

201237031A

厚生労働科学研究費補助金
健康安全・危機管理対策総合研究事業

効果的な熱中症予防のための医学的情報等の収集・評価体制構築に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三宅 康史

平成25（2013）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

- 効果的な熱中症予防のための医学的情報等の収集・評価体制構築に関する研究----- 1
三宅 康史、他

II. 分担研究報告

1. 日本救急医学会のHeatstroke STUDYの手順とネットワークを用いた
継続的な熱中症症例の疫学調査とFAXによる症例の即日登録の試み ----- 8
三宅 康史、他
2. 熱中症の診断・重症度・予後に寄与する分子マーカー等の臨床的研究 ----- 14
横田 裕之、白石 振一郎
3. 暑熱障害における従来の診断名と本邦独自の新分類の比較による
診断基準の国際標準化に関する研究 ----- 17
鶴田 良介
4. 日本救急医学会Heatstroke STUDYによる日本の熱中症の実態調査,
診断基準の再検討とガイドラインの作成のための文献収集 ----- 18
北原 孝雄、坪倉 正治
5. 公表される公的機関からの速報を用いた熱中症の現状把握と
発生パターンの研究 ----- 20
登内 道彦

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 25

総括研究報告書

効果的な熱中症予防のための医学的情報等の収集・評価体制構築に関する研究

研究代表者 三宅 康史 昭和大学医学部救急学講座 教授

研究要旨

地球温暖化、急速な高齢化の結果、本邦の熱中症症例とその死亡者が急増している。日本救急医学会「熱中症に関する委員会」が 2006 年より隔年で実施してきた救急医療機関における熱中症症例の集積とその分析調査をもとに、①当日の症例登録により熱中症発生実態を早期に把握し翌日の熱中症警報の発令に寄与する即日登録のシステム構築、②2 年毎の熱中症症例を登録の上、詳細に分析する疫学調査の実施、③疫学調査の分析結果をもとにした新たな診断基準と重症度分類の策定、④それに寄与する分子マーカーの発見、⑤過去の熱中症に関する基礎、臨床双方の文献を検索しエビデンスレベルを設定した上で、3 段階に分けて治療の推奨度を記した本邦初のガイドラインの策定、⑥即日登録と他の機関が実施している熱中症症例登録との比較とともに、当日の地域の天気予報を加味した短期的な熱中症発生危険度の予測手法の確立、などが、3 年間の取り組むべき課題である。

研究分担者

横田 裕行 日本医科大学大学院医学研究
科救急医学分野 教授
鶴田 良介 山口大学大学院医学系研究科
教授
北原 孝雄 北里大学医学部救命救急医学
准教授
登内 道彦 気象業務支援センター

研究協力者

有賀 徹 昭和大学病院 病院長
井上 健一郎 医療法人春回会井上病院 院長
奥寺 敬 富山大学医学部救急・災害医学
講座 教授
島崎 修次 国士舘大学 教授
白石 振一郎 日本医科大学付属病院高度救
命救急センター
坪倉 正治 東京大学医科学研究所先端医
療社会コミュニケーションシ
ステム社会連携研究部門

中村 俊介 昭和大学医学部救急医学
准教授
小野 雅司 国立環境研究所環境健康研究
センター フェロー
川原 貴 国立スポーツ科学センター
部長
神田 潤 昭和大学医学部救急学講座
助教
樫村 洋次郎 昭和大学医学部救急学講座
助教

A. 研究目的

本邦における熱中症の実態については、日本救急医学会「熱中症に関する委員会」が、2006 年より隔年で実態の報告を行ってきた。収集された症例数も 2006 年の 66 施設 525 例であったものが、猛暑となった 2010 年には 94 施設から 1,838 例を収集するまでになり、熱中症の発生状況、病態、診断、治療内容、予後に至る詳細な分析が行

われ、今後の熱中症の予防、診断・治療に関して大きな知見を得ることができた。その実績と実施にあたってのネットワークをもとに、2012 年(平成 24 年度) から、厚労省の指定を受け本邦における熱中症の実態を明らかにするために、毎年夏の全国調査を可能とするシステムの構築、混乱している熱中症の診断基準、重症度分類の見直しと策定、その国際基準としての整合性の検討、臨床現場で役立つ熱中症の診断と治療に関するガイドラインの策定、診断や治療に寄与する分子マーカーを見つけ出すための詳細な観察研究調査の実施、当日の熱中症患者の発生数と重症度を把握することで正確な熱中症注意報発令を可能とするための気象予報と連動した研究、以上を目的とする。

B. 研究方法

本邦における熱中症の実態を把握するために、医療機関に基本的に設置されている FAX を用いた熱中症の症例登録を 2012 年の夏季 30 日間に限って試験的に行い、その問題点や改善点を検討した。具体的には、全国の救急医療機関に依頼して、熱中症症例の診察後に、簡単な A4 版 1 枚の FAX 用紙に年齢、性別、重症度、発生地域などをチェック方式で記入し、当日に FAX し、結果を収集する方法で、すくなくとも発生数、重症度などを正確かつ翌日までにスムーズに把握できるよう改善点を検討した。データシートを表 1 に示す。また同時期を含む 3 ヶ月にわたり、第 4 回目の日本救急医学会熱中症に関する委員会による詳細なデータシートを用いた熱中症症例の疫学調査を行い、今後の安全性、利便性に配慮したデータ収集と分析を行った。データシートを表 2 に示す。

双方とも、疫学研究かつ観察研究であり、各医療機関からのデータシートが提出された時点で、連結不可能となり、患者情報が保護される。救命救急センターを擁する程度の一定規模以上の医

療機関では、病院の外来入口に、「今後の医学の発展、それに資する疫学研究のために、患者さんの診療録データを、個人情報・守秘義務に十二分に配慮したうえで、活用させていただくことがあります。」等の掲示があると思われる。これに則れば、今回の検討は、1) 連結不可能、2) 匿名化、3) 事後のカルテからの患者情報データを使用した観察研究であるため、十分に患者情報の保護ができていると考えられ、倫理的な問題はない。ただし、これは参加各医療機関での倫理委員会への審査の必要性の判断を妨げるものではない。

また、診断、重症度予測に寄与する分子マーカーの分析については、今回の Heatstroke STUDY に、CRP、凝固系因子、プロカルシトニンなどの測定値の記載をお願いした。

同様に、バイタルサイン、意識、肝機能、腎機能、DIC スコアなどから、重症度分類や診断基準となるべき数値や基準を分析した。

C. 研究結果

厚労省ホームページから得られた即日登録の結果を図 1 に示す (http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/nettyuu/dl/sokuji-240807.pdf)。重症度別の分析結果は、分担研究者登内道彦氏の分担研究者報告図 2 - 4 に示されている。

また、図 2 に 2012 年 7~9 月の 3 ヶ月間にわたって全国 103 の救命救急センター、大学および市中病院救急科 (ER) で収集された Heatstroke STUDY2012 の年齢別に、男女、重症度、作業内容に分けて発生数を示す。

分子マーカー、診断基準に関しては、各分担研究者による解析が進行中である。

D. 考 察

この 2 つの臨床研究データを利用して、一つに、気象専門家を分担研究者に迎え、消防庁の熱中症搬送者数の推移と、地域差のある夏季の気象の変

化を、今回の熱中症患者の FAX を用いた即日登録データと比較することで、当日の患者発生数、重症度、地域性とその気象を組み合わせた翌日の熱中症警報の発令基準の策定を試みることとなる。もう一つは、重症例のデータを集約することで、熱中症の診断基準、重症度分類、治療ガイドラインの策定に向けての診断根拠となる分子マーカー、重症度分類の鍵となるバイタルサインや採血結果などの病態も把握、治療ガイドラインの根拠となりうるエビデンスの構築を、分担研究者とともに検討していくこととなる。

