

⑤がん関連発熱

はじめに

がん患者における発熱、およびその熱源は下記に挙げるように多様である。腫瘍熱や不可逆な病態故に対症療法のみで対応すべき状況なのか、感染など治療すべき状態なのかは慎重な鑑別が必要である。本章では、がん薬物療法中の発熱や感染症時の対応方法ではなく、腫瘍熱をはじめとした不可逆な状態における熱苦の症状緩和を目的とした対処法を記載している。なお、がん薬物療法中の対応については、日本臨床腫瘍学会編集の発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン（改訂第2版、南江堂）などを参照する。

感染をはじめとした発熱は意識障害（せん妄）の大きなリスク要因となる。また、熱苦はADLの低下や不安・倦怠感といった他の症状の緩和にも有意に影響を及ぼすため、原因のアセスメントと症状緩和のアプローチを十分に行う。

評価と対処

がん患者におこりうる熱源について

①**感染**：終末期のがん患者は低栄養状態、免疫力の低下、バリア障害、ステロイド治療、医療デバイスの接続など、感染リスク要因が多数存在し、感染症が原因で死を迎える場合も多い。終末期がん患者の感染有病率は20-80%とされ細菌感染が多く、腸内細菌（特に大腸菌）や黄色ブドウ球菌が原因菌になりやすい。他にもウイルス感染（ヘルペスウイルスなど）、真菌感染も生じることがある。尿路感染症、呼吸器感染症の頻度が多い。終末期がん患者が感染症を発症した場合、多くは抗生剤の投与が行われる。約半数の患者は改善がみられるが、改善の見込みがないときは家族の意向を尊重しつつ、中止も含めて検討する。

（下記を検討する際には、可能な限り感染を除外すること）

②**腫瘍熱**：がん患者の腫瘍熱は5-27%と報告され、転移巣が多いほど腫瘍熱をきたしやすい。腫瘍熱診断のゴールドスタンダードはないが、診断基準案として以下の項目を参考にする。

- 1) 37.8℃以上の発熱が1日1回以上ある。
- 2) 発熱の期間が長期間である(おおよそ2週間以上)。
- 3) 身体診察・検査所見(培養検査を含む)・画像検査などにおいて感染症の根拠を認めない。
- 4) アレルギーによる発熱は否定的である。
- 5) 感染が疑わしい場合、7日以上を経験的な抗菌薬治療に対する解熱反応がない。
- 6) ナプロキセンテストによって速やかに完全に解熱し、ナプロキセンを使用中平熱が持続する。

また、画像検査で腫瘍の壊死像が認められる場合、悪寒戦慄を伴わない場合、解熱剤を用いない場合でも自然に解熱する場合は腫瘍熱の可能性を加味する。

対症療法

- 腫瘍熱と考える場合、定型的にはナプロキセン(ナイキサン®)400～600mg 分 2～3 を定期投与することが勧められている。これで 12～24 時間後から丸 1 日を通して解熱すれば腫瘍熱と診断する。ナプロキセンが有効でない場合、他の解熱作用のある NSAIDs（フルビプロフェンアキセチル(ロピオン®)、ジクロフェナクナトリウム(ボルタレン®)、ロキソプロフェン(ロキソニン®)) に変更することが有効な時がある。セレコキシブ(セレコックス®)といった COX-2 選択阻害薬は解熱効果が弱いため使用しない。またアセトアミノフェン 2.4～4.0g 分 3～4 を使用・併用することも可能である。
- 上記の対応で症状緩和が困難である場合や食思不振・倦怠感など悪液質による症状がある場合は、少量のステロイド（デキサメサゾン・ベタメタゾン 2～4mg/回、ハイドロコルチゾン 100mg/回）を投与する事も検討できる。しかし、感染が完全に否定できない場合や 1 カ月以上の投与になる場合には、消化性潰瘍、血糖異常、ムーンフェイス、精神症状（不眠、せん妄、抑うつ）、易感染、ミオパチーなどの合併症を生じるリスクがある。またステロイド投与中に発熱が再発した場合、不顕性の感染が顕性化した可能性が高いので、感染の再検索が必要と思われる。

③ **血栓症**：深部静脈血栓、上大静脈・下大静脈症候群、肺梗塞など

④ **薬剤関連の発熱**：がん薬物療法（シスプラチン、ゲムシタビン、パクリタキセル、エトポシド、分子標的薬など）、ゾレドロン酸ナトリウム（ゾメタ®）、悪性症候群（抗精神病薬など抗ドパミン受容体拮抗薬使用時）、薬剤性セロトニン症候群（セロトニン作動薬、セロトニン再取り込み阻害薬使用時）

⑤ **治療関連**：術侵襲、放射線肺臓炎、心内膜炎など

⑥ **中枢熱（視床下部の体温中枢障害）、内分泌関連など**：頭蓋内腫瘍、脳出血、てんかん発作、副腎不全、視床下部機能不全、下垂体機能不全、セロトニン症候群、脱水、など

③～⑥が考えられる場合は、可逆性が期待できる場合は原因の除去を試みる。不可逆な場合や治療効果が得られるまでは、腫瘍熱の対症療法に準じて対症療法を行う。

参考文献：

- ・ Homsí J,, et al. Infectious complications of advanced cancer. Support Care Cancer 2000; 8: 487-92

- ・ Vitetta L, Kenner D, Sali A. Bacterial infections in terminally ill hospice patients. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 326-34
- ・ Nagy–Agren S, Haley H. Management of infections in palliative care patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 64–70.
- ・ Pereira J, Watanabe S, Wolch G. A retrospective review of the frequency of infections and patterns of antibiotic utilization on a palliative care unit. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 374-81
- ・ Lam PT, Chan KS, Tse CY, et al. Retrospective analysis of antibiotic use and survival in advanced cancer patients with infections. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30: 536-43
- ・ Mirhosseini M, Oneschuk D, Hunter B, et al. The role of antibiotics in the management of infection-related symptoms in advanced cancer patients. *J Palliat Care* 2006; 22: 69-74
- ・ Oh DY, Kim JH, Kim DW, et al. Antibiotic use during the last days of life in cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2006; 15: 74-9
- ・ Toussaint E, Bahel–Ball E, Vekemans M, et al. Causes of fever in cancer patients (prospective study over 477 episodes). *Support Care Cancer* 2006; 14: 763–9.
- ・ Chang JC, Gross HM. Neoplastic fever responds to the treatment of an adequate dose of naproxen. *J Clin Oncol* 1985; 3: 552–8.
- ・ Chang JC. How to differentiate neoplastic fever from infectious fever in patients with cancer: usefulness of naproxen test. *Heart Lung* 1987; 16: 122–7
- ・ Azeemuddin SK, Vega RA, Kim TH, et al. The effect of naproxen on fever in children with malignancies. *Cancer* 1987; 59: 1966–8.
- ・ Alsirafy SA, El Mesidy SM, Abou–Elela EN, et al. Naproxen test for neoplastic fever may reduce suffering. *J Palliat Med* 2011; 14: 665–7
- ・ Chang JC. Neoplastic fever. A proposal for diagnosis. *Arch Intern Med* 1989; 149:1728–30.
- ・ 小田切卓也、森田達也、ら. 後ろ向き研究による、ホスピス入院患者における腫瘍熱と感染症の鑑別に寄与する因子の同定. *Palliative Care Research* 2013; 8(2): 273-9.