

不 明 熱

研修医を相手に始めたこの「病気のプロフィール」シリーズは、当初、筆者自身は数回で終るだろうと予測していた。それが、いつの間にか30回を越え、部数も最初は4~5部程度であったのが、そのうち勤務医や開業医の中に希望する人が出てきて、数百部になった。

主題の取り上げ方も少しずつ変わってきた。

最初は研修医と一緒に診た病気のなかで格別に理解のむずかしい病気、例えばアレルギー性肉芽腫性血管炎、無巨核球血小板減少症、未分化結合織病(通稱UCTD)といった病気を取り上げて解説していたが、間もなく方針が変わって、病気の単位 disease entity として確立してからまだ日が浅く、しかもそう稀でない病気、例えば組織球性壊死性リンパ節炎(菊池病)やリウマチ性多発筋痛症などを取り上げるようになった。

近ごろでは、さらに二転して大方の人が希望する主題を取り上げることが多く、必ずしも新しい病気を対象にしなくなった。すなわち、一般の医師にとっては、多少専門からそれるが、勉強の必要性に迫られている病気、例えば内因性うつ病やパーキンソン病がそれである。

さて、以上のような経過において、最近文句なしに希望の多い主題は「不明熱」と「心不全の治療」である。これら二つの主題は奇しくも国際的に一流の臨床雑誌の"editorial"の論調とも一致している。それで、今回はそれらのなかの一つ、「不明熱」を取り上げることにした。

二十一世紀を目前に、医学と医療が著しく変貌してきた今日、「不明熱」は確かに見直してみる価値はある。しかし予備的に少しばかり資料に眼を通してみると、この主題には意外と経験的な(empiricalな)臨床談義が多くて、しっかりした基礎資料に乏しく、筆者には今ひとつ魅力に欠ける。

ところが、最近、知友の一人から寄せられた手紙に詐熱について興味深い体験談が記されていて、「詐熱も不明熱の一面だったか」と気づくに至り、気を取り直してまとめることにした。

不明熱とは

発熱 fever は日々の診療のなかで最も普遍的に見られる症状で、どの発熱にも何らかの原因が存在しているはずである。しかし現代の医学はそのすべてを解明しているわけではない。

発熱して短時日のうちに肺炎や肝臓癌が発見されて、それが発熱の原因と診断される場合がある一方、微熱が数日続いて原因不明のままに解熱したり、数週間にわたって中等度から高度の発熱が続き、原因がはっきりしないままに重症化していく場合もある。このように原因が分からない発熱を不明熱という。

不明熱の英語名は fever of unknown (undetermined, uncertain, unexplained) origin, 小児科領域では prolonged fever of unknown origin と記載されていることが多い。略語として一般にFUOが用いられている。筆者が使い慣れて来たドイツの用語では *unbekanntes Fieber*、それ以外は知らない [1-7]。

不明熱についての約束

発熱患者が比較的多い内科と小児科では、三十数年も前から、診察と検査の結果、どのような状況にある発熱を不明熱にしようかという申し合わせがなされている。次にそのいくつかを紹介する。不明熱の「基準」としないで、「約束」としたのは、それほどきちっとした規約にもとづくものではなさそうに思えたからである。

Petersdorf・Beesonの約束事項 1961年に Petersdorf と Beeson は、不明熱について表 1に示すような約束事項を提案した[1]。これは比較的分かりやすく、簡便で、わが国ではよく用いられている。

表 1. 不明熱についての Petersdorf・Beeson (1961)の約束事項

-
1. 発熱の期間が3週間以上にわたる。
 2. 経過中に38.3 以上の発熱が数回以上見られる。
 3. 1週間の入院検査によっても原因が不明である。
-

柏木(1992)にしたがって、101 を38.3 としてある[8]。

その後、わが国で提案された約束事項も簡単である(表 2)。また原ら(1998)は、臨床的に2~3週間にわたって、持続的ではないが、38 以上の発熱があり、一応の臨床検査をして発熱の原因となる疾患が診断できない場合を不明熱としている [10]。

表 2. 不明熱についての鈴木 (1992)の約束事項

-
1. 2~3週間持続する発熱で、ひととおりの診察と検査をしても、原因が不明である。
 2. 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。
-

鈴木(1992)を一部改変[8]。

Durak・Streetの約束事項 Petersdorf と Beeson の提案からおよそ30年を経て、Durak と Streetは、感染症が市井感染から院内感染へシフトしつつあることや免疫不全宿主の増加など(後述)を考慮して、表 3に示すような、より細部にわたる約束事項を提案した[11]。

小児科における約束事項 小児の体温は四囲の環境温度、食事、運動、睡眠などによって変動しやすく、37.5 以上を発熱とみなすのが一般的である[12,13]。小児における発熱と病態については、武井と宮田(1995)の報文に詳しい[13]。

Pizzoら(1975)は、直腸体温またはそれに準ずる体温測定法で38.5 以上の発熱が2週間のあいだに4回以上見られ、その原因が特定できない場合を不明熱とみなしている[5]。

表 3. 不明熱についてのDurak ・ Street (1991)の約束事項

-
- 38 以上の発熱が数回以上見られる。
1. 古典的な不明熱
 - 発熱が3週間以上続く。
 - 38 以上の発熱が数回出現する。
 - 外來で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。
 2. 院内における不明熱
 - いろいろな急性疾患で入院した患者における発熱。
 - 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。
 - 38 以上の発熱が数回出現する。
 - 3日間適切な検査をしたが、原因が分らない。
 3. 好中球減少にともなう不明熱
 - 38 以上の発熱が数回出現する。
 - 好中球数が5000/以下。
 - 3日間適切な検査をしたが、原因が分らない。
 4. HIV感染における不明熱
 - 38 以上の発熱が数回出現する。
 - 血清診断によってHIV感染が証明されている。
 - 発熱期間は外來の場合には4週間以上、入院の場合には3回以上あること。
 - 3日間適切な検査をしたが、原因が分らない。
-

- 1) 2日間の血液その他の培養をふくむ。2) 火傷、外傷などをふくむ。
- 柏木[11-13]にしたがって口腔内計温を腋窩体温に直してある。

不明熱見直しの気運

ここ二十数年來、発熱の原因または基礎疾患を再検討しようとする気運が高まってきた[11,14-17]。当然、これは不明熱を見直すことにもつながる。このような気運をもたらした要因について、諸家の報文[7,11,14-28]を参考に整理してみると、表 4に示すように、8項目になる。これらのうち、いくつかを取り上げて解説する。

表 4. 発熱の原因再検討の気運

地球環境の変化
新興・再興感染症
人口の高齢化
免疫不全宿主の増加
市井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
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
(その他の医原性要因については表 6を参照)

諸家の意見[7,11,14-28]に私見を加えて編成。

新興・再興感染症 わが国では、第二次大戦の前後合わせて10年間は、急性伝染病、そのなかでも重症で、死亡率の高い腸チフスは住民にとって大きな脅威であった。当時、まだ新人医師であった筆者も、主治医として少なくとも5人のチフス患者を受け持った記憶があるから、この急性伝染病がいかに猖獗をきわめていたかが分る。患者の全身にただよう、極期の菌血症・敗血症に似た独特な「重病感」は今でもよく覚えている。

