

総 説

1. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) と SFTS ウイルス

高 橋 徹

山口県立総合医療センター血液内科

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は、2011 年に中国から報告されたフレボウイルス属の SFTS ウイルス (SFTSV) による新興ウイルス感染症で、マダニ媒介性感染症と考えられている。日本国内においては 2013 年 1 月に初めての患者が確認されて以来、現在までに 100 名以上の患者が確認されている。SFTSV は以前から日本に存在し、かつ国内の広い範囲に分布することも分かっているが、なぜ患者が西日本に偏在するのかは未だ不明である。SFTS の臨床像は、発熱、血小板減少、白血球減少、消化器症状のほかに、筋症状、神経症状、凝固異常など多彩であり、しばしば血球貪食症候群を合併する。病理学的にはウイルス感染細胞の増生を伴う壊死性リンパ節炎が特徴的所見である。急性期の血中ウイルス量や炎症性サイトカインの変動、感染動物モデルによる病態解析の研究も進捗しつつある。本稿では、日本における SFTS 発見から現在までを概説し、SFTS の臨床および疫学的知見と SFTSV 感染についてのウイルス学的知見について総説する。

はじめに

重症熱性血小板減少症候群 (Severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS) は、2011 年に中国から初めて報告された SFTS ウイルス (SFTSV) によるウイルス出血熱である。2006 年ころから安徽省、河南省、湖北省などにはじまり、中国東北部から中央部の山岳地帯の農夫を中心に患者がみられ、感染流行地域のフタトゲチマダニのウイルス保有率が 5.4% であったことから、マダニ媒介性感染症と考えられている^{1,2)}。当初は中国以外の国や地域からの報告はなかったが、2013 年 1 月に日本国内において患者が確認された後は、韓国においても患者が確認されており³⁾、SFTS は東アジア地域でみられる疾患であることが分かっている。

本稿では日本における SFTS 発見から現在までを概説し、SFTS の病態生理と病原ウイルスである SFTSV につ

いて明らかとなってきた知見を総説する。

日本における SFTS の発見

国内の第 1 例目は、2012 年秋に発症した山口県在住の 50 代女性である。急性発症の発熱、嘔吐、下痢、倦怠感が初発症状で、右腋窩リンパ節腫大、四肢脱力などの症状に加えて、検査所見では著明白白血球減少と血小板減少、AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase), LDH (lactate dehydrogenase), CK (creatin kinase) の上昇があり、血清フェリチンの著増、蛋白尿、血尿を認めた。骨髓における組織球の顕著な血球貪食所見から血球貪食症候群の臨床診断が得られたものの、確定診断がつかないまま出血症状が増悪し発症から 7 日間で死亡した。この患者の血液から病原ウイルスとして SFTSV が分離され、かつ血液や病理解剖組織において SFTSV ゲノムとウイルス抗原の存在が確認されたことをもって、SFTSV 感染症とウイルス学的に確定診断された。

2013 年 1 月にこの事例が厚生労働省から公表されるに至る経緯は別論文に詳しい⁴⁾。事例公表と同時に、SFTS 疑い患者の要件 (表 1) が作成され、後方視的調査が行われた。この調査では、わずか 2 ヶ月間に新たに 10 名の SFTS 患者が確認され、古いものは 2005 年に遡って患者が確認された。また、患者から得られた 8 分離株のゲノム系統樹解析の結果から、SFTSV 日本分離株は既報の中国分離株とは遺伝的に独立したものであることも明らかとなり、

連絡先

〒747-8511

山口県防府市大字大崎 77

山口県立総合医療センター血液内科

TEL: 0835-22-4411

FAX: 0835-38-2210

E-mail: ttakahashi-yu@umin.ac.jp

表1 SFTS 疑い患者の要件

1. 38 度以上の発熱
2. 消化器症状（嘔気、嘔吐、腹痛、下痢、下血 のいずれか）
3. 血小板減少（10 万 /mm³ 未満）
4. 白血球減少（4000/mm³ 未満）
5. 血清酵素（AST, ALT, LDH いずれも）の上昇
6. 集中治療を要する、若しくは要した、又は死亡した
7. 他の感染症や他の病因が明らかな場合は除く

平成 25 年 1 月 30 日厚生労働省健康局結核感染症課長通知による

表2 2015 年 3 月 11 日までに発症した国内の患者情報

		生存	死亡	計	致死率
報告数		78	32	110	29.1%
年齢	中央値	70.5 歳	80.5 歳	73 歳	
	～ 20 代	1	0	1	0%
	30 代	1	0	1	0%
	40 代	2	0	2	0%
	50 代	5	2	7	28.5%
	60 代	27	5	32	15.6%
	70 代	21	8	29	27.6%
	80 代	18	14	32	43.8%
	90 代～	3	3	6	50.0%

国立感染症研究所ホームページ（<http://www.nih.go.jp/niid/ja/sfts/3143-sfts.html>）のデータから作成

SFTSV は以前から日本に存在していたことが判明した⁵⁾。

SFTS の現況

SFTS は感染症法において 2013 年 3 月に四類感染症（SFTSV は三種病原体）に指定され、法律に基づく医師の届出が義務付けられたため、国内の患者発生動向は正確に把握されている。2015 年 3 月末までに累計 110 名の患者届出が確認されている。患者発生は西日本地域に集中しているが、その中でも地域的な差がみられ、愛媛、宮崎、高知県では患者が多く報告されている（図 1）。患者発生はマダニの活動期に一致して春から秋にかけて多い傾向がある。12 月から 2 月の冬期にも散発するが、いずれも九州地方（宮崎県、大分県）の症例である。患者のほとんどが中高年以上で、高齢になるほど死亡率は高い（表 2）。国内の致死率（29.1%）は、患者数の多い中国での致死率（2011-2012 年の統計では 6.3%）⁶⁾と乖離している。SFTS の臨床像は日本と中国との間ではほぼ相違がないので^{7,8)}、日本においては重症例に偏って診断がなされている可能性がある。当初に作成された疑い患者要件を満たさない軽症例もあるため⁸⁾、真の統計を得るには軽症例の診断を十分に行う必要がある。

