

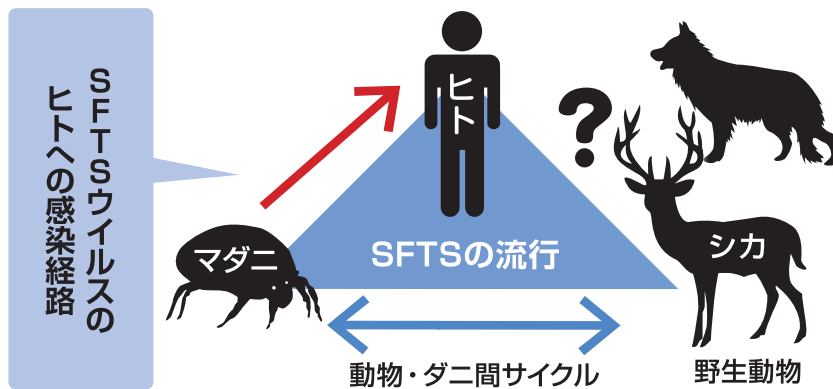
重症熱性血小板減少症候群 (SFTS)

診療の手引き

【第3版】2014.3.20

重症熱性血小板減少症候群(SFTS)とは

- 2011年に中国の研究者により初めて報告された新規のSFTSウイルス（ブニヤウイルス科フレボウイルス属）による新興感染症である
- 日本国内では2013年に初めて患者が報告されたが、後方視的に少なくとも2005年には患者の発生していたことが判明している
- 発熱、白血球減少、血小板減少に加えて、重症例では出血傾向、多臓器不全を来す
- マダニ刺咬が主要な感染経路だが、中国において、一部患者血液・体液との接触による家族内・職業感染事例の報告があり、医療従事者は適切な感染防止策をとりながら診療を行う必要がある



マダニの除去法

セッシでマダニの口器をつまみ、皮膚面の垂直方向にゆっくりと引っ張る。

Tick removal - Purdue University, USA

タカサゴキララマダニ (成虫)

Amblyomma testudinarium

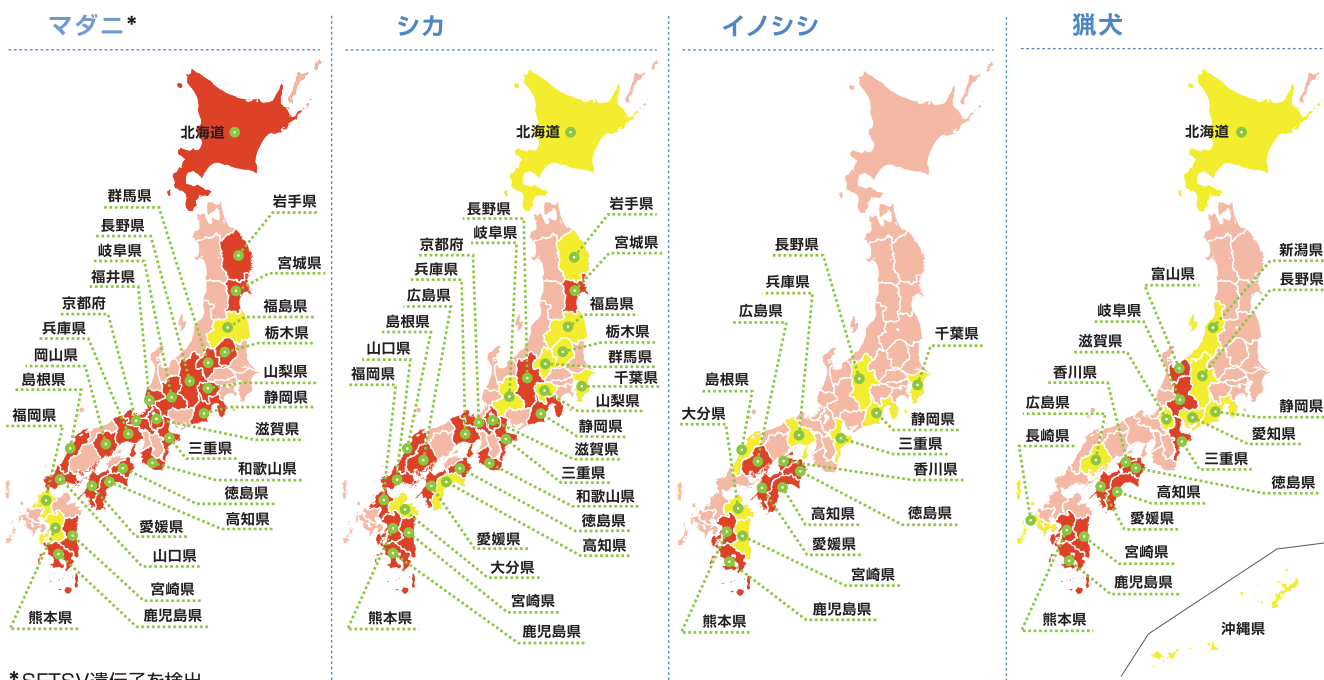
フタトゲチマダニ (成虫)

