

熱中症重症度スコアと予後の関係

神田 潤^{*1} 三宅 康史^{*1} 門馬 秀介^{*1} 川口 絢子^{*1}
井手 亮太^{*1} 萩原 祥弘^{*1} 渡辺 太郎^{*1} 有賀 徹^{*1}

要 約

熱中症重症度分類では、軽度意識障害のみの患者と多臓器不全を呈した超重症患者をⅢ度として同様に分類する。重症熱中症患者をさらに精密に分類する基準として、中枢神経障害、肝障害、腎障害、凝固障害の程度に応じた新たな評価法を熱中症重症度スコア（以下重症度スコア）と定義した。2006年（529例）、2008年（913例）、2010年（1,785例）に日本救急医学会が実施した Heatstroke STUDY のデータ（合計 3,227 例）を利用して、重症度スコアと予後（生存・死亡、後遺症の有無）との関連を検討した。結果は、重症度スコアの点数の増加に従い、予後が悪化しており、とくに重症度スコア 4 点以上で予後が著明な悪化傾向を示した。したがって、重症度スコア 4 点以上を重症と定義すれば、重症熱中症患者について迅速な予後予測が可能となり、さらに重症度スコアが重症熱中症の病態解明や臨床研究に有用となる可能性が示唆された。

緒 言

熱中症は環境因子（暑熱環境）による疾患であり、発症前の予防が重要であるが、仮に発症したとしても、重篤化を防ぐために迅速な対応が必要である。すなわち、重症化が予想される症例については、診療所や救急外来から、救命救急センターや集中治療室への転送・移動をしなければならず、重症度を迅速に評価するシステムが不可欠である。

熱中症重症度分類は 1999 年に日本神経救急医学会によって提唱され¹⁾、2012 年に日本救急医学会がそれを修正する形で推奨分類を発表し²⁾、現在では熱中症診療の指針となっている。

熱中症重症度分類では、Ⅰ度からⅢ度までの 3 段階に分類される。Ⅰ度では安静、水分・ナトリウムの補給が必要（入院治療は必要としない）、Ⅱ度では入院治療が必要、Ⅲ度では集中治療が必

要とされ、それぞれについて必要な治療について言及がある。その中で最重症のⅢ度の定義は、(1) 中枢神経障害（意識障害 \geq 2/JCS (Japan Coma Scale)、小脳症状、痙攣発作) (2) 肝・腎機能障害（入院経過観察、入院加療が必要な程度の肝または腎障害）(3) 血液凝固障害（急性期 DIC (Disseminated Intravascular Coagulation) 診断基準にて DIC と診断）のうちのいずれか含むとするのみの記載であり、基準が曖昧で、判定を現場の判断にゆだねている部分が大きく、統一性に欠ける危険性がある。また、この分類では、Ⅲ度の中に、軽度意識障害のみの比較的軽症例から、ショック・ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome)・AKI (Acute Kidney Injury)・DIC などの多臓器不全を呈して短時間で死亡に至る超重症例まで含むことになり、Ⅲ度に該当する重症患者をより詳細に分類する必要があると考える。

今回、われわれは熱中症の重症化の指標として

The Relationship between the Heatstroke Severity Score and the Prognosis

^{*1} 昭和大学医学部救急医学講座（〒142-8666 品川区旗の台 1-5-8）

ICU と CCU 38 (6) : 411 ~ 417, 2014 受付日 : 2014 年 4 月 1 日

表1 熱中症重症度スコア

①～④の合計点を熱中症重症度スコアと定義する。	
①意識障害	
● GCS : 9 ～ 14 : 1 点	
● GCS : 3 ～ 8 : 2 点	
②肝障害	
● AST (IU/L) ≥ 34, ALT (IU/L) ≥ 31 : 1 点	
③腎障害	
● BUN (mg/dL) > 20, Cr (mg/dL) > 1.1 (男性), 0.8 (女性) : 1 点	
④凝固障害	
● PT 比 ≥ 1.2, FDP (μg/mL) ≥ 10 (急性期 DIC スコア ≤ 3 点) : 1 点	
● 急性期 DIC スコア ≥ 4 点 : 2 点	

