

# 山口県における heat illness 患者の入院予測因子

氏名	山本 隆裕
所属	山口大学大学院医学系研究科 システム統御医学系専攻 救急・生体侵襲制御医学分野

平成 27 年 10 月

## 目 次

1. 要旨	1 頁
2. 研究の背景	2 頁
3. 目的	3 頁
4. 方法	3 頁
(1) 概要	3 頁
(2) 対象	3 頁
(3) データ収集	3 頁
(4) 統計解析	4 頁
5. 結果	4 頁
6. 考察	7 頁
7. 結語	10 頁
8. 謝辞	10 頁
9. 参考文献	10 頁

## 1. 要旨

本研究の目的は救急室における重症化リスクのある熱中症 (heat illness) 患者の入院予測因子を明らかにすることである。山口県内の救急外来をもつ 34 病院に対して、アンケート用紙を用いた後方視的な調査を行った。2007 年 7 月 1 日から 8 月 31 日の 2 か月間に山口県内の救急指定病院を受診し heat illness と診断された患者について、年齢、性別、救急車使用の有無、バイタルサイン、血液検査結果、入院期間、退院時転帰について調べた。それらのデータから heat illness 患者の入院予測因子を分析した。128 名のデータが集まり、救急外来で死亡した 1 名を除いた 127 名の患者データを分析した。入院患者は 49 名 (39%) であり、そのうち 29 人 (59%) が入院翌日、33 人 (67%) が 3 日以内に退院した。単変量解析では、高齢、意識障害 (Glasgow coma scale の低下)、体温上昇、血清 C-reactive protein 値の上昇、血中尿素窒素値の上昇が入院の危険因子として有意差を認めた。救急外来で入手できるデータを用いたロジスティック回帰分析では、65 歳以上、意識障害 (Glasgow coma scale の低下)、体温の上昇、クレアチニン値の上昇が独立した入院予測因子であった。即ち、この結果は高体温、意識障害、腎障害を伴った高齢者において heat illness による入院のリスクが増加することを示唆している。

## 2. 研究の背景

「熱中症」の定義についてはあいまいで、注意が必要である。日本では一般的に heatstroke は熱中症と訳されるが、本来 heatstroke は重症型である熱射病と同義である。Heat exhaustion は軽症型であり熱疲労と呼ばれる。ところが、日本救急医学会の熱中症ガイドライン 2015 では、熱中症を、「暑熱障害における身体適応の障害によって起こる状態の総称であり、他の原因疾患を除外されたもの」と定めている。混乱を防ぐため以下、重症型である熱射病を heatstroke、軽症型である熱疲労を heat exhaustion、それらを合わせて heat illness と英語で表記する。

Heatstroke は深部体温が 40.0℃を超え、中枢神経障害を伴うものと定義される [10]。病態生理として熱ストレスへの暴露によって惹起される細胞障害や炎症に伴い、横紋筋融解症や腎障害、肝障害や血液凝固障害等の臓器障害を引き起こす [9]。Heat exhaustion は水分や塩分の喪失によって引き起こされる軽度から中等度の heat illness と位置付けられており、口渇、脱力感、不快感、失神、不安、めまい、頭痛等の症状を通常伴う [10]。Heat exhaustion は heatstroke よりも軽症の状態と考えられているが、heat exhaustion と診断された患者の中には heatstroke の状態へ進行する症例が存在する [11, 13]。Heatstroke へと進行し臓器障害を合併すると転帰は不良となるため [11, 12]、heat exhaustion の段階で増悪する可能性を認識することが重要となる。しかし、heatstroke と heat exhaustion は非特異的な症状や変動しやすい体温で定義されており、その診断は明確に区別できるものではない。また、致死的な heatstroke と軽症である heat exhaustion の間に、heatstroke への増悪の可能性がある中等症とすべき heat illness を診断するための基準はない。そのため、heatstroke に進展する可能性のある heat exhaustion 患者の治療および入院の決定は医師の裁量に委ねられているのが現状である。これまで多くの研究は heatstroke を対象に行われてきたが、heat exhaustion を含めた heat illness 患者に対する重症化の危険因子や死亡率は明らかにされていない。

