

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08488

研究課題名(和文) 新興リケッチア症・日本紅斑熱における重症化回避のための治療法確立

研究課題名(英文) Establishment of treatment methods to prevent severe cases of emerging rickettsial diseases and Japanese spotted fever."

研究代表者

岩崎 博道 (Iwasaki, Hiromichi)

福井大学・学術研究院医学系部門(附属病院部)・教授

研究者番号：10242588

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：日本紅斑熱は我が国固有のリケッチア感染症で発見後30年が経過したが、適切な抗菌薬治療は定まっていない。実験的にはテトラサイクリン系薬(TC)とニューキノロン系薬(FQ)の併用がサイトカイン産生を抑制することにより、重症化抑止にはたらくことが示唆されていた。TC単剤に対する、TCとFQの併用治療の有効性について過去の症例報告を網羅的にメタアナリシスすることにより評価すると、TC群よりTC+FQ群では3日目から4日目にかけての体温低下に有意性が示された。日本紅斑熱ではTCにFQを追加することにより発熱期間を短くし、重症化を阻止する可能性が臨床的にも示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究より、日本紅斑熱はテトラサイクリン系薬(TC)単独でも治療可能であるが、1週間程度解熱に時間を要することを理解しておくことが必要であることが示された。しかしTCにニューキノロン系薬(FQ)を追加することにより解熱効果が有意に高まり、発熱期間を短くする可能性がある。TC単独治療に比べて、TC+FQ併用治療により発熱期間を短縮できれば、重症化抑止につながる可能性や治療期間そのものの短縮につながる可能性も示唆された。本研究は今後、日本紅斑熱の適正治療に有益な情報を提供することが期待される。

研究成果の概要(英文)： Japanese spotted fever is a rickettsial infection unique to our country, and 30 years have passed since its discovery; however, an established antimicrobial treatment has not yet been determined. Experimentally, the combined use of tetracycline (TC) and fluoroquinolones (FQ) has been suggested to inhibit cytokine production, potentially preventing severe disease progression. A comprehensive meta-analysis of past case reports comparing the effectiveness of TC alone versus combined TC and FQ treatment showed significant reductions in body temperature from the third to the fourth day in the TC+FQ group compared to the TC group alone. Clinically, adding FQ to TC for the treatment of Japanese spotted fever has shown potential in reducing the duration of fever and preventing severe outcomes.

研究分野：感染症

キーワード：リケッチア感染症 日本紅斑熱 テトラサイクリン ニューキノロン

1. 研究開始当初の背景

日本紅斑熱は我が国固有の新興リケッチア感染症で、発見後 30 年が経過したが、適切な抗菌薬治療が未確定であった。この度 3 年間の基盤研究期間中に、日本紅斑熱は古来より定着していたリケッチア感染症・つつが虫病の発生件数を超え、2023 年には年間報告数が 501 例に達し国内最大のリケッチア感染症となった。日本紅斑熱はマダニにより媒介されるが、この数年リケッチアのみならず、ウイルス（エゾウイルス、オズウイルス）や細菌（ボレリア・ミヤモトイ）の新興感染症発生の報告もあり、ダニ媒介感染症としての位置づけからも、日本紅斑熱の診断と治療は極めて重要となった。

2. 研究の目的

日本紅斑熱の死亡率は 4%程度であり、臨床現場では、類似のリケッチア感染症・つつが虫病の死亡率<1%に比較し日本紅斑熱は重症化しやすいことが認識されていた。これまでの症例報告等から、日本紅斑熱の治療に第一選択薬として用いられるテトラサイクリン系薬(TC)の有効性が得られない場合に、ニューキノロン系薬(FQ: fluoroquinolone)を追加で併用すると救命できたとする報告が蓄積された。リケッチア感染症の重症化の背景にはサイトカインの過剰産生、いわゆる「サイトカイン・ストーム」があることを我々は指摘したが、このサイトカインの産生が TC と FQ の併用により有効に抑制されることも実験的に示された。さらに FQ は、細胞からの TNF- α の細胞外への放出を減ずることも明らかになった。実験的には 2 種の抗菌薬の併用により重症化を抑制することが示されたものの、臨床的に報告されているように、TC と FQ の併用の有効性について過去の報告を網羅的にメタアナリシスすることにより評価し、適正治療法を提案することを目的とした。

