

学 位 論 文 要 旨

博士課程 甲・乙	第 号	氏 名	川口 剛
<p>[論文題名]</p> <p>Corticosteroids May Have Negative Effects on the Management of Patients with Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome: A Case-Control Study 重症熱性血小板減少症候群の患者管理におけるコルチコステロイドの負の影響の可能性：ケースコントロール研究</p> <p>Viruses, 13:785, 2021, http://doi.org/10.3390/v13050785</p> <p>[要 旨]</p> <p>背景：重症熱性血小板減少症候群 (Severe fever with thrombocytopenia syndrome; SFTS) は 2011 年に中国で最初に報告された致死的なウイルス性出血熱である。以後は主に中国，韓国，西日本で報告されている。SFTS の原因ウイルスはブニヤウイルス科フレボウイルス属の <i>Huaiyangshan bangyangvirus</i> であり，一般的には SFTS ウイルス (SFTSV) と呼ばれる。SFTSV 感染症の致死率は日本では 27-31% と高く，流行地域においては重要な公衆衛生上の問題である。現在に至るまで確立された治療法はない。補助療法として輸血や抗菌薬投与が行われる。血球貪食症候群を伴う SFTS 患者において糖質コルチコイド (CS) が有効であったとする症例報告がいくつかある一方で，韓国で行われた後方視的研究では CS 投与群は非投与群に比して致死率が高かったと報告されている。CS 投与後に二次性真菌感染症を合併したという報告もあり，SFTS における CS 投与の安全性は検証される必要がある。SFTS の予後予測因子の同定と SFTS 患者における CS の有効性を検討することを目的として本研究を実施した。</p> <p>方法：宮崎県の 4 つの医療機関において後方視的なケースシリーズ研究を実施した。2008 年 1 月から 2020 年 9 月までに SFTS と診断された成人例を対象とした。SFTSV 遺伝子の検出には血液検体を用いた RT-PCR を行なった。電子カルテを用いて臨床情報を収集した。予後不良因子の同定のため入院時の症状，検査所見，治療や転帰を死亡群と生存群で比較した。CS 投与がなされる確率を予測するために患者毎に傾向スコアを算出した。CS 投与群と非投与群における臨床的特徴の差を傾向スコアマッチングで調整した後に，CS 投与群と非投与群における CS 療法の治療効果や予後，合併症を比較した。</p> <p>結果：SFTS と診断された 47 例が本研究に登録された。14 例が死亡し，致死率は 29.8% であった。年齢中央値は 76 歳であり，死亡群でより高齢であった。男性は死亡群に多かった。基礎疾患や発症から受診までの期間，臨床症状，身体所見に差はなかった。初</p>			

診時の検査所見ではヘモグロビンや尿素窒素、クレアチニン、C 反応性蛋白(CRP)、プロトロンビン時間(INR)やD-ダイマーが死亡群でより高値であった。生存群に比して死亡群ではより高頻度にCS が投与されていた。症例全体で二次性感染症は 29.8%に、侵襲性肺アスペルギルス症(IPA)は 8.5%に合併し、死亡群に多い傾向があった。47 例中 25 例にCS が投与された。非投与群に比して投与群では意識障害や重度の血小板減少など既知の予後不良因子を有する症例が多く、致死率が高く、二次性感染症が多い傾向があった。細菌性肺炎や IPA を合併した症例は全例でCS が投与されていた。傾向スコアマッチングを用いて背景因子を調整したCS 投与群と非投与群の 24 例においても、CS 投与群で致死率が有意に高く、二次性感染症が多い傾向があった。

考察: 本研究における SFTS の致死率は 29.8%と既報と同等であった。死亡群に男性が多く、腎障害や凝固能異常が高度な点も既報と同様であった。CRP は死亡群でわずかに上昇していた。我々は以前に SFTS では CRP 正常が特徴であると報告したが、死亡群におけるわずかに CRP 上昇はサイトカインストームや二次性感染症の影響を反映したものかもしれない。CS は 53.2%の症例に投与され、死亡群では 85.7%とより高頻度に投与されていた。傾向スコアマッチングで患者背景を調整した患者群においても、CS 投与群で致死率が有意に高かった。この機序は明らかになっていないが、CS が宿主免疫を抑制し SFTSV に対する免疫応答が低下するなどの影響があったかもしれない。IPA など二次性感染症の合併頻度が上昇する原因も不明である。CS 投与が宿主免疫を抑制すること以外に、SFTSV 感染自体が白血球減少や血小板減少、IL-10 の過剰産生など免疫抑制状態を誘導する可能性もある。本研究は登録数が少なく、後方視的検討であり、重症度による層別化や抗ウイルス薬と CS の併用療法については評価できなかった。サイトカインやウイルス量については検討していない。CS の効果や安全性の検証には前向き研究の実施が望まれる。

結論: 本研究に登録された約 1/3 の SFTS 症例が死亡し、IPA を含む二次性感染症を合併した。傾向スコアマッチングによる患者背景の調整後にもCS 投与群で致死率が有意に高く、二次性感染症が多い傾向があった。CS 投与の有効性は投与量や期間、抗ウイルス薬との併用などに依存するかもしれないが、副作用とのバランスを慎重に検討しなければならない。

備考 論文要旨は、和文にあつては 2,000 字程度、英文にあつては 1,200 語程度