NESID の情報と合わせて解析した．解析では，Wilcoxon 順位和検定または Fisher 正確検定を行い，有意水準は 0.05 未満とした．なお，本研究は個人情報を含んでいるが，収集した情報は国立感染症研究所で厳重に管理されており，国立感染症研究所の倫理委員会の承認を得ている（受け付け番号 466）．

C. 研究結果

対象は 97 名で，うち 40 名から回答が得られ，回収率は 41%であった．女性が 25 名（63%），年齢中央値は 76.5 歳[範囲:48-91]，生存が 28 名，死亡が 12 名で致死率は 30%であった．発症から初診までの日数は中央値 2.9 日[0-8]，発症から入院までは中央値 3.4 日[0-9]，発症から退院までの日数は中央値 30.0 日[2-347]であった．職業は無職 23 名（58%），農業 9 名（23%）でその他主婦，建設業，会社員，水産業，畜産業等であった．活動場所は田畑 26 名（68%），山菜取り 4 名（10%），山林 3 名（8%），狩猟 2 名（5 %）であり，マダニ接触歴は 21 名（53%）で認められた．自宅周囲の環境は山林 23 名（58%），住宅地 9 名（23%），水田 7 名（18%），河川 3 名（8%）等であった．動物接触歴は 19 名，ペット飼育歴は 19 名（いずれも延べ数）であった．

症状・所見は発熱 37 名(93%)，全身倦怠感 33 名(82.5%)，下痢 31 名（77.5%），意識障害 23 名（57.5%），リンパ節腫大 19 名（47.5%），刺し口 19 名（47.5%）等であった．初診時血液検査所見の中央値はそれぞれ Hb が 14.1g/dL，WBC が 1750/μL，Plt が 6.8 万/μL，AST が 120.5IU/L，ALT が 51.5IU/L，LDH が 407IU/L，Cr が 0.94mg/dL，Na が 135mEq/L，K が 4.0mEq/L，Cl が 100mEq/L，PT-INR が 1.0，APTT が 41.7s，Fib が 219mg/dL，CRP が 0.7mg/dL であった．

生存例と死亡例を分けて比較したところ，死亡例では，加齢（p=0.02），意識障害（p<0.01），痙攣（p<0.01），DIC（p<0.01）があることと，血小板数低値（p=0.03），AST 高値（p=0.01），Cr 上昇（p=0.03），PT-INR・APTT 延長（p=0.02），Fib 低下（p=0.01）が有意であった．

D. 考察

今回の調査において，高齢女性の罹患率が高かった．中国からの報告では，年齢中央値は 50 歳～60 歳程度であり，明らかな性差は認めなかった [1,2]．これは日本における女性の高齢化による影響が示唆された．また，職業は高齢者が多いことを反映して無職が多かったが，農業従事者が 23%と多く，特に田畑での活動が罹患のリスクである可能性が示唆された．また，Liu らの報告と同様に，自宅周囲が山林である症例がおおく，このことも罹患の高リスクであると推測された [4]．動物との接触例も多く認めており，高リスクである可能性があると考えられた．しかし，罹患リスクに関しては対照を置いて比較していないため，今回の検討からは明らかにはならなかった．症状所見では発熱が最も多かったが，初診時に発熱がなかった人も認められた．また，中国からの報告と同様，高率に全身倦怠感を認め，下痢などの消化器症状，リンパ節腫大も多かった [1]．刺し口は約半数でみられ，診断の一助となると思われたが，刺し口の無い場合も SFTS は否定できないと考えられた．

死亡のリスクは加齢，神経症状（意識障害や痙攣），高度な血小板減少，腎機能障害，AST 高値，凝固障害であった．これは，Deng らの報告と同様の結果であった [3]．Deng らは急性肺障害が死亡のリスクになるとしていたが，今回の調査症例においては肺障害の存在は明らかではなかった [3]．

今回の報告では致命率が約 30%であり，中国からの初期に報告された致死率と同様であり，10%未満という最近の報告よりかなり高い値であった [4]．感染症法に基づく報告が依然重症例の報告に偏っている事が改めて示された．国内における軽症例を含めた症例の把握は SFTS の疫学を明らかにする上で大きな課題であると考えられた．

制限としては回収率が約 40%であり，症例数

も少ないことから検出力が小さいこと，発症から長期間経過していた患者や死亡した患者では思いだしバイアスの影響があること，横断研究で対照を置いていないことから感染リスクに関しては因果関係が不明であることが挙げられる．

E. 結論

本研究により，日本において罹患リスクは農業従事者（特に田畑での活動），自宅周囲が山林であることであると推測され，死亡リスクは高齢で神経症状を呈し，高度な血小板減少，腎機能障害，AST 高値，凝固障害を認めている症例であると考えられた．

参考文献

1) Liu W, 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 57:1292-9,2013
2) Ding F, et al. Risk factors for bunyavirus-associated severe Fever with thrombocytopenia syndrome, china. PLoS Negl Trop Dis 8:e3267, 2014
3) Deng B, 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 8: e80802, 2013
4) Liu Q, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, an emerging tick-borne zoonosis. Lancet Infect Dis 14:763-72, 2014

なお，本研究は日本 SFTS 疫学研究グループ（JSERG）により行われた．研究グループのメンバーは以下の通りである．

金子政彦（市立宇和島病院），上原なつみ（県立延岡病院），高津宏樹（公立豊岡病院），渡邉真也（岡山協立病院），阿部道雄（国保水俣市立総合医療センター），末盛浩一郎（愛媛大学医学部附属病院），坂本愛子（松山赤十字病院），中野綾子（徳島県鳴門病院），小川貴司（四万十市立市民病院），林俊輔（周東総合病院），丸橋朋子（徳島大学病院 ），宮原正晴（唐津赤十字病院），山口昌明（対馬いずはら病院），本間義人（愛媛県立中央病院），亀甲真弘，城元里朋，柴田啓祐（鹿屋医療センター），田中康博，川畑和代（指宿医療センター），近藤憲保（国保勝浦病院），山本優美（長崎大学病院），谷岡大輔（岩国医療センター），和田正文（上天草総合病院），村上雄一（喜多医師会病院），松本菜穂子（呉医療センター），林正（林内科医院），渡辺光章（済生会広島病院），眞田功（荒尾市民病院），北尾章人（公立豊岡病院），山本千恵（愛媛県立中央病院），仙波尊教（市立八幡浜総合病院），原田正氣（原田内科医院）

