

NECA - 협력연구

불명열에서 FDG PET/PET-CT 검사의 진단 정확성에 대한 체계적 문헌고찰

2012. 9. 30

연구 경과

연구시작일

2012년 5월 15일

연구 종료일

2012년 9월 30일

연구수행검토위원회 심의일

2012년 11월 5일

보고서 최종 수정일

2012년 12월 27일

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 합니다.

연구진

연구책임자

박 동 아

한국보건의료연구원 책임연구원

참여연구원

이 동 효

한국보건의료연구원 주임연구원

이 나 래

한국보건의료연구원 연구사

곽 수 진

한국보건의료연구원 연구사

이 유 경

한국보건의료연구원 연구사

강 혜 미

한국보건의료연구원 연구관리사

목 차

Executive Summary	i
요약문	vi
1. 서론	1
1.1 연구배경	2
1.2 연구 필요성	9
1.3 연구목적	9
2. 선행연구 및 현황	11
2.1 체계적 문헌고찰 및 의료기술평가	12
2.2 국내·외 일차 연구	12
2.3 국내 건강보험 급여 현황	13
3. 연구방법	15
3.1 핵심질문 (PICO-TS)	16
3.2 문헌검색전략	18
3.3 문헌선택과정	19
3.4 자료추출	20
3.5 문헌의 질평가	20
3.4 자료분석	22
4. 연구결과	26
4.1 개요	27
4.2 질평가 결과 (QUADAS-2)	33
4.3 진단의 정확성	38
5. 고찰	74
5.1 연구결과 요약	75
5.2 기존문헌고찰	79
5.3 연구의 제한점	81

6. 결론 및 제언	84
6.1 결론	85
6.2 제언	86

7. 참고문헌	87
---------------	----

8. 부록	93
8.1 문헌검색현황	94
8.2 자료추출서식	97
8.3 선택문헌목록	98
8.4 배제문헌목록	100
8.5 근거 요약	106
8.6 약어	129
8.7 자문위원 활동 내역	130

표 차례

표 2-1. 국외 일차연구 현황	12
표 3-1. 핵심질문의 개요	16
표 3-2. 진단법의 정확성(2×2표)	17
표 3-3. 국내 전자 데이터베이스	18
표 3-4. 국외 전자 데이터베이스	19
표 3-5. QUADAS-2 평가 도구	21
표 3-6. 진단법 정확성 지표	23
표 3-7. 이질성 원인 변수	25
표 4-1. 선택문헌의 일반적 특성	30
표 4-2. QUADAS-2 평가 결과	36
표 4-3. FDG PET 검사의 진단 정확성	38
표 4-4. 이변량 랜덤효과모형 분석 결과	40
표 4-5. HSROC 및 이변량 분석의 추정치	41
표 4-6. FDG PET 검사의 메타 회귀분석 결과	42
표 4-7. FDG PET 검사의 공변량을 포함한 이변량 랜덤효과모형 분석 결과	44
표 4-8. FDG PET 검사의 감염에 대한 진단 정확성	44
표 4-9. FDG PET 검사의 염증에 대한 진단 정확성	45
표 4-10. FDG PET 검사의 종양에 대한 진단 정확성	46
표 4-11. FDG PET 검사의 미분류 질환에 대한 진단 정확성	47
표 4-12. FDG PET 검사의 진단 없음에 대한 진단 정확성	48
표 4-13. FDG PET 검사의 진단관련 기타 정보	49
표 4-14. FDG PET-CT 검사의 진단 정확성	50
표 4-15. FDG PET-CT 검사의 이변량 랜덤모형 분석 결과	52
표 4-16. FDG PET-CT 검사의 HSROC 및 이변량 분석의 추정치	53
표 4-17. FDG PET-CT 검사의 메타 회귀분석 결과	54
표 4-18. FDG PET-CT 검사의 감염에 대한 진단 정확성	56

표 차례

표 4-19. FDG PET-CT 검사의 염증에 대한 진단 정확성	57
표 4-20. FDG PET-CT 검사의 종양에 대한 진단 정확성	58
표 4-21. FDG PET-CT 검사의 미분류 질환에 대한 진단 정확성	59
표 4-22. FDG PET-CT 검사의 진단없음에 대한 진단 정확성	60
표 4-23. FDG PET-CT 검사의 진단관련 기타 정보	61
표 4-24. FDG PET과 PET-CT 검사의 이변량 랜덤효과모형 분석 결과	64
표 4-25. FDG PET과 PET-CT 검사의 HSROC 및 이변량 분석의 추정치	64
표 4-26. FDG PET과 PET-CT 검사의 메타 회귀분석 결과	66
표 4-27. FDG PET과 PET-CT 검사의 공변량을 포함한 이변량 랜덤효과모형 분석결과	68
표 4-28. FDG PET 및 PET-CT 검사의 감염에 대한 메타분석 결과	69
표 4-29. FDG PET 및 PET-CT 검사의 감염에 대한 이변량 모형 추정치	69
표 4-30. FDG PET 및 PET-CT 검사의 염증에 대한 메타분석 결과	70
표 4-31. FDG PET 및 PET-CT 검사의 염증에 대한 이변량 모형 추정치	71
표 4-32. FDG PET 및 PET-CT 검사의 미분류 질환에 대한 메타분석 결과	72
표 4-33. FDG PET 및 PET-CT 검사의 염증에 대한 이변량 모형 추정치	72
표 5-1. 검사별 진단 정확성 요약 추정치 결과	78

그림 차례

그림 1-1. PET-CT 검사 기계	6
그림 1-2. USPSTF의 검사법 평가의 분석적 틀	10
그림 1-3. 연구의 분석적 틀	10
그림 4-1. 문헌선정 흐름도	27
그림 4-2. 대륙별 선정문헌 분포	28
그림 4-3. QUADAS-2 평가결과 그래프	37
그림 4-4. FDG PET 검사의 민감도와 특이도	38
그림 4-5. FDG PET 검사의 SROC 곡선	39
그림 4-6. FDG PET 검사의 통합 진단 오즈비	40
그림 4-7. FDG PET 검사의 HSROC 곡선 및 통합추정치	41
그림 4-8. FDG PET 검사의 유병률에 따른 양성 예측도와 음성 예측도	42
그림 4-9. FDG PET 검사의 감염에 대한 민감도와 특이도 forest plot	45
그림 4-10. FDG PET 검사의 염증에 대한 민감도와 특이도 forest plot	46
그림 4-11. FDG PET 검사의 종양에 대한 민감도와 특이도 forest plot	47
그림 4-12. FDG PET 검사의 미분류 질환에 대한 민감도와 특이도 forest plot	48
그림 4-13. FDG PET 검사의 진단없음에 대한 민감도와 특이도 forest plot	49
그림 4-14. FDG PET-CT 검사의 민감도와 특이도	51
그림 4-15. FDG PET-CT 검사의 SROC 곡선	51
그림 4-16. FDG PET-CT 검사의 통합 진단 오즈비	52
그림 4-17. FDG PET-CT 검사의 HSROC 곡선 및 통합 추정치	53
그림 4-18. FDG PET-CT 검사의 유병률에 따른 양성 예측도와 음성 예측도	54
그림 4-19. FDG PET-CT 검사의 감염에 대한 민감도와 특이도 forest plot	56
그림 4-20. FDG PET-CT 검사의 염증에 대한 민감도와 특이도 forest plot	57
그림 4-21. FDG PET-CT 검사의 종양에 대한 민감도와 특이도 forest plot	58
그림 4-22. FDG PET-CT 검사의 미분류 질환에 대한 민감도와 특이도 forest plot	59

그림 차례

그림 4-23. FDG PET-CT 검사의 진단없음에 대한 민감도와 특이도 forest plot	60
그림 4-24. FDG PET과 PET-CT 검사의 민감도와 특이도	62
그림 4-25. FDG PET과 PET-CT 검사의 SROC 곡선	63
그림 4-26. FDG PET과 PET-CT 검사의 통합 진단 오즈비	63
그림 4-27. FDG PET과 PET-CT 검사의 HSROC 곡선과 통합 추정치	65
그림 4-28. FDG PET과 PET-CT 검사의 유병률에 따른 양성예측도와 음성예측도	66
그림 4-29. HSROC 및 이변량 모형 추정치(공변량 : 다기관)	68
그림 4-30. HSROC 및 이변량 모형 추정치(공변량 : 대상검사 해석시 정보 차단)	68
그림 4-31. FDG PET 및 PET-CT 검사의 감염에 대한 HSROC 곡선	70
그림 4-32. FDG PET 및 PET-CT 검사의 염증에 대한 HSROC 곡선	71
그림 4-33. FDG PET 및 PET-CT 검사의 미분류 질환에 대한 HSROC 곡선	73
그림 5-1. 불명열 환자에서 FDG PET 검사의 임상적 사용단계	81

불명열에서 FDG PET/PET-CT의 진단 정확성에 대한 체계적 문헌고찰

Executive Summary

Background and Purpose

Fever of unknown origin (FUO) is defined as temperature $> 38.3^{\circ}\text{C}$ (101°F) on several occasions duration of fever of more than 3 weeks and failure to reach to diagnosis despite one week of inpatient investigations. In general, the causes of FUO have been grouped into four categories: infection or inflammation, non-infectious inflammatory disease, malignancies and miscellaneous. The age, geographic factors, physician's experience, diagnosis methods, and the developmental status of the country could influence the spectrum of FUO. Infection is the most common cause of FUO, but the high percentage of cases with collagen disease, neoplasm in recent studies suggests the need to be aware of these likely causes of FUO.

In FUO, there is no diagnostic gold standard, and the final diagnoses are determined in a number of ways, including a comprehensive history, physical examination, laboratory tests, anatomical imaging modalities, and a nuclear medicine imaging. Positron emission tomography (PET) is a nuclear medicine imaging technique that detects pairs of gamma rays emitted by a positron-emitting radionuclide, which is introduced into the body on a biologically active molecule. It may detect biochemical changes in a tissue that can identify the onset of a disease process, and then has been successfully used to evaluate different malignant tumors. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) is able to perform fusion of functional PET and anatomical CT images. In the diagnosis of FUO, Whole-body screening PET is used to provide the detailed metabolic and functional information of the foci while PET-CT offers more definitive anatomic and morphologic information.

Several recent studies suggest that it will probably become the preferred diagnostic procedure, when a definite diagnosis cannot easily be achieved. However, the diagnostic accuracy of FDG PET/PET-CT in patients with FUO has varied across studies. Thus, this study aimed to perform a systematic review and meta-analysis to examine the overall diagnostic performance of FDG-PET/PET CT in identifying the causal source of FUO.

Methods

We searched potentially relevant studies using electronic databases such as Ovid-Medline, Ovid-EMBASE and Cochrane library, as well as two local databases (KoreaMed, Kmbase) providing information on Korean medical research, from their inception to May, 2012.

Two reviewers independently evaluated titles, abstract and citations to assess potential relevance for full review and selected articles on the basis of predetermined selection criteria. The selection criteria were as follows: the patients examined in the studies had to have met the criteria for the definition of classical FUO; all the reference standards used in the individual studies were accepted; the reported primary data must have been sufficient to discriminate between the true positive (TP), false positive (FP), false negative (FN), and true negative (TN) results of FUO and to allow us to determine the sensitivity and specificity. Two independent reviewers extracted prespecified data from each studies using a standardized form. Disagreements between reviewers were resolved by discussion or in consultation with a third reviewer. The quality of the selected studies was assessed using Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS-2). Qualitative and quantitative analyses of studies were performed to compute and compare estimates of the diagnostic accuracy of FDG PET and FDG PET-CT and investigate the variability of results between studies.

Results

A total of 15 studies representing 592 patients were eligible for inclusion in this study, of which six were FDG-PET studies and 9 were FDG-PET/CT studies.

[FDG PET]

AUC of SROC based on the sensitivity and specificity of 6 literatures was 0.7955, and the pooled diagnostic odds ratio (DOR) was 9.38 (95% CI 1.44-60.91). Pooled sensitivity using the bivariate model was 0.859 (95% CI 0.729-0.932), and the pooled specificity was 0.664 (95% CI 0.416-0.845). The positive likelihood ratio (PLR) calculated based on pooled sensitivity and pooled specificity was 2.557 (95% CI 1.248-6.013) and negative likelihood ratio (NLR) was 0.212 (95% CI 0.080-0.651). The range of positive predictive values (PPVs) and negative predictive values (NPVs) according to 30-80% of the underlying etiologic lesion discovery rate were 52.3-91.1% and 54.1-91.7%, respectively.

For the diagnostic accuracy for each specific disease, the range of sensitivity in infection was 75-100% when excluding 1 literature (Kjaer et al., 2010) reported with 25%, and the sensitivity in inflammation was 67-100%, and the sensitivity in malignancies appeared as 100% from all the studies.

[FDG PET-CT]

AUC of SROC based on 9 literatures was 0.8071, and the pooled DOR was 10.93 (95% CI 4.67-25.57). pooled sensitivity was 0.838 (95% CI 0.715-0.914), and the pooled specificity was 0.714(95% CI 0.588-0.814), and the PLR calculated based on pooled sensitivity and pooled specificity was 2.930 (95% CI 1.735-4.914) and the NLR

불명열에서 FDG PET/PET-CT의 진단 정확성에 대한 체계적 문헌고찰

calculated was 0.227 (95% CI 0.106-0.485). The range of PPVs and NPVs according to 30-80% prevalence of the underlying etiologic lesion were 55.7-92.1% and 52.4-91.1%, respectively.

For the diagnostic accuracy for each specific disease, the range of sensitivity in infection was 50-100%, and the sensitivity in inflammation was 57-100% when excluding 1 literature (Federici et al., 2010) reported to have 33%, and the sensitivity in malignancies appeared as 100% from most of the studies.

【FDG PET/PET-CT】

According to the integrated analysis of FDG PET and FDG PET-CT test, the pooled DOR of 15 studies was 10.31 (95% CI 4.23-25.11), and AUC was 0.7978. Pooled sensitivity was 0.844 (95% CI 0.760-0.902), and the pooled specificity was 0.681 (95% CI 0.553-0.787). The calculated PLR was 2.646 (95% CI 1.700-4.235) and calculated NLR was 0.229 (95% CI 0.125-0.434). The range of PPVs and NPVs according to 30-80% prevalence range were 53.1-91.4% and 52.2-91.1%, respectively.

As a result of analyzing bivariate including respective covariate (blindness upon analysis of target test interpretation, multi-center study) which appeared as the cause of potential heterogeneity between studies, pooled sensitivity appeared in a range of 83.7-94.3%, and pooled specificity 66.5-84.6%. There was no significant statistical difference between two subgroups (blind/non-blind or unclear; multi-center/single center) of each covariate.

Although integrated measured values for the diagnostic accuracy of each specific diseases were not assumed in respective analysis of FDG PET and PET-CT test, some specific diseases were analyzed with bivariate model from the integrated analysis of two tests. Its pooled

sensitivity was 0.790 (95% CI 0.673-0.873), and pooled specificity was 0.049 (95% CI 0.001-0.679) in infection. The pooled sensitivity was 0.736 (95% CI 0.633-0.819), and pooled specificity 0.248 (95% CI 0.052-0.668) in inflammatory diseases, and no estimations were given for malignancies and no-diagnosis.

Conclusions

This study was to evaluate the diagnostic accuracy of FDG PET/PET-CT for the detection of the causes of FUO. We analyzed fifteen studies by test modality that collectively evaluated 592 patients in whom conventional diagnostic methods failed to detect the origin of their fever. FDG PET/PET-CT test appeared to have a high sensitivity and a moderate specificity for the detection of the causes of FUO.

The results of this study suggest that FDG PET/PET-CT are helpful in the diagnosis of the source of origin for patients with FUO and may play an important role in the assessment of patients with FUO, and provide the useful information with the help of other tests, such as biopsy and culture facilitate timely definitive diagnosis. However, since a limited number of studies are available in this study and those included studies were heterogeneous with respect to the aspect of study design, the method of interpretation of test result. More rigorous and larger prospective studies are needed to determine the diagnostic accuracy of FDG PET/PET-CT for patients with FUO.

요 약 문

연구배경 및 목적

불명열은 입원이나 외래 방문으로 검사를 시행하였음에도 진단에 실패하여 3주 이상 38.3°C(101°F) 이상의 열이 지속되는 상태로, 일반적으로 그 원인은 감염, 비감염성 염증 질환, 종양 및 기타 등의 항목으로 구분한다. 불명열의 원인은 나이, 지역별 특성, 검사의 용이성, 의사의 경험, 조사 방법 및 시기에 따라 영향을 받으며, 진단 기술이 발달하고 선진국이 될수록 감염성 질환의 비율은 줄어들고 교원성 질환, 종양이나 기타 질환의 비율은 증가하는 경향을 보이는 것으로 보고되고 있다.

불명열에 대한 진단 검사에 있어서 황금 기준은 없는 상태이며, 최종 진단은 과거력, 신체 검진 그리고 여러 일반혈액검사, 일반화학검사, 미생물검사, 병리조직검사, 핵의학 영상 검사 등에 의해 결정된다. 그 중 양전자 단층 촬영은 양전자를 방출하는 방사성 동위원소에 표지된 대사물 혹은 약제를 투여하여 체내 분포를 영상화하는 기법으로 여러 가지 암의 진단이나 조직의 기능적 변화를 근거로 감염과 염증 병소를 발견하는데 있어 유용한 검사법이다. PET-CT는 양전자 단층 촬영과 전산화 단층촬영(CT)을 기계적으로 합친 것으로 병변 부위를 좀 더 정확히 국한시킴으로써 결과 판독의 정확도를 높이고 수술 결정 및 치료 부위, 조직 검사 부위를 결정하는데 유용하다. 현재 우리나라에서도 양전자 단층촬영 영상은 대부분 PET-CT를 사용하고 있다.

불명열 원인 병소 발견을 위해 시행되는 FDG PET/PET-CT 검사의 임상적 타당성은 아직 확립되지 않았지만 최근들어 동 검사법의 진단 정확성에 대한 연구들이 활발히 출판되고 있어 동 연구에서는 불명열에서 FDG PET/PET-CT 검사의 원인 질환을 진단하는 정확성에 대한 기존 연구결과를 체계적으로 고찰하여 관련 임상 분야 전문가 및 환자들의 의사 결정에 도움이 되는 객관적 근거를 제공하고자 한다.

연구방법

본 연구는 한국보건 의료연구원의 신속근거평가프로그램인 RAPID를 통해 신속 체계적 문헌고찰 방법으로 수행되었다. 국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane library를 이용하여 2012년 5월 24일 검색을 완료하였으며, 한국어로 출판된 관련 연구를 검색하기 위해 Koreamed, Kmbase를 이용하여 2012년 5월 23일 최종적으로 검색을 완료하였다.

문헌의 선택기준은 일반적인 불명열 환자를 대상으로 FDG PET/PET-CT 검사와 참고 비교검사법을 비교하고 진단 정확성을 분석할 수 있는 자료가 보고된 연구이었다. 문헌선택 과정과 자료추출 및 질 평가는 2명 이상의 연구자에 의해 독립적으로 수행하였고 의견 불일치가 있을 경우 제 3자와의 논의를 통해 합의를 이루었다. 진단법 연구에 대한 질 평가는 QUADAS-2 도구를 사용하였으며, 임상적 상황을 고려하여 FDG PET 검사와 FDG PET-CT 검사를 구분하여 분석을 시행하는 동시에 두 검사를 통합한 분석도 추가로 시행하였다.

연구결과

본 연구에 최종 포함된 문헌은 총 15편이었으며 분석에 포함된 환자는 총 592명이었다. FDG PET 검사의 진단 정확성 분석에 포함된 문헌은 6편이었고, FDG PET-CT 검사는 9편의 문헌을 토대로 분석되었다.

【FDG PET 검사】

6편 문헌의 민감도와 특이도를 바탕으로 한 SROC의 AUC는 0.7955이었으며 랜덤효과모형을 이용하여 메타분석을 시행한 결과 통합 진단 오즈비는 9.38 (95% CI 1.44-60.91)로 나타났다. 이변량 모형을 이용한 통합 민감도는 0.859 (95% CI 0.729-0.932)였으며 통합 특이도는 0.664 (95% CI 0.416-0.845)이었다. 통합 민감도와 특이도를 바탕으로 계산된 양성 우도비는 2.557 (95% CI 1.248-6.013) 음성 우도비는 0.212 (95% CI 0.080-0.651)이었다. 6편의 선택문헌에서 제시된 원인 병소 발견률 30-80% 범주에 따른 양성 예측도와 음성 예측도는 각각 52.3-91.1%, 54.1-91.7% 범위였다. 문헌들간 이질성의 잠재적 원인으로 나타난 대상 검사법 해석시의 눈가림을 공변량으로 포함한 이변량 모형 분석결과, 통합 민감도는 눈가림법 적용 연구와 적용되지 않았거나 기술이 되지 않은 연구 각각에서 0.900 (95% CI 0.725-0.969), 0.839 (95% CI 0.537-0.959)로 두 군간 차이는 유의하게 나타나지 않았으나 통합 특이도는 0.816 (95% CI 0.695-0.895), 0.344 (95% CI 0.173-0.567)로 두 군간 차이가 유의하게 분석되었다($p=0.013$).

세부질환별 진단의 정확성은 6편 개별 문헌에서의 진단 정확성만 검토되었다. 특징적으로 감염에서의 민감도는 25%로 보고된 1편(Kjaer 등, 2010)을 제외하면 75-100% 범위였으며 염증에서의 민감도는 67-100%, 종양에서는 모든 연구에서 민감도가 100%로 나타났다.

[FDG PET-CT 검사]

FDG PET-CT 검사의 진단 정확성 평가에 최종 선정된 9편 문헌의 민감도와 특이도를 바탕으로 한 SROC의 AUC는 0.8071이었으며 랜덤효과모형을 이용한 메타분석결과 통합 진단 오즈비는 10.93 (95% CI 4.67-25.57)으로 나타났다. 이변량 모형을 이용한 통합 민감도는 0.838 (95% CI 0.715-0.914), 통합 특이도는 0.714 (95% CI 0.588-0.814)이었으며 이를 바탕으로 계산된 양성 우도비와 통합 음성 우도비는 각각 2.930 (95% CI 1.735-4.914), 0.227 (95% CI 0.106-0.485)로 나타났다. 9편의 선택문헌에서 제시된 원인 병소가 발견될 가능성을 근거로 30-80% 범주에 따른 양성 예측도와 음성 예측도는 각각 55.7-92.1%, 52.4-91.1% 범위였다.

세부질환별 진단의 정확성은 8편 개별 문헌에서의 진단 정확성만이 측정되었다. 특징적으로 감염에서의 민감도는 50-100% 범위였으며 염증에서의 민감도는 33%로 보고된 1편(Federici 등, 2010)을 제외하면 57-100%, 종양에서는 대부분 연구에서 민감도가 100%로 나타났다.

[FDG PET/PET-CT 검사]

FDG PET과 PET-CT 검사의 통합 분석에 따르면 문헌 15편의 통합 진단 오즈비는 10.31 (95% CI 4.23-25.11)이었으며 AUC는 0.7978이었다. 통합 민감도는 0.844 (95% CI 0.760-0.902)였으며 통합 특이도는 0.681 (95% CI 0.553-0.787)이었다. 통합 민감도와 특이도를 바탕으로 계산된 양성 우도비는 2.646 (95% CI 1.700-4.235) 음성 우도비는 0.229 (95% CI 0.125-0.434)이었다. 원인 병소가 발견될 가능성(30-80%)에 따른 양성 예측도와 음성 예측도는 각각 53.1-91.4%, 52.2-91.1% 범위였다. 문헌들간 잠재적 이질성의 원인으로 나타난 공변량(대상 검사법 해석시 눈가림, 다기관 연구)을 포함하여 이변량 분석 결과, 통합 민감도는 83.7-94.3%, 통합 특이도는 66.5-84.6% 범위로 나타났으며 공변량의 세부군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

세부질환별 진단의 정확성은 FDG PET과 PET-CT 검사 각각의 분석에서는 통합 측정치가 추정되지 않았지만 두 검사법을 통합한 분석에서는 일부 세부질환에서 이변량 모형으로 분석되어 감염질환에서의 통합 민감도는 0.790 (95% CI 0.673-0.873), 통합 특이도는 0.049 (95% CI 0.001-0.679)이었으며, 염증 질환에서의 통합 민감도는 0.736 (95% CI 0.633-0.819), 통합 특이도는 0.248 (95% CI 0.052-0.668)이었고, 종양과 진단없음에 대해서는 추정되지 않았다.

결론

동 연구는 불명열 환자에서 원인 병소를 발견하기 위해 시행되는 FDG PET 및 PET-CT 검사의 진단 정확성을 평가하였으며, 15편의 문헌적 근거를 바탕으로 FDG-PET 검사와 PET-CT 검사를 구분하여 분석하고 추가적으로 통합 분석한 결과, FDG-PET 및 PET-CT 검사는 불명열의 병소 발견에 대한 민감도가 높고 특이도도 중간 정도인 검사법으로 나타났다.

불명열 환자에서 동 검사가 시행되는 질환군은 일차적인 검사법으로 원인이 발견되지 않는 특성을 지니므로 조기에 원인 질환을 발견하는 것이 중요하며 이런 임상적 특성을 고려할 때 동 연구결과에서 나타난 FDG PET이나 FDG PET-CT 검사의 불명열에 대한 진단 정확성은 좋은 편으로 사료된다. 그러나 두 검사법 개별 분석에 포함된 연구의 수가 적기 때문에 진단법 연구가 가지는 다양한 이질성을 조사하는 것뿐 아니라 통합분석이 가지는 검정력도 약하다는 한계가 있으므로 진단 정확성의 명확한 근거를 제공하는 추후 연구가 요구된다.

제언

최근 연구에서는 불명열 환자에서 FDG PET 및 PET-CT 검사가 생검과 배양 검사 등과 더불어 적시에 최종적 진단이 용이하게 함으로써 진단 과정에 중요한 역할을 하며, 일반적으로 높은 비용과 제한된 유용성이 한계로 지적되고 있으나 침습적 진단 검사의 시행 및 진단 목적을 위한 입원 기간과 진단에 소요되는 시간 등을 줄일 수 있다는 측면에서 시스템 구축이 선행된다면 비용 효과적인 검사가 될 수 있을 것으로 전망하고 있다. 또한 불명열에 대한 원인 질환을 조기에 진단함으로써 불필요하거나 추가적인 검사에서 야기될 수 있는 부작용 발생도 감소시킬 수 있다는 점도 강조되고 있다. 동 연구에서의 결과도 불명열 환자에서 FDG PET 및 PET-CT 검사를 원인 병소 진단을 위한 검사법으로 사용함으로써 위에서 언급한 임상적 잇점을 가져올 수 있다는 근거를 제공한다고 여겨진다. 그러나 이러한 임상적 유용성에 대한 확증적인 결론을 내리기 위해서는 전향적인 대규모 진단법 연구가 요구되며 세부 질환별 진단 정확성의 차이나 질병 특성별 임상적 유용성 등도 추후 정리될 필요가 있다.

불명열에서 FDG PET/PET-CT의 진단 정확성에 대한 체계적 문헌고찰

1. 서론

1.1. 연구배경

1.1.1. 불명열(fever of unknown origin, FUO)

1.1.1.1. 개요

불명열은 체온이 38.3°C(101°F) 이상인 발열이 3주 이상 지속되며 1주 이상의 입원 기간 동안의 진단적 접근에도 불구하고 그 원인이 밝혀지지 않는 경우로 Petersdorf & Beeson(1961)에 의해 최초로 정의되었다. 이후 진단 기술 및 의료 환경의 변화에 따라 1991년 Durack & Street(1991)은 면역 기능이 저하된 경우와 정상적인 경우를 구분하고 진단적 접근 기간을 3회의 외래 방문 또는 3일의 입원 기간으로 제한하여 고전적(classical) 불명열, 병원성 불명열, 호중구 감소성 불명열, HIV 감염 관련 불명열로 세분화하였다.

그러나 최근 발표되는 연구들에서 불명열 진단에 적용하는 기준이 각기 다를 수 있으며, 많은 연구자들이 불명열의 원인을 찾는 데 있어 이전의 연구들과의 비교를 위해 Petersdorf & Beeson(1961)의 정의를 적용하여 연구를 진행하고 있는 등 불명열 진단 및 기준에 대해서는 여전히 논란의 여지가 있다.

1.1.1.2. 질병부담 및 역학적 특성

불명열의 원인은 일반적으로 감염성 질환, 비감염성 염증 질환(non-infectious inflammatory disease, NIID) 종양(neoplasm) 및 기타(miscellaneous) 등의 항목으로 구분되며 나이, 지역별 특성, 국가별 발전 상태 등에 따라 영향을 받는다(Petersdorf & Beeson, 1961; Bleeker-Rovers 등, 2007; Vanderschueren 등, 2003; Akpede & Akenzua, 2001).

감염성 질환은 불명열의 가장 흔한 원인 중 하나이며, 특히 연령이 어릴수록 감염성 질환이 차지하는 비율이 높은 것으로 보고되고 있고, 노인의 경우 감염성 질환 및 비감염성 질환에서 임상적으로 비전형적인 증상을 나타내기도 한다(Pizzo 등, 1975; Smith 등, 1994).

그러나 진단 기술이 발달하고 선진국이 될수록 불명열의 원인에 있어서 감염성 질환의

비율은 줄어들고 교원성 질환, 종양이나 기타 질환의 비율은 증가하는 경향을 보인다 (Steele 등, 1991; Knockaert 등, 1992). 국내에서 보고된 연구에서도 감염성 질환이 차지하는 비율은 지난 20-30년을 비교하였을 때 감소한 것으로 나타났다(박현석 등, 2006; 김영근 등, 2001).

최근 연구에서는 불명열의 원인을 진단하지 못하는 비율이 오히려 증가하고 있다고 언급하고 있다. 이는 진단 방법 및 기술의 발달로 발열이 장기간 지속될 가능성이 있는 질환을 초기에 진단하기 때문에 진정한 의미의 불명열 환자의 진단율은 오히려 감소하게 된 것으로 해석할 수 있으며, 또한 후천성면역결핍증과 같은 새로운 질병의 출현 및 크론 병이나 가와사키 병과 같이 증상이 발열로만 나타나는 경우가 있기 때문으로 보인다(Steele RW, 2000; 최은화, 2007; Akpede & Akenzua, 2001; Steele 등, 1991).

문헌에 따르면 불명열 환자의 12-35%는 불명열 관련 원인으로 사망하고, 악성 종양으로 진단 받은 환자의 52-100%는 5년 이내 사망하는 것으로 추정된다. 이에 비해 불명열의 원인이 감염으로 진단된 경우의 사망률은 8-22%로 악성 종양의 경우보다 낮은 수치를 나타낸다(Petersdorf 등, 1961; Kazanjian 등, 1992; Larson 등, 1982; Deal 등, 1971; De Kleijn 등, 1997). 진단을 내리지 못하는 불명열 환자의 예후는 좋은 편이며(Petersdorf 등, 1961; Larson 등, 1982; De Kleijn 등, 1997) 이러한 환자들의 50%이상에 해당하는 대부분은 자연 회복되고 5년 사망률은 3.2%로 보고되었다(Agarwal & Gogia, 2004).

1.1.1.3. 일반 검사법

불명열에 대한 진단검사에 있어 황금기준(gold standard)은 없는 상태이며 최종 진단은 과거력, 신체 검진, 여러 임상적 진단 검사를 포함한 다양한 방법들에 의해 결정된다. 따라서 발열이 지속되는 경우 어떤 기준에 따라, 어떤 검사를, 어느 시기에 시행해야 하는지 결정하는 것은 매우 중요하다. 이러한 점에서 병력 청취 및 진찰은 불명열 환자의 진단에서 가장 기본적이고 중요한 단계이며, 그 임상적 평가는 반복해서 확인해야 한다. 이 과정에서 확진을 내리는 경우는 드물지만 원인 질환의 범위를 좁힐 수 있으므로 검사의 진행과 해석에 도움을 주는 것은 분명하다(Miller 등, 1995; Long, 2005; 최은화, 2007).

불명열 진단을 위한 검사는 기본적인 실험실 검사 이외에 혈청학적 검사, 배양검사, 병리조직검사, 골수검사, 초음파 검사, 핵의학 및 영상의학 검사 등 매우 다양하다(Agarwal & Gogia, 2004; Keidar 등, 2008).

불명열에서 FDG PET/PET-CT의 진단 정확성에 대한 체계적 문헌고찰

불명열 원인 감별진단을 위한 실험실 검사에는 일반혈액 검사, 백혈구수 검사, 소변 검사 등이 있으며 결핵, 심내막염, 악성 림프종, 세균성 질환 등을 진단할 수 있다. 크게 1) 기본 스크린 검사, 2) 병력 및 진찰 그리고 기본 검사의 비정상 소견에 따라서 진행하는 검사, 3) 비정상적인 소견이 발견되지 않을 때 시행하는 blind 검사로 구분된다(최은화, 2007).

배양 검사는 감염성 심내막염, 골수염, 심부 농양 등의 진단에, 혈청학적 검사는 감염 단핵구증, 거대세포 바이러스 감염증, 살모넬라 감염증 등의 진단에 도움이 될 수 있다. 복부 초음파의 경우 복강내 농양이나 담낭과 간담도계의 비정상을 발견하는데 있어 저렴한 비용의 검사법으로 알려져 있다(최은화, 2007; Agarwal & Gogia, 2004).

전산화 단층 촬영과 자기 공명 영상은 진찰로 쉽게 발견할 수 없는 부위에 있는 악성 종괴나 농양 등을 찾아낼 수 있으며 핵의학 검사는 병변이 한 곳에 국한되지 않고 여러 곳에 퍼져있는 경우 도움이 된다(Habibian 등, 1975; Steele 등, 1991).

Gallium-67(⁶⁷Ga) scan은 화농성 농양, 결핵, 임파종, sarcoidosis와 같은 만성 질환을 발견하는데 사용되며 방사선 동위원소를 이용한 자가조직 백혈구 스캐닝은 감염성 질환과 악성 종양을 판별하는데 도움이 된다고 알려져 있다(Peters, 1999; Blockmans 등, 2001).

1.1.1.4. 치료법

불명열 치료의 기본적 원칙은 특정 진단이 내려져 치료법이 결정될 때까지 치료를 미루어야 한다는 것이다. 진단이 확실하지 않은 상황에서 경험적으로 약물을 사용하는 것은 바람직하지 않다. 비특이적 치료는 치료 효과가 나타나기 어렵고 오히려 진단을 연기시킬 가능성이 있으며, 이로 인하여 복강내 감염, 결핵, 파종성 진균 감염, 재발된 폐색전증의 예 후에 나쁜 영향을 미칠 수 있다(Agarwal & Gogia, 2004).

특히, 항생제는 해열제의 개념으로 사용해서는 안 되며 경험적 항생제는 되도록 사용하지 않도록 권장한다. 만약 진단이 확실하지 않은 채 경험적 항생제를 우선적으로 사용하게 되면 발열의 양상에 영향을 주어 감염성 심내막염, 골수염, 중추신경계 감염증 등의 임상 소견을 모호하게 함으로써 진단이 지연될 수 있다(최은화, 2007).

단, 불가피한 몇 가지 상황에 대한 고려가 필요하며 예를 들어 위중한 상태의 환자가 파종성 결핵이 의심이 되는 경우에 항결핵제를 사용하거나, 측두 동맥염 환자에 있어서 실명과 같은 합병증을 예방하기 위하여 경험적으로 부신피질호르몬제를 사용할 수 있다(Agarwal & Gogia, 2004).

1.1.2. FDG PET/PET-CT

1.1.2.1. FDG PET/PET-CT

양전자 단층촬영(positron emission tomography, PET)은 양전자(positron)를 방출하는 방사성 동위원소(양전자방출핵종)에 표지된 대사물 혹은 약제를 투여하여 그 체내 분포를 PET 스캐너를 사용하여 영상화하는 새로운 기능적 혹은 생리적인 영상 기법이다(이명철, 2002). 음(-) 전하를 가지고 있는 전자와 물리적 특성이 유사하지만 정반대로 양(+) 전하를 가지고 있는 것을 양전자라고 한다. 이러한 양전자는 방사선의 한 종류로서, C-11, N-13, O-15, F-18 등의 방사성 동위원소에서 방출되며, 이러한 원소들은 생체 물질의 주요 구성성분이기 때문에 이들을 이용하여 특정 생리, 화학적, 기능적 변화를 반영하는 추적자(tracer)인 방사성 의약품을 만들 수 있다. 양전자 단층 촬영에서는 여러 가지 방사성 의약품이 이용될 수 있으나 임상적으로 쓰이는 것은 포도당 유도체인 ^{18}F -FDG(fluorodeoxyglucose)가 일반적이다. 몸 안으로 들어온 방사성 의약품은 양전자를 방출하게 되는데 방사성 동위원소에서 방출된 양전자는 방출 후 1mm 이내에서 주위 전자와 만나 소멸하면서 서로 정반대 방향으로 가는 511keV의 에너지를 가진 2개의 광자를 만든다. 이때 방출되는 2개의 광자를 한 쌍의 검출기를 통하여 검출하게 되는 것이 PET의 기본 원리이다(이명철, 1997). 기존의 핵의학 영상에 비교하여 영상의 해상도와 예민도가 우수하며, 반감기가 짧은(110분) 방사성의약품을 사용함으로써 고용량의 투여와 단시간 내에 반복검사가 용이하며, 단층촬영기법이므로 3차원적으로 병변의 위치를 알 수 있어 영상 해석 또한 용이하며 정량분석이 가능하다(이명철, 1997). 또한 양전자 단층 촬영은 비침습적이며 한 번의 검사로 몸 전체의 병변을 진단할 수 있는 장점을 가지고 있으며(Schoder 등, 2007) 발견된 병변의 치료 효과를 판정하여 향후 환자의 치료 방침을 결정하는데 있어서도 매우 유용한 영상방법으로 알려져 있다(류진숙, 2002).

