



2022年6月27日放送

## 「不明熱の診療アプローチ」

藤田医科大学 感染症科教授 上原 由紀

### 不明熱の定義

本日は、不明熱の診療アプローチについてお話をさせていただきます。まず不明熱の定義についてです。1961年に提唱された古典的不明熱の定義は、「38.3度以上の発熱が、診断がつかないまま少なくとも3週間続き、1週間の入院で診断がつかないもの」というものです (Petersdorf RG, Beeson PB. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:1-30)。近年では外来でも高度な検査が可能となる傾向にありますので、診断を試みる期間を短縮して「3日間の入院あるいは少なくとも3回の外来受診で診断がつかないもの」とする考え方もあります (Durack DT, Street AC. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991;11:35-51)。患者さんが不明熱の定義に当てはまると「不明熱だから難しい、お手上げだ」と諦めなくなる気持ちも生じますが、これらの定義も絶対的なものではありません。3週間で解熱するかどうかは自然に解熱する疾患を見分ける一つの目安になります。不明熱の診療にあたっては、発熱の持続期間や診断を試みた期間に囚われ過ぎずにニュートラルな思考を保つことが重要です。

### 不明熱の定義

- 38.3°C以上の発熱が、診断がつかないまま3週間以上続き、
- 1週間以上の入院で診断がつかないもの (古典的不明熱)
  - Petersdorf RG, Beeson PB. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:1-30
- 3日間の入院あるいは少なくとも3回の外来受診で診断がつかないもの (近年の不明熱)
  - Durack DT, Street AC. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991;11:35-51

### 不明熱の最終診断と最近の傾向

不明熱の3大原因といえば「感染症、悪性疾患、自己免疫性疾患」ですが、治療まで進むにはこの段階で止まっていると難しく、より詳細な診断が求められます。例えば感染症であれば粟粒結核や肺外結核を含む結核、チフスを含むサルモネラ属の菌による血流感染症、培養陰性例を含む感染性心内膜炎、深部臓器の膿瘍形成、サイトメガロウイルスやEBウイルス、ヒトヘルペスウイルスといったヘルペス属ウイルスの感染症、海

外からの入国者や帰国者であればその土地特有の真菌感染症、動物や虫を介在する感染症などが不明熱の最終診断としてよく知られています。悪性疾患であれば悪性リンパ腫や白血病、多発臓器転移を伴うがん、体温調節に影響をきたす脳腫瘍などが挙げられますし、自己免疫性疾患であれば、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎や多発性筋炎のほか、高安血管炎、ベーチェット病、炎症性腸疾患やぶどう膜炎を伴う疾患などがあります。これら 3 大原因の他にも、家族性地中海熱や自己免疫性リンパ増殖性疾患などの自己炎症性疾患、肉芽腫を形成する血管炎や肝炎、壊死性リンパ節炎をきたす菊池病、IgG4 関連疾患などがあります。有名ですがそれほど頻度が高い疾患ではないと思います。

一方で深部での血栓や血腫の形成、内分泌系の急激な異常など、鑑別診断にあげることが出来れば比較的診断が付きやすい疾患も必ず考えるようにします (Haider G, Singh N. N Engl J Med 2022;386:463-77)。

不明熱とされた患者さんの最終診断も、近年は大きな変化が見られています。20 世紀から 2000 年代までは、不明熱の最終診断は感染症が最も多かったのですが、2010 年以後は自己免疫性疾患や自己炎症性疾患の方が多くなりました。これらの変化は主に画像検査の発達と普及に起因すると考えられています。近年では画像検査の種類が豊富となり、異常の検出力が高くなったこと、そして医療資源が豊富な国では画像検査へのアク

## 不明熱の原因となる感染症・微生物

Haider G, Singh N. N Engl J Med 2022;386:463-77

- **細菌**
  - 粟粒・播種性結核、チフス・非チフス性サルモネラおよび感染性動脈瘤、Whipple病、感染性心内膜炎（特に培養陰性心内膜炎）、深在性感染（膿瘍や前立腺炎など）など
- **ウイルス**
  - サイトメガロウイルス、EBウイルス、ヒトヘルペスウイルス（HHV-6、7、8）など
- **真菌**
  - 地域特有の真菌感染症（ヒストプラズマ、プラストミセス、コクシジオイデス・パラコクシジオイデス）、免疫不全者におけるアスペルギルス・ムコール・クリプトコックス（ただし *Cryptococcus gattii* は健常者にも感染する）など
- **動物や虫が伝播するもの**
  - リケッチア（ツツガムシ病を含む）、バベシア、アナプラズマ、ボレリア（ライム病）、エーリキア、バルトネラ（猫ひっかき病など）、レプトスピラ（ワイル病など）、ブルセラ、コクシエラ（Q熱）など
  - ウイルス性人獣共通感染症（ハンタ、ボサワン、ウエストナイル、ジカ、チクングニヤ、セントルイス脳炎、ウマ脳炎など）

