

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の 疫学的, 臨床的, 病理学的知見

国立感染症研究所

ウイルス第一部

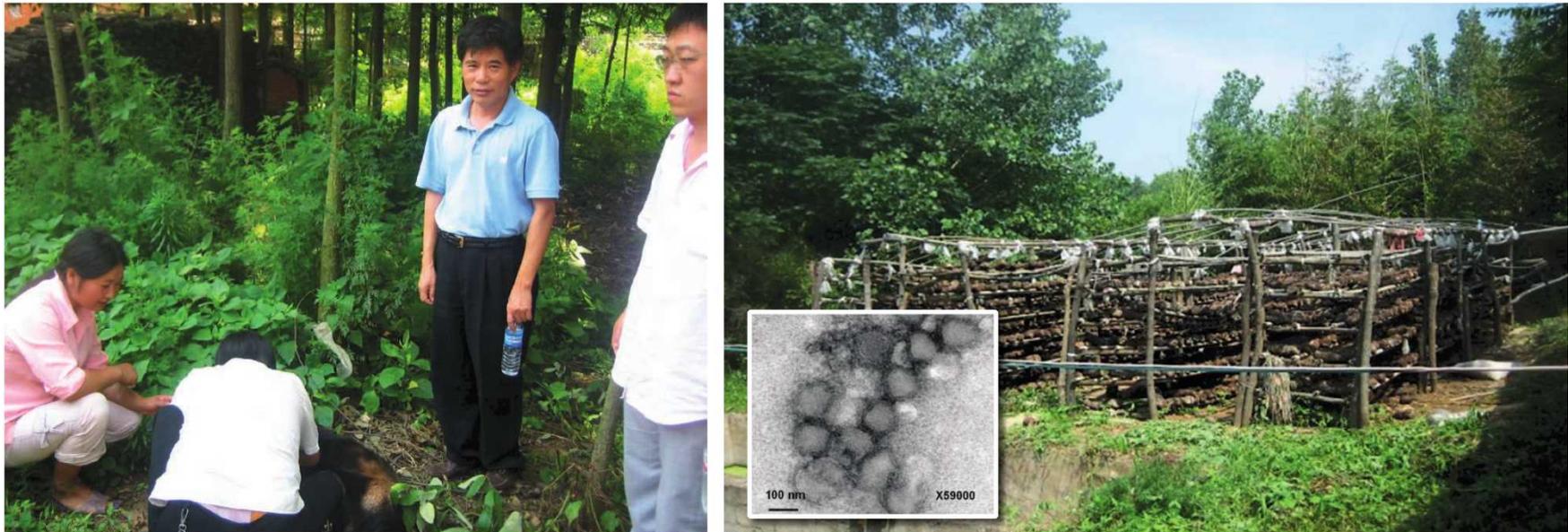
西條 政幸

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS)

ORIGINAL ARTICLE

Fever with Thrombocytopenia Associated with a Novel Bunyavirus in China

N ENGL J MED 364;16 NEJM.ORG APRIL 21, 2011



Into the hot zone. Xue-jie Yu (*left*, in blue shirt) looks on as farmers check a dog for ticks; forest-hugging farms (*right*) were hard hit by the emerging virus (*inset*).

