

HeatStroke 西本 方宣（医） 西本まどか 桑原悠里 方安庵 苫小牧市青雲町 2-12-16

COI 相反はありません。

はじめに

この「熱中症」の論文を当学会に展示していただくにあたり、当会の「会長挨拶」に共感したことに触れる。「俯瞰と個々の事象の関連について」である。日常臨床の場で、私は、小児科専門医ではあるが、プライマリーケア認定医でもあり、対象は0歳から100歳の地域に根付いて診療を行う「町医者」である。中央や大学でエビデンスを集めたりメタアナリシスに没頭する余裕などないから、ネットで検索、最初のページの閲覧から連想、演繹的に知識を集め、MRさんの情報に、実診療からの経験を絡めて診療へ応用する日々である。以下に触れるSGLT問題も、MRさんから頂いた情報をヒントにした。出典が不明等で、ホームページ情報は、一部の学会では、文献として認めない。しかし、私は、学究的に精査され、かつ査読された学術情報も、雑多なネット情報も、患者さんに向き合う上での大切な情報源であると信じている。どんな情報もありがたいし、それら2つが、同じ水準の訳はないことも理解している。

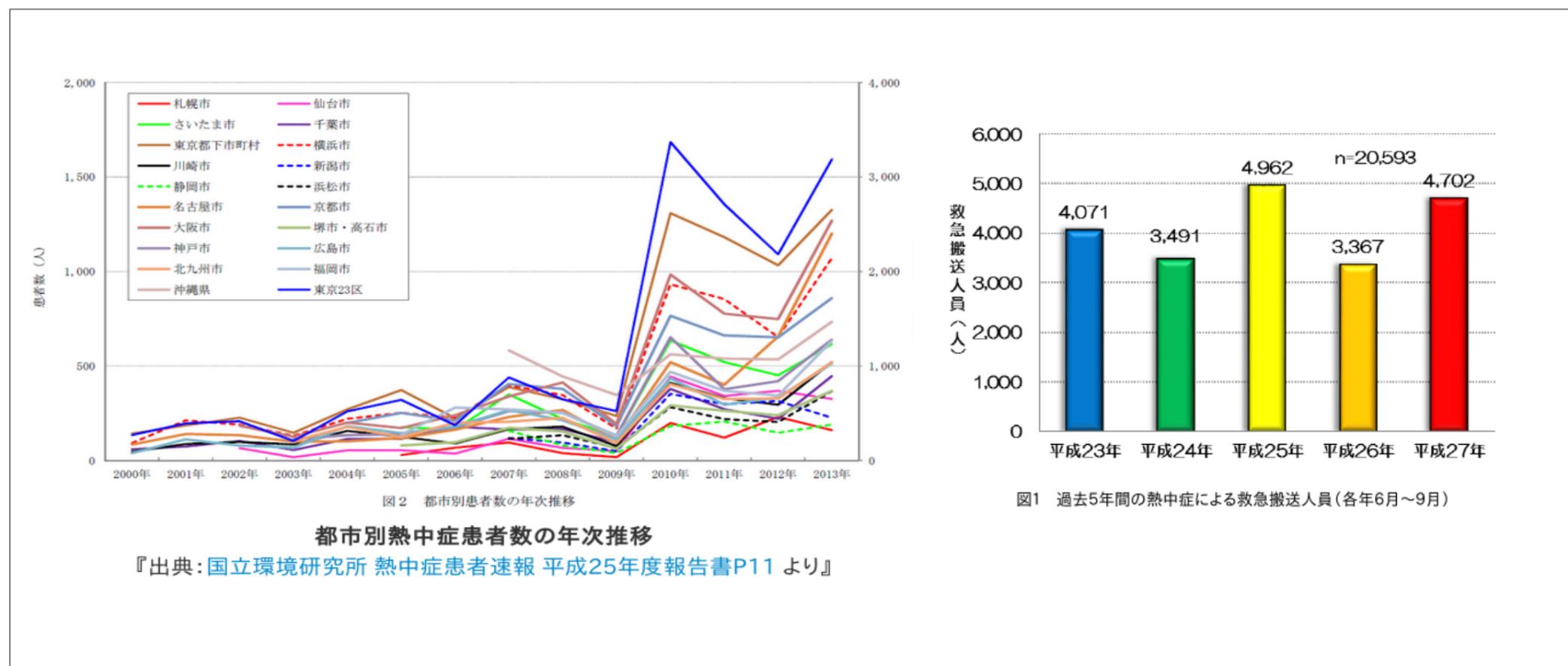
事ほど左様に、地域開業医からの発信は、アイデアの発出だけで良いとも思っている。町医者のすべき事。完璧な情報をありがたく利用させていただきつつも、痛くない点滴の技術を磨く。その方が町医者らしい。アイデアも、浮かんだら直ちに発信し、後は、頭脳優秀な学究の朋輩におまかせする方が、医療資源的に効率的と思っている。この方法は、日本の医療が、これまでのように、一旦脚光を浴びては取り残される、というパターンを踏まない一歩になるのではと思っている。地域医療は、雑多な情報の宝庫だからである。加えて、地域開業医の方が、情報の質を偏重しない分、俯瞰的立場になりやすいとも言える。学問は、いつまで経っても統合と細分化の悪魔に翻弄されていて、熱中症という症候群も、「俯瞰と個々の事象の相互的な構造処理」がなされていないと考えている。具体的には、生気象学的研究による耐熱インフラの構築が学際的になされないと、他のアジアの諸国と同等に、雨季と乾期の2層となった今日の亜熱帯日本は、これらの国々と違って少子高齢化の急速な進行が存在する分、たいへん危険な国になると思っている。日頃のこういった思いと、2017年の熱中症症例体験が、このポスター発表を考えた動機であります。てんこ盛り、雑駁の感は否めない点は、危機意識の現れとお考え下さり、平にご容赦ください。

はじめは、2017年は気温こそ例年どおり20度前後の苦小牧の夏だったにも関わらず、熱中症あるいは、その前段階の症状が多い印象だったことだ。文献1より転載した右図のように、熱中症の搬送、死亡の統計などから、熱中症は年々増えている。本州、四国、九州・沖縄とはプロフィールこそ違うが、北海道も新潟、仙台など本州北寄りの地域と共に増加、救急搬送患者の数も昨今の熱中症キャンペーンとは裏腹に一向に減らない。

当初の疑問点

いくら温暖化がはっきりしたとはいえ、苦小牧市の2017年夏は、暑く感じたが、気温データは例年並み。むしろ2016年8月の方が高い。それなのに、熱中症様の症状で治療した患者さんが多い印象だった。それが大変不思議だった。以下、具体的な疑問点を羅列する。

- 1 熱中症の歴史は？
- 2 小児と高齢者が多いのはなぜ？ 温度と湿度 どちらが大切か
- 3 熱中症弱者とは？
- 4 熱中症と脱水の差は？
ケトン体、SGLT、交感神経損傷を考える



- 5 発汗と排尿の臓器類似性は？ 生理解剖学的に
- 6 では予防は？ 意外と簡単か。歴史や地勢的観点から治療を考えて

まず、1から3について述べる。まず歴史、それから実症例を掲げたのち、熱中症弱者をまとめる。

歴史 熱中症の歴史は古い。

文献3によると、「広恵濟急方」(多紀元恵著、寛政元年 1789)の上巻卒倒の類の中に、中暑(暑に中日昏倒るなり)と言うのが今の熱中症にあたと紹介されている。そのまま引用する。「(前略)その病状は『頭痛大熱惣身をなで見るに肌膚熔がことく大に渴き水を飲とし汗甚しく泄出て漸々に無性に成るに至る...(以下略)...』とある。

