

当院で経験した臨床像の異なる 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の3例

別宮佳奈子¹⁾ 大浦 雅博¹⁾ 井上 広基¹⁾ 岩崎 優¹⁾ 村上 尚嗣¹⁾
原 朋子¹⁾ 金崎 淑子¹⁾ 新谷 保実¹⁾ 後藤 哲也¹⁾ 馬原 文彦²⁾

1) 徳島赤十字病院 総合診療科

2) 馬原医院

要 旨

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は、SFTS ウイルスをマダニが媒介して生じる感染症である。我々は SFTS を短期間に3例経験したので報告する。症例1は82歳、男性。血小板減少 ($9.4 \times 10^4/\mu\text{l}$)、白血球減少 ($840/\mu\text{l}$) を呈しており、重症細菌感染症を疑い治療を開始したが、肝障害や意識障害が進行した。後頸部に刺し口があり、第4病日に SFTS と確定し対応したが、急速に病状が悪化し第7病日に死亡した。症例2は69歳、男性。血球減少は軽度で PZFX、MINO 治療の後、短期で改善した。症例3は85歳、女性。発熱で近医に入院後、意識障害が出現し、当院に転院した。血小板減少 ($6.8 \times 10^4/\mu\text{l}$)、肝障害、フェリチン高値 (10,866ng/ml) を認めた。SFTS を疑いステロイド、CPFX、MINO を開始した。第2病日に SFTS と確定したが、治療継続により病状は緩徐に改善した。報告3例のように SFTS の重症度や臨床像は極めて多様であり、その臨床的多様性を考慮して柔軟に対応する必要がある。

キーワード：重症熱性血小板減少症候群 (SFTS)、マダニ感染症、血小板減少

はじめに

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フレボウイルス属に属する SFTS ウイルスをマダニが媒介して生じる感染症である^{1),2)}。日本国内では、平成25年1月30日に初めて報告された四類感染症で、平成27年9月までに西日本を中心に158例が報告され、致死率は約30%とされる^{3),4)}。我々は、短期間に重症度、臨床像の異なる SFTS を3例経験したので、報告する。

症 例

【症例1】82歳、男性

主 訴：食欲不振、発熱

既往歴：高血圧、心房細動、大腸癌 (75歳)、肺癌 (76歳)、心筋梗塞 (81歳)

嗜 好：82歳で禁煙 (5本×62年)、飲酒習慣なし

現病歴：2014年6月、数日前より食欲不振が出現し、

近医を受診した。38度台の発熱があり、直近6日前の検査では正常であった白血球・血小板数の著明な減少を指摘され、当院へ紹介された。

身体所見：意識清明、血圧136/67mmHg、脈拍100/分・不整、体温37.9℃、SpO2 98%。眼結膜：貧血なし・充血あり。表在リンパ節：触知せず。胸部：心音純、呼吸音正常。腹部：圧痛なし、肝・脾に触知せず。四肢：下腿浮腫なし。関節腫脹なく、この時点で明らかな皮疹には気づかず。

検査所見 (表1)：白血球数 $840/\mu\text{l}$ と低下し、血小板は $9.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ と軽度減少していた。また、AST 優位の軽度の肝障害があり、発熱を認めていたが、CRP は陰性であった。胸腹骨盤部 CT や心エコーで炎症フォーカスを示唆する所見はなく、血液・尿培養も最終的に陰性であった。

臨床経過 (図1)：急速な血球減少と発熱を呈しており、敗血症などの重症細菌感染症を疑い、MEPM (Meropenem)・免疫グロブリン製剤を開始した。しかし、第2病日に急速な意識レベルの低下があり、高熱も持続した。再診察にて後頸部に母指頭大の刺し口様の皮疹が見出されたため、SFTS を疑い、CPFX

表1 検査成績 (症例1)

