

どうする？
繰り返す
発熱！

外来で診る 不明熱

発熱カレンダーでよくわかる不明熱のミカタ

Dr.K
の

監修

加藤 温

(国立国際医療研究センター病院 総合診療科／精神科)

著

國松淳和

(国立国際医療研究センター病院 総合診療科)

中山書店

外来で診る 不明熱

発熱カレンダーでよくわかる不明熱のミカタ

Dr.K
の

監修

加藤 温

(国立国際医療研究センター病院 総合診療科/精神科)

著

國松淳和

(国立国際医療研究センター病院 総合診療科)

中山書店

「不明熱外来」について

監修のことば

2014年12月、当総合診療科の特別外来として「不明熱外来」が発足した。開設に至ったきっかけの一つは、同年9月より当院核医学科による多施設共同研究(先進医療 B「不明熱 PET 研究」)が始まり、研究対象となる不明熱症例をひろく募る場が必要とされたことにある。もともと当科では、発熱の精査目的の患者を多く受け入れてきた実績もあり、症例登録の窓口としての役割も含め、当科に「不明熱外来」が設置されたという経緯である。不明熱外来を受診した患者については本文で詳説しているが、東京都内はもちろんのこと、日帰りではちょっと厳しいくらいの遠方からもご紹介頂いている。本書の企画の契機となったのは「不明熱外来」ではあるが、これまで熱で困って当科を受診した患者の診療経験の積み重ねもあり、このたび、不明熱をテーマとした書籍を刊行する運びとなった。

本書『外来で診る不明熱』は、既刊『内科で診る不定愁訴』の姉妹書に相当する書籍である。「不明」「不定」と、いずれも「不」がポイントになっている。文字を見ただけで誰もが敬遠したくなるかもしれない。皆様は総合診療科にどのようなイメージをもっているだろうか。「総合的に何でも診る科」「ジェネラリスト」など何となくカッコいい印象を抱くかもしれないが、実際にはどの科も診たがらない(診ることができない?)難しいケースを扱うことも少なくない。とくに当院のような病院型の総合診療科ではその傾向が強い。

不明熱は、まさにそこにカテゴライズされる、なかなかの難敵である。著者は、不明熱を「総論と各論の両極端が同時期に同空間(1人の患者のなか)に大いに共存する」様態と捉えている。この病態にアプローチするには、総論の担い手としての「ジェネラリスト」だけではなく、各論を扱える「スペシャリスト」としての目も必要になってくる。

もう一つ不明熱臨床において大事なことは、考え方の柔軟性である。一般臨床においては、診断をつけてから治療へすすむというのが通常の流れである。しかしながら本論で取り上げられている機能性高体温症では、診断と治療を分離することはできず、常に両者をにらみながら抱き合わせで行っていくことが重要である。「診断がつかないから治療できません」では臨床は成り立たない。病態や一応の診断を想定しつつ、ほどよい語りとともに、ときには薬剤もうまく使ってみる。その反応をみながら試行錯誤のなかで診断と治療を進めていく。この分野に必要とされる臨床姿勢である。

本書には「ジェネラリスト」としての視点とともに、随所に「スペシャリスト」としての診かたが織り込まれている。そして診断だけではなく、治療対応の勘所も押さえられている。本書により、熱で困っている患者を「診たくない」から「ぜひ診てみたい」と思えるようになり、皆様自身で診療できるようになって頂ければ大変幸甚である。

国立国際医療研究センター病院

総合診療科 / 精神科

加藤 温

目次

監修のことば	iii
はじめに	v

第1章 不明熱を外来で診る

私の不明熱論	2
--------------	---

- ▶ 古典的不明熱
- ▶ 私の考える不明熱
- ▶ 診断できない不明熱

古典的不明熱の定義の抜け穴	6
---------------------	---

- ▶ 古典的不明熱の定義
- ▶ 古典的不明熱の定義の抜け穴

外来で診る不明熱患者の一般的傾向	11
------------------------	----

- ▶ 外来で診る不明熱の熱源候補の捉え方
- ▶ 外来で診る不明熱患者の一般的傾向
- 悪性疾患よりも良性疾患が多い傾向がある
- 重症というよりむしろ元気である
- ウイルス性が多い
- あらゆる熱性疾患の初期症状である可能性
- 熱の「相談」



