



2018年1月3放送

「不明熱の診療について」

順天堂大学 総合診療科教授 内藤 俊夫

不明熱の定義

きょうは、不明熱（Fever of Unknown Origin、略称FUO）について、お話をさせていただきます。

不明熱の古典的な、1961年に発表された本来の定義は、38.3度以上の発熱が3週間以上続き、さらには病院での1週間以上の入院精査でも診断がつかないものとされています。


ただ、現在、3週間も38度の熱が続いて、放置されることは余りないですし、しかも、1週間の入院精査というのは非常に長く感じてしまいますので、最近では、もう少しこの定義を緩め、例えば3日の入院でも不明熱と呼んでもよいのではないかという考えが推奨されています。

それにしましても、皆様のクリニックや病院で、熱が出て原因がわからないから、はい、不明熱だということではなく、この定義は、少なくとも3週間、熱が続いているということが大切になります。

不明熱
Fever of Unknown Origin (FUO)

「38.3℃以上の発熱が3週間以上続き、
病院での1週間以上の入院精査でも
診断がつかないもの」

Petersdorf RG, Beeson PB: Fever of unknown origin:
report on 100 cases. Medicine 1961;40:1-30.



不明熱の診断

では、この3週間続く不明熱、その間に、一番何をしなければいけないかと言いますと、これはもうやはり、細菌感染症、特に菌血症の除外です。我々のクリニック、病院に、そういう方が来院した場合に、まずは、抗菌薬を使っているかどうかを確認しなければなりません。抗菌薬が使用されていますと、診断が非常に遅れてしまいます。その意味でも、不明熱の患者を診た場合に、安易に抗菌薬を使わないということは大切です。

例えば、我々の場合ですと、まず、抗菌薬をやめてみて、その後、菌血症、敗血症を

疑います。この場合、一番参考になる所見は、症状としては、悪寒戦慄があるかということです。「患者さんが震えていたら、医者も震えろ」という格言がありますが、それほど、悪寒戦慄というのは、菌血症を疑う所見なわけです。

白血球の数は、あまり当てになりません。というのは、白血球が2万、5万と増えても、それはもちろん、菌血症の可能性が増えますが、白血球が4,000ぐらいでも、やはり同じぐらい菌血症の可能性があるわけです。さらに4,000以下になりますと、これもまた菌血症の確率がどんどん増えていってしまうように、白血球数というのは、あまり参考になりません。むしろ、好中球の数が参考になると言われています。

Mild (要ジャケット)
1.8 (0.9-3.3)

Moderate (要毛布)
4.1 (1.6-10.7)

Shaking (毛布でもダメ)
12.1 (4.1-36.2)

Tokuda Y et al.,
Am J Med. 2005;118:1417.

Chills: 悪寒

Variable	Associated mortality: no. (%) of deaths per no. of episodes	Relative risk of death
Total leukocyte count (per μL)		
<4,000	42/177 (23.7)	2.11*
4,000–10,999	28/249 (11.2)	1.0
11,000–19,999	48/293 (16.4)	1.46
20,000–49,999	27/115 (23.5)	2.09*
$\geq 50,000$	2/8 (25)	2.22
Absolute neutrophil count (per μL)		
<1,000	31/120 (25.8)	1.58*
$\geq 1,000$	115/702 (16.4)	1.0

* $P < .05$. Weinstein MP et al., Clin Infect Dis. 1997;24:584-602

菌血症	OR	95%CI	P-value
性別 (女性)	2.12	1.03 – 4.43	0.04
年齢 (>60歳)	2.52	1.14 – 5.88	0.02
体温 (>38°C)	3.47	1.66 – 7.43	<0.01
脈拍 (>90)	0.1	1.0-1.007	0.23
CVカテーテル	2.02	0.57 – 7.20	0.27
好中球 (>80%)	3.16	1.50 – 6.97	<0.01
CRP (>10)	1.06	0.49 – 2.25	0.87
Cre (>1.0)	1.31	0.56 – 3.00	0.52

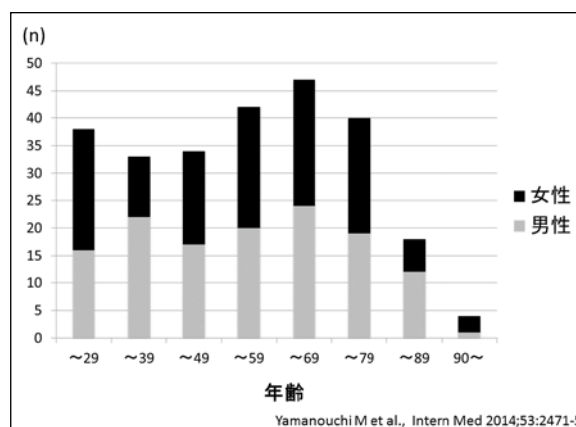
Fukui S et al., BMJ Open 2016;6:e010527.

