

令和 3 年 5 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16514

研究課題名(和文)熱中症性脳症におけるHMGB1の関与と病態の解明

研究課題名(英文)Relationship between heatstroke encephalopathy and HMGB1

研究代表者

島崎 淳也(Shimazaki, Junya)

大阪大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40528767

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：熱中症の中枢神経障害についてレジストリーデータ、基礎実験、多施設臨床研究から解明を試みた。レジストリー研究結果：熱中症のタイプ、来院時意識レベル、血小板値が熱中症の神経学的予後不良に対する独立した予後予測因子であった。基礎実験：ラット熱中症モデルにおいて髄液HMGB1が有意に高値であった。また血清HMGB1よりも髄液HMGB1のほうが高値であった。多施設臨床研究：血清HMGB1は神経学的予後を予測しなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年熱中症患者が激増しており、特に高齢者の熱中症後の神経学的後遺症は社会的に大きな問題となっている。熱中症の中枢神経障害発症のメカニズムやリスク因子は従来明らかでなく、本研究でその一端を明らかにすることができた。本研究の結果は今後の熱中症の新たな検査や治療法開発の第一歩となりうる。

研究成果の概要(英文)：We tried to clarify mechanism or risk factors of heatstroke encephalopathy by registry data, animal experimentation, and clinical research. (1)Registry data: In multivariate analysis, type of heatstroke, GCS, and platelets were independent predictors of poor neurological outcome. (2)Animal experimentation: In rat heatstroke model, CSF HMGB1 was higher than serum HMGB1. And CSF HMGB1 was significantly higher than control. (3)Clinical research: In heatstroke patient, serum HMGB1 did not predict neurological outcome.

研究分野：救急医学

キーワード：熱中症

1. 研究開始当初の背景

昨今の地球温暖化・ヒートアイランド現象などの環境の変化により、本邦では近年熱中症患者が激増している。熱中症は高齢者では容易に重症化し、意識障害や多臓器不全を呈する難治性の病態である。また、若年者においても暑熱環境における運動を誘因として重症熱中症を引き起こすことが少なくない。しかし熱中症の重症化メカニズムは依然として不明である。治療方法は対症療法しかなく、熱中症の客観的な重症度マーカーすら存在しないのが現状である。現在の熱中症対策は予防治療が中心であり、マスコミを通して熱中症予報を出すなど、社会における熱中症の認識は高まっている。しかしながら熱中症の発生件数は年々増加傾向である。平成 25 年には全国で 5 万人が熱中症で救急搬送され、うち 1030 人が死亡した。

熱中症の症状で最も問題となるのが中枢神経障害である。熱中症の中枢神経障害の多くは解熱とともに回復する一過性の意識障害であることが多いが、特に重症熱中症においては中枢神経障害が長期にわたり遷延する症例も少なくない。日本救急医学会の熱中症の実態調査 HeatStroke Study 2008 によると、3 度熱中症の死亡率は 1%と低いものの、中枢神経後遺症を来すものが 7%認められた。熱中症における遷延性意識障害は多くの寝た切り患者を増やし、社会的にも大きな問題となっている。

しかしなぜ熱中症により遷延性意識障害を引き起こされるのかは明らかでなく、治療方法も存在しないのが現状である。これら熱中症によって引き起こされる中枢神経障害のメカニズムを解明することが、熱中症に対する新たな治療法の開発につながる可能性が高いと考え、本研究を計画した。

2. 研究の目的

軽症熱中症においては、一過性の意識障害を認めたとしても解熱とともに速やかに意識回復がみられる。しかし重症熱中症において中枢神経障害が遷延するメカニズムは明らかでない。我々は熱中症において解熱後も遷延する中枢神経障害を「熱中症性脳症」としてとらえ、その病態解明をすすめている。

高体温下では脳機能低下がみられるため、熱中症のみならず高体温により一時的な意識障害を呈することは珍しくない。しかしそのような場合は解熱とともに速やかに意識障害は回復するが、特に重症熱中症においては解熱後も中枢神経障害の遷延がみられる。これは他の発熱性病態にはみられない熱中症に特有の症状である。われわれは、熱侵襲が遷延性意識障害を引き起こす原因としてダメージ関連分子パターン(DAMPs)の一種である HMGB1 に注目した。HMGB1 は核内タンパクの一種であるが、侵襲によって細胞障害を引き起こされると血中に放出され、TLR2/4、RAGE といったパターン認識受容体と結合することにより炎症を惹起されることが知られている。重症熱中症においては血清 HMGB1 が上昇し、重症度と相関することが我々の研究から明らかとなっている。しかし、同様に血中 HMGB1 が上昇する敗血症や熱傷において遷延性意識障害を呈することはない。最近では敗血症性脳症という概念がでてきているが、これは全身性炎症反応に伴うせん妄や不穏状態を示しており、熱中症性脳症とは明らかに別病態と考えられる。一方で、視神経脊髄炎や多発性硬化症、インフルエンザ脳症、結核性髄膜炎といった炎症性神経疾患において髄液中 HMGB1 の上昇がみられ、重症度と相関することが近年明らかとなっている。これらのことから、われわれは、熱侵襲によって HMGB1 が髄液中にも放出され、それが脳細胞の過剰炎症を惹起することで熱中症性脳症を引き起こしているのではないかと仮説をたてた。

