

HeatStroke

西本 方宣

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】

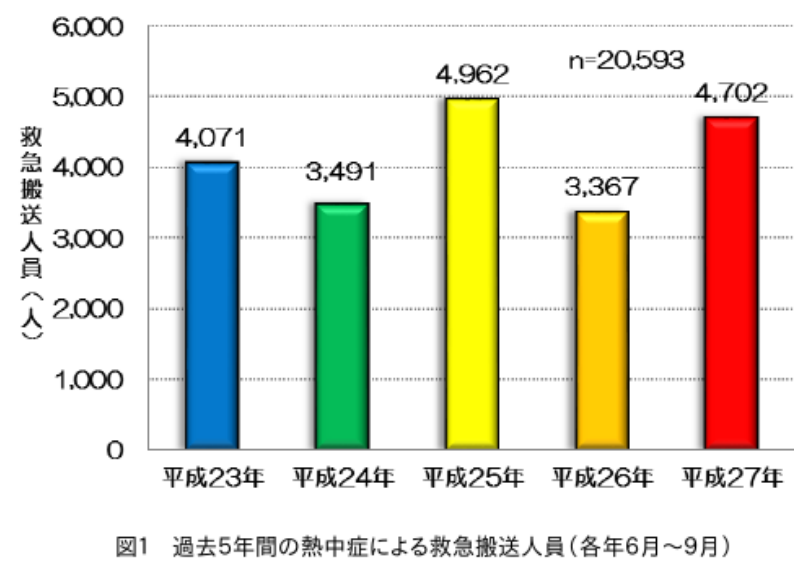
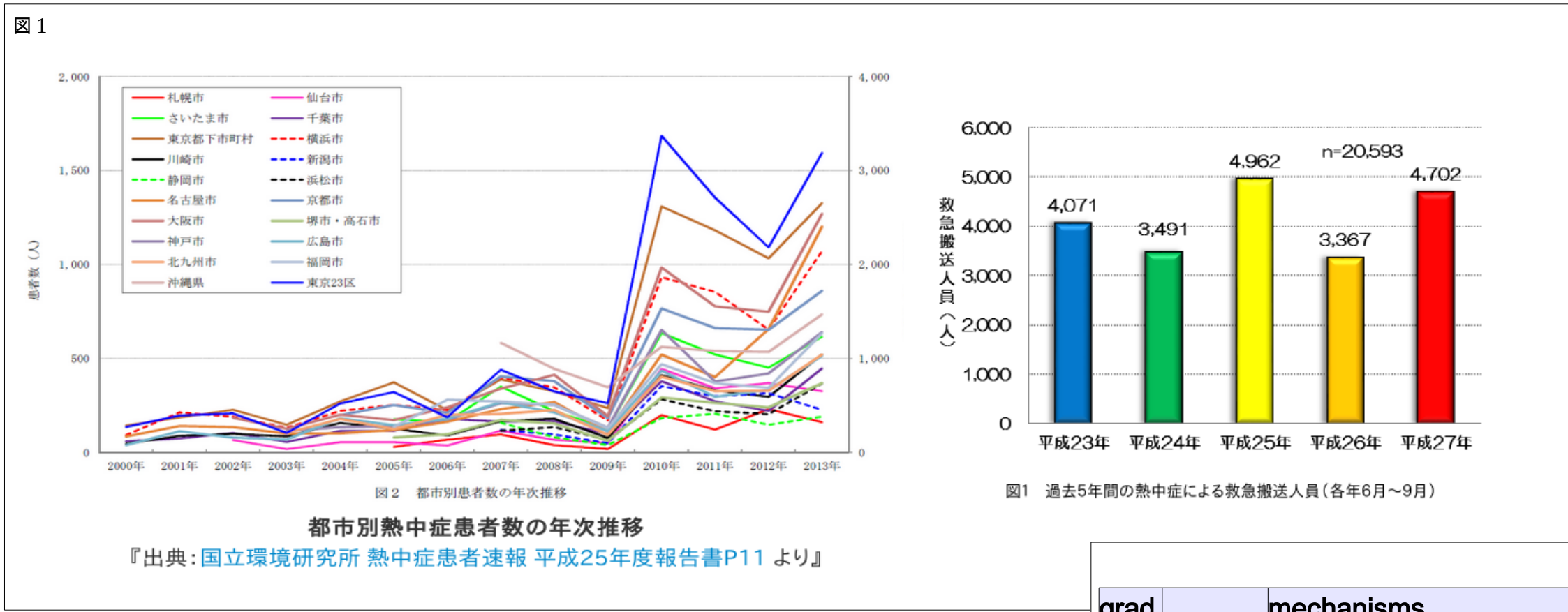
私は、プライマリーケア認定医、小児科専門医、また精神保健指定医として、0歳から100歳の地域の方に診療を行う「町医者」であるので、勉強と言っても、ネットで検索、最初のページの閲覧から連想、演繹的に知識を集める、あるいは、MRさんの情報に、実診療からの経験を絡めて診療へ応用する位で手一杯の日々である。以下に触れる「SGLT問題」も、MRさんから頂いた情報が元。ホームページの情報などは、一部の学会で、文献として認められないが、私にとっては、学究的に精査され、かつ査読された学術情報も、雑多なネット情報も、患者さんに向き合う上での大切な情報源である。

