

(13) 精神・神経系疾患

- ①症状精神病
- A②痴呆（血管性痴呆を含む。）
- ③アルコール依存症
- A④気分障害（うつ病、躁うつ病を含む。）
- A⑤統合失調症（精神分裂病）
- ⑥不安障害（パニック症候群）
- B⑦身体表現性障害、ストレス関連障害

(14) 感染症

- B①ウイルス感染症（インフルエンザ、麻疹、風疹、水痘、ヘルペス、流行性耳下腺炎）
- B②細菌感染症（ブドウ球菌、MRSA、A群レンサ球菌、クラミジア）
- B③結核
- ④真菌感染症（カンジダ症）
- ⑤性感染症
- ⑥寄生虫疾患

(15) 免疫・アレルギー疾患

- ①全身性エリテマトーデスとその合併症
- B②慢性関節リウマチ
- B③アレルギー疾患

(16) 物理・化学的因子による疾患

- ①中毒（アルコール、薬物）
- ②アナフィラキシー
- ③環境要因による疾患（熱中症、寒冷による障害）
- B④熱傷

(17) 小児疾患

- B①小児けいれん性疾患
- B②小児ウイルス感染症（麻疹、流行性耳下腺炎、水痘、突発性発疹、インフルエンザ）
- ③小児細菌感染症
- B④小児喘息
- ⑤先天性心疾患

(18) 加齢と老化

- B①高齢者の栄養摂取障害
- B②老年症候群（誤嚥、転倒、失禁、褥瘡）

C 特定の医療現場の経験

必修項目にある現場の経験とは、各現場における到達目標の項目のうち一つ以上経験すること。

(1) 救急医療

生命や機能的予後に係わる、緊急を要する病態や疾病、外傷に対して適切な対応をするために、

- 1) バイタルサインの把握ができる。
- 2) 重症度及び緊急度の把握ができる。
- 3) ショックの診断と治療ができる。
- 4) 二次救命処置 (ACLS = Advanced Cardiovascular Life Support、呼吸・循環管理を含む。) ができ、一次救命処置 (BLS = Basic Life Support) を指導できる。
※ ACLS は、バッグ・バルブ・マスク等を使う心肺蘇生法や除細動、気管挿管、薬剤投与等の一定のガイドラインに基づく救命処置を含み、BLS には、気道確保、心臓マッサージ、人工呼吸等機器を使用しない処置が含まれる。
- 5) 頻度の高い救急疾患の初期治療ができる。
- 6) 専門医への適切なコンサルテーションができる。
- 7) 大災害時の救急医療体制を理解し、自己の役割を把握できる。

必修項目 救急医療の現場を経験すること

(2) 予防医療

予防医療の理念を理解し、地域や臨床の場での実践に参画するために、

- 1) 食事・運動・休養・飲酒・禁煙指導とストレスマネジメントができる。
- 2) 性感染症予防、家族計画を指導できる。
- 3) 地域・産業・学校保健事業に参画できる。
- 4) 予防接種を実施できる。

必修項目 予防医療の現場を経験すること

(3) 地域保健・医療

地域保健・医療を必要とする患者とその家族に対して、全人的に対応するために、

- 1) 保健所の役割 (地域保健・健康増進への理解を含む。) について理解し、実践する。
- 2) 社会福祉施設等の役割について理解し、実践する。
- 3) 診療所の役割 (病診連携への理解を含む。) について理解し、実践する。
- 4) へき地・離島医療について理解し、実践する。

必修項目

へき地・離島診療所、中小病院・診療所、保健所、介護老人保健施設、社会福祉施設、赤十字社血液センター、各種検診・健診の実施施設等の地域保健・医療の現場を経験すること

(4) 周産・小児・成育医療

周産・小児・成育医療を必要とする患者とその家族に対して、全人的に対応するために、

- 1) 周産期や小児の各発達段階に応じて適切な医療が提供できる。
- 2) 周産期や小児の各発達段階に応じて心理社会的側面への配慮ができる。
- 3) 虐待について説明できる。
- 4) 学校、家庭、職場環境に配慮し、地域との連携に参画できる。
- 5) 母子健康手帳を理解し活用できる。

必修項目	周産・小児・成育医療の現場を経験すること
------	----------------------

(5) 精神保健・医療

精神保健・医療を必要とする患者とその家族に対して、全人的に対応するために、

- 1) 精神症状の捉え方の基本を身につける。
- 2) 精神疾患に対する初期的対応と治療の実際を学ぶ。
- 3) デイケアなどの社会復帰や地域支援体制を理解する。

必修項目	精神保健福祉センター、精神病院等の精神保健・医療の現場を経験すること
------	------------------------------------

(6) 緩和・終末期医療

緩和・終末期医療を必要とする患者とその家族に対して、全人的に対応するために、

- 1) 心理社会的側面への配慮ができる。
- 2) 基本的な緩和ケア（WHO方式がん疼痛治療法を含む。）ができる。
- 3) 告知をめぐる諸問題への配慮ができる。
- 4) 死生観・宗教観などへの配慮ができる。