双方の研究ともに即時性、病態の解明の観点から大きな意義があった。詳細は分担研究に譲るが、低予算、情報管理の安全性、症例登録の簡便性など、参加施設を増やすことでさらに正確な熱中症発生の状況や地域性など未知の危険が得られる可能性がある。今後は、web 登録による利便性の向上とともに患者情報管理の安全性の向上が多く参加医療機関の参加と症例登録の増加につながると考えられる。

E. 結 論

熱中症患者の発生を正確に把握し、短時間でその傾向を予測することで、熱中症の早期警戒警報を正しく発令できるシステム構築は重要であり、今後も検討を重ねていく必要がある。

また、低予算で安全・簡便な症例登録が可能になるような検討も必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

熱中症患者即日登録シート

厚生労働省からの『効果的な熱中症予防のための医学情報等の収集・評価体制構築に関する研究』の一環として、重症度の高い症例の急増を即時に把握して、関係諸機関への警告を早期に行えるようにするための調査です。Heartstroke STUDY2012とは別に、7月17日 0:00 ~ 8月15日 23:59 までの来院熱中症患者の基本情報を診察のすぐ後に、以下の項目の口の中を数字、またはし点でもれなく記入のうえ、FAXにて返送してください。患者1人に1シート使用してください。
Heartstroke STUDY2012に参加しなくても、この調査だけ参加していただいても結構です。不足分はコピーしてお使いください。日本救急医学会熱中症に関する委員会のHPからもダウンロード可能です。

詳細について不明な点は、HPまたは救急医学会事務局までお問い合わせください。

医療機関名 _____

年齢

歳

性別

☐ 男
 ☐ 女

場所

☐ 炎天下
 ☐ 曇り・雨
 ☐ 日陰・夜間
 ☐ 屋内

発生日

月

 日

重症度分類

☐ I
 ☐ II
 ☐ III

入院の有無

☐ 入院
 ☐ 帰宅

↑

この方向で FAX して下さい

表 1：平成 24 年夏の即時登録で使用された FAX シート

記入者	所属名		科・部署名		氏名	
-----	-----	--	-------	--	----	--

病院情報
施設名称 ○男 ○女 年齢 _____ 歳 月日 ____年__月__日 天候 ○晴れ ○曇り ○雨
患者依頼 ○院内手術 ○外来診療 ○検査 ○他院からの転院 ○その他_____
発生場所の住所 _____ 県・市・区、町または村にします
搬送機関() 搬送機名 _____ 搬入病院 _____
発症時間 _____ (推定可) 不明の場合は発見時刻 _____
発症現場滞在時間 _____ 到着時刻 _____
(緊急度でない場合も記入願います)
現場情報 屋外 ○日なた ○日陰 気象状況 _____
屋内 エアコン ○使用中 ○停止中 ○設置なし 日照あり ○日差しが差込む ○日陰の状態
窓 ○開錠 ○鍵かけ済み 断熱材 ○使用中 ○停止中 ○設置なし
住居形式 ○木造戸建て ○木造アパート ○マンションなど ○その他_____
○築年に近い ○薄壁(鉄骨等)でなく ○草葺き(瓦葺きなど) ○布張りの床
施設の位置 ○最上階(平屋根1層を含む) ○1階 ○その他_____
具体的な場所 _____
(例)人工芝グラウンド、地下工事現場、ビル・OPI内蔵、戸建住宅、アスファルト路上、ガス工場など
発生状況 症状の状況 ○痛みに強い ○痺麻痺(手足など) ○痒み(全身など) ○その他の中 _____
作業強度の評価 (作業強度に関しては下表を参照ください)
スピード ○弱 ○中 ○強 具体的内容 _____
仕事 _____
日常生活・レジャー ○常 ○半

[参考] 作業強度の目安

スポーツ
軽 体操、ゲートボール
中 ウォーキング、ゴルフ、独めの体操、野球
重 上記以外のもの ジョギング、サッカー、柔道、剣道、マラソン、卓球、登山、水泳、バスケトボール、縄跳びなど

仕事
軽 机上事務、電話対応、事務系運転、キー入力、単純な包装のコンクリート積み など
中 のこぎり、やすり、板金のハンパル、タフボウ、ダスター
重 掘り込み、産卵し、つるはし、ハマー、ショベル

日常生活
軽 食事、入浴、洗濯、拭き掃除、買い物、散歩、飲酒、散歩、車庫整理、庭むしり
中 歩行距離、歩行、階段利用、荷物の運び出し、走り込み
重 なし

生活様式
○完全自立 ○時々外出 ○室内のみ ○要介助 ○ほぼ全介助
同居人 ○あり ○なし ○不詳 その他、家族構成 ○既 ○配偶者 ○子孫 ○その他 _____

現病歴・主訴 (別紙用) 血圧 / mmHg 脈拍 / 分 呼吸数 / 分

SpO₂ % 呼吸器

体温 °C 測定部位 経窩 ☐ 経腋 ☐ その他

顔色 ☐ 普通 ☐ 紅潮 ☐ 蒼白 ☐ チアノーゼ 発汗 ☐ 大量 ☐ あり ☐ なし

唇舌 ☐ 唇末端 ☐ 口内湿り ☐ 乾燥なし

意識レベル / JCS

中枢神経 ☐ 意識障害 ☐ 不眠 ☐ ゼーゼーしている ☐ 失神 ☐ めまい・ふらつき ☐ 頭痛 ☐ 失禁 ☐ 症状なし

消化器症状 ☐ 嘔吐 ☐ 下痢 ☐ 便秘 ☐ 症状なし

皮膚病変 ☐ 普通 ☐ 発疹 ☐ 斑疹 ☐ 紅斑 ☐ 疱疹 ☐ 乾癬

既往病歴 ☐ 口咽癌 ☐ 舌咽癌 ☐ 唇癌のひびき ☐ めまい ☐ 梅核症 ☐ 悪性腫瘍 ☐ その他

入院時意識障害 ☐ なし ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 10 ☐ 20 ☐ 30 ☐ 100 ☐ 200 ☐ 300

入院時R 入院時P 入院時V 入院時M

入院時血圧 / mmHg 入院時脈拍 / 分

入院時体温 °C 入院時夜尿数 回

既往歴 ☐ 精神疾患 ☐ 高血圧 ☐ 心疾患 ☐ 糖尿病 ☐ 脳血管障害 ☐ 認知症 ☐ パーキンソン病 ☐ 悪性腫瘍

その他の既往歴

入院歴

身長 cm 体重 kg

検査結果 入院時

pH PaO₂ PaCO₂ HCO₃⁻

呼吸器

腎臓

WBC(千) Hb Ht Plt(万)

AST ALT CK

PT FDP D-Dimer AT-III

BUN Cre Na K Cl

CRP プロカルシトニン 最新脳CT(脳出血・急性脳梗塞) 点

24時間以内での最悪値

血圧 / mmHg 脈拍 /分 呼吸数 /分

体温 °C

pH PaO₂ PaCO₂ HCO₃⁻

呼吸条件

WBC(千) Ht

BUN Cre Na K

Alb T-Bil Glu 1日尿量

気管と胸膜内容:

入院の有無 ☐ 外来療育 ☐ 入院(一般病院) ☐ 入院(ICUなど重症専用ベッド)

入院日数 日 入院日数は1日以上です

入院の適応 (複数回答可)

☐ 経過観察目的	☐ 中核神経障害	☐ 智能障害	☐ 社会的適応()
☐ 呼吸・循環の管理	☐ 肝機能障害	☐ 腎臓障害	☐ その他...

