

第3回東海支部内科専門医部会教育セミナー 発熱疾患への各分野からのアプローチ

司 会：石塚 達夫（岐阜大学総合病態内科学分野）
福沢 嘉孝（愛知医科大学医学教育センター）
講 演：吉富 淳（静岡市立清水病院呼吸器科）
杉浦 勇（豊橋市民病院血液・腫瘍内科）
坂野 章吾（名古屋市立大学膠原病内科）
森田 浩之（岐阜大学総合内科）

Key words：不明熱，感染症，血液腫瘍，膠原病

〔日内会誌 97:1363~1370, 2008〕

石塚：今日のセミナーでは、皆さんも診断に苦勞している発熱疾患に関して各分野の最先端で活躍されている先生のご意見を含め、どのように診断していくのかということ議論するのが趣旨です。演者の先生はそれぞれのサブスペシャリティを持っておられる総合内科専門医ばかりですので、その立場でのご意見もお伺いしてゆきます。

呼吸器内科医から

吉富 淳

咳嗽、呼吸困難や胸部陰影のある発熱疾患に遭遇した場合、まずは呼吸器感染症を念頭に置く。抗菌薬を使用するが多いが、次の事項を参考にして原因微生物を想定した上で抗菌薬を選択する。①患者の年齢、基礎疾患、②迅速検査（鼻咽頭ウイルス抗原、喀痰のグラム染色

や抗酸菌塗抹鏡検、尿中抗原）、③市中肺炎か院内肺炎か、④細菌性肺炎か非定型肺炎か、⑤陰影が肺胞性か間質性か、⑥誤嚥の有無、⑦免疫抑制状態か、⑧肺炎の重症度。抗菌薬は十分量を至適な回数で用い、糖尿病、心不全、腎不全があればそれらをコントロールする。

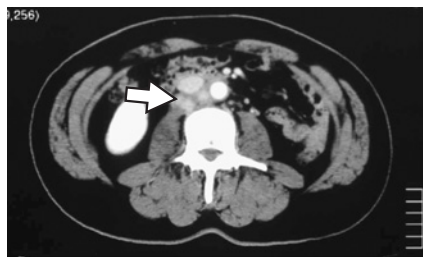
最初の抗菌薬で解熱しない場合は、原因微生物の想定を見直し、感染症以外の疾患も考慮する。喀痰や血液培養で分離された微生物の薬剤感受性を参考にすが、この微生物が原因とは限らない。最初の薬剤に感受性のない一般細菌や、他の微生物（マイコプラズマ、クラミジア、レジオネラ、コクシエラ、抗酸菌、真菌、ニューモシステイス、CMV(cytomegalovirus))が原因である可能性も検討する。HIV (human immunodeficiency virus), ATLA (adult T-cell leukemia-associated antigen)もチェックする。また、痰・膿のドレナージ不良（膿瘍形成、膿胸合併、COPD(chronic obstructive pulmonary disease)・癌・異物などによる気道閉塞、誤嚥の反復)がないか確認する。同時に、感染症以外の疾患（肺癌、悪性リンパ腫、特発性肺線維症の急性増悪、器質化肺炎、好酸球性肺炎、膠原

いしづか たつお、ふくぎわ よしたか、よしとみ
あつし、すぎうら いさむ、ばんの しょうご、もりた
ひろゆき
(平成19年10月6日(土)):
名古屋国際会議場)

【主訴】発熱，動悸。

【現病歴】発熱と動悸にて近医受診，CRP 5.9mg/dLにてLVFX処方。5日後にCRP 10.7となり他院入院。SBTPC点滴投与。熱源は不明のまま軽快し10日間で退院。しかし，直後にCRP上昇し，CTにて傍大動脈リンパ節腫大（右図）を認めて血液内科紹介。

【現症】表在リンパ節腫大，肝脾腫なく，WBC 9,060/ μ L（好中球81%），CRP 4.1mg/dL，LDH 155（施設上限220IU/L）。CT上の傍大動脈周囲リンパ節は最大で1cm。開腹生検するにはリンパ節腫大が軽微であり不明熱として他科へ紹介。



