

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS)

診療の手引き

改訂新版

2019

CONTENTS

1 重症熱性血小板減少症候群（SFTS）とは 3

2 診 断 5

3 治 療 11

4 院内感染防止 15

5 退院と経過観察 18

SFTS に関する診療の相談が可能な医療機関等 19

参考資料 20

執 筆

加藤康幸（国際医療福祉大学医学部・国立国際医療研究センター）

協力者

西條政幸（国立感染症研究所ウイルス第一部）

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）

倭 正也（りんくう総合医療センター感染症センター）

前田 健（山口大学共同獣医学部）

* 本手引きは平成 27 年度日本医療研究開発機構感染症実用化研究事業（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）SFTS の制圧に向けた総合的研究の成果として作成された資料に最新の情報を加えて改訂したものである。

重症熱性血小板減少症候群（SFTS）とは

重症熱性血小板減少症候群（severe fever with thrombocytopenia syndrome）は、2011年に中国の研究者によって初めて報告された新規のSFTSウイルス（陰性一本鎖RNAウイルス）による新興感染症である。

本疾患は東アジア（中国・韓国・日本）に分布するマダニ媒介性ウイルス性出血熱に分類され、致死率が高いこと、重症例では出血症状が認められること、発症した人や動物の血液・体液に接触した者が感染すること、などの特徴がある。

マダニ媒介性ウイルス性出血熱のうち、SFTSは患者発生数が最も多いクリミア・コンゴ出血熱（CCHF）に病態、臨床像が類似していると考えられる。SFTSにおいて明らかになっていない治療法、感染防止策などについてはCCHFのそれを参考に本手引きをまとめた。

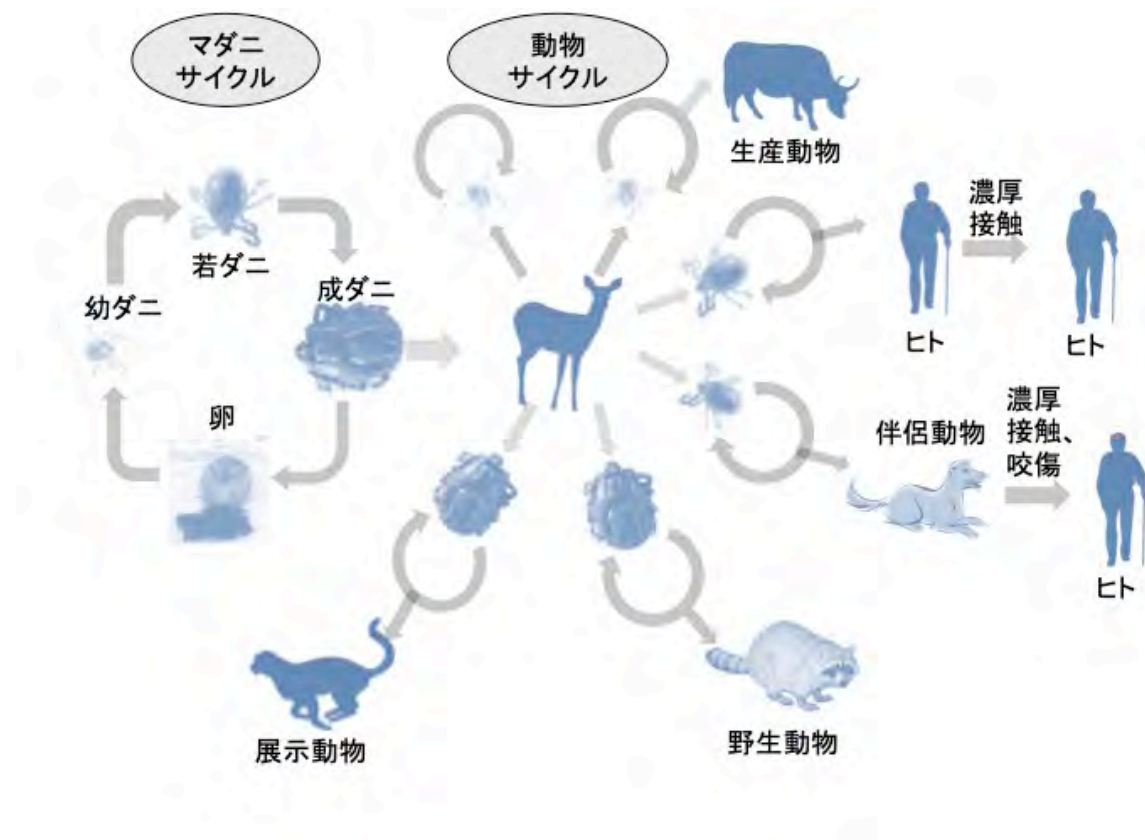
医療従事者は患者の血液・体液に曝露する可能性が高いため、職業感染のリスクがある。医療従事者は本疾患を正しく理解し、感染防止策を適切に行いながら、患者の診療ケアを行うことが重要である。

表1 感染症法により届出が必要なマダニ媒介性ウイルス性出血熱

	クリミア・コンゴ出血熱（CCHF）	重症熱性血小板減少症候群（SFTS）	オムスク出血熱（OHF）	キャサナル森林病（KFD）
病原体	ナイロウイルス科 クリミア・コンゴ出血熱ウイルス	フェヌイウイルス科 SFTSウイルス	フラビウイルス科 オムスク出血熱ウイルス キャサナル森林病ウイルス	
常在地	アフリカ～ユーラシア	東アジア	ロシアシベリア西部	インド南部
宿主動物	家畜	家畜 野生動物	マスカラット	げっ歯類・サル
媒介する主なマダニ属	<i>Hyalomma</i> イボマダニ	<i>Haemaphysalis</i> チマダニ <i>Amblyomma</i> キララマダニ	<i>Dermacentor</i> カクマダニ	<i>Haemaphysalis</i> チマダニ <i>Ixodes</i> マダニ
感染症法による疾病分類	一類	四類		
感染症法による病原体分類	一種	三種		

図1 SFTS ウイルスのヒトへの感染経路

SFTS ウイルスは、成ダニから幼ダニへ伝播する経卵性ルートとマダニの吸血によるマダニ - 哺乳動物ルートにより自然環境中に維持されている。マダニは SFTS ウイルスのベクターであると同時にレザボアともなっている。



