国家公務員共済組合連合会呉共済病院

小野 哲也◇ 下原 康彰 山本 矩朗 岡田 啓成

PERIODIC FEVER PROBABLY CAUSED BY DYSFUNCTION OF CENTRAL
THERMOREGULATORY AREA-A REPORT OF ONE CASETetsuya ONO, MD, Yasuaki SHIMOHARA, MD, Kuroh YAMAMOTO, MD
and Keisei OKADA, MD

National Public Service Personnel Mutual Aid Associations, Kure Kyosai Hospital

概要 61才の男性で、19年間にわたり夏期にのみ認められる周期熱の症例を報告する。発熱は1回の周期が発熱(39~40℃)6~7日、平熱が6~7日で、平均13日の周期でくりかえされた。また外気の温度が下る9月中頃には発熱を認めなくなり秋から次の春までは全く発熱をみないし、クーラー使用により室温を低下させても発熱を防止することができる。臨床検査では軽度の高脂血症と梅毒反応のうちTPHAが1:160であること、血中のcyclic AMP, GMPが低値である以外には異常を認めない、phosphodiesteraseの抑制を目的にtheophyllineを使用するとcyclic AMP, GMPは上昇するが熱型に変化はなかった。体温調節中枢の機能異常の有無をみるために右手を40℃の温水に5分間浸漬して左第2指指尖脈波およびサーモグラフィーによる温度を測定すると、正常人では指尖脈波の波高は増加し、温度が上昇するのに比べて、本症例では波高は低下し、温度が低下しており、加熱によつておこるべき放熱機序に異常があることがわかった。また下熱日に測定すると反応は正常化していた。右手を10℃の冷水で1分間冷却した時の反応は、正常人と同じであつた。以上、体温調節中枢の機能異常により、放熱機序が正常に作働しないためおこると思われる症例を報告したが、著者の調べた範囲ではこの様な症例の報告はこれまでみられない

結 言

周期熱は1962年Reimann¹⁾²⁾によつて提唱された疾患名であり、吉植³⁾は広義の周期熱を一定の間隔をおいて一定期間発熱を伴う場合の総称であると述べている。その原因としてはマラリヤ、ブルセラ症、回帰熱、単咬症等の感染症やホジキン病、家族性地中海熱、etiocholanolone feverなどの本態の明らかなものもあるが、いまだ原因不明のものも含まれている。一方体温は種々の機構によつて調節されていて、その機序について日内変動や脳内アミンと体温調節等が研究報告されている⁴⁾⁵⁾。また体温の季節による変化は5月から9月

にかけて高く、11月から4月にかけて低くなる傾向があると報告されている³⁾。われわれは昭和39年来、夏期にのみ約1週間ごとの周期で40℃に及ぶ高熱と平熱を繰り返している症例を経験した。本症例は室温を下げることにより下熱することが可能であり、Hockadayらの方法に従い、右手を加熱して左指尖の温度をサーモグラフィーで測定し、指尖脈波を施行すると正常人と反対に脈波の波高は下り、温度は低下していた。この結果より体温調節中枢の機能異常が強く疑われる症例と考えられ、ここに報告する。

症 例

患者 62才(大正11年3月27日生まれ)、男性。
既往歴 昭和18年3月、デング熱、昭和18年

〔昭和58年8月5日受稿〕

10月から19年3月、マラリヤ 昭和27年、虫垂切除術。

家族歴： 特記すべきことなし。

現病歴： 昭和39年下痢のため直腸鏡を施行、病変を認めなかつたが、検査後肛門出血があり入院した。入院中発熱を認め、1週間約40℃の発熱、1週間平熱の繰りかえしであつた。その後、某大学内科へ転医したが原因不明の周期熱と診断され退院した。以後毎年、夏期には同様の発熱があつた。昭和44年6月全身倦怠感と39.6℃の発熱を主訴に入院した。この時も全く同様の熱型を示し、6～7日間39.5℃～40℃の発熱と6～7日の平熱をくり返し、1回周期は平均13日であつた。

