

図13. 日常生活・レジャーの年齢層別死亡原因と死亡日

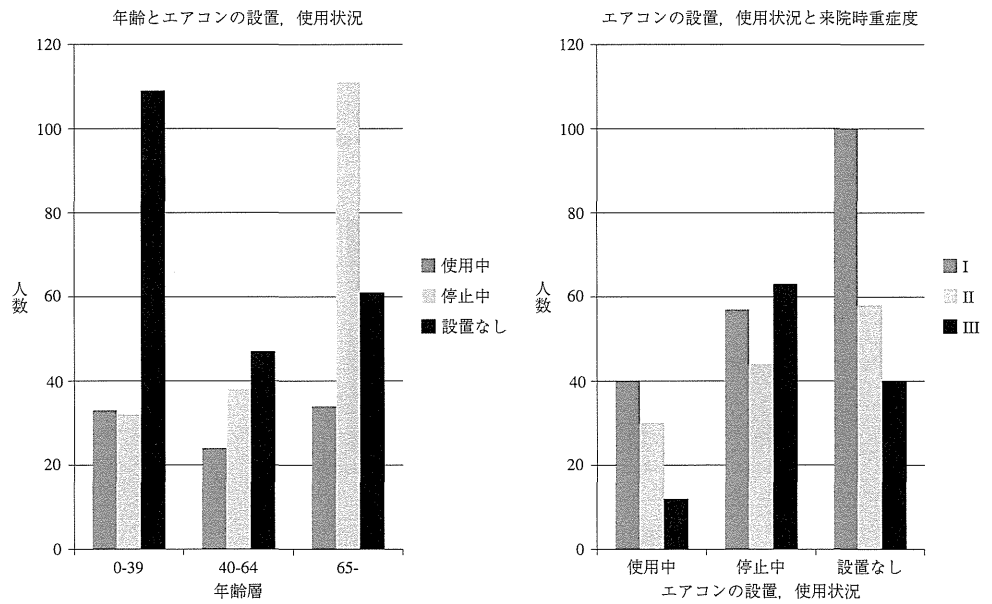


図14. 年齢層別のエアコン使用と重症度

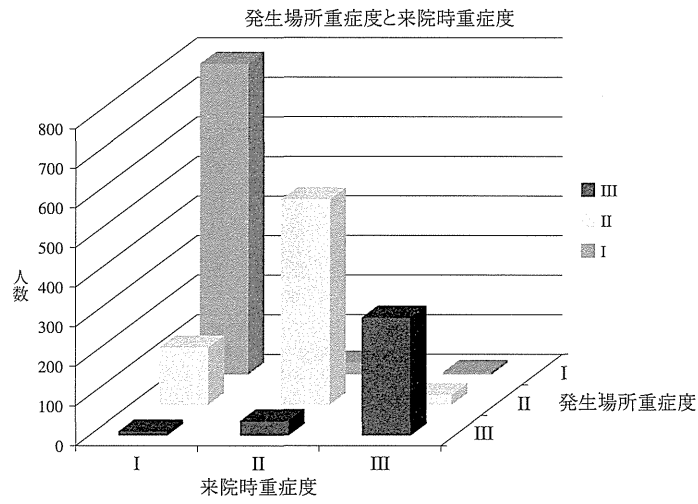


図15. 応急処置による重症度の変化

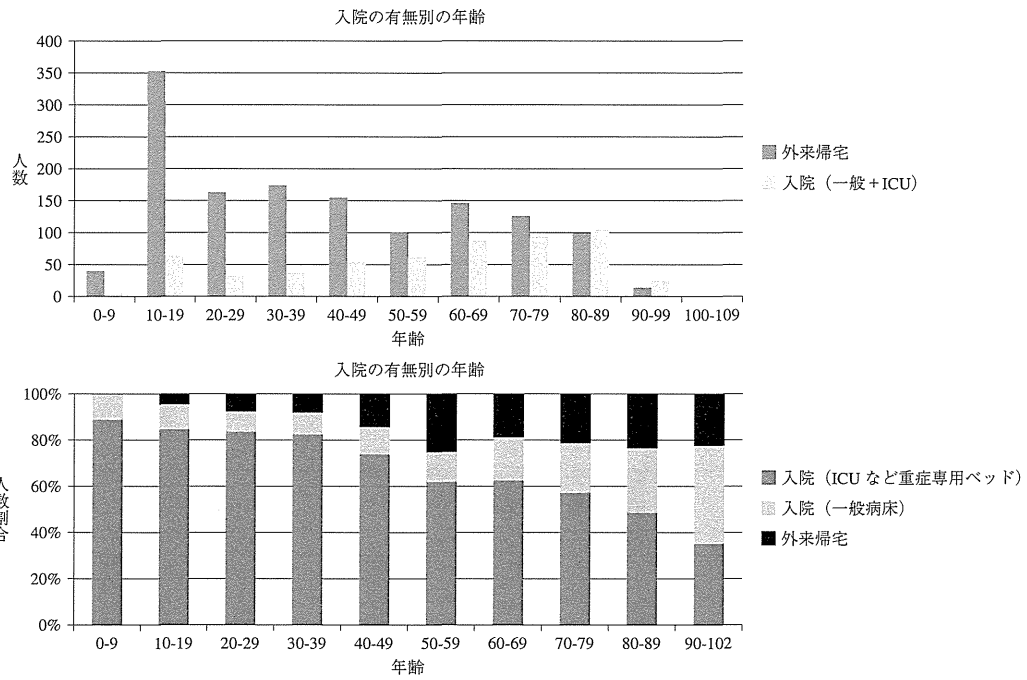


図16. 年齢別の外来/入院の有無と割合

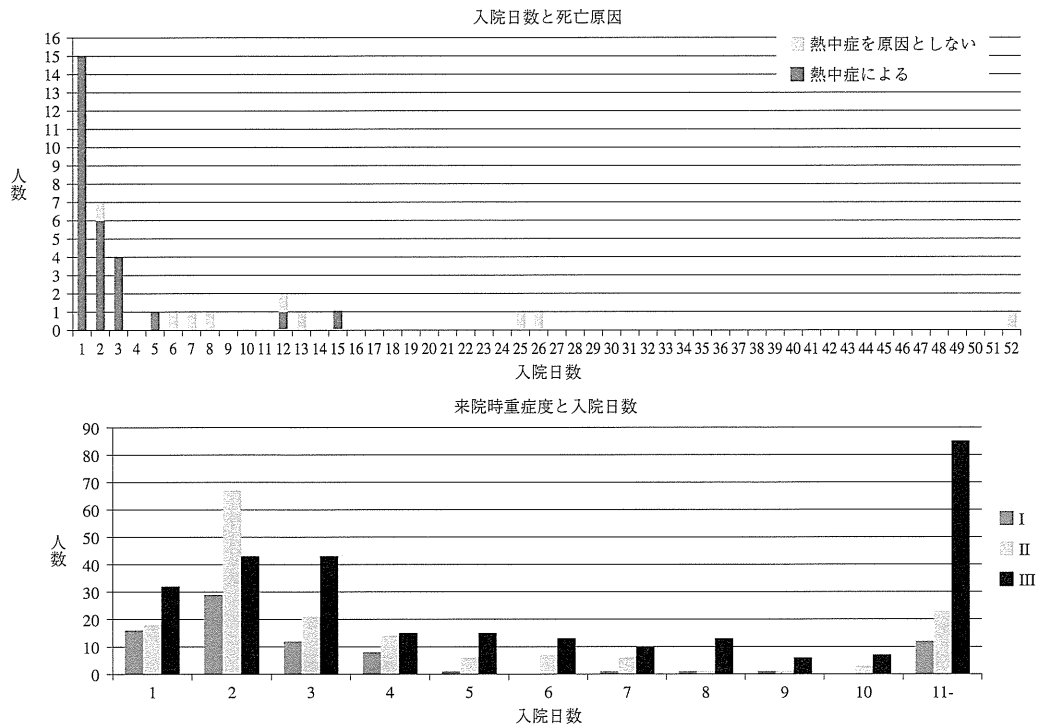


図17. 入院例の死亡日と生存退院例の退院日

8. 死亡例

熱中症を原因とする死亡例は28例（平均年齢64.3歳）で、6例は初療室で死亡した。多臓器不全を死因とする症例が19例（うち循環不全を含むもの9例）、循環不全単独が5例であった。仕事8例、日常生活18例、不明2例であった。また熱中症を原因とする死亡例の多くが入院3日以内（1日目15、2日目6、3日目4で全死亡の67.6%）に死亡しており、熱中症を原因としない例では、脳梗塞や敗血症の悪化でその後亡くなっている。逆に生存退院例は、重症度にかかわらず1泊2日での退院が多い（図17）

9. 治療内容

集中治療が施されたのは92例（全体の4.3%）で、死亡21例（生死不明の5例を除き死亡率24%）であった。延べ人数で人工呼吸が78例、カテコラミンが37例、抗DIC療法が29例、血液浄化が21例、PCPSが2例、サーモガードが1例に施行されていた。

10. 後遺症

後遺症を生じた例は35例（全体の1.6%）で、1例を除き重症度はIII度であった。重複を含め高次脳機能障害12例、廃用3例、嚥下障害3例、小脳失調2例、歩行障害2例、その他7例などで、このうち中枢神経系後遺症は20例（全体の0.9%、III度熱中症の6.0%）であった。

IV. 考察

前回（HsS2010）と比べ、平均年齢で5歳若くなり重症度も下がっていたのは、夏季の気候が前回より暑くなっただけでなく、施設によっては軽症患者、とくに仕事中の熱中症例の診療数の増加により、相対的に日常生活の高齢者の重症熱中症の割合が減少したことによると考えられる。すなわち労働中の熱中症の危険性の認知と早期受診の体制が整ってきたため、軽症のうち熱中症を疑って医療機関を受診する労働者が増加したと考えられる。さらに熱中症の重症例数が減るとともに、重症（III度熱中症）症例における死亡率、後遺症率が低下しているのが明らかとなっている<sup>4)</sup>。これらの結果から、

