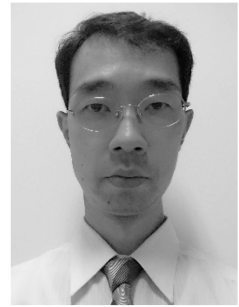


小児の発熱

慶應義塾大学医学部 小児科
慶應義塾大学病院 感染制御部兼務

しんじょうまさよし
新庄正宜



Masayoshi Shinjoh

はじめに

子どもの発熱にはよく遭遇するが、発熱とはいったいどういうものかというのは日常診療で詳しく勉強することが少ない。ここでは教科書的な記載に加え、最近増加している川崎病、比較的よく遭遇する周期性発熱、そして筆者の経験を交えて、総論的な話を紹介することとした。

I. 発熱とは

発熱とは直腸温で38℃ (100.4°F) 以上をいい、40℃ (104°F) あるいは41℃ (105.8°F) を超えると“hyperpyrexia”と呼ぶ¹⁾。36.6~37.9℃が正常域で、朝が最も低く、夜の初めころ (early evening) で最も高くなる。

II. 発熱のメカニズム¹⁾

3つの異なるメカニズムが発熱を生じる。①発熱性物質、②熱損失を凌駕する熱の産生、③熱損失の欠如、の3つである。

①内因性および外因性発熱物質は視床下部における設定された体温を上昇させる。内因性発熱物質としてはIL-1、IL-6、TNF- α 、IFN- β および γ が知られている。刺激を受けた白血球などは、PGE2などの脂質メディエーターを産生し、視床下部のレセプターに結合し、体温を上昇させる。感染症、薬、悪性疾患、炎症性疾患は、内因性発熱物質の産生を介して発熱を生じる。補体存在下での抗原抗体複合物、補体成分、リンパ球の産生物質、胆汁酸、アンドロゲン代謝物などは発熱性物質ではないが、内因性発熱物質を刺激して発熱を生じる。外因性発熱物質の多くは、感染性のある病原体か薬剤であり、マクロファージなどを刺

激して内因性発熱物質を産生させる。エンドトキシンは、内因性発熱物質の遊離を刺激する一方、直接視床下部にも作用する。発熱を起こす薬剤としては、バンコマイシン、アムフォテリシンB、アロプリノールなどが知られている。

②熱損失を凌駕する熱の産生の例としては、サリチル酸中毒や悪性高体温が挙げられる。

③熱損失の欠如としては、汗腺の数の減少に伴う発汗異常のために体温調整が困難な外胚葉異形成症や、重度の熱への曝露などが挙げられる。

III. 発熱の機能

発熱は、微生物の増殖を抑え、炎症反応を増加させる。一方で、酸素の消費、二酸化炭素の産生、心臓の拍出量を増やす。このため、心疾患や慢性貧血患者の心機能不全、慢性肺疾患患者の肺機能不全、糖尿病や先天性代謝異常患者における代謝の不安定性を悪化させる。発熱は、熱性けいれんの誘因となるうえ、特発性のけいれん患者のけいれんも増加させる。熱性けいれん重積や熱射病以外では、高熱が脳の損傷や体への実害をもたらすことは示されていない¹⁾。

高体温は、ヒト気管上皮を用いたインフルエンザウイルスの感染実験において、ウイルス増殖を減らす一方で、細胞障害をもたらすことが示されている²⁾。

IV. 発熱を来す疾患

発熱を来す原因は、感染、炎症性疾患、悪性腫瘍、その他に分けられる (VI. 不明熱の項も参照)。急性発熱性疾患の主因は、ウイルス感染症 (感冒) や合併症のない細菌感染症 (中耳炎、扁桃炎、副鼻腔炎など) である。