経過が年・月単位である	15
-------------------	----

入院させることを考慮するとき	17
-----------------------------	-----------

▶ 入院診療が望ましい状況	17
入院とすべきもの	17
入院としてもよいもの	18

第2章 「不明熱外来」を開いたらこうなった

不明熱外来	20
--------------------	-----------

▶ 不明熱外来の開設	20
▶ 不明熱外来開設 2 年の概況	21
▶ 不明熱外来を受診した患者の疾患別内訳	22
1 自己炎症性疾患	23
2 機能性高体温症	25
3 確定診断できなかった群	25
4 非感染性炎症性疾患 / 自己免疫性疾患	25
5 雑多なその他の疾患	28
▶ 不明熱外来：まとめ	28

第3章 発熱パターン別「外来で診る不明熱」の診断マトリックス

発熱パターンの類型化	32
-------------------------	-----------

▶ 従来型の熱型についての考察	32
▶ 外来の不明熱で把握すべき発熱パターン	34
A ウイルス感染型	35
B 高体温型	35
C 完全な間欠期を伴う反復型	36

マトリックスの全貌と注意点 37

▶ 外来でつかうマトリックス	37
▶ マトリックス別の解説	39
A ウイルス感染型	39
B 高体温型	40
C 完全な間欠期を伴う反復型	41

反復するということ 46

第4章 「発熱カレンダー」で分析しよう 外来で診るちょっと難しい不明熱

熱が出たり下がったりする不明熱への対応 52

▶ 周期性を見抜くために	52
--------------------	----

「発熱カレンダー」をつくらう 54

▶ 発熱カレンダーをつける	54
▶ つくり方の実際	54
▶ 発熱カレンダーの経過の把握以外の効能	59



第5章 外来で遭遇する不明熱 5つの臨床的カテゴリー

病態別・難易度別 Case-based Learning 62

●その1 ウイルス感染症 ★★☆☆☆ 64

ウイルス感染症の正診率を上げ、不明熱にしない

Case ① 37歳男性 発熱と頸部リンパ節腫脹
(EBV 初感染に伴う伝染性単核球症) 65

Case ② 37歳男性 発熱、下痢、皮疹と頸部リンパ節腫脹
(急性 HIV 感染症) 68

Case ③ 37歳男性 10日間続く発熱と関節痛
(ヒトパルボウイルス B19 感染症) 71

▶まとめ 78

●その2 良性の全身性炎症性病態 ★★☆☆☆ 80

疾患なのか？ 反応なのか？ 典型例の熟知が重要—広義の反応性病態

Case ④ 26歳女性 最初は発熱のみだった
(結節性紅斑(特発性疑い)) 82

Case ⑤ 20歳女性 全体像で考える
(菊池病(組織球性壊死性リンパ節炎)) 87

Case ⑥ 60歳女性 入院中に何が起こった？
(アロプリノールによる薬剤熱
(allopurinol hypersensitivity syndrome)) 93

▶まとめ 96

●その3 リウマチ性疾患/自己免疫性疾患の例外 ★★★★★☆ .. 100

非典型な経過でくる自己免疫性疾患について考える

- Case 7** 84歳女性 抗菌薬が効かない高齢者
(顕微鏡学的多発血管炎) 102
- Case 8** 60歳女性 治療が要ることはわかる(Crohn病(疑い)) 106
- Case 9** 20歳男性 単なる結節性紅斑と思ったら
(MDS関連Behçet病(不完全型・腸管Behçet)) 111
- ▶まとめ 115

●その4 “発熱＋炎症反応上昇”を 繰り返すもの ★★★★★☆~★★★★☆ 118

経過の長い繰り返す発熱から自己炎症性疾患を見抜く

- Case 10** 25歳女性 繰り返す発熱と腸炎・関節痛のエピソード
(家族性地中海熱(非典型)) 121
- Case 11** 74歳女性 繰り返す発熱・左腰背部痛のエピソード
(椎間関節偽痛風) 126
- Case 12** 49歳男性 発熱と側胸部痛の反復
(家族性地中海熱(おそらく典型)) 134
- ▶まとめ 139