A) フタトゲチマダニ



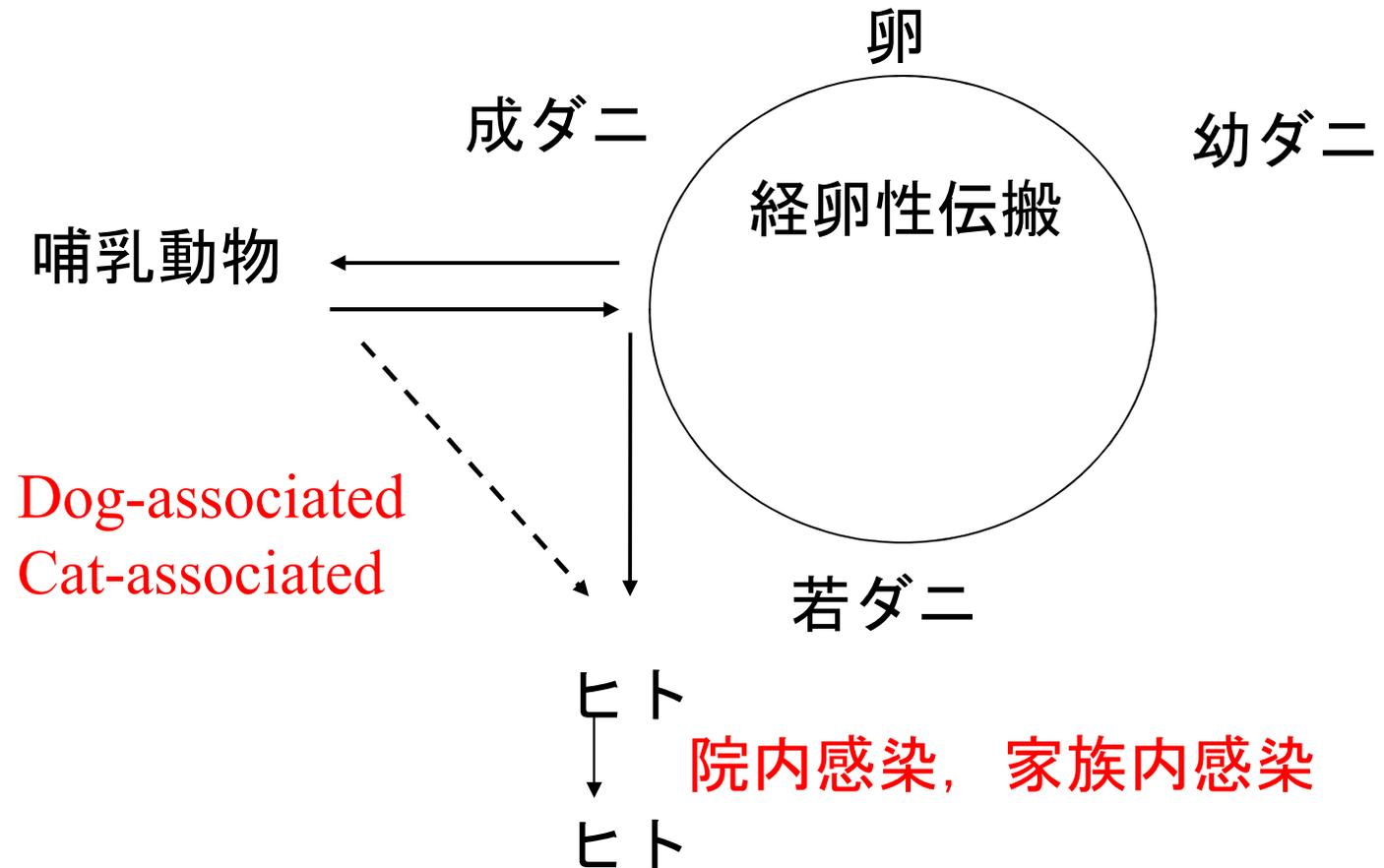
B) タカサゴキララマダニ



SFTSVの感染経路

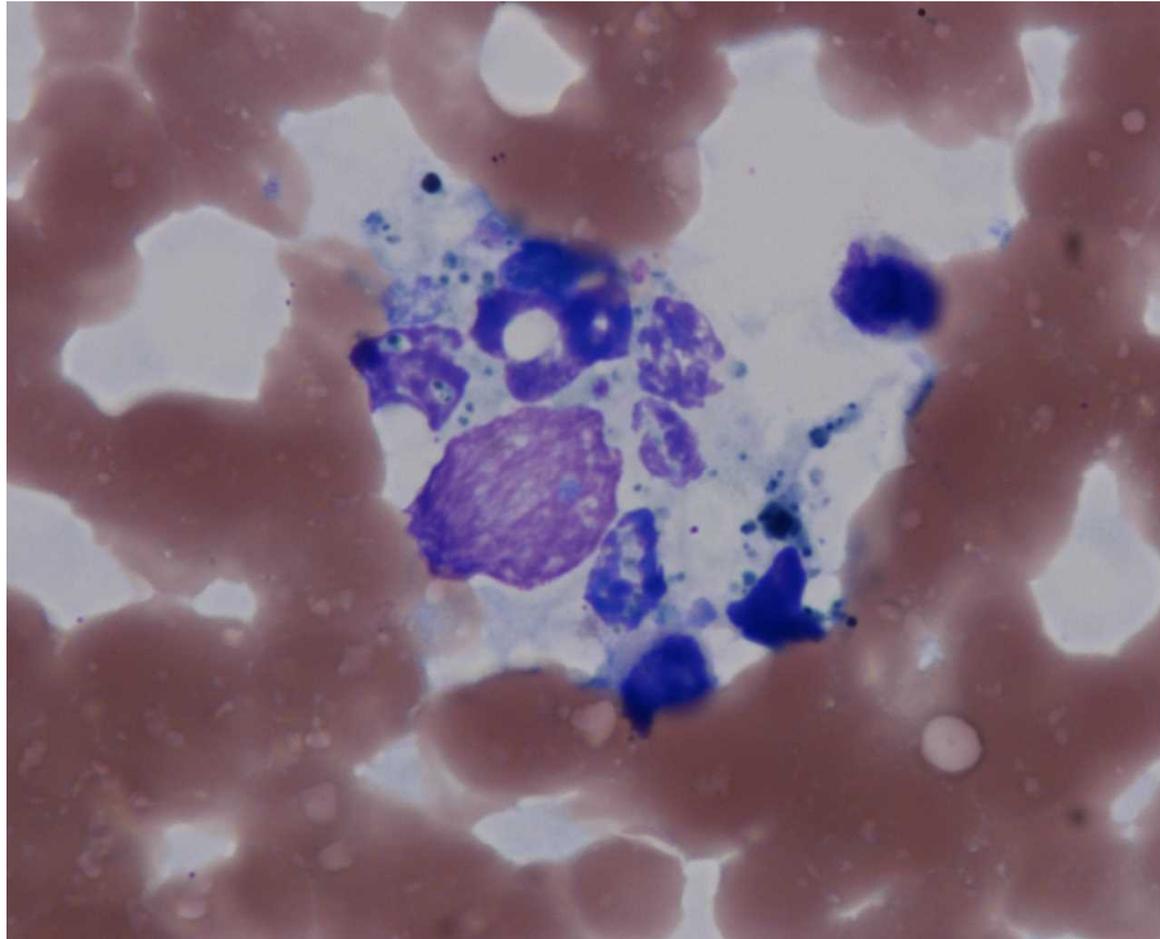
【ダニ-ほ乳類間サイクル】

【ダニ-ダニ間サイクル】



日本で初めてSFTSと診断された患者

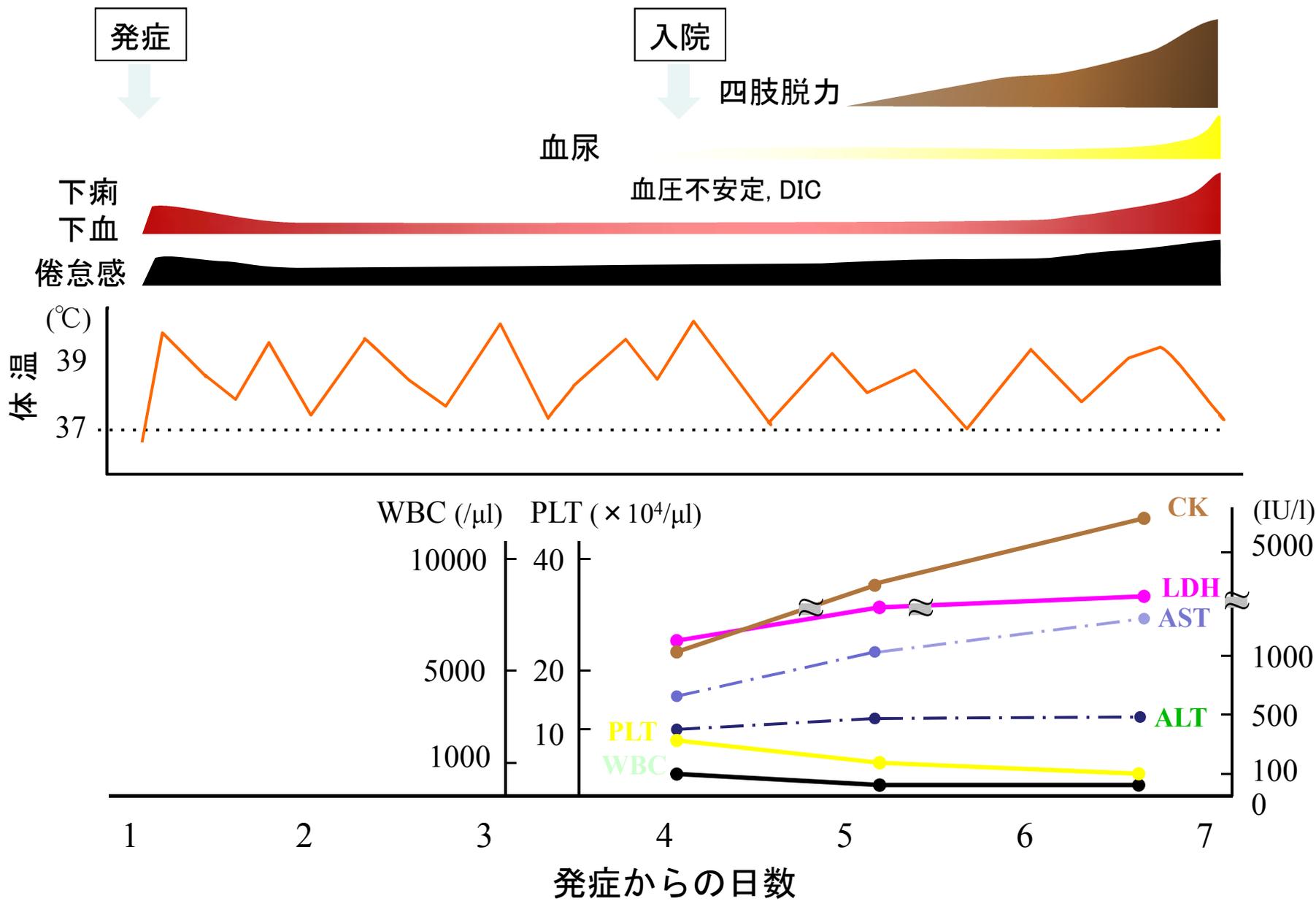
- 患者：海外渡航歴のない成人患者
- 時期および場所：2012年秋，山口県
- 症状：発熱，嘔吐，下痢（黒色便）
- 検査所見：白血球数（ $400 /\text{mm}^3$ ）と血小板数（ $8.9 \times 10^4 /\text{mm}^3$ ）が著明に低下していた。また，AST，ALT，LDH，CKの高値が認められた。



Bone marrow aspiration

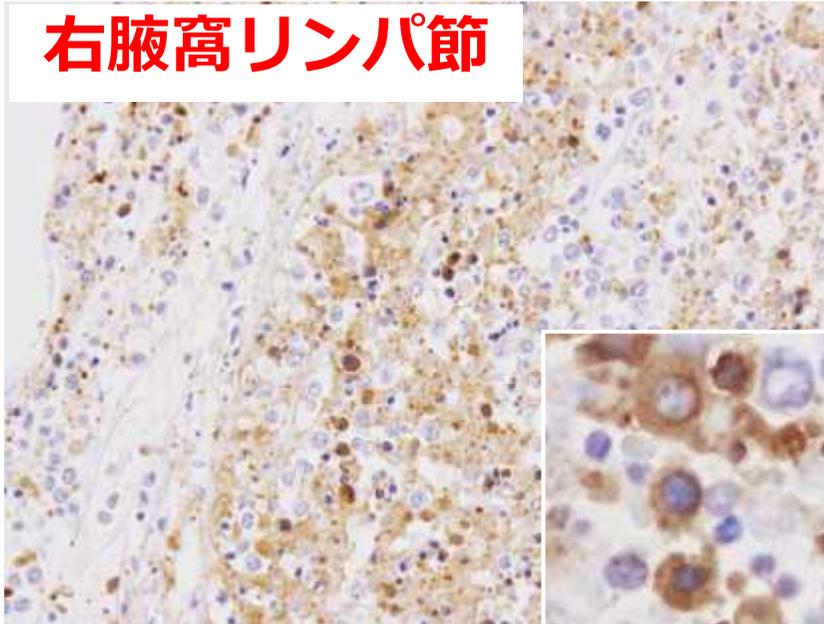
Takahashi et al, JID, 2014

臨床経過

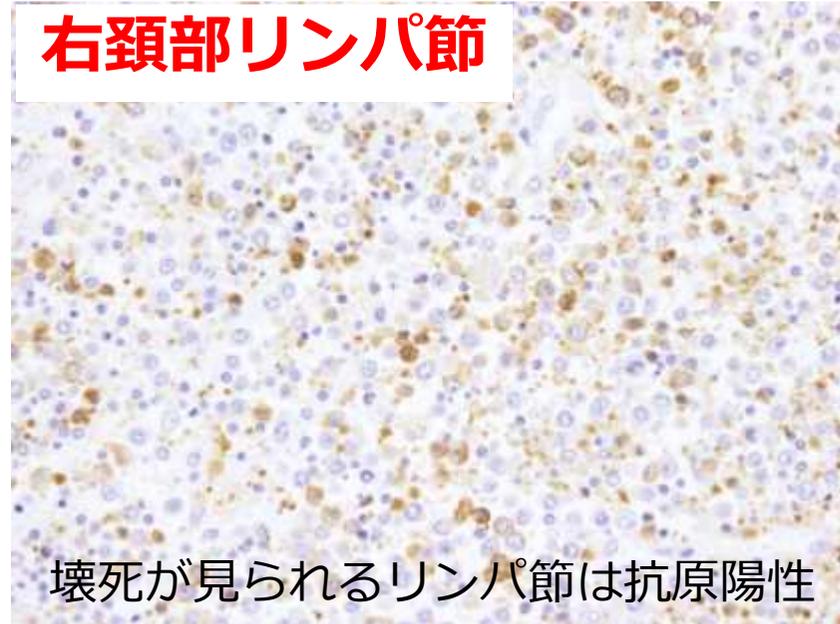


SFTSV-NP抗原の検出 (免疫組織化学)