Haemaphysalis longicornis

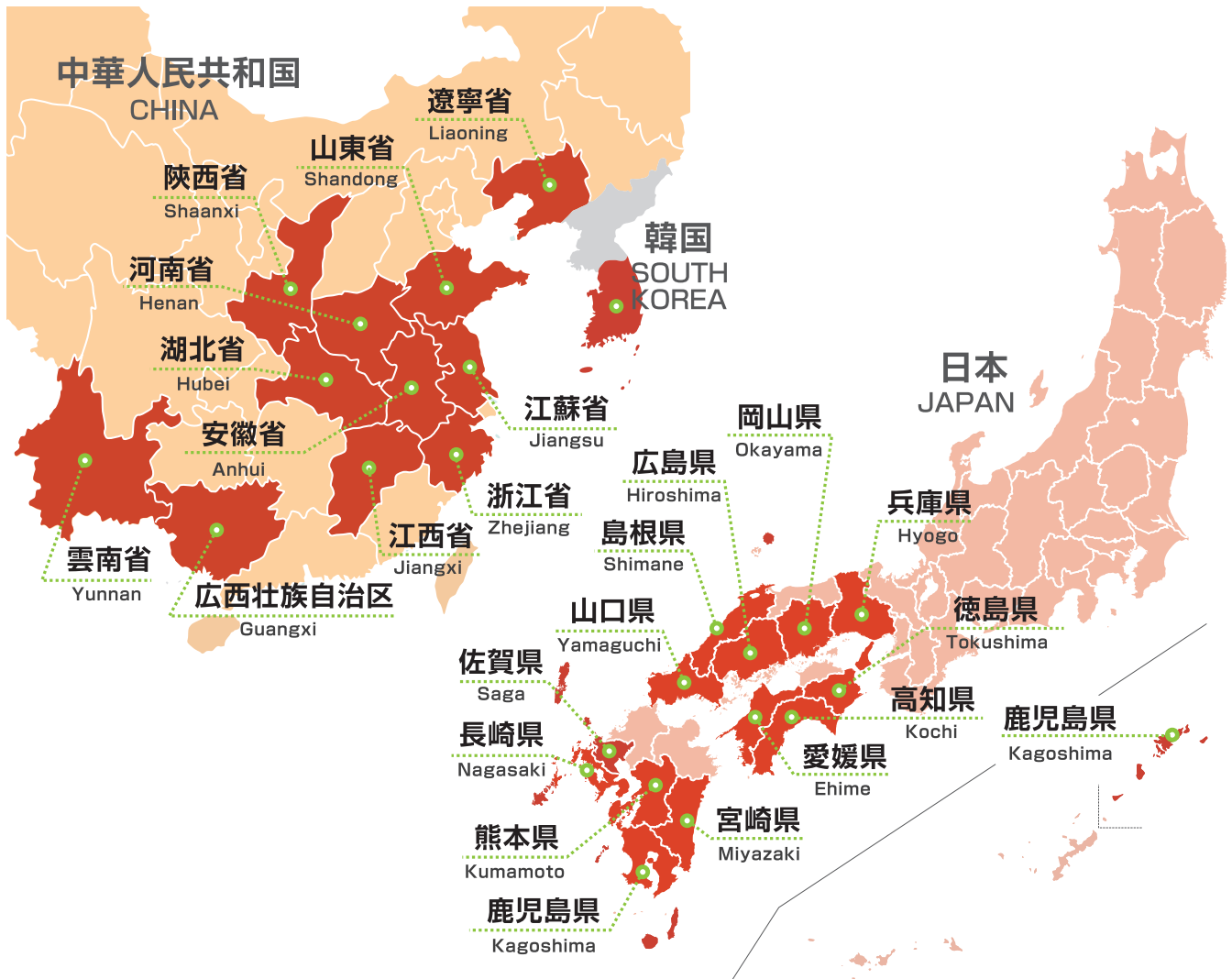
重症熱性血小板減少症候群(SFTS)ウイルスの国内分布(第2報)

