神戸大学医学部第二内科

老 粍 宗忠◇ 多木 純子 乾 明夫 石原 一秀
佐伯 進 吉田 泰昭 馬場 茂明

A CASE OF PERIODIC FEVER

Munetada OIMOMI, MD, Junko TAKI, MD, Akio INUI, MD, Kazuhide ISHIHARA, MD,
Susumu SAEKI, MD, Yasuaki YOSHIDA, MD and Shigeaki BABA, MD
The Second Department of Internal Medicine, Kobe University School of Medicine, Kobe

概要 55才の男性，高校教師。20数年以上の間，2日間37.5℃から38.5℃の発熱，3日間平熱という，ほぼ5日を周期とする周期熱をくり返した。本症例は日本在住で，海外旅行の経験はなかった。有熱時，軽い咳嗽を認める以外，自覚症に特徴的なものはなかった。検査所見上，血清抗体価を含めてマラリアは否定された。さらに有熱期，無熱期に分けて一般検査，ならびにetiocholanoloneを中心に17-KSの分画定量，catecholamineの定量などのホルモン測定を行なったが，特異的所見はみられなかった。治療として，各種抗生物質，colchicine, reserpine, prednisoloneなどの投与を行なったが，効果はえられなかった。本例を本邦で報告された周期熱と対比して検討した。以上より，本例は本態性周期熱といわれるものと考えられた。

はじめに

Reimann¹⁾は規則的，周期的な発熱疾患を周期熱と名付けた。この周期熱は家族性地中海熱(familial mediterranean fever: FMF)とetiocholanolone fever (EF)に分けられる。FMFは発熱以外，腹痛，胸痛，関節痛などを生じ，familial paroxysmal polyserositis²⁾とも称されている。ほとんどの報告が，ユダヤ，アラブ，アルメニア人など，地中海地方の民族にみられるが，欧米にも散発性にみられるようである。地域的な問題から，日本での報告例はほとんどない。今回，我々は典型的な周期熱の1例を経験したので，その報告をするとともに，日本における周期熱について若干の考察を行なった。

症 例

患者： 55才，男性，高校の英語教師。

主訴： 周期性発熱。

既往歴・家族歴： 特記すべきものなし。

現病歴： 20数年前より，ほぼ規則正しい5日

を周期とする発熱をくり返した。この発熱の特徴は，約3日平熱で，約2日間37.5℃から38℃台までの発熱で，39℃を越えることはほとんどない。発熱中の1～2日間は稽留熱で，分利性下熱で無熱期となる。発熱時に悪寒戦慄なく，むしろ半日をかけて徐々に上昇することが多い。発熱時，腹痛，胸痛，関節痛なく，通常は食欲，便通，睡眠が障害される程でない。ただ軽い乾性の咳嗽を生じ，全身倦怠感を軽度で感ずるので，感冒と間違われることが多かったが，下熱とともに症状は急速に消失した。発熱に対しアスピリンなどの下熱剤の効果はみられなかった。なお，時にごく少数ではあるが，淡紅色，粟粒大の発疹が軀幹にみられたが，掻痒感はなかった。患者は10数年前より毎日検温をつづけており，約7年前より1年に1～2回検査のため短期間，当院へ入院をくり返した。8年前kanamycinを含む抗生物質の試験投与がなされたが，効果はなかった。体重は7～8年間増減なく，ほぼ一定であつた。Mantoux反応は16才で陽転。

現症： 身長163cm，体重56kg。脈拍60～100/

〔昭和59年4月9日受稿〕

分、整。発熱に平行して脈拍数は増減した。血圧140/90。眼、耳、鼻、および扁桃腺を含めて口腔には異常なし。心、肺に異常なく、腹部では肝を右季肋下半横指触知し、弾性軟であつた。脾、腎は触知しなかつた。四肢腱反射、病的反射、知覚障害などの神経学的異常はなかつた。全身のリンパ節、あるいは関節の腫脹はみられなかつた。