（順不同・敬称略，国立感染症研究所職員を除く）

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, Kamei T, Honda M, Ninomiya D, Sakai T, Senba T, Kaneyuki S, Sakaguchi S, Satoh A, Hosokawa T, Kawabe Y, Kurihara S, Izumikawa K, Kohno S, Azuma T, Suemori K, Yasukawa M, Mizutani T, Omatsu T, Katayama Y, Miyahara M, Ijuin M, Doi K, Okuda M, Umeki K, Saito T, Fukushima K, Nakajima K, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S, Fukuma A, Ogata M, Shimojima M, Nakajima N, Nagata N, Katano H, Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Yamagishi T, Oishi K, Kurane I, Morikawa S, Saijo M. The first identification and retrospective study of

Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan. J Infect Dis 209(6):816-27, 2014

2. 学会発表

1) 山岸拓也, 他. 2013 年に発症した重症熱性血小板減少症候群 40 例のまとめ. 第 88 回日本感染症学会学術講演会, 福岡, (2014. 6)

2) 西條政幸, 吉河智城, 福士秀悦, 谷英樹, 福間藍子, 谷口怜, Harpal Singh, 須田遊人, 前田健, 高橋徹, 森川茂, 下島昌幸. 重症熱性血小板減少症候群ウイルスの分子系統学的特徴とその地理的分布との相関. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, (2014.11)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 症例の基本情報 1 (n=40)

年齢	中央値	[範囲]
	76.5	[48-91]
性別	症例数	%
女性	25	62.5
転帰		
生存	28	
死亡	12	30
報告県		
愛媛県	13	32.5
鹿児島県, 徳島県	5	12.5
熊本県, 山口県	3	7.5
兵庫県, 広島県, 高知県, 長崎県	2	5.0
岡山県, 宮崎県, 佐賀県	1	2.5
発症からの期間	日数	範囲
発症～初診	2.9	0-8
発症～入院	3.4	0-9
発症～退院	30.0	2-347

表 2　症例の基本情報 2 (n=40)

職業	症例数	%
農業	9	22.5
主婦	2	5.0
建設業	1	2.5
会社員	1	2.5
水産業	1	2.5
畜産業	1	2.5
養蜂業	1	2.5
自動車整備	1	2.5
無職・不明	23	57.5
動物		
イヌ	7	17.5
ネコ	5	12.5
ウシ	2	5.0
シカ	2	5.0
イノシシ	2	5.0
ネズミ	1	2.5
ペット		
イヌ	10	25.0
ネコ	9	22.5
自宅周囲環境	症例数	%
山林	23	57.5
住宅地	9	22.5
水田	7	17.5
河川	3	7.5
市街地	2	5.0
茶畑	1	2.5
不明	6	15.0
活動場所		
田畑	27	67.5
山菜とり	4	10.0
山林	3	7.5
狩猟	2	5.0
接触歴		
マダニ	21	52.5

表 3　転帰別　基本情報

	合計(n=40)	生存(n=28)	死亡(n=12)	RR	信頼区間	P 値
疫学情報						
性別						
男性	15	11 (73%)	4 (27%)			
女性	25	17(68%)	8(32%)	0.85	0.34-2.13	0.72
年齢，歳 [範囲]	76.5[48-91]	69[48-87]	82.5[53-91]			0.02
発症～初診（日）	2.8	2.7	2.8			0.98
発症～入院（日）	3.5	3.7	2.8			0.36
発症～死亡（日）	―	―	7.6			

表 4　転帰別　症状

	合計(n=40)	生存(n=28)	死亡(n=12)	リスク比	95%信頼区間	P 値
症状						
発熱	37	25	12	1.12	0.99-1.27	0.24
全身倦怠感	32	22	10	1.05	0.96-1.14	0.50
下痢	31	22	9	1.04	0.74-1.46	0.82
意識障害	23	11	12	2.36	1.51-3.70	0.0008
リンパ節腫大	19	15	4	0.71	0.32-1.57	0.35
刺し口	19	17	2	0.42	0.13-1.40	0.06
腹痛	18	14	4	0.76	0.34-1.7	0.48
嘔吐	14	9	5	1.39	0.62-3.12	0.45
筋肉痛	11	9	2	0.67	0.18-2.46	0.52
紫斑	11	7	4	1.30	0.48-3.5	0.62
関節痛	10	9	1	0.37	0.06-2.4	0.22
震戦	9	5	4	2.0	0.67-5.96	0.22
脱力	8	5	3	1.6	0.48-5.36	0.46
頭痛	7	6	1	0.55	0.08-3.81	0.52
構音障害	5	3	2	1.45	0.28-7.5	0.66
痙攣	5	1	4	9.09	1.14-72.29	0.002
歯肉出血	5	3	2	1.67	0.33-8.52	0.54
下血	5	3	2	1.45	0.28-7.50	0.66
肝脾腫	4	2	2	2.2	0.36-13.47	0.37
吐血	2	0	2	-	-	0.03
咳嗽	1	1	0	-	-	0.53
視野狭窄	1	1	0	-	-	-
DIC	25	10	11	2.29	1.38-3.81	0.004

表 5 転帰別 初診時血液検査

	合計 (n=40)	範囲	生存 (n=28)	範囲	死亡 (n=12)	範囲	P 値
血液検査							
Hb(g/dL)	14.1	9.8-18.9	14.2	10.4-17.7	13.1	9.8-18.9	0.23
WBC(/μL)	1750	560-6700	1760	800-6700	1400	570-5460	0.57
Plt ($\times 10^4$/μL)	6.8	1.9-22.6	8.3	2.8-22.6	4.6	1.9-37.0	0.03
AST(IU/L)	121	25-3210	97	25-649	259	33-3210	<0.01
ALT (IU/L)	52	12-2736	47	12-224	76	16-2736	0.06
LDH (IU/L)	407	138-2736	404	138-1406	769	218-2736	0.12
TP(g/dL)	6.4	5.4-7.4	6.4	5.9-7.4	6.3	5.4-7.1	0.27
Alb(g/dL)	3.7	2.1-4.2	3.8	3.1-4.2	3.1	2.1-4.1	0.07
BUN(mg/dL)	23.3	8.2-152.0	22.3	8.2-152	29.5	13-85.5	0.05
Cr(mg/dL)	0.94	0.51-4.89	0.83	0.52-4.89	1.15	0.51-3.20	0.03
Na (mEq/L)	135	121-144	135	121-144	134	130-138	0.81
K (mEq/L)	4.0	2.7-4.9	3.7	2.7-4.7	4.2	3.4-4.9	0.06
Cl (mEq/L)	100	86-113	100	86-1069	100	95-113	0.42
Ca (mg/dL)	8.1	6.1-9.0	8.2	6.1-9.0	7.9	7-8.3	0.30
Ferritin(ng/mL)	930	69-20100	1264	139-20100	338	69-1432	0.23
PT-INR	1.0	0.6-1.5	0.94	0.74-1.18	1.06	0.64-1.49	0.02
APTT(sec)	41.7	29.9-64.1	37.7	29.9-58.0	45.0	35.9-64.1	0.02
Fib(mg/dL)	219	2-928	228	152-347	158	103-280	0.01
FDP (μg/mL)	10.8	2.0-928.0	8.7	1.7-118.0	21.2	5.3-928.0	0.09
D-dimer(μg/mL)	5.2	0.9-55.3	3.64	0.9-55.3	7.8	1.2-33.6	0.23
CRP(mg/dL)	0.7	0-11.4	0.13	0-1.52	0.4	0-11.4	0.26

