

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10522

研究課題名(和文) 監察医機関における熱中症解剖例の分子診断・病態解明、背景分析に関する研究

研究課題名(英文) Research on molecular diagnosis, pathological elucidation, and background analysis of autopsy cases of heat stroke in medical examiner institution

研究代表者

吉澤 秀憲 (Yoshizawa, Hidenori)

大阪大学・大学院医学系研究科・招へい教員

研究者番号：90739905

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)：環境温の変化による院外内因死発生数の増加は、季節性変動による気温上昇と低下に一致していたが、高温域でより急峻な増加を示していた。COVID-19パンデミックとの関連では、高温域の増加傾向はパンデミック中でより顕著であったが、5類感染症移行後にはパンデミック前と同程度まで回復していた。パンデミック中の高温環境下においては、高齢者や独居者だけでなく同居者群でも、院外内因死のリスク群となっていた。高温環境下の死亡症例における脆弱性因子の解析では、低栄養と脱水が死亡リスクであると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回得られた研究成果は、いずれも国内の夏期およびCOVID-19パンデミック期間における死亡リスクに関する知見を与えている。世界的な温暖化が進行している今、これらの知見は、夏期の死亡リスクを低減させようとする試みにおいて有意義な情報を与えるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In the association between changes in environmental temperature and COVID-19, the increase in the number of out-of-hospital natural deaths coincided with the timing of temperature rises and falls due to seasonal variations, and the increase was rapid in the high temperature environments. The trend of increase in the high-temperature was more pronounced during the pandemic, however, declined to the same level as before the pandemic after the transition to Category V Infectious Diseases. In the high-temperature environment during the pandemic, not only the elderly and those living alone but also those living with housemates were risk groups for out-of-hospital natural deaths.

Analysis of vulnerability factors in deaths in high-temperature environments suggested that undernutrition and dehydration were mortality risks.

研究分野：死因究明

キーワード：異常環境温 院外内因死 COVID-19 パンデミック

1. 研究開始当初の背景

熱中症は、高温環境と直腸温の異常上昇(40 以上)を根拠に診断されてきたが、特異的な診断指標は知られていない。また、全身性炎症反応症候群(SIRS)を端緒とする多臓器不全症候群とする一般的仮説はあるが、検証は不十分である。

異状死とは、臨床医が診療中、確実に診断した病死以外の全ての死である。大阪府監察医事務所(大監医)は、大阪市内の異状死の死因を究明する機関である。高齢者、独居者の増加により、取扱数が年々増加してきた。特に、夏季、総死亡数、熱中症診断例が増加するが、熱中症と既往症を鑑別できるバイオマーカー、疫学的背景は、ほとんど未知であった。

HMGB1 は、cytokines 分泌等による炎症反応と臓器障害の引き金を引く蛋白であり、熱中症モデル動物で血中・肝臓で増え、SIRS に寄与すると考えられている。

2. 研究の目的

(1) 当初、血中・組織内 HMGB1 増加を指標として、HMGB1 が熱中症の(鑑別)診断と病態解明に使えるか? 血中 micro RNA (miRNA) の網羅的解析により熱中症特異的 miRNA を見出し、RT-PCR による定量から、熱中症の(鑑別)診断と病態解明に使えるかを明らかにすること、発症要因となる既往症、環境因子等を解明することを研究の目的とした。

(2) 熱中症は、高温環境下(一般に、外気温 24、室温 28 以上でリスク増加)の死亡であって、他の高温発生要因を除外した場合の診断名である。しかし、高温環境が既往歴を悪化させることも知られている。熱中症の客観的診断のため、死体血の臨床検査を試みた研究はあるが、確かな検査項目は見つかっていない。本研究では高温環境下の死亡症例における脆弱性因子を、血液検査に加えて、CT 所見の中から見出すことを目的とした。

(3) COVID-19 パンデミック中は、世界的な超過死亡が発生した。大監医が取り扱う異状死数も、パンデミック前後で増加し、超過死亡との関連性が示唆される。また一方で、気温に係る死亡数は世界的な異常気象に関連している。院外心停止は高温または低温環境により増加することが知られているが、今回の研究では、大監医で取り扱う院外内因死(out-of-hospital natural death; OHND)において、環境温の変化と COVID-19 パンデミックの影響を解析し、またそれらの結果から示唆される、超過死亡の原因を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

全期間を通じて、大監医取り扱い事例について、既往歴、生活状況、死亡状況を警察に必要な項目を伝え、その捜査に基づいて、調査した。監察医が、CT を実施し、必要と判断した事例について、血液検査、あるいは、解剖(組織検査)を行った。

