

表1 SFTSの症例定義 (H25.1.30 厚生労働省健康局結核感染症課長通知より)

38度以上の発熱
消化器症状 (嘔気、嘔吐、腹痛、下痢、下血のいずれか)
血小板減少 (10万/mm <sup>3</sup> 未満)
白血球減少 (4000/mm <sup>3</sup> 未満)
血清酵素 (AST, ALT, LDHのいずれも)の上昇
集中治療を要する、若しくは要した、又は死亡した

ただし、他の感染症によること又は他の病因が明らか場合は除く。

ウイルスは咽頭スワブ・尿・糞からも検出されるが、これは血中のウイルス量を反映したものと考えられる<sup>13)</sup>。回復者は抗体陽性となり、1年以上の長期にわたり抗体は持続する<sup>2)</sup>。発生地域でも健康人の1%程度が抗体陽性で、不顕性感染例は極めて少なく、感染した場合の発症率が高いことを示している<sup>14,15)</sup>。

### SFTSV

マイナス鎖一本鎖のRNAで構成されるL, M, Sの3分節を有するウイルスで、ブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類される。L, M, S分節はそれぞれ主要な構造蛋白質であるRNA依存性RNA合成酵素L、糖蛋白質GP、核蛋白質NPをコードし、S分節は更に抗インターフェロン作用を有する非構造蛋白質NSsをコードしている。既に数十の分離株があり、いくつかは塩基配列も決定され、互いに90%以上の相同性がある<sup>2,3)</sup>。サル由来Vero細胞やイヌ由来マクロファージ様DH82細胞で良く増殖するが明瞭な細胞変性効果は示さない<sup>2,3)</sup>。

中国でSFTS患者が発生した地域における家畜の抗体保有率は高く、特にヤギやヒツジでは70%～95%が抗体陽性である<sup>5,14-16)</sup>。ウシ(34%～60%)やニワトリ(47%)も比較的高い<sup>5,16)</sup>。これらの家畜やイヌ・げっ歯類から遺伝子も検出されるが、症状を示す動物は今のところ知られていない<sup>5,17)</sup>。家畜に付着するマダニからSFTSVが検出されており<sup>2,18)</sup>、これらの動物もマダニの咬傷等によりSFTSVに感染することが明らかになった。

C57/BL6マウスにSFTSVを実験的に感染させると白血球減少・血小板減少・血中肝酵素上昇を起こし、ウイルスRNAや病変は脾臓・肝臓・腎臓で認められる。脾臓のマクロファージ内にウイルス抗原が血小板とともに多数見出され、血中血小板減少の機序を示す可能性がある。ただしC57/BL6マウスへの感染は非致死性で発熱・体重減少は起こさない<sup>19)</sup>。乳のみラットや乳のみマウスへの感染は致死性で肝臓組織のネクロシスが顕著である<sup>6)</sup>。感染動物実験の開発が必要である。

2009年に米国ミズーリ州でマダニ(おそらく*Amblyomma americanus*)に咬まれた2名が数日後にSFTS様の症状を示し、その後回復した。いずれの患者からも新規フレボ

ウイルス(Heartland virus)が分離され、それはSFTSVとアミノ酸レベルで60～70%の相同性が認められた<sup>5,20)</sup>。

SFTSと類似する疾患としてヒト顆粒球アナプラズマ症、腎症候性出血熱、レプトスピラ症が考えられる。ヒト顆粒球アナプラズマ症では消化器症状は多くない<sup>21)</sup>。腎症候性出血熱では顔面から胸部にかけ紅潮や浮腫がみられ、低血圧・乏尿・多尿を認めるが、SFTSではそのような症状は稀である<sup>22)</sup>。レプトスピラ症では発疹・黄疸が一般的にみられるがSFTSでは稀である<sup>23)</sup>。ただし、臨床症状、検査所見からSFTSをこれらの疾患から鑑別することはできない。

### 日本におけるSFTS

2012年秋、山口県在住の成人女性が発熱・嘔吐・下痢(黒色便)症状を示し入院した。血液検査所見では、白血球数と血小板数が著明に低下、AST・ALT・LDH・CKの高値が認められた。血液凝固系の異常、フェリチンの著明な上昇、血尿・蛋白尿、右腋窩リンパ節腫大、マクロファージによる血球貪食を伴う骨髓低形成像が認められた。その後四肢脱力および肉眼的血尿と多量の黒色便を認め、全身状態が不良となり死亡した。患者の血液からSFTSVが分離され、また病理組織においてもSFTSVの抗原及び核酸の存在が確認された。日本国内において初めてSFTSと診断されることとなった<sup>24)</sup>。

この初事例をもとにSFTSの症例定義を表1のように定め、厚生労働省より全国の医療機関に情報提供の依頼が行われた(健感発0130第1号)。寄せられた検体は国立感染症研究所ウイルス第一部にて遺伝子検査(NP遺伝子を標的としたRT-PCR)および抗体検査(SFTSV(中国株)感染Vero細胞を抗原とした間接蛍光抗体法)を行った(図1)。遺伝子検査で増幅バンドが認められた場合には塩基配列の決定も行ない中国株のものと比較した。検査の結果、さらに7名の患者がSFTSと診断された<sup>25)</sup>(2012年3月末現在)。

計8名の患者(表2)のいずれも50歳以上で症例定義(表1)に完全に合致する。発症は春～秋、最も古いのは2005年の発症である。8名中5名が死亡している。血小板の中央値は34,500/mm<sup>3</sup>、白血球の中央値は1,300/mm<sup>3</sup>、骨髓

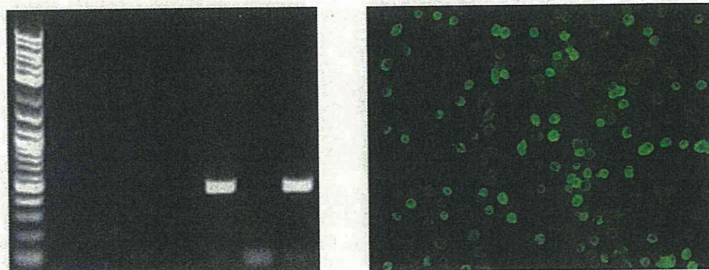


図1 遺伝子検査, 抗体検査における陽性例

(左) SFTSV の NP 遺伝子を標的とした RT-PCR. 2 検体で陽性例が認められる。

(右) SFTSV 感染 Vero 細胞を抗原とした間接蛍光抗体法. 血清 40 倍希釈. 細胞内に顆粒状の陽性シグナルが認められる。

表2 国内の SFTS 患者 8 名の概要

発症年・季節	都道府県	性	生死
2005 年秋	長崎県	男	死亡
2005 年秋	長崎県	男	回復
2010 年夏	佐賀県	男	回復
2012 年春	高知県	女	回復
2012 年夏	広島県	男	死亡
2012 年秋	山口県	女	死亡
2012 年秋	愛媛県	男	死亡
2012 年秋	宮崎県	男	死亡

