

One Healthに関する連携シンポジウム － ダニ媒介感染症と予防対策 －

日時：令和2年2月8日(土) 9:00～12:00 (受付時間8:45～)

会場：東京国際フォーラム B棟 7階ホールB 7 (第1会場)

■プログラム

9:00 ~ 9:10	【開会挨拶】
公益社団法人日本医師会 公益社団法人日本獣医師会 厚生労働省	
9:10 ~ 12:00	【講演】
座長：公益社団法人日本医師会 常任理事 釜 范 敏 公益社団法人日本獣医師会 副会長兼専務理事 境 政人	
9:10 ~ 9:40	【講演1】
「重症熱性血小板減少症候群（SFTS）の現状（医療編）」 講演：国立感染症研究所ウイルス第一部長 西條 政幸	
9:40 ~ 10:10	【講演2】
「重症熱性血小板減少症候群（SFTS）の現状（動物編）」 講演：国立感染症研究所獣医科学部長 前田 健	
10:10 ~ 10:40	【講演3】
「紅斑熱に関する最近の話題」 講演：国立感染症研究所ウイルス第一部第五室長 安藤 秀二	
10:40 ~ 11:10	【講演4】
「ダニ媒介脳炎：日本に潜在する感染のリスクと課題」 講演：長崎大学 感染症共同研究拠点 研究部門 教授 好井 健太郎	
11:10 ~ 11:25	【講演5】
「臨床現場におけるダニ媒介感染症対策」 講演：国立国際医療研究センター 国際感染症センター 国際感染症対策室 医長 忽那 賢志	
11:25 ~ 11:40	【講演6】
「SFTSウイルス感染経験後の院内感染対策」 講演：宮崎県小動物臨床 奥山 寛子	
11:40 ~ 12:00	【質疑応答】

■講演資料

本日の講演資料は、後日厚生労働省ホームページにおいてダウンロードいただけます。

ホームページURL：

<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000172990.html>

（右記QRコードよりアクセス可能です）



座長及び演者略歴

座 長

釜菴 敏 氏 P4

境 政人 氏 P4

演 者

西條 政幸 氏 P5

前田 健 氏 P5

安藤 秀二 氏 P5

好井 健太朗 氏 P6

忽那 賢志 氏 P6

奥山 寛子 氏 P6

釜 范 敏 氏

略 歴

1978年3月	日本医科大学卒業
1978年4月	日本医科大学付属第一病院小児科
1988年～現在	小泉小児科医院院長
1997年～2001年	高崎市医師会理事
2001年～2005年	高崎市医師会副会長
2005年～2011年	高崎市医師会会長
2011年～現在	群馬県医師会参与
2014年～現在	日本医師会常任理事

境 政 人 氏

略 歴

1978年3月	北海道大学 獣医学部 獣医学科 卒業
1980年3月	北海道大学 大学院 獣医学研究科 修士課程 修了
1980年4月	農林水産省 畜産局 採用
2003年7月	農林水産省 消費・安全局 衛生管理課 薬事・飼料安全室長
2005年10月	内閣府 食品安全委員会事務局 情報緊急時対応課長
2007年4月	農林水産省 消費・安全局 畜水産安全管理課長
2009年7月	農林水産省 九州農政局 生産経営流通部長
2010年10月	農林水産省 動物医薬品検査所長
2013年4月	農林水産省 消費・安全局 消費・安全政策課長
2014年3月	農林水産省 定年退職
2014年5月	全国肉牛事業協同組合 専務理事
2015年5月	全国肉牛事業協同組合 退職
2015年6月	公益社団法人 日本獣医師会 専務理事
2019年6月	公益社団法人 日本獣医師会 副会長兼専務理事（現職）

西條 政幸 氏

略 歴

1991年	旭川医科大学 大学院修了
1991年	名寄市立総合病院小児科
1994年	旭川医科大学付属病院小児科医員
1995年～1996年	JICA ザンビア感染症対策プロジェクト専門家
1997年	国立感染症研究所ウイルス第一部外来性ウイルス室研究員
1999年	国立感染症研究所ウイルス第一部主任研究官
2007年	国立感染症研究所ウイルス第一部第三室長
2010年	国立感染症研究所ウイルス第一部長

前田 健 氏

略 歴

1993年3月	東京大学農学部獣医学科卒業
1993年4月	東京大学大学院農学生命科学研究科博士課程入学
1996年3月	東京大学大学院農学生命科学研究科博士課程修了
1994年4月	日本学術振興会特別研究員 (DC1)
1996年4月	日本学術振興会特別研究員 (PD)
1996年9月	山口大学農学部准教授 (助教授)
2001年4月	Center of Infectious Disease and Vaccine Research, University of Massachusetts Medical School 客員研究員 (2003年3月)
2009年4月	山口大学農学部 (現、共同獣医学部) 教授
2019年4月	山口大学大学院共同獣医学研究科客員教授
2019年4月	国立感染症研究所獣医科学部部長

安藤 秀二 氏

略 歴

1986年3月	北海道大学 獣医学部獣医学科 卒業
1988年3月	北海道大学大学院 獣医学研究科修士課程予防治療学専攻 修了
1992年3月	北海道大学大学院 獣医学研究科博士後期課程予防治療学専攻 単位修得退学
1992年4月～	(財)エイズ予防財団 リサーチ・レジデント (国立予防衛生研究所エイズ研究センター派遣)
1995年4月～	国立予防衛生研究所非常勤職員
1997年2月～	医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 基礎的研究業務派遣研究員
1997年4月～	富山県衛生研究所
2004年4月～2009年6月	国立感染症研究所ウイルス第一部 主任研究官
2009年7月～現在	国立感染症研究所ウイルス第一部第五室長