右腋窩リンパ節



右頸部リンパ節



壊死が見られるリンパ節は抗原陽性

肝門部リンパ節



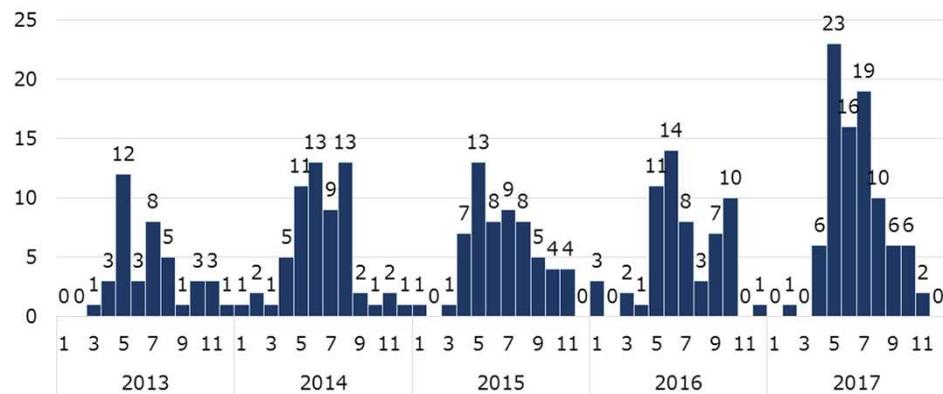
No immunostaining

sample	SFTSV NP
右腋窩リンパ節	+++
右頸部リンパ節	+++
肝門部リンパ節	-
縦隔リンパ節	-
肺門リンパ節	-

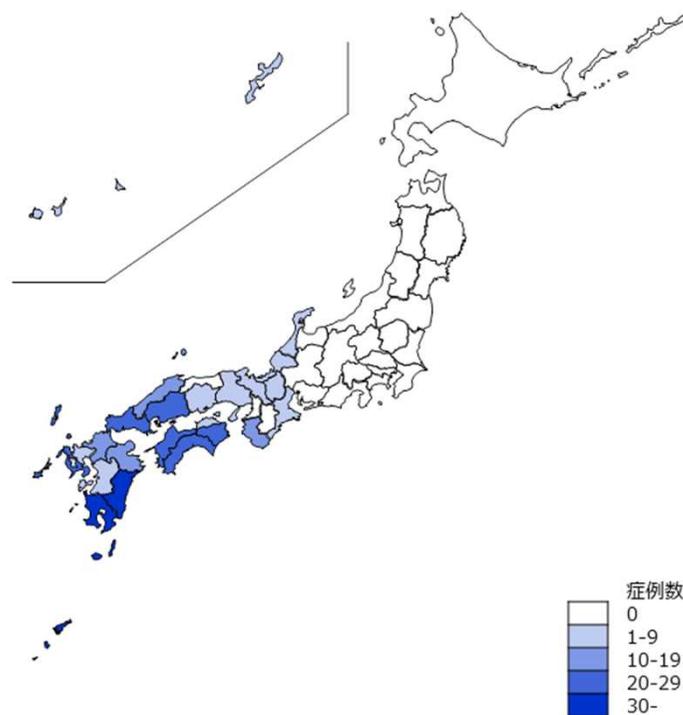
大型リンパ球様細胞の浸潤と血球貪食像は抗原（-）のリンパ節でも見られた。

日本におけるSFTS流行

No. of patients



Month/Year



臨床的特徴

Clinical manifestations	Number (Positive/Negative/Unknown, n=11)
Fever	11/0/0
General symptoms	
General fatigue	11/0/0
Myalgia (Positive/Negative/Unknown)	2/5/4
Arthralgia (Positive/Negative/Unknown)	1/6/4
Headache (Positive/Negative/Unknown)	6/4/1
Gastrointestinal tract symptoms	11/0/0
Nausea (Positive/Negative/Unknown)	9/2/0
Vomit (Positive/Negative/Unknown)	6/5/0
Abdominal pain (Positive/Negative/Unknown)	6/5/0
Diarrhea (Positive/Negative/Unknown)	7/4/0
Anorexia (Positive/Negative/Unknown)	11/0/0
Respiratory symptoms	3/8/0
Throat pain	2/9/0
Cough	1/10/0
Neurological symptoms	10/1/0
Dysarthria	3/8/0
Consciousness disturbance	8/3/0
Seizure	6/5/0
Hemorrhage	9/2/0
Hemoptysis	1/10/0
Purpura	3/8/0
Bloody diarrhea	4/7/0
Gingival bleeding	5/6/0
Nasal hemorrhage	0/11/0
Genitourinary tract hemorrhage	0/11/0
Others	
Lymphadenopathy	5/6/0

1. 出血症状が11人中9人
2. 神経症状(意識障害, 失見当識, 等)を呈する患者が多い.

検査所見上の特徴

Laboratory findings	Total blood cell count	Leukopenia	100%
	Serum chemistry	Thrombocytopenia	100%
		Total protein (Hypoproteinemia less than 6.0 mg/dL)	27%
		Albumin (Hypoalbuminemia less than 3.0 mg/dL)	9%
		AST (>30 IU/L)	100%
		ALT (>30 IU/L)	100%
		LDH (>250 IU/L)	100%
		CPK (>200 IU/L)	100%
		BUN (>20 mg/dL)	64%
	Inflammatory parameters	CRP (>1 mg/dL)	27%
Urinalysis			
Coagulopathy	Abnormality in DIC parameters*2	Hematuria	90%
		Proteinuria	100%
Hemophagocytosis	Bone marrow examination	Hemophagocytosis	100%*3
		Increased ferritin level	100%*4
Tick bite history within 2 weeks before the onset			18%

1. 肝機能障害, 腎機能障害, 膵炎(?)を合併している.
2. 血液凝固系異常が全例に認められる.
3. 骨髄検査された全例で血球貪食像が認められる.

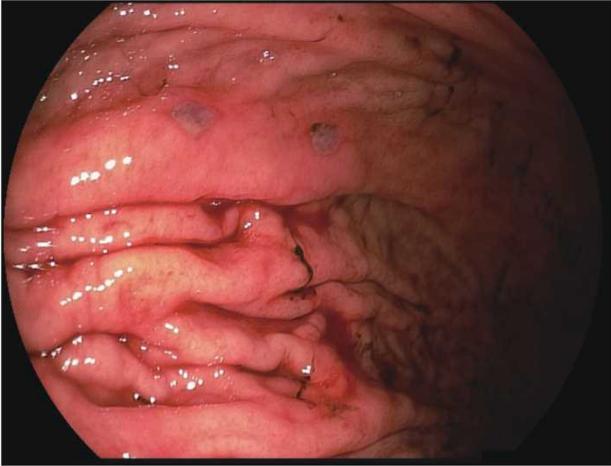
VAHPS

DIC

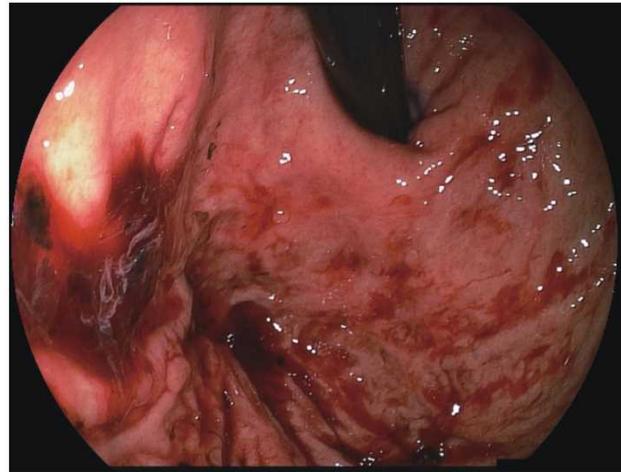
Multiple organ failures

胃内視鏡所見

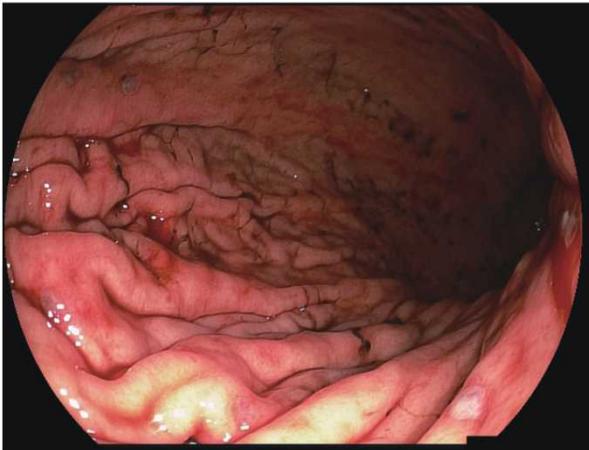
A)



