

# マダニ媒介性感染症の新顔 「重症熱性血小板減少症候群SFTS」とは —なぜこのような感染症が出現してきたのか?—

国立感染症研究所 名誉所員 小林 睦生

## 要 約

2009年に中国で初めて流行が確認された重症熱性血小板減少症候群(SFTS)は、米国でも同様のウイルスによる症例が報告され、日本では2012年に、原因不明の疾患で亡くなった患者の血清からウイルスが検出された。我が国の患者総数は2013年6月上旬で24名に達し、2005年からの累積で10名が死亡している。ウイルスはタカサゴキララマダニともう1種のチマダニから検出されているが、今後の詳細な調査でよりその他のマダニからもウイルスが検出される可能性がある。患者の居住地周辺の環境に関する情報は、一切公表されていないが、住宅が密集した都市部ではなく、山間部が隣接している地方都市での患者発生が強うたがわれる。根拠は、SFTSの自然宿主がシカ、イノシシなどの大動物の可能性があるのである。近年、全国的にシカの生息密度が異常に高まっており、これらの自然環境とマダニとの関係が新たなウイルス感染症の流行に関係している可能性が示唆されている。

## はじめに

マダニは、世界で約1千種が確認されているが、日本では47種が見つまっている。この仲間には、節足動物門、クモ綱、ダニ目、マダニ類に属し、我が国ではマダニ科にマダニ属、チマダニ属、キララマダニ属、カクマダニ属、コイタマダニ属、ウシマダニ属の6属が知られており、日本紅斑熱のリケッチア、ライム病のスピロヘータ、ダニ脳炎のウイルスなどの重要な媒介種が含まれている。昆虫類と異なり、歩脚数は幼虫で3対、若虫と成虫で4対である。ダニの仲間では、吸血する種類は非常に限られており、マダニ類と中気門垂目に属するイエダニやサシダニ類、血液ではない

が、リンパ管液を吸汁するツツガムシ類など種類数は少ない。多くは、微生物、微少な土壤生物、有機物などを摂食したり、ダニ類の体液を吸って生活しており、直接我々に害を与えることはない。マダニには、幼虫から成虫にかけて1種類の宿主から吸血する種類(ウシマダニ属)、2種類の宿主から吸血する種類(コイタマダニ属など)、幼虫、若虫、成虫がそれぞれ異なる動物から吸血する種類(マダニ属、チマダニ属、キララマダニ属など)とに分けることができる(図1)。吸血は、数分間で飽血する蚊などと異なって、数日から、種類によっては10日以上宿主の皮膚に咬着し続けて吸血する。最初の2-3日は、ほとんど胴体が

# マダニ媒介性感染症の新顔「重症熱性血小板減少症候群SFTS」とは

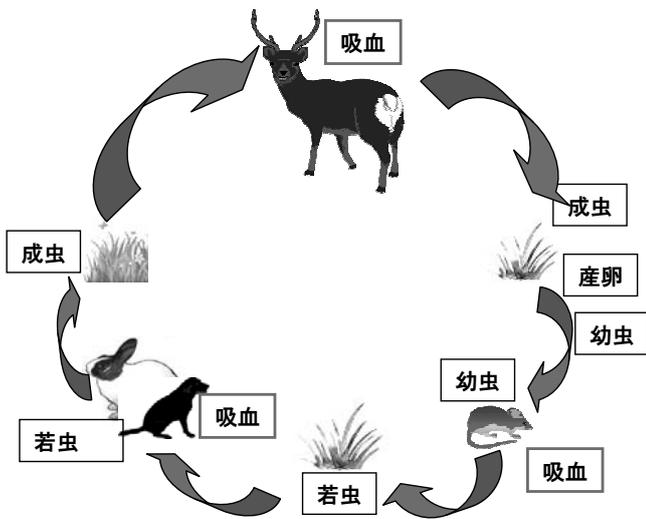


図1 3種類の宿主を必要とするマダニの生活環

大きくなり、4日以降急激に大きくなる吸血パターンを示す。マダニの口器(顎体部)は、他の吸血昆虫類とは大きく異なり、逆向きになった棘をもつ口下片(図2)を皮膚から差し込み、唾液を注入しつつセメント様物質で口下片の周囲を固め、長時間の吸血中に抜けられないような構造を作り上げる。マダニが簡単に我々の皮膚から取り除けないのはこのためである。

