

ミニ・レビュー —小西賞受賞者—

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS)

高橋 徹

山口県立総合医療センター血液内科 防府市大字大崎77 (〒747-8511)

Key words : 重症熱性血小板減少症候群, SFTS, SFTSウイルス, マダニ

和文抄録

重症熱性血小板減少症候群 (Severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS) は, 2011年に中国から報告されたブニヤウイルス科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。我々が2012年秋に診療にあたった患者の血液からSFTSVが分離され, これが日本国内において初めてウイルス学的にSFTSV感染症と確定診断された患者となった。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。現時点では対症療法のほかには特異的治療はない。2013年1月から現在までに140名以上の患者が確認されている。後方視的調査からSFTSVは以前から日本に存在し, 患者は中高年に多くみられ, 西日本に偏在しており, 春から秋にかけての発生が多いことが分かっている。さらに, 国内疫学調査によってウイルス保有マダニや抗SFTSV抗体陽性動物が国内の広い範囲に分布することも判明している。研究面では, 急性期の血中ウイルス量や炎症性サイトカインの変動や, 感染動物モデルによる病態解析も進捗しつつある。本稿では, 日本におけるSFTS発見とSFTSの臨床および疫学的知見, SFTSV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年ころから中国東北~中央部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)}。その後, 日本や韓国においても患者が確認され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きた。

本稿では日本におけるSFTS発見と現況を概説し, SFTSの病態生理と病原体であるSFTSVについての知見を総説する。

日本におけるSFTSの発見

国内の第1例目は, 2012年秋に我々が診療にあたった山口県在住の50代女性である。発熱, 嘔吐, 下痢, 倦怠感で発症し, 右腋窩リンパ節腫大, 四肢脱力などの症状に加えて, 著明な白血球減少と血小板減少, AST, ALT, LDH, CK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日間で患者は死亡した。後に患者の血液から病原体としてSFTSVが分離され, かつ血液や病理解剖組織におけるSFTSVゲノムとウイルス抗原の存在の確認をもって, SFTSV感染症

とウイルス学的に確定診断された⁵⁾。

2013年1月にこの事例が山口県と厚生労働省から公表された経緯は別論文に詳しい⁴⁾。公表と同時にSFTS疑い患者の要件(表1)が作成され、全国的な後方視的調査が行われた。この調査で新たに10名

の患者が確認され、古いものは2005年に遡って確認された。さらに、患者から得た8分離株のゲノム系統樹解析の結果から、日本分離株は既報の中国株とは遺伝的に独立しており、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

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/mm ³ 未満)
4.	白血球減少(4000/mm ³ 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でない場合は除く

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

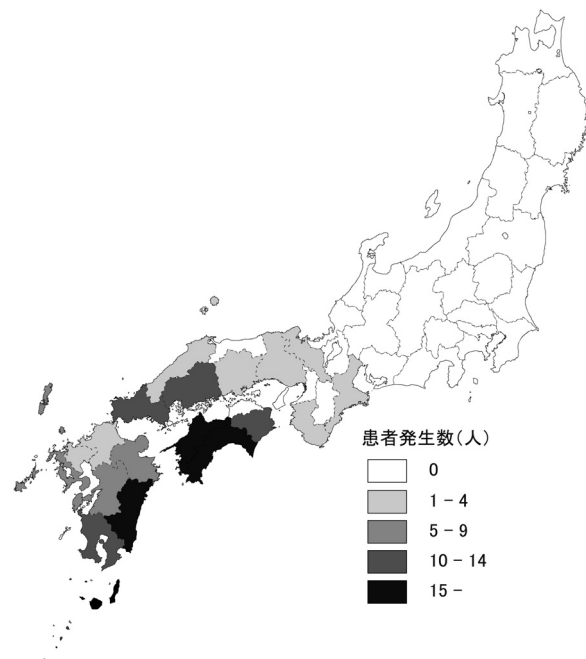


図1 日本における都道府県別の患者分布
2015年7月29日までの届出患者数を示す。国立感染症研究所ホームページ(<http://www.nih.go.jp/niid/ja/sfts/3143-sfts.html>)のデータより作成。

表2 2015年7月29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	100	39	139	28.0%	
年齢	中央値	71歳	81歳	74歳	
~20代	2	0	2	0%	
30代	2	0	2	0%	
40代	2	0	2	0%	
50代	8	2	10	20.0%	
60代	29	6	35	17.1%	
70代	28	10	38	26.3%	
80代	26	18	44	40.9%	
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

