

重症熱性血小板減少症候群

渡邊都貴子^{a*}, 草野展周^{a,b}, 岩月啓氏^{a,c}

岡山大学病院 ^a感染制御部, ^b感染症内科, ^c岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科学

SFTS : Severe fever with thrombocytopenia syndrome

Tokiko Watanabe^{a*}, Nobuchika Kusano^{a,b}, Keiji Iwatsuki^{a,c}

Departments of ^aInfection Control, ^bInfectious Disease, Okayama University Hospital, ^cDepartment of Dermatology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

はじめに

Yuらは、2009年に、中国の中央および北東部の6つの省において原因不明のSFTS患者171人の血液サンプルを収集分析し、2011年にはこの新興感染症の病原体として、新種の重症熱性血小板減少症候群ウイルス(SFTSV: severe fever with thrombocytopenia syndrome virus <ブニヤウイルス科 フレボウイルス属>)を確認したと報告した¹⁾。中国の研究報告では^{1,2)}、マダニ(フタトゲチマダニ: *Haemaphysalis longicornis*, オウシマダニ: *Rhipicephalus microplus*)からウイルスが分離されており、ダニが媒介すると思われる。SFTSの死亡率は高く、Yuらは12%であったと報告している(ただし、SFTSが死因であったという確証はない)。

日本では2012年秋に、海外渡航歴がない患者が発症し、血液からSFTSVが分離され、血液中に遺伝子が含まれることが確認された。また病理組織においてSFTSVの抗原および核酸が確認され日本における初めてのSFTSとして報告された。

日本での死亡率は、報告件数が少ないためか、2013年1月以降の報告で死亡率が30%である。2013年3月には、感染症法で4類感染症に指定された。

SFTSは、サイトカインストームを起こし多臓器不全を伴う重篤な疾患であり、死亡率が高い。治療法の開発とともに、医療関連感染防止という視点からも早急な解明が待たれる。

SFTSの発生状況

SFTSは、2010年に中国でSFTSVの報告があつて以降、日本、韓国、USAなどから報告されている。2011年の中国のnational surveillanceのデータでは、年間571件のSFTSが確認され、内59名の患者が死亡したと報告されている。年間100件以上報告があつたのはShandong省(191件、死亡24件)、Henan省(138件、死亡4件)、Hubei省(106件、死亡15件)で、50~100件の報告が、Anhui(61件、死亡10件)と中国の東部、中部、北東部に多く発生している³⁾。日本における発生状況について、国立感染症研究所の報告によると、2013年1月以降に報告されたSFTSは40件で(2013年12月25日現在)、鹿児島県5件、熊本県4件、宮崎県7件、長崎県3件、山口県3件、広島県4件、岡山県2件、島根県1件、兵庫県2件、愛媛県6件、徳島県2

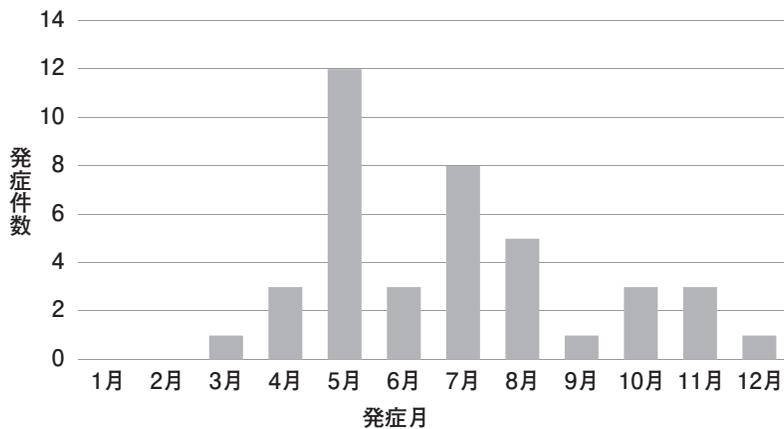
件、高知県1件で、全て西日本で発生している。発症時期は、5月から8月に発症件数が多いものの、1月、2月を除く3月から12月のほぼ年間を通じ報告されている(図1)。また、年齢別では、50歳未満の発症は、1例のみで他の患者はすべて50歳以上である。

感染経路

人への感染は、SFTSVを保有するマダニに咬まれる、SFTS患者の血液や体液の曝露、ウイルス血症を伴う動物との接触が考えられる。

宿主とされる動物がどの程度SFTSVに感染しているかについて、Niuらは、2011年4月から11月にShandong省の2つの郡の動物から3,039の検体を採取し、SFTSV抗体とSFTSV RNAの保有状況を調査し報告している⁴⁾。抗体保有率は、羊69.5%、牛60.5%、犬37.9%、豚3.1%、鶏47.4%で、RNAの保有率は低く羊3.8%、牛4.2%、犬5.3%、豚2.6%、鶏1.7%であったと報告している。また、羊、牛、犬から分離されたSFTSVは、流行地の人から分離されたウイルスと95%以上の配列相同性を示したと述べている。これは、人と動物とのあいだで何らかの感染経路を経て感染していることを示す。尚、動物のSFTSの感染率については文献によって相違があ

