

# 病原微生物検出情報

## Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

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

### 月報

## Vol.40 No. 7 (No.473)

### 2019年7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

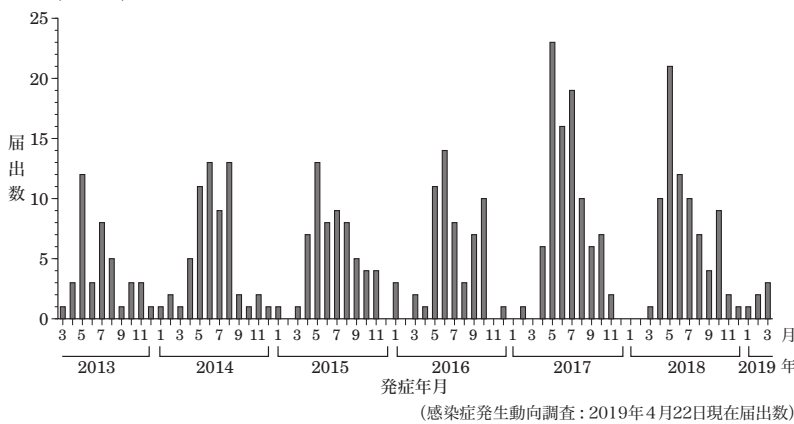
(禁、無断転載)

日本における SFTS 患者の疫学：2017年現在 3，東京都で初めて重症熱性血小板減少症候群と診断された症例 4，中国・韓国・ベトナムにおける SFTS 流行状況：更新情報 5，動物における SFTSV 感染の疫学調査 6，ペットから SFTS ウイルスに感染し，SFTS を発症した事例報告 7，SFTS 発症動物について（ネコ，イヌを中心に）8，SFTS ウイルスに対する血清抗体陽性率調査～愛媛県など我が国の調査結果を中心に 9，抗 SFTS ウイルス薬開発の進捗状況 10，SFTS に対するファビピラビル治療効果を調べるための医師主導型臨床研究 11，茨城県内の地域医療を担う病院における *Bacillus cereus* 院内感染事例 11，アストロウイルスの交差反応を認めたサボウイルス検出用 nested RT-PCR 系 13，2019年1月に発生した大阪府内における麻疹集団感染事例の概要と対応 14，WHO のヨーロッパ地域（EUR）における麻疹排除に向けての進捗状況 2009～2018年16

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、厚生労働省医薬・生活衛生局、検疫所。

## 〈特集〉 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS)，2019年6月現在

図1. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の発症月別届出数, 2013年3月4日～2019年3月31日 (n=394)



(感染症発生動向調査：2019年4月22日現在届出数)

重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS) は、2013年3月4日に感染症法で全数把握の4類感染症 (届出基準：<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-04-43.html>) に加えられ、多くの場合、マダニ媒介性ウイルス感染症としての側面を有する。原因ウイルスはブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類され、2018年に国際ウイルス分類委員会 (ICTV) により *Banyangvirus Huaiyangshan banyangvirus* と呼称することに変更されたが、これまで国内外において広く SFTS ウイルス (SFTSV) と呼ばれていることから、本稿では SFTSV を用いる。SFTS は2011年に中国の研究者らにより初めて報告され、その後、日本と韓国でも流行していることが確認された。潜伏期間は主に5～14日間で、主な症状は、発熱、消化器症状、頭痛、筋肉痛であり、さらに意識障害等の神経症状、出血症状 (歯肉出血や下血等) を合併することがある。身体所見では、表在リンパ節腫脹や、上腹部圧痛を認めることがある。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 等の上昇を認める。生存例では、発症から1週間程で改善傾向となり、2週間程で治癒する。一方、死亡例では呼吸循環不全、播種性血管内凝固症候群 (DIC) などの病態に基づく多臓器不全を認める。

## NESID における SFTS 患者の発生状況

2013年3月4日～2019年3月31日までに感染症発生動向調査 (NESID) で届け出られた患者報告数は、2012年以前の発症8例 (2005年2例, 2010年1例, 2012年5例) を含む402例 (次ページ表) である。発生は毎年5～10月に多く (図1)、西日本を中心とした23府県から報告されている (次ページ図2)。なお、2019年5月に東京都から1症例が届け出られたが、その推定感染地域は長崎県であった (本号4ページ)。患

者の性別は、男性と女性がそれぞれ196例 (49%) と206例 (51%) で (次ページ図3)、年齢は60歳以上が多かった (5～96歳, 年齢中央値74歳)。2013年以降の発症者 (394例) における症状は、発熱が392例 (99%)、消化器症状 (腹痛, 下痢, 嘔吐, 食欲不振など) が342例 (87%) に認められ、血液検査では血小板減少と白血球減少が、それぞれ380例 (96%)、351例 (89%) に認められた。

## 日本における SFTS 患者の疫学

日本医療研究開発機構 (AMED) 研究班「重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) に対する診断・治療・予防法の開発及びヒトへの感染リスクの解明等に関する研究」では133例の詳細な患者情報に基づいて、SFTS の疫学や臨床情報、予後リスク因子を解析している。併存疾患が97例 (73%) に認められ、内訳は高血圧 (47例, 35%)、糖尿病 (27例, 20%)、脂質代謝異常症 (15例, 11%)、悪性腫瘍 (9例, 7%) であった。死亡患者では悪性腫瘍の併存が多かった。109例 (82%) が発症前2週間以内に屋外活動を行っており、うち70例 (53%) は農作業であった。研究期間中の全症例における致命率は27% (死亡36例) であり、各年で致命率の有意な変化はなかった (本号3ページ)。

(2ページにつづく)

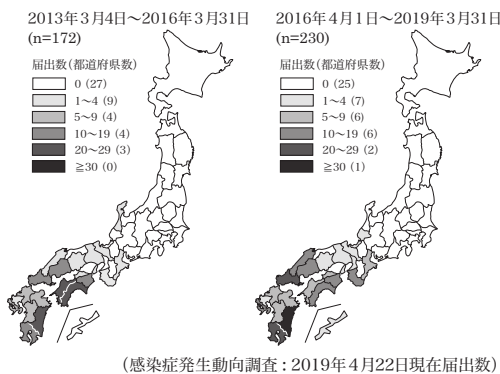
(特集つづき)

表. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)届出数

診断年	届出数			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	35	25	60	18
2017	41	49	90	20
2018	40	37	77	19
2019	4	2	6	5
総数	196	206	402	23

感染症発生動向調査：2019年4月22日現在届出数

図2. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の都道府県別届出状況, 2013年3月4日～2019年3月31日



(感染症発生動向調査：2019年4月22日現在届出数)

### 海外 (中国, 韓国, ベトナム) における SFTS 流行状況

中国の報告数は年々増加し、2016年は1,300人超であった。韓国でも報告数が年々増加しており、2018年は259人であった。SFTS患者は中国、韓国、日本のみからの報告であったが、後方視的調査により2019年にベトナムでSFTS患者発生が報告された(本号5ページ)。

#### SFTS の検査体制

全国の地方衛生研究所にてRT-PCR法によるSFTSV遺伝子検出検査を実施している。国立感染症研究所では要請に応じて定量的リアルタイムRT-PCR法による遺伝子増幅検査や、ペア血清を用いたSFTSVに対する抗体検査を実施している。

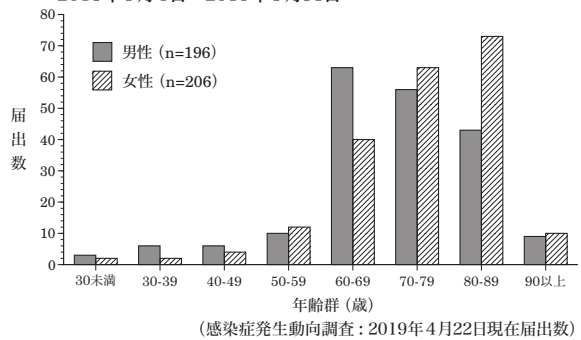
#### 動物における SFTSV 感染

SFTSVは経卵性伝播で成ダニから幼ダニへSFTSVが受け継がれる経路(マダニ-マダニ経路)と、マダニが哺乳動物を吸血する際にSFTSVを動物に感染させ、さらに感染哺乳動物を吸血することによりSFTSVを獲得する経路(マダニ-哺乳動物経路)により、自然界で維持されている。現時点でヒト、イヌ、ネコ(チーターを含む)以外の発症動物は、みつつかっていないが、野生動物ではイノシシ・シカ・アライグマや、家畜では中国や韓国においてウシ・ブタ・ヒツジ・ヤギ・ウマ等の感染が明らかとなっている(本号6ページ)。

#### SFTSV 感染症発症動物とヒトへの感染事例

ネコやイヌがSFTSVに感染し、発症するとSFTSに特異的な症状を呈する。これらのネコやイヌに噛まれたり、直接触れることでSFTSVに感染し発症したヒト

図3. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)患者の性別・年齢群別届出数, 2013年3月4日～2019年3月31日



(感染症発生動向調査：2019年4月22日現在届出数)

の事例が確認されており(本号7ページ)、近年、発症動物から飼い主、獣医療関係者への感染が、大きな問題になりつつある。2017年7月にはSFTSV感染によるチーター2頭の死亡が動物園で発生した。これまで、ネコ120頭、イヌ7頭、チーター2頭でのSFTSV感染症の発生が確認されている。無症状の動物がSFTSVの感染源になるかどうかは不明だが、動物からヒトへの感染事例はすべて発症した動物からであった。感染予防のために原因不明の病気のネコやイヌには、直接触れないこと、また、獣医療関係者は普段から標準予防対策を講じることが重要である(本号8ページ)。

#### SFTSV に対する血清抗体陽性率調査

国内でSFTS報告数の多い地域の住民を対象に抗体陽性率調査が実施されている。愛媛県では患者発生地域を中心に農業・林業従事者50歳以上のハイリスクグループ694人(男性319人、女性375人)を対象にSFTSV抗体検査が実施され、抗体陽性者は1名(陽性率0.14%)であった。鹿児島県でも同様の調査が実施され、646人の対象者中、抗体陽性者は2人(0.3%)であった。これらの流行地域の住民における抗体陽性率は高くなかったが、さらなる調査・研究が必要である(本号9ページ)。

#### 今後の課題

SFTSVが自然界に存在する地域で生活する人々は感染のリスクにさらされている。マダニ媒介性感染症ではあるが、ネコやイヌなどの伴侶動物からヒトがSFTSVに感染し、発症しただけでなく、死亡した事例もあることが確認されている。国内でも家族内感染が疑われる事例が報告され、中国や韓国では患者から医療従事者への感染事例も報告されている。職業関連感染予防は重要かつ喫緊の課題である。有効なワクチンや治療法がないことから現時点でSFTSに対しては対症療法がなされており、特異的な治療薬の開発、ワクチンによる予防法の開発が望まれる(本号10ページ)。現在、抗SFTSV薬として有効性が期待されるファビピラビルの臨床研究や(本号11ページ)、ファビピラビル以外の抗SFTSV薬の研究も行われている。国内ではSFTS確認後6年が経過し、治療や予防に関する調査研究の必要性がますます高まっている。

## ＜特集関連情報＞

### 日本における SFTS 患者の疫学：2017年現在

#### 背景

重症熱性血小板減少症候群 (Severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS) は2013年3月4日より感染症法に基づく4類感染症として診断した医師に報告が義務づけられている。日本医療研究開発機構 (AMED) 研究班「重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) に対する診断・治療・予防法の開発及びヒトへの感染リスクの解明等に関する研究」(以下本研究班) において、私たちは2013年4月～2014年9月までの49例についての疫学や臨床情報、予後リスク因子等について報告した<sup>1)</sup>。本研究では同研究班で収集された情報に2014年9月～2017年10月までの患者情報を新たに加え、SFTS症例の疫学解析を行った。

#### 方法

2014年9月～2017年10月までに発症し感染症発生動向調査 (NESID) に届出された SFTS 患者の報告医師に対して、研究参加への同意書、質問紙等を送付し、患者の基本属性、社会歴、発症2週間前までの屋外活動歴、また初診時や入院時の症状、検査結果等の回答を依頼した。また、基本属性の一部については NESID に報告されている情報を利用した。傾向分析にはスピアマンの順位相関分析、ヨソクヒール＝タブストラ検定を、生存と死亡患者間の比較には、ピアソンのカイ二乗検定、ウィルコクソンの順位和検定、ロジスティック回帰分析を利用した。

