

バイオマーカーを用いた熱中症重症度の可視化に関する検討

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

救急・集中医療における複雑な病態を客観的に把握すべく、日常診療におけるバイオマーカーの応用が期待されている。一般的に安全かつ頻回に、安定して測定可能なものがバイオマーカーの好条件といわれている。すなわち、①高い特異性：標的臓器に特異的に存在し、臓器障害を明確に反映する、②高い感度：標的臓器に豊富に存在し、容易に検出できる、③高い反応性：治療介入や病勢の変化により、バイオマーカー濃度が鋭敏に変化する、ことが重要である。また、近年の Point of care（POC）の概念から、測定のアクセシビリティも重要なファクターの一つである。

近年、腎機能障害の早期診断や、虚血再灌流障害の病態把握に liver-type fatty-acid binding protein（L-FABP）測定の有用性が認知されつつある。近年では患者尿を用いた L-FABP の定性的測定も可能になり、迅速な判断と病態把握が求められる救急・集中治療の分野で普及しつつある。

熱中症診断において病態の早期判断と迅速な冷却治療は患者救命に必須であるが、従来の重症度評価は主観的要素を多く含んでいた。現在我々が主導し多施設研究（Japan Heatstroke Evaluation and Application for Transitional biomarkers : J-HEAT study）を進めている。この中間解析においても、初診時 L-FABP 値は腎機能のみならず重症熱中症の判断基準である肝機能障害、凝固障害とも相関を示している。重症熱中症における病院前救護からの POC としての有用性が期待され、熱中症が発生しうる労働現場やスポーツ競技の救護所などでも迅速に重症熱中症のスクリーニングができる可能性がある。

A. 研究目的

近年の温暖化による猛暑により、熱中症患者、特に高齢者においては重症熱中症患者が増加している。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。それ故、重症熱中症患者の迅速かつ的確な診断と迅速な冷却が重要である。わが国の熱中症診断基準は 3 つの段階（軽症Ⅰ度から最重症Ⅲ度熱

中症まで）に分けられるが、これら診断基準は主観的な要素が強いため、従来、熱中症診断のための客観的指標、バイオマーカーが求められている所以である。

近年、腎障害進行・悪化を早期に評価できる尿検査として liver-type fatty-acid binding protein（L-FABP）が保険収載され、実臨床現場でも使用されつつある。L-FABP は腎臓の近位

尿細管に存在する脂肪酸結合蛋白で、腎障害が進行する前の尿細管周囲の血流不全による酸化ストレスによって尿中に排出され、尿中の L-FABP の値が高くなることで腎障害進行・悪化を早期に評価できる尿検査であり、近年では Point-of-Care (POC) キットとして 15 分で半定量できるようになっている。

Ⅲ度熱中症の診断基準の病態がこの L-FABP などのバイオマーカーで早期に診断できることにより、熱中症における重症度診断や治療反応性の確認に有用であると考えられるが、国内外においてこれらを測定した多施設研究は存在しない。本研究は、熱中症患者において尿中 L-FABP を測定することが熱中症の病態把握に有用であるかを検討する多施設前向き観察研究である。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

本研究は、入院を必要とする熱中症患者において尿中のバイオマーカーを測定し、患者転帰と比較する、非介入、多施設前向き観察研究である。

なお、熱中症の定義は日本救急医学会が定める下記の定義に従う。

『熱中症の診断基準としては「暑熱環境に居る、あるいは居た後」の症状として、めまい、失神（立ちくらみ）、生あくび、大量の発汗、強い口渇感、筋肉痛、筋肉の硬直（こむら返り）、頭痛、嘔吐、倦怠感、虚脱感、意識障害、痙攣、せん妄、小脳失調、高体温等の諸症状を呈するもので、感染症や悪性症候群による中枢性高体温、甲状腺クリーゼ等、他の原因疾患を除外したものとす』

2. 主要評価項目

主要評価項目は発症一か月後 mRS（※下記参照）と来院時、来院後 12-24 時間後、来院後 36-48 時間後に採取された尿中 L-FABP の相関性の確認を行う。

※mRS (Modified Rankin Scale) : 脳卒中において一般的に用いられている転帰評価。

0 : まったく症候がない

1 : 症候はあっても明らかな障害はない

2 : 軽度の障害 ; 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える

3 : 中等度の障害 ; 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える

4 : 中等度から重度の障害 ; 歩行や身体的要求には介助が必要である

5 : 重度の障害 ; 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする

6 : 死亡

以上の 6 段階に分類される。

C. 結果

1. 患者群の背景

以下に 12 例の患者背景を示す。

- 平均年齢 : 73.5 歳 (41 歳-92 歳)
- 体温 : Median 38.9 (IQR : 38.1-39.6)
- 労作性 : 非労作性 = 8 : 4
- 既往歴 (延べ)

