

「HTLV-1と糞線虫感染の疫学的検討およびHTLV-1陽性糞線虫症の診療の手引きの策定」

研究分担者 藤田 次郎 琉球大学大学院 感染症・呼吸器・消化器内科学

研究要旨：

1991年1月から2014年12月までに琉球大学医学部附属病院第一内科に入院した患者のうち普通寒天平板培地法にて糞線虫検査、血液検査にて抗HTLV-1抗体測定をした5209例(男性3154例、女性2055例)を対象とした。対象の性、出生年、糞線虫感染およびHTLV-1感染の有無に関し検討した。全体の糞線虫感染率は5.2%で、男性の糞線虫感染率(6.3%)は女性の糞線虫感染率(3.6%)と比較して有意に高かった。また糞線虫の感染率は若年者ほど低く、出生年が1960年以降の患者には糞線虫感染を認めなかった。全体のHTLV-1感染率は13.6%であり、女性の感染率(15.5%)は男性の感染率(12.3%)と比較して有意に高かった。またHTLV-1感染率は若年者ほど低くなっていた。またHTLV-1感染者はHTLV-1非感染者と比較して糞線虫感染率が有意に高い結果となった。

以上の結果を踏まえた上で、「HTLV-1陽性糞線虫症の診療の手引き」の策定を行った。

A．研究目的

糞線虫は皮膚を通してヒトに感染し、主に十二指腸や上部空腸の粘膜に寄生する線虫の一種である。本虫はアフリカ、アジア、および南アメリカの熱帯・亜熱帯に広く分布し、世界的には約5000万～1億人の保虫者がいると推定され、我が国では沖縄・奄美地方が浸淫地となっている。

1991～2004年の琉球大学第一内科入院患者の調査では、入院患者の糞線虫感染率は6.3%で、その95%は50歳以上であった。この結果より沖縄県には今なお約3万人の糞線虫感染者が存在すると考えられる。また糞線虫とヒトT細胞性白血病ウィルス(以下HTLV-1)との重複感染の場合、糞線虫症が重症化しやすいことが知られている。

担癌患者においては抗癌剤の使用による免疫抑制や栄養不良のため、糞線虫症が重症化するリスクが高いと考えられる。

このような背景のもと、1991年1月から2014年12月の24年間で琉球大学医学部附属病院第一内科入院患者のデータを今回あらたに再編・再検討する。糞線虫感染率、HTLV-1感染率、また各癌疾患との糞線虫感染症、HTLV-1感染症の関係を検討することにより、抗癌剤治療による糞線虫過剰症候群の発生を抑制する

ことができ、将来的には糞線虫制圧による衛生環境の改善、癌患者の減少が期待される。

更にこれらのデータを背景に文献的情報収集を行い、HTLV-1陽性糞線虫症の診療の手引きの策定を行う。

また、わが国では糞線虫症は沖縄県に特有の疾患の様相を呈するものであるが、世界的にみると熱帯・亜熱帯に住む多くの人々の福祉に貢献することにもつながると考えられる。

B．研究方法

1．症例対照研究

1991年1月から2014年12月の24年間で琉球大学医学部附属病院第一内科に入院した患者の中で、普通寒天平板培地法による糞線虫便検査および血清抗HTLV-1抗体を測定した5209症例を対象とした。

対象の性、出生年、糞線虫感染およびHTLV-1感染の有無に関し検討した。糞線虫感染とHTLV-1感染の関連性の検討は糞線虫陽性者のいない1960年生まれ以降の患者を除いた4056例を対象として行った。

また上記4056例を対象とし糞線虫感染率に関して、各がん(食道、胃、胆道、肝臓、大腸、肺、膵臓、ATLL以外のリンパ腫)とそれ以外のがんを持つ患者を比較検討した。さらにHTLV-

1抗体陽性者のいない1990年生まれ以降の患者を除いた5168例を対象とし同様にHTLV-1感染率を比較検討した。

糞線虫およびHTLV-1感染率における性差の比較、糞線虫感染とHTLV-1感染の関連性についてはカイ二乗検定を用い解析した。性、年齢を考慮した糞線虫感染およびHTLV-1感染と各がんの関連性についてはロジスティック回帰分析を用い解析した。

2. 「HTLV-1陽性糞線虫症の診療の手引き」の策定

症例対照研究の結果を踏まえ、文献検索を行い、診療の手引きの策定を行った。

(倫理面への配慮)

