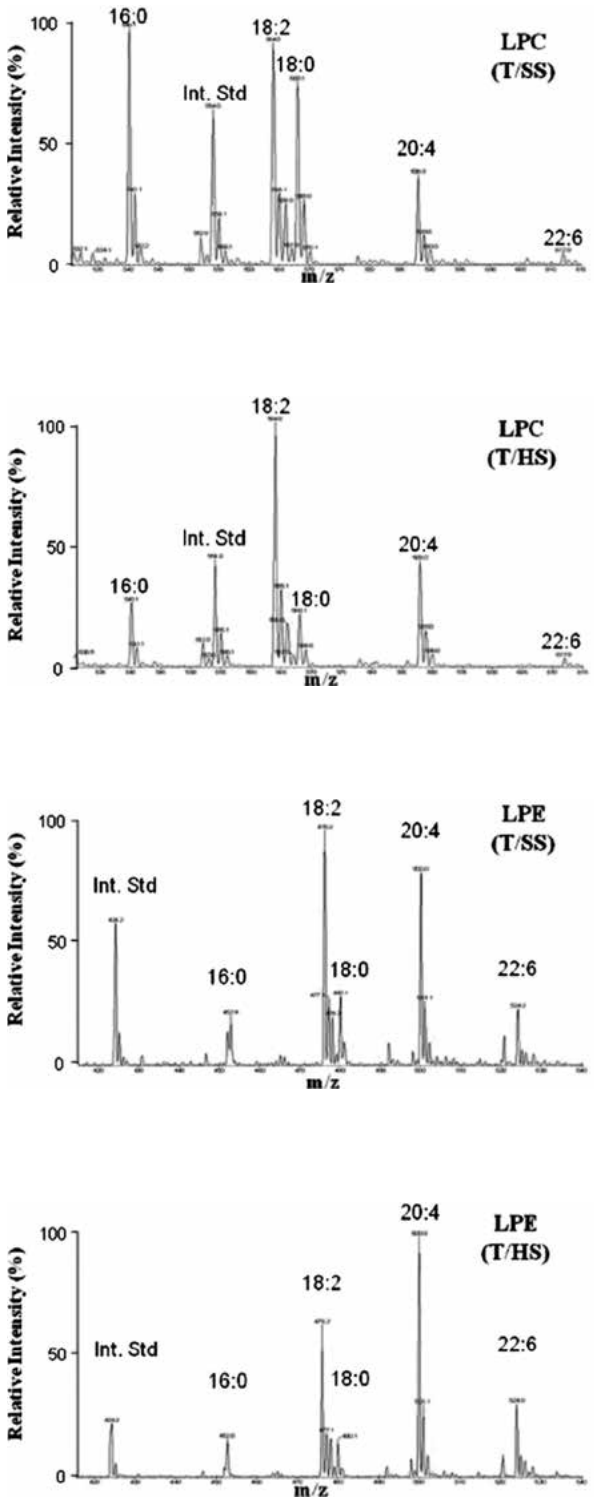


Figure 1　Mass spectrometry of the molecular species of each lysophospholipid in PHSML
Lipids in mesenteric lymph collected during the resuscitation phase were extracted using the method of Bligh and Dyer, and mass spectrometry was performed. C17：0-LPC and C14：0-LPE were added as internal standards（Int. Std.）.
Cited from reference 12.

が確認されている[4)5)]．Gilroy らは，胸膜炎部位に集積した炎症細胞内の $iPLA_2$は $cPLA_2$や $sPLA_2$よりも早期に発現し，胸腔へ遊走する細胞数や炎症細胞による炎症性メディエータの産生を制御することを報告した[6)]．また，Ayilavarapu らは，HL60 neutrophil-like cells の $iPLA_2$をノックダウンさせた場合，受容体の刺激による活性酸素の産生量が有意に減少することを明らかにした[7)]．しかしながら，$iPLA_2$のどのサブタイプが責任となる酵素であるのか検討されていない．

多臓器障害の発症機序における $iPLA_2\gamma$ の役割

出血性ショックに続発する臓器障害の発症機序の一つとして，腸間膜リンパ液は重要である[8)9)]．出血性ショック後の腸間膜リンパ液は，好中球の活性化や血管内皮細胞の傷害などを惹起する炎症性メディエータを含む．Moore らは PLA_2の活性化が出血性ショック後の遠隔臓器障害に関与することを報告している[10)]．また，Deitch らは腸間膜リンパ液中に有意に増加する炎症性サイトカインを確認することができなかったことから[11)]，我々は脂質に焦点を絞り，質量分析装置を用いて脂質メディエータの同定を試みた（Figure 1）．PLA_2の活性化によって，飽和脂肪酸含有リゾリン脂質が増加することが予測された．しかしながら，不飽和脂肪酸（リノール酸，アラキドン酸など）を含んだ lyso-phosphatidylcholines（LPCs）や lyso-phosphatidylethanolamines（LPEs）が有意に増加した（Figure 2）[12)]．また，これらのリゾリン脂質は好中球を活性化することも確認された[12)]．これは，いずれかのホスホリパーゼが，飽和脂肪酸が結合している *sn-1*位を加水分解した結果，遊離型飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸含有リゾリン脂質が産生されたものと推測される．そこで，我々は $iPLA_2\gamma$ の特徴的な基質特異性に着目した．$iPLA_2\gamma$ は不飽和脂肪酸を含有したリン脂質（phosphatidylcholine など）に対しては，PLA_2（*sn-2*位を加水分解）に属しているにも関わらず，PLA_1作用を発揮して，選択的に *sn-1*位を加水分解することが知られている[13)]．

