

# 多発血管炎性肉芽腫症と類似した臨床症状を呈した重症熱性血小板減少症候群の1例

大棟浩平\*<sup>1</sup> 大森翔平\*<sup>2</sup> 伊東悠貴\*<sup>2</sup> 岩重洋平\*<sup>2</sup>  
内川宗大\*<sup>2</sup> 嘉藤光歩\*<sup>2</sup> 杉谷盛太\*<sup>2</sup> 大津聡子\*<sup>1</sup>  
大伴裕美子\*<sup>2</sup> 東 義人\*<sup>2</sup>

A case of severe fever with thrombocytopenia syndrome clinically similar  
to granulomatosis with polyangiitis

Kohei OMUNE\*<sup>1</sup>, Shohei OMORI\*<sup>2</sup>, Yuki ITO\*<sup>2</sup>, Yohei IWASHIGE\*<sup>2</sup>, Munehiro UCHIKAWA\*<sup>2</sup>,  
Mitsuho KATO\*<sup>2</sup>, Seita SUGITANI\*<sup>2</sup>, Satoko OTSU\*<sup>1</sup>, Yumiko OTOMO\*<sup>2</sup>, and Yoshihito HIGASHI\*<sup>2</sup>

\*<sup>1</sup>Department of Nephrology, Department of Infectious Diseases,

\*<sup>2</sup>Department of Nephrology, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center, Wakayama, Japan

## 要 旨

症例は76歳、女性。入院10日前から倦怠感と発熱があり、急性上気道炎の診断で経過観察されていたが、改善が乏しく血清クレアチニンの上昇と尿潜血・蛋白陽性の所見および血小板低下がみられ当院入院となった。抗菌薬投与後も改善は乏しく、リンパ腫を鑑別に骨髄生検を行ったところ、血球貪食像が見られた。

Epstein-Barr virus (EBV) や cytomegalovirus (CMV) などのウイルス検査は陰性であり、血球貪食症候群の原因として自己免疫性疾患を鑑別にプレドニゾロン (PSL) の投与が開始されたが、後日 proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody (PR3-ANCA) 陽性が判明し、腎機能障害と副鼻腔炎の所見から、多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis : GPA) が疑われた。腎生検は血小板低値のため施行せず、PSL 投与で経過をみたが、症状の改善は得られなかった。鑑別診断を再検討し、C 反応蛋白 (CRP) 陰性や血小板低値といった所見から重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome : SFTS) を考え遺伝子検査を行った結果、陽性となり診断に至った。抗菌薬と PSL 投与を中止し支持的療法にて改善が得られた。

本例は血管炎を疑う臨床症状と PR3-ANCA 陽性であったことから、GPA を鑑別にまず考える症例であったが、最終的に SFTS が原因と診断しえた。SFTS で PR3-ANCA 陽性となった報告はこれまでのところなく、ANCA 陽性となる鑑別疾患の一つとして SFTS を考慮すべきであると考えられる。

A 76-year-old woman was referred to our hospital due to progressive deterioration of renal function, hematuria, proteinuria, and thrombocytopenia. Prior to an initial diagnosis of acute respiratory infection, the patient had fever and fatigue for 10 days. After admission, bone marrow biopsy was performed to rule out lymphoma and hemophagocytosis was detected. Test results for Epstein-Barr virus and cytomegalovirus were negative. Oral prednisolone (PSL) was initiated on Day 3 of admission because of suspected autoimmune disease, and the serum proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody (PR3-ANCA) test was positive. With progressive deterioration of renal function and the finding of sinusitis on computed tomography, granulomatosis with polyangiitis (GPA) was strongly suspected, based on the clinical criteria. Renal biopsy was not performed due to thrombocytopenia. While

oral PSL was continued, her clinical condition did not improve; therefore, her clinical symptoms and test results were again reviewed. As the platelet count was low and C-reactive protein level was normal, the differential diagnosis included severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS). Polymerase chain reaction tests for SFTS were positive. Oral PSL was terminated, and the patient was discharged on Day 18 with supportive treatment.

This is the first reported case of SFTS with PR3-ANCA positivity. GPA was suspected due to the clinical manifestations; however, a positive PR3-ANCA test implied that SFTS should also be considered in the differential diagnosis of ANCA-positive cases.

Jpn J Nephrol 2019 ; 61 : 598-605.

