

平成 31（令和元）年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（健康安全・危機管理対策総合研究事業）
『2020 年オリンピック・パラリンピック東京大会に向けた熱中症診療ガイドライン改定に向けた研究』
分担研究報告書

熱中症診療ガイドラインの作成について

研究分担者 中原 慎二 神奈川県立保健福祉大学大学院ヘルスイノベーション研究科 教授
研究協力者 神田 潤 帝京大学医学部救急医学講座 助教
山口 順子 日本大学医学部救急医学系救急集中治療医学分野 准教授
近藤 豊 順天堂大学医学部附属浦安病院救急診療科 准教授
金子 仁 東京都立多摩総合医療センター救命救急センター 医長
若杉 雅浩 富山大学医学部救急・災害医学 准教授
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 准教授
清水 敬樹 東京都立多摩総合医療センター救命救急センター 部長
研究代表者 三宅 康史 帝京大学医学部救急医学講座 教授

研究要旨

2015 年に日本救急医学会熱中症に関する委員会（当時）より発行された熱中症ガイドライン 2015 につき、その後の知見をまとめたうえでエビデンスの評価を行い熱中症ガイドライン 2020 の編集作業を行った。医学中央雑誌 Web、MEDLINE、Cochrane から検索抽出された 2,591 件の論文から抄録の確認できる 2000 年以降の原著論文を選択し、日本救急医学会熱中症および低体温症に関する委員会の協力を得て、評価基準（対照群を設けて比較した研究、メタ解析、システマティックレビュー、50 例以上の実際の患者を対象とした観察研究）によりスクリーニングを行い、抄録、実文献に目を通して評価した過半数の担当者が採用した 356 件の論文を基本セットとした。

日本救急医学会熱中症および低体温症に関する委員会において、Clinical Question を 4 つの項目（疫学・定義・重症度／リスク因子・予防・マスクギャザリング／冷却法／臓器別治療）で 33 件設定し、それぞれの文献内容をもとにガイドラインの記載内容を検討して各項目においてガイドラインを作成した。CQ に応える十分なエビデンスが文献からは得られない状況があり、専門家の意見等エビデンスレベルの低いものを用いることとなった。今後のさらなるエビデンス構築が必要であるが、臨床研究の推進にあたって計画的な全国規模の熱中症症例登録の継続は重要である。また、2020 年初頭より流行している新型コロナウイルス感染症の拡大防止策としてマスクの着用の徹底、外出や活動の自粛などが実施されている状況における熱中症対応策、感染症対策との並立についても新たな検討が必要である。

A. 研究目的

2015年に日本救急医学会熱中症に関する委員会（当時）より熱中症ガイドライン2015が発行された。その後も熱波は世界各地で発生しており、我が国においても例外ではない。特に、2019年5月から9月の全国における熱中症による救急搬送人員数の累計は95,137人となり、過去最高となった。2020年に開催予定である東京オリンピック・パラリンピックにおいても熱中症対策が喫緊の課題であることは論をまたない。

2020年オリンピック・パラリンピック東京大会に向けた外国人・障害者等に対する熱中症対策に関する研究の一環として、熱中症に関する正解の知見をまとめる必要があると判断して、日本救急医学会熱中症および低体温症に関する委員会の全面協力を得て、熱中症ガイドライン2020の編集作業を行った。

B. 研究方法

1. 文献収集と基本セット作成

以下の1)～4)の過程でスクリーニングを行い、基本セットを作成した。なお、文献検討の実務責任者は神田潤研究協力者が担当した。

1) 一次選択

熱中症×（日本語、英語）×ヒト（動物を除く）の検索式で医学中央雑誌 Web、MEDLINE、Cochrane から2,591件を抽出した。

2) 二次選択

一次選択2,591件の中から、抄録のないもの、医学中央雑誌 Web で Q&A/特集、解説、解説/特集に分類されるもの、1999年以前の文献を除外して811件を選択した。

3) 三次選択

日本救急医学会熱中症および低体温症に関する委員会委員9名が担当した。二次選択811件の中から、抄録をもとに実務責任者を含む委員3名のうち少なくとも2名が採用とした411件を選択した。

4) 四次選択

日本救急医学会熱中症および低体温症に関する委員会委員11名が担当した。三次選択411件については、帝京大学図書館、総合病院国保旭中央病院図書室の協力を得て、実際の文献を取り寄せて、実務責任者を含む委員3名のうち少なくとも2名が採用とした356件を選択した。

2. 文献の選択基準

三次選択と四次選択においては、それぞれ抄録と実際の文献について、下記の選択基準に合致するかを担当委員が検討した。日本語と英語以外の文献は、十分に内容を把握できないので、採用しなかった。

