

Title	不明熱の原因病巣検索における ⁶⁷ Gaシンチグラフィの有用性の再検討
Author(s)	御前, 隆; 松井, 章; 田中, 富美子 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1990, 50(6), p. 655-660
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18433
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

不明熱の原因病巣検索における⁶⁷Ga シンチグラフィの 有用性の再検討

京都市立病院放射線科，内科*

御前 隆 松井 章 田中富美子
奥野 芳茂 光森 通英 鳥塚 達郎
土光 茂治 早川 克己 新保慎一郎*

（平成元年11月7日受付）

（平成元年12月13日最終原稿受付）

Fever of Unknown Origin: Re-Evaluation of ⁶⁷Ga Scintigraphy in Detecting Causes of Fever

Takashi Misaki, Akira Matsui, Fumiko Tanaka, Yoshishige Okuno,
Michihide Mitsumori, Taturou Torizuka, Shigeharu Dokoh,
Katsumi Hayakawa and Shin-ichirou Shimbo*
Department of Radiology, and Internal Medicine*, Kyoto City Hospital

Research Code No. : 705.2, 733.1

Key Words : Fever of unknown origin, ⁶⁷Ga scintigraphy,
Inflammatory lesions

Radioactive gallium citrate has been known to accumulate not only in neoplasms but also in inflammatory foci, and thus widely used to find out pyrogenic lesions in cases of unexplainably prolonged fever. However, with developments and improvements of other imaging modalities, its diagnostic significance may have changed. To probe that issue, recent 65 scans for the patients with fever of unknown origin were reviewed retrospectively. Of these, 56 had sufficient clinical assessment and laboratory examinations to evaluate causative illnesses. Gallium images of 33 patients were interpreted as positive. Local inflammatory lesions were detected in 23 cases, with lung tuberculosis, urinary tract infection, and inflammatory joint diseases as prevalent final diagnoses. Pyogenic abscesses, though popular in the literatures on fever of unknown origin, were found in only 2 cases in our present series. This seemed to be due to earlier detection of affected sites by other imaging technics. Osteomyelitis, other major cause of fever in the past, was not found this time, probably owing to wide use of antibiotics. Besides localized diseases, seven cases of generalized disorders were found. There were 3 patients with hematological malignancies, 3 with systemic autoimmune diseases, and 1 with severe infectious mononucleosis. There were three false positive cases; intestinal gallium radioactivity in 2 cases and physiological pulmonary hilar accumulation in 1 were erroneously read as abnormal. Of 23 cases with negative gallium scan, no definite cause of fever were found in 19; twelve patients had spontaneous reduction of fever, 2 did so with antibiotics, and 5 with corticosteroids. False negative cases were; two with urinary tract infection on antibiotics, one with bacterial meningitis, and one with polyarteritis nodosa. Our results reconfirmed the excellent sensitivity and accuracy of gallium scan in the diagnosis of fever of unknown origin. In addition to the detection of focal inflammations, it may sometimes contribute to an early diagnosis of unexpected systemic diseases.

From the results obtained, it is advisable that, in patients with fever of unknown origin, this test should be done early in diagnostic schedule and before administration of drugs that may mask potential sites of abnormal accumulation.

はじめに

クエン酸ガリウムが腫瘍ばかりではなく炎症巣にも集積することはシンチグラフィに用いられるようになった初期から知られており¹⁾²⁾, 炎症部位の同定^{3)~7)}や原因不明の発熱の診断に利用されてきた⁸⁾⁹⁾. しかし X 線 CT の出現や超音波断層装置の普及, さらに新世代の抗生物質の開発に伴ってその役割も変化してきたと考えられる. そこで当施設で最近 6 年余りのあいだに不明熱の原因検索の為に用いられたガリウムシンチグラフィの有用性について retrospective に検討した.

対象と方法

1983年1月より1989年8月までに原因不明の発熱の精査の為に65人の患者に対して各々1回ずつガリウムシンチグラフィを行なった. 不明熱の定義は広く取り, 理学所見・一般臨床検査・X線写真では原因のわからない発熱が続き, シンチグラフィを依頼した医師が“fever of unknown origin (FUO)”と判断したものはすべて含むことにした. そのうち十分な臨床的検索が行なわれたものは56例であり, 男性18例, 女性38例, 年齢は9歳から86歳に分布し平均は57.7歳であった. 検査には⁶⁷Ga-citrate 74MBq (2mCi) を静脈注射し, 72時間後に中エネルギー用平行コリメーターを装着した ZLC 7500 (Siemens 社) または Pho/gamma LFOV (Searle 社) による全身の前面・後面像を撮像したのち, 必要に応じて局所像を追加した. エネルギーウィンドウは93, 184, 296KeV の3ピークの±10%を用いた.

