

特 集

国境を超える感染症

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS)

山口大学共同獣医学部 獣医微生物学教室

下田 宙 前田 健

はじめに

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は SFTS ウイルスによって引き起こされる致死率の高い感染症で、中国で 2011 年に初めて患者が報告された新興感染症である¹⁾。その後、日本、韓国においても SFTS 患者が報告されている^{2,3)}。SFTS ウイルスはブニヤウイルス科フレボウイルス属に属するウイルスで 3 分節のマイナス鎖 RNA をゲノムとするエンベロップを有する約 110nm のウイルスである。SFTS ウイルスは系統学的にダニ媒介性フレボウイルスに属している。ダニ媒介性フレボウイルスは SFTS ウイルス群、Bhanja ウイルス群、Uukuniemi ウイルス群、Kaisodi ウイルス群の 4 つのクラスターに分類される⁴⁾ (図 1)。SFTS ウイルス群に属する SFTS ウイルスと Heartland ウイルスはヒトで患者が報告されているが、それ以外のウイルスに関しては、詳細な病原性や感染環は明らかとなっていない。しかし、Bhanja グループの代表的なウイルスである Bhanja ウイルスは自然感染および実験室内感染で熱性症状が報告されている⁵⁾。Uukuniemi ウイルスグループの代表的なウイルスである Uukuniemi ウイルスもこれまでに 3 名における熱性疾患との関与が疑われている⁶⁾。さらに、近年、中国のダニからはメタゲノム解析により新規フレボウイルスがいくつか検出されている⁷⁾。今後、これらのフレボウイルスについて病原性、分布、感染環等を把握することが重要である。上述の通り、SFTS ウイルスはダニ媒介性ウイルスであり、媒介マダニとしてこれまでに明らかとなっているのはフタトゲチマダニ、オウシマダニ、タカサゴキララマダニ、タネガタマダニの 4 種類で、ヒトや動物が感染マダニに刺咬されることで感染するとされている^{8,9)}。また、患者の血液や体液に濃厚接触することでヒトからヒトへの感染も報告されている^{10~16)}。本稿では SFTS ウイルスの疫学および臨床知見を中心に解説する。

SFTS ウイルスのゲノム・蛋白質

SFTS ウイルスの RNA ゲノムは L, M, S の 3 分節に分かれており、他のブニヤウイルスと同様に 3 分節すべてにおいて配列が 3' 末端の塩基配列が 5' 末端の配列と相補的になっており、ウイルス粒子内では結合することにより約 30-50bp のパンハンドル構造を示す^{17,18)} (図 2)。L 分節はウイルス RNA の複製、転写に必要な RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRp) をコードしている¹⁹⁾。また、L 蛋白質の N 末端に存在するインフルエンザウイルス様エンドヌクレアーゼはウイルスのキャップ構造依存性転写に必須であるとされている²⁰⁾。M セグメントはウイルスの集合、粒子形成、標的細胞への吸着に必要な糖蛋白質 N (Gn)、糖蛋白質 C (Gc) の前駆体となる M 蛋白質をコードしている¹⁹⁾。糖蛋白質は細胞の表面蛋白である非筋肉型ミオシン重鎖 IIA (non-muscle myosin heavy chain IIA) に結合し、ウイルスの細胞への感染に関与していると考えられている²¹⁾。S 分節はアンビセンス様式をとり、核タンパク質 (NP) と抗インターフェロン (IFN) 作用を有する非構造蛋白質 (NSs) をそれぞれアンチウイルス鎖、ウイルスセンス鎖の 5' 端にコードしている²²⁾。NP は細胞のヌクレアーゼや免疫機構によりゲノム RNA を分解されないようにリボ核タンパク質複合体にゲノム RNA をパッケージングする²³⁾。更に、RNA の転写や複製、ウイルス粒子の構築において重要な役割を果たしている^{19,24)}。NP は IFN- β と NF- κ B の活性を抑制することで宿主の抗ウイルス反応を阻害している^{25~28)}。

日本国内における SFTS

2012 年秋、海外渡航歴のない山口県在住の 50 代の女性が発熱 (39.2℃)、倦怠感、嘔吐、黒色便を呈して入院した。血液検査所見では血小板数 ($8.9 \times 10^4 / \text{mm}^3$) および白血球数 ($4.0 \times 10^2 / \text{mm}^3$) の顕著な低下が認められた。また、AST, ALT, LDH, CK の高値が認められた。血液凝固系の異常、フェリチン ($>40000 \mu\text{g/L}$) の顕著

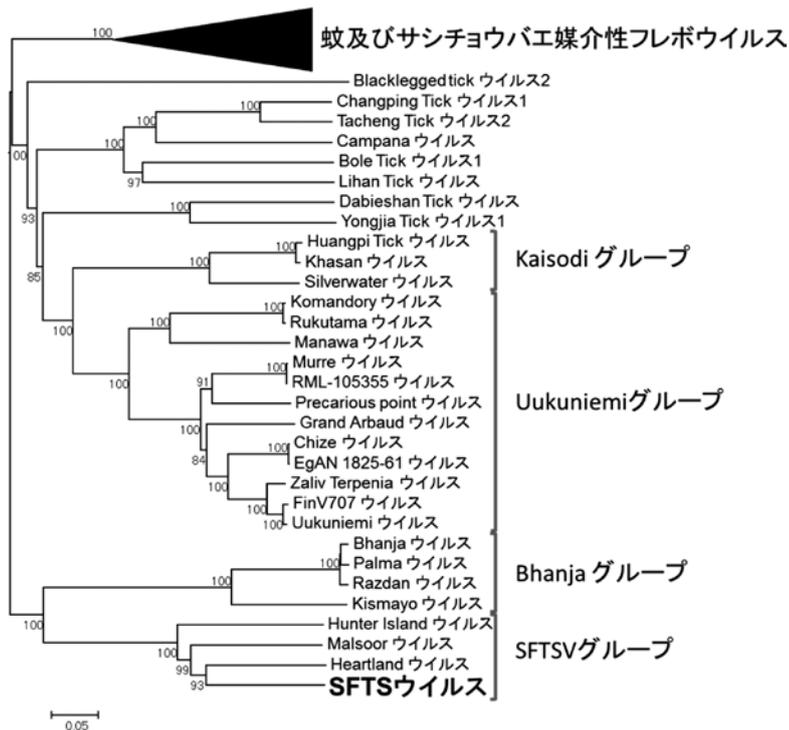


図1 ダニ媒介性フレボウイルスの系統樹 (L segment)