1) メタ解析、システマティックレビュー

通常のレビューは不採用として、メタ解析、システマティックレビューのみを採用した。

2) ランダム化比較試験（RCT：randomized controlled trial）

対照群を設けて比較するような研究は、無作為に割り付けていなくても、RCTに準じて、採用した。

3) 50例以上（ $n \geq 50$ ）の実際の患者を対象とした観察研究

バイオマーカー（予後予測因子）や治療法、予防法など研究のジャンルは問わず、実際の患者を対象にしている研究は、対象が50例以上であれば採用した。患者と健常者を比較するような観察研究は、患者+健常者で50例以上となっていれば採用した。また、患者の発生数や死亡数のみを検討している ecological study はおそらく50人以上の対象があると考え、母体がよくわからない場合も含めて採用した。アンケート調査については回答数を症例数に準じて、50人以上の回答があったアンケート調査を採用した。WBGT など気象条件のみを対象とした研究は、実際の患者を対象にしていないので採用しなかった。

4) 健常者（ボランティアを含む）を対象とした
 実験的な研究（対象の数は問わない）
 ボランティアを 50 例集めて行う実験は少ない
 ので、対象の数を問わず採用した。

3. Clinical Question

日本救急医学会熱中症および低体温症に関する委員会において、Clinical Question（表 1）を選定した。

表 1 Clinical Question

【疫学・定義・重症度】
① 本邦の熱中症の発生頻度はどの程度か？
② 世界の熱中症の発生頻度はどうなっているか？
③ どのような気象条件により発生頻度が上昇するか？
④ WBGT の上昇でどのような疾患が増加するか？
⑤ これまでの研究では熱中症はどのように定義されているか？
⑥ 労作性熱中症は古典的熱中症(非労作性熱中症)より予後が悪いか？
⑦ 熱中症の重症度はどのように分類されているか？
⑧ 熱中症の重症度と予後は関連しているか？
【リスク因子・予防・マスギャザリング】
① 熱中症発生のリスク因子は何か？
② 熱中症重症化のリスク因子は何か？
③ 死亡・後遺症のリスク因子は何か？
④ 熱中症の予後を推測するバイオマーカーは何か？
⑤ 経口補水液は、通常の水分摂取に比べて、予防に有効か？
⑥ 乳製品の追加摂取は、通常の食事に比べて、予防に有効か？
⑦ 熱中症対策の衣服は、通常の衣服に比べて、予防に有効か？
⑧ 手掌冷却は、予防に有効か？
⑨ ミスト付の扇風機は、予防に有効か？
⑩ 早朝・夜間の開催は、日中の開催に比べて、予防に有効か？
【冷却法】
① 積極的冷却は、輸液のみの治療に比べて、予後を改善するか？
② 体内冷却(体腔冷却)の併用は、体外冷却(蒸散冷却)単独に比べて、予後を改善するか？
③ 血管内冷却は、蒸散冷却に比べて、予後を改善するか？
④ ジェルパッド式冷却は、蒸散冷却に比べて、予後を改善するか？
⑤ Cold water immersion は、蒸散冷却に比べて、予後を改善するか？
⑥ Cold water immersion の冷却液で 10℃以下は 20℃以上に比べて、予後を改善するか？
⑦ 病院前の身体冷却は予後を改善するか？
⑧ 病院前の Cold water immersion は蒸散冷却に比べて、予後を改善するか？
⑨ Cold water immersion の合併症は何か？
⑩ 体外循環(VA,VV-ECMO)は、蒸散冷却に比べて、予後を改善するか？
⑪ 冷却時の目標体温 38℃以下は、39 度以上に比べて、予後を改善するか？
⑫ 1 時間以内の冷却時間は、2 時間以上の冷却時間に比べて、予後を改善するか？
【臓器別治療】
① DIC 合併症例では、抗 DIC 治療は、非実施に比べて、予後を改善するか？
② 腎障害合併症例では、腎代替療法は、非実施に比べて、予後を改善するか？
③ 肝障害合併症例では、血漿交換は、非実施に比べて、予後を改善するか？

C. 結果

Clinical Question における疫学・定義・重症度、リスク因子・予防・マシギザリング、冷却法、臓器別治療の各項目について、基本セットに採用した文献をもとに、日本救急医学会熱中症及び低体温症に関する委員5名と本実務責任者で検討した。各文献に関する検討は、今後も日本救急医学会熱中症および低体温症に関する委員会で継続する。

1. 疫学・定義・重症度

熱中症のキーワードを用いて検索式にヒットした 2,591 論文を対象に熱中症の診断と重症度に関わる網羅的検索をおこなった。最終的に 8 論文 (参考文献 4-11) がヒットされた。それらを中心に本章では解説する。