その腸チフスも第二次大戦後、年とともに減少して、今日ではほとんど見る事がなくなった(図 1)。代って別の感染症が登場してきた。



図 1. わが国のチフス患者発生の推移
Yanase (1997)より引用[27]。

ここ二十数年の間に新たに発見された、公衆衛生上重要な感染症を新興感染症 *emerging infectious disease* という。その主要な病原体はウイルス、細菌、原虫、寄生虫で、およそ31種の新興感染症のうち、当面人類にとって最大の脅威は1976年に明らかになったエボラ・ウイルスによるエボラ出血熱と1983年、1986年に明らかになったヒト・免疫不全ウイルス *human immunodeficiency virus* (HIV-1とHIV-2) によるエイズであろう。後者については、2000年5月26日の第78回薬院コロキウムにおいてなされた特別講演「AIDS/HIV感染症・最近の話題」(国立病院九州医療センター・山本政弘医長)によってこの感染症が次第に身近なものになりつつあると感じさせられた[14, 15, 17, 27, 29]。

一方また、公衆衛生上、一度は問題が少なくなった既知の感染症で、この二十数年の間に再び患者が増えてきた感染症がある。これを再興感染症 *reemerging infectious disease*という[14, 15, 17, 27]。1980年代に入って臨床で用いられる抗生剤が急速に増えたが[30]、そのころから、表 5に示すように、MRSAをはじめとする耐性菌感染症が発熱患者の大きな部分を占めるようになった[14, 15, 17]。

結核の再興 わが国では、第二次大戦の戦前、戦中、戦後を通じて、主に10歳代と20歳代の若年層に感染していた結核は、1950年代に入って抗結核剤の普及と国民生活の向上によって毎年5~8%の割合で患者は減少していた。ところが、1980年代の後半から患者の減少が鈍化し始めた[31, 38, 39]。その主要な原因は学校、職場などにおける集団感染と若年層における再度の感染増加に在る[31, 38, 39]。

表 5. 再興感染症

細菌感染症

ペスト、ジフテリア、コレラ、劇症型A群連鎖球菌感染症、百日咳、サルモネラ症、炭疽症、結核、など

ウイルス感染症

デング熱、黄熱病、狂犬病、など

耐性菌感染症

MRSA感染症、ペニシリン耐性肺炎球菌感染症、バンコマイシン耐性腸球菌感染症、バンコマイシン低感受性黄色ブドウ球菌感染症、基質拡張型-ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌感染症、多剤耐性結核菌感染症、など

真菌感染症

マラリア

嶋田(1997)を一部改変[17]。

1998年における結核患者の新規の登録数は44,016人、罹患率は人口10万あたり34.8で、明らかに結核再興の徴が見られる[32]。また、後に述べるように、不明熱患者における結核の頻度は約8%、基礎疾患が感染症である患者の中では約25%である[53]。最近、結核の重要性を強調する報文が急速に増えてきた[10,32-34]。1999年7月に厚生省は「結核緊急事態宣言」を発表した。

Mirallesら(1995)は、HIV感染の拡大と免疫不全宿主の増加(後述)が結核の再興を促進した重要な要因であるとみなしている[7]。

2000年5月24日の朝日新聞によれば、大阪市の内科医、小松良夫氏は「結核 日本近代史の裏側」と題する著書(最新刊)によってわが国における結核の推移と変貌を詳しく伝えているという。また、たまたま5月31日に到着した二つの新刊雑誌に「結核の再興」に関する特集が組まれている(日本内科学会雑誌 89巻、5号：832-982ページ。MP 17巻、6号：911-1030ページ)。

病原体の遺伝子診断 感染症診療の進歩の一つに、病原体の遺伝子診断 gene diagnosis がある。上述の結核を例にとると、以前、微量排菌患者の結核菌同定には培養は有力な方法であったが、これは結果が出るまでに2週間以上はかかっていた。しかし現在では、遺伝子診断によって1日で同定できる。

図 2に示すカリニ肺炎の病原体である*Pneumocystis carinii*は培養がきわめて困難で、また胸部X線写真だけではどのような病原体による肺炎であるか診断がむずかしい。しかし気道由来の分泌物に存在する病原体のDNA解析をすることによって病原体を同定することができる[27, 37]。

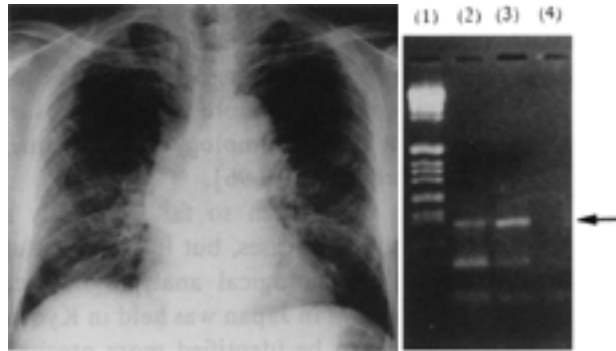


図 2. カリニ肺炎(*neumocystis carinii*)の遺伝子診断。

九大第一内科・久保井 礼 原図。Yanase (1997)より引用[27]。

市井感染から院内感染へのシフト 市町村内の生活環境の中で起こる市井感染 community acquired infection が次第に病院内の療養生活中に起こる院内感染 nosocomial infection へとシフトしつつある[28]。後者の場合には、表 6に示すように、医原性要因 iatrogenic factor があざかることが多く、これには日和見感染 opportunistic infection、手術後感染 postoperative infection、および終末感染 terminal infection の三つの要因が重要な役割を果している[28]。

表 6. 診療の場における免疫不全宿主

宿主(患者)要因

1. 年齢：高齢、未熟児など
2. 基礎疾患：糖尿病、心不全、慢性閉塞性肺疾患、腎機能障害、悪性新生物、脳血管障害、免疫不全症(先天・後天免疫不全症)、体内管腔の狭窄または閉塞、寝たきり患者の褥瘡、嚥下障害、排尿障害、など

医原性要因

1. 検査にともなう合併症
 2. 大手術：術後の合併症と感染
 3. 摘脾
 4. 血管内挿針と管腔内挿管：IVH、気管内挿管、経鼻胃管、尿路カテーテル、ドレーン、など
 5. 体内埋没異物：人工弁、人工関節、など
 6. 薬物療法：抗腫瘍化学療法、ステロイド療法、免疫抑制療法、抗生剤治療、H₂ブロッカー長期使用(胃内pHの上昇)、など
 7. 放射線療法
-

喜舎場(1994)と由良・石川(1994)に筆者の私見を加えて、一部改変[22,28]。

免疫不全宿主の増加 上に述べたように、われわれを取り囲む病原微生物相が変化する一方において、免疫不全宿主 immunocompromised host が増加してきた(表 6)。DurakとStreet (1991)の「不明熱に関する約束」にも、このことが考慮されて顆粒球減少とHIV感染が取り上げられている(表 3)。

顆粒球は感染防御に一役を担っているから、これの減少は発熱をきたしやすい[11, 18, 19, 24, 28, 36]。顆粒球減少 granulocytopeniaは再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、急性白血病などで見られるばかりでなく、癌の化学療法や骨髄移植のような骨髄抑制をきたす治療措置の際にも見られる。これらの治療措置は同時に皮膚粘膜障壁 mucocutaneous barrier の仕組みに破綻をきたすから、一層感染しやすくなる[18]。末梢血液中の顆粒球が500/ μ l以下になれば重症感染症をきたす可能性を予測しなければならない[36]。