適切に血液培養が行われていて、その後の抗菌薬選択が適切に行われれば、菌血症であつても、死亡のリスクがかなり抑えられることは、データとして出ています。

不明熱の原因

そのような中で、本当に3週間、熱が続いた場合、不明熱と呼ばれるわけですが、このような患者には、どのような病気が多いかについて、いろいろな研究が行われています。

我々は、日本の17施設、不明熱患者を集めて、データ解析を行っています。これによると、121人の患者のうち、一般



的に不明熱患者は、20-30歳代を一つのピークとするのと、60-70歳代をもう一つのピークとして、二峰性に患者が存在します。

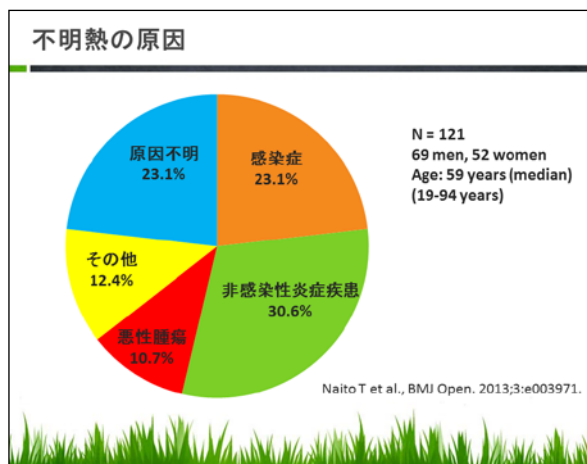
不明熱の原因疾患としては、感染症と、そのほかの非感染性の炎症疾患と言います。例えば膠原病などが非常に多く認められます。我々の研究ですと、感染症が約20%、その非感染性の炎症疾患が約30%。悪性腫瘍は、最近では3週間の検査でわからないことがなくなってきましたので、頻度としては減っており我々の研究では、10%ぐらいでした。

特筆するのは、不明熱の原因を一生懸命調べて、それでも本当に原因がわからないという患者が、我々の研究では20-30%ありまして、ほかの研究でも、その割合がふえていると言われてます。つまり、これだけ医療が進んでいても、診断が進むのではなく、むしろ診断ができない不明熱がふえていると言われています。

一説には、海外からいろいろな感染症が入ってきたりということもありますし、我々が使っている薬剤自体が多様になっていますので、そういったものの薬剤熱などの診断が難しいなどから、この不明熱の診断率が下がっているのではないかと、言われています。ただ、これは日本だけのことでなくて、世界的にそういう流れになっています。

実際に、頻度の多い疾患を見てみますと、我々の研究で一番多かったのは、リウマチ性多発筋痛症（PMR）でした。これは、高齢者に多い疾患ですので、ひとつの理由として、日本のように社会が高齢化してきますと、このような理由による不明熱が増えてくるわけです。これは、海外の学会で発表したときも、やはり海外の先生が、日本は高齢化しているが、我々も高齢化するので、どんな不明熱が増えるのだろうと、非常に興味を持たれましたけれども、PMRによる不明熱というのは、今後も増えるのではないかと考えています。

ほかには、悪性リンパ腫、still病、感染性心内膜炎などもあります。感染性心内膜炎は、最初から適切に診断されることが、少ない疾患でして、特に経口抗菌薬が投与されていますと、あっという間に3週間ぐらい、不明熱として経過してしまいます。従って、繰り返しになりま



頻度の多い疾患

疾患	症例数
リウマチ性多発筋痛症	9
悪性リンパ腫	8
Still病	7
感染性心内膜炎	4
HIV/AIDS	4
結核	3
心因性発熱	3
サルコイドーシス	3
薬剤性発熱	3

Naito T et al., BMJ Open. 2013;3:e003971.

すけれども、経口抗菌薬の必要性というのは、よく考えなければならぬと思います。

さらに、日本ですと、結核による不明熱も多いですし、これも海外の先生からはびっくりされますけれども、H I Vやエイズによる不明熱が、日本ではあります。なぜ海外では少ないかという、海外では、不明熱を最初の段階、熱が3週間続く前に、H I Vやエイズは検査されますので、3週間も検査しなかったのかということで、かなり驚かれますが、日本では、H I V、エイズによる不明熱が増えております。

不明熱の統計

やはり本当に診断がつかない不明熱というのが多いという話をしましたが、今回の研究は、各施設に、それぞれの病院でどんな不明熱があったのかを聞いて、統計を取っているのですが、実地の医師は、うちの病院では、こんな珍しい不明熱があったということ意識し、記憶に残っているので、ついついそういった病気を報告してくる傾向があります。