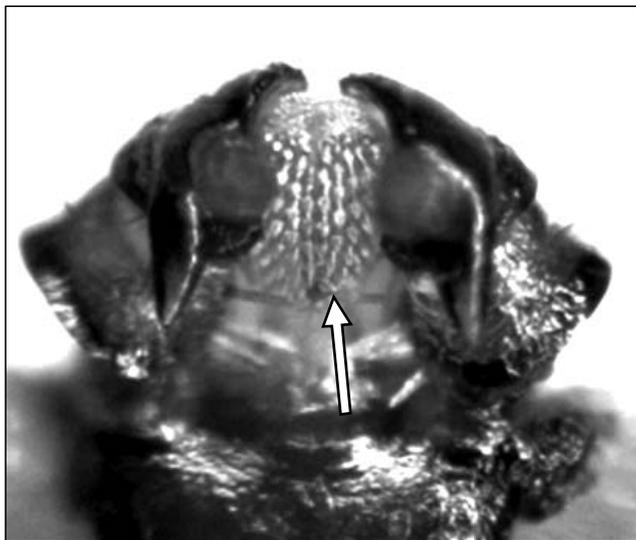


図2 フタトゲチマダニの顎体部(中心に逆向きの棘のある口下片が見られる、矢印)

## 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)とは

SFTSはSevere Fever with Thrombocytopenia Syndromeの略で、原因はウイルスである。主要な症状に、著しい血小板数の減少が認められたためにこのような病名となった。

2009年に中国の中部にある湖北省や河南省で原因不明の感染症が散発していた。症状としては、38℃以上の発熱、吐血、腹痛、血便などの消化器症状、全身の痛みと倦怠感などを訴え、血液検査で血小板と白血球が異常に減少し、死亡率は12%に達する感染症である。中国CDCはマダニが媒介するアナプラズマ症を疑っていた。しかし、抗体検査等でこの予想は否定され、テキサス大学のYu博士のグループがブニヤウイルス科のフレボウイルス属の1種のウイルス感染症であることを明らかにした。ブニヤウイルス科には、クリミヤ・コンゴ出血熱や腎症候性出血熱など重篤な症状を示すウイルス感染症が含まれている。2010年の春にも、同様の症状を呈する患者が発生し、分布も山東省や黒竜江省へと拡がり、12省で患者が報告されている。湖北省の2010年の調査結果では、患者総数188名の内、21名が死亡(死亡率11.2%)した。感染者の年齢層は10代～80代まで広く見られ、多くの患者は標高28～940mの森林や丘陵地帯に住んでいた。発症の季節は4月～11月で、ピークは5～9月であった。患者の最年少は11才で、平均年齢は56才である。患者の22%はマダニに咬まれて発症したと考えられ、その他64.4%はマダニに咬まれた跡と考えられる皮膚症状が認められている。その他、疫学的な調査で、健康な人における抗体陽性率は3.8%、イヌは55.0%、ヒツジは36.7%、ウシは80.0%と種々の動物に高率に抗体陽性が認められている。このことは、

流行地の周辺環境で家畜がマダニに咬まれる頻度が相当高いことを示している。感染動物またはヒトの血液中に出現するウイルス量は、詳細は不明であるが、イヌおよびヒツジにおいて、顕著にウイルスが血液中に検出されている。

一方、中国においては、患者の家族や世話をしたヒトが感染するケースが報告されている。ある患者は、家族の意向で、最後を患者の家で迎えるために退院し、帰宅後まもなく死亡した。その後、ご遺体を処理した親族3名が感染し、その内2名が死亡する悲劇が起きている。このことは、患者の血液から直接感染した可能性が高いことが示され、ヒト・ヒト感染が起こることが明らかとなった。

