

特 別 講 演



重症熱中症の新しいリスクファクター：
熱不安定性フェノタイプ症
Endogenous genetic risk factor for
serious heatstroke : the thermolabile phenotype
of carnitine palmitoyltransferase II variant

織 田 順
Jun ODA

東京医科大学救急・災害医学分野

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Tokyo Medical University

【要旨】 熱中症は時に致死的な転帰をとる。総務省消防庁によると、2018年には全国での熱中症患者の救急搬送数が9万人を超え、1,500人以上が死亡したことから社会問題化している。熱中症は炎天下、あるいは高温環境下において、熱が直接物理的に、あるいは脱水を介して細胞機能を傷害する外因性疾患と考えられてきた。

Carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) は、ミトコンドリア内のマトリックスに入ったアシルカルニチンをカルニチンとアシル-CoA に分解する酵素である。アシル-CoA はβ-酸化によりアセチル-CoA に変換され、オキサロ酢酸と結合してTCA回路(クエン酸回路)に取り込まれ、ATPが生成される。近年、インフルエンザ脳症の発症が、上記のCPT IIの熱不安定性フェノタイプ症を呈する遺伝子多型と密接に関連していることが発見された。CPT IIの遺伝子多型を伴うインフルエンザ患者では、高熱に伴ってミトコンドリアのATP供給不全を来し、脳症その他の臓器不全を生じるというものである。CPT IIの熱不安定性フェノタイプ症と重症度との間に明らかな相関が指摘されている。

我々は、高温環境下における熱中症発症の一部に、上記の遺伝子多型が関わっている可能性があると考え連続24例の重症熱中症を解析したところ、11例(45.8%)で熱不安定性のCPT II多型[T1055G/F352C]が認められた。F352CのAllelic frequency(対立遺伝子頻度)は0.271で、これは日本人の健康者で確認されている0.101の2.68倍に相当した。

またこの11例では、急性期DICスコア、臓器不全スコア(SOFAスコア)が有意に高く、アンチトロンビン活性は低値であり、より強い血管内皮細胞障害あるいは多臓器不全が示唆された。

熱中症ではエネルギー需要が高まっているため、血管内皮細胞や心筋など、特に脂肪酸をエネルギー基質として使用している組織において‘エネルギー危機’を生じた結果、多臓器不全に進行している可能性が考えられる。本講演では熱中症を例としたが、このようないわば体質の対象には、発熱時における治療戦略をも見直す必要があるかもしれない。

2018年11月17日 第182回東京医科大学医学会総会における特別講演

キーワード: 熱中症、遺伝子多型、Carnitine palmitoyltransferase II (CPT II)、凝固障害、エネルギー代謝

(別冊請求先: 〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学救急・災害医学分野)

TEL: 03-3342-6111 FAX: 03-3342-5687

熱中症の社会問題化

地球温暖化や酷暑が増加し、熱中症による死亡の報告は世界的にも増加している¹⁾²⁾。日本では近年、熱中症患者の救急搬送や³⁾、時に熱中症による死亡の増加⁴⁾が社会問題化している。総務省消防庁資料⁵⁾によると2018年に熱中症により救急搬送された件数は9万人を超え、死亡者数は1,500人を上回った⁶⁾。件数は年々増加し、特に高齢者の伸びが大きい(図1)。熱中症には屋外での運動あるいは作業中に発生することが多いと思われるが、高齢者における発生数が多いのはどういうことであろうか。

熱中症の社会問題化を背景に、日本救急医学会が救急専門医施設を中心に全国調査を行った⁴⁾。この調査結果の一部を図2に示す。これによると若年者は運動中に、成年～中年者は仕事中に、そして高齢者は日常生活中に発症している傾向が明らかである。本調査では特に夜間に屋内で、エアコン不使用、閉め切った部屋などで極度の脱水症状を伴う熱中症に陥った高齢者についても言及されており、特徴的と言える。

