【日本血栓止血学会サイト　お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- 診療ガイドライン
- 研修医のお役立ち論文コンテンツ
- 用語集

本編は次ページより掲載しております。

血栓止血誌 2016; 27(4): 399-407

外傷急性期凝固異常：acute traumatic coagulopathy と trauma-induced coagulopathy

久志本成樹[1,2]*，工藤大介[1,2]，川副　友[1,2]

久志本成樹

1985年　大分医科大学卒業
1985年6月　日本医科大学救急医学教室入局
1990年～1991年　米国・ミネソタ州Mayo Clinic留学
1998年10月　日本医科大学救急医学　講師
2007年4月　日本医科大学救急医学准教授
2009年4月　日本医科大学救急医学教授
2011年11月　東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座救急医学分野　教授
東北大学病院救急科科長/高度救命救急センター部長

Coagulation abnormality in the acute phase of trauma: acute traumatic coagulopathy and trauma-induced coagulopathy

Shigeki KUSHIMOTO, Daisuke KUDO, Yu KAWAZOE

要約：外傷患者の急性期死亡原因としての出血はきわめて重要である．従来，外傷後の急性期に認められる凝固異常は，アシドーシス，低体温などの生理学的恒常性の破綻や，輸液・輸血による希釈などに起因するものであり，治療に伴う副産物であるとされてきた．しかし，この10年間，転帰に大きな影響を与える外傷急性期凝固障害の存在が広く認識された．外傷とこれに伴うショックにより惹起される線溶亢進病態であるacute traumatic coagulopathy，治療に関連する因子が加わり形成されるtrauma-induced coagulopathyがこれらを形成するが，そのメカニズムは必ずしも明確ではなく，病態解明のためのさらなる検討を要する．凝固障害の回避と治療であるdamage control resuscitationを理論的背景に基づき施行することは，今後の重症外傷に対する治療戦略としての中心的課題である．

Key words: trauma, acute traumatic coagulopathy, disseminated intravascular coagulation, trauma-induced coagulopathy

1. はじめに

外傷は成人における主要な死亡原因であるだけでなく，永続的な機能障害を多くの患者に残し，社会の生産性に与える影響の大きな病態である[1)]．

外傷患者の死亡原因の30–40％は出血が関連し，とくに，受傷後6時間以内の急性期死亡原因としての出血はきわめて重要である[2)]．大量輸血を要する症例の死亡率は50％を超えることが示されている[3)]．しかし，外傷による死亡の少なくとも10％は防ぐことができた可能性があり，その15％は早期の凝固異常に関連したものであるとされる[4–6)]．

大量出血を伴う外傷患者の治療では，主要な出血を外科手術などによってコントロールできないことによってではなく，凝固異常を中心とした生体恒常性破綻によって出血を制御できないことにより生命を失うことの方が多い[7, 8)]．出血による死亡の50％以上は凝固線溶機能の破綻によるものである[8, 9)]．

従来，外傷急性期に認められる凝固異常は，アシドーシス，低体温などの生理学的恒常性の破綻や，輸液・輸血による希釈などに起因するものであり，治療に伴う副産物であると考えられてきた[9–11)]．しか

[1] 東北大学大学院医学系研究科 外科病態学講座救急医学分野
[2] 東北大学病院 救急科・高度救命救急センター
*責任者連絡先：
東北大学大学院医学系研究科 外科病態学講座救急医学分野
〒980-8574　仙台市青葉区星陵町1-1
Tel: 022-717-7487，Fax: 022-717-7492
E-mail: kussie@emergency-medicine.med.tohoku.ac.jp

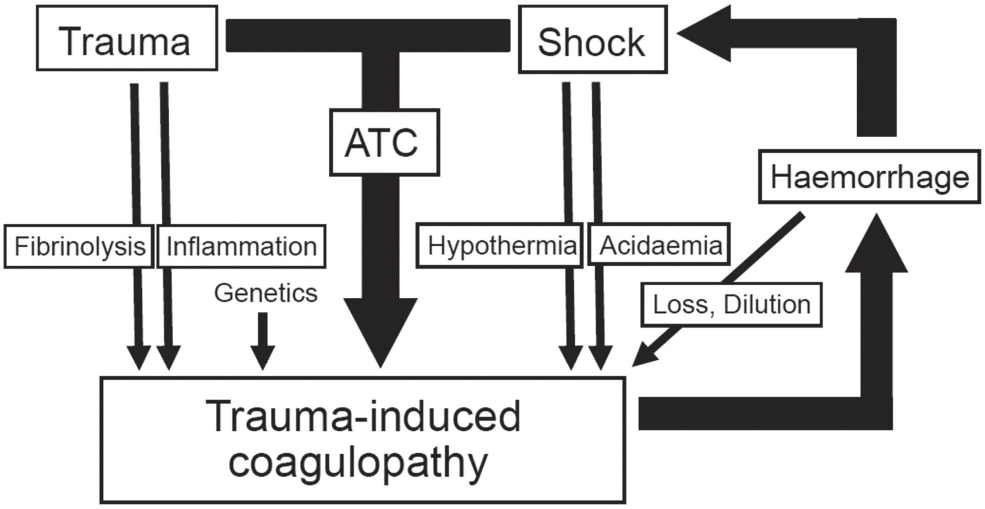

図 1　Trauma-induced coagulopathy と acute traumatic coagulopathy
外傷そのものに起因する線溶亢進型 DIC といえる凝固異常を“acute traumatic coagulopathy”といい，出血による消費，輸液や輸血による希釈，低体温・アシドーシス，凝固因子の補充不足などの多くの要因が加わることによって形成される病態を“trauma-induced coagulopthy”として捉える．
ATC，acute traumatic coagulopathy
（文献 20 より引用）

