

# 小児科外来の呼吸器感染症患者における 発熱と血清 Na の関係

草刈 章<sup>1)</sup> 西村 龍夫<sup>2)</sup>

1) くさかり小児科／埼玉県所沢市

2) にしむら小児科／大阪府柏原市

## はじめに

市中肺炎<sup>1)</sup> や熱性痙攣<sup>2)</sup>, 細菌性髄膜炎<sup>3)</sup>, 尿路感染症<sup>4)</sup>, 川崎病<sup>5)</sup> などの急性熱性疾患において, しばしば低 Na 血症が臨床上の問題になる。その発症機序としては, 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) が起きるためと説明されている。いずれも入院患者を対象とした研究の報告であり, 外来患者の検討は筆者が文献を渉猟した範囲では見つからなかった。筆者らは小児科外来の患者について, 検査当日の体温が高いほど, 血清 Na が低下することを報告した<sup>6)</sup>。しかし, 病気の状態を表す他の要因と血清 Na がどのように関連しているかは明らかにしなかった。そこで, 小児科外来の呼吸器感染症患者について, 発熱と血清 Na がどのように関連するか, また病状を表す他の要因とどのように関係するかについて後方視的に検討した。

## 対象

2011 年から 12 年の 2 年間に於いて, くさかり小児科を受診した生後 3 か月から 15 歳までの小児の

うち, 神経系・泌尿器系・循環器系・内分泌系などに基礎疾患を有していない呼吸器感染症患者で, 診断と病状把握のために血清電解質を含む血液検査を行った患者である。

該当例は男子 92 例, 女子 83 例の 175 例であり, 5 歳以下は 94 例, 54% だった。病名は疑い例も含めて肺炎は 47 例, マイコプラズマ肺炎が 111 例, インフルエンザ 5 例, 百日咳 4 例, 溶連菌, 感冒, 急性扁桃炎がそれぞれ 2 例, 急性中耳炎と気管支炎がそれぞれ 1 例であった (表 1)。

## 方法

診療録の記載から, 発症から検査日までの経過中に記録されたもっとも高い体温 (最高体温), 同じく 37.5℃ 以上の体温を記録した日数 (発熱日数), 検査当日に記録されたもっとも高い体温 (当日体温), 白血球数, 好中球数, CRP 値を調査し, データシートを作成して, 各因子と血清 Na の関係について統計的に検討した。血清 Na と各因子の関連を探るために重回帰分析を行った。その結果から, 関

表 1 対象患者の性別, 年齢, 疾患 (疑い例も含む) の分布

| 年齢 (歳) | 男  | 女  | 肺炎 | マイコプラズマ肺炎 | 溶連菌 | インフルエンザ | 感冒 | 中耳炎 | 扁桃炎 | 気管支炎 | 百日咳 |
|--------|----|----|----|-----------|-----|---------|----|-----|-----|------|-----|
| 0~2    | 12 | 16 | 15 | 11        | 1   |         |    | 1   |     |      |     |
| 3~5    | 41 | 25 | 20 | 43        |     | 1       | 1  |     |     |      | 1   |
| 6~8    | 17 | 21 | 7  | 26        | 1   | 3       |    |     |     | 1    |     |
| 9~11   | 17 | 13 | 4  | 22        |     | 1       | 1  |     | 2   |      | 1   |
| 12~15  | 5  | 8  | 1  | 9         |     |         |    |     |     |      | 2   |
| 合計     | 92 | 83 | 47 | 111       | 2   | 5       | 2  | 1   | 2   | 1    | 4   |

Report : Relationship between Fever and Serum Sodium Level in Patients with Respiratory Infection in General Pediatric Clinic

Akira Kusakari, et al

著者連絡先: 草刈 章 (医療法人社団章仁会 くさかり小児科)

