

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 20 日現在

機関番号：32620

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670359

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症例登録研究

研究課題名(英文)Diagnostic workup for fever of unknown origin: a multicenter collaborative retrospective study

研究代表者

内藤 俊夫(Naito, Toshio)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：10365570

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：全国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名のHIV/AIDS患者を認め、日本でも不明熱の原因として重要と考えられた。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、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。

研究成果の概要(英文)：A nationwide retrospective study including 17 hospitals affiliated with the Japanese Society of Hospital General Medicine was conducted. This study included 121 patients diagnosed with "classical FUO". The causative disease was infectious diseases in 28 patients (23.1%), non-infectious inflammatory disease (NIID) in 37 patients (30.6%), malignancy in 13 patients (10.7%), other in 15 patients (12.4%) and unknown in 28 patients (23.1%). The rate of malignancy was significantly higher for lower WBC count ( $p=0.015$ ). Among the patients with a higher WBC count, the rate of FUO due to NIID tended to be higher and the number of unknown cases tended to be lower. All FUO patients with malignancy showed an ESR of  $>40$  mm/h. A normal ESR appeared to constitute powerful evidence for excluding a diagnosis of malignancy. The present study identified inflammatory markers that should be considered in the differential diagnosis of classical FUO, providing useful information for future diagnosis.

研究分野：総合診療、感染症

キーワード：不明熱 総合診療 炎症マーカー CRP 赤沈 プロカルシトニン

### 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。80年前にFU0として初めて文献的な報告が行われたが(1)、その後の社会情勢の変化や画像診断の普及により不明熱の原因疾患は大きく変化している(2-6)。

本邦でも原因疾患についての報告が散見されるが、単独施設や限られた地域においての研究のみであり(7, 8)、全国的な調査は行われていない。また、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。

### 2. 研究の目的

日本病院総合診療医学会に所属する施設において、不明熱患者の後ろ向き多施設共同臨床試験を行い、原因疾患・診断方法について日本で初めての全国的な調査を行った。本調査により、本邦での不明熱診療において重視すべき疾患が明らかになった。また、診断に対して有用な検査を明らかにすることにより、今後の診療において診断までの期間を短縮するとともに、不要な検査を減らす効果も期待できる可能性があると考えられる。

### 3. 研究の方法

日本病院総合診療学会加盟の256施設に研究への参加を呼びかけ、17施設の参加が得られた。17施設のうち、大学病院が13施設、市中病院が4施設であった。この参加施設において2011年1月1日~2011年12月31日に「古典的不明熱」と診断された18歳以上の患者データを集計した。データは共通の報

告票に記入され、FAXを用いて集計された。古典的不明熱の診断は、Durackらによる定義(9)に従った。本邦では一般的に腋下体温測定が行われているため、体温は38.0以上と定義した。

収集したデータは下記の通りである。本研究のための不足な情報の追加検査は行っていない。

- ・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：血算および一般生化学検査、炎症マーカー検査(CRP、赤沈、プロカルシトニン)
- ・血液培養検査の有無、結果
- ・画像検査、内視鏡検査の有無、結果
- ・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、診断日、予後

### 4. 研究成果

17の参加施設から計121例の不明熱患者が登録され、性別は女性52名(43.0%)、患者年齢の中央値は59歳(19-94歳)であり、70歳代が最多であった(図1)。13の大学病院から112名、4の市中病院から9名の登録があった。

原因疾患は、感染症27名(25.5%)、非感染性炎症性疾患37名(30.8%)、悪性腫瘍13名(10.8%)、その他15名(12.5%)、原因不明28名(23.3%)の結果となった(図1)。

