

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本核医学会、日本感染症学会、日本リウマチ学会、日本臨床検査医学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	一般名: フルデオキシグルコース (^{18}F) (以下、「FDG」)
	販売名	FDG スキャン注® フルデオキシグルコース(^{18}F)静注「FRI」
	会社名	日本メジフィジックス株式会社 PDR ファーマ株式会社
	国内関連学会	日本病院総合診療医学会 (選定理由) 不明熱患者の担当診療科の一つであるため。
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	不明熱の原因部位の可視化 (38℃以上の発熱が3週間以上続き、一連の診療でも発熱の原因部位が不明な場合に利用)
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常、成人には FDG スキャン注® 1 バイアル (検定日時において 185 MBq) を静脈内に投与し撮像する。投与量 (放射能) は、年齢、体重により適宜増減するが、最小 74 MBq、最大 370 MBq までとする。
	備考	(特記事項等)

		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対 象患者数、 推定方法 について も記載す る。)	約 2,200 人 <推定方法> 「総理府統計 平成 29 年度 (2017 年) の患者調査 (傷病分類 編)」 ¹⁾ によれば、本邦における不明熱患者の総患者数は 7,000 人 である。2016～2017 年に本邦における不明熱患者の状況を調査し た Naito らの報告 ²⁾ で、一般的な診療によって不明熱の診断がつか ず、(適用外薬ではあるが公知に基づき) FDG PET/CT が実施 された例は、31.2% であった。 以上のことから、要望内容に該当する対象患者数は年間あたり約 2,200 人 (7,000 人 x 31.2% = 2,184 人) と推定される。	
国内の承 認内容 (適応外 薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 【効能又は効果】 1. 悪性腫瘍の診断 (1)肺癌、乳癌 (他の検査、画像診断により癌の存在を疑うが、病 理診断により確定診断が得られない場合、あるいは、他の検 査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できな い場合) の診断 (2)大腸癌、頭頸部癌 (他の検査、画像診断により病期診断、転 移・再発の診断が確定できない場合) の診断 (3)脳腫瘍 (他の検査、画像診断により転移・再発の診断が確定で きない場合) の診断 (4)膵癌 (他の検査、画像診断により癌の存在を疑うが、病理診断 により確定診断の得られない場合) の診断 (5)悪性リンパ腫、悪性黒色腫 (他の検査、画像診断により病期診 断、転移・再発の診断が確定できない場合) の診断 (6)原発不明癌 (リンパ節生検、CT 等で転移巣が疑われ、かつ、 腫瘍マーカーが高値を示す等、悪性腫瘍の存在を疑うが、原発 巣の不明な場合) の診断 2. 虚血性心疾患 (左室機能が低下している虚血性心疾患による 心不全患者で、心筋組織のバイアビリティ診断が必要とされ、 かつ、通常的心筋血流シンチグラフィで判定困難な場合) の診 断 3. 難治性部分てんかんで外科切除が必要とされる場合の脳グル コース代謝異常領域の診断 4. 大型血管炎の診断における炎症部位の可視化 (以上は、フルデオキシグルコース(¹⁸ F)静注「FRI」と同一の内 容)	

	<p>【用法及び用量】</p> <p>通常、成人には本剤 1 バイアルを静脈内に投与し撮像する。投与量（放射能）は、年齢、体重により適宜増減するが、最小 74 MBq、最大 370 MBq までとする。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 （該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 （上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>不明熱は、以下のように定義される。³⁾</p> <p>1) 38.3℃* 以上の発熱が 3 週間以上持続</p> <p>2) 3 日間の入院精査、あるいは 3 回の外来診療で原因不明</p> <p>*38.3℃は舌下温であるが、今日の一般的な体温測定法である腋窩温では 38.0℃に相当する。</p> <p>不明熱の原因は、主に「感染症」、「非感染性炎症性疾患（膠原病など）」及び「悪性腫瘍」などの疾患群が考えられ、この傾向に長い間大きな変化はない。それぞれの原因疾患群ごとの疾患は以下になる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・感染症：膿瘍、骨髄炎、結核、感染性心内膜炎、ウイルス感染等 ・非感染性炎症性疾患：大型血管炎（高安動脈炎、巨細胞動脈炎）、サルコイドーシス、リウマチ性多発筋痛症、成人 Still 病、関節リウマチ等 ・悪性腫瘍：悪性リンパ腫、固形癌等 <p>これらの疾患に対する診療ガイドラインや治療法は確立しているものの、不明熱ではその同定に至らない状態にある。不明熱の継続は、日常生活に著しい影響を及ぼすだけでなく、恒久的な障害の発生や致死性の疾患が背景にある重篤な状態である。不明熱の原因疾患を速やかに診断し、的確な治療を可能な限り早期に開始する必要がある。</p> <p>以上より、原因疾患を含めて不明熱は、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断される。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p>

ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

糖誘導体である「FDG を用いる PET/CT 検査」(以下、「FDG PET/CT」)は、腫瘍細胞や炎症細胞が正常細胞と比較して糖代謝が亢進している特性を利用した検査法であり、その臨床的有用性をもとに、上記のように悪性腫瘍や炎症性疾患の診断に対して本邦を含め世界各国にて保険診療として承認されている。不明熱の主な原因疾患は悪性腫瘍や炎症性疾患であることから、不明熱の診断に対しても「FDG PET/CT」の有用性が示唆されている。⁴⁾⁻¹⁰⁾

また後述の 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況、(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況に報告されるように、先進医療研究やメタ・アナリシスでも不明熱の診断に対する「FDG PET/CT」の有用性が示唆されている。

欧米では FDG の炎症性疾患に対する有用性を記載したガイドライン「EANM/SNMMI Guideline for ¹⁸F-FDG Use in Inflammation and Infection.」(2013 年)¹¹⁾が公表され、また欧州では欧州医薬品庁が作成した FDG を有効成分とする医薬品に関するガイドライン「Guideline on core SmPC and Package Leaflet for fludeoxyglucose (¹⁸F)」(2012 年)¹²⁾で「不明熱例における病因診断では、異常焦点の局在の指標」の効能・効果が記載されている。内科診断学の国際基準に位置づけられている

「HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE」では、不明熱に対する診断的アプローチに「FDG PET/CT」が組み込まれている。¹³⁾また、本邦のガイドラインや治療指針においても、その有用性が示されている。¹⁴⁾

本邦の先進医療研究「告示旧 18: FDG を用いたポジトロン断層・コンピューター断層複合撮影による不明熱の診断」¹⁵⁾における不明熱の熱源部位の検出能に関する「FDG PET/CT」と「Ga SPECT」との直接比較では、「FDG PET/CT」が「Ga SPECT」の熱源検出感度を有意に上回った (FDG PET/CT : 45%、Ga SPECT : 25%、 $p < 0.001$)。不明熱原因疾患の FDG-PET/CT の診断率は 33%であり、Ga SPECT の 19%を上回った。不明熱は継続する発熱に対して原因究明が求められる状態であり、特異度を構成する真陰性(検査で検出したい病変を有さないもののうち、検査が正しく陰性と判断した例)の直接的な意義は低い一方で、最終的に熱源が不明である例はその後自然軽快する割合が高いこと¹⁶⁾から、有力な所見が得

られない場合においても、診療医は患者の今後を予見しながら診療方針を決定できる。「FDG PET/CT」の偽陽性を生じうる主な要因として FDG の生理的集積があるが、その判別方法は診療ガイドラインや成書に記され、核医学を専門とする医師はそれを熟知している。先進医療研究において、偽陽性の影響を判断する陽性適中率は、「FDG PET/CT」と「Ga SPECT」はほぼ同等であった（FDG PET/CT：67%、Ga SPECT：71%）。なお、これらの結果は、2019年8月22日開催の「第88回先進医療技術審査部会」及び2019年9月5日開催の「第77回先進医療会議」で報告された。

「Ga SPECT」は⁶⁷Ga citrate を静注し、48～72時間後に撮像を行うため、患者は長時間に亘る拘束を強いられる。また⁶⁷Ga citrate は核医学検査薬の中でも被ばく線量が高い（成人の実効線量：0.1 mSv/MBq¹⁷⁾。これと比較して、「FDG PET/CT」はFDG 静注後1～1.5時間後に30分程度の撮像を行うことで完了することから、診断までの拘束時間の大幅な短縮^{18),19)}が可能となり、FDG の被ばく線量（成人の実効線量：0.019 mSv/MBq¹⁴⁾は、⁶⁷Ga citrate と比較して大幅に低い。海外では「FDG PET/CT」により不明熱患者の診療にかかる医療費の削減¹⁸⁾⁻²⁰⁾も期待できるとされている。結果として、「FDG PET/CT」は、「Ga SPECT」よりも患者負担を抑えた上、精度よく、不明熱の熱源部位を検出できる。

不明熱における「FDG PET/CT」では多種多様な原因疾患が明らかとなる可能性があるが、悪性リンパ腫、血管炎、サルコイドーシス、成人 Still 病、結核等が頻度の高い疾患である⁶⁾。これらは、一般的には各診断ガイドラインや形態画像によって同定できる可能性が高く、治療法も確立しているにも関わらず、不明熱はその同定に至らない状態にあり、長期の診療期間や多数の検査による精神的及び経済的因子も含め患者のコンプライアンスが低下し、死亡に至る場合もある。

現在の「FDG PET/CT」の保険適用疾患やその様々な研究実績も鑑みれば、不明熱の原因疾患として頻度の高い前述の疾患が同定できる可能性は高く、的確な治療に移行させ、予後を改善させることが望める臨床的意義は高い。メタ・アナリシスでは FDG-PET/CT によって最終診断に至った割合は 56%であり、これは治療方針の定まらない患者に的確な治療をもたらすことができる割合となる。⁸⁾ 一方で、FDG-PET/CT が陰性の結果となった場合、陽性の場合よりも約 5.6 倍の自然軽快が望めるため、経過観察が選択できるといふ不明熱患者の治療方針への意義は高い⁵⁾。

以上から、不明熱の診断について「FDG PET/CT」は、「ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の

	違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断される。
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)
	米国	販売名 (企業名) 効能・効果 用法・用量 備考
英国	販売名 (企業名) 効能・効果	Fludeoxyglucose(F)-IBA185 MBq/mL solution for injection (IBA Pharma S.A.) (効能・効果の一部を抜粋) 感染症／炎症性疾患 感染性又は炎症性疾患において、診断の標的は、異常に活性化した白血球を伴う組織である。 感染性又は炎症性疾患において、以下の適応での報告が十分にある： <u>原因不明熱における病原学的診断の指針となる異常な病巣の局在診断</u> 感染症の診断： ・ 骨及び／又は隣接組織の慢性感染症疑

		<p>い：骨髄炎、脊椎炎、椎間板炎、又は骨炎（金属製インプラントを有する場合を含む）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 足の Charcot' s neuroarthropathy、骨髄炎及び／又は軟部組織感染症が疑われる糖尿病患者 ・ 人工股関節痛 ・ 人工血管 ・ エイズ患者の発熱 ・ 菌血症又は心内膜炎における敗血症性転移巣の検出 <p>以下の疾患における炎症範囲の検出：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ サルコイドーシス ・ 炎症性腸疾患 ・ 大血管の血管炎 <p>治療フォローアップ 切除不能な肺エキノコッカス症における薬物治療中及び治療中断後の寄生虫の活動部位の探索</p> <p>（以上は EMA の示す適用に準じる）</p>
	用法・用量	以下の用量を投与し、投与後 45～60 分に撮像を開始する。成人及び高齢者：体重 70 kg の成人に対し、100～400 MBq を静脈内投与する（用量は体重、カメラのタイプ及び撮像モードにより調節すること）
	備考	（参照）添付文書 1：IBA Pharma S.A. Fludeoxyglucose (18F)-IBA 185MBq/mL solution for injection. Summary of product characteristics. 2013 May
独国	販売名（企業名）	GLUSCAN 500 （Advanced Accelerator Applications 社(フランス)）
	効能・効果	英国と同
	用法・用量	英国と同
	備考	（参照）添付文書 2：Advanced Accelerator Applications. GLUSCAN 500, 500MBq/ml, Injektionslösung. Zusammenfassung der merkmale des

			arzneimittels. 2009 Aug. German.	
	仏国	販売名（企業名）	独国と同	
		効能・効果	英国と同	
		用法・用量	英国と同	
		備考	（参照）添付文書 3 : ANSM RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT 03/04/2017	
	加国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	要望内容に係る承認なし	
	豪州	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	要望内容に係る承認なし	
	<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 <u>（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてののみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
		〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
			欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所の下線）	
米国		ガイドライ ン名		
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）		
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連の ある記載箇所）		
		ガイドライン の根拠論文		
		備考		
英国		ガイドライ ン名		
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）		

		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)			
ガイドライ ンの根拠論文			
備考			

	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 下記の検索式を用いて PubMed 検索を 2021 年～2022 年にかけて複数回に行った。その結果、約 100 件の文献が抽出された。抽出された文献に対して検討を行い、更に、各文献の参考文献に掲載されている関連文献の中から当該研究に重要と思われる 30 文献を抽出した。

Search: **(("fever of unknown origin") AND ("fluorodeoxyglucose positron emission tomography")) AND (("2000"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))**

2) FDG-PET もしくは FDG-PET/CT の不明熱患者における直接的な影響として、FDG-PET もしくは FDG-PET/CT によって最終診断に至った割合(診断率)を付記した。

<海外における臨床試験等>

1) Meller J, Altenvoerde G, Munzel U, Jauho A, Behe M, Gratz S, et al. Fever of unknown origin: prospective comparison of [¹⁸F]FDG imaging with a double-head coincidence camera and gallium-67 citrate SPET. Eur J Nucl Med. 2000 Nov;27(11):1617-25. (EANM/SNMMI ガイドラインの引用文献番号 38) ²¹⁾

38.3℃を超える発熱が 3 週間継続し、1 週間の検査で原因が不明な不明熱患者 20 例(18～67 [中央値 51] 歳)を対象とし、「FDG PET」の有用性を「Ga SPECT」と前向きに比較検討した。20 例の内訳は、感染症 40% (8/20 例)、自己免疫疾患 25% (5/20 例)、新生物 10% (2/20 例)、その他疾患 15% (3/20 例) 及び熱源不明が 10% (2/20 例)であった。単施設試験で、実施期間は 1999

年2月～2000年3月であった。

「Ga SPECT」では、患者18例に⁶⁷Ga citrate、185 MBqを投与し、48～72時間後に撮像を行った。一方、「FDG PET」は20例に実施した。撮像日前夜から絶食し、「Ga SPECT」の1～2日前後にFDG、296 MBqを投与し、60分後から撮像を行った。なお、PET検査にはコインシデンスカメラを装着したSPECTカメラを用いた。

画像読影は2名の診断医の合意に基づいて異常集積箇所を特定した。なお、読影に際しては、他の診断機器の情報は利用しなかった。原因疾患の最終（確定）診断は、すべての臨床情報及び1～6ヶ月の臨床経過に基づいて行った。

20例のうち11例（55%）で「FDG PET」は陽性所見となり、最終診断に寄与した。発熱源検出に関する「FDG PET」の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ84%、86%、92%及び75%であった。「FDG PET」及び「Ga SPECT」共に実施された18例に対する「FDG PET」の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ81%、86%、90%及び75%であった。一方、「Ga SPECT」の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は67%、78%、75%及び70%であった。