〒 359-0021 埼玉県所沢市東所沢 1-3-13

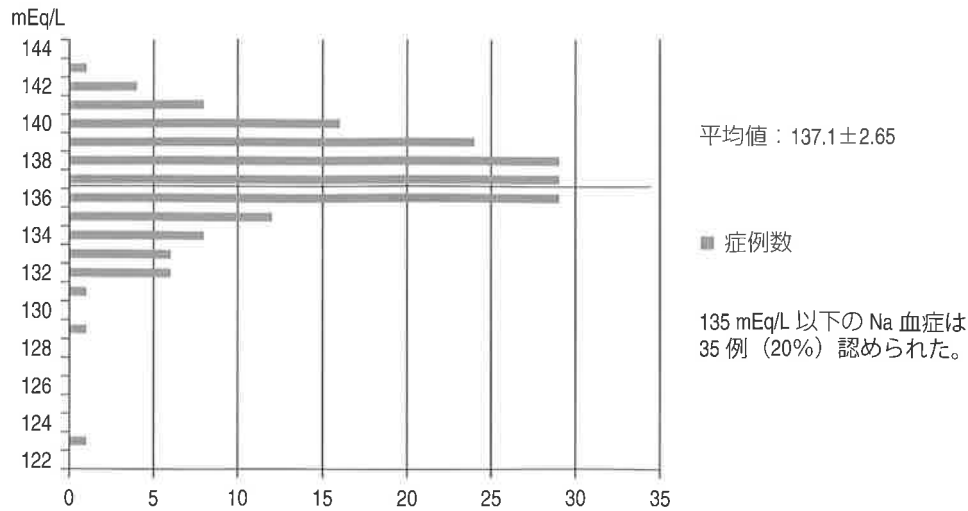


図1 呼吸器感染症患者の血清Na値の頻度分布 (N=175)

表2 呼吸器感染症患者の重回帰分析  
目的変数 Na, 有効データ数=165

| 次数 | 変数名  | B       | SE ( $\beta$ ) | std $\beta$ | t 値     | df  | P      |
|----|------|---------|----------------|-------------|---------|-----|--------|
| 0  |      | 182.054 | 11.0527        |             |         |     |        |
| 1  | 年齢   | 0.01315 | 0.06209        | 0.0187      | 0.21178 | 156 | 0.8326 |
| 2  | 男児   | -0.3643 | 0.36016        | -0.0750     | 1.01155 | 156 | 0.3133 |
| 3  | 最高体温 | -0.0931 | 0.31274        | -0.0271     | 0.29769 | 156 | 0.7663 |
| 4  | 発熱日数 | 0.05119 | 0.11028        | 0.0365      | 0.4621  | 156 | 0.6431 |
| 5  | 当日体温 | -1.1027 | 0.24302        | -0.4304     | 4.53727 | 156 | 0.0000 |
| 6  | 白血球数 | 0.00011 | 0.00011        | 0.2139      | 0.93675 | 156 | 0.3503 |
| 7  | 好中球数 | -0.0000 | 0.00014        | -0.0753     | 0.32513 | 156 | 0.7455 |
| 8  | CRP  | 0.05979 | 0.07483        | 0.0633      | 0.79896 | 156 | 0.4255 |

最高体温：発病から検査を受けるまでに、家庭で測定されたもっとも高い体温  
 当日体温：検査当日に家庭で測定されたもっとも高い体温で、検査直前の体温とは限らない。  
 〈回帰の適合度指標〉  
 重相関係数  $R=0.45442$  [ $F=5.07448$  ( $df1=8, df2=156$ ),  $p=0.0000$ ]  
 決定係数調整後 =0.16580  
 赤池の情報量規準 AIC=742.56512

連があると思われる因子との間の単相関係数を計算した。統計ソフトはStatFlexバージョン6.0を使用した。血液は静脈から翼状針で採血し、血算、電解質検査は検査センターに依頼した。CRP値は、自院の自動血球計数CRP測定装置 (Microsemi LC667CRP) で測定した。

