

## 原著

小児不明熱 20 症例における画像検査および  
骨髄検査の適応についての検討長澤 耕 男<sup>1)</sup> 菱木 はるか<sup>1)</sup> 及 川 純 子<sup>1)</sup>  
内藤 幸 子<sup>1)</sup> 石和田 稔 彦<sup>2)</sup>

**要旨** 2008年6月～2012年5月までに不明熱で当科入院となった20症例を後方視的に検討した。20例中CT 18例, <sup>67</sup>Ga シンチ 13例, 骨髄検査 14例で施行されたが, 診断に寄与したのはCT 3例, <sup>67</sup>Ga シンチ 0例, 骨髄検査 2例であった。なお, 骨髄検査で異常を示した症例は血算にて2系統以上の血球減少やLDH高値を認めていた。不明熱精査でも, 血算のように広く行われる検査を丁寧にみていくことが重要である。

## はじめに

不明熱 (fever of unknown origin : FUO) は, 1961年に Petersdorf らによって初めて定義された概念<sup>1)</sup>である。これによれば, 「38.3°C以上の熱が3週間以上続き, さらに1週間以上の入院でも診断がつかないもの」を指していた。海外ではいくつつか不明熱の診断について検討されているものはあるものの<sup>2-4)</sup>, 国内ではそのような報告は少ない<sup>5)</sup>。特に骨髄検査について検討されているものは, 国内外で検索した範囲では認めない。そこで, 今回当院における不明熱の症例を検討し, 不明熱の原因検索として広く行われている検査のうち, 骨髄検査, 画像検査がどの程度診断に有用であるか検討すること, および不明熱原因検索における骨髄検査の適応を考察することを目的とした。

なお, 近年の検査法の発達, 画像検査の進歩により, 不明熱の症例に対してはより短期間でさまざまな検査が施行可能になってきている。そのため発熱が「3週間以上続く」前に原因検索を進め

ていくことが多い。また, 不明熱の基準である38.3°Cは科学的根拠のあるものではなく, 米国の高熱の基準である華氏101°Cを指すものにすぎない<sup>6)</sup>。以上のことから本検討では, Petersdorfの基準ではなく, 国内における不明熱の全国調査において Kasai らが用いた, 「2週間以上続く発熱(38.0°C以上)かつ1週間以上の入院精査でも原因が特定できないもの」を「不明熱」とした<sup>7)</sup>。

## 1. 対象と方法

2008年6月～2012年5月の5年間に, 不明熱で当科入院となった20症例を後方視的に検討した。内訳は男児6例, 女児14例で, 年齢は10カ月～15歳(中央値8.5歳)であった。今回の検討での「不明熱」は Kasai らの報告に準じた「2週間以上続く38.0°C以上の発熱があり, 1週間の入院精査でも発熱の原因が特定できないもの」に加えて, 「連続する発熱期間が2週間に満たなくても繰り返し発熱を認め, 1週間以上の入院精査でも原因が特定できないもの」も含めた。また, 本検討に

**Key words** : 不明熱, 画像検査, 血液検査, 骨髄検査, 診断

1) 千葉大学大学院医学研究院小児病態学

2) 千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部

[〒260-8677 千葉市中央区亥鼻1-8-1]

おける最終診断は主治医判断に基づき、「確定例」「疑い例」「不明例」とした。

各感染症抗体検査では、マイコプラズマ抗体 (PA 法) で、小児呼吸器感染症ガイドライン 2011 に準じて単一血清で 320 倍以上、あるいはペア血清で 4 倍以上の上昇を陽性とした他は、院内検査では当院の成人基準値で、外注検査ではその外注検査機関での基準値を基に陽性・陰性の判定を行った。CT 検査および<sup>67</sup>Ga シンチ検査はすべて当院放射線科医に読影を依頼し、非特異的な所見を含めてわずかでも所見があるものを検査陽性とした。骨髓検査では少しでも異常所見のあるものを検査陽性とした。これらの検査について、どの程度陽性所見が得られ、診断に寄与したかを後方視的に検討した。

