



2016年9月21日放送

「不明熱の診療アプローチ」

佐賀大学 国際医療学臨床感染症学分野教授
青木 洋介

はじめに

本日は、不明熱を呈する患者さんへの診断アプローチについてご紹介いたします。

発熱は、患者さんにも、“熱”としての自覚症状があるため、早く解熱させたいという、医師にとってもプレッシャーのかかる兆候です。この事が、発熱に対して医師が抗菌薬を投与する、という臨床的慣習の一端を担っているかも知れません。しかし、抗菌薬は解熱剤ではありませんので、細菌感染症が原因ではない発熱には、当然のことながら、解熱効果はありません。従って、持続する発熱に対して漫然と抗菌薬を継続する、あるいは闇雲に変更する、または加える、ということは推奨されません。

仮に、初診時に抗菌薬を投与したとしても、数日以上経過して解熱傾向がない場合は、発熱の鑑別診断アプローチに切り替えることが大切です。

不明熱については、1961年に Petersdorf により提唱された古典的定義がありますが、今日の医療では、『外来通院で検査できる範囲で二次検査程度までは行ったが、原因が良くわからないままに、間歇的あるいは断続的に2週間程度持続している発熱』と概略的に述べても良いと思います。

不明熱を呈する発熱は、大きく分けて、感染症、悪性腫瘍、リウマチ性疾患、に大別されます。

不明熱を呈する発熱

感染症として頻度の高いもの

粟粒結核、肺外結核、腹腔・骨盤腔内膿瘍、ウイルス感染症があります。その他にも、感染性心内膜炎、化膿性椎体炎、前立腺炎、CMV 感染症、EBV 感染症、感染性動脈瘤があり、稀に経験する感染症としては、ネコ引っ掻き病、大動脈グラフトと腸管との瘻

孔形成による菌血症、急性 HIV 感染症、等が挙げられます。これらの疾患は一般診療で広く処方される抗菌薬、例えば、βラクタムやキノロン系薬で治療することが可能ですが、標的療として長期間の治療を要するものが多いため、きっちりと確定診断をつけることが必要です。

腫瘍性疾患も不明熱の原因として重要

悪性リンパ腫、原発性肝癌、転移性肝がん、腎細胞癌、転移性脳腫瘍、白血病などです。

骨髄増殖性疾患や大腸癌、膵癌、悪性組織球症、心房粘液腫なども鑑別に挙げられます。

リウマチ性疾患もまた不明熱の原因疾患として重要なカテゴリー

成人 Still 病、リウマチ性多発筋痛症、顕微鏡的多発血管炎などは決して稀な疾患ではありません。

SLE や高齢者関節リウマチも不明熱として先行する場合があります。

第4番目、「その他」としてのカテゴリーに含まれるもの

薬剤熱、アルコール性肝炎、炎症性腸疾患、亜急性甲状腺炎、多発性筋炎、Wegener 肉芽腫、稀ながら、菊地病、高 IgD 症候群なども含まれます。

Factitious fever、いわゆる“詐熱”は比較的若い医療従事者に認められることがあります。

カテゴリー	比較的よくみる	時にみる	稀に
感染症	粟粒結核 肺外結核 腹腔内膿瘍 骨盤腔内膿瘍 ウイルス感染症	心内膜炎 前立腺炎 CMV感染症 EBV感染症 感染性動脈瘤	化膿性椎体炎 ネコ引っ掻き病 急性HIV感染症 感染性動脈瘤 Prosthesis感染症 IVポート感染症
悪性腫瘍	リンパ腫 肝転移 中枢神経転移 腎細胞癌 白血病	前白血病状態 肝癌 骨髄増殖性疾患 大腸癌	心房粘液腫 脾臓癌 多発性骨髄腫 悪性組織球症 頭蓋咽頭腫
リウマチ性疾患	成人Still病 リウマチ性多発筋痛症 血管炎症候群	結節性多発動脈炎 SLE 高齢者関節リウマチ	高安静脈炎 偽痛風 パーチエツト病
その他	薬剤熱 アルコール性肝炎	肝肉芽腫 過敏性肺臓炎	炎症性腸疾患 甲状腺機能亢進症 褐色細胞腫 Addison病 亜急性甲状腺炎 多発性筋炎 Wegener肉芽腫 肺塞栓 視床下部卒中 Kikuchi病 高IgD症候群 詐熱