1) 診断

暑熱曝露あるいは身体運動による体熱産生の増加を契機として高体温を伴った全身の諸症状 (heat illness あるいは heat disorders) が引き起こされる。この暑熱による障害は従来、主に症状から分類され、熱失神 (heat syncope)、熱痙攣 (heat cramps)、熱疲労 (heat exhaustion)、熱射病 (heat stroke) と分類されているが、本ガイドラインでは、これらの諸症状・病態を一連のスペクトラムとして「熱中症」として総称するものと定義する¹⁾。すなわち、熱中症は暑熱環境における身体適応の障害によって起こる状態の総称であり、暑熱による諸症状を呈するものうちで、他の原因疾患を除外したものが熱中症である。

その熱中症のなかで、重症にあたる熱射病の診断には Bouchama らによって提唱された「意識レベルの変化、体温が 40°C を超える、高熱環境に暴露した病歴や症状」の 3 つ全てを満たすものが熱射病の診断基準として、世界的によく使用される²⁾。一方で本邦の熱射病診断には、3 段階の重症度に応じて分類した「日本救急医学会熱中症

分類」のうちⅢ度分類が使用される (右下図)。「中枢神経症状、肝・腎機能障害、血液凝固異常 (DIC)」のうちいずれかを満たすものである¹⁾。これら Bouchama 基準と日本救急医学会熱中症Ⅲ度基準のどちらが、予後をよく反映するかの検討がなされたが、両基準ともに死亡や神経学的予後を高い精度での予測はできなかった³⁾。しかしながら、日本救急医学会熱中症Ⅲ度基準を用いた場合には、死亡症例を高い精度でスクリーニング出来ることが可能であった³⁾。また日本救急医学会熱中症基準の全分類 (Ⅰ-Ⅲ) において診断の見逃しを防ぐ目的には有効な可能性がある⁴⁾。また入院の必要性に関しては、J-ERATO スコアを用いることである程度予測できる可能性も報告されている。今後、さらに精確な熱射病や熱射病の診断基準や入院基準が必要となるであろう。

2) 予後予測因子

非労作性の熱射病に対する長期予後に関わる因子として、入院時の、利尿剤の使用、施設入所、年齢 80 歳以上、心疾患・癌の持病、初心と時体温 40°C 以上、血圧 100mmHg 未満、GCS 12 点未満、救急車の使用、が挙げられている⁶⁾。また職業でもリスク因子は報告されており、農業に関わる職種やアスリートはとりわけ罹患や重症化のリスクが高い^{7,8)}。

生理学的なパラメーターや血液検査結果を用いた重症度スコアも開発されている。GCS、肝機能障害 (AST, ALT)、腎障害 (BUN, Cre) 凝固機能障害 (PT, FDP, DIC スコア) を用いた熱中症重症度スコアも重症度の把握に有用な可能性がある^{9,10)}。またその重症度は予後とも関連している¹¹⁾。

○参考文献

- 1) 日本救急医学会：熱中症ガイドライン 2015。
<https://www.jaam.jp/info/2015/info-20150413.html>
- 2) Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. N Engl J Med. 2002;346(25):1978-88.
- 3) Kondo Y, Hifumi T, Shimazaki J, Oda Y,

- Shiraishi SI, Hayashida K, Fukuda T, Wakasugi M, Kanda J, Moriya T, Yagi M, Kawahara T, Tonouchi M, Yokobori S, Yokota H, Miyake Y, Shimizu K. Comparison between the Bouchama and Japanese Association for Acute Medicine Heatstroke Criteria with Regard to the Diagnosis and Prediction of Mortality of Heatstroke Patients: A Multicenter Observational Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Sep 16;16(18).pii:E3433.
- 4) 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). pii: E1962.
- 5) Hayashida K, Kondo Y, Hifumi T, Shimazaki J, Oda Y, Shiraishi S, Fukuda T, Sasaki J, Shimizu K. A novel early risk assessment tool for detecting clinical outcomes in patients with heat-related illness (J-ERATO score): Development and validation in independent cohorts in Japan. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197032.
- 6) Hausfater P, Megarbane B, Dautheville S, Patzak A, Andronikof M, Santin A, André S, Korchia L, Terbaoui N, Kierzek G, Doumenc B, Leroy C, Riou B. Prognostic factors in non-exertional heatstroke. *Intensive Care Med*. 2010 Feb;36(2):272-80.
- 7) Mutic AD, Mix JM, Elon L, Mutic NJ, Economos J, Flocks J, Tovar-Aguilar AJ, McCauley LA. Classification of Heat-Related Illness Symptoms Among Florida Farmworkers. *J Nurs Scholarsh*. 2018;50(1):74-82.
- 8) Coris EE, Walz SM, Duncanson R, Ramirez AM, Roetzheim RG. Heat illness symptom index (HISI): a novel instrument for the assessment of heat illness in athletes. *South Med J*. 2006;99(4):340-5.
- 9) 神田 潤, 三宅 康史, 門馬 秀介, 川口 絢子, 井手 亮太, 萩原 祥弘, 渡辺 太郎, 有賀 徹. 熱中症重症度スコアと予後の関係. *ICU と CCU* 2014;38(6):411-417.
- 10) 神田 潤, 三宅 康史, 吉池 昭一, 中村 俊介, 有賀 徹. 熱中症重症度スコアと予後の関係の再現性について. *日本職業・災害医学会会誌* 2016;64(4):203-207.
- 11) 神田 潤, 三宅 康史, 樋口 遼, 海老原 直樹, 山本 大輔, 山下 智幸, 坂本 哲也, 有賀 徹. 重症熱中症の障害臓器と転帰の関係. *ICU と CCU* 2016;40(11):789-796.