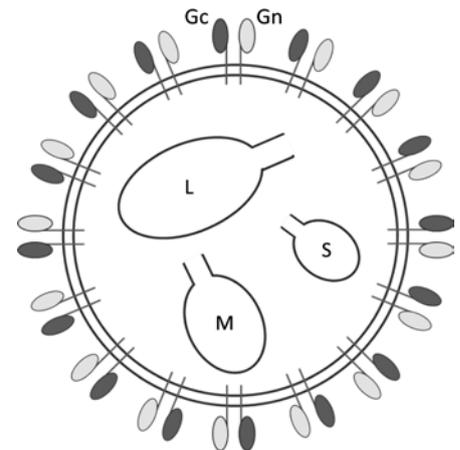


図2 SFTSウイルスの模式図

な上昇も観察された。尿検査では蛋白尿、血尿が観察されている。胸部および腹部CTでは右腋窩リンパ節の腫大および両側性の腎腫大が認められた。骨髓穿刺検査ではマクロファージによる血球貪食像 (hemophagocytosis) を伴う低形成髄の所見が認められた。入院翌日に肉眼的血尿および多量の黒色便を認め、入院3日目に全身状態が不良となり死亡した。患者血清を用いてアフリカミドリザル由来のVero細胞およびネコ胎児由来のfcwf-4細胞でウイルス分離を試みたところ、両細胞で5日以内に細胞変性効果が確認され、次世代シーケンス解析によりSFTSウイルスが確認された。また、病理組織において、腋窩リンパ節、頸部リンパ節、骨髓、肝臓、脾臓よりSFTSウイルスの抗原が検出された²⁾。

この症例を受けて、国内では38℃以上の発熱と消化器症状 (嘔気、嘔吐、腹痛、下痢、下血のいずれか) を呈し、血液検査所見で血小板減少 ($1.0 \times 10^5 / \text{mm}^3$ 未満)、白血球減少 ($4.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 未満) 及び血清酵素 (AST, ALT, LDHのいずれも) の上昇が見られ、集中治療を要する、もしくは要した、又は死亡した者 (他の感染症や他の病因が明らかな場合は除く) を対象としてSFTSウイルスに対する感染症発生動向調査が行われている²⁾。その結果、2015年5月までに、合計121名の患者が報告されており、そのうち41名が死亡した。発病月別で見ると、一年中患者の発生の報告があるが、4月から8月に患者が多いことが分かる (図3)。年齢別にみると、20

代から患者発生の報告はあるが、60代以上に患者が多い。死亡例は50代以上でしか認められておらず、70代以上の高齢者では死亡のリスクが高くなっている (図4)。地域別で見ると、西日本でのみしか発生がなく、特定の地域 (愛媛県、高知県、宮崎県) における発生が多い。一方で、近畿地方以西では、兵庫県と和歌山県以外の近畿地方の府県および鳥取県、香川県において発生の報告がまだない (図5)。性別で見ると、男性42%、女性58%と女性での発生が多い傾向がある (図6)。

我々はこれまでに国内各地の様々な動物においてSFTSウイルスの疫学的調査を実施してきた。現在までに2名の患者が報告されている和歌山県において様々な野生動物におけるSFTSウイルス感染状況を調査した結果、アライグマで9.8%、タヌキで7.5%が抗体陽性を示し、他にも同地域のイノシシ、シカ、アナグマ、ハクビシン、サルがSFTSウイルスに感染していた。同地域のアライグマの血清は2007年より保存されていたため、採材年別に陽性率を比較すると2013年以降に急激にSFTS抗体保有率が上昇し、2014年では24.2%まで上昇していた (図7)。タヌキでも同様の傾向が認められている。以上のことから、少なくとも同地域ではSFTSウイルスの感染が拡大していることが示唆された。同地域のアライグマの血清からSFTSウイルス遺伝子の検出を試みたところ、3%のアライグマからウイルス遺伝子が検出され、一部からはウイルスの分離にも成功した。その他、

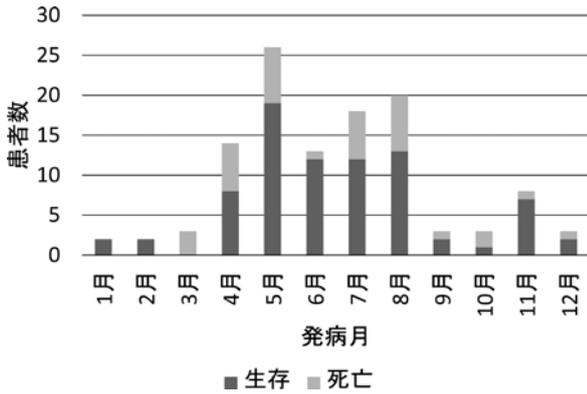


図3 SFTS患者の月別の比較 (2015年5月25日現在)

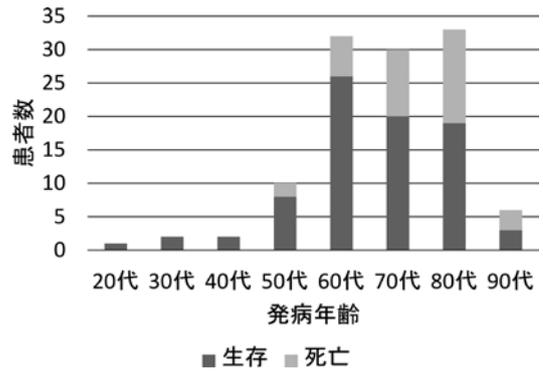


図4 SFTS患者発生の年齢別の比較 (2015年5月25日現在)

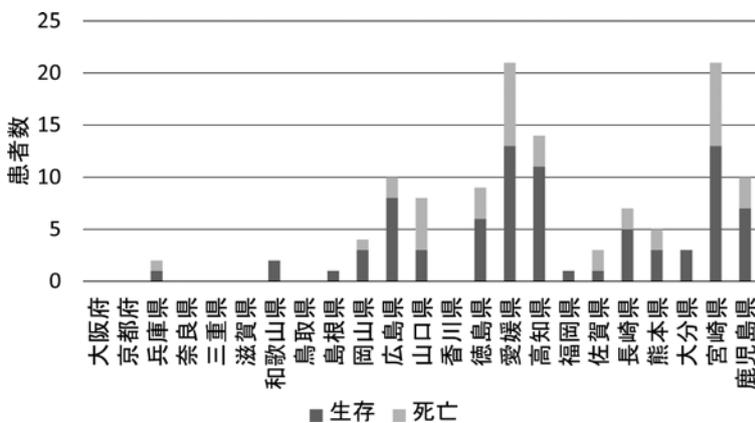


図5 SFTS患者発生の地域別の比較 (2015年5月現在)