好井 健太郎 氏

略 歴

2002年	北海道大学獣医学部獣医学科卒業
2004年～2005年	日本学術振興会・特別研究員 (DC2)
2005年	北海道大学大学院獣医学研究科博士課程修了・博士（獣医学）取得
2005年～2007年	北海道大学大学院獣医学研究科・助手
2006年	日本獣医学会 獣医学奨励賞 受賞
2007年～2013年	北海道大学大学院獣医学研究科・助教
2007年～2009年	米国 テキサス大学医学校・客員研究員
2013年～2019年	北海道大学大学院獣医学研究科・准教授
2017年	日本獣医学会 獣医学会賞 受賞
2017年	日本ウイルス学会 杉浦奨励賞 受賞
2020年～	長崎大学感染症共同研究拠点・教授

忽那 賢志 氏

略 歴

2004年3月	山口大学医学部卒業
2004年4月～	関門医療センター 初期研修医
2006年4月～	山口大学医学部附属病院 先進救急医療センター
2008年10月～	奈良県立医科大学附属病院 感染症センター医員
2010年4月～	市立奈良病院 感染症科 医長
2012年4月～	国立国際医療研究センター 国際感染症センター フェロー
2013年10月～	同 国際感染症センター 医員
2015年4月～	同 国際診療部 副部長（併任）
2017年4月～	同 内科プログラム責任者（併任）
2018年1月～	同 国際感染症センター 国際感染症対策室医長

主な役職

日本感染症学会 オリンピック・パラリンピック アド・ホック委員会 委員
 IDATEN 日本感染症教育研究会 世話人 Kansens Journal 編集長
 JICA短期専門家（ベトナム ホーチミン チョーライ病院）
 Choosing Wisely Japan 幹事
 東京都 蚊媒介感染症対策会議委員
 東京都 安全・安心部会 感染症対策分科会委員
 日本臨床写真学会 会長

奥山 寛子 氏

略 歴

2000年3月	麻布大学 獣医学部 獣医学科 卒業
2000年4月	宮崎県小動物臨床

講演概要

重症熱性血小板減少症候群（SFTS）の現状（医療編）

西條 政幸 氏・・・・・・・・・・・・・・・・・・ P8-9

重症熱性血小板減少症候群（SFTS）の現状（動物編）

前田 健 氏・・・・・・・・・・・・・・・・・・ P10-11

紅斑熱に関する最近の話題

安藤 秀二 氏・・・・・・・・・・・・・・・・・・ P12-13

ダニ媒介脳炎：日本に潜在する感染のリスクと課題

好井 健太郎 氏・・・・・・・・・・・・・・・・・・ P14-15

臨床現場におけるダニ媒介感染症対策

忽那 賢志 氏・・・・・・・・・・・・・・・・・・ P16

SFTSウイルス感染経験後の院内感染対策

奥山 寛子 氏・・・・・・・・・・・・・・・・・・ P17

連携シンポ I - 1

重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の現状(医療編)

○西條政幸

国立感染症研究所 ウイルス第一部

【はじめに】

重症熱性血小板減少症候群は、2011年に中華人民共和国（中国）の研究者らにより報告された、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による全身性感染症である[1]。著者らはsevere fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS)と命名することを提唱し、日本語名として重症熱性血小板減少症候群が用いられている。病原ウイルスは、SFTS virus (SFTSV)と命名された。SFTSはマダニ媒介感染症である。上記の報告によるとフタトゲチマダニが媒介マダニとされているが、日本ではフタトゲチマダニとタカサゴキラマダニが媒介マダニである。

日本でSFTSが流行していることが確認されてから、約7年が経過した。現在ではSFTS流行の現状、感染リスク、病態、臨床的特徴、治療予防法研究、SFTSVの自然界における存在様式等について、中国、韓国、日本の研究者等により詳細に明らかにされつつある。

【日本におけるSFTS流行状況】

日本におけるSFTS事例が確認された後、後方視的調査研究が実施され、2012年以前にSFTSにより死亡または重症な経過をとって回復していた患者が11名いたことが明らかにされた[2]。2013年3月から日本ではSFTSと診断された患者は、感染症法により感染研に報告されるようになった。

国立感染症研究所の発表によると、毎年初夏から秋にかけて患者が発生し、年々報告患者数が増加傾向にある(図1)(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/sfts/3143-sfts.html>, 2019年11月30日発表)。また、多くは九州、四国、中国、紀州、北陸地方から報告されている。現時点では、関東、東北、北海道からのSFTS患者報告はない。

同研究所の報告によると年々致死率が低下しているが、これは診断から報告までの日数が短くなったことによる影響で、致死率は約30%のままである[3]。

【SFTSVの新たな感染リスク】

SFTSはダニ媒介感染症である。しかし、近年、ペットのネコやイヌがSFTSVに感染し、SFTS様症状を呈し、そのネコやイヌからヒトがSFTSVに感染してSFTSを発症する事例が報告された。ダニに咬まれて発症する患者

図1. 2013年3月4日以降に届出されたSFTS症例の発症時期 (n=483, 2019年10月30日現在)
(SFTSは2013年3月4日に感染症法で全数把握対象疾患とされた感染症に指定された)

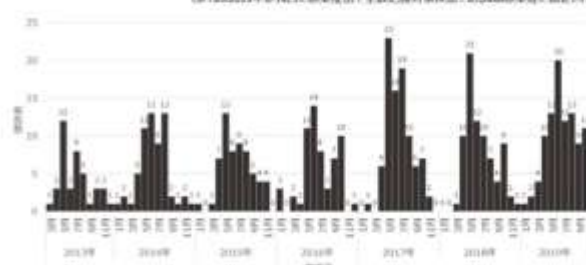


図3. SFTS症例の推定感染地域 (n=491, 2019年10月30日現在)