逆に地域の「町医者」からの情報発信は、アイデアの発出だけで良いとも思っている。正直、詳細なデータ検討とエビデンスの後ろ盾、さらに査読による精査となると荷が重い。町医者のすべき事は、既存の情報をありがたく利用させていただきながら、診療の質を高め、技術を磨く。アイデアが浮かんだら直ちに発信することで終了。後は、頭脳優秀な究学の徒におまかせする方が、資源的に効率が良いし日本の医療が、一旦脚光を浴びては取り残されるパターンを踏まない為にも必要とすら思っている。地域医療は、雑多な情報の宝庫。アイデアをいち早く発出、後はプロが検討する。町医者にまで、世界に通用する論文をの質を求めるのはいかがだろう。

加えて、地域開業医は、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。情報の質の偏重は、学問が統合と細分化の悪魔に翻弄される一因ともなる。熱中症もその良い例で、この症候群も、「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。つまり、生気象学的研究による耐熱インフラの構築がなされないと、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、危険な国になると思っている。

自己生涯教育についての日頃のこういった思いと、2017年の熱中症症例体験が、今発表の基調です。てんこ盛り、雑駁の感は否めない点は、平にご容赦ください。

【目的】 熱中症の臨床像、成因、治療を文献的考察も加えて再検討する。



2017年の夏は、気温こそ例年どおり20度前後の苦小牧の夏だったのに、熱中症あるいは、その前段階の症状が多い印象だった。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おうが、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

温暖化とはいえ、苦小牧市の2017年夏、暑くは感じたが、気温データは例年並み。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が大変不思議だった。当時の具体的な疑問点を羅列すると、

- 1 日本の熱中症の歴史は？
- 2 小児と高齢者が多いのは？ 温度と湿度どちらが大切？ - 2症例提示
- 3 熱中症弱者とは？
- 4 熱中症と脱水の差は？ 交感神経損傷、ケトン体、SGLTとの関係
- 5 発汗と排尿の臓器類似性は？ 生理解剖学的に。
- 6 予防は？ 意外と簡単？ 歴史や地勢的観点から治療を考える。

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

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

table1 severity classification (from wikipedia)

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ご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、急に冷気や冷水をあてるのはよくない、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らば病者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氣海の上にあてる療法あるいは道傍の熱土をすくって隙の上におき、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ざるなり』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う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）」

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、基本変わっていない。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等を参考にしている。（表1）

実臨床と乖離？ 長年表1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、適切な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。（表3）当然ではあるが、北海道苫小牧市を場所と想定して作った。

【方法】 表2は、2017年7月15日から8月26日まで、熱中症を疑った14例をまとめたものである。以下代表例を2例ご提示する。

小児例 14歳男児 主訴 口内痛で食事がとれない。（表2の0815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をお話しした。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。

date	°C, humidity(%)	Age, sex	u-ket on	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, appetitelos
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, constipation
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 2 Our cases, that are suspected the heat stroke(7/15/2017-8/26/2017)

高齢者例 94yo f。主訴は傾眠傾向。(表2の0816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。小柄で、上90度近く前屈した身体特徴のほぼ独居老人。

分類	温度	湿度	治療のしかた
1	28°C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、水のみでの補給で十分。その後の継続的な水補給で低Na血症の治療となる。
2	28°C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、体温は上昇しうっ熱する。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°C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らず、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°C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。

Table3 2パラメータ(+時間)分類

現病歴：主訴は倦怠、ふらつき。高齢で、もともと倦怠を訴える。8/16に熱中症と診断したが、発症ははっきりしない。7月下旬定期来院時は普段どおりだったから、その後徐々にと考えられる。寒気、発汗の訴えは繰り返していた様子。認知症 IIIb の状態であるが、Ruby 小体型の認知症に移行しつつあり注意を要する所に、目が見えづらい、物が格子様にみえるなどの BPSD は来院時強まって感じた。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、元来水好きなので日に多量の水を摂取している事、寒気で厚着する被覆の問題などが訪問看護師からの報告で分かっていて、これらから、検査結果のように低 Mg 血症が生じたと考えられた。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補正するため、センナシド顆粒から酸化マグネシウムへの変更を行った。生物心理社会的アプローチも、家族がいて家族アプローチをした場合でも認知症高齢者では outcome レベルはさがる。そういう意味で、症状改善後グループホーム) への転居を行った。反省点は、訪問看護師に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実効性がなかった点。薬では、多剤服用には手をつけなかった点などがある。

