症　例

# 重症熱性血小板減少症候群の回復後に肝硬変の増悪により死亡した1例

[1] 総合病院三原赤十字病院外科，[2] 岡山赤十字病院消化器外科
竹　原　清　人[1)2)]

（令和2年1月6日受付）
（令和2年5月26日受理）

Key words：severe fever with thrombocytopenia syndrome, liver cirrhosis, fatal

## 序　文

重症熱性血小板減少症候群（severe fever with thrombocytopenia syndrome：SFTS）は，マダニによって媒介されるブニヤウイルス科フレボウイルス属のSFTSウイルスによる新興感染症である[1)]．本邦では2013年に最初の症例が報告[2)]されて以後，西日本を中心として報告数が増加している．今回われわれは，基礎疾患に非代償性肝硬変を有し，SFTSに罹患し一旦回復したものの，その後肝硬変が増悪し死亡に至った一例を経験した．SFTSの急性期の臨床像については知見が蓄積されつつあるが，SFTSからの回復後の長期的な影響や基礎疾患の予後に与える影響に関する知見は乏しく，若干の文献的考察を加え報告する．

## 症　例

患者：78歳，男性

主訴：発熱，食欲低下，下痢，ふらつき

既往歴：糖尿病（内服加療中），肝硬変（Child-Pugh分類B），ペースメーカー留置

生活歴：自宅の庭の草取りを頻繁に行う．

現病歴：約10年前より非代償性肝硬変（アルコール性）あり，他院に通院中であった．当院受診前半年間の血液検査ではT-Bil 1.5～2.8mg/dL，AST 29～37 IU/L，ALT 30～42IU/L，Alb 3.3～3.5g/dLで推移していた．当院来院3日前から発熱および食欲低下，2日前に下痢を認めた．来院当日に自宅でふらついて2回転倒し，39.1℃の発熱および気分不良あり当院を受診した．来院2日前に指間部を何かに咬まれているのに気付いていた．臨床症状，血液検査所見からSFTSが疑われ入院となった．

別刷請求先：（〒700-8607）岡山県岡山市北区青江二丁目1番1号
岡山赤十字病院消化器外科　　竹原　清人

来院時身体所見：Japan Coma Scale（JCS）1，血圧132/75mmHg，脈　拍99回/分，$SpO_2$ 96%（room air），体温39.4℃．左前腕および上腕に擦過創，左上腕から背部に皮下出血を認めた．左第3～4指間にマダニの刺し口と疑われる痂皮を認めた（Fig. 1）．

血液検査所見（Table 1）：白血球減少，著明な血小板減少，AST，ALT等の逸脱酵素上昇，低ナトリウム血症，アンチトロンビン低下，フェリチン上昇を認めた．

胸腹部単純CT検査：少量の腹水，肝硬変像を認めた．脾腫は認めなかった．

初回入院後経過（Fig. 2）：播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation：DIC）（急性期DIC診断基準：4点）に対し入院1日目から2日目までrecombinant human thrombomodulin（rTM）およびplasma-derived human antithrombin（pAT）を投与した．入院2日目に血液検体のreverse transcription-PCR（RT-PCR）法による遺伝子検査にてSFTSウイルス陽性が判明した．白血球減少に対し入院3日目から5日目までgranulocyte-colony stimulating factor（G-CSF）を投与した．血小板減少の進行に対し入院4日目と7日目に濃厚血小板各10単位を輸血した．白血球数，血小板数，AST，ALTは経時的に改善を認めた．T-bilは入院14日目に3.91 mg/dLまで上昇したが，その後は低下した．全身状態は徐々に回復したが，食欲不振や歩行時のふらつきが遷延したため，リハビリテーションを継続し入院68日目に退院となった．

初回退院後経過：退院後は自宅で生活し，歩行時のふらつきはあったが日常生活はほぼ自立していた．アルコールは退院後数日間摂取していたがその後は控えていた．退院19日後に当院外来受診し，肝性脳症は

見られなかったが血清アンモニア値148μg/dLと上昇を認め，イソロイシン・ロイシン・バリン顆粒およびラクツロースゼリーの内服を開始した．退院27日後より全身の脱力と言動異常あり，他院にて肝性脳症を疑われ精査加療目的に退院30日後に当院再入院となった．

