

令和 元年 6月 10日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09257

研究課題名(和文) 不明熱症例に対する 全国の多施設共同による前向き症例登録研究

研究課題名(英文) Key diagnostic characteristics of fever of unknown origin: A prospective multicenter study

研究代表者

内藤 俊夫 (Naito, Toshio)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：10365570

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本邦で初めて不明熱のについて前向き多施設共同研究を行った。16施設から古典的不明熱と診断された141名を登録し6ヵ月後に調査を行った。最も多い年齢層は65-79歳であった。原因疾患では非感染性炎症性疾患が最多だった。6ヶ月の調査期間後も、21.3%の患者では原因不明であった。不明熱の原因と年齢・予後とは有意な関係があった。また、最終的にも原因が不明な患者では、赤沈の検査の実施率が高かった($p = 0.041$)。赤沈、CRPなどの炎症マーカーと、原因疾患、予後との関連を解析し、その臨床的意義を明らかにした。不明熱患者の診療において真に想起すべき疾患、選択すべき検査を明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の研究により、赤沈、CRPや血清プロカルシトニンなどの炎症マーカーと、原因疾患、予後との関連を統計学的に解析し、その臨床的意義が明らかになった。さらには実際に不明熱患者を6ヵ月間経過観察することにより、不明熱患者の診療において真に想起すべき疾患、選択すべき検査を明らかになった。高齢化や医療体制の変化、検査の進歩などにより、不明熱の原因疾患は変遷していく。この変化を捉え、想起すべき疾患や診断に有用な検査を継続して集計・発表することは大変有意義である。この研究により不要な検査が減少し、医療費の削減に寄与すると思われる。

研究成果の概要(英文)：A total of 141 cases of FUO recruited from 16 hospitals affiliated with the Japanese Society of Hospital General Medicine.

The most frequent age group was 65-79 years old with a higher frequency of NIID as the cause of FUO. After a 6-month follow-up period, 21.3% of cases remained undiagnosed. Chi-square tests showed that the causative diseases for FUO were significantly correlated with age and prognosis. Between patients with and those without the final diagnosis, the performance of erythrocyte sedimentation rate test (ESR) was compared by logistic regression analysis, which revealed a significant difference ($p = 0.041$).

These results may provide clinicians key insights in management of FUO which permits the adequate treatments according to the causes of disease.

研究分野：総合診療

キーワード：不明熱 高齢者 赤沈 炎症マーカー PET検査

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

不明熱の原因疾患は多岐にわたり、地域・時代によって多様である。本邦でも原因疾患についての報告は散見される。申請者らは順天堂大学総合診療科における不明熱患者の原因について解析している(大嶋弘子、他、順天堂医学 2005, Yamanouchi et al. Intern Med 2014)。ただし現在までの報告は全て単独施設・地域による研究のみであり、成人不明熱患者の全国的な調査は行われていない。不明熱の原因については地域差や病院施設規模による差も想定されるため、全国的な多施設研究の実施が必要である。また、本邦の過去の報告は全て後ろ向き研究である。海外では前向き多施設共同研究の報告もあるが、大学病院 1 施設と市中病院 5 施設による共同研究であり、症例数も少ない(Bleeker-Rovers CP, et al. Medicine 2007)。

不明熱診断に用いられた検査について評価された論文は少ない。特に近年頻用されている血中プロカルシトニン値や Positron emission tomography (PET) などの検査について、臨床的な有用性についての研究は僅かである。このため、早期診断に有用な検査が適切に選択されていない一方、高額な検査が無駄に選択されている可能性がある。

申請者は平成 25 年度挑戦的萌芽研究「不明熱症例に対する全国の多施設共同による症例登録研究」において、日本病院総合診療医学会に所属する 17 施設の 121 例の古典的不明熱の症例を検討した。CT 検査の普及により、深部膿瘍や固型癌が不明熱の原因となることは著しく減少していた。高齢化の影響もあり、リウマチ性多発筋痛症が 9 名で最多であった。4 名が HIV/AIDS による不明熱を呈しており、日本でも不明熱の原因として重要視されている。43.8% の症例で血清プロカルシトニン値が測定され、29.8% で PET 検査が施行されていた。この結果から、細菌感染症や悪性腫瘍を重視した従来の不明熱診療から、高齢者に多い膠原病や新興のウイルス感染症に重点をシフトさせる必要性が示唆された。また、診療ガイドラインが存在しない状況下で、プロカルシトニンや PET などの新しい検査が多用されている状況が明らかになった。

