

不明熱診療とPET/CT

手稻溪仁会病院 総合内科

作成者：清水 拓（PGY 4）

監修：永井 友基

分野：症候診断

テーマ：診断

【症例】 80才女性 発熱と両下腿浮腫

[現病歴]

入院1ヶ月程度前から38℃台の発熱と倦怠感を自覚していた。
発熱、倦怠感以外に自覚症状がないため経過みていたが、かかりつけの
定期外来でCRP8.6mg/dLと上昇を認めたため、入院3週間前に当院外来を
紹介受診した。入院2週間前から両下肢と顔面のむくみを自覚し始めた。
発熱はその後も持続しており、下肢のむくみも徐々に増悪し、
歩行が困難となったため、精査目的に入院した。

[既往歴] 高血圧、緑内障、腰椎圧迫骨折

[内服] アムロジピン5mg

【症例】 80才女性 発熱と両下腿浮腫

[入院時現症]

意識：清明 見当識障害なし

体温 37.8 °C、血圧 122/86 mmHg、脈拍 87 /min

呼吸数 15 /min、SpO₂ 98 %(Room air)

頭頸部：眼瞼結膜点状出血なし、リンパ節触知せず、
両側眼瞼浮腫軽度あり

心音：整、雑音なし

肺音：清

四肢：両側下腿から足背に圧痕性浮腫を著明に認める、下肢把握痛なし

皮膚：皮疹なし

【症例】 80才女性 発熱と両下腿浮腫

[検査結果]

- ・ 一般採血/尿検査：炎症反応以外特記所見なし
- ・ 血液培養：外来と合わせて4セット陰性
- ・ 下肢静脈エコー：DVTなし
- ・ 心エコー(経胸壁)：特記所見なし
- ・ 抗核抗体、ANCA：陰性
- ・ 造影CT(胸腹部)：炎症のfocusとなりうる所見なし
リンパ節腫大なし、膿瘍なし、脾腫なし
胸水・腹水なし、後腹膜に異常なし

Clinical Question

Q. 不明熱診療に

PET/CTは有効か？

Agenda

- 不明熱の定義
- 不明熱に対するアプローチ法とPET/CTの位置づけ
- PET/CTの診断能
- 不明熱診療におけるPET/CTの使用について

不明熱の定義

Pertersdorらによる古典的不明熱

- ① 38.3°C(101°F)以上が経過中に数回ある
- ② 3週間以上にわたって持続する
- ③ 1週間の入院精査でも原因不明

Medicine (Baltimore) 40: 1-30, 1961



1991年にDurackが再編した *Blackwell Science, 1991, p35*

古典的不明熱

上記③を『3回の外来受診または3日間の入院精査』に変更したもの

院内不明熱

入院時に感染がなく、入院中に38.3°C以上の発熱と2日間の培養含む3日間の精査で原因不明のもの

好中球減少性
不明熱

好中球 $<500/\mu\text{L}$ での、38.3°C以上の発熱と2日間の培養含む3日間の精査で原因不明のもの

HIV関連
不明熱

HIV感染者の、外来で4週間以上、入院で3日以上持続する38.3°C以上の発熱で、2日間の培養含む3日間の精査で原因不明のもの

(古典的)不明熱の鑑別一覧

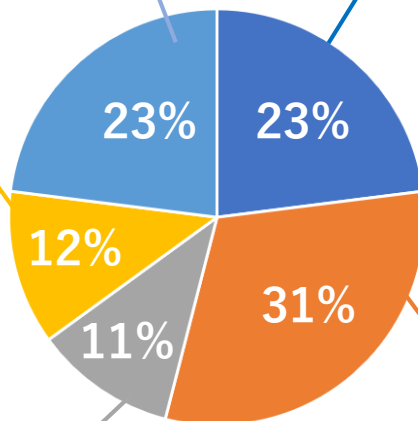
原因不明

<その他>

薬剤熱、詐熱
アルコール性肝硬変、Crohn病
DVT、肺塞栓、下垂体機能不全

<悪性腫瘍>

悪性リンパ腫、Castleman病
副腎腫瘍、肝腫瘍、白血病
骨髄増殖性疾患、大腸癌



<感染症>

感染性心内膜炎、HIV/AIDS、結核
腹腔内膿瘍、腎膿瘍、腸チフス
EBV感染、CMV感染
トキソプラズマ症、ブルセラ症
Q熱、レプトスピラ症、回帰熱
慢性副鼻腔炎、Whipple病

<結合組織病>

PMR、成人Still病、関節リウマチ
ANCA関連血管炎、高安動脈炎
サルコイドーシス

不明熱になりやすい疾患はある程度決まっているが、
その頻度は年代や地域で異なる

疾患割合については *BMJ Open* 2013; 3: e003971 を参照した

疾患内容については *Binfect Dis Clin North Am* 2007 ;21: 867-915 を参照した

不明熱のアプローチ千方法

History History History!

