

## 【総説】

## 重症熱性血小板減少症候群の診断と治療

安川 正 貴

愛媛大学大学院医学系研究科血液・免疫・感染症内科学（第1内科）\*

（平成29年2月17日受付・平成29年3月1日受理）

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マダニが媒介する SFTS ウイルス感染による新興感染症である。日本国内でも2013年に初めて患者が確認され、その後西日本を中心に報告が相次いでいる。SFTS は、発熱、白血球減少、血小板減少、出血傾向、血球貪食症候群、播種性血管内凝固症候群などの臨床症状を呈する。SFTS ウイルス保有マダニは北海道も含め日本全土にわたって生息していることから、今後 SFTS は日本のすべての地域で発症する可能性がある。予防として、マダニに刺咬されないように注意することが大切である。また、ヒトからヒトへの感染が成立することから、ウイルス汚染物の扱いには細心の注意が必要である。SFTS の治療法は確立していないがファビピラビルの効果が期待されている。

**Key words:** severe fever with thrombocytopenia syndrome, tick-borne disease, favipiravir

マダニ媒介性ウイルス疾患である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<sup>1)</sup>。その後日本国内でも2013年に初めて患者が確認され、その後報告が相次いでいる。また韓国でも患者が確認されている。現在のところ SFTS の患者発生は西日本に限られているが、北海道を含め日本全土から SFTS ウイルス保有マダニの存在が確認されており、今後 SFTS の発症地域が拡大されることが予想される。SFTS は急激に重症化しきわめて致死率が高い疾患であることから、迅速な診断と治療が望まれる。しかし、その発見から日がまだ浅く、一般臨床医における認識は未だ十分とは言いがたい。また、血液や体液を介した直接的なヒト-ヒト感染も報告されており、すべての医療従事者にとって適切な感染予防対策を熟知することも重要である。ここでは、SFTS について医療従事者が知っておくべき知識を概説する。

### I. SFTS 発見の歴史

2009年、中国湖北省と河南省の山岳地帯を中心として、発熱、白血球減少、血小板減少症、胃腸症状などを主症状とする重症患者が多発し、171名中21名が死亡した。当初、症状の類似性からヒト顆粒球アナプラズマ症が疑われたが病原体は分離できず、これまで知られていなかった未知の感染症である可能性が高まった。その後、患者血液からウイルスが分離され、電子顕微鏡を用いた形態学的検討や遺伝子構造解析から、新種のブニヤウイルスであることが判明し、SFTS ウイルスと命名された。

35名のペア血清を用いた解析から、患者では発症後に、SFTS ウイルスに対する中和抗体が産生されていることが確認された<sup>1)</sup>。また、他の研究グループからも SFTS の原因ウイルスが分離され、Henan fever virus と命名された<sup>2)</sup>。現在は疾患名を SFTS、原因ウイルス名を SFTS ウイルスとすることが一般的である。

他方、2012年秋、日本でも海外渡航歴のない成人が発熱、嘔吐、下血などを来して山口県の医療機関に入院した。白血球減少、血小板減少、AST、ALT、LDH、CK などの高値が認められ、血液凝固系の異常やフェリチン値の著明な上昇も認められた。骨髓検査では、マクロファージの血球貪食像が明らかであった。山口大学と国立感染症研究所などによって、この患者からウイルスが分離され、遺伝子解析などから SFTS ウイルスと同定された。ここに初めて日本においても SFTS という疾患が存在することが明らかとなった<sup>3)</sup>。

また、韓国においても2012年以降 SFTS の報告が相次いでおり<sup>4)</sup>、東アジアに広く認められるウイルス感染症のようである。

### II. 日本における SFTS の現状

日本における SFTS 第1例目の報告を受けて、全国的に後方視的解析が開始され、すぐに11例の SFTS 症例が確認された<sup>3)</sup>。このなかには、2005年に保存されていた血清から SFTS ウイルスが確認された症例も含まれていた。2013年2月には四類感染症に指定された。