前処置として撮像前日の夕食を低残渣食とし, 同夜にクエン酸マグネシウムおよびコーラック™の二種類の下剤を服用させ, 更に当日の朝にグリセン浣腸又はレンシカルボン™坐薬を用いて腸管内容の排出を図った. また腹部の集積が有意なものか腸管内に排泄されたガリウムかの鑑別が困難な時は, 数時間後ないし翌日に追加撮像を行なった.

発熱原因の最終診断は手術や剖検が行なわれた

4例は病理組織学的に, 他は細菌培養などの各種臨床検査の結果および臨床経過に基づいて決定した.

結果

56例中有意な集積が見られたと判定したものは33例であり, 局所的な集積によって炎症巣が同定できた23例以外に, 異常集積の特異な分布から全身性疾患発見に役立った7例があった. 最終診断によって分類したものを Table 1 に示す. 偽陽性の3例中2例は腸管内に排泄されたガリウムを異常所見とまちがえたもの, 1例は生理的肺門集積を病的と診断したものであった. Table 2 に示したごとくシンチグラフィで異常なしとされた23例のうち19例は発熱の原因病巣が不明のまま解熱した. 偽陰性の4例中2例は抗生物質投与中の尿路感染症, 1例は細菌性髄膜炎, 1例は結節性多発動脈炎であった. 以下に代表的な症例を呈示する.

症例 1. 68歳女性. 胃潰瘍による下血で入院. 内科的治療で出血はおさまったが炎症反応・白血

Table 1 Final diagnoses of 33 cases with positive Ga scans

<u>Chest</u>	7
lung tuberculosis	4
diffuse interstitial pneumonia	1
drug allergy pneumonitis	1
bacterial pneumonia	1
<u>Abdomen</u>	11
urinary tract infection	7
abscess	2
appendicitis	1
hepatitis	1
<u>Hematological malignancies</u>	3
CML, NHL, myeloma	1 each
<u>Autoimmune diseases</u>	3
SLE, Still's disease, RA	1 each
<u>Others</u>	6
pseudogout	1
polyarthritis	3
infectious mononucleosis	1
sinusitis	1
<u>False positive</u>	3

球増多と38度台の発熱が持続し、3種類の抗生物質を順に使用したが無効であった。ガリウムシンチグラフィで両腎に強い集積(Fig. 1)を認めたことより尿路感染症が疑われた。この時点では尿中細菌は陰性であったが、一旦薬を休止した後に尿培養を行なって起炎菌を同定し、感受性のある抗生物質を投与したところ解熱した。

症例2. 68歳男性。原因不明の38度台の熱発が続くため入院。30歳台に肺結核の既往があり、胸部X線写真で右上肺野と左中肺野に活動性病変が疑われたが、喀痰および気管支洗浄液の結核菌

は陰性であった。その後喀痰一般細菌を始めとして各種の検査を行なったが他に発熱の原因は見つからず、また強力な抗生物質治療によっても体温

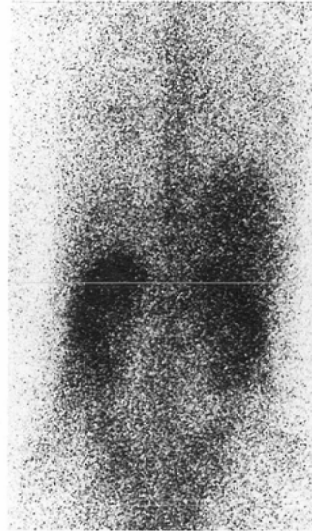


Fig. 1 Posterior view of whole body gallium scan of a patient with urinary tract infection. Increased accumulation at bilateral kidneys is clearly seen.