検査成績 血沈、CRP、Widal反応、Weil-Felix反応、Paul Bunnell反応はすべて正常、頻回に行なつた血液培養も陰性であつた。末梢血液像、血液化学検査、胸部X線像、消化管透視にも異常を認めていない。梅毒反応は陽性でTPHAは1:1280であつた。肝生検所見では部分的に肝細胞の軽度の淡明化を認めるが、著変なく、リンパ系造影にも異常なく、頸部リンパ節生検でも著変を認めず、結核菌、真菌、一般細菌、スピロヘータ染色もすべて陰性であつた。

経過： 入院中、ドキシサイクリン、クロラムフェニコール、グロブリン製剤、下熱剤が使用されているが熱型の変化は全くみられなかつた。9月26日に39.5℃から36.7℃に下熱、10月3日に38℃の発熱後約1週間の微熱が続いた後、平熱となり11月26日退院した。

昭和45年7月10日に39℃の発熱があり、9月29日まで入院、熱型は全く同じで、検査成績でも梅毒反応以外には異常を認めていない。その後は意識的に体温の測定を行なっていないため熱型は不明である。

昭和48年5月11日、全身倦怠感と膝関節痛を訴え来院、発熱を認め6月16日入院した。この時の熱型は図1の如くで6～7日間は39℃から41℃に及ぶ高热、次の6～7日間は36℃から37℃の平熱という周期をくりかえしている。発熱時軽度の全身倦怠感、頭重、膝関節痛を訴えるが、それ以外

の症状は全くなく平熱時には全く自覚症状を認めない。入院中下熱剤、インドメサシン、プレドニソロン、アンピシリンを使用しているが全く無効であつた。脈拍数は発熱時、平熱時ともに毎分70～90で発熱に伴う頻脈は認めなかつた。9月10日下熱し9月20日退院した。その後も夏期に全身倦怠感があり、発熱を認めたが放置していた。

昭和55年4月14日耳鳴、15日食後に悪心、悪寒、眩暈があり、会社から救急車で来院、症状は緩和し、外来通院で経過観察していたがやはり発熱を訴えて5月9日入院した。

入院時現症： 体格中等、栄養良（身長169cm、体重72kg）、意識清明、貧血・黄疸なし。口腔粘膜・皮膚異常なく、体表リンパ節触知せず、胸腹部理学所見は虫垂切除痕を認めるのみである。浮腫なし。腱反射にも異常を認めない。脈拍78/分、血圧142～80mmHg。

入院時検査成績： 入院時検査成績は表1、2のように、検体検査では梅毒反応がslide testの陽性、TPHAが1:160と陽性であること、軽度の高脂血症および血中cyclic AMP、cyclic GMPが低値である他に異常を認めない。胸部X線像、消化管透視、経静脈性腎盂撮影、心電図に異常所見は認められず、中枢神経の検査でも髄液に異常なく脳波、頭部CT検査も正常、眼底で軽度の動脈硬化性変化がみられたのみである。

入院後経過： 入院後の熱型は図1のように、これまでの記載と全く同様で6～7日毎の周期で39～41℃の発熱と35.7～37℃の平熱をくりかえしている。発熱時も頻脈はなく脈拍数は毎分70～95である。発熱前軽度の悪寒を伴う場合もあるが、多くは全身倦怠感のみである。発熱の間は軽度～中等度の頭重、全身倦怠感を訴え、時に軽度の膝関節痛を伴う。自覚症状は下熱とともに全く消失し、発熱中にも軽度の発汗はあるが下熱時には著明な発汗がみられた。それ以外の他覚所見や検査成績は発熱時と下熱時で全く差はみられなかつた。

治療はプレドニソロン30mg/日、アンピシリン2g/日を使用するも熱型に変化なく、患者の希望、

表1. 入院時検査成績(1)

