

新興感染症「重症熱性血小板減少症候群(SFTS)」

国立感染症研究所獣医科学部 森川 茂

要約

重症熱性血小板減少症候群(SFTS)は、2009年から中国で発熱、消化器症状、リンパ節腫脹、出血症状を主徴とする原因不明の感染症として流行し、2011年にブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類されるウイルスによる急性ウイルス感染症であることが明らかになった。中国では年間2,000症例程の患者が発生し致死率は10%程と報告されている。SFTSはダニにより媒介されるウイルス感染症で、致死率の高い新興ウイルス感染症である。2013年1月には、国内で海外渡航歴のないSFTS患者が確認され、さかのぼり調査から少なくとも2005年にはSFTS患者が発生していたことが明らかとなった。感染症法で4類感染症に指定され、感染症発生動向調査対象感染症となってから2年間で105名の患者が確定診断されている。国内ではタカサゴキララマダニとフタトゲチマダニの2種のマダニからの感染が確認されている。韓国でも36名のSFTS患者が確認されている。日本では患者は西日本に集中して発生している。一方、SFTSウイルス保有マダニは全国に分布していることから、今後、西日本以外でも患者発生リスクがあることを認識する必要がある。

はじめに：

重症熱性血小板減少症候群(severe fever with thrombocytopenia syndrome; SFTS)は2009年に中国の河南省、湖北省等で流行が確認され、当初はアナプラズマ症と考えられたがその後否定された。2011年に中国予防医学中心のLi Dexin教授の研究チームにより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ウイル

ス感染症であることが明らかにされた。現在、中国ではSFTS患者は17省で確認されていて、年間患者数は2,000名程度で致死率が約10%と報告されている。SFTSは、国内では2013年4月から「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」(感染症法)で4類感染症に指定されている。日本では2012年秋に原因不明の急性疾患で亡くなった患者の血液から、SFTSウイルスが分離・同定された。このため、2013年3月にはRT-PCR法による患者の実験室診断検査体制が全国的に整備された。さかのぼり調査から、2005年には国内でSFTS患者が発生していたことが明らかとなっている。4類感染症に指定されて以降、感染症発生動向調査対象感染症となってから2年間(2014年10月時点)で105名のSFTS患者が確定診断されている。

SFTSの臨床症状と検査所見：

ヒトはSFTSウイルスに感染すると6日～2週間の潜伏期を経て、38℃以上の高熱、食欲低下・吐気、嘔吐・下痢・腹痛等の消化器症状が多くの症例で認められ、頭痛、脱力、筋肉痛、意識障害や失語などの神経症状、リンパ節腫脹等も認められる。また、皮下出血や下血などの出血症状などを呈することもある(表1)。SFTS患者の致死率は高く、中国では10%程度で日本では30%と報告されている。患者は50歳以上が多く、特に高齢者で重症化して死に至る例が多い。

血液検査、生化学検査では、白血球減少(4000/μl未満)、血小板減少(10万/μl未満)、AST・ALT・LDH等血清酵素の上昇が多くの症例で認められる(表1)。血清フェリチンの上昇や骨髓検査では血球貪食像と低形成も高頻度に認められ

る。中国ではSFTSの重症患者の血中サイトカイン・ケモカインを解析した報告があり、サイトカイン・ケモカインストームが確認されている。

病理組織学的には、腫脹したリンパ節では重度の壊死性リンパ節炎が認められるが、肝などの実質器官では顕著な変性や炎症は認められない。

SFTSの実験室診断：

SFTSは臨床的には日本紅斑熱、ヒト顆粒球性アナプラズマ症等のリケッチア症、レプトスピラ症、腎症候性出血熱、デング熱、敗血症、腸チフス、血小板減少性紫斑病等と類似するため、臨床症状と血液・生化学検査からはSFTSの確定診断はできない。このため、実験室診断はSFTSの確定診断に必須である。SFTS患者の急性期には血液中に多量のウイルスが存在するため、実験室診断としての第一選択肢はSFTSウイルスの遺伝子を検出するRT-PCR試験である。我々は、国内のSFTS患者が発生する前からRT-PCR試験を準備していたため、2013年に国内の初症例が確認されたことを受けて、全国の自治体の衛生研究所70機関以上にRT-PCR試験法の技術移転を行い、疑い患者の実験室診断体制を整備した。抗体応答などの免疫応答が認められると回復することが多いため、国立感染症研究所ではIgM抗体の検出、IgG抗体上昇等を確認するための抗体検査等も実施している。

SFTSの疫学：

2013年1月に国内でSFTS患者が確認されたことを受けてさかのぼり調査が行われた結果、少なくとも2005年にはSFTS患者が発生していたことが明らかとなった。中国でも同様な調査で2005年には患者発生が確認されている。韓国でもSFTS患者が少なくとも2013年から確認されていてこれまでに36症例報告されている。2005年以前にはSFTS患者発生がなかったか否かは現時点では不明であるが、おそらく発生していたと思われる。SFTSが感染症法で4類感染症に指定され感染症発生動向調査対象感染症となってから、2年間で105名の患者が確定診断されている。SFTS患者は、20歳代から90歳代（中央値73歳）

