

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08931

研究課題名(和文) 我が国における重症熱性血小板減少症候群の臨床的特徴と病態の解析

研究課題名(英文) Analysis of clinical features and pathology of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan

研究代表者

末盛 浩一郎 (Suemori, Koichiro)

愛媛大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：80571083

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：研究期間中、愛媛県では8人の重症熱性血小板減少症候群(SFTS)患者が届けられ、うち3人(重症1例、軽症2例)が当院に入院した。末梢血に異型リンパ球が見られ、フローサイトメトリー解析では重症患者でB細胞が有意である一方、軽症患者ではT細胞が有意であった。2016年4月～12月および2017年9月～2018年5月にSFTSの新規抗ウイルス薬としてファビピラビルが、西日本の医療機関を中心に医師主導型臨床試験で7～14日間投与され、当院でその解析を行った。本研究に23名が登録され、19名が生存し、4名が死亡した(死亡率17.4%)。既報の有害事象のみで、新規の有害事象は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SFTS患者の末梢血を用いた解析からは、異型リンパ球がT細胞有意(通常のウイルス感染症と同様の免疫反応)であれば軽症であり、B細胞有意であれば重症の病態である可能性が示唆された。これらの所見は今後の診断および治療の発展に寄与する知見と思われる。医師主導型臨床試験で得られたファビピラビルの有効性と安全性についての解析は、現在、抗ウイルス薬が存在しないSFTSにおいて、治療薬として有効性が期待される結果であり、実臨床で使用できるポテンシャルが高い薬剤であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：During the study period, eight patients with severe febrile thrombocytopenia syndrome (SFTS) were delivered in Ehime prefecture, of which 3 (2 severe and 1 mild) were admitted to our hospital. Atypical lymphocytes were found in peripheral blood, and flow cytometric analysis showed that B cells were significant in severely ill patients, while T cells were significant in mildly ill patients. From April to December 2016 and from September 2017 to May 2018, favipiravir was administered as a new antiviral drug for SFTS for 7 to 14 days in a doctor-led clinical trial mainly at medical institutions in western Japan. The analysis was performed in our hospital. Twenty-three were enrolled in this study, 19 survived and 4 died (mortality rate 17.4%). Only previously reported adverse events were found, and no new adverse events were observed.

研究分野：感染症

キーワード：SFTS 異型リンパ球 ファビピラビル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

重症熱性血小板減少症候群 (Severe fever with thrombocytopenia syndrome; SFTS) は 2011 年に中国で初めて報告された新興感染症である。我が国においても、2013 年に初めての症例が報告され、その後症例が蓄積され、2018 年 8 月まで 375 例に至っている。SFTS の治療法は確立されておらず、致死率が 10~30% と極めて高いウイルス感染症である。我が国における SFTS の実態に関しては報告症例数が限られていることから未だ全貌が明らかでなく、今後の詳細な検討が待たれている。愛媛県は SFTS 多発地域の一つであり、研究代表者および研究分担者はこれまで多くの患者診療の経験がある。これまでの臨床経験を活かし、国立感染症研究所との共同で、SFTS に対するファビピラビルの有効性と安全性に関する臨床試験の実務責任者として携わっている。また当院で経験した SFTS 症例では異型リンパ球の出現を認め、フローサイトメトリーによる詳細な解析から、EB ウイルスやヒトサイトメガロウイルス感染症などと異なり、認められる異型リンパ球は B 細胞であることを明らかにしてきた。すなわち、SFTS では通常のウイルス感染症では見られない特殊な免疫反応を介した病態が示唆され、更なる症例蓄積による解明が望まれる。

2. 研究の目的

西日本の SFTS 診療ネットワークを活用し、我が国の SFTS の臨床症状の特性を明らかにするとともに、病態の解明を末梢血リンパ球の動態と SFTS 特異的 T 細胞機能に焦点を当て解析する。

3. 研究の方法

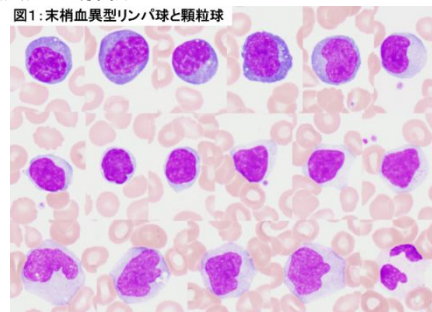
SFTS 患者から分離した末梢血リンパ球を用いて、急性期におけるリンパ球の表面形質を他の急性ウイルス感染と比較し、その特徴を明らかにする。in vivo モデルの検討で、SFTS に対するファビピラビル (RNA ポリメラーゼ阻害剤) の有効性が示されたことを受け、2016 年 4 月~12 月および 2017 年 9 月~2018 年 5 月まで行われた医師主導臨床試験において、ヒトにおけるその臨床的効果 (有効性、安全性) について詳細な解析を行う。