**Key words** : PR3-ANCA, granulomatosis with polyangiitis, SFTS, vasculitis

## 緒 言

重症熱性血小板減少症候群(SFTS)は2011年に中国から報告されたマダニ媒介性感染症である。発熱・倦怠感や下痢・腹痛などの消化器症状が代表的とされるが臨床像は多彩であり、検査所見として血小板・白血球減少や、血清酵素(AST, ALT, LDH)の上昇などがみられる。臓器障害としては腎機能障害や脳症を合併することもあり、致死率は12~30%とされている<sup>1)</sup>。感染症法において四類感染症に指定され、本邦ではこれまでに400例程度の患者が報告されているが、感染経路としてマダニを介したものの以外に、感染した人や動物との体液接触による感染例も報告され<sup>2)</sup>、厚生労働省から注意喚起がなされている疾患である。

日常診療において全身症状を有する疾患の診断過程では、感染症以外の原因として悪性腫瘍や代謝性疾患といった種々の疾患を検討する必要があるが、腎臓内科領域では血管炎が疑われコンサルトを受けることが多い。今回われわれは、臨床症状とPR3-ANCA陽性の所見からGPAを考えたが、SFTSの診断に至った症例を経験したため報告する。

## 症 例

**患 者** : 76歳, 女性

**主 訴** : 発熱, 腎機能障害

**既往歴** : 高血圧, 糖尿病, 狭心症

**家族歴** : 腎疾患の家族歴なし

**内服薬** : ロサルタンカリウム 25 mg, シダグリプチン 12.5 mg, クロピドグレル 75 mg, 新規薬剤処方なし

**現病歴** : 入院10日程度前から38度台の発熱と食欲低下がみられ、近医から急性上気道炎の診断にて解熱鎮痛薬が処方され経過観察されていた。その後も症状の改善が乏しく発熱が持続するため、再度近医を受診した。同院での入

院1カ月前の血液生化学検査では血清Cr 0.80 mg/dLであったが、血清Cr 1.20 mg/dLと上昇しており、尿潜血・蛋白陽性の所見がみられた。また、血小板 $29.3 \times 10^4/\mu\text{L}$ から $9.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ と急激な低下がみられたため、敗血症や急性進行性糸球体腎炎が疑われ、当院救急外来に紹介受診となった。

**入院時現症** : 身長 150 cm, 体重 44.4 kg(入院1カ月前から-2.6 kg)。顔色不良, 体温 37.3°C(腋窩), 血圧 156/60 mmHg, 脈拍数 92/分・整, 呼吸数 24 回/分

頭頸部; 眼瞼結膜 貧血なし, 眼球結膜 黄染なし, 口腔内白苔・潰瘍見られず, 咽頭発赤なし, 項部硬直・jolt accentuation なし, 頸部リンパ節触知しない。

胸部; 心音 雑音なし, III・IV音 聴取せず, 呼吸音 清  
腹部; 平坦・軟・圧痛なし

四肢; 浮腫なし, 関節所見なし, 皮疹なし  
神経学的所見; 診察上特記所見なし

**入院時検査所見**(Table 1) : 血液生化学検査では腎機能障害や白血球・血小板減少に加えて肝機能障害がみられた。また, CRPは低値であったもののIL2Rやフェリチンといった炎症マーカーが高値であった。尿所見では尿潜血, 尿蛋白ともに陽性で, 変形赤血球と尿細管障害を認めた。後日, PR3-ANCA値が18.3 U/mL, myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody(MPO-ANCA)が陰性であることが確認され, 骨髄検査ではマクロファージによる血球貪食像が散見された(Table 2)。