また、「(前略)この救方は、『炎天を侵して往来し又は農夫等日中に労役して天熱に中日 気を閉塞たるを救方を(後略)』のせたのだとしている。その療法は、急に冷氣や冷水をあたえるのはよくない、そんなことをすれば必ず死んでしまう、そこで『急日陰の内へ臥しめ途中道傍の熱土塊を掘り取くだき病人のむか又は隣の上に積み置き真中に衝を作りて中へ他人をして小便をさせて熱気を透しむ可し』と書いてある。その他衣類や手拭の類を熱湯につけて勝あるいは気海の上にあてる療法あるいは道傍の熱土をすくって瞭の上におき、冷えたら取りかえることなど今なら理学療法というところが書かれている。(中略)服薬としては大蒜、生姜もあげている。この『濟急方卷之上』に入浴量倒(湯気にあたるなり)という項がある。『人湯を浴て時を移し又は熱き湯に入て湯気に中遂に眩暈して倒仆し人事をわきまへず或は衄血やまぎるなり』その療法としては『先冷水をを面に噴くべし、或は惣身に水を流かくるもよし、その上にて塩水を飲しむべし又酢を一杯程のましめてよし』と書いてある。塩水や酢を飲ませるのがどういふところからでているのかよく知らない。多分経験的に知っていたのであろう。(後略)」

私は、これらの記述から、230年経った今も根本部分は、変わってないと感じた。この著書時点での診断や対処も、現在とほとんど変わっていない。我々は、長らく4段階の重症度国際分類などを使ってきた。この数年は、安岡分類などを元にした、3段階の熱中症のガイドラインなどを参考にしている。おおむね、右表のようである。

実臨床と乖離？ 著者は、長年実診療と上記の表と実診療の乖離を感じてきた。

クリニックで日頃遭遇しやすいのは、「熱疲労」だと考える。ICD-10では、熱疲労 heat exhaustion を T67.3 anhydrotic と T67.4 salt depletion (塩枯渴)に亜分類していて、先の表中「中等度」の分類であるが、熱中症の機序からは、予兆から重度まで、様々な段階と時間経過があると思われ、もっと広くとらえるべきだと思ってきた。気分不快や頭痛、手足のしびれ、こむらがえりなどと、無汗(anhydrosis)や塩枯渴の合併した状態は比較的頻繁にみられるし、ステージは、時間軸に沿って多彩な症状群で、輸液是非の判断など、治療方針は単純ではないからである。尿ケトン陰性でも輸液をすることも多く、適切はステージ把握が、非常に切実であるのに、古典分類でも安岡分類でも実際にそぐわない。発生環境にしても、湿度、輻射、気温の3パラメータによる湿球黒球温(WBGT)がよいが、そのような測候所のような家庭はない。(文献4 521頁)この症状ステージの把握の困難さ、経過の聞き取り不足と現症の確認不足が、長い歴史をもつ熱中症においてなお、搬送患者の多さや死亡率の高さにつながる可能性を考えている。そこで、試みとして、病態ステージを、外因つまり環境温度(27度前後)、湿度(70%前後)とその暴露時間(高温 and/or 多湿)を加えて分類し直した。(次頁左)当然ではあるが、北海道苫小牧市を場所と想定している。

grade		mechanisms
1	Heat syncope Heat cramps	under high temperature and high humidity conditions;sweating→dehydration→ dilatation of peripheral vessels→cerebral ischemia after oversweating→hypoinatraemia
2	Heat exhaustion	excessive oversweating→water and sodium depletion→dehydration
3	Heat stroke	under high temperature and high humidity conditions;oversweating→anhydrosis→ multi organs' heat accumulation →damage of thermal center, disturbance of consciousness

table severity classification (from wikipedia)

Table 2 パラメータ(+時間)分類

分類	温度	湿度	治療のしかた
1	28℃以上	70%未満	発汗が高度になる。乾燥しているため、多量に水とNaClが抜けるが、水の不足>Na不足なので、初期は高張性の細胞外液となり、水のみ補給で十分。その後の継続的な水補給で低Na血症の治療となる。
2	28℃以上	70%以上	この環境では、最初は多汗。水蒸気の平衡機序で発汗が直ぐに止まる。(文献21)高温が継続すると、体温は上昇しうつつ熱する。早期の段階で食塩を取ると、Na利尿がおこると考えており、短時間の時はそれで回復する。その後の継続的な水補給では低Na血症の治療。短時間ならば冷たいイオン飲料が良いが、長時間経過時は受診となる。まず腎機能に応じて乳酸化リンゲル液か、生食+20%ブドウ糖液 20mlで利尿を促し尿意を確認。その後は、必要に応じて低張維持液を点滴する。血液浸透圧が低いために、水が細胞内に入り易いので、浸透圧性脱髄症候群に留意して等張液や生食をゆっくり点滴する。
3	28℃未満	70%以上	汗がでにくい環境である点がより重要。温度のみで安心は出来ない。短時間の暴露はあまり問題ないが、長時間では、分類2の機序で、環境温度に比例的に体温が上昇する。以下も2と同じである。高温に曝される第一日目から熱中症を恐れて水をとりつづけ、2日目気温が下がるも湿度が変わらない場合がこのケースである。
4	28℃未満	70%未満	この状態は、当地では発汗が保たれていれば問題ない。

右表は、2017年7月15日から8月26日まで、熱中症を疑った14例を表3にまとめた。(右表)および、以下代表例を3例ご提示する。

小児例1 3歳男児 主訴 腹痛、嘔吐。(表の0802つまり8/2の症例)

既往歴:家族歴:服薬歴:現病歴:アレルギー:特記すべきものなし。

現病歴;8/1 フェリーで苫小牧到着、主訴開始、食欲なく、8/2の朝3x吐いて元気ないので来院される。

現症としては、皮膚血管の虚脱を認め、不明瞭な左下腹部の圧痛、腹部握雪を感じ皮膚乾燥、活気なくぐったりしている。

症状としては、確かに触診上も左下腹部の圧痛は認め、握雪感もあり、胃腸炎兼脱水のみで良いようであるが、臨床的印象として、表在血管の虚脱があり、めまい症状が認められるから、船酔いの症状とも考えられるが、熱中症の可能性も否定出来ないと思われた。

点滴は、ソリタT3の200mlのみとし、点滴後活気が出て、discharge。熱中症を疑う陽性点としては、フェリーに長時間のっていたことによる風乾、軽度の混迷と血管虚脱で、ご両親には、暖かい地方から、夜の平均の気温21度、湿度88%の地への移動でも、発症の可能性があると説明。今後も熱中症の可能性ある点を留意してもらい、電解質飲料の少量頻回の飲用を指導しお帰した。

小児例2 14歳男児 主訴 口内痛で食事がとれない。(表の815つまり8/15の症例)

既往歴:家族歴:アレルギー:特記すべきものなし。8/11に口内炎ができ、近医でヘルパンギーナ疑われたが、痛いので耳鼻科に行き、アレルギーを疑われた。とにかく食事が出来ず辛いので、近くの小児科に行くも、症状変わらずに来院。

