

臨床 メモ

進化医学の観点から見直す小児かぜ症候群の診療

くさかり小児科（所沢市医師会） 草刈 章

■キーワード：進化医学、かぜ症候群、防衛反応、急性相反応

はじめに

進化医学とは、ヒトの病気にかかわるさまざまな現象について生命進化の立場からその原因や機序について解明しようというものである。これは1991年に医師のランドルフ・ネーシーと進化生物学者のジョージ・ウィルムズによって提唱された新しい医学概念である¹⁾。従来の医学は何（what）がどう（how）なっているかを研究、論述するが、なぜ（why）そうなるかにはあまり関心がなかった。あるいはそれを考察する手がかりがなかったと言うべきかもしれない。進化医学はこのwhyを研究する指針を提供し、病気について、ひいてはヒトの生物としてのあり方、生命の本質についてより基本的な理解が得られると期待される。そしてそれはより適切な病気の予防や治療にもつながる。

このような観点から現在の小児のかぜ医療のあり方をみると、常識とされている治療や対応についても必ずしも適切でない、あるいは見直す必要があると思われるものも少なくない。ここでは①発熱患者は体を冷却、38.5℃を超えたら解熱剤投与 ②咳・鼻汁の患者には抗ヒスタミン剤や鎮咳剤を投与、③発熱患者には水分を多めに与えるよう指導 の三点について進化医学の立場から見直し、適切な治療のあり方を提案したい。

1. 発熱の患者は体を冷やし、38.5℃を超えたら解熱剤を投与→発熱こそ感染症から回復するための最高の妙薬、むしろ保温に留意

感染症に伴う発熱は体の防衛反応の一つであり、冷やすのではなくむしろ保温が必要という認識は最近しだいに広がりつつある。しかしネットで「子どもの発熱」について検索してみると、多くのサイトでは高熱の患者には薄着にさせて、スポンジやぬれタオルで体を拭いて熱を発散させなさいと勧めているのが多い。流石に38.5℃以上とは明確に言っていないが、必要に応じて解熱剤を使ってもよいとしている。

動物にとって体温は死活的に重要な生理的要因であり、その動物の生態や活動状況に応じて狭い範囲で最適な温度になるように調節されている。感染症罹患時でも例外ではなく、変温動物の爬虫類などは行動的調節、すなわち温度の高い場所に移動することによって、そして鳥類や哺乳類は自らの体温調節の仕組みを作動させることによって体温を上げる²⁾。これは体温の上昇は明らかに感染症の宿主に有利に働くからである。これは有名なKlugerらのトカゲの実験で明らかにされている³⁾。人為的に細菌のA.hydorophiliaを感染させたトカゲを34℃、36℃、38℃、40℃、42℃に設定した飼育箱で観察すると、もっとも生存率が良かったのは42℃で、7日目で80%が生存していた。逆に悪かったのは34℃で4日まで全数が死亡した（図

1)。体温の上昇が感染症において宿主の生存に有利に働くというのは魚類や哺乳類の実験でも確かめられている。

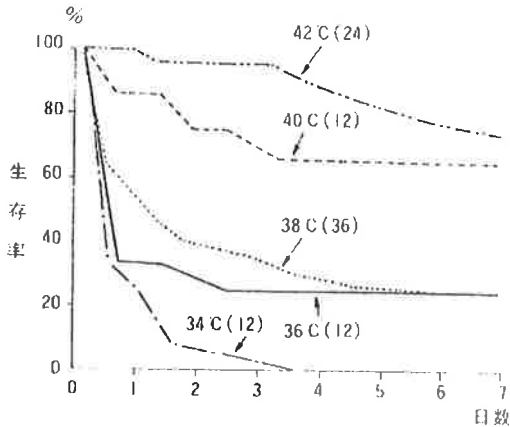


図1 A.hydrophiliaに感染したトカゲの生存率。()の数字はトカゲの数

感染症時の体温上昇が宿主に有利に働く理由として、1) 多くの細菌やウイルスなどの病原体は高温域で増殖や活動が抑制される 2) フェリチンやラクトフェリンなどの鉄結合タンパク質が増加し、細菌の鉄利用を制限し増殖を抑制 3) 多形核白血球の運動性は42°Cで最大となり、貪食機能も38~40°Cで最高となる 4) ウイルスを非特異的に抑制するインターフェロンの産生が増加 5) マイトジェンによるリンパ芽球化は37°Cより39°Cの方が高いなどがあげられる。このような仕組みは長い進化の過程で獲得されてきたものであり、個体の生存を支えるもっとも基本的な機能の一つである²⁾。