【入院後経過】入院後感染源の検索，抗生物質の投与を試みるが感染症の兆候を認めず。プレドニゾロン60mg投与開始。翌日より解熱（下図）。軽度の肝酵素の上昇，CRPも正常化。6日目よりプレドニゾロンの漸減を開始。35mgとなった9日目からCRP，肝酵素の上昇を伴う発熱が再燃。骨髄には浸潤を認めなかったが，可溶性IL2リセプター活性14,100，TK活性200と高値。Gaシンチでは肝下面に集積。この間に表在リンパ節腫大が出現し生検にて非ホジキンリンパ腫と診断された。

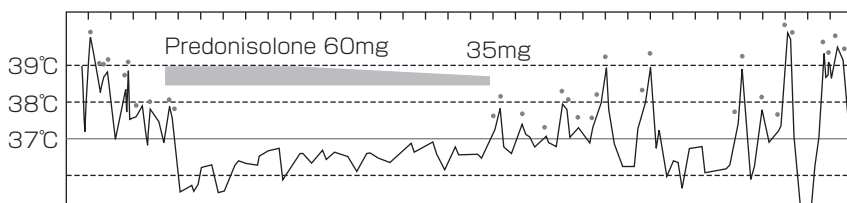


図1. 症例 54歳，男性

病，肺胞出血，血管炎，肉芽腫，心不全，肺梗塞，薬剤性肺炎，放射線肺炎，ALI-ARDS (acute lung injury/acute respiratory distress syndrome))がないか検討し，必要ならば気管支鏡検査を行う。問診・理学的所見を再び取り直してみると，患者や家族から新しい情報が得られることがある。皮疹やリンパ節腫大があれば生検を考慮する。

医原性の発熱は除外しておきたい。食事・経管栄養の中止，常用薬剤の中止・変更，中心静脈ライン・経鼻胃チューブの抜去は試みる価値がある。内科学的な検索だけでなく，他科（皮膚科，歯科，眼科，耳鼻科，婦人科）にも相談する。

血液・腫瘍内科医から

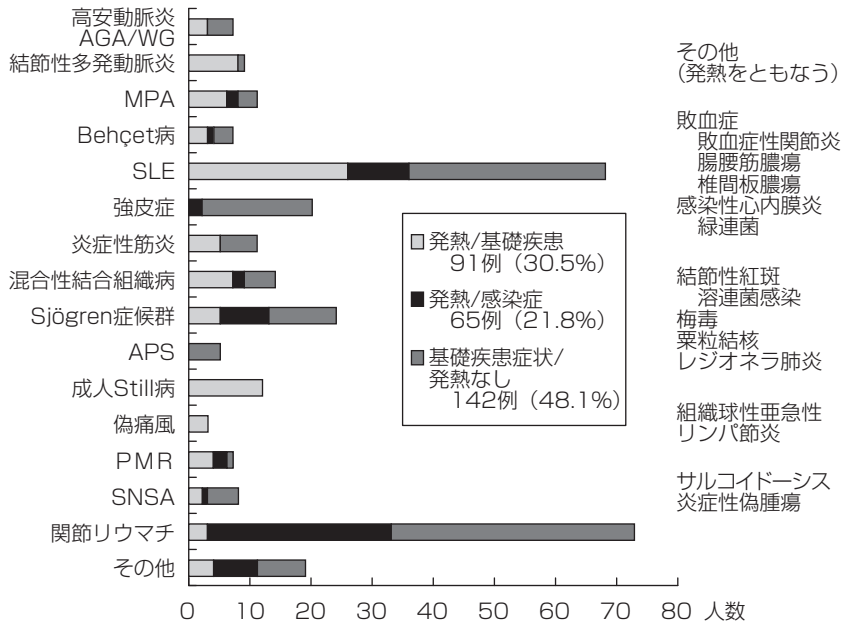
杉浦 勇

不明熱の約20%は腫瘍が原因とされたが，画像診断や生検技術が飛躍的に進歩した現在では，不明熱自体も悪性腫瘍が不明熱に占める頻度も

低下している。最近の報告では悪性腫瘍の頻度は15%とされ，不明熱自体も入院患者の2.9%程度である (Mouradら，2003)。しかし，発熱が長引く患者を診れば悪性腫瘍の可能性を考える必要がある。

図1の症例では腫瘍の診断には生検が不可欠であること，プレドニゾロンの投与が臨床症状を隠してしまうこと，複数科で診る場合には連携が重要であることがポイントとなった。