厚生労働科学研究費補助金[新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
（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）]
分担研究報告書

SFTS の制圧に向けた総合的研究（H25-新興-指定-009）
日本の自然界における SFTS ウイルスの存在様式の解明

研究分担者	森川 茂　　国立感染症研究所獣医科学部
研究協力者	澤邉京子，安藤秀二，川端寛樹，新倉綾，木村昌伸，藤田修，今岡浩一，宇田晶彦，加来義浩，野口章，新井智（国立感染症研究所）
研究協力者	高田伸弘（福井大学医学部）
研究協力者	藤田博己（馬原アカリ医学研究所）
研究協力者	高野愛，前田健（山口大学共同獣医学部）
研究協力者	岸本壽男（岡山県環境保健センター）
研究協力者	四宮博人（愛媛県立衛生環境研究所）
研究協力者	苅和宏明（北大獣医）
研究協力者	有川二郎（北大医学部）
研究協力者	澤洋文（北大人獣共通感染症リサーチセンター）
研究協力者	水谷哲也（東京農工大）
研究協力者	柳井徳磨（岐阜大）
研究協力者	西園晃（大分大学医学部）

研究要旨：SFTSV はマダニ媒介性であり，その感染環には吸血される動物が重要な役割を果たしている．SFTSV の感染環が人の生活圏と重複することにより SFTS 患者の発生リスクは上昇すると考えられる．そこで初年度に引き続き，1) 各種動物の血清疫学を実施し，2) 国内の SFTSV の宿主・媒介マダニ種の同定とその分布を調査した．その結果，最も広範囲に調査したニホンジカでは，青森県，岩手県，宮城県，栃木県，群馬県，静岡県，山梨県，長野県，岐阜県，三重県，滋賀県，京都府，兵庫県，鳥取県，島根県の 15 自治体を調査し，全体で 18.6%が抗体陽性であった．昨年度までの調査結果（2007 年からの保管血清及び 2013/2014 年狩猟期の捕獲されたニホンジカ血清）と併せると，1）少なくとも 2007 年には抗体陽性シカが存在し患者発生自治体では高い抗体陽性率であること，2）患者発生自治体ではシカの抗体陽性率は有意に高いこと，3）患者非発生自治体でもシカの抗体陽性率がこの 2 年間で上昇している自治体，2 年間比較的高い陽性率である自治体が存在した．また，イノシシやウサギでは 2005 年には抗体陽性動物がいたことから，国内のは SFTS ウイルスが 10 年以上前から存在していると推定される．一方，調査したほとんどの自治体で SFTSV 遺伝子陽性マダニが見つかったことから，国内に広く分布していると考えられる．これらの結果から，野生動物やイヌでの血清疫学調査を継続してい実施することにより，SFTS 発生リスクを評価できると考えられる．

A. 研究目的

SFTS は，中国で 2009 年に新興し 2011 年に原因ウイルスが同定された新興ウイルス感染症である．中国では年間 2,000 人程の患者が発生している．国内でも 2013 年 1 月に初症例が確定診断され，その後患者発生が続いて報告されている．韓国でも同様に患者が報告されている．国内の患者は，九州，四国，中国，近畿地域の 15 県で確認されており，これまでに 110 例の報告があり致死率は 29%と極めて高い．

SFTS ウイルスはブニヤウイルス科フレボウイルス属のウイルスで，ダニにより媒介されるため，自然界ではダニと動物間で感染環を形成していると考えられる．中国では，流行地の山羊，ヒツジ，牛などがウイルスの感染環に重要な役割を果たしていると考えられている．初年度の調査で，日本では野生動物等とマダニによる感染環が形成されていることが示唆された．このため，本年度は昨年度に引き続き，動物の疫学的調査を行いウイルスの分布や抗体陽性率の変動があるかを調査した．また，ウイルス保有マダニの調査を実施して，その分布を明らかにし自然界におけるマダニと動物間での SFTS ウイルスの感染環をより詳細に理解することを目的とする．

B. 研究方法

1) 各種動物からの SFTS ウイルス特異的抗体の検出：SFTS ウイルス HB29 株（中国 CDC, Prof. Li Dexin より分与）感染 Huh7 細胞の 1% NP40/PBS ライセートを用いた．Huh7 細胞に HB29 株を感染 3 日後に細胞を PBS で洗浄し，1% NP40/PBS で 10 分間可溶化したライセートを，チューブに移して短波長 UV トランスイルミネータ上で 10 分間 UV 照射して，二

重に不活化した．その後 12,000rpm，10 分間遠心した上清を ELISA 抗原とした．ELISA 抗原は，抗 SFTS ウイルス NP ウサギ血清を用いた ELISA で最大抗原価を示す最大希釈の 4 倍低い希釈である 800 倍を使用希釈とした．

2) 間接蛍光抗体法(IF 法)は，HeLa W229 細胞を用いた．HeLa W229 細胞に SFTS ウイルス HB29 株を感染後，細胞を 2 代継代し，ほぼ全細胞がウイルス抗原陽性となることを確認した．その後，トリプシン処理，PBS 洗浄により浮遊化させた感染 HeLa W229 細胞と非感染 HeLa W229 細胞を 1:2 の比率で混合し，IF スライドグラスにスポットし，安全キャビネット内で UV 照射下，2 時間以上風乾した後，アセトン固定して IF 法の抗原とした（図1）．

3) MGB プローブによる TaqMan-リアルタイム RT-PCR を用いたマダニからの SFTS ウイルス遺伝子検出：昨年開発された MGB プローブによる TaqMan-リアルタイム RT-PCR を用いた．各地で捕獲されたマダニのダニ種を研究協力者の藤田博己所長（馬原アカリ医学研究所）らが形態学的に同定し，成ダニは 1 匹毎，若ダニ，幼ダニは 5 匹づつプールして IsogenIIを用いてRNAを抽出した．抽出RNAの 1/10 を用いて，リアルタイム RT-PCR で SFTS ウイルス遺伝子の検出した．