IASR 35:75-76, 2014

抗体陽性動物が見つかった地域
 抗体陽性動物が見つからなかった地域
 調査されていない地域



* SFTSV遺伝子を検出



我が国における症例の疫学 (n=40)

2013年1月1日以降に発症した症例 / 2013年12月25日現在

男女比

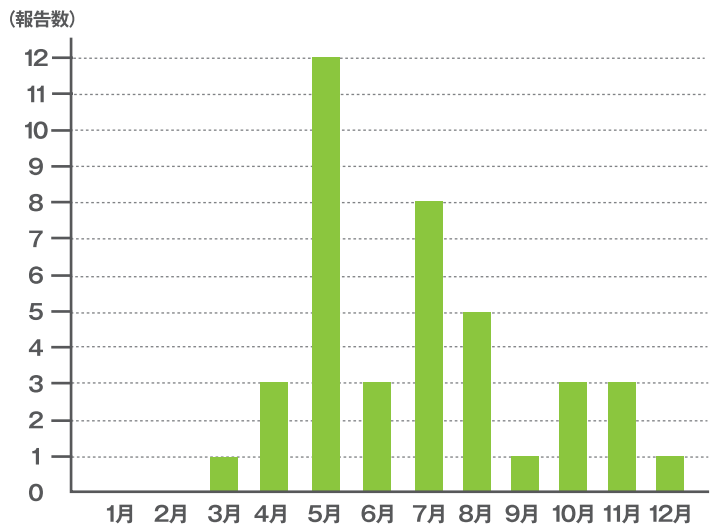
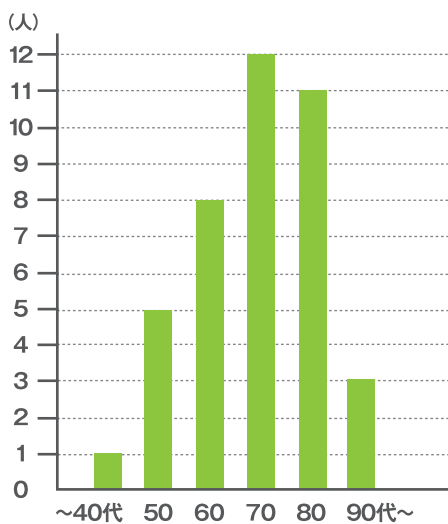
● 男 / 16 ● 女 / 24

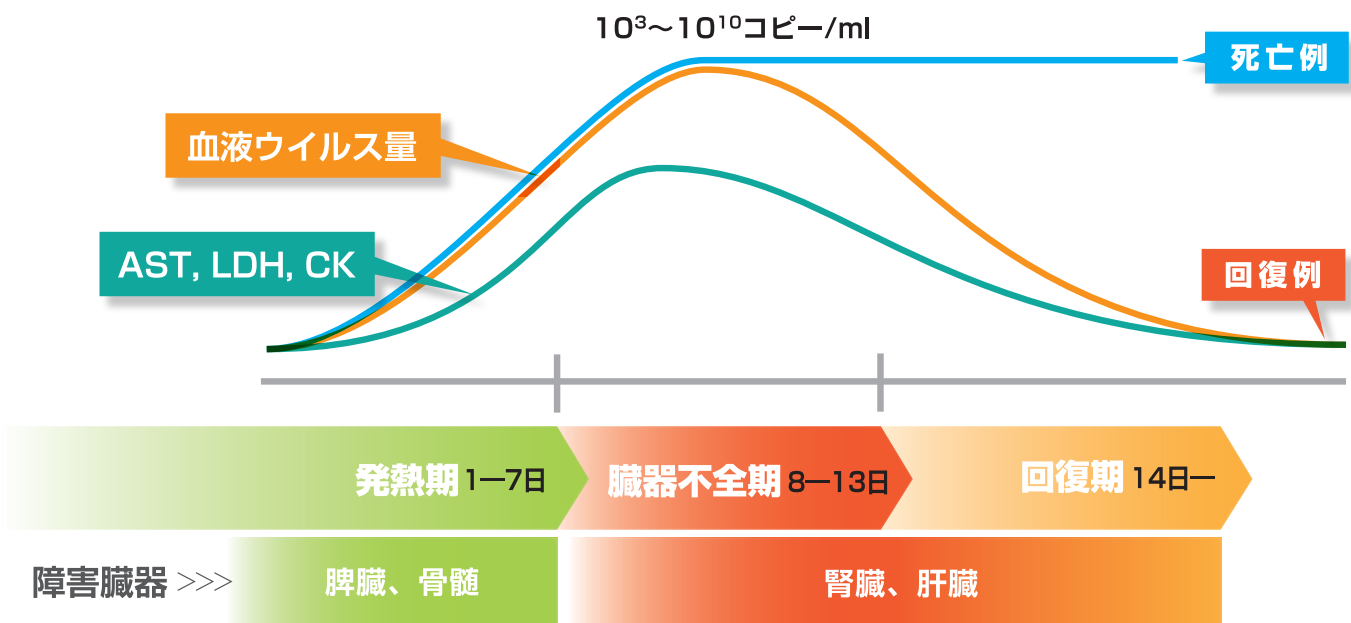
年齢中央値

● 73歳

死亡

● 13 (33%)