熱中症重症度スコアを定義して、重症度スコアと予後の関連について検討した。本検討において、日本救急医学会「熱中症に関する委員会」より2006年から2010年に行われたHeatstroke STUDYのデータ使用の許諾を受けた。



I. 対象および方法

ヘルシンキ宣言に則り、医学研究に関する倫理規範には十分な注意を払って研究を進めた。本研究が1) 連結不可能, 2) 匿名化, 3) 事後のカルテからの患者情報データを使用した観察研究であり、「臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省）」³⁾の除外項目である①診断および治療のみを目的とした医療行為, ②他の法令および指針の適用範囲に含まれる研究, ③試料などのうち連結不可能匿名化された診療情報（死者に係るものを含む。）のみを用いる研究, の①と③に該当するため、倫理委員会の承認は必要としないと判断した。

1. 研究対象

Heatstroke STUDY は2006年、2008年、2010年夏に日本救急医学会が全国の救命救急センターおよび指導医指定施設、大学および市中病院救急部（科）・ERなどを対象に実施した熱中症の疫学調査である。2006年は66施設より529症例⁴⁾、2008年は88施設より913症例⁵⁾、2010年は94施設より1,785症例²⁾が集積されており、本検討では延べ3,227症例について得られたデータの中から、各患者についての転帰（生存・死亡）、退院時の後遺症の有無、入院日数、来院時の意識レベル（GCS（Glasgow Coma Scale））、バイタルサイン（体温・脈拍・呼吸数）、採血検査（白血球・AST（Aspartate Aminotransferase）・ALT（Alanine aminotransferase）・BUN（Blood urea

nitrogen）・Cr（creatinine）・PT（Prothrombin）比・FDP（Fibrin/fibrinogen Degradation Products））、急性期DICスコアを本研究の対象とした。意識レベル、バイタルサイン、採血検査、急性期DICスコアは来院時に、転帰、後遺症の有無、入院日数は退院時に各医療機関が採取したデータを日本救急医学会「熱中症に関する委員会」が集計した。

2. 定義

表1に示すように、①中枢神経障害（GCS : 9 ～ 14 : 1 点, GCS : 3 ～ 8 : 2 点）、②肝障害（AST (IU/L) ≥ 34 もしくは ALT (IU/L) ≥ 31 : 1 点、③腎障害（BUN (mg/dL) > 20 もしくは Cr (mg/dL) > 1.1 (male), 0.8 (female) : 1 点）、④凝固障害（PT 比 ≥ 1.2 もしくは FDP ≥ 10（急性期DICスコア ≤ 3） : 1 点、急性期DICスコア ≥ 4 : 2 点）として、①～④の合計点を重症度スコアと定義した。①は意識障害を呈する場合は少なくとも1点、呼びかけに開眼しないと想定されるGCS8点以下（E1V2M5/GCSなど）を重症と判断して2点と定義した。②③は一般的な基準値を上回った場合に1点とした。④については、急性期DICスコアでDICに合致する場合を2点とし、DICに合致しなくてもPT比、FDPの凝固系の異常が見られる場合を1点と定義した。

予後については、後遺症なしの生存退院を「良好」、死亡退院もしくは後遺症ありの生存退院を「死亡・後遺症」と定義した。

3. 統計解析

下記に示したように、①と②の解析を行い、重症度スコアで重症と判断する定義の設定を検討した。統計解析ソフトにはSPSS Statistics (IBM inc.)を用いた。

表2 熱中症重症度スコアと予後の分割表

		予後		合計
		良好	後遺症・死亡	
熱中症重症度スコア	0	1,059 99.0% 15.6	11 1.0% -15.6	1,070 100.0%
	1	844 96.7% 11.2	29 3.3% -11.2	873 100.0%
	2	622 89.9% 4	70 10.1% -4	692 100.0%
	3	146 60.3% -11.3	96 39.7% 11.3	242 100.0%
	4	51 24.1% -25.9	161 75.9% 25.9	212 100.0%
	5	21 24.4% -16	65 75.6% 16	86 100.0%
	6	1 2.1% -16.3	47 97.9% 16.3	48 100.0%
	合計	2,744 85.1%	479 14.9%	3,223 100.0%