し，重症外傷患者においては，これらの要因の存在の如何にかかわらず凝固異常が認められ，受傷後分単位の経過においても明らかであることが示されている[12]．外傷患者の 25–35％は，救急室搬入時，すでに明らかな凝固異常を呈している[9, 10, 13]．外傷急性期における凝固異常の制御は，現在の重症外傷診療における中心的なテーマである[14]．

2. 重症外傷患者の凝固異常―単なる希釈性凝固障害ではない

2000 年代はじめまで，外傷急性期凝固障害のメカニズムには輸液や輸血などによる希釈や低体温などが大きく影響し，治療に伴って生じるものであると広く認識されてきた．しかし，病態概念は変化し，外傷そのものによって凝固異常が生じ[15, 16]，大量輸液や輸血などによる希釈，治療に伴う低体温，アシドーシスなどの要素が加わることによって，凝固障害としての臨床像が発現することが明らかにされている[15, 16]．重症外傷患者の約 1/4 には希釈によらない凝固異常を合併し[10, 13, 17]，凝固異常合併例の死亡率は約 4 倍に達する[9, 10, 13, 17]．

外傷急性期に認められる凝固障害（出血傾向）は，①外傷そのものに起因する凝固異常と，② resuscitation-associated coagulopathy の複合的要因により形成されるものである[18]．

本論文内においては，外傷，あるいはこれに伴うショックそのものにより惹起される凝固異常を acute traumatic coagulopathy，治療に関連する希釈･低体温･アシドーシスなどの多くの複合的要因が acute traumatic coagulopathy に加わることによる総体としての凝固異常を trauma-induced coagulopathy と表記する[11, 19]．ただし，これらの用語に関する明確な定義はなされていない．

Cap らは，外傷急性期における凝固異常を大きく 3 つのフェーズに分類している[11]．

1. 外傷そのものによる組織損傷と組織低灌流に伴う著明な線溶および凝固亢進状態
2. 治療関連因子（希釈，低体温やアシドーシスなど）による病態修飾が加わり形成される凝固障害
3. 蘇生後凝固亢進状態（血栓症高リスク状態）

これらの分類のうち，1 が ATC であり，1+2 により trauma-induced coagulopathy となる（**図 1**）[20]．現在，

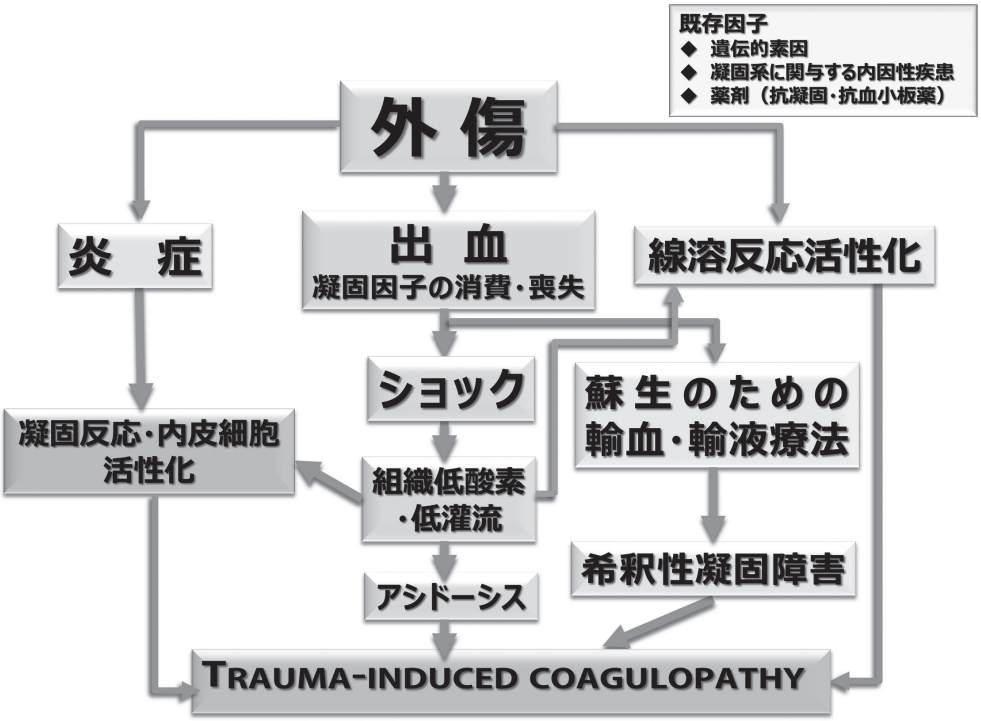

図 2　外傷急性期凝固異常の病態メカニズム
“Acute traumatic coagulopathy”や“trauma-induced coaguloptby”は明確に定義されたものではなく，1)外傷に伴う炎症反応，2)出血とこれに対する蘇生による影響，3)外傷そのものによる線溶反応の活性化などにより，急性期凝固線溶異常の臨床像が形成される．（文献 21 より改変）

外傷にともなう全身性炎症反応，出血とこれに対する蘇生，外傷そのものによる線溶反応などが相まって，包括的に trauma-induced coagulopathy の病態が形成されるものと理解される（**図 2**）[21]．