現症:口唇ヘルペス、歯肉出血を認め、ヘルペス性歯肉口内炎が疑われた。舌の白苔が強く、カンジダの合併も考えた。尿中でケトン3+。

治療は、例によってラクテックG250ml+塩酸チアミン1A点滴のみ。食事がとれないための脱水だが、学校は休んでないなど環境要因もある。皮膚の紅潮など末梢循環不全

2017の当院実症例

date	℃, humidity(%)	Age, sex	u-keton	Na	K	Cl	Mg	Bun	crtn	signs
0715	21,93	92,f								hotflash, dried skin, hate to drink water
0715	21,93	91,f		140	3.3	103				dullness, no water drinker, appetiteloss
0721	19,99	72,f		140	3.8	102				hotflash, dried skin,
0721	19,99	97,f		137	3.6	101	1.5**	16.3	0.68	appetitelos, consti-pation
0728	19,88	27,m	3+	140	3.9	99				oversweating, nausea
0802	21,88	3,m								dried skin, oliguria, vomiting
0809	18,92	78,f		132	3.9	93	2.0			dizziness
0815	19,90	79,f	-	135	4.2	97	1.8			headache, URIsigns
0815	19,90	63,m	-	143	3.6	107	2.1			headache
0815	19,90	14,m	-							p.o difficulty due to herpetic gingivo-stomatitis
0816	19,85	94,f		145	2.9	104	1.6	17.3	0.74	water drinker, narcoleptic
0819	19,89	67,f1	-	142	4.9	105	2.0			appetitelos, dullness, urination ok
0822	20,99	19,m	+							vomiting, dried skin
0826	19,87	71,f	-	130	4.1	94	2.0			dizziness, face pale, cold sweating

Table Our cases, that are suspected the heat stroke(7/15/2017-8/26/2017)

の症状もある。意識レベルは、JCC comatous scale では問題ないが、やや stuporus であるので、熱中症の疑いもあることとお話した。点滴後歩いて帰り、アシクロビル内服も試みて、本人に対しては、電解質飲料の飲用を留意指導し、地域包括的観点から、学校の先生などにも気をつけるようにお話しして終了。以後来院なし。

高齢者例 94歳女性。主訴は傾眠傾向。(表の719つまり7/19の症例)

既往歴:家族歴:アレルギー:特記すべきものなし。服薬歴:ミルタザピン(15)服用中。

現病歴:経過は、もともと倦怠を訴えてははっきりしない。7月下旬定期来院時は普段どおりだったので、その後徐々にと考えられるが、8/16に熱中症と診断する前から、寒気厚着、発汗を繰り返していた。また、このところ、目が見えづらく、物が格子様にみえる、人顔の幻視、ふらつきなどの報告を受けていて、小柄な上90度近く前屈した状態のほぼ独居状態で、認知症ADLでIIIbの要介護2の状態が夏場徐々に進行していたのも事実である。治療としては、簡単に生食200ml+20%ブドウ糖20ml+ビタミンB(1,6,12)配合剤点滴で改善した。

この方の問題点を整理すれば、Ruby小体型の認知症に移行しつつあり注意を要する状態、元来水好きなので日に多量の水を摂取している事、被覆の問題などが訪問看護師からの報告で分かっている、これらを基礎に、検査結果のように低Mg血症(PTH分泌量の減少とPTH受容体の機能低下で乳酸発生が促されるなどの問題を生じる)が生じたと考えられた。改善後、グループホームに入所した。

今回は、訪問看護師による行動観察と着衣などの確認などを行っていて、夜間の着衣の是正と真水摂取の制限と電解質飲料の摂取のすすめは行っていたが、ほとんどの高齢者は、寒いと「かならず」着込むし、電解質飲料は「まずのまない」。具合が悪いと飲まず食わずでただ寝ている。プライマリーケアでできる事として、センナシド顆粒から酸化マグネシウムへの変更を行い、認知と生活の問題では、家族の見守りが困難で、本人の行動変容は見込めないから、他者みまもりの施設(グループホーム)への転居を行った。従って、診断、治療までの流れは問題をあまり感じない。

とはいえ生物心理社会的アプローチそのものも、たとえ家族がいて家族アプローチをしたとしても高齢かつ認知症があると、outcomeのレベルはさがる。

結論として、この症例では、先にあげたマニュアルどおりの処置で、少量の点滴治療で幸い改善したが、もともとうつが強く食事もとらずに30kgをきるような状態で来られた方で、ミルタザピンが著効していた為、今回は手をつけなかったから、polypharmacy問題には反省を残しての転医となってしまった。

症例から 以上の14症例(高齢者9症例)と、診療経験からも、冒頭の疑問点に重なるが、以下3点を治療上の重点課題と考えた。

1 治療、投薬の再点検 先の2パラメータ分類は、実際点滴の選択の目安にしている。低Mg血症は、通常のセンナシド製剤から酸化マグネシウムに下剤の変更したりなど定期薬も、都度再考する。

2 熱中症弱者(内因)の存在 こどもは地面からの輻射熱を得やすい身長であることや、汗腺の未発達から、下にのべるheat stagnation(以下うつ熱)を起こしやすく、腎の発達も12歳で成人の2/3程度であることが関与する。この点では、80歳で腎機能のピークの2/3程度しかないから、腎機能を中心に据えた小児と老人は、共に熱中症弱者であり、以下に述べる内因が、実際に重要と思われた。さらに、高齢者ではもともと水分をとらない。電解質飲料はまず飲まないし、調子が悪くなると着込んでただじっと寝ている。持続的な低栄養や脱水が増えて、判断力の低下、自律的生活が困難となる傾向があることの再認識と対策も急務である。

3 気象との関連はどうか。現在は、気象庁のホームページで簡単に過去データが閲覧できる。症例の当時の気象庁のデータを確認した。表中の日(例:0715)の次のデータが当時の気温と湿度である。表の各症例での気象データを見ると、日中より夜間の湿度が高いことがわかった。症例の集中した終戦記念日前後では、苫小牧市は平均気温が20度前後、同時期熱中症搬送一位の和歌山市周辺と比較すると8度低く、蒸気圧も6%近く低かった。且つ0時から9時の湿度は、日中より高い事を知った。例示すると、2017/8/14の9時から17時までの平均気温が19.9℃、平均湿度が81.6%、18時から翌8時までの平均気温が18.9℃、平均湿度90%、2017/8/15の9時から17時までの平均気温が21.1℃、平均湿度が80.9%であり、その傾向は明らかであった。後に触れる。

熱中症弱者とは? 熱中症弱者の内因をまとめてみた。

1 尿細管アシドーシス 近位尿細管の障害が重大である。横紋筋融解、高CK血症を伴う。次のSGLT問題とも関係する。血液のNa濃度は、高くても低くても起こりうる。加齢が関与する。

2 SGLT の関与 Na 濃度は、細胞外液>細胞内液だから、糖(G)と Na(S)が共役して細胞内にはいる。細胞内に入ったブドウ糖は解糖系と TCA 回路に入りエネルギーを放出して二酸化炭素と水になり、細胞内水は増える。高 Na を改善すると同時に、ブドウ糖は、細胞内でエネルギー化される。SGLT の活性が強い小腸と近位尿細管の機能保全が望まれる。高張性脱水で5%ブドウ糖液を点滴することは意味がある。加齢が関与する。SGLT については、後で詳述する。

3 熱環境の微小循環 熱傷ストレスにおいては、胃粘膜下層での動静脈吻合開大による虚血と、引き続き起きるうっ血現象により、血流が静脈に流入、静脈圧は上昇し、微小循環不全が惹起される。(文献 14) 熱中症も同様で、胃腸や、尿細管だけでなく、広範囲な微小循環障害が予想される。小児では、体表面積の問題から、絶対的に毛細血管開大能は低いし、高齢者では、暑熱に対して、皮下毛細管開大能の減少や血管拡張作用のある NO の産生能低下があり、熱中症弱者と考える。