（倫理面からの配慮について）

抗 SFTS ウイルス NP ウサギ血清は，大臣確認実験として承認された遺伝子組み換え実験により作製された組み換え精製 SFTS ウイルス NP を，動物実験委員会により承認された動物実験によりウサギに免疫して作製した．飼育犬においては飼育者の同意を得た上で採取された血清等を用いた．また，大日本猟友会に依頼して狩猟期に採取された野生のニホンジカ等の血液及び動物に付着していたマダニを用いた．

C. 研究結果

1) 国内のニホンジカにおける SFTS ウイルス抗体保有状況：2014 年 11 月から 2015 年 2 月の狩猟期に捕獲されたニホンジカ 404 頭の血清中の抗体の有無を調べた．調査対象としたのは，青森県，岩手県，宮城県，栃木県，群馬県，静岡県，山梨県，長野県，岐阜県，三重県，滋賀県，京都府，兵庫県，鳥取県，島根県の 15 自治体である．その結果，全体で 18.6%が抗体陽性であった（表 1）．昨年度までの調査結果（2007 年からの保管血清及び 2013/2014 年狩猟期の捕獲されたニホンジカ血清）と併せると，1）少なくとも 2007 年には抗体陽性シカが存在し流行地では高い抗体陽性率であること，2）流行地のシカの抗体陽性率はその後高い率で推移していることが明らかとなった．ニホンジカの抗体陽性率を SFTS 患者発生自治体と非発生自治体で比較すると，前者で40.1%，後者で9.2%と有意に前者が高かった．非発生自治体でもニホンジカの抗体陽性率がこの 2 年間で上昇している自治体（静岡県，三重県），2 年間比較的高い陽性率である自治体（宮城県．京都府）が存在した（表2）．なお，データに集計していないが，研究協力者の苅和（北大獣医）による調査でも，北海道のエゾシカからは，抗体が検出されていない（計 315 頭；斜里町ウトロ 139 頭，標津町 139 頭，札幌 18 頭，静内 19 頭）．

2) 国内のイノシシにおける SFTS ウイルス抗体保有状況：これまでの調査で 2005 年(鹿児島)，2007 年(愛媛，熊本)，2008 年(愛媛，熊本，広島)，2009 年(愛媛)，2010 年(愛媛，高知，徳島)，2011 年(愛媛，香川)に抗体陽性動物が確認された．

3) イヌは，2009 年から 2013 年に採取された血清を調査した結果，調査した 19 自治体のうち，10 自治(熊本，鹿児島，宮崎，高知，愛媛，徳島，香川，三重，岐阜，富山県)で抗体陽性のイヌが確認された．9 自治体(沖縄，長崎，広島，滋賀，愛知，静岡，長野，新潟県，北海道)では抗体陽性のイヌは確認されなかった．徳島県では平成 23 年から 25 年に収容されたイヌの抗体陽性率は 12.6%(20/159)，愛媛県では平成 25 年の屋外飼育犬が 9.1%(3/33)，収容犬が 14.3%(2/14)であった．

4) 協力研究者の西園(大分大医学部)による大分県のイヌ(飼育犬 568 頭，放浪犬 40 頭)の調査では，飼育犬が 3 頭(0.53%)，放浪犬が 1 頭(2.5%)抗体陽性であった．

5) その他の動物では，四国，九州で 2005 年から 2007 年に採取されたノウサギで抗体陽性(陽性地域では 17%)が確認された．協力研究者の前田(山口大学共同獣医学部)の調査は，別途まとめた(「特定地域における動物の SFTSV の疫学とリスク評価の研究」を参照)．また，協力研究者の有川(北大医学部)による北海道の齧歯類の調査では，調査した斜里，南富良野のエゾヤチネズミ，ミカドネズミ，ムクゲネズミ，ヒメネズミ，アカネズミ，トガリネズミ合計 555 匹の全てが抗体陰性であった．また，ネコは調査した全ての検体が陰性であった．

6) 国内における SFTS ウイルス保有マダニの分布：九州から北海道にかけて，27 自治体において植生マダニとシカに付着しているマダニを調査した．その結果，SFTS ウイルス保有マダニは，これまでに SFTS 患者が確認されている自治体に加えて，SFTS 患者が報告されていない自治体でも確認された(図3)．一方，協力研究者の澤(北大人獣共通感染症リサーチセンター)の調査でも，北海道のヤマトチマダニから SFTS ウイルス遺伝子が検出された(「国内外において採集したダニを対象とした SFTSV ゲノムの検出」を参照)．なお，植生マダニでは，数匹をプールした検体から遺伝子検出を行っている．6798 匹のマダニ(2839 プール)中 458 プールが陽性であることから，個体別の陽性率は 6.7～16.1%の範囲になる．一方，シカ付着マダニは，全て 1 匹から遺伝子を検出し 1001 匹中 439 匹が陽性(43.9%)となった．後者が，有意に陽性率が高い．遺伝子が検出されたマダニ種は，タカサゴキララマダニ，フタトゲチマダニ，キチマダニ，オオトゲチマダニ，タカサゴチマダニ，ヒゲナガチマダニ等で，*Amblyomma* 属，*Haemophysalis* 属から遺伝子が検出された．

D. 考察

中国では，SFTS ウイルスの感染環に反芻獣の家畜である山羊，羊，牛と犬などが重要な役割を果たしていると考えられている．国内では，これまでの調査からシカ等の野生動物と犬等がウイルスの感染環に重要な役割を果たしていると考えられる．大規模に調査されたニホンジカの血清疫学から，1)患者発生自治体では非発生自治体と比

較して有意に抗体陽性率が高いこと，2)2 年間の調査で患者発生自治体では，徳島県を除いて高い抗体陽性率を維持していること，3)徳島県のニホンジカは抗体保有率が非常に低いこと(犬などでは抗体陽性動物がいる)，4)患者が発生していない自治体で，2013 年度から 2014 年度にかけて抗体陽性率が上昇している自治体があること，5)東北でも 2 年間にわたって比較的高い抗体陽性率の自治体があること，等が明らかとなった．