それでは感染症の時の体温はどのように調節されているのだろうか。宿主に感染が起ると、感染細胞や単球・マクロファージ、リンパ球などからIL-1 β 、IL-6、TNF- α などの炎症性サイトカインが産生され、血流に乗って脳に達し、脳内局所でPGE2の濃度が高くなって視床下部にある発熱中枢のセットポイントが高く再設定

され、末梢血管を収縮して熱の放散を抑制するとともに、骨格筋の震えや脂肪の分解が起きて熱が産生され、設定温度まで体温が上昇する。一旦、体温が設定温度を超えると今度は熱を放散するしくみが作動し体温が下がる。設定温度は病原体の性質や宿主の免疫状態に応じて一定の環境温度のなかでは自律的能動的に調節されており^{6,7)}人為的な介入は原則として必要ない。

筆者は発熱患者の保護者に上記のようなことを説明し、できるだけ解熱剤の処方控えるようにしている。それでもなお求める保護者には、アセトアミノフェンを頓用で処方し、「夜睡眠が取れないようなときに投与しなさい」と渡している。また発熱で不機嫌、不眠になっている場合にはイチジク浣腸を勧めている。今までの経験から多くの場合不機嫌は治まり、体温も少しさがり、解熱剤の投与なしに入眠できることが多い。

2. かぜの鼻汁、咳には抗ヒスタミン剤、鎮咳剤を処方する→薬剤に頼らず加湿、保温、鼻汁吸引などを指導

かぜ症候群で発現する発熱以外の鼻汁、鼻閉、咳、咽頭痛などの呼吸器症状も炎症性サイトカイン、プロスタグランジンやブラジキニンなどのメディエーターなどで誘導される⁶⁾。このような症状は生体に対して不快や苦痛を与え一見、不利なようにも見えるが、1) 鼻汁や気道粘液の増加は繊毛上皮細胞の運動を活発にし、病原体の排出を促進する 2) 鼻閉は新たな病原体の侵入を制限する 3) 咳、くしゃみは過剰な分泌を喀出して気道を確保するとともに病原体の排泄も促進する などの感染症と戦うための有利な体の状態を誘導し、生存率を上げることになる。

筆者はこのようなことを保護者に分かり易く伝えるため、米国で起きた10年前の9・11同



時多発テロの話をする。当時、米国政府がとった最初の措置は各地の飛行場の警戒レベルを最上の5段階に引き上げ、入国審査を厳しくした。結果として飛行場は大混雑したが、テロの続発を防ぐには必要な措置であった。かぜも病原体による破壊活動であり、動物は長い進化の過程で気道感染が起きたとき、新たな病原体の侵入を防ぎ、排除するための複雑な反応系を造り上げてきたのである。言わばかぜ症状は動物の生存にとって合目的であり、必然でもある。そのためこのような症状を抑制する薬剤は生体に不利に作用することになり、社会生活を余儀なくされる年長児や成人はともかくとして乳幼児には使用すべきでない。

実際に米国においては抗ヒスタミン剤、解熱剤、鎮咳剤、去痰剤などを含むOTCかぜ薬はその効果が実証されておらず、また誤用、誤飲などによる死亡を含む重篤な中毒事故が多発しているとして、乳幼児には使用すべきではないと主張されるようになった⁸⁾。それらの報告を受けて、米国FDAはOTCかぜ薬を2歳未満の小児には使用しないよう勧告、6歳未満の小児への使用制限を求めた。カナダ、豪州、ニュージーランド、英国なども同様の措置をとった。