FDG-PETによる診断率は55%。なお、安全性に係る記載はない。

2) Lorenzen J, Buchert R, Bohuslavizki K H. Value of FDG PET in patients with fever of unknown origin. Nucl Med Commun. 2001 Jul;22(7):779-83.²²⁾

38.3℃を超える発熱が3週間継続し、赤沈値及びC反応性蛋白が増加した臨床検査及び既存の画像診断で原因が不明な不明熱患者16例（17～78〔平均42〕歳、女性7例）を対象とした。16例の内訳は、感染症25%（4/16例）、自己免疫疾患50%（8/16例）、悪性腫瘍6%（1/16例）及び熱源不明が19%（3/16例）であった。単施設での後ろ向き試験で、実施期間は1998年2月～2000年3月であった。

施設の通常の手順に従って、少なくとも6時間の絶食後、FDG、400 MBqを静脈内投与し、60分後から「FDG PET」を行った。

画像読影は2名の専門医が独立して行い、FDGの異常集積箇所を特定した。原因疾患の最終（確定）診断は、「FDG PET」後の生検及び臨床経過に基づいて行った。

16例中12例（75%）でFDGの異常集積が認められ、そのうち11例が最終診断に関連した集積であると判断された。16例中4例（25%）は「FDG PET」で集積が認められず、うち2例はリウマチ熱、他の2例は臨床検査値又は他の画像診断によっても「FDG PET」施行後3ヵ月においても熱源は不明であった。FDG-PETによる診断率は69%であった。なお、安全性に係る記載はない。

3) Kjaer A, Lebech AM, Eigtved A, Højgaard L. Fever of unknown origin: prospective comparison of diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET and ¹¹¹In-

granulocyte scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 May;31(5):622-6. (EANM/SNMMI ガイドラインの引用文献番号 35) ²³⁾

38.3°C を超える発熱が 3 週間継続し、1 週間以上の検査で原因が不明な不明熱患者 19 例 (平均 49 [27-82] 歳、女性 37%) を対象とし、「FDG PET」の診断的有用性を「¹¹¹In-白血球シンチグラフィ」と比較検討した。19 例の内訳は、感染症又は免疫性の病巣 37% (7/19 例)、自己免疫疾患 16% (3/19 例)、悪性腫瘍 5% (1/19 例)、その他疾患 5% (1/19 例) であった。単施設での前向き試験で、実施期間は 2001 年 3 月～2003 年 6 月であった。

少なくとも 6 時間の絶食後、FDG、400 MBq を静脈内投与し、60 分後から全身の PET 検査を行った。また、施設の手順に従って作製された ¹¹¹In-標識白血球を静脈内投与し、20～24 時間後にガンマカメラを用いて全身撮像を行った。

画像読影は 2 名の読影医が臨床情報を盲検下で行い、不明熱の原因となる局所的な感染性/炎症性病巣又は悪性腫瘍部位を特定した。原因疾患の最終(確定)診断は手術、生検又は他の画像診断を基に、不明熱の熱源の確定を行った。

「FDG PET」の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ 50% (95% CI : 16 ~ 84%)、46% (95% CI : 34 ~ 62%)、30% (95% CI : 10 ~ 51%) 及び 67% (95% CI : 44 ~ 90%) であった。一方、「¹¹¹In-白血球シンチグラフィ」の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ 71% (95% CI : 37 ~ 85%)、92% (95% CI : 71 ~ 100%)、85% (95% CI : 43 ~ 99%) 及び 85% (95% CI : 66 ~ 92%) であった。

FDG-PET による診断率は 16%。なお、安全性に係る記載はない。

4) Bleeker-Rovers CP, de Kleijn EMHA, Corstens FHM, van der Meer JWM, Oyen WJG. Clinical value of FDG PET in patients with fever of unknown origin and patients suspected of focal infection or inflammation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Jan;31(1):29-37. (EANM/SNMMI ガイドラインの引用文献番号 31) ²⁴⁾

38.3°C を超える発熱が 3 週間継続し、1 週間以上の検査又は来院検査で診断が確定しない不明熱患者 35 例 (18～82 [中央値 51] 歳、女性 20 例) を対象とし、「FDG PET」の役割について検討した。35 例の内訳は、感染症 17% (6/35 例)、非感染性炎症疾患 17% (6/35 例)、悪性腫瘍 11% (4/35 例)、その他疾患 9% (3/35 例) であった。単施設 (大学病院のメディカルセンター) での後ろ向き試験で、実施期間は 1999 年 1 月～2002 年 12 月であった。

少なくとも 6 時間の絶食後、FDG、200～220 MBq 及びフロセミド 10～15 mg を静脈内投与し、60 分後から PET 撮像を行った。

画像読影は 2 名の読影医が盲検下で行い、FDG の局所的な異常集積が認められた場合に合意に基づき異常集積と判定した。原因疾患の最終(確定)診断は、血液又は組織の培養検査、生検、手術、剖検を基に行った (FDG による

PET の結果にのみに基づいた最終診断は不可)。これらによる最終診断が不可能な場合には、臨床経過、血液学検査、既存の核医学診断に基づき「可能性が高い診断」とした。

不明熱患者 35 例中 19 例 (54%) で原因疾患が確定した。「FDG PET」を行った不明熱患者中で 37%は「FDG-PET」によって最終診断に至り、感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ 93% (13/14 例)、90% (19/21 例)、87% 及び 95% であった。

FDG-PET による診断率は 37%。なお、安全性に係る記載はない。

5) Buyschaert I, Vanderschueren S, Blockmans D, Mortelmans L, Knockaert D. Contribution of (18)fluoro-deoxyglucose positron emission tomography to the work-up of patients with fever of unknown origin. *Eur J Intern Med* 2004 Jun;15(3):151-156.²⁵⁾

先行実施したパイロット研究 (Blockmans D, Knockaert D, Maes A, et al. Clinical value of [¹⁸F]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2001;32:191-6) を受けて、古典的不明熱患者に対する「FDG PET」の意義を検証し、さらに、「FDG PET」が特に有用性を示したサブグループ患者群における臨床上の指標や炎症パラメータを探索することを目的とした。古典的不明熱 (38.3°C を超える発熱が 3 週間を超えて継続し、3 日間の入院検査又は 3 回の来院検査で診断が確定しない不明熱) の基準を満たした 74 例 (中央値 56 [四分位範囲 34~68] 歳、男性 40 例) を対象とした。74 例の内訳は、感染症 9% (7/74 例)、非感染性炎症疾患 22% (16/74 例)、悪性腫瘍 5% (4/74 例)、その他疾患 22% (16/74 例) であった。単施設での前向き試験で、実施期間は 1999 年 1 月~2001 年 12 月であった。

少なくとも 6 時間以上絶食後に、FDG、6.5 MBq/kg を静脈内投与後、60 分後から PET 撮像を約 90 分間行った。

FDG の局所的な異常集積が認められた場合に異常集積と判定した。

不明熱患者 74 例中 39 例 (53%) で原因疾患が確定した。「FDG PET」の真陽性は 19 例であった。

FDG-PET による診断率は 53%。なお、安全性に係る記載はない。

6) Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, Dofferhoff ASM, de Geus-Oei LF, Rijnders AJ, et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:694-703. (EANM/SNMMI ガイドラインの引用文献番号 30) ²⁶⁾

発熱が 3 週間を超えて持続、少なくとも 2 回の体温測定で 38.3°C 以上となり、問診、身体検査及び血沈検査、生化学検査、血算検査等で担当医による診

断が不確定な不明熱患者 70 例（平均 53〔26～87〕歳、女性 38 例）を対象とし、「FDG PET」の有用性の検討を行った。70 例の内訳は、感染症 17%（12/70 例）、非感染性炎症疾患 23%（16/70 例）、新生物 7%（5/70 例）、その他疾患（高トリグリセリド血症及び薬剤熱） 3%（2/70 例）で、50%（35/70 例）の発熱源は不明であった。大学病院を含んだ 6 施設による前向き試験で、実施期間は 2003 年 12 月～2005 年 7 月であった。

少なくとも 6 時間以上絶食後に、FDG、200～220 MBq を静脈内投与後、60 分後から PET 撮像を行った。

画像読影は 2 名の核医学読影医が独立して行い、他の診断検査結果や最終診断を参照せずに FDG の異常集積を特定した。原因疾患の最終（確定）診断は、生検、血清学的検査、培養検査及び各疾患の一般的な臨床基準により行った。

「FDG PET」の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ 88%（23/26 例）、77%（34/44 例）、70% 及び 92%であった。

FDG-PET による診断率は 46%。なお、安全性に係る記載はない。

7) Keidar Z, Gurman-Balbir A, Gaitin D, Israel O. Fever of unknown origin: the role of ^{18}F -FDG PET/CT. J Nucl Med 2008 Dec;49(12):1980-5. (EANM/SNMMI ガイドラインの引用文献番号 8) ²⁷⁾

不明熱の解明に対する「FDG PET/CT」の役割を評価することを目的として、 38.3°C を超える発熱が 3 週間を超えて持続し、1 週間の入院検査で「FDG PET/CT」を施行した原因が不明な 48 例（24～82 歳、女性 23 例）の不明熱患者を対象とした。48 例の内訳は、感染症 19%（9/48 例）、自己免疫性疾患 33%（16/48 例）、悪性腫瘍 6%（3/48 例）、その他疾患 1 例 2%（1/48 例）及び熱源未特定 40%（19/48 例）であった。単施設による前向き試験であった。

4～6 時間の絶食後に、FDG、296～444 MBq（8～12 mCi）を静脈内投与し、90 分後から PET/CT 撮像を行った。

画像読影は非盲検下で行い、FDG の異常集積箇所を 1 箇所又は複数箇所特定した。原因疾患の最終（確定）診断は、生検、微生物学的検査、血清学的検査及び診断基準により行った。

「FDG PET/CT」の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ 100%（22/22 例）、81%（21/26 例）、81%（22/27 例）及び 100%（21/21 例）であった。本研究で 46%の患者は「FDG PET/CT」によって発熱の基礎疾患に対して特定が可能であった。

FDG-PET/CT による診断率は 33%。FDG-PET/CT が陰性の場合、71%で発熱が自然軽快した。なお、安全性に係る記載はない。

8) Balink H, Collins J, Bruyn GA, Gemmel F. F-18 FDG PET/CT in the diagnosis of fever of unknown origin. Clin Nucl Med 2009 Dec;34(12):862-8. (EANM/SNMMI ガイドラインの引用文献番号 39) ²⁸⁾

「FDG PET/CT」を施行した不明熱患者 68 例（23～91 歳、女性 35 例）を対象とし、「FDG PET/CT」の診断に対する寄与について検討した。68 例の内訳は、感染症 37%（25/68 例）、自己免疫性疾患 21%（14/68 例）、悪性腫瘍 3%（2/68 例）、その他の疾患 4%（3/68 例）及び熱源未特定 35%（24/68 例）であった。単施設での後ろ向き試験で、実施期間は 2005 年 6 月～2008 年 10 月であった。

6 時間の絶食後に、FDG、4 MBq (0.1 mCi) /kg（最大用量 333 MBq）を静脈内投与し、90 分後に撮影を開始した（CT 造影剤オプチレイ 120 mL）。PET/CT の撮像時間は約 30 分であった。

画像読影は、PET 画像は核医学部門で、CT 画像は放射線部で同日中に非盲検下（患者の病歴及び他の画像検査結果の参照可）で実施し、PET/CT 融合画像の評価は核医学部門で実施した。FDG の異常集積箇所（限局性又はびまん性）を 1 箇所又は複数箇所特定した。原因疾患の最終（確定）診断は、生検、微生物学的検査、血清学的検査、臨床経過、追加の画像検査又は診断基準を基にして行った（後ろ向きに聞き取り調査）。

68 例中 41 例（60%）について最終診断を行い、発熱源である基礎疾患が示唆された。41 例中 38 例（93%）で発熱源が真陽性であった。それらは、限局性感染症 25 例、炎症 11 例、良性新生物 1 例、すい臓移植拒否反応 1 例であった。また、陰性的中率は 100%であった。

FDG-PET/CT による診断率は 60%。FDG-PET/CT が陰性の場合、78%で発熱が自然軽快した。なお、安全性に係る記載はない。

9) Federici L, Blondet C, Imperiale A, Sibilia J, Pasquali J-L, Pflumio F, et al. Value of (18)F-FDG-PET/CT in patients with fever of unknown origin and unexplained prolonged inflammatory syndrome: a single centre analysis experience. *Int J Clin Pract* 2010 Jan;64(1):55-60.²⁹⁾

38.3°C を超える発熱性疾患が 3 週間以上続き、1 週間の入院検査又は来院検査で原因不明の発熱（不明熱）又は診断不明の炎症性症候が持続した 14 例（25～74 [53±16] 歳、女性 7 例）の患者を対象とし、「FDG PET/CT」の診断への寄与について検討した。14 例の内訳は、感染症 29%（4/14 例）、非感染性炎症性疾患 36%（5/14 例）、悪性腫瘍 7%（1/14 例）、及び熱源未特定 29%（4/14 例）であった。単施設での後ろ向き試験で、実施期間は 2005 年 1 月～2006 年 7 月であった。

6 時間以上の絶食により血糖値が 7.2 mmol/L 以下であることを確認した後、FDG、5.5 MBq/kg を静脈内投与し、60 分後に PET/CT 撮像を行った。

画像読影は、FDG が生理的集積部位外での局所的な集積が認められた場合を異常集積とした。主治医の診断を最終（確定）診断とした。

57.1%（8/14 例）の患者で FDG は異常集積を示した。「FDG PET/CT」は 7/14 例で最終診断に有用であった。

FDG-PET/CT による診断率は 50%。なお、安全性に係る記載はない。

10) Ferda J, Ferdová E, Záhlava J, Matejovic M, Kreuzberg B. Fever of unknown origin: A value of ^{18}F -FDG-PET/CT with integrated full diagnostic isotropic CT imaging. *Eur J Radiol* 2010 Mar;73(3):518-25.³⁰⁾

38.3°C を超える発熱が継続して又は断続的に 3 週間以上継続し、1 週間の入院検査で原因不明の不明熱患者 48 例 (15~89 [平均 54.7] 歳、女性 24 例) を対象に「FDG PET/CT」を施行し、その所見に関して他の検査所見と比較した。48 例の内訳は、細菌性感染症 41% (18/44 例)、自己免疫による炎症 20% (9/44 例)、非感染性肉芽腫症 9% (4/44 例)、悪性腫瘍 18% (8/44 例) 及び免疫疾患 11% (5/44 例) であった。

6 時間以上の絶食後に血糖値を確認し、FDG、6 MBq/kg を静脈内投与後、60 分後から PET/CT 撮像を行った。

画像読影は、FDG の異常集積箇所を 1 箇所又は複数箇所特定した。原因疾患の最終 (確定) 診断は、免疫学的検査、微生物学的検査、生検又は剖検とした。

「FDG PET/CT」の感度及び特異度は、それぞれ 97% (43/44 例) 及び 75% (3/4 例) であった。48 例中 44 例で、「FDG PET/CT」及び施行された他の検査によって不明熱の病因が特定された。

