

## 発熱のメカニズム

発熱を起こす物質を発熱物質と呼びます。体外から由来するウイルス、細菌、真菌などの微生物自身や菌体成分、キャリアタンパクと結びついたハプテンである化学物質などを外因性発熱物質といいます。このような外因性発熱物質によって様々なサイトカインが作られ、発熱を生み出すものを内因性発熱物質と呼びます。まず外因性発熱物質が生体に侵入すると、大食細胞に食べられ、TNF- $\alpha$  という発熱活性を有する内因性発熱物質が放出されます。さらに大食細胞で作られた TNF- $\alpha$  は NK 細胞に働いて内因性発熱物質である IFN- $\gamma$  を作らせます。さらに内因性発熱物質としては、インターロイキン 1 (IL-1) と [インターロイキン 6](#) (IL-6) というサイトカインもあります。まず IL-1 は未熟な樹状細胞である単球をはじめ、[樹状細胞](#)や[好中球](#)、Tリンパ球、Bリンパ球、[マクロファージ](#)、[血管内皮細胞](#)など様々な細胞によって産生されます。次に IL-6 は Tリンパ球や Bリンパ球、[線維芽細胞](#)、[単球](#)、[血管内皮細胞](#)、腎臓の[メサンギウム細胞](#)などの様々な細胞により産生されます。[マクロファージ](#) は細胞表面の [Toll 様受容体](#) (Toll like receptor = TLR) を介して細菌の膜にあるエンドトキシンといわれる [リポポリサッカライド \(LPS\)](#) の刺激を受けることにより IL-6 をはじめとした様々なサイトカインを分泌します。

これらの内因性発熱物質であるサイトカインである TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-1、IL-6 は、血流によって脳に運ばれ、血液・脳関門 (BBB) がもともと欠落している脳室周囲器官の細胞に作用してプロスタグランジン (PG) E2 を産生させます。産生された PGE2 は脳組織の中へ拡散し、視床下部にある視索前野の PGE2 受容体を活性化しサイクリック AMP を遊離します。サイクリック AMP は神経伝達物質として体温調節中枢である視床下部にシグナルを伝え、体温のセットポイントを上昇させます。

また内因性発熱物質以外に、直接外から来た外因性の微生物由来物質に対しても熱が上昇することがあります。これらも外因性発熱物質といいます。外因性発熱物質に対する受容体も視床下部の血管内皮細胞に存在し、これらの内皮細胞も PGE2 産生を生じ、視床下部に発熱を起こさせます。つまり体温調節中枢である視床下部が刺激されると、交感神経系が活性化され、脂肪組織における代謝性熱産生が上昇し、皮膚内を走る血管の平滑筋が収縮することで、体表面の血流が減少し、体表面からの熱放散が抑制され、発熱します。一方、発熱シグナルによる運動神経の活性化は、骨格筋におけるふるえ、熱産生につながります。このようにして熱産生促進と体表面からの熱放散抑制の 2 つの作用によって体の深部温度が上昇します。体深部温を上昇させる生理学的意義としては、体内に侵入した細菌類の増殖至適温度域よりも体温を上げ、細菌の増殖を抑える作用と、温度上昇による免疫系の活性化を促す作用の 2 つがあります。むやみに解熱薬を使用することは、生体の感染防御機能を弱めることにつながることを知っておいてください。熱がなくなったら気持

ちは良いものですが。解熱鎮痛薬の多くは、プロスタグランジン合成酵素群のなかのシクロオキシゲナーゼと呼ばれる酵素の働きを阻害することで、プロスタグランジン E2 (PGE2) の合成を抑制して発熱を抑えます。