古典的不明熱の診断に炎症マーカーが有用か否かについては依然として結論が出ていない。これに対して申請者は、血清プロカルシトニン値などの炎症マーカーと不明熱の原因について検討した論文を Internal Medicine 誌に発表した(Naito T et al. Intern Med 2015)。この中で、白血球数が多いと「悪性腫瘍」の率が多く、少ないと「原因不明」の率が高いなどの関連を明らかにしたほか、古典的不明熱の原因診断においての赤沈検査の重要性を明らかにした。

2. 研究の目的

平成 25 年度挑戦的萌芽研究において、「入院精査後も原因不明であった不明熱」は約 2 割であり比較的少なかった。この結果は、「後ろ向き研究のため診断がついた症例のみ報告される」というバイアスの影響が考えられる。また、後ろ向き研究では最終的な予後調査が行いにくいという問題もある。登録バイアスの縮小、調査項目不備の防止、6 ヶ月時の確実な追跡、などのために症例登録による前向き試験の実施が不可欠である。

このため、研究計画に記載した施設を中心として、不明熱症例を順次登録し、原因疾患・診断方法について日本で初めての「不明熱症例に対する全国の多施設共同による前向き症例登録研究」を行った。この蓄積されたデータをもとに、不明熱患者における診療ガイドラインを作成し、今後の診断・治療に広く活用したい。

高齢化、医師不足の問題もあり、全人的に患者を診療する総合診療科の役割が目ざされている。全国の施設で総合診療科が新設されているが、これらの施設間で前向き研究が行われた実績は無い。本研究により、専門診療科の狭間にある疾患の理解が深まることが期待される。

3. 研究の方法

全国16日の参加施設において「古典的不明熱」の定義を満たした症例の登録を、症例確認後48時間以内に症例報告票を事務局(順天堂大学医学部総合診療科)にFAXすることにより行った。症例は、参加施設において下記の「古典的不明熱」の定義を満たした20歳以上の患者とした。腋窩体温38.0以上の発熱を3週間以上の期間で最低2回以上認める。3回の外来受診または3日間の入院検査で原因不明。発熱出現前に免疫不全を診断されていない。発熱出現前にHIV感染を確認されていない

登録から6ヶ月経過した時点の下記のデータを統一形式の症例報告票を用いて収集した。収集されるデータは患者背景(性別、年齢、合併症、既往症、薬剤服用歴)、臨床所見(自覚症状、他覚的身体所見)、血液検査(血算、一般生化学検査、CRP、赤沈、プロカルシトニン)、培養検査、画像検査、内視鏡検査、細胞診検査、組織検査、遺伝子検査、剖検の有無、結果、最終診断(感染症・悪性腫瘍・非感染性炎症性疾患・原因不明・その他、の5カテゴリーに大別)、診断日、予後とした。

各データは事務局において集計され、統計処理を行った。不明熱症例の原因・転帰について

分析する他、実施検査の有無と診断までの日数・予後との関連について評価した。また、炎症マーカーやその他の画像検査の有用性について評価した。

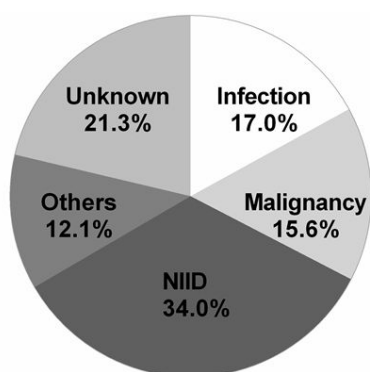
4. 研究成果

日本病院総合診療医学会に参加する 16 施設から、2016 年 1 月から 2017 年 12 月の期間に古典的不明熱と診断された 141 名の症例を登録した。これらの症例の最終診断、予後について 6 カ月後に調査を行った。

患者年齢の中央値は 62 歳であり、最も多い年齢層は 65-79 歳の高齢者であった。原因疾患では非感染性炎症性疾患が最も多いことが明らかになった。この中では成人 Still 病が 7 名と最も多かった。6 ヶ月の調査期間後も、21.3%の患者では原因不明であった。Chi-square テストを行ったところ、不明熱の原因と年齢・予後とは有意な関係があった。また、最終的にも原因が不明な不明熱患者においては、赤沈の検査が行われている頻度が高かった($p = 0.041$)。