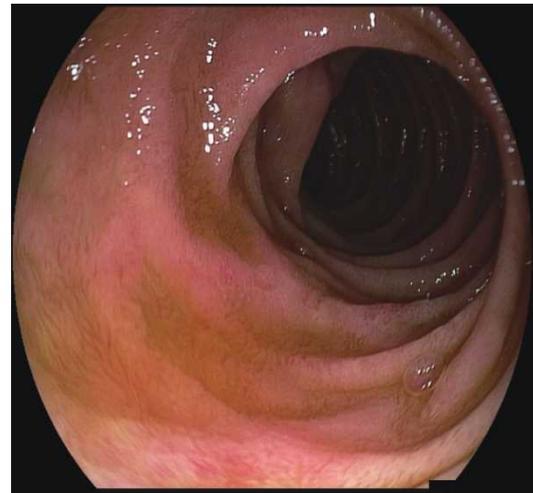
B)



C)

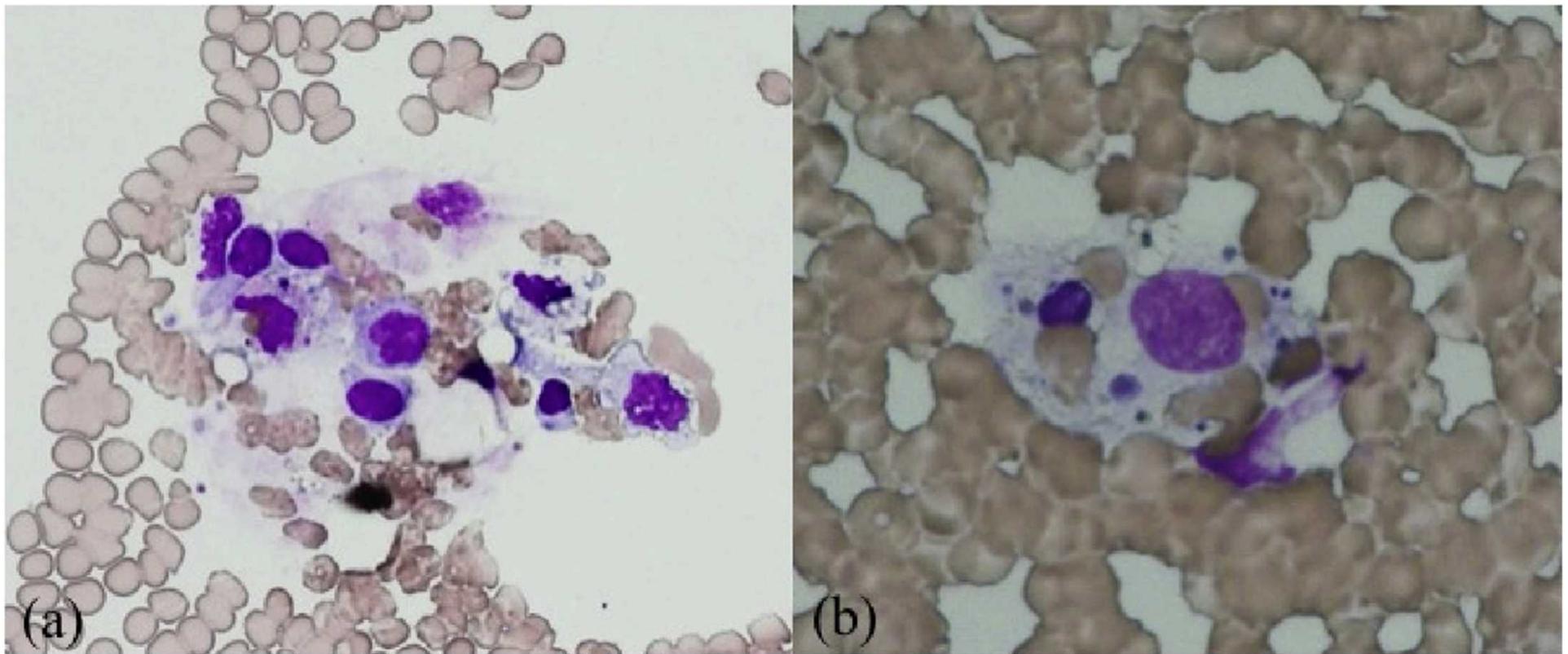


D)

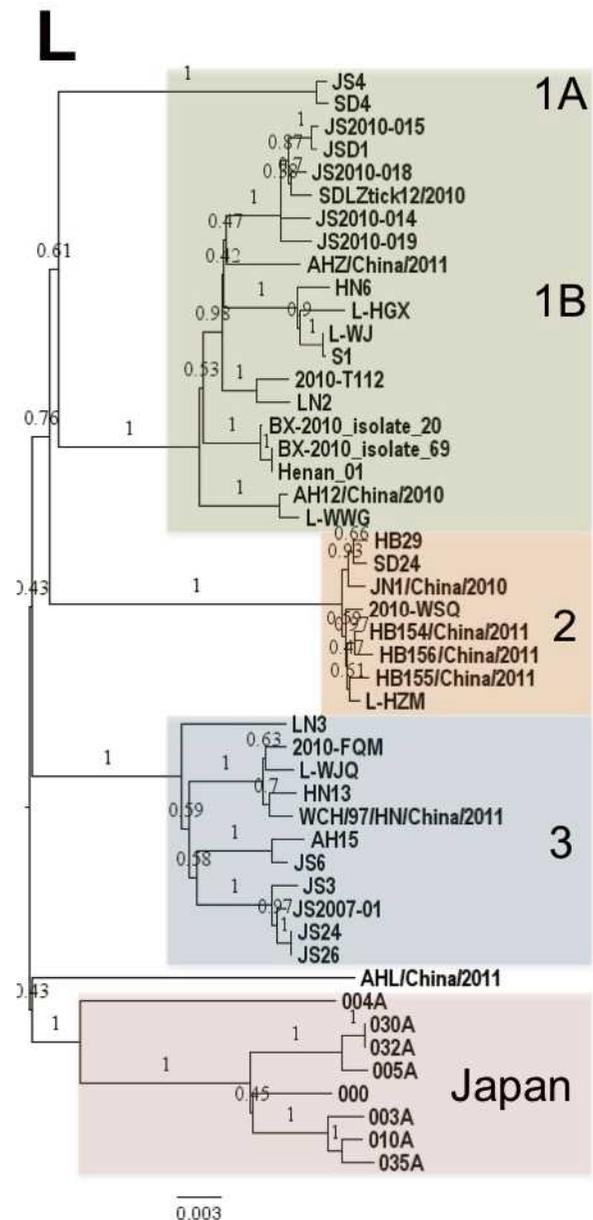
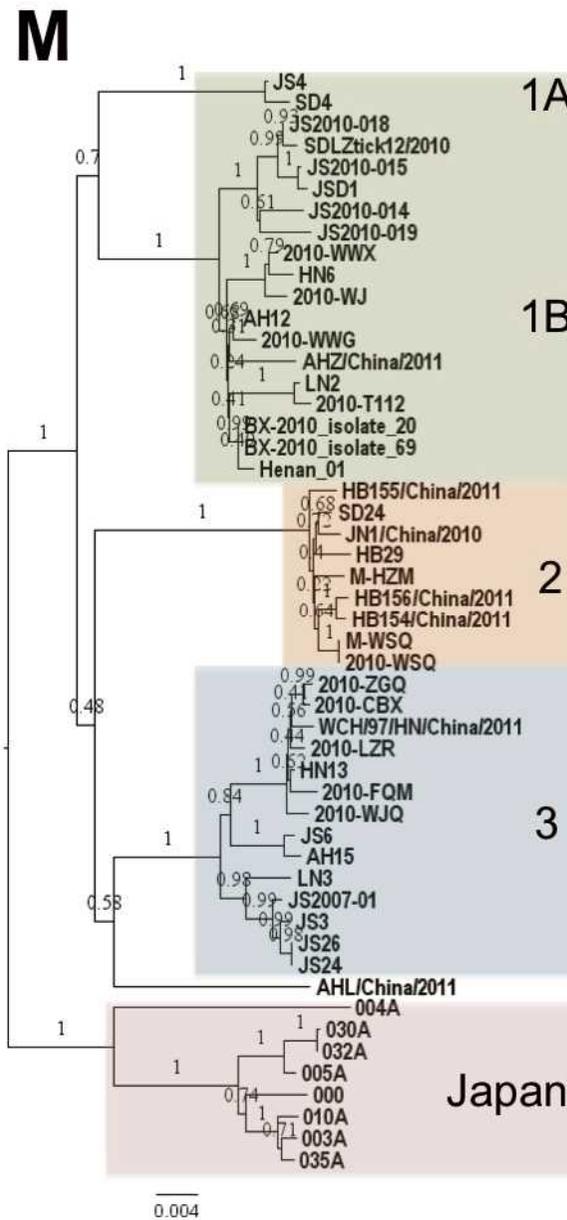
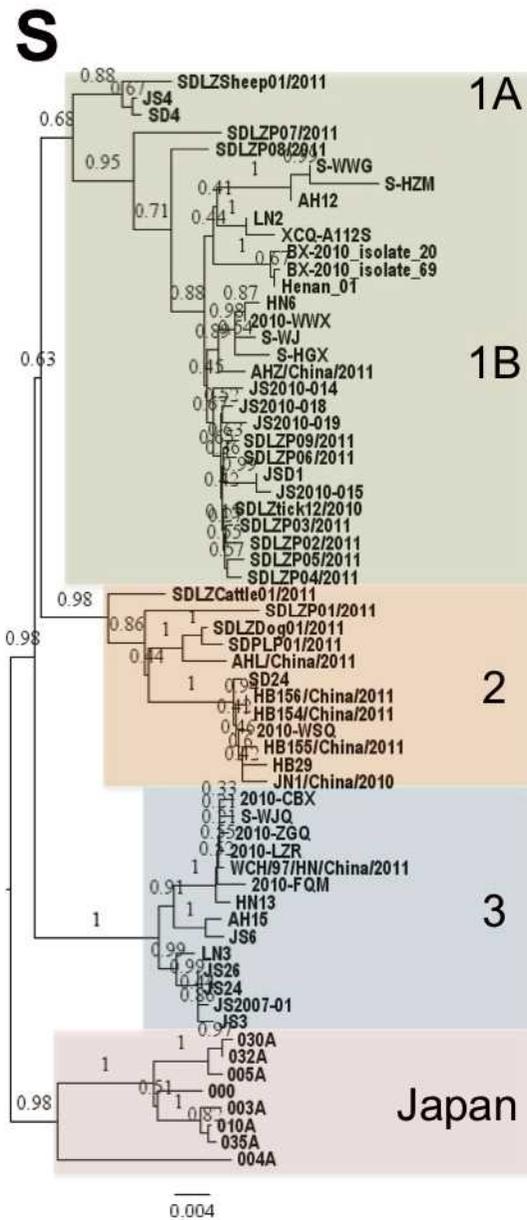