必修項目	臨終の立ち会いを経験すること
------	----------------

厚生労働科学研究費補助金（医療安全・医療技術評価総合研究事業）
エビデンスに基づく初期診療ガイドラインの作成に関する研究

分担研究者 大滝 純司 東京医科大学教授

研究要旨

「慢性咳嗽」に関する案の作成を担当した。研究班での議論を受けて、①診断の流れ図と②診断すべき疾患と所見の表を作成した。

A. 研究目的

初期診療ガイドラインを作成するにあたり、症候別のガイドラインの案の一つとして「慢性咳嗽」に関する案を作成した。

B. 研究方法

研究班の会合で議論すると共に、関連する文献などの資料を調査し検討した。

C. 研究結果

診断の流れ図(添付資料1)と診断すべき疾患と所見の表(添付資料2)を作成した。

D. 考察

診断の思考過程については、一般に知られている4種類のモデルを以下に示す。

(1)パターン認識 pattern recognition

定型的な情報認識により瞬時にして診断を判断するもので、Gestalt、一発診断、snap diagnosis などとも呼ばれる。経験豊富な臨床医による名人芸的な思考過程であり、初学者が習得することは困難である。

(2)多分岐法 multiple branching method

論理的分類を情報によって絞込みながら診断を進めていく方法である。論理的に診断する様子を学ぶにはわかりやすいが、実際の現場では、情報自体が曖昧なことが多く、使いにくい場合も少なくない。

(3)徹底的検討法 method of exhaustion

可能性のある病名を網羅する方法である。研修医や学生を教育する目的で用いられることが多い。希な疾患や、例外的な可能性を広く網羅すると、挙げられる病名の数が膨大になり検討に時間がかかりすぎる。

(4)仮説-演繹法 hypothetico-deductive

比較的少数の鑑別診断を想定し、新しい情報を得るたびに鑑別診断のリストをつくり替える方法である。実際の臨床現場に当てはまりやすい。

今回の案は、多分岐法と仮説-演繹法を複合した形である。実際の思考過程に近く、また臨床の流れの中で論理的に考えることを学ぶのに適していると思われた。今後は、各鑑別診断の可能性やその変化を分かりやすく示す手段などを検討する必要がある。

E. 結論

「慢性咳嗽」を初期診療する際のガイドラインの案を、多分岐法や仮説-演繹法の要素を持つ構造で作成した。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

慢性咳嗽フローチャート

急性咳嗽の診療	禁煙	休薬	精査	治療	治療
↑ No	↑ Yes	↑ Yes	↑ あり	↑ あり	↑ あり
↑ Yes	↑ No	↑ No	↑ なし	↑ なし	↑ なし
→ ①慢性(3週間以上)か	→ ②喫煙するか	→ ③ACE阻害剤服用中	→ ④胸部XP異常	→ ⑤鼻炎・副鼻腔炎	→ ⑥咳喘息

治療	精査	精査
↑ あり	↑ あり	↑ あり
↑ なし	↑ なし	↑ なし
⑦胃食道逆流	→ ⑧喀痰細胞診異常	→ ⑨胸部CT検査異常
	→ ⑩	→ ⑩

慢性咳嗽所見対応表

頻度	疾患	既往	症状	身体所見	検査所見	診断的治療
未確認	喫煙	喫煙				禁煙
5-25%	ACE阻害剤	ACE阻害剤内服	乾性咳嗽			服薬休止
5%	COPD	喫煙	呼吸困難、喘鳴、労作耐性低下	体型、呼気延長	胸部XP異常、呼吸機能検査	
4%	気管支拡張症	気管支拡張症	喀痰		胸部XP異常	
未確認	肺結核	結核	発熱、寝汗、血痰		胸部XP異常	
41%	鼻炎・副鼻腔炎	鼻炎・副鼻腔炎	鼻汁、後鼻漏、くしゃみ、顔面痛、頭痛	鼻粘膜充血/蒼白、圧痛・叩打痛		抗アレルギー剤
24%	喘息・咳喘息	喘息	喘鳴			気管支拡張剤、点鼻ステロイド
21%	胃食道逆流	医食道逆流	胸焼け			H2ブロッカー、PPI
<2%	肺癌	喫煙、アスベスト	血痰、体重減少		胸部XP異常、喀痰細胞診異常	
<5%	心因性・特発性					

参考資料: ティアニー, ヘンダーソン著 聞く技術(下) 日経BP社, 東京, 2006

厚生労働科学研究費補助金（医療安全・医療技術評価総合研究事業）
エビデンスに基づく初期診療ガイドラインの作成に関する研究

分担研究報告書：初期診療ガイドラインにおける症候論・予防医学の検討
分担研究者：新保卓郎 国立国際医療センター研究所医療情報解析研究部

研究要旨

本分担研究では、リンパ節腫脹、不明熱という症候に関してガイドラインのフォーマットの例を検討した。またリンパ節腫脹を例に、診断過程を明示できるEXCELモデルを作成した。このようなモデルは、症候診断の理論的背景に関する理解を深めるツールとなりうる。ガイドライン全体の構成については、さらに検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

エビデンスに基づいた初期診療ガイドラインの作成のため、症候論や予防医学の領域では、どのような形で結果を提示すべきか検討が必要である。本分担研究では、いくつかの症候に関してガイドラインのフォーマットの例を考察した。

B. 研究方法

具体的な症候として、リンパ節腫脹と不明熱を取り上げた。フォーマットの在り方を考察することを目標としたため、文献の検索は必ずしも系統的ではない。またリンパ節腫脹に関しては、得られた症候に関して鑑別対象疾患の事後確率が変化するモデルをEXCEL上で作成した。これにより症候診断の理論的背景を提示することを試みた。