●その5 炎症反応が陰性で medical に消耗していない熱 ★★★★★☆ 142

発熱とは言い難く、機能性高体温症と呼ぶほかない困った熱

- Case 13** 16歳女性 高熱をずっと反復している
(機能性高体温症(小児・思春期型)) 148
- Case 14** 40歳女性 熱がずっと続いている
(機能性高体温症(成人型, 脳器質因あり)) 153



Case 15 45歳男性 熱・倦怠感がずっとある (機能性高体温症(成人型, 身体因あり))	156
---	-----

▶まとめ	161
------	-----

●番外編 コンサルトされる不明熱 ★★★★★ 166

炎症か腫瘍か, それが問題だ

Case 16 62歳男性 「それでも罷はなかった」(急性骨髄性白血病) …	170
---	-----

Case 17 57歳男性 「降格・交代しかない」(急性骨髄性白血病) …	175
--	-----

Case 18 69歳男性 「どれも甘いような気がする」 (MDS/MPNに伴う, 無菌性膿瘍様の多発病変) …	177
--	-----

▶まとめ	180
------	-----

第6章 不明熱を治療する

不明熱を診断するのではなく, 「治療」する	184
-----------------------	-----

ステロイドで治療する病気	187
--------------	-----

▶一般診療における“臨床ステロイド学”のボトムライン	187
----------------------------	-----

▶ステロイドを使う疾患の処方例	188
-----------------	-----

1 菊池病	188
-------	-----

2 結節性紅斑	190
---------	-----

3 亜急性甲状腺炎	192
-----------	-----

4 リウマチ性多発筋痛症	196
--------------	-----

5 PFAPA 症候群	201
-------------	-----

6 TNF 受容体関連周期性症候群(TRAPS)	202
--------------------------	-----

コルヒチンで治療する病気 206

- ▶ 一般診療における“臨床コルヒチン学”のボトムライン 206
- ▶ コルヒチンを使う疾患の処方例 209
 - 1 痛風(急性発作と発作予防) 210
 - 2 家族性地中海熱(FMF) 211
 - 3 偽痛風 212
 - 4 Behçet 病 213
 - 5 心膜炎 214
 - 6 PFAPA 症候群 215

機能的な高体温症の治療 216

- ▶ 総論と非薬物療法 216
 - 診断に際しての説明 ～治療に入る前に～ 216
 - 治療に際しての心構え—「熱」以外のことも積極的な治療対象
..... 223
 - 治療の軌道に乗せる —単発の治療では治らない 224
- ▶ 薬物療法 225
 - 1 漢方治療 225
 - 2 モノアミン仮説に従った薬物療法 226

薬物治療中、気をつけること 230

- ▶ お薬ファイル 230
 - コルヒチン(コルヒチン®) 230
 - セルトラリン(ジェイゾロフト®) 231
 - エスシタロプラム(レクサプロ®) 232
 - デュロキセチン(サインバルタ®) 232
 - アマンタジン(シンメトレル®) 233



世界で一番簡単な FMF のレクチャー.....	8
世界で一番簡単な TRAPS のレクチャー	27
世界で一番簡単な CAPS のレクチャー	30
発熱を主徴とする自己炎症性疾患	50
世界で一番簡単な自己炎症性疾患のレクチャー	53
自己炎症性疾患，患者さんにどう説明するか？	141
MDS，白血病以外に気をつけたい血液腫瘍	182

