別添１

IASR

初めて診断されたオズウイルス感染症患者

(速報掲載日　2023/6/23)

オズウイルス（Oz virus:OZV）はオルソミクソウイルス科（Family *Orthomyxoviridae*）トゴトウイルス属（Genus *Thogotovirus*）に分類される新規RNAウイルスである。2018年に本邦でタカサゴキララマダニ（*Amblyomma testudinarium*）より分離同定され[1]、野生動物の血清抗体調査によって国内での広い分布が予測されていたが[2]、世界的にヒトでの発症や死亡事例は確認されていなかった。

今回初めて、発熱・倦怠感等を主訴として受診し、心筋炎により亡くなられた患者が、ウイルス学的・病理学的にOZV感染症と診断されたので報告する。

症例

2022年初夏、高血圧症・脂質異常症を基礎疾患にもち、海外渡航歴のない茨城県在住の70代女性に倦怠感、食欲低下、嘔吐、関節痛が出現し、39℃の発熱が確認された。新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）のPCR・抗原検査は陰性であった。肺炎の疑いで抗生剤を処方されて在宅で経過を観察していたが、症状が増悪し体動困難となったため再度受診しその後、紹介転院となった。

来院時、意識は清明で血圧121/80mmHg、脈拍数105bpm（整）、体温38.3℃、呼吸数22/min、SpO2 94%（室内気）であり、身体所見としては右鼠径部に皮下出血が認められたが皮疹はみられなかった。血液検査では、血小板減少（6.6万/μL）、肝障害、腎障害、炎症反応高値（CRP 22.82mg/dL）、CK高値（2049U/L、CK-MB 14IU/L）、LDH高値（671U/L）、フェリチン高値（10729ng/mL）があった。単純CTでは熱源を示唆する明らかな異常は認めなかった。

入院時、右鼠径部に飽血に近い状態のマダニの咬着が確認されたため、重症熱性血小板減少症候群（SFTS）を含む節足動物媒介感染症も疑われた。入院後に実施された検査ではリケッチア感染症・SFTSは否定され、血液培養は陰性であった。

入院後、房室ブロックが認められペースメーカーを留置した。各種検査では心筋炎が疑われた。その後約10日で脈拍が安定したためペースメーカーは抜去した。入院20日目には意識障害が出現し、多発脳梗塞が確認されたため抗凝固療法を開始した。発熱が持続していたが、胸腹部骨盤造影CTでは明らかな熱源となり得る病巣や臓器腫大は指摘し得なかった。

治療継続中の入院26日目、突如心室細動が生じて死亡し、病理解剖が行われた。

OZV感染症診断の経緯

入院時に採取された全血、血清および尿に対し、茨城県衛生研究所において実施した次世代シーケンサー（NGS）によるメタゲノム解析とMePIC v2.0を用いた検索で、すべての検体からOZVの遺伝子断片が検出された。確認のためにウイルス分離試験を行ったところ、全血および血清を接種したVero細胞に細胞変性効果がみられた。さらに国立感染症研究所で培養上清を用いたウイルス粒子の電子顕微鏡観察（図）、および培養上清抽出核酸を用いたOZVの遺伝子断片を検出するRT-PCR検査、real-time RT-PCR（RT-qPCR）検査、ならびにNGSによる完全長ウイルスゲノム解析を実施し、分離された病原体がOZVであることを確認した。保管されていた全血、血清、尿、各種生検材料、解剖検体に対してRT-qPCR検査を実施したところ、いずれの検体からもOZV遺伝子断片が検出され、特に全血と心筋組織で高コピー数であった。血清を用いた抗体検査では、入院日からその後21日目までにかけてOZVに対する特異的な抗体価の上昇が認められた。心筋組織生検と解剖時の心筋組織は、病理組織学的に心筋炎の像を呈しており、*in situ* hybridizationにより心筋細胞にOZV遺伝子を検出した。検査結果と病理組織所見より、本症例はOZV感染により生じたウイルス性心筋炎によって死亡したOZV感染症と診断した。