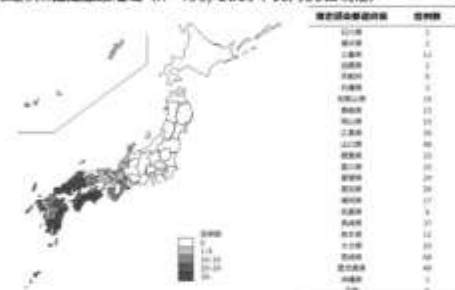


図1 2013年3月以降2019年10月30日までに報告されたSFTS患者の月別発生数(上段)と発生(下段)地域(国立感染症研究所感染症疫学疫学センター発表より)

以外に、動物、特にペットから感染することが明らかにされた。このことは病気のネコやイヌと接触する機会の多い獣医療従事者は、院内感染リスクのある医療従事者と同様に感染リスクが高いことを示唆する。

【SFTSに対する治療法開発研究】

SFTSVに対する抗ウイルス活性のある抗ウイルス剤に関する研究成果が発表されているが、著者らはRNAウイルスのRNA依存性RNAポリメラーゼ阻害を機序とする抗ウイルス薬favipiravirに強い抗SFTSV活性を示すことを明らかにした。その効果はin vitroだけではなく、in vivo (インターフェロンα受容体欠損マウスを用いた感染モデル)でも認められた(図2)[4]。

【今後の課題】

2013年に日本でもSFTSが流行していることが明らかにされた。課題であった国立感染症研究所及び地方衛生

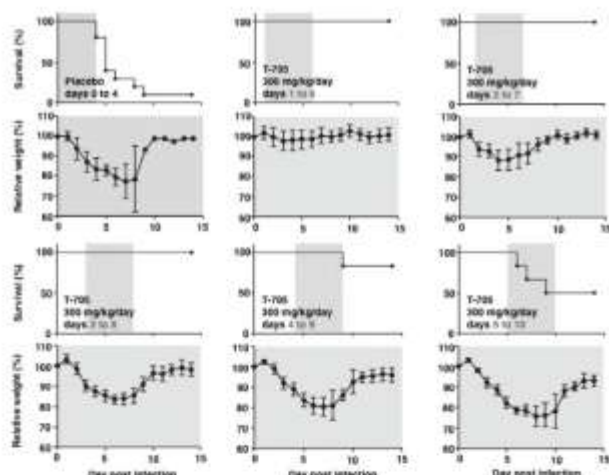


図2 インターフェロン α 受容体欠損マウスを用いたSFTSV感染モデルにおけるfavipiravirの治療効果。SFTSV感染3日目以内にfavipiravir治療が開始されると、コントロールでは90%が死亡するところ、全頭回復した。日本ではSFTSに対するfavipiravirによる治療の有効性を調べる研究が進められている。

研究所におけるSFTSの診断体制の維持・発展は対応されている状況にある。効果的治療法の開発、ワクチン開

発の研究がなされる必要があることは言を俟たない。その研究が着実に進められている。

【文 献】

- [1] Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, et al. : Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med*. 364, 1523-1532 (2011)
- [2] 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*. 209, 816-827 (2014)
- [3] 国立感染症研究所感染症疫学センター。重症熱性血小板減少症候群 (SFTS), 2019年6月現在。IASR. 40, 111-112 (2019) (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/sfts/sfts-iasrtpc/8982-473t.html>)
- [4] Hani H, Fukuma A, Fukushi S, et al. : Efficacy of T-705 (Favipiravir) in the Treatment of Infections with Lethal Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus. *mSphere*. 1 (1) : e00061-15 (2016)

連携シンポ I - 2

重症熱性血小板減少症候群(SFTS)の現状(動物編)

○前田 健

国立感染症研究所

SFTSウイルスはマダニと動物の間で維持されている(図1)。マダニの中で経ステージ感染・経卵巣感染により維持されるマダニサイクルと感染動物からマダニへと伝播する動物サイクルが存在する。条件が整うと一気に感染が拡大する恐れもある。更に、発症したヒトから濃厚接触により医師・家族が感染する例も中国や韓国では報告されている。2017年4月以前はSFTSウイルス感染による発症はヒトでのみ報告されていたが、2017年4月にネコ、6月にイヌ、7月にチーターも発症することが判明した。これら動物での発症は世界中で日本からのみの報告であり、今後の情報の蓄積が待たれている。

1. 野生動物におけるSFTSウイルス感染

先行する中国からの報告では、多くの動物(ウシ・ヒツジ・ヤギ・ブタ・イヌ等)でSFTSウイルスの感染が報告されている。特に、反芻獣であるヒツジ・ヤギ・ウシでの感染率が高いため、反芻獣が主要なSFTSウイルスの保有動物であると考えられている。

我々も、国内の野生動物におけるSFTSウイルスの抗体保有状況を調査した。我々の調査において数多くの野生動物がSFTSウイルスに感染していることが判明した。山口では最初の患者が報告される2013年より以前の2010年からシカが高い抗SFTS抗体保有率を示していた。一方、イノシシにおいてはシカと比較して低い抗体保有率であった。そこで、全国のシカにおける抗SFTS抗体保有率の比較を行った。全国のシカ3,006頭の抗体保有率を地方別に比較した結果、北海道0%、東北地方

10.3%、関東地方4.7%、中部地方4.6%であったのに対して、関西地方15.7%、中国地方45.8%、四国地方14.1%、九州地方23.8%であった。明らかに西高東低の傾向があり、SFTS患者発生と一致していた。更に、患者発生県と未発生県に分けて、シカにおける抗体保有率を比較した結果、患者発生県のシカにおける抗SFTSV抗体保有率は平均25.3%であるのに対して、患者未発生県は平均4.1%であった(図2)。明らかにシカにおける抗SFTSV抗体保有率が高い県で、患者が多く発生している。

