

分担研究課題：

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 教授

## 1. HTLV-1 と糞線虫感染の疫学的検討

- 対象：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 感染の関連性に関し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関してはロジスティック回帰分析を用い解析した。

- 結果：対象の平均年齢は  $56.4 \pm 17.9$  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。

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。

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。糞線虫感染と各がんの関連性は認めなかったが、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。

- 考察：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行われると考えられた。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

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。

- 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 $\mu$ g/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。

- 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。