### 結果

全症例の血清Naの平均値は  $137.1 \pm 2.65$  mEq/L (mean  $\pm$  SD) であり、135 mEq/L以下の低Na血症は35例 (20%) に認められた (図1)。

当日体温のみが血清Na値に関連し、重相関係数Rは0.45 (偏回帰係数  $\beta = -1.10 \pm 0.24$ ,  $p=0.00$ )

であり、他に有意な関連因子はなかった (表2)。説明変数間に多重共線性はなかった。血清Na値と当日体温の間の単相関係数は  $-0.4377$  ( $p<0.01$ ) であり、図2にその散布図を示す。体温が高くなればなるほど、血清Naが低下する傾向が明瞭に認められる。

最高体温、発熱日数、当日体温、白血球数、好中球数、CRPの平均値と標準偏差を表3に示した。

### 考察

小児の入院患者において、最も多い電解質異常は低Na血症であり、対応を誤ると重篤な神経学的後遺症を残す、あるいは死亡せしめることもあり<sup>7)</sup>、

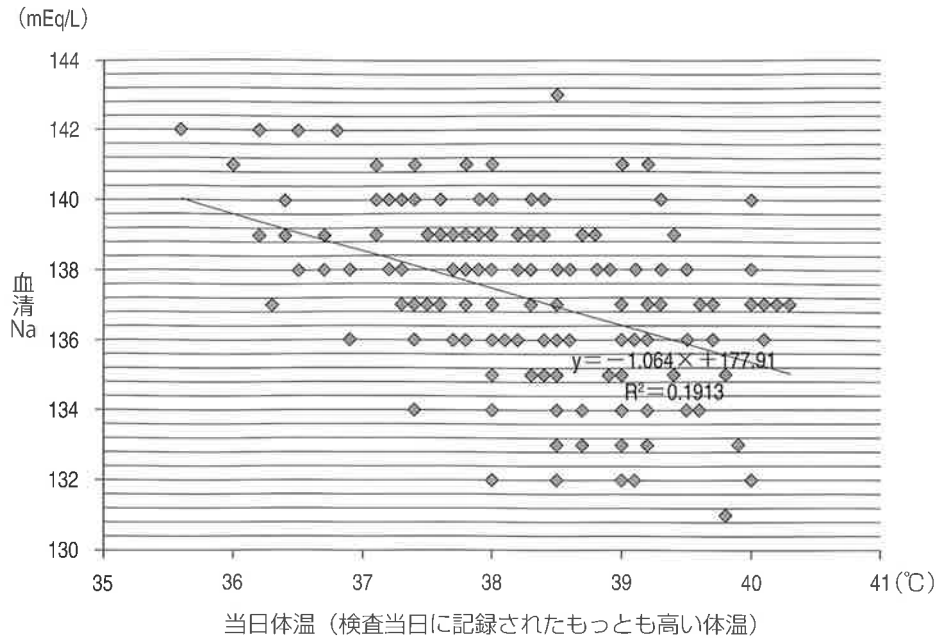


図2 当日の体温と血清 Na の散布図  
相関係数  $-0.4377$  ( $p < 0.01$ )

入院患者の点滴治療のあり方について注意が喚起されている<sup>8)</sup>。発熱が低 Na 血症を起こす主要な要因であり<sup>9)</sup>、Hasegawa ら<sup>10)</sup> や Sharples ら<sup>11)</sup> は、発熱刺激によって抗利尿ホルモン (ADH) の分泌亢進が起こると示唆している。そのため発熱性疾患の診療にあたっては、常に低 Na 血症の危険性を考慮する必要があるが、これを事前に予測するために、どのような要因が低 Na 血症と強く関連するかについて考察することは大変重要になる。