4 Carnitine palmitoyl transferase(CTP)に関連する問題

- 1) CPTII は、mitochondria マトリックス内にある acyl-carnitine から始まる反応で働くが、CPTII の熱不安定型の遺伝子を持つ個体が熱中症に弱い「体質」である事が解ってきている。
- 2) ヒートショック蛋白(HSP) HSP ファミリーのいくつかも、mitochondria に transporter として参加しているから、当然 ATP をその共通ファクターとして、上記の CPT 蛋白と強い関係を持って働くと推測される。熱に強い酵母が、進化の過程で CTP 合成遺伝子などのラクシュアリー遺伝子を持つことで進化し、人にも継承されたと考えられるから、耐熱蛋白制御に関係するファミリー蛋白とその合成遺伝子に異常をもつ人は熱中症弱者である可能性がある。

5 Polypharmacy の問題 代表例としては、フロセミドの定期処方や、マグネシウムを含まない下剤の使用等である。これは医原性である。

以上、ここまで最初に揚げた疑問3までをまとめた。 疑問4、5にうつる。

熱中症と脱水の差? 実診療では、熱中症を疑うと、つい診察の次に尿一般を行い、ケトン体の有無に判断が左右されがちである。この点を再考する。

先に触れたが、熱中症を疑っても尿中ケトン体は検出しないことが多いと以前から感じる。熱中症は脱水か?という疑問への解答を得ようとする時に思いつくのが、脱水なら尿中ケトン体(アセト酢酸、ヒドロキシ酪酸)が陽性となることが多いが、近年増加した血糖降下剤の SGLT2 阻害剤服用者では、糖、Na の再吸収のみならず、ヒドロキシ酪酸再吸収を阻害するから、ケトン体が陽性に傾きやすいと言う事実である。また、Na 喪失、糖再吸収阻害効果の薬理が、熱中症における腎機能のモデルに反映しないかという疑問について、腎機能と熱中症の関連のいくつかに触れる。

Horner 症候群と熱中症

熱中症では、発汗の停止、うつ熱、皮膚色などが特徴的と思われるのだが、この特徴を示す疾患としては、Horner(交感神経損傷)症候群がある。Horner 症候群では、内部温度受容部位は視床下部の視索前野、前視床下部で、ここへ、温ニューロンと冷ニューロンの2経路がある。前者が血管拡張、発汗など、生体反応として、暑熱下では血管拡張、中心から末梢へ血流の再配分、水分の多い発汗を大量に促す。血流は末梢にシフトする。下垂体後葉より抗利尿ホルモンがでて尿量減少することになる。うつ熱により体熱生産が上昇。細胞の構造蛋白の変化、機能障害を生じる前に、発汗障害と血管拡張(収縮作用の消失)により、患側の顔面は乾燥して赤くなる。(文献5 279 頁)

交感神経と熱中症 熱中症も交感神経損傷が起こって、血管拡張が生じる。hyperpyrexia の状態である。これは、皮膚温と体温との急な較差が原因で、実際の水分奪失や体温急上昇以前に生じて、うつ熱と脳が錯覚するのではないかという疑問が生じる。しばしば尿中ケトン陰性であっても、症状が熱中症であると言う臨床上の印象が生じるのは、これによるのではないかと推量する。一旦発熱(pyrexia)と脳が判断すると、下垂体後葉より抗利尿ホルモンが出て尿量は減少する。(文献6 85-6 頁) このような患者の状態を医療者も、脱水と勘違いしている可能性がある。pyrexia の原因には、昔から熱中症も含まれているのは周知の事実である。(文献同上)交感神経損傷による血管拡張の機序が、通常の胃腸炎などの原因で生じる脱水のそれとの違いである。これらが混同されて治療行為がなされる場合、搬送や死亡は減らないと思っている。

汗腺とネフロン 構造的な問題に

触れる。生体の重要な脳、心臓、皮膚、腎臓、肝臓など様々な臓器が、特異的な細胞の集合(例:肝小葉)とそれを囲む神経と血管のネットワーク(例:辺縁の門脈域)で囲まれている。

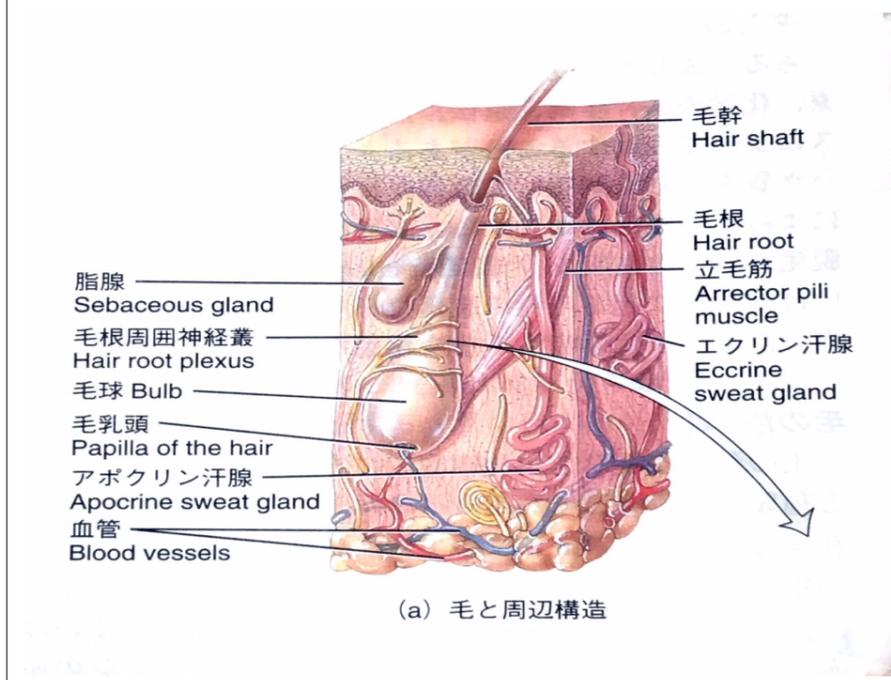
体毛を中心として発汗部位の皮膚の構造もネフロンの構造も同様に相似性がある。発汗と排尿のメカニズムの相似性に考え至る。(右図:ネフロンに集合管は含まれない)