SFTSV のウイルス学的特徴

SFTSV はブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類されるウイルスで、形態的には直径約 80-100 nm の球形ピリ

オン構造をなし、表面に 5-10 nm の突出するスパイクを有するエンベロープをもつ。ゲノムはマイナス鎖一本鎖 RNA で構成される L, M, S の 3 分節を有する。L 分節は 6368 塩基からなり RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを、M 分節は 3378 塩基からなりエンベロープ糖タンパク（Gn と Gc）を、S 分節は 1744 塩基からなり核タンパク NP と非構造タンパク NSs をそれぞれコードしている¹⁾。フレボウイルス属の中では、米国で発見された Heartland virus に最も近縁で⁹⁾、ヨーロッパ、アフリカ、インド、西アジアでみられる Bhanja virus, Forecariah virus, Palma virus を含む Bhanja group とも近縁である¹⁰⁾。日本、中国、韓国の SFTSV 多数株の系統樹解析によれば、東アジアの SFTSV はその地理的分布とほぼ一致して、おもに中国群と日本群の 2 つの系統群（clade）を形成していることが分かっている¹¹⁾。

SFTSV の生活環と感染ルート（図 2）

当初の中国からの報告では、患者発生地域のフタトゲチマダニ *Haemaphysalis longicornis* やオウシマダニ *Rhipicephalus microplus* からウイルスが分離ないしはウイルス遺伝子が検出されたことから、これらのマダニがベクターと考えられた¹⁾。日本におけるマダニの疫学的調査においては、キチマダニ *Haemaphysalis flava*、オオトゲチマダニ *Haemaphysalis megaspinosus*、フタトゲチマダニ、タカサゴキラマダニ *Amblyomma testudinarium*、ヒゲナガチマダニ *Haemaphysalis*

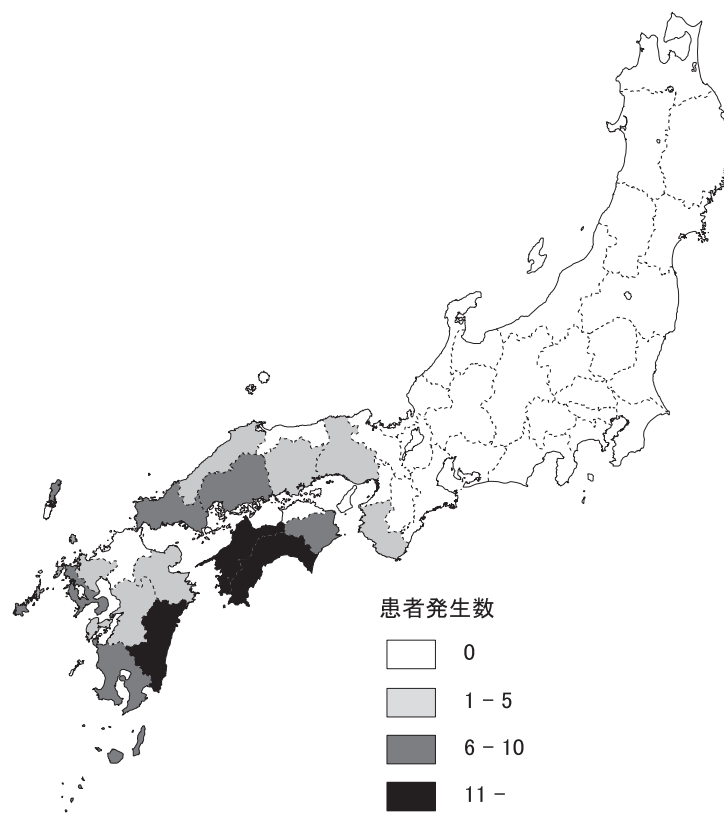


図1 日本における都道府県別の患者分布

2015年3月11日までの報告患者数を示してある。国立感染症研究所ホームページ (<http://www.niid.go.jp/niid/ja/sfts/3143-sfts.html>) のデータより作成した。

kitaokai 等から SFTSV 遺伝子が検出されているので、ベクターとなりうるマダニは多種に及ぶ¹²⁾。これらのマダニ種のうち、実際の刺咬歴から SFTS 患者との関連が確認されているのは、現時点ではタカサゴキラマダニとフタトゲチマダニの2種であるが、果たしてどのマダニ種がヒトに感染をもたらす可能性があるのかはまだ特定されていない。

SFTSV は、成ダニから幼ダニへの経卵伝播経路とマダニが感染動物を吸血してウイルスを獲得する水平伝播経路とにより自然界に存在しており、野生動物や家畜・ペット動物は SFTSV の生活環において保有宿主としての役割を持つ。動物は SFTSV に感染しても一般に不顕性感染である。中国の患者発生地域においては抗 SFTSV 抗体陽性の動物としてヤギ、ヒツジ、ウシ、ブタ、ニワトリ、イヌ、齧歯類、トガリネズミ等多種が確認されており、特にヤギの陽性率は67%~95%と高い¹³⁻¹⁷⁾。日本における疫学調査報告では、北海道を除く国内の広い範囲でシカ、イノシシ、アライグマなどの野生動物だけでなく飼育犬にも抗体陽性動物が確認されている。日本ではシカの陽性率が比較的高く、SFTS 患者発生地域で陽性率がより高い傾向がみられる¹²⁾。

ヒトへの感染においては SFTSV 保有マダニによる刺咬が主たる感染経路と考えられている。動物からヒトへの感染はこれまでに報告されていない。特殊な感染経路であるが、ウイルス血症をきたしている急性期 SFTS 患者の血液や体液への直接接触や気道飛沫を介して医療従事者や家族らへ感染した、いわゆるヒト→ヒト感染が中国と韓国から報告されている¹⁸⁻²⁴⁾。