### 3. 目的

山口県内の救急指定病院を受診した heat illness 患者のデータを用いて、重症化リスクのある heat illness 患者の入院予測因子を検討する。

### 4. 方法

#### (1) 概要

本研究は山口大学医学部附属病院先進救急医療センターが2007年に山口県内の heat illness 患者の実態を把握するために、山口県医師会を通じて県内の救急部門を有する34の病院にアンケート調査を行ったものである。本研究は後ろ向き研究（生体試料を用いない探索的研究）であり、研究計画は、山口大学医学部附属病院治験・臨床研究審査委員会により承認された（承認番号 H26-158）。

#### (2) 対象

対象患者は、2007年7月1日～2007年8月31日までの期間に山口県内の救急部門を有する病院を救急受診し heat illness と診断された患者とした。救急外来で死亡した患者は除外した。

#### (3) データ収集

調査内容は救急外来でのデータと、入院の有無、入院日数、退院時の転帰とした。救急外来データの大項目を、患者背景、救急外来でのバイタルサイン、救急外来での血液データに分けた。患者背景としては年齢、性別、救急車使用の有無を調べた。救急受診時バイタルサインは、意識レベルとして Glasgow Coma Scale (GCS)、収縮期血圧、脈拍数、体温、呼吸数を調べた。救急外来での血液データとしては、aspartate aminotransferase (AST)、lactate dehydrogenase (LDH)、C-reactive protein (CRP)、creatine kinase (CK)、blood urea nitrogen

(BUN)、クレアチニン値、白血球数、ヘモグロビン値、血小板数を調査した。

#### (4) 統計解析

データの解析は Stat Flex version 6 (株式会社アーテック, 大阪) で行った。解析の結果は、連続変数は「中央値 (四分範囲)」、名義変数は「症例数 (百分率)」で示した。入院患者群と外来患者群の比較にはカイ二乗検定および マン・ホイットニーU 検定を用いた。Heat illness 患者の入院予測因子は、ステップワイズ法を用いたロジスティック回帰分析により多変量解析を行った。 $P < 0.05$  を統計学的に有意差ありと判定した。

### 5. 結果

Heat illness で救急外来を受診した 128 名のデータが登録された。そのうち 1 名は救急外来で死亡したため除外し、127 名のデータを解析した。患者背景として、年齢の中央値は 42 歳 (四分範囲 (IQR) 19-63) であった。患者年齢は 5 歳から 95 歳であり、10 歳代の患者が最も多かった (図 1)。救急外来を受診した 127 名のうち、49 名 (39%) が入院した。入院期間は 2 日間 (IQR 2-5)、最長入院期間は 30 日間であった。全ての入院患者が生存退院しており、29 人 (59%) が入院翌日に退院、33 人 (67%) が入院 3 日目までに退院していた。入院患者の男女比は、65 歳以上では男性が 10 人、女性が 13 人とほぼ同等であったが、65 歳未満では、女性は 1 名のみであった。入院患者における 65 歳以上と 65 歳未満の男女比は有意に異なっていた ( $p < 0.01$ )。

