

新しい医療機器を用いた重症熱中症の治療と外国人観光客・障害者への適応による効果

研究分担者 横堀 将司 日本医科大学大学院医学研究科 救急医学分野 講師

研究要旨

重症熱中症は高体温による脱水、電解質異常のみならず、播種性血管内凝固症（以下 DIC）や感染症、多臓器不全および高次機能障害や小脳失調などの中枢神経後遺症をもきたしうる。これらの併発症や後遺症は患者転帰を大きく左右する要因であるが、特に認知症を持つ高齢者や並存症を持つ障害者に与える影響は大きく、迅速かつ低侵襲的な冷却デバイスの普及が求められている。近年では集中治療分野における新しい治療デバイスが普及しつつあるが、これらの冷却阻害因子などの検討はなされていない。本研究では新規治療デバイスの冷却阻害因子について検討した。血管内冷却法（サーモガード）を治療に用いた熱中症患者において冷却スピードに影響を及ぼす因子を検討すべく、重症Ⅲ度熱中症患者 8 例、計 7,814 分における体温データを抽出した。コントロール不良群は男性で、より若年、高身長・高体重であった。血管内冷却法に関連した合併症（深部動脈血栓症や肺梗塞など）は見られなかった。サーモガードは合併症や並存症の多い高齢者においても安全に使用しうるデバイスであることが明らかになった。一方若年者、高体重と男性は冷却遅延となりやすい傾向があり、外国人など脂肪量や筋肉量が多い患者に対しては冷却効率に大きく影響すると考えられた。血管内冷却デバイスは体表冷却に比してシバリングが起きにくいとも言われているが、適切な鎮静・筋弛緩を導入し、シバリングやうつ熱を予防することが肝要と考え、体格を加味した冷却プロトコールを策定すべきと考えられた。

A. 研究目的

重症熱中症は高体温による脱水、電解質異常のみならず、播種性血管内凝固症（以下 DIC）や感染症、多臓器不全を併発しうる。また、高次機能障害や小脳失調などの中枢神経後遺症をもきたしうる。これらの併発症や後遺症は患者転帰を大きく左右する要因である。また、これら後遺症を発症した群とそうでなかった群を比較すると、後遺症発症群の 38℃までの冷却時間は有意に長い

ことから（Heatstroke STUDY 2006/2008、2010、2012 のデータによる）[1]、重症熱中症患者に対して、迅速な冷却、確実な体温管理と臓器障害の治療予防を中心とした集中治療が必須である所以である。

また、高齢者や障害者などは寒暑に対する自己防備が難しいことに加え、認知症や臓器障害などの並存疾患を持つことから、より重症になる恐れがあり、迅速かつ低侵襲的な冷却デバイスの普及が求められている。

一方、近年では、集中治療分野における新しい治療デバイスの発達は目覚ましく、これらが熱中症治療の Breakthrough となるか期待されており、これらの基礎的特性についても習熟しておく必要があるといえる。

近年普及しつつあるデバイスに血管内冷却デバイス（サーモガード：旭化成ゾールメディカル（株））がある。これは、下大静脈・上大静脈内に冷却バルーンのついたカテーテルを挿入し、そのバルーン内に冷生食を還流させることで、熱伝導により血液自体を冷却するものである（図1）。我が国では、熱中症患者の治療にこのサーモガードが保険適応になっているが、熱中症に対してサーモガードを用いた報告は依然少なく（表1）、その適切な使用法や治療プロトコル、効率的な冷却効果を得るための方策については明確になっていない。本研究は上記を明確にすべく現在までの症例の蓄積をもとに、血管内冷却法を用いた効果的治療法について検討するものである。

B. 研究方法

血管内冷却法を用いた熱中症患者において冷却スピードに影響を及ぼす因子を検討すべく、重症Ⅲ度熱中症患者8例、計7,814分における体温データを抽出した。迅速冷却群（Rapid Cooling: RC群：冷却速度1°C/h以上のもの）と冷却遅延群（Delayed Cooling：DC群：冷却速度が1°C/h未満）と導入速度や生理的パラメータを比較した。Mann-Whitney検定、 χ^2 二乗検定を用い、 $P<0.05$ を有意とした。本研究は日本医科大学付属病院倫理委員会の承諾を得て行われた（承認番号27-03-566）。また患者もしくは患者家族には適切にインフォームドコンセントを取得し、文書化のうえ保存した。