その他の具体的な内容

一般的前療

☐ 安静	☐ 体外冷却	☐ 体内冷却	☐ 点滴	☐ その他...
-----------------------------	-------------------------------	-------------------------------	-----------------------------	---------------------------------

集中治療

☐ 人工呼吸	☐ カテカリン	☐ 抗DIC治療	☐ PCPS	☐ CHEF	☐ HD	☐ テーラード*	☐ その他...
-------------------------------	--------------------------------	---------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	-----------------------------	---------------------------------	---------------------------------

入院から病室退室までの時間 分 入院から38℃までの時間 分

入院時の状態

☐ 悪病前 ☐ 悪病中 ☐ その他

熱中症予防: 重症度の様子	発生場所	☐ I ☐ II ☐ III	前週での状態ではありません。
	発現時	☐ I ☐ II ☐ III	前週があれば、そこでの影響
最も重症化した時		☐ I ☐ II ☐ III	日数(発症日は1日1日)

図. 日本救急医学会「熱中症に関する委員会」の推奨する分類

[illegible]

1'の症状が徐々に改善している場合のみ、環境の応急処置と見せりOK

Eの症状が出現したり、
Iに改善が見られない
場合、すぐ病院へ搬送する

目か否かは救急隊員や、病院到着後の医師・検査により診断される

☒ 生存確認 ☐ 死亡 (※月31日時点で入院中の場合は最終転帰が判明した日を送ってください)

生存確認の場合

医療費 ☐ なし ☐ 労務療養 ☐ 施設療養 ☐ 予防的ケア ☐ ベッドシ ☐ 療養状態 ☐ その他____

具体的な療養費の内容 ☐ 実費負担額 ☐ 小額保険 ☐ 請求障害 ☐ その他____

その他の内容

死亡確認の場合

死亡原因 ☐ 悪性腫瘍を原因としない ☐ 悪性腫瘍による

具体的な死因 ☐ 交通事故 ☐ 他害 ☐ 他病 ☐ 呼吸不全 ☐ DIC ☐ その他____

その他の内容

備考

表 2 : Heatstroke STUDY2012 で使用された症例データシート (4 枚つづり)

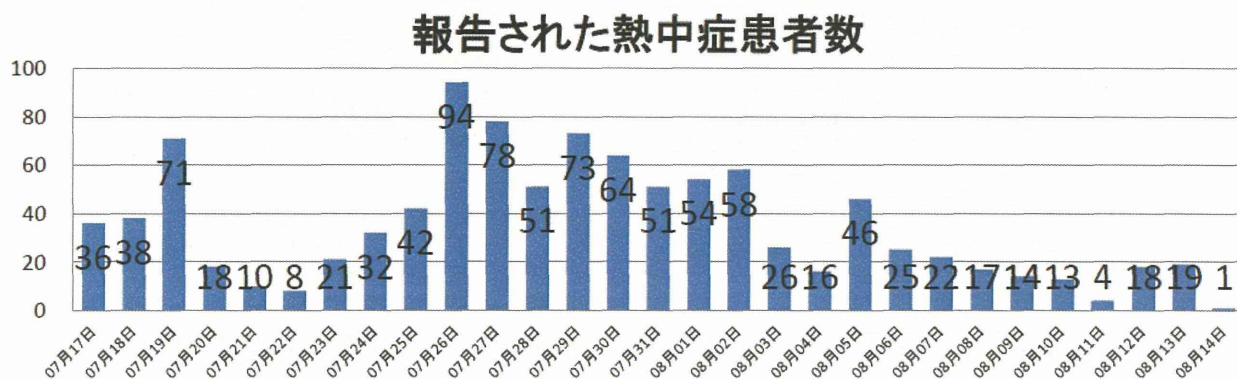
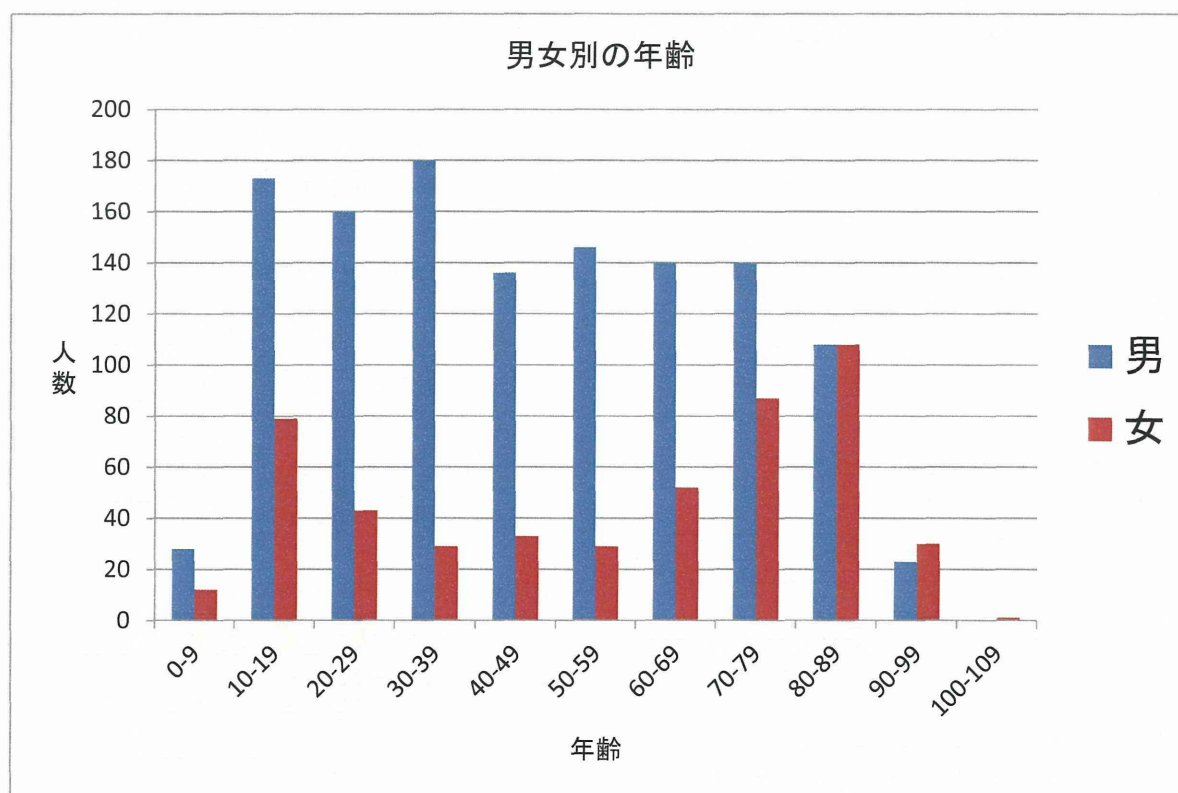