脚注：各項目は上段：患者数，中段：各スコアでの割合（％），下段：調整済み残差
統計学的には，カイ2乗検定により，調整済み残差 ≥ 1.96 で有意な増加と判断できるので，重症度スコア3点以上で死亡・後遺症が有意に増えていることになる（ $p \leq 0.05$ ）。

①重症度スコアの各スコアの予後良好と死亡・後遺症の分布

分割表にまとめ，調整済み残差を用いた χ^2 乗検定を用いて統計学的に検討した。

②重症度スコアの各スコアの生存分析

Kaplan-Meier法を用いて，Log Rank検定，Breslow検定，Tarone-Ware検定を行い，生存関数として作図した。

II. 結果

1. 重症度スコアの各スコアの予後良好と死亡・後遺症の分布

表2に示した分割表では重症度スコアが増加するに従い，死亡・後遺症の占める割合が上昇した。3点で約40%，4点と5点で約75%，6点ではほぼ全例で予後が悪化しており，大きく3段階に分類できると考えられた。統計学的には，調整済み残差 ≥ 1.96 で有意と判断できるので，重症度スコア3点以上で死亡・後遺症が有意に増えている

ことになる（ $p \leq 0.05$ ）。以上より，3点で中等症，4点と5点で重症，6点で超重症と判断できると考えた。

2. 重症度スコアの各スコアの生存分析

図1に示した累積生存率は，スコアの増加に従い，死亡率が悪化する傾向が認められた。とくに，0点から3点の予後良好群と4点以上の予後悪化群に大別できる傾向を認めた。Log Rank検定，Breslow検定，Tarone-Ware検定のすべての検定における各スコアのペアごとの有意性の検討を表3に示す。とくに1点差のペアにおいては，3点と4点の間でのみ有意な差を認めた。これは，図1で認めた2群に大別できるという傾向について統計学的に妥当性を示したことになる。すなわち，重症度スコアの増加に伴い死亡率が増加する傾向にあり，とくに4点以上から死亡例が有意に増加することが示された。

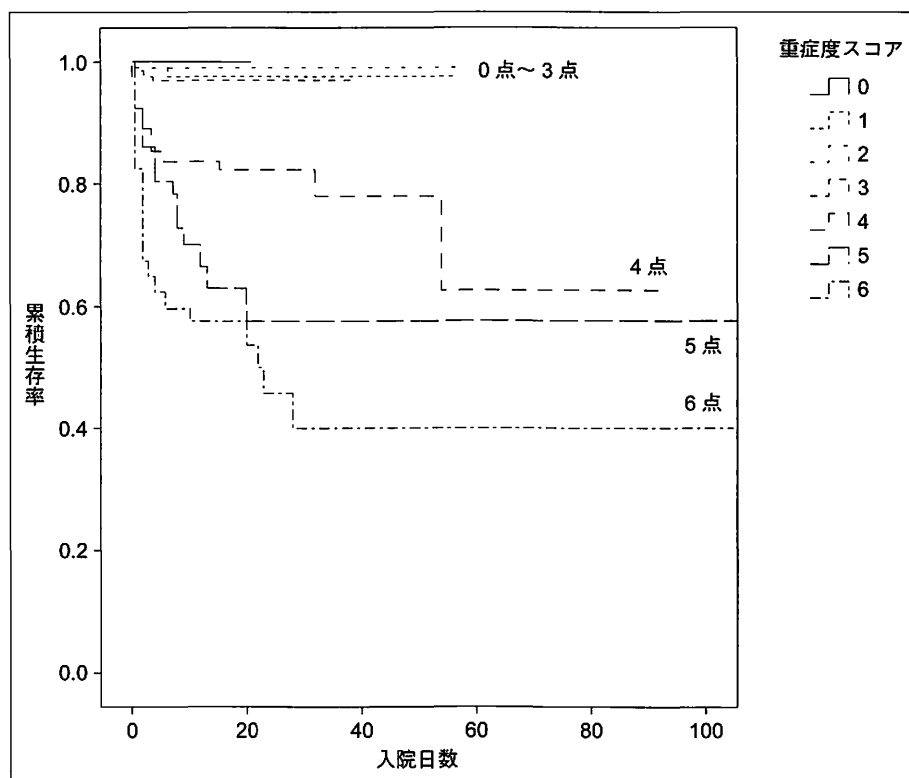


図1 熱中症重症度スコアのスコア毎の累積生存率
3点以下と4点以上のおおのの群の任意の2点の間のすべてのペアで有意性あり ($p<0.05$)
有意性に関して詳細は表3参照。