当救命救急センターへの救急搬送例にも、高温多湿の室内で発症した重症熱中症患者が少なくなく、その多くが高齢者である。時に多臓器不全、あるいは

は致死的不整脈から死に至る。このように社会的問題となっている熱中症の予防について様々なキャンペーンが進められているところである。

エネルギー代謝と CPT II

さてここで、生体が生命活動を続けていくために必須のエネルギー代謝について考える。糖代謝によるピルビン酸がミトコンドリア内に入る場合と異なり、脂肪酸代謝によるアシル-CoA はそのままではミトコンドリア内膜を超えられない。アシル-CoA がミトコンドリア内に入るためには、CPT (Carnitine palmitoyltransferase) I/II といったトランスポーターの働きが必要となる(図3)。CPT I によりアシル-CoA は一旦アシルカルニチンとなってミトコンドリア内膜を通過する。CPT II は、ミトコンドリア内のマトリックスに入ったアシルカルニチンをカルニチンとアシル-CoA に分解する酵素である。アシル-CoA は β -酸化によりアセチル-CoA に変換され、オキサロ酢酸と結合してTCA回路(クエン酸回路)に取り込まれ、ATP が生成される。しかしながら、例えば先天性CPT II 欠損症患者など、CPT II が働かない状態であると(図3点線部分が働かない)、アシル-CoA はミトコンドリア内膜を通過できず、従って β -酸化に寄与できない。脂肪酸の利用が障