SFTSは2013年3月に四類感染症(SFTSVは三種病原体)に指定され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7月末までに約139名の届出患者が確認されている。患者は西日本に集中し、愛媛、宮崎、高知県では患者が特に多く、山口県も好発地である(図1)。最近では京都府や三重県など近畿圏でも患者が報告され始めている。マダニの活動期に一致して春から秋にかけて発生が多く、多くは中高年以上で高齢ほど致死率も高い傾向がある(表2)。国内の致死率(28.0%)は、患者数の多い中国での致死率(2010-2013年の統計では8.2%⁶⁾)と乖離している。SFTSの臨床像は日中間で差異がないので^{7, 8)}、日本では重症例に偏って診断されている可能性がある。

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、直径約80-100 nmの球形ビリオン構造をなし、表面に5-10 nmのスパイクのあ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RNA依存性RNAポリメラーゼを、M分節はエンベロープ糖タンパク(GnとGc)を、S分節は核タンパク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、韓国の分離株の系統樹解析によれば、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¹¹⁾。

SFTSVの生活環と感染ルート

当初の中国からの報告では、フタトゲチマダニやオウシマダニ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⁾。日本では、実際の刺咬歴から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ラマダニとフタトゲチマダニの2種であるが、キチマダニ、オオトゲチマダニ等からもウイルス遺伝子は検出されている¹²⁾。

図2に示すように、SFTSVは成ダニから幼ダニへの経卵伝播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、特にヤギの陽性率が67%~95%と高い¹³⁻¹⁷⁾。日本では、北海道を除く広い範囲でシカ、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個体が確認されている。シカの陽性率が比較的高く、患者発生地域で陽性率がより高い傾向がある¹²⁾。

ヒトへの感染はウイルス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。動物からの感染

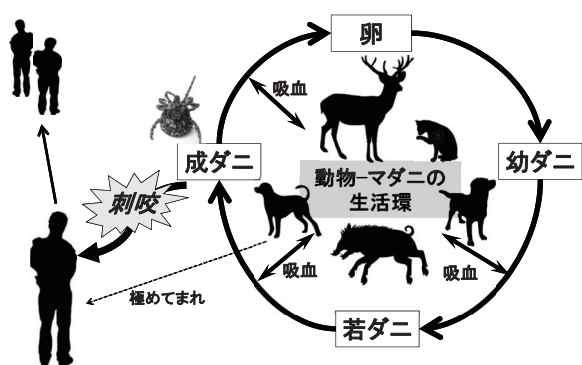


図2 SFTSVの生活環と感染ルート
SFTSVは成ダニから幼ダニへ経卵伝播する。マダニは動物を吸血して生活しており、ウイルス保有マダニの刺咬により一時的にウイルス血症をきたした感染動物を別のマダニが吸血することでウイルスを水平に獲得する。ヒトへの感染はマダニ咬傷によって起こる。ウイルス血症をもつ動物からヒトへの感染はあり得るが、事例は確認されていない。ヒト-ヒト感染は急性期患者の血液、体液、気道飛沫に接触することで起こる。

は報告されていない。特殊な感染経路として、急性期患者の血液・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⁾。

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、患者分布とマダニ・野生動物の生息分布の間には何らかの相関が考えやすいが、現時点では不明である。

SFTS臨床学的特徴

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のが特徴で、筋肉痛や脱力、蛋白尿、血尿、リンパ節腫大（マダニ刺咬のある場合はその所属リンパ節）をみることが多い。頭痛、意識障害、神経症状を伴うこともある⁷⁾。マダニ刺咬歴が明らかな患者は半数に過ぎず、刺し口がないことで疾患の否定はできない⁸⁾。検査では血球減少に加えてAST、ALT、LDHの上昇がみられ、CKの上昇や血液凝固異常もしばしば伴う。骨髄では活性化した組織球の血球貪食像が認められる⁵⁾。血球貪食症候群を合併し高フェリチン血症を示すことが多いが、CRPは陰性か軽度高値にとどまる。

潜伏期は5~14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にまで上昇かつ遷延し、DICや血球貪食症候群の増悪をともない多臓器不全に至る。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、症状が改善する回復期に入る。回復した患者では検査値も3~4週間内にはほぼ改善する^{25, 26)}。

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るが、決定的な因子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^{27, 28)}。患者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⁾。