$iPLA_2\gamma$ の活性と不飽和脂肪酸含有リゾリン脂質の産生との関係を明らかにするため，$iPLA_2\gamma$ に対する特異的阻害剤を用いて，出血性ショック後の腸間膜リンパ液中のリゾリン脂質の濃度変化や肺傷害への影響について検討した[14)]．$iPLA_2\gamma$ 阻害剤の投与によって，不飽和脂肪酸含有リゾリ

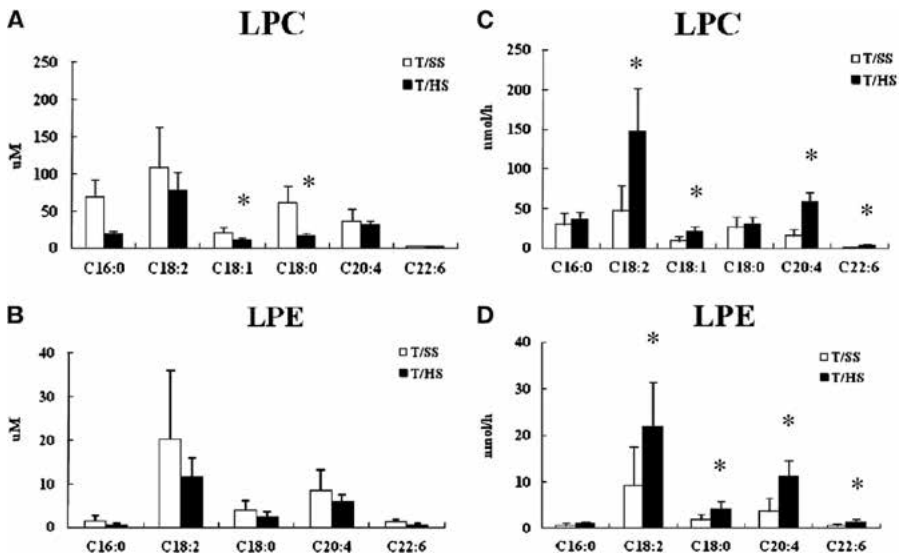


Figure 2　LPCs and LPEs in PHSML
Lipids in mesenteric lymph collected during the resuscitation phase were extracted using the method of Bligh and Dyer, and mass spectrometry was performed. The actual concentrations of the lipids in PHSML are shown in A and B. Considering the delivery of these lipids in PHSML to the systemic circulation, the total amount of each lysophospholipid was adjusted by the lymph flow volume per hour. Data are expressed as the mean ± SD. *$p<0.05$ versus the T/SS group.
Cited from reference 12.

ン脂質は有意に減少し，肺傷害も軽減した（Figure 3, 4）[14]．Gilroy らのラット胸膜炎モデルの結果を合わせると[6]，$iPLA_2\gamma$ は急性炎症の早期の過程を制御する酵素であると推測される．

好中球の生物活性と $iPLA_2\gamma$ の関連性

過大侵襲に続発する多臓器障害の発症において，好中球は中心的な役割を演じる[15]．特に，活性酸素の産生，エラスターゼの放出，血管内皮細胞への接着，炎症局所への集積は重要な生物活性である．過去の研究から，好中球による活性酸素の産生と $iPLA_2$ の関連性が示唆されているが，$iPLA_2$ のどのサブタイプが作用しているのかは不明であった[16]．我々は，$iPLA_2$ の代表的な２つのサブタイプである $iPLA_2\beta$ および $iPLA_2\gamma$，さらに，細胞内に局在するもう一つの PLA_2 である $cPLA_2$ に対する特異的阻害剤を用いて，ヒト好中球の生物活性の発現機序における PLA_2 酵素の関与について検討した．

カルシウム非依存性 PLA_2 の特異的阻害剤である bromoenol lactone（BEL）は鏡像異性体であり，S-BEL は $iPLA_2\beta$ を，R-BEL は $iPLA_2\gamma$ を特異的に阻害する[17]．しかしながら，これらの阻害剤は相互に濃度依存的に抑制することが知られている[17]．我々の研究で使用した S-BEL（5 μM）は $iPLA_2\beta$ および $iPLA_2\gamma$ の酵素活性をそれぞれ 100%，20%抑制する．一方，R-BEL（20 μM）は，$iPLA_2\gamma$ の活性をほぼ完全に抑制するとともに，$iPLA_2\beta$ の酵素活性を半減させる[17)18]．我々の *in vitro* 研究の結果では，R-BEL は受容体を介した好中球機能（活性酸素産生，エラスターゼ放出，走化能，接着能）を完全に阻害し，β_2 integrin（Mac-1）の発現を部分的に抑制した（Figure 5-9）[18]．一方，S-BEL の阻害効果は，部分的か，あるいは無効であった（Figure 5-9）[18]．また，強力な $cPLA_2$ 阻害剤である pyrrophenone はいずれの生物活性も抑制しなかった（Figure 5-9）[18]．以上から，$iPLA_2$ 酵素のサブタイプの中で，$iPLA_2\gamma$ がヒト好中球の生物活性において重要な働きをしていることが示唆された．