Don ら<sup>1)</sup> は、108 人の外来および市中肺炎の患者について、135 nmol/L 未満の低 Na 血症が 45.4% あり、入院患者については正常な血清 Na 患者と比較すると、体温、白血球数、好中球数、CRP 値、血清プロカルシトニン、浸透圧について有意差が認められたと報告した。Sakellaropoulou ら<sup>12)</sup> は、入院した市中肺炎の小児においては、心拍数や呼吸数の増加、白血球数や CRP 値、赤沈値の高値が低 Na 血症を起こしやすくする危険因子と報告した。二人の研究者の報告は、血清 Na 値は疾患の重症度、そして炎症の強さと密接に関連するということを示している。

しかし、外来患者について発熱を含む病気の諸要因と血清 Na の関係を研究した報告はない。医療者の間では、発熱患者は不感蒸泄の増加で脱水症にな

表3 最高体温、発熱日数、当日体温、白血球数、好中球数、CRP の平均値と標準偏差、血清 Na との相関係数

| 変数名    | 評価可能症例数 | 平均値 ± 標準偏差       | 単位               |
|--------|---------|------------------|------------------|
| 1 最高体温 | 171     | 39.1 ± 0.71      | °C               |
| 2 発熱日数 | 175     | 4.2 ± 1.86       | 日                |
| 3 当日体温 | 169     | 38.3 ± 0.96      | °C               |
| 4 白血球数 | 175     | 8808.8 ± 4798.29 | /mm <sup>3</sup> |
| 5 好中球数 | 175     | 5574.1 ± 3952.04 | /mm <sup>3</sup> |
| 6 CRP  | 171     | 2.1 ± 2.55       | mg/dl            |

りやすいと信じられ、水分を多めに与えるようにと指導することが多い。これが事実であれば、体液は濃縮され高 Na 血症になると予想される。しかし筆者らは、2010 年に行った外来患者の調査<sup>6)</sup> で、血清 Na は検査当日の体温と負の相関を示し、体温が高ければ高いほど、低 Na 血症になることを明らかにした。このたびの呼吸器感染症患者の検討でも、血清 Na は当日体温とだけ負の相関を示し、それ以外の発熱日数、最高体温、白血球数、好中球数、CRP 値とは相関しなかった。このことは、先述した Don ら<sup>1)</sup> や Sakellaropoulou ら<sup>12)</sup> の白血球数、CRP 値と相関したという報告とは大きく異なる。

呼吸器感染症以外の発熱性疾患における低 Na 血症と関連するリスク因子の研究では、清水ら<sup>13)</sup> は、細菌性髄膜炎では低 Na 血症のある、なしのグループを検討した結果、CRP 値が有意の関連を示した

と述べている。川崎病については、Watanabeら<sup>5)</sup>は、低Na血症は冠動脈病変や脱水症の有無、発熱日数、膿尿や血尿の有無、CRPやalanine aminotransferase (ALT)の高値と関連し、低Na血症は重症の炎症を示す患者に起こっていると述べた。尿路感染症については、Parkら<sup>4)</sup>は、発熱をともなう尿路感染症の小児において、白血球数やCRP値などの炎症の指標と有意に関連していると報告した。これらの報告も、低Na血症は病気の重症の程度と関連することを示している。

以上の報告と筆者らの調査結果をまとめると、入院治療を要するような患者では血清Naは白血球数やCRP値などの炎症の指標と関連して低下するが、外来患者では炎症の関わりは少なく、当日の体温の高さと負の相関をする傾向が強いということになる。果たしてこれは普遍的な現象といえるかという疑問が生じるが、外来患者を対象とした調査はほとんどなく、現時点で断定的な結論を出すことはできない。今後の検証的な研究が待たれる。また、なぜこのような違いが生じるかについても、外来と入院の患者を対象とした前方視的な研究が必要である。

