

腫瘍熱について



沖縄県立中部病院  
玉城 和光

はじめに

腫瘍熱に遭遇する状況は既に悪性腫瘍の診断がついている場合と、そうでない場合、つまり、不明熱としての要素が強い場合の二つがある。プライマリ・ケアの現場では後者に遭遇する場が断然多いと思われるので、ここでは主にそれを想定して、議論を展開してみたいと思う。

不明熱としての腫瘍熱

不明熱はプライマリ・ケア医や内科医だけでなく、あらゆる分野の医師にとってチャレンジングな問題である。色々な報告を見ても、不明熱の原因としては感染症、結合織病・膠原病・血管年症候群、悪性腫瘍とカテゴリーは様々で、原因疾患も多岐にわたる。その中でも腫瘍熱は最後まで残る除外診断的要素が強い。さらに最近では、地球環境の変化、新興・再興感染症（チフスやマラリアなど）、人口の高齢化、免疫不全宿主の増加、市中感染から院内感染へのシフト、病気の診断技術の発達と普及（微生物の遺伝子診断、画像診断、臨床検査の効率化など）、新しい疾病単位の確立、医原性要因

（薬物の種類と服用量の増加など）などの要素も考えなければならない状況も加わり、不明熱の鑑別診断は膨大なものとなり、それが腫瘍熱へのアプローチを難しくしている感がある。このような状況を鑑み、不明熱についての約束事項の変遷を知っておくのは大切だと思い、表1に挙げておいた。

表1 不明熱についての約束事項の変遷

Petersdorf・Beeson (1961)	<ol style="list-style-type: none"> <li>発熱の期間が3週間以上にわたる。</li> <li>経過中に 38.3℃以上の発熱が数回以上見られる。</li> <li>1週間の入院検査によっても原因が不明である。</li> </ol>
Durak・Street (1991)	<ol style="list-style-type: none"> <li>古典的な不明熱                     <ol style="list-style-type: none"> <li>①発熱が3週間以上続く。</li> <li>②38℃以上の発熱が数回出現する。</li> <li>③外来で3回、入院で3日間適切な検査をしても、原因が不明である。</li> </ol> </li> <li>院内における不明熱                     <ol style="list-style-type: none"> <li>①いろいろな急性疾患で入院した患者における発熱。</li> <li>②入院したときに潜伏期間をも含めて感染症であることを示すデータが認められない。</li> <li>③38℃以上の発熱が数回出現する。</li> <li>④3日間適切な検査をしたが、原因が分らない。</li> </ol> </li> <li>好中球減少にともなう不明熱                     <ol style="list-style-type: none"> <li>①38℃以上の発熱が数回出現する。</li> <li>②好中球数が500/<math>\mu</math>l以下。</li> <li>③3日間適切な検査をしたが、原因が分らない。</li> </ol> </li> <li>HIV感染における不明熱                     <ol style="list-style-type: none"> <li>①38℃以上の発熱が数回出現する。</li> <li>②血清診断によってHIV感染が証明されている。</li> <li>③発熱期間は外来の場合には4週間以上、入院の場合には3回以上あること。</li> <li>④3日間適切な検査をしたが、原因が分らない。</li> </ol> </li> </ol>
鈴木 (1992)	<ol style="list-style-type: none"> <li>2～3週間持続する発熱で、ひととりの診察と検査をしても、原因が不明である。</li> <li>突然発熱し、原因が不明なまま、短時日のうちに重症化する。</li> </ol>

腫瘍熱の発生機序

腫瘍自体から産生され、また腫瘍壊死物質を貪食した好中球やマクロファージが産生したインターロイキン1 (IL-1)、インターロイキン6 (IL-6)、腫瘍壊死因子 (TNF)、インターフェロン (IFN) などの発熱性サイトカインが視床下部近傍の血管網の内皮細胞に運ばれ、そこでプロスタグランジン E2 (PGE2) の産生と分泌が促される。それが体温調節中枢 (Pre-

optic Anterior Hypothalamus-Poah:PAHP)に行き、セットポイントが上昇する。この結果、血管収縮により熱放散が抑制され、筋収縮やshiveringによる熱産生が促進され、発熱を起こすと言われている。