PET-CT는 양전자 단층촬영과 전산화 단층촬영(computed tomography, CT)을 기계적으로 합친 것으로 1998년 개발하여 사용하기 시작되었으며 PET의 해부학적인 한계를 보완하고 CT의 기능적인 특이도를 증대시켜 영상기술의 중요한 계기를 만들어 현재 전 세계에서 PET-CT의 사용이 증가하고 있다. PET-CT는 병변의 진단과 부위를 더욱 우수한 해상력으로 더 정확히 검사할 수 있고 수술 결정 그리고 방사선 치료 부위나 조직 검사 부위를 결정하는데 유용하다(이명철, 2004). 국외의 연구에서 PET-CT가 PET 영상에 비하여 판독이 어려운 병변 수의 약 50% 정도 감소시키며, 전체 환자의 약 50%

불명열에서 FDG PET/PET-CT의 진단 정확성에 대한 체계적 문헌고찰

에서 추가적인 정보를 제공하고 이로 인하여 15~30%의 환자에서 치료방침 결정에 영향을 끼쳤다고 보고하고 있다(Barshalom 등, 2003; Schoder 등, 2004). 우리나라에서도 최근 양전자 단층촬영 영상은 대부분 PET-CT 스캐너를 사용하여 얻고 있다(최준영 등, 2006).



그림 1-1. PET-CT 검사 기계

1.1.2.2. 검사방법 및 결과확인

양전자 단층촬영은 방사성 의약품(^{18}F -FDG)을 정맥주사로 맞은 후 병변세포에 ^{18}F -FDG(fluorodeoxyglucose)가 충분히 섭취되면 양전자 단층촬영을 시행한다. 기존 FDG PET 영상은 금식상태에서 방사성의약품인 ^{18}F -FDG를 정맥주사하고, ^{18}F -FDG가 조직에 충분히 섭취될 때까지 약 45~60분 정도 환자가 안정을 취한 다음 25~35분 정도 전신 PET 방출영상(emission scan)을 얻고, 이어서 15~20분 정도 전신 PET 투과영상(transmission scan)을 얻는 영상법을 일반적으로 사용한다(Nakamoto 등, 2002). 국소영역 추가 촬영이 필요한 경우는 방사성 화합물을 주사하기 전에 투과(transmission) 스캔을 먼저 시행한다(최창운, 2001).

정상적으로 ^{18}F -FDG는 포도당 대사를 반영하므로 정상적으로 포도당 대사가 증가되는 뇌, 근육, 위장관 등의 조직에 섭취되며, 또 소변으로 배출되므로 신장, 요관, 방광 등의 비뇨생식기에 섭취가 되며, PET 영상만 보았을 경우에는 때때로 이러한 정상 생리적 섭취가 병적 섭취와 유사한 양상을 보일 수 있어 감별이 어려울 때가 있다. 그러나 PET-CT에

서는 CT와 융합된 영상을 제공하므로 생리적 섭취를 병적 섭취와 쉽게 감별하여 판독의 정확도를 높일 수 있다(최준영 등, 2006). 양전자 단층촬영은 결절 또는 종괴가 있을 경우 악성과 양성 감별 진단, 악성 종양의 초기 병기 결정, 방사선치료 또는 항암치료 후의 반환과 잔류 또는 재발 종양 감별, 치료효과의 조기 판정 등 종양진단에 사용되고 있으며, 간질, 치매, 파킨슨병, 허혈성 심질환 등과 같은 질병의 진단에도 임상적으로 유용하게 사용되고 있다(국가정보포털). 양전자 단층촬영은 다양한 질환의 진단에 사용되고 있기 때문에 특정 질환의 병태 생리와 그에 이용할 수 있는 방사성 의약품 및 그 영상 소견 등에 대한 충분한 이해가 필요하다.

1.1.3. 불명열에서의 FDG PET 검사법의 임상적 영향

일반적으로 감염(infection)은 불명열의 약 1/4를 설명하며, 종양과 비감염성 염증질환이 그 뒤를 잇는다(Bleeker-Rovers 등, 2007). 비감염성 염증질환은 전신성 류마티스 질환(systemic rheumatic diseases), 혈관염 증후군(vasculitis syndromes), 육아종성 장애(granulomatous disorders), 자가염증성 증후군(autoinflammatory syndromes) 등을 포함한다. 불명열에 대한 최근 연구들에서는 전체 불명열 사례 중 진단하지 못하는 경우가 50%까지 이를 수 있다고 언급하고 있다.

FDG-PET, 구연산 갈륨(Ga-citrate), 표지 백혈구(labeled leukocytes)와 같은 핵의학적 방법은 임상 현장에 있어 불명열을 가진 환자들에 대한 진단 과정에 중요한 역할을 한다(Bleeker-Rovers 등, 2009). 핵의학 영상검사는 조직의 기능적(생리학, 생화학) 변화를 근거로 감염과 염증 병소의 위치와 수를 설명하는 비침습적 방법이다. 핵의학 기법은 직접적으로 최종 진단을 결정하지는 않지만 특별한 대사 과정이 진행되는 해부학적 부위를 알려주고, 생검과 배양과 같은 검사와 더불어 적시에 최종적 진단과 치료가 용이할 수 있도록 한다.

감염 병소와 염증 과정은 CT, MRI, ultrasonography와 같은 방사선 기법으로도 발견될 수 있다. 그러나 이러한 기법들은 해부학적 변화만을 나타내므로, 실제적 해부학적 변화가 부족한 초기 단계의 감염과 염증 병소들의 경우에는 발견될 수 없다. 또한 치료 과정 혹은 수술 후 잔여의 해부학적 변화로부터 활동성 감염 또는 염증 반응을 구별해내는 것은 대개 어렵다. 더불어 핵의학 기법은 몸 전체의 영상이 가능하지만 반면에 CT와 MRI는 몸의 일부분의 정보만을 제공한다.

불명열에서 FDG-PET은 악성 종양, 염증, 감염을 발견할 수 있다는 점에서 매우 큰 장점을 지닌다. FDG-PET이 정상 ESR과 CRP 수치를 가진 환자들의 경우 진단에 결정적인 영향을 미치지 않는다(Bleeker-Rovers 등, 2007). 그러나 FDG-PET은 증가된 FDG 섭취(uptake)를 통하여 해부학적 국한을 용이하게 하며, 나아가 PET-CT의 경우 손상 부위를 좀 더 정확히 국한시킴으로써 PET에서 찾아낸 결과의 해석을 도울 뿐만 아니라 최종 진단을 위해 사용되는 기타 진단 검사들에 대한 지표가 될 수 있다(Keidar 등, 2008).

FDG-PET 검사의 장점은 기존의 핵의학적 기법과 비교하여 만성적 낮은 수준의 감염에 대한 민감도 및 중심성 골격에 있어서 높은 정확도의 측면에서 더 좋은 해결책이 될 수 있다는 것이다(Bleeker-Rovers 등, 2004). 또한 FDG-PET는 혈관염 환자에 있어서 혈관의 FDG 섭취(uptake)의 측면에서 원인불명열의 진단에 중요한 역할을 하게 된다(Meller 등, 2000; Blockmans 등, 2000).

이론상의 단점은 악성 종양과 감염성 질환 또는 염증을 구별하는 것이 불가능하다는 것이다. 그러나 원인불명열 환자에 있어서 이러한 문제점들은 대개 발생하며 대부분의 사례에서 추가적인 진단 검사가 필요하기 때문에 이는 약점보다는 장점으로 나타난다. 명백한 단점은 상대적으로 높은 비용과 일반적으로 제한된 유용성에 있다. 그러나 적절한 조기 진단이 전혀 도움이 되지 않는 침습적 및 비침습적 진단 검사의 시행과 진단 목적을 위한 입원 기간 및 진단을 위해 소요되는 시간 등을 제한시킬 수 있다는 측면에서, PET 시스템의 사용이 증가하고 FDG-PET의 높은 진단적 영역이 잘 구축된다면 비용 효과적인 검사가 될 수 있을 것으로 보인다(Balink 등, 2009; Bleeker-Rovers 등, 2004).

몇몇 연구들은 문헌 고찰 결과 및 FDG-PET 및 PET-CT의 긍정적 결과를 바탕으로 불명열 환자를 진단함에 있어서 기존의 핵의학적 기법은 FDG-PET에 의해서 대체될 것으로 전망하고 있으며, 기존의 진단 검사가 성공적이지 못했던 불명열 환자에 있어서 FDG-PET 및 PET-CT가 일차적인 진단 도구로서 고려되어야 한다고 제안하고 있다(Dong 등, 2011).

1.2. 연구 필요성

국내에서 현재 FDG PET 검사는 보험급여 인정되고 있지만 불명열 원인 검사법으로는 인정되지 않고 있다. 그러나 관련 전문 분야의 임상전문가 및 환자 입장에서 불명열 원인 병소 발견을 위해 시행되는 FDG PET/PET-CT 검사의 유용성에 대한 연구들이 최근 활발히 출판되고 있어 동 검사의 진단 정확성 및 환자 의료결과에 미치는 영향에 대한 과학적인 분석이 필요하다.

따라서 동 연구는 불명열 원인 진단에 있어 최근 임상적 유용성에 대해 논란이 되고 있는 FDG PET/PET-CT 검사에 대해 기존 연구결과를 체계적으로 고찰하여 관련 임상분야 전문가 및 환자들의 의사결정에 도움이 되는 객관적인 양질의 정보를 제공하고자 한다.

1.3. 연구 목적

동 연구는 불명열 환자에서 불명열의 원인을 진단하기 위하여 시행하는 FDG PET 및 FDG PET-CT 검사의 진단적 정확성이 어떠한지를 조사하기 위하여 현재까지 출판된 문헌적 근거를 토대로 체계적으로 고찰하고자 하였다.

1.3.1. 연구질문

진단법 평가에 대한 체계적 문헌고찰의 연구질문은 미국 예방의학회(United States Preventive Services Task Force, USPSTF)의 분석적 틀을 적용하여 개발하는 것이 추천되며(AHRQ, 2010)(그림 1-2) 동 연구의 구체적인 분석적 틀은 (그림 1-3)와 같다. 구체적인 연구 질문은 아래와 같다.

- 불명열 환자에서 원인 병소 발견을 위해 시행하는 FDG PET이나 FDG PET-CT 검사의 진단 정확성은 어떠한가?

불명열에서 FDG PET/PET-CT의 진단 정확성에 대한 체계적 문헌고찰

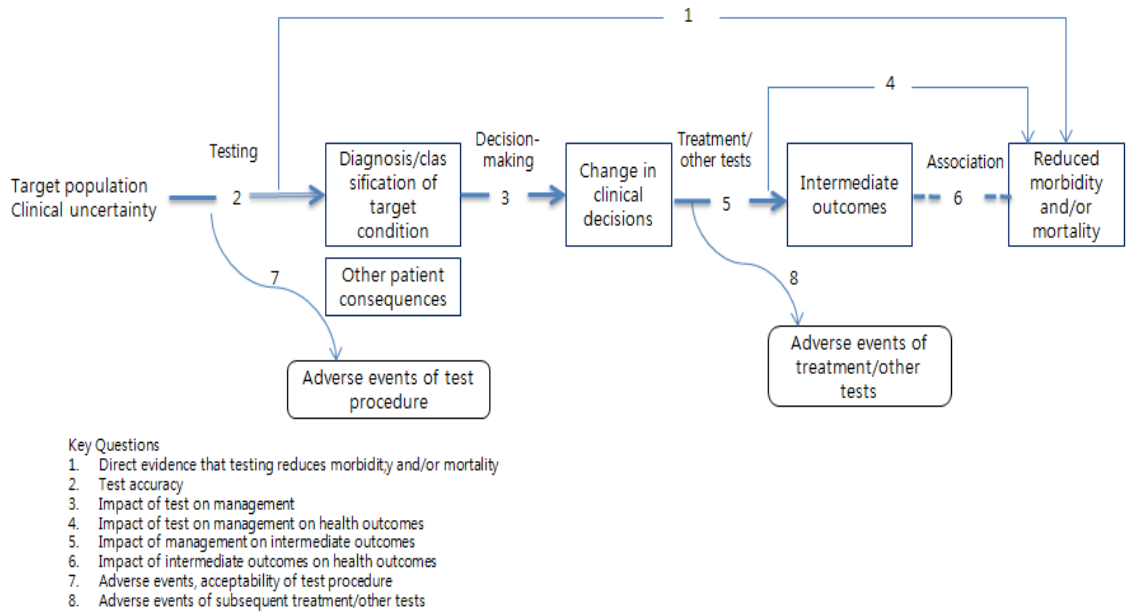


그림 1-2. USPSTF의 검사법 평가의 분석적 틀

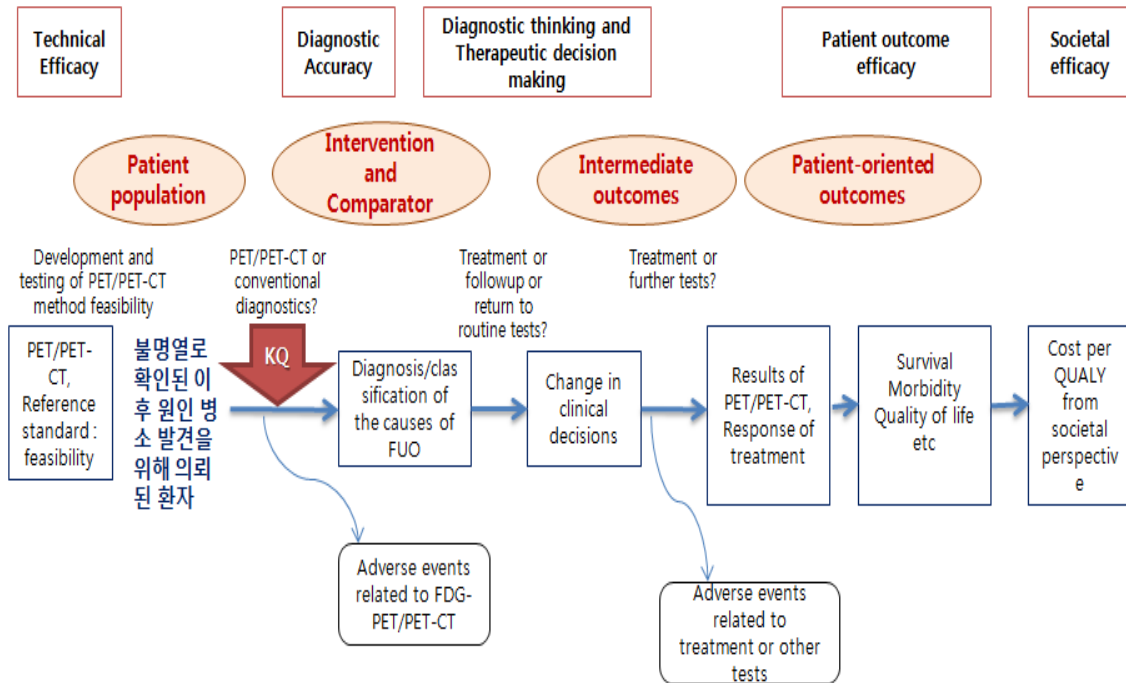


그림 1-3. 연구의 분석적 틀

2. 선행연구 및 현황

2.1. 체계적 문헌고찰 및 의료기술평가

불명열 원인 병소 발견을 위한 FDG PET/PET-CT 검사의 진단적 정확성 관련한 체계적 문헌고찰은 최근에 출판된 Dong 등(2011)의 메타분석 연구 1편이 있었으며 민감도 높은 검사법으로 불명열 환자에서 첫 번째 진단 검사법으로 고려할 만하다고 결론 내렸다.

위 연구에서는 불명열에 대한 비교 기준 검사법이 명확히 정해지지 않은 임상현실을 고려하여 문헌에서 정한 비교 검사법을 모두 포함하여 분석하였으며 FDG PET 검사와 FDG PET-CT 검사를 구분하여 분석하였다.

연구의 주요 결과는 FDG PET 검사의 경우, 통합 민감도 0.826 (95% CI 0.729-0.899), 통합 특이도 0.579 (95% CI 0.488-0.665), AUC (area under the curve) 0.810 이었으며 FDG PET-CT 검사의 경우, 통합 민감도 0.982 (95% CI 0.936-0.998), 통합 특이도 0.859 (95% CI 0.750-0.934), AUC 0.947이었다.

2.2. 국내·외 일차 연구

국내의 경우 동 연구주제와 관련되는 일차 연구를 발견하지 못하였으며 국외 일차 연구는 위의 메타분석 연구 이후에 추가로 출판된 연구를 위주로 PubMed를 이용하여 검토하였다.

Dong 등(2011)의 메타분석 연구가 2010년까지 검색이 이루어진 점을 감안하여 이후 출판된 불명열에서의 FDG PET/PET-CT 검사의 진단적 유용성 평가 연구는 (표 2-1)과 같다.

표 2-1. 국외 일차연구 현황

문헌	연구대상	주요 결과	결론
Seshadri 2012	FUO N=12 FDG PET vs. In-labelled Leucocytes scintigraphy (LS)	·PET Sn 86%, Sp 78%, PPV 86%, NPV 78% ·LS Sn 20%, Sp 100%, PPV 100%, NPV 40%	PET/PET-CT(이용가능하다면)은 불명열 환자 평가에 있어 비침습적인 검사법으로 사용될 수 있음
Rosenbaum 2011	FUO N=24	·Sn PET 100%	FDG PET은 특히, 감염이나 염증에 의한 불명열일 경우 가치가

문헌	연구대상	주요 결과	결론
	FDG PET vs. CT	CT 38.9%	높게 나타남. CT에 비해 더 민감도가 높으며 불명열 환자 평가에 적합한 진단법임
Kubota 2011	FUO N=81 FDG PET infection, A/V, T/G, O/U으로 구분 분석	· Sn T/G 100%(7/7), infection 89%(24/27) A/V 65%(11/17) O/U 0%(0/1) · Sp O/U 84%(16/19)	FDG PET은 불명열 환자 진단시 추가적 정보를 제공하며 특히 감염성 질환의 경우 높은 임상적 영향을 나타냄
Ferda 2010	FUO N=48 FDG PET-CT	·Sn 97% (43/44) ·Sp 75% (3/4)	FDG PET-CT는 불명열 원인 발견에 사용될 수 있음

UPIS: unexplained prolonged inflammatory syndrome, Sn: sensitivity, Sp: specificity, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, A/V: arthritis/vasculitis/autoimmune/collagen disease, T/G: tumor/granuloma, O/U: other/unknown

Becerra Nakayo 등(2011)은 불명열 원인 병소 진단에서 FDG PET-CT의 비용-효과성에 대해 20명 환자를 대상으로 후향적 분석을 시행하여 PET-CT 검사가 초기 진단 수립에 도움을 주며 진단 목적의 입원기간을 줄이고 불필요한 검사의 반복을 감소시킴으로써 초기 단계에 사용될 경우 불명열 치료과정에서 비용-효과적일 수 있다고 하였다.

2.3. 국내 건강보험 급여 현황

FDG PET 검사는 우리나라에서 건강보험 요양급여 고시 제2006-38호에 의해 2006년 6월 이후부터 급여로 인정되고 있다. 세부 인정기준은 아래에 자세히 기술하였으며 현재 불명열에는 급여되지 않고 있다. 또한 최근 급여기준 개정고시(2012-17호)에 의해 2012년 7월부터 F-18 FDG 동위원소를 사용하여 실시한 경우에 산정하도록 하고 있다.

○ 요양급여의 기준 및 방법에 관한 세부사항 고시 제2006-38호(2006.6.1 시행)

1. 일반원칙

질환별 급여대상 및 산정기준에 해당하지 않는 경우는 요양급여하지 않는다(비급여).

2. 질환별 급여대상

가. 암

1) 병기설정(진단 포함), 재발평가, 치료효과 판정(병기재설정)에 유용한 경우

: 폐암, 대장암(직장암), 식도암, 위암, 두경부암, 자궁경부암, 난소암, 유방암, 악성흑색종, 악성림프종, 갑상선암, 간암, 담도계종양, 췌장암, 전이성뇌종양, 뇌신경교종, 육종, 신경아세포종, 윌름스종양, 원발부위 미상암

2) 재발평가, 치료효과 판정(병기재설정)에 유용한 경우

: 위 1)의 암을 제외한 고형암

나. 부분성 간질 (partial-onset seizure)

다. 허혈성 심질환에서 심근의 생존능 평가

중략~

3. 연구방법

3.1. 핵심질문 (PICO-TS)

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 작성하고 이에 따른 요소를 명확히 규명한 모형을 바탕으로 수행하였다. 동 연구와 관련된 핵심질문은 앞서 기술하였으며 각 구성요소에 따른 세부 사항들은 (표 3-1)에 기술하였다.

표 3-1. 핵심질문의 개요

구 분	내 용
Participants (대상환자)	· 불명열 (fever of unknown origin)
Index test (대상검사)	· FDG PET, FDG PET-CT
Reference standards (비교검사)	· 일반적인 기존 검사법(CT, MRI, 초음파 등) · 임상적 평가
Outcomes (결과변수)	· 진단 정확성 - 민감도 (sensitivity) - 특이도 (specificity) - 양성예측도 (positive predictive value) - 음성예측도 (negative predictive value) - 우도비 (likelihood ratio) - 검사 정확도 (test accuracy) - 진단 교차비 (diagnostic odds ratio)
Time (추적관찰기간)	· 제한두지 않음
Study Type (연구유형)	· 무작위배정비교임상시험, 비교 관찰연구(코호트 연구, 단면연구 등)

3.1.1. 연구 대상(Participants)

3.1.1.1. 질환

- 불명열 (fever of unknown origin, FUO)
 - 일반적으로 입원이나 외래 방문으로 검사를 시행했음에도 진단에 실패하면서(검사 일주일 후) 3주 이상 38.3°C (101°F) 이상의 열이 지속되는 상태 (Petersdorf & Beeson, 1961; Durack & Street, 1991; Petersdorf 등, 1992)
- 배제 : 병원성 불명열, 호중구 감소 불명열, HIV-관련 불명열, 최근 외과적 수술을 받은 경우

3.1.1.2. 인구학적 특징

- 성별 및 연령 제한두지 않음

3.1.2. 대상 검사법(Index test)

- 불명열 원인을 발견하기 위해 시행한 전신 FDG PET 및 FDG PET-CT 검사

3.1.3. 참고 검사법(Reference standards)

- 일반적인 기존 검사법 : CT, MRI, 초음파 검사, clinical evaluations (including both invasive and noninvasive procedures, such as biopsy/surgery, serology, or cultures (blood, urine, or tissues)) 등

3.1.4. 결과변수(Outcomes)

- 진단법의 정확성
 - 민감도(sensitivity, Sn) : $TP/(TP+FN)$
 - 특이도(specificity, Sp) : $TN/(FP+TN)$
 - 양성 예측도(positive predictive value, PPV) : $TP/(TP+FP)$
 - 음성 예측도(negative predictive value, NPV) : $TN/(FN+TN)$
 - 양성 우도비(positive likelihood ratio, PLR) : $sensitivity/1-specificity$
 - 음성 우도비(negative likelihood ratio, NLR) : $1-sensitivity/specificity$
 - 검사 정확도(accuracy of index test) : $(TP+TN)/(TP+FP+FN+TN)$
 - 진단 교차비(diagnostic odds ratio, DOR) : $(TP \times TN)/(FN \times FP)$

표 3-2. 진단법의 정확성(2×2표)

		표준 검사	
		D+	D-
중재 검사	T+	TP	FP
	T-	FN	TN

TP : true positive (진양성)
 FP : false positive (위양성)
 TN : true negative (진음성)
 FN : false negative (위음성)

불명열에서 FDG PET/PET-CT의 진단 정확성에 대한 체계적 문헌고찰

3.1.5. 시점(Time)

- 제한두지 않음

3.1.6. 연구유형(Types of studies)

- 무작위배정비교임상시험
- 비교 관찰연구(코호트 연구, 환자-대조군 연구, 단면연구 등)

3.2. 문헌검색전략

3.2.1. 문헌검색

3.2.1.1. 국내

국내 데이터베이스는 아래의 2개 인터넷 검색 데이터베이스를 이용하였으며(표 3-3), 검색어로는 '불명열' 그리고 '양전자단층촬영', 'fever' 그리고 'PET' 등을 데이터베이스별 특성에 따라 적용하여 검색하였다. 검색시 출판기간은 제한을 두지 않았으며 2012년 5월 23일 최종 검색을 완료하였고 구체적인 검색전략은 <부록 8.1>에 자세히 제시하였다.

표 3-3. 국내 전자 데이터베이스

의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
KoreaMed	http://www.koreamed.org/

3.2.2. 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline(In-Process &Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present), Ovid-EMBASE(1974

to 2012 May 23), Cochrane library의 Cochrane Central Register of Controlled Trials(-Issue 5 of 12, 2012)를 이용하였다(표 3-4). 검색어는 'fever of unknown origin' 관련 용어와 'FDG PET' 관련한 용어를 민감도 높게 활용하였다. 국외 자료원에서의 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 데이터베이스별 특성에 맞게 수정하여 검색어를 사용하였고, MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 검색단계에서 출판 언어 및 문헌의 출판기간은 제한을 두지 않았으며 2012년 5월 24일 최종 검색을 완료하였고 자세한 검색전략은 <부록 8.1>에 자세히 기술하였다.

표 3-4. 국외 전자 데이터베이스

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Cochrane Central Register of Controlled Trials	http://www.thecochranelibrary.com

3.3. 문헌선택과정

문헌선택은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하였으며 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 바탕으로 본 연구의 연구주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌들을 배제하였으며, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 본 연구의 연구주제와 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제 3자와의 논의를 통해 의견일치를 이루었으며 문헌선택기준은 아래에 자세히 기술하였다.

3.3.1. 포함기준

- 불명열 환자 대상 연구
- FDG PET/PET-CT와 참고 비교검사법(reference standards)이 비교된 연구
- 진단의 정확성을 분석할 수 있는 자료가 보고된 연구

불명열에서 FDG PET/PET-CT의 진단 정확성에 대한 체계적 문헌고찰

3.3.2. 배제기준

- 원저가 아닌 연구(narrative review, expert opinion, editorial, letter articles, book chapters, comments, proceedings 등)
- 동물실험 및 전임상시험 연구(pre-clinical studies)
- 무작위비교임상시험이나 진단법 평가 연구가 아닌 연구
- 초록만 발표된 연구
- 동료심사를 거쳐 학술지에 게재된 연구가 아닌 경우
- 한국어 및 영어로 출판되지 않은 문헌
- 연구대상자수가 4명 미만인 연구
- 중복 출판 문헌

3.4. 자료추출

자료 추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하여 두 명 이상의 검토자가 각각 독립적으로 자료를 추출하고, 의견 불일치가 있을 경우 제 3자와 함께 논의하여 합의하였다. 자료 추출에 대한 세부 형식은 <부록 8.2>에 자세히 기술하였으며, 주요 내용은 연구디자인, 연구국가, 출판연도, 연구대상 특성, 중재/비교검사법 및 대상 검사법의 진단적 정확성 자료와 부가적인 임상결과 자료(최종 진단을 받은 환자율, 대상 검사에서 양성인 환자 비율, 대상 검사에 양성으로 최종 진단이 이루어진 환자 비율)를 추출하였다.

3.5. 문헌의 질평가

진단법 연구에 대한 질 평가는 QUADAS(Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies)-2 도구(Whiting 등, 2011)를 사용하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하여 합의하였으며 제 3자의 검토과정도 거쳤다. QUADAS-2는 환자 선정(patient selection), 대상 검사법(index test), 참고 기준 검사법(reference

standard), 과정과 시기(flow and timing)인 총 4개 영역을 포함하고 있으며 각 영역별로 비뚤림 위험(risk of bias)과 적용가능성(applicability)에 대한 우려사항(concern)을 평가하는 체계로 구성되었다. 비뚤림 위험에 대해서는 각 영역에 따른 세부 항목(signaling questions)별로 Yes/No/Unclear로 판단한 후 전체적인 영역별 비뚤림 위험을 판단하고 적용가능성 우려를 ‘Low/High/Unclear’의 3가지 형태로 평가하게 되어 있으며, 각 영역별 세부구성 항목은 (표 3-5)과 같다.

QUADAS-2 도구 활용시 세부항목 질문(signaling questions)은 연구주제에 따라 적용가능하지 않은 항목이 있을 수 있으며 이런 경우 해당 질문은 평가시 고려하지 않아도 된다. 본 연구에서는 역치가 적용되는 검사법이 아니고 연구대상자별로 참고 기준 검사법이 다양하게 적용되므로 대상 검사법 영역의 2번 문항 ‘역치를 사전에 정의하였는지’와 과정 및 시기 영역의 3번 문항인 ‘환자들은 동일한 참고 검사법을 받았는지?’에 대한 항목은 적용가능하지 않은 항목으로 판단하여 평가되지 않았다.

또한 비뚤림 위험에 대한 평가는 각 영역의 세부항목 질문에 따라 평가되며 이때 연구주제를 고려하여 더 중요하게 여기는 세부항목 질문을 선정하여 비뚤림 위험을 판단할 수 있다. 본 연구에서는 감염내과와 핵의학과 전문가와의 토의를 거쳐 환자선정에서는 연속적인 환자 모집과 부적절한 배제를 시행하지 않은 경우를, 대상 검사법에서는 참고 검사법 결과의 정보없이 해석된 경우, 참고 검사법 영역은 해당 참고 검사법이 표적 질환을 정확히 구분하는 검사법인지와 과정 및 시기 영역에서는 대상 검사와 참고 검사간의 적절한 시간 간격이 있었는지, 모든 환자들이 참고 검사를 받았는지와 분석에 모든 환자들이 포함되었는지를 각 영역에서 비뚤림 위험에 영향을 미치는 중요한 질문으로 고려하였다.

표 3-5. QUADAS-2 평가 도구

영역	평가 항목		
	비뚤림 위험		적용가능성의 우려
환자 선정	Q1. 환자모집은 연속적인가, 참여 환자의 무작위 표본인가?	환자 선정은 바이어스를 초래하였는가?	포함된 환자들은 연구 질문과 부합하지 않는다고 우려되는가?
	Q2. 환자-대조군 설계가 아닌가?		
	Q3. 대상군 선정시 부적절한 배제를 하지 않았는가?		
대상 검사법	Q1. 대상 검사결과와 비교검사 결과의 정보없이 해석되었는가?	검사시행 및 해석에 바이어스를	대상 검사법의 수행과 해석은 연구 질문과

불명열에서 FDG PET/PET-CT의 진단 정확성에 대한 체계적 문헌고찰

영역	평가 항목		
	비뚫림 위험		적용가능성의 우려
	Q2. 역치(threshold)가 사용되었다면 이를 사전에 정하였는가?	초래하였는가?	다르다고 우려되는가?
참고 검사법	Q1. 참고 검사법은 target condition을 정확히 구분하는가?	비교 검사 시행 및 해석에 바이어스를 초래하였는가?	참고검사로 정의된 target condition은 연구 질문과 부합되지 않는다고 우려되는가?
	Q2. 참고검사 결과는 대상검사 결과의 정보없이 해석되었는가?		
과정 및 시기	Q1. 대상 검사법과 참고 검사법 사이의 적절한 시간 간격이 있었는가?	환자 치료과정 (patient flow)은 바이어스를 초래하였는가?	-
	Q2. 모든 환자들은 참고 검사법을 받았는가?		
	Q3. 환자들은 동일한 참고 검사법을 받았는가?		
	Q4. 모든 환자들은 분석에 포함되었는가?		

3.6. 자료분석

본 연구에서는 FDG PET 검사와 FDG PET-CT 검사가 각 검사법의 특성이 명확히 차이가 있고 임상적으로 검사 정확도 측면에서도 차이가 있다고 일반적으로 받아들여지고 있기 때문에 이는 구분하여 분석을 시행하였다. 다만, 우리나라에서 현재 FDG PET만이 급여가 이루어지고 있어 FDG PET-CT를 이에 준하여 급여 청구하고 있는 현실을 감안하여 두 검사를 통합한 분석도 추가로 시행하였다.

3.6.1. 진단법의 정확성 분석

진단법의 정확성을 평가하기 위한 지표는 각 연구에서 추출된 진양성(true positive, TP), 위양성(false positive, FP), 위음성(false negative, FN), 진음성(true negative, TN) 값을 바탕으로 산출되는 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 양성 우도비, 음성 우도비 진단법의 정확성 측정치들로 표현되며 지표별 의미는 (표 3-6)과 같다.

검사의 민감도나 특이도가 실질적으로 질병 유병률의 영향을 받지 않는 반면, 양성예측도와 음성예측도는 결정적으로 유병률의 영향을 받는 지표이다. 또한 유병률에 영향을 적게 받는 지표인 우도비는 1일 경우 검사가 유용하지 않은 것으로 양성 우도비는 1 보다 클수록 음성 우도비는 1 보다 작을수록 판별력이 우수한 것으로 평가한다. 진단 오즈비는 진단법의 정확성을 하나의 값으로 표현하는 지표로 양성 우도비와 음성 우도비의 비로서 산출되며 질환을 가지지 않은 대상이 검사결과가 양성일 오즈에 비해 질환을 가진 대상이 검사결과가 양성일 오즈는 몇 배 높은지를 의미한다. 오즈비가 1일 경우 검사는 유용하지 않은 것으로 간주되며 1에서 멀리 있을수록 우수한 것으로 평가한다. 진단 오즈비는 오즈비로 표현되기 때문에 임상적인 해석이 쉽지 않으므로 진단법 정확성에 대한 개별 연구에 비해 메타분석 방법에서 중요하게 사용된다.

진단법 정확성 지표 중 분석에 포함된 연구의 민감도, 특이도의 분포는 RevMan 5.1을 사용하여 forest plot을 제시하였으며 SROC (summary receiver operating characteristic) 곡선은 AUC (area under the curve) 추정치를 함께 제시하므로 Meta-Disc 1.4를 활용하여 나타내었다.

표 3-6. 진단법 정확성 지표

지표	산출식	정의
민감도	$TP/(TP+FN)$	질환이 있는 대상 중 검사결과가 양성인 대상의 비율
특이도	$TN/(FP+TN)$	질환이 없는 대상 중 검사결과가 음성인 대상의 비율
양성예측도	$TP/(TP+FP)$	검사 결과가 양성인 대상 중 실제 질환에 걸린 대상의 비율
음성예측도	$TN/(FN+TN)$	검사 결과가 음성인 대상 중 실제 질환에 걸리지 않은 대상의 비율
양성 우도비	민감도/1-특이도	질환을 가지지 않은 대상이 검사결과 양성일 확률에 비해 질환을 가진 대상이 검사결과 양성일 확률
음성 우도비	1-민감도/특이도	질환을 가지지 않은 대상이 검사결과 음성일 확률에 비해 질환을 가진 대상이 검사결과 음성일 확률
검사 정확도	$(TP+TN)/(TP+FP+FN+TN)$	전체 대상자 중 진양성과 진음성인 대상자 합의 비율
진단 교차비	양성 우도비/음성 우도비	질환을 가지지 않은 대상이 검사결과가 양성일 오즈에 비해 질환을 가진 대상이 검사결과 양성일 오즈의 비

3.6.2. 진단법 정확성의 메타분석

진단법 정확성에 대한 메타분석은 민감도와 특이도를 동시에 고려하여야 하므로, 각 개별 연구에서의 민감도와 특이도의 상호관련성을 모형화한 SROC 곡선을 제시하였다. Littenberg and Moses(1993)가 제안한 SROC 곡선의 대표적인 단점은 민감도와 특이도간의 상호관련성을 설명할 수 없고 연구들간의 변이를 통합하지 못한다는 점을 들 수 있다. 그러나 비교적 쉽게 개별 연구들의 민감도와 특이도를 탐색적으로 분석할 수 있는 장점이 있다.

진단법 메타분석에서 통합 추정치를 추정하고자 할 때 일반적으로 연구간 이질성을 반영하는 랜덤효과모형(random effect model)을 사용하기를 권고한다(Hamza 등, 2008). 본 연구에서는 통합 민감도와 특이도, 요약 양성 우도비와 음성 우도비를 계산하기 위하여 연구간 이질성 및 민감도와 특이도의 상호관련성까지 반영하는 이변량 랜덤효과모형(bivariate random effects model)(Reitma 등, 2005; Arends 등, 2008)을 사용하여 분석하였다. 이변량 랜덤효과모형에서 추정한 $\text{logit}(\text{민감도})$, $\text{logit}(\text{특이도})$, $\text{logit}(\text{민감도})$ 의 분산, $\text{logit}(\text{특이도})$ 의 분산, $\text{logit}(\text{민감도})$ 와 $\text{logit}(\text{특이도})$ 의 공분산을 RevMan에 입력하여 통합 추정치를 SROC 곡선에 표시하였으며, $\text{logit}(\text{민감도})$ 의 표준오차, $\text{logit}(\text{특이도})$ 의 표준오차, 이들의 공분산의 표준오차를 이용하여 95% 신뢰영역(confidence region)과 95% 예측영역(prediction region)을 SROC 곡선에 나타내었다. 이때 통합 민감도와 통합 특이도는 정밀도 높은 통합 평균치를 나타내며, 예측영역은 모형이 맞을 경우 미래 연구에서의 민감도와 특이도가 위치할 영역으로 통계적 이질성을 반영한다. 양성 우도비와 음성 우도비는 통합 민감도와 통합 특이도를 사용하여 계산하였으며, 진단법 정확성의 단독 측정치로 통합 진단 오즈비를 일반적인 메타분석 방법으로 추정하였다. 양성 예측도와 음성 예측도는 유병율의 영향을 많이 받기 때문에 유병률 범주에 따라 통합 민감도와 통합 특이도를 바탕으로 계산하여 범위를 제시하도록 진단법 체계적 문헌고찰 방법에서 권고하고 있다(AHRQ, 2010). 동 연구에서는 기존 연구들에서 보고한 불명열 환자에서의 원인 병소 규명된 비율인 33-65%(Knockaert 등, 1992; Bleeker-Rovers 등, 2004)과 전문가 의견을 토대로 약 30-80%범위에 따라 양성 예측도와 음성 예측도를 산출하였다.

진단법 체계적 문헌고찰에서의 문헌간 이질성(heterogeneity)은 치료법에서의 체계적 문헌고찰과 달리 통계적 이질성 추정치에 근거하여 판단하지 않도록 권고하고 있으므로 따로 이를 근거로 판단하지 않았다(Macaskill 등, 2010). 다만, 진단법 체계적 문헌고찰

의 경우 연구들간 다양한 이질성 원인이 존재하므로 이질성에 대한 잠재적 원인을 파악하기 위하여 메타 회귀분석을 다음 요인에 따라 수행하였다(표 3-7); 연구환경(다기관 연구 vs 단일기관 연구), 연구설계(전향적 연구 vs 후향적 연구), 환자 모집 방법(연속적 혹은 무작위 표본 vs 비연속적/무작위 표본 아님 혹은 보고되지 않음), 환자 스펙트럼(PET 검사전 일반적 검사, 신체검사, 과거력 조사와 같은 철저한 임상적 평가를 수행한 연구 vs 임상적 평가 수행을 보고하지 않은 연구), 검사법 판독 절차(비교 검사법에 눈가림 시행 연구 vs 눈가림 미시행 및 눈가림에 대해 보고하지 않은 연구), 최종 진단비율(60% 이상 vs 60% 미만), 감염 진단비율(30% 이상 vs 30% 미만), 염증 진단비율(30% 이상 vs 30% 미만), 종양 진단비율(10% 이상 vs 10% 미만).