画像診断の発達と病巣発見率の上昇 1980年代以降、コンピュータ断層撮影(CT)や核磁気共鳴機撮影(NMR)などの画像診断が発達、普及するにしたがって、それまで診断が困難であった身体深部の病巣も効率よく発見できるようになった。後腹膜病巣、実質臓器の腫瘍や膿瘍などが画像診断-生検によってよりの確に診断できるようになって不明熱の基礎疾患診断に資するところが大きい。

発熱の診察と検査

臨床検査と画像診断が発達した今日、とかく病歴と診察が簡略化され、型どおりになりがちであるが、これは今も昔も変わらず診療の要(かなめ)であることを忘れてはならない。発熱患者の病歴、診察、検査で留意すべき項目を挙げると、次のとおりである。

海外渡航歴、ペット飼育の状況、皮下リンパ節の腫脹(触痛、腺塊形成、周囲組織との癒着に留意)、甲状腺腫、血管雑音(両側頸部、鎖骨下、鎖骨上窩、腹部、大腿部の血管雑音)、血圧の左右差、甲状腺機能、病原微生物の同定(遺伝子診断をふくむ)、動静脈血培養、骨髄穿刺液の細胞学的分析(血球貪食細胞の検索をふくむ)、各種の自己抗体、腫瘍マーカー、血清フェリチン、ツベルクリン反応など

動静脈血培養 一般に動静脈血の培養は通常菌、嫌気性菌、および真菌に分けて行われる。

免疫不全宿主が増加してきた今日、菌血症・敗血症の症状がそろって培養をするのでは遅すぎることが多いから、少しでも菌血症・敗血症が疑われたならば、培養に踏み切るべきである[22, 40-43]。その目安を表 7に示す。

表 7. 動静脈血培養の目安

体温 38.5 以上	血液培養をしたほうが良い。
悪寒 悪寒戦慄	血液培養をしなければならない。
悪寒 ¹⁾	血液培養をしたほうが良い。
さむけ ²⁾	血液培養をしなくて良いかもしれない。
末梢の白血球数	
20,000	血液培養をしなければならない。
< 20,000, 13,000	血液培養をしたほうが良い。
< 13,000	採血をしなくて良いかもしれない。

1)毛布を2~3枚被りたくなる。2)セーターを着たくなる。喜舎場(1994)を一部改変[22]。

重篤な菌血症・敗血症の患者がすべて発熱するとは限らない。Kregerら(1980)によれば、グラム陰性桿菌敗血症の患者 612人のうち約13%は体温が37 以下であったという[42]。これは無熱または亞熱敗血症 afebrile(subfebrile) septicemiaとも呼ばれ、警戒すべき重症感染症の徴候である。

ナプロキセン試験 悪性新生物が発熱の原因と推測される場合には、画像診断と血液の生化学的検査 (血清フェリチン、腫瘍マーカーなど) に重点が置かれるが、ChangとGross(1984)は、腫瘍に伴う発熱を診断する方法としてナプロキセン試験 (naproxen test)を提案している[44]。委細は省略するが、一考に値しよう。

発熱の状態 発熱はその程度によって次のように分けられる。

亞熱 subfebrile fever、微熱 low grade fever、中等度熱 moderate grade fever

高熱 high fever、超高熱 superhigh fever

以上の発熱の程度のうち、微熱は前述の「不明熱の約束事項」ではあまり重視されていないかのように見える。腋窩体温で37~38 の体温が一定期間続くか、反復出現する場合を微熱とみなしているが[45]、結核患者に多く接した筆者には、毎日午後2~3時から夕刻にかけて出現する37~37.5 程度のいわゆる夕刻熱 evening fever (Nachmittagsfieber) が微熱であるという印象が強い。このような微熱は結合織病・膠原病や血管炎疾患群でも見られる。田坂(1955)をはじめとして微熱を重視する医師は多い[45-48]。

熱型には、次の型のものがある。

稽留熱 continued fever、弛張熱 remittent fever (棘状熱 spike fever をふくむ)、

回帰熱 recurrent fever、間歇熱 intermittent fever (波状熱 wave-like fever

ペル・エプスタイン熱 Pel-Ebstein feverをふくむ)

1948年頃であったか、南方の戦線から帰還した40歳の男性で時々、数日間にわたって中等度の発熱をきたし、解熱すると2~3週間ぐらいいは正常体温であった患者

がいた。当時、原虫が証明されないままに三日熱マラリア疑いと診断されたが、それから3カ月後に皮下リンパ節が触れるようになり、生検の結果、ホジキン・リンパ腫と診断された。今になって考えると、この時の発熱はホジキン・リンパ腫に比較的多いと言われるペル・エプスタイン熱ではなかったかと推測される。その後、このような間歇熱には一度も会ったことはない。

不明熱の原因 基礎疾患

不明熱の基礎疾患とは、よく考えると、分りにくい。最も素朴な疑問は、原因不明の発熱としながら、発熱の原因となった基礎疾患を調べるとはどういうことかという疑問であろう。そのとおりであるが、それでは臨床の現場が当面している懸案の問題解決にはならない。

結局、前に述べたように、ある程度以上の発熱をした患者について、はじめは原因が分らなかったが、一定の期間診察と検査をした結果、発熱の原因が明らかになった患者とそうでなかった患者とあり、前者の場合の基礎疾患の内容と割合はどうかということである。発熱だけが唯一の症状で、診察と検査で何も異常が認められない場合もある[49]。

資料分析の在り方 不明熱の基礎疾患をより正確に知るためには、臨床疫学の視点から資料は次のように分けて解析されねばならない。

患者を乳幼児から高齢者に至るまで、性別と年齢層別に分ける。

患者の診察と検査の内容、精度、および期間をある程度統一する。

現代の医学の知識水準で基礎疾患の分類のしかたを統一する（必ずしも「国際疾患分類」に準拠する必要はない）。

以上のうち、 について私見を加えると、例えば結合織病、古典的膠原病、および血管炎疾患群を合わせて一つの疾病群単位としている報文があるが、私見では、壊死性の血管炎を主徴とする結節性多発動脈炎、ヴェーゲナー肉芽腫、アレルギー性肉芽腫性血管炎、側頭動脈炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、大動脈炎症候群、ベーチェット病などは結合織病・膠原病から分離して別のカテゴリーの「血管炎疾患群」としたほうが良さそうである。もちろん、将来、病因・病態の解析が進めばどう事態が変わるか分らないが、現状では SLE と大動脈炎症候群とを同じカテゴリーの疾病群として取り扱う気にはなれない。

上に述べた三つの条件から、不明熱の基礎疾患調査はかなり大数の資料を必要とすることは明らかである。単一の調査研究陣では満足すべき成果は得られない。かつて厚生省の「難病調査研究班」で実現したように、不明熱についても全国的規模の共同調査研究が望まれるが、まだ実現していないようである。