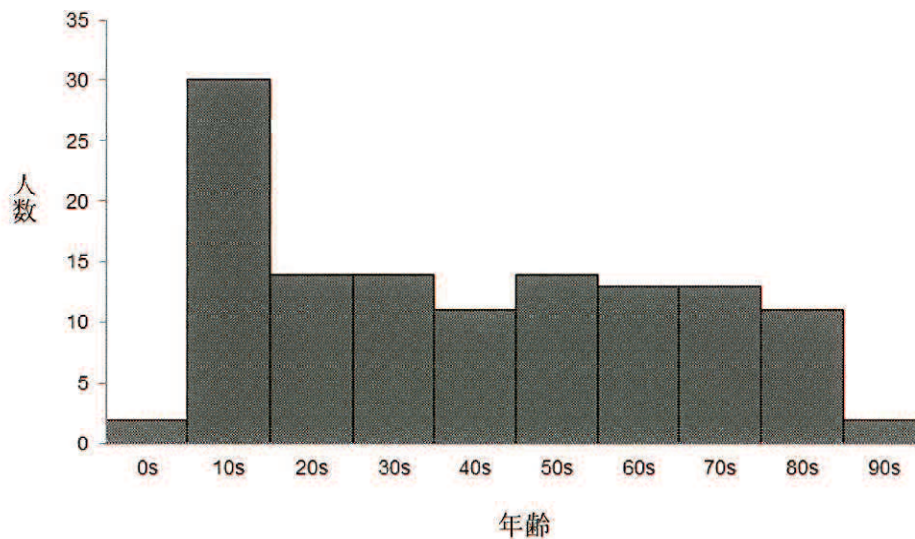


図 1. Heat illness で救急室を受診した患者の年齢層別人数  
5 歳から 95 歳と年齢層は幅広いが、10 歳代が最も多かった。

入院群および外来群間で、患者背景、バイタルサイン、血液検査データを比較した (表 1)。入院群の年齢は外来群より有意に高かった (入院群:61 歳 (IQR 32-78)、外来群:34 歳 (17-56)、 $p < 0.01$ )。高齢者 (65 歳以上) の割合も入院群で有意に高かった (入院群:47%、外来群:10%、 $p < 0.01$ )。男性の比率は、入院群および外来群ともに男性が高かったが、有意差は認めなかった (入院群:71%、外来群:82%、 $p = 0.16$ )。救急車使用率は、入院群と外来群間で有意差は認めなかった (入院群:45%、外来群:37%、 $p = 0.39$ )。

バイタルサインのうち呼吸数はデータ不記載が多いため評価から除外した。来院時の GCS は、入院群と外来群間で有意差を認めた (入院群:15 (14-15)、外来群:15 (15-15)、 $p < 0.01$ )。収縮期血圧と脈拍数は両群間で有意差を認めなかった。体温は入院群で有意に高かった (入院群:36.9℃ (36.5-38.4)、外来群:36.7℃ (36.3-37.3)、 $p = 0.02$ )。救急外来での体温が 40.0℃以上の患者は入院患者のうち 5 名のみであった。

血液生化学検査について、AST、LDH、CK およびクレアチニン値は入院群と外来群間で有意差を認めなかった。両群間で有意差を認めたのは、CRP (入院群:0.20 mg/dL (0.10-0.46)、外来群:0.06 mg/dL (0.02-0.16)、 $p < 0.001$ ) および BUN (入院群:20.7 mg/dL (14.3-24.6)、外来群:15.4 mg/dL (12.4-19.9)、 $p < 0.01$ ) であった。白血球数、ヘモグロビン値、血小板数は両群間で有意差

を認めなかった。

従属変数を入院の有無、説明変数を救急外来で入手可能な患者背景、バイタルサイン、血液検査データとしてステップワイズ法を用いたロジスティック回帰分析を行った。年齢は65歳以上を変数として用いた。多変量解析で、65歳以上（オッズ比 4.91、95%信頼区間 1.42-17.00、 $p = 0.012$ ）、GCS（オッズ比 0.40、95%信頼区間 0.16-0.98、 $p = 0.045$ ）、体温（オッズ比 1.97、95%信頼区間 1.14-3.41、 $p = 0.016$ ）およびクレアチニン値（オッズ比 2.92、95%信頼区間 1.23-6.94、 $p = 0.015$ ）の4つの指標が独立した入院予測因子として認められた（表2）。