Kaneyuki S, JJID, 2016

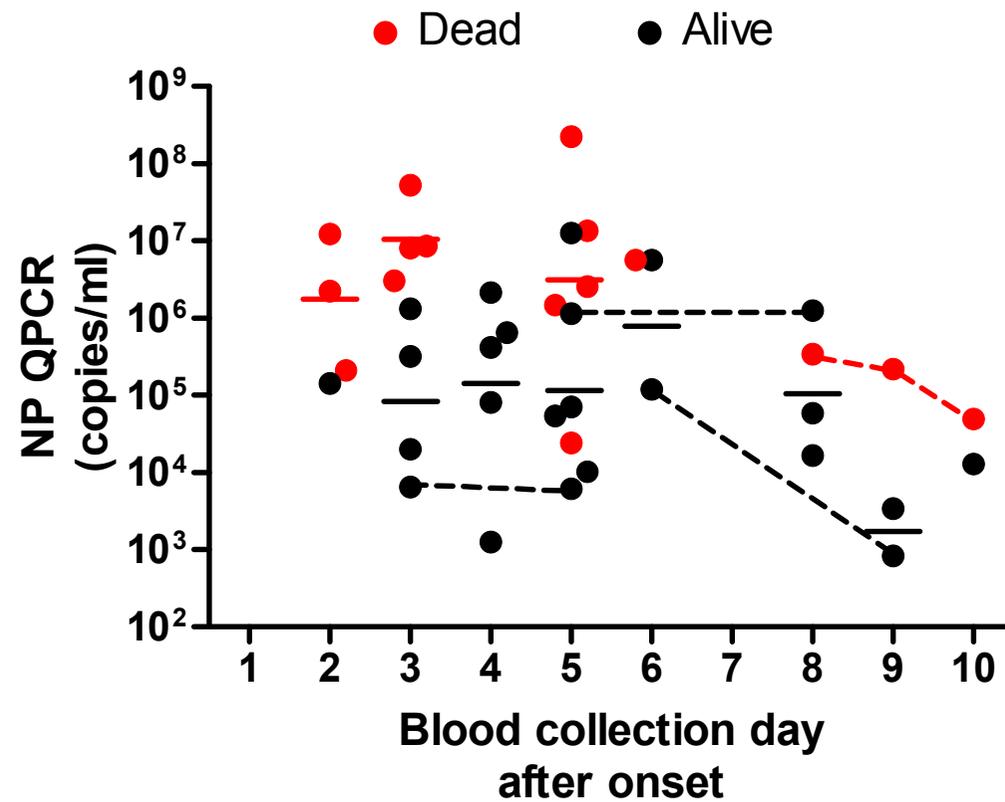
A patient with severe fever with thrombocytopenia syndrome and hemophagocytic lymphohistiocytosis-associated involvement of the central nervous system (Kaneko et al, JIC, 2017)



系統樹解析



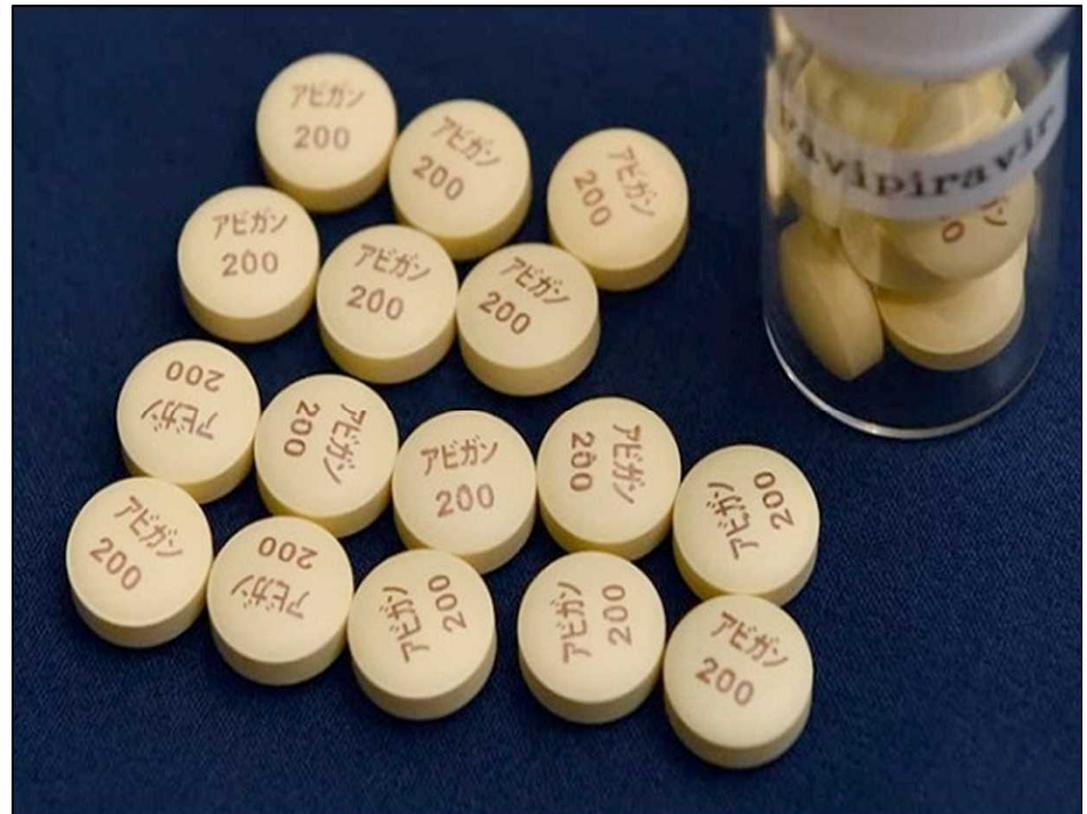
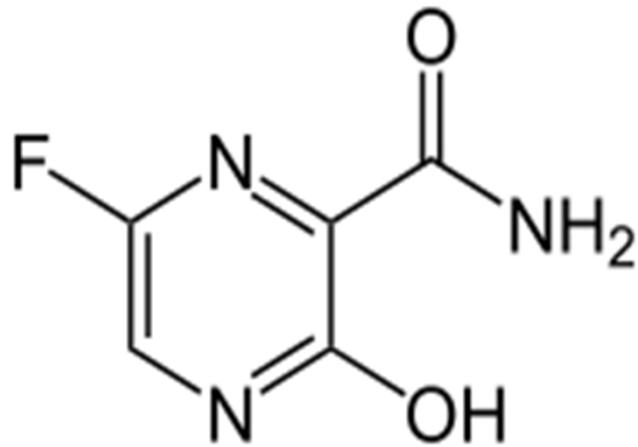
Kinetics of The Viral Copies in **Blood**