疑問点4、5のまとめ

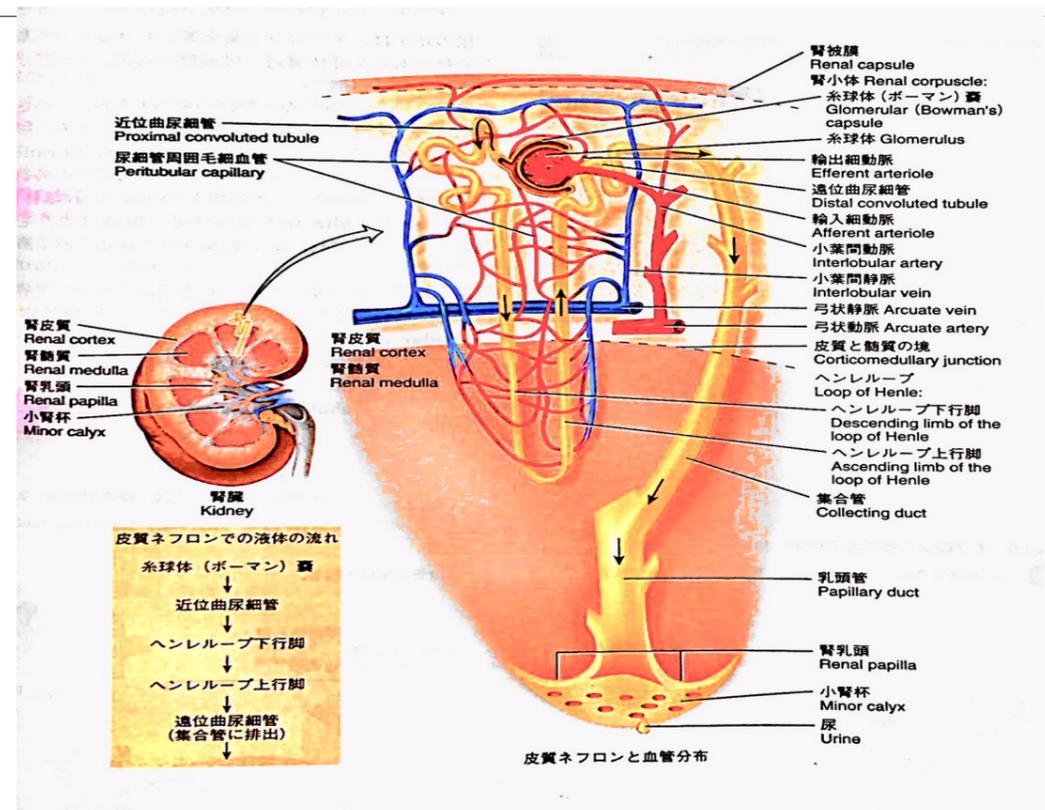
--腎は logistic center

以上の情報から、熱中症の重症化は、下記のように考えた。

文献7 Tortora 標準解剖生理学の図 5.4(a)と図 28.4 を転載)



(a) 毛と周辺構造



気温、水蒸気圧の上昇により、Na、水の損失と皮膚温の急上昇→温神経を関しての誤信号→視床下部の視索前野、前視床下部神経が発汗停止、皮膚血管の拡張、腎血流量の低下、尿細管周囲毛細血管障害(虚血)、抗利尿ホルモンによる尿量減少とSGLT等機能低下→細胞内液の低糖、低Na状態→尿細管上皮細胞に不可逆的な障害が生じる→急性腎不全尿細管アシドーシスや前AKI(急性腎障害)状態

小児ではまずないが、CKDの成人や慢性心不全患者でフロセミドなどを処方されていれば、致命的な問題となる可能性もある。また、このメカニズムが実在するとすると、それに関わる内因としては、熱中症弱者で触れたように、熱脆弱性に関しては、CPT遺伝子群とそのSNP欠損、ミネラル制御も行うKlotho遺伝子の異常など、遺伝子レベルの脆弱性が関係する可能性もある。逆な意味で、耐熱性大腸菌の遺伝子には、HShock遺伝子が含まれていないことも興味深い。

ミネラル制御に関しても、副甲状腺とPTH、カルニチン関連、Mg代謝などにも種々の代謝異常が考えられるし、酸塩基平衡については、代謝性アシドーシスに対するアンモニアが、主にミトコンドリアで産生されている事、近位尿細管特異的オートファジー不全マウスでは、アンモニア産生不全を生じる研究もある等など、腎はまさに、体液バランスの物質や情報のセンターである。重傷熱中症における腎障害は、上の枠内で示したように、治療困難かつ急速に非可逆的になることも頷ける。

SGLT問題

以上疑問点4、5を通して、腎を舞台にまとめた。さらにSGLT(SGLT2)に焦点をあてて述べてみる。冒頭にのべたように、今回、SGLT阻害剤の能

書きを逆利用した。能書きには、おおむね慎重投与の項で、「脱水を起こしやすい患者(血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等)に、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行う事、口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状で脱水が疑われる場合は、休薬や補液等の適切な処置を行う事、脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意する事」の3点が明記されている。

SGLTサブタイプのSGLT1は、主に消化管におけるグルコースの吸収に関与しており、腎尿細管では近位尿細管遠位部に発現し、約10%のグルコースの再吸収に関与している。今回取り上げるSGLT2は、主に近位尿細管起始部に存在し、糸球体で濾過されたグルコースのおよそ90%をNaと共に再吸収している。Wiki(文献14)には、「SGLT2は、ナトリウムポンプのつくるNa⁺の電気化学的勾配によって供給されるエネルギーを利用して二次的に活性化される二次性能動輸送タンパクで、グルコースの細胞内濃度を高める」と記述されている。

右図(文献 14 の図 39 を転載。この図は、尿細管腔—細胞ではなく、細胞外液—細胞で書かれています)のように、細胞外液 Na⁺濃度↑かつ糖濃度↓の時であっても、SGLT2 が細胞内液 Na⁺↓かつ糖濃度↑と働く。なぜなら、Na ポンプを利用して(2次性に)糖分子が、輸送体蛋白に結合し gate をくぐり細胞内に輸送されるからである。ポンプ active 状態では、糖は低濃度から高濃度でも輸送可能であるが、ATP が輸送体ドメインに結合し、P を放出してこれが輸送体に結合しないと外液側チャンネルは開かない条件が重要である。Na ポンプが active 状態でも、腎臓近位尿細管の管腔側に発現している SGLT2 を阻害すると、尿中にろ過された糖の再吸収を抑制し排出を促進する。血液浸透圧は上昇し、脱水に傾くから、うつ熱し、腎血流量が低下している状態での阻害薬は、先ほどの AKI 前状態を促進するだろう。

SGLT2 の熱環境下における作動の証明など一開業医の能力を遥かに越えるが、試みに、下表のようにまとめた。

結果 2017年は、熱中症疑いの患者の多い印象があったから、熱中症という、古くて新しいテーマについて、歴史、年齢帯の特徴、分類の見直し、熱中症弱者を中心に疑問を発出、腎臓を主な舞台にまとめた。

分類	初期の細胞外液	その後の細胞外液	
0	environment , personal diversity , customs		
1	Na ⁺	高張性	低張性
	SGLT2	inactive	active*
2	Na ⁺	等張性	低張性
	SGLT2	active**	active***
3	Na ⁺	高張か低張性	低張性
	SGLT2	low active****	active
4	Na ⁺	等張性	等張性
	SGLT2	active	active

表 2パラメータ分類とSGLT2

*早い段階で塩分を取ると、Na浸透圧利尿が起こりNa利尿が起こる。そうでないとき、大切なのは神経障害の存在。誤ったADHが集合管で水を再吸収。尿を濃縮。血液を薄めて低Na血症->虚血などもあって低Na尿->inactiveと考える

