

201429025A

**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 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三宅 康史

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

I. 平成 26 年度総括研究報告書

- 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 1
三宅 康史、他

II. 平成 26 年度分担研究報告書

1. FAX を用いた熱中症例の即時登録 Heatstroke Fax2014 および
web 登録を用いた全国調査 Heatstroke STUDY2014 について 4
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 10
横田 裕行、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、小田 泰崇
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作成のための文献収集 21
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 23
登内 道彦

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
平成 26 年度総括研究報告書

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、② 2014 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き合わせ、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臨床研究全体のまとめと自己評価が 3 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 横浜旭中央病院 脳血管センター長
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 国土舘大学 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 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 昭和大学医学部救急医学講座 助教
神田 潤 昭和大学医学部救急医学講座 助教

A. 研究目的

3 年の研究期間の最終年となる平成 26 年度の目標は、① 2012 年（平成 24 年度）に行った全国調査 Heatstroke を参考として、2014 年（平成 26 年度）に 3 種類 の Heatstroke STUDY（Heatstroke STUDY2014、Heatstroke Fax2014、Heatstroke Advanced2014）を行い、本邦における全国的な熱中症の実態調査を、コスト面を含め継続的に可能とする情報収集システムの構築、②混乱している熱中症の診断分類、重症度分類の見直しと、国際基準と照らし合わせた整合性の検討の最終決定、③①、②を生かした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完成、④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とその結果の確定、⑤ Heatstroke Fax 2014 から公開された前日の熱中症患者の発生数、性別、年齢、重症度。発生場所などの情報から、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成果の確定である。

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、医療機関にはほぼ 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、2013

年夏季3か月間にわたって行った。その問題点や改善点を検討した上で、最終年の2014年夏季3か月間、改めて全国の救急医療機関に依頼した上で熱中症症例の診察後に、入院例に限りA4版1枚の前もって作成されたデータシートに年齢、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将来にわたって継続的に行えるようなシステムを確立する。

また2014年夏季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。その際、前年冬の低体温症の全国実態調査でも用いて安全性、利便性に優れた症例データのweb登録システムを採用する。

その症例の中で、診断、重症度予測に寄与する分子マーカーとしてエンドトキシン、トロンボモジュリン採血の承諾を得られた症例について、その関連を検討する。

新たな熱中症の診断・重症度分類と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、重症度、診断分類と診療ガイドラインを完成させる。

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る。

C. 研究結果

Heatstroke STUDY2014、Heatstroke Fax2014、Heatstroke Advanced2014の結果、新たな重症度分類・診断基準、診療ガイドラインの策定、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を提供できるシステムが必要である。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事が可能となる。現状での問題点は、データ提供医療施設にとってのインセンティブが明確でないことである。この登録システムに参加することで、医療機能評価や救急部門としての評価向上につながり、それが保険点数や施設、医療従事者の資格認定に反映されることが必要である。今回の研究によりデータ不備やFAXの不備は問題になるほどではないことがわかっているので、厚労省自体がデータ収集母体となり、全国の救急医療機関から業務としてFAXで送られた熱中症入院症例のデータを、収集・統合して翌日にHPに記載できればほぼ全国版の熱中症即時登録システムが完成する。そういった手法も一案であると考えられる。

また、重症例のデータのみを集約することは、熱中症の診断基準、重症度分類、治療ガイドラインの正確な策定・改訂につながると思われる。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を把握し、治療ガイドラインの根拠となりうるエビデンスの蓄積は今後も必要である。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ある。入院例による調査を行い、軽症例を今回は省いたことで、医療機関側の省力化はかなりはかられた。一定以上の重症例の発生数をモニターすることで、全体像が推量できる可能性を今回の研究である程度提示できたと考えている。

今後もこのような研究を継続し、持続できる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十分見込まれる。

E. 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

F. 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

FAX を用いた熱中症例の即時登録 Heatstroke Fax2014 および web 登録を用いた全国調査 Heatstroke STUDY2014 について

研究分担者 三宅 康史 昭和大学医学部救急医学講座 教授
研究協力者 有賀 徹 昭和大学病院 病院長
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 昭和大学医学部救急医学講座 助教
神田 潤 昭和大学医学部救急医学講座 助教

研究要旨

2006 年より隔年で全国の救急医療機関を対象に、来院した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、3 回目となる 2014 年夏季 3 か月の熱中症で入院適応となった症例について、翌日午後までに厚生労働省ホームページで症例数と重症度、年齢、発生地域などを公表する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 年夏季 3 か月の web を用いて情報を入力する入院症例における詳細な疫学調査を実施した。

A. 研究目的

分担研究者として、本邦における詳細な熱中症症例の特徴を検討することにより、予防、診断・治療に寄与することと、他の分担研究を支えることを目的として、以下の 2 つの研究と 1 つの研究報告書の作成を行った。

① 2014 年夏の FAX を用いた即時的熱中症発生

状況：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 の手法を基に、2012 年より試験運用してきた FAX を用いた熱中症症例の即時登録を、2014 年夏季にも同様に行い、熱中症例の即時発生状況を把握し公表できる基本的なシステムを完成させること。

② Web を用いた 2014 年夏季の全国熱中症の実態調査

状況：同様に、2014 年夏季に熱中症の全国調査を行い、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）で診療を行った熱中症の入院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 2012 年の夏季全国熱中症詳細調査のまとめ： Heatstroke STUDY2012 の最終報告を作成する。

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。

① **2014 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。このデータは、分担研究者の登内氏により、総務省消防庁の熱中症患者救急車搬送数のデータや気象データと突合され、今後の熱中症注意情報の発令にも寄与する。

