

新しい医療機器を用いた重症熱中症の治療の効果
—外国人観光客・障害者への適応、使用経験とその効果の違いなどについて—

研究分担者 横堀 将司 日本医科大学付属病院 高度救命救急センター
日本医科大学大学院医学研究科 救急医学分野

研究要旨

重症熱中症は血液凝固障害や中枢神経後遺症を惹起し、患者転帰の増悪に至ることも稀ではない。近年、血管内冷却カテーテル (IVTM) を用いた冷却法が普及し 2014 年より保険適応となっているが依然まとまった報告はない。また、いわゆる災害弱者と考えられる高齢者や身体障がい者、外国人に対する治療展開の確立も急務である。

本研究においては従来法と IVTM を比較した国内 10 施設による多施設共同研究を施行した。重症熱中症で来院した患者を、施設ごとに従来法による治療 conventional cooling (CC) 群と IVTM 治療群に分け、冷却速度や SOFA スコア、合併症、発症 30 日後の modified Rankin scale (mRS) および cerebral performance category (CPC) を比較した。IVTM 群 (13 例) は来院時体温が高値であったにもかかわらず 24 時間以内に治療目標温度の 37°C に到達した。一方、CC 群は 37°C に到達したのは 50% のみであった ($P < 0.01$)。IVTM 群は SOFA score の有意な低下を認めたが、CC 群に比して合併症は少なかった。とくに本研究対象となった患者の平均年齢はどちらの群も 70 歳を超えていることから、災害弱者とされる高齢者においても安全かつ有効である可能性が示唆された。

また、米国フロリダ州 BocaRaton で開催された Neurocritical Care Society に参加し、熱中症における IVTM の現状について情報収集をおこなった。

A. 研究目的

重症熱中症は血液凝固障害や中枢神経後遺症を惹起し、患者転帰の増悪に至ることも稀ではない。近年、血管内冷却カテーテル (Intravascular temperature management: IVTM) を用いた冷却法が普及し 2014 年より保険適応となっているが依然まとまった報告はない。また、いわゆる災害弱者と考えられる高齢者や身体障がい者、外国人に対する治療展開の確立も急務である。

本研究では重症熱中症に対して新たな冷却装

置として IVTM を用いて多施設による前向き研究でその効果を検証すること、また海外事例の情報収集を通じて熱中症における IVTM の現状について把握することを目的とする。

B. 研究方法

1. 重症熱中症に対する血管内冷却法の有効性と安全性：多施設前向き研究

2016 年 7 月 1 日より 2017 年 9 月 30 日まで重

症熱中症で来院した患者を、施設ごとに従来法による治療 conventional cooling (CC) 群と IVTM 治療群に分け、冷却速度や SOFA スコア、合併症、発症 30 日後の modified Rankin scale (mRS) および cerebral performance category (CPC) を比較した。

施設は下記 10 施設である。

- ・ 日本医科大学付属病院
- ・ 日本医科大学多摩永山病院
- ・ 日本医科大学武蔵小杉病院
- ・ 日本医科大学千葉北総病院
- ・ 香川大学付属病院
- ・ 昭和大学付属病院
- ・ 川口市立医療センター
- ・ 国立病院機構災害医療センター
- ・ 山梨県立中央病院
- ・ 国立病院機構災害医療センター

目標深部体温は 37°C までとし、CC 群では冷却輸液や送風を用いた冷却を施行した。IVTM 群は CC に加え、IVTM (Thermogard XP) を用いた冷却を施行した。

C. 結果

1. 重症熱中症に対する血管内冷却法の有効性と安全性：多施設前向き研究

期間中に 21 例の登録がなされた。詳細を表 1 に記す。治療二群間において、年齢、来院時中樞温など患者背景に有意な差は見られなかった。

IVTM 群 (13 例) は、CC 群来院時体温が高値であったにもかかわらず、全例 24 時間以内に治療目標温度の 37°C に到達した (図 1)。一方、CC 群は 37°C に到達したのは 50% のみであった ($P < 0.01$)。IVTM 群のほうが体温管理に優れ、ばらつきが少ない冷却が得られた (図 1: 破線部分)。