表1 特徴的な発熱（文献1の文章中の表記を表にした）

間欠熱（intermittent fever）
概日リズム（サーカディアンリズム）を誇張したものである。
稽留熱（sustained fever）
持続性で、1日での変動が 0.5°C 以下。
弛張熱（remittent fever）
持続性で、1日での変動が 0.5°C を超えるものを指す。
三日熱（tertian fever）
1日目と3日目に発熱。例）三日熱マラリア
四日熱（quartan fever）
1日目と4日目に発熱。例）四日熱マラリア
二峰性発熱（biphasic fever）
同一の疾患で2回の別個の時期に発熱を認める。
例）ポリオ、エンテロウイルス、デング熱、出血熱、レプトスピラ症 （著者注：インフルエンザや麻疹でも二峰性といえる場合がある）
周期性発熱（periodic fever）
規則的な周期で認める発熱。
例）周期性好中球減少症、PFAFA（periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy）、自己炎症症候群（家族性地中海熱、TNF receptor-associated periodic 症候群、メパロン酸キナーゼ欠損症（高IgD 症候群）、Muckle-Wells 症候群）
虚偽性発熱（factitious fever）
例）意図的な体温計操作時のごまかしや発熱性物質の投与
毎日2回認める発熱（double quotidian fever）
例）炎症性関節炎
単回のスパイク熱（a single isolated fever spike）
例）血液製剤や薬剤の投与、何らかの医療操作、菌付着あるいは感染したカテーテルの操作
紫斑を伴う発熱（fever with petechiae）
例）髄膜炎菌感染症（著者注：他の原因微生物による電撃性紫斑病も含む）、ロッキー山紅斑熱（リケッチア感染症の一つ）、感染性心内膜炎
心拍数が体温上昇以上に見合わず上昇する場合（relative tachycardia）
例）感染症ではないか、感染症であれば毒素が関与するもの
比較的徐脈（relative bradycardia）
相対的に徐脈。
例）チフス、ブルセラ症、レプトスピラ症、薬剤性を考える
発熱を伴う徐脈（bradycardia in the presence of fever）
例）リウマチ熱、ライム病、ウイルス性心筋炎、感染性心内膜炎による心障害

V. 発熱の種類からみた鑑別疾患

特徴的な発熱と、代表疾患を表1に示した。

生後2カ月を超える小児では体温が 1°C 上がるごとに心拍数（/分）が10上昇する。また、体温は、神経学的に異常のない小児においては、致命的になりうる 42°C （ 107.6°F ）に達することは稀である。 41°C （ 105.8°F ）を超える熱は通常感染症ではなく、極度の体温上昇を来す環境、中枢神経障害、悪性高熱、悪性症候群、薬剤熱、熱射病、甲状腺中毒で認められ、 36°C （ 96.8°F ）未満であれば低温環境への曝露、甲状腺機能低下、解熱剤の過量投与のことが多いが、重症な敗血症のこともある¹⁾。

VI. 不明熱

不明熱（Fever of unknown origin : FUO）とは、8日間の評価においても原因を特定できない、医療者（healthcare provider）によって確認された 38°C （ 100.4°F ）を超える発熱をいう。熱源がわからないものを fever without a source（FWS）というが、原因を特定できないまま評価が7日間を超えた場合には不明熱 FUO となる³⁾。

VII. 不明熱の原因

不明熱のうち、その後熱源が判明した疾患を大きく分けると、発熱の原因と同様①感染症（膿

瘍，非特異症状を示す感染症等)，②自己免疫・膠原病・リウマチ・肉芽腫性疾患，③悪性腫瘍，の3つとなる。さらに，自己炎症症候群，内分泌代謝疾患，身体表現性疾患などの精神保健分野，薬剤熱，熱中症などが挙げられる³⁾。