検査が実施された患者で骨髓血球貪食像が認められた。いずれの患者も、増幅された遺伝子の塩基配列が中国のものとは若干異なっていることから国内で感染したと考えられる。2 名で発症前のダニ咬傷が確認されている。

これまで国内の SFTS 調査は症例定義 (表 1) を設けて行ってきた。軽症事例や不顕性感染事例の程度、臨床症状の多様性は不明であり、これらの詳細を明らかにするには今後の前向きな調査研究が必要である。特にワクチンや予防薬・治療薬がない現時点では、診断法の充実化や国内外のウイルスの分布・存在様式・伝播様式の把握が急務であろう。

#### 謝辞

国内初の SFTS 患者の発表以降、SFTS 患者 (疑い患者を含む) の情報提供等にご協力下さった医療関係者の皆様、都道府県等における関係者の皆様に深謝いたします。

#### 参考文献

- 1) Liu Y, Li Q, Hu W, Wu J, Wang Y, Mei L, Walker DH, Ren J, Wang Y, Yu XJ. Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012 Feb;12(2):156-60. doi: 10.1089/vbz.2011.0758. Epub 2011 Sep 28.
- 2) Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, Liu Y, Li JD, Sun YL, Zhang L, Zhang QF, Popov VL, Li C, Qu J, Li Q, Zhang YP, Hai R, Wu W, Wang Q, Zhan FX, Wang XJ, Kan B, Wang SW, Wan KL, Jing HQ, Lu JX, Yin WW, Zhou H, Guan XH, Liu JF, Bi ZQ, Liu GH, Ren J, Wang H, Zhao Z, Song JD, He JR, Wan T, Zhang JS, Fu XP, Sun LN, Dong XP, Feng ZJ, Yang WZ, Hong T, Zhang Y, Walker DH, Wang Y, Li DX. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med.* 2011 Apr 21;364(16):1523-32. doi: 10.1056/NEJMoa1010095. Epub 2011 Mar 16.
- 3) Xu B, Liu L, Huang X, Ma H, Zhang Y, Du Y, Wang P, Tang X, Wang H, Kang K, Zhang S, Zhao G, Wu W, Yang Y, Chen H, Mu F, Chen W. Metagenomic analysis of fever, thrombocytopenia and leukopenia syndrome (FTLS) in Henan Province, China: discovery of a new bunyavirus. *PLoS Pathog.* 2011 Nov;7(11):e1002369. doi: 10.1371/journal.ppat.1002369. Epub 2011 Nov 17.
- 4) Lam TT, Liu W, Bowden TA, Cui N, Zhuang L, Liu K, Zhang YY, Cao WC, Pybus OG. Evolutionary and molecular analysis of the emergent severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Epidemics.* 2013 Mar;5(1):1-10. doi: 10.1016/j.epidem.2012.09.002. Epub 2012 Sep 26.
- 5) Dexin Li. A highly pathogenic new bunyavirus emerged in China. Citation: *Emerging Microbes & Infections* (2013) 2, e1; doi:10.1038/emi.2013.1
- 6) Chen XP, Cong ML, Li MH, Kang YJ, Feng YM, Plyusnin A, Xu J, Zhang YZ. Infection and pathogenesis of Huaiyangshan virus (a novel tick-borne bunyavirus) in laboratory rodents. *J Gen Virol.* 2012 Jun;93(Pt 6):1288-93. doi: 10.1099/vir.0.041053-0. Epub 2012 Feb 22.