症例からアプローチの方法を考える。 以上のわずか 14 症例（高齢者 9 症例）ではあるが、治療上重点課題と考え、以下の方法を追考した。
(番号は当初の疑問点の番号です)

・2へ 気象との関連：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、熱中症との関連を温度と湿度から検討する方法をとった。（表中の日にち（例：0715）の次のデータが当時の気温と湿度である。）

・3へ 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、都度再考するようにする。

・3,4へ 熱中症弱者（内因）の存在をさぐる：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、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、内因が重要と思われたので結果で表にまとめた。

・5へ 熱中症を捉える：上記例では水好きだったが、一般に高齢者では水分をとらない。電解質飲料などは、まず飲まない。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。まず、仮説を立てた。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。この仮説の中では、SGLT の関与が大きいと考えて 2 パラメータ分類と SGLT の振る舞いを表にして検討してみた。更に、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。

・6へ 飲水行動を把握する：治療に直結する患者の行動心理を把握する方法を考える。亜熱帯諸国の飲水行動を文献的に追う。体験。以上 3 点を行う。体験は、市内のネパールレストランなどに出かける、スタッフでカンボジアに行き、直接観察をした。（まとめの項で解説します。）

【結果と考察】

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。（まとめの 3 に続く。）

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のでお示しした。（表3）

さらに、気象データの確認から湿度の関与の重大さに気づいた。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。

3 熱中症弱者とは？ 表4に熱中症弱者の内因をまとめてみた。以上、ここまで最初の頁に揚げた当初の疑問3までをまとめた。SGLTは詳述するが、どれも非常に大切である。暑熱環境での微小循環や遺伝素因、polypharmacyの問題は忘れてはならない。以下疑問4、5にうつる。

4 熱中症を考える 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。

problems	explanation	Weak point
Problem of proximal RTA	It also relates to SGLT. It could occur both with hyper and hyponatremia	ageing
Problems of SGLT	Sodium density is higher in extracellular fluid than in intracellular fluid. So the Sodium-Glucose Linked Transporter is needed. Transported glucose is taken into the glycolytic system and TCA cycle → energy, CO2 and water → increases intracellular water. So that, glucose improves excessive sodium of cells and produces energy in cells. The protection of the functions of small intestines and proximal renal tubules are important. It is one reason for 5% glucose DIV under the hypertensive dehydrative state.	
Problems of microcirculation under heat condition	The stress of heat injury causes dysfunction of local microcirculation. For example, in the submucosal layer of the stomach the expansion of arteriovenous anastomosis induces ischemia of the tissue and that increases high venous pressure, then the dysfunction of the microcirculation occurs.(lit. no.14). The same mechanism also occurs even in cases of heat stroke and it becomes more severe and generally not in the gastroenteric system and urinary microtubules, but also in the entire body. Furthermore reducing of the ability of capillary expansion and lowered ability of production of NO(as one of vascular dilator) easily occur in the geriatric population. So, senior peoples are vulnerable to heat stroke.	ageing
Internal reasons 1 Carnitine palmitoyl transferase II(CPTII) 2 heat shock protein(HSP)	1.CTPII is acting in the circuit which starts from acyl-carnitine in the matrix of mitochondria.It becomes clear that individuals who have heat-unstable type gene of the CPTII are vulnerable to the heat. 2.Some of HSP family takes part of ones of transporters in mitochondria. So they had to work with CPT-proteins,as they work together through the ATP products. In a way of the evolution,some heat resistant yeast has got some luxury genes as CTP synthetase genes.The human inherited the genes. So the individuals who have malfunctioned chaperon protein that belongs to HSP families or its defective synthetic genes, are vulnerable against the heat.	
Poly-pharmacy	For examples; continuously administration of furosemide, laxatives that do not contain magnesium.	iatrogenic

Table4 Problems other than water metabolism of heat stroke and groups who have heat stroke vulnerability