日本において、SFTS の患者は 2013 年 1 月に初めて報告されたが、後方視的研究により、日本国内では 2005 年には患者がすでに発生していたと考えられる。また、分子系統樹解析によれば、国内で分離されたほとんどの SFTS ウイルス株は中国で分離されるウイルス株と異なり、長期間日本国内の自然環境で維持されてきたと考えられる。近年、マダニ - 哺乳動物によるウイルスの感染環がヒトの生活圏に拡大してきた可能性が指摘されている。

SFTS ウイルスに感染したイヌにおいて体液にウイルスが検出されること、また、発熱、衰弱を認めたネコに咬まれた後に感染して死亡した患者も報告されたため、2017 年 7 月に厚生労働省から注意喚起が発出された。特にネコの SFTS ウイルスに対する感受性は高いと考えられる。これらの伴侶動物からの感染リスクはこれまで考えられていた以上に高い可能性があるが、不明の点が多い。

患者や遺体との接触によるヒトからヒトへの感染は中国と韓国から報告されている。最終的に死亡した重症患者にケアを行った家族や医療従事者に限られ、血液・体液との直接接​​触が感染経路と考えられる。

なお、中国の一部の地域から報告されている家族内感染事例では、回復の見込みがないと判断された重症患者を自宅で看取るという習慣も影響している可能性がある。

診断

SFTSの病原体検査および抗体検査は保険収載されていない。これらは行政検査として地方衛生研究所および国立感染症研究所で行われるため、検査件数に制限のあるのが現状である。SFTSは比較的まれな疾患であるため、疑い患者を曝露歴や臨床像からスクリーニングし、保健所と連携してこれらの検査を行い診断につなげることが求められている。

1 曝露歴

2013年1月に本疾患が日本にも常在していることが明らかにされて以来、患者の発生は西日本に限定されている。都市部での感染はまれで、郊外での感染が多いと推定される。SFTSウイルスの遺伝子を検出したマダニや抗体陽性動物（シカ、イノシシ）は東北、関東甲信越でもみつかっており、感染リスクがあるのは西日本に限らないと考えられる。ただし、西日本の患者発生地付近ではこれらの動物の抗体陽性率が高いことも知られている。

重要な曝露歴

- マダニ刺咬
- 体調不良の伴侶動物（ネコやイヌなど）との接触
- 患者や遺体との接触

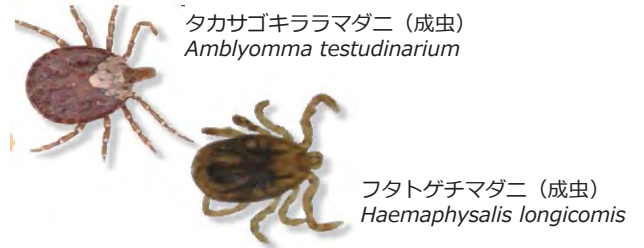
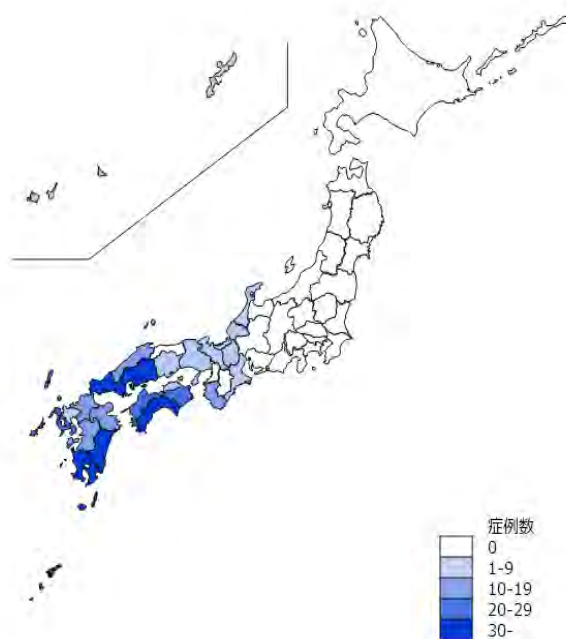


図2 SFTS 症例の推定感染地域 (n = 401, 2019年3月27日現在)

国立感染症研究所まとめ



推定感染都道府県	症例数
石川県	2
福井県	2
三重県	7
滋賀県	2
京都府	5
兵庫県	2
和歌山県	18
鳥根県	15
岡山県	7
広島県	34
山口県	36
徳島県	25
香川県	6
愛媛県	26
高知県	34
福岡県	13
佐賀県	6
長崎県	30
熊本県	10
大分県	14
宮崎県	61
鹿児島県	41
沖縄県	1
不明	4

2 臨床像

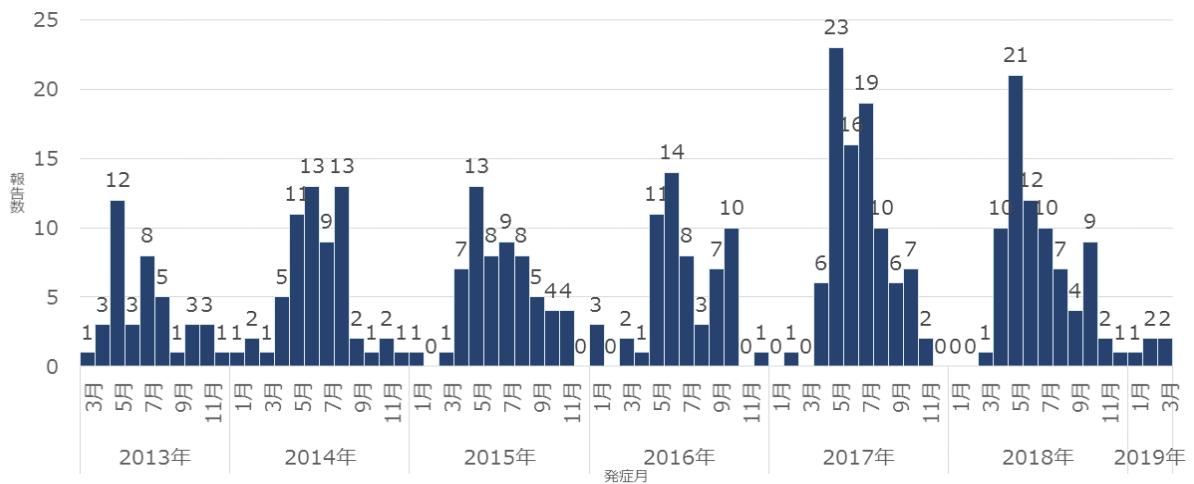
図3 わが国における SFTS 症例の疫学（2019年3月27日現在）

患者の発生時期は夏季に多い傾向を認める。マダニの活動性とヒトの野外活動が増えることに関連があると考えられる。

日本における病原体を保有するマダニはフタトゲチマダニ、タカサゴキララマダニが代表である。マダニの刺咬を自覚している患者は30～50%に止まると考えられる。患者の職業は無職に次いで、農業・林業が多い。