C. 研究結果

対象患者8例の詳細を表2に示す。自験例では1例のみ若年者労作性熱中症（ジョギング中の発

症）であった。一方、7例は高齢者（平均値79.4歳、中央値80.0歳）の非労作性熱中症であった（男性5例、女性3例、平均年齢72.2歳、初診時深部体温平均40.7°C、中央値40.6°C。GCS平均8、中央値10。APACHE IIスコア平均25.5、中央値26.5）。退院時転帰（グラスゴーアウトカムスケール）は4名がGR、1名はMD、1名がSD、2名Dであった。8例全例が2時間以内に37°Cに到達していた。またサーモガード管理のもと、深部体温の再上昇は見られなかった（図2）。RC群（4例）とDC群（4例）の比較では、来院時深部体温やCRP・PCTなどの炎症マーカーに有意差は見られなかった。一方DC群は有意に全例男性で（ $P=0.028$ ）、より若年者（DC平均62.3歳 vs. RC 82.3歳, $P=0.148$ ）、高身長（RC 1.54m vs. DC 1.67m, $P=0.033$ ）・高体重（RC 53.0kg vs. DC 69.3kg, $P=0.074$ ）であった（表3）。サーモガードに関連した合併症（深部動脈血栓症や肺梗塞など）は見られなかった。

D. 考察

前述の如く、迅速な冷却と確実な体温管理は患者転帰に影響する[1]。しかし至適な冷却法は何かいまだに結論は出ていない。例えば、熱中症の初期治療では一般的に冷却輸液を使用することが多いが、輸液自体の有効性は明らかになっていない[5]。また、簡便かつ安全な冷却法として広く行われている蒸散法（体表を濡らしたガーゼなどで覆い、送風にて気化熱を奪う）や患者を身体ごと冷水に浸透させる方法（冷水浸漬：れいすいしんし）があるが、これらの有効性を検証した大規模研究は依然存在しない[6]。欧米からは冷水浸漬に関するケースシリーズが多く報告されている（表4）。対象患者の多くは若年患者であるが、若年者で特徴的なのは安全性であり、これらのケースシリーズのうち若年者では死亡症例の報告はなかった[7-11]。一方で、中高齢者に同様に冷水浸漬を行った症例報告では、若年に比して死亡率は高

く報告されている (14%-32%) [12, 13]。特に高齢者には身体的負担が大きい治療であるため注意を要する。また、浸漬中の心電図などのモニタリングが難しいこと、蘇生行為など付加的医療行為が困難であることにも注意を払う必要がある [14]。

一方、我が国では、熱中症患者の治療に血管内冷却法 (サーモガード) が保険適応になっているが、前述の如く熱中症に対してサーモガードを用いた報告は依然少なく、その適切な使用法や治療プロトコールについては明確になっていない (表 1)。Mégarbane は 2003 年のフランスでの歴史的熱波の際発症した熱中症患者に対して、サーモガードシステム (当時 Alcius 社・米国が販売を行っていた) を使用した一例を報告している。渉猟した限りこれが世界で初めての報告である [2]。

その後、2005 年に Broessner らが多臓器不全を伴う重症例に同様の報告をしている [3]。

この症例は 38 歳男性猛暑下のハイキングでの労作性熱中症患者であり、来院時深部体温は 40.8°C であったが、入院後 20 時間は体表冷却と薬剤 (NSAID) による体温管理を試みている。しかし、治療後 20 時間経過にも関わらず、依然体温は 40.0°C であったため、サーモガード導入を判断した症例であった。導入後 7 時間で 37.0°C に至り、12 日後神経学的後遺症なく退院している [3]。

我が国では香川大学の Hamaya らが、多臓器不全を伴う重症熱中症患者に対しクールラインを用い治療した一例を報告している。来院時 40.7°C であった深部体温に対して、来院後 32 分でクールラインを挿入し、冷却開始後 15 分で 38.8°C に低下し得たとしている。冷却カテーテルは 2 日目に抜去され、カテーテル留置による合併症は見られなかったという。本患者は神経学的後遺症なく治療後 5 日目に退院している [4]。

以上の報告にもあるように、サーモガードはその強力な冷却効果から、体温管理困難例や発症から長時間経過しているものに対しても、迅速な体温管理が期待できる印象がある。我々の研究でも

すべての症例が 2 時間以内に 37°C までの冷却を可能としている。

さらに、サーモガードは高齢者においても安全に使用しうるデバイスであることが明らかになった。従来汎用されていた浸水冷却法は高齢者に対して身体的負担が大きいことは前述したが、多くの高齢者を含む我々の研究コホートであっても、全例安全に治療を完遂することができた。

