

1. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 研究の話題

西條 政幸

国立感染症研究所ウイルス第一部

新規フレボウイルスによる感染症, 重症熱性血小板減少症候群 [severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS)] が中国で発見され学術論文に発表されてから約7年が, SFTS が日本でも流行していることが発見されてから約6年が経過した。現在, SFTS が流行している地域は東アジア (中国, 韓国, そして, 日本) である。SFTS はマダニが媒介する感染症であり, 原因ウイルス (SFTS ウイルス, SFTSV) は自然界においてはシカなどの哺乳動物とマダニ (フタトゲチマダニ等) との間で維持されている。SFTSV を有するマダニに咬まれた人の一部で SFTSV に感染が成立し, SFTS を発症する。SFTSV は動物とマダニのサイクルの中で存在し続けることから, 私たちは SFTSV に感染するリスクから逃れることはできない。症状 (致命率を含む), 病態, 感染経路, 病原体の特徴を鑑みると, SFTS はクリミア・コンゴ出血熱 [Crimean-Congo hemorrhagic fever, (CCHF)] に類似し, その意味では SFTS は CCHF がウイルス性出血熱に含まれるのと同様にウイルス性出血熱に分類されるべき疾患である。中国, 韓国, 日本の研究者をはじめ, 多くの研究者により SFTS の疫学, 臨床的特徴, 発症病理, 検査, 抗ウイルス薬 (特にファビピラビル) による治療および抗ウイルス薬やワクチンによる予防法の開発, ウイルス学, SFTSV と自然免疫に関する研究成績が発表されている。日本ではファビピラビルの SFTS に対する治療効果を調べる臨床研究が開始された。SFTS や SFTSV に関する研究が進むことで治療や予防が可能になることが期待される。

1. はじめに

2008-2009 年頃から中国の河南省, 河北省, 山東省等の山岳地域の農民等の間で, 発熱や消化器症状 (嘔吐, 下痢, 等) が出現し, 末梢血液検査で白血球数と血小板数が減少することを特徴とする重症感染症様疾患が流行していることが衛生当局に報告された。その情報をもとにその原因を調べるための前方視的研究が実施され, 2つの研究グループ (Yu XJ らのグループと Xu B らのグループ) がその疾患の原因が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ことを報告した^{1,2)}。Yu XJ らは,

この疾患を severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS, 重症熱性血小板減少症候群)¹⁾ と, 一方, Xu B らは fever, thrombocytopenia and leukopenia syndrome (FTLS)²⁾ と呼ぶようにそれぞれの論文で提唱した。現在では, この疾患は日本でも, また, 国際的にも SFTS と呼ばれている。Yu XJ らは, 患者が発生している流行地周辺のマダニや蚊における SFTS の原因ウイルス (SFTS ウイルス, SFTSV) 遺伝子の存在を, 遺伝子増幅法を用いて調べ, フタトゲチマダニの 5.2% が SFTSV 遺伝子陽性を呈することを報告した¹⁾。SFTS はマダニにより媒介される感染症であることが明らかにされた。

その後, SFTS が中国だけではなく, 韓国³⁾ や日本⁴⁾ でも流行していることが相次いで発表された。報告はなされていないが, 北朝鮮でも SFTS は流行していると考えられる。2011 年に Yu XJ と Xu B らが SFTS について論文発表されてから約7年が, 日本や韓国で SFTS が流行していることが発表されてから約6年が経過した。これまで SFTS の各国における流行状況, 臨床的特徴, 病態病理に関する研究, SFTSV のウイルス学的特徴, 診断, 治療, 予防法の開発研究がなされている。一方で, 解決されてい