3. 外傷後にみられるダイナミックに変動する凝固線溶系反応（図 3）[22]

外傷患者の入院時血液凝固系検査をみると，外傷そのものが重篤でなくても，著しい異常値を示していることが少なくない．外傷後にダイナミックに変動する凝固線溶反応は，以下のように捉えることができる．

外傷（組織損傷）に伴う血管内皮損傷と内皮下組織の露出による血小板凝集活性化とともに，組織因子の血管内への遊離により凝固外因系の活性化が生じる．その結果，トロンビンの活性化からフィブリン血栓形成が行われる．そして，凝固反応の活性化とほぼ同時に二次線溶反応が起こり，D-dimer の上昇が認められる．この時期を線溶亢進期として捉えることができる．

しかし，線溶亢進が持続すると出血のコントロールが十分にできないため，線溶反応を抑制する PAI-1（plasminogen activator inhibitor-1）の発現が増加する．線溶遮断である．その結果，上昇していた D-dimer が低下する．受傷後数時間から 24 時間程度で線溶遮断が認められることが多い．

損傷した血管内皮と組織の修復が完成すると，止血のために形成されたフィブリン血栓は不要となる．そのため，これを溶解するために，増加していた PAI-1 の活性は低下し線溶抑制が解除され，二次線溶の再活性化状態となる．不要となった血栓が溶解されることにより D-dimer の再上昇が認められる．外傷後の生理的凝固線溶反応として，このような変動が受傷直後からの凝固線溶動態として認められる[23–26]．

重症外傷の急性期には，凝固反応を超えて線溶反応が著しく過剰となることにより，出血傾向が前面

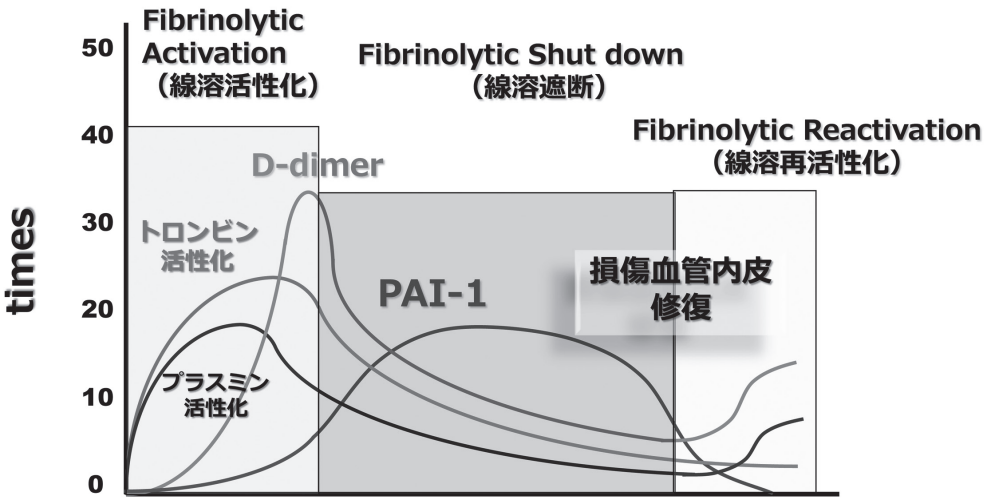

図 3　外傷における凝固線溶反応

①　外傷に伴う組織損傷により凝固外因系が活性化し，トロンビン活性化からフィブリン形成が行われる．同時に，二次線溶活性化が生じることにより，D-dimer の上昇が見られる．この時期を線溶亢進期として捉えることができる．
②　しかし，二次線溶亢進が持続すると出血の制御ができなくなるため，線溶反応を抑制する PAI-1 の発現が増加する．線溶遮断（fibrinolytic shutdown）である．その結果，上昇していた D-dimer の低下が認められる．
③　損傷血管内皮の修復が完成するとフィブリン血栓は不要となり，PAI-1 の活性は低下する．二次線溶の再活性化状態となる．この時期に再度の D-dimer の再上昇が認められる．
（文献 22 より引用）

に認められる病態を形成する．線溶亢進型 DIC と同様に認識することのできる凝固線溶状態のみではなく，希釈，低体温，アシドーシス，FFP 過少投与による凝固因子不足などのさまざま要素が加わる臨床像を呈する．

つまり，以下のようにまとめることができる．

- 外傷後の凝固線溶反応は，①線溶亢進期，②線溶遮断期，③二次線溶の再活性化期にわけて捉えることができる．
- 重症外傷急性期には，凝固反応を超えて線溶反応が著しく過剰となり，出血傾向が前面に認められる病態を形成する．

4. Acute traumatic coagulopathy の病態と臨床的インパクト

Acute traumatic coagulopathy+resuscitation-associated coagulopathy などの複合的要因によって外傷急性期凝固障害は生じていると考えられている．その詳細な病態メカニズムは明確にはされていないが，重症外傷では高率に発現することが明らかにされている[9, 10, 13, 27]．

1）Acute traumatic coagulopathy とは？

外傷による組織損傷と組織低灌流は全身性の炎症反応を惹起し，線溶系反応の著しい亢進を伴う全身性血管内凝固亢進状態が生じる．Acute traumatic coagulopathy である[17, 28, 29]．

