

201330026A

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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三宅 康史

平成26 (2014) 年 3月

## 目 次

### I. 総括研究報告（平成25年度）

- 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. FAXを用いた症例の即時登録の本格的始動と、来年度に向けての準備、  
スコア化による重症度基準の策定、マウスを用いた実験系の確立 ----- 5  
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 ----- 18  
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 ----- 20  
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 ----- 22  
登内 道彦

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 36

### IV. 研究成果の刊行物・別刷

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医学講座 教授

研究要旨

地球温暖化、急速な高齢化と孤立化の進行により、本邦における熱中症症例が急増している。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ベースとして、①熱中症の入院症例をFAXにより登録し実態を早期に把握することで即時登録のシステムの構築と早期の熱中症警報の発令に寄与するための研究、②2014年の熱中症症例の詳細登録をweb上で行うための準備、③これまでの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うえで推奨度を分けて標準的な治療法を記した本邦初のガイドラインの策定、⑥即時登録と他の機関が実施している熱中症症例登録および地域の天気予報を突合し、短期的な熱中症発生危険度の予測手法の確立に向けての比較検討、⑦最終年に向けてのこれら臨床研究の推進が2年目の課題である。

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	一般財団法人温知会 会津中央 病院 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講座 准教授
小野 雅司	国立環境衛生研究所 フェロー
川原 貴	国立スポーツセンター 部長
宮本 和幸	東京労災病院救急科
神田 潤	昭和大学医学部救急医学講座 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。全国の救命救急センター、大学病院救急医学科、市中病院救急部（科）・ERなどから収集された症例の登録により、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診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同定する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、これらの開発に向けての準備が2年目の目的となる。

## 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、医療機関にほぼ100%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。その上で2年目の2013年夏季には、全国の救急医療機関に依頼して、熱中症症例の診察後に、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24時までにFAXし、結果を翌日午前までに集計、午後には厚生労働省の熱中症情報のHPに掲載できる手法を開発し、その有効性を検討した。

また2014年夏期3か月間の第5回目の日本救急医学会熱中症に関する委員会が主導する全国的な熱中症症例の詳細な疫学調査を行うにあたり、安全性、利便性に配慮したデータ収集と分析のためにwebを用いた症例登録システムのプロトタイプを開発した。その試験運用として2013年冬季3か月間の低体温症例の症例登録を同じシステムを用いて行い、不具合の検索とその改良を行い、夏季調査に向けての準備を行った。

以上は双方とも、疫学研究かつ観察研究であり、各医療機関からのweb情報が提出された時

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く、一連の症例登録及びデータ管理、研究内容に関してはこの研究の主管医療機関となる昭和大学医学部の医の倫理委員会に於いて前もって承認を得た。その書類及び内容は参加医療機関に公開した。さらに各参加医療機関について、組織責任者からの研究への参加承認の証明書の提出を義務づけた。

熱中症の診断・重症度分類につながるスコア化について、Heatstroke STUDY2012の結果から、意識障害の程度、肝機能、腎機能、DIC基準を点数化し、合計点により重症度を分類して、予後との相関を検討した。

またマウスの熱中症モデルを作成し、暑熱環境下での自然経過と、水摂取モデル、経口補水液モデルでの全身状態の差異を比較検討した。

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、1年間に新たに報告された文献より模索した。さらに、重症度に応じて集中治療の内容も変化する可能性があり、重症度・治療・予後の関連を明らかとするため、集中治療の内容に関する調査項目の再検討を行った。

ガイドラインの策定については、原則としてPubMedを用いて、過去20年間の系統的な文献検索を行い、特に重要と思われる文献を抽出し、既存の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にした検索

ワードを用いて、包括的に文献を検索した。

さらに、環境省熱中症予防情報サイトから全国の平均 WBGT、総務省消防庁の救急車熱中症患者搬送数、厚生労働省の熱中症患者の即時発生状況、気象庁を含む気象情報を統合し、翌日の熱中症患者の発生危険性を予測し、危険情報を発信できるシステム開発を試みた。

### C. 研究結果

2013 年夏の厚生労働省熱中症の即時的患者発生状況については同省ホームページ ([http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/nettyuu/dl/sokuji-240807.pdf](http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/nettyuu/dl/sokuji-240807.pdf)) から得られる。詳細な分析結果および総務省消防庁、WBGT 平均値との統合は、分担研究者登内道彦氏の分担研究者報告に示されている。

また、2013 年 12 月 15 日～2014 年 3 月 15 日の 3 か月間にわたって全国の救命救急センター、大学および市中病院救急科 (ER) で収集された低体温症例 (Hypothermia STUDY2014) の web を用いたデータは現在最終的な集計が進行中である (なお 2011 年の低体温症の全国調査の最終報告は日本救急医学会熱中症に関する委員会の HP から PDF で無料ダウンロードが可能となっている)。

重症度のスコア化と新たな診断基準、マウスを用いた熱中症モデルの作成と治療の違いによる病態の変化、診断と予後予測に効果的な分子マーカーの発見に関しては、各分担研究者による報告を参照いただきたい。

### D. 考 察

FAX を用いて入院した熱中症患者 (一定レベル以上の重症度を要すると考えられる) の情報を翌日午後には公表できるシステムは、医師診察後の情報であり、熱中症の確定診断とその重症度が正確である点で、総務省消防庁の集計する搬送表に基づく救急車搬送数とは異なる。一