② **Web を用いた 2014 年夏の全国熱中症入院症例の実態調査**：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 上でのデータ入力ができるフォーマットを作成した。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

うえで、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。熱中症と診断された夏季 3 か月間の入院適応症例を登録の対象とした。

③ **2012 年の夏季全国熱中症詳細調査のまとめ**：Heatstroke STUDY2012 の最終報告を作成し、日本救急医学会 HP に公開する。

C. 研究結果

① **2014 年夏の FAX を用いた即時的熱中症発生状況**：90 日間（2014 年 7 月 1 日～9 月 30 日）で 334 例が FAX により登録された。この間の登録数は厚労省 HP に掲載された（図 2）。21 人、24 人、17 人と期間中最も登録数の多かったのは 8 月 19～21 日であった。全体の重症度と年齢層を図 3a、3b に示す。

② **Web を用いた 2014 年夏の全国熱中症入院症例の実態調査**：2014 年 7 月 1 日～2014 年 9 月 30 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）で収集された熱中症症例（Heatstroke STUDY2014）の web を用いたデータに関しては、まだデータのクレンジングが進行中であるが、登録症例数は最終的に 328 例であった。その内訳は、男性：女性 235:93、発生時のⅠ度：Ⅱ度：Ⅲ度 = 46:104:150、来院時のⅠ度：Ⅱ度：Ⅲ度 = 46:86:173、生存退院 261 例、死亡 22 例、不明 45 例であった。今後、詳細な検討を進め、最終報告書を作成予定である。

③ **2012 年の夏季全国熱中症詳細調査のまとめ**：Heatstroke STUDY2012 の最終報告を作成し、日本救急医学会雑誌に学会通信として掲載の上、日本救急医学会 HP に公開された。

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ため、まず達成すべきは、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。2014 年は 3 種類（HsS2014、HsF2014、HsA2014）の症例

登録によるデータ収集を並行して行った。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（HsF2014）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せにより、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。②の2014年夏に行われたwebを用いた熱中症患者登録（HsS2014）は、入院患者に限ったためHsS2012に比べ15%程度の症例数になったが、軽症例のみの集積では、熱中症症例の本質を見抜くことはできず、いたずらに登録者の負担を増やすばかりとなる。一定以上の重症度を持つ症例の臨床症状、採血結果、既往歴、治療内容および転帰を含む詳細な観察研究によって、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（HsA2014）や、鶴田ら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。

E. 結 論

今後も、継続可能な熱中症症例登録を目指して、簡便、安全、省力化されたシステムのブラッシュアップが必要と思われる。それによって臨床のデータの総合的な分析を行い、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、国際的にも通用する重症度分類や診断基準の改訂、定期的なガイドラインの改訂を可能とすることが求められる。

F. 研究発表

1. 論文発表

「研究成果の刊行に関する一覧表」参照

2. 学会発表

「研究成果の刊行に関する一覧表」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

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、入院例の急増などを早期に把握して、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に来院した熱中症と診断された入院患者の情報を必ず同日の調査票に、以下の項目を1人1名ずつ必ず記入の上、1回の記入につき1枚のシートの用紙を送付してください。記入例を2枚重ねて送らなければならない。この調査票は、熱中症発生届用紙と併用して、FAX(03-5840-9876)に送付を厳守ください。シートが不足した場合にはコピーまたは、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 **001** ← 医療機関コードを漏れなく記入してください。用紙1枚毎に必要です。

年齢	<input type="text" value="51"/> <input type="text" value="60"/>	訂正される場合、二重線で消してそのすぐうえにご記入ください。訂正印は不要です。
性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	
発症日	<input type="text" value=""/> <input type="text" value=""/> <input type="text" value=""/> 月 <input type="text" value=""/> <input type="text" value=""/> 日	
発症時間帯	<input type="checkbox"/> 日中 <input type="checkbox"/> 夜間	
発症時の天気	<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められたとすることを指す。
* 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 26 年 FAX を用いた夏季熱中症即日登録シート