3. 研究の方法

PubMed と医中誌により、日本紅斑熱の症例報告を検索した。全年齢を対象とし、血清抗体価（回復期血清にて IgM 抗体陽性または IgG ペア血清で 4 倍以上の抗体価上昇）および血液・痲痲検体等による PCR 検査によって、*R. japonica* が証明された症例を選択し、治療に少なくとも TC が用いられていることが記載されている報告を対象とした。その結果、118 論文の 182 症例が検索された。時間依存性共変量が得られないことにより、治療の切り替え後は評価できず、薬剤切り替え 1 日後の体温は 1 日前の薬剤の影響を強く受けていることが考えられるため、論文の記載から正しく評価できない症例は対象から除外した。1990 年以降に掲載された論文に含まれる症例（TC および FQ の併用使用の可能性があった症例に限定するため）初回治療が TC 単剤あるいは TC+FQ の症例、初回来院（day1）から 10 日以内に熱型データが存在する症例を最終的な評価可能症例とし、初回来院（day1）から 10 日以内において治療が変更された場合、初回治療開始後から治療内容が変更となった日+1 日までの期間を評価した。最終的に TC 単独群 84 例、TC + FQ 併用群 18 例の合計 102 例を解析した。

統計解析は、体温の時間変化は、restricted-cubic-spline (knots = 5)を用いた非線形混合効果モデルで推定した。モデルには、各観察日における群間体温の差を評価するために、治療群を示す変数と初診日からの日数の間の交差項を含めた。ベースライン特性における群間の不均衡の影響を調整するため、モデルにおいて以下のベースライン共変数を評価した。年齢、性別、併存疾患の数、DIC の有無、血小板数、FDP 値、血清クレアチニン値、ALT 値、CRP 値、白血球数、刺し口の有無および報告された出版年数を指標とした。統計的仮説検定はすべて R (<https://cran.r-project.org/>) を用いて両側 5%の有意水準で実施した。

4. 研究成果

初回来院日 day1 以降の体温の時系列変化を示した（図 1）。赤い点線が TC 単独群、青い線が TC+FQ 群を示す。日数ごとの体温の群間差を計算すると、day3 と day4 で有意差を認めた。純粋な体温分布の推移を記述統計で示すと、day1 時点ですでに 37.5 未満の症例がいることが明らかとなった（図 2）。Day1 で 37.5 未満であった 9 症例の詳細を表 1 に示した。9 症例のうち 5 症例、つまり 56%の症例が重症例であり、そのうち 2 例が死亡していた。さらに、初期治療はすべて TC 単剤が選択されていた。

TC 群より TC+FQ 群では 3 日目から 4 日目にかけて体温の下がり方が有意に大きかった。体温の時系列変化の図（図 1）より、37.5 に到達するまでの期間は TC 群でおよそ 5.5 日、TC+FQ 群でおよそ 4 日となっている。ただし、本解析はあくまで day ごとの体温を比較した解析であり、対象によって評価できている day が異なるため、発熱期間としての比較（有意差の検定）は不可能であった。日本で最も多いリケッチア症はつつが虫病であり、TC 単独により 90%は 48 時間以内に解熱することが知られている。しかし TC 単剤では日本紅斑熱はつつが虫病より発熱期間が長くなる。日本紅斑熱はつつが虫病より炎症性サイトカイン・ケモカイン産生が多いことが原因となっている可能性がある（Iwasaki H, et al. Res Adv Microbiol 2003;3:131-137, Sando E, et al. Emerg Infect Dis 2018;24:1633-1641, Tai K, et al. J Clin Microbiol 2014;52:1938-