FDG-PET/CT による診断率は 92%。なお、安全性に係る記載はない。

11) Tokmak H, Ergonul O, Demirkol O, Cetiner M, Ferhanoglu B. Diagnostic contribution of (18)F-FDG-PET/CT in fever of unknown origin. *Int J Infect Dis* 2014 Feb;19:53-8.³¹⁾

38.3°C を超える発熱が継続して又は断続的に 3 週間以上継続し、1 週間の入院検査で原因不明の不明熱 50 例中「FDG PET/CT」が施行された 25 例 (16~88 歳、女性 13 例) を対象とし、不明熱の基礎疾患の特定に対する当該検査の寄与について検討した。25 例の内訳は、膠原病 40% (10/25 例)、感染症 32% (8/25 例)、腫瘍 12% (3/25 例) 及び熱源未特定 16% (4/25 例) であった。単施設での後ろ向き試験で、実施期間は 2008 年~2012 年であった。

FDG、330 MBq (290 ~ 370 MBq) を静脈内投与し、60 分後に撮像を行った。

画像診断は、FDG の集積が周囲よりも高く、生理的集積ではないと判断された場合に異常集積とした。原因疾患の最終 (確定) 診断は、病理学的検査、微生物学的検査、血清学的検査、臨床経過及び画像検査による追跡 (12 ヶ月) とした。

12 ヶ月間追跡を行い、「FDG PET/CT」により、不明熱の原因が検証され FDG 陽性病巣が判明できたものを真陽性とした。25 例中 21 例が解析対象となり、「FDG PET/CT」の感度、特異度及び正診率は、それぞれ 93.8% (15/16 例)、

80% (4/5 例) 及び 90.5% であった。

FDG-PET/CT による診断率は 60%。なお、安全性に係る記載はない。

1 2) Kim YJ, Kim SI, Hong K-W, Kang MW. Diagnostic value of ^{18}F -FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin. *Internal Medicine Journal* 2012, 42(7): 834-837.³²⁾

38.3°C を超える発熱が 3 週間を超えて継続し、3 日間の入院検査又は 3 回の来院検査で原因不明の不明熱患者 109 例 (25~74 [47.6±19.6] 歳、女性 53 例) 中「FDG PET/CT」が施行された 48 例 (44%) を対象とし、当該検査の診断の意義を検討した。48 例の内訳は、感染症 25% (12/48 例)、悪性腫瘍 13% (6/48 例)、炎症性疾患 17% (8/48 例)、その他疾患 31% (15/48 例) 及び熱源未特定 15% (7/48 例) であった。単施設での後ろ向き試験で、実施期間は 2007 年 1 月~2010 年 12 月であった。

画像読影は、2 名の核医学診断医により行った。原因疾患の最終 (確定) 診断は、手術や生検により行った。

48 例中 41 例 (85.4%) は FDG が異常集積とされ、25 例 (52.1%) では診断において有用と判断された。「FDG PET/CT」は 65.8% (27/41 例) で不明熱の最終診断に貢献した。

FDG-PET/CT による診断率は 66%。なお、安全性に係る記載はない。

1 3) Robine A, Hot A, Maucourt-Boulch D, Iwaz J, Broussolle C, Sève P. Fever of unknown origin in the 2000s: evaluation of 103 cases over eleven years. *Presse Med.* 2014 Sep;43(9):e233-40.³³⁾

Durack and Street の基準を満たした不明熱患者 103 例 (19~84 [平均 53.4] 歳、男性 54 例) のうち、「FDG PET」を実施した 48 例について診断と予後などについて検討した。48 例の内訳は、感染症 6% (3/48 例)、非感染性炎症性疾患 31% (15/48 例)、悪性腫瘍 4% (2/48 例)、その他疾患 2% (1/48 例) 及び熱源不明 56% (27/48 例) であった。単施設での後ろ向き試験で、実施期間は 2002 年 1 月~2012 年 10 月であった。

「FDG PET」は 48 例に施行され、最終診断に寄与したのは 10 例 (21%) であった。分子生物学診断は 28 例に施行され、最終診断に寄与したのは 1 例 (2%) であった。

FDG-PET による診断率は 21%。3 か月後の追跡をされた 23 名のうち、3 名は死亡 (1 名は原疾患関連なし)、10 例は診断に至らなかったが経過観察で問題がなかった。なお、安全性に係る記載はない。

1 4) Manohar K, Mittal BR, Jain S, Sharma A, Kalra N, Bhattacharya A, et al. F-18 FDG-PET/CT in evaluation of patients with fever of unknown origin. *Jpn J Radiol.* 2013 May;31(5):320-7.³⁴⁾

38.3°C を超える発熱が継続して又は断続的に 3 週間以上継続し、1 週間の入院検査で原因不明で「FDG PET/CT」を施行した不明熱患者 103 例を対象とし、診断上の有用性について検討した。最終診断がついた 69 例 (67%) の内訳は、感染症 45% (31/69 例)、悪性腫瘍 32% (22/69 例)、炎症性疾患 19% (13/69 例) 及びその他疾患 4% (3/69 例) であった。単施設による後ろ向き試験であった。

6 時間の絶食後、FDG、370~444 MBq を静脈内投与後、60 分後から PET/CT 撮像を行った。胸部 X 線写真、通常の尿及び血液培養、抗核抗体、リウマチ因子、赤沈値、マラリアの検出等に関する血液塗抹標本、ブルセラ症に対する血清学検査が事前に実施された。

画像読影は 2 名の核医学診断医によって行われた。原因疾患の最終 (確定) 診断は、診断基準、生検、吸引細胞診、ウイルス検査、膿瘍ドレナージ、生検及び 6 ヶ月間の臨床所見又は画像診断とした。

「FDG PET/CT」での FDG の異常集積は 63/103 例 (61.2%) で認められ、最終診断に関する当該検査の寄与は 62/63 例 (98.4%) であった。残り 40 例 (38.8%) は FDG の集積がなく (陰性) で、その内、原因疾患の最終診断が得られたのはわずか 7/40 例 (17.5%) であった。

「FDG PET/CT」の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率はそれぞれ 90.0%、97.0%、98.4% 及び 82.5% で、CT 検査では、それぞれ 43.5%、67.6%、73.2% 及び 37.1% であった。「FDG PET/CT」及び CT 検査の正診度は、92.2% 及び 51.5% ($p=0.003$) であった。

FDG-PET/CT による診断率は 98%。なお、安全性に係る記載はない。

15) Sheng JF, Sheng ZK, Shen XM, Bi S, Li JJ, Sheng GP, et al. Diagnostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with fever of unknown origin. *Eur J Intern Med.* 2011 Feb;22(1):112-6. (EANM/SNMMI ガイドラインの引用文献番号 40) ³⁵⁾

「FDG PET/CT」が不明熱患者の診断に臨床使用されているが、当該検査をどの段階で施行すべきかについては確立されていない。当該検査を施行し、追加検査を含めて最終診断を行った不明熱患者 48 例 (平均 57 [24~82] 歳、女性 14 例) を対象とし、第二水準での検査としての有用性を検討した。第一水準検査は、血液像などの通常の臨床検査項目とした。最終診断がついた 36 例 (75%) の内訳は、感染症 42% (15/36 例)、悪性腫瘍 33% (12/36 例) 及び炎症性疾患 25% (9/36 例) であった。単施設の後ろ向き試験で、実施期間は 2007 年 7 月~2009 年 2 月であった。

6 時間以上絶食した後、FDG、5.5~7.4 MBq/kg を静脈投与し、約 60 分後に PET/CT 撮像した。

画像読影は 2 名の核医学診断医によって行われ、少なくとも一部位が周囲よ

りも高い FDG 集積を示す部位がある場合を陽性、FDG 集積がない場合を陰性とした。原因疾患の最終（確定）診断は、すべての検査所見や生検、手術、剖検、血清検査とした。

48 例中 36 例（75%）で最終診断が得られた。「FDG PET/CT」で、FDG の異常集積を示した 32 例では的確に発熱源を特定することができ（真陽性）、FDG の集積がなく診断不能だった 4 例は真陰性と判定された。当該検査の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ 89%（32/36 例）、33%（4/12 例）、80%（32/40 例）及び 50%（4/8 例）であった。

FDG-PET/CT による診断率は 67%。最終診断不明の 12 名のうち 6 名は自然軽快した。なお、安全性に係る記載はない。

16) Hung BT, Wang PW, Su YJ, Huang WC, Chang YH, Huang SH, et al. The efficacy of ^{18}F -FDG PET/CT and ^{67}Ga SPECT/CT in diagnosing fever of unknown origin. *Int J Infect Dis.* 2017 Sep;62:10-17.³⁶⁾

38.3°C を超える発熱が 3 週間を超えて継続し、3 日間の入院検査又は 3 回の来院検査で原因不明の不明熱にて「FDG PET/CT」と「 ^{67}Ga citrate を用いた SPECT/CT」を施行した 68 例（58±20 歳、女性 33 例）を対象とし、不明熱診断における両核医学検査の有効性について比較した。最終診断がついた 46 例の内訳は、感染症 50%（23/46 例）、悪性腫瘍 22%（10/46 例）、炎症性疾患 24%（11/46 例）及びその他の疾患 4%（2/46 例）であった。患者は第一ステップ検査として病歴、身体所見、通常の臨床検査と胸部放射線検査及び腹部超音波検査を受け、診断に至らなかった場合には第二ステップ検査として両核医学検査を 7 日以内に施行した。単施設での前向き試験で、実施期間は 2013 年 1 月～2016 年 5 月であった。

「FDG PET/CT」は、血糖値が 150 mg/dL 未満であることを確認した後、FDG、370 MBq（10 mCi）を静脈内投与し、60 分後に撮像を行った。また、「 ^{67}Ga citrate を用いた SPECT/CT」は、 ^{67}Ga citrate、111 MBq（3 mCi）を静脈内投与後、48 時間後と 72 時間後に撮像を行った。48 時間後の撮像で腸内の ^{67}Ga の集積によって画像読影が困難であった患者に対しては 72 時間後の撮像前日の夕方に腸管への前処置を行った。

画像読影は、臨床情報が開示された上で、2 名の学会認定核医学専門医が独立して評価した。画像所見の臨床的貢献性は 3 名の医師で確認することとし、画像診断結果を最終診断と比較して「寄与した」又は「寄与しなかった」に分類し、カイ 2 乗テスト又は Fisher 直接確率テストを用いて評価した。「FDG PET/CT」で周辺より高く、生理的集積ではないと判断された場合に FDG の異常集積とした。原因疾患の最終（確定）診断は、退院時の最終診断及び 6 ヶ月間の経過観察とした。

「FDG PET/CT」の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率及び正診度は、それぞれ 79%（62.8 ～ 89.2% : 33/42 例）、56%（30.6 ～ 79.2% : 9/16 例）、

83% (66.6 ~ 92.1% : 33/40 例)、50% (27.8 ~ 73.2% : 9/18 例) 及び 72% (59.2 ~ 83.0% : 42/58 例) で、「⁶⁷Ga citrate を用いた SPECT/CT」の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率及び正診度は、それぞれ 45% (30.2 ~ 61.2%)、81% (53.7 ~ 95.0%)、86% (64.0 ~ 96.4%)、36% (21.3 ~ 53.8%) 及び 55% (35.2 ~ 65.5%) であった。また、不明熱診断に対する臨床的寄与度は、「FDG PET/CT」で 72%、「⁶⁷Ga citrate を用いた SPECT/CT」で 55% と、「FDG PET/CT」が有意に高率で不明熱源を特定した ($p < 0.05$)。

FDG-PET/CT による診断率は 72%。なお、安全性に係る記載はない。

17) Kei PK, Kok TY, Padhy AK, Ng DC, Goh AS. [¹⁸F] FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: a local experience. Nucl Med Commun. 2010 Sep;31(9):788-92.³⁷⁾

38.3°C を超える発熱が 3 週間以上継続し、3 日間入院検査若しくは 2 週間の来院検査で診断が確定しない不明熱患者 12 例 (13~75 [中央値 45] 歳、女性 7 例) を対象とし、「FDG PET/CT」の重要性について検討した。12 例 (第一ステップ検査としての臨床検査と通常の画像検査で診断に至らなかった例) の内訳は、感染症 4/12 例 (33%)、新生物 2/12 例 (16.7%)、非感染性炎症疾患又は自己免疫疾患 1/12 例 (8.3%) であった。追加検査等にもかかわらず原因が不明であったものは 5/12 例 (41.7%) であった。単施設での後ろ向き試験で、実施期間は 2003 年 12 月~2008 年 4 月であった。

6 時間以上の絶食の後、FDG、370~400 MBq を静脈内投与し、60~90 分後に撮像を行った。

画像読影は、FDG の生理集積以外の集積があった場合に異常集積とした。原因疾患の最終 (確定) 診断は、血液培養、組織培養、生検、手術及び臨床経過によって決定した。

「FDG PET/CT」の感度及び特異度は、それぞれ 71.4% (5/7 例)、60% (3/5 例) であった。当該検査が「貢献性あり」は 41.6% (5/12 例)、「貢献性なし」は 16.7% (2/12 例) であった。なお、感染症と診断された 4 例中 1 例は血清学的検査陽性 (類鼻疽/Melioidosis とデング熱) であったが、当該検査では陰性であった。他の 1 例では、CT 所見は腎盂腎炎で、当該検査で陽性であったが、尿培養検査陰性であった。

FDG-PET/CT による診断率は 42%。なお、安全性に係る記載はない。

18) Gafter-Gvili A, Raibman S, Grossman A, Avni T, Paul M, Leibovici L, et al. [¹⁸F]FDG-PET/CT for the diagnosis of patients with fever of unknown origin. QJM 2015 Apr;108(4):289-98.³⁸⁾

38.3°C を超える発熱が 3 週間を超えて継続し、1 週間の入院検査又は来院検査で原因不明の不明熱患者で「FDG PET/CT」を施行した 112 例 (19~94 [中央値 60] 歳、女性 55 例) を解析対象とし、当該検査の役割及び予測因子を検

討した。最終診断がついた 83 例の内訳は感染性疾患 49 例 (59%)、非感染性炎症性疾患 17 例 (20%)、悪性腫瘍 15 例 (18%) 及びその他疾患 2 例 (2%) であった。単施設での後ろ向き試験で、実施期間は 2008 年 1 月～2012 年 12 月であった。

体重により調整した FDG、370～666 MBq (10～18 mCi) を静脈内投与した。また、CT 造影剤として、希釈ヨウ素造影剤を 800～1000 ml 経口投与した。

画像読影は、核医学診断医によって行った。原因疾患の最終 (確定) 診断は、2 名の内科専門医によって、少なくとも 6 ヶ月の経過追跡の細菌学的結果、画像診断結果及び病理診断結果により行った。なお、最終診断は「FDG PET/CT」の結果のみに依存しなかった。

112 例中、6 ヶ月の追跡期間で最終診断に至らなかった患者が 23 例 (21%)、発熱及び未診断での死亡が 6 例 (5%) であった。「FDG PET/CT」の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ 72.2% (52/72 例)、57.5% (23/40 例)、75.3% (52/69 例) 及び 53.5% (23/43 例) であった。多変量解析において、当該検査が陽性で診断に寄与した有意な予測因子は発熱期間が短いこと及び男性であった。