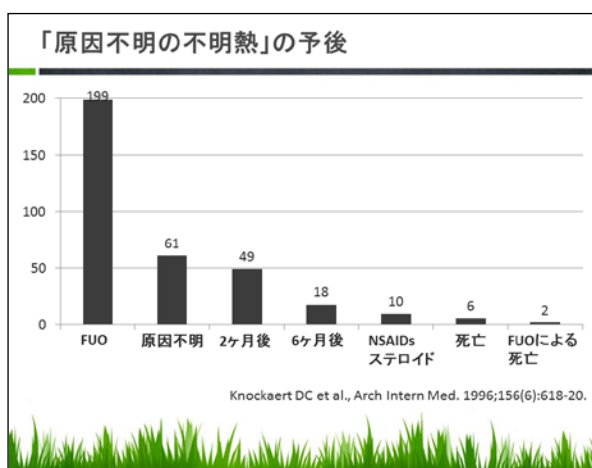
こういった後ろ向きの研究の一つの問題点としては、診断がついた症例だけを我々に送ってくる可能性が、どうしてもあります。

そこで、本当のデータを知りたいということで、我々はさらに、前向きの登録研究を行っています。これは、全国の病院で、不明熱と診断したときに、まず我々に報告していただきます。その半年後に、本当にこの疾患は何でしたかということ、もう一度お聞きして、そのデータを集計するような研究です。

これをしてみますと、前回の研究よりもさらに原因不明の不明熱が多いということが、わかっています。実際には、30-40%くらいは、結局、原因がわからない不明熱ということになっています。

では、この原因のわからない不明熱というのは、予後がどうなんだろうということが気になると思います。これには、有名な研究がありまして、本当に原因がわからない不明熱、いろいろな検査をしても、全く診断がつかないという不明熱患者 200 名の経過を見て、その方々がどうなっていくかということを見ています。

そういった方が、最終的に不明熱に関連して、死亡した事例は、ほとんどなかった結果が出ております。つまり、我々がしっかりと不明熱患者を入院精査して、決まった検査を全てして、それでも診断がつかないというときはいたずらに入院を延ばすのではなくて、しっかりと外来で経過観察さえしておけば、命にかかわるような病気が後から出てくるということは、ほとんどないことが、わ



かっています。

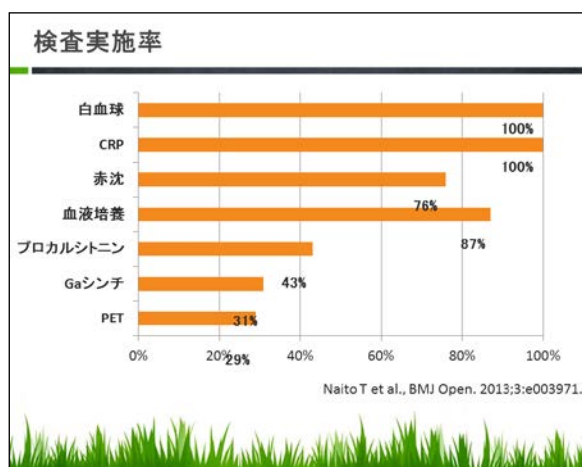
唯一、その亡くなってしまった二例とか、これは我々の研究でもそうですけれども、本当に数年後に診断がつかなくて、実はこんな病気で死亡してしまうという疾患として、最も多いのはやはり悪性リンパ腫です。1-2年の経過で、後からわかる場合もありますので、悪性リンパ腫は、常に念頭に置くことが必要だと思います。リンパ腺がはれていれば、検査は比較的、その組織をとって、簡単ですが、特に問題になるのは、血管内リンパ腫の場合です。このような場合は、疑わしい部分、何も疑わしいところがなければ、皮膚をランダムに生検するランダムバイオプシーなども駆使して、はやめに組織をとって、迅速に診断することが肝要です。

全ての不明熱診断において言えることですが、やはり **Tissue is the issue.** と言いまして、組織が一番の証拠になりますので、あまり血液のマーカーなどに引っぱられず、組織が取れるところをはやめに採取するということが大事です。

不明熱の診断で用いる検査

我々の研究にも、不明熱の診断において、どんな検査を用いたかという統計もとっております。当然、白血球とかCRPは皆さん、はかっていますけれども、先ほど申し上げた血液培養は、13%の不明熱患者では実施されていないという問題もあります。

さらに、赤沈に関しては、4人に1人ぐらいはとられていません。実は、赤沈、血沈は、今でも、こういった古典的不明熱の診断には非常に有用で、例えば赤沈が100以上、上がる病気というのは、かなり限られてきます。有名なのは、リウマチ性多発筋痛（PMR）や、結核、多発性骨髄腫、あるいは椎体椎間板炎を含んだ骨髄炎です。これらは、赤沈が100以上になることが非常に多いので、診断は参考になります。



逆に、白血球やCRPは、3週間たっている状況ですと、高くても低くても、余り診断の役目には立たないので、そういった意味では、赤沈の重要性を再確認していただければと思います。

おわりに

不明熱の鑑別のときに、実際、何が鑑別において良いか、なかなかわからないというときがありますけれども、とにかく、まず菌血症の除外、あとは感染症でしたら結核、HIV、梅毒、さらには必ず薬剤性というのを挙げていただければと考えております。