表 8. 153例の不明熱患者の基礎疾患

感染症	44	33.1 %	悪性新生物	22	16.5 %
ウイルス感染症	10	7.5	悪性リンパ腫	12	7.8
結核	11	8.3	免疫芽細胞性リンパ節症	2	
細菌感染症	5		成人T細胞白血病	1	
細菌性リンパ節炎	9		肝臓癌	1	
感染性心内膜炎	5		胃癌	1	
慢性尿路感染症	2		直腸癌	1	
慢性扁桃炎	2		乳癌の骨転移、ほか	3	
結合織病・膠原病	29	21.8 %	その他	24	18.0 %
SLE	3		組織球性壊死性リンパ節炎	6	4.5
シェーグレン症候群	3		人為的発熱	4	3.0
成人スティル病	13	9.8	薬物熱	3	2.3
スティル病	2	1.3	亜急性甲状腺炎	2	
リウマチ性			キャッスルマン病	2	
多発筋痛症	5	3.3	骨髄異形成症候群	2	
不分類型結合織病	3		クローン病、ほか	5	
血管炎疾患群	14	10.5 %			
大動脈炎症候群	9				
多発性血管炎		2			
ヴェゲナー肉芽腫	1		不明	20	13.1 %
ベーチェット病	4				

likuni ら(1994)を一部改変[53]。私見で結合織病・膠原病と血管炎疾患群とを分けている。

likuniらの調査 不明熱についての内外14の調査[1-3,5,6,8,23,47,50-53,56,57]のうち、比較的調査対象の数が多く、かなりの年月をかけたlikuniら(1994)の調査を取り上げて、その結果を紹介する。

likuniらは、1982年から1992年までの約10年間に入院した患者のうち、前に述べた Petersdorf と Beeson の不明熱に関する約束事項を充たす153人の不明熱患者について、発熱の基礎疾患を追跡調査した。その結果、次のようなことが明らかになった(表 8)。

全患者の約73%は感染症(29%)、結合織病・膠原病(19%)、悪性新生物(14%)、血管炎疾患群(11%)で、他の報告と同様に感染症、結合織病・膠原病、および悪性新生物の三つの疾病群が主要な基礎疾患である。

比較的新しい病気の単位である成人スティル病、組織球性壊死性リンパ節炎、リウマチ性多発筋痛症がそれぞれ約11, 5, および 3%に見出されている。以前の

報告ではこれらの病気はほとんど記載されておらず、時代の推移をうかがわせる所見である。

結核が不明熱患者全体の中で約8%、感染症の中では25%を占めている。これは前に述べた結核の再興を示唆する所見である。

不明熱診断の盲点になりやすい薬物熱と詐熱がそれぞれ約2%と3%に見出されていることも注目される。これらについては後に項を改めて述べる。

最終段階まで原因が明らかでなかった患者が約13%で、これは柏木(1991)らの報告とほぼ一致している[49]。

悪性新生物における発熱 上に述べたように、不明熱の約14%に悪性新生物が見出され、また悪性新生物の約11～26%に初発症状として発熱が見られる(表 9)。その発熱の原因の大部分は、化学療法に伴う顆粒球減少であろう。そのほかに、おそらく腫瘍組織の異常な増殖と崩壊による、いわゆる腫瘍熱 neoplastic feverが原因になっているかもしれない[36]。

基礎疾患の年代的推移 上に述べたように、臨床医学の視点から、これまで収集された資料にはなお問題があるから、それぞれの年代の資料を比較分析することはむずかしい。しかし実地の臨床の参考になる情報はなおいくつかある。

表 9. 悪性新生物における初発症状としての発熱の頻度

悪性新生物	例数	発熱の頻度	報告者
急性白血病	990	19.1 %	太田 1979
ホジキン・リンパ腫	459	25.5	木村 1963
非ホジキン・リンパ腫	1482	11.2	木村 1963
腎臓癌	954	17.2	Riche 1993

小川(1995)より摘録[36]。

柏木(1992)によれば、診断に要した時日は三つの主要な基礎疾患のうち、悪性新生物が最も短く、結合織病・膠原病が最も長い。感染症がこれらの中にある(表 10)。また1961～1986年の報告では悪性新生物の頻度は約14～31%であったが、1992年におけるKnockaertらの報告では約7%と著しく低下している。これは、前にも述べたように、1980年代以降に発達、普及した画像診断によって悪性新生物が診断される割合が高くなったからであろう[8,56,57]。この傾向は当分続きそうである。

表 10. 不明熱の三主要基礎疾患の入院から診断までの期間 (1976-1985)

基礎疾患	例数	中央値	平均値	備考
感染症	13	6週間	10週間	半数は6週間以内に診断
悪性新生物	9	3週間	3.5週間	大半は4週間以内に診断
結合織疾患	9	22週間	28.7週間	

まれで未経験な病気、あるいは除外診断が重要な役割を果す病気は診断に長期間を要する。柏木(1986)を一部改変[54]。

診断の盲点になりやすい発熱の原因

発熱の主要な原因を追跡している過程で、他の原因による発熱を見落としていることがある。表 11にそのような原因の例を示す。診断の初めと終わりで立ち止まって、これらを点検する習慣を身につけると良い。

医原性の発熱

これは病気の診断と治療の措置が原因で起こる発熱で、それらのうち代表的なものを四つ挙げる。

輸血による発熱 輸血製剤の静脈内注射で発熱することがある。その仕組みとして溶血反応、病原微生物の感染、白血球・血小板に対する免疫学的反応、製剤の血漿成分に含まれる発熱物質(サイトカイン)による場合などが考えられる。そのほとんどが予防可能である[24]。

挿針・挿管による発熱 体内に挿入、留置された血管内針やカテーテルが発熱の原因になることがある。中心静脈栄養(IVH)を施行した患者に不定の発熱を見た場合に抜去するか、挿針し直すと解熱することはしばしば経験するところである。

人工弁心内膜炎 心臓の内膜または弁膜に病変のない感染性心内膜炎 infective endocarditisはほとんどないと言ってよい[21,30]。内膜または弁膜に疣贅 verruca または増殖性変化 vegetation、弁置換術による人工弁があると、そこが微生物増殖の場(敗血巣)になり、心内膜炎が発生しやすい。

一般に感染性心内膜炎は自然弁内膜炎 native valve endocarditisと人工弁心内膜炎 prosthetic valve endocarditis と分けられるが、加齢とともに内膜と弁膜に硬化性病変が増加するから、高齢者の発熱には、これも考慮しておかねばならない。

薬物熱 近ごろのように多種多量の薬が診療の場ばかりでなく、茶の間まで入って来る「薬氾濫の時代」になると、薬物の副作用による発熱にも注意しておかねばならない。とくに発疹をともしない薬物熱は見落とされやすい。これに関連して筆者は九大病院在職中に貴重な経験をした。

表 11. 診断の盲点になりやすい発熱の原因 診断過程の前後における除外診断の対象

医原性の発熱
薬物熱
挿針・挿管による発熱(カテーテル熱)
体内埋没異物による発熱(人工弁、人工関節など)
輸血後の発熱
非医原性の発熱
月経前発熱、妊娠熱
被覆された甲状腺機能異常 (masked hyperthyroidismをふくむ)
心不全にともなう発熱
肝機能障害にともなう発熱 (特発性細菌性腹膜炎)
褥瘡
その他
指定安静度に対する違反
詐病と詐熱
心因性発熱