病歴聴取時には発熱のパターンと随伴臓器症状を確認する。理由不明な体重減少，着替えを要するほどの寝汗，リンパ節腫脹があれば疼痛の有無が重要である。移動性の骨痛はALL (acute lymphocyte leukemia)の可能性がある。身体所見では表在リンパ節腫大，皮疹，皮下腫瘤・硬結，肝脾腫，腹部腫瘤に注目する。検査所見では末梢血所見（血球の増減，芽球や異型細胞の出現），生化学 (LDH，ALP，尿酸，CRP，可溶性IL-2受容体，チミジンキナーゼ活性の上昇)，骨髄穿刺・生検。画像診断では，胸部単純X線写真にCT，MRI，ガリウムシンチ，PET-CTが必



AGA : allergic granulomatosis angiitis, WG : Wegener granulomatosis
 MPA : microscopic polyangiitis, SLE : systemic lupus erythematosus, APS :
 antiphospholipid syndrome
 PMR : polymyalgia rheumatica, SNSA : seronegative spondyloarthropathies

図2. 名古屋市立大学病院 膠原病内科 入院 (2004. 1 ~ 2007. 7) 298 例 入院時症状

要となる。そして確定診断には生検による質的診断が必須である。質的診断を得る前に抗腫瘍薬を投与してはならない。リンパ系腫瘍にはブレドニゾロンも抗腫瘍効果を示すので診断前の投与は避けて専門医の判断を仰ぐ。

膠原病内科医から

坂野章吾

名古屋市立大学病院膠原病内科に、2004年1月より2007年7月に入院した298例について、入院時に38℃以上の発熱を伴う症例の原因について疾患別に検討した(図2)。発熱が膠原病疾患によるものは91例(30.5%)、膠原病疾患に感染症を併発したものは65例(21.8%)に認めた。血管炎症候群では27例中17例(63%)に発熱を認めた。

発熱を伴う膠原病疾患(図3)として、1) 発

熱のみで除外診断的で、発病初期にははっきりしないもの、2) 臓器症状があるが、感染症、悪性腫瘍と鑑別を要するもの、3) 症状、所見、検査より診断しやすく、組織診断が得やすいものに分けて考えることができる。高齢者では顕微鏡的多発血管炎、偽痛風、PMR (polymyalgia rheumatica) が多く、発症年齢が重要である。

不明熱へのアプローチで、最も重要なことは詳細な問診をして、システムレビューを行う。まずは感染症を考えて感染巣をさがす。膠原病疾患の副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬の投与適応は障害臓器病変の程度により決まる。不明熱以外の随伴症状は何か、対象障害臓器はどこかを判断すること、血管炎症候群での皮膚生検のように、診断に結びつく、適切な生検組織をできるだけ得ることが重要である。



図3. 発熱をともなう膠原病・リウマチ疾患

総合内科医から

森田浩之

岐阜大学総合内科では、2006年4月から「発熱外来」を始めており、積極的に不明熱患者の診療にあたっている。2004年6月から2007年9月までに、38℃以上の発熱が続き、外来で原因が特定できず精査目的で入院した患者は63名あり、その最終診断の内訳は図4のようであった。また、発熱患者を診た際の診療のポイントは以下の通りである。

- 1) 病歴：発症から病状完成までの期間、職業、動物接触歴、虫刺歴、手術歴(体内異物)、抜歯歴、海外旅行歴、内服薬、体重減少の有無、過去の画像や検査結果など。健康診断や他院のデータも積極的に収集する。
- 2) 診察：全身を詳細に診る。発疹、う歯、側頭動脈結節、リンパ節腫脹、肝脾腫、心・肺・血管雑音、腎・肝・骨叩打痛、髄膜刺激徴候の有無や、外陰部や直腸診も行う。

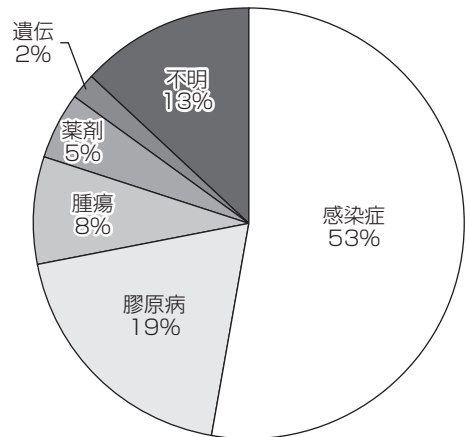


図4. 岐阜大学総合内科 発熱入院患者63名 (2004.6～2007.9) の原因疾患

- 3) スクリーニング検査：胸部X線写真, ECG, 検尿(沈渣), WBC(好中球左方移動, 中毒顆粒, 異型リンパ球), CRP, 蛋白分画, 肝機能, 腎機能, ESRなど。髄膜炎ではCRPが発熱の割に低いことがあるので注意する。
- 4) 培養：尿培養, 咽頭培養など。血液培養は、上半身から抗菌薬投与前に2～3セットを施行す