平成26年1月受理
*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
電話: 086-235-7906
FAX: 086-235-7810
E-mail: wtokiko@md.okayama-u.ac.jp



国立感染症研究所ホームページより
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/sfts/3143-sfts.html>

図1 2013年1月以降に発症したSFTS症例の発症時期（2013年12月25日現在）

り、地域差がある。

国立感染症研究所によると、日本においても、シカ、イノシシ、猟犬からSFTSV抗体が確認されており、いままでに患者の報告がない県の動物からも抗体が確認できたと報告している。

媒介するものとして、マダニがあげられる。Zhangらは²⁾、合計17,731のマダニを収集し、種類、宿主、地域性から1,180のプールに分け、RT-PCRでSFTSVの陽性率を調査しており、フタトゲチマダニ*H. longicornis*の4.93%（365プール中18プール）、オウシマダニ*R. microplus*の0.613%（815プール中5プール）がSFTSV陽性であったと報告している。また、マダニから増幅された配列は、人から得られたものと同一性の高いレベル（部分Lセグメント配列で95.9%から100%、部分Sセグメント配列で93.5%~100%）を示したと述べており、これらのマダニが媒介していることを示唆した。

国立感染症研究所の報告によると、日本でも、中国、四国、近畿及び中部地方の9自治体で採取されたマダニ11種のうち、複数のマダニ種（フタトゲチマダニ、ヒゲナガチマダニ、オオトゲチマダニ、キチマダ

ニ及びタカサゴキラマダニ）から、SFTSV遺伝子が検出され、これまでに患者が報告されていない県から採取されたダニからもSFTSV遺伝子が確認されている。

人一人感染として、SFTS患者の血液や体液に直接接触した家族や納棺師、医療従事者が感染したと報告があり、血液や体液に曝露されないように注意することが重要である⁵⁻⁸⁾。他の文献は、2次感染者が比較的軽症または回復したのに対し、Chenら⁶⁾は、SFTS患者の第2名と近所の住民1名が死後の処置の際に血液や分泌物に接触して感染したと述べ、防護具を装着せずに気管チューブを抜去したり、血管内留置針を抜去した第2名が死亡したと報告している。防護具を付けて気管挿管をした医師3名とケアをした看護師21名は感染していない。また、Gaiら⁸⁾は、SFTS患者の血液や体液に曝露を受けた医療従事者2名、患者家族2名、納棺師1名の5名が感染したと報告しているが、医療従事者2名とは、看護師の採血を手伝った際に手に血液が落ちてしまったというコンサルタント医師と、もう1名はゴーグルまたはフェイスシールドをせずに気管挿管をし、また死亡前に蘇生をし

たICU医師であった。これらの文献は、防護具の厳重な装着の必要性を示唆する。

Zangら⁹⁾は、SFTS患者の咽頭スワブで46人中28人（61%）、尿39人中20人（51%）、便23人中13人（57%）でウイルスのRNAを検出したと報告しており、血液だけでなく分泌物や排泄物も感染源となりうると報告している。

臨床症状と治療

SFTSウイルス（SFTSV）の潜伏期間は6日~14日といわれる。感染すると発熱、消化器症状（食欲低下、嘔気、嘔吐、下痢、腹痛）が多くの症例で認められ、頭痛、筋肉痛、意識障害や失語などの神経症状、リンパ節腫脹、皮下出血や下血などの出血症状などの症状が出現する。検査所見としては白血球減少、血小板減少、血清電解質異常（低Na血症、低Ca血症）、血清酵素異常（AST、ALT、LDH、CKの上昇）、尿検査異常（タンパク尿、血尿）、血清フェリチンの上昇や骨髄での血球貪食像が認められることがある。これらの臨床症状および検査所見やダニの発見、咬傷の有無などでこの病気を疑うが、ダニの咬傷の証拠がない場合もあり、診断の確定にはウイルスの分離・同定による検出やPCR法による遺伝子の検出（血液、咽頭拭い液、尿）、ELISA法や蛍光抗体法による抗体の検出、中和試験による抗体の検出（ペア血清による抗体の陽転または抗体価の有意な上昇）などを行う。