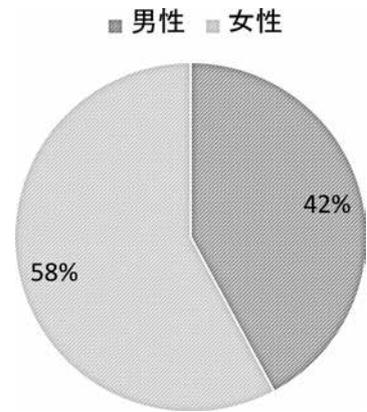


図6 SFTS患者発生の比較 (2015年5月現在)

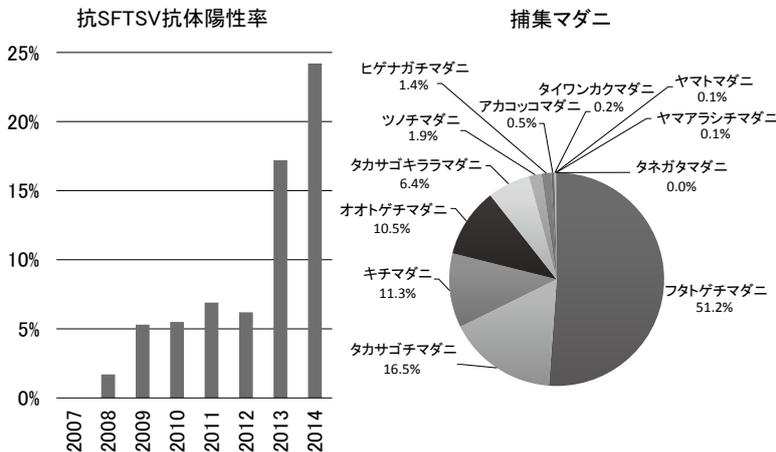


図7 アライグマのSFTSV感染状況と周辺の地域で捕獲されたマダニ種 (2014年)

サルからも遺伝子が検出されている。2014年に捕獲された同地域のアライグマにおいては、各臓器からウイルスおよびウイルス抗原の検出に成功した。血清のみならず、腸管からウイルス遺伝子および抗原が検出されたことから、アライグマの排泄物にウイルスが排出されていることが明らかとなった。それらのウイルスについて系統解析を行ったところ、同地域のウイルスは少なくとも2つ

のグループに分かれ、一つは中国分離株が主に属するグループ、もう一つは日本分離株のみ属するグループにそれぞれ属することが明らかとなった。同地域におけるマダニの捕獲調査を実施したところ、SFTSウイルスを媒介するとされるフタトゲチマダニが優占種であることが明らかとなった(図7, 8)。これらのダニからSFTSウイルスの検出を試みたが、現在までのところウイルス遺伝

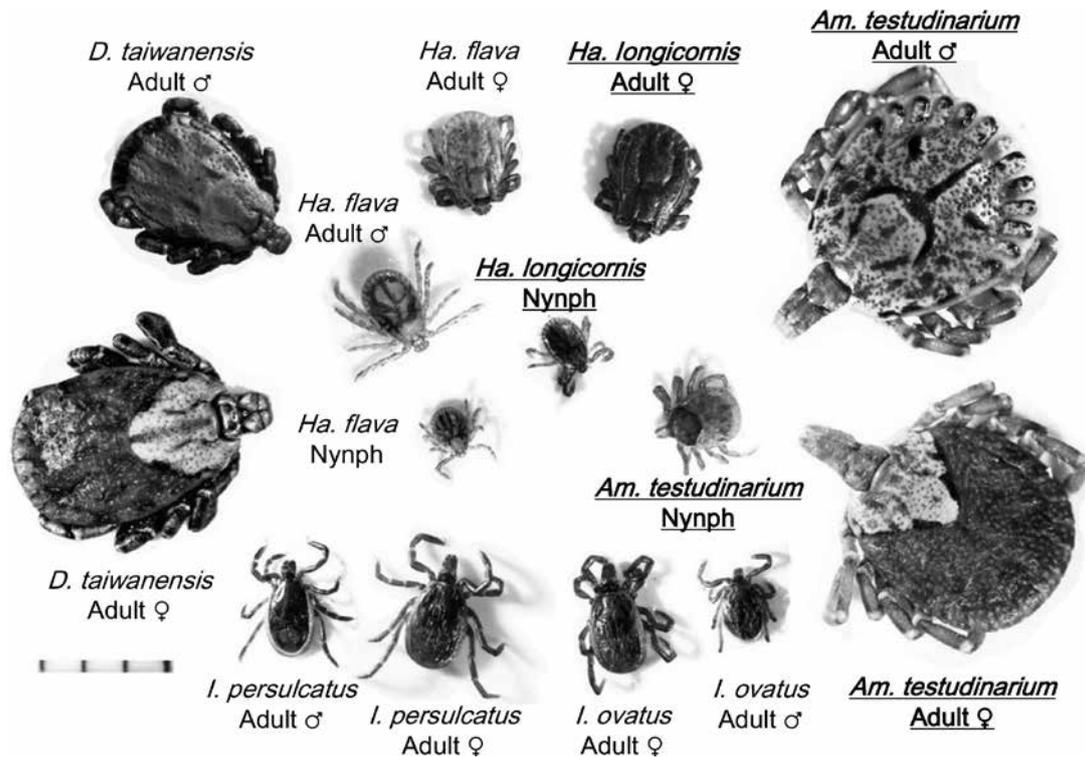


図8 日本で回収されるマダニ属の主な種 (文献 [29] より引用)
SFTSV が検出されている種は下線太字で示している. スケールの単位は 1 mm.

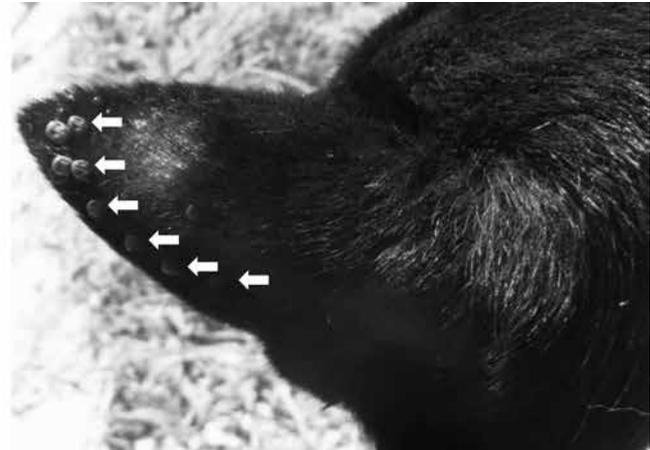


図9 四国地方の SFTS 患者が飼育していたイヌを吸血しているマダニ
吸血中のマダニを白矢印で示した.