図 1：厚労省 HP に示された平成 24 年夏の即時情報（7 月 17 日～8 月 14 日の 30 日間）



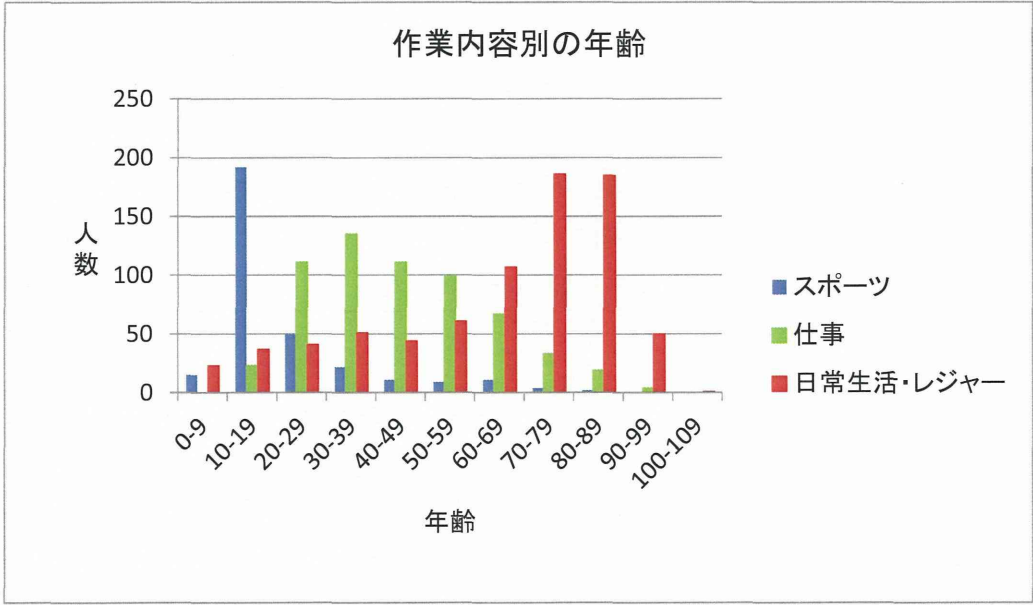
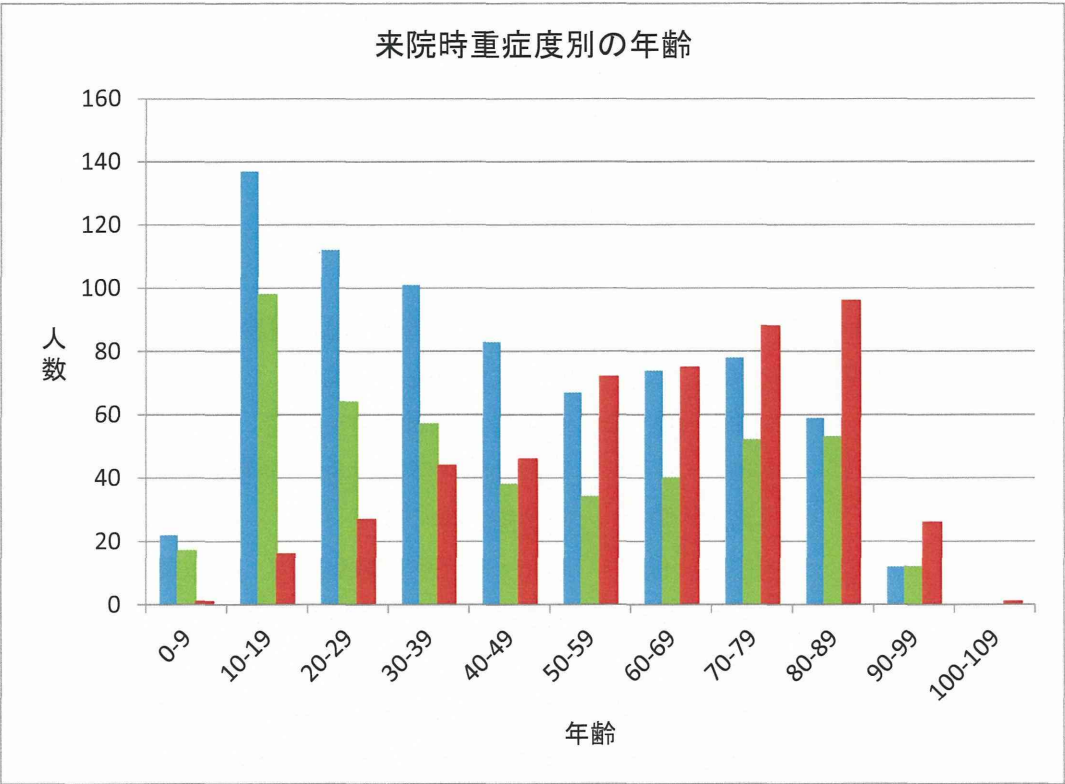


図 2 : Heatstroke STUDY2012 の男女別、重症度別（青Ⅰ度、緑Ⅱ度、赤Ⅲ度）、作業内容別症例数

分担研究報告書

日本救急医学会の Heatstroke STUDY のノウハウを用いた熱中症症例の疫学調査と FAX による即日登録の試み

研究分担者	三宅 康史	昭和大学医学部救急学講座 教授
研究協力者	有賀 徹	昭和大学病院 病院長
	井上 健一郎	医療法人春回会井上病院 院長
	奥寺 敬	富山大学医学部救急・災害医学講座 教授
	島崎 修次	国士舘大学 教授
	中村 俊介	昭和大学医学部救急医学 准教授
	小野 雅司	国立環境研究所環境健康研究センター フェロー
	川原 貴	国立スポーツ科学センター 部長
	神田 潤	昭和大学医学部救急学講座 助教
	樫村 洋次郎	昭和大学医学部救急学講座 助教

研究要旨

2006 年より隔年で全国の熱中症症例の疫学調査を行ってきた日本救急医学会「熱中症に関する委員会」の Heatstroke STUDY の手法とネットワークを利用して、2012 年夏期に全国の救命救急センター、大学病院および市中病院の救急部（科）で診療を行った熱中症症例の詳細な臨床データを収集した。それらの臨床データが診断基準、重症度分類、ガイドライン作成にどのように寄与するか、さらに今後どのようなデータ収集が必要かを検討した。

A. 研究目的

2006 年以来 3 回の調査実績のある日本救急医学会「熱中症に関する委員会」の Heatstroke STUDY の手法とネットワークを利用して、2012 年夏期に全国の救命救急センター、大学病院および市中病院の救急部（科）で診療を行った熱中症症例の詳細な臨床データを収集し、診断基準、重症度分類、ガイドライン作成に寄与する効果的な指標を提供することを目的とする。

B. 研究方法

総括研究者報告でも述べたように、臨床研究における倫理委員会での審査の必要性を記載して

いる「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月厚生労働省）」には以下のような記載がある。すなわち、『この指針は、社会の理解と協力を得つつ、医療の進歩のために実施される臨床研究を対象とし、これに携わるすべての関係者に遵守を求めるものである。ただし、次のいずれかに該当するものは、この指針の対象としない。

- ① 診断及び治療のみを目的とした医療行為
- ② 他の法令及び指針の適用範囲に含まれる研究
- ③ 試料等のうち連結不可能匿名化された診療情報（死者に係るものを含む。）のみを用いる研究』と記載されており、今回の研究データの集積は上記①、③に相当し、しかも 1) 連結不可能、

2) 匿名化、3) 事後のカルテからの患者情報データを使用した観察研究、を十分考慮していると認識している。もちろん、個々の施設で本研究に参加する可否について倫理委員会に諮問することを否定するものではない。よって倫理的な問題はないと考えている。

C. 研究結果

2013 年 (平成 25 年) 4 月に Heatstroke STUDY2012 として中間報告を行った。

結果的に、103 施設から 2,130 症例が収集され、平均年齢は 45.6 ± 25.6 歳 (1~102 歳)、男性 : 女性 = 1381:693 (未記載 56)、重症度については I : II : III = 984:614:336 (未記載 196)、スポーツ : 肉体労働 : 日常生活 = 494 : 725 : 630 (未記載 281)、死亡者数 39 例であった。総括報告で示したデータ以外の詳細を図 1~6 に示す。

10 代男女のスポーツ、壮年男性の肉体労働での発症が多かった。高齢者ほど日常生活中に発症し、重症で、屋内での発症が特徴的であった。死亡例そのものが少なく、中でもスポーツ中の死亡例はなかった。入院例は、重症度にかかわらず 1~3 日で退院できている半面、死亡例はほとんどが 1~2 日以内に死亡した。

D. 考 察

現状では、欧米からの診断名である熱失神、熱痙攣、熱疲労、熱射病(以下、従来型分類)と、日本救急医学会が中心となって推進している熱中症 I 度~III 度分類(以下、救急医学会分類)が使用されている。従来の分類は、重症度や応急処置の必要性が医療関係者にもわかりにくく、広く一般的に用いるには不向きである。一方、救急医学会分類は、重症度を分ける臓器障害の根拠に乏しい。そのため、日本救急医学会が行っている隔年調査の Heatstroke STUDY を利用して、医療機関への搬送の必要性、入院加療の必要性、後遺症、死亡率などからエビデンスのある分類とする必要

がある。すでに、III 度熱中症の中でも、DIC をきたした症例とそれ以外では、重症度や死亡率に明らかな差があることが示されており (神田潤、他)、肝機能、腎機能、中枢神経障害についても、今回収集された臨床データをもとに、根拠のある重症度分類や診断基準を策定することが期待される。

E. 結 論

今後は、データの分析によって、国際的にも通用する重症度分類や診断基準を作成するとともに、隔年あるいは毎年継続調査を可能とするための運用費用を含むシステムを構築することが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

本邦における熱中症の現状-Heatstroke STUDY 2010 最終報告-. 日本救急医学会「熱中症に関する委員会」、日本救急医学会雑誌 23(5); 211-30、2012.