精密検査：診断の除外あるいは肯定に必要な侵襲的検査あるいは特殊検査を意味する。

カテゴリーの頻度：時に、稀に、は相対的解釈による。

表に示した分類以外に、「小児」、「悪性腫瘍患者」、「HIV感染者」、「入院患者」、「高齢者」、「術後患者」など、様々な切り口がある。

頻度別の記載は、各疾患の頻度ではなく、“原因がよく解らない発熱として受診する頻度”を表現している。矢印（←→）は、頻度が厳密に区別される訳ではないことを意味する。

不明熱患者への診断アプローチの基本的事項

先に述べた全ての疾患を対象として、ランダムに診断アプローチを行うのではなく、「問診＋身体診察＋一般検査により、不明熱を来しうる疾患カテゴリーの大別を試みる」と言うことが大事です。

種々の革新的検査技術が進歩した現在でも、問診と身体診察の二つがやはり重要です。患者さんは教科書通りの典型的症状を欠いたり、あるいは自己解釈のもとに症状を表現する事も少なくありません。少し前から“カゼ気味”であった、との訴えがあっても、“カゼ”だと思ったのは、どのような症状があったからなのかを尋ねる必要があります。また、自分が“些細なこと”と判断したことは問診で特に言わない患者さんもおられま

すので、熱が出始める前後で自覚したことはどんなことでもおっしゃってみて下さい、と念を押すことが大事です。

服薬歴の聴取も重要です。発熱に対して前医で投薬された、あるいは自宅に持っていた抗菌薬や感冒薬を内服したことで皮疹が出現した場合、その不明熱の本来の原因は「皮疹を伴う発熱性疾患」ではないこととなります。

高血圧のためβ-blockerを内服している患者は、発熱の割に頻脈が目立ちませんが、それはβブロッカーのための徐脈傾向ですので、“比較的徐脈を来す感染症”と考えると、鑑別アプローチの最初に立つ入口を間違えることとなります。

身体診察は、臓器にフォーカスした診察とは別に、頭の前からつま先まで、系統的に行うことが必要です。皮疹の有無は勿論、眼瞼・眼球結膜の点状出血、舌や口腔粘膜のアフタ性糜爛の有無、治療を行っていない齲歯の有無など丁寧に診る必要があります。表在リンパ節は、頸部や腋窩および鼠径部のみでなく、耳介後部リンパ節、肘滑車リンパ節、膝窩リンパ節なども丁寧に触診することが望まれます。胸腹部の診察、および脳神経機能の診察や、運動・感覚障害の有無の確認も基本的な診察事項です。このような診察は不明熱の患者さんにのみ行うのではなく、日頃から全ての患者さんに対して行うことが重要です。

身体診察で異常がなかった部位でも、時間経過と共に異常所見を呈してくる場合がありますので、診断がはっきりしないうちは、問診も身体診察も繰り返して行うことが必要です。また、発熱期間が長いほど、感染症である可能性は低いとお考え下さい。再燃・再発性の発熱はリウマチ性疾患をまず想起してみてください。

身体診察を補う検査として画像検査がありますが、腹部エコーは一律に施行しても良いと思います。1) 肝脾腫の有無、2) 腹腔内腫瘍の有無、3) 腹腔内膿瘍の有無、4) 腹腔内リンパ節腫脹の有無、これらを確認することができます。「さて、どのような異常が出てくるか」、という待ちの姿勢ではなく、“このような異常所見がないか確認する”、という、異常を認める可能性がある事項を予め想定した上で検査結果を確認・解釈することが大切です。

