

# 1

## そもそも熱とは

### はじめに

ある ICU の朝……



**研修医アツ子**（以下、アツ子）「おはようございます。今日から ICU 研修でお世話になります、研修医のアツ子と言います。よろしくお願ひします。指導医のゲキ男先生はまだいらっしゃらないですか？」



**看護師**「おはようございます。こちらこそよろしくお願ひします。ゲキ男先生は……まだいないみたいですね。世間はよからぬウイルスが流行ってますが、体調とか大丈夫ですか？」



**アツ子**「ばっちり元気です！ このご時世、熱なんか出しちゃったらいろいろと大変ですよ。」



**看護師**「ホントホント、すぐに検査だ、仕事休めだ、大変ですもん。」



**アツ子**「こんな世の中ですもんね、言いたいことも言えないこんな世の中ですもんね。」



**看護師**「先生古い歌知ってますね。そもそも熱ってなんなんですかね？ 熱って出るとしんどいし、ないならないほうがいいんじゃないかと思っちゃいます。」



**アツ子**「確かに。私、受験のとき物理と化学を専攻してたんでよくわかんないですよ、生物的な話。」



**指導医ゲキ男**（以下、ゲキ男）「なんだアツ子先生はガチガチのリケ女だな。真理のない疑問じゃないか。ちゃんと知っておいて損はないと思うぞ。」



**アツ子**「あ！ ゲキ男先生いいところに！」

## 人間はどうやって体温を一定に保つ？



**ゲキ男**「そもそも人間は、さまざまな温度環境でも体温を一定に制御する恒温動物だってことは知ってるよな？」



**看護師・アツ子**「それは知ってます。」



**ゲキ男**「人間は深部体温を狭い範囲に保つことで、腎機能や中枢神経活動などの多くの重要な臓器を精密に働かせることができるようになってきているんだ。さらに一定に体温を保てることで、環境温への依存度が低く、季節問わずに狩猟を行えたり、暑いところにも寒いところにも旅行できたりする。こうやって人間は環境に適応して生活の自由度を向上してきたってわけだ<sup>1)</sup>。」



**アツ子**「今の時代狩猟なんてしませんよ、先生って肉食系ですね。」



**ゲキ男**「(いろんな意味で)昔の話な。つまりは年中、外での仕事ができるってことだ。ちなみに汗をかいたり震えたりして体温調整しているわけだけど、それで調整できる範囲は0.6°C程度と言われていたりする<sup>2)</sup>。」



**看護師**「人間はどうやって汗をかく！ とか震える！ とか制御しているんですか？」



**ゲキ男**「体温制御は末梢や深部への温度刺激によって起こり、末梢では皮膚や内臓にある熱受容器にある感覚ニューロンが温度の変化を感

知する。深部の熱受容器は脳、脊髄、腹部にある。求心性の信号は温度感覚ニューロンを介して、脊髄皮質路などの経路を通して伝わっていき、脊髄や脳幹、視床などさまざまな部位で統合される。例えば“寒いな”と皮膚が感じれば、寒冷信号は脊髄の外側傍上腕核を經由して、視索前野内側の視索前部領域を刺激し、視床下部と延髄での熱発生命令を促進させる。その結果、脊髄交感神経および体性運動回路を活性化して震えて熱産生を増加させる、これがいわゆるシバリングってやつだ。前視床下部はすべての体温調節反応を調整しているんだけど、脊髄レベル以下では、血管収縮などの単純な反応を起こすことがある<sup>2)</sup>。」



**アツ子**「なんだかわけわかんないですけど、ざっくりまとめると、寒さを感じる→その情報が脳・脊髄系に伝わる→そこから熱産生する指示が出る→体は震えて血管は縮こまる、ということですね。」



**ゲキ男**「ちなみに末梢血管の収縮は熱放散を抑えるという目的のために起こるんだけど、血管収縮は最初は指先から起こると言われている。さらにちなみに35.5°Cくらいを目安にプルプル震えて34.5°Cくらいで最大になるんだけど、末梢筋によって生成された熱の多くは身体に保持されるのではなく環境に放出されるから、震えは寒冷防御としては血管収縮よりも効率が悪い<sup>2)</sup>。」