連絡先

〒162-8640

東京都新宿区戸山1-23-1

国立感染症研究所ウイルス第一部

TEL: 03-4582-2660

FAX: 03-5285-1169

E-mail: msaijo@nih.go.jp

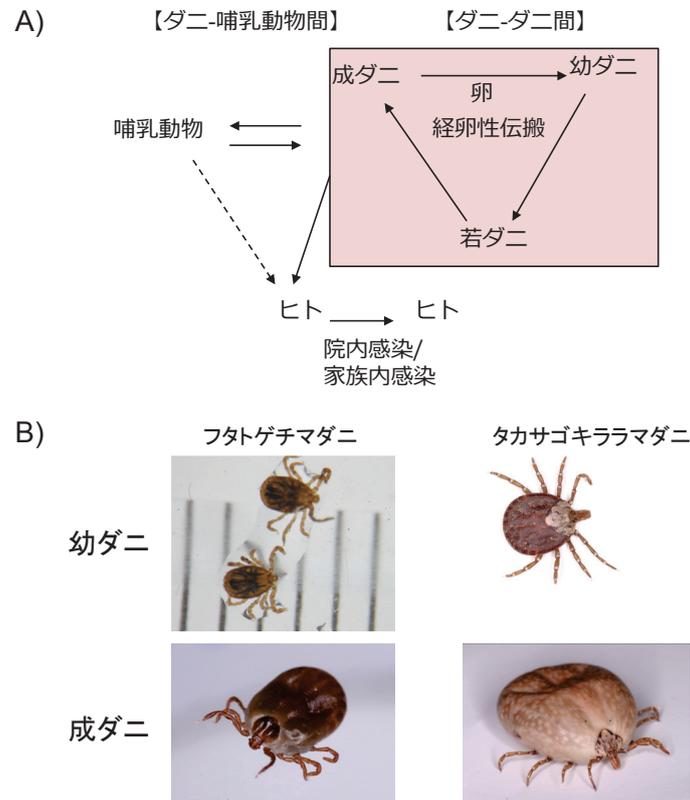


図1 SFTSVの自然界における存在様式とヒトへの感染経路(A)とヒトにSFTSVを感染させる役割を果たしているマダニ(フタトゲチマダニとタカサゴキララマダニ)の写真(国立感染症研究所昆虫医科学部提供)。

ない問題・課題も多い。本論文では、SFTSおよびSFTSVに関する研究、SFTSV、SFTSVの自然界における存在様式とヒトへの感染経路(ヒト-ヒト感染を含む)、SFTSVの臨床症状と病態病理学的研究、特異的治療法開発、および、研究ワクチン開発研究について解説するとともに、今後行われるべき研究課題について考察したい。

2. SFTSV

2.1 SFTSVの遺伝子構造

SFTSVはブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類される、陰性極性一本鎖のRNAウイルスである。ウイルス粒子には3分節のRNA(サイズに合わせて大きい順に、L-, M-, および、S- 遺伝子)が含まれ、それぞれにRNA依存性RNA合成酵素、膜蛋白質、核蛋白質および非構造蛋白質(NS)を発現する遺伝子がコードされている。SFTSV日本分離株のL-, M-, S- 遺伝子の遺伝子サイズは、それぞれ6368bp, 3378bp, 1746pbであった⁵⁾。他のブニヤウイルスと同様にゲノムの両末端の塩基配列が違いに相補的であるため結合して環状構造(パンダンドル構造)を呈する。

2.2 SFTSVの分子疫学

日本の患者から分離されたSFTSVの遺伝子塩基配列を

決定して系統樹解析を実施したところ、日本株のほとんどは中国株のそれと独立したクラスターを形成していることが明らかにされた^{4,6)}。日本におけるSFTS流行は日本で独自の進化を遂げたSFTSVによることを示している。ただし、興味深いことに日本株の中に中国株に分類されるウイルスが存在し、また逆に中国株の中に日本株に分類されるものも存在する⁶⁾。韓国には韓国で独自の進化を遂げたSFTSV(ただし、これは日本遺伝子型に分類される)と中国遺伝子型に分類されるものが混在している。

2.3 SFTSVの自然界における存在様式とヒトへの感染経路(ヒト-ヒト感染を含む)

SFTSVは自然界ではマダニ(フタトゲチマダニ等)および哺乳動物の間で維持されている(図1)。マダニにおいては卵を介してウイルスが幼ダニに受け継がれる(経卵性伝搬)。しかし、その割合は100%とは考えられず、マダニ間だけでSFTSVが維持されることはない。SFTSVは基本的に哺乳動物のウイルスと考えられ、それは哺乳動物とマダニとのサイクルの中でSFTSVの存在が維持されている。シカなどの動物は、ウイルスを有するマダニに咬まれて感染し、その多くの場合不顕性であるか、発症したとしてもその症状は軽いと考えられる。その場合ウイルス血症が生じ、その時にウイルスを有していないマダニが吸

A)



B)

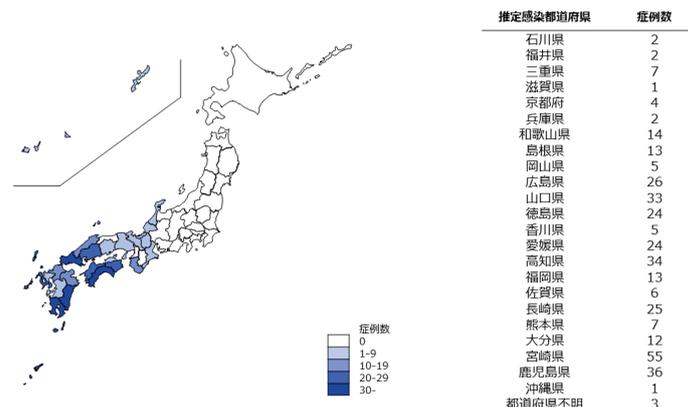


図2 国立感染症研究所が発表している感染症発生動向調査 (NESID) に報告された情報に基づく SFTS の流行状況. 月別患者発生数 (A) と SFTSV に感染したと推定される都道府県別患者数 (B). 尚, この情報は 2018 年 6 月 26 日に更新された情報に基づく.

