

不明熱

Fever of unknown origin

[要旨] 古典的不明熱の原因として多いのは、感染症、非感染性炎症性疾患(膠原病や血管炎症候群)、悪性腫瘍である。しかし、約30%は診断が未定に終わる。診断のため、十分な医療面接、身体診察を反復する。検査として、血液培養、超音波検査、CT検査など侵襲の小さい検査は早期に行う。得られた所見に応じて病変部位を狙った検査を追加し、診断を確定する。原因疾患のリストを参考にし、丁寧に鑑別診断を進める。病変部位を絞れない場合、ガリウムシンチ、骨髓生検、肝生検などが有用である。肝生検で肉芽腫がみられる場合、さらに鑑別が必要である。非ホジキンリンパ腫の診断は時に困難であり、特に intravascular lymphoma の診断が困難である。成人スチル病などでは特徴的所見が少ない。診断基準を参考にしつつ他の疾患を除外するための検査が適切な範囲が必要である。診断未定の場合は比較的予後良好といわれるが、新たな所見がみられないか、経験的治療に踏み切らざるをえないか、注意深い経過観察が必要である。

[キーワード] 古典的不明熱、血液培養、肉芽腫、intravascular lymphoma、成人スチル病

不明熱とは

Petersdorfらによる古典的な不明熱の定義は、「38.3度以上の発熱が何度か認められる状態が3週間を超えて続き、1週間の入院精査でも原因が不明のもの」である。3週間以上というのは、急性一過性のウイルス感染症を除外するための基準である。また、38.3度というのは口腔内の温度であり、腋窩温度であれば0.3~0.5度低い体温に相当する。これは1961年の報告であり、このように定義された不明熱の原因疾患のリストは、長年にわたり診断に貢献してきた。

しかしながら医療技術の進歩に伴い、原因不明の発熱も臨床状況によっていくつかに区別されるようになってきた。すなわち、Petersdorfらの定義に基づく古典的不明熱、好中球減少状態での不明熱、院内発症の不明熱、HIV感染患者にみられる不明熱、である。古典的不明熱は従来の定義とほぼ一致するが、入院から外来診療への重点の移行に伴い、十分な検索がなされていれば1週間の入院は不明熱と分類する上で必要とされなくなった。

この稿では不明熱として、古典的不明熱の問題を取り上げる。従来、このような不明熱をきたす疾患として、感染症、非感染性炎症(膠原病や血管炎)、悪性腫瘍が多いとされてきた(表1)。このような傾向は、最近に到るまで同様でありそれぞれ不明熱の原因の10~30%を占めている。また精力的な検索にかかわらず原因が不明の場合が1990年代でも30%存在する¹⁾。このような不明熱の原因疾患について国内からも報告されているが、ほぼ同様である³⁾⁴⁾。

医療面接のポイント

医療面接では可能性のある疾患を念頭においた病歴の聴取を行うが、review of systemsが有用であろう。全身症状のほか、頭頸部、胸部、腹部、泌尿生殖器、四肢関節、神経系などの症状の有無を系統的に確認する。また既往歴、旅行歴、最近の薬剤の服用歴、職業に気をつける。海外旅行歴は腸チフス、マラリア、アメーバ性肝膿瘍などと関連する。薬剤の服用歴では健康食品や漢方薬を含めて病院で処方される薬品以外の服用も確認する。発熱時に使用している薬剤があれば、これを

表1 不明熱の原因疾患

感染症 <u>結核(粟粒結核, 肺外結核など)</u> <u>感染性心内膜炎</u> <u>肝膿瘍, 骨盤内膿瘍, その他の腹腔内膿瘍, 膿胸</u> <u>腎盂腎炎, 前立腺炎</u> 骨髓炎 EB, CMV, HIV 感染症 <u>単純ヘルペス脳炎</u> 歯根膿瘍 偽膜性腸炎 クリプトコッカス症 非感染性炎症(膠原病・血管炎症候群など) <u>成人スチル病</u> <u>リウマチ性多発筋痛症・側頭動脈炎</u> <u>大動脈炎症候群</u> <u>多発動脈炎</u> <u>クリオグロブリン血症</u> ウェゲナー肉芽腫症 アレルギー性肉芽腫性血管炎 過敏性血管炎 <u>シェーグレン症候群</u> <u>全身性エリテマトーデス</u>	関節リウマチ 反応性関節炎 皮膚筋炎・多発筋炎 ペーチェット病 抗リン脂質抗体症候群 クローン病 サルコイドーシス 悪性腫瘍 <u>非ホジキンリンパ腫</u> <u>ホジキン病</u> 骨髄異形成症候群 <u>肺癌, 乳癌, 肝臓癌, 胃癌, 膵癌, 腎癌,</u> <u>卵巣癌, 大腸癌</u> <u>原発不明腺癌</u> その他 <u>薬剤性</u> Factitious fever <u>深部静脈血栓症・肺塞栓</u> 亜急性壊死性リンパ節炎 亜急性甲状腺炎 特発性好酸球増多症
--	--