方で、全国すべての救急医療機関からの情報を網羅するものではない点で、限界もある。そのため 2 つの臨床研究データの近似した部分を模索し、共通性のある部分と欠点を補える部分を考慮した上で、即時性と正確性を兼ね備えた新しい熱中症患者発生情報の提供が最終的な目標となる。ここに気象専門家を分担研究者として加え、気象予報と組み合わせることで、地域別に翌日の熱中症警報の発令基準の策定を試みるのが可能となる。

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の把握、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。また、医療機関における研究の承認に関する諸問題、データ入力時の簡便性と安全性、収集されたデータの安全管理など、今後さらに向上させていかねばならない部分も多々残っている。

以上の研究は即時性、病態の解明、臨床医療における指針の提示などの観点から大きな意義がある。ランニングコスト、情報管理、症例登録の簡便性に加え参加施設数を増やし、全国的な研究規模にすることでさらに正確な熱中症発生の状況や地域性など、いまだ解明されていない未知の知見が得られる可能性がある。その意味で 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は、多くの参加医療機関の参加を促し症例登録数の増加につながると期待される。

### 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。

今後も継続的な症例登録の手法を確立することで、熱中症そのものの病態把握、診断能力の向上、予防・応急処置、治療などへの寄与が見込まれる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

分担報告を参照

##### 2. 学会発表

分担報告を参照

#### 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

FAX を用いた症例の即時登録の本格的始動、web 登録を用いた Heatstroke STUDY2014 に向けての準備、スコア化による重症度基準の策定、マウスを用いた実験系の確立に関する研究

研究代表者 三宅 康史 昭和大学医学部救急医学講座 教授

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 年夏の試行 1 か月調査に引き続き、2013 年夏季 3 か月の熱中症の即時発生調査を行った。また全国救命救急センター、大学病院および市中病院の救急部(科)における 2014 年夏期の web を用いた全国熱中症症例の疫学調査を実施するに当たり、運用面での試験的調査として同様のシステムを用いた 2014 年冬の 3 か月間に低体温症例の全国調査を行った。このほか、熱中症のスコア化による重症度分類の開発、マウスを用いた熱中症モデルの作成と経口補水液を用いた熱中症の予防効果に関する基礎実験を行ったので、併せて報告する。

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講座 准教授
小野 雅司	国立環境衛生研究所 フェロー
川原 貴	国立スポーツセンター 部長
宮本 和幸	東京労災病院救急科
神田 潤	昭和大学医学部救急医学講座 助教

況：2006 年以来 4 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、2013 年夏季に、FAX を用いた熱中症例の即時発生状況を把握するシステムを本格始動させること。

②Web を用いた 2013 年冬の全国低体温症の実態調査：同様に、2014 年夏期に web を用いて熱中症の全国調査を行うのに先立ち、2013 年冬季に同様のインターネットを用いた web 調査により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)で診療を行った低体温症の症例の詳細な臨床データを収集し、その信頼性の確認を行うこと。

③熱中症における重症度分類のスコア化：現状の I 度～III 度分類を科学的に検証し、これを基にした予後を反映する重症度分類を策定することは、今後の診断基準やガイドラインの作成にも影響するため、特に重要である。2010 年までの 3 回の Heatstroke STUDY の分析結果を

A. 研究目的

分担研究者をかねる統括研究者として、他の分担研究を支える目的で、以下の 4 つを研究目的とした。

①2013 年夏の FAX を用いた即時的熱中症発生状

利用して、Ⅲ度の熱中症について各検査因子をスコア化し重症度と予後がより明確に相関する係数を同定すること。

- ④マウスを用いた熱中症モデルの作成と治療法の研究：今までに存在しないラットを用いた熱中症生存モデルを作成した上で、治療効果を確認するための基礎実験として、水と経口補水液（Oral rehydration solution：OS-1R）による予後の差を確認すること。

## B. 研究方法

臨床研究における倫理委員会での審査の必要性については、「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月 厚生労働省）」に記載されている。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。

- I. 診断及び治療のみを目的とした医療行為
- II. 他の法令及び指針の適用範囲に含まれる研究
- III. 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』の内容に準拠した。今回の研究データの集積は上記 I、III 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。そのため倫理的な問題はないと考えているが、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。そのため最初に統括研究者の所属する大学病院における倫理委員会に於いて審査を仰ぎ、承認を得た上で、参加医療機関には該当医療機関の倫理委員会での承認と医療機関責任者（院長など）による臨床研究への参加許可を書類で求めた。詳細は日本救急医学会熱中症に関する委員会 HP から FAX を用いた熱中症即時登録の参加に関する PDF を参照されたい。

- ①2013年夏のFAXを用いた即時的熱中症発生状況：前もって収集する患者データの内容を協議・決定しフォーマット（FAX用紙）を作成した（図1）。統括研究者の所属する昭和大学医学部の倫理委員会により審査・承認を得た上で、全国の救急医療機関に研究参加伺いを出すと同時に、日本救急医学会 HP 上で熱中症に関する委員会名にて参加の募集を行った。救命救急センター、大学病院および市中病院の救急部（科）などの救急医療機関を受診し、熱中症の診断が下ったうえで入院加療となった例を対象とした。期間は2013年6月1日～8月31日の3か月間とした。

入院が決定した時点で FAX 用紙に所定の内容を書き込み、定められた番号宛に FAX すると翌日午前に集計データが厚労省に転送され、その内容が同日午後には厚労省 HP にアップされる仕組みである。