熱中症に対する啓発が広まったことにより、個人や地域における予防行動の周知と、早期受診による重症化の低減によって不幸な転帰をとる熱中症症例が減少してきたと考えられ、行政、マスコミ、地域を含めた各種の啓発活動が奏功してきた証左とみることができる。

作業内容別で受診時刻が異なる理由として、スポーツでは午後を避け午前中のパフォーマンスが多いこと、仕事の場合には午後も勤務があること、日常生活では数日の経過で症状が明らかとなる例では発現時期が特定できないことなどがその原因と考えられる。スポーツや肉体労働では、強い運動負荷にもかかわらず軽症例が多い特徴があるが、日常生活での熱中症では、筋肉運動はほとんどないにもかかわらず重症割合が多い。スポーツ、肉体労働（労作性熱中症）では、基本的に元気な青～壮年が朝から屋外での激しい筋肉運動によって急激に発症し、治療が奏功し予後も良好である。実際、ここ数年の学校行事による熱中症死者数1~2名<sup>6)</sup>、労働災害による熱中症死者数は20~30名<sup>7)</sup>で推移している。これに対し、日常生活中（非労作性または古典的熱中症）では、高齢男女が屋内（半数以上）での日常生活の中で発症し、入院率、ICU入院率、入院日数、予後すべてにおいて労作性熱中症より大幅に悪い。また既往歴を有し何らかのハンディキャップを持つ症例が多い。そのため労作性熱中症と非労作性（古典的）熱中症は、別の病態と認識して治療にあたる必要がある。

また現場から来院時までの意識状態は改善が悪化の3倍あり、現場からの応急処置の重要性をうかがわせる。委員会では環境省が作成する『熱中症環境保健マニュアル2014』<sup>8)</sup>の改訂にも関わり、HsS2012症例データの提供と対処の仕方、応急処置による重症度の見分け方をわかりやすくイラストで示しているのを参照されたい（図18）。現場で、正しい応急処置を施行しつつ、意識がおかしい、自分で水を飲めない、状態が改善しない場合はすべてII度熱中症と判断し医療機関への搬送を考慮すべきである。II度とIII度の見分けは医療機関で医師が判断することになる。

2012年9月に若年男性が神戸の公園で野宿したのちに熱中症となり、公園内を通行中の高齢者を含む2人にけがをさせた事件があったが、実際の熱中症患者での不穏状態とは、強い意識障害によって指示に従わずに救急外来の処置台の上で起き上がろうとしたり、手足をばたつかせる程度である。熱中症によって周囲への攻撃的な精神症状を呈する症例そのものがほとんどないこと、そのような精神症状を呈するほどの重症度で他人を正確に追いつけ、殴ってけがをさせる程の身体能力の残存している熱中症例はほとんどないのが実臨床を行うスタッフの印象であろう。実際にそのような救急症例があれば、高