血するとそのマダニが SFTSV を獲得する. このように SFTSV はマダニ間サイクルとマダニと哺乳動物との間でその存在が維持されている. ヒトはウイルスを有するマダニに咬まれて SFTSV に感染する. 理論的にはウイルス血症を伴っている時期の動物の解体時に血液等の体液に直接接触すると SFTSV に感染する (図 1, 点線). 2017 年に日本で, SFTS 様症状を呈したネコに咬まれて SFTS を発症した事例と SFTSV 感染が証明されたイヌと濃厚な接触を通じて SFTSV に感染し SFTS を発症した事例が発表された. 日本ではヒトへの SFTSV の感染を媒介するマダニは, フタトゲチマダニとタカサゴキララマダニである (図 1B). 現時点で, 中国と韓国ではフタトゲチマダニが主にヒトへの SFTSV 感染に関わっているとされている.

2.4 ヒトからヒトへの SFTSV 感染

ヒトからヒトへの SFTSV 感染が報告されている⁷⁻¹¹⁾. すべて院内感染か家族内感染事例である. 特に重篤な SFTS 患者の体液・分泌物, 血液には多量の感染性

SFTSV が含まれており, 直接的な接触で感染する可能性がある. 医療従事者 (医師, 看護師, 検査担当者等) や患者と接触する機会のある人は感染予防策を徹底する必要がある. 空気感染, 飛沫感染経路ではヒトからヒトへは感染しない. 国立国際医療研究センターから「SFTS 診療の手引き (第 4 版)」が公表されているので参考にするとよい (<https://www.dcc-ncgm.info/topic/topic-sfts/>).

3. 日本における SFTS の流行状況

日本では, SFTS 患者は主に西日本から報告されている (図 2A). 2016 年には沖縄県でも患者発生が確認された. 動物 (シカなど) における SFTSV 抗体保有率が, 患者発生が多い県ではより高くなるという正の相関が認められる¹²⁾. 現在, 患者報告のない地域に生息する動物でも SFTSV 抗体がある割合で陽性であることが知られており, 現時点で患者報告のない地域でも SFTSV 陽性マダニが生息していることを示唆する. 国立感染症研究所の発表 (2018

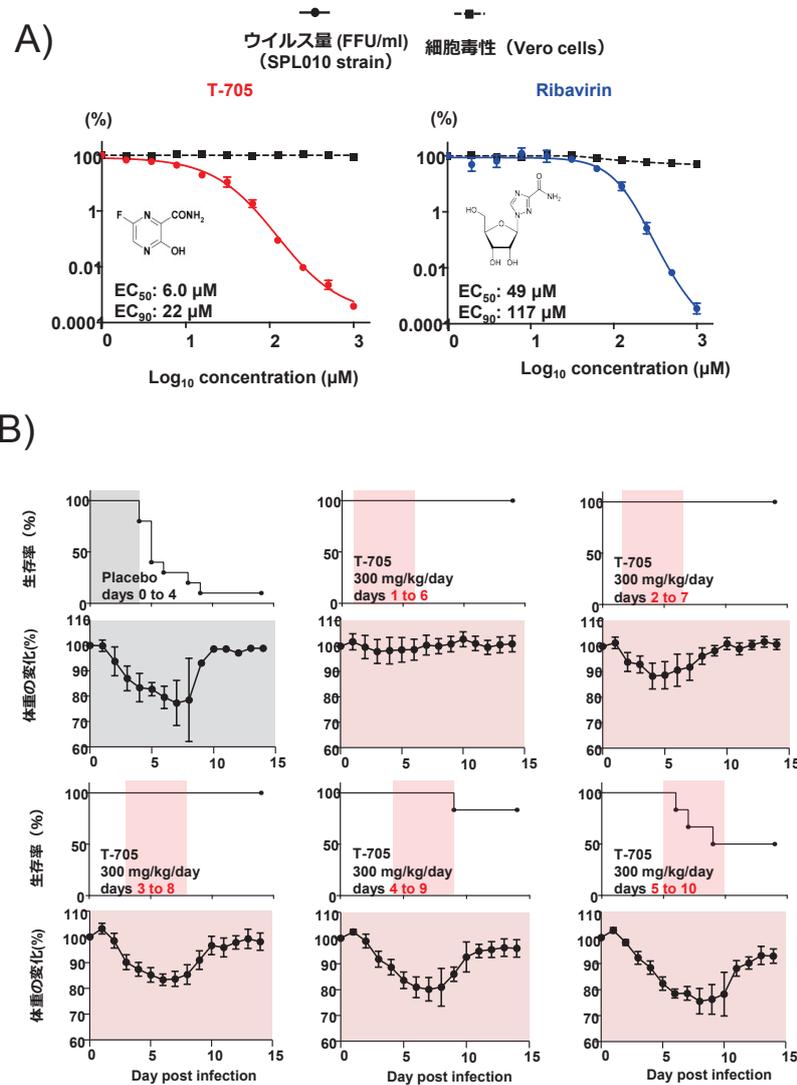


図 3 ファビピラビルとリバビリンの Vero 細胞における SFTSV 増殖抑制効果 (A) と IFNARKO マウスに 1.0×10^6 TCID₅₀ の SFTSV を感染させ、感染後 1, 2, 3, 4, 5 日目からファビピラビル (300mg/kg/day, 腹腔内投与) をした時の生存率と体重の変化。ファビピラビルは in vitro と in vivo で、それぞれ SFTSV 増殖を濃度依存的に抑制し、また、治療効果を示す。尚、この図は、引用文献³²⁾から引用した。

