



福岡県医発第242号(地)
平成28年 4月19日

各 医 師 会 長 殿

福岡県医師会
会長 松田 峻一良
(公 印 省 略)

「病原微生物検出情報(2016年3月号)」の送付について

標記の件につきまして、日本医師会感染症危機管理対策室より、別紙のとおり情報提供がありましたのでお知らせいたします。

また、本病原微生物検出情報は、下記の国立感染症研究所のホームページに掲載されておりますので、ご参照ください。

記

国立感染症研究所ホームページ

U R L : <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>

小郡三井医師会より

感染症対策担当理事 田中泰之
会長 廣瀬真恵

(地Ⅲ276)

平成28年3月29日

都道府県医師会

感染症危機管理担当理事 殿

日本医師会感染症危機管理対策室長

小森 貴

「病原微生物検出情報」の送付について

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、「病原微生物検出情報」の2016年3月号＜特集：重症熱性血小板減少症候群（SFTS） 2016年2月現在＞をお送りいたしますので、ご査収の程よろしくお願い申し上げます。

なお、本病原微生物検出情報は、国立感染症研究所のホームページ（<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>）に掲載しておりますので、管下郡市区医師会等に対する周知方ご高配下さいますよう、お願い申し上げます。



病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>

月報

Vol.37 No. 3 (No.433)

2016年 3 月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山 1-23-1

Tel 03 (5285) 1111

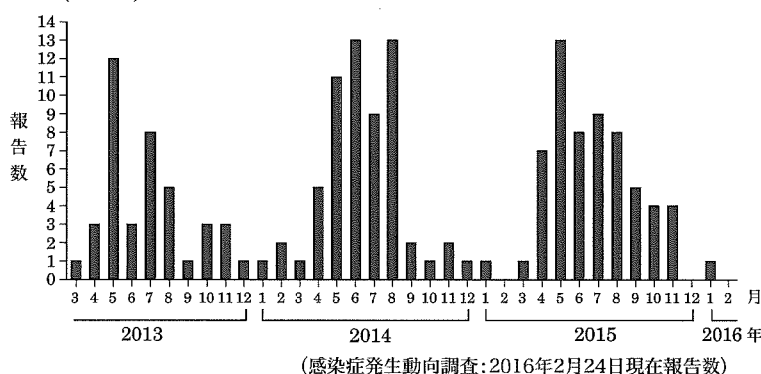
(禁、無断転載)

国内の発生動向調査よりみられる SFTS の疫学情報 3, 本邦初の SFTS と診断された小児例 4, 愛媛県における SFTS の検査、疫学、対策 5, 国内で確認された株を含む SFTSV 分子系統学的解析 6, SFTSV 定量リアルタイム RT-PCR 法 7, 中国・韓国における SFTS 流行状況: 更新情報 9, SFTS のヒト-ヒト感染事例 10, 抗 SFTSV 薬開発の進捗状況 11, SFTSV 国内分布調査 (第 3 報) 12, 動物における SFTSV 感染状況 13, SFTS 以外の新種ダニ媒介性ウイルス感染症 15, 同一検体からサボアストロウイルスが重複検出された胃腸炎集団事例: 宮城県 16, E 型ボツリヌス毒素産生 *C. butyricum* による乳児ボツリヌス症の 1 例 17, 重症呼吸不全を呈した *C. ulcerans* 感染の 1 例 18, 多発関節痛と発疹、肝障害を呈した *C. canimorsus* 敗血症の 1 例 19

本誌に掲載された統計資料は、1) 「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」に基づく感染症発生動向調査によって報告された、患者発生および病原体検出に関するデータ、2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された: 保健所、地方衛生研究所、厚生労働省食品安全部、検疫所。

<特集> 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS), 2016年 2月現在

図1. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の発症月別届出報告数, 2013年3月~2016年2月 (n=162)



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 SFTS ウイルス (SFTSV) によるマダニ媒介性全身性感染症である。2011年に中国の研究者らにより初めて報告され、その後、日本と韓国でも報告されている新興感染症である。潜伏期間は5~14日間で、発症時の主症状は、発熱、消化器症状 (食欲不振、嘔気、嘔吐など)、頭痛、筋肉痛であり、病状が進行してくると意識障害等の神経症状、歯肉出血や下血等の出血症状を伴う。身体所見では、表在リンパ節の腫脹や、上腹部の圧痛を認めることがある。末梢血液検査では白血球減少および血小板減少が、生化学検査ではAST、ALT、LDHの上昇が認められる。生存例では、これらの血液検査所見が発症から1週間程で改善し始め、2週間程で正常となることが多い。重篤な症例においては、1週間を経ても改善せず、意識障害や出血傾向を呈し、呼吸循環不全、播種性血管内凝固症候群 (DIC) などの病態により、多臓器不全により死亡する場合がある。日本では届出時点における致死率は約30%である。

SFTSV の自然界における存在様式と伝播経路

SFTSV は、自然界では成ダニから幼ダニへ SFTSV が受け継がれるマダニの中での経卵性伝播と、マダニが哺乳動物に SFTSV を感染させ、ウイルス血症を伴

う哺乳動物を別のマダニが吸血し感染するマダニ-哺乳動物間での伝播経路が存在する。

国内の調査では、複数のマダニ種 (タカサゴキラマダニ、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、また、シカ、イノシシ、イヌ、アライグマ、タヌキにおいて抗体が検出されている (本号12&13ページ)。このことは、哺乳動物とマダニの間で SFTSV の生活環が形成されていることを示している。

ヒトへの感染は、主に SFTSV 保有マダニの刺咬によるが、中国や韓国では、患者血液・体液との接触による家族内・職業感染事例 (いわゆるヒト-ヒト感染) も報告されている (本号10ページ)。

SFTSV の分子疫学

国内と中国、韓国で確認された SFTSV 株は、分子系統的に中国型と日本型に分類され、中国型はさらに5つの遺伝子型 (C1~C5型) に、日本型は3つの遺伝子型 (J1~J3型) に分けられる。国内で確認された株のほとんどは遺伝子型 J1 に属するが、まれに日本の患者からも C3~C5型に属する SFTSV が分離され、逆に中国や韓国の患者からも J3型に属する SFTSV が分離される場合がある (本号6ページ)。

日本における SFTS 患者の報告状況

日本では SFTS は2013年3月4日に感染症法で全数把

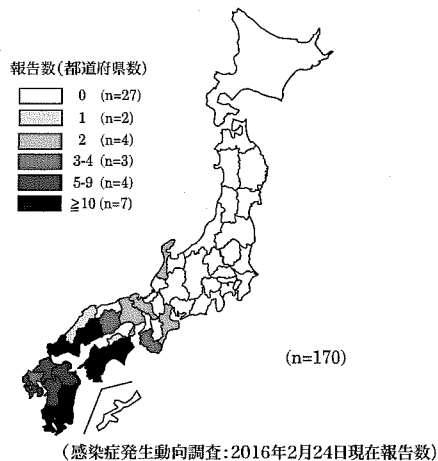
(2ページにつづく)

(特集つづき)

表. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)届出数

診断年	報告数			届出 都道府県数
	男性	女性	合計	
2013	22	26	48	13
2014	26	35	61	13
2015	28	32	60	16
2016*	1	-	1	1
総数	77	93	170	20**

* 2016年は第7週までの暫定値

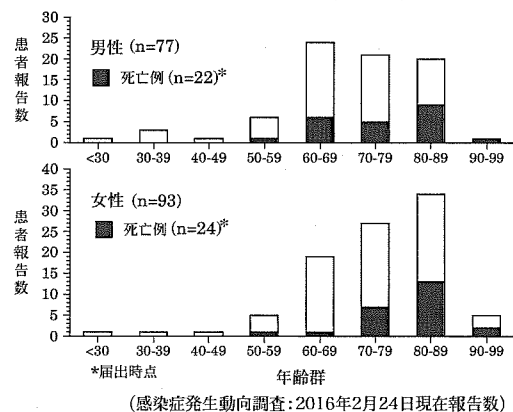
**2013～2016年にSFTS患者の届出があった都道府県の数
(感染症発生動向調査:2016年2月24日現在報告数)図2. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の都道府県別
報告状況, 2013年3月～2016年2月届出

握対象疾患である4類感染症(届出基準: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-04-43.html>) に, SFTSV は三種病原体に指定された。SFTSを診断した医師は直ちに最寄りの保健所に届出なければならない。

2013年3月4日～2016年2月24日までに感染症発生動向調査で届出られた患者報告数は170例で(表), そのうち, 2013年以降に発症した症例は162例(前ページ図1), 2012年以前の発症が8例(2005年2例, 2010年1例, 2012年5例)であった。患者の発生は毎年5～8月に多く(前ページ図1), 西日本を中心とした20府県から報告されている(表および図2)。2013年以降の報告では, 男性と女性がそれぞれ77例(45%)と93例(55%)で(表), 患者年齢は60代以上に多かった(5～95歳, 年齢中央値74歳)(図3)。2015年には小児患者が日本で初めて報告された(本号4ページ)。届出時に死亡が確認された例は46例(27%)であった(図3)。発熱が168例(99%), 消化器症状(腹痛, 下痢, 嘔吐, 食欲不振のいずれか)が150例(88%)に認められ, 血液検査では, 血小板減少が162例(95%), 白血球減少が150例(88%)に認められた(本号3ページ)。

海外(中国, 韓国)におけるSFTS患者(本号9ページ)

中国では, SFTSの患者報告数が増加しており, 2014年までに約3,500人のSFTS患者が届出られ, 致死率は7.8～12.2%と報告されている。韓国では, 2012年8月

図3. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)患者の性別年齢分布,
2013年3月～2016年2月届出(n=170)

に死亡した患者が2013年にSFTS患者と確認された。2013年には36例(うち死亡17例)が, 2014年には55例(うち死亡15例)の患者が報告されており, 韓国におけるSFTSの致死率は27～47%と算出された。

日本国内における検査体制

ウイルス学的検査法としては, 急性期の血液やその他の体液(咽頭ぬぐい液や尿)からのSFTSV分離, SFTSV遺伝子検出, 急性期および回復期のペア血清を用いたSFTSVに対するIgG抗体価の有意な上昇の確認, 等の検査法がある。全国の地方衛生研究所(地衛研)では, one-step RT-PCRの従来法が実施され, 国立感染症研究所(感染研)では要請に応じて定量的one-step RT-PCR法や抗体検査も実施されている(本号5&7ページ)。ウイルス学的検査の実施については最寄りの保健所に相談するとよい。

今後の課題

2013年に日本でSFTS患者が初めて確認されたが, 患者が今後も発生することが予想される。感染研および地衛研の調査や, 厚生労働科学研究費補助金研究事業「SFTSの制圧に向けた総合的研究」等のこれまでの調査研究により, SFTSの患者発生状況, 臨床的特徴, SFTSVの存在様式・感染伝播経路・感染リスク等が徐々に分かりつつある。

SFTSの感染予防に最も重要なことはダニ刺咬の予防である。特にマダニの活動が盛んな春から秋にかけて, マダニが多く生息する場所に入る際には肌の露出を少なくすることは重要である。DEETを含む忌避剤を用いることは一定の効果が期待される。マダニ対策については以下を参照のこと(<http://www.nih.go.jp/niid/ja/sfts/2287-ent/3964-madanitaisaku.html>)。

現時点ではSFTSVに対して有効なワクチンはなく, また, 抗SFTSV薬の開発も進められているが(本号11ページ), 有効な治療法は確立されていない。SFTSは意識障害等の神経症状が認められる場合は予後は不良であり, 今後も調査研究を継続する必要がある。

<特集関連情報>

国内の発生動向調査よりみられる SFTS の疫学情報

重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS) は2013年1月に日本で初めて報告され¹⁾, 同年3月4日に感染症法上で全数把握対象の4類感染症に指定された。2016年2月24日までに感染症発生動向調査で届出られた患者報告数は170例 (法律施行以前に診断された4例を除く) であり, これらの症例についての届出時点の疫学情報をまとめた。分析上の制約として, 発生動向調査により届出られた情報は必ずしも標準化されていないことから, 結果の解釈には注意を要する。

2012年以前に発症した8例, 2013年40例, 2014年61例, 2015年60例, 2016年1例のSFTS患者が届出られた。患者の発生は通年にみられるが, 特に5月～8月に多く, 冬期には少ない (本号1ページ図1参照)。届出地域は, 西日本を中心とした20府県からであり, 患者数が多い順に宮崎県 (27例), 愛媛県 (20例), 高知県 (18例) である (本号2ページ図2参照)。性別は男性が77例 (45%), 女性が93例 (55%) で, 年齢は60代以上に多かった (5～95歳, 年齢中央値74歳)。届出時点における生存例124例のうち男性は55例 (44%) で, 年齢中央値は71.5歳であった。死亡例46例 (27%) のうち男性は22例 (48%) で, 年齢中央値は81歳と, 死亡例は高齢者により多かった (本号2ページ図3参照)。感染推定日から発症日までの期間は中央値5日 (四分位範囲3～7日, n=60) であり, 発症から死亡までの日数の中央値は8日 (四分位範囲6～10日, n=46) であった。症状は発熱が168例 (99%), 消化器症状 (腹痛, 下痢, 嘔吐, 食欲不振のいずれか) が150例 (88%) に認められ, 血液検査では, 血小板減少が162例 (95%), 白血球減少が

150例 (88%) に認められた (表)。マダニの刺し口が認められたものは66例 (39%) であったが, 自己申告があったものを含めると, マダニに咬まれる機会があった症例は154例 (90%) であった。職業は無職が96例 (56%) と最も多く, 次いで農業・林業が37例 (22%) であった。

日本国内におけるSFTSの流行時期, 死亡例が高齢者に多いという特徴は, 中国や韓国からの報告と同様である。死亡例は46例 (27%) 報告されている (あくまで届出段階での死亡の有無による)。海外における致命率の報告は, 中国では7.8～12.2%, 韓国では46%となっており, 各国で差がみられる²⁻⁴⁾。報告症例においては, 生存例, 死亡例における性差に有意差はなく, 中国や韓国からの報告でも明らかな性差は認められていない^{2, 4)}。感染推定日から発症までの期間は5日 (四分位範囲3～7日) となっており, 潜伏期間についての中国や韓国からの報告と比較するとやや短い傾向であるが, 発症から死亡までの期間は8日 (四分位範囲6～10日) と, 中国や韓国からの報告と同様である⁴⁻⁶⁾。臨床所見としては, 感染症発生動向調査の届出症例定義に含まれている, 発熱, 消化器症状, 血小板減少, 白血球減少がほとんどの症例で認められており, また死亡例においては, 神経学的症状および, 出血傾向, 紫斑, 消化管出血の症状が有意により多く認められた (Fisher 正確検定, $p < 0.05$)。これらの所見はこれまでの報告と同様である^{4, 6)}。職業は年齢を反映してか無職が多いが, 次いで農業・林業従事者の感染が多く, 畑や森林において感染したものと推定される症例が多い。マダニの刺し口が確認された例は66例 (39%) となっており, 刺し口が認められないSFTS症例が半数以上にのぼる。マダニ刺咬の有無にかかわらず, マダニとの接触が疑われ, 上記に挙げた特徴的な症状を呈する患者を診た医師は積極的にSFTSを疑う必要がある。