和歌山県でも数多くの野生動物におけるSFTSウイルス感染状況の調査を行った。2007年から2018年においてアライグマ32.8%、タヌキ10.3%、アナグマ28.1%、イノシシ3%、ハクビシン23%、サル15%、テン11%、シカ33%、イタチ13%、ウサギ25%、キツネ0%であった。アライグマは4008頭調べているので、年代別に解析した結果、2007年0%、2008年1.7%、2009年5.3%、2010年5.5%、2011年6.9%、2012年6.2%、2013年17.1%、2014年26.7%、2015年47.9%、2016年48.6%、2017年48.7%、2018年49.7%であった。2013年以降アライグマでの感染が急上昇し、2015年では感染が飽和したことを意味している。興味深いことに、この地域ではアライグマでの感染が急上昇した2014年に最初の患者が報告された。

シカでの患者発生地域と未発生地域での抗SFTSV抗体保有率の違い、並びにアライグマでの感染の蔓延時期にSFTS患者発生から、地域の野生動物でのSFTSウイルスの蔓延が、ヒトの患者発生リスクに関係しているこ

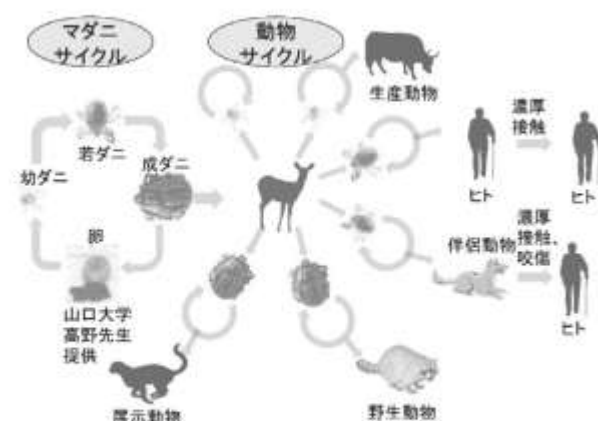


図1 SFTSウイルスの感染環

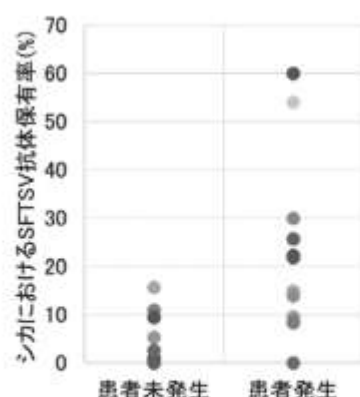


図2 SFTS患者発生地と未発生地におけるシカのSFTSV抗体保有状況の比較

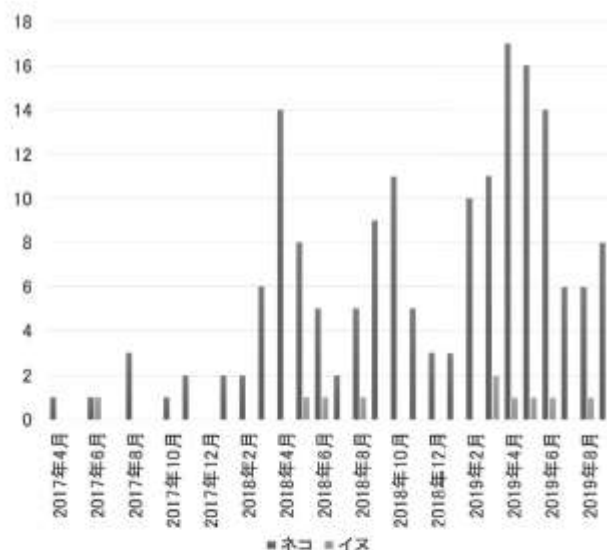


図3 SFTS発症動物の発生状況

とが判明した。地域のSFTSウイルス患者発生リスクを知るために野生動物でのSFTSウイルス流行状況の監視は重要である。

2. 伴侶動物におけるSFTS感染

2017年3月以前はSFTSを発症するのはヒトだけと考えられてきた。しかし、4月以降SFTS発症ネコ・イヌ・チーターが立て続けに報告された。それ以降のSFTS発症ネコとイヌの報告状況を図3にまとめた。2019年10月現在でネコ171頭、イヌ10頭が報告されている。ヒトの患者発生と同様に春先から発生頭数が増えている。2018年には4月と10月の2峰性のピークが検出されている。しかし、ヒトで患者の少ない12～3月にかけてもネコでは患者が多く報告されている。また、発生地域に関しては、ヒトでの患者が報告されている西日本に限定されている。

3. 伴侶動物におけるSFTS症状

これまで報告されているSFTS発症ネコとイヌの症状を表1にまとめた。ヒトの症状とはほぼ同様であり、元気消失、食欲低下、発熱、白血球減少、血小板減少、肝酵素上昇、CK上昇が認められている。ネコでは下痢などが少ないのに対して、黄疸とそれに伴う総ビリルビンの上昇が顕著に確認されている。重要な点は、ネコにおける致死率が約60%である点である。鹿児島大学の松浦先生の報告によると、発症して平均3日で動物病院に来院し、そのうち7割が平均2日で死亡している。ネコにおいてこれほどの重篤な病気はこれまでにないと考えている。

