

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月25日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009年度～2011年度

課題番号：21591296

研究課題名（和文） 沖縄県の島嶼環境を用いた亜熱帯感染症疫学の解析

研究課題名（英文） Epidemiological analysis of infectious diseases in Okinawa islands

研究代表者：

藤田 次郎 (FUJITA JIRO)

琉球大学・医学研究科・教授

研究者番号：80209056

研究成果の概要（和文）：

宮古島において認められる古典型 Kaposi 肉腫の解析に関しては、すでに県立宮古病院、および琉球大学医学部附属病院の皮膚科医との連携により、約 10 症例を確認している。ウイルスの分離、およびその後の genotype 解析などに関して今後検討予定である。また HTLV-1 の carrier における各種疾患（市中肺炎、*Pneumocystis jirovecii* 肺炎、および寄生虫疾患など）の臨床像に関して解析した。さらに島嶼環境であるという沖縄県の特徴を生かし、糞線虫の内視鏡所見、非結核性抗酸菌症の疫学、レジオネラ感染症の疫学調査と遺伝子タイピング、および HIV による感染症（全国との比較も含め）についても、その臨床像をまとめ、論文化した。

2010 年以降には、沖縄県の島嶼環境を利用したインフルエンザウイルス感染症の疫学、重症例の解析などを実施し、多数の英文論文としてまとめることができた。また昨年度は、沖縄県特有の B 型インフルエンザの疫学を解析し、現在論文としてまとめつつある。

研究成果の概要（英文）

With help of dermatology doctors, we corrected about 10 cases of classical Kaposi's sarcoma from the Miyako island. Clinical features of several respiratory infections (community-acquired pneumonia, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, and diseases caused by parasites) in patients with human T-cell lymphotropic virus-1 (HTLV-1) infection has been analyzed. In addition, endoscopic findings of *Strongiloides* infection, clinical features of non-tuberculosis mycobacterial infection, epidemiological molecular analysis of *Legionella* pneumonia, and clinical features of several infectious diseases associated with HIV infection has been analyzed in the Okinawa main island.

Epidemiological analysis of influenza viral infection has been analyzed during the outbreak of the pandemic H1N1 2009 viral infection. in addition, we collected many severe cases with influenza viral infections and clinical characteristics of severe influenza viral infection has been described. In addition, epidemic of influenza virus B infection has been analyzed.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・感染症内科学

キーワード：沖縄県、島嶼環境、HTLV-1、D型肝炎ウイルス、古典型 Kaposi 肉腫

## 1. 研究開始当初の背景

島嶼圏であり、かつ日本の最南端に存在する沖縄県において感染疫学を検討することは、人類のルーツを知る大きな手がかりになる可能性がある。その際に重要な観点は、過去に明らかにされている人類の動きである。沖縄県は東南アジアに近いことから、3 万年前の人類の移動の影響を大きく受けていることが理解できる。すなわち縄文人の遺伝子を色濃く残しているという点である。さらに 2000 年前に朝鮮半島から移住したと考えられている弥生人の移動の影響が少ないことも感染疫学の解析を実施する上で大きな利点となりうる。実際に縄文文化の香りの残る沖縄県においては、縄文人の特色を有する人々（色黒、毛深い、丸顔、かつ小柄）が多数住んでいる。これに加えて本島からの弥生人がミックスしている環境にあり、特に八重山諸島においてその傾向が強い。宮古人のルーツについては、まだ明らかになっておらず、古典型 Kaposi 肉腫を対象とした感染疫学からは、むしろそのルーツはヨーロッパにあると考えざるを得ない事実もある。また外観的にも（色が白く、毛深くなく、面長、かつ高身長）、あるいは語学的にも宮古島は沖縄県において特異な存在であることも知られている。これらの事実を、仮にヨーロッパからの船での他民族の偶然の渡来が、隔離された島々においては、その影響を色濃く受けるということで説明しうるかもしれない。このように沖縄県は日本最南端に位置し、かつ島嶼圏であるという利点を有することから、3つのウイルスの感染疫学を新たに検討することにより、日本人のルーツに関する興味深い新たな事実を発見する可能性がある」と期待できる。

## 2. 研究の目的

沖縄県は日本最南端の県であり、かつ島嶼圏として存在する。この島嶼圏という環境により、様々な感染症の地域性を生み出している。例えば同じ沖縄県内であっても、沖縄本島、および八重山諸島にはヒト T 細胞性白血病ウイルス 1 型 (human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1) の感染率が極めて高く、宮古島においては低いという傾向が存在している。最近の我々の検討では、沖縄本島における HTLV-1 の carrier の比率は、14.0%(472 例/3360 例中)であると報告している (Am J Trop Med Hyg. 2006;74:246-9)。