図 1. 原因疾患

Causes	Number (%)
<b>Infection</b>	28 (23.1)
Infectious Endocarditis	4
HIV/AIDS	4
Tuberculosis	3
Other	17
<b>NIID</b>	37 (30.6)
Polymyalgia Rheumatica	9
Still's Disease	7
Sarcoidosis	3
ANCA-associated	3
Vasculitis	3
Rheumatoid Arthritis	3
Other	12
<b>Malignancy</b>	13 (10.7)
Malignant Lymphoma	8
Castleman's Disease	2
Other	3
<b>Other</b>	15 (12.4)
Drug Fever	3
Fraudulent Fever	3
Other	9
<b>Unknown</b>	28 (23.1)

原因疾患の中では、リウマチ性多発筋痛症が最多の9名であり、悪性リンパ腫の8名、成人Still病の7名が続いた。頻度が多かった疾患名を表1に示す。診断不明の不明熱患者の予後は比較的良好であると報告されている。今回の調査でも、診断が不明な28例の中で死の転帰をとったものは3例(10.7%)のみであった。

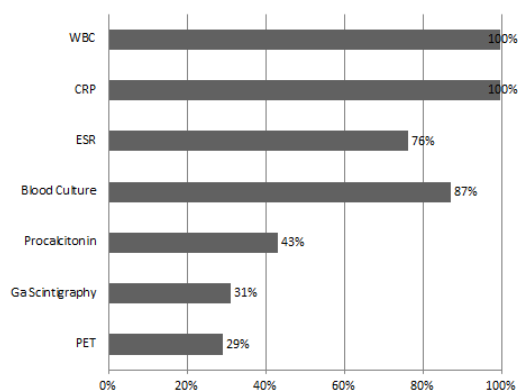
65歳以上の高齢者(51名)の原因疾患では、65歳未満の患者に比して悪性腫瘍の頻度が2倍であり、原因不明の症例は少数であった。

発熱から各施設を受診するまでの日数の中央値は28日であった。発熱出現後、診断までに100日以上を要した24症例の原因疾患では悪性腫瘍が10名(41.7%)であり、感染

症の7名(29.2%)を大きく上回った。この悪性腫瘍のうちの60%は悪性リンパ腫であった。診断までに最も日数を要したのは家族性地中海熱の症例であり、発熱出現から2年以上を要していた。

診断の過程で行われた血液培養の施行率は86.7%、血中プロカルシトニン値測定の実施率は44.2%、ガリウムシンチグラフィは31.5%、Positron Emission Tomography (PET)の施行率は29.2%であった(表1)。

表 1. 検査実施率



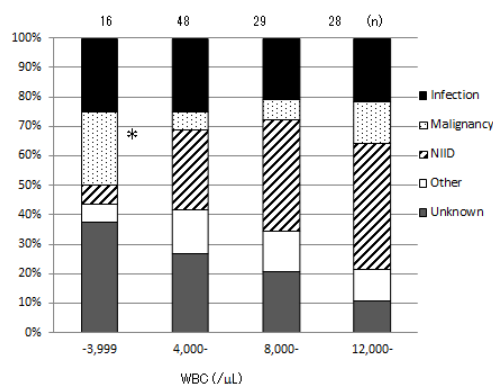
全121例の中で死亡したものは9例であり、そのうち最多の4名が悪性リンパ腫であった。死亡患者のうち、病理解剖が行われたのは2名(22.2%)と低い割合であった。解剖された2症例の診断も悪性リンパ腫であった。CT検査の普及により、深部膿瘍や固型癌が不明熱の原因となることは著しく減少していた。高齢化の影響もあり、リウマチ性多発筋痛症が9名で最多であった。4名がHIV/AIDSによる不明熱を呈しており、日本でも不明熱の原因として重要視されている。43.8%の症例で血清プロカルシトニン値が測定され、29.8%でPET検査が施行されていた。

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。申請者はこの結果を米国 Society of General Internal Medicine 2013 (SGIM, Denver, USA)で国際学会発表を行うとともに、論文発表を行った。また、申請者はこの研究により、平成 26 年・日本病院総合診療医学会学会賞を受賞するに至った。

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、血清プロカー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 誌に投稿した。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(表 1)。