- ②Webを用いた2013年冬の全国低体温症の実態調査：一定のセキュリティ条件をクリアした業者と契約し、パスワードを設定し web 上でのデータ入力できるフォーマットを作成した。その内容は、十分吟味したうえで、できるだけ2014年夏季の熱中症症例登録と互換性のある入力フォーマットを試みた（図2）。研究主管大学医療機関となる昭和大学医学部の倫理委員会にて今回の臨床研究に対する承認を得た上で、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）などから参加施設を日本救急医学会 HP から募り、各施設の院内倫理委員会の承認と病院管理者の書面による研究参加承諾を得た上で各医療機関に ID を付与した。2013年12月15日より翌2014年3月15日までの3か月間の深部体温で35℃以下の症例を登録の対象とした。
- ③熱中症における重症度分類のスコア化：Heatstroke STUDY-2006 から2010に登録された症例の中から、各患者について転帰（生存・死亡）、入院日数、後遺症の有無、来院時



の意識レベル (JCS)、バイタルサイン (体温・脈拍・呼吸数)、採血検査 (白血球・AST・ALT・BUN・Cre・PT-INR・FDP)、急性期 DIC スコア、及び人工呼吸器・昇圧剤の使用、入院中最悪の急性期 DIC スコアについて収集した。その上で、中枢神経障害(軽症:1点,重症:2点)、肝腎障害(各1点)、凝固障害(凝固異常:1点,DIC:2点)の合計点を重症度スコアとして定義した。重症度スコアと予後の関連について、検討を行った。

- ④マウスを用いた熱中症モデルの作成と治療法の研究:マウス熱射病モデルでは暑熱曝露後に視床下部の一時的な虚血・酸化ストレスによる機能障害により熱射病後に低体温が惹起され、徐々に正常のサーカディアンリズム (恒常性) に復帰する。また、これらは熱射病の重症度に比例し重症の熱射病ではより重症の低体温が惹起され、正常のサーカディアンリズムへの復帰時間がより延長する。雄性成熟マウス (約30g) に暑熱曝露 36 時間前から暑熱曝露後 5 日まで継続的に体温測定をおこない、暑熱曝露前 24 時間の体温変動を個体のサーカディアンリズムと定義した上で、暑熱曝露前 3 時間の水摂取制限を実施し軽度脱水状態とした。対照群 (水摂取なし) (n=7), 水摂取群 (n=5), 経口補水液 (OS-1) 水摂取群 (n=5) の 3 群に分け暑熱曝露 (41°C, 60 分, 相対湿度 80±10%) をおこなった。曝露後は動物舎内 (21°C 相対湿度 40±15%, 水摂取・摂食制限なし) で管理をおこない深部体温変化 (曝露時最高体温・曝露後最低体温)・正常体温復帰時間 (暑熱曝露前 24 時間の平均体温)・体重減少率について比較検討した (図 3)。

### C. 研究結果

- ①2013年夏のFAXを用いた即時的熱中症発生状況:前年の30日間の試行(2012年7月17日~8月15日)後、3か月間で約1,090例がFAXにより登録された。この間の登録数を厚労省

HPから掲載する(図4)。73人と期間中最も登録数の多かった8月13日に公開されたデータ(8月12日発生分、この日は高知四万十市で史上最高気温41°Cを記録した)を示す(図5)。60歳以上が40人、男性が74%、屋内発症が46%、Ⅲ度熱中症が75%を占めた。

- ②Webを用いた2013年冬の全国低体温症の実態調査:12月15日以来、厳冬と積雪量の多さも手伝って症例登録数は急増している。2月20日現在、登録症例数は207、参加施設数は122に達している。

- ③熱中症における重症度分類のスコア化:事前に各項目の相関関係を検討し、有意に強い相関関係を持つASTとALT, ALTとBUN, BUNとCreの中から、ALTとCreを除外して解析した。結果は有意( $p<0.01$ )であり、各変数も有意( $p<0.01$ )であった。生存分析についても有意( $p<0.01$ )であった。スコアが増加するにつれて、転帰が明らかに悪化している。特に4点以上で予後が悪化していると考えられ(図6)、重症度スコア4点以上で重症化と定義した場合、ハザード比も有意に予後の悪化を示した( $p<0.01$ )。いずれの世代、発症様式においても同様に、有意に予後の悪化を示した( $p<0.01$ )。

- ⑤マウスを用いた熱中症モデルの作成と治療法の研究:暑熱曝露時最高体温(41.3±0.10°C, 40.5±0.45°C, 40.9±0.13°C,  $p$  0.10)・曝露後最低体温(34.9±0.25°C, 34.7±0.30°C, 35.3±0.13°C,  $p$  0.26)で3群に有意差は認めなかった(図7)。しかし、水摂取群、経口補水液摂取群では対照群と比較して正常体温復帰時間が有意に短縮した(377±35分, 262±25分, 181±20分,  $p<0.02$ )。さらに水摂取群と比較して経口補水液摂取群では正常体温復帰時間が有意に短縮した( $p<0.049$ ) (図8)。また、水摂取群、経口補水液摂取群では対照群と比較して体重減少率が有意に改善した( $p<0.01$ ) (図9)。

## D. 考 察

統括研究者であり、かつ分担研究者としての役割は、他の分担研究者の補完的な業務と位置づけられると考えられるため、第一に十分な症例数を簡便かつ安全な手法で（また中長期的にはこれに加えて安価なランニングコストで）収集できる体制の構築である。現在2種類の症例登録によるデータ収集が並行して進行している。一つは①で示す FAX を用いた熱中症の救急医療機関入院症例の登録であり、これはその集計スピードがポイントになっており、翌日午後には厚生労働省の HP にアップされるため即時性が高い。現在マスコミで頻用される総務省消防庁の熱中症患者の「救急車搬送数」は、全国をカバーするデータであるが、翌週火曜公開のため即時性に欠ける。今回分担研究者である登内の報告にもあるように、厚労省データと総務省消防庁データ、そして気象関係の天気予報データの突合により、今後より正確な熱中症注意喚起情報が出せることが期待されている。