尿検査:		凝固系:	
Protein	(3+)	PT	64 %
Glucose	(-)	APTT	66.7 sec
Ketone	(-)	FDP	30.7 µg/dl
WBC	(-)		
末梢血:		血液化学:	
Hb	16.1 g/dl	T-bil	0.5 mg/dl
RBC	455×10 ⁴ /µl	AST	113 U/L
Ht	45.0 %	ALT	52 U/L
WBC	840 /µl	γ-GTP	18 U/L
neu	82 %	LDH	422 U/L
eos	0 %	CK	364 U/L
bas	0 %	BUN	18 mg/dl
mon	2 %	Cr	1.08 mg/dl
lym	15 %	Na	133 mEq/l
A-lym	1 %	K	4.6 mEq/l
Plt	9.4×10 ⁴ /µl	Cl	95 mEq/l
IPF	3.9 %	Fe	76 µg/dl
		CRP	0.12 mg/dl
		Ferritin	1,062 ng/ml

(Ciprofloxacin)・MINO (Minocyclin) 併用に切り替え rTM (Recombinant Human Thrombomodulin) を追

加した. 第3病日に患者血清より SFTS ウイルス PCR 陽性を確認した. 血球貪食症候群の様相を呈しており, ステロイドも追加したが, 意識レベルや検査所見の改善なく, 第6病日に死亡した.

【症例2】69歳代, 男性

主 訴: 食欲不振, 微熱

既往歴: 脳梗塞 (残存麻痺なし)

嗜 好: 30歳で禁煙 (40本×10年), 飲酒ビール350ml

現病歴: 2014年6月中旬より倦怠感・微熱が出現し, 近医でCAMを処方されたが解熱せず, MINOに変更して治療継続していた. その後, 本人が左大腿部の刺し口様皮疹に気づき, マダニ咬傷を疑われてPZFX (Pazufloxacin)点滴静注が追加された. 翌日, SFTS ウイルス PCR 陽性が判明し, 当科に紹介・入院となった.

身体所見: 意識清明, 体温36.2℃. 腹部: 圧痛なし, 肝・脾に触知せず. 四肢: 左大腿内側, 膝窩, 足首に刺し口あり. 刺し口以外の皮疹なし.

検査所見 (表2): 白血球数は3,660/µlと維持され, 血小板減少も12.3×10⁴/µlとSFTSとしては極めて軽度であり, CRPも陰性であった.

臨床経過 (図2): 当院への転入院時にはすでに解熱していた. MINO・CPFAX静注を継続し8日目に退院した.

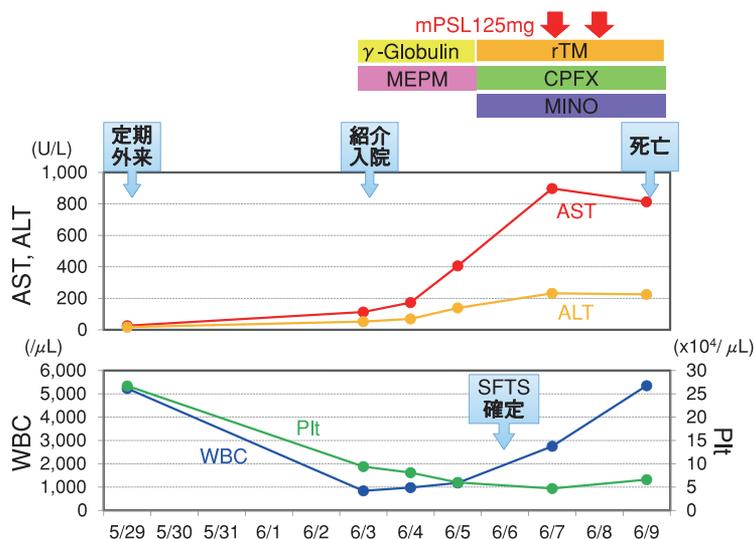


図1 臨床経過 (症例1)

SFTS 確定後に抗生剤を変更しステロイド治療を追加したが, 改善乏しく第6病日に死亡した

表2 検査成績 (症例2)

尿検査:		凝固系:	
Protein	(+-)	PT	94 %
Glucose	(-)	APTT	42.4 sec
Ketone	(-)	FDP	<2.5 µg/dl
WBC	(-)		
末梢血:		血液化学:	
Hb	14.8 g/dl	T-bil	0.4 mg/dl
RBC	431×10 ⁴ /µl	AST	103 U/L
Ht	42.6 %	ALT	60 U/L
WBC	3,660 /µl	γ-GTP	35 U/L
neu	52.2 %	LDH	304 U/L
eos	0.5 %	BUN	26 mg/dl
bas	0.3 %	Cr	1.11 mg/dl
mon	8.7 %	Na	140 mEq/l
lym	38.3 %	K	4.2 mEq/l
A-lym	0 %	Cl	104 mEq/l
Plt	12.3×10 ⁴ /µl	CRP	0.14 mg/dl
IPF	3.3 %	Ferritin	680 ng/ml