### 腫瘍熱に関する当院のデータ

古いデータではあるが、沖縄県立中部病院で腫瘍熱について調査したものを紹介したい。様々な文献で腫瘍熱の特徴が議論されているが、我々のデータから導き出される特徴もそれらとほぼ同等なので、ここで紹介する意義はあると思う。

1987年1月から1990年2月までの約3年の間に沖縄県立中部病院血液・腫瘍内科へ入院した患者252人(男性133人、女性119人)のうち、38℃以上の発熱のエピソードのあった187人(男性99人、女性88人)を対象とした。延べ入院回数は437回で、延べ発熱回数は661回であった。各々のエピソードについて、熱型、発熱に伴う症状、全身状態、比較的徐脈の有無の4項目について調べてみた。

腫瘍熱は延べ261回を数え、発熱エピソード全体：N=661の40%を占めている。腫瘍熱の診断に関しては、表2の診断基準を用いて行った。腫瘍熱がこのように多いのは、全入院患者の内、成人T細胞性白血病をはじめとするリンパ系腫瘍が半数以上を占めていることが関係しているかも知れない。

表2 腫瘍熱の診断基準(案)

1. 37.8℃以上の発熱が少なくとも1日1回あり、その期間が2週間以上にわたる。
2. 現在、Labo Data(培養など)及びX線検査などで感染症を思わせる所見がない。
3. アレルギー反応と思われる所見がない。  
例：薬物、輸血反応、放射線及び化学療法によるもの
4. 適切な抗生剤使用によっても反応が少なくとも1週間は認められない。
5. ナプロキセンにより直ぐに解熱を見、それを使用している間は平熱を保っていること。

Neoplastic Fever -A Proposal for Diagnosis-. Arch Intern Med.1989;149 (8) :1728-1730.

熱型については、稽留熱、弛張熱、間欠熱、波状熱、周期熱に分類し、それぞれの定義に従って調べてみた。ちなみに、稽留熱は1日の体温差が1℃以内で、38℃以上の発熱が持続するもの、弛張熱は1日の体温差が1℃以上の変化となるが、37℃以下にまで下がらないもの、間欠熱は1日の体温差が1℃以上の変化をとり、37℃以下にまで下がるもの、波状熱は発熱時期と発熱しない時期が不規則に繰り返されるもの、周期熱は規則的な周期で発熱を引き起こすものと、それぞれ定義される。余談ではあるが、マラリアに伴う発熱の熱型については、熱帯熱、三日熱、四日熱、毎日熱なるものが使用されている。ちなみに当院のデータでは、間欠熱が全体の60%(N=396)を占め、その内の49%が腫瘍熱であった。稽留熱が全体の10%(N=66)で、その内の42%が腫瘍熱であった。

発熱に伴う症状については、寒気：chilly sensation、悪寒：chill、悪寒戦慄：shaking chillに分けて調べてみた。寒気：chilly sensationとは軽度の寒さを感じるが毛布や布団を羽織る程ではない場合、悪寒：chillとはゾクゾクとするような強い寒さを感じ、毛布や布団を羽織りたくなる、あるいは羽織る程である場合、悪寒戦慄：shaking chillとは歯をガチガチさせる程に震え、しゃべるのもままならない場合とそれぞれ表現すれば理解しやすいだろう。ちなみに当院のデータでは、腫瘍熱について、症状が無いあるいは寒気：chilly sensationと軽度の場合が多い。理由は不明であるが、悪寒戦慄が全体の14%(N=90)に認められている中で、その内11%が腫瘍熱であった。

全身状態については、診療録に記載されている内容に従い、次の3つに分類した。すなわち、良好：not sick、軽度から中等度に不良：slightly～moderately sick、不良：sickの3つである。ちなみに当院のデータでは、良好：not sickが全体の52%(N=345)を占め、その内の50%が腫瘍熱であった。軽度から中等度に不良：slightly～moderately sickが全体