表3 各スコアのペア毎の有意性について

	0	1	2	3	4	5	6
0	—						
1	**	—					
2	**	**	—				
3	**	**	**	—			
4	*	*	*	*	—		
5	*	*	*	*	**	—	
6	*	*	*	*	*	**	—

* : $p<0.05$
** : $p>0.05$

各スコアのペア毎の有意性について、Log Rank 検定、Breslow 検定、Tarone-Ware 検定を行ったが、有意性はすべての検定で同一であった。

$p<0.05$ を有意とした場合は、上記の表において*が有意であり、**が有意でないことを示す。具体的には0-1、1-2、2-3、4-5、5-6はいずれも**が標記されていて有意ではないが、3-4は*が記載しているので、有意であることが示されている。

Ⅲ. 考 案

1. スコアの定義に関連する因子について

従来、熱射病 (heat stroke)、熱疲労 (heat exhaustion)、熱失神 (heat syncope)、日射病 (sun stroke)、熱痙攣 (heat cramp) の多様な名称で呼ばれてきた病態が、1999年に日本神経救

急医学会が「熱中症重症度分類」を提唱して以来、名称を「熱中症」に統一して、軽症から重症まで「熱中症重症度分類」により分類することが、わが国において一般的になってきている⁶⁾。この事実は、熱中症重症度分類のⅢ度の定義である「中枢神経障害」「肝腎障害」「凝固障害」が、重症熱中症の関連因子として経験的に受け入れられていることを示していると考えられる。

熱中症の重症化の要因は、第一に熱そのものによる直接障害があり、中枢神経障害（意識障害）を引き起こしやすい。次に発汗や水分摂取減少による循環血漿量減少からの循環不全・多臓器不全で、中枢神経障害に加えて肝・腎障害、さらに進行すれば血液凝固障害を引き起こす⁷⁾。こうした病態をかんがみると、熱中症の予後規定因子（重症度スコア）として、中枢神経障害（意識障害）および肝・腎障害、血液凝固障害（DIC）を取り上げることが病態生理学的にも妥当性があると考ええる。

以上より、重症度スコアの定義として、意識レベル（GCS）、AST、ALT、BUN、Cr、急性期DICスコアを採用した。

一方、わが国の熱中症重症度分類から離れると、2003年欧州を襲った熱波に関連して、フランスにて熱中症の予後規定因子の検討が行われている。Missetらは①在宅または老人施設に入所、②SAPSⅡスコア（2nd Simplified Acute Physiology Score）の上昇、③深部体温の上昇、④PT時間の延長、⑤ICU初日の昇圧薬の使用、⑥空調のないICUへの収容を関連因子としてあげている⁸⁾。また、Argaudらは①血圧低下、②呼吸数上昇、③GCS低値、④DICの存在、⑤SAPSⅡスコアの上昇、⑥心・腎機能障害をあげている⁹⁾。

急性期DICスコアにPT比、SIRS診断項目（体温、呼吸数、脈拍、白血球数）が含まれていること、SAPSⅡスコアは全身状態を示す複合的要因を持った値であることを考慮すると、過去のフランスでの検討で指摘されていたながら、本邦の熱中症重症度分類の定義の各項目と重複していないのは、昇圧薬投与（血圧）・心機能評価である。なお、「在宅または老人施設に入所」や「空調のないICU」はフランスとわが国の疫学的な背景が異なるので、単純に比較するのは難しいと思われる。

昇圧薬投与（血圧）については、初期対応において、脱水を想定してまず大量補液を行い、十分に補液してもなお血圧低下が認められる場合に昇圧薬投与を検討することをかんがみると¹⁰⁾、昇圧薬投与を予後規定因子として重症度スコアに含めるのは、迅速性がなく有用ではない。むしろ、昇圧薬投与が必要な状況になるかどうかを見極める指標が必要とされている。