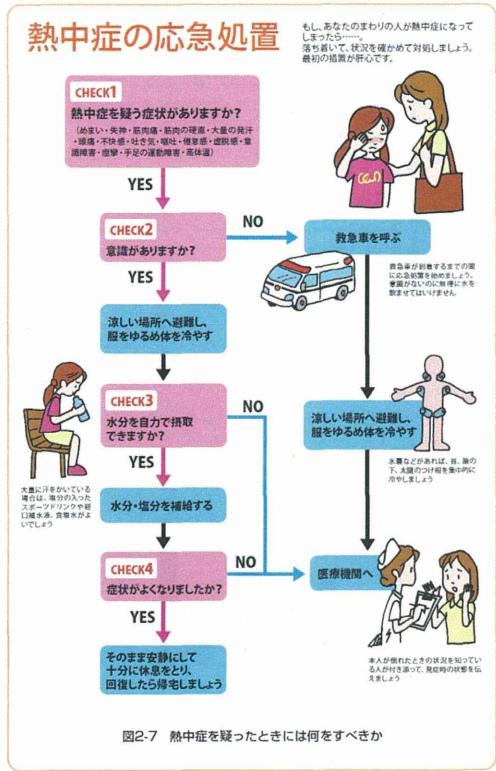


図18

体温を来す感染症、悪性症候群、覚せい剤中毒か、熱中症を合併した他疾患を検索する必要がある。

熱中症入院例に関して、熱中症を原因とする死亡は入院3日目までに集中しており、急性循環不全を中心とした多臓器不全で手の施しようのない状況がうかがえる。その一方で、入院しても重症度に寄らず翌日退院が多いのも、あるところまでに治療が行われれば後遺症なく早期に回復するが、その一線を超えると集中治療によっても甲斐なく死亡に至る、という特徴を持った病態であることがわかる。すなわち、予防のみならず、早期発見、早期治療が奏功する病態であり、周囲の気付きと応急処置、その後の見守りが非常に重要である。そのため労作性熱中症を疑った場合には、すぐに安静として応急処置を開始し、一人にせず誰かが必ずついて見守り、回復傾向がなければすぐに医療機関へ搬送するよう心掛けることで死亡や後遺症を防止できる可能性が高い。しかし入院例、死亡例の大多数を占める非労作性（古典的）熱中症は、脱水症、低栄養、元々ある疾患の悪化や新たな感

	症状	重症度	治療	臨床症状からの分類	
I度 (応急処置と見守り)	めまい、立ちくらみ、生あくび 大量の発汗 筋肉痛、筋肉の硬直（こむら返り） 意識障害を認めない（JCS=0）		通常は現場で対応可能 →冷所での安静、 体表冷却、経口的に水分とNaの補給	熱けいれん 熱失神	I度の症状が徐々に改善している場合のみ、現場の応急処置と見守りでOK
II度 (医療機関へ)	頭痛、嘔吐、 倦怠感、虚脱感、 集中力や判断力の低下 (JCS ≤ 1)		医療機関での診察が必要→体温管理、 安静、十分な水分とNaの補給（経口摂取が困難なときには点滴にて）	熱疲労	II度の症状が出現したり、I度に改善が見られない場合、すぐ病院へ搬送する（周囲の人が判断）
III度 (入院加療)	下記の3つのうちいずれかを含む (C) 中枢神経症状（意識障害JCS ≥ 2、小脳症状、痙攣発作） (H/K) 肝・腎機能障害（入院経過観察、入院加療が必要な程度の肝または腎障害）  (D) 血液凝固異常（急性期DIC診断基準（日本救急医学会）にてDICと診断） →III度の中でも重症型		入院加療（場合により集中治療）が必要 →体温管理（体表冷却に加え体内冷却、血管内冷却などを追加） 呼吸、循環管理 DIC治療	熱射病	III度か否かは救急隊員や、病院到着後の診察・検査により診断される

図19. 日本救急医学会「熱中症に関する委員会」の推奨する分類：日本救急医学会熱中症分類2015

染症などを合併しており、数日前から徐々に悪化しているためすでに病態が進行していると考えたほうがよい。意識がおかしい、返事がないなど明らかな異常を呈して初めて周囲に気付かれることが多く、この場合は現場で応急処置をしながら様子を見るべきではなく、すぐに医療機関への搬送を考慮する。

治療に関して、中心静脈表面に付いているバルーン内に冷生食を還流させることで血液を冷やすサーモガード（旭ゾールメディカル）が、高体温に対する冷却の適応が通り、正式に使用可能となっているが、アークティック・サン（IMI）は現状では、脳保護目的の低体温症にしか適応はない。

## V. 今後の予定

### (1) 調査内容の再編と今後解明すべき内容の選択

昨夏（2014年）の全国調査（Heatstroke STUDY2014）調査<sup>9)</sup>が無事に終了したが、ファックスを用いた即時発生状況（Heatstroke Fax2014）、熱中症の重症度、予後に関連した分子マーカーの検索（Heatstroke Advanced2014）も併せて行われ、今後、データ処理とその分析が開始される予定である。

これまでの結果を踏まえ、データ記入シート内容の再編、さらに参加施設を増やして全国的な入院症例の数とその特徴をリアルタイムに表示し、翌日以降の熱中症発生を抑制できる注意報発令の基礎データを提供可能な

### 付記（日本救急医学会熱中症分類2015）

- 暑熱環境に居る、あるいは居た後の体調不良はすべて熱中症の可能性はある。
- 各重症度における症状は、よく見られる症状であって、その重症度では必ずそれが起こる、あるいは起こらなければ別の重症度に分類されるというものではない。
- 熱中症の病態（重症度）は対処のタイミングや内容、患者側の条件により刻々変化する。特に意識障害の程度、体温（特に体表温）、発汗の程度などは、短時間で変化の程度が大きいので注意が必要である。
- そのため、予防が最も重要であることは論を待たないが、早期認識、早期治療で重症化を避ければ、死に至ることを回避できる。
- I度は現場にて対処可能な病態、II度は速やかに医療機関への受診が必要な病態、III度は採血、医療者による判断により入院（場合により集中治療）が必要な病態である。
- 欧米で使用される臨床症状からの分類を右端に併記する。
- III度は記載法としてⅢC、ⅢH、ⅢHK、ⅢCHKDなど障害臓器の頭文字を右下に追記
- 治療にあたっては、労作性か非労作性（古典的）かの鑑別をまず行うことで、その後の治療方針の決定、合併症管理、予後予想の助けとなる。
- DICは他の臓器障害に合併することがほとんどで、発症時には最重症と考えて集中治療室などで治療にあたる。
- これは、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り、今後さらなる変更の可能性はある。

Fax調査,そして診断,治療,予後改善に最も敏感なマーカーを検索するためのAdvanced調査なども改変・追加して継続していく必要がある。

## (2) ガイドライン, 診断基準とその発信<sup>10)</sup>

熱中症に関する論文を収集しエビデンスレベル別に推奨度を決定するだけでなく, 2006年から5回にわたる全国調査の症例データ集積からの分析も利用し, 現在, clinical questions形式の診療ガイドラインの作成が進行中である。また日本救急医学会の新分類に新たに改訂を加えた重症度分類(名称: 日本救急医学会熱中症分類2015)を作成中で, その最終案を図19に示す。