検査成績：血液生化学、血清学的反応は風疹抗体価64倍以外に著変なし。Mantoux反応は7×11mmであつた。各種体液の培養検査にも陽性所見はみられなかつた。マラリアの検索として、発熱前後で数回の血液濃塗標本を検査したが、マラリアは検出されず、マラリアに対する間接蛍光抗体法を用いた試験にも陰性であつた。

眼科、耳鼻咽喉科、口腔外科領域の検索では、発熱との関連性は見出されなかつた。末梢血、CRP、血沈などを有熱期と無熱期で検討したが(表1)、有意の差はみられなかつた。表には示していないが、両時期の胸部レントゲン線撮影、胸部CTにも異常はみられなかつた。自律神経テストでは交感神経系の軽度の緊張亢進、副交感神経系の軽度の緊張低下がみられた。その他内分泌学的検索上、各種下垂体ホルモン、甲状腺機能、あるいは尿中17OHCS、17KS値も正常であつたが、17KS

表1. 有熱期、無熱期別、一般臨床検査成績

	febrile Phase	afebrile Phase
Leucocyte counts	6500/mm ³	5300/mm ³
segments	57%	60%
Lymphocytes	40	39
Eosinophile	1	0
Basophile	1	0
Monocyte	1	1
Erythrocyte counts	436x10 ⁴ /mm ³	400x10 ⁴ /mm ³
Hemoglobin contents	14g/dl	13.6g/dl
Thrombocyte counts	17.3x10 ⁴ /mm ³	14.3x10 ⁴ /mm ³
Reticulocyte	6%	7%
ESR 1°(2°)	6(17)	7(16)
CRP	(-)	(-)
Chest CT findings	n.p.	n.p.
EEG	n.p.	n.p.

の分画定量を施行した(表2)。有熱期と無熱期に特に差はなかつた。血中etiocholanolone (E)値の上昇はみられなかつたが、E/androgen (A)比は有熱期2.5と無熱期1.2よりやや高値を示した。尿中catecholamine分画、metanephrine, 5HIAAにも発熱との関連性はなかつた。

さらに発熱が詐熱でないことを入院中の観察で確かめた。

患者は長年高校の英語教師を務め、精神的な異常は家族歴を含めてもみられなかつた。

考 案

不明熱の原因として、血液造血管器疾患を含む腫瘍、あるいは自己免疫疾患は、長年の種々の検索、臨床経過から否定的である。炎症に関しても、白血球数、その分類、あるいは血沈、CRPをはじめ種々の炎症反応を示す成績はみられなかつた。なお、好中球減少症、血小板減少症もなかつた。

本症例の発熱は規則性の明瞭な周期熱であつた。患者は海外旅行をしたことなく、日本在住であつた。さらに日本が島国であり、従来より嚴重

表2. 有熱期、無熱期別、ホルモン検査成績

	normal range	febrile phase	afebrile phase
Urinary 17 KS (mg/day)			
DHEA	2.0+	0.09	0.12
Androgen	0.5-4.0	1.0	1.55
Etiocholanolone	0.5-4.0	0.93	1.64
11-OH-AND	0.05-1.0	0.43	0.38
11-OH-ET10	0.5+	0.01+	0.04
11-Keto-ET10	0.05-1.0	0.03	0.04
Urinary catecholamines (μg/day)			
Adrenaline	12+	5.3	12.1
Noradrenaline	10-90	44.1	30.3
Dopamine	100-700	546.3	198.9
Metanephrine	0.01-0.3	0.10	0.09
Normetanephrine	0.05-0.4	0.25	0.21
Serum Ketosteroids (ng/ml)			
DHEA	1.2-7.5	3.1	2.7
Androgen	0.1-1.2	0.3	0.2
Etiocholanolone	0.015-0.221	0.201	0.114
Androstendione	0.5-1.5	0.8	0.9