一方、2014年夏に行われる web を用いた熱中症患者登録は、臨床症状、採血結果、既往歴、治療内容及び転帰を含む詳細な観察研究となるため、分担研究者である横田らの重症度、予後推定のための分子マーカーの検索や、鶴田の診断基準の策定にも、その結果の分析は大きな期待が寄せられる。そのためにはデータ入力者の負担を減らし、安全なデータ管理のために2013年冬季の低体温患者のトライアル登録は必須であった。すでにデータの外れ値の扱い、施設による単位の違いなどの問題が発生しており、2014年夏季の熱中症登録のソフト改善に向けて貴重な経験が得られている。

研究協力者である昭和大学医学部救急医学講座所属の神田らの Heatstroke STUDY データを用いた熱中症重症度分類のスコア化は、鶴田らの診断基準の策定に寄与し、日本救急医学会が推奨する熱中症分類Ⅰ度～Ⅲ度に新たなエビデンスを与えるものと期待される。

また、研究協力者である昭和大学医学部救急医

学講座所属の宮本らのマウスを用いた熱中症モデルは世界的にも例がなく、現在の治療法の検証、新たな治療法・治療薬の開発とその効果検証には欠かせない基礎実験となっている。

## E. 結 論

今後も基礎データ、臨床のデータの総合的な分析によって、隔年あるいは毎年の継続調査を可能とするための運用費用を含むシステム構築のさらなる改善と、実地臨床でも役立つガイドラインの公表、国際的にも通用する重症度分類や診断基準を作成することが必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

巻末一覧表参照

### 2. 学会発表

- ・三宅康史：本邦における熱中症の現状とガイドラインの策定．第60回日本麻酔科学会 I04 招待講演、2013年5月23日、ロイトン札幌．
- ・三宅康史：体温異常の病態とその管理『Heatstroke STUDY2012』『Hypothermia STUDY2011』．第10回日本集中治療医学会リフレッシュセミナー、2013年8月4日、東京医大．
- ・三宅康史：熱中症に関する最新の話題．第28回日本臨床低体温研究会、2013年8月24日、札幌医科大学記念ホール．
- ・三宅康史：熱中症の現状．第41回日本救急医学会総会・学術集会モーニングセミナー11、2013年10月23日、東京国際フォーラム．
- ・Miyamoto K., Ohtaki H., Miyake Y., Aruga T., Shioda S. : Effect of water intake on heatstroke of mice. The 7th Asian Conference on Emergency Medicine. 2013年10月24日、東京国際フォーラム．

- Miyake Y., Aruga T., Nakamura S., et al: Heatstroke epidemiological survey in the summer of 2012 in Japan The 7th Asian Conference on Emergency Medicine. 2013年10月24日. 東京国際フォーラム.
- Miyamoto K., Ohtaki H., Tanaka S., Tanaka K., Nakamura S., Miyake Y., Shioda S., Aruga T. : Oral rehydration solution (OS-1) improves thermoregulation after experimental heatstroke of mice. 43rd Critical Care Congress. 2014年1月12日. Moscone

Center South, San Francisco, California, USA

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。  
7月1日 0:00 ~ 9月30日 23:59 に来院した熱中症患者(外来診療により帰宅した患者を除く)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。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。

医療機関コード

年齢	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 歳
性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
発症*日	<input type="text"/> 月 <input type="text"/> <input type="text"/> 日
発症時間帯	<input type="checkbox"/> 日中 <input type="checkbox"/> 夜間
発生**時の天気	<input type="checkbox"/> 晴れ <input type="checkbox"/> 曇り・雨
発生場所	<input type="checkbox"/> 屋内 <input type="checkbox"/> 屋外(日なた) <input type="checkbox"/> 屋外(日陰) <input type="checkbox"/> 屋外(夜間)
受診後	<input type="checkbox"/> 入院 <input type="checkbox"/> 外来死亡
重症度分類	<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III
筋肉運動の有無	<input type="checkbox"/> 労作性 <input type="checkbox"/> 非労作性

↑  
この方向で  
FAX  
してください。

\* ここでいう「発症」とは、自覚症状や他覚症状が認識されたときのことを指す。  
\*\* ここでいう「発生」とは、発症に最も影響を及ぼしたと考えられる一連の過程を指す。

図 1. 平成 25 年 FAX を用いた夏季熱中症即日登録シート

生活歴  
 生活様式  独居  家族と同居  住所不定  不明  生活保護  Yes  No  
 ADL  自立(交通機関の利用可)  要介助(介助で外出)  要介助(屋内生活・車いす可)  
 自立(近所への外出は不可)  要介助(介助で外出)  要介助(ベッド上生活)

意識障害  
 意識障害  軽度  中等  重度  昏睡  深昏迷

生命徴  
 呼吸数  分  
 SpO2  %  
 心拍数  分  
 血圧  mmHg  
 体温  °C  
 意識レベル JCS E  V  M 合計点

検査結果  
 検査項目 (※3日目までに測定した場合は、1日目のデータで記入下さい)  
 乳酸  mmol/L  
 BUN  mg/dl  
 Cr  mg/dl  
 AST  IU/L  
 ALT  IU/L  
 CK  IU/L  
 GGT  IU/L  
 ALP  IU/L  
 T-Bil  mg/dl  
 D-dimer  ug/ml  
 急性期D/C score

