

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2016年7月6日放送

「SFTS、わが国の現状と新しい治療法の可能性」

国立感染症研究所 ウイルス第一部長
西條 政幸

はじめに

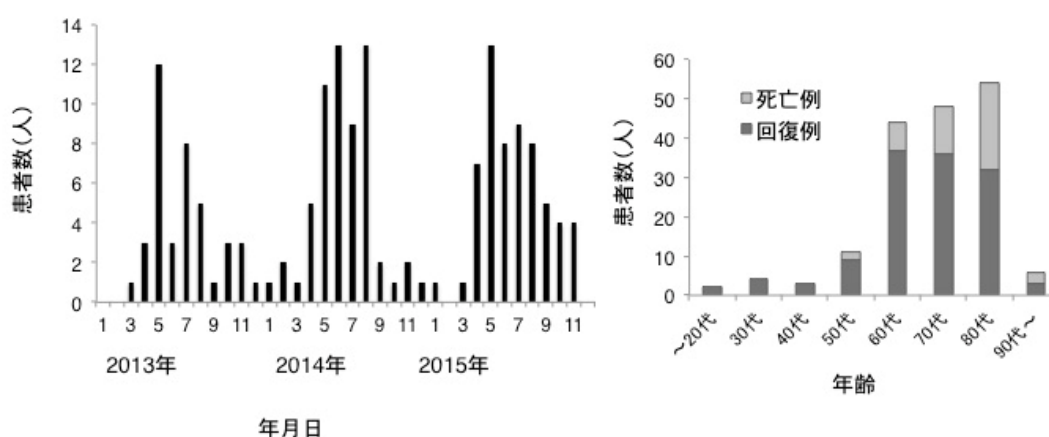
重症熱性血小板減少症候群、英語名は severe fever with thrombocytopenia syndrome、頭文字をとって SFTS は 2011 年に中国の研究者らにより報告された、ブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類される新規ウイルスによる感染症として報告された疾患です。発熱、全身倦怠感、消化器症状等の感染性症状と末梢血液検査上で血小板減少と白血球減少がみられる比較的特異的な感染性疾患です。原因ウイルスは「重症熱性血小板減少症候群ウイルス (SFTS ウイルス)」と呼ばれます。流行地域のフタトゲチマダニ等が SFTS ウイルスを保有していることが明らかにされており、マダニが媒介する感染症です。SFTS の致死率は報告により若干の違いがあるものの 10% を超え、SFTS は死亡率の高い感染症のひとつです。ちなみにブニヤウイルス科に分類されるウイルスによるマダニ媒介性ウイルス感染症として感染症法で一類感染症に指定されているクリミア・コンゴ出血熱があります。

日本における SFTS の流行状況

2012 年の秋に山口県でそれまで健康な方が発熱、全身倦怠感、嘔吐および黒色便等の症状を呈し、発症から約 1 週間で亡くなりました。この患者の血液から SFTS ウイルスが分離され、病理学的な検査結果と合わせて最終的にこの患者は SFTS に罹患していたことが明らかにされました。日本においても SFTS が流行している可能性が初めて示されました。

その後、全国の地方衛生研究所において SFTS ウイルスの遺伝子検査を実施する体制を整えました。SFTS が疑われる患者を診た場合には、最寄りの保健所に相談すると SFTS ウイルス遺伝子検査の実施がなされます。また、日本の感染症法により SFTS は四類感染症に指定され、SFTS 患者を診た医師は最寄りの保健所に届けなければなりません。

2013年3月から2015年12月までの日本におけるSFTS患者発生状況を説明します。この約3年間には161人の患者が報告され、4月から8月の春から夏にかけて多くの患者が発生し、秋にも患者が少ないながらも小さな流行が認められます。2013年、2014年、2015年にはそれぞれ40人、61人、および、60人、計161人の患者が報告されています。多くの患者は50歳以上の壮齢・高齢の方ですが、2015年には5歳の小児例も報告されています。致死率は全体で28%であり、年齢が高くなるほど致死率も高くなる傾向があります。