病理学的所見

SFTSの病理所見では、腫大リンパ節における壊死性リンパ節炎像および骨髄・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が諸臓器の実質細胞の病理学的変化は比較的乏しい^{5, 29)}。腫大リンパ節に多くみられる芽球様リンパ球がSFTSV感染細胞である。これらは肝、脾、骨髄などにも浸潤しているが、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^{5, 29)}。また、自検例も含めて急性期の末梢血に異型リンパ球（一部は形質細胞様の形態）の出現をみる症例がある。

診 断

臨床症状や検査所見からSFTS疑い患者を見出し、確定診断はウイルス学的診断法による。血液や体液を材料にしたRT-PCR法による遺伝子検査が診断には最も有用で、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。血清でのウイルス抗体検査や組織での免疫組織化学染色検査も後向き診断に用いられる^{30, 31)}。中国では、抗体簡易診断キットも開発が進んでいる³²⁾。診断には典型的所見が揃わない軽症例もあり注意を要する^{33, 34)}。

病態生理の検討

1) SFTSにおけるサイトカインの動態

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^{28, 35-37)}。急性期においてはIL-6, IL-10, IL-1RA, MCP-1, IP-10, G-CSFなどの炎症性サイトカインが上昇し、特に重症例でIL-1 β , IL-8, MIP-1 α , MIP-1 β , TNF α , IFN- γ が上昇する^{35, 37)}。これらのサイトカイン量は血清ウイルス量や重症度に相関する^{28, 35)}。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^{27, 28)}。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る。

2) SFTSV感染動物モデル

SFTSの病態を解析するために動物感染モデルの

作成が試みられている。C57/BL6成熟マウス感染モデルは、発熱なく軽症であるも、白血球減少、血小板減少、AST増加といった所見を呈した。脾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、血小板減少を説明するモデルといえるかもしれない³⁸⁾。アカゲザル感染モデルも、発熱、白血球減少、血小板減少、ASTやLDHの上昇を示すも消化器症状はなく、やはり軽症であった。リンパ節や脾に病変がないことはヒトの病理像と異なるが、ウイルス血症や抗体産生の時間的経過はヒト感染と類似する³⁹⁾。重症モデルとして、 α/β IFN受容体ノックアウト (KO) マウス感染モデルが報告されている。通常のCD-1マウスは不顕性感染を示すが、このKOマウスはSFTS様症状を発症して死亡し、ウイルス感染細胞が脾、腸間膜リンパ節、腸管粘膜リンパ濾胞に多くみられる⁴⁰⁾。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、これらのマウス感染モデルにおけるウイルス感染細胞はマクロファージ³⁸⁾や脾の細網線維芽細胞⁴⁰⁾であり、ヒトの病理学的知見とは異なっている。

3) SFTSV感染と自然免疫応答

ウイルス感染に対して宿主はI型IFNを産生して自然免疫応答を発動するが、ウイルス自身はこの免疫応答を阻害する機能を有している。SFTSVも同様で、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⁴¹⁻⁴³⁾、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⁴⁴⁾、宿主の自然免疫機構を回避している。前述の α/β IFN受容体KOマウスがSFTS様症状を発症して死亡する知見も、SFTSの発症と重症化の過程に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⁴⁰⁾。

治療と予防

SFTSに対する特異的治療はない。生存例の多くは発症8~14日以降に血中ウイルス量が減少し症状が改善してくるので、集中治療も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。Ribavirinは、*in vitro*で抗ウイルス活性を有するが⁴⁵⁾、投与の有無で死亡率、血小板数の回復、血清ウイルス量の経時変化に差はないとの報告もあり⁴⁶⁾、現時点では投与は推奨されない。血漿交換療法も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⁴⁷⁾、推奨されるべき根拠に乏しい。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、ステロイド療法は血球貪食症候群の標準治療の一つであり、これを合併する場合には行うべきであろう。研究面では、マウス感染モデルにおける抗血清療法の有効性が最近報告されており、今後の展開が期待される⁴⁸⁾。

SFTSの最大の予防はマダニに刺されないことであり、農作業や山野に入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^{49, 50)}。ヒト-ヒト感染があることから、医療機関では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も感染した例があるので^{18, 24)}、エアロゾル発生手技に関わる際にはゴーグルやフェイスシールド等の装着が必須である²⁵⁾。

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、これからは治療法の確立など臨床面での進歩が待たれる。国内での発見から約3年が経過し、医療者及び市民への疾患概念の普及は西日本を中心に進んできたが、周知されるまでには至っておらず、一層の啓蒙活動が必要である。今後も疫学的知見を経年的に蓄積していくことで、日本における疫学がさらに明らかになっていくことが期待される。