- 7) Zhang L, Liu Y, Ni D, Li Q, Yu Y, Yu XJ, Wan K, Li D, Liang G, Jiang X, Jing H, Run J, Luan M, Fu X, Zhang J, Yang W, Wang Y, Dumler JS, Feng Z, Ren J, Xu J. Nosocomial transmission of human granulocytic anaplasmosis in China. *JAMA*. 2008 Nov 19;300(19):2263-70. doi: 10.1001/jama.2008.626.
- 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, Gu W, Zhang F, Wang Y, Bian P, Li X, Wang Z, Song X, Wang X, Xu A, Bi Z, Chen S, Li D. Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through blood contact. *Clin Infect Dis*. 2012 Jan 15;54(2):249-52. doi: 10.1093/cid/cir776. Epub 2011 Nov 17.
- 9) Bao CJ, Guo XL, Qi X, Hu JL, Zhou MH, Varma JK, Cui LB, Yang HT, Jiao YJ, Klerna JD, Li LX, Tao WY, Li X, Chen Y, Zhu Z, Xu K, Shen AH, Wu T, Peng HY, Li ZF, Shan J, Shi ZY, Wang H. 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 Dec;53(12):1208-14. doi: 10.1093/cid/cir732. Epub 2011 Oct 25.
- 10) 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. *J Infect Dis*. 2013 Mar 1;207(5):736-9. doi: 10.1093/infdis/jis748. Epub 2012 Dec 6.
- 11) Tang X, Wu W, Wang H, Du Y, Liu L, Kang K, Huang X, Ma H, Mu F, Zhang S, Zhao G, Cui N, Zhu BF, You A, Chen H, Liu G, Chen W, Xu B. Human-to-human transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through contact with infectious blood. *Int J Infect Dis*. 2013 Mar;17(3):e206-8. doi: 10.1016/j.ijid.2012.11.006. Epub 2012 Dec 6.
- 12) Zhang YZ, He YW, Dai YA, Xiong Y, Zheng H, Zhou DJ, Li J, Sun Q, Luo XL, Cheng YL, Qin XC, Tian JH, Chen XP, Yu B, Jin D, Guo WP, Li W, Wang W, Peng JS, Zhang GB, Zhang S, Chen XM, Wang Y, Li MH, Li Z, Lu S, Ye C, de Jong MD, Xu J. Hemorrhagic fever caused by a novel Bunyavirus in China: pathogenesis and correlates of fatal outcome. *Clin Infect Dis*. 2012 Feb 15;54(4):527-33. doi: 10.1093/cid/cir804. Epub 2011 Dec 5.
- 13) Sun Y, Jin C, Zhan F, Wang X, Liang M, Zhang Q, Ding S, Guan X, Huo X, Li C, Qu J, Wang Q, Zhang S, Zhang Y, Wang S, Xu A, Bi Z, Li D. Host cytokine storm is associated with disease severity of severe fever with thrombocytopenia syndrome. *J Infect Dis*. 2012 Oct 1;206(7):1085-94. doi: 10.1093/infdis/jis452. Epub 2012 Aug 17.
- 14) Zhao L, Zhai S, Wen H, Cui F, Chi Y, Wang L, Xue F, Wang Q, Wang Z, Zhang S, Song Y, Du J, Yu XJ. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, Shandong Province, China. *Emerg Infect Dis*. 2012 Jun;18(6):963-5. doi: 10.3201/eid1806.111345.
- 15) Cui F, Cao HX, Wang L, Zhang SF, Ding SJ, Yu XJ, Yu H. Clinical and epidemiological study on severe fever with thrombocytopenia syndrome in yiyuan county, shandong province, china. *Am J Trop Med Hyg*. 2013 Mar;88(3):510-2. doi: 10.4269/ajtmh.11-0760. Epub 2013 Jan 21.
- 16) Jiao Y, Zeng X, Guo X, Qi X, Zhang X, Shi Z, Zhou M, Bao C, Zhang W, Xu Y, Wang H. Preparation and evaluation of recombinant severe fever with thrombocytopenia syndrome virus nucleocapsid protein for detection of total antibodies in human and animal sera by double-antigen sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol*. 2012 Feb;50(2):372-7. doi: 10.1128/JCM.01319-11. Epub 2011 Nov 30.
- 17) Bao CJ, Qi X, Wang H. A novel bunyavirus in China. *N Engl J Med*. 2011 Sep 1;365(9):862-3; author reply 864-5. doi: 10.1056/NEJMc1106000#SA1.
- 18) Zhang YZ, Zhou DJ, Qin XC, Tian JH, Xiong Y, Wang JB, Chen XP, Gao DY, He YW, Jin D, Sun Q, Guo WP, Wang W, Yu B, Li J, Dai YA, Li W, Peng JS, Zhang GB, Zhang S, Chen XM, Wang Y, Li MH, Lu X, Ye C, de Jong MD, Xu J. The ecology, genetic diversity, and phylogeny of Huaiyangshan virus in China. *J Virol*. 2012 Mar;86(5):2864-8. doi: 10.1128/JVI.06192-11. Epub 2011 Dec 21.
- 19) Jin C, Liang M, Ning J, Gu W, Jiang H, Wu W, Zhang F, Li C, Zhang Q, Zhu H, Chen T, Han Y, Zhang W, Zhang S, Wang Q, Sun L, Liu Q, Li J, Wang T, Wei Q, Wang S, Deng Y, Qin C, Li D. Pathogenesis of emerging severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in C57/BL6 mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Jun 19;109(25):10053-8. doi: 10.1073/pnas.1120246109. Epub 2012 Jun 4.
- 20) McMullan LK, Folk SM, Kelly AJ, MacNeill A, Goldsmith CS, Metcalfe MG, Batten BC, Albariño CG, Zaki SR, Rollin PE, Nicholson WL, Nichol ST. A new phlebovirus associated with severe febrile illness in Missouri. *N Engl J Med*. 2012 Aug 30;367(9):834-41. doi: 10.1056/NEJMoa1203378.
- 21) Dumler JS, Choi KS, Garcia-Garcia JC, Barat NS, Scorpio DG, Garyu JW, Grab DJ, Bakken JS. Human granulocytic anaplasmosis and *Anaplasma phagocytophilum*. *Emerg Infect Dis*. 2005 Dec;11(12):1828-34.
- 22) Peters CJ, Simpson GL, Levy H. Spectrum of hantavirus infection: hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. *Annu Rev Med*. 1999;50:531-45.
- 23) Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev*. 2001 Apr;14(2):296-326.
- 24) IASR 34:40-41, 2013
- 25) IASR <速報>国内で確認された重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 患者 8名の概要 (2013年3月13日現在)

## Severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan

Masayuki SHIMOJIMA<sup>1)</sup>, Shuetsu FUKUSHI<sup>1)</sup>, Hideki TANI<sup>1)</sup>, Tomoki YOSHIKAWA<sup>1)</sup>,  
Shigeru MORIKAWA<sup>2)</sup>, Masayuki SAIJO<sup>1)</sup>

1) Department of Virology I,

2) Department of Veterinary Science, National Institute of Infectious Diseases

Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) is characterized by sudden onset of fever, leukopenia, thrombocytopenia, and gastrointestinal tract symptoms and approximately 12% of patients die from disseminated intravascular coagulation and/or multiple organ failures. Agent of the disease is a novel bunyavirus SFTS virus, and is transmitted by bite of a possible vector tick, *Haemaphysalis longicornis*, and through direct contact with virus-containing patient body fluids, or through unknown routes. SFTS case reports have been limited in China, and more than two thousand cases were reported in 2011 and 2012. In late 2012, a woman living in Yamaguchi prefecture in Japan showed symptoms reminiscent of those of SFTS and died 6 days after the onset of symptoms. Virus was isolated from her acute serum in Vero cells and a next generation-sequencing identified it as SFTS virus. SFTS viral genome and proteins were detected in the patient's serum. Based on the first demonstration of SFTS in Japan, a retrospective study started. Until March of 2013, totally 8 patients were diagnosed as having SFTS and the most early case was in 2005. Phylogenetic analysis of virus sequences revealed that Japanese isolates form an independent branch distinct from Chinese isolates, indicating that SFTS has been present not only in China but also in Japan.