不明熱の原因を，細分化して表2に列記する。

本邦小児を対象とした全国調査では，不明熱（38℃（100.4°F）以上で2週間以上，N=960）のうち，原因が判明した症例（N=828）において，①感染症が23%，②リウマチ性疾患が54%，③悪性腫瘍が8%，であった⁴⁾。なお，調査が完遂できた感染症は29例，リウマチ性疾患は108例，悪性腫瘍は14例，その他は34例であった。感染症29例のうち最も多かったのはバルトネラ感染症（猫ひっかき病）10例で，次いでEBウイルスを含むウイルス疾患7例であった。リウマチ性疾患108例のうち最も多かったのは若年性特発性関節炎68例で，次いで高安病9例，炎症性腸疾患8例であった。悪性腫瘍14例で最も多かったのはランゲルハンス細胞組織球症（Langerhans-cell histiocytosis：LCH）5例で，次いで急性リンパ性白血病が4例であった。その他34例で最も多かったのはKikuchi-Fujimoto disease（菊池病・組織球性壊死性リンパ節炎）14例で，次いで血球貪食症候群5例であった。

Ⅷ. 著者からワンポイント

感染症を専門にしていると発熱の原因精査の相談を受けることが多い。しかし，全国調査⁴⁾にもあるように，発熱の期間が長くなったり周期性発熱であると，保険診療で診断できる感染症は減り，若年性特発性関節炎や高安病を中心としたリウマチ性疾患や自己炎症性疾患，Kikuchi-Fujimoto disease（菊池病・組織球性壊死性リンパ節炎）が増えてくる。高安病では血圧の左右差という費用のかからない検査から，菊池病においては白血球減少とLDH上昇という一般的な検査で見つけることができるかもしれない。今回はベビーケアレポートということで，以下について簡単な説明を加える。

1. 川崎病

年間の罹患者数は増加し，新規登録は，1998年6,593人，2008年11,756人，2018年17,364人となっている。0～4歳人口10万人あたりの罹患率も，それぞれ111.5，219.9，359.1と上昇してい

る⁵⁾。経過中に発熱以外の所見が出てくるので，不明熱に占める割合は少ない⁴⁾。

川崎病の診断におけるトピックは，診断基準の「発熱」について持続日数を問わなくなった点，「不定形発疹」は「発疹（BCG接種痕の発赤を含む）」に変更した点である。川崎病の確定診断は，「6つの主要症状のうち，経過中に5症状以上を呈する場合」「4主要症状しか認められなくても，他の疾患が否定され，経過中に断層心エコー法で冠動脈病変を（規定以上に）呈する場合」「3主要症状しか認められなくても，他の疾患が否定され，冠動脈病変を呈する場合」となっている。また，不全型川崎病とは，「主要症状が3または4症状で冠動脈病変を呈さないが，他の疾患が否定され，参考条項から川崎病がもっとも考えられる場合」となっており，「2主要症状以下の場合には，特に十分な鑑別診断を行ったうえで，不全型川崎病の可能性を検討」することとなっている⁶⁾。

なお，川崎病の急性期の致死率は0.1%未満である。再発例は3～4%に，同胞例は1～2%にみられる。非化膿性頸部リンパ節腫脹は，超音波検査で多房性を呈することが多いとされる。リンパ節腫脹は，年少児では約65%と他の主要症状に比べて低いが，3歳以上では約90%にみられ，初発症状になることも多い⁶⁾。

2. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy (PFAPA)

幼児で，「毎月，数日間，発熱が続き，病院に行くと扁桃腺に白い膿がついているといわれます（首がはれているといわれます）」が，溶連菌もアデノウイルスも陽性でないことが多いです」と保護者の方が訴えるのをしばしば経験する。「習慣性扁桃炎」のなかに含まれていたかもしれないが，PFAPAの発熱は規則性で，抗菌薬が無効であるがステロイドが（その周期の発熱に対しては）著効するという特徴を持つ。

比較的遭遇する機会が多いので，知っておくとい疾患である。PFAPAを含めた自己炎症疾患については，京都大学が運営する有用なサイトがあり，全国の専門施設も公表されている⁷⁾。