諸家の報告を参考に筆者編成 [21, 26, 29, 40, 41, 55, 58-65, 67-69]。

発熱を唯一の症状として入院してきた53歳の男性患者がいた。37.5 ~ 38.5 の弛張熱が毎日繰り返されるが、診察と検査の結果、咽喉頭炎症状以外に特別に見るべき所見がない。主治医は、先ず年来服用してきた血圧降下剤と2週間前から服用している抗生剤をふくめて、すべての服薬を中止してみた。その結果、翌日に体温は37 をやや越える程度になり、翌々日に36 台になった。かくして薬物熱と診断され、服薬については一から検討し直すことになった。

薬物熱 drug feverは、薬物の薬理作用にもとづくもの、宿主(患者)の薬に対するアレルギー現象によるもの、患者に内在する薬物代謝障害によるもの、および薬物の投与方法、とくに注射にともなって発現するものなどが挙げられている[59-61]。また薬物熱の判定には三通りある[59]。

薬物が原因で発熱とともに数種類の症状が発現している場合には、発熱以外の症状を併記して薬物熱と診断する。

発熱以外の症状がない場合だけを薬物熱と診断する。

皮疹などの他の症状が若干あっても、薬物が発熱の主因と考えられる場合には、薬物熱と診断する。

一般に と の場合が薬物熱と診断されることが多い。

高齢者で薬物熱が疑われる場合には、同時に薬物による偽膜性腸炎、間質性肺炎、間質性腎炎なども考えねばならない[26,62]。

非医原性の発熱

盲点になりやすい非医原性の発熱も、表 11に示すように、少なくはない。これらのなかで、内科系以外の臨床科の病気、例えば前立腺や骨盤内器官の炎症性または腫瘍性の疾患にも留意し、その疑いがあれば、早くそれぞれの専門家に相談すべきである。

以下、非医原性の発熱で、診断の盲点になりやすい例をいくつか挙げる。

月経前発熱 有経期の女性の約33%は、月経が終わって1週間目頃から体温が少しずつ上昇して37.0～37.5 の微熱が月経開始の約2週間前まで続く。しかし月経開始とともに急速に解熱する[45]。このことは一般常識のように思えるが、結核による発熱と間違われた例があるから、注意しておかねばならない。

心不全にともなう発熱 心不全の患者に微熱、時として中等度の発熱がともなうことがある。この場合の発熱には二通りの仕組みが推定される。一つはうっ血性心不全にもとづく体温放散障害、他は臓器の循環不全の基礎の上に加わった感染である。このような発熱には、一般に経験的抗生剤治療(後述)などをせずに、まず心不全の治療を試みることである。それによって解熱することが多い。

肝臓病にともなう発熱 肝臓は末梢における体温調節の最大の臓器である。したがって、ウイルス性肝炎以外の肝臓病でも、発熱を見ることは珍しくない。その中でも注意すべきは、腹水のある肝硬変症に併発する特発性細菌性腹膜炎である。腹水のある肝硬変症で発熱を見たならば、直ちに腹水の微生物学的な検査と動静脈血培養を施行すべきである(「病気のプロフィール」No. 21)。



図 3. 肝膿瘍の腹部エコー像
嚢状のパターンを呈し、辺縁は不整である。
松村(2000)より引用[90]。

近ごろ、画像診断の発達、普及によって、以前診断が困難であった肝膿瘍に遭うことが多くなった(図 3)。肝膿瘍は門脈系や胆道系の感染が原因で生ずることが多いが、この10年来、冠動脈塞栓療法(TAE)や経皮エタノール注入療法(PEIT)によって生ずるものも出てきた[90]。また原発巣が不明なままに免疫不全宿主に生ずることもある[77]。肝膿瘍は感染を合併した肝嚢胞、中心壊死を伴う肝細胞癌、嚢胞腺癌などと鑑別しなければならない[90]。

潜在性の甲状腺機能異常 甲状腺機能の亢進または低下に特異的な精神・身体症状があまりはつきりせず微熱が唯一の症状の患者がいる。また比較的高齢の人に多い被覆された甲状腺機能亢進症 masked hyperthyroidism や低 T_4 症候群なども不明熱の診断に考慮しておかねばならない[64-65]。

発熱と循環器症状(不整脈をも含める)を呈する患者には、必ず甲状腺機能を検査すべきである。

不顕性誤嚥 高齢者や嚥下障害のある患者に多い嚥下性肺炎のほかに、少量ずつ誤嚥して肺炎を起こしている場合があり、院内感染による肺炎と誤られやすい。とくに免疫不全宿主の条件を備えた患者では注意しておかねばならない[26]。

詐 熱

患者が自ら体温計に操作を加えて発熱しているかのように見せかけたり、あるいは患者が自身の体に発熱の原因を作りだす場合を詐熱 factitious fever (simulation fever)という。保証金などを目当てにした偽の発熱とは別に取り扱われているが[74]、これも医療の現場に入ってくる可能性がある。詐熱は、likuniらの調査では、約3%と意外に高い値が示されている(表 8)。

計温操作による詐熱 計温に操作を加える詐熱の患者の行動には、次のような特徴がある[72,73]。

看護婦や家族の手を借りずに自分で計温しようとする。 計温に必要以上の時間がかかる。 体温表にしばしば40 以上の高熱が見られる。 発熱の割に身体症状が乏しい。 急に解熱する傾向があるが、それにとまなう発汗がない。

発熱の程度に比べて理学的所見と検査所見が乏しい。 他に精神症状と行動異常がある。

筆者がこれまで経験した詐熱の患者は少なくとも5例はあるが、その精神心理と行動には不可解な点が多い。筆者が福岡市中央区医師会報に紹介した例はF病院での総回診で気づいたもので[75]、内科病棟・大部屋の隣接したベッドに入院していた40歳代と20歳代の2人の女性患者であった。初回の回診で詐熱と感じた根拠は次の四点であった。

二人とも体温表では38 度の熱が続いているが、脈拍数がそれにもなっていない。発熱にもなわない少ない脈拍数を相対徐脈 relative bradycardiaといい、いくつかの発熱疾患に特異的な所見となっているが、そのような病気に似ていない。

見かけ病人らしくなく、むしろ生き生きとしている。二人のあいだで熱型が似過ぎている。診察と検査の結果、発熱をうらづける所見に乏しい。

以上の所見よりさらに注目したのは、年長のほうの患者と短い会話をして受けた印象であった。幼女的な話し振りと軽躁状のマナーが見られ、直感的に年長の患者から若い患者へ向けていわゆるマインド・コントロールがなされたなと感じた。

それから1週間後の第二回目の回診でデジタル体温計を二人の患者の体近くにおいて診察した。その結果、二人とも体温は36 度であった。患者は悟られたと感じてか、その翌日から体温表は普通に帰り、患者は間もなく退院した。

医師たちの間に一つの疑問が残った。「若いほうの患者にも本来、詐熱への傾向があったのだろうか」と。この疑問に対して筆者は言った。「私見では、たぶん、若いほうの患者は普通の人だと思う。ということは、われわれにも詐熱の患者から詐病傾向が移入する可能性があるということだ」と。