表. SFTSの届出症例の臨床学的特徴

	症例数 (%)		
	全体 n=170	死亡例 n=46	生存例 n=124
発熱	168(99)	46(100)	122(98)
頭痛	30(18)	5(11)	25(20)
神経学的症状	60(35)	27(59)	33(27)
筋肉痛	30(18)	7(15)	23(19)
全身倦怠感	112(66)	33(72)	79(64)
消化器症状			
全体	150(88)	39(85)	111(90)
腹痛	32(19)	9(20)	23(19)
下痢	101(59)	27(59)	74(60)
嘔吐	43(25)	8(17)	35(28)
食欲不振	111(65)	32(70)	79(64)
出血傾向	39(23)	23(50)	16(13)
紫斑	24(14)	13(28)	11(9)
消化管出血	18(11)	11(24)	7(6)
リンパ節腫脹	60(35)	15(33)	45(36)
血液学的所見			
血小板減少	162(95)	46(100)	116(94)
白血球減少	150(88)	44(96)	106(85)

(感染症発生動向調査: 2016年2月24日現在報告数)

参考文献

- 1) Takahashi T, *et al.*, J Infect Dis 209: 816-827, 2014
- 2) Guo CT, *et al.*, Epidemiol Infect 2015, 1-10
- 3) Li DX, Clin Microbiol Infect 21: 614-620, 2015
- 4) Shin J, *et al.*, Emerg Infect Dis 21: 1704-1710, 2015
- 5) Gai ZT, *et al.*, J Infect Dis 206: 1095-1102, 2012
- 6) Weng Y, *et al.*, Braz J Infect Dis 18: 88-91, 2014

国立感染症研究所

感染症疫学センター

実地疫学専門家養成コース (FETP)

<特集関連情報>

本邦初の SFTS と診断された小児例

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は SFTS ウイルス (SFTSV) によるダニ媒介性感染症である。日本では2013年1月に初めて SFTS 患者報告がなされ¹⁾, 2015年10月末現在163例が報告されている²⁾。しかし、本症例以外で小児の報告はない。今回、我々は国内で初めて SFTS と診断された小児例を経験した。

症例は生来健康の5歳女児。2015年5月X日に近くの山に出かけ、その4日後に左耳介後部のリンパ節腫脹が出現した。翌日には37°C後半の発熱を認めた。X+6日に母が児の頭頂部にダニが付着しているのを発見した。ダニは自然に皮膚から脱落したが、近医でダニ刺咬部周囲を切開された。帰宅後より39°Cの発熱が出現し、翌日も持続したため、ダニ媒介性感染症を疑われ入院した。

入院時、体温38.7°Cであり、心拍数、呼吸数も増加していたが、全身状態は良好だった。両側の眼球結膜充血および左耳介後部に軽度の熱感を伴う圧痛が著明な1.5cm大のリンパ節腫脹を認めた。ダニ刺咬部の発赤、腫脹はなかった。入院時の血液検査では、白血球数および血小板数は正常、生化学検査では血清AST値およびLDH値の軽度上昇を認めた (表1)。

発熱後、2回の嘔吐を認めたが、入院後は嘔吐なく経過した。発熱と眼球結膜の充血以外に症状を認めなかったため、輸液のみで経過観察した。入院3日目 (第6病日) に腹痛が出現したが、症状は数時間で消失し、嘔気や嘔吐、下痢は認めなかった。また、入院時には

表1. 入院時血液検査所見

WBC	4,700 / μ l	TP	7.5 g/dl
Neut	52 %	Alb	4.7 g/dl
Lym	38 %	LDH	334 U/l
RBC	509 $\times 10^4$ / μ l	AST	45 U/l
Hb	14.4 g/dl	ALT	13 U/l
Ht	41.2 %	BUN	8 mg/dl
Plt	20.9 $\times 10^4$ / μ l	Cre	0.34 mg/dl
		CK	55 U/l
		CRP	8.1 mg/dl

表2. 発熱と検査値の経時的変化

	第4病日	第7病日	第17病日
最高体温 (°C)	39.9	39.0	発熱なし
白血球数* ¹ (/ μ l)	4,700	2,600	8,400
血小板数 ($\times 10^4$ / μ l)	20.9	7.1	48.8
AST (IU/L)	45	71	37
ALT (IU/L)	13	18	29
IFN- γ (pg/ml)	<20	79.8	<20
IL-10 (pg/ml)	28.4	83.3	<20

*¹白血球数の最低値は第6病日 (2,300/ μ l)IL-1 β 、IL-4、IL-6、TNF- α も測定したが、すべて20pg/ml未満

血球減少を認めなかったが、同日の血液検査では、白血球数2,300/ μ l、血小板数10.9 $\times 10^4$ / μ lと減少していた。入院4日目 (第7病日) に入院時 (第4病日) に採取した血液がPCR法によってSFTSV遺伝子陽性であることが判明し、SFTSと診断した。無治療で入院5日目 (第8病日) には解熱し、以後、再発熱はなく、入院8日目 (第11病日) に退院した。血小板数の最低値は第7病日の7.1 $\times 10^4$ / μ lであった (表2)。

2015年10月末までに国内で報告された163例のうち、死亡例は43名で、年齢中央値は74歳だった²⁾。SFTSの潜伏期間は6~14日間であり、臨床所見として、38°C以上の発熱、頭痛、頸部リンパ節腫脹、消化器症状、出血症状、神経症状などが出現する。検査所見では、白血球数と血小板数の減少、逸脱酵素の上昇を認める。この症例では、発熱、頸部リンパ節腫脹、消化器症状、白血球数および血小板数の減少を認めた。致死率は2.5~30%程度であるが、死亡例の大多数は50歳以上である^{3,4)}。重症化の危険因子として、神経症状、出血症状、多臓器不全が挙げられている⁵⁾。

海外においても小児例の報告は少ない。詳細な経過が確認できた小児4例において、発熱は全例で認めており、消化器症状も3例で認めている⁶⁾。一方、出血症状は点状出血を認めた1例であった。成人例では、発熱、消化器症状だけでなく、点状出血や吐血、神経症状を認めた割合が高い⁷⁾。小児と比べると、成人のほうが白血球数の減少が顕著である⁷⁾。これまでに20歳以下の死亡例の報告はなく、軽症例が多いと報告されている。SFTSの成人例ではIFN- γ 、TNF- α 、IP-10が重症度と疾患活動性に相関するが⁸⁾、小児例での相関は不明である。本症例では、血清サイトカインのうち、INF- γ 、IL-10が白血球数と血小板数が減少した第7病日に上昇していたが、軽度の上昇にとどまっていた (表2)。SFTSVと同じブニヤウイルス科に属するウイルスによるクリミア・コンゴ出血熱でも小児例は成人例より軽症であることが多い⁹⁾。成人の重症例では過剰な免疫反応が生じており、これが臨床経過に関与していると考えられている。これらのウイルスによる感染症を発症した成人と小児での重症度の相違は、免疫応答の差によるのではないかと推察される。小児例の報告は少ないため、今後症例を集積し、詳細な解析が行われることが望まれる。

参考文献

- 1) 西條政幸, 他, IASR 34: 40-41, 2013
- 2) 感染症発生動向調査
- 3) Yu XJ, *et al.*, N Engl J Med 364: 1523-1532, 2011
- 4) Gai Z, *et al.*, Clin Infect Dis 54: 249-252, 2012
- 5) Gai ZT, *et al.*, J Infect Dis 206: 1095-1102, 2012
- 6) Wang LY, *et al.*, BMC Infect Dis 14: 366, 2014
- 7) Liu W, *et al.*, Clin Infect Dis 57: 1292-1299, 2013
- 8) Deng B, *et al.*, PLoS One 7: e41365, 2012
- 9) Arasli M, *et al.*, J Clin Virol 66: 76-82, 2015

産業医科大学小児科

保科隆之 川瀬真弓 中本貴人
石井雅宏 楠原浩一

<特集関連情報>

愛媛県における SFTS の検査, 疫学, 対策について

愛媛県における重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 患者発生状況

2013年1月に国内(山口県)で初めて確認された SFTS 事例¹⁾を踏まえて, 症例定義に基づく後方視的調査が実施され, 2月13日に愛媛県と宮崎県の成人男子2人も SFTS により2012年に死亡していたことが明らかにされた^{2,3)}。現時点で(2016年2月12日), 計21名の患者(20名は県内在住者)が愛媛県から報告されている(表)。後方視的調査で3名, 前方視的に17名(2013年6名, 2014年10名, 2015年1名)が診断され, 患者発生数では宮崎県について2番目に多い。

愛媛県における SFTS の疫学的および臨床的特徴

20名の患者の平均年齢は73.7歳, 男女比は9対11で

ある。20名中7名が死亡している。患者の居住区(保健所管内)については, 15名(八幡浜9名, 宇和島6名)が南予と呼ばれる県南部の, 5名(松山市3名, 中予2名)が松山市・中予在住の患者であった。北西部では発生の報告がなく地域性が認められる。刺し口が認められたのは11名で半数近くは確認されていない。12名(60%)の患者がペット(イヌ, ネコ)を飼っていた。

患者5と患者6は親子で, 母親が発症した3日後に娘が発熱と消化器症状を呈した。SFTSウイルス(SFTSV)は体液を介してヒト-ヒト感染することが報告されている。患者6も母親の介助, 汚物の処理や衣服の交換を行っていた。この2名から分離された SFTSV の全ゲノム配列を国立感染症研究所(感染研)ウイルス第一部と共同で解析したところ, 塩基配列が完全に一致したことから由来が同じ SFTSV と考えられた。そのためヒト-ヒト感染による家族内感染の可能性が示唆されるが, 子も大腿部にダニ刺咬痕が認められたことから, マダニに咬まれて感染した可能性も否定できず, ヒト-ヒト感染による家族内感染事例とは断定できない⁴⁾。

骨髓生検あるいは病理検査が実施された患者の多くで血球貪食像が認められ, SFTS の重要な病態のひとつと考えられる。特に, 発症から約2週間で死亡した患者(60代)の病理解剖所見において, リンパ節, 骨髓等に著明な血球貪食像を認めた。感染研感染病理部と共同で, 各臓器における SFTSV 抗原を免疫組織染色法で検索すると, 縦隔リンパ節, 脾臓, 肝臓, 骨髓に多くの抗原陽性細胞が認められ⁵⁾, SFTSV がこれらの臓器中で増殖していたことが示唆された。

SFTS 疑い患者検体の検査

2013年3月に当所での検査体制が確立する以前の2症例を除き, 計70例の疑い患者の検査を実施し, 陽性が19例(27.1%)であった。SFTS の届出基準である, 発熱, 消化器症状, 非消化器症状(筋肉痛, 神経症状, 出血傾向等), 血小板減少, 白血球減少, 血清酵素上昇(AST, ALT, LDH)の6項目の出現と検査結果を調べた。SFTSV 陽性例では, 約7割で6項目すべてが認められたが, ほとんどの陰性例では認められた項目は4~5項目であった。したがって, 6項目すべてが認められる場合は SFTS を強く疑うべきである。一方, 認められる項目が4~5項目であっても SFTSV 陽性の場合があり, 6項目すべてを満たすことを遺伝子検査の前提にすると, SFTS 患者を見逃す可能性がある。

表. 愛媛県における SFTS 患者の概要

症例	年齢	性別	発症時期	ダニ刺し口	ペット	転帰
1	60代	M	2012年4月	—	+	D
2	70代	M	9月	不明	+	D
3	60代	F	12月	—	+	
4	50代	M	2013年5月	+	—	
5	90代	F	5月	+	+	D
6	70代	F	5月	+	+	
7	70代	M	6月	+	—	
8	70代	F	7月	—	—	
9	90代	M	8月	—	+	D
10	90代	F	2014年4月	+	—	
11	80代	F	4月	—	+	(D)
12	60代	F	5月	+	—	
13	60代	M	6月	+	+	
14	60代	F	6月	+	—	
15	80代	F	7月	+	+	D
16	80代	F	7月	—	—	
17	70代	F	8月	—	+	D
18	70代	M	8月	—	+	D
19	50代	M	8月	+	+	
20	50代	M	2015年4月	+	—	

D 死亡、(D) SFTSで入院したが同疾患からは回復し別の原因で死亡

愛媛県における SFTS 対策

SFTS 対策として、①医療従事者、感染症対策担当者を対象とする研修会、②地域住民の教育、啓発、③マダニや野生動物の対策、の3点を主に実施してきた。①については、2013年4月にSFTSに対する認識を深めるため、専門家2名の講師による研修会を実施した。2014年5月にも第2回研修会として、SFTS患者を診療した5名の医師による症例報告、および病理医による2症例の病理学的検討を行った。②については、保健所および市町と連携して2013～2015年に40回以上の住民向け講習会を実施し（のべ4,000人以上参加）、感染対策について周知徹底した。③については、患者発生地を中心に約3,000匹のマダニを採取し、感染研獣医科学部と共同でSFTSV 検出検査を実施し、イノシシ、シカ等におけるSFTSV 抗体保有についても調査した。マダニ SFTSV 保有率の高い地域の住民に対し感染対策をさらに徹底した。抗体保有率が高かったイノシシ、シカを中心に野生動物を年間2～3万頭捕獲・駆除した。2015年には患者発生が1名と激減した。確かな根拠があるわけではないが、これらの対策により患者数が減少した可能性がある。

地域住民の SFTSV 抗体保有調査

SFTSV の感染実態を明らかにするため、2015年に患者発生地域を中心に農業・林業に従事する50歳以上のハイリスクグループ694名から採血し、感染研ウイルス第一部と共同でこれらの対象者におけるSFTSV 抗体陽性率を調べた。間接蛍光抗体法で抗体陽性者は2名で（抗体陽性率0.29%）、八幡浜保健所管内在住の60代男性と70代女性であった。うち1名は全くSFTSの症状を自覚しておらず、軽い症状を呈しただけか不顕性感染であったと考えられる。

SFTS の国内例が確認されてから3年が経過した。今後は感染対策の徹底に加え、SFTS に特異的な予防・治療法の開発が求められる。

謝辞：「SFTS の制圧に向けた総合的研究」班、愛媛県保健福祉部健康増進課、保健所、医療機関等の関係者の皆様に深謝いたします。

参考文献

- 1) 西條政幸, 他, IASR 34: 40-41, 2013
- 2) 西條政幸, 他, IASR 34: 108-109, 2013
- 3) Takahashi T, et al., J Infect Dis 209: 816-827, 2014
- 4) 本間義人, 他, IASR 34: 312-313, 2013
- 5) 金子政彦, 他, 感染症学雑誌 89: 592-596, 2015