2. リスク因子・予防・マシガザリング

熱中症の発症には、複数のリスク因子が考えられ、これを認識し、熱中症の予防、重症化防止にあたることが重要である。

熱中症のキーワードを用いて検索式にヒットした 2,591 論文を対象に熱中症のリスク因子に関わる網羅的検索を行った。最終的に Systematic review³ 論文を含む 19 論文がヒットしたが、このうち発症リスク因子にかかわる論文を中心に（参考文献）、これを解説する。

1) 外的な環境要因

<気象状況>

- ・気温：夏の平均気温は 1 世紀毎に 0.6℃上昇しており、地球温暖化による気温上昇は加速している。次世紀の最高気温は 2-3℃上昇することが予測されている。1 高温環境の発生で熱中症死亡率、入院患者の増加が数多く報告されてお

り、気温上昇は最も発症のリスク因子として最も重要な気象要素であることが示唆される^{12,13)}。

- ・WBGT (wet-bulb globe temperature 暑さ指数)：同じ気温でも湿度が高いほど発生危険度は高い。暑熱順化が不十分であるとより低い気温でも熱中症が発生する。気温上昇のみならず、湿度、風、日射、輻射の気象条件も熱中症発症の重要なリスクファクターである。気象面からの熱中症発症リスク評価としてこれらの気象条件を組み合わせた指標 WBGT の使用が推奨されている。WBGT28℃以上では通常生活でも熱中症発症の危険がある¹⁴⁾。

<発生状況>

- ・熱中症全体でみると、発症者は若年から中壮年男性に多い。男性では労作性熱中症の発生頻度が高い一方で、非労作性熱中症は高齢者に多く発症し、男女差は少なく、高齢者になるにつれて女性の割合が増加する¹³⁾。
- ・空調の不備や未使用：1999年シカゴの熱波の報告や¹⁵⁾、熱波に関連した死亡に対処する予測因子を検討した¹⁶⁾では、自宅で空調が作動すること、クーラを利用できることや、入浴及びシャワーを利用すること、換気扇を利用することなどが熱中症関連死亡を減少させる独立防御因子であった。
- ・労作性熱中症では、暑熱環境に加えて、スポーツや肉体労働などが発症に関与している。若年ではスポーツ、中壮年では労働に起因することが多い。職業では、スポーツ選手・軍人・農業・土木業など身体活動の強度が高く、高温多湿環境が避けられない状態が発症のリスク因子となる^{17,18)}。

2) 身体要因

<性差と年齢層>

男性であることは、熱中症発症のリスク因子の1つである。性差が熱中症発症のリスク因子となるかについて Robert らが行った 36 論文のシステマティックレビューと 22 論文によるメタ解析

がある¹⁹⁾。この報告では、IRR (Incident rate ratio (罹患率比))は、男性:女性 2.24 (p<0.001, 95%CI 1.62,3.10)であった。この理由としては身体機能の違いよりも、生活習慣によるところが大きいと考察している。本邦の、重症度リスク因子を検討した疫学調査でも、救急搬送された患者のⅢ度熱中症に関連する独立危険因子の1つとして男性であることが報告されている²⁰⁾。小児は成人に比較して体温及び水分管理調節機能が未発達で熱中症発症リスクが高いことが知られている。熱波が小児に与える健康被害について検討したシステマティックレビューでは、呼吸器疾患や腎疾患や電解質異常の併存や発熱を伴う小児で影響を受けやすいことが報告されている²¹⁾

<既往歴や薬剤使用>

2003年フランスの熱波の報告では、高齢(80歳>)、高齢者施設入所、心疾患、悪性腫瘍、降圧薬、利尿薬服用が熱中症関連死亡の独立危険因子とされ²²⁾、メタ解析でも、精神疾患、心血管疾患、呼吸器疾患が熱中症関連死のリスクファクターとして挙げられている¹⁶⁾。神経遮断薬やジフェンヒドラミン、ベンゾジアゼピンなど抗ムスカリン作用を生じる薬剤は、発汗を減少させ、熱放散を妨げる。コカインやアンフェタミンでは体内での熱産生を増大させるなど、薬剤使用は熱中症発症と重症化に影響を与える²³⁾。

