

マダニが媒介する 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)について

国立感染症研究所

ウイルス第一部長 西條 政幸

●はじめに●

2008年から2009年にかけて、発熱等の感染症状と末梢血液検査上で血小板減少および白血球減少がみられる疾患が、中国の河南省、湖北省、浙江省、安徽省、江蘇省、山東省、遼寧省の山岳地帯の農民の間で流行していることが明らかにされました。そして、2011年4月に中国の研究者らにより、その疾患が、ブニヤウイルス科に分類される新規ウイルスによることが、N Engl J Med (Yu XJ, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. N. Engl. J. Med., 364:1523-1532, 2011) に報告されました。疾患名を「severe fever with thrombocytopenia syndrome (頭文字をとってSFTS)」と、病原ウイルスをSFTSウイルスと命名することが提唱されました。また、ほぼ同時期に河南省疾病対策センターの研究者らが同じ疾患の病原体を上記の報告とは独立して突き止め、病名を「fever, thrombocytopenia and leukopenia syndrome(頭文字をとってFTLS)」と、原因ウイルスを「Henan virus (Henanウイルス)」と命名することが提唱されました (Xu B, et al. Metagenomic analysis of fever, thrombocytopenia and leukopenia syndrome (FTLS) in Henan Province, China: discovery of a new bunyavirus. PLoS Pathogens 7: e1002369, 2011)。両疾患は同一疾患です。日本では前者の病名が用いられることが多く、病名が「重症熱性血小板減少症候群 (SFTS)」と、ウイルスは「重症熱性血小板減少症候群ウイルス (SFTSウイルス)」と呼ばれています。流行地域のフタトゲチマダニやオウシマダニがSFTSウイルスを保有していることが明らかにされ、マダニが媒介する感染症であることも明らかにされました。SFTSの死亡率は、報告により若干の違いがあるものの10%を超え、SFTSは極めて致死率の高い感染症の一つです。

●病原体とヒトへの感染経路●

SFTSウイルスは、フタトゲチマダニやオウシマダニ等のマダニにより保有されるウイルスで、ブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類されます。サイズの大きさの順に、L-遺伝子、M-遺伝子、S-遺伝子からなる3つの陰性側鎖一本鎖のRNAをゲノム遺伝子として有

するウイルスです。SFTSウイルスの宿主はマダニです。マダニには、幼ダニ、若ダニ、成ダニにステージがあり、SFTSウイルスを保有するマダニが卵を産むと、ふ化した幼ダニはSFTSウイルスを有することがあります。これを経卵性伝搬と言います。しかし、マダニ間サイクルだけではSFTSウイルスは自然界において存在し得ません。哺乳動物も自然界における存在に深くかかわっています。哺乳動物もマダニに咬まれることによりSFTSウイルスに感染し、その個体に付着しているマダニがSFTSウイルスを獲得します。このようにしてSFTSウイルスは、いわゆるダニ間サイクルとダニ-哺乳動物間サイクルの中で自然界において維持されています。これをSFTSウイルスの生活環（life cycle）と言います。

ヒトはSFTSウイルスを保有するマダニに咬まれることによりSFTSウイルスに感染して、SFTSを発症します。日本のSFTS患者に付着していたマダニとして、タカサゴキララマダニとフタトゲチマダニが確認されています。SFTS患者の介護や治療に当たった家族や医療提供者が、SFTSウイルスに感染してSFTSを発症した事例が中国の研究者らにより報告されています。それは患者の血液や体液にはSFTSウイルスが存在し、直接的な接触を介してヒトからヒトへ感染することによります。家族内感染や院内感染対策の重要性が認識されます。

●日本で初めてSFTSと診断された患者と後方視的調査●

2012年の秋に山口県で生来健康な方が発熱、全身倦怠感、嘔吐および黒色便等の症状を呈し、発症から約1週間で死亡されました。この患者の血液からウイルスが分離され、その性状を解析したところSFTSウイルスと同定されました。これが日本で初めてSFTSと診断された患者の経緯です。日本でもSFTSが流行していることが明らかとなりました。

その事実を2013年1月30日に厚生労働省結核感染症課が公表し、さらに症例定義「①38℃以上の発熱、②消化器症状、③血小板減少、④白血球減少、⑤AST、ALT、LDH等の肝機能酵素の上昇、⑥他に原因がなく、⑦集中治療を要したか死亡した」を設定して、日本全国の医療機関に対してSFTSが疑われる患者情報の提供の依頼が都道府県等を通じてなされました。

2013年2月と3月の2カ月の間に、2012年以前に症例定義がほぼ満たされた二十数名の患者情報と血液が国立感染症研究所に送付されました。それらの検体についてウイルス学的な検査が実施され、さらに10名の患者がSFTSと診断されました。患者の多くは50歳代以上の方でした。これらの患者の臨床的特徴は、発熱、全身倦怠感といった感染症状に加え、出血症状、意識障害等の中枢神経障害を伴うことです。また、播種性血管内凝固症候群(DIC)を示す血液凝固系の異常が全ての患者で認められました。さらに特徴的な所見として、骨髄検査で血球貪食症候群の所見が認められたことが挙げられます。多くの患者は多臓器不全の状態に進行していました。