7割以上の患者で、病歴は診断に寄与する

West J Med 1992; 156: 163-165

J Assoc Physicians India 2000; 48: 771-775

病歴と身体所見は繰り返しとることも重要である

Semin Nucl Med 2013; 43:333-339

- 一般採血、培養、レントゲンからエコー、CT、生検、
審査腹腔鏡などと低侵襲の検査からより高侵襲の検査へと
向かうのが一般的である

Eur J Clin Invest 2015; 45(6):601-608

不明熱のアプローチ方法

1st Line

病歴、身体所見、一般採血、ツベルクリン反応
尿検査、血液培養、尿培養
胸部レントゲン、腹部エコー

一般的スクリーニング

2nd Line

自己抗体マーカー、補体、クリオグロブリン
ウイルス抗体、便中虫卵検査
CT、MRI、PET/CT、下肢DVTエコー、皮膚生検

特殊採血
特殊な感染の検索
画像検査

3rd Line

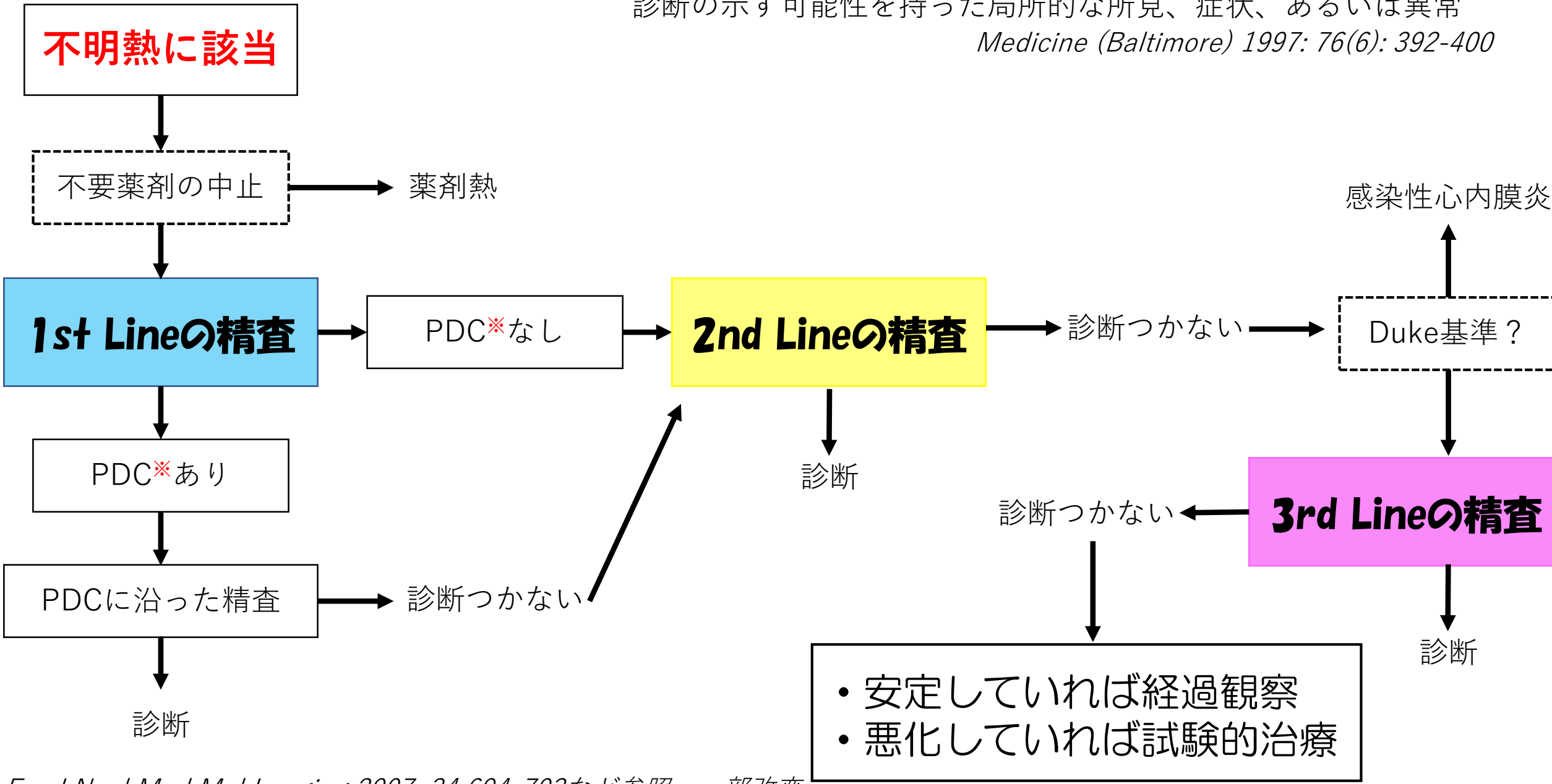
リンパ節生検、骨髄生検、側頭動脈生検
肝生検、審査腹腔鏡/試験開腹

侵襲的検査

Eur J Clin Invest 2015; 45(6):601-608
Eur J Intern Med 2011; 22(1):112-116
Medicine (Baltimore) 1997; 76(6): 392-400
などから作成、一部改変