## (3) 新たな委員選出と長期的な委員会の在り方の検討

2014年11月, 自薦, 他薦を含め委員の新たな選出方法が示された。熱中症に関する学会発表や記述論文なども参考に新しい委員会メンバーを選出し, 今後ますます重要性を増す熱中症に関する病態の解明, 有効な治療法の開発, 総合的な予防対策と幅広い啓発活動を新委員会が中心となって強力に推進していくことを希望するものである。

## VI. 最後に

今後, 新たにメンバーを加え, 熱中症診療におけるガイドライン作り, 国際的に通用する重症度分類, 早期警戒警報を出すための熱中症例の発生状況の即時的な把握と公表, 予後予測のための新たな分子マーカー, 効果的

な応急処置, 治療法, 予防法の発見など, まだまだ解決すべき問題が残っている。

## 文 献

- 1) 三宅康史, 有賀徹, 井上健一郎, 他: 熱中症の実態調査-Heatstroke-2006最終報告. 日救急医学会誌. 2008; 19: 309-21.
- 2) 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 2008最終報告. 日救急医学会誌. 2010; 21: 230-44.
- 3) 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 STUDY2010最終報告. 日救急医学会誌. 2012; 23: 211-30.
- 4) 中村俊介, 三宅康史, 奥寺敬, 他: 熱中症による中枢神経系後遺症に関する検討. 日救急医学会誌. 2014; 25: 408.
- 5) 神田潤, 三宅康史, 有賀徹: 高齢者における熱中症重症度スコアの有用性について. 日救急医学会誌. 2014; 25: 372.
- 6) 独立行政法人日本スポーツ振興センター: 学校安全web: 学校事故事例検索データベース <http://www.jpnsport.go.jp/anzen/Default.aspx?TabId=822>
- 7) 厚生労働省: 職場での熱中症による死亡災害及び労働災害の発生状況 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/roudoukijun/anzenseisei51/>
- 8) 環境省: 熱中症環境保健マニュアル. 2014
- 9) 日本救急医学会熱中症に関する委員会: 熱中症に関する全国調査について(お願い) <http://www.jaam.jp/html/nettyu/nettyusyuu.htm#ne>
- 10) 三宅康史, 横田裕行, 鶴田良介, 他: 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年度総合・分担研究報告書. 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. 2014年3月.

◇Heatstroke STUDY2012全国調査参加施設一覧◇

ご多忙の中、Heatstroke STUDY 2012に参加いただき、多くの症例登録にご協力いただいた救急医療機関の皆様には謝意を表し、ここに掲載いたします。

【調査協力医療機関一覧】(全103施設)

北見赤十字病院／医療法人 溪仁会 手稲溪仁会病院／八戸市立市民病院／岩手医科大学附属病院／石巻赤十字病院／東北大学病院／秋田大学医学部附属病院／秋田赤十字病院／山形県立中央病院／山形大学医学部附属病院／独立行政法人 国立病院機構 水戸医療センター／水戸済生会総合病院／獨協医科大学病院／獨協医科大学日光医療センター／伊勢崎市民病院／前橋赤十字病院／埼玉医科大学病院／獨協医科大学越谷病院／防衛医科大学校病院／千葉大学医学部附属病院／順天堂大学医学部附属浦安病院／松戸市立病院／独立行政法人 国立病院機構 災害医療センター／駿河台日本大学病院／東海大学医学部 付属八王子病院／東京医科大学 八王子医療センター／東邦大学医療センター 大橋病院／東京都立広尾病院／日本医科大学 多摩永山病院／日本赤十字社医療センター／杏林大学医学部附属病院／慶應義塾大学病院／聖路加国際病院／帝京大学医学部附属病院／東京慈恵会医科大学附属病院／東邦大学医療センター 大森病院／日本医科大学 付属病院／日本大学医学部 附属板橋病院／昭和大学病院／聖マリアンナ医科大学病院／藤沢市民病院／独立行政法人 国立病院機構 横浜医療センター／横浜市立大学 附属市民総合医療センター／東海大学医学部 付属病院／山梨県立中央病院／山梨大学医学部附属病院／長野赤十字病院／JA 長野厚生連 佐久総合病院／社会医療法人 財団 慈泉会 相澤病院／金沢大学附属病院／石川県立中央病院／岐阜県総合医療センター／岐阜大学医学部附属病院／高山赤十字病院／岐阜県立多治見病院／JA 岐阜厚生連 中濃厚生病院／静岡済生会総合病院／沼津市立病院／聖隷三方原病院／聖隷浜松病院／浜松医科大学附属病院／一宮市立市民病院／社会医療法人 大雄会 総合大雄会病院／トヨタ記念病院／名古屋市立大学病院／愛知医科大学病院／岡崎市民病院／社会保険 中京病院／半田市立半田病院／伊勢赤十字病院／三重県立総合医療センター／社会福祉法人 恩賜財団 済生会 滋賀県病院／長浜赤十字病院／京都第二赤十字病院／大阪大学医学部附属病院／大阪府三島救命救急センター／独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター／大阪府立中河内救命救急センター／神戸大学医学部附属病院／兵庫県 災害医療センター／兵庫県立 加古川医療センター／加古川西市民病院／奈良県立医科大学／日本赤十字社 和歌山医療センター／和歌山県立医科大学附属病院／鳥取大学医学部附属病院／川崎医科大学附属病院／独立行政法人 国立病院機構 呉医療センター／福山市民病院／県立 広島病院／独立行政法人 国立病院機構 関門医療センター／徳山中央病院／山口大学医学部附属病院／徳島赤十字病院／香川県立中央病院／北九州市立八幡病院／社会医療法人 雪の聖母会 聖マリア病院／福岡大学病院／長崎大学病院／熊本赤十字病院／国立病院機構 熊本医療センター／社会福祉法人 恩賜財団 済生会 熊本病院／地方 独立行政法人 那覇市立病院