表 1. 入院群患者と外来群患者の臨床的特徴の比較

臨床的特徴	入院群 (49名)		外来群 (78名)		p値
年齢	61	(32-78)	34	(17-56)	<0.01
65歳以上	23	(47%)	8	(10%)	<0.01
男性	35	(71%)	64	(82%)	0.16
救急車使用	22	(45%)	29	(37%)	0.39
Glasgow coma scale	15	(14-15)	15	(15-15)	<0.01
収縮期血圧 (mm Hg)	127	(112-143)	120	(110-135)	0.25
脈拍 (回/min)	87	(78-102)	84	(71-91)	0.16
体温 (°C)	36.9	(36.5-38.5)	36.7	(36.3-37.3)	0.02
AST (IU/L)	30	(18-45)	24	(18-37)	0.33
LDH (IU/L)	270	(197-336)	232	(186-287)	0.06
CRP (mg/dL)	0.20	(0.10-0.46)	0.06	(0.02-0.16)	<0.01
CK (IU/L)	186	(132-522)	187	(126-381)	0.54
クレアチニン (mg/dL)	1.04	(0.76-1.67)	0.90	(0.76-1.20)	0.35
BUN (mg/dL)	20.7	(14.3-24.6)	15.4	(12.4-19.9)	<0.01
白血球 (/ $\mu$ L)	9300	(7400-12700)	8200	(6300-12000)	0.21
ヘモグロビン (g/dL)	14.4	(12.7-17.3)	14.8	(13.4-15.7)	0.78
血小板 ( $10^4$ / $\mu$ L)	23.6	(19.1-31.4)	23.4	(20.2-26.6)	0.56

各数値は「中央値 (四分範囲) 」および「症例数 (百分率) 」の形式で示

した。



表 2. Heat illness 患者における入院独立関連因子

因子	オッズ比 (95%信頼区間)		p 値
65 歳以上	4.91	(1.42-17.00)	0.012
Glasgow coma scale	0.40	(0.16-0.98)	0.045
体温	1.97	(1.14-3.41)	0.016
クレアチニン	2.92	(1.23-6.94)	0.015
BUN	1.07	(0.99-1.15)	0.08

## 6. 考察

本研究の結果、山口県の救急外来を受診した heat illness 患者の入院予測因子が明らかとなった。年齢が 65 歳以上、高体温、意識障害、血清クレアチニン値の上昇は heat illness 患者における入院予測因子であった。これら进行评估することによって、heatstroke の早期の段階で状態が増悪する可能性のある heat illness を見逃さずに拾い上げることが可能となるかもしれない。重症である heatstroke に焦点を当てた多くの研究が存在する一方で、軽症と考えられている heat exhaustion の臨床的特徴を評価した研究は少ない。本研究の結果は軽症～中等症の heat illness 患者の救急室におけるマネジメントの一助となり得ると考えられる。

Heat illness の発症原因は、古典的熱中症と労作性熱中症の 2 つに分類される [10, 13]。古典的熱中症は高温環境下に暴露された結果発症する Heat illness で、高齢者や慢性疾患をかかえた患者に多い [15]。一方、労作性熱中症は過酷な運動や活動によって引き起こされ、若い男性に多く見られる [17]。本研究において熱中症で救急室を受診した患者の内訳に注目すると、男性が多く、年齢層は 10 歳代が他の層に比して多かった (図 1)。さらに入院患者において 65 歳以上の高齢者とそれ以外の若年者に分けた場合、高齢層と若年層とで明らかな違いがみられた。高齢者の入院患者では男女の割合はほぼ同じであったが、若年者の入院患者はほぼ男性であった。この結果から、若年患者においては労作性熱中症が多く、高齢患者では古典的熱中症が多いと推測された。様々な研究

において、Heatstroke では高齢者や慢性疾患を合併している患者は重症化しやすく、入院するリスクも増加する [11, 16]。この事実は、高齢者における古典的熱中症の予防が重要であることを示している。

高齢者は若年者と比べ、その身体的および社会的な背景から熱ストレスの影響を受けやすい [16, 18]。気温の変化に対して順応する能力が低下し、熱波の際に起こる急激な気温の変化の影響を受けやすくなる [19]。高齢者の熱に対する脆弱性の理由の一つに、皮膚血流量の低下、汗腺数の減少、体内水分量および心拍出量の低下に伴う熱拡散能力の低下が挙げられる [20, 21]。さらに、高齢者において通常みられる口渇感の低下と腎機能障害は、潜在的な脱水と深く関与している。高齢者は慢性的な脱水傾向にあることが多い上、暑熱環境下で飲水が必要な場合でも口渇感が乏しく適切な飲水行動が欠如することが多い [22, 23]。このような老化現象の一部としてみられる生理的な要因はさらなる脱水状態を引き起こし、熱ストレスに対する脆弱性の原因となり得ると考えられる。高齢者は心疾患や糖尿病、精神病や不眠症など、多くの慢性疾患を合併することが多い。それらの疾患自体も Heat illness の重症化のリスクであるが、処方されている薬剤も重症化のリスクとなり得る [18, 24, 25]。心抑制薬や向精神薬等の薬剤は、高温環境に対する反応としての心拍出量増加を抑制し、体温調節能力や発汗作用を低下させる [18, 25]。また社会的コミュニティからの孤立や経済的な貧困、身体活動性の低下といった社会的な要因も高齢者における熱中症を助長する原因である [1, 16]。日本は急速な高齢化に直面しており、全人口に対する 65 歳以上の高齢者の割合が約 25%を占めている [26]。高齢化社会を迎える国においては、高齢者の身体的および社会的性質を熟慮して heat illness の治療に対応すべきである。