患者は高齢者に多く（年齢中央値：74）、50歳未満の症例はまれである。

a) 2013年3月以降に届けられた SFTS 症例の発症時期（n = 393, 2019年3月27日現在）



* 届出対象となる日時以前の発症例8例を除く
(SFTSは2013年3月4日に感染症法で全数把握対象疾患である4類感染症に指定された)

b) 基本情報（2019年3月27日現在）

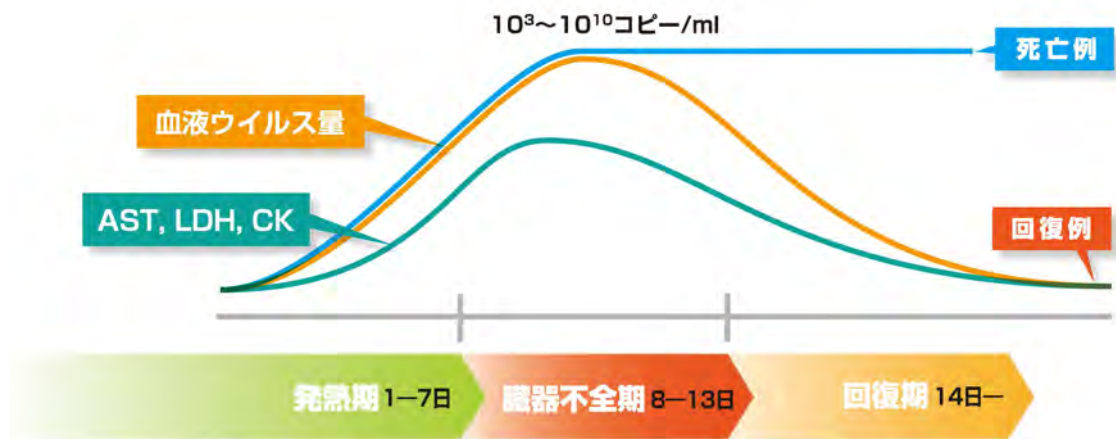
	生存例	死亡例	合計
報告数	336	65	401
性別			
男	161	34	195
女	175	31	206
年齢			
中央値	73歳	80歳	74歳
～20代	5	0	5
30代	8	0	8
40代	10	0	10
50代	19	3	22
60代	92	11	103
70代	101	18	119
80代	86	29	115
90代～	15	4	19

* 死亡数は感染症発生動向調査の届出時点での情報であることから、正確な死亡数及び算出される死亡率はより高い可能性がある。また自治体による公表情報とは異なる場合がある。

死亡例はより高齢者に多い（年齢中央値：80）。日本における致死率は感染症発生動向調査によると、年々低下傾向にあるが、詳細な調査では25～30%と高いままである。一方、中国では10%程度と報告されている。患者発生地付近で実施された血清疫学調査によると、抗体陽性者はまれであるため、SFTSは不顕性感染の少ない疾患と考えられる。

小児の患者はまれで、日本国内では1例（5歳女児）のみ報告されている。高齢者に比べて一般に軽症と考えられる。現在のところ、妊婦症例の報告はない。

図4 臨床経過



SFTS の潜伏期は 6 ～ 14 日間で発熱，倦怠感，頭痛などの症状で発症することが多い。マダニ刺咬は痂皮を形成しないことも多く，刺咬痕が認められることはむしろ少ない。刺咬部の所属リンパ節（腋窩，鼠径部など）腫大を認めることもある。続いて嘔吐，下痢，腹痛などの消化器症状が認められることが多い。肝脾腫はまれである。血液検査所見では，白血球減少，血小板減少，トランスアミナーゼ高値が認められることが多い。C 反応性蛋白は正常範囲内のことが多い。プロトロンビン時間は基準範囲内で，活性化トロンボプラスチン時間のみ延長することも多い。顕微鏡的尿尿は，ほとんどの患者で認められる。第 7 病日頃が臓器不全を合併する時期である。ショック，急性呼吸促進症候群，意識障害，腎障害，心筋障害，播種性血管内凝固症候群，血球貪食症候群などの合併が知られている。

リンパ節の病理像は壊死性リンパ節炎の所見を示す。剖検例は限られるが，SFTS ウイルスはマダニ刺咬部の所属リンパ節に局在する場合と全身のリンパ節に分布する場合がある。アポトーシスによるリンパ球減少も認められ，免疫不全も合併していると考えられる。

表 2 SFTS の届出症例の臨床的特徴

IASR 37:41-42, 2016.

	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(35)
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)

* 死亡例に多い所見 (p<0.05)

(感染症発生動向調査：2016年2月24日現在報告数)

症例を効率的に検出するには、疑い例 (suspect)、蓋然性が高い症例 (probable)、確定例 (confirmed) の症例定義を明確にすることが望ましい。本手引きにおける暫定的な症例定義を示す。

表 3 本手引きにおける SFTS の暫定的な症例定義と対応

	症例定義	対応
疑い例	<p>①発症前 14 日以内に SFTS 患者がこれまでに報告されている地域に居住または滞在歴があり、発熱 (38℃以上) および白血球減少 (<4,000/μL) と血小板減少 (<100,000/μL) を認める患者</p> <p>② SFTS がこれまでに報告されている地域に居住または滞在歴はないが、発熱 (38℃以上)、白血球減少 (<4,000/μL)、血小板減少 (<100,000/μL) を伴い、入院治療を要する患者</p>	<p>最寄りの保健所に実験室診断の適応について相談する</p> <p>自施設に入院させる場合は、感染管理担当者に連絡する</p>
蓋然性が高い症例	<p>上記の①または②に加えて、以下の 1 つ以上がある</p> <ul style="list-style-type: none"> ・年齢が 50 歳以上 ・発症前 14 日以内にマダニ刺咬歴、または SFTS 患者・発症動物の血液・体液に接触歴がある ・集中治療を要する 	<p>最寄りの保健所に実験室診断を依頼する</p> <p>自施設に入院させる場合は、感染管理担当者に連絡する</p>
確定例	検査によって、診断が確定した患者	最寄りの保健所に届出

