

|         |  |
|---------|--|
| 氏名      | 都築 誠一郎   |
| 学位の種類   | 博士(医学)   |
| 学位記番号   | 乙第 563 号   |
| 学位授与の日付 | 2021年9月30日   |
| 学位論文題名  | Predictors of Diagnostic Contributions and Spontaneous Remission of Symptoms Associated with Positron Emission Tomography with Fluorine-18-Fluorodeoxy Glucose Combined with Computed Tomography in Classic Fever or Inflammation of Unknown Origin: a Retrospective Study<br>「古典的不明熱及び原因不明の炎症における18F-FDG-PET/CTと診断的寄与および症状自然寛解の予測因子の関係について：後方視的研究」<br>Journal of Korean Medical Science. 2021;36:e150 |
| 指導教授    | 岩田 充 永   |
| 論文審査委員  | 主査 教授 安岡 秀 剛<br>副査 教授 富田 章 裕<br>教授 鈴木 敦 詞  |

### 論文内容の要旨

#### 【緒言】

古典的不明熱(Classic fever of unknown origin : FUO)は一連の集中的な検査を行っても熱源が不明な免疫能の正常な人に見られる診断が難しい病態群である。原因不明の炎症(inflammation of unknown origin : IUO)は、38.3℃を超える発熱を呈さないなどの臨床症状において異なるが、FUOと根本的には同じ原因によると考えられる。

近年の前方視的研究ではFUOの病巣検索においてGa-SPECTよりFDG-PET/CT(以下PET/CT)が優れていた。このような結果から現在専門家は通常の検査で原因を特定できない場合の検査の選択肢としてPET/CTを推奨している。しかしながら、以前の研究では、FUOまたはIUO(以下FUO/IUO)患者でPET/CTによる局在診断がより期待できる特徴が一貫して報告されていない。従って、臨床医がPET/CTをどのような患者に行うべきかは定かではない。さらに、PET/CTによる精密検査で病巣の特定ができなかった原因不明のFUO/IUO患者の予後は十分に判明していない。

#### 【目的】

本研究の目的は、FUO/IUO患者においてPET/CTで病巣の特定ができた患者の特徴の評価を行うことであった。またPET/CTを含めた精査を行なったにも関わらず病態が不明であった場合、PET/CTで陰性だった患者の症状自然寛解と関連があるかどうかを評価することであった。

#### 【対象】

当院にて2013-2019年に一連の不明熱患者を評価する診断的検査を行ったものの診断が

つかず、PET/CTを施行したFUO/IUO患者全てを対象とした。

#### 【方法】

対象者を後方視的に評価し診断寄与率を計算し、多変量ロジスティック回帰分析を用いて病巣の特定ができたFUO/IUO患者における臨床的因子(年齢、性別、症状の持続期間、体温、CRP、WBC、ESR、Hb、IL-2R)を評価した。またFDG-PET/CT結果が症状自然寛解と関連があるかどうかを評価した。

#### 【結果】

FUO患者35例、IUO患者15例の計50例が評価対象となった。感染症と診断されたものが1例で悪性腫瘍が18例、非感染性炎症性疾患が18例であった。PET/CTで病巣が特定できた患者は29例であり診断寄与率は58%であった。評価した9つの臨床的因子はどれも原因の局在診断寄与と関連していなかった。原因不明であった13例の患者全員が生存していた(追跡期間中央値:190日)。症状の自然寛解は、PET/CT陰性者では5例中4例、PET/CT陽性者では8例中1例で認められ、PET/CT陰性者は陽性者と比較して症状自然寛解率が有意に高かった(P = 0.02)。

#### 【考察】

本研究におけるPET/CTの診断寄与率は以前に報告されたものと同等であったが、感染症は全体の1例のみであり事前検査が十分にされ、より診断困難な集団に対して行なった点が異なっている。またPET/CTが陰性で症状の自然寛解も良好な結果に含めると有用性は66%にまで上昇した。ただ病巣の局在診断成功と臨床的因子の間に有意な関連性を示すことはできなかった。PET/CT陰性者は自然寛解が期待できるかもしれないが、原因が特定できなかった患者に対する追跡期間が短い結果にバイアスがかかる可能性がある。またサンプルサイズが小さいため局在診断成功を予測する臨床的因子を検証するのに十分な検出力がなかった可能性も否定できない。

一方PET/CT前のCT評価、あるいは臨床診断基準で既に原因診断に至れた可能性が後方視的検討で少数例に認められた。標準化されない実臨床での適用・運用のバリエーションに起因しており、後方視的研究の限界である。しかしCT診断や診察では不明瞭な腫瘍や関節炎がPET/CTでは可視化されており、実臨床における補助的役割は検証された。

#### 【結語】

PET/CTは大学病院に紹介された診断困難な症例でも、病巣を特定するのに役立つ可能性があり、今後不明熱診療でPET/CTの至適タイミングを検討する次の研究へつながらと考えられる。

### 論文審査結果の要旨

古典的不明熱の局在診断における18F-FDG-PET/CT(以下PET/CT)の有用性は既知の事実である。しかし、その診断寄与に関連する予測因子、本症の自然寛解との関連については十分に検討されていない。本研究は大学病院へ紹介された不明熱診断困難例に対し、日常診療で実施したPET/CT評価症例を集積し、PET/CTの立ち位置を評価し、その結果PET/CTの活用が更なる診断の確定に寄与するとともに、本検査により診断が確定しなかった症例は予後が良好であることが示したものであった。本論文では大多数の症例でPET/CT実施までの事前検査が近年推奨された不明熱診断基準に準拠して実施され、感染症は全体で1例といった診断困難な集団でPET/CTの意義が評価されたこと、一方、研究デザイン上、後方視的検討であることからPET/CT前のCT評価あるいは臨床診断基準で既に原因診断に至った可能性が少数に認められ、標準化されない実臨床での適用に起因する限界として示された。しかし、実際にCT診断や診察では不明瞭な腫瘍や関節炎がPET/CTにより可視化され、実臨床におけるPET/CTの診断における意義が示されたことが述べられた。審査では研究デザイン、PET/CTの施行意義、今後の研究の展望について議論がなされたが、それぞれの質問に適切に回答され、真摯に研究に取り組んできたことが理解された。以上、不明熱診療でPET/CTの至適タイミングを検討する次の研究につながり、今後の不明熱診断標準アルゴリズム策定に寄与し得る研究と判断された。十分に博士論文として価値あるものと認める。