他の動物種でこの 2 年間で有意に抗体陽性率の上昇した動物種が明らかになった自治体があり(「特定地域における動物の SFTSV の疫学とリスク評価の研究」を参照)，SFTS 患者が発生したことから，動物の血清疫学データは SFTS 発生リスクを推定する指標として有用であると考えられる．ただし，同じ自治体でも地域によって陽性率に差が認められることから，リスク評価には慎重な解析が求められる．このためにも，継続した動物の血清疫学的解析を行う必要がある．

一方，マダニからの SFTS ウイルス遺伝子の検出は，調査したほとんどの自治体で検出されるが，抗体陽性動物の分布とは必ずしも一致しない．非常にウイルス RNA コピー数の低いマダニが，実際に感染しているのか，あるいは痕跡として RNA が残存しているのか等不明の点も多い．これらは，今後の課題である．

E. 結論

SFTSV はマダニ媒介性であるため，ウイルスの生活環には吸血される動物が重要な役割を果たしている．そこで国内の SFTS ウイルスの宿主・媒介マダニ種の同定とその分布と各種動物での抗体保有状況を調べた結果，九州から北海道の多くの自治体で，タカサゴキララマダニ，フタトゲチマダニ，キチマダニ，オオトゲチマダニ，ヒゲナガチマダニ等から，SFTSV 遺伝子が検出された．一方，ニホンジカや多くの野生動物及び犬などで抗体保有動物が見出されたことから，多くの動物種が SFTS ウイルス感受性であることがわかった．SFTS ウイルスは自然界でシカやその他の多くの動物とマダニで生活環を形成していると考えられた．

謝辞：本研究には，研究協力者以外にも多くの自治体，大学，大日本猟友会，結核感染症課の皆様に多大な御協力をいただくことにより実施できました．ここに謝意を表します．

F. 健康危険情報

中国で囮動物をおいた成績や，動物への感染実験から，動物は感染しても発症しない可能性が強い．ただし 1 型インターフェロンレセプターKO マウスでは致死的感染を起こすことから，生後間もない動物などではより感受性が高い可能性がある．ただし，動物や動物の血液などとの接触で感染し発症した例は報告されていない．

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, Kamei T, Honda M, Ninomiya D, Sakai T, Senba T, Kaneyuki S, Sakaguchi S, Satoh A, Hosokawa T, Kawabe Y, Kurihara S, Izumikawa K, Kohno S, Azuma T, Suemori

K, Yasukawa M, Mizutani T, Omatsu T, Katayama Y, Miyahara M, Ijuin M, Doi K, Okuda M, Umeki K, Saito T, Fukushima K, Nakajima K, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S, Fukuma A, Ogata M, Shimojima M, Nakajima N, Nagata N, Katano H, Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Yamagishi T, Oishi K, Kurane I, Morikawa S, Saijo M. The first identification and retrospective study of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan. J Infect Dis. 2014, 209(6):816-27.

2) Shimojima M, Fukushi S, Tani H, Yoshikawa T, Fukuma A, Taniguchi S, Suda Y, Maeda K, Takahashi T, Morikawa S, Saijo M. Effects of ribavirin on severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in vitro. Jpn J Infect Dis. 2014;67(6):423-7.

3) Yoshikawa T, Fukushi S, Tani H, Fukuma A, Taniguchi S, Toda S, Shimazu Y, Yano K, Morimitsu T, Ando K, Yoshikawa A, Kan M, Kato N, Motoya T, Kuzuguchi T, Nishino Y, Osako H, Yumisashi T, Kida K, Suzuki F, Takimoto H, Kitamoto H, Maeda K, Takahashi T, Yamagishi T, Oishi K, Morikawa S, Saijo M, Shimojima M. Sensitive and specific PCR systems for the detection of both Chinese and Japanese severe fever with thrombocytopenia syndrome virus strains, and the prediction of the patient survival based on the viral load. J Clin Micobiol 2014 52(9):3325-33.

4) 森川茂:重症熱性血小板減少症候群. 獣医疫学雑誌 17(2)142-143, 2014

5) 森川茂:重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の概要. 獣医畜産新報67(3):167-170, 2014

2. 学会発表

1) 堀田明豊, 木村昌伸, 坪田敏男, 中村幸子, 片山敦司, 中下留美子, 猪島康雄, 鈴木道雄, 今岡浩一, 棚林清, 藤田修, 山本美江, 宇田晶彦, 森川茂. 2007 年以前の国内野生動物における重症熱性血小板減少症候群ウイルス(SFTSV)に対する抗体調査. 第 157 回日本獣医学会学術集会, 札幌, 2014 年 9 月 9-12 日

2) 藤田修, 宇田晶彦, 木村昌伸, 藤田博己, 今岡浩一, 森川茂. ニホンジカから採取したマダニ類のウイルス遺伝子保有状況からみた自然界におけるSFTSウイルス維持様式の検討. 第 157 回日本獣医学会学術集会, 札幌, 2014 年 9 月 9-12 日

3) 森川茂, 木村昌伸, 堀田明豊, 加来義浩, 朴ウンシル, 鈴木道雄, 野口章, 井上智, 今岡浩一, 前田健. 野生のシカにおける SFTS ウイルス抗体調査. 第 157 回日本獣医学会学術集会, 札幌, 2014 年 9 月 9-12 日

4) 浜崎千菜美, 鍬田龍星, 野口慧多, 寺田豊, 下田宙, 高野愛, 鈴木和男, 森川茂, 前田健. 野生動物におけるSFTSウイルス感染の疫学調査. 第 157 回日本獣医学会学術集会, 札幌, 2014 年 9 月 9-12 日

5) 森川茂, 朴ウンシル, 今岡浩一, 前田健, 宇田晶彦. SFTS ウイルスの生活環における野生のシカの役割. 第 62 回日本ウイルス学会

学術集会, 横浜, 2014 年 11 月 10-12 日

6) 西條政幸, 吉河智城, 福士秀悦, 谷英樹, 福間藍子, 谷口怜, 須田遊人, Harpal Singh, 前田健, 高橋徹, 森川茂, 下島昌幸. 重症熱性血小板減少症候群ウイルスの分子系統学的特徴とその地理的分布. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014 年 11 月 10-12 日

7) 前田健, 濱崎千菜美, 下田宙, 鍬田龍星, 野口慧多, 米満研三, 高野愛, 鈴木和男, 森川茂.SFTS ウイルスの生活環における動物の重要性. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014 年 11 月 10-12 日

8) 谷英樹, 谷口怜, 福間藍子, 福士秀悦, 森川茂, 下島昌幸, 西條政幸. 重症熱性血小板減少症候群ウイルス GP の細胞融合能と 25-hydroxycholesterol による感染阻害効果. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014 年 11 月 10-12 日

9) Morikawa S, Kimura M, Fukushi S, Fukuma A, Kaku Y, Paku U, Tani H, Yoshikawa T, Imaoka K, Shimojima M, Saijo M, Maeda K. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in domestic and wild animals in Japan. XVIth International Congress of Virology, Montreal (Canada), 27July- 1Aug 2014

10) Fukuma A, Fukushi S, Tani H, Yoshikawa T, Taniguchi S, Ogata M, Shimojim M, Morikawa S, Saijo M. Development of IFA and ELISA to detect antibodies against SFTSV. XVIth International Congress of Virology, Montreal (Canada), 27July-1Aug 2014

11) Tani H, Shimojima M, Fukushi S, Yoshikawa T, Fukuma A, Taniguchi S, Ogata M, Morikawa S, Saijo M. Analyses of cell entry of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus using pseudotype vesicular stomatitis virus system. XVIth International Congress of Virology, Montreal (Canada), 27July-1Aug 2014.