C. 研究結果

添付資料1, 2のように、リンパ節腫脹、不明熱に関してフォーマット例を作成した。このようなフォーマットを利用したガイドラインの構成としては添付資料3のようなものが考えられたが、これはなお研究班全体の合意事項ではない。

またリンパ節腫脹の鑑別診断において、ある病歴・診察結果を得た後の事後確率の変化に関するモデルを作成した（添付資料4）。このモデル作成上の要点は2点あった。一つは感度に

相当する情報で構築され、特異度を利用していないことである。これは想定されている疾患が有限であれば、ある疾患に対する感度と有病率から特異度が自動的に計算できることによる。またこのようなモデルで複数の所見を考慮する場合、尤度比を一気に乗じて検査後オッズを計算することはできず、一つ一つの所見毎に検査後オッズを計算しこれに順に尤度比を乗じていく必要があった。

D. 考察

このリンパ節の診断モデルは、コンピューター診断のごとくに使用するべきではないと考えられた。一つの教材として、症候診断の過程での理論的背景を明示するものと考えられた。診断の経過が所見に応じて順次進むこと、尤度比に応じた有益な所見が存在すること、想定できない疾患については鑑別診断に挙げられず想起しないことや仮説の早期閉鎖が誤診につながるなど、などを読者に理解してもらう足がかりになる可能性が考えられた。

E. 結論

初期診療ガイドラインの症候論の部分に関して、記載フォーマット案を作成した。また診断過程を明示できるモデルをEXCEL上で作成した。実際の初期診療ガイドラインでの構成に組み込めるかは、研究班としてのさらなる検討が必要である。

G. 研究発表

別表のとおり

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

添付資料 1

各論（例1）：リンパ節腫脹

*ここで記載したエビデンスレベルはフォーマット例示用に記載しただけであり、詳細に検討して記載したものではない。

要約

リンパ節腫脹で受診する患者では、限局性リンパ節腫脹の場合には、局所の感染症、腫瘍などが含まれる。全身性リンパ節腫脹では、急性感染症、慢性感染症、慢性炎症性疾患、血液学的悪性腫瘍、薬剤などが含まれる。このような疾患を意識して鑑別を進める。

病歴・身体診察はある程度、重篤疾患とそうでない疾患の鑑別に役立つ。特に、年齢、随伴症状(上気道症状、B症状)、腫脹部位、腫脹リンパ節の性状(大きさ、硬さ、圧痛、癒着)が有用である。診断にいたらず非ホジキンリンパ腫やホジキン病の可能性が高ければリンパ節生検を行う。このとき、有用な付加的検査があり、専門家へのコンサルトが有用である。

CQ1:リンパ節腫脹を主訴として受診した患者には、どのような疾患が含まれるか？

限局性リンパ節腫脹の場合には、局所の感染症、腫瘍などが含まれる。全身性リンパ節腫脹では、急性感染症、慢性感染症、慢性炎症性疾患、血液学的悪性腫瘍、薬剤などが含まれる。
(エビデンスレベル5)

解説

限局性リンパ節腫脹とは、一つのリンパ節領域など限られたリンパ節領域に腫脹がみられる場合である。全身性リンパ節腫脹とは、複数の領域に腫脹があり、特に隣接しない領域にも認められる場合である。このような区別は便宜的であり、感染症・腫瘍などで当初は限局性腫脹であっても、その後病変が広範囲に広がることはある。また全身性リンパ節腫脹をきたす疾患でも初期には限局性でありうる。

疾患としては以下の表1、表2のようである。

なおリンパ節腫脹と似たものとして、頸部では正中頸嚢胞、側頸嚢胞があり、鼠径部では大腿ヘルニアがある。

表1：限局性のリンパ節腫脹をきたす疾患

1. 頭頸部リンパ節腫脹	上気道炎、扁桃炎、口腔内疾患（歯肉炎、舌癌、咽頭癌）、壊死性リンパ節炎、伝染性単核球症、風疹、結核、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病 ※ 特に以下の領域のリンパ節腫脹で考慮すべき疾患 後頭リンパ節：頭皮の感染 耳介前リンパ節：眼の感染（流行性角結膜炎） 耳介後リンパ節：風疹 顎下リンパ節：口腔内疾患
--------------	--

	左鎖骨上リンパ節腫脹： 結核、肺癌、消化器癌（胃癌、膵癌、大腸癌） 泌尿・生殖器癌（腎癌、精巣・卵巣腫瘍、前立腺癌） 右鎖骨上リンパ節腫脹：肺癌、食道癌
2. 腋窩リンパ節腫脹	上肢の感染、乳癌
3. 鼠径リンパ節腫脹	下肢の感染、梅毒、外陰部癌、肛門疾患、直腸癌

表2：全身性のリンパ節腫脹をきたす疾患

1. 急性ウイルス感染症	伝染性単核球症、麻疹、風疹、HIV初感染
2. 慢性感染症	結核、HIV、梅毒
3. 慢性炎症性疾患	全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、サルコイドーシス
4. 血液学的悪性腫瘍	急性白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病
5. 薬剤	ヒダントイン