日本では2016年12月現在、男性110名、女性117名、

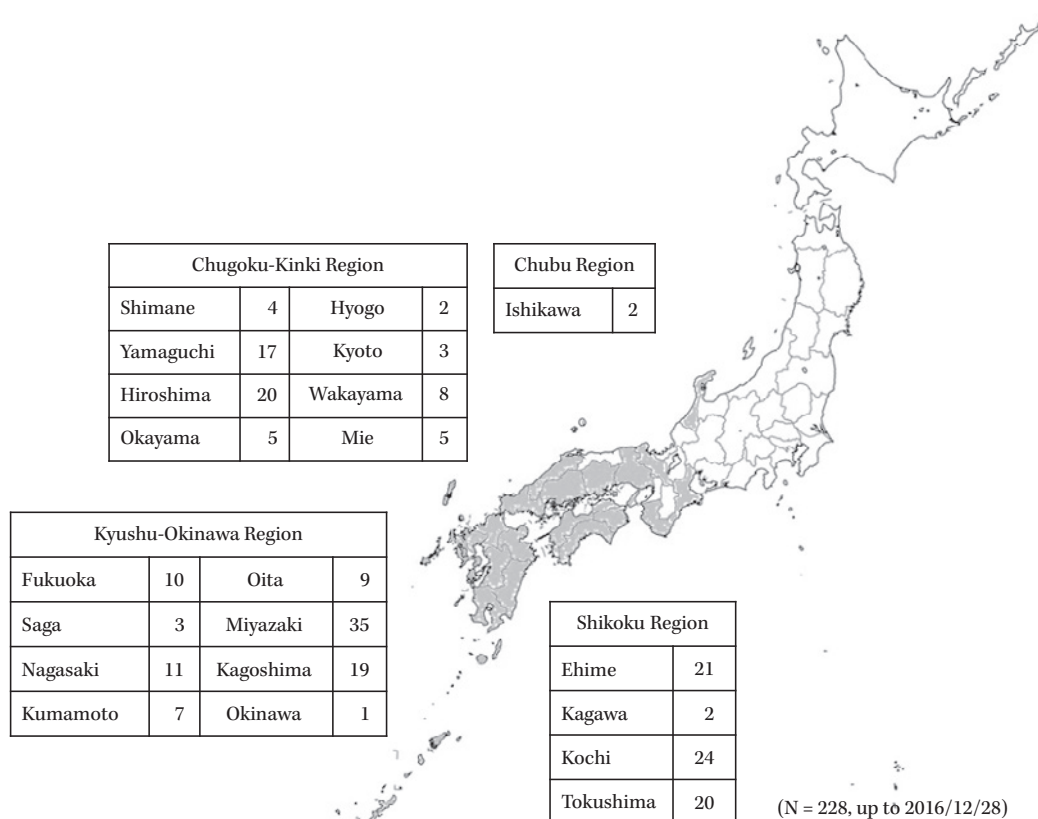


Fig. 1. Disease-affected areas of SFTS in Japan.

SFTS has occurred mainly in the western area of Japan; however, the affected-area is anticipated to spread in the future.

Table 1. Current status of SFTS patients

Number	Alive		Dead	Total
	175		53	228
	Male	84	26	110
	Female	91	27	117
Age (years)	Average	71 years old	80 years old	73.5 years old
	~ 20s	2	0	2
	30s	4	0	4
	40s	4	0	4
	50s	11	3	14
	60s	55	10	65
	70s	51	13	64
	80s	45	24	69
	90s	3	3	6

(up to 2016/12/28)

合計 228 例が報告されている。これまでの 228 例中 53 名 (23.2%) が死亡している致死率がきわめて高いウイルス感染症である。地理的には、宮崎県の 35 名、高知県の 24 名、愛媛県の 21 名をはじめ、患者は西日本に集中している (Fig. 1)。また 2016 年には沖縄県でも患者が確認された。好発年齢は 60 歳以降が 90% を占めており、高齢者に多い疾患である (Table 1)。春から夏にかけて SFTS ウイルスを媒介するマダニの活動時期に患者が多いが、真冬の発症例も散見されている (Fig. 2) (国立感染症研究