血沈	7/12	血液化学	Bil-T	0.9mg/dl
CRP	(-)		Bil-D	0.3mg/dl
便潜血	(-)		GOT	35U
検尿	比重 1.014		GPT	28U
	ウロビリノーゲン (±)		Al-P	6.8U(K.K.)
	ウロビリリン (±)		Ch-E	1.164pH
	ビリルビン (-)		ZTT	11.8U
	糖 (-)		LDH	378U
	蛋白 (-)		LAP	119mU/ml
	沈渣 赤血球 3~5/每視野		γ-GTP	23U
	白血球 1~2/每視野		CPK	93U
	扁平上皮 0~1/每視野		HBD	122U
末梢血	Hb 15.3g/dl		Ch-T	338mg/dl
	赤血球 462×10^4		TG	188mg/dl
	Ht 42.6%		β-lipo	1106mg/dl
	白血球 7500		Phospholipid	252mg/dl
	血小板 20.1×10^4		NEFA	0.30mEq/l
	網状赤血球 11%		HDL-C	42mg/dl
	白血球分類 好中球 56.3%		UN	15.6mg/dl
	好酸球 1.2%		Cr	1.3mg/dl
	好塩基球 1.4%		UA	5.0mg/dl
	単球 7.5%		アミラーゼ	103U
	リンパ球 33.6%		リパーゼ	1.0U
RA	(-)		Na	143mEq/l
LE細胞	(-)		K	4.0mEq/l
抗核抗体	(-)		Cl	100mEq/l
抗DNA抗体	×80以下		Ca	4.4mEq/l
Ig G	1150mg/dl		P	3.3mg/dl
A	245mg/dl		Mg	2.9mg/dl
M	81mg/dl		Fe	179μg/dl
E	160U/ml		Cu	324μg/dl
梅毒反応	Slide test(1:1) (+)		TIBC	145μg/dl
	Agglutination test (-)		TP	7.8g/dl
	TPHA(1:160) (+)		Alb	62.5%
			α ₁ gl	2.7%
			α ₂ gl	9.1%
			βgl	11.9%
			γgl	13.5%

了解のもとに使用したクロラムフェニコール1~2g/日にも全く反応しなかつた。またcyclic AMP, GMPの低値を改善するために、phosphodiesteraseの抑制を目的にtheophyllineを使用し、表3の如くcyclic AMP, GMPは正常値に復したが熱型への影響はみられていない。入院約70病日目にあたる7月21日より病室でクーラーの使用がはじまり、その後熱型は非定型的となり8月8日以後は発熱をみないため9月1日退院した。

また発熱中枢の機能を調べる目的で、左第2指で指尖脈波を測定しつつ右手を40℃の温水に5分間浸漬し、ついで10℃の冷水に1分間浸漬して、

その前後で脈波の波高を測定した。成績は図2のように、対照では温水浸漬前後で波高が 18.32 ± 3.07 から 23.93 ± 3.44 となつているのに比べて本例では 22.02 ± 2.68 から 16.45 ± 1.99 に低下している。冷水浸漬前後では本例、対照共に波高は低下している。同様に右手に加熱と冷却刺激をして左手のサーモグラフィーを測定すると図3の如く、検査前の左第2指尖温度が34.3℃であつたものが右手加熱後は33.9℃と低下している。右手の冷却によるサーモグラフィーの反応は34.3℃から32.5℃に低下している。しかし下熱する日には反応性がやや異なり、右手加熱前の左手第2指尖脈

表2. 入院時検査成績(2)