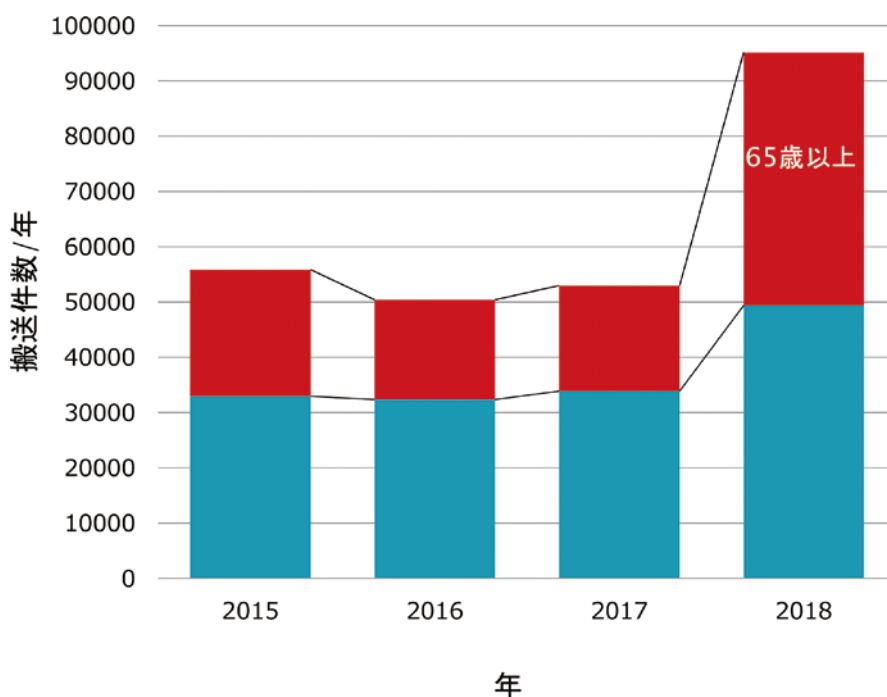


図1 年ごとの熱中症救急搬送数(文献5より作成)
救急搬送数は年間9万人を超え、特に高齢者で発症数増加が著しい。

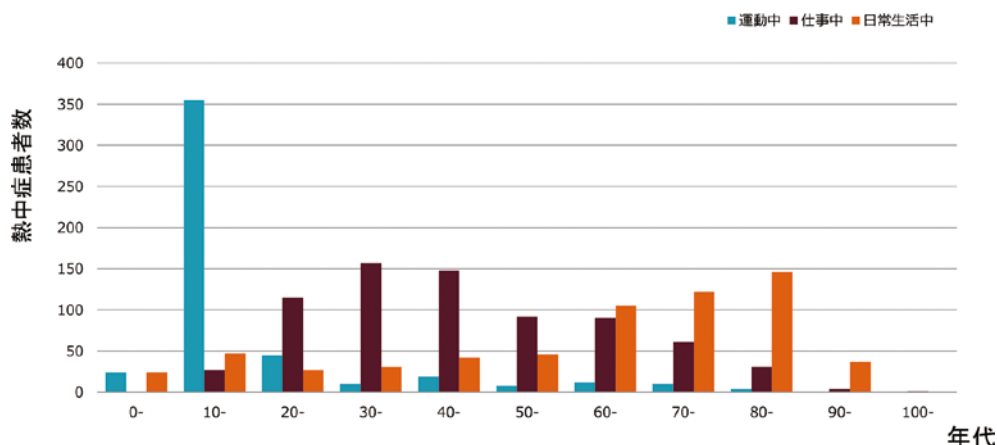


図2 年代別に見た熱中症発症場所と状況（文献4より引用、改変）
高齢者の発症が日常生活中に多いことが分かる。

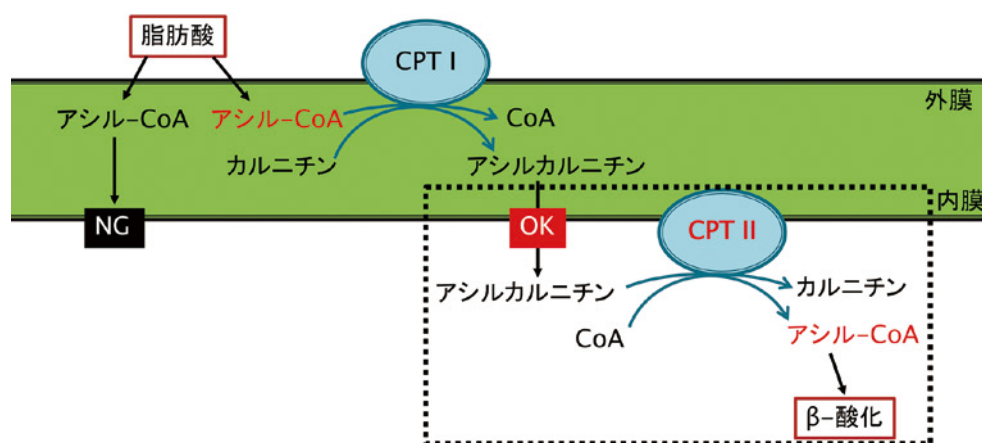


図3 アシル-CoA と CPT I/II（トランスポーター）

脂肪酸代謝物のアシル-CoA はそのままではミトコンドリア内膜を通過できないが、CPT I/II の働きにより一旦アシルカルニチンとなって通過することができる。従って CPT II 欠損症ではアシル-CoA は通過できない（点線で囲った部分が働かなくなる）。

害されるということになる。

ではこのように、糖代謝には問題なく、脂肪酸の利用ができない場合に何が影響を受けやすいのか。血管内皮細胞や心筋においては、エネルギー基質の70%が脂肪酸によると言われている⁷⁾⁸⁾。

新しいコンセプト：熱不安定性フェノタイプ症

徳島大学の Kido らのグループは、インフルエンザ脳症における「熱により活性が低下する CPT II 多型と、ミトコンドリアのエネルギー利用の関連」を明らかにした⁹⁾¹⁰⁾。

インフルエンザに罹患した子どもが高熱の後に脳浮腫、けいれん、意識障害を生じる病態がインフルエンザ脳症で、致死性が高く、後遺症の報告も多い。日本人種で多く、コーカサス人種では少ないため遺