微生物

# 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS)

 たに ひでき さいじょうまさゆき  
 谷 英樹\*・西條政幸\*

 \* 国立感染症研究所ウイルス第一部  
 〒208-0011 東京都武蔵村山市学園 4-7-1

## はじめに

重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS) は、ブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類される新規ウイルス [SFTS ウイルス (severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, SFTSV)] によるダニ媒介性感染症として新たに命名された。2011年に中国でこのウイルスによる新規感染性疾患が報告されて以来、中国国内の調査から7つの省 (遼寧省, 山東省, 江蘇省, 安徽省, 河南省, 湖北省, 浙江省) で患者発生が確認されている<sup>1,2)</sup>。日本国内においても、2012年秋に発熱や血小板減少などの症状を呈し死亡した患者から、ウイルス学的に初めてSFTSVによる感染症と診断され、それ以降、過去の死亡例を含めこれまでに十数名の感染例が明らかとなった<sup>3,4)</sup>。

SFTSは死亡率が10%以上と感染症による死亡率としては高く、ワクチンや治療薬はない。感染を予防するにはマダニに咬まれないようにすることが重要であり、また、医療機関においてはヒト

間の接触感染経路があることから院内感染予防としての標準予防策の遵守が重要である。

## 病状

SFTSVに感染すると、6日～2週間の潜伏期を経て、発熱、消化器症状 (食欲低下, 嘔気, 嘔吐, 下痢, 腹痛), 頭痛, 筋肉痛, 神経症状 (意識障害, 痙攣, 昏睡), リンパ節腫脹, 呼吸器症状 (咳, 咽頭痛), 出血症状 (紫斑, 下血) などの症状が出現する<sup>5)</sup>。血液検査所見では、白血球数と名前にも由来するように血小板数が著明に低下することが特徴的であり、AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase), LDH (lactate dehydrogenase), CK (creatin kinase) は高値を示す。血液凝固系の異常, フェリチンの著明な上昇も認められる。尿検査では、潜血と蛋白が陽性であり、尿沈査では顆粒円柱が認められる。マダニに咬まれた部位の所属リンパ節腫大も認められる。また、骨髓穿刺検査によって、マクロファージによる血球貪食像を伴う低形成髄の所見が認められることが多い。

## 疫学

現在までにSFTS患者発生国として、中国と日本、そして最近韓国でも患者の発生が報告されている<sup>6)</sup>。おそらく、原因となるマダニの生息地域および感染経路から鑑みて、患者が報告されている3カ国以外のアジアの広い地域でSFTSVが存在し、SFTS患者が発生していると考えられる。SFTSは同定されて間もない新興ウイルス感染症であることと、回復患者での後遺症がほとんどみられないこと、またSFTSに特徴的な臨床症状がみられないことから、これまで原因が特定されることなく見過ごされていたと思われる。わが国におけるこれまでの発生例をみると、西日本地域に集中しているが、地域差があるのか、またどうい理由で西日本地域に多いのかは現在までのところ明らかになっていない。

重症例や死亡例の多くは50歳以上で、若い世代でSFTS患者は確認されていない。それは、マダニに咬まれるリスクが低いいためなのか、感染しても発症にまで至らないのか、発症したとしても軽い場合が多いことによるのかなどの疑問点につ

いて今後、明らかにされる必要がある。

## 感染経路

マダニが媒介する感染症の代表的なものに、ライム病ボレリアによるライム病、日本紅斑熱リケッチアが原因となる日本紅斑熱、コクシエラによるQ熱の他、ウイルスが原因となるダニ媒介性脳炎やクリミア・コンゴ出血熱などがある。どれもマダニが吸血する際に病原体を伝播させることで、吸血動物への感染が成立する。

SFTSVは、クリミア・コンゴ出血熱の原因ウイルス(クリミア・コンゴ出血熱ウイルス)と同様にブニヤウイルス科に分類され、これまでの報告で、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、または、遺伝子が検出されていることから<sup>1,2)</sup>、SFTSVの宿主は野生に生息するマダニ類であると考えられている。わが国においても、これらチマダニ、マダニ属に属するものの他、キララマダニ、カクマダニ、コイタマダニ属など約14属、700種類以上が存在しており、これまで報告されている種類以外のマダニ類もSFTSVの自然界における存在にかかわっている可能性がある。また、マダニに咬まれることの多い哺乳動物からSFTSVに対する抗体が検出されていることから、これらの動物もSFTSVに感染するものと考えられている<sup>6-8)</sup>。ダニ間でのウイルスの伝播、移行に関しては現在まで明らかにされていない。

ヒトへの感染は、SFTSVを有するマダニに咬まれることによるが、ほかには、患者血液や体液との直接接触によるヒトからヒトへの感染も報告されている<sup>9)</sup>。ウイルス血症を伴う動物との接触による感染経路もあり得ると考えられるが、今のところそのような事例の報告はない。

## 検査・診断

確定診断には、感染疑い患者の急性期血液(全血や血清)などから、SFTSVの遺伝子配列に特異的なプライマーを用いたRT-PCR(reverse transcription polymerase chain reaction)法によるSFTSV遺伝子の検出や、培養細胞を用いたSFTSVの分離・同定、急性期および回復期におけるSFTSV



図1 RT-PCR法によるSFTSV-NP遺伝子の検出  
SFTSVのNP遺伝子に対する2種類の特異的プライマーで検出している。患者血清より抽出したRNAサンプルをテンプレートとしてRT-PCRを行うと、どちらのプライマーセットでも陽性コントロールと同様のサイズにバンドが検出される。  
M: サイズマーカー, 1: 患者血清抽出サンプル, 2: H<sub>2</sub>O, 3: 陽性コントロール(中国株)。  
RNA: ribonucleic acid(リボ核酸)。

に対する血清IgM(immunoglobulin M)およびIgG(immunoglobulin G)抗体価、中和抗体価の有意な上昇の確認、などが必要である。

図1に、日本国内でSFTSに罹患された患者の急性期血清からSFTSVのNP遺伝子を標的としたRT-PCR法による遺伝子検査の結果と、図2に急性期および回復期血清における間接蛍光抗体法による抗体保有検査の結果を示す。現在、国立感染症研究所ウイルス第一部では全ての検査が可能であり、また各地方衛生研究所でもRT-PCRによるSFTSV遺伝子検出の検査・診断系が整備されつつある。治療に関しては、リバビリン使用の報告があるがその有効性は確認されていない。基本的に対症療法となる。有効なワクチンはない。

## バイオセーフティ

SFTSVは同定されて間もない病原体のため、国際的にもいまだ国際ウイルス分類委員会で分類されておらず、また公衆衛生対策を目的とした米国連邦規則集(the Code of Federal Regulations,