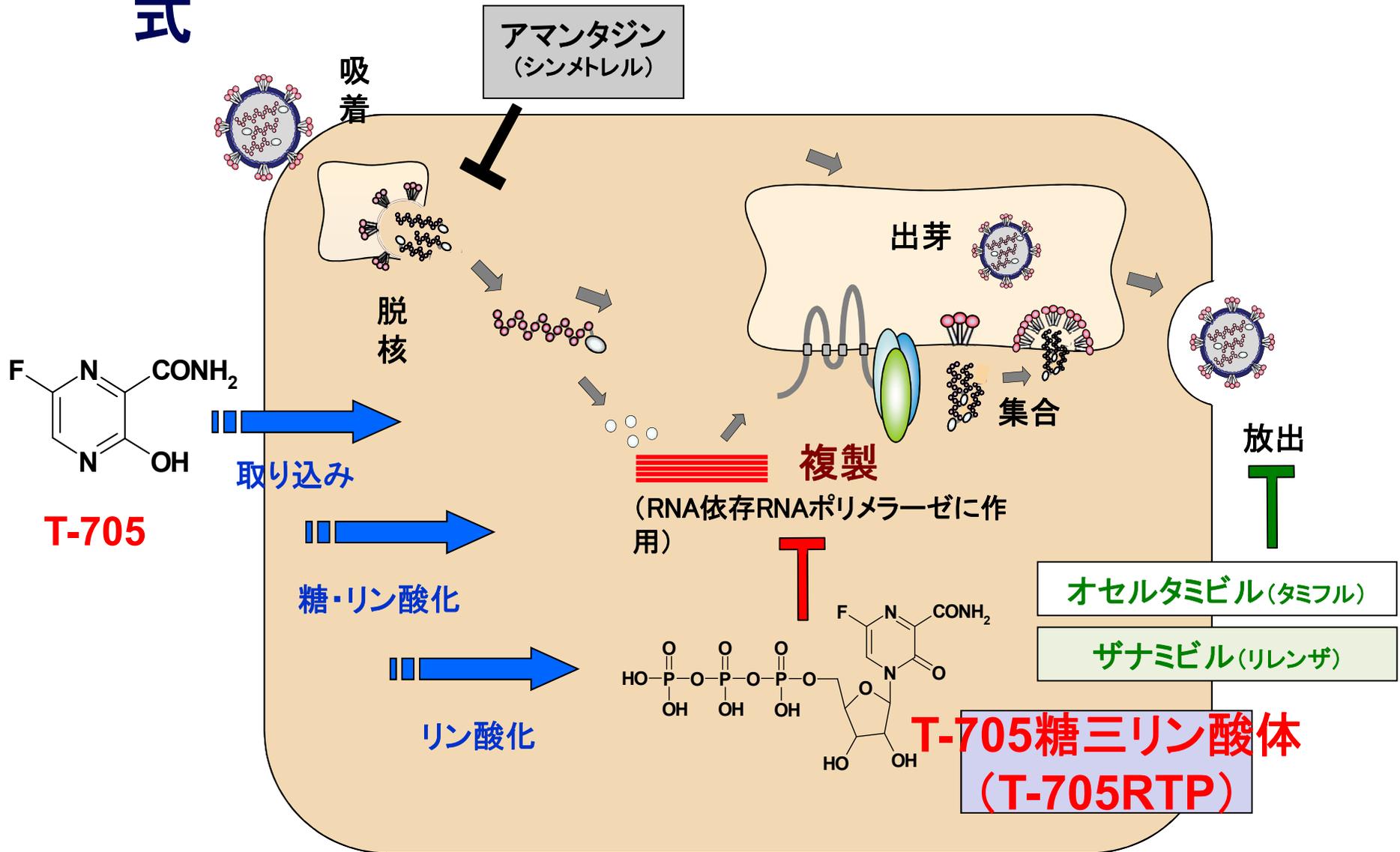
T-705 (ファビピラビル) のSFTS に対する治療効果

- 抗インフルエンザウイルス薬として日本の富山化学(株)の古田博士らにより開発された.
- 幅広いRNAウイルスに増殖抑制効果を示す
(エボラウイルス等)
- 抗インフルエンザウイルス薬として臨床試験が
済んでいる.
 - 効果と安全性(副反応)

T-705 (Favipiravir)



T-705 と既販薬（インフルエンザ）の作用様式

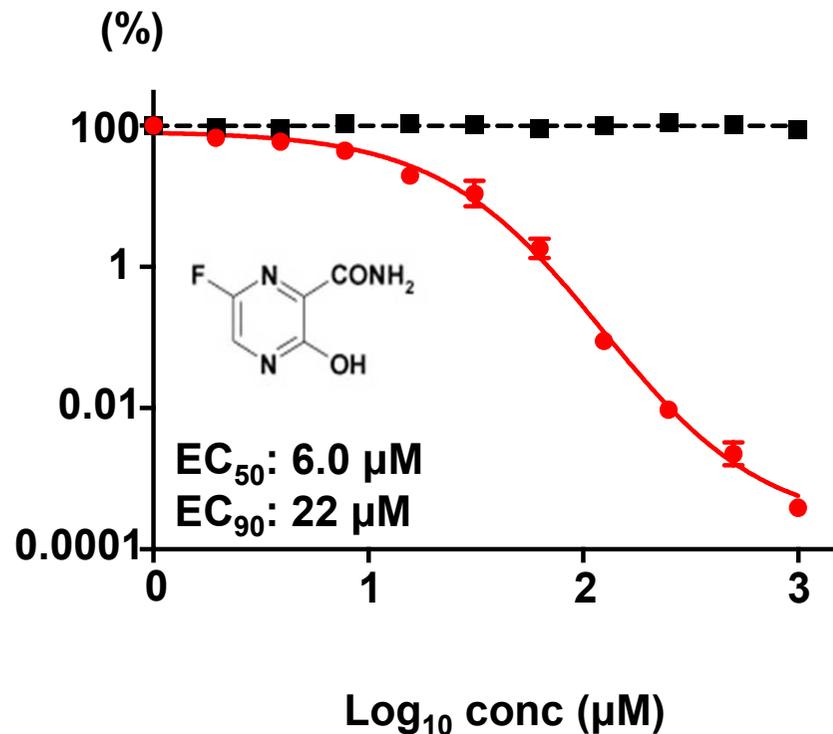


T-705とリバビリンの SFTSウイルスに対する増殖抑制効果

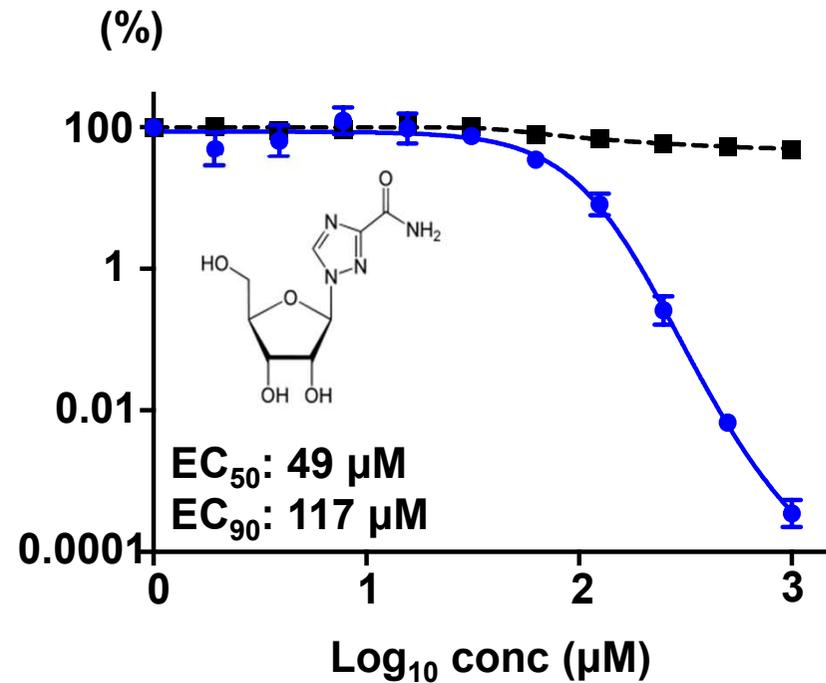
●
ウイルス量 (FFU/ml)
(SPL010 strain)

■
細胞毒性 (Vero cells)

