

## 学位論文審査の結果の要旨

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       |       |                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 審査区分<br>(課)・論                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 第733号 | 氏名    | 首藤久之                                                                                |
| 審査委員会委員                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 主査氏名  | 西園 晃  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 副査氏名  | 山岡 吉生 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 副査氏名  | 塩田 星児 |  |
| 論文題目<br>Corticosteroid Therapy for Patients With Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome:<br>A Nationwide Propensity Score-Matched Study in Japan<br>(重症熱性血小板減少症候群に対するステロイドの有効性を検討した全国診断群分類データを用いた後方視的観察研究)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       |       |                                                                                     |
| 論文掲載雑誌名<br>Open Forum Infectious Diseases                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |       |       |                                                                                     |
| 論文要旨<br>重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は、マダニによって媒介される感染症であり、2009年に中国から報告されて以降増加傾向にあり、死亡率は 10-33%に及ぶと報告されている。重症者ではサイトカインストームが生じ多臓器不全を来すが、そのような病態に対する治療法は確立しておらず、ステロイド(CS)が使用される場合がある。しかし、CS の有効性を評価した研究は数少ない。そこで、本邦の SFTS に対する CS の有効性を評価することを目的として観察研究を行った。<br>研究対象及び方法<br>解析に十分な症例数を収集するために、診断群分類 (DPC) データを用いた。2013 年～2021 年度に DPC 採用病院に入院した 18 歳以上の SFTS 患者を対象とし、組み入れ患者を CS 投与群と非投与群に分け、傾向スコアマッチングを行い比較した。主要評価項目は 30 日の死亡率と生存期間とし、重症因子(意識障害、ショック、低酸素症)毎にサブグループ解析を行った。<br>結果<br>DPC データからわが国の SFTS 患者計 494 人を本研究に組み入れた。CS は 44%の患者に投与されていた。CS 投与は、男性、高齢患者、Barthel index が低い患者、意識障害やショック、低酸素を合併している患者、人工呼吸器管理や腎代替療法、血小板輸血を受けた患者に投与される傾向にあり、血漿交換やグロブリン、リバビリン、抗菌薬、抗真菌薬が多く併用されていた。これら因子から傾向スコアを算出し、マッチングを行い CS 群 144 人と非 CS 群 144 人を比較した。マッチング後の集団では、CS 群と非 CS 群で 30 日死亡率や生存期間に有意差は認めなかった (19% vs 15%, Log-rank 検定 $p=0.392$ )。一方で、サブグループ解析では、意識障害やショックのある重症例では CS 群で死亡率が低く、それらの合併のない軽症例では CS 群で死亡率が高い結果であった。二次感染は CS 投与群で多い結果であったが、有意差は認めなかった。<br>考察<br>CS はすべての SFTS 患者に有効なわけではないが、意識障害やショックを伴う重症患者には有効である可能性が示唆された。また、軽症例に対する CS は有害である可能性も示唆され、これらは先行研究の結果と同様であった。本研究の限界として、DPC データからの検討であり、血液検査や画像所見などの臨床情報が解析に含まれておらず、それらが未調整交絡因子となっている可能性があること、さらに診断は医師が登録した病名から判断しており、不確実性があること、CS の種類・量・投与日数などにばらつきが見られることなどがあげられた。<br>本研究は DPC データを用い、わが国の SFTS 患者を対象に CS の有効性・安全性について評価した論文で、海外での既報や国内での同様の研究結果と共に、ショックや意識障害を伴う SFTS 重症例に対しては CS が有効である可能性とともに、軽症例では病態を増悪させる可能性を提示した。今後 SFTS 治療における CS のタイミングや可否、さらに他の抗ウイルス治療法での指針を確立するためにも、患者を対象としたランダム化比較試験による検証や更なる詳細な治療法の検討が必要であることを提起した論文として重要な示唆を与えたため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。 |       |       |                                                                                     |