病態としての ATC の特徴は，1）凝固反応亢進，2）凝固因子の欠乏による凝固異常，3）凝固制御不全，そして，もっとも特徴的であるのが，4）線溶亢進である[30–32]．

2）Acute traumatic coagulopathy のインパクト

外傷患者における凝固異常の合併，とくに，外傷およびこれに伴うショックそのものによって生じるとされる acute traumatic coagulopathy を合併した場合には，輸血必要性の増加，ICU および病院滞在期間・人工呼吸期間の延長，多臓器障害合併率の増加と関連する．そして，acute traumatic coagulopathy 非合併例と比較して死亡率は 3〜4 倍となり，受傷後 24 時間以内では 8 倍にまで上昇することも報告されている[9, 10, 33, 34]．

転帰にきわめて大きな影響を与える病態であるこ

とが理解できる．

5. Acute traumatic coagulopathy のメカニズムに関する議論

Acute traumatic coagulopathy は，プロテイン C システムの制御不全による線溶亢進/凝固能低下状態であるとして提唱された[33]．外傷急性期凝固線溶の病態は必ずしも明確にされていないが，この理論のみによって明快に説明することは困難であり[35, 36]，多くの考え方が示されている．

1）Acute traumatic coagulopathy はプロテイン C システム制御不全である

・組織損傷に対するプロテイン C システムによる生理的反応

組織損傷に対する生理的反応として，組織因子による凝固外因系の活性化が生じる．その結果として，トロンビン産生からフィブリン形成にいたる．損傷局所に始まる凝固過程であるが，トロンビン産生がきわめて多い状況では，損傷局所にとどまることなく全身へとトロンビンが流出することとなる．アンチトロンビンやトロンボモジュリンは，局所を超えて流出したトロンビンを阻害することにより，過剰な血栓形成を抑制している[37]．

一方，組織損傷により産生されたトロンビンがトロンボモジュリンと結合することにより，プロテイン C が活性化される．活性化プロテイン C は凝固 Va と VIIIa を不活化することにより凝固反応を制御するとともに，plasminogen activator inhibitor-1 を阻害することにより線溶反応を活性化する[38, 39]．つまり，活性化プロテイン C は，組織灌流が低下した状況における血栓形成を制御することにより，局所における灌流を維持すべく保護的な役割を果たすものである．

・ショックに伴う組織低灌流とプロテイン C の過剰活性化

外傷に伴うショックによる組織の低灌流状態が持続することにより，内皮細胞傷害が惹起される．その結果，内皮細胞から遊離した可溶性トロンボモジュリンが血中に増加する．血液中に増加したトロンボモジュリンがトロンビンと結合することにより，著しいプロテイン C の活性化が引き起こされる．そして，トロンビンの向凝固活性は，①抗凝固反応の活性化と，②線溶系活性化へと転換される考え方である[33, 40]．Acute coagulopathy of trauma-shock（ACoTS）と称するものである[41, 42]．

Acute traumatic coagulopathy で認められる t-PA 活性の上昇，PAI-1 活性低下，D-dimer 増加等，著しい線溶反応亢進状態へのシフトを説明しようとする理論である[33, 38]．

2）Acute traumatic coagulopathy は DIC with fibrinolytic phenotype である

DIC に伴う 2 つの臨床病態として，線溶抑制型と線溶亢進型がある[43, 44]．いずれの病型においても，その背景には凝固亢進状態が存在するが，一次および二次線溶の亢進による t-PA の産生・放出の増加の大きさが線溶亢進型という臨床病型を形成することとなる[43, 44]．

外傷急性期においては，組織損傷に伴う凝固亢進とこれに引き続く二次線溶反応，さらに組織灌流不全等に伴う線溶亢進（一次線溶反応）などが加わり，線溶亢進型 DIC の典型的病態を形成する[45, 46]．持続的組織損傷がなく，ショックから脱することにより，短時間で離脱することのできるダイナミックに変動する病態である．既に述べた外傷後にみられる凝固線溶系反応に，後述する線溶亢進機序が加わって形成される病態である．

Acute traumatic coagulopathy に関連して，国際血栓止血学会は，Coagulopathy of trauma/ acute coagulopathy of trauma-shock（COT/ACOTS）は決して新たなコンセプトではなく，線溶亢進型 DIC そのものであるとする見解を示している[47]．

3）Acute traumatic coagulopathy は DIC ではない

Acute traumatic coagulopathy の病態を呈する患者では，種々のスコアリングにより DIC 診断基準を満たすことが示されている[48–50]．しかし，この病態においては DIC の臨床病理学的診断のスタンダードであるとされる播種性血栓形成が認められず，さらに，必ずしも消費性凝固因子欠乏を伴わないことが報告されている[29]．

Rizoli らは ISS≥16 の重症外傷を対象とした前向き研究を行い，受傷後 24 時間以内における ISTH score による DIC 診断と摘出臓器および病理解剖検体における血栓形成との関係を報告している[50]．血小板

や凝固因子の著しい低下は生じていないものの，D-dimer が著しい高値を示し，高率に DIC 診断基準を満たす．しかし，摘出 40 臓器，病理解剖 27 例のいずれにおいても DIC を示す特徴的病理学的所見としての播種性微小血栓形成はないことを述べている．

微小血栓形成とともに血小板や凝固因子の枯渇による凝固不全が DIC であるとして捉えられているにもかかわらず，これらを裏付ける所見が認められない．これらのことが，DIC とは異なる病態であるとの根拠とされるものである[13, 29, 43, 51]．