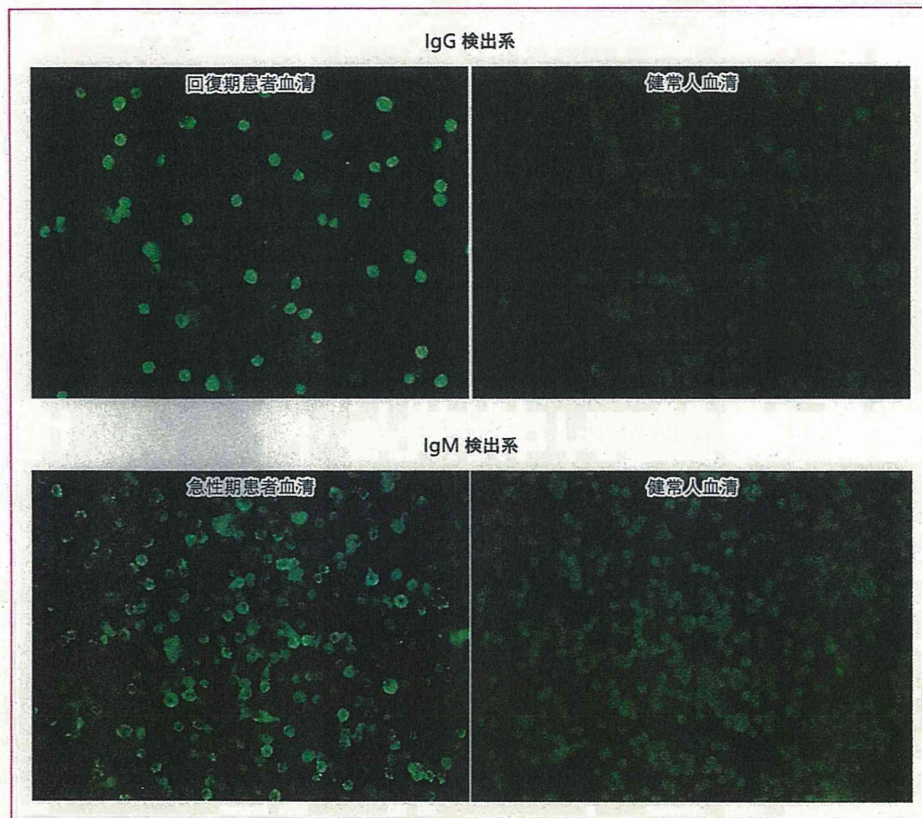


図2 間接蛍光抗体法による SFTSV 抗体(IgG および IgM)の検出  
SFTSV 感染 Vero 細胞と非感染 Vero 細胞を 1:3 で混合したものをプレパラートにして用いているため、抗体陽性の場合、抗原が発現している 25%程度の細胞が染色される。

CFR)をはじめとする病原体管理規制でも対象とされていない。しかしながら、国立感染症研究所においては同じブニヤウイルス科に属するリフトバレー熱ウイルスや腎症候性出血熱の原因ウイルスであるハンタウイルスなどがバイオセーフティレベル(biosafety level, BSL)3および三種病原体などに分類されていることから、安全管理の必要性、感染の重篤性などを勘案し、SFTSVも同じく BSL3 の三種病原体に指定された。そのため国立感染症研究所においては、SFTSV と診断された患者検体、細胞培養により分離されたウイルスなどは BSL3 施設での取り扱いが必須となっている。

確定診断されるまでの感染疑い患者血液および検体などは、他の感染性のある臨床検体と同様に、WHO 実験室バイオセーフティ指針(日本語訳)<sup>10)</sup>に従い、BSL2 施設で BSL2 の実験手法で行ってもよい。しかし、その際には、十分に飛沫

および接触感染予防策を講じて取り扱う必要がある。また SFTSV は、感染症法においては四類感染症として対象疾病に指定され、今後、SFTSV の発生・まん延の予防の観点からも医師・獣医師による迅速な届け出、発生状況などの積極的疫学調査の実施、医療機関における標準予防策の必要性についての周知徹底が必要とされる。

各医療機関においても、今後、検査室などで常に SFTSV 患者検体(診断がなされる前の検体を含む)の検査が行われるようになると思われる。その血液にも感染性 SFTSV が含まれ、常にそれが感染源となって検査担当者に感染が広がる可能性がある。検査担当者が血液やその他の体液を検体とする検査を実施している過程で SFTSV に感染することを予防するには、常日頃からの徹底した標準予防策(時には接触予防策)の励行が重要である。

## おわりに

本感染症は致死率も高く、重篤な疾患である。SFTSは近年新たに発生したとか、国外から輸入された感染症ではなく、古くから国内に存在していたと考えられる。SFTSは、これまでは原因不明の疾患として処理されていたが、今後は正確な診断がなされるようになると期待される。ヒトからヒトへの感染事例の報告もあるが、その効率は低く今後突発的な大流行が起こることは考えにくい。ただし、気候などの条件によりマダニ生息数が増加したりすると、患者数が増加することはあり得る。

一般的なSFTSの感染予防は、ダニ媒介性ウイルス感染症であることから、ダニの咬傷に気を付けることが必須な対策である。また、患者の介護や治療に当たる家族や医療提供者は標準予防策や接触予防策を講じて家族内・院内感染に気を付けなければならない。さらに、血液中にSFTSVが含まれていることから、検査を実施する際には血液・血清、その他のサンプルの取り扱いには常日頃から細心の注意を払わなければならない。

今後、詳細な診断、疫学、治療、感染予防などについて研究・対策が講じられることが期待される。

## 文献

- 1) Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, et al : Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med* 364 : 1523-1532, 2011
- 2) Xu B, Liu L, Huang X, et al : Metagenomic analysis of fever, thrombocytopenia and leukopenia syndrome (FTLS) in Henan Province, China : discovery of a new bunyavirus. *PLoS Pathog* 7 : e1002369, 2011
- 3) 国立感染症研究所 : 国内で初めて診断された重症熱性血小板減少症候群患者. *IASR* 34 : 40-41, 2013
- 4) 国立感染症研究所 : 国内で確認された重症熱性血小板減少症候群(SFTS)患者8名の概要(2013年3月13日現在). *IASR* 34 : 110, 2013
- 5) Kim JY : Severe fever with thrombocytopenia syndrome — South Korea : suspected. *ProMED-mail* 20130521. 1729124, 2013
- 6) Dexin Li : A highly pathogenic new bunyavirus emerged in China. Citation : *Emerging Microbes & Infections* 2 : e1, 2013
- 7) Zhao L, Zhai S, Wen H, et al : Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, Shandong Province, China. *Emerg Infect Dis* 18 : 963-965, 2012
- 8) Cui F, Cao HX, Wang L, et al : Clinical and epidemiological study on severe fever with thrombocytopenia syndrome in Yiyuan County, Shandong Province, China. *Am J Trop Med Hyg* 88 : 510-512, 2013
- 9) Liu Y, Li Q, Hu W, et al : Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Vector Borne Zoonotic Dis* 12 : 156-160, 2012
- 10) 北村敬, 小松俊彦(監修), 北村敬, 小松俊彦, 杉山和良, 他(訳) : 実験室バイオセーフティ指針(WHO第3版)(Laboratory biosafety manual, Third edition, World Health Organization, Geneva, 2004). *バイオメディカルサイエンス研究会* ([http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/Biosafety3\\_j.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/Biosafety3_j.pdf))

## MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

## ここからはじめる研究入門 医療をこころざすあなたへ

First Steps in Research; A Pocketbook for Healthcare Students (Physiotherapy Pocketbooks)

著 Stuart Porter  
訳 武田裕子

●B6 頁256 2011年  
定価2,625円(本体2,500円+税5%)  
[ISBN978-4-260-01181-5]

医学・保健医療系学生のレポート/卒論執筆、コ・メディカルのはじめての病棟研究をサポートするやさしい入門書。テーマ設定から文献検索/執筆/発表まで、心の負担を軽く、研究の質を高めます。指導教員との面会の仕方や心構えにはじまり、文献検索や倫理、「サンプルとは何か」「妥当性とは何か」といった基礎事項をカバー。コミカルな図/読みもの調の文体/手ごろな分量で手にとりやすい。ネット世代の学生の参考図書にも。



# 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS)

TANI HIDEKI

谷 英樹

◎国立感染症研究所ウイルス第一部

**要 旨** 最近、新たなダニ媒介性感染症として命名された重症熱性血小板減少症候群は、新興ウイルス感染症の1つとして注目されている。ここでは、明らかにされつつあるこの感染症の特徴と検査方法について概説する。

## はじめに

重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome : SFTS) は、SFTS ウイルス (SFTSV) によるダニ媒介性感染症として新たに命名された。2011年に中国でこのウイルスによる新規感染性疾患が報告されて以来、中国国内の調査から7つの省 (遼寧省、山東省、江蘇省、安徽省、河南省、湖北省、浙江省) で患者発生が確認されている<sup>1,2)</sup>。日本国内においても、2012年秋に発熱や血小板減少等の症状を呈し死亡した患者から、ウイルス学的に初めてSFTSVによる感染症と診断され、それ以降、過去の死亡例を含めこれまでに40数名の感染例が明らかとなった<sup>3-6)</sup>。我が国でのSFTSによる死亡率は、現在までのところ数十%以上と、感染症による死亡率としては非常に高い。また、現在までワクチンや有効な治療薬などは開発されておらず、感染を予防するにはウイルスを媒介するマダニに咬まれないようにすることが最も効果的である。

## ■疫 学

2009年頃より中国での患者発生事例が報告されており、2011年にSFTSVが同定されて以降、

我が国でも昨年この感染症に罹患した患者例が初めて確認された<sup>6)</sup>。現在までにSFTS患者発生国として、中国と日本、そして最近韓国でも患者の発生が報告されている<sup>7)</sup>。おそらく原因となるマダニの生息地域および感染経路から、患者が報告されている3カ国以外のアジアの広い地域でSFTSVが存在し、SFTS患者が発生していると考えられる。SFTSは同定されて間もない新興ウイルス感染症であることと、回復患者での後遺症がほとんどみられないこと、またSFTSに特徴的な臨床症状がみられないことから、これまで原因が特定されることなく見過ごされていたと思われる。

日本におけるこれまでの患者発生例をみると、西日本地域に集中しているが、地域差があるのか、またどう理由で西日本地域に多いのかは現在までのところ、明らかになっていない。一方、SFTSVを媒介するマダニ類は全国に生息しており、最近の調査で、SFTSV遺伝子を検出できたマダニは、患者発生例がない東日本地域も含めた多くの県で確認されている<sup>8)</sup>。また、マダニに咬まれることの多いシカやイノシシ、イヌなどの哺乳動物からSFTSVに対する抗体が検出されている

ことから、これらの動物も SFTSV に感染するものと考えられている<sup>8-10)</sup>。発症年齢に関しては、重症例や死亡例の多くは 50 歳以上で、若い世代での SFTS 患者は今のところ、確認されていない。それはマダニに咬まれるリスクが低いいためなのか、感染しても重症化にまで至らないのか等の疑問点について今後明らかにされる必要がある。

## ■臨床症状

中国で報告された SFTS は当初、その原因としてアナプラズマ感染症が疑われた。しかし、患者血液からはアナプラズマの核酸や特異的抗体は検出されず、最終的に SFTSV が分離された。SFTSV に感染すると 6~14 日の潜伏期を経て、発熱、消化器症状（嘔気、嘔吐、下痢、腹痛、下血）を主徴とし、ときに、頭痛、筋肉痛、神経症状（意識障害、痙攣、昏睡）、リンパ節腫脹、呼吸器症状（咳、咽頭痛）、出血症状（紫斑、下血）等の症状が出現する<sup>1,5)</sup>。血液検査所見では、名前にも由来するように血小板数が著明に低下する（10 万/mm<sup>3</sup>未満）ことが特徴的で、白血球数減少（4,000/mm<sup>3</sup>未満）も伴う。血清酵素〔AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase), LDH (lactate dehydrogenase), CK (creatinase kinase)〕は高値を示す。血液凝固系の異常、フェリチンの著明な上昇も認められる。尿検査では、潜血と蛋白が陽性であり、尿沈査では顆粒円柱が認められる。マダニに咬まれた部位の所属リンパ節腫大も認められる。また、骨髓穿刺検査により、マクロファージによる血球貪食像を伴う低形成髄の所見が認められることが多い。

中国での報告によると一般的に致死率は 10~30% 程度とされている<sup>1)</sup>。特に、マダニによる咬傷後に上述のような所見が認められた場合、本疾患を疑い所定の医療機関で受診する。本感染症は、感染症法において平成 25 年 3 月 4 日より四類感染症に指定されており、患者の発生について、医療関係者は最寄りの保健所に届出を行う必要がある。

046●046 — 臨床と微生物 Vol.41 No.1 2014.1.