高血圧 : 6 例

糖尿病 : 3 例

大動脈弁狭窄症 : 1 例

アルコール性肝炎 : 1 例

- 来院時血圧 : 132.5 mmHg (116.0-151.5)
- 脈拍 : 105.5 RPM (94.0-127.5)
- 呼吸 : 20.0 RPM (16.0-32.0)
- 意識 : GCS score 12.5 (8.5-14.5)
- mRS : 0 (2 例)、1 (1 例)、2 (5 例)、3 (1 例)、4 (3 例)

2. L-FABP と各種生化学検査との関係

来院時の血液データと尿中 L-FABP の相関を図 1 に示す。

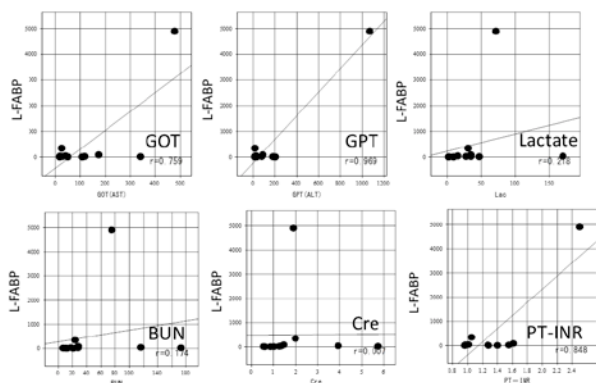


図1：L-FABPと各種生化学検査との関係（Day 0）

特にⅢ度熱中症における診断基準である、腎機能障害、肝機能障害、血液凝固障害や臨床症状としての脱水を反映する乳酸値との相関性を確認したが、そのすべてに正の相関がみられた（ $r=0.959-0.007$ ）。

3. 一か月後mRS（Good: 0-2）を予測しうる尿中L-FABP値の閾値と感度、特異度

一か月後転帰良好群mRS(0-2)と転帰不良群(>3)に分け、ROC解析を行った。それぞれの来院時データ及びL-FABP値のAUCとそれぞれの閾値を下表に示す。

表	AUC	Threshold
L-FABP	0.857	38.5
GCS	0.842	11.75
GOT	0.628	47.71
GPT	0.557	30.43
BUN	0.857	28.1
Cre	0.742	1.64
Plt	0.857	13.0
PT-INR	0.885	1.35
FDP	0.75	43.0

L-FABPはGOT、GPT、PLT、BUN、PT-INRなどと同等のAUCを示した（0.857）。

D. 考察

我々の中間解析の結果では、尿中L-FABPは従来の採血データと同様の体内動態を示した。

L-FABPは腎臓の近位尿細管に存在する脂肪酸結合蛋白であり、腎障害が進行する前の尿細管周囲の血流不全により増加するといわれている。L-FABPは酸化ストレスによって尿細管細胞で発生した脂肪酸を尿中に排泄するために、脂肪酸と結合し尿細管から尿中に排出されるのである。

尿中のL-FABPの値が高くなることで腎障害進行・悪化を早期に評価することができる。また尿細管の虚血再灌流障害を反映するとされており、ショックを来すような患者の病態把握に有用であると考えられる。

一般的に安全かつ頻回に、安定して測定可能なものがバイオマーカーの好条件といわれている。すなわち、①高い特異性：標的臓器に特異的に存在し、臓器障害を明確に反映する、②高い感度：標的臓器に豊富に存在し、容易に検出できる、③高い反応性：治療介入や病勢の変化により、バイオマーカー濃度が鋭敏に変化する、ことが重要である。また、近年のPoint of care (POC) の概念から、測定のアクセンビリティも重要なファクターの一つである。

L-FABPはこれらを合わせもつ、バイオマーカーであり、熱中症の病態把握に、プレホスピタルや発病の現場から（スポーツ会場や在宅診療など）使用可能であるマーカーである可能性が高い。

E. 結論

熱中症の重症度判断は主観的な要素に依存してきた。我々の中間解析において、初診時L-FABP値は腎機能のみならず重症熱中症の判断基準である肝機能障害、凝固障害とも相関を示していることを明確にした。L-FABPは重症熱中症における病院前救護からのPOCとしての有用性が期待され、熱中症が発生しうる労働現場やスポーツ競技の救護所などでも迅速に重症熱中症

のスクリーニングができる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kondo Y, Hifumi T, Shimazaki J, Oda Y, Shiraiishi 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): 3433. doi: 10.3390/ijerph16183433.

2. 学会発表

- 1) 横堀将司：日本救急医学会・日本集中治療医学会ジョイントシンポジウム 1 重症熱中症の病態と集中治療の進歩「熱中症患者における尿中バイオマーカー測定による病態把握」第 47 回日本集中治療医学会，2020 年 3 月，名古屋（学会中止によりビデオ発表となった）
- 2) 横堀将司：教育セミナー「救急・集中治療領域におけるバイオマーカーの有用性と今後の展望」第 47 回日本集中治療医学会，2020 年 3 月，名古屋（学会中止によりビデオ発表となった）

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし