

ストレス環境下におけるヒト高体温の誘発と抑制機序 —ヒト最高体温の再検索—

小坂光男* 山根 基** 松本 実** 十河直太** 小粥隆司**
加藤貴英** 塚中敦子*** 垂井彩未** 大西範和****

Human Body Temperature Regulation in Extremely Stressful Environments
— Detection and Analysis of the Highest Human Body Temperature —

Mitsuo KOSAKA, Motoi YAMANE, Minoru MATSUMOTO, Naota SOGO, Ryuuji OGAI,
Takahide KATO, Atsuko TUKANAKA, Saimi TARUI and Norikazu OHNISHI

Abstract

Biological functions are basically dependent on the thermosensitive characteristics of the proteins and fatty substances composing the body structure. In a stressful environment, the extremely high human body temperatures detected by computer system in our laboratory of Exercise Physiology are in the range of 41°C-46.5°C, of which the highest temperature was identical with the highest value described in the latest Guinness Book of Records. The highest body temperature value of 46.5°C reported in Ann Emerg Med (1982) is thought to be extremely high compared to those of the other vertebrates. The concept of critical thermal maximum (CTM) has been defined in the present literature as the minimal high deep-body temperature that is lethal to an animal. In man the CTM has been estimated at 41.6-42.0°C. Therefore, in the present review article, physiological, pathological and clinical cases of hyperthermia beyond 42°C detected in 49 papers, and the biological inhibitory mechanisms preventing hyperthermia and the immunological protection mechanisms associated with strong heat stresses were discussed from the viewpoint of the negative feed back system that controls body temperature.

<はじめに>

人体が耐えうる超高温環境や最高体温は、如何なるものか？興味ある話題である。まして人類史上、今日までに報告されている後遺症を伴わなかった人類の最高体温は何℃であったか、記録を調べることは、ギネス・ブックを検証す

る意味からも、人体の温度適応能力の限界を知るうえでも意義深い。この際、ギネス・ブックに掲載される記録の数字は、その時点までの報告例の世界最高体温を示すものだが、心すべきは、最高体温を経験した人が、その後、何らかの後遺症を示さないことを条件とすることを忘れてはいけない¹⁾。通常、ヒトの最高体温は41.6

*教授, **大学院生, ***研究生, ****非常勤講師

～42.0℃ であるとの概念が定説⁴⁹⁾ となっている。したがって本総説で紹介する超高体温の49論文の報告事例¹⁻⁴⁹⁾ は、総じて後遺症を伴わず、かなりの長時間、高温環境、高体温の持続負荷に耐えた記録を前提としている。更に、本稿では人体の温度感受性や耐熱性のメカニズムについても言及する所存である。

1. 資料検索法

過去における生物（昆虫から哺乳類まで）の体験した高温負荷やその時点の深部体温を比較データとして採用した（後出の図1参照）⁵⁰⁾。最近30年間（1970～2002）に亘るヒトの超高体温（℃）および発症、疾患名を知る目的を以てコンピュータによる文献検索（49編）¹⁻⁴⁹⁾ を実施した（後出の図6, 7参照）。

検索のための Key word は Heat stroke（熱射病）、Malignant Hyperthermia（悪性高熱）、Infection・Exercise Hyperthermia（感染症・運動時の高体温）、Cancer Therapy Related Hyperthermia（ガン治療のためのハイパーサーミア）

の四項目の他、ヒトの高体温、最小後遺症、高温負荷、負荷時間などを考慮の対象として図6, 7に示す49編のオリジナル論文を選んだ。

高体温の誘発や耐熱性機序は、がんの治療のハイパーサーミア研究者らの研究業績を基にして、図式化による説明を試みた（後出の図10, 11, 12参照）^{51, 52, 53, 54, 55, 56)}。

2. 生体の致死温度

高温負荷量は、温度・湿度・負荷時間によって決まる。人体も低湿環境なら相当時間、超高温に耐えられる。例えばサウナ風呂は、低湿（0～5%）、高温（95～100℃）環境条件下に10～15分間以上の生存が可能である。図1には、各種生物（昆虫から哺乳類まで）の高温および低温環境負荷時の体内温度（深部体温）、特に致死体温を示す。温度負荷による生体の反応変化は、細胞分子レベルから個体に亘って分けて論ずる必要があり、図1には冬期休眠状態（孢子や囊胞）で寒冷刺激に対応する例も含まれている。総じて哺乳類の体温は、生存温度域の幅

高 温		低 温	
動 物	致死温度(℃)	動 物	致死温度(℃)
アメーバー	36～38	織毛虫(乾燥被囊)	-197
織毛虫(乾燥被囊)	100	ワムシ(乾燥休眠)	-197
タマウミヒドラ	25	クマムシ(乾燥休眠)	-197
ワムシ(乾燥休眠)	100	タマキビ	-15
クマムシ(乾燥休眠)	100	ムラサキイガイ	-15
ミミズ	28.5	ゴミムシ (冬季)	-35
アメフラシ	33	(夏季)	-6.6
ショウジョウバエ	37.5	キンギョ	0
ゴキブリ	41	南極の魚類	-2
カワマス	24	ニワトリ	23*
南極の魚類	6	イヌ	15～18*
カエル	37～39		
ニワトリ	45.5～47*		
イヌ	41.7*		

*恒温動物では体温である、ヒトでは43.5℃(高体温)、15℃(低体温麻酔時)

図1. 高温と低温の致死温度⁵⁰⁾

内田・菅原著『適応の生理学』modified by KOSAKA 1999

が小さく、高体温動物と謂えども42℃を超える種は少ない。

3. 体温と体熱出納

図2の右上はヒトの体の specific heat (比熱) を0.83、体熱感受性の指標となるQ10 (化学反応速度は反応系の温度が10℃上昇すると2~3倍になる。これからQ10値は2~3と呼ぶ) 値を2.3~2.5と仮定したとき中性環境温25℃に棲息するヒトの体温Xが1℃上昇したときの Heat Balance (体熱出納) を示している。即ち、

$$\frac{X + 1 - 25}{X - 25} \rightarrow \frac{X - 24}{X - 25}$$

はヒト体温が1℃上昇したとき環境 (中性環境温25℃) に向かう Increase % of heat loss (体熱放散量の増加率) が体温を1℃上昇させるのに必要な Increase rate of heat production (体熱産生増加量) と釣り合うと仮定し、図2はヒトの体温Xに30から49℃を代入した場合の体熱出納曲線 (heat balance curve) を示す。正常体温37℃では体温1℃上昇させるのに体熱出納は8.3%変化、42℃ 高体温状態では5.9%の変化。

34℃の低体温状態では11%と大きく、逆に超高体温46.5℃では体熱出納は4.6%と小さな変化であることを示している。繰り返すが、これは高体温生体の体温変化は小さな体熱出納 (代謝変化) でよく、逆に低体温生体は一定の体温変化を起こすのに大きな体熱出納を必要とする。前出の図1に示す如く、動物 (昆虫・鳥類を含む) の体温にはかなりの高低が報告されている⁵⁰⁾。各種動物の体温と上記体熱出納曲線から諸々の生体の行動や生き様を考えてみるのも興味深い。

4. 脳代謝と選択的脳冷却の概要

頭蓋内脳組織は代謝が旺盛で熱産生が極めて高く必畢、脳温は高くなるので冷却する事が理に叶っており、足は身体末梢で血管分布も密で放熱し易く冷え易く低温度なるが故に温める必要がある。これは古来、傷寒論で謂わされている頭寒足熱で現代医学上も合理である。ネコ、ヒツジなどの哺乳類では頸動脈血管が脳間部で分岐して網状構造をなし、所謂頸動脈レーテを形成⁵⁷⁾し、これがパンティング (浅速呼吸) で

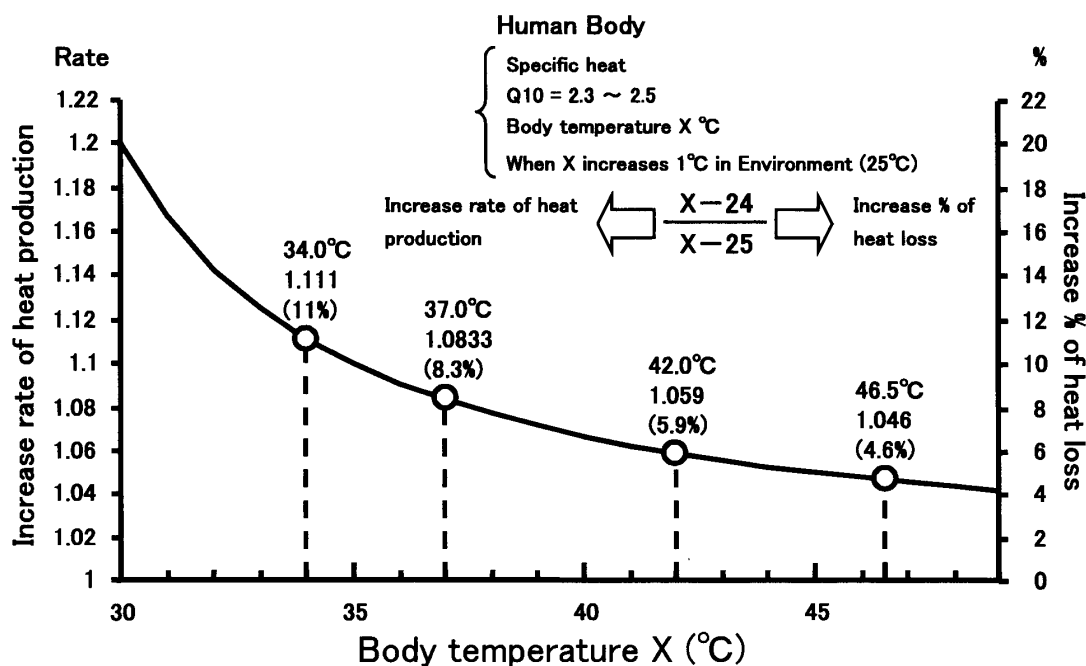


図2. 各種体温時の体熱出納曲線

(Kosaka M, Matsumoto M and Kato T 2002)

冷やされた静脈血流との対向流性熱交換 (counter current heat exchange) (図 3)⁵⁸⁾ によって冷却されるという選択的脳冷却 (Selective Brain Cooling) (図 4)⁵⁹⁾ の方法で脳を冷やしている。

ところで、体温は口腔、腋窩、直腸、膣、膀胱、鼓膜等の体深部組織の局所に水銀温度計、

サーミスタやサーモカプセルを挿入して測定するが、さらに皮膚温や脳温≒鼓膜温の総合和として求められる平均体温 (mTb) という概念がある。

即ち、平均体温 (mTb) とは、 $0.9 \times T_{\text{tymp}} + 0.1 \times mT_s$

(T_{tymp} : 鼓膜温; mT_s : 平均皮膚温 = $0.3 \times$

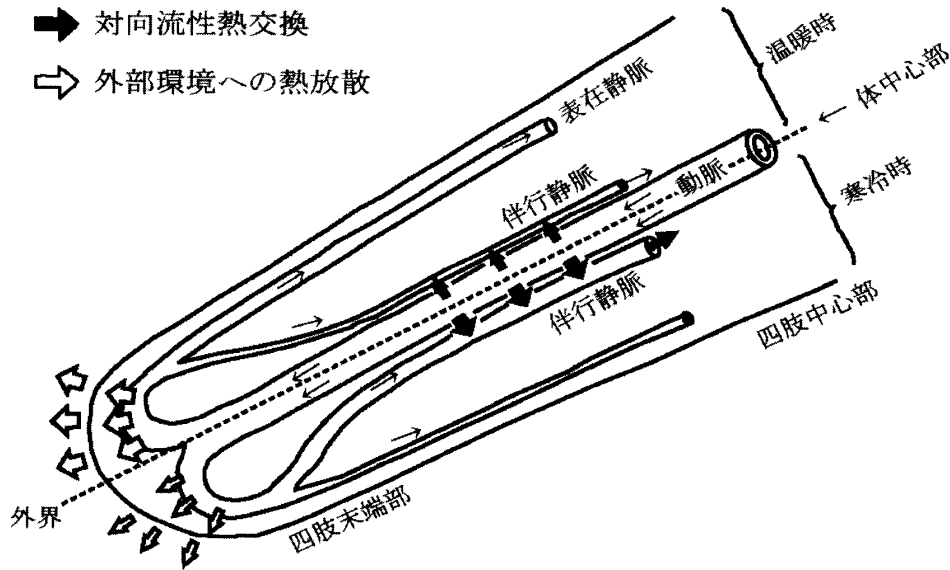


図 3. 動静脈間の対向流性交換の熱放散調節効果

(大原: 新生理科学大系 22:96, 1987)

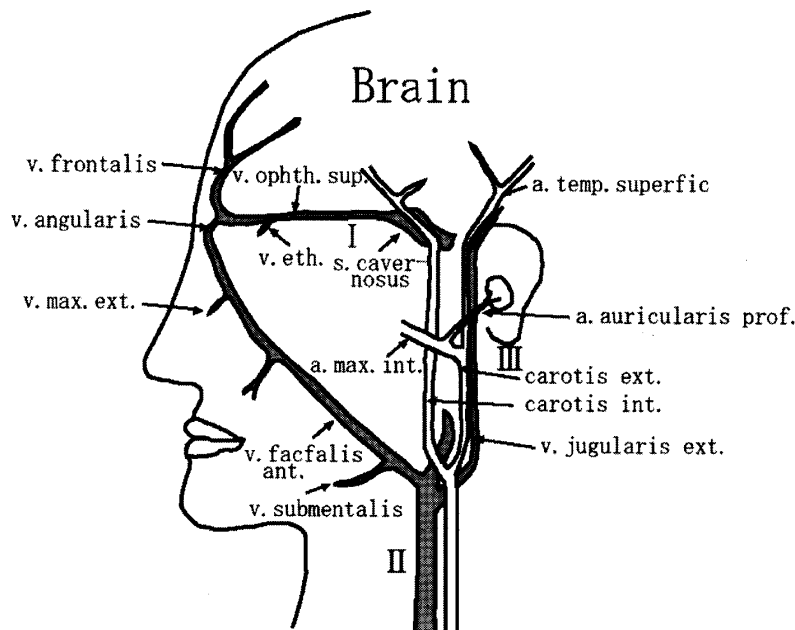


図 4. 視床下部と鼓膜温の動静脈による対向流の部位

(1979, Baker)

$(T_{chest} + T_{arm}) + 0.2 \times (T_{thigh} + T_{leg})$
 (T_{chest}: 胸部皮膚温; T_{arm}: 上腕皮膚温;
 T_{thigh}: 大腿皮膚温; T_{leg}: 下腿皮膚温))
 の計算値から求められる^{60, 61)}。

5. 鼓膜温は脳温の指標である

したがって、脳温を測る必要性は何かと問われれば、脳組織自体は代謝が高く脳の温度が高い事、脳組織は温度感受性が高い事、脳温自体は脳の温度信号であり、温度が高いと体熱放散反応、温度が低いと体熱産生反応を誘起して体温調節を行っているが故である。

然らば脳温測定方法はと問われれば、脳組織へ直接に温度計を挿入すれば測定は可能であるが、ヒトでは適用が困難であり、したがって脳血流量と脳血管分布状態から体温調節中枢(PO/AH)に近くて外界に直接しているとの観点から鼓膜温の測定へと発展していった。

その結果、脳温の指標として鼓膜温測定の妥当性が論じられ、現在体温調節中枢と見做されている視束交叉・前視床下部 (preoptic anterior hypothalamus: PO/AH) での温ニューロン (warm neuron) の発見によって鼓膜温は脳温の

指標 (脳温≒鼓膜温) と謂う概念が確定した⁶²⁾。

6. 赤外線放射鼓膜温計

ところで、鼓膜温の測定法には二つあり、(A)接触型鼓膜温計(B)非接触型放射鼓膜温計を用いる測定法である。(A)の接触型はサーモカップセルを細いビニール管に挿入しループ状にして鼓膜に接触し温度変化を検流計を介してデジタル数字又はDCレコーダに記録する方法、または、サーミスタのガラス部先端を鼓膜面に接触し、続きの桿部をタマネギ状にスプリングを配してプローブが外耳道壁に固定する方法であるが、鼓膜損傷(穿孔)や鼓膜雑音接触時の(バリバリ音)、外耳道痛や測定不安等の臨床上的の問題がありその後、幾多の改良がなされ、今日では適用上の問題点は解決されている。

さて、鼓膜温測定の新鋭装置として登場し、目下脚光を浴びているのが(B)非接触型放射鼓膜温計である。

従来の接触型の鼓膜温測定装置に比べ、鼓膜穿孔の危険性や鼓膜接触時の違和感もなく極めて安定かつ簡便で、測定時間が電子体温計に比べても格段に短く(2~5秒)、ディスプレイ

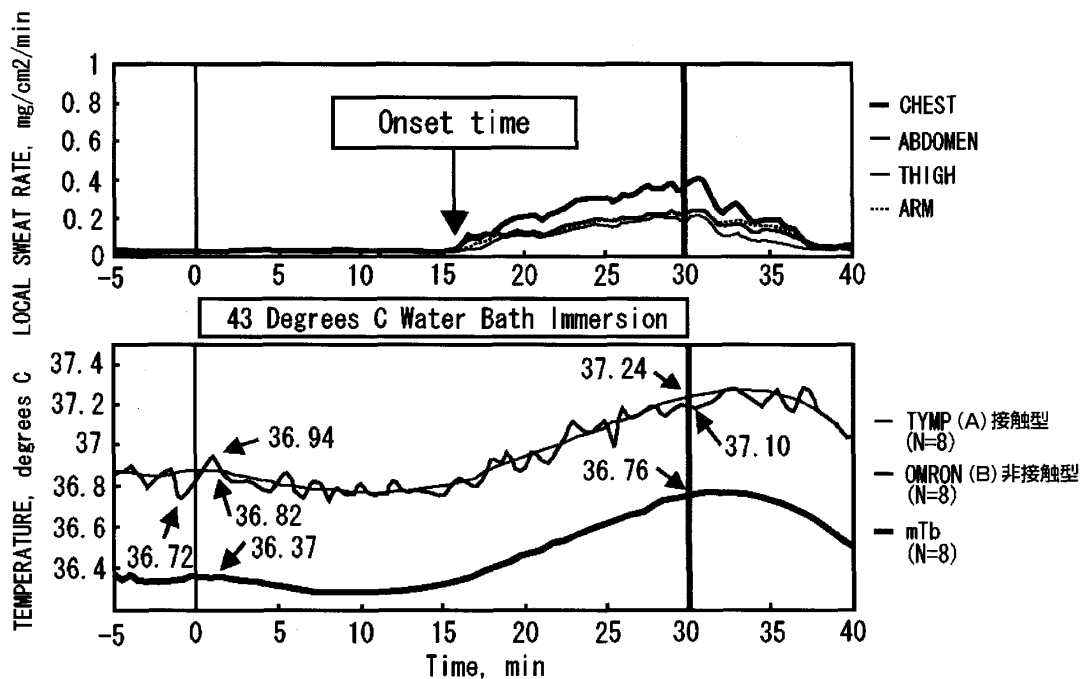


図5. 発汗前中後における脳温≒鼓膜音および平均体温の変化⁶³⁾

ブルのプローブカバーを使用し、感染防止の配慮がなされているなど優れた特徴を有している。しかし、放射鼓膜温計による測定結果の分散は、舌下温、腋窩温の分散よりもやや大きく、臨床的測定精度は水銀体温計による舌下温、腋窩温測定よりもやや劣る。放射鼓膜温計を用いて鼓膜温を測定する場合、プローブを鼓膜の方向へ正しく向ける必要があり、少しでも外耳道が測定エリアに入ると外耳道温によって影響を受けるため、測定に熟練を必要とする。また、外耳道内の剛毛や外耳道の狭小等のため、放射鼓膜温計による鼓膜温の測定に適さない人が健常人の中に約5%存在する。図5は著者らが発汗実験の過程でクイックサーモRや改良型Gentle Temp Model TM MC-505, 1996 (オムロン社製)を用いて測定した鼓膜温、すなわち、(B)の赤外線鼓膜温計で測定した鼓膜温の記録である⁶³⁾。(A)の接触型サーモカプセルの値は平均

体温 (mTb) より0.5℃ 高く、(B)は(A)と良く重なっている事が知る。さらに発汗曲線ともよく対応して変化する事も知る。松本らの研究によれば、(B)の非接触型放射鼓膜温は、 $36.88 \pm 0.46^\circ\text{C}$ (平均値±標準偏差)であり、接触型鼓膜温や舌下温5分値 ($36.81 \pm 0.32^\circ\text{C}$) とほぼ等しく、腋窩温10分値 ($36.64 \pm 0.36^\circ\text{C}$) よりも約0.2℃高かったとの報告もある⁶⁴⁾。本邦において一般に用いられている有熱判定値では、“腋窩温での 37.0°C ”に相当する 37.34°C が実用的有熱判定基準として推奨される。放射鼓膜温計の機種により測定結果はかなり異なり、異機種間の測定値の比較は困難で、その判定基準も機種毎に独自の値を用いる必要がある。