치료 중심의 무작위 임상시험 연구에 대한 체계적 문헌고찰에서 출판비뚤림의 결정인자들이 진단법 연구의 체계적 문헌고찰에서도 일반화하기에는 개연성이 떨어진다. 또한 출판비뚤림을 조사하기 위한 통계학적 검정법들은 출판 비뚤림 보다는 비대칭적인 펀넬 플롯에 대한 추정을 바탕으로 이루어지며 이는 주로 무작위 시험연구를 사용하여 설계되었기 때문에 이들은 진단 정확성 연구에 이용하지 않도록 권고되고 있어(Macaskill 등, 2010) 동 연구에서는 따로 출판 비뚤림에 대한 조사는 수행하지 않았다.

표 3-7. 이질성 원인 변수

분석 항목	세부 분류
연구환경	다기관 연구 vs 단일기관 연구
연구설계	전향적 연구 vs 후향적 연구
환자 모집 방법	연속적 혹은 무작위 표본 vs 비연속적/무작위 표본 아님 혹은 보고되지 않음
환자 스펙트럼	PET 검사전 일반적 검사, 신체검사, 과거력 조사와 같은 철저한 임상적 평가를 수행한 연구 vs 임상적 평가 수행을 보고하지 않은 연구
검사법 판독 절차	비교 검사법 결과에 눈가림 시행 연구 vs 눈가림 미시행 및 눈가림에 대해 보고하지 않은 연구
감염 진단비율	30% 이상 vs 30% 미만
염증 진단비율	30% 이상 vs 30% 미만
종양 진단비율	10% 이상 vs 10% 미만
최종 진단비율	60% 이상 vs 60% 미만

이변량 랜덤효과모형은 기본적으로 Stata 11.0(SE)를 사용하여 추정하였고 공변량을 고려한 분석의 경우 Meta-Das version 1.3을 활용하여 SAS 9.2로 분석하였다.

4. 연구결과

4.1. 개요

4.1.1. 문헌선택

본 연구에서는 불명열 환자에서 원인병소 발견을 위해 실시한 FDG PET이나 FDG PET-CT 검사의 진단 정확성을 보고한 문헌을 검색하여 선정하였다. 국외 주요 전자데이터베이스와 국내 데이터베이스를 검색한 결과 총 391건이 검색되었으며 각 데이터베이스 별 중복 문헌을 제거한 후 문헌선택과정에 포함된 문헌은 272건이었다. 1차 문헌선택과정 시 제목과 초록을 검토하여 73건을 선별하였으며 2차 과정에서는 초록을 확인하여 26건을 선정하였다. 이후 원문을 검토하여 15건의 문헌을 최종 선정하였으며 선택·배제기준에 따른 전체적인 문헌선택과정 흐름도는 (그림 4-1)과 같다. 최종 연구에 선택된 문헌의 목록은 <부록 8.3>에 제시하였으며 배제문헌과 그 사유는 <부록 8.4>에 자세히 기술하였다.

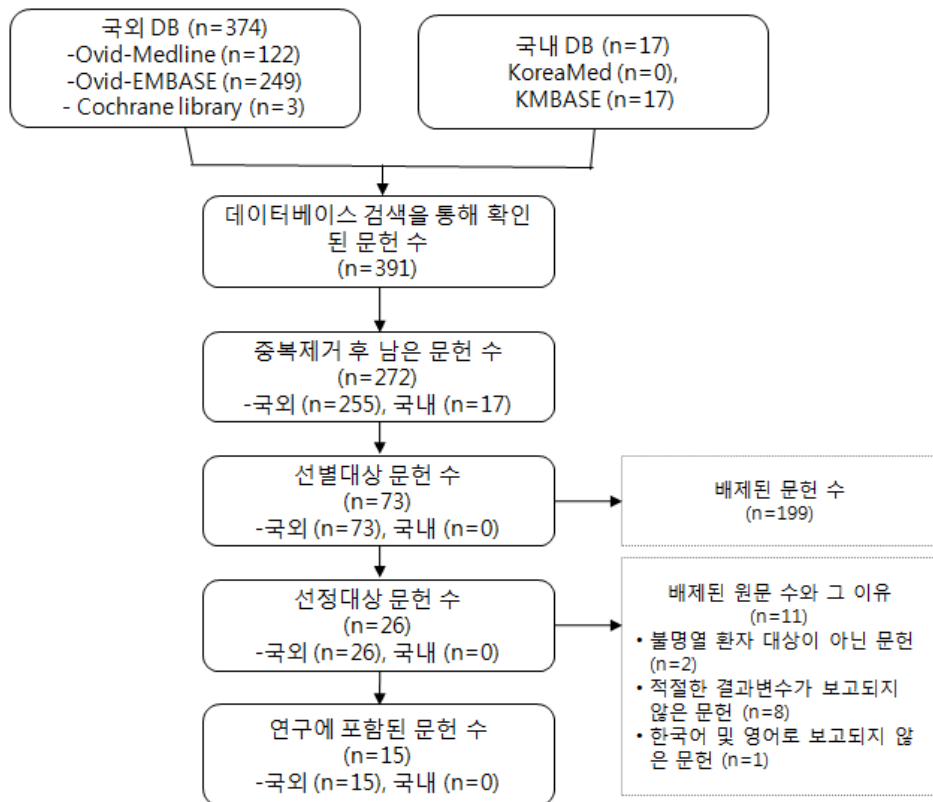


그림 4-1. 문헌선정 흐름도

4.1.2. 선택문헌의 일반적 특성

사전에 정한 문헌선택기준에 따라 연구에 최종 포함된 문헌은 총 15편이었으며(국외 15, 국내0) 분석에 포함된 환자는 총 592명이었다. 포함된 15편 연구의 연구대상자 수의 범위는 10-76명 이었다.

선택문헌의 분포를 연구국가별로 살펴보면 네델란드가 3편(20.0%)으로 가장 많았으며 덴마크가 2편(13.3%), 나머지 이탈리아, 중국, 미국, 일본, 체코, 프랑스, 싱가포르, 이스라엘, 벨기에 독일이 각 1편(6.7%)씩 이었다. 대륙별로는 유럽에서 출판된 문헌이 10편(66.7%)으로 가장 많았고 다음이 아시아 대륙으로 4편(26.7%), 북아메리카 대륙이 1편(6.7%)이었다(그림 4-2).

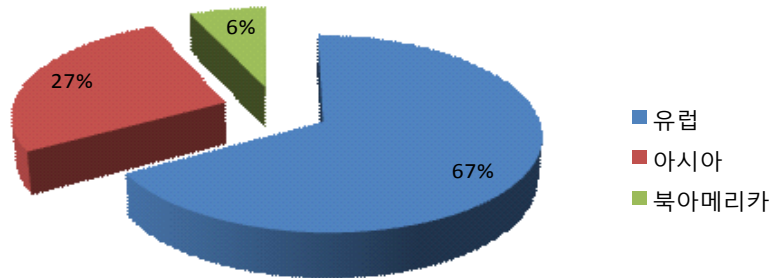


그림 4-2. 대륙별 선정문헌 분포

출판년도별로는 2011년에 출판된 문헌이 4편(26.7%)으로 가장 많았으며 2010년과 2004년이 3편씩으로 다음 순이었고 2012년, 2009년, 2008년, 2007년, 2001년에 각 1편씩 출판되었다.

연구디자인 측면의 특성 중 다기관과 단일기관 연구로 구분하여 살펴보면, 다기관 참여 연구가 3편(20.0%)이었고 나머지 12편(80.0%)은 단일기관 연구였다. 다기관 참여연구 중 2편(Kubota 등, 2011; Bleeker-Rovers 등, 2007)은 6기관이 참여한 연구였으며 1편(Balink 등, 2009)은 3개 기관이 참여한 연구였다.

연구 유형 특성을 전향적 연구와 후향적 연구로 구분할 때, 선택문헌 중 전향적 연구는 2편(13.3%)이었고 나머지 13편(86.7%)은 후향적 연구였다.

연구대상자 특성 중 질환 측면에서는 모두 불명열(FUO) 환자였으며 2편(Federici 등, 2010; Bleeker-Rovers 등, 2004)의 문헌에서는 FUO와 기타 염증성 및 감염성 질환 의심자를 포함하였으나 본 연구에서는 FUO에 해당하는 환자만을 추출하여 분석에 포함하였다.

선택문헌의 대상자들의 평균 연령은 42-57세 범위였으며 연구에서의 남성 대상자 비율은 33.3-70.8% 범위였다.

연구 대상 검사법을 구분하여 살펴보면, FDG-PET-CT 검사 문헌이 9편(60.0%)이었으며 FDG-PET 검사 문헌은 6편(40.0%)이었다.

연구에 포함된 문헌의 일반적 특성은 출판년도 순으로 (표 4-1)에 제시하였다.

연구결과

표 4-1. 선택문헌의 일반적 특성

#	저자	출판 년도	연구국가	다/단일 기관	연구 설계	연구 대상자	N	평균 연령	남성 비율	Index tests	장비명	Reference tests
FDG PET-CT												
1	Peder sen	2012	Denmark	single center	retrosp ective	FUO	20	NS	55.0	FDG PET-CT	Integrated PET-CT systems(NS)	Clinical course, blood c h e m i s t r y , microbiological and radiological information
2	Kubot a	2011	Japan	multi-c enters (6)	retrosp ective	FUO	76	42	56.3	FDG-PET /PET-CT	Dedicated full-ring BGO based PET scanner, a BGO PET-CT scanner, an LSO PET-CT scanner, and a GSO PET-CT scanner	Pathological studies, microbiological studies, clinical course
3	Pelosi	2011	Italy	single center	retrosp ective	FUO	24	56.4	33.3	FDG PET-CT	PET-CT scanner (Discovery ST, General Electric Medical System, Waukesha, WI, USA)	Clinical course, biopsy, further investigations
4	Sheng	2011	China	single center	retrosp ective	FUO	48	57	70.8	FDG PET-CT	PET-CT scanner (Siemens Biograph Sensation 16, Germany)	Serologic studies, CT, MRI, echocardiography, colonoscopy, ECT s c a n n i n g , b i o p s y , surgery, autopsy
5	Ferda	2010	Czech	single center	retrosp ective	FUO	48	49.5	66.7	FDG PET-CT	Biograph 16 (Siemens, Knoxville, USA)	B i o c h e m i s t r y , i m m u n o l o g y , microbiology, biopsy, necropsy
6	Federi ci	2010	France	single center	retrosp ective	FUO	14	NS	56.6	FDG PET-CT	Discovery□ (General Milwaukee, WI)	PET/CT Electrics, Chest/abdominal CT, biopsy, mammography

불명열에서 FDG PET/PET-CT의 진단 정확성에 대한 체계적 문헌고찰

#	저자	출판 년도	연구국가	다/단일 기관	연구 설계	연구 대상자	N	평균 연령	남성 비율	Index tests	장비명	Reference tests
7	Kei	2010	Singapore	single center	retrospective	FUO	12	54.7	50.0	FDG PET-CT	Conventional whole-body (Siemens, Knoxville, Tennessee, USA)	full-ring system Biograph, Blood/tissue culture, biopsy, surgery
8	Balink	2009	Netherlands	multi-centers (3)	retrospective	FUO	68	53	70.0	FDG PET-CT	Biograph 6 LSO hybrid scanner(Siemens Systems Inc., Estates, IL)	Biopsy / surgery, serology, cultures (blood, urine, or tissues)
9	Keidar	2008	Israel	single center	prospective	FUO	48	median 45	58.3	FDG PET-CT	PET-CT system (Discovery LS; GE Healthcare)	Histopathology, microbiologic or serologic assays, clinical and imaging follow-up
FDG PET												
10	Rosenbaum	2011	USA	single center	retrospective	FUO	24	range 23-91	48.5	FDG-PET	Whole-body PET(NS)	Histopathology, culture, pertinent lab values, serial imaging
11	Bleeker-Rovers	2007	Netherlands	multi-centers (6)	prospective	FUO	70	57	52.1	FDG-PET	A dedicated, full-ring PET scanner	Biopsy, serology, cultures, imaging studies
12	Kjaer	2004	Denmark	single center	retrospective	FUO	19	53	45.7	FDG-PET	GE Advance PET scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI)	Clinical course, biopsy, imaging studies, cultures, serology, autopsy
13	Bleeker-Rovers	2004	Netherlands	single center	retrospective	FUO	35	49	63.2	FDG-PET	Full-ring PET scanner (ECAT-EXACT, Siemens/CTI, Knoxville, TN, USA)	Radiological studies, endoscopy, scintigraphy, biopsy, surgery

연구결과

#	저자	출판 년도	연구국가	다/단일 기관	연구 설계	연구 대상자	N	평균 연령	남성 비율	Index tests	장비명	Reference tests
14	Buyss chaert	2004	Belgium	single center	retrosp ective	FUO	74	51	42.9	FDG-PET	ECAT 931/08/12 scanner or HR+scanner (CTI/Siemens, Knoxville, TN, USA)	CT, MRI, endoscopy, biopsy, gallium-67 citrate, idium-111 labelled leucocyte, ¹¹¹ In-human immunoglobulin G scintigraphy etc
15	Loren zen	2001	Germany	single center	retrosp ective	FUO	16	56	54.1	FDG-PET	Full-ring whole-body system ECAT EXACT 921/47 (CTI/Siemens, Knoxville, TN, USA)	Biopsy, laboratory findings, operation

NS : not stated

4.2. 질평가 결과 (QUADAS-2)

4.2.1. 비돌림 위험 평가

4.2.1.1. 환자 선정(Patient selection)

환자 선정 영역의 비돌림 위험은 3개의 평가 질문항목 중 환자 모집이 연속적이거나 무작위 표본의 연구인지와 대상 환자군 선정시 부적절한 배제를 시행하지 않았는지를 중요한 항목으로 고려하여 두 항목을 'Yes'로 평가받았다면 비돌림 위험을 'Low'로 판단하고 모두 'No'이면 비돌림 위험을 'High'로 판단하였다. 15편의 연구 중 5편(33.3%)만이 연속적으로 환자를 모집했다고 기술하였으며 적절한 선택기준과 배제기준이 적용된 연구는 9편(60%)이었다. 각 평가질문에 대한 평가결과를 종합하면 환자 선정 영역의 비돌림 위험이 낮게 평가된 문헌은 15편 중 4편(26.7%)이었고 나머지 문헌은 'Unclear'로 평가되었다.

4.2.1.2. 대상 검사법(Index test)

동 연구에 포함된 전체 15편 문헌 중 2편(13.3%)의 연구만이 대상 검사 결과가 비교검사 결과에 대한 정보없이 해석되었음을 명확히 기술하고 있었으며 2편(13.3%)의 논문에서는 FDG PET이나 PET-CT 검사 해석시 환자 과거력 및 사전에 시행한 검사결과의 정보를 가지고 해석하였다고 언급하였다. 나머지 연구들에서는 대상 검사 결과 해석에 있어 관련 검사의 정보 차단에 대한 기술이 없었다.

4.2.1.3. 비교 검사법(Reference standards)

비교 검사법에 대한 비돌림 위험 평가를 고려하는 세부 질문 중 비교검사가 표적 질환을 정확하게 분류하는가에 대한 평가는 임상적 소견과 감염, 염증, 종양 및 미분류에 해당하는 질병을 진단하는 실제 가능한 모든 진단법을 비교 검사법으로 인정하고 있고 현실적으로 이것이 '황금기준'에 해당된다는 임상 현실을 고려할 때 동 질문의 평가는 모든 연구에서 'Yes'로 평가되었다.

연구결과

다른 평가질문인 비교 검사법의 결과 해석에 있어 대상검사 결과의 정보 차단 여부에 대해서는 모든 문헌에서 명확한 기술을 하고 있지 않아 모두 'Unclear'로 평가되었다. 두 평가 질문을 모두 고려할 때 비교 검사법의 비돌림 위험은 모두 'Unclear'로 판단되었다.

4.2.1.4. Flow and timing

동 연구에서 대상 검사법인 FDG PET 검사와 다양한 비교 검사법의 시간 간격을 명시한 연구는 8편(53.3%)이었으며 7편(46.7%)의 문헌은 기간에 대해 언급하지 않았다. 두 검사의 적절한 시간 간격으로 Dong 등(2011)의 연구에서는 6주 이내를 기준으로 삼았으나 동 연구에서는 전문가 의견을 고려하여 3개월 이내를 기준으로 평가하였으며 참고로 15편 연구 중 6주 이내를 확인할 수 있는 연구는 없었다. 동 연구에 포함된 15편 중 3편인 20%의 문헌만이 3개월 간의 기간을 언급하고 있었으며 기간을 언급한 8편 중 나머지 5편 연구의 기간은 6개월이 3편, 4개월 및 12개월이 각각 1편씩이었다.

동 연구에서는 비교검사를 모든 환자들이 받은 것으로 평가되었으며 모든 환자들이 분석에 포함되었는지에 대해서는 8편(53.3%)의 문헌에서 연구에 포함된 대상자 모두를 분석에 포함시킨 것으로 확인되었다.

동 영역의 비돌림 위험은 앞서 언급한 3개의 세부 평가질문의 결과를 바탕으로 모두 'Yes'로 평가된 경우 비돌림 위험을 'Low'로 2개 항목이 'Yes'일 경우 'Unclear', 1개 항목만 'Yes'일 경우 'High'로 평가하였다. 평가 결과 비돌림 위험이 낮은 연구는 없었으며 'Unclear'로 평가된 문헌이 10편(66.7%), 'High'로 평가된 문헌이 5편(33.3%)이었다.

4.2.2. Concern about applicability

4.2.2.1. 환자 선정(Patient selection)

동 연구에서는 환자 선정에 대한 문헌들의 적용가능성(applicability)에 대해 환자 선정 방법을 기술하고 대상자 선택 및 포함기준을 정의하며 질환의 범주(spectrum of disease)에 대해 명확히 언급하고 있다면 우려가 낮은(Low) 것으로 평가하였으며 구체적으로 기술하지 않았을 경우 'Unclear'로 평가하였다.

4.2.2.2. 대상 검사법(Index test)

FDG PET 검사 및 FDG PET-CT 검사의 적용가능성에 대한 평가는 Delbeke 등 (2006)이 보고한 가이드라인을 바탕으로 검토하였다. 장비에 대한 정확한 보고가 이루어졌거나 검사전 환자 준비사항, 검사법 수행자, 검사결과 해석자에 대한 전문기술 및 지식에 대한 구체적인 기술이 있는 경우엔 우려가 낮은(Low) 것으로 평가하였다. 15편 연구 중 검사 관련 인력의 자격에 대한 기술이 없었던 연구 3편과 장비에 대한 구체적인 언급이 없었던 문헌 2편, 총 5편(33.3%)에 대해서는 대상 검사법에 있어 적용가능성의 우려가 'Unclear' 하다고 평가되었으며 나머지 연구들은 'Low'로 평가되었다.

4.2.2.3. 비교 검사법(Reference standards)

동 연구에서의 비교 검사법은 단일하지 않으며 실제 임상 현실을 고려할 때 불명열에 있어 감염, 염증, 종양 등으로 원인 질환을 발견하기 위해서는 여러 검사법(혈액검사, 미생물 검사, 영상 검사법, 조직학적 검사, 수술, 부검, 치료 반응, 임상적 관찰 및 임상의 소견 등)이 사용되며 이들은 실제 '황금기준'에 해당되는 검사법으로 인정받고 있다. 따라서 비교 검사법에 대한 연구들의 적용가능성을 세밀히 평가하기에는 구체적인 기준 적용이 어렵고 넓은 범주의 비교 검사법에 대해서 앞서 기술한 임상적 현실을 고려하여 적용가능성의 우려 정도는 낮은 것으로 평가하였다.

4.2.3. 연구의 최종 질평가 결과

QUADAS-2 도구의 비뚤림 위험에 대한 4개 영역의 결과를 전체적으로 살펴보면, 대부분의 연구들에서 영역별 판단이 'Unclear'나 'High'로 판단되었기 때문에 동 연구에 포함된 연구들의 비뚤림 위험은 높은 편으로 문헌들의 방법론적인 질은 낮은 것으로 나타났다. 적용가능성 우려에 대한 3개 영역의 경우, 개별 연구에서의 적용가능성 우려는 낮은 편으로 분석되었다.

연구에 포함된 문헌에 대한 QUADAS-2를 이용한 질평가 결과는 (표 4-2)에 자세히 기술하였으며 비뚤림 위험과 적용가능성 우려에 대한 평가결과 그래프는 (그림 4-3)과 같다.

연구결과

표 4-2. QUADAS-2 평가 결과

Study	RISK OF BIAS				APPLICABILITY CONCERNS		
	PATIENT SELECTION	INDEX TEST	REFERENCE STANDARD	FLOW AND TIMING	PATIENT SELECTION	INDEX TEST	REFERENCE STANDARD
Pedersen 2012	Unclear	Unclear	Unclear	High	Low	Unclear	Low
Pelosi 2011	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low
Sheng 2011	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low
Rosenbaum 2011	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low
Kubota 2011	Unclear	High	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low
Ferda 2010	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low
Federici 2010	Unclear	Unclear	Unclear	High	Low	Low	Low
Kei 2010	Unclear	Unclear	Unclear	High	Unclear	Unclear	Low
Balink 2009	Unclear	High	Unclear	High	Low	Low	Low
Keidar 2008	Low	High	Unclear	High	Low	Low	Low
Bleeker-Rovers 2007	Unclear	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low
Kjaer 2004	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low
Bleeker-Rovers 2004	Unclear	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low
Buysschaert 2004	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low
Lorenzen 2001	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low
Low : n(%)	4(26.7)	2(13.3)	0(0)	0(0)	8(53.3)	10(66.7)	15(100)
Unclear : n(%)	11(73.3)	10(66.7)	15(100)	10(66.7)	7(46.7)	5(33.3)	0(0)
High : n(%)	0(0)	3(20.0)	0(0)	5(33.3)	0(0)	0(0)	0(0)

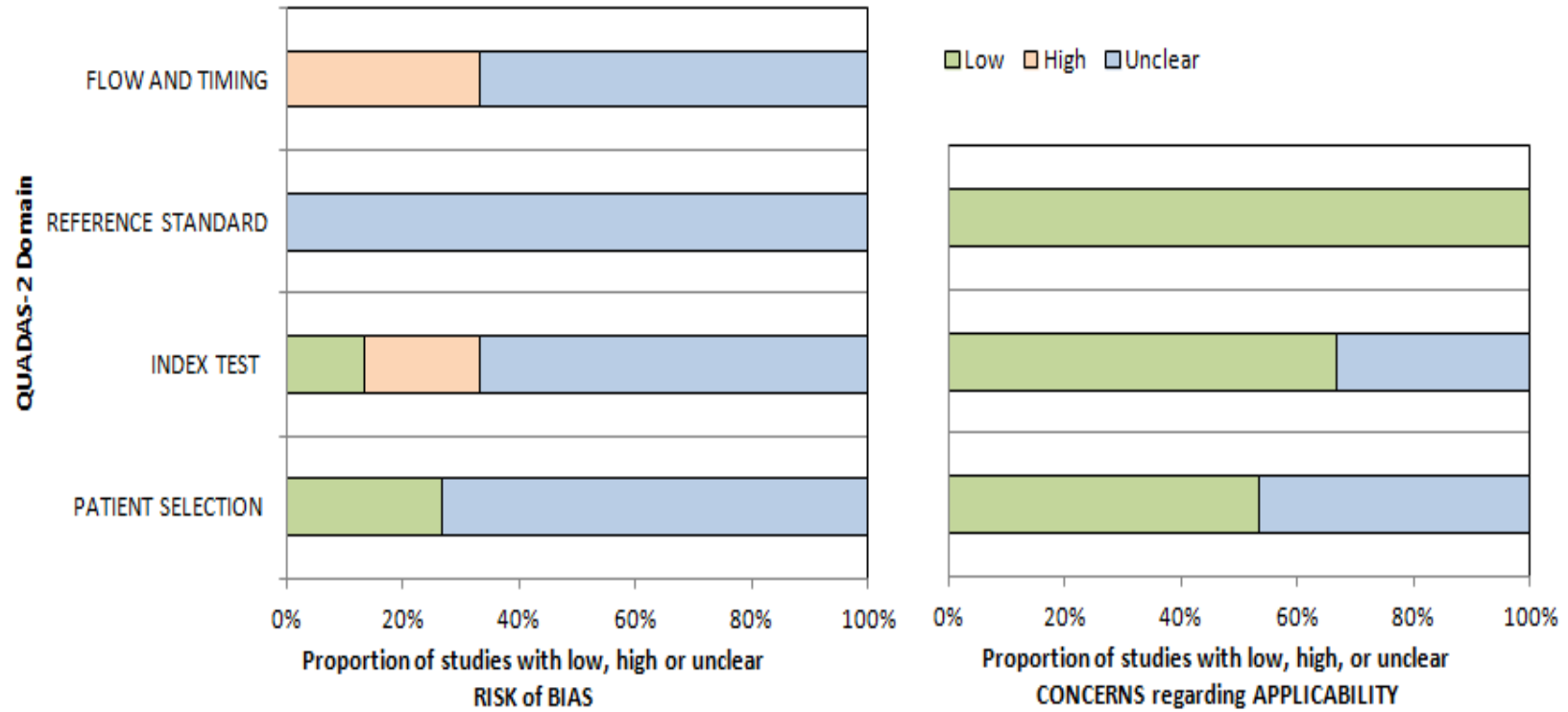


그림 4-3. QUADAS-2 평가결과 그래프

4.3. 진단의 정확성

4.3.1. FDG PET 검사

4.3.1.1. 진단의 정확성

FDG PET 검사의 진단 정확성 평가에 최종 선정된 문헌은 6편이었으며 개별 연구들의 민감도와 특이도의 추정치 및 95% 신뢰구간과 forest plot을 살펴보면(그림 4-4), 민감도는 0.5에서 1.00으로 분포되어 있으며, 특이도는 0.28에서 1.00으로 민감도에 비해 범위가 넓게 나타났다. 양성 예측도는 0.3-1.00, 음성 예측도는 0.5-1.00, 양성 우도비는 0.93-9.75, 음성 우도비는 0.03-1.08, 검사 정확도는 0.43-1.00, 진단 오즈비는 0.86-141.00 범위로 결과값이 제시되었다(표 4-3).

표 4-3. FDG PET 검사의 진단 정확성

연구	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 오즈비
Rosenbaum 2011	1.00	1.00	1.00	1.00	3.92	0.03	1.00	141.00
Bleeker-Rovers 2004	0.93	0.91	0.87	0.95	9.75	0.08	0.91	123.50
Bleeker-Rovers 2007	0.89	0.77	0.70	0.92	3.89	0.15	0.91	26.07
Lorenzen 2001	0.85	0.67	0.92	0.50	2.54	0.23	0.81	11.00
Buysschaert 2004	0.70	0.28	0.36	0.62	0.97	1.07	0.43	0.91
Kjaer 2004	0.50	0.46	0.30	0.67	0.93	1.08	0.47	0.86

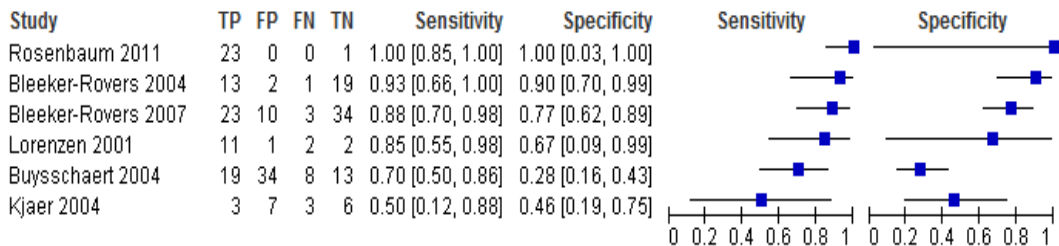


그림 4-4. FDG PET 검사의 민감도와 특이도

FDG PET 연구의 민감도와 특이도를 바탕으로 한 SROC 곡선은 (그림 4-5)와 같으며 곡선아래 면적(AUC)은 0.7955로 나타났다.

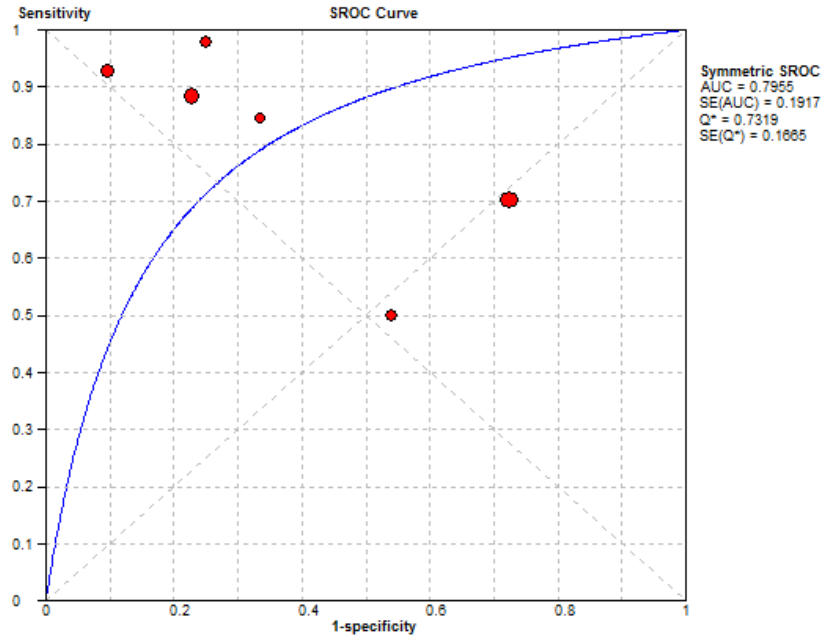


그림 4-5. FDG PET 검사의 SROC 곡선

4.3.1.2. 진단 정확성의 메타분석

FDG PET 검사로 불명열 원인 질환 진단을 시행한 6편의 문헌을 랜덤효과모형을 이용하여 메타분석을 시행한 결과 통합 진단 오즈비가 9.38 (95% CI 1.44-60.91)로 나타났다(그림 4-6).

이번량 랜덤효과모형을 통한 6편의 FDG PET 연구의 통합 민감도, 통합 특이도, 통합 양성 우도비, 통합 음성 우도비 및 95% 신뢰구간은 (표 4-4)에 제시하였으며 통합 민감도, 통합 특이도를 바탕으로 계산된 양성 우도비와 음성 우도비를 함께 기술하였다. 다만, 동 분석은 Stata로 0값을 가지는 1편의 문헌에 대해 모든 셀에 0.5로 보정이 시행되지 않아 1로 보정하여 추정된 값이다.

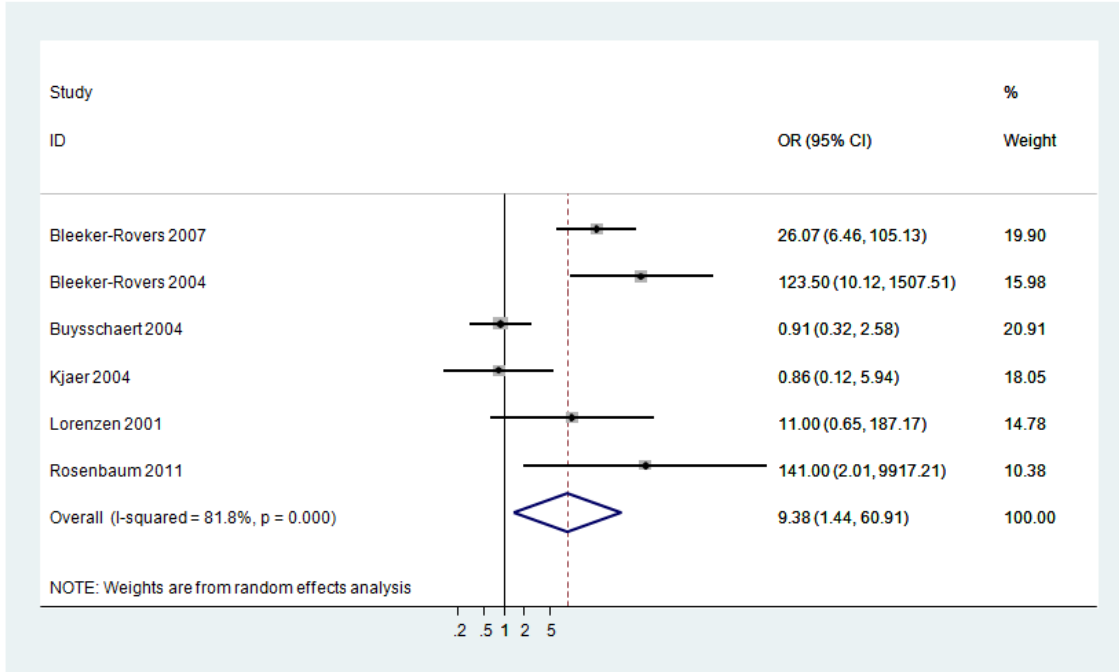


그림 4-6. FDG PET 검사의 통합 진단 오즈비

이변량 모형을 이용하여 불명열 원인 발견을 위해 시행한 FDG PET 검사의 통합 민감도는 0.859 (95% CI 0.729-0.932)였으며 통합 특이도는 0.664 (95% CI 0.416-0.845)이었다. 통합 양성 우도비와 통합 음성 우도비는 통합 민감도와 특이도로 계산된 값과 큰 차이를 보이지 않았으며 계산된 양성 우도비는 2.557 (95% CI 1.248-6.013) 음성 우도비는 0.212 (95% CI 0.080-0.651)이었다.

표 4-4. 이변량 랜덤효과모형 분석 결과

구분	추정치(95% 신뢰구간) -Stata 이용-	추정치(95% 신뢰구간) -SAS 이용-
통합 민감도	0.859 (0.729-0.932)	0.876 (0.721-0.951)
통합 특이도	0.664 (0.416-0.845)	0.711 (0.410-0.897)
요약 양성 우도비	2.553 (1.203-5.416)	3.032 (1.128-8.147)
요약 음성 우도비	0.213 (0.082-0.550)	0.174 (0.054-0.556)

(그림 4-7)은 FDG PET 검사의 SROC 곡선과 이변량 랜덤효과모형에서 추정된 통합

추정치, 95% 신뢰영역(짧은 점선) 및 95% 예측영역(긴 점선)을 나타낸다. 모형추정에 사용된 추정치들은 (표 4-5)와 같다.

표 4-5. HSROC 및 이변량 분석의 추정치

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Bi vari ate					
E(l ogi tSe)	1. 805398	. 4158807			. 9902865 2. 620509
E(l ogi tSp)	. 6794334	. 5199556			-. 3396607 1. 698528
Var(l ogi tSe)	. 507142	. 5178171			. 0685505 3. 751876
Var(l ogi tSp)	1. 139856	. 8487658			. 2648644 4. 905421
Corr(l ogi ts)	1	.			.
HSROC					
Lambda	2. 765466	. 8832098			1. 034407 4. 496526
Theta	. 8278304	. 2934489			. 2526811 1. 40298
beta	. 4049331	. 4459044	0. 91	0. 364	-. 4690234 1. 27889
s2al pha	3. 041233	2. 355089			. 6666396 13. 87422
s2theta	0	.			.

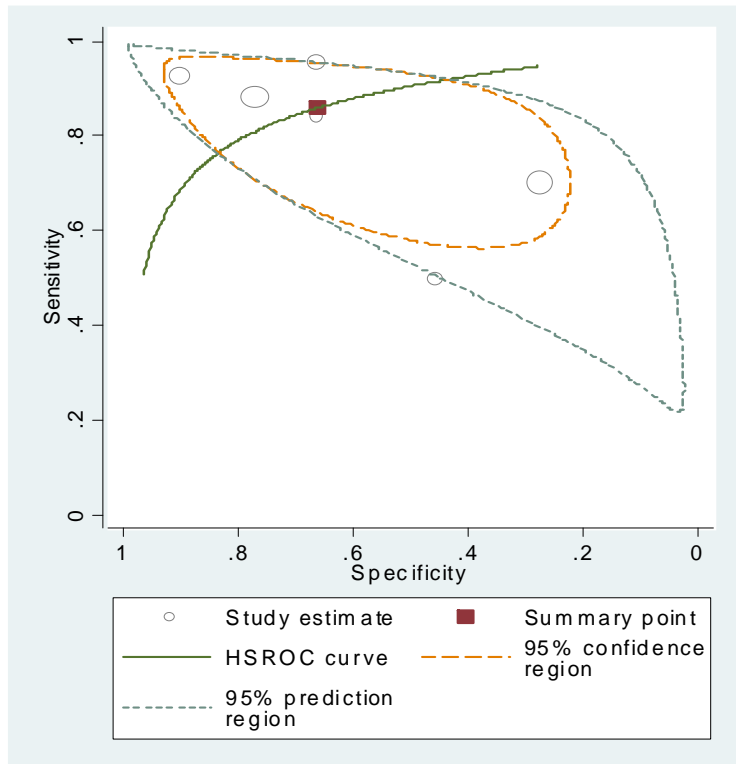


그림 4-7. FDG PET 검사의 HSROC 곡선 및 통합추정치

연구결과

이변량 모형으로 추정된 통합 민감도와 통합 특이도를 바탕으로 FDG PET 검사의 양성 예측도와 음성 예측도를 유병률(FUO 원인 병소 발견율) 범위에 따라 추정치를 구하였으며 (그림 4-8)에 결과값과 함께 변화 양상을 제시하였다. 양성 예측도는 유병률 30-80%에 따라 52.3-91.1% 범위였으며 음성 예측도는 54.1-91.7% 범위로 나타났다.