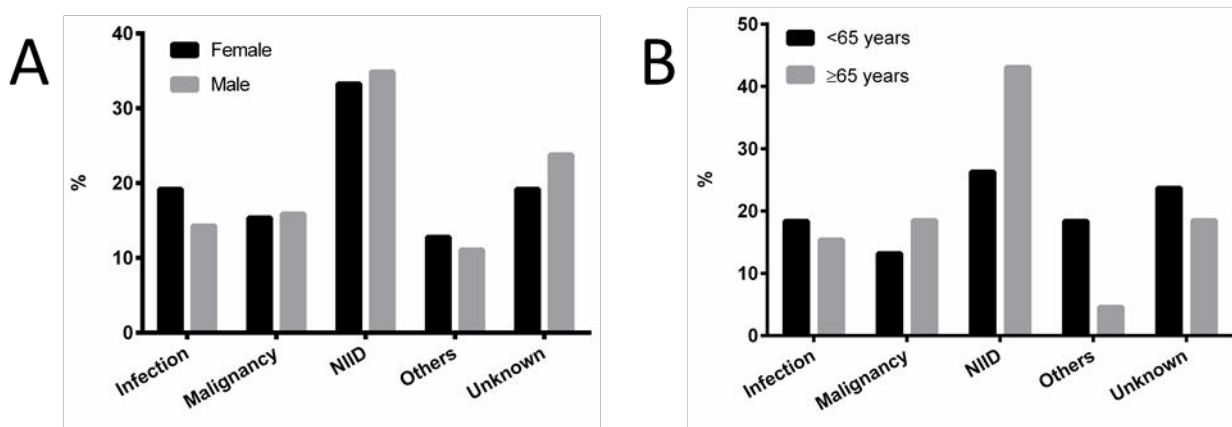
不明熱の原因疾患としては、非感染性炎症性疾患が最多であり(34.0%)、次に多いのは「原因不明の不明熱(21.3%)であった(図 1)。過去の報告でも、内視鏡検査や画像診断の普及により悪性疾患による不明熱の割合が減少しているとされており、本研究と合致するものであった。

図 1. 不明熱患者の原因疾患割合



性別による不明熱の原因疾患の差異は認めなかった(図 2. A)。全年齢での原因疾患(A)に比較して、高齢者では非感染性炎症性疾患の頻度が高かった(B)。高齢者に発症しやすいリウマチ性多発筋痛症(6名)の影響が考えられる。若年者では薬剤性発熱や詐熱が多くみられることもあり、「その他の不明熱」が多くみられた。悪性腫瘍の割合は高齢者で増加していた。原因不明の不明熱は若年者のほうが割合が高かった。

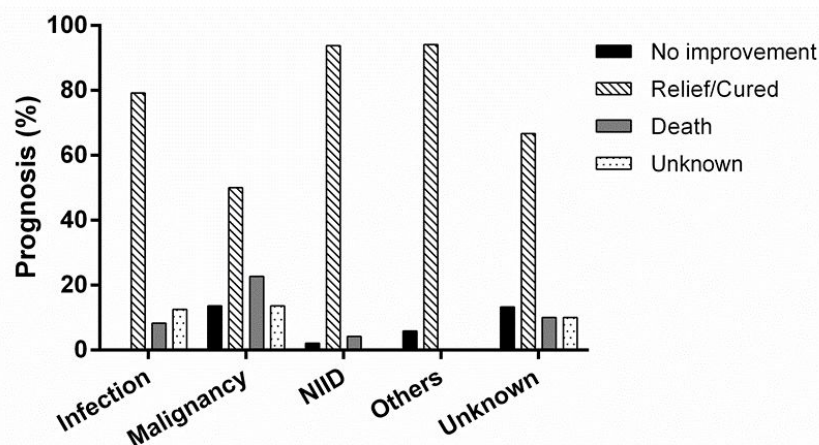
図 2. 不明熱患者の性別(A)、年齢(B)による原因疾患分布



高血圧症や糖尿病などの併存症を有する患者では、悪性腫瘍と診断される割合が高かった(19.3% vs. 9.6%)。併存症を有しない患者では、最も多い原因疾患は非感染性炎症性疾患であった。感染症と診断された患者では、呼吸器症状(33.3%)や胃腸症状(23.8%)を有することが多かった。

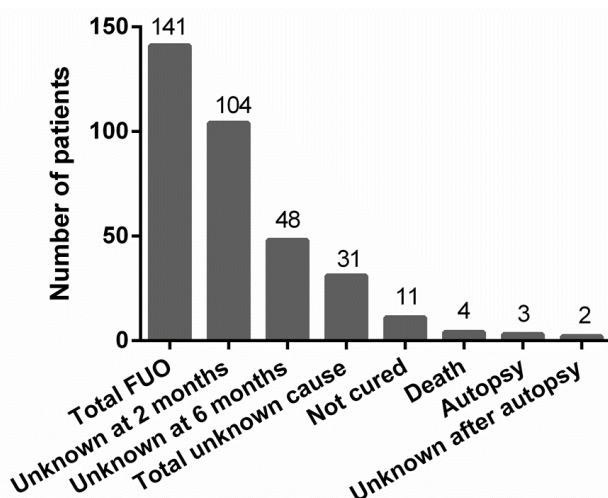
不明熱の原因疾患と予後の関係には有意差が認められた($p=0.006$)。ほとんどの患者では治癒や自然軽快が認められたが、悪性腫瘍では 22.7%、原因不明の不明熱では 12.9%が 6 カ月時点で死亡していた(図 3)。