愛媛県立衛生環境研究所

四宮博人 木村俊也 山下育孝 溝田文美
山下まゆみ 大塚有加 菅 美樹

<特集関連情報>

国内で確認された株を含む SFTS ウイルスの分子系統学的解析

重症熱性血小板減少症候群ウイルス (SFTSV) は3分節1本鎖RNAウイルスである。ゲノム分節が長い順にL, M, Sと名付けられており、サイズはそれぞれ約6.4キロ、3.4キロ、1.7キロベースある。ブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類される。同じフレボウイルス属には、リフトバレー熱ウイルスや、2012年に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含まれる。

今回、日本国内で2014年6月までに感染が確認された合計75人分のサンプル中に確認されたSFTSV ゲノムについて、可能な限り全領域をRT-PCRにて増幅し、その遺伝子配列を決定した。これらのSFTSV 75株分に加えて、中国と韓国で確認され、DDBJ/EMBL/GenBankに登録されている株を含めて分子系統学的解析を行い、日本国内に分布するSFTSVの分子進化および地理的分布の特徴を検討した¹⁾。

SFTSV の祖先の系統学的位置を推定するために、外群としてSFTSVと近縁のハートランドウイルス (図1中のHV) のゲノムも含めて解析を行った。近縁とはいえ、そのままではSFTSV 株の系統樹が非常に小さく見づらいため (図1A)、四角で囲んだ領域を拡大し

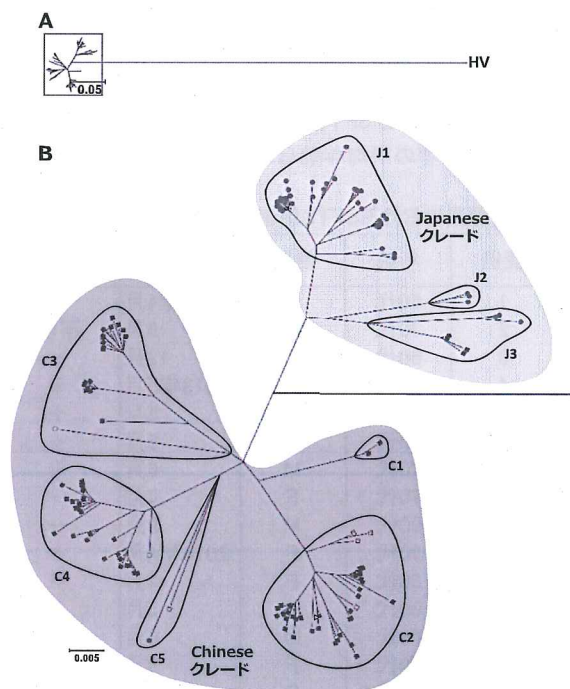


図1. 最尤法により作成したSFTSVのM分節ゲノムに基づく系統樹
SFTSVの共通祖先の位置を推定するために外群としてハートランドウイルス (HV) の塩基配列を加えて解析を行っている (図A)。枠で囲まれた部分を拡大したのが図Bである。枝の長さは塩基配列がどれだけ異なるかに対応している。ChineseクレードとJapaneseクレードはグレーの濃淡で区別している。線で囲んで示しているのは8つのジェノタイプ (C1～C5およびJ1～J3) である。日本で確認された患者中に存在した株を●、中国で確認された患者中に存在した株を■、韓国で確認された患者中に存在した株を△で示している。本図は参考文献1)より一部改変し引用したものである。

た(前ページ図1B)。

M分節のゲノムから得られた結果では, SFTSVの系統樹の根の部分(そこから伸びる枝がハートランドウイルスと接続する部分), つまりSFTSVの祖先が, それぞれ中国で確認された株の大多数と日本で確認された株大多数が形成する2つのクレードを明確に分ける位置に存在した。本稿では割愛したが, L分節とS分節の系統樹についても, M分節ほど明らかなではないが, 中国で確認された株と日本で確認された株を分ける節の近傍に根が存在した。そこでこれら2つのクレードをChineseクレードおよびJapaneseクレードと定義した。系統樹の樹形より, これら2つのクレードは合計8つのジェノタイプ(C1~C5はChineseクレード内, J1~J3はJapaneseクレード内)によって構成されていることが明らかとなった。日本国内で確認された株のほとんどはジェノタイプJ1に属しており, ジェノタイプJ2, J3に属する株は少数であった。各県ごとのジェノタイプの分布を図2に示す。日本国内で確認された株のうち3株はChineseクレードに分類され, そのジェノタイプはC3~C5であった。これら3株が感染していた患者たちに直近の渡航歴はなかった。一方で中国, または韓国国内で確認された株にはジェノタイプJ3に分類されるものが存在することも明らかとなった。以上より, SFTSVは稀に地理的な距離や海という障壁を超えて別の地域に持ち込まれている可能性が示唆された。地理的, 距離的障壁があるにもかかわらずSFTSVが移動する理由は現時点で不明であるが, いくつかの可能性が推測される。SFTSVはマダニによって媒介される。マダニは動物に付着し長距離を移動しうる。マダニを長距離輸送する動物として渡り鳥が考えられる。実際に, SFTSVと同じブニヤウイルス科に分類されるクリミア・コンゴ出血熱ウイルスはマダニが付着した渡り鳥によって様々な地域に運ばれていることが報告されている^{2,3)}。もう一つの可能性はヒトや家畜である。古来より中国, 韓国, そして日本の間ではヒトや家畜の行き来が盛んであった。検疫などのシステムが整備される前の時代には, これも保菌ダニが長距離を移動する原因となることが考えら

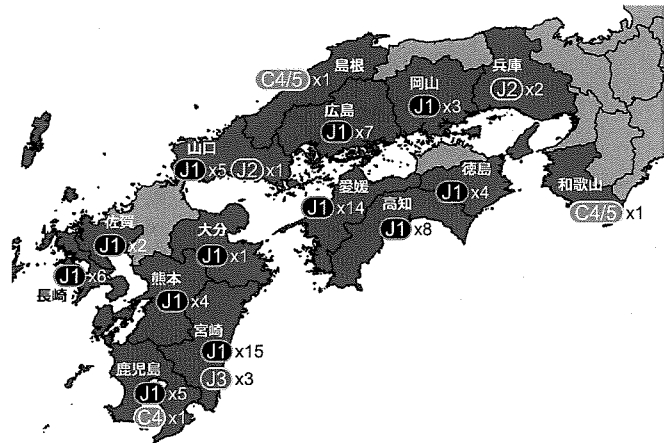


図2. SFTSVの地理的分布

本研究で遺伝子配列を決定した75株について, 患者が確認された県を濃いグレーで示している。また, 患者中に存在したSFTSVウイルスのジェノタイプおよび患者数を県ごとに示している。本地図情報はGADM database of Global Administrative Areas (<http://gadm.org/home>)より取得した。本図は参考文献1)より一部改変し引用したものである。

れる。

参考文献

- 1) Yoshikawa T, *et al.*, J Infect Dis 212: 889-898, 2015
- 2) Lindeborg M, *et al.*, Emerg Infect Dis 18: 2095-2097, 2012
- 3) Palomar AM, *et al.*, Emerg Infect Dis 19: 260-263, 2013

国立感染症研究所ウイルス第一部

吉河智城 下島昌幸 福士秀悦 谷 英樹

福岡藍子 谷口 怜 西條政幸

同感染症疫学センター 山岸拓也 大石和徳

同獣医学部 森川 茂

<特集関連情報>

SFTSV 定量的リアルタイム RT-PCR 法と, SFTSV 患者のウイルス量と予後の関係性について

国立感染症研究所(感染研)ウイルス第一部では, 重症熱性血小板減少症候群ウイルス(SFTSV)のウイルス学的検査法として遺伝子検査法, 抗体検査法, ウイルス分離法などを行っている。これまで, SFTSVの遺伝子検出法として, コンベンショナル one-step RT-

表. qPCRに使用されたプライマーとプローブセット

Primer set target (segment)	Primer sequence		Probe sequence	Target region (positions)
N (S)	TGTCAGAGTGGTCCAGGATT	ACCTGTCTCTTCAGCTTCT	FAM-TGGAGTTTGGTGAGCAGCAGC-BHQ1	1566-1702
GPC (M)	GGCAGCTACATGCAGACATA	CCTATCACCCCCAGAAATCCA	TexasRed-GCCCTGTTTGGCAATGGGCT-BHQ2	236-357
			TexasRed-GCCTTGTGGCAATGGGCT-BHQ2	
			Cy5-TGGGAGCTCTACTCAGAAAGTCCA-BHQ3	3710-3832
			Cy5-TGGGAGCTCTACTCAGAGGTCCA-BHQ3	
			Cy5-TGGGAGATCTACTCAGAAAGTCCA-BHQ3	
			Cy5-TGGGAGCTTACTCAGAAAGTCCA-BHQ3	
			JOE(HEX)-AGTAGCTTGCTCTTTCATCTGTTACGBHQ1	

Contamplicon

太字の塩基は, プローブ間の塩基配列のミスマッチを示す。

FAM, 6-carboxyfluorescein; BHQ1, black hole quencher 1; JOE, 2,7-dimethoxy-4,5-dichloro-6-carboxyfluorescein; HEX, hexachloro-6-carboxyfluorescein

本表は参考文献1)より一部改変し引用したものである

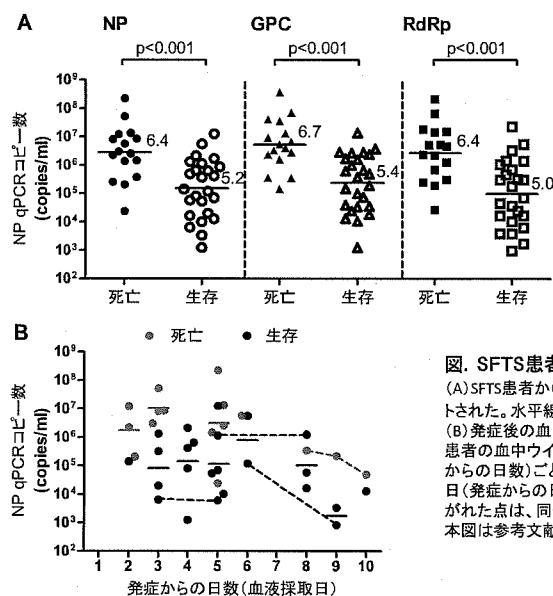


図. SFTS患者の血中ウイルス量と予後の関係性
(A) SFTS患者からの血中ウイルスRNAコピー数が、点でプロットされた。水平線と値は、各々のグループの平均を示す。
(B) 発症後の血中ウイルスNP RNAコピー数の動態解析。SFTS患者の血中ウイルスNP RNAコピー数が、血液採取日(発症からの日数)ごとに点でプロットされた。水平線は、血液採取日(発症からの日数)の平均RNAコピー数を示す。破線でつながれた点は、同一患者から採取された検体を示す。
本図は参考文献¹⁾より一部改変し引用したものである。

PCR法 (cvPCR) が紹介されている (IASR 35: 40-41, 2014)。このcvPCRは、現在、各地方衛生研究所 (地衛研) で実施可能で、各地衛研で陽性と判定された検体は、感染研ウイルス第一部において再検査されている。感染研では、この方法の他に定量的リアルタイムRT-PCR法 (qPCR) も実施されている。本稿では、開発されたqPCRと、qPCRによって決定されたSFTS患者血中ウイルス量と予後の関係性について解説する。

SFTSV定量的リアルタイムRT-PCR法 (qPCR) の確立
qPCRには、SFTSVのNP, GPC, RdRp遺伝子を標的としたプライマー・プローブセットが設計された (前ページ表)。SFTSVのHB29株, YG1株, SPL005株を用いてqPCRの検出限界が検討され、最も低いSPL005株で1TCID₅₀/反応まで検出可能であった¹⁾。それぞれ17.8 (HB29), 20.0 (YG1), 8.3 (SPL005) コピー数/反応 (平均15.4コピー数/反応) に相当する¹⁾。開発されたqPCRでは、Rift Valley fever virus, Forecariah virus, Heartland virusなどSFTSVに近縁なフレボウイルスの遺伝子は増幅されず、SFTSVに特異的であった。本qPCRにより中国株HB29株のみならず、中国株と同じジェノタイプに分類される日本株の遺伝子も検出されることが示された。実際、本法により複数の中国株が患者より検出されている (本号6ページ参照)。これらの結果から、開発されたqPCRは中国株、日本株ともに検出可能であることが示唆された。また、NPとGPC遺伝子を標的としたプライマー・プローブセットを混合したmultiplex qPCRも確立された。Multiplex qPCRの検出感度はそれぞれqPCR単独の場合とほぼ同等であった¹⁾。SFTS患者の血中ウイルス量は、10³コピー数/ml以上と報告されていることから²⁾、multiplex qPCRによるSFTSVゲノムの検出がSFTS診断法として有用であることが示された。

SFTS疑い患者の検体を用いたcvPCRとqPCRの検証

SFTS疑い患者の検体を用いたcvPCRとqPCRによるSFTSVゲノム検出の相関が検証された¹⁾。急性期の血液および咽頭ぬぐい液を用いたcvPCRとqPCR結果は、ほぼ一致した。しかし、尿および脳脊髄液中のウイルスゲノム濃度が低い一部の検体は、cvPCRとqPCRの間で成績が一致しない場合があった¹⁾。これら尿および脳脊髄液の一部の検体は、cvPCRとqPCRでともに検出されないか、あるいは検出されてもウイルスRNA濃度は低かった (10⁴コピー数/ml以下)¹⁾。血清、血漿および咽頭ぬぐい液は、尿、脳脊髄液に比べ、ウイルス遺伝子量が高く、ウイルスゲノム検出に適していると考えられた。以前、Sunらによって報告されたqPCRのプライマー・プローブセットは、中国株をもとに設計されている²⁾。そこで、感染研で開発されたqPCRと以前に報告されたqPCRをSFTS疑い患者の検体を用いて比較した。以前に報告されたqPCRで検出されなかった検体は、感染研で開発されたqPCRでもすべて検出されなかった。しかし、感染研で開発されたqPCRで検出された検体の中には、ウイルスコピー数が10倍以上高い値を示す場合があった¹⁾。このことから、日本株については、感染研で開発されたqPCRの検出感度はより高いと考えられた。

SFTS患者の血中ウイルス量と予後の関係性

qPCRによって算出された血中のウイルスコピー数と患者の予後の関係性の解析から、死亡患者の急性期血清中ウイルスコピー数の平均値は、回復した患者のそれに比べ、有意に高いことが示された (図A)¹⁾。また、患者血清の発症からの日数と血中のウイルスコピー数の解析から、回復患者の血清中ウイルスコピー数の平均値は、発症から3~10日後に亡くなった患者に比べ、有意に低いことが明らかとなった (図B)¹⁾。死亡患者と回復患者間で血中ウイルスコピー数の平均