4. 研究成果

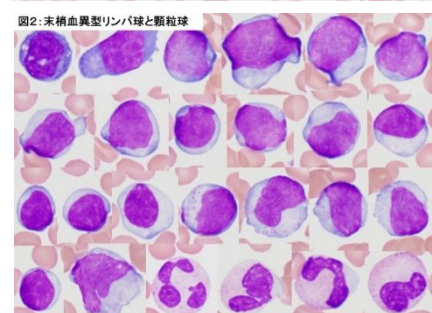
重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルス特異的免疫反応の解析

当院に入院した 3 名の SFTS 患者 (1 例: 重症、2 例: 軽症) のリンパ球の機能解析を行った。

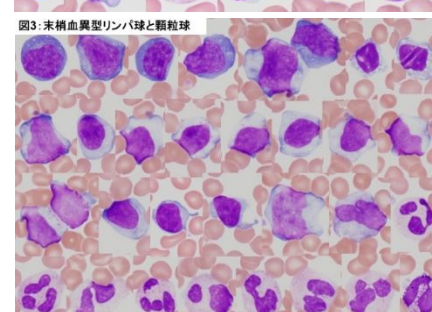
1 例目 (重症: 意識障害) は、末梢血に 8.5% の異型リンパ球の出現を認め、形態上は形質細胞様であり、細胞質内に空胞が散見された。また、CTL (cytotoxic T lymphocyte) や NK (natural killer) cell などの正常 LGL (large granular lymphocyte) も見られた (図 1)。異型リンパ球は最大 14.5% まで出現したが、5 日後には 2% まで低下した。LGL は初診時に 20.5% 認めていたが、徐々に低下し、2 日後には消失した。



2 例目 (軽症) は末梢血に 15% の異型リンパ球の出現を認め、形態上は T 細胞系リンパ球であり、CTL や NK cell などの正常 LGL が多く見られ、一部に形質細胞様が混在していた (図 2)。



表現型は CD3 79%, CD4 41%, CD8 37%, CD19 12%, CD20 13.3%, CD38 74.8%, CD25 9%, TCR / 72%, TCR / 12%, Smlg- 4.2%, Smlg- 4.2% であった。CTL や NK cell などの正常 LGL (4.5%) も見られた。5 日後には異型リンパ球は 4.5% まで低下し、LGL は 8% まで上昇した後、4% まで低下した。20 日後にはいずれも消失していた。



3 例目 (軽症) は末梢血に 1% の異型リンパ球の出現を認め、形態上は T 細胞系リンパ球であり、CTL や NK cell などの正常 LGL も見られた。一部に形質細胞様が見られた。表現型は CD3 74%, CD4 44%, CD8 35%, CD19 8%, CD25 4%, CD16+CD56 13%, TCR / 70%, TCR / 4% であった (図 3)。4 日目には異型リンパ球は 11% まで上昇したが、形態および表現型は T 細胞系リンパ球が有意であった。

我々が分析を行った SFTS 患者 3 名の末梢血異型リンパ球は、重症 1 例では B 細胞系リンパ球の表現型および形質細胞様の形態で、単一様に増加していた。CTL や NK cell などの正常 LGL も見られ、T 細胞系リンパ球の反応も確認された。一方、軽症 2 例では一部に形質細胞様の B 細胞系リンパ球が見られたものの、末梢血異型リンパ球は T 細胞系リンパ球の表現型を有し、CTL や NK cell が中心に見られた。

一般のウイルス感染症（EBV や CMV など）による末梢血異型リンパ球が T 細胞由来であり、B 細胞系リンパ球は認められないことから、軽症例では同様の免疫反応である可能性が示唆された。これまで我々が解析してきた重症例ではいずれも B 細胞系リンパ球由来の異型細胞が多く確認されていたが、今回の軽症例の解析では T 細胞系リンパ球が有意であり、重症度により免疫反応が大きく異なる可能性が示唆され、病態の解明の一助となると思われる。しかしながら、異型リンパ球は経時的に出現する細胞が変化するため、更なる詳細な検討および症例蓄積が必要と思われる。

