

【Bouchama 論文と「炎症ドミノ」について】

2026.8.12 埼玉慈恵病院 副院長 藤永 剛

『Nature Reviews Disease Primers』誌掲載

Classic and exertional heatstroke

Abderrezak Bouchama, Bisher Abuyassin, Cynthia Lehe, Orlando Laitano, Ollie Jay, Francis G. O'Connor, Lisa R. Leon

(2022 年 2 月 3 日)

Abderrezak Bouchama 教授は、2002 年に医学誌『New England Journal of Medicine (NEJM)』に掲載された総説で、熱中症を「敗血症に類似した全身性炎症反応を伴う疾患」として世界に広く示した第一人者です。

その後 20 年間に蓄積された分子生物学、免疫学、臨床研究の成果を統合し、DAMPs や腸管バリア破綻、血管内皮障害、凝固異常などを含めた現在の熱中症病態を体系的にまとめた集大成が、2022 年の本論文です。

現在、この論文は熱中症研究および救急医学における代表的な総説の一つとして広く引用され、現代の病態理解の重要な基盤となっています。

上記総説論文で示されている「熱中症の病態生理の核心」を要約するとともに、それを一般の方にも理解しやすく伝えるために、私が用いている「炎症ドミノ」という表現との関係について以下にまとめてみました。

1. 従来の概念と現代の概念

従来、熱中症は「高体温」と「脱水」によって起こる障害として理解されることが少なくありませんでした。

しかし、本論文では、熱中症 (heatstroke) は、単なる体温上昇や水分不足ではなく、次のような特徴を持つ全身性疾患として位置づけられています。

- 深部体温の著しい上昇（通常 40°C以上）と中枢神経障害を特徴とする、生命に関わる救急疾患である。
- 熱による直接的な細胞障害だけではなく、それを契機として生じる全身性炎症反応、血管内皮障害、凝固異常、腸管障害などが相互に影響し合いながら病態を増幅させる。
- 体温が正常化した後も、炎症や凝固異常が持続し、多臓器障害が進行することがある。

つまり熱中症は、「高体温と脱水の病気」であると同時に、それらを引き金として全身の炎症と凝固異常が進行する疾患として理解する必要があります。

2. 熱を受けた細胞は、まず「防御・修復システム」を立ち上げる

暑熱ストレスを受けたからといって、直ちにすべての細胞が壊れ、「炎症ドミノ」が始まるわけではありません。

細胞には、熱による傷害を防ぎ、損傷を修復しようとする防御機構が備わっています。その中心となるのが、**熱ショック応答（HSR：heat stress response）**です。

① 熱ストレス応答（HSR）

細胞内の温度が上昇すると、タンパク質の立体構造が崩れ、変性したタンパク質や折りたたみ不全タンパク質が増加します。

細胞はこれを感知すると HSR を立ち上げ、ヒートショック因子（HSF）を介して、ヒートショックプロテインの産生を増加させます。

② ヒートショックプロテイン（HSP）

HSP は、熱によって傷みかけたタンパク質に結合し、

- 正しい立体構造へ折りたたみ直す
- タンパク質同士の異常な凝集を防ぐ
- 修復できないタンパク質を分解系へ送る

などの働きをします。

いわば、HSP は「細胞内の修理・品質管理スタッフ」です。

なお、細胞内の HSP は防御的に働きますが、重度の細胞障害によって細胞外へ放出された HSP は、DAMPs として免疫を刺激することがあります。

このように HSP は、**存在する場所によって役割が異なる**点が重要です。

③ 小胞体ストレス応答（UPR）

熱によって小胞体内に折りたたみ不全タンパク質が蓄積すると、**小胞体ストレス応答（UPR：unfolded protein response）**が活性化されます。

UPR は、

- 新たなタンパク質合成を一時的に抑える
- タンパク質の修復能力を高める
- 修復できないタンパク質の分解を促す

ことで、細胞内の恒常性を回復させようとしします。

したがって、HSR・HSP・UPR は完全に別々の仕組みではなく、互いに関連しながら、**熱で傷ついたタンパク質を守り、細胞を生存させる防御・修復ネットワーク**を形成しています。