考察

OZVは、6分節のRNAをゲノムとしてもつエンベロープウイルスで、2018年に愛媛県においてタカサゴキララマダニから初めて分離された[1]。

他のトゴトウイルス属のウイルスには、Bourbon virus（BRBV）、Dhori virus（DHOV）、Thogoto virus（THOV）などがある[3]。本属のウイルスの多くは、マダニまたはヒメダニから検出されており、主にマダニを媒介動物として脊椎動物へ伝播すると考えられている。これまでヒトにはBRBV、THOV、DHOVが感染することが知られていた。ヒトTHOVおよびDHOV感染症例では髄膜炎・脳炎が、BRBV感染症例では急性骨髄抑制による血小板減少、白血球減少などが現れ、これらでは致死例も報告されている[3-6]。OZVはBRBVと系統的に近い[1]。

日本国内の血清抗体調査では，西日本から東日本の一部の野生動物（ニホンザル、イノシシ、シカ）から抗OZV抗体が検出されているが、これまで動物での発症は報告されていない。また、ヒトにおいては限定的な調査であるが、狩猟者24人の検討において2名の抗体陽性者がみつかっている[2]。一方、日本国外からは、動物およびヒトのいずれにおいても血清抗体検出やウイルス検出の報告はない。

OZVが検出されたヒト症例はこれが世界で初めての報告である。心筋生検および病理解剖組織では心筋炎の像が観察され、ウイルス核酸断片が心筋細胞から検出されており、OZVによるウイルス性心筋炎が本症例の主たる病態として矛盾しない。

OZVはマダニから分離されているウイルスであることと、本症例ではマダニの咬着が認められたことから、マダニが本ウイルスを媒介した可能性が考えられる。一方で、咬着していたマダニがもともとOZVを保有していたかは不明で、本症例が実際にマダニの刺咬によりもたらされたことを示す確実な証拠は得られていない。OZVのヒトへの感染経路は明らかになっておらず、今後の調査が必要である。節足動物媒介性ウイルス感染症により心筋炎が起こる報告はないが、BRBVでは急性心不全による死亡例が報告されており、類似の病態を呈している可能性は考えられる。

今後は、類似疾患患者の発生に注視しOZV感染症の発生状況やOZV分布地域を把握する必要がある。原因不明の心筋炎症例や、節足動物媒介感染症が疑われる発熱症例等では、OZV感染症を鑑別にあげ検索を実施することが望まれる。OZVは日本の広い地域に分布している可能性が指摘されており、マダニや野生動物における感染・保有状況を引き続き調査してウイルスの分布地域を明らかにし、感染環と伝播様式についても調査することが急務である。また、狩猟者でOZVに対する抗体保有者が存在することが報告されており、本感染症のリスクを正しく評価するためのさらなる調査が必要である。OZVの性状解析はまだ端緒についたばかりでありウイルス学的性状を明らかにするとともに、OZV感染により心筋炎等を発症する機構を解明することにより、予防・治療法の開発研究を進めていくことが喫緊の課題である。

OZV感染症の検査等についての技術的な相談は国立感染症研究所感染病理部の問い合わせ窓口〔pathology（アットマーク）nih.go.jp〕にご連絡ください。

＊［アットマーク］を@に置き換えて送信してください。

参考文献

1. Ejiri H, *et al.*, Virus Res 249: 57-65, 2018
2. Tran NTB, *et al.*, Emerg Infect Dis 28: 436-439. 2022
3. Roe MK, *et al.*, Emerg Infect Dis 29: 1-7. 2023
4. Moore DL, *et al.*, Ann Trop Med Parasitol 69: 49-64. 1975
5. Butenko AM, *et al.*, Vopr Virusol 32: 724-729, 1987
6. Jonas F, *et al.*, J Virol 96: e01556-21, 2022

国立感染症研究所感染病理部
峰宗太郎　宮本　翔　片岡紀代　大園誠也　佐藤由子　片野晴隆　鈴木忠樹
筑波メディカルセンター病院
寺田教彦　宮﨑賢治　廣瀬知人　小沢昌慶　菊地和德
茨城県衛生研究所
大澤修一　小室慶子　阿部櫻子　内田好明　柳岡知子
国立感染症研究所
ウイルス第一部
福士秀悦　吉河智城　林　昌宏　海老原秀喜