2. 学会発表

中村 俊介、他 : 重症熱中症に合併した DIC に対する遺伝子組み換えトロンボモジュリンの有効性の検討. 第 15 回日本臨床救急医学会総会、2012 年 6 月 熊本

三宅 康史、他 : 本救急医学会の熱中症に関する活動. 第 40 回日本救急医学会総会、2012 年 11 月 京都

中村 俊介、他 : 熱中症による中枢神経後遺症の検討 -Heatstroke STUDY 2010 の結果分析より-. 第 40 回日本救急医学会総会、2012 年 11 月 京都

神田 潤、他：重症熱中症スコアを用いた熱中症の予後の検討. 第 40 回日本救急医学会総会、2012 年 11 月 京都

檜村 洋次郎、他：熱中症における C-Reactive Protein とプロカルシトニン測定の意義. 第 40 回日本救急医学会総会. 2012 年 11 月 京都

神田 潤、他：熱中症の重篤化の指標について. 第 40 回日本集中治療医学会総会、2013 年 2 月 松本市

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

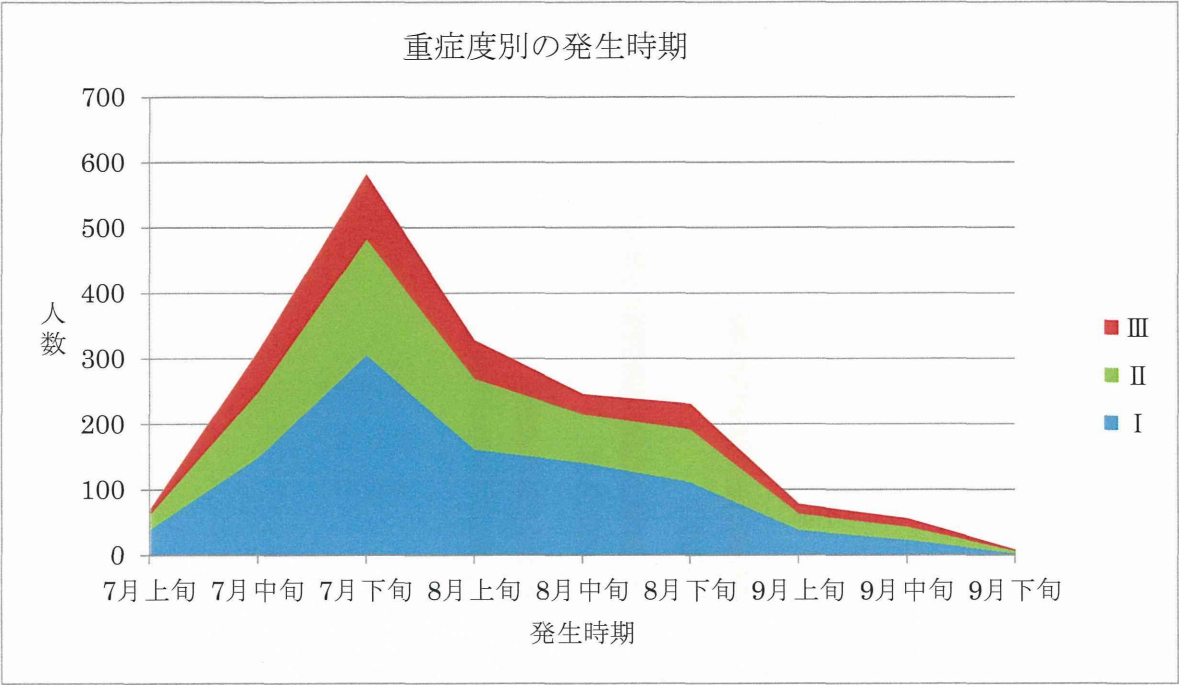


図 1. 重症度別の発生時期
梅雨明けから発生数が増え、お盆を過ぎると減ってくる典型的な夏であった。

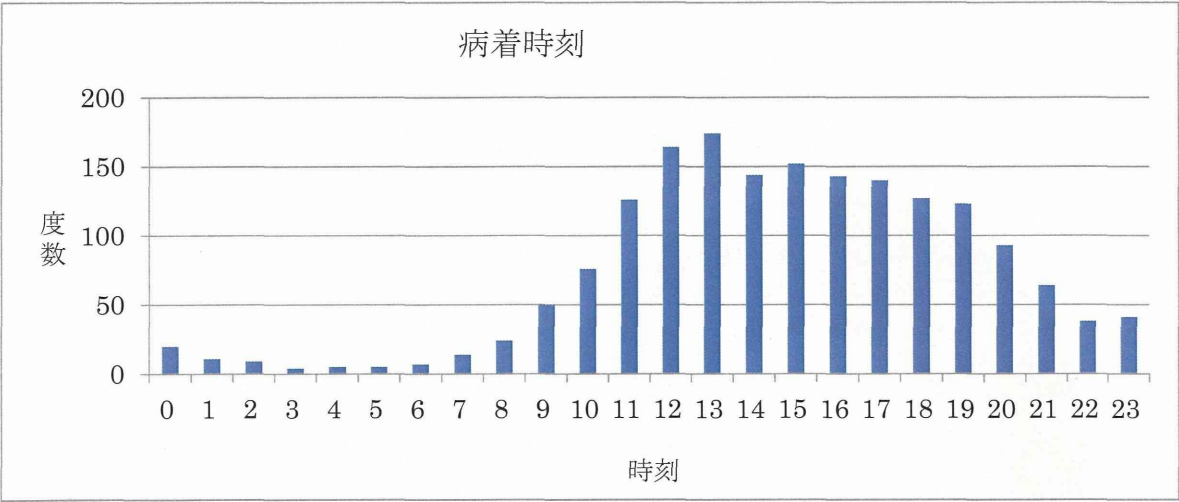


図 2. 病着時刻別症例数
スポーツでは、13 時がピーク。仕事では昼休みと夕方以降にピーク。

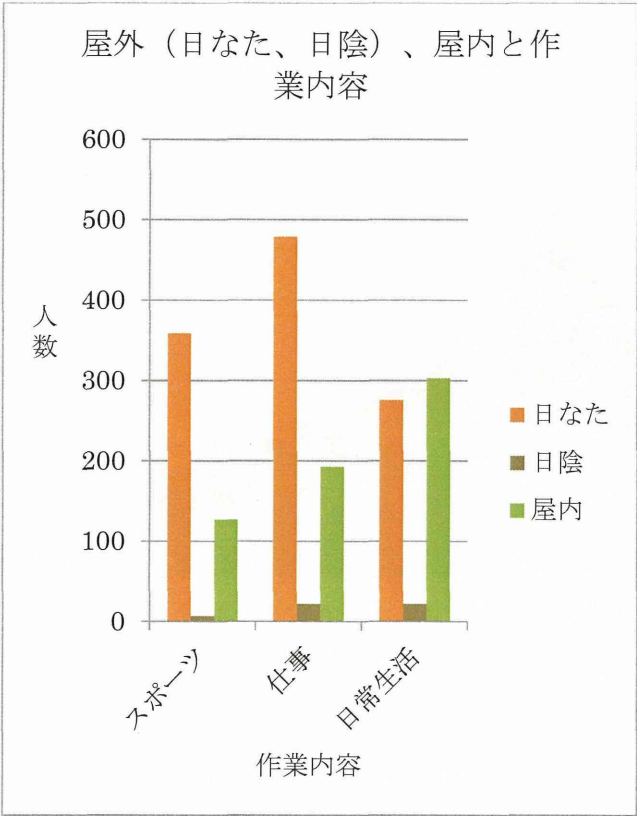


図 3. 発生場所と作業内容
スポーツ、肉体労働では炎天下、日常生活では屋内が屋外より多い。

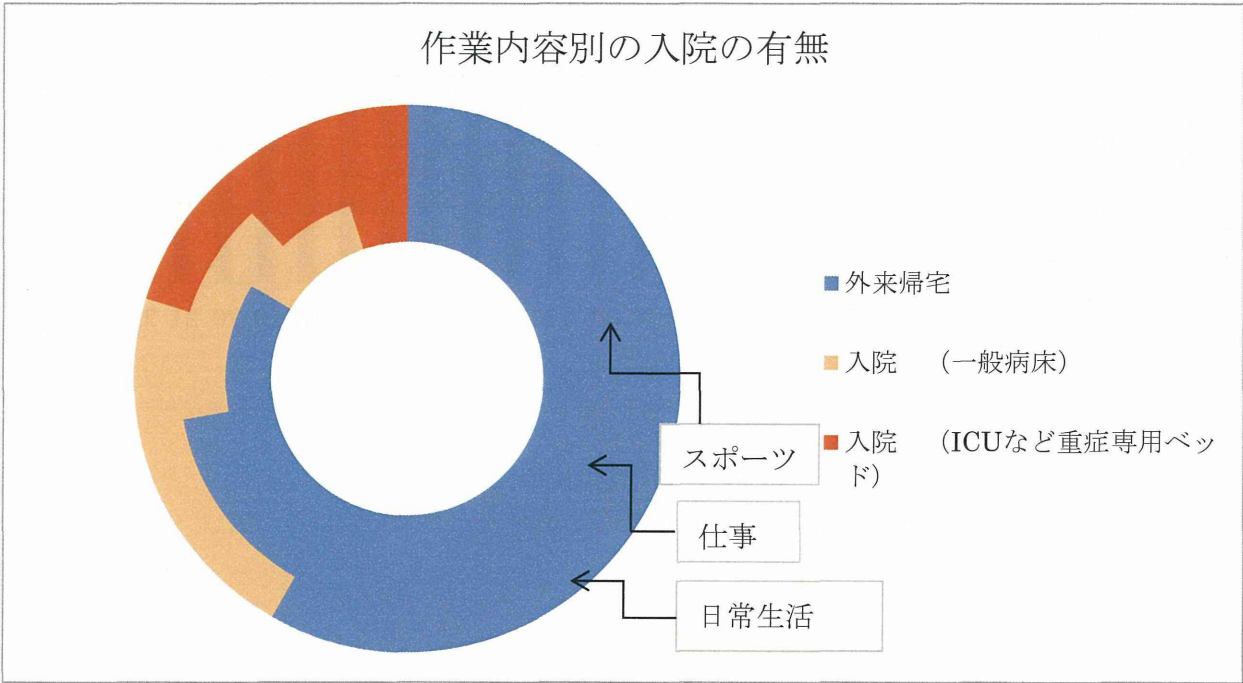


図 4. 作業内容別の入院の有無

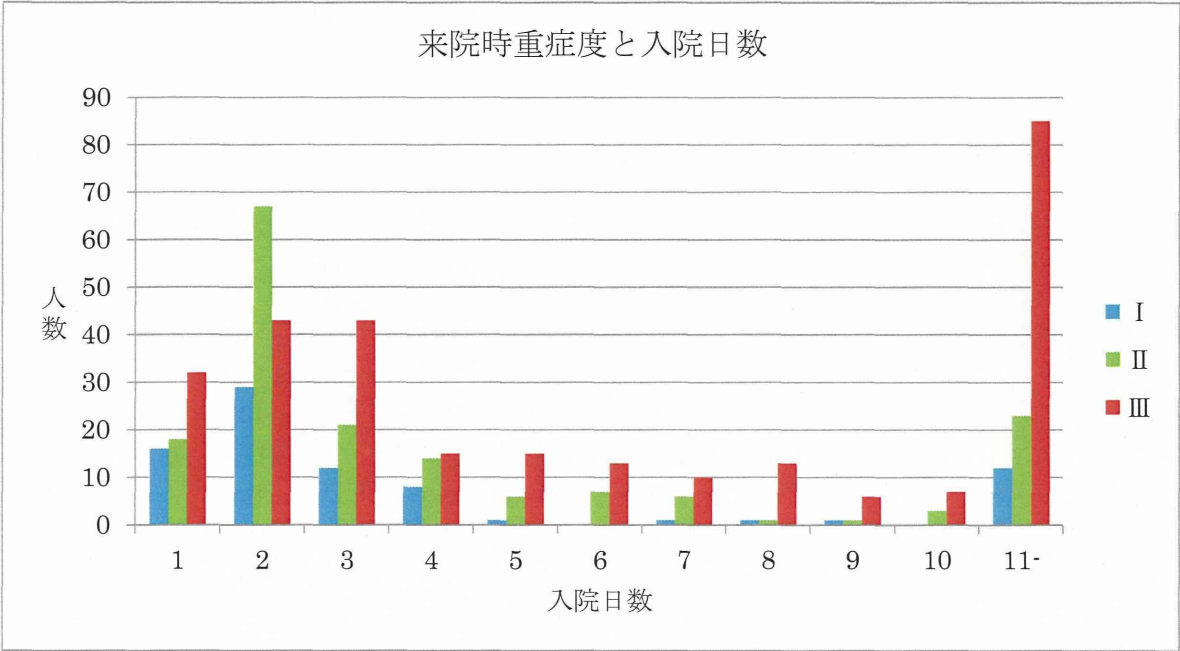


図 5. 重症度別の入院日数（生存例）

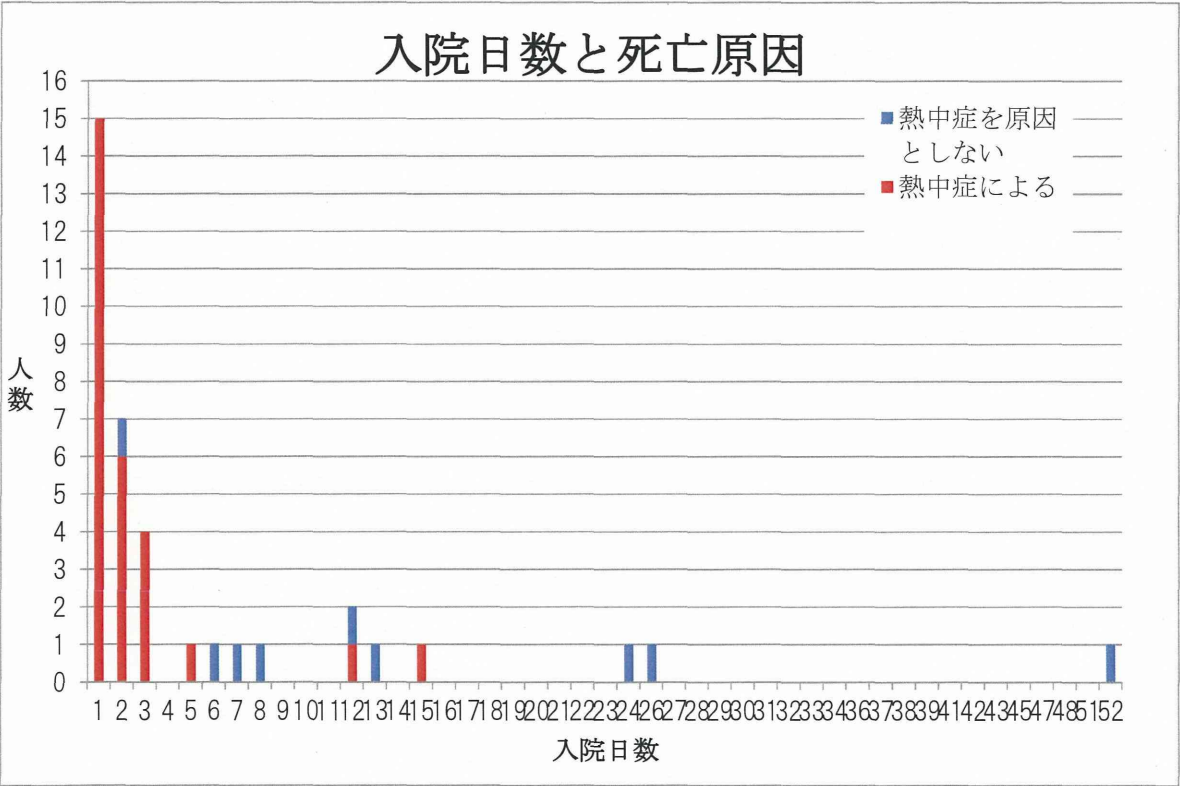


図 6. 死亡日と死亡原因

熱中症の診断・重症度・予後に寄与する分子マーカー等の臨床的研究

研究分担者 横田 裕行 日本医科大学大学院医学研究科救急医学分野 教授

研究協力者 白石 振一郎 日本医科大学付属病院高度救命救急センター 助教

研究要旨

日本の夏が、今後も暑くなっていくことが予想される中「効果的な熱中症予防のための医学的情報等の収集・評価体制構築に関する研究」が進行中である。本研究はその分担研究として、熱中症の重症度診断に資するバイオマーカーを同定し、客観的診断基準および治療指針決定の指標の一つとすることを目的としている。今年度は、来年度の Heatstroke STUDY にむけて、過去の文献から候補となり得るバイオマーカーの選択を行った。その結果、今年度より新たに加えたプロカルシトニン値の他に、血中トロンプモジュリン、血中エンドトキシンの測定を加えることで、熱中症の重症度の指標、さらには病態解明に有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

日本の夏が、今後も暑くなっていくことが予想される中、毎夏の全国調査を正確かつ迅速に可能とするための総合的な症例登録システムが機能しつつある。また、熱中症診療で問題となる重症度分類、国際的な診断基準とガイドラインの策定、医療情報や過去のデータを加味した夏の熱中症速報（発生数、重症度など）を通して新たな熱中症注意報の開発を目的とした「効果的な熱中症予防のための医学的情報等の収集・評価体制構築に関する研究」が進行中である。本研究はその分担研究として、熱中症の重症度診断に資するバイオマーカーを同定し、客観的診断基準および治療指針決定の指標の一つとすることを目的とする。

B. 研究方法