表3. 本邦で報告された周期熱症例

	age	sex	occu- pation	cycle	duration (years)	subjective symptom	objective symptom	Laboratory findings					findings	Treatment		
								Leuco	ESR	CRP	fibro- cytosis	nogen	hormonal	corti- coids	colchi- cine	reser- pine
1 Watanabe 1970	17	M	student	28ds.	6	knee joint pain	eruption with itching	+	+			+	DHEA Etiocholanolone Androsterone	↑ ↑ ↑	eff.	
2 Suzuki 1974	52	F	housewife	1m.	1		n.p.			+	+		Etiocholanolone & Androsterone in urine	↑ ↑	eff.	
3 Yamagata 1977	27	M	without occu- pation		4	joint & muscle pain	n.p.		+	+	+		Etiocholanolone & E/A in urine	↑ ↑	eff.	
4 Hayashi 1979	16	M		1w	9	chest and abdominal pain, diarrhea	symptom of perito- nitis	+	+	+			steroid analysis in urine n.p. changes of catecholamines		eff.	eff.
5 Matsumoto 1982	77	F		4ds.	1	headache fatigue	n.p.		+		+		DHEA in serum E/A in urine	↑ ↑	eff.	
6 Nishida 1983	17	M		10ds.	3	chest and back pain	tachycardia splenomegaly (slight)				+		Etiocholanolone Noradrenaline in urine sometimes	± ↑	non- eff.	eff. eff.
7 This case	55	M	teacher	5ds.	over 20	cough	sometimes slight eruption	±				±	steroid analysis n.p.	non- eff.	non- eff.	non- eff.

M: male, F: female, ds: days, W: week, m: month, np: not particular,
eff: effective

な防疫体制がとられてきたことから、熱帯、亜熱帯、あるいは中国大陆などでみられる伝染病、風土病の可能性はないと考えられる。しかし、マラリアに関しては、血清抗体価を含めて、その存在を否定した。本症例では発熱中に軽い咳嗽のみられることから、FMFによる胸膜炎を疑い、胸部CTで胸水の有無を検索したが、陽性所見は得られなかった。なお、ごく少数の発疹が一過性に出現したが、発熱との明瞭な関係はみられなかった。

最近のFMFの治療として、colchicineが使われることが多い^{3)~6)}。本例においてもcolchicine投与を行なったが、下熱効果はみられなかった。本例にcolchicineの効果がみられなかったことは、colchicineの無効な多発性漿膜炎とも考えられるが、むしろFMFとは異なる病因が関係しているとも考えられる。

EFに関して、Bondy⁷⁾はそれを三つに分類した。このEFでは血中に遊離型E、あるいはEの前駆物

質であるdehydroepiandrosterone (DHEA) の増量、さらに有熱期にE/A比の増量が報告された。またEFの場合、glucocorticoidで容易に発熱の抑制がみられるといわれており、prednisolone投与も行なつたが、下熱効果はみられなかった。

日本における周期熱として、本例以外6例の報告がみられる(表3)。しかし、これら以外に周期熱として報告された症例として、腸チフスの疑われる症例⁸⁾、肺結核治療中の症例⁹⁾、飛行機事故後発熱した結核治療中の症例¹⁰⁾、梅毒性髄膜炎治療中の症例¹¹⁾、以前に3日熱マラリア罹患例¹²⁾などの何らかの発熱を来す要因があり、厳密には周期熱とは考え難く、それらは除外した。FMF型はHayashi例¹²⁾、Nishida例¹³⁾の2例がある。Hayashi例では精神障害の家族歴をもち、亜熱帯に近い沖縄出身であること、colchicineの効果がみられたことに加えて、catecholamineの関与、reserpineによる発熱の抑制がみられた。なお、Nishida例も