と高齢者が多い。SFTS患者全体の致死率は30%と高く、特に高齢者で高い傾向がある（表2）。日本のSFTS患者の致死率が非常に高いのは、軽症のSFTS患者が実験室診断されていないためと考えられる。日本の患者の致死率が中国の患者の致死率と同程度と仮定すれば、国内のSFTS患者は年間150名以上と推定される。これまで、国内で確認されているSFTS患者は、近畿、中国地方、四国、九州の15県で、西日本に集中している（表3）。中国で大規模な調査が行われた結果、流行地では健常人の3から5%が抗体陽性であった。国内では健常人の調査は行われていないが、九州の患者発生地域で小規模に実施された調査では、健常人の抗体陽性者は見つかっていない。このことから人は容易にはSFTSウイルスに感染しないが、感染すると高率に発症すると考えられる。

中国では、SFTSウイルスはフタトゲチマダニ（*Haematophysalis longicornis*）により媒介されると報告されているが、日本では少なくともフタトゲチマダニとタカサゴキララマダニ（*Amblyomma tsetsudinarium*）が媒介すると考えられている。

米国ミズーリ州でもSFTS様の患者2名からSFTSウイルスと近縁なHeartlandウイルスが分離されている。Heartlandウイルスは、マダニ（*Amblyomma americanum*）により媒介される。

SFTSウイルスの感染経路：

人はSFTSウイルス保有マダニに咬まれることにより感染するが、明らかな咬傷が認められないことも多い。しかし、患者はマダニの活動期と一致して、3月下旬から12月上旬にかけて発生し、特に5月から8月に多く発生している（図1）ことから、多くの患者が実際にはマダニから感染していると考えられる。これまでヤギ、ヒツジ、ウシ、野生動物等の屠殺や解体等に関連したSFTS患者の発生は中国でも国内でも報告がない。SFTS患者からの二次感染例は中国で数例あり、患者から家族へ、あるいは患者から医療関係者への血液等を介した感染事例が報告されている。患者の咽頭拭い液にはウイルスが多量に含まれるこ

とがあり、中国では気管内挿管を行った医師が感染した事例が報告されている。しかし、飛沫、空気感染の報告はない。国内では患者からの二次感染はこれまでにない。

SFTSウイルスの性状：

SFTSウイルスは、ブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類される、脂質膜を持つエンベロープRNAウイルスである（図2）。このため、種々の消毒剤や洗剤などで容易に不活化される。中国のSFTSウイルスは遺伝的に3つのグループに分類されるが、一部の例外をのぞいて日本のSFTSウイルスはこれとは別に日本株独自のグループを作ることから、SFTSウイルスは、最近中国から侵入したのではなく古くから国内に常在していたと考えられる。韓国には、中国型のウイルスと日本型のウイルスが存在しているらしい。これらを勘案すると、渡り鳥などに付着したSFTSウイルス保有マダニが、大陸と日本の間を移動することもあるのかもしれない。米国でSFTS様患者などから分離・同定されたHeartlandウイルスとは血清学的に交差するが、遺伝的には別種のウイルスである。また、同様にSFTSウイルスに近縁なウイルスは、西インドのデマレルーセットオオコウモリから分離されたMalsoorウイルス、オーストラリアのタスマニア島で*Amblyomma*属のマダニから分離されたHunter islandウイルスが知られているが、SFTS様疾患との関連は不明である。同じブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類されるリフトバレー熱ウイルスとは遺伝的にも近縁ではなく、血清学的にも交差しない。

SFTSウイルスの自然界での感染環：

SFTSウイルスは、マダニにより媒介されるが自然界での生態は完全には解明されていない。これまでの調査で、中国では流行地のダニの大部分がフタトゲチマダニであり、その5%程からSFTSウイルス遺伝子がRT-PCRで検出されている。また、極一部のオウシマダニからもウイルス遺伝子が検出されている。このことから、中国ではフタトゲチマダニがSFTSウイルスの宿主

であり媒介すると考えられている。一方、日本では全国規模で多くのマダニ種を調査した結果、SFTS患者との関連があるフタトゲチマダニ、タカサゴキラマダニだけでなく、数種のチマダニからもSFTSウイルスの遺伝子が検出された。また、SFTSウイルス遺伝子陽性のマダニは、SFTS患者発生地域に限定されず、ほぼ全国に分布していた。しかし、フタトゲチマダニ、タカサゴキラマダニ以外のマダニとSFTS患者との関連はこれまで無いことから、検出されたSFTSウイルスが人への感染源になるのかは、今後の研究が必要である。また、これまでの研究からSFTSウイルスはマダニから経卵的に垂直感染すること、動物等の吸血を介してマダニ間で水平感染することが明らかになっている。