本邦において厚生労働省はOTCかぜ薬の成分が欧米と較べて概ね10分の1程度と低く、深刻な安全上の問題は起きていないとして使用制限といった措置はとらず、日本OTC医薬品協会の自主的な努力、すなわち薬品の用法・用量に関する注意書き欄に「2歳未満の乳幼児には医師の診察を受けることを優先し、止むを得ない場合のみ服用させること」を記載することにして⁹⁾。

今のところ医師の処方するかぜ薬に対する使用制限や注意などは出されていないが、処方薬による誤飲事故や重篤な副作用が報告されているのは事実であり、効果の不確かな、そして生

体に不利に作用する薬剤は極力処方しないことが望ましい。

かくは言っても子どもの咳・鼻汁に対する保護者の不安や心配は強い。薬を強く求める保護者には、筆者はカルボシステインやアンブロキシソールなどを処方、鼻汁・鼻閉に対してはオリブ管による吸引を行っている。吸引は必要に応じて連日、あるいは1日2回行うこともある。食欲が出た、夜眠れるようになったと保護者には好評である。入浴を励行し、そのときに家庭でも鼻汁吸引するよう勧めている。部屋の加湿や体の保温にも気をつけるように注意している。乳児では母乳の点鼻も意外に効果がある。

3. 発熱している子供には水分を多めに与える 必要がある→発熱児は水過剰の傾向があり、 水分摂取を無理強いする必要は全くない。

「発熱児には水分を多めに与える必要がある」ということは、一般にもまた医療者にももっとも根強く信じられている常識の一つである。それは誰もが容易に実感として感じられる現象「気温が高い時は洗濯物がよく乾く」を根拠としているからである。ネットで検索すると発汗とは別に常に気道や皮膚から水分が発散する不感蒸泄という現象があり、平熱で室温が28℃の時、不感蒸泄は約15ml/kg/日、体温が1℃上がるごとに15%増え、また気温が30℃から1℃上がるごとに15~20%増え、発熱時には不感蒸泄の増加に注意し、水分補給に心がけるようにとコメントされている¹⁰⁾。

小児において1日に必要とする水分量は、一般には消費エネルギーを基準にして不感蒸泄や尿量を規定するHolliday-Segar法により求められる¹¹⁾。すなわち入院患者は100kcalを消費するごとに必要とされる水分量は

100ml [不感蒸泄 (50) + 尿量 (65) - 代謝水 (15) = 100ml] であり、1日必要水

分量は

体重 10kg 以下：100 × 体重 ml/day

体重 11 ~ 20kg：1,000 + 50 × (体重 - 10) ml/day

体重 20kg 以上：1,500 + 20 × (体重 - 20) ml/day

と求められる。

筆者は勤務医時代、脳炎の患者に上記の式で求められる維持輸液としていたところ、水分過剰、低Na血症となつてかえつて意識状態を悪化させた経験をした。抗利尿ホルモン (ADH) の過剰分泌、いわゆる ADH 不適合分泌症候群 (SIADH; syndrome of inappropriate secretion of ADH) が起きていたのである。本症候群は髄膜炎や脳炎などの中枢神経疾患や肺炎、肺がんなどの重症の胸部疾患に合併するといわれている。筆者はこのような重症疾患だけではなく、発熱を伴う日常的な感染症でも程度の差こそあれ、普通に起きているのではないかと考

え、昨年 1 年間発熱患者と無熱患者の血清 Na 値を調査した。

対象：3ヶ月以上、15歳以下の小児で発熱を主訴に受診し、来院時に 37.5°C 以上の発熱を伴っており、3回以上の嘔吐、下痢がなく、肺炎や菌血症の疑いで検査、治療を行った患者 (A群：50人) である。発病から検査までのもっとも高い温度を最高体温とした。対照は同じ年齢範囲で発熱のないアレルギーや感染症患者で検査のため採血した患者 (B群：20人) である。また嘔吐、下痢が3回以上あり、脱水症として点滴などを行った患者 (C群：15人) も検討した。

結果：発熱者の血清 Na 値の平均は 136.2 ± 2.38 mEq/L であった (図 2)。非発熱者は 139.3 ± 1.83 mEq/L であり、有意に発熱者が低かった。性別や年齢、最高体温、嘔吐下痢の有無などを要因として多変量解析を行ったところ、最高体温だけが有意となり、体温が高くなればなるほど血清 Na が低くなるということが

