

筑波大学

博士（医学）学位論文

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

2020

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

鈴木 諭

目次

第 1 章	研究の背景	1
第 2 章	研究の方法	10
1.	研究デザイン	11
2.	研究実施施設と調査担当者の概要	11
3.	患者組入れ期間	11
4.	対象患者	12
5.	研究手順	13
6.	臨床情報の収集	13
7.	臨床情報の詳細	14
8.	包括的分子学的検査	18
9.	本研究の主要評価項目・副次評価項目	20
10.	統計学的解析	21
11.	利益相反及び研究費用	23
12.	研究倫理	23
第 3 章	研究の結果	24
1.	患者の選択	25
2.	急性気道感染症における呼吸器病原体の遺伝子解析結果	25
3.	非定型病原体による急性気道感染症患者の臨床的特徴	26

4.	急性気道感染症患者に対する医師の非定型病原体感染 初回臨床予測と呼吸器病原体遺伝子解析結果.....	27
5.	急性気道感染症患者に対する追加実施検査と医師の 非定型病原体感染臨床予測の変更の関係.....	28
第 4 章	考 察.....	31
1.	結果のまとめ.....	32
2.	急性気道感染症における呼吸器病原体の疫学.....	32
3.	非定型病原体による急性気道感染症患者の臨床的特徴.....	34
4.	急性気道感染症患者に対する医師の非定型病原体感染 初回臨床予測と呼吸器病原体遺伝子解析結果の関係.....	35
5.	急性気道感染症患者に対する追加実施検査と医師の 非定型病原体感染臨床予測の変更の関係.....	36
6.	研究の限界と今後の展望.....	38
第 5 章	結 論.....	40
第 6 章	謝 辞.....	42
第 7 章	出 典.....	44
第 8 章	引 用 文 献.....	46
第 9 章	図 表.....	59
第 10 章	補 足 資 料.....	69
第 11 章	略 語 表.....	72

第 1 章 研究の背景

1. プライマリ・ケア外来と急性気道感染症

プライマリ・ケア外来には様々な主訴の患者が来院するが、診療を行うプライマリ・ケア医にとって遭遇する頻度が高い主訴は、咳嗽や発熱である。海外では、オランダ、マルタ、セルビアの家庭医が診察した患者の RFEs (Reasons for encounter) の上位二項目は咳嗽、発熱であったとの報告がある(1)。また日本における初診外来の主訴としては、発熱や咳嗽が共に 11%程度と多かったと報告されている(2)。同様に、日本の中小病院外来において愁訴や診療行為をコーディングできるプライマリ・ケア国際分類(ICPC-2)を用いた研究では、コーディングのうち 16.7%が急性上気道症状であり、咳嗽と発熱が RFEs の上位 2 項目であったとの報告がされている(3)。

このうち咳嗽については、発症後 3 週間以内の咳嗽は急性咳嗽と定義(4)されるが、急性咳嗽の原因として最も頻度の高い疾患は感染性疾患であり、中でも急性気道感染症の一つであるウイルス感染による「風邪症候群」の頻度が最も高いと言われている(5)。Yamasaki らの報告(6)によると、プライマリ・ケア診療において急性咳嗽を主訴に来院した患者のうち 72%が感染性咳嗽と診断されたとされており、本邦においても急性気道感染症はプライマリ・ケア医にとって遭遇する頻度が高い疾患であり、その治療方針やマネジメントは重要である。

2. 急性気道感染症の定義と原因微生物

急性気道感染症は、急性上気道感染症(急性上気道炎)と急性下気道感染症(急性気管支炎、肺炎)を含む概念(7)と定義される。

このうち、急性上気道感染症は一般的には「風邪」「風邪症候群」「感冒」などの言葉が用いられている(7)(8)。「風邪」「風邪症候群」「感冒」は発熱の有無は問わず、鼻症状(鼻汁、鼻閉)、咽頭症状(咽頭痛)、下気道症状(咳嗽、喀痰)の 3 系統の症状が、同時に同

程度存在する病態を有するウイルス性の急性気道感染症と定義(9)される。原因微生物としてウイルスが大半を占めるとされ、Heikkinen T. らの総説(10)によると、「風邪」の原因として Human Rhinoviruses が 30～50%、Coronaviruses が 10～15%、Influenza viruses が 5～15%、Respiratory Syncytial Virus が 5%、Parainfluenza viruses が 5%を占め、ピークシーズンでは、これらのウイルスが急性上気道感染症の原因の 80%を占めるとされる。また、Nicholson らの報告(11)によると、英国において 497 名の在宅高齢者 (60～90 歳)の上気道感染症患者の内、211 名(43%)で 231 の病原体の同定に成功し、Human Rhinoviruses が 121 病原体(52%)、Coronaviruses が 59 病原体(26%)、Influenza A もしくは B が 22 病原体(9.5%)、Respiratory Syncytial virus が 17 病原体(7%)、Parainfluenza viruses が 7 病原体(3%)であった。

下気道感染症には、急性気管支炎と肺炎が含まれる。Creer らの報告(12)では、新規に出現した咳嗽または悪化する咳嗽と、その他少なくとも一つの下気道症状を主訴に外来受診した 80 名の下気道感染症患者のうち、感染性病原体が 55 名(69%)で同定され、そのうちウイルス感染が 49 名 (63%)、細菌感染が 21 名 (26%) であった。同定されたウイルスでは、Human Rhinoviruses が 33%、Influenza viruses が 24%と頻度が高く、細菌では *Streptococcus pneumoniae* が 19%と頻度が高かった。また Clark らの英国からの報告(13)によると、急性呼吸器症状で来院し入院した 780 名の患者のうちウイルスが 345 名 (44%)で、細菌が 146 名 (19%) で同定され、*S. pneumoniae* が 78 名 (53%) で認められた。入院疾患別で見ると急性気管支炎においては 80 名中ウイルス感染を 51 名 (64%) で、細菌感染を 5 名(6%)で認めたのに対し、市中肺炎においては 166 名中ウイルス感染を 60 名(36%)で、細菌感染を 55 名 (33%) で認めた。一方で、Ishiguro らの報告(14)によると、本邦における市中肺炎の診断で入院した 1032 名の患者において原因微生物が 588 名 (57.0%) で同定され、*S. pneumoniae* が 246 名 (23.8%) と最も頻度が高かったが、*Mycoplasma pneumoniae* が 105 名(10.2%)、*Chlamydomphila pneumoniae* が 22 名(2.1%)、*Chlamydomphila*

*psittaci*が15名(1.5%)と認められ、非定型病原体が市中肺炎の約19%を占めていた。これらの報告から、下気道感染症については、細菌感染がその原因として重要であるとともに、非定型病原体感染についても原因となる感染性病原体としてある程度考慮する必要があると言える。

3. 非定型病原体

非定型病原体は定型病原体と異なり、1) 細胞壁を欠く、2) 細胞内寄生を行う、3) グラム染色による微生物学的診断が困難である、4) β -ラクタム系抗菌薬の効果がないという特徴がある(15)。具体的には、*M. pneumoniae*、*C. pneumoniae*、*C. psittaci*などが非定型病原体に分類される代表的病原体である。

肺炎の原因微生物としての非定型病原体の頻度と内訳については、Marston BJらの報告(16)によると、米国における入院治療が行われた市中肺炎患者において、微生物学的診断がされた*M. pneumoniae*が1244名中67名(5.4%)、*C. pneumoniae*が1215名中29名(2.4%)であった。また、Miyashitaらの報告(17)によると、検討が行われた日本における計200名の市中肺炎患者において、117名(58.5%)で微生物学的診断がされており、非定型病原体のうち*M. pneumoniae*が19名(9.5%)、*C. pneumoniae*が15名(7.5%)であった。一方で石田らの報告(18)によると、検討が行われた計111症例の市中肺炎患者のうち起因微生物が同定されたのは61症例(55%)であり、非定型病原体の割合は*M. pneumoniae*が111症例中4症例(5.4%)、*C. psittaci*が111症例中2症例(1.8%)、*C. pneumoniae*が111名1名(0.9%)とされる。これらの報告から市中肺炎における病原体として、非定型病原体が一定の割合を占めていることが示されている。

4. 抗菌薬処方とガイドライン

急性下気道感染症の治療として、厚生労働省は「抗微生物薬適正使用の手引き第二版(2019)」(9)において、急性気管支炎においては百日咳など一部を除いて抗菌薬処方しないことを推奨し、肺炎においては抗菌薬治療の適応としている。

この抗菌薬の選択は、感染性病原体が一般細菌か非定型病原体であるかにより異なる。日本の「成人肺炎診療ガイドライン 2017」(19)によると、一般細菌感染による細菌性肺炎にはペニシリン系薬が、非定型病原体による非定型肺炎にはマクロライド系薬が推奨されている。一方で米国では細菌性肺炎と非定型肺炎を鑑別することを重要視しておらず、市中肺炎に対してエンピリックにマクロライド系抗菌薬ないしキノロン系抗菌薬を投与することが推奨されている(20)。日本においても、日本呼吸器学会の「咳嗽に関するガイドライン第2版 2012」(4)では 1. 感冒症状が先行している 2. 咳嗽が自然軽快傾向である 3. 周囲に同様の症状の人がいる 4. 経過中に性状の変化する膿性痰がみられるの4項目のうち、いずれかが咳嗽に伴っている場合を感染性咳嗽と定義し、咳のピークが過ぎておらず、臨床所見で非定型病原体感染が疑わしいと判断される場合は、肺炎等の診断に関わらず、抗菌薬の絶対的適応としマクロライド系抗菌薬の処方が推奨されていた。

以上のように、国や推奨年で各ガイドラインが推奨する抗菌薬の選択が異なるといった背景は抗菌薬の過剰処方をもたらし、耐性菌の増加の一因とされている(21)(22)。特に、非定型肺炎の原因病原体として頻度の高い *M. pneumoniae* において、ガイドライン上で第一選択薬として推奨されるマクロライド系抗菌薬に対する耐性の増加が懸念されている(23)。このマクロライド耐性 *M. pneumoniae* は、23S rRNA ドメイン V 2063 位・2064 位の点変異が認められており、本邦での増加が懸念されている(24)。

従って、急性下気道感染症の治療開始時においては、病歴聴取や身体診察による所見などから得られる臨床情報を元に、感染性病原体が一般細菌であるか非定型病原体であるかを正確に見積もり、抗菌薬治療の判断を行うことが極めて重要である。

5. 病歴聴取と身体診察による非定型病原体感染症の鑑別

肺炎と判断した際に、一般細菌による細菌性肺炎なのか非定型病原体感染による非定型肺炎なのかの鑑別を、病歴及び身体診察から行うことはできるのであろうか。

日本呼吸器学会の成人市中肺炎診療ガイドラインで示された診断スコアリングでは、1) 年齢 60 歳未満、2) 基礎疾患がない、あるいは軽微、3) 頑固な咳がある、4) 胸部聴診上所見が乏しい、5) 痰がない、あるいは迅速診断法で起因菌が証明されない、6) 末梢血白血球数が $10,000 \mu\text{L}$ 未満の 6 項目のうち、1) から 5) までの 5 項目を使用した場合、3 項目以上合致した場合、非定型肺炎を疑うとされ、感度 83.9%、特異度 87.0%であるとされる。さらに 1) から 6) までの 6 項目を使用した場合、4 項目以上合致した場合、非定型肺炎を疑うとされ、感度 77.9%、特異度 93.0%とされる(25)。また Norisue らの報告(26)によると、183 名の肺炎患者（細菌性肺炎 100 名、非定型肺炎 83 名）を聴診し、Crackles を評価したところ、Pan-inspiratory-crackles は細菌性肺炎で多く、Late-inspiratory crackles は非定型肺炎で有意に多かったとされる。Pan-inspiratory-crackles を認めた場合、感度 83.1%、特異度 85.7%で細菌性肺炎を示唆し、Late-inspiratory crackles を認めた場合、感度 80%、特異度 84.7%で非定型肺炎を示唆するとされる。

一方で非定型肺炎においては聴診所見の感度が低く、一般的に肺炎の際に認められる Crackles が聴取されない肺炎が半数以上あると言われている(27)。Norisue らの報告(26)でも、*S. pneumoniae* を起因菌とする肺炎のうちの 44.2%、*Haemophilus influenzae* を起因菌とする肺炎のうちの 44.1%、その他の起因菌含めた細菌性肺炎全体の 41%で crackles を認めなかったのに対し、*M. pneumoniae* を起因菌とする肺炎のうちの 58.1%、その他の起因菌となる非定型病原体含めた非定型肺炎の 57.8%で crackles を認めなかったとされる。