微小循環における白血球と血管内皮細胞の相互的作用は急性炎症の過程に必要不可欠で，白血球や血管内皮細胞の表面に発現した複数の接着分子によって制御される[19]．その過程は，①白血球が血管内皮細胞に沿って転回（ローリング）する，②血管内皮細胞と強固に接着する，③白血球は血管内皮細胞を通過して血管外へ遊走して感染や損傷部位に集積する，３つの段階に区分される[19]．

生体顕微鏡は，白血球と血管内皮細胞の相互作

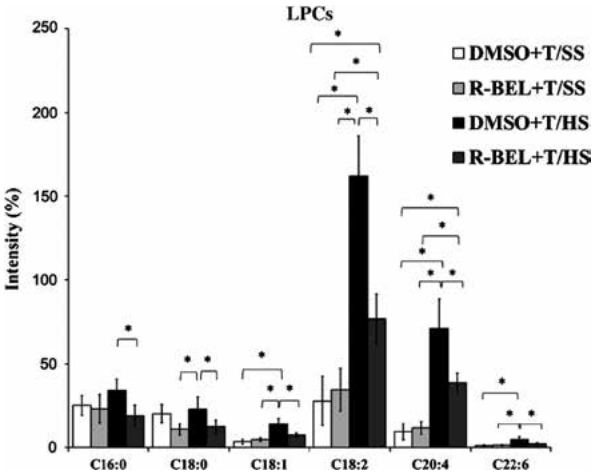


Figure 3　Mass spectrometry of lysophosphatidylcholine (LPC)
Lipids in PHSML were extracted, and each LPC molecular species was evaluated using mass spectrometry. The intensity of each LPC molecular species was adjusted by the lymph flow volume. Data (%) are expressed as the mean ± SD. *Significant difference (p＜0.05).
Cited from reference 14.

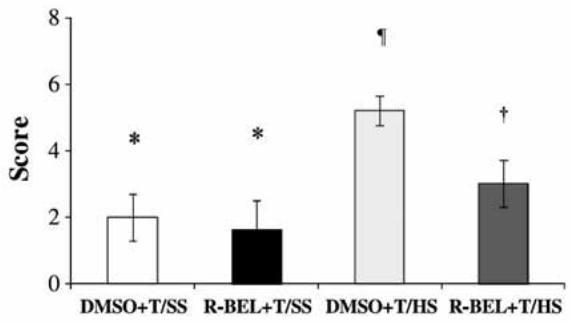


Figure 4　Lung injury score
The lung injury was scored according to the histology grading scale. Data are expressed as the mean ± SD. *, ¶, and † indicate that values within the four bars with distinct symbols are significantly different (p＜0.05).
Cited from reference 14.

