様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　７ 年　 ６ 月　 １ 日現在

機関番号：３４４１７
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2021～2024
課題番号：２１Ｋ０９０７４

研究課題名（和文）熱中症の炎症惹起メカニズム解明とプレホスピタルにおける早期重症度評価

研究課題名（英文）Elucidation of the Inflammatory Mechanisms in Heatstroke and Early Severity Assessment in the Prehospital Setting

研究代表者
島崎　淳也（Shimazaki, Junya）

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：４０５２８７６７

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は熱中症重症化の機序として炎症惹起に注目し、早期客観的重症度評価法の確立を目的とした。ラットモデル、臨床研究、健常者の運動モニタリングの3軸で検討した。IL-18はバイオマーカーとしては有用ではなかった。HMGB1は神経学的予後と有意に関連し、バイオマーカーとして有望であった。尿中L-FABPは神経学的予後と一部相関を示したが有用性は限定的であった。スマート衣料は暑熱環境における疲労度の客観的評価に有効であり、プレホスピタルでの重症度評価への応用が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義
熱中症は重症化すると多臓器不全から死に至るが、現時点で利用可能な客観的バイオマーカーは存在しない。バイオマーカーや、プレホスピタルにおける早期診断・重症度評価は極めて重要である。本研究では血中HMGB1や尿中LFABPがバイオマーカーとして利用可能である可能性を示した。またスマート衣料は暑熱環境下における運動疲労度の客観的指標として利用可能な可能性がある。いずれも熱中症診療および熱中症予防に役立つものであり、今後のさらなる研究が期待される。

研究成果の概要（英文）：This study focused on inflammation as a key mechanism in the progression of heatstroke severity and aimed to establish an early, objective severity assessment method. The investigation was conducted through three approaches: a rat model, clinical research, and exercise monitoring in healthy individuals. IL-18 was not useful as a biomarker. HMGB1 showed a significant association with neurological outcomes and was considered a promising biomarker. Urinary L-FABP showed partial correlation with neurological outcomes, but its utility was limited. Smart clothing proved effective for objectively assessing fatigue in hot environments and is expected to be applicable for prehospital severity evaluation.

研究分野：熱中症

キーワード：熱中症　HMGB1

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１（共通）

１．研究開始当初の背景

現在の熱中症の治療の原則は早期冷却であり、高体温が遷延すると臓器障害が進行し予後不良となることが明らかとなっている。しかし、プレホスピタルおよび来院時の体温は予後を反映せず、熱中症に対して使用できる客観的な指標の発見は急務となっている。我々は熱中症の重症化は熱侵襲に伴って炎症が惹起され、全身性炎症反応症候群から多臓器不全に至ると考え病態解明の研究をすすめてきた。熱侵襲に伴い生じる全身性炎症反応は臓器障害に先立って生じるため、炎症惹起の兆候を早期に捉えることが可能であれば、熱中症重症化の早期認知につながり、ひいては予後改善につながることが期待される。プレホスピタルおよび来院早期に使用可能な客観的な指標により熱中症の発症や重症化を早期に認知することが可能となれば、適切な治療介入が可能になると考え本研究を計画した。

２．研究の目的

本研究は炎症惹起の観点から熱中症の病態を(1)ラットモデルを用いた基礎実験、(2)熱中症患者を対象とした臨床研究、(3)健常人を対象とした実証実験、の 3 つの対象をもとに解明を試み、客観的重症度指標を開発することが目的である。

我々は熱中症の重症化にダメージ関連分子パターン(Damage Associated Molecular Pattern molecules： DAMPs)が関与しているとの仮説のもとに研究をすすめてきた。代表的な DAMPs である HMGB1(high mobility group box protein1)は細胞内に存在する核内タンパクであり、熱中症では熱侵襲に伴い障害を受けた細胞から血中に HMGB1 が放出され、その刺激により炎症性サイトカインが上昇し炎症を惹起し、全身性炎症反応から臓器不全の進行を来す。HMGB1 以外では炎症性サイトカインである IL-18(interleukin)に注目した。IL-18 はもともと細胞内に前駆物質 pro IL-18 として存在しており、刺激により IL-18 として血中に放出され炎症を惹起する。アトピー性皮膚炎や SLE などアレルギー・自己免疫疾患で高値であることが知られている。急性期病態においても炎症惹起に深くかかわっており、HMGB1 同様 IL-18 も DAMPs として分類する意見もある。これらのメディエーターは熱中症のバイオマーカーとして利用可能である可能性がある。