一方、我々の研究のなかでは、体温管理不良例は有意に全例男性、若年者、高身長、高体重であった。筋肉量や脂肪量の多い若年者やアスリート、外国人などはシバリングに伴う熱産生が大きいことや皮下脂肪によるうつ熱が著明である可能性があり、効率的かつパワフルな血管内冷却法においても、より綿密な管理を要する必要がある。血管内冷却デバイスは体表冷却に比してシバリングが起きにくいとも言われているが、具体的には、重症熱中症であれば、急性期の確実な気管挿管の上、適切かつ十分量の鎮静薬・筋弛緩薬を要する必要がある、RASS (Richmond Agitation Scale Score) などによる、適切な鎮静薬の titration を要すると思われる。今後は、体格の大きな外国人や合併症を伴いやすい障害者にも適切かつ過不足ない集中治療を提供すべく、更なるデータの集積を予定している。

E. 結 論

地球温暖化、高齢者・独居人口の増加、スポーツ競技の普及など、熱中症を取り巻く社会環境は年々変化している。新しい冷却デバイスによる冷却法の開発と普及も進んでおり、熱中症における病態の変遷に対応しうる環境が整いつつある。一方、DIC 治療を含む薬物治療・補助療法のエビデンスに関しては依然皆無に等しく、今後もこの分野の経験、知識の集積が待たれるところである。安全かつ迅速効果的な熱中症治療の更なる発展に向けて、我々も更なる努力を要する。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) 日本救急医学会熱中症に関する委員会編. 熱中症診療ガイドライン. 2015.
- 2) Megarbane B, Resiere D, Delahaye A, Baud FJ. Endovascular hypothermia for heat stroke: a case report. *Intensive Care Med.* 2004;30:170.
- 3) Broessner G, Beer R, Franz G, Lackner P, Engelhardt K, Brenneis C, et al. Case report: severe heat stroke with multiple organ dysfunction - a novel intravascular treatment approach. *Crit Care.* 2005;9:R498-501.
- 4) Hamaya H, Hifumi T, Kawakita K, Okazaki T, Kiridume K, Shinohara N, et al. Successful management of heat stroke associated with multiple-organ dysfunction by active intravascular cooling. *Am J Emerg Med.* 2015;33:124 e5-7.
- 5) Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *N Engl J Med.* 2002;346:1978-88.
- 6) Gaudio FG, Grissom CK. Cooling Methods in Heat Stroke. *J Emerg Med.* 2016;50:607-16.
- 7) Beller GA, Boyd AE, 3rd. Heat stroke: a report of 13 consecutive cases without mortality despite severe hyperpyrexia and neurologic dysfunction. *Mil Med.* 1975;140:464-7.
- 8) Costrini AM, Pitt HA, Gustafson AB, Uddin DE. Cardiovascular and metabolic manifestations of heat stroke and severe heat exhaustion. *Am J Med.* 1979;66:296-302.
- 9) O'Donnell TF, Jr. Acute heat stroke. Epidemiologic, biochemical, renal, and coagulation studies. *JAMA.* 1975;234:824-8.
- 10) Costrini A. Emergency treatment of exertional heatstroke and comparison of whole body cooling techniques. *Med Sci Sports Exerc.* 1990;22:15-8.
- 11) Demartini JK, Casa DJ, Stearns R, Belval L, Crago A, Davis R, et al. Effectiveness of cold water immersion in the treatment of exertional heat stroke at the Falmouth Road Race. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47:240-5.
- 12) Ferris EB, Blankenhorn MA, Robinson HW, Cullen GE. Heat Stroke: Clinical and Chemical Observations on 44 Cases. *J Clin Invest.* 1938;17:249-62.
- 13) Hart GR, Anderson RJ, Crumpler CP, Shulkin A, Reed G, Knochel JP. Epidemic classical heat stroke: clinical characteristics and course of 28 patients. *Medicine (Baltimore).* 1982;61:189-97.
- 14) 日本救急医学会編集：樫山鉄矢著. 熱中症-日本を襲う熱波の恐怖-. 2011:47-61.