Wang らの報告(28)によると、8299 本の論文を解析した結果、「胸痛があること」と「喘鳴がないこと」が *M. pneumoniae* 肺炎を示唆する病歴として統計学的に有意な指標であっ

た。しかし、「胸痛があること」については、先行研究が自覚症状の確認が困難な小児中心の結果であることや、「喘鳴がないこと」については、小児において12%程度 *M. pneumoniae* 肺炎の可能性を高めるという限定的な結果であったことから、病歴と臨床所見に基づいて *M. pneumoniae* 肺炎を診断することは困難であるとされた。

以上より、医師は最終的に、個別の病歴や身体診察で得た所見を元に最終的な臨床予測を行い診断を行っているが、これらの関連性については未だ明らかにされていないと考える。

6. 非定型病原体感染症の病原体診断方法

急性気道感染症における病原体診断のための検査には、喀痰検査による塗沫検査、培養検査、抗原検査、遺伝子検査と、血液検査による培養検査、血清抗体検査等がある。しかし非定型病原体は、通常の病原体診断方法で診断することは困難であり、その診断には追加検査が必要となることが多い。

塗沫検査として一般的に行われるグラム染色は、市中肺炎における原因微生物の診断に有用性が高いとされる。Miyashita らの報告(29)によると、347名の成人市中肺炎患者を対象に、良質な喀痰が得られた124名の喀痰培養結果とグラム染色所見を検討したところ、*S. pneumoniae* において感度68.2%、特異度93.8%、*H. influenzae* において感度76.2%、特異度100%であった。一方で、非定型病原体は細胞壁を欠くため、一般的にはグラム染色による診断が困難である(15)。

培養検査は市中肺炎の原因微生物の検索のスタンダードな方法として位置付けられており、原因菌の診断と併せて薬剤感受性検査による耐性の有無の評価が可能となっている(19)。しかしながら、急性気道感染症の原因微生物の一つである百日咳の診断は、カタル期に採取した検体による培養検査が有用であるが、臨床的に百日咳を疑った場合は、その旨を細菌検査室に連絡し百日咳選択培地を使用する必要がある(30)。同様に非定型病原体に対する培養検査による同定は困難であることが多い。百日咳や非定型病原体感染を病歴聴取

時からなど診療早期の時点で疑った場合には、専用培地などの検査方法を選択することが必要である。さらに *C. pneumoniae* に関しては鼻咽頭スワブによる培養は感度 50-70%との報告(31)もある。

一方で、抗原検査は *S. pneumoniae*、*M. pneumoniae*、*Legionella pneumophila* が細菌感染を疑う症例では実施可能である。*S. pneumoniae* に関しては、福島らによる成人市中肺炎 166 名を対象とした研究(32)によると、喀痰培養結果を基準とした *S. pneumoniae* の検出感度は、グラム染色 73.6%、尿中抗原 62.3%、喀痰抗原 88.7%であり、成人市中肺炎の初期診療における喀痰抗原の有用性が示唆された。その一方で、非定型病原体においては、*M. pneumoniae* 感染が疑われた小児 137 名及び成人 39 名を対象とした Sano らの研究(33)によると、鼻咽頭ぬぐい検体による抗原検査の感度 57.1%、特異度 92.2%であったと報告されており、感度が低い点が課題である。以上から、非定型病原体感染症の病原体診断方法として、抗原検査は十分とは言えない。

そこで、非定型病原体の診断には血清学的検査が積極的に利用されている。しかし *M. pneumoniae* において初期診断に使用される IgM 測定は、10.1%の偽陽性率と 32.5%の偽陰性率があり(34)、急性期と回復期の採血によるペア血清での IgG 力価測定が診断のゴールドスタンダード(35)であるが、回復期の血液検体を必要とするため、急性期の診断には適さない。また *C. pneumoniae* の IgM は症状発症後 2~3 週間で上昇する(31)ため急性期の診断には適しないとされる。

このような背景から近年、急性気道感染症における非定型病原体の病原体診断においては、より迅速で高感度な検査方法の一つである遺伝子検査が主に臨床利用されるようになり、*M. pneumoniae* については Loop-Mediated Isothermal Amplification 法(以下 LAMP 法)や real time-PCR 法による検査が可能となっている(36)。その一方で、必要なシステムが高価であったり検査に手間がかかったりする等の理由から、多くのプライマリ・ケア診療においては遺伝子検査を自施設で行うことは困難であり、多くの施設において外部委託検査と

なっている。そのため、検査結果を得るまでの所要日数は数日かかることが欠点となっている。

7. 本研究の目的と意義

このような現状において、一般的に軽症から中等症の患者を診療する機会が多いプライマリ・ケアの現場で急性気道感染症が疑われる患者に対して、非定型病原体がどの程度存在し、臨床医がどのように臨床予測を立てて診療をしているのかを明らかにすることは重要である。そこで本研究では、通常の病原体診断では同定が困難な非定型病原体 (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*) を含めた病原体について、これらの遺伝子解析をゴールドスタンダードとして用いることで、プライマリ・ケアにおける疫学的特徴を明らかにすることを目的とした。また、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について明らかにし、医師の臨床予測との関連性について明らかにすること、さらに血液検査や画像検査を実施した際の検査種別と、検査前後の医師の臨床予測の変化を比較することで、医師の臨床予測の変化に影響を与える因子について明らかにすることを目的とした。

そこで本論文では、

1. 急性気道感染症における呼吸器病原体の疫学
2. 非定型病原体による急性気道感染症患者の臨床的特徴
3. 急性気道感染症患者に対する医師の非定型病原体感染初回臨床予測と呼吸器病原体遺伝子解析結果の関係
4. 急性気道感染症患者に対する追加実施検査と医師の非定型病原体感染臨床予測の変更の関係

について、各項に従って記述を行うこととした。

第 2 章 研究の方法

1. 研究デザイン

多施設前向き観察研究

2. 研究実施施設と調査担当者の概要

本研究は、利根中央病院及び明石医療センターの2つの急性期病院の外来で実施した。利根中央病院は、253床（群馬県沼田市）の地方中山間地域に位置する教育病院であり、明石医療センターは、382床（兵庫県明石市）の都市部に位置する教育病院である。平日時間内における内因性疾患の予約外診療は両施設ともに、総合診療科、総合内科所属の医師が交代制で担当している。

各施設の研究代表者は利根中央病院は筆者、明石医療センターは総合内科石丸直人医師が務め、各施設における検体及びデータ管理を行なった。本研究には両施設合わせて25名の医師が研究協力者として研究に参加した。研究協力者には日本プライマリ・ケア 連合学会認定家庭医療専門医、日本プライマリ・ケア 連合学会認定プライマリ・ケア認定医、日本内科学会認定総合内科専門医資格を持つ上級医と、各病院の診療科に所属する各学会の専攻医、及び初期研修医が含まれた。

3. 患者組入れ期間

患者の組入れ期間は2016年12月から2018年8月とした。

4. 対象患者

当該2病院の平日時間内において内因性疾患を疑う主訴で来院した患者で、救急外来において迅速な対応が必要な患者を除き、以下の組入れ基準を満たし研究同意が得られた全患者の連続サンプリングを行った。

- ① 18歳以上の患者
- ② 発熱（平熱から1度以上の体温上昇もしくは37度以上）と咳嗽を認め、いずれかが3日以上持続している患者

また、本研究においては組入れ基準を満たした患者を急性気道感染症患者と定義した。そのうち、以下の患者は対象から除外した。

- ① 日本語での疎通が困難など、本人もしくは代諾者から同意を得られない患者
- ② 意識障害やショックなど救急外来での迅速な対応が必要であると研究協力者が判断した患者
- ③ 慢性肺疾患に伴う急性増悪を繰り返している患者
- ④ 副鼻腔炎、扁桃炎（白苔を伴う扁桃腫脹）を認める症例
- ⑤ 肺結核症、肺真菌症、非結核性抗酸菌症の合併を認める患者
- ⑥ 院内肺炎もしくは医療ケア関連肺炎を認める患者
- ⑦ 食物残渣などの誤嚥や明らかに嚥下障害を認める患者
- ⑧ 閉塞性肺炎、膿胸もしくは肺化膿症の合併を認める患者

さらに、発熱もしくは咳嗽が21日以上続いている患者、診療を担当した研究協力者の非定型病原体感染の可能性の予測がされていない患者についても除外とした。

5. 研究手順

本研究は下記の手順に則り実施した。

- ① 対象患者の病歴聴取と身体診察による臨床情報収集
- ② 対象患者への説明と研究同意取得
- ③ 研究協力者による非定型病原体感染症の可能性に関する初回評価及び鼻咽頭スワブによる検体採取
- ④ 研究協力者の判断により必要に応じて迅速抗原検査や血液検査、放射線画像検査を追加
- ⑤ 研究協力者による非定型病原体感染症の可能性に関する最終評価
- ⑥ 採取した検体の送付と分析

6. 臨床情報の収集

チェックリスト、簡易問診票(補足資料1)を作成し、患者背景、症状、身体所見を研究協力が者が評価し、診療録に記載し、後に情報を収集した。陽性所見は必須記載とし、陰性所見については診療に必要な箇所のみ記載することとした。

対象患者について、先行研究(37-40)を参考に以下の項目を収集した。

- **患者背景**

年齢、性別、居住場所(自宅、長期療養施設等)、周囲流行状況、濃厚接触歴(下記7-1))、既往歴・併存疾患・免疫抑制状態(下記7-2))、発症から診察時までの時間(下記7-3))、以前の外来受診(回数)、先行抗菌薬、現在の喫煙

- **症状**

症状経過、発熱、咳(数日間で悪化傾向、咳が出ると止まらない、夜に咳で眠れない、咳き込みで嘔吐)、痰、鼻汁・鼻閉(受診時に軽快、症状が残ってい

るが軽度、鼻閉のみ) (40)、咽頭痛、呼吸困難、筋肉痛・関節痛、頭痛、倦怠感、悪寒、体熱感、下痢、嘔吐

- **身体所見**

体温、意識レベル、血圧、呼吸数、脈拍数、扁桃腫大、扁桃白苔、咽頭発赤、頸部リンパ節腫脹、皮疹、crackles、呼吸音の異常（呼吸音低下や雑音など）

- **検査所見**

経皮的動脈血酸素飽和度、胸部レントゲン所見、胸部 CT 所見、WBC 及び分画、CRP、LDH、BUN、臨床現場即時検査 (POCT) 結果、遺伝子検査結果

- * 経皮的動脈血酸素飽和度、遺伝子検査を除き、通常の診療で施行した場合に限った

- * 溶血を認める場合には付記した

- **その他**

発症日から検体採取までの日数、研究協力者が想定する非定型病原体感染の検査前及び検査後確率(下記 7-4))、検体採取時の鼻咽頭壁・口腔咽頭壁へのスワブ接触の有無と咽頭観察範囲(下記 7-5))、確定診断(下記 7-6))、非定型病原体感染予測スコア(下記 7-7))

7. 臨床情報の詳細

7.1. 濃厚接触歴

発症までの 21 日以内の濃厚接触歴を聴取し、以下の①～③のいずれかを満たす場合と定義した(41)。

- ① 発症中(発症 1 日前から症状消失まで)の感染症の診断確定例もしくは疑い例に、2m 以内まで近づいた場合
- ② 感染症の診断確定例もしくは疑い例と同じ場所に、適切な个人防护具(マスクなど)

を着用せず一定時間以上滞在した場合

(例：診療を行っていた医療従事者、一晚同じ家に滞在、家族 等)

③ 適切な個人防護具を着用せず、咳を直接浴びる等して気道分泌物に暴露した場合

病院外で短時間、社会的接触（例：人がたくさんいる場所や職場での接触）を持ったのみでは濃厚接触歴として扱わないこととした。感染症の診断確定例とは、インフルエンザ・RSウイルス・アデノウイルス・A群溶連菌迅速抗原検査で陽性と判明している場合、もしくは百日咳・マイコプラズマに関しては遺伝子検査で百日咳もしくはマイコプラズマと判明している場合、もしくはペア血清での抗体検査で4倍以上の抗体価上昇を認める場合とした。感染症の診断疑い例とは、その他の検査で百日咳もしくはマイコプラズマと判明している場合、もしくは確定例と疫学的関連性を認める場合とした。確定例に該当せず、急性咳嗽を伴う人との濃厚接触を認めた場合には「感染性咳嗽を疑う急性咳嗽」患者との濃厚接触歴として扱うこととした。