逆に B 型肝炎ウイルス carrier に共存し、D

型肝炎の原因ウイルスとなる D 型肝炎ウイルスは、沖縄本島、および八重山諸島ではその頻度は低いものの、宮古島においてはこの D 型肝炎ウイルスを有するものの頻度が極めて高いという事実がある。さらにエイズに伴う悪性腫瘍としては、human herpesvirus 8(HHV-8)による Kaposi 肉腫が有名であるが、これとは別に、同じ HHV-8 に起因するものの、エイズに関連しない古典型 Kaposi 肉腫の存在が知られている。この古典型 Kaposi 肉腫は高齢者の男性に極めて稀に認められる病変であり、イスラエル、ギリシャ、イタリア、および東ヨーロッパのユダヤ人に多い病気である。奇妙なことに、この古典型 Kaposi 肉腫は、沖縄県においては宮古島においてのみ認められる。例えば HTLV-1 の感染経路は、垂直感染として母乳、胎盤、産道を介して、また水平感染として性交、輸血、臓器移植などを介して広がることが知られている。しかしながら感染疫学の立場からは、輸血、臓器移植などによる感染は無視できるものであり、やはり人類の生命の営み（生殖、出産、育児）に伴って感染するものが主体である。様々な感染症の病原体の中でもウイルスはウイルス単独では生存できないため、必然的に宿主の細胞に感染して増殖するウイルスの分布は、人間の移動に伴って変化すると考えられる。このことからウイルスの疫学を知ることは、人類の疫学を知る事に直結するといっても過言ではない。

このような背景の下、島嶼圏という沖縄県の環境を利用して様々なウイルスの分布を検討することにより、人類のルーツを推測する感染疫学を展開することを目的としている。

## 3. 研究の方法

### (1) 平成 21 年度の計画

平成 21 年度には、石垣島（八重山諸島の代表として）、宮古島、および沖縄本島における HTLV-1、D 型肝炎ウイルス、および HHV-8 の疫学調査を実施したい。HTLV-1 についてはすでに沖縄本島においては大規模な疫学調査が進行中である（琉球大学医学部附属病院第一内科入院患者を対象にすでに 4000 例を超える症例で解析されており、500 症例を超える carrier が確認されている）。離島である石垣島、および宮古島における疫学調査に際して、関連病院である県立八重山病院、および県立宮古病院の協力の下、入院患者を対象

に、患者さんの同意を取得した後に HTLV-1 の疫学調査を実施したい。さらにサンプル数を増加する際には、これらの地域における検診などを活用し、保健所の協力を得て、HTLV-1 の疫学調査を実施したい。また興味深いデータが得られた際には、必要に応じて、八重山諸島に属する別の島々、あるいは宮古島周辺の島々における HTLV-1 の疫学調査についても検討したい。

D 型肝炎ウイルスに関しては、すでに B 型肝炎ウイルスが存在しないと、D 型肝炎ウイルスは生存しえないことが明らかになっているので、B 型肝炎ウイルスを有する患者における解析となり、当然のことながら症例は限定される。これらの症例の選択に関しては、石垣島における唯一の公立総合病院である県立八重山病院、および宮古島における唯一の公立総合病院である県立宮古病院の協力の下、疫学調査を実施する。すでにこの両病院には、我々の教室から医師が派遣されており、肝疾患に関する専門診療を展開しているため、石垣島、および宮古島における B 型肝炎ウイルス carrier 症例の集積は比較的容易であると考える。これらのデータと、沖縄本島における関連病院におけるデータとの比較を実施する。

古典型 Kaposi 肉腫の診断は、皮膚生検組織の病理診断によることはいままでの古典型 Kaposi 肉腫はきわめて稀な疾患であり、これまでの我々の経験では、症例は宮古島、または宮古島出身者に限定されている。沖縄本島においても経験されているものの、宮古島出身の住民が多く居住する浦添市に住所を有するものに発症している。きわめて稀な疾患であることから、皮膚科の高度専門診療の可能な、県立宮古病院、および琉球大学医学部附属病院に症例が集中しているため、この疾患の疫学調査は容易に実施できる環境に恵まれている。また古典型 Kaposi 肉腫の症例は、前述したように生検にて診断されるため、これらの症例のパラフィンブロックは同様に容易に確保できる環境にある。症例集積を通して、皮膚所見、および組織診断を確認し、患者の同意を取得した後、古典型 Kaposi 肉腫のパラフィンブロック検体集積を実施したい。