子は検出されていない. また, 愛媛県において SFTS 患者が飼育していたイヌ (図9) とイヌに付着したダニおよびその周辺のダニについて調査した. その結果, マダニからは卵を含む, どのステージにおいても高率に SFTS 遺伝子が検出され, イヌからはウイルス遺伝子は検出されなかったが, SFTS ウイルスに対して高い抗体価を示した. 以上のことから, SFTS ウイルスの流行は地域差が存在し, 高密度の SFTS ウイルス感染マダニが

存在する地域もあるということが明らかとなった. 動物およびマダニにおける調査により, SFTS ウイルスの感染環にはダニ个体の中で SFTS ウイルスを維持するダニサイクルと, ダニが野生動物を刺咬することで感染し, 動物の血液を介して他のダニに伝播する動物サイクルが存在することが明らかとなった (図10).

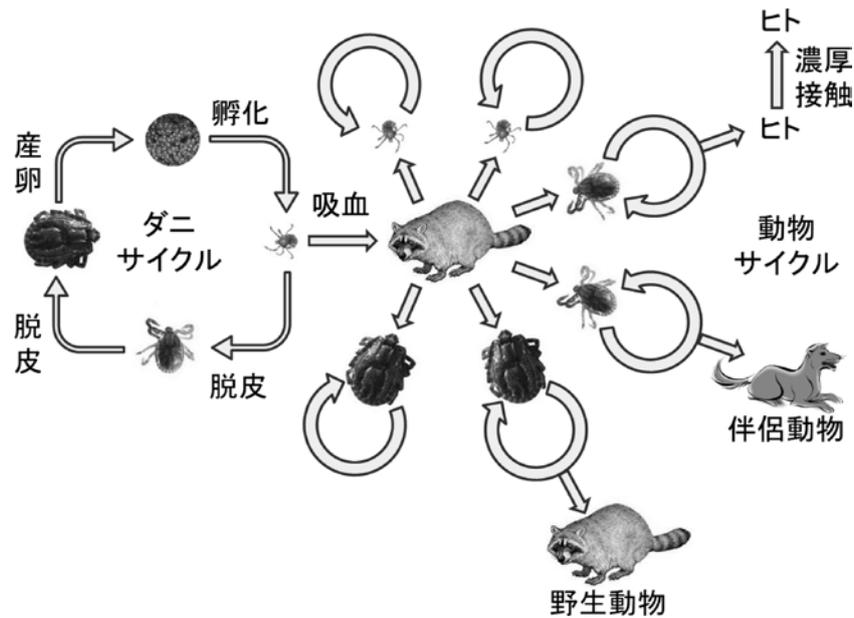


図 10 SFTS ウイルスの感染環

諸外国における SFTS

(中国)

2006年秋、安徽省にて発熱、白血球、血小板減少等の症状を呈した患者が14名報告された。この症状はヒト顆粒球性アナプラズマ症(HGA)の症状に類似していたことから、当初同感染症との診断がなされていたが、病原体が検出されることはなかった。その後、2009年に河南省でHGAを疑われた患者から初めてSFTSウイルスが分離されたことにより、2006年の安徽省の事例が見直され、SFTSの流行であったことが明らかとなった^{1,10)}。これまで、中部を中心として12省でSFTSの発生が報告されている。2011、2012年の2年間で、患者数は計2,047名(男性955名、女性1,092名、うち129名死亡)報告された。年齢は1-90歳(中央値は58歳)、死亡患者の年齢中央値は64歳で回復者と比べ有意に高かった。患者の80%以上が山岳地帯の農業もしくは林業従事者であった。発生時期は3-11月でそのうち5-8月の発生が75%以上を占めた³⁰⁾。中国の河南省の2011年から2013年にかけてSFTSと診断された患者538名のうち19.1%が脳炎症状を示した。脳炎症状を示した患者のうち、44.7%が死亡した³¹⁾。

患者発生地域の健常者(献血の提供者など)を調査した結果、健常者の0.4-5.5%から抗SFTSウイルス抗体が検出され、中にはウイルス遺伝子が検出された報告もある³²⁻³⁵⁾。患者発生地域の動物においてはヤギ(75-95%)、ヒツジ(70%)、ウシ(0-60%)、イヌ(38-52%)、ニワトリ(1-47%)が地域差はあるが高い抗体陽性率を

示し、他にもブタやハリネズミが抗体陽性となっている³⁶⁻⁴⁰⁾。ウイルス遺伝子もヒツジ、ウシ、イヌ、ブタ、ニワトリから検出されている⁴⁰⁾。

(韓国)

遡り調査により2012年に江原道で高熱・下痢・食欲不振症状を呈し、死亡した患者がSFTSウイルス感染によるものだったことが分かっている³⁾。その後、2013年には35名の患者が報告され、2012年の患者と合わせると、致死率は47.2%であった。患者の80%が50歳以上で、70%が農業従事者であった。地域別では、忠清北道、忠清南道、江原道といった南韓国での報告が86%を占めていた⁴¹⁾。また、患者が報告された地域のフタトゲチマダニの0.46%がウイルス遺伝子陽性であった⁴²⁾。

(米国)

2009年に原因不明の高熱、血小板減少、白血球減少、肝機能障害等を呈したミズーリ州の患者2名の白血球から、2012年に米国CDCがイヌマクロファージ由来のDH82細胞を用いて新種のフレボウイルスを分離した。このウイルスはHeartlandウイルスと命名され、系統学的にSFTSウイルスと近縁であり、症状もSFTSと類似していた⁴³⁾。Heartlandウイルスは*Amblyomma americanum*というSFTSウイルスも媒介するキララマダニ属のダニが媒介しているとされている⁴⁴⁾。ミズーリ州の野生動物および伴侶動物においてHeartlandウイルスに対する中和抗体保有率を調査した結果、アライグマで42.6%、ウマで17.4%、オジロジカで14.3%、イヌで7.7%、