本研究の目的は、血清および髄液中の HMGB1 が熱中症の中枢神経障害に与える影響を明らかにすることである。そのために期間内に以下の 3 つの研究を実施した。

- レジストリーデータを用いた熱中症性脳症のリスク因子の抽出
- ラット熱中症モデルを用いた髄液中 HMGB1 と血清 HMGB1 の評価
- 熱中症患者における血清 HMGB1 と中枢神経障害の相関

3. 研究の方法

- レジストリーデータを用いた熱中症性脳症のリスク因子の抽出

日本救急医学会熱中症レジストリー「HeatStroke STUDY」の 2017、2018 年のデータを利用し、熱中症の生命予後および退院時神経学的予後のリスク因子を多項ロジスティック回帰分析を行い解析した。

- ラット熱中症モデルを用いた髄液中 HMGB1 と血清 HMGB1 の評価

熱中症モデルの作成 : Wister ラット 10 週齢オスを馴化後、全身麻酔し腹腔内にコーティングした体温計 (サーモクロン SL) を埋め込んだ。3-5 日間順化させた後、室温 41℃、湿度 50% にしたケース内にケージを 90 分設置し、90 分後に室温 25℃ に戻した。

上記熱中症群およびコントロール群のラットの髄液と心臓血を採取した。髄液および血清 HMGB1

を、ELISA キットを用いて測定した。

熱中症患者における血清 HMGB1 と中枢神経障害の相関

大阪大学医学部附属病院を含む 10 病院に 2019 年、2020 年に入院した患者の来院時に血清 HMGB1 を採取し、退院時生命予後および神経学的予後との相関を解析した。

4 . 研究成果

結果】レジストリーデータを用いた熱中症性脳症のリスク因子の抽出

2017-18 年に合計 763 例の症例が登録された。年齢の中央値(IQR)は 68(49-82)歳、性別は男性が 537 例(70.4%)、女性が 226 例(29.6%)であった。転帰は生存が 656 例、死亡が 35 例(4.6%)、不明が 82 例(10.7%)であった。退院時の modified Rankin Scale (mRS)のうち、mRS4 点以上の神経学的予後不良症例は 127 例(16.6%)であった。生存症例 656 例のうち、入院前より mRS が 2 点以上増加した症例は 78 例(11.9%)であった。退院時 mRS3 点以上の生存症例のうち、28 日後 mRS が改善した症例は 7 例、不変が 50 例、悪化が 1 例であった。

神経学的予後(mRS4 点以上)に対して多項ロジスティック回帰分析を実施したところ、熱中症のタイプ(非労作性熱中症)、来院時意識レベルおよび血小板値が独立した予後予測因子であった(表 1)。体温は独立した予後予測因子ではなかった。

Predictors for poor neurological outcome

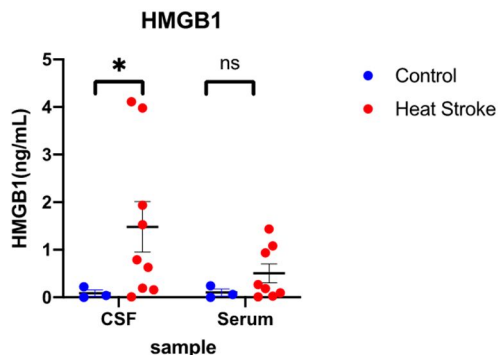
| Variables | OR | 95% CI | p-value |
|-----------|------|-----------|---------|
| 年齢 | 1.01 | 0.99-1.03 | 0.43 |
| 性別 (男性) | 0.78 | 0.39-1.34 | 0.31 |
| 労作性熱中症 | 0.20 | 0.08-0.05 | <0.01 |
| 来院時体温 | 0.94 | 0.77-1.15 | 0.55 |
| 来院時収縮期血圧 | 1.00 | 0.99-1.01 | 0.47 |
| 来院時 GCS | 0.79 | 0.72-0.85 | <0.01 |
| 血清クレアチニン | 1.15 | 1.00-1.32 | 0.05 |
| 血清ビリルビン | 1.04 | 0.80-1.35 | 0.76 |
| 血小板 | 0.95 | 0.90-0.99 | 0.02 |