3. 乳児の発熱

乳児早期で発熱のみで受診した患者に対しては，重症感染症を除外するためにもいわゆる「発熱精査」（髄膜炎，尿路感染症，菌血症，月齢に

表2 小児不明熱の鑑別（文献3より）

（著者追記：小項目はABC順のため、英名から先に記載。下線は国内小児で比較的遭遇するものあるいは初めに鑑別すべきもの *は著者が追記）

1. 膿瘍 (ABSCESSSES)
腹部、頭蓋内、歯科系、肝臓、傍脊柱、骨盤内、腎周囲、直腸、横隔膜下、腸腰筋
2. 細菌感染症 (BACTERIAL DISEASES) または細菌名
Actinomycosis (放線菌症), Bartonella henselae (cat-scratch disease) (バルトネラ症・猫ひっかき病), Brucellosis (ブルセラ症), Campylobacter (カンピロバクター), Chlamydia (クラミジア), Francisella tularensis (tularemia) (野兔病), Listeria monocytogenes (listeriosis) (リステリア), (Meningococcemia (chronic) (髄膜炎菌), Mycoplasma pneumoniae (肺炎マイコプラズマ), Rat-bite fever (Streptobacillus moniliformis : streptobacillary form of rat-bite fever) (鼠咬症), Salmonella (サルモネラ), Tuberculosis (結核), Whipple disease (ホイップル病：初期症状は関節炎と発熱、時期に腸管症状), Yersiniosis (エルシニア症)
3. 局所感染症 (LOCALIZED INFECTIONS)
Cholangitis (胆管炎), Infective endocarditis (感染性心内膜炎), Lymphogranuloma venereum (鼠径リンパ肉芽腫：クラミジア感染症), Mastoiditis (乳突洞炎), Osteomyelitis (骨髄炎), Pneumonia (肺炎), Pyelonephritis (腎盂腎炎), Psittacosis (オウム病), Sinusitis (副鼻腔炎)
4. スピロヘータ感染症 (SPIROCHETES)
Borrelia burgdorferi (Lyme disease) (ライム病), Relapsing fever (Borrelia recurrentis) (回帰熱), Leptospirosis (レプトスピラ症), Rat-bite fever (Spirillum minus : spirillary form of rat-bite fever) (鼠咬症スピリルム感染症), Syphilis (梅毒)
5. 真菌感染症 (FUNGAL DISEASES)
Blastomycosis (extrapulmonary) (肺外ブラストミセス症), Coccidioidomycosis (disseminated) (コクシジオイデス症), Histoplasmosis (disseminated) (ヒストプラズマ症)
6. リケッチア症 (RICKETTSIAE)
African tick-bite fever (アフリカ紅斑熱), Ehrlichia canis (エーリキア症), Q fever (Q熱), Rocky Mountain spotted fever (ロッキー山紅斑熱), Tick-borne typhus (発疹チフス)
7. ウイルス (VIRUSES)
Cytomegalovirus (サイトメガロウイルス), Epstein-Barr virus (EBウイルス), Hepatitis viruses (肝炎ウイルス), HIV
8. 寄生虫 (PARASITIC DISEASES)
Amebiasis (アメーバ症), Babesiosis (バベシア症), Giardiasis (ジアルジア症), Malaria (マラリア), Toxoplasmosis (トキソプラズマ症), Trichinosis (旋毛虫症), Trypanosomiasis (トリパノソーマ症), Visceral larva migrans (Toxocara) (トキソカラ症)
9. リウマチ性疾患 (RHEUMATOLOGIC DISEASES)
Behçet disease (ベーチェット病), Juvenile dermatomyositis (若年性皮膚筋炎), Juvenile idiopathic arthritis (若年性特発性関節炎), Rheumatic fever (リウマチ熱), Systemic lupus erythematosus (SLE), Takayasu's arteritis (高安病) *
10. 過敏性疾患 (HYPERSENSITIVITY DISEASES)
Drug fever (薬剤熱), Hypersensitivity pneumonitis (過敏性肺臓炎), Serum sickness (血清病), Weber-Christian disease (Weber-Christian 病)
11. 腫瘍 (NEOPLASMS)
Atrial myxoma (心房粘液腫), Cholesterol granuloma (コレステリン肉芽腫), Hodgkin disease (ホジキン病), Inflammatory pseudotumor (炎症性偽腫瘍), Leukemia (白血病), Lymphoma (リンパ腫), Pheochromocytoma (褐色細胞腫), Neuroblastoma (神経芽細胞腫), Wilms tumor (腎芽腫), Langerhans-cell histiocytosis (LCH) (ランゲルハンス細胞組織球症) *
12. 肉芽腫性疾患 (GRANULOMATOUS DISEASES)
Granulomatosis with polyangiitis (多発血管炎性肉芽腫症), Crohn disease (クローン病), Granulomatous hepatitis (肉芽腫性肝炎), Sarcoidosis (サルコイドーシス)
13. 家族性・遺伝性疾患 (FAMILIAL AND HEREDITARY DISEASES)
Anhidrotic ectodermal dysplasia (無汗性外胚葉形成不全症), Autonomic neuropathies (自律神経ニューロパチー), Fabry disease (ファブリー病), Familial dysautonomia (家族性自律神経失調症), Familial Hibernian fever (家族性アイルランド熱), Familial Mediterranean fever, many other autoinflammatory diseases (家族性地中海熱などの自己炎症性疾患), Hypertriglyceridemia (高トリグリセリド血症), Ichthyosis (魚鱗癬), Sickle cell crisis (鎌状赤血球), Spinal cord/brain injury (脊髄・脳損傷)
14. その他 (MISCELLANEOUS)
Addison disease (アジソン病), Castleman disease (キャッスルマン病), Chronic active hepatitis (慢性活動性肝炎), Cyclic neutropenia (周期性好中球減少症), Diabetes insipidus (central and nephrogenic) (尿崩症), Drug fever (薬剤熱), Factitious fever (虚偽性発熱), Hemophagocytic syndromes (血球貪食症候群), Hypothalamic-central fever (視床下部性の発熱), Infantile cortical hyperostosis (乳児皮質過骨症), Inflammatory bowel disease (炎症性腸疾患), Kawasaki disease (川崎病), Kikuchi-Fujimoto disease (菊池病・組織球形壊死性リンパ節炎), Metal fume fever (金属ヒューム熱), Pancreatitis (膵炎), Periodic fever syndromes (周期性発熱症候群), Poisoning (中毒), Pulmonary embolism (肺塞栓), Thrombophlebitis (血栓性静脈炎), Thyrototoxicosis (甲状腺中毒), Thyroiditis (甲状腺炎)