表1 SFTS発症動物に認められる異常

	ネコ	イヌ
元気・食欲低下	100%	100%
発熱 ($\geq 39^{\circ}\text{C}$)	78.2%	100%
嘔吐	56.9%	25%
下痢	10.3%	25%
黄疸	95%	50%
死亡	59.7%	44%
白血球数減少	78.1%	100%
血小板数減少	98.0%	100%
ALT/GPT高値	43.1%	62.5%
AST/GOT高値	91%	66%
CK/CPK高値	100%	100%
T-bil高値	96.9%	50%
CRP上昇	—	100%
ダニの寄生	36%	78%

4. 発症動物からヒトへの感染

マダニによる感染ばかり注目されてきたが、SFTS発症動物との濃厚接触や咬傷による感染が報告されてきている。我々の知る限り獣医師4名、獣医看護師2名、飼い主10名の発症動物からの直接感染が疑われている。潜在的にもより多くの感染が起こっていると考えられる。飼い主・獣医師・動物医療関係者は動物からの感染があることを理解し対策することが求められる。医師は、動物から直接感染する可能性があることを理解し、診療にあたることを求められる。

5. SFTS対策に関して

- (1) 飼育動物にはマダニ予防薬を通年処方する。
- (2) 飼い主は体調が悪い動物との濃厚接触を避ける。
- (3) 獣医師・動物医療関係者は改めて危険な感染症を動物が保有している可能性を考え、PPE（個人防護器具）を含む感染症対策を行う。
- (4) 医師は動物からSFTSウイルスが感染する可能性があることを考慮する。

より根本的であるが、マダニが危険な病気を運ぶことを子供から教育する必要がある。更に、獣医学教育・医学教育としてマダニ媒介感染症を含む感染症対策を実施する必要がある。SFTSウイルスは1類感染症のクリミア・コンゴ出血熱ウイルスと多くの面で類似している。そのような感染症が身近に存在することを再度考えていただきたい。

謝辞

本講演内容の多くはAMED研究班「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」により実施された。更に、多くの研究者、狩猟者、行政関係者の協力により実施された。

連携シンポ I - 3

紅斑熱に関する最近の話題

○安藤秀二

国立感染症研究所

日本紅斑熱は、グラム陰性の偏性細胞内寄生細菌リケッチア *Rickettsia japonica* の感染によって発症するわが国の代表的な紅斑熱群リケッチア症である。リケッチアを保有するダニ類の刺咬により感染し、発熱、発疹、刺し口を3主徴とする。感染症法に基づく全数把握の4類感染症であり、診断した医師は直ちに保健所に届け出なければならないが、届出には特異の実験室診断が必要である。日本国内のリケッチア症は、ツツガムシが媒介するつつが虫病、ノミが媒介する発疹熱 (*R. typhi* 感染)、シラミが媒介する発疹チフス (*R. prowazekii* 感染) などが第2次大戦前の古くから知られていた。つつが虫病は、東北地方の風土病として江戸時代から記録があり、秋田、山形、新潟の河川域で夏季に発生する地域性の強い重篤な熱性疾患として知られてきたが、1960年代までに急速に減少した。しかしその後、春～初夏、秋～初冬の二つの季節性ピークを示す患者発生が新たに全国で確認され、近年は年間数百例の患者が報告されている。発疹チフスは第二次大戦後に一時期流行したが、現在は見られない。発疹熱はいまなお散発している。日本紅斑熱は、リケッチア症の血清診断として用いられていた Weil-Felix 反応のパターンが先の国内リケッチア症と異なることから、1984年、徳島県において報告された。さらに近年、国内の病原性リケッチアの多様性も明らかになっていることに加え、世界中にさまざまな紅斑熱群リケッチア症が存在し、輸入感染症としても無視できない。

【日本紅斑熱の病原体と疫学】

日本紅斑熱の病原体 *R. japonica* は紅斑熱群リケッチアに分類され、ヤマアラシチマダニ (*Haemaphysalis hystricis*)、フタトゲチマダニ (*H. longicornis*)、キチマダニ (*H. flava*) など様々なダニ類から分離、検出される。

日本紅斑熱患者の年間報告数は、届け出対象となった以降、1999~2006年は50例前後であったが、2007年以降増加傾向となり、2017年から年間の患者は300例を超え、2019年末現在も暫定でも300例を超えている。患者報告数は、5~10月にかけて増加し、マダニの活動時期と一致する。西日本の温暖な地域に多いものの、北海道を除く広い範囲で報告され、近年、栃木県、茨城県、新潟県、石川県、滋賀県等でも新たに患者が報告されている。い

ずれの症例もそれぞれの県内での感染が推定されていることから、患者数の増加とともに発生地域も広がっていることが示唆されている。

【国内のリケッチア症の多様性】

国内を感染推定地域とするダニ媒介性の紅斑熱群リケッチア症は、日本紅斑熱以外にも極東紅斑熱 (Far eastern spotted fever) をはじめ複数報告されている。また、*R. japonica* 以外の様々なリケッチアも全国のダニ類から分離、検出されている。紅斑熱群リケッチアは抗原の交差性が高いため、血清診断のみでは正確な確定が本来は難しい。患者からはほぼ *R. japonica* しか検出されないものの、抗体検出のみで日本紅斑熱として報告されたもののなかに、届け出後のより詳細な検査や感染推定地域の調査により、原因が他の紅斑熱群リケッチアであったことが証明された症例もある。宮城県の症例 (2008) は *R. heilongjiangensis* による極東紅斑熱であった。福井県の1例 (2004) は欧州で患者報告がある *R. helvetica* 感染の可能性が示唆され、さらに島根県 (2009) では *R. tamurae* が患者から検出されている。