重症熱性血小板減少症候群に対するファビピラビル有効性と安全性の検討（最終報告）

西日本で SFTS 診療経験を有する医療機関を中心に、多施設共同、オープンラベル、非対照の医師主導型の臨床試験（国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の事業として、公的資金援助を受けて実施。感染症実用化研究事業「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業」研究開発課題名：重症熱性血小板減少症候群（SFTS）に対する診断・治療・予防法の開発及びヒトへの感染リスクの解明等に関する研究、研究代表者：国立感染症研究所ウイルス第一部部长、西條 政幸。分担研究：SFTS の臨床的解析による病態解明と治療法の開発、研究開発分担者：愛媛大学血液・免疫・感染症内科学、教授、安川正貴）を愛媛大学に事務局を置き実施した。2016 年 4 月～12 月および 2017 年 9 月～2018 年 5 月まで行われた本研究の結果を当院で解析し、筆頭著者として論文発表した（PLoS Negl Trop Dis. 2021;22;15(2):e0009103）。

本臨床試験結果の概要を以下に示す。SFTS と確定診断された患者、又は SFTSV 感染症が強く疑われる患者を対象に、ファビピラビルを 7～14 日間投与した。合計 23 名（男性 14 名、女性 9 名、年齢中央値 71 歳）が登録された。確定診断された 23 名のうち 19 名は比較的速やかに臨床症状および検査値の改善を認め、問題となる後遺障害もなく回復した。しかしながら、残りの 4 名はいずれも治療 6 日以内に SFTS による多臓器不全のため死亡した（致死率 17.4%）。SFTS ウイルス量 $> 10^5$ copies/mL では致死率 60%であり、生存率において統計的有意差を認めた（図 4A, B）。国立感染症研究所の疫学研究データ（Emerg Infect Dis 2020）からは本臨床試験が行われた同時期の SFTS の致死率は 25%前後で推移しており、ファビピラビルの有効性が示唆された。

生存群と死亡群での血中 SFTS ウイルス量の推移を検討したところ、生存群では 10 日以内にウイルスは減少・消失したが、死亡群ではウイルス量は 2 名で増加、1 名で減少、1 名で変化なかった。ファビピラビルの SFTS ウイルスに対する一定の抗ウイルス効果が示された（図 5）。

本臨床試験では有害事象と有害反応は医師の判断により報告された。肝障害、中枢神経症状、皮膚症状の頻度が高かった（20%以上）が、これらは原疾患による影響の可能性もあり、ファビピラビルによる有害事象か否かは判断できなかった。既報のファビピラビルの添付文書と比較し、明らかな新規有害事象は認められなかった（図 6）。