T-705



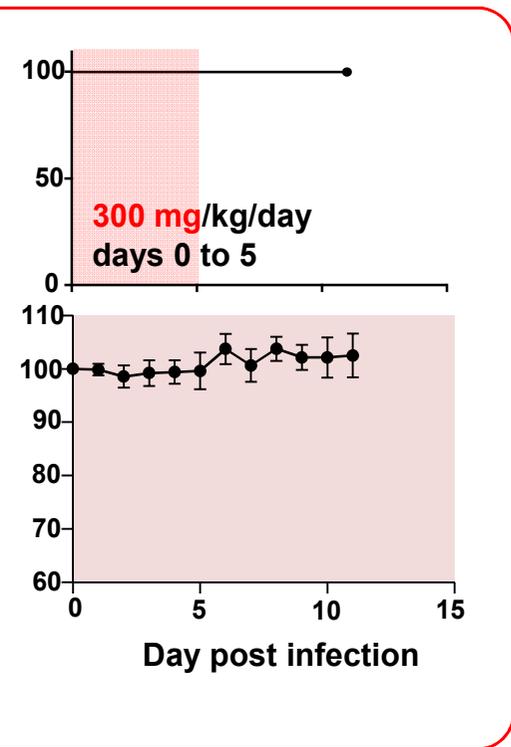
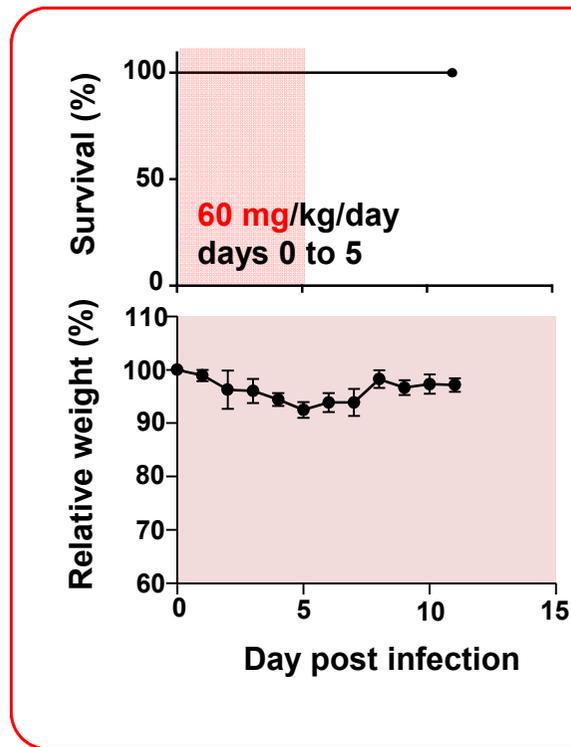
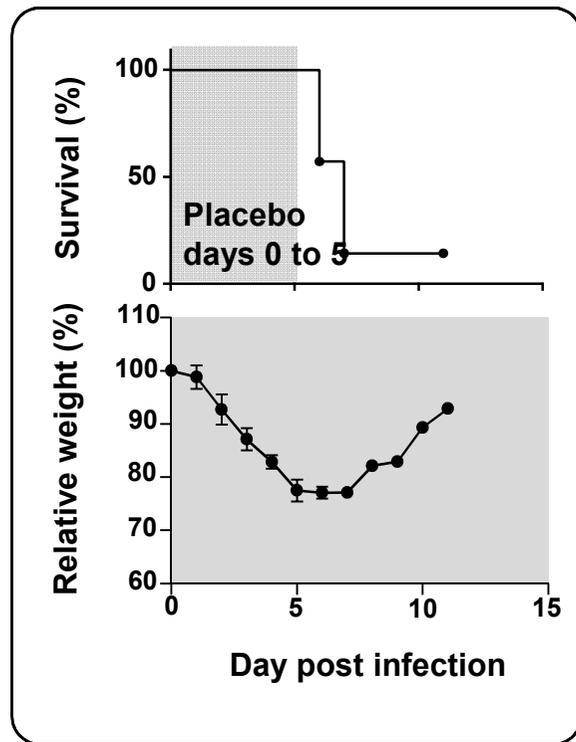
Ribavirin



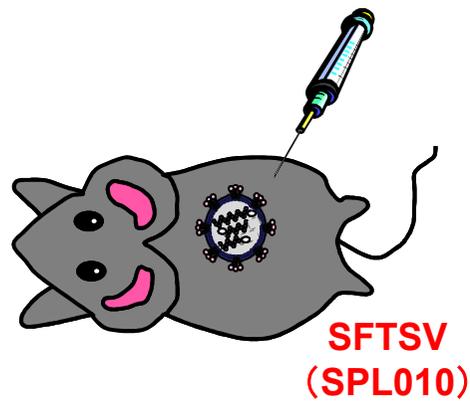
ウイルスの皮下接種



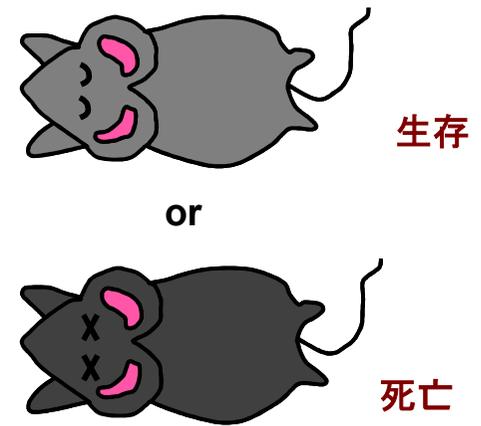
感染直後にT-705を投与した場合



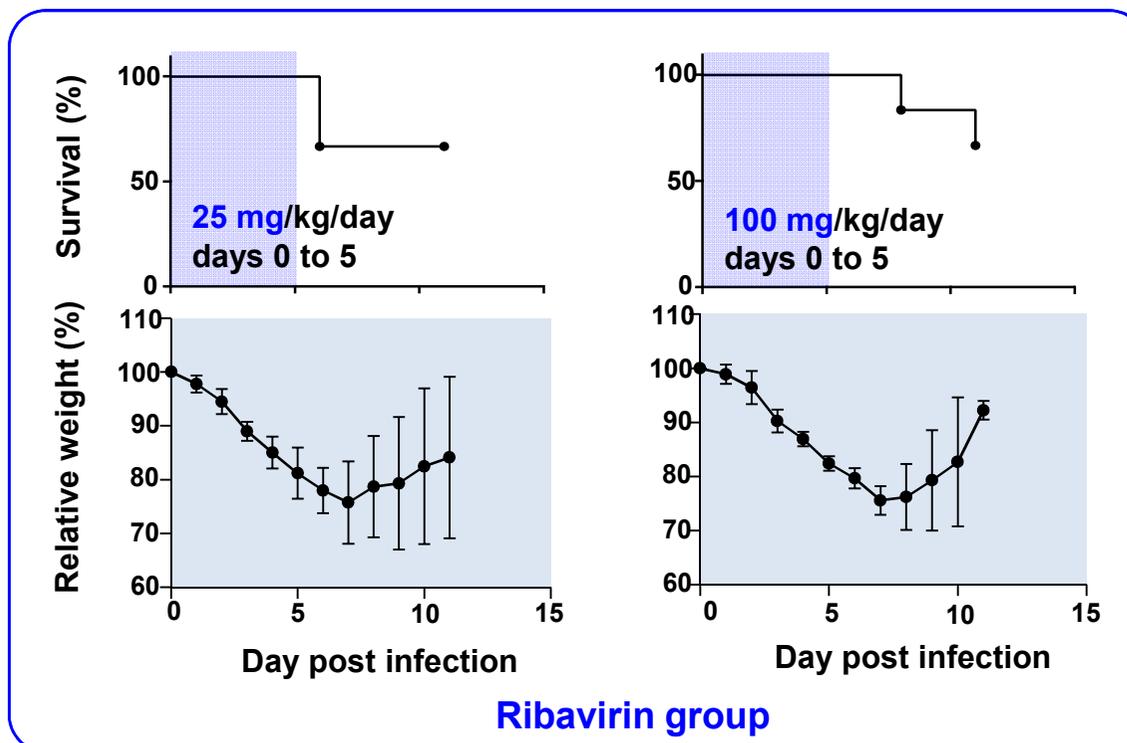
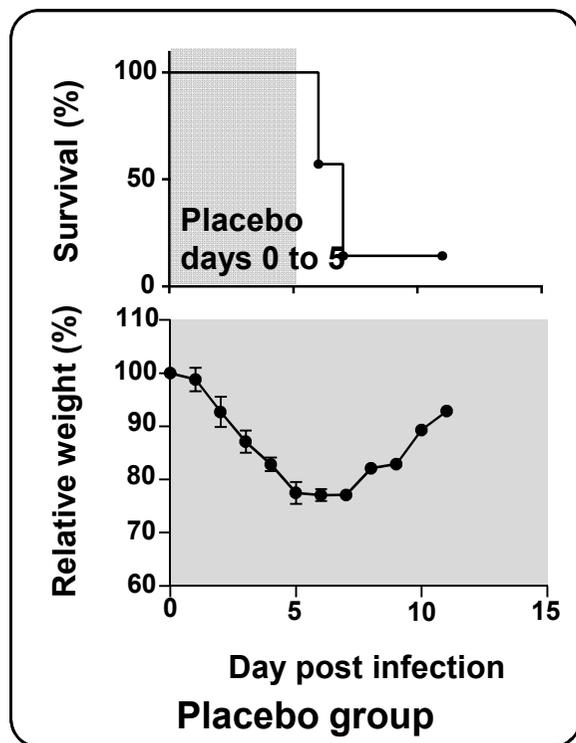
ウイルスの皮下接種