当該検査が臨床上、有用で診断に寄与したのは 74 例 (66%) で、診断への陽性所見による寄与が 46%、陰性による寄与が 20.5% であった。

なお、安全性に係る記載はない。

19) Crouzet J, Boudousq V, Lechiche C, Pouget JP, Kotzki PO, Collombier L, et al. Place of (18)F-FDG-PET with computed tomography in the diagnostic algorithm of patients with fever of unknown origin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Aug;31(8):1727-33.³⁹⁾

38.3°C を超える発熱が 3 週間を超えて継続し、少なくとも 2 回の診察で原因が不明の不明熱患者で「FDG PET/CT」を施行した 79 例 (54.0±16.2 歳、女性 43 例) を対象とし、不明熱診断のために実施する一連の検査における当該検査の診断上の価値及び当該検査が有用となる予測因子を検討した。最終診断がついた 61 例の内訳は、感染症 38% (23/61 例)、炎症性疾患 33% (20/61 例)、悪性腫瘍 20% (12/61 例) 及びその他疾患 10% (6/61 例) であった。単施設での後ろ向き試験で、実施期間は 2007 年 1 月～2009 年 5 月であった。

6 時間以上の絶食を行って血糖値が 11 mmol/L 未満であることを確認した後、FDG、5 MBq/kg を静脈内投与し、60 分後に PET 撮像を行った。

画像読影は、限局性の FDG の異常集積が生理集積以外にある場合を陽性とした。原因疾患の最終 (確定) 診断は、少なくとも 1 年以上の経過観察 (生化学的検査、免疫学的検査、微生物学的検査及び生検) とした。

最終診断に至った例は 79 例中 61 例 (77.2%) であった。「FDG PET/CT」により 61 例中 45 例 (73.8%) で不明熱の病因を特定できた。当該検査の感度

及び特異度は、それぞれ 98% 及び 87% であった。リンパ節肥大、低ヘモグロビン及び CRP 増加は FDG の高集積に対する予測因子であった。

FDG-PET/CT による診断率は 57%。なお、安全性に係る記載はない。

20) Pelosi E, Skanjeti A, Penna D, Arena V. Role of integrated PET/CT with [^{18}F]-FDG in the management of patients with fever of unknown origin: a single-centre experience. *Radiol Med.* 2011 Aug;116(5):809-20.⁴⁰⁾

38.3°C を超える発熱が 3 週間を超えて継続した不明熱患者で「FDG PET/CT」を診断に用いた 24 例 (56.5±19.1 歳、女性 16 例) を対象とし、当該検査の役割を検討した。24 例中 17 例で最終診断がつき、感染性疾患 6 例、自己免疫疾患 2 例、悪性腫瘍 3 例、血管炎 5 例及び胆道微小結石症 1 例であった。単施設での後ろ向き試験で、実施期間は 2007 年 3 月～2009 年 7 月であった。

6 時間以上の絶食を行って血糖値が 160 mg/dL 未満であることを確認した後、FDG、222～370 MBq を静脈内投与し、60 分後に撮像を行った。

画像読影は、7 年間の経験を有する放射線専門医 2 名の協議により評価を行った。原因疾患の最終 (確定) 診断は、6 ヶ月以上の経過観察とした。「FDG PET/CT」の感度及び特異度は、それぞれ 64.7% 及び 71.4% であった。

当該検査は 46% (11/24 例) で病因の特定に有用であった。当該検査で陰性であった 11 例中 10 例では臨床症状の悪化はみられなかった。

なお、安全性に係る記載はない。

21) Blockmans D, Knockaert D, Maes A, Caestecker JD, Stroobants S, Bobbaers H, et al. Clinical value of [(18)F]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. *Clin Infect Dis.* 2001 Jan 15;32(2):191-6.⁴¹⁾

38.3°C を超える発熱が 3 週間を超えて継続し、3 日間の入院検査又は 3 回の来院検査で原因不明の不明熱患者に対して「FDG PET」を施行した 58 例を対象として、ステップ検査として当該検査の診断への寄与について検討した。可能な症例では「Ga SPECT」の結果と比較した。58 例中 38 例 (66%) で最終診断がつき、感染症 26% (10/38 例)、炎症性疾患 45% (17/38 例)、悪性腫瘍 16% (6/38 例) 及びその他の疾患 13% (5/38 例) であった。単施設での前向き試験で、実施期間は 1996 年 3 月～1998 年 10 月であった。

「FDG PET」では、6 時間以上の絶食後、FDG、6.5 MBq/kg を静脈内投与し、60 分後に撮像を行った (全撮像時間は 90 分以内)。「Ga SPECT」では、 ^{67}Ga citrate、75 MBq を静脈内投与し、72 時間後に全身撮像を行った。

画像読影は、両検査共に 2～3 名で独立して行い、集積が異常か、異常がないかを判断した。限局性の異常集積が生理集積以外にある場合を陽性とした。原因疾患の最終 (確定) 診断は、退院時若しくは経過観察中に実施した。

「FDG PET」が実施された患者のうち 24 例 (41%) は診断に貢献性があり、22 例 (38%) は診断に貢献しなかった。「FDG PET」及び「Ga SPECT」の両検査を行った 40 例 (69%) に関して、両検査で正常であったのは、それぞれ 9 例 (23%) 及び 13 例 (33%) で、診断に有用と判断されたものは、それぞれ 14 例 (35%) 及び 10 例 (25%) であった。診断に寄与しなかったものは両検査ともに 17 例 (43%) であった。

なお、安全性に係る記載はない。

2 2) Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA, Mudde AH, Dofferhoff TSM, Richter C, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)* 2007 Jan;86(1):26-38.⁴²⁾

38.3°C を超える発熱が 3 週間を超えて継続し、少なくとも 2 回の診察で診断が不明な不明熱患者 73 例 (26~87 [平均 54] 歳、男性 33 例、大学病院 40 例及び市中病院 33 例) を対象とし、施設間における診断手順の多様性を最小化するため、不明熱に対する診断計画書の有用性について検討を行った。最終診断がついた 36 例の内訳は、感染症 33% (12/36 例)、炎症性疾患 44% (16/36 例)、腫瘍 14% (5/36 例) 及びその他の疾患 8% (3/36 例) で、免疫不全は除外とした。多施設での前向き試験で、実施期間は 2003 年 12 月~2005 年 7 月であった。

診断計画書に従って、病歴問診及び身体所見の検査を受け、該当する所見があれば、全ての身体所見、その後、規定された検査 (赤沈値、CRP、血色素量、尿検査、血液培養、胸部 X 線検査、腹部エコー検査等) を行い、診断において重要な情報検索を行った。検索情報が得られない場合、「FDG PET」を施行した。当該検査で正常または偽陽性例に対し、骨髓生検あるいは 55 歳超であれば側副動脈生検等を行った。

原因疾患の最終 (確定) 診断は、担当医と論文筆頭著者で決定することとし、培養、血液学的検査、病理学的検査、国際的な疾患診断基準及び臨床経過によって判断した。

同じ診断計画書を用いたが、大学病院の患者は市中病院からの二次紹介患者のため発熱回数が多かった。両施設 (群) において、発熱原因のタイプと件数に差は認められなかった。持続熱を含めた発熱診断の有意な予測因子としては、180 日間以上ではない発熱、赤沈値、CRP 及び LDH の増加、血小板数増加、胸部 CT の所見異常、FDG の異常集積であった。「FDG PET」の感度及び特異度は 92% (95% CI : 74~99、23/25 例) 及び 78% (95% CI : 63~89、35/45 例) であった。33% (23/70 例) は貢献性があったが、14% (10/70 例) は偽陽性であった。最終診断不明の 37 例のうち、16 例は自然軽快した。

なお、安全性に係る記載はない。

23) Pereira AMV, Husmann L, Sah BR, Battegay E, Franzen D. Determinants of diagnostic performance of ^{18}F -FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin. Nucl Med Commun. 2016 Jan;37(1):57-65.¹⁸⁾

38.3°C を超える発熱が少なくとも 2 回記録され、3 週間を超えて継続するか、複数回の発熱が 3 週間認められた不明熱あるいは熱源不明の患者で、「FDG PET/CT」を施行した 76 例 (47~67 [中央値 60] 歳、70% 男性) を対象とし、「FDG PET/CT」が診断に寄与する患者の特性 (患者選択及び実施の時期・タイミング) について検討した。最終診断がついた 46 例の内訳は、感染症 35% (16/46 例)、悪性腫瘍 37% (17/46 例)、炎症性疾患 20% (9/46 例) 及びその他の疾患 9% (4/46 例) であった。単施設での後ろ向き試験で、実施期間は 2006 年 1 月~2012 年 12 月であった。

FDG 投与前 4 時間以上の絶食の実施及び投与 4 時間前のインスリン注射を禁止とした。FDG 投与前の血糖値が非糖尿病患者は 8 mmol/L 未満、糖尿病患者では 12 mmol/L 未満であることを条件とし、FDG、5 MBq/kg にて静脈内投与後、60 分後を標準として撮像を行った。

画像読影は、臨床経過や他の画像検査などの結果を参照し、核医学医が行った。原因疾患の最終 (確定) 診断は、治療医が行った。

「FDG PET/CT」により、74% (56/76 例) で FDG 集積が特徴的な上昇を示し、不明熱の疑わしい原因の特定は 57% に上った。当該検査の感度及び特異度は、それぞれ 77% 及び 31% であった。感度は悪性腫瘍疑い患者で最も高かった (100%、95% CI : 79 ~ 100%)。

なお、安全性に係る記載はない。

24) Ergül N, Halac M, Cermik TF, Ozaras R, Sager S, Onsel C, et al. The Diagnostic Role of FDG PET/CT in Patients with Fever of Unknown Origin. Mol Imaging Radionucl Ther. 2011 Apr;20(1):19-25.⁴³⁾

38.3°C を超える発熱が 3 週間を超えて継続し、1 週間の入院検査又は来院検査で原因不明の不明熱患者 24 例 (5~77 [中央値 52] 歳、女性 6 例) を対象とし、不明熱の病因を特定することに対する「FDG PET/CT」の役割について検討した。最終診断がついた 13 例の内訳は、悪性腫瘍 38% (5/13 例)、感染症 23% (3/13 例)、炎症性疾患 23% (3/13 例) 及びその他の疾患 15% (2/13 例) であった。単施設での後ろ向き試験であった。

4 時間以上の絶食を行って投与前血糖値が 150 mg/dL 未満であることを確認後、FDG、296~703 MBq を静脈内投与し、60 分後から撮像を行った。

画像読影は、核医学医によって視覚的に判断された。原因疾患の最終 (確定) 診断は、PET/CT 検査後、診断経過を 3 ヶ月間追跡し、生検、侵襲的検査、異常所見の観察により判断したほか、再評価や臨床検査も実施した。なお、「FDG PET/CT」前に、通常の核医学検査、臨床検査による最終的な診断結果が得られている例はなかった。

24 例中 19 例 (79.2%) で FDG の陽性結果 (局所的な異常集積) が得られた。19 例中 12 例 (63.2%) で最終診断に有用ではあったが、そのうち 5 例では悪性腫瘍が不明熱の基礎疾患として診断されていた。7 例で病理学上の取込みがみられたが、「FDG PET/CT」は最終診断に有用ではなかった。取込みがみられなかった残りの 5 例は、他の検査を用いることによっても診断に至ることはできなかった。「FDG PET/CT」の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ、92.3% (12/13 例)、45.4% (5/11 例)、63.1% (12/19 例) 及び 100% (5/5 例) であった。

FDG-PET/CT による診断率は 63%。なお、安全性に係る記載はない。

2 5) García-Vicente AM, Tello-Galán MJ, Amo-Salas M, Ros-Izquierdo J, Jiménez-Londoño GA, Salas BLR, et al. Do clinical and laboratory variables have any impact on the diagnostic performance of ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin? *Ann Nucl Med.* 2018 Feb;32(2):123-131.⁴⁴⁾

38.3°C を超える発熱が 3 週間に複数回確認され、1 週間の入院検査又は来院検査で原因不明の不明熱患者で、その検査に「FDG PET/CT」が含まれていた 67 例 (平均 52.6±21.5 歳、女性 38 例) を対象とし、当該検査を追加することの影響について検討した。67 例の内訳は、病因ごとに 3 種 (group 1: 感染症又は新生物、group 2: 血管炎、自己免疫疾患又は非感染性炎症性疾患、group 3: 診断不能の発熱又は持続熱) に分類し、group 1、group 2 及び group 3 で、それぞれ 25 例、20 例及び 22 例であった。単施設での後ろ向き試験で、実施期間は 2007 年 1 月～2015 年 1 月であった。

投与前 6 時間以上の絶食により投与前血糖値が 160 mg/ml 未満を確認した後、FDG、370 MBq を静脈内投与し、60 分後に撮像した。

画像読影は、2 名の核医学医によって行った。原因疾患の最終 (確定) 診断は、退院時若しくは臨床経過中の生検、微生物学的検査、画像検査、若しくは 12 ヶ月以上の臨床経過追跡により行った。

「FDG PET/CT」は、67 例中 52 例で FDG の局所的な異常集積が陽性となった。そのうち 35 例で発熱源の特定に有用であり、group 1 及び group 2 で特に有用であった。当該検査の感度、特異度及び正診度は、それぞれ、84%、31% 及び 61% であった。

FDG-PET/CT による診断率は 52%。最終診断不明 FDG-PET/CT が陰性である 13 例のうち 10 例では症状の悪化がなかった。なお、安全性に係る記載はない。

2 6) Rosenbaum J, Basu S, Beckerman S, Werner T, Torigian DA, Alavi A. Evaluation of diagnostic performance of ¹⁸F-FDG-PET compared to CT in detecting potential causes of fever of unknown origin in an academic centre.