## 不明熱の原因となる悪性疾患と自己炎症性・自己免疫性疾患

Haider G, Singh N. N Engl J Med 2022;386:463-77

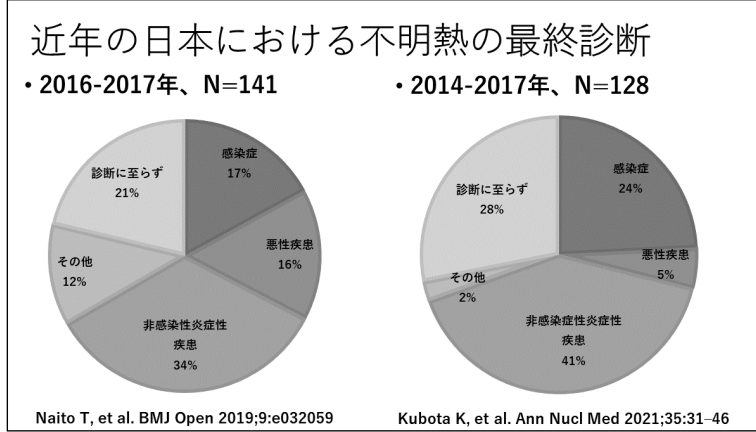
- **悪性疾患**
  - リンパ腫（ホジキンリンパ腫、血管内リンパ腫を含む）、多発転移を伴う癌、肝臓に転移する腫瘍（大腸、肝臓、腎臓）、急性白血病、体温調節中枢に影響する脳腫瘍など
- **自己炎症性・自己免疫性疾患**
  - 家族性地中海熱、Muckle-Wells症候群、家族性寒冷自己炎症性症候群など
  - 自己免疫性リンパ増殖性疾患、自己免疫性多内分泌腺症候群など
  - 巨細胞性・高安動脈炎、炎症性腸疾患、ぶどう膜炎の一部、ベーチェット病、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎、多発性筋炎など

## 不明熱の原因となるその他の疾患

Haider G, Singh N. N Engl J Med 2022;386:463-77

- **肉芽腫形成をきたす疾患**
  - 特異性肉芽腫性肝炎、血管炎を伴う肉芽腫症、慢性肉芽腫性疾患、Rosai-Dorfman病、アジュバント・シリコン誘発性肉芽腫、脂肪肉芽腫（ミネラルオイル注入などによる）、菊池病（組織球性壊死性リンパ節炎）、川崎病、硬化性腸間膜炎など
- **血管系**
  - 心房粘液種、大動脈解離、深部静脈血栓症、肺塞栓症、血腫、血栓性静脈炎、頭蓋内出血と脳卒中など
- **内分泌系**
  - アジソン病、甲状腺機能の急激な亢進（甲状腺炎など）、褐色細胞腫など
- **血液系**
  - 溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病など
- **その他**
  - 肝硬変、脾炎、血球貪食性リンパ組織球症、膀胱内BCG注入、脂肪乳剤の過剰投与、詐熱、後腹膜硬化症、crowned dens 症候群（冠軸椎の結晶性関節炎）など

セスが良くなったことなどから、以前は診断が難しかった思いがけない部位の膿瘍形成や悪性腫瘍、大血管の血管炎などが診断されやすくなりました。様々な画像検査が実施された上でもまだ診断の手がかりがなく「不明熱」の状態にある患者さんは、やはり自己免疫性疾患や自己炎症性疾患の方が多いということになります。2016年から2017年にかけて実施された日本の前向き調査では、非感染性の炎症性疾患が34%で最も多く、感染症が17%、悪性疾患が15.6%、その他が12.1%、そして診断がつかなかった例が21.3%でした (Naito T, et al. BMJ Open 2019;9:e032059)。同様に、日本で2014年から2017年にかけて不明熱に対するFDG-PET/CTの有用性を調査した前向き研究では、診断に至った例は71.9%で、診断の内訳は56.5%が非感染性の炎症性疾患、感染症は33.6%、悪性疾患は6.5%でした。FDG-PET/CTが発熱の原因となっている部位を検出する感度は45.5%と報告されています (Kubota K, et al. Ann Nucl Med 2021;35:31-46)。