体温調節に関する全問調査  
 発症日 発症時刻 発症場所  
 意識状態 性別 年齢  
 意識レベル 性別 年齢  
 意識状態  軽度  中等  重度  昏睡  深昏迷  
 意識レベル JCS E  V  M 合計点

急性期D/C診断基準  
 スコア SIRS 血小板数(1/μl) PT比 FDP(μg/ml)  
 0 0-2 < 12万 < 1.2 < 10  
 1 ≥ 3 ≥ 9万、< 12万 あらゆる24時間以内に ≥ 1.2 ≥ 10、< 25  
 30%以上の減少  
 2 < 8万 あらゆる24時間以内に ≥ 1.2 ≥ 10、< 25  
 30%以上の減少  
 3 < 8万 あらゆる24時間以内に 50%以上の減少

SOFA score  
 SOFA score (※3日目までに測定した場合は、1日目のデータで記入下さい)  
 呼吸器系 PaO2/FiO2 (mmHg) 呼吸器系 (呼吸器補助あり) 呼吸器系 (呼吸器補助なし)  
 循環系 血小板数 (x 10<sup>9</sup>/μl) 循環系  
 中枢神経系 Glasgow coma scale 中枢神経系  
 SOFA score total

APACHE II score  
 (A) acute physiology score (APS)  
 体温(°C) 呼吸数(1/分) 心拍数(1/分) SpO2(%)  
 呼吸器系 (呼吸器補助あり) 呼吸器系 (呼吸器補助なし)  
 循環系 血小板数 (x 10<sup>9</sup>/μl) 循環系  
 中枢神経系 Glasgow coma scale 中枢神経系  
 APACHE II score = (A) APS + (B) age points + (C) CHF

意識状態  
 ECG  正常範囲内  異常所見有  
 異常所見の詳細  
 胸部聴診  正常範囲内  異常所見有  
 異常所見の詳細

治療および経過  
 入院の有無  無(外来)  有 入院日数  日  
 保温方法  
 passive external rearmingのみ  
 active external rearming  
 radiant heat  
 forced hot air  
 warm water pack  
 warmed intravenous fluids  
 heating blanket  
 Arctican  
 active internal rearming  
 warmed fluid lavage  
 intravascular temperature management  
 extracorporeal blood rearming  
 HD  
 CHF  
 PCPS  
 その他  
 保温時間  分  
 転帰  生存退院(後遺症なし)  生存退院(後遺症あり)  死亡  
 (後遺症あり)の詳細  
 死亡退院の場合 原因  低体温症  低体温症に由来しない死亡  
 死亡原因の詳細

図 2. Hypothermia STUDY2014 データシート (5枚綴り)