高体温と中枢神経障害は heatstroke の主要な徴候であり [10, 11]、特に中枢神経は熱ストレスに弱い [8, 10]。Heatstroke 初期の症状として不安や眩暈、ふらつき、頭痛が挙げられる [7]。さらに病態が進展すると、症状はさらに深刻となり、患者は不穏、痙攣、更には昏睡を呈すようになる。これは熱ストレスによる炎症反応が神経障害や脳血流量低下、頭蓋内圧亢進を引き起こすことが原因と考えられている [8, 9]。高体温は heatstroke の予後増悪に関連する重要な因子とされているが、その原因は直接的な細胞障害による多臓器不全の結果である [27]。本研究において、ほとんどの患者の救急外来における体温は、

heatstroke の定義の一つとなる 40.0℃以下であった。これは、救急隊が熱中症を疑った場合、搬送中に患者のクーリングを開始するため、病院に到着時にはすでに患者体温が低下していたためと考えられた。今回の研究では、救急外来での体温は入院を予測する独立因子であった。このことから、病院到着前にクーリングが開始されていたとしても、病院到着時の患者体温は入院を判定するため重要である。確かに、皮膚のツルゴール反応や尿量、患者の社会的背景といった、救急外来で入手可能な他の情報も臨床現場では考慮すべきである [7, 11, 13]。しかし、治療の開始遅延による合併症を予防するためには、体温測定と意識レベルの評価は簡便かつ重要な heat illness の重症度の指標として大切である。

Heatstroke の治療において最も大切なことは、初期の段階で横紋筋融解症、腎機能障害、肝障害を含めた致死的な臓器障害や全身性の炎症反応の治療をすることである [11, 28]。しかし、heatstroke の初期の段階では臓器障害のバイオマーカーは上昇しておらず、それらの指標のみで臓器障害を判断するのは困難である [7, 29]。本研究でも、AST, LDH, CK といった筋酵素や肝酵素の指標は入院群と外来群間で有意差を認めなかった。CRP 値は入院患者で優位に高値であったが、その値のほとんどが 1.00 mg/dL 以下と正常範囲内であり、臨床上でその違いを判別することは難しいと考えられる。腎機能は heatstroke の初期状態を鋭敏に反映する実用的なバイオマーカーであった。Heatstroke において腎機能は、熱ストレスによる脱水と横紋筋融解の影響を容易に受けやすい [13, 30]。Heatstroke においても予後増悪のリスク因子の 1 つとして腎機能障害が挙げられるため、腎機能障害を有する熱中症患者は早期の治療を含めた厳重な管理が必要である [31]。

本研究では heat illness における入院の予測因子を明らかにしたが、必ずしもそれが患者の重症度を正確に反映しているわけではないことに注意を払うべきである。この研究では、入院患者の転帰は全て生存退院であり、重症度および入院の関係を調べるためにはさらなる研究が必要である。早期の入院によって heat illness への重症化が防がれている可能性もある。しかし、本研究は軽症から中等症の heat illness に焦点を当て、救急外来において入院を予測する因子を調査した初めての論文である。熱中症早期における迅速な処置が予後改善と合併症回避に最も効果的であることはすでによく知られている [7, 12]。多