## 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 factor, 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 臨床現場における熱中症 救急搬送例の特徴	保健の科学	56 (7)	450-456	2014
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：**熱中症の重症度診断に有用で、客観的診断基準および治療指針決定の指標となるバイオマーカーを同定することを目的とした。**研究方法：**過去の研究より有用と思われるバイオマーカーを選択し、観察研究にて重症度および予後との関連を評価する。**結果：**評価すべきバイオマーカーとして、エンドトキシンおよびトロンボモジュリンが選択され、熱中症の実態調査 Heatstroke2014 の中で重症度および予後との関連を評価した。血中トロンボモジュリン値が熱中症のバイオマーカーとして有用である可能性は示唆されたが、強く推奨するだけの結果とはならなかった。**まとめ：**熱中症重症度の指標として血中トロンボモジュリン値が有用であることが示唆されたが、サイトカインや HMGB-1 など最近注目されつつある新たなマーカーをと共に、さらなる症例の積み重ねが必要である。

### 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った。本報告書は、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3年間行ってきた研究のまとめである。

### B. 研究方法

H24年の研究開始時点で、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かった。H24年度に日本救急医学会 熱中症に関する委員会主導で行われた熱中症の実態調査 (Heatstroke STUDY2012) では、そのような観点からプロカルシトニンの採血がオプションで追加されていた。これに加え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作業を H24・25年度に行った。その際には、2年後に行われる Heatstroke STUDY2014 と並行して研究を行うことを意図して、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点を選択基準とした。これらの作業により選択されたバイオマーカーを、H26年度に行われた Heatstroke STUDY2014 の際に採血項目として追加し、重症度（救急領域で汎用されている重症度スコア：SOFA スコア<sup>1</sup>、急性期 DIC スコア<sup>2</sup>、APACHE II スコア<sup>3</sup>）および予後（退院時死亡あるいは合併症退院を予後不良とした）との関連について統計学な検討を行った。

### （倫理面への配慮）

Heatstroke STUDY2014 においては、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。

### C. 研究結果

表1に示すように、過去に報告された主な分子バイオマーカーに関して、検体種別や結果から、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は表2、3に示すように詳細な検討を加えた。検査としての一般性などを加味してトロンボモジュリンとエンドトキシンをHeatstrokeSTUDY2014で検討すべきバイオマーカーとして選択した。先に追加されたプロカルシトニンを含めた3つのバイオマーカーと重症度および予後との関連を図1、2に示す。重症度に関しては、一部のバイオマーカーと重症度には弱い相関を認めた。また予後に関しては、不良例で血中トロンボモジュリン値が若干高い傾向にあった。一方で、バイオマーカーの重症度の評価に使用した各重症度スコアは、いずれも熱中症の予後不良例で有意に高値であった(図3)。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。(図4)。

### D. 考察

研究開始時、熱中症の重症度・予後の指標となるバイオマーカーが存在しない状況において、3年間にわたる研究で、文献的にバイオマーカーを探索・選択し、それをもとに観察研究を行い、バイオマーカーとしての評価を行った。結果として血中トロンボモジュリン値に予後予測の可能性が示されたのみで、熱中症のバイオマーカーとして強く推奨できるマーカーの同定には至らなかった。そして、熱中症の予後と強い相関を示したのは、バイオマーカーではなく、重症度の指標としてのバイオマーカーの評価のために用いた、入院時の重症度スコアであり、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<sup>7,9,10,11,12</sup>、本研究でも改めてその事実が統計学的に確認された。このことは、熱中症が全身疾患であることを強く再認識させる結果であった。そして、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など、熱中症の一部の病態を反映するような、病態・臓器特異的なマーカーであるエンドトキシンおよびプロカルシトニンが、必ずしも全ての熱中症患者で上昇しないことも理にかなっている。

このような状況において、血管内皮の障害、すなわち血管という全身臓器の障害のマーカーであるトロンボモジュリンに可能性が残されたことは、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していく上での礎となるとともに、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ような臓器・病態特異的なマーカーの可能性も示したものと言える。

### 参考文献

1. 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.
2. 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.
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. 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;219:259-64.
5. 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.

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. Hausfater P, Hurtado M, Pease S, et al : Is procalcitonin a marker of critical illness in heatstroke?. Intensive Care Med. 2008;34:1377-83.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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3年間の本研究において、予後ともっとも強い相関を示したのは入院時の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. 健康危険情報

#### 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  
なし

#### I. 研究成果の刊行に関する一覧表

なし

表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. <sup>4</sup>
e-selectin	血清	臓器障害出現と相関あり	Suga et al. <sup>5</sup>
vWF	血清	熱中症で有意に高値	Shieh et al. <sup>6</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>6</sup> Shiraishi et al. <sup>7</sup>
PCT	血清	重症度と相関あり	Hausfater et al. <sup>8</sup>
ACE	血清	熱中症で有意に低値	Shieh et al. <sup>6</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入院3日後の重症度スコア・予後との関係

入院時凝固系 分子マーカー	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	0.0001	0.0013	0.0205	n.s.
FDP	0.0185	n.s.	0.0433	n.s.
TAT	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
PIC	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
tPAI-1	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
AT-III	n.s.	n.s.	n.s.	0.0151
TM	0.0216	n.s.	n.s.	n.s.

※p value のみ提示

(Shiraishi et al.<sup>7</sup> より抜粋)

※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

表3 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 <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: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).

(Shieh et al.<sup>6</sup> より抜粋)