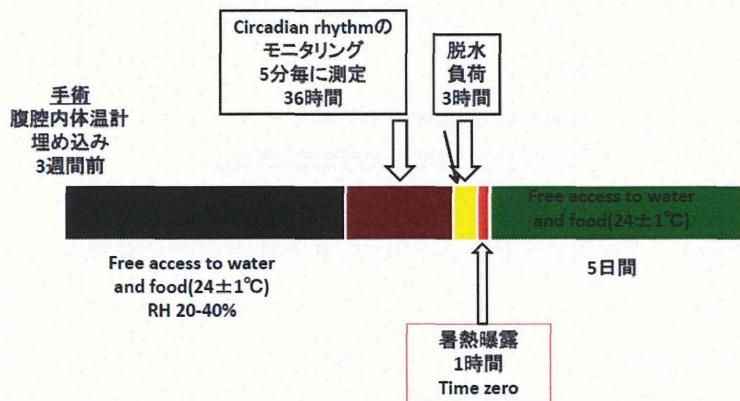


図 3. マウス熱射病モデルの実験デザイン

報告された熱中症入院患者数

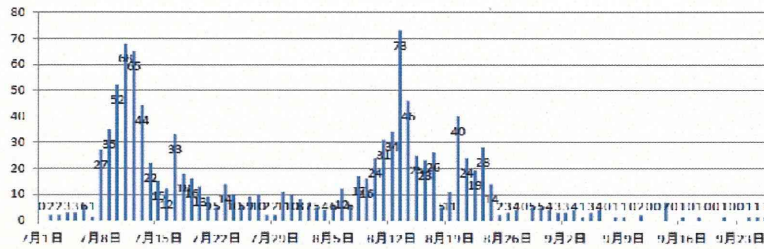


図 4. 平成 25 年 7～9 月の厚生労働省 FAX を用いた素行時熱中症発生状況の日別症例数

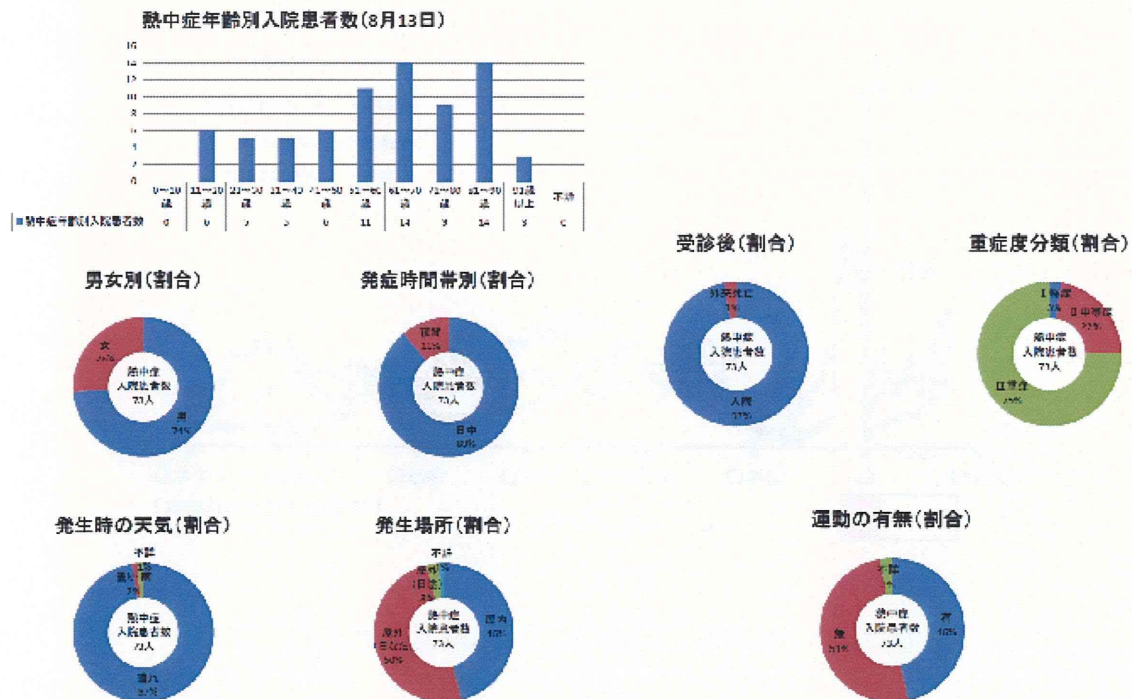


図 5. 前日に発生した即時発生状況の 8 月 13 日の報告内容 (厚生労働省 HP より)

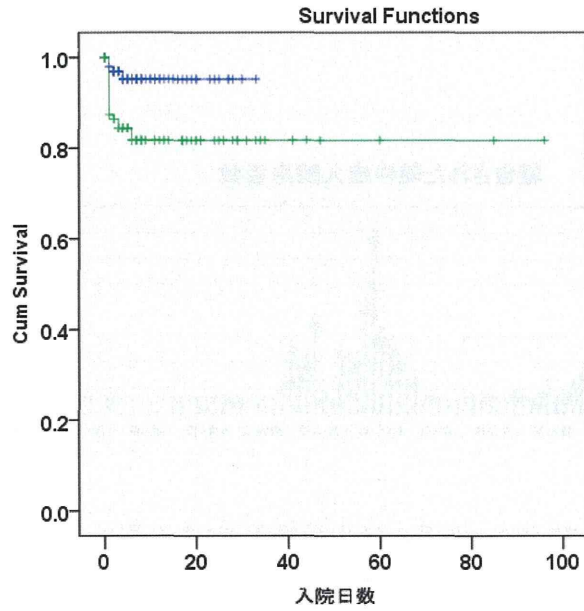


図 6. 重症熱中症スコア 3 点と 4 点の生存曲線

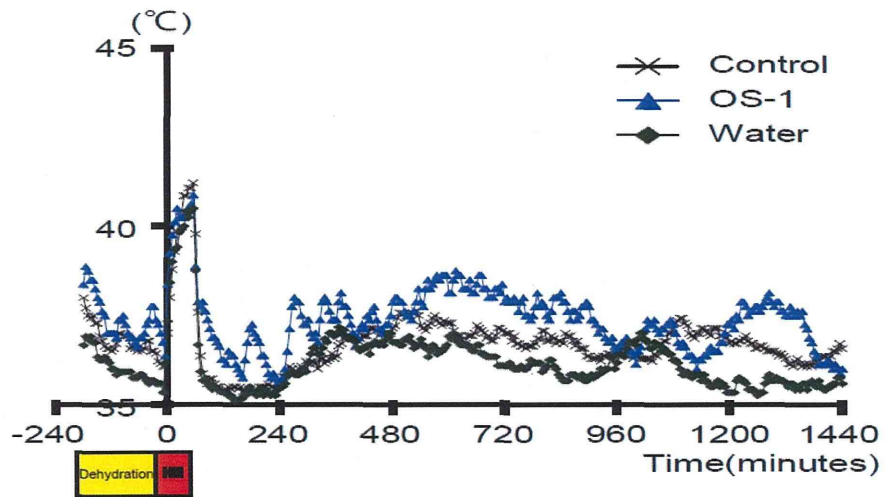


図 7. 摂取飲料別の暑熱暴露による深部体温の変化

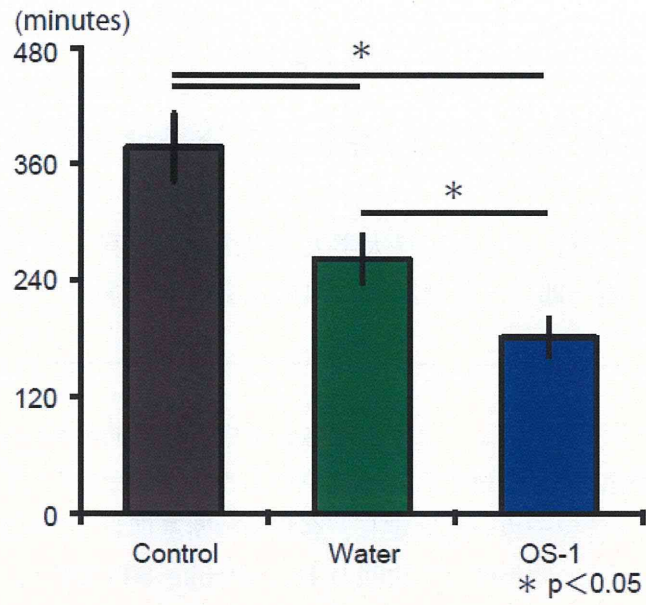


図 8. 正常体温までの復帰時間

体重減少率(%)  
 (暑熱曝露後体重/脱水負荷前体重 × 100)