さらに，afibrinogenemia と表現されるまでのフィブリノゲンの著しい減少，D-dimer の上昇があるものの凝固因子の絶対的な枯渇は生じていない．加えて，トロンビン産生が十分に生じているので DIC とは異なるとしている．

プロテイン C システムの制御不全を acute traumatic coagulopathy の病態メカニズムであると考え方を主張するグループでは，これまで DIC を完全に否定してきた[42, 43]．ただし，最近は考え方が若干変化しているようである．Acute traumatic coagulopathy には DIC の病態も overlap するとのコメントがあり，これまでの排他的な見解からの変化がみられる[19, 52]．

6. Acute traumatic coagulopathy における線溶亢進機序

Acute traumatic coagulopathy の病態として共通に認識され，臨床的にもっとも重要であると考えられるのが，著しい線溶系反応の亢進である．

トロンビンは凝固反応における中心的役割を担う分子であるが，同時に内皮細胞からの t-PA 産生を刺激することにより二次線溶を活性化する．そして，組織低酸素状態，アドレナリン，バゾプレッシンなども内皮細胞からの t-PA 産生を促進することにより，線溶反応を活性化する[11]．とくに，外傷に伴う組織灌流不全が内皮細胞からの t-PA 放出を促進することに関しては，多くの報告がなされている[44, 53]．

さらに，重症外傷においては，トロンビン産生の著しい増加とともに，t-PA 産生亢進による α2 プラスミンインヒビター欠乏に伴う線溶反応の制御不全などが生じていることが明らかにされている[32]．これらのメカニズムを含む多くの機序によって，外傷急性期における線溶系活性化が生じるものと考えられる．

線溶亢進に伴う出血症状発現における重要なポイントとして，受傷直後に始まる内皮細胞からの t-PA 放出と，これを抑制する PAI-1 messenger RNA 発現に数時間の相違があることが挙げられる[54–56]．さらに，PAI-1 発現増加はほぼすべての外傷患者に認められるのに対して，t-PA 血中レベルの増加は DIC と診断される患者のみにみられており，重症外傷においてのみ線溶亢進病態になることが示されることを裏付けるものである[43, 57–59]．

DIC を伴う重症外傷患者では t-PA 血中レベルの増加が生じ，これを制御する PAI-1 発現増加までの時間的ギャップが，線溶亢進による出血症状を呈する病態を形成する．

7. Damage control surgery with damage control resuscitation

従来の外傷に対する外科的治療は，非外傷性の elective surgery と同様に，“すべての損傷に対する根本治療を受傷後早期に速やかに終了する”ものであった．しかし，複数の出血源を有するショック症例の治療において，“すべての損傷の外科的修復は行えたが，救命することはできなかった”ということは，稀ではなかった[7, 60, 61]．大量出血を伴う重症外傷患者の術中・術後の最大死亡原因は，代謝性アシドーシス，低体温，血液凝固異常による生理学的恒常性破綻によるものである[7, 60, 61]．この生理学的破綻を回避するために，損傷に対する速やかな“コントロール”のみを行い，根本治療を行うことなく，手術操作を最小限に抑える外科的治療戦略が“damage control”である[7, 61, 62]．そして，damage control surgery が重症外傷治療の中心的テーマとなり広く用いられるとともに，damage control surgery を要する症例に対する晶質液を中心とした輸液による aggressive resuscitation が行われ，一定の治療成績改善を認めてきた[16, 18, 21, 63–67]．

しかし，まだその臨床効果は十分ではない．Damage control resuscitation は，大量出血を伴う外傷に対する凝固異常の回避と是正のための外傷後の処置であり，1）希釈性凝固障害を予防のための晶質液過剰

投与制限，2)早期より十分量のFFPを中心とした凝固因子補充が中心的要素である[16, 68, 69]．Damage control surgery with damage control resuscitation がdamage control strategyであり，凝固異常のリスクを伴う外傷診療における治療的アプローチである．

8. おわりに

外傷急性期凝固異常という転帰に重要な影響を与える病態の存在は，この10年間に広く認識された．しかし，外傷とこれに伴うショックにより惹起される線溶亢進病態であるacute traumatic coagulopathy，治療に関わる因子が加わり形成されるtrauma-induced coagulopathyのメカニズムは必ずしも明確にされてはいない．凝固障害の回避と治療戦略であるdamage control resuscitationを根拠に基づき施行することは，今後の重症外傷に対する治療戦略としての中心的課題である．