中国における重症熱性血小板減少症候群により入院した患者の致死率とリバビリンの効果

Liu W, Lu QB, Cui N, et al. Clin Infect Dis. 2013;57:1292-9.

背景

重症熱性血小板減少症候群（SFTS）の広範な分布と高い致死率は公衆衛生上の問題となっている。本研究は、SFTS患者における予後因子を特定し、抗ウイルス療法の効果を評価するために計画された。

方法

2011-12年に中国で最多のSFTS患者が治療を受けた信陽市の総合病院において横断研究が行われた。治療効果の一次アウトカムは死亡とし、入院中の血小板数およびウイルス量の推移とリバビリン開始から血小板数正常化までに要した期間をその他のアウトカムとした。

結果

311名のSFTS患者が対象となった。最もよく観察された臨床症状は発熱、脱力、筋肉痛、消化器症状だった。すべての患者に

血小板減少、白血球減少、あるいはその両者を認めた。致死率は17.4%（95%CI, 13.1%-21.6%）だった。

高齢 (OR, 1.061; 95% CI, 1.023-1.099; P=.001), 意識障害 (OR, 5.397; 95% CI, 2.660-10.948; P<.001), LDH 高値 (>1200 U/L; OR, 2.620; 95% CI, 1.073-6.399; P=.035), CK 高値 (>800 U/L; OR, 2.328; 95% CI, 1.129-4.800; P=.022) が死亡と関連していた。リバビリン投与群*と非投与群で致死率は同様であった。死亡例および生存例において、入院中の血小板数やウイルス量にリバビリンによる治療の影響を認めなかった。

*リバビリン使用量は 500 mg/日・7日間

結論

今回得られた所見は、SFTS患者における死亡例の特徴や抗ウイルス薬に関する知見を改めるだろう。

- 潜伏期間6～14日
- 発熱>38℃
- 血小板減少(10万/mm³未満)
- 白血球減少(4000/mm³未満)
- 血清酵素(AST、ALT、LDH)の上昇
- 消化器症状(嘔気、嘔吐、腹痛、下痢、下血)や頭痛、筋肉痛、神経症状、リンパ節腫脹、出血症状などを伴う
- 致死率10～30%程度

●国内報告症例のまとめ

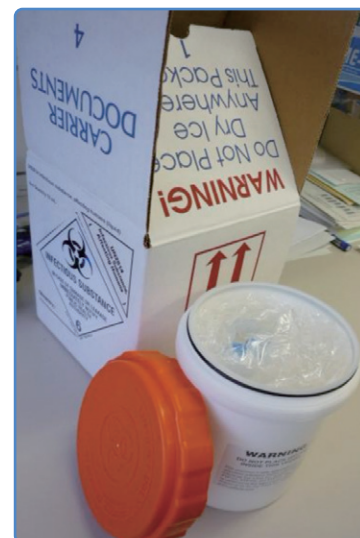
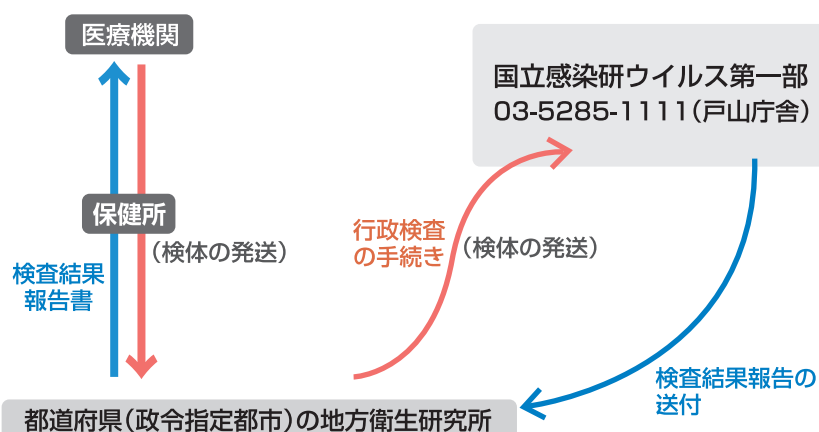
発生年月	発生県	年齢	性別	合併症	ステロイド	予後	文献
2013年 5～7月	愛媛	50代	男性	なし	メチルプレドニゾン 1g/日・3日間	回復	IASR 34: 312-313
		70代	女性				
		70代	男性				
		90代	女性	意識障害、 硬膜下血腫、 肺炎	メチルプレドニゾン 500mg/日・3日間	死亡	
		70代	女性	なし	なし	回復	
2013年 1月	徳島	73歳	男性	なし	なし	回復	IASR 34: 207-208
2012年 秋	愛媛	不明	男性	意識障害、 肺炎、 DIC	不明	死亡	IASR 34: 108-109
	宮崎	不明	男性	意識障害、 DIC、 代謝性 アシドーシス	あり (使用不明)	死亡	