【症例3】85歳，女性

主 訴：発熱，意識障害

既往歴：高血圧，糖尿病

家族歴：夫(2年前に死去)は日本紅斑熱に罹患歴あり
現病歴：2014年8月，38℃台の発熱のため近医を受診し，輸液・抗生剤投与を受けたが改善せず，5日前に前医に入院した．その後も解熱なく，徐々に意識障害が出現したため，当院に転院搬送された．

身体所見：意識JCS 30，血圧91/67mmHg，脈拍99/分・整，体温36.8℃，SpO₂ 98%(経鼻1L)．眼結膜：貧血なし・充血あり．腹部：左下腹部に1ヵ所粟粒大紅色疹あり，肝・脾に触知せず．四肢：下腿浮腫なし，関節腫脹なし．

検査所見(表3)：白血球数3,730/µlと軽度低下に留まるも異型リンパ球が18%認められた．血小板数は6.8×10⁴/µlと低下し，AST優位の肝障害，LDH高値(1,290/µl)が見られた．フェリチンは10,866ng/mlと著明高値であったが，DIC所見には乏しく，CRPは陰性であった．

臨床経過(図3)：経過や検査所見よりSFTSが疑われ，MINO・CPFVに加え，フェリチン著明高値より血球貪食症候群様の病態を呈している可能性を想定しrTM・mPSL(Methylprednisolone)の併用を開始した．入院翌日に患者血清よりSFTSウイルスPCR陽性が判明したが，腹部の粟粒大の紅斑部の皮膚生検からはウイルスは検出されず刺し口とは断定できなかった．集学的治療を継続したところ，緩徐ながら検査値・全身状態ともに改善し，第21病日に転院した．

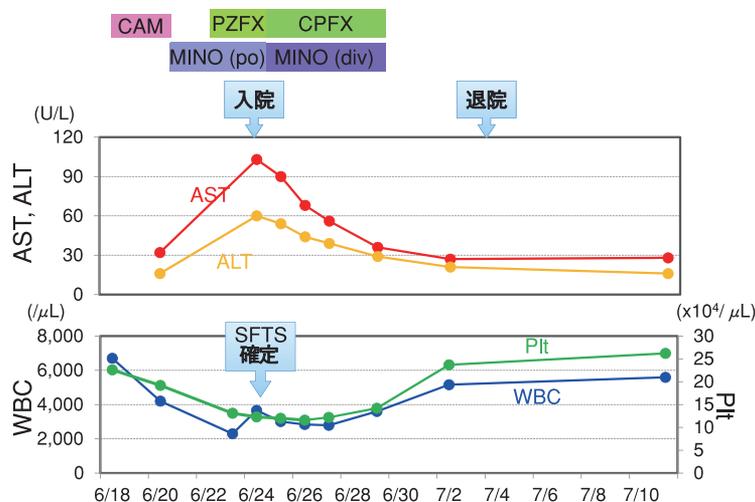


図2 臨床経過 (症例2)

肝障害，血小板減少ともに軽度で，短期間で改善，退院した

表3 検査成績 (症例3)

尿検査:		凝固系:	
Protein	(3+)	PT	91 %
Glucose	(4+)	APTT	51.8 sec
Ketone	(3+)	FDP	2.6 µg/dl
WBC	(-)		
末梢血:		血液化学:	
Hb	14.6 g/dl	T-bil	0.5 mg/dl
RBC	475×10 ⁴ /µl	AST	265 U/L
Ht	42.4 %	ALT	84 U/L
WBC	3,730 /µl	γ-GTP	27 U/L
neu	73 %	LDH	1,290 U/L
eos	0 %	CK	778 U/L
bas	0 %	BUN	14 mg/dl
mon	5 %	Cr	0.67 mg/dl
lym	3 %	Na	134 mEq/l
A-lym	18 %	K	4.0 mEq/l
Plt	6.8×10 ⁴ /µl	Cl	99 mEq/l
IPF	15.1 %	Fe	94 µg/dl
		CRP	0.01 mg/dl
		Ferritin	10,866 ng/ml