2013年1月に、厚生労働省は山口県で2012年秋に50代の女性が原因不明で死亡した症例はSFTSの感染が原因であると報告した。患者の血液からSFTSウイルスが検出され、その後ウイルス分離に成功している。自治体は、患者の出身地、職業、発症日、患者宅周辺の環境に関して、遺族の強い希望で公表できないと発表した。この新しい感染症の発見には、2012年から中国CDCと共同研究を始め、SFTSウイルスの分与を受けていた国立感染症研究所ウイルス1部の先行研究、山口大学獣医学部のアルボウイルス研究者が培養細胞の

微妙な変化に気がついたこと、培養上清からウイルス遺伝子の断片を網羅的に解析した東京農工大学の研究者など多くの方々の共同研究が関係している。その後、厚生労働省は図3に示すように、7つの定義に該当する原因不明疾患の患者血清が保存されていた場合に、国立感染症研究所に送付するように全国に依頼の通知を発信した。この通知によって、40検体以上が集まったようである(未確認情報)。

その後、次々といろいろな県からSFTS患者の存在が明らかとなった。平成25年6月上旬までに、24症例がSFTSと確認され、その内10名が死亡している。2005年の症例が2例、2010年が1例、2012年が8例、2013年が13例となっている。2012年の患者発生の季節を見ると、夏から秋にかけて患者数が多い傾向があり、2013年もSFTSの患者数がより増加することが危惧されている。

### SFTS患者の発生地域とマダニの分布

今までに報告された24名のSFTS患者の分布を図4に示す。非常に興味あることに、患者は岡山県から西側の中国、四国、九州地方の限られた地域に分布している。当初、中国CDCの調査では、流行地で採集したフタトゲチマダニの2.1%からSFTSのウイルスが検出された。もし、フタトゲチマダニが主要な媒

- 1) 38°C以上の発熱
- 2) 消化器症状 (吐き気、嘔吐、腹痛、下痢、下血のいずれか)
- 3) 血小板数 10万/mm<sup>3</sup>以下
- 4) 白血球数 4,000/mm<sup>3</sup>以下
- 5) ATS(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ), ALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ, LDH(乳酸脱水素酵素)の上昇
- 6) 他の明らかな原因が見つからない。
- 7) 集中治療を要す/要した、または死亡した。