診断確定に必要な検査(すべて行政検査として実施される)

検査方法	検査材料
分離・同定による病原体の検出	血液、咽頭拭い液、尿
PCR法による病原体の遺伝子の検出	
ELISA法又は蛍光抗体法による抗体の検出 (IgM抗体の検出又はペア血清による抗体陽転若しくは抗体価の有意の上昇)	血清
中和試験による抗体の検出 (ペア血清による抗体陽転又は抗体価の有意の上昇)	

行政検査の流れ

国立感染研への検査依頼の流れ



検体と梱包

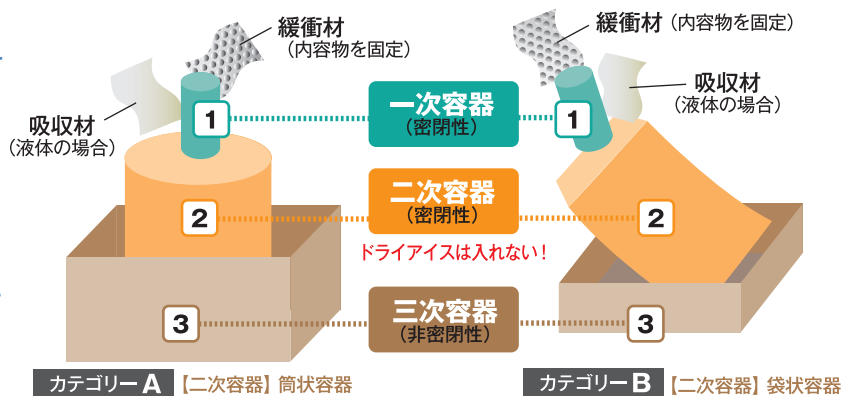
基本三重梱包の構成

適切な検体

- 血液(血清スピッツに採取、血清分離はしないでよい)
- 尿(スクリュートタイプの蓋のついた容器)

検査の依頼

- 最寄りの保健所
- 梱包UN規格カテゴリーAを使用するのが望ましい(BSL3相当病原体)



※ゆうパックを利用する際は、ジュラルミンケースを用いた四重梱包にする

診断・治療・感染防止のアルゴリズム

これまでの
本邦における
報告例のまとめ

- ・西日本を中心に報告されている
- ・マダニへの曝露歴を認めないこともある
- ・春から秋にかけて発生が多い
- ・高齢者に多い

出血傾向・消化器症状などを伴う重症発熱患者

鑑別 診断

感染症

- 毒素性ショック症候群
- 急性ウイルス性肝炎
- 重症敗血症による播種性血管内凝固症候群
- リケッチア症
ツツガムシ病、日本紅斑熱
- レプトスピラ症 など

非感染症

- 薬剤熱
- 血球貪食症候群 など

渡航歴あり

- ウイルス性出血熱
デング出血熱、腎症候性出血熱、黄熱、ラッサ熱、クリミア・コンゴ出血熱、リフトバレー熱、エボラ/マールブルグ出血熱 など
- マラリア
- 腸チフス・パラチフス

最初に行うべき検査

標準予防策の遵守 ●血算 ●生化学 ●血液培養 など

臨床的特徴からSFTSを疑う

原則入院

個室が望ましい

個人用防護具を着用

手袋、エプロン、血液、体液、曝露リスクに応じ、サージカルマスク、バイザーなど使用
エアロゾル発生手技ではN95マスク

検査を依頼

最寄りの保健所に連絡し
地方衛生研究所に検査を依頼する

診断が確定 (SFTSウイルスを検出)

四類感染症発生届出

個人用防護具を強化

- 手袋
- ガウン
- サージカルマスク
- フェイスシールド(ゴーグル)