(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。

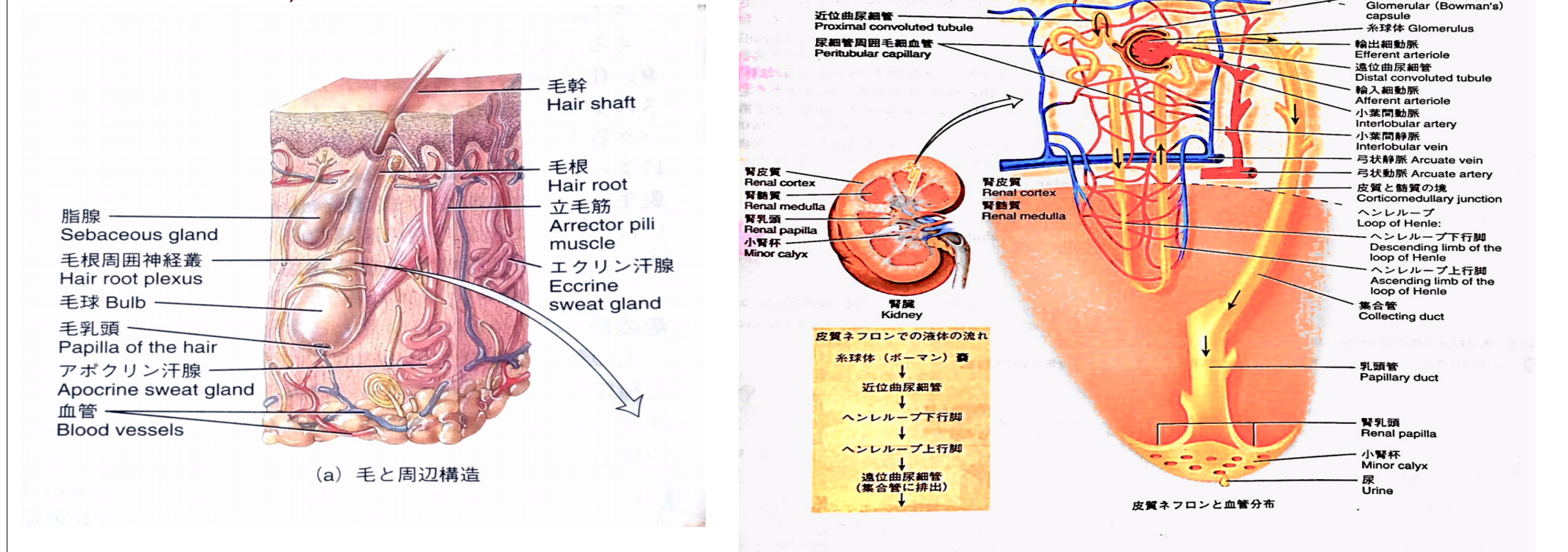
Horner 症候群と熱中症

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)

熱中症と脱水 実際の診療では、熱中症を疑うと、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。ところが、熱中症を疑っても尿中ケトン体は検出しないことも多い。このため、熱中症は脱水か? という短絡が生じるが、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。近年使用の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いう事実がある。であれば、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が生じたので、以下、腎機能との関連に触れる。

SGLT2 については、予防との関連から、まとめの項に譲る。

図2 文献7 Tortora 標準解剖生理学の図 5.4(a)と図 28.4 を転載)



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。(図2: 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。

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。

以上疑問点 4、5 を通して、腎を舞台にまとめた。

【まとめ】 熱中症は、既に考えつくされた症候群で、各国で種々のガイドラインが出ており、地方の開業医が加筆可能などと思ってもいないが、冒頭で述べた理由から、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、まとめでは、SGLT2 関連、腎パワードアップラー、歴史と予防に追加言及する。

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

*早い段階で塩分を取ると、Na 浸透圧利尿が起こる。そうならない時、大切なのは、神経障害の存在。「間違えた 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」となる。低 Na 血症→inactive と考える。
 ** 短時間では、の意味。直ぐに発汗停止。同時に尿量も減る。
 *** Gr2 と Gr3 の大きな違いは経過時間。うつ熱が進行しているため、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。
 表 5 細胞外液の張性と SGLT2 のふるまい

1. SGLT 問題 表 4 でも触れているが、SGLT(主に SGLT2)に焦点をあてて述べてみる。冒頭にのべたが、町医者のやり方として、SGLT 阻害剤の能書きを逆利用する。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 subtype の