**心電図** : 正常洞調律

**胸部 X 線検査**(Fig. 1a) : 間質性肺炎や出血を疑う肺野病変は認めなかった。

**頭部・胸部~骨盤部 CT**(Fig. 1b~d) : 左肺下葉に索状影が見られた。リンパ節腫脹や膿瘍は見られなかった。腎腫大は見られず, 右上顎洞に副鼻腔炎が見られた。

**皮膚生検**(Fig. 2) : 真皮浅層に軽度のリンパ球浸潤が見られたが, 血管内リンパ腫や血管炎を示唆する所見は見られなかった。

Table 1. Laboratory results on admission

Blood cell counts		Blood chemistry		Serological study		Urinalysis	
WBC	1,300/ $\mu$ L	TP	6.7 g/dL	IgG	3,656 mg/dL	Qualitative	
RBC	405 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	Alb	3.0 g/dL	IgA	400 mg/dL	specific gravity	1.032
Hb	11.8 g/dL	A/G	0.83	IgM	200 mg/dL	pH	5.5
Ht	35.3%	AST	207 IU/L	CH50	22.2 U/mL	glucose	(-)
Plt	8.5 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	ALT	116 IU/L	C3	58.1 mg/dL	protein	3+
		LD	566 IU/L	C4	6.7 ng/dL	white blood cell	+
		T-Bil	0.4 mg/dL	M-protein	(-)	red blood cell	3+
Hemogram		ALP	290 U/L	ANA	<40 times		
Neut	51.2%	$\gamma$ -GTP	28 U/L	MPO-ANCA	<1.0 U/mL	Sediment	
Lymph	38.4%	CK	74 IU/L	PR3-ANCA	18.3 U/mL	red blood cell	5~9/HPF
Eosino	0%	BUN	31 mg/dL			dysmorphic RBC	+
Baso	0.8%	UA	7.1 mg/dL	Infection		white blood cell	10~19/HPF
Mono	9.6%	Cre	1.20 mg/dL	Blood culture	Negative	hyaline cast	5~9/LPF
		Na	130 mEq/dL	HBs-Ag	Negative	epithelial cast	5~9/LPF
Coagulation		K	4.3 mEq/dL	HBc-Ab	Negative	granular cast	1~5/LPF
PT-INR	0.89	Cl	99 mEq/dL	HBs-Ab	Negative		
APTT	46.4 sec	Ca	8.4 mEq/dL	HCV-Ag	Negative	Biochemistry	
D-dimer	6.0 $\mu$ g/mL	P	4.4 mEq/dL	HIV-Ag/Ab	Negative	protein	1.9 g/gCre
		CRP	0.15 mg/dL	RPR	Negative	B <sub>2</sub> -MG	28,370 $\mu$ g/L
		Glu	140 mg/dL	TPHA	Negative		
		HbA1c	6.1%	T-SPOT	Negative	Blood gas	
		FT4	0.91 ng/dL	ParvovirusB19-IgM	Negative	pH	7.450 mmHg
		TSH	0.90 IU/mL	CMV-Ag pp65	Negative	pCO <sub>2</sub>	33.9 mmHg
		Ferritin	8,899 ng/mL	Anti-EB IgM VCA (EIA)	0	pO <sub>2</sub>	89.1 mEq/L
		IL2R	1,167 U/mL	Anti-EB IgG VCA (EIA)	6.3	HCO <sub>3</sub>	23.2 mEq/L
				Anti-EBNA IgG Ab	3.7	Lac	1.2 mEq/L

Table 2. Bone marrow findings

Findings in bone marrow smear examination	No. of nucleated cells	13,500/ $\mu$ L
	Megakaryocyte count	31.3
	M : E ratio	7.20
	No abnormal cells	
Marrow blood chromosomes	G-banding	46, XX(20/20 cells)