12) Uda A, Kawabata H, Fukushi S, Kaku Y, Shimojima M, Ando S, Maeda K, Fujita H, Saijo M, Morikawa S, Yoshikawa T, Niikura A, Kyoko S. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in ticks in Japan. XVIth International Congress of Virology, Montreal (Canada), 27July-1Aug 2014.

13) Morikawa S, Uda A, Kimura M, Kawabata H, Fukushi S, Fukuma A, Kaku Y, Paku U, Tani H, Yoshikawa T, Niikura A, Ando S, Kyoko S, Fujita H, Imaoka K, Shimojima M, Saijo M, Maeda K. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in animals and ticks in Japan. The 10th China-Japan International Conference of Virology, Changchun, China, Aug25-28 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

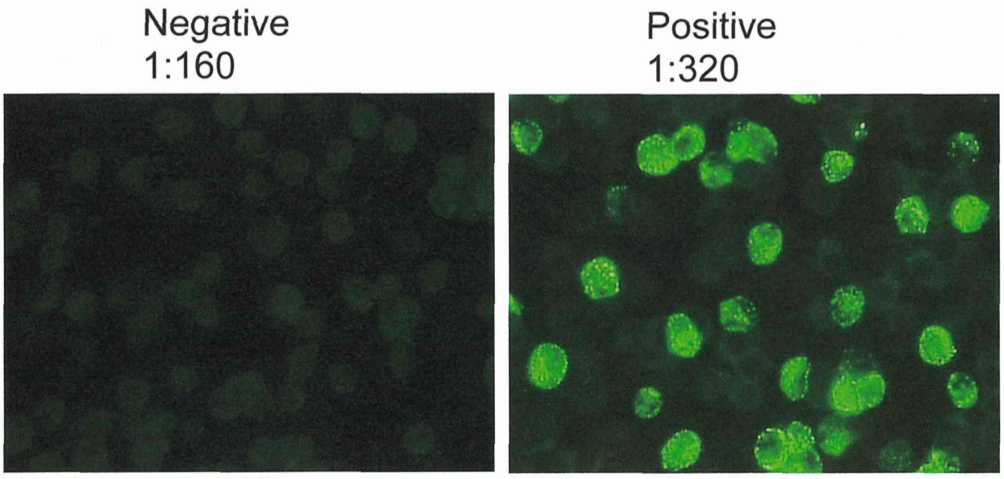

図 1. 間接蛍光抗体法(IF 法). HeLa W229 細胞を用いた IF 法. 抗体陽性血清では, 細胞質内に顆粒状に染色される特異像が観察される.

表 1. 野生のニホンジカにおける SFTSV 抗体陽性率(2014 年 11 月から 2015 年 2 月に捕獲)

	陽性数	検体数	陽性率(%)
青森県	1	1	100.0
岩手県	0	36	0
宮城県	9	24	37.5
栃木県	1	32	3.1
群馬県	1	25	4.0
山梨県	1	36	2.8
長野県	1	35	2.9
岐阜県	1	33	3.0
静岡県	9	33	27.3
三重県	6	20	30.0
滋賀県	4	29	13.8
京都府	5	23	21.7
兵庫県	11	30	36.7
鳥取県	3	18	16.7
島根県	22	29	75.9
	75	404	18.6

表 2. 野生のニホンジカにおける SFTSV 抗体陽性率の2年間の推移

	2013/14			2014/15		
道府県	陽性	総数	陽性率	陽性数	検体数	陽性率
北海道	0	25	0%			
青森				1	1	100%
岩手	0	30	0%	0	36	0%
宮城	5	15	33%	9	24	38%
福島	0	4	0%			
栃木	0	21	0%	1	32	3%
群馬	0	20	0%	1	25	4%
山梨	0	24	0%	1	36	3%
長野	2	31	6%	1	35	3%
岐阜	0	27	0%	1	33	3%
静岡	2	20	10%	9	33	27%
三重	3	23	13%	6	20	30%
京都	5	19	26%	5	23	22%
滋賀	3	26	12%	4	29	14%
兵庫	8	23	35%	11	30	37%
鳥取				3	18	17%
島根	13	19	68%	22	29	76%
愛媛	4	20	20%			
徳島	1	111	1%			
合計	46	458	10%	75	404	19%

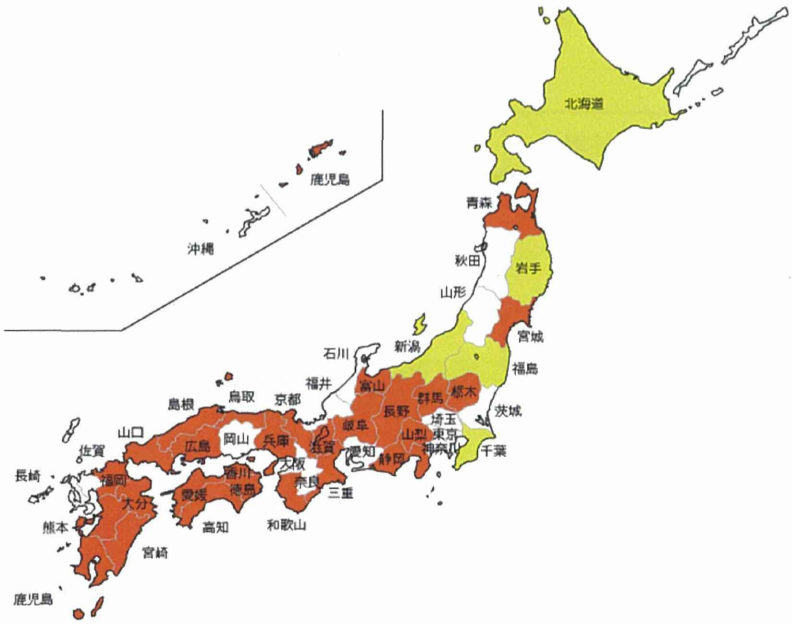

図 2. 抗体陽性動物が分布する自治体静岡県，三重県では，2013 年度に比べて 2014 年度のシカの抗体陽性率が上昇している．宮城県，京都府では，この 2 年間比較的高い抗体陽性率が維持されている．これまでの調査で，シカ，イノシシ，イヌ，ウサギで抗体陽性動物が見つかった自治体を赤く，調査したが陽性動物が見つかっていない自治体を黄色で示した．白は未調査自治体．

