

—人と動物の共通感染症の最新情報 (Ⅲ)—

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS)

森川 茂[†] (国立感染症研究所獣医科学部部長)

前田 健 (山口大学共同獣医学部教授)

1 はじめに

2009年に中国の河南省や湖北省等の6省で高熱、消化器症状、血小板減少、リンパ球減少等の症状を主徴とし、血清酵素 (AST, ALT, LDH, CK) の上昇、血清フェリチンの顕著な上昇、蛋白尿、血尿、骨髄での血球貪食症候群等が認められ、致死率が30%の急性感染症が発生し、重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome : SFTS) と命名された。2011年にSFTSはブニヤウイルス科フレボウイルス属の新種のウイルス (SFTSウイルス) によるマダニ媒介性の新興ウイルス感染症であることが明らかとなった [1]。その後中国の14省で患者が確認され [2]、年間1,000名以上の患者が報告されている。一方、2013年に日本と韓国でもSFTS患者が報告された [3, 4]。SFTSは「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、SFTSウイルスは三種病原体等に指定されている。患者は中国、四国、九州に多く、沖縄、近畿、東海、北陸でも報告されている。2018年7月25日時点のSFTSの報告症例は364名 (致死率は17.1%)である (表1, 表2)。SFTSの死亡例は50歳代以上に限られ、高齢者ほど致死率が高い傾向がある。日本のSFTS流行地の健常人の血清疫学では抗体陽性者がほとんどいないことから、人はSFTSウイルスには容易には感染しないが、感染した場合の発症率は非常に高いと考えられている。臨床的には日本紅斑熱などの鑑別が必要で、このため実験室診断として遺伝子検査が各自治体の衛生研究所等で行われている。また、抗インフルエンザ薬として開発されたT-705 (アビガン, ファビピラビル) が発症マウスモデル系で有効であることから [5]、SFTS患者に対する臨床治験も開始され治療薬として承認されることが期待されている。一方、昨年4月にSFTSを発症した猫が確認され、昨年6月には発症した犬も確認された。動物園のチータもSFTSで2頭死亡している [6]。また、SFTSが強く疑われる猫の咬傷による患者が報告されたことか

表1 SFTS患者の報告された自治体

府 県	患者数	府 県	患者数	府 県	患者数	
石 川	2	広 島	28	大 分	13	
福 井	2	山 口	34	宮 崎	57	
三 重	7	島 根	12	佐 賀	6	
大 阪	2	香 川	5	長 崎	26	
和歌山	15	徳 島	25	熊 本	11	
京 都	5	愛 媛	27	鹿 児 島	36	
兵 庫	3	高 知	34	沖 縄	1	
岡 山	5	福 岡	12			
					総 計	368

表2 国内のSFTS患者と年齢別致死率

		死亡例	患者数	致死率
性別	男	33	178	
	女	30	190	
年齢	中央値	(80)	(74)	
	~20歳代	0	3	0%
	30歳代	0	6	0%
	40歳代	0	8	0%
	50歳代	3	22	13.6%
	60歳代	11	97	11.3%
	70歳代	17	107	15.9%
	80歳代	28	107	26.2%
	90歳代	4	18	22.2%
			63	368

ら、マダニによる媒介だけでなく発症動物から直接感染するリスクがあることが分かった。

2 疫 学

国内のSFTSの初症例は2012年秋に山口県で確認された [3]。少なくとも2005年には患者が発生していることが分かっている。一方、2005年には野生動物等から抗体が検出され、国内でもSFTSウイルスが以前から存在していたことが分かった。SFTSウイルスは、中国ではおもにフタトゲチマダニ、日本ではおもにフタトゲ

[†] 連絡責任者：森川 茂 (国立感染症研究所獣医科学部)

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1 ☎03-4582-2750 FAX03-5285-1179 E-mail: morikawa@nih.go.jp

チマダニとタカサゴキラマダニにより媒介される。その他のチマダニ類もウイルスを保有していて、これらのマダニ類と野生動物等との間でウイルスの感染環を形成し、病原巣を形成していると考えられる。国内の野生のシカは、この20年間に生息数が約30万頭から300万頭以上に急増しており、イノシシなどの他の動物も増加している。このため、SFTSウイルスの病原巣が人の生活圏にまで拡大したことが患者増加の原因の一つと考えられる。おもに人はマダニの刺咬により感染するため、マダニの活動期に患者が発生する。多くの動物は不顕性感染すると考えられ、ニホンジカ、犬、アライグマ、タヌキ、イノシシ、アナグマ、ニホンザル、ハクビシン、野ウサギ等で抗体が検出されている。ウイルスはマダニ間で水平感染、垂直感染する。マダニのSFTSウイルス保有量は非常に少ないが、患者や動物を吸血していたマダニのウイルス量は多量で、吸血時にウイルスがマダニの唾液腺などで増殖している可能性がある。野生動物や愛玩動物の血清疫学調査やマダニのウイルス保有調査から、SFTSウイルスはSFTS流行地より広い地域に分布することが分かっている。動物における抗体陽性率は患者発生リスクを評価する指標になる。また、同一自治体でも地域により動物の抗体陽性率が異なりリスクの高い地域と低い地域がある。患者発生地域が徐々に東に拡大しているが、患者発生に先立って野生動物の抗体陽性率が有為に上昇することがあり、継続的な動物の血清疫学調査がリスク評価には必要である。