日本における患者分布は明らかに西日本に偏在している⁵⁾。一方で、患者発生がない東日本地域においてもウイルス保有マダニや抗体陽性動物が確認されており、SFTSV は全国に広く分布していることが分かっている¹²⁾。SFTS がマダニ媒介性感染症であることから、患者分布の偏りとマダニ・野生動物の生息分布の間には何らかの関連があることが考えやすいが、現時点では解明されていない。

SFTS 臨床学的特徴

これまでの報告によれば、中国と日本の SFTS 患者はほぼ同様の症状や検査所見を示すため、SFTS の臨床像に地域的な差異はないと考えられる^{1,5,7,8,25-27)}。発熱、倦怠感、嘔吐・下痢などの消化器症状に血小板減少と白血球減少を伴うことで特徴づけられ、これらの症候はほとんどの患者

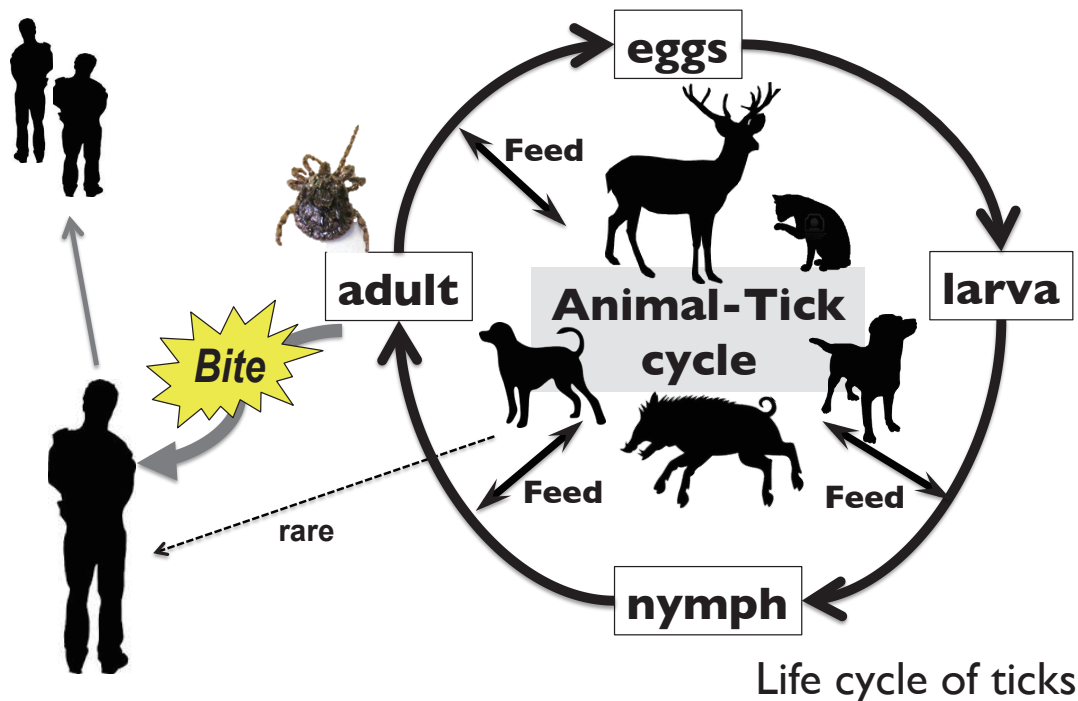


図2 SFTSVの生活環と感染ルート

SFTSVは成ダニから幼ダニへ経卵伝播する。マダニは動物を吸血して生活しており、感染動物を吸血してウイルスを獲得する。ヒトへの感染はマダニ刺咬によって起こる。ウイルス血症をもつ動物からヒトへの感染はあり得るが、事例は確認されていない。ヒト-ヒト感染は急性期患者の血液、体液、気道飛沫に接触することで起こる。

でみられる。筋肉痛や脱力、蛋白尿、血尿などもみられることが多い。頭痛、意識障害、神経症状を伴うこともあり、脳脊髄液の異常やMRIで脳実質に信号変化がみられる場合もある⁷⁾。理学所見上はリンパ節腫大（とくにマダニ刺咬のある場合はその所属リンパ節）を伴うことが多い。マダニ刺咬歴が確認できる患者は半数程度であるので、皮膚に刺し口を認めないことでSFTSを否定はできない⁸⁾。検査所見では、血小板減少、白血球減少に加えて、AST、ALT、LDHの上昇がみられる。筋症状を反映してCKの上昇も伴うことが多い。PT・APTT延長、D-dimer上昇など血液凝固異常も合併しやすい。血球貪食症候群を合併するため血清フェリチンは高値となることが多いが、一方で炎症性マーカーとして頻用されるCRPは陰性か軽度高値にとどまる。骨髓では活性化したマクロファージによる血球貪食像がしばしば認められる⁵⁾。

潜伏期は5～14日間（平均9日間）で、発症後5～11日間続く発熱期には血中ウイルス量は極期に達し、上記の症候や検査値異常が進行する。重症例では血中ウイルス量が $10^8 \sim 10^{10}$ copies/mlレベルまで上昇かつ遷延し、播種性血管内凝固（DIC）や血球貪食症候群の増悪をともなって多臓器不全に至る。生存例の多くは発症8～14日目ころから血中ウイルス量が減少に転じ、それに伴って症状が

改善する回復期に入る。回復した患者では検査値異常も3～4週間内にはほぼ改善する^{26,28)}。

重症化するリスクとして、基礎疾患を有する、神経精神症状、出血症状、低Na血症の合併などがあげられているが、決定的な要因は見つかっていない⁷⁾。死亡群では発症時の血中ウイルス量が生存群と比較して高いことが報告され、予後因子の1つと考えられる^{29,30)}。感染における抗SFTSV抗体価の変動についての検討によれば、特異的IgMは発症4～21日後（中央値9日後）に、特異的IgGは発症2～9週後（中央値6週後）にそれぞれ陽性化するが、高齢である、発症時のウイルス量が多い、重症といった因子をもつ患者ではこれらが低い患者に比べて急性期IgM及びIgG抗体価が低い³¹⁾。この抗体産生能の低下も、重症例で血中ウイルス量の高値が遷延する理由の一つとなり得る。