報告された熱中症入院患者数

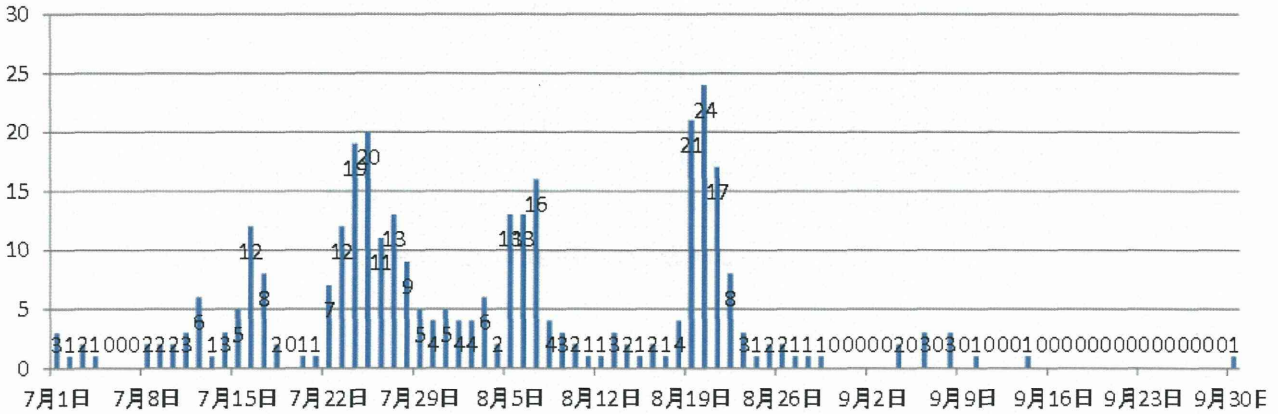


図 2. 2014 年夏の FAX を用いた即時的熱中症発生状況

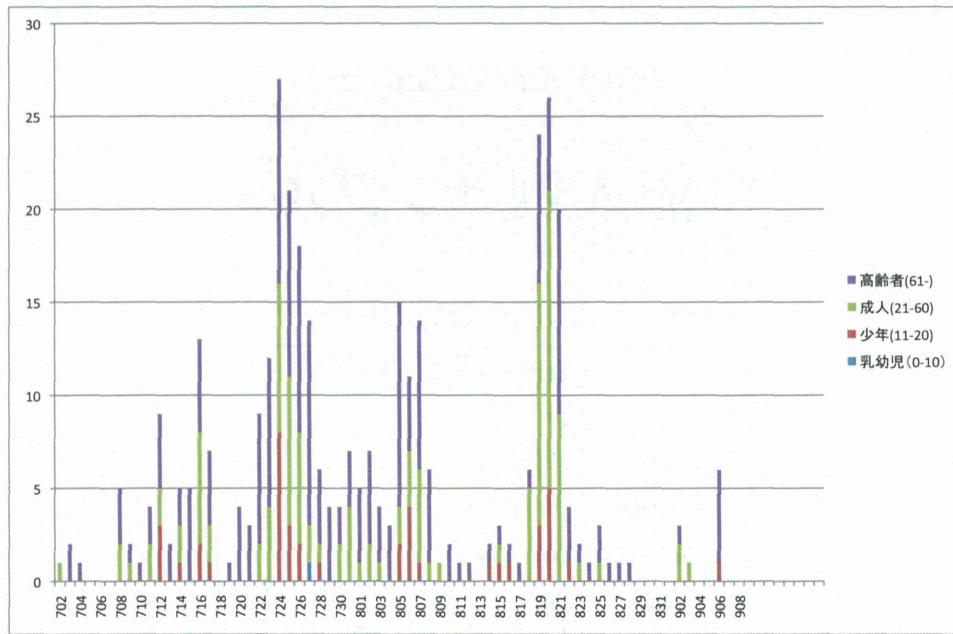


图 3a. HsF2014 年齢層別発生数(7月~9月)

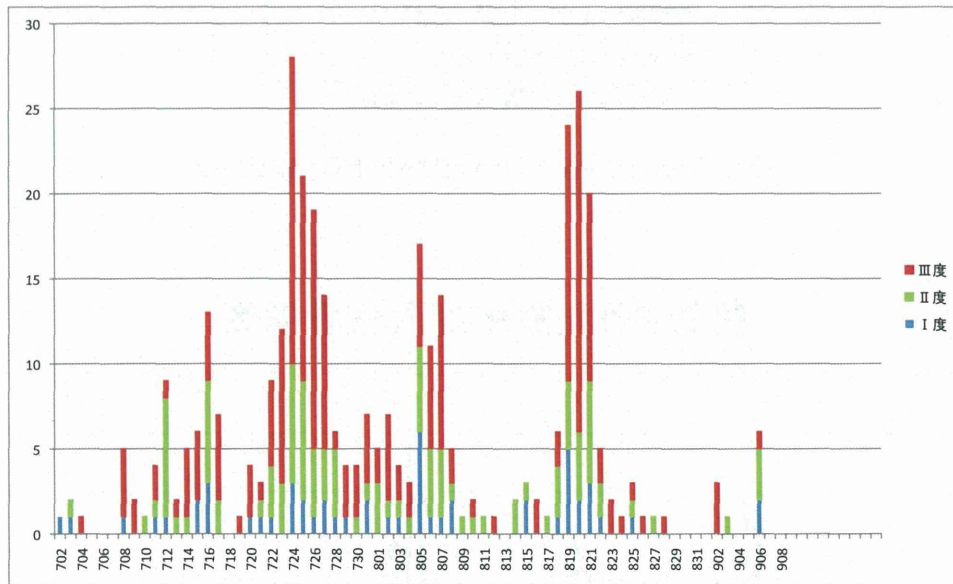


图 3b. HsF2014 重症度別発生数(7月~9月)

研究成果の刊行に関する一覧表

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
神田 潤	熱中症の重症度	三宅 康史	熱中症 Review Q&A でわかる熱中症のすべて	中外医学社	東京	2012	16～21
三宅 康史	熱中症	金澤 一郎、永井 良三	今日の診断指針	医学書院	東京	2010	538-539
三宅 康史	熱中症・低体温症	岡元 和文	救急・集中治療最新ガイドライン 2014'15	総合医学社	東京	2014	392-394
三宅 康史	熱中症・低体温		救急・集中治療医学レビュー 2014'15	総合医学社	東京	2014	245-251
三宅 康史	熱中症	本田 孝行	ワンランク上の検査値の読み方・考え方	総合医学社	東京	2014	229-238
三宅 康史	熱中症・低体温症	日本救急医学会	標準救急医学	医学書院	東京	2014	452-457