また、不明熱精査における骨髓検査の適応を骨髓検査施行直前の血算、LDH、肝脾腫の有無で検討した。血算では白血球 4,000/ $\mu$ l 以下、ヘモグロビン 12.0 g/dl 以下、血小板 15 万/ $\mu$ l 以下のものを血球減少と定義した。LDH は 400 U/l 以上を高値と定義し、肝臓は 1 横指以上触診で触知するものを肝腫大、脾臓は触診で触知するものを脾腫と定義した。

## II. 結 果

### 1. 最終診断について (図 1~3)

20 例のうち、10 例で診断が確定し、5 例では何らかの疾患が疑われ、5 例では診断不明であった。診断までの期間は 14 日~5 カ月 (中央値 36 日) であった。

診断確定 10 例の内訳を示す。膠原病・自己炎症性疾患 6 例 (若年性特発性関節炎 3 例、大動脈炎 1 例、Muckle-Wells syndrome 1 例、反応性関節炎 1 例)、感染症 1 例 [Epstein-Barr virus (EBV) 感染症 1 例]、悪性腫瘍 1 例 (急性リンパ芽球性白血病 1 例)、その他 2 例 (亜急性壊死性リンパ節炎 1 例、血球貪食性リンパ組織球症 1 例) であった。

その他の症例では、臨床経過・血液検査・画像所見から亜急性壊死性リンパ節炎が疑われるも、生検未施行の 2 症例は亜急性壊死性リンパ節炎疑いとした。また、臨床経過およびコルヒチンへの反応性から家族性地中海熱を疑われるも、MEFV

遺伝子変異を同定できなかった 2 症例は家族性地中海熱疑いとした。ミノサイクリン投与開始後に速やかに解熱した 1 症例は細菌感染症疑いとした。残りの 5 症例は自然軽快し、診断不明のままであった。

### 2. 各種検査について

#### 1) 各種感染症血清抗体測定数と陽性例 (図 4)

今回検討した 20 例のうち、最も調べられていたのは EBV 抗体で、19 例であった。続いて Cytomegalovirus (CMV)、*Mycoplasma pneumoniae* が 17 例で続いていた。このなかで、1 例は EBV 抗 VCA IgM 抗体 12.1 (EIA) と上昇を認めており、急性の EBV 感染症と診断した。なお、この症例は血液像で異形リンパ球を認めており、EBV 感染症が疑われ抗体検査が行われていた。

そして別の 1 例で *Chlamydomphila pneumoniae* IgM 抗体 6.03 (ELISA)、*Mycoplasma pneumoniae* 抗体 2,560 倍 (PA 法) と上昇していた。この症例は診断的治療を兼ねてミノサイクリン内服を開始したものの解熱せず、後に大動脈炎と診断されており、不明熱の原因としての *Mycoplasma pneumoniae* や *Chlamydomphila pneumoniae* は否定的であった。その他の各感染症抗体検査はすべて陰性であった。

また、HBV、HCV、Syphilis、HIV、HTLV-1 といった感染症の検査は不明熱の原因検索目的というよりは、生検や内視鏡検査を施行する前のルーチン検査として施行されている症例が多かった。

#### 2) 画像検査

CT 検査は 20 例中 18 例で施行されており、うち 16 例では造影 CT 検査が行われていた。CT 検査の結果が診断に直接結びついたのは、大動脈炎の 1 例のみであった。また、亜急性壊死性リンパ節炎のうち 2 例で、画像から同疾患を疑い検査・治療を進めていくことができた。その他 8 症例で非特異的な所見を認めた。

<sup>67</sup>Ga シンチ検査に関しては、20 例中 13 例で施行されていた。陽性所見を認めたのは若年性特発性関節炎の 1 例であり、非特異的な集積であった。