検査

腫瘍性疾患や膠原病を想定した場合、腫瘍マーカーや自己抗体など特殊検査が最初からオーダーされがちですが、感度や特異度が100%でないこれらの検査をショットガンのように乱れうちしても、確定診断にはまず至りません。むしろ、尿検、白血球分画を含む末梢血液検査、および一般生化学的検査を不明熱のスクリーニング検査として上手に活用することが非常に大切です。

尿潜血や尿蛋白はSLEなどの膠原病疾患の存在を示唆しますし、赤血球円柱の存在は糸球体腎炎を示唆します。感染性心内膜炎でも尿所見の異常を認めますが、これらに

比べ、悪性リンパ腫や固形癌では尿検査にはあまり異常を認めません。

末梢血液検査で白血球の絶対数も参考になります。白血球減少を伴うものとして、粟粒結核、SLE、リンパ腫、腸チフスなどがあります。但し、成人 Still 病は白血球増加を認めることも稀ではありません。これらの疾患は白血球増加よりは、白血球減少あるいは正常値を示すことも特徴です。

分画では、好酸球増加を来すものとしてリンパ腫、薬剤熱、結節性多発動脈炎、過敏性血管炎、腎細胞癌などが知られています。リンパ球増加を来す疾患としては EBV 感染症、CMV 感染症、ヘルペスウイルス感染症、急性 HIV 感染症、トキソプラズマ、非ホジキンリンパ腫などがあります。薬剤熱は好酸球増加とは限りません。リンパ球が薬剤に監査されたアレルギー反応としての薬剤熱は異型リンパ球を認めることもあります。好塩基球増加は、癌、リンパ腫、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫など、腫瘍性疾患の存在を示唆します。赤芽球が末梢血に出ている場合は、悪性腫瘍の骨髄転移を除外して下さい。

血液生化学検査では、肝逸脱酵素の上昇が目立たない ALP の単独上昇は、原発性および転移性肝癌、肉芽腫性肝炎、粟粒結核、リンパ腫、EBV/CMV 感染症、若年性関節リウマチ、亜急性甲状腺炎など、特異的な疾患の存在を示唆してくれます。肝胆道系酵素の上昇、と一括りにするのではなく、肝逸脱酵素の上昇か、胆道系酵素の上昇かを分けた鑑別リストを備えておくことが有用です。

血清フェリチンも有用です。レジオネラ感染症以外の細菌感染症で血清フェリチンが増加することは稀です。1000ng/mL を超えるようなフェリチン上昇を認めたら、むしろ、悪性腫瘍