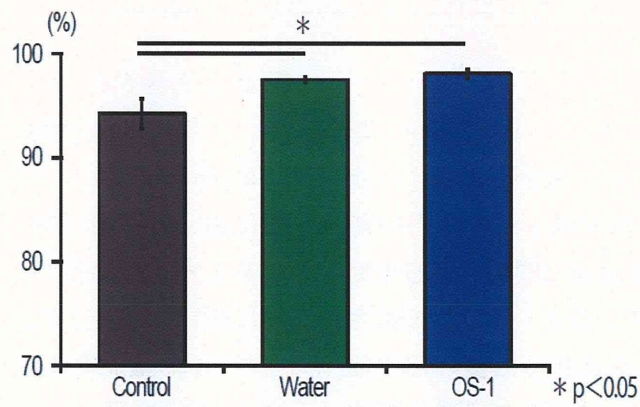


図 9. 水摂取群、経口補水液摂取群と対照群の体重減少率

分担研究報告書

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 一般財団法人温知会会津中央病院 救命救急センター 医師

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。昨年度は、次回の 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い、血中トロンボモジュリン、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を示した。今年度は来年度実施される HeatStroke STUDY の調査項目の最終決定に向けて、追加の文献検索を行い、さらには重症度に伴って変化する集中治療の内容に関する調査項目も充実させた。今年度は熱中症重症化の指標および病態解明のために、有用と考えられる汎用性の高い分子バイオマーカーに関して 2013 年中に報告された文献から検討したが、有用な指標となり得るものは得られなかった。しかし、熱中症による個々の臓器に対する障害の指標、治療法確立への有用性が期待できる項目も散見され、今後も引き続き検討する必要があると考えられた。

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、昨年度に引き続き①熱中症の病態を反映し、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 点において有用であると考えられるバイオマーカーをこの 1 年の間に新たに報告された文献より模索した。

さらに、重症度に応じて集中治療の内容も変化する可能性があり、重症度・治療・予後の関連を明らかとするため、集中治療の内容に関する調査項目の再検討を行った。

C. 研究結果

熱中症の重症度の指標として、2013 年中に報告された分子バイオマーカー、検体種別、結果の概要を表 1 に示す。

また、調査項目として挙げられている採血項目の異常に対する治療も含めて作成した、集中治療の



調査項目を表2に示す。

#### D. 考察

現状では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ことを過去の我々の研究でも指摘をした。そこで過去の我々の本研究では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分子バイオマーカーを検討した。

昨年度は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、結果の概要を検討し、表1に示すような重症度や予後予想に関する有用性について検討した。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文献内のデータの一部を引用した(表2, 3)。

表1 熱中症重症度の指標とな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. <sup>1</sup>
e-selectin	血清	臓器障害出現と相関あり	Suga et al. <sup>2</sup>
vWF	血清	熱中症で有意に高値	Shieh et al. <sup>4</sup>
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. <sup>4,5</sup>
PCT	血清	重症度と相関あり	Hauslater et al. <sup>6</sup>
ACE	血清	熱中症で有意に低値	Shieh et al. <sup>4</sup>

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

表2 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 (Shiraishi et al.<sup>5</sup>より抜粋)

n=症例数	重症度		予後	
	APACHE II スコア (72h)	SOFA スコア (72h)	急性期 DIC スコア (72h)	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

nFDP, fibrin/fibrinogen degradation products, TAT, thrombin-antithrombin complex, PIC, plasmin-2-plasmin inhibitor complex, tPAI-1, total plasminogen activator inhibitor 1, AT-III, antithrombin III, TM, thrombomodulin, (0h)入院時, (24h)入院24時間後, (72h)入院72時間後

表3 熱中症患者の血中ACE, vWf, TM, PRAの推移(Shieh et al.<sup>4</sup>より抜粋)

	Exertional heat stroke patients (n=12)		Healthy control subjects (n=10)
	On admission	On discharge	
ACE (nmol hippuric acid min <sup>-1</sup> ml <sup>-1</sup> )	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 <sup>-1</sup> ml <sup>-1</sup> )	3.72 ± 1.62**††	1.50 ± 1.02	1.33 ± 0.71

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; vWf, 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).

過去の報告では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 S100β 濃度が報告

されているが<sup>1</sup>、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結論した。

一方、体温異常による肝・腎障害については、その値と重症度の関連についての報告はないものの代表的な肝逸脱酵素(AST, ALT)や BUN, Cr 値の上昇は明らかで、しかも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、解析は十分可能と結論した

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が、その理由は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からである<sup>2</sup>。分子バイオマーカーの中では e-selectin<sup>3</sup>、トロンボモジュリン値<sup>4,5</sup>が重症度と相関があるとの報告があり、指標となりうると思われるが、検査の所要日数、保険などの点から血清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昨年の研究では結論した。ただし注意しなければならないことは、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、血清トロンボモジュリン値は重症度や予後予想の参考にならず、また経時的な変化をとらえることができなくなる。したがって、熱中症での重症度、予後予想に血清トロンボモジュリンを使用する際には、トロンボモジュリン製剤投与前に検査を行うことが必要となることを指摘した。