現時点で熱中症の重症度の指標としての標準的な分子・バイオマーカーは存在しない。本研究では、1. 熱中症の病態（中枢神経系の障害、肝・腎障害、凝固系・血管内皮の障害、エンドトキシン血症を含む感染症の合併）を反映し、2. 全国の救命センターあるいはそれに準じた施設において測定可能、という 2 点に着目し、過

去の報告から有用であると考えられるバイオマーカーを選択する。過去の論文の再検討であるため倫理的な問題はない。

C. 研究結果

熱中症の重症度の指標として、過去に報告された主な分子バイオマーカー、検体種別、結果の概要を参考資料 1 に示す。さらに指標として有用と思われる分子バイオマーカーについて各文献内のデータの一部を引用した（参考資料 2 5、参考資料 3 4）。

D. 考 察

体温異常による中枢神経系の障害の指標として、髄液中の S100 β 濃度が報告されているが¹、対照群と高体温群で有意差は認められず、有用な指標は現時点ではないと考えられる。

体温異常による肝・腎障害については、代表的な肝逸脱酵素(AST、ALT)や BUN、Cr 値の上昇は明らかであるが、その値と重症度の関連についての報告はない。しかし、日常診療の通常の採血項目にいずれも含まれているため、解析は十分可能と考えられる。

体温異常による凝固・血管内皮障害を反映する

分子・バイオマーカーの報告は多い。血管内皮の熱による直接的な障害、あるいは腸管由来のエンドトキシン血症に伴う障害などが熱中症重症化のメカニズムの一つとして考えられているためであろう²。中でも e-selectin³、トロンボモジュリン値^{4,5}など血管内皮の障害に伴って上昇するとされるマーカーが、熱中症重症度と相関があるとの報告があり、前述した想定されるメカニズムからも指標となりうると考えられるが、検査の所要日数、保険などの点からトロンボモジュリン値と熱中症重症度について検討する価値は大いにあると考えられる。ただし、DIC の治療目的にトロンボモジュリン製剤が使用された場合は参考にならず、また経時的な変化をとらえることができなくなるため、トロンボモジュリン製剤投与前に検査を行うことが必須となる。

エンドトキシン血症、およびそれら細菌感染に伴うプロカルシトニンの測定は熱中症重症化のメカニズムを解明する上で有用であると考えられる。プロカルシトニン値については過去の報告⁶もあり Heatstroke STUDY2012 より測定を開始した。エンドトキシンについては、動物実験において腸管由来のエンドトキシンの血中への移行が報告されているが⁷、ヒトにおけるエンドトキシン値と熱中症重症度との関連についての報告はない。熱中症重症化の指標および病態解明のために、エンドトキシン値を測定する意義はあると考えられる。

1. Wang Q, Ishikawa T, Michiue T, et al. Evaluation of human brain damage in fatalities due to extreme environmental temperature by quantification of basic fibroblast growth factor (bFGF), glial fibrillary acidic protein (GFAP), S100 β and single-stranded DNA (ssDNA) immunoreactivities. *Forensic Sci Int* 2012;219:259–264.
2. Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *N Engl J Med* 2002;346:1978–1988.

3. 須賀弘泰, 中川隆雄, 仁科雅良, et al. 血中可溶性 E-selectinを用いた熱中症の重症度評価. *バイオメディカル* 2008;18:35–42.