#### 結果

2013年4月～2017年10月までに NESID に届出された SFTS 患者は303例であった。本研究において計133例の患者情報が収集された。

NESID に届出された303例について、年間の届出数はそれぞれ2013年40例、2014年61例、2015年60例、2016年59例、2017年83例だった。患者は西日本を中心とした23府県から届出されており、4～10月の発症が比較的多かった。また、発症から初診まで期間は中央値3日 (四分位範囲: 2-5日) であり、各年での有意な違いはみられなかった。一方で初診から診断までの期間は各年について中央値 [四分位範囲] は2013年11.5日 [7.25-15.75日]、2014年11日 [8-23日]、2015年8日 [5-12日]、2016年4日 [2-7日]、2017年3日 [1-5日] と経年的に有意に減少していた。

303例のうち本研究班の質問票に回答があった133例 (43.9%) については、年齢中央値は73歳 (四分位範囲: 65-82歳) であった。患者数に男女差はなく、併存疾患として、高血圧47例 (35%)、糖尿病27例 (20%)、脂質代謝異常症15例 (11%)、悪性腫瘍9例 (7%)、併存疾患なしが36例 (27%) であった。うち悪性腫瘍の併存は有意に死亡患者に多かった。

109例 (82%) が発症2週間以内に屋外活動をしており、70例 (53%) が農作業をしていた。55例 (41%) で実際にダニ咬傷痕が確認された。

初診時の臨床症状として、発熱109例 (82%)、消化器症状113例 (85%)、倦怠感87例 (65%)、神経学的症状80例 (60%) を主に認めた。神経学的症状のうち振戦の出現は有意に死亡患者に多かった。

また、初診時の検査値 (中央値) の正常範囲の逸脱は、白血球減少、血小板減少、肝逸脱酵素 (AST, ALT, LDH) 上昇、APTT 延長に認められた。肝逸脱酵素 (AST, ALT, LDH) 上昇、APTT 延長は死亡患者に有意に認められた。

研究期間中の全症例における死亡は、36例 (致命率27%) であり、各年で致命率の有意な変化は認めなかった。

上記で生存患者と死亡患者で有意差を認めた項目のうち、正常範囲を大きく逸脱している項目、また、過去の報告から予後因子として報告されている項目について多変量解析を実施したところ、血小板の減少、悪性腫瘍の合併および初診時の振戦の出現が有意に死亡患者に多く認められた。

#### 考察

本研究によって示された、SFTS 患者の致命率は、当初 Kato H, *et al.*, により報告された31%と変わらず、27%と高く、また有意な経年的な変化は認められなかった。一方で NESID による報告では、致命率が2013年35%、2014年26%、2015年18%、2016年14%、2017年13%と減少しているが、これは届出時点での転帰を示しているに過ぎない。急激な転帰をとることの多い本疾患ではあるが、初診から診断までの期間が経年的に短くなっている傾向から、近年では転帰が判明する以前に NESID に報告されている可能性がある。また、2016年4月より SFTS の治療薬として臨床試験が進められている抗ウイルス薬ファビピラビルについては、SFTS ウイルス感染マウス実験において、早期投与が生存率の向上に寄与することが示されており、診断のタイミングが早くなっている傾向は今後の治療方法の確立において、非常に重要であると考えられる<sup>2,3)</sup>。

予後リスク因子としては、単変量解析で示された年齢や肝酵素上昇、APTT 延長が Kato H, *et al.*, や他の研究等過去の報告で示されている点は同様であった<sup>4-7)</sup>。多変量解析で示された血小板減少についても過去に報告されている。悪性腫瘍の併存と初診時の振戦出現については本研究で新たに示された結果であるが、その意義については今後の研究が待たれる。

SFTS の国内症例が確認されて6年以上が経過し、様々な疫学情報や臨床情報が蓄積されてきた。しかし、致命率の高い疾患であることに変わりはなく、早期の治療方法の確立が待たれるところである。

謝辞：本研究にあたり、ご協力いただきました医療



機関、全国の保健所、地方衛生研究所、研究班等の関係者の皆様には感謝申し上げます。

#### 参考文献

- 1) Kato H, *et al.*, PLoS One, 2016
- 2) Tani H, *et al.*, mSphere 1 (1), 2016
- 3) 安川正貴, 日本化学療法学会雑誌 65 (4): 558-563, 2017
- 4) Liu W, *et al.*, Clin Infect 57 (9): 1292-1299, 2013
- 5) Chen Y, *et al.*, Oncotarget 8 (51): 89119-89129, 2017
- 6) Sun J, *et al.*, Sci Rep 6: 33175, 2016
- 7) Li H, *et al.*, Lancet Infect 18 (10): 1127-1137, 2018

埼玉県狭山保健所  
(兼 保健医療部保健医療政策課)  
小林祐介  
国立感染症研究所感染症疫学センター  
島田智恵 山岸拓也 松井珠乃  
同ウイルス第一部  
下島昌幸 西條政幸  
富山県衛生研究所  
大石和徳

#### <特集関連情報>

#### 東京都で初めて重症熱性血小板減少症候群と診断された症例

重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS) は、SFTS ウィルス (SFTSV) によるマダニ媒介感染症である。2013年1月に初めて日本における SFTS 患者が報告されて以降<sup>1,2)</sup>, 23府県で404例が報告されている (2019年4月24日現在)。その多くは西日本 (北陸を含む) からの報告例であり、東日本での報告例はなかった<sup>3)</sup>。今回、私たちは東京都で初めて SFTS と診断された患者を経験したので報告する。

患者は2019年5月初旬に長崎県へ旅行した、東京都在住の50代の男性である。現地の森林での活動歴はあったが、野外行動時は長袖の衣服を着用し、明らかなダニ刺咬痕はなかった。宿泊先ではネコが飼育されていたが、直接接触したことはなく、その他の動物にも接触しなかった。長崎県訪問初日から6日目 (第1病日) の夕方から食欲不振、頭痛を自覚した。翌日 (第2病日) に東京に戻った。発熱、嘔吐、下痢症状も出現した。第4病日に近医を受診して末梢血液検査がなされ、白血球減少と血小板減少を指摘されたが、その時は対症薬処方による治療がなされた。しかし症状は改善せず、第7病日には意識がもうろうとしたため前医の救急外来を受診した。血液検査にて白血球数と血小板数はそれぞれ $1,200/\mu\text{L}$ と $52,000/\mu\text{L}$ で、2系統の血

球減少が認められ、さらにCKも $14,853 \text{ U/L}$  (正常値:  $57-197 \text{ U/L}$ ) と上昇していた。CRPは $0.73 \text{ mg/dL}$  (正常値:  $0.3\text{mg/dL}$ 以下) と軽度上昇していた。敗血症の疑いとして補液、広域スペクトル抗菌薬投与が開始された。第8病日には骨髓穿刺検査が実施された。核/細胞質比が小さく核異型の強い異型リンパ球増多が認められたが、血球貪食像は認められなかった。症状が改善しないことから、同日に精査・治療目的に当院へ転院搬送された。入院時は意識障害と $39.1^\circ\text{C}$ の発熱、眼球結膜充血を認めた。体表にダニ刺咬痕は確認されなかった。長崎県への滞在歴と、上記検査所見からSFTSの可能性を考え、接触予防策および飛沫予防策を実施しながら治療を継続し、第9病日に国立感染症研究所において検査が実施された。第9病日の血液と尿から、それぞれ $1.76 \times 10^6 \text{ copies/mL}$ ,  $1.90 \times 10^2 \text{ copies/mL}$ のSFTSV 遺伝子が検出され、SFTS 確定症例として東京都に届け出た。補液による支持療法を継続した。意識障害が遷延したため、中枢神経感染を疑って腰椎穿刺検査を行ったが、髄液細胞数は $1/\mu\text{L}$ と細胞増多は認められなかった。脳脊髄液からは $2.04 \times 10^2 \text{ copies/mL}$ のSFTSV 遺伝子が検出された。遷延した意識障害および筋力低下は徐々に改善し、第13病日には意識清明となり、各種血液検査も改善傾向に転じた。第16病日に採取された血清はSFTSV 遺伝子検出検査陰性になり、第25病日に退院した。

本症例では特徴的な臨床像と旅行歴からSFTSを想起し、早期に診断に至った。本症例は東京都で初めてSFTSと診断された患者となったが、今回の経験は国内でSFTS患者報告がない地域でもSFTS患者が発生するリスクがあることを示している。患者が報告されていない地域でも、医師はSFTSについてよく知っておく必要がある。

中国ではSFTS患者報告地域が広がっている。2011~2016年に中国で報告されたSFTSの99.53%が7つの省からの報告であったが、その省の数は年々増加している<sup>4)</sup>。日本でもSFTSV陽性のマダニやSFTSV抗体陽性の野生動物が、患者報告がない地域を含めて国内の広範囲で発見されており<sup>5)</sup>、このことから流行地への滞在歴の有無に関わらず、患者報告のない地域でSFTS患者が発生すると予想される。

これまで患者報告がない地域においても、臨床像や検査所見からSFTSが疑われる場合には、旅行歴、滞在歴、活動歴を聴取するとともに、最寄りの保健所等に報告し、検査を実施することが重要である。また、SFTSは患者から医療従事者への二次感染も起こりえる。疑い患者を診た場合には、速やかに感染防止対策を適切に講じる必要がある。

#### 参考文献

- 1) 西條政幸ら, IASR 34: 40-41, 2013
- 2) Takahashi T, *et al.*, J Infect Dis 209 (6): 816-

827, 2014

- 3) 国立感染症研究所ウイルス第一部・感染症疫学センター, 感染症発生動向調査で届出られた SFTS 症例の概要

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/sfts/sfts-idwrs/7415-sfts-nesid.html>

- 4) Sun J, *et al.*, *Sci Rep* 7 (1): 9236, 2017

- 5) 森川 茂ら, *IASR* 37: 50-51, 2016

国立国際医療センター

神田宏平 木下典子 奥濱絢子

中村啓二 下村 暁 稲垣剛志

忽那賢志 大曲貴夫

国立感染症研究所 ウイルス第一部

下島昌幸 西條政幸

#### <特集関連情報>

#### 中国・韓国・ベトナムにおける SFTS 流行状況: 更新情報

##### 中国における SFTS

中国の CDC (疾病対策予防センター) により, 2011~2016年の重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の報告数や季節性, 発生地域等について傾向の解析が行われた<sup>1)</sup>。報告数は年々増加し, 2016年は1,300人以上であった。99%以上が河南省, 山東省, 湖北省, 安徽省, 浙江省, 遼寧省, 江蘇省の7省からの報告であった。患者の98%が4~10月に発生するが南部の省ほど早く, そして長く発生する傾向がみられた。患者の年齢は中央値61~63歳と大きくは変動していない。88%が農業従事者であることにも変動は認められていない。高齢であるほど致命率が高いが, 年ごとに致命率は減少している。発症から診断までの日数は年ごとに長くなっており, 農村部の病院における SFTS の実験室診断能力の向上が必要であると指摘している。

SFTS の最初の発見は2008~2009年に発生した原因不明の熱性疾患の調査の結果であったが<sup>2, 3)</sup>, 後方視的調査で2006年には発生していたとされていた<sup>4)</sup>。近年, 別の調査報告があり, そのさらに10年前に既に発生していたことが示唆されている<sup>5)</sup>。これは, 江蘇省のある家族および関わった医師らが1996年に原因不明の発熱や血小板減少を示し, その際に採材され保存されていたサンプルについて SFTS の発見後に血清学的検査を実施したというものである。6人が SFTS ウイルスに対する抗体検査で陽性 (ELISA 法で IgM 陽性, うち1名は間接蛍光抗体法 (IFA) で IgG も陽性) を示した。このうち4人については発症から14年後の2010年に採血が行われ, 80~640倍の IgG 陽性反応が認められている。いずれのサンプルからも SFTS ウイルスの遺伝子は検出されていない。

##### 韓国における SFTS

韓国における SFTS の季節性や発生地域, 患者年齢, 主症状や検査結果等の傾向の詳細な解析や報告は行われていない。韓国では2012年の死亡者が SFTS であったことが後方視的調査から2013年に初めて報告され<sup>6)</sup>, それ以降の年間報告患者数は36人 (2013年), 55人 (2014年), 79人 (2015年), 165人 (2016年), 272人 (2017年), 259人 (2018年) と増加傾向を示し<sup>7)</sup>, 近年の韓国の年間報告患者数は日本のそれよりも多い。さらなる複数の後方視的調査から, 2008年に2人, 2010年に2人, 2012年に2人の SFTS 患者が発生していたことが分かり<sup>8, 9)</sup>, 2008年の患者が現在把握されている韓国の SFTS 患者の最も早い事例である。