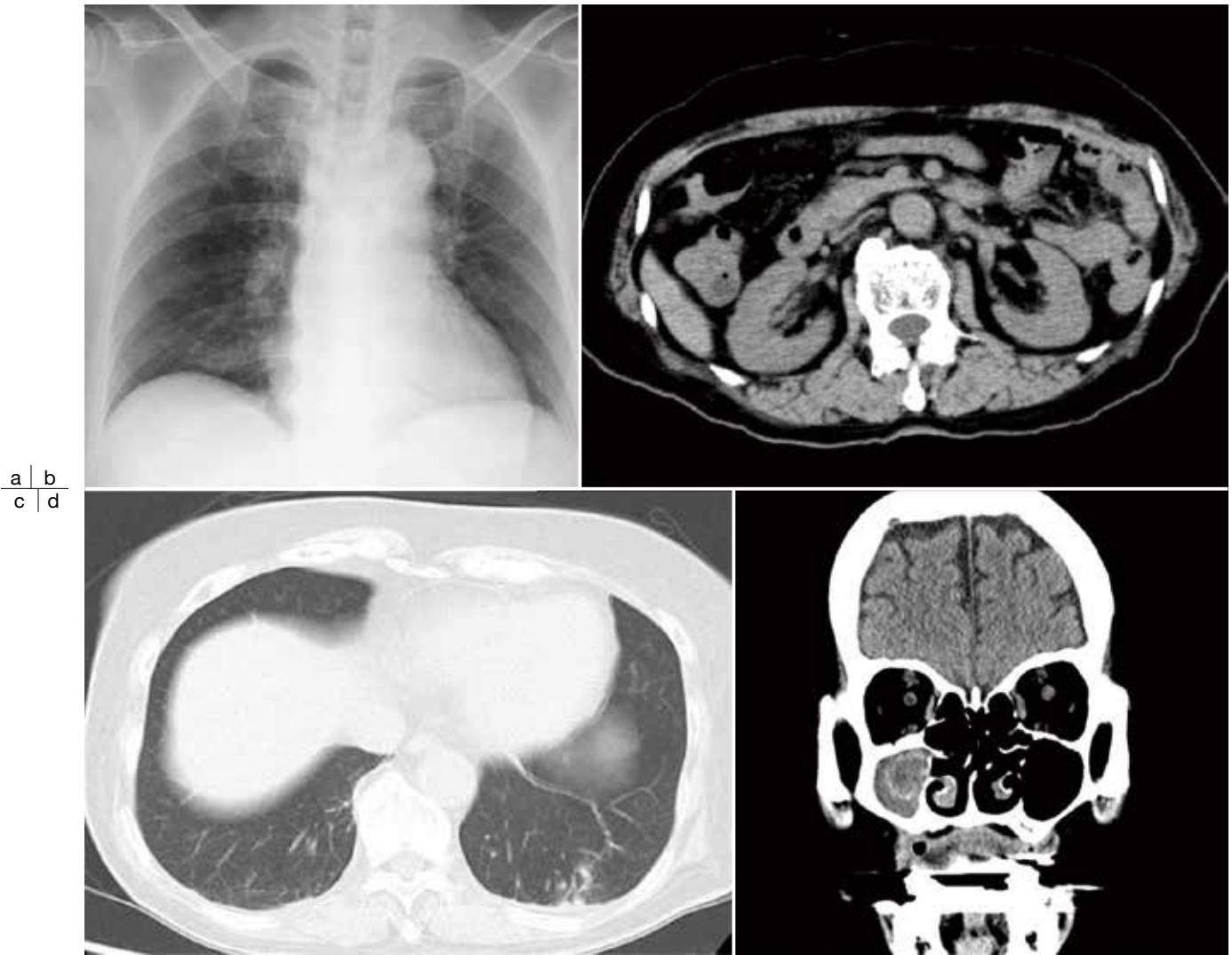
Lymphoma was not found on bone marrow examination, however, findings of hemophagocytic syndrome were observed.

**入院後経過：**尿路感染症による敗血症がまず疑われたが、フェリチン高値の所見からは感染症以外の疾患の可能性も考えられたため、血液内科に入院となった。抗菌薬として広域にメロペネム (MEPM) の投与を開始したが、症状改善は乏しく次第に悪化傾向であった。そのため、血管内リンパ腫などを鑑別に骨髓・皮膚生検 (Fig. 2) を行ったところ、血球貪食像が散見された。

成人の血球貪食症候群は感染症や自己免疫疾患を基礎疾

患として発症することが多く、EBV や CMV などのウイルス検査を行ったが陰性であった。そのため、何らかの自己免疫性疾患を疑いプレドニゾロン (PSL) 1 mg/kg/日 (45 mg/日) の投与がまず開始された。入院時の CT にて副鼻腔炎が見られており、入院後の採血検査で血清 Cr 1.4 mg/dL と上昇し、後日 PR3-ANCA が 18.3 U/mL と陽性であることが判明したことから、GPA が疑われ腎臓内科に紹介受診された。

GPA の確定診断のため腎生検が検討されたが血小板数



**Fig. 1. Radiological images**

- a: Chest X-ray on admission showing no interstitial pneumonia or bleeding  
 b: Abdominal CT on admission showing no renal swelling  
 c: Chest CT on admission showing trabecular shadows on the left lung lower lobe  
 d: Sinus CT on admission showing sinusitis