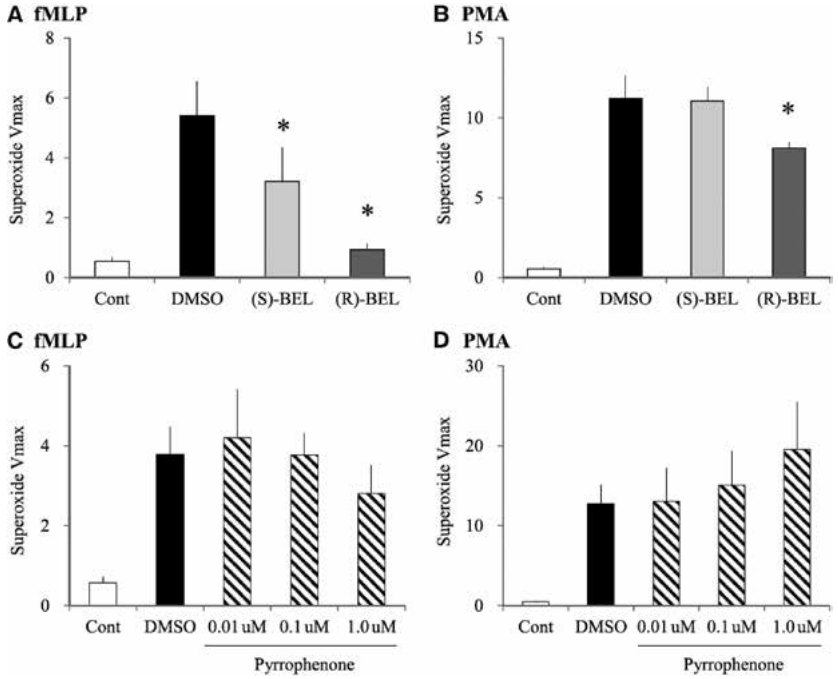


Figure 5　Superoxide production by fMLP/PMA-activated PMNs
The levels of superoxide anions were measured according to the SOD-inhibitable cytochrome c reduction method. Isolated PMNs were exposed to 5μM of S-BEL, 20μM of R-BEL, or DMSO for 10 minutes at 37 ℃(A and B). In dose-dependent experiments(C and D), the cells were incubated with 0.01 to 1.0μM of pyrrophenone or DMSO. Pretreated cells were then activated for 5 minutes at 37℃ with 1μM of fMLP(A and C), 200ng/mL PMA(B and D), or vehicle. The absorbance was measured with a spectrometer. The data are expressed as the superoxide Vmax (nmol O_2^-/3.75×10^5 cells/min).
*A significant difference (p＜0.05) compared with the DMSO group.
Cited from reference 18.

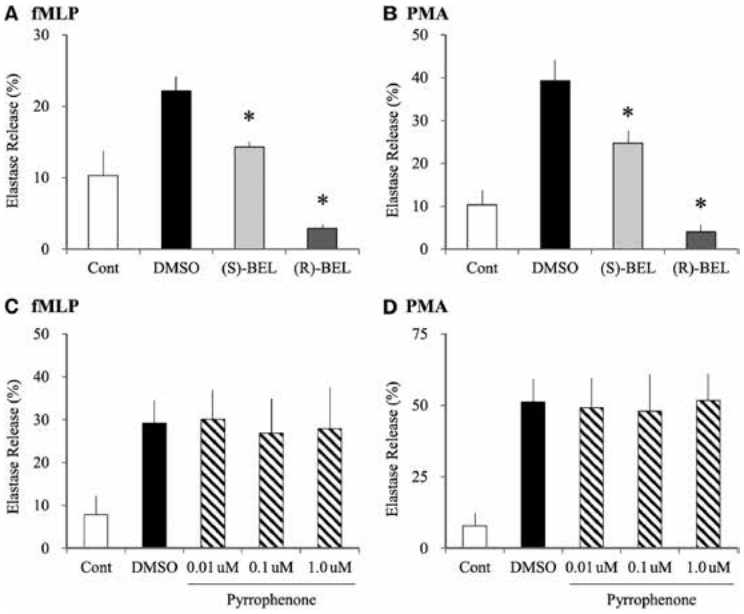


Figure 6　Elastase release from fMLP/PMA-activated PMNs
The extent of PMN degranulation was measured according to the cleavage of the p-nitroanilide-conjugated elastase-specific substrate. Isolated PMNs（6.25×10^5 cells）were exposed to 5 μM of S-BEL, 20 μM of R-BEL, or DMSO for 10 minutes at 37 ℃(A and B). In dose-dependent experiments(C and D), the cells were incubated with 0.01 to 1.0 μM of pyrrophenone or DMSO. Pretreated cells were then activated for 10 minutes at 37℃ with 1 μM of fMLP(A and C), 200ng/mL PMA(B and D), or vehicle. After centrifugation, the supernatant was incubated with the substrate for 60 minutes at 37℃. The absorbance was measured at 405 nm with a spectrometer.
*A significant difference（$p<0.05$）compared with the DMSO group.
Cited from reference 18.

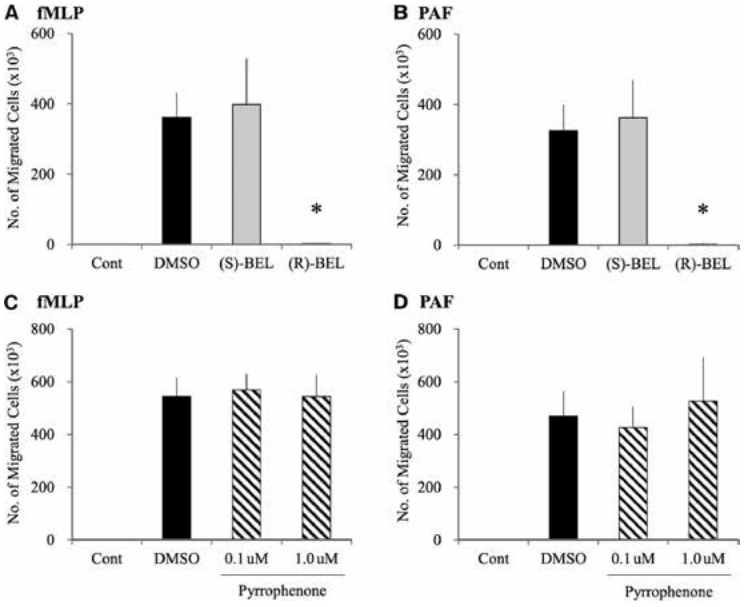


Figure 7　PMN chemotaxis in response to fMLP/PAF
PMN chemotaxis was evaluated using the modified Boyden chamber system. Isolated PMNs were incubated for 10 minutes at 37℃ with 5 μM of S-BEL, 20 μM of R-BEL, pyrrophenone at two concentrations（0.1 and 1.0 μM), or DMSO. Pretreated PMNs（1.25×10^6 cells）were placed into the upper compartment and then settled for 10 minutes at 37℃. fMLP(A and C), PAF(B and D), or vehicle was added as the chemoattractant to the lower compartment. The chambers were incubated at 37℃ for 60 minutes. The number of PMNs that migrated into the lower compartment was counted.
*A significant difference($p<0.05$)compared with the DMSO group.
Cited from reference 18.