** short durationの意味。すぐ発汗停止と同時に尿量も減る。

*** 2と3の大きな違いは経過時間。うつ熱が進行していて、Naポンプを働かせるためNaだけでなくglucoseも積極的に補給が必要。

注:SGLTは lowまたはinactiveの場合はSGLT2阻害剤は、脱水を進行させる。

1 歴史としては、斎藤一,三浦豊彦(1966)の著述(文献 3)に感銘を受け引用したが、症状、対処に200年の差は感じなかった。

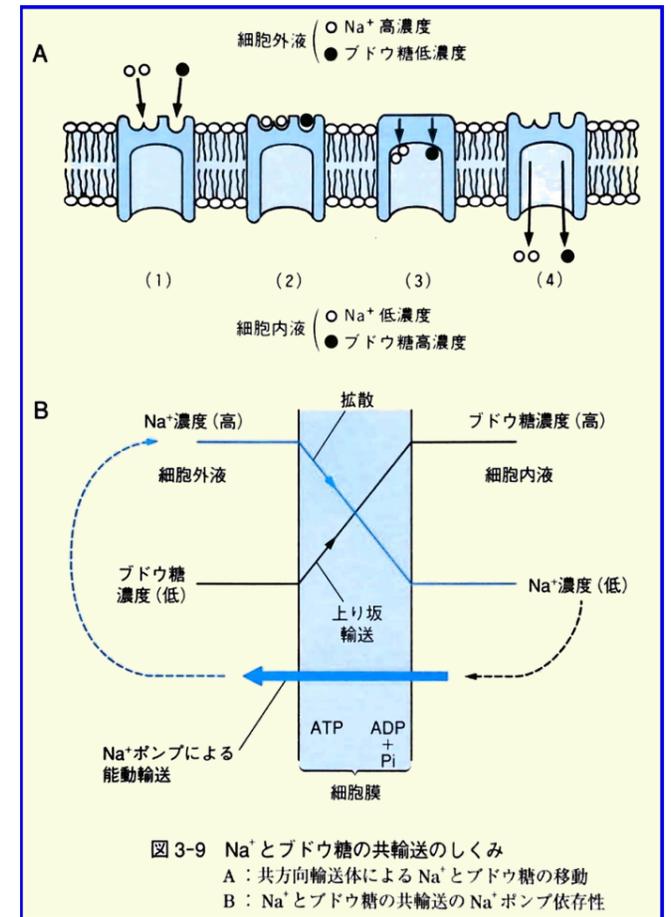
2 搬送されるほどのステージで、うつ熱が強く、意識障害や体温上昇を認めたら、従来の熱中症分類と対処でよいが、患者数の増加、予後の悪さに貢献はしない。重症になる前から、heat exhaustion(熱疲労)として捉え直し、軽いステージでの的確な治療が必要で、その指標に向けて、2パラメータ分類を作った。

3 熱中症弱者をまとめた。

4 諸疾患が引き金になる脱水との差を仮定し、端的に低Na血症をSGLT2のみで解説し、2パラメータ分類との相関をまとめた。「水は良い」のはSGLT2が機能する(尿が豊富に存在する場合)のみの可能性がある。(上図左)さらに、地域住民の方に理解しやすいよう、認知行動相関図で示した。(次頁上図)水分を「水」とす

るか「塩+糖液」とするかの判断を容易にする目的であるが、これ以外の状況はすべて、「水はだめ」であることが簡単にわかる。この相を2パラメータ分類だけでなく、敷衍して熱中症重症分類にも grade 0として加えると、予防も含めてより実臨床分類となると思われるが、継続する検討は必要である。

5 熱中症は、皮膚と腎臓を舞台にした自律神経障害による毛細血管虚血障害と推測し、重症化機序の説明を試みた。この上で、毛細血管へ血液を供給している葉間動脈血流量等を指標に「脱水か熱中症か」を判定する簡便なエコー検査を考えた。かかる血流量をpower doppler(以下PD)で表現できないかの試みである。測定自体は歴史があるので、通常の超音波装置では、計算式アプリを持っている。上述したように高温多湿下で、皮下の末梢血流と腎の末梢血流には、相似性があると思われ、脱水および熱中症患者で測定を始めている。短時間で簡単に行えるため、息こらえができない幼児でも、60秒位の我慢でよいし、波形と色のノリで視覚的に判断できるので、数値計測はあまり必要ない。とは言え、症例の18歳男性熱中症では、点滴前後のFlowT(PDのカーソル点だとはっきりしないが、波形では上向の波を正しくtraceしているので、葉間動脈血流量速度)に著明な変化が認められる。有意なものかどうかは、今のところ不明である。(次頁下図)



文献 4 人体機能生理学の図 3-9 を転載

6 症例検討の過程で、気象データ確認。湿度の関与の重大さに気づいたので、発症の外因として着衣と住環境について注意を喚起した。(考察で触れる)

7 歴史や、近隣諸国の知恵から、飲料についてまとめる。(考察でも触れる)