一方で、抗炎症作用を持つ物質として 2-methyl-2-thiazoline(2MT)にも注目した。2MT はマウスに対して「恐怖臭」を与える物質として知られているが、体温低下作用および抗炎症効果をもつ可能性が示唆されている。熱中症重症化には高体温による炎症反応の惹起が重要であり、これを制御することで熱中症の重症化を抑えることができる可能性がある。

また、肝臓型脂肪酸結合蛋白(L-FBAP)は尿細管障害により尿中に排出される。また先述の IL-18 は尿中にも分泌され、尿中 IL-18 や尿中 L-FABP は腎障害のマーカーとして利用されている。L-FABP はすでに Point of Care キットが実用化されており、容易に病院前で測定が可能である。日本救急医学会熱中症分類で最も重症に分類される 3 度熱中症ほとんどのケースで腎障害を伴っていた (島崎ら、日本救急医学会 2019)。つまり、熱中症においては腎障害があればその時点で 3 度熱中症と判断でき、腎障害がなければ他の臓器障害を呈している可能性も低いため、重症度評価には腎障害の評価が極めて重要である。一方、同じ暑熱環境下で同じ運動をおこなっていても、熱中症を発症し重症化する人と、何ら症状をおこさない人が存在する。暑熱環境下における運動がどのように熱中症を発症し、炎症惹起から重症化にかかわっているかは依然として不明である。そこで、基礎実験に加えて健常人の暑熱環境下における運動中の生理学的情報を連続的にモニタリングすることで熱中症発症、炎症惹起の経過を非侵襲的に評価することを考えた。具体的には消防学校の生徒にスマート衣料(体温・心拍センサー付きシャツ)を着用させ訓練をさせることで、訓練中の生体情報(体温、心拍数、加速度)をリアルタイムに収集することを可能とした。訓練中に熱中症を発症した生徒と発症しなかった生徒のモニタリングデータを比較することで、熱中症の発症および重症化の兆候、すなわち炎症の惹起を早期に捉えることが可能となる。

プレホスピタルにおいてはバイタルサインや本人の症状から熱中症の重症度を判断するしかないが、高体温の有無だけでは重症度や予後が判断できないことはいままでの研究から明らかとなっている(Shimazaki J, Acute Med Surg 2020)。尿中蛋白測定やスマート衣料による運動中のモニタリングはプレホスピタルにおける熱中症発症の早期認知および重症度診断を可能とし、病院受診の判断や救急隊による適切な搬送先選定、早期の治療介入をおこなうことで予後改善が期待できる。夏季における大規模スポーツイベントの救護所での使用や救急隊による使用、あるいは肉体労働現場における健康管理に用いることも可能となる。

３．研究の方法

(1)ラットモデルを用いた実験

熱中症ラットモデル(Wister ラットを全身麻酔下ヒートパッドで直腸温 41.5 度を 30 分維持)に対して①2MT 皮下注群(50mg/kg を皮下注)、②2MT 吸引群(25μL×4 を吸引)、③SHAM 群の 3 群分けて、300 分後に採血を行い血中 IL-6 の値を評価した。

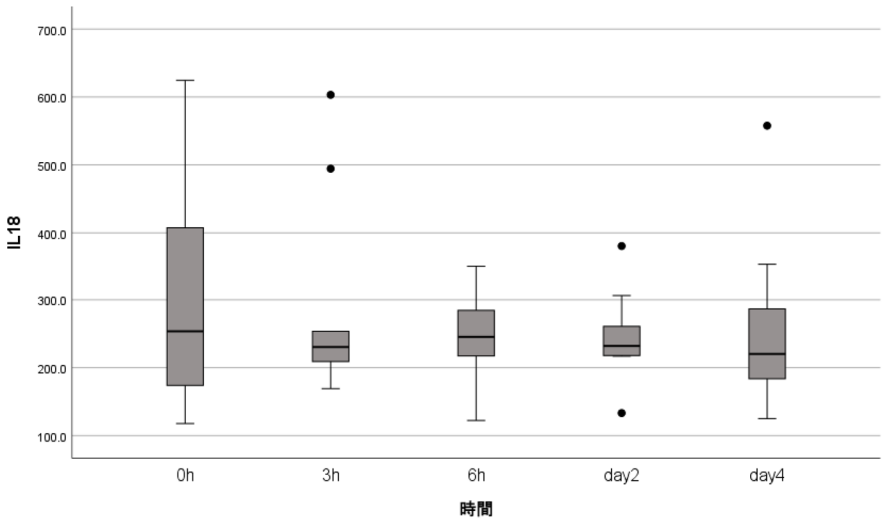
(2-1)熱中症患者に対する血清 IL-18 の測定
過去に大阪大学医学部附属病院およびその関連病院に搬送された重症熱中症患者(深部体温40℃以上で挿管管理を要する)10 名の保存血清を用いて、血清 HMGB1、IL-6、IL-18 を含む各種サイトカインの測定を行った。

