慢性副鼻腔炎手術前に不明の 発熱を来した一症例

池 田 誠

Fever of Unknown Origin Preceding Surgery for Chronic Paranasal Sinusitis

Sei Ikeda

(Shiga University of Medical Science)

This paper examines the cause of fever of unknown origin which occurred on two occasions previous to surgery in a patient with chronic paranasal sinusitis. Examination ruled out infection and allergic reaction to medication as possible causes of the fever. Reference to pharmaceutical literature revealed that pentazocine, one of the drugs used in premedication, activates a σ opioid receptor, which has a temperature elevating effect. There have only a few clinical reports of temperature elevating following the administration of pentazocine.

Key words: pentazocine, fever of unknown origin, σ opioid receptor

緒 言

体温上昇に関しては、感染症、アレルギー反応、中枢神経系の非炎症性疾患、代謝疾患、膠原病などを先ず考える。しかし、体温が上昇する原因はこれらだけではない。体温の日内変動、季節との関係、食事摂取の影響、運動、精神的ストレス、周りの温度との関係などによっても影響される。さらに、発熱作用を有する薬剤による発熱もある。今回、2度に渡り局所麻酔下慢性副鼻腔炎手術前に不明の発熱を来し、その原因の解明が遅れ手術を断念した症例を経験したので報告する。

症例報告

症例：26才，男性

初診：昭和60年 8 月28日

主訴：左耳閉感，鼻閉

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：数年前から鼻閉感を自覚していたが放置していた。昭和60年 8 月下旬より左耳閉塞感，左自声強調を自覚し 8 月28日当科受診した。

局所所見：左耳鼓膜陥凹と左鼓室内貯留液を認め，両固有鼻腔内ポリープ充満を認める。咽喉頭には異常認めず。

レ線所見（図1）：Waters 法にて両副鼻腔に混濁を認める。

全身所見：特記すべきことなし。

経過：左滲出性中耳炎は鼓膜穿刺と薬物療法により治癒した。慢性副鼻腔炎は薬物療法の効

図1 Waters 法. 両副鼻腔に混濁を認める.

果が認められなかったため、慢性副鼻腔炎根治術の適応として昭和60年9月17日に入院させた。

入院第3日目(9月19日), 局所麻酔下左慢性副鼻腔炎根治手術を行うべく前投薬を投与した。ペンタゾシン30mg, 塩酸ヒドロキシジン50mgを13時30分と14時30分に筋肉注射した。15時, 手術開始直前に患者は熱感を訴えたため, 体温を測定したところ, 37.4° と軽度上昇していた(図2)。呼吸器症状, 腹部症状, 皮膚発疹等の所見は認められなかったが, 万全を期し手術を延期し, 発熱の原因をさぐった。9月19日の発熱直後の検査結果(表1)ではCRP(+), ESR12mm/hであったので, 発熱の原因は感染症と考え, CZX 2g 点滴静注した。4時間後には下熱した。

その1週間後(9月27日)再び手術を行う為, 前回同様の前投薬を行った後患者を手術室へ出した。ところが図3のように, 再び 38.6°C と高熱を来し再度手術を断念した。20分後に体温は 37.4°C に低下し, 翌日には平常体温にもどった。この時点でも呼吸器症状, 腹部症状, 皮膚発疹等の所見は認められなかった。また, 今

図2 9月19日手術時体温経過

①は第1回目前投薬注射時の体温, ②は第2回目前投薬注射時の体温, (OP)は手術開始時の体温

回 9 月 27 日の発熱直後の検査（表 1）では異常は認められなかった。

さて、第 1 回目の手術時には CRP(+)、ESR12mm/h などの炎症所見が認められたが第 2 回目の手術時には炎症所見を認めず、更に 2 回にわたり術前投薬を筋肉注射してから発熱している、この時点で発熱の原因は前投薬に基因したのではないかと考えた。さらに、2 回に渡り前投薬筋注後に発熱した点、1 回目より 2 回目のほうが発熱が高い点、時間経過とともに比較的速やかに下熱した点、この 3 点の臨床経過から前投薬に対するアレルギー反応のための発

