

## フィラリアおよび糞線虫症と成人T細胞 白血病ウイルス感染

旧フィラリア流行地・熊本県南部の過疎地における調査

藤田紘一郎, 月舘 説子, 堀井洋一郎, 中西 弘有, 寺島賢二郎

長崎大学医学部医動物学教室

三森 龍之, 坂口 祐二, 多田 功

熊本大学医学部寄生虫病学教室

Influence of Filaria and Strongyloides Infection on the Infestation of Adult T-cell Leukemia Virus. Survey on Tsunaki-cho in Kumamoto Prefecture where ATL is Endemic and Filaria Exsisted in the Past.

Koichiro FUJITA, Setsuko TSUKIDATE, Yoichiro HORII, Hirokuni NAKANISHI, Kenjiro TERASHIMA (Department of Medical Zoology, Nagasaki University School of Medicine)

Tatsuyuki MIMORI, Yuji SAKAGUCHI and Isao TADA (Department of Parasitic Diseases, Kumamoto University School of Medicine)

**Abstract:** The birth places of patients with adult T-cell leukemia(ATL) are clustered in the rural coastal areas in Kyushu and South Shikoku. Among several endemic diseases, the geographical distribution of patients with bancroftian filariasis is most similar to that of ATL in japan. In the survey of Goto Islands of Nagasaki Prefecture, we formulated an etiological hypothesis that a combination of repeated exposure to filaria antigen and ATL virus(ATLV) might have played an important role in the etiology of ATL. However, in the present study of Tsunaki-cho in Kumamoto Prefecture where ATL is endemic and patients with filariasis had been commonly observed until 1964, similar results could not be observed. The results obtained in this study could not suggest the consideration that filarial infection in the past might have some promoting effects on ATL infection among inhabitants in Tsunaki-cho, because we could not obtain any relationship between filaria and ATL antibody titers in this time.

Many of the inhabitants(19.8%) in Tsunaki-cho were suffered from a kind of fluke worm, *Heterophyes heterophyes nocens*. However, no relationship between heterophyes and ATL infection could be also observed.

**Key words:** Adult T-cell leukemia (ATL), T-cell function, *Strongyloides*, Filaria

Trop. Med. 28 (4), 285-291, December, 1986

Received for Publication, October 8, 1986

長崎大学医学部医動物学教室業績, 第301号

## 緒 言

最近、新しく疾患概念として確立された成人T細胞白血病 (ATL) は、九州・南四国・南紀地方の海岸線に近い過疎地帯を中心に好発し、40才以上の成人を浸す極めて予後の悪い白血病として注目されている (田島, 1982). 最近, Hinuma *et al.* (1981) は, ATL の原因として一種のレトロウイルスを発見し, 成人T細胞白血病ウイルス (ATLV) と命名した. しかしながら, この ATL が何故, 九州や南四国在住の成人に局限して発病するか, また, このウイルスの伝播がどのようにしてなされているか, 全く解明されていない.

一方, この ATL の地理的発生分布は, 25年前実施されたフィラリア感染調査におけるフィラリア仔虫保有者の分布とほとんど完全に一致していることが田島 (1982) によって指摘され, 藤田ら (1983) は, 旧フィラリア流行地・長崎県五島の調査によって, 過去のフィラリア感染が ATLV の宿主への感染を容易にしている可能性を発表した. 今回は, 旧フィラリア流行地であり, しかも現在, 異形吸虫の寄生が見られる熊本県津奈木町で, 過去のフィラリアおよび現在の異形吸虫の寄生が ATLV 感染にどのような影響を及ぼすかについて調査したので報告する.

## 調査方法ならびに実験方法

調査対照とした地区は, 熊本県南部の八代海沿岸に位置する津奈木町 (昭和60年10月現在人口5971人) で, 住民検診を行ったのは, 町内の沿岸漁村の4地区の40才以上の男75名, 女122名, 計197名の住民である (Fig. 1). 各々の住民から血清および糞便を採取した. 血清については3分し, 一部は ATLV に対する抗体 (ATLA抗体) を測定した. すなわち, 4倍希釈した血清に MT-2 (ATL 関連抗原提示細胞), さらに FITC でラベルされた抗ヒト IgG 抗体を加えて, 蛍光顕微鏡で鏡検した. MT-2 の周囲に明確な蛍光を発するものを陽性とした.

他の2分別された血清については, 犬フィラリア成虫を抗原として ELISA 法によってフィラリア抗体価を求めた. そのうち, 一部は前報 (藤田ら, 1983) に準じて, アニサキス抗原で吸収後にフィラリア抗体価を求めた. ELISA 法は, 松田ら, (1982) の方法に準じたマイクロタイタープレート (Dynatech M 129A) 法を用いた. すなわち, 抗原, 血清およびペルオキシダーゼ標識抗ヒト IgG 抗体の組み合わせ反応によって, 抗原と標識抗体の至適濃度を決定後, o-フェニレンジアミン基質と過酸化水素で反応させた各々の血清の希釈列の吸光度を OD 492nm で測定した. 対照陰性血清の2倍以上の OD 値を陽性とし, その希釈倍率をもってフィラリア抗体価とした.

また, 住民の糞便については, 遠心沈澱法 (ホルマリン・エーテル法) によって寄生虫卵の検出を試みた他, 濾紙培養法により, 糞線虫のフィラリア型幼虫の存在を調べた.