7.2. 既往歴・併存疾患と免疫抑制状態

進藤らの先行文献(42)に則って分類を行った。

- ① 担癌患者：来院時に活動性のある全ての悪性腫瘍(固形/血液腫瘍)または5年以内に悪性腫瘍に対して治療が行われている
- ② 慢性肺疾患：単純性慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、structural lung diseases(気管支拡張症、間質性肺疾患など)
- ③ 慢性心不全：既往歴や心疾患に対する利尿薬の使用
- ④ 慢性腎障害：以前から指摘されている血清クレアチニンの上昇
- ⑤ 慢性肝障害：以前から指摘されているウィルスや薬剤などによる肝障害
- ⑥ 中枢神経疾患：急性/慢性の血管性または非血管性の脳症で、認知症の有無を問わな

い

- ⑦ 糖尿病：以前に耐糖能異常を指摘されたことがある、糖尿病の治療薬を服用している、インスリンを使用している、HbA1c \geq 6.5%のいずれかを満たす場合
- ⑧ 免疫抑制状態：全ての免疫機能低下状態を含む。先天性又は後天性の免疫不全、血液疾患、好中球減少($<1,000/\text{mm}^3$)、30日以内の免疫抑制薬の使用、2週間を超えプレドニン換算で10mg/日以上を使用している場合のいずれかを満たす場合
- ⑨ 移動障害：寝たきりや車椅子の使用

7.3. 発症から診察時までの時間

インフルエンザに準じ以下のいずれかを新規に認めた時を発症時と定義(43)した。

- ① 平熱から1度以上の体温上昇もしくは37度以上の発熱を最初に認めた時
- ② 頭痛、筋肉痛/関節痛、体熱感/悪寒、倦怠感、咳嗽、咽頭痛、鼻汁/鼻閉の出現時

7.4. 研究協力者が想定する非定型病原体感染の検査前及び検査後確率

予め定められた問診表及び身体診察項目に沿って患者の病歴聴取と身体診察を行った後に、まず非定型病原体感染の可能性を、主観的に3グレード（高度： $\geq 50\%$ 、中等度： $50\% >$ かつ $\geq 20\%$ 、低度： $20\% >$ ）で予測した。何らかの検査を行なった場合は検査結果確認後に、非定型病原体感染の可能性を、主観的に3グレード（高度： $\geq 50\%$ 、中等度： $50\% >$ かつ $\geq 20\%$ 、低度： $20\% >$ ）で予測した。

診察を担当した研究協力者の非定型病原体感染の可能性に関する予測は、他の医師からの助言は行わず、各研究協力者による判断でのみ行われた。専攻医並びに初期研修医が診療を行った場合は、上級医の指導下に、診療及び本研究に関連する意思決定を行なった。

7.5. 咽頭観察範囲

観察範囲はFriedman's criteria(44)を用いて舌の位置と扁桃腫大に関して分類し、後咽頭の観察可能な範囲として評価した。なお、評価は舌圧子などを用いて視野を最大限良好にした状態で行った。

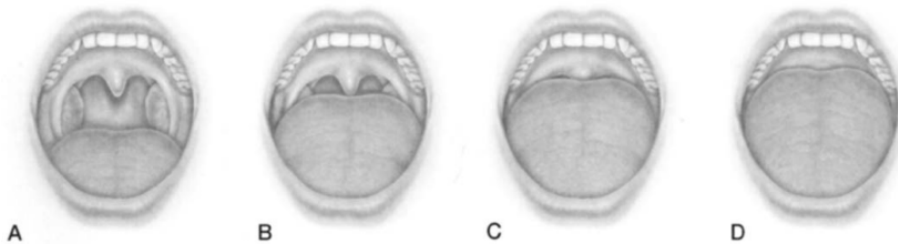
【舌の位置】

Grade I : 扁桃、口蓋弓、軟口蓋が全てはっきり見える (A)

Grade II : 口蓋垂、口蓋弓、扁桃腺の上部が観察可能 (B)

Grade III : 軟口蓋の一部は観察可能だが扁桃・口蓋弓・口蓋垂基部は観察できない (C)

Grade IV : 硬口蓋のみ観察可能 (D)



7.6. 確定診断

確定診断病名は研究協力者のカルテ記載から、各施設の研究代表者（利根中央病院は筆者、明石医療センターは総合内科石丸直人医師）が判断した。肺炎の診断病名は臨床症状と放射線画像検査結果により判定されたが、最終的な肺炎の判断は呼吸器内科医による全症例の放射線画像の確認によって行われた。

7.7. 非定型病原体感染予測スコア

日本呼吸器学会の成人肺炎診療ガイドライン 2017 (19)に基づき、下記項目について評価した。

1. 年齢 60 歳未満
2. 基礎疾患がない、あるいは軽微
3. 頑固な咳がある
4. 胸部聴診上所見が乏しい
5. 痰がない、あるいは迅速診断法で起因菌が証明されない
6. 末梢血白血球数が 10,000 μ L 未満

3. 頑固な咳があるについては、咳についての問診において、数日間で悪化傾向、咳が出ると止まらない、夜に咳で眠れない、咳き込みで嘔吐、のいずれかを選択した場合に合致したものと判定した。そして、上記 6 項目のうち 1 から 5 までの 5 項目を使用した場合、3 項目以上合致した場合に非定型肺炎を疑うと判定した。また、上記 6 項目のうち 1 から 6 までの 6 項目を使用した場合、4 項目以上合致した場合に非定型肺炎を疑うと判定した。

8. 包括的分子学的検査

8.1. 検体の収集

鼻咽頭検体 (FLOQ スワブ 534C) と口腔咽頭検体 (FLOQ スワブ 5U005S デュアル) の 2 検体を採取した後、採取した検体は直ちに -4°C 以下で冷凍保管を行った。検体は連結可能匿名化し、1~2 週間毎に共同研究者が直接持参又は郵送によって冷凍条件で、筑波メディカルセンター病院微生物検査室へ搬送を行った。

8.2. 分析装置及び分析条件

GENECUBE[®] は東洋紡株式会社により開発され、本邦で体外診断薬用医療機器として承認されている全自動遺伝子検査装置である(37)。抽出から増幅までを全自動で行い、融解曲線解析に単体の遊離している状態では蛍光を発し、標的核酸と結合すると消光する特徴がある QProbe 法を採用することで、プライマー・ダイマーなどの非特異反応物に代表される阻害因子の影響を受けない高感度の検出系を構築している。核酸増幅には PCR 法を利用し、専用キャピラリーを利用した高温温度制御により 1 サイクル 20 秒での高速増幅を行い抽出から増幅まで 50 分での全自動検査を可能としている。核酸増幅後 QProbe は低い温度で標的核酸とアニーリングし、温度を上げ、所定の温度で遊離する。その蛍光をモニタリングすることで、標的核酸の検知、さらに結合力の違いによって遺伝子変異や一塩基多型(SNP)を解析する。また、GeneXpert[®] など、他の全自動遺伝子検査装置と同様に全工程を閉鎖空間で行い内部コントロールを有した試薬を用いるためキャリアオーバーコンタミネーションを防止し、且つ阻害物質による偽陰性を防止している。Verigene[®] システムや Filmarray[®] システム、GeneXpert[®] システムと異なり、1 台で 8 検体まで同時検査が可能であることから、個々の検体に対して迅速に検査が可能である。

GENECUBE に対応した専用試薬として、ジーンキューブ[®] マイコプラズマ・ニューモニエが咽頭拭い液に対して認可されている。ジーンキューブ[®] マイコプラズマ・ニューモニエは 2 つの前処理法（ピオキューブ法、イージー・ビーズ法）のいずれかを用い、約 50 分で *M. pneumoniae* に対する遺伝子検査を可能としている。また、蛍光強度のピーク温度域の差異により、23S rRNA 遺伝子ドメイン V の点変異（2063 位・2064 位）を検出しマクロライド耐性株の多くを識別することが可能である。

さらに採取され凍結されている検体に対して、全自動遺伝子検査装置 FilmArray[®] 及び FilmArray[®] 呼吸器パネルを用い、呼吸器病原体に対して網羅的解析を行った(45)。全自動遺伝子検査装置 FilmArray[®] は 17 種類のウイルスとサブタイプ、及び 3 つの細菌を含む 20

種類の呼吸器病原体について、抽出から増幅までの全工程を閉鎖空間で全自動で約 60 分で行う検査装置である。化学的および物理的方法で菌体を破砕し、磁性ビーズを用いて核酸抽出ならびに精製を行う。核酸同定はマルチプレックス PCR 法と nested PCR 法を用いて行われ、nested PCR の試薬には dsDNA と結合する蛍光色素が含まれる。nested PCR 後に、温度を徐々に上昇させ蛍光強度をモニタリングすることで融解曲線分析を行う装置である。

8.3. 呼吸器病原体陽性の定義

M. pneumoniae 及びマクロライド薬剤耐性検出については、ジーンキューブ[®] マイコプラズマ・ニューモニエの結果を用い、*C. pneumoniae*, *C. psittaci* 含む他の呼吸器病原体については FilmArray[®] 及び FilmArray[®] 呼吸器パネルの結果を用いた。但し、FilmArray[®] 及び FilmArray[®] 呼吸器パネルにおいて *M. pneumoniae* 陽性、ジーンキューブ[®] マイコプラズマ・ニューモニエにおいて、*M. pneumoniae* 陰性を示した場合には陽性として解析を行った。また FilmArray[®] 及び FilmArray[®] 呼吸器パネルにおいて *M. pneumoniae* 陰性、ジーンキューブ[®] マイコプラズマ・ニューモニエにおいて、*M. pneumoniae* 陽性を示した場合には陽性として解析を行った。

9. 本研究の主要評価項目・副次評価項目

主要評価項目は、気道感染症における非定型病原体 (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*) の頻度とした。

副次評価項目は、急性気道感染症における、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、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関連とした。

10. 統計学的解析

10.1. 全般

統計解析については、研究結果解析委員 4 名（鈴木(諭)、明石、鈴木(広)、石丸) が行い、解析が適切である事を相互に確認を行なった。統計学的処理の際のデータ受け渡し方法については USB メモリを用い、直接手渡しで行った。各病原体の割合を求め、95%信頼区間を示した。各所見の感度・特異度・尤度比を求め、95%信頼区間を示した。カテゴリー変数についてはフィッシャー正確確率検定又はカイ二乗検定において比較検定を行った。連続変数については t 検定または Mann-Whitney U test において比較検定を行った。

欠損値については、カテゴリー変数の場合は「なし」、連続変数の場合は除外し解析した。

統計学的有意とは $p < 0.05$ と定義した。統計ソフトは SPSS バージョン 20 ソフトウェアプログラム (IBM, Armonk, NY, USA) を用いて、全ての解析を行った。

10.2. 急性気道感染症における呼吸器病原体の遺伝子解析

非定型病原体及びマクロライド耐性 *M. pneumoniae* とウイルスの遺伝子解析結果について記述統計を行った。全解析対象患者及び下気道感染症(肺炎、気管支炎)患者について分析した。

10.3. 非定型病原体による急性気道感染症患者の臨床的特徴の解析

非定型病原体陽性群と陰性群の 2 群に分け臨床的特徴の比較を行った。単変量解析では、カテゴリー変数は Fisher 正確検定もしくは χ^2 検定を用い、連続変数は Student t 検定もしくは Mann-Whitney U 検定を用いた。多変量解析では単変量解析で $p < 0.05$ だった変数を独立変数、目的変数を非定型病原体陽性として投入したロジスティック回帰分析を行った。

10.4. 急性気道感染症患者に対する医師の非定型病原体感染初回臨床予測と 呼吸器病原体遺伝子解析結果の関係

研究協力者により非定型病原体の可能性が高度及び中等度と判断された群を臨床予測陽性群、非定型病原体の可能性が低度と判断された群を臨床予測陰性群と定義した。全解析対象患者及び肺炎患者について臨床予測陽性群と臨床予測陰性群の2群に分け、遺伝子解析結果による非定型病原体感染の有無と医師の非定型病原体感染初回臨床予測の感度、特異度を求めた。

10.5. 急性気道感染症患者に対する追加実施検査と医師の非定型病原体感染 臨床予測の変更の関係

10.5.1. 医師の検査後の非定型病原体感染臨床予測の変更と実施検査及び検査所見の解析

初回臨床予測からの変化で、上昇、変化なし、低下の3群に分け、各実施検査及び検査所見について記述統計を行った。

10.5.2. 医師の検査後の非定型病原体感染臨床予測と非定型病原体検出率の解析

検査後の非定型病原体感染臨床予測が高度、中等度、低度の各群において、遺伝子解析結果による非定型病原体の陽性割合について、Fisher 正確検定を行った。

10.5.3. 非定型病原体感染予測スコアリングの評価

日本呼吸器学会から公表されている非定型病原体感染を判定するための診断スコアリング(25)を用いた。非定型病原体感染の有無とスコアリングが規定するカットオフ値における感度、特異度を求めた。