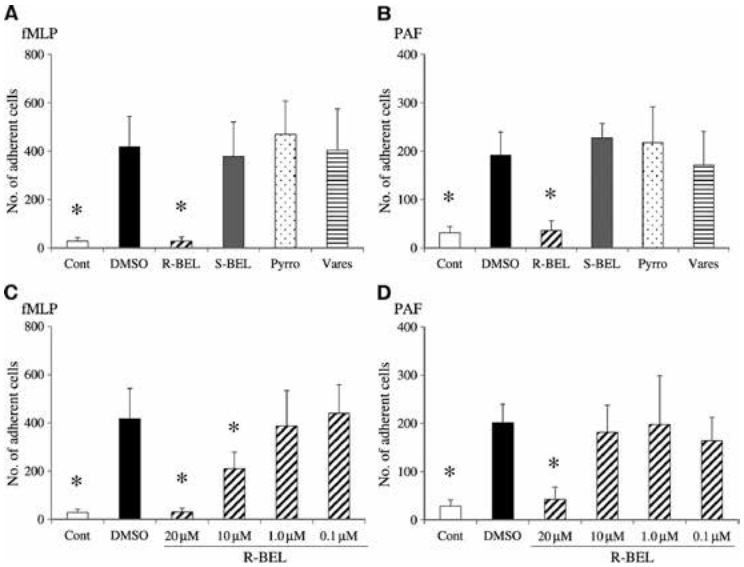


Figure 8　PMN adherence to fibrinogen

The adherence of human PMNs to purified fibrinogen in response to fMLP or PAF was evaluated using a modified PMN adhesion assay. The isolated PMNs were incubated for 10 minutes at 37℃ with R-BEL（20μM), S-BEL（5μM), pyrrophenone（Pyrro）（1μM), varespladib（Vares）（100 nM), or DMSO (A and B). In the dose-dependent experiments with R-BEL, the cells were incubated for 10 minutes at 37℃ with R-BEL（0.1-20μM）(C and D). The pretreated cells（2.0 ×10^6 cells）were stimulated for 10 minutes at 37℃ with fMLP (1μM, A and C) or PAF (2μM, B and D). Non-adherent PMNs were removed by inverted centrifugation. The number of adherent cells was counted. The data are expressed as the mean ± SD. *p<0.05 in comparison with the DMSO group.

Cited from reference 20.

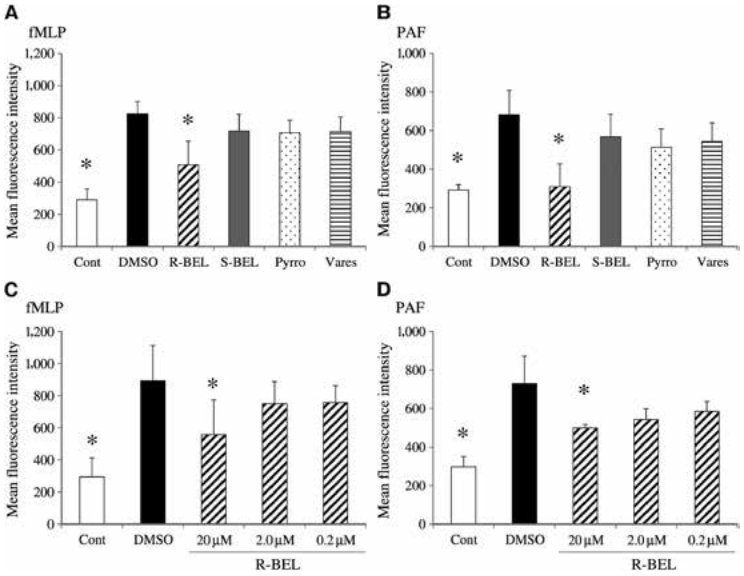


Figure 9　Surface expression of Mac-1 on human PMNs

Flow cytometry was used to quantify the Mac-1 adhesion molecule on human PMNs. Heparinized whole blood was preincubated for 15 minutes at 37℃ with R-BEL（20μM), S-BEL（5μM), pyrrophenone（Pyrro）（1μM), varespladib（Vares）（100 nM), or DMSO（A and B). In the dose-dependent experiments with R-BEL, samples were incubated for 10 minutes at 37℃ with R-BEL（0.2-20μM）followed by stimulation at 37℃ for 10 minutes with fMLP or PAF（1 and 200 nM, respectively ; C and D). The pretreated blood was stained with PE-labeled anti-human MAC-1 antibody or isotype antibody. The mean fluorescence intensity was measured by flow cytometry. The data are expressed as the mean ± SD. *p<0.05 in comparison with the DMSO group.