●日本におけるSFTSの疫学●

2013年4月に入り、SFTS患者発生が確認されはじめました。2013年4月から12月末日までに40名のSFTS患者が感染症発生動向調査を通じて届出されています。その内13名が死亡

しており、致死率は30%にも及びます。2013年に発生したSFTS患者に2012年以前に発症した患者で報告された8名に加えて、日本におけるSFTSの疫学的特徴をまとめると、以下のようになります。

- ① 春（初夏）と秋に流行する特徴が認められた。これはSFTSがダニ媒介性感染症であることの特徴である。
- ② 九州、四国、中国地方、関西（兵庫県）に患者が認められた。西日本で多く発生している。
- ③ 平成26年に入ってから、1月から既に患者発生が報告されている。

●SFTSの診断●

SFTSはダニ媒介性ウイルス感染症であり、SFTSと診断された患者のなかにはマダニに咬まれていたり、マダニによる刺し口が認められていたりする者もいます。一方で、SFTSと診断された患者のなかにはマダニに咬まれた事実が確認されない患者も比較的多くあります。2013年に診断された40名の患者のうち、マダニに咬まれた事実が確認された事例は約半数に限られています。マダニに咬まれた事実がなくても、感染症状、消化器症状、神経症状等が認められ、さらに末梢血液検査で白血球数や血小板数の低下が認められ、肝機能酵素の上昇が認められるような場合には、鑑別疾患としてSFTSを念頭に置かなければなりません。

SFTSの診断には、急性期の血液からSFTSウイルスの遺伝子の特異的に増幅する検査法（RT-PCR法）を用いてSFTSウイルス遺伝子を増幅させる方法、急性期および回復期におけるSFTSウイルスに対する抗体価の有意な上昇を確認する方法でなされます。現時点では、都道府県や政令指定都市等に設置されている地方衛生研究所において遺伝子増幅検査が実施される体制が整備されているので、SFTS疑い患者を診た場合には最寄りの保健所に相談し、診断についても依頼するとよいでしょう。

●SFTSウイルスの系統樹解析結果●

日本のSFTS患者8名から分離されたSFTSウイルスの3つの遺伝子配列を決定して、報告されている中国株の遺伝子配列をもとに系統樹解析を実施したところ、日本株は中国株とは独立してクラスターを形成していることが明らかにされました。この結果は、日本のSFTSウイルスは中国のSFTSウイルスとは独立して進化を遂げていることを示しています。最近中国からSFTSウイルスが日本に輸入されてSFTSが流行しているということではないことを示しています。

●SFTSの治療●

SFTSには特異的な治療法はなく、対症療法が基本となります。DIC（播種性血管内凝固症候群）、血球貪食症候群、多臓器不全が認められることから、個々の症状に対する対症療法がなされます。抗ウイルス薬の一つであるリバビリンは、SFTSウイルスの増殖を特異的に

抑制することが確かめられているが、SFTS患者に投与してもその時点では既にSFTSウイルス増殖がピークになっていると考えられることから、リバビリンの効果は期待できないと考えられます。

先にも述べたように、院内感染事例の報告があります。また、SFTSの致死率がとても高いことから、患者の治療に当たっては、ガウン、グローブ、マスク、アイシールド等を装着して標準予防策、接触予防策を徹底し、医療提供者への感染が起こらないようにしなければなりません。また、採血、腰椎穿刺、気管内挿管、点滴や中心静脈のためのルート確保、これらの医療行為を行う際にも、針刺し事故を起こさないように、また、体液の曝露を受けないように細心の注意が必要です。

●SFTSの感染症法における位置付け●

SFTSは平成25年3月4日に感染症法において四類感染症に指定されました。患者がSFTSと診断された場合には、医師は最寄りの保健所に24時間以内に届け出なければなりません。

●おわりに●

2011年に中国の研究者らによりその存在が明らかにされた疾患であるSFTSが、日本においても流行していることが明らかにされました。

SFTSが日本において流行していることが明らかにされてから、まだ1年ほどしか経っていません。本日は日本におけるSFTSの疫学、臨床的特徴について解説しましたが、SFTSに関するより詳細な特徴、たとえばSFTSウイルスの分布域、ヒトへの感染リスク、ヒトにSFTSウイルスを感染させるマダニの種類等、まだまだ明らかにされるべき課題は多くあります。最近の私たちの研究では、SFTS患者の発生が認められていない地域のマダニにSFTSウイルス遺伝子が検出されていたり、その地域に生息するシカ等の動物にSFTSウイルス抗体が比較的高い率で検出されていたりすることが明らかにされています。SFTSは西日本で患者発生が認められているが、今後、患者発生が認められていない地域でもSFTS患者が発生する可能性があります。また、私たちはSFTSウイルスに感染する危険性から逃れて生活することはできません。今後、少しでも感染リスクを低減させ、SFTS患者数を減らし、さらに予後を改善させるためには、治療法や予防法の開発を含めて、さらなる研究が待たれます。