(1) HMGB1 の血中濃度を測定し、主要臓器を免疫染色した。従来基準から、熱中症と診断された事例、熱中症が除外された事例を各々3 症例選んで、microRNA の網羅的解析を、専門業者に委託して分析した。

(2) 2023 年大監医において死亡から 48 時間以内に検案し、かつ腐敗及び硬直寛解のない症例を対象とした。そのうち、7 月から 9 月に検案し発見時室温が 29 以上の事例を高温群、同年 7 月から 11 月に検案し発見時室温が 26 以下の事例を対照群とし、死後 CT 検査及び死後血液検査を実施し統計解析を行った。

(3) 2018 年から 2023 年までの大監医取扱症例から、入浴関連死を除く OHND 症例 31,130 例を対象例とした。初の非常事態宣言が出された 2020.4 月から 5 類感染症に移行するまでの 2023.4 月末を COVID-19 パンデミック期間と設定した。気温と死亡数の関係式はポアソン回帰を用いてモデル化し、COVID-19 パンデミックの効果は交互作用項として推定した。サブグループ解析として、年齢と同居人の有無で層別化を行い、パンデミック中の発生数をパンデミック前と比較した。

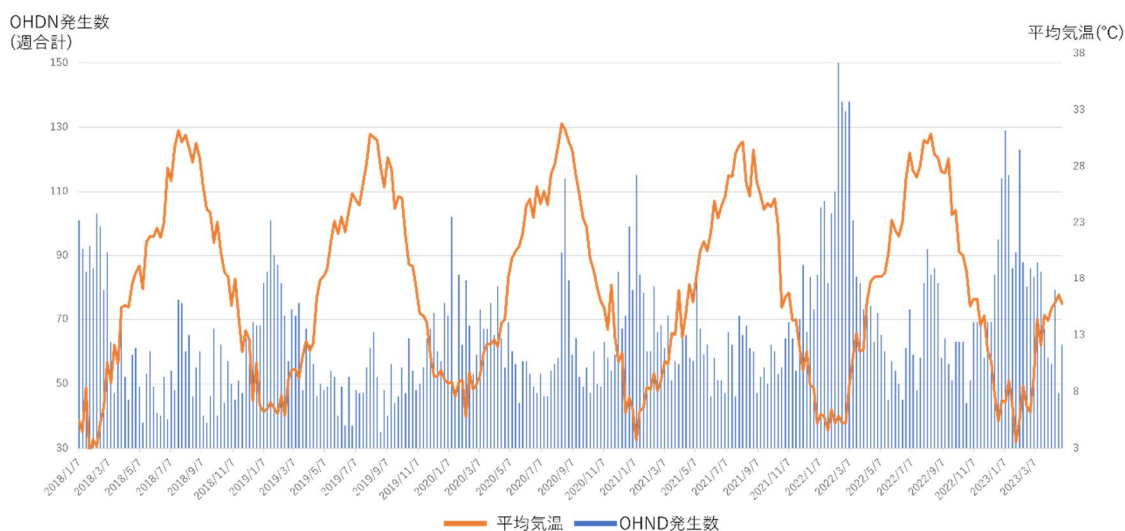
4. 研究成果

(1) HMGB1 の血中濃度および主要臓器の免疫染色からは、いずれも、熱中症の特異的診断マーカーとはいえないことがわかった。microRNA の網羅的解析の結果、熱中症に比較的特異的と思われるマーカーを 3 つ見出した。PCR を実施しようとしたが、日常業務の中で実施するのは難しいことが分かった。結果的に HMGB1 や miRNA の診断有効性に疑問が生じたので、計画を中止した。