## ■ウイルスの特徴

SFTSV は、ブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類され、三分節 1 本鎖 RNA をゲノムにもつエンベロープウイルスである。ブニヤウイルス科にはその他、クリミア・コンゴ出血熱の原因ウイルスであるクリミア・コンゴ出血熱ウイルス (CCHFV) や、腎症候性出血熱の原因ウイルスであるハンタウイルスが、同じフレボウイルス属には、リフトバレー熱の原因ウイルスであるリフトバレー熱ウイルスや、2012 年に米国で初めて報告されたハートランドウイルスなど重篤な感染症を引き起こすウイルスが存在する<sup>11)</sup>。

CCHFV などと同様に、SFTSV も複数種のマダニからウイルスが分離、または遺伝子が検出されていることから、野生に生息するマダニが宿主であると考えられる。SFTSV は、感染によって唯一細胞の形態変化がみられたイヌマクロファージ由来細胞株である DH82 細胞を用いて初めて分離され、その後、サル腎由来細胞株である Vero 細胞でも形態変化はほとんどみられないものの、ウイルス分離が可能となった<sup>1)</sup>。我々もこれまでに、多くの患者血清より複数株のウイルス分離に成功しており（図 1）、日本由来株と中国由来株での比較等を行っている。ウイルス粒子は、電子顕微鏡による解析から、直径 80~100nm の球状で（図 2）、細胞内では小胞（おそらくゴルジ体）の内部に存在していることが明らかとなっている<sup>1)</sup>。

最近、SFTSV の感染により、細胞内のインターフェロンおよびインターフェロン誘導因子によって抗ウイルス作用は誘起されるものの、SFTSV の S 遺伝子の構成蛋白質である非構造蛋白質 (NSs) が、NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) の活性化に重要なキナーゼの 1 つである TANK binding kinase 1 (TBK1) と相互作用することで、インターフェロン $\beta$ や NF- $\kappa$ B の抗ウイルス活性を抑制していることが報告された<sup>12)</sup>。

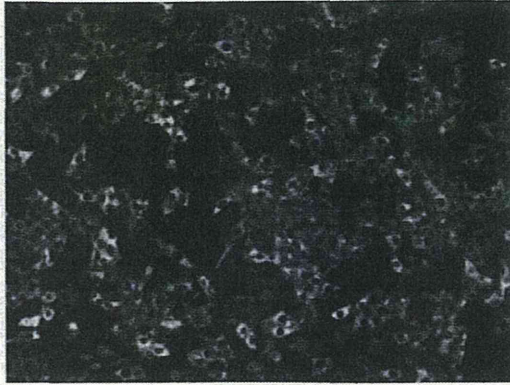


図1 SFTSVの分離

患者血清を Vero 細胞に添加，数回継代を行うと，ほぼすべての Vero 細胞から SFTSV の抗原を検出できる。写真は，抗 SFTSV-NP 抗体を用いて間接蛍光抗体法にて NP を検出したもの

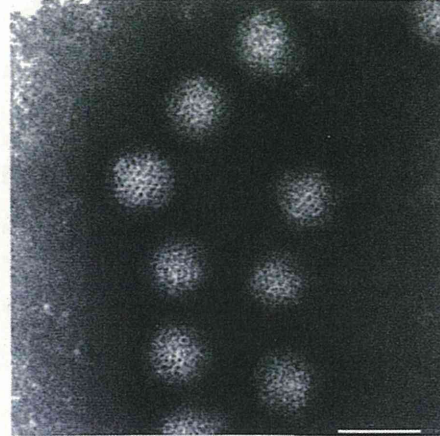


図2 SFTSVの電子顕微鏡像  
スケールバー=100nm

提供：国立感染症研究所病理部

また，SFTSV の細胞侵入に関しては，SFTSV のエンベロープ蛋白質を外套したシュードタイプウイルスを用いて解析した論文が報告された<sup>13)</sup>。これによると，SFTSV のシュードタイプウイルスでは，pH 依存的な細胞侵入が確認され，侵入にはエンベロープ蛋白質のカテプシンによる解裂等は必須ではないが，セリンプロテアーゼの活性が必要であることがわかった。細胞への結合には，他のプニヤウイルスでも報告があった C 型レクチンの 1 つである DC-SIGN (dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin) が，増強因子として作用することが明らかとなった。また，SFTS の回復患者血清が，SFTSV のシュードタイプウイルスの感染を特異的に中和できることが示され，SFTS の回復患者血清中には SFTSV に対する中和抗体が存在することも明らかとなった<sup>13)</sup>。

### ■ バイオセーフティレベル (BSL)

SFTSV は同定されて間もない病原体のため，国際的にもいまだ国際ウイルス分類委員会で分類されておらず，また公衆衛生対策を目的とした米国連邦規則集をはじめとする病原体管理規制でも対象とされていない。しかしながら，国立感染症

研究所においては，リフトバレー熱ウイルスやハンタウイルス等が BSL3 および三種病原体等に分類されていること，患者の致死率が比較的高いものの，空気感染や飛沫感染の可能性が低いこと，実験室で病原体を取り扱う限りにおいては実験室感染のリスクは低いと考えられることなどから，SFTSV も同じく BSL3 の三種病原体に指定されている。そのため，国立感染症研究所においては，SFTS と診断された患者検体，細胞培養により分離されたウイルスなどは BSL3 施設での取り扱いが必須となっている。ただ，確定診断されるまでの感染疑い患者検体は，他の感染性のある臨床検体と同様，WHO 実験室バイオセーフティマニュアルに従い，BSL2 の施設および実験手法で行ってもよいが，取扱いには，十分に留意し，常日頃からの徹底した標準予防策の励行が重要となる。

### ■ 検査・診断方法

SFTS に罹患したとしても，マダニによる咬傷痕以外は（これもみられない場合が多い），外見では特異的な臨床所見は認められず，確定診断には，感染疑い患者の急性期血液（全血や血清），尿，咽頭拭い液などから，SFTSV の遺伝子配列に特異的なプライマーを用いた RT-PCR による

臨床と微生物 Vol.41 No.1 2014.1. — 047 ● 047

SFTSV 遺伝子の検出や、培養細胞を用いた SFTSV の分離・同定、急性期および回復期における SFTSV に対する血清 IgM および IgG 抗体価、中和抗体価の有意な上昇の確認等が必要である。現在、国立感染症研究所ウイルス第一部では、主に血清サンプルを用いて、特異的なプライマーを用いた RT-PCR 法および定量 PCR 法で、感染疑い患者の血中ウイルス量を決定している。また、過去に SFTS に罹患した疑いがある、もしくは回復した患者血清においては、SFTSV 感染細胞を抗原とした間接蛍光抗体法による IgG 抗体保有検査も行っている。SFTSV 感染患者血清中には、1mL 当たり  $10^8$  ゲノム DNA コピー数以上のウイルスが存在することもあり、また、回復患者血清では IgG 抗体価が 1 万倍以上を示すものもある。SFTSV のエンベロープ蛋白質を外套したシュードタイプウイルスの作製も試みており、シュードタイプウイルスの中和を指標とした中和抗体測定系も開発している。