## 不明熱診療の実際

確かに不明熱の中には極めて診断が難しいものがありますが、あれこれと検査を重ねるうちに診断への道筋を見失っている場合もありますので、まずは見逃すべきでない疾患、対応を急ぐべき疾患を検討するのが良いと思います。その後に、経過の時系列や可能性の高低を考えながら、幅広い疾患について優先順位をつけながら鑑別を進めます。全身状態不良である、敗血症に陥っているなどの場合には、確定診断を待つ猶予がなく、治療を開始しなくてはならないかもしれません。具体的には、失明の危険が高い側頭動脈炎が疑われる場合、粟粒結核や悪性リンパ腫が疑われるが確定診断に必要な侵襲的検査ができない場合、培養陰性の感染性心内膜炎、などが挙げられます。単一の診療科で対応できない場合も多く、診療科間のみならずコメディカルを含めた迅速な連携が求められます。

培養陰性感染性心内膜炎は不明熱の原因として有名ですが、血清や組織、遺伝子検査を用いて診断するような、いわゆる培養困難な微生物による感染性心内膜炎は多くはありません。培養陰性感染性心内膜炎の最も多い原因は、血液培養を実施せずに抗菌薬を投与したために原因微生物が不明となってしまった場合、とされています。不明熱の患者さんに抗菌薬投与がされていると、まずそれを中止して血液培養を繰り返し採取するわけですが、それでも培養陽性率はなかなか上がりません。日本のある施設では、感

染症科から血液培養陽性症例について追加すべき対応のアドバイスが開始されるとともに、研修医への教育や院内ガイドラインの策定などが行われた結果、感染性心内膜炎の確定診断例の増加がみられたという報告もあります (Yamamoto S, et al. Scand J Infect Dis 2012;44:270-5)。患者さんを不明熱の状態にしないためには、感染性心内膜炎を鑑別診断にあげ、抗菌薬投与前に血液培養を採取することが大変重要です。

また、思いがけない免疫不全の存在は一度確認しておく必要があります。免疫不全の種類により考えるべき感染症も異なるからです。基礎疾患や免疫抑制剤の使用などはもちろんですが、HIV 感染症や副腎皮質ホルモン産生過剰などは確認しないとわからないものであり、不明熱の診断過程においては積極的に検査を行ってよいと考えられます。日本の不明熱症例 256 例の解析では、感染症が 71 例含まれていましたが、うち 17 例、すなわち感染症症例の 23.9%に HIV 感染症が関連していたと報告されています (Yamanouchi M, et al. Int Med 2014;53: 2471-75)。

現代の医療においては、不明熱の原因として薬剤熱も常に念頭に置く必要があります。薬剤の投与から短期間で出現する発熱であれば関係性が想起しやすいですが、難しいのは週以上の単位で遅れて出現する発熱です。各種の抗菌薬、高尿酸血症に対する薬剤、ドパミン製剤や抗痙攣薬、抗うつ薬などの精神神経系に作用する薬剤といったものが原因となることが多いですが、どの薬剤も原因にはなり得るため、医療機関からの処方薬のほか、院外でも購入できる医薬品やサプリメント、健康食品などについても詳細に病歴を聴取し、中止可能なものは積極的に中止を検討する必要があります。

## まとめ

以上、不明熱の診療についてお話をしてまいりましたが、日常診療においては、まずは患者さんを不明熱の状態にしないことが重要です。もちろん、緊急性が高い場合には迅速な対応をとらなくてはなりません、発熱している患者さんに対してしっかり鑑別診断をあげて必要な検査を行うということをせず、安易に抗菌薬やその他の薬剤を投与する、ということは、患者さんを不明熱の状態に陥れる可能性があるのを避けるべきです。一方、不明熱の診断に有用なツールは増えてきましたが、それでも 2 割から 3 割が診断不明のまま、極めて診断困難な例として残ってしまうのが現状でもあります。このような診断困難例では、その後の変化を前向きに経過観察し、症状を緩和しながら診断の糸口が見えてくるのを患者さんと共に待つ、ということになりますので、患者さんとの信頼関係も重要になります。担当医一人だけで対応できないことも多いと思いますので、信頼できる情報リソースや、鑑別診断や対応について相談できる相手や場所を持っておくことも良いと思います。今日のお話が少しでも不明熱診療のお役に立てば幸いです。

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。