CQ2:リンパ節腫脹を主訴として受診した患者で、病歴・診察はどれぐらい診断に寄与するか？

年齢、随伴症状(上気道症状、B症状)、腫脹部位、腫脹リンパ節の性状(大きさ、硬さ、圧痛、癒着)はリンパ腫や結核などと良性疾患の鑑別に有用である。これらの所見は、侵襲の高いリンパ節生検を行うべきかどうかの判断の参考になる。(エビデンスレベル3)

解説

高齢者のリンパ節腫脹では、悪性疾患の可能性が高くなる。局所の感染症や腫瘍と関連した症状は重要である。頸部リンパ節腫脹の患者で、上気道炎の症状があれば、良性反応性の可能性が高くなる。左鎖骨上のリンパ節腫脹では重篤な疾患の可能性が高くなる。鼠径部のリンパ節腫脹では、大きなものでなければ病的意義は小さい。大きなリンパ節腫脹では重篤な疾患の可能性が高くなる。硬いものは重篤疾患を、圧痛は良性疾患の可能性をどちらかというように示唆する。このような所見については下記のような報告がなされている。

表3：リンパ節腫脹で受診した患者で、重篤疾患（悪性腫瘍、結核、サルコイドーシス、ネコひっかき病、HIV）と非重篤疾患（ウイルス感染症、非特異的リンパ節腫脹など）を区別できる臨床所見の出現率（断りがなければ％）。

もとの報告では、リンパ節生検をすべき疾患とそうでないとされているが、ここでは重篤疾患と非重篤疾患と呼んだ。

	Vassilakopoulos1)		Tokuda2)	
	重篤疾患 (n=83)	非重篤疾患 (n=232)	重篤疾患 (n=39)	非重篤疾患 (n=112)
年齢>40歳	73.5	15.9		
腫脹リンパ節の部位				
頸部			31例	95例

腋窩			4例	10例
鼠径			1例	5例
鎖骨上			3例	2例
大きさ				
<1cm ²	2.4	44.0	5.1	8.0
1~3.99 cm ²	30.1	47.0	30.8	55.4
4~8.99cm ²	30.1	6.9	25.6	27.7
>=9cm ²	37.3	2.2	38.5	8.9
硬い	48.2	16.8	61.5	16.1
圧痛がある	12.0	36.6	17.9	50
癒着			56.4	2.7

Slap3,4) は9歳から25歳までの患者で、重篤疾患を示唆する所見として、胸部レントゲン異常(感度66%、特異度84.5%)、リンパ節の径が2cmを越えている(感度61.9%、特異度81.7%)、耳鼻咽喉など上気道の症状がない(感度90.2%、特異度31.9%)を報告した。

Vassilakopoulos1)らは成人患者を対象として、病歴・身体診察所見でリンパ節生検が有用な疾患(重篤疾患)とそうでない疾患(非重篤疾患)を区別できる有用な所見を報告した(表3)。そしてこれを臨床予測式としてまとめた。これは以下のような式である。

$$Zスコア=5a-5b+4c+4d+3e+2f-6$$

(a:年齢40歳以下は0、40歳超は1) (b:圧痛があれば0、なければ1) (c:最大のリンパ節の大きさに関して<1cm²なら0、1~3.99 cm²なら1、4~8.99cm²なら2、>=9cm²なら3) (d:全身掻痒感があれば1、なければ0) (e:鎖骨上リンパ節腫脹であれば1、そうでなければ0) (f:硬ければ1、そうでなければ0)。そしてこのスコアが1以上ならリンパ節生検が有用な重篤疾患としたときの感度96.9%、特異度91.4%であった。

Tokuda2)らはVassilakopoulosの提示した臨床予測式に対して、国内(沖縄)の症例を用いて妥当性の検証を行った。この結果、ROC_AUCは0.89(95%信頼区間0.83-0.95)と優れた特性を示していた。

このような検討の結果から理解できる点として、それぞれの所見が絶対的に重篤疾患の有無を予想させるわけではことに注意がいる。いずれの所見も単独では“どちらかというところ”という程度にしか予測できない。しかしそれぞれの所見を組み合わせることにより、より鑑別の可能性が高くなる。

なおこれらの研究の方法論上の問題点は、いずれもretrospectiveな検討である点である。そしてリンパ節が生検されなかった患者は除外されている。

CQ3:リンパ節腫脹を主訴として受診した患者で、一次的な検査はどれくらい診断に寄与するか?

- 1)腹部超音波検査、胸部・腹部CT検査は腫脹部位の描出には有用である。ただし、質的な診断は確実にはできない。(エビデンスレベル5)
- 2)可溶性IL-2レセプターは血液悪性腫瘍、自己免疫疾患、結核、固形癌でも高値となり、確定的な鑑別には有用ではない。(エビデンスレベル3)

解説

- 1) 特に、胸部・腹部CT検査はリンパ腫の病期診断にも利用される。
- 2) 可溶性IL-2レセプターはリンパ増殖性疾患の腫瘍マーカーと一般的にとらえられている。しかし、自己免疫疾患、結核^{5,6})や固形癌などでも高値となり、確定診断としては利用できない。健康保険の算定の上では、可溶性IL-2レセプターは、非ホジキンリンパ腫、ATLの経過観察、寛解後のフォローのために測定した場合に算定できる。

