

主論文

Clinical Characteristics of Febrile Outpatients: Possible Involvement of Thyroid Dysfunction in Febrile Tachycardia

(外来発熱患者の臨床的特徴に関する研究: 甲状腺機能の熱性頻脈への関与)

【緒言】

不明熱患者を診療する際に、病因の解明につながる所見が非常に限定的であるために診断に苦慮することがしばしばある。特に外来診療においては短い診療時間内で最終診断を行い適切な治療を行うことは非常に困難である。発熱患者に関する分析を行った研究は多くあるが、発熱を引き起こす疾患は非常に多岐に渡るため不明熱患者の診療は患者ごとに個別の評価が必要であり、経験を必要とする。また、検査技術が非常に発達した現在においても病歴聴取や身体診察の重要性は変わっていない。今回、不明熱患者の外来診療を円滑に行うために我々は外来発熱患者の体温の変動に注目し、各種生体マーカーとの関連に関して解析を行った。

【対象と方法】

対象患者

2012年1月から12月までに岡山大学病院総合内科を受診した発熱患者148名に関してカルテをレトロスペクティブに解析した。発熱患者は受診時の腋窩体温が37.5℃以上、または発熱経過中の最高体温が37.5℃以上の患者と定義した。男性75人、女性73人であり患者の年齢は3歳から90歳であり、平均年齢は42.4歳であった。

臨床検査

血算、血沈、CRP、血清ナトリウム、コレステロール、血糖値、TSH・FT4値は、岡山大学病院中央検査部で測定された値を採用した。血清TSH・FT4値は初診時、または2回目の受診時に測定された値を採用した。

統計解析

得られたデータはKruskal-WallisおよびMann-WhitneyのU検定で解析し、Mann-WhitneyのU検定で有意差があった場合にはSteel-Dwass's post-hoc testを行い疾患群間で解析を行った。また、検査項目ごとの相関関係はSpearmanの順位相関係数で解析を行い、線形回帰を行った。P < 0.05を有意差ありとした。解析ソフトはEZRを使用した。

【結果】

・患者背景:

年齢は3~90歳であり、20歳49歳が58.1%と半数以上を占めており、比較的若年患者が多い傾向にあった。また男性75人(50.7%)、女性73人(49.3%)とそれぞれ約半数であった。発熱患者を細菌感染症群・

ウイルス感染症群・非特異的炎症群・膠原病群・悪性腫瘍群・薬剤性群・原因不明群にそれぞれ分類したところ、細菌感染症群 32 人 (21.6%)、ウイルス感染症群 48 人 (33.1%) 非特異的炎症群 14 人 (9.5%)、膠原病群 6 人 (4.05%)、悪性腫瘍群 5 人 (3.4%)、薬剤性群 6 人 (4.05%)、原因不明群 36 人 (24.3%)であり、感染症が 54.7%と約半数を占めていた。

・発熱患者の疾患群ごとの特徴:

悪性腫瘍群と膠原病群の平均年齢は 60 歳以上と他の群よりも高い傾向があり、ウイルス感染症群の平均年齢よりも有意に高かった。平均罹熱期間は原因不明群で 200 日以上と長い傾向があり、ウイルス感染症群および薬剤性群よりも有意に長かった。原因不明群以外では膠原病群と悪性腫瘍群が 30 日から 50 日程度であり他の群より長い傾向にあった。各疾患群ごとに初診時の体温 (BT-1st visit)と罹熱機関中の最高体温 (BT-max)をそれぞれ比較したところ、悪性腫瘍群以外の全ての群でBT-maxがBT-1st visitよりも有意に高かった。

・体温と臨床所見の関連:

BT-max と血圧・脈拍数との相関を検討したところ、BT-max は脈拍数と弱い正の相関を認めた ($r=0.232$, $P<0.01$)。

・体温と一般検査結果の関連:

BT-max と各種炎症マーカー (WBC, ESR, CRP) および代謝系マーカー (血清ナトリウム, 総コレステロール, 血糖値) の相関を解析したところ BT-max は血清 CRP 値と正の相関 ($r=0.306$, $P<0.01$)、血清ナトリウム値と負の相関 ($r=-0.242$, $P<0.01$) をそれぞれ認めた。

・体温と甲状腺機能の関連

BT-max と血清 TSH・FT4 値、TSH/FT4 比との相関関係をそれぞれ解析した。TSH は 64 人の発熱患者で、FT4 は 61 人の発熱患者で測定されていた。血清 TSH 値は BT-max と負の相関 ($r=-0.515$, $P<0.01$) を、血清 FT4 値と正の相関 ($r=0.377$, $P<0.01$) をそれぞれ認めた。また BT-max は TSH/FT4 比と負の相関 ($r=-0.547$, $P<0.01$) を認めた。さらに疾患群ごとに BT-max と甲状腺機能の関連性を解析したところ、ウイルス感染症群 (9 症例)において BT-max と TSH/FT4 比で負の相関を認めた。($r=-0.672$, $P=0.0473$)

[考察]