次にあてはまる場合

出血症状、激しい嘔吐・下痢、
エアロゾル発生手技

- 二重手袋 ●N95マスク

治療メモ

- 敗血症として全身管理を行う
- 現時点で治療に有効な抗ウイルス薬は認められない
- 血球貪食症候群を合併した場合のステロイドの有効性ははっきりしていない

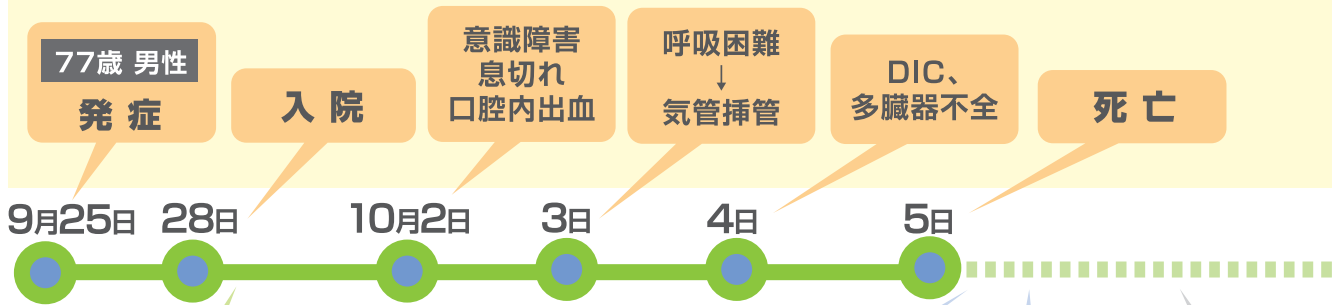


エアロゾル発生手技時における適切な個人用防護具

家族内・職業感染事例(山東省／2010年)

● 発端症例／77歳男性

◎ 血中ウイルス量: 10^{10} コピー/ml



症例 2
48歳 男性
コンサルタンツ医
採血を介助
手袋なし

症例 1
32歳 男性
集中治療医
気管挿管行う
ゴーグル、フェイス
シールドなし

症例 3
42歳 男性
発端症例の次男
遺体の血液
に触れる

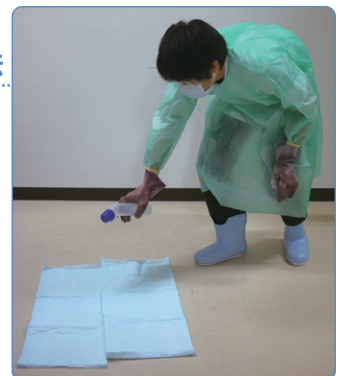
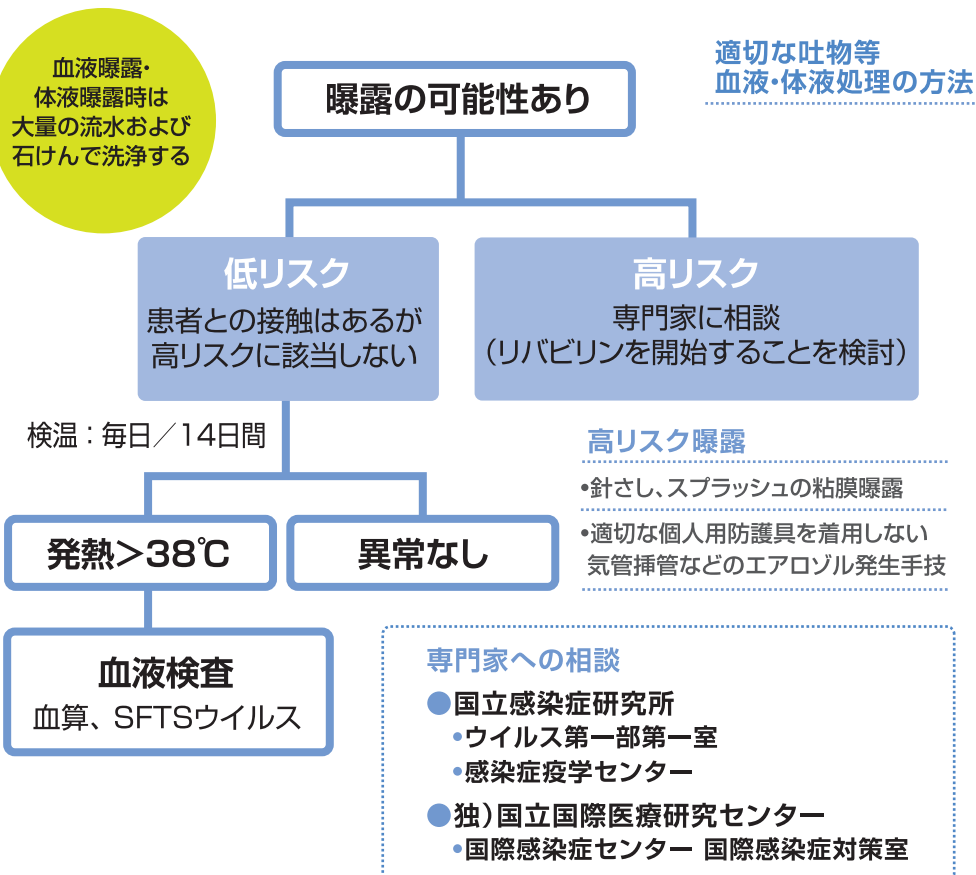
症例 4
45歳 男性
発端症例の長男
遺体の血液
を拭き取る