Table 2 Final diagnoses of 23 cases with negative Ga scans

<u>No pyrogenic focus detected</u>	<u>19</u>
fever down without special treatment	12
with antibiotics	2
with corticosteroids	5
<u>False negative scans</u>	<u>4</u>
urinary tract infection	2
bacterial meningitis	1
polyarteritis nodosa	1

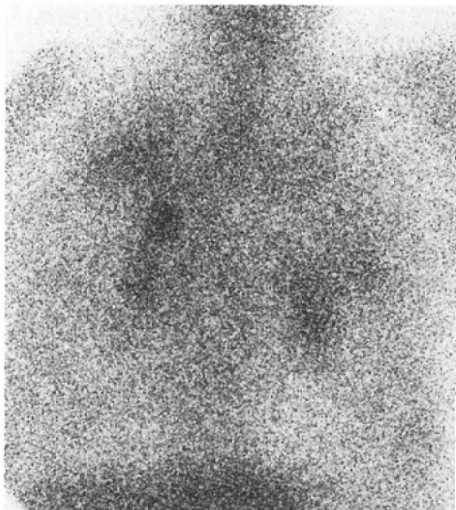


Fig. 2

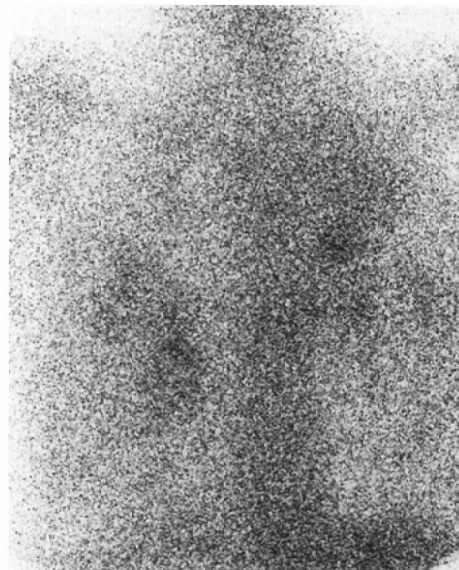


Fig. 3

Fig. 2 and 3 Anterior (Fig. 2) and posterior (Fig. 3) chest close-up views of a patient with active lung tuberculosis. Abnormally increased radiogallium accumulation is noted at bilateral hili, right apex, and left middle lung field.



Fig. 4 Anterior abdominal spot image of a patient with reactive lymphadenitis from suppurative appendicitis. An ill-defined area of moderate accumulation is found at right paraumbilical region.

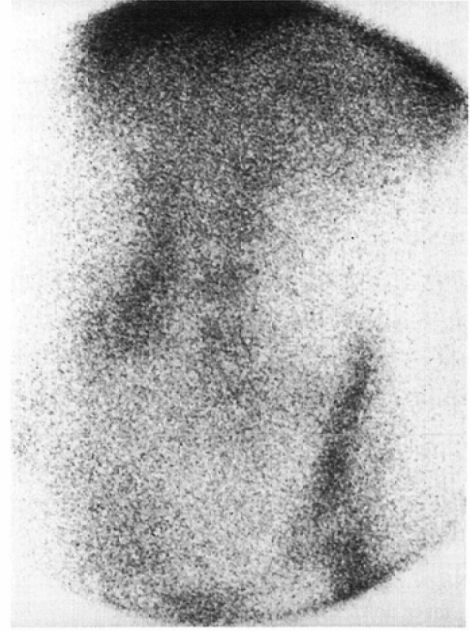


Fig. 5 Left anterior oblique view of the same patient shown in Fig. 4. Upward extension of the lesion with abnormal gallium accumulation is better visualized in this positioning.

および炎症反応は正常化しなかった。ガリウムシンチグラフィで X 線写真の異常陰影に一致して有意の集積を認めた (Fig. 2, 3) ことよりやはり肺結核の再燃と考へて抗結核剤を開始したところ、熱が下がり炎症反応も沈静化した。

症例 3. 20歳女性。下痢・心窩部痛・悪心と39度前後の発熱があり、抗生物質で一旦軽快したがその後も原因不明の熱発を繰り返していた。ガリウムシンチグラフィで右中・下腹部に集積があり、数時間後も同様であった (Fig. 4, 5)。X 線 CT により同部に腫瘤を認めたため手術が行なわれ、化膿性虫垂炎に伴う反応性リンパ節炎が発見された。本例では抗生物質により局所症状がマスクされたため診断が困難であった。

考 察

まず局在性炎症の検出能に関しては真陽性23例、偽陰性4例、偽陽性3例、真陰性19例と今回の検討でも過去の内外の報告⁽⁸⁾⁹⁾とほぼ同様の高い陽性率と精度が得られ、ガリウムシンチグラフィ