今回、我々は 1 年間に当科を受診した 148 名の発熱患者において、体温・血圧・脈拍などの臨床所見や各種検査所見との相関を分析した。疾患群ごとに分類した場合、ウイルス感染症と細菌感染症を合わせた感染症疾患が合計 54.7%と半数以上を占めており、入院発熱患者を分析した既報と比較して感染症疾患の割合が高かった。この点に関しては、外来患者では感染性上気道炎や胃腸炎などの一般的な発熱疾患が多くを占めていたためであると考えられた。悪性腫瘍群と膠原病群は他の疾患群に比べて高齢である傾向があり、ウイルス感染症群と比較して有意に高齢であった。悪性腫瘍群と膠原病群は原因不明群以外の疾患群と比較して、診断がつくまでの罹熱期間が有意ではないが長い傾向にあった。

今回の研究で明らかになった主要な事象の 1 つは、BT-max は BT-1st visit よりも悪性腫瘍群以外の全て

の疾患群において有意に高かったことである。特に膠原病群において最も差が大きく、 1.5°C 以上の差があった。発熱患者において、体温は日内変動が大きく解熱剤の影響を受けているため受診時には体温が下がっていることがしばしばある。その際に、体温の変動の大きさに注目することによって発熱疾患の推定の役立つ可能性がある。また、遷延する発熱患者においては受診時に解熱していたとしても必要に応じて早期に病態の評価をすることが重要である。今回の研究ではデータを示していないが、BT-max は BT-1st visit よりも多くの臨床所見や検査所見と強く相関している傾向にあった。発熱患者においては受診時の体温を把握するだけでなく、経過中の最高体温を丁寧に聞き出し、体温の変動の大きさに注目することが患者の病態の正確な把握に重要であると考えられる。

BT-max と各種パラメーターとの関連を解析した中で、血清 CRP 値は BT-max と有意な正の相関を示し、血清ナトリウム値は BT-max と有意な負の相関を認めたが、BT-max は、他の臨床所見および検査所見との間に統計学的に有意な相関を認めなかった。血清 CRP 値との相関関係に関しては、血清 CRP 値によって示される炎症の程度が患者の発熱状態を反映することを示唆している。血清ナトリウム濃度の変化に関しては、体温と血清ナトリウム値の逆相関が認められた。発熱に伴うストレスによって SIADH が引き起こされている可能性が示唆された。また炎症の際に発生するプロスタグランジン E2 は視床下部に作用することで体温を上昇させるが、腎臓の近位尿細管からのナトリウム再吸収にも影響を及ぼすことで発熱による低ナトリウム血症を引き起こしている可能性がある。

今回の研究で明らかとなった 2 つ目の主要な事象は、発熱患者において血清 FT4 値は BT-max と正の相関を示し、血清 TSH 値と TSH / FT4 比が BT-max と負の相関を示すことである。これらの相関は、発熱患者においては潜在的な甲状腺中毒症を呈していることを示唆している。これまで発熱患者における体温と甲状腺機能との関連を検討した研究は報告されていないが、炎症性サイトカインであるインターロイキン 6 を皮下投与することによって TSH を低下させ FT4 を上昇させるという研究報告があるように発熱患者における潜在性甲状腺中毒症には炎症性サイトカインなどが関与している可能性がある。今回の研究でも示されているように、体温と脈拍数との間には正の相関関係があり、発熱患者においては交感神経の亢進によって心拍数が上昇することが知られている。しかし、発熱患者の中でも薬剤熱・腫瘍熱・特定の感染症などによって引き起こされる発熱は相対的徐脈を示すことが知られているように、発熱患者は発熱の程度に応じて単純に頻脈を引き起こすわけではない。しかしそのメカニズムは十分に明らかにされておらず、発熱性頻脈には様々な要因が関与していると推測されている。今回の研究では、発熱の際に生じる潜在的な甲状腺中毒症が発熱性頻脈を引き起こしている可能性が示された。甲状腺クリーゼは感染や手術などのストレス条件において引き起こされるが、発熱患者においては潜在的な甲状腺中毒症が生じていることを考慮すると、発熱自体も甲状腺クリーゼに関与している可能性がある。発熱や頻脈は甲状腺クリーゼの主要な症状であるため、発熱・頻脈を示している患者においては甲状腺疾患の可能性も検討しておくことが重要である。また潜在性甲状腺中毒症は、動悸・疲労および焦燥感など、熱性患者の症状の原因であり得る可能性も考えられる。

【結論】

初診時の患者の体温 (BT-1st visit) と発熱期間中の最高体温 (BT-max) は大きく乖離している場合があり、さらに BT-max は有意に甲状腺機能を含む臨床所見や検査所見と相関している。臨床医が発熱を呈している外来患者を診察する場合、BT-1st visit だけでなく BT-max も把握することでその差から疾患群を推定できる可能性があり、発熱患者を診察する際には体温変動を含めた発熱に関する詳細な問診が必要である。また、発

熱患者では潜在性甲状腺毒症が生じており、発熱性の患者の頻拍が部分的にはあるが甲状腺毒症に関連している可能性が明らかとなった。