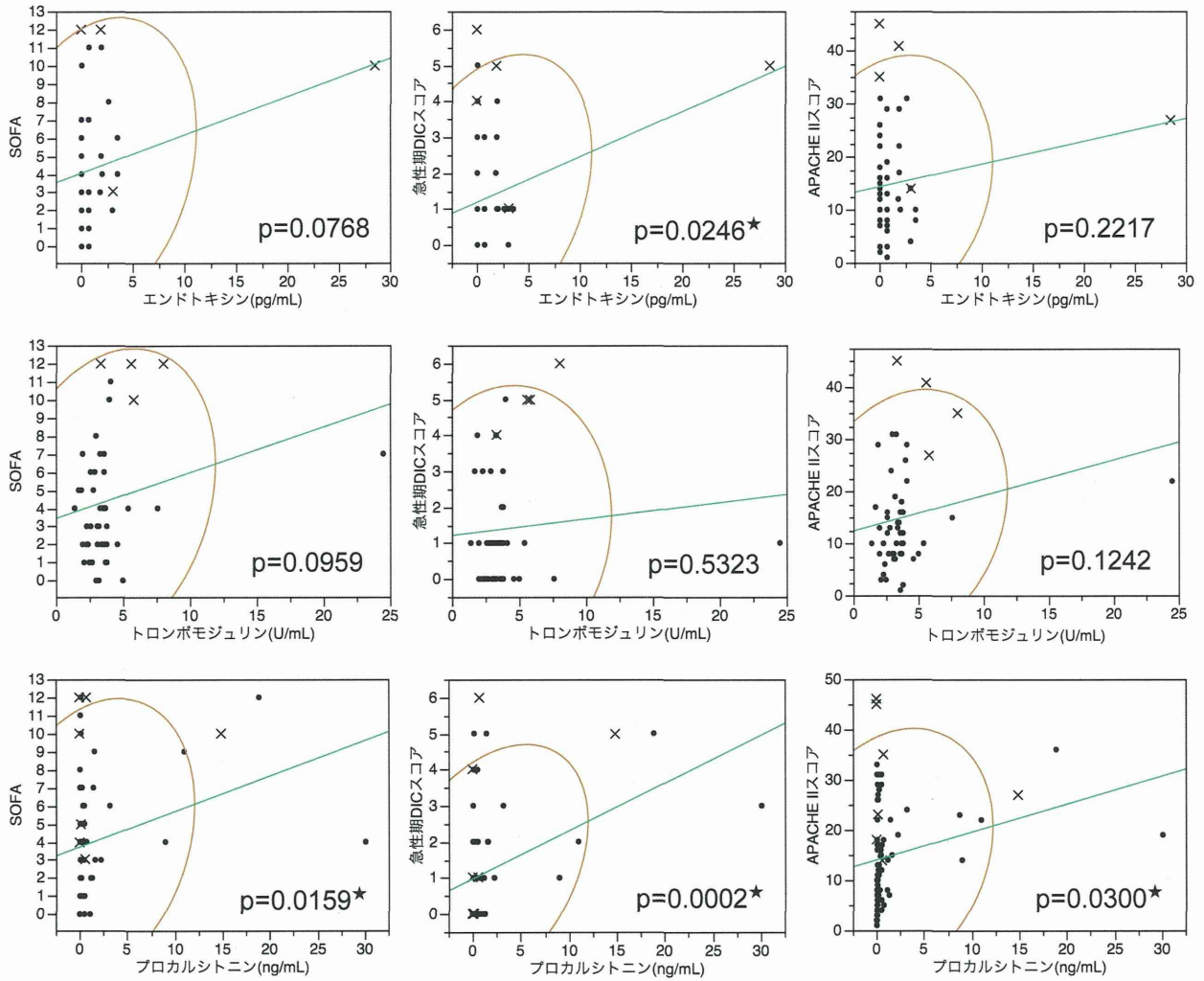


図1 各バイオマーカーと入院時の各重症度スコアとの関連

統計学的には相関を認めるペアもあるが、強い相関ではなく、今回検討したバイオマーカーを重症度の指標として扱うことを推奨するデータは得られなかった。●は予後良好例、×は予後不良例