(2-2)熱中症患者に対する血漿 HMGB1 および尿中 L-FABP の測定
2019-2022 に大阪大学医学部附属病院および研究協力施設 10 施設に搬送された熱中症患者に対して、来院時の血漿 HMGB1、および尿中 L-FABP を測定し、神経学的予後との相関を評価した。

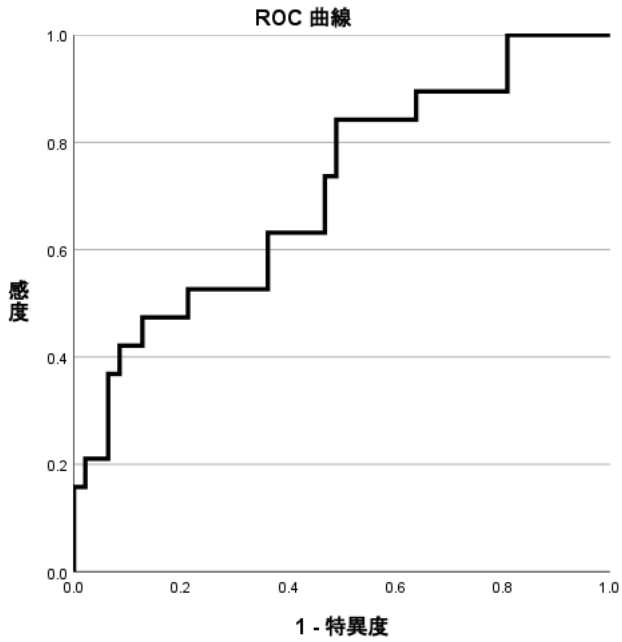
(3)健常人に対するスマート衣料を用いた熱中症評価と尿中 L-FABP 測定
大阪府立消防学校の生徒に対して、心拍・加速度・温度がリアルタイムに測定可能なスマート衣料(SmartFit：クラボウ)を装着し訓練を行った。これにより、心拍数、身体活動量(METs)、衣服内温度をリアルタイムに評価した。また訓練後の尿を採取し、L-FABP の測定を行った。アウトカムとして熱中症の発症および訓練後のアンケートによる疲労度の評価を用いた。

４．研究成果
(1)ラットモデルを用いた実験
①2MT 皮下注群、②2MT 吸引群、③SHAM 群の各 N=6
各群の血清 IL-6 は①2MT 投与群 2468(579-4000)、②2MT 吸引群 1186(629-1948)、③SHAM 群 357(85-937)であった。単位 pg/mL、Avg(Range)
各群に有意差はなく、2MT 群でむしろ IL-6 が高値となった。2MT は熱中症において IL-6 を低下させず、抗炎症作用を持たないことが示された。

(2-1)熱中症患者に対する血清 IL-18 の測定
N=10　年齢 74(56-85)、性別男性 5 女性 5、体温 41.4(40.3-42.7)、労作性 4 例・非労作性 6 例、APACHEII スコア 30.5、中枢神経障害 10、腎障害 10、肝障害 9、DIC6 であった。
来院時の IL-6 は 785.7(2.2-2459.6)、IL-18 は 253.6(168.7-419.7)、HMGB1 は 16.4(2.6-37.1)であった Avg(Range)。それぞれの値と、経過中の急性期 DIC スコアのとの最低値との相関は HMGB1 が最も高かった。