<生活状況>

独居であることや、外出しないこと、寝たきり、日常生活動作が自立していないこと^{15,16)}が熱中症関連死と関連している一方で、社会的接触の増加はこれを減少させる因子である¹⁶⁾。また、低収入などの社会経済的地位の低下も危険因子である¹⁵⁾。

○参考文献

12) Yamamoto Takahiro TM, Kaneko Tadashi, Kaneda Kotaro, Miyauchi Takashi, Tsuruta Ryosuke, Oda Yasutaka, Fujita Motoki, Tsuruta Ryosuke. Predictive Factors for Hospitalization of Patients with Heat Illness

- in Yamaguchi, Japan. *International journal of environmental research and public health*. 2015;12(9):11770-80.
- 13)日本救急医学会：熱中症ガイドライン 2015
<https://www.jaam.jp/info/2015/info-20150413.html>
- 14)Iwata Mitsunaga UH, Kuzuya Masafumi, Kitagawa Yoshimi. Characteristics of heat illness in older people. *Nihon Ronen Igakkai zasshi Japanese journal of geriatrics*. 2008;45(3):330-4.
- 15)Naughton Mary P HA, Mirabelli Maria C, Kaiser Reinhard, Wilhelm John L, Kieszak Stephanie M, Rubin Carol H, McGeehin Michael A. Heat-related mortality during a 1999 heat wave in Chicago. *American journal of preventive medicine*. 2002;22(4):221-7.
- 16)Bouchama Abderrezak DM, Mohamed Gamal, Matthies Franziska, Shoukri Mohamed, Menne Bettina. Prognostic factors in heat wave related deaths: a meta-analysis. *Archives of internal medicine*. 2007;167(20):2170-6.
- 17)Spector June T KJ, Blank Kristina N. Risk Factors for Heat -Related Illness in Washington Crop Workers. *Journal of agromedicine*. 2015;20(3):349-59.
- 18)Nelson D Alan KLM, Deuster Patricia A, O'Connor Francis G. Timing and Predictors of Mild and Severe Heat Illness among New Military Enlistees. *Medicine and science in sports and exercise*. 2018;50(8):1603-12.
- 19)Gifford Robert M TT, Fujisawa T, Stacey M, Allerhand M, Woods D R, Reynolds R M. Risk of heat illness in men and women: A systematic review and meta-analysis. *Environmental research*. 2019;171:24-35.
- 20)鶴田 良介 日幸, 本田 真広, 河村 宜克, 井上 健, 小田 泰崇, 金田 浩太郎, 金子 唯, 笠岡 俊志, 前川 剛志. 山口県内熱中症患者の重症度に関する疫学調査. *山口県医学会誌*. 2008(42):4-12.
- 21)Xu Zhiwei SPE, Su Hong, Wang Xiaoyu, Bi Yan, Tong Shilu. The impact of heat waves on children's health: a systematic review. *International journal of biometeorology*. 2014;58(2):239-47.
- 22)Hausfater Pierre MB, Dautheville Sandrine, Patzak Anabella, Andronikof Marc, Santin Aline, Andre Stephanie, Korchia Ludovic, Terbaoui Nabila, Kierzek Gerald, Doumenc Benoit, Leroy Christophe, Riou Bruno. Prognostic factors in non-exertional heatstroke. *Intensive care medicine*. 2010;36(2):272-80.
- 23)Levine Michael LF, Ruha Anne-Michelle, Chu Gregory, Roque Pedro. Influence of drug use on morbidity and mortality in heatstroke. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology*. 2012;8(3):252-7.

3. 治療法：冷却法

熱中症のキーワードを用いて検索式で検索した 2,591 論文を対象に熱中症の治療について網羅的検索を行った。最終的に治療法に関する 2 つのシステミックレビューと治療に関連する 12 論文が抽出された。その文献を元に熱中症の治療について下記を作成した。

1) 治療

American Heart Association の心肺蘇生と心血管治療のためのガイドライン²⁴⁾には、熱中症に対する冷却法として『涼しい場所に横たえ、着衣をできるだけ脱がし、身体を冷やす』、『できれば傷病者を冷水に浸からず』ことが示されている。日本救急医学会『熱中症診療ガイドライン 2015』²⁵⁾では、『深部体温が 38 度台になるまで積極的な