獣医科学部
松鵜　彩　西野綾乃　前田　健
昆虫医科学部
伊澤晴彦　比嘉由紀子　葛西真治
病原体ゲノム解析研究センター
黒田　誠

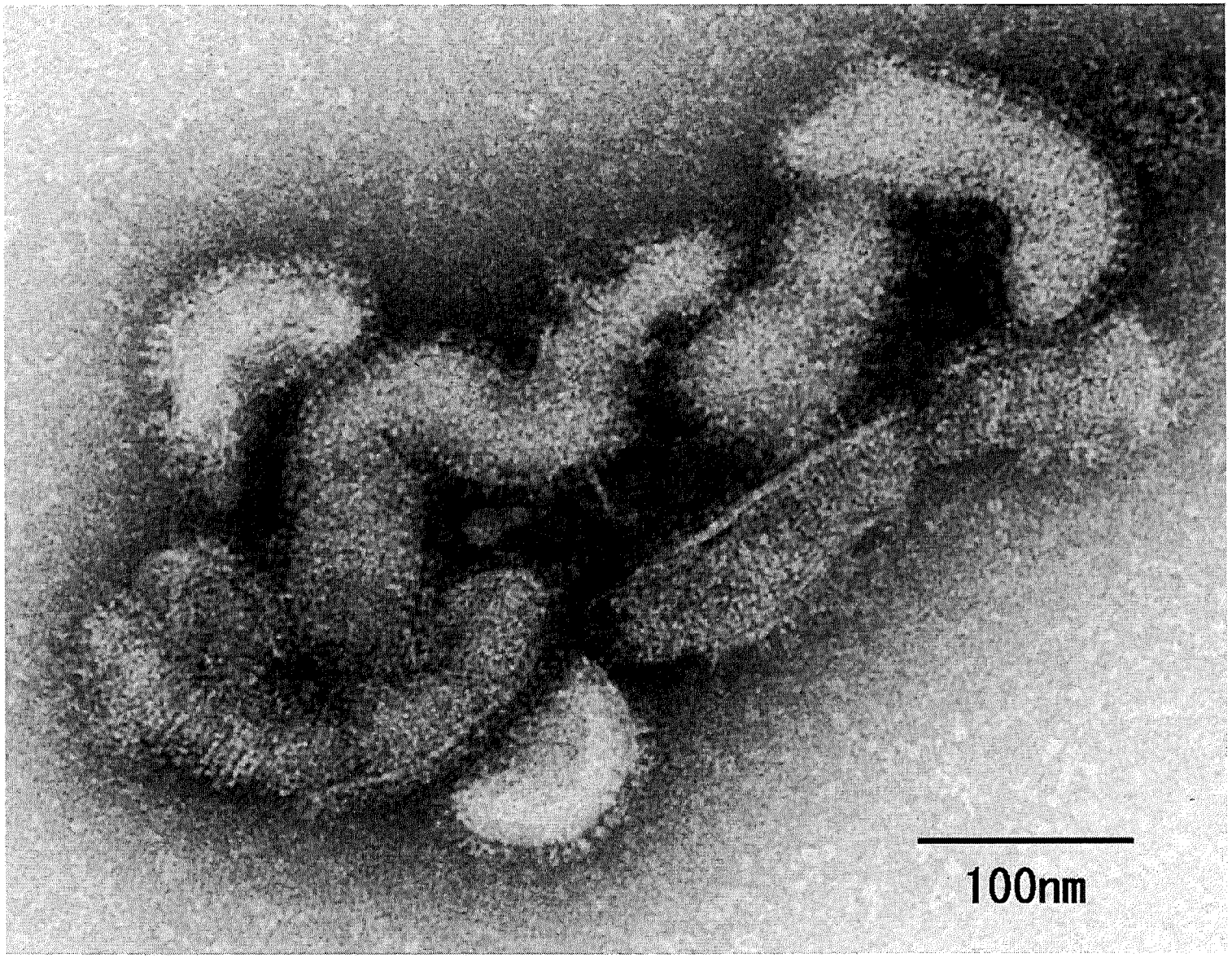


図. 患者検体から分離されたOZV粒子の電子顕微鏡写真

IASR
Infectious Agents Surveillance Report

別添 2

オズウイルス感染症とは

掲載日:2023 年 6 月 23 日

オズウイルス(Oz virus, OZV)は、オルソミクソウイルス科 (Family *Orthomyxoviridae*) トゴトウイルス属 (Genus *Thogotovirus*) に分類される RNA ウイルスである。2018 年に本邦でタカサゴキララマダニ (*Amblyomma testudinarium*)より分離同定され、オズウイルスと命名された。これまで国内のヒトにおける血清を用いた抗体検査の結果により、ヒトにおける感染の可能性が示唆されていたものの、世界的にヒトでの発症や死亡事例は確認されていなかった。2023 年 6 月、ヒト感染症例(致死症例)が本邦から世界で初めて報告された(IASR 速報)。