【輸入感染症としてのリケッチア症】

また世界中で、より多様な紅斑熱群リケッチア症が分布し、渡航先によっては頻度の高い輸入感染症として報告される。我々のラボでも、*R. africae* による African tick bite fever、*R. conorii* による地中海紅斑熱 (ボタン熱)、*R. australis* による Queensland tick typhus の症例を、さらに新規の紅斑熱群リケッチア症も経験している。ダニが媒介するリケッチア症以外にも、つつが虫病、発疹熱などのリケッチア症の輸入症例も経験している。グローバル化から日本人の活動範囲も広がり、全国のどの地域においても、季節によらず輸入リケッチア症の患者に遭遇する可能性がある。渡航後の熱性疾患ではリケッチア症も念頭におく必要がある。

【臨床症状】

日本紅斑熱の潜伏期は2~8日とつつが虫病と比べて短く、頭痛、発熱、悪寒戦慄をもって発症し、発熱は弛張熱を示す。多くは5~10mmの刺し口 (Eschar) を認めるが、つつが虫病に比べ小さく確認しにくいこともあ

る。疼痛や搔痒感がない発疹が四肢から体幹へ広がり、手掌や足底部にもみられるが、臨床的につつが虫病と鑑別することは難しい。リンパ節腫脹は稀である。有効な抗菌薬があるにもかかわらず治療の遅れなどから致死的な経過をとる症例もあり、播種性血管内凝固（DIC）や多臓器不全を起こして死亡することもあり、急性感染性電撃性紫斑病Acute infectious purpura fulminans（AIPF）の病態も報告される。2007～2016年の集計では、届出時点の死亡例は16例（致死率0.91％）であった。白血球数はほぼ正常範囲であるが、血小板減少、CRP、AST、ALT、LDHが上昇する。近年発見された重症熱性血小板減少症候群（SFTS）は、日本紅斑熱と同様にダニが媒介し、発生地域が重なることから、臨床現場での判断がより難しくなっている。しかしながら、日本紅斑熱ではほとんどの症例で発疹を示す一方、SFTSでは消化器症状や神経症状の頻度が高い。また、血小板減少、AST、ALTの上昇はリケッチア症とSFTS両疾患に共通するが、いずれもSFTSにおいて値が高い。さらに、リケッチア症では白血球数がほぼ正常範囲もしくは減少の程度は弱く、SFTSではCRPの上昇がほとんど見られない点などが鑑別のポイントといえる。

日本紅斑熱はその報告数が増え続け、患者報告の地域も広がっており、全国で遭遇しうる疾患となっている。

また、患者、ベクターとその保有病原体の地域的集積もみられる。有効な抗菌薬がありながら、死亡例が毎年報告される致死性の疾患であり、疾患を疑い迅速に治療を開始できるかが患者の予後を大きく左右する。2019年の日本紅斑熱の届け出数は、47週現在で300例を超え、死亡例もこの中で10名を超えており、致死率が過去の集計より高くなっている。

患者報告が多い地域は、早期の受診につながる地域住民への効果的情報発信と同時に、臨床医、検査、公衆衛生の各機関の極めてよい連携がなされている日本紅斑熱対策の先進的な地域といえる。日本のダニ媒介感染症が多様化する中、日本紅斑熱を含むリケッチア症のみならず、鑑別対象となるさまざまな節足動物媒介感染症それぞれの特徴も理解し、俯瞰、網羅的に対応するため、情報の共有と連携がより重要となっている。

【参考文献】

国立感染症研究所、厚生労働省健康局結核感染症課：＜特集＞つつが虫病・日本紅斑熱 2007～2016年、病原微生物検出情報、38：109-112、2017
佐藤（大久保）梢、高野愛、高娃、安藤秀二、川端寛樹：ダニ媒介性感染症—国内に常在する感染症を主に—。「シリーズ：ダニ研究の最前線とダニ媒介性感染症制御の可能性を探る」。衛生動物学雑誌、70：3-14、2019

連携シンポ I - 4

ダニ媒介脳炎:日本に潜在する感染のリスクと課題

○好井健太郎

長崎大学 感染症共同研究拠点 研究部門

ダニ媒介脳炎ウイルス (TBEV) は、フラビウイルス科フラビウイルス属に属する人獣共通感染症の原因ウイルスで、自然界ではマダニによって媒介される。TBEV はマダニの中で、経齢間伝達及び経卵巣伝達することが知られており、即ちマダニの中で世代を超えて長期間ウイルスが維持されることが可能である。小型野生げっ歯類を中心にさまざまな野生動物とマダニの間で感染環が維持されているが、感染マダニの吸血により伴侶動物、産業動物や人を含めた幅広い動物種に感染する。また、産業動物の生乳を介した人への感染がヨーロッパで報告されている。

ダニ媒介脳炎 (TBE) はユーラシア大陸の広域で発生しており、年間一万人前後の患者が発生していて、患者報告地域も拡大している。主な媒介マダニは *Ixodes* 属のマダニで、その生息地域と患者発生地域には相関があるが、近年は韓国など、*Ixodes* 属のマダニが生息しない地域においても TBEV の分離の報告がある。

人が TBEV を保有するダニに吸血された場合の発症率は 5~30% と報告されており、通常 7~14 日間の潜伏期を経て発症する。発症初期は頭痛、発熱、関節痛や筋肉痛等の症状が見られ、重症化した場合、髄膜脳炎により精神錯乱・昏睡・痙攣及び麻痺等の中枢神経症状が認められる。致死率は数%~数十% との報告がされている。脳炎から回復後も 40~60% の患者で知覚障害、運動障害などの後遺症が残る。またウイルス特異的な治療法はなく、過去に TBE 特異的ヒト免疫グロブリン製剤が有効として使われてきたが、近年の研究では副作用の懸念がされており推奨はされていない。従って、TBE 患者への対応には対症療法が中心となる。

TBE の予防のためのワクチンは海外で数社から製造されており、疫学的にも有効であることが示されている。しかしこれらのワクチンは日本では未認可であり、一部のトラベルクリニック等において保険適用外でのみ接種可能である。