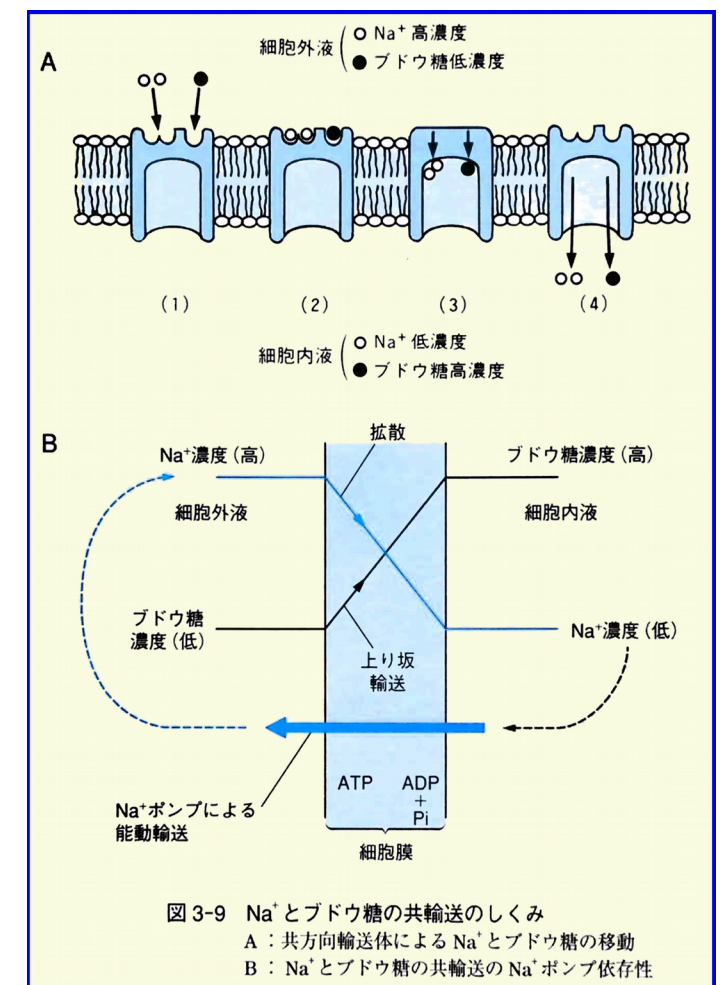


図 3 文献 4 人体機能生理学の図 3-9 を転載

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約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次的に）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。さらに、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のが表5である。「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。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。（図4）水分を「水」とするか「塩+糖液」とするかを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際的な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。

2 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り、通常の超音波装置は、計算式を持っている。脱水の指標として何を測定するかは難しいが、上述したように高温多湿下での、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、短時間で簡単に行える。まずプローブ側（表皮側）に向かう赤色の葉間動脈に可及的に直角に当てる。息こらえはせず、1分程度に抑えMモードで3層をもつ動脈波を目視しながら計測する。幼児でも、60秒位の我慢でよい。波形と色のノリで視覚的にも判断できるので、数値計測はそれほど必要ない。当初は、波形の最初と最後の時間FlowTが整数4桁で扱いやすいので使用したが、葉間動脈は、径が細く、volumeよりは速度ととらえた方が理解しやすいので、現在は、波形+RI抵抗係数で、動脈をとらえているか（FlowTが測れず、拡張終末がでない像すなわちRI=1.0では測定可能な動脈とは言えない）を確認、PSVで最大流速を確認している。また、PI拍動係数は、おもに血管抵抗を表現するが、一般に、動脈圧は1回脈拍出量x血管抵抗と考えられるので、この場合でも有効であろう。現在のところは、各パラメータ年齢別の正常値などに標準値がなく、全パラメータ変動を同時に見て判断しているが、データの蓄積が待たれる。