研究内容に関して、琉球大学臨床研究倫理審査迅速審査で承認を得ている(承認番号651)。個人情報、特に患者さんの臨床情報などは、診療時に使うカルテとは異なり個人情報管理者のみ使用可能な場所に保管を行った。解析を開始する前に患者さんの診療情報から氏名などを削除し、代わりに新しく符号を付ける(匿名化)。個人情報とこの符号とを結びつける対応表は、個人情報管理者のみで厳重に保管した(連結可能匿名化)。この過程により個人情報は解析者には符号のみしか分からず、協力者の個人情報が関係者以外へ漏れることを防止した。

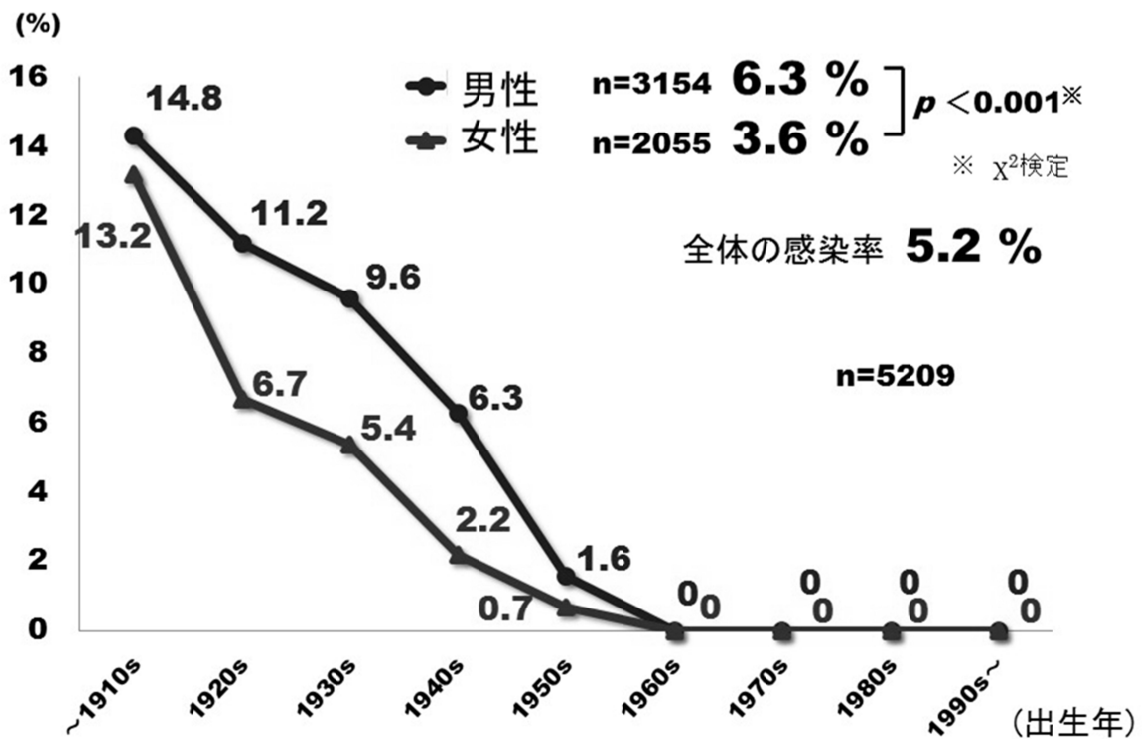


図1 性・生年別糞線虫感染率

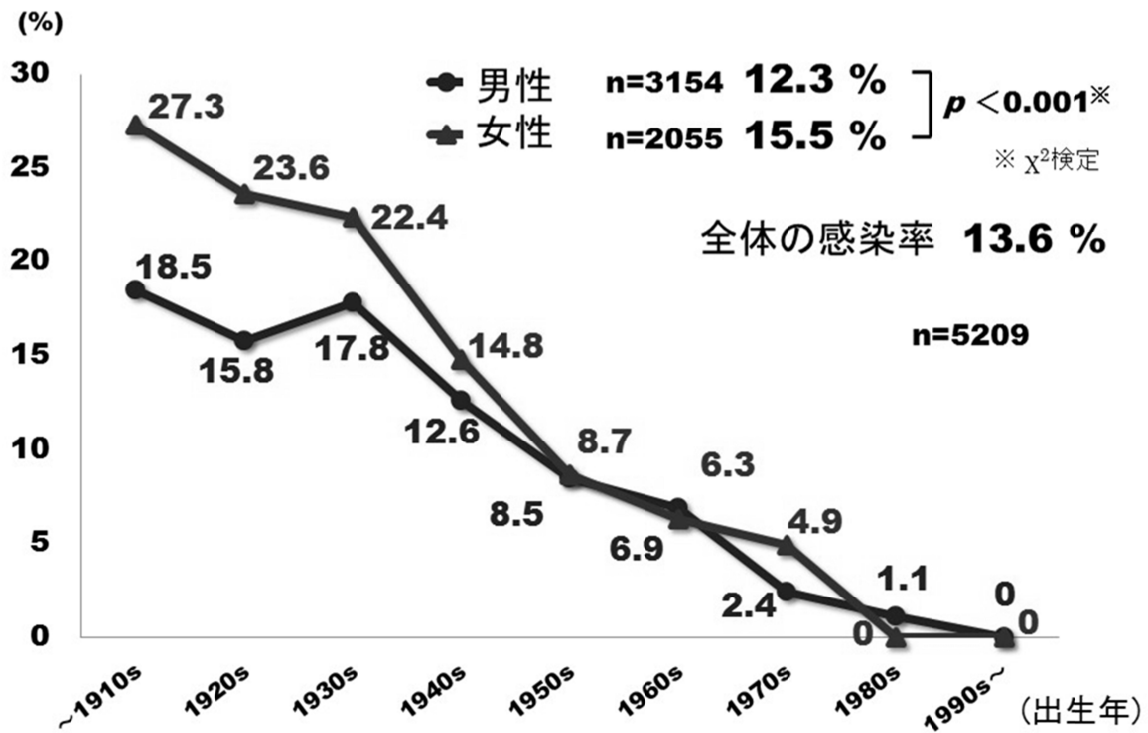


図2 性・生年別HTLV-1感染率

C. 研究結果

1. 症例対照研究

対象の平均年齢は 56.4 ± 17.9 歳であった。全体の糞線虫感染率は5.2%で、男性の糞線虫感染率(6.3%)は女性の糞線虫感染率(3.6%)と比較して有意に高かった。また糞線虫の感染率は若年者ほど低く、出生年が1960年以降の患者には糞線虫感染を認めなかった(図1)。全体のHTLV-1感染率は13.6%であり、女性の感染率(15.5%)は男性の感染率(12.3%)と比較して有意に高かった。またHTLV-1感染率は若年者ほど低くなっていた(図2)。