QC4:リンパ節腫脹を主訴として受診した患者で、リンパ節生検はどれぐらい診断に寄与するか？

非ホジキンリンパ腫、ホジキン病の診断には必須である。(エビデンスレベル5)しかし必ずしも一度のリンパ節生検で確定診断には至らないといわれている。(エビデンスレベル5)生検時の免疫組織化学検査、フローサイトメトリー、染色体検査、免疫グロブリン遺伝子検査、などもリンパ腫の診断の参考になる。(エビデンスレベル3)

解説

非ホジキンリンパ腫、ホジキン病の診断にはリンパ節生検は必須と考えられる。しかし必ずしも一度のリンパ節生検で確定診断には至らないといわれている。最初のリンパ節生検で確定診断にいたる割合がどの程度かの報告はない。

生検時には、通常の病理染色標本のみではなく、付加的な検査が有用である。例えば、フローサイトメトリーによる表面マーカーの検索⁷⁾、染色体検査⁸⁾、免疫グロブリン遺伝子再構成の検討も有用なことがある。これらは確定診断のみではなく、その後の分類や治療方針の決定にも有用である。このため生検前より専門医にコンサルトすることが有用である。

QC5:リンパ節腫脹を主訴として受診した患者で、どのような人がリンパ節生検を受けるべきか？

リンパ節生検は侵襲の高い検査である。非ホジキンリンパ腫、ホジキン病の可能性が高い場合に検査を行う。(エビデンスレベル5)

解説

リンパ節腫脹で受診した患者で診断が未定の場合、確定診断はリンパ節生検による。しかしリンパ節生検は侵襲の高い検査であり、できれば避けたい検査である。一方、一般に非ホジキンリンパ腫、ホジキン病は病期の小さいほど予後がよい。このため早期の治療開始が望ましい。ここに診断のジレンマが存在する。上記の臨床所見も参考にしながら、重篤疾患の可能性が高い場合にリンパ節生検を実施する。専門家へのコンサルトが有用である。

QC6:リンパ節腫脹を主訴として受診した患者で、診断の参考になる他の検査があるか？

リンパ腫の診断のために、fine needle aspiration (FNA)の有用性が報告されている。しかし、十分に確定診断につながるものではない(エビデンスレベル2)。確定診断のためには、リンパ節生検が必要である。

解説

FNAの診断における有用性を示唆する報告は多い。フローサイトメトリーと組み合わせることも可能である⁹⁾。しかし、確定診断としては不十分との報告がある¹⁰⁾。

参考文献

- 1) Vassilakopoulos TP, Pangalis GA. Application of a prediction rule to select which patients presenting with lymphadenopathy should undergo a lymph node biopsy. *Medicine (Baltimore)*. 2000 Sep;79(5):338-47.
- 2) Tokuda Y, Kishaba Y, Kato J, Nakazato N. Assessing the validity of a model to identify patients for lymph node biopsy. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Nov;82(6):414-8.
- 3) Slap GB, Brooks JS, Schwartz JS. When to perform biopsies of enlarged peripheral lymph nodes in young patients. *JAMA*. 1984 Sep 14;252(10):1321-6.
- 4) Slap GB, Connor JL, Wigton RS, Schwartz JS. Validation of a model to identify young patients for lymph node biopsy. *JAMA*. 1986 May 23-30;255(20):2768-73.
- 5) Takahashi S, Setoguchi Y, Nukiwa T, Kira S. Soluble interleukin-2 receptor in sera of patients with pulmonary tuberculosis. *Chest*. 1991 Feb;99(2):310-4.
- 6) Chan CH, Lai CK, Leung JC, Ho AS, Lai KN. Elevated interleukin-2 receptor level in patients with active pulmonary tuberculosis and the changes following anti-tuberculosis chemotherapy. *Eur Respir J*. 1995 Jan;8(1):70-3.
- 7) Stetler-Stevenson M. Flow cytometry in lymphoma diagnosis and prognosis: useful? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003 Dec;16(4):583-97.
- 8) Cook JR, Shekhter-Levin S, Swerdlow SH. Utility of routine classical cytogenetic studies in the evaluation of suspected lymphomas: results of 279 consecutive lymph node/extranodal tissue biopsies. *Am J Clin Pathol*. 2004 Jun;121(6):826-35.
- 9) Laane E, Tani E, Björklund E, Elmberger G, Everaus H, Skoog L, Porwit-MacDonald A. Flow cytometric immunophenotyping including Bcl-2 detection on fine needle aspirates in the diagnosis of reactive lymphadenopathy and non-Hodgkin's lymphoma. *Cytometry B Clin Cytom*. 2005 Mar;64(1):34-42.
- 10) Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 1;22(15):3046-52.

添付資料 2

各論（例2）：不明熱

*本稿はフォーマットの検討用に作成したため、既に出版された日本臨床検査学会「臨床検査のガイドライン」による「不明熱」（新保卓郎著）を利用している。文献のreviewも2年前のものであり更新していない。2007年までにいくつかreview文献や、新しい知見、検査に関する報告があるが、それらについては記載していない。またエビデンスレベルもフォーマット例示用に記載しただけであり、詳細に検討して記載したものではない。