4. Shieh SD, Shiang JC, Lin YF, et al. Circulating angiotensin-converting enzyme, von Willebrand factor antigen and thrombomodulin in exertional heat stroke. *Clin Sci*. 1995;89:261–265.
5. Shiraishi S, Kushimoto S, Yokota H. 熱中症患者の重症度評価における重症度スコアおよび凝固系マーカーの有用性. *バイオメディカル* 2011;21:24–30.
6. Hausfater P, Hurtado M, Pease S, et al. Is procalcitonin a marker of critical illness in heatstroke? *Intensive Care Med* 2008;34:1377–1383.
7. Shapiro Y, Alkan M, Epstein Y, et al. Increase in rat intestinal permeability to endotoxin during hyperthermia. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1986;55:410–412.

E. 結 論

Heatstroke STUDY2012 からプロカルシトニン値の測定を開始したが、文献的な考察より、熱中症重症化の指標および病態解明のために、血中エンドトキシン値およびトロンボモジュリン値の測定の追加が望ましいと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

参考資料 1

熱中症重症度の指標となりうる主なバイオマーカー

バイオマーカー	検体種別	概要	文献
s100β	脳脊髄液	対照群、高体温群に比べ低体温で有意に低値	Wang et al. ¹
e-selectin	血清	臓器障害出現と相関あり	Suga et al. ³
vWF	血清	熱中症で有意に高値	Shieh et al. ⁴
TM	血清	熱中症で有意に高値、 重症度および退院時転帰と相関あり	Shieh et al. ⁴ , Shiraishi et al. ⁵
PCT	血清	重症度と相関あり	Hausfater et al. ⁶
ACE	血清	熱中症で有意に低値	Shieh et al. ⁴

vWF, von Willebrand factor; TM, thrombomodulin; PCT, procalcitonin, ACE, angiotensin conversion enzyme

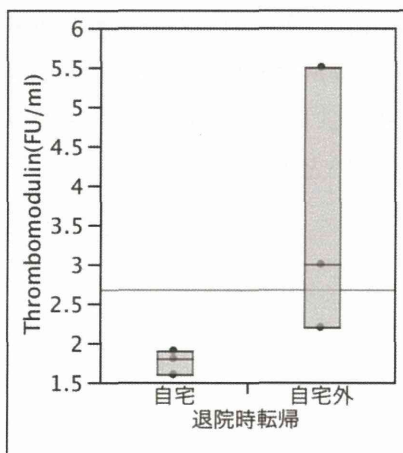
参考資料 2 (Shiraishi et al.⁵ より抜粋)

入院時凝固系分子マーカーと熱中症重症度・予後との関係

n=症例数	APACHE II スコア (72h)	重症度 SOFA スコア (72h)	急性期 DIC スコア (72h)	予後 退院時転帰
D-dimer(0h) n=30	0.0001	0.0013	0.0205	n.s.
FDP(0h) n=17	0.0185	n.s.	0.0433	n.s.
TAT(0h) n=8	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
PIC(0h) n=8	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
tPAI-1(0h) n=5	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
AT-III(0h) n=13	n.s.	n.s.	n.s.	0.0151
TM(0h) n=6	0.0216	n.s.	n.s.	n.s.