欧米の最近の文献¹²⁾や国内からの文献³⁾⁴⁾に記載されたものを参考にし、その他重要と考えられるものをあげた。これらの報告で特に頻度の多い疾患に下線を付した。

中止する。薬剤性の発熱であれば通常 24 時間以内、遅くとも 72 時間以内に下熱する。

しばしば診断がつかないまま発熱が継続し、患者が消耗して検査ばかりが重なると、患者・患者家族と医師の関係に危機が訪れる。これを克服するためにも、時間と回数をかけた医療面接を通じお互いの考えや思いを共有しておく必要がある。

身体診察のポイント

診察もスクリーニング的な全身の診察が必要である。そして経過中に新たに陽性所見が出現することがあるので、全身の診察を反復する必要がある。熱型として、間欠熱、弛張熱、稽留熱などの区別がされるが、これらは特定の疾患の鑑別に有用なほど特異的ではない。また NSAID に対する反応性も鑑別には有用でない。

身体診察で得られる所見は診断に極めて有用で

ある。例えば、成人スチル病の皮疹は特徴的である。サーモンピンクの小紅斑丘疹が短時間で繰り返し出沒し、発熱時に観察されることが多い。感染性心内膜炎では、心臓の聴診で逆流性雑音が新たに出現したり、結膜や皮膚の紫斑、Osler 結節、Janeway 発疹、眼底の Roth 斑などを呈する。大動脈炎症候群では橈骨動脈の拍動の左右差や頸動脈の圧痛などが観察される。ホジキン病や非ホジキンリンパ腫では、腫脹したリンパ節を見出し、これを生検して診断できる。

診断の進め方

A. 基本的検査

通常、尿検査、赤沈、末梢血液検査、生化学スクリーニング検査、CRP、胸部 X 線、心電図は既になされており、これらの検査で診断に至っていない。不明熱の検査として初期に行うべき検査

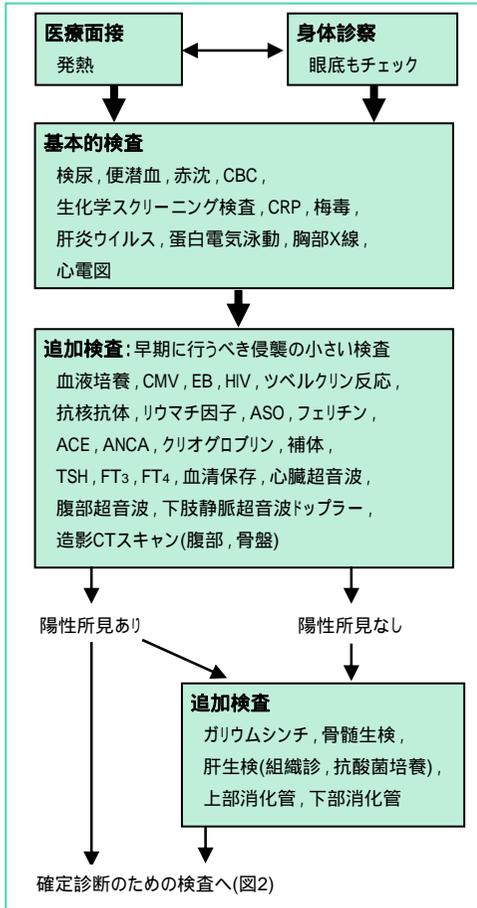
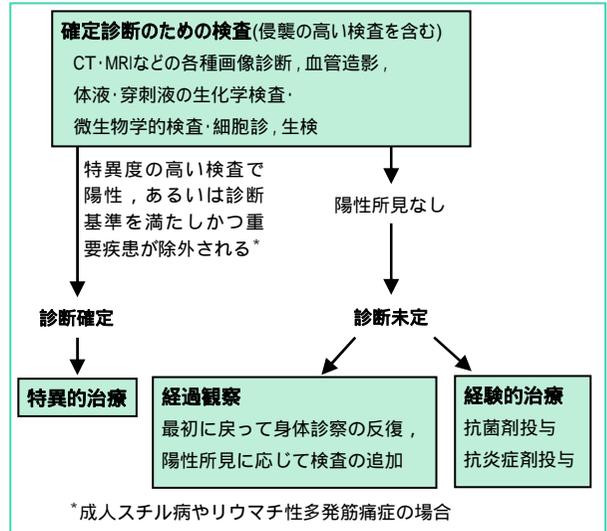


