

KQ 2. 불명열을 가진 환자의 진단을 위하여 F-18 FDG PET/CT 검사를 시행하는 것이 필요
한가?

권고 1: 불명열을 가진 환자의 진단에 있어서 기본 초기 평가나 CT에서 진단이 어려운 경우에 F-18 FDG PET/CT를 시행하는 것이 적절하다. (권고등급A, 근거수준II)

근거 요약

불명열을 가진 환자의 진단 및 예후 평가를 위한 F-18 FDG PET/CT의 임상적 역할을 확인하기 위하여 여러 문헌 및 가이드라인을 검색하였고 4개의 문헌이 최종 선택되었다 (1-4). 불명열은 반복되는 38.3도 이상의 체온 상승과 3주 이상 지속되는 발열, 1주간 입원 검사에도 진단을 내릴 수 없는 경우를 말한다 (5). 의학의 발전과 새로운 진단기법의 도입에도 불구하고 여전히 불명열의 진단은 가장 도전적인 과제 중 하나로 광범위한 원인 질환 가능성과 표준화되지 않은 다양한 진단기법으로 인하여 오히려 과도한 검사의 남용과 부적절한 항생제 사용의 원인이 되기도 한다. 따라서 초기 평가 단계에서 핵심 단서의 확보를 위한 노력이 중요하며 충분한 근거를 가지고 적절한 추가 진단기법 사용을 고려해야 한다 (5). 대부분의 문헌에서 F-18 FDG PET/CT는 훌륭한 민감도(~0.982) 및 특이도(~0.859)를 보고하였다. 하지만 일부 문헌에서는 높은 위양성 문제로 인하여 낮은 특이도(0.52)를 보고하였다. 높은 민감도에 비해 진단 수율(0.56-0.58)은 그리 높지 않게 평가되었는데 위양성 문제가 주로 관여하며 이는 F-18 FDG PET/CT가 불명열의 표준 진단 검사 방법이 되는데 있어 주요한 장애요인이다. 하지만 1차적으로 시행하는 CT(~0.30)에 비하여 상대적으로 높은 진단 수율을 보이고 있어 임상적으로 진단적 가치가 있다 (1).

다수의 문헌에서 공통적으로 언급되는 점은 기존의 고전적 검사들을 시행하고도 진단이 되지 않는 불명열 환자에서는 F-18 FDG PET/CT의 진단적 가치가 있다는 것이다 (6). 특히 여러 문헌에서 ESR 또는 CRP 수치가 증가된 불명열 환자에서 F-18 FDG PET/CT의 높은 양성 예측도와 100%에 가까운 음성 예측도를 보고하고 있으며 이는 비정상 소견이 없는 F-18 FDG PET/CT 결과는 불명열의 원인이 심각한 문제일 가능성이 낮으며 자발적 완화(spontaneous remission) 가능성이 높음을 시사한다 (7-8). 이는 결과적으로 환자의 예후와 관련된 정보를 제공하여 임상적인 경과 관찰에 있어서 하나의 진단적 평가가 될 수 있다. 불명열 환자에서 F-18 FDG PET/CT로 진단된 질환 중 가장 많은 진단은 감염이었고, 그 다음이 비감염성 염증질환, 악성종양, 그리고 기타 질환이었다 (1, 3-4).

문헌들에서 언급되는 내용을 종합하면 F-18 FDG PET/CT가 불명열 환자의 진단에서 유용한 것은 사실이나 현재 불명열의 진단 검사로 권고되지 못하는 것은 위양성으로 인해 낮은 특이도와 고비용 문제라고 할 수 있다. 하지만 일부 문헌에서는 F-18 FDG PET/CT가 고비용이라는 일반적 시각과는 다르게 비용 효율적이라는 증거를 제공한다. 왜냐하면 적절한 조기 진단은 진단을 제공하는 데 필요한 다른 (비기여 및/또는 침습적) 검사의 수를 제한하고, 진단 시간을 단축시키며, 최종적으로는 진단 목적을 위한 입원 기간을 최소화할 수 있기 때문이다 (3-4, 9).