IVTM 群は CC 群と比して 24 時間後の SOFA score において有意な低下を認めた ($P = 0.04$ 、図 2)

一方で IVTM 群は CC 群に比して治療合併症

に差はなく、また IVTM の治療により憂慮されていた、深部静脈血栓症や肺梗塞は発生がなかった。総在院日数についても有意な差は見られなかった (表 2)。

退院時、30 日後の転帰良好率は IVTM が高かったが有意ではなかった。CC 群では死亡例が一例見られた (表 3)。

D. 考察

1. 重症熱中症に対する血管内冷却法の有効性と安全性：多施設前向き研究

重症熱中症に対し、従来法に加え IVTM を用いた冷却する治療法は安全かつ有効である可能性が示唆された。とくに本研究対象となった患者の平均年齢はどちらの群も 70 歳を超えていることから、災害弱者とされる高齢者においても安全かつ有効である可能性が示唆された。

2. 重症熱中症における IVTM 治療：米国での探索と研究者との Personal Discussion

より迅速な冷却が患者転帰を改善させることは、従来の熱中症データベース研究からも明確であるが、2017 年の我々の研究からは体格による冷却効率の差異なども大きく影響する可能性があると考えられ、米国を含む他国での熱中症の IVTM 使用経験について調査が必要と考えられた。とくに、米国での熱中症に関する IVTM 研究を渉猟すべく、2018 年 9 月に開催された第 16 回米国神経集中治療学会に参加した。

IVTM は日本人より体格の大きい外国人にも応用できるとされているが、熱中症治療に IVTM を使用した研究報告は皆無であった。要因の一つにわが国における IVTM の薬価収載の明確化が挙げられる。米国の臨床家とのディスカッションの中で、米国では熱中症に対する IVTM は依然保険適応外であることが明らかとなった。一方、本 IVTM 治療は我が国では薬価収載された、保

険適応内の治療であるがゆえ、上記の如く臨床研究の遂行が容易であった。我々の IVTM 使用による熱中症使用の診療データは世界的にも先進的であることを確認した。

一方、今回の我々の研究では、外国人の登録がなく、また我が国における熱中症レジストリ（2017年+2018年）においても、外国人の IVTM データは報告がなかった。アジア人に関しては日本人と体格が近いいため、我々のデータが十分応用しうるものと考えているが、今後は、筋肉量、BMI など、日本人データをさらに蓄積し、欧米人、欧米人に近いデータ蓄積を進めていく必要がある。

E. 結論

重症熱中症に対し、従来法に加え IVTM を用い冷却する治療法は安全かつ有効である可能性があり、とくに災害弱者とされる高齢者においても安全かつ有効な可能性がある。熱中症治療に IVTM をした海外での研究報告は皆無であり、本研究の結果をもとに体格ごとのデータを蓄積し、欧米人への適用可能性を含めて模索する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yokobori S, Koido Y, Shishido H, Hifumi T, Kawakita K, Okazaki T, Shiraishi S, Yamamura E, Kanemura T, Otaguro T, Matsumoto G, Kuroda Y, Miyake Y, Naoe Y, Unemoto K, Kato H, Matsuda K, Matsumoto H, Yokota H. Feasibility and Safety of Intravascular Temperature Management for Severe Heat Stroke: A Prospective Multicenter Pilot Study. Crit Care Med. 2018 Jul;46(7):e670-e676.
- 2) Yamamoto T, Fujita M, Oda Y, Todani M, Hifumi T, Kondo Y, Shimazaki J, Shiraishi

S, Hayashida K, Yokobori S, Takauji S, Wakasugi M, Nakamura S, Kanda J, Yagi M, Moriya T, Kawahara T, Tonouchi M, Yokota H, Miyake Y, Shimizu K, Tsuruta R. Evaluation of a Novel Classification of Heat-Related Illnesses: A Multicentre Observational Study (Heat Stroke STUDY 2012). Int J Environ Res Public Health. 2018 Sep 8;15(9).