冷却処置の推奨(1C)』、『高温時間のできるだけの短縮(1C)』が推奨された。冷却法に関して、血管内冷却カテーテル、水冷式体表冷却に関しては十分な推奨を確定出来なかった(2D)。労作性熱中症に関連した 1 件のシステマティックレビュー²⁶⁾では、予後因子は迅速な冷却であると結論づけられており、依然迅速な冷却の重要性は論を待たない。

今回抽出された 2 件のシステマティックレビュー^{26,27)}では、cold water immersion(CWI)法、冷却用ブランケット・氷嚢を用いた冷却、蒸散冷却、胃・腹腔・膀胱灌流を用いた冷却、ダントロレンを用いた冷却法が検討されている。これらの研究では、CWI による迅速な体温冷却が組織傷害や死亡を低下させる方法であり、健康な若年者、運動選手には有害事象のリスクはほとんどないと結論づけている。

海外では運動大会など労作性熱中症が発生する可能性が高い競技場に直結した応急処置施設での CWI を実施する試みがなされ、安全性と有効性が示されている²⁸⁾。しかし、簡便性の観点、嘔吐、頻回使用などの清潔操作の観点、また、研究対象が若年、軍人、運動選手が主たる対象であり、高齢者は耐用性が低いことが報告されている。このような観点から本邦では制約された条件での使用がなされることになるだろう。

その他の冷却法については、CWI と比較した研究がなされている。36 人の兵士を無作為化し、水を霧状にした(ミスト)ファンおよび市販の冷却タオルによる 20 分の冷却群にそれぞれ割り付けた研究では、各兵士が別に実施した安静による冷却と比較して有効な深部体温低下を示すことが出来なかった²⁹⁾。17 人の健康な若年成人を対象とした冷たいシャワーでの冷却と安静での観察を比較した研究³⁰⁾では、体温低下率は有意差があるものの、熱中症の予後を改善させるには十分な効果はないと結論づけられている(シャワー後 0.07°C/分 vs 安静観察後 0.04°C/分)。

これらの研究から非侵襲的な方法での深部体

温冷却においては、CWI を除いて十分な体温低下を達成できる方法を確定できない。一方で CWI は健康な若年者には有効な方法であるが、高齢者の非耐用性が指摘されていること、設備、繰り返し使用での問題点が指摘されていることから、使用条件が制約される。

医療施設内での侵襲的冷却方法については、胃・腹腔・膀胱灌流を使用した方法²⁶⁾、血管内冷却カテーテルによる方法²⁵⁾がある。胃・腹腔・膀胱灌流を使用した方法については、ヒトを対象とした研究が少なく、その有効性を確立できていない。血管内冷却カテーテルは本邦で前向き多施設研究³¹⁾が実施されている。本研究では重症熱中症の従来治療群 8 人に対して 13 人の血管内冷却カテーテルによる介入が行われた。従来治療群では 24 時間以内の目標体温達成率が 50%であったが、治療群では全ての患者が目標体温に到達した。また、SOFA スコアは有意差を持ってカテーテル使用群が低く(4.0 vs 1.5)、退院後 30 日までの有害事象も有意差がなかった。これらのことから、体腔内臓器の灌流による深部体温冷却については現時点では明確な予後改善のエビデンスは明確ではない。熱中症に対して血管内カテーテルによる冷却は有効な可能性はある。

○参考文献

- 24)アメリカ心臓協会. 心肺蘇生と救急心血管治療のためのガイドライン 2010.
- 25)日本救急医学会: 熱中症診療ガイドライン. 2015.
- 26)E SJ: Cooling methods used in the treatment of exertional heat illness. *British journal of sports medicine* 39: 503-507; discussion 507, 2005.
- 27)Bouchama A DM, Chaves-Carballo E: Cooling and hemodynamic management in heatstroke: practical recommendations. *Critical care (London, England)* 11, 2007.
- 28)Sloan Brian K SSW, Byrne Brian C, Rusyniak Daniel E, Kraft Emily M, Clark

Dave: On-site treatment of exertional heat stroke. The American journal of sports medicine 43: 823-829, 2015.

29) Sefton JoEllen M MJS, Pascoe David D, Lohse K R, Henault Corbin B, Cherrington Andrew R, Adams N E, Banda Robert L: Evaluation of 2 Heat-Mitigation Methods in Army Trainees. Journal of athletic training 51: 936-945, 2016.

30) Butts CL MB, Buening BJ, Bonacci JA, Ganio MS, Adams JD, Tucker MA, Kavouras SA: Physiologic and Perceptual Responses to Cold-Shower Cooling After Exercise-Induced Hyperthermia. Journal of athletic training 51: 252-257, 2016.