考 察

臨床像の異なる SFTS の3例を短期間に経験した。症例1で血球減少が著しく、急激に意識障害や多臓器不全が進行して死亡した。症例2は血球減少や肝障害も軽度で短期間で治癒した。症例3は意識障害をきたし、フェリチン著明高値など重症例と考えられたが、治療とともに緩徐に改善し救命しえた(表4)。3例ともに重症度、臨床経過とも大きく異なっており、SFTS が極めて臨床的多様性に富む疾患であることが示唆された。

SFTS はブニヤウイルス科フレボウイルス属に属する SFTS ウイルスが、マダニによる咬傷を介し感染する疾患である。症状として、発熱、消化器症状が多くの患者で認められ、意識障害や失語などの神経症状、皮下出血や消化管出血などの出血症状を伴うこともある⁵⁾。ダニによる咬傷痕が確認できない場合も多く、感染患者の血液・体液との接触感染の報告もあり2次感染の注意が必要である。潜伏期間は6日~2週間で、診断は血液などのサンプルからのウイルス分離・同定およびRT-PCRによるウイルス遺伝子の検出が基本である。致死率は本邦では約30%とされるが、中国では調査が進み10数%まで低下したとされている^{6),7)}。その理由として、SFTS には特異的な臨床・

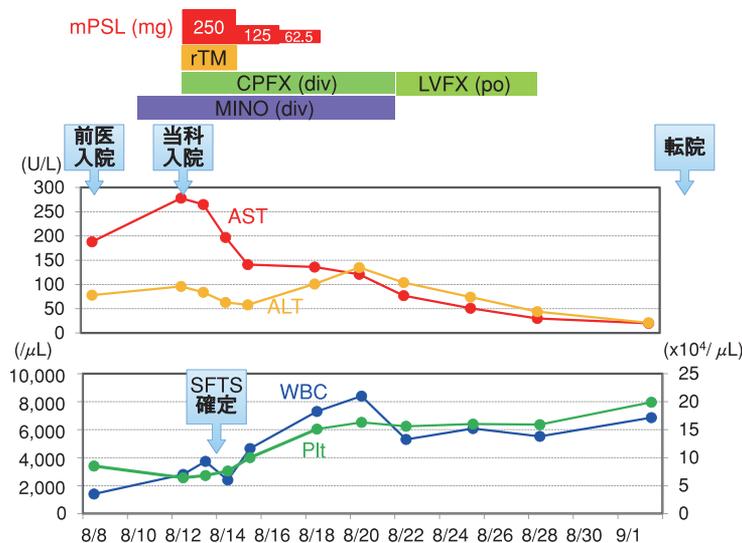


図3 臨床経過 (症例3)

初期より SFTS を疑い集学的治療を行ったが、意識障害を伴い全身状態の改善も緩徐であった

表4 3例の臨床像のまとめ・比較

		症例1	症例2	症例3
年齢・性		82歳・男性	69歳・男性	85歳・女性
主症状		食欲不振, 発熱	倦怠感, 微熱	発熱, 意識障害
皮膚所見		後頸部に刺し口	大腿部に刺し口	(腹部に紅斑 → ウイルス検出なし)
末梢血	WBC (/μL)	840	3,660	3,730
	A-Lym (%)	1.0	0.0	18.0
	PLT (/μL)	9.4×10 ⁴	12.3×10 ⁴	6.8×10 ⁴
生化学	AST (U/L)	113	103	265
	LDH (U/L)	422	304	1,290
	CPK (U/L)	364	—	788
	CRP (mg/dl)	0.12	0.14	0.01
治療	抗生剤	CPFX+MINO	CPFX+MINO	CPFX+MINO
	DIC等	rTM	なし	rTM, mPSL
転帰		死亡	治癒	軽快・転院

DIC: disseminated intravascular coagulation, CPFX: ciprofloxacin, MINO: minocycline, rTM: recombinant thrombomodulin, mPSL: methylprednisolone

検査所見がなく、本邦では軽症例の診断がつかず重症例のみが診断に至っていることなどが考えられる。特異的な治療法はなく対症療法が主体となるが、ニューキノロン・TC系の併用やリバビリン投与が有用な可能性も報告されている^{7)~9)}。