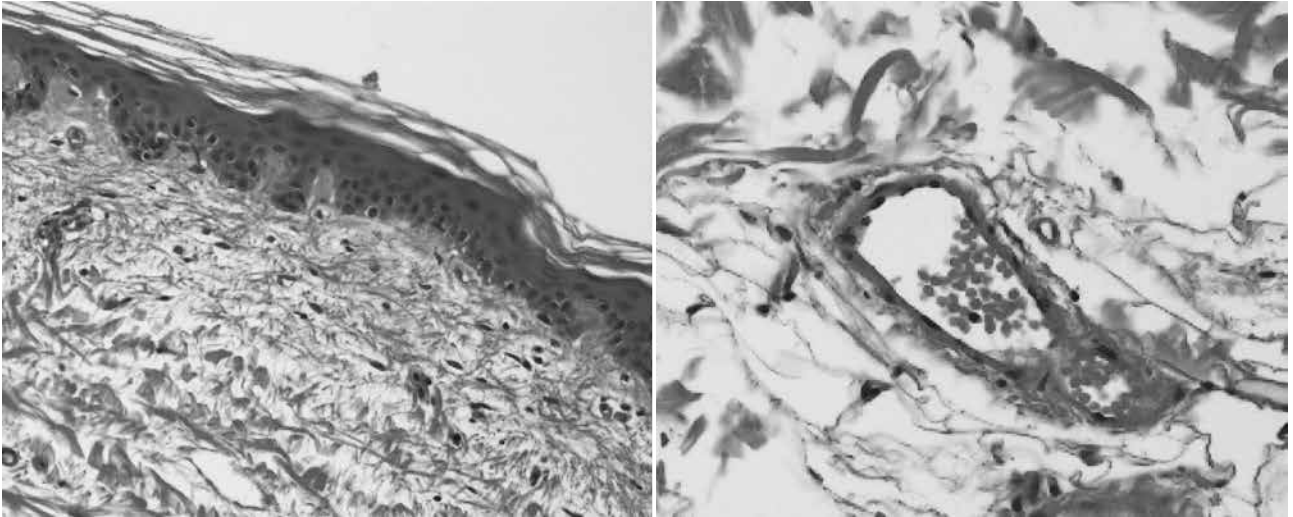
が7.2万と低値であり、入院中に口腔内出血も見られたことから腎生検の出血リスクは高いと考えられた。そのためPSLによる治療反応性をまず確認する方針としたが、全身状態の改善は乏しかった。鑑別診断を再検討した結果、SFTSを考え遺伝子検査を依頼したところ、陽性となり確定診断に至った。

速やかに抗菌薬とPSLの投与を中止とし、輸液や栄養剤の補助を中心とした支持的な療法を継続したところ、入院10日目頃から次第に血小板数の増加や腎機能の改善が得られたため、入院18日目に退院となった。臨床経過のま