図1. 本症例の治療と発熱との関係

Hayashi例に類似していた。今回の症例においても catecholamine の検索を行なったが、尿中 adrenaline, noradrenaline, dopamine 値に有熱期、無熱期に差はみられなかった。さらに reserpine 投与も行なったが(図1)、下熱効果はみられなかった。本邦の周期熱の報告には4例のEFと考えられる症例^{14)~17)}があり、血中あるいは尿中のEの高値、また血中E/A比の高値を示し、ステロイドホルモンが発熱抑制に有効であった。本症例では有熱期にE/A比の高値はみられなかったが、血中のE/A比が無熱期に比べて軽度の上昇を示した。しかし有意なものとは考えられなかった。さらに、prednisoloneによる発熱の抑制効果もみられず、従来のEFとは考え難い、結論的に本症例は、5日を周期とした発熱が20年以上つづいているにもかかわらず、発熱以外にはアミロイドーシスを思わせる所見もなく、全身状態に著変のない健康な男性であった。ただ軽い咳嗽、全身倦怠感、あるいは特徴的とはいえないまでも、発疹をときどきみることがあった。しかし、有意なものか否かは不明である。以上、本症例では従来の周期熱の報告にみられるようなFMF、EFの所見はほとんどなかった。一方、Soharら¹⁸⁾がのべているように、FMFが地中海地方の人種にみられる疾患であり、本症例は日本在住の人に出現した周期熱で、臨床

症状が少なく、しかも colchicine が無効なFMFと仮に考えると、本症例は疫学的に重要な意義をもつ症例と思われる。現時点では、日本にみられた本態性周期熱と称すべき症例ではないかと考えて報告した。

結 語

55才の男性、高校教師。少なくとも20数年間、2日間37.5~38.5°Cの発熱、3日間平熱というほぼ5日を周期として周期熱をくり返していた。本症例をFMF、EFと対比して検索したが特異的所見はえられず、本態性周期熱と称すべきものではないかと考えた。

文 献

- 1) Reimann HA: Periodic disease. Probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. JAMA 136: 239, 1948.
- 2) Armenian HK, Khachadurian AK: Familial paroxysmal polyserositis. Leb Med J 26: 605, 1973.
- 3) Goldfinger SE: Colchicine for familial mediterranean fever. New Engl J Med 287: 1302, 1972.
- 4) Zemer D, et al: A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. New Engl J Med 291: 932, 1974.
- 5) Dinarello CA, et al: Colchicine therapy for

- familial mediterranean fever, a double blind trial. *New Engl J Med* 291: 934, 1974.
- 6) Cohen MM, et al: A cytogenic evaluation of long-term colchicine therapy in the treatment of familial mediterranean fever (FMF). *Amer J Med Sci* 274: 147, 1977.
 - 7) Bondy PK, et al: Etiocholanolone fever. *Medicine* 44: 249, 1965.
 - 8) 田坂定孝, 他: 周期熱の1例についての検討. *内科* 2: 749, 1958.
 - 9) 村松 暁, 他: 周期性発熱症と思われる1症例. *医療* 17: 427, 1963.
 - 10) 後藤敏夫: 周期症とその1例. *綜合臨床* 15: 362, 1966.
 - 11) 本宮武司, 他: 長時間持続した周期性発熱の2症例. *日内会誌* 58: 437, 1969.
 - 12) Hayashi A, et al: Periodic fever suppressed by reserpine and colchicine. Usdin E, ed, *Catecholamines: Basic and clinical frontiers*, Pergamon Press Oxford, 1979, p974.
 - 13) 西田栄三郎, 他: コルヒチンが奏効した周期熱の1例. *日内会誌* 72: 1267, 1983.
 - 14) 渡辺尚吉, 他: 副腎皮質ホルモンの著効したperiodic feverの1例. *内科* 25: 174, 1970.
 - 15) 鈴木千加良, 他: いわゆるperiodic feverの1例. *診と療* 43: 1857, 1968.
 - 16) 山形寿太郎, 他: エチオコラノロン熱の1症例. *代謝* 14: 939, 1977.
 - 17) 松本 操, 他: エチオコラノロン熱の1症例. *綜合臨床* 31: 376, 1982.
 - 18) Sohar E, et al: Familial mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Amer J Med* 43: 227, 1967.