伝的背景に関連があるのではないかと推定されてきた。解熱剤の服用をきっかけとして発症する Reye 症候群は逆に欧米に多く報告されている。Kido らのグループは、インフルエンザ脳症と診断された患者の遺伝子解析から、ミトコンドリアの脂肪酸代謝酵素の温度感受性遺伝子多型を見出した⁹⁾。この多型を持った患児は持続性の高熱にさらされることで酵素が熱失活¹⁰⁾、ATP 産生が障害され脳や心臓に energy crisis を生じるという、熱不安定性フェノタイプ症とする病態である。図4はこのグループが遺伝子多型と CPT II 活性の時間変化の関係を明らかにしたもので、特に熱により CPT II 酵素活性低下に影響する多型が CPT2 遺伝子の SNPs [T1055G/F352C] (CPT2 遺伝子の 1055 番目の塩基がヘテロであるいはホモでチミンからグアニンに置換されて

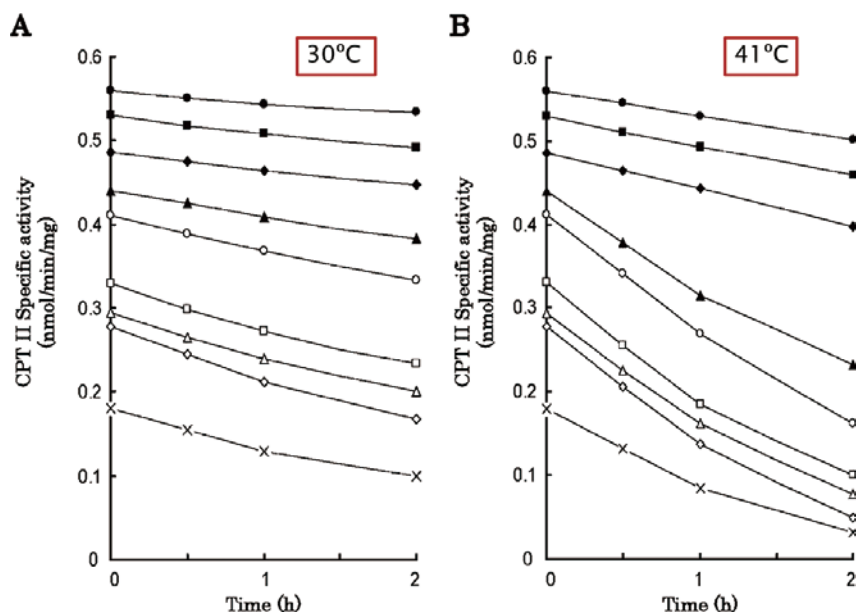


図4 熱不安定性フェノタイプ症の温度によるCPTII活性の時間変化(文献10 Figure 2より引用)

Wildtype (●)ならびにV368I (■)、M647V (◆)それぞれ単独の遺伝子多型と比較して、V605L (▲)、P504L (○)、F352C (□)それぞれ単独の、あるいはF352C+V368I (△)、P504L+V605L (◇)、F352C+V368I+V605L (×)の遺伝子多型がある場合に、高温下での熱失活が大きい。

いる場合、CPT II の 352 番目のアミノ酸がフェニルアラニンでなくシスチンとなる変異)と[G1102A/V368I]であることを突き止めた¹⁰⁾。しかしながらこれらの多型を有しても、高体温が継続しなければ大きな活性低下を来すわけではないので、平熱時には支障なく生活ができるということになり、この点でCPT II 欠損症と異なる。

内因性の発熱のみならず高熱環境においても活性が失われる可能性

我々は、このような多型を持つ場合には、内因性の発熱のみならず、高熱環境により体温上昇を来した場合にも、同様にエネルギー代謝障害、特に脂肪酸代謝障害を生じ、なんらかの重症化に影響している可能性があるのではないかと考えた。高温環境下における熱中症発症の一部に、上記の遺伝子多型が関わっているかどうかを検討するため、医学研究倫理審査の承認を得て徳島大学と共同で多施設前向き研究を行った¹¹⁾。