病原体

OZV はオルソミクソウイルス科トゴトウイルス属に属する、6 分節の一本鎖マイナス鎖 RNA をゲノムとしてもつエンベロープウイルスで、2013 年に愛媛県で採取されたタカサゴキララマダニから、2018 年に初めて分離された(Ejiri H, *et al.*, 2018)。本邦以外から同ウイルスが検出されたという報告はない。

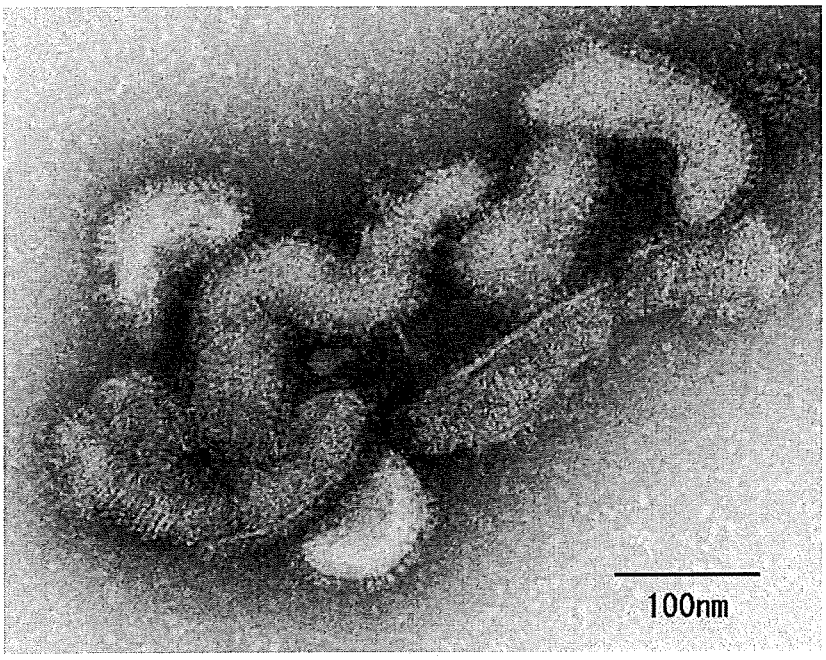


図 1. オズウイルス粒子の電子顕微鏡写真

分布

タカサゴキララマダニは、主として関東以西に広く分布している。野生動物の血清抗体調査によれば、OZV の感染歴があると考えられる野生動物(ニホンザル (*Macaca fuscata*)、ニホンイノシシ(*Sus scrofa leucomystax*)、ニホンジカ(*Cervus nippon*))が千葉県、岐阜県、三重県、和歌山県、山口県、大分県で確認されている(Tran NTB, *et al.*, 2022)。ヒトでは、2013～2019 年に得られた山口県の狩猟者の血清を用いた抗体検査の結果、24 名中 2 名で抗 OZV 抗体が陽性だったという報告がある(Tran NTB, *et al.*, 2022)。これらの結果は、OZV が日本

の広い地域に分布している可能性を示唆している。

臨床症状

OZV 感染による症例報告は本邦における 1 例のみ(IASR 速報)であり、OZV 感染による臨床症状を特徴づけることはできない。当該症例は、倦怠感、食欲低下、嘔吐、関節痛、39 度の発熱を主訴とし、心筋炎で死亡した。死後、検査結果と病理組織所見よりウイルス性心筋炎と判明した。

なお、上記のように、血清抗体調査により過去の感染が示唆された事例の報告があり、感染が必ずしも致死的な経過につながるわけではないと考えられるが、臨床症状の特徴の解明のためにはさらなる症例の情報の集積が必要である。

感染経路

OZV はヒトを刺咬するマダニで検出されており、本邦における 1 例(IASR 速報)でも、飽血に近い状態のマダニの咬着が確認されていることから、感染マダニの刺咬により感染する可能性は考えられるが、確たる証拠は得られていない。ヒト感染症例は 2023 年 6 月の報告(IASR 速報)に限られており、当該症例の感染経路について結論は得られていない。

病原体診断

血液等からのウイルスの分離・同定及び RT-PCR 法によるウイルス遺伝子の検出により病原体診断が可能である(Ejiri H, *et al.*, 2018)。また、ペア血清による抗体検査も可能である。いずれの検査も国立感染症研究所で実施可能である。