熱が最も考えられた。そこで翌日、アレルギー反応によるものかを調べるため、ペンタゾシン、塩酸ヒドロキシジンによる皮内テストを行った。方法は、左前腕に 0.02ml ずつ皮内注射し、その 15 分後、発赤の程度と体温測定を行った。その経過は図 4（皮内テストと体温経過）に示す。ペンタゾシン、塩酸ヒドロキシジン共に直径 1 cm 以下の発赤程度しか認められず、また膨疹も認められず陰性であった。一方体温は、検査前 36.5℃、直後 36.6℃、20 分後 37.1℃、5 時間後 36.6℃と皮内注射が原因と思われる体温上昇を認めた。以上から、皮内反応は陰性でありアレルギー反応は否定された。ここで、20 分後にみられた発熱は、その薬物自

表 1 9 月 19 日、9 月 27 日、それぞれの術後の検査結果

	9 / 19	9 / 27
WBC	6300	7800
RBC×(10 ⁴)	495	492
Hgb	13.6	13.7
Hct	41.7	41.4
Eos	4.0	2.0
CRP	(+)	(-)
ASLO	200 以下	
ESR	12mm/h	8mm/h
ALB	6.9	7.2
BUN	11.8	13.1
Cre	1.2	1.3
FBS	102	102
Cho	141	159
Na	143	143
K	4.4	4.3
Cl	106	102
Ca	4.6	4.8
P	3.2	3.7
T.B	1.1	0.9
D.B	0.3	0.4
Alp	96	89
GOT	30	16
GPT	9	12
LDH	235	186
便 培 養	正 常	
胸 部 レ 線	正 常	

表 2 慢性脊髄イヌにおける μ, κ, σ アゴニストの薬理作用

	モルヒネ μ	エチルケト シ ク ラ ゾ シ ン κ	N-アリル ノ ル メ タ ゾ シ ン σ
後肢屈曲反射	著明な抑制	著明な抑制	軽度の抑制
皮膚皺縮反射	著明な抑制	著明な抑制	抑制なし
瞳 孔	縮 瞳	縮 瞳	散 瞳
心拍数	減 少	変化なし	増 加
呼吸数	増加後減少	変化なし	増 加
体 温	下 降	軽度の下降	軽度の上昇
鎮 静	惹 起	惹 起	な し
精神錯乱	な し	な し	惹 起
モルヒネ禁断	抑 制	影響なし	誘 発

表 3 モルヒネ、ナロキソンおよび麻酔拮抗性鎮痛薬のオピオイド受容体サブタイプに対する作用

	オピオイド受容体サブタイプ		
	μ	κ	σ
モルヒネ	活 性 薬	活 性 薬	○
ペンタゾシン	拮 抗 薬	活 性 薬	活 性 薬
ブトルファノール	○	活 性 薬	活 性 薬
ブプレノルフィン	部分活性薬	—	○
ナノルフィン	拮 抗 薬	部分活性薬	活 性 薬
ナロキソン	拮 抗 薬	拮 抗 薬	拮 抗 薬

○は結合なし、—は不明

図3 9月27日再手術時体温経過

①は第1回前投薬注射時の体温

図4 ペンタゾシン、塩酸ヒドロキシジンの皮内テストを行った時の体温経過

身に発熱作用があるのではないかと想像し、術前投薬の変更、または全麻による手術を考えたが患者は2度に渡って手術を中止していることから、今回は手術を希望せず一応退院することとなった。

考 察

いままでに術前投薬で発熱を来した症例報告はみられない。そこで、それぞれの薬剤に関する発熱機序を検索すると、塩酸ヒドロキシジンに関して発熱の報告は皆無であるがペンタゾ

シンによる発熱の報告は少数ながら散見される。田口ら¹⁾によるとペンタゾシンとブトルフェノールの癌性疼痛に対する薬効試験において、ペンタゾシン使用の93症例中2例の約2.2%に発熱を認めたと報告している¹⁾。また、ペンタゾシンを筋肉注射してすぐに発熱した例ではないが、厚生省医薬品副作用情報において、長期使用後投薬を中止した場合、体温上昇が認められることがあるとの記載をみる²⁾。ペンタゾシンの作用発現時間は静注にて5分以内、筋