## (2) 平成 22 年度以降の計画

まず平成 21 年度の調査において、これらの 3 つのウイルスに関して特有の分布が証明できたならば、この 3 つのウイルスに関して、その遺伝子型を解析することにより病原体の感染経路を類推し、沖縄県へのヒトや病原体の流れを知りうる可能性を探りたい。まず

HTLV-1 については、これまでの疫学調査から判断すると、縄文人に特有のウイルスであることが示唆されているので、明らかに住民の表現型の異なる宮古島から得られたウイルスと、石垣島、あるいは沖縄本島から得られたウイルスの genotype の差に関して解析したい。ただし航空機の普及に伴う島間の人間の移動を考慮すると、現段階での仮説としては、HTLV-1 に関しては同じ genotype を有する可能性が高いと考えている。

D 型肝炎ウイルスに関しては、宮古島に固有のウイルスである可能性があり、genotype を解析する意義は大きいと考える。すでに我々は宮古島から検出された 37 のウイルスに関する遺伝子型の解析を終了しており、宮古島に固有のもの (genotype IIb-Miyako) であることを示している (図 3 参照、J Gen Virol. 2003;84(Pt 12):3275-89)。

ただし D 型肝炎ウイルスについては、石垣島、あるいは沖縄本島のものに関しては、全く検討できていない状況にあるので、これらについての genotype 解析を追加したい。D 型肝炎ウイルスの genotype 解析に関しては、その手法も確立しており、すでに論文としても報告しているため、共同研究者の山城剛が主体となって実施する。

我々が特に興味を持っているのが、宮古島において認められる古典型 Kaposi 肉腫より得られる HHV-8 である。これに関しては、患者さんからの同意を得た後、遺伝子型の解析を進め、全世界で検出されている HHV-8 との異同を検討したい。古典型 Kaposi 肉腫症例に関しては、すでに県立宮古病院、および琉球大学医学部附属病院の皮膚科医との連携により、約 10 症例を確認できている。しかしながら高齢者の男性に発症することから、同意取得、およびその後の genotype 解析を迅速に検討する必要がある。また前述したように、古典型 Kaposi 肉腫症例のまとまった報告は、その大半がイスラエルからのものであり、その他の地域からの報告はきわめて乏しい状況にあるので、沖縄県における今回の解析が終了すれば、古典型 Kaposi 肉腫に関する新たな知見が得られる可能性が高いと予測している。

具体的には、HHV-8 による Kaposi 肉腫であることの確定診断を実施するために、平成 21 年度に収集したパラフィンブロック材料を用いて、nested PCR により HHV-8 の DNA の有無を確認したい。この手法については、すでに論文としても報告されており、我々の施設での現有機器で対応可能である。また HHV-8 の全ゲノムはすでに解読されており、genotype 解析方法として、HHV-8 の open

reading frame(ORF)を用いた手法を含めて数種類の方法がすでに報告されている。HHV-8の genotype 解析については、生存例に関しては、患者から同意を取得した上で、末梢血からの HHV-8 を用いて実施することも可能である。ただし死亡例においては、パラフィンブロック材料から抽出した HHV-8 遺伝子を用いざるを得ないので、増幅エラーを考慮して、複数の遺伝子をターゲットにした genotype 解析を実施したい。この手法に関しては、我々の施設ではまだ確立していないので、過去の報告を参考に、パラフィンブロック材料から抽出した HHV-8 の genotype 解析の手法を早急に確立したい。

#### 4. 研究成果

(1) 平成 21 年度には、石垣島（八重山諸島の代表として）、宮古島、および沖縄本島における HTLV-1、D 型肝炎ウイルス、および HHV-8 の疫学調査を実施した。HTLV-1 に関してはすでに沖縄本島においては大規模な疫学調査が進行中である（琉球大学医学部附属病院第一内科入院患者を対象にすでに 4000 例を超える症例で解析されており、500 症例を超える carrier が確認されている）。また HTLV-1 の carrier における各種疾患（市中肺炎、*Pneumocystis jirovecii* 肺炎、および寄生虫疾患など）の臨床像に関する解析を実施した。また *Helicobacter pylori* 感染症についても、その病原性に地域差があることが示されているので、この感染症に関する病態、および疫学に関する調査を研究中であり、ある程度の成果を得ている。