# 最終試験 の結果の要旨 学力の確認

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |       |       |                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 審査区分<br>(課)・論                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 第733号 | 氏名    | 首藤 久之                                                                               |
| 審査委員会委員                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 主査氏名  | 西園 晃  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 副査氏名  | 山岡 吉生 |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 副査氏名  | 塩田 星児 |  |
| <p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <p>緒言</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>SFTSにおいてサイトカインストームの割にCRPが上昇しにくい理由は何か</li> <li>SFTSの重症度はどのように判断するか</li> <li>SFTSが、西日本やアジアに多い理由は何か</li> <li>SFTSVに感染したすべての人が発症すると考えてよいのか</li> <li>もしもその際に重症、軽症などに分かれるのであれば、その要因は何か</li> <li>ファビピラビル（アピガン）の有効性はどのようになっているか？日本では承認後、どの程度使われるようになってきているか</li> </ol> <p>方法、結果</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>DPCデータでSFTSが分類されている項目で、VSV感染の項目があるが、これはどのような疾患でSFTSと同じカテゴリーに入れられているのか</li> <li>DPCデータからは戸外での活動や野生・伴侶動物との接触歴の情報は得られないのか</li> <li>本研究を開始した時期はいつからか</li> <li>ステロイド投与群の中で生存群と死亡群の比較を検討したか</li> <li>軽症、重症群それぞれで検討を行うと結果が異なるのではないか</li> <li>868名をスクリーニングした後、326名をNo definitive diagnosis of SFTSとして除外したが、誰が行っても、同じ症例が除外できるか？何か定義があるのか？</li> <li>18歳未満を除外した理由は何か？</li> </ol> <p>考察</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>文献20～22、さらには2024年版診療の手引きでもCSの使用には否定的である。このような条件下で今後前向き研究を計画することが現実的か、可能性はあるか</li> <li>意識障害やショックのあるものに対してはCSが有用で、呼吸不全には有効ではない理由は何か</li> <li>傾向スコアマッチングはかなり難しいが、どの程度の信頼性があるか、限界などはないか</li> <li>軽症例ではステロイドは使うべきでない、禁忌とするなどの強いメッセージを出すことはできるか</li> <li>ステロイドによる2次感染などはなかったようだが、軽症例でステロイドが逆効果である機序は何か</li> <li>軽症、重症の定義が明確だと、より分かりやすい解析となると思われるが、定義付けは難しいのか</li> </ol> <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p> |       |       |                                                                                     |

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

# 学 位 論 文 要 旨

氏名 首藤 久之

## 論 文 題 目

Corticosteroid Therapy for Patients With Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome: A Nationwide Propensity Score-Matched Study in Japan

(重症熱性血小板減少症候群に対するステロイドの有効性を検討した全国診断群分類データを用いた後方視的観察研究)

## 要 旨

### ア. 目的

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は、マダニによって媒介される感染症であり、2009 年に中国から報告されて以降増加傾向にあり、死亡率は 10-33% に及ぶと報告されている。重症者ではサイトカインストームが生じ多臓器不全を来すが、そのような病態に対する治療法は確立しておらず、ステロイドが使用される場合がある。しかし、ステロイドの有効性を評価した研究は数少ない。そこで、本邦の SFTS に対するステロイドの有効性を評価することを目的として観察研究を行った。

### イ. 研究対象及び方法

SFTS は稀な疾患であり、十分な症例数を収集するために診断群分類 (DPC) データを用いた。2013 年

～2021 年度に DPC 採用病院に入院した 18 歳以上の SFTS 患者を対象とし、組み入れ患者をステロイド投与群と非投与群に分け、傾向スコアマッチングを行い比較した。主要評価項目は 30 日の死亡率と生存期間とし、重症因子(意識障害、ショック、低酸素)毎にサブグループ解析を行った。

#### ウ. 結 果

DPC データを用い、全国の SFTS 患者、計 494 人を本研究に組み入れた。ステロイドは 44%の患者に投与されていた。ステロイドは、男性、高齢患者、Barthel index が低い患者、意識障害やショック、低酸素を合併している患者、人工呼吸器管理や腎代替療法、血小板輸血を受けた患者に投与される傾向にあり、血漿交換やグロブリン、リバビリン、抗菌薬、抗真菌薬が多く併用されていた。これら因子から傾向スコアを算出し、マッチングを行いステロイド群 144 人と非ステロイド群 144 人を比較した。マッチング後の集団では、ステロイド群と非ステロイド群で 30 日死亡率や生存期間に有意差は認めなかった (19% vs 15%、Log-rank 検定  $p=0.392$ )。一方で、サブグループ解析では、意識障害やショックのある重症例ではステロイド群で死亡率が低く、それらの合併のない軽症例ではステロイド群で死亡率が高い結果であった。二次感染はステロイド投与群で多い結果であったが、有意差は認めなかった。

#### エ. 考 察

本研究結果から、ステロイドはすべての SFTS 患者に有効なわけではないが、意識障害やショックを伴う重症患者には有効である可能性が示唆された。また、軽症例に対するステロイドは害となる可能性も示唆され、これらは先行研究の結果と同様であった。ただし本研究の限界として、DPC データを用いており、血液検査や画像所見などの臨床情報が解析に含まれておらず、それらが未調整交絡因子となっている可能性があること、診断は医師が登録した病名から判断しており、不確実性があること、ステロイドの種類・量・投与日数などにばらつきが見られることなどがあげられた。

#### オ. 結 語 (まとめ)

DPC データを用い、全国の SFTS 患者を対象にステロイドの有効性・安全性について評価した。本研究の結果から、ショックや意識障害を伴う重症例に対してはステロイドが有効である可能性が示唆されており、重症の SFTS 患者を対象としたランダム化比較試験による検証が必要である。