11. 利益相反及び研究費用

この研究は、株式会社東洋紡から研究費および GENEUCUBE[®] による遺伝子解析実施に必要な費用の支援を受けた。しかし、株式会社東洋紡は、この研究の設計、実践、分析には関与していない。また著者は、この研究に関して開示する利益相反はない。

12. 研究倫理

本研究は、利根中央病院倫理委員会及び明石医療センター倫理委員会で承認を得た後に開始した（利根中央病院：承認番号 2016-7-24、明石医療センター：承認番号 29-7）。収集した試料は、本研究以外の目的で用いることがないよう、筑波メディカルセンターで呼吸器病原体の包括的分子学的検査実施後、直ちに破棄した。また、研究期間中は、利根中央病院及び明石医療センターの院内及びホームページ上に掲示することで、臨床研究実施中の旨を周知した。参加不同意の申し出があった場合は、対象から除外した。

第 3 章 研究の結果

1. 患者の選択

組入れ基準を満たした患者は 225 名で、慢性症状が主訴で受診した患者 13 名と非定型病原体感染に関する診療医師による臨床予測が欠落していた 2 名の、計 15 名を除外した。

残りの 210 名を解析の対象とした。18 名(8.6%)が紹介患者であり、このうちの 9 名(4.3%)は受診前に肺炎の診断がされていた。

2. 急性気道感染症における呼吸器病原体の遺伝子解析結果(表 1)

非定型病原体は、解析対象の 21 名(10%)で検出された。その内訳は、*M. pneumoniae* が 18 名(86%)、*C. pneumoniae* が 3 名(14%)であった。

非定型病原体を検出した 21 名のうち 2 名(9.5%)に非定型病原体とウイルスの重複感染を認め、1 名は *M. pneumoniae* と Coronavirus の重複感染であり、もう一例は *C. pneumoniae* と Human Rhinovirus の重複感染であった。

非定型病原体感染を伴わないウイルス感染は 62 名(29.5%)で認めた。検出されたウイルスの内訳は、Human Rhinovirus が 17 名、Human Metapneumovirus が 10 名、Parainfluenza virus が 9 名、Respiratory Syncytial Virus が 7 名、Coronavirus が 6 名、Influenza B virus が 5 名、Influenza A virus が 4 名、Adenovirus が 2 名、Adenovirus と Coronavirus の重複感染が 1 名、Influenza A virus と Coronavirus の重複感染が 1 名、Human Rhinovirus と Parainfluenza Virus の重複感染が 1 名であった

部位別では、確定診断が肺炎であった 47 名において非定型病原体の検出を認めたのは 15 名で、内訳としては *M. pneumoniae* が 12 名(25.5%)、*C. pneumoniae* が 3 名(6.4%)であった。また、急性気管支炎であった 70 名においては非定型病原体の検出を認めたのは 6 名で、内訳としては *M. pneumoniae* が 6 名(8.6%)全例で検出された。

*M. pneumoniae*が検出された18名のうち、13名はFilmarray[®]とGENECUBE[®]の2つの機器で検出され、1名はFilmarray[®]のみ、4名はGENECUBE[®]のみで検出された。*M. pneumoniae*が検出された18名のうち、GENECUBE[®]で遺伝子変異を認めたのは15名(83.3%)であった。

3. 非定型病原体による急性気道感染症患者の臨床的特徴

急性気道感染症患者の臨床的特徴について、非定型病原体陽性群と陰性群との比較を表2に示す。

患者年齢の中央値は、陽性群で36.0歳、陰性群で39.0歳で有意差はなかった($p=0.37$)。性別(女性:61.9% vs 59.8%)、併存疾患(4.8% vs 13.8%)も両群間で有意差を認めなかった。病歴において、季節性発症(8月~12月)や症状出現後受診までの日数は、いずれも両群間で有意差はなかった。一方で濃厚接触歴は、陽性群で23.8%、陰性群で3.2%であり、陽性群で有意に濃厚接触歴の割合が高かった($p<0.01$)。抗菌薬の先行使用も、陽性群で47.6%、陰性群で22.8%であり、陽性群で有意に多かった($p=0.02$)。

先行使用されたマクロライド系、ニューキノロン系、テトラサイクリン系抗菌薬の抗菌薬の割合は陽性群で9.5%、陰性群で8.5%と、有意差は認められなかった($p=0.70$)。診察所見においては、鼻汁、喀痰、持続性咳嗽、強い咳嗽、咽頭痛、筋肉痛・関節痛、下痢、胸部 crackles 音、皮疹、それぞれの有無については、両群間で有意な差はなかった。また、検査所見においても白血球数、CRP 値について両群間で有意な差は認められなかった。

確定診断が肺炎であった割合は、陽性群で71.4%、陰性群で16.9%であり、陽性群で有意に高かった。一方で入院治療を必要とする割合については、両群間で有意な差は認められなかった。

単変量解析で $p<0.05$ だった濃厚接触歴、先行抗菌薬、肺炎の3つの変数を独立変数とし、目的変数に非定型病原体陽性を投入した多変量ロジスティック回帰分析を行った(表

3)。統計学的に有意な変数は、濃厚接触歴（オッズ比：11.37、95%信頼区間：2.42-53.46）、肺炎（オッズ比：12.91、95%信頼区間：4.25-39.18）だった。

4. 急性気道感染症患者に対する医師の非定型病原体感染初回臨床 予測と呼吸器病原体遺伝子解析結果(表 4、表 5)

患者の病歴聴取と診察による身体所見を得たのち、計 25 名の医師が非定型病原体の可能性について臨床予測した。初回臨床予測で非定型病原体の可能性が高度（ $\geq 50\%$ ）と判断されたのは 31 名で、そのうち 10 名（32.3%）で遺伝子解析により非定型病原体が検出された。同様に、中等度（ $50\% > \text{かつ} \geq 20\%$ ）と判定されたのは 91 名で、そのうちでは 8 名（8.8%）に非定型病原体が検出された。低度（ $20\% >$ ）と判定された 88 名で、そのうち 3 名（3.4%）で非定型病原体が検出された。3 群間全体で有意に非定型病原体の検出に差があった（ $p < 0.001$ ）が、臨床予測と実際の検出割合には乖離が認められた。確定診断が肺炎であった群（ $n=47$ ）における分析では、同様に、初回評価で非定型病原体の可能性が高度と判断された 16 名のうち 8 名（50.0%）、中等度と判定された 22 名のうちでは 5 名（22.7%）、低度と判定された 9 名のうちでは 2 名（22.2%）で検出された（ $p = 0.19$ ）。

また、医師の初回臨床予測で非定型病原体の可能性が高度及び中等度と判断された群を臨床予測陽性群、非定型病原体の可能性が低度と判断された群を臨床予測陰性群とし全患者（ $n=210$ ）における分析を行ったところ、非定型病原体が検出された 21 名のうち 18 名（85.7%）が臨床予測陽性群、非定型病原体が検出されなかった 189 名のうち 85 名（45.0%）が臨床予測陰性群と判定され、医師の臨床予測の感度は 85.7%、特異度は 45.0%であった。同様に確定診断が肺炎であった群（ $n=47$ ）における分析では、非定型病原体が検出された 15 名のうち 13 名（86.7%）が臨床予測陽性群、非定型病原体が検出されなかった 32 名のうち 7 名（21.9%）が臨床予測陰性群と判定され、医師の臨床予測の感度は 86.7%、特異度は 21.9%

であった。

5. 急性気道感染症患者に対する追加実施検査と医師の非定型病原体感染臨床予測の変更の関係

5.1. 非定型病原体感染初回臨床予測後の追加実施検査(表 6)

136名(64.8%)で追加検査が行われた。POCTが42名(20.0%)、血液検査が98名(46.7%)、放射線画像検査が118名(56.2%)で実施された。POCT実施の42名中10名はマイコプラズマ抗原検査を行ったが全員陰性であった。血液検査を実施した98名のうち、19名(19.4%)は*M. pneumoniae*特異的IgM抗体迅速検査を行ったが、陽性は3名であった。放射線画像検査を実施した118名中47名(39.8%)に、画像上肺炎を認めた。

5.2. 医師の非定型病原体感染臨床予測の変更と実施検査及び検査所見の関係(表 7)

検査後、診療した医師は29名(13.8%)の臨床予測を変更していた。POCTが11名(37.9%)、血液検査が24名(82.8%)、放射線画像検査が26名(89.7%)に行われていた。

検査後臨床予測が初回よりも上昇したのは19名(65.5%)であった。POCTは6名(31.6%)に行われ、インフルエンザウイルス抗原が3名、尿中肺炎球菌抗原が4名、尿中レジオネラ抗原が1名、マイコプラズマ抗原が3名で行われ、いずれの検査結果も陰性であった。血液検査は16名(84.2%)で行われ、このうち1名で*M. pneumoniae*特異的IgM抗体迅速検査陽性を認めていた。また、放射線画像検査は18名中(94.7%)に行われ、このうち11名に肺炎を認めた。

検査後臨床予測が初回臨床予測よりも低下したのは10名(34.5%)であった。POCTは5名(50.0%)に行われ、インフルエンザウイルス抗原が2名、尿中肺炎球菌抗原が4名、尿

中レジオネラ抗原が2名、マイコプラズマ 抗原が2名で行われ、インフルエンザウイルス抗原陽性と尿中肺炎球菌抗原陽性をそれぞれ1名認めた。血液検査は8名(80.0%)で行われた。放射線画像検査は8名(80.0%)に行われ、このうち6名に肺炎を認めた。

一方で臨床予測を変更しなかった181名のうち、POCTが31名(17.1%)、血液検査が74名(40.9%)、放射線画像検査が92名(50.8%)に行われていた。放射線画像検査が行われた92名中30名に肺炎を認めた。

5.3. 検査後の非定型病原体感染臨床予測と遺伝子解析による非定型病原体検出率(表8)

追加検査が行われた後、検査後臨床予測で非定型病原体の可能性が高度($\geq 50\%$)と判断されたのは41名、中等度($50\% >$ かつ $\geq 20\%$)と判断されたのは80名、低度($20\% >$)と判断されたのは89名であった。

非定型病原体は、検査後臨床予測で非定型病原体の可能性が高度と判断された41名のうち13名(31.7%)で検出されたが、中等度と判定された80名のうちでは3名(3.8%)、低度と判定された89名のうちでは5名(5.6%)で検出されたのみであった。3群間全体で有意に非定型病原体の検出に差が認められた($p < 0.001$)。確定診断が肺炎であった群($n=47$)における分析では、検査後臨床予測で非定型病原体の可能性が高度と判断された23名のうち10名(43.5%)、中等度と判定された13名のうち1名(7.7%)、低度と判定された11名のうち4名(36.4%)で非定型病原体が検出された($p = 0.07$)。

5.4. 非定型病原体感染予測スコアリングの評価(表9)

日本呼吸器学会から出されている成人肺炎診療ガイドライン2017(19)に示された、非定型病原体感染を予測する診断補助目的のスコアリングの精度について検討した。1. 年齢60歳未満、2. 基礎疾患がない、あるいは軽微、3. 頑固な咳がある、4. 胸部聴診上所見が乏しい、5. 痰がないあるいは迅速診断法で起因菌が証明されない、6. 末梢血白血球数が

10,000 μ L 未満の 6 項目について収集した後に検討した。肺炎の確定診断がついた 47 名を対象に検討を行い、47 名のうち採血検査が実施されていたのは 42 名であったため、全 6 項目と、採血検査である「末梢血白血球数が 10,000 μ L 未満」を除いた 5 項目による感染予測スコアリングに分けて解析を行った。5 項目によるスコアリングでは、47 名のうち 30 名 (63.8%) でスコアが 3 項目以上合致し、感度 100% (95%信頼区間:69.8-100)、特異度 53.1% (95%信頼区間 : 34.7-70.9) であった。採血検査を含めた 6 項目による感染予測スコアリングを使用すると、42 名のうち 19 名 (45.2%) がスコアで 4 項目以上合致し、感度 100% (95%信頼区間 : 61.5-100)、特異度 53.1% (95%信頼区間 : 55.4-88.1) であった。