Cited from reference 20.

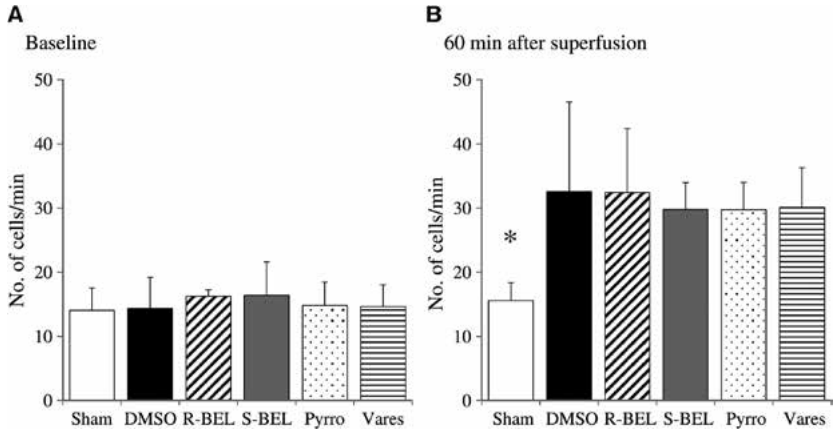


Figure 10　Leukocyte rolling in the mesenteric postcapillary venules
Animals were pretreated with DMSO or the specific inhibitors（R-BEL, S-BEL, pyrrophenone（Pyrro）, or varespladib（Vares））30 minutes before laparotomy followed by superfusion of the rat mesentery with PAF（200 nM）except for in the sham group. Images of mesenteric postcapillary venules were recorded at the baseline（A）and 60 minutes after superfusion（B）. The number of rolling leukocytes（cells per minute）was determined by offline video analysis. The data are expressed as the mean ± SD. *p＜0.05 in comparison with the DMSO group at 60 minutes after superfusion.
Cited from reference 20.

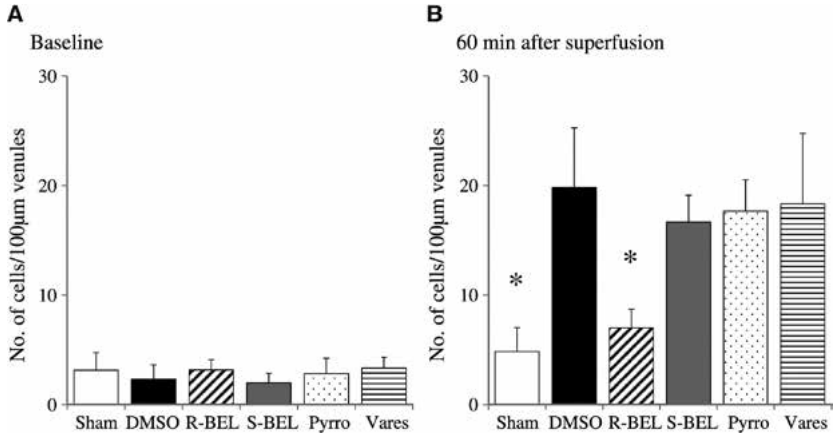


Figure 11　Leukocyte adherence to the mesenteric postcapillary venules
Animals were pretreated with DMSO or the specific inhibitors（R-BEL, S-BEL, pyrrophenone（Pyrro）, or varespladib（Vares））30 minutes before laparotomy followed by superfusion of the rat mesentery with PAF（200 nM）except for in the sham group. Images of the mesenteric postcapillary venules were recorded at the baseline（A）and 60 minutes after superfusion（B）. The number of adherent leukocytes was determined by offline video analysis. The data are expressed as the mean ± SD. *p＜0.05 in comparison with the DMSO group at 60 minutes after superfusion.
Cited from reference 20.

用を *in vivo* で評価することができる画期的な観察システムである．これらの細胞の相互作用に対する３種類の PLA_2酵素（$iPLA_2$，$cPLA_2$，$sPLA_2$）の役割を検証するため，platelet activating factor（PAF）で刺激されたラット腸間膜の細静脈における白血球の動態を生体顕微鏡で観察した[20]．白血球のローリングはいずれの阻害剤でも抑制されなかったが，血管内皮細胞への接着は，R-BELによって完全に阻害された（Figure 10-12）[20]．これはフィブリノーゲンを用いた *in vitro* 実験の結果と一致する（Figure 8）[20]．細胞表面に発現する接着分子数や接着分子の構造的変化による親和性の変化が好中球の接着能に影響を与える[21]．これらのシグナル伝達の過程に $iPLA_2\gamma$ が関与しているかもしれない．このように，接着能の抑制は，好中球による直接的な血管内皮細胞の傷害や好中