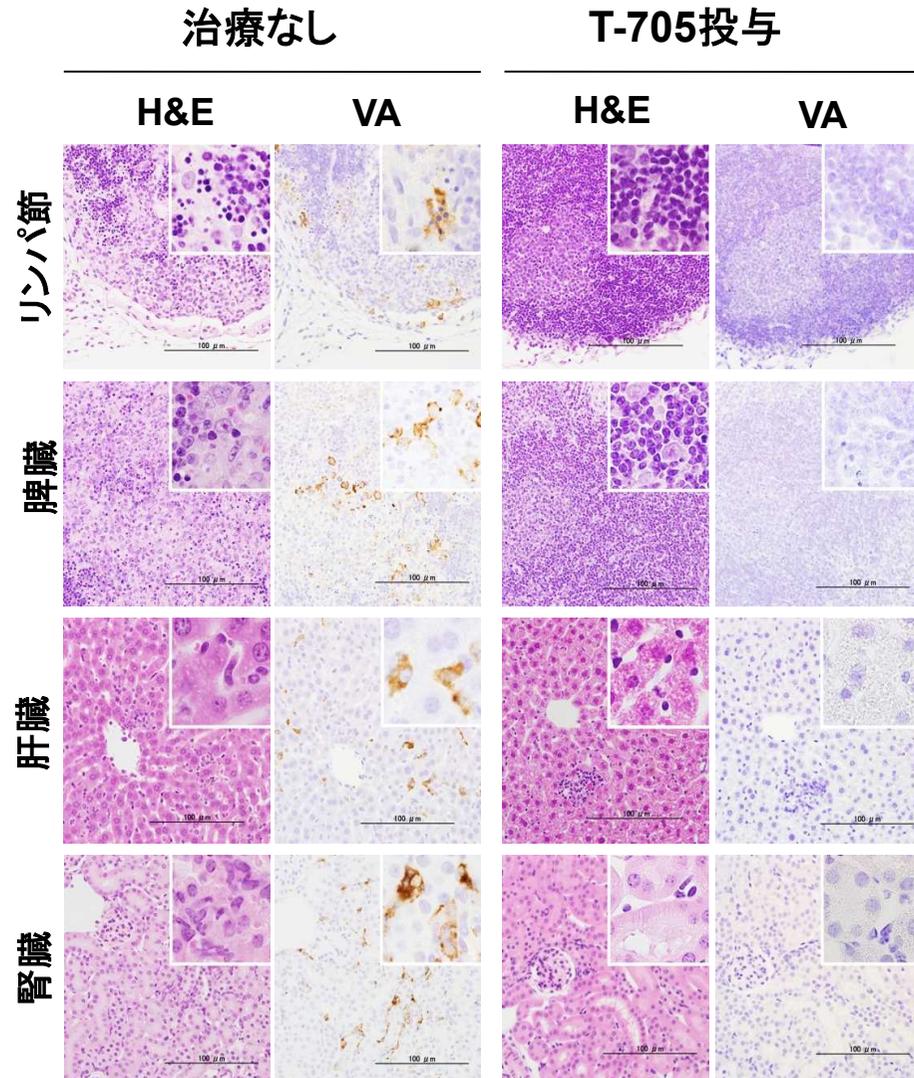
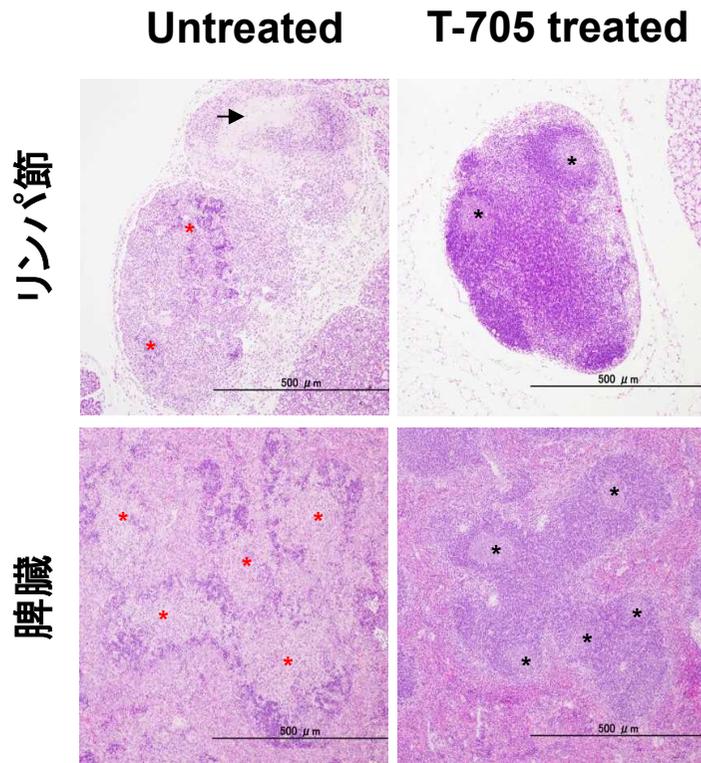
リバビリン(1日1回, 5日間)



感染直後にリバビリンを投与した場合

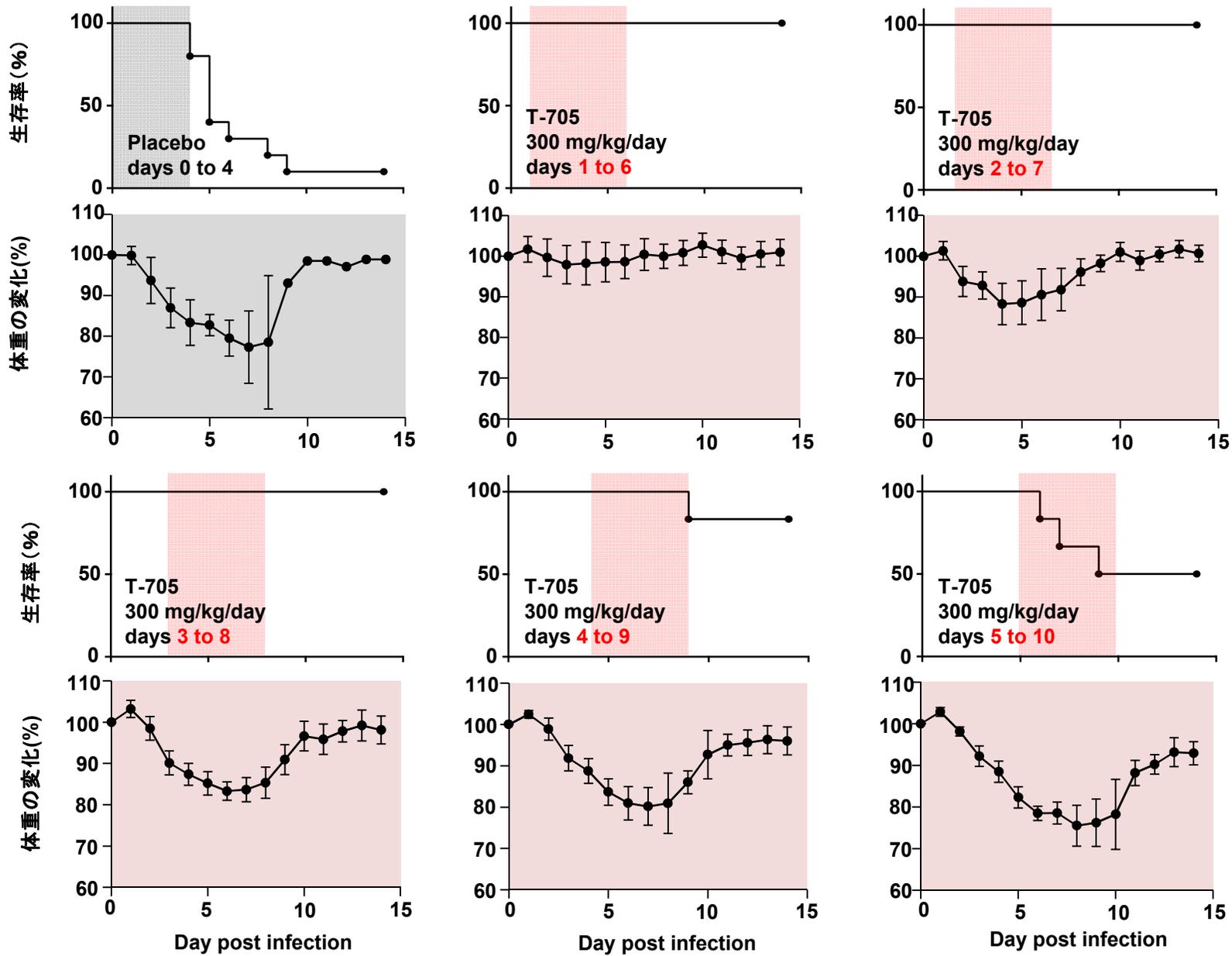


T-705治療群では病理学的にも異常は認められない



**SFTSV感染IFNAR^{-/-}マウスの
T-705による治療効果を調べた**

SFTSV感染IFNAR^{-/-} マウスのT-705による治療効果



新規知見

- Cat-bite associated SFTS
- Dog-associated SFTS

SFTSウイルスに感染するリスクから逃れることはできない。

SFTSに対するfavipiravirによる治療

- 医師主導型臨床研究
- 治験

SFTS対策における今後の課題

- Clarification of risk factors for acquiring SFTS
(感染リスク因子の評価)
- Development of commercially available diagnostic kits for SFTS with high sensitivity and specificity (高感度迅速診断キットの開発)
- Development of specific antiviral drugs including antibody-based drugs effective in the treatment of SFTS (抗ウイルス薬と治療法の開発研究)
- Development of vaccines (ワクチン開発)

謝辞

- 国立感染症研究所ウイルス第一部
Shimojima M, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S, Fukuma A,
Taniguchi S, Ogata M, Kurosu T
- 富山化学工業株式会社
Furuta Y, Komeno T, Sakurai T, and Yamada K
- 国立感染症研究所感染症疫学センター
Yamagishi T, Ohishi K
- 国立感染症研究所感染病理部
Suzuki T, Sato Y, Kurata T, Hasegawa H
- 山口県立総合医療センター血液内科
Takahashi T
- 地方衛生研究所の皆さん
- Favipiravir医師主導型臨床研究グループ
Prof Yasukawa M (Leader) and others

研究資金: AMED, 厚生労働科学研究補助金