第 4 章 考 察

1. 結果のまとめ

急性気道感染症患者の病原体として、非定型病原体は約 10%で認められた。非定型病原体感染患者との濃厚接触歴があること（オッズ比 11.37）や肺炎の診断（オッズ比 12.91）は、病原体として非定型病原体が検出されることと関連していた。非定型病原体は、全研究対象患者（210名）において非定型病原体感染の可能性が高度（ $\geq 50\%$ ）と予測された群の 32.3%、中等度（ $50\% > \text{かつ} \geq 20\%$ ）と予測された群の 8.8%、低度（ $20\% >$ ）と予測された群の 3.4%で検出されており、医師の非定型病原体による感染の臨床予測が高くなると病原体検出割合も上昇を認めた。一方で、初回臨床予測で非定型病原体感染の可能性が高度（ $\geq 50\%$ ）ないし中等度（ $50\% > \text{かつ} \geq 20\%$ ）とされたのは 122名（58.1%）であり、医師の臨床予測が高いほど非定型病原体の検出率が高かったものの、臨床予測と実際の検出割合には乖離を認めた。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、高い感度と中等度の特異度を示した。

2. 急性気道感染症における呼吸器病原体の疫学

2.1. 急性気道感染症における非定型病原体の頻度

肺炎患者における非定型病原体の検出頻度について、本研究および先行研究の比較を表 10-a に示す。過去の報告によると、肺炎患者において、非定型病原体が感染の原因として検出される頻度は 8.3~20.6% (46-52) とされる。菌種別では、近年プライマリ・ケア診療における成人の急性呼吸器感染症患者を対象に欧州圏で行われた多施設研究においては、市中肺炎の診断がされた患者で非定型病原体が検出された割合は、*M. pneumoniae* が 4.3%、*C. pneumoniae* が 5.0%であった(47)。

本研究においては、*C. pneumoniae*が6.4%と既報と同等の割合で検出された。一方で *M. pneumoniae*は25.5%と、既報と比較して高い割合を示した。先行研究と異なった理由として、本研究は、いくつかの先行研究(50-52)では解析対象に含めている意識障害やショック等といった重症度の高い救急外来での迅速な対応が必要である患者は除外しており、独歩で外来受診し比較的軽症である患者が多く、年齢の中央値も30歳代であったことが関係していると考えられる。また、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、実際よりも低い検出頻度となっていた可能性がある。近年 PCR による原因病原体の網羅的細菌叢解析が行われるようになり、市中肺炎において *M. pneumoniae*が17.2%で認められたとの報告がある(53)。本研究は全例に網羅的遺伝子解析を行っており、従来の診断法と比較し *M. pneumoniae*を検出しやすい状況であった可能性が考えられる。

急性気管支炎患者における非定型病原体の検出頻度について、本研究および先行研究の比較を表10-bに示す。過去の報告によると、急性気管支炎患者において、非定型病原体が感染の原因として検出される頻度は、全体の1.8%~10.4%(12, 46, 48, 54-58)であった。前述の多施設研究においては、*M. pneumoniae*が4.9%、*C. pneumoniae*が5.3%であった(47)。

本研究においても既報と同等の頻度で非定型病原体の検出を認め、急性気管支炎患者においては、一定の割合で非定型病原体が関与していると考えられた。

2.2. *M. pneumoniae*の遺伝子変異の頻度

本研究で *M. pneumoniae*が検出された18名のうち、GENECUBE[®]でマクロライド耐性株への遺伝子変異を認めたのは15名(83.3%)であった。日本の小児から成人までを対象にした報告では、*M. pneumoniae*肺炎と診断された小児の66%、16歳から19歳の青年期の46%、成人の25%でマクロライド耐性 *M. pneumoniae*が検出された(59)とされている。一方で、日本における小児を対象にした報告では、各年の流行状況に差はあるものの、近年 *M.*

pneumoniae のマクロライド耐性化率は減少傾向であるとされ、2015 年で 43.6%であった (60)との報告がある。

本研究では、近年の日本国内の *M. pneumoniae* のマクロライド耐性化率の報告 (59, 60) と比較し高率であった。本研究は 18 歳以上を対象とした研究であり、成人においてはマクロライド耐性 *M. pneumoniae* が依然として高頻度で認められる可能性があると推測された。

3. 非定型病原体による急性気道感染症患者の臨床的特徴

病原体として非定型病原体が検出されることと関連していたのは、濃厚接触歴（オッズ比 11.37）、肺炎（オッズ比 12.91）であり、これらが非定型病原体感染を疑う特徴として有用であるということがわかった。一方で本研究では、感染症の診断確定例とは、感染性病原体の抗原検査や遺伝子検査で病原体が明らかに判明している場合やペア血清の抗体検査で 4 倍以上の抗体価上昇を認める場合とし、診断確定例に該当せず、急性咳嗽を伴う人との濃厚接触を認めた場合には「感染性咳嗽を疑う急性咳嗽」患者との濃厚接触歴として扱うこととした。急性気道感染症の原因となる感染性病原体である多くのウイルスにおいては、抗原検査が可能な Respiratory Syncytial Virus や Influenza A/B virus 及び Adenovirus などの一部のウイルスを除き、プライマリ・ケア診療における感染性病原体診断は困難である。本研究においては、非定型病原体の中でも抗原検査の利用等により感染性病原体診断が可能な *M. pneumoniae* が遺伝子解析により検出された割合が高かったが、患者が周囲の流行を認識しやすく病歴聴取されやすい背景があり、統計学的有意差を認めた可能性が考えられた。

また、症状や身体所見で非定型病原体感染と有意に関連する所見は認められなかった。過去の *M. pneumoniae*、*C. pneumoniae* を対象としたメタ解析 (61) においても、非定型病原体感染症を診断するのに有用な、個々の症状や身体所見は明らかにされていない。*M. pneumoniae* では季節性の流行を認めるとされている (62) が、本研究においては明らかな有

意差は認められなかった。*M. pneumoniae*は流行年が周期的にやってくるとされており(61)、研究実施期間が非流行年であったことで、季節性の流行状況に差が生まれなかったことが推察された。

4. 急性気道感染症患者に対する医師の非定型病原体感染初回臨床 予測と呼吸器病原体遺伝子解析結果の関係

本研究において、患者の病歴聴取と身体診察後の医師の臨床予測において、非定型病原体が検出されたのは、非定型病原体感染の可能性が高度($\geq 50\%$)と判断された31名の患者のうち10名(32.3%)、中等度($50\% > \text{かつ} \geq 20\%$)と判断された91名の患者のうちの8名(8.8%)のみであった。

日常臨床において、患者の問題の50%以上が病歴聴取、約75%が身体診察により診断されると言われる(63, 64)が、本研究においては、医師の臨床予測が高度になるにつれて非定型病原体の検出率が上昇しており、両者の関連を認めたが、医師の臨床予測が高度($\geq 50\%$)であっても非定型病原体の検出率は32.3%と低値であり、両者に乖離を認めており、急性気道感染症の診療において、病歴聴取や身体診察のみでは正確な感染性病原体の診断や治療方針の決定には不十分である可能性が考えられた。本研究において、非定型病原体感染症との濃厚接触歴以外に非定型病原体感染を疑う臨床的特徴が認められなかったことが、医師の臨床予測と非定型病原体の検出率が乖離していたことに関係している可能性も考えられた。

5. 急性気道感染症患者に対する追加実施検査と医師の非定型病原体感染臨床予測の変更の関係

5.1. 追加実施検査及び検査結果と医師の診療及び臨床予測の関係

初期診療後、追加検査が136名(64.8%)で行われたが、検査後に臨床予測が変更されたのは29名であった。このうち、POCTは11名(37.9%)に施行されており、血液検査(82.8%)や放射線画像検査(89.7%)と比較し、臨床予測が変更された患者の追加検査として行われた頻度が低かった。また、マイコプラズマ抗原検査が陰性であっても、非定型病原体感染症の検査後臨床予測が上昇した患者を3名認めた。このことから、POCT結果が陽性であった場合においては、感染性病原体診断を行う根拠としている一方で、POCT結果が陰性であった場合でも、非定型病原体感染症を除外するわけではなく、偽陰性の可能性を考慮して診療を行っている可能性が考えられた。

放射線画像検査が行われた26名のうち17名(65.4%)に肺炎を認めた。検査後臨床予測が上昇した群の57.9%、低下した群の60%で肺炎を認めており、肺炎の存在は臨床予測を変更する要因となるとともに、医師の非定型病原体感染の臨床予測を困難にする要因の一つである可能性が考えられた。

追加検査後に臨床予測を高度($\geq 50\%$)に変更した19名のうち3名(15.8%)、低度($20\% >$)に変更した10名のうち2名(20.0%)で非定型病原体の検出を認めており、各追加検査毎の影響に関しては検討は行っていないが、本研究において行われた追加検査が、非定型病原体感染の医師の臨床推論と正確な診断には影響を与えなかった可能性が推測された。また、追加検査後の医師の臨床予測において、非定型病原体感染の可能性が高度($\geq 50\%$)と判断された41名の患者うち13名(31.7%)、中等度($50\% >$ かつ $\geq 20\%$)と判断された80名の患者のうちの3名(3.8%)で非定型病原体を検出した。これらは病歴聴取と身体診察後の医師の臨床予測と非定型病原体の検出割合の傾向と同様に医師の臨床予測が高度になる

につれて非定型病原体の検出率が上昇しており、両者の関連を認めたと、医師の臨床予測が高度（ $\geq 50\%$ ）であっても非定型病原体の検出率は31.7と低値であり、両者に乖離を認めた。

5.2. 非定型病原体感染予測スコアリングの評価

日本呼吸器学会の提唱する、肺炎患者における非定型病原体感染を予測する診断補助スコアリングについて、本研究においては、採血検査なしでの基準で感度100%、特異度53.1%、採血検査ありの基準で感度100%、特異度74.2%であった。

Watanabeらは1875人の成人肺炎症例を対象とした前向き研究において、採血検査なしの基準で感度79.2%、特異度63.7%、採血検査ありの基準で感度71.0%、特異度74.4%であったと報告(65)している。Ishidaらは、800人の成人肺炎症例を対象とした前向き研究において、採血検査ありの基準で感度77.0%、特異度93.0%であったと報告(66)している。またMiyashitaらは251人の成人肺炎症例を対象とした前向き研究において、採血検査ありの基準で感度83.0%、特異度90.0%であったと報告(67)している。

過去の報告と比較し、本研究においては採血検査なしと採血検査ありの両方の基準において、感度が高いことが示された。本研究はプライマリ・ケアの外来受診患者を対象とした研究であり、母集団として比較的若年で基礎疾患がない患者や比較的軽症な患者が解析対象となっていた点が、非定型病原体感染を予測する診断補助スコアリングが高感度となった背景として考えられた。以上のことから、日本呼吸器学会の提唱する、肺炎患者における非定型病原体感染を予測する診断補助スコアリングは、プライマリ・ケアにおける急性気道感染症診療で非定型病原体感染症の除外にきわめて有用であると考えられた。

6. 研究の限界と今後の展望

本研究はいくつかの限界がある。

1つ目に本研究は約1年半の期間、2つの日本国内の病院で実施された。非定型病原体の疫学は国(68)や季節(62, 69)、年(62)によって異なる。1年半の期間実施し、季節の影響について解析可能になるよう実施したが、年による影響について検討するためにはさらに長期間の実施が必要である。従って、本研究の結果は他の状況に一般化できない可能性がある。

2つ目に本研究で行った非定型病原体の遺伝子解析は、*M. pneumoniae*、*C. pneumoniae*のみである。また、*M. pneumoniae*は2つの異なる遺伝子解析機器を用いて行ったが、*C. pneumoniae*は、1つのマルチプレックス遺伝子パネル検査のみで評価されている。さらに非定型病原体の遺伝子解析結果が陰性であった急性気道感染症の患者のうち、43名(22.8%)に、先行する抗菌薬投与を認めている。従って、本研究において偽陰性の症例の存在がある可能性を除外することができない(70)。

3つ目にその他の非定型病原体である *C. psittaci*(71) は、急性下気道感染症の感染性病原体として日本国内ではまれ(72)であり、本研究において遺伝子解析対象としてはいない。従って非定型病原体の疫学を正確に反映していない可能性がある。

これらの限界を踏まえ、今後は多施設・長期間にわたり追加データを集めることで、成人での急性気道感染症における非定型病原体感染の疫学を広く調べていきたいと考える。

本研究においては、非定型病原体感染の可能性をより高率に臨床予測するのに有用な病歴として、非定型病原体感染者との濃厚接触歴が挙げられた。日常診療において急性気道感染症患者の診察において濃厚接触歴は聴取する機会が多いが、濃厚接触者の病原体診断方法を詳細に聴取することで、より有効な感染性病原体の臨床予測につなげることができる可能性があると思われる。