図3 原因不明の感染症の患者血清を調査するための症例定義

# マダニ媒介性感染症の新顔「重症熱性血小板減少症候群SFTS」とは

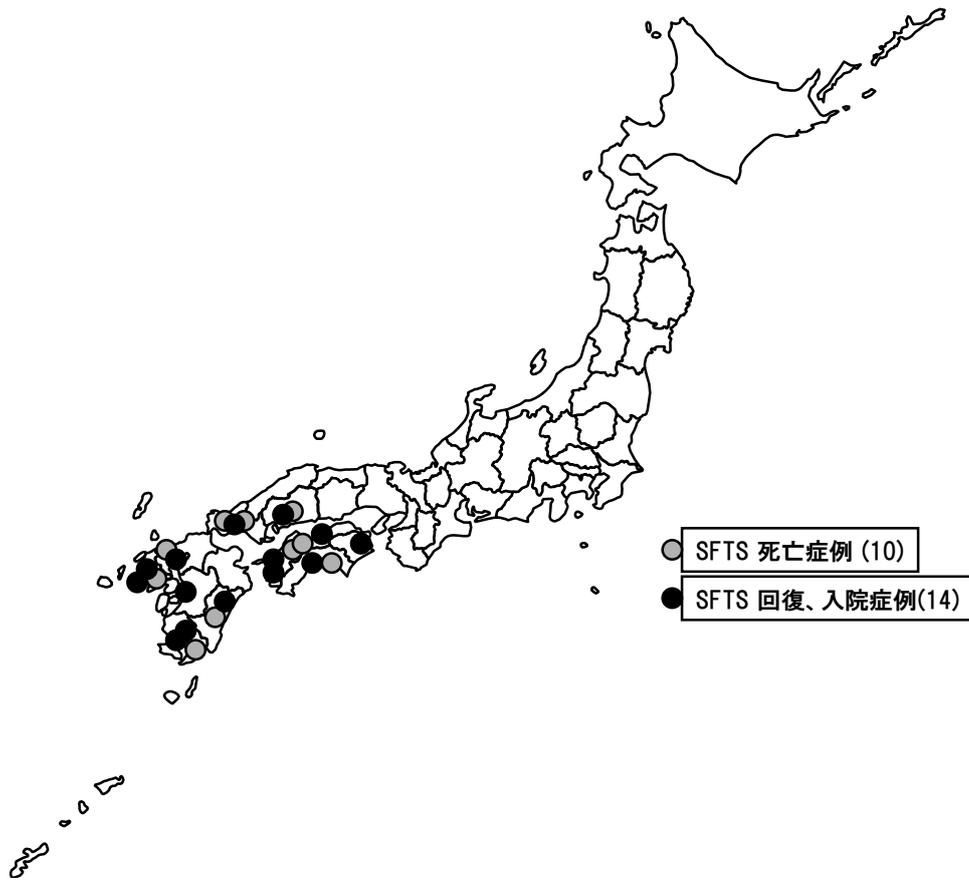


図4 2005～2013年における重症熱性血小板減少症候群(SFTS)患者の発生地域(H25年6月上旬現在)

介マダニだとすると、今まで、フタトゲチマダニの人体咬症例として報告された症例の分布が岡山県の西側に集中しているはずである。しかし、沖野ら(2008)の99症例の地理的分布では、61症例が大阪以西で、38症例が中部、関東、東北と分布が広がっている。マダニは、ほぼ日本全国に分布する種類、関東以西に主に分布する種類、関西以西に分布する種類など、分布地域に偏りが認められる。フタトゲチマダニは、ほぼ日本全国に分布しており、このマダニが主要な媒介マダニだとするとSFTS患者が一部地域に集中する理由の説明が難しい。一方、2013年4月に山口県でSFTSを発症した患者の体からタカサゴキララマダニが採取された。このマダニの分布域は関東以西で、主に暖かい地域に生息密度が高い。実際、患

者から採取されたマダニからSFTSウイルスが検出されたことから、この南方系のマダニがSFTSウイルスの感染環に関わっていると考えられる。今のところ、我が国ではフタトゲチマダニ(未確認情報)を加えると、2種類のマダニからSFTSのウイルスが検出されている。中国においては、フタトゲチマダニとオウシマダニの2種からウイルスの検出が報告されている。今後、より詳細な調査からSFTSウイルスを媒介するマダニの種類がより明らかになると思われる。

## SFTSの流行で分かって来たこと、分からないこと

中国で分離されたSFTSウイルスと日本で分離されたウイルスは、遺伝子配列は非常に近

いことが明らかになっているが、系統関係を解析すると明らかに異なる。そこで、中国でSFTSが流行し始めた時期に、何らかの方法でウイルスが日本に侵入した可能性は低いとの結論になっている。一方、蚊が媒介するウイルスでも知られているが、ダニ媒介性のウイルスも、低い頻度ではあるが、ウイルスが成虫から卵のステージへ伝播する垂直伝播の機構が知られている。我が国でも野鳥に寄生しているマダニの調査結果が報告されているが、フタトゲチマダニはツグミ科の野鳥から採取されており、渡りによってマダニが日本各地へ運ばれる可能性が考えられる。もし、このようなウイルスの分散様式が存在するのであれば、岡山県から西側のみに患者が集中する現状は説明できない。現在、種々の研究機関で調査が行われているが、自然界でのSFTSウイルスの自然宿主がどのような動物なのか明らかになっていない。中国での流行地における抗体調査では、ヒツジ、牛、イヌ、山羊に高い抗体陽性率が報告されており、豚からも抗体が検出されている。これらの事実を日本に当てはめてみると、山間部のシカ、イノシシがウイルスの自然宿主になっている可能性が高い。SFTSを媒介するマダニ類は3種類の宿主からそれぞれの発育ステージで吸血する。現時点で、幼虫の主な吸血源動物と考えられる齧歯類の生息密度、ウイルスの保有状況などの情報が全く欠落している。また、若虫が吸血する野生動物に関しても、ウサギ、タヌキなど種々の可能性が考えられるが、詳細は不明である。沖野ら(2008)のフタトゲチマダニによる人体寄生症例の解析では、採取された検体の多くは成虫であった。一方、山口県の患者から採取され、SFTSウイルスが検出さ