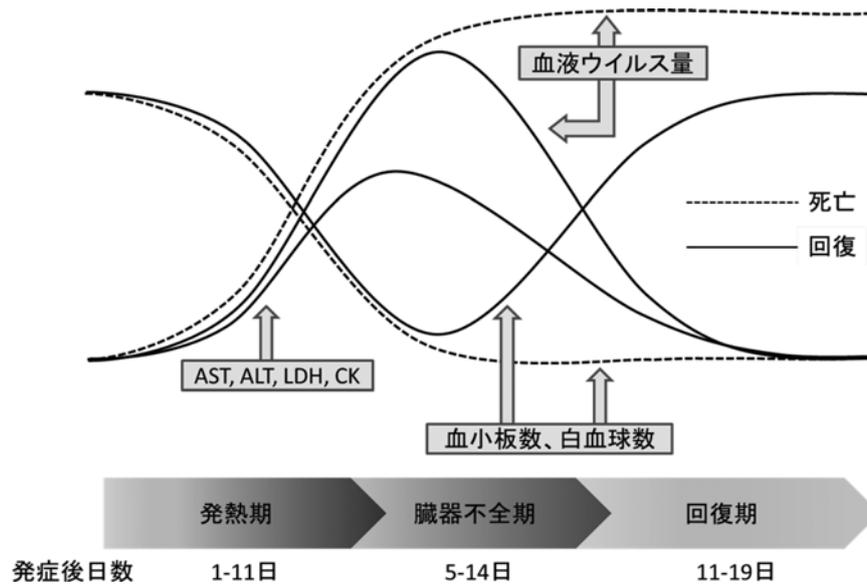


図 11 SFTS 発症後の臨床経過

オポッサムで 3.8% が中和抗体陽性であった。一方で、鳥類では陽性個体は確認されなかった⁴⁵⁾。また、ミズーリ州の北に位置するミネソタ州のウシ (15.5%)、ヤギ (10.9%)、ヒツジ (12.5%)、オジロジカ (11.8%)、エルク (18.0%) から SFTS ウイルスに対する抗体が検出されている⁴⁶⁾。

(インド)

インドにおいて SFTS ウイルスや Heartland ウイルスに近縁な Malsoor ウイルスがデマレルーセットオオコウモリから分離されている。ヒトにおける感染の報告はない⁴⁷⁾。

SFTS の臨床症状

SFTS 発症後の臨床経過を図 11 に、SFTS ウイルスによる臨床症状の発生確率を表 1 に示す。SFTS ウイルス潜伏期はウイルス感染量、感染経路により変動するが、一般的にダニに咬まれてから、5-14 日とされている。発熱期ではインフルエンザ様症状を 5-11 日間示す。具体的には発熱 (38-41℃)、頭痛、倦怠感、筋肉痛、消化器症状である。加えて、血小板減少、白血球減少、リンパ節の腫大が認められる¹⁾。この期間では高度のウイルス血症が認められ、診断に重要な指標となる^{48,49)}。多臓器不全期では急速に症状が進行し、肝臓・心臓に次いで肺・腎臓に症状が出る。多くの症例では発症から 5 日後に各種臓器から症状が出始め、7-14 日間継続する。この時期に生存者では血中のウイルス量が徐々に減少するが、死亡者では高いままである。また、この時期の血清

表 1 SFTS 患者に認められた臨床症状

臨床症状	詳細な分類	調査数	出現率
一般症状	発熱	614	99.2%
	全身疲労	606	92.6%
	倦怠感	337	81.3%
	筋肉痛	599	70.6%
	関節痛	328	24.4%
	頭痛	601	51.2%
	悪寒	508	62.2%
胃腸炎症状	吐き気	594	77.3%
	嘔吐	588	52.4%
	腹痛	335	54.6%
	下痢	607	46.0%
	食欲不振	606	89.1%
呼吸器症状	発咳	572	28.8%
	喀痰	503	24.5%
神経症状	意識障害	93	25.8%
	構音障害	69	5.8%
	昏睡	69	5.8%
	無気力	69	8.7%
その他	咯血	81	12.3%
	点状出血	328	9.1%
	リンパ節腫大	331	50.2%
	結膜炎	90	11.1%

論文 [Liu et al., 2014] より改変

中 AST, ALT, LDH, CK 値は死亡者で生存者と比較して有意に高い^{48,50)}。出血、神経症状、血液凝固異常といった症状は死亡リスクの高い症状である。

発症後の死亡までの経過日数の平均値は9日である。基礎疾患を抱える患者、出血傾向、神経症状、低ナトリウム血症、高齢者は予後が悪い傾向がある。回復期（発症後11-19日）では臨床症状に改善が認められ、血液検査結果も正常に戻る。血小板減少、白血球減少はSFTSウイルス感染で共通に認められる症状で、これは骨髄の機能障害または血小板に対する抗体の増加が原因であると考えられている⁵¹⁾。

ウイルスの複製と宿主の免疫応答はSFTSの重症化および予後に密接に関わっているとされている。生存あるいは死亡した患者を比較した際、高度のウイルス血症 (10^5 コピー/ml 以上)、トロンビン時間の延長 (65.1 秒以上)、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長 (62.6 秒以上)、高値のAST (288U/L 以上) といった項目がSFTSによる死に大きくかかわっていることが示唆された⁵²⁾。また、急性期蛋白であるホスホリパーゼ A、フィブリノーゲン、ヘプシジン、IL-6、-8、-10、IFN- γ の血中濃度が生存者と比較して死亡者で有意に高値を示していた^{52,53)}。

SFTS の発症機序

ブニヤウイルスの共通の機序としては宿主の免疫応答を阻害し、ウイルスが急速に増殖することで多臓器不全を引き起こす⁵⁴⁾。IFN- β の産生は宿主がウイルス感染からの防御機構として重要な自然免疫機構の一部であるが、SFTS患者の血清からはほとんどIFN- β が検出されない⁵⁴⁾。SFTSウイルスが感染した単球ではTNF受容体関連因子3,6とミトコンドリアの抗ウイルス機構が抑制され、IFN- β の産生が阻害されることが明らかとなっている⁵⁵⁾。また、SFTSウイルスのNPとNSsはIFN- β プロモーターおよびNF- κ Bシグナルの活性化を阻害する⁵⁵⁾。SFTSウイルス感染においてはサイトカインストームが確認されており、複数の炎症性サイトカイン (IL-1受容体アンタゴニスト、IL-1 β 、-6、-8、-10、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、IFN- γ 誘導因子、単球走化性因子 (MCP-1)) が異常に発現していることが分かっている。MCP-1とIL-8は進行性の腎障害⁵⁶⁾、IL-1受容体アンタゴニストとIL-6は流行性ネフロパシーの重症化⁵⁷⁾、MCP-1とIFN- γ 誘導因子は肝炎および肝線維症⁵⁸⁾、IL-8は血管透過性の亢進⁵⁹⁾に関与しているとされている。SFTSの出血性の症状は血管内皮透過性を亢進させるTNF- α 濃度の上昇が関与していると考えられる⁶⁰⁾。また、SFTSウイルスは血小板に吸着し、それがマクロファージによって認識、貪食されることでSFTSに特徴的な血小板減少が引き起こされる⁵²⁾。