臨床症状の典型的特徴が揃わない軽症例もあり診断には注意が必要である^{32,33)}。患者年齢は中高年以上がほとんどであるが、中国では少数ながら若年や乳幼児の患者も存在する¹⁷⁾。血小板減少や血清酵素異常が軽度であった小児例の報告があり、小児は成人に比べて軽症である可能性もある³⁴⁾。

健常者における抗SFTSV抗体保有の検討では、中国の

SFTS 流行地域での血清有病率は 0.8%~6.6% で報告によりばらつきがあるが 0% ではなく^{13,15,16,35-38)}、少数の不顕性感染あるいは極軽症に終わる感染があるといえる。血清有病率が低くなる因子として、若年であること、職業が農夫でない、居住が非流行地域や都市部である等が示されており^{36,38)}、年齢や生活環境といった要因がヒトへの SFTSV 感染の成立に関連していることがうかがえる。

病理学的所見

日本では死亡患者の病理解剖が熱心に行われたことから病理学的検討が詳細に進められている。SFTS の病理所見では、腫大した局所リンパ節における壊死性リンパ節炎および骨髓・脾・リンパ節における組織球の血球貪食像をみることが多い。臨床的には多臓器不全を来すものの諸臓器の実質細胞の病理学的変化は比較的乏しい^{5,39)}。抗 SFTSV 抗体による免疫組織化学染色によれば、腫大リンパ節にみられる芽球様リンパ球が SFTSV 感染細胞であった。これらのウイルス感染細胞は肝、脾、骨髓などの臓器にも浸潤しているが、リンパ節において特に多く認められることから^{5,39)}、感染とウイルス増殖の主座はリンパ節であることが推測される。また、自検例も含めて急性期の末梢血中に異型リンパ球（一部は形質細胞様の形態）の出現をみる症例があるが、この意義についてまとまった報告はまだない。

診断

臨床症状や一般検査所見から SFTS 疑い患者を見出すが、これのみでは SFTS を鑑別できず、確定診断はウイルス学的診断法による。血液や体液（尿や脳脊髄液など）を材料にした RT-PCR 法による遺伝子検査がリアルタイムな診断には最も有用であり、2013 年 4 月以降は全都道府県の地方衛生研究所で検査が可能な体制が整備されている。血清検体での抗 SFTSV 抗体検査（間接蛍光抗体法、ELISA 法など）や組織検体での免疫組織化学染色検査も後向き診断に用いられる^{40,41)}。中国では、イムノクロマトグラフィを用いた抗体（IgM および IgG）簡易診断キットも開発が進んでいる⁴²⁾。

病態生理

1) SFTS 患者におけるサイトカイン動態と重症度

SFTS 患者にみられる発熱、血球減少、高 LDH 血症、凝固異常などの症候は血球貪食症候群に由来すると考えられ、患者が高サイトカイン血症を有することは容易に推定されるため、SFTS 患者における炎症性サイトカイン動態についての検討は多い^{30,43-45)}。それらによれば、SFTS の急性期においては IL-6, IL-10, IL-1RA (IL-1 receptor antagonist), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), IP-10 (IFN produced protein-10), G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) などの炎症性サイトカインが上

昇し、特に重症例においては IL-1 β , IL-8, MIP-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α), MIP-1 β が上昇する⁴³⁾。重症例で TNF α や IFN- γ が上昇する報告もある⁴⁵⁾。また、これらの炎症性サイトカイン量は血清ウイルス量や重症度に相関する^{30,43)}。一方で、発症時の血清ウイルス量が多いほど重症度が高く予後が悪い報告もあり^{29,30)}、SFTSV 感染において何らかの理由で高ウイルス血症に至った患者がサイトカインストームを呈して重症化するともいえよう。他に、山東省における 71 例の患者（15~87 歳、平均 59 歳）の検討では、死亡および重症例はすべて 50 歳以上であったことから重症化の危険因子として高齢であることが示された⁴⁶⁾。表 2 に示されるように、高齢ほど発症が多くかつ致死率も高い傾向は日本の患者にも当てはまる。しかし、なぜ年齢によって発症や重症化に差があるのかは分かっていない。

2) SFTSV 感染動物モデル

SFTS の病態をより詳細に解析するために、さまざまな動物感染モデルの作成が試みられている。C57/BL6 成熟マウス感染モデルは、発熱や体重減少はなく軽症であるものの、白血球減少、血小板減少、AST 増加といった SFTS 様所見を呈した。脾臓においてマクロファージがウイルス粒子の結合した血小板を貪食する像がみられたことから、血小板減少を説明するひとつのモデルといえるかもしれない⁴⁷⁾。同じグループが、霊長類であるアカゲザル感染モデルも作成している。このモデルも、発熱、白血球減少、血小板減少、AST や LDH の上昇を示すものの消化器症状はなく、やはり軽症であった。リンパ節や脾臓に病変がないことはヒトの病理像と異なるが、一方で、ウイルス血症（day 3-5 が極値で、day 7 に消失する）や抗体産生（IgM は day 5, IgG は day 7 に出現する）の時間的経過はヒト感染と類似している⁴⁸⁾。重症 SFTS モデルとして、 α/β IFN 受容体ノックアウトマウス感染モデルが報告されている。通常の CD-1 マウスは SFTSV に感染しても発症しないが、このノックアウトマウスはヒトの SFTS 様症状を発症して死亡する。免疫組織化学染色ではウイルス感染細胞がとくに脾臓、腸間膜リンパ節、腸管粘膜リンパ濾胞に多くみられる⁴⁹⁾。主なウイルス増殖部位がリンパ系組織である点はヒトの病理所見と一致しており興味深い。しかし、上記 2 つのマウス感染モデルにおけるウイルス感染標的細胞は、それぞれマクロファージ⁴⁷⁾、脾の細網線維芽細胞 fibroblastic reticular cell⁴⁹⁾ であって、同一でなく、さらにヒトでみられる病理学的知見とも異なっている。