患者は九州、四国、山陰・山陽、紀伊半島で発生し、2015年には石川県でも2名の患者が報告されています。年々患者報告地域が拡大されつつあります。

SFTS の症状

SFTS の研究が進み、徐々にその病態が明らかになりつつあります。潜伏期は5~14日間で、発症時の主な症状は、発熱、食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢などの消化器症状、頭痛、筋肉痛であり、病状が進行してくると意識障害などの神経症状、歯肉出血や下血などの出血症状が出現します。末梢血液検査では、白血球減少および血小板減少が、生化学検査ではAST、ALT、LDHの上昇が認められます。日本では、フタトゲチマダニとタカサゴキララマダニが人へのSFTSウイルス感染に関わっていることが明らかにされています。しかし、SFTS患者においてマダニに咬まれたことが証明される患者は全体の約半数に留まります。マダニ咬傷の痕が認められなくても、鑑別診断からSFTSを除外してはなりません。

SFTS の病態

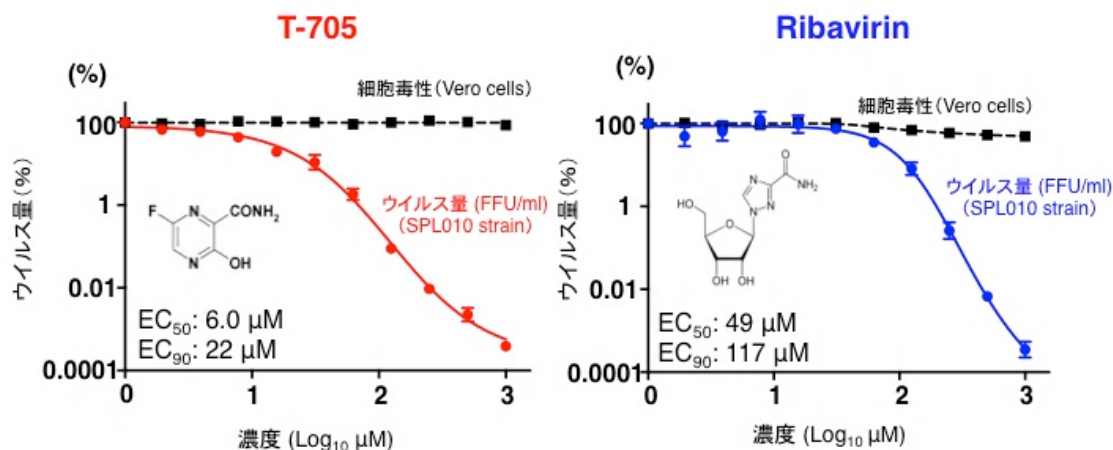
SFTS の病理学的特徴に関する報告や臨床的研究により、SFTS の病態が明らかにされ

つつあります。病理学的に解析したところ、SFTS ウイルスが所属リンパ節で増殖している患者と、全身のリンパ節で増殖している患者、いわゆる限局型と全身型があることが明らかにされています。多くの患者でサイトカインストームが起こっていることも報告されています。SFTS の高い致命率の背景には、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、血球貪食症候群、多臓器不全が関わっています。骨髓検査が実施された SFTS 患者のほぼ全例において、血球貪食像が認められています。

SFTS の治療

SFTS には特異的な治療法はなく、対症療法が基本です。SFTS の病態において、DIC、血球貪食症候群、多臓器不全が認められることから、個々の症状に対する対症療法が必要がありますが、なかなか致命率を低下させることは難しい状況にあります。抗ウイルス薬のひとつであるリバビリンは、SFTS 患者に投与してもその効果は期待できないと報告されています。