要約

古典的不明熱の原因として多いのは、感染症、非感染性炎症性疾患（膠原病や血管炎症候群）、悪性腫瘍である。しかし、約30%は診断が未定に終わる。診断のため、十分な医療面接、身体診察を反復する。検査として、血液培養、超音波検査、CT検査など侵襲の小さい検査は早期に行なう。得られた所見に応じて病変部位を狙った検査を追加し、診断を確定する。原因疾患のリストを参考にし、丁寧に鑑別診断を進める。病変部位を絞れない場合、ガリウムシンチ、骨髄生検、肝生検などが有用である。肝生検で肉芽腫がみられる場合、さらに鑑別が必要である。非ホジキンリンパ腫の診断は時に困難であり、特にintravascular lymphomaの診断が困難である。成人スチル病などでは特徴的所見が少ない。診断基準を参考にしつつ他の疾患を除外するための検査が適切な範囲が必要である。不明熱の診断未定の場合は比較的予後良好といわれるが、新たな所見がみられないか、経験的治療に踏み切らざるをえないか、注意深い経過観察が必要である。

発熱患者の診断は、通常容易なことが多い。病歴・診察所見・血液検査・簡単な画像検査などから、ある程度診断の道筋がつけられる。ときに、発熱患者の原因が不明のまま診断がつかず、発熱が遷延することがある。3週間以上原因が不明の場合に不明熱と言われる。Petersdorfによる古典的な不明熱の定義は、「38.3度以上の発熱が何度か認められる状態が3週間を超えて続き、1週間の入院精査でも原因が不明のもの」である。3週間以上というのは、急性一過性のウイルス感染症を除外するための基準である。また、38.3度というのは口腔内の温度であり、腋窩温度であれば0.3-0.5度低い体温に相当する。これは1961年の報告であり、このように定義された不明熱の原因疾患のリストは、長年にわたり診断に貢献してきた。

しかしながら医療技術の進歩に伴い、原因不明の発熱も臨床状況によっていくつかに区別されるようになってきた。すなわち、古典的不明熱、好中球減少状態での不明熱、院内発症の不明熱、HIV感染にみられる不明熱、である。古典的不明熱は従来の定義とほぼ一致するが、入院から外来診療への重点の移行に伴い、十分な検索がなされていれば1週間の入院は必要とされなくなった。この稿では不明熱として、古典的不明熱の問題を取り上げる。

QC1:不明熱の患者には、どのような疾患が含まれるか？

基礎疾患の分布に関して要約を記載（エビデンスレベル2）

解説

従来から、このような不明熱をきたす疾患として、感染症、非感染性炎症（膠原病や血管炎）、悪性腫瘍が多いとされてきた（表）。このような傾向は、最近に到るまで同様でありそれぞれ不明熱の原因の10-30%を占めている。また精力的な検索にかかわらず原因が不明の場合が1990年代でも30%存在する（1）。このような不明熱の原因疾患について国内からも報告されているが、ほぼ同様である（3,4）。

表1：不明熱をきたす疾患

感染症

結核（粟粒結核、肺外結核など）

感染性心内膜炎

肝膿瘍、骨盤内膿瘍、その他の腹腔内膿瘍、膿胸

腎盂腎炎、前立腺炎

骨髄炎

EB, CMV, HIV感染症

単純ヘルペス脳炎

歯根膿瘍

偽膜性腸炎

クリプトコッカス症

非感染性炎症（膠原病・血管炎症候群など）

成人スチル病

リウマチ性多発筋痛症・側頭動脈炎

大動脈炎症候群

多発動脈炎

クリオグロブリン血症

ウェゲナー肉芽腫症

アレルギー性肉芽腫性血管炎

過敏性血管炎

シェーグレン症候群

全身性エリテマトーデス

関節リウマチ

反応性関節炎

皮膚筋炎・多発筋炎

ベーチェット病

抗リン脂質抗体症候群

クローン病

サルコイドーシス

悪性腫瘍

非ホジキンリンパ腫

ホジキン病

骨髄異形成症候群

肺癌、乳癌、肝臓癌、胃癌、膵癌、腎癌、卵巣癌、大腸癌

原発不明腺癌

その他

薬剤性

Factitious fever

深部静脈血栓症・肺塞栓

亜急性壊死性リンパ節炎

亜急性甲状腺炎

特発性好酸球增多症

欧米の最近の文献(1, 2)や国内からの文献(3, 4)に記載されたものを参考にし、その他重要と考えられるものをあげた。これらの報告で特に頻度の多い疾患に下線を付した。

CQ2: 不明熱の患者で、病歴・診察はどれぐらい診断に寄与するか？

病歴や診察では診断にいたらないため、不明熱になっている。

多くの場合は上記の疾患の非典型的な場合や、特徴的な所見が陰性の場合である。

(エビデンスレベル5)

解説

いくつかの疾患での診断に有用な症状と兆候の例（疾患単位で記載するか、あるいは病歴、診察としてくる）

- 1) 感染性心内膜炎：症状・徴候（特に特異的なものは詳述）
- 2) 結核：症状・徴候（特に特異的なものは詳述）
- 3) 悪性リンパ腫：症状・徴候（特に特異的なものは詳述）
- 4) 膠原病：症状・徴候（特に特異的なものは詳述）

医療面接では可能性のある疾患を念頭においた病歴の聴取を行うが、review of systemsが有用であろう。全身症状のほかに、頭頸部、胸部、腹部、泌尿生殖器、四肢関節、神経系などの症状の有無を系統的に確認する。また既往歴、旅行歴、最近の薬剤の服用歴、職業に気をつける。海外旅行歴は腸チフス、マラリア、アメーバ性肝膿瘍などに関連する。薬剤の服用歴では病院で処方される薬品以外の服用も確認する。発熱時に使用している薬剤があれば、これを中止する。薬剤性の発熱であれば通常24時間以内、遅くとも72時間以内に下熱する。