3) SFTSV 感染と自然免疫応答

ウイルス感染がおこると宿主は抗ウイルス作用をもつ I 型インターフェロン (IFN) を産生して自然免疫応答を発動するが、一方でウイルス自身はこの自然免疫応答を阻害

する機能を持つことが知られている。SFTSVは、非構造タンパク NSs がウイルスの細胞内侵入から I 型 IFN 産生に至る経路において関与する RIG-I, TBK-1/IKK ϵ などの分子を阻害して IFN 産生を抑制し⁵⁰⁻⁵²⁾、かつ分泌された I 型 IFN が IFN 受容体に結合した後の細胞内シグナル伝達系 (JAK-STAT 経路) において STAT2 や STAT1 の機能を阻害することで⁵³⁾、宿主の自然免疫機構を回避している。SFTSV 感染マウスモデルの検討では、immunocompetent な成熟 CD-1 マウスは不顕性感染であるが、前述の α/β IFN 受容体ノックアウトマウスは SFTS 様症状を発症して死亡する⁴⁹⁾。この知見は、SFTS の発症と重症化に至る病態生理に I 型 IFN を介する自然免疫機構が関わっていることを支持している。

治療と予防

現在までのところ、SFTS に対する特異的治療はない。生存例の多くは発症 8～14 日目以降には血中ウイルス量の減少に伴って臨床症状が改善してくるので、集中治療にも対応できる体制下に患者を管理し、血球貪食症候群や DIC に対する治療を中心に対症療法を行うほかはない。抗ウイルス薬の ribavirin は、*in vitro* において SFTSV に対する抗ウイルス活性を有する⁵⁴⁾。SFTS に対して ribavirin の投与がなされることもあるが、ribavirin 投与の有無によって死亡率、血小板数の回復、血清ウイルス量の経時変化などに差はないとの報告もあり⁵⁵⁾、現時点では臨床的効果のエビデンスに乏しく推奨されない。血漿交換療法と ribavirin を併用して生存回復し得た症例報告があるが⁵⁶⁾、治療前後の血清ウイルス量やサイトカイン量には変化はなく、血漿交換も推奨されるべき根拠には未だ乏しい。SFTS に対するステロイド療法について検討した報告はないが、ステロイド (ステロイドパルス) 療法は血球貪食症候群の標準的治療法のひとつであり、これを合併する場合には施行するべきであろう。

SFTS 患者の急性期において CD3 陽性リンパ球と CD4 陽性リンパ球がともに減少することが示されており⁵⁷⁾、実際に早期に真菌感染症を合併した SFTS の症例報告もみられる³⁹⁾。このことから、SFTS には早期から何らかの免疫不全を伴うことが推測されるため、SFTS 患者の管理においては真菌感染も含めた日和見感染症への対策も講じておくべきかもしれない。

SFTS の最大の予防はマダニに刺されないことであり、農作業をしたり山野に入ったりする場合には肌の露出を避け、忌避剤を使用するなどの生活行動を市民に啓蒙することが予防医学的には重要である^{58,59)}。ヒト-ヒト感染があることから、患者を扱う医療機関ではウイルスを含む患者の血液や体液に直接触れないよう標準予防策、接触予防策を徹底する。また、気管挿管をした医師やマスクと手袋を着用して心肺蘇生にかかわった医療者に感染した例がある

ので^{18,24)}、エアロゾルが発生する手技に関わる場合にはゴーグルやフェイスシールド等の装着も必須である²⁸⁾。

おわりに

SFTS の病態生理、疫学、ウイルス学的解析についての研究は進捗しており、これからはワクチン開発や治療法の確立といった臨床面での進歩が待たれる。日本国内での SFTS 発見から約 2 年半が経過し、医療者及び一般市民への疾患概念の普及は西日本を中心に進んでいる。しかしながら、一般医家に周知されるほどにはまだ患者数の多くない疾患であるので、啓蒙活動の継続が一層必要である。国内の疫学的知見を今後も経年的に蓄積していくことが重要で、それにより日本における SFTS の疫学がさらに明らかになっていくことが期待される。

参考文献

- 1) Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, Liu Y, Li JD, Sun YL, Zhang L, Zhang QF, Popov VL, Li C, Qu J, Li Q, Zhang YP, Hai R, Wu W, Wang Q, Zhan FX, Wang XJ, Kan B, Wang SW, Wan KL, Jing HQ, Lu JX, Yin WW, Zhou H, Guan XH, Liu JF, Bi ZQ, Liu GH, Ren J, Wang H, Zhao Z, Song JD, He JR, Wan T, Zhang JS, Fu XP, Sun LN, Dong XP, Feng ZJ, Yang WZ, Hong T, Zhang Y, Walker DH, Wang Y, Li DX: Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med* 2011; 364: 1523-32
- 2) Zhang L, Liu Y, Ni D, Li Q, Yu Y, Yu XJ, Wan K, Li D, Liang G, Jiang X, Jing H, Run J, Luan M, Fu X, Zhang J, Yang W, Wang Y, Dumler JS, Feng Z, Ren J, Xu J: Nosocomial transmission of human granulocytic anaplasmosis in China. *JAMA* 2008; 300: 2263-70
- 3) Kim KH, Yi J, Kim G, Choi SJ, Jun KI, Kim NH, Choe PG, Kim NJ, Lee JK, Oh MD: Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 1892-4
- 4) Saito T, Fukushima K, Umeki K, Nakajima K: Severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan and public health communication. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 487-9
- 5) Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, Kamei T, Honda M, Ninomiya D, Sakai T, Senba T, Kaneyuki S, Sakaguchi S, Satoh A, Hosokawa T, Kawabe Y, Kurihara S, Izumikawa K, Kohno S, Azuma T, Suemori K, Yasukawa M, Mizutani T, Omatsu T, Katayama Y, Miyahara M, Ijuin M, Doi K, Okuda M, Umeki K, Saito T, Fukushima K, Nakajima K, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S, Fukuma A, Ogata M, Shimojima M, Nakajima N, Nagata N, Katano H, Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Yamagishi T, Oishi K, Kurane I, Morikawa S, Saijo M: The first identification and retrospective study of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan. *J Infect Dis* 2014; 209: 816-27
- 6) Ding F, Zhang W, Wang L, Hu W, Soares Magalhaes RJ, Sun H, Zhou H, Sha S, Li S, Liu Q, Li Q, Yang W,