ウイルスには、複数の遺伝子型があり[7]、中国と日本にSFTSウイルスが古くから存在していたと考えられる。

3 感染経路、臨床症状と治療法

患者はマダニの活動期と一致して発生し、特にマダニの活動の活発な5月から8月にかけて多くの患者が発生している。明らかなマダニの刺咬痕が認められない患者も比較的多いため別の感染経路があるかもしれない。多くの野生動物や家畜、愛玩動物は感染するが不顕性感染におわる。通常、動物は感染してもウイルス増殖レベルが患者と比較してかなり低く、家畜や野生動物のと殺や解体等に関連したSFTS患者の発生は報告がない。一方、中国では流行地での健康人の抗体保有率は0.4から6%と低レベルであることから、人はSFTSウイルスには容易には感染しないが感染すると高率に発症すると考えられる。

SFTSの潜伏期は6日～2週間で、38℃以上の高熱、食欲低下、吐気、消化器症状（嘔吐、下痢、腹痛等）、頭痛、脱力、筋肉痛が認められ、感染部位の所属リンパ節腫脹等も認められる。脾腫が認められることもあり、意識障害や失語などの神経症状や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[1-4, 8]。SFTS患者

表3 猫と犬のSFTS確定症例

県	猫	犬	県	猫	犬
三重	2	0	佐賀	4	1
和歌山	2	0	長崎	15	1
広島	1	0	熊本	2	0
山口	2	0	宮崎	5	0
徳島	2	1	鹿児島	10	0
			合計	45	3

の95%が50歳以上で、特に高齢者は重症化して多臓器不全により死に至ることが多い(表2)。臨床検査では、白血球減少(4,000/mm³未満)、血小板減少(10万/mm³未満)、AST、ALT、LDH、CK等の血清酵素や血清フェリチンが上昇することが多いが、CRPはあまり上昇しない。骨髄検査では血球貪食像と低形成が特徴的に認められる。急性期には、IL-1RA、IL-6、IL-10、G-CSF、IP-10、MCP-1等のサイトカイン・ケモカインが上昇する[9, 10]。患者の重症度とウイルス血症レベルは相関する。一方、小児患者の多くは軽症で予後が良い[11]。

中国や韓国では患者から家族や医療従事者への二次感染例が報告され[12-16]、患者の血液との直接接触は二次感染の最大のリスクである。二次感染例では不顕性感染事例もある[16]。また、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、気管内挿管を行った医師が感染した事例もある[12]。二次感染事例のほとんどがグローブやフェイスシールド未着用で患者の血液や体液との直接接触による感染であることから、基本的な个人防护具(PPE)の着用が重要である。SFTSの診療及び医療従事者のPPEに関しては、「重症熱性血小板減少症(SFTS)診療の手引き」[17]を参照されたい。

4 伴侶動物のSFTS

多くの動物は不顕性感染すると考えられていたが、昨年、猫、犬及びチータがSFTSを発症したことが確認された。流行地の犬では抗体陽性率が数%から15%程度で多くの犬は不顕性感染するか発症しても軽症であると考えられていた。一方、抗体陽性猫が見つからないことから、猫は顕性感染した場合死亡率が高いと考えられる。

昨年より、(国研)日本医療研究開発機構(AMED)の「動物由来感染症の制御に資する検査・診断・予防法及びサーベイランスの強化と事前対応に関する研究(研究開発代表者:森川 茂)」、「愛玩動物由来人獣共通感染症に対する検査及び情報共有体制の構築(研究開発代表者:前田 健)」の研究活動の一部として、疑い動物の実験室診断を実施している。これまでに、猫45症例、犬3症例のSFTSが確定診断されている(表3)。猫は