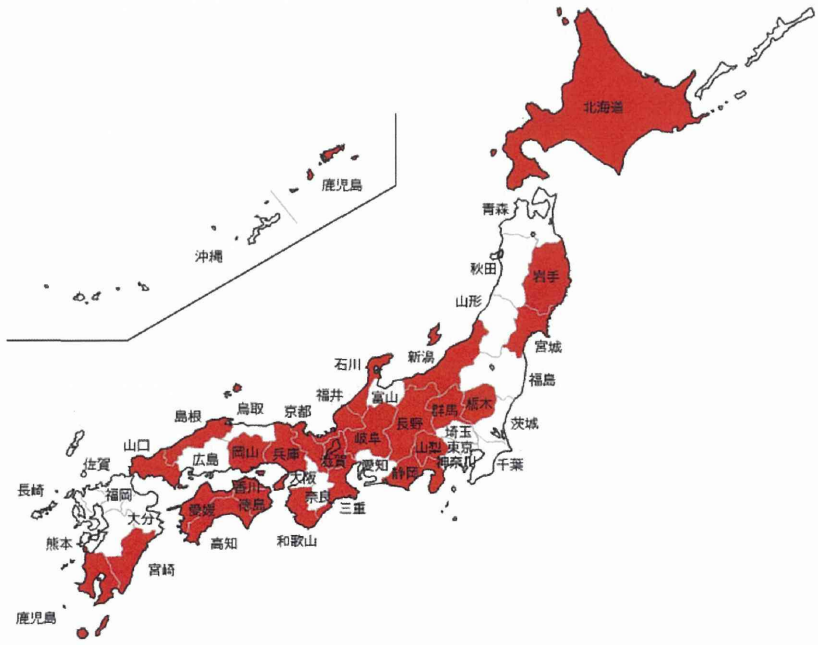

図 3. 国内の植生マダニ，動物付着マダニで SFTS ウイルス RNA が検出された自治体．赤は，植生あるいは動物付着マダニで SFTS ウイルス RNA が検出された自治体．白は，未調査あるいは調査したマダニ数が数匹の自治体．

厚生労働科学研究費補助金[新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
(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)]
分担研究報告書

SFTS の制圧に向けた総合的研究(H25-新興-指定-009)
日本の自然界における SFTS ウイルスの存在様式の解明:
特定地域における動物の SFTSV の疫学とリスク評価の研究

研究分担者	森川 茂	国立感染症研究所獣医科学部
研究協力者	前田 健	山口大学共同獣医学部
研究協力者	高野 愛	山口大学共同獣医学部
研究協力者	下田 宙	山口大学共同獣医学部
研究協力者	鍬田龍星	山口大学共同獣医学部
研究協力者	濱崎千菜美	山口大学共同獣医学部

研究要旨:SFTSV のリスク評価を実施するために, 各種野生動物と伴侶動物の SFTSV の感染状況を調査するとともに, その地域で捕集されるマダニ種を調査したその結果, SFTSV 感染が拡大している地域があること, 飼育犬の血液中にウイルスが存在すること, 地区により SFTSV 感染のリスクが異なることが判明したこれらの地域で捕集される主なダニは, フタトゲチマダニやキチマダニであった.

A. 研究目的

SFTSVの分布を調査するために, 患者発生地の動物での SFTSV 感染状況の調査を実施した更に, それら地域で回収されるダニ種について調査した. 尚, 本研究は, 研究協力者の前田健が主導して行われた.

B. 研究方法

1) 動物血清

A 県:2010 年から 2014 年にかけて狩猟あるいは有害鳥獣として捕獲されたイノシシとシカから血清を回収した. 2014 年 3 月から 7 月にかけて動物病院に来院した飼育犬の血清を回収した.

B 県:2007 年から 2014 年にかけて狩猟あるいは有害鳥獣として捕獲された野生動物や死亡個体から血清を回収した.

C 県:県全域から 2008-2014 年にかけて有害鳥獣として回収されたハクビシンとアライグマから血清を回収したまた, 患者発生地で捕獲されたイノシシの血清も実験に用いた.

2) 抗 SFTSV 抗体検出

抗原として SFTSV HB29 株感染 HuH7

細胞を用いたコントロールとして非感染HuH7 細胞を用いた血清は1:100希釈して用いた二次抗体には HRP 標識 proteinA/G を用いた吸光度を測定後，非感染細胞の吸光度を引いた値が OD 値 0.5 以上を暫定的に陽性とした.

3) SFTSV 遺伝子検出

血清から RNA を QIAamp viral RNA mini kit を用いて回収後，プライマー(SFTSV-S2-200s :5'-GAC ACA AAG TTC ATC ATT GTC TTT GCC CT-3',SFTSV-S2-360a : 5'-TGC TGC AGC ACA TGT CCA AGT GG-3')と QIAGEN OneStep RT-PCR kit を用いて，RT-PCR を実施した電気泳動にて特異バンドを確認後，塩基配列を決定し SFTSV であることを確認した.

4) ダニの捕集

白色の布を草むらで振ることによりダニを採集する.

(倫理面からの配慮について)

野生動物:有害鳥獣として捕獲された個体，死亡個体，狩猟期に捕獲された個体から材料を採取している.

犬:飼育者に調査研究に用いることの許可を得ている.

C. 研究結果

1) A 県の野生動物(イノシシとシカ)における SFTSV 感染状況の調査を実施した(図1)イノシシは 7.0%で，シカは 41.1%の抗 SFTSV 抗体保有率であり，年毎の大きな違いは認められなかったシカは陽性率が特に高く，2010 年と 2014 年は 50%を超える陽性率であったシカからは，SFTSV 遺伝子も血清から回収されている.