近年、発熱と炎症反応がADH分泌亢進を起こす機序が明らかにされた。Swartら<sup>14)</sup>は、急性炎症疾患で中心的な役割を果たすサイトカインの一つ、Interleukin-6 (IL-6)が脳弓下器官や終板器官にある受容器を刺激し、視索上核や室傍核に局在するニューロンからのバゾプレシンの分泌を促し、低Na血症を起こすと論証している。すなわち、炎症の強い患者ほど、低Na血症になりやすいことを説明する。一方、Sharif-Naeiniら<sup>15)</sup>は、ラットの視索上核にあるバゾプレシン分泌ニューロンについて灌流装置を用いて温度変化に対する活動電位を調べると、温度の上昇に対してほぼ直線的に活動電位の放射が増加することを確認した。これは、炎症の程度にかかわらず、単に体温が高いだけでADHの分泌が増加し、低Na血症になることを意味する。筆者らが外来患者で観察した現象と合致する。

発熱性疾患は小児科外来、そして入院でもっとも多い患者群であり、血清NaとADHの分泌状態は治療と予後に密接に関わる問題である。発熱と血清Naの実態解明に関する研究がなお一層進展することが期待される。

## 結 論

筆者らは、小児科外来の呼吸器感染症患者においては、血清Naは当日の体温と負の相関をし、発熱日数や最高体温、白血球数、好中球数、CRP値とは相関しないことを示した。これは、2010年に行った胃腸炎を含めた一般患者の調査結果<sup>6)</sup>と同じであった。小児科外来において発熱している呼吸器感染症患者の診療にあたっては、ADH分泌増加による低Na血症の可能性を考慮し、治療、および指導を行う必要がある。具体的には点滴治療を行う場合には等張性輸液とし、量も制限的にすること、そして保護者には「水分は無理に与える必要はないですよ。本人が欲しがらる程度に与えるだけで充分ですよ。」と指導することが正しいと思われる。

本報告の内容は、第117回日本小児科学会(2014年4月11~13日、名古屋市)の一般演題で発表した。

日本外来小児科学会編集委員会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

## 文 献

- 1) Don M, et al. Hyponatremia in pediatric community-acquired pneumonia. *Pediatr Nephrol* 2008 Dec ; 23 (12) : 2247-2253. PMID : 18607640
- 2) Hugon CA, et al. Serum sodium levels and probability of recurrent febrile convulsions. *Eur J Pediatr* 1995 May ; 154 (5) : 403-405. PMID : 7641776
- 3) Shann F, et al. Hyponatraemia associated with pneumonia or bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 1985 October ; 60 (10) : 963-966
- 4) Park SJ, et al. Hyponatremia may reflect severe inflammation in children with febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2012 ; 27 (12) : 2261-2267
- 5) Watanabe T, et al. Hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatr Nephrol* 2006 Jun ; 21 (6) : 778-781
- 6) 草刈章, 他. 小児科外来患者における発熱と血清Naの関係. *外来小児科* 2014 ; 17 : 152-155
- 7) Moritz ML. Disorder of Water Metabolism in Children : Hyponatremia and Hyponatremia. *Pediatrics in Review* 2002 ; 23 (11) : 371-380
- 8) Easley D, et al. Hospital-Acquired Hyponatremia in Pediatric Patients : A Review of the Literature. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2013 ; 18 (2) : 105-111
- 9) Kiviranta T, et al. Osmolality and electrolytes in cerebrospinal fluid and serum of febrile children with and without seizures. *Eur J Pediatr* 1996 Feb ; 155 (2) : 120-125. PMID : 8775227
- 10) Hasegawa H, et al. Hyponatremia due to an excess of arginine vasopressin is common in children with febrile disease. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 507-511. PMID : 19048300
- 11) Sharples PM, et al. Plasma and cerebrospinal fluid ar-