とめを Fig. 3 に示す。

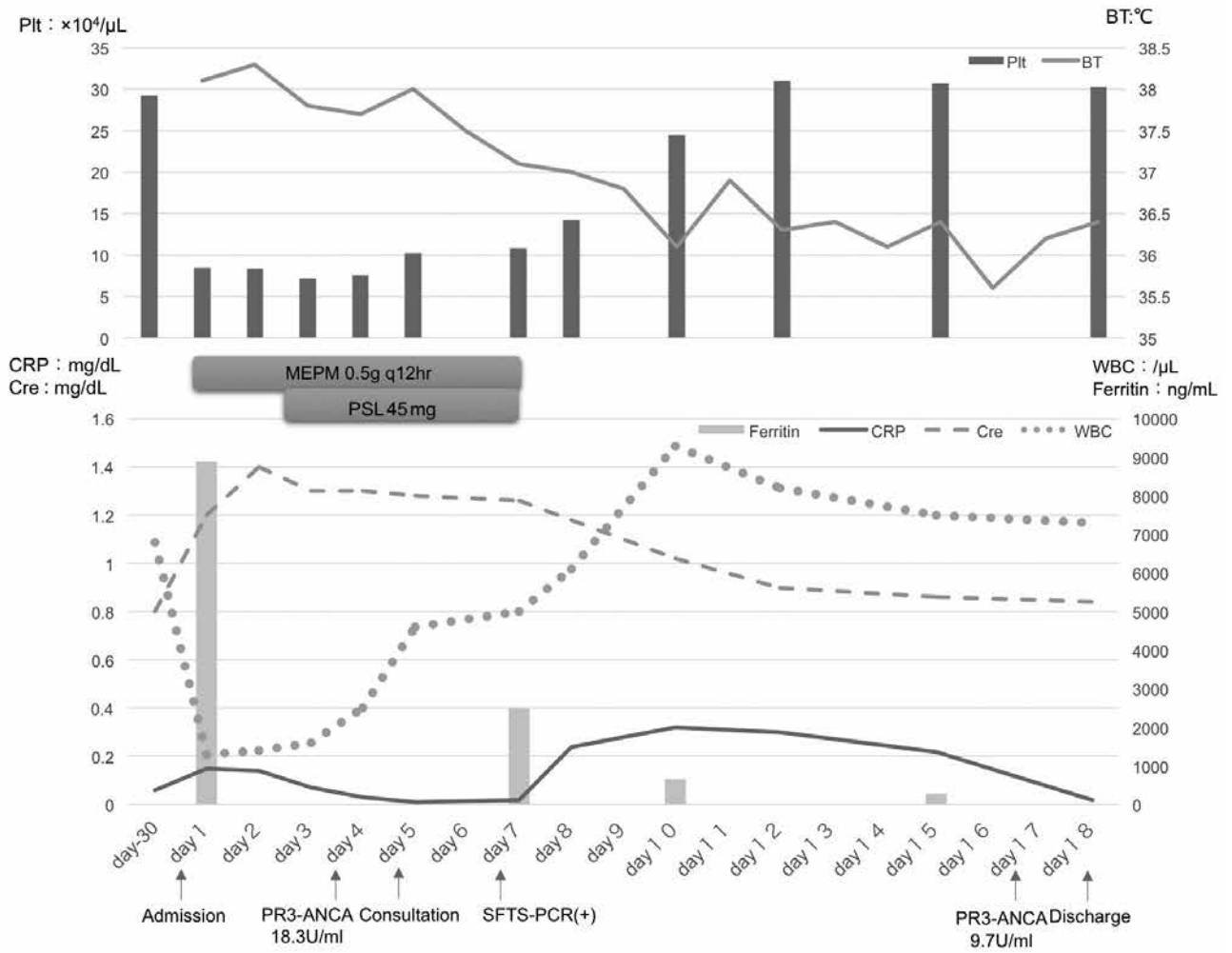
## 考 察

SFTSの国内初報告は2012年に溯り、以後西日本を中心に近年報告数が増加している。SFTSウイルスに感染後6日から2週間程度の潜伏期を経て発症するが、日本紅斑熱やツツガムシ病とは異なり、ダニ咬傷痕がないことも多いため、臨床症状や検査所見からSFTSを疑うことが診断につながる。確定診断は血液や体液(尿や脳脊髄液など)を材料



**Fig. 2. Skin biopsy findings**

Skin biopsy images showing mild lymphocytic infiltration in the dermal superficial layer



**Fig. 3. Clinical course**

とした RT-PCR 法による遺伝子検査が有用であり、2013 年 4 月以降は全都道府県の地方衛生研究所で検査可能な体制が整備されているが、疾患に特異的な症状がない点が診断を困難にさせている。

本症例では発熱、倦怠感といった全身症状と副鼻腔炎に加え、尿蛋白陽性、顕微鏡的血尿を伴う腎機能障害、PR3-ANCA 陽性の検査所見がみられたことから、ANCA 関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis : AAV) が当初疑われた。

AAV の診断は、原因不明の全身症状の持続などから原発性血管炎を疑うことからまず始まる。原発性血管炎の診断は、1) 症候が AAV または結節性多発動脈炎に特徴的であること、2) 組織学的に診断された血管炎または肉芽腫性病変、ANCA 陽性、血管炎が示唆される特異的な検査所見 (多発性単神経炎など)、好酸球増多のいずれかを満たすこと、3) 症候を説明する他の疾患 (悪性腫瘍、結核・感染性心内膜炎などの感染症、SLE などの自己免疫性疾患) がいないこと、の 3 つの要件を満たした症例とされるが<sup>3)</sup>、血管炎のゴールドスタンダードである組織診断が行えないことや、原発性血管炎と似た症状・所見を示す血管炎類似病態との鑑別が困難な症例も多い。

AAV に特徴的な症候を示したものとして、9 項目 8 臓器における臨床徴候と検査異常を評価した Birmingham vasculitis activity score (BVAS) が知られているが<sup>4)</sup>、本症例では発熱や副鼻腔病変、腎病変 (血清 Cr 値の増加 > 30%) といった項目を満たし、PR3-ANCA 陽性の所見と入院後に行われた検査の範囲で症候を説明する他の疾患が明らかでなかったことから原発性血管炎と診断し、Watts らが提唱した分類アルゴリズムから<sup>3)</sup>、GPA を考えた。

しかし一方で、PSL による治療反応性が乏しく、血管炎でみられることが多い白血球や血小板増加、CRP の上昇といった検査所見がみられなかった点や、GPA における皮膚病変の出現率は 13~47% と報告によりばらつきがあるものの<sup>5)</sup>、生検にて血管炎の病理像がみられなかった点など、GPA の臨床像とは異なる所見もみられた。