表3 小児解熱剤（内服薬）（文献8より）

添付文書参照。インフルエンザ罹患時のアスピリン、脳症時のジクロフェナクやメフェナム酸（いずれも NSAIDs）は禁忌

1) アセトアミノフェン

【作用機序】シクロオキシゲナーゼ阻害作用はほとんどなく、視床下部の体温調節中枢に作用して皮膚血管を拡張させて体温を下げる。鎮痛作用は視床と大脳皮質の痛覚閾値を高めることによると推定される。重症肝障害に注意する。

【使用方法】小児科領域における解熱・鎮痛の場合、通常、乳児、幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重1 kg あたり1回10～15 mg を経口投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として60 mg/kg を限度とする。ただし、成人の用量*を超えない。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

*解熱鎮痛目的の成人最高容量は、1日1,500 mg

2) イブプロフェン

【作用機序】プロスタグランジン合成阻害作用。腎障害、消化性潰瘍などに注意する。

【使用方法】急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）の解熱・鎮痛の場合は成人のみに適応がある。通常、成人にはイブプロフェンとして、1回量200 mg を頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大600 mg を限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

5歳以上の小児においては、リウマチ、関節痛や関節炎などやその症状の消炎・鎮痛、手術並びに外傷後の消炎・鎮痛に適応がある。その場合、5～7歳では1日量200～300 mg、8～10歳では1日量300～400 mg、11～15歳では1日量400～600 mg を、いずれも3回に分けて経口投与する。