治療

現時点では有効な治療薬に関する知見はなく、対症療法のみとなる。

予防

感染経路に関する決定的な証拠はないが、マダニに刺されることによる感染の可能性が考えられることから、屋外で肌の露出を少なくしたり忌避剤を使用したりするなどして、マダニに刺されないようにする。ワクチンはない。

参考資料

1. Ejiri H, *et al.* 2018. Characterization of a Novel Thogotovirus Isolated from *Amblyomma Testudinarium* Ticks in Ehime, Japan: A Significant Phylogenetic Relationship to Bourbon Virus. Virus Research 249 (April): 57–65.
2. Tran NTB, *et al.* 2022. Zoonotic Infection with OZ virus, a Novel Thogotovirus. *Emerging Infectious Diseases* 28 (2): 436–39.

別添３

NIID
NATIONAL INSTITUTE OF INFECTIOUS DISEASES
国立感染症研究所

本文書では、国内外の保健機関や研究機関が発表した公式文書に基づいた情報が記載されています。そのため、報道機関向け会見等での発表情報は含まれていません。
国内外の保健機関や研究者が調査中のため、本文書の公開日から情報が大きく更新されている可能性があります。最新の情報をご確認ください。

オズウイルス感染症に関するQ&A

2023年6月23日
国立感染症研究所

＜一般の方向け＞

問1. オズウイルスとはなんですか。感染するとどのような病気になりますか？
答1. 2018年に新たに分離・同定されたウイルスです。感染した場合、どのような症状がでるかについてはまだ詳しいことはわかっていません。研究によると、本ウイルスに過去に感染したことを示す抗体を持っているヒトもいることがわかっているので、感染に気づかないもしくは軽症な場合もあると考えられます。

問2. オズウイルス感染症は世界のどこで発生していますか？
答2. これまで世界でオズウイルス感染症を発症した報告はなく、本邦で2023年6月に報告された2022年に発症した症例が初めての報告です(IASR速報)。

問3. オズウイルスにはどのようにして感染するのですか？
答3. オズウイルスは国内のマダニから見つかっているので、ウイルスを保有しているマダニに刺されることにより感染する可能性が考えられますが、感染ルートに関する十分な知見はまだ得られていません。

問4. マダニは、屋内にいるダニとは違うのですか？
答4. マダニと、食品等に発生するコナダニや衣類や寝具に発生するヒョウヒダニなど、家庭内に生息するダニとでは種類が異なります。マダニ類は、固い外皮に覆われた比較的大型(吸血前3～4mm)のダニで、主に森林や草地等の屋外に生息しており、市街地周辺でも見られます。日本でも全国的に分布しています。

©National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan, 2023.

問 5.どのようなマダニがオズウイルスを保有しているのですか？

答 5. 国内では、これまでタカサゴキララマダニというマダニからウイルスが見つかっています。

問 6. オズウイルス感染症にかからないために、どのように予防すればよいですか？

答 6. 現時点では、感染経路は不明ですが、ウイルスを持ったマダニに刺されることにより感染する可能性が考えられることから、マダニに刺されないようにすることが重要です。特にマダニの活動が盛んな春から秋にかけては注意してください。オズウイルス感染症だけではなく、国内で毎年多くの報告例がある、つつが虫病や日本紅斑熱、重症熱性血小板減少症候群（SFTS）など、ダニが媒介する他の疾患の予防のためにも有効です。草むらや藪など、マダニが多く生息する場所に入る場合には、長袖、長ズボン、足を完全に覆う靴を着用し、肌の露出を少なくすることが大事です。DEET（ディート）やイカリジンという成分を含む虫除け剤の中には肌に直接塗布するものや、服の上から用いるものがあり、補助的な効果があると言われています。また、屋外活動後はマダニに刺咬されていないか確認して下さい（参考ウェブサイト：https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000164495.html）。吸血中のマダニに気が付いた際は、無理に引き抜こうとせずに、医療機関（皮膚科など）で処置（マダニの除去、洗浄など）をしてもらってください。また、マダニに刺された後、数週間程度は体調の変化に注意をし、発熱等の症状が認められた場合はすみやかに医療機関で診察を受けて下さい。 その際、マダニに刺されたことを医師に説明して下さい。