値に有意な差が示された理由として、少なくとも発症後3日から回復するまでの間、回復患者では少量のウイルスが維持されているのに対して、死亡患者では多量のウイルスが維持されていると考えられた。既に患者の重症度と相関があると報告されている。血中サイトカイン、ケモカイン濃度、血小板数、乳酸脱水素酵素 (LDH) 濃度とアスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST) 濃度などとともに、ウイルス RNA の定量結果は予後の予測などに有用な情報を提供すると考えられる。

参考文献

- 1) Yoshikawa, *et al.*, J Clin Microbiol 52 (9): 3325-3333, 2014
- 2) Sun, *et al.*, J Clin Virol 53 (1): 48-53, 2012

国立感染症研究所ウイルス第一部
 福岡藍子 吉河智城 福士秀悦
 下島昌幸 西條政幸

<特集関連情報>

中国・韓国における SFTS 流行状況：更新情報

中国における SFTS

2010年以降、重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の年間患者数は増加を続け¹⁾、2014年までに約3,500人のSFTS患者が報告されている²⁾。湖北省・安徽省・河南省にわたる地域と、特に山東省内の2地域に患者が多く発生している¹⁾。

患者が示す症状や一般検査結果の傾向は以前と変わっておらず、発熱、食欲不振、筋肉痛は8割以上の患者で、リンパ節腫脹は約4割の患者で認められる。血中酵素値 (LDH, AST, ALT, CK) は8割以上の患者で増加し、末梢血液検査における血小板数減少や白血球減少が9割以上の患者で認められる。患者年齢は8か月～93歳と幅広いが、40歳以上が9割を占めること、農業従事者が8割以上を占めること、発症時期は3～11月でピークは5～7月であること、のいずれも以前と変わっていない^{2,3)}。

一方、致死率は年々減少しているが、これは検査法の普及や疾患の啓発活動による可能性がある¹⁾。平均の致死率をLiは7.8%と報告している²⁾が、Guoらは退院後の追跡調査も含めて12.2%と算出している³⁾。死亡との関連が強い因子として年齢と発症から入院までの日数があげられている³⁾。

SFTSの治療薬として様々なウイルスの増殖を抑制することで知られるリバビリンがSFTS患者に用いられたが、致死率の改善および症状の改善は認められなかった⁴⁾。

健常人における抗体保有率は地域により異なるが (0.44～6.37%)、平均で3.0%である^{2,3)}。患者が多く発生する地域では健常人における抗体保有率も高いとされる³⁾。SFTSウイルス (SFTSV) に感染するリスク

因子として気候 (気温、降雨量、湿度)・標高・緑地度・ダニ密度・ウシ密度が挙げられている¹⁾。

韓国における SFTS

2012年8月の患者の発症 (死亡例) が韓国における後方視的調査により初めて確認された事例である⁵⁾。2013年3月より国レベルの前方視的調査が行われ、2013年には36名 (うち17名死亡)、2014年には55名 (うち15名死亡) の患者発生があった⁶⁾ (済州大学校Lee教授私信)。

2013年の患者データでは、年齢は28～84歳 (中央値69歳)、居住地は農村部が74%、職業は農業が71%、発症時期は5～11月である。症状は発熱もしくは悪寒 (100%)、消化器症状 (94%)、疲労 (74%)、筋肉痛 (54%) が高頻度で認められる。血液検査では血小板減少、白血球減少、肝酵素値上昇が高頻度で認められる。これらは中国におけるデータと傾向は似ている。一方、韓国のSFTSにおける致死率 (Shinらの報告では2013年は46%)、神経症状の出現頻度 (77%) は高く、人口当たりの発生率 (100万人当たり0.7人) は低い。この大きな差の原因は明らかではない。2014年には院内感染事例が1件発生している⁷⁾ (本号10ページ参照)。家族内感染事例の報告はない。

韓国国内では広く患者発生が認められるが、南部に若干多い傾向がある⁶⁾。SFTS患者に付着していることが多いフタトゲチマダニの数は南部に多い傾向があり^{8,9)}、さらにマダニにおけるSFTSVの保有率も南部に多い傾向があるとの報告と一致する¹⁰⁾。

SFTSVはその遺伝子情報から大別して中国でよく分離されるものと日本でよく分離されるものの2グループに分けることができる¹¹⁾。韓国の患者および周辺のマダニから分離もしくは検出されるSFTSVは約25%が中国グループ、残り75%は日本グループである^{5,12,13)}。

治療としてリバビリン投与、免疫グロブリン投与、血漿交換を行っても予後は変わらないとする報告がある⁶⁾。その一方、SFTS患者2人に血漿交換/リバビリン投与を併用し回復したとの報告もある¹⁴⁾。

参考文献

- 1) Liu, *et al.*, Sci Rep 5: 9679, 2015, doi:10.1038/srep09679
- 2) Li, Clin Microbiol Infect 21 (7): 614-620, 2015, doi:10.1016/j.cmi.2015.03.001
- 3) Guo, *et al.*, Epidemiol Infect 2015, 1-10
- 4) Liu, *et al.*, Clin Infect Dis 57 (9): 1292-1299, 2013, doi:10.1093/cid/cit530
- 5) Kim, *et al.*, Emerg Infect Dis 19 (11): 1892-1894, 2013, doi:10.3201/eid1911.130792
- 6) Shin, *et al.*, Emerg Infect Dis 21 (10): 1704-1710, 2015, doi:10.3201/eid2110.141928
- 7) Kim, *et al.*, Clin Infect Dis 60 (11): 1681-1683, 2015, doi:10.1093/cid/civ128

- 8) Ko, *et al.*, J Vet Sci 11 (3): 197-203, 2010
 9) Yun, *et al.*, Osong Public Health Res Perspect 3 (4): 213-221, 2012, doi:10.1016/j.phrp.2012.10.004
 10) Park, *et al.*, Ticks Tick Borne Dis 5 (6): 975-977, 2014, doi:10.1016/j.ttbdis.2014.07.020
 11) Yoshikawa, *et al.*, J Infect Dis 12 (6): 889-898, 2015, doi:10.1093/infdis/jiv144
 12) Yun, *et al.*, Am J Trop Med Hyg 93 (3): 468-474, 2015, doi:10.4269/ajtmh.15-0047
 13) Yun, *et al.*, Vector Borne Zoonotic Dis 16 (1): 66-70, 2016, doi:10.1089/vbz.2015.1832
 14) Oh, *et al.*, Int J Infect Dis 18: 84-86, 2014, doi:10.1016/j.ijid.2013.08.011

国立感染症研究所ウイルス第一部 下島昌幸

<特集関連情報>

SFTSのヒト-ヒト感染事例について (文献レビュー)

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) によるマダニ媒介感染症である¹⁾。SFTSVのヒトへの感染経路はSFTSVを獲得したマダニの刺咬によるものが主である。一方で限定的ではあるものの、海外では家族内感染あるいは院内感染といったヒト-ヒト感染事例が報告されている。報告されたSFTSVのヒト-ヒト感染に関連する文献を収集し、結果をまとめた。

方 法

PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) で“severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS)”に加え“person to person”または“human to human”をキーワードとして文献検索を行った。さらに、国内例については医中誌 Web (<http://login.jamas.or.jp/>) で「重症熱性血小板減少症候群 (SFTS)」

をキーワードに用い同様の検索を行った。検索期間は2016年1月13日までとした。

結 果 (表)

SFTSVのヒト-ヒト感染事例は、中国から10事例 (9文献)、韓国から1事例 (1文献) 報告され、国内からの報告はなかった²⁻¹¹⁾。初発例の年齢中央値は64.5歳 (範囲: 50~80歳, n=11), 男女比は1:1であった。初発例の多くは発熱・消化器症状・出血傾向を来すものが多く、全例が死亡していた。二次感染を来した症例は計58人で、年齢中央値は59.5歳 (範囲: 33~74歳, n=34), 男女比は1.7:1であった。うち不顕性感染例として2人が報告され、死亡例は3人であった。三次感染を来した症例はなかった。判明している潜伏期間の中央値は9日 (範囲: 5~14日, n=39) であった。これらの多くは家族内感染で、初発例の埋葬の際に感染したと考えられた症例が18人を占めた。

院内感染は中国から2事例、韓国から1事例報告されていた。これらの3事例では、医療関係者の感染は合計10人 (医師: 6人, 看護師: 4人) が報告された。記載のない4人を除いた6人のうち5人は心肺蘇生や気管挿管などの蘇生処置に携わっており、グローブを着用していない者が3人、フェイスシールド/ゴーグルをしていない者が6人であった。感染経路は血液や体液との接触が大部分を占めていた。

考 察

これまでの報告では、SFTSVのヒト-ヒト感染の経路は接触感染が主であった。SFTSVは血液・尿・便等の体液から検出され、それらがヒト-ヒト感染に関与していると考えられる¹²⁾。特に、Tangらの報告では、SFTSVの感染伝播経路は血液との接触が高頻度であるほどSFTSV感染のリスクが上昇すると報告されている⁷⁾。さらに血液と接触した人の発症割合は尿・便と接触した人の発症割合に比べ高いことが報告されている¹⁰⁾。従って、二次感染の感染経路は血液や体液が粘膜や傷ついた皮膚を通して、二次感染をする場合

表. 重症熱性血小板減少症候群のヒト-ヒト感染事例

報告国	初発例			二次感染例				参考文献
	年齢性別	転帰	症例数	埋葬関連	医療従事者	不顕性感染	死亡例	
中国	59 歳男性	死亡	2	0	0	1	0	Bao CJ, <i>et al.</i> 2)
中国	80 歳女性	死亡	6	1	0	0	0	Bao CJ, <i>et al.</i> 3)
中国	77 歳男性	死亡	5	3	2	0	0	Gai Z, <i>et al.</i> 4)
中国	50 歳女性	死亡	9	0	4	0	0	Liu Y, <i>et al.</i> 5)
	56 歳女性	死亡	3	0	0	0	0	
中国	63 歳男性	死亡	3	3	0	0	2	Chen H, <i>et al.</i> 6)
中国	58 歳男性	死亡	4	NA	0	0	0	Tang X, <i>et al.</i> 7)
中国	78 歳男性	死亡	2	1	0	1	0	Wang Y, <i>et al.</i> 8)
中国	66 歳女性	死亡	12	10	0	0	0	Gong Z, <i>et al.</i> 9)
中国	66 歳女性	死亡	8	NA	0	0	1	Jiang XL, <i>et al.</i> 10)
韓国	68 歳女性	死亡	4	0	4	0	0	Kim WY, <i>et al.</i> 11)

Note : NA, not available

が多いと考えられた。初発例は全例死亡していた。死亡例は出血傾向を来すことが多く報告されており、ヒト-ヒト感染での特徴として、死亡例の周囲の人が血液と接触する機会が多いこと、死亡例の血液中ウイルスゲノム量が生存例に比べて多いことが関係している可能性が考えられた¹²⁾。一方で、二次感染例は比較的軽症例が多く、血中のウイルス量も低い傾向にあり、転帰も良好であった⁶⁾。

今回の文献レビューでは家族内でのヒト-ヒト感染が多くみられた。中国では感染患者の介護や埋葬の際に何らかの形で患者の血液や体液に触れ、二次感染が発生した事例が報告されていた⁹⁾。院内感染事例は、症例の多くが心肺蘇生や気管挿管などの蘇生処置に関わっていた。韓国の報告によると、呼吸器分泌物や血液に曝露された人が発症する傾向にあり、適切な防護をせずに処置をした場合に感染するリスクが高かったことが報告されている¹¹⁾。一方で、SFTS患者に接触した医療従事者に血清抗体価測定を含む接触状況調査が実施され、対象者全員がSFTSV抗体陰性であった。このことから医療従事者の適切な防護は院内感染防止に有効であると考えられた。

日本においては、家族内発症例が2事例(4症例)報告されているものの、4症例ともダニの刺咬歴があり、明らかなヒト-ヒト感染を疑わせる報告はない^{13, 14)}。また、山口県の1医療機関においてSFTS患者に接触した医療従事者の血清抗体価測定を含む接触状況調査が実施され、対象者全員がSFTSV抗体陰性であった¹⁵⁾。現在のところ、日本においてSFTSVの家族内でのヒト-ヒト感染事例の報告はないが、患者との接触によるヒト-ヒト感染が発生する可能性は否定できない。医療機関において、SFTS疑い患者や確定患者に接する際はグローブ、ガウン、マスク、必要な場合にはゴーグル、フェイスシールド等を着用し、接触予防策を確実に実施する必要がある。さらに、エアロゾルが発生する可能性のある処置を行う場合は、空気感染対策も考慮に入れた診療にあたる必要があると考えられた。

参考文献

- 1) Zhang Q, *et al.*, N Engl J Med 364 (16): 1523-1532, 2014
- 2) Bao CJ, *et al.*, N Engl J Med 365 (9): 862-863; author reply 864-865, 2011, Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21879913>
- 3) Bao CJ, *et al.*, Clin Infect Dis 53 (12): 1208-1214, 2011
- 4) Gai Z, *et al.*, Clin Infect Dis 54 (2): 249-252, 2012
- 5) Liu Y, *et al.*, Vector-Borne Zoonotic Dis 12 (2): 156-160, 2012
- 6) Chen H, *et al.*, Int J Infect Dis 17 (3): 2012-2014, 2013
- 7) Tang X, *et al.*, J Infect Dis 207 (5): 736-739, 2013
- 8) Wang Y, *et al.*, Intern Med 53 (8): 903-906, 2014
- 9) Gong Z, *et al.*, Clin Microbiol Infect 21 (12): 1115-1120, 2015
- 10) Jiang XL, *et al.*, Clin Microbiol Infect 21 (3): 274-279, 2015
- 11) Kim WY, *et al.*, Clin Infect Dis 60 (11): 1681-1683, 2015
- 12) Zhang YZ, *et al.*, Clin Infect Dis 54 (4): 527-533, 2012
- 13) 武田志穂, 他, 愛媛臨検技会誌 34: 55-61, 2015
- 14) 本間義人, 他, IASR 34: 312-313, 2013
- 15) 高橋 徹, 他, IASR 34: 269-270, 2013

国立感染症研究所感染症疫学センター

加藤博史 八幡裕一郎 砂川富正 大石和徳

<特集関連情報>

抗SFTSウイルス薬開発の進捗状況

重症熱性血小板減少症候群(SFTS)ウイルス(SFTSV)感染によって引き起こされるSFTSは、発熱、消化器症状を主徴とし、病名通り血小板数が著明に低下することと白血球数減少を伴うことが特徴の新興感染症である。時には、播種性血管内凝固症候群(DIC)、血球貪食症候群(HPS)、多臓器不全なども認められ、様々な症状の後に重篤化することも多い。日本においては、約30%にまで及ぶ高い致死率を示している。こうした重症化を防ぎ死者数を減らすことが課題である。しかし、SFTSに特異的な治療方法は現在までのところ確立されておらず、対症療法が基本となっている。HPSに対する治療薬としてメチルプレドニゾロン剤が投与された例も報告されているが¹⁾、動物実験でのステロイド剤の効果はみられておらず²⁾、そのSFTS治療薬としての有効性は明らかでない。

