

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 )

SFTS の診断・治療・予防法に関する研究:

重症熱性血小板減少症候群 ( SFTS ) 報告症例の臨床像と感染リスク因子の推定

研究分担者	西條政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部・部長
研究協力者	山岸拓也	同 感染症疫学センター・主任研究官
	加藤博史	同 実地疫学専門家養成コース・医師
	大石和徳	同 感染症疫学センター・センター長

研究要旨：日本における重症熱性血小板減少症候群 ( severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS ) の曝露状況 ( 感染源 , 感染リスク ) , 臨床経過 , 治療状況を明らかにすること , また , 死亡のリスク因子を調査することを目的として症例の詳細情報を収集した . 対象は , 2013 年 1 月 1 日以降に SFTS と診断され , 感染症発生動向調査 ( National Epidemiological Surveillance of Infectious Disease : NESID ) に届出をされた患者とし , 臨床的・疫学的情報に関して NESID で不足している情報を調査票にて郵送回収した . 対象は 97 名で , うち 40 名から回答が得られ ( 回収率 : 41% ) , 致命率は約 30% であった . 農業従事者 ( 特に田畑での活動 ) , 自宅周囲環境が山林であることが罹患の高リスクであると推測され , 死亡のリスクとして加齢 , 神経症状 , 高度な血小板減少 , 腎機能障害 , AST 高値 , 凝固障害が挙げられた . 死亡のリスクは中国からの報告と同様であったが , 罹患リスクは評価が十分ではなく , 中国でのリスクとは違う可能性があることから , 罹患リスクを評価する研究が望まれる . また , 国内報告例は重症例に偏っており , 軽症例の診断報告の推進が重要である .

A. 研究目的

2011 年に中国で , プ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による重症熱性血小板減少症候群 ( Severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS ) が報告された . 日本においても , 2012 年に山口県で SFTS ウイルスが分離された以降 , SFTS が国内で散発的に発生していることが明らかとなった . 散発例の情報から , 西日本に流行していること , 高齢者に患者が多いこと , 臨床的特徴として血球貪食症候群 , 播種性血管内凝固症候群 ( Disseminated intravascular coagulation: DIC ) , 多臓器不全が認められる等が判明してきた . 2014 年 12 月 10 日現在 , 感染症発生動向調査 ( National Epidemiological Surveillance of Infectious Disease: NESID ) にて 107 例の症例が報告されている . しかし , 届出は情報が乏し

く , 感染源 , 臨床像 , 転帰などの知見は限られている . そこで , 症例に関する詳細情報を収集し , SFTS の曝露状況 ( 感染源 , 感染リスク ) , 臨床経過 , 死亡のリスク因子 , 治療状況を明らかにすることにした .

B. 研究方法

本研究は質問紙調査 1 回で情報を収集する横断研究である . 対象は 2013 年 1 月 1 日以降に SFTS と診断され , NESID へ届出られた患者とし , 質問紙を感染症発生動向調査に届出を行った医師に郵送し , 患者カルテ等からの情報収集を行ってもらい , 返送してもらった . 患者本人または家族などの代理人に , 本研究の目的と方法について説明をしていただき , 研究参加の同意を得た . 収集した情報は NESID で不足している感染前の行動の詳細 , 臨床経過 , 治療状況とし ,

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/ $\mu$ L、Plt が 6.8 万/ $\mu$ L、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<sup>1,2)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>1)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>3)</sup>。

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<sup>4)</sup>。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), 渡邊真也(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

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)

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,

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
<b>動物</b>		
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
<b>ペット</b>		
イヌ	10	25.0
ネコ	9	22.5
<b>自宅周囲環境</b>		
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
<b>活動場所</b>		
田畑	27	67.5
山菜とり	4	10.0
山林	3	7.5
狩猟	2	5.0
<b>接触歴</b>		
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(/ $\mu$ L)	1750	560-6700	1760	800-6700	1400	570-5460	0.57
Plt ( $\times 10^4$ / $\mu$ L)	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 ( $\mu$ g/mL)	10.8	2.0-928.0	8.7	1.7-118.0	21.2	5.3-928.0	0.09
D-dimer( $\mu$ g/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