表 4 主な鑑別診断

感染症*	それ以外の疾患
感染性下痢症	血管内悪性リンパ腫
肺炎	血球貪食症候群
髄膜脳炎	血栓性血小板減少性紫斑病
毒素性ショック症候群	全身性エリテマトーデス
リケッチア症 (日本紅斑熱, ツツガムシ病)	
顆粒球アナプラズマ症	

* 海外渡航歴のある患者は専門家に相談する。

3 検査診断

表 5 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）

標準方法	標準材料
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 法または蛍光抗体法による抗体の検出 (IgM 抗体の検出またはペア血清による抗体陽転もしくは抗体価の有無の上昇)	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または抗体価の有無の上昇)	

図 6 行政検査の流れ

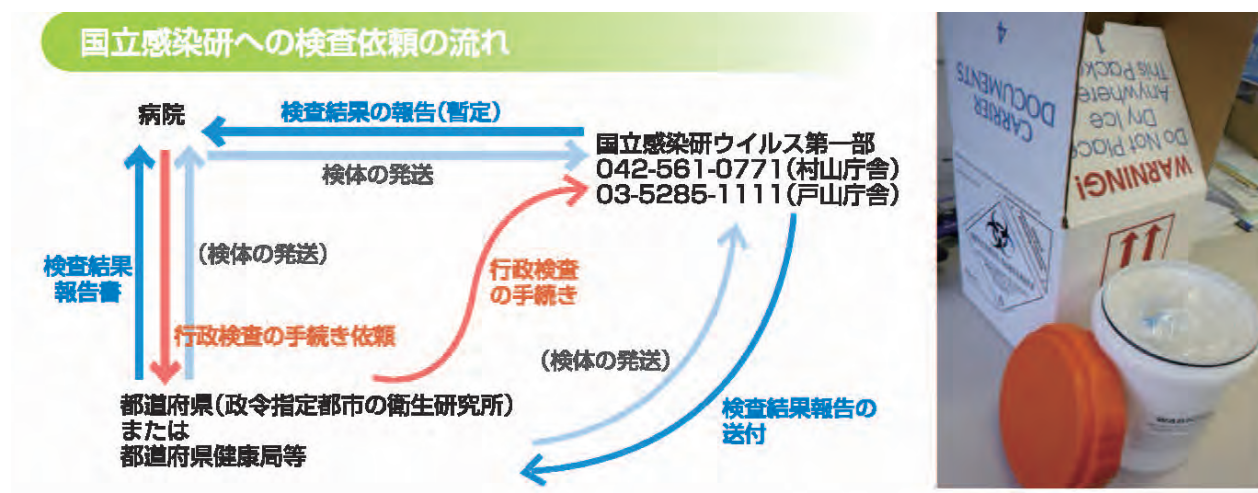


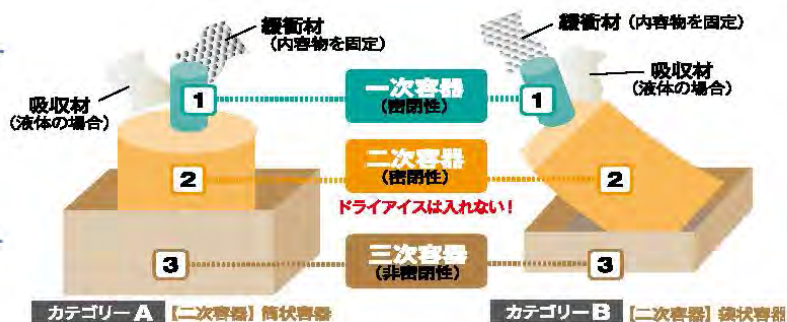
図 7 検体・梱包 ; 基本三重梱包の構成

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

4 届 出

SFTS は感染症法による全数把握対象疾患（4 類感染症）である。患者を診断した医師は直ちに最寄りの保健所に届け出る。

別記様式 4-15

重症熱性血小板減少症候群（病原体がフレボウイルス属 SFTS ウイルスであるものに限る。） 発生届

都道府県知事（保健所設置市長・特別区長） 殿

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第 12 条第 1 項（同条第 6 項において準用する場合を含む。）の規定により、以下のとおり届け出る。

報告年月日 令和 年 月 日

医師の氏名 _____ 印
(署名又は記名押印のこと)

従事する病院・診療所の名称 _____

上記病院・診療所の所在地(※) _____

電話番号(※) () - _____

(※病院・診療所に従事していない医師にあっては、その住所・電話番号を記載)

1 診断（検案）した者（死体）の類型 ・患者（確定例） ・無症状病原体保有者 ・感染症死亡者の死体 ・感染症死亡疑いの死体					
2 当該者氏名	3 性別 男・女	4 生年月日 年 月 日	5 診断時の年齢(0歳は月齢) 歳 (月)	6 当該者職業	
7 当該者住所 電話 () - _____					
8 当該者所在地 電話 () - _____					
9 保護者氏名	10 保護者住所 (9、10は患者が未成年の場合のみ記入)				電話 () - _____

11 症 状	<ul style="list-style-type: none"> 発熱 神経症状 嘔吐 血小板減少 出血傾向 刺し口 その他 () なし 	<ul style="list-style-type: none"> 頭痛 腹痛 食欲不振 白血球減少 紫斑 	<ul style="list-style-type: none"> 筋肉痛 下痢 全身倦怠感 リンパ節腫脹 消化管出血 	18 感染原因・感染経路・感染地域 ①感染原因・感染経路 (確定・推定) 1 接触感染 (接触した人・物の種類・状況:) 2 動物・蚊・昆虫等からの感染 (動物・蚊・昆虫等の種類・状況:) 3 針等の鋭利なものの刺入による感染 (刺入物の種類・状況:) 4 輸血・血液製剤 (輸血・血液製剤の種類・使用年月・状況:) 5 その他 () ②感染地域 (確定・推定) 1 日本国内 (都道府県 市区町村) 2 国外 (国 詳細地域)
	12 診断方法	<ul style="list-style-type: none"> 分離・同定による病原体の検出 検体: 血液・その他 () 検体から直接の PCR 法による病原体遺伝子の検出 検体: 血液・その他 () ELISA 法による血清抗体の検出 結果: IgM 抗体 ・ ペア血清での抗体陽転・ ペア血清での抗体価の有意上昇 蛍光抗体法による血清抗体の検出 結果: IgM 抗体 ・ ペア血清での抗体陽転・ ペア血清での抗体価の有意上昇 ペア血清での中和抗体の検出 結果: 抗体陽転 ・ 抗体価の有意上昇 その他の方法 () 検体 () 結果 () 		
13 初診年月日	令和 年 月 日	19 その他感染症のまん延の防止及び当該者の医療のために医師が必要と認める事項		
14 診断（検案(※)）年月日	令和 年 月 日			
15 感染したと推定される年月日	令和 年 月 日			
16 発病年月日 (*)	令和 年 月 日			
17 死亡年月日 (※)	令和 年 月 日			