- gine vasopressin in patients with and without fever. Arch Dis Child 1992 Aug; 67 (8) : 998-1002
- 12) Sakellaropoulou A, et al. Hyponatremia in cases of children with pneumonia. Arch Med Sci 2010; 6 (4) : 578-583
- 13) 清水正樹, 他. 細菌性髄膜炎に合併する低ナトリウム血症のリスク因子に関する臨床的検討. 日小児誌 2011; 115 : 1531-1534
- 14) Swart RM, et al. Hyponatremia and inflammation : The emerging role of interleukin-6 in osmoregulation. Nephron Physiol 2011; 118 : 45-51
- 15) Sharif-Naeini R, et al. TRPV1 gene required for thermosensory transduction and anticipatory secretion from vasopressin neurons during hyperthermia. Neuron 2008; 58 : 179-185. PMID : 18439403

## 本の紹介

### 帰してはいけない小児外来患者

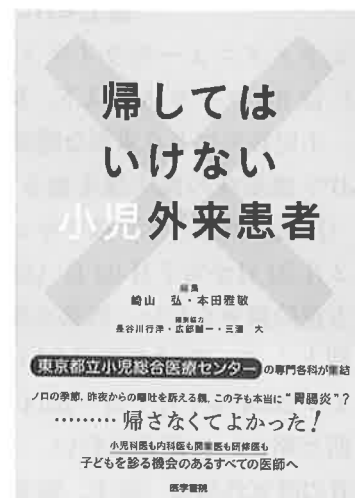
編集：崎山 弘 本田雅敬  
編集協力：長谷川行洋 広部誠一 三浦 大

学会誌前編集委員長の崎山弘さんと都立小児総合医療センターがコラボした小児科医必読の一冊が出版しました。読後は、教訓的な病診連携ヒヤリハット事例集を読み切ったという感じでした。

崎山さんは、当学会創設期からの主要メンバーで、リーフレット検討会や予防接種委員会などでも活躍してこられました。普段の彼は、臨床家、研究者（ワクチンの接種率調査や事故防止対策などの研究）、そして知識人の顔（教育委員）まで持つスーパー小児科医です。

忙しい彼がなぜこの企画を思い立ったのかを考えてみました。開業のかたわら、長年にわたりかつての勤務先の都立府中病院（現・都立小児総合医療センター）の当直も勤めていたことで、病院と開業医の両方の視点を持つことができ、その経験をもとに外来診療のポイントをわかりやすくまとめようとしたのではないかと想像します。そのヒントを、この本の出版に先立ち発行された『週刊医学界新聞』（4月6日）の記事を見つけました。彼と編集協力者の一人の長谷川医師の対談が載っています。それを読めば、なぜこの本を作ろうと考えたのかの理解が深まります（エッと驚いたり、なるほどと同感したりの内容です）。先に対談に目を通すのも一手です。

本のタイトルの『帰してはいけない小児外来患者』は、小児科医なら誰も経験したことのある不安や反省の気持ちをうまく代弁してくれたフレーズだと感じます。本の装丁はショッキングピンクで医学書としては目立つし、目次にさっと目を通しただけでも早く読み進みたくなるような字句が目飛び



A5判・カラー・224頁  
定価：本体 3,600円 + 税  
2015年4月15日  
医学書院刊

込んできます。肝腎の症例紹介の流れもわかりやすく構成されており、診療のコツも満載されており、読者のレベルアップにつながることも間違いなしの傑作が完成したと思います。研修医や若手医師必読（症例未経験者にはリスク回避のためのシミュレーション）、ベテランも必読（過去の反省とともに、これだけは忘れてはいけないという頭の整理に）の一冊です。自分で経験したことのある疾患についてはついつい解説を入れたいところですが、私が口を挟むより実際に早く実物を手にとって読んでもらうのが一番でしょう。

『帰してはいけない小児外来患者』は、「読まないままで外来診察をしてはいけない」一冊だと思います。是非お読みください。

太田文夫  
(おた小児科)

対談は  
[https://www.igaku-shoin.co.jp/paperDetail.do?id=PA03120\\_01](https://www.igaku-shoin.co.jp/paperDetail.do?id=PA03120_01)  
でご覧になれます。