- 3) 三宅康史、横堀将司：今後も酷暑がさらに進行すると予想される日本の夏の熱中症症例に対する集中治療の実際．日本医事新報 No.4933 (2018年11月10日発行) P.58 日本医事新報社、2018

2. 学会発表

- 1) 横堀将司：高齢者重症熱中症に対する血管内冷却カテーテルを用いた治療の検討：単施設研究．第46回日本救急医学会総会・学術集会、横浜、2018年11月．
- 2) 横堀将司：熱中症予防に関する緊急提言作成の経緯．第46回日本救急医学会総会・学術集会、横浜、2018年11月．
- 3) 横堀将司：血管内冷却装置は我が国の実情に即した重要な選択肢である．第46回日本救急医学会総会・学術集会、横浜、2018年11月．
- 4) 横堀将司：Heat Stroke: How do we cool it? Taiwan Neurotrauma Society Annual Meeting, 2018年9月9日

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

図1 血管内冷却法（IVTM）群（青実線）と従来冷却法（CC）群（赤実線）における、冷却プロファイルの差異。破線はそれぞれのばらつきを示す（95%CI）。

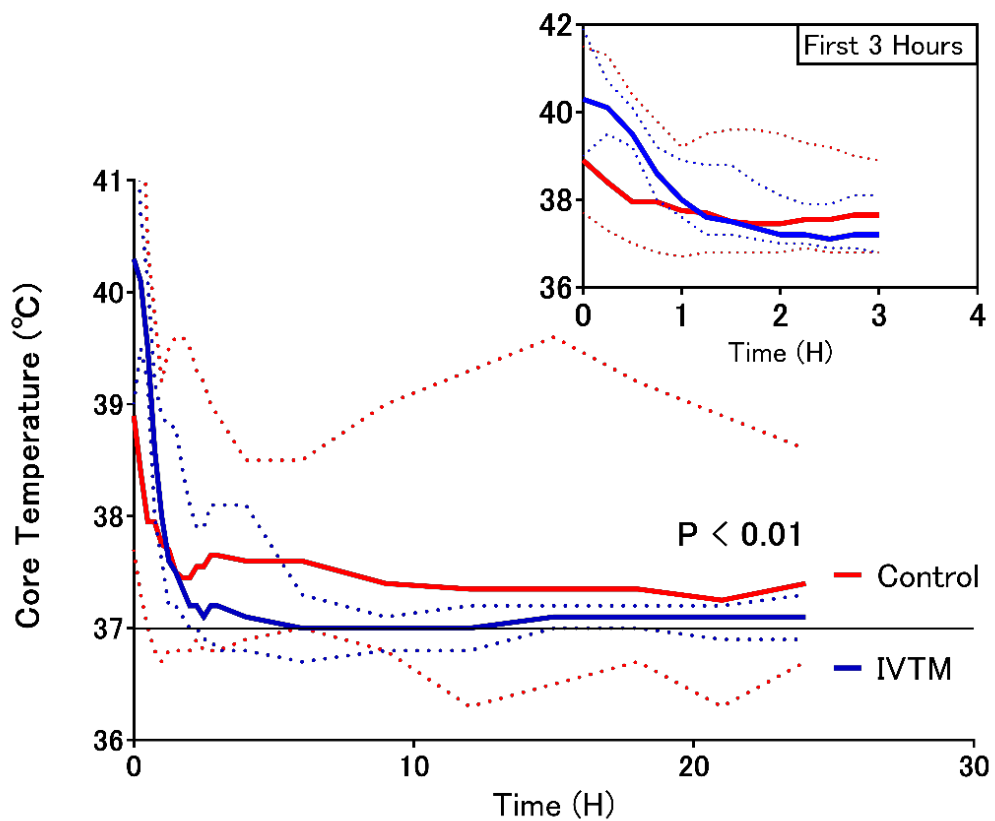


図2 血管内冷却法 (IVTM) 群 (青実線) と従来冷却法 (CC) 群 (赤実線) における、24 時間後の SOFA スコアの差異。