表4 猫と犬のSFTSの症状と検査所見

	猫			犬		
	基準値	平均値 (範囲)	%	基準値	平均値 (範囲)	%
元気・食欲消失	—	—	100	—	—	100
発熱 (39℃以上)	—	—	88	—	—	100
黄疸	—	—	94	—	—	0
嘔吐	—	—	65	—	—	33
下痢	—	—	3	—	—	67
死亡 (致死率)	—	—	55	—	—	0
白血球数減少 (1,000/ μ l)	5.5~19.5	3.2 (0.1~11.0)	85	6.0~17.0	2.8 (1.7~3.5)	100
血小板数減少 (1,000/ μ l)	300~800	47.1 (0~325)	98	200~500	108.7 (65~148)	100
ALT/GPT上昇 (U/l)	6~83	114.9 (21~1000<)	32	21~102	106.0 (91~120)	67
AST/GOT上昇 (U/l)	26~43	204.0 (37~912)	85	23~66	82.0 (47~117)	50
CK/CPK上昇 (U/l)	7.2~28.2	679.1 (86~2306)	100	1.15~28.40	119	100
T-Bil上昇 (mg/dl)	0.10~0.50	4.28 (0.2~12.6)	94	0.10~0.50	0.35 (0.3~0.4)	0

致死率55%、犬は0%と猫の方が重篤化しやすいようである。猫では発熱、元気消失、食欲消失、嘔吐、黄疸などの症状が認められ、消化器系に幅広く潰瘍と出血が認められることがある。血液検査所見としては、血小板減少、白血球減少、肝機能異常 (AST/ALT上昇、T-Bil上昇)、CK上昇等が認められ、人のSFTSと類似している (表4)。人のSFTSの死亡例は高齢者であるが、猫では死亡例と年齢には関連がない。チータの症例も基本的に猫の症例と類似することから、ネコ科の動物はSFTSに感受性が高い可能性がある。犬では不顕性感染が多いと考えられるが、発症した場合猫と同様の症状、検査所見が得られている。これらの動物への感染源となるマダニ種は不明である。発症した猫や犬の血液、体液、尿、便にはSFTSウイルスが多量に含まれていることがあり、特に獣医療従事者、飼育者は感染リスクがあることを理解して対応する必要がある。

5 伴侶動物のSFTSの実験室診断と今後の展望

伴侶動物のSFTSは、臨床的には類似する疾患があるため、人のSFTSと同様に確定診断には実験室診断が必要である。伴侶動物の疑い症例の実験室診断は、現在、山口大学、国立感染症研究所、鹿児島大学、宮崎大学、長崎大学、東京農工大学、北海道大学で実施している。検査は、SFTSウイルスの遺伝子検出検査 (RT-PCR) と血清診断としてELISAによりSFTSウイルスに対するIgM抗体、IgG抗体応答を確認している。伴侶動物のSFTSでは、発症初期からIgM抗体が検出されることが多い。検査依頼先は下記に記す。

現時点での伴侶動物のSFTS対策としては、特に屋外に出る機会がある場合にはマダニ対策が重要である。獣医師の指導のもと予防・駆除薬を定期的に使用することが強く推奨される。キチマダニ等冬季でも活動するマダニが伴侶動物への感染源になることも想定されるため、

通年の予防・駆除薬の使用が必要と思われる。

発症動物の血液、体液との直接接触は人への感染リスクとなり得るため、特に流行地の獣医療従事者はPPEの着用を行う必要がある。

6 おわりに

SFTSは人だけが発症すると考えられていたが、愛玩動物も発症することが分かってきた。まだ、年間の症例数が把握できていないが、特に猫のSFTS症例は多いと考えられる。新たな知見が得られれば獣医師等への周知を行う予定である。動物や水禽が保有するウイルスの網羅的調査が米国中心に開始されており、160万種のウイルスが発見されると予想されている。これらのうち人へ感染するウイルスは70万種になると予想されている。人へ感染することが確認されているウイルスは400種に満たないことから、今後も、未知のウイルスによる新興感染症は発生する。同様に今後も伴侶動物に病原性のあるウイルスも発見されると考えられる。

疑い動物の検査に関しては、以下の機関が対応している。いずれの機関でも同じ検査を実施している。

山口大学：kmaeda@yamaguchi-u.ac.jp

国立感染症研究所：

info@niid.go.jp または morikawa@nih.go.jp

鹿児島大学：matsuu@vet.kagoshima-u.ac.jp

宮崎大学：kirinoyumi@cc.miyazaki-u.ac.jp

長崎大学：pampang@nagasaki-u.ac.jp

東京農工大学：tmizutan@cc.tuat.ac.jp

北海道大学：matsuno@vetmed.hokudai.ac.jp

謝 辞

SFTS疑い動物の検査対応にあたり多大なるご協力をいただいた、鹿児島大学の松嶋 彩准教授、宮崎大学の桐野有美助教、長崎大学の早坂大輔准教授に深謝する。

本稿で記載した動物の SFTS に関する情報は、(国研)日本医療研究開発機構 (AMED) の「動物由来感染症の制御に資する検査・診断・予防法及びサーベイランスの強化と事前対応に関する研究 (課題管理番号 18fk0108017)」, 「愛玩動物由来人獣共通感染症に対する検査及び情報共有体制の構築 (課題管理番号 18fk0108069)」により実施された。