7. 高体温症例・報告の解析

小坂らが数年前に検索したヒトの最高体温の

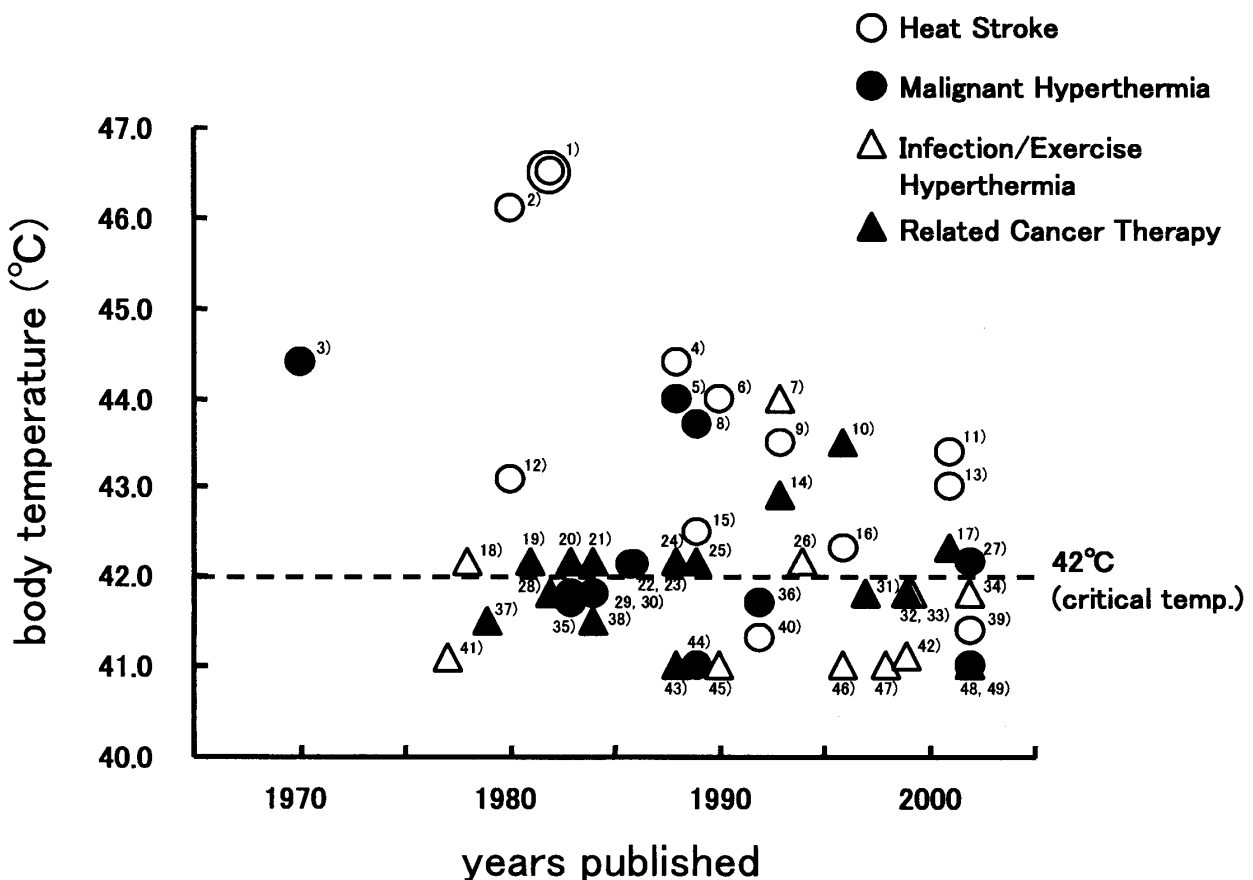


図6. 発表年代別、症例別、高体温の分類 (右肩番号は文献番号に同じ)

(M. Kosaka and M. Yamane 2002 unpublished)

Detected Journals on High Body Temperature

Heat Stroke	Malignant Hyperthermia	Infection/Exercise Hyperthermia	Related Cancer Therapy
(39) Acta Med Austriaca (2002)	(48) Am J Nephrol (2002)	(18) Am J Physiol (1978)	(10) Am J Clin Oncol (1996)
(1) Am Emerg Med (1982)	(35) Anesth Analg (1983)	(34) Ann Oncol (2002)	(37) Am J Physiol (1979)
(40) Am J Forensic Med Pathol (1992)	(8, 22) Anaesthesist (1989, 1986)	(41) Ann N Y Acad Sci (1977)	(31) Cancer Lett (1997)
(16) Am J Emerg Med (1989)	(29) Dtsch Med Wochenschr (1983)	(46) Clin Exp Immunol (1996)	(38) Cancer Res (1984)
(13) Anaesthesist (2001)	(30) Eur J Appl Physiol Occup Physiol (1984)	(47) Int J Sports Med (1998)	(25) Dtsch Med Wochenschr (1989)
(4) Aviat Space Environ Med (1988)	(27) Forensic Sci Int (2002)	(42) J Appl Physiol (1999)	(24) Ear Hear (1988)
(9) Chest (1993)	(36) Intern Med (1992)	(49) J Clin Psychiatry (2002)	(20) Eur J Cancer Clin Oncol (1983)
(6) Crit Care Med (1990)	(5) J Neurosurg (1988)	(33) J Immunother (1999)	(43) Gan To Kagaku Ryoho (1988)
(2) Guinness Book of World Records (1980)	(3) Lancet (1970)	(26) Med Sci Sports Exerc (1994)	(17) Int J Hyperthermia (2001)
(11) Intensive Care Med (2001)	(44) Masui (1989)	(7) Rinsho Shinkeigaku (1993)	(21) Jpn Heart J (1984)
(12) Lancet (1980)		(45) Toxicol (1990)	(32) J Rheumatol (1999)
(16) Ned Tijdschr Geneesk (1996)			(19) Neth J Surg (1981)
(23) Q J Med (1986)			(28) Neth Cancer Inst Monogr (1982)
			(14) Radiother Oncol (1993)

図7. コンピュータ検索による症例別高体温の分類 (雑誌名、年代別)

(M. Yamane and M. Kosaka 2002)

解析報告⁵⁴⁾に続いて、本総説では、1970年から2002年の約30年間に亘って国際雑誌 (Original Articles of International Science Journals) に掲載された原著論文 (Original Impact Journals) で図6, 7には体温41℃以上、熱射病 (Heat stroke)、悪性高熱 (Malignant Hyperthermia)、各種感染症・運動時の高体温 (Infection/Exercise Hyperthermia)、ガン治療のためのハイパーサーミア (Cancer Therapy Related Hyperthermia) など人間を対象とした報告 (臨床・症例を含む) 49編の分析結果を示す。

図6中、縦軸は温度 (℃)、横軸は発表年代 (最近約30年間) を示し、添記数字1) ~27) は臨界高体温 (Critical Thermal Maximum:CTM) (図8)¹⁹⁾を越す42℃~46.5℃の症例¹⁻²⁷⁾、28) ~49) は41℃以上で臨界高体温の範囲である41℃~42℃の症例²⁸⁻⁴⁹⁾を示し、添記数字は図7の各発表論文雑誌と対応している。○ Heat stroke は13症例、● Malignant Hyper-

thermia は11症例、△ Infection/Exercise Hyperthermia は11症例、▲ Cancer Therapy Related Hyperthermia は14症例で図中42℃ 破線は臨界高体温の上限を示す。

8. ~人体の超高体温
-42℃を超えることは稀~

本総説では、再度ギネス・ブックを検証する目的でヒトの最高体温を課題として選んでいる。挿図に示す如く、1970~2002年の約30年間に記録報告されたヒトの超高体温は、図6, 9に示す10症例を例外として、殆どの報告は42℃を上限としている¹⁹⁾。この理由の一つには、蛋白質や脂質 (細胞の構成成分) の熱特性が42℃を上限として変性や細胞の膜透過性に異常を生ずることであり、二つには、熱 (42℃) 自体が免疫系の反応を介して Negative feed back system によって自動的に発熱、高温を抑制しているた

Am J Physiol 1978 Nov;235(5):R228-236

Induced hyperthermia in sedated humans and the concept of critical thermal maximum.