최근 발표된 NEJM 종설에 따르면 불명열 진단의 알고리즘 상에서 기존의 전통적 검사에서 진단되지 못한 경우, F-18 FDG PET/CT를 시행할 것을 권고하고 있다 (10). 잠재적인 단점으로 역시나 비용과 접근성을 언급하지만 위에서 밝힌 대로 비용 문제는 관점에 따라서 다르게 해석할 수 있으며 우리나라에서의 F-18 FDG PET/CT 접근성은 매우 뛰어난 편으로 문

제가 되지 않는다.

따라서 현재 근거들을 종합하면 불명열 환자에서 전통적 검사 방법으로 원인을 감별하지 못한 경우, 두 번째 검사 방법으로 F-18 FDG PET/CT를 시행하는 것은 진단에 도움이 되며 높은 음성 예측도로 환자의 예후에 대해 평가하는 것이 가능하다. 또한 진단적 불필요한 검사 비용을 감소하는 효과를 가져 올 수 있다.

권고 고려사항

1. 이득과 위해(Benefit and Harm)

불명열을 가진 환자에서 F-18 FDG PET/CT를 시행함으로써 환자의 정확한 진단이 가능하며, 환자의 예후를 평가하는데 도움을 줄 수 있다. F-18 FDG PET/CT 촬영시 방사성의약품인 F-18 FDG 투여와 CT 촬영에 따른 방사선 피폭이 있으나 PET/CT의 기술적 발전으로 F-18 FDG PET/CT의 합산 피폭량은 10 mSv 미만이다.

2. 국내 수용성과 적용성(Acceptability and Applicability)

우리나라의 경우 PET/CT 장비와 사이클로트론의 보급율이 높아 F-18 FDG PET/CT에 대한 환자의 접근성이 매우 좋은 편으로 국내 수용성에는 문제가 없다.

3. 검사별 방사선량

F-18 FDG PET/CT의 유효선량은 10 mSv 미만이다.

참고문헌

1. T Bharucha, A Rutherford, S Skeoch, A Alavi, M Brown, J Galloway. 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.
2. Motoki Takeuchi, Issa J Dahabreh, Takashi Nihashi, Mitsunaga Iwata, George M Varghese, Teruhiko Terasawa. Nuclear Imaging for Classic Fever of Unknown Origin: Meta-Analysis. J Nucl Med. 2016 Dec;57(12):1913-1919.
3. Florent L Besson, Philippe Chaumet-Riffaud, Margot Playe, Nicolas Noel, Olivier Lambotte, Cécile Goujard, Alain Prigent, Emmanuel Durand. Contribution of (18)F-FDG PET in the diagnostic assessment of fever of unknown origin (FUO): a stratification-based meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Sep;43(10):1887-95.
4. Meng-jie Dong, Kui Zhao, Zhen-feng Liu, Guo-lin Wang, Shu-ye Yang, Guo-jun Zhou. 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.
5. Eun Jin Kim; Fever of Unknown Origin: An Overview of the Diagnostic Approach. doi: 10.3904/kjm.2021.96.2.101. Korean J Med 2021;96(2):101-109.
6. Ji-Fang Sheng, Zi-Ke Sheng, Xiao-Min Shen, Sheng Bi, Jun-Jie Li, Guo-Ping Sheng, Hai-Ying Yu, Hai-Jun Huang, Jun Liu, Dai-Rong Xiang, Meng-Jie Dong, Kui Zhao, Lan-Juan Li. 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.

7. Hans Balink I, James Collins, George A Bruyn, Filip Gemmel. F-18 FDG PET/CT in the diagnosis of fever of unknown origin, *Clin Nucl Med*. 2009 Dec;34(12):862-8.
8. Chantal P Bleeker-Rovers, Fidel J Vos, Aart H Mudde, Anton S M Dofferhoff, Lioe-Fee de Geus-Oei, Anton J Rijnders, Paul F M Krabbe, Frans H M Corstens, Jos W M van der Meer, Wim J G Oyen. 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 May;34(5):694-703.
9. H Balink I, S S Tan, N J G M Veeger, F Holleman, B L F van Eck-Smit, R J Bennink, H J Verberne. 18F-FDG PET/CT in inflammation of unknown origin: a cost-effectiveness pilot-study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Aug;42(9):1408-13.
10. Ghady Haidar, M.D., and Nina Singh, M.D. Fever of Unknown Origin. *N Engl J Med* 2022;386:463-77.