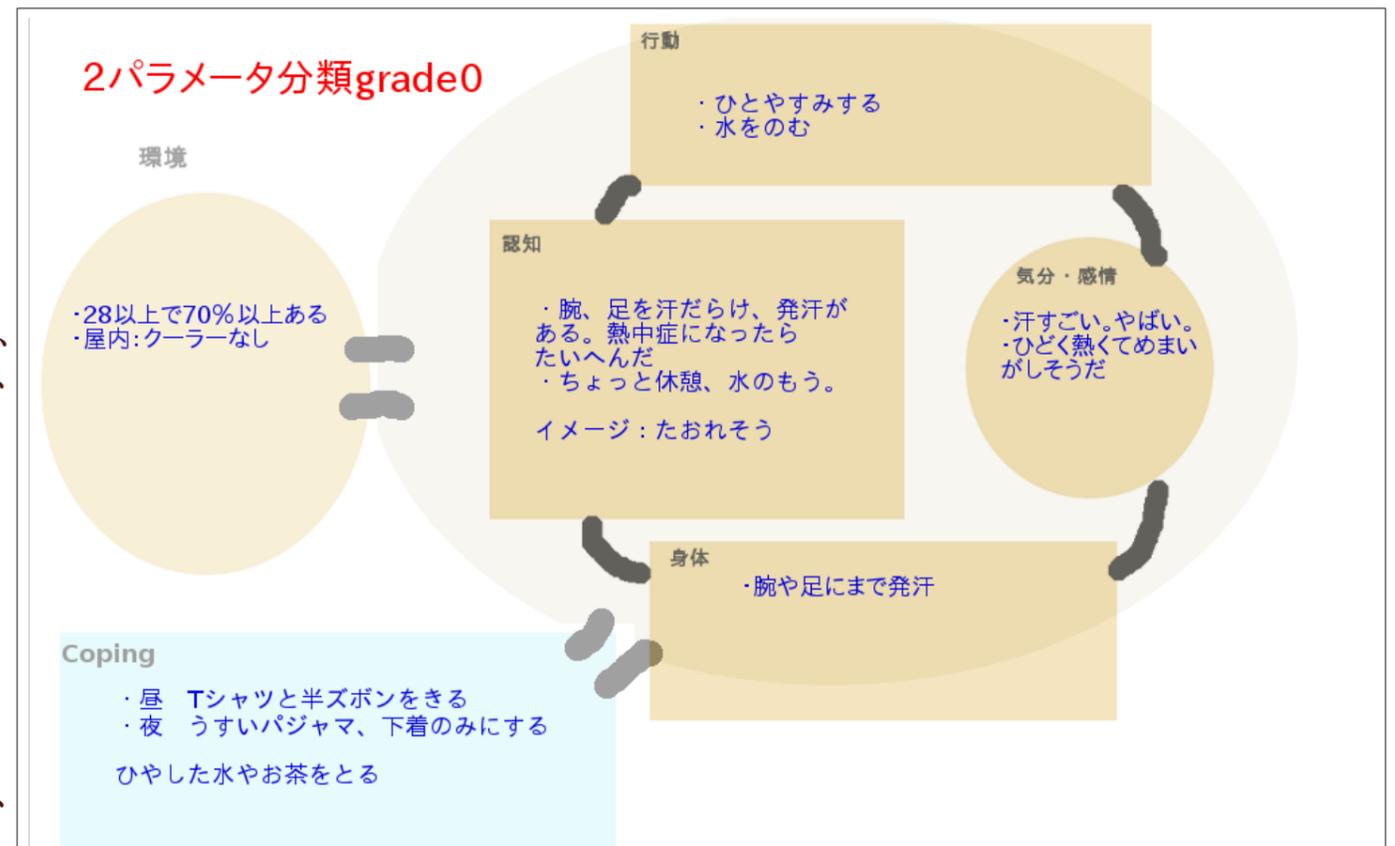
歴史と予防

亜熱帯の国々の知恵や古来の知恵を再考し、簡単な予防対処法をお示しする。その前に、先の異常降雨で、災害にあわれた方々にまずお悔やみを申し上げます。昨今の報道および実感から、日本の温暖化は明確で、本州は亜熱帯の国々と同様の降雨災害に苦しみ、気象の定義がどうであろうとも、実際北海道にも梅雨が生じている。今年の当地は、逆に、冷夏とも言える状態で、肩透かし感もあったが、この振れ幅も温暖化の一面であろう。江戸時代は、地球の比較的小規模な寒冷期にあたるから、今より2-3度は気温が低かったとは思われるが、アイスクリームも冷房もない。各棟割長屋にある井戸で、水や瓜などを冷し、木綿の一重で過ごしたであろう。夏の庶民の食べ物は何かだったろうか。甘酒、ところてん、そうめんなどは好まれたようだ。江戸では、冷水売りという、井戸水をくみ上げ砂糖を混ぜ白玉を乗せて売る商売もあったようだ。家康が真桑瓜を奨めたとの話も残っているが真偽は不明。明治時代になると熱中症に「レモナーデを飲んだ」という記録もあった。

熱中症は、古に中暑と言った。中国から輸入された言葉のようで、苦瓜、西瓜、緑豆は、今でも中国では推奨されている。とくに緑豆は文献29にも詳しく記載がある。

私は、軽く塩をふったスイカ(西瓜)を患者さんに推奨する。古くは漢方や民間療法でも、夏の暑さからくる熱を収め、利尿作用があるのでむくみや解毒に役立つ食べ物とされてきたようだ。

冒頭の歴史的記述にも裏付ける部分があった。スイカ100g中の成分と大塚製薬のポカリスエット(以下ポカリ)およびラッシーは表の様である。(文献27のホームページに載っているラッシーの成分を100g換算して、比較のため載せているが、無数に近い成分比率のものが作られる。次頁下図は共同演者作成)



熱中症 grade3 HeatStroke、当院分類2で治療した41.1度まで上昇した、18歳建設作業員の症例(本年の症例です)

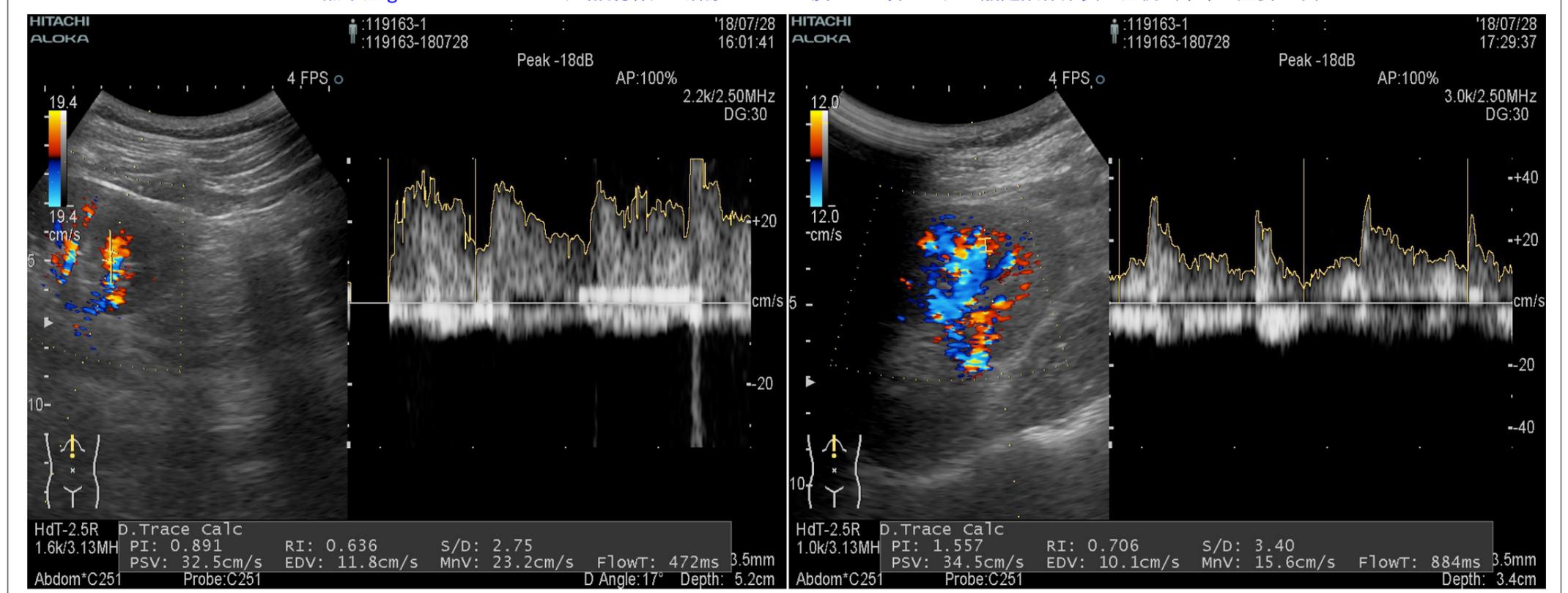


Table Comparison of the ingredients of water melon, PokariSweat (ionized drink produced by Otuka pharmacy) and one of Lassi' s receipt

ingradient	Water melon (100g)	PokariSweat(100ml)	Lassi
Calory(Kcal)	37	25	230
Carbonhydrates(g)	9.5	6.2	10.6
Na(mg)	1	49	38
K(mg)	120	20	141
Ca(mg)	4	2	101
Mg(mg)	11	0.6	9.6

考察 熱中症は、既に考えつくされた症候群で、世界各国で種々のガイドラインが出ており、もとより一地方の開業医が加筆可能などと思っていないが、冒頭で述べた理由、現況への危機感から、あえて展示させていただいた。既に、冒頭の5つの疑問については、その都度紹介申し上げたので、考察の場では、生気象学的なアプローチと健康プロモーションの2点の重要性に言及するにとどめたい。

1 生活環境として気象をとらえる学問は、生気象学と言い、学会が長く存在する。症例当時の気象庁のデータを確認した結果、幼少者、高齢者は熱中症弱者である点に加えて、生気象的な点が重要と考えた。症例の紹介でも触れたが、高齢者は、不快指数感度が低い。

発汗を寒がり、着衣を増やす傾向もある。加えて、湿度が高い夜間にクーラを使用する習慣が当地にはない。更に、耐寒性の強い北方住宅は、外気遮断が強力なので水蒸気がこもる。夜間の着衣と換気の工夫には、特別注意が必要と思われた。実診療において、熱中症は、急性の障害と言うより、1週間程度の間には亜急性に移行した病態と私は捉えている。従って、熱中症を考えたときの問診は、特にかかる点も含めた詳細な聞き取りが必要である。数日真水を取り続けた方はすでに2パラメータ分類の3であることが多い。いわゆる「夏バテ」もこの範疇と考えている。

2 高温多湿の国の住民の知恵をお借りする。以下文献を引用すると、夏はミルクティーなどの甘い冷たい飲み物を飲み、日中の活動をさける。大切なのは、遊離脂肪酸の異化を防ぐ観点から、糖分をエネルギー源として取り込み、糖の利用による水の生成を促し、休息により異化を抑え、冷却を図っていると思われる点である。このことは、上記 SGLT 問題にも関連する。文頭に掲げた歴史とも重なる。飲料では、インド、ネパールなどでのラッシー(上述)、タイなどのココナッツミルク、中東、インドなどの広い地域のバターミルクなど様々である。ラッシーは、既に紀元前から伝わったものであり現在小児科領域でも盛んに研究される probiotics の領域でもヨーグルト製品のひとつとして欧米でも納豆と並んで研究されている。第一おいしい。