今回、我々が経験したSFTSの3例では、日本紅斑熱やつつが虫病などのマダニ感染症と異なり、刺し口以外の皮疹は認められなかった。また、発熱・血球減少・肝障害など急性ウイルス感染を示唆する所見にも関わらず、CRPが陰性である点特徴的と思われた。SFTSの重症化リスクとしては、高齢者、意識レベルの低下、LDH・CKの著明上昇などが挙げられている⁶⁾。重症化以外にも、感染患者の血液・体液との接触感染の可能性があり早期からの感染対策が必要となるため、積極的にSFTSを疑い速やかに対応することが重要である。

結 語

SFTSには重症化例があることに加え、接触感染予防策が必要なことから、血小板減少を伴う発熱やマダニ咬傷の機会がある患者に対してはSFTSの可能性を疑い、早期に確定診断(PCR等)を行う必要がある。

文 献

- 1) 谷英樹: 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS). 臨床と微生物 2014; 41: 45-9
- 2) Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, et al: Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. N Engl J Med 2011; 364: 1523-32
- 3) Hayasaka D, Shimada S, Aoki K, et al: Epidemiological survey of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in ticks in Nagasaki, Japan. Trop Med Health 2015; 43: 159-64
- 4) 森川茂, 宇田昌彦, 加来義浩, 他: 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. IASR. 2013; 34: 303-4
- 5) 西條政幸, 下島昌幸, 福士秀悦, 他: 国内で確認された重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 患者8名の概要. IASR. 2013; 34: 40-1
- 6) Guo CT, Lu QB, Ding SJ, et al: Epidemiological and clinical characteristics of severe fever with thrombocytopenia (SFTS) in China: an integrated data analysis. Epidemiol Infect 2015; 6: 1-10

- 7) Liu W, Lu QB, Cui N, 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 : 1292–9
- 8) Shimada S, Posadas-Herrera G, Aoki K, et al: 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
- 9) Shimojima M, Fukushi S, Tani H, et al: Combination effects of ribavirin and interferons on severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection. *Viol J* 2015 ; 12 : 181

Three cases of severe fever with thrombocytopenia syndrome presenting with differing clinical features experienced in our hospital

Kanakan BEKKU¹⁾, Masahiro OURA¹⁾, Hiroki INOUE¹⁾, Yu IWASAKI¹⁾, Naotsugu MURAKAMI¹⁾, Tomoko HARA¹⁾, Yoshiko KANEZAKI¹⁾, Yasumi SHINTANI¹⁾, Tetsuya GOTO¹⁾, Fumihiko MAHARA²⁾

1) Division of General Medicine, Tokushima Red Cross Hospital

2) Mahara Clinic

Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) is an infectious disease caused by the SFTS virus, transmitted by a tick vector. As we report here, 3 patients with SFTS were admitted to our hospital over a short period. Case 1 was an 82-year-old man who presented with thrombocytopenia (9.4×10^4 cells/ μ L), leukopenia (840 cells/ μ L), and suspected severe bacterial infection. We initiated treatment, but the liver dysfunction and disturbance of consciousness progressed. A sewing mouth from a tick was found on the patient's posterior cervical region, and a diagnosis of SFTS was made on the fourth day following admission. The patient's treatment was adjusted upon diagnosis of SFTS; however, his condition deteriorated rapidly and he died on the seventh day after admission. Case 2 was a 69-year-old man who presented with slight cytopenia; his condition improved rapidly following PZFX and MINO administration. Case 3 was an 85-year-old woman. Following presentation with fever at a nearby clinic, she developed disturbance of consciousness and was transferred to our hospital. Thrombocytopenia (6.8×10^4 cells/ μ L), liver dysfunction, and hyperferritinemia (10,866 ng/mL) were identified. We suspected SFTS, and initiated treatment with steroids, CPF, and MINO. The diagnosis of SFTS was made on the second day following admission, as the patient's condition improved gradually with continuation of treatment. As demonstrated by these three cases, the severity and clinical features of SFTS are extremely variable. It is necessary to handle cases of SFTS with a level of flexibility corresponding to its clinical variability.

Key words: Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS), tick-borne disease, thrombocytopenia

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 21 : 75–80, 2016