Bynum GD, Pandolf KB, Schuette WH, Goldman RF, Lees DE, Whang-Peng J, Atkinson ER, Bull JM.

The concept of critical thermal maximum (CTM) has been defined in the literature as the minimal high deep-body temperature that is lethal to an animal. In man the CTM has been estimated at 41.6-42.0 degrees C. Data are presented for sedated, unacclimatized, well-hydrated men heated 1 h at esophageal temperature of 41.6-42.0 degrees C, without sequelae, except for modest elevation of serum enzymes in two of five patients. These data when combined with other observations in the literature suggest that CTM be redefined as the particular combination of exposure time at elevated body temperatures that results in either subclinical (CTMs) or clinical (CTMc) injuries. Also presented is a mathematical technique, equivalent time at 42 degrees C (Teq 42 degrees), for expressing hyperthermia in terms of body temperature and exposure time.

PubMed-indexed for MEDLINE

図 8. 臨界高体温42°Cの概念を表す英文論文抄録¹⁹⁾

Extremely High Human Body Temperature

Journals detected & reported	Body Temp.	Related remands
1. Slovis et al ; Am Emerg Med (1982)	46.5°C	Deep coma : Heat stroke without permanent residua
2. McWhirter et al ; Guinness Book of World Records (1980)	46.1°C	Heat stroke (* Deleted)
3. Kalow et al ; Lancet (1970)	44.4°C	Malignant hyperthermia
4. Gathiram et al ; Aviat Space Environ Med(1988)	44.4°C	Heat stroke
5. Feuerman et al ; J Neurosurg(1988)	44.0°C	Malignant hyperthermia
6. Channa et al ; Crit Care Med(1990)	44.0°C	Heat stroke
7. Yamamoto et al ; Rinsho Shinkeigaku(1993)	44.0°C	Shy-Drager syndrome patient
8. Puschel et al ; Anaesthetist(1989)	43.7°C	Malignant hyperthermia
9. Dahmash et al ; Chest (1993)	43.5°C	Invasive evaluation of patients with heat stroke
10. Petrovich et al ; Am J Clin Oncol(1996)	43.5°C	Cancer therapy

*Calibration errors in the thermometer.

図 9. 最近30年間に発表された超高体温10例 (文献参照)

(Detected by Kosaka and Yamane, 2002)

めである。

**9. ギネス・ブックに記録されている
46.5℃について**

この稀有な症例は正に驚くべき超高体温であり、更にこの体験者は解熱後、何らかの後遺症をも訴えなかったと記されている点にあり、本稿では、この症例を記念して以下、オリジナル論文¹⁾に掲載された内容を簡単に邦文訳で解説すると、1980年の夏は、米国では記録破りの猛暑続きで、その日の午前8時30分には気温90F・湿度62%、最高気温は99Fで湿度44%を記録した。この52歳の男性は、熱射病の診断で体温42℃かつ昏睡状態で入院、医療団は緊急に気管挿管および酸素吸入開始、次いで、体表にice bag(氷嚢)、胃腔の挿入管内部を氷水にて灌流開始、これらの処理25分で、体温は急上昇し、46.5℃を記録した。

この時点で医療団は、処置方法に問題があると気づき、その後八方に手を尽くして超高体温(46.5℃)に対応したが、一進一退を繰り返した。それでも医療団の努力の甲斐あって、24週間後

にほぼ平熱状態まで回復し、正に奇跡的に後遺症を残さない稀有な症例となった。温熱生理学の常識からは著者小坂の私見ながら46.5℃の超高体温は人体表面を氷漬けしたり、体腔内(胃腔)を氷水冷却した結果、逆に強力な熱産生の誘起と皮膚からの熱放散のための熱交換が不可能となるが故の体温急上昇で、この時点での処理として不相当である。然らば如何に対応すべきか? 一般には体表面に冷水(氷水)を注いでしかる後に布にて拭き取り、冷風を送って全身皮膚からの熱放散を計り、更に冷水を注いで拭き取り、冷風にて放散を計るが如き比較的簡単な処理を体温測定と平行して少なくとも一昼夜、または数日注意深く繰り返せばよい^{1, 53, 54, 55, 56)}。

10. 細胞の耐熱性機序について

(1) 高体温(発熱)の免疫学的抑制

通常、ヒトの体温が42℃を超える例は稀であり、これは高体温や発熱自体が自己の体温上昇を抑制する negative feed back system を保持していることを示す。関連の実験成績を図式化し

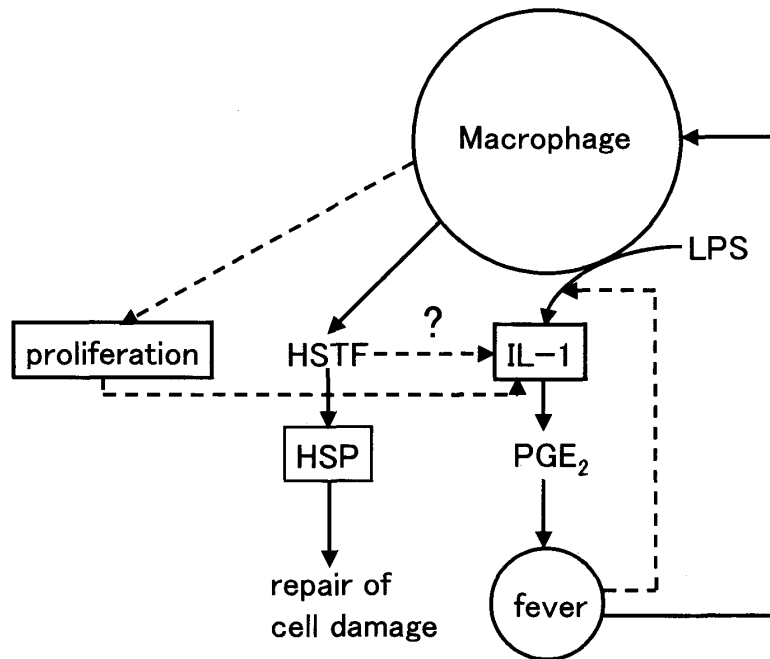


図10. A model explaining interaction of heat-shock protein and IL-1

(by KOSAKA & OKUMURA 1999)

て図10に示す。発熱中も高体温中も共に温度調節中枢は正常に作動しており、この意味から両者は同じ現象として捉えることができる^{51, 52, 54, 55, 56}。通常の発熱現象は、外因性発熱物質 (Exogenous Pyrogen) が人体に感染侵入し、これがマクロファージ (Mφ) に貪喰されて、内因性発熱物質 (Endogenous Pyrogen) が分泌され、血中を循環している血液脳関門 (Blood Brain Barrier : BBB) を通って脳内に侵入、アラキドン酸崩壊 (Arachidonic Acid Cascade) を介して PGE₂ を産生し、これが Final Mediator として視床下部 (PO/AH) の温ニューロン (Warm Neuron) に作用すると、体温の設定点 (セットポイント) が高温側に移動して、発熱が起こる。しかし、この発熱自体が再度 Mφ に作用して細胞核内の HSTF (Heat Shock Transcription Factor) を活性化し、この HSTF が HSE (Heat Shock Element) と結合すると HSP (Heat Shock protein) の発現が促進される^{51, 52, 54, 55, 56}。図10に示す如く、Mφ に高温 (Fever) が作用すると Mφ の増殖 (Proliferation) が抑制されたり、Mφ から IL1-β 分泌機能が