抗ウイルス薬の一つであるリバビリンやインターフェロンが、SFTSVの増殖を抑制することは、培養細胞では確かめられている³⁻⁵⁾。また、動物実験でのリバビリンの発症予防効果は限定的であるが、認められている^{2, 5)}。ただし、ウイルス増殖がピークに達している時期のSFTS患者にリバビリンを投与しても効果は期待できないと考えられている⁶⁾。

最近、抗ウイルス薬として注目されているのが、ファビピラビルである。ファビピラビルはインフルエンザウイルスに対するポリメラーゼ阻害薬として開発されてきたが、これが様々なRNAウイルスに対して抗ウイルス効果を示すことが分かっている⁷⁾。エボラウイルスに対しても、マウスでの動物実験で抗ウイルス効果が認められたことから⁸⁾、実際に2014~2015年の西アフリカにおけるエボラ出血熱流行地域において感染患者での臨床試験が進められた。

国立感染症研究所では、ファビピラビルのSFTSVに対する抗ウイルス効果を培養細胞実験および動物実験で評価した。その結果、SFTSVの培養細胞での増殖は、ファビピラビルの培地中に添加することによって著しく抑制され、ウイルスが最大で1,000~10,000倍程度低下することが明らかにされた⁵⁾。この抑制効果は、SFTSVの株にかかわらず、調べられたすべての株と同様に認められた。次に、ファビピラビルが動物モデルにおいても抗ウイルス効果を示すか否かを評価した。SFTSVは、通常の実験用マウス種においては、ほとんど症状を示すことがないため、一般的にウイルスなどの病原体に対して感受性が高いとされるインターフェロン受容体欠損 (IFNAR^{-/-}) マウスを用いた。予想通り、SFTSVはIFNAR^{-/-}マウスに致死的な感染症を引き起こした。リバビリン投与群と比較して生存率、体重変化、ウイルスゲノム量を検証した結果、ファビピラビル投与群では、ウイルス感染とほぼ同時に投与した場合、体重減少もみられず100%の生存率を示した⁵⁾。また、血中のウイルスRNAも、リバビリン投与群ではウイルス感染後7日目まで高い値で検出されるのに対し、ファビピラビル投与群では、感染2日目にはほぼ検出限界以下となった⁵⁾。組織病理解析においても、感染マウスの組織ではウイルス抗原や細胞の壊死が認められるのに対して、ファビピラビル投与群では、ウイルス抗原は検出されず、組織も非感染マウスのそれに近い状態であった⁵⁾。

治療を目的としたファビピラビルの有効性を評価するためには、予防的な投与だけではなく、症状が現れてから投与を開始しても治療効果が示せるかが重要となる。そこで、ウイルス感染後、ファビピラビルの投与開始時期を遅らせた場合のマウスの生存率について調べた。エボラウイルスなどでは、症状の指標の一つである体重減少が認められてからファビピラビルを投与しても、治療効果を示せないことが報告されている⁸⁾。SFTSV感染モデルにおいては、体重が10%減少する感染後3日以内に投与した場合は、100%生存し、体重が15%以上減少した状態の4日目以降の投与でも50%以上生存するレベルの治療効果を示した。これらの成績は治療薬としての有効性が期待できるものである。

現在、SFTSに対する特異的な治療薬は開発途上の段階であり、ウイルスの細胞への侵入を阻害できるような抗体製剤の開発やウイルスの増殖を阻害できる合成化合物などの効果も検討されている。ただ、上述したファビピラビルは現在のところ、最も有効な候補治療薬の一つとして考えられる。

参考文献

- 1) 本間義人, 他, IASR 34: 312-313, 2013
- 2) Shimada S, *et al.*, Virology 482: 19-27, 2015
- 3) Shimojima M, *et al.*, Jpn J Infect Dis 67: 423-

427, 2014

- 4) Shimojima M, *et al.*, Virol J 12: 181, 2015
- 5) Tani H, *et al.*, mSphere 1: e00061-15, 2016
- 6) Lu QB, *et al.*, Antiviral Res 119: 19-22, 2015
- 7) Furuta Y, *et al.*, Antiviral Res 100: 446-454, 2013
- 8) Oestereich L, *et al.*, Antiviral Res 105: 17-21, 2014

国立感染症研究所ウイルス第一部

谷 英樹 福岡藍子 福士秀悦 谷口 怜
吉河智城 下島昌幸 西條政幸

同感染病理部

岩田奈織子 佐藤由子 鈴木忠樹

永田典代 長谷川秀樹

同動物管理室 河合康洋

同獣医科学部 宇田晶彦 森川 茂

<特集関連情報>

SFTSウイルスの国内分布調査 (第三報)

1. マダニにおけるSFTSV遺伝子保有状況

九州から北海道の26自治体で2013~2015年にかけて国内のマダニの重症熱性血小板減少症候群ウイルス (SFTSV) 遺伝子保有状況をリアルタイム RT-PCR で調査した結果、複数のマダニ種 (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、患者が発生している自治体に限らず全国的にウイルス遺伝子陽性マダニが分布していた (次ページ図1)。植生マダニとシカに付着していたマダニにおけるウイルス遺伝子陽性率には有意差 (Fisher's exact test で $p=0.0001$ で有意) が認められた。植生マダニは複数匹をプールして遺伝子検出しているため陽性率は7~16%、シカに付着していたマダニは1匹ずつ遺伝子検出した結果、44%がウイルス遺伝子陽性であった。このことから動物付着マダニ間で水平感染することが推測された。また、抗体陽性シカに付着しているマダニでも遺伝子陽性率が高いことが明らかにされた。他のマダニ媒介性ブニヤウイルスでは抗体陽性動物に付着したマダニ間でも水平感染することが知られているが、SFTSVでも同様に抗体陽性動物に付着したマダニ間でも水平感染する可能性がある。

2. ニホンジカのSFTSV抗体保有状況

九州から北海道の28自治体で2007~2015年にかけて捕獲されたニホンジカのSFTSV抗体保有率を調査した。その結果、患者の発生している自治体、発生していない自治体のいずれからも抗体陽性動物が見出され、全体で抗体陽性率は24%であった (次ページ図1)。患者が発生している自治体ではニホンジカの抗体陽性率は37%で、発生していない自治体での陽性率は8.4%と有意差 (Fisher's exact test で $p=0.0001$ で有意) が認められた。この結果から、動物の抗体陽性率と患者

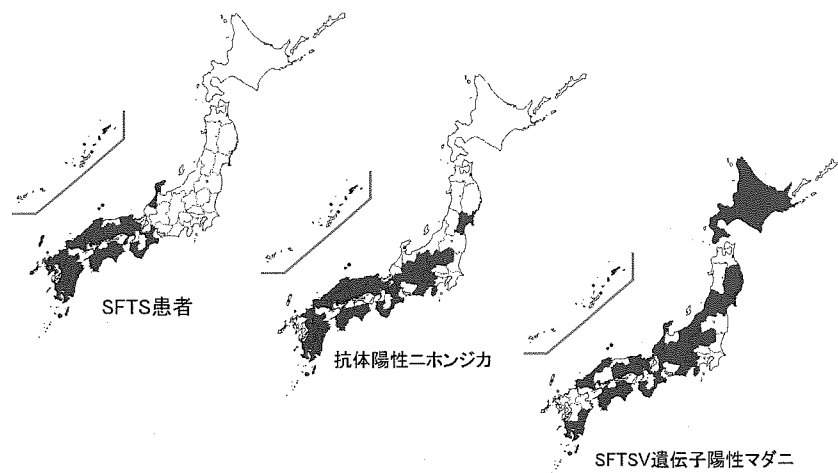


図1. 国内の患者とSFTSウイルスの分布

数には相関関係があると推定された。そこで、2015年度に捕獲されたニホンジカのSFTSV抗体保有率と、SFTS患者が発生している自治体の2015年の患者数に相関があるかを解析した。その結果、相関係数0.82 (決定係数0.68) と正の相関があることが明らかとなった (図2)。

3. まとめ

今回の調査は、前回の調査 [SFTS ウイルスの国内分布調査結果 (第二報); IASR 35: 75-76, 2014] をさらに拡大して実施されたものである。マダニ、動物に関する研究調査は全国的になされてはいないが、SFTSVは調査がなされていない自治体を含めて国内に広く分布していると考えられる。また、ニホンジカを含めて動物でのSFTSVの感染率が高くなると患者が発生するリスクが高くなることが分かった。野生動物とマダニ間でSFTSVの感染環が成立していたが、この感染環と人の生活圏があまり重ならない状況では人へのリスクは低くなると考えられる。患者が発生している西日本ではウイルスの感染環が人の生活圏へと拡大していると考えられる。患者発生地域に限らずマダニ刺咬予防、イヌなどの飼育動物のマダニ対策等が重要と思

われる。狩猟等により捕獲された野生動物のジビエ等利用のための解体等には手袋着用なども有効と思われる。また、患者発生がない地域でも継続的な動物の血清疫学等により患者発生リスクの評価することが重要である。

なお、今回の調査にあたって御協力をいただいた、大日本猟友会、各自治体の猟友会、猟師の皆様ならびに多くの自治体関係者の皆様に深謝申し上げます。

国立感染症研究所獣医科学部

森川 茂 木村昌伸 朴ウンシル 今岡浩一
宇田晶彦 堀田明豊 藤田 修 古山裕樹
加来義浩

同昆虫医科学部 澤辺京子

同細菌第一部 川端寛樹

同ウイルス第一部 安藤秀二 西條政幸

山口大学共同獣医学部

前田 健 楢田龍生 下田 宙 高野 愛

馬原アカリ医学研究所 藤田博己

福井大学医学部 高田伸弘

<特集関連情報>

動物におけるSFTSウイルス感染状況

野生動物におけるSFTSウイルス抗体保有状況

国内で2012年末に最初の患者が報告された山口県で捕獲されたイノシシ (370頭) とシカ (502頭) における重症熱性血小板減少症候群ウイルス (SFTSV) に対する抗体保有率を調査した (次ページ図1)。その結果、イノシシは8.6%, シカは43.2%の陽性率であった。シカにおいては2010年からSFTSVの抗体が維持されていた。このことからSFTS患者が報告される以前から山口県の野生動物にはSFTSVが存在していたことを示している。

次に2014年にSFTS患者が初めて報告された地域のSFTSV抗体保有状況を調査した結果、アライグマ

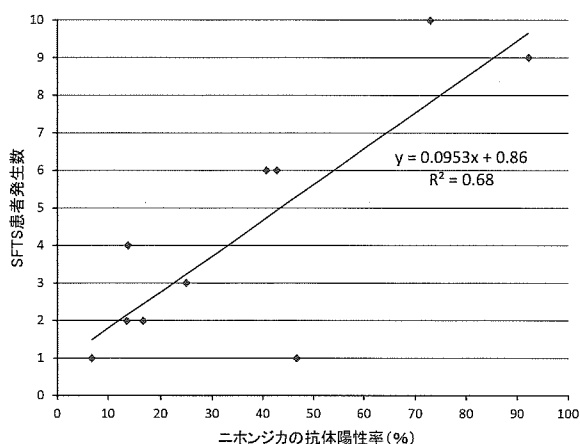


図2. 患者数とニホンジカの抗体陽性率 (2015年)

(1,742頭中190頭, 陽性率10.9%), タヌキ (531頭中39頭, 7.3%), イノシシ (89頭中2頭, 2%), アナグマ (74頭中6頭, 8%), サル (15頭中3頭, 20%), ハクビシン (16頭中5頭, 31%), シカ (9頭中1頭, 11%) から SFTSV 抗体が検出された。一方, イタチ17頭, テン13頭, キツネ2頭, ネコ1頭, 野ウサギ3頭からは SFTSV に対する抗体は検出されなかった。多くの野生動物が SFTSV に感染していることが明らかとなった。

アライグマとタヌキにおける抗体保有率の年次推移を比較したところ, アライグマでは2008年から, タヌキでは2010年から抗体保有が確認され, その後急激に抗体保有率が上昇していた (図2)。このことは, この地域では最近 SFTSV が侵入し, 野生動物で蔓延した結果, 患者が発生したと考えられる。野生動物における抗体調査は SFTSV 感染リスクを知る上で有用な指標になることが証明された。

家庭飼育犬における SFTSV 抗体保有状況の調査

国内各地の動物病院の協力を得て, 945頭の家庭飼育犬の SFTSV 抗体の調査を実施した。その結果, 3県12頭, 1.3%から SFTSV 抗体が検出された。陽性犬に明らかな臨床症状は認められていない。イヌに SFTSV 抗体が検出された県は, 既にヒトでの患者が報告されている西日本の地域であり, 患者発生と一致していることが明らかとなった。

野生動物および飼育犬における SFTSV 感染状況の調査

アライグマ671頭, サル11頭, 飼育犬136頭の血清から SFTSV 遺伝子の検出を試みた。その結果, アライグマ16頭 (2.4%), サル1頭 (9%), イヌ2頭 (1.5%) の血液中にウイルスを保有していることが判明した。陽

性動物に明らかな臨床症状は認められていない。アライグマの月別のウイルス検出率の比較では4~7月, 11月, 12月のアライグマの血液中からウイルス遺伝子が検出された (表1)。これはヒトの患者発生の傾向およびダニの発生数の推移と一致している。

アライグマ体内における SFTSV の分布状況

SFTSV に自然感染したアライグマ2頭の捕獲に成功した。そこで体内におけるウイルス抗原分布状況を調査した結果, 血液を介して感染しているためか, 全身にウイルスが分布していることが確認された。注目すべきは肺や大腸から SFTSV が大量に検出されたことである。さらに, 糞便中からもウイルスが検出されている (表2)。これらの部位からウイルスが排出されている可能性を考えなければならない。しかし, 今回検出されたのは遺伝子だけであり, 感染性のあるウイルスが存在しているかは不明である。

一連の調査から判明した所見

1. ヒトを含めた多くの動物が SFTSV に感染 (次ページ図3)
2. 野生動物での蔓延がヒトへの感染リスク
3. 飼育動物にも SFTSV が感染
4. 動物は血液中に SFTSV を保有している可能性
5. SFTSV 感染が拡大している地域の存在

今後への提言

1. 野生動物での SFTSV 感染の調査を継続し, ヒトへの感染リスクを知ることが重要である。
2. 動物が SFTSV に感染している可能性を考えて, 動物取扱者は感染リスクを回避する防御法をとることが必要である。
3. 患者が発生していない地域でも今後 SFTSV が侵入する可能性がある。