#### 3) 骨髓検査

骨髓検査は 14 例で施行されており、うち 2 症例

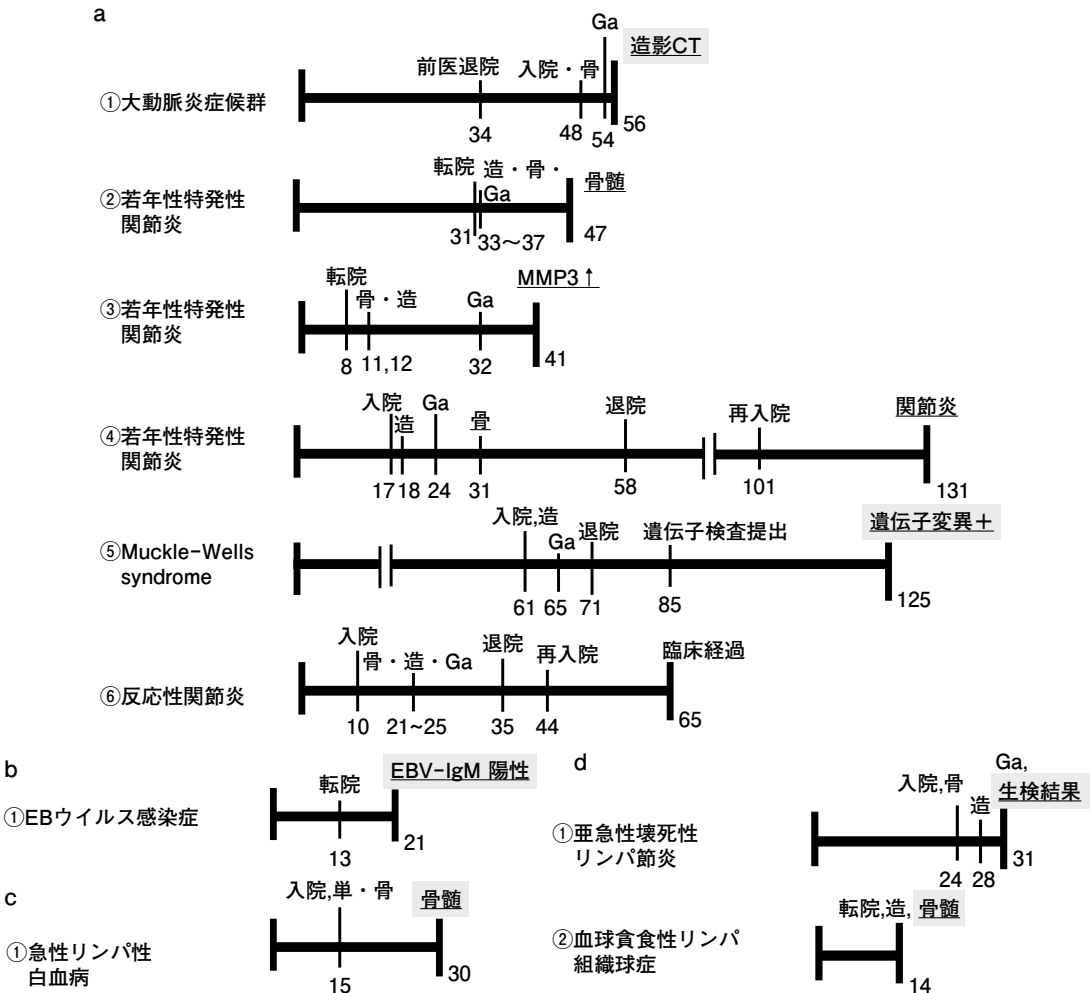


図 1 症例経過 (診断確定)

診断の確定した、膠原病・自己免疫疾患 (a)・感染症 (b)・悪性腫瘍 (c)・その他 (d) の疾患の発症からの病日および施行した検査の継時的な推移を示す。

単：単純CT，造：造影CT，Ga：Ga シンチグラフィ，骨：骨髄検査，数字は発熱からの病日を示す。下線は診断に有用であった検査であり，アミカケ文字は確定診断の根拠となった検査を示す。

では2回施行されていたため、延べ16回行われていた。そのうち何らかの異常所見を認めたのは4例であり、リンパ芽球性白血病、血球貪食性リンパ組織球症の1例では、その結果を踏まえて診断に至った。異常所見を認めた残り2例では血球貪食像を認め、何らかの膠原病に伴うマクロファージ活性化症候群と暫定診断をして治療を開始した。後にその2例は臨床経過などから若年性特発性関節炎と診断された。

骨髄検査と血算の関係では、血算で異常所見を

認めた4例は、すべて2系統以上の血球減少を認めていた。骨髄検査で正常所見を呈した12例のうち、4例で2系統以上の血球減少があり、8例では血球減少は1系統以下であった (図5)。