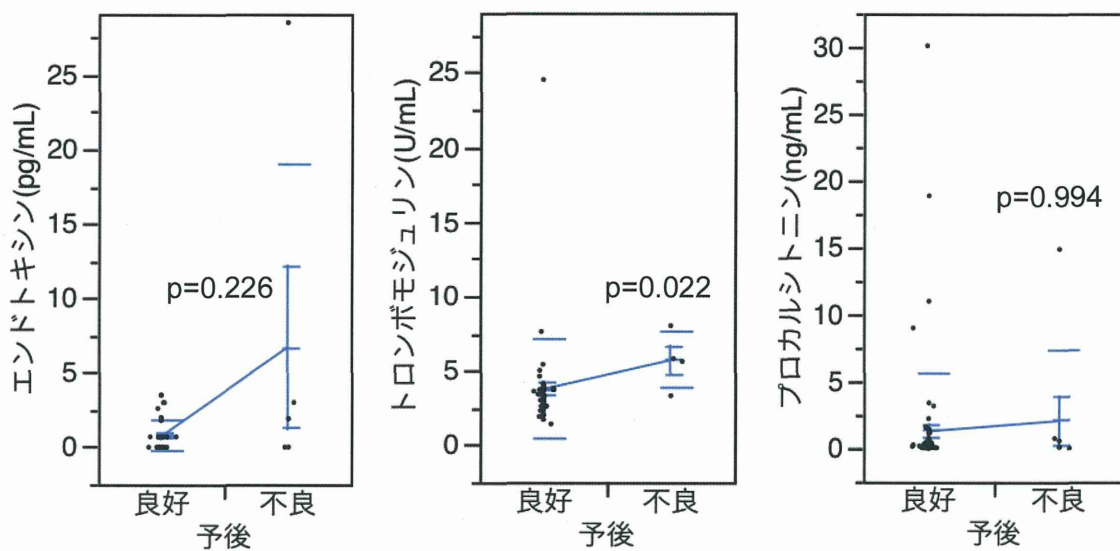


図2 各バイオマーカーと予後の関連  
 血中トロンボモジュリン値のみ予後良好群と不良群間で有意差を認めたと、強いものではなかった。

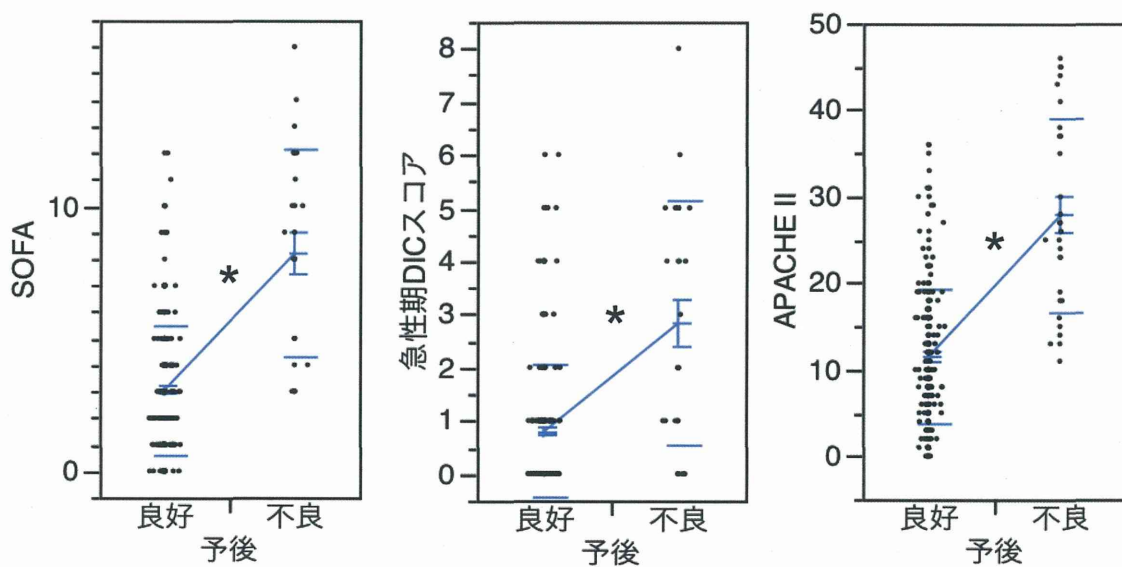


図3 入院時の各重症度スコアと予後の関連 (\*:p<0.001)  
 予後不良例において、全ての入院時の重症度スコアが有意に高値であった。

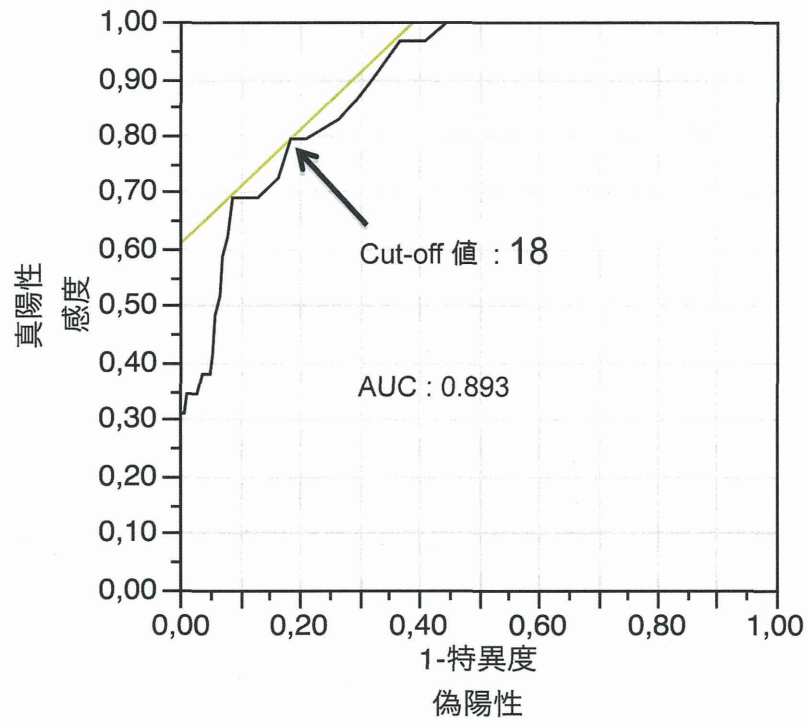


図4 入院時のAPACHE IIスコアで熱中症の予後不良を予測するためのROC曲線

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。

## 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：**熱中症の従来の診断と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（新分類）との比較検討と問題点の抽出を行い、熱中症関連死の患者背景因子を明らかにするとともに、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：**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った (Heatstroke STUDY 2010 & 2012)。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、熱中症関連死の患者背景因子の分析を行なった。このサーベイランスで用いた新分類について、日本救急医学会熱中症に関する委員会で再検討を行うとともに、英語版を作成した。

**結果：**新分類は国際的な従来の熱中症分類と有意な相関があった (Spearman の順位相関係数 0.588)。熱中症関連死の背景因子として、屋外、労作性、年齢が有意な因子であった (ロジスティック回帰分析)。

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：**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は検証が必要である。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。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

熱中症の従来の診断と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（新分類）との比較検討と問題点の抽出を行い、熱中症関連死の患者背景因子を明らかにすることである。また、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

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 STUDY 2010)<sup>1)</sup>。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。

同様に 2012 年の夏にも全国サーベイランスを行った (Heatstroke STUDY 2012)。2010 年および 2012 年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。

この全国サーベイランスは2年毎に行われており、2012年および2014年の全国サーベイランス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なった。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)

抽出した項目には個々の患者情報は含まれていない。また、熱中症分類の改定は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

新分類（Ⅰ～Ⅲ度）および国際的な分類（熱射病、熱疲労、熱失神や熱痙攣などのその他の熱中症）を図1-aに示す。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（図1-b）。

熱中症関連死の患者背景因子については、年齢、性別、屋外、労作、データ収集年を説明変数として予後（院内死亡）に対するロジスティック回帰分析を施行した結果、3921例において屋外、労作性、年齢（それぞれ $P=0.001$ 、 $0.003$ 、 $0.004$ ）が有意な因子であった（表1）。全症例における死亡率の比較では、屋外 vs 屋内：2.7% vs 8.6%、労作 vs 非労作：1.6% vs 8.6%、65歳未満 vs 65歳以上：2.7% vs 8.6%であった（図2）。

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3に記す。図の表中に左列に、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（ⅢC、ⅢH、ⅢHK、ⅢCHKD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4に記した。

### D. 考察

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が検証されておらず、海外では認知されていない。全国サーベイランスの大規模データを用いた解析から、新分類の妥当性を示すことはできた。しかし一方で、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。Ⅲ度には臓器不全の程度や数により、軽症から多臓器不全を合併した重症の熱射病を含みうる。また、熱疲労にはⅠ～Ⅲ度の幅広い熱中症を含んでいることが明らかとなった。

熱中症関連死の患者背景因子については、年齢（65歳）、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。高齢者（65歳以上）の日常生活の中で発生する屋内の非労作性熱中症は死亡の割合が高いことが明らかとなった。今後、高齢者の熱中症予防に自宅環境の整備や高気温時の過ごし方の教育などが重要と考えられる。

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<sup>1)2)</sup>。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に改定した。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<sup>3)4)</sup>、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. 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－. 日救急医会誌. 2012；23：211-30.
2. 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.
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

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。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。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

熱中症患者の背景因子を考慮せずに重症度分類を行うことは、発生予防の観点からも適切とはいえない。

特記事項なし

#### G. 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

第41回日本集中治療医学会学術集会（京都、平成26年2月28日）  
<https://confit.atlas.jp/guide/event/jsicm41/subject/DP-105-5/advanced>

#### 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

a.

新分類		国際的な分類	
	症 状	深部体温	症 状
I 度	眩暈, 大量の発汗, 欠伸, 筋肉痛, こむら返り	熱射病 40℃を超える	せん妄, 痙攣, 昏睡 (気管挿管されている場合, 推定も含む)
II 度	頭痛, 嘔吐, 倦怠感, 集中力や判断力の低下	熱疲労 40℃未満	極度の口渇感, 筋力低下, 不快感, 不安, 眩暈, 頭痛
III 度	下記3症状のうちいずれか ①中枢神経症状: 意識障害, 小脳症状, 痙攣発作 ②肝・腎機能障害: ALT/AST, BUN/Crの上昇 ③血液凝固障害: 急性期DIC診断基準にてDICと診断	その他 40℃未満	上記以外の症状

図1-a 新分類および国際的な熱中症分類

b.