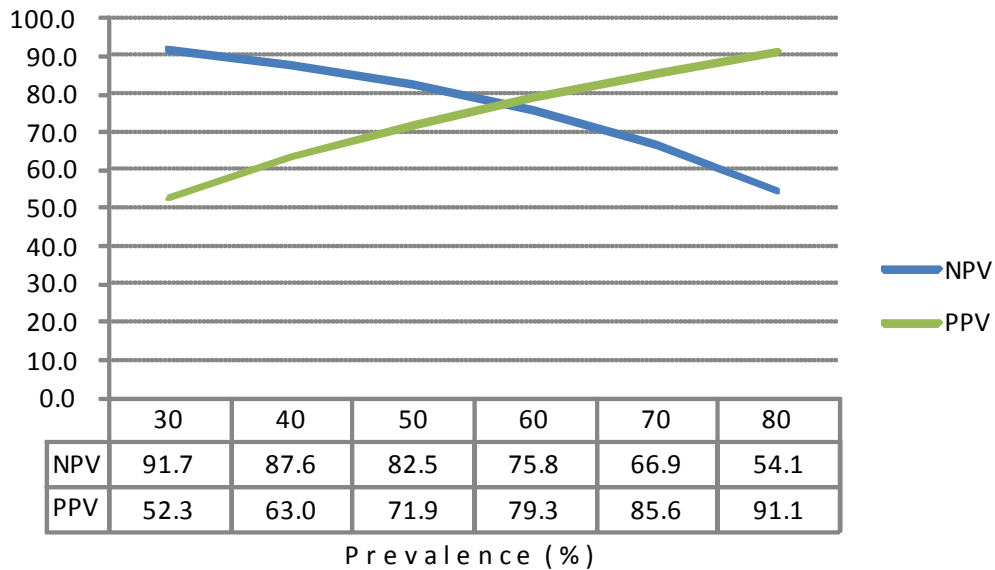


그림 4-8. FDG PET 검사의 유병률에 따른 양성 예측도와 음성 예측도

연구 및 환자 특성에 따른 문헌들간의 이질성을 탐색하기 위해 사전에 정한 이질성 원인 요소에 따라 메타 회귀분석을 시행하였으며 (표 4-6)에 결과를 제시하였다. 고려한 요소들 중 대상 검사법 해석시 비교검사 결과에 대한 정보를 차단하고 시행한 문헌이 정보 차단에 대해 기술하지 않았거나 정보 차단을 시행하지 않은 문헌에 비해 진단 오즈비를 낮추는 경향으로 나타났으며 이는 통계적으로 유의하게 분석되었다($p=0.005$).

표 4-6. FDG PET 검사의 메타 회귀분석 결과

변수	연구 수	Results(1 vs. 2)		
		Coefficient	95% CI	p-value
연구설계				
1. 전향적 연구	1	-1.662	-7.908-4.583	0.501
2. 후향적 연구	5			

변수	연구 수	Results(1 vs. 2)		
		Coefficient	95% CI	p-value
다기관				
1. 다기관 연구	1	-1.662	-7.908-4.583	0.501
2. 단일기관 연구	5			
대상모집				
1. 연속적	1	2.633	-3.907-9.172	0.326
2. 비연속적/불명확	5			
질환 스펙트럼				
1. 구체적 기술	4	-1.198	-7.219-4.823	0.610
2. 구체적 기술없음	2			
대상검사				
1. Blind	2	-3.413	-5.060--1.765	0.005
2. Non-blind/Unclear	4			
최종 진단율				
1. 60% 이상	3	0.821	-4.858-6.500	0.709
2. 60% 미만	3			
감염대상비율				
1. 30% 이상	2	1.198	-4.823-7.219	0.610
2. 30% 미만	4			
염증대상비율				
1. 30% 이상	2	-1.333	-7.983-5.317	0.608
2. 30% 미만	4			
종양대상비율				
1. 10% 이상	2	-3.248	-8.886-2.391	0.185
2. 10% 미만	4			

문헌들간 이질성의 잠재적 원인으로 나타난 대상 검사법 해석시의 눈가림을 공변량으로 포함한 이변량 모형 분석 결과, 통합 민감도는 눈가림법 적용 연구와 적용되지 않았거나 기술이 되지 않은 연구 각각에서 0.900 (95% CI 0.725-0.969), 0.839 (95% CI 0.537-0.959)로 두 군간 차이는 유의하게 나타나지 않았으나 통합 특이도는 0.816 (95% CI 0.695-0.895), 0.344 (95% CI 0.173-0.567)로 두 군간 차이가 유의하게 분석되었다(p=0.013)(표 4-7).

연구결과

표 4-7. FDG PET 검사의 공변량을 포함한 이변량 랜덤효과모형 분석 결과

구분	Index 검사 해석시 blind	Index 검사 해석시 non-blind/unclear	P-value
통합 민감도	0.900 (0.725-0.969)	0.839 (0.537-0.959)	0.633
통합 특이도	0.816 (0.695-0.895)	0.344 (0.173-0.567)	0.013

4.3.1.3. 세부질환별 진단의 정확성

4.3.1.3.1. 감염

FDG PET 검사에 선택된 6편 문헌에서의 감염에 대한 진단 정확성 측정치는 (표 4-8)에 제시하였다. 개별 연구들의 추정치를 살펴보면, 민감도는 25%로 보고된 1편 (Kjaer 등, 2010)을 제외하면 75-100% 범위였으며, 특이도는 0으로 나타난 1편 (Buysschaert 등, 2004)을 제외할 때, 0.33, 1.00으로 2편에서만 계산이 가능하였다. 검사 정확도는 29%로 보고된 1편(Kjaer 등, 2010)을 제외하면 0.43-1.00 범위였다.

표 4-8. FDG PET 검사의 감염에 대한 진단 정확성

연구	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 오즈비
Rosenbaum 2011	1.00	-	1.00	-	-	-	1.00	-
Lorenzen 2001	1.00	-	1.00	-	-	-	1.00	-
Bleeker-Rovers 2004	1.00	1.00	1.00	1.00	-	0	1.00	-
Bleeker-Rovers 2007	0.92	-	1.00	0	-	-	0.92	-
Buysschaert 2004	0.75	0	0.50	0	0.75	-	0.43	0
Kjaer 2004	0.25	0.33	0.33	0.25	0.38	2.25	0.29	0.17

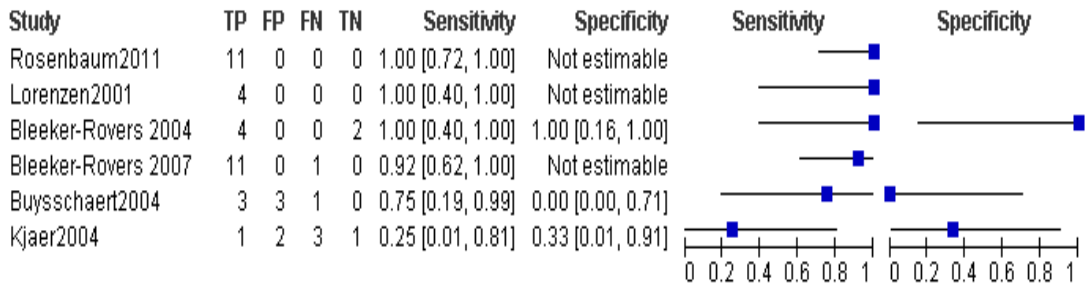


그림 4-9. FDG PET 검사의 감염에 대한 민감도와 특이도 forest plot

4.3.1.3.2. 염증

FDG PET 검사에 선택된 6편 문헌에서의 염증에 대한 진단 정확성 측정치는 (표 4-9)에 제시하였다. 개별 연구들의 결과값을 살펴보면, 민감도는 0.67에서 1.00으로 분포되어 있으며, 특이도는 0으로 나타난 1편(Buysschaert 등, 2004)을 제외할 때, 0.88에서 1.00으로 민감도에 비해 범위가 좁게 나타났다. 양성 예측도는 0.67-1.00, 음성 예측도는 0.50-1.00, 양성 우도비는 0.67-6.00, 음성 우도비는 0.20-0.29, 검사 정확도는 0.50-1.00, 진단 오즈비는 1편(Bleeker-Rovers 등, 2007)에서 21.00으로 나타났다.

표 4-9. FDG PET 검사의 염증에 대한 진단 정확성

연구	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 오즈비
Kjaer 2004	-	1.00	-	1.00	-	-	1.00	-
Rosenbaum 2011	1.00	-	1.00	-	-	-	1.00	-
Bleeker-Rovers 2004	0.80	1.00	1.00	0.50	-	0.20	0.83	-
Bleeker-Rovers 2007	0.75	0.88	0.86	0.78	6.00	0.29	0.81	21.00
Lorenzen 2001	0.75	-	1.00	0	-	-	0.75	-
Buysschaert 2004	0.67	0	0.67	0	0.67	-	0.50	0

연구결과

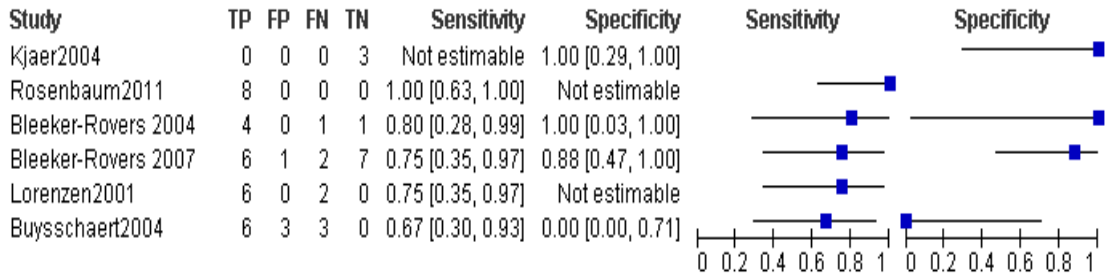


그림 4-10. FDG PET 검사의 염증에 대한 민감도와 특이도 forest plot

4.3.1.3.3. 종양

FDG PET 검사에 선택된 6편 문헌에서의 종양에 대한 진단 정확성 측정치는 (표 4-10)에 제시하였다. 개별 연구들의 결과값을 살펴보면, 민감도는 모든 문헌에서 1.00으로 나타났으며, 특이도는 대부분의 연구에서 계산되지 못하였다. 양성 예측도는 0.75-1.00 범위로 나타났으며, 양성 우도비는 1편에서 1.00으로 계산되었고, 음성 예측도와 음성 우도비는 계산되는 문헌이 없었다. 검사 정확도는 0.75-1.00 범위로 나타났으며, 진단 오즈비는 계산되는 문헌이 없었다.

표 4-10. FDG PET 검사의 종양에 대한 진단 정확성

연구	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 오즈비
Rosenbaum 2011	1.0	-	1.0	-	-	-	1.0	-
Bleeker-Rovers 2007	1.0	-	1.0	-	-	-	1.0	-
Bleeker-Rovers 2004	1.0	-	1.0	-	-	-	1.0	-
Buysschaert 2004	1.0	0	0.75	-	1.0	-	0.75	-
Kjaer 2004	1.0	-	1.0	-	-	-	1.0	-
Lorenzen 2001	1.0	-	1.0	-	-	-	1.0	-

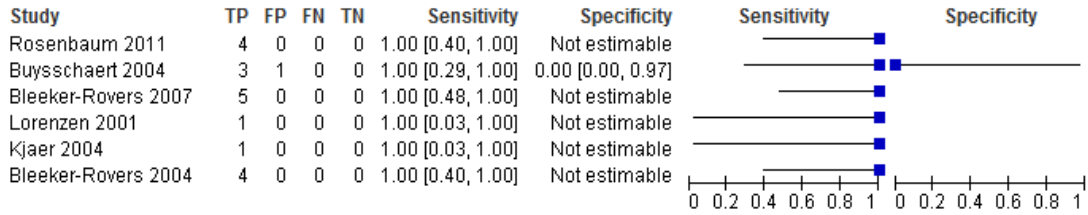


그림 4-11. FDG PET 검사의 종양에 대한 민감도와 특이도 forest plot

4.3.1.3.4. 미분류 질환

FDG PET 검사에 선택된 6편 문헌에서의 미분류 질환에 대한 진단 정확성 측정치는 (표 4-11)에 제시하였다. 개별 연구들의 결과값을 살펴보면, 민감도는 0.64에서 1.00으로 분포되어 있으며, 특이도는 0.50에서 1.00으로 민감도에 비해 범위가 넓게 나타났다. 양성 예측도는 0.50-1.00, 음성 예측도는 1.00, 양성 우도비는 0.64-2.00, 검사 정확도는 0.44-1.00, 진단 오즈비는 1편(Buysschaert 등, 2004)에서만 0으로 나타났다.

표 4-11. FDG PET 검사의 미분류 질환에 대한 진단 정확성

연구	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 오즈비
Kjaer 2004	1.0	-	1.0	-	-	-	1.0	-
Bleeker-Rovers 2007	1.0	1.0	1.0	1.0	-	0	1.0	-
Bleeker-Rovers 2004	1.0	0.5	0.5	1.0	2.0	0	0.67	-
Buysschaert 2004	0.64	0	0.58	0	0.64	-	0.44	0
Rosenbaum 2011	-	-	-	-	-	-	-	-
Lorenzen 2001	-	-	-	-	-	-	-	-

연구결과

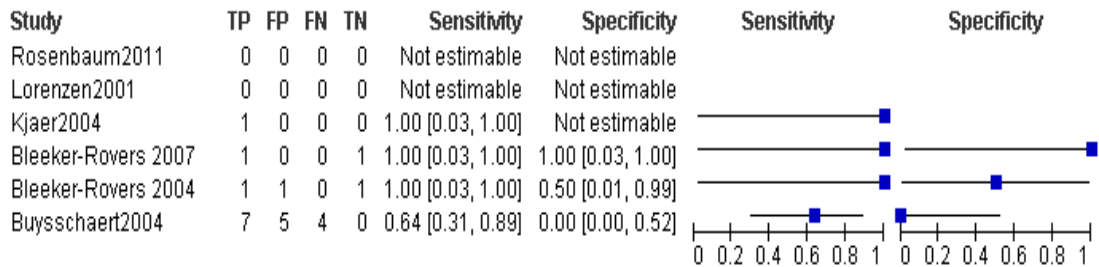


그림 4-12. FDG PET 검사의 미분류 질환에 대한 민감도와 특이도 forest plot

4.3.1.3.5. 진단없음

FDG PET 검사에 선택된 6편 문헌에서의 '진단 없음'에 대한 진단 정확성 측정치는 <표 4-12>에 제시하였다. 개별 연구들의 결과값을 살펴보면, 민감도는 TP 값이 나타난 연구가 없었기 때문에 계산되는 문헌이 없었으며, 특이도는 0.29에서 1.00으로 범위가 넓게 나타났다. 모든 연구에서 TP가 나타나지 않았기 때문에 양성 예측도는 0이었으며, 모든 연구에서 FN 또한 나타나지 않았기 때문에 음성 예측도는 1.0으로 계산되었다. 민감도 값이 측정되지 않았기 때문에 양성 우도비와 음성 우도비는 계산되지 않았으며, 진단 오즈비 또한 계산되는 문헌이 없었다. 검사 정확도는 0.29-1.00 범위로 나타났다.

표 4-12. FDG PET 검사의 진단 없음에 대한 진단 정확성

연구	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 오즈비
Rosenbaum 2011	-	1.0	-	1.0	-	-	1.0	-
Bleeker-Rovers 2004	-	0.94	0	1.0	-	-	0.94	-
Bleeker-Rovers 2007	-	0.74	0	1.0	-	-	0.74	-
Lorenzen 2001	-	0.67	0	1.0	-	-	0.67	-
Buysschaert 2004	-	0.37	0	1.0	-	-	0.37	-
Kjaer 2004	-	0.29	0	1.0	-	-	0.29	-

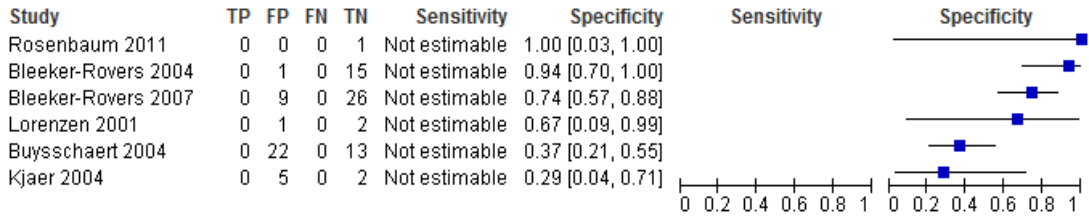


그림 4-13. FDG PET 검사의 진단없음에 대한 민감도와 특이도 forest plot

4.3.1.4. 진단관련 기타 정보

불명열 원인 질환을 진단하기 위해 FDG PET 검사의 진단 능력을 연구한 6편의 문헌에서 실제 최종 진단을 받은 환자 비율, 검사 결과 비정상 소견을 보인 환자 비율 및 최종 진단시 PET 검사가 도움이 된 환자 비율에 대한 정보를 (표 4-13)에 제시하였다.

표 4-13. FDG PET 검사의 진단관련 기타 정보

연구	대상자 수	최종 진단받은 환자비율	검사결과 비정상 환자 비율	진단시 도움을 받은 환자 비율
Rosenbaum 2011	24	95.8%	95.8%	95.8%
Bleeker-Rovers 2007	70	50.0%	47.1%	32.9%
Bleeker-Rovers 2004	35	54.3%	42.9%	37.1%
Buysschaert 2004	74	52.7%	71.6%	25.7%
Kjaer 2004	19	63.2%	52.6%	15.8%
Lorenzen 2001	16	81.3%	75.0%	68.8%

FDG PET 검사의 진단 정확성 평가에 선정된 6편 문헌에서 최종 진단을 받은 환자 비율은 50.0-95.8% 범위였으며, 검사결과 비정상으로 판정된 환자 비율은 42.9-95.8% 였고 최종 진단시 FDG PET 검사가 도움이 된 환자 비율은 15.8-95.8% 범위로 나타났다.

4.3.2. FDG PET-CT 검사

4.3.2.1. 진단의 정확성

FDG PET-CT 검사의 진단 정확성 평가에 최종 선정된 문헌은 9편이었으며 개별 연구들의 민감도와 특이도의 추정치 및 95% 신뢰구간과 forest plot을 살펴보면(그림 4-14), 민감도는 0.62에서 1.00으로 분포되어 있으며, 특이도는 0.33에서 1.00으로 민감도에 비해 범위가 넓게 나타났다. 양성 예측도는 0.71-1.00, 음성 예측도는 0.45-1.00, 양성 우도비는 1.33-8.74, 음성 우도비는 0.01-0.54, 검사 정확도는 0.65-0.96, 진단 오즈비는 3.75-605.00 범위로 결과값이 제시되었다(표 4-14).

표 4-14. FDG PET-CT 검사의 진단 정확성

연구	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 오즈비
Balink 2009	1.00	0.90	0.93	1.00	8.74	0.01	0.96	605.00
Ferda 2010	0.98	0.75	0.98	0.75	3.91	0.03	0.96	129.00
Sheng 2011	0.89	0.33	0.80	0.50	1.33	0.33	0.75	4.00
Kubota 2011	0.81	0.75	0.88	0.64	3.23	0.26	0.79	12.60
Keidar 2008	0.79	0.75	0.81	0.71	3.14	0.29	0.77	11.00
Kei 2010	0.71	0.60	0.71	0.60	1.79	0.48	0.67	3.75
Federici 2010	0.71	1.00	1.00	0.60	5.50	0.36	0.80	15.40
Pelosi 2011	0.65	0.71	0.85	0.45	2.27	0.49	0.67	4.58
Perdersen 2012	0.62	0.71	0.80	0.50	2.15	0.54	0.65	4.00

FDG PET-CT 연구의 민감도와 특이도를 바탕으로 한 SROC 곡선은 (그림 4-15)와 같으며 곡선아래 면적(AUC)은 0.8071이었다.

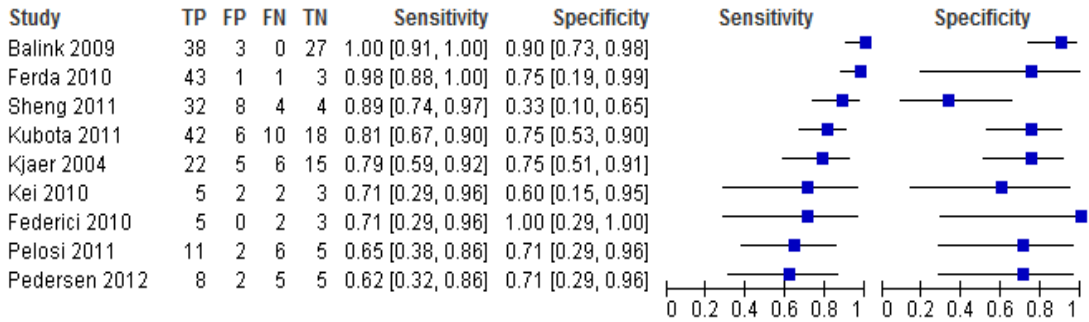


그림 4-14. FDG PET-CT 검사의 민감도와 특이도

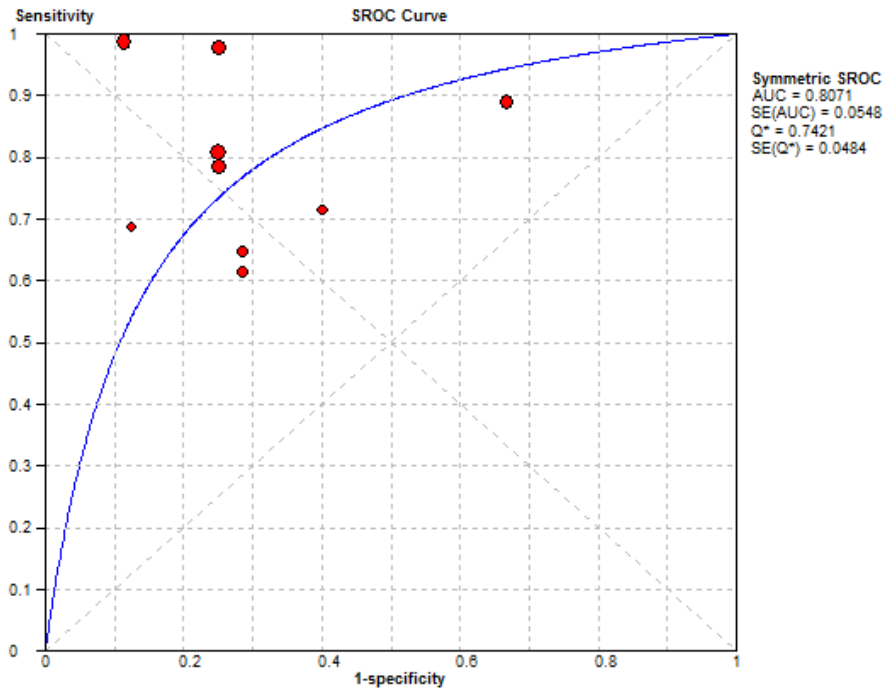


그림 4-15. FDG PET-CT 검사의 SROC 곡선

4.3.2.2. 진단 정확성의 메타분석

FDG PET-CT 검사로 불명열 원인 질환 진단을 시행한 9편의 문헌을 랜덤효과모형을 이용하여 메타분석을 시행한 결과 통합 진단 오즈비는 10.93 (95% CI 4.67-25.57) 으로 분석되었다(그림 4-16).

연구결과

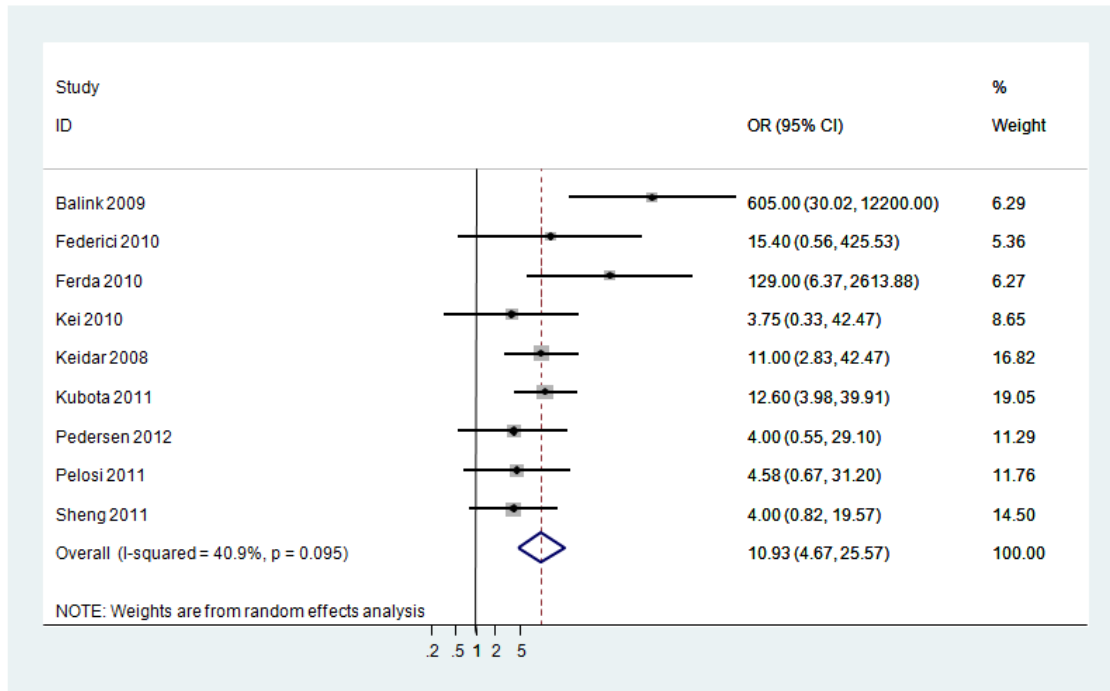


그림 4-16. FDG PET-CT 검사의 통합 진단 오즈비

이변량 랜덤효과모형을 통한 9편 FDG PET-CT 연구의 통합 민감도와 특이도 및 95% 신뢰구간은 (표 4-15)에 제시하였으며 이를 바탕으로 계산된 양성 우도비와 음성 우도비를 함께 기술하였다. 통합 민감도는 0.838 (95% CI 0.715-0.914)이었으며 통합 특이도는 0.714 (95% CI 0.588-0.814)이었다. 통합 양성 우도비와 통합 음성 우도비는 통합 민감도와 특이도로 계산된 값과 큰 차이를 보이지 않았으며 계산된 양성 우도비는 2.930 (95% CI 1.735-4.914) 음성 우도비는 0.227 (95% CI 0.106-0.485)이었다.

표 4-15. FDG PET-CT 검사의 이변량 랜덤모형 분석 결과

구분	추정치(95% 신뢰구간) -Stata 이용-	계산된 추정치 (95% 신뢰구간)
통합 민감도	0.838 (0.715-0.914)	-
통합 특이도	0.714 (0.588-0.814)	-
요약 양성 우도비	2.930 (1.889-4.545)	2.930 (1.735-4.914)
요약 음성 우도비	0.227 (0.118-0.438)	0.227 (0.106-0.485)

PET-CT 검사의 SROC 곡선과 이변량 랜덤효과모형에서 추정된 통합 추정치, 95% 신뢰영역, 95% 예측영역은 (그림 4-17)와 같으며 모형추정에 사용된 추정치들은 (표 4-16)에 제시하였다.

표 4-16. FDG PET-CT 검사의 HSROC 및 이변량 분석의 추정치

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Bi vari ate					
E(l ogi tSe)	1. 640089	. 366448			. 921864 2. 358314
E(l ogi tSp)	. 9157271	. 2847374			. 3576519 1. 473802
Var(l ogi tSe)	. 818276	. 6301057			. 1809006 3. 701345
Var(l ogi tSp)	. 240969	. 2949563			. 0218804 2. 653797
Corr(l ogi ts)	. 4413804	. 6969248			-. 8403898 . 9742821
HSROC					
Lambda	2. 451268	. 5181085			1. 435794 3. 466742
Theta	-. 0174508	. 4831454			-. 9643984 . 9294969
beta	-. 6112656	. 7095526	-0. 86	0. 389	-2. 001963 . 779432
s2al pha	1. 280086	1. 102374			. 2367054 6. 922614
s2theta	. 1240271	. 1834253			. 0068338 2. 250967

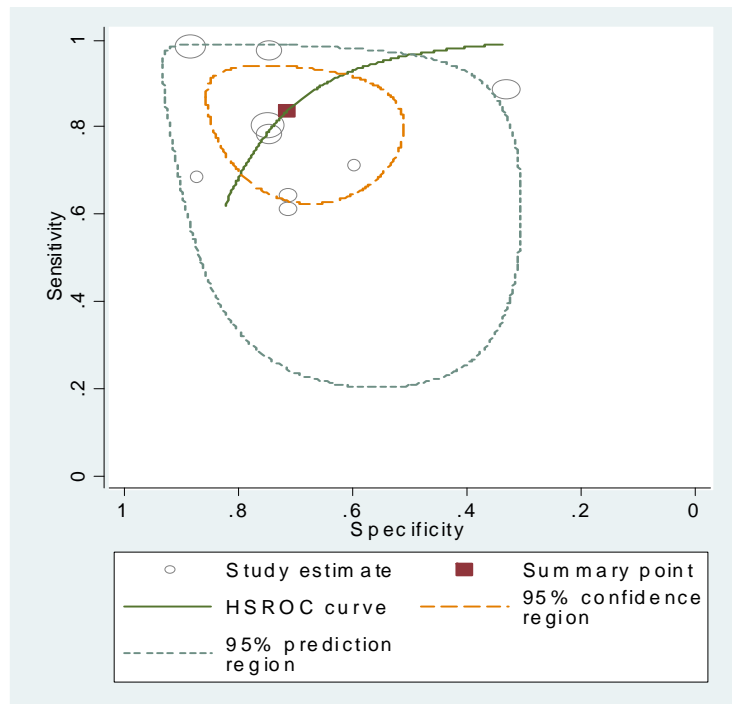


그림 4-17. FDG PET-CT 검사의 HSROC 곡선 및 통합 추정치

연구결과

위에서 추정한 통합 민감도와 통합 특이도를 바탕으로 FDG PET-CT 검사의 양성 예측도와 음성 예측도를 유병률 30~80% 범위에 따라 추정치를 구하였으며 (그림 4-18)에 결과값과 함께 변화 양상을 제시하였다. 양성 예측도는 55.7-92.1% 범위였으며 음성 예측도는 52.4-91.1% 범위로 나타났다.

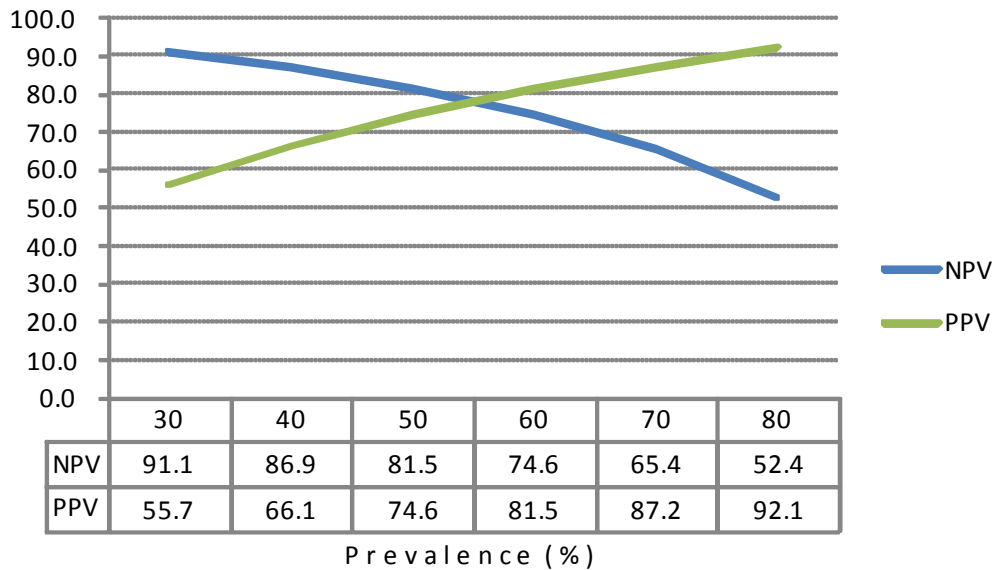


그림 4-18. FDG PET-CT 검사의 유병률에 따른 양성 예측도와 음성 예측도

FDG PET-CT 검사로 불명열 원인 질환 진단을 시행한 9편 문헌의 메타분석을 통해 문헌들간 통계적 이질성은 나타나지 않았지만 사전에 정한 원인들에 대한 잠재적 이질성을 나타내는 원인을 규명해보기 위해 탐색적으로 메타 회귀분석을 시행하였으며 결과는 (표 4-17)에 제시하였다.

표 4-17. FDG PET-CT 검사의 메타 회귀분석 결과

변수	연구 수	Results(1 vs. 2)		
		Coefficient	95% CI	p-value
연구설계				
1. 전향적 연구	1	-0.260	-1.931-1.410	0.723
2. 후향적 연구	8			
다기관				

변수	연구 수	Results(1 vs. 2)		
		Coefficient	95% CI	p-value
1. 다기관 연구	2	-0.684	-1.850-0.481	0.208
2. 단일기관 연구	7			
대상모집				
1. 연속적	4	0.044	-1.975-2.063	0.960
2. 비연속적/불명확	5			
질환 스펙트럼				
1. 구체적 기술	8	2.622	-3.097-8.340	0.314
2. 구체적 기술없음	1			
대상검사				
1. Blind	0	-	-	-
2. Non-blind/Unclear	9			
최종 진단율				
1. 60% 이상	7	-0.974	-3.120-1.172	0.319
2. 60% 미만	2			
감염대상비율				
1. 30% 이상	6	-0.284	-1.711-1.143	0.652
2. 30% 미만	3			
염증대상비율				
1. 30% 이상	4	0.551	-1.210-2.312	0.483
2. 30% 미만	5			
종양대상비율				
1. 10% 이상	4	0.893	-0.446-2.232	0.159
2. 10% 미만	5			

4.3.2.3. 세부질환별 진단의 정확성

세부 질환별 PET-CT의 진단 정확성에 대한 분석에 포함된 문헌은 8편이었다. Pelosi 등(2011) 문헌은 질환별 2*2 분할표로 세부 질환별 자료가 정확히 추출되지 않았기 때문에 동 분석에서는 제외되었다.

연구결과

4.3.2.3.1. 감염

FDG PET-CT 검사에 선택된 8편 문헌에서의 감염에 대한 진단 정확성 측정치는 (표 4-18)에 제시하였다. 개별 연구들의 추정치를 살펴보면, 민감도는 0.50에서 1.00으로 분포되어 있으며, 특이도는 FP와 TN 값이 8편의 문헌에서 0 값으로 나타나 대부분의 연구에서 계산되지 않았다. 양성 예측도는 0.92-1.00, 음성 예측도는 모든 연구에서 TN 값이 0이었기 때문에 계산되지 않거나 0으로 나타났으며 양성 우도비는 1편의 문헌에서 0.89였고 음성 우도비는 계산되는 문헌이 없었다. 검사 정확도는 0.50-1.00 이었으며, 진단 오즈비 또한 1편에서만 0값으로 제시되었다.

표 4-18. FDG PET-CT 검사의 감염에 대한 진단 정확성

연구	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 오즈비
Balink 2009	1.0	-	1.0	-	-	-	1.0	-
Federici 2010	1.0	-	1.0	-	-	-	1.0	-
Ferda 2010	1.0	-	1.0	-	-	-	1.0	-
Perdersen 2012	1.0	-	1.0	-	-	-	1.0	-
Kubota 2011	0.89	0	0.92	0	0.89	-	0.83	0
Sheng 2011	0.80	-	1.0	0	-	-	0.80	-
Keidar 2008	0.64	-	1.0	0	-	-	0.64	-
Kei 2010	0.50	-	1.0	0	-	-	0.50	-

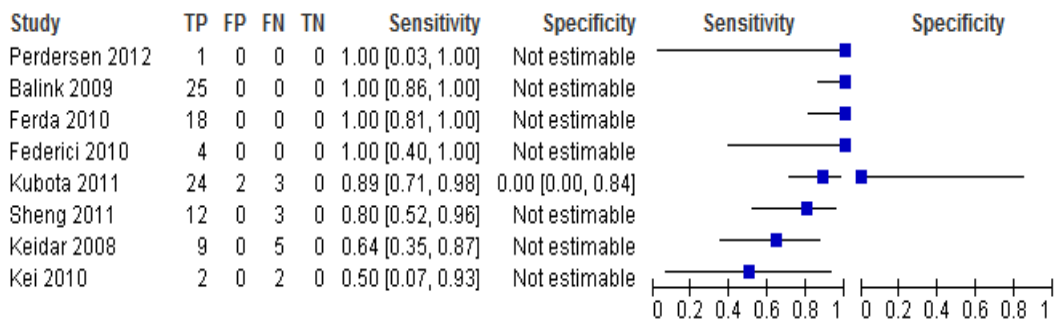


그림 4-19. FDG PET-CT 검사의 감염에 대한 민감도와 특이도 forest plot

4.3.2.3.2. 염증

FDG PET-CT 검사 평가에 선택된 8편 문헌에서의 염증에 대한 진단 정확성 측정치는 (표 4-19)에 제시하였다. 개별 연구들의 결과값을 살펴보면, 민감도는 0.33에서 1.00으로 분포되어 있으며, 특이도는 0.50에서 1.00으로 민감도에 비해 범위가 좁게 나타났다. 양성 예측도는 0.91-1.00, 음성 예측도는 0.14-1.00, 양성 우도비는 1.0-1.29, 음성 우도비는 0-0.71, 검사 정확도는 0.33-1.00, 진단 오즈비는 1편(Kubota 등, 2011)에서 1.83으로 나타났다.