(2) 対照群に比し高温群でアルブミンが有意に低かった。肝 CT 値は統計的に有意ではないも

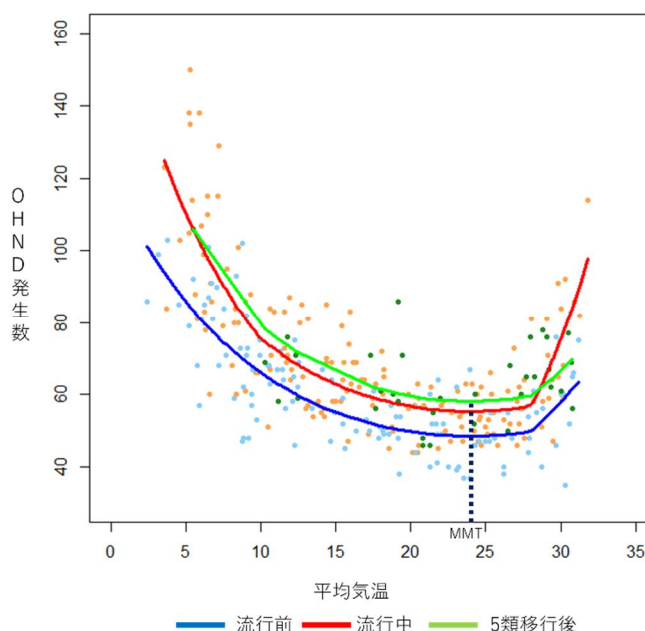
の高温群の方が低い傾向があった。また、各項目間の関連性の検討では、Cre、BUN、ケトン体と心胸郭比(CTR)は対照群に比して高温群でやや強い負の相関を示した。高温群においてアルブミンが有意に低く、また肝臓のCT値も低い傾向が見られたことより、高温群において低栄養状態の傾向が示唆された。また高温群ではCTRが小さいほどCre、BUN、ケトン体が上昇するという傾向が見られ、高温群におけるCTR低下と脱水の関連性が示唆され、高温群における脱水による循環血液量の減少が示唆された。以上から、高温環境下では低栄養と脱水が死亡リスクであると考えられた。今回の解析では例数不足のため検出力に限界があったが、今後症例を増やし検討を重ねていく。

(3) COVID-19 パンデミック期間を含む全期間で、OHND 発生数は周期的な変動パターンを示しており、発生数増加のタイミングは季節性変動による気温上昇と低下のタイミングに一致していた(図1)。



(図1)

回帰曲線から推定された最低死亡温度(OHND 発生リスクが最も小さくなる気温, minimum mortality temperature; MMT)は23.9 であり、MMTより高・低温域ではいずれも発生数が増加するが、高温域でより急峻な増加を示していた。パンデミック前後で比較すると、パンデミック前に比しパンデミック中はOHND 発生数が全気温域で有意に増加していたが、この傾向は5類感染症移行後も持続していた。また、高温域においては、1 毎の相対リスク比(グラフの傾き)が、パンデミック中では他期間に比し有意に増加していたが、5類移行後にはパンデミック前と同程度まで低下していた(図2)。



(図2)

サブグループ解析では、「高齢者」と「同居人あり」で全気温域における発生数の増加が認められ、COVID-19 パンデミックの影響を大きく受けたと考えられた。MMT と極高温下を比較した相対リスク比では、パンデミック前には「同居人なし(独居者)」と「同居人あり(同居者)」に大きく差があったが、パンデミック中には同居者の相対リスク比が独居者に近い値にまで上昇していた。今回の検討で得られた新たな知見として、パンデミック中の高温環境下においては、高齢者や独居者だけでなく同居者までもが、OHND のリスク群となっていた。今回の検討では、COVID-19 の 5 類感染症移行後も全体的な OHND 発生数の増加は引き続き起こっており、継続的な観察が必要であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yoshizawa Hidenori, Hattori Satoshi, Yoshida Ken-ichi, Maeda Hideyuki, Kitamura Tetsuhisa, Morii Eiichi	4. 巻 13
2. 論文標題 Association of atmospheric temperature with out-of-hospital natural deaths occurrence before and during the COVID-19 pandemic in Osaka, Japan	5. 発行年 2023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/s41598-023-45816-7	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 -

1. 著者名 片岡真弓、吉澤秀憲、吉田謙一	4. 巻 278
2. 論文標題 大監医における夏期取り扱い例では腐敗を伴う 孤独死によって熱中症死亡を過小評価している	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 22594-22597
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 KeikoMatsuno, HidenoriYoshizawa, Ken-ichiYoshida	4. 巻 26
2. 論文標題 A sudden death case after repeated pulmonary embolization of venous thrombi formed by the compression of the inferior vena cava by a horseshoe kidney	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Pathology 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） 10.1016/j.hpr.2021.300567	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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田邊真優、吉澤秀憲、吉田謙一
2. 発表標題 高温環境下の死亡におけるリスク因子 ～ 監察医取扱事例における検討～
3. 学会等名 近畿公衆衛生学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 片岡真弓、吉澤秀憲、吉田謙一
2. 発表標題 大阪府監察医事務所での取扱症例から気温とCOVID-19パンデミックの影響を読む
3. 学会等名 近畿公衆衛生学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 片岡真弓、吉澤秀憲
2. 発表標題 大阪府監察医事務所における入浴関連死の検討
3. 学会等名 近畿公衆衛生学会
4. 発表年 2022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	吉田 謙一 (Yoshida Ken-ichi) (40166947)	東京医科大学・医学部・客員研究員 (32645)	
研究分担者	前田 秀将 (Maeda Hideyuki) (60407963)	大阪大学・大学院医学系研究科・特任准教授(常勤) (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
---------	---------