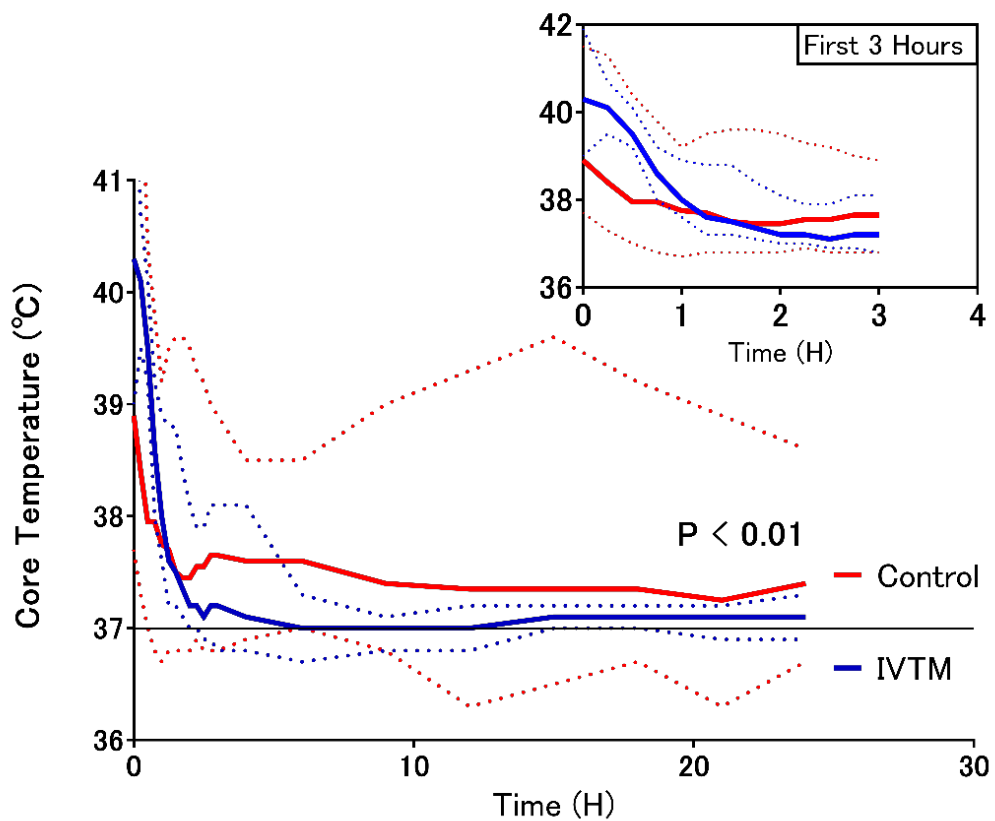


表1 (研究2) 重症熱中症における血管内冷却法を用いた治療有効性の検討における血管内冷却法 (IVTM) 群および従来型冷却群 (CC) 群の患者背景

	IVTM 群	CC 群
患者数	13	8
うち 男性症例数 (%)	5 (38.5)	5 (62.5)
年齢 中央値(IQR)	75.0 (60.0–84.3)	82.5 (76.0–83.5)
非労作性 熱中症 患者数 (%)	9 (69.2)	6 (75.0)
労作性 熱中症 患者数 (%)	4 (30.8)	2 (25.0)
来院時 中枢温 ^{°C} 中央値(IQR)	40.3 (39.2–41.8)	38.9 (38.2–41.5)
既往歴 (N)	高血圧 (2) 糖尿病 (2)	高血圧 (1)

表2 IVTM 群と CC 群における治療合併症と在院日数

	IVTM 群	CC 群
治療合併症 発生数 (%)	1 (7.7%) 内訳 急性腎不全:1	3 (37.5%) 内訳 肺炎 : 1 尿路感染症: 1 死亡 (肺炎による) : 1
在院日数 (日) 中央値(IQR)	9.0 (4.0–16.5)	6.5 (4.0–8.5)

表3 IVTM患者とCC患者における退院時転帰の比較 (cerebral performance category : CPC スコアと modified Rankin Scale score)