**表 2. 原因疾患と白血球数の関係**



不明熱患者に対しては闇雲に検査が行われているのが現状であり、診断の遅れによる原因疾患の増悪、多種類の検査による患者の肉体的負担、多額の医療費の使用、が問題である。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、実際に不明熱を診療する臨床医にとって大変有意義である。さらに、原因疾患の地域差・医療機規模での差を検討するため、全国的な多施設共同研

究が必須であり、本研究の成果は本邦の基盤データとなりうる。

医療政策の観点からは、本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。特に、本研究のような超高齢社会における不明熱患者の原因疾患については、欧米諸国からも大変興味を持たれている。

<引用文献>

1. Alt HL, Barker MH. Fever of unknown origin. JAMA 1930; 94:1457.
2. PETERSDORF RG, BEESON PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. Medicine (Baltimore) 1961; 40:1.
3. de Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). I A. prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. Medicine (Baltimore) 1997; 76:392.
4. Miller RF, Hingorami AD, Foley NM. Pyrexia of undetermined origin in patients with human immunodeficiency virus infection and AIDS. Int J STD AIDS 1996; 7:170.
5. Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. Scand J Infect Dis 2006; 38:632.
6. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. Medicine (Baltimore) 2007; 86:26.
7. Shoji S, Imamura A, Imai Y, Igarashi A, Yazawa M, Hirahara K, Kagoshima M, Ono M, Nakajima K, Iguchi K. Fever of Unknown Origin: A Review of 80 Patients

from the Shin'etsu Area of Japan from 1986-1992. Internal Medicine 33: 74-76, 1994.

8. Yayoi Iikuni, Jun Okada, Hirobumi Kondo and Sadao Kashiwazaki. Current Fever of Unknown Origin 1982-1992. Internal Medicine

9. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin: Re-examined and redefined. Current Clinical Topics in Infectious Diseases, Remington, JS, Swartz, MN (Eds), Blackwell Science, Boston 1991. p.35

#### 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

1. Naito T, Torikai K, Mizooka M, Mitsumoto F, Kanazawa K, Ohno S, Morita H, Ukimura A, Mishima N, Otsuka F, Ohyama Y, Nara N, Murakami K, Mashiba K, Akazawa K, Yamamoto K, Tanei M, Yamanouchi M, Senda S, Tazuma S, Hayashi J: Relationship between causes of fever of unknown origin and inflammation markers: a multicenter collaborative retrospective study. Intern Med 2015 (in press) (査読あり)

2. Yamanouchi M, Uehara Y, Yokokawa H, Hosoda T, Watanabe Y, Shiga T, Inui A, Otsuki Y, Fujibayashi K, Isonuma H, Naito T: Analysis of 256 cases of classic fever of unknown origin. Intern Med 53: 2471-2475, 2014 (査読あり)

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/internal-medicine/53/21/53\\_53.2218/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/internal-medicine/53/21/53_53.2218/_article)

[学会発表](計1件)

内藤俊夫、日本病院総合診療医学会による不明熱の原因疾患・診断方法に関する多施設共同レトロスペクティブ研究、第9回日本病院総合診療医学会学術集会(招待講演) 2014年9月19日、群馬

#### 6 . 研究組織

#### (1)研究代表者

内藤 俊夫 (NAITO, Toshio)  
順天堂大学・医学部・准教授  
研究者番号：10365570

#### (2)研究分担者

千田 彰一 (SENDA, Shoichi)  
香川大学・医学部附属病院・名誉教授  
研究者番号：30145049

大塚 文男 (OTSUKA, Fumio)  
岡山大学・医歯学総合研究科・教授  
研究者番号：40362967

浮村 聡 (UKIMURA, Akira)  
大阪医科大学・医学部・教授  
研究者番号：50257862

森田 浩之 (MORITA, Hiroyuki)  
岐阜大学・医学研究科・教授  
研究者番号：90252147