31) Yokobori Shoji YH, Koido Yuichi, Kanemura Takashi, Kato Hiroshi, Shishido Hajime, Hifumi Toru, Kawakita Kenya, Okazaki Tomoya, Kuroda Yasuhiro, Shiraishi Shinichirou, Yamamura Eiji, Matsuda Kiyoshi, Otaguro Takanobu, Matsumoto Hisashi, Matsumoto Gaku, Miyake Yasufumi, Naoe Yasutaka, Unemoto Kyoko: Feasibility and Safety of Intravascular Temperature Management for Severe Heat Stroke : A Prospective Multicenter Pilot Study. Critical care medicine 46: e670-e676, 2018.

4. 治療法：臓器特異的治療

CQ：熱中症に合併する肝・腎・DICなどの臓器障害の予後を改善する個別の治療法は存在するか？

A：重症熱中症による臓器障害に対して、十分な根拠を持つ確立された治療方法はない。

解説：

重症熱中症では中枢神経障害、肝障害、腎障害などの臓器障害およびDICを含む血液凝固異常を併発する、日本救急医学会の示す熱中症分類で

も臓器障害の存在は、最重症のⅢ度に分類する根拠となる^{32,33}。

熱中症により臓器障害が惹起される病態としては、高体温そのものや循環虚脱による組織障害に加えて、高サイトカイン血症、全身性炎症反応や血液凝固異常の関与が考えられる³⁴。重症熱中症に対して、全身冷却と呼吸循環管理を徹底することは、臓器障害の進行を抑制し予後改善に有効である³⁵と考えられるが、個々の臓器障害の治療法に関しては、その根治的治療はもとより、対症療法・保護療法についても、適応や導入のタイミングに関して十分検討された報告はない。本稿では各臓器障害に対する個別の治療法に関するエビデンスにつき解説する。

・中枢神経障害

本邦で行われた Heatstroke STUDY 2006, 2008 の分析結果から中枢神経後遺症を予防するためには積極的な冷却処置および全身管理を早急に行うことが重要であることが示された³⁶。特に中枢神経保護を目的とした治療としては低体温療法、高気圧酸素療法などが試みられているが症例報告にとどまり、その効果を客観的に証明した報告はない。

・腎障害

重症熱中症による横紋筋融解症、急性腎不全に対して腎補助療法として血液浄化療法が施行されことも多いが、高サイトカイン血症からの臓器障害への対策として血液浄化療法が選択されることがある。熱中症患者での持続血液浄化療法（CRRT）の効果に関する後方視的研究において、CRRTは一般的な熱中症治療に比して、すみやかな体温低下とAPACHE IIスコアの改善を有意に認め³⁷、在院日数の短縮にもつながる³⁸ことが示されており、低いエビデンスではあるが血液浄化療法が熱中症の病態改善に寄与する可能性がある。またCRRTに加えてウリナスタチンを投与した小規模RCT³⁹では、一般的治療に比して良好な予後が得られたとされている。薬物による全身炎症反応制御を目的として、生薬の大黃

(Chinese rhubarb) の効果を検討した報告では、一般的治療群と比して APACHE II スコア改善と ICU 滞在期間短縮が得られており⁴⁰⁾、今後より大規模な RCT による検証が望まれる。

・肝障害

肝障害・肝不全に対しては肝庇護薬投与や凝固因子の補充、血漿交換といった内科的治療が第一選択であるが、重症・進行例では肝移植が選択されることがある。熱中症による肝障害症例の後方視的検討においては、重症例でも内科的治療に反応することも多く、早急な肝移植適応の判断は望ましくない可能性が指摘されており^{41,42)}、肝移植の適応については慎重な判断が必要である。

・血液凝固異常

重症熱中症における DIC 併発は予後不良を示す独立因子であり⁴³⁾、DIC に対する治療介入は予後改善を目指した標的治療となる可能性を秘めている。本邦で使用される DIC 治療薬としては AT-III およびトロンボモジュリンが考えられるが、現状では熱中症に合併した DIC に対して推奨できるエビデンスは存在しない。

○参考文献

32) 神田 潤, 三宅康史, 門馬 秀介, 川口 絢子, 井手 亮太, 萩原 祥弘, 渡辺 太郎, 有賀 徹. 熱中症重症度スコアと予後の関係. ICU と CCU. 2014;38(6):411-7.

33) Varghese G M JG, Thomas K, Abraham O C, Mathai D. Predictors of multi-organ dysfunction in heatstroke. Emergency medicine journal : EMJ. 2005;22(3):185-7.

34) Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. N Engl J Med. 2002;346(25):1978-88.

35) Bouchama A DM, Chaves-Carballo E. Cooling and hemodynamic management in heatstroke: practical recommendations. Crit Care. 2007;11.