年 6 月 27 日、<https://www.niid.go.jp/niid/ja/sfts/3143-sfts.html> によると、これまで 354 人の患者が報告されている。初夏から秋に流行するパターンを示す。その多くは西日本から報告されている (図 2B)。

4. SFTS の臨床症状と病態

日本の SFTS 患者 40 名の臨床的かつ疫学的成績をまとめた¹³⁾。症状は発熱 37 名 (93%)、全身倦怠感 33 名 (82.5%)、下痢 31 名 (77.5%)、意識障害 23 名 (57.5%)、リンパ節腫大 19 名 (47.5%)、刺し口 19 名 (47.5%) 等であった。意識障害 (痙攣を含む)、血小板数低値、AST 高値、腎不全を伴うこと、血液凝固系の異常、および、高齢であることが予後不良の因子であった。この成績は中国や韓国から

の報告とほぼ同様である^{14, 15)}。韓国の SFTS 患者 120 名の解析では、約 30% の患者で人工呼吸器による呼吸管理を要したと報告されている¹⁵⁾。腎機能不全、脳脊髄膜炎 (meningoencephalitis) がそれぞれ約 14% に認められている [筆者の理解では、脳脊髄膜炎ではなく脳症 (encephalopathy) と解釈するのが適切と考える]¹⁵⁾。

SFTS 患者の約半数でマダニに咬まれた事実が確認されていない¹³⁾。日本で初めて SFTS と診断された患者では下血が認められ、胃潰瘍病変が認められている⁴⁾。また、吐血症状を呈し、緊急内視鏡検査が実施された SFTS 患者においても潰瘍性病変が認められ、その病変から持続的な出血が確認された¹⁶⁾。ウイルス性出血熱患者が吐血症状を呈し、そのような患者の胃内病変をリアルタイムに検

出した報告としては、これは世界で初めてのものである。ほぼ全ての SFTS 患者で尿潜血陽性所見が認められることも SFTS に特徴的である。

5. SFTS の病態としての血球貪食症候群、サイトカインストーム

日本で初めて SFTS と診断された患者は、当初白血病が疑われ骨髄検査が実施された。その患者では白血病やリンパ腫等の血液悪性腫瘍性疾患は否定されたが、血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome, HPS) の所見が認められた⁴⁾。また、重症の SFTS 患者のほぼ全例で HPS の所見が認められている^{4, 17-25)}。

SFTS 患者ではサイトカインストームの所見も認められる。SFTS 患者で認められるサイトカインストームは HPS と関連する病態と考えられる。SFTS 患者の不良な予後、重い症状の背景には HPS と関連するサイトカインストーム、それに伴う多臓器不全が関わっていると報告されている²⁶⁾。サイトカイン、ケモカインレベルの推移を詳細に調べた研究が中国と韓国から発表されている²⁶⁻³⁰⁾。それによると interleukin (IL)-6, IL-10, interferon (IFN)- γ -induced protein (IP)-10, IFN- γ が急性期に増加し、一方 regulated on activation and normally T-cell expressed and secreted (RANTES) が減少すると報告されている^{26, 28)}。IL-1 β , IL-8, macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α , MIP-1 β の上昇、推移が死亡例と回復例で異なると報告されている²⁶⁾。また、興味深いことに、10 名という少ない患者からなる患者での解析ではあるが、IP-10 レベルとウイルス血症レベルの高さが関連すると報告されている²⁸⁾。ウイルス血症レベルの高さと予後・重症度と関連することから、IP-10 やその他のサイトカイン、ケモカインが病態に与える影響やその機序を調べるためのさらなる研究が望まれる。生化学検査所見 (AST, ALT, LDH 等) のレベルと重症度・予後が関連することも報告されている¹⁴⁾。SFTS におけるサイトカインストームと予後や病態との関連に関する研究成績は日本から報告されていない。HPS およびそれに関連するサイトカインストームのレベルが SFTS の病態に深く関連している。これらの臨床的研究は新規治療法の開発に関連する重要な課題と考えられる。

6. 病理学的研究

SFTS 患者の病理に関する研究報告はほとんどが日本の医師・研究者による^{4, 24-27)}。報告されている病理所見をまとめると、以下の事項が特徴として挙げられる。1) 重症の SFTS 患者では HPS が認められる。2) 全ての患者のリンパ節に壊死性リンパ節炎の所見が認められる。3) そこには SFTSU 抗原陽性細胞が認められる。4) SFTSV 抗原が全身のリンパ節に認められるタイプと一部 (多分、感染経路に近い部位のリンパ節) に認められるタイプに分けることが