また、本研究でプライマリ・ケアにおける急性気道感染症の診療においては、従来の病歴聴取と身体診察後に臨床検査や画像検査を追加することで、医師は追加前に比してより

高率に非定型病原体感染を臨床予測する傾向が認められた。その結果として、急性気道感染症診療においては、見逃しの少ない診療になる一方で、過剰な抗菌薬処方が行われている可能性が考えられ、追加検査の有用性は示されなかった。

近年、多くの呼吸器病原体の遺伝子解析が短時間で行われるようになり、臨床における診断に寄与している。小児の肺炎症例 375 名を対象とした研究(37)において、感染性病原体の遺伝子解析結果を臨床利用することで、*M. pneumoniae* 陽性の 223 名に対して 217 名(97.3%)に適切な抗菌薬処方がなされ、非定型病原体感染による肺炎ではない 152 名に対しては、10.5%しか抗菌薬処方がなされなかった。仮に急性気管支炎も含めた急性下気道感染症の診療において遺伝子解析結果を臨床利用できれば、過剰あるいは不適切な抗菌薬処方を削減できる可能性がある。また成人の肺炎入院患者 800 名を対象とした研究(73)において、感染性病原体の遺伝子解析結果を臨床利用することで、抗菌薬の使用期間の削減(7.0 日 vs 8.0 日、 $p < 0.001$)と入院期間の短縮(8.0 日 vs 9.0 日、 $p < 0.001$)がなされたとの報告がある。医師により非定型病原体感染の可能性が高いと臨床予測された患者で、遺伝子解析結果の即時の臨床利用が可能となれば、適切な抗菌薬の選択や診療の質の向上に寄与する可能性が考えられる。

急性気道感染症において感染性病原体の遺伝子解析結果を即時に利用することで、医師の非定型病原体感染の臨床予測がより正確に行われ、抗菌薬処方内容の傾向や割合が変化する可能性がある。今後、患者背景や研究参加医師の背景を揃えた上で、プライマリ・ケアにおける急性気道感染症の診療における医師の抗菌薬処方行動について追加の研究を行う必要があると考えている。

第 5 章 結 論

急性発症の咳嗽と発熱という急性気道感染症を疑う症状で、プライマリ・ケア外来を受診した成人 210 名を調査したところ、急性気道感染症患者の病原体として、非定型病原体は約 10% で認められた。急性気道感染症患者において、病原体として非定型病原体が検出されることと関連していたのは、非定型病原体感染患者との濃厚接触歴（オッズ比 11.37）と肺炎の診断（オッズ比 12.91）であった。非定型病原体感染の可能性が高度（ $\geq 50\%$ ）と予測された群の 32.3%、中等度（ $50\% >$ かつ $\geq 20\%$ ）と予測された群の 8.8%、低度（ $20\% >$ ）と予測された群の 3.4% に非定型病原体が検出されており、医師の非定型病原体による感染の臨床予測が高くなると病原体検出割合も上昇を認め関連を認めた。一方で、初回臨床予測で非定型病原体感染の可能性が高度（ $\geq 50\%$ ）ないし中等度（ $50\% >$ かつ $\geq 20\%$ ）とされた 122 名のうち、非定型病原体が検出されたのは 18 名（14.8%）であり、臨床予測と実際の検出割合に乖離を認めた。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、高い感度と中等度の特異度を示した。日本呼吸器学会の提唱するスコアリングは、プライマリ・ケアにおける急性気道感染症診療で非定型病原体感染症の除外にきわめて有用であると考えられた。

プライマリ・ケアにおける急性気道感染症の診療においては、医師は非定型病原体感染をより高率に臨床予測することで、結果として、急性気道感染症診療において見逃しの少ない診療になる一方で、過剰な抗菌薬処方が行われている可能性が考えられた。急性気道感染症において感染性病原体の遺伝子解析結果を即時に利用することで、医師の非定型病原体感染の臨床予測がより正確に行われ、抗菌薬処方内容の傾向や割合が変化する可能性があると考えられた。

第 6 章 謝 辭

本研究の実施に際し、多大なるご指導、ご鞭撻下さった筑波メディカルセンター病院 感染症内科 鈴木広道先生に感謝いたします。また、共同研究者として研究実施にご尽力いただいた明石医療センター 総合内科 石丸直人先生、筑波メディカルセンター病院 感染症内科 明石祐作先生、群星沖縄臨床研修センター 徳田安春先生、筑波大学附属病院 感染症科 竹内優都先生、明石医療センター 総合内科 木南佐織先生、筑波メディカルセンター病院 臨床検査科 上田淳夫氏、利根中央病院 臨床検査科 宇敷明人氏に深謝いたします。

さらに、論文作成にあたり、懇切にご指導、ご鞭撻下さった筑波大学院人間総合科学研究科地域医療教育学 前野貴美講師、前野哲博教授に感謝いたします。

第 7 章 出典

本学位論文は下記の論文の内容を John Wiley & Sons Australia 社の規定に従って再利用している。

Suzuki S, Ishimaru N, Akashi Y, Takeuchi Y, Ueda A, Ushiki A, Kinami S, Suzuki H, Tokuda Y, Maeno T. Physicians' prediction for the assessment of atypical pathogens in respiratory tract infections. *J Gen Fam Med.* 2020;00:1-9.

DOI: 10.1002/jgf2.350

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jgf2.350>

第 8 章 引 用 文 献

1. Soler JK, Okkes I, Oskam S, et al. An international comparative family medicine study of the Transition Project data from the Netherlands, Malta and Serbia. Is family medicine an international discipline? Comparing incidence and prevalence rates of reasons for encounter and diagnostic titles of episodes of care across populations. *Fam Pract.* 2012;29(3):283-298.
2. Kajiwara N, Hayashi K, et al. First-visit patients without a referral to the Department of Internal Medicine at a medium-sized acute care hospital in Japan: an observational study. *Int J Gen Med.* 2017 Oct 4;10:335-345.
3. Takeshima T, Kumada M, Mise J, Ishikawa Y, Yoshizawa H, Nakamura T, et al. Reasons for encounter and diagnoses of new outpatients at a small community hospital in Japan: an observational study. *Int J Gen Med.* 2014;7:259-69.
4. 日本呼吸器学会「咳嗽に関するガイドライン」作成委員会. 咳嗽に関するガイドライン 第2版. メディカルレビュー社. 2012.
5. Irwin R. S., Madison J. M. The diagnosis and treatment of cough. *New England Journal of Medicine.* 7 Dec. 2000;343(23):1715-1721.
6. Yamasaki A, Hanaki K, Tomita K, Watanabe M, Hasagawa Y, Okazaki R, et al: Cough and asthma diagnosis: physicians' diagnosis and treatment of patients complaining of acute, subacute and chronic cough in rural areas of Japan. *Int J Gen Med* 2010;3:101-7.

7. 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」作成委員会. 成人気道感染症診療の基本的考え方. 日本呼吸器学会. 2003.
8. 加地正郎. インフルエンザとかぜ症候群. 南山堂. 2003.
9. 厚生労働省健康局結核感染症課編:抗微生物適正使用の手引き第二版: 2019. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000573655.pdf> [cited 2020 May 2]
10. Heikkinen T., Järvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003;361:51-59.
11. Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, Cancio E. Acute viral infections of upper respiratory tract in elderly people living in the community: comparative, prospective, population based study of disease burden. *BMJ*. 1997;315(7115):1060-1064.
12. Creer D.D., Dilworth J.P., Gillespie S.H., Johnston A.R., Johnston S.L., Ling C. Aetiological role of viral and bacterial infections in acute adult lower respiratory tract infection (LRTI) in primary care. *Thorax*. 2006;61:75-79.
13. Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. Adults hospitalized with acute respiratory illness rarely have detectable bacteria in the absence of COPD or pneumonia; viral infection predominates in a large prospective UK sample. *J Infect*. 2014;69:507-515.

14. Ishiguro T, Takayanagi N, Yamaguchi S, et al. Etiology and factors contributing to severity and mortality of community-acquired pneumonia. *Intern Med* 52: 317-324, 2013.
15. Donowitz G, Mandell G. Acute Pneumonia. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R editor(s). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th Edition. Vol. 1, USA: Churchill Livingstone, 2000:717-43.
16. Marston BJ, Plouffe JF, File TM, et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization: Results of a Population-Based Active Surveillance Study in Ohio. *Arch Intern Med*. 1997;157:1709-1718.
17. N Miyashita, H Fukano, Y Niki, T Matsushima, N Okimoto: Aetiology of community-acquired pneumonia requiring hospitalization in Japan. *Chest* 119; 1295–96.
18. 石田 直, 橋本 徹, 有田真知子, 他:一般総合病院における市中肺炎入院患者の起炎微生物に関する prospective study. *日胸疾会誌* 1996 ; 34 : 759-764.
19. 日本呼吸器学会: 成人肺炎診療ガイドライン 2017, メディカルレビュー社, 東京, 2017.
20. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44:S27–S72.

21. Bell et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 13.
22. Centers for Disease Control and Prevention, Office of Infectious Disease, Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Dec, 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf> [cited 2020 May 2]
23. Morozumi M, Takahashi T, Ubukata K. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* : characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother* 2010;16:78-86.
24. Okazaki N, Narita M, Yamada S, et al. Characteristics of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* strains isolated from patients and induced with erythromycin in vitro. *Microbiol Immunol* 2001;45: 617-620.
25. Miyashita N, Matsushima T, Oka M. Japanese respiratory society. The JRS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: an update and new recommendations. *Intern Med.* 2006; 45(7): 419-28.
26. Norisue Y, Tokuda Y, Koizumi M, Kishaba T, Miyagi S. Phasic characteristics of inspiratory crackles of bacterial and atypical pneumonia. *Postgrad Med J.* 2008;84(994):432–436.

27. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. JAMA. 1997;278:1440–1445.
28. Wang K., Gill P., Perera R., Thomson A., Mant D., Harnden A. Clinical symptoms and signs for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* in children and adolescents with community-acquired pneumonia. Cochrane database Syst Rev. 2012;10:CD009175.
29. Miyashita N, Shimizu H, Ouchi K, et al. Assessment of the usefulness of sputum Gram stain and culture for diagnosis of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Med Sci Monit. 2008;14(4):CR171–6.
30. 忽那賢志. 特集 長引く咳はこう診る (4) 悩ましき咳 マイコプラズマ・百日咳の診断, 日本医事新報(4920):47-51,2018.
31. Burillo A, Bouza E. *Chlamydophila pneumoniae*. Infect Dis Clin North Am. 2010;24(1):61–71.
32. 福島喜代康, 中村茂樹, 高柳昇, 他. 喀痰中肺炎球菌抗原検出キットの有用性-尿中抗原検出キット・グラム染色との比較-. 日呼吸誌. 2013; 2: 343-8.
33. Sano G, Itagaki T, Ishiwada N, Matsubara K, Iwata S, Nakamori Y, et al. Characterization and evaluation of a novel immunochromatographic assay for pharyngeal *Mycoplasma*

- pneumoniae* ribosomal protein L7/L12 antigens. Journal of Medical Microbiology. 2016;65: 1105–1110.
34. Lee WJ, Huang EY, Tsai CM, Kuo KC, Huang YC, Hsieh KS, Niu CK, Yu HR. Role of serum *Mycoplasma pneumoniae* IgA, IgM, and IgG in the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae*-related pneumonia in school-age children and adolescents. Clin Vaccine Immunol. 2017;24(e00471-16)
35. Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for community acquired lower respiratory tract infections (LRTI) secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. Cochrane Database Syst Rev. 2005;20:CD004875.
36. Saito R, Misawa Y, Moriya K, Koike K, Ubukata K, Okamura N. Development and evaluation of a loop-mediated isothermal amplification assay for rapid detection of *Mycoplasma pneumoniae*. J Med Microbiol. 2005;54(Pt 11):1037-1041.
37. Hayashi D, Akashi Y, Suzuki H, Shiigai M, Kanemoto K, Notake S, et al. Implementation of Point-of-Care Molecular Diagnostics for *Mycoplasma pneumoniae* Ensures the Correct Antimicrobial Prescription for Pediatric Pneumonia Patients. Tohoku J Exp Med. 2018;246: 225–231.