##### ベトナムにおける SFTS

これまで SFTS の報告は中国・韓国・日本の3カ国のみであったが, 後方視的調査でベトナムにおける SFTS の国内発生があったことが報告された<sup>10)</sup>。Hue 大学病院で2017年10月~2018年3月の間に熱性疾患で入院した80人について, 血清から SFTS ウイルスの遺伝子を検出したところ, 中国・韓国・日本への渡航歴のない2人が陽性であった。遺伝子配列では日本型の J3 に該当する<sup>11)</sup>。うち1人は IgM 抗体も陽性であった。2人は29歳の女性と27歳の男性で, 血小板減少や白血球減少, 発熱, 頭痛, 血中肝酵素値上昇等の SFTS 患者で頻繁に認められる症状や検査結果のいくつかを示していた。いずれも回復している。ベトナムには SFTS ウイルスを媒介しうるマダニ *Amblyomma testudinarium* が生息しているが, 渡り鳥によりウイルスが流行地から運ばれた可能性が指摘されている<sup>12)</sup>。

##### 参考文献

- 1) Sun J, *et al.*, *Sci Rep* 7: 9236, 2017
- 2) Yu XJ, *et al.*, *N Engl J Med* 364: 1523-1532, 2011
- 3) Xu B, *et al.*, *PLoS Pathog* 7: e1002369, 2011
- 4) Liu Y, *et al.*, *Vector Borne Zoonotic* (2): 156-160, 2012
- 5) Hu J, *et al.*, *PLoS Negl Trop*: e0006603, 2018
- 6) Kim KH, *et al.*, *Emerg Infect*: 1892-1894, 2013
- 7) 韓国 CDC  
[http://www.cdc.go.kr/cdc\\_eng/](http://www.cdc.go.kr/cdc_eng/)
- 8) Kim KH, *et al.*, *J Korean Med Sci* 33: e319, 2018
- 9) Kim YR, *et al.*, *Emerg Infect*: 2103-2105, 2018
- 10) Tran XC, *et al.*, *Emerg Infect*: 1029-1031, 2019
- 11) Yoshikawa T, *et al.*, *J Infect*: 889-898, 2015
- 12) Yun Y, *et al.*, *Am J Trop Med Hyg* 93: 468-474, 2015

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＞

### 動物における SFTSV 感染の疫学調査

#### SFTS ウイルスの感染環 (図1)

重症熱性血小板減少症候群ウイルス (SFTSV) はマダニにおけるすべてのステージを経ること (経ステージ)、ならびに経卵性伝播することが知られている (マダニサイクル)。これらウイルス保有マダニにヒトを含む各種の哺乳動物が咬まれる際にヒトや動物がウイルスに感染する。ウイルスに感染した動物の一部はウイルス血症になり、ウイルス血症になっている動物を咬んだマダニはウイルスを獲得する (動物サイクル)。マダニサイクルでは一匹のウイルス保有雌マダニの産卵により数多くのウイルス保有幼ダニが生まれ、動物サイクルでは1頭のウイルス血症を示した動物から多数のウイルス保有マダニが生じる。条件さえ整えば、地域でSFTS保有マダニが確実に増えると考えられる。

#### ネコにおける SFTS 発生状況

ネコにおける SFTS 発生地はこれまで、西日本に限られている。長崎県 (32件)、鹿児島県 (20件)、宮崎県 (15件)、佐賀県 (10件) で多くの発生が報告されている (次ページ図2)。発生地は SFTS 患者発生地とほぼ重なるが、愛媛県や高知県などの SFTS 患者の多い地域で、いまだにネコでの発症に関する情報は報告されていない。獣医療関係者へのさらなる注意喚起が必要かもしれない。

SFTS 発症ネコの確認から、まだ2年しかたっておらず情報は少ないが、季節的には3月頃から発生数が増え始め、4月をピークとして11月までが発生の多い時期と考えられる。2019年は2月に10件の発生に関する情報があり、ヒトでの発生が少ない冬でも注意が必要である。

野良ネコにおける抗 SFTSV 抗体保有状況の調査によると、九州広域で451頭中3頭 (0.7%) が抗 SFTSV IgG 抗体を保有していた。これらは過去の感染を意味しているが、陽性率は非常に低く、野良ネコでの抗 SFTSV 抗体保有率は低いと考えられる。一方で、SFTSV 感染が多くの野良ネコを死亡させた結果による可能性もある。

#### イヌにおける SFTS 発生状況

これまでイヌにおける SFTS 発生の報告は7頭あるが西日本のみである (次ページ図2)。1頭は猟犬であった。7頭の発生のみの確認であるため、イヌに関する詳細な発生状況は不明であるが、ネコと同様であると考えて良いと思われる。

#### その他の動物における SFTSV 感染

マダニに咬まれるすべての哺乳動物が感染すると考えられる。しかし、発症動物については、ヒト、イヌ、ネコ、チーター以外はみつかってい

ない。感染動物について和歌山県では、捕獲されるほぼすべての野生動物が感染していた。また中国や韓国では、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウマなどの多くの生産動物 (産業動物) も感染していた<sup>1)</sup>。しかし、同じ地域でも動物間で抗体保有率に大きな違いがある。反芻獣であるウシやヒツジと比較して、特に豚の陽性率が低いことが中国で報告され、国内における調査でも、同一地域の野生のシカでの陽性率 (47%) が高かったことに比べて、イノシシの陽性率 (21%) と低かった。鳥類に関しては今後の解明が待たれる。

#### 分布域

ヒトやイヌ・ネコでの SFTS の発生は、これまでのところ西日本に限られている。日本全国のイノシシとシカを調査すると、中部地方や関東地方のシカで10%以上の抗 SFTSV 抗体保有率となっている地域が存在した。しかし、東日本や北日本では抗 SFTSV 抗体保有率は低い。さらに、北海道のエゾシカでは SFTSV に対する抗体を保有している個体はみつかっていない<sup>2)</sup>。東北地方や北海道地方には SFTSV は、ほとんど侵入していない可能性が考えられる。最近では、関東地方でもシカの陽性率が上昇している地域がみつまっている。

現在 SFTS が流行している西日本において、アライグマでの抗体陽性率は2007年の0%から2013年以降急激に上昇し、2015年以降はプラトーに達している (次ページ図3)。この地域では2012~2015年にかけて急速に SFTSV が拡大したことを示唆する。2013年に初めて患者が報告され、2017年にはネコで世界初の発症も観察された。条件さえ整えば、SFTSV が蔓延することを示しているとともに、SFTSV が徐々に西から東に分布域を拡大していることを意味している。さらに、東日本のアライグマの2.3%の血清から SFTSV が検出されている。

#### おわりに

野生動物での SFTS 発症はみつかっていない。本当

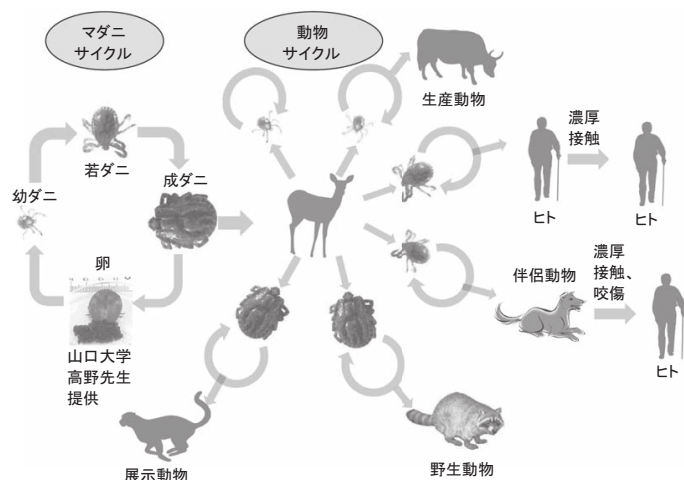


図1. 現在知られているSFTSウイルスの感染環



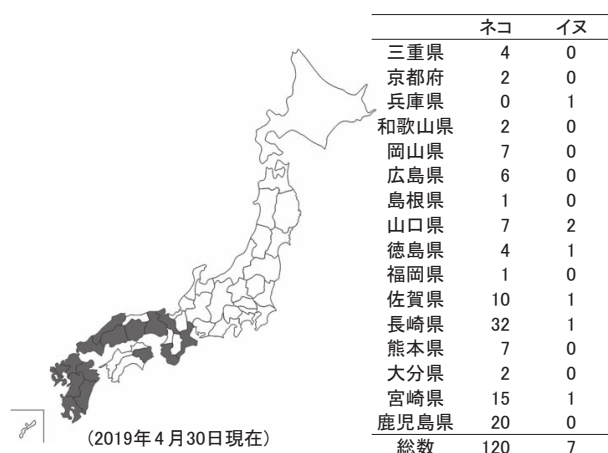


図2. 国内でSFTS発症ネコ・イヌが認められた地域

に野生動物は発症していないのか、今後の解明が待たれる。また、発症せずにウイルスに感染した動物は、その行動範囲の広さからウイルス保有マダニの拡散に結び付くことが考えられる。感染動物の排泄物からはウイルス遺伝子が検出されていることから野生動物によるSFTSVの拡大には今後も注意が必要である。さらに、野生動物でのSFTSVの感染状況は、曝露を受けるヒトへのリスクと関連している。野生動物での抗体保有率は季節による大きな影響を受けるため、一年を通じての検体採取を実施するなど、野生動物での調査を通してヒトを含めた地域のリスクを知ることが重要である。

## 参考文献

- 1) Niu G, *et al.*, Emerg Infect Dis 19 (5): 756-763, 2013
- 2) Uchida L, *et al.*, J Vet Med Sci 80 (6): 985-988, 2018

山口大学共同獣医学部

前田 健 (現国立感染症研究所) 野口慧多  
立本完吾 坂井祐介 下田 宙 高野 愛

岡山理科大学獣医学部

森川 茂

鹿児島大学共同獣医学部

松鶴 彩

宮崎大学農学部

桐野有美 岡林環樹

長崎大学感染症共同研究拠点

早坂大輔

東京農工大学

水谷哲也

北海道大学獣医学部

松野啓太

シラナガ動物病院 白永伸行

田辺市ふるさと自然公園センター

鈴木和男

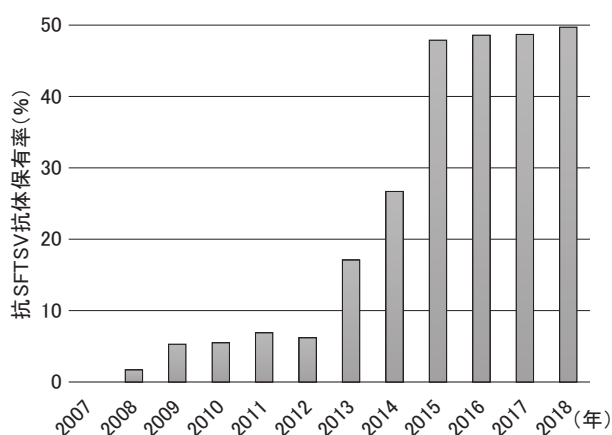


図3. アライグマの抗SFTSV抗体陽性率の推移

## ＜特集関連情報＞

## ペットからSFTSウイルスに感染し、SFTSを発症した事例報告

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は、SFTS ウイルス (SFTSV) による感染症で、これまでヒトはウイルスを有するマダニに咬まれてSFTSVに感染し、SFTSを発症するものと考えられていた。また、SFTS患者との濃厚な直接的接触によりヒトからヒトにSFTSVが感染することも報告されていた。動物はSFTSVに感染すると多くの場合、不顕性であると考えられてきたが、広島でチーターがSFTSVに感染して発症した事例が報告された<sup>1)</sup>。このことは動物であってもSFTSVに感染して致死的な疾患を引き起こすことを示している。また、ネコやイヌがSFTSVに感染してヒトにおけるSFTS様の症状を呈し、致死的多いことが多くと日本の研究者らにより発表されている。

SFTSVに感染してSFTSに類似する症状を呈したネコに噛まれてSFTSを発症した患者が確認された。また、同様にSFTSVに感染してSFTS様症状を呈したイヌとの接触によりSFTSを発症した患者も確認された。これらの患者報告が、2018年に岡山で開催された第92回日本感染症学会学術総会で発表された。