謝 辞

主治医として診療にあたった石堂重希先生（現周東総合病院）、病理解剖にあたった当センター病理部亀井敏昭先生、診療に大きな協力をいただいた当センター救急部本田真宏先生、ウイルス分離に協力いただいた山口大学共同獣医学部前田健先生、ゲノ

ム解析に協力いただいた東京農工大学農学部水谷哲也先生、ウイルス学的解析および後方視的調査に協力いただいた国立感染症研究所ウイルス第一部西條政幸先生、下島昌幸先生、同獣医科学部森川茂先生、同感染病理部鈴木忠樹先生、長谷川秀樹先生、検体を提供して下さった医療機関の諸先生および山口県関係者の方々に深謝致します。

引用文献

- 1) Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, Liu Y, Li JD, et al. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1523-1532.
- 2) Zhang L, Liu Y, Ni D, Li Q, et al. Nosocomial transmission of human granulocytic anaplasmosis in China. *JAMA* 2008 ; 300 : 2263-2270.
- 3) Kim KH, Yi J, Kim G, Choi SJ, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012. *Emerg Infect Dis* 2013 ; 19 : 1892-1894.
- 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 : 487-489.
- 5) Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, Ishido A, et al. The first identification and retrospective study of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan. *J Infect Dis* 2014 ; 209 : 816-827.
- 6) Liu K, Zhou H, Sun RX, Yao HW, et al. A national assessment of the epidemiology of severe Fever with thrombocytopenia syndrome, china. *Sci Rep* 2015 ; 5 : 9679.
- 7) Deng B, Zhou B, Zhang S, Zhu Y, et al. 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, 木下一美ら.

- 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—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, et al. A new phlebovirus associated with severe febrile illness in Missouri. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 834-841.
- 10) Matsuno K, Weisend C, Travassos da Rosa AP, Anzick SL, et al. 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 : 3719-3728.
- 11) Yoshikawa T, Shimojima M, Fukushi S, Tani H, et al. Phylogenetic and geographic relationships of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in China, South Korea and Japan. *J Infect Dis* (in press.)
- 12) 森川 茂, 宇田晶彦, 木村昌伸, 藤田 修ら. 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, et al. Clinical and epidemiological study on severe fever with thrombocytopenia syndrome in Yiyuan County, Shandong Province, China. *Am J Trop Med Hyg* 2013 ; 88 : 510-512.
- 14) Liu JW, Wen HL, Fang LZ, Zhang ZT, et al. Prevalence of SFTSV among Asian house shrews and rodents, China, January-August 2013. *Emerg Infect Dis* 2014 ; 20 : 2126-2128.
- 15) Zhao L, Zhai S, Wen H, Cui F, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus, Shandong Province, China. *Emerg Infect Dis* 2012 ; 18 : 963-965.
- 16) Li Z, Hu J, Bao C, Li P, et al. Seroprevalence of antibodies against SFTS virus infection in farmers and animals, Jiangsu, China. *J Clin Virol* 2014 ; 60 : 185-189.
- 17) Liu S, Chai C, Wang C, Amer S, et al. 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, et al. Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through blood contact. *Clin Infect Dis* 2012 ; 54 : 249-252.
- 19) Tang X, Wu W, Wang H, Du Y, et al. Human-to-human transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through contact with infectious blood. *J Infect Dis* 2013 ; 207 : 736-739.
- 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 : e206-208.
- 21) Liu Y, Li Q, Hu W, Wu J, et al. Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2012 ; 12 : 156-160.
- 22) Wang Y, Deng B, Zhang J, Cui W, et al. Person-to-person asymptomatic infection of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus through blood contact. *Intern Med* 2014 ; 53 : 903-906.
- 23) Jiang XL, Zhang S, Jiang M, Bi ZQ, et al. A cluster of person-to-person transmission cases caused by SFTS virus in Penglai, China. *Clin Microbiol Infect* 2015 ; 21 : 274-279.
- 24) Kim WY, Choi W, Park SW, Wang EB, et al. Nosocomial Transmission of Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome in Korea. *Clin Infect Dis* 2015 ; 60 : 1681-1683.
- 25) 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.
- 26) Liu Q, He B, Huang SY, Wei F, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, an emerging tick-borne zoonosis. *Lancet Infect Dis* 2014 ; 14 : 763-772.
- 27) Yoshikawa T, Fukushi S, Tani H, Fukuma A,