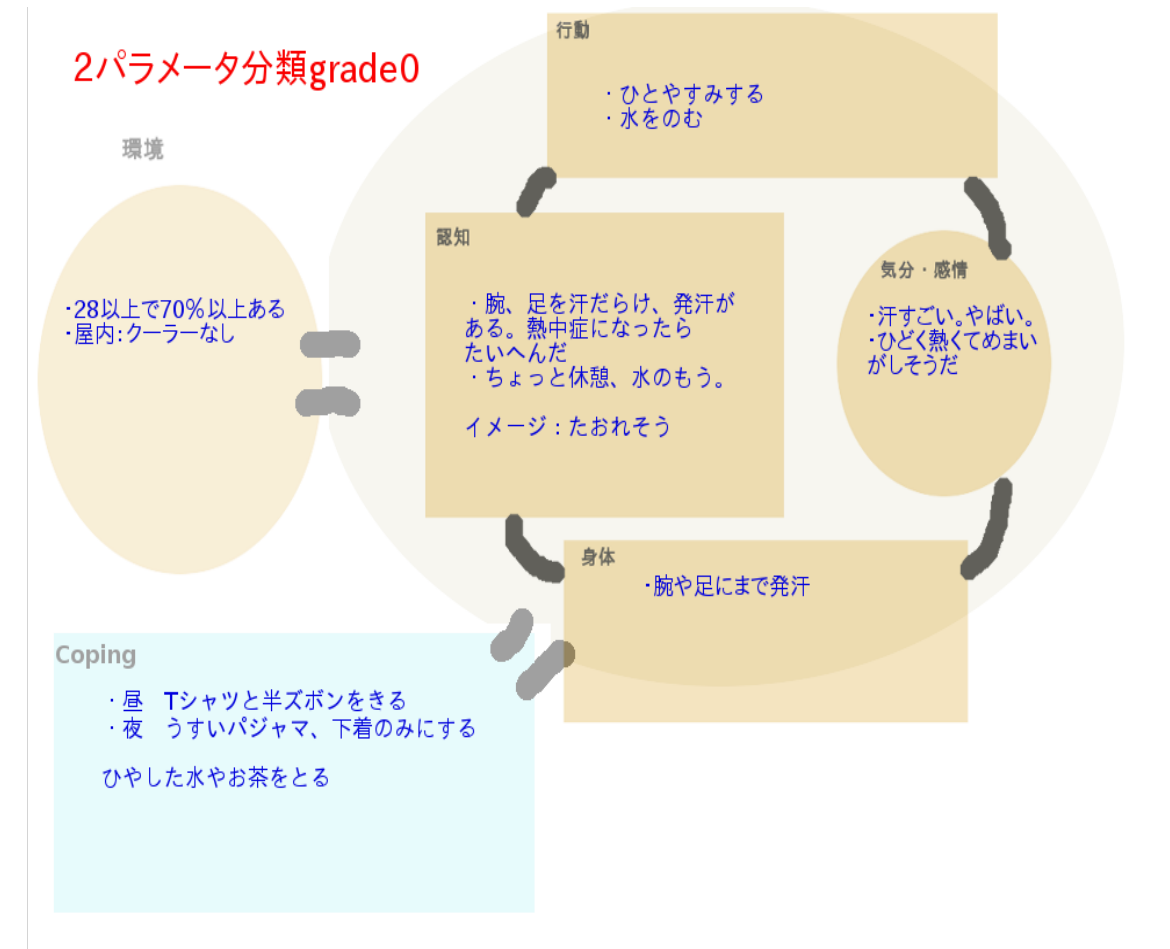


図4 grade0における人の振る舞いのCBT model

図 5-1 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(2018/7/28)