36) 中村 俊介, 三宅康史, 土肥 謙二, 福田 賢一郎, 田中 幸太郎, 森川 健太郎, 有賀 徹. 熱中症による中枢神経系後遺症 Heatstroke STUDY

2006, Heatstroke STUDY 2008 の結果分析. 日本救急医学会雑誌. 2011;22(7):312-8.

37) Zhou Feihu SQ, Peng Zhiyong, Pan Liang, Kang Hongjun, Tang Sheng, Yue Hui, Liu Hui, Xie Fei. Effects of continuous venous-venous hemofiltration on heat stroke patients: a retrospective study. The Journal of trauma. 2011;71(6):1562-8.

38) Chen Guang-Ming CY-H, Zhang Wei, Yu Yi, Chen Jin-Hua, Chen Jian. Therapy of Severe Heatshock in Combination With Multiple Organ Dysfunction With Continuous Renal Replacement Therapy: A Clinical Study. Medicine. 2015;94(31):e1212.

39) Lu B LM, Cheng SL. Clinical effectiveness of continuous blood purification in combination with ulinastatin in treating thermoplegia. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18(22):3464-7.

40) Wan Y SS-S, Fu H-Y, Xu Y-K, Liu Q, Yin J-T, Wan B. Adjuvant rhubarb alleviates organs dysfunction and inhibits inflammation in heat stroke. Exp Ther Med. 2018;16(2):1493-8.

41) Davis Brian C LWM, Tillman Holly, Chung Raymond T, Stravitz Richard T, Reddy Rajender, Fontana Robert J, McGuire Brendan, Davern Timothy. Heat stroke leading to acute liver injury & failure: A case series from the Acute Liver Failure Study Group. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2017;37(4):509-13.

42) Ichai Philippe L-BA, Camus Christophe, Moreau David, Boutonnet Mathieu, Saliba Faouzi, Boudon Marc, Coilly Audrey, Antonini Teresa, Samuel Didier, Peron Jean Marie, Ichai Carole, Gregoire Emilie, Aigle Luc, Cousty Julien, Quinart Alice, Pons

Bertrand, Andre Stephane, Guettier Catherine. Liver transplantation in patients with liver failure related to exertional heatstroke. J Hepatol. 2019;70(3):431-9.

43)Hifumi Toru KY, Shimazaki Junya, Oda Yasutaka, Shiraishi Shinichiro, Wakasugi Masahiro, Kanda Jun, Miyake Yasufumi, Moriya Takashi, Yagi Masaharu, Ono Masaji, Kawahara Takashi, Tonouchi Michihiko, Yokota Hiroyuki, Shimizu Keiki. Prognostic significance of disseminated intravascular coagulation in patients with heat stroke in a nationwide registry. J Crit Care. 2018;44:306-11.

D. 考察

今回の改訂にあたっては2015年の初版と同様、CQに対して十分なエビデンスが文献からは得られない状況が存在した。このため、エビデンスレベルとしては低いものとなるが専門家の意見や多数の報告書などを採用することとなった。今後のさらなるエビデンス構築が待たれるが、わが国においては日本救急医学会による Heatstroke Study、消防機関による搬送数の集計、レセプト（診療明細）データによる調査など複数の組織・手法による調査が実施されてきており、それぞれ特徴と長所・短所が存在しているが、今後さまざまな基礎実験や臨床研究を進めていくなかで、このような計画的な全国規模の熱中症症例登録の継続が重要となる。

加えて、2020年初頭より流行している新型コロナウイルス感染症の拡大防止のため、マスクの着用の徹底や緊急事態宣言下での外出や活動の自粛などの行動の変化が熱中症の疫学と予防、重症度等にどのように影響するかを過去のデータと比較して検討していくとともに、今後のガイドラインの作成にあたっては感染症による発熱と熱中症による高体温との鑑別、入院適応、治療方

針、医療機関への業務負荷なども盛り込んでいく必要があると考えられる。その際には、ガイドライン作成の作業グループのなかには感染症専門医の参画が求められるであろう。

E. 結論

2015年に発行された熱中症ガイドラインをもとに、その後の知見をまとめたうえでエビデンス評価を行い改訂版の編集作業を行った日本救急医学会熱中症および低体温症に関する委員会の協力を得てCQの設定、ガイドラインの記載内容の検討を行ったが、十分なエビデンスが文献からは得られない状況があり、専門家の意見等エビデンスレベルの低いものを用いることとなった。今後のさらなるエビデンス構築が必要であるが、わが国の果たすべき役割は大きく、臨床研究の推進にあたって計画的な全国規模の熱中症症例登録の継続は重要である。また、2020年初頭より流行している新型コロナウイルス感染症の拡大防止策としてマスクの着用の徹底、外出や活動の自粛などが実施されている状況における熱中症対応策、感染症対策との並立についても新たな検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表
特になし
2. 学会発表
特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