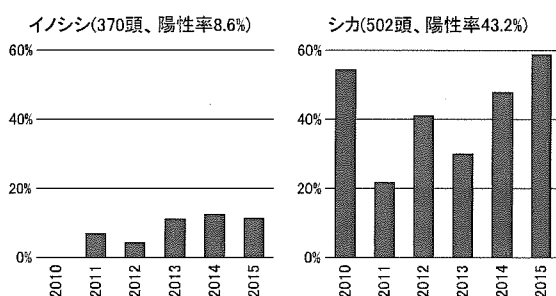


図1. イノシシとシカにおける SFTSV 抗体保有率

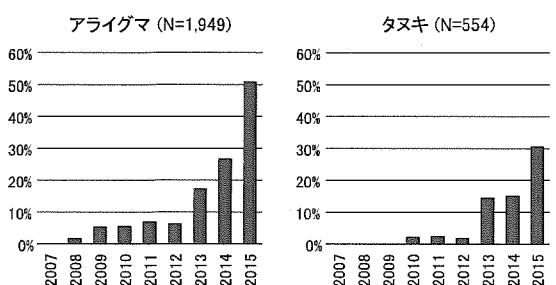


図2. アライグマとタヌキの SFTSV 抗体保有率の推移

表1. アライグマの血清中から SFTSV 遺伝子検出

	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	合計
検査頭数	48	33	84	76	55	45	83	54	44	49	47	53	671
陽性頭数	0	0	0	2	2	3	3	2	0	0	1	3	16
陽性率	0.0%	0.0%	0.0%	2.6%	3.6%	6.7%	3.6%	3.7%	0.0%	0.0%	2.1%	5.7%	2.4%

表2. アライグマの各種臓器から SFTSV 遺伝子検出

アライグマNo.1		アライグマNo.2	
臓器	遺伝子検出	臓器	遺伝子検出
大脳	+	大脳	+
肝臓	++	肝臓	++
腎臓	+	腎臓	+
肺	+++	肺	++
小腸	++	小腸	++
大腸	+++	大腸	++
脾臓	++	脾臓	++
リンパ節	++	リンパ節	++
膀胱	-	膀胱	-
気管	++	気管	+
糞便	+	糞便	-
血清	+	血清	+

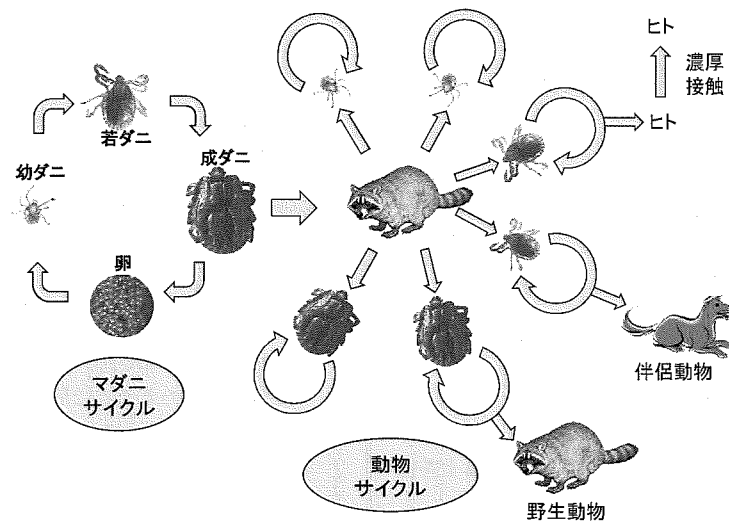


図3. 国内におけるSFTSVの主な感染環

謝辞：本調査のサンプル採集に協力していただいた獣医師、狩猟者、野生動物関係者、解析を実施した山口大学共同獣医学部獣医微生物学教室の教員および学生に深謝します。

山口大学共同獣医学部
獣医微生物学教室 前田 健

<特集関連情報>

SFTS 以外の新規ダニ媒介性ウイルス感染症について

ブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類され、重症熱性血小板減少症候群ウイルス (SFTSV) に近縁なハートランドウイルスは、マダニによって媒介され、ヒトに対して SFTS 同様重篤な疾患を引き起こす。最近、新種のウイルス (バーボンウイルス) が米国でダニ刺咬歴のある患者から分離された。SFTS と同様、これらの新規のダニ媒介性ウイルス疾患への関心が高まっている。以下に文献的知見をまとめた。

1. ハートランドウイルス (続報)

2009年ミズーリ州北西部の別々の農場で働く2人の男性が発熱、倦怠感、下痢症状を呈し、検査所見で血小板減少、白血球減少がみられた。記憶障害、食欲衰退がしばらく続いたが、その後ゆっくり回復した。急性期患者血液から SFTSV に近縁なウイルス (ハートランドウイルス) が分離された¹⁾。その後の調査で、ミズーリ州で生息するマダニ *Amblyomma americanum* (L.) (ローンスタースダニ) がこのウイルスを媒介することが明らかにされた²⁾。また、患者が発生した地域周辺に生息する動物における血清学的調査で、アライグマ (42.6%)、シカ (14.3%)、ウマ (17.4%)、イヌ (7.7%)、オポッサム (3.8%) からハートランドウイルスに対する抗体が検出された。マダニとこれらの家畜や野生動物間でハートランドウイルスの自然生活環が形成さ

れ、維持されていると考えられる³⁾。ハートランドウイルスは分子系統上、フレボウイルス属のなかでも SFTSV と同じグループに属し血清学的にも交叉する⁴⁾。

また、1970年代以降、インド、アフリカ、ヨーロッパに生息するマダニから分離されている Bhanja グループ (Bhanja ウイルス, Palma ウイルス, Forecariah ウイルスなど)、スカンジナビア、ヨーロッパ中西部、中央アジアで分離されているウークニエミウイルスは、SFTSV と同様フレボウイルス属に分類されるダニ媒介性ウイルスである。これらは、ヒトに感染すると軽症の発熱性疾患を引き起こし、症状は発熱、頭痛などである⁵⁾。SFTSV に近縁なダニ媒介性フレボウイルスが世界中に分布することから、これらの感染リスクや病原性などの詳細な研究が必要である。

2. バーボンウイルス

2014年、米国カンザス州で50代の男性が発熱、嘔吐、倦怠感、下痢症状を呈し、血液検査で白血球減少、血小板減少、肝酵素上昇等を示し、発症11日後に死亡した。発症数日前この患者の肩にダニが付着していた。上述のローンスタースダニはカンザス州にも多く棲息するため、ハートランドウイルス感染症が疑われた。患者血清とハートランドウイルスを混ぜ、細胞に接種する中和試験が行われたが、結果は陰性であり、ハートランドウイルスに対する中和抗体は誘導されていなかった。しかし、接種した細胞からハートランドウイルスとは異なるウイルスが分離され、次世代シーケンシングにより、このウイルスはオルソミクスウイルス科トゴトウイルス属に分類されるウイルス (バーボンウイルス) であることが明らかにされた⁶⁾。2015年5月には米国で2例目のバーボンウイルス感染患者が報告された⁷⁾。バーボンウイルスは他のトゴトウイルス属とは分子系統上、独立しており、血清学的にも交叉しない⁸⁾。現在のところ、保有するダニ、野生動物等は明らかになっていない。

参考文献

- 1) 森川 茂, IASR 34: 41, 2013
 - 2) Savage H, *et al.*, Am J Trop Med Hyg 89: 445-452, 2013
 - 3) Bosco-Lauth A, *et al.*, Am J Trop Med Hyg 92: 1163-1167, 2015
 - 4) Matsuno K, *et al.*, J Virol 87: 3719-3728, 2013
 - 5) Matsuno K, *et al.*, J Virol 89: 594-604, 2015
 - 6) Kosoy O, *et al.*, Emerg Infect Dis 21: 760-764, 2015
 - 7) ProMed (<http://www.promedmail.org>
Archive Number: 20150528.3390595)
 - 8) Lambert A, *et al.*, J Clin Virol 73: 127-132, 2015
- 国立感染症研究所ウイルス第一部 福士秀悦

<速報>

同一検体からサボウイルスとアストロウイルスが重複検出された胃腸炎集団事例 — 宮城県

2015年12月に県内の保育所で、サボウイルス (SaV) とアストロウイルス (AsV) の重複感染が疑われる胃腸炎の集団事例が発生したので、その概要について報告する。

2015年12月9日に、当該施設職員より嘔吐、下痢の症状を示す園児が複数名いるとの連絡が管轄保健所にあった。保健所が疫学調査したところ、12月5日～9日までに、嘔吐、下痢の症状を呈している者が13名(すべて園児)いた。初発患者(推定)は1歳児で、12

月5日に0・1歳児クラス内で嘔吐が確認されている。6日には患者の発生はなかったが7日～11日にかけて18人に胃腸炎症状がみられた。その後散発的な胃腸炎発症はみられたが、12月20日以降、新たな患者発生はみられなかった。また、発症者はすべて園児で、職員の発症は確認されなかった。本事例においては、園児88名中(男45名、女43名)23名(男12名、女11名)に胃腸炎症状が確認され、中でも0～1歳児の発症者が14名(男11人中10名、女7人中4名)と多く、他の年齢群(2歳児16人中3名、3歳児16人中2名、4歳児18人中1名、5歳児20人中3名)より多かった。

病原体検索のため、12月10日に園児4名の糞便が当センターに搬入された。まず、LAMP法によりノロウイルス (NoV) 遺伝子の検出、加えて市販イムノクロマトのキットによりA群ロタウイルス (RVA) とアデノウイルス (AdV) の検出を行ったが、すべて陰性であった。

次にSaVとAsVの検索を行った結果、4名全員からSaVとAsVが検出された。SaVは、Kitajimaらの方法¹⁾でウイルスカプシドをコードしている遺伝子の一部の領域を増幅するRT-PCR法で検出を行い、AsVは国立感染症研究所のウイルス性下痢症検査マニュアル²⁾に準じてカプシド領域をRT-PCR法にて検出を行った。得られた増幅産物はダイレクトシーケンシング法により塩基配列を決定した。4名全員からSaV遺伝子とAsV遺伝子が検出されたことから、本事例は両ウイルスによる重複感染事例であることが示唆された。近隣結合法により、今回検出されたSaV遺伝子とAsV遺伝子の系統解析結果をそれぞれ図1、図2に示す。検出されたSaVの遺伝子型はGI/1型、AsVは1型であることが推定された。また、各症例から検出された両ウイルス株の解析部位の塩基配列は100%一致した。

これまでも同一人から複数の異なるウイルスが検出された感染性胃腸炎事例は報告されており³⁾、本事例では、ほぼ同時期に下痢症所見を示した複数名よりSaVとAsVが同時に検出されたことから、両ウイルスによる重複感染の可能性が示唆された。

今回の事例は、同一人から複数のウイルスが検出さ

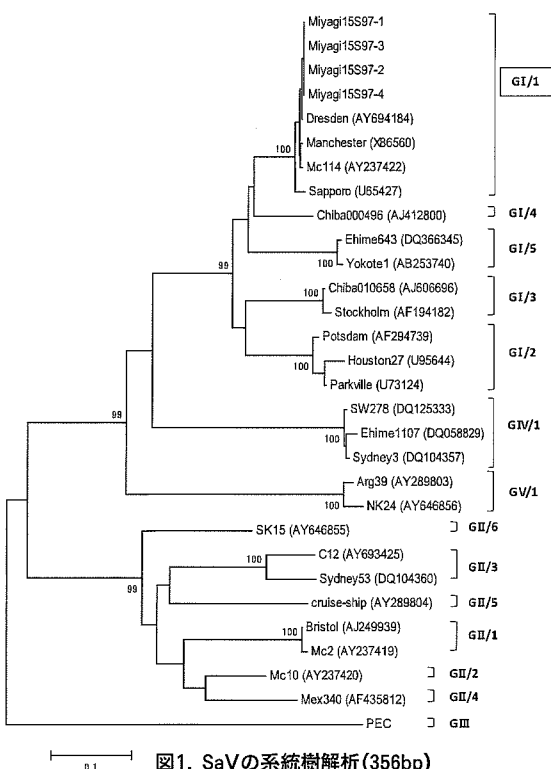


図1. SaVの系統樹解析(356bp)

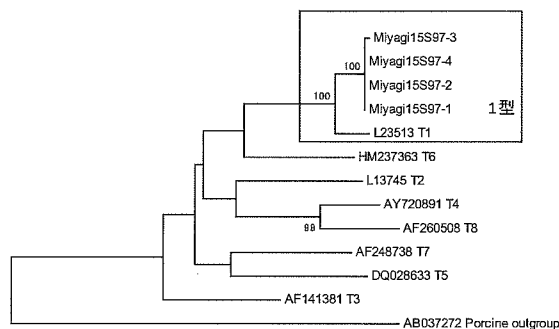


図2. AsV系統樹解析(340bp)

れた事例であることから園内での感染の拡大や長期化も懸念されたが、12月20日以降新たな感染者は現れず、終息が確認された。

胃腸炎事例では重複感染が病態に及ぼす影響については明らかではない。SaV, AsVは一定の頻度で不顕性感染が認められており、本事例も、胃腸炎症状が単一病原体に起因するものか重複感染によるものか、明らかではない。早急に病原体を特定する上でも、さらには感染性胃腸炎の重複感染による病態を詳細に検討する観点からも、病原体検索に複数のウイルス遺伝子を同時に検出できる multiplex PCR 法などの検査方法は、有用であると思われる。

参考文献

- 1) Kitajima M, *et al.*, Appl Environ Microbiol 76: 2461-2467, 2010
- 2) 国立感染症研究所, ウイルス性下痢症検査マニュアル (第3版), 2003
- 3) 田中俊光, 他, IASR 26: 122-123, 2005
宮城県保健環境センター
鈴木優子 木村俊介 菅原直子 佐々木美江
植木 洋 渡邊 節
塩釜保健所 疾病対策班

<国内情報>

E型ボツリヌス毒素産生 *Clostridium butyricum* による乳児ボツリヌス症の1例

はじめに

乳児ボツリヌス症はわが国では1986年の初めての報告例から、現在までに本症例を含め32例の報告がある稀な疾患である。その中でもE型毒素が原因であったものは1例のみ確認されている。今回2015年9月に、急速に呼吸不全・弛緩性麻痺が進行したが短期間で改善した、国内では2例目となるE型ボツリヌス毒素産生 *Clostridium butyricum* による乳児ボツリヌス症が発生したので報告する。

症 例

8か月女児。意識障害、呼吸不全のため当院紹介、救急搬送となった。出生歴、成長・発達歴、既往歴、家族歴に特記すべきことなし。栄養は母乳と離乳食。はちみつ摂取なし。当院搬送日の朝から突然哺乳が上手くできなくなった。昼からははいがができなくなり、意識レベルの低下も出現したため前医を受診。意識障害と下顎呼吸を認め、集中治療目的に紹介となった。

入院時所見

体温36.0℃、血圧109/71mmHg、脈拍156回/分、SpO₂ 70% (room air)。ぐったりして不活発、下顎呼吸を認めた。表情筋や四肢の動きは乏しく、眼瞼下垂を認め、瞳孔は散大し、両側対光反射は緩慢であった。四肢の腱反射は消失していた。血液検査、尿検査、頭部