- Huang L, Li C, Yin W: Epidemiologic features of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2011-2012. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1682-3
- 7) Deng B, Zhou B, Zhang S, Zhu Y, Han L, Geng Y, Jin Z, Liu H, Wang D, Zhao Y, Wen Y, Cui W, Zhou Y, Gu Q, Sun C, Lu X, Wang W, Wang Y, Li C, Wang Y, Yao W, Liu P: Clinical features and factors associated with severity and fatality among patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome Bunyavirus infection in Northeast China. *PLoS One* 2013; 8: e80802
 - 8) 山岸拓也, 中島一敏, 松井珠乃, 木下一美, 砂川富正, 大石和徳, 田渕文子, 吉河智城, 谷英樹, 福士秀悦, 下島昌幸, 西條政幸: 2013年に発症した重症熱性血小板減少症候群40例のまとめー感染症発生動向調査より. *IASR* 2014; 35: 38-39
 - 9) McMullan LK, Folk SM, Kelly AJ, MacNeil A, Goldsmith CS, Metcalfe MG, Batten BC, Albarino CG, Zaki SR, Rollin PE, Nicholson WL, Nichol ST: A new phlebovirus associated with severe febrile illness in Missouri. *N Engl J Med* 2012; 367: 834-41
 - 10) Matsuno K, Weisend C, Travassos da Rosa AP, Anzick SL, Dahlstrom E, Porcella SF, Dorward DW, Yu XJ, Tesh RB, Ebihara H: Characterization of the Bhanja serogroup viruses (Bunyaviridae): a novel species of the genus Phlebovirus and its relationship with other emerging tick-borne phleboviruses. *J Virol* 2013; 87: 3719-28
 - 11) Yoshikawa T, Shimojima M, Fukushi S, Tani H, Fukuma A, Taniguchi S, Singh H, Suda Y, Shirabe K, Toda S, Shimazu Y, Nomachi T, Gokuden M, Morimitsu T, Ando K, Yoshikawa A, Kan M, Uramoto M, Osako H, Kida K, Takimoto H, Kitamoto H, Terasoma F, Honda A, Maeda K, Takahashi T, Yamagishi T, Oishi K, Morikawa S, Saijo M: Phylogenetic and geographic relationships of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in China, South Korea and Japan. *J Infect Dis* 2015
 - 12) 森川茂, 宇田晶彦, 木村昌伸, 藤田修, 加来義浩, 今岡浩一, 澤辺京子, 川端寛樹, 安藤秀二, 西條政幸, 前田健, 高野愛, 柳井徳磨, 藤田博己, 高田伸弘, 中嶋建介, 福島和子: 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* 2014; 35: 75-76
 - 13) Cui F, Cao HX, Wang L, Zhang SF, Ding SJ, Yu XJ, Yu H: Clinical and epidemiological study on severe fever with thrombocytopenia syndrome in Yiyuan County, Shandong Province, China. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 88: 510-2
 - 14) Liu JW, Wen HL, Fang LZ, Zhang ZT, He ST, Xue ZF, Ma DQ, Zhang XS, Wang T, Yu H, Zhang Y, Zhao L, Yu XJ: Prevalence of SFTSV among Asian house shrews and rodents, China, January-August 2013. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 2126-8
 - 15) Zhao L, Zhai S, Wen H, Cui F, Chi Y, Wang L, Xue F, Wang Q, Wang Z, Zhang S, Song Y, Du J, Yu XJ: Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, Shandong Province, China. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 963-5
 - 16) Li Z, Hu J, Bao C, Li P, Qi X, Qin Y, Wang S, Tan Z, Zhu Y, Tang F, Zhou M: Seroprevalence of antibodies against SFTS virus infection in farmers and animals, Jiangsu, China. *J Clin Virol* 2014; 60: 185-9
 - 17) Liu S, Chai C, Wang C, Amer S, Lv H, He H, Sun J, Lin J: Systematic review of severe fever with thrombocytopenia syndrome: virology, epidemiology, and clinical characteristics. *Rev Med Virol* 2014; 24: 90-102
 - 18) Gai Z, Liang M, Zhang Y, Zhang S, Jin C, Wang SW, Sun L, Zhou N, Zhang Q, Sun Y, Ding SJ, Li C, Gu W, Zhang F, Wang Y, Bian P, Li X, Wang Z, Song X, Wang X, Xu A, Bi Z, Chen S, Li D: Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through blood contact. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 249-52
 - 19) Tang X, Wu W, Wang H, Du Y, Liu L, Kang K, Huang X, Ma H, Mu F, Zhang S, Zhao G, Cui N, Zhu BP, You A, Chen H, Liu G, Chen W, Xu B: Human-to-human transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through contact with infectious blood. *J Infect Dis* 2013; 207: 736-9
 - 20) 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* 2013; 17: e206-8
 - 21) Liu Y, Li Q, Hu W, Wu J, Wang Y, Mei L, Walker DH, Ren J, Wang Y, Yu XJ: Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2012; 12: 156-60
 - 22) Wang Y, Deng B, Zhang J, Cui W, Yao W, Liu P: Person-to-person asymptomatic infection of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus through blood contact. *Intern Med* 2014; 53: 903-6
 - 23) Jiang XL, Zhang S, Jiang M, Bi ZQ, Liang MF, Ding SJ, Wang SW, Liu JY, Zhou SQ, Zhang XM, Li DX, Xu AQ: A cluster of person-to-person transmission cases caused by SFTS virus in Penglai, China. *Clin Microbiol Infect* 2014
 - 24) Kim WY, Choi W, Park SW, Wang EB, Lee WJ, Jee Y, Lim KS, Lee HJ, Kim SM, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Woo JH, Kim SH: Nosocomial Transmission of Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome in Korea. *Clin Infect Dis* 2015
 - 25) Xu B, Liu L, Huang X, Ma H, Zhang Y, Du Y, Wang P, Tang X, Wang H, Kang K, Zhang S, Zhao G, Wu W, Yang Y, Chen H, Mu F, Chen W: Metagenomic analysis of fever, thrombocytopenia and leukopenia syndrome (FTLS) in Henan Province, China: discovery of a new bunyavirus. *PLoS Pathog* 2011; 7: e1002369
 - 26) Liu Q, He B, Huang SY, Wei F, Zhu XQ: Severe fever with thrombocytopenia syndrome, an emerging tick-borne zoonosis. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 763-72
 - 27) Weng Y, Chen N, Han Y, Xing Y, Li J: Clinical and laboratory characteristics of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Chinese patients. *Braz J Infect Dis* 2014; 18: 88-91
 - 28) 加藤康幸, 倉田毅: 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 診療の手引き 第3版, 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, 2014