本研究では体温 40°C 以上で意識障害またはけいれんを認める重症熱中症を対象とした。重症熱中症の診断となった連続した 24 症例を対象として、最も近い家族から書面で同意を得た後に CPT2 の遺伝子解析を行った。年齢、性別、初療室搬入時の体温、血算・生化学・凝固検査あるいは各種臨床スコア(日

本救急医学会急性期 DIC スコア、Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation (APACHE) II スコア、多臓器不全 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) スコア、いずれも初療時に計算)、入院期間、腎代替療法の有無、予後について、F352C の変異のある群、ない群で比較した。

重症熱中症患者における CPT2 遺伝子多型

24 症例中、11 例(45.8%)で熱不安定性の CPT II 多型[F352C]が認められた(表1)。重症熱中症グループがF352Cを持つ頻度は健常ボランティア群より有意に高かった(OR = 5.23, 95% CI = 1.91-14.37, $p = 0.001$)。CPT II 多型[F352C]の Allelic frequency (対立遺伝子頻度)は 0.271 で、健常ボランティアグループの 0.101 の 2.68 倍に相当した。

CPT II 多型[F352C]の有無に分けて背景や入院経過を比較したところ(表2)、年齢、性別に差はなかったが、いずれの群にも 70 歳以上の患者割合が多く、基礎疾患を有していた。ただし、多型ありの群で入院期間が有意に長かった。3 名の患者が心停止を来したが、死亡退院は両群とも 1 例であった。初療室到着時の体温体温はいずれも高温で差がないものの、CPT II 多型[F352C]をもつ群では、日本救急医学会 DIC 診断基準スコア、多臓器不全(SOFA)スコアはいずれも高く、一方で凝固検査におけるア

表 1 [T1055G/F352C] の遺伝子型頻度 (文献 11 より引用)

[T1055G/F352C] 遺伝子型	n (%)		[F352C] 多型
	健常ボランティア	重症熱中症	
TT	68 (86.1)	13 (54.2)	なし
TG または GG	11 (TG ; 6, GG ; 5) (13.9)	11 (TG ; 9, GG ; 2) (45.8)	あり
合計	79 (100)	24 (100)	
		$p=0.003$	

表 2 [F352C] 遺伝子多型の有無による患者背景と入院経過 (文献 11 より引用)

	[F352C] 多型あり	なし	p 値
n	11	13	—
男性	8 (72.7%)	11 (84.6%)	0.630
年齢 (mean ± SD)	70 ± 12.6	68 ± 15.8	0.977
≥ 70 歳	7	9	0.772
基礎疾患 (重複あり)			
高血圧	3	3	0.813
心疾患	2	2	0.855
糖尿病	1	1	0.953
悪性疾患	2	2	0.867
認知症	1	2	0.642
発症場所			0.214
室内	7	8	
屋外	3	2	
風呂/サウナ	1	3	
入院日数	21.5 ± 23.0	9.5 ± 13.2	< 0.05
腎代替療法	2 (18.2%)	4 (30.8%)	0.649
死亡	1 (9.1%)	1 (7.7%)	0.953

ンチトロンビン活性は低下していた (表 3)。

これらの研究によりまず、重症熱中症患者では、熱不安定性フェノタイプ症 (CPTII polymorphisms) の割合が有意に高かったことが判明した。また CPTII polymorphisms を持つ例では来院時のアンチトロンビン活性が有意に低下しており、DIC スコア、臓器不全スコアの上昇、入院期間の延長を認め、エネルギー危機からの重症化を反映していると考えられた。熱不安定性フェノタイプ症は平熱時には害を及ぼさないが、高体温が持続すると CPT II 多型 [F352C] により CPTII 活性が低下するため、脂肪酸を主なエネルギー源としている血管内皮や心筋⁷⁾⁸⁾においてはエネルギー危機を引き起こすものと考えられる。

