

## 学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
河上千尋	主査 教授 佐野 浩一 副査 教授 花房 俊昭 副査 教授 河野 公一 副査 教授 出口 寛文
主論文題名 Clinical predictors of pneumonia in pediatric influenza virus infection in H1N1pdm pandemic period (パンデミック・インフルエンザウイルス (H1N1pdm) 流行期における、小児のインフルエンザ関連肺炎の臨床的予知因子について)	
学位論文内容の要旨	
<p>《目的》</p> <p>パンデミックインフルエンザウイルス (H1N1pdm) 感染症は、2009年8月から12月にかけて世界的に拡大し、本邦でも2009年9月から12月に全国的に流行した。H1N1pdm 感染症の特徴として、感染初期から重度の肺炎・呼吸不全をきたす例が通年性のインフルエンザ感染症に比較して多いことが指摘されているが、呼吸器疾患の重症化を予知しうる臨床的初期徴候はまだ見つかっていない。われわれは小児の H1N1pdm 関連肺炎の予知因子を探索する目的で、2009年流行期における H1N1pdm 関連肺炎罹患群と肺炎非罹患群の症状の差異について、後方視的な比較調査を実施した。</p> <p>《対象・方法》</p> <p>調査期間は2009年9月初～11月末(この間に本邦で流行した A 型インフルエンザウイルスは99%以上が H1N1pdm であったことが疫学的に証明されているため、</p>	

A型ウイルス抗原迅速検査陽性（以下迅速陽性）者を H1N1pdm 感染者とみなした）とし、上記期間に当院小児科（救急外来を含む）を受診して迅速陽性であった例を対象とした。診療録および電話での聴き取りによって後方視的に調査した。同期間に当院で入院加療を受けた関連肺炎（迅速陽性で肺炎あり）患者群を肺炎群とした。同期間に外来で治療を受け治癒した非肺炎（迅速陽性で肺炎なし）患者群を対照群とした。肺炎の診断は胸部単純レントゲン写真で行なった。対照群が肺炎や他の合併症を伴っていないことは、再診時の診療録または親権者への電話聴取で確認した。

#### 《結 果》

- ① 迅速陽性者総数は 150 例で、うち肺炎群 13 例、対照群 112 例であった。
- ② 肺炎群と対照群との間に、年齢、性別、喘息の既往の有無、抗インフルエンザ薬の投与の有無のそれぞれについて有意差はみられなかった。
- ③ 肺炎群は対照群に比較して咳が発熱（38.0℃以上）よりも 12 時間以上先行してみられた患者が有意に高頻度であった（期間平均値：肺炎群 1.4±1.5 日、対象群 0.7±0.7 日、 $p < 0.001$ ）。
- ④ 単因子解析・多因子解析ともに「発熱に先行する咳」の訴えと「診断時息苦しい」の訴えはそれぞれ「肺炎あり」に対する強い危険因子であった。
- ⑤ 上記④の訴えのどちらかを伴う群に肺炎群の全例が含まれ（感度 100%）、対照群のうち 100 例が含まれなかった（特異度 89%）。

#### 《考 察》

今回の調査期間での迅速陽性者全体に占める肺炎群の割合は 8.7%であり、H1N1pdm 関連肺炎の頻度は比較的少なかった。しかし、肺炎群において発熱から入院までの期間は平均 1.2±0.7 日と一般の肺炎の場合に比較して短く、肺炎への進行は比較的急速であったことを示している。早期に肺炎患者を発見することが

臨床上強く求められるが、肺炎患者を見出すことを目的に迅速陽性者全例に対して胸部レントゲン検査や胸部CT検査を実施することは、放射線被曝の面からも医療経済学的見地からも許容されにくい。しかし、一方で来院時の「息苦しい」自覚症状からだけでは肺炎群の69%しか捕捉することができないため、一部の肺炎患者を見落とす危険性がある。

そこで、今回われわれは「診断時息苦しい」と「発熱に先行する咳」の2つの訴えを組み合わせることで、肺炎群を全例発見できると同時に、対照群の89%を二次検査の対象から外すことができると考えた。加えて、この2つの質問を用いて肺炎罹患の高危険度群と低危険度群とに対象患者を振りわけることによって、混雑する小児科外来においても肺炎罹患疑診者に対する速やかな初期対応が可能になると考えた。

「発熱に先行する咳」の病態生理学的意味は不明である。ただ、H1N1pdmは通年性インフルエンザウイルスに比較して感染早期から下気道炎（気管支炎・肺炎）を惹起させやすいことが動物実験で示されている。肺炎群は感染早期から下気道炎をきたすため「咳が発熱に先行する」経過をとり、一方で対照群は主感染部位が上気道であったため「咳と発熱がほぼ同時に出現する」または「発熱後に咳が出現する」経過になったと推測できる。今回の調査では患者個人の免疫学的背景を考慮していないため、肺炎群と対照群でなぜウイルスの主感染部位が異なるかを宿主側から明らかにすることはできない。今後宿主側の免疫能の差異を加えた比較調査を行うことによって、病型に差異が生じた理由をより深く考察することができると考えている。

#### 《結 語》

「発熱に先行する咳」および「診断時の呼吸困難感」は、小児のパンデミック・インフルエンザウイルス関連肺炎の予知因子として有用である。

## 審査結果の要旨および担当者

報告番号	乙第号	氏名	河上千尋
論文審査担当者		主査教授 佐野 浩一	
		副査教授 花房 俊昭	
		副査教授 河野 公一	
		副査教授 出口 寛文	
主論文題名			
Clinical predictors of pneumonia in pediatric influenza virus infection in H1N1pdm pandemic period			
(パンデミック・インフルエンザウイルス (H1N1pdm) 流行期における、小児のインフルエンザ関連肺炎の臨床的予知因子について)			
論文審査結果の要旨			
<p>本研究は、小児のパンデミック・インフルエンザウイルス (H1N1pdm) 感染にともなう肺炎の臨床的予知因子を明らかにする目的で、2009年9月～11月のインフルエンザ流行期間に当院に来院した、H1N1pdm に感染したと疫学的に強く推認される小児患者を対象として、肺炎を来した13名 (肺炎群) と来さなかった112名 (対照群) とに分け、種々の臨床的指標を後方視的に比較検討したものである。</p> <p>その結果、肺炎群では対照群に比較して、咳の出現から38.0℃以上の発熱までの期間が有意に長く、また初診時における呼吸困難感の訴えが有意に高頻度であった。以上より申請者は、H1N1pdm 関連肺炎の適切な臨床的予知因子は、発熱の12時間以上前から始まる咳と初診時の呼吸困難感であると結論づけている。</p> <p>本研究は、H1N1pdm 関連肺炎のもつ特性として、「発熱に先行する咳」と「診断時呼吸困難感」を比較調査で明らかにした点、および小児科臨床現場において画像検査を実施することなく H1N1pdm 関連肺炎患者をスクリーニングできる可能性を示した点で臨床的に有意義な研究と考えられる。</p> <p>以上により、本論文は本学学位規程第3条第2項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌)</p> <p>Bulletin of the Osaka Medical College 57(1): 9-16, 2011</p>			