Hell J Nucl Med. Sep-Dec 2011;14(3):255-9.⁴⁵⁾

「FDG PET」を施行した不明熱患者 24 例（17～80 [平均 49.5] 歳、男性 18 例）を対象とし、潜在的な不明熱源の診断に関して当該検査の役割について CT と比較した。24 例中 18 例が CT 検査を 3 週間以内に実施していた。最終診断がついた 23 例の内訳は、感染症 47.8%（11/23 例）、炎症性疾患 34.8%（8/23 例）及び悪性腫瘍 17.4%（4/23 例）であった。単施設での後ろ向き試験であった。

4 時間以上の絶食により血糖値が 150 mg/dL 未満となった後、FDG、2.52 MBq/kg を静脈内投与し、60 分後に撮像した。

画像読影は、3 名の核医学診断医によって評価し、熱源の箇所を指摘した。原因疾患の最終（確定）診断は、患者記録（病理所見、検査所見及び他の画像所見）により行った。

「FDG PET」のみ実施した患者で、5/6 例は FDG 集積が陽性であった。当該検査と CT の両検査が実施された 18 例では、当該検査陽性は 18 例、CT 検査陽性は 7 例のみであった。なお、CT 検査が陽性で、当該検査が陰性の例は無かった。「FDG PET」の感度及び特異度は、いずれも 100%（23/23 例及び 1/1 例）であった。

FDG-PET による診断率は 96%。なお、安全性に係る記載はない。

27) Seshadri N, Sonoda LI, Lever AM, Balan K. Superiority of ¹⁸F-FDG PET compared to ¹¹¹In-labelled leucocyte scintigraphy in the evaluation of fever of unknown origin. J Infect. 2012 Jul;65(1):71-9.⁴⁶⁾

不明熱患者 23 例（33～83 歳、女性 6 例）を対象とし、「FDG PET」及び「¹¹¹In-白血球シンチグラフィ」の正診率を比較検討した。最終診断がついた 15 例の内訳は、感染症 40%（6/15 例）、炎症性疾患 53%（8/15 例）及び悪性腫瘍 7%（1/15 例）であった。単施設での前向き試験で、実施期間は 2007 年 10 月～2010 年 3 月であった。

「FDG PET」は、4 時間以上の絶食により血糖値を確認した後、FDG、370 MBq を静脈内投与し、60 分後に撮像した。「¹¹¹In-白血球シンチグラフィ」は、採取した自己白血球細胞を計画書に従って標識、培養した。標識細胞は血球除去血漿中で再懸濁し、標識後 2 時間以内に ¹¹¹In 標識白血球 16 MBq を静脈内投与し、4 時間後、24 時間後以降にガンマカメラにて全身像を撮像した。

画像読影は、研究チームにより行った。原因疾患の最終（確定）診断は、血液検査、血液培養、生検、剖検及び他の画像結果により行った。

核種の異常集積は、「FDG PET」では 14/23（61%）、「¹¹¹In-白血球シンチグラフィ」では 3/23（13%）に認められた（ $p < 0.01$ ）。「¹¹¹In-白血球シンチグラフィ」の陽性例は「FDG PET」でも陽性となり、感染症と確定された。「FDG PET」のみ陽性の他の不明熱源は、感染症、血管炎（各 3 例）などであった。「FDG PET」及び「¹¹¹In-標識白血球シンチグラフィ」を実施しても最終診断に至らな

かった 13 例のうち 10 例は追跡期間中に自然治癒し、検査にて発熱源は特定できなかった。残り 3 例については、追跡期間中に Still's 病、リウマチ性多発筋痛症、慢性疲労症候群/筋痛性脳脊髄炎と診断された。「FDG PET」の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ、86% (12/14 例)、78% (7/9 例)、86% (12/14 例) 及び 78% (7/9 例) であった。「¹¹¹In-標識白血球シンチグラフィ」では、それぞれ 20%、100%、100% 及び 40% であった。

FDG-PET による診断率は 52%。最終診断不明 FDG-PET/CT が陰性である 9 例のうち 6 例は自然軽快した。なお、安全性に係る記載はない。

28) Singh N, Kumar R, Malhotra A, Bhalla AS, Kumar U, Sood R. Diagnostic utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in pyrexia of unknown origin. *Indian J Nucl Med.* Jul-Sep 2015;30(3):204-12.⁴⁷⁾

原因不明の腋窩温 38.3°C を超える発熱が 3 週間を超えて継続し、1 週間の入院検査又は来院検査で原因不明な不明熱の診断のため、2 年間に「FDG PET/CT」を実施した患者 47 例 (平均 42.7±19.6 歳、男性 31 例) を対象とし、不明熱における当該検査の診断上の有用性について検討した。最終診断がついた 25 例の内訳は、感染症 36% (9/25 例)、炎症性疾患 40% (10/25 例)、悪性腫瘍 20% (5/25 例) 及びその他疾患 4% (1/25 例) であった。単施設での前向き試験であった。

4 時間以上の絶食により血糖値が 150 mg/dL 未満であること確認した後、FDG、370 MBq (10 mCi) を静脈内投与し、45~60 分後に撮像した。

画像読影は、「FDG PET/CT」は核医学専門医が、CT 検査は放射線診断専門担当者が評価した。原因疾患の最終 (確定) 診断は、患者記録 (病理所見、検査所見及び他の画像所見) により行った。

35 例 (74.5%) が「FDG PET/CT」で陽性であったが、最終診断で支持されたのは 18 例 (38.3%) のみであった。胸部及び腹部の造影 CT 並びに標的とした組織標本を含めて最終診断に至らなかった例の中の 3 例 (6.4%) で「FDG PET/CT」により診断に至り、いずれも大動脈炎と診断された。

FDG-PET/CT による診断率は 38%。なお、安全性に係る記載はない。

29) Pedersen TI, Roed C, Knudsen LS, Loft A, Skinhoj P, Nielsen SD. Fever of unknown origin: a retrospective study of 52 cases with evaluation of the diagnostic utility of FDG-PET/CT. *Scand J Infect Dis.* 2012 Jan;44(1):18-23.⁴⁸⁾

原因不明の腋窩温 38.3°C を超える発熱が 3 週間を超えて継続し、1 週間の入院検査又は来院検査で原因不明の 15 歳以上の不明熱患者 52 例 (34-64 [中央値 48] 歳、男性 36 例) を対象とした。最終診断がついた 31 例の内訳は、感染症 32% (10/31 例)、非感染性炎症性疾患 55% (17/31 例) 及び悪性腫

瘍 13% (4/31 例) であった。「FDG PET/CT」を診断に用いた患者は 22 例であった。単施設での後ろ向き試験で、試験期間は 2005 年 5 月～2010 年 4 月であった。

FDG、399 MBq (304～439 MBq) を静脈内投与し、60 分後に撮像した。

画像読影は、核医学診断医 1 名が行った。原因疾患の最終(確定)診断は、患者記録(病理所見、検査所見及び他の画像所見)により行った。

「FDG PET/CT」の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ 67%、71%、83% 及び 50% であった。

FDG-PET/CT による診断率は 45%。最終診断不明 FDG-PET/CT が陰性である 10 例のうち 5 例は自然軽快した。なお、安全性に係る記載はない。

30) Nakayo EMB, Vicente AMG, Castrejón AMS, Narváez JAM, Rubio MPT, García VMP, et al. Analysis of cost-effectiveness in the diagnosis of fever of unknown origin and the role of (18)F-FDG PET-CT: a proposal of diagnostic algorithm. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. Jul-Aug 2012;31(4):178-86. (EANM/SNMMI ガイドラインの引用文献番号 29) 19)

全例とも「FDG PET/CT」を受け、原因不明の腋窩温 38.3°C を超える発熱が 3 週間を超えて継続し、3 日間の入院検査又は来院検査で原因不明の不明熱患者 20 例を対象とし、患者ごと及び平均費用を検討した。それらの費用には入院費、当該検査前に行う検査も含まれている。最終診断がついた 11 例の内訳は、感染症 27% (3/11 例)、非感染性炎症性疾患 27% (3/11 例) 及び悪性腫瘍 46% (5/11 例) であった。単施設での後ろ向き試験で、試験期間は 2007 年 1 月～2011 年 1 月であった。

画像読影は、2 名の核医学診断医で行った。原因疾患の最終(確定)診断は、退院時又は臨床経過観察後に全ての診断技術や解剖病理学的検査を統合して行った。

「FDG PET/CT」の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は、それぞれ 78.57% (95% CI: 74.87 ~ 82.27%、11/14 例)、83.33% (95% CI: 74.82 ~ 91.85%、5/6 例)、91.67% (95% CI: 87.41 ~ 95.93%、11/12 例) 及び 62.50% (95% CI: 56.05 ~ 68.95%、5/8 例) であった。

「FDG PET/CT」施行までの平均入院期間は 28 日であり、入院 1 日ごとの費用は 342 ユーロであった。関連した周辺検査にかかった平均費用は 1,395 ユーロであった。当該検査までにかかった総費用は 1 患者あたり、約 11,167 ユーロであった。もしも当該検査をより早期に施行し有効であった場合、1 患者あたり 5,471 ユーロの節約になったと考えられる。

FDG-PET/CT による診断率は 55%。なお、安全性に係る記載はない。

<日本における臨床試験等*>

1) Kubota K, Nakamoto Y, Tamaki N, Kanegae K, Fukuda H, Kaneda T, et

al. FDG-PET for the diagnosis of fever of unknown origin: a Japanese multicenter study. *Ann Nucl Med* 2011; 25:355–364. (EANM/SNMMI ガイドラインの引用文献番号 36) 49)

38℃ 以上の継続若しくは繰り返す発熱が 2 週間以上あり、入院・外来を問わず「FDG PET」又は「FDG PET/CT」を施行した原因が不明な 81 例の不明熱患者を対象とした。81 例の内訳は、感染症 36% (29/81 例)、自己免疫性疾患 26% (21/81 例)、悪性腫瘍 10% (8/81 例) 及びその他疾患 2% (2/81 例) であった。多施設共同 (国立病院及び大学病院) の後ろ向き試験で、実施期間は 2006 年 7 月から 2007 年 12 月であった。

少なくとも 5 時間の絶食後、FDG、250～370 MBq を静脈内投与し、1 時間後から PET/CT 撮像を行った。

画像読影は各施設の 2 名の診断医の合意に基づいて行い、FDG の異常集積箇所を特定し、目視にて Grade 0 から Grade 3 の 4 段階 (Background/BG との比較: Grade 0: BG 未満、Grade 1: BG と同等、Grade 2: BG より強、Grade 3: 非常に強い取込み) で評価した。原因疾患の最終 (確定) 診断は病理学的、細菌学的、臨床的診断を基に、熱源箇所の特定を行った。

「FDG PET」及び「FDG PET/CT」の感度及び特異度は、それぞれ 81% (42/52 例) 及び 75% (18/24 例) であった。

なお、安全性に係る記載はない。

2) Kubota K, Tanaka N, Miyata Y, Ohtsu H, Nakahara T, Sakamoto S, et al. Comparison of ¹⁸F-FDG PET/CT and ⁶⁷Ga-SPECT for the diagnosis of fever of unknown origin: a multicenter prospective study in Japan. *Ann Nucl Med*. 2021 Jan;35(1):31-46. doi: 10.1007/s12149-020-01533-z. Epub 2020 Oct 9. 15)

38℃ 以上の発熱が 14 日間に週 2 回以上繰り返す、胸腹部 CT 検査並びに血算検査、血沈検査等で原因不明の不明熱患者 128 例を対象とし、「FDG PET/CT」による不明熱の熱源部位検出感度を「Ga SPECT」と比較した。128 例のうち不明熱の熱源が最終的に判明した解析対象 92 例 (平均 57 [21～87] 歳、女性 49 例) の内訳は、感染症 34% (31/92 例)、非感染性炎症性疾患 57% (52/92 例)、悪性腫瘍 7% (6/92 例) 及びその他疾患 3% (3/92 例) であった。17 施設での ICH-GCP に準拠した前向き試験で、実施期間は 2014 年 6 月～2019 年 3 月であった。

少なくとも 6 時間の絶食後、血糖値が 200 mg/dL を超えないことを確認した後、FDG、2～5 MBq/kg を静脈内投与し、60 分後から PET/CT を行った。

画像読影は 3 名の読影医が盲検下 (PET/CT の CT 以外の臨床情報は未開示) で独立して行い、FDG の異常集積箇所を特定した。原因疾患の最終 (確定) 診断は、核医学検査結果を含むすべての臨床情報、臨床経過を基に、不明熱の熱源となっている最も重要な 1 箇所を特定して行った。

診断能に関して画像診断が可能と判断された 91 例に対して解析を行い、「FDG PET/CT」の感度は 45% (95% CI : 33.1~58.2) で、「Ga SPECT」の感度 25% (95% CI : 15.5~37.5) を上回った ($p=0.0029$)。なお、「FDG PET/CT」の特異度は 40% であった。

安全性に関して、嘔吐が 1 例で認められた。FDG 投与後 14 日目の下部消化管内視鏡検査後に発現した事象で、治療薬を内服し、翌日に回復した。本事象は軽度で、FDG との因果関係はなしと判断された。

なお、本研究は、先進医療研究「FDG-PET/CT の不明熱診断への応用—ガリウム SPECT との比較研究 (略称 : JPET-FUO)」として、平成 26 年 (2014 年) 6 月~平成 31 年 (2019 年) 3 月に実施されたものである。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

<文献の検索方法 (検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

Peer-reviewed journal の総説の検索は下記の検索式を用いて PubMed 検索を 2022 年に行った。その結果、約 40 件の文献が抽出された。抽出された文献に対して検討を行い、FDG-PET/CT についての詳細な記載がある 1 文献を抽出した。

Search: (("fever of unknown origin") AND ("review")) AND (("2021"[Date - Publication] : "2022"[Date - Publication]))

メタ・アナリシスの報告の検索は下記の検索式を用いて PubMed 検索を 2021 年~2022 年にかけて複数回に行った。その結果、10 件の文献が抽出された。抽出された文献に対して検討を行い、更に、各文献の参考文献に掲載されている関連文献も含め、当該研究に重要と思われる 7 文献を抽出した。

Search: (("fever of unknown origin") AND ("positron emission tomography") AND ("meta - analysis")) AND (("2000"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))

1) Haidar G, Singh N. Fever of Unknown Origin. NEJM 2022; 386(5):463-477.²⁰⁾

原因不明の発熱患者に対する診断及び患者管理アルゴリズムが提案され、発熱源の分類 (感染症、炎症等)、特徴として報告されているものについて症例を交えて詳細にレビューした。原因不明熱は、病歴及び身体所見の初期的診断から始まり、診断に至らなければ入院し通常の臨床検査、更に追加検査を実施することになるが、それでも診断に至らない場合には、「FDG PET/CT」を含めた追加検査を行うことをアルゴリズムで示している。提示している診断手順によって、4 報を参照した。

「FDG PET/CT」の感度及び特異度は、それぞれ 86～98% 及び 52～85% であった。FDG-PET/CT による診断率は 50%以上で、CT よりも 30%以上上回った。「FDG PET/CT」は、自己免疫疾患に比べ、感染症や新生物の診断で優れた成績であった。また、他の核医学診断法である「FDG PET」、「Ga SPECT」又は「¹¹¹In-標識白血球シンチグラフィ」などと比較しても優れていた。さらに、「FDG PET/CT」で陰性であった例では、発熱が寛解する傾向が高いことを示していた。複数の施設において、「FDG PET/CT」を行うことで、医療費軽減と限定的な有用性が示されていた。

2) Kan Y, Wang W, Liu J, Yang J, Wang Z. Contribution of ¹⁸F-FDG PET/CT in a case-mix of fever of unknown origin and inflammation of unknown origin: a meta-analysis. *Acta Radiol.* 2019 Jun;60(6):716-725.⁴⁾

38.3 °Cを超える発熱が3週間を超えて継続し、少なくとも3回の診察で診断が不明な不明熱及び炎症部位不明患者における「FDG PET/CT」の診断能のメタ・アナリシスを行った。

PRISMA ガイドラインに従い、2018年3月に系統的レビューを行った。検索条件に23報が適合し、対象患者数1,927例であった。

感度、特異度、陽性尤度比及び陰性尤度比は、それぞれ 0.84 (95% CI : 0.79～0.89)、0.63 (95% CI : 0.49～0.75)、2.3 (95% CI : 1.5～3.4) 及び 0.25 (95% CI : 0.16～0.38)、診断オッズ比は9であった。

3) Takeuchi M, Nihashi T, Gafter-Gvili A, García-Gómez FJ, Andres E, Blockmans D, et al. Association of ¹⁸F-FDG PET or PET/CT results with spontaneous remission in classic fever of unknown origin: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018 Oct;97(43):e12909.⁵⁾