問 7. 国内で患者が報告された地域は特に感染のリスクが高いのですか？

答 7. 現時点では、詳細な感染経路は不明ですが、オズウイルスを媒介すると考えられるマダニは主に関東以西の全国に分布しており、今回患者が報告された地域以外のマダニからオズウイルスが検出されたことが報告されています。また、野生動物の血清抗体調査で今回患者が報告された地域以外からオズウイルスの感染歴があると考えられる野生動物が確認されていることから、今回患者が報告された地域が他の地域と比較して感染のリスクが高いというわけではありません。

問 8. 動物はマダニに刺されてオズウイルスに感染するのですか？

答 8. 一般に、マダニは野外でヒトを含む多くの種類の動物を吸血することが知られています。国内の野生動物（サル、イノシシ、シカ）を調査したところ、オズウイルスへの感染が示唆される動物もいることがわかっています。

©National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan, 2023.

＜医療従事者等の専門家向け＞

問 1. オズウイルスはどのようなウイルスですか？

答 1. オズウイルスは、オルソミクソウイルス科トゴトウイルス属に属する、6 分節一本鎖マイナス鎖 RNA を有するエンベロープウイルスです。オルソミクソウイルス科のウイルスは酸や熱に弱く、消毒用アルコールなどで急速に失活します。

問 2. 潜伏期間はどのくらいですか？どのような症状が出ますか？

答 2. ヒトにおける感染症例の報告は 1 例のみであり、潜伏期間や特徴的な症状はまだわかっていません。症例の詳細は IASR の報告をご覧ください（IASR 速報）。

問 3. 検査所見の特徴はどのようなものですか？

答 3. ヒトにおける感染症例の報告は 1 例のみであり、一般的なことはまだわかっていません。症例の詳細は IASR の報告をご覧ください（IASR 速報）。

問 4. どのようにして診断すればよいですか？

答 4. 感染経路について現時点で確立された知見はありませんが、マダニに刺された後に、原因不明の発熱等体調不良が生じた時に鑑別疾患の一つとして挙げることが考えられます。また、IASR に報告された 1 例ではウイルス性心筋炎がみられましたが、特徴的な症状や心筋炎の発生頻度などはわかっていません。確定診断には、ウイルス学的検査が必要となります。なお、患者がマダニに刺されたことに気がついていなかったり、刺し口が見つからなかったりする場合も考えられます。

問 5. 治療方法はありますか？

答 5. 現時点では有効な治療薬に関する知見はなく、対症療法のみとなります。

問 6. 患者検体（サンプル）を取り扱う場合の注意点は何ですか？

答 6. 患者の血液や体液にはウイルスが存在する可能性があるため、標準予防策を遵守することが重要です。

問 7. 検査方法等、技術的な内容の相談窓口を教えてください。

答 7. 国立感染症研究所感染病理部 pathology[アットマーク]nih.go.jp にお問い合わせください。

＊[アットマーク]を@に置き換えて送信してください。

©National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan, 2023.

別添４

事　務　連　絡
令和５年５月９日

各（都道府県／保健所設置市／特別区）　衛生主管部（局）御中

厚生労働省健康局結核感染症課

ダニ媒介感染症の予防啓発及び対策の推進について（協力依頼）

日頃より感染症対策に御協力いただきましてありがとうございます。

重症熱性血小板減少症候群（SFTS）や日本紅斑熱を含むダニ媒介感染症については、発生する地域の広がりとともに継続して患者の発生が報告されています。

マダニは、シカやイノシシなどの野生動物が生息する環境のほか、民家の裏山や裏庭、畑などにも生息していることから、特に屋外でのキャンプやハイキング、農作業や草刈り、山中での作業（山菜採りや狩猟等）は、ダニに咬まれるリスクが高まります。

厚生労働省では、ダニ媒介感染症の予防対策について、ポスター等を用いた周知・啓発を実施しているところです。

マダニの多くは春から秋にかけて活動が活発になることを踏まえ、保健所、管内市町村、関係機関、関係団体等に対する、ダニ媒介感染症の予防対策についての周知・啓発に、ご協力いただきますようよろしくお願いします。

なお、以下の厚生労働省のウェブサイトからポスターをダウンロードして、ご活用いただくことも可能です。

【ダニ媒介感染症予防啓発ポスター】
掲載URL：https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000164495.html

【照会先】
健康局結核感染症課
動物由来感染症指導係
電話：03-5253-1111（内 2387/2376）