症例 5
43歳 男性
納棺師
作業中に手袋、
マスクを
2回外した

● 二次症例／発症日の記載なし、曝露後7-15日後に発症、いずれも軽症
きわめてまれな事例だが、血中ウイルス量が高い場合などに生じると
考えられる

Clin Infect Dis 2012; 54:249-252.

患者血液・体液曝露時の対応



1 オムツなどで覆い0.5%次亜塩素酸を上からかける。



2 直接オムツなどに触れないように廃棄する。

国内情報

西條 政幸 下島 昌幸 福士 秀悦 ほか

国内で確認された重症熱性血小板減少症候群(SFTS)患者8名の概要
(IASR Vol.34 p.110 : 2013年4月号)

西條 政幸 下島 昌幸 福士 秀悦 ほか

(IASR Vol.34 p.108-109 : 2013年4月号)

森川 茂 宇田 晶彦 木村 昌伸 ほか

重症熱性血小板減少症候群(SFTS)ウイルスの国内分布調査結果(第二報)
(IASR Vol.35 p.75-76 : 2014年3月号)

国の通知など

感染症の予防及び感染症患者に対する医療に関する法律施行令の一部を改正する政令等の施行について
(健発0222第2号)

重症熱性血小板減少症候群(SFTS)検査のための検体及び その処理法等に関するお願い(検査依頼マニュアル)
国立感染症研究所ウイルス第一部

重症熱性血小板減少症候群(SFTS)に関するQ&A

論文

Yu X, Liang M, Zhang S, et al.

Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China.
N Engl J Med 2011;364:1523-1532.

Zhang Y, He Y, Dai Y, et al.

Hemorrhagic fever caused by a novel bunyavirus in China: pathogenesis and correlates of fatal outcome. Clin Infect Dis 2012; 54:527-533.

Gai Z, Zhang Y, Liang M, et al.

Clinical progress and risk factors for death in severe fever with thrombocytopenia syndrome patients.
J Infect Dis 2012;206:1095-1102.

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 2012;54:249-252.

Bao C, Xi G, 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 2011;53:1208-1214.

Tang X, Wu W, Wang H, et al.

Human-to-human transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through contact with infectious blood. J Infect Dis 2013;207:736-739.

Wei L, 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 2013;57:1292-1299.

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 2014;209:816-827.

執筆／忽那賢志(国立国際医療研究センター 国際感染症センター)

加藤康幸(国立国際医療研究センター 国際感染症センター)

協力／西條政幸(国立感染症研究所 ウイルス第一部)・森川 茂(国立感染症研究所 獣医科学部)

高橋 徹(山口県立総合医療センター 血液内科)・富尾 淳(東京大学医学部附属病院 災害医療マネジメント部)

泉川公一(長崎大学病院 第二内科)・下島昌幸(国立感染症研究所 ウイルス第一部)

1 臨床症状

潜伏期は現時点で十分に解明されていないが、1～2週間と見られている。発症時の主な臨床症状としては発熱があり、体温は38℃以上に達し、重症例では高熱が続き、40℃以上に達することもある。一部症例においては発熱が10日以上続くこともある。倦怠感、食思不振、嘔気、嘔吐などを伴い、一部症例においては頭痛、筋肉痛、下痢などが出現する。身体所見では、頸部および鼠径部などの表在リンパ節の腫脹、上腹部の圧痛、比較的徐脈が見られる。

重篤な症例においては、意識障害、皮膚の点状出血、消化管出血、肺胞出血等が出現し、ショック、呼吸不全、播種性血管内凝固症候群など多臓器不全により死亡することもある。

症例の圧倒的多数においては予後良好であるが、基礎疾患のある者や高齢者においては、精神神経症状、出血症状が目立ち、低ナトリウム血症が出現する場合には予後は悪くなる。