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Miyamoto K, Ohtaki H, Tanaka S, Tanaka K, Nakamura S, Miyake Y, Shioda S and Aruga T . 三宅 康史	Oral rehydration solution (OS-1) improves thermoregulation after experimental heatstroke of mice.	Crit Care Med.	41	12	2013
三宅 康史	災害時における脱水・低栄養回避・熱中症対策からのアプローチ	臨床栄養	123 (3)	276-286	2013
三宅 康史	災害に特徴的な症状と疾病：熱中症	最新医学	67 (3)	285-303	2012
三宅 康史	病因としての体温異常：熱中症	救急医学	37 (9)	1040-1045	2013
三宅 康史	けいれん・けいれん重積発作：熱中症	救急・集中治療	25 (11・12)	1399-1414	2013
三宅 康史	輸液・輸血療法の考え方：熱中症	救急医学	37 (13)	1734-1738	2013
Miyake Y	Pathophysiology of Heat Illness: Thermoregulation, risk factors, and indicators of aggravation.	JMAJ	56 (3)	167-173	2013
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.	麻酔	62 (増刊)	5058-5072	2013
神田 潤 三宅 康史	Heatstroke STUDY に見る近年の熱中症患者の傾向と対策	Emergency Care	25 (8)	781-787	2012
三宅 康史	熱中症に関する最新の話	臨床体温	31 (1)	2-14	2013
三宅 康史	熱中症の現状と予防	保健の科学	56 (7)	450-456	2014
	臨床現場における熱中症 救急搬送例の特徴				
三宅 康史	熱中症 発症メカニズムと最新の治療	ICU と CCU	38 (7)	441-451	2014
神田 潤 三宅 康史	熱中症重症度スコアと予後の関係	ICU と CCU	38 (6)	411-417	2014
三宅 康史	本邦における熱中症の病態と最近の話	漢方と最新治療	23 (2)	89-98	2014
三宅 康史	熱中症の基本的知識	日本医事新報	4707	18-27	2014
三宅 康史	日本における熱中症の現状と対策	Geriatric Medicine	52 (5)	469-478	2014

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

研究目的:「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」の分担研究として、熱中症重症度の客観的診断基準および治療指針決定の指標となるような、バイオマーカーを同定する。**研究方法:**平成 24・25 年度の研究結果に基づき、プロカルシトニンに加え、熱中症疫学調査 HeatstrokeSTUDY2014 で、バイオマーカーの候補として血中エンドトキシンおよびトロンボモジュリン測定を追加し、重症度（急性期 DIC スコア、SOFA スコア、APACHE II スコア）および予後（死亡あるいは後遺症残存を予後不良群とし、それ以外の生存退院を予後良好とした）との関連を検討した。**結果:**平成 26 年 7 月 1 日から 9 月 30 日までに HeatstrokeSTUDY2014 に 328 症例が登録された。検討に必要なデータが揃った症例（エンドトキシン 51 例、トロンボモジュリン 49 例、プロカルシトニン 83 例）において、各重症度スコアとの相関は、エンドトキシンおよびプロカルシトニンと急性期 DIC スコアに弱い相関を認めた以外には認められなかった（data not shown）。予後に関しては、トロンボモジュリン値（予後良好 vs. 予後不良： 3.74 ± 3.34 vs. 5.68 ± 1.92 , $p=0.0223$ ）で両群間に弱い有意差を認めたのみで、血中エンドトキシン値、プロカルシトニン値では差を認めなかった。一方、各重症度スコアと予後の間には強い相関が認められ、特に APACHE II スコアは ROC 分析で、AUC 0.893 の曲線に対して、カットオフ値 18 で尤度比 4.25（感度 0.793、特異度 0.814）で予後不良を予測できる結果となった。**まとめ:**本研究では、熱中症患者の予後を予測するバイオマーカーとして、血中トロンボモジュリン値が有用である可能性は示唆された。しかし、重症度スコアと予後の間にはより強い相関を認めており、より全身状態を反映するサイトカインや他のバイオマーカーでの検討も必要と考えられた。

A. 研究目的

地球規模で温暖化が進み、日本の夏も暑くなっていくことが予想される中、高齢化、諸電力事情やそれにまつわる作業環境、2020 年真夏の東京オリンピックなど熱中症のリスクは数知れない。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」が今年度で最終年度となる。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

昨年度までの研究において、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 点に着目して検討した結果、バイオマーカーの候補としてトロンボモジュリン、エンドトキシンを挙げた。これらバイオマーカーの熱中症重症度および予後との関連を検討するために、「熱中症におけるバイオマーカーに関する検討」を本年度平成 26 年 7 月 1 日から 9 月 30 日まで行われた日本救急医学会 熱中症に関する委員会による熱中症の実態調査（Heatstroke STUDY2014）と並行して行った。対象は①これらバイオマーカーの測定が可能で、②本研究に関して倫理委員会の承認が得られた施設において、③倫理

委員会承認後から上記実態調査終了までの期間に、④文書よる同意が得られたすべての熱中症入院患者とした。検討項目は上記2バイオマーカーに加え、Heatstroke STUDY2012から追加されたプロカルシトニンと、重症度スコア（急性期DICスコア¹、SOFAスコア²、APACHE IIスコア³）および熱中症予後との関連を検討した。なお予後としては「退院時死亡」あるいは「退院時後遺症あり」を予後不良、それ以外を予後良好とした。統計学的解析にはJMP9.0.3（SAS Institute Inc., Cary, NC, USA）を使用し、データは平均値 ± 標準偏差により表記した。2群間の検定で正規分布数値にはStudentのt検定を、非正規分布数値にはWilcoxon検定を使用した。すべての解析において、 $P < 0.05$ により統計学的有意とした。

（倫理面への配慮）

本研究は研究主管医療機関となる昭和大学医学部医の倫理委員会の審査を経て承認を得た後に、さらに各参加施設の倫理委員会において承認を得た後に登録が開始された研究である。研究分担者の所属する日本医科大学付属病院倫理委員会においても本研究に関する承認が得られている。また以下の4点にも留意した。