自己誘導感染による発熱 患者自らが身体に手を加えて発熱の状態を作り出す典型は Münchhausen syndrome (通称「ほら吹き男爵」)である。自ら自分の体の静脈内に汚物を注射して発熱したり(自己誘導感染 self-induced infection)、あるいは自ら瀉血して貧血になり、それにもなって発熱する場合などがある[67]。大抵患者は一セットの注射器具を持ち歩いている。精神病理学的に次のような特徴がある[64, 49, 70, 74]。

保険金のような利得目的がない。患者になることに執着しているように見える。症状が派手で、周囲の注意を引こうとしているかのようである。

自己顕示欲が強く、自己中心的である。虚言癖がある。苦痛と負担をとまなう検査にも積極的に応ずる。危険な自己誘導感染を繰り返し、治る可能性は低い。医療従事者に多い。

基礎疾患の診断がむずかしい不明熱

不明熱の基礎疾患のなかで比較的診断に時日を要しないのは呼吸器感染症で、不明熱の約3%とその頻度は低い[79]。これはX線写真撮影という手近な診断法があるからであろう。しかし同じ呼吸器疾患でも発熱をきたす非感染性の呼吸器疾患、例えば早期の肺癌、夏型過敏性肺炎、肺梗塞などは診断がむずかしい[79]。

早期診断がむずかしい病気 病気の単位として確立してまだ歴史が浅く、診断の決定に特異的な症状が乏しい発熱疾患が不明熱診断のむずかしい病気として挙げられよう。さしあたり成人スティル病や慢性疲労症候群がそのような例である。その

ほかに、早期診断がむずかしい発熱疾患として炎症性腸疾患、とくに若年発症の小腸型クローン病、血球貪食症候群(「病気のプロフィール」No. 26)、サルコイドーシス、一連の血管炎疾患群(「病気のプロフィール」No. 14と22)、アミロイドーシスなどが挙げられよう。また筆者には経験はないが、自律神経系の機能異常にもとづいて体温の物理的放散障害 熱の体内うっ滞によると推測される本態性高体温症 essential hyperthermia もまた早期診断のむずかしい発熱疾患の一つかもしれない[45]。

ここで山口、大田、長澤らによって研究された成人スティル病についてごく簡単に紹介する[86-89]。

成人スティル病 1943年に診断が容易でない病気の例としてアレルギー性敗血症 *Subsepsis allergic* ウィスラー・ファンコニ症候群 (Wissler-Fanconi's syndrome)が報告された[81-85]。これは1971年に Bywaters によって提唱された成人スティル病 adult Still's disease と同じ病気と推測される[81-89]。

成人スティル病は特異性の高い所見に乏しく、現在でもなお診断がむずかしい病気の一つである。表 12に示すように、血清のフェリチン・レベルが著しく高く、また赤沈の促進、白血球増多、CRP上昇、血清免疫グロブリンの上昇などの所見があり、患者の約80%に肝機能障害が認められるが、リウマトイド因子や抗核抗体は陰性である[86-89]。

現代でもなお感染症、悪性新生物、結合織病・膠原病、血管炎疾患群などを除外した上で診断するという病気である[82-89]。

表 12. 成人スティル病の診断基準

大項目	<ol style="list-style-type: none"> 1. 発熱 (39 以上の熱が1週間以上続く) 2. 関節痛 (1週間以上続く) 3. 定型的な皮疹 4. 白血球増多 (10,000/Mμ以上)、好中球増多(80%以上)
小項目	<ol style="list-style-type: none"> 1. 咽頭痛 2. リンパ節腫脹、または脾腫 3. 肝機能障害 4. リウマトイド因子(-)、抗核抗体(-)
診断	<p>大項目の2項目以上を含み、合計5項目以上で成人スティル病と診断。 血清フェリチン値が異常に高いことが診断の参考になる。</p>
除外項目	<p>感染症(とくに敗血症、伝染性単核球症)、悪性新生物 (とくにリンパ腫)、 膠原病(とくに多発性動脈炎、悪性関節リウマチ)</p>
成人スティル病研究班(1992)を一部改変。	

不明熱に対する治療的措置

不明熱に対する治療は大きく基礎疾患に対する治療、経験的抗生剤治療、および対症療法に分けられるが、これらのうち、経験的抗生剤治療、ステロイド療法、および発熱への対応について述べる。

経験的抗生剤治療 感染症ではその原因である病原体を同定した後、それに見合った抗生剤を選択、使用することが望ましいが、常に病原体を正確、かつ迅速に同定できるとは限らない。また、結果を待っている間に病状が悪化することがある。とくに、前に述べたように、顆粒球減少の状態や菌血症・敗血症の場合にはその可能性が大である。

このような場合には、病原体の確定を待たずに抗生剤の使用に踏み切る。これを**経験的抗生剤治療** empiric antibiotic therapy という[42, 62, 91, 92]。もちろん、経験的治療と並行して、病原体の検索は継続される。

表 13. 経験的治療における抗生剤の選択

-
- | | |
|------------------|-------------------------------|
| 1. 広域スペクトルのもの | 5. 感染病巣へ移行する程度が大きいもの |
| 2. 抗菌力が強いもの | 6. 数種類の抗生剤の併用によって相乗効果が期待できるもの |
| 3. 殺菌力をそなえているもの | |
| 4. 安全性が保証されているもの | |
-

六条件を満たす可能性のある抗生剤： -ラクタム系、ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系、モノバクタム系、アミノ配糖体系、ニューキノロン系、マクロライド系、など。下野・澤江 (1995)よりまとめる[62]。

経験的治療には、表 12に示すような条件をそなえた抗生剤を選択し、約72時間使用して効果を評価、有効であれば継続、無効であれば増量するか、別の抗生剤に切り替える[25]。病原体については通常細菌ばかりでなく、ウイルスや真菌をも考慮しなければならない。

ステロイド療法 副腎皮質ステロイドは不明熱の主要な基礎疾患である結合織病・膠原病や血管炎疾患群に重要な治療薬であるが、そればかりではなく、他の基礎疾患、あるいは基礎疾患が診断できない不明熱の場合でも、その使用を検討してみる価値がある。

一例として呼吸器疾患をあげよう。

副腎皮質ステロイドは器質化肺炎をともなう閉塞性細気管支炎(BOOP)、好酸球

性肺炎、過敏性肺炎、間質性肺炎、肺癌にともなう閉塞性肺炎、エンドトキシン・ショックを呈する呼吸器感染症、呼吸不全を呈する肺炎などに有効であることは周知の通りである。

しかし、そのほかに、肺炎で問題の陰影がいつまでも吸収されずに遅延して微熱が続く場合、あるいは不明熱でその基礎疾患を診断するに至らず、なお発熱が続いている場合でも、ステロイド剤の使用を検討してみる価値はある。これには内外にわたって賛否両論はあるが[12, 96-99]、筆者は、次のような条件付きでステロイド剤を使用することに賛成である。

感染症に対する副腎皮質ステロイドの作用には、表 14に示すように、有利な作用と不利な作用とあり、使用が長期になるほど不利な作用が現れる割合が高くなる。したがって上に述べたような状況の場合には、使用は7日間を限度として、8日目に一度立ち止ってステロイド剤の効果と副作用について検討する[98]。