2回目入院後経過：再入院時の血清アンモニア値は50μg/dLと正常であり（Table 2），入院後は脳症症状は改善していた．腹部CT検査（再入院4日目）では少量の腹水を認めた．入院後は肝機能は横這いであったが，食欲不振・嘔気が増強し食事摂取不良となった．再入院74日目の腹部CT検査で腹水の増加（中等量）を認めた．上部消化管内視鏡検査（再入院81日目）では食道静脈瘤を認めた．頭部CT検査（再入院82日目）では慢性虚血性変化を認めたが，いずれの検査でも食欲不振・嘔気の原因は不明であった．再入院78日目よりT-bil上昇あり，94日目にアンモニア上昇あり，その後全身浮腫が出現した．経過中に食道静脈瘤からの出血はなく，明らかな細菌感染症の合併もなかった．134日目に39℃台の発熱，CRP上昇（11.03 mg/dL）あり，胸腹部CT検査にて両肺下葉にわずかに誤嚥を疑う陰影，中等量の両側胸水，多量の腹水を認めた．頭部CTでは著変を認めなかった．その後全身状態悪化し，再入院135日目に死亡した．2回目入院中の血液検査およびChild-Pughスコアの推移をTable 3に示す．

Fig. 1　Tick bite wound.

初回入院時および死亡時の患者血清におけるSFTSウイルスゲノム量および抗SFTSウイルス抗体価の測定を国立感染症研究所に依頼した．SFTSウイルス遺伝子はone-step RT-PCR法にて初回入院時の血清のみから検出され，ウイルスゲノム量はリアルタイムRT-PCR法にて$1.006\times10^4$copies/mLであった．抗SFTSウイルス抗体は死亡時の血清のみから検出され，抗体価は間接蛍光抗体法にて640以上であった（Table 4）．

## 考　察

本症例は基礎疾患にChild-Pugh分類Bの肝硬変を有したSFTS症例である．Zhangらは2,096名のSFTS患者の解析から，併存疾患として糖尿病，ウイルス性慢性肝炎，慢性閉塞性肺疾患を有する患者は有意に死亡のリスクが高かったと報告している[3]．しかしながらSFTSへの罹患が既存の基礎疾患に与える影響についてはほとんど知られていない．肝硬変の急性増悪や予後悪化の原因の一つに感染症があり，その多くは特発性細菌性腹膜炎などの細菌感染症でありウイルス感染症の影響についてはあまり知られていない．デング熱が短期経過で肝硬変の予後を悪化させるとの報告[4]はみられるものの，本症例のような長期経過での影響については知見が乏しい．

SFTSの生存例では発症から7～14日目頃から血中ウイルス量が徐々に減少し，11～19日目頃に回復期に入り臨床症状や検査値異常が徐々に改善してく

Table 1　Laboratory findings at the first admission.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| WBC | 2,240 /μL | T-Bil | 1.02 mg/dL | Na | 127 mEq/L |
| Stab | 40.0 % | D-Bil | 0.49 mg/dL | K | 3.8 mEq/L |
| Seg | 23.0 % | AST | 163 IU/L | Cl | 94 mEq/L |
| Lym | 20.0 % | ALT | 111 IU/L | Ca | 7.8 mg/dL |
| Mono | 16.0 % | ALP | 313 IU/L | | |
| Eosino | 0.0 % | LAP | 105 IU/L | PT | 71 % |
| Baso | 0.0 % | γ-GTP | 169 IU/L | PT-INR | 1.16 |
| Aty-Lym | 1.0 % | LDH | 351 IU/L | APTT | 38.8 sec |
| RBC | $394\times10^4$ /μL | BUN | 14.5 mg/dL | Fib | 190 mg/dL |
| Hb | 14.0 g/dL | Cr | 0.94 mg/dL | ATIII | 52.3 % |
| Hct | 40.1 % | TP | 6.5 g/dL | FDP | 3.7 μg/mL |
| Plt | $6.3\times10^4$ /μL | Alb | 3.0 g/dL | D-dimer | 1.30 μg/mL |
| | | CK | 537 U/L | | |
| Glucose | 160 mg/dL | CRP | 0.43 mg/dL | Ferritin | 2,153.2 ng/mL |
| HbA1c | 8.7 % | PCT | ＜0.5 ng/mL | | |