**看護師**「なるほど。真冬に外出すると指先冷たくってガチガチ震える意味がわかりました。」



**アツ子**「でも、会いたくて会いたくて震えるときもありますよね!？」



**ゲキ男**「相変わらず古い歌知ってるな。まあ冬の寒い空の下で待ち合わせでもしてたんじゃない？一応シバリングの機序以外にも褐色脂肪組織でも熱産生が行われる<sup>1)</sup>。」



**看護師**「で、逆に皮膚で暑さを感じれば汗をかいて血管が拡がって体温を下げようとするってことですか？」



**ゲキ男**「そうだね。ただ汗による解熱効果は水分蒸発の際の熱放散を期待しているものだから、湿度の高い環境ではあまり効果的ではないんだ。そういった意味でも風通しのよいところや涼しいところに身を置くのは大事なことだね。あとちゃんと汗をかけるように循環血漿量を保っておくことも大切だ<sup>1)</sup>。」



**アツ子**「汗かくと喉が渇く、そして水分補給をするっていうのは大事な熱放散の作業ということですね。」

## 発熱が起こる要因



**看護師**「環境によって体温を一定に保とうとするのはわかりましたが、風邪を引くと体温が上がるのはどうしてですか？」



**ゲキ男**「体温が上がる現象には大きく2つの病態がある。一つは**身体**の体温調節のセットポイントを上向きに調整することで体温を上昇させる病態で、主に感染や炎症などでみられる反応。もう一つは**過度な熱産生**や体温調節不良によって体温が上昇する、いわゆる**高体温症**と呼ばれるような病態で、**熱中症**や**悪性症候群**などでみられる反応だ<sup>3)</sup>。一般的に発熱と言えば前者のこと指すことが多いかな。後者はまたの機会に詳しく説明するとして（「病態別体温管理 11 高体温症」参照）、発熱の話をしていこう。」



**アツ子・看護師**「お願いします。」



**ゲキ男**「熱生成は**外因性発熱物質**（細菌やウイルスなど）や**内因性発熱物質**（interleukin: IL-1, IL-6, tumour necrosis factor: TNF- $\alpha$ などのサイトカイン）、体温調整を司る視床下部との相互作用によって起こると言われている。外因性発熱物質はサイトカイン産生を刺激したり、視床下部に直接作用することが知られている。視床下部自体が脳室周囲器官で、血管が多く、血液脳関門がないため、外因性・内因

性問わず発熱性物質によって直接刺激されやすい部位になっている。その刺激が、視床下部視索前野で作用する（プロスタグランジン prostaglandin: PG) E2などの合成増加をもたらし、体温調節のセットポイントを上向きに調整することで体温上昇させるんだ<sup>4,5)</sup>。」



**アツ子**「これっていわゆる微生物による感染症以外でも同じことが起こるんですか？」



**ゲキ男**「基本的にはそうだね。外傷や手術などの物理的な侵襲、悪性腫瘍、自己免疫性疾患など、いわゆる“炎症”が起こるものは、一般的にこの機序で発熱が起こると言われてる。ただ、それだけでないものもある。頭部外傷や脳卒中など“中枢熱”と言われるものは別病態も関与しているし（「病態別体温管理 5 脳卒中」参照）、甲状腺機能亢進症による発熱は、末梢組織での代謝亢進の他にも視床下部への直接作用も示唆されてる。薬物によっても発熱は起こって、中枢・末梢での体温調節や免疫応答への影響、組織の直接損傷、薬物自体の発熱性など、複数の要因が考えられている<sup>4)</sup>。ちなみに発熱を起こす可能性のある薬物はこんな感じだ **表1**。表には載ってないけど抗けいれん薬も薬剤熱の原因としては多い。」



**アツ子**「めちゃくちゃある……。もはやなんでもありじゃないですか……。」



**ゲキ男**「そう、なんでもありえるってことを知っておくことが肝要だ。熱に限らず薬は肝障害や腎障害、血球減少なんかも起こすこともあるし、そう思っていると、今使っている薬物の必要性を随時見直し、不要なものはとっととやめる、という習慣がついてくる。」