できる。5) 多くの場合、標的細胞と考えられる細胞以外の各臓器の実質細胞 (臓器細胞) に抗原は認められない。

SFTS で死亡した患者の脳組織を病理学的に解析された報告では、SFTSV 抗原陽性細胞の浸潤が脳組織で認められ、橋では微小出血と微小血管内フィブリン沈着等の器質的病変が認められていた¹⁷⁾。この病変が SFTSV 感染による直接的な病理所見であるのか、SFTSV 感染に引き起こされた HPS に伴う間接的な病変であるのかを明らかにするには、さらなる研究が必要であるが、いずれにしても SFTS 患者の意識障害等の中枢神経関連症状は、機能障害によるだけではなく器質的病変に基づいている場合があることを示している。

2 名の患者で肺組織に真菌が検出されている^{25, 26)}。SFTSV 感染が免疫不全を誘導し、それが原因で真菌性肺炎を誘発しているのか、SFTS とは関係なく肺組織に真菌が検出されたのか、真菌感染症が SFTS の病態にどのように関わっているのか、これらの課題についても検証することも必要である。今後の研究が待たれる。

7. 特異的治療法開発研究

現時点では SFTS に対する特異的な治療法はない。リバビリンが SFTSV の増殖を抑制する (図 3A)^{31, 32)}。しかし、その SFTS 患者に対する治療効果は未知数で、治療効果はないとする報告がある³³⁾。国内の製薬メーカー (富山化学工業) の古田要介博士らにより開発されたファビピラビルが、*in vitro* (Vero 細胞等) および *in vivo* (インターフェロン α 受容体欠損マウス, IFNARKO/C57BL/6 マウス) で SFTSV の増殖を抑制し、かつ、SFTSV 感染症に対する発症予防効果および治療効果を有することが報告された (図 3A)³²⁾。IFNARKO/C57BL/6 マウスに SFTSV を感染させるモデルでは、 1.0×10^6 50% Tissue Culture Infectious Dose の SFTSV を皮下接種すると、翌日から体重減少が出現し、7 日以内にほぼ 100% 死亡する (図 3B, 左上)。つまり、IFNARKO/C57BL/6 マウスに SFTSV を感染させると、ほぼ潜伏期間のない状態で症状が出現する。SFTSV を感染させて 3 日以内にファビピラビル投与を開始すると、100% のマウスが生存した (図 3B)。また、症状が相当悪化している段階の感染 4 日後や 5 日目から治療を開始した場合であっても 50% 以上のマウスが生存した。この研究における重要な知見は、症状が出現した後にファビピラビル投与が開始された場合であっても、治療効果が認められたことである。SFTSV を遺伝子改変ゴールデンハムスターが感染モデルとして用いられた研究でも、ファビピラビルに治療効果が認められている³⁴⁾。これらの成績はあくまで動物感染モデルで得られた成績であり、SFTS 患者の治療に効果があるかどうかはさらなる研究 (臨床研究・治験) を通じて明らかにされなければならない。ファビピラビル治療は SFTS 患者に対する特異的な治療

薬となる可能性がある。実際に2016年度から国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) から研究費助成を得て、ファビピラビルのSFTS患者の治療効果を調べるための医師主導型臨床研究が開始され³⁵⁾、2018年4月からは富山化学工業が主体となる治験も開始されている。抗体製剤の治療効果に関する研究成績が発表されている³⁶⁾。これも動物モデルを用いて抗体製剤の治療における有効性を調べた研究成績ではあるが、抗体製剤の治療効果が期待される。SFTSに対する抗ウイルス薬による特異的な治療法開発とともに抗体製剤による治療法開発も期待される。

8. ワクチン開発研究

現時点では、SFTSに対するワクチン開発研究成績は発表されていない。しかし、多くの研究者はSFTSVワクチン開発を開始しているものと予想される。SFTSは今後も流行し続ける。また、感染リスクの高い人々、感染地域で生活する人々等の感染予防、発症予防、そして、安心して生活することの重要性を考えると、ワクチン開発が望まれることは議論の余地はない。ワクチン開発が期待される。しかし、一方でワクチン開発と臨床応用に向けたワクチン関連企業がそれに貢献できるか否かは医療経済的観点に立って考える必要がある。将来日本でSFTSワクチンが導入されるか否かは未知数である。

9. 研究課題

SFTSが中国の研究者らによりその流行が発見されて、まだ日が浅い。その中でSFTSの疫学、臨床的特徴、診断、治療、予防法の開発研究がなされ、多くの研究成果が発表されている。しかし、まだまだ明らかにされなければならない課題は多い。SFTSやSFTSVの研究は緒に就いたばかりである。