の15% (N=102) で、その内の33%が腫瘍熱であった。不良：sickが全体の32% (N=214) を占め、その内の27%が腫瘍熱であった。

比較的徐脈については、次のような場合、つまり、通常は1℃の体温上昇で8～10/分の脈拍上昇（体温が0.55℃上がったら、心拍数は10/分まであがってもよい）があるが、この脈拍上昇が小さいときに比較的徐脈ありと判定した。ちなみに当院のデータでは、全体では19% (N=134) に認められ、その内の37%が腫瘍熱であった。

**当院のデータから見えてくる腫瘍熱の特徴**

熱型を解析してみると、間欠熱については感度が48%、特異度が76%であった。稽留熱については感度が42%、特異度が61%であった。これらから、感度は高くないが、間欠熱と稽留熱が多い傾向にあることが言えるであろう。

発熱に伴う症状を解析してみると、腫瘍熱については、寒気：chilly sensationあるいは症状が無い傾向が認められた。しかし、血液培養陽性率で見ると、悪寒戦慄：shaking chillがある場合 (N = 90) は28%、悪寒：chillがある場合 (N = 126) は13%、寒気：chilly sensationがある場合 (N = 63) は3%、症状が無い場合 (N = 382) でも3%と、症状が軽度の場合でも意外に血液培養陽性率は高かった。これは入院患者の中に化学療法後の無顆粒球症が多いことと関連しているものと考えられた。既に述べたように、悪寒戦慄：shaking chillが全体の14% (N=90) に認められている中で、その内11%が腫瘍熱であったが、たまたま血液培養が陰性だった可能性は残る。いずれにしても、腫瘍熱については発熱に伴う症状は軽い場合が多いと言えるだろう。

全身状態を解析してみると、良好：not sickについては、感度が50%、特異度が71%であった。軽度から中等度に不良：slightly～moderately sickについては、感度が33%、特異度が59%であった。不良：sickについては、感度が27%、特異度が54%であった。これら

から、感度は高くないが、全身状態の良好の場合が多い傾向にあることが言えるであろう。

比較的徐脈を解析してみると、感度が37%、特異度が84%であった。これらから、感度は高くないが、比較的徐脈を認められる場合が多い傾向にあることが言えるであろう。

腫瘍熱について、当院のデータから見えてくる特徴をまとめたものが表3である。

表3 沖縄県立中部病院血液・腫瘍内科における腫瘍熱の特徴

熱型	間欠熱、稽留熱が多い。
症状	無しあるいは寒気：chilly sensation と軽度の場合が多い。
全身状態	良好なことが多い。
比較的徐脈	比較的良く認められる。

**腫瘍熱へのアプローチのまとめ**

プライマリ・ケアの現場において、原因のはっきりしない発熱を見る場合は、熱型、発熱に伴う症状、全身状態、比較的徐脈の有無は必ずチェックしておきたい。これらが多く揃う場合は腫瘍熱の可能性を考えることが大切である。当院のデータからは、薬剤熱と輸血反応についても、腫瘍熱と同様な傾向を示すことも明らかとなっている。よって、実践的には、まず、薬剤熱を鑑別することが重要であろう。

**おわりに**

不明熱へのアプローチの一環として腫瘍熱を見てみると、結局、大切なのは、病歴と理学所見をしっかりと取り、患者の状態を十分に観察するという、地道な基本の積み重ねと言えるであろう。読者の皆様には、これらの基本を振り返る機会になってくれればと、筆者として願う次第である。

**参考文献**

- 柳瀬敏幸 (2000) 不明熱 病気のプロフィールNo.35:1-24
- 鈴木忠 (1992) 不明熱. MP9:1443
- Petersdorf RG & Beeson PB (1961) . Fever of unknown origin: Report on 100 cases: Medicine 40:1
- 柏平八郎 (1992) 不明熱. 日内会誌81:444
- Neoplastic Fever A Proposal for Diagnosis Arch Intern Med.1989;149 (8) :1728-1730.