ネコから感染したと考えられる前者の患者の概要は以下の通りである<sup>2)</sup>。患者は生来健康な50歳代の女性で、発熱、食欲低下、嘔吐等の症状を呈し、末梢血液検査で白血球減少と血小板減少が認められ、症状が悪化し死亡した。病理解剖の所見から、SFTSが疑われ、詳細な検査の結果SFTSが原因であったことが明らかになった。餌付けしていたネコに噛まれ、その2日後に発症していること、また、そのネコもSFTSV感染症を疑わせる症状、検査結果が認められたことから、ネコから感染したSFTS患者と考えられた。

イヌから感染したと考えられる後者の患者概要は以下の通りである<sup>3)</sup>。生来元気であったイヌが元気消失、食欲低下を呈した。そのイヌは回復したが、イヌの発

症から10日目に飼い主が発熱、関節痛、頭痛等の症状に引き続き下痢等の消化器症状を呈した。後方視的に当該イヌおよび当該患者について、SFTSに関するウイルス学的な検査を実施したところ、ともにSFTSVに感染して発症していたことが明らかになった。

流行地ではSFTSV感染症を発症したネコやイヌからSFTSVに感染し、SFTSに罹患するリスクがあることが明らかになった。飼い主等は原因不明の病気のネコやイヌには、直接触れないようにすることがSFTSV感染予防に重要である。また、病気のネコやイヌに触れる機会の多い獣医療関係者はSFTSV感染リスクがより高いと考えられることから、標準感染予防策、必要に応じて接触感染予防策を講じる必要がある。

#### 参考文献

- 1) Matsuno K, *et al.*, Emerg Infect Dis 24 (9): 1726-1729, 2018
- 2) O1-068: 鶴 政俊ら, ネコ咬傷により重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) を発症したと考えられる1例, 第92回日本感染症学会, 岡山, 2018年5月
- 3) O1-079: 西條政幸ら, 飼い犬から重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルスに感染し, SFTSを発症した患者例, 第92回日本感染症学会, 岡山, 2018年5月  
国立感染症研究所 西條政幸  
国立病院機構関門医療センター 鶴 政俊  
おおしま動物病院 大島寛彰  
内科クリニック・オクムラ 奥村博信  
国立感染症研究所  
山口大学共同獣医学部獣医微生物学  
前田 健

#### <特集関連情報>

##### SFTS発症動物について (ネコ, イヌを中心に)

2017年3月以前は重症熱性血小板減少症候群ウイルス (SFTSV) に感染した動物で発症するのはヒトだけだと考えられていた。しかし, 2017年4月にSFTS発症ネコ, 2017年6月にSFTS発症イヌ, 2017年7月にSFTS発症チーターがたてつけにみつかった。日本医療研究開発機構 (AMED) 研究事業「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」の調査により, これまでネコ120頭, イヌ7頭, チーター2頭でのSFTS発症が確認されている。致命率が高くネコで60-70%, イヌで29%, チーターで100%と, 獣医領域でも非常に問題になりつつある。さらに, 発症動物からの飼い主, 獣医療関係者への感染がみつきり公衆衛生学的にも問題となっている。

##### ネコにおけるSFTS

2017年4月に和歌山県にてSFTS発症ネコが発見され, 世界で初めてのSFTS発症動物の確認例となった。その後, 厚生労働省によるSFTS発症ネコに関す

表. SFTS発症ネコに認められた臨床症状

	平均値(範囲)	異常の割合 (%)
元気・食欲消失	-	100
発熱(39°C以上)	-	78.1
黄疸	-	94.9
嘔吐	-	61.0
下痢	-	6.8
死亡数	-	60.2
白血球数減少(10 <sup>3</sup> /μL)	3.5 (0.058-17.1)	81.0
血小板数減少(10 <sup>3</sup> /μL)	47.9 (0-422)	97.5
AST/GOT上昇(U/L)	240.0 (37-1000<)	90.6
CK/CPK上昇(U/L)	2009.7 (82-23755)	100
T-Bil上昇(mg/dL)	4.3 (0.2-12.6)	95.3

る通知があり, ネコにおけるSFTSの存在が広く知られることとなった。現在までに, 120頭のSFTS発症ネコが確定している。

#### 症 状

ヒトとほぼ同じ症状であると考えられる (表)。元気・食欲消失 (100%), 黄疸 (95%), 発熱 (78%), 嘔吐 (61%) に認められたが, 下痢は7%にのみ認められた。ネコでは黄疸が多いこと, 下痢が少ないことがヒトと異なる臨床症状と考えられている。血液学的検査ではCK/CPK上昇 (100%), 血小板減少 (98%), 総ビリルビン (T-Bil) 上昇 (95%), 肝酵素AST/GOT上昇 (91%), 白血球減少 (81%) などが多くの発症ネコで観察された (表)。致命率は約60%と非常に高い。以下の点に注意する必要がある。

- 1) 原因は不明だがマダニ予防を定期的に行っているネコでも発症例があった。
- 2) すべての年齢で発症がみられた。高齢ネコだけではない。
- 3) ネコ-ネコ感染が起こっている可能性がある。
- 4) ネコ-ヒト感染が咬傷あるいは濃厚接触により起こっている。特に, 獣医療関係者・飼い主はリスクが高い。発症ネコの唾液・糞便・尿中からウイルスが排泄されており, すべての体液に注意が必要である。

#### イヌにおけるSFTS

中国のSFTS流行地における動物の抗SFTSV抗体保有率を調べた報告<sup>1)</sup>によると, 反芻動物であるヒツジ (70%) やウシ (60%), 次いでニワトリ (47%), イヌ (38%) の順で抗体保有率が高かった。また5.3%のイヌの個体の血清からウイルス遺伝子が検出され, うち1頭からは1mL当たり10<sup>7</sup>コピーの遺伝子が検出されている。我々も, 2013年に全国の動物病院に来院したイヌの抗体保有調査を実施した結果, 山口, 熊本, 宮崎の飼育イヌから抗SFTSV抗体を検出した。山口県の飼育イヌでは, 136頭中5頭 (4%) から抗体, 2頭 (1.5%) から遺伝子を検出した。過去も含めてすべてのイヌでSFTS様症状は認められなかったため, SFTSVは多くのイヌで不顕性感染すると考えられていた。しかし, 2017年6月に徳島県にて世界で初めてSFTS発症イヌが発見され, 状況が変わった。



## 症 状

ヒトとほぼ同じ症状であると考えられる。元気・食欲低下 (100%), 発熱 (100%), 白血球減少 (100%), 血小板減少 (100%), 肝酵素 ALT/GPT 上昇 (100%), 消化器症状 (75%), 黄疸 (2 頭中 1 頭), 総ビリルビン上昇 (4 頭中 2 頭) で観察された。致命率は 29% である。SFTSV 流行地の動物病院に来院したイヌとネコの抗体陽性率を比較すると, IgM 抗体保有率がネコの約 5% に対し, イヌでは 0% であった。ネコでは SFTSV 発症により来院し, イヌでは SFTSV 発症による受診は少ないのかもしれない。以下, イヌにおける SFTSV 感染の注意事項である。

- 1) SFTSV 発症イヌから飼い主・獣医療関係者への濃厚接触により感染が発生している。
- 2) ネコと同じくマダニ予防をしても発症した個体がいる。

## おわりに

2017年4月にSFTSV発症ネコがみつかつて以降, 発症動物からヒトへの感染がみつかつてきた。迅速な発症動物の診断と隔離などが求められている。高い致命率であることから予防・治療法の開発が待たれている。マダニ媒介感染症としてマダニが注目されがちだが, 動物によるSFTSVの感染拡大は公衆衛生上の問題である。SFTSVは様々な生物を巻き込んだ感染症であり, ヒトだけでなく, 動物, 節足動物の研究者が協力して総合的な対策を検討するべきである。

## 参考文献

- 1) Niu G, *et al.*, Emerg Infect Dis 19 (5): 756-763, 2013

山口大学共同獣医学部

前田 健 (現国立感染症研究所) 野口慧多  
立本完吾 坂井祐介 下田 宙 高野 愛  
岡山理科大学獣医学部 森川 茂  
鹿児島大学共同獣医学部 松鶴 彩  
宮崎大学農学部 桐野有美 岡林環樹  
長崎大学感染症共同研究拠点 早坂大輔  
東京農工大学 水谷哲也  
北海道大学獣医学部 松野啓太  
なぎさ動物病院 沖見朝代  
おおしま動物病院 大島寛彰

## <特集関連情報>

### SFTSV ウイルスに対する血清抗体陽性率調査～愛媛県などわが国の調査結果を中心に

#### SFTSV ウイルスに対する血清抗体陽性率調査の意義

2013年1月に日本で最初の重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 症例が確認されてから<sup>1)</sup>, 現時点 (2019年5月29日) までに計421人の患者 (うち66人死亡) が報告され, 最も古い症例は2005年に発症した症例<sup>2)</sup>であ

る。しかしながら, これらは発症し病院を受診した患者のデータに基づくもので, 不顕性感染や病院を受診しない軽症例を含むSFTSV流行の全体像を把握するためには, 地域住民のSFTSV ウイルス (以下, SFTSV) に対する血清抗体陽性率 (seroprevalence) (以下, 抗体陽性率) を調査することが重要であり, 感染症学の指標としても有用である。

#### 中国における SFTSV 抗体陽性率調査

Li, P. らは2017年にそれまでに中国で実施されたSFTSV抗体陽性率調査結果を取りまとめて解析した<sup>3)</sup>。合計21の調査報告において, 7省の健康な延べ約2万人の住民を対象に調査された。個々の調査での抗体陽性率は, 最小0.23%, 最大9.17%で, 調査ごとにかんがりの差異が認められた (平均値4.67%)。その原因として, 検体収集の時期, 被験者の年齢や性別構成, SFTSVへの曝露の頻度や程度, 特異抗体の検出方法などの要因が指摘されている。特異抗体の検出方法としては, すべての調査でELISA法が用いられていた。

#### 愛媛県など日本における SFTSV 抗体陽性率調査

一方, 日本においてもSFTSV報告数の多い地域の住民を対象に抗体陽性率調査が実施されている。私たちは愛媛県において健康な地域住民を対象に, 国立感染症研究所ウイルス第一部と共同で調査を実施した<sup>4)</sup>。当県での患者は全員50歳以上であることを考慮し, 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人 (男性319人, 女性375人) から採血し特異抗体を定量した。また採血時に, 年齢, 性別, 住所, 農林業従事内容, マダニ刺咬歴, ペット飼養歴, 既往歴について聞き取り調査を行った。ELISAスクリーニング (8検体陽性), 間接蛍光抗体法 (IFA, 2検体陽性), ウイルス中和法 (VNT, 1検体陽性) により特異抗体を定量し, 最終的には抗体陽性者は1人 (陽性率0.14%) であった (表1)。この被験者 (#302) は70歳代の女性でSFTSV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思われる。

本県の他, 長崎県では狩猟・農業に従事する326人を対象に調査され, 抗体陽性者は確認されなかった<sup>2)</sup>。また, 鹿児島県では猟師を含む646人を対象に調査さ

表1. 地域住民694人の血液検体からの抗SFTSVウイルス抗体検出のまとめ

番号	検体番号	ELISA (OD)	IFA (抗体価)	VNT (抗体価)
1	#91	0.1	<10	<20
2	#262	0.12	<10	<20
3	#302	3.03	640	80
4	#334	0.12	<10	<20
5	#458	0.17	<10	<20
6	#536	0.25	<10	<20
7	#584	0.14	320	<20
8	#705	0.37	<10	<20

SFTS, severe fever with thrombocytopenia syndrome;  
ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay;  
OD, optical density; IFA, indirect fluorescence assay;  
VNT, virus neutralization test.

表2. 野生動物などにおけるSFTSウイルス血清抗体陽性率

動物種	個体数	抗体陽性数	抗体陽性率(%)
イノシシ	40	10	25.0
シカ	20	5	25.0
野外飼育犬	33	3	9.1
収容犬	14	2	14.3

SFTS, severe fever with thrombocytopenia syndrome.

