

氏名（本籍）	鈴木 諭
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第 9928 号
学位授与年月	令和 3 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	プライマリ・ケアでの非定型病原体による急性気道感染症の疫学調査と医師の臨床予測に関する研究

主査	筑波大学教授	博士（医学）	人見 重美
副査	筑波大学教授	博士（医学）	川口 敦史
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	森島 祐子
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	宮園 弥生

## 論文の内容の要旨

鈴木諭氏の博士学位論文は、プライマリ・ケアの診療現場において、非定型病原体による急性気道感染症にはどのような疫学的特徴があるか、および非定型病原体による急性気道感染症と医師が推定する際にその予測に影響を及ぼす情報は何か、を明らかにすることを目的としたもので、その要旨は以下の通りである。

目的：咳嗽と発熱は、プライマリ・ケア診療を行う医師にとって、遭遇する頻度の高い主訴である。特に、急性咳嗽を主訴に来院した患者では、その7割が感染性咳嗽だったとの報告があり、急性気道感染症の適切なマネジメントは、プライマリ・ケア医にとって重要である。急性気道感染症は、様々な病原微生物によって起こり、そのうち非定型病原体は、急性気道感染症の原因微生物として比較的頻度が高く、有効な抗菌薬が肺炎球菌などの一般細菌とは異なっている。また、非定型病原体を患者から日常的な検査方法で検出するのは困難なため、感染者の診断・治療は、病歴・臨床所見などの情報に基づいて行う必要がある。しかし、非定型病原体による急性気道感染症を、一般細菌によるものと正しく鑑別する方法は、まだ明確になっていない。このため、著者は、代表的な非定型病原体である *Mycoplasma pneumoniae*、*Chlamydophila pneumoniae*、*Chlamydophila psittaci* による急性気道感染症について、遺伝子解析を用いて診断を行い、プライマリ・ケアにおける疫学的特徴を検討した。あわせて、プライマリ・ケア診療において、医師が非定型病原体による急性気道感染症を疑う病歴や身体所見の特徴、それらの特徴と医師の臨床予測との関連性、および血液・画像検査実施前後で医師の臨床予測がどう変化するについて検討した。

方法：本研究は多施設前向き観察研究である。2016年12月から2018年8月に、2つの急性期病院外来を発熱と咳嗽で受診した18歳以上の全患者を対象とし、臨床経過、血液検査、画像検査結果を記録した。両施設で診察を担当した研究協力者が、非定型病原体感染症の可能性を3段階（高度：50%以上、

中等度：50%未満 20%以上、低度：20%未満）で評価した。また、鼻咽頭・咽頭ぬぐい液を採取し、核酸増幅検査法での網羅的呼吸器病原体解析を実施し、非定型病原体の有無を調べた。主要評価項目は、急性気道感染症における非定型病原体（*M. pneumoniae*、*C. pneumoniae*、*C. psittaci*）の分離頻度としている。また、副次評価項目は、非定型病原体毎の臨床所見の感度・特異度・尤度比・オッズ比、および研究協力者が想定した非定型病原体感染の検査前確率と遺伝子解析結果の一致率としている。また、研究に先立ち著者は、研究参加施設の倫理委員会から研究実施の承認を得ている。

結果：210名の解析対象者のうち、非定型病原体は21名（10%）で認められ、その内訳は *M. pneumoniae* が18名（86%）、*C. pneumoniae* が3名（14%）であった。最終診断が肺炎と診断された47名では、12名（25.5%）から *M. pneumoniae* を検出した。非定型病原体の検出と有意に関連していた因子は、他の非定型病原体感染者との濃厚接触歴（オッズ比 11.37）および肺炎の診断（12.91）であった。また、非定型病原体感染症の可能性が高度と予測された群では32.3%、中等度と予測された群では8.8%、低度と予測された群では3.4%で、非定型病原体が検出されており、医師の臨床予測が高いほど非定型病原体の検出割合が高かったものの、実際よりもかなり高く見積もられていた。日本呼吸器学会の非定型病原体感染についての診断スコアは、肺炎患者47名において、採血検査を行わない5項目の診断スコアで感度100%、特異度53.1%、採血検査を行う6項目の診断スコアで感度100%、特異度74.2%と高い感度を示したと結論している。

考察：本研究で著者は、非定型病原体が、調査を行った施設においても、急性気道感染症患者の病原体として一定の割合で存在することを示し、特に、肺炎患者における *M. pneumoniae* の検出頻度が先行研究と比較して高いことを示した。この差異について著者は、本研究では比較的軽症な患者が多かったことが関係している可能性に加え、多くの先行研究では病原体の診断に遺伝子解析を用いていないため病原体を正しく検出できなかった可能性を指摘している。また、非定型病原体による急性気道感染症の予測には、濃厚接触歴の有無、および肺炎の有無を確認することが有用であるのに対し、それ以外には非定型病原体感染を疑う臨床的特徴がないことを示した。加えて、医師の非定型病原体感染症の可能性予測が、実際に病原体検出よりかなり高く見積もられていたことから、医師は、従来の病歴聴取や身体診察所見、一般検査を用いて非定型病原体感染をより高率に臨床予測する傾向があり、非定型病原体に対して見逃しが少ない診療になる一方、過剰な抗菌薬処方につながる可能性を指摘している。本研究では、日本呼吸器学会の非定型病原体感染についての診断スコアが高い感度を示しており、著者は、プライマリ・ケアにおける急性気道感染症診療では本診断スコアが非定型病原体感染症の除外に有用である可能性も示唆した。

#### 審査の結果の要旨

抗菌薬の適正使用および薬剤耐性菌のコントロールは、現在、世界的な公衆衛生上の大問題となっている。気道感染症は、患者数の多さおよび原因微生物の診断の困難さから、特に抗菌薬が過剰使用されやすい感染症である。本研究は、今まで診断が困難だった非定型病原体による急性気道感染症を、遺伝子解析を用いて正確に診断し、その特徴を明らかにした。このことは、急性気道感染症患者を最初にマネージメントすることが多いにも関わらず、正確な非定型病原体の検査を行うことが難しいプライマリ・ケア診療の現場にとって、大変有意義な研究成果である。

令和3年1月25日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと、論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。