発熱への対応 発熱は生体防御の一環である[94]。舟田(1995)によれば、特発性細菌性腹膜炎の患者では、診断された時点で体温が38℃以上ある患者は38℃以下の患者より生存率が高いという[19]。また発熱の程度と熱型は基礎疾患診断の基準になるから、むやみに解熱剤を使って熱を下げないほうがよい。しかし、それも時と場合による。三十数年前に出された真下の意見は一考に値する。

真下(1968)は、発熱の基礎疾患が明らかではなく、発熱によって患者の心身の負担と苦痛が大きい場合、発熱の基礎疾患は明らかであるが、それに対する有効な治療法が確立していない場合には、解熱剤を使っていくらかでも(正常体温まで下げなくても)熱を下げることを奨めている[95]。これに賛成する人は多い[79]。

表 14. 感染症に対する副腎皮質ステロイドの作用

宿主に有利な作用
滲出抑制、抗毒作用、抗ショック、抗アレルギー、抗線維化、解熱作用、など
宿主に不利な作用
白血球遊走集積の抑制、顆粒球の貪食能の低下、白血球内の病原体処理能力の低下、網内系機能の低下、抗体産生の低下、瘢痕治癒の遷延、血糖上昇、K排泄の促進、など

林 (1995)を一部改変[100]。

む す び

不明熱で最終段階まで基礎疾患が明らかでない患者が10～20%いるが、そのほとんどは退院後の経過観察中に解熱するらしい[49]。私見では、発病後少なくとも3年間追跡調査すれば、その辺の実態がもっとよく掴めるのではないかと思う。初め間歇熱だけで、その他の症状がほとんどなかった患者で、数年後にホジキン・リンパ腫と診断されたような例があるから、少なくとも3年の追跡調査のデータが欲しい。

前にも述べたように、色々な観点から、不明熱について数年にわたる全国的規模の調査が望まれる。

柏木(1991)は、最終診断がつかなかった不明熱患者に対して、退院後も引き続き連絡を密にして観察することを奨めている[49]。このような仕方は医師对患者関係を良好に保つ原点で、きわめて重要である。

話がやや主題からそれるが、不明熱の治療に関連のある抗生剤、なかでも初期に開発されたペニシリンおよび副腎皮質ステロイドの二つの薬は二十世紀の医学最大の発見であろうといわれているが[101]、これらは何時わが国の医学界に入って来たであろうか。少なくとも筆者の医学生時代(1942-1945年)にはなかった。

中沢と原(1975)によれば、1945年にA. Flemingらはペニシリンの発見により、1950年にP.S. Hench, E.C. Kendall, およびT. Reichsteinはステロイド・ホルモンの発見によってノーベル医学賞を受賞しているから、このことによって、これら二つの薬がわが国の医学界に入って来た時期についておよその見当がつく。

1960年代に入って、以上の二大発見によって少なくとも当時「疫病」と呼ばれていた病気とリウマチ性疾患は大幅な解決をみるであろうと言われたが、果してどうであっただろうか。

これらの薬がなかったならば大変であったことは明らかであるが、現状を見ると、とうてい大幅な解決をみたとは言いがたい。なお、これからの課題である。

[謝辞]住吉 真治 医師 (福岡通信病院、九大第三内科) および 立元 貴 博士 (福岡通信病院) の御協力に深謝する。

柳瀬 敏幸 (2000. 6. 16.)

参 考 文 献

- [1] Petersdorf RG & Beeson PB (1961) Fever of unknown origin 100 cases. *40: Medicine*
- [2] McClung HJ (1992) Prolonged fever of unknown origin. *Dis Child* 24: 544
- [3] Jacoby GA & Swartz MN (1973) Fever of undetermined origin. *New Engl. J. Med.* 289: 1407
- [4] Klastersky et al (1973) Fever of unexplained origin in patients with cancer. *Cancer.* 649
- [5] Pizzo PA et al (1975) Prolonged fever in children : Review of Pediatrics. 55: 468

- [6] Larson EB *et al* (1982) Fever of undetermined origin : Diagnosis and f005w cases. *o Medicine* 61: 269
- [7] Miralles *et al* (1995) Fever of uncertain origin in patients infected with the immunodeficiency virus. *IDs*. 872
- [8] 柏木平八郎 (1992) 不明熱. 日内会誌 444
- [9] 鈴木忠 (1992) 不明熱. *IMP*1443
- [10] 原信之ら (1998) 不明発熱の原因疾患としての結核. *臨床と研究*: 728
- [11] Durak DT & Street AC (1991) Fever of unknown origin - and defined. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases* JS & Swartz MN), Boston, Blackwell. : 35- 51
- [12] 倉重隆信, 友田隆士 (1995) 不明熱の診断の進め方. *臨床と研究* 2454
- [13] 武井修治, 宮田晃一郎 (1995) 発熱と病態. *臨床と研究* 2450
- [14] 平井莞二 (1999) 新感染症. 日内会誌: 2196
- [15] 岩本愛吉 (1999) 新興・再興感染症. 日内会誌: 517
- [16] Petersdorf RG (1992) Fever of unknown origin-An old is still new. *Arch Intern Med* 52: 21
- [17] 嶋田甚五郎 (1997) 今日の感染症の諸問題とそれへの対応. 日内会誌 2011
- [18] 舟田久 (1994) 顆粒球減少時の発熱. *IMP* 753
- [19] 舟田久 (1995) 全身感染症. *臨床と研究* 2406
- [20] 稲松孝思 (1994) 高齢者の感染症. *IMP* 757
- [21] 石井淳一, 高場利博 (1987) 感染性心内膜炎. *臨床と研究* 2515
- [22] 喜舎場朝和 (1994) コンプロマイズドホストの病変に対するアプローチ. 1. 発熱・菌血症・敗血症. 83: *内科会誌*
- [23] Knockaert DG *et al* (1992) Fever of unknown origin in the 1980's, an update of the d *Arch Intern Med* 52: 51
- [24] 森内幸美ら (1995) 血液疾患. *臨床と研究* 2438
- [25] 坂本光男, 斉藤篤 (1994) 実践的な抗生剤使用の原則-市井感染における選び方と使い方. *IMP* 620
- [26] 佐々木秀忠ら (1995) 高齢者における発熱. *臨床と研究* 2461
- [27] Yanase T (1997) Human genetics: Past, present, and future, with special reference to major *trends in Human Genetics*. 265
- [28] 由良二郎, 石川周 (1994) 実践的な抗生剤使用の原則-院内感染における選び方と使い方. *IMP* 626
- [29] Mackowiak PA *et al* (1987) Drug fever. A critical appraisal of conventional *Ann Intern Med* 106: 728 *Med*.
- [30] 小林芳夫 (1994) 抗生剤・その実践的使用法. *IMP* 619
- [31] 矢野三郎 (1992) 結核に注意. *IMP* 1409
- [32] 大野秀明, 河野茂 (2000) 不明発熱の原因疾患としての結核. *臨床と研究* 687
- [33] Bobrowitz I (1982) Active tuberculosis undiagnosed until autopsy. *J Med* 2: 650
- [34] 本間日臣, 稲富恵子 (1982) 不明発熱の原因疾患としての結核. *臨床と研究* 2169
- [35] 永井寛之, 那須勝 (1990) 不明熱と結核. *臨床と研究* 2389
- [36] 小川一誠 (1995) 悪性腫瘍. *臨床と研究* 2435
- [37] 柳瀬敏幸 (1999) 人類遺伝学の発展. *遺伝* 75-94
- [38] 毛利昌史 (2000) 結核. *IMP* 911
- [39] 小倉剛 (2000) 再興感染症としての肺結核. 日内会誌 831
- [40] 小林芳夫 (1994) 感染性心内膜炎. *IMP* 747