不明熱患者の予後について、自然治癒した例に対しその因子を特定した報告はほとんどなかった。最近では「FDG PET」及び「FDG PET/CT」を組み合わせた核医学診断法が熱源の探索に有用であることが報告されている。自然治癒した不明熱患者に対して、これらの検査がもたらす成績との関連についてシステムレビューとメタ・アナリシスを行った。

2018年6月30日までのPubMed及びScopusデータベースに収録されており、検索条件として「成人/青年の不明熱患者であり、「FDG PET」又は「FDG PET/CT」を施行し、3ヵ月以上追跡された患者10例以上が含まれている」報告を抽出した。また、2名以上の研究者により、QUIPS-2を用いた評価がなされているデータを用いた。「FDG PET」によるものが4報(128例)、「FDG PET/CT」が9報(418例)適合した。

主要評価項目又は副次評価項目として自然治癒が明確であったものはなかった(「FDG PET」又は「FDG PET/CT」の結果と症状の改善には関連性が認められなかった)。全ての研究において、患者は画像診断結果に基づき、その

後も診断のための検査を受けていたため、バイアスが高率であると考えられた。「FDG PET/CT」で陽性患者に比較し、陰性患者は有意に自然治癒する傾向にあった (summary RR=5.6 ; 95% CI : 3.4~9.2 ; P<.001 ; I² = 0%)。

4) Bharucha T, Rutherford A, Skeoch S, Alavi A, Brown M, Galloway J, The FDG-PET/CT in fever of unknown origin working group. Diagnostic yield of FDG-PET/CT in fever of unknown origin: a systematic review, meta-analysis, and Delphi exercise. Clin Radiol 2017 Sep;72(9):764-771.⁶⁾

不明熱の「FDG PET」及び「FDG PET/CT」を用いた診断に関して検討するために、システムレビュー、メタ・アナリシス及びデルファイ法による予測を行った。

MEDLINE、EMBASE、Web of Science、Cochrane Central Register of Controlled Trials のデータベースに収録されている研究について、対象期間を 2000 年 1 月 1 日～2015 年 12 月 1 日として検索した。標準化された基準に基づき、2 人の著者が PET 画像を独立して評価を行った報告を抽出した。18 報 (905 例) の研究を採択、集積した成績につきランダム効果モデルを用いて算出した。

「FDG PET/CT」の統合診断能は 56% (95% CI : 50~61%、I² = 61%) であった。新たな検査法として「FDG PET/CT」の利用が増えていることが認められているが、実用にはバラツキがある。これを不明熱の診断アルゴリズムに加えるエビデンスは不十分である。不明熱の診断に対する前向き研究を含め、研究にパラダイムシフトが必要である。また、多施設共同で実施することが重要であるが、放射線曝露と「FDG PET/CT」を利用することによる可能な利益対コストのバランスが保たれて完成する。

5) Besson FL, Chaumet-Riffaud P, Playe M, Noel N, Lambotte O, Goujard C, et al. Contribution of ¹⁸F-FDG PET in the diagnostic assessment of fever of unknown origin (FUO): a stratification-based meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016;43:1887-1895.⁷⁾

「FDG PET」の画像所見を加えることが不明熱診断に寄与するかを評価した。

PubMed/MEDLINE のデータベースに収録されている研究について、対象期間を 2000 年～2015 年 9 月として検索した。「初期診断が不明熱」、「免疫不全又は院内感染ではないこと」、「最終診断が PET に基づいていないこと」、「追跡期間が特定されていること」、「成人」及び「オッズ比 (ORs) の算出に用いられているデータを含んでいること」という条件を満たす報告を抽出し、14 報でメタ・アナリシスを行った。

PET 画像所見 (「正常」対「異常」) の層別解析により、最終診断率は、PET 画像所見が「正常」の場合には 36%、「異常」の場合には 83% 上昇すること

が示された (OR=8.94 [95% CI : 4.18~19.12、Z=5.65 ; p<0.00001])。なお、層別化に基づいた感度分析は、事前に特定した「研究デザイン」、「PET (専用機器又はハイブリッド)」、「地域」及び「追跡期間」に従った。本研究のデザインで PET 画像所見が結果に与えた影響は、前向き研究で OR=2.92 (95 % CI : 1.00~8.53)、後ろ向き研究で OR=18.57 (95 % CI : 7.57~45.59) であった (p=0.01) が、「PET」、「地域」、「追跡期間」に影響はなかった。PET 画像所見は不明熱の最終診断率を実質的に増大させており、「FDG PET」は不明熱診断の第一選択検査に含めることを考慮すべきである。

6) Takeuchi M, Issa J, Dahabreh IJ, Nihashi T, Iwata M, Varghese GM, Terasawa T. Nuclear Imaging for Classic Fever of Unknown Origin: Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2016; 57:1913–1919.⁸⁾

古典的不明熱患者の熱源を特定するための核医学診断法の評価を行った報告は少なく、それらの検査法の臨床上の役割については明確でない。不明熱患者に対する核医学診断法の検査結果、診断への影響及び実施することのインパクトについて系統的なレビューを行った。

PubMed、Scopus 及び他のデータベースに収録されている研究について、対象期間が 2015 年 10 月 31 日までで検索した。2 名のレビューワーが、診断正診率又は診断に与えたインパクト、並びに核医学診断法として「FDG PET」、「FDG PET/CT」、「Ga SPECT」及び「¹¹¹In-標識白血球シンチグラフィ」に関する研究報告を抽出し、42 報の研究 (2,058 例) を採択した。

各研究は多種に亘り、方法論には限界があったが、核医学診断法が診断に与えた影響は新生物及び感染症の症例が多い研究ほど、その影響は高かった。成人発症の Still's 病及びリウマチ性多発筋痛症のような非新生物では熱源の特定が難しかった。間接的なエビデンスとして、4 種類のイメージテストで「FDG PET/CT」が検査結果及び診断に与えた影響では最も点数が高く、要約感度は 0.86 (95% CI : 0.81~0.90)、特異度は 0.52 (95% CI : 0.36~0.67)、診断への寄与 (診断率) は 0.58 (95% CI : 0.51~0.64) であった。「FDG PET/CT」及びその検査の実施の判断に与えた影響について、他の 3 つの核医学診断と直接比較をした研究エビデンスは限定的にしかなかった。古典的不明熱患者における熱源の特定に関して、核医学診断法、特に「FDG PET/CT」は有用であった。

7) Hao R, Yuan L, Kan Y, Li C, Yang J. Diagnostic performance of ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: a meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2013 Jul;34(7):682-8.⁹⁾

不明熱患者の診断に対する「FDG PET/CT」の診断上の価値について、系統的なレビューと公表されたデータに基づいたメタ・アナリシスを行った。

PubMed/MEDLINE、EMBASE、Scopus データベースに収録されている研

究について、対象期間を 2012 年 3 月 31 日までとして検索し、15 報告 (595 例) を採択した。不明熱の患者単位での感度を算出した。また、正診率を曲線下面積-受信者動作特性曲線 (AUC-ROC characteristic curve) を用いて算出した。

患者単位での「FDG PET/CT」の感度は 85% (95% CI : 81 ~88%)、曲線下面積-受信者動作特性曲線による正診率は 0.88 であった。この検査法は不明熱の診断に対して高い正診率を有するが、偽陽性が生じる可能性についても念頭におくべきである。

8) Dong MJ, Zhao K, Liu ZF, Wang GL, Yanga S, Zhou GJ. A meta-analysis of the value of fluorodeoxyglucose-PET/PET-CT in the evaluation of fever of unknown origin. *Eur J Radiol.* 2011 Dec;80(3):834-44.¹⁰⁾

通常の検査により原因不明な不明熱に対して、「FDG PET」及び「FDG PET/CT」は信頼性が高い診断方法とされるものの系統的な評価がない。本研究ではこの課題について系統的レビューを行い、感度、特異度、サマリー曲線下面積-受信者動作特性曲線 (SROC-AUC characteristic curve) についてメタ・アナリシスを行った。

各研究について方法論上の品質を評価した。また、各研究成績及び内容が異なる場合には、サブグループ解析を行った。対象期間を 1990 年 1 月から 2010 年 3 月までとして検索し、条件に適合した 9 報の研究 (388 例) を採択した。

全体的に、これらすべての研究は論理的で、良質であった。「FDG PET」の感度及び特異度は、それぞれ 0.826 (95% CI : 0.729~0.899) 及び 0.578 (95% CI : 0.488~0.665) であった。また、SROC-AUC characteristic curve は 0.810 であった。これらの研究から得られた成績には不均一性がみられた (QSE=12.40、I²=67.7% ; QSp=35.98、I²=88.9%)。「FDG PET/CT」では、感度及び特異度は、それぞれ 0.982 (95% CI ; 0.936~0.998) 及び 0.859 (95% CI ; 0.750~0.934) で、SROC-AUC characteristic curve は 0.947 であった。

「FDG PET」と「FDG PET/CT」との間には SROC-AUC characteristic curve 及び Q 係数に統計学的な差はみられなかった (Z=0.566、p> 0.05)。

本研究で取り上げた「FDG PET」の研究は不均一ではあるものの、診断上、感度が高く、不明熱の原因の検出には有望な手段である。「FDG PET」は通常の検査で検出できなかった不明熱患者に対する一次診断に加えることを考慮すべきである。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Bleeker-Rovers CP, van der Meer JW. 17. Fever of Unknown Origin. In Jameson JL, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J, editors. *HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE*, 20th Edition.

McGraw Hill, 2019, p. 114-122.¹³⁾

不明熱の診断に関して、以下のように記載されている。

- ・不明熱の診断体系では、まず身体診察や病歴徴取を行い、抗菌薬やステロイド治療を中止する。必須検査として、赤沈もしくは CRP、血液検査（血小板数、白血球数、白血球分画、クレアチニン、総蛋白、ALP、GOT、GDP、LDH、クレアチニンキナーゼ、抗核抗体、リウマチ因子）、尿検査、血液培養、尿培養、胸部 X 線写真、腹部超音波検査、ツベルクリン反応検査があげられる。また薬剤熱を否定するために使用薬剤を中止する。これらの情報をもとに PDCs (potentially diagnostic clues:潜在的な診断の手がかり)を見つける。しかし、この過程を経ても不明熱の診断に至らない場合、FDG-PET/CT 検査が試みられる。
- ・「FDG PET/CT」は従来の核医学検査より解像度が高く、慢性感染症に対して高い診断の感度を示し、体幹骨において高い正診率がある。
- ・FDG の取込みについては、感染症、無菌性炎症や悪性疾患の識別が不可能であるが、「FDG PET」は最終診断に繋がる追加の診断検査（例えば生検に向け）への方向性を決めることに使うことが可能である。
- ・近年、不明熱の診断に「FDG PET」及び「FDG PET/CT」が使用された成績に関するコホート研究やメタ・アナリシスが報告されている。しかし、これらの研究に関して、対象患者の選択、経過追跡、ゴールドスタンダードとなっている評価ポイントについては多種多様であったために、両検査法の不明熱診断では感度 85 %未満、特異度 50 %未満、総合的診断への寄与は、「FDG PET/CT」では 50 %未満、「FDG PET」では 40 %未満であった。
- ・不明熱患者に対する「Ga SPECT」による核医学診断のメタ・アナリシスでは、診断への寄与は 21 %～54 %である。しかし、「Ga SPECT」の診断結果を得るためには診断薬投与後数日を要するが、「FDG PET/CT」では数時間で得ることができる。また、直接比較ではないが、「FDG PET/CT」は、「FDG PET」、「Ga SPECT」及び「¹¹¹In-標識白血球シンチグラフィ」に比較し、成績が優れている。
- ・CT や通常用いられているシンチグラフィに比較し、「FDG PET/CT」は費用が高い検査法ではあるが、不明熱発症の早いステージで使用することにより、早期診断に利用でき、診断のための入院日数の短縮、そして不要な検査の回避により、経費削減が可能となる。

<日本における教科書等>

1) 今日の治療指針 2022, P224-225. 医学書院。⁵⁰⁾

不明熱の原因診断のためのアプローチとして、a. 問診、b. 身体検査、c. 検体検査、d. 画像検査があげられる。画像検査では①胸部単純 X 線写真、副鼻腔 X 線写真、②腹部超音波、③心臓超音波、④造影 CT、⑤MRI、⑥FDG-PET/CT、

⑦消化管内視鏡が示されている。不明熱患者に対して FDG-PET/CT を行った結果、原因診断の感度 98.2%、特異度 85.9%であった。従来の検査法で原因不明の場合は、FDG-PET/CT は有用な診断法になりうる。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delbeke D, Donohoe KJ, et al. EANM/SNMMI Guideline for ¹⁸F-FDG Use in Inflammation and Infection. J Nucl Med 2013 Apr;54(4):647-58.¹¹⁾

EANM/SNMMI*ガイドライン (2013 年) について、以下のように記載されている。

- ・炎症と感染症に関して、FDG イメージングは急速に進歩し、有効性に対するエビデンスを利用できるガイドラインはあるが、決定的なものではなかった。本ガイドラインの目的は、炎症と感染症における「FDG PET」又は「FDG PET/CT」の一般的な診断成績を提供することである。
- ・規制に関して、欧州医薬品庁 (EMA) は FDG についていくつかの適応を承認しているが、米国の FDA は、悪性腫瘍、心臓疾患、てんかん以外の適応を承認していない。
- ・1994 年～2011 年 12 月に査読され、科学的に評価された出版物のリストを基に、有効性につき報告記載のあった適応症を下表に列記した。それらを抽出するときに、対象が 10 例超、診断の感度、特異度及び正診率が含まれているものとした。エビデンスに基づいた適応症として不十分な論文ではあっても、集積された正診率 (>85%) 及び炎症と感染症に対し「FDG PET/CT」が主な適応であるとの権威による判断があるものは採択した。

疾患	参照論文	感度	特異度	正診率
サルコイドーシス	7 (173 patients)	93.5% (7 papers)	Data not available	95.5% (1 papers)
骨髄炎	8 (287 patients)	94.6% (8 papers)	91.5% (8 papers)	94.5% (6 papers)
強直性脊椎炎	5 (136 patients)	100.0% (5 papers)	89.3% (5 papers)	91.0% (4 papers)
不明熱	15 (758 patients)	90.6% (15 papers)	76.9% (15 papers)	86.4% (10 papers)
血管炎	12 (283 patients)	80.4% (12 papers)	89.3% (12 papers)	85.0% (3 papers)
糖尿病性足病変	5 (220 patients)	70.6% (5 papers)	84.4% (5 papers)	80.0% (5 papers)
人工補綴物	17 (770 patients)	95.0% (17 papers)	98.0% (17 papers)	78.0% (8 papers)
移植血管	5 (189 patients)	88.9% (5 papers)	64.6% (4 papers)	74.5% (4 papers)

- ・FDG の用法・用量に関して、欧州では 2.5～5.0 MBq/kg (175～350 MBq)、米国では成人 370～740 MBq (10～20 mCi) を静脈内投与する。
- ・安全性に係る記載は特にない。

*核医学・分子イメージング学会 (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging)

SNMMI)、欧州核医学会 (The European Association of Nuclear Medicine: EANM)

2) EMA ; Guideline on core SmPC and Package Leaflet for fludeoxyglucose (^{18}F), 19 July 2012, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).¹²⁾