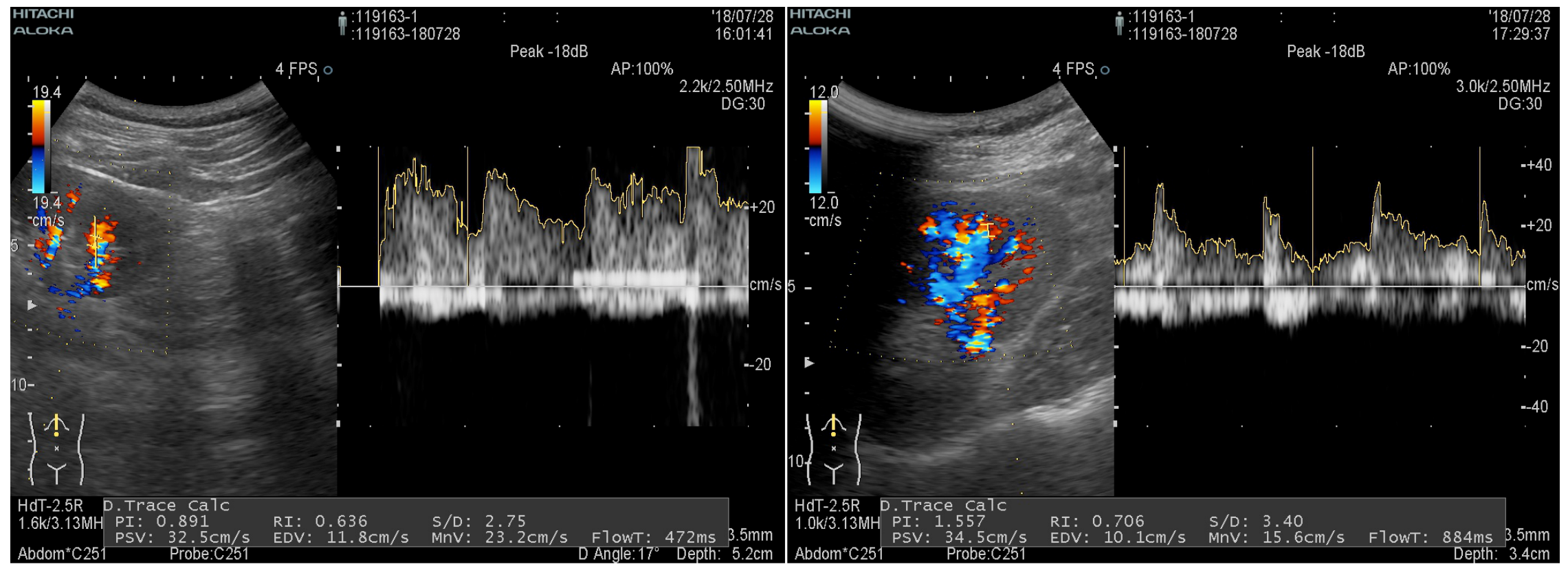
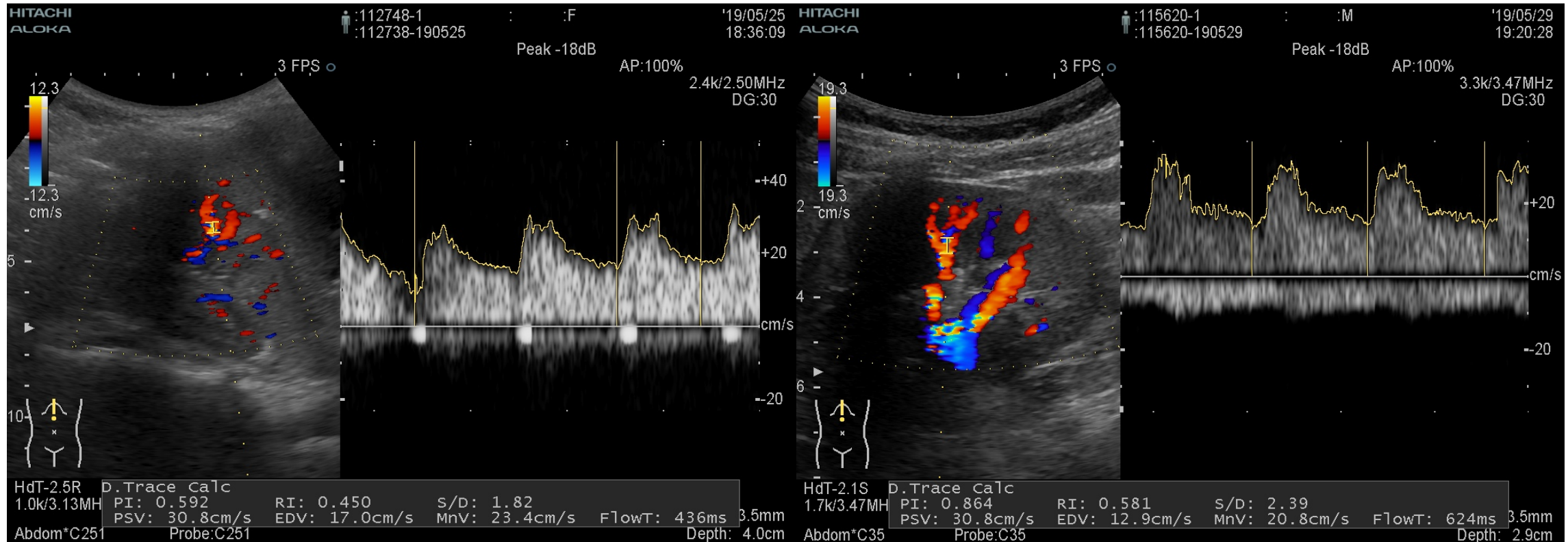


図 5-1 case1 18yo,m;39 度熱発、建築作業、意識清明、ふらつき+、軽い失見当あり。扇風機、アイスノン冷却、左点滴前（ラクテック G500ml)、右後。その後生食 200ml+20%ブドウ糖 20ml 追加で軽快。

図 5-2 case2;11yo,f (2019/5/25)胃
図 5-2 腸炎で下痢状態で快晴の運動会で微熱のまま短距離などを来なし、体調不良で来院。意識清明。尿潜血+、尿蛋白 3+、尿ケトン 3+で点滴ラクテック G250ml 施行直後
case3;9yo,m (2019/5/29) 快晴の続いた昨日も今日も外遊び。昨日頭痛、本日微熱と嘔吐 3x。38 度前後の熱発、吐気、頭痛で来院。尿潜血-尿蛋白+、尿ケトン 3+ラクテック G250ml DIV 前