SFTSの研究を行うには、SFTSVと同じブニヤウイルス科に分類されるウイルス感染症でもあり、かつ、発見されてから長い歴史のあるクリミア・コンゴ出血熱 (Crimean-Congo hemorrhagic fever, CCHF) やリフトバレー熱 (Rift Valley fever, RVF) のこれまでの研究成果が役立つものと思われ、一方でSFTSに関する研究はCCHFやRVFの対策や研究に役立つものと思われる。

SFTSは東アジアで流行し続ける。今のところ日本では西日本で多くの患者が報告されているが、今後、現時点で患者報告のない地域でも患者が確認される可能性が高い。

何故、SFTSは高齢者に多く、小児では患者が少ないのか、SFTSVの標的感染細胞はどのような性質の細胞なのか、なぜ、重症患者ではHPSが必ず認められるのか、重症例では出血症状や意識障害が認められることが多いが、それはどのような機序で引き起こされるのか、一度感染した場合には慢性感染、持続感染はおこらないのか、それは

動物の場合とヒトの場合とで違いがあるのか、SFTSVがマダニに感染する場合のSFTSVの増殖機序、排出機序、治療法、ワクチン開発における研究、等々、まだまだ多くの研究がなされなければならない。

10. 謝辞

本研究で紹介された研究成果、論文発表の一部は厚生労働科学研究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の制圧に向けた研究 (研究代表者: 倉田毅)」(H25-新興指定-009)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 「重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) に対する診断・治療・予防法の開発及びヒトへの感染リスクの解明等に関する研究 (研究代表者: 西條政幸)」(18fk0108072, 他) 等の研究費助成を得てなされたものである。感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Xu B, Liu L, Huang X, Ma H, Zhang Y, Du Y, Wang P, Tang X, Wang H, Kang K, Zhang S, Zhao G, Wu W, Yang Y, Chen H, Mu F, Chen W. Metagenomic analysis of fever, thrombocytopenia and leukopenia syndrome (FTLS) in Henan province, China: Discovery of a new bunyavirus. *PLoS Pathog* 7:e1002369, 2011
- 2) Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, Liu Y, Li JD, Sun YL, Zhang L, Zhang QF, Popov VL, Li C, Qu J, Li Q, Zhang YP, Hai R, Wu W, Wang Q, Zhan FX, Wang XJ, Kan B, Wang SW, Wan KL, Jing HQ, Lu JX, Yin WW, Zhou H, Guan XH, Liu JF, Bi ZQ, Liu GH, Ren J, Wang H, Zhao Z, Song JD, He JR, Wan T, Zhang JS, Fu XP, Sun LN, Dong XP, Feng ZJ, Yang WZ, Hong T, Zhang Y, Walker DH, Wang Y, Li DX. Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med* 364:1523-32, 2011
- 3) Kim KH, Yi J, Kim G, Choi SJ, Jun KI, Kim NH, Choe PG, Kim NJ, Lee JK, Oh MD. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012. *Emerg Infect Dis* 19:1892-4, 2013
- 4) Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, Kamei T, Honda M, Ninomiya D, Sakai T, Senba T, Kaneyuki S, Sakaguchi S, Satoh A, Hosokawa T, Kawabe Y, Kurihara S, Izumikawa K, Kohno S, Azuma T, Suemori K, Yasukawa M, Mizutani T, Omatsumi T, Katayama Y, Miyahara M, Ijuin M, Doi K, Okuda M, Umeki K, Saito T, Fukushima K, Nakajima K, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S, Fukuma A, Ogata M, Shimojima M, Nakajima N, Nagata N, Katano H, Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Yamagishi T, Oishi K, Kurane I, Morikawa S, Saijo M. The first identification and retrospective study of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan. *J Infect Dis* 209: 816-27, 2014
- 5) Yoshikawa T, Fukushi S, Tani H, Fukuma A, Taniguchi S, Toda S, Shimazu Y, Yano K, Morimitsu T, Ando K, Yoshikawa A, Kan M, Kato N, Motoya T, Kuzuguchi T, Nishino Y, Osako H, Yumisashi T, Kida K, Suzuki F,