骨髄検査とLDHの関係については、LDH高値は8例(9回)であった。なお、骨髄で異常を示していた4例(4回)はすべてLDH高値であり、600 U/l以上を示していた。肝脾腫については2例(3回)であった。急性リンパ芽球性白血病の1例では入院時より肝脾腫を認めていたものの、1回

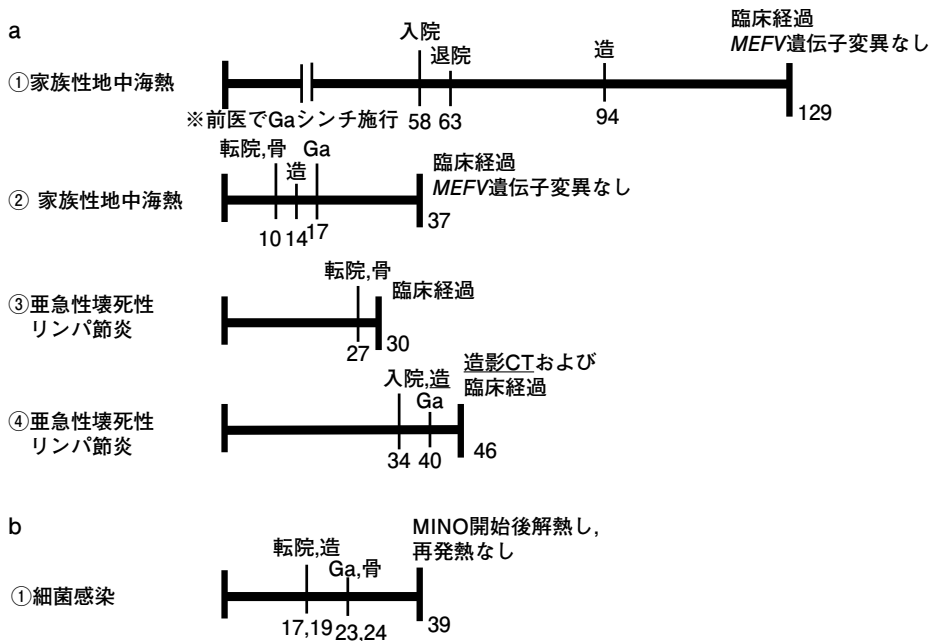


図 2 症例経過 (診断疑い例)

a: 膠原病・自己免疫疾患 b: 感染症

診断は確定されなかったものの、何らかの疾患が疑われた疑い症例の、疾患発症からの病日および施行した検査の継時的な推移を示す。

目の骨髄検査では白血病の診断に至らず、その後末梢血に芽球が出現したため骨髄検査を再検討したところ診断に至った。

### III. 考 察

原因疾患では膠原病・自己炎症性疾患の占める割合が多く (53%)、感染症の占める割合が少なかった (13%)。これは Kasai らの 2011 年の報告に合致している<sup>7)</sup>。一方で 1990 年代の Chantada らの報告では、感染症が不明熱の原因として最も多い原因であったと報告されている<sup>2)</sup>。この変化の理由としては、実施国の違いのほかに、各種感染症の抗体検査や迅速検査の技術が進み、より早期に感染症の診断がつくようになったこと、抗菌薬の開発が進み早期に有効な治療が開始される割合が増えたことが背景にあるのではないかと考えられる。また、今回の検討では、Kasai らの全国調査では感染症が原因の不明熱のなかでは最も多いとされる猫ひっかき病が 1 例もいなかった<sup>7)</sup>。原因不明の症例では、すべて猫ひっかき病の検査

は提出しておらず、今回の検討症例中に含まれていた可能性は否定できない。

各感染症の血清抗体に関してはさまざまなものが提出されていたが、それが直接診断に結びついたのは EBV 感染症の 1 例のみであった。症例数が少なくさらなる検討を要するが、各種抗体検査も病歴や身体所見、通常の血液検査の結果から適応を絞り提出する必要があるのではないかと考えられた。

画像検査に関しては、CT および Ga シンチが診断に直接有用であった症例はわずかであった。不明熱の診断において Ga シンチが有用であったとの報告<sup>5)</sup>がある一方で、否定的な報告も散見される<sup>3,4)</sup>。確かに、他疾患の否定という目的でこれらの画像検査が必要な場合はある。しかし、不明熱の原因疾患として頻度の高い膠原病・自己炎症性疾患は Ga シンチで診断に至るものではなく、これらの検査は適応をよく考慮すべきであろう。また、PET-CT が不明熱の原因検索に有用であったとの報告はあるが、当院では不明熱の原因検索目