心機能の評価を行うにあたっては、熟練した循

環器内科医が初療にあたるか¹¹⁾、肺動脈カテテルなどの侵襲的な処置を行わない限り、その評価が正確・一定ではなく、初療時に用いる重症度分類の評価項目としては不適切だと考える。

熱中症分野に限定しなければ、集中治療領域ではAPACHE（acute physiology and chronic health evaluation）Ⅱ scoreやSOFA（sequential organ failure assessment）scoreといった全身状態の重症度を評価するスコアリングシステムが存在している。しかしながら、APACHEⅡ scoreは入院24時間後に判定すべきもので、初療時点でスコアが確定しない。一方、SOFA scoreには心血管系の評価、昇圧薬投与などが評価項目にあり、既述のように、初療時点で迅速に患者を評価するシステムとして、相応しくない要素がある。評価項目の簡便性を含めて考慮すると、APACHEⅡ scoreやSOFA scoreよりも重症度スコアの方が、熱中症重症患者の初療時の評価としては有用だと考える。

2. 熱中症重症度分類との比較

従来の熱中症重症度分類でⅢ度と分類されていた重症熱中症は、本研究における重症度スコア1点以上に該当している。本検討の①分割表検定と②生存分析の解析結果より、重症度スコアが上昇するにつれて予後が悪化する傾向が統計学的に示された。したがって、熱中症重症度分類に比べて、重症度スコアの方が、重症熱中症においては図2に示すように鋭敏に予後を反映していると考えられる。

3. 重症度スコアの有用性について

重症度スコアにより、重症と判断され、予後が悪化する可能性が高いと迅速に判断できれば、救急外来や診療所から、救命救急センターや集中治療室への入院を迅速に行い、迅速な高度救命処置の導入が可能になると推定される。このように初療段階での有用性は本研究で示されたが、一方で入院期間中の重症化の評価基準としての有用性は未確認であり、APACHEⅡ scoreやSOFA scoreとの比較が改めて必要と考える。

重症度スコアの妥当性が担保されるのであれば、重症度スコアが熱中症の重症度を的確に定義することで、熱中症の重症度に応じた各種治療や管理についての臨床研究に有用となることが期待

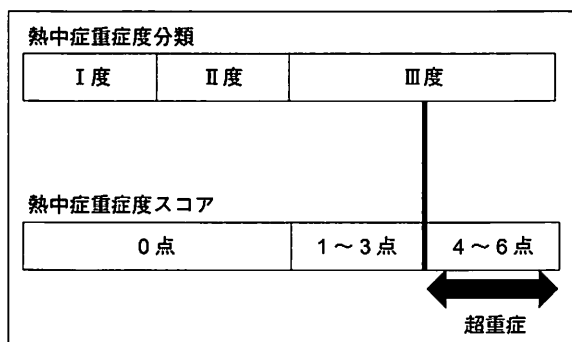


図2 熱中症重症度分類と熱中症重症度スコアの関係

される。また、各スコアでどのような患者が多いかなどの細かい疫学的調査を行うことが、熱中症重症化のメカニズムの解明の一助になりうると考える。

4. 本研究の限界について

本研究の限界としては以下の3点が想定される。第一に、各施設間の治療内容について制約がなく、データ収集も十分に行われていないため、その妥当性について議論することが難しく、病院間で格差が発生している可能性がある。次に、軽症例と判断し、一旦退院したが、重症化して救急搬送された患者については、検討していない。最後に、2006年から2010年の3回に実施された調査を合算しての検討であり、各年度の気象条件の差異が予後に影響する可能性も否定できない。

治療内容については、今回の対象施設はわが国の一定規模以上の救急医療機関であり、日本救急医学会認定専門医の指導管理の実施が想定されるので、病院間の格差は生じていないと判断する。同様の理由で、軽症判断例の重症化も希少と思われる。気象条件は熱中症の発症には大きく関与するとされているが、冷却などの治療効果に対する関与の程度と比べれば相対的には小さく、本論文の有意性を損なうものではないと考える。