CT検査、髄液検査で異常を認めなかった。胸腹部レントゲンでは大腸ガスの増加を認めた。

入院後経過

意識障害と下顎呼吸、弛緩性四肢麻痺を認め、入院後すぐに気管内挿管を施行し人工呼吸器管理を開始、PICU (小児集中治療室) で集中治療を行った。中枢神経感染症、代謝疾患の可能性を考慮し、セフトリアキソン、アシクロビル、ビタミン類、L-カルニチンの投与を開始した。ギランバレー症候群を疑い第2～3病日にガンマグロブリンの投与を行った。第4病日から腱反射の改善を認め、第5病日にはMMT 3程度まで筋力回復。呼吸筋機能も回復し、第6病日に抜管できた。第7病日に座位可能、第8病日から経口哺乳が可能となり、第10病日につかまりだちが可能となった。軽度の筋力低下と対光反射の緩慢さは残存するものの、全身状態良好のため第13病日に退院となった。第20病日に外来にて筋力と対光反射の正常化を確認した。

細菌学的検査

第2病日に採取された血清および便検体について以下の検査が行われた。

血清および便検体における検討：血清および便希釈液上清を用い、マウス法でボツリヌス毒素の検出を試みたが、何らかの原因で接種したマウスが全頭死亡したため判定不能であった。便検体を卵黄加変法 GAM 寒天培地、卵黄加 CW 寒天培地、卵黄加ブルセラ HK 寒天培地にそれぞれ接種し、発育したコロニーを観察したが、ボツリヌス菌が疑われるコロニーは確認できなかった。また、便検体から直接DNAを抽出し、ボツリヌスA型～F型毒素遺伝子を検出するPCRを行ったが、いずれも陰性であった。

便検体の増菌培養液における検討：便検体をブドウ糖・デンプン加クックドミート培地に接種し、①非加熱、②60℃15分、③80℃15分の加熱処理をした後、37℃で培養した。各々の培養液からDNAを抽出し、PCRによりA型～F型毒素遺伝子の検出を行ったところ、すべての培養液においてE型毒素遺伝子が検出され、並行して行ったラテックス検査もE型抗毒素と凝集を示した。さらに、マウス法を実施したところ、E型抗毒素で中和した群および培養液上清を100℃10分で加熱した群は生存し、培養液上清をそのまま接種した群は死亡した。

その後、残っていた患者血清および便希釈液上清においてラテックス検査を実施したところ、E型抗毒素で凝集が確認された。本血清および便希釈液上清の残量が少量であったためマウス法の再実施はできなかった。

E型ボツリヌス毒素産生菌株の分離：上記ブドウ糖・デンプン加クックドミート培養液を、前述の卵黄加寒天培地に接種し37℃で嫌気培養したところ、ボツリヌス菌の特徴である真珠様光沢が確認できない(リパーゼ陰性)コロニーが認められた(次ページ図1、卵黄

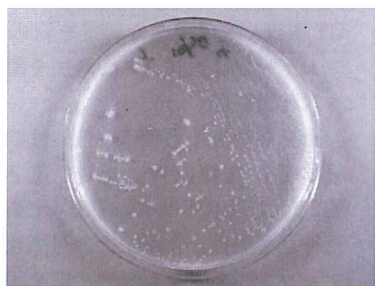


図1. 卵黄加ブルセラ HK 寒天培地上のコロニー

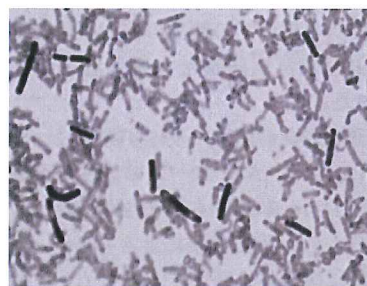


図2. 分離されたE型毒素産生菌株のグラム染色

加ブルセラ HK 寒天培地上のコロニー)。無作為に計 32コロニーを選択し、5コロニーずつプールして A 型～F 型毒素遺伝子の PCR を実施したところ、すべてのプールにおいて E 型毒素遺伝子陽性であった。次に個別のコロニーにおいて毒素遺伝子の PCR を行ったところ、32コロニー中19コロニーが E 型毒素遺伝子陽性であった。PCR 陽性19株より選んだ 2 菌株について、ラテックス検査およびマウス法を行い、本 2 菌株が E 型毒素を産生することを確認した。

分離菌株の同定：分離された E 型毒素産生菌株をグラム染色したところ、芽胞が中央～端在性に存在し、グラム陽性および陰性に染色される菌体が混在していた (図 2)。簡易同定キット (アピケンキ) を使用し、生化学的性状により同定を試みたところ、*Clostridium beijerinckii/butyricum* という結果が得られた。2 菌種を明確に区別する生化学性状は乏しく、glucose-mineral salts-biotin (GMB)¹⁾ 培地等を用いた判定を試みたが明確な結果は得られなかった。次に、この 2 菌種を判別する PCR²⁾、および 16S rRNA 遺伝子の塩基配列解析を行い、その結果から *Clostridium butyricum* と同定した。

考 察

本症例では、明らかな感染原因は特定できなかった。これまでに報告されている乳児ボツリヌス症と比較して、便秘を認めず、症状の出現や改善の経過が急激であったが、典型的な経過でなくてもボツリヌス症は急性の弛緩性麻痺では鑑別に上げる必要があると考えられた。良好な経過には早期のガンマグロブリンが有効であった可能性も考えられた。

乳児ボツリヌス症は稀な疾患であり、本症例はその中でも非常に検出例の少ない E 型毒素産生性の *Clostridium butyricum* による感染であったため、特に分離菌株の同定が容易ではなかった。本症例での検査では、便検体を増菌培養したクックドミート培地からの PCR によるボツリヌス毒素遺伝子検出が解析の手がかりとなった。

参考文献

- 1) Anaerobe Laboratory Manual 4th edition, 1977
- 2) Cremonesi P, et al., Journal of Dairy Research 79: 318-323, 2012

松戸市立病院小児医療センター小児科

池田健太 大林浩明 山下由理子 塩田 恵

三好義隆 三平 元 森 雅人 津留智彦

千葉県衛生研究所細菌研究室

菊池 俊 横山栄二 橋本ルイコ 安藤直史

平井晋一郎

<国内情報>

重症呼吸不全を呈した *Corynebacterium ulcerans* 感染の 1 例

Corynebacterium ulcerans は人獣共通感染症の起炎菌であり、ジフテリア様症状を起こすことで近年注意喚起がなされている。2001 年以降、本邦では 14 例のヒトへの感染事例が報告されているが、上気道症状が主体であり、下気道への感染報告は世界的にも稀である。今回、我々は *C. ulcerans* の感染による気管支肺炎から重症呼吸不全に至った症例を経験したため報告する。

症例：60 代、女性

既往歴：胆嚢ポリープ

生活歴：猫 3 匹を室内にて飼育中

現病歴：2015 年某日に発熱、鼻汁、咽頭痛、湿性咳嗽が出現した。第 8 病日に悪寒も出現し、翌日 38℃ の発熱も認めたため近医を受診し、感冒の診断で対症療法を受けた。第 11 病日に 39℃ の発熱があり、第 12 病日に近医を再診したところ、低酸素血症と胸部単純レントゲンで肺炎像の指摘があり、当院へ紹介入院となる。

経過：胸部 CT では気管から左下葉気管支の著明な壁肥厚と左下葉の無気肺、左上葉の気管支肺炎像を認めた。炎症マーカーは著明高値 (WBC 23,200/μl, CRP 31.8mg/dl) であり、低酸素血症を来していたが、その他の臓器障害は見られなかった。血液培養は陰性で、喀痰塗抹検査では、Geckler 4 群、P3 (膿性痰)、グラム陽性球菌 (4+)、グラム陽性桿菌 (3+)、グラム陰性桿菌 (3+) の polymicrobial pattern を呈していた。市中肺炎としてアンピシリン/スルバクタム (ABPC/SBT) とアジスロマイシンの投与を開始したが、翌日の早朝に呼吸不全が増悪し奇異性呼吸となり、緊急で気管挿管を行った。挿管時に喉頭に白色の付着物が確認された。人工呼吸管理を開始したが酸素化は不良で

あり、気管支鏡検査では左主気管支に全周性の偽膜形成と、それによる狭窄を認めた。一部鉗子にて摘出した偽膜は黄白色でゴム状の硬さを呈していた。抗菌薬、人工呼吸開始後も呼吸状態の改善に乏しく、右肺にも浸潤影が出現したため、シプロフロキサシン (CPFX)、好中球エラスターゼ阻害剤、γグロブリン、ステロイドの投与などを行ったが、当初治療への反応は乏しかった。入院時の喀痰、気管内からの吸引痰の培養からは *Corynebacterium* 属菌が検出され、当初は常在菌の一種と思われたが、経過や所見からジフテリアも鑑別に挙げ、外部検査センターに検査を依頼したところ、*Corynebacterium ulcerans* と同定された。その後さらに右肺の浸潤影は拡大したが、第19病日ごろより呼吸状態は徐々に改善傾向となり、第23病日に人工呼吸器を離脱し抜管した。胸部CT上、左下葉気管支の壁肥厚は改善していた。以降の抗菌薬投与はABPC/ SBTをアモキシシリン (AMPC) 内服へ、CPFXをクラリスロマイシン (CAM) 内服へ切り替えて継続した。第30病日まで喀痰培養で *C. ulcerans* が検出されていたが、皮疹の出現がみられたため、AMPCは中止し、CAMを第48病日まで継続し、培養陰性化を確認し終了した。右肺の器質化した肺炎像、および軽度の嚔声と労作時の低酸素血症は残存した。

細菌学的検査

当院で分離された *Corynebacterium* 属菌株は、国立感染症研究所において、アピコリネキットによる生化学的性状および質量分析結果から *C. ulcerans* と同定された。また、本分離株において培養細胞法によるジフテリア毒素産生性を検討したところ、ジフテリア抗毒素で完全中和される細胞毒性が認められた。さらに、発症から1.5カ月後および3カ月後採血の血清でジフテリア毒素中和抗体価を測定したところ、それぞれ334 IU/ml, 668 IU/mlと高値を示していた。

発症から3カ月後の時点で患者が飼育していた猫の調査を行ったところ、3匹中2匹の咽頭からジフテリア毒素産生性の *C. ulcerans* が検出され、その後エリスロマイシンによる治療により2匹とも菌陰性化が確認された。

考 察

C. ulcerans によるジフテリア様症状を呈した症例の報告は近年散見されているが、下気道への感染報告は世界的にも稀である。本症例は非常に珍しい気管支鏡所見や肺炎の経過を呈したが、入院時の肺炎像は比較的軽微であり、入院直後の呼吸不全は喉頭の偽膜と気管支壁の偽膜による気管支閉塞が影響したと考えられた。

C. ulcerans の感染源として、本邦では犬・猫が多いとされており、本症例の感染経路も飼い猫が考えられた。猫が本菌に感染した場合には感冒様症状や皮膚炎を呈しうると報告されるが、本事例については少な

くとも数カ月間不顕性に保菌していたと考えられた。

Corynebacterium 属菌は皮膚や粘膜の常在菌として喀痰培養から検出されることが多く、起炎性を疑って菌種の同定まで行うことは少ない。*C. ulcerans* 感染症は、人畜共通感染症であること、そしてヒトにおいて上気道症状のみならず、本症例のごとく下気道感染や偽膜形成による非典型的な呼吸不全を呈しうるという認識が、獣医師を含めた医療従事者にも必要である。

社会医療法人河北医療財団 河北総合病院

内 科 石藤智子 藤井達也

救急部 松山尚世 安倍晋也 金井信恭

細菌検査室 鷲尾厚博 菊池敬子 大瀧友香

小森谷勇人 嘉瀬友子

国立感染症研究所

細菌第二部 柴山恵吾 加藤はる 小宮貴子

バイオセーフティ管理室 山本明彦

<国内情報>

多発関節痛と発疹、肝障害を呈した *Capnocytophaga canimorsus* 敗血症の1例

2015年1月、歩行困難な程の両肩・両膝・両足関節痛を主訴とした40代男性が当院外来を受診、入院となった。入院後、原因不明の発疹が全身的に出現した。また、来院時の血液培養より、*Capnocytophaga canimorsus* が分離された。本菌は犬・猫の口腔内常在菌¹⁾であり、稀にヒトに感染症を引き起こす^{1,2)}。今回、本邦では記載されていない多発関節痛・全身性発疹という症状を呈したので報告する。

症例：40代男性

主訴：高熱と多発関節痛による歩行困難

既往歴：B型肝炎キャリアー

現病歴：2014年12月末、飼い犬に示指を咬まれ、そのまま放置。翌日（第1病日）、39.4℃の発熱。第2病日、40℃の発熱、両肩・両膝・両足関節痛が出現。第3、4病日、市販の解熱鎮痛薬を服用したが、関節痛がひどく、歩行、立位、座位ともに困難。第5病日、当院外来を受診、入院。入院時の体温は37.7℃。右示指に黒色痂皮、両足底のびまん性発疹（図）、両下肢全体的にまだらに発赤あり。問診では、第1病日頃から出



図. 両足底びまん性点状紅斑。趾間の発疹は一部融合

現したとのこと。

初診時の検査結果

入院時の主な検査データ: WBC 12,990/ μ L, CRP 25.1 mg/dL, 血小板1.8万/ μ L, AST 320 IU/L, ALT 772 IU/L, FDP 166.6 μ g/mL, PIC 9.7 μ g/mL, TAT 3.8 ng/mL, Dダイマー>30.0 μ g/mL, プレセプシン 399 pg/mL. インフルエンザ (-), ASLO (-), ASK (-), リウマチ因子 RAHA (-), トキソプラズマIgM (-), EB EA-IgG (-), EB VCA-IgM (-), サイトメガロウイルス IgM (-). 肝炎については, HBs 抗原2,000.0以上, Hbe 抗体 99.5%, HBV-DNA 定量 (PCR) <2.1 (+), HCV 抗体 (-). 以上より, 重症細菌感染症, 肝障害, 播種性血管内凝固症候群 (DIC) の併発と考え, 初診の入院時 (第5病日) に血液培養2セット採取。

臨床経過

発疹は, 第7病日右季肋部・左上腹部・両大腿部・左大腿部・両下腿前面・両足内側側縁にも出現し, 第8病日には新たに前胸部から心窩部にかけて, かなり多数出現した。一方, 下半身の紅斑・足底の発赤は改善傾向にあった。第9病日には両足内側側縁以外の発疹は消失し, 両足内側側縁の発疹も第17病日には消失した。右示指の咬傷後の痂皮も, 第17病日にはほとんど消失した。

関節のエコー・肩関節MRIでは, 関節軟骨の破壊や骨びらんはなく, 非特異的な軽度の浮腫の所見のみであった。両膝関節には, 液貯留が認められた。関節痛は, 次第に軽快し, 第15病日にはほとんど消失した。

破傷風トキソイド接種, イミペネム/シラスタチン投与 (第5病日~第18病日: 0.5 g $\times$ 2, 第19病日: 0.5 g $\times$ 1), 血小板輸血10単位および低分子ヘパリン5,000単位の皮下接種 (第5~第9病日) で治療を行った。