防御に成功すれば回復できる

熱ストレスが比較的軽く、持続時間も短い場合には、こうした防御反応によって細胞内の異常が修復され、細胞は回復できます。

つまり、この段階はまだ、

熱ストレス

→ 防御・修復反応

→ 細胞機能の回復

という**可逆的な段階**です。

一方、高体温が強すぎる、あるいは長く続くと、変性タンパク質や活性酸素種（ROS）が増え続け、防御・修復能力を上回ります。

UPR も当初は細胞を守る反応ですが、強い小胞体ストレスが長く続いて恒常性を回復できなくなると、細胞死へ向かうシグナルに転じることがあります。

この「**細胞が守り切れる段階**」から「**守り切れない段階**」への移行が、熱中症重症化の重要な分岐点です。

3. 防御限界を超えると「炎症ドミノ」が本格化する

熱ストレスが細胞の防御・修復能力を上回ると、細胞障害、自然免疫の活性化、血管内皮障害、凝固異常、腸管バリア破綻などが相互に増幅し始めます。

最初は、一つの異常が次の異常を引き起こす「病態カスケード」として始まりますが、重症化すると、それぞれの異常が互いに悪影響を及ぼす自己増幅型の悪循環へ移行します。

私は、この複雑な病態の進行を、一般の方にも直感的に理解していただくため、「**炎症ドミノ**」と表現しています。

4. 熱中症が重症化するメカニズム

① 熱による直接的な細胞障害

極度の高体温や激しい運動による強い暑熱ストレスが続くと、細胞の防御能力を超えて、

- タンパク質の変性・凝集
- 細胞膜の障害
- ミトコンドリア機能障害
- DNA 損傷
- 活性酸素種（ROS）の増加
- 小胞体ストレス

などが進行します。

その結果、細胞機能が低下し、重度の場合にはアポトーシスやネクローシスなどの細胞死に至ります。

② DAMPs（危険信号）の放出と自然免疫の活性化

傷害された細胞や死んだ細胞からは、HMGB1、細胞外 HSP、IL-1 α 、DNA 断片など、本来は主として細胞内に存在する物質が細胞外へ放出されます。

これらは、**DAMPs（damage-associated molecular patterns：傷害関連分子パターン）**と呼ばれ、体内へ「細胞が傷ついた」という危険信号を発します。

DAMPs は、TLR4 などの**パターン認識受容体（PRRs）**によって認識され、好中球、単球・マクロファージなどを中心とする自然免疫系を活性化します。

③ 腸管バリアの破綻

暑熱下では、体内の熱を皮膚から放散するために皮膚血流が増加します。さらに脱水や循環不全が加わると、腸管血流が低下し、腸粘膜が低酸素状態に陥ります。

高体温による直接障害も重なり、腸粘膜のバリア機能が低下すると、腸内細菌由来のエンドトキシン（LPS）が血液中へ流入します。

LPS は TLR4 を介して自然免疫をさらに刺激し、全身炎症を増幅させます。

④ 全身性炎症反応

DAMPs と LPS によって自然免疫が過剰に活性化されると、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 などの炎症性サイトカインやケモカインが増加します。

本来、炎症は損傷した組織を処理し、修復するための防御反応です。

しかし、この反応が過剰になると、感染がないにもかかわらず、敗血症に類似した全身性炎症反応が形成されます。

⑤ 血管内皮障害と凝固異常

全身性炎症と高体温は、全身の血管内皮細胞を活性化・障害します。

その結果、

- 血管透過性が亢進し、血漿成分が血管外へ漏出する
- 循環血液量がさらに減少し、低血圧、浮腫、ショックが起こる
- 血管内皮が持つ本来の抗凝固機能が低下する
- 組織因子などを介して凝固系が活性化する
- 微小血栓が全身の微小血管内に形成される
- 重症例では播種性血管内凝固症候群（DIC）へ進展する

といった変化が起こります。

微小血栓と循環不全は、組織への酸素供給をさらに低下させ、新たな細胞障害を引き起こします。

⑥ 多臓器障害と自己増幅サイクル

高体温による直接障害、全身性炎症、血管内皮障害、微小血栓、循環障害が重なることで、脳、肝臓、腎臓、心臓、腸管、骨格筋など、複数の臓器に障害が及びます。

さらに、障害された臓器から新たな DAMPs が放出されることで、自然免疫が再び刺激されます。

その結果、

細胞障害

- DAMPs 放出
- 自然免疫の活性化
- 全身性炎症
- 血管内皮障害・凝固異常・腸管障害
- 微小循環障害
- 新たな細胞障害
- さらなる DAMPs 放出

という自己増幅サイクルが形成されます。

これが、私が「炎症ドミノ」と呼んでいる熱中症重症化の病態です。

この悪循環が成立すると、冷却によって体温が正常化した後も、炎症や凝固異常が続く、数時間から数日かけて肝障害、腎障害、横紋筋融解、DIC などが明らかになることがあります。

5. 「炎症ドミノ」の意味

「炎症ドミノ」は、熱中症の病態が単純な一本道で進むという意味ではありません。初期には、熱による細胞障害が DAMPs、自然免疫、炎症へと連鎖します。しかし重症化すると、炎症、血管内皮障害、凝固異常、腸管バリア破綻、循環障害が互いに悪影響を及ぼし合う**ネットワーク型の悪循環**になります。

したがって、「炎症ドミノ」とは、

「熱による細胞障害をきっかけに、炎症・血管障害・凝固異常・腸管障害が次々と立ち上がり、やがて互いに増幅し合って多臓器障害へ進む病態」

を、一般の方に分かりやすく表現した言葉です。

6. 病態全体の要約

熱中症の病態は、次のように整理できます。

暑熱・運動・脱水



体温調節反応と細胞の防御・修復反応

HSR・HSP・UPR



修復に成功すれば回復

一方、防御能力を上回ると



細胞障害・細胞死



DAMPs 放出・自然免疫活性化



全身性炎症・腸管バリア破綻



血管内皮障害・凝固異常・微小血栓



多臓器障害



新たな DAMPs 放出による自己増幅

すなわち、熱中症では、まず細胞が HSR・HSP・UPR などの防御・修復反応によって

熱ストレスに耐えようとします。

しかし、暑さの強さと持続時間がその防御能力を上回ると、細胞障害を起点として「炎症ドミノ」が本格的に動き始めます。

熱中症の重症化とは、単に体温が上がり続けることではなく、細胞の防御・修復能力が破綻し、炎症と凝固の悪循環へ移行することです。

この視点に立つと、熱中症では「早く体温を下げる」ことが、単に高体温を改善するだけでなく、**細胞の防御限界を超えさせず、炎症ドミノの立ち上がりと拡大を防ぐために極めて重要である**ことが理解できます。

参考：Bouchama A, et al. Classic and exertional heatstroke. Nature Reviews Disease Primers. 2022;8:8. Nature Reviews Disease Primers