日本におけるダニ媒介脳炎

日本では、1990 年代前半まで TBEV は存在しないと考えられてきた。しかし、1948 年の東京近郊で発生した日本脳炎疑い患者 2 例から、当時未同定のウイルスが分離されている。その後 40 年以上経って、遺伝子解析により

louping ill virus という TBEV 血清型群に分類されることが明らかになり、TBEV の感染者が戦後間もない時期に本州において発生していた事が示された。

1993 年に北海道の道南地域において、国内初の TBE 確定診断症例が発生した。患者は発熱、髄膜刺激症状、全身痙攣、意識障害等の脳炎症状を呈した。抗体検査の結果、TBEV に対する高い中和抗体価が認められ、かつ急性期から回復期にかけて有意に上昇していたため、TBEV に感染していたと診断された。

この患者は海外渡航歴も無いことから、国内における感染が疑われた。我々は患者発生地域近辺における哺乳動物やマダニを対象とした調査を行い、抗 TBEV 抗体保有動物を検出するとともに TBEV を分離することで、同地域に極東型 TBEV の流行株が存在することを示してきた。

その後 23 年間、TBE 患者の報告は無かったが、2016 年 8 月に 2 例目となる TBE 確定診断症例が北海道で発生した。患者は道内でダニに吸血され、発熱、筋肉痛、麻痺、意識障害、痙攣等の脳炎症状を呈し、ダニによる吸血から約 1 カ月後に亡くなった。中和試験により TBEV 特異的に抗体価の陽転が認められたため、TBE と確定診断された。さらに 2017 年には函館市及び札幌市、そして 2018 年には旭川市と北海道の広域において 3~5 例目の症例が発生し、3 例目の症例は治療の甲斐無く亡くなっている。

我々は国内初の TBE 確定診断症例の発見以来、継続的に動物を対象とした血清疫学調査を行ってきている。北海道では広範な地域において、抗 TBEV 抗体を保有する動物が生息している事を明らかにしており、TBEV の流行株が存在していることを示してきている。また道外においても、広く TBEV もしくは TBEV に近縁のウイルスの流行株が存在している可能性が示唆されている。

TBEV の診断の問題点と新規診断法の開発

TBEV の感染した患者の体内で、発症後にウイルス血症が認められることはほとんど無く、また髄液中からウイルスが検出される時期も限られるため、TBE の診断は血清学的診断法による特異的抗体の検出がメインとなる。不活化 TBEV を用いた IgG-ELISA、蛍光抗体法、HI 試験等による抗体検出法は簡便ではあるが、敏感度・特

異度が十分ではなく、また他のフラビウイルスに対する抗体との交差反応性も示してしまう。そのため確定診断にはIgM-ELISA又は中和試験が必要となり、これらは感染症法の規定する診断法にも挙げられている。不活化TBEVを抗原としたIgM-ELISAキットはヨーロッパにおいて販売されている。IgM-ELISAは陽性反応適中度は高いが、IgM抗体であるため検査の時期によっては感染していても検出されないことがあるため、陰性であってもTBE感染を否定することはできない。従って中和試験が標準的な診断法として用いられることが多く、高い信頼性とウイルス特異性を持っている。しかし中和試験では生ウイルスを使わなければならない、TBEVは三種病原体にあたり、使用にはBSL-3の実験施設を含むTBEVの取り扱いの必要な設備・体制が必要となる。このような制約から、日本国内でTBEの診断が可能な施設は国立感染症研究所や北海道大学を含む数カ所に限られている。

そこで我々は、通常の実験室でも実施可能な中和試験の代替となる診断法の開発に関する研究を進めてきた。フラビウイルス属のウイルスの粒子は、エンベロープ膜を持つ小型球状であり、prM及びE蛋白がエンベロープ膜を構成している。このprM及びE蛋白を哺乳動物細胞で発現させると、エンベロープ膜のみで構成される、中空のウイルス様粒子（Subviral particles：SPs）が分泌される。我々はこのSPsを用いて、幅広い哺乳動物種に

適用可能なELISAによるTBEV特異抗体検出系を構築してきた。構築したELISAは中和試験の成績と比較して高い感度及び特異度を示し、中和試験の代替法として有効であることが明らかになった。このSPsを用いたELISA系は、TBE患者の診断や動物を対象とした流行集調査へと応用されてきている。

TBEVの流行制御に向けた課題

以上のように、日本においてTBEは北海道を中心に常在している感染症であり、人がTBEVに感染する可能性は依然としてあると考えられる。これまでに報告のある重症患者以外にTBEV感染者がいなかったとは考えにくく、無症状感染者や軽症感染者、及び、脳炎などの重症患者であったが診断がつかなかった感染者は少なからずいるものと考えられる。この原因として医療関係者も含めてTBEに対する認知度が低く、感染していても診断に至らなかったためだと考えられる。また、日本では現在、日本国内でTBEの確定診断が可能な施設は国立感染症研究所や北海道大学を含む数カ所に限られているという問題もある。TBEの国内における流行を制御するためにも、TBEに関する十分な周知・啓発活動を行うとともに、診断体制を確立し、人における感染状況の詳細を明らかにするとともに、ワクチン等による適切な予防対策を図っていくことが重要である。

連携シンポ I -5

臨床現場におけるダニ媒介感染症対策

○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

日本国内で罹患しうるダニ媒介感染症として、北海道を除く全国で症例が発生するツツガムシ病、主に北海道で流行がみられる新興回帰熱 (*Borrelia miyamotoi* 感染症)、ライム病、ダニ媒介性脳炎、西日本を中心に患者が発生している重症熱性血小板減少症候群 (SFTS)、日本紅斑熱、そして疫学がまだ十分に明らかでないヒト顆粒球アナプラズマ症などがある。これらの感染症は有効なワクチンがまだ使用できないため、マダニやツツガムシの曝露を防ぐための曝露予防策が重要となる。