Fig. 2　Clinical course during the first admission.
G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor; rTM: recombinant human thrombomodulin; pAT: plasma-derived human antithrombin; MINO: minomycin; PC: platelet concentrate; mPSL: methylprednisolone

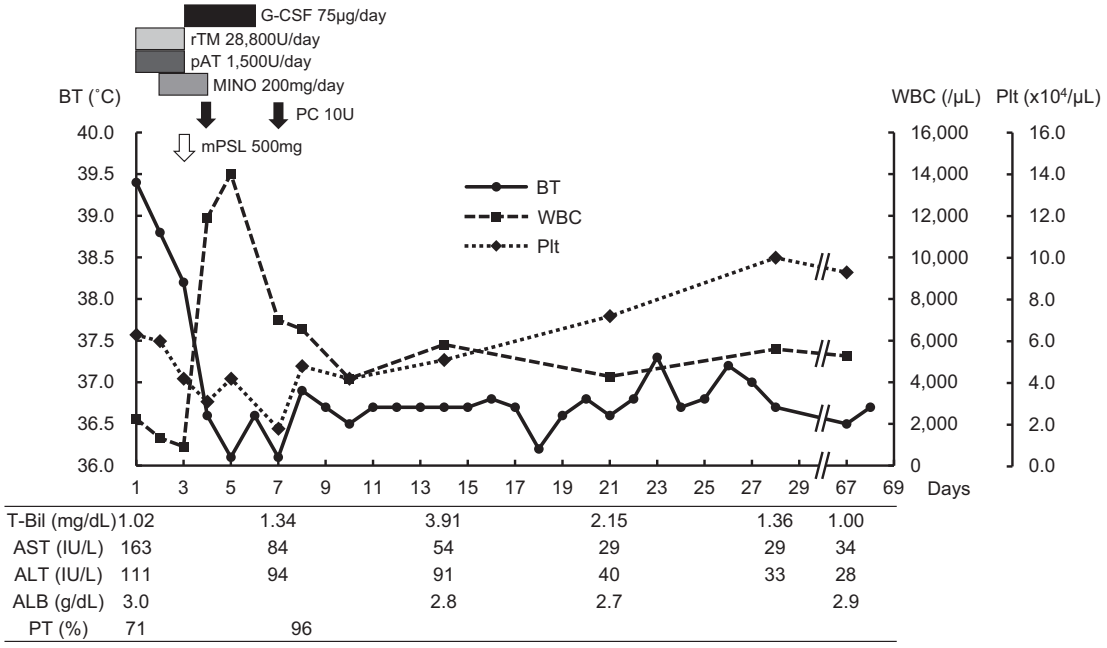


Table 2　Laboratory findings at the second admission.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| WBC | 8,940 /μL | T-Bil | 1.75 mg/dL | CK | 115 U/L |
| Stab | 10.0 % | D-Bil | 0.77 mg/dL | CRP | 5.19 mg/dL |
| Seg | 52.0 % | AST | 33 IU/L | | |
| Lym | 19.0 % | ALT | 38 IU/L | Na | 131 mEq/L |
| Mono | 11.4 % | ALP | 443 IU/L | K | 3.9 mEq/L |
| Eosino | 1.1 % | LAP | 108 IU/L | Cl | 100 mEq/L |
| Baso | 0.9 % | γ-GTP | 113 IU/L | Ca | 8.6 mg/dL |
| RBC | $379\times10^4$ /μL | LDH | 252 IU/L | | |
| Hb | 13.4 g/dL | BUN | 11.8 mg/dL | PT | 69 % |
| Hct | 37.7 % | Cr | 0.68 mg/dL | PT-INR | 1.18 |
| Plt | $9.3\times10^4$ /μL | TP | 6.7 g/dL | | |
| | | Alb | 3.1 g/dL | $NH_3$ | 50 μg/dL |

Table 3　Time-course of the laboratory data and Child-Pugh score during the second admission.