髄液	比重	1.007	血中 Cortisol	6.1 μ g/dl
	Nonne-Apelt	(-)	血中 Serotonin	0.91 μ g/ml
	Pandy	(+)	血中 testosterone	13.67ng/ml
	T.P	136mg/dl	血中 adrenaline	0.01ng/ml以下
	糖	54mg/dl	血中 noradrenaline	0.07ng/ml以下
	Cl	120mEq/l	血中 cyclic AMP	3.6pMol/ml
	細胞数	3/3	血中 cyclic GMP	0.31pMol/ml以下
	梅毒反応	(-)	尿中 testosterone	41.1 μ g/日
血液培養		(-)	尿中 adrenaline	6.5 μ g/日
	PPD	28 $\times$ 33mm	尿中 noradrenaline	69.5 μ g/日
CEA		1.9ng/ml	尿中 17-KS	AND 0.68mg/日
β_2 -microgl		2.5mg/l		ETIO 0.35mg/日
甲状腺機能	T ₃ uptake	23.6%		DHEA 0.05mg/日
	T ₃ RIA	1.4 μ g/dl		11-OH AND 0.01mg/日
	T ₄ RIA	9.7ng/ml		11-OH ETIO 0.05mg/日
	TSH	2.9 μ U/ml		11-Keto ETIO 0.05mg/日

図1. 上: 昭和48年, 下: 昭和55年入院時の熱型(実線: 体温, 白丸: 脈拍数)

表3. Cyclic AMP(adenosine monophosphate), GMP(glucose monophosphate)の経過

	6月			7月							
	2	25	28	1	3	5	18	19	25	26	
体温(°C)	39.4	36.6	40.0	39.5	36.2	36.3	36.5	36.5	39.2	38.4	
血中 cyclic AMP	3.6	12.0	25.0	27.0	25.0	32.0	27.0	26.0	18.0	21.0	
cyclic GMP (PMol/ml)	<0.31	<0.31	4.7	5.4	7.6	4.8	7.2	2.3	3.8	4.6	
theophylline(g/日)	0.6, 1.2, 1.5,										
CP(g/日)											
(cooler)

図 2. 右手を40℃, 5 分間加熱, 10℃, 1 分間冷却, 前後の左第 2 指指尖脈波 (左: 本症例, 右: 対照例, 63才男性)

図 3. 左: 温度変化負荷前サーモグラフィー(右手指34.3℃, 左手指34.3℃), 中: 右手40℃, 5 分間加熱(右手指35.6℃, 左手指33.9℃), 右: 右手10℃, 1 分間冷却後(右手指24.5℃, 左手指32.5℃)

図 4. 下熱日の脈波: 左は右手加熱前の右第 2 指指尖脈波, 右は加熱後の脈波, 波高: 前 17.21 ± 2.55 , 左 18.01 ± 2.54 ($m \pm S.D.$ n=10)

波の波高が 17.21 ± 2.55 から, 加熱後20~30秒後には 18.01 ± 2.54 となり正常に近い反応を示していた。また気温が下つて発熱しなくなった時期で,

日数計算から発熱日に相当する日に同様に右手を加熱してその前後で測定した左第 2 指の指尖脈波は波高が 32.63 ± 1.61 から 25.55 ± 1.90 に低下し, 発熱日と同様の反応であった。

CMI試験は領域 I で易怒性が認められた。

考 案

周期熱とは一定の間隔において一定期間発熱を伴うもので, それらの内には原因のはつきりしているものも多くある^{3)6)~9)}。悪性腫瘍や感染症等の他に家族性地中海熱¹⁰⁾やBondy¹¹⁾¹²⁾の報告した etiocholanolone fever 等が有名である。また周期性のものとして家族性におこる漿膜炎の報告もある²⁾³⁾。本症例はこれまで報告されている原因のい

ずれにも該当していないと思われる。周期熱には当然のことながら原因の判明していない症例があり、本症例も原因不明と思われる。検査成績の異常値は梅毒反応でTPHAが1:160であることと、cyclic AMP, GMPの低値のみで、尿中のetiocholanoloneは正常範囲であつた。cyclic AMP, GMPについてはphosphodiesterase阻止剤であるtheophyllineを使用することによつて増加して正常範囲となつたが、熱型の変化はなく、発熱の原因と直接には関係ないものと考えられる。ただ発熱にはアミン類が密接に関与しているとされており³⁾⁴⁾、cyclic AMP, GMPの低値が本症例の発熱と何らかの関係を有している可能性は否定できない。