肉注射にて20分以内である³⁾。ペンタゾシンは麻薬拮抗性鎮痛薬であり、オピオイド受容体を部分的に活性化して作用する。オピオイド受容体には μ 、 κ 、 σ という3つのサブタイプがある⁴⁾。それぞれ、モルヒネを代表リガントとする μ 受容体、エチルケトシクラゾシンを代表とする κ 受容体、N-アリルノルメタゾシンを代表とする σ 受容体である。それぞれの受容体の活性時薬理作用は表2⁴⁾⁵⁾に示すが、 σ 受容体には体温を上昇させる作用がある。表3⁴⁾⁵⁾に、モルヒネ、ペンタゾシン、ブトルフェノール、ブプレノルフィン、ナノルフィン、ナロキシンのそれぞれのオピオイド受容体サブタイプに対する活性を示す⁴⁾⁵⁾。ペンタゾシンは σ 受容体、 κ 受容体に活性を持ち、 μ 受容体に拮抗作用を持つことが分かる。 σ 受容体に活性をペンタゾシンが持つということは、今回の不明の発熱がペンタゾシンの発熱作用によると想像できる。ペンタゾシンの副作用について常に問題になるのは依存性、精神神経系への影響、禁断症状、呼吸抑制作用などであるが、今回の症例のように発熱という副作用があることも認識しておく必要があると考える。

そこで、ペンタゾシンの発熱について滋賀医科大学耳鼻咽喉科において昭和59年5月から昭和61年10月までの慢性副鼻腔炎(24例)と慢性中耳炎(3例)の手術例42例について、局所麻酔前投薬としペンタゾシン30mgと塩酸ヒドロキシジン50mgを術前1時間半前と30分前に筋肉注射を行いその前後で体温を計った局所麻酔手術42例の体温経過を検討すると、42例中8例の19%に1時間以内に37.1℃以上の発熱を認めた。また、その何れにもアレルギー反応を想像させるような症状を認める記載がないことを確認した。これらの8例もペンタゾシンの作用による発熱と想像できる。以上の事実よりペンタゾシンの取扱説明書には発熱の記載は認められないが、注意深く観察すれば、かなりの例で発熱が

認められると思われる。

術前発熱の原因は多く考えられるが、術前投薬とくにペンタゾシンによる発熱も十分考慮に入れ、速やかな対応を考えねばならない。

まとめ

慢性副鼻腔炎患者の術前投薬にペンタゾシンを使用し、そのオピオイドレセプターの σ 受容体活性化作用により発熱を来したと推定される症例を報告し、ペンタゾシンの発熱に関する文献的考察を行なった。

本論文の要旨は第12回日本耳鼻咽喉科学会滋賀地方部会(1986年4月29日)において発表した。

御校閱いただきました北原正章教授に深謝いたします。

参考文献

- 1) 田口鐵男, 他: ブトルフェノールの癌性疼痛に対する薬効—ペンタゾシンを対照とする一回筋注交差二重盲検比較試験—。薬理と治療 12: 83~96, 1984.
- 2) ペンタゾシンの依存について: 厚生省医薬品情報, No. 8. 昭和54年6月.
- 3) ペンタゾシン—インタビューフォーム: 2 三共株式会社, 1985.
- 4) Jaffe Jh and Martin WR: Opioid analgesics and antagonist: in "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 6th ed. (ed by Gilman AG, Goodman LS, Gilman A). chapt 22, pp 520~533, Mac Millan Publ Co. Inc., New York, 1980.
- 5) 新宮 興, 大澤正巳, 森健次郎: プライマリ・ケアの"痛み治療" 最近の話題. 薬剤—麻薬拮抗性鎮痛薬. 治療 66: 9, 1984.

原稿採択: 昭和62年4月8日
別刷請求先: 池田 誠
〒520-21 大津市瀬田月輪町
滋賀医科大学耳鼻咽喉科学教室