れ、2人の抗体陽性者が確認された(陽性率0.3%)<sup>5)</sup>。私たちの結果と合わせ、これまでに日本で得られているSFTSV抗体陽性率は中国での調査よりも低値である。その原因としては、上述の中国での調査ごとの差異における要因が考えられる。特に、特異抗体の検出方法として中国では専らELISA法が用いられているが、愛媛県と鹿児島県の調査ではELISA法に加えてウイルス中和法を用いている。私たちの結果では、ELISAスクリーニング陽性8検体中の7検体はウイルス中和法では陰性であり、ELISA法のみでは何らかの非特異反応により抗体陽性率が過大評価される可能性がある。一方、当県でのイノシシ、シカ、野外飼育犬、収容犬のSFTSV抗体陽性率は、それぞれ25.0%、25.0%、9.1%、14.3%と、ヒトよりもはるかに高かった<sup>4)</sup>(表2)。

#### SFTSV抗体陽性率調査結果から考察されること

今回の結果から、SFTS多発地域においても、不顕性感染や軽症の感染により感染者がはっきりとした症状を自覚せず抗体陽性となる場合は非常に少ないと考えられる。言い換えれば、SFTSVに感染し発症した患者の大部分は病院を受診する程度の症状を呈すると推察され、現時点で報告されている421人の患者は氷山の一角ではなく、日本のSFTSV感染者のかなりの部分を占めると考えられる。しかしながら、抗体陽性者(#302)はSFTSの症状を自覚していないことから、感染者のうち特異な少数は目立った症状を呈さずに抗体陽性になりうる可能性を示唆している。

愛媛県で特にSFTS発症が多い八幡浜保健所管内では、2013年3月～2017年4月の4年間に11人のSFTS症例が報告されている。同管内には約85,000人の50歳以上の住民が居住していることから、そのうちの0.003%が毎年SFTSを発症し抗体陽性になると仮定すると、当県での抗体陽性率(0.14%)は低すぎることはないかもしれない。また、野生動物等のSFTSV抗体陽性率はヒトよりもはるかに高いため、動物で維持されたSFTSVがマダニを介し、あるいは直接的にヒトに感染する経路が強く示唆された。

謝辞:「SFTSの制圧に向けた総合的研究」班、愛媛県保健福祉部、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) Takahashi T, *et al.*, J Infect Dis 209 (6): 816-827, 2014
- 2) Kurihara S, *et al.*, J Infec chemother 22: 461-465, 2016

- 3) Li P, *et al.*, PLoS One 12: e0175592, 2017
- 4) Kimura T, *et al.*, J Infect Chemother 24: 802-806, 2018
- 5) Gokuden M, *et al.*, Jpn J Infect Dis 71: 225-228, 2018

愛媛県立衛生環境研究所

四宮博人 山下育孝 豊嶋千俊  
山下まゆみ 岩城洋己 青木紀子  
長谷綾子

#### <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)に対して承認された抗ウイルス薬はない。抗インフルエンザ薬として承認されているファビピラビルが培養細胞においてSFTSウイルス(SFTSV)の増殖を阻害し、感染初期に投与することによりマウスの死亡率を低下させたことが報告されており<sup>1)</sup>、SFTS患者での臨床研究や試験が取り組まれている(本号11ページ)。幅広い抗ウイルス活性で知られるリバビリンはSFTSの治療に無効であったことが以前報告されていたが<sup>2)</sup>、ある一定のレベルより低い血液中ウイルス量を示す患者では、リバビリン投与により致命率が5分の1程度に減少したことが最近報告された<sup>3)</sup>。

SFTSVと同じブニヤウイルス目に属するクリミア・コンゴ出血熱ウイルスの遺伝子を用いたhigh-throughput screeningにより、リバビリンと比べ200分の1の濃度でウイルスの増殖阻害効果を示す分子が同定された<sup>4)</sup>。この分子はファビピラビルと同様の核酸アナログで、培養細胞を用いた試験ではSFTSVに対し強い増殖抑制効果を示したが、マウスを用いた試験ではその防御効果はファビピラビル以下であった<sup>5)</sup>。米国食品医薬品局(FDA)承認薬等の低分子化合物ライブラリーからSFTSVの増殖を抑制する化合物を探索する研究も行われている。

SFTSの回復者から得られた血漿を別の患者の治療に用いた症例報告があるが<sup>6,7)</sup>、いずれも投与時期が遅いこともあり血漿投与の治療効果は明らかではない。マウスを用いた試験で患者由来の血清や単クローン抗体の治療効果が示されているが<sup>8,9)</sup>、抗体医薬品の製造コストの課題も残されている。

#### 参考文献

- 1) Tani H, *et al.*, mSphere, 1: e00061-15, 2016
- 2) Liu W *et al.*, Clin Infect Dis 57: 1292-1299, 2013
- 3) Li H, *et al.*, Lancet Infect Dis 18: 1127-1137, 2018
- 4) Welch SR, *et al.*, Antiviral Res 147: 91-99, 2017
- 5) Smee DF, *et al.*, Antiviral Res 160: 48-54, 2018
- 6) Park SY, *et al.*, Emerg Infect Dis 22: 1306-1308, 2016

- 7) Choi S, *et al.*, Am J Trop Med Hyg 99: 1466–1468, 2018  
 8) Shimada S, *et al.*, Virology 482: 19–27, 2015  
 9) Kim KH, *et al.*, PLoS Pathog, 15: e1007375, 2019  
 国立感染症研究所ウイルス第一部  
 黒須 剛 下島昌幸

#### <特集関連情報>

#### SFTS に対するファビピラビル治療効果を調べるための医師主導型臨床研究

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は、ブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類される新規ウイルス、SFTS ウイルス (SFTSV) によるウイルス性出血熱である。2011年に中国の研究者らにより発見された感染症で<sup>1)</sup>、日本では2012年秋に原因不明発熱性疾患で死亡した患者がSFTSであったことが確認された<sup>2)</sup>。現在SFTSは中国、韓国、日本で流行していることが確認されている。中国、韓国、日本において報告されているSFTSの致命率には違いがあるもののいずれも高く、日本で実施されている疫学調査によると25%を超える<sup>3)</sup>(本号3ページ)。国内で初めてのSFTS患者が確認されてから約6年半が経過するが、これまで西日本を中心に400人を超える患者が報告されている。最近、ネコやイヌがSFTSVに感染するとSFTSに特異的な症状を呈し、死亡することが多いことが明らかになり、さらにこれらの伴侶動物からSFTSVに感染し、SFTSを発症する飼い主や獣医療関係者の存在も明らかになっている<sup>4,5)</sup>。抗ウイルス薬による特異的な治療法・予防法開発が急務である。

ファビピラビルがSFTSVの増殖を*in vitro*において抑制し、またインターフェロン $\alpha$ 受容体ノックマウスを使用したSFTSV感染モデルを用いた*in vivo*研究においてもSFTSV感染症に対する治療効果が認められることを発表した<sup>6)</sup>。

これらの成績に基づいて、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) から医療研究開発推進事業費補助金 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 「重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) に対する診断・治療・予防法の開発及びヒトへの感染リスクの解明等に関する研究 (研究代表者西條政幸)」(以下、AMED-SFTS 研究班) への研究支援を得て、研究分担者安川正貴 (愛媛大学医学部) が中心となって、ファビピラビルのSFTS患者に対する有効性と安全性に関する研究が実施された<sup>7,8)</sup>。

本医師主導型臨床研究には2016年4～12月および2017年9月～2018年7月までにSFTSと確定診断された患者、またはSFTSV感染症が強く疑われる患者26名 (男性15名、女性11名、年齢49～89歳) が登録された。3名は治療開始翌日にSFTSV遺伝子陰性が確認

され、解析から除外された。SFTSと診断確定された23名のうち19名が比較的速やかに臨床症状および検査値の改善を認め生存した。19名が回復し、28日生存率は82.6%であった。生存例では治療開始1週間で血小板数の回復および血中SFTSV遺伝子量の低下が認められた。有害事象としての既報の高尿酸血症および肝機能障害が多く認められたが、ファビピラビルによる重篤な有害事象は認められなかった。

AMED-SFTS 研究班による疫学研究では日本のSFTSの致命率は27～31%である<sup>3)</sup>(本号3ページ)。本医師主導型臨床研究は無作為対照試験ではないので、ファビピラビルの治療効果を科学的に証明できていないが、疫学研究で得られたSFTSの致命率に比較して、治療群では致命率が低いこと、動物モデルで高い有効性が示されていることから、ファビピラビルによる治療はSFTS患者の予後を改善させると考えられる。伴侶動物からSFTSVに感染してSFTSを発症し死亡する事例が報告されていることから、治療だけでなく感染リスクのある患者がファビピラビル治療にアクセスできる環境を整備することが期待される。

#### 参考文献

- 1) Yu XJ, *et al.*, N Engl J Med 364: 1523–1532, 2011
- 2) Takahashi T, *et al.*, J Infect Dis 209 (6): 816–827, 2014
- 3) Kato H, *et al.*, PLoS One 11 (10): e0165207, 2016
- 4) 鶴 政俊ら, ネコ咬傷により重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) を発症したと考えられる1例, 第92回日本感染症学会, 岡山, 2018年5月
- 5) 西條政幸ら, 飼い犬から重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルスに感染し, SFTSを発症した患者例, 第92回日本感染症学会, 岡山, 2018年5月
- 6) Tani H, *et al.*, mSphere 1: pii: e00061–15, 2016
- 7) 重症熱性血小板減少症候群に対するファビピラビルの有効性と安全性の検討—多施設臨床試験の報告—, 第92回日本感染症学会, 岡山, 2018年5月
- 8) 末盛浩一郎ら, 重症熱性血小板減少症候群に対するファビピラビルの有効性と安全性の検討—多施設臨床試験の報告 (続報), 第93回日本感染症学会, 名古屋, 2018年4月

愛媛大学医学部第一内科

安川正貴

国立感染症研究所ウイルス第一部

西條政幸

#### <速報>

#### 茨城県内の地域医療を担う病院における *Bacillus cereus* 院内感染事例

2018年茨城県内の地域医療を担う病院 (約400床規模) から *Bacillus cereus* による院内感染が保健所に報



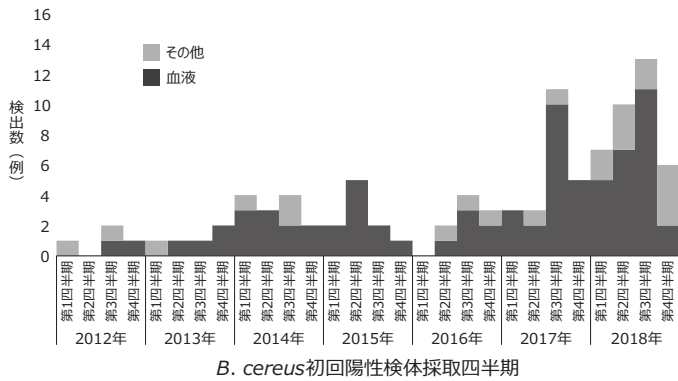


図. 当該病院 *Bacillus cereus* 検出症例数の推移, 2012-2018年

告された。*B. cereus* を含む *Bacillus* 属菌は環境に広く存在しており、臨床検体からの検出は稀でなく、国内医療機関における100病床あたりの *Bacillus* 属菌血液培養検出は中央値で年間0.85株と報告されている<sup>1)</sup>。当該病院の血液培養 *B. cereus* 検出症例は2012年から2016年まで年間2~10例であり、2017年20例、2018年は11月20日時点で25例と増加していた(図)。

症例定義を「2018年4月12日から11月27日まで、入院中に採取された無菌検体から *B. cereus* が検出された入院患者」としたところ24例が該当した。症例は年齢中央値71歳、男性が19例(79%)であり、*B. cereus* 培養初回陽性検体提出(菌検出)時の入院病棟は7病棟(6診療科)に及んでいた。末梢静脈カテーテルが23例(96%)、アミノ酸製剤が11例(46%)で使用されていた。院内では、患者と外部リース業者が直接リース契約を結びタオルや寝衣を患者に貸与するサービスがあり、その黄色タオルが21例(95%、使用歴不明2例を除く22例中)、寝衣が22例(100%、同)で使用されていた。また、感染症発症例を「臨床的に判断された *B. cereus* 感染症発症例」または「同日採取血液培養2セット以上で *B. cereus* が検出された症例」と定義すると、24例中13例が該当した。院内の観察では、血液培養採取時に低濃度の0.05%クロルヘキシジンによる皮膚消毒が1回行われていた。病棟でマッチングした症例対照研究(症例18例、対照34例、観察期間は菌検出前1週間、条件付きロジスティック回帰分析で解析、有意水準<0.05)では、アミノ酸製剤(オッズ比11.1、95%信頼区間:1.4-512.5)とリースタオル等(オッズ比8.2、95%信頼区間:1.2-∞)の使用が血液検体からの *B. cereus* 検出と有意に関連しており(表)、感染症発症例に限定した解析では(症例12例、対照23例)アミノ酸製剤(オッズ比14.2、95%信頼区間:2.0-∞)の使用が *B. cereus* 菌血症・敗血症と有意な関連を示していた。環境培養では、リースタオル等から *B. cereus* が多量に検出された。リースの黄色タオル等は外部リース業者が委託したクリーニング所が回収