（1）研究の対象となる者の人権の擁護、匿名化の方法、検体検査の結果と臨床情報および解析結果の保存・管理法

本研究では、診療録から取得された情報はインターネット上に開設された「熱中症に関する全国調査（Heatstroke STUDY 2014）のウェブサイトから登録され、日本救急医学会 熱中症に関する委員会で収集された。個人情報の保護のため登録については無記名であり、個人を識別できる情報（氏名、住所、生年月日、電話番号など）の入力はない。また、インターネット上のウェブサイトの開設については、情報管理の安全性を保証するために一般財団法人日本情報経済社会推進協会によってプライバシーマークを付与され、同協会の情報マネジメントシステム推進センターにおける情報マネジメントシステム適合性評価制度にて認証を取得している業者を選定した。またエンドトキシンとトロンボモジュリンの検査結果は調査用紙に記載され、主管である日本救急医学会 熱中症に関する委員会に郵送、収集した。これもまた個人情報の保護のために調査用紙は無記

名であり、個人を識別できる情報（氏名、住所、生年月日、電話番号など）の記載はない。郵送される用紙に医療機関の名称の記載はなく、熱中症に関する委員会から割り当てられた医療機関コードのみ記載した。このため各救急医療施設から情報提供された時点で連結不可能となる。調査用紙の原本については個人情報管理責任者が連結可能匿名化、すなわち独自の記号・番号を付して救命救急センターの鍵のかかる引出しに保管される。さらに、個人と記号・番号の対応表もパスワードを設定した移動媒体内に保存され、調査用紙と同様に鍵のかかる引出しに保管される。ウェブ登録された情報および調査用紙に記載された情報を集計結果として公表することは予定されているが、個人情報として公表することはないため、対象者個人の不利益になることはない。研究終了後は記録を2015年8月末まで保管した後に紙媒体の資料はシュレッダーにて廃棄し、電子データは匿名化した状態で完全に消去する。なお、情報の2次利用は行わない。

本研究では、以上の方法で対象者の人権を擁護した。

（2）インフォームド・コンセントのための手続きと方法

「研究への協力をお願い」と題する説明文書を本人あるいは保護者（代諾者）に渡し、これをもとに研究の目的、提供していただく試料、試料の採取方法、試料の使用法、試料の管理と保管、試料提供に伴う利益・不利益、自由意思による同意と同意撤回の自由、研究への参加を断っても診療上の不利益は受けないこと、プライバシーの保護、個人の解析結果は原則的に開示しないこと、倫理性の審査、研究に関わる費用、研究結果の公開、知的財産権、質問の自由、に関して説明し十分に納得されたことを確認した後に同意を得た。

（3）研究の対象となる者に生ずる不利益及び危険性に対する配慮

本研究における採血は通常の検査の範囲を越えるものではないため、それによって患者が大きな不利益が生じることはない。検査結果や臨床情報が外部に漏れた場合は将来、様々な不利益を被る可能性がある。これを防ぐためプライバシーと人権の擁護には（1）で述べた方法で最大限の配慮を行った。

なお有害事象が発生した場合は直ちに主任および

分担研究者の所属する機関の長へと報告し、所定の書式を用いて、医学部長あるいは厚生労働大臣に速やかに報告することとした。

(4) 医療への貢献の予測

熱中症患者の増加は、救急医療の現場のみならず、社会的にも大きな問題となっている。本研究によって、熱中症の病態評価や治療戦略の検討に有用なバイオマーカーが明らかとなれば、重症熱中症に対して効果的な処置や治療が早期に行われることに繋がるであろう。さらに熱中症の診断基準や治療のガイドラインが作成されることで、熱中症に対する治療戦略の発展に寄与することが期待できる。

C. 研究結果

平成 26 年 7 月 1 日～9 月 30 日の調査期間中、Heatstroke STUDY2014 全体では 328 症例が登録され、エンドトキシンおよびトロンプモジュリンの採血に関して登録があったのは 13 施設 66 症例であった。このうち検討に必要なデータが揃った症例、エンドトキシン 51 症例（予後良好 46 症例 vs. 予後不良 5 症例）、トロンプモジュリン 49 症例（45 vs. 4）、プロカルシトニン 83 症例（75 vs. 8）について検討した。各重症度スコアとの相関は、エンドトキシンおよびプロカルシトニンと急性期 DIC スコアに弱い相関を認めた以外には認められなかった（data not shown）。また、予後に関してはトロンプモジュリン値（予後良好 vs. 予後不良： 3.74 ± 3.34 vs. 5.68 ± 1.92 , $P=0.0223$ ）は予後良好・不良両群間で若干の有意差を認めたものの、血中エンドトキシン値（ 0.72 ± 1.02 vs. 6.7 ± 12.3 , $P=0.226$ ）、プロカルシトニン値（ 1.27 ± 4.32 vs. 2.06 ± 5.19 , $P=0.994$ ）では有意な差を認めなかった（Fig.1）。一方、各重症度スコアと予後の間には、強い相関が認められた（Fig.2）。特に APACHE II スコアは ROC 分析において、AUC は 0.893 の曲線に対して、カットオフ値 APACHE II スコア =18 で尤度比 4.25（感度 0.793、特異度 0.814）で熱中症の予後不良症例を予測できる結果となった（Fig.3）。