的でPET-CTを施行した症例は1例のみであった<sup>8)</sup>。なお、その1例は大動脈炎の症例で大動脈周囲への集積を認めた。

骨髓検査は、検査結果が陽性であれば診断に結びつくものである一方、侵襲性が高く、小児では鎮静が必要になることが多い。不明熱精査における、骨髓検査の適応について検討された報告はなく、各主治医の裁量で行われているのが現状である。症例数が少なく今後の検討を要するが、今回の検討から、不明熱の原因検索目的での骨髓検査に関して血球減少の有無やLDH高値で適応を絞れる可能性があると考えられた。また今回の検討では1例を除き、末梢血中に芽球などの未分化な細胞を認めていた症例はなかった。末梢血中に芽球を認める際の骨髓検査の適応に関してはさらなる検討が必要である。不明熱において、末梢血の塗抹所見を含めて慎重に経過を追うことで、不要な骨髓検査を回避できるのではないかと考えられた。

なお、今回の検討では不明熱の定義を、2週間以上続く発熱かつ1週間以上の入院精査でも原因が特定できないものとしたが、不明熱の定義は報告によってさまざまである<sup>1-9)</sup>。2週間経過する前に、CTや<sup>67</sup>Gaシンチなどの検査で原因が特定できたために今回の検討に含まれず、その結果CT

や<sup>67</sup>Gaシンチが有用であったケースが少なくなった可能性は否定できない。

まとめ

不明熱の原因疾患としては膠原病や自己炎症性疾患の占める割合が多く、画像検査や各種感染症

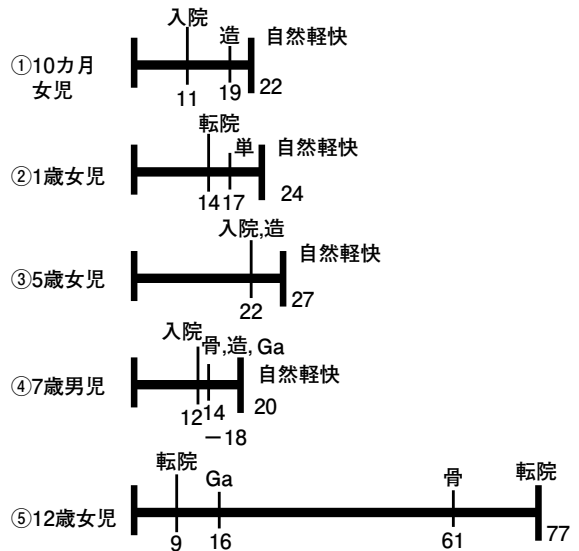


図3 症例経過（診断不明例）

診断はつかなかった症例の、疾患発症からの病日および施行した検査の継時的な推移を示す。

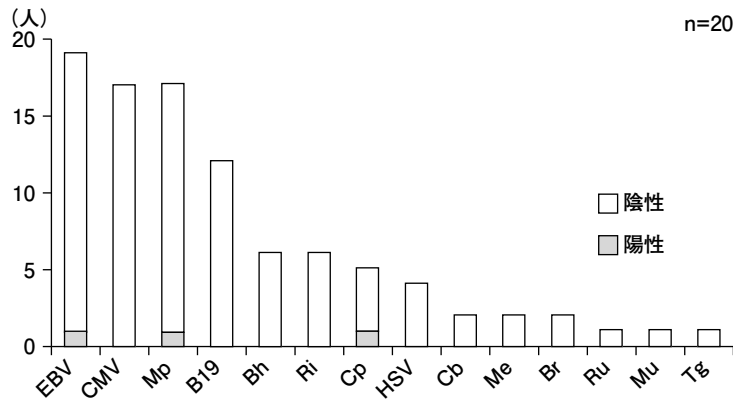


図4 感染症特異抗体について

EBV : Epstein-Barr virus, CMV : cytomegalovirus, Mp : *Mycoplasma pneumoniae*, B19 : Parvovirus B19, Bh : *Bartonella henselae*, Ri : *Rickettia species*, Cp : *Chlamydia pneumoniae*, HSV : Herpes simplex virus, Cb : *Coxiella brunetii*, Me : Measles, Br : *Brucella species*, Ru : Rubella, Mu : Mumps, Tg : *Toxoplasma gondii*