所感染症情報による <http://www.nih.go.jp/niid/ja/sfts/3143-sfts.html>)。

### III. SFTS ウイルス

SFTS ウイルスは、ブニヤウイルス科フレボウイルス属に属する 3 分節の一本鎖マイナス RNA ゲノムを有するウイルスである<sup>3)</sup>。ブニヤウイルス科には重症ウイルス性出血熱であるクリミア・コンゴ出血熱、腎症候性出血熱、ハンタウイルス肺症候群などの原因ウイルスも含まれており、SFTS はウイルス性出血熱の一つと理解すべ

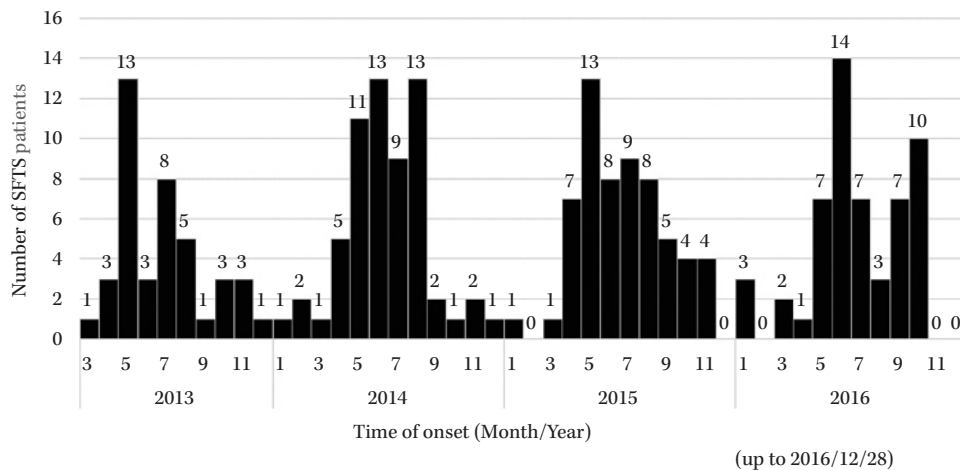


Fig. 2. Onset season of SFTS.

SFTS has occurred mainly in the spring and summer seasons when the ticks are most active.

きである。

日本の患者から分離された SFTS ウイルスのゲノム配列による系統学的解析から、中国や韓国の SFTS ウイルスとは構造に差が認められ、SFTS ウイルスは古くから日本に土着していたものと思われる<sup>3)</sup>。したがって、SFTS 患者は日本でも古くから発症しており、これまで確定診断できなかった重症死亡症例も数多くあったのではないかと推察される。

#### IV. 感染経路

SFTS はマダニが媒介する疾患である。SFTS ウイルスが分布する地域では、マダニとマダニに吸血される哺乳動物との間でウイルスが循環・保持される仕組みが成立している (Fig. 3)。ヒトは SFTS ウイルスを保有するマダニに咬まれることで感染する。九州から北海道の自治体において、マダニを調査したところ、複数のマダニ種から SFTS ウイルス遺伝子が検出された。また、これらの SFTS ウイルス保有マダニは、すでに患者が確認されている地域だけではなく、まだ報告されていない地域においても確認された。十分な数のマダニを調査した自治体はすべて SFTS ウイルスを検出したことから、日本全土にわたって SFTS ウイルス保有マダニが生息していると考えられる。つまり、今後 SFTS は日本のすべての地域で発症する可能性があることを強調しておく。

野生動物の SFTS 抗体保有率も調査されている。中国では、SFTS ウイルスの主な媒介マダニはフタトゲチマダニとされ、ヤギ、ヒツジ、ウシ、イヌ等の哺乳動物が SFTS ウイルスの抗体を高率に保有していることから、これらの動物との間で SFTS ウイルスの生活環ができていると考えられている<sup>6)</sup>。一方、日本では、少なくともフタトゲチマダニとタカサゴキラマダニが SFTS ウイルスを媒介すると考えられており、シカやイヌから抗体が検出されている。

