栗原慎太郎　論文内容の要旨

主　　論　　文

The world first two cases of severe fever with thrombocytopenia syndrome: An epidemiological study in Nagasaki, Japan

（重症熱性血小板減少症候群による世界最初の生存例および死亡例の 2 症例の病態解析：および長崎における疫学的研究）

栗原慎太郎、佐藤 聡、Fuxun Yu、早坂大輔、下島昌幸、田代将人、西條知見、髙園貴弘、今村圭文、宮崎泰可、塚本美鈴、柳原克紀、迎 寛、西條政幸、森田公一、河野茂、泉川公一

掲載雑誌名：Journal of Infection and Chemotherapy in press 2016 年 4 月 4 日アクセプト
（原稿枚数 5 枚）
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
（主任指導教員：泉川公一 教授）

緒　　言

重症熱性血小板減少症候群（severe fever with thrombocytopenia syndrome : SFTS)は、ブニヤウイルス科プレボウイルス属の SFTS ウイルス（SFTSV）による新興感染症である。本疾患は 2009 年に中国で発生した 171 例のアウトブレイクを契機に提唱され、SFTSV は新種のウイルスとして同定された。ウイルスが同定されるよりも以前の 2005 年に、長崎県で同時に、同じ地域で 2 例の SFTS 症例を経験した。2013 年に後方視的に診断がついたが、報告のある症例では世界で最も古い症例である。これら 2 例の病態についてサイトカイン測定による解析を行い、さらに、感染危険リスクを評価するために、長崎県内の SFTS 患者発生地域において、感染の原因と考えられるマダニとの接触機会の多い集団において、抗体検査と疾患に関連する臨床情報の収集を実施し、SFTS の疾患背景の解明を試みた。

対象と方法

サイトカインおよび SFTSV 感染の診断について、2 症例の SFTS 診断には保存血清を用いて RT-PCR 法を用いて診断した。サイトカインは、保存血清（発症後 7，10，17，31，41 日目）を用いて ELISA 法により測定し、2 症例の臨床

経過の比較検討と生存例のサイトカイン解析をおこなった。患者発生地域におけるマダニとの接触機会が多い職種や居住者を対象としたSFTSV抗体価測定について、対象者は同地域の自治会や猟友会を介して募集し、同意取得後、SFTSVのヌクレオカプシドのリコンビナント蛋白を用いたindirect IgG ELISA法によって測定した。SFTS確定診断患者の血清を陽性コントロールとした。

結　　果

症例とサイトカインによる病態解析について。Case1は62歳、男性で、2005年11月25日に発症した。職業は農業で、発熱、見当識障害と不穏が出現し、近医に入院した。治療は無効で入院64時間後には、ショックとなり死亡した。Case2は58歳、男性で、2005年11月28日に発症した。職業は猟師、明らかなマダニ咬傷歴を認め、悪寒、発熱、消化器症状により近医に入院した。血小板、白血球数の減少を認め、幻覚、見当識障害、けいれんが出現するために、当院に転院した。入院後骨髄穿刺により、血球貪食症候群を確認した。集学的治療により明らかな後遺症もなく治癒しえた。Case1は経過が早く、臓器不全に伴う症状が中心であったが、Case2では、比較的典型的な症状である消化器症状などを認め、経過中ショックを認めなかった。急性期から、慢性期にかけて測定したサイトカイン（IL-6、IFN-γ、IL-1RA、MIP-1α、MIP-1β、IL-8）の結果では、IL-6は発病後10日まで増加したが、以後減少に転じ、　IFN-γ、IL-8は発病7日目以降一貫して減少した。IL-1RA、MIP-1α、MIP-1βは発病17日まで漸増し、以後ほとんど変化がないことを確認した。SFTSV抗体検査について、マダニ生息域へ侵入し、マダニ咬傷リスクの高い成人326人から採血を実施し、抗体価を測定したが、陽性率は0%であった。

考　　察

2症例の原因ウイルスは、遺伝子的には別のものと証明され、また、患者の活動歴や居住地域などについて関連を示す背景も認められず、SFTSのアウトブレイクは示唆されなかった。しかし、SFTSは臨床経過が報告されたものが少なく、SFTSの全容解明への一助として今回の事例の報告が利するものと考えられる。SFTSはサイトカインストームが病態に影響していると考えられるが、Case2では、血球貪食症候群を確認しておりサイトカインの影響が推測される。Case2のサイトカイン測定では、血球貪食症候群の病勢を示すIL-6やIFN-γ、IL-8は経過とともに減少した。一方でMIP-1αやMIP-1βは増加傾向にあるが、元々の測定値が、報告されている血球貪食症候群の値と比較して非常に低値であり、救命し得た一因であると考えられた。SFTSVに対する抗体調査では、中国の報告では、献血者の0.27-0.54でSFTSVへの抗体陽性が認められている。本調査では、陽性事例は認めなかったが、中国のデータをそのまま当てはめると約1人が陽性となり得た。SFTS症例が認められた人口300人ほどの島における抗体調査で、45人の検査を実施したところ、ダニ咬傷歴そのものが17.8%でSFTSに暴露される機会そのものが必ずしも多くはないことが推測された。少なくとも、長崎県の患者発生地域において、SFTS罹患率は低いと考えられた。