3 正確な「水分」を地域包括的プロモーションとして伝える。

当院の高齢者(83歳女性)の online 診療例がきっかけで分かったことがある。独居老人で、本年2月まで除雪も一人でおこなっていたが、多重胸腰椎圧迫骨折のため、脊髓膨大部周囲の神経障害を発症、この5月に急に歩けなくなった。医療の手と違い、介護の手は、細分された施設管理と、細かい利用内容と算定単位のしほり問題があって、こういった老人をリハビリ可能な施設に入居させるには、相当の日数と忍耐を強いられる。待っている間に急性期リハビリのチャンスを失った。待機中、ショートステイ先に延長あずかりになったが、往診に行きづらいし、リハビリも出来ない。今年度改正された online 診療は、ここに光を見出す可能性に気づき、この7月から乗り出した。診療室より iPhone 越しにリハビリを行っている。

本題に戻るが、共同演者の職員が患者さんと散歩をしながら、iPhone 越しにリハビリを行うなどすると、当然ながら、様々な職種の方の声が、生で当院スタッフの耳にはいる機会が増える。院外薬局の薬剤師、看護師や、介護士01等様々な方々と出会うわけで、皆さん、老人たちに「熱中症にならないよう水とって」と声がけしているが、各々の「水分摂取指導」には、職種、知識の程度により違いがあるようだ。基本、老人は、電解質飲料など飲まないの、言い方次第で、ただ真水をとるようになる。結果、2、3日すると体調不良となり、食も飲もしなくなると連れて来られる。症例のように、低 Na、低 Mg 血症状態に容易に陥いると考えている。

このような状況や、テレビなどのメディア報道も含め、前熱中症状態や低レベル状態を、上述した熱中症分類0または1と考えて、予防、診断、治療を一体化すると一歩前身と考える。また、正確な判断のもと、「水」なのか「塩」なのか、「スイカやラッシー」なのかを医療者全体が、患者さん、利用者さん、地域住民に伝える為の協議協働と、温度湿度管理など住環境にまで踏み込んだ健康プロモーションこそが、この亜熱帯時代の日本の熱中症対策にもっとも重要な課題であることを再度注意喚起をして駄文を終わりたい。

長文についての御精読、お疲れ様でした。大変ありがとうございました。



文献(頁数は、主に参照した部分です)

- 1 http://www.ies.hro.or.jp/katsudo/kikou/kikou_11.html (2018/7/26 閲覧)
- 2 <http://www.tfd.metro.tokyo.jp/lfe/topics/201505/heat.html> (2018/7/26 閲覧)
- 3 斎藤一,三浦豊彦(1966):日本の高温労働,労働科学叢書 XVIII,労働科学研究書出版部(東京),pp14-19.
- 4 杉晴夫(2013):人体機能性理学,杉晴夫(編集),南江堂(東京),pp521.
- 5 Peter Duus,Mathias Baehr,Michael Frotcher(2009):神経局在診断,4 版,文光堂(東京).
- 6 P.S.Macfarlane,R.Reid,R.Callander(2000):イラスト病理学,4 版,文光堂(東京).
- 7 Andrew Kuntsman,Gerard Tortora:トートラ標準解剖生理学,丸善出版(東京).
- 8 久米新一.高泌乳牛の移行期の特徴と移行期におけるミネラル代謝の改善:<https://ocw.kyoto-u.ac.jp/ja/20-graduate-school-of-agriculture-jp/v234/pdf/05.pdf> (2018/7/26 閲覧)
- 9 難波倫子,高嶋義嗣ら.Autophagic Clearance of Mitochondria in the Kidney Copes with Metabolic Acidosis:<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/kid/kid/research/autophagy24700866.html> (2018/7/26 閲覧)
- 10 今澤俊之ら.腎ミトコンドリア研究室: <http://www.chiba-easthp.jp/introduction/rinsyou/section0100/> (2018/7/26 閲覧)
- 11 山田守,赤田倫治,赤坂智之ら.耐熱性発酵微生物の耐熱性を賦与する分子機構:https://katosei.jsbba.or.jp/view_html.php?aid=474 (2018/7/26 閲覧)
- 12 <http://plaza.umin.ac.jp/~sizuwaka/LS-sympo0410contents.pdf>
- 13 西山成.脳心腎・糖代謝連関における腎交感神経の役割:https://www.jstage.jst.go.jp/article/ccm/38/3/38_203/_pdf (2018/7/26 閲覧)
- 14 グルコーストランスポーター:<https://ja.wikipedia.org/wiki/グルコーストランスポーター> (2018/7/26 閲覧)
- 15 柴田有悟.急性腎障害 (AKI:acute kidney injury) の温故知新:https://www.jstage.jst.go.jp/article/naika/104/3/104_561/_pdf (2018/7/26 閲覧)
- 16 安達正晃(2013):プライマリ・ケア医のためのチェックポイント集,篠原出版新社(東京),pp124-139.
- 17 深柄和彦,安原洋:侵襲に対する生体反応.(株)ニュートリー: [http://www.nutri.co.jp/nutrition/keywords/ch2-3/\(2017/8/31](http://www.nutri.co.jp/nutrition/keywords/ch2-3/(2017/8/31) 閲覧)
- 18 行岡哲男,木戸博(2011):熱中症の重篤化に関与する遺伝子のタイプを確認,東京医科大学企画広報室.<http://hospinfo.tokyo-med.ac.jp/news/release/20110729.html> (2017/8/31 閲覧)
- 19 金子一成(2014):脱水,小児科診療第 77 巻増刊号,診断と治療社(東京),pp70.
- 20 国土交通省 気象庁 各種データ・資料.http://www.data.jma.go.jp/obd/stats/etrn/index.php?%20prec_no=21&block_no=47424&year=2016&month=8&day=22&view= (2017/8/31 閲覧)
- 21 窪田和興:窪田医院健康講座 脱水.<http://www.mishima-med.or.jp/kouza/nettyuu/nettyuu.html> (2017/8/31 閲覧)
- 22 文部科学省 第2章 食品標準成分表.http://www.mext.go.jp/component/a_menu/science/detail/_icsFiles/fieldfile/2016/01/15/1365343_1-0207r2_1.pdf (2017/8/31 閲覧) --UMIN 待ち
- 23 中原実,市岡滋,柴田政廣,中塚貴志,田原真也(2016):局所の熱刺激に対するマウス皮膚微小循環の反応,THE JOURNAL of JAPANESE COLLEGE of ANGIOLOGY,44(3):109.http://j-ca.org/wp/wp-content/uploads/2016/04/4403_gen.pdf (2017/8/31 閲覧)
- 24 佐藤俊彦(2014):熱中症,小児科診療第 77 巻増刊号,診断と治療社(東京),pp82.
- 25 篠倉光博:SGLT1 と SGLT2 (株)薬進会.<http://www.yakushinkai.co.jp/member/wp-content/uploads/Yトピック=SGLT1・2.pdf>(2017/8/31 閲覧)
- 26 鈴木千晶:インドの夏のおいしい飲み物!ラッシー(2018/6/24 閲覧)
- 27 上田光久:熱傷ストレス下における胃微小循環動態についての実験的検討,日本外科学学会誌,83(8),pp746-759.
- 28 Paul Pitchford(2002):Healing with Whole Foods,3rd Ed,North Atlantic Books(Berkeley,California),pp100-101.