著者略歴

くにまつ じゅんわ
國松 淳和

専門：一般内科

日本内科学会 総合内科専門医

日本リウマチ学会 リウマチ専門医

米国内科学会会員

米国総合内科学会年次総会 症例報告(Clinical Vignette)部門 抄録査読委員

2003 年 日本医科大学卒業。日本医科大学付属病院で初期研修。

2005 年 現・国立国際医療研究センター病院 膠原病科。シニアレジデントとしてリウマチ・膠原病の専門研修。

2008 年 現・国立国際医療研究センター国府台病院 内科(一般内科・リウマチ科)【内科部門の立ち上げに参画】

2011 年 現職： 国立国際医療研究センター病院 総合診療科

著書

- 『内科で診る不定愁訴』加藤温監修。中山書店。2014 年
- 『Fever』共著。金原出版。2015 年
- 『はじめての学会発表 症例報告』中山書店。2016 年
- 『ニッチなディジーズ』金原出版。2017 年

第 1 章

不明熱を 外来で診る



私の不明熱論

古典的不明熱

1961年、PetersdorfとBeesonは、熱源が説明できない100例の発熱症例を集計・記述した¹⁾が、この研究の患者定義が今日的にも古典的不明熱と呼ばれ、不明熱の定義として臨床応用もされる。PetersdorfとBeesonの定義を努めて直訳しまとめると「3週間以上の期間にわたり38.3℃以上の熱が数回出る状態が持続し、1週間以上の入院精査をもってしても診断がつかないもの」となる。

よく診療現場で、「それは不明熱だ」とか「その熱は定義上は不明熱ではない」といったことが言われる。とある発熱患者が紹介されて、内容は(いわゆる古典的不明熱の定義を紹介時点で満たしていた)不明熱の精査依頼だったとしよう。結果的に、紹介された時点(初診時)で診断がわかってしまうことがある。このように、ある医師・ある施設にとっての不明熱が、ある医師・ある施設にとっては不明熱にならなくなる、といったことは本当によくある。「不明熱にしないための…」というフレーズが、不明熱に関する記事や書籍の“枕詞”になっていることも多い。

この辺りのことも含めると、古典的不明熱の定義の問題点は、端的に言えば、**熱源精査に際してどのような精査をするのかまで言及されていない**ことにある。基本的な画像検査と血液培養はもちろんFDG-PET/CTと気管支鏡と骨髄穿刺と肝生検と経食道心エコーまで施行済みである不明熱と、胸腹骨盤CTと各種エコーくらいまでやって血液培養は未実施という不明熱とで、ともに古典的不明熱の定義を満たしていたとしても、これらを同列に扱ってよいものなのか疑問なのである。特に前者は、かなり徹底的な精査がなされ



でも古典的不明熱を満たすまでであるわけだから、いわば「真の不明熱」と呼んでよいだろう。

私の考える不明熱

ここで、本書の、というかそもそもの私の考えとしてどのようなものを「不明熱」と呼ぶかについて述べておく。これは可能な限り simple にしたい。私は「不明熱の定義を満たさなくても、患者あるいは担当医が熱に困っていれば不明熱」としている。これは定義というより、一つのパーソナルルールと考えて欲しい。このようなルールにすれば、とある発熱患者に対して、ひとまず潜在的な狭義の不明熱(先に述べた、濃厚で精度の高い精査がなされても熱源不明な真の不明熱)かどうかの話はさて置いて、臨床現場では問口を広げてそのような発熱患者を受け入れることができ、また臨床医が熱というものを包括に捉えることもできる。そして何よりも一番困っている患者の well-being に結果的につながるものと信じている。至極実際的な理由で、私は不明熱の定義を満たすかどうかは気にしていないのである。

私は、不明熱診療を向上させるために必要なのは、「総論をおさえてから各論に移る」といった王道スタイルの学習ではないと思っている。

- ① 日頃の一般内科診療のたくさんの積み重ね
- ② 不明熱になりそうな疾患の多数の経験と(まれな病気も含めた)各論的知識の集積

の二者について、これら①と②を行ったり来たりすること。これを繰り返すことが不明熱診療の質を最も磨き上げるものだと考えている。

先ほどから述べている狭義の不明熱とは、実は非常にまれな病態あるいは現象である。一方しばしば、ざっと考えただけですぐわからないとされた発熱患者も「不明熱精査」という依頼の紹介状を持って受診する。発熱というものすごくありふれた症状に対して最初はすごく基本的なアプローチで始めていくのに、突き詰めた末に非常にまれなものを相手にすることになるという、**総論と各論の両極端が同時期に同空間(1人の患者のなか)に大いに共存する**という様態が不明熱そのものを示していると思う。