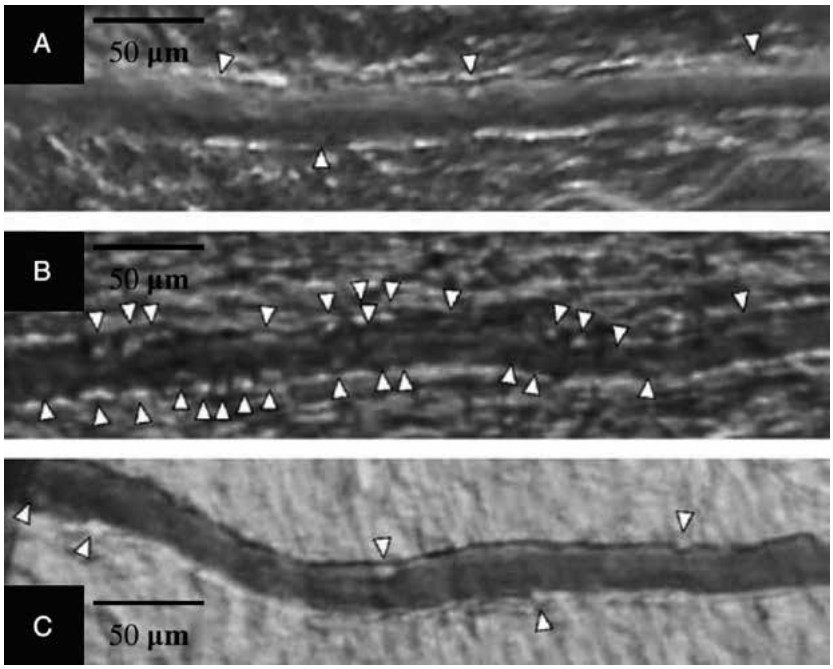


Figure 12　The mesenteric postcapillary venules at 60 minutes after superfusion
A small number of adherent leukocytes（white arrowheads）were seen in the postcapillary venule of sham animals superfused without PAF（A）. A representative image demonstrating that superfusion with PAF promotes numerous adherent leukocytes（B）. In contrast, the image taken of the R-BEL-treated rat shows a few leukocytes adhering to the venular wall（C）.
Cited from reference 20.

球の血管外への遊走を回避することによって，過大侵襲後の多臓器障害を軽減させる可能性がある．

アラキドン酸は好中球機能を活性化する主要なシグナル伝達物質の一つであると考えられている．$cPLA_2$は選択的にアラキドン酸を産生する酵素であるが，本酵素を特異的に阻害する pyrrophenone はヒト好中球やラット白血球の生物活性を抑制しなかった．また，$cPLA_2$ノックアウトマウスを使用した Rubin らの研究によると，ノックアウトマウスの好中球による活性酸素の産生，脱顆粒，接着分子の発現は正常に機能したことから，アラキドン酸は生物活性の発現に寄与しないかもしれない[22]．一方，$iPLA_2\gamma$の代謝産物の一つである2-arachidonoyl LPC（2-AA-LPC）は，リゾホスホリパーゼCにより2-arachidonoylglycerol（2-AG）に代謝される[13]．内因性カンナビノイドである2-AG は好中球の様々な細胞機能を誘導することから，2-AA-LPC や2-AG などの$iPLA_2\gamma$の代謝産物がシグナル伝達物質として働いている可能性がある[23]．好中球の生物活性における$iPLA_2\gamma$の役割を理解するためには，protein kinase C，細胞内カルシウム，p38 mitogen- activated protein kinase，phosphatidylinositol 3-kinase などの他のシグナル伝達物質との関連性についても検証が必要であろう．

利益相反はない．

文　献

1）Murakami M, Taketomi Y, Miki Y, et al：Recent progress in phospholipase A_2 research：from cells to animals to humans. Prog Lipid Res 2011；50：152-192.
2）Hurley BP, McCormick BA：Multiple roles of phospholipase A_2 during lung infection and inflammation. Infect Immun 2008；76：2259-2272.
3）Nagase T, Uozumi N, Ishii S, et al：Acute lung injury by sepsis and acid aspiration：a key role for cytosolic phospholipase A_2. Nat Immunol 2000；1：42-46.
4）Cedars A, Jenkins CM, Mancuso DJ, et al：Calcium-independent phospholipases in the heart：Mediators of cellular signaling, bioenergetics, and ischemia-induced electrophysiologic dysfunction. J Cardiovasc Pharmacol 2009；53：277-289.
5）Winstead MV, Balsinde J, Dennis EA：Calcium-independent phospholipase A_2：structure andfunction. Biochim Biophys Acta 2000；1488：28-39.
6）Gilroy DW, Newson J, Sawmynaden P, et al：A novel role for phospholipase A_2 isoforms in the