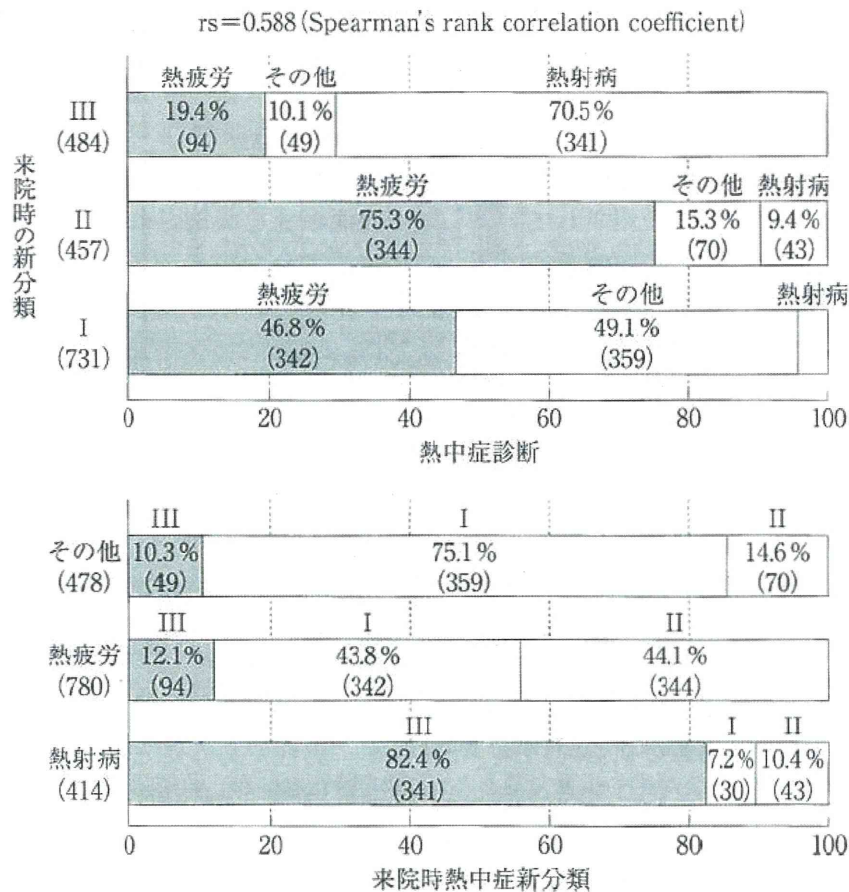


図1-b 来院時の熱中症新分類と国際的な分類の対応 (上) および国際的な分類と来院時の熱中症新分類の対応 (下)  
I 度には熱射病は少ないが、熱疲労とその他が多く含まれる。熱疲労にはIII度は少ないがI度とII度が多く含まれる

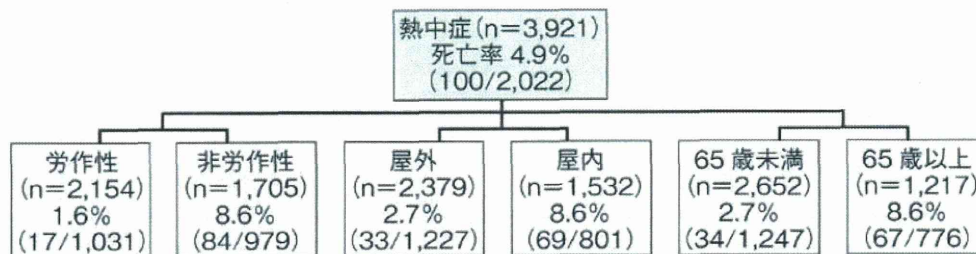


図2 背景因子による死亡率比較  
—日本救急医学会 Heatstroke STUDY 2010 および 2012 データより—

## 日本救急医学会熱中症分類2015

	症状	重症度	治療	臨床症状からの分類	
<b>I 度</b> (応急処置と見守り)	めまい、立ちくらみ、生あくび 大量の発汗 筋肉痛、筋肉の硬直(こむら返り) 意識障害を認めない(JCS=0)		通常は現場で対応可能 →冷所での安静、 体表冷却、経口的 に水分とNaの補給	熱けいれん 熱失神	I 度の症状が徐々に改善 している場合のみ、現場の 応急処置と見守りでOK
<b>II 度</b> (医療機関へ)	頭痛、嘔吐、 倦怠感、虚脱感、 集中力や判断力の低下 (JCS ≤ 1)		医療機関での診察 が必要→体温管理 、安静、十分な水 分とNaの補給(経 口摂取が困難なと きには点滴にて)	熱疲労	II 度の症状が出現したり、 I 度に改善が見られない 場合、すぐ病院へ搬送する (周囲の人が判断)
<b>III 度</b> (入院加療)	下記の3つのうちいずれかを含む (C)中枢神経症状 (意識障害 JCS ≥ 2、小脳症状、痙攣発作) (H/K)肝・腎機能障害 (入院経過 観察、入院加療が必要な程度 の肝または腎障害) (D)血液凝固異常 (急性期DIC診 断基準(日本救急医学会)にてDIC と診断)⇒III度の中でも重症型		入院加療(場合により 集中治療)が必要 →体温管理 (体表冷却に加え 体内冷却、血管内 冷却などを追加) 呼吸、循環管理 DIC治療	熱射病	III度か否かは救急隊員や、 病院到着後の診察・検査に より診断される

### 付記 (日本救急医学会熱中症分類2015)

- 暑熱環境に居る、あるいは居た後の体調不良はすべて熱中症の可能性がある。
- 各重症度における症状は、よく見られる症状であって、その重症度では必ずそれが起こる、あるいは起こらなければ別の重症度に分類されるというものではない。
- 熱中症の病態(重症度)は対処のタイミングや内容、患者側の条件により刻々変化する。特に意識障害の程度、体温(特に体表温)、発汗の程度などは、短時間で変化の程度が大きいため注意が必要である。
- そのため、予防が最も重要であることは論を待たないが、早期認識、早期治療で重症化を防げれば、死に至ることを回避できる。
- I度は現場にて対処可能な病態、II度は速やかに医療機関への受診が必要な病態、III度は採血、医療者による判断により入院(場合により集中治療)が必要な病態である。
- 欧米で使用される臨床症状からの分類を右端に併記する。
- III度は記載法としてIII C, III H, III HK, III CHKDなど障害臓器の頭文字を右下に追記
- 治療にあたっては、労作性か非労作性(古典的)かの鑑別をまず行うことで、その後の治療方針の決定、合併症管理、予後予想の助けとなる。
- DICは他の臓器障害に合併することがほとんどで、発症時には最重症と考えて集中治療室などで治療にあたる。
- これは、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り、今後さらなる変更の可能性はある。

図3 日本救急医学会「熱中症に関する委員会」の推奨する分類