る。

5) 以上の基礎情報から、3大発熱疾患のどれかを考え、原因と部位を特定するために侵襲が少なく感度の高いものから、次の検査を選択してゆく。

討論

石塚：まず吉富先生が症例で提示されたレジオネラ肺炎についてですが、結構レジオネラに感染する高齢者の方が多く、コンプロマイズド・ホストの方が非常に多いと思いますが、そういう場合のレジオネラ肺炎の診断の仕方はいかがでしょうか。

吉富：β-ラクタム系抗菌薬が無効で、浸潤影にスリガラス陰影が混在し、急速に呼吸不全に至るような肺炎は、原因微生物としてレジオネラ、マイコプラズマ、クラミジアを考慮します。尿中レジオネラ抗原が検査できるようになり、レジオネラ肺炎は診断しやすくなりましたが、その感度は*L. pneumophila*血清型1による肺炎で半分位とされています。ですから、尿中抗原が陰性でもレジオネラ肺炎は否定できず、気道からの検体を特殊培地（BCYEα培地など）で培養する必要があります。最近、私達の施設では*L. long-beachae*による肺炎を経験しました。

石塚：杉浦先生は、intravascular lymphoma (IVL) ではvascular spiderのような所見があった時は、そこを狙って皮膚生検を行いなさいということでした。質的診断が一番大切だと思うので、例えば皮膚とか肝臓とかの生検をしますが、それでも診断がつかないという場合があります。どういうところを狙うと出やすいというエビデンスがあるのでしょうか。

杉浦：IVLについては、血液学会の地方会レベルでも剖検で初めて診断できたということが表題に付いていることが多いために、非常に難しい病気で予後が悪いと勘違いをしているのではないのでしょうか。IVLというのは、必ずしもそうで

はなく、血管内を這って浸潤していくものなので、どこかに病変があるのです。脳の場合もあるし、生検はできない脳幹部のこともあります。腎臓とか肝臓の場合もあります。肺の場合はかなり難しいですが、肺炎様の病変がみられます。境界が明らかな腫瘤を形成しにくいので、その気でみないと見落とす場合がありますが、生検してみれば診断はかなりできます。ただ、IVLの中にAsian variantという亜型があります。西尾市民病院の村瀬卓平先生たちが日本で集めて出した疾患単位で、生前の診断は容易ではありません。発熱、低蛋白血症、肝障害、汎血球減少があり、骨髓穿刺では貪食像がある場合がありますが、腫瘍細胞がどこにあるかわからないというものです。診断に困ったら3カ所位皮膚を無作為に生検（random skin biopsy）すると、血管内浸潤しているのが診断できるという話もあります。

石塚：坂野先生のご発表に関して、質問がございますか。

森田：皮膚に病変があった場合には、ほとんどを生検してみえるのでしょうか。

坂野：livedoであっても生検するようにしています。皮膚科の先生にお願いしていますが、生検する部位によって出る、出ないというのはやはりありまして、古い病変だと出ないです。

石塚：質的診断ということが非常に大切なわけですね。血液の領域でも、膠原病の領域でも、質的診断が非常に重要だということを強調されました。診断のためにステロイドを投与することは、よくされる方法だと思いますが、それはあまりよくないというのが杉浦先生のご意見でした。これに関してはいかがでしょうか。

坂野：当然感染症などを否定しつつ、暫定診断をして初期治療としてプレドニゾン0.5mg/kg程度を投与し、検査結果が出揃って修正診断するというところもあると思います。このくらいの量ですと、あとに戻れるということがありますので、当然最初サンプルを十分とって検討し