しばしば診断がつかないまま発熱が継続し、患者が消耗して検査ばかりが重なると、患者・患者家族と医師の関係に危機が訪れる。これを克服するためにも、時間と回数をかけた医療面接を通じお互いの考えや思いを共有しておく必要がある。

診察もスクリーニング的な全身の診察が必要である。そして経過中に新たに陽性所見が出現することがあるので、全身の診察を反復する必要がある。熱型として、間欠熱、弛張熱、稽留熱などの区別がされるが、これらは特定の疾患の鑑別には有用でない。またNSAIDに対する反応性も鑑別には有用でない。

身体診察で得られる所見は診断に極めて有用である。例えば、成人スチル病の皮疹は特徴的で

ある。サーモンピンクの小紅斑丘疹が短時間で繰り返し出現し、発熱時に観察されることが多い。感染性心内膜炎では、心臓の聴診で逆流性雑音が新たに出現したり、結膜や皮膚の紫斑、Osler結節、Janeway発疹、眼底のRoth斑などを呈する。大動脈炎症候群では橈骨動脈の拍動の左右差や頸動脈の圧痛などが観察される。非ホジキンリンパ腫では、腫脹したリンパ節を見出し、これを生検して診断できる。

CQ3:不明熱の患者で、一次的な検査はどれくらい診断に寄与するか？

- 1)細菌性心内膜炎の診断のために血液培養は有用である。
- 2)結核の診断のために、ツベルクリン反応は非特異的である。QFTの感度は必ずしも高くはない。
- 3)伝染性単核球症の診断のためにEB, CMV抗体価は有用である。
- 4)各種の自己抗体は有用である。
- 5)腹部超音波検査、胸部・腹部CT検査は診断には有用である。(エビデンスレベル2)
- 6)ガリウムシンチ、PETが有用とする報告もある。(エビデンスレベル3)
- 7)可溶性IL2レセプターは非特異的である。

解説

通常、尿検査、赤沈、末梢血液検査、生化学スクリーニング検査、CRP、胸部レ線、心電図は既になされており、これらの検査で診断に至っていないので不明熱となる。不明熱の検査として初期に行うべき検査は、可能性の高い疾患を目標とした侵襲の少ない検査であろう。

例えば、感染症と関連したものとして血液培養、EBウイルス抗体、CMV抗体、HIV抗体、ツベルクリン反応を行う。最近のHIV感染の感染機会がある場合には、初感染も疑いHIV遺伝子の検索も考慮される。また不明熱となる結核でのツベルクリン反応の陽性率は50%と低いので、解釈には注意が必要である。非感染性炎症性疾患と関連した検査として行われるのは、抗核抗体、リウマチ因子、ASO、フェリチン（成人スチル病や血球貪食症候群で著明な増加）、ACE、ANCA、クリオグロブリン、補体などである。心臓超音波検査、腹部超音波検査、下肢静脈超音波ドップラー検査も早い時期に行なわれる。腹部・骨盤造影CTはこのような部位のリンパ節腫脹や膿瘍を発見でき、不明熱の診断に有用性が高いことが報告されている(1)。なお、血液培養は抗生物質が使用されていない状態で、数時間以内に3回以上違う部位から行う。前医で抗生物質が処方されていると偽陰性になりうる。感染性心内膜炎の原因菌としてHACEK群による場合が数%ある。これらの菌は2週間以上培養しないと検出されないため、血液培養検体は最低2週間培養する。心臓超音波検査は感染性心内膜炎の診断に有用だが、経胸壁心臓超音波検査の感度は50-80%と低く、陰性でも感染性心内膜炎の存在を否定できない。感染性心内膜炎の診断のためにはDuke基準が広く用いられる。

CQ4:不明熱の患者で、2次的検査は有用か？

- 1)骨髄検査は有用な場合がある。(エビデンスレベル5)
- 2)肝生検が有用な場合がある。(エビデンスレベル5)
- 3)消化管検査が有用な場合がある。(エビデンスレベル3)

このような侵襲の少ない検査を施行した後でも、疾患の可能性を絞れず検索の方向が見出せないことがある。このような時、ガリウム全身シンチは有効とされる(5)。また、骨髄検査や肝生

検が考慮される。画像検査で発見できないような微小な全身に広がる変化が発見される可能性がある。骨髄検査では穿刺吸引のみでなく生検を行う。骨髄生検の方が診断に結びつくことが多い(6)。骨髄生検は比較的安全な検査であり出血傾向があっても通常は施行可能である。また骨髄培養も行うと、粟粒結核では結核菌を検出する。AST, ALTなどの肝機能が正常でも、肝生検を行うと肉芽腫性病変を見出すことがある。肉芽腫は非特異的な所見であり、その原因として感染症(結核、非定型抗酸菌症、CMV、EBなど)、非感染性炎症性疾患(サルコイドーシス、原発性胆汁性肝硬変)、悪性腫瘍(非ホジキンリンパ腫、ホジキン病)、薬剤性がある。原因が同定できない場合に、granulomatous hepatitisと呼ばれる(7)。肝生検の合併症率は0.06%から0.32%である(1)。また上部・下部消化管内視鏡も癌や炎症性腸疾患を考慮して施行される。