D. 考察

熱中症の重症度および予後の指標としての標準的なバイオマーカーは存在しないことから、我々は過去の本研究で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 点に重点をおき、過去の研究報告をもとに検討すべきバイオマーカーとしてプロカルシトニン⁴、エンドトキシン⁵、トロンプモジュリン^{6,7}を選択した。今回の研究では、予後良好群と不良群間で、血中トロンプモジュリン値に統計学的には有意差を認めたものの強いものではなかった。トロンプモジュリンは血管内皮細胞の障害のマーカーであり、熱中症においては熱そのもの、あるいは全身性に惹起される炎症による血管内皮障害のため上昇すると考えられ、2003 年のフランスの熱波の際の患者でも上昇が報告されている⁸。今回、予後不良の熱中症患者において血中トロンプモジュリン値が高値となることが統計学的には認められたものの、他のバイオマーカー同様に明らかな有意差にならなかった理由としては、予後不良の症例数が少なかったという統計学的な理由の他に、これらバイオマーカーが熱中症重症化の病態の一部は反映するものの、すべてではないということが考えられる。エンドトキシンおよびプロカルシトニンは、熱中症に伴う腸管粘膜の障害に伴うバクテリアルトランスロケーション、エンドトキシン血症を反映したもの（データは示さないが本研究で測定した血中エンドトキシン値とプロカルシトニン値には正の相関を認めた）と考えることができ、必ずしも全ての熱中症患者で上昇しないことは理にかなっている。一方、トロンプモジュリンに関しては、全身臓器ともいえる血管の内皮細胞が熱中症により障害されるのは間違いのないものの、どの段階で、どの程度障害され、それによりどの程度上昇するかは未知の部分であるため、引き続き検討する意義はあると考えられる。また、今回は測定の汎用性という点から検討項目に加えなかったサイトカインや HMGB-1 といった分子マーカーも熱中症の重症度を早期に予測するだけでなく、治療のターゲットとなり得るとの報告もあり^{9,10,11}、今後はこのようなバイオマーカーに関しては合わせて検討する必要があると考えられる。

今回の研究では、バイオマーカーの熱中症の重症度の指標としての評価を目的に、各重症度スコアを用いたが、そのスコア自体、特に APACHE II スコアに熱中症の予後との強い相関を認めた。入院時の

重症度が熱中症の予後に強い影響を及ぼしていることは、過去の研究でも報告されており^{7,12,13,14,15}、本研究でも改めてその事実が統計学的に確認された。

現時点で熱中症の重症度や予後を予測するバイオマーカーとして、APACHE II スコアのような重症度スコアを超えるようなものは残念ながら同定できていない。今後も、全身状態を反映するようなグローバルなマーカーを探索すると同時に、熱中症特有の小脳を中心とした中枢神経障害、劇症肝炎にも近い肝障害など、熱中症後遺障害や晩期死亡の原因となる障害の指標となる臓器特異的なマーカーの探索なども進めていく必要があると考えられる。

参考文献

1. Gando S, Saitoh D, Ogura H, et al: Disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnosed based on the Japanese Association for Acute Medicine criteria is a dependent continuum to overt DIC in patients with sepsis. *Thromb Res.* 2009; 123: 715-8.
2. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996 ; 22 : 707-10.
3. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985 ; 13 : 818-29.
4. Hausfater P, Hurtado M, Pease S, et al : Is procalcitonin a marker of critical illness in heatstroke? *Intensive Care Med.* 2008 ; 34 : 1377-83.
5. Leon LR, Helwig BG : Role of endotoxin and cytokines in the systemic inflammatory response to heat injury. *Front Biosci (Schol Ed).* 2010;2: 916-38.
6. 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 : 261-5.
7. 白石振一郎, 久志本成樹, 横田裕行 : 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.
8. Huisse MG, Pease S, Hurtado-Nedelec M, et al : Leukocyte activation: the link between inflammation and coagulation during heatstroke. A study of patients during the 2003 heat wave in Paris. *Crit Care Med.* 2008 ; 36 : 2288-95.
9. Tong HS, Tang YQ, Chen Y, et al : Early elevated HMGB1 level predicting the outcome in exertional heatstroke. *J Trauma.* 2011 ; 71 : 808-14.
10. Hagiwara S, Iwasaka H, Goto K, et al : Recombinant thrombomodulin prevents heatstroke by inhibition of high-mobility group box 1 protein in sera of rats. *Shock.* 2010 ; 34 : 402-6.
11. Tong H, Tang Y, Chen Y, et al : HMGB1 activity inhibition alleviating liver injury in heatstroke. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013 ; 74 : 801-7.
12. 三宅康史, 有賀徹, 井上健一郎, 他 : 熱中症の実態調査 - Heatstroke STUDY 2006 最終報告 - . *日救急医学会誌.* 2008 ; 19 : 309-21.
13. 三宅康史, 有賀徹, 井上健一郎, 他 : 本邦における熱中症の実態 - Heatstroke STUDY 2008 最終報告 - . *日救急医学会誌.* 2010 ; 21 : 230-44.
14. 日本救急医学会 熱中症に関する委員会 : 本邦における熱中症の現状 - Heatstroke STUDY 2010 最終報告 - . *日救急医学会誌.* 2012 ; 23 : 211-30.
15. 三宅康史, 有賀徹, 井上健一郎, 他 : 熱中症の実態調査 - Heatstroke STUDY 2012 最終報告 - . *日救急医学会誌.* 2014 ; 25 : 846-62.