ます。全身状態が悪くなっていくのに何もしないということにはいきませんので、実際は治療的診断というのもあるとあってやむを得ないのではないかと考えております。

森田：できるならば、診断をつけてから投与したいと思っています。プレドニゾロンを投与したあとで、病態がわからなくなってしまうことがあります。つまり、リンパ腫なのか膠原病なのかに加えて、組織像の変化というのもあるように聞いています。ステロイドを投与しないといけない状況でも、投与開始後早期に生検するなど、診断を確定するような努力をしつつ投与するということかと思えます。

坂野：待てる病態なのか、全身状態、障害臓器病変の程度によると思います。何もかもすべてステロイドをとというわけではありませんので、誤解されないように。

吉富：呼吸器科領域ですと、賛否両論ありますが、急激に呼吸不全が進行する場合に、やむをえずステロイドパルス療法を行うことがあります。ステロイドが有効な肺疾患や、適切な抗菌薬の投与下での感染症ならそのまま解熱し呼吸不全が改善するのですが、ステロイドは感染症を悪化させる危険性があり、診断の妨げになる場合もありますし、できるだけ使用したくないところです。使用量や使用期間についても一定の見解はありません。

杉浦：私はステロイドを使うことに反対したわけではありません。不明熱で診断がつかずステロイドを使わねばならないような状況になった時には、腫瘍熱とかリンパ腫とかがないか再検討した上で、使ったほうがよいのではないかとだけ言いたいです。リンパ腫の動きは速いので、画像診断をもう1回やり直したりデータを見直したりすると、1週間前に異常がなくても病変が明らかになるということもあります。表在リンパ節がなくても、腹腔内あるいは胸腔内に数cm以上のリンパ節があれば開腹でも開胸でもしてもらいます。

河合信哉(市立四日市病院)：坂野先生に高安動脈炎に関してお聞きしたいのですが、最近私の病院で、1例は造影CTで血管壁の肥厚があり、もう1例はPETで大動脈周囲の集積という画像診断を得て診断がついたという症例がありました。今の質的診断という意味から、高安動脈炎に関してはなかなか病理的な診断は難しいと私は思いますが、他の疾患は勿論除外はするのですが、そういう画像診断でよろしいものなのでしょうか。

坂野：先生のご指摘の通り、病初期の高安動脈炎の診断には血管壁の肥厚が重要な所見と考えます。PETに関しては、横浜市立大学第一内科教室で、大型血管炎に対して多数検討されていて、それが有効だと言われています。MRIとかでも本当に肥厚しているかどうか難しいことがありますので、他の疾患が否定的であれば、生検診断ができない部位ですので、それで構わないかと私は考えております。

石塚：発熱の患者を自分のサブスペシャリティの範囲で診断するわけですね。自分の専門領域ではなさそうだとということであれば、総合内科専門医として先生方はどのようにするのかということに関してお聞きしたいのですが。

吉富：専門家に併診してもらうか、より専門の科に患者さんをお願いすることになります。特に血液疾患ではそうです。

杉浦：私の病院の場合は、膠原病科が不明熱を担当するという院内申し合わせがあります。血液内科の立場ではリンパ節腫脹や腫瘍など具体的病変があるかを検討します。腫瘍性の場合はどこかに病変があるはずですが、それが無いということになると、感染症か、膠原病、アレルギー的なものと判断してしまいます。反面教師的に言ってしまうと、内科ローテート中の専攻医がそういう患者を担当するということになっていますので、経験ある指導医が必要となります。

坂野：絶えず考えなければいけないのは、感

染症か腫瘍かということ，特に結核，腫瘍，深部膿瘍とかを否定したいと思っています。簡単では決してなくて，やはり画像診断とか，どこか生検部位がないとか，例えばTBLB (trans-bronchial lung biopsy)にしても腎生検にしても，いろいろな診療科と連携しながら，やっていくというスタンスです。

森田：患者にある病気は1つでないことがほとんどだと思いますから，プロブレムリストを作っておくことが大切だと思います。例えば膠原病があったとしても，陳旧性肺結核があって，ステロイドを投与したらそれが再燃してくることもありますし，あるいは耐糖能障害があって，ステロイド治療によって高血糖を起こすこともあります。

石塚：不明熱を診断する場合に，各病院のシステムが非常に違うと思います。杉浦先生のお話のように不明熱は全部膠原病科に行くというシステムができているところもあれば，病院の中で示されていないところもあると思うのですが，そのシステムに関してはいかがですか。