有効な治療法はいまだ確立していない。中国ではリバビリンを使用しているが、その効果は確認できていない。本間ら¹⁰⁾は、愛媛県内のSFTSと診断された5人の患者の治療として、消化器症状に対する対症療法を行い、日本紅斑熱である可能性を考

慮して4名にミノサイクリンを投与し、更に、血球貪食症候群に対する治療として、4名にステロイドを投与した結果を報告している。50代男性、70代女性、70代男性の3名に対してメチルプレドニゾロン1,000mg/日を3日間投与したが、数日以内に白血球数、血小板数増加、消化器症状が改善し、肝機能障害、フェリチンなどの異常も1週間前後に正常化したと報告している。メチルプレドニゾロンを投与した90代の女性患者は、急性硬膜下血腫および肺炎を発症し第9病日に死亡したと報告している。本間らが報告した治療法に期待される。

結 語

SFTSについて、文献や国立感染症研究所のデータから情報を収集した。治療法が確立していないだけでなく、医療関連感染防止という視点からも、血液が手についただけでなぜ感染するのか、また、SFTS患者の血液曝露を受けた際どのように対処したらよいのか、ウイルス血症を起こした動物からの感染経路など、人への感染についてまだ不明瞭なことが多い。現在のところSFTSの医療関連感染防止策として、日常的に標準予防策を厳重に遵守すること、また、この疾患を疑った場合は厳重に接触予防策を取り、適切な防御具を装着することが重要であるといえる。また、日本においても広範囲の

動物の感染やマダニのSFTSV遺伝子が確認されていることから、今後感染者は増加することが予測される。医療従事者へのSFTSに関する知識の普及が急務である。

文 献

- 1) Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, Liu Y, Li JD, Sun YL, Zhang L, Zhang QF, Popov VL, Li C, Qu J, Li Q, et al. : Fever with Thrombocytopenia Associated with a Novel Bunyavirus in China. *N Engl J Med* (2011) 364, 1523-1532.
- 2) Zhang YZ, Zhou DJ, Qin XC, Tian JH, Xiong Y, Wang JB, Chen XP, Gao DY, He YW, Jin D, Sun Q, Guo WP, et al. : The ecology, genetic diversity, and phylogeny of Huaiyangshan virus in China. *J Virol* (2012) 86, 2864-2868.
- 3) Liu S, Chai C, Wang C, Amer S, Lv H, He H, Sun J, Lin J : Systematic review of severe fever with thrombocytopenia syndrome : virology, epidemiology, and clinical characteristics. *Rev Med Virol* (2013) doi : 10.1002/rmv. 1776. [Epub ahead of print]
- 4) Niu G, Li J, Liang M, Jiang X, Jiang M, Yin H, Wang Z, Li C, Zhang Q, Jin C, Wang X, Ding S, et al. : Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus among Domesticated Animals, China. *Emerg Infect Dis* (2013) 19, 756-763.
- 5) Bao CJ, Guo XL, Qi X, Hu JL, Zhou MH, Varma JK, Cui LB, Yang HT, Jiao YJ, Klena JD, Li LX, Tao WY, et al. : A family cluster of infections

by a newly recognized bunyavirus in eastern China, 2007 : further evidence of person-to-person transmission. *Clin Infect Dis* (2011) 53, 1208-1214.

- 6) Chen H, Hu K, Zou J, Xiao J : A cluster of cases of human-to-human transmission caused by severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus. *Int J Infect Dis* (2013) 17, e206-208.
- 7) Tang X, Wu W, Wang H, Du Y, Liu L, Kang K, Huang X, Ma H, Mu F, Zhang S, Zhao G, Cui N, et al. : Human-to-human transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through contact with infectious blood. *J Infect Dis* (2013) 207, 736-739.
- 8) Gai Z, Liang M, Zhang Y, Zhang S, Jin C, Wang SW, Sun L, Zhou N, Zhang Q, Sun Y, Ding SJ, Li C, et al. : Person-to-Person Transmission of Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome Bunyavirus Through Blood Contact. *Clin Infect Dis* (2012) 54, 249-252.
- 9) Zhang YZ, He YW, Dai YA, Xiong Y, Zheng H, Zhou DJ, Li J, Sun Q, Luo XL, Cheng YL, Qin XC, Tian JH, et al. : Hemorrhagic fever caused by a novel Bunyavirus in China : pathogenesis and correlates of fatal outcome. *Clin Infect Dis* (2012) 54, 527-533.
- 10) 本間義人, 村上晃司, 山本千恵, 川上貴正, 清水祐宏, 山下育孝, 青木里美, 菅 美樹, 四宮博人 : 家族内発症2名の重症熱性血小板減少症候群(SFTS)患者を含むSFTS患者5名の臨床的特徴. *IASR* (2013) 34, 312-313.