

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	病態制御科学領域 臨床免疫学教育研究分野 氏名 渡邊 里奈
<p>(論文題目)</p> <p><b>Diagnostic approach for patients with unidentified fever according to the classical criteria of fever of unknown origin in the field of autoimmune disorders</b> (自己免疫疾患領域における不明熱の古典的分類に基づく診断アプローチ)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>背景：不明熱は原因が多岐にわたり、しばしば診断に難渋する。Petersdorf らによる古典的不明熱の定義は、(1) 発熱が 3 週間以上持続、(2) 口腔内温 38.3℃以上の発熱を 3 回以上認める、(3) 1 週間以上の入院精査でも診断が確定しない、とされている。その後、Durack らは、古典的不明熱の定義をもとに「1 週間以上の入院精査でも診断が確定しない」を「3 回以上の外来受診あるいは 3 日間の入院精査でも原因不明なもの」と改めて定義し、院内における不明熱、好中球減少に伴う不明熱、HIV 関連不明熱を追加した。これまで本邦においても不明熱の解析が散見されるが、既報では原因疾患として感染症の割合が多い傾向にある。一方で、遺伝子診断の普及や疾患の認知度の広がりによる家族性地中海熱 (FMF) などの患者数の報告の増加に伴い、不明熱の診療において古典的不明熱の診断基準に当てはまらない周期熱が重要視されるようになってきている。本研究では古典的不明熱の定義を満たす例、満たさない例とで、それぞれの臨床的特徴を比較検討し、定義に基づく診断アプローチの有用性について検証を行った。</p> <p>方法：2008 年 1 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日の期間に当科を初診し、原因不明発熱として外来および入院にて精査・加療を受けた患者は 149 例であり、病態の違いから 15 歳以下の小児症例を除外した 144 例を対象とした。対象患者を古典的不明熱の定義を満たす例と満たさない例で分類し、臨床的特徴につき後方視的に解析を行い検討した。古典的不明熱の定義については Durack らの定義を基準とした。また、最終診断を感染症、非感染症性炎症疾患、悪性疾患、その他、不明に分類し、各症例を初診日で前期 (2008 年 1 月～2012 年 12 月) と後期 (2013 年 1 月～2017 年 12 月) に分け、原因疾患の特徴を検討した。</p> <p>結果：対象となった 144 例中、古典的不明熱の定義を満たした例は 105 例 (72.9%)、満たさない例は 39 例 (27.1%) であった。疾患分類については、古典的不明熱の定義を満たした 105 例では、感染症 12 例 (11.4%)、非感染症性炎症疾患 63 例 (57.1%)、悪性疾患 6 例 (5.7%)、その他 13 例 (12.4%)、不明症例 14 例 (13.6%) であり、古典的不明熱の定義を満たさない 39 例では、感染症 8 例 (20.5%)、非感染症性疾患 22 例 (56.4%)、悪性疾患 0 例、その他 3 例 (7.7%)、不明症例 6 例 (15.4%) であった。古典的不明熱を満たす例で最も多かった疾患は前期では成人スチール病 (AOSD) 4 例、ベーチェット病 (BD) 4 例、後期では AOSD 7 例、リウマチ性多発筋痛症 (PMR) 7 例、BD 6 例であった。古典的不明熱を満たさない例では前期では骨盤内感染症 2 例、全身性エリテマトーデス (SLE) 2 例、後期では FMF 7 例、BD 5 例であった。古典的不明熱を満たさない理由は発熱期間が 3 週間以下、38.3℃以下の発熱であり、FMF は古典的不明熱を満たさない例において有意に多かった。発症から診断までの期間に関しては古典的不明熱の定義を満たす例では前期、後期ともに半数以上が 59 日以下で確定診断に至っていたが、古典的不明熱の定義を満たさない例では後期において半数が 180 日以上と長期間を要した。診断までに長期間を要した症例は全て周期熱であった。</p> <p>考察：今回の検討を通して、古典的不明熱の定義を満たす例では、AOSD、BD、PMR など抗核抗体やリウマトイド因子など血清学的なマーカーや画像検査のみでは診断確定で</p>	

きないものが多く、診断確定においては各疾患の診断基準に準拠して総合的に判断していく必要があると考えられた。古典的不明熱の定義を満たさない例の中には FMF や BD など周期熱をきたす疾患が存在し、診断までに長期間を要するものが多いことが明らかとなった。また悪性疾患は全例古典的不明熱の定義を満たしており、古典的不明熱において悪性疾患の鑑別が重要であると思われた。古典的不明熱の定義を満たさない例で最も多くを占めていた FMF は周期性発熱と漿膜炎を主徴とする遺伝性自己炎症疾患であり、典型例では発熱期間が 1-3 日と短く、発熱は自然に軽快する。したがって、FMF の多くは古典的不明熱の定義にはあてはまらず、精査に至らないまま長期間が経過することが少なくない。FMF をはじめとする周期熱をきたす疾患の認識が高まるにつれ、原因不明発熱における周期熱の存在が重要となる。自己免疫疾患領域における不明熱診療では、周期熱を念頭においた古典的不明熱分類に基づく診断アプローチが有用であると考えられた。