著者の利益相反の開示：
本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

文献

1）Mathers CD, Loncar D: Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med **3**: e442, 2006.
2）Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, del Junco DJ, Brasel KJ, Bulger EM, Callcut RA, Cohen MJ, Cotton BA, Fabian TC, Inaba K, Kerby JD, Muskat P, O'Keeffe T, Rizoli S, Robinson BR, Scalea TM, Schreiber MA, Stein DM, Weinberg JA, Callum JL, Hess JR, Matijevic N, Miller CN, Pittet JF, Hoyt DB, Pearson GD, Leroux B, van Belle G; PROPPR Study Group: Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. JAMA **313**: 471–482, 2015.
3）Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Haenel JB, Read RA, Lezotte DC: Early predictors of postinjury multiple organ failure. Arch Surg **129**: 39–45, 1994.
4）Diaz JJ, Dutton WD, Ott MM, Cullinane DC, Alouidor R, Armen SB, Bilanuik JW, Collier BR, Gunter OL, Jawa R, Jerome R, Kerwin AJ, Kirby JP, Lambert AL, Riordan WP, Wohltmann CD: Eastern Association for the Surgery of Trauma: a review of the management of the open abdomen—part 2 "Management of the open abdomen". J Trauma **71**: 502–512, 2011.
5）Diaz JJ, Cullinane DC, Dutton WD, Jerome R, Bagdonas R, Bilaniuk JW, Bilaniuk JO, Collier BR, Como JJ, Cumming J, Griffen M, Gunter OL, Kirby J, Lottenburg L, Mowery N, Riordan WP, Martin N, Platz J, Stassen N, Winston ES: The management of the open abdomen in trauma and emergency general surgery: part 1-damage control. J Trauma **68**: 1425–1438, 2010.
6）Gruen RL, Jurkovich GJ, McIntyre LK, Foy HM, Maier RV: Patterns of errors contributing to trauma mortality: lessons learned from 2,594 deaths. Ann Surg **244**: 371–380, 2006.
7）Wyrzykowski AD, Feliciano DV: Trauma damage control, in Feliciano DV MK, Moore EE (eds): Trauma 7th edition. 7th edition ed. New York, McGraw-Hill, 2013, 725–746.
8）Duchesne JC, McSwain NE, Cotton BA, Hunt JP, Dellavolpe J, Lafaro K, Marr AB, Gonzalez EA, Phelan HA, Bilski T, Greiffenstein P, Barbeau JM, Rennie KV, Baker CC, Brohi K, Jenkins DH, Rotondo M: Damage control resuscitation: the new face of damage control. J Trauma **69**: 976–990, 2010.
9）MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M: Early coagulopathy predicts mortality in trauma. J Trauma **55**: 39–44, 2003.
10）Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T: Acute traumatic coagulopathy. J Trauma **54**: 1127–1130, 2003.
11）Cap A, Hunt B: Acute traumatic coagulopathy. Curr Opin Crit Care **20**: 638–645, 2014.
12）Floccard B, Rugeri L, Faure A, Saint Denis M, Boyle EM, Peguet O, Levrat A, Guillaume C, Marcotte G, Vulliez A, Hautin E, David JS, Négrier C, Allaouchiche B: Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. Injury **43**: 26–32, 2012.
13）Maegele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, Simanski C, Neugebauer E, Bouillon B: Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. Injury **38**: 298–304, 2007.
14）Brohi K: Diagnosis and management of coagulopathy after major trauma. Br J Surg **96**: 963–964, 2009.
15）Geeraedts LM, Demiral H, Schaap NP, Kamphuisen PW, Pompe JC, Frölke JP: 'Blind' transfusion of blood products in exsanguinating trauma patients. Resuscitation **73**: 382–388, 2007.
16）Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, Johannigman J, Mahoney P, Mehta S, Cox ED, Gehrke MJ, Beilman GJ, Schreiber M, Flaherty SF, Grathwohl KW, Spinella PC, Perkins JG, Beekley AC, McMullin NR, Park MS, Gonzalez EA, Wade CE, Dubick MA, Schwab CW, Moore FA, Champion HR, Hoyt DB, Hess JR: Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. J Trauma **62**: 307–310, 2007.
17）Frith D, Goslings JC, Gaarder C, Maegele M, Cohen MJ, Allard S, Johansson PI, Stanworth S, Thiemermann C, Brohi K: Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. J Thromb Haemost **8**: 1919–1925, 2010.
18）Kutcher ME, Kornblith LZ, Narayan R, Curd V, Daley AT, Redick BJ, Nelson MF, Fiebig EW, Cohen MJ: A paradigm shift in trauma resuscitation: evaluation of evolving massive transfusion practices. JAMA Surg **148**: 834–840, 2013.
19）Gando S, Otomo Y: Local hemostasis, immunothrombosis,