インフルエンザ脳症の研究では F352C 多型は 40°C の環境で 25%-30% の活性低下を来すとされる⁹⁾。CPT II は長鎖脂肪酸がミトコンドリア内で

ATP を産生する際の鍵となる酵素であるが、F352C 多型が β-酸化を抑制することになり、結果として血管内皮細胞のエネルギー危機が起こる¹²⁾。

熱中症は長らく、外的な高温環境によってのみ引き起こされる細胞障害と考えられてきた。細胞障害は物理的熱刺激で、あるいは脱水により生じるものとされてきた¹³⁾。重症熱中症において内皮細胞障害と凝固障害は重要な病態と考えられている¹⁴⁻¹⁸⁾。

熱不安定フェノタイプ症患者では血管内皮へのエネルギー供給がさらに不十分となり、先の内皮細胞障害と凝固障害といった病態がさらに増悪することが考えられる。本研究では CPT II 多型 [F352C] 群でのアンチトロンビン活性の有意な減少がこれを強く示唆する。別の CPT II 多型 [G1102A/V368I] はこれ単独では熱不安定性フェノタイプ症とならないが、CPT II 多型 [F352C] の多型を伴った場合、活性の低下がより顕著になることが明らかにされてい

表 3 [F352C] 遺伝子多型の有無による来院時データの比較 (文献 11 より引用)

	[F352C] 多型あり	なし	p 値
<i>n</i>	11	13	
各種スコア			
日本救急医学会	3.3 ± 1.6	2.0 ± 1.9	< 0.05
急性期 DIC 診断スコア			
APACHE II スコア	25.8 ± 6.3	21.8 ± 8.3	0.19
SOFA スコア	9.2 ± 2.9	6.6 ± 2.3	< 0.05
検査			
体温 (°C)	40.5 ± 0.6	40.6 ± 0.6	0.68
血清アルブミン値 (g/dl)	2.8 ± 0.7	3.2 ± 0.6	0.09
Creatine kinase (U/L)	7,549 ± 12,615	1,867 ± 4,192	0.09
アンチトロンビン活性 (%)	68.7 ± 21.7	91.2 ± 22.4	< 0.05
FDP (μg/ml)	39.4 ± 68.7	23.3 ± 13.5	0.26
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	16.1 ± 6.5	17.5 ± 6.9	0.61

DIC = disseminated intravascular coagulation, APACHE = acute physiologic and chronic health evaluation, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, FDP = fibrin/fibrinogen degradation product

る¹⁰⁾。本研究では、24 名中 2 名が CPT II 多型 [F352C] [V368I] 両方の多型を有していたが、この 2 名のアンチトロンビン活性は全体中最低値 (39.0%) とその次 (42.2%) であり、うち 1 名は非生存者であった。DIC 診断スコア、あるいは多臓器スコアの高値にも多型が反映されていると考えられた。

おわりに

身近であり、かつ社会問題化してきている熱中症について、特にその重症例には CPTII の [F352C] 遺伝子多型が関与している可能性について述べた。熱中症ではエネルギー需要が高まっている¹³⁾ため、血管内皮細胞や心筋など、特に脂肪酸をエネルギー基質として使用している組織において‘エネルギー危機’を生じた結果、多臓器不全に進行している可能性が考えられる。熱不安定性フェノタイプ症という新しいコンセプトが出現したことから、熱中症の病態を物理的な刺激による外因性疾患としてのみ捉えるのではなく、当該遺伝子多型を持つハイリスク者においては、高温をきっかけとして生じたエネルギー危機が関与する内因性疾患と考え、治療戦略を見直す必要がある。

また、熱中症だけでなく、発熱を含めた高体温がリスクとなる体質がある、ということを想定して、発熱そのものにどう対処するかというごく基本的な診療についても考え直す必要があるだろう。