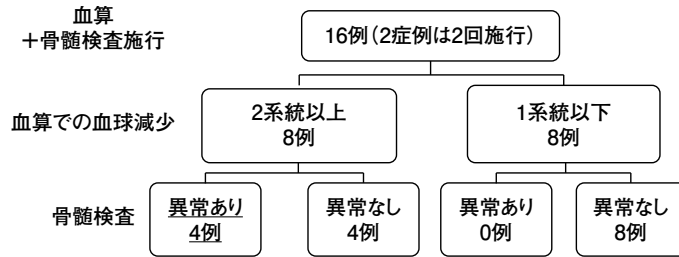


図 5 骨髄検査と血算の関係

の血清抗体検査などが診断に役立たないこともしばしばある。不明熱の診断を進めていく際には、ただやみくもに検査を行うのではなく、詳細な病歴聴取や身体診察を行い、血液検査などの比較的侵襲性の低い検査から可能な限り鑑別を絞る。それでも絞れない際には全身状態が許すのであれば、末梢血の塗抹所見を含めた血液検査などの比較的侵襲性の低い検査を繰り返しながら経過観察していくことも、重要な選択肢の一つだと思われる。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

## 文 献

- 1) Petersdorf RC, et al : Fever of unexplained origin : report on 100 cases. *Medicine* 40 : 1-30, 1961
- 2) Chantada G, et al : Children with fever of unknown origin in Argentina : an analysis of 113 cases. *Pediatr Infect Dis J* 13 : 260-263, 1994
- 3) Steele RW, et al : Usefulness of scanning procedures for diagnosis of fever of unknown origin in children. *J Pediatr* 119 : 526-530, 1991
- 4) Buonomo C, et al : Gallium scanning in children with fever of unknown origin. *Pediatr Radiol* 23 : 307-310, 1993
- 5) 御前 隆, 他 : 不明熱の原因病巣検索における<sup>67</sup>Ga シンチグラフィの有用性の再検討. *日本医放会誌* 50 : 655-660, 1990
- 6) 小林信一 : 不明熱. *小児診療* 70 : 8-12, 2007
- 7) Kasai K, et al : National survey of childhood febrile illness cases with fever of unknown origin in Japan. *Pediatr Int* 53 : 421-425, 2011
- 8) Pelosi E, et al : Role of integrated PET/CT with [18F]-FDG in the management of patients with fever of unknown origin : a single-centre experience. *Radiol Med* 116 : 809-820, 2011
- 9) Pizzo PA, et al : prolonged fever in children : review of 100 cases. *pediatrics* 55 : 468-473, 1975

**A study of diagnostic approach of 20 children with fever of unknown origin for imaging test and bone-marrow aspiration**

Koo NAGASAWA<sup>1)</sup>, Haruka HISHIKI<sup>1)</sup>, Junko OIKAWA<sup>1)</sup>,  
Sachiko NAITOH<sup>1)</sup>, Naruhiko ISHIWADA<sup>2)</sup>

*Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Chiba University*

Twenty patients, who attended the Pediatric Department of Chiba University Hospital from June 2008 to May 2012, presented with fever of unknown origin and were considered retrospectively. Two cases had infectious diseases, 8 cases had rheumatic diseases, 1 case had neoplasms, 4 cases had other conditions. Five cases had no final diagnosis. Computed tomography was taken in 18 cases, <sup>67</sup>Ga scintigraphy was performed in 13, and bone-marrow examination was carried out in 14. Three cases and two cases were diagnosed based on findings from computed tomography and bone-marrow examination, respectively. All cases of abnormal bone-marrow examination had cytopenia of two or more systems and their serum LDH were high (over 600 U/L). Therefore, adaptation of bone-marrow examination should be considered from blood test and serum LDH level. When you make a diagnosis of a patient with fever of unknown origin, repetition of routine examinations, such as blood tests and close patient observation, are important. Blind examinations should not be preferable.

(受付：2014年1月24日，受理：2014年7月4日)

\* \* \*