표 4-19. FDG PET-CT 검사의 염증에 대한 진단 정확성

연구	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 오즈비
Balink 2009	1.0	1.0	1.0	1.0	-	0	1.0	-
Federici 2010	1.0	1.0	1.0	1.0	-	0	1.0	-
Kei 2010	1.0	-	1.0	-	-	-	1.0	-
Keidar 2008	1.0	0	0.91	-	1.0	-	0.91	-
Ferda 2010	0.94	-	1.0	0	-	-	0.94	-
Sheng 2011	0.89	-	1.0	0	-	-	0.89	-
Kubota 2011	0.65	0.50	0.92	0.14	1.29	0.71	0.63	1.83
Perdersen 2012	0.57	-	1.0	0	-	-	0.57	-
Federici 2010	0.33	-	1.0	0	-	-	0.33	-

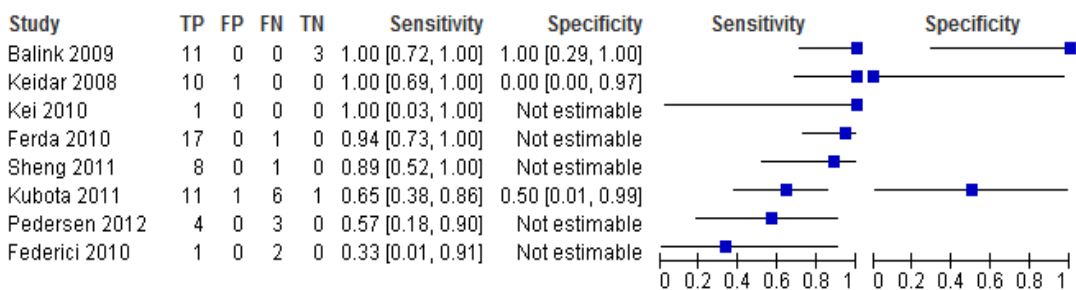


그림 4-20. FDG PET-CT 검사의 염증에 대한 민감도와 특이도 forest plot

연구결과

4.3.2.3.3. 종양

FDG PET-CT 검사에 선택된 8편 문헌에서의 종양에 대한 진단 정확성 측정치는 (표 4-20)에 제시하였다. 개별 연구들의 결과값을 살펴보면, 민감도는 7편의 문헌에서 1.00으로 나타났으며, 특이도는 2편의 연구에서만 1.0으로 나타났다. 양성 예측도는 7편의 문헌에서 1.00으로 나타났으며, 음성 예측도는 2편의 문헌에서만 1.00으로 제시되었다. 양성 우도비, 음성 우도비, 진단 오즈비는 대부분 계산되지 않았으며 검사 정확도는 7편의 문헌에서 1.00으로 나타났다.

표 4-20. FDG PET-CT 검사의 종양에 대한 진단 정확성

연구	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 오즈비
Balink 2009	1.0	1.0	1.0	1.0	-	0	1.0	-
Kubota 2011	1.0	1.0	1.0	1.0	-	0	1.0	-
Kei 2010	1.0	-	1.0	-	-	-	1.0	-
Keidar 2008	1.0	-	1.0	-	-	-	1.0	-
Ferda 2010	1.0	-	1.0	-	-	-	1.0	-
Sheng 2011	1.0	-	1.0	-	-	-	1.0	-
Perdersen 2012	1.0	-	1.0	-	-	-	1.0	-
Federici 2010	-	-	-	-	-	-	-	-

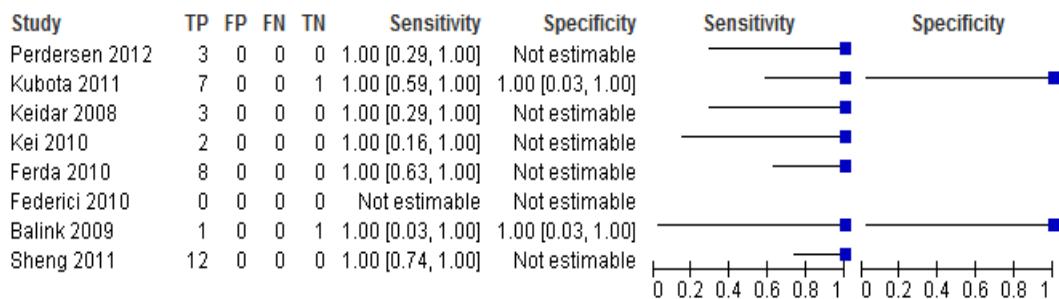


그림 4-21. FDG PET-CT 검사의 종양에 대한 민감도와 특이도 forest plot

4.3.2.3.4. 미분류 질환

FDG PET-CT 검사의 미분류 질환에 대한 진단 정확성 측정치는 (표 4-21)과 같으며 3편의 연구에서만 값이 제시되었고 5편의 문헌에서는 TP, FP, FN, TN 값이 모두 0으로 나타나 정확성 측정치를 계산할 수 없었다.

표 4-21. FDG PET-CT 검사의 미분류 질환에 대한 진단 정확성

연구	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 오즈비
Balink 2009	1.0	1.0	1.0	1.0	-	0	1.0	-
Keidar 2008	0	-	-	0	-	-	0	-
Kubota 2011	-	1.0	-	1.0	-	-	1.0	-
Federici 2010	-	-	-	-	-	-	-	-
Kei 2010	-	-	-	-	-	-	-	-
Ferda 2010	-	-	-	-	-	-	-	-
Sheng 2011	-	-	-	-	-	-	-	-
Perdersen 2012	-	-	-	-	-	-	-	-

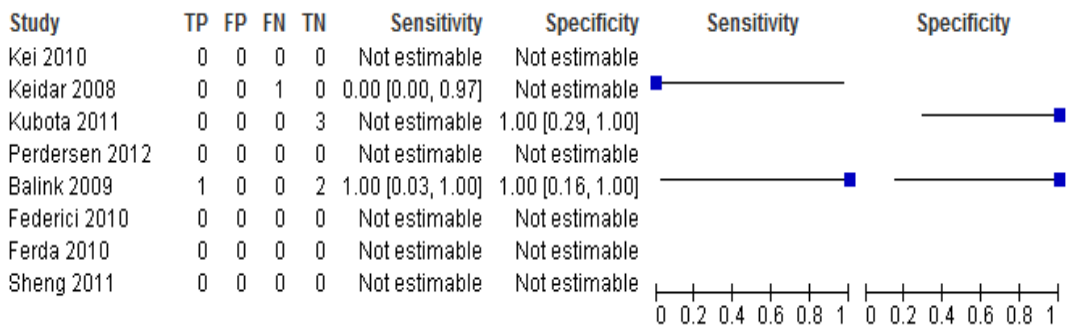


그림 4-22. FDG PET-CT 검사의 미분류 질환에 대한 민감도와 특이도 forest plot

연구결과

4.3.2.3.5. 진단없음

FDG PET-CT 검사 평가에 선택된 8편 문헌에서의 '진단없음'에 대한 진단 정확성 측정치는 (표 4-22)에 제시하였다. 개별 연구들의 결과값을 살펴보면, 민감도는 대부분의 연구에서 계산되지 않았으며, 특이도는 0.33에서 1.00으로 범위가 넓게 나타났다. 양성 예측도는 대부분 연구에서 0으로 계산되었으며, 음성 예측도는 0.71-1.00, 양성 우도비는 2편에서 0으로 음성 우도비는 1.23-1.40, 검사 정확도는 0.33-1.00, 진단 오즈비는 2편에서 0으로 결과값이 제시되었다.

표 4-22. FDG PET-CT 검사의 '진단없음'에 대한 진단 정확성

연구	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 오즈비
Balink 2009	-	0.88	0	1.0	-	-	0.88	-
Federici 2010	-	1.0	-	1.0	-	-	1.0	-
Kei 2010	-	0.60	0	1.0	-	-	0.60	-
Keidar 2008	-	0.79	0	1.0	-	-	0.79	-
Ferda 2010	-	0.75	0	1.0	-	-	0.75	-
Sheng 2011	-	0.33	0	1.0	-	-	0.33	-
Kubota 2011	0	0.81	0	0.93	0	1.23	0.77	0
Perdersen 2012	0	0.71	0	0.71	0	1.40	0.56	0

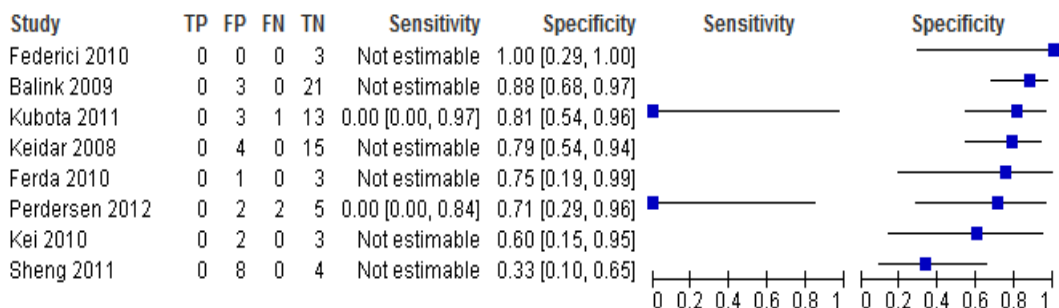


그림 4-23. FDG PET-CT 검사의 '진단없음'에 대한 민감도와 특이도 forest plot

4.3.2.4. 진단관련 기타 정보

불명열 원인 질환을 진단하기 위해 FDG PET-CT 검사의 진단 능력을 연구한 9편의 문헌에서 실제 최종 진단을 받은 환자 비율, 검사 결과 비정상 소견을 보인 환자 비율 및 최종 진단시 PET 검사가 도움이 된 환자 비율에 대한 정보는 (표 4-23)에 기술하였다.

표 4-23. FDG PET-CT 검사의 진단관련 기타 정보

연구	대상자 수	최종 진단받은 환자비율	검사결과 비정상 환자 비율	진단시 도움을 받은 환자 비율
Perdersen 2012	20	55.0%	50.0%	40.0%
Kubota 2011	76	77.6%	63.2%	55.3%
Sheng 2011	48	75.0%	83.3%	66.7%
Pelosi 2011	24	70.8%	54.2%	45.8%
Ferda 2010	48	91.7%	91.7%	89.6%
Federici 2010	14	70.0%	50.0%	50.0%
Kei 2010	12	58.3%	58.3%	41.7%
Balink 2009	68	64.7%	60.3%	55.9%
Keidar 2008	48	60.4%	56.3%	45.8%

FDG PET 검사의 진단 정확성 평가에 선정된 9편 문헌에서 최종 진단을 받은 환자 비율은 55.0-91.7% 범위였으며, 검사결과 비정상 소견을 보인 환자 비율은 50.0-91.7% 였고 FDG PET-CT 검사가 최종 진단에 도움이 된 환자 비율은 40.0-89.6% 범위로 나타났다.

4.3.3. FDG PET/PET-CT 검사

4.3.3.1. 진단의 정확성

FDG PET과 PET-CT 검사의 진단 정확성 평가에 최종 선정된 문헌은 15편이었으며 개별 연구들의 민감도와 특이도의 추정치 및 95% 신뢰구간과 forest plot을 살펴보면 (그림 4-24), 민감도는 0.5에서 1.00으로 분포되어 있으며, 특이도는 0.28에서 1.00으로 민감도에 비해 범위가 넓게 나타났고 이는 PET-CT 검사의 민감도와 특이도의 추정치가 더 높고 범위가 더 좁았기 때문에 PET 검사의 범위와 동일하였다. 연구별 진단 정확성에 대한 추정치는 앞서 검사별로 제시하였다.

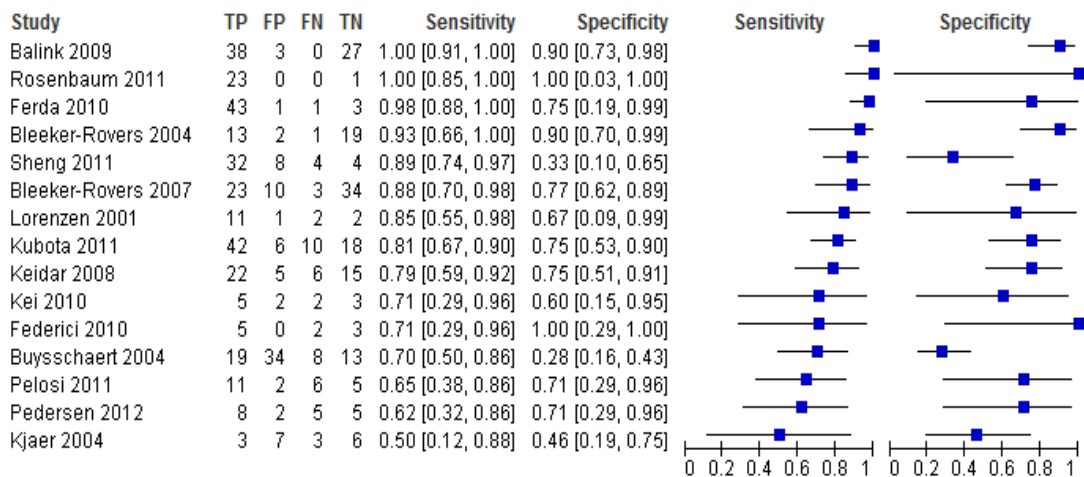


그림 4-24. FDG PET과 PET-CT 검사의 민감도와 특이도

FDG PET과 PET-CT 연구의 민감도와 특이도를 바탕으로 한 SROC 곡선은 (그림 4-25)와 같으며 곡선아래 면적(AUC)은 0.7978이었다.

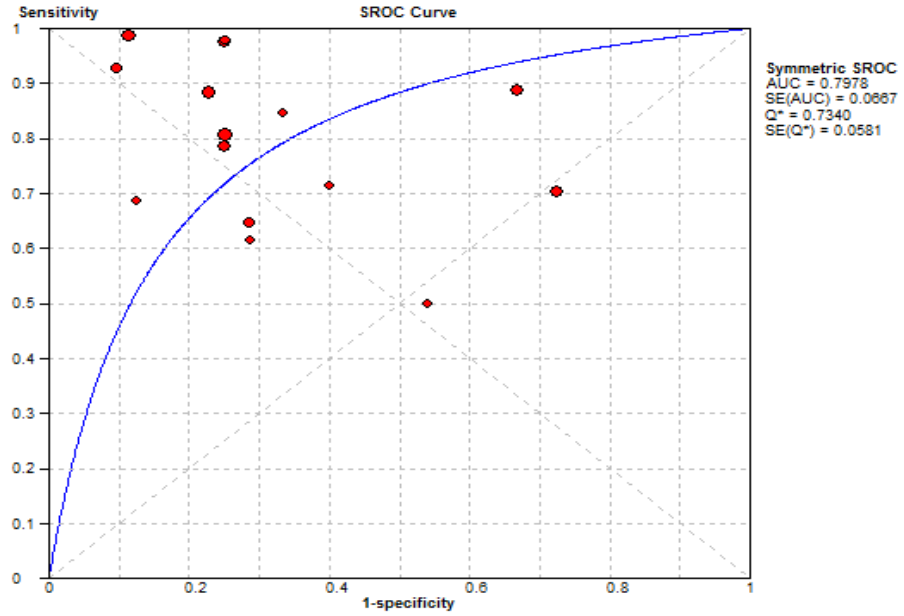


그림 4-25. FDG PET과 PET-CT 검사의 SROC 곡선

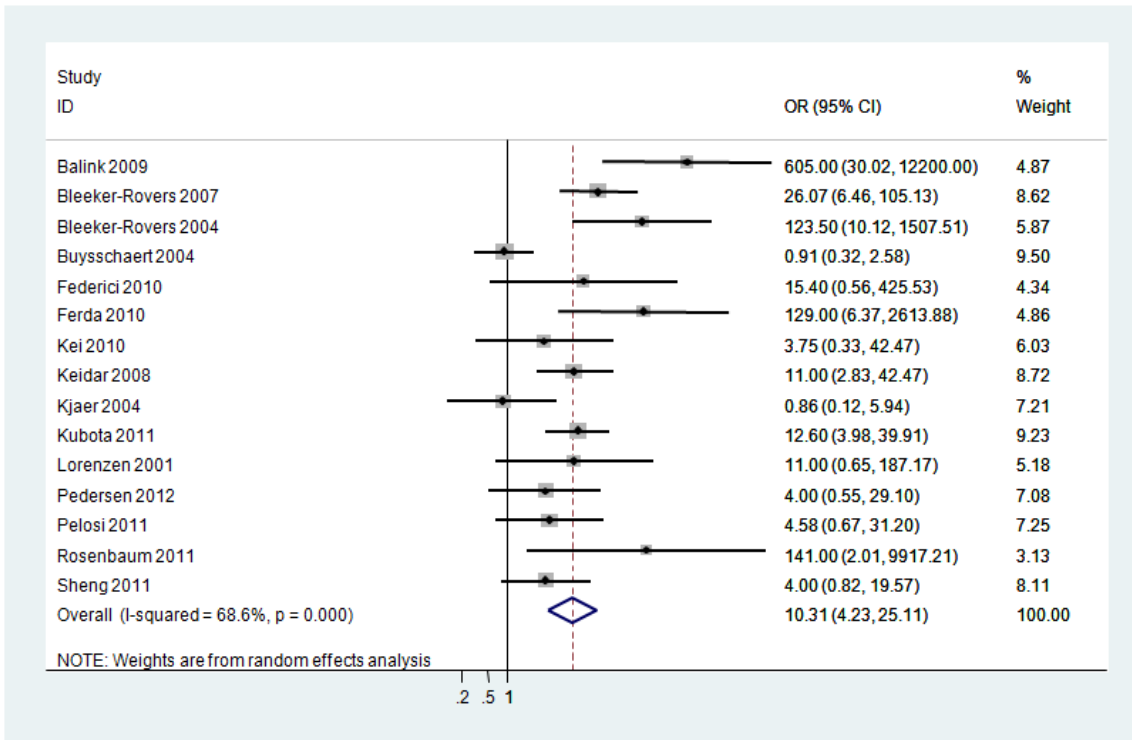


그림 4-26. FDG PET과 PET-CT 검사의 통합 진단 오즈비

연구결과

FDG PET 및 PET-CT 검사로 불명열 원인 질환 진단을 시행한 15편의 문헌을 랜덤 효과모형을 이용하여 메타분석을 시행한 결과 통합 진단 오즈비는 10.31 (95% CI 4.23-25.11)로 나타났다(그림 4-26).

이변량 랜덤효과모형을 통한 15편의 FDG PET과 PET-CT 문헌의 통합 민감도와 특이도 및 95% 신뢰구간은 (표 4-34)와 같으며 이를 바탕으로 계산된 양성 우도비와 음성 우도비를 함께 제시하였다. 통합 민감도는 0.844 (95% CI 0.760-0.902), 통합 특이도는 0.681 (95% CI 0.553-0.787)이었으며 이를 바탕으로 계산된 양성 우도비는 2.646 (95% CI 1.700-4.235), 음성 우도비는 0.229 (95% CI 0.125-0.434)이었다.

표 4-24. FDG PET과 PET-CT 검사의 이변량 랜덤효과모형 분석 결과

구분	추정치(95% 신뢰구간) -Stata 이용-	계산된 추정치 (95% 신뢰구간)
통합 민감도	0.844 (0.760-0.902)	-
통합 특이도	0.681 (0.553-0.787)	-
통합 양성 우도비	2.647 (1.747-4.009)	2.646 (1.700-4.235)
통합 음성 우도비	0.230 (0.133-0.396)	0.229 (0.125-0.434)

FDG PET과 PET-CT 검사의 SROC 곡선과 이변량 랜덤효과모형에서 추정된 통합 추정치, 95% 신뢰영역(짧은 점선) 및 95% 예측영역(긴 점선)은 (그림 4-27)에 제시하였으며, 모형추정에 사용된 추정치는 (표 4-25)와 같다.

표 4-25. FDG PET과 PET-CT 검사의 HSROC 및 이변량 분석의 추정치

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Bi vari ate					
E(l ogi tSe)	1. 685539	. 2714529			1. 153501 2. 217577
E(l ogi tSp)	. 7596399	. 2796371			. 2115613 1. 307719
Var(l ogi tSe)	. 6724445	. 4441857			. 1842435 2. 454261
Var(l ogi tSp)	. 6713882	. 3585563			. 2357152 1. 912316
Corr(l ogi ts)	. 6849603	. 3177333			-. 3227888 . 964835
HSROC					
Lambda	2. 444815	. 4973294			1. 470068 3. 419563
Theta	. 4624691	. 2577641			-. 0427393 . 9676774
beta	-. 0007861	. 3821033	-0.00	0.998	-. 7496948 . 7481227
s2al pha	2. 264304	1. 181633			. 8142035 6. 297041
s2theta	. 1058401	. 1117233			. 0133701 . 8378506

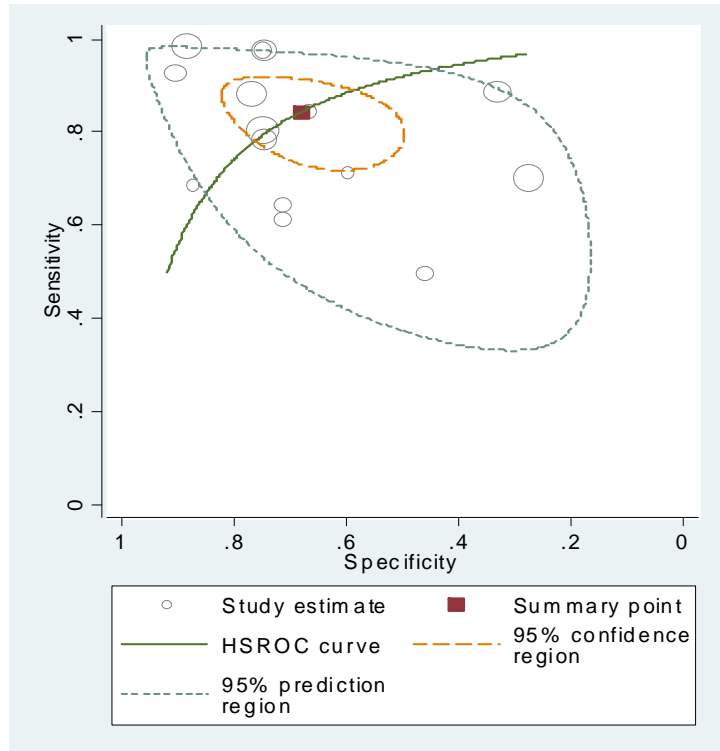


그림 4-27. FDG PET과 PET-CT 검사의 HSROC 곡선과 통합 추정치

FDG PET과 PET-CT 검사의 양성 예측도와 음성 예측도는 위에서 추정된 통합 민감도와 통합 특이도를 바탕으로 30-80%의 유병률 범위에 대한 추정치를 구하였으며 (그림 4-28)에 결과값과 함께 변화 양상을 제시하였다. 양성 예측도는 유병률 30-95%에 따라 53.1-91.4% 범위였으며 음성 예측도는 52.2-91.1% 범위로 나타났다.

연구결과

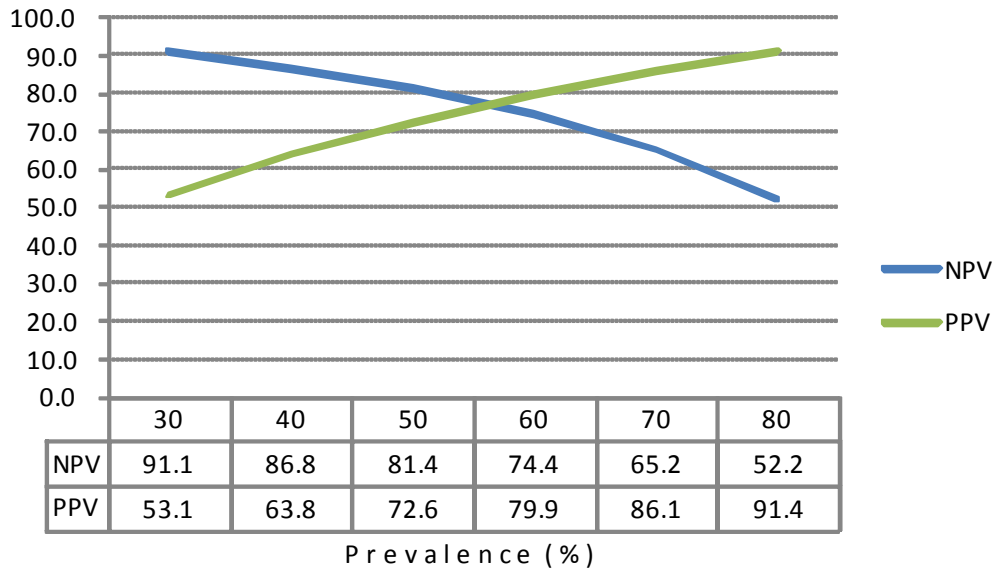


그림 4-28. FDG PET과 PET-CT 검사의 유병률에 따른 양성 예측도와 음성 예측도

문헌들간 이질성을 탐색하기 위한 메타 회귀분석 결과, 고려한 요소들 중 문헌들간 이질성에 대한 잠재적 원인으로 유의하게 분석된 요소는 없었다(표 4-26). 다만 p-value를 0.10으로 낮추어 판단할 때 다기관 변수와 대상 검사법 해석시 정보 차단에 대한 변수가 잠재적인 이질성의 원인 변수로 고려할 수 있어 탐색적으로 이 두 변수를 공변량으로 삼아 이변량 분석을 시행하였다.

표 4-26. FDG PET 및 PET-CT 검사의 메타 회귀분석 결과

변수	연구 수	Results(1 vs. 2)		
		Coefficient	95% CI	p-value
검사법				
1. FDG PET	6	0.535	-1.382-2.451	0.557
2. FDG PET-CT	9			
연구설계				
1. 전향적 연구	2	-1.086	-3.170-0.999	0.281
2. 후향적 연구	13			
다기관				
1. 다기관 연구	3	-1.650	-3.459-0.159	0.070
2. 단일기관 연구	12			
대상모집				

변수	연구 수	Results(1 vs. 2)		
		Coefficient	95% CI	p-value
1. 연속적	5	0.739	-1.238-2.716	0.434
2. 비연속적/불명확	10			
질한 스펙트럼				
1. 구체적 기술	3	-0.708	-3.648-2.232	0.612
2. 구체적 기술없음	12			
대상검사				
1. Blind	2	-2.008	-4.282-0.264	0.079
2. Non-blind/Unclear	13			
최종 진단율				
1. 60% 이상	10	-0.314	-2.271-1.643	0.734
2. 60% 미만	5			
감염대상비율				
1. 30% 이상	8	-0.113	-2.062-1.836	0.902
2. 30% 미만	7			
염증대상비율				
1. 30% 이상	6	-0.217	-2.441-2.008	0.836
2. 30% 미만	9			
종양대상비율				
1. 10% 이상	6	-0.451	-2.294-1.391	0.605
2. 10% 미만	9			

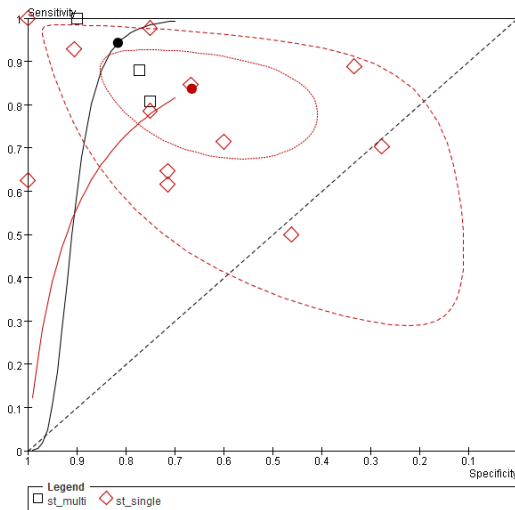
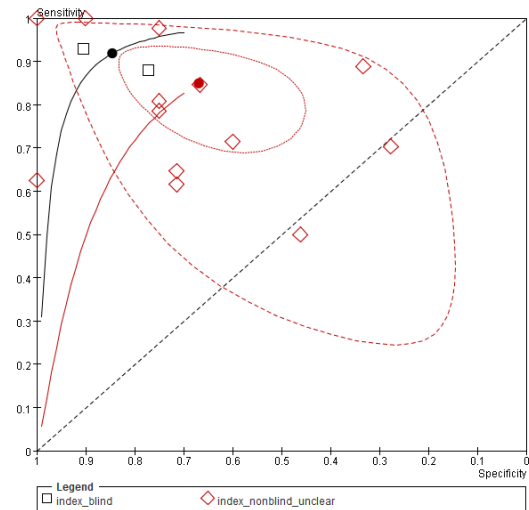
‘다기관 연구’와 ‘대상 검사법 해석시의 정보차단’ 여부에 대한 변수를 공변량으로 포함하여 이변량 모형의 통합 민감도와 특이도를 추정한 결과는 (표 4-27)에 제시하였다. 다기관 연구일수록 단일기관 연구에 비해 추정치가 높게 나타나 통합 민감도는 94.3% (95% CI 64.5-99.3), 통합 특이도는 81.6% (95% CI 67.7-90.3)이었으며, 대상 검사법 해석시 정보 차단을 시행한 연구의 통합 민감도와 특이도도 그렇지 않은 문헌의 통합 추정치 보다 더 높게 나타나 통합 민감도 91.9% (95% CI 66.1-98.5), 통합 특이도 84.6% (95% CI 57.6-95.7)로 추정되었다. 각 공변량의 세부군간의 통합 민감도와 특이도에서의 유의한 차이는 나타나지 않았다.

연구결과

표 4-27. FDG PET과 PET-CT 검사의 공변량을 포함한 이변량 랜덤효과모형 분석 결과

구분	통합 민감도	통합 특이도
다기관 연구	다기관	0.943 (0.645-0.993)
	단일기관	0.837 (0.734-0.905)
	P-value	0.146
대상검사법 해석시 눈가림	Blind	0.919 (0.661-0.985)
	Non-blind /Unclear	0.849 (0.747-0.915)
	P-value	0.371

메타회귀분석에서 문헌들간 잠재적 이질성의 가능성이 있다고 고려된 다기관 연구와 대상검사법 해석시 정보차단 변수를 공변량으로 이변량 모형에 반영한 SROC 곡선과 통합 추정치의 범위를 (그림 4-29), (그림 4-30)와 같이 제시하였다.

그림 4-29. HSROC 및 이변량 모형 추정치
(공변량 : 다기관)그림 4-30. HSROC 및 이변량 모형 추정치
(공변량 : 대상검사법 해석시 정보 차단)

4.3.3.2. 세부질환별 진단의 정확성

세부 질환별 FDG PET 및 PET-CT 검사의 진단 정확성에 대한 분석에 포함된 문헌은 14편이었다. Pelosi 등(2011) 문헌은 질환별 2*2 분할표로 세부 질환별 자료가 정확히 추출되지 않았기 때문에 동 분석에서는 제외되었다.

4.3.3.2.1. 감염

FDG PET과 PET-CT의 감염에 대한 진단 정확성은 이변량 랜덤효과 모형으로 추정하였으며 요약 측정치는 (표 4-28)와 같으며 (표 4-29)에 이변량 모형이나 HSROC 곡선 추정에 사용된 측정치를 제시하였다. 이변량 모형 분석결과, 통합 민감도는 0.790 (95% CI 0.673-0.873)이었으며 통합 특이도는 0.049 (95% CI 0.001-0.679)이었다. 이를 바탕으로 계산된 양성 우도비, 음성 우도비는 각각 0.831 (95% CI 0.001-0.679), 4.286 (95% CI 0.187-327.000)이었다.

표 4-28. FDG PET 및 PET-CT 검사의 감염에 대한 메타분석 결과

구분	추정치(95% 신뢰구간) -Stata 이용-	계산된 추정치 (95% 신뢰구간)
통합 민감도	0.790 (0.673-0.873)	-
통합 특이도	0.049 (0.001-0.679)	-
요약 양성 우도비	0.830 (0.672-1.026)	0.831 (0.674-2.720)
요약 음성 우도비	4.305 (0.127-145.983)	4.286 (0.187-327.000)
요약 진단 오즈비	0.193 (0.005-7.881)	0.194 (0.002-14.540)

표 4-29. FDG PET 및 PET-CT 검사의 감염에 대한 이변량 모형 추정치

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Bi vari ate					
E(logl tSe)	1.32468	.3065109			.7239293 1.92543
E(logl tSp)	-2.970188	1.896867			-6.687979 .7476031
Var(logl tSe)	.5867073	.5144928			.1051936 3.272302
Var(logl tSp)	2.651838	5.290635			.0531288 132.3622
Corr(logl ts)	-.7308421	.8124253			-.9996659 .9862758
HSROC					
Lambda	-.1055649	1.346379			-2.744419 2.533289
Theta	1.984272	.686499			.6387583 3.329785
beta	.7542412	1.070074	0.70	0.481	-1.343066 2.851548
s2alpha	.671462	2.196936			.0011015 409.3004
s2theta	1.079473	1.274142			.1067841 10.91231

연구결과

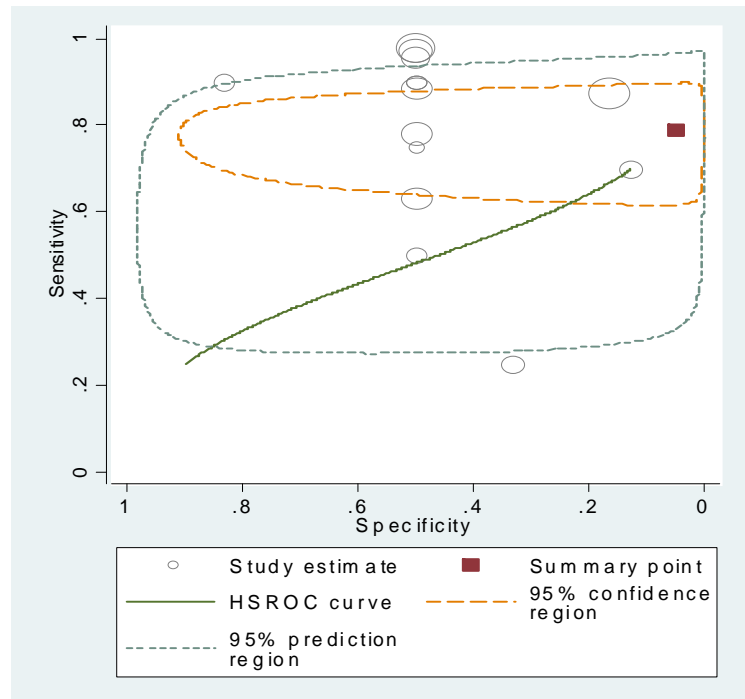


그림 4-31. FDG PET 및 PET-CT 검사의 감염에 대한 HSROC 곡선

4.3.3.2.2. 염증

FDG PET과 PET-CT의 염증에 대한 이변량 모형 분석결과, 통합 민감도는 0.736 (95% CI 0.633-0.819), 통합 특이도는 0.248 (95% CI 0.052-0.668)이었으며, 계산된 양성 우도비는 0.979 (95% CI 0.668-2.467) 음성 우도비는 1.065 (95% CI 0.271-7.058)이었다(표 4-30). SROC 곡선과 이변량 랜덤효과모형에서 추정된 통합 추정치, 95% 신뢰영역 및 95% 예측영역은 (그림 4-32)에 제시하였으며 모형추정에 사용된 추정치들은 (표 4-31)와 같다.

표 4-30. FDG PET 및 PET-CT 검사의 염증에 대한 메타분석 결과

구분	추정치(95% 신뢰구간) -Stata 이용-	계산된 추정치 (95% 신뢰구간)
통합 민감도	0.736 (0.633-0.819)	-
통합 특이도	0.248 (0.052-0.668)	-

구분	추정치(95% 신뢰구간) -Stata 이용-	계산된 추정치 (95% 신뢰구간)
요약 양성 우도비	0.980 (0.609-1.576)	0.979 (0.668-2.467)
요약 음성 우도비	1.061 (0.255-4.421)	1.065 (0.271-7.058)
요약 진단 오즈비	0.943 (0.226-3.929)	0.919 (0.095-9.104)

표 4-31. FDG PET 및 PET-CT 검사의 염증에 대한 이변량 모형 추정치

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Bi vari ate					
E(l ogi tSe)	1. 02741	. 2455498			. 5461417 1. 508679
E(l ogi tSp)	-1. 106775	. 920769			-2. 911449 . 6978988
Var(l ogi tSe)	. 1957996	. 3260198			. 0074904 5. 118245
Var(l ogi tSp)	3. 003274	3. 146373			. 3853326 23. 40746
Corr(l ogi ts)	. 2728378	. 9448692			-. 9379745 . 9793245
HSROC					
Lambda	1. 473985	1. 316755			-1. 106806 4. 054777
Theta	1. 296253	. 5445818			. 2288919 2. 363613
beta	1. 365183	. 9780537	1. 40	0. 163	-. 5517666 3. 282133
s2al pha	1. 95212	2. 246508			. 2046162 18. 624
s2theta	. 2788076	. 4849893			. 0092178 8. 432961

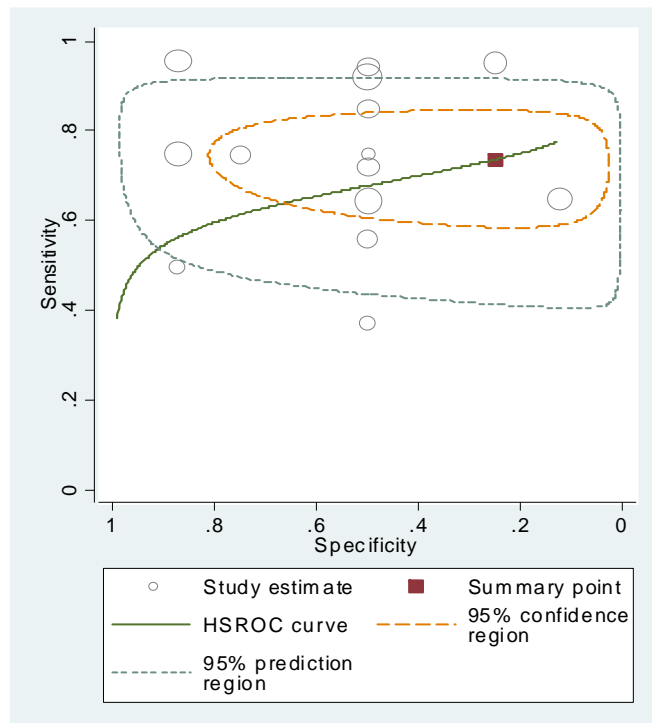


그림 4-32. FDG PET 및 PET-CT 검사의 염증에 대한 HSROC 곡선

연구결과

4.3.3.2.3. 종양

종양에 대한 메타분석은 Stata에서 결과값이 구해지지 않았다.

4.3.3.2.4. 미분류 질환

FDG PET과 PET-CT의 염증에 대한 이변량 모형 분석결과, 통합 민감도는 0.322 (95% CI 0.145-0.571), 통합 특이도는 0.210 (95% CI 0.055-0.549)이었다. 이를 바탕으로 계산된 양성 우도비, 음성 우도비는 각각 0.408 (95% CI 0.153-1.266), 3.229 (95% CI 0.781-15.545)이었다(표 4-32). SROC 곡선과 이변량 랜덤효과모형에서 추정된 통합 추정치, 95% 신뢰영역 및 95% 예측영역은(그림 4-32)에 제시하였으며 모형추정에 사용된 추정치들은 (표 4-33)와 같다.