以上よりファビピラビルの有用性・安全性が示唆され、ファビピラビルが SFTS における抗ウイルス薬として有用である可能性が示唆された。

図 4 A. ファビピラビル投与後の生存期間

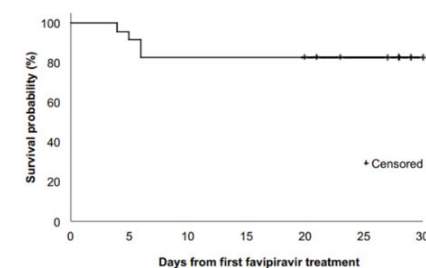


図 4 B. ファビピラビル投与後の SFTS ウイルス量と生存期間

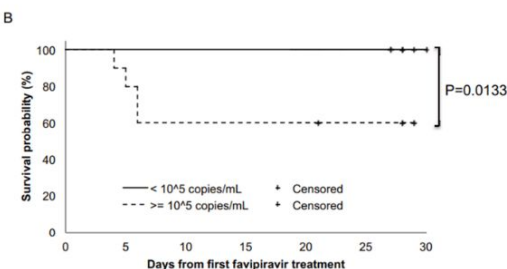


図 5. ファビピラビル投与後の生存群と死亡群の SFTS ウイルス量の推移

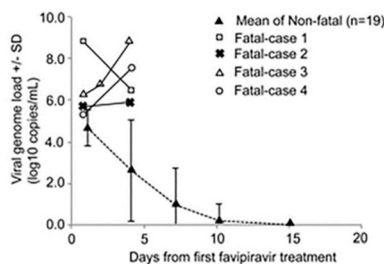


図 6. 有害事象と有害反応

Category	n	%	95% CI	Category	n	%	95% CI
All adverse events (AE)	38	167	144.0-192.0	All events by SFTS or severe (SFTS/PT)	4	17.4	6.0-38.8
Grade 1	14	60.9	38.3-80.2	Epithelial and dermal conditions	4	16.7	6.0-38.8
Grade 2	7	30.4	17.0-50.0	Diarrhea	2	8.3	2.0-26.0
Grade 3	7	30.4	17.0-50.0	Constipation	1	4.2	0.1-20.0
Systemic AE	4	17.4	6.0-38.8	Pruritus	1	4.2	0.1-20.0
Non-systemic AE (NS)	11	47.8	26.7-70.6	Rash	2	8.3	2.0-26.0
Grade 1	6	26.1	13.4-42.7	Hepatic and hepatobiliary disorders	4	16.7	6.0-38.8
Grade 2	4	16.7	6.0-38.8	Spontaneous bacterial empyema	2	8.3	2.0-26.0
Grade 3	1	4.2	0.1-20.0	Hypokalaemia	2	8.3	2.0-26.0
Systemic AE	1	4.2	0.1-20.0	Liver disorders	1	4.2	0.1-20.0
All leading to treatment discontinuation (SFTS/PT)	4	17.4	6.0-38.8	Drug disorders and drug reactions	1	4.2	0.1-20.0
Endocarditis	2	8.3	2.0-26.0	Serum sickness	1	4.2	0.1-20.0
Death	2	8.3	2.0-26.0	Preferred term: Sepsis	1	4.2	0.1-20.0
Central nervous system (CNS)	1	4.2	0.1-20.0	System Organ Class: Hepatobiliary disorders	1	4.2	0.1-20.0
Confusion aggravated	1	4.2	0.1-20.0	System Organ Class: Hypertensive disorders	1	4.2	0.1-20.0
Musculoskeletal disorders	2	8.3	2.0-26.0	System Organ Class: Infectious mononucleosis (SICM) - High Level Group Term, PT - Preferred Term, SMC - Sus	1	4.2	0.1-20.0
Myalgia, myositis (observed)	2	8.3	2.0-26.0	System Organ Class: Disorders of the eye	1	4.2	0.1-20.0
Respiratory disorders (observed)	2	8.3	2.0-26.0				
Respiratory disorder (observed)	1	4.2	0.1-20.0				
Respiratory disorder (not confirmed)	1	4.2	0.1-20.0				
Visual evoked response	1	4.2	0.1-20.0				

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Suemori K, Saijo M, Yamanaka A, Himeji D, Kawamura M, Haku T, Hidaka M, Kamikokuryo C, Kakihana Y, Azuma T, Takenaka K, Takahashi T, Furumoto A, Ishimaru T, Ishida M, Kaneko M, Kadowaki N, Ikeda K, Sakabe S, Taniguchi T, Ohge H, Kurosu T, Yoshikawa T, Shimojima M, Yasukawa M.	4. 巻 15
2. 論文標題 A multicenter non-randomized, uncontrolled single arm trial for evaluation of the efficacy and the safety of the treatment with favipiravir for patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS Neglected Tropical Diseases	6. 最初と最後の頁 e0009103
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pntd.0009103	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 Watanabe Shinichi, Kawakami Yukinobu, Kimura Hiroshi, Murakami Shinobu, Miyamoto Hitoshi, Takatori Shingo, Suemori Koichiro, Tanaka Mamoru, Tanaka Akihiro, Tanaka Keiko, Tauchi Hisamichi, Maki Jun, Araki Hiroaki, Yamaguchi Takumi	4. 巻 9
2. 論文標題 Association between daptomycin susceptibility and teicoplanin resistance in Staphylococcus epidermidis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18533
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-55149-z	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 Murakami S, Suemori K, Uchikura Y, Saito M, Tamaki M, Ochi F, Tanaka A, Tauchi H, Sugiyama T, Miyamoto H	4. 巻 29
2. 論文標題 Incidence and Antimicrobial Susceptibilities of Mycoplasma hominis in Pregnant Females, Ehime University Hospital.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rinsho Biseibutshu Jinsoku Shindan Kenkyukai Shi.	6. 最初と最後の頁 53-58
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 -
1. 著者名 Iwata Shinji, Okada Masahiro, Suemori Koichiro, Teraoka Masato, Yamada Hiroyuki, Ishizaki Jun, Matsumoto Takuya, Hato Naohito	4. 巻 48
2. 論文標題 The hearing prognosis of otitis media with ANCA-associated vasculitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 377 ~ 382
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.anl.2020.09.004	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 Hiraoka Daisuke, Ishizaki Jun, Horie Kenta, Matsumoto Takuya, Suemori Koichiro, Takenaka Katsuto, Hasegawa Hitoshi	4. 巻 60
2. 論文標題 Giant Cell Arteritis Presenting with Ptosis and Diplopia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2333 ~ 2336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.6521-20	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 Hosokawa Yuki, Okada Masahiro, Suemori Koichiro, Hamaguchi Naohiko, Miyoshi Ken-ichi, Takagi Taro, Teraokaa Masato, Yamada Hiroyuki, Ishizaki Jun, Matsumoto Takuya, Hato Naohito	4. 巻 48
2. 論文標題 The association between ear involvement and clinical features and prognosis in ANCA-associated vasculitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 885-889
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2021.01.023	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 Suemori K, Tanaka K, Ishikawa T, Ono K, Shibata Y, Takeda R, Wakamatsu A, Miyazaki M, Nakao A, Norimatsu M, Kimura H, Yamaoka T, Ido Keiko, Takenaka K, Takada K	4. 巻 23
2. 論文標題 Comparative Study of Medical Institutions in Ehime Prefecture Based on a Questionnaire after HIV/AIDS Workshops.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of AIDS Research	6. 最初と最後の頁 26-32
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 -