E. 結論

熱中症患者の重症度および予後を決定するバイオマーカーを探索した本研究において、予後ともっとも強い相関を示したのは APACHE II スコアであった。バイオマーカーとしては、血中トロンボモジュリン値が、予後不良な群で高値であることが示されたが、今回検討しなかったサイトカインや HMGB-1 など最近注目されつつあるマーカーと共に、さらなる症例の積み重ねが必要である。

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

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

H. 研究成果の刊行に関する一覧表

なし

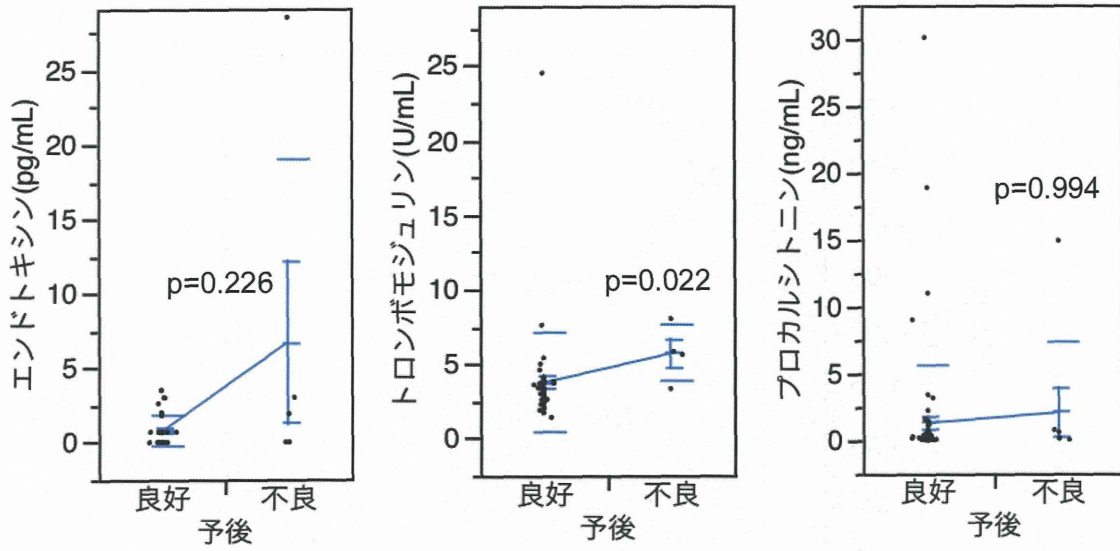


Fig.1 各バイオマーカーと予後の関係

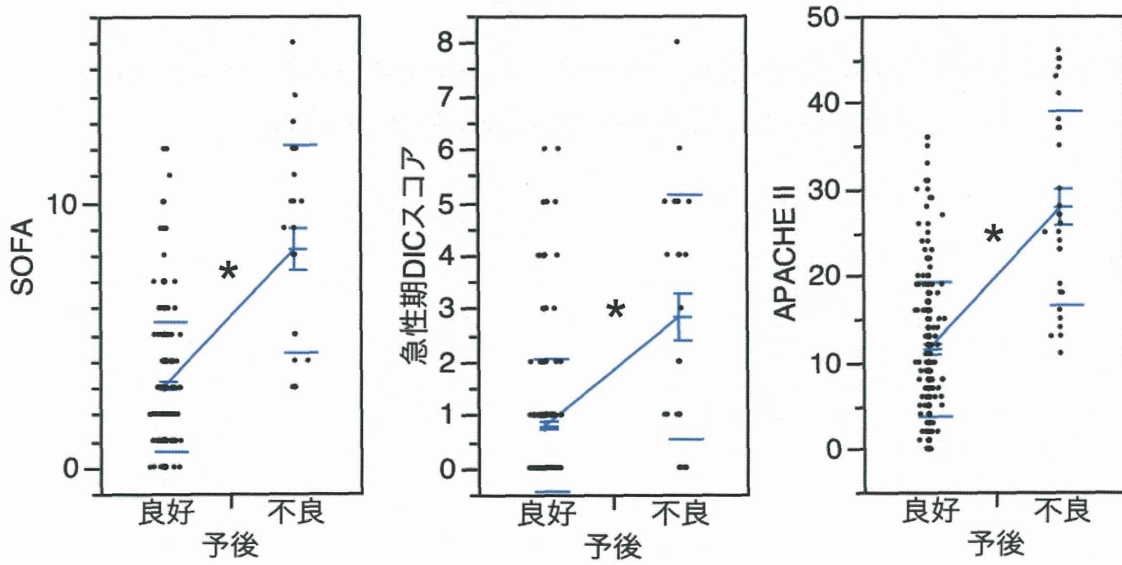
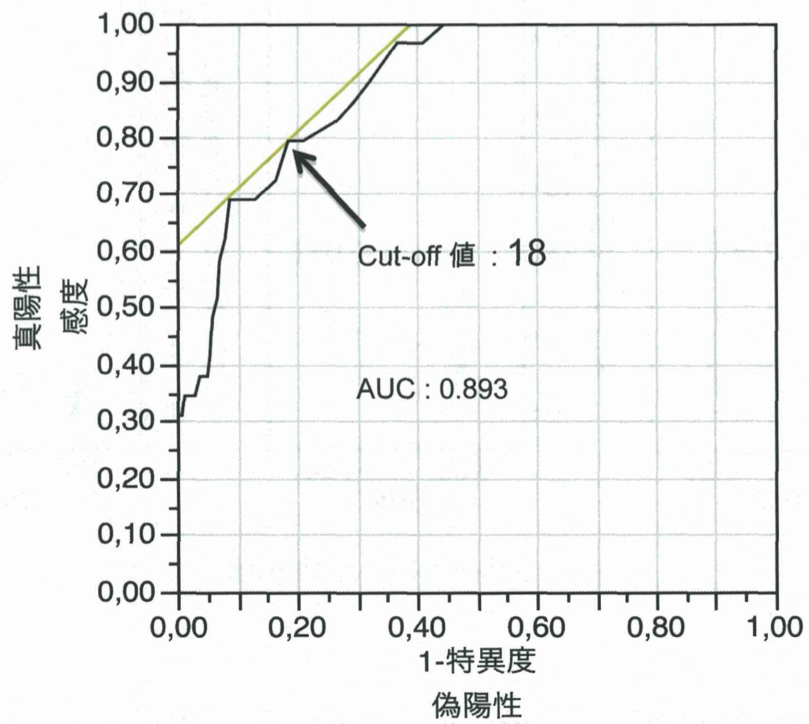