38. Akashi Y, Hayashi D, Suzuki H, Shiigai M, Kanemoto K, Notake S, Ishiodori T, Ishikawa H, Imai H. Clinical features and seasonal variations in the prevalence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. J Gen Fam Med. 2018;19:191–197.
39. Cunha BA. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. Clin Microbiol Infect. 2006;12(suppl 3):12–24.
40. Miyashita N, Kawai Y, Kato T, et al. Rapid diagnostic method for the identification of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infection. J Infect Chemother. 2016;22:327–30.
41. Prevention, C.f.D.C.a., Interim Guidance for Healthcare Professionals. 2015.
42. Shindo, Y., et al., Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med, 2013. 188(8): 985-95.
43. Kohno, S., et al., Phase III randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection. Antimicrob Agents Chemother, 2011. 55(11): 5267-76.
44. Friedman, M., et al., Clinical predictors of obstructive sleep apnea. Laryngoscope, 1999. 109(12): 1901-7.

45. Poritz M, Blaschke A, Byington C. FilmArray, an automated nested multiplex PCR system for multi-pathogen detection: development and application to respiratory tract infection. *PLoS One*. 2011;6:e26047.
46. Saito A, Kohno S, Matsushima T, et al. Prospective multicenter study of the causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan. *J Infect Chemother*. 2006;12(2):63-69.
47. Ieven M, Coenen S, Loens K, et al. Aetiology of lower respiratory tract infection in adults in primary care: a prospective study in 11 European countries. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(11):1158-1163.
48. Templeton KE, Scheltinga SA, van den Eeden WC, Graffelman AW, van den Broek PJ, Claas EC. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis*. 2005;41(3):345-351.
49. Holm A, Nexoe J, Bistrup LA, et al. Aetiology and prediction of pneumonia in lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract*. 2007;57(540):547-554.
50. Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, et al. Community-acquired pneumonia in outpatients: aetiology and outcomes. *Eur Respir J*. 2012;40(4):931-938.

51. Capelastegui A, España PP, Bilbao A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in a population-based study: link between etiology and patients characteristics, process-of-care, clinical evolution and outcomes. *BMC Infect Dis.* 2012;12:134.
52. Luchsinger V, Ruiz M, Zunino E, et al. Community-acquired pneumonia in Chile: the clinical relevance in the detection of viruses and atypical bacteria. *Thorax.* 2013;68(11):1000-1006.
53. Yamasaki K, Kawanami T, Yatera K, et al. Significance of anaerobes and oral bacteria in community-acquired pneumonia. *PLoS One.* 2013;8(5):e63103.
54. Meijer A, Dagnelie CF, De Jong JC, et al. Low prevalence of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* among patients with symptoms of respiratory tract infections in Dutch general practices. *Eur J Epidemiol.* 2000;16(12):1099-1106.
55. Wadowsky RM, Castilla EA, Laus S, et al. Evaluation of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* as etiologic agents of persistent cough in adolescents and adults. *J Clin Microbiol.* 2002;40(2):637-640.
56. Graffelman AW, Knuistingh Neven A, le Cessie S, Kroes AC, Springer MP, van den Broek PJ. Pathogens involved in lower respiratory tract infections in general practice. *Br J Gen Pract.* 2004;54(498):15-19.

57. Gaillat J, Flahault A, deBarbeyrac B, et al. Community epidemiology of *Chlamydia* and *Mycoplasma pneumoniae* in LRTI in France over 29 months. *Eur J Epidemiol.* 2005;20(7):643-651.
58. Park S, Oh KC, Kim KS, et al. Role of Atypical Pathogens and the Antibiotic Prescription Pattern in Acute Bronchitis: A Multicenter Study in Korea. *J Korean Med Sci.* 2015;30(10):1446-1452.
59. Miyashita N, Kawai Y, Akaike H, et al. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in adolescents with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2012;12:126.
60. Tanaka T, Oishi T, Miyata I, et al. Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Infection, Japan, 2008-2015. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(10):1703-1706.
61. Marchello C, Dale AP, Thai TN, et al. Prevalence of atypical pathogens in patients with cough and community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Ann Fam Med.* 2016; 14: 552-66.
62. Yamazaki T, Kenri T. Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* infections in Japan and therapeutic strategies for macrolide - resistant *M. pneumoniae* . *Front Microbiol.* 2016; 7: 693.
63. K Ahmed Mel-B. What is happening to bedside clinical teaching?. *Med Educ.* 2002;36(12):1185-1188.

64. Sandler G. The importance of the history in the medical clinic and the cost of unnecessary tests. *Am Heart J.* 1980;100(6 Pt 1):928-931.
65. A. Watanabe, H. Goto, S. Kohno, et al. Nationwide survey on the 2005 guidelines for the management of community-acquired adult pneumonia: validation of differentiation between bacterial pneumonia and atypical pneumonia. *Respir Investig.*2012; 50: 23-32.
66. Ishida T, Miyashita N, Nakahama C. Clinical differentiation of atypical pneumonia using Japanese guidelines. *Respirology.* 2007; 12:104-10.
67. Miyashita N, Kawai Y, Yamaguchi T, Ouchi K, Oka M; Atypical Pathogen Study Group. Clinical potential of diagnostic methods for the rapid diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30(3):439-446.
68. Gramegna A, Sotgiu G, Di Pasquale M, et al, Atypical pathogens in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a worldwide perspective. *BMC Infect Dis.* 2018; 18: 677.
69. O'Neill C, Murray LJ, Ong GM, et al. Epidemiology of *Chlamydia pneumoniae* infection in a randomly selected population in a developed country. *Epidemiol Infect.* 1999; 122:111-6.

70. Dowell SF, Peeling RW, Boman J, et al. Standardizing *Chlamydia pneumoniae* assays: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada). Clin Infect Dis. 2001;33(4):492-503.
71. Hogerwerf L, DE Gier B, Baan B, et al. Chlamydia psittaci (psittacosis) as a cause of community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Epidemiol Infect. 2017; 145: 3096-105.
72. Numazaki K, Chiba S, Umetsu M. Detection of IgM antibodies to *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Chlamydia psittaci* from Japanese infants and children with pneumonia. 1992; In Vivo 6: 601-604.
73. Shengchen D, Gu X, Fan G, et al. Evaluation of a molecular point-of-care testing for viral and atypical pathogens on intravenous antibiotic duration in hospitalized adults with lower respiratory tract infection: a randomized clinical trial. Clin Microbiol Infect. 2019; 11:1415-21.

第 9 章 図表

表 1. 呼吸器病原体の遺伝子解析結果

	n	同定率 ^a (%)
解析対象	210	—
病原体同定患者	83	39.5
非定型病原体	21	10.0
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	17	8.1
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	2	1.0
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> and Coronavirus	1	0.5
<i>Chlamydia pneumoniae</i> and human Rhinovirus	1	0.5
ウイルス	62	29.5
Human Rhinovirus	16	7.6
Human Metapneumovirus	10	4.8
Parainfluenza virus	9	4.3
Respiratory Syncytial Virus	7	3.3
Coronavirus	6	2.9
Influenza B	5	2.4
Influenza A	4	1.9
Adenovirus	2	1.0
Adenovirus and Coronavirus	1	0.5
Influenza A and Coronavirus	1	0.5
Human Rhinovirus and Parainfluenza Virus	1	0.5

^a 同定率は、解析対象 210 名に対する各呼吸器病原体の同定数から求めた

表 2. 非定型病原体陽性気道感染症患者と陰性気道感染症患者の臨床的特徴の比較

	非定型病原体 ^a 陽性 n=21	非定型病原体陰性 n=189	p 値
患者背景			
年齢 (歳)	36 [32, 44]	39 [28, 60]	0.37
性別 (女性)	13 (61.9)	113 (59.8)	0.99
併存疾患			
喘息	1 (4.8)	26 (13.8)	0.49
免疫抑制状態	0 (0)	4 (2.1)	0.99
病歴			
季節 (8月-12月)	11 (52.4)	73 (38.6)	0.25
濃厚接触歴	5 (23.8)	6 (3.2)	< 0.01
先行抗菌薬	10 (47.6)	43 (22.8)	0.02
(マクロライド系、キノロン系 もしくはテトラサイクリン系)	2 (9.5)	16 (8.5)	0.70
発症後受診までの日数	7 [6, 10]	7 [5, 11]	0.67
症状			
鼻汁	3 (14.3)	30 (15.9)	0.99
喀痰	19 (90.5)	147 (77.8)	0.26
強い咳嗽	12 (57.1)	93 (49.2)	0.65
咽頭痛	9 (42.9)	108 (57.1)	0.25
筋肉痛・関節痛	8 (38.1)	62 (32.8)	0.63
下痢	2 (9.5)	14 (7.4)	0.67
身体所見・検査所見			
胸部 Crackles 音	1 (4.8)	22 (11.6)	0.48
皮疹	0 (0.0)	9 (4.8)	0.60
白血球数 (/μL)	8050 [7075, 9300]	7460 [5673, 9725]	0.43
CRP (mg/dL)	3.84 [2.52, 10.19]	3.32 [1.17, 6.63]	0.29
診断			
肺炎	15 (71.4)	32 (16.9)	< 0.01
気管支炎/上気道炎/その他	6 (28.6)	157 (83.1) ^b	
入院の必要性	1 (4.8)	21 (11.1)	0.71

カテゴリカル変数は割合(%)として表示し、連続変数は四分位範囲の中央値として表示した。

^a *Mycoplasma pneumoniae* (n=19), *Chlamydomphila pneumoniae* (n=2)

^b その他 (n=4) には、伝染性単核球症 (n=3) と日本紅斑熱 (n=1) を含む

表 3. 非定型病原体陽性と関連する要因（多変量ロジスティック回帰分析）

変数	多変量オッズ比	95%信頼区間	p 値
濃厚接触歴	11.37	(2.42-53.46)	< 0.01
先行抗菌薬	2.77	(0.97-7.94)	0.06
肺炎	12.91	(4.25-39.18)	< 0.01

表 4. 診療医師の初回臨床予測と非定型病原体検出率

(a) 全患者 (n=210)				
臨床予測 ^a		非定型病原体		p 値 ^c
Grade	N	n	検出率 ^b (%)	
高度	31	10	32.3	< 0.001
中等度	91	8	8.8	
低度	88	3	3.4	
(b) 肺炎患者 (n=47)				
臨床予測 ^a		非定型病原体		p 値 ^c
Grade	N	n	検出率 ^b (%)	
高度	16	8	50.0	0.19
中等度	22	5	22.7	
低度	9	2	22.2	

^a 医師の非定型病原体による気道感染症の可能性の予測 (Grade; 高度: $\geq 50\%$ 、中等度: $50\% >$ かつ $\geq 20\%$ 、低度: $20\% >$)

^b 非定型病原体検出率は各臨床予測 Grade の全数 N に対する非定型病原体検出数 n の比率 n/N を求めた

^c 非定型病原体検出率と診療医師の初回臨床予測を、Fisher's Exact Test を用いて解析した

表 5. 医師の非定型病原体感染の初回臨床予測の評価

	全患者 (n=210)		肺炎患者 (n=47)		
	非定型病原体		非定型病原体		
	陽性	陰性	陽性	陰性	
予測陽性群 ^a	18	104	予測陽性群 ^a	13	25
予測陰性群 ^b	3	85	予測陰性群 ^b	2	7
合計	21	189	合計	15	32
感度	85.7%	(64.5%-95.9%)	感度	86.7%	(60.9%-97.5%)
特異度	45.0%	(38.1%-52.1%)	特異度	21.9%	(10.7%-39.0%)
PPV	14.8%	(9.5%-22.2%)	PPV	34.2%	(21.1%-50.2%)
NPV	96.6%	(90.0%-99.2%)	NPV	77.8%	(44.3%-94.7%)

NPV (negative predictive value); 陰性的中率, PPV (positive predictive value); 陽性的中率

感度および特異度、PPV、NPV は 95% 信頼区間を提供する

^a 予測陽性群; 医師の非定型病原体による気道感染症の可能性の予測が高度及び中等度 (Grade; 高度: $\geq 50\%$ 、中等度: $50\% >$ かつ $\geq 20\%$) と判定された群

^b 予測陰性群; 医師の非定型病原体による気道感染症の可能性の予測が低度 (Grade; 低度: $20\% >$) と判定された群

表 6. 追加実施検査内容

追加実施検査を受けた人	136 人	64.8%
検査内容内訳	n (人)	割合 (%) ^a
臨床現場即時検査 (POCT)	42	20.0
インフルエンザ抗原検査	29	13.8
尿中肺炎球菌抗原検査	17	8.1
マイコプラズマ抗原検査	10	4.8
尿中レジオネラ抗原検査	8	3.8
A 群溶血連鎖球菌抗原検査	2	0.9
微生物学的検査		
喀痰培養	9	4.3
血液培養	2	0.9
血液検査	98	46.7
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> 特異的 IgM 抗体	19	9.2
放射線画像検査	118	56.2
胸部レントゲン検査	117	55.7
胸部 CT 検査	21	10.0