抑制されたり、自動的に Negative feed back system が左回りに進行する。さらに、図中、HSTF が IL1-β の塩基配列の上流に於いて、競合的に配列 (Sequence) の一部分に結合して IL1-β の発現を抑制し、Negative feed back system を更に促進している。かの如く、発熱や高体温自体が免疫系 Mφ などの細胞群の働きを介して、自動的に発熱抑制作用を示すことは細胞の高温・高熱に対する防御に一役を担うこととなる。

(2) 然らば、上述の体温46.5℃の如き超高体温で、ヒトの細胞は如何に高熱に対応する積極的な仕組みを持っているか興味を引く話題である。暑熱・高温ストレスによって細胞内に熱ショック蛋白質 (HSP70) などが誘導されることは既に述べたが、熱ショック蛋白の耐熱性機序については、今日では、ガン治療のハイパーサーミア研究者の多くの報告がある^{51, 52}。茲では、図式化による説明に止めるが、図11に示す如く、熱ショック・温熱ストレスが細胞に刺激として作用すると、細胞内に HSP70、HSP90、

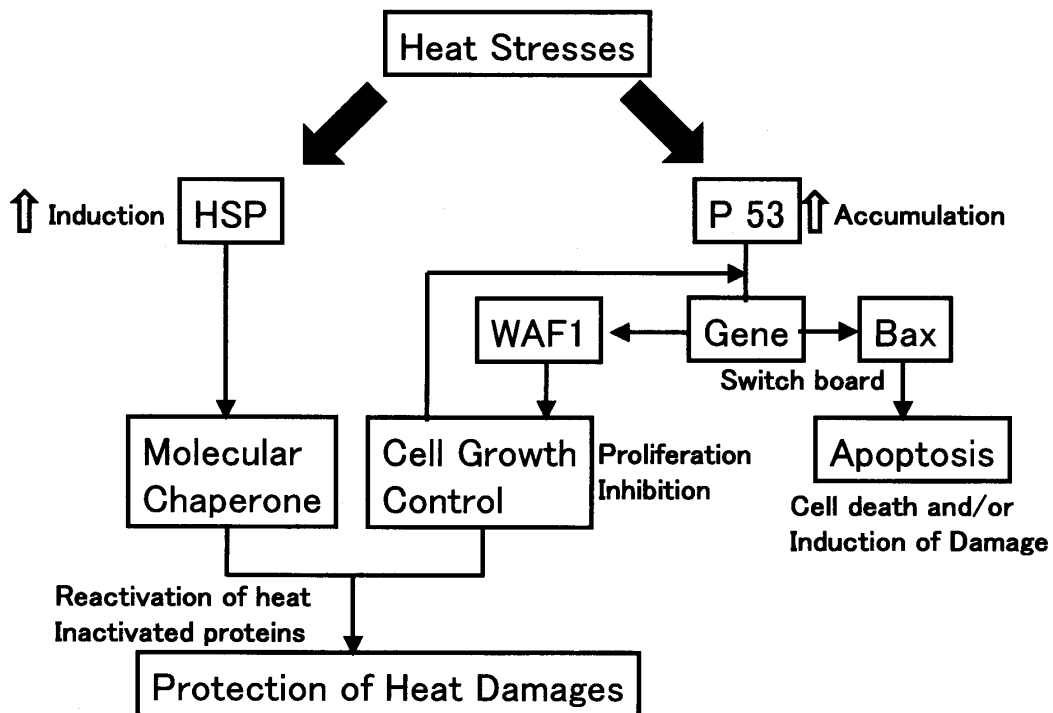


図11. Molecular and Cellular Protection Mechanism of Heat Stress

(Modified by KOSAKA & OKUMURA 1999)

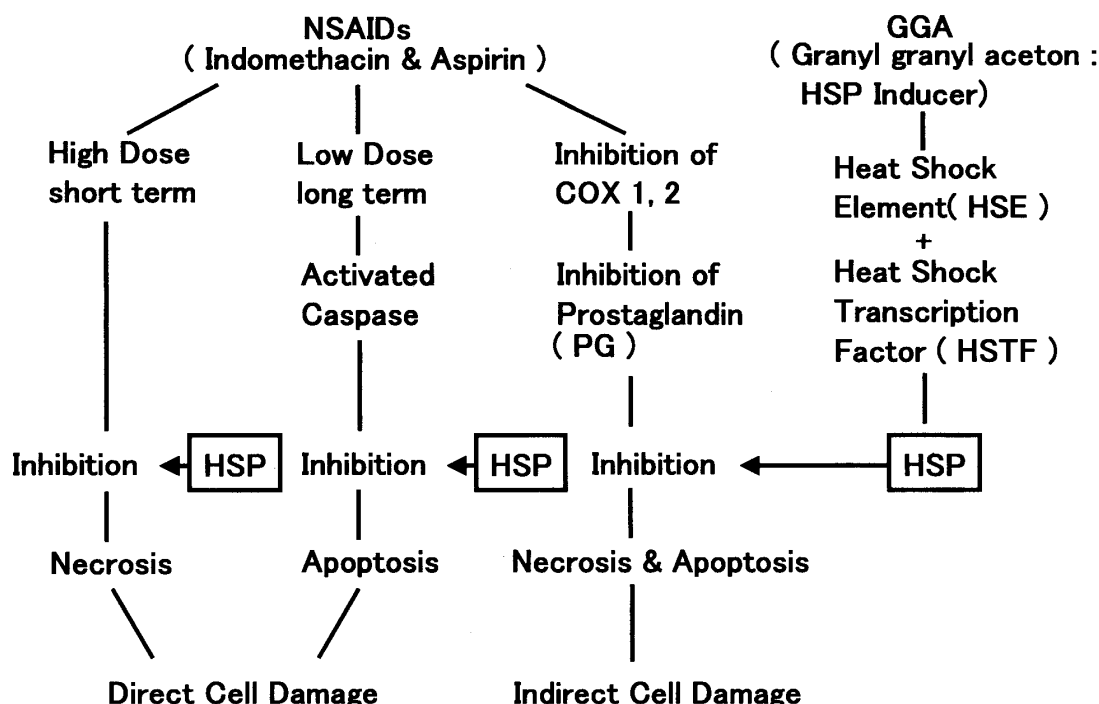


図12. Possible mechanism of Cell Damage and Protection of Intestinal Mucous Organ
(by KOSAKA 2002)

HSP47、P53 といった新しい蛋白質の発現が促進され、特に HSP70 と P53 は相互絡み合っ、細胞を熱障害から防御している。詳しくは、熱ストレスによって誘導された P53 の耐熱性蛋白質が switch 盤を経て WAF 1 分子を誘起し、がん細胞の増殖を制御して HSP の分子シャペロン作用と協力して細胞を熱障害から二重防御機構によって保護しているためと考えられる^{51, 54, 55, 56}。最近、更に非ステロイド系抗炎症剤 (NSAIDs) による消化器潰瘍や細胞死の発現が HSP 誘導剤のセルベックス (GGA) 服用によって抑制される事 (図12) も HSP の細胞障害の保護作用として注目されている。それにしても超高体温46.5℃ の記録は驚くべきもので、体熱放散を完全にブロックされた全身の全ての細胞のミトコンドリアの発熱活性が全開大した時の記録であろう。更に、この超高体温に耐えることが出来たのは、熱ストレスによって誘導された熱ショック蛋白質の HSP70 や P53 が細胞内オルガネラの核小体 (nucleoli) を46.5℃と謂う超高体温から保護し、細胞分裂や細胞増殖能を全開大に発揮した結果であり、この稀有なる