不明熱診療アルゴリズムの例

※PDC: Potentially Diagnostic Clues
診断の示す可能性を持った局所的な所見、症状、あるいは異常
Medicine (Baltimore) 1997; 76(6): 392-400



*Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34:694-703*など参照、一部改変

不明熱のアプローチ方法における限界

戦略的問題

- 診断戦略にゴールドデンスタンドが存在しない
- 公表されているアルゴリズムに確固たるエビデンスはない
- どの検査が包括的work upに含まれるかも統一見解がない

QJ Nucl Med Mol Imaging 2009; 53:51-63
Int J Mol Imaging 2012;2012:165080

戦術的問題

- いわゆるPDC(Potentially Diagnostic Clue)に沿って診療を進めることにも疑問が呈されている
- PDCの80%はミスリードを起こすという報告もある

Int J Mol Imaging 2012;2012:165080

Medicine 2007; 86(1):26-38



不明熱診療におけるPET / CTの位置づけ

- 過去の不明熱研究やアプローチ法を見ると、2nd Lineの後半として行われていることが多い
- PET/CTの不明熱診療への使用を研究した文献は多数散見するが、果たしてその結果が日常診療に生かせるのか

PET/CT以前の検査で熱源不明の時に
PET/CTで所見が得られることがある…??



適切なPET / CTの診断能評価尺度

	疾患(+)	疾患(-)	
検査(+)	A	C	A+C
検査(-)	B	D	B+D
	A+B	C+D	A+B+C+D

A : 真の陽性 C : 偽陽性
B : 偽陰性 D : 真の陰性

- 一般的に使用されている感度、特異度といった指標はPET/CTの診断能評価には不適である
可能性がある

Clinical Radiology 2017; 72;764-771

- PET/CTの診断能の評価には一定の見解がない

- 今回、我々はPET/CTがどれくらい最終診断の確立に貢献したかを“**Diagnostic yield**”として評価することにした

$$\text{Diagnostic yield} : \frac{A}{A+B+C+D}$$

Clinical Radiology 2017; 72;764-771

PET / CTの診断能

- 2008～2016までに行われた研究に対する複数のメタ解析で、**PET/CTのDiagnostic yieldは52～58%**と報告されている

Ann Nucl Med 2011; 25:355-364

Semin Nucl Med 2013; 43:333-339

J Nucl Med 2016; 57:1913-1919



不明熱患者100人をPET/CTに
かけたら、病変が光るのは半分強…

この病変、PET/CT使わないと分からないものなの…??

PET / CTの診断能

- PET/CTの診断能を調べたこれらの研究で、**PET/CT施行前**に行われた検査の詳細が全て記されている文献はほとんどない

PET/CT前の画像検査は『エコーまたはCT』を
施行したと記載されている場合が多い

- また、PET/CTの結果で治療方針が変更されたのは36%という報告であるが、この研究ではCTが施行されたか記載がない

Clinical Radiology 2017; 72:764-771

- **CTのDiagnostic yieldは20%程度**との報告があるが、PET/CT前に全例造影CTを撮像した47人の研究では、**CTで認めなかった異常所見をPET/CTで認めたのはわずか3人(6%)**であった

Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34:694-703

Indian J Nucl Med 2015; 30(3):204-212

不明熱診療におけるPET / CTの使用

- CTに比較してのDiagnostic yieldの高さから、より早期にPET/CTを施行するアルゴリズムも提唱されている

Eur J Clin Invest 2015; 45(6):601-608

CTの前にPET/CTを施行することで、Diagnostic yieldが約30%程度上昇することが示唆される

- しかし、PET/CTの実施可能施設が限定されており、入院期間や医療費が従来の方法より短縮、軽減されるか比較した研究はない

不明熱診療におけるPET / CTの使用

- CT施行後にPET/CTを行い、新たな所見が得られるか否かについて確証的な結果を示した文献は見つからなかった

ちなみに…

- 我々が調べた範囲では $\frac{D}{A+B+C+D}$ については記載がなかった

PET/CTが陰性でも追加検査・治療が不要であることを保証しない

最後に…

その他の検査の診断能は??

腹部CT



Diagnostic yield:19%、感度:71%、特異度:71%

Tcシンチ



感度:40～75%、特異度:93～94%

Gaシンチ



感度:54～67%、特異度:70～78%

肝生検



Diagnostic yield:14～17%

骨髓培養



Diagnostic yield:0～2%

結論

- CTより先にPET/CTを施行すると、Diagnostic yieldが軽度(20~30%)上昇する可能性がある
- CT施行後にPET/CTを施行する有用性については確立していない

症例のその後...

- 造影CTまでの結果で熱源となりうる所見を認めなかった
- 高齢であり、不明熱診療アルゴリズムに沿って側頭動脈生検を行ったところ、側頭動脈炎(巨細胞性動脈炎)の診断がついた
- プレドニゾン1mg/kg/dayで開始し、解熱とともに下腿浮腫の改善も認めたため、退院とし外来でフォローすることにした

Take Home Message

- PET/CTで不明熱の原因が特定できるケースは約5～6割
- 病歴、身体所見に勝るものではなく、他の検査で代用できる場合も多く、適応は慎重に考慮すべきである