- 29) Yoshikawa T, Fukushi S, Tani H, Fukuma A, Taniguchi S, Toda S, Shimazu Y, Yano K, Morimitsu T, Ando K, Yoshikawa A, Kan M, Kato N, Motoya T, Kuzuguchi T, Nishino Y, Osako H, Yumisashi T, Kida K, Suzuki F, Takimoto H, Kitamoto H, Maeda K, Takahashi T, Yamagishi T, Oishi K, Morikawa S, Saijo M, Shimojima M: Sensitive and specific PCR systems for detection of both Chinese and Japanese severe fever with thrombocytopenia syndrome virus strains and prediction of patient survival based on viral load. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 3325-33
- 30) Li J, Han Y, Xing Y, Li S, Kong L, Zhang Y, Zhang L, Liu N, Wang Q, Wang S, Lu S, Huang Z: Concurrent measurement of dynamic changes in viral load, serum enzymes, T cell subsets, and cytokines in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome. *PLoS One* 2014; 9: e91679
- 31) Lu QB, Cui N, Hu JG, Chen WW, Xu W, Li H, Zhang XA, Ly H, Liu W, Cao WC: Characterization of immunological responses in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome: A cohort study in China. *Vaccine* 2015; 33: 1250-5
- 32) Ohagi Y, Tamura S, Nakamoto C, Nakamoto H, Saijo M, Shimojima M, Nakano Y, Fujimoto T: Mild clinical course of severe Fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in an elderly Japanese patient. *Case Rep Infect Dis* 2014; 2014: 918135
- 33) 泉川公一, 宮村拓人, 原信太郎, 住吉誠, 高園貴弘, 中村茂樹, 今村圭文, 宮崎泰可, 河野茂, 早坂大輔, 余福勲, 森田公一: リケッチア感染症と臨床的鑑別が困難であった軽症の重症熱性血小板減少症候群の1例. *IASR* 2014; 35: 39-40
- 34) Wang LY, Cui N, Lu QB, Wo Y, Wang HY, Liu W, Cao WC: Severe fever with thrombocytopenia syndrome in children: a case report. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 366
- 35) Ding S, Yin H, Xu X, Liu G, Jiang S, Wang W, Han X, Liu J, Niu G, Zhang X, Yu XJ, Wang X: 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* 2014; 67: 1-4
- 36) Hu C, Guo C, Yang Z, Wang L, Hu J, Qin S, Cui N, Peng W, Liu K, Liu W, Cao W: The Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Bunyavirus (SFTSV) Antibody in a Highly Endemic Region from 2011 to 2013: A Comparative Serological Study. *Am J Trop Med Hyg* 2015; 92: 479-81
- 37) Sun JM, Zhang YJ, Gong ZY, Zhang L, Lv HK, Lin JF, Chai CL, Ling F, Liu SL, Gu SP, Zhu ZH, Zheng XH, Lan YQ, Ding F, Huang WZ, Xu JR, Chen EF, Jiang JM: Seroprevalence of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in southeastern China and analysis of risk factors. *Epidemiol Infect* 2015; 143: 851-6
- 38) Zeng P, Ma L, Gao Z, Wang J, Liu J, Huang X, Yang Q, Cao R, Wen X, Zhu L, Ma H, Yang Z, Lee TH, Brambila D, Yuan M, Glynn S, Ness P, Kleinman S, Busch M, Shan H, International Component of the NRE, Donor Evaluation S, III: A study of seroprevalence and rates of asymptomatic viremia of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus among Chinese blood donors. *Transfusion* 2014
- 39) Hiraki T, Yoshimitsu M, Suzuki T, Goto Y, Higashi M, Yokoyama S, Tabuchi T, Futatsuki T, Nakamura K, Hasegawa H, Saijo M, Kakihana Y, Arima N, Yonezawa S: Two autopsy cases of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in Japan: a pathognomonic histological feature and unique complication of SFTS. *Pathol Int* 2014; 64: 569-75
- 40) 福士秀悦, 吉河智城, 谷英樹, 福間藍子, 下島昌幸, 西條政幸: 重症熱性血小板減少症候群の検査法. *IASR* 2014; 35: 40-41
- 41) Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, Suehiro Y, Fukushi S, Shimojima M, Saijo M, Takahashi T: Analysis of antibodies against severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) virus in patients with SFTS-like symptoms. *Yamaguchi-igaku* 2014; 53: 257-261
- 42) Wang X, Zhang Q, Hao F, Gao X, Wu W, Liang M, Liao Z, Luo S, Xu W, Li D, Wang S: Development of a colloidal gold kit for the diagnosis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 530621
- 43) Sun Y, Jin C, Zhan F, Wang X, Liang M, Zhang Q, Ding S, Guan X, Huo X, Li C, Qu J, Wang Q, Zhang S, Zhang Y, Wang S, Xu A, Bi Z, Li D: Host cytokine storm is associated with disease severity of severe fever with thrombocytopenia syndrome. *J Infect Dis* 2012; 206: 1085-94
- 44) Zhang YZ, He YW, Dai YA, Xiong Y, Zheng H, Zhou DJ, Li J, Sun Q, Luo XL, Cheng YL, Qin XC, Tian JH, Chen XP, Yu B, Jin D, Guo WP, Li W, Wang W, Peng JS, Zhang GB, Zhang S, Chen XM, Wang Y, Li MH, Li Z, Lu S, Ye C, de Jong MD, Xu J: Hemorrhagic fever caused by a novel Bunyavirus in China: pathogenesis and correlates of fatal outcome. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 527-33
- 45) Deng B, Zhang S, Geng Y, Zhang Y, Wang Y, Yao W, Wen Y, Cui W, Zhou Y, Gu Q, Wang W, Wang Y, Shao Z, Wang Y, Li C, Wang D, Zhao Y, Liu P: Cytokine and chemokine levels in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *PLoS One* 2012; 7: e41365
- 46) Ding S, Niu G, Xu X, Li J, Zhang X, Yin H, Zhang N, Jiang X, Wang S, Liang M, Wang X, Yu XJ: Age is a critical risk factor for severe fever with thrombocytopenia syndrome. *PLoS One* 2014; 9: e111736
- 47) Jin C, Liang M, Ning J, Gu W, Jiang H, Wu W, Zhang F, Li C, Zhang Q, Zhu H, Chen T, Han Y, Zhang W, Zhang S, Wang Q, Sun L, Liu Q, Li J, Wang T, Wei Q, Wang S, Deng Y, Qin C, Li D: Pathogenesis of emerging severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in C57/BL6 mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 10053-8
- 48) Jin C, Jiang H, Liang M, Han Y, Gu W, Zhang F, Zhu H, Wu W, Chen T, Li C, Zhang W, Zhang Q, Qu J, Wei Q, Qin C, Li D: SFTS Virus Infection in Nonhuman Primates. *J Infect Dis* 2015; 211: 915-25
- 49) Liu Y, Wu B, Paessler S, Walker DH, Tesh RB, Yu XJ: The pathogenesis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in alpha/beta interfer-