HTLV-1感染者はHTLV-1非感染者と比較して糞線虫感染率が有意に高い結果となった(図3)。一方糞線虫感染者は非感染者と比較してHTLV-1感染率が有意に高い結果となった(図4)。糞線虫感染と各がんの関連性は認めなかったが(表1)、HTLV-1感染者において肝臓癌およびATLL以外のリンパ腫の発生率が有意に高い結果であった(表2)。

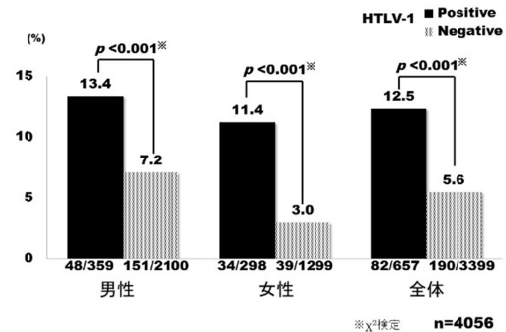


図3 HTLV-1感染の有無別糞線虫感染率

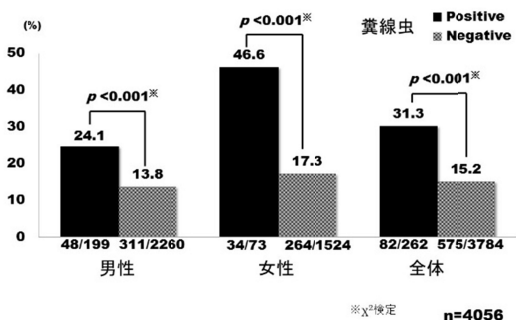


図4 糞線虫感染の有無別HTLV-1感染率

	P -value	オッズ比	95% CI
がん全例	0.06	1.28	0.98-1.66
食道癌	0.29	0.65	0.29-1.45
胃癌	0.42	1.22	0.76-1.97
胆道系癌	0.08	1.90	0.93-3.87
肝臓癌	0.37	0.72	0.35-1.47
大腸・直腸癌	0.82	0.94	0.53-1.66
肺癌	0.68	1.09	0.73-1.64
膵臓癌	0.80	0.83	0.19-3.55
ATLL以外のリンパ腫	0.21	0.28	0.28-2.08