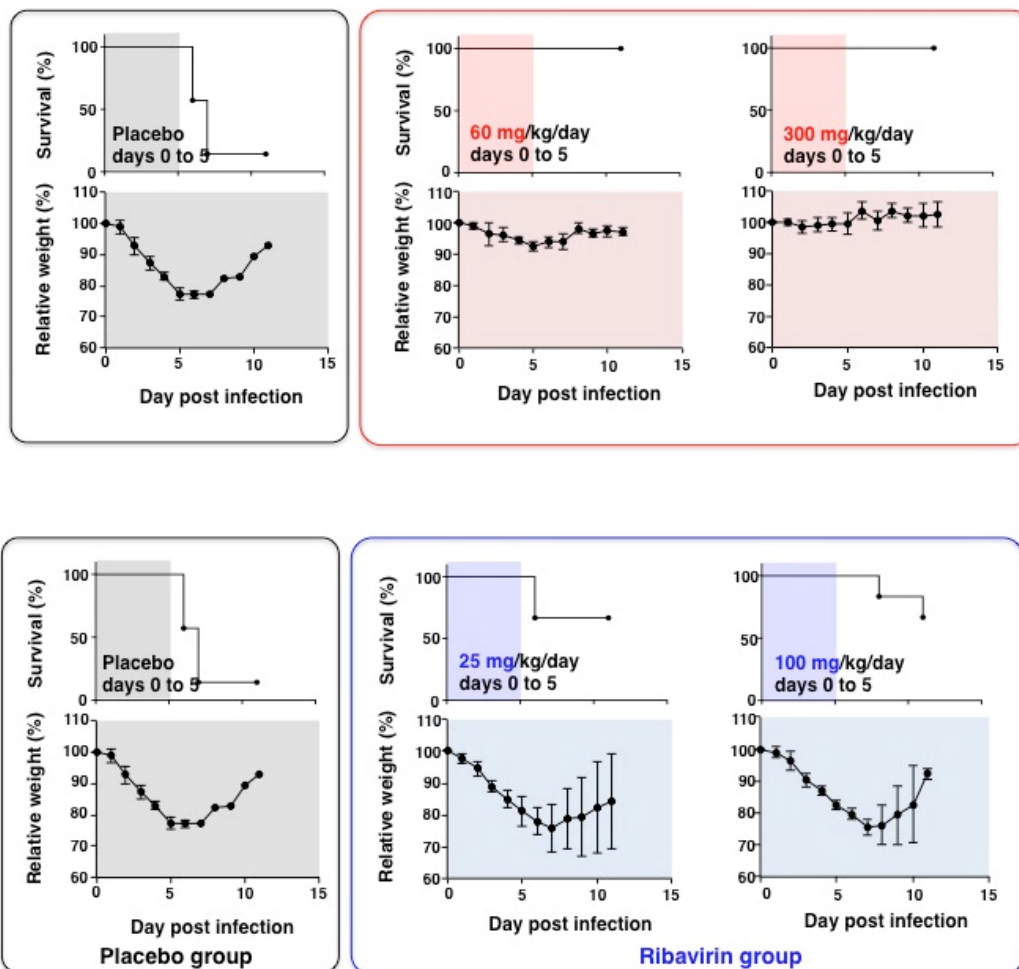
最近、私たちは日本の製薬メーカーのひとつである富山化学工業の古田要介博士らにより開発された、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害により抗ウイルス活性を示す抗ウイルス薬ファビピラビルに SFTS ウイルスに対する増殖抑制効果があることを明らかにしました。リバビリンにも同様の効果が認められています。