今後は本研究の限界を踏まえて、重症度スコアと予後の関係に関する再調査・再検討を行う必要がある。

結 語

日本救急医学会が2006年、2008年、2010年に

実施したHeatstroke STUDYにおいて、熱中症重症度スコアと予後の関係について比較検討した。重症度スコアの上昇とともに予後が有意に悪化しており、とくに4点以上で悪化する傾向を認めた。今後、重症度スコアが重症熱中症の迅速な診療や臨床研究に有用となる可能性が示唆された。

なお、本研究の主旨は第7回アジア救急医学会 / ACEM2013（於東京：2013年）にて発表した。

文 献

- 1) 安岡正蔵, 赤居正美, 有賀徹, 他: 熱中症(暑熱障害) I ~ III度分類の提案: 熱中症新分類の臨床的意義. 救急医学 23: 1119-1123, 1999
- 2) 日本救急医学会熱中症に関する委員会: 本邦における熱中症の現状—Heatstroke STUDY 2010 最終報告—. 日救急医会誌 23: 211-230, 2012
- 3) 臨床研究に関する倫理指針. Available from <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf> (2014/1/1)
- 4) 三宅康史, 有賀徹, 井上健一郎, 他: 熱中症の実態調査—Heatstroke STUDY 2006 最終報告—. 日救急医会誌 19: 309-321, 2008
- 5) 三宅康史, 有賀徹, 井上健一郎, 他: 本邦における熱中症の実態—Heatstroke STUDY 2008 最終報告—. 日救急医会誌 21: 230-244, 2010
- 6) 熱中症環境保健マニュアル(2011年5月改訂版) II 熱中症になったときは. Available from http://www.env.go.jp/chemi/heat_stroke/manual/2-1.pdf (2014/1/1)
- 7) 神田潤: ヒトにおける体温調節. 三宅康史編, 日本救急医学会. 熱中症~日本を襲う熱波の恐怖~, へるす出版, 2011, p2-7
- 8) Misser B, De Jonghe B, Bastuji-Garins, et al: Mortality of patients with heatstroke admitted to intensive care units during the 2003 heat wave in France: a national multiple-center risk-factor study. Crit Care Med 34: 1087-1092, 2006
- 9) Argaud L, Ferry T, Le QH, et al: Short- and long-term outcomes of heatstroke following the 2003 heat wave in Lyon, France. Arch Intern Med 167: 2177-2183, 2007
- 10) 樫山鉄矢: 熱中症の応急処置と治療. 三宅康史編, 日本救急医学会. 熱中症~日本を襲う熱波の恐怖~, へるす出版: 2011, p59
- 11) 宝田明: 緊急時の心エコー: どのようなことに注意して検査を進めるか. 超音波医学 3: 293-301, 2006

Abstract

The Relationship between the Heatstroke Severity Score and the Prognosis

Jun Kanda^{*1}, Yasufumi Miyake,^{*1} Shusuke Momma^{*1}, Ayako Kawaguchi^{*1},
Ryota Ide^{*1}, Yoshihiro Hagiwara^{*1}, Taro Watanabe^{*1}, Tohru Aruga^{*1}

Emergency and Critical Care Medicine, Showa University School of Medicine
1-5-8 Hatanodai Shinagawa-ku, Tokyo 142-8666, Japan

In the classification of the severity of heat stroke, we categorize a mild disturbance of consciousness together with multiple organ failures as the severity grade III. To classify patients with a severe heat stroke precisely, we defined the Heatstroke severity score. It is a scoring system depending on the degrees of consciousness disturbance, liver damage, renal failure, and coagulation disorder. We investigated the relationship between the Heatstroke severity score and the prognosis in heatstroke patients by analyzing the data (3,227 cases in total) obtained from the Heatstroke Study performed by the Japanese Association for Acute Medicine in 2006 (529 cases), 2008 (913 cases) and 2010 (1,785 cases). As a result, as the severity score rose, the prognosis worsened : it was remarkable with a score of four points or more. Therefore, in clinical practice, these patients should be considered seriously ill. In conclusion, the Heatstroke severity score appeared to be useful for clinical studies and practices.

ICU & CCU 38 (6) : 411 ~ 417, 2014