していたが、その回収頻度も関係し、使用後に院内で湿ったまま2~3日放置されていた。また、洗濯を受託したクリーニング所は、色物物品であるリースの黄色タオル等に対しては、熱湯消毒基準である80°Cより低い温度(60°C)で消毒しており、消毒剤は次亜塩素酸ではなく過酸化水素が使用されていた。なお、症例や環境からの分離株はバルスフィールドゲル電気泳動で複数のバンドパターンを示していた。

本事例は、湿潤したタオル等の長時間放置やクリーニング時の *B. cereus* に対する効果が不明な消毒方法によりリースの黄色タオル等が *B. cereus* に高頻度、高レベルに汚染されたことが背景にあると考えられた。そして病院内の *B. cereus* による環境汚染が、*B. cereus* の血液培養陽性例の増加に関与したことが示唆された。医療機関における湿った状態のタオル等の放置に関連した *B. cereus* アウトブレイク事例は過去にも報告されており<sup>2-4)</sup>、タオル等を湿った状態で放置しないような対応、およびタオル等のクリーニングを外部業者に委託する場合には適切に消毒が行われていることを確認することが重要である。また、血液培養採取時の混入予防の為、皮膚穿刺前の1%クロルヘキシジンによる消毒の徹底が重要である<sup>5)</sup>。さらに、*B. cereus* による環境汚染が低レベルになるまで、末梢静脈路確保時や血液培養採取時には通常より高いレベルの皮膚処置を行うことが重要である。本事例で確認された菌血症・敗血症とアミノ酸製剤との関連は、国内で他にも報告されていることから<sup>6,7)</sup>、アミノ酸製剤の使用は適応基準を設け、必要と判断された場合のみ使用し、穿刺から始まる一連の点滴管理を厳密に清潔に行っていくことが望ましいと考えられた。医療機関

表. 血液検体から *Bacillus cereus* が分離されるリスク因子を評価する症例対照研究

変数	症例 (n=18)		対照 (n=34)		オッズ比	95%信頼区間	p値
	中央値	四分位範囲	中央値	四分位範囲			
年齢	74	57 - 80	73	65 - 82			0.18
性別	14	78%	26	76%	1.0	0.2-5.0	1.00
病棟	5	28%					
A	4	22%					
B	3	17%					
C	2	11%					
D	2	11%					
E	1	6%					
F	1	6%					
経管栄養	6	33%	9	26%	1.3	0.2-7.5	0.99
病院食	11	61%	21	62%	1.4	0.1-18.4	1.00
清拭	18	100%	32	94%	2.0	0.1-∞	0.67
点滴生食ロック	8	44%	16	52%	0.6	0.1-3.5	0.81
点滴ヘリロック	3	17%	11	34%	0.3	<0.1-1.7	0.24
動脈ライン	5	28%	6	18%	2.7	0.1-176.8	0.81
末梢静脈カテーテル	17	94%	32	94%	1.0	0.1-59.0	1.00
中心静脈カテーテル	5	28%	14	41%	0.3	<0.1-2.0	0.32
末梢挿入中心静脈カテーテル	3	17%	2	6%	4.6	0.3-255.8	0.37
透析用カテーテル	0	0%	2	6%	0.8	0.0-10.6	0.89
アミノ酸製剤	9	50%	7	21%	11.1	1.4-512.5	0.02
リースリネン*	17	100%	24	73%	8.2	1.2-∞	0.03
内訳 寝衣	17	100%	24	73%	8.2	1.2-∞	0.03
タオル	15	88%	24	73%	2.9	0.5-29.7	0.31
抑制具*	10	56%	16	47%	1.9	0.3-13.7	0.68
内訳 抑制帯	9	53%	12	36%	2.7	0.4-32.2	0.46
ミトン	5	29%	7	21%	2.2	0.3-26.4	0.66

\*症例17、対照33

における *B. cereus* 検出は夏に増えることが報告されているため<sup>8)</sup>、当該医療機関では、少なくとも夏を過ぎるまでは対策を取りつつ、症例発生状況を注意深く観察していく必要がある。また、各医療機関においては、タオル等のクリーニングが適切に行われているかを再確認することが望ましい。

参考文献

- 1) 小林彩香ら, 第91回日本感染症学会総会・学術講演会, 2017
- 2) 糸賀正道ら, 日本感染症学会誌 90: 480-485, 2016
- 3) 朝野和典ら, 自治医科大学附属病院における *Bacillus cereus* group 血流感染アウトブレイクに関する国立大学附属病院感染対策協議会による改善支援調査報告書, 2007
- 4) 井沢義雄ら, 臨床微生物学会誌 15 (2): 82-89, 2005
- 5) Nuntnarumit P, *et al.*, Infect Control Hosp Epidemiol 34 (4): 430-432, 2013
- 6) Kutsuna S, *et al.*, Am J Infect Control 45 (11): 1281-1283, 2017
- 7) Sakihama T, *et al.* Jpn J Infect Dis 69 (6): 531-533, 2016
- 8) Dohmae S, *et al.*, J Hosp Infect 69 (4): 361-367, 2005

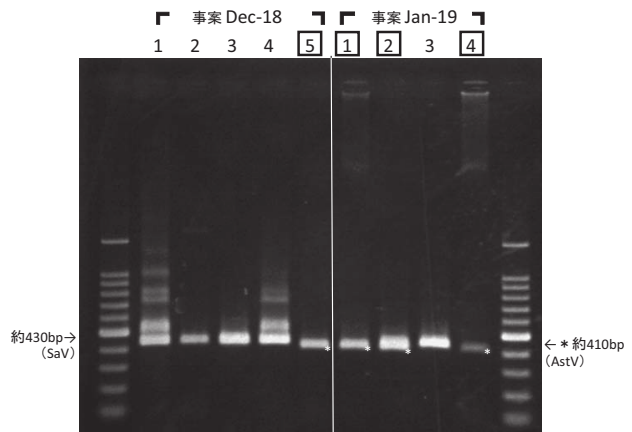
国立感染症研究所  
 実地疫学専門家養成コース (FETP)  
 竹田飛鳥 藤倉裕之 土井育子  
 同 感染症疫学センター  
 山岸拓也 松井珠乃 大石和徳  
 茨城県  
 榎戸 翠 城内 愛 松本敦子  
 武藤章代 小沼弘美 大山美奈  
 蔵淵 慧 武藤和広 伊東富美子  
 相原義之 山城彩花 岩間貞樹  
 永田紀子 櫻井さつき 土井幹雄

<国内情報>

アストロウイルスの交差反応を認めたサポウイルス検出用 nested RT-PCR 系

サポウイルス検出系として報告されている nested RT-PCR 系でアストロウイルスが検出された事案を経験したので、注意喚起を目的に報告する。

2018年12月(事案 Dec-18)に発生した感染性胃腸炎集団事案において、アストロウイルスとサポウイルスがリアルタイム PCR 法<sup>1, 2)</sup>によって同



□で囲んだ番号: \*でラベルしたバンドの塩基配列はアストロウイルス由来  
 図. RT-PCR (2nd) アガロースゲル (1.5%) 電気泳動像 (100V 35分)

時に検出された。この事案は保育所で発生しており、15日間以上にわたり、0～5歳児と職員16名の発症が確認された。この事案が複合感染であったことをさらに確認するためにアストロウイルスの RT-PCR に加え、サポウイルスの nested RT-PCR (PCR No.1 (Okadara の系<sup>3)</sup>) および PCR No.2 (Kitajima らの系<sup>4)</sup>) を実施した (表1)。その後、2019年1月(事案 Jan-19)に別の保育所で発生した感染性胃腸炎集団事案では、リアルタイム RT-PCR でアストロウイルスのみ陽性となったが、事案 Dec-18 の結果を踏まえ、同様にアストロウイルスとサポウイルスの nested RT-PCR を実施したところ、PCR No. 1 と PCR No.2 では増幅結果が大きく異なった (表1)。

PCR No.2 において、2nd PCR (1245Rfwd/SV-R2 プライマー) でサポウイルスが検出された場合、約430塩基の増幅産物が得られるが、今回はわずかに小さい約410塩基のバンドが得られたものがあった (図)。シーケンス解析したところ、約430塩基の増幅産物からはサポウイルス、約410塩基の増幅産物からはアストロウイルスの塩基配列が得られた。

本解析によって、アストロウイルスが存在し、かつサポウイルスの RNA 濃度が少ない、あるいは陰性の検体において、PCR No.2 ではアストロウイルスを増幅する例が示された。PCR No.2 の 2nd PCR に用

表1. アストロウイルス (AstV) とサポウイルス (SaV) の検出方法とその結果

事案	検体番号	リアルタイム RT-PCR (Ct 値)		RT-PCR		
		AstV <sup>1)</sup>	SaV <sup>2)</sup>	AstV*	SaV <sup>3)</sup> (PCR No.1)	SaV <sup>4)</sup> (PCR No.2)
Dec-18	1	+(27)	+(18)	+(AstV1)	+	+(SaV GII.1)
	2	-	+(27)	-	+	+(SaV GII.1)
	3	+(17)	+(32)	+(AstV1)	+	+(SaV GII.1)
	4	+(33)	+(16)	+(未実施)	+	+(SaV GII.1)
	5	+(17)	-(40)	+(AstV1)	-	+(AstV1)
Jan-19	1	+(27)	-	+(AstV1)	-	+(AstV1)
	2	+(28)	-(44)	未実施	-	+(AstV1)
	3	+(31)	-	+(AstV1)	+	+(SaV GI.1)
	4	+(33)	-	+(AstV1)	-	+(AstV1)

+陽性、-陰性、RT-PCR法は全て2nd PCRの結果であり、塩基配列の解析を行ったものは遺伝子型の解析結果をカッコ内に示した。  
 \*アストロウイルス (AstV) ORF2領域特異的プライマー (千葉県衛生研究所、論文未発表) を使用

表2. AstV (ORF2領域) の塩基配列とSaV 2nd PCRプライマーの比較

Name	Sequence (5'-3')	polarity	Location
L23513_AstV1 (ORF2)	Ⓒ I G T G T A T T I Ⓒ A A T G G A G G G	Negative	5007-4988
1245Rfwd (PCR No.2)	T A G T G T - T T G A R A T G G A G G G	—	—
SV-F22 (PCR No.1)	S M W A W T A G T G T - T T G A R A T G	—	—
L23513_AstV1 (ORF2)	G T Ⓒ G G G T C A A A Ⓒ A Ⓒ C Ⓒ A G T G G	Positive	4601-4620
SV-R2 (PCR No.1, 2)	G W G G G R T C A A C M C C W G G T G G	—	—

アンダーライン：SaVプライマーとミスマッチする塩基

いる1245RfwdプライマーとSV-R2プライマーの配列はアストロウイルスの配列と高い相同性を示した(表2)。SV-R2プライマーはPCR No.1の2nd PCRにも使用されていること、PCR No.2の1st PCRにおいてはアストロウイルスとの交差が認められなかったことから、PCR No.1とPCR No.2の2nd PCR用のforwardプライマーの違い(前ページ表1, 2)でアストロウイルスとの交差性の差が生じたと推察される。PCR No.2のnested RT-PCR法は環境水や食用具からのサポウイルスの検出感度が高い<sup>4-6)</sup>が、臨床検体に適用した場合、アストロウイルスとの交差が認められたとの報告がある<sup>5)</sup>。我々も今回、同様の交差反応を確認したこと、得られる産物の大きさがサポウイルスとアストロウイルスで非常に近かったことから、1245RfwdとSV-R2プライマーを組み合わせる際には増幅産物の有無のみで検出結果の結論を出さず、得られた増幅産物の塩基配列を確認することが特に重要である。