and systemic disseminated intravascular coagulation in trauma and traumatic shock. Crit Care **19**: 72, 2015.
20）Davenport R, Khan S: Management of major trauma haemorrhage: treatment priorities and controversies. Br J Haematol **155**: 537–548, 2011.
21）Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Rossaint R: Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. Crit Care **17**: R76, 2013.
22）久志本成樹，工藤大介，吉田良太朗，江頭隆一郎：外傷急性期凝固障害の治療．救急医学 **39**: 1555–1566, 2015.
23）丸藤哲，亀上隆，澤村淳，早川峰司，星野弘勝，大城あき子，久保田信彦：外傷後にみられる血液凝固線溶系の変化―新しい考え方と治療方法―．日救急医会誌 **17**: 629–644, 2001.
24）Gando S: Disseminated intravascular coagulation in trauma patients. Semin Thromb Hemost **27**: 585–592, 2001.
25）久志本成樹：外傷と DIC，丸山征郎編集，DIC 診療ガイドブック．大阪，メディカルレビュー社，2009, 104–116.
26）久志本成樹：急性期 DIC 診断基準による DIC 症例の臨床経過．日本外科感染症学会雑誌 **7**: 115–125, 2010.
27）Davenport RA, Brohi K: Cause of trauma-induced coagulopathy. Curr Opin Anaesthesiol **29**: 212–219, 2016.
28）Cohen MJ, Kutcher M, Redick B, Nelson M, Call M, Knudson MM, Schreiber MA, Bulger EM, Muskat P, Alarcon LH, Myers JG, Rahbar MH, Brasel KJ, Phelan HA, del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, Holcomb JB, Cotton BA, Matijevic N; PROMMTT Study Group: Clinical and mechanistic drivers of acute traumatic coagulopathy. J Trauma Acute Care Surg **75**: S40–47, 2013.
29）Dobson GP, Letson HL, Sharma R, Sheppard FR, Cap AP: Mechanisms of early trauma-induced coagulopathy: The clot thickens or not? J Trauma Acute Care Surg **79**: 301–309, 2015.
30）Kashuk JL, Moore EE, Sawyer M, Wohlauer M, Pezold, M, Barnett C, Biffl WL, Burlew CC, Johnson JL, Sauaia A: Primary fibrinolysis is integral in the pathogenesis of the acute coagulopathy of trauma. Ann Surg **252**: 434–442, 2010.
31）Kutcher ME, Ferguson AR, Cohen MJ: A principal component analysis of coagulation after trauma. J Trauma Acute Care Surg **74**: 1223–1229, 2013.
32）Raza I, Davenport R, Rourke C, Platton S, Manson J, Spoors C, Khan S, De'Ath HD, Allard S, Hart DP, Pasi KJ, Hunt BJ, Stanworth S, MacCallum PK, Brohi K: The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. J Thromb Haemost **11**: 307–314, 2013.
33）Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Matthay MA, Mackersie RC, Pittet JF: Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? Ann Surg **245**: 812–818, 2007.
34）Niles SE, McLaughlin DF, Perkins JG, Wade CE, Li Y, Spinella PC, Holcomb JB: Increased mortality associated with the early coagulopathy of trauma in combat casualties. J Trauma **64**: 1459–1463, 2008.
35）Campbell JE, Meledeo MA, Cap AP: Comparative response of platelet fV and plasma fV to activated protein C and relevance to a model of acute traumatic coagulopathy. PLoS ONE **9**: e99181, 2014.
36）Jesmin S, Gando S, Wada T, Hayakawa M, Sawamura A: Activated protein C does not increase in the early phase of trauma with disseminated intravascular coagulation: comparison with acute coagulopathy of trauma-shock. J Intensive Care **4**: 1, 2016.
37）Cadroy Y, Diquélou A, Dupouy D, Bossavy JP, Sakariassen KS, Sié P, Boneu B: The thrombomodulin/protein C/protein S anticoagulant pathway modulates the thrombogenic properties of the normal resting and stimulated endothelium. Arterioscler Thromb Vasc Biol **17**: 520–527, 1997.
38）Chesebro BB, Rahn P, Carles M, Esmon CT, Xu J, Brohi K, Frith D, Pittet JF, Cohen MJ: Increase in activated protein C mediates acute traumatic coagulopathy in mice. Shock **32**: 659–665, 2009.
39）Esmon CT: Protein C pathway in sepsis. Ann Med **34**: 598–605, 2002.
40）Rezaie AR: Vitronectin functions as a cofactor for rapid inhibition of activated protein C by plasminogen activator inhibitor-1. Implications for the mechanism of profibrinolytic action of activated protein C. J Biol Chem **276**: 15567–15570, 2001.
41）Bouillon B, Brohi K, Hess JR, Holcomb JB, Parr MJ, Hoyt DB: Educational initiative on critical bleeding in trauma: Chicago, July 11–13, 2008. J Trauma **68**: 225–230, 2010.
42）Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y, Mackway-Jones K, Parr MJ, Rizoli SB, Yukioka T, Hoyt DB, Bouillon B: The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. J Trauma **65**: 748–754, 2008.
43）Maegele M, Schochl H, Cohen MJ: An update on the coagulopathy of trauma. Shock **41** Suppl 1: 21–25, 2014.
44）Marder VJ FD, Colman RW, Levi M: Consumptive thrombohemorrhagic disorders, in Colman RW MV, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ (eds): Hemostasis and Thrombosis Basic Principles and Clinical Practice 5th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, 1571–1600.
45）Gando S, Wada H, Kim HK, Kurosawa S, Nielsen JD, Thachil J, Toh CH; Scientific and Standardization Committee on DIC of the ISTH: Comparison of disseminated intravascular coagulation in trauma with coagulopathy of trauma/acute coagulopathy of trauma-shock. J Thromb Haemost **10**: 2593–2595, 2012.
46）丸藤哲，澤村淳，早川峰司，菅野正寛，久保田信彦，上垣慎二，平安山直美：外傷急性期の血液凝固線溶系―現在の世界的論点を整理する―．日救医会誌 **21**: 765–778, 2010.
47）Gando S, Wada H, Thachil J; Scientific and Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): Differentiating disseminated intravascular coagulation (DIC) with the fibrinolytic phenotype from coagulopathy of trauma and acute coagulopathy of trauma-shock (COT/ACOTS). J Thromb Haemost **11**: 826–835, 2013.
48）Gando S: Acute coagulopathy of trauma shock and coagulopathy of trauma: a rebuttal. You are now going down the wrong path. J Trauma **67**: 381–383, 2009.