표 4-32. FDG PET 및 PET-CT 검사의 미분류 질환에 대한 메타분석 결과

구분	추정치(95% 신뢰구간) -Stata 이용-	계산된 추정치 (95% 신뢰구간)
통합 민감도	0.322 (0.145-0.571)	-
통합 특이도	0.210 (0.055-0.549)	-
요약 양성 우도비	0.408 (0.205-0.811)	0.408 (0.153-1.266)
요약 음성 우도비	3.234 (1.010-10.362)	3.229 (0.781-15.545)
요약 진단 오즈비	0.126 (0.025-0.626)	0.126 (0.010-1.620)

표 4-33. FDG PET 및 PET-CT검사의 염증에 대한 이변량 모형 추정치

	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Bi vari ate					
E(l ogi tSe)	-. 7436727	. 5255879			-1. 773806 . 2864606
E(l ogi tSp)	-1. 327621	. 7781781			-2. 852822 . 1975802
Var(l ogi tSe)	. 1641899	. 3978251			. 0014221 18. 95706
Var(l ogi tSp)	1. 151614	1. 794947			. 0542742 24. 43545
Corr(l ogi ts)	-1	.			.
HSROC					
Lambda	-2. 026042	. 8377292			-3. 667961 -. 3841225
Theta	-. 1972202	. 6009219			-1. 375006 . 9805651
beta	. 9739477	1. 568666	0. 62	0. 535	-2. 100582 4. 048477
s2al pha	0	.			.
s2theta	. 4348372	. 5651743			. 0340399 5. 554763

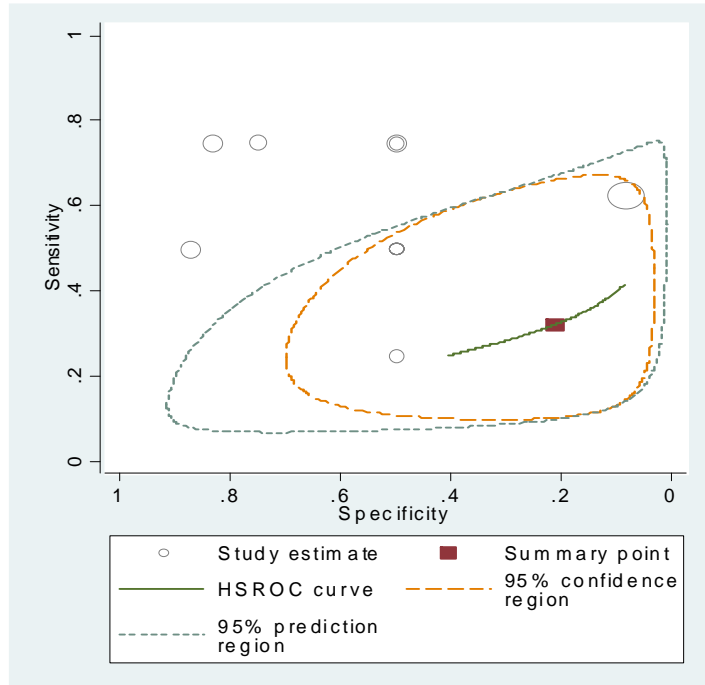


그림 4-33. FDG PET 및 PET-CT 검사의 미분류 질환에 대한 HSROC 곡선

4.3.3.2.5. 진단없음

진단없음에 대한 메타분석은 Stata에서 이변량 랜덤모형에 대한 결과값이 구해지지 않았다.

5. 고찰

5.1. 연구결과 요약

불명열 환자에게 시행되는 FDG PET/PET-CT 검사는 일차적인 일반검사로 열의 원인을 발견하지 못한 환자에서 불명열의 원인 질환을 조기에 진단하고 진단에 따른 최적의 치료를 시행하기 위해 실시하는 진단 검사법으로, 동 검사의 진단 정확성은 선택된 문헌 15편을 근거로 검토하였다.

5.1.1. FDG PET 검사

불명열 환자에서 원인 병소 발견을 위해 시행되는 FDG PET 검사의 진단 정확성은 6편의 문헌을 바탕으로 문헌별 검토 및 이변량 랜덤효과 모형을 통한 진단 정확성 추정치를 분석하였다.

FDG PET 검사의 문헌별 민감도는 50-100%, 특이도는 28-100%로 1편 (Buysschaert 등, 2004)의 연구에 의해 특이도의 범주가 넓게 나타났다. Buysschaert 등(2004)은 74명의 대규모 후향적 연구를 통해 FDG PET 검사의 진단 정확성을 측정하였는데 위양성의 결과가 높아 특이도가 0.28 (95% CI 0.156-0.426)로 나타났으며 위양성 결과의 대부분은 최종 진단이 내려지지 않았다고 보고하였다.

6편 문헌의 민감도와 특이도를 바탕으로 한 SROC의 AUC는 0.7955이었으며 이는 'Fair' 정도의 정보를 제공하는 검사법의 범주에 해당되지만 SROC 모형이 연구들간 변이를 설명하지 못하고 민감도와 특이도의 상호 관련성을 설명하지 못하므로 AUC 추정치는 주의하여 해석되어야 한다. FDG PET 검사의 이변량 모형을 이용한 통합 민감도는 0.859 (95% CI 0.729-0.932)였으며 통합 특이도는 0.664 (95% CI 0.416-0.845)이었다. 이는 일차 검사들로 원인 병소를 발견하지 못한 불명열 환자의 임상적 특성을 고려할 때 비교적 좋은 진단 정확성 수준으로 보인다.

통합 민감도와 통합 특이도를 바탕으로 계산된 양성 우도비는 2.557 (95% CI 1.248-6.013), 음성 우도비는 0.212 (95% CI 0.080-0.651)로 불명열 환자에서 원인 병소가 없는 대상에 비해 원인 병소가 있는 대상일 경우 FDG PET 검사 결과 양성

고찰

으로 나올 가능성이 약 2.6배이며 반대로 원인 병소가 있을 경우 검사결과 음성으로 나올 가능성이 0.2배라는 의미로 해석된다. 원인 병소 발견에 대한 검사전 확률을 FDG PET 검사가 얼마나 높여 혹은 낮춰주는지에 대한 관점으로 보면, 양성 우도비가 1보다 크기 때문에 검사후 확률은 FDG PET 검사를 통해 높아질 것이다.

원인 병소 발견을 30-80% 범주에 따른 양성 예측도와 음성 예측도는 각각 52.3-91.1%, 54.1-91.7% 범위였다. 전문가 의견에 따르면 우리나라에서의 원인 병소 발견율은 약 70%로, 민감도 85.9%, 특이도 66.4% 수준일 때 FDG PET 검사의 양성 예측도와 음성 예측도는 각 85.6%, 66.9%로 나타난다. 불명열 환자에서 FDG PET 검사 결과가 양성일 때 질환이 있는 대상의 비율이 85.6% 정도라는 의미이다.

문헌들간 이질성의 잠재적 원인으로 나타난 대상 검사법 해석시의 눈가림을 공변량으로 포함한 이변량 모형 분석 결과, 통합 민감도에서는 두 군간 차이가 유의하게 나타나지 않았으나 통합 특이도는 0.816 (95% CI 0.695-0.895), 0.344 (95% CI 0.173-0.567)로 두 군간 차이가 유의하게 분석되었다($p=0.013$). 그러나 이 검사의 결과만으로 대상검사 해석시의 눈가림 여부에 따라 결과가 이질했다고 여기기엔 임상적인 상황과 맞지 않은 부분이라고 생각된다. 그러므로 이변량 모형을 통한 FDG PET 검사의 진단 정확성 결과는 조심스럽게 해석되어야 하며 연구 방법의 특성 및 대상 환자 선정 등 다양한 원인들에 의해서 문헌에서의 연구결과들이 달라졌을 것이므로 광범위한 이질성 조사가 필요하지만 포함된 연구수의 한계가 있어 현재의 연구를 통해서도 명확한 결론을 내리기 어려우며 추후 연구가 축적되어 적절한 검정력을 가지고 재평가 되어야 할 것이다.

세부질환별 진단의 정확성은 통합분석이 수행되지 않아 6편 개별 문헌에서의 진단 정확성만이 검토되었다. 특징적으로 감염에서의 민감도는 25%로 보고된 1편(Kjaer 등, 2010)을 제외하면 75-100% 범위였으며 염증에서의 민감도는 67-100%, 종양에서는 모든 연구에서 민감도가 100%로 나타났다.

Kjaer 등(2010)은 적은 연구대상자(19명)를 포함한 후향적 연구로 특히 감염성 질환에 있어 FDG PET 검사로 불명열과 관련없는 병소가 많이 발견되며 이들에 대한 위양성율이 높아져 특이도가 낮아진 것으로 보고하였다.

5.1.2. FDG PET-CT 검사

불명열 환자에서 원인 병소 발견을 위해 시행되는 FDG PET-CT 검사의 진단 정확성은 9편의 문헌적 근거를 토대로 문헌별 검토 및 이변량 랜덤효과 모형을 통한 진단 정확성 추정치를 분석하였다.

FDG PET-CT 검사의 문헌별 민감도는 62-100%, 특이도는 33-100%로 1편 (Sheng 등, 2011)의 연구에 의해 특이도의 범주가 넓게 나타났다. 진단 정확성에 대한 통합 추정치는 통합 민감도 83.8%(95% CI 71.5-91.4), 통합 특이도 71.4%(95% CI 58.8-81.4)로 높은 수준의 민감도와 중등도 수준의 특이도를 나타냈다.

통합 민감도와 특이도로 계산된 양성 우도비는 2.930(95% CI 1.735-4.914), 음성 우도비는 0.227(95% CI 0.106-0.485)로 불명열 환자에서 원인 병소가 없는 대상에 비해 원인 병소가 있는 대상일 경우 FDG PET 검사 결과 양성으로 나올 가능성이 약 2.9배이며 반대로 원인 병소가 있을 경우 검사결과 음성으로 나올 가능성이 0.2배라는 의미로 해석된다. 원인 병소 발견에 대한 검사전 확률을 FDG PET-CT 검사가 얼마나 높여주는지에 대한 관점으로 보면, 양성 우도비가 1보다 크기 때문에 검사후 확률은 FDG PET 검사를 통해 높아질 것을 의미한다.

원인 병소 발견을 30-80%일 경우 양성 예측도와 음성 예측도는 각각 55.7-92.1%, 52.4-91.1% 범위였다. 전문가 의견에 따른 우리나라의 병소 발견을 70% 수준에 대한 양성 예측도는 87.2%, 음성 예측도는 65.4%였다. 국내에서는 대부분 PET-CT가 사용되고 있는 점을 고려할 때 불명열에서 FDG PET-CT 검사로 양성을 진단받는 대상 중 질환이 있을 가능성은 약 87% 수준으로 제시할 수 있겠다.

FDG PET-CT 검사에 대한 통합 분석에서는 연구 대상 및 방법적인 특징을 고려하여 문헌들간의 이질성을 조사하였지만 유의하게 나타난 잠재적인 이질성 원인이 없었다. 그러나 동 검사의 분석에 포함된 문헌 수도 작으므로 추후 연구를 통한 세부적인 진단법 연구들이 지니는 다양한 변이에 대해 조사되는 것이 필요하다.

세부질환별 진단의 정확성은 통합분석이 수행되지 않아 8편 개별 문헌에서의 진단 정확성만이 검토되었다. 특징적으로 감염에서의 민감도는 50-100% 범위였으며 염증에서의 민감도는 33%로 보고된 1편(Federici 등, 2010)을 제외하면 57-100%, 종양에서는 대부분 연구에서 민감도가 100%로 나타났다. Federici 등(2010)은 14명의 불명열

고찰

환자를 대상으로 후향적으로 FDG PET-CT 검사의 정확성을 조사하였으며 감염 대상자 3명에 대한 민감도가 0.33(95% CI 0.01-0.91)으로 나타나 명확한 결론을 내리기 위해서는 대규모 대상자를 통한 전향적 연구가 필요하다고 언급하였다.

5.1.3. FDG PET 및 FDG PET-CT 검사

우리나라에서는 FDG PET 검사만이 건강보험 급여를 인정받고 있으며 현실적으로 FDG PET-CT 검사는 FDG PET 검사에 준하여 보험급여가 되고 있다. 불명열에서는 아직 건강보험 급여가 이루어지지 않고 있지만 국내 임상 현실을 고려하여 동 연구에서는 두 검사법에 대한 통합 분석 결과도 함께 제시하였다.

FDG PET과 PET-CT 검사의 통합 분석에 따르면 문헌 15편의 통합 진단 오즈비는 10.31 (95% CI 4.23-25.11)이었으며 AUC는 0.7978이었다. 통합 민감도는 0.844 (95% CI 0.760-0.902)였으며 통합 특이도는 0.681 (95% CI 0.553-0.787)으로 개별 검사법별 추정치와 유사한 수준으로 나타났다.

통합 민감도와 특이도를 바탕으로 계산된 양성 우도비는 2.646 (95% CI 1.700-4.235) 음성 우도비는 0.229 (95% CI 0.125-0.434)이었으며, 원인 병소 발견률 30-80%에 따른 양성 예측도와 음성 예측도는 각각 53.1-91.4%, 52.2-91.1%이었다. 우리나라의 병소 발견율 70% 수준에 대한 양성 예측도는 86.1%였으며 음성 예측도는 65.2%로 위에 기술한 두 검사법과 비슷하게 측정되었다 (표 5-1).

표 5-1. 검사별 진단 정확성 요약 추정치 결과

구분	PET (95% CI)	PET-CT (95% CI)	PET+PET-CT (95% CI)
통합 민감도	85.9% (72.9-93.2)	83.8% (71.5-91.4)	84.4% (76.0-90.2)
통합 특이도	66.4% (41.6-84.5)	71.4% (58.8-81.4)	68.1% (55.3-78.7)
양성예측도 (유병율 30-80%)	52.3-91.1%	55.7-92.1%	53.1-91.4%
LR+ (계산값)	2.557 (1.248-6.013)	2.930 (1.735-4.914)	2.646 (1.700-4.235)
LR- (계산값)	0.212 (0.080-0.651)	0.227 (0.106-0.485)	0.229 (0.125-0.434)

구분	PET (95% CI)	PET-CT (95% CI)	PET+PET-CT (95% CI)
통합 DOR	9.38 (1.44-60.91)	10.93 (4.67-25.57)	10.31 (4.23-25.11)

문헌들간 잠재적 이질성의 원인으로 나타난 공변량(대상 검사법 해석시 눈가림, 다기관 연구)을 포함하여 이변량 분석 결과, 통합 민감도는 83.7-94.3%로 통합 특이도는 66.5-84.6% 범위로 나타났으며 공변량의 세부군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

세부질환별 진단의 정확성은 FDG PET과 PET-CT 검사 각각의 분석에서는 통합 측정치가 추정되지 않았지만 두 검사법을 통합한 분석에서는 일부 세부질환에서 이변량 모형으로 분석되었으며 감염질환에서의 통합 민감도는 0.790 (95% CI 0.673-0.873), 통합 특이도는 0.049 (95% CI 0.001-0.679), 염증 질환에서의 통합 민감도는 0.736 (95% CI 0.633-0.819), 통합 특이도는 0.248 (95% CI 0.052-0.668)이었다. 종양과 진단없음에 대해서는 추정되지 않았다. 통합 추정치는 산출되지 않았지만 종양에 대해서는 각 문헌들에서 대부분 민감도 100%로 보고되었다.

5.2. 기존문헌고찰

불명열 환자에서 원인 병소 발견을 위해 시행하는 FDG PET이나 FDG PET-CT 검사의 진단 정확성을 평가한 기존의 연구는 Dong 등(2011)의 메타분석 논문 1편이었다. 이 연구에서는 FDG PET 검사는 불명열 원인 발견에 민감하며 활용 전망이 높으므로 기존 진단검사로 원인을 발견하지 못한 불명열 환자에서 첫 번째 진단 검사법으로 고려할 만하다고 결론 내렸다.

Dong 등(2011)의 연구에서는 FDG PET과 PET-CT 검사를 구분하여 진단 정확성을 검토하였으며 4편의 논문을 근거로 분석한 FDG PET 검사의 통합 민감도는 0.826 (95% CI 0.729-0.899), 통합 특이도는 0.579 (95% CI 0.729-0.899), AUC는 0.810이었고 5편의 연구를 바탕으로 분석한 FDG PET-CT 검사의 통합 민감도는 0.982 (95% CI 0.936-0.998), 통합 특이도는 0.859 (95% CI 0.750-0.934), AUC는 0.810으로 보고하였다. 이 연구에 포함된 9편의 논문은 우리

고찰

연구에서도 동일하게 포함되었으나 추출된 결과가 4편의 문헌(Lorenzen 등, 2001; Bleeker-Rovers 등, 2004; Keider 등, 2008; Federici 등, 2010)에서 전체 진단 정확성 결과추출이 차이가 있었다. 원문을 참고하여 검토했을 때 Dong 연구(2011)의 자료 오류로 판단되어 결과를 직접적으로 비교하는 것은 타당하지 않다고 여겨진다. 다만, 우리 연구는 FDG PET 검사뿐 아니라 FDG PET-CT 검사에 대해서도 Dong 등(2011)의 연구에 비해 더 많은 문헌을 근거로 결과를 제시하였고 15편 문헌을 토대로 통합 분석 결과도 제시하였기 때문에 더 도움이 될 수 있다고 여겨진다.

Dong 등(2011)의 연구에서는 세부질환별 진단적 정확성에 대한 통합 추정치도 제시하였다. 그러나 세부 질환별에 대한 자료추출도 우리 연구에서 수행한 추출 결과와 다른 문헌이 5편(Lorenzen 등, 2001; Kjaer 등, 2004; Buyschaert 등, 2004; Keider 등, 2008; Balink 등, 2009)이었으며 우리 연구에서는 더 많은 문헌의 값임에도 불구하고 Stata를 이용한 통합 분석이 수행되지 않았는데 Dong 등(2011)의 연구에서는 높은 수준의 통합 추정치들을 제시하여 신뢰성이 의심스럽다.

통합 추정치는 FDG PET과 FDG PET-CT 검사에 대한 15편의 통합분석에서 감염과 염증에 대해서만 제시되어, 통합 민감도가 0.790 (95% CI 0.673-0.873), 0.736 (95% CI 0.633-0.819)으로 분석되었지만, 종양에 대한 개별 연구들에서의 민감도도 대부분 100%로 보고되어 FDG PET 및 PET-CT 검사를 감염, 염증 및 종양을 진단하기 위해 불명열 환자에서 수행하는 검사법으로 유용하다는 기존의 주장을 뒷받침하는 결과를 나타냈다.

불명열에서 원인 질환 진단을 위해 시행하는 FDG PET 검사나 PET-CT 검사는 임상적 맥락에서 볼 때 (그림 5-1)과 같은 임상적 사용 단계로 규명된다. 이런 측면에서 동 검사법이 추가로 드는 비용과 사용가능성이 환경에 따라 다른 점을 감안하여도 불명열 원인 질환을 발견하기 위하여 시행될 만한 검사법인지 판단하는 것이 중요한데 동 연구결과는 불명열 원인을 발견하는데 있어 FDG PET 검사나 PET-CT 검사가 높은 민감도와 중등도의 특이도를 나타냈다고 판단된다. 따라서 향후 일차 검사법에서 원인 병소가 발견되지 않은 불명열 환자에서 진단 검사법으로 사용하여 조기에 원인 질환을 진단할 경우 동 검사법은 비용-효과적일 수 있다고 언급하는 기존 연구의 주장을 지지하는 결과라고 여겨진다.

최근 여러 논문에서는 FDG PET 및 PET-CT 검사를 통해 불명열 환자의 원인 질환이

적절하게 조기에 진단될 경우, 불필요하거나 침습적인 추가 검사를 감소시킬 수 있으며 다른 검사법으로 인한 부작용 문제도 감소시킬 수 있고, 진단까지 걸리는 기간 및 진단을 위한 재원기간도 단축시킬 수 있다는 점을 임상적 유용성 측면의 잇점으로 꼽고 있다. 또한 FDG PET 및 PET-CT는 검사결과 양성뿐 아니라 음성으로 판단되는 경우에도 감염, 염증 및 종양 등의 원인 질환을 사전에 배제할 수 있다는 점과 질환 범주를 구분하는데도 도움을 주는 실제적이고 총체적이며 비침습적인 검사법인 점을 장점으로 강조하고 있다 (Dong 등, 2011; Pelosi 등, 2011; Sheng 등, 2011; Kei 등, 2010).

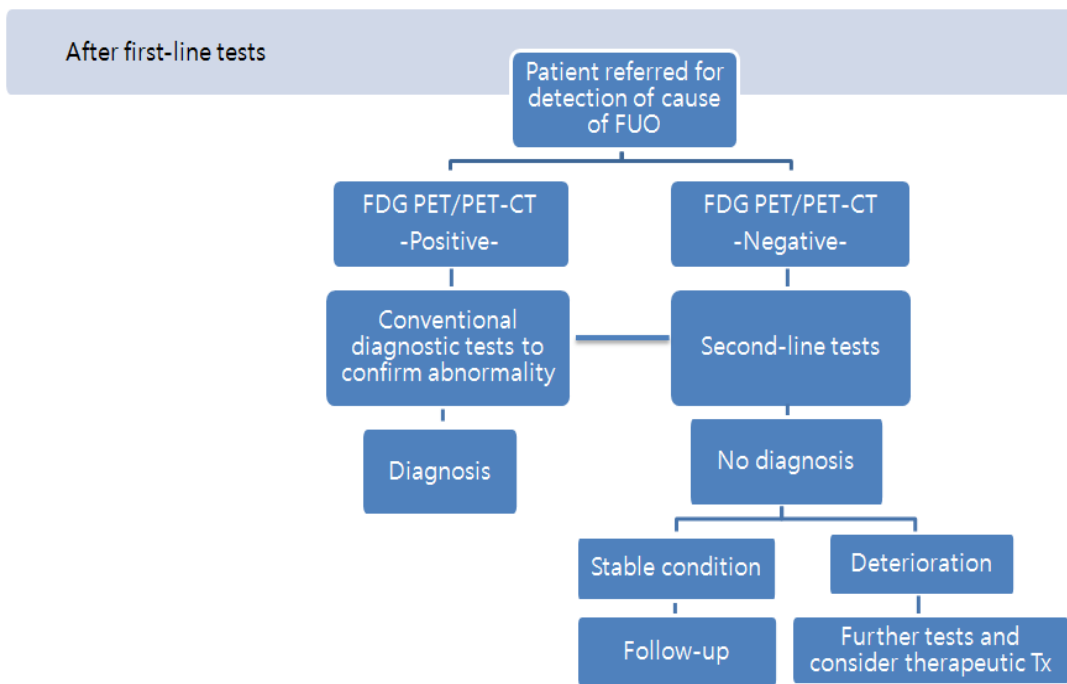


그림 5-1. 불명열 환자에서 FDG PET 검사의 임상적 사용단계

5.3. 연구의 제한점

불명열 환자에서 발열의 원인 병소를 발견하기 위해 실시하는 FDG PET 검사와 FDG PET-CT 검사의 진단 정확성에 대해 기존에 출판된 일차 논문을 근거로 검토한 결과 임상적으로 불명열 환자의 원인 질환 진단을 위한 검사법으로 사용할 만한 가능성을 제시하였다. 특히, 동 연구는 우리나라에서 FDG PET 검사만 급여로 고시되어 있어 대부분 임상

고찰

현장에서 PET-CT 검사로 시행하여도 FDG PET으로 청구되는 현실을 감안하여 두 검사법에 대한 결과도 통합하여 제시함으로써 합리적인 의사결정의 객관적인 정보를 제공하였다.

그러나, 동 연구는 한국보건 의료 연구원의 RAPID 프로그램을 통해 짧은 기간내 검토되어졌으므로 방법론상의 제한점과 이로 인한 비뚤림이 발생했을 수 있다. 그러나 동 연구는 두 명 이상의 연구자에 의해 문헌선택, 질평가, 자료추출 및 분석 등의 모든 과정이 정통 체계적 문헌고찰 방법론에 따라 수행되었으며 다만, 국내 문헌 검색을 위한 데이터베이스를 2개만 이용한 제한점이 있다. 이는 연구 수립 사전에 국내 관련 연구의 현황을 개괄적으로 검색할 때에도 관련 연구가 거의 없음을 확인하였고 주요한 국내 데이터베이스를 검색한 결과에서도 선택된 문헌이 없었기 때문에 이로 인한 비뚤림의 위험은 낮을 것으로 판단된다. 아울러 관련 전문분야의 임상 전문가에게도 자문받은 결과 국내 관련 연구는 없는 것으로 확인하였다. 그러나 시간적인 제약점은 가지고 있었으므로 잠재적인 방법론적인 제한점에 의한 비뚤림이 있었을 수 있으므로 추후 새로운 연구가 충분히 추가될 때 완전한 체계적 문헌고찰이나 기존 체계적 문헌고찰을 활용한 SR을 통해 재평가될 수 있을 것이다.

진단법 체계적 문헌고찰에 있어서 연구들간 이질성 원인은 환자 특성, 검사 특성, 연구 특성 등 다양한 영역에서 야기되며 일반적으로 치료관련 체계적 문헌고찰에 비해 이질성이 높다. 동 연구에서는 환자 선택기준을 명확히 정의하였으며 연구들에서의 유병률, 진단 방법 및 연구방법의 특성 등을 고려하여 연구들간 이질성을 문헌적 근거를 토대로 분석하고자 하였고 '대상검사법 해석시 정보 차단' 등 잠재적으로 관련된 변수가 나타났으나 연구에 포함된 문헌이 많지 않았기 때문에 이질성의 문제가 명확히 기술되는데 한계가 있었다. 따라서 Dong 등(2011)의 연구에서도 언급하였듯이 차후 FDG PET 검사법 수행 관련한 요소(예; FDG PET 검사 판독시 전문인력 수, acquisition time, FDG 사용 용량 등) 및 참고기준 검사법 관련한 변수들(예; 사용된 참고검사법, 참고검사 해석방법 등) 등 다양한 변수들을 추가로 고려한 이질성 원인 조사가 이루어져야 것이다.

또한 불명열에서의 FDG PET/PET-CT 검사는 참고 검사법이 단일하지 않고 다양한 검사를 통해 최종 진단이 되는 것과 비교하여 진단 정확성이 분석되기 때문에 일반적인 진단법 연구에서의 단일 참고기준이나 표준검사법과 비교하는 상황과 차이가 있다. 특히, 동 연구에서는 임계치를 사용하지 않는 정성적 평가를 사용한 검사법이고 환자들이 동일한 비교 검사법을 받았다고 명확히 판단할 수 없기 때문에 이들은 적용가능하지 않은 항목으로

질 평가 항목에서 제외하였다. 또한 최종 진단이 내려지기 위해서는 임상적 평가가 충분히 이루어지는 경우 더 명확하게 진단되는 특성이 있지만, 비교 검사와의 적절한 시간 간격 고려가 이루어져 질병 진행에 의한 비돌림을 최소화해야 하는 부분이 상충된다. 불명열의 원인 병소 진단법으로 사용되는 FDG PET 검사에 있어서는 이러한 비돌림의 위험이 높게 나타나 분석에 포함된 연구의 전반적인 질은 낮은 편이었다. 각 연구에서의 질평가 과정에서 해당하는 정보에 대해 명확히 기술하는 문헌이 적어 평가항목의 판단이 대부분 'Unclear'로 평가되었다. 이는 향후 연구들에서 개선되어야 할 문제로 여겨지며 어떠한 비돌림이 진단 정확성에 어떻게 영향을 미치는지가 정확히 조사되기 위해서는 추후 연구들의 보고의 질 및 방법론적인 수행의 질을 높여야 할 것이다.

동 연구보고서는 연구의 핵심질문에 해당하는 불명열 환자에서 원인 질환의 진단 정확성에 대한 정보를 제공함에 있어 문헌적 근거를 토대로 최선의 정보를 제공하고자 하였다. 그러나 자료의 제한점으로 세부 질환별 진단 정확도의 요약 추정치를 구하지는 못하였으며 추후 추가연구가 더 축적된다면 세부 질환에 따른 FDG PET이나 FDG PET-CT 검사의 통합 민감도와 특이도를 추정할 필요가 있다. 예를 들면 감염에 대한 원인 질환을 진단하는데 있어 전신성 감염 질환과 국소성 감염 질환에 대해서는 FDG PET을 이용한 진단 정확성이 차이가 있을 것이고 이런 영향을 구분하여 분석하는 것이 실제 임상에 보다 도움이 될 수 있는 정보일 것이다. 그러나 일차연구의 저자들이 문헌에 질환의 세부구분까지 명확히 기술하지 않은 현실을 고려할 때 이러한 분석이 가능하기 위해서는 질환의 특성을 파악할 수 있는 상세한 정보를 언급해야 하며 또한 연구 문헌들에서의 일관성 있는 보고가 필요하다.

6. 결론 및 제언

6.1. 결론

동 연구보고서에서는 불명열 환자에서 원인 병소를 발견하기 위해 시행되는 FDG PET 및 PET-CT 검사의 진단 정확성을 평가하였으며, 15편의 문헌적 근거를 바탕으로 FDG-PET 검사와 PET-CT 검사를 구분하여 분석하고 추가적으로 통합 분석한 결과, FDG-PET 및 PET-CT 검사는 불명열의 병소 발견에 대한 민감도가 높고 특이도도 중간 정도인 검사법으로 나타났다.

불명열 환자에서 동 검사가 시행되는 질환군은 일차적인 검사법으로 원인이 발견되지 않는 특성을 지니므로 조기에 원인 질환을 발견하는 것이 중요하며 이런 임상적 특성을 고려할 때 동 연구결과에서 나타난 FDG PET이나 FDG PET-CT 검사의 불명열에 대한 진단 정확성은 좋은 편으로 사료된다.

그러나 두 검사법 개별 분석에 포함된 연구의 수가 적기 때문에 진단법 연구가 가지는 다양한 이질성을 조사하는 것뿐 아니라 통합분석이 가지는 검정력도 약하다는 한계가 있으므로 개별연구들이 가지는 이질성을 충분히 고려한 진단 정확성의 명확한 근거를 제공하기 위해서는 충분한 연구대상자 수를 확보한 전향적인 진단법 연구가 필요하다.

또한, 검사법에 대한 세부 질환군에 따른 진단 정확성에는 차이가 있으며, 각 질환군 내에서도 질병 특이적 상황을 반영하는 평가가 임상적으로 보다 유용한 정보이므로 세부 질환에 대한 명확한 자료를 충분히 보고하는 추가 연구가 필요하며 이를 근거로 세부질환별 진단 정확성 평가가 이루어져야 할 것이다.

6.2. 제언

동 연구를 통해 불명열 환자에서 병인 병소를 발견하기 위해 시행하는 FDG PET 및 PET-CT 검사의 진단 정확성은 높은 민감도와 중간 정도의 특이도 수준으로 나타났다. 이는 불명열 환자들이 일차적인 검사법으로 원인이 발견되지 않은 경우로 대상 스펙트럼이 정의되어 있으므로 동 연구의 핵심질문에 더 의미있는 진단 정확성 지표는 민감도일 것이므로 두 검사법의 진단 정확성은 좋은 편으로 간주할 수 있을 것이다. 연구 수가 적었다는 제한은 있지만 현재까지의 문헌에 대한 최선의 결과이므로 동 연구결과는 실제 임상 현장에서 검사 기계 이용가능성, 전문인력 상황이나 환자들의 질환 심각성 수준, 병소 발견을 등의 차이를 충분히 고려하여 받아들여야 한다.

최근 연구에서는 불명열 환자에서 FDG PET 및 PET-CT 검사가 생검과 배양 검사 등과 더불어 적시에 최종적 진단이 용이하게 함으로써 진단 과정에 중요한 역할을 하며, 일반적으로 높은 비용과 제한된 유용성이 한계로 지적되고 있으나 침습적 진단 검사의 시행 및 진단 목적을 위한 입원 기간과 진단에 소요되는 시간 등을 줄일 수 있다는 측면에서 시스템 구축이 선행된다면 비용 효과적인 검사가 될 수 있을 것으로 전망하고 있다. 또한 불명열에 대한 원인 질환을 조기에 진단함으로써 불필요하거나 추가적인 검사에서 야기될 수 있는 부작용 발생도 감소시킬 수 있다는 점도 강조되고 있다. 동 연구의 결과도 불명열 환자에서 FDG PET 및 PET-CT 검사를 원인 병소 진단을 위한 검사법으로 사용함으로써 위에서 언급한 임상적 잇점을 지지하는 근거를 제공한다고 생각된다. 그러나 이런 임상적 유용성에 대한 확실적인 결론을 내리기 위해서는 전향적인 대규모 진단법 연구가 요구되며 세부 질환별 진단 정확성의 차이나 질병 특성별 임상적 유용성 등도 추후 정리될 필요가 있다. 또한 동 검사법이 침습적인 검사법과 비교시 안전성면에서 우월하며 진단에 도움을 주지 못하는 많은 다음 검사법을 제한할 수 있고 진단까지 기다리는 시간과 입원기간의 단축 등을 고려할 때 경제성 측면에 대한 비교평가가 수행된다면 임상적 유용성에 대한 보다 명확한 결론을 도출할 수 있을 것이다.

동 연구에는 국내 문헌이 포함되지 않았다. 불명열 환자에서 원인 질환을 발견을 위한 FDG-PET/PET-CT 검사가 진단 정확성이 어떠한지는 원인 질환의 유병 상태와 같은 역학적인 차이로 인해서 국외 문헌의 결과와 다를 수 있기 때문에 이러한 역학적 차이에 대한 연구뿐 아니라 국내 임상 상황을 반영하는 진단법 연구도 요구된다.

마지막으로 본 연구에서는 분석에 포함된 연구의 수가 제한적이었고 문헌의 질 또한 높지 못하여 임상적으로 고려해야 할 다양한 이질성 원인에 대한 탐색이 이루어지지 못하였다. 추후 연구에서는 연구대상 측면이나 방법론적인 측면 이외에 FDG PET 검사법 수행 관련 요소(예; FDG PET 검사 판독시 전문인력 수, acquisition time, FDG 사용 용량 등) 및 참고기준 검사법 관련한 변수들(예; 사용된 참고검사법, 참고검사 해석방법 등) 등 다양한 변수들을 추가로 고려하여 진단법 평가에서 높게 나타나는 문헌들간 이질성에 대한 보다 명확한 근거를 제시함으로써 동 검사법의 진단 정확성에 대한 양질의 정보를 제공할 수 있을 것이다.

7. 참고문헌

- 국가건강정보포털. PET(Positron Emission Tomography양전자방출단층촬영). Available at : <http://health.mw.go.kr/HealthInfoArea/HealthInfo.aspx?CID=C045ED2D99&IDX=2620&Mode=View>.
- 김영근, 김명수, 이꽃실, 허애정, 염준섭, 홍성관 등. 1980년대와 1990년대의 불명열 원인의 비교분석. 대한내과학회지. 2001;61(5):546-552.
- 류진숙. FDG-PET을 이용한 암 치료 효과의 평가. 대한핵의학회지. 2002;36(1):64-73.
- 박현석, 임선주, 박수은. 소아 불명열 원인에 대한 고찰. 대한소아과학회지. 2006;49(12):1282-1286.
- 이명철. 양전자단층촬영. 고창순 편저. 핵의학. 제2판. 서울: 고려의학 ;1997. p .167-92.
- 이명철. PET 이용 현황 및 전망. 대한핵의학회지. 2002;36(1):1-7.
- 이명철. PET-CT(Fusion PET) 국내외 현황. 대한핵의학회지. 2004;38(5):353-358.
- 최은화. 소아에서 원인불명열의 진단적 접근. 대한소아과학회지. 2007;50(2):127-131.
- 최준영, 김병태. 전신 CT 보정 PET(PET/CT). 대한의사협회지. 2006;49(11):1027-1034.
- 최창운. 중양학 분야에서 양전자방출촬영을 이용한 정량분석. 대한핵의학회지. 2001;2001(1):60-6.
- Agarwal PK, Gogia A. Fever of Unknown Origin. JAPI. 2004;52:314-318.
- Agency for Healthcare Research and Quality. Methods guide for medical test reviews. the Institute 2010. Available at : <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/?pageaction=display-product&productid=558>.
- Akpede GO, Akenzua GI. Management of children with prolonged fever of unknown origin and difficulties in the management of fever of unknown origin in children in developing countries. Paediatr Drugs. 2001;3:247-262.
- Arends LR, Hamza TH, van Houwelingen JC, Heijnenbrok-Kal MH, Hunink MG, Stijnen T. Bivariate random effects meta-analysis of ROC curves. Med Decis Making. 2008;28(5):621-638.
- 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):862-8.
- Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, Gaitini D, Frenkel A, Kuten A et

- al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med.* 2003;44(8):1200-1209.
- Becerra Nakayo EM, Garcia Vicente AM, Soriano Castrejon AM, Mendoza Narvaez JA, Talavera Rubio MP, Poblete GV, 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.* 2012;31(4):178-186.
- Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, Mudde AH, Dofferhoff TS, Richter C et al. A prospective multi-center study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(1):26-38.
- Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, Dofferhoff AS, 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.
- Bleeker-Rovers CP, De Klein EM, 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.
- Bleeker-Rovers CP, van der Meer JW, Oyen WJ. Fever of Unknown Origin. *Semin Nucl Med.* 2009;39(2):81-87.
- Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Rennen HJ, Corstens FH, Oyen WJ. Radiolabeled compounds in diagnosis of infectious and inflammatory disease. *Curr Pharm Des.* 2004;10(24):2935-2950.
- Blockmans D, Stroobants S, Maes A, Mortelmans L. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med.* 2000;108(3):246-249.
- Blockmans D, Knockaert D, Maes A, De Caestecker J, 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;32(2):191-196.
- Deal WM. Fever of unknown origin: analysis of 34 patients. Postgrad Med. 1971;50(5):182-188.
- De Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin(FUO), IA: prospective multicentre study of 167 patients with FUO using fixed epidemiological criteria. Medicine(Baltimore). 1997;76(6):392-400.
- Dong MJ, Zhao K, Liu ZF, Wang GL, Yang SY, 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.
- Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin—reexamined and redefined. Curr Clin Top Infect Dis. 1991;11(1):35-51.
- Durrack DT. Fever of unknown origin. In Oxford textbook of medicine. Weatherhall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA(edit). 3rd edition Oxford Medical Publications. 1995;1015-1016.
- Ferda J, Ferdova E, Zahlava 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.
- Habibian MR, Staab EV, Matthew HA. Gallium citrate Ga 67 scans in febrile patients. JAMA. 1975;233:1073-1076.
- Kazanjian PH. Fever of 86 patients treated in community hospitals. Clin Infect Dis. 1992;15(6):968-973.
- 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.
- Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980s: an update of the diagnostic spectrum. Arch Intern Med. 1992;152(1):51-55.
- 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.
- Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow up of 105 cases, 1970-1980.