n=4056

※がん全例はコントロールと比較
※各がんはそれ以外のがんと比較

ロジスティック回帰分析

表1 糞線虫感染と各がんの関連性

	P -value	オッズ比	95%CI
がん全例	0.28	0.90	0.75-1.09
食道癌	0.10	0.56	0.29-1.11
胃癌	0.16	0.75	0.50-1.12
胆道系癌	0.90	0.96	0.53-1.84
肝臓癌	0.003	1.91	1.24-2.95
大腸・直腸癌	0.68	0.91	0.60-1.40
肺癌	0.19	0.81	0.58-1.12
膵臓癌	0.19	0.45	0.14-1.49
ATLL以外のリンパ腫	0.005	2.76	1.36-5.62

n=5168

※がん全例はコントロールと比較
※各がんはそれ以外のがんと比較

ロジスティック回帰分析

表2 HTLV-1感染と各がんの関連性

2. 「HTLV-1陽性糞線虫症の診療の手引き」の策定

日々の診療の中で糞線虫感染を疑う場合や、糞線虫感染者、HTLV-1感染者を見た場合に

かに診断、治療を行うかに関して、知識の共有が行えるような手引きを目指し作成した。糞線虫の疫学、生活史の解説、糞線虫症の病態と診断、治療、糞線虫とHTLV-1感染との関連に関

して指針を示した。本報告書では治療と糞線虫とHTLV-1の関連について記載する。

糞線虫の治療

軽症例：治療はイベルメクチンが第一選択薬であり、日本において唯一の保険適応のある薬剤である。軽症の場合にはイベルメクチン200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を1回内服し、2週間後に再度同量を1回内服する。これはイベルメクチンが虫卵に効果がないため、体内に残った虫卵が孵化し発育した頃に再度内服し駆虫率を上げるためである。同内服法で治療4週後の駆虫率は98%であった。副作用は悪心・嘔吐が一過性に認められた報告がわずかにある(13)が、ほぼ安全に使用できる。体重15kg未満の小児と妊婦に対する安全性は確立されていない。駆虫施行後に再度便検査を行い、陽性だった場合は上記治療を繰り返す。

重症糞線虫症：過剰感染症候群・播種性糞線虫症に対する治療は確立されていない。Centers for Disease Control and Prevention (CDC)では、免疫抑制剤の中止とイベルメクチンの14日間連日投与が推奨されている。糞線虫過剰感染症候群の患者に対してイベルメクチンを喀痰中・便中の虫体が陰性になるまで計14日間投与し駆虫し得た報告もある。また国内での保険適応はないがアルベンダゾールの併用が推奨されている。

以上よりイベルメクチンは便及び喀痰中の糞線虫が陰性化するまで200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の量を連日投与するのが望ましいと考えられる。内服できない場合はイレウス管や経鼻胃管より粉碎して投与、もしくは直腸投与する。また駆虫のみでは敗血症、肺炎、髄膜炎などは治癒しないため、全身管理を行い、腸内細菌をターゲットとした抗生剤の投与なども必要である。過剰感染症候群・播種性糞線虫症の診断に至った場合には、感染症内科や寄生虫感染症に精通した医師と連携しながら治療を行っていくことが重要である。

糞線虫とHTLV-1の関連

糞線虫陽性者の方が陰性者と比較してHTLV-1感染率が有意に高いという報告が複数あり、HTLV-1陽性者の方が陰性者と比較して糞線虫陽性率が高いという報告もある。一方で糞線虫の診断に血液検査を用いた場合は、HTLV-1の有無で糞線虫の感染率に差がないとの報告もあり、議論の余地がある。

糞線虫症の重症化因子として、HTLV-1の感染、ステロイド・化学療法の使用、HIV感染などが報告されている。琉球大学での重症糞線虫症の検討では39例中23例がHTLV-1陽性かつステロイドの使用がない状態で重症化しており、HTLV-1陽性というだけで重症化の因子となりうる。

糞線虫とHTLV-1の共感染はATLの発症を促進するという報告がいくつかある。共感染のある方がATLへの化学療法反応が良いという報告や、HTLV-1のウイルス量が少ないという報告もあるが、これらの結論は出ておらず今後検討が必要である。HTLV-1陽性者は寄生虫に反応する抗体であるIL-4、IL-5、IL-13、IgEの産生が低下しているため糞線虫症が重症化しやすく、イベルメクチンによる糞線虫に対する治療効果が低下する。治療抵抗性があるとされている。

D. 考察

1. 症例対照研究

出生年が1960年以降の患者には糞線虫感染を認めなかったことから、今後糞線虫の検索は1960年以前の出生者に対して重点的に行っていくことで検査の効率化が図れると考えられた。