2) 全国の飼育犬から回収された血清を用いた調査で抗 SFTSV 抗体陽性犬が検出された A 県の動物病院から，2014 年 3 月から 7 月にかけて来院した飼育犬 136 頭の血清より抗 SFTSV 抗体と SFTSV 遺伝子の検出を試みた(表 1)その結果，3.7%が抗 SFTSV 抗体，1.5%が遺伝子を保有していることが確認された PCR 産物の遺伝子解析により SFTSV であることを確認しているこれら陽性動物の SFTS 患者で変化が観察された項目について血液検査を実施した結果，特別な異常所見は認められなかった(表 2).

3) 2013 年までは SFTS 患者の発生が報告されていなかった B 県で捕獲される各種野生動物の抗 SFTSV 抗体保有率を調査した(表 3)アライグマ 9.8%，タヌキ 4.5%が陽性であり，その他，イノシシ，アナグマ，サル，ハクビシン，シカなど多くの動物で抗 SFTSV 抗体が検出されたアライグマ 1666 頭とタヌキ 496 頭の抗 SFTSV 抗体陽性率の推移を比較した結果，アライグマ，タヌキで 2013 年から急激に抗体陽性率が上昇した(図 2)更に，アライグマの抗体陽性率を地区別に比較した結果，T 地区に始まり，M 地区，S 地区に SFTSV の感染がひろがっていることが確認された(図 3).

4) 2 名の SFTS 患者の発生が報告されている C 県全域で捕獲されるハクビシンとアライグマから血清を回収して抗 SFTSV 抗体の陽

性率を調査した結果，ともに陽性個体は認められなかった（図4）そこで患者が報告された地域に限局して保管されていたイノシシの血清調べた結果，一頭陽性が存在した（図4）.

5) 飼育犬で陽性率が多い A 県の動物病院周辺と，野生動物で陽性率が上昇している B 県の野生動物が比較的良く捕獲される地域で旗振り法により2014年に数回マダニの採集を行った A 県ではキチマダニ，フタトゲチマダニの順に多く採集されたのに対して，B 県ではフタトゲチマダニ，タカサゴチマダニ，キチマダニ，オオトゲチマダニの順で比較的多くの種でまんべんなく採集された（図5）.

D. 考察

1) 全く同一地域で捕獲されたイノシシとシカを比較して，シカの方が有意に抗 SFTSV 抗体陽性率が高い SFTSV 媒介マダニがシカに対して嗜好性があるのかもしれない.
2) 飼育犬の血液中にSFTSV遺伝子が検出された動物の体液も注意を要する.
3) B 県のある地域では SFTSV 感染が急激に広まりつつあることが判明し，県に報告に行った注意喚起をした2ヶ月後に患者の発生が報告された.
4) 患者が報告された C 県での調査は患者発生地に限局して抗 SFTSV 抗体陽性野生動物が存在した同一県でも，地域によって全く異なることが確認された.
5) A 県，B 県ともにフタトゲチマダニとキチマダニを中心にマダニが回収された今後，どのマダニが SFTSV を媒介するのかを検討する必要がある.

E. 結論

SFTSV 感染のリスクが高い地域が存在する. SFTSV 感染が拡大している地域がある. 動物の体液も感染源となりうる.

F. 健康危険情報

SFTSV 感染の拡大の懸念

飼育動物を含む動物の体液の取り扱いに注意

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takahashi T†, Maeda K†, Suzuki T†, Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, Kamei T, Honda M, Ninomiya D, Sakai T, Senba T, Kaneyuki S, Sakaguchi S, Satoh A, Hosokawa T, Kawabe Y, Kurihara S, Izumikawa K, Kohno S, Azuma T, Suemori K, Yasukawa M, Mizutani T, Omatsu T, Katayama Y, Miyahara M, Ijuin M, Doi K, Okuda M, Umeki K, Saito T, Fukushima K, Nakajima K, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S, Fukuma A, Ogata M, Shimojima M, Nakajima N, Nagata N, Katano H, Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Yamagishi T, Oishi K, Kurane I, Morikawa S, Saijo M. The First Identification and Retrospective Study of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan. *Journal of*

Infectious Diseases 2014 Mar; 209(6): 816-827.(†Equally contributed)

2. 学会発表

1) 前田健, 濱崎千菜美, 下田宙, 鍬田龍星, 野口慧多, 米満研三, 高野愛, 鈴木和男, 森川茂. SFTS ウイルスの生活環における動物の重要性. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜市(パシフィコ横浜)2014 年 11 月 10-12 日

2) 浜崎千菜美, 鍬田龍星, 野口慧多, 寺田豊, 下田宙, 高野愛, 鈴木和男, 森川茂, 前田健. 野生動物における SFTS ウイルス感染の疫学調査. 第 157 回日本獣医学会学術集会, 札幌, 2014 年 9 月 10 日

3) 浜崎千菜美, 鍬田龍星, 野口慧多, 寺田豊, 下田宙, 高野愛, 鈴木和男, 森川茂, 前田健. 野生動物における SFTS ウイルス感染の拡大傾向. 第 29 回中国四国ウイルス研究会(山口大学), 平成 26 年 6 月 29 日

4) 浜崎千菜美, 鍬田龍星, 野口慧多, 寺田豊, 下田宙, 高野愛, 鈴木和男, 森川茂, 前田健. 野生動物における SFTS ウイルス感染の疫学調査. 第 49 回日本脳炎ウイルス生態学研究会(山口大学)平成 26 年 5 月 17 日

5) 西條政幸, 高橋 徹, 前田健, 金行祥造, 下島昌幸, 福士秀悦, 谷英樹, 吉河智城, 水谷哲也, 長谷川秀樹, 森川茂. 日本で流行が確認された重症熱性血小板減少症候群:発見までの経緯と今後の対策. 第88回日本感染症学会講演会, 福岡, 2014 年 6 月 18-20 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

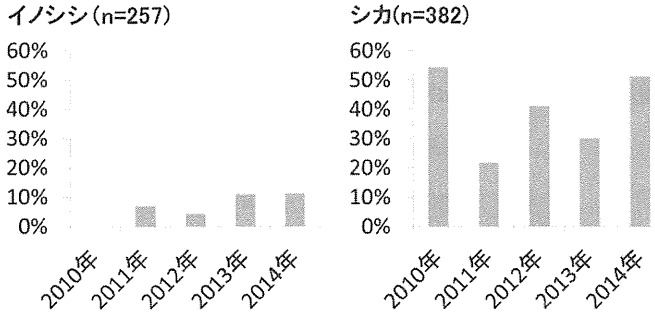

図 1. A 県におけるイノシシとシカの抗 SFTSV 抗体保有状況.