よって新生児ヘルペス等を鑑別する検査）を行う。その他のウイルス感染症、予防接種の副反応、ミルクアレルギーなどのこともある。生後4カ月頃から12カ月頃までで発熱のみで受診した患者に対しては、髄膜炎も見逃せないが、頻度的には尿路感染症、突発性発疹、川崎病の初期の可能性を念頭に診察を進めている。もちろん、冬季にはインフルエンザ、夏季には皮膚所見や咽頭所見を詳細に診察すると手足口病であったりヘルパンギーナであったりすることもあるし、ワクチン接種後はその副反応であることもある。定期接種対象のワクチン未接種の児にはもちろんのこと、既接種であっても肺炎球菌の菌血症であることもある。インフルエンザの流行時期に発熱の患者をみると、インフルエンザの診断に集中してしまい、尿路感染症や突発性発疹の可能性を忘れがちなので、注意したい。

また、「発熱・肝酵素上昇・CRP 高値」の組み合わせを認める細菌感染症やウイルス感染症はあまりない。チフスやリケッチア感染症の頻度は少ないので、まずは川崎病を考えることにしている。

IX. 発熱の対処法・解熱剤の使い方

39℃（102.2°F）未満の健康な小児においては、発熱に対する治療は不要であるが、発熱すると気分が不快となるため治療することは理にかな

っている。「Ⅲ. 発熱の機能」で挙げた基礎疾患を持つ場合や、児の行動に影響が出たり児が不快となったりするため保護者が心配している場合には、治療を行う。症状軽快以外に、感染症の経過を変化させることはない。また、41℃（105.8°F）を超えるような発熱では、視床下部障害や中枢神経の出血の可能性を示唆し、熱を下げるべきである。原疾患の治療、例えば、川崎病ではガンマグロブリンが、細菌感染症では抗菌薬も、結果的に解熱をもたらす。

主な解熱剤を表3に挙げる。インフルエンザ罹患時のアスピリンは、ライ症候群の発症リスクを上昇させるため、使用してはならない。また、脳症時のジクロフェナクやメフェナム酸も、予後不良のリスク因子とされるため、使用してはならない⁸⁾。著者は、拡大解釈して、インフルエンザひいては小児感染症の解熱剤として、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は使用していない。

おわりに

本稿を読んで、少しでも発熱の理解を深めていただければ幸いです。

文献

- 1) Nield LS, Kamat D : Fever. Nelson Textbook of Pediatrics, Chapter 201, 1386-1388.e1
- 2) Yamaya M, Nishimura H, Lusamba Kalonji N, et al. :

- Effects of high temperature on pandemic and seasonal human influenza viral replication and infection-induced damage in primary human tracheal epithelial cell cultures. *Heliyon* 2019 Feb 5 ; 5(2) : e01149.
- 3) Andrew P. Steenhoff : Fever of Unknown Origin. *Nelson Textbook of Pediatrics*, Chapter 204, 1397-1402.e1
 - 4) Kasai K, Mori M, Hara R, et al. : National survey of childhood febrile illness cases with fever of unknown origin in Japan. *Pediatr Int* 2011 53 : 421-425.
 - 5) 日本川崎病研究センター : 川崎病全国調査担当グループ 第25回川崎病全国調査成績 2019年. <https://www.jichi.ac.jp/dph/wp-dph/wp-content/uploads/2019/09/1bb34be7b6c9f852c1df45cc2ac4152c-1.pdf> (参照2020.1.10)
 - 6) 川崎病学会 : 川崎病診断の手引き改訂6版 作成の目的, 経緯と変更点. <http://www.jskd.jp/index.html> (参照2020.1.10)
 - 7) 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 : 自己炎症性疾患サイト. <http://aid.kazusa.or.jp/2013/medical> (参照2020.1.10)
 - 8) 日本小児神経学会 : インフルエンザ脳症の診療戦略 2018. <https://www.childneuro.jp/uploads/files/about/influenzaencephalopathy2018.pdf> (参照 2020. 1. 10)