Fig.2 各重症度スコアと予後の関係(*:P<0.001)



平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金（健康安全・危機管理対策研究事業）分担研究報告書

Fig.3 APACHE II スコアで予後不良と予測するための ROC 曲線

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
平成 26 年度分担研究報告書

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
研究協力者 小田 泰崇 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 准教授

研究要旨

研究目的：医療機関への受診や入院加療の必要性を判断しやすい熱中症重症度分類を作成することを目的とした。

研究方法：熱中症全国サーベイランスで用いた熱中症分類について、日本救急医学会熱中症に関する委員会にて再検討を行うとともに、英語版を作成した。

結果：熱中症重症度分類から一般市民が理解し難い医学用語を削除した。重症度ごとの対応や行動を分かりやすく記した。医療従事者には、入院加療が必要なⅢ度熱中症について、損傷臓器が理解しやすいように臓器の頭文字を右下に記載した。さらに、熱中症の早期認識の重要性、労作性か否かの鑑別の有用性、集中治療の必要性について付記に追加した。

まとめ：日本救急医学会熱中症に関する委員会が推奨する熱中症分類を、一般市民および医療従事者の双方が使用しやすいように改訂した。さらに本分類を海外へ発信するため日本救急医学会熱中症分類 2015 英語版を作成した。

A. 研究目的

医療機関への受診や入院加療の必要性を判断する際、一般市民および医療従事者の双方が使用しやすいように、熱中症重症度分類を改訂することを目的とした。

B. 研究方法

2012 年および 2014 年夏に行われた熱中症全国サーベイランス (Heatstroke STUDY 2012 & 2014) のデータ記入シートに使用した熱中症分類について、日本救急医学会熱中症に関する委員会にて再検討を行った。また、本分類を新しい診断基準として海外へ発信するため、英語版を作成した。

(倫理面への配慮)

委員会での再検討であるため倫理的な問題はない。

C. 研究結果

日本救急医学会熱中症に関する委員会が推奨する

熱中症分類 2015 を図 1 に記す。図の表中の左列に、重症度に対する対応を追記し、右列の「従来の分類」は、「臨床症状からの分類」に改めた。また、症状においては、非医療従事者にはなじみのない「欠伸」という用語を、「生あくび」に修正した。また、Ⅲ度の記載法として、障害臓器が一目で分かるように臓器の頭文字 (C：中枢神経症状、H/K：肝・腎機能障害、D：血液凝固異常) を右下に記載するように修正した (Ⅲ C、Ⅲ H、Ⅲ HK、Ⅲ CHKD など)。さらに、熱中症は早期に認識して早期に治療を開始すれば転帰を改善できること、労作性か非労作性かの鑑別は治療方針の決定や合併症管理、予後予測に有用であること、臓器障害の中で血液凝固異常は最重症であり集中治療が必要となることを付記に追加した。

熱中症分類 2015 の英語版を図 2 に記した。

D. 考察

日本救急医学会の推奨する分類は、安岡らの分類

を基に臨床データに照らしつつ一般市民、病院前救護、医療機関による診断とケアについてわかりやすく改訂したものである¹⁾²⁾。熱中症患者の初期対応にあたる一般市民（非医療従事者）の現場対応について、そして熱中症を過小評価せず医療機関への受診を判断できるように記されている。今回の改定では、一般市民が理解し難い医学用語は削除し、なるべく平易な言葉で理解しやすい症状に分類した。さらに重症度ごとの対応や行動が一目で分かるように配慮した。医療従事者にとっては、入院加療が必要なⅢ度熱中症について、損傷臓器が理解しやすいように臓器の頭文字を右下に記載するよう改定した。これらの改定点に加えて、熱中症の早期認識の重要性、労作性か否かの鑑別の有用性、集中治療の必要性について付記に追加したことが特徴である。

欧米の熱中症診断基準は熱失神、熱けいれん、熱疲労、熱射病という重症度を体温と臨床症状によって分類しているが³⁾⁴⁾、日本救急医学会熱中症分類2015は、医療機関への受診の必要性により重症度を分類した。非医療従事者である一般市民にとって、初期対応の際に有用であると考えられる。本分類を海外へ発信するべく、日本救急医学会熱中症分類2015英語版を作成した。

参考文献

1. 安岡正蔵, 赤居正美, 有賀徹, 他: 熱中症(暑熱障害) I~III度分類の提案; 熱中症新分類の臨床的意義. 救急医学. 1999; 23: 1119-23.
2. 日本救急医学会 熱中症に関する委員会: 本邦における熱中症の現状 - Heatstroke STUDY 2010 最終報告 -. 日救急医学会誌. 2012; 23: 211-230.
3. Bouchama A, Knochel JP: Heat stroke. N Engl J Med. 2002; 346: 1978-88.

4. Soar J, Perkins GD, Abbas G, et al: European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. Resuscitation. 2010; 81: 1400-33.

E. 結 論

日本救急医学会熱中症に関する委員会が推奨する熱中症分類を、一般市民および医療従事者の双方が使用しやすいように改訂した。さらに本分類を海外へ発信するため日本救急医学会熱中症分類2015英語版を作成した。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特になし