1946.)。そのため、抗リケッチア効果および炎症性サイトカイン・ケモカイン産生制御目的に TC+FQ が経験的に使用され成功例も報告されてきた (Sato M, et al. J Infect Chemother 2019;25:917-919, Tai K, et al. Transl Res 2013;161:99-109.)。国内最大規模の 239 例のケースシリーズでは、98.3%で TC+FQ 治療であった (Sakabe S, et al. J Infect Chemother 2022;28:211-216.)。

これまでの研究で、DPC データベースによる後方視的解析で、TC 群と TC+FQ 群の比較では入院中死亡率、入院中合併症、入院コストおよび入院期間に有意差はなかった (Kutsuna S, et al. Int J Infect Dis 2022;123:70-75.)。しかし、この研究では入院中の患者の症状の変化については言及されておらず、さらに入院初日の治療により群別化しているため、TC 群の経過途中で FQ を追加した症例が除外されているのか記載がない。Raoult らのグループによる地中海紅斑熱に対する後方視的解析もしばしば議論に挙がるが、この論文では TC 単独と FQ 単独を比較して FQ 単独が重症化と関連すると報告している (Botelho-Nevers E, et al. J Antimicrob Chemother 2011;66:1821-1830.)。しかし、TC と TC+FQ との比較に関する評価はなされていない。

本研究より、日本紅斑熱は TC 単独でも治療可能であるが、1 週間程度解熱に時間を要することを理解しておくことが必要であることが示された。しかし TC に FQ を追加することにより解熱効果が有意に高まり、発熱期間を短くする可能性がある。TC 単独治療に比べて、TC+FQ 併用治療により発熱期間を短縮できれば、重症化抑止につながる可能性や治療期間そのものの短縮につながる可能性も示唆された。