| Days | 1 | 3 | 10 | 18 | 32 | 59 | 78 | 88 | 94 | 116 | 129 | 134 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Plt ($\times10^4$/μL) | 9.3 | 10.7 | 11.3 | 7.8 | 5.5 | 6.0 | 6.6 | 5.9 | | 6.4 | 7.2 | 5.6 |
| T-Bil (mg/dL) | 1.75 | 1.78 | 1.14 | 1.57 | 1.58 | 1.40 | 2.01 | 2.48 | | 2.83 | 3.56 | 5.76 |
| AST (IU/L) | 33 | 37 | 30 | 29 | 26 | 23 | 33 | 40 | | 32 | 30 | 44 |
| ALT (IU/L) | 38 | 40 | 32 | 29 | 27 | 21 | 25 | 31 | | 26 | 24 | 32 |
| ALB (g/dL) | 3.1 | 2.8 | 2.9 | 3.2 | 2.8 | 2.7 | 2.5 | 2.3 | | 2.8 | 2.5 | 2.4 |
| $NH_3$ (μg/dL) | 50 | 86 | 100 | 91 | 59 | 61 | 41 | 67 | 100 | 29 | 96 | 78 |
| PT (%) | 69 | 70 | 72 | 69 | 63 | 59 | | 46 | | 64 | | |
| Child-Pugh score | 8 | 8 | 7 | 8 | 8 | 9 | | 11 | | 10 | | |

る[5)6)]．検査値は概ね3〜4週間以内には正常化する[7)]．本症例では入院14日目にT-bilが3.91mg/dLとピークに達したが，入院28日目までにT-bilおよび肝酵素はほぼ正常化しておりSFTSの回復例として典型的といえる経過であった．しかし食欲不振や歩行時のふらつきが持続し退院まで長期を要しており，SFTSの消化器症状・神経症状が遷延していた可能性が考えられた．もともと便秘傾向であり2回目入院前の脳症

Table 4　Viral RNA copy numbers and anti-SFTS virus (SFTSV) antibody titers at the first admission and at death.

| | Viral RNA copy numbers (copies/mL) | Anti SFTSV antibody titers |
|---|---|---|
| At first admission | $1.006\times10^4$ | ＜×10 |
| At death | ＜$1.250\times10^2$ | ＞×640 |

症状の契機としては便秘の影響が考えられ，発症後に大量の排便があったために入院時には血清アンモニア値は正常で脳症症状も改善していたものと思われた．SFTS罹患前は肝硬変の病状は長期にわたり比較的安定しており肝性脳症も見られなかったにもかかわらず退院後1か月以内に脳症症状を呈し再入院を要したことから，肝硬変の自然経過による増悪というよりもSFTSへの罹患が増悪の契機となった可能性が否定できないと考えられた．死亡直前に発熱とCRPの上昇を認め，胸部CTでわずかに誤嚥を疑う所見を認めたが直接死因となり得るほどの感染所見は認めず，それ以前から肝機能の悪化を認めていたことから肝不全が直接死因と考えられた．

RT-PCR法により測定されたSFTS死亡例の急性期の血中ウイルスRNAコピー数は，回復例と比較して有意に高いことが報告されている[8]．また肝酵素の上昇はSFTS患者のほとんどで見られるが，SFTS死亡例の剖検では肝臓からSFTSウイルス陽性細胞や比較的少量のSFTSウイルスRNAが検出され，病理組織学的には小葉中心性の小脂肪滴の沈着や門脈周囲の炎症像，小葉での肝細胞壊死，門脈の線維化などが認められる[2)9)10)]．本症例では初回入院時の血中ウイルスゲノム量は$1.006\times10^4$copies/mLとさほど高くはなかったが，肝硬変の増悪の要因として，①SFTSウイルスによる肝臓への直接的なダメージの影響，あるいは②SFTS罹患後の食欲不振の持続による低栄養状態が影響した可能性が考えられた．ただし死亡時のSFTSウイルス量は検出感度未満であり，2回目の入院中に体内でSFTSウイルスの強い増幅があり直接的な肝障害が引き起こされた可能性は低いと考えられる．