1. 著者名 Usefulness of tissue inhibitor of metalloproteinase 1 as a predictor of sustained remission in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Ishizaki J, Takemori A, Horie K, Hiraoka D, Suemori K, Matsumoto T, Sada KE, Amano K, Harigai M, Arimura Y, Makino H, Takenaka K, Takemori N, Hasegawa H	4. 巻 23
2. 論文標題 Usefulness of tissue inhibitor of metalloproteinase 1 as a predictor of sustained remission in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-021-02471-5	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 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 未盛浩一郎
2. 発表標題 SFTSの治療～医師主導臨床試験から見てきたファビピラビルの有用性～
3. 学会等名 第94回感染症学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 未盛 浩一郎
2. 発表標題 重症熱性血小板減少症候群（SFTS）
3. 学会等名 第89回日本感染症学会 西日本地方会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 未盛浩一郎、東 太地、山中篤志、姫路大輔、川村昌史、葉久貴司、大毛宏喜、谷口智宏、今滝 修、石田正之、竹中克斗、下島昌幸、河野 茂、西條政幸、安川正貴
2. 発表標題 重症熱性血小板減少症候群に対するファビピラビルの有効性と安全性の検討 - 多施設臨床試験の報告（続報）
3. 学会等名 第93回日本感染症学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 未盛 浩一郎
2. 発表標題 当院におけるSFTSとの係わり～ファビピラビルの医師主導型臨床試験を中心に～
3. 学会等名 第2回SFTS研究会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 木原久文、末盛浩一郎、竹中克斗
2. 発表標題 血清PCR 法で陰性であったが抗体検査で重症熱性血小板減少症候群と診断した若年例
3. 学会等名 第125 回日本内科学会四国地方会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 堀元絵梨花、末盛浩一郎、越智雅之、西野雄貴、濱田千鶴、濱口直彦、竹中克斗
2. 発表標題 自然経過でミオクローヌスが改善した重症COVID-19 の1 例
3. 学会等名 第125 回日本内科学会四国地方会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 西野雄貴、末盛浩一郎、谷口裕美、堀元絵梨花、木原久文、竹中克斗
2. 発表標題 ステロイドパルス療法下の重症COVID-19 患者におけるレムデシビル抗ウイルス効果の検討
3. 学会等名 第91 回日本感染症学会西日本地方会学術集会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 末盛浩一郎、谷口 裕美、越智 史博、 宮本 仁志、田内 久道、竹中 克斗
2. 発表標題 当院における新型コロナウイルス感染流行第一波時期の外来患者および医療従事者の感染 状況
3. 学会等名 第95 回日本感染症学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 末盛浩一郎
2. 発表標題 医師のASP 活動：病態把握から薬剤師との連携まで
3. 学会等名 第94 回日本感染症学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 末盛浩一郎、村上 忍、越智史博、宮本仁志、竹中克斗、田内久道
2. 発表標題 当院におけるESBL 産生菌の検出状況と臨床的検討
3. 学会等名 第93 回日本感染症学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 堀元絵梨花、末盛浩一郎、谷口裕美、西野雄貴、木原久文、竹中克斗
2. 発表標題 人工呼吸器管理を行ったCOVID-19 患者における鼻咽頭ぬぐい液のSARS-CoV-2 抗原検査の 検討
3. 学会等名 第91 回日本感染症学会西日本地方会学術集会
4. 発表年 2021年～2022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	安川 正貴 (Yasukawa Masaki) (60127917)	愛媛県立医療技術大学・保健科学部・教授 (26301)	

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
---------	---------