図 1

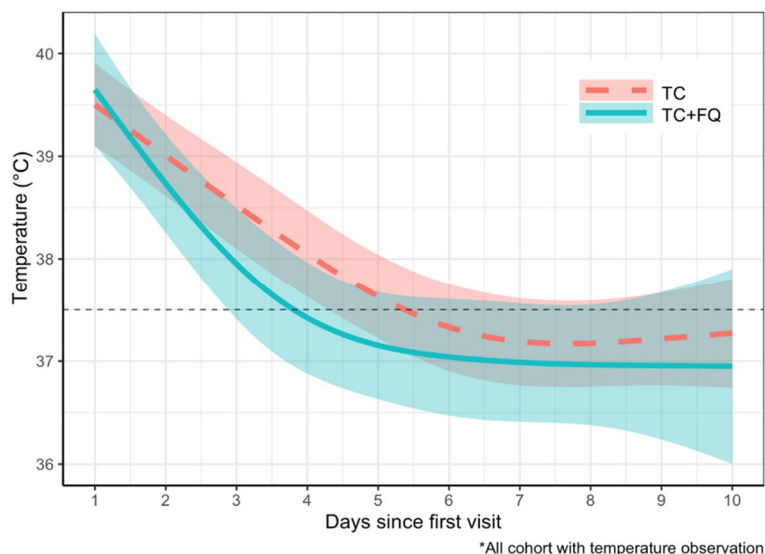


図 2

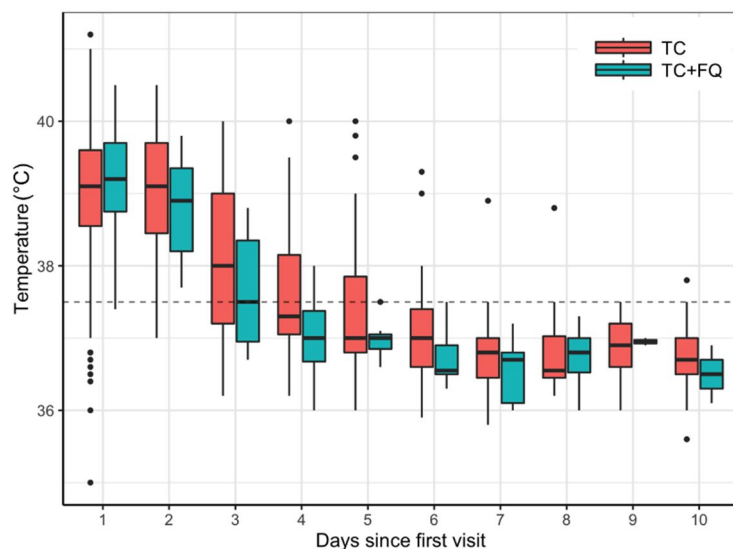


表 1

症例 番号	年齢 [歳]/性別	併存疾患	発症から 治療まで の期間 [日]	Day1の体 温 (°C)	最高体温 (°C)	初期治療	ステロイド	IVIg	合併症	予後
1	57/F	脂質異常症, 子宮筋腫 なし	5	37.0	39.0	TC	無	無	なし	回復
2	77/F	なし	N/A	36.0	38.2	TC	有	無	DIC, 腎不全, ショック	死亡
3	72/F	なし	3	36.8	39.0	TC	無	有	DIC, CNS浸 潤	回復
4	84/M	前立腺癌	2	36.6	N/A	TC	無	無	なし	回復
5	81/M	前立腺癌	2	36.8	38.0	TC	無	無	なし	回復
6	68/F	糖尿病	8	36.5	40.0	TC	無	無	なし	回復
7	61/M	N/A	10	36.7	N/A	TC	無	無	DIC, CNS浸 潤, 多臓器不 全, ショック	回復
8	77/M	糖尿病	5	36.4	38.7	TC	無	無	DIC, ショッ ク	死亡
9	74/M	N/A	6	35.0	N/A	TC	無	無	DIC, 腎不全, ショック	回復

文献

Itoh K, Kabata D, Shigemi H, Hirota T, Sakamaki I, Tsutani H, Mitsuke Y, Iwasaki H. Evaluation of tetracycline and fluoroquinolone therapy against Japanese spotted fever: analysis based on individual data from case reports and case series. *Int J Antimicrob Agents* 62. 2023 Aug;62(2):106895. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106895. Epub 2023 Jun 18.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Itoh Kazuhiro, Sakamaki Ippei, Hirota Tomoya, Iwasaki Hiromichi	4. 巻 28
2. 論文標題 Evaluation of minocycline combined with favipiravir therapy in coronavirus disease 2019 patients: A case-series study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 124 ~ 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2021.09.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Itoh Kazuhiro, Tsutani Hiroshi, Iwasaki Hiromichi	4. 巻 164
2. 論文標題 Multifaceted efficacy of caspofungin against fungal infections in COVID-19 patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medical Hypotheses	6. 最初と最後の頁 110876 ~ 110876
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mehy.2022.110876	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakamaki I, Fukushi M, Ohashi W, Tanaka Y, Itoh K, Tomihara K, Yamamoto Y, Iwasaki H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Sitafloxacin reduces tumor necrosis factor alpha (TNF) converting enzyme (TACE) phosphorylation and activity to inhibit TNF release from lipopolysaccharide-stimulated THP-1 cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-03511-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 岩崎博道、伊藤和広、酒巻一平	4. 巻 110
2. 論文標題 我が国におけるダニ媒介感染症の現状と課題	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本内科学会誌	6. 最初と最後の頁 2270-2277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岩崎博道, 酒巻一平
2. 発表標題 SitafloxacinはTACEのリン酸化および活性を低下させ、LPS刺激THP-1細胞からのTNF 放出を抑制する.
3. 学会等名 第70回日本化学療法学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩崎博道
2. 発表標題 ダニ媒介感染症の病態と臨床検査
3. 学会等名 第46回北陸臨床病理集談会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩崎博道
2. 発表標題 日本紅斑熱の治療を考える
3. 学会等名 第28回SADI（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩崎博道
2. 発表標題 造血器腫瘍における真菌感染症対策
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩崎博道
2. 発表標題 ダニ媒介感染症の現状と対策
3. 学会等名 第64回日本感染症学会中日本地方会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	稲井 邦博 (Inai Kunihiro) (30313745)	福井大学・学術研究院医学系部門・准教授 (13401)	
研究分担者	廣田 智哉 (Hirota Tomoya) (30742845)	福井大学・学術研究院医学系部門（附属病院部）・助教 (13401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------