参考文献

- 1) 横井 一ら, 感染症誌 75: 263-269, 2001
- 2) Oka T, *et al.*, J Med Virol 78: 1347-1353, 2006
- 3) Okada M, *et al.*, Arch Virol 151: 2503-2509, 2006
- 4) Kitajima M, *et al.*, Appl Environ Microbiol 76: 2461-2467, 2010
- 5) 飯塚節子ら, 食品中の病原ウイルスのリスク管理に関する研究 平成24年度 総括・研究分担報告書: 181-185, 2013
- 6) Iizuka S, *et al.*, Food Environ Virol 5: 119-125, 2013  
 千葉県衛生研究所 ウイルス・昆虫医科学研究室  
 堀田千恵美 田崎穂波 橋本博之 西嶋陽奈  
 追立のり子 平良雅克 竹村明浩 小川知子  
 小川貴史 佐藤重紀

<国内情報>

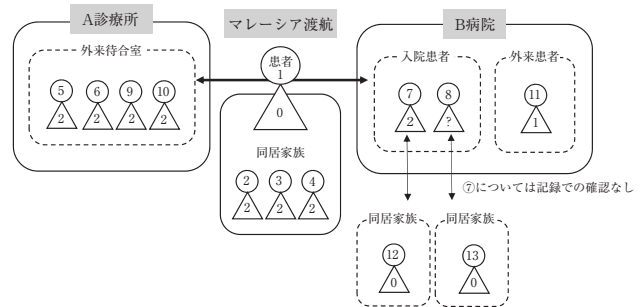
2019年1月に発生した大阪府内における麻疹集団感染事例の概要と対応

集団感染事例の概要

X保健所事例(図1)

X保健所管内在住の40代男性(患者①マレーシア渡航歴有。ワクチン接種歴なし)が2019年1月3日発熱, 1月5日発疹が出現し, 1月7日A診療所とB病院を受診し入院となった。

1月10日にPCR検査にて麻疹と診断された。同居家



族4名中、罹患歴のあった妻を除いた3名(②③④)がPCR検査陽性となった。患者①が受診したA診療所49名, B病院747名の接触者に健康観察を行った。乳幼児の接触者3名についてはγグロブリン製剤を投与した。

1月7日に患者①と接触があり、健康観察を行っていた者のうちA診療所から4名(⑤⑥⑨⑩), B病院から3名(⑦⑧⑪)がPCR検査陽性となった。B病院の陽性者2名の家族である0歳児2名(⑫⑬)についてγグロブリン製剤を投与するも発症した。

Y保健所事例

Y保健所管内在住の30代男性(ワクチン接種歴不明)がZ保健所管内で麻疹患者との接触があり, Z保健所管内で健康観察中の1月21日に発症した。1月24日に受診したC病院で, この男性と明らかな接触が不明な者を含めて32名中10名がPCR検査陽性であり, 二次感染者が多く発生した。また, 10名のうち1名について, 同居の子どもに家族内感染があった。

大阪府内では4月以降の大きな集団感染事例はなかった。

ウイルス検査の結果

大阪健康安全基盤研究所にて, ウイルスの近縁系統関係を調べるため, X保健所管内で発生した麻疹ウイルス配列13症例, および, Y保健所管内で発生した麻疹ウイルス配列8症例, 計21症例を対象に麻疹ウイルスの遺伝子型別領域N遺伝子(450塩基)について, 最尤法にて分子系統樹解析を行った(次ページ図2)。その結果, 21症例すべてが東南アジア地域で流行している遺伝子型D8であった。X保健所管内13症例, Y保健所管内8症例の配列を詳細に解析すると, アミノ酸置換を伴う変異が5カ所あり, X保健所管内とY保健所管内は遺伝系統が異なる亜株である可能性が示唆された。



考察とまとめ

疫学調査や接触者の健康観察

Y保健所事例では30代男性はZ保健所で接触者として健康観察されていたが、有症状時の受診行動の徹底がされておらず、C病院へ連絡なく受診したため感染拡大したと考えられる。

C病院での感染者のうち医療職はいずれもワクチン接種しており、発症したが修飾麻疹であったことから二次感染はなかった。ワクチン接種者であっても医療処置等はリスクを考え、N95マスク等の着用も考慮する必要がある。また、医療職以外のスタッフにも同様にワクチン接種など対策が重要である。

保健所は患者が発生した場合、「麻疹発生時対応ガイドライン」に基づき、1事例から即対応し感染拡大防止に努めた。それに加え、臨床症状が揃わない疑い症例についても積極的にPCR検査を行い、丁寧に接触者を経過観察し、麻疹の診断をできたことが、感染拡大を早期に終息させた一因でもある。

X保健所、Y保健所の集団感染事例については家族への三次感染はあったものの、おおむね二次感染で収まっていたことから、保健所での調査や接触者の範囲については妥当であったと考える。

ワクチン接種

本府では風疹の前回流行（2013年）を受け、2013年頃から先天性風しん症候群対策として、ワクチン接種

にかかわる補助事業を行い、6年間で約84,000人にMRワクチンを接種しており、今回の麻疹流行の拡大防止に一定の効果があったと思慮される。

今回の事例でもワクチンを2回接種している者は、感染しても修飾麻疹で感染力が弱かったと考えられ、感染拡大防止に有効であった。ワクチン2回接種を記録で確認することが重要であることが改めて示唆された結果であった。

報道機関や関係機関との情報共有

麻疹についての関心も高く、広く周知の機会となった反面、報道機関との公表の考え方の違いなど課題が明らかとなり、公表の方針を考える機会となった。

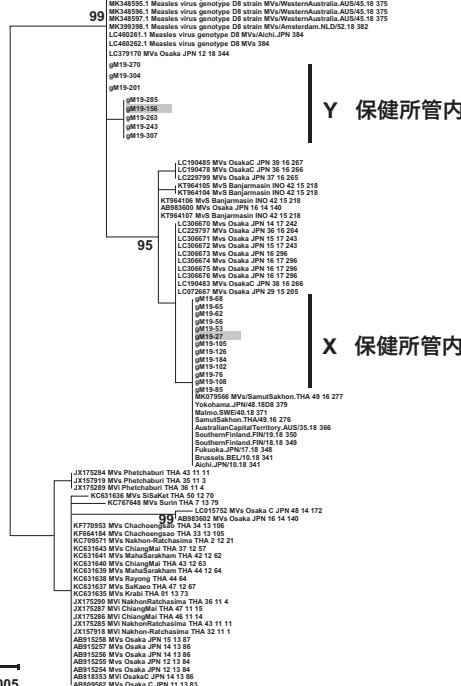
本府では麻疹の公表の基準を設け、保健所が感染拡大へのリスクを評価し、広く注意喚起することで感染拡大防止につながる場合は1例でも公表するとした。さらに、府内保健所での情報共有を図るため感染症連携会議を立ち上げた。

大阪府内保健所間での迅速な対応

患者の居住地、勤務地、受診医療機関、生活範囲など所管する保健所が異なる事例があり、関係保健所との迅速な情報共有や連携体制の確立が重要であった。患者調査や接触者調査などの依頼等について政令市・中核市を含めた保健所間で直接連絡できるよう5月に体制を変更した。

2019年6月に開催されるG20大阪サミットに向けて、

Maximum likelihood analysis  
D8型 N遺伝子 (450 bps)  
bootstrap value > 90



2018-2019

2015-2017

2011-2013

図2. 麻しんウイルスD8型のN遺伝子に基づく系統樹解析

麻疹を含めた感染症への早期探知・早期対応できる体制を整えている。

大阪府健康医療部保健医療室医療対策課  
河原寿賀子 平山隆則 田邊雅章  
大阪健康安全基盤研究所  
倉田貴子 上林大起 本村和嗣

## <外国情報>

### WHOのヨーロッパ地域 (EUR) における麻疹排除に向けての進捗状況 2009～2018年

2010年世界保健機関 (WHO) のヨーロッパ地域 (EUR) に属する全53カ国で麻疹排除に向けて、1) 麻疹含有ワクチン (MCV) の95%以上接種達成と維持、2) 麻疹・風疹感受性者に対するワクチン接種機会 (補足的ワクチン接種 [SIAs] 含む)、3) 症例探索と疑い例発生時およびアウトブレイク発生時の検査診断によるサーベイランス強化、4) EURにおける麻疹排除実現を可能にするための改善策およびワクチン接種に関連する利点とリスクの根拠の活用についての戦略を推奨してきた。本稿は2009～2018年におけるEURでの麻疹排除に向けての戦略と麻疹症例の疫学情報についてまとめたものである。

#### 予防接種活動

2002年以降、53カ国でMCVの2回接種が小児期の定期接種となっている。2009～2017年における推定ワクチン接種率は、MCV1 (1回目の麻疹含有ワクチン接種) が93～95%、MCV2 (2回目の麻疹含有ワクチン接種) が73%から90%に上昇した。2017年において、EURの53カ国のうち、30カ国がMCV1の接種率95%以上を達成し、15カ国がMCV1と2の両方の接種率95%以上を達成した。2009～2018年の間に13カ国の1,600万人以上の人々がSIAsでワクチン接種した。

#### サーベイランス

EURの全加盟国は麻疹のサーベイランスデータを直接あるいは欧州疾病予防管理センター (ECDC) を経由してWHOに報告しており、2018年時点で47カ国が症例単位ごとに報告し、6カ国で集計されたデータ報告をしている。麻疹の疑い例は疫学情報が収集され、検査診断例、検査診断例および疫学的リンクのある症例、臨床診断例、取り下げ例に分類されている。WHOのヨーロッパ地域における麻疹・風疹検査室診断ネットワークでは報告された症例から分離された麻疹ウイルスの検査診断と遺伝子型の決定を行っている。麻疹サーベイランスの質の評価は1) 疑い例 (麻疹・風疹) の取り下げ数 (目標人口10万対 $\geq 2$ が1カ国 (2009年) から10カ国 (2018年))、2) 報告から48時間以内に実施された症例の調査割合 (目標 $\geq 80\%$ が1カ国 (2009年) から24カ国 (2018年))、3) 疑い例における発疹出現後28日以内の適切な検体採取、WHO認証施設または技術

力の高い施設での検査割合 (目標 $\geq 80\%$ が13カ国 (2009年) から38カ国 (2018年))、4) 感染源が特定される割合 (目標 $\geq 80\%$ ) としている。

#### 麻疹の罹患率と遺伝子型

罹患率は2009年が人口100万人対8.8、2010～2015年が平均30.1、2016年が5.8まで低下した。しかし、大規模なアウトブレイクの影響で2018年は89.5まで上昇した。2018年は47カ国から合計82,596例の報告があり、このうち73,925例は主に8カ国 (ウクライナ: 53,218例、セルビア: 5,086例、フランス: 2,913例、イスラエル: 2,919例、グルジア: 2,203例、ギリシャ: 2,193例、イタリア: 2,517例、ロシア: 2,256例) からの報告であった。死亡例は2009～2018年で179例、このうち2017～2018年が114例であった。遺伝子型はD4 (全体: 21%、2009～2012年: 66%)、D8 (全体: 45%、2013～2016年: 76%)、B3 (全体: 33%、2017～2018年: 58%) であった。

#### 麻疹排除認定

2017年末時点で、43カ国が12カ月以上流行株の伝播の持続がなく、このうち37カ国が36カ月以上流行株の伝播の持続がない。

#### 考察

2017～2018年におけるEURの麻疹の報告数は2009～2016年の3倍で、8カ国が2,000例以上の症例を報告した。各国の高いワクチン接種率にも関わらず麻疹の再流行の要因は限られた人的資源、脆弱なワクチン接種プログラム、感受性者 (ワクチン接種率が95%に到達していない地域の若年小児および自然感染やワクチン接種のない若年成人) の集積によるウイルスの感染源の持続の存在が挙げられる。アウトブレイクの対応は国により異なるが、財源不足、人的資源不足、政治的要因、集団接種に対する公衆衛生部局または住民の受け入れが容易でないこと、感受性者のワクチン接種へのアクセスが悪いこと、ワクチン供給に関する課題等が各国ごとにそれぞれある。より良いアウトブレイク対応のために、地域内の各国が金銭的、人的資源を確保することで、ワクチン接種の十分な取り組みや質の高いサーベイランスの実施により麻疹と風疹の排除に取り組む必要がある。EUR地域事務局は地域において麻疹排除のために、1) 95%以上のMCVの2回接種達成と維持、2) 感受性の高い集団のワクチン接種への障害の理解およびワクチン接種への要望改善、3) 地域の状況に応じたワクチンギャップを無くすこと、4) 迅速な症例探知とアウトブレイク対応ができる質の高い麻疹サーベイランス、5) 感染予防と対策の強化 (特にアウトブレイク時) を目標としている。EURの70%の国では麻疹排除を達成しているが、最近の麻疹再流行は麻疹排除の達成と維持が課題である。