中国のSFTS流行地では、ヤギ、ヒツジ、ウシ、ニワトリ、イヌなどから抗体が検出されていて、特に反芻獣の抗体陽性率が非常に高いことが知られている。このことから、SFTSウイルスの感染環にはマダニと反芻獣等の動物が重要な役割を果たしていると考えられる。人以外の動物ではSFTSウイルスに感染しても発症しないと考えられている。動物では感染後の一過性のウイルス血症をおこすが、人のSFTS患者と比較して血中ウイルス量がかなり低い。日本では、家畜に関してはほとんど調査されていないが、野生のシカやイノシシ、犬等の血清疫学調査が行われた結果、いずれからも抗体が検出された。特に野生のニホンジカの抗体陽性率が高く、流行地では非流行地と比較して有意に高かった。これらのことからSFTSウイルスは野生動物や家畜、愛玩動物などとマダニ間での感染環により維持されていると考えられる（図3）。

おわりに

SFTSは新興ウイルス感染症とされるが、この感染症がごく最近になって出現したというよりは、これまで原因不明と考えられていた疾患として患者の発生はあったと思われる。ただ、ウイルスの感染環と人の生活圏が、例えば国内では野生動物の増加により重複してきたことが、患者増加の原因となっている可能性はある。近年、新興感

感染症はアジアで発生することが多くなっているが、今後も新たな動物由来の新興感染症は発生すると考えられる。

表 1. SFTS 患者の臨床症状と検査所見

臨床症状	頻度	血液検査、尿検査など	頻度
発熱(38℃以上)	100%	血小板減少	95%
食欲不振	75%	白血球減少	86%
疲労	65%	好中球減少	100%
吐気	69%	リンパ球減少	83%
腹痛	49%	ALT 上昇	83%
嘔吐	47%	AST 上昇	94%
倦怠感	46%	A/G 低下	83%
下痢	42%	LDH 上昇	96%
リンパ節腫張	33%	Creatine kinase MB 上昇	60%
筋肉痛	27%	蛋白尿	84%
		血尿	59%

Yu et al., N Engl J Med, 2011より

表 2. 国内の SFTS 患者の年齢、性別、致死率

		生存例	致死例	患者数	致死率
性別	男		13	48	
	女		18	57	
年齢	中央値(73歳)	70.5歳	80歳		
	～20代	1	0	1	0%
	30代	1	0	1	0%
	40代	2	0	2	0%
	50代	5	2	7	29%
	60代	25	5	30	17%
	70代	20	8	28	29%
	80代	17	13	30	43%
	90代	3	3	6	50%
		74	31	105	30%

(平成26年10月末時点)

表 3. SFTS 患者の発生自治体

地域	県	患者数
近畿	和歌山	2
	兵庫	2
中国	岡山	4
	広島	7
	山口	6
	島根	1
四国	徳島	9
	愛媛	19
	高知	13
九州	大分	1
	宮崎	18
	佐賀	3
	長崎	7
	熊本	4
	鹿児島	9
合計		105

(平成26年10月末時点)

図 1. SFTS 患者の月別発生数

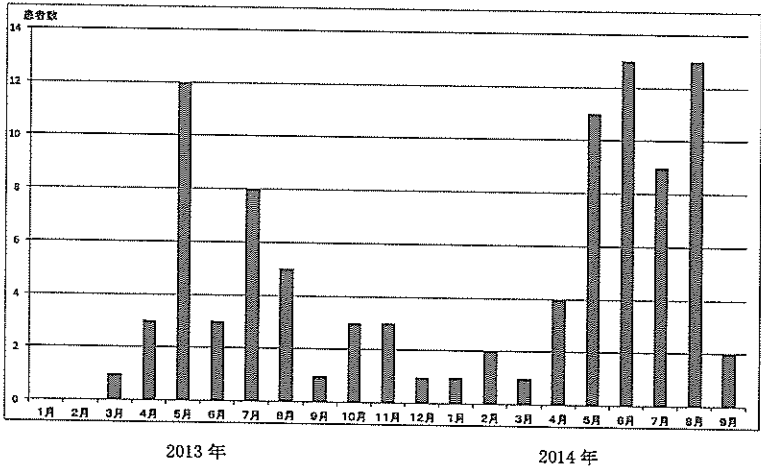
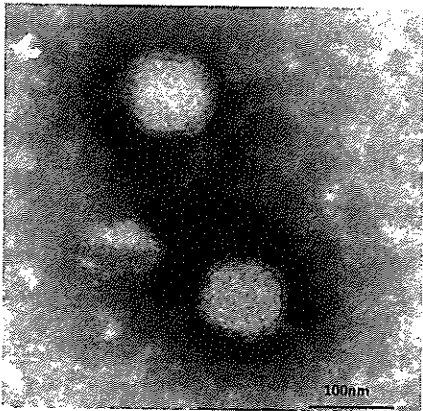


図 2. SFTS ウイルスの電子顕微鏡像



(国立感染症研究所感染病理部提供)

図 3. SFTS ウイルスの生活環