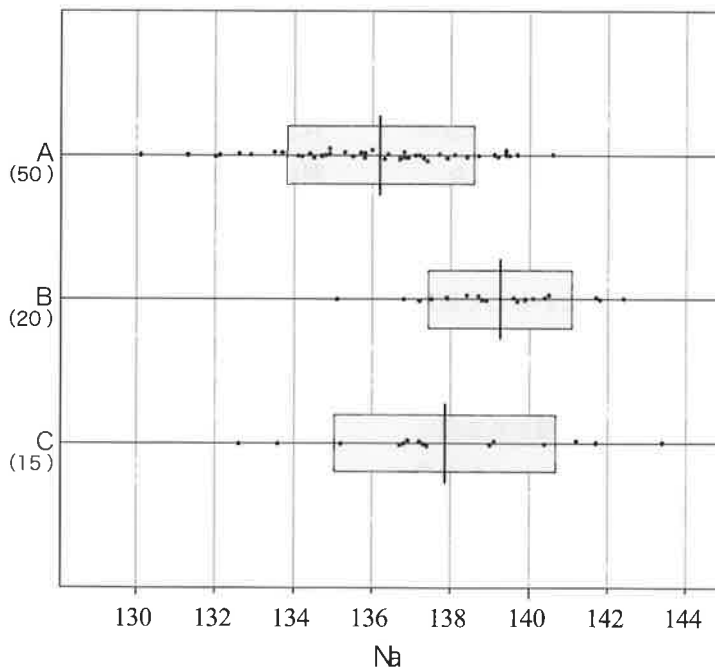


図 2. 発熱者 (A群)、非発熱者 (B群)、下痢嘔吐患者 (C群) の血清 Na 値 (大阪府柏原市 にしむら小児科 西村龍夫氏による解析)



次数	変数名	β	SE(β)	std β	t値	df	P
0		188.951	15.8901				
1	年齢	0.03292	0.09511	0.0324	0.34606	46	0.73087
2	男	0.33596	0.66270	-0.0037	0.50695	46	0.61461
3	最高体温	-1.3525	0.40321	-0.3917	3.35434	46	<u>0.00160</u>
4	嘔吐あり	-0.7565	1.38468	0.0252	0.54637	46	0.58745
5	下痢あり	-0.5231	1.91523	-0.1238	0.27314	46	0.78597

表1. 年齢、性別、最高体温、嘔吐下痢の有無を要因とした重回帰分析
最高体温だけがP = 0.00160で有意であり、 $\beta = -1.3525$ は体温が1°C下がると血清Na値は1.3525下がることを示す。(大阪府柏原市 にしむら小児科 西村龍夫氏による解析)

検証された(表1)。体温が1°C上がると血清Na値は1.35mEq/L低くなるという結果であった。

これは従来の「発熱があれば不感蒸泄が増加して脱水症になる恐れがある。」という考え方からでは説明できない。むしろ水分過剰の状態になっていることを意味し、体内に何らかの体から水分の喪失を防ぐための強力なメカニズムが働いていることを示唆する。しかも体温が高ければ高いほど強く作用することを意味する。

実際に入院医療の現場では低Na血症がしばしば深刻な問題となっている。トロントの小児病院のHoorn EJらは3ヶ月間の救急部門の入院患者1,586人中131人、8%が48時間以内に136mEq/L未満の低Na血症を起こし、そのうち91人は入院時に認められ、2例が重篤な後遺症をのこし、1例が死亡したと報告した¹²⁾。新潟大学の長谷川らは2001年から2005年の間に入院した患者において17%に135mEq/L未満の低Na血症を認め、その比率は発熱患者に有意に高かったと報告した。また発熱と低Na血症を呈した73人の入院患者を調べたところ、ほとんどの患者で高Arginine Vasopressin