それまでに得られた陽性所見に応じて確定診断のための検査を進める。ただし、特徴的な所見が陰性であったり、非典型的な所見が陽性であったために診断が遅れ不明熱となっていることが多い。感度の低い検査が陰性であっても、疾患の可能性を除外できない。また特異度の低い所見が陽性でも、ある疾患の可能性に固執してはいけない。不明熱の原因疾患のリストを確認しながら、それぞれの可能性を丁寧に検討していく必要がある。

中枢神経の症状があれば頭部CT、腰椎穿刺で髄液を検査する。肺の所見があれば、痰の微生物学的検査や細胞診を行うが、痰が採取しにくいときは高張食塩水で誘発し採痰する。気管支鏡や気管支肺泡洗浄、high resolution CTも考慮される。いろいろな部位から体液や穿刺液が得られれば、生化学検査、微生物学的検査、細胞診などを行う。結核菌の塗抹、培養、核酸同定が行なわれるが、感度は塗抹、核酸同定、培養の順に高くなる。結核菌核酸同定検査の感度は不十分であり、これが陰性でも結核を否定できない。リンパ節の腫脹があれば生検を考慮する。非ホジキンリンパ腫やホジキン病では、1回の生検で確定診断ができないことがある。リンパ節生検を繰り返す必要もある。

非ホジキンリンパ腫の中でもintravascular lymphoma (IVL)は特に診断が困難である。IVLはリンパ節腫脹がなく、血管内に腫瘍細胞が増殖する。皮膚、神経病変を伴う古典的なIVLと血球食食症候群を伴うアジア型に区別する考えがある(8)。IVLでは骨髄生検や肝生検での陽性率も必ずしも高くない(8)。組織診断ではsinusoidal patternなど軽微な変化を参考にする必要があり(9)、これらの疾患に詳しい病理医との討論が有用であろう。

血管病変も通常の画像検査では見つけにくい。大動脈炎症候群や結節性多発動脈炎の診断には血管造影が有用である。

成人スチル病やリウマチ性多発筋痛症などの場合では、疾患特異的な特徴的所見が少ない。多少とも特徴的といえるのは、成人スチル病の皮疹やリウマチ性多発筋痛症での低用量副腎皮質ステロイドホルモンに対する良好な反応性である。このような疾患では、診断基準(10, 11)が参考にはなるが、他の疾患の除外が必要である。除外すべき疾患として結核や感染性心内膜炎などの感染症や、非ホジキンリンパ腫のような悪性腫瘍があり、結局不明熱をきたす他の疾患が除外対象となる。どの程度診断基準に合致しているかによるが、他の疾患を除外するために適切な範囲で検査を行う必要がある。

QC5: 不明熱の患者で、診断がつかない場合の予後はどのようなか？

時には死亡例も報告されている。(エビデンスレベル5)

このような診断未定の症例の予後は比較的良好といわれる(12)。

CG6:不明熱患者で、診断的治療は有効か？

診断的治療の有効性についての検討は報告されていない。多くの教科書は慎重な実施を求めている。抗結核薬などでも、仮に結核であったとしても解熱まで日数が必要であり、反応性に基づいて診断することは困難である。

どうしても診断がつかずに患者が消耗していくときに、抗菌剤（抗生物質、抗結核薬）や抗炎症剤（NSAID、副腎皮質ステロイドホルモン）による経験的治療（治療による診断）を考慮したくなる。しかし薬剤の反応性による診断は実際には困難であり、かえって診断を困難にする。また治療期間も決めがたく、治療の負担も大きい。安易に行うべきではない。

参考文献

1. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med.* 163:545-51, 2003
2. de Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine* 76:392-400, 1997
3. Iikuni Y, Okada J, Kondo H, Kashiwazaki S. Current fever of unknown origin 1982-1992. *Intern Med.* 33:67-73, 1994
4. Shoji S, Imamura A, Imai Y, Igarashi A, Yazawa M, Hirahara K, Kagoshima M, Ono M, Nakajima K, Iguchi K. Fever of unknown origin: a review of 80 patients from the Shin'etsu area of Japan from 1986-1992. *Intern Med.* 33:74-6, 1994
5. Gelfand JA, Callahan MV. Fever of unknown origin. In Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. , p116-121, McGraw-Hill, 2005
6. de Kleijn EM, van Lier HJ, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine.* 76:401-14, 1997
7. Flamm S. Hepatic granulomas. *UpToDate* 13.1
8. 村瀬卓平、富田有三、中村栄男 血管内大細胞型B細胞リンパ腫(intravascular large B-cell lymphoma:IVL)の知見補遺 Asian variant of IVLを中心とする文献的考察 *臨床血液*43;5-11, 2002
9. Murase T, Nakamura S, Kawachi K, Matsuzaki H, Sakai C, Inaba T, Nasu K, Tashiro K, Suchi T, Saito H. An Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma: clinical, pathological and cytogenetic approaches to diffuse large B-cell lymphoma associated with haemophagocytic syndrome. *Br J Haematol.* 111:826-34, 2000

10. Yamaguchi M; Ohta A; Tsunematsu T; Kasukawa R; Mizushima Y; Kashiwagi H; Kashiwazaki S; Tanimoto K; Matsumoto Y; Ota T; et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 19:424-30,1992
11. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med.* 347:261-71,2002
12. Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch Intern Med.* 156:618-20,1996