吉富：静岡市立清水病院では，初診・救急の担当医師は当番制になっており入院や精査を要する場合，咳があれば呼吸器科に，嘔吐，下痢があれば消化器科にという具合にできるだけ専門の科に振り分けることになっています。発熱のみで，紹介する科がはっきりしない場合は，分類不能疾患の当番医師（ローテーション制）が診療にあたります。

森田：岐阜大学では，それぞれの科に紹介があった場合には，それぞれの科で診ています。総合内科では発熱外来をしていますので，開業の先生から紹介していただけるようになっています。

福沢：愛知医科大学では自分の科に紹介されたものは，原則として自分のところで診ます。最終的には総合診療科です。2～3割くらいは腎・膠原病内科というのがありますので，そちらにも振り分けられてきているというのが現実です。

石塚：最後に，何か一言，言っておきたいことはございますか。

吉富：喀痰から分離された一般細菌が起炎菌であると決めつけてしまうところに私にもあります。初期治療に失敗した場合は，一般細菌以外の微生物による感染症や感染症以外の疾患を考慮しましょう。

杉浦：森田先生にお聞きしたいのですが，不明熱の論文の紹介があり，不明熱の疾患の割合が年々変わってきているというのがパーセンテージで出ていましたが，不明熱の患者さんの数自体は，絶対数としてはどうなのですか。つまり診断できるようになって不明熱がかなり減っているが，やはりわからないのはわからないが，その数は多くないかも知れないというところを知りたかったのですが。

森田：MouradらのArch Intern Med 2003；163：545です。不明熱患者の実際の症例数が減っているかどうかについては，記載はなかったです。

石塚：実際の数は減っているが，発熱疾患のなかで不明熱のパーセンテージが増えているということでしょうか。膠原病で出るもの，腫瘍で出るもの，感染症で出るものと3つに分ければ，それらは確実に診断できていますが，わからないものというのは増えていますということでしょうか。

杉浦：発熱だけで原因がわからないという今日のテーマ対象の患者が実はかなり減っていて，このような今回の議論が余りいなくなる時代が来るかも知れないと思ったのです。絶対数はやはり知りたいですね。

坂野：私も森田先生に質問したいのですが，37.5℃程度の微熱の人で，ずっと炎症反応も無いのですが，本人は微熱があるからなんとかしてくれという人を追っていくとして，どれ位そのまま放置していいものか，いわゆる微熱をターゲットとして，最終的に何か腫瘍が出てくるかをずっと追っていったという報告とか先生のご

経験とかはどうでしょうか。

森田：微熱に関しての報告はわかりません。体重減少とか、パフォーマンスステータスや栄養状態を参考に診てゆくようになるのだろうと思います。ただ、微熱が長く続く場合、原因があることは間違いないと思います。

坂野：やはり原因究明のために、いろいろ画像診断をずっとやってということですね。

森田：お示しましたように13%が原因不明でしたが、その方たちはどうなったのかというと、亡くなった方が1人、あとは自然軽快です。長い場合は半年位して、やっと解熱してきたという人もいます。

石塚：私も不明熱で亡くなった方を経験しております。その時点での私の経験のなさということもあるし、今から思えばこの病気だったのだなというのもあります。皆さんもそういうこと経験された症例が必ずあると思いますが、そういう症例が今後出てくる可能性がありますので、そのためにも今日の専門医部会教育セミナーというのがお役に立てばと思います。

まとめ

福沢嘉孝

不明熱診断での留意点は、診療科ごとのクロスセクショナルな連携を良好とした上で、可及的早期にコンサルトすること。アネムネのABCは言うに及ばず、熱型に注意しながら鑑別診断を慎重かつ十分に行うこと。可能であれば、質的診断まで行えれば一番よい。

不明熱の3大疾患、感染症、腫瘍、膠原病という3大疾患の頻度をよく考慮して鑑別すること。特に腫瘍性のものには十分に注意し、画像診断を実施すること。特徴的な所見や症状があるものでは、例えば積極的に生検を行うこと。しかし、非定型的な症状や所見を示すものもあるので、その場合にはフレキシブルに経過を追う、あるいは治療を途中で変更するなどしながら適宜行うことになります。

治療に関しては、不明熱に対するステロイド使用の問題が重要です。特にリンパ系腫瘍に関しては、病態をマスクしてしまう恐れがあるので注意して使いますが、決して使うなというわけではありません。抗菌薬の使用に関しては、スペクトラムを十分に考慮して使うべきだということです。