欧州医薬品庁 (EMA) 発の Guideline on core SmPC and Package Leaflet for fludeoxyglucose (^{18}F) に以下のように記載されている。

- ・ 臨床上的適応として、Fludeoxyglucose (^{18}F) は positron emission tomography (PET) に用いられる。
- ・ 適応症は悪性疾患、心臓疾患、神経疾患 (てんかん) 及び感染症及び炎症性疾患。
- ・ この中で、感染症及び炎症性疾患に関しては、次の適応が明確なものとなっている。

不明熱例における病因診断では、異常焦点の局在の指標

以下感染症の診断

- ・ 骨又は/及び周辺組織の慢性感染症疑；骨筋炎、脊椎炎、金属性インプラントを含む椎間板炎又は骨炎
- ・ シャルコットの神経関節症を疑う足、軟部組織を伴う又は/及び伴わない骨筋炎のある糖尿病患者
- ・ 痛みを伴う人工股関節
- ・ 人工血管
- ・ AIDS 患者の発熱

以下の炎症症例における進展の検出

- ・ サルコイドーシス
- ・ 炎症性腸疾患
- ・ 大血管炎を含む血管炎

治療後の追跡

切除不能の歯茎エキノコックス症患者における治療中止及び治療中止後の寄生虫の活動性局在化

<日本におけるガイドライン等>

1) FDG PET、PET/CT 診療ガイドライン 2020 (日本核医学会) ⁵¹⁾

高安動脈炎等の大型血管炎以外の炎症性疾患に関して、以下の記載がある。

- ・ 炎症性疾患は、臨床症状、血液検査、単純 X 線撮影、CT・MRI 所見などにより診断されるが、しばしば炎症の部位診断や原因特定が困難な症例がある。核医学診断は、このような場合に非常に有用な診断法のひとつである。
- ・ 炎症・感染症の核医学画像診断は、「Ga SPECT」、「放射能標識白血球シンチグラフィ」、「FDG PET」などが代表的である。

- ・炎症・感染巣では、活性化された炎症性細胞のブドウ糖消費量は非活性化状態の数十倍に増加するときもあり、これが、FDG が炎症組織に高度に集積する機序であると考えられる。
- ・通常の「FDG PET」の手順にしたがって、検査を実施し、読影を行う。

2) 臨床検査のガイドライン JSLM2021 (日本臨床検査医学会) ¹⁴⁾

不明熱に関して、以下の記載がある。

- ・不明熱と診断された場合の診断アプローチは、まずは薬剤熱の鑑別からはじめ、比較的迅速な診断及び治療が必要となる感染症の鑑別を中心に診断を行う。
- ・その他、超音波検査、生検、上下部消化管検査、「FDG PET」などが主な検査となる。
- ・「FDG PET」は、不明熱の診断において、感度・特異度ともに良好との報告が数多く出されており、その有用性が期待される。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1) PET 検査件数に関するアンケート調査報告 第 17 報 (Isotope News 2020 年 2 月号) ⁵²⁾ 及び第 19 報 (Isotope News 2022 年 2 月号) ⁵⁷⁾ によれば、不明熱診断における FDG-PET 検査の実施件数、2019 年 6 月内に 36 件(277 施設、PET 実施総件数 40,347 件)、2020 年 6 月内に 31 件(280 施設、PET 実施総件数 33,362 件) 2021 年 6 月内に 36 件(281 施設、PET 実施総件数 33,325 件)であった。アンケートの回収率(68.2-69.6%)も加味し、不明熱患者に対する年間当たりの FDG PET/CT 検査件数は 543~633 件と推定され、これは年間の PET 実施総数の 0.09~0.11%に相当する。前述の要望内容に該当する対象患者数約 2,200 人(1ヶ月あたり 182 件)のすべてに「FDG PET/CT」が行われた場合でも全体の 0.5%の増加と予想される。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

糖誘導体である FDG を用いる FDG PET/CT は、腫瘍細胞や炎症細胞が正常細胞と比較して糖代謝が亢進している特性を利用した検査法であり、その臨床的有用性をもとに、悪性腫瘍や炎症性疾患の診断に対して本邦を含め世界各国にて保険診療が承認されている。不明熱の主な原因疾患は悪性腫瘍や炎症性疾患であり、(1)~(4)に示した多くの臨床データ、総説、メタ・アナリシス、教科書及び診療ガイドライン等によって、不明熱の診断における「FDG PET/CT」の有用性が確認されている。欧米では炎症性疾患及び感染症に対する当該検査による診断の有用性を記載した「EANM/SNMMI ガイドライン」(2013 年) ¹¹⁾が作成され、また欧州では不明熱例の病因診断における

異常焦点の局在の指標に対する効能・効果が記載された「Core SmPC ガイドライン」(2012年)¹²⁾が作成されている。また、内科診断学における世界の標準的教科書である「HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE」(2019年)では、不明熱に対する画像診断として、当該検査が確立していることが記載されている。¹³⁾ 加えて、2022年には、The New England Journal of Medicine (NEJM)に原因不明熱に対する診断及び患者管理のアルゴリズムのレビューが載り、不明熱診断における追加検査としての「FDG PET/CT」の有用性が示された。²⁰⁾

本邦でも、日本人を対象とした「FDG PET/CT」の臨床データ^{15),49)}のエビデンスが蓄積されるとともに、「臨床検査のガイドライン JSLM2021」(2021年)¹⁴⁾に、不明熱と診断された場合の診断アプローチにおいて、侵襲の少ない検査後の疾患検索検査としての有用性が記載されている。

以上の点を踏まえ、効能・効果として「不明熱における原因部位の可視化」を要望することは妥当であると判断した。

<要望用法・用量について>

「EANM/SNMMI ガイドライン」(2013年)¹¹⁾に記載されている、不明熱に関する引用文献は欧州からの報告が中心であり、欧州における標準的な投与量は2.5～5.0 MBq/kg (成人の標準体重を70 kg として175～350 MBq)と記載されている。また、欧州医薬品庁(EMA)発の「Core SmPC ガイドライン」(2012年)¹²⁾においても、FDGの悪性腫瘍や心疾患に対する効能又は効果に加えて、感染又は炎症に関する「原発不明熱における病原学的診断の指針となる異常な病巣の局在診断」の効能又は効果も記載されており、FDGの成人用量はこれらの効能又は効果によらず体重70 kg に対し100～400 MBqである。欧州における基準や実態をもとに、日欧での体格差(本邦での標準体重は60 kg)を考慮すれば、不明熱に対するFDGの用量設定に対して日欧で用法及び用量に大きな相違はないと考えられることから、不明熱診断の本邦における用法及び用量として、本剤の既承認の用法及び用量と同一である、74～370 MBqと設定することは妥当であると考えられる。

不明熱における本剤の使用目的は、糖代謝の亢進した炎症病巣や腫瘍の局在を全身的に評価することにあるため、本剤の既承認の効能である悪性腫瘍や大型血管炎の診断における画像化の機序及び使用目的と同じである。本剤は要望する用法・用量(投与量(放射能)は、185MBqの投与量を基本に年齢、体重により適宜増減するが、最小74MBq、最大370MBqまでとする)と同一の用法・用量で、悪性腫瘍、虚血性心疾患、難治性部分てんかん、大型血管炎に対する承認を取得しており、国内における使用経験が十分にある。以上から、不明熱診断に使用する場合、本剤の既承認の用法及び用量と同一である、74～370 MBqと設定することは妥当であると考えられる。

安全性に関しては、日本人の不明熱患者 128 例での先進医療研究において有害事象の発現が調査され、1 例のみに FDG とは因果関係がない軽度な嘔吐が発現した。¹⁵⁾この結果から 2019 年 8 月 22 日開催の「第 88 回先進医療技術審査部会」においてその安全性が評価されている。要望する用法・用量と同一の用法・用量で、FDG は悪性腫瘍、虚血性心疾患、難治性部分てんかん及び大型血管炎に対する承認を本邦で取得しており、⁵³⁾国内における使用経験が十分にあることから、要望する対象疾患において安全性を確保することは可能であると考えられる。

以上の有効性及び安全性の観点から、「FDG PET/CT」による不明熱の原因部位の可視化において、用法・用量として「通常、成人には本剤 1 バイアルを静脈内に投与し撮像する。投与量（放射能）は、年齢、体重により適宜増減するが、最小 74 MBq、最大 370 MBq までとする。」を要望することは妥当であると判断した。

<臨床的位置づけについて>

不明熱の診断における課題は、問診、身体診察、基本的検査や追加検査などの侵襲の少ない一般的な検査を施行し、これらの情報をもとに発熱の原因の検討を重ねても、発熱の原因特定ができず診療の方向が見出せないことにある。FDG PET/CT を利用する状況としては、不明熱の定義を満たすこと、原因検索のための一連の診療・検査によっても継続する発熱の原因が不明な場合に限られる。

臨床検査のガイドライン JSLM2021（日本臨床検査医学会）¹⁴⁾に掲載される不明熱のアプローチ（図 1）を以下に示す。

まず不明熱の定義を満たすことを確認するが、不明熱は以下に定義される。

- 1) 38.3℃ 以上の発熱が 3 週間以上持続
- 2) 3 日間の入院精査、あるいは 3 回の外来診療で原因不明

ここで規定されている 38.3℃は舌下温であるが、今日の一般的な体温測定法である腋窩温では 38.0℃に相当することから、「38.0℃以上の発熱が 3 週間以上持続する」が実質的である。

不明熱の診断を進める上での必須検査として、赤沈もしくは CRP、血液検査（血小板数、白血球数、白血球分画、クレアチニン、総蛋白、ALP、GOT、GDP、LDH、クレアチニンキナーゼ、抗核抗体、リウマチ因子）、尿検査、血液培養、尿培養、胸部 X 線写真、腹部超音波検査、結核検査があげられる。また薬剤熱を否定するために使用薬剤を中止する。これらの情報をもとに潜在的な診断の手がかりを見つけ、最終診断に結び付けることが根幹にある。現在、上記の検査は外来で実施可能であるため、必ずしも入院を要するものではない。

臨床検査のガイドライン 2005（日本臨床検査学会）⁵⁴⁾では、不明熱の診断に対して「Ga SPECT」が有効とされ、その診断フローの中に組み込まれてい

た。⁶⁷Ga citrate は 1975 年から本邦で提供開始され、「Ga SPECT」は全身の病変をスクリーニングする画像検査として不明熱の原因病巣の検出に利用されている。しかしその診断精度は、感度及び特異度がそれぞれ 67%、78% との報告²¹⁾もあるが、多くの報告で感度は 50% 未満で、また FDG-PET よりも低い。^{15),21),36),41),55),56)} また「Ga SPECT」は、腹部病変の検索に限界があること、偽陰性が多いこと投与から撮像までに長時間を要すること、被ばく線量が高いことなどから患者への身体的な負担の観点でも課題がある。

「FDG PET/CT」は「Ga SPECT」が有する問題点を解決し、迅速な検査結果の取得と診断能の観点から、より有効な状況を不明熱患者に提供し得ると考えられ、近年のガイドラインでは FDG-PET/CT が不明熱の診断フローに組み込まれている。

<FDG-PET/CT 検査の実施体制について>

不明熱診断に対する「FDG PET/CT」の検査方法や撮像方法は、「FDG PET、PET/CT 診療ガイドライン 2020」⁵¹⁾に基づく悪性腫瘍の診断が行われる場合と同一である。「PET 検査件数に関するアンケート調査報告」⁵⁷⁾で回答のあった 281 施設（回収率 68.2%）での PET/CT 装置の総数は 355 台であった。また、当該調査の主な調査期間となる 2021 年 6 月の PET 検査の総検査数（276 施設）は 33,779 件³¹⁾であり、不明熱に対する検査は 36 件（0.1%）であった。前述の要望内容に該当する対象患者数約 2,200 人（1 ヶ月あたり 182 件）のすべてに「FDG PET/CT」が行われた場合でも全体の 0.5%の増加と予想される。

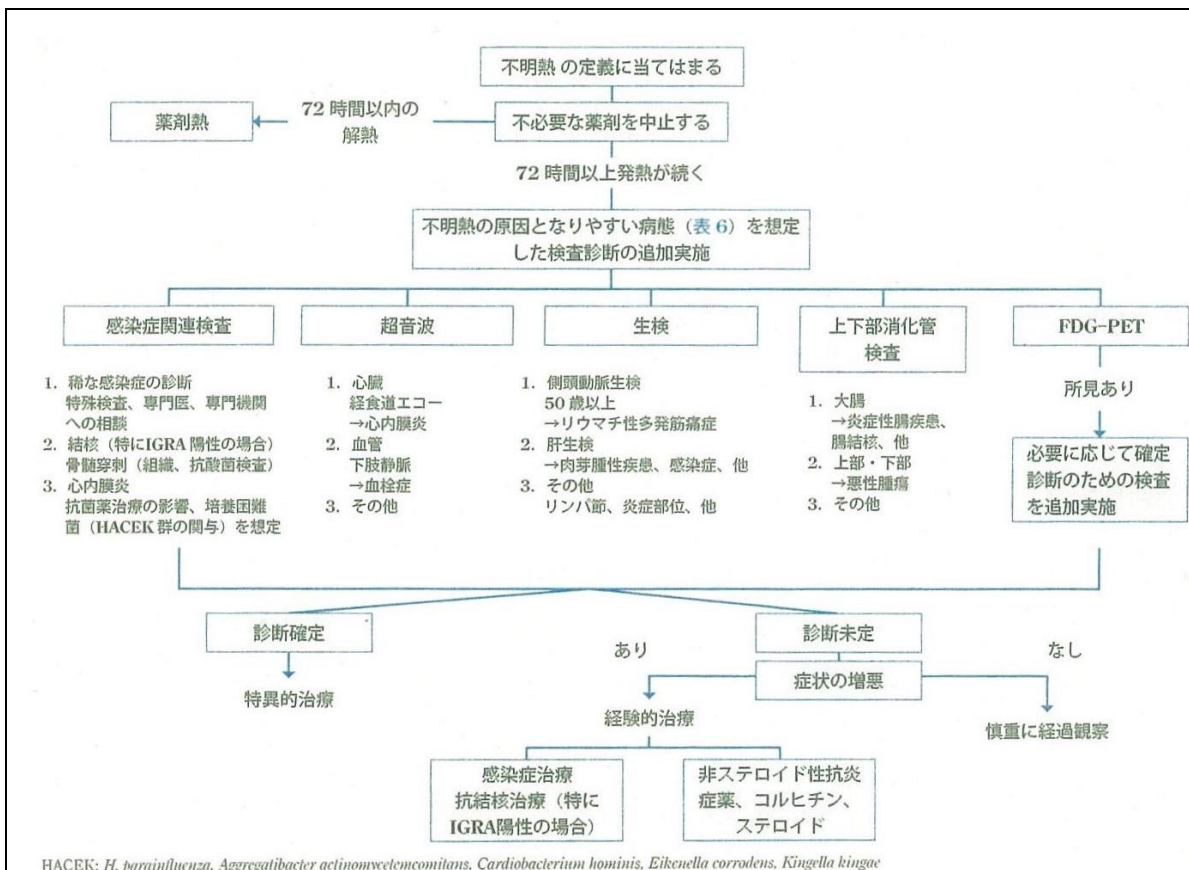


図1 不明熱のアプローチ

また図2に「FDG PET/CT」による不明熱診断の方針を示した。

1. 全身検索、頭から足の先まで
 2. 腫瘍・炎症、両方検出できる
- “すべての活動性の病変をスクリーニングできる”