具体的にはハイキング、農作業など、山や草むらで活動する際にはマダニに刺されないよう露出の少ない服装をし、また露出した部分には虫よけ剤として、DEETまたはイカリジンなどマダニに有効な忌避剤を使用することが重要である。

マダニに刺された場合、早期であれば先端のとがったピンセットでマダニの頭部基部を挟んでゆっくり引き抜

くと除去できることがある。嘴の部分が残ると肉芽が形成されることがあり、嘴を含めてすべて除去することが重要である。不慣れな場合には皮膚を切開し除去するのが確実である。

マダニ曝露のあった患者に、曝露後予防としてテトラサイクリン系の抗菌薬の投与が行われることがある。北海道のシュルツェマダニでは地域によっては30%と非常に高く、曝露後予防を検討しても良いと思われる。しかし、日本紅斑熱を媒介すると考えられているフタトゲチマダニの *Rickettsia japonica* 保有率は、最も高い三重県の伊勢地域でも数%であり、その他の地域では1%未満であることから、抗菌薬投与によるメリットよりも副作用やコストなどのデメリットが大きい。ダニ媒介感染症の疫学、地域の流行度を知り適応を適切に判断することが求められる。

連携シンポ I - 6

SFTSウイルス感染経験後の院内感染対策

○奥山寛子

宮崎県小動物臨床

【はじめに】

近年、動物の重症熱性血小板減少症候群（SFTS）が増加傾向にあり、感染したイヌ・ネコからヒトに感染する事例も認められるようになってきた。動物のSFTS発症数の増加に伴い、我々獣医師が発症動物から感染するリスクも高くなっている。

2018年、演者と動物看護師はSFTS発症ネコの治療後にSFTS発症を経験し、その後院内感染防止対策を講じてきたので報告する。

【獣医師と動物看護師の発症】

感染源となった症例は当院5例目のSFTS発症ネコで、症状やマダニの存在からSFTSウイルス感染を疑い、隔離室において3日間治療を行った。治療時に獣医師はグローブ、動物看護師はグローブとマスクを着用していた。症例は衰弱していて抵抗することはなく、治療3日目に死亡した。同日宮崎大学よりSFTSウイルスの遺伝子検査陽性との報告を受けた。なお、治療の前後で獣医師・動物看護師ともにマダニによる刺咬は認めなかった。

演者は本症例との最初の接触から8日目に発症した。全身の筋肉痛と倦怠感、発熱（38℃）、悪寒、眼球痛があり、医療機関を受診し、血小板数および白血球数の減少からSFTSウイルス感染疑いがあるとして10日間入院した。PCR検査は入院1日目、2日目が陰性で3日目以降陽性となった。

動物看護師は、演者の入院翌日に38℃の発熱、倦怠感、背部痛、頭痛、めまいを訴えて受診した。白血球数、血小板数ともに減少は認められず翌日には解熱した。発症から14日目にペア血清でSFTSウイルスに対する抗体価の上昇が認められ感染が確定した。

感染要因としては、当院でのSFTS症例の診断機会が増加してもスタッフや飼い主への感染を認めなかったため、次第に感染防御に対する意識が希薄になっていったことが一因と考えている。また、治療時に獣医師はグローブ、動物看護師はグローブとマスクを着用していたにも関わらず感染したことから、治療後に注射部位から血液を含む補液剤が漏れ出て、ネコの身体や周囲に飛散した液体の拭き取り作業を行った際に、呼吸器や眼結膜などからウイルスが侵入したと考えている。

演者が回復した要因として、SFTS症例に接触した自覚があり、発症初期に医療機関を受診し、感染動物と接触したことを医師に伝え、早期からSFTSを念頭において治療を受けることができたためと考えている。

【当院における院内感染防止対策】

感染防護具については、診療時に抵抗する動物に咬まれたり、引っ掻かれる恐れがあることから不織布などの厚めのガウンや二重グローブが望ましいと考えている。また、動物は身震いするために体液の飛散が起こり易く、呼吸器や眼、口腔の粘膜から感染する危険性もあることから、アイシールドよりゴーグルが適切であり、マスクの装着も重要であると考えている。

感染防護具を着用するタイミングは、稟告と初診時の状態からSFTSウイルス感染が疑われる場合はグローブとマスクを装着して診療し、血液検査の結果から更に強く疑われる症例には、ガウンとゴーグル（アイシールド）を追加装着するようにしている。防護具の着用にあたり、飼い主に人獣共通感染症であるSFTSウイルス感染の疑いがあり、スタッフへの感染予防のために感染防護具を装着することを予め説明することで、過度な動揺や不快感を与えないように配慮している。また、場合により飼い主にも個人防護具を着用して頂いている。実際の診療時にはゴーグルやグローブを着用することで採血などに支障がある場合も多く、動物の抵抗を軽減する目的や手技的な点から、経験値の高いスタッフが、最少人数で対応するようにしている。

治療は換気可能な広めの隔離室にて、接触を最低限にすることに留意し、輸液等は静脈注射を避け、筋・皮下注射の際にはなるべく細い注射針を使用して、体液の曝露を避けるよう注意している。

【おわりに】

動物からの感染を防ぐには、SFTSの症状を把握して早期に診断し、適切な感染防止対策を行うことが重要である。また、動物や飼い主、スタッフへの感染予防のために、マダニ予防の徹底や、動物の症状を含めたSFTSの概要について、飼い主に対し啓蒙していくことが必要であると考えている。