- [41] 小林芳夫 (1994) 発熱と血液培養. 1MP 1526
- [42] Kreger B et al (1980) Gram-negative bacteremia. *Amer J Med* 68: 332
- [43] 和田光一, 荒川正昭 (1994) 敗血症. 1MP 743
- [44] Chan JC & Gross (1984) Utility of Naproxen in the differential diagnosis of fever of unknown origin in patients with rheumatoid arthritis. *Medicine* 63: 597
- [45] 網谷良一, 久世文幸 (1995) 微熱. 臨床と研究 2391
- [46] 藤島正敏ら (1990) 高齢者の微熱 (臨床講義). 臨床と研究 2143
- [47] Kimura M et al (1987) Clinical study on slight fever. *Kawasaki Med* 13: 133
- [48] 田坂定孝 (1955) 微熱の臨床, 診断と治療
- [49] 柏木平八郎 (1991) 最終診断のつかない不明熱. *J Geriatr Soc* 39: 177
- [50] Eposito AL & Gleckman (1978) Fever of unknown origin in the elderly. *J Geriatr Soc* 26: 498
- [51] Howard R et al (1977) Fever of unknown origin : A prospective study of 100 patients. *Tex Med* 73: 56x
- [52] 飯国弥生, 柏崎禎夫 (1984) 最近11年間に入院した不明熱(FUO)患者の解析. 日内会誌 944
- [53] Iikuni Y et al (1994) Current fever of unknown origin. *Intern Med* 33: 67
- [54] 柏木平八郎 (1986) 不明熱の臨床. 日内会誌 1214
- [55] 柏木平八郎 (1988) 不明熱とその診療. 臨床と研究 2581
- [56] 柏木平八郎 (1992) 不明熱-その背景と基礎疾患の変遷. 感染症 129
- [57] 柏木平八郎 (1995) 不明熱. 臨床と研究 2401
- [58] 片山雅夫, 鳥飼勝隆 (1998) 不明熱の診断のための手順-問診からスクリーニング検査. 総合臨床 2469
- [59] 旭正一 (1995) Drug fever . 臨床と研究 443
- [60] 柏崎禎夫 (1988) 薬剤熱. *Drug Fever* 24: 1343
- [61] 服部尚子ら (1994) 薬剤熱. 皮膚科の臨床 73
- [62] 下野信行, 澤江義郎 (1995) 発熱と抗生剤. 臨床と研究 2470
- [63] 関谷宗英 (1995) 婦人科における発熱. 臨床と研究 2459
- [64] 鈴木邦治 (1992) Masked hyperthyroidismと老人疾患の3M.4:MP13
- [65] 祢津光廣, 加賀美年秀 (1996) Masked hyperthyroidism. *Intern Med* 35: 45
- [66] 西川光重ら (1996) 低T₄症候群. 日内会誌 5: 772
- [67] Cramer R et al (1971) Munchausen syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 24: 573
- [68] 坂内通宏, 柏木平八郎 (1988) 薬剤熱の原因と治療. 医薬ジャーナル 1665
- [69] 松井敏幸 (1998) ある患者のうそ. 1MP 204
- [70] 宮坂信行 (2000) 不明熱?. 1MP 876
- [71] 奥田正治 (1992) 薬剤アレルギーの臨床(2)薬熱と薬疹. 1MP 831
- [72] 菅原英世ら (1995) 心因性発熱. 臨床と研究 2446
- [73] 富田和己 (1987) 心因性発熱と詐熱. 小児内科 53
- [74] 渡辺明治ら (1992) 詐熱. 臨床と研究 3929
- [75] 柳瀬敏幸 (1989) 不明熱と詐熱. 中央区医師会報号: 18
- [76] 児玉和也ら (1985) 経過中に間歇的発熱を呈した Factitious anemia の1例. 5内科 555
- [77] 本田昇司ら (1992) 発熱を主訴とする疾患. 9MP 1431
- [78] 上田昭一, 吉田正貴 (1995) 尿路感染. 臨床と研究 2415
- [79] 健山正男, 斉藤厚 (1995) 呼吸器感染. 臨床と研究 2410

- [80] 朝倉均 (1997) 若者の不明熱の鑑別にクローン病. 1MP 837
- [81] Bywaters EG(1971) Still's disease in the *Adult Rheum Dis*: 121
- [82] 中条知孝ら (1972) Subsepsis allergica Wisslerについて-興味ある経過をとり、重症肺炎死亡した経験をもとに. *皮膚臨床*4: 516
- [83] 吉良潤一ら (1981) Subsepsis allergica Wisslerの2例-成人不明熱におけるその意義. *皮膚*18: 1039
- [84] 三田村忠行 (1985) 症例からみた診断と治療の要点・成人スチル病. 2MP1049
- [85] 鷲尾昌一ら (1987) 成人Still病の一例. *臨床と研究* 2509
- [86] Yamaguchi M *et al*(1990) Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*. 19J ~~42~~
- [87] 山口雅也, 太田明英 (1991) 成人Still病. *日内会誌*1171
- [88] Ohta A *et al*(1990) Adult Still's disease: A multicenter survey of all Japanese. *Rheumatol*. 19: 424
- [89] 長澤浩平 (1995) 成人スチル病. *臨床と研究* 893
- [90] 松村啓 (2000) 肝膿瘍. 1MP 1046
- [91] Boogaerts M *et al*(1988) Empiric antibiotic therapy in the neutropenic patient. *Clin Pract*. 57(Suppl): 85
- [92] Modai J (1990) Empiric therapy of severe infection. *Am J Med*88(Suppl 4A): 12
- [93] 松本文夫 (1992) Empiric therapy. *臨床と研究*663
- [94] Roberts NI Jr (1979) Temperature and host defense. *Immunol Rev*43: 241
- [95] 真下啓明 (1968) 発熱. *最新医学* 159
- [96] Bone C *et al* (1979) A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis. *N Engl J Med*100:653
- [97] The Veteran Administration Systemic Sepsis Cooperative Study (1987) Effect of high-dose glucocorticoid therapy with methylprednisolone. *Am J Med*7: 659
- [98] 小林宏行 (1987) 重症感染症における抗生物質と副腎皮質ステロイドの併用療法. *呼吸器感染症. 化学療法* 3: 189 の領域
- [99] 松本慶蔵 (1992) 感染症と副腎皮質ステロイドの併用-再考, 重症感染症に対する副腎皮質ステロイド併用のあり方-特に米国の見解に反論して. *化学療法の領域*
- [100] 林泉 (1995) 呼吸器感染症の治療にあたって副腎皮質ステロイドはどのように用いればよいか. 1MP 1499
- [101] 中沢滉, 原隆昭 (1975) ノーベル賞に輝く人々. 北里書房, 東京, Pp149