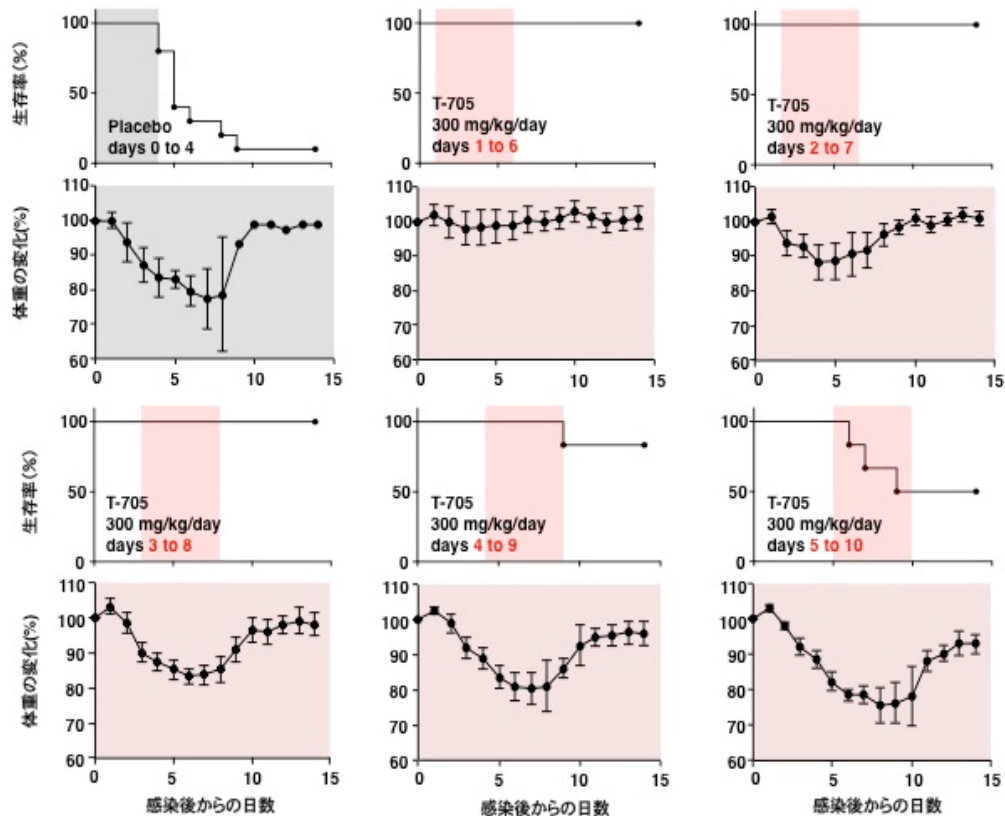
次いで、1型インターフェロン受容体ノックアウトマウスを用いた動物感染モデルにおいても、治療効果が認められることも明らかにされました。その詳細を解説します。

1型インターフェロン受容体ノックアウトマウスに 10⁶、つまり 100 万個の感染性のある SFTS ウイルスを感染させると、ほぼ 100%のマウスが死亡します。このマウスに

同量の SFTS ウイルスを感染させ、その直後からファビピラビル 1 日に体重 1kg あたり 60mg または 300mg を 1 日 1 回、5 日間投与すると、100%生存し、かつ、症状として出現する体重減少もほとんど認められませんでした。リバビリンにも効果は認められましたが、ファビピラビルの効果はリバビリンのそれよりも遥かに高いものでした。



同様のマウス感染モデルにおいて、治療効果についても調べてみました。マウスに SFTS を感染させ、感染 1 日目、2 日目、3 日目、4 日目、そして、5 日目からファビピラビルを 1 日あたり体重 1kg あたり 300mg を 5 日間投与したところ、3 日目までに投与を開始した場合、100%のマウスが生存し、4 日目以降に投与を開始した場合においても、致命率の改善が認められました。



現時点では、SFTS に対する特異的な治療法は存在しません。しかし、この研究成果はファビピラビルに SFTS に対する治療効果が認められる可能性があることを示しています。

ファビピラビルは、抗インフルエンザウイルス薬として開発され、その効果が認められている薬剤です。SFTS に対しても治療効果が期待されます。

SFTS はマダニ媒介ウイルス感染症であり、これからも流行が続き、私たち、特に流行地において生活する方々は SFTS に罹患するリスクから逃れることはできません。今後、ファビピラビルに人における SFTS 治療に対するに効果について調べるのが求められます。