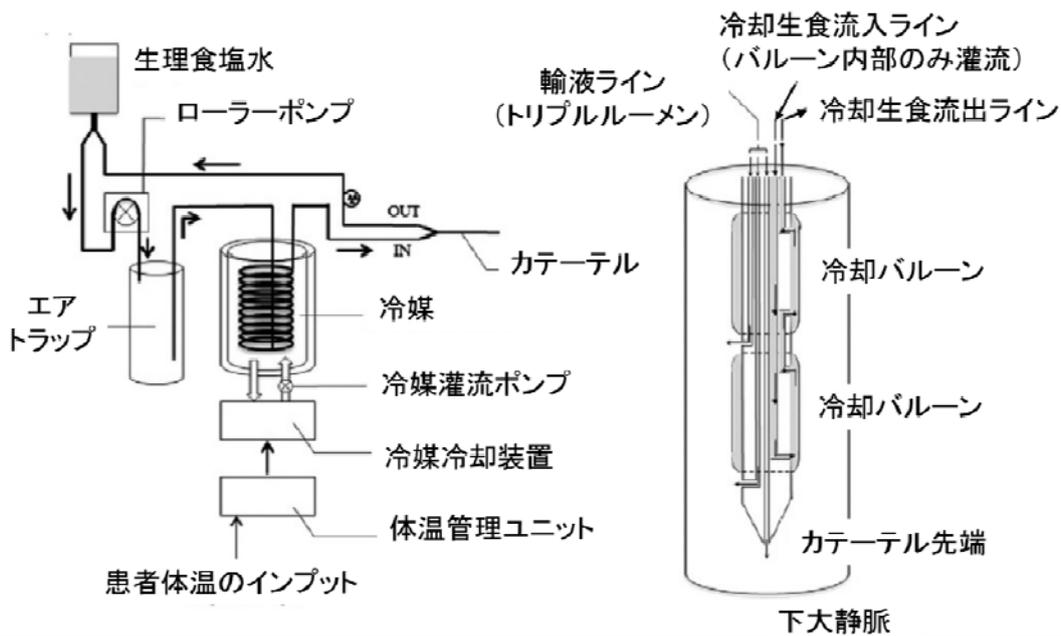


図1：サーモガードシステムの原理 (Hamaya ら¹⁾より一部改)

1)

Hamaya H, Hifumi T, Kawakita K, Okazaki T, Kiridume K, Shinohara N, Abe Y, Takano K, Hagiike M, Kuroda Y: Successful management of heat stroke associated with multiple-organ dysfunction by active intravascular cooling. Am J Emerg Med 33:124 e125-127, 2015

著者 (発表年)	患者数	年齢・労作性・非労作性	使用器具	冷却法	患者転帰
Mégarbane 2004 ¹⁾	1	52歳男性 労作性	ICY (アイシー) 3つの冷却バルーンを持つ	43°C→37°C (3.5時間)	生存 30日後退院 神経学的後遺症残存 (小脳失調)
Broessner 2005 ²⁾	1	38歳男性 労作性	Cool line (クールライン) 2つの冷却バルーンを持つ	40.8°C→入院後最初の20時間は薬剤による冷却と体表冷却を試みている (アセチルサリチル酸 1000mgとパラセタモール 2000mg)。効果ないためサーモガードを導入。 40.0°Cから7時間で37.0°Cに	生存 12日後退院 神経学的後遺症なし
Hamaya 2015 ³⁾	1	39歳男性 労作性	Cool line (クールライン) 2つの冷却バルーンを持つ	40.7°C→38.8°C (15分)	生存 5日後退院 神経学的後遺症なし

表1：新しい冷却デバイス (サーモガード) による冷却法の症例報告・ケースシリーズ

- 1) Megarbane B, Resiere D, Delahaye A, Baud FJ: Endovascular hypothermia for heat stroke: A case report. Intensive Care Med 30:170, 2004
- 2) Broessner G, Beer R, Franz G, Lackner P, Engelhardt K, Brenneis C, Pfausler B, Schmutzhard E: Case report: Severe heat stroke with multiple organ dysfunction - a novel intravascular treatment approach. Crit Care 9:R498-501, 2005
- 3) Hamaya H, Hifumi T, Kawakita K, Okazaki T, Kiridume K, Shinohara N, Abe Y, Takano K, Hagiike M, Kuroda Y: Successful management of heat stroke associated with multiple-organ dysfunction by active intravascular cooling. Am J Emerg Med 33:124 e125-127, 2015

症例番号	年齢	性別	労作性・非労作性	既往歴	平均血圧 (mmHg)	心拍数 (回/分)	呼吸回数 (回/分)	来院時深部体温 (°C)	来院時GCS	APACHE IIスコア	退院時神経学的転帰 (GOS)	一ヶ月後神経学的転帰 (GOS)
1	22	男性	労作性		58	180	30	42.5	10	24	GR	GR
2	70	男性	非労作性	糖尿病	103	117	39	39.6	6	31	GR	GR
3	81	女性	非労作性		125	133	20	41.4	3	31	GR	GR
4	82	女性	非労作性	高血圧	106	107	31	40.4	10	15	GR	GR
5	83	男性	非労作性		152	150	35	40.8	10	24	D	D
6	74	男性	非労作性	高血圧・腎不全	94	111	35	39.3	11	27	SD	MD
7	88	女性	非労作性		83	160	30	41.4	11	23	MD	GR
8	78	男性	非労作性	高血圧・腎不全	99	137	25	40.0	3	37	D	D