また、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。プロカルシトニン値については過去の報告<sup>6</sup>もあり、実際 Heatstroke STUDY2012 でも入力項目として追加をした。そもそも、侵襲下での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<sup>7</sup>、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結論した。

体温異常による中枢神経系の障害、特に小脳の障害の原因として Heme oxygenase-1 (HO-1) が報告されているが<sup>8</sup>、指標としての可能性は未知数で、今後の研究結果が規定される。

一方、体温異常によって生じる肝障害についての分子・バイオマーカーの報告では、High-mobility group box 1 (HMGB-1) の上昇と、肝逸脱酵素の上昇との相関が報告された<sup>9</sup>。しかし、一方で肝障害の指標としては直接的な肝逸脱酵素の AST、ALT で十分であると考えられる。むしろ、HMGB-1 は重症度指標としての有用性よりも、治療としての可能性を有する。すなわち、HMGB-1 抗体の投与が熱中症による肝障害を軽減するという点で注目すべきバイオマーカーではある。

暑熱環境下での筋疲労は、急性腎障害の発症の誘因となり得るが、その腎障害の指標として neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)の報告がある<sup>10</sup>。クレアチニンなどと比べ、腎障害の指標としての迅速性に優れているが、熱中症の重症度の指標としての有用性は現時点では不明である。

また、熱による筋組織への障害の指標としてサイトカインの特徴的な発現パターンが報告されたが<sup>11</sup>、採取する筋組織によりその発現パターンは異なり、また発現メカニズムも複雑であることから<sup>12</sup>、熱中症の重症度指標としての位置付けには議論が必要である。

体温異常、特に熱中症による凝固・血管内皮障害を反映する分子・バイオマーカーの報告は2013年中になかった。今後も引き続き新たに公表された文献検索を行い、重症度や予後予想に有用な分子・バイオマーカーに関する検討を行っていく。

#### 参考文献

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 $\beta$  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, 他: 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.

8. Li C-W, Lin Y-F, Liu T-T, et al. Heme oxygenase-1 aggravates heat stress-induced neuronal injury and decreases autophagy in cerebellar Purkinje cells of rats. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 2013;238:744–754.

9. Tong H, Tang Y, Chen Y, et al. HMGB1 activity inhibition alleviating liver injury in heatstroke. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:801–807.

10. Junglee NA, Di Felice U, Dolci A, et al. Exercising in a hot environment with muscle damage: effects on acute kidney injury biomarkers and kidney function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;305:F813–20.
11. Welc SS, Clanton TL, Dineen SM, et al. Heat stroke activates a stress-induced cytokine response in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2013;115:1126–1137.
12. Heled Y, Fleischmann C, Epstein Y. Cytokines and their role in hyperthermia and heat stroke. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2013;24:85–96.

#### 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前年度の研究で結論した。さらに、今年度は熱中症重症化の指標および病態解明のために、有用と考えられる汎用性の高い分子バイオマーカーに関して2013年中に報告された文献からは検討したが、有用な指標となり

得るものは得られなかった。しかし、熱中症による個々の臓器に対する障害の指標、治療法確立への有用性が期待できる項目も散見され、今後も引き続き検討する必要があると考えられた。

また、熱中症データベースの入力項目、特に昨年度の研究から集中治療の調査項目を充実させたことで、今後は測定するバイオマーカー、治療内容、転帰の関連に関する検討が可能となり、より診断基準や治療指針決定に有用なデータが得られることが期待されている。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### 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

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 国立大学法人山口大学/大学院医学系研究科  
救急・生体侵襲制御医学分野 教授

**研究要旨**

研究目的：熱中症関連死の患者背景因子を分析する。

研究方法：日本救急医学会熱中症に関する委員会で 2010 年と 2012 年の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なった（Heatstroke STUDY 2010 & 2012）。この疫学データから熱中症関連死の患者背景因子の分析を行なった。

結果：背景因子として、年齢、性別、屋外、労作、研究年度を用いた予後に対するロジスティック回帰分析を施行した結果、3921 例において労作、年齢、屋外が有意な因子であった。

まとめ：高齢者の屋内、非労作で発症する熱中症と若年層の屋外、労作時に発症する熱中症は別物として重症度の検討を行う必要がある。

**研究協力者**

金子 唯 山口大学医学部附属病院 助教

**A. 研究目的**

熱中症関連死の患者背景因子を分析する。

**B. 研究方法**

日本救急医学会熱中症に関する委員会で 2010 年と 2012 年の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なった（Heatstroke STUDY 2010 & 2012）。この疫学データから熱中症関連死の患者背景因子の分析を行なった。

（倫理面への配慮）

通常の診療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**

背景因子として、年齢、性別、屋外、労作、研

究年度を用いた予後に対するロジスティック回帰分析を施行した結果、3921 例において労作、年齢、屋外（ $p=0.001$ 、 $0.003$ 、 $0.004$ ）が有意な因子であった。屋外・屋内で予後を比較すると 2.7% vs 8.6%、労作・非労作で予後を比較すると 1.6% vs 8.6%であった。

**D. 考 察**

屋内外や労作の有無は熱中症の予後と関係し、異なる母集団として扱うことが適切であると考えられた。

**E. 結 論**

高齢者の屋内、非労作で発症する熱中症と若年層の屋外、労作時に発症する熱中症は別物として重症度の検討を行う必要がある。

**F. 健康危険情報**

熱中症患者の背景因子を考慮せずに重症度分