超高体温^{1, 53, 54, 56} が選択的脳冷却 (Selective Brain Cooling : SBC) も参画して何らの後遺症をも残さなかったことがギネス・ブック掲載に値するものである。

〈まとめ〉

暑熱、高温環境下の生体反応を細胞・分子レベルから個体に亘って解析すると、これらが蛋白質や脂質の熱特性を基本とする温度依存性の生体反応であることが明確である。

本稿では、超高温 (低温) 環境条件での生体の致死温度 (深部温度) や生存可能の超高体温 (42℃~46.5℃) の限界を49編の文献を検索しつつ、細胞・分子から個体に亘る温度感受性・熱耐性 (暑熱防御) すなわち、温度調節や高体温抑制性機 ((negative feed back system) を実例に従って説明し、さらに免疫学的高温防御についても解説を加えた。

〈謝辞〉

本総説論文の作成にあたり、多々ご支援、ご協力を頂いた中京大学体育学研究所及び大塚製薬株式会社に対し心よりお礼を申し上げます。

〈参考文献〉

- (1) Slovis CM, Anderson GF and Casolaro A. Survival in a heat stroke victim with a core temperature in excess of 46.5 C. *Ann Emerg Med.* 1982, 11(5):269-271.
- (2) McWhirter . Guinness Book of World Records. 1980. A former description on the Guinness Book. Deleted from the list by calibration error. (cited by (1))
- (3) Kalow W, Britt BA, Terreau ME and Haist C. Metabolic error of muscle metabolism after recovery from malignant hyperthermia. *Lancet.* 1970, 31;2(7679):895-898.
- (4) Gathiram P, Gaffin SL, Brock-Utne JG and Wells MT. Prophylactic corticosteroid suppresses endotoxemia in heat-stressed primates. *Aviat Space Environ Med.* 1988, 59(2):142-145.
- (5) Feuerman T, Gade GF and Reynolds R. Stress-induced malignant hyperthermia in a head-injured patient. Case report. *J Neurosurg.* 1988, 68(2):297-299.
- (6) Channa AB, Seraj MA, Saddique AA, Kadiwai GH, Shaikh MH and Samarkandi AH. Is dantrolene effective in the heat stroke patients? *Crit Care Med.* 1990, 18(3):290-293.
- (7) Yamamoto K, Morita S, Ikeda S and Yanagisawa N. Hyperthermia in a Shy-Drager syndrome patient-pathophysiological effects of body temperature and L-DOPS on orthostatic hypotension. *Rinsho Shinkeigaku.* 1993, 33(1):68-73.
- (8) Puschel K, Koops E and Schulz-Baldes JG. Postoperative malignant hyperthermia in a 7-day-old infant? *Anaesthesist.* 1989, 38(2):81-84.
- (9) Dahmash NS, al Harthi SS and Akhtar J. Invasive evaluation of patients with heat stroke. *Chest.* 103(4):1210-1204.
- (10) Petrovich Z, Pike M, Astrahan MA, Luxton G, Murphree AL and Liggett PE. Episcleral plaque thermoradiotherapy of posterior uveal melanomas. *Am J Clin Oncol.* 1996, 19(2):207-211.
- (11) Bouchama A and Del Vol EB. Acid-base alterations in heat stroke. *Intensive Care Med.* 2001, 27(4):680-685.
- (12) Khogali M and Weiner JS. Heat stroke: report on 18 cases. *Lancet.* 1980, 9;2(8189):276-278.
- (13) Dunker M, Rehm M, Briegel J, Thiel M and Schelling G. Exertion-related heat stroke. Lethal multioragan failure from accidental hyperthermia in a 23 year old athlete. *Anaesthesist.* 2001, 50(7):500-505.
- (14) Feldmann HJ, Molls M, Heinemann HG, Romanowski R, Stuschke M and Sack H. Thermoradiotherapy in locally advanced deep seated tumours-thermal parameters and treatment results. *Radiother Oncol.* 1993, 26(1):38-44.
- (15) Yadub BA, Al-Harthi SS, Al-Orainey IO, Laajam MA and Obeid MT. Heat stroke at the Mekkah pilgrimage: clinical characteristics and course of 30 patients. *Q J Med.* 1986, 59(229):523-530.
- (16) Horowitz BZ. The golden hour in heat stroke: use of iced peritoneal lavage. *Am J Emerg Med.* 1989, 7(6):616-619.
- (17) Fijnheer R, van den Ven PJ and Erkelens DW. Psychiatric drugs as risk factor in fatal heat stroke. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1996, 8;139(27):1391-1393.
- (18) Wehner H, von Ardenne A and Kaltofen S. *Int J Hyperthermia.* 2001, 17(1):19-30.
- (19) Bynum GD, Pandolf KB, Schuette WH, Goldman RF, Lee DE, Whang-Peng J, Atkin-

- son ER and Bull JM. Induced hyperthermia in sedated humans and the concept of critical thermal maximum. *Am J Physiol.* 1978, 235(5):R228-R236.
- (20) Versteegh PM, van den Hoogen RH and Zwaveling A. Systemic hyperthermia by the immersion bath method. *Neth J Surg.* 1981, 33(4):195-199.
- (21) van der Zee J, van Rhoon GC, Wike-Hooley JL, Faithfull NS and Reinhold HS. Whole-body hyperthermia in cancer therapy: a report of a phase I-II study. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1983, 19(9):1189-1200.
- (22) Maeta M, Koga S, Shimizu N, Kanayama H, Hamazoe R, Karino T, Yamane T and Oda M. Effect of extracorporeally induced total body hyperthermia for cancer on cardiovascular function. *Jpn Heart J.* 1984, 25(6):993-1000.
- (23) Plotz J. Postoperative hyperthermic syndrome with a questionable relationship to malignant hyperthermia and the need for elucidating susceptibility. *Anaesthesist.* 1986, 35(12):751-754.
- (24) Hall JW 3rd, Bull JM and Cronau LH. Hypo- and hyperthermia in clinical auditory brain stem response measurement: two case reports. *Ear Hear.* 1988, 9(3):137-143.
- (25) Willnow U, Lindner H, Brock D, Wild L, Diestelhorst C, Greiner C and Eichstadt H. Treatment of otherwise incurable tumor diseases in childhood using whole-body hyperthermia and chemotherapy. *Dtsch Med Wochenschr.* 1989, 10;114(6):208-213.
- (26) Holtzhausen LM, Noakes TD, Kroning B, del Klerk M, Roberts M and Emsley R. Clinical and biochemical characteristics of collapsed ultra-marathon runners. *Med Sci Sports Exerc.* 1994, 26(9):1095-1101.
- (27) Karger B and Teige K. Fatal malignant hyperthermia-delayed onset and atypical course. *Forensic Sci Int.* 2002, 9;129(3):187-190.
- (28) Levin W and Blair RM. Pettigrew technique of inducing whole-body hyperthermia. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1982, 61:377-379.
- (29) Lange J, Zanker KS, Siewert JR, Eisler K, Landauer B, Kolb E, Blumel G and Remy W. Extracorporeally induced whole-body hyperthermia in conventionally incurable malignant tumor patients. *Dtsch Med Wochenschr.* 1983, 31;108(13):504-509.
- (30) Faithfull NS, Reinhold HS, van den Berg AP, van Rhoon GC, van der Zee J and Wike-Hooley JL. Cardiovascular changes during whole body hyperthermia treatment of advanced malignancy. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1984, 53(3):274-281.
- (31) Katschinski DM, Wiedemann GJ, Mentzel M, Mulkerin DL, Touhidi R and Robins HI. Optimization of chemotherapy administration for clinical 41.8 degrees C whole body hyperthermia. *Cancer Lett.* 1997, 19;115(2):195-199.
- (32) Robins HI, Grosen E, Katschinski DM, Longo W, Tiggelaar CL, Kutz M, Winawer J and Graziano F. Whole body hyperthermia induction of soluble tumor necrosis factor receptors: implications for rheumatoid diseases. *J Rheumatol.* 1999, 26(12):2513-2516.
- (33) Katschinski DM, Benndorf R, Wiedemann GJ, Mulkerin DL, Touhidi R and Robins HI. Heat shock protein antibodies in sarcoma patients undergoing 41.8 degrees C whole body hyperthermia. *J Immunother.* 1999 22(1):67-70.
- (34) Hegewisch-Becker S, Gruber Y, Corovic A, Pichlmeier U, Atanackovic D, Nierhaus A and Hossfeld DK. Whole-body hyperthermia (41.8 degrees C) combined with bimonthly oxaliplatin, high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer: a phase II study. *Ann Oncol.* 2002, 13(8):1197-