(AVP)が確認された。これは発熱と何らかの浸透圧以外の刺激がAVPの分泌を促している」と結論した¹³⁾。

小児入院患者の低Na血症を報告、考察する文献は他にもあり¹⁴⁾、発熱にともなう低Na血症は普通に起きていることが分かる。生命の進化の歴史は約40億年であり、そのうちの90%は海の中で過ごしてきた。生命が陸上に進出するには、海での環境を体内で維持するための様々な仕組みを獲得する必要があった。当然ながら怪我や病気による一時的な断水や絶食をしのぐための仕組みも進化させているはずである。

この現象はヒトにおいて詳しく研究されている。感染症や大怪我、大手術などの侵襲が加えられると生体に代謝、神経内分泌、免疫学的機能にかかわる広汎な全身反応、すなわち急性相反応が起こる。これは感染症を含めたすべての侵襲によって惹起される非特異的な反応であり、生体のホメオスタシスの維持を目的としている¹⁵⁾。体に加えられた侵襲は知覚神経で統御中枢に伝達され、そこから一方は内分泌系、他方は交感神経系を通じて作動臓器、組織に信号が伝えられる。内分泌系の刺激は視床下部に達

し、そこからさらに脳下垂体に刺激が伝達され ACTH と ADH (抗利尿ホルモン) が分泌される。ADH が腎の尿細管に作用して水を再吸収し、体内からの尿としての水分の喪失を極力防ぐことになる。また ACTH は副腎に作用し、糖質コルチコイドを分泌させ、蛋白や脂肪の異化を促進して飢餓状態のエネルギーを確保する。この仕組みが病気になったときの飢餓状態にある動物の命を支える。

結論として発熱している小児に水分を無理強いする必要は全くない。欲しがらる程度にあわせて少しずつ与えればよい。できればイオン水などの Na を含んでいるものがよい。また高熱が続くという理由で点滴することは慎重であらねばならない。治療目的で輸液する場合は生理食塩水とし、ADH の分泌過剰、すなわち SIADH が起きている可能性を考慮し、水過剰にならないよう体重の変動や心拡大、浮腫の有無、血清電解質などに十分注意して輸液量を決定する必要がある。

引用文献

1. Nesse RM, Williams GC : 病気はなぜ、あるのか—進化医学による新しい理解?。新曜社 2001
2. 村上憲 : 発熱と生体防御。日本医事新報社 1988
3. Kluger MJ et al : Fever and survival. Science 188 : 166-168, 1975
4. Covert JB and Reynolds WW : Survival value of fever in fish. Nature 267 : 43-45. 1977
5. Kluger MJ and Vaughn LK : Fever and survival in rabbits infected with Pasteurella multocida. J Physiol 282 : 243-251. 1978

6. 和合正邦 : かぜ症候群とサイトカイン「小児科臨床ピクシス 20 かぜ症候群と合併症」中山書店 14-19 2010
7. 彼末一之、中島敏博 : 脳と体温—暑熱・寒冷環境との戦い。共立出版 2000
8. Rimsza ME, Newberry S : Unexpected Infant Deaths Associated With Use of Cough and Cold Medications. Pediatrics 122 : e318-e322, 2008
9. 厚生労働省医薬食品局安全対策課、医薬品医療機器総合機構安全部 : 小児かぜ薬・鎮咳去痰薬等の安全対策について 2011
www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T10122410030.pdf
10. 北里大学 ; 不感蒸泄と発汗 ;
<http://www.geocities.jp/doccheeto/topics/insensibleperspiration.html>
11. Holliday MA, Segar WE ; The Maintenance Need for Water in Parenteral Fluid Therapy. Pediatrics 19 : 823-832, 1957
12. Hoorn EJ et al : Acute Hyponatremia Related to Intravenous Fluid Administration in Hospitalized Children : An Observational Study. Pediatrics 113 : 1279-1284, 2004
13. Hasegawa H et al : Hyponatremia Due to An Excess of Arginine Vasopressin is Common in Children With Febrile Disease. Pediatric Nephrol 24 : 507-511, 2009
14. Moritz ML and Ayus JC : The pathophysiology and treatment of hyponatraemic encephalopathy : an update. Nephrol Dial Transplant 18 : 2486-2491, 2003
15. 江上寛 : 第Ⅲ章 1. 急性相反応 Pp42-45. 小川道雄編 知っておきたい侵襲キーワード。メジカルセンス 1991 東京