くの熱中症研究が重症の heatstroke や多臓器不全に焦点を当てている一方で、臓器不全に陥る前の早期の heat illness の重症化因子の予測を示した意義は大きい。本研究は、救急外来における heat illness を診察するにあたり注目すべき患者背景、バイタルサイン、血液検査を臨床的特徴として明確化したことに意義がある。

## 7. 結語

本研究の結果、65 歳以上の高齢、高体温、意識障害、クレアチニン値の上昇は熱中症患者の入院を予測する因子であった。これらの結果は軽症から中等症の heat illness 患者の救急室における診療の一助となり得る。

## 8. 謝辞

本研究に関して終始懇切なるご指導とご鞭撻を賜りました、山口大学大学院医学系研究科救急・総合診療医学分野の鶴田良介教授に深甚なる謝辞を表します。また、本研究の遂行にあたりご親切なるご助言とご協力を賜りました、山口大学大学院医学系研究科救急・総合診療医学分野の小田泰崇准教授ならびに山口大学医学部附属病院先進救急医療センターの戸谷昌樹助教に厚く御礼申し上げます。本研究の遂行にあたり多くのご協力を賜りました、山口大学大学院医学系研究科救急・総合診療医学分野ならびに山口大学医学部附属病院先進救急医療センターの皆様方に心より感謝いたします。

## 9. 参考文献

1. McGeehin, M.A.; Mirabelli, M. The potential impacts of climate variability and change on temperature-related morbidity and mortality in the United States. *Environ. Health Perspect.* 2001, 109, 185–189.

2. Luber, G.; McGeehin, M. Climate change and extreme heat events. *Am. J. Prev. Med.* 2008, 35, 429–435.
3. Solomon, S.; Qin, D.; Manning, M.; Chen, Z.; Marquis, M.; Averyt, K.B.; Tignor, M.; Miller, H.L. Contribution of Working Group I to The Fourth Assessment Report of The Intergovernmental Panel On Climate Change, 2007. Available online: [http://www.ipcc.ch/publications\\_and\\_data/ar4/wg1/en/contents.html](http://www.ipcc.ch/publications_and_data/ar4/wg1/en/contents.html) (accessed on 6 October 2014) .
4. Ng, C.F.; Ueda, K.; Ono, M.; Nitta, H.; Takami, A. Characterizing the effect of summer temperature on heatstroke-related emergency ambulance dispatches in the Kanto area of Japan. *Int. J. Biometeorol.* 2014, 58, 941–948.
5. Bassil, K.L.; Cole, D.C.; Moineddin, R.; Lou, W.; Craig, A.M.; Schwartz, B.; Rea, E. The relationship between temperature and ambulance response calls for heat-related illness in Toronto, Ontario, 2005. *J. Epidemiol. Community Health* 2011, 65, 829–831.
6. Wexler, R.K. Evaluation and treatment of heat-related illnesses. *Am. Fam. Physician* 2002, 65, 2307–2314.
7. Atha, W.F. Heat-related illness. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2013, 31, 1097–1108.
8. Yaqub, B.; Al-Deeb, S. Heat strokes: Aetiopathogenesis, neurological characteristics, treatment and outcome. *J. Neurol. Sci.* 1998, 156, 144–151.
9. Epstein, Y.; Roberts, W.O. The pathophysiology of heat stroke: An integrative view of the final common pathway. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 2011, 21, 742–748.
10. Bouchama, A.; Knochel, J.P. Heat stroke. *N. Engl. J. Med.* 2002, 346, 1978–1988.
11. Glazer, J.L. Management of heatstroke and heat exhaustion. *Am. Fam. Physician* 2005, 71, 2133–2140.
12. Bouchama, A.; Dehbi, M.; Chaves-Carballo, E. Cooling and