や SLE、成人 Still 病など、抗菌薬投与の必要がない発熱性疾患を想定して下さい。

その他の検査所見異常と原因疾患群のリストは本番組 HP に掲載される PDF とオンデマンド画面に詳細に記載してい

表2 発熱の診断アプローチに有用な一般検査

白血球減少	リンパ球増加	血小板增多	ALP上昇
<ul style="list-style-type: none"> ・粟粒結核 ・SLE ・リンパ腫 ・腸チフス ・ブルセラ症 ・Kikuchi病 	<ul style="list-style-type: none"> ・結核 ・EBV ・CMV ・HIV ・トキソプラズマ症 ・非ホジキンリンパ腫 ・薬剤熱 	<ul style="list-style-type: none"> ・骨髄増殖性疾患 ・結核 ・癌 ・リンパ腫 ・血管炎症候群 ・亜急性骨髄炎 ・腎細胞癌 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝癌（転移性含む） ・粟粒結核 ・リンパ腫 ・EBV / CMV ・若年性関節リウマチ ・亜急性甲状腺炎 ・PAN / TA ・肉芽腫性肝炎
単球増加	リンパ球減少	血小板減少症	血清フェリチン上昇
<ul style="list-style-type: none"> ・結核 ・PAN / TA ・CMV ・SLE ・Crohn病 ・癌 	<ul style="list-style-type: none"> ・粟粒結核 ・SLE ・Whipple病 ・リンパ腫 ・多発性骨髄腫 	<ul style="list-style-type: none"> ・白血病 ・リンパ腫 ・骨髄増殖性疾患 ・EBV ・薬剤熱 ・SLE ・血管炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・悪性腫瘍 ・SLE ・関節リウマチ/Still病 ・レジオネラ症
好酸球増加	好塩基球増加	リウマチ因子	肝逸脱酵素上昇
<ul style="list-style-type: none"> ・リンパ腫 ・薬剤熱 ・Addison病 ・PAN ・過敏性血管炎 ・腎細胞癌 ・骨髄増殖性疾患 	<ul style="list-style-type: none"> ・癌 ・リンパ腫 ・前白血病 ・骨髄増殖性疾患 ・リンパ腫 ・多発性骨髄腫 	<ul style="list-style-type: none"> ・心内膜炎 ・慢性活動性肝炎 ・マラリア ・過敏性血管炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・EBV / CMV / HIV ・Q熱 ・薬剤熱 ・レプトスピラ ・トキソプラズマ ・ブルセラ ・Kikuchi病
PAN:多発動脈炎、TA:側頭動脈炎			

ますので御参照下さい。

不明熱の検査は最初から特殊な検査を行うのではなく、日頃の診療で我々がまずオーダーする一次・二次検査の結果を丁寧に解釈することが重要です。一次・二次検査は非特異的な項目が多いですが、複数の異常が認められた場合の診断寄与度は大きいとお考え下さい。

問診＋身体診察で得た知見・所見と一次・二次検査での所見を合わせて、不明熱の原因が、感染症か、腫瘍性疾患か、リウマチ性疾患か、まずこれら三つのカテゴリーの判別を行い、その後に特殊検査を行的を絞って行く、というアプローチが有用かつ重要です。

表3 発熱の診断アプローチの留意点

1. 非特異的と思われる一般検査の軽微な異常を見過ごさない（提示症例参照）。複数認められた場合の診断的寄与度は大きい。
2. 問診や身体診察は必要に応じて繰り返す。一回の問診で得る患者情報は、その時に患者が思い起こすことができる内容に限られ、時間の経過と共に顕性化する症状や身体所見もある（検査所見も同様）。
3. 発熱期間が長いほど、感染症である可能性は引低い。
4. 再燃・再発性の発熱はリウマチ性疾患を想起する：これらの疾患は白血球増加よりは、白血球減少あるいは正常値を示すことが多い（成人Still病はこの限りでない）。
5. 体重減少、食思不振、肝腫大は悪性疾患を示唆する。
6. 血清フェリチンの高度上昇（>1000 ng/mL）を認めたら、その後の精査から感染症を対象としなくても良い。（フェリチンを急性期反応物質としてのみ見做さない）
7. 肝胆道系酵素の上昇を一括りにせず、transaminaseとALPの上昇を区別して捉える（表2参照）
8. 消化器症状が無くてもCrohn病は否定できない、同様に、咽頭痛やリンパ節腫脹がなくてもEBV感染は否定できない。
9. 特殊検査や新たに開発された検査を乱れうち的に施行しても、診断アプローチが狭まる可能性は低い。
10. 失明の怖れのある血管炎、疑いの強い粟粒結核等を除き、不明熱患者に抗菌薬によるempiric therapyを行わない。少なくとも、繰り返すことをしない（診断端緒となる徴候の出現をマスクする、副反応としての発熱や薬疹が、原疾患の診断を更に困難にする、等の理由による）。

以上、本日は、不明熱の鑑別診断リストを紹介し、問診と身体診察のポイント、および一次・二次検査でどのような所見に着目すると鑑別の参考になるか、という事項を含み、不明熱患者への基本的診療アプローチについて紹介させて頂きました。

番組ホームページは <http://medical.radionikkei.jp/kansenshotoday/> です。

感染症に関するコンテンツを数多くそろえております。