^a 本研究における解析対象 210 人に対する割合を示した

表 7. 医師の検査後臨床予測の変更と実施検査及び検査所見の関係

	検査後臨床予測の変更 (N=210)		
	上昇 (n=19)	変更なし (n=181)	低下 (n=10)
	n(%) ^a		
臨床現場即時検査 (POCT)	6 (31.6)	31 (17.1)	5 (50)
インフルエンザ抗原検査 (陽性)	0 (0)	2 (1.1)	1 (10)
インフルエンザ抗原検査 (陰性)	3 (15.8)	22 (12.2)	1 (10)
尿中肺炎球菌抗原検査 (陽性)	0 (0)	1 (0.6)	1 (10)
尿中肺炎球菌抗原検査 (陰性)	4 (21.1)	8 (4.4)	3 (30)
マイコプラズマ抗原検査 (陽性)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
マイコプラズマ抗原検査 (陰性)	3 (15.8)	5 (2.8)	2 (20)
尿中レジオネラ抗原検査 (陽性)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿中レジオネラ抗原検査 (陰性)	1 (5.3)	5 (2.8)	2 (20)
A 群溶血連鎖球菌抗原検査 (陽性)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
A 群溶血連鎖球菌抗原検査 (陰性)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)
血液検査	16 (84.2)	74 (40.9)	8 (80)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> 特異的 IgM 抗体 (陽性)	1 (5.3)	2 (1.1)	0 (0)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> 特異的 IgM 抗体 (陰性)	3 (15.8)	13 (7.2)	0 (0)
放射線画像検査	18 (94.7)	92 (50.8)	8 (80)
肺炎所見	11 (57.9)	30 (16.6)	6 (60)

^a 検査後臨床予測の変更項目を各群とし、その母数 n に対する各実施検査の割合を求めた

表 8. 診療医師の検査後^a最終臨床予測と非定型病原体検出率

(a) 全患者 (n=210)				
臨床予測		非定型病原体		p 値 ^d
Grade ^b	N	n	検出率 ^c (%)	
高度	41	13	31.7	< 0.001
中等度	80	3	3.8	
低度	89	5	5.6	

(b) 肺炎患者 (n=47)				
臨床予測 ^b		非定型病原体		p 値 ^d
Grade ^b	N	n	検出率 ^c (%)	
高度	23	10	43.5	0.07
中等度	13	1	7.7	
低度	11	4	36.4	

^a 追加検査は 210 名中 136 名 (64.8%) で行われた [POCT:42 名 (20.0%)、血液検査:98 名 (46.7%)、放射線画像検査:118 名 (56.2%)]

^b 医師の非定型病原体による気道感染症の可能性の予測 (Grade; 高度 : $\geq 50\%$ 、中等度 : $50\% > \text{かつ} \geq 20\%$ 、低度 : $20\% >$)

^c 非定型病原体検出率は各臨床予測 Grade の全数 N に対する非定型病原体検出数 n の比率 n/N を求めた

^d 非定型病原体検出率と診療医師の初回臨床予測を、Fisher's Exact Test を用いて解析した

表 9. 非定型病原体感染予測スコアリング基準^a の評価

肺炎患者					
	採血検査なしでの基準 ^b (n=47)		採血検査ありでの基準 ^c (n=42)		
	非定型病原体		非定型病原体		
	陽性	陰性	陽性	陰性	
スコア \geq 3	15	15	スコア \geq 4	11	8
スコア $<$ 3	0	17	スコア $<$ 4	0	23
合計	15	32	合計	11	31
感度	100%	(69.8%-100%)	感度	100%	(61.5%-100%)
特異度	53.1%	(34.7%-70.9%)	特異度	74.2%	(55.4%-88.1%)
PPV	50%	(31.3%-68.7%)	PPV	57.9%	(33.5%-79.7%)
NPV	100%	(72.7%-100%)	NPV	100%	(78.9%-100%)

NPV(negative predictive value);陰性的中率,PPV(positive predictive value);陽性的中率

感度および特異度、PPV、NPVは95%信頼区間を提供する

^a 非定型病原体感染を判定するための診断スコアリングが日本呼吸器学会から公表されている¹³⁾。このスコアは以下の項目により定められている:1)年齢60歳未満、2)基礎疾患がない、あるいは軽微、3)頑固な咳がある、4)胸部聴診上所見が乏しい、5)痰がないあるいは迅速診断法で起因菌が証明されない、6)末梢血白血球数が10,000 μ L未満

^b 採血検査を行わない診断スコアリングは、1)~5)の項目で構成され、3項目以上合致すると非定型病原体感染を示唆する

^c 採血検査を行う診断スコアリングは、1)~6)の項目で構成され、4項目以上合致すると非定型病原体感染を示唆する

表 10-a. 肺炎患者における非定型病原体の頻度

研究	Ref	年	N	方法	<i>M. pneumoniae</i> (%) ^a	<i>C. pneumoniae</i> (%) ^a	<i>L. pneumophila</i> (%) ^a
Templeton et al.	48	2005	105	PCR	9.5	3.8	5.7
Saito et al.	46	2006	232	PCR, Serology, UA, Culture	5.2	6.5	3.9
Holm et al.	49	2007	48	PCR	8.3	0.0	0.0
Cilloniz et al.	50	2012	568	Serology, UA	5.1	1.8	2.3
Capelastegui et al.	51	2012	700	Serology, UA	8.9	5.3	2.4
Luchsinger et al.	52	2013	356	PCR, Serology, UA	9.0	7.9	3.7
Ieven et al	47	2018	141	PCR, Serology	4.3	5.0	0.7
本研究		2020	47	PCR	25.5	6.4	-

Ref: Reference, PCR: polymerase chain reaction test, UA: urine antigen test

^a 各研究における対象 N に対し各方法で確定診断された非定型病原体の割合を求めた

表 10-b. 急性気管支炎患者における非定型病原体の頻度

研究	Ref	年	N	方法	<i>M. pneumoniae</i> (%) ^a	<i>C. pneumoniae</i> (%) ^a	<i>L. pneumophila</i> (%) ^a
Meijer et al.	54	2000	557	PCR, Serology	1.3	1.1	-
Wadowsky et al.	55	2002	473	PCR, Culture	0.8	0.0	-
Graffelman et al.	56	2004	145	PCR, Serology	9.0	1.4	-
Gaillat et al.	57	2005	2336	PCR	4.1	2.3	-
Creer et al.	12	2006	80	PCR	1.3	1.3	0.0
Holm et al.	49	2007	316	PCR	2.2	0.6	0.0
Park et al.	58	2015	435	PCR	0.2	0.7	0.2
Ieven et al	47	2018	2963	PCR, Serology	4.9	5.3	0.2
本研究		2020	70	PCR	8.6	0.0	-

Ref: Reference, PCR: polymerase chain reaction test

^a 各研究における対象 N に対し各方法で確定診断された非定型病原体の割合を求めた

第 10 章 補足資料

患者様用

上気道症状問診票

ID: _____

本問診票は上気道症状(咳嗽、咽頭痛、鼻汁等)を認める患者様に対しての自己記入式問診票です。

お手数ですが下記項目にチェック☑をし、記入必要な項目はお答え下さい。

現居住場所 自宅 施設 その他

自宅・学校・職場で流行している感染症

あり なし

↓ * ありの場合

- 1) インフルエンザ マイコプラズマ
 その他()
 原因不明

2) 接触度

- 同じ家で生活(一晩以上の滞在を含む)していた
 同じ職場のフロア又は教室で仕事・勉強をした
 医療従事者で該当患者さんの診療・介護をした
 上記該当なし(例:同じ教室で無いが学校で流行)

過去の病気 あり () なし

治療中の病気 あり () なし

現在の喫煙 あり なし

続けて今回受診した症状に関する下記項目について同様にお答え下さい。

本日以前の本症状での外来受診回数(他院含む) _____ 回

本日受診前に本症状に対して出された抗生物質 名前: _____

症状はいつから何が始まりましてか _____ 日前から _____ が

発熱 あり(°C) なし

咳 あり なし

↓ * ありの場合: 下記に該当する場合はチェック☑

- 数日間で悪化傾向である 咳が出ると止まらない
 夜に咳で眠れない 咳き込みで嘔吐

鼻汁・鼻閉(新たな症状なら☑あり、普段からある場合は☑なし)

あり なし

↓ * ありの場合: 下記に該当する場合はチェック☑

- 受診時には軽快している
 症状が残っているが軽度である
 鼻閉のみである

痰 あり なし 咽頭痛 あり なし

筋肉痛・関節痛 あり なし 呼吸困難 あり なし

頭痛 あり なし 倦怠感 あり なし

悪寒 あり なし 体熱感 あり なし

下痢 あり なし 嘔吐 あり なし

医師用

医師確認表

TC _____

こちらは「プライマリ・ケアでの非定型病原体による気道感染症の疫学調査」において、問診および診察時に測定して頂きたい項目の確認表です。
始めに下記組み入れ/除外基準のチェック☑を必ずお願い申し上げます。

組み入れ基準: 下記項目5項目すべてへ該当が必要です。	
<input type="checkbox"/>	本臨床研究および臨床性能試験への本人同意
<input type="checkbox"/>	経過中の平熱から1℃以上の体温上昇か37℃以上の発熱
<input type="checkbox"/>	咳嗽を認める
<input type="checkbox"/>	発熱・咳嗽のいずれかが3日以上持続する患者
<input type="checkbox"/>	共同研究者もしくは研究協力者が診療した患者
除外基準: 下記8項目について1項目でも該当する場合は除外になります。	
<input type="checkbox"/>	本人ないし代諾者からの同意取得困難
<input type="checkbox"/>	意識障害やショックなど検体採取が困難
<input type="checkbox"/>	慢性閉塞性肺疾患に伴う急性増悪症例
<input type="checkbox"/>	副鼻腔炎、扁桃炎を認める症例
<input type="checkbox"/>	肺結核症、肺真菌症、非結核性抗酸菌症合併症例
<input type="checkbox"/>	院内肺炎もしくは医療ケア関連肺炎を認める症例
<input type="checkbox"/>	異物誤嚥や明らかに嚥下障害を認める患者
<input type="checkbox"/>	閉塞性肺炎、膿胸もしくは肺化膿症の合併患者

下記項目の測定およびカルテ記載確認に関してチェック☑をお願いします。
 また、各測定項目に関してはカルテ画面への記載(テンプレート入力補助あり)をお願いします。一部を除き全項目の入力をお願いします。

身体所見	<input type="checkbox"/>	意識レベル(JCSないしGCS)
	<input type="checkbox"/>	血圧
	<input type="checkbox"/>	呼吸回数
	<input type="checkbox"/>	脈拍数
	<input type="checkbox"/>	扁桃腫大および白苔
	<input type="checkbox"/>	頸部リンパ節腫脹
	<input type="checkbox"/>	皮疹
	<input type="checkbox"/>	胸部crackles
	<input type="checkbox"/>	呼吸音の異常(呼吸音低下や雑音など)
検査所見	<input type="checkbox"/>	経皮的動脈血酸素飽和度(SpO2)
	<input type="checkbox"/>	遺伝子検査
	* 以下2項目は通常診療で実施した場合に限る	
	<input type="checkbox"/>	胸部レントゲンないし胸部CT所見
	<input type="checkbox"/>	採血検査(WBCおよび分画、CRP、LDH、BUN)
その他	<input type="checkbox"/>	発症日から検体採取までの日数
	<input type="checkbox"/>	診療医想定 of 非定型病原体検査前確率(問診診察直後) 診療医想定 of 非定型病原体検査前確率(採血画像後) * 低: 20%以下 中: 20~50%未満 高: 50%以上
	<input type="checkbox"/>	検体採取時の咽頭後壁スワブ接触有無
	<input type="checkbox"/>	咽頭観察範囲(Grade I - IV: 別途資料参照)

第 11 章 略語表

RFEs	Reasons for encounter
ICPC-2	プライマリ・ケア国際分類
rRNA	リボソーム RNA
LAMP 法	Loop-Mediated Isothermal Amplification
PCR	Polymerase Chain Reaction
CT	Computed tomography
WBC	白血球
CRP	C 反応性蛋白
LDH	血清乳酸脱水素酵素
BUN	尿素窒素
HbA1c	ヘモグロビン A1c
SNP	Single Nucleotide Polymorphism(一塩基多型)
dsDNA	double-stranded DNA(二本鎖 DNA)
IgM	Immunoglobulin M(免疫グロブリン M)
POCT	Point Of Care Testing(臨床現場即時検査)
AMPC	Amoxicillin
ABPC/SBT	Ampicillin/Sulbactam