SFTS ウイルスの診断法

SFTSウイルス感染初期の診断が患者の予後および医療従事者や患者の家族の二次感染を防ぐうえで非常に重要である。診断は時期、地域、ダニの刺咬歴、臨床兆候、血液検査所見 (血小板減少、白血球減少) に基づいて行う⁵⁴⁾。SFTSウイルス感染初期の臨床兆候は特異的ではないため、確定診断のためには必ず実験室診断を行わなければならない。臨床兆候が類似しているハンタウイルスによる腎症候性出血熱、デング熱、血小板減少性紫斑病、腸チフス、レプトスピラ症、ヒトアナプラズマ症とは鑑別診断が必要である^{54,61)}。Vero細胞、VeroE6細胞、L929細胞、DH82細胞、fcwf-4細胞に感染することが分かっているが、CPEはVero細胞、VeroE6細胞、DH82細胞、fcwf-4細胞でしか認められない^{1,2,17)}。ウイルスは2-5日で分離できるが、CPEが明瞭でないまたは全くない場合が多いので、遺伝子検出を行い、確認する必要がある^{1,54,62)}。

SFTSウイルスの実験室診断において迅速かつ特異性、感度ともに高い方法はRT-PCRによる遺伝子検出である。通常のRT-PCRと比べて、感度、特異性が高く、迅速に診断できるReal-time PCRの系もすでに開発されている^{63,64)}。また、4種類のウイルス性出血熱 (SFTSウイルス、ハンタウイルス、ソウルウイルス、デングウイルス) を同時に検出することが可能なReal-time PCRの系も開発されている⁶⁵⁾。

SFTSウイルス感染により高いウイルス血症が観察されるが、検出される期間は発症後1-6日と非常に短いため、その際は特異的抗体の検出が診断には有用である。SFTSウイルス抗体は発症から1週間後から検出可能で、IgM抗体は感染から4ヶ月、IgG抗体は感染から最低でも5年は検出が可能といわれている⁵⁴⁾。SFTSウイルス感染はIgMの検出またはIgGの有意な上昇を検出することで診断される⁵⁴⁾。抗体の検出にはウイルス中和試験がゴールドスタンダードとされるが、実験手技が煩雑であり、生きたウイルスを使用するため特定の研究機関しか実施することができない。そのため、安価で簡便なELISA法が開発され、疫学的調査に用いられている³⁸⁾。また、金コロイドを用いた迅速かつ簡便な抗体診断系も開発されている⁶⁶⁾。

SFTS の治療法

SFTSに対する特異的な治療法は開発されていないため、対症療法が主である。絶対安静、流動または半流動食、十分な水分補給が推奨される。特に低ナトリウム血症の際は電解質及び水分のバランスに注意する必要がある

る。発熱を呈する患者には物理的に熱を冷ますのに加えて、必要であれば解熱剤を投与する。多量の出血または血小板の減少が顕著な場合 ($<30 \times 10^4/\text{mm}^3$) は輸血を検討すべきである。また、好中球の減少が顕著な場合は G-CSF を投与する。細菌や真菌による二次感染を引き起こした場合は適切な抗生物質を投与する。精神的なサポートも回復には重要な因子である⁵⁴⁾。

リバビリンはブニヤウイルス科のリフトバレー熱ウイルスやクリミアコンゴ出血熱ウイルスを含む複数のウイルスの治療薬として承認されている^{67,68)}。リバビリンは *In vitro* で SFTS ウイルスの活性を阻害することが明らかとなっているが、患者の予後に関わらず、臨床では血小板数や血中ウイルス量に改善は認められないことから、SFTS ウイルス感染に対して臨床的な効果は限定的かもしれない^{53,69)}。

特異的抗体の投与による治療や予防はウイルス感染症で広く行われている。SFTS ウイルスに中和活性を示すヒトモノクローナル抗体は既にいくつか開発されており、これらをヒト-ヒト感染のリスクが高い医療従事者や患者の家族などに接種することで予防的効果が得られるかもしれない⁷⁰⁾。これまでの治療実績として SFTS の急性経過をたどった 2 名の患者にリバビリン投与および血漿交換を実施したところ回復した例がある。この組み合わせが重篤な SFTS 患者を救う治療法となり得るかもしれない⁷¹⁾。

SFTS ウイルスの予防法

現在、感染性クローンの作製に英国と中国の研究グループが成功しており⁷²⁾、ワクチン開発や治療法が開発が今後進められることが期待されるが、現状では SFTS ウイルスに対するワクチンは存在しない。

そのため、現状では媒介するマダニの刺咬を可能な限り防ぐことが、SFTS ウイルスの感染予防に最も効果的である。マダニの刺咬を防ぐために以下の点に注意する。
①ダニの生息場所には可能な限り近付かない。野生動物が出没する場所や道端の草むら、畑などにもマダニは生息している。
②野外では、可能な限り肌の露出を少なくし、長袖、長ズボン、手袋などを着用する。また、なるべく明るい色の服を着用することで、黒・濃い茶色をしているマダニを早期に発見できる。
③マダニによる吸血を防ぐためにディートが含まれる忌避剤が有効である。商品によってディートの濃度の違いがあり、適切に忌避剤を使用する。

万が一、マダニに刺咬された場合には、必ず医療機関を受診してマダニを取ってもらう。無理に引き剥がすと、食い込んだ顎や頭部だけが残ってしまい、感染症の危険

性が高まる上に傷口が化膿しやすくなる。マダニに刺咬されたからといって慌てることはないが、その後 1-2 週間、発熱に注意が必要である。発熱があった場合は、速やかに医師に診断してもらい、その際、マダニの刺咬歴を必ず伝え、マダニ媒介性感染症の可能性のあることを医師に理解してもらうことが重要である。

最後に

SFTS ウイルスに関しては、自然宿主や媒介マダニ、発症機序や治療法などまだまだ不明な点が多い。ワクチンや治療法が確立されていない現状では、診断法の充実化、国内外におけるウイルスの感染環や分布を把握することが重要であると考えている。

文 献

- 1) Xu B, Liu L, Huang X, et al : Metagenomic analysis of fever, thrombocytopenia and leukopenia syndrome (FTLS) in Henan Province, China : discovery of a new bunyavirus. *PLoS Pathog* **7** : e1002369, 2011.
- 2) Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, et al : The first identification and retrospective study of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan. *J Infect Dis* **209** : 816-827, 2014.
- 3) Kim KH, Yi J, Kim G, et al : Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012. *Emerg Infect Dis* **19** : 1892-1894, 2013.
- 4) Matsuno K, Weisend C, Kajihara M, et al : Comprehensive molecular detection of tick-borne phleboviruses leads to the retrospective identification of taxonomically unassigned bunyaviruses and the discovery of a novel member of the genus phlebovirus. *J Virol* **89** : 594-604, 2015.
- 5) Calisher CH and Goodpasture HC : Human infection with Bhanja virus. *Am J Trop Med Hyg* **24** : 1040-1042, 1975.
- 6) Saikku P : Arboviruses in Finland. 3. Uukuniemi virus antibodies in human, cattle, and reindeer sera. *Am J Trop Med Hyg* **22** : 400-403, 1973.
- 7) Li CX, Shi M, Tian JH, et al : Unprecedented genomic diversity of RNA viruses in arthropods reveals the ancestry of negative-sense RNA viruses. *elife* **4** : e05378, 2015.
- 8) Zhang YZ, Zhou DJ, Qin XC, et al : The ecology, genetic diversity, and phylogeny of Huaiyangshan virus in China. *J Virol* **86** : 2864-2868, 2012.
- 9) Yun SM, Lee WG, Ryou J, et al : Severe fever with