HTLV-1感染者では糞線虫の感染率が有意に高い結果であり、HTLV-1感染者では糞線虫感染により注意が必要と考えられた。

HTLV-1感染者は非感染者と比較して肝臓癌およびATLL以外のリンパ腫の発生率が有意に高かったことから、HTLV-1感染者はATLLのみではなく他のがんに関しても注意する必要がある。

ると考えられた。

2. 「HTLV-1陽性糞線虫症の診療の手引き」の策定

現時点で無症状のHTLV-1陽性の患者が受診した時点で糞線虫のスクリーニング検査を積極的に行うことを支持するエビデンスはない。

糞線虫陽性者は症状の有無にかかわらず駆虫することが推奨される。HTLV-1のスクリーニング検査は行ってもよいと考えられる。

重症糞線虫症の場合は治療抵抗性の確認は重要であるのでHTLV-1感染の有無を確認することが推奨される。

HTLV-1陽性の場合、ATL等のHTLV-1関連疾患を発症していないか確認する。発症が疑われる場合は専門医に相談する。また糞線虫感染の有無にかかわらず今後一定の確率でHTLV-1関連疾患を発症する可能性があることを説明しておくことが望ましい。

E. 結論

HTLV-1感染者においては糞線虫との重複感染の頻度が高いことが示された。また1960年以降の出生者においては糞線虫感染のないことが示された。

日々の診療の中で糞線虫感染を疑う場合や、糞線虫感染者、HTLV-1感染者を見た場合にいかに診断、治療を行うかに関して、知識の共有が行えるような手引きを目指し作成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1) Kinjo T, Nabeya D, Nakamura H, Haranaga S, Hirata T, Nakamoto T, Atsumi E, Fuchigami T, Aoki Y, Fujita J. Acute respiratory distress syndrome due to Strongyloides stercoralis infection in a patient with cervical cancer Intern Med. 54:83-87, 2015

2) 東新川実和、田中照久、平田哲生、外間 昭、名嘉栄勝、藤田次郎：糞線虫症患者の駆虫前後での症状と検査結果の比較検討．Clinical Parasitology. 26:32-35、2015

3) 金城武士：目で見える寄生虫疾患 糞線虫症（呼吸器疾患）目で見える感染症．原永修作、藤田次郎（編）．羊土社．147-9．2015

4) 田中照久：目で見える寄生虫疾患 糞線虫症（消化器疾患）．目で見える感染症．原永修作、藤田次郎（編）．羊土社．150-2．2015

5) 金城福則、仲村将泉、内間庸文、田中照久、金城 徹、平田哲生、藤田次郎、外間 昭：糞線虫症．G.I. Research. 23、242-7、2015

6) 外間 昭：糞線虫症．今日の治療指針2016．福井次矢、高木 誠、小室一成（編）．医学書院．224-5、2016

7) 平田哲生：糞線虫症．寄生虫薬物治療の手引き改訂第9.0版．丸山治彦、加藤康幸、木村幹男、日谷明裕（編）．日本医療研究開発機構 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な治療診断体制の構築」．Pp58-59．2016．

8) Tanaka T, Hirata T, Parrott G, Higashiarakawa M, Kinjo T, Kinjo T, Hokama A, Fujita J: Relationship among Strongyloides stercoralis infection, Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection, and cancer: A 24-year cohort inpatients study in Okinawa, Japan. Am J Trop Med Hyg. 94:365-70、2016

2. 学会発表

1) 鍋谷大二郎、原永修作、橋岡寛恵、上 若生、柴原大典、狩俣洋介、上原綾子、金城武士、比嘉 太、健山正男、藤田次郎：重症糞線虫症における胸部画像所見の検討第55回日本呼吸器学会学術講演会(2015年4月、千代田区、東京都)

2) 東新川実和、田中照久、平田哲生、外間 昭、名嘉栄勝、藤田次郎：糞線虫症患者の駆虫前後での症状と検査結果の比較検討 .第26回日本臨床寄生虫学会大会（2015年6月、宇都宮市、栃木県）

3) 田中照久、古賀絵莉香、山田圭介、武島 翔、藤田 茜、川満美和、大石有衣子、大平哲也、星野訓一、圓若修一、海田正俊、田村次朗、高木 亮、與儀竜治、新垣伸吾、東新川実和、金城 徹、前城達次、平田哲生、金城 渚、外間 昭、藤田次郎、新垣 哲、金城福則：糞線虫の駆虫にて内視鏡的所見の改善が得られた2例．第23回日本大腸検査学会九州支部例会．（2015年8月、宮崎市、宮崎県）

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

特記事項なし