離島である石垣島、および宮古島における疫学調査に際して、関連病院である県立八重山病院、および県立宮古病院の協力の下、入院患者を対象に、患者さんの同意を取得した後に HTLV-1、および HHV-8 の疫学調査を実施した。

(2) 平成 22 年度には、石垣島（八重山諸島の代表として）、宮古島、および沖縄本島における HTLV-1、D 型肝炎ウイルス、および HHV-8 の疫学調査を継続してきた。HTLV-1 に関してはすでに沖縄本島においては大規模な疫学調査が進行中である（琉球大学医学部附属病院第一内科入院患者を対象にすでに 5000 例を超える症例で解析されており、600 症例を超える carrier が確認されている）。今後、国策として HTLV-1 に伝播を抑制する施策（妊婦の抗体スクリーニングと陽性者に対する新生児の母乳制限）が計画されていることから、これらの疫学調査のデータを啓蒙活動に生かし

たいと考えている。また HTLV-1 の carrier における各種疾患（市中肺炎、*Pneumocystis jirovecii* 肺炎、および寄生虫疾患など）の臨床像に関する解析も継続している。さらに島嶼環境であるという沖縄県の特性を生かし、糞線虫の内視鏡所見、非結核性抗酸菌症の疫学、レジオネラ感染症の疫学調査と遺伝子タイピング、および HIV による感染症（全国との比較も含め）についても、その臨床像をまとめ、論文化した。

(3) 平成 23 年度には、主として沖縄県の島嶼環境を利用したインフルエンザウイルス感染症の疫学に対する解析を実施した。2009 年の pandemic H1N1 2009 の流行以後、沖縄県においては特異なインフルエンザの流行パターンを示しており、全国に先駆けて、インフルエンザウイルス感染症が大流行し、さらに一年を通して、インフルエンザウイルス感染症が持続するという特色がある。また沖縄県において重症症例が集積しているという背景がある。このインフルエンザウイルス感染症の疫学、重症例の解析などを実施し、多数の英文論文としてまとめることができた。また昨年度は、沖縄県特有の B 型インフルエンザの疫学を解析し、現在論文としてまとめつつある。さらに各種呼吸器感染症の病原体に対する遺伝子診断を確立し、現在、臨床応用中である。

また HTLV-1 の carrier における各種疾患（市中肺炎、*Pneumocystis jirovecii* 肺炎、および寄生虫疾患など）の臨床像に関する解析も継続している。さらに島嶼環境であるという沖縄県の特性を生かし、糞線虫の内視鏡所見、非結核性抗酸菌症の疫学、レジオネラ感染症の疫学調査と遺伝子タイピング、および HIV による感染症（全国との比較も含め）についても、その臨床像をまとめ、論文化した。

#### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（43 件）

① Fujita J, Higa H, Azuma M, Kin M, Kakazu K, Toume M, Nakazato I, Cash HL, Higa F, Tateyama M, Tsutsumi Y, Ohtsuki Y. Immunohistochemical findings of an autopsied lung specimen from a patient with pandemic influenza (A/H1N1pdm) virus infection. Intern Med. 査読有、2012;51(5):507-12. Epub 2012 Mar 1.

② Hibiya K, Shigeto E, Iida K, Kaibai M, Higa F, Tateyama M, Fujita J. Distribution of mycobacterial antigen based on differences of histological characteristics in pulmonary *Mycobacterium avium* infectious diseases—Consideration of the extent of surgical resection from the pathological standpoint. *Pathol Res Pract*. 査読有、2012 Jan 15;208(1):53–8. Epub 2011 Dec 15.

③ Nakayama Y, Ishikawa C, Tamaki K, Senba M, Fujita J, Mori N. Interleukin-1 alpha produced by human T-cell leukaemia virus type I-infected T cells induces intercellular adhesion molecule-1 expression on lung epithelial cells. *J Med Microbiol*. 査読有、2011 Dec;60(Pt 12):1750–61. Epub 2011 Aug 4.

④ Sunagawa S, Fujita J, Higa F, Tateyama M, Haranaga S, Nakasone I, Yamane N, Uno T. Comparison of drug sensitivity and genotypes of clinically isolated strains of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae* obtained from Okinawa Island, the Japanese main island and Hong Kong. *J Antibiot (Tokyo)*. 査読有、2011 Aug;64(8):539–45.

⑤ Higa F, Akamine M, Furugen M, Hibiya K, Koide M, Tamayose M, Tamaki Y, Haranaga S, Arakaki N, Yara S, Tateyama M, Fujita J. Hepatocyte growth factor levels in *Legionella* pneumonia: A retrospective study. *BMC Infect Dis*. 査読有、2011 Mar 23;11(1):1–6.