SFTSからの回復後の長期的な影響については十分に解明されておらず，また基礎疾患への影響に関する知見も乏しい．本症例のような基礎疾患を有する患者においては，SFTSの回復後も慎重な経過観察が必要であると考えられた．また，基礎疾患の有無にかかわらず食欲不振などの不定愁訴の持続に関してもサーベイランスを行い，SFTS回復後の長期的な影響についての知見の蓄積が必要と思われる．

謝辞：本症例の検査にご協力頂きました国立感染症研究所ウイルス第一部の西條政幸先生，下島昌幸先生，黒須　剛先生，ならびに本稿の執筆にご協力頂きました三原赤十字病院医療安全推進室の中村明世氏に深く感謝致します．

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文　献

1) Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, Liu Y, Li JD, Sun YL, *et al.*：Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. N Engl J Med. 2011；364：1523–32.
2) Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, *et al.*：The first identification and retrospective study of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan. J Infect Dis. 2014；209：816–27.
3) Zhang SF, Yang ZD, Huang ML, Wang ZB, Hu YY, Miao D, *et al.*：Preexisting chronic conditions for fatal outcome among SFTS patients：An observational Cohort Study. PLoS Negl Trop Dis. 2019；13：e0007434.
4) Kulkarni AV, Choudhury AK, Premkumar M, Jain P, Gupta E, Sarin SK：Spectrum, Manifestations and Outcomes of Dengue Infection in Individuals with and without Liver Disease. J Clin Transl Hepatol. 2019；7：106–11.
5) Liu Q, He B, Huang SY, Wei F, Zhu XQ：Severe fever with thrombocytopenia syndrome, an emerging tickborne zoonosis. Lancet Infect Dis. 2014；14：763–72.
6) Gai ZT, Zhang Y, Liang MF, Jin C, Zhang S, Zhu CB, *et al.*：Clinical progress and risk factors for death in severe fever with thrombocytopenia syndrome patients. J Infect Dis. 2012；206：1095–102.
7) Zhang YZ, He YW, Dai YA, Xiong Y, Zheng H, Zhou DJ, *et al.*：Hemorrhagic fever caused by a novel Bunyavirus in China：pathogenesis and correlates of fatal outcome. Clin Infect Dis. 2012；54：527–33.
8) Yoshikawa T, Fukushi S, Tani H, Fukuma A, Taniguchi S, Toda S, *et al.*：Sensitive and specific PCR systems for detection of both Chinese and Japanese severe fever with thrombocytopenia syndrome virus strains and prediction of patient survival based on viral load. J Clin Microbiol. 2014；52：3325–33.
9) Hiraki T, Yoshimitsu M, Suzuki T, Goto Y, Higashi M, Yokoyama S, *et al.*：Two autopsy cases of severe fever with thrombocytopenia syndrome(SFTS)in Japan：a pathognomonic histological feature and unique complication of SFTS.. Pathol Int. 2014；64：569–75.
10) Uehara N, Yano T, Ishihara A, Saijou M, Suzuki T：Fatal severe fever with thrombocytopenia syndrome：an autopsy case report. Intern Med.

2016；55：831–8.

Exacerbation of Liver Cirrhosis after Recovery from Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome

Kiyoto TAKEHARA[1)2)]
[1)]Department of Surgery, Japanese Red Cross Mihara Hospital, [2)]Department of Gastroenterological Surgery, Japanese Red Cross Okayama Hospital

We report the case of a 78-year-old male patient with decompensated liver cirrhosis who died from exacerbation of the liver cirrhosis after recovery from severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS). The patient visited our hospital with complaints of fever, appetite loss, diarrhea and lightheadedness. Laboratory examination revealed leukopenia, thrombocytopenia, elevation of the liver enzyme levels, and hyponatremia. The patient was diagnosed as having SFTS by RT-PCR. He gradually recovered with supportive treatment and was discharged on day 68 after admission. However, he was readmitted 30 days later with generalized weakness and behavioral abnormalities. He died on day 135 after readmission due to progression of liver failure. This case suggests the need for further investigation to clarify the long-term course after recovery from SFTS and the influence of SFTS on pre-existing comorbidities.

〔J.J.A. Inf. D. 94：672～676, 2020〕