この届出は診断後直ちに行ってください

(1, 3, 11, 12, 18 欄は該当する番号等を○で囲み、4, 5, 13 から 17 欄は年齢、年月日を記入すること。
(※)欄は、死亡者を検案した場合のみ記入すること。(*)欄は、患者（確定例）を診断した場合のみ記入すること。
11, 12 欄は、該当するものすべてを記載すること。)

3

治療

SFTS は感染症法による 4 類感染症であり、患者に対する感染症指定医療機関への入院勧告は行われず、集中治療が提供可能で院内感染防止体制の整った医療機関で治療が行われることが望ましい。

SFTS 患者に対して有効性が確立している抗ウイルス薬は現時点で存在しない。敗血症の治療に準じた支持療法を導入することが予後の改善に重要である。重症患者では行政検査の結果を待たずに抗菌薬の投与を開始する。とくにリケッチア症（日本紅斑熱、ツツガムシ病）の常在地では、テトラサイクリン系抗菌薬を併用することが望ましい。主な症状の管理を示した。

表 6 主な症状の管理

発熱	アセトアミノフェンを投与する	出血傾向を増悪させる可能性があるため、アスピリンや非ステロイド性抗炎症薬は避ける
頭痛, 筋肉痛	同上	同上
悪心・嘔吐	制吐剤の投与, 点滴治療	
下痢	ロペラミドの投与, 点滴治療	
息切れ, 呼吸困難	酸素投与・必要に応じ人工呼吸	
消化管出血	輸血療法	DIC の評価を行う
意識障害	気道確保	脳症の合併を評価する

重症例に対して、血漿交換、ステロイドおよび G-CSF 投与、持続的血液濾過透析などが行われた報告があるが、効果は不明である。

合併症

1 血球貪食症候群

成人における血球貪食症候群（HHS）はウイルス感染症が誘因となるものが多い。SFTS においても HHS の合併が報告されている。HHS では CRP 高値、脾腫を認めることが多いが、SFTS の経過中にこれらを認めることはまれである。なお、日本は HHS の症例報告が多いことで世界的に知られている。SFTS に合併した HHS は患者数の多い中国からの報告はまれである。

表 7 血球貪食症候群の診断基準（HLH-2004）

下記の 5 つ以上があてはまるもの	備考
発熱 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	
脾 腫	
2 系統以上の血球減少	好中球 $<1,000/\mu\text{L}$, 血小板 $<100,000/\mu\text{L}$, Hb $<8.0\text{ g/dL}$
中性脂肪高値、フィブリノゲン低値	TG $>1,000\text{ mg/dL}$, Fibrinogen $<150\text{ mg/dL}$
網内系組織における血球貪食像	
ナチュラルキラー細胞の活性低下・消失	
フェリチン $>500\text{ ng/mL}$	
可溶性 CD25 高値	

治療は敗血症に準じた支持療法が中心となるが、特異的な治療として、ステロイドパルス療法、ガンマグロブリン大量療法が試みられることがある。

2 脳 症

SFTS ウイルスの中枢神経指向性は高くないと考えられるため、意識障害はサイトカインストームによる急性脳症と考えられる。MRI による脳の画像所見の報告はほとんど認められない。意識障害は予後不良因子だが、回復した場合の中枢神経後遺症はまれと考えられる。

3 細菌および真菌感染症

日本および中国から侵襲性アスペルギルス症の合併が報告されている。致死率が高いため、呼吸不全を認める場合には同症の合併を疑う。また、入院時の血液培養から細菌が検出された症例も報告されている。このため、重症患者では広域スペクトラムの抗菌薬をエンピリックに投与することが望ましい。

4 出血傾向

消化管出血（急性胃粘膜障害）、血痰、針刺入部の紫斑などの報告が多い。急性硬膜下出血を合併した症例が報告されている。

5 急性腎障害

経過中に急性腎障害を認めた症例も報告されている。複数の研究により、死亡との関連が示唆されている。腎代替療法が行われた症例の報告は限られている。

6 心機能障害・心筋炎

経過中に心機能障害を合併した症例が報告されている。多くは敗血症に伴う臓器障害と考えられるが、心筋炎を起こす場合もある。

7 横紋筋融解症

横紋筋融解症を合併した症例も報告されている。発症機序は不明である。

急性血液浄化療法による SFTS 重症例の管理（りんくう総合医療センター）

60 歳代 女性

意識障害，出血傾向を合併，発症 11 日目に転院

【ブラッドアクセスの確保】

・ICU 内の個室にて，PPE を着用した医師 3 人によりエコーガイド下にて HD 用ブラッドアクセスを右大腿静脈より注意深く挿入した。

【持続的腎代替療法】

・導入のタイミングは敗血症性ショック症例における急性腎障害と同様に無尿を呈した場合とした。

・施行条件として，ヘモフィルターはサイトカイン吸着型の AN69ST 膜（膜面積 1.5m²），抗凝固剤はナファモスタットを使用した。また，血液流量 80～100mL/min，透析液流量 300～360mL/h，補液流量 300～360mL/h など通常の敗血症性ショック症例における急性腎障害と同様に施行した。

・看護師 1 名が管理し，アラーム発生時や回路交換時には臨床工学技士 1 名が対応した。

・ヘモフィルターは開始から 4.5 日後に初回の交換を行った。凝固障害の改善に伴って，2 回目の交換は 2 日後，3 回目の交換は 1 日後に行った。回路交換は個室内で行った。カテーテル交換は不要であった。



・離脱のタイミングは自尿の回復，腎機能，電解質異常，アシドーシスの改善などをみて決定した。合計 9 日間施行し，ICU から退室することができた。転院 28 日目に独歩退院した。

【廃液中のウイルス】

・透析廃液中の SFTS ウイルスを連日測定したところ，4 日目のサンプルのみ陽性となった。なお，患者退室後に 24 カ所の環境サンプルを採取したが SFTS ウイルスは検出されなかった。