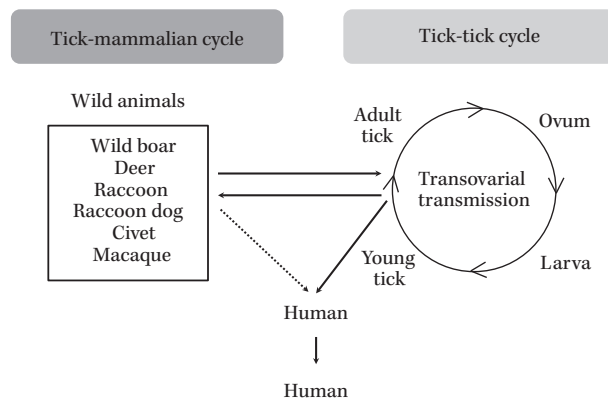


Fig. 3. Infection route of the SFTS virus.

SFTS is a tick-borne disease. The SFTS virus is transmitted between ticks and mammals.

SFTS で注意すべきことは、血液や体液をとおしてヒトからヒトへの感染が成立することである<sup>7)</sup>。中国では 1 名の患者から、家族、医療者、さらには納棺師まで 5 名が感染したという報告もあり<sup>8)</sup>、ウイルス汚染物の扱いには細心の注意が必要である。空気感染はなく、通常の標準予防策で十分であるが、出血が激しい症例や気管支鏡検査などエアロゾル発生が懸念される場合にはフェイスシールドに加え N95 マスクの着用なども必要である。

#### V. 臨床症状

SFTS の臨床的特徴を Table 2 に纏めた。潜伏期間は、6~14 日である。現在のところ、原則的に不顕性感染はないとされている。すなわち、マダニに刺咬された数日後から発熱や胃腸症状が出現した場合にはただちに医療機関を受診するように勧めるべきである。なお、マダニの刺し口は認められない場合も多い。主な臨床症状は、38℃以上の発熱、消化器症状（嘔気、嘔吐、腹痛、下痢、下血など）、肝障害、頭痛、筋肉痛、中枢神経症状（記憶障害、意識レベル低下、痙攣など）、出血傾向、リンパ節腫

Table 2. Clinical manifestations of SFTS

1. Tick-borne viral disease
2. The incubation period: 6-14 days
3. High fever (>38°C)
4. Thrombocytopenia (<100,000/mm <sup>3</sup> )
5. Leukocytopenia (<4,000/mm <sup>3</sup> )
6. Increases in AST, ALT, LDH, CK levels NO increase in CRP level
7. Gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhea, bloody stool), headache, central nervous system symptoms, lymphadenopathy, hemorrhagic tendency
8. Hemophagocytic syndrome
9. High fatal rate (10-30%)

脹などであるが、重症例では急速に多臓器不全に陥る。SFTSではウイルス性出血熱特有な重篤な出血傾向を示し、血小板減少やDICに加え、血管内皮傷害などその要因は多岐にわたっていると考えられる。

他方、症例の蓄積から無治療で軽快する軽症例の報告も相次いでいる。これまでに明らかにされている重症化のリスクファクターとしては、年齢が高齢であること、血漿SFTSウイルスが高値であること、基礎疾患を有していること、中枢神経症状を呈すること、高サイトカイン血症を呈することなどが挙げられているがさらなる症例の蓄積と詳細な解析が必要である<sup>9)</sup>。なぜ高齢者に多く発症するかは未だ謎である。

#### VI. 検査成績と診断

まず、SFTSの特徴として、白血球減少と血小板減少が挙げられる。したがって、高熱を伴う血球減少症ではSFTSを疑って迅速な診断が求められる。肝障害に伴ってAST、ALTなどの上昇が認められる場合が多い。また、横紋筋融解または筋炎を示すCK高値の頻度が高く、SFTSを疑う重要な検査所見である。また骨髄穿刺検査では血球貪食症候群を示す頻度が高く、LDH、フェリチンの上昇が認められる。しばしば播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation; DIC) を示す血液凝固系の異常も認められる。SFTSの注目すべき特徴的所見として、高度の炎症所見があるにもかかわらず、有用な炎症バイオマーカーであるCRPの上昇が認められないことが多い。患者の重症度に比較してCRPの上昇程度が軽度であることはSFTSの診断に有用であることを強調したい。