- et al. 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** : 3325-3333.
- 28) Li J, Han Y, Xing Y, Li S, et al. 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.
- 29) Hiraki T, Yoshimitsu M, Suzuki T, Goto Y, et al. 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** : 569-575.
- 30) 福士秀悦, 吉河智城, 谷 英樹, 福間藍子ら. 重症熱性血小板減少症候群の検査法. *IASR* 2014 ; **35** : 40-41.
- 31) Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, Suehiro Y, et al. Analysis of antibodies against severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) virus in patients with SFTS-like symptoms. *Yamaguchi Medical Journal* 2014 ; **53** : 257-261.
- 32) Wang X, Zhang Q, Hao F, Gao X, et al. Development of a colloidal gold kit for the diagnosis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection. *Biomed Res Int* 2014 ; **2014** : 530621.
- 33) Ohagi Y, Tamura S, Nakamoto C, Nakamoto H, et al. Mild clinical course of severe Fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in an elderly Japanese patient. *Case Rep Infect Dis* 2014 ; **2014** : 918135.
- 34) 泉川公一, 宮村拓人, 原信太郎, 住吉 誠ら. 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.
- 35) Sun Y, Jin C, Zhan F, Wang X, et al. Host cytokine storm is associated with disease severity of severe fever with thrombocytopenia syndrome. *J Infect Dis* 2012 ; **206** : 1085-1094.
- 36) Zhang YZ, He YW, Dai YA, Xiong Y, et al. Hemorrhagic fever caused by a novel Bunyavirus in China : pathogenesis and correlates of fatal outcome. *Clin Infect Dis* 2012 ; **54** : 527-533.
- 37) Deng B, Zhang S, Geng Y, Zhang Y, et al. Cytokine and chemokine levels in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *PLoS One* 2012 ; **7** : e41365.
- 38) 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, et al. Pathogenesis of emerging severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in C57/BL6 mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; **109** : 10053-10058.
- 39) Jin C, Jiang H, Liang M, Han Y, et al. SFTS Virus Infection in Nonhuman Primates. *J Infect Dis* 2015 ; **211** : 915-925.
- 40) Liu Y, Wu B, Paessler S, Walker DH, et al. The pathogenesis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in alpha/beta interferon knockout mice : insights into the pathologic mechanisms of a new viral hemorrhagic fever. *J Virol* 2014 ; **88** : 1781-1786.
- 41) Qu B, Qi X, Wu X, Liang M, et al. Suppression of the interferon and NF-kappaB responses by severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *J Virol* 2012 ; **86** : 8388-8401.
- 42) Santiago FW, Covalada LM, Sanchez-Aparicio MT, Silvas JA, et al. Hijacking of RIG-I signaling proteins into virus-induced cytoplasmic structures correlates with the inhibition of type I interferon responses. *J Virol* 2014 ; **88** : 4572-4585.
- 43) Ning YJ, Wang M, Deng M, Shen S, et al. Viral suppression of innate immunity via spatial isolation of TBK1/IKKepsilon from mitochondrial antiviral platform. *J Mol Cell Biol* 2014 ; **6** : 324-337.

- 44) Ning YJ, Feng K, Min YQ, Cao WC, et al. 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** : 4227-4236.
- 45) Shimojima M, Fukushi S, Tani H, Yoshikawa T, et al. Effects of ribavirin on severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in vitro. *Jpn J Infect Dis* 2014 ; **67** : 423-427.
- 46) Liu W, Lu QB, Cui N, Li H, et al. 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** : 1292-1299.
- 47) Oh WS, Heo ST, Kim SH, Choi WJ, et al. Plasma exchange and ribavirin for rapidly progressive severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Int J Infect Dis* 2014 ; **18** : 84-86.
- 48) Shimada S, Posadas-Herrera G, Aoki K, Morita K, Hayasaka D. Therapeutic effect of post-exposure treatment with antiserum on severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in a mouse model of SFTS virus infection. *Virology* 2015 ; **482** : 19-27.
- 49) Onyett H, Canadian Paediatric Society ID, Immunization C. Preventing mosquito and tick bites : A Canadian update. *Paediatr Child Health* 2014 ; **19** : 326-332.
- 50) 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** : 625-630.

Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome (SFTS)

Toru TAKAHASHI

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

SUMMARY

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 140 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.