2 臨床検査

① 血液検査

末梢血白血球数が多い場合は、1,000-3,000/ μL 、重症の場合は1,000/ μL 以下まで減少し、好中球比率、リンパ球比率は多くの場合は正常である。血小板数

が多い場合に30,000-60,000/ μL 、重症の場合は30,000/ μL まで減少することがある。

② 尿検査

症例の半数以上に蛋白尿(1+～3+)が、少数に尿潜血または血尿が出現する。

③ 生化学検査

LDH、CK、AST、ALT が程度の差はあるものの上昇し、特にAST、CK-MBが大きく上昇する。低ナトリウム血症がしばしば発症し、まれにBUN上昇を示す症例も確認される。

3 診断・鑑別診断

① 診断基準

疫学的所見(「流行時期に丘陵、森林地帯、山間地帯等において労働、生活または旅行していた」「発症から過去2週間以内にマダニに咬まれた」等)、臨床症状及び検査結果に基づいて診断を行う。

- I. 疑似症例:上記疫学的所見と発熱などの臨床症状があり、かつ末梢血血小板及び白血球数が減少している場合。
- II. 確定診断症例:疑似症例のうち次のいずれかが該当する場合:(1)症例試料が新型ブニヤウイルス*¹核酸増幅検査において陽性を示したとき;(2)症例試料の新型ブニヤウイルスIgG抗

【注意】2010年版の厚生引きは、2012年に改訂されているが、現時点でも有用と考えられるため、その翻訳を掲載した。原文は下記のリンクから入手できる。

<http://www.moh.gov.cn/mohwsyjbg/s8348/201010/49272.shtml>

体陽転または回復期抗体価が急性期の4倍以上に上昇したとき;(3)症例試料から新型ブニヤウイルスが分離されたとき。

② 鑑別診断*2

ヒト顆粒球性アナプラズマ症などのリケッチア症、腎症候性出血熱、デング熱、敗血症、腸チフス、血小板減少性紫斑病などの疾患と鑑別する必要がある。

4 治療

この疾患には現時点において特異的治療法はなく、対症療法が中心となる。患者は、安静休養し、流動食または半流動食を摂取し、水を多く飲用する必要がある。バイタルサイン及び尿量等をこまめに観察する。摂食できず、または症状が重篤な患者は、水、電解質及び酸塩基平衡を確保し、低ナトリウム血症患者に対しては特に補充に留意する必要がある。高熱の場合は身体冷却を行い、必要に応じ薬剤を服用して熱を下げる。顕著な出血または血小板数が顕著に減少($<30,000/\mu\text{L}$)している場合は、血漿、血小板を輸注することができる。好中球が顕著に減少($<1,000/\mu\text{L}$)している患者に対しては、顆粒球コロニー刺激因子の投与を推奨する。In vitro ではリバビリンが当該ウイルスに抑制作用を示す結果が確認されており、臨床上試用することができる*3。二次感染、真菌感染を発症した

場合は、抗菌薬により治療を行う必要があり、同時に基礎疾患の治療に留意する。ステロイドの治療効果を示す証拠は現時点において確認されておらず、投与には慎重を期す必要がある。

5 退院基準

体温が正常に戻り、症状が消失し、臨床検査値が基本的に正常であり、または顕著に改善すれば退院することができる。

6 隔離・職業感染防止

通常の状況下においては、患者を隔離する必要はない。医療従事者は、患者との接触時はユニバーサルプレコーションを講じるものとする。患者の血液、分泌物、排泄物並びにこれらに汚染された環境及び物品については、高温、高圧、塩素消毒剤等により消毒処理を行うことができる。医療従事者は、重症患者を応急処置または看護するに当たっては、患者に喀血、吐血等の出血がある場合は特に个人防护に留意し、患者の血液との直接的な接触を避けるものとする。

*1 SFTSウイルス

*2 中国には常在するが、わが国では輸入感染症として扱われる疾患が含まれている。

*3 2012年の改訂でリバビリン500mg/日の使用が推奨された。単施設で改訂前後のSFTS患者群を比較し、リバビリンの効果について否定的な結果を示す報告がある(P.3参照)。

専門家への
相談

- 国立感染症研究所 ウイルス第一部・感染症疫学センター TEL.03-5285-1111 (代表)
- 国立国際医療研究センター 国際感染症センター TEL.03-3202-7181 (代表)

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)
SFTS の制圧に向けた総合研究

研究分担者：加藤康幸(独立行政法人国立国際医療研究センター 国際感染症センター)
研究代表者：倉田毅(国立感染症研究所 感染病理部)