- 1204.
- (35) Nelson TE, Flewellen EH and Gloyna DF. Spectrum of susceptibility to malignant hyperthermia-diagnostic dilemma. *Anesth Analg.* 1983, 62(6):545-552.
- (36) Tatsukawa H, Okuda J, Kondoh M, Inoue M, Terashima S, Katoh S and Ida K. Malignant hyperthermia caused by intravenous lidocaine for ventricular arrhythmia. *Intern Med.* 1992, 31(8):1069-1072.
- (37) Kim YD, Lake CR, Lees DE, Schuette WH, Bull JM, Weise V and Kopin IJ. Hemodynamic and plasma catecholamine responses to hyperthermic cancer therapy in humans. *Am J Physiol.* 1979, 237(5):H570-574.
- (38) Cronau LH Jr, Bourke DL and Bull JM. General anesthesia for whole-body hyperthermia. *Cancer Res.* 1984, 44(10):4873s-4877s.
- (39) Pechlaner Ch, Kaneider NC, Djanani A, Sandhofer A, Schratzberger P and Patsch JR. Antithrombin and near-fatal exertional heat stroke. *Acta Med Austriaca.* 2002, 29(3):107-111.
- (40) Ohshima T, Maeda H, Takayasu T, Fujioka Y and Nakaya T. An autopsy case of infant death due to heat stroke. *Am J Forensic Med Pathol.* 1992, 13(3):217-221.
- (41) Wyndham CH. Heat stroke and hyperthermia in marathon runners. *Ann N Y Acad Sci.* 1977, 301:128-138.
- (42) Gonzalez-Alonso J, Teller C, Andersen SL, Jensen FB, Hyldig T and Nielsen B. *J Appl Physiol.* 1999, 86(3):1032-1039.
- (43) Ino Y, Takizawa K, Isono T, Sato M, Yokoo I, Iguchi T, Takeda Y and Yokoyama M. Augmentative effects of radiofrequency hyperthermia (RFH) combined with intraperitoneal (IP) administration of CDDP in ovarian cancer. *Gan To Kagaku Ryoho.* 1988, 15(6):1887-1891.
- (44) Tateishi M, Sumita S, Watanabe H, Kurita H, Narimatsu E and Namiki A. Malignant hyperthermia; two cases of MH in the presence of general anesthesia and performing caffeine contracture test. *Masui.* 1989, 38(4):546-551.
- (45) Ismail M, Abd-Elsalam MA and Morad AM. Do changes in body temperature following envenomation by the scorpion *Leiurus quinquestriatus* influence the course of toxicity? *Toxicon.* 1990, 28(11):1265-1284.
- (46) Huang YH, Haegerstrand A and Frostegard J. Effects of in vitro hyperthermia on proliferative responses and lymphocyte activity. *Clin Exp Immunol.* 1996, 103(1):61-66.
- (47) Noakes TD. Fluid and electrolyte disturbances in heat illness. *Int J Sports Med.* 1998, 19(2):S146-S149.
- (48) Caglar K, Orhan ME, Gulec B, Yavuz I, Yenicesu M, Guzeldemir E and Vural A. Severe rhabdomyolysis due to malignant hyperthermia during renal transplantation procedure can cause delayed graft function. *Am J Nephrol.* 2002, 22(1):81-83.
- (49) Tham JC and Dickson RA. Clozapine-induced fevers and 1-year clozapine discontinuation rate. *J Clin Psychiatry.* 2002, 63(10):880-884.
- (50) 内田清一郎, 菅原浩. 適応の生物学. (株)講談社サイエンティフィック. 東京. 1977, 46.
- (51) Kosaka M and Okumura Y. Heat shock proteins induced in mammals by whole body hyperthermia. *Trop Med.* 1977, 39(1):7-11.
- (52) 小坂光男, 大渡伸, 松本孝朗, 他. 体温調節の謎を探る. *環境と健康.* 1998, 11(5):171-178.
- (53) 小坂光男. パーソナルコミュニケーション. 未発表. 2000.
- (54) 小坂光男, 李丁範, 山内正毅. 高温 (高体温, 温熱療法). *疲労と休養の科学.* 2000, 15(1):3-9.
- (55) 小坂光男, 平田学, 山根基, 松本実, 加

- 藤貴英, 大西範和. 暑熱・運動時熱中症の予防対策と水補給. 中京大学体育学論叢. 2002, 43(2):55-64.
- (56) 小坂光男, 山根基, 松本実, 加藤貴英, 塚中敦子, 大西範和. ヒト最高体温の再検索. 体力科学. 2002, 51(6):687.
- (57) Hayward JN and Baker MA. A comparative study of the role of the cerebral arterial blood in the regulation of brain temperature in five mammals. *Brain Res.* 1969, 16(2):417-440.
- (58) 大原孝吉. 新生理科学大系 22 エネルギー代謝・体温調節の生理学. (株)医学書院. 東京. 1987, 96.
- (59) Baker MA. A brain-cooling system in mammals. *Sci Am.* 1979, 240(5):130-139.
- (60) Mitchell D and Wyndham CH. Comparison of weighting formulas for calculating mean skin temperature. *J Appl Physiol.* 1969, 26(5):616-622.
- (61) Sugenoja J and Ogawa T. Characteristics of central sudomotor mechanism estimated by frequency of sweat expulsions. *Jpn J Physiol.* 1985, 35(5):783-794.
- (62) Nakayama T, Hammel HT, Hardy JD and Eisenman JS. Thermal stimulation of electrical activity of single units of the preoptic region. *Am J Physiol.* 1963, 204:1122-1126.
- (63) 小坂光男, 李丁範, 松本孝朗, 大渡伸, 金田英子. 鼓膜温は脳温の指標. 環境と健康. 1999, 12(6):323-326.
- (64) Matsumoto T, Yamauchi M, Taimura A, Kaneda E, Tsuchiya K, Shimazu M, Cao Y, Luo ZW, Lee JB, Ohwatari N, Otomasu K and Kosaka M. Normal tympanic temperature measured with the infrared tympanic thermometer. *Jpn J Biometeor.* 1996, 33:123-130. (Engl. Abs.)