表2：患者背景（自験例）

略語：GCS：グラスゴー・コーマスケール、GOS：クラスゴー・アウトカムスケール、GR：Good recovery、MD：Moderate disability、SD：Severe disability、D：Dead

	RC 群 (N = 4)	DC 群 (N = 4)	P-value
年齢	82.3±4.2	62.3±27.3	0.1489
性別 男性 (%)	1 (25%)	4 (100%)	0.0285
身長 (m)	1.54±0.05	1.67±0.07	0.0332
体重 (kg)	53.0±8.8	69.3±12.3	0.0743
BMI	22.4±5.1	24.6±2.4	0.4705
GCS	5.3±2.6	8.5±2.4	0.1166
WBC (/μl)	15,300±7,635	13,875±4,716	0.7616
CRP (mg/dl)	7.3±14.1	6.1±10.8	0.8983
PCT (mg/ml)	25.1±49.9	11.3±21.2	0.6304
初期深部 体温 (°C)	40.8±0.7	40.6±1.5	0.7677

表 3：迅速冷却例 (RC：Rapid Cooling 群) と遅延冷却例 (DC：Delayed Cooling 群) の比較) BMI：Body Mass Index、GCS：Glasgow Coma Scale、WBC：白血球数、PCT：プロカルシトニン

著者 (発表年)	患者数	平均年齢	労作性・非労作性	冷却法	患者転帰
Beller 1975 ¹⁾ Costrini 1979 ²⁾ O'Donnell 1975 ³⁾	41 例 軍人	21 歳	労作性	冷却浸漬 (冷却時間 10-60 分)	死亡例なし 後遺症なし
Costrini 1990 ⁴⁾	252 例 海軍	-	労作性	冷却浸漬	死亡例なし
Dermartini 2015 ⁵⁾	274 例 ランナー	32 歳	労作性	冷却浸漬 (10°C) 平均冷却速度 0.22°C/分	死亡例なし
Ferris 1938 ⁶⁾	44 例	61 歳	非労作性	冷却浸漬 (冷却時間 9-40 分)	死亡率 32%
Hart 1982 ⁷⁾	28 例	71 歳	非労作性	冷却浸漬 (冷却時間 30 分まで)	死亡率 14% 神経学的後遺症 1.4%

表 4：労作性・非労作性熱中症に対する冷水浸漬冷却法のケースシリーズ⁸⁾
(Gaudio et al. Cooling methods in heat stroke. J Emerg Med 50:607-616, 2016 より改変)

- 1) Beller GA, Boyd AE, 3rd: Heat stroke: A report of 13 consecutive cases without mortality despite severe hyperpyrexia and neurologic dysfunction. Mil Med 140:464-467, 1975
- 2) Costrini AM, Pitt HA, Gustafson AB, Uddin DE: Cardiovascular and metabolic manifestations of heat stroke and severe heat exhaustion. Am J Med 66:296-302, 1979
- 3) O'Donnell TF, Jr.: Acute heat stroke. Epidemiologic, biochemical, renal, and coagulation studies. JAMA 234:824-828, 1975
- 4) Costrini A: Emergency treatment of exertional heatstroke and comparison of whole body cooling techniques. Med Sci Sports Exerc 22:15-18, 1990
- 5) Demartini JK, Casa DJ, Stearns R, Belval L, Crago A, Davis R, Jardine J: Effectiveness of cold water immersion in the treatment of exertional heat stroke at the falmouth road race. Med Sci Sports Exerc 47:240-245, 2015
- 6) Ferris EB, Blankenhorn MA, Robinson HW, Cullen GE: Heat stroke: Clinical and chemical observations on 44 cases. J Clin Invest 17:249-262, 1938
- 7) Hart GR, Anderson RJ, Crumpler CP, Shulkin A, Reed G, Knochel JP: Epidemic classical heat stroke: Clinical characteristics and course of 28 patients. Medicine (Baltimore) 61:189-197, 1982
- 8) Gaudio FG, Grissom CK: Cooling methods in heat stroke. J Emerg Med 50:607-616, 2016