確定診断は、血液や組織からのSFTSウイルスゲノムの検出による<sup>10)</sup>。現在、全国自治体の衛生研究所で少なくとも定性的PCRによる検査が可能となっている。なお、抗体検査はまだ一般化しておらず、ペア血清による抗体価上昇による血清診断は普及していない。したがって、SFTSが疑われる場合には、ただちに保健所に連絡し、検査を進める必要がある。四類感染症に含まれており、診断した医師はただちに最寄りの保健所への届出が必要である。

#### VII. SFTSの動物モデルとウイルス感染細胞

$\alpha$ - $\beta$  インターフェロンレセプター KOマウスにSFTSウイルスを接種すると高炎症性サイトカイン血症を来し、3~4日で死亡する。現在、この実験系が一般的な動物モデルである<sup>11)</sup>。このモデル動物ではSFTSの増殖はすべての臓器で認められる。SFTS感染細胞も詳細に調べられた。その結果、ウイルス抗原は形態学的に網状細胞に認められたが、樹状細胞、単球/マクロファージ、好中球、内皮細胞関連などの細胞系列抗原に対する抗体ではすべて染色できなかった。

他方、症例数が限られているものの剖検での詳細な解析もなされている。それによると、ヒトでのウイルス抗原陽性細胞は主として血管内の大型リンパ球様細胞である。中枢神経でも、神経細胞やグリア細胞にはウイルス抗原が認められず、血管内の大型リンパ球に抗原が認められることは注目に値する (市立宇和島病院金子政彦先生、国立感染症研究所長谷川秀樹先生情報提供)。またわれわれも血管内リンパ腫との鑑別が困難であったSFTS症例を報告しており<sup>12)</sup>、今後Bリンパ球とSFTSウイルス感染との関連が明らかにされることが期待される。

#### VIII. 治療

SFTSの治療法は確立していない。クリミア・コンゴ出血熱や中国におけるSFTSの経験から、抗ウイルス薬としてのリバビリンの効果が報告されている。しかし、リバビリンは*in vitro*ではSFTSウイルスの増殖を抑制するものの、患者に投与したところ治療効果はなかったとされている<sup>13)</sup>。SFTSでは、しばしば高サイトカイン血症や血球貪食症候群を認め、これらが予後に大きく影響することが知られており、ステロイドパルス療法の効果も期待される。われわれも、多臓器障害を来した重症SFTS患者がステロイドパルス療法によって、劇的に改善した症例を経験しており、同様の症例が他施設からも報告されている。他方、ステロイドの大量投与はSFTSウイルスに対する免疫応答を抑制する懸念もあり、ウイルス排除を遅延させる可能性も指摘されている。現時点では、重症SFTS患者に対するステロイドパルス療法の是非は議論のあるところである。

最近、国立感染症研究所の西條らによって、ファビピ

ラビルがSFTSウイルスの増殖を *in vitro* および *in vivo* で抑制し、その効果はリバビリンより高いことが報告された<sup>14)</sup>。ファビピラビル (商品名アピガン®) は、抗インフルエンザウイルス薬として日本の富山化学工業や富山大学などにより開発された薬剤である。エボラウイルス等幅広いRNAウイルスに増殖抑制効果を示すことが知られている。催奇形を有することから、現在わが国では、新型または再興型インフルエンザウイルス感染症が発生し、本剤を当該インフルエンザウイルスへの対策に使用すると国が判断した場合に限って患者への投与を検討するとされており、備蓄計画が進んでいる。

平成28年度AMED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「重症熱性血小板減少症候群に対する診断・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：西條政幸)の一環として「重症熱性血小板減少症候群患者を対象としたファビピラビルの臨床試験」(研究責任者：安川正貴)が開始された。現在までに10症例に投与され、その安全性と有効性を解析しているところである。

#### IX. 予 防

最も効果的かつ重要な予防法はマダニに刺咬されないように注意することである。マダニの活動時期に野山に入る際には、肌を露出しないのは勿論のこと、マダニ用の防虫スプレーを用いることもある程度有用であると考えられる。これまでのSFTS症例ではイヌやネコなどのペットに付着したマダニを介して感染したと思われる症例が少なからず存在するので、山野で活動したペットとの接触にも注意が必要である。