불명열에서 FDG PET/PET-CT의 진단 정확성에 대한 체계적 문헌고찰

- Medicine(Baltimore). 1982;61(5):269-292.
- Long SS. Distinguishing among prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes: Approach of a pediatric infectious diseases subspecialist. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52:811-35.
- Macaskill P, Gatsonis C, Deeks JJ, Harbord RM, Takwoingi Y. Chapter 10: Analysing and Presenting Results. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0.* The Cochrane Collaboration, 2010. Available from: <http://srdta.cochrane.org/>.
- 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.
- Miller ML, Szer I, Yogev R, Bernstein B. Fever of unknown origin. *Pediatr Clin North Am.* 1995;42:999-1015.
- Nakamoto Y, Osman M, Cohade C, Marshall LT, Links JM, Kohlmyer S et al. PET/CT: comparison of quantitative tracer uptake between germanium and CT transmission attenuation corrected images. *J Nucl Med.* 2002;43(9):1137-1143.
- Petersdorf RG. Fever of unknown origin. An old friend revisited. *Arch Intern Med.* 1992;152(1):21-22.
- Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine.* 1961;40:1-30.
- Peters AM. Nuclear medicine imaging in fever of unknown origin. *Q j Nucl Med.* 1999;43(1):61-73.
- Pizzo PA, Lovejoy FH, Smith DH. Prolonged fever in children: review of 100 cases. *Pediatrics.* 1975;55:468-473.
- 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.
- Rutter CM, Gatsonis CA. Regression methods for meta-analysis of diag-

- nostic test data. *Acad Radiol.* 1995;2(Sup1):S48-S56.
- Schoder H, Gönen M. Screening for cancer with PET and PET-CT: potential and limitations. *J Nucl Med.* 2007;48 Suppl 1:4S-18S.
- Schöder H, Yeung HW, Gonen M, Kraus D, Larson SM. Headand neck cancer: clinical usefulness and accuracy of PET/CT image fusion. *Radiology.* 2004; 231(1):65-72.
- Smith KY, Bradley SF, Kauffman CA. Fever of unknown origin in the elderly: Lymphoma presenting as vertebral compression fractures. *J Am Geriatr Soc.* 1994;42:88-92.
- Steele RW. Fever of unknown origin: A time for patience with your patients. *Clin Pediatr.* 2000;39:719-720.
- Steele RW, Jones SM, Lowe BA, Glasier CM. Usefulness of scanning procedures for diagnosis of fever of unknown origin in children. *J Pediatr.* 1991;119:526-530.
- Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, Demey W, Durnez A, Blockmans D, Bobbaers H. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med.* 2003; 163(9):1033-1041.
- Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011;155(8):529-36.

8. **부**

8.1. 문헌검색현황

8.1.1. 개요

불명열 환자에서 FDG PET/PET-CT의 진단적 정확성에 대한 문헌검색전략 및 결과는 아래와 같다. 문헌검색은 국내와 국외로 구분하고 각 데이터베이스별 색인기능의 특성을 고려하여 수행하였다.

8.1.2. 문헌검색전략 및 결과

8.1.2.1. 국내

국내 데이터베이스는 색인기능이 미숙하여 국외 검색전략과 동일하게 적용하기는 어렵지만 동 연구주제에 해당하는 핵심적인 용어를 활용하여 한국어와 영어로 검색하였으며 각 데이터베이스별 검색결과는 다음과 같다.

▶ 국내 전자데이터베이스

검색일 : 2012.5.23.

데이터 베이스	연번	검색어	검색건수	비고
KoreaMed	1	fever AND "FDG PET"	2	
	2	fever AND "fluorodeoxyglucose positron emission tomography"	4	영어 검색
	3	중복 및 수기 검색	0	
Kibase	1	fever or 불명열 or 열	13677	
	2	1 AND (FDG PET)	15	
	3	1 AND (fluorodeoxyglucose positron emission tomography)	6	결과내 재검색
	4	1 AND 양전자단층촬영	1	이용,
	5	1 AND 양전자 단층 촬영술	6	검색필드
	6	1 AND 양전자방출단층촬영	4	'전체'
	7	1 AND 양전자 방출 단층 촬영술	5	
	8	중복 및 수기 검색	17	
Total			17	

8.1.2.2. 국외

국외 문헌검색은 일차 데이터베이스인 Ovid-Medline, EMBASE-Medline, Cochrane Library를 이용하였다. 검색어는 PICO를 중심으로 MeSH, Emtree 용어와 관련어를 활용하였으며 각 데이터베이스의 색인구조 특성을 고려하여 선정하였다. 각 데이터베이스별 검색결과는 다음과 같다.

▶ **Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present**

검색일 : 2012.5.24.

구분	연번	검색어	검색건수
Patient	1	exp "Fever of Unknown Origin"/	3366
	2	(fever unknown origin or unknown origin fever or unknown origin fevers or FUO).mp.	496
	3	(fever of undetermined origin or fever undetermined origin or undetermined origin fever or undetermined origin fevers).mp.	123
	4	(pyrexia of unknown origin or pyrexia unknown origin or unknown origin pyrexia or unknown origin pyrexias).mp.	334
	5	or/1-4	3751
Index test	6	(positron emission tomography or PET).mp.	59698
	7	(fluorodeoxyglucose or fluoro deoxyglucose or FDG).mp.	19627
	8	6 and 7	18002
P&I	9	5 and 8	122

▶ **Embase_Ovid (1980-2012 May. 1)**

검색일 : 2012.5.24.

구분	연번	검색어	검색건수
Patient	1	exp pyrexia idiopathica/ OR (pyrexia idiopathica or idiopathic pyrexia).mp.	3744
	2	(fever of unknown origin or fever unknown origin or unknown origin fever or unknown origin fevers or FUO).mp.	3149
	3	(fever of undetermined origin or fever undetermined origin or undetermined origin fever or undetermined origin fevers).mp.	154
	4	(pyrexia of unknown origin or pyrexia unknown origin or unknown origin pyrexia or unknown origin pyrexias).mp.	441
	5	or/1-4	5494
Index test	6	(positron emission tomography or PET).mp.	98746
	7	(fluorodeoxyglucose or fluoro deoxyglucose or FDG).mp.	35133

구분	연번	검색어	검색건수
	8	6 and 7	32277
P&I	9	5 and 8	249

▶ Cochrane Library

검색일 : 2012.5.24.

구분	ID	검색어	검색건수
Patient	#1	MeSH descriptor Fever of Unknown Origin explode all trees	59
	#2	(fever unknown origin or unknown origin fever or unknown origin fevers or FUO)	295
	#3	(fever of undetermined origin or fever undetermined origin or undetermined origin fever or undetermined origin fevers)	17
	#4	(pyrexia of unknown origin or pyrexia unknown origin or unknown origin pyrexia or unknown origin pyrexias)	29
	#5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)	309
Index test	#6	MeSH descriptor Positron-Emission Tomography explode all trees	699
	#7	(positron emission tomography or PET)	2342
	#8	(fluorodeoxyglucose or fluoro deoxyglucose or FDG)	765
	#9	((#6 OR #7) AND #8)	739
P&I	#10	(#5 AND #9) - Trials (3)	3

8.2. 자료추출서식

제1저자, 출판년도																	
Methods	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Study design : ▪ Country : ▪ Study period : ▪ Study setting : ▪ Recruitment : consecutive or random 등 																
Participants	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N(patients) = , N(Scans) = ▪ Male/Female = ▪ 평균연령 : 세 (SD/범위) ▪ 대상특성 : ▪ FUO 정의 : 																
Index Test	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PET/PET-CT technique (장비명) ▪ 양성 진단기준 : ▪ review procedure : blind or non-blind 																
Reference Standards	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 검사명 : ▪ review procedure : blind or non-blind ▪ F/U : ▪ 진단정확성 : 전체와 5가지 상태별 모두(감염 및 염증, 비감염성 염증, 종양, 미분류, 진단 안됨) 																
Data	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">Reference standards</th> </tr> <tr> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">PET/PET-CT</td> <td>T+</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T-</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pts with diagnosis : %(n/N) ▪ Abnormal PET/PET-CT : %(n/N) ▪ Helpfulness of PET/PET-CT : %(n/N) ▪ 기타정보 : 			Reference standards		D+	D-	PET/PET-CT	T+			T-					
				Reference standards													
		D+	D-														
PET/PET-CT	T+																
	T-																
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Sensitivity</th> <th>Specificity</th> <th>PPV</th> <th>NPV</th> <th>LR+</th> <th>LR-</th> <th>Accuracy</th> <th>DOR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">PET/PET-CT (95% CI)</td> </tr> </tbody> </table>	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR-	Accuracy	DOR	PET/PET-CT (95% CI)							
Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR-	Accuracy	DOR										
PET/PET-CT (95% CI)																	
QUADAS-2 : Risk of bias and applicability judgments																	
: Low, High, Unclear																	
Risk of bias	판단	Applicability concerns	판단														
Patient selection		Patient selection															
Index test		Index test															
Reference standard		Reference standard															
Flow and timing		최종 연구의 위험도															

8.3. 선택문헌목록

8.3.1. 개요

동 연구에 포함된 최종 선택문헌 목록은 아래와 같으며 국내와 국외로 구분하여 알파벳 (가나다)순으로 정리하였다.

8.3.2. 선택문헌목록

8.3.2.1. 국내

국내문헌으로 동 연구에 선택된 문헌은 없었다.

8.3.2.2. 국외

연번	선택 논문
1	Balink H, Collins J, Bruyn GA, Gemmel F. F-18 FDG PET/CT in the diagnosis of fever of unknown origin.[Erratum appears in Clin Nucl Med. 2010 Nov;35(11):895 Note: Bruyn, George [corrected to Bruyn, George A]]. Clin Nucl Med 2009; 34(12):862-868.
2	Bleeker-Rovers CP, de Kleijn EM, Corstens FH, van der Meer JW, 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.
3	Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, Dofferhoff AS, Geus-Oei LF, Rijnders AJ, Krabbe PF, Corstens FH, van der Meer JW, Oyen WJG. 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.
4	Buysschaert I, V. Contribution of 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography to the work-up of patients with fever of unknown origin. EUR 2004; 15(3):151-156.
5	Federici L, Blondet C, Imperiale A, Sibilia J, Pasquali JL, Pflumio F, Goichot B, Blaison G, Weber JC, Christmann D, Constantinesco A, Andres E. 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;

연번	선택 논문
	64(1):55-60.
6	Ferda J, Ferdova E, Zahlava J, Matejovic M, Kreuzberg B. Fever of unknown origin: a value of (18)F-FDG-PET/CT with integrated full diagnostic isotropic CT imaging. <i>Eur J Radiol</i> 2010; 73(3):518-525.
7	Kei PL, Kok TY, Padhy AK, Ng DC, Goh AS. [18F] FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: a local experience. <i>Nucl Med Commun</i> 2010; 31(9):788-792.
8	Keidar Z, Gurman-Balbir A, Gaitini D, Israel O. Fever of unknown origin: the role of 18F-FDG PET/CT. <i>J Nucl Med</i> 2008; 49(12):1980-1985.
9	Kjaer A, Lebech AM, Eigtved A, Hojgaard L. Fever of unknown origin: prospective comparison of diagnostic value of 18F-FDG PET and 111In-granulocyte scintigraphy. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2004; 31(5):622-626.
10	Kubota K, Nakamoto Y, Tamaki N, Kanegae K, Fukuda H, Kaneda T, Kitajima K, Tateishi U, Morooka M, Ito K, Minamimoto R, Murakami K. FDG-PET for the diagnosis of fever of unknown origin: a Japanese multi-center study. <i>Ann Nucl Med</i> 2011; 25(5):355-364.
11	Lorenzen J, Buchert R, Bohuslavizki KH. Value of FDG PET in patients with fever of unknown origin. <i>Nucl Med Commun</i> 2001; 22(7):779-783.
12	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. <i>Scand J Infect Dis</i> 2012; 44(1):18-23.
13	Pelosi E, Skanjeti A, Penna D, Arena V. Role of integrated PET/CT with [18F]-FDG in the management of patients with fever of unknown origin: a single-centre experience. <i>Radiol Med (Torino)</i> 2011; 116(5):809-820.
14	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. <i>Hellenic J Nucl Med</i> 2011; 14(3):255-259.
15	Sheng JF, Sheng ZK, Shen XM, Bi S, Li JJ, Sheng GP, Yu HY, Huang HJ, Liu J, Xiang DR, Dong MJ, Zhao K, Li LJ. Diagnostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with fever of unknown origin. <i>EUR</i> 2011; 22(1):112-116.

8.4. 배제문헌목록

8.4.1. 개요

동 연구에 검색된 문헌 중 분석에 연구에 최종적으로 선택되지 않은 문헌의 목록과 사유는 아래와 같다. 각 문헌은 국내와 국외로 구분하여 제 1저자를 기준으로 알파벳(가나다) 순으로 정리하였으며 검색된 총 391건 중 중복 검색된 문헌과 1차 문헌선택 과정을 거친 후 선별된 문헌 73건에서 선택문헌을 제외한 58건의 배제문헌목록과 배제 사유를 제시하였다(국내 0건, 국외 58건).

8.4.2. 배제사유

- ① 원인불명열 환자 대상이 아닌 문헌
- ② 중재 검사법이 FDG-PET/PET-CT가 아닌 문헌
- ③ 참고 치료법과 비교되지 않은 연구
- ④ 적절한 결과변수 보고가 제시되지 않은 문헌(진단정확성을 계산할 수 있는 data<TP, FP, TN, FN)가 추출되지 않은 연구)
- ⑤ 체계적 문헌고찰이나 메타 분석
- ⑥ 무작위비교임상시험이나 진단법 평가 연구가 아닌 연구
- ⑦ 원저가 아닌 연구(narrative review, expert opinion, editorial, letter articles, book chapters, comments, proceedings 등)
- ⑧ 초록만 발표된 연구
- ⑨ 동료심사를 거쳐 학술지에 게재된 연구가 아닌 문헌
- ⑩ 사람을 대상으로 한 연구가 아닌 경우
- ⑪ 한국어 및 영어로 출판되지 않은 문헌
- ⑫ 연구대상자 수가 4명 미만인 문헌
- ⑬ 중복 출판 문헌

8.4.3. 배제문헌 목록 및 사유

연번	배제 문헌	배제 사유
1	Abikhzer GT. Infected pacemaker causing septic lung emboli detected on FDG PET/CT. Journal of Nuclear Cardiology 2010; 17(3):514-515.	⑥
2	Alejandro NH. 18F-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in fever of unknown etiology in a patient suspected of large vessel vasculitis. Journal of Clinical Rheumatology 2010; Conference(var.pagings):April.	⑥
3	Amberger CC, Dittmann H, Overkamp D, Brechtel K, Bares R, Kotter I. [Large vessel vasculitis as cause of fever of unknown origin (FUO) or systemic inflammation. Diagnosis using 18-F-fluor-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography ((18)F-FDG-PET)]. [German]. Z Rheumatol 2005; 64(1):32-39.	①
4	Amberger CCD. Large vessel vasculitis as cause of fever (FUO) or systemic inflammation of unknown origin Value of F-18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET). Z Rheumatol 2005; 64(1):32-39.	⑬
5	Andres E, Federici L, Imperiale A. Value of 18 FDG-PET/CT in clinical practice in patients with fever of unknown origin and unexplained prolonged inflammatory syndrome. Eur J Radiol 2010; 75(1):122.	⑦
6	Baicus C. A diagnostic study: confidence intervals must be given, and likelihood ratios calculated. EUR 2011; 22(6):e149.	⑧
7	Bertagna F, Bosio G, Caobelli F, Motta F, Biasiotto G, Giubbini R. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for therapy evaluation of patients with large-vessel vasculitis. Jpn J Radiol 2010; 28(3):199-204.	④
8	Bleeker-Rovers CP, Corstens FHM, van der Meer JWM, Oyen WJG. Fever of unknown origin: prospective comparison of diagnostic value of (18)F-FDG PET and (111)In-granulocyte scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31(9):1342-1343.	⑦
9	Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA, Mudde AH, Dofferhoff TSM, Richter C, Smilde TJ, Krabbe PFM, Oyen WJG, van der Meer JWM. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. Medicine (Baltimore) 2007; 86(1):26-38.	④, ⑬
10	Blockmans D. (18f)fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in patients with fever of unknown origin. Acta Clin Belg 2004; 59(3):134-137.	⑦
11	Blockmans D, Knockaert D, Maes A, De Caestecker J, Stroobants S, Bobbaers H, Mortelmans L. Clinical value of	④

연번	배제 문헌	배제 사유
	[(18)F]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. Clin Infect Dis 2001; 32(2):191-196.	
12	Braga FJ, Maes A, Vanteenkiste P, Flamen P, Peetermans W, Mortelmans L. Neural tuberculosis detected by F-18 FDG positron emission tomography. Clin Nucl Med 2001; 26(8):706.	⑥
13	Buscombe J, Signore A. FDG-PET in infectious and inflammatory disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30(11):1571-1573.	①
14	Carmoi T, Bonardel G, Gontier E, Algayres JP. [Positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose and sarcoma]. [French]. Presse Med 2010; 39(12):1346-1347.	⑪
15	Casadevall MM. Contribution of 18-FDG positron emission tomography for the diagnosis of visceral leishmaniasis. Medecine et Maladies Infectieuses 2010; 40(12):719-721.	⑧
16	Castaigne C, Tondeur M, de Wit S, Hildebrand M, Clumeck N, Dusart M. Clinical value of FDG-PET/CT for the diagnosis of human immunodeficiency virus-associated fever of unknown origin: a retrospective study. Nucl Med Commun 2009; 30(1):41-47.	①
17	Chacko TK, Zhuang H, Nakhoda KZ, Moussavian B, Alavi A. Applications of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of infection. Nucl Med Commun 2003; 24(6):615-624.	①
18	Chavaillaz OG. Giant cell arteritis mimicking fever of unknown origin: Potential diagnostic role of PET scan. Thrombosis and Haemostasis 2006; 95(2):390-392.	⑥
19	Czihal M, Tato F, Forster S, Rademacher A, Schulze-Koops H, Hoffmann U. Fever of unknown origin as initial manifestation of large vessel giant cell arteritis: diagnosis by colour-coded sonography and 18-FDG-PET. Clin Exp Rheumatol 2010; 28(4):549-552.	④
20	Davison JM, Subramaniam RM, Surasi DS, Cooley T, Mercier G, Peller PJ. FDG PET/CT in patients with HIV. [Review]. AJR Am J Roentgenol 2011; American Journal of Roentgenology. 197(2):284-294.	⑦
21	De Geeter F, Vandecasteele SJ. Fluorodeoxyglucose PET in relapsing polychondritis. N Engl J Med 2008; 358(5):536-537.	⑥
22	Derlin T, Klutmann S, Habermann CR. Munchausen syndrome presenting as fever of unknown origin: diagnosis by F-18 FDG PET/CT. Clin Nucl Med 2011; 36(12):1129-1130.	⑥
23	Dumarey N, Egrise D, Blocklet D, Stallenberg B, Rimmelink M, del Marmol V, Van Simaey G, Jacobs F, Goldman S. Imaging infection with 18F-FDG-labeled leukocyte PET/CT: initial	①

연 번	배제 문헌	배제 사유
	experience in 21 patients. J Nucl Med 2006; 47(4):625-632.	
24	Dupond JL. [Fever of unknown origin: diagnostic strategies and tactical approaches]. [Review] [53 refs] [French]. Rev Med Interne 2008; 29(11):946-956.	①
25	Ferdova E.Zahlava. Fever of unknown origin, a value of hybrid 18F-FDG PET/CT imaging. Ceska Radiologie 2008; 62(1):23-33.	①
26	Forster S, Tato F, Weiss M, Czihal M, Rominger A, Bartenstein P, Hacker M, Hoffmann U. Patterns of extracranial involvement in newly diagnosed giant cell arteritis assessed by physical examination, colour coded duplex sonography and FDG-PET. Vasa 2011; 40(3):219-227.	④
27	Helisch AB. Large vessel vasculitis as a reason for fever of unknown origin (FUO): Diagnosis and therapy monitoring with 18F-FDG PET. NuklearMedizin 2003; 42(6):N71-N72.	⑥
28	Houseni MC. Applications of PET/CT in Pediatric Patients with Fever of Unknown Origin. PET Clinics 2008; 3(4):605-619.	⑦
29	Jaruskova M, Belohlavek O. Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis of prolonged febrile states. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33(8):913-918.	③
30	Jasper N, Dabritz J, Frosch M, Loeffler M, Weckesser M, Foell D. Diagnostic value of [(18)F]-FDG PET/CT in children with fever of unknown origin or unexplained signs of inflammation. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37(1):136-145.	④
31	Jouret F, Lhommel R, Beguin C, Devuyst O, Pirson Y, Hassoun Z, Kanaan N. Positron-emission computed tomography in cyst infection diagnosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6(7):1644-1650.	④
32	Kager LM, Eck-Smit B, Schreuder MCJ. Fever of unknown origin. J Rheumatol 2008; 35(11):2276-2277.	⑦
33	Krem MM, Pan L, Blinder MA. (18)F-FDG-PET-facilitated diagnosis of lymphoma presenting with fever of unknown origin and cold agglutination. Leuk Lymphoma 2007; 48(3):619-622.	⑥
34	Lin KH, Chen YS, Hu G, Tsay DG, Peng NJ. Chronic bacterial prostatitis detected by FDG PET/CT in a patient presented with fever of unknown origin. Clin Nucl Med 2010; 35(11):894-895.	⑥
35	Liu Q, Chang Z, Qin M. Diagnosis of a 65-year-old male patient with Takayasu's arteritis by 18F-FDG PET/CT. Rheumatol Int 2011; 31(3):391-394.	⑥
36	Lorenzen JB. Search for focus in patients with fever of unknown origin: Is F-18-FDG- PET helpful? RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren 1999; 171(1):49-53.	③

연 번	배제 문헌	배제 사유
37	Meller J, Altenvoerde G, Munzel U, Jauho A, Behe M, Gratz S, Luig H, Becker W. 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.	④
38	Meller J, Grabbe E, Becker W, Vosshenrich R. Value of F-18 FDG hybrid camera PET and MRI in early takayasu aortitis. Eur Radiol 2003; 13(2):400-405.	①
39	Meller J, Sahlmann CO, Scheel AK. 18F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. J Nucl Med 2007; 48(1):35-45.	⑦
40	Meller J, Strutz F, Siefker U, Scheel A, Sahlmann CO, Lehmann K, Conrad M, Vosshenrich R. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [(18)F]FDG PET and MRI. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2003; 30(5):730-736.	①
41	O'Doherty MJ, Barrington SF, Campbell M, Lowe J, Bradbeer CS. PET scanning and the human immunodeficiency virus-positive patient. J Nucl Med 1997; 38(10):1575-1583.	①
42	Oyen WJG, Mansi L. FDG-PET in infectious and inflammatory disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30(11):1568-1570.	⑦
43	Ozcan Kara P, Kara Gedik G, Sari O, Serdengecti M, Kaya B. Acute myeloid leukemia detected on fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging in a patient with fever of unknown origin. Rev Esp Med Nucl 2011; 30(2):115-116.	⑥
44	Ploux S, Riviere A, Amraoui S, Whinnett Z, Barandon L, Lafitte S, Ritter P, Papaioannou G, Clementy J, Jais P, Bordenave L, Haissaguerre M, Bordachar P. Positron emission tomography in patients with suspected pacing system infections may play a critical role in difficult cases. Heart Rhythm 2011; 8(9):1478-1481.	①
45	Rabkin Z, I. Do hyperglycemia and diabetes affect the incidence of false-negative 18F-FDG PET/CT studies in patients evaluated for infection or inflammation and cancer? A comparative analysis. J Nucl Med 2010; 51(7):1015-1020.	①
46	Rini JNB. PET with FDG-labeled leukocytes versus scintigraphy with 111In-oxine-labeled leukocytes for detection of infection. Radiology 2006; 238(3):978-987.	①
47	Roca BT, V. Castleman's disease presenting as fever of unknown origin: diagnostic value of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography. The American journal of the medical sciences 2009; 337(4):295-296.	⑥
48	Ruf J, Oeser C, Amthauer H. Clinical role of anti-granulocyte MoAb versus radiolabeled white blood cells. [Review]. Q J Nucl	⑦

연 번	배제 문헌	배제 사유
	Med Mol Imaging 2010; 54(6):599-616.	
49	Santhosh S, Mittal BR, Shankar P, Kashyap R, Bhattacharya A, Singh B, Das A, Bhansali A. (18)F-FDG PET/CT in bilateral primary adrenal T-cell lymphoma. Hellenic J Nucl Med 2011; 14(2):166-167.	⑥
50	Schneidewind A, Fleck M, Salzberger B, Scholmerich J, Ehrenstein B. [Immunosuppression - too strong or too weak?]. [German]. Internist (Berl) 2009; 50(6):656-658.	⑪
51	Simons KS, Pickkers P, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJG, van der Hoeven JG. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with CT in critically ill patients with suspected infection. Intensive Care Med 2010; 36(3):504-511.	①
52	Sturm E, Rings EHHM, Scholvinck EH, Gouw ASH, Porte RJ, Pruijm J. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography contributes to management of pediatric liver transplantation candidates with fever of unknown origin. Liver Transpl 2006; 12(11):1698-1704.	③
53	Vanderschueren S, Buyschaert I, Mortelmans L, Blockmans D, Knockaert DC. Comment on Meller et al.: Value of F-18 FDG hybrid camera PET and MRI in early Takayasu aortitis. Eur Radiol 2004; 14(5):926-927.	⑦
54	Vanderschueren S, Del Biondo E, Ruttens D, Van Boxelaer I, Wauters E, Knockaert DDC. Inflammation of unknown origin versus fever of unknown origin: two of a kind. EUR 2009; 20(4):415-418.	③
55	Vento JA, Arici M, Spencer RP, Sood R. F-18 FDG PET: mottled splenomegaly with remission of symptoms after splenectomy in sarcoidosis. Clin Nucl Med 2004; 29(2):103-104.	①
56	Weckbach S.Dinter. Assessment of fever of unknown origin: Whole body diffusion weighted imaging and continuous table movement MRI in comparison to leucocyte scintigraphy/FDG-PET CT. Onkologie 2010; Conference(var.pagings):77.	⑧
57	Yamashita HT. Malignant lymphoma presenting as inflammation of unknown origin. Japanese Journal of Clinical Immunology 2012; 35(2):136-143.	①
58	Zhao K, Dong Mj, Ruan Lx, Liu Zf, Yang Sy, Wang Gl, Sun F. [Value of 18F-FDG-PET/CT in diagnosis of classic fever of unknown origin]. [Chinese]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2010; Yi Xue Ban/Journal of Zhejiang University. Medical Sciences. 39(2):174-180.	⑪

8.5. 근거 요약

저자명(알파벳순)

Balink, 2009														
Methods	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Study design : retrospective study ▪ Country : 네델란드 ▪ Enroll period : 2005,6-2008,10 ▪ Study setting : 3 surrounding community hospitals ▪ Recruitment : All patients were referred for PET/CT by the Departments of Internal Medicine and Rheumatology 													
Participants	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N(patients) =70(분석 68) ▪ Male/Female = (33/35) ▪ 평균연령 : (범위 23-91세) ▪ 대상특성 : prolonged fever or FUO ▪ FUO 정의 : fever of 38.3° or higher and lasting 2 to 3 weeks or longer, without a diagnosis after 1 week of hospital evaluation, no diagnosis after appropriate inpatient or outpatient evaluation. ▪ 배제기준 : HIV-positive patients, or patients with AIDS, were not included, as the diagnostic and therapeutic approach is conceptually different in this category of immunocompromised patients. Patients with recent surgical procedures were not included. 													
Index Test	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A Biograph 6 LSO HI-REZ hybrid PET/CT scanner(Siemens Medical Systems Inc., Hoffman Estates, IL) ▪ 음성 진단기준 : only F18-FDG activity in areas of the physiologic tracer biodistribution and no sites of increased uptake. ▪ Review procedure : Both readers had knowledge of the patient's clinical history and results of previous imaging studies. 													
Reference Standards	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Biopsy/surgery, serology, cultures (blood, urine, or tissues) ▪ Review procedure : NS 													
Follow up	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 배제 : 2명 - 2 patients were excluded from follow-up. One patient, showing a FDG positive mediastinal mass, died before a clinical diagnosis could be made. One other patient showed 6 years after breast cancer treatment unexpected multiple lymph node, skeletal, soft tissue, and adrenal metastases on PET/CT, confirmed by histopathology. As a urinary tract infection was suspected, and accordingly treated with antibiotics, it was unclear whether tumor fever or the urinary tract infection was the cause for the fever. 													
Data	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">전체(68)</th> <th colspan="2">Reference</th> </tr> <tr> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">PET-CT</td> <td>T+</td> <td>38</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>T-</td> <td>0</td> <td>27</td> </tr> </tbody> </table>	전체(68)		Reference		D+	D-	PET-CT	T+	38	3	T-	0	27
전체(68)				Reference										
		D+	D-											
PET-CT	T+	38	3											
	T-	0	27											

불명열에서 FDG PET/PET-CT의 진단 정확성에 대한 체계적 문헌고찰

감염 및 염증(25)		Reference	
		D+	D-
PET-CT	T+	25	0
	T-	0	0
비감염성 염증(14)		Reference	
		D+	D-
PET-CT	T+	11	0
	T-	0	3
종양(2)		Reference	
		D+	D-
PET-CT	T+	1	0
	T-	0	1
미분류(3)		Reference	
		D+	D-
PET-CT	T+	1	0
	T-	0	2
No diagnosis(24)		Reference	
		D+	D-
PET-CT	T+	0	3
	T-	0	21

- Pts with diagnosis : 64.7%(44/68)
- Abnormal PET/PET-CT : 60.3%(41/68)
- Helpfulness of PET/PET-CT : 55.9%(38/68)

	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Acc	DOR
PET/PET-CT (95% CI)	1.00 (0.907- 1.000)	0.90 (0.735- 0.979)	0.93	1.00	8.74 (3.257- 23.470)	0.01 (0.001- 0.228)	0.96	605.00 (30.021- 12192.3)

QUADAS-2 : Risk of bias and applicability judgments

: Low, High, Unclear

Risk of bias	판단	Applicability concerns	판단
Patient selection	Unclear	Patient selection	Low
Index test	High	Index test	Low
Reference standard	Unclear	Reference standard	Low
Flow and timing	High		

Bleeker-Rover, 2007

Methods	▪ Study design : Prospective study
	▪ Country : Netherlands
	▪ Enroll period : 2003.12-2005.7
	▪ Study setting : 1 university hospital and 5 community hospitals
	▪ Recruitment : not stated(consecutive etc)
Participants	▪ N(patients) = 75(분석 70)
	▪ Male/Female = (32/38)
	▪ 평균연령 : (53세 (범위 26-87))

	<ul style="list-style-type: none"> ■ 대상특성 : classical FUO and periodic fever ■ 배제기준 : Immunocompromised patients, defined as patients with neutropenia (leucocyte count $<1.0 \times 10^9/l$ and/or granulocyte count $<0.5 \times 10^9/l$) for at least 1 week within the 3 months preceding the fever, known HIV infection, known hypogammaglobulinaemia or use of the equivalent of more than 10 mg prednisone for at least 2 weeks in the previous 3 months, ■ FUO 정의 : FUO was defined as a febrile illness of >3 weeks' duration, a temperature $>38.3^\circ\text{C}$ on at least 2 occasions, without a diagnosis after standardized history-taking, standardized physical examination, and the following obligatory diagnostic investigations
Index Test	<ul style="list-style-type: none"> ■ PET : A dedicated, full-ring PET scanner (Philips Allegro, Philips, Eindhoven, The Netherlands for patients recruited in Rijnstate Hospital; ECAT-EXACT, Siemens/CTI, Knoxville, TN, USA for all other patients) ■ Review procedure : by two staff members of the department of nuclear medicine without information on the results of other diagnostic tests or the final diagnosis. All abnormalities, no matter how subtle, were reported. Disagreements were resolved by consensus.
Reference Standards	<ul style="list-style-type: none"> ■ Biopsy, serology, cultures, imaging studies ■ Review procedure : In this study, the following criteria were used: American College of Rheumatology revised criteria (ARA criteria) for systemic lupus erythematosus (SLE), American College of Rheumatology criteria for giant cell vasculitis, American College of Rheumatology criteria for Henoch-Schönlein purpura, criteria proposed by Fautrel et al. for adult-onset Still ' s disease, and the Moll and Wright criteria for psoriatic arthritis.
Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> ■ The final diagnosis, established by the attending physician and the first author ■ A normal PET scan was considered true negative when no cause of the symptoms was identified despite an extensive diagnostic work-up and clinical follow-up for at least 3 months after PET ■ 5 excluded (6.7%)

■ 진단정확성

Data	전체(70)		Reference	
			D+	D-
	PET	T+	23	10
		T-	3	34
감염 및 염증(12)		Reference		
		D+	D-	
PET	T+	11	0	
	T-	1	0	
비감염성 염증((16)		Reference		
		D+	D-	
PET	T+	6	1	
	T-	2	7	
종양(5)		Reference		
		D+	D-	

불명열에서 FDG PET/PET-CT의 진단 정확성에 대한 체계적 문헌고찰

PET	T+	5	0
	T-	0	0
미분류(2)		Reference	
PET	T+	1	0
	T-	0	1
No diagnosis(35)		Reference	
PET	T+	0	9
	T-	0	26

- Pts with diagnosis : 50.0%(35/70)
- Abnormal PET/PET-CT : 47.1%(33/70)
- Helpfulness of PET/PET-CT : 32.9%(23/70)

	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Acc	DOR
PET/PET-CT	0.885	0.773			3.892	0.149		26.067
(95% CI)	(0.698-	(0.622-	0.697	0.919	(2.218-	(0.051-	0.914	(6.463-
	0.976)	0.885)			6.829)	0.438)		105.13)

QUADAS-2 : Risk of bias and applicability judgments

: Low, High, Unclear

Risk of bias	판단	Applicability concerns	판단
Patient selection	Unclear	Patient selection	Unclear
Index test	Low	Index test	Low
Reference standard	Unclear	Reference standard	Low
Flow and timing	Unclear		

Bleeker-Rovers, 2004

Methods	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Study design : retrospective study ▪ Country : Netherlands ▪ Study period : 1999.1-2002.12 ▪ Study setting : the University Medical Centre Nijmegen ▪ Recruitment : not stated
Participants	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N(patients) = 35 ▪ Male/Female = 15/20 ▪ 평균연령 : 51세 (범위: 18-82) ▪ 선택기준 : FUO ▪ 배제기준 : not stated ▪ FUO 정의 : a febrile illness of > 3 weeks' duration, with a temperature of >38.3°C on several occasions, and without a diagnosis after 1 week of evaluation in the hospital or the outpatient department
Index Test	<ul style="list-style-type: none"> ▪ full-ring PET scanner (ECAT-EXACT, Siemens/CTI, Knoxville, TN, USA) ▪ 양성 진단기준 : Results were judged to be abnormal if focal accumulation of the tracer was detected outside of the areas of physiological uptake. ▪ review procedure : by two staff members of the department of nuclear

	medicine without information on the results of the original interpretation of the FDG PET scan, other diagnostic tests or the final diagnosis
Reference Standards	<ul style="list-style-type: none"> ■ 검사명 : Radiological studies, endoscopy, scintigraphy, biopsy, surgery
Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> ■ A normal FDG PET scan was called true negative when no cause of the symptoms was identified despite an extensive diagnostic work-up and clinical follow up of at least 6 months.