- on knockout mice: insights into the pathologic mechanisms of a new viral hemorrhagic fever. *J Virol* 2014; 88: 1781-6
- 50) Qu B, Qi X, Wu X, Liang M, Li C, Cardona CJ, Xu W, Tang F, Li Z, Wu B, Powell K, Wegner M, Li D, Xing Z: Suppression of the interferon and NF-kappaB responses by severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *J Virol* 2012; 86: 8388-401
 - 51) Santiago FW, Covalada LM, Sanchez-Aparicio MT, Silvas JA, Diaz-Vizarreta AC, Patel JR, Popov V, Yu XJ, Garcia-Sastre A, Aguilar PV: Hijacking of RIG-I signaling proteins into virus-induced cytoplasmic structures correlates with the inhibition of type I interferon responses. *J Virol* 2014; 88: 4572-85
 - 52) Ning YJ, Wang M, Deng M, Shen S, Liu W, Cao WC, Deng F, Wang YY, Hu Z, Wang H: Viral suppression of innate immunity via spatial isolation of TBK1/IKKepsilon from mitochondrial antiviral platform. *J Mol Cell Biol* 2014; 6: 324-37
 - 53) Ning YJ, Feng K, Min YQ, Cao WC, Wang M, Deng F, Hu Z, Wang H: Disruption of Type I Interferon Signaling by the Nonstructural Protein of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus via the Hijacking of STAT2 and STAT1 into Inclusion Bodies. *J Virol* 2015; 89: 4227-36
 - 54) Shimojima M, Fukushima S, Tani H, Yoshikawa T, Fukuma A, Taniguchi S, Suda Y, Maeda K, Takahashi T, Morikawa S, Saijo M: Effects of ribavirin on severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in vitro. *Jpn J Infect Dis* 2014; 67: 423-7
 - 55) Liu W, Lu QB, Cui N, Li H, Wang LY, Liu K, Yang ZD, Wang BJ, Wang HY, Zhang YY, Zhuang L, Hu CY, Yuan C, Fan XJ, Wang Z, Zhang L, Zhang XA, Walker DH, Cao WC: 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: 1292-9
 - 56) Oh WS, Heo ST, Kim SH, Choi WJ, Han MG, Kim JY: Plasma exchange and ribavirin for rapidly progressive severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Int J Infect Dis* 2014; 18: 84-6
 - 57) Sun L, Hu Y, Niyonsaba A, Tong Q, Lu L, Li H, Jie S: Detection and evaluation of immunofunction of patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Clin Exp Med* 2014; 14: 389-95
 - 58) Onyett H, Canadian Paediatric Society ID, Immunization C: Preventing mosquito and tick bites: A Canadian update. *Paediatr Child Health* 2014; 19: 326-32
 - 59) Cisak E, Wojcik-Fatla A, Zajac V, Dutkiewicz J: Repellents and acaricides as personal protection measures in the prevention of tick-borne diseases. *Ann Agric Environ Med* 2012; 19: 625-30

Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) and SFTS virus

Toru TAKAHASHI

Department of Hematology, Yamaguchi Grand Medical Center
77 Osaki, Hofu, Yamaguchi 747-8511, Japan

Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) is an emerging tick-borne infectious disease caused by the SFTS virus (SFTSV), a novel phlebovirus reported to be endemic to China in 2011. In Japan, the first SFTS patient was identified during the autumn of 2012; since then, over 100 SFTS patients have been reported. The SFTSV has been identified throughout Japan over the past two years; however, SFTS patients are specifically localized to western Japan. The clinical symptoms of SFTS include fever, thrombocytopenia, leukocytopenia, gastrointestinal symptoms, and various other symptoms, including muscular symptoms, neurological abnormalities, and coagulopathy. SFTS is often accompanied by hemophagocytic syndrome. The histopathological findings are characterized by necrotizing lymphadenitis, with infiltration of the virus-infected cells to the local lymph nodes. Pathophysiological analyses of SFTS include studies regarding the kinetics of cytokine production and immune responses in patients with SFTS and in SFTSV-infection animal models. This article aimed to survey the history of SFTS in Japan and to review the clinical, epidemiological, and virological aspects of SFTS and SFTSV infection.