(WHO, WER 94 (18): 213-224, 2019)

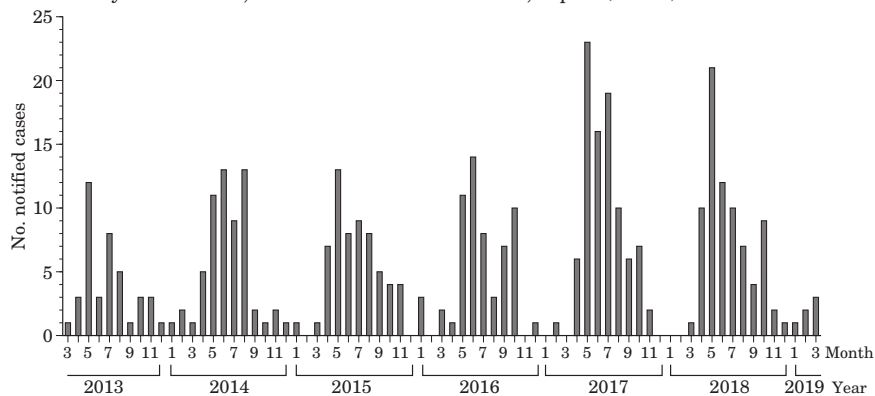
(抄訳担当: 藤倉裕之 八幡裕一郎 砂川富正)

Epidemiology of SFTS in Japan: as of 2017.....	113	Recent progress in antiviral research for SFTS .....	120
The first case of SFTS diagnosed in Tokyo, May 2019 .....	114	Investigator-initiated clinical research to determine the therapeutic effects of Favipiravir on SFTS.....	121
Epidemiology of SFTS in China, South Korea, and Vietnam: update information.....	115	Nosocomial infection of <i>Bacillus cereus</i> in a hospital in charge of community healthcare in Ibaraki Prefecture, 2018 .....	121
SFTS virus-antibody positivity among cats, dogs, and wild animals .....	116	Nested RT-PCR system for Sapovirus detection with cross-reactivity of Astrovirus .....	123
Case reports of infection with SFTS virus from pets and causing SFTS .....	117	Summary and measures of measles outbreak in Osaka Prefecture, January 2019.....	124
Animals that develop SFTS (mainly cats and dogs) .....	118		
Survey of SFTS virus-antibody positivity—focusing on the results in Ehime prefecture.....	119		

## &lt;THE TOPIC OF THIS MONTH&gt;

## Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in Japan, as of June 2019

Figure 1. Notified number of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) cases by onset month, 4 March 2013–31 March 2019, Japan (n=394)



(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of 22 April 2019)

Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) was designated as a Category IV infectious disease under the Infectious Diseases Control Law on March 4, 2013 (see <http://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/35/408/de4081.pdf> for notification criteria), and any physician who diagnoses SFTS is required to notify a local health center within 24 hours. In many cases, SFTS is a tick-borne infection. The causative virus was classified into the Genus Phlebovirus, Family Bunyaviridae, and was renamed “*Huaiyangshan banyangvirus*” of *Banyangvirus* Genus of *Phenuiviridae* Family by the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) in 2018. However, as it is widely referred to as the SFTS virus (SFTSV) in Japan and abroad, SFTS and SFTSV are used for the name of the disease and the virus, respectively, in this article. SFTS was first reported in 2011 by Chinese researchers and was subsequently confirmed to be endemic to Japan and South Korea. The incubation period is 5 to 14 days, and the major signs/symptoms in the early phase of the disease are fever, gastrointestinal symptoms, headache, and myalgia, which further associate with neurological symptoms (e.g., impaired consciousness) and bleeding symptoms (e.g., gingival bleeding and bloody diarrhea). Physical examination may reveal superficial lymph node enlargement and epigastric tenderness. Blood tests demonstrate leucopenia and thrombocytopenia, and increased AST, ALT, and LDH levels are observed by biochemical testing. In surviving patients, symptoms usually improve in approximately one week after onset and resolve after approximately two weeks. On the other hand, in fatal cases, multiple organ failure due to pathological conditions, such as respiratory and circulatory failure, and disseminated intravascular coagulation (DIC) is observed.

**SFTS cases notified under the NESID system**

A total of 402 SFTS cases were notified to the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID) system between March 4, 2013 and March 31, 2019 (Table in p. 112), including 8 cases of onset before 2012 (2 cases in 2005, 1 case in 2010, and 5 cases in 2012). The occurrence increase between May and October each year (Fig. 1) and cases have been notified from 23 prefectures, mainly in western Japan (Fig. 2 in p. 112). One case was notified from Tokyo in May 2019, but the suspected area of infection was Nagasaki prefecture (see p. 114 of this issue). The patients comprised 196 (49%) males and 206 (51%) females (Fig. 3 in p. 112), with the majority being over 60 years old (range: age 5–96, the median: age 74). Symptoms in 394 patients with onset after 2013 included fever in 392 (99%), gastrointestinal symptoms (e.g., abdominal pain, diarrhea, vomiting, and anorexia) in 342 (87%), and blood tests confirmed thrombocytopenia and leukopenia in 380 (96%) and 351 (89%) patients, respectively.

**Epidemiology of SFTS**

The AMED (Japan Agency for Medical Research and Development) research group, “Research on the development of diagnosis, treatment, and prevention of severe fever with thrombocytopenia syndrome, and on the elucidation of infection risk to humans”, analyzed the epidemiology, clinical information, and prognostic risk factors of SFTS based on detailed patient information in 133 cases. Comorbidities were observed in 97 (73%), including hypertension (47 cases, 35%), diabetes mellitus (27 cases, 20%), dyslipidemia (15 cases, 11%), and malignant tumors (9 cases, 7%). There were many malignancies in patients who died. One hundred and nine patients (82%) performed outdoor activities within 2 weeks before onset, among whom 70 (53%) were farmers. The case fatality rate (CFR) during the study period was 27% (36 deaths), and there was no significant change in CFR from year to year (see p. 113 of this issue).



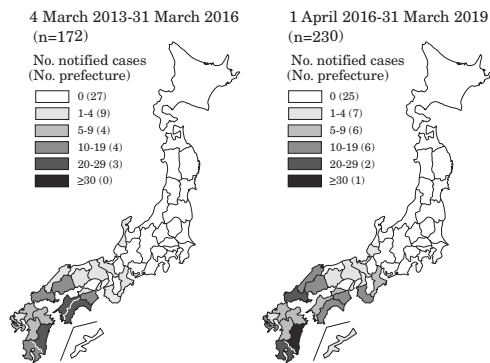
(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

Table. Yearly number of notified SFTS cases, 2013-2019, Japan

Year of diagnosis	No. of notified cases			No. of notifying prefectures
	Male	Female	Total	
2013	22	26	48	13
2014	26	35	61	13
2015	28	32	60	16
2016	35	25	60	18
2017	41	49	90	20
2018	40	37	77	19
2019	4	2	6	5
Total	196	206	402	23

(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of 22 April 2019)

Figure 2. Notified number of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) cases by prefecture, March 2013-March 2019, Japan



(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of 22 April 2019)

from adult ticks to juvenile ticks via transovarial and transstadial transmission (tick-tick cycle), and by ticks infecting animals with SFTSV when they feed on them and then acquiring SFTSV by subsequently feeding on infected animals (tick-mammal cycle). At present, only humans, dogs, and cats (including cheetahs) are known to be affected, but wild animals, such as wild boars, deer, and raccoons, and domestic animals, such as cows, pigs, sheep, goats, and horses, in China and South Korea were also reported to be infected (see p. 116 of this issue).

#### Transmission of SFTSV from companion animals to humans

When cats or dogs are infected with SFTSV, they exhibit symptoms specific to SFTS. Human cases of SFTSV infection due to direct contact or bites with these symptomatic cats or dogs have been confirmed (see p. 117 of this issue). In recent years, infection from symptomatic animals to their owners and veterinary workers is becoming a major concern. In July 2017, two cheetahs died from SFTSV infection in a zoo. Thus far, SFTSV infection has been confirmed in 120 cats, 7 dogs, and 2 cheetahs. It is unclear whether asymptomatic animals can be a source of infection, but all cases of animal-to-human SFTSV infection reported to date have been from symptomatic animals. In order to prevent infection, it is important to avoid direct contact with cats and dogs with symptoms from an unknown cause. Moreover, veterinary workers who have a higher risk of SFTSV infection should always take standard precautions (see p. 118 of this issue).

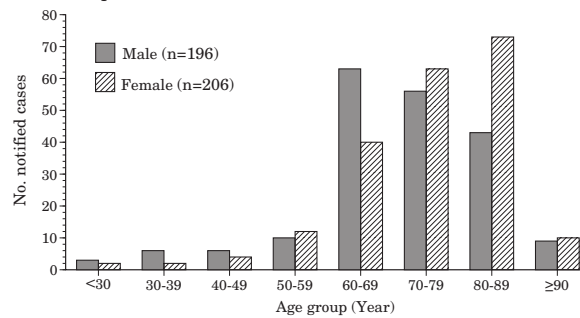
#### SFTSV antibody positivity among residents living in SFTS-endemic regions in Japan

The antibody-positive rate survey is carried out for residents of regions with many SFTS reports in Japan. In Ehime prefecture, SFTSV antibody tests were conducted on 694 subjects (319 males and 375 females) who were considered to be high-risk groups for SFTS; aged 50 years old or older, and engaged in agriculture and forestry in SFTS-endemic areas. Only one subject (0.14%) was SFTSV-antibody positive. A similar survey was also conducted in the endemic areas in Kagoshima prefecture, and among 646 subjects, two (0.3%) were SFTSV antibody-positive. Although the antibody-positivity among the inhabitants in these endemic areas was not high, further investigations are necessary (see p. 119 of this issue).

#### Challenges for the future

People living in areas where SFTSV exists in nature are at risk of infection. Although it is a tick-borne disease, it has been confirmed that humans infected with SFTSV from companion animals, such as cats and dogs, can not only develop the disease but may also die. In Japan, a case of suspected human-to-human SFTSV transmission among family members was reported, and in China and Korea, cases of infection from patients to medical workers were also reported. Preventing work-related infections is an important and urgent challenge. Currently, as there is no effective vaccine or therapy, symptomatic treatment is administered for SFTS, and the development of specific therapeutic agents is anticipated (see p. 120 of this issue). At present, clinical research on favipiravir (see p. 121 of this issue), which is expected to be an effective anti-SFTSV drug, and studies on other anti-SFTSV drugs are being conducted. Six years have passed since the identification of the first SFTS patient in Japan, and the need for studies on treatment and prevention is increasing.

Figure 3. Age distribution of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) cases by gender, 4 March 2013-31 March 2019, Japan (n=402)



(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of 22 April 2019)

#### SFTS in other countries (China, South Korea, and Vietnam)

The number of reports in China has been increasing, exceeding 1300 in 2016. In South Korea, the number of reports has also been increasing, reaching 259 in 2018. Although SFTS patients were reported only from China, South Korea, and Japan, a retrospective survey reported SFTS patients in Vietnam in 2019 (see p. 115 of this issue).

#### Laboratory diagnosis in Japan

Prefectural and municipal public health institutes (PHIs) throughout Japan conduct the SFTSV gene detection test by conventional one-step RT-PCR. The National Institute of Infectious Diseases (NIID) conducts gene amplification tests by quantitative one-step RT-PCR and antibody detection tests against SFTSV using paired sera, upon request.

#### SFTSV infection in animals

SFTSV is maintained in nature by SFTSV being transmitted from adult ticks to juvenile ticks via transovarial and transstadial transmission (tick-tick cycle), and by ticks infecting animals with SFTSV when they feed on them and then acquiring SFTSV by subsequently feeding on infected animals (tick-mammal cycle). At present, only humans, dogs, and cats (including cheetahs) are known to be affected, but wild animals, such as wild boars, deer, and raccoons, and domestic animals, such as cows, pigs, sheep, goats, and horses, in China and South Korea were also reported to be infected (see p. 116 of this issue).

*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 Act on the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients with Infectious Diseases, and 2) other data covering various aspects of infectious diseases. The prefectural and municipal health centers and public health institutes (PHIs), the Department of Environmental Health and Food Safety, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and quarantine stations, have provided the above data.*