吉植³⁾は体温中枢の検査として、Hockadayらの方法に従つて次の様に行なうと述べている。気温21~23℃、湿度50~60%で40℃の温水に5分間右手を入れ、反対側の指尖温が上昇し、10℃の冷水に1分間右手を入ると反対側の指尖温が低下すれば視床下部の体温調節は健全であると考えられる。これは右手が加温されると反対側の指尖の皮膚血管が拡張し熱放散をし、冷却されると皮膚血管が収縮して保温する様に働くためである。われわれは指尖温をサーモグラフィーと指尖脈波を測定して比較した。室温25℃、湿度43%、着衣のまま仰臥位で測定すると、本症例では右手を加熱後左指尖の温度は低下し、指尖脈波の波高は減少しており、対照例と異なつた反応を示していた。また外気の温度が低下して発熱がおこらなくなつた時期に行なつた検査でも反応は同様であり、体温の上昇によつて反応に異常がおこつたとは考えられなかつた。この現象は加熱による皮膚血管の拡張がみられず、むしろ収縮していることを表現しており、気温の上昇に伴つて放熱すべき機序が正常に働いていないものと考えられる。下熱する日に同様の検査を施行してみると、右手を加熱した直後には左第2指尖脈波の波高は極く軽度低下

した後20~30秒後には波高は高くなつており、正常に近い反応を示している。しかし放熱機序の異常、正常の周期性が何に支配されているかについては解明できていない

結 論

昭和39年来、夏期にのみ6~7日の間隔で39~40℃の高熱と平熱を周期的にくりかえし、外気の温度を下げることにより下熱する症例を経験した。本症例は基礎疾患が不明で、血中のcyclic AMP, GMPが低値を示していた。また発熱時および冬期で日数計算上発熱日に相当する日には加熱負荷による反応が正常人と異なつていた。以上、体温調節中枢の機能異常によると思われる、周期熱の症例を報告した。

謝辞 検査について御指導いただきました香川医科大学第一内科 入野昭三教授、塩谷泰一先生に感謝いたします。

文 献

- 1) Reiman HA: Periodic fever, an entity. A collection of 52 cases. *Amer J Med Sciences* 243: 162, 1962.
- 2) Reiman HA: Periodic fever and periodic peritonitis. *Amer J Med Science* 252: 137, 1966.
- 3) 吉植庄平: 周期熱. *小児医学* 11: 1024, 1978.
- 4) 中山昭雄: 脳内アミンと体温調節. *代謝* 9: 475, 1972.
- 5) 伊藤真次: 脳内アミンと日内リズム. *代謝* 9: 432, 1972.
- 6) 原田敏雄, 他: Periodic Feverの1例. *内科* 27: 373, 1971.
- 7) 田坂定孝, 他: 周期熱の1例についての検討. *内科* 2: 749, 1958.
- 8) 鈴木秀郎: 周熱期. *Medicina* 14: 364, 1977.
- 9) 真下啓明, 他: 周期熱を呈しPropionibacterium acnesを生検リンパ節より分離した1例. *感染症学会誌* 48: 281, 1974.
- 10) Sohar E, et al: Familial mediterranean fever. *Amer J Med* 43: 227, 1967.
- 11) Bondy PK, et al: The possible relationship of etiocholanolone to periodic fever. *Yale J of Biol and Med* 30: 395, 1958.
- 12) Bondy RK, et al: Etiocholanolone fever. *Medicine* 44: 249, 1965.
- 13) Siegal S: Familial paroxysmal polyserositis. *Amer J Med* 36: 893, 1964.