参 考 文 献

- [1] 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, *New Engl J Med*, 364, 1523-1532 (2011)
- [2] Liu K, Zhou H, Sun RX, Yao HW, Li Y, Wang LP, Mu D, Li XL, Yang Y, Gray GC, Cui N, Yin WW, Fang LQ, Yu HJ, Cao WC : A national assessment of the epidemiology of severe fever with thrombocytopenia syndrome, China, *Scientific Reports*, 5, 9679 (2015)
- [3] 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, Omatsumu 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, 816-827 (2014)
- [4] Kim KH, Yi J, Kim G, Choi SJ, Jun KI, Kim NH, Choe PG, Kim NJ, Lee JK, Oh MD : Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012, *Emerg Infect Dis*, 19, 1892-1894 (2013)
- [5] Tani H, Fukuma A, Fukushi S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Iwata-Yoshikawa N, Sato Y, Suzuki T, Nagata N, Hasegawa H, Kawai Y, Uda A, Morikawa S, Shimojima M, Watanabe H, Saijo M : Efficacy of T-705 (Favipiravir) in the Treatment of Infections with Lethal Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus, *mSphere*, 1, e00061-15 (2016)
- [6] Matsuno K, Nonoue N, Noda A, Kasajima N, Noguchi K, Takano A, Shimoda H, Orba Y, Muramatsu M, Sakoda Y, Takada A, Minami S, Une Y, Morikawa S, Maeda K : Fatal Tickborne Phlebovirus Infection in Captive Cheetahs, Japan, *Emerg Infect Dis*, 24, in press (2018)
- [7] Yoshikawa T, Shimojima M, Fukushi S, Tani H, Fukuma A, Taniguchi S, Singh H, Suda Y, Shirabe K, Toda S, Shimazu Y, Nomachi T, Gokuden M, Morimitsu T, Ando K, Yoshikawa A, Kan M, Uramoto M, Osako H, Kida K, Takimoto H, Kitamoto H, Terasoma F, Honda A, Maeda K, Takahashi T, Yamagishi T, Oishi K, Morikawa S, Saijo M : Phylogenetic and geographic relationships of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in China, South Korea, and Japan, *J Infect Dis* 212, 889-898 (2015)
- [8] 本間義人, 村上晃司, 山本千恵, 川上貴正, 清水祐宏, 山下育孝, 青木里美, 菅美樹, 四宮博人, 家族内発症 2 名の重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 患者を含む SFTS 患者 5 名の臨床的特徴, *IASR*, 34, 312-313 (2014)
- [9] 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*, 206, 1085-1094 (2012)
- [10] Li J, Han Y, Xing Y, Li S, Kong L, Zhang Y, Zhang L, Liu N, Wang Q, Wang S, Lu S, Huang Z : Concurrent measurement of dynamic changes in viral load, serum enzymes, T cell subsets, and cytokines in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome, *PLoS One*, 9, e91679 (2014)
- [11] Wang LY, Cui N, Lu QB, Wo Y, Wang HY, Liu W, Cao WC : Severe fever with thrombocytopenia syndrome in children: a case report, *BMC Infect Dis*, 14, 366 (2014)
- [12] 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*, 54, 249-252 (2012)
- [13] 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, *Int J Infect Dis*, 17, e206-208 (2013)
- [14] 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 BP, 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, *J Infect Dis*, 207, 736-739 (2013)
- [15] Kim WY, Choi W, Park SW, Wang EB, Lee WJ, Jee Y, Lim KS, Lee HJ, Kim SM, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Woo JH, Kim SH : Nosocomial transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Korea, *Clin Infect Dis*, 60, 1681-1683 (2015)
- [16] Huang D, Jiang Y, Liu X, Wang B, Shi J, Su Z, Wang H, Wang T, Tang S, Liu H, Hu Z, Deng F, Shen S : A Cluster of Symptomatic and Asymptomatic Infections of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Caused by Person-to-Person Transmission, *Am J Trop Med Hyg*, 97, 396-402 (2017)
- [17] 加藤康幸 : 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 診療の手引き, 第 4 版, 国際感染症センター国際感染症センター HP, (オンライン), (<http://www.dcc-ncgm.info/topic/topic-sfts/>)