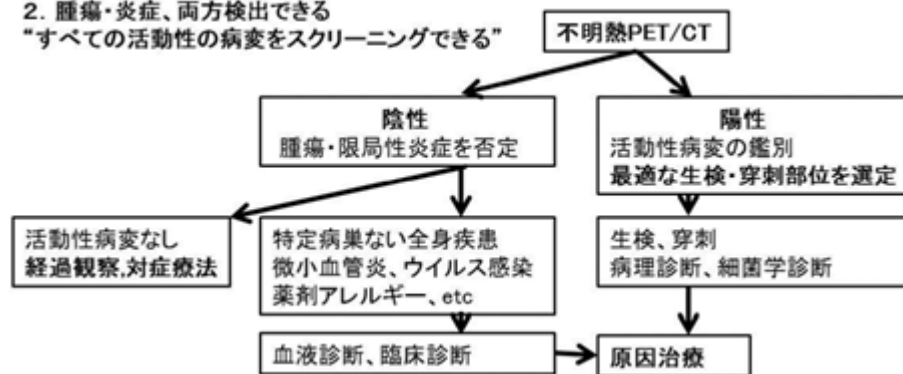


図2 FDG PET (FDG PET/CT) による不明熱診断の方針

FDG-PET/CT 検査は不明熱の原因部位の可視化を目的として実施され、得られた所見に応じて生検や穿刺なども考慮した上で、病変部位や原因疾患の特定を進める。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 実施すべき試験はなし：多数の臨床データ、総説、メタ・アナリシス、教

科書及び診療ガイドライン等によって、欧米において不明熱の診断に対するFDG-PET/CTの有用性は広く認められている。対象とする疾患及びその診療体系上で診断薬が使用される状況を勘案した場合、原因不明の不明熱は、大規模な臨床試験を実施することは難しく、また、核医学検査に用いる診断薬の場合、取得した画像によっては投与した診断薬が推定できることから薬剤比較によるランダム臨床試験の実施も困難とされる。このような背景から当該の申請に際して新たに実施すべき試験はないと考えている。

5. 備考

--

6. 参考文献一覧

- 1) 平成 29 年 (2017) 患者調査の概況、厚生労働省. [cited 2022 Mar 21]
Available from:
<https://www.mhlw.go.jp/tokutei/saikin/hw/kanja/17/index.html>
- 2) Naito T, Tanei M, Ikeda N, Ishii T, Suzuki T, Morita H, et al. Key diagnostic characteristics of fever of unknown origin in Japanese patients: a prospective multicentre study. *BMJ Open*.2019;9:1-8.
- 3) Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin-reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991;11:35-51.
- 4) Kan Y, Wang W, Liu J, Yang J, Wang Z. Contribution of 18F-FDG PET/CT in a case-mix of fever of unknown origin and inflammation of unknown origin: a meta-analysis. *Acta Radiol*. 2019;60(6):716-725.
- 5) Takeuchi M, Nihashi T, Gafter-Gvili A, García-Gómez FJ, Andres E, Blockmans D, et al. Association of 18F-FDG PET or PET/CT results with spontaneous remission in classic fever of unknown origin: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(43):e12909.
- 6) Bharucha T, Rutherford A, Skeoch S, Alavi A, Brown M, Galloway J. The FDG-PET/CT in fever of unknown origin working group. Diagnostic yield of FDG-PET/CT in fever of unknown origin: a systematic review, meta-analysis, and Delphi exercise. *Clin Radiol* 2017;72(9):764-771.
- 7) Besson FL, Chaumet-Riffaud P, Playe M, Noel N, Lambotte O, Goujard C, et al. Contribution of 18F-FDG PET in the diagnostic assessment of fever of unknown origin (FUO): a stratification-based meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1887-1895.
- 8) Takeuchi M, Issa J, Dahabreh IJ, Nihashi T, Iwata M, Varghese GM, Terasawa T. Nuclear Imaging for Classic Fever of Unknown Origin:

- Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2016;57:1913-1919.
- 9) Hao R, Yuan L, Kan Y, Li C, Yang J. Diagnostic performance of ^{18}F -FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: a meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2013;34(7):682-688.
- 10) Dong MJ, Zhao K, Liu ZF, Wang GL, Yanga S, Zhou GJ. A meta-analysis of the value of fluorodeoxyglucose-PET/PET-CT in the evaluation of fever of unknown origin. *Eur J Radiol.* 2011;80(3): 834-844.
- 11) Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delbeke D, Donohoe KJ, et al. EANM/SNMMI Guideline for ^{18}F -FDG Use in Inflammation and Infection. *J Nucl Med* 2015;54(4):647-658.
- 12) EMA ; Guideline on core SmPC and Package Leaflet for fluorodeoxyglucose (^{18}F), 19 July 2012, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). [cited 2022 Mar 31]
Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-summary-product-characteristics-package-leaflet-fludeoxyglucose-18f_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/core-summary-product-characteristics-smpc-fludeoxyglucose_en.pdf
- 13) Bleeker-Rovers CP, van der Meer JWM. 17. Fever of Unknown Origin. In Jameson JL, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J, editors. *Harrison's Manual of Medicine*, 20th Edition. McGraw Hill, 2019, p. 114-122.
- 14) 臨床検査のガイドライン JSLM2021 (日本臨床検査医学会.P121-126)
- 15) Kubota K, Tanaka N, Miyata Y, Ohtsu H, Nakahara T, Sakamoto S, et al. Comparison of ^{18}F -FDG PET/CT and ^{67}Ga -SPECT for the diagnosis of fever of unknown origin: a multicenter prospective study in Japan. *Ann Nucl Med.* 2021;35(1):31-46.
- 16) Tan Y, Liu X, Shi X. Clinical features and outcomes of patients with fever of unknown origin: a retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):198. doi: 10.1186/s12879-019-3834-5.
- 17) ICRP Publication 128 「Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals : A compendium of current information related to frequently used substances」, 2015.
- 18) Pereira AMV, Husmann L, Sah BR, Battegay E, Franzen D. Determinants of diagnostic performance of ^{18}F -FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin. *Nucl Med Commun.* 2016; 37(1):57-65.
- 19) Nakayo EMB, Vicente AMG, Castrejón AMS, Narváez JAM, Rubio

- MPT, García VMP, et al. Analysis of cost-effectiveness in the diagnosis of fever of unknown origin and the role of (18)F-FDG PET-CT: a proposal of diagnostic algorithm. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2012; 31(4):178-186.
- 2 0) Haidar G, Singh N. Fever of Unknown Origin. *NEJM.*2022;386(5): 463-477.
- 2 1) Meller J, Altenvoerde G, Munzel U, Jauho A, Behe M, Gratz S, et al. Fever of unknown origin: prospective comparison of [¹⁸F]FDG imaging with a double-head coincidence camera and gallium-67 citrate SPET. *Eur J Nucl Med.* 2000;27(11):1617-1625.
- 2 2) Lorenzen J, Buchert R, Bohuslavizki KH. Value of FDG PET in patients with fever of unknown origin. *Nucl Med Commun.* 2001;22(7) :779-783.
- 2 3) Kjaer A, Lebech AM, Eigtved A, Højgaard L. Fever of unknown origin: prospective comparison of diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET and ¹¹¹In-granulocyte scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 31(5):622-626.
- 2 4) Bleeker-Rovers CP, de Kleijn EMHA, Corstens FHM, van der Meer JWM, Oyen WJG. Clinical value of FDG PET in patients with fever of unknown origin and patients suspected of focal infection or inflammation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(1):29-37.
- 2 5) Buysschaert I, Vanderschueren S, Blockmans D, Mortelmans L, Knockaert D. Contribution of (18)fluoro-deoxyglucose positron emission tomography to the work-up of patients with fever of unknown origin. *Eur J Intern Med* 2004;15(3):151-156.
- 2 6) Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, Dofferhoff ASM, de Geus-Oei LF, Rijnders AJ, et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*2007; 34(5):694-703.
- 2 7) Keidar Z, Gurman-Balbir A, Gaitini D, Israel O. Fever of unknown origin: the role of ¹⁸F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2008;49(12):1980-1985.
- 2 8) Balink H, Collins J, Bruyn GA, Gemmel F. F-18 FDG PET/CT in the diagnosis of fever of unknown origin. *Clin Nucl Med* 2009;34(12):862-868.
- 2 9) Federici L, Blondet C, Imperiale A, Sibilia J, Pasquali J-L, Pflumio F, et al. Value of (18)F-FDG-PET/CT in patients with fever of unknown origin and unexplained prolonged inflammatory syndrome: a single centre analysis experience. *Int J Clin Pract* 2010;64(1):55-60.

- 3 0) Ferda J, Ferdová E, Záhlava J, Matejovic M, Kreuzberg B. Fever of unknown origin: A value of ^{18}F -FDG-PET/CT with integrated full diagnostic isotropic CT imaging. *Eur J Radiol* 2010;73(3):518-525.
- 3 1) Tokmak H, Ergonul O, Demirkol O, Cetiner M, Ferhanoglu B. Diagnostic contribution of (18)F-FDG-PET/CT in fever of unknown origin. *Int J Infect Dis* 2014;19:53-58.
- 3 2) Kim YJ, Kim SI, Hong K-W, Kang MW. Diagnostic value of ^{18}F -FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin. *Internal Medicine Journal* 2012;42(7):834-837.
- 3 3) Robine A, Hot A, Maucourt-Boulch D, Iwaz J, Broussolle C, Sève P. Fever of unknown origin in the 2000s: evaluation of 103 cases over eleven years. *Presse Med.* 2014;43(9):e233-240.
- 3 4) Manohar K, Mittal BR, Jain S, Sharma A, Kalra N, Bhattacharya A, et al. F-18 FDG-PET/CT in evaluation of patients with fever of unknown origin. *Jpn J Radiol.* 2013;31(5):320-327.
- 3 5) Sheng JF, Sheng ZK, Shen XM, Bi S, Li JJ, Sheng GP, et al. Diagnostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with fever of unknown origin. *Eur J Intern Med.* 2011;22(1):112-116.
- 3 6) Hung BT, Wang PW, Su YJ, Huang WC, Chang YH, Huang SH, et al. The efficacy of ^{18}F -FDG PET/CT and ^{67}Ga SPECT/CT in diagnosing fever of unknown origin. *Int J Infect Dis.* 2017;62:10-17.
- 3 7) Kei PK, Kok TY, Padhy AK, Ng DC, Goh AS. [^{18}F] FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: a local experience. *Nucl Med Commun.* 2010;31(9):788-792.
- 3 8) Gafter-Gvili A, Raibman S, Grossman A, Avni T, Paul M, Leibovici L, et al. [^{18}F]FDG-PET/CT for the diagnosis of patients with fever of unknown origin. *QJM* 2015;108(4):289-298.
- 3 9) Crouzet J, Boudousq V, Lechiche C, Pouget JP, Kotzki PO, Collombier L, et al. Place of (18)F-FDG-PET with computed tomography in the diagnostic algorithm of patients with fever of unknown origin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(8):1727-1733.
- 4 0) Pelosi E, Skanjeti A, Penna D, Arena V. Role of integrated PET/CT with [^{18}F]-FDG in the management of patients with fever of unknown origin: a single-centre experience. *Radiol Med.* 2011;116(5):809-820.
- 4 1) Blockmans D, Knockaert D, Maes A, Caestecker JD, Stroobants S, Bobbaers H, et al. Clinical value of [(18)F]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. *Clin Infect Dis.* 2001;15;32(2):191-196.

- 4 2) Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA, Mudde AH, Dofferhoff TSM, Richter C, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)* 2007;86(1):26-38.
- 4 3) Ergül N, Halac M, Cermik TF, Ozaras R, Sager S, Onsel C, et al. The Diagnostic Role of FDG PET/CT in Patients with Fever of Unknown Origin. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2011;20(1):19-25.
- 4 4) García-Vicente AM, Tello-Galán MJ, Amo-Salas M, Ros-Izquierdo J, Jiménez-Londoño GA, Salas BLR, et al. Do clinical and laboratory variables have any impact on the diagnostic performance of ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin? *Ann Nucl Med.* 2018;32(2):123-131.
- 4 5) Rosenbaum J, Basu S, Beckerman S, Werner T, Torigian DA, Alavi A. Evaluation of diagnostic performance of ¹⁸F-FDG-PET compared to CT in detecting potential causes of fever of unknown origin in an academic centre. *Hell J Nucl Med.*2011;14(3):255-259.
- 4 6) Seshadri N, Sonoda LI, Lever AM, Balan K. Superiority of ¹⁸F-FDG PET compared to ¹¹¹In-labelled leucocyte scintigraphy in the evaluation of fever of unknown origin. *J Infect.* 2012;65(1):71-9.
- 4 7) Singh N, Kumar R, Malhotra A, Bhalla AS, Kumar U, Sood R. Diagnostic utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in pyrexia of unknown origin. *Indian J Nucl Med.*2015;30(3):204-212.
- 4 8) Pedersen TI, Roed C, Knudsen LS, Loft A, Skinhoj P, Nielsen SD. Fever of unknown origin: a retrospective study of 52 cases with evaluation of the diagnostic utility of FDG-PET/CT. *Scand J Infect Dis.* 2012; 44(1):18-23.
- 4 9) Kubota K, Nakamoto Y, Tamaki N, Kanegae K, Fukuda H, Kaneda T, et al. FDG-PET for the diagnosis of fever of unknown origin: a Japanese multi-center study. *Ann Nucl Med* 2011; 25(5):355-364.
- 5 0) 今日の治療指針 2022 医学書院 P224-225.
- 5 1) FDG PET、PET/CT 診療ガイドライン 2020 (日本核医学会) . [cited 2022 Mar 17].
Available from:
https://jsnm.org/wp_jsnm/wp-content/uploads/2018/09/FDG_PET_petct_GL2020.pdf
- 5 2) 日本核医学会 PET 核医学委員会, 日本アイソトープ協会 医学・薬学部会, ポジトロン核医学利用専門委員会. PET 検査件数に関するアンケート調査報告. *Isotope News.* 2020;No.767 : 40-45.

- 5 3) FDG スキャン®注添付文書、2018 年 8 月改訂（第 7 版）。
- 5 4) 臨床検査のガイドライン 2005/2006（日本臨床検査医学会）. [cited 2022 Mar 21]
Available from:
https://www.jslm.org/books/guideline/05_06/009.pdf
- 5 5) Habib GS, Masri R, Ben-Haim S, et al. The utility of gallium scintigraphy in the evaluation of fever of unknown origin. *Isr Med Assoc J.* 2004;6:463-466.
- 5 6) Knockaert DC, Mortelmans LA, De Roo MC, Bobbaers HJ. Clinical-value of Ga-67 scintigraphy in evaluation of fever of unknown origin. *Clin Infect Dis.* 1994;18(4): 601-605.
- 5 7) 日本核医学会 PET 核医学委員会, 日本アイソトープ協会 医学・薬学部会, ポジトロン核医学利用専門委員会. PET 検査件数に関するアンケート調査報告. *Isotope News.* 2022;No.779 : 71-76.