■ 진단정확성

Data	전체(35)		Reference	
			D+	D-
	PET	T+	13	2
		T-	1	19
	감염 및 염증(6)		Reference	
			D+	D-
	PET	T+	4	0
T-		0	2	
비감염성 염증(6)		Reference		
		D+	D-	
PET	T+	4	0	
	T-	1	1	
종양(4)		Reference		
		D+	D-	
PET	T+	4	0	
	T-	0	0	
미분류(3)		Reference		
		D+	D-	
PET	T+	1	1	
	T-	0	1	
No diagnosis(16)		Reference		
		D+	D-	
PET	T+	0	1	
	T-	0	15	

- Pts with diagnosis : 54.3%(19/35)
- Abnormal FDG PET : 42.9%(15/35)
- Helpfulness of PFDG PET : 37.1%(13/35)

	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Acc	DOR
PET/PET-CT	0.93	0.91			9.75	0.08		123.50
(95% CI)	(0.661-0.998)	(0.696-0.988)	0.87	0.95	(2.588-36.727)	(0.012-0.525)	0.91	(10.117-1507.5)

QUADAS-2 : Risk of bias and applicability judgments

: Low, High, Unclear

Risk of bias	판단	Applicability concerns	판단
Patient selection	Unclear	Patient selection	Unclear
Index test	Low	Index test	Low
Reference standard	Unclear	Reference standard	Low
Flow and timing	Unclear		

Buysschaert, 2004

Methods	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Study design : retrospective study ▪ Country : Belgium ▪ Study period : 1999.1-2001.12 ▪ Study setting : 1 university hospital ▪ Recruitment : not stated
Participants	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N(patients) = 74 ▪ Male/Female = 40/34 ▪ 평균연령 : 56세 (범위: 34-68) ▪ 배제기준 : nosocomial fever, known HIV infection or immunocompromised status ▪ 대상특성 : FUO ▪ FUO 정의 : duration of illness of more than 3 weeks before diagnosis, repeatedly documented body temperature exceeding 38.3°C, and no diagnosis after 3 days of in-hospital investigation or three outpatient visits
Index Test	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PET technique (장비명) : ECAT 931/08/12 scanner or HR+scanner (CTI/Siemens, Knoxville, TN, USA) ▪ 양성 진단기준 : The images of PET scanning were judged to be abnormal if physiologic uptake of FDG did not account for focal accumulation. ▪ Review procedure : Based on the final diagnosis, the diagnostic contribution of the PET scans was retrospectively evaluated.
Reference Standards	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 검사명 : CT, MRI, endoscopy, biopsy, gallium-67 citrate, idium-111 labelled leucocyte, ¹¹¹In-human immunoglobulin G scintigraphy etc
Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> ▪ F/U : median 540 days (IQR 300-860) ▪ 진단정확성

전체(74)		Reference	
		D+	D-
PET	T+	19	34
	T-	8	13

감염(7)		Reference	
		D+	D-
PET	T+	3	3
	T-	1	0

염증(12)		Reference	
		D+	D-
PET	T+	6	3
	T-	3	0

종양(4)		Reference	
		D+	D-
PET	T+	3	1
	T-	0	0

- Pts with diagnosis : 52.7%(39/74)

미분류(16)		Reference	
		D+	D-
PET	T+	7	5
	T-	4	0

진단 없음(35)		Reference	
		D+	D-
PET	T+	0	22
	T-	0	13

- Abnormal PET : 71.6%(53/74)
- Helpfulness of PET : 25.7%(19/74)

	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Acc	DOR
PET/PET-CT	0.70	0.28			0.97	1.07		0.91
(95% CI)	(0.498-0.862)	(0.156-0.426)	0.36	0.62	(0.719-1.316)	(0.510-2.251)	0.43	(0.320-2.581)

QUADAS-2 : Risk of bias and applicability judgments

: Low, High, Unclear

Risk of bias	판단	Applicability concerns	판단
Patient selection	Unclear	Patient selection	Low
Index test	Unclear	Index test	Unclear
Reference standard	Unclear	Reference standard	Low
Flow and timing	Unclear		

Federici, 2010

Methods	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Study design : retrospective study ▪ Country : France ▪ Enroll period : 2005.1-2006.7 ▪ Study setting : single center ▪ Recruitment : not stated
Participants	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N(patients) = 17(분석 14 (FUO : 10; UPIS : 4)) ▪ Male/Female = (7/7) ▪ 평균연령 : (53세 (SD 16세/범위 25-74)) ▪ 대상특성 : 18세 이상, FUO or unexplained prolonged inflammatory syndrome ▪ 배제기준 : Immunocompromised patients ▪ FUO 정의 : sustained febrile illness (body temperature > 38.3°C) exceeding 3 weeks in duration, without diagnosis after 1week of investigations in the hospital or in the outpatient department.
Index Test	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PET-CT technique : Discovery□ PET/CT (General Electrics, Milwaukee, WI) ▪ 양성 진단기준 : Interpretation required both attenuation corrected 18F-PET and coupled 18F-PET/CT imaging for optimal anatomic localisation. Semi-quantitative analysis of 18F-FDG level uptake by standardised uptake value allowed an accurate discrimination between physiologic distribution and pathologic lesions ▪ Review procedure : not stated(blind or non-blind)
Reference Standards	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chest/abdominal CT, biopsy, mammography ▪ Review procedure : not stated(blind or non-blind)

불명열에서 FDG PET/PET-CT의 진단 정확성에 대한 체계적 문헌고찰

- Follow up
 - The diagnosis established by the attending physician was considered as the final diagnosis
 - 3명 배제(17.6%) : One immunocompromised patient (receiving antitumour necrosis factor therapy) and two patients with insufficient clinical data were excluded from the study
 - 7명 배제(41.1%) : 위 3명과 UPIS 4명은 우리 SR 분석에서 제외됨
 - 진단정확성

전체(10)		Reference	
		D+	D-
PET-CT	T+	5	0
	T-	2	3

감염 및 염증(4)		Reference	
		D+	D-
PET-CT	T+	4	0
	T-	0	0

비감염성 염증(3)		Reference	
		D+	D-
PET-CT	T+	1	0
	T-	2	0

Data	종양(0)		Reference	
			D+	D-
PET-CT	T+	0	0	
	T-	0	0	

미분류(0)		Reference	
		D+	D-
PET-CT	T+	0	0
	T-	0	0

No diagnosis(3)		Reference	
		D+	D-
PET-CT	T+	0	0
	T-	0	3

- Pts with diagnosis : 70.0%(7/10)
- Abnormal PET/PET-CT : 50.0%(5/10)
- Helpfulness of PET/PET-CT : 50.0%(5/10)

	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Acc	DOR
PET/PET-CT	0.714	1.00			5.500	0.357		15.400
(95% CI)	(0.290-0.963)	(0.292-1.000)	1.00	0.600	(0.395-76.654)	(0.120-1.065)	0.800	(0.557-425.53)

QUADAS-2 : Risk of bias and applicability judgments

: Low, High, Unclear

Risk of bias	판단	Applicability concerns	판단
Patient selection	Unclear	Patient selection	Low
Index test	Unclear	Index test	Low
Reference standard	Unclear	Reference standard	Low
Flow and timing	High		

Ferda, 2010																																																																									
Methods	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Study design : retrospective study ▪ Country : Czech ▪ Enroll period : not stated ▪ Study setting : single center ▪ Recruitment : not stated(consecutive or random 등) 																																																																								
Participants	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N(patients) = 48 ▪ Male/Female = 24/24 ▪ 평균연령 : 54.7세 (범위 15-89) ▪ 대상특성 : FUO ▪ FUO 정의 : not stated (Introduction : a febrile state characterized by permanent or intermittent fever exceeding 38.3°C (101°F) lasting more than 3 weeks without discovering the cause within 1 week of extensive investigation during hospitalisation. 																																																																								
Index Test	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PET-CT : Biograph 16 (Siemens, Knoxville, USA); The assessments were performed through a fusion of isotropic CT and PET data volumes in a three-dimensional environment (Syngo 3D-Fusion, Siemens, Forchheim, Germany) that enables the separate evaluation of PET and CT images as well as in their in-line fusion ▪ Review procedure : not stated 																																																																								
Reference Standards	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Biochemistry, immunology, microbiology, biopsy, necropsy ▪ Review procedure : not stated 																																																																								
Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> ▪ F/U : All patients were followed up for at least 6 months after their PET/CT investigation ▪ 진단정확성 																																																																								
Data	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">전체(48)</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">Reference</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th style="text-align: center;">D+</th> <th style="text-align: center;">D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">PET-CT</td> <td style="text-align: center;">T+</td> <td style="text-align: center;">43</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">T-</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">감염 및 염증(18)</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">Reference</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th style="text-align: center;">D+</th> <th style="text-align: center;">D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">PET-CT</td> <td style="text-align: center;">T+</td> <td style="text-align: center;">18</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">T-</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">비감염성 염증((18)</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">Reference</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th style="text-align: center;">D+</th> <th style="text-align: center;">D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">PET-CT</td> <td style="text-align: center;">T+</td> <td style="text-align: center;">17</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">T-</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">종양(8)</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">Reference</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th style="text-align: center;">D+</th> <th style="text-align: center;">D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">PET-CT</td> <td style="text-align: center;">T+</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">T-</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">미분류(0)</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">Reference</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th style="text-align: center;">D+</th> <th style="text-align: center;">D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	전체(48)		Reference				D+	D-	PET-CT	T+	43	1	T-	1	3	감염 및 염증(18)		Reference				D+	D-	PET-CT	T+	18	0	T-	0	0	비감염성 염증((18)		Reference				D+	D-	PET-CT	T+	17	0	T-	1	0	종양(8)		Reference				D+	D-	PET-CT	T+	8	0	T-	0	0	미분류(0)		Reference				D+	D-				
전체(48)		Reference																																																																							
		D+	D-																																																																						
PET-CT	T+	43	1																																																																						
	T-	1	3																																																																						
감염 및 염증(18)		Reference																																																																							
		D+	D-																																																																						
PET-CT	T+	18	0																																																																						
	T-	0	0																																																																						
비감염성 염증((18)		Reference																																																																							
		D+	D-																																																																						
PET-CT	T+	17	0																																																																						
	T-	1	0																																																																						
종양(8)		Reference																																																																							
		D+	D-																																																																						
PET-CT	T+	8	0																																																																						
	T-	0	0																																																																						
미분류(0)		Reference																																																																							
		D+	D-																																																																						

불명열에서 FDG PET/PET-CT의 진단 정확성에 대한 체계적 문헌고찰

PET-CT	T+	0	0
	T-	0	0
No diagnosis(4)		Reference	
PET-CT	T+	0	1
	T-	0	3

- Pts with diagnosis : 91.7%(44/48)
- Abnormal PET/PET-CT : 91.7%(44/48)
- Helpfulness of PET/PET-CT : 89.6%(43/48)

	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Acc	DOR
PET/PET-CT (95% CI)	0.98 (0.880- 0.999)	0.75 (0.194- 0.994)	0.98	0.75	3.91 (0.716- 21.355)	0.03 (0.004- 0.228)	0.96	129.00 (6.366- 2613.9)

QUADAS-2 : Risk of bias and applicability judgments

: Low, High, Unclear

Risk of bias	판단	Applicability concerns	판단
Patient selection	Unclear	Patient selection	Unclear
Index test	Unclear	Index test	Unclear
Reference standard	Unclear	Reference standard	Low
Flow and timing	Unclear		

Kei, 2010

Methods	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Study design : retrospective study ▪ Country : Singapore ▪ Enroll period : 2003.12-2008.4 ▪ Study setting : 1 center ▪ Recruitment : not stated(consecutive or random sample etc)
Participants	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N(patients) = 13(분석 12) ▪ Male/Female = 7/5 ▪ 평균연령 : median 45세 (범위: 13-75) ▪ 대상특성 : FUO, One patient was referred from an outpatient setting whereas the rest were all investigated in an inpatient setting. ▪ FUO 정의 : febrile illness of greater than 3 weeks duration, temperature greater than 38.3°C and no diagnosis after at least 3 days of in-patient investigation or 2 weeks of out-patient investigation
Index Test	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PET-CT : conventional full-ring whole-body system (Siemens, Biograph, Knoxville, Tennessee, USA) ▪ Review procedure : not stated(blind or non-blind)
Reference Standards	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Blood/tissue culture, biopsy, surgery ▪ final diagnosis was never based on [18F] FDG PET/CT results alone.
Follow up	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 배제 : 1명(7.7%) - f/u 거절, no further evaluations
Data	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 진단정확성

전체(12)		Reference	
		D+	D-
PET-CT	T+	5	2
	T-	2	3
감염(4)		Reference	
		D+	D-
PET-CT	T+	2	0
	T-	2	0
염증(1)		Reference	
		D+	D-
PET-CT	T+	1	0
	T-	0	0
종양(2)		Reference	
		D+	D-
PET-CT	T+	2	0
	T-	0	0
미분류(0)		Reference	
		D+	D-
PET-CT	T+	0	0
	T-	0	0
진단 없음(5)		Reference	
		D+	D-
PET-CT	T+	0	2
	T-	0	3

- Pts with diagnosis : 58.3%(7/12)
- Abnormal PET/PET-CT : 58.3%(7/12)
- Helpfulness of PET/PET-CT : 41.7%(5/12)

	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Acc	DOR
PET/PET-CT	0.71	0.60			1.79	0.48		3.75
(95% CI)	(0.290- 0.963)	(0.147- 0.947)	0.71	0.60	(0.554- 5.761)	(0.121- 1.879)	0.67	(0.331- 42.468)

QUADAS-2 : Risk of bias and applicability judgments

: Low, High, Unclear

Risk of bias	판단	Applicability concerns	판단
Patient selection	Unclear	Patient selection	Unclear
Index test	Unclear	Index test	Unclear
Reference standard	Unclear	Reference standard	Low
Flow and timing	High		

Keidar, 2008

- Methods
- Study design : prospective study
 - Country : Israel
 - Enroll period : not stated
 - Study setting : single center

불명열에서 FDG PET/PET-CT의 진단 정확성에 대한 체계적 문헌고찰

Participants	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Recruitment : consecutive ▪ N(patients) = 53(48) ▪ Male/Female = 27/26(25/23) ▪ 평균연령 : 57(24-88)(범위 24-82) ▪ 대상특성 : classic-type FUO ▪ 배제기준 : Patients with active malignancy or a history of recent surgical procedures were not enrolled. None of the patients was immunocompromised or had HIV infection. ▪ FUO 정의 : fever of over 38.3°C lasting for more than 3wk and failure to reach diagnosis despite at least 1wk of inpatient investigation. 													
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PET/CT system (Discovery LS; GE Healthcare) combining a third-generation multi-slice spiral CT scanner with a dedicated full-ring PET scanner with bismuth germanate crystals. ▪ 양성 진단기준 : Studies showing at least one area of increased 18 F-FDG uptake with intensity higher than that of surrounding tissues, localized by hybrid images to an area that did not correspond to the physiologic biodistribution of the radiotracer ▪ Review procedure : nuclear medicine physician and radiologist, who had knowledge of the patient's clinical history and results of previous imaging studies. 													
Index Test	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 검사명 : Histopathology, microbiologic or serologic assays, clinical and imaging follow-up ▪ Review procedure : not stated 													
Reference Standards	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Final diagnosis was determined by the treating physician and confirmed by one of the investigators ▪ clinical follow-up period of 12-36 mo(at least 12 mo) ▪ 진단정확성 													
Follow-up														
Data	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">전체(48)</th> <th colspan="2">Reference</th> </tr> <tr> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">PET-CT</td> <td>T+</td> <td>22</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>T-</td> <td>6</td> <td>15</td> </tr> </tbody> </table>	전체(48)		Reference		D+	D-	PET-CT	T+	22	5	T-	6	15
	전체(48)			Reference										
			D+	D-										
	PET-CT	T+	22	5										
		T-	6	15										
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">감염 및 염증(14)</th> <th colspan="2">Reference</th> </tr> <tr> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">PET-CT</td> <td>T+</td> <td>9</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>T-</td> <td>5</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	감염 및 염증(14)		Reference		D+	D-	PET-CT	T+	9	0	T-	5	0	
감염 및 염증(14)			Reference											
		D+	D-											
PET-CT	T+	9	0											
	T-	5	0											
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">비감염성 염증(11)</th> <th colspan="2">Reference</th> </tr> <tr> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">PET-CT</td> <td>T+</td> <td>10</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>T-</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	비감염성 염증(11)		Reference		D+	D-	PET-CT	T+	10	1	T-	0	0	
비감염성 염증(11)			Reference											
		D+	D-											
PET-CT	T+	10	1											
	T-	0	0											
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">종양(3)</th> <th colspan="2">Reference</th> </tr> <tr> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">PET-CT</td> <td>T+</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>T-</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	종양(3)		Reference		D+	D-	PET-CT	T+	3	0	T-	0	0	
종양(3)			Reference											
		D+	D-											
PET-CT	T+	3	0											
	T-	0	0											
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">미분류(1)</th> <th colspan="2">Reference</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	미분류(1)		Reference											
미분류(1)		Reference												

		D+	D-
PET-CT	T+	0	0
	T-	1	0
No diagnosis(19)		Reference	
		D+	D-
PET-CT	T+	0	4
	T-	0	15

- Pts with diagnosis : 60.4%(29/48)
- Abnormal PET/PET-CT : 56.3%(27/48)
- Helpfulness of PET/PET-CT : 45.8%(22/48)

	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Acc	DOR
PET/PET-CT (95% CI)	0.79 (0.590- 0.917)	0.75 (0.509- 0.913)	0.81	0.71	3.14 (1.436- 6.879)	0.29 (0.135- 0.607)	0.77	11.00 (2.834- 42.695)

QUADAS-2 : Risk of bias and applicability judgments

: Low, High, Unclear

Risk of bias	판단	Applicability concerns	판단
Patient selection	Low	Patient selection	Low
Index test	High	Index test	Low
Reference standard	Unclear	Reference standard	Low
Flow and timing	High		

Kjaer, 2004

Methods	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Study design : prospective study ▪ Country : Denmark ▪ Study period : 2001,3-2003,6 ▪ Study setting : single center ▪ Recruitment : consecutive
Participants	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N(patients) = 19 ▪ Male/Female = 12/7 ▪ 평균연령 : 49세 (범위: 27-82) ▪ 선택기준 : (a) age above 18 years and (b) fulfillment of the criteria for FUO, and (c) referral for 111 In-granulocyte scintigraphy ▪ 배제기준 : (a) pregnancy and (b) lactation ▪ 대상특성 : FUO ▪ FUO 정의 : at least 3 weeks of fever documented on several occasions and reaching 38.3°C without any diagnostic clues despite 1 week of investigations
Index Test	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PET technique (장비명) : GE Advance PET scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) ▪ Review procedure : PET and granulocyte scintigrams were reviewed by different doctors, each blinded to the result of the other investigation.
Reference Standards	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 검사명 : Clinical course, biopsy, imaging studies, cultures, serology, autopsy (table 1. verified by 참조)
Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> ▪ We performed follow-up for at least 4 months and all patients in whom no

불명열에서 FDG PET/PET-CT의 진단 정확성에 대한 체계적 문헌고찰

cause of FUO was established recovered spontaneously.

■ 진단정확성

전체(19)		Reference	
		D+	D-
FDG PET	T+	3	7
	T-	3	6

감염(7)		Reference	
		D+	D-
FDG PET	T+	1	2
	T-	3	1

염증(3)		Reference	
		D+	D-
FDG PET	T+	0	0
	T-	0	3

종양(1)		Reference	
		D+	D-
FDG PET	T+	1	0
	T-	0	0

미분류(1)		Reference	
		D+	D-
FDG PET	T+	1	0
	T-	0	0

진단 없음(7)		Reference	
		D+	D-
FDG PET	T+	0	5
	T-	0	2

Data

- Pts with diagnosis : 63.2%(12/19)
- Abnormal FDG PET : 52.6%(10/19)
- Helpfulness of FDG PET : 15.8%(3/19)

	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Acc	DOR
PET/PET-CT	0.50	0.46			0.93	1.08		0.86
(95% CI)	(0.118-0.882)	(0.192-0.749)	0.30	0.67	(0.361-2.390)	(0.402-2.923)	0.47	(0.124-5.944)

QUADAS-2 : Risk of bias and applicability judgments

: Low, High, Unclear

Risk of bias	판단	Applicability concerns	판단
Patient selection	Low	Patient selection	Low
Index test	Unclear	Index test	Low
Reference standard	Unclear	Reference standard	Low
Flow and timing	Unclear		

Kubota, 2011

Methods

- Study design : retrospective survey
- Country : Japan

	<ul style="list-style-type: none"> Enroll period : 2006.7-2007.12 Study setting : 6 institutes Recruitment : consecutive
Participants	<ul style="list-style-type: none"> N(patients) = 81(분석 76) Male/Female = (43/38) 평균연령 : not stated 선택기준 : patients with FUO who underwent PET 배제기준 : patients had 2nd PET scan during the survey period FUO 정의 : the presence of a recurrent or persistent fever of 38°C or higher lasting 2 weeks or longer and remaining undiagnosed after appropriate inpatient or outpatient evaluation.
Index Test	<ul style="list-style-type: none"> PET/PET-CT : dedicated full-ring BGO based PET scanner (Advance; GE Healthcare), a BGO PET/CT scanner (Discovery LS/ST; GE Healthcare), an LSO PET/CT scanner (Biograph 16; CTI/Siemens), and a GSO PET/CT scanner (Gemini; Philips Medical Systems) 양성 진단기준 : visually evaluated using a 4-grade scale Review procedure : by two experienced nuclear medicine physicians at each institution after a consensus meeting to discuss the diagnostic criteria.
Reference Standards	<ul style="list-style-type: none"> Pathologically, microbiologically, or clinically course
Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> The clinical course after therapy was evaluated after at least 3 months of follow-up as complete remission, partial remission, no change, progressive disease, or died 5명 배제(6.2%) : 2nd PET 시행환자 진단정확성

Data	전체(76)		Reference	
			D+	D-
	PET-CT	T+	42	6
		T-	10	18
	감염(29)		Reference	
			D+	D-
	PET-CT	T+	24	2
		T-	3	0
	염증(19)		Reference	
			D+	D-
PET-CT	T+	11	1	
	T-	6	1	
종양(8)		Reference		
		D+	D-	
PET-CT	T+	7	0	
	T-	0	1	
미분류(3)		Reference		
		D+	D-	
PET-CT	T+	0	0	
	T-	0	3	

불명열에서 FDG PET/PET-CT의 진단 정확성에 대한 체계적 문헌고찰

진단 없음(17)		Reference	
		D+	D-
PET-CT	T+	0	3
	T-	1	13

- Pts with diagnosis : 77.6%(59/76)
- Abnormal PET/PET-CT : 63.2%(48/76)
- Helpfulness of PET/PET-CT : 55.3%(42/76)

	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Acc	DOR
PET/PET-CT	0.81	0.75			3.23	0.26		12.60
(95% CI)	(0.675- 0.904)	(0.533- 0.902)	0.88	0.64	(1.596- 6.542)	(0.140- 0.469)	0.79	(3.978- 39.910)

QUADAS-2 : Risk of bias and applicability judgments

: Low, High, Unclear

Risk of bias	판단	Applicability concerns	판단
Patient selection	Unclear	Patient selection	Unclear
Index test	High	Index test	Low
Reference standard	Unclear	Reference standard	Low
Flow and timing	Unclear		

Lorenzen, 2001

Methods	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Study design : prospective study ▪ Country : Germany ▪ Study period : 1998.2-2000.3 ▪ Study setting : single center ▪ Recruitment : not stated
Participants	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N(patients) = 16 ▪ Male/Female = 9/7 ▪ 평균연령 : 42세(범위: 17-78) ▪ 대상특성 : FUO had been documented for at least 3 weeks, in addition to an increased ESR and an increased CRP ▪ FUO 정의 : >38.0°C, rectally for at least 3 weeks
Index Test	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PET technique (장비명) : full-ring whole-body system ECAT EXACT 921/47 (CTI/Siemens, Knoxville, TN, USA) ▪ 양성 진단기준 : Any FDG accumulation which could not be explained by physiological distribution was judged as pathological. ▪ Review procedure : Two experienced physicians analysed the PET images independently.
Reference Standards	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 검사명 : Biopsy, laboratory findings, operation
Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> ▪ F/U : at least 3 months
Data	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 진단정확성

전체(16)		Reference	
		D+	D-
PET	T+	11	1
	T-	2	2
감염 및 염증(4)		Reference	
		D+	D-
PET	T+	4	0
	T-	0	0
비감염성 염증(8)		Reference	
		D+	D-
PET	T+	6	0
	T-	2	0
종양(1)		Reference	
		D+	D-
PET	T+	1	0
	T-	0	0
미분류(0)		Reference	
		D+	D-
PET	T+	0	0
	T-	0	0
No diagnosis(3)		Reference	
		D+	D-
PET	T+	0	1
	T-	0	2

- Pts with diagnosis : 81.3%(13/16)
- Abnormal PET : 75.0%(12/16)
- Helpfulness of PET : 68.8%(11/16)

	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Acc	DOR
PET/PET-CT	0.85	0.67			2.54	0.23		11.00
(95% CI)	(0.546- 0.981)	(0.094- 0.992)	0.92	0.50	(0.504- 12.789)	(0.051- 1.040)	0.81	(0.646- 187.17)

QUADAS-2 : Risk of bias and applicability judgments

: Low, High, Unclear

Risk of bias	판단	Applicability concerns	판단
Patient selection	Unclear	Patient selection	Unclear
Index test	Unclear	Index test	Low
Reference standard	Unclear	Reference standard	Low
Flow and timing	Unclear		

Pedersen, 2012

- Methods
- Study design : retrospective study
 - Country : Denmark
 - Study period : 2005.5-2010.4

불명열에서 FDG PET/PET-CT의 진단 정확성에 대한 체계적 문헌고찰

	<ul style="list-style-type: none"> Study setting : a tertiary academic infectious diseases department Recruitment : not stated 																																																																											
Participants	<ul style="list-style-type: none"> N(patients) = 24 (분석 : 22) Male/Female = (11/11) 평균연령 : not stated 선택기준 : older than 15 y of age who were admitted to the inpatient department 배제기준 : nosocomial FUO, known immunodeficiency, or HIV infection 대상특성 : FUO FUO 정의 : fever higher than 38.3°C recorded on several occasions and lasting at least 3 weeks, with no final diagnosis in spite of 3 or more days of investigation 																																																																											
Index Test	<ul style="list-style-type: none"> PET-CT technique : Integrated PET/CT systems(not stated) 양성 진단기준 : not stated Review procedure : by nuclear medicine physicians, most of them in collaboration with a radiologist. The interpretation is obviously dependent on the expertise of the nuclear medicine physicians and radiologists. 																																																																											
Reference Standards	<ul style="list-style-type: none"> Clinical course, blood chemistry, microbiological and radiological information (table 3, verified by 참조) 																																																																											
Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> Follow-up on all patients with 'no diagnosis' was performed using the national hospital registration database (Grønt System) to evaluate post-discharge illness, relapse of fever, or death. The mean follow-up was 2.5y (IQR 1.4-3.6y). 진단정확성 : PET/CT로 최종진단을 내린 2 CASES는 추출에서 제외함 																																																																											
Data	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">전체(20)</th> <th colspan="2">Reference</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">PET-CT</td> <td>T+</td> <td>8</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>T-</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">감염(1)</th> <th colspan="2">Reference</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">PET-CT</td> <td>T+</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>T-</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">염증(7)</th> <th colspan="2">Reference</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">PET-CT</td> <td>T+</td> <td>4</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>T-</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">종양(3)</th> <th colspan="2">Reference</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">PET-CT</td> <td>T+</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>T-</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">미분류(0)</th> <th colspan="2">Reference</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">PET-CT</td> <td>T+</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>T-</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	전체(20)		Reference				D+	D-	PET-CT	T+	8	2	T-	5	5	감염(1)		Reference				D+	D-	PET-CT	T+	1	0	T-	0	0	염증(7)		Reference				D+	D-	PET-CT	T+	4	0	T-	3	0	종양(3)		Reference				D+	D-	PET-CT	T+	3	0	T-	0	0	미분류(0)		Reference				D+	D-	PET-CT	T+	0	0	T-	0	0
전체(20)		Reference																																																																										
		D+	D-																																																																									
PET-CT	T+	8	2																																																																									
	T-	5	5																																																																									
감염(1)		Reference																																																																										
		D+	D-																																																																									
PET-CT	T+	1	0																																																																									
	T-	0	0																																																																									
염증(7)		Reference																																																																										
		D+	D-																																																																									
PET-CT	T+	4	0																																																																									
	T-	3	0																																																																									
종양(3)		Reference																																																																										
		D+	D-																																																																									
PET-CT	T+	3	0																																																																									
	T-	0	0																																																																									
미분류(0)		Reference																																																																										
		D+	D-																																																																									
PET-CT	T+	0	0																																																																									
	T-	0	0																																																																									

진단 없음(9)		Reference	
		D+	D-
PET-CT	T+	0	2
	T-	2	5

- Pts with diagnosis : 55%(11/20)
- Abnormal PET/PET-CT : 50%(10/20)
- Helpfulness of PET/PET-CT : 40%(8/20)

	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Acc	DOR
PET/PET-CT	0.62	0.71			2.15	0.54		4.00
(95% CI)	(0.316- 0.861)	(0.290- 0.963)	0.80	0.50	(0.619- 7.500)	(0.234- 1.237)	0.65	(0.550- 29.096)

QUADAS-2 : Risk of bias and applicability judgments

: Low, High, Unclear

Risk of bias	판단	Applicability concerns	판단
Patient selection	Unclear	Patient selection	Low
Index test	Unclear	Index test	Unclear
Reference standard	Unclear	Reference standard	Low
Flow and timing	High		

Pelosi, 2011

Methods	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Study design : retrospective study ▪ Country : Italy ▪ Study period : 2007.3-2009.7 ▪ Study setting : single center ▪ Recruitment : consecutive 		
Participants	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N(patients) = 24 ▪ Male/Female = 8/16 ▪ 평균연령 : 56.5세 (SD: 19.1) ▪ 대상특성 : FUO, No patient had nosocomial FUO, neutropenia or HIV infection. All patients were referred from community hospitals ▪ FUO 정의 : fever (>38°C) for more than 3 weeks without a final diagnosis after chest X-ray or CT scan, abdominal ultrasonography (US) or CT, routine blood chemistry, urinalysis and in-depth examination of any abnormalities detected. 		
Index Test	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PET-CT technique (장비명) : PET-CT scanner (Discovery ST, General Electric Medical System, Waukesha, WI, USA) ▪ Review procedure : All PET studies were evaluated in conference by two nuclear medicine physicians with 7 years of experience. 		
Reference Standards	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 검사명 : Clinical course, biopsy, further investigations ▪ f/u : minimum 6 mon 		
Data	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 진단정확성 : 질환별 구분 자료는 추출 불가 <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">전체(24)</td> <td style="text-align: center;">Reference standards</td> </tr> </table>	전체(24)	Reference standards
전체(24)	Reference standards		

불명열에서 FDG PET/PET-CT의 진단 정확성에 대한 체계적 문헌고찰

		D+	D-
PET-CT	T+	11	2
	T-	6	5

- Pts with diagnosis : 70.8% (17/24)
- Abnormal PET/PET-CT : 54.2% (13/24)
- Helpfulness of PET/PET-CT : 45.8% (11/24)

	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Acc	DOR
PET/PET-CT	0.65	0.71			2.27	0.49		4.58
(95% CI)	(0.383- 0.858)	(0.290- 0.963)	0.85	0.45	(0.667- 7.692)	(0.223- 1.095)	0.67	(0.673- 31.199)

QUADAS-2 : Risk of bias and applicability judgments

: Low, High, Unclear

Risk of bias	판단	Applicability concerns	판단
Patient selection	Low	Patient selection	Low
Index test	Unclear	Index test	Low
Reference standard	Unclear	Reference standard	Low
Flow and timing	Unclear		

Rosenbaum, 2011

Methods	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Study design : retrospective study ▪ Country : USA ▪ Study period : 2005-present ▪ Study setting : Hospital of the University of Pennsylvania ▪ Recruitment : not stated
Participants	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N(patients) = 24 ▪ Male/Female = 16/8 ▪ 평균연령 : 49.5세 (범위 17-80) ▪ 대상특성 : FUO ▪ FUO 정의 : FUO is defined as an elevated temperature $>38.3^{\circ}\text{C}$ for more than 3 weeks duration and a failure to reach a clinical diagnosis despite one week of inpatient investigation. This definition was later revised by eliminating the requirement for in-hospital evaluation and excluding immunocompromised patients. Recently, the quantitative criterion (diagnosis uncertain after 1 week of investigation) has been changed to a qualitative criterion that requires a certain set of investigations to be performed.
Index Test	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PET technique (장비명) : not stated ▪ 양성 진단기준 : not stated ▪ Review procedure : reviewed by three experienced nuclear medicine physicians.
Reference Standards	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 검사명 : Histopathology, culture, pertinent lab values, serial imaging ▪ Review procedure : not stated

Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> ▪ not stated ▪ 진단정확성
-----------	---

Data	전체(24)		Reference	
			D+	D-
	PET	T+	23	0
		T-	0	1
	감염(11)		Reference	
			D+	D-
	PET	T+	11	0
		T-	0	0
	염증(8)		Reference	
			D+	D-
PET	T+	8	0	
	T-	0	0	
종양(4)		Reference		
		D+	D-	
PET	T+	4	0	
	T-	0	0	
미분류(0)		Reference		
		D+	D-	
PET	T+	0	0	
	T-	0	0	
진단 없음(1)		Reference		
		D+	D-	
PET	T+	0	0	
	T-	0	1	

- Pts with diagnosis : 95.8%(23/24)
- Abnormal PET : 95.8%(23/24)
- Helpfulness of PET : 95.8%(23/24)

	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Acc	DOR
PET/PET-CT	1.00	1.00			3.92	0.03		141.00
(95% CI)	(0.852-	(0.025-	1.00	1.00	(0.355-	(0.002-	1.00	(2.005-
	1.000)	1.000)			43.225)	0.484)		9917.3)

QUADAS-2 : Risk of bias and applicability judgments

: Low, High, Unclear

Risk of bias	판단	Applicability concerns	판단
Patient selection	Unclear	Patient selection	Unclear
Index test	Unclear	Index test	Unclear
Reference standard	Unclear	Reference standard	Low
Flow and timing	Unclear		

Sheng, 2011

Methods	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Study design : retrospective study
---------	--

불명열에서 FDG PET/PET-CT의 진단 정확성에 대한 체계적 문헌고찰

	<ul style="list-style-type: none"> Country : China Enroll period : 2007.7-2009.2 Study setting : A hospital (a 2500-bed) Recruitment : consecutive 																																				
Participants	<ul style="list-style-type: none"> N(patients) = 48 Male/Female = 34/14 평균연령 : 57세(범위 : 24-82) 대상특성 : patients with FUO who received PET/CT examinations at the First Af affiliated Hospital (a 2500-bed hospital); classic-type of FUO; when the first-line diagnostic tests did not find abnormalities, or when the cause of the abnormalities was unclear 배제기준 : immunocompromised condition, a different spectrum of diseases causing fever, or had nosocomial fever FUO 정의 : all met the criterion for classic FUO mentioned above; Introduction : an illness with recurrent fever of >38.3 °C lasting 3 weeks or more, and without a diagnosis after 1 week of detailed clinical investigation 																																				
Index Test	<ul style="list-style-type: none"> PET/CT scanner (Siemens Biograph Sensation 16, Germany) 양성 진단기준 : The increased uptake of ^{18}F-FDG with intensity higher than that of surrounding tissues in at least one area was considered as positive, while no sites of increased ^{18}F-FDG uptake was defined as negative. Review procedure : independently interpreted by two staff members of the PET center; Disagreements between respective independent interpretations were resolved by consensus 																																				
Reference Standards	<ul style="list-style-type: none"> Serologic studies, CT, MRI, echocardiography, colonoscopy, ECT scanning, biopsy, surgery, autopsy Final diagnosis was determined by the treating physician based on positive serologic assays, biopsy, surgery or autopsy. 																																				
Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> An abnormal PET/CT result was considered a false-positive when no final diagnosis could be made during a follow-up period of at least 6-month; A normal PET/CT scan was called true negative when no cause related to the fever was identified despite extensive diagnostic procedures and clinic follow-up for at least 6 months. 																																				
Data	<ul style="list-style-type: none"> 진단정확성 <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">전체(48)</th> <th colspan="2">Reference</th> </tr> <tr> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">PET-CT</td> <td>T+</td> <td>32</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>T-</td> <td>4</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">감염(15)</th> <th colspan="2">Reference</th> </tr> <tr> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">PET-CT</td> <td>T+</td> <td>12</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>T-</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">염증(9)</th> <th colspan="2">Reference</th> </tr> <tr> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PET-CT</td> <td>T+</td> <td>8</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	전체(48)		Reference		D+	D-	PET-CT	T+	32	8	T-	4	4	감염(15)		Reference		D+	D-	PET-CT	T+	12	0	T-	3	0	염증(9)		Reference		D+	D-	PET-CT	T+	8	0
전체(48)				Reference																																	
		D+	D-																																		
PET-CT	T+	32	8																																		
	T-	4	4																																		
감염(15)		Reference																																			
		D+	D-																																		
PET-CT	T+	12	0																																		
	T-	3	0																																		
염증(9)		Reference																																			
		D+	D-																																		
PET-CT	T+	8	0																																		

	T-	1	0
증양(12)		Reference	
		D+	D-
PET-CT	T+	12	0
	T-	0	0
미분류(0)		Reference	
		D+	D-
PET-CT	T+	0	0
	T-	0	0
진단 없음(12)		Reference	
		D+	D-
PET-CT	T+	0	8
	T-	0	4

- Pts with diagnosis : 75.0%(36/48)
- Abnormal PET/PET-CT : 83.3%(40/48)
- Helpfulness of PET/PET-CT : 66.7%(32/48)

	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	Acc	DOR
PET/PET-CT	0.89	0.33			1.33	0.33		4.00
(95% CI)	(0.739- 0.969)	(0.099- 0.651)	0.80	0.50	(0.879- 2.022)	(0.098- 1.132)	0.75	(0.818- 19.571)

QUADAS-2 : Risk of bias and applicability judgments

: Low, High, Unclear

Risk of bias	판단	Applicability concerns	판단
Patient selection	Low	Patient selection	Low
Index test	Unclear	Index test	Low
Reference standard	Unclear	Reference standard	Low
Flow and timing	Unclear		

8.6. 약어

Abbreviation	Full-term
ACC	accuracy
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AUC	area under the curve
CI	confidence interval
CRP	C-reactive protein
CT	computed tomography
DOR	diagnostic odds ratio
ESR	erythrocyte sedimentation rate
FDG	fluorodeoxyglucose
FN	false negative
FP	false positive
FUO	fever of unknown origin
HSROC	hierarchical summary receiver operating characteristic
MeSH	medical subject headings
MRI	magnetic resonance imaging
NIID	non-infectious inflammatory disease
NLR	negative likelihood ratio
NPV	negative predictive value
PET	positron emission tomography
PLR	positive likelihood ratio
PPV	positive predictive value
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
RAPID	Rapid Assessment & Production of high quality Information Demand program
RevMan	Review Manager
SR	systematic review
SROC	summary receiver operating characteristic
TN	true negative
TP	true positive
USPSTF	United States Preventive Services Task Force

8.7. 자문위원 활동 내역

8.7.1. 개요

불명열 환자에서 원인 병소 발견을 위해 실시하는 FDG PET 및 FDG PET-CT 검사의 진단 정확성에 대한 체계적 문헌고찰을 수행하는데 필요한 임상적 자문을 구하기 위하여 관련 분야의 임상 전문가를 해당 전문 학회를 통해 아래와 같이 추천 받았으며, 전체 자문 회의는 3회에 걸쳐 개최되었다.

8.7.2. 자문위원

본 연구를 위해 임상적 자문에 적극 참여해주신 자문위원은 아래와 같다.

전문 학회	자문위원	소속
대한감염학회	박상원	서울의대 감염내과
	박윤수	가천의대 감염내과
대한핵의학회	팽진철	서울의대 핵의학과

8.7.3. 자문회의 현황

임상 자문위원들의 자문회의 현황은 아래와 같다.

구분	일정	논의 사항
1차 전문가 자문회의	2012.07.03	프로토콜 점검 및 배경지식 관련 임상적 자문
2차 전문가 자문회의	2012.08.07	질평가 및 자료추출 관련 임상적 자문
3차 전문가 자문회의	2012.09.07	연구결과 관련 임상적 고려사항

불명열에서 FDG PET/PET-CT의 진단 정확성에 대한 체계적 문헌고찰

발행일 2012. 9. 30

발행인 이선희

발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

비매품



9 788968 340017
ISBN 978-89-6834-001-7