抗ウイルス療法

リバビリンとファビピラビルが SFTS ウイルス感染マウスにおいて有効性が示されている。ファビピラビルはリバビリンより有効性が高い薬剤と考えられる。リバビリンは中国において広く使用された時期があったが、少なくとも低用量（500 mg/日）では致死率を下げないと考えられる。現時点で SFTS の患者に対してリバビリンを適応外使用することは推奨されない。なお、2016 年度から日本国内で SFTS 患者に対するファビピラビルの有効性と安全性を評価する臨床試験（国立研究開発法人日本医療研究開発機構「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」）が開始された（2019 年 3 月現在、中断中）。また、2018 年度からは企業主導治験（Japic CTI-183872）も開始されている。

致死的な SFTS ウイルスの感染に対する T-705（ファビピラビル）の効果

Tani H, et al: mSphere 1 : e00061-15, 2016.

SFTS ウイルス（SFTSV）は新興出血熱である SFTS の病原体である。この疾患は致死率が高く、中国、韓国、日本に常在している。現時点で SFTS に対する有効な治療法がないため、有効で安全な抗ウイルス薬が SFTS の治療において求められている。ペロ細胞における SFTSV の増殖に対して T-705（ファビピラビル）の抑制効果が検証された。1 型インターフェロン受容体を欠損した（IFNAR^{-/-}）マウスが *in vivo* の SFTSV 感染症の致死モデルとして利用された。日本において抗インフルエンザ薬として承認されている T-705 は *in vitro* および *in vivo* で SFTSV の増殖を抑制する。T-705 はペロ細胞における SFTSV の増殖を 5 log 単

位抑制し、50% 抑制濃度（IC₅₀）および IC₉₀ はそれぞれ 6.0 μM、22 μM であった。致死的な SFTSV に感染させた IFNAR^{-/-} マウスに対する T-705 の 5 日間腹腔内または経口投与は体重減少を伴わずに顕著に生存率を改善し（100% 生存）、血清のウイルス量を減少させた。リバビリンも SFTSV の増殖を抑制した。しかし、*in vitro* および *in vivo* において、T-705 より効果は低かった。曝露後時間別薬物投与試験は IFNAR^{-/-} マウスにおける SFTSV 感染症の治療に T-705 が有効であることを明らかにした。これらの結果は T-705 が SFTS の治療における有望な候補であることを示唆する。

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, et al: Clin Infect Dis 57:1292-1299, 2013.

背景

重症熱性血小板減少症候群（SFTS）の広範囲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 = 0.01）、意識障害（OR,5.397;95% CI,2.660-10.948;P < 0.01）、LDH 高値（> 1200U/L ; OR,2.620; 95% CI,1.073-6.399; P = .035）、CK 高値（> 800U/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 500mg/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。

4

院内感染防止

SFTSの院内感染は中国と韓国から少なくとも5事例報告されており、すべて患者から医療従事者への感染である。いずれも患者の血液・体液に直接接触したことによるものと考えられる。血液のほかに尿、便、呼吸器分泌物からもSFTSウイルスが検出されている。血液・体液で汚染された環境や呼吸器飛沫から感染することも否定できないため、ウイルス量が高いと予想される重症患者の診療ケアにおいては、接触および飛沫予防策も実施すべきである。

なお、SFTSウイルスはエンベロープをもつRNAウイルスであり、熱、乾燥、エタノール、次亜塩素酸ナトリウムに消毒効果を認める。

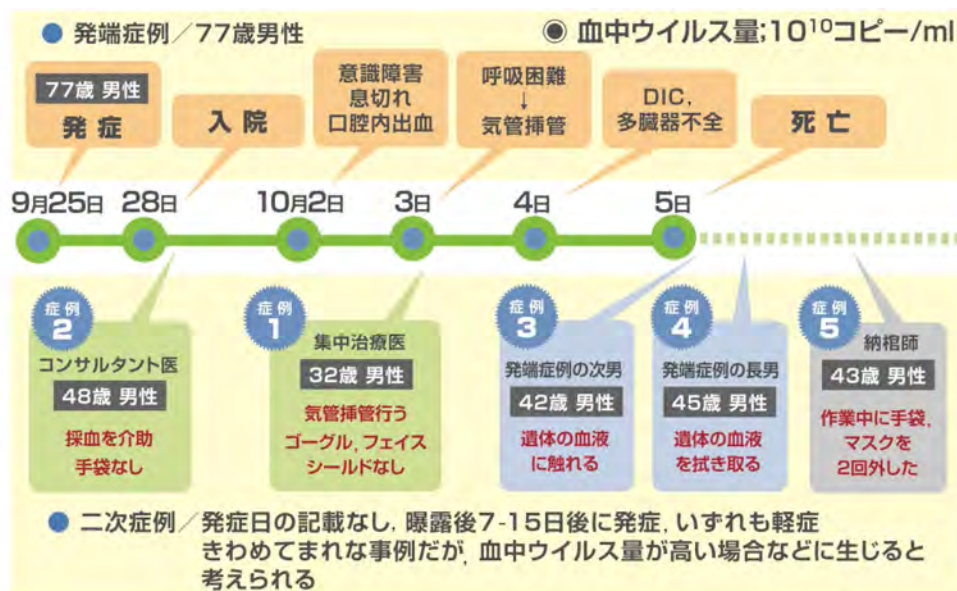
表8 感染防止策

		感染防止策を実施する期間
疑い例	標準予防策	
蓋然性が高い症例	標準予防策（状況に応じ、アイガード）・飛沫予防策・接触予防策・空気予防策（エアロゾル発生手技）	実験室診断の結果、SFTSが否定されるまで
確定例		症状消失まで（14日間程度） 血中ウイルス陰性を実験室診断で確認することが望ましい

* さらに心肺蘇生術などのエアロゾル発生を伴う処置を実施する場合には、空気予防策を実施することが望ましい。

図8 職業感染事例（中国・山東省／2010年）

Gai, et al: Clin Infect Dis 54:249-252, 2012.