現在、各地方衛生研究機関でも RT-PCR による SFTSV 遺伝子検出の検査・診断系が整備されており、都道府県単位での迅速な診断・対応が可能となっている。治療に関しては、基本的に対症療法となる。Ribavirin の使用についての報告があるが、SFTSV 感染後の投与ではその有効性が認められていない<sup>14)</sup>。有効な治療薬・ワクチンの開発も望まれているが、現在までのところ存在しない。

#### おわりに

本感染症は数年前に中国で初めて発生報告があり、本邦においても昨年初めてみつかった新興感染症である。ただ、ウイルス自体は大昔より存在していたと考えられ、SFTS が近年新たに発生したとか、国外から輸入された感染症ではなく、古くから国内に存在していたと考えられる。そのため、これまでは原因不明の疾患として処理されていたが、今後は SFTS と正確な診断がなされるようになることが期待される。

致死率も高く、重篤な疾患であり、ヒトからヒ

トへの感染事例の報告もあるが<sup>15)</sup>、その効率は低く、今後突発的な大流行が起こることは考えにくい<sup>16)</sup>。ただし、気候等の条件によりマダニ生息数が増加したりすると、患者数が増加することはあり得る。SFTS は、ダニ媒介性ウイルス感染症であることから、どのようなヒトでも罹患する可能性があり、ダニの咬傷に気をつけることが必須な予防対策である。特に、重症化する可能性の高いと思われる高齢者等は、他のウイルス感染症と同様に気をつける必要がある。また、患者の介護や治療にあたる家族や医療従事者は標準予防策や接触予防策を講じて家族内・院内感染に気をつけなければならない。さらに血液中に SFTSV が含まれていることから、検査を実施する際には血液・血清、その他のサンプルの取扱いには常日頃から細心の注意を払わなければならない。今後、詳細な診断、疫学、治療、感染予防などについて研究・対策が講じられることが期待される。

#### 文 献

- 1) Yu XJ, Liang MF, Zhang SY *et al.*: Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med* 364 : 1523-1532, 2011.
- 2) Xu B, Liu L, Huang X *et al.*: Metagenomic analysis of fever, thrombocytopenia and leukopenia syndrome (FTLS) in Henan Province, China : discovery of a new bunyavirus. *PLoS Pathog* 7 : e1002369, 2011.
- 3) 西條政幸, 下島昌幸, 山岸拓也ほか: 国内で初めて診断された重症熱性血小板減少症候群患者. *IASR* 34 : 40-41, 2013.
- 4) 西條政幸, 下島昌幸, 福士秀悦ほか: 国内で確認された重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 患者 8 名の概要. *IASR* 34 : 110, 2013.
- 5) 下島昌幸, 福士秀悦, 谷 英樹ほか: 日本における重症熱性血小板減少症候群. *ウイルス* 63 : 7-12, 2013.
- 6) Takahashi T, Maeda K, Suzuki T *et al.*: The first identification and retrospective study of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan. *J Infect Dis* : doi: 10.1093/infdis/jit603, 2013.
- 7) Kim KH, Yi J, Kim G *et al.*: Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012. *Emerg Infect Dis* : 19 : doi: 10.3201/eid1911.130792, 2013.
- 8) 森川 茂, 宇田晶彦, 加来義浩ほか: 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルスの国内分布調査結果 (第一報). *IASR* 34 : 303-304, 2013.
- 9) Li D : A highly pathogenic new bunyavirus emerged in China. *Emerg Microbes Infect* 2 : e1, doi: 10.1038/

- emi.2013.1, 2013.
- 10) Zhao L, Zhai S, Wen H *et al.* : Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, Shandong Province, China. *Emerg Infect Dis* 18 : 963-965, 2012.
- 11) McMullan LK, Folk SM, Kelly AJ *et al.* : A new phlebovirus associated with severe febrile illness in Missouri. *N Engl J Med* 367 : 834-841, 2012.
- 12) Qu B, Qi X, Wu X *et al.* : Suppression of the interferon and NF- $\kappa$ B responses by severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *J Virol* 86 : 8388-8401, 2012.
- 13) Hofmann H, Li X, Zhang X *et al.* : Severe fever with thrombocytopenia virus glycoproteins are targeted by neutralizing antibodies and can use DC-SIGN as a receptor for pH-dependent entry into human and animal cell lines. *J Virol* 87 : 4384-4394, 2013.
- 14) Liu W, Lu QB, Cui N *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* 57 : 1292-1299, 2013.
- 15) Liu Y, Li Q, Hu W *et al.* : Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Vector Borne Zoonotic Dis* 12 : 156-160, 2012.
- 16) 高橋 徹, 石堂亜希, 田中智子ほか : 山口県の一医療機関における重症熱性血小板減少症候群症例の接触者調査. *IASR* 34 : 269-270, 2013.

\* \* \*

最新の遺伝子検査技術の「基礎」から「臨床応用」まで


# メディカルサイエンス 遺伝子検査学

B5判 192頁  
本体価格 4,500円＋税 本文2色/4色

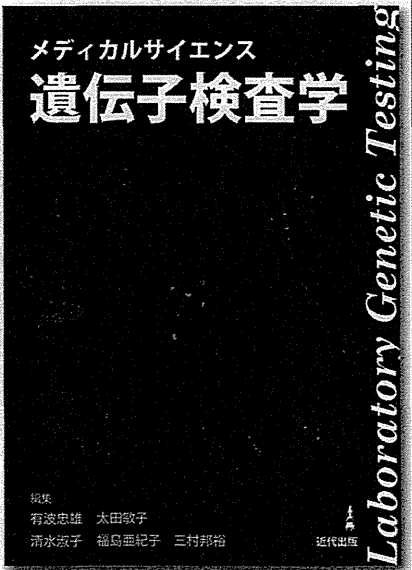
編集 有波忠雄/太田敏子/清水淑子/福島亜紀子/三村邦裕

本書は、新たな時代に即した遺伝子検査技術の最新の知識を、理論的かつわかりやすく解説している。臨床検査技師国家試験の受験を希望する学生はもちろん、専門の臨床染色体遺伝子検査師の資格取得を目指す諸氏にも広くご利用いただきたい。


目次 細胞/遺伝子とゲノム/遺伝子工学/染色体検査法/遺伝子検査法/遺伝子検査の実際/遺伝子検査の役割と課題/資料



メディカルサイエンス  
シリーズ



Laboratory Genetic Testing



近代出版

〒150-0002 東京都渋谷区渋谷2-10-9  
TEL 03-3499-5191 FAX 03-3499-5204  
<http://www.kindai-s.co.jp>