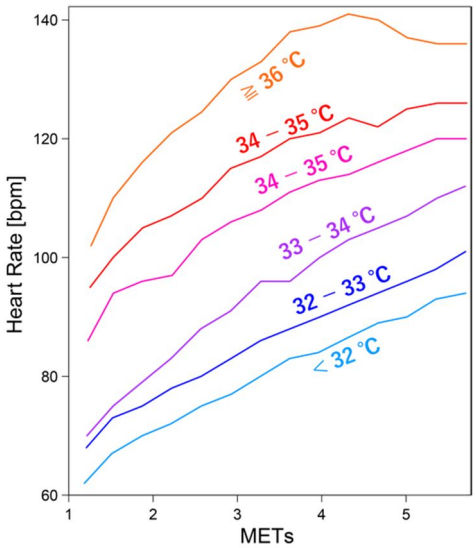
(2-2)熱中症患者に対する血漿 HMGB1 および尿中 L-FABP の測定
N=88　年齢は 76 歳(61-83)、男性 51 例(58%)、非労作性熱中症が 60 例(78.2%)であった。APACHEII 21(14-28)、SOFA５(3-9)であった。JAAM HS 分類 3 度が 80 例(90.1%)であった。死亡退院 3 例(3.4%)であった。退院時・受傷 1 か月・受傷 3 か月後の神経学的予後不良例(mRS≧4)は 28 例(31.8%)、24 例(27.3%)、20 例(22.7%)
L-FABP 12.5ng/mL をカットオフとした場合、L-FABP 陽性と神経学的予後不良は退院時で p=0.046、受傷 1 か月 p=0.547、受傷 3 か月で p=0.227 であった。
単変量解析では GCS、HMGB1 が神経学的予後不良の予後予測因子であった。多変量解析では HMGB1 のみが独立した予後予測因子であった。
HMGB1 の退院時・受傷 1 か月・受傷 3 か月後の神経学的予後不良に対する ROC-AUC は 0.699、0.709 であった。(p<0.01)。