謝 辞

稿を終えるにあたり、研究参加者への感謝はもちろんのこと、共同研究者として徳島大学先端酵素学研究所の木戸博先生、千田淳司先生、分野の行岡哲男先生、東一成先生、佐藤綾乃先生、八王子医療センターの新井隆男先生に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Vandentorren S, Bretin P, Zeghnoun A, et al. : August 2003 heat wave in France : risk factors for death of elderly people living at home. Eur J Public Health **16** : 583-591, 2006
- 2) Patz JA, Campbell-Lendrum D, Holloway T, et al. : Impact of regional climate change on human health. Nature **438** : 310-317, 2005
- 3) Akihiko T, Morioka Y, Behera SK : Role of climate variability in the heatstroke death rates of Kanto region in Japan. Sci Rep **4** : 5655, 2014
- 4) Miyake Y : Characteristics of elderly heat illness patients in Japan-analysis from Heatstroke STUDY 2010. Nihon Rinsho **71** : 1065-1673, 2013
- 5) 総務省消防庁 : 平成 30 年 (5 月から 9 月) の熱中症による救急搬送状況。https://www.fdma.go.jp/disaster/heatstroke/item/heatstroke003_houdou01.pdf accessed on April 28, 2019
- 6) 厚生労働省 : 人口動態統計月報 (概数) (平成 30 年 9 月分)。https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/m2018/xls/9-19.xls accessed on April 28, 2019
- 7) Dagher Z, Ruderman N, Tornheim K, et al. : Acute regulation of fatty acid oxidation and amp-activated protein kinase in human umbilical vein endothelial

- cells. *Circ Res* **88** : 1276-1282, 2001
- 8) Oldendorf WH, Cornford ME, Brown WJ : The large apparent work capability of the blood-brain barrier : a study of the mitochondrial content of capillary endothelial cells in brain and other tissues of the rat. *Ann Neurol* **1** : 409-417, 1977
- 9) Chen Y, Mizuguchi H, Yao D, et al. : Thermolabile phenotype of carnitine palmitoyltransferase II variations as a predisposing factor for influenza-associated encephalopathy. *FEBS Lett* **579** : 2040-2044, 2005
- 10) Yao D, Mizuguchi H, Yamaguchi M, et al. : Thermal instability of compound variants of carnitine palmitoyltransferase II and impaired mitochondrial fuel utilization in influenza-associated encephalopathy. *Hum Mutat* **29** : 718-727, 2008
- 11) Oda J, Yukioka T, Azuma K, et al. : Endogenous genetic risk factor for serious heatstroke : the thermolabile phenotype of carnitine palmitoyltransferase II variant. *Acute Med Surg* **6** : 25-29, 2018
- 12) Kubota M, Chida J, Hoshino H, et al. : Thermolabile CPT II variants and low blood ATP levels are closely related to severity of acute encephalopathy in Japanese children. *Brain Dev* **34** : 20-27, 2012
- 13) Bouchama A, Knochel JP : Heat stroke. *N Engl J Med* **346** : 1978-1988, 2002
- 14) Bouchama A, Hammami MM, Haq A, et al. : Evidence for endothelial cell activation/injury in heatstroke. *Crit Care Med* **24** : 1173-1178, 1996
- 15) Sonkar SK, Soni D, Sonkar GK : Heat stroke presented with disseminated intravascular coagulation and bilateral intracerebral bleed. *BMJ Case Rep* 2012, 2012
- 16) Bouchama A, Kunzelmann C, Dehbi M, et al. : Recombinant activated protein C attenuates endothelial injury and inhibits procoagulant microparticles release in baboon heatstroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **28** : 1318-1325, 2008
- 17) Sakurai T, Yamada S, Kitada M, et al. : Two cases of heatstroke-induced disseminated intravascular coagulation treated successfully with thrombomodulin alfa. *JJAAM* **24** : 367-373, 2013
- 18) Jilma B, Derhaschnig U : Disseminated intravascular coagulation in heat stroke : a hot topic. *Crit Care Med* **40** : 1370-1372, 2012