図1 不明熱の場合の検査のフローチャート



* 成人スチル病やリウマチ性多発筋痛症の場合

図2 不明熱の確定診断の進め方

は、可能性の高い疾患を目標とした侵襲の少ない検査であろう。

例えば、感染症と関連したものとして血液培養、EB ウイルス抗体、CMV 抗体、HIV 抗体、ツベルクリン反応を行う。最近の HIV 感染の感染機会がある場合には、初感染も疑い HIV 遺伝子の検索も考慮される。また不明熱で受診する結核患者でのツベルクリン反応の陽性率は 50%と低いので、解釈には注意が必要である。非感染性炎症性疾患と関連した検査として行われるのは、抗核抗体、リウマチ因子、ASO、フェリチン(成人スチル病や血球貪食症候群で著明な増加)、ACE、ANCA、クリオグロブリン、補体などである。心臓超音波検査、腹部超音波検査、下肢静脈超音波

ドップラー検査も早い時期に行われる。腹部・骨盤造影 CT はこのような部位のリンパ節腫脹や膿瘍を発見でき、不明熱の診断に有用性が高いことが報告されている¹⁾。

なお、血液培養は抗生物質が使用されていない状態で、数時間以内に 3 回以上違う部位から行う。前医で抗生物質が処方されていると偽陰性になりうる。感染性心内膜炎の原因菌として HACEK 群による場合が数%ある。これらの菌は 2 週間以上培養しないと検出されないため、血液培養検体を最低 2 週間培養するよう検査室に依頼する。心臓超音波検査は感染性心内膜炎の診断に有用だが、経胸壁心臓超音波検査の感度は 50~80%と低く、陰性でも感染性心内膜炎の存在を否定できない。感染性心内膜炎の診断のためには Duke 基準が広く用いられる。

このような侵襲の少ない検査を施行した後も、疾患の可能性を絞れず検索の方向が見出せないことがある。このような時、ガリウム全身シンチは有効とされる⁵⁾。また、骨髄検査や肝生検が考慮される。画像検査で発見できないような微小な全身に広がる変化が発見される可能性がある。骨髄検査では穿刺吸引のみでなく生検を行う。骨髄生検の方が診断に結びつくことが多い⁶⁾。骨髄生検

は比較的安全な検査であり、出血傾向があっても通常は施行可能である。また骨髓培養も行うと、粟粒結核では結核菌を検出することがある。AST、ALTなどの肝機能が正常でも、肝生検を行うと肉芽腫性病変を見出すことがある。肉芽腫は非特異的な所見であり、その原因として感染症(結核、非定型抗酸菌症、CMV、EBなど)、非感染性炎症性病変(サルコイドーシス、原発性胆汁性肝硬変)、悪性腫瘍(非ホジキンリンパ腫、ホジキン病)、薬剤性がある。原因が同定できない場合に、granulomatous hepatitisと呼ばれる⁷⁾。肝生検の合併症率は0.06%から0.32%である¹⁾。

また上部・下部消化管内視鏡も癌や炎症性腸疾患が考慮される場合施行する。

B. 確定診断の進め方

それまでに得られた陽性所見に応じて確定診断のための検査を進める。ただし、特徴的な所見が陰性であったり、非典型的な所見が陽性であったために診断が遅れ不明熱となっていることが多い。感度の低い検査が陰性であっても、疾患の可能性を除外できない。また特異度の低い所見が陽性でも、ある疾患の可能性に固執してはいけない。不明熱の原因疾患のリストを確認しながら、それぞれの可能性を丁寧に検討していく必要がある。

中枢神経の症状があれば頭部CT、腰椎穿刺で髄液を検査する。肺の画像上所見があれば、痰の微生物学的検査や細胞診を行うが、痰が採取しにくいときは高張食塩水で誘発し採痰する。気管支鏡や気管支肺泡洗浄、high resolution CTも考慮される。いろいろな部位から体液や穿刺液が得られれば、生化学検査、微生物学的検査、細胞診などを行う。結核菌の塗抹、培養、核酸同定が行われるが、感度は塗抹、核酸同定、培養の順に高くなる。結核菌核酸同定検査の感度は不十分であり、これが陰性でも結核を否定できない。リンパ節の腫脹があれば生検を考慮する。非ホジキンリンパ腫やホジキン病では、1回の生検で確定診断ができないことがあり、リンパ節生検を繰り返す必要があることもある。