れたタカサゴキララマダニは若虫であったとの未確認情報がある。

### SFTSの流行がおこる環境要因について

2009年に中国で流行し始めたSFTSは、米国のミズーリー州で2名の患者が見つかり、日本では、保存されていた血清の検査で少なくとも2005年には流行が起こっていたことが明らかになった。また、韓国においても、2013年に患者が見つかり、死亡症例が報告されている。蚊が媒介するウイルス感染症の調査・研究は日本脳炎、デング熱、ウエストナイル熱などの問題から世界中の研究機関で行われてきた。しかし、マダニが媒介するウイルス感染症に関しては、ダニ脳炎、クリミア・コンゴ出血熱関連で行われているのみで、世界的に研究者数が少ないのが現状である。近年、なぜこのような感染症が世界各地で見つかり始めたのか、よく分からない。地球規模での温暖化が吸血源動物として齧歯類やシカの個体群密度に影響を与え、マダニの分布域を拡大し、ダニ脳炎患者の発生に影響していることが指摘されている。温暖化傾向が、日本のマダニの生態にどのような影響を与えるのか、どの程度マダニの分布域が拡大し、個体密度が高まっているのか不明である。また、過去30年以上にわたってシカの生息数は増え続けており、林業や農業に被害がでてきていることが報告されている。各県は、シカの適正密度を推定し、害獣駆除として多数のシカを処分している。しかし、シカの個体密度を下げることは容易なことではない。ある野外におけるマダニの調査において、シカが出没する地域としない地域において、フタトゲチマダニの密度を比較したところ、明らかにシカの存在

とマダニの高い密度とに相関関係が認められている。

我が国のシカなどの大型ほ乳動物の生息密度が高くなった理由として、

- 1) 山間部周辺での耕作放棄地の拡大
- 2) 戦後の禁猟政策による予想以上の個体数の増加
- 3) ニホンオオカミなどの捕食者の絶滅
- 4) 各県猟友会での顕著な高齢化と会員数の減少

などがあげられている。このような複雑な要因が関係してマダニの、特に成虫の吸血源としての野生動物の密度が高まったと考えられ、今まで山奥で静かに感染サイクルを回していたウイルスが活発に活動し始め、ヒトの居住地や活動域周辺へマダニが頻繁に運ばれた結果として、SFTSのようなウイルス感染症が流行し始めたと考えられる。

### 参考文献

- 沖野哲也、後川 潤、的場久美子、初鹿 了  
(2007) 本邦におけるマダニ人体寄生例の概観—文献的考察— (1) タカサゴキララマダニ刺症例. 川崎医学会誌. 33 (4) :321-331.
- 沖野哲也、後川 潤、的場久美子、初鹿 了  
(2008) 本邦産マダニ類人体寄生例の概観—文献的考察— (2) フタトゲチマダニおよびキチマダニ刺症例. 川崎医学会誌. 34 (3):185-201.

浅田正彦(2011) 千葉県におけるニホンジカの分布域および個体数推定(2010年). 千葉県生物多様性センター研究報告. 3:16-27.

山内健生(2005) 島根県のマダニ相に関する文献的検索. ホシザキグリーン財団研究報告. 第8号、289-301.

寺田 裕(2011) 小規模放牧における衛生状況とマダニ動態. 動衛研研究報告. 第117号、11-18.

Chen H, Hu K, Zou J and Xiao J(2013) A cluster of cases of human-to-human transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus. International Journal of Infectious Diseases. 17(3) 206-208.

Guoyu Niu, Jiandong Li, Mifang Liang, Xiaolin Jiang, Mei Jiang, Haiying Yin, Zhidian Wnag, Chuan Li, Quanfu Zhang, Cong Jin, Xianjun Wnag, Shujun Ding, Zheng Zing Shiwen Wang, Zhenqiang Bi and Dexin Li(2013) Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus among domesticated animals, China. Emerging Infectious Diseases. 19(5), 756-763

Miyamoto K, Masuzawa T, Kudeken M(2000) Tick collection from wild birds and detection of Lyme disease spirochetes from a new avian reservoir in Japan. Medical Entomology Zoology, 51(3):221-226.