**アツ子**「御意です！」



**ゲキ男**「ちなみに薬剤熱自体、基本的には除外診断かつ被疑薬をやめて72時間以内に解熱してくるという経過から判断するしかないから、診断も簡単ではない。多くは1週間前くらいから使い始めた薬物を疑

表1 薬物による発熱の原因

原因	原因の一例
抗菌薬	$\beta$ ラクタム系抗菌薬、ST合剤など
悪性高熱	スキサメトニウム、揮発性麻酔薬
悪性症候群	ドパミン拮抗薬（クロルプロマジン、ハロペリドールなど） 非定型精神薬（オランザピン、リスペリドン、クエチアピンなど）
セロトニン症候群	抗うつ薬（選択的セロトニン再取り込み阻害薬、三環系抗うつ薬など） オピオイド（トラマドール、フェンタニル、ペンタゾシンなど） 中枢神経刺激薬（アンフェタミン、コカイン、MDMAなど） ハーブ（セントジョーンズワート、ナツメグなど） その他（L-ドパ、バルプロ酸、リチウム、リネゾリド、制吐薬など）
プロポフォール 注入症候群	プロポフォール
抗コリン薬	アトロピン、抗ヒスタミン薬、抗精神病薬、三環系抗うつ薬など
交感神経刺激薬	気管支拡張薬、風邪治療薬中のエフェドリン、サプリメント 違法薬物（アンフェタミン、コカイン、危険ドラッグなど）

(Walter EJ, et al. Crit Care. 2016; 20: 200<sup>4)</sup> より改変)

うことになり、その使用頻度からやっぱり抗菌薬によるものは多い。ただ前もって感作されてたりすると数日で発熱したり、逆に薬物によっては月単位で発熱してくるものもあるから注意が必要だ。またセフトリアキソンなど半減期が長い薬物は中止しても解熱まで72時間以上かかることもある。」



アツ子「なるほどです。他にになにか薬剤熱の特徴はありますか？」



ゲキ男「“比較的元気”“比較的CRP低い”“比較的徐脈”という、薬剤熱の“比較3原則”っていう有名な言葉がある。経験的にも、“ご飯は全部食べれてるし、自分では熱あるかわかんなくて、検温して看護師さんに38.4℃の熱があるって言われてはじめて気づいた”というようなパターンが多い印象だね。ただICUに入るような重症患者さんだと、会話はおろか、意識が悪かったり鎮静されていたりして身体所見だっ取りにくいし、そもそも比較的元気じゃないよね(笑)。そうなると自信を持って薬剤熱として対応することはやっぱり難しいんだ

けど、“sick な印象ではない”というイメージを持つておくのが大事で、バイタルが安定していることが大前提だ。その場合、仮に感染症であっても“待てる”感染症の可能性があるので、評価・介入を急がずに丁寧に診察・考察することで診断に近づくことができるかもしれない。もちろん感染症であればほっといたら状態悪化してきちゃうし、そもそもICUに入室していて全体像はよくない背景なので、暫定診断の上で抗菌薬開始しつつ培養結果を待つということも時に必要となる。間違っても熱出てて血圧低くてショック状態なのにのんびりと対応しないことだ。それは感染症が原因であれば敗血症性ショックの可能性があり、迅速な対応が必要だからね。まあ、そんな人あまりいないだろうけど。」



**看護師**「あの先生、話を戻しますが、解熱薬ってどうやって効いてるんですか？」



**ゲキ男**「アセトアミノフェンやNSAIDsなど多くの解熱薬は、PGE2合成において重要な酵素であるシクロオキシゲナーゼ cyclooxygenase (COX) 1や2の活性を阻害することで、発熱を抑える作用を発揮するんだ<sup>5)</sup>。そういった意味ではこの機序がメインではない体温上昇には効果が期待できない可能性もある。」



**看護師**「なるほど。では当初の疑問に戻るんですが、結局熱って必要なものなんですか？」



**ゲキ男**「発赤、発熱、腫脹、疼痛っていう炎症の4徴って古来より伝わる有名な徴候があるんだけど、炎症というものの自体が異物を排除し組織を修復しようとする反応であって、熱自体はその一つの事象なんだ。逆に言うと、熱があることで“何かが体内で起こっている”というサインになりうる<sup>5)</sup>。発熱のメジャー原因である感染症に関しては詳しいことは別の機会でも話をするけど（「病態別体温管理 10 感染症」参照）、人間に感染する病原体は37°C未満で増殖効率がよいから、体温を上げることで増殖を邪魔できたり、温度を35°Cから41.5°Cに上