checkpoint control of acute inflammation. FASEB J 2004；18：489-498.
7) Ayilavarapu S, Kantarci A, Fredman G, et al：Diabetes-induced oxidative stress is mediated by Ca^{2+}-independent phospholipase A_2 in neutrophils. J Immunol 2010；184：1507-1515.
8) Moore EE：Splanchnic hypoperfusion provokes acute lung injury via a 5-lipoxygenase-dependent mechanism. Am J Surg 2000；200：681-689.
9) Wohlauer MV, Moore EE, Harr J, et al：Cross-transfusion of postshock mesenteric lymph provokes acute lung injury. J Surg Res 2011；170：314-318.
10) Gonzalez RJ, Moore EE, Ciesla DJ, et al：PhospholipaseA_2-derived neutral lipids from posthemorrhagic shock mesenteric lymph prime the neutrophil oxidative burst. Surgery 2001；130：198-203.
11) Deitch EA, Xu D, Kaise VL：Role of the gut in the development of injury- and shock induced SIRS and MODS：the gut-lymph hypothesis, a review. Front Biosci 2006；11：520-528.
12) Morishita K, Aiboshi J, Kobayashi T, et al：Lipidomics analysis of mesenteric lymph after trauma and hemorrhagic shock. J Trauma Acute Care 2012；72：1541-1547.
13) Yan W, Jenkins CM, Han X, et al：The highly selective production of 2-arachidonoyl lysophosphatidylcholine catalyzed by purified calcium-independent phospholipase $A_2\gamma$. J Biol Chem 2005；280：26669-26679.
14) Morishita K, Aiboshi J, Kobayashi T, et al：Group VIB Ca^{2+}-independent phospholipase $A_2\gamma$ is associated with acute lung injury following trauma and hemorrhagic shock. J Trauma Acute Care 2013；75：767-774.
15) Moore EE, Moore FA, Franciose RJ, et al：The postischemic gut serves as a priming bed for circulating neutrophils that provoke multiple organ failure. J Trauma 1994；37：881-887.
16) Tithof PK, Peters-Golden M, Ganey PE：Distinct phospholipases A_2 regulate the release of arachidonic acid for eicosanoid production and superoxide anion generation in neutrophils. J Immunol 1998；160：953-960.
17) Jenkins CM, Han X, Mancuso DJ, et al：Identification of calcium-independent phospholipase A_2 ($iPLA_2$) β, and Not $iPLA_2\gamma$, as the mediator of arginine vasopressin-induced arachidonic acid release in A-10 smooth muscle cells. J Biol Chem 2002；277：32807-32814.
18) Mikami S, Aiboshi J, Kobayashi T, et al：Discrete roles of intracellular phospholipases A_2 in human neutrophil cytotoxicity. J Trauma Acute Care 2015；79：238-246.
19) Kolaczkowska E, Kubes P：Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. Nat Rev Immunol 2013；13：159-175.
20) Kojima M, Aiboshi J, Shibata M, et al：Novel role of group VIB Ca^{2+}-independent phospholipase $A_2\gamma$ in leukocyte-endothelial cell interaction：An intravital microscopic study in rat mesentery. J Trauma Acute Care 2015；79：782-789.
21) Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, et al：Getting to the site of inflammation：the leukocyte adhesion cascade updated. Nat Rev Immunol 2007；7：678-689.
22) Rubin BB, Downey GP, Koh A, et al：Cytosolic phospholipase A_2-α is necessary for platelet-activating factor biosynthesis, efficient neutrophil-mediated bacterial killing, and the innate immune response to pulmonary infection. J Biol Chem 2005；280：7519-7529.
23) Chouinard F, Lefebvre JS, Navarro P, et al：The endocannabinoid 2-arachidonoyl-glycerol activates human neutrophils：critical role of its hydrolysis and de novo leukotriene B_4 biosynthesis. J Immunol 2011；186：3188-3196.

ROLES OF CALCIUM-INDEPENDENT PHOSPHOLIPASE A_2 IN ACUTE INFLAMMATION

Junichi AIBOSHI[1], Koji MORISHITA[1], Saori MIKAMI[1], Mitsuaki KOJIMA[1], Kenichi HONDO[1], Masayuki YAGI[1], Miwa SINO[1], Tetsuyuki KOBAYASHI[2] and Yasuhiro OTOMO[1]
Trauma and Acute Critical Care Medical Center, Medical Hospital of Tokyo Medical and Dental University[1]
Department of Biology, Faculty of Science, Ochanomizu University[2]

Phospholipase A_2 (PLA_2) is an essential enzyme regulating inflammatory processes. However, the relationship between calcium-independent PLA_2 and acute inflammation remains unclear. The cytotoxicity of mesenteric lymph is one of the pathogenic mechanisms of multiple organ failure following hemorrhagic shock. We have identified biologically active lysophospholipids with unsaturated fatty acids that are elaborated through the activation of $iPLA_2\gamma$. In addition, we have demonstrated that $iPLA_2\gamma$ may be involved in multiple PMN cytotoxic functions (respiratory burst, degranulation, chemotaxis, adherence, and surface expression of adhesion molecules) as well as the adherence cascade in the mesenteric microcirculation. Taken together, it is likely that the $iPLA_2\gamma$ enzyme plays crucial roles in acute inflammatory conditions.
Key words：calcium-independent phospholipase A_2, acute inflammation, hemorrhagic shock, neutrophil, multiple organ failure