診断できない不明熱

さて、実は私は「診断できない不明熱」というものを最近多く診るようになった。先ほど「狭義の不明熱」だの「真の不明熱」などと嘯いたが、実際にはどんなに(human errorやneglectなどではなく、他科・他医のconsultationも尽くし、本当の意味で)手を尽くしてもわからない不明熱が、確かにある。ではこのような「診断できない不明熱」というものがどのように診断されていくのだろうか。

それは、単なる偶然の産物なのである。このことは帝京ちば総合医療センター・萩野昇先生との対話で深めた。一部の不明熱は、ふと偶然降ってきた手がかり・発想のようなもので診断できているのである。これを「僥倖で診断する不明熱」などと言っている。別の言い方で、「serendipityで診断する不明熱」と呼んでもよいかもしれない。どちらも「思いがけない幸運」という点で意味は共通しているが、あえて区別するとすれば、(かなり筆者の私感が入るが)僥倖は暗くて鬱屈としている雰囲気の中での幸運で、serendipityはそれよりは明るく(英語のせいなのか)、場合によってはアメリカンドリーム的な雰囲気の中での幸運というイメージがある。

「僥倖」は、夏目漱石の作品である『それから』や『門』、また、福本伸行氏



の漫画『賭博黙示録カイジ』にも出てくる語である。詳細は述べないが、どちらも共通しているのは、それぞれの作品で主人公が鬱屈とした苦境のなかで見出したわずかな幸運のことを指して表現されている。

serendipity は、別のものを探しているときに偶然に素晴らしい幸運に巡り合ったり、素晴らしいものを発見したりすることのできる才のことをいい、楽しいな雰囲気がある。しかし純然たる偶然ではなく、それなりの努力が前提にあるというニュアンスがある。

不明熱診療でも、調べても調べても熱源がわからず、それでもいろいろ考えてもわからず、時間をおいてまたいろいろ調べてみてもわからなかったものが、それを止めたときや違うことを考えていたというようなときに、ふと沸いてきた手がかりやヒントでもって結果的に診断に至ったなどということはある。個人的には、このことが果たして本当に「偶然」ということですむのか自問し続けている課題ではある。

● 文献

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



中山書店の出版物に関する情報は、小社サポートページを御覧ください。
<https://www.nakayamashoten.jp/support.html>

がいらい み ふ めいねつ
外来で診る不明熱
はつねつ ふ めいねつ
発熱カレンダーでよくわかる不明熱のミカタ

2017 年 8 月 10 日 初版第 1 刷発行 © [検印省略]

監 修 ———— かとう おん
加藤 温
著 ———— くにかつ じゅんわ
國松 淳和

発行者 ———— 平田 直

発行所 ———— 株式会社 中山書店
〒112-0006 東京都文京区小日向 4-2-6
TEL 03-3813-1100(代表) 振替 00130-5-196565
<https://www.nakayamashoten.jp/>

本文デザイン ———— ビーコム

装丁 ———— ビーコム

印刷・製本 ———— 三報社印刷株式会社

Published by Nakayama Shoten Co., Ltd. Printed in Japan
ISBN 978-4-521-74539-8
落丁・乱丁の場合はお取り替え致します

本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)
は株式会社中山書店が保有します。

JCOPY (株)出版者著作権管理機構 委託出版物)

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。

複写される場合は、そのつど事前に、(株)出版者著作権管理機構
(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, info@jcopy.or.jp) の許諾を
得てください。

本書をスキャン・デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著
作権法上での限られた例外(「私的使用のための複製」など)を除き著作権法
違反となります。なお、大学・病院・企業などにおいて、内部的に業務上使用
する目的で上記の行為を行うことは、私的使用には該当せず違法です。また私
的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して使用する本人以外の
者が上記の行為を行うことは違法です。