の有用性が再確認された。

原因病巣として胸部では活動性肺結核が4例と多かった。患者はいずれも古い結核の既往歴があり胸部 X 線写真上も異常陰影が認められたが、それだけでは発熱との関係を断定できず、文献にもあるように²⁾¹⁰⁾¹¹⁾、活動性の判定には本検査が役立つ。なお他の3例のうち2例は全肺に均一に集積増加があったためびまん性肺疾患 (びまん性間質性肺炎と薬剤過敏性肺炎) が診断できたもの、残り1例は心不全による浸出性陰影と重なったため胸部 X 線写真ではみつけにくかった限局性肺炎がガリウムの異常集積として描出できたものであった。腹部では尿路感染症が9例あった。以前から言われているように¹²⁾¹³⁾、腎臓ないし膀胱に異常集積があった7例では診断は容易であった。しかし実際の臨床例では今回偽陰性となった2例のように検査前に既に抗生物質が使用されていることも多く、検査の実施時期について再考が必要と思われる。これは今回の真陰性の中に含めた、病巣が特定できないまま抗生物質で解熱した2例

についても同様である。すなわち入院時の一通りの検査で原因がわからない発熱の患者には本検査をもっと積極的に、治療により病像が修飾される前に行なうべきである。従来の報告では膿瘍の症例数が多いが今回は2例と少なかった。これはX線CTや超音波断層によって病巣がみつかることが多くなってきたためであろう。

胸腹部以外では関節疾患4例があった。非化膿性の関節炎にガリウムが用いられた報告はあまり見受けられないが発熱の隠れた原因の一つとして注目されるべきものである。逆に今回の調査では細菌性骨髄炎が“不明熱”として検査対象になった症例はなかった。これは外傷後に抗生物質がひろく使われるようになって症例そのものが減ったうえに、本検査に先立って行なわれる単純X線写真と骨シンチグラフィによって診断が確定するためと考えられる。

全身性疾患発見に役立った7例のうち伝染性単核症の1例は症状が一般にみられるよりも重篤なため他の疾患も疑われていたが、ガリウムの肝臓と脾臓への集積が亢進していたことから本症の可能性が高いと判断され、後にウイルス抗体価の検索によって確定したものである。自己免疫疾患3例のうち、慢性関節リウマチの1例は関節症状が明らかになる前にガリウムの多発性異常集積が発見され、後にRATなどの血清反応が行なわれて診断が確定した点でシンチグラフィが重要な役割を果たした。他の2例は補助的所見が観察されたものである。すなわち腹部全体にびまん性に集積増加があることから腹膜炎が疑われ、後に全身性エリテマトーデスと判明した1例と、両肺門の集積増加から全身的なリンパ節病変が疑われ、最終的に成人型スチル病と診断された1例である。なお原因不明のままステロイド剤で解熱した5例にも何らかの自己免疫性ないしアレルギー性の病変があったことが推測され、検査の時期をうまく選ばばガリウムシンチグラフィで所見が得られたかもしれない。血液系悪性疾患3例については別報に詳述した¹⁴⁾。

今回は検査を依頼した医師が書いた臨床診断名を尊重したため、一般に不明熱の条件とされてい

る38度以上の発熱のある症例ばかりではなく微熱が続いた例も含まれている。ガリウムの異常集積を認めずしかも経過観察のみにて自然に解熱した12例中11例までは38度未満の発熱しかなく、残り1例は詐病と思われたものであった。ガリウムで病変を発見できた30例中にも9例微熱のみの症例があり、体温のみでは判断できないが本検査が陰性で発熱が38度以上にならなければ活動性の炎症が存在する可能性は非常に低いといえる。ちなみに偽陰性の4例中抗生物質投与中の尿路感染症2例のみが微熱で髄膜炎・結節性多発動脈炎の各1例は高熱があった。

偽陽性の原因である腸管内のガリウムについては症例により前処置が十分されていても残留が多く読影が困難なことがあり、肺門の淡い集積の解釈が難しいこととともに、以前から本検査の短所とされている。疑わしい場合には斜位の撮像やSPECT、あるいは翌日撮像を追加して異常集積かどうかを慎重に判断する必要がある。また当施設では従来72時間後の撮像のみをルーチンとしてきたが、今後腹部の炎症病変の評価には6時間ないし24時間後の早期像⁷⁾を加えれば検査がより正確で感度の高いものになると期待される。