- Takimoto H, Kitamoto H, Maeda K, Takahashi T, Yamagishi T, Oishi K, Morikawa S, Saijo M, Shimojima M. 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* 52:3325-33, 2014
- 6) Yoshikawa T, Shimojima M, Fukushi S, Tani H, Fukuma A, Taniguchi S, Singh H, Suda Y, Shirabe K, Toda S, Shimazu Y, Nomachi T, Gokuden M, Morimitsu T, Ando K, Yoshikawa A, Kan M, Uramoto M, Osako H, Kida K, Takimoto H, Kitamoto H, Terasoma F, Honda A, Maeda K, Takahashi T, Yamagishi T, Oishi K, Morikawa S, Saijo M. Phylogenetic and geographic relationships of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in China, South Korea, and Japan. *J Infect Dis* 212(6):889-98, 2015
 - 7) 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* 17:e206-8, 2013
 - 8) Jiang XL, Zhang S, Jiang M, Bi ZQ, Liang MF, Ding SJ, Wang SW, Liu JY, Zhou SQ, Zhang XM, Li DX, Xu AQ. A cluster of person-to-person transmission cases caused by SFTS virus in Penglai, China. *Clin Microbiol Infect* 21:274-9, 2015
 - 9) Kim WY, Choi W, Park SW, Wang EB, Lee WJ, Jee Y, Lim KS, Lee HJ, Kim SM, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Woo JH, Kim SH. Nosocomial transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Korea. *Clin Infect Dis* 60:1681-3, 2015
 - 10) Liu Y, Li Q, Hu W, Wu J, Wang Y, Mei L, Walker DH, Ren J, Wang Y, Yu XJ. Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Vector Borne Zoonotic Dis* 12:156-60, 2012
 - 11) Tang X, Wu W, Wang H, Du Y, Liu L, Kang K, Huang X, Ma H, Mu F, Zhang S, Zhao G, Cui N, Zhu BP, You A, Chen H, Liu G, Chen W, Xu B. Human-to-human transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through contact with infectious blood. *J Infect Dis* 207:736-9, 2013
 - 12) Morikawa S, Kimura M, Yoshikawa T, Kaku Y, Park ES, Imaoka K, Saijo M, Maeda K. (2017) Correlation between SFTS virus antibody positive rate in wild deer and number of SFTS patients (PO842). 17th International Congress of Virology, IUMS, Singapore, July 2017
 - 13) Kato H, Yamagishi T, Shimada T, Matsui T, Shimojima M, Saijo M, Oishi K; SFTS epidemiological research group-Japan. Epidemiological and clinical features of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan, 2013-2014. *PLoS One* 11:e0165207, 2016
 - 14) Gai ZT, Zhang Y, Liang MF, Jin C, Zhang S, Zhu CB, Li C, Li XY, Zhang QF, Bian PF, Zhang LH, Wang B, Zhou N, Liu JX, Song XG, Xu A, Bi ZQ, Chen SJ, Li DX. Clinical progress and risk factors for death in severe fever with thrombocytopenia syndrome patients. *J Infect Dis* 206:1095-102, 2012
 - 15) Choi SJ, Park SW, Bae IG, Kim SH, Ryu SY, Kim HA, Jang HC, Hur J, Jun JB, Jung Y, Chang HH, Kim YK, Yi J, Kim KH, Hwang JH, Kim YS, Jeong HW, Song KH, Park WB, Kim ES, Oh MD; for Korea SFTS Clinical Network. Severe fever with thrombocytopenia syndrome in South Korea, 2013-2015. *PLoS Negl Trop Dis* 10:e0005264, 2016
 - 16) Kaneyuki S, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S, Taniguchi S, Fukuma A, Shimojima M, Kurosu T, Morikawa S, Saijo M. Ulcerative lesions with hemorrhage in a patient with severe fever with thrombocytopenia syndrome observed via upper gastrointestinal endoscopy. *Jpn J Infect Dis* 69:525-27, 2016
 - 17) Kaneko M, Shikata H, Matsukage S, Maruta M, Shinomiya H, Suzuki T, Hasegawa H, Shimojima M, Saijo M. A patient with severe fever with thrombocytopenia syndrome and hemophagocytic lymphohistiocytosis-associated involvement of the central nervous system. *J Infect Chemother* 24:292-297, 2018
 - 18) Nakano A, Ogawa H, Nakanishi Y, Fujita H, Mahara F, Shiogama K, Tsutsumi Y, Takeichi T. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a fatal case of severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Intern Med* 56:1597-1602, 2017
 - 19) Kaneko M, Maruta M, Shikata H, Asou K, Shinomiya H, Suzuki T, Hasegawa H, Shimojima M, Saijo M. Unusual presentation of a severely ill patient having severe fever with thrombocytopenia syndrome: a case report. *J Med Case Rep* 11:27, 2017
 - 20) Lee J, Jeong G, Lim JH, Kim H, Park SW, Lee WJ, Jun JB. Severe fever with thrombocytopenia syndrome presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Infect Chemother* 48:338-341, 2016
 - 21) Oh HS, Kim M, Lee JO, Kim H, Kim ES, Park KU, Kim HB, Song KH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with SFTS virus infection: A case report with literature review. *Medicine (Baltimore)* 95:e4476, 2016
 - 22) Shin SY, Cho OH, Bae IG. Bone marrow suppression and hemophagocytic histiocytes are common findings in Korean severe fever with thrombocytopenia syndrome patients. *Yonsei Med J* 57:1286-9, 2016
 - 23) Kitao A, Ieki R, Takatsu H, Tachibana Y, Nagae M, Hino T, Nakaji H, Shimojima M, Saijo M, Okayama M, Kenzaka T. Severe fever with thrombocytopenia syndrome presenting as hemophagocytic syndrome: two case reports. *Springerplus* 5:361, 2016
 - 24) Uehara N, Yano T, Ishihara A, Saijou M, Suzuki T. Fatal severe fever with thrombocytopenia syndrome: an autopsy case report. *Intern Med* 55 :831-8, 2016
 - 25) Kim N, Kim KH, Lee SJ, Park SH, Kim IS, Lee EY, Yi J. Bone marrow findings in severe fever with thrombocytopenia syndrome: prominent haemophagocytosis and its implication in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Pathol* 69(6):537-41, 2016
 - 26) Sun Y, Jin C, Zhan F, Wang X, Liang M, Zhang Q, Ding S, Guan X, Huo X, Li C, Qu J, Wang Q, Zhang S, Zhang Y, Wang S, Xu A, Bi Z, Li D. Host cytokine storm is associated with disease severity of severe fever with thrombocytopenia syndrome. *J Infect Dis* 206:1085-94,