#### X. お わ り に

SFTSは重篤化しやすくきわめて致死率が高い新興感染症であり、迅速かつ適切な対応が求められる疾患である。病態の解明、予防ワクチンや治療法の確立など今後の課題が山積している疾患であるが、今求められていることは、すべての医療者が本疾患に対して十分な知識を有することである。本稿がSFTSに関する知識の普及の一助になれば幸いである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

#### 文 献

- 1) Yu X J, Liang M F, Zhang S Y, Liu Y, Li J D, Sun Y L, et al: Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med* 2011; 364: 1523-32
- 2) Xu B, Liu L, Huang X, Ma H, Zhang Y, Du Y, et al: Metagenomic analysis of fever, thrombocytopenia and leukopenia syndrome (FTLS) in Henan Province, China: discovery of a new bunyavirus. *PLoS Pathog* 2011; 7: e1002369

- 3) 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
- 4) Kim K H, Yi J, Kim G, Choi S J, Jun K I, Kim N H, et al: Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 1892-4
- 5) Liu Q, He B, Huang S Y, Wei F, Zhu X Q: Severe fever with thrombocytopenia syndrome, an emerging tick-borne zoonosis. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 763-72
- 6) Li Z, Hu J, Bao C, Li P, Li P, Qi X, et al: Seroprevalence of antibodies against SFTS virus infection in farmers and animals, Jiangsu, China. *J Clin Virol* 2014; 60: 185-9
- 7) Tang X, Wu W, Wang H, Du Y, Liu L, Kang K, et al: Human-to-human transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through contact with infectious blood. *J Infect Dis* 2013; 207: 736-9
- 8) Gai Z, Liang M, Zhang Y, Zhang S, Jin C, Wang S W, et al: Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through blood contact. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 249-52
- 9) Deng B, Zhou B, Zhang S, Zhu Y, Han L, Geng Y, et al: Clinical features and factors associated with severity and fatality among patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome Bunyavirus infection in Northeast China. *PLoS One* 2013; 8: e80802
- 10) 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
- 11) Liu Y, Wu B, Paessler S, Walker D H, Tesh R B, Yu X J: The pathogenesis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in alpha/beta interferon knockout mice: insights into the pathologic mechanisms of a new viral hemorrhagic fever. *J Virol* 2014; 88: 1781-6
- 12) 東 太地, 末盛浩一郎, 村上雄一, 安川正貴: 血管内リンパ腫との鑑別が困難であった重症熱性血小板減少症候群. *臨血* 2015; 56: 491-5
- 13) Liu W, Lu Q B, Cui N, Li H, Wang L Y, Liu K, et al: Case-fatality ratio and effectiveness of ribavirin therapy among hospitalized patients in china who had severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1292-9
- 14) Tani H, Fukuma A, Fukushi S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Iwata-Yoshikawa N, et al: Efficacy of T-705 (Favipiravir) in the treatment of infections with lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *mSphere* 2016; 1: pii: e00061-15

## Diagnosis and treatment of SFTS

Masaki Yasukawa

Department of Hematology, Clinical Immunology, and Infectious Diseases, Ehime University Graduate School of Medicine, 454 Shitsukawa, Touon, Ehime, Japan

Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) is an emerging infectious disease caused by tick-borne SFTS virus infection that was first described in rural areas of China in 2011. Since then, SFTS was also found in the western part of Japan in 2013. The clinical findings of SFTS are characterized by abrupt onset of fever and gastrointestinal symptoms, followed by a progressive decline in platelets and white blood cells. Disseminated intravascular coagulation and hemophagocytic lymphohistiocytosis are also frequently observed in the patients in the advanced phase of SFTS. No specific treatment of SFTS is available; however, clinical effect of favipiravir is expected. Avoiding tick bites is an important way to prevent the infection of SFTS virus. Standard precautions should be applied to SFTS patients to prevent human-to-human transmission of the SFTS virus. Since ticks bearing SFTS virus are found in all area of Japan including Hokkaido, this disease has become a substantial risk to public health in all parts of Japan.