GPA の診断根拠の一つとなった PR3-ANCA は、高い感度と特異度を示し診断に有用であると報告されているものの<sup>6)</sup>、Streptococcus 属による感染性心内膜炎や HIV (human immunodeficiency virus)、パルボウイルス B19 や C 型肝炎といった感染症をはじめ<sup>7~10)</sup>、関節リウマチや炎症性腸疾患などの炎症性疾患や大腸癌などの悪性腫瘍、プロピルチオウラシルや H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬の薬剤でも PR3-ANCA は陽性となるとされ<sup>11,12)</sup>、急性感染症および敗血症性ショックの患者血清中の ANCA 陽性率の検討において、前者の 9%、

後者の 33% で陽性となったとの報告もあることから<sup>13)</sup>、AAV 以外の疾患についても検討を行う必要があると思われる。

そこで、本症例では血小板減少と CRP 低値という所見に着目し診断の再検討を行った結果、これまでに報告されていない地域であり、ダニ咬傷の病歴もみられなかったが SFTS を疑い、診断確定へと至ることができた。

SFTS に感染した 115 例の臨床所見や採血検査をまとめたデータによると、血小板低下は 91.3% の患者でみられ、非死亡例における CRP の平均値も 0.5 mg/dL と低値であった。また、腎機能障害は 27.8% の患者で併発し、尿蛋白や顕微鏡的血尿がそれぞれ 58.2%、18.2% と報告されていた<sup>14)</sup>。病態を解析するために作製されたアカゲザルの SFTS 感染モデルの腎組織において鬱血やメサンギウム領域の肥厚などが観察されており、腎機能障害は糸球体病変が中心と考えられている<sup>15)</sup>。今回、特徴的な検査所見としてみられたフェリチン高値に関しても、血球貪食症候群を合併した症例で報告されており<sup>16)</sup>、本症例は SFTS に典型的な症状が揃っていたと思われる。

確立された治療法はなく支持療法が中心となるが、重症化に関連する因子として検査値異常 (AST > 400 U/L, LDH > 800 U/L, CK > 1,000 U/L, 血清 Alb < 3.0 mg/dL, APTT > 66.0 sec, 血清 Na 値 < 130 mEq/L など) や出血症状や中枢神経症状などが報告されており<sup>17)</sup>、本症例では経過中にいくつかの項目を満たしたが、自然軽快し、尿所見の改善も得られた。

これまでに SFTS による感染にて PR3-ANCA が陽性となり、原発性血管炎と類似した病態を示した症例は、検索した範囲では報告されていない。PR3-ANCA は健常者でも 2% 程度が陽性となることが報告されているが<sup>6)</sup>、本症例では入院 17 日目に PR3-ANCA の再検査を行ったところ、18.3 U/mL から 9.7 U/mL へと低下した推移がみられた。

感染症による PR3-ANCA が陽性となる機序については、非特異的な B 細胞の活性化や好中球からの PR3 分泌<sup>18)</sup>、敗血症による好中球表面への PR3 の露出や病原体抗原との交差反応性などが考えられている<sup>19)</sup>。また、サイトカインの異常産生が ANCA による好中球の過剰な活性化の誘引となることが知られているが<sup>20)</sup>、SFTS の急性期において IL-6, IL-10, IL-1RA (IL-1 receptor antagonist), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), IP-10 (IFN produced protein-10) や、重症例では TNF- $\alpha$  や IFN- $\gamma$  といった炎症性サイトカインが上昇することが報告されており<sup>21)</sup>、本症例でも感染を契機としたサイトカインの異常産生が、血管炎と

類似した症状を呈した原因の可能性として考えられた。今後の症例の集積が必要と思われる。

原発性血管炎と類似の症状・所見を示す血管炎類似病態の鑑別は多岐にわたるが、治療として PSL 投与を行う血管炎と、抗菌薬、抗ウイルス薬などの投与を行う感染症の鑑別は治療方法が大きく異なるため重要である。本症例では SFTS の診断に至り、PSL や抗菌薬投与を漫然と投与することなく改善を得ることができた。

## 結 語

PR3-ANCA が陽性となり GPA と類似した臨床症状がみられた際に、CRP が低く血小板低値をきたす血管炎と類似した症状があれば、SFTS を鑑別疾患として想起する必要がある。日本国内でも SFTS の報告例は増えてきている。本症例は PR3-ANCA 陽性となった SFTS の症例である。SFTS では PR3-ANCA 陽性の血管炎症候群と類似した病態を示す可能性があり、興味深いと考え報告した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