図 3. 不明熱患者の予後



これまでの後ろ向き症例登録研究では、不明熱患者の予後を正確に評価することができなかった。今回の研究において、診断までの日数は、非感染性炎症性疾患の患者において最も短かった（中央値 70 日）。141 名の患者のうち、2 ヶ月の時点では 104 名が原因不明であり、6 ヶ月時でも 48 名が原因不明であった（図 4）。11 名の患者の発熱が軽快せず、4 名が死亡した。そのうち 3 名に病理解剖が行われたが、その結果でも 2 名は原因不明であった。「原因不明の不明熱」であっても、経過観察により多くが自然軽快することが明らかになった。

図 4. 原因不明の不明熱患者の予後



血清プロカルシトニン値の測定が行われていたのは 38.3%のみであった。31.2%の患者で PET-CT 検査が施行されており、ガリウムシンチグラフィーの 28.4%より多く実施されていた。血管炎の疑いでの PET-CT の施行が保険適応となったこともあり、今後はさらに施行されることが増えると思われる。

我々の研究により、赤沈、CRP や血清プロカルシトニンなどの炎症マーカーと、原因疾患、予後との関連を統計学的に解析し、その臨床的意義が明らかになった。さらには実際に不明熱患者を 6 ヶ月間経過観察することにより、不明熱患者の診療において真に想起すべき疾患、選択すべき検査を明らかになった。高齢化や医療体制の変化、検査の進歩などにより、不明熱の原因疾患は変遷していく。この変化を捉え、想起すべき疾患や診断に有用な検査を継続して集計・発表することは大変有意義である。この研究により不要な検査が減少し、医療費の削減に寄与すると思われる。

また、この研究を通じて得られたネットワーク、症例データ集積手法は他疾患での研究に応用できる。例えば、臓器専門科が苦手としている原発不明癌、慢性疲労症候群、詐病などについても、全国の総合診療科による前向き多施設共同研究が可能だと考えられる。

本研究の結果は英文論文“Key diagnostic characteristics of fever of unknown origin: A prospective multicenter study”として BMJ open 誌に投稿、現在査読中である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 14 件)

1. Naito T. Should Inflammatory Markers Be Used in the Diagnosis of a Fever of Unknown Origin? Intern Med. 55: 1407, 2016
2. Naito T. Clinical Approach to Febrile Patients. Juntendo Medical Journal 62: 224-227, 2016
3. Fukui S, Uehara Y, Fujibayashi K, Takahashi O, Hisaoka T, Naito T. Bacteraemia predictive factors among general medical inpatients: a retrospective cross-sectional survey in a Japanese university hospital. BMJ Open. 6: e010527, 2016
4. Useful Predictive Factors for Bacteremia among Outpatients with Pyelonephritis. Nakamura N, Uehara Y, Fukui S, Fujibayashi K, Yokokawa H, Naito T. Intern Med 57:1399-1403, 2018
5. Matsuda N, Murai K, Sakama R, Asahina M, Fukumura Y, Yao T, Naito T. Rosai-Dorfman disease with paratracheal adenopathy presenting as a fever of unknown origin (FUO). J Hospital General Med 15: 1-7, 2019

〔学会発表〕(計 1 件)

1. Naito T. Annual Meetings of JSHGM and FUO study. Society of Hospital Medicine (Florida, USA), 2018

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：古庄 憲浩
ローマ字氏名：FURUSYO,norihiro
所属研究機関名：九州大学
部局名：医学研究院
職名：准教授
研究者番号(8桁)：10346786

研究分担者氏名：大塚 文男
ローマ字氏名：OTSUKA,fumio
所属研究機関名：岡山大学
部局名：医歯薬学総合研究科
職名：教授
研究者番号(8桁)：40362967

研究分担者氏名：舩形 尚
ローマ字氏名：MASUGATA,hisashi
所属研究機関名：香川大学
部局名：医学部附属病院
職名：教授
研究者番号(8桁)：70263910

研究分担者氏名：森田 浩之
ローマ字氏名：MORITA,hiroyuki
所属研究機関名：岐阜大学
部局名：大学院医学系研究科
職名：教授
研究者番号(8桁)：90252147