非ホジキンリンパ腫の中でもintravascular lymphoma(IVL)は特に診断が困難である。IVLはリ

ンパ節腫脹がなく、血管内に腫瘍細胞が増殖する。皮膚、神経病変を伴う古典的なIVLと血球貪食症候群を伴うアジア型に区別する考えがある⁸⁾。IVLでは骨髓生検や肝生検での陽性率も必ずしも高くない⁸⁾。組織診断ではsinusoidal patternなど軽微な変化を参考にする必要があり⁹⁾、これらの疾患に詳しい病理医との討論が有用であろう。

血管病変も通常の画像検査では見つけにくい。大動脈炎症候群や結節性多発動脈炎の診断には血管造影が有用である。

成人スチル病やリウマチ性多発筋痛症などの場合では、疾患特異的な特徴的な所見が少ない。多少とも特徴的といえるのは、成人スチル病の皮疹やリウマチ性多発筋痛症での低用量副腎皮質ステロイドホルモンに対する良好な反応性である。このような疾患では、診断基準¹⁰⁾¹¹⁾が参考にはなるが、他の疾患の除外が必要である。除外すべき疾患として結核や感染性心内膜炎などの感染症や、非ホジキンリンパ腫のような悪性腫瘍があり、結局不明熱をきたす他の疾患が除外対象となる。どの程度診断基準に合致しているかによるが、他の疾患を除外するために適切な範囲で検査を行う必要がある。

どうしても診断がつかずに患者が消耗していくときに、抗菌剤(抗生物質、抗結核薬)や抗炎症剤(NSAID、副腎皮質ステロイドホルモン)による経験的治療(治療による診断)を考慮したくなる。しかし薬剤の反応性による診断は実際には困難であり、かえって診断を困難にする。また治療期間も決めがたく、治療の負担も大きい。安易に行うべきではない。

入院か外来かの判断

通常は入院で検査がなされる。外来で診療を進める場合でも、慎重に経過を観察し患者が疲弊してきた場合は入院を要する。

専門医にコンサルテーションするポイント

疑われる原因疾患に応じて、免疫膠原病科、血液腫瘍科、感染症科などへコンサルテーションする。病理所見については、報告書を読むだけでな

く病理医と直接討論する。報告された内容の解釈や特殊染色の必要性などについて討論する。また眼底をみるための眼科，咽頭をみるための耳鼻科受診も必要である。

経過観察に必要な検査

診断がつけば，それに応じた治療と経過の観察が必要となる。診断のつかない症例では，陽性所見が経過とともに現れないか，一般状態が悪化しないか，慎重に身体診察を繰り返す。得られた所見に応じて診断のための検査を進めていく。このような診断未定の症例の生命予後は比較的良いといわれる¹²⁾。

参考文献

- 1) Mourad O, Palda V, Detsky AS : A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 163 : 545 ~ 551, 2003
- 2) de Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW : Fever of unknown origin(FUO). I A. prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine* 76 : 392 ~ 400, 1997
- 3) Iikuni Y, Okada J, Kondo H, Kashiwazaki S : Current fever of unknown origin 1982-1992. *Intern Med* 33 : 67 ~ 73, 1994
- 4) Shoji S, Imamura A, Imai Y, Igarashi A, Yazawa M, Hirahara K, et al : Fever of unknown origin: a review of 80 patients from the Shin'etsu area of Japan from 1986-1992. *Intern Med* 33 : 74 ~ 76, 1994
- 5) Gelfand JA, Callahan MV : Fever of unknown origin. In *Harrison's principles of internal medicine*, 16th ed, McGraw-Hill, 2005. p116 ~ 121.
- 6) de Kleijn EM, van Lier HJ, van der Meer JW : Fever of unknown origin(FUO). II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine* 76 : 401 ~ 414, 1997
- 7) Flamm S : Hepatic granulomas. *UpToDate* 13.1
- 8) 村瀬卓平, 富田有三, 中村栄男 : 血管内大細胞型B細胞リンパ腫(intravascular large B-cell lymphoma : IVL)の知見補遺 Asian variant of IVLを中心とする文献的考察. *臨床血液* 43 : 5 ~ 11, 2002
- 9) Murase T, Nakamura S, Kawachi K, Matsuzaki H, Sakai C, Inaba T, et al : An Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma: clinical, pathological and cytogenetic approaches to diffuse large B-cell lymphoma associated with haemophagocytic syndrome. *Br J Haematol* 111 : 826 ~ 834, 2000
- 10) Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al : Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 19 : 424 ~ 430, 1992
- 11) Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG : Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 347 : 261 ~ 271, 2002
- 12) Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ : Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 156 : 618 ~ 620, 1996