細菌学的検査

血液培養分析装置は, BACT/ALERT 3D (Sysmex), 血液培養ボトルは好気・嫌気それぞれ, BACT/ALERT FAとFNを使用した。入院時に2セット採取した血液培養が, 翌日, 好気・嫌気両ボトル4本とも陽性となった。グラム染色では, 染色性の弱い, 先端が尖ったグラム陰性桿菌を検出した。サブカルチャーを好気培養で行ったが, 2日間培養しても発育が認められなかったため, 検出を岡山大学病院に依頼した。

岡山大学病院では, 塗抹検査で得られた所見から, HACEK 群を疑い, 5%炭酸ガス培養と嫌気培養を実施し, 培養1日目に5%炭酸ガス培養を施した血液寒天培地 (極東製薬) で, 発育を認めた。オキシダーゼ (+), カタラーゼ (+), 溶血性 (-), スォーミング (-), 色素産生 (-), チョコレート寒天培地 (極東製薬) (-) であった。また, 培養2日目に嫌気培養下のブルセラ HK-RS 寒天培地 (極東製薬) でも発育を認めた。以上から, *Capnocytophaga* spp. を疑い, 蛋白質質量分析機 MALDI Biotyper (Bruker) により, *C.*

canimorsus (SV1.99) と同定された。さらなる精査のため, 国立感染症研究所 (感染研) 獣医科学部第1室に検査を依頼した。

感染研で16S rRNA 遺伝子と *gyrB* 遺伝子のシーケンス解析を実施した結果, それぞれ *C. canimorsus* 基準株と98.9%および99.8%の一致率を示し, *C. canimorsus* であることが確認された。

考 察

イヌ咬傷による敗血症, DIC, 肝障害を呈した症例を報告した。多発関節痛, 全身性発疹もこれに関係するものと考えられるが, 本邦の症例報告には記載されていない¹⁾。*C. canimorsus* 感染症は, 犬・猫の咬傷や犬・猫が人の皮膚の傷などをなめることにより, まれに感染・発症し, 健康な人にも突然に, 発熱を伴う重度の敗血症, DIC, 低血圧, 多臓器不全, 精神状態変化などをもたらす¹⁻⁴⁾。一方, 発疹については, 敗血症時の電撃性紫斑病から壊疽⁴⁾や, 斑状の発疹, 斑状紫斑もみられるという報告^{5, 6)}もあることから, 敗血症に伴う発疹を認めた場合にも本感染症に注意する必要がある。すなわち, 敗血症を疑った時点で, 直ちに血液培養を実施し, 染色性の弱い先端の尖ったグラム陰性桿菌を認めた場合は, 本感染症も念頭に置いた治療を行うべきである。

結 語

今回, 我々が経験した症例は, 多発関節痛と全身性発疹を呈した点が特徴である。多発関節痛と発疹を主訴とする場合, 本病態へ早期に結びつけることは困難である。しかし, 本感染症は敗血症を呈した場合の致死率が約30%と高いことから, このような非特異的な症状を呈した場合でも, 特に, 犬・猫の咬傷歴がある場合は, *C. canimorsus* 感染症も臨床的に考慮が必要である。

参考文献

- 1) 鈴木道雄, 今岡浩一, 感染症内科 2(2): 177-184, 2014
- 2) 厚生労働省「カプノサイトファーガ・カニモルサス感染症に関するQ&A」, 平成22年5月21日
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou18/capnocytophaga.html>
- 3) 竹川啓史, 他, IASR 31: 109-110, 2010
- 4) Goidberg MB, Capnocytophaga-UpToDate, 2015年3月10日
<http://www.uptodate.com/contents/capnocytophaga>
- 5) Tracey A, et al., N Engl J Med 370: 1049-1059, 2014
- 6) Lion C, et al., Eur J Epidemiol 12(5): 521-533, 1996

社会医療法人 岡村一心堂病院

医療技術部検査室 渡辺美絵

内 科 岡村一博

岡山大学病院医療技術部検査部 能勢資子

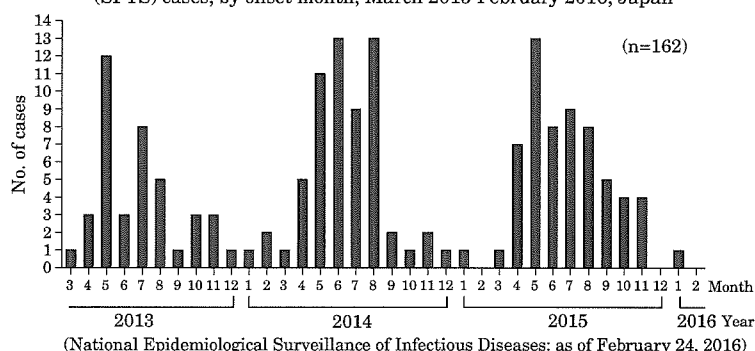
国立感染症研究所獣医科学部 鈴木道雄

Epidemiology of SFTS as assessed by the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases system in Japan, March 2013-February 2016	41	Prevalence of SFTSV infection among wild and domestic animals, 2010-2015	51
First case of a child diagnosed as having SFTS in Japan, May 2015... 42		Recently discovered novel tick-borne viral infections other than SFTS	53
Preventive measures for SFTS in Ehime Prefecture through laboratory test service provision and epidemiological studies	43	An outbreak of gastroenteritis caused by co-infection with sapovirus and astrovirus, December 2015-Miyagi Prefecture.....	54
Molecular epidemiology of SFTSV based on phylogenetic analyses of Japanese SFTSV isolates.....	44	A case of infant botulism with acute respiratory failure and flaccid paralysis due to <i>Clostridium butyricum</i> infection, September 2015.....	55
Association between clinical outcome and viremia level determined by quantitative real-time RT-PCR in SFTS patients	45	A case of severe respiratory failure caused by <i>Corynebacterium ulcerans</i> infection, 2015	56
Epidemiology of SFTS in China and South Korea	47	A case of <i>Capnocytophaga canimorsus</i> sepsis that resulted in polyarthritis, rash and liver dysfunction, January 2015	57
Review of person-to-person infections of SFTS	48		
Recent progress in antiviral research for SFTS	49		
Geographical distribution of SFTSV in ticks and animals in Japan, 2013-2015 (3rd update).....	50		

<THE TOPIC OF THIS MONTH>

Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in Japan, as of February 2016

Figure 1. Reported number of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) cases, by onset month, March 2013-February 2016, Japan



Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) is a tick-borne systemic infection caused by SFTS virus (SFTSV), which belongs to Genus *Phlebovirus*, Family *Bunyaviridae*. SFTS was first reported from China in 2011 as a novel bunyavirus infection. Since then, SFTS has also been reported from Japan and South Korea. Incubation period is 5-14 days. The signs/symptoms in the early phase of the disease are fever, gastrointestinal symptoms (anorexia, nausea, vomiting, etc.), headache and myalgia, followed by neurological symptoms (impaired consciousness) and bleeding (gingival oozing, bloody diarrhea, hematuria) in the later phase of the disease. Other somatic signs such as lymph nodes enlargement and epigastric tenderness are commonly observed. Laboratory findings include lymphopenia and thrombocytopenia in total blood cell counts (TBC), and increased level of AST, ALT and LDH in the serum chemistry. Among survivors, TBC begins to improve 1 week after onset, and becomes normal within approximately 2 weeks after onset. In severe cases, however, no recovery signs are observed in the later stage of the disease and signs/symptoms such as impaired consciousness and bleeding tendency appear. The pathophysiology of fatal SFTS patients are a combination of the disseminated intravascular coagulation and multiple organ failure. So far, the case fatality rate of notified SFTS patients in Japan has been approximately 30% at the time of notification.

Life cycle in nature and transmission route of SFTSV to humans: In nature, SFTSV is maintained in ticks and mammals through the tick-tick cycle (vertical transmission from adult ticks to their offspring through transovarial transmission) and tick-mammal cycle (transmission from infected ticks to mammals and then from mammals to ticks). SFTSV genome has been detected in several tick species in Japan, i.e., *Takasago testudinarius* (*Amblyomma testudinarius*), *Haemaphysalis longicornis*, *Haemaphysalis flava*, *Haemaphysalis megaspinosus*, and *Haemaphysalis kitaokai*. High prevalence of SFTSV seropositivity has also been demonstrated among deer, wild boars, dogs, and raccoon dogs (see pp. 50 & 51 of this issue), and indicates that the tick-mammal infection cycle is already established in Japan. While the main infection route of SFTSV to humans is via SFTSV-carrying tick-bite, transmission through direct contact with blood and/or body fluid of the SFTS patient to the patient's family members or medical providers has been reported in China and South Korea (see p. 48 of this issue).

Molecular epidemiology: SFTSV isolates in Japan, China, and South Korea are classified into two major clades, i.e., a Chinese clade consisting of 5 genotypes, C1 to C5, and a Japanese clade consisting of 3 genotypes, J1 to J3. In Japan, majority of the Japanese SFTSV isolates detected belonged to genotype J1. However, genotypes C3 to C5 have been detected from some Japanese SFTSV isolates on rare occasions, and conversely, genotype J3 has been detected from some Chinese and South Korean SFTSV isolates (see p. 44 of this issue).

SFTS patients in Japan: Since March 4, 2013, SFTS has been designated as a category IV infectious disease under the

(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

Table. Annual number of reported SFTS cases, Japan

Year of diagnosis	No. of cases			No. of reporting prefectures
	Male	Female	Total	
2013	22	26	48	13
2014	26	35	61	13
2015	28	32	60	16
2016*	1	—	1	1
Total	77	93	170	20**

* Provisional as of week 7, 2016

**No. prefectures that reported SFTS during 2013-2016

(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of February 24, 2016)

Figure 2. Reported number of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) cases, by prefecture, March 2013-February 2016, Japan

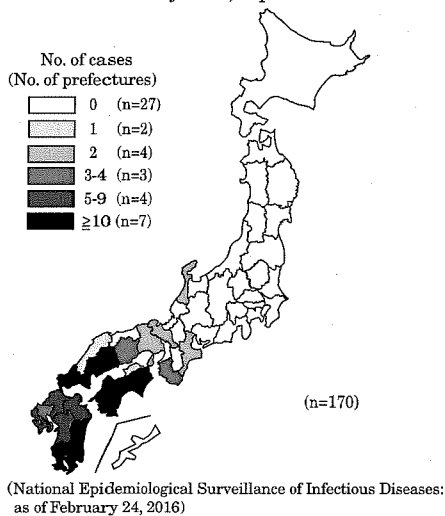
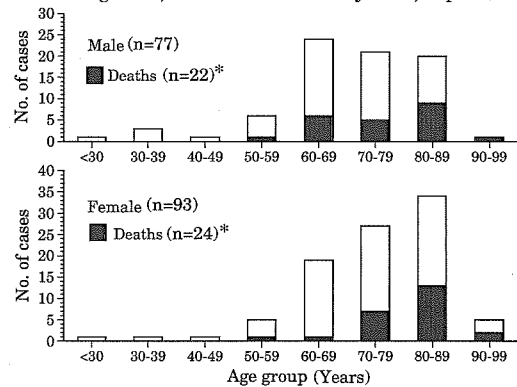


Figure 3. Age distribution of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) cases, by gender, March 2013-February 2016, Japan (n=170)



Infectious Diseases Control Law in Japan (see <http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/35/408/de4081.pdf> for notification criteria). Therefore, a physician, who diagnoses a patient as having SFTS, must notify the case within 24 hours to a local health center. SFTSV must be handled as a class III pathogen under the Infectious Diseases Control Law.

A total of 170 SFTS patients have been notified in Japan as of February 24, 2016 (Table). Among them, 162 had onset in 2013 or afterwards (Fig. 1), while 8 had onset before 2013 (2, 1, and 5 cases in 2005, 2010, and 2012, respectively). Majority of patients were reported during May to August (Fig. 1) and were from 20 prefectures located mostly in western Japan (Fig. 2). Among 162 patients reported since 2013, 77 (45%) were male and 93 (55%) were female. The majority were older than 60 years of age (range 5-95 years; median 74 years) (Fig. 3). A pediatric case was reported in 2015 for the first time in Japan (see p.

42 of this issue). Forty-six patients (27%) were fatal at the time of notification (Fig. 3). Majority of patients had fever (168 cases, 99%) and gastrointestinal symptoms including abdominal pain, diarrhea, vomiting, and anorexia (150 cases, 88%). Thrombocytopenia and leukopenia were found in 162 (95%) and 150 (88%) patients, respectively (see p. 41 of this issue).

SFTS in other countries (China and South Korea) (see p. 47 of this issue): In China, approximately 3,500 SFTS patients have been reported through 2014, with the case fatality rate ranging from 7.8-12.2%. In South Korea, since a fatal SFTS patient was confirmed in August 2012, 36 cases (17 fatal) and 55 cases (15 fatal) have been reported in 2013 and 2014, respectively. The estimated case fatality rate in South Korea ranged from 27-47%.

Laboratory diagnosis in Japan: Virological tests for SFTS include detection/isolation of SFTSV from patients' blood or other body fluids (throat swab, urine, etc.), and/or demonstration of a significant rise in IgG antibody titer against SFTSV in paired sera. Prefectural and municipal public health institutes (PHIs) conduct the conventional one-step RT-PCR (see p. 43 of this issue), while the National Institute of Infectious Diseases (NIID) conducts the quantitative one-step RT-PCR upon request (see p. 45 of this issue). Physicians who are concerned regarding laboratory tests should consult their local health center.

Challenges for the future: The first SFTS patient in Japan was reported in January 2013, and SFTS infections are expected to continue to occur. Studies such as those conducted by NIID and PHIs and the Ministry of Health, Labour and Welfare-funded program, "Comprehensive studies for the control of SFTS", have increased our knowledge and understanding of the SFTS patients' geographical distribution, clinical picture, and pathology, and also regarding the lifecycle of SFTSV in nature, transmission route(s), and risk factors of SFTSV infection.

The most important preventive measure against SFTS is avoidance of tick-bite. During spring to autumn when ticks are most active, exposed areas of the skin should be minimized when entering areas inhabited by ticks. Repellents containing DEET are effective to some extent. Other information regarding tick-bite prevention is available at <http://www.nih.go.jp/niid/ja/sfts/2287-ent/3964-madanitaisaku.html>.

No vaccines or specific therapeutics against SFTS are currently available. While there has been progress in developing therapeutics against SFTSV (see p. 49 of this issue), as the prognosis of SFTSV infection is quite poor, further research is imperative.

The statistics in this report are based on 1) the data concerning patients and laboratory findings obtained by the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases undertaken in compliance with the Law Concerning the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients of Infections, and 2) other data covering various aspects of infectious diseases. The prefectural and municipal health centers and public health institutes (PHIs), the Department of Food Safety, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and quarantine stations, have provided the above data.

Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases
Toyama 1-23-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, JAPAN Tel (+81-3)5285-1111