※p value のみ提示

※FDP:fibrin/fibrinogen degradation products, TAT:thrombin-antithrombin complex, PIC:plasmin α2-plasmin inhibitor complex,tPAI-1:total plasminogen activator inhibitor 1, AT-III:antithrombin III, TM:thrombomodulin, (0h):入院時, 72h) : 入院 72 時間後



退院時転帰が自宅外（転院、死亡）の場合、入院時の血中 thrombomodulin 値が有意ではないが高い傾向にある。

参考資料 3 (Shieh et al.⁴ より抜粋)

熱中症患者の血中 ACE, vWf, TM, PRA の推移

	Exertional heat stroke patients (n = 12)		Healthy control subjects (n = 10)
	On admission	On discharge	
ACE (nmol hippuric acid min ⁻¹ ml ⁻¹)	10.68 ± 2.15*†	22.14 ± 3.23	21.21 ± 3.18
vWf (%)	1.23 ± 0.05***†††	0.88 ± 0.06	0.63 ± 0.05
TM (ng/ml)	76.91 ± 6.71*	65.81 ± 4.36	57.75 ± 1.83
PRA (pmol angiotensin I h ⁻¹ ml ⁻¹)	3.72 ± 1.62**††	1.50 ± 1.02	1.33 ± 0.71

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; vWf:Ag. von Willebrand factor antigen; TM, thrombomodulin; PRA, plasma renin activity. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 as compared with healthy control subjects (unpaired test). †P<0.05, ††P<0.01, †††P<0.001 as compared with data on discharge (paired test).

暑熱障害における従来の診断名と本邦独自の新分類の比較による 診断基準の国際標準化に関する研究

研究分担者 鶴田 良介 山口大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

国際的には、熱射病、熱疲労など異なる病態ごとの名称が使用されているのに対し、日本では「熱中症」で一括りにし、重症度を3つに分ける分類が用いられてきた。日本の新分類についてその妥当性を検証し、海外に発信する。

A. 研究目的

熱中症の従来の診断と新分類との比較検討と問題点の抽出を行う。

B. 研究方法

日本救急医学会熱中症に関する委員会で2010年夏に全国の救命救急センターと学会指導医指定施設に調査を依頼し、サーベイランスを行った（Heatstroke STUDY2010）。この疫学データから熱中症の従来の診断と新分類との比較検討を行なった。（倫理面への配慮）

従来の診断と新分類との比較に必要な項目のみの抽出であり、個々の患者の情報を必要としない。

C. 研究結果

Spearmanの順位相関係数0.588となり、新分類は国際的な従来の熱中症分類と妥当であることを示した。

D. 考 察

新分類の妥当性を示すことはできたが、一方で、I度の731人中342人（46.8%）が熱疲労であること、反対に熱疲労780人中342人（43.8%）がI度であることなど、II度と熱疲労、I度とその他の熱中症が必ずしも一対一対応をしていないことが明らかとなった。

E. 結 論

新分類は、重症度が経時的に変化するケース

においてはその特徴を的確に捉えられる利点があるが、各重症度の診断基準の構成成分についての検証の必要性がある。今後、患者の重症度スコアと検証を行う必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

①鶴田良介、戸谷昌樹. 重症患者の予後予測因子. 日本臨牀 70: 976-980, 2012

②鶴田良介. 熱中症の診断（分類）. 熱中症 Review Q&Aでわかる熱中症のすべて. 中外医学社, 東京. 50-56, 2012

③鶴田良介. 熱中症の診断と治療指針. 救急・集中治療最新ガイドライン 2012-13. 総合医学社, 東京. 353-354, 2012

2. 学会発表

なし

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

日本救急医学会 Heatstroke STUDY による日本の熱中症の実態調査、 診断基準の再検討とガイドラインの作成のための文献収集

研究分担者 北原 孝雄 北里大学医学部救命救急医学 准教授

研究協力者 坪倉 正治 東京大学医科学研究所先端医療社会コミュニケーションシステム
社会連携研究部門

研究要旨

本研究では、熱中症に関する現在までのエビデンスを調べることにより、今後の熱中症に関する診断基準の整備、ガイドラインの策定に必要な情報を収集することを目的としている。重要論文については、その内容を解説するために構造化抄録を作成した。今後も継続的に文献収集を行い、それらのまとめを作成し、編集委員の協議を経て、適切な文献採択を行う予定である。

A. 研究目的

日本救急医学会「熱中症に関する委員会」では 2006 年より、3 回にわたり救命救急センターと大学および市中病院救急部を対象に熱中症患者の実態に関する全国調査を行った。調査により、スポーツによる熱中症（いわゆる exertional heatstroke）は若年男女に多く、運動負荷が強いにもかかわらず軽症例が多いことが明らかになった。その一方、高齢男女を中心とする日常生活での熱中症（non-exertional heatstroke）は、屋内発症が多く、重症化、治療が奏功しない場合が多く、病院前の早期判断と応急処置が重要であることが明らかになった。しかしながら、熱中症診断基準、治療のガイドラインの整備がなされておらず、医療現場でも十分な対応がとられていない可能性がある。本研究は、熱中症に関する現在までのエビデンスを調べることにより、今後の熱中症に関する診断基準の整備、ガイドラインの策定に必要な情報を収集することを目的としている。

B. 研究方法

今後のガイドライン策定のため幅広い文献検索を行う。必要なクリニカルクエスションに答えるため、原則として pubmed を用いて、過去 20 年間のシステマティックな文献検索を行い、特に重要と思われる文献を抽出した。それと同時に教科書および参考書、uptodate などの web 上のデータベースを参考として、包括的に文献を検索した。文献検索は exertional heatstroke および non-exertional heatstroke を分別し、それぞれ診断基準、治療法、予後因

子、その他における文献に分類した。

C. 研究結果

すべての領域の文献の中で推奨されるものと、関連が深く重要である論文は、その内容を解説するために構造化抄録を作成している。それらは末尾に添付している。今後それらのまとめを作成し、編集委員の協議を経て、適切な文献採択を行う予定である。大規模なランダム化比較試験は実施困難である場合が多いため、エビデンスレベルのみではなく、臨床的有用性も加味して判断する予定である。

D. 考 察

一般的に熱中症は「暑熱環境における身体適応障害によって発生する状態の総称」と定義されるが、分類上の多くの用語が存在する。英語表記では heat syncope、heat cramp、heat exhaustion、heat stroke などの用語が用いられ、おおむねこの順に軽症から重症とされる。日本語表記では、熱失神、日射病、熱けいれん、熱疲労、熱射病などと記述される。しかし、英語用語に対応する日本語表記の混乱があり、用語の統一がなされていなかった。さらにその定義自体が曖昧で、重症度を把握していないという問題が指摘されてきた。このような背景を踏まえて、文献検索を行っていく必要がある。我が国で行われてきた、予防、早期発見、早期診断を重要視した熱中症分類を体系化し、ガイドラインの策定のため今後も継続して文献の収集を行って行く必要がある。