⑥ Minematsu H, Hokama A, Makishi T, Arakaki K, Kinjo F, Fujita J. Colonoscopic findings and pathologic characteristics of *Strongyloides* colitis: a case series. *Digestion*. 査読有、2011;83(3):210–4. Epub 2011 Jan 21.

⑦ Hibiya K, Utsunomiya K, Yoshida T, Toma S, Higa F, Tateyama M, Fujita J. Pathogenesis of systemic *Mycobacterium avium* infection in pigs through histological analysis of hepatic lesions. *Can J Vet Res*. 査読有、2010 Oct;74(4):252–7.

⑧ Haroon A, Koide M, Higa F, Hibiya K, Tateyama M, Fujita J. Repetitive element-polymerase chain reaction for genotyping of clinical and environmental isolates of *Legionella* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 査読有、2010 Sep;68(1):7–12.

⑨ Higa F, Naka M, Tateyama M, Haranaga S, Yara S, Koide M, Yamane N, Fujita J. Epidemiology of influenza from 2007 to 2008 in naha area, okinawa prefecture: surveillance of rapid antigen test results. *Jpn J Infect Dis*. 査読有、2009 Sep;62(5):399–401.

⑩ Takeshima E, Tomimori K, Takamatsu R, Ishikawa C, Kinjo F, Hirayama T, Fujita J, Mori N. *Helicobacter pylori* VacA activates NF-kappaB in T cells via the classical but not alternative pathway. *Helicobacter*. 査読有、2009 Aug;14(4):271–9.

⑪ Atsumi E, Yara S, Higa F, Hirata T, Haranaga S, Tateyama M, Fujita J. Influence of human T lymphotropic virus type I infection on the etiology of community-acquired pneumonia. *Intern Med*. 査読有、2009;48(12):959–65.

[学会発表] (計 8 4 件)

① Kadota J, Yanagihara K, Yamamoto Y, Tokimatsu I, Hiramatsu K, Higa F, Tateyama M, Fujita J, Kohno S. Early switch therapy from intravenous sulbactam/ampicillin to oral garenoxacin in patients with community-acquired pneumonia: a multicenter, randomized study. *CHEST* 2011 (October 22–26, 2011, Honolulu, Hawaii)

② Fujita J, Kohno S. Clinical and bacteriological efficacies of sitafloxacin against community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. 21th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 27th International Congress of Chemotherapy (7–10 May 2011, Milan, Italy)

③ Kohno S, Tateda K, Kadota J, Fujita J, Niki Y, Watanabe A, Nagashima M.

Contradiction between *in vitro* and clinical outcome: does azithromycin intravenous formulation (AZM-IV) demonstrate clinical efficacy in macrolide resistant pneumococcal pneumonia? [The 50th ICAAC] 2010 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (September 12-15, 2010, Boston, USA)

④ Fujita J. Computed tomographic features of 23 sporadic cases with *Legionella pneumophila* pneumonia. Symposium I The 5<sup>th</sup> joint meeting of Korean-Japan societies of thoracic radiology (January 29-30, 2010, Okinawa, Japan)

〔図書〕 (計7件)

① 抗菌薬の選択と使い方 呼吸器領域 (藤田次郎編集、医薬ジャーナル、2012、総ページ数 259 ページ)

② 目からウロコの感染対策 (藤田次郎編集、南江堂、2012、総ページ数 155 ページ)

③ 新しい診断と治療の ABC 17 肺炎 (藤田次郎編集、最新医学社、2011、総ページ数 274 ページ)

④ インフルエンザ診療のポイント (藤田次郎編集、南江堂、2010、総ページ数 148 ページ)

⑤ 間質性肺疾患診療マニュアル (藤田次郎編集、南江堂、2010、総ページ数 329 ページ)

⑥ フレイザー呼吸器病学エッセンス (藤田次郎監訳、西村書店、2009、総ページ数 1035 ページ)

⑦ 呼吸器感染症のすべて (藤田次郎編集、南江堂、2009、総ページ数 304 ページ)

〔産業財産権〕

○ 出願状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○ 取得状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ryukyu-med1.com/pages/project.html>

1

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤田 次郎 (FUJITA JIRO)  
琉球大学・医学研究科・教授  
研究者番号：80209056

(2) 研究分担者

山城 剛 (YAMASHIRO TSUYOSHI)  
琉球大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：80468074

(3) 連携研究者 なし