- thrombocytopenia syndrome virus in ticks collected from humans, South Korea, 2013. *Emerg Infect Dis* **20** : 1358-1361, 2014.
- 10) Liu Y, Li Q, Hu W, et al : Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Vector Borne Zoonotic Dis* **12** : 156-160, 2012.
 - 11) Gai Z, Liang M, Zhang Y, et al : Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through blood contact. *Clin Infect Dis* **54** : 249-252, 2012.
 - 12) Bao CJ, Guo XL, Qi X, et al : A family cluster of infections by a newly recognized bunyavirus in eastern China, 2007 : further evidence of person-to-person transmission. *Clin Infect Dis* **53** : 1208-1214, 2011.
 - 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, et al : Human-to-human transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through contact with infectious blood. *The J Infect Dis* **207** : 736-739, 2013.
 - 15) Jiang XL, Zhang S, Jiang M, et al : A cluster of person-to-person transmission cases caused by SFTS virus in Penglai, China. *Clin Microbiol Infect* **21** : 274-279, 2014.
 - 16) Wang Y, Deng B, Zhang J, et al : Person-to-person asymptomatic infection of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus through blood contact. *Intern Med* **53** : 903-906, 2014.
 - 17) Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, et al : Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med* **364** : 1523-1532, 2011.
 - 18) Liu S, Chai C, Wang C, et al : Systematic review of severe fever with thrombocytopenia syndrome : virology, epidemiology, and clinical characteristics. *Rev Med Virol* **24** : 90-102, 2014.
 - 19) Walter CT, Barr JN : Recent advances in the molecular and cellular biology of bunyaviruses. *J Gen Virol* **92** : 2467-2484, 2011.
 - 20) Reguera J, Weber F, Cusack S : Bunyaviridae RNA polymerases (L-protein) have an N-terminal, influenza-like endonuclease domain, essential for viral cap-dependent transcription. *PLoS Pathog* **6** : e1001101, 2010.
 - 21) Sun Y, Qi Y, Liu C, et al : Nonmuscle myosin heavy chain IIA is a critical factor contributing to the efficiency of early infection of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *J Virol* **88** : 237-248, 2014.
 - 22) 池上徹郎, 牧野伸治 : リフトバレー熱ウイルス. *ウイルス* **54** : 229-236, 2004.
 - 23) Sun Y, Guo Y, Lou Z : A versatile building block : the structures and functions of negative-sense single-stranded RNA virus nucleocapsid proteins. *Protein Cell* **3** : 893-902, 2012.
 - 24) Ferron F, Li Z, Danek EI, et al : The hexamer structure of Rift Valley fever virus nucleoprotein suggests a mechanism for its assembly into ribonucleoprotein complexes. *PLoS Pathog* **7** : e1002030, 2011.
 - 25) Blakqori G, Delhay S, Habjan M, et al : La Crosse bunyavirus nonstructural protein NSs serves to suppress the type I interferon system of mammalian hosts. *J Virol* **81** : 4991-4999, 2007.
 - 26) Bouloy M, Janzen C, Vialat P, et al : Genetic evidence for an interferon-antagonistic function of rift valley fever virus nonstructural protein NSs. *J Virol* **75** : 1371-1377, 2001.
 - 27) Weber F, Bridgen A, Fazakerley JK, et al : Bunyamwera bunyavirus nonstructural protein NSs counteracts the induction of alpha/beta interferon. *J Virol* **76** : 7949-7955, 2002.
 - 28) Qu B, Qi X, Wu X, et al : Suppression of the interferon and NF- κ B responses by severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *J Virol* **86** : 8388-8401, 2012.
 - 29) 鎌田龍星, 高野愛, 下田宙, 他 : マダニ類が保有・媒介するウイルス感染症. *Japanese Journal of Veterinary Parasitology* **12** : 32-43.
 - 30) Ding F, Zhang W, Wang L, et al : Epidemiologic features of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2011-2012. *Clin Infect Dis* **56** : 1682-1683, 2013.
 - 31) Cui N, Liu R, Lu QB, et al : Severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus-related human encephalitis. *J Infect* **70** : 52-59, 2015.
 - 32) Zeng P, Ma L, Gao Z, et al : A study of seroprevalence and rates of asymptomatic viremia of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus among Chinese blood donors. *Transfusion* **55** : 965-971, 2015.
 - 33) Zhang L, Sun J, Yan J, et al : Antibodies against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in healthy persons, China, 2013. *Emerg Infect Dis* **20** :