図 5-2



3 歴史や生気象学、近隣諸国の知恵から、予防をまとめる。

歴史と生気象そしてアジアの知恵

亜熱帯の国々の知恵や古来の知恵を再考し、最後に簡単な予防対処法をお示しする。

冒頭に触れたように、日本の温暖化は明確である。去年の比較的冷夏も振れ幅も温暖化の一面であろう。生活環境として気象をとらえる学問は、生気象学と言う。症例当時の気象庁のデータを確認した際、幼少者や高齢者は熱中症弱者であるから、この生気象的な観点が重要と考えた。例えば、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。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ので、問診には、かかる点も含めた詳細な聞き取りが必要と思う。夏場、熱中症を疑う時、数日真水を取り続けた患者さんはすでに2パラメータ分類の3であることが多いし、いわゆる「夏バテ」を訴える場合も、この範疇と考えている所以である。

ingradients	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

Table 6 Comparison of the ingredients of water melon, PokariSweat (ionized drink produced by Otuka pharmacy) and one of Lassi's receipt

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。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。図6は当院スタッフ作成）

次に、高温多湿の国の人々の知恵に触れる。文献を引用すると、夏はミルクティーなどの甘い冷たい物を飲み、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。この点は、上述 SGLT 問題に直結する。歴史とも重なる。インド、ネパールなどでのラッシー、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、小児科領域でも盛んな probiotics の領域でもヨーグルト製品の一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。

以上の前知識から、当院スタッフと共に、意気込んで、もっとも熱い4月のシェムリアップ（カンボジア北部の空港のある都市。3日とも最高40度）に乗り込んだが、見ても聞いても、実際はかなり違った。旅行後、スタッフの話し合いで、全員一致したのも、飲料については、あまり我々と変わらない印象だったことである。

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だろう。夏の庶民の食べ物を調べると、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。また、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。熱中症は、中暑とも言うが、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。下って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。

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



図6

飲み物は水（硬水）、おとなはビールを良く飲み、ココナツ飲料は、あまり見なかった。食べ物は全体に甘いがひどく甘くも辛くもなく食べやすいし、一年中で一番暑い季節にも関わらず塩分は少ない印象だった。他には、頻繁な停電があるから、食材も、頻繁な停電で冷蔵などが必要なものは取りにくいだろうという意見もあった。実際、現地に住む日本人女性Hさん（民宿経営）によると、ココナツ飲料は、高価でありあまり飲まれず、塩は、飲食共あまり使わないと言うことだった。彼女によれば、脱水対策で医師にもよくすすめられるのは、ココナツウォーターだが、ビールより高いので、庭にココナツがある家以外は、基本水（硬水）。良く飲まれる飲料を羅列すると、水、ココナツウォーター、コンデンスミルク入りコーヒー、フルーツジュース、豆乳、ジャスミンティー、レモンティー、シロップのミルク割り、炭酸ジュース、ビール、地元の酒などであること。そして食事は全体に甘め。(図7 代表的庶民の朝食)とのことだった。また、スタッフ会議で、甘み成分に違いはないのかとの鋭い指摘があったが、H氏曰く、普段よく使うのはグラニュー糖やパームヤシ砂糖とのことであった。

まとめの最後は、正確な「水分」を地域包括的プロモーションとして伝える重要性に言及する。



図8 茶色い液状のものと、一見乾燥パインのような丸い固形のもの、ヤシの砂糖。

テレビなどのメディア報道も含め、特に医療関係者は、正確な「水分」すなわち「水」なのか「塩」なのか、「スイカやラッシー」なのかを正確に伝える。医師のみが注意してもダメである。高齢者のonline診療中、参考になることがあった。スタッフが入所中の患者さん一緒にいて、iPhone越しにやりとりする関係上、様々な職種の方の生の声が、自然と耳に届く。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。「水分摂取指導」には、職種、知識の程度により違いがある。普段から老人は、電解質飲料など飲まないもので、声のかけ方次第で、ただ真水を取っている事が多い。結果、2、3日すると体調不良となり、飲食しなくなって当院に連れて来られる。低Na、低Mg血状態に容易に陥る。「夏バテ」などの低レベルの熱中症も見逃さないようにする。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見逃しが減ると考えている。加えて、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事に再度触れて終わります。

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。



図7 よくある食べもの(左上よりネーム、クイティウタウ、クイティウコウク、下段ポポー、パイサイチコルーク)

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,高島義嗣ら.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/\(2017/8/31_閲覧\)](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
- 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=SGLT_1・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.
- 29 日本調音波医学会編:新超音波医学 4,医学書院(東京),pp177-180.
- 30 牧野康彦,小川真ら.(1992):超音波ドプラ断層法による各種腎疾患の腎葉間動脈血流速度の検討,日腎誌 34 (2) ,pp207.