49）Hayakawa M, Sawamura A, Gando S, Kubota N, Uegaki S, Shimojima H, Sugano M, Ieko M: Disseminated intravascular coagulation at an early phase of trauma is associated with consumption coagulopathy and excessive fibrinolysis both by plasmin and neutrophil elastase. Surgery **149**: 221–230, 2011.
50）Rizoli S, Nascimento B, Key N, Tien HC, Muraca S, Pinto R, Khalifa M, Plotkin A, Callum J: Disseminated intravascular coagulopathy in the first 24 hours after trauma: the association between ISTH score and anatomopathologic evidence. J Trauma **71**: S441–447, 2011.
51）Maegele M, Lefering R, Wafaisade A, Theodorou P, Wutzler S, Fischer P, Bouillon B, Paffrath T; Trauma Registry of Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (TR-DGU): Revalidation and update of the TASH-Score: a scoring system to predict the probability for massive transfusion as a surrogate for life-threatening haemorrhage after severe injury. Vox Sang **100**: 231–238, 2011.
52）Coagulopathy associated with trauma. 2016. http://www.uptodate.com/contents/coagulopathy-associated-with-trauma?topicKey=SURG%2F15147&elapsedTimeMs=4&source=search_result&searchTerm=coagulopathy+trauma&selectedTitle=1%7E150&view=print&displayedView=full. (Accessed 03/14, 2016)
53）Lowenstein CJ, Morrell CN, Yamakuchi M: Regulation of Weibel-Palade body exocytosis. Trends Cardiovasc Med **15**: 302–308, 2005.
54）Gando S, Kameue T, Nanzaki S, Nakanishi Y: Massive fibrin formation with consecutive impairment of fibrinolysis in patients with out-of-hospital cardiac arrest. Thromb Haemost **77**: 278–282, 1997.
55）Levi M, ten Cate H, van der Poll T, van Deventer SJ: Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. JAMA **270**: 975–979, 1993.
56）Stump DC, Taylor FB, Nesheim ME, Giles AR, Dzik WH, Bovill EG: Pathologic fibrinolysis as a cause of clinical bleeding. Semin Thromb Hemost **16**: 260–273, 1990.
57）Gando S, Nakanishi Y, Tedo I: Cytokines and plasminogen activator inhibitor-1 in posttrauma disseminated intravascular coagulation: relationship to multiple organ dysfunction syndrome. Crit Care Med **23**: 1835–1842, 1995.
58）Gando S, Tedo I, Kubota M: Posttrauma coagulation and fibrinolysis. Crit Care Med **20**: 594–600, 1992.
59）Yanagida Y, Gando S, Sawamura A, Hayakawa M, Uegaki S, Kubota N, Homma T, Ono Y, Honma Y, Wada T, Jesmin S: Normal prothrombinase activity, increased systemic thrombin activity, and lower antithrombin levels in patients with disseminated intravascular coagulation at an early phase of trauma: comparison with acute coagulopathy of trauma-shock. Surgery **154**: 48–57, 2013.
60）Raeburn CD, Moore EE, Biffl WL, Johnson JL, Meldrum DR, Offner PJ, Franciose RJ, Burch JM: The abdominal compartment syndrome is a morbid complication of postinjury damage control surgery. Am J Surg **182**: 542–546, 2001.
61）Nagy KK, Fildes JJ, Mahr C, Roberts RR, Krosner SM, Joseph KT, Barrett J: Experience with three prosthetic materials in temporary abdominal wall closure. Am Surg **62**: 331–335, 1996.
62）Offner PJ, de Souza AL, Moore EE, Biffl WL, Franciose RJ, Johnson JL, Burch JM: Avoidance of abdominal compartment syndrome in damage-control laparotomy after trauma. Arch Surg **136**: 676–681, 2001.
63）Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Repine T, Beekley AC, Sebesta J, Jenkins D, Wade CE, Holcomb JB: The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. J Trauma **63**: 805–813, 2007.
64）Murad MH, Stubbs JR, Gandhi MJ, Wang AT, Paul A, Erwin PJ, Montori VM, Roback JD: The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. Transfusion **50**: 1370–1383, 2010.
65）Cotton BA, Reddy N, Hatch QM, LeFebvre E, Wade CE, Kozar RA, Gill BS, Albarado R, McNutt MK, Holcomb JB: Damage control resuscitation is associated with a reduction in resuscitation volumes and improvement in survival in 390 damage control laparotomy patients. Ann Surg **254**: 598–605, 2011.
66）Duchesne JC, Kimonis K, Marr AB, Rennie KV, Wahl G, Wells JE, Islam TM, Meade P, Stuke L, Barbeau JM, Hunt JP, Baker CC, McSwain NE: Damage control resuscitation in combination with damage control laparotomy: a survival advantage. J Trauma **69**: 46–52, 2010.
67）Undurraga Perl VJ, Leroux B, Cook MR, Watson J, Fair K, Martin DT, Kerby JD, Williams C, Inaba K, Wade CE, Cotton BA, Del Junco DJ, Fox EE, Scalea TM, Tilley BC, Holcomb JB, Schreiber MA; PROPPR Study Group: Damage control resuscitation and emergency laparotomy: findings from the PROPPR study. J Trauma Acute Care Surg **80**: 568–575, 2016.
68）Duchesne JC, Islam TM, Stuke L, Timmer JR, Barbeau JM, Marr AB, Hunt JP, Dellavolpe JD, Wahl G, Greiffenstein P, Steeb GE, McGinness C, Baker CC, McSwain NE Jr: Hemostatic resuscitation during surgery improves survival in patients with traumatic-induced coagulopathy. J Trauma **67**: 33–37, 2009.
69）Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, Chisholm GB, Zarzabal LA, Schreiber MA, Gonzalez EA, Pomper GJ, Perkins JG, Spinella PC, Williams KL, Park MS: Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. Ann Surg **248**: 447–458, 2008.