表：神経学的予後に対するリスク因子

【結果】ラット熱中症モデルを用いた髄液中 HMGB1 と血清 HMGB1 の評価

熱中症群(HS ; n=9)、コントロール群(CR ; n=3)の血清 HMGB1 値は HS 群 0.51 ± 0.18ng/mL、CR 群 0.10 ± 0.06ng/mL であった。髄液 HMGB1 の値は HS 群 1.48 ± 0.49ng/mL、CR 群 0.09 ± 0.05ng/mL であった(Ave ± SEM)。血清 HMGB1 では HS 群と CR 群に有意な差は認めなかったが、髄液 HMGB1 は HS 群が CR 群に比較して有意に高値であった(p=0.03)。

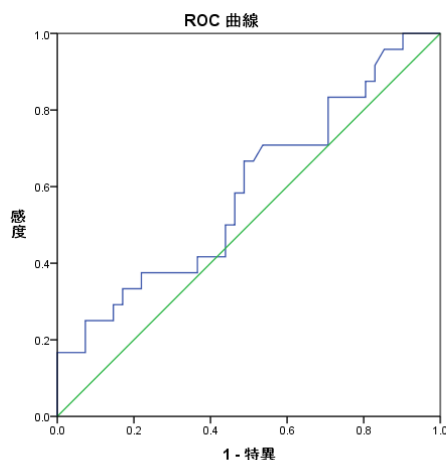
図：熱中症ラットモデルの髄液および血清 HMGB1 の値



【結果】熱中症患者における血清 HMGB1 と中枢神経障害の相関

研究期間中、80 例の症例が登録された。そのうち解析対象となった症例は 65 例であった。平均年齢は 72.7 歳であった。そのうち死亡退院症例は 3 例(4.6%)であった。退院時の modified Rankin Scale 4 点以上の神経学的予後不良症例は 24 例(36.9%)であった。血清 HMGB1 は予後良好群で 8.79 ± 6.3ng/mL、予後不良群で 13.7 ± 13.8ng/mL であった(Ave ± SD)。血清 HMGB1 の神経学的予

後不良に対する AUC-ROC は 0.589 であった。



図：血清HMGB1の神経学的予後に対するROC曲線

【考察】

レジストリーデータを用いた研究の結果から、死亡例よりもはるかに多い神経学的予後不良症例が存在することが明らかとなった。また神経学的予後不良のリスク因子として来院時意識レベル、熱中症のタイプ(非労作性熱中症)、血小板値があげられ、一般的に熱中症の重症度にかかわると考えられる体温はリスク因子ではないことが明らかとなった。その理由として、病院到着前に冷却治療を受けているケースが少なくないこと、また脳にダメージを与えるのは高体温がどれだけ続いたかであり、特に非労作性熱中症は発症時間は不明瞭な点が多いため、来院時の体温がその後予後を反映しないと考えられる。

また結果 1 より、重症熱中症ラットモデルにおいて血清 HMGB1 の著名な上昇がみられることが明らかとなった。髄液 HMGB1 の値は血清 HMGB1 に比較して高値であり、熱侵襲による神経細胞のダメージを反映している可能性を示唆している。

一方で、結果 2 から、実際の熱中症患者において来院時の血清 HMGB1 は神経学的予後を反映しないことが明らかとなった。しかし結果 3 からラットモデルにおいては血清 HMGB1 よりも髄液 HMGB1 のほうが高値であったことを考えると、実際の熱中症患者においても髄液 HMGB1 がより高値である可能性が示唆される。本研究期間中には実際の熱中症患者の髄液を採取することができなかったが、今後さらなる研究をすすめ、HMGB1 の熱中症性脳症への関与を明らかにしていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Shimazaki Junya, Hifumi Toru, Shimizu Keiki, Oda Yasutaka, Kanda Jun, Kondo Yutaka, Shiraishi Shinichiro, Takauji Shuhei, Hayashida Kei, Moriya Takashi, Yagi Masaharu, Yamaguchi Junko, Yokota Hiroyuki, Yokobori Shoji, Wakasugi Masahiro, Yaguchi Arino, Miyake Yasufumi | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of heat related illness (Heatstroke Study 2017?2018) | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Acute Medicine & Surgery | 6. 最初と最後の頁 e561 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ams2.516 | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

| |
|------------------------------|
| 1. 発表者名 島崎淳也 |
| 2. 発表標題 熱中症の重症度評価とバイオマーカー |
| 3. 学会等名 日本集中治療医学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---------------------|
| 1. 発表者名 島崎淳也 |
| 2. 発表標題 熱中症の予後予測 |
| 3. 学会等名 日本救急医学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|----------------------------|
| 1. 発表者名 島崎淳也 |
| 2. 発表標題 熱中症の重症度評価とHMGB1 |
| 3. 学会等名 日本集中治療医学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|------------------------------|
| 1. 発表者名 島崎淳也 |
| 2. 発表標題 熱中症の重症度評価とバイオマーカー |
| 3. 学会等名 日本救急医学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 島崎淳也 |
| 2. 発表標題 ラットモデルを用いたクラッシュ症候群の病態解明と新規治療法開発 |
| 3. 学会等名 日本災害医学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
| | | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
| | |