[Clin Infect Dis 2012;54:249-252]

1 個人防護具

重症患者の診療ケアにおける個人防護具は、粘膜を保護するマスクやアイガード（ゴーグル、フェイスシールド）のほか、血液・体液で汚染されやすい手指、体幹前面に対して、それぞれ二重手袋、エプロンの追加が重要と考えられる。中国と韓国から報告された医療従事者の感染事例においてもアイガードの不使用が指摘されており、結膜からの感染が否定できない。また、心肺蘇生術や気管挿管などを行う場合にはエアロゾルによる感染も否定できない。エアロゾル発生手技を行う際にはN95マスクを着用することが望ましい。



図 9 職業感染事例（韓国・ソウル／2014年）

Kim, et al: Clin Infect Dis 60:1681-1683, 2015.

9月4日意識障害のため入院。入院9時間後に痙攣・呼吸停止のため心肺蘇生術（CPR）が実施されるも、入院12時間後に死亡。患者に接触した医療従事者27名のうち、CPRに関わった7名中4名が発症（下の表を参照）。なお、CPRに関わった医療従事者20名のうち、不顕性感染を1名に認めた。

	看護師 1	看護師 2	医師 1	医師 2
潜伏期（日）	5	12	7	9
マスク	あり	あり	あり	あり
手袋	なし	なし	あり	あり
フェイスシールド （ゴーグル）	なし	なし	なし	なし

2 臨床検査

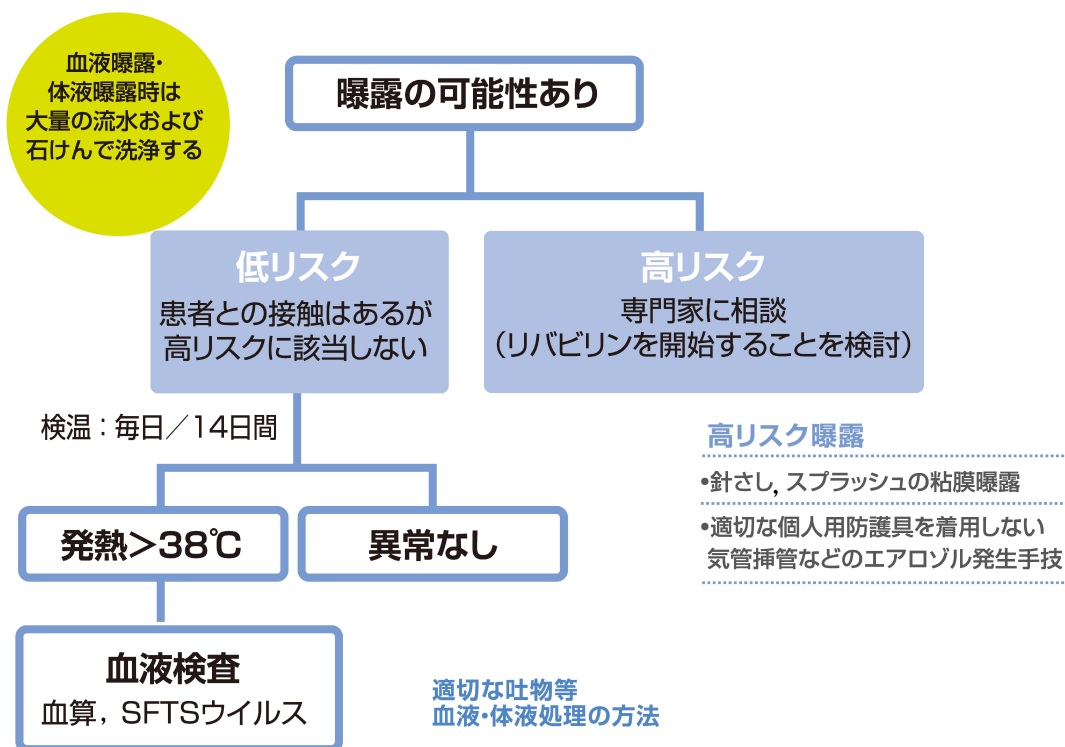
患者の病状を適切に評価するうえで血液・尿検査はきわめて重要である。一方、患者の血液・尿はSFTSウイルスを高濃度に含む可能性があるため、慎重な取り扱いを要する。

表 9 臨床検査のポイント

- ・臨床検体の前処理（遠心分離など）はエアロゾル発生のリスクがあるため、個人防護具を着用した検査技師により安全キャビネット内で実施することが望ましい。
- ・閉鎖式の血球計算測定器は通常通り使用できる。
- ・放射線検査および生理検査は病室内で実施されることが望ましいが、出血、嘔吐、下痢などの症状がなく、検査室の環境を汚染する可能性が低い場合はこの限りではない。
- ・臨床検体および検査に使用した器具は適切に廃棄または消毒を行う。

曝露後発症防止

図 10 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。

1 死後のケア

死亡直後の遺体は、感染性のある SFTS ウイルスを高濃度に含む可能性があるため、慎重な取り扱いを要する。

- ・遺体の体腔から血液・体液が漏出しないよう綿などで処理する。
- ・血液・体液の漏出が高度の場合には、非透過性納体袋の中に遺体を入れる。
- ・遺族および葬儀業者には血液・体液に感染性があることを伝える。
- ・病理解剖は適切な感染防止策を実践しながら行われる必要がある（必要に応じて国立感染症研究所感染病理部に相談する）.*
- ・エンバーミングは実施しない。

*平木 翼，米澤 傑：SFTS virus 感染に伴う重症熱性血小板減少症候群患者の病理解剖を施行して。日本病理学会 http://pathology.or.jp/news/pdf/SFTS_virus-130711.pdf

5

退院と経過観察

症状がほぼ消失し、患者が自宅での生活が送れるようになれば退院として良い。退院にあたり病原体消失の確認は必要とされていない。

SFTS は急性発熱性疾患ととらえられているが、臨床像は十分に解明されたとは言えない。CCHF においても回復後に不定愁訴（頭痛、倦怠感、関節痛、脱毛、抑うつなど）が長期に続く症例のあることがわかっている。SFTS についても今後の症例の蓄積が重要である。

表 10 診断・治療・院内感染防止における今後の課題

- ・病原体診断の普及と軽症例の検出
- ・血中ウイルス量の経時的変化と予後との相関
- ・各種体液におけるウイルス量の変化とその残存期間
- ・重症患者の適切な全身管理方法
- ・細菌・真菌感染症の合併頻度
- ・治療および曝露後発症予防におけるファビピラビルの有効性と安全性の評価
- ・意識障害・血球貪食症候群合併例におけるステロイドのリスクとベネフィット
- ・回復後に長期に持続する症状や所見の評価

SFTS に関する診療の相談が可能な医療機関等 (2019年3月27日現在)