- 2012
- 27) Kwon JS, Kim MC, Kim JY, Jeon NY, Ryu BH, Hong J, Kim MJ, Chong YP, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Woo JH, Kim SH. Kinetics of viral load and cytokines in severe fever with thrombocytopenia syndrome. *J Clin Virol* 101:57-62, 2018
- 28) Deng B, Zhang S, Geng Y, Zhang Y, Wang Y, Yao W, Wen Y, Cui W, Zhou Y, Gu Q, Wang W, Wang Y, Shao Z, Wang Y, Li C, Wang D, Zhao Y, Liu P. Cytokine and chemokine levels in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *PLoS One* 7:e41365, 2012
- 29) Ding YP, Liang MF, Ye JB, Liu QH, Xiong CH, Long B, Lin WB, Cui N, Zou ZQ, Song YL, Zhang QF, Zhang S, Liu YZ, Song G, Ren YY, Li SH, Wang Y, Hou FQ, Yu H, Ding P, Ye F, Li DX, Wang GQ. Prognostic value of clinical and immunological markers in acute phase of sfts virus infection. *Clin Microbiol Infect* 20:O870-8, 2014
- 30) Liu MM, Lei XY, Yu H, Zhang JZ, Yu XJ. Correlation of cytokine level with the severity of severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Virol J* 14:6, 2017
- 31) Shimojima M, Fukushi S, Tani H, Yoshikawa T, Fukuma A, Taniguchi S, Suda Y, Maeda K, Takahashi T, Morikawa S, Saijo M. Effects of ribavirin on severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in vitro. *Jpn J Infect Dis* 67:423-7, 2014
- 32) Tani H, Fukuma A, Fukushi S, Taniguchi S, Yoshikawa T, Iwata-Yoshikawa N, Sato Y, Suzuki T, Nagata N, Hasegawa H, Kawai Y, Uda A, Morikawa S, Shimojima M, Watanabe H, Saijo M. Efficacy of t-705 (favipiravir) in the treatment of infections with lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *mSphere* 1(1). pii: e00061-15, 2016
- 33) Liu W, Lu QB, Cui N, Li H, Wang LY, Liu K, 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* 57:1292-9, 2013
- 34) Gowen BB, Westover JB, Miao J, Van Wettere AJ, Rigas JD, Hickerson BT, Jung KH, Li R, Conrad BL, Nielson S, Furuta Y, Wang Z. Modeling severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in golden syrian hamsters: Importance of STAT2 in preventing disease and effective treatment with favipiravir. *J Virol* 91:e01942-16, 2017
- 35) Spengler JR, Bente DA, Bray M, Burt F, Hewson R, Korukluoglu G, Mirazimi A, Weber F, Papa A. Second International Conference on Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 150:137-47, 2018
- 36) 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* 482:19-27, 2015

Recent topics in the research field of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS)

Masayuki SAIJO, M.D., Ph. D.

Department of Virology 1, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

Seven years have passed since the discovery of a novel infectious disease, severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) caused by a novel *Phlebovirus*, SFTS virus (SFTSV), in PR China. It was also confirmed that SFTS was endemic to Japan through an identification of a woman, who died of SFTSV infection in Yamaguchi prefecture in late 2012. Approximately 6 years have passed since the discovery of SFTS-endemicity in Japan. At present, SFTS is endemic to PR China, South Korea and western Japan. SFTSV is maintained between several species of ticks such as *Haemaphysalis longicornis* and wild and domestic animals in nature. Therefore, we cannot escape from the risk of being infected with SFTSV. Based on the similarity in the characteristics of the clinical symptoms including the high case fatality rate, mode of infection to humans, pathology and virology between SFTS and Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF), SFTS should be classified as viral hemorrhagic fever. Although the time from the discovery of SFTS is still short, there have been many scientific reports on the epidemiological, clinical, and/or pathological, and virological studies on SFTS. Favipiravir was reported to show an efficacy in the prevention and treatment of SFTSV infections in an animal model. A clinical study to evaluate the efficacy of favipiravir in the treatment of SFTS patients has been initiated in Japan. Specific and effective treatment with antiviral drugs for and preventive measures of SFTS with vaccination should be developed through scientific, clinical, and basic research.

Keywords: Severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS, Favipiravir, Viral hemorrhagic fever, Pathophysiology