今回の集計を振り返ってみるとガリウムシンチグラフィが依頼される不明熱の最終診断には以前とは多少の変化があるものの、本検査はその原因病巣の検出に依然として非常に有用なこと、また従来あまり報告がないが重篤な全身性疾患を発見する糸口にもなりうるということがわかる。炎症シンチグラフィには他に¹¹¹In標識白血球を用いるものがあるが¹⁵⁾、標識操作が繁雑であることなどから我が国では一般化していないのが現状であり、より優れた放射性医薬品が開発されて実用化されるまでは、不明熱や炎症性疾患の診断には今後も積極的にガリウムを用いていくべきであろう。

まとめ

1. 不明熱患者56例にガリウムシンチグラフィを行なったところ、陽性所見のあったものは33例、陰性は23例であった。
2. 陽性例のうち限局性の炎症巣を検出できたものは23例であり、肺結核・尿路感染症・関節疾

患などの症例数が多かった。従来多数例が報告されてきた膿瘍は今回2例と少なく、また骨髄炎は1例もなかった。

3. 異常集積の特異な分布から全身性疾患発見のきっかけとなったものが7例あった。

4. 偽陽性は3例、真陰性は19例、偽陰性は4例であった。

5. 不明熱の原因疾患のうちわけは従来と若干の推移があったものの、本検査はその診断に優れていることが再確認され、今後積極的に用いていくべき方法と考えられた。

文 献

- 1) Lavender JP, Lowe J, Barker JR, et al: Gallium citrate scanning in neoplastic and inflammatory lesions. *Br J Radiol* 44: 361—366, 1971
- 2) Higashi T, Nakayama Y, Murata A et al: Clinical evaluation of ^{67}Ga -citrate scanning. *J Nucl Med* 13: 196—201, 1972
- 3) Littenberg RL, Taketa RM, Alazraki NP, et al: Gallium-67 for localization of septic lesions. *Ann Int Med* 79: 403—406, 1973
- 4) Teates CD, Hunter JG: Gallium scanning as a screening test for inflammatory lesions. *Radiology* 116: 383—387, 1975
- 5) Kumar B, Coleman RE, Alderson PO: Gallium citrate Ga 67 imaging in patients with suspected inflammatory processes. *Arch Surg* 110: 1237—1242, 1975
- 6) 佐崎 章, 沢 久, 中嶋秀行, 他: 炎症病巣診断におけるクエン酸ガリウム (^{67}Ga) シンチグラフィの有用性. *核医学* 19: 965—973, 1982
- 7) 桑原康雄, 鴛海良彦, 一矢有一, 他: 腹部限局性炎症巣に対する ^{67}Ga シンチグラフィの臨床的意義. *核医学*, 19: 529—534, 1982
- 8) 利波紀久, 一柳健次, 松田博史, 他: ^{67}Ga -citrate シンチグラフィによる原因不明熱患者の炎症巣検出能の評価. *核医学*, 17: 1221—1229, 1980
- 9) McNeil BJ, Sanders R, Alderson PO, et al: A prospective study of computed tomography, ultrasound, and gallium imaging in patients with fever. *Radiology* 139: 647—653, 1981
- 10) Kinoshita F, Ushio T, Maekawa A, et al: Scintiscanning of pulmonary diseases with ^{67}Ga -citrate. *J Nucl Med* 15: 227—233, 1974
- 11) Siemsen JK, Grebe SF, Waxman D: The use of gallium-67 in pulmonary disorders. *Sem Nucl Med* 8: 235—249, 1978
- 12) Hurwitz SR, Kessler WO, Alazraki NP, et al: Gallium-67 imaging to localize urinary-tract infections. *Brit J Radiol* 49: 156—160, 1976
- 13) Janson KL, Roberts JA: Non-invasive localization of urinary tract infection. *J Urol* 117: 624—627, 1977
- 14) Misaki T, Dokoh S, Yagi K, et al: Clinical pathologic conference: Gallium-67-citrate imaging in the detection of focal lesions for anemia, proteinuria and prolonged fever. *J Nucl Med* 31: 512—515, 1990
- 15) Fineman DS, Palestro CJ, Kim CK, et al: Detection of abnormalities in febrile AIDS patients with In-111-labeled leukocyte and Ga-67scintigraphy. *Radiology* 170: 677—680, 1989