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)
 平成28年度「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,
 連絡先 電話03-4582-2660; e-mail: msaijo@nih.go.jp)

都道府県	医療(研究)機関	診療科等
東京都	国立感染症研究所	ウイルス第一部
	国立国際医療研究センター	国際感染症センター
富山県	富山大学附属病院	感染症科
和歌山県	紀南病院	内科
三重県	伊勢赤十字病院	感染症内科
岡山県	岡山大学病院	総合内科
	県立広島病院	総合診療科
広島県	広島大学病院	感染症科
	山口県立総合医療センター	血液内科
山口県	国立関門医療センター	内科
	香川大学医学部附属病院	血液内科
香川県	高松赤十字病院	血液内科
	三豊総合病院	内科
	愛媛大学医学部附属病院	第一内科
愛媛県	愛媛県立中央病院	総合診療科
	松山赤十字病院	内科
	市立八幡浜総合病院	内科
	市立宇和島病院	血液内科
徳島県	徳島大学病院	呼吸器・膠原病内科
	徳島県立中央病院	呼吸器内科
	東徳島医療センター	内科
高知県	幡多けんみん病院	内科
	近森病院	感染症内科
	高知医療センター	救急科
福岡県	九州大学病院	グローバル感染症センター
	北九州市立医療センター	総合診療科
	福岡赤十字病院	感染症内科
長崎県	長崎大学病院	感染制御教育センター
	佐世保市総合医療センター	呼吸器内科
	長崎労災病院	感染症内科
	諫早総合病院	呼吸器内科
大分県	北松中央病院	呼吸器内科
	大分大学医学部附属病院	呼吸器内科, 感染症内科, アレルギー内科
	熊本大学医学部附属病院	血液内科
熊本県	熊本医療センター	血液内科
	熊本市市民病院	呼吸器内科
	熊本赤十字病院	内科
宮崎県	宮崎大学医学部附属病院	膠原病感染症内科
	宮崎県立宮崎病院	リウマチ膠原病・感染症内科
	宮崎県立延岡病院	内科
鹿児島県	鹿児島大学病院	血液・膠原病内科
	鹿児島市立病院	神経内科

◇厚生労働省からの情報◇

- ・〈特集〉重症熱性血小板減少症候群（SFTS），2016年2月現在，病原微生物検出情報（JASR）37，2016.
- ・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

◇主要論文◇

- ・ Yu X, et al: Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med* 364:1523-1532, 2011.
- ・ Gai ZT, et al: Clinical progress and risk factors for death in severe fever with thrombocytopenia syndrome patients. *J Infect Dis* 206:1095-1102, 2012.
- ・ Takahashi T, et al: The first identification and retrospective study of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan. *J Infect Dis* 209:816-827, 2014.
- ・ Hiraki T, et al: Two autopsy cases of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in Japan: a pathognomonic histological feature and unique complication of SFTS. *Pathol Int* 64:569-575, 2014.
- ・ Liu Q, et al: Severe fever with thrombocytopenia syndrome: an emerging tick-borne zoonosis. *Lancet Infect Dis* 14:763-772, 2014.
- ・ Hiraki T, et al: Two autopsy cases of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in Japan: a pathognomonic histological feature and unique complication of SFTS. *Pathol Int* 64:569-575, 2014.
- ・ Tani H, et al. Efficacy of T-705 (Favipiravir) in the treatment of infections with lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *mSphere* 1:e00061-15, 2016.
- ・ Sylvas JA, et al: The emergence of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Am J Trop Med Hyg* 97: 992-996, 2017.
- ・ Saijo M. Pathophysiology of severe fever with thrombocytopenia syndrome and development of specific antiviral therapy. *J Infect Chemother* 24:773-781, 2018.

〔合併症〕

- ・ Kaneyuki S, et al: Ulcerative lesions with hemorrhage in a patient with severe fever with thrombocytopenia syndrome observed via upper gastrointestinal endoscopy. *Jpn J Infect Dis* 69:525-527, 2016.
- ・ Yoo J, et al: Spontaneous acute subdural hemorrhage in a patient with a tick borne bunyavirus-induced severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Korean J Neurotrauma* 13:57-60, 2017.
- ・ Kim MG, et al: Severe fever with thrombocytopenia syndrome presenting with rhabdomyolysis. *Infect Chemother* 49:68-71, 2017.
- ・ Nakano A, et al: Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a fatal case of severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Intern Med* 56:1597-1602, 2017.
- ・ Nakamura S, et al: Steroid pulse therapy in patients with encephalopathy associated with severe fever with thrombocytopenia syndrome. *J Infect Chemother* 24:389-392, 2018.
- ・ Kaneko M, et al: A patient with severe fever with thrombocytopenia syndrome and hemophagocytic lymphohistiocytosis-associated involvement of the central nervous system. *J Infect Chemother* 24:292-297, 2018.
- ・ Chen X, et al: Clinical features of fatal severe fever with thrombocytopenia syndrome that is complicated by invasive pulmonary aspergillosis. *J Infect Chemother* 24:422-427, 2018.
- ・ Miyamoto S, et al: Fulminant myocarditis associated with severe fever with thrombocytopenia syndrome: a case report. *BMC Infect Dis* 19:266, 2019.

〔院内感染防止〕

- ・ Bao C, 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.
- ・ Gai Z, et al: Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through blood contact. *Clin Infect Dis* 54:249-252, 2012.
- ・ Kim WY, et al: Nosocomial transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Korea. *Clin Infect Dis* 60:1681-1683, 2015.
- ・ Pshenichnaya NY, Nenadskaya SA. Probable Crimean-Congo hemorrhagic fever virus transmission occurred after aerosol-generating medical procedures in Russia: nosocomial cluster. *Int J Infect Dis* 33:120-122, 2015.
- ・ Park SY, et al: Needle-stick injury caused by a patient with severe fever with thrombocytopenia syndrome in Korea. *Infect Cont Hosp Epi* 37:368, 2016.
- ・ Ergönül O, et al: Systematic review and meta-analysis of postexposure prophylaxis for Crimean-Congo hemorrhagic fever virus among healthcare workers. *Emerg Infect Dis* 24:1642-1648, 2018.
- ・ Moon J, et al: Aerosol transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus during resuscitation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 40:238-241, 2019.

平成 30 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
一類感染症等の患者発生時に備えた臨床的対応に関する研究
研究代表者 加藤 康幸 (国際医療福祉大学医学部)