- 1355-1357, 2014.
- 34) Zhang L, Ye L, Ojcius DM, et al : Characterization of severe fever with thrombocytopenia syndrome in rural regions of Zhejiang, China. *PLoS One* **9** : e111127, 2014.
 - 35) Sun JM, Zhang YJ, Gong ZY, et al : Seroprevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in southeastern China and analysis of risk factors. *Epidemiol Infect* **143** : 851-856, 2015.
 - 36) Cui F, Cao HX, Wang L, et al : Clinical and epidemiological study on severe fever with thrombocytopenia syndrome in Yiyuan County, Shandong Province, China. *Am J Trop Med Hyg* **88** : 510-512, 2013.
 - 37) Zhao L, Zhai S, Wen H, et al : Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, Shandong Province, China. *Emerg Infect Dis* **18** : 963-965, 2012.
 - 38) Jiao Y, Zeng X, Guo X, et al : Preparation and evaluation of recombinant severe fever with thrombocytopenia syndrome virus nucleocapsid protein for detection of total antibodies in human and animal sera by double-antigen sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* **50** : 372-377, 2012.
 - 39) Ding S, Yin H, Xu X, et al : A cross-sectional survey of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection of domestic animals in Laizhou City, Shandong Province, China. *Jpn J Infect Dis*. **67** : 1-4, 2014.
 - 40) Niu G, Li J, Liang M, et al : Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus among domesticated animals, China. *Emerg Infect Dis* **19** : 756-763, 2013.
 - 41) Yun SM, Lee WG, Ryou J, et al : Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in ticks collected from humans, South Korea, 2013. *Emerg Infect Dis* **20** : 1358-1361, 2014.
 - 42) Park SW, Song BG, Shin EH, et al : Prevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in *Haemaphysalis longicornis* ticks in South Korea. *Ticks Tick Borne Dis* **5** : 975-977, 2014.
 - 43) McMullan LK, Folk SM, Kelly AJ, et al : A new phlebovirus associated with severe febrile illness in Missouri. *N Engl J Med* **367** : 834-841, 2012.
 - 44) Savage HM, Godsey MS Jr, Lambert A, et al : First detection of heartland virus (Bunyaviridae : Phlebovirus) from field collected arthropods. *Am J Trop Med Hyg* **89** : 445-452, 2013.
 - 45) Bosco-Lauth AM, Panella NA, Root JJ, et al : Serological Investigation of Heartland Virus (Bunyaviridae : Phlebovirus) Exposure in Wild and Domestic Animals Adjacent to Human Case Sites in Missouri 2012-2013. *Am J Trop Med Hyg* (in print)
 - 46) Nasci RS, Lambert AJ, Savage HM : Novel bunyavirus in domestic and captive farmed animals, Minnesota, USA. *Emerg Infect Dis* **20** : 336, 2014.
 - 47) Mourya DT, Yadav PD, Basu A, et al : Malsoor virus, a novel bat phlebovirus, is closely related to severe fever with thrombocytopenia syndrome virus and heartland virus. *J Virol* **88** : 3605-3609, 2014.
 - 48) Gai ZT, Zhang Y, Liang MF, et al : Clinical progress and risk factors for death in severe fever with thrombocytopenia syndrome patients. *J Infect Dis* **206** : 1095-1102, 2012.
 - 49) Weng Y, Chen N, Han Y, et al : Clinical and laboratory characteristics of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Chinese patients. *Braz J Infect Dis* **18** : 88-91, 2014.
 - 50) Cui N, Bao XL, Yang ZD, et al : Clinical progression and predictors of death in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome in China. *J Clin Virol* **59** : 12-17, 2014.
 - 51) QuanTai X, FengZhe C, XiuGuang S, et al : A study of cytological changes in the bone marrow of patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome. *PLoS One* **8** : e83020, 2013.
 - 52) Zhang YZ, He YW, Dai YA, et al : Hemorrhagic fever caused by a novel Bunyavirus in China : pathogenesis and correlates of fatal outcome. *Clin Infect Dis* **54** : 527-533, 2012.
 - 53) Liu W, Lu QB, Cui N, 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** : 1292-1299, 2013.
 - 54) Liu Q, He B, Huang SY, et al : Severe fever with thrombocytopenia syndrome, an emerging tick-borne zoonosis. *Lancet Infect Dis* **14** : 763-772, 2014.
 - 55) Qu B, Qi X, Wu X, et al : Suppression of the interferon and NF- κ B responses by severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *J Virol* **86** : 8388-8401, 2012.
 - 56) Zoja C, Garcia PB, Remuzzi G : The role of chemokines in progressive renal disease. *Front Biosci (Landmark Ed)* **14** : 1815-1822, 2009.
 - 57) Temonen M, Mustonen J, Helin H, et al : Cytokines,

- adhesion molecules, and cellular infiltration in nephropathia epidemica kidneys : an immunohistochemical study. *Clin Immunol Immunopathol* **78** : 47-55, 1996.
- 58) Wasmuth HE, Tacke F, Trautwein C : Chemokines in liver inflammation and fibrosis. *Semin Liver Dis* **30** : 215-225, 2010.
- 59) Petreaca ML, Yao M, Liu Y, et al : Transactivation of vascular endothelial growth factor receptor-2 by interleukin-8 (IL-8/CXCL8) is required for IL-8/CXCL8-induced endothelial permeability. *Mol Biol Cell* **18** : 5014-5023, 2007.
- 60) Seynhaeve AL, Vermeulen CE, Eggermont AM, et al : Cytokines and vascular permeability : an in vitro study on human endothelial cells in relation to tumor necrosis factor- α -primed peripheral blood mononuclear cells. *Cell Biochem Biophys* **44** : 157-169, 2006.
- 61) Jin H, Wei F, Liu Q, et al : Epidemiology and control of human granulocytic anaplasmosis : a systematic review. *Vector Borne Zoonotic Dis* **12** : 269-274, 2012.
- 62) Goldsmith CS, Ksiazek TG, Rollin PE, et al : Cell culture and electron microscopy for identifying viruses in diseases of unknown cause. *Emerg Infect Dis* **19** : 886-891, 2013.
- 63) Li Z, Cui L, Zhou M, et al : Development and application of a one-step real-time RT-PCR using a minor-groove-binding probe for the detection of a novel bunyavirus in clinical specimens. *J Med Virol* **85** : 370-377, 2013.
- 64) Sun Y, Liang M, Qu J, et al : Early diagnosis of novel SFTS bunyavirus infection by quantitative real-time RT-PCR assay. *J Clin Virol* **53** : 48-53, 2012.
- 65) Li Z, Qi X, Zhou M, et al : A two-tube multiplex real-time RT-PCR assay for the detection of four hemorrhagic fever viruses : severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, Hantaan virus, Seoul virus, and dengue virus. *Arch Virol* **158** : 1857-1863, 2013.
- 66) Wang X, Zhang Q, Hao F, et al : Development of a colloidal gold kit for the diagnosis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection. *Biomed Res Int* **2014** : 530621, 2014.
- 67) Debing Y, Jochmans D, Neyts J : Intervention strategies for emerging viruses : use of antivirals. *Curr Opin Virol* **3** : 217-224, 2013.
- 68) Tasdelen Fisgin N, Ergonul O, Doganci L, et al : The role of ribavirin in the therapy of Crimean-Congo hemorrhagic fever : early use is promising. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **28** : 929-933, 2009.
- 69) Shimojima M, Fukushi S, Tani H, et al : Effects of ribavirin on severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in vitro. *Jpn J Infect Dis* **67** : 423-427, 2014.
- 70) Guo X, Zhang L, Zhang W, et al : Human antibody neutralizes severe Fever with thrombocytopenia syndrome virus, an emerging hemorrhagic Fever virus. *Clin Vaccine Immunol* **20** : 1426-1432, 2013.
- 71) Oh WS, Heo ST, Kim SH, et al : Plasma exchange and ribavirin for rapidly progressive severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Int J Infect Dis* **18** : 84-86, 2014.
- 72) Brennan B, Li P, Zhang S, et al : Reverse genetics system for severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *J Virol* **89** : 3026-3037, 2015.