- 高橋 徹. 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)と SFTS ウイルス. ウイルス 2015 ; 65(1) : 7-16.
- 加藤博史, 八幡裕一郎, 砂川富正, 大石和徳. SFTS のヒト-ヒト感染事例について. IASR 2016 ; 37 : 48-49.
- Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, Mahr A, Segelmark M, Cohen-Tervaert JW, Scott D. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies, *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 222-227.
- Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, Flossmann O, Hall C, Hollywood J, Jayne D, Jones R, Lanyon P, Muir A, Scott D, Young L, Luqmani RA. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 1827-1832.
- 古川福実, 幸野 健, 清島真理子, 池田高治, 川上民裕, 谷川瑛子, 石黒直子, 川名誠司, 陳 科榮, 宇月美和, 尾崎承一, 勝岡憲生, 小寺雅也, 澤井高志, 沢田泰之, 長谷川 稔; 日本皮膚科学会血管炎・血管障害診療ガイドライン改訂版作成委員会. 血管炎・血管障害診療ガイドライン. 2016年改訂版. 日皮会誌 2017 ; 127(3) : 299-415.
- Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, Lesavre P, Lüdemann J, Rasmussen N, Sinico RA, Wiik A, van der Woude FJ. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 1998 ; 53 : 743-753.
- Choi HK, Lamprecht P, Niles JL, Gross WL, Merkel PA. Subacute bacterial endocarditis with positive cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-proteinase 3 antibodies. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 226-231.
- Klaassen RJ, Goldschmeding R, Dolman KM, Vlekke AB, Weigel HM, Eeftinck Schattenkerk JK, Mulder JW, Westedt ML, von dem Borne AE. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with symptomatic HIV infection. *Clin Exp Immunol* 1992 ; 87 : 24-30.
- Chou TN, Hsu TC, Chen RM, Lin LI, Tsay GJ. Parvovirus B19 infection associated with the production of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) and anticardiolipin antibody (aCL). *Lupus* 2000 ; 9 : 551-554.
- Lamprecht P, Gutzeit O, Csernok E, Gause A, Longombardo G, Zignego AL, Gross WL, Ferri C. Prevalence of ANCA in mixed cryoglobulinemia and chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Rheumatol* 2003 ; 21(6 Suppl 32) : S89-S94.
- Bartunková J, Tesar V, Šedivá A. Diagnostic and pathogenic role of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Clin Immunol* 2003 ; 106 : 73-82.
- Peter HH, Metzger D, Rump A, Rother E. ANCA in diseases other than systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1993 ; 93 : 12-14.
- Mege JL, Escallier JC, Capo C, Bongrand P, Velut JG, Quiles N, Soubeyrand J, Durand JM. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and infection. *Adv Exp Med Biol* 1993 ; 336 : 353-356.
- Deng B, Zhou B, Zhang S, Zhu Y, Han L, Geng Y, Jin Z, Liu H, Wang D, Zhao Y, Wen Y, Cui W, Zhou Y, Gu Q, Sun C, Lu X, Wang W, Wang Y, Li C, Wang Y, Yao W, Liu P. 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(11) : e80802.
- Jin C, Jiang H, Liang M, Han Y, Gu W, Zhang F, Zhu H, Wu W, Chen T, Li C, Zhang W, Zhang Q, Qu J, Wei Q, Qin C, Li D. SFTS virus infection in nonhuman primates. *J Infect Dis* 2015 ; 211 : 915-925.
- 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, Omatsu 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, Shimajima 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* 2014 ;

- 209 : 816-827.
17. Gai Z, Liang M, Zhang Y, Zhang S, Jin C, Wang SW, Sun L, Zhou N, Zhang Q, Sun Y, Ding SJ, Li C, Gu W, Zhang F, Wang Y, Bian P, Li X, Wang Z, Song X, Wang X, Xu A, Bi Z, Chen S, Li D. Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through blood contact. *Clin Infect Dis* 2012 ; 54 : 249-252.
  18. Choi HK, Lamprecht P, Niles JL, Gross WL, Merkel PA. Subacute bacterial endocarditis with positive cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-proteinase 3 antibodies. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 226-231.
  19. Csernok E, Schmitt WH, Ernst M, Bainton D, Gross WL. Translocation of proteinase 3 (PR3) on the cell-membrane of polymorphonuclear leukocytes in Wegeners granulomatosis : Correlation with disease activity. *Clin Rheumatol* 1992 ; 11 : 124.
  20. Ishizu A. The pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Jpn J Clin Immunol* 2016 ; 39(6) : 491-496.
  21. 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* 2012 ; 206 : 1085-1094.