- hemodynamic management in heatstroke: Practical recommendations. *Crit. Care* 2007, 11, doi:10.1186/cc5910.
13. Krau, S.D. Heat-related illness: A hot topic in critical care. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* 2013, 25, 251–262.
  14. Past Climate Data and Download. Japan Meteorological Agency. Available online: <http://www.data.jma.go.jp/gmd/risk/obsdl/index.php> (accessed on 6 October 2014) .
  15. Lewis, A.M. Emergency: Heatstroke in older adults: In this population it's a short step from heat exhaustion. *Am. J. Nurs.* 2007, 107, 52–56.
  16. Semenza, J.C.; Rubin, C.H.; Falter, K.H.; Selanikio, J.D.; Flanders, W.D.; Howe, H.L.; Wilhelm, J.L. Heat-related deaths during the July 1995 heat wave in Chicago. *N. Engl. J. Med.* 1996, 335, 84–90.
  17. Armstrong, L.E.; Casa, D.J.; Millard-Stafford, M.; Moran, D.S.; Pyne, S.W.; Roberts, W.O. American College of Sports Medicine position stand. Exertional heat illness during training and competition. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2007, 39, 556–572.
  18. Whitman, S.; Good, G.; Donoghue, E.R.; Benbow, N.; Shou, W.; Mou, S. Mortality in Chicago attributed to the July 1995 heat wave. *Am. J. Public Health* 1997, 87, 1515–1518.
  19. Hall, D.M.; Xu, L.; Drake, V.J.; Oberley, L.W.; Oberley, T.D.; Moseley, P.L.; Kregel, K.C. Aging reduces adaptive capacity and stress protein expression in the liver after heat stress. *J. Appl. Physiol.* 2000, 89, 749–759.
  20. Semenza, J.C.; Mccullough, J.E.; Flanders, W.D.; Mcgeehin, M.A.; Lumpkin, J.R. Excess hospital admissions during the July 1995 heat wave in Chicago. *Am. J. Prev. Med.* 1999, 16, 269–277.
  21. Kenney, W.L.; Munce, T.A. Invited review: Aging and human temperature regulation. *J. Appl. Physiol.* 2003, 95, 2598–2603.
  22. Takamata, A.; Ito, T, Yaegashi, K.; Takamiya, H.; Maegawa, Y.; Itoh, T.; Greenleaf, J.E.; Morimoto, T. Effect of an exercise-heat acclimation program on body fluid regulatory responses to dehydration in older

- men. *Am. J. Physiol.* 1999, 277, R1041–R1050.
23. Sawka, M.N.; Montain, S.J.; Latzka, W.A. Hydration effects on thermoregulation and performance in the heat. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 2001, 128, 679–90.
  24. Yardley, J.E.; Stapleton, J.M.; Sigal, R.J.; Kenny, G.P. Do heat events pose a greater health risk for individuals with type 2 diabetes? *Diabetes Technol. Ther.* 2013, 15, 520–529.
  25. Martin-Latry, K.; Goumy, M.P.; Latry, P.; Gabinski, C.; Bégaud, B.; Faure, I.; Verdoux, H. Psychotropic drugs use and risk of heat-related hospitalization. *Eur. Psychiatry* 2007, 22, 335–338.
  26. Current Population Estimates as of October 1, 2013. Minister for Internal Affairs and Communications Japan. Available online: <http://www.stat.go.jp/english/data/jinsui/2013np/index.htm#a15k25-a> (accessed on 6 October 2014) .
  27. Bouchama, A.; Hammami, M.M.; Haq, A.; Jackson, J.; Al-Sedairy, S. Evidence for endothelial cell activation/injury in heatstroke. *Crit. Care Med.* 1996, 24, 1173–1178.
  28. Leon, L.R.; Helwig, B.G. Heat stroke: Role of the systemic inflammatory response. *J. Appl. Physiol.* 2010, 109, 1980–1988.
  29. Hashim, I.A. Clinical biochemistry of hyperthermia. *Ann. Clin. Biochem.* 2010, 47, 516–523.
  30. Junglee, N.A.; Di Felice, U.; Dolci, A.; Fortes, M.B.; Jibani, M.M.; Lemmey, A.B.; Walsh, N.P.; Macdonald, J.H. Exercising in a hot environment with muscle damage: Effects on acute kidney injury biomarkers and kidney function. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2013, 305, F813– F820.
  31. Hansen, A.L.; Bi, P.; Ryan, P.; Nitschke, M.; Pisaniello, D.; Tucker, G. The effect of heat waves on hospital admissions for renal disease in a temperate city of Australia. *Int. J. Epidemiol.* 2008, 37, 1359–1365.