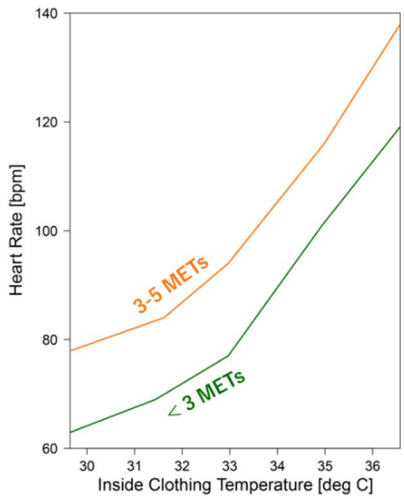


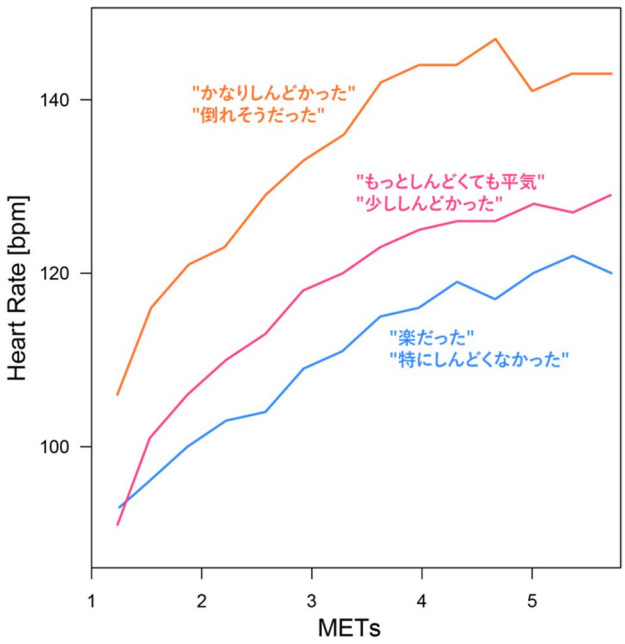
HMGB1 の受傷 3 か月後の神経学的予後不良に対する ROC 曲線

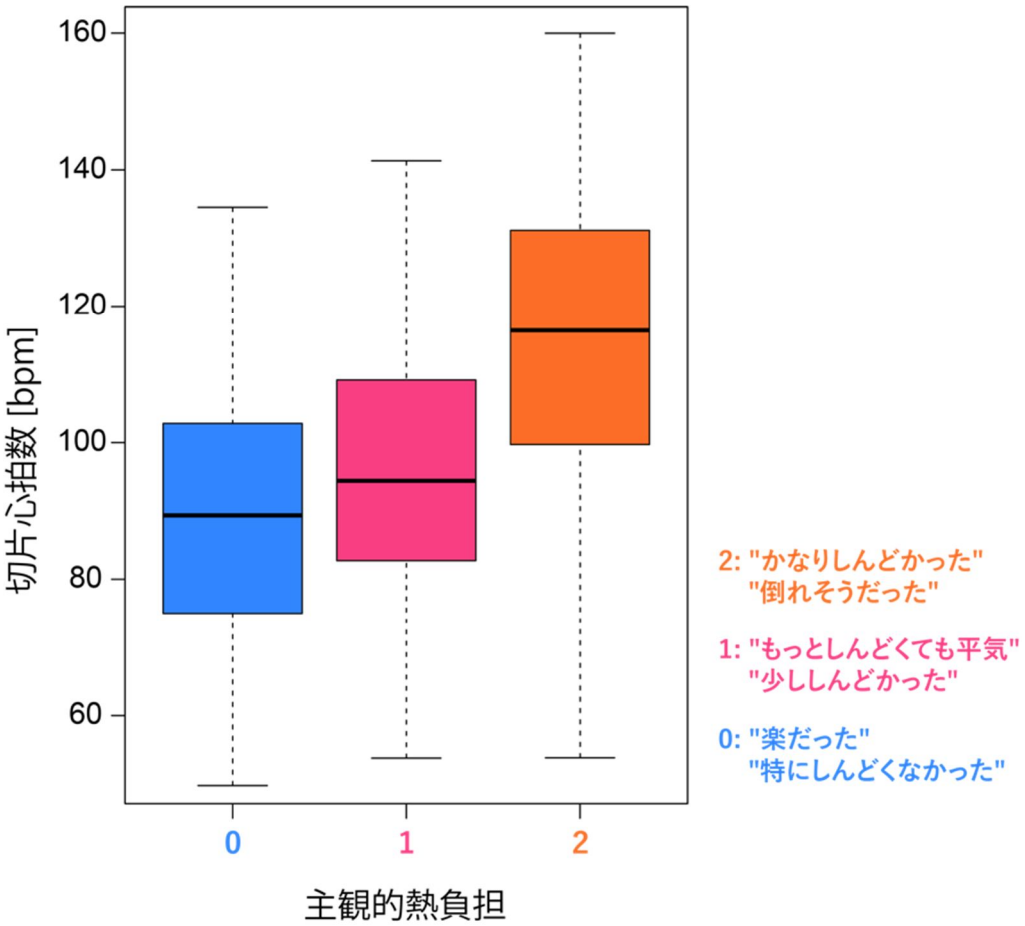
ROC-AUC 0.709, 95%CI 0.56-0.849, p<0.01

(3)健常人に対するスマート衣料を用いた熱中症評価と尿中 L-FABP 測定
N=203(男性 190 名、女性 13 名)
2021 年 7 月～9 月において消防学校訓練中に合計 4 回の測定を行った。
期間中に熱中症の発症はみられなかった。
衣服内温度の上昇から、最大 2.5℃体温上昇が推定された。
加速度(身体活動量)と心拍数の散布図に回帰直線をひき、加速度 0 における心拍数(切片心拍数)を推定したところ、訓練の疲労度の増加と切片心拍数上昇が有意に相関していることがあきらかとなった。(p<0.05)
一方、尿中 L-FABP 値は全員 12.5ng/mL(正常上限値)より低値であった。疲労度との相関は認めなかった。









以上、血漿 HMGB1 は熱中症の神経学的予後を予測し、バイオマーカーとして利用可能と考えられた。尿中 L-FABP は熱中症患者の神経学的予後との相関は認めたが、プレホスピタルにおける早期熱中症評価として利用可能かどうかは判断できなかった。スマート衣料は暑熱環境における運動疲労度の客観的指標として利用可能と考えらえる。

５．主な発表論文等

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

１．著者名 Yokobori Shoji、Shimazaki Junya、Kaneko Hitoshi、Asai Hideki、Kanda Jun、Takauji Shuhei、Sato Eiichi、Ichibayashi Ryo、Fujita Motoki、Shiraishi Shinichiro、Shimizu Keiki、Yokota Hiroyuki	４．巻 15
２．論文標題 The feasibility of point-of-care testing for initial urinary liver fatty acid-binding protein to estimate severity in severe heatstroke	５．発行年 2025年
３．雑誌名 Scientific Reports	６．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-025-89767-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

〔学会発表〕　計2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 熱中症におけるHMGB1の臨床的意義 ～多施設臨床研究 J-HEAT Studyの報告～
３．学会等名 第50回日本救急医学会
４．発表年 2022年

１．発表者名 島崎淳也
２．発表標題 熱中症におけるDAMPsの動態　HMGB1は熱中症のバイオマーカーとして利用可能か？
３．学会等名 第34回日本急性血液浄化学会
４．発表年 2023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
研究分担者	戸上　由貴 (Togami Yuki) (50866936)	大阪大学・医学部附属病院・医員 (14401)	
研究分担者	村津　有紗 (Muratsu Arisa) (90737199)	大阪大学・医学部附属病院・医員 (14401)	

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