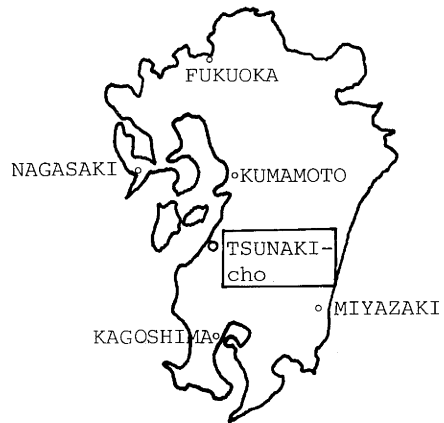


Fig. 1. Location of Tsunaki-cho in Kyushu, Japan

## 結 果

## ATLA 抗体陽性率

住民の性別、年齢別 ATLA 抗体陽性率を Table 1 に示す。総計では197名中66名が陽性で、陽性率は33.5%であった。男性の陽性率は30.7% (75名中23名陽性)、女性は35.2% (122名中43名陽性) で、わずかに女性の陽性率が高かった。

## ATLA 抗体陽性者のフィラリア抗体価

津奈木町における過去のフィラリア感染について

は、1964年度において、同地区の747名中2名がフィラリア仔虫陽性であった (1967年度熊本県衛生部報告書)。これらの仔虫保有者に対してジェチルカルバマジンを投与し、また仔虫保有者の村落には殺虫剤を散布し、媒介蚊駆除を行なったということである。その結果、1966年度の調査では、同地区のフィラリア仔虫保有者は皆無の状態になっている。

このような過去のフィラリア流行地で、フィラリアの抗体価を住民の血清より求めた。調査地が海岸

Table 1. Age and sex specific positive rates of anti-ATLA among persons

Age	Males	Females	Total
— 49	2/17 (11.8%)	8/26 (30.8%)	10/43 (23.3%)
50 — 59	4/17 (23.5)	11/42 (26.2)	15/59 (25.4)
60 — 69	9/24 (37.5)	15/36 (41.7)	24/60 (40.0)
70 —	8/17 (47.1)	9/18 (50.0)	17/35 (48.6)
Total	23/75 (30.7)	43/122 (35.2)	66/197 (33.5)

Table 2. Filarial antibody titers after absorption with anisakis antigen among groups of persons with positive ATLA antibody and negative ATLA antibody

Age	ATLA antibody positives			ATLA antibody negatives		
	Males	Females	Total	Males	Females	Total
— 49	4.16±0.41* (2) **	4.41±0.41 (8)	4.36±0.33 (10)	4.69±0.26 (15)	4.27±0.20 (18)	4.46±0.17 (33)
50 — 59	4.91±0.48 (4)	4.34±0.26 (11)	4.49±0.23 (15)	4.24±0.18 (13)	4.63±0.18 (30)	4.51±0.14 (43)
60 — 69	3.91±0.25 (8)	4.63±0.31 (15)	4.38±0.23 (23)	4.56±0.19 (15)	4.45±0.17 (21)	4.49±0.13 (36)
70 —	5.04±0.29 (8)	5.38±0.43 (9)	5.22±0.26 (17)	4.83±0.37 (9)	4.60±0.18 (9)	4.72±0.20 (18)
Total	4.52±0.19 (22)	4.67±0.18 (43)	4.62±0.13 (65)	4.56±0.12 (52)	4.49±0.10 (78)	4.52±0.07 (130)

\* mean ± SE expressed by the second exponent of the filarial antibody titer

\*\* number of persons tested

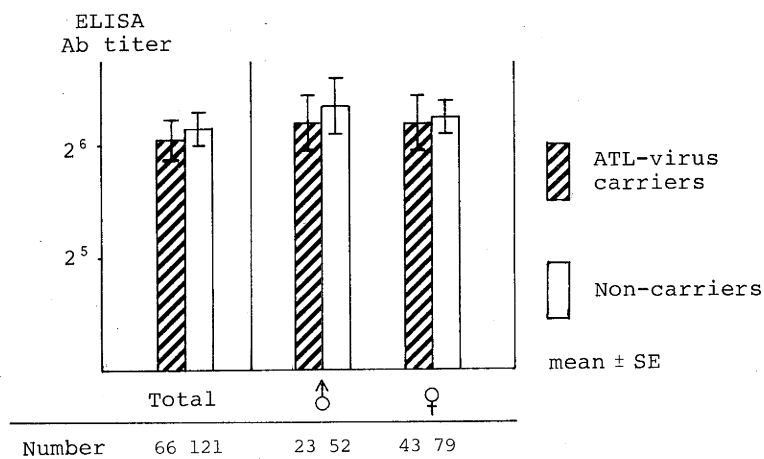


Fig. 2. Sex specific antibody titers against crude filarial antigen among persons with positive ATLA antibody and negative ATLA antibody.

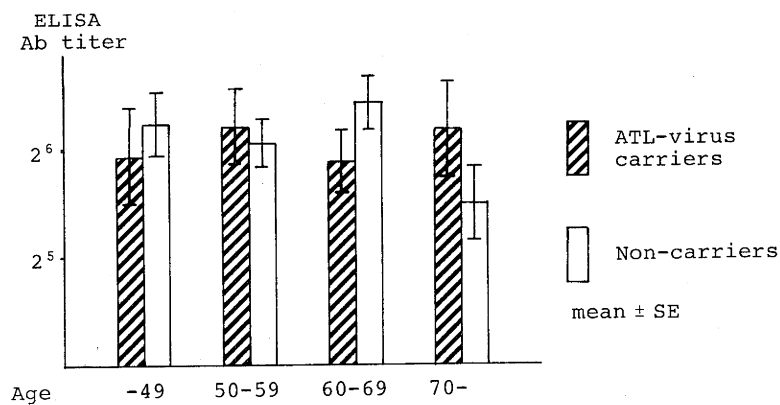


Fig. 3. Age specific antibody titers against crude filarial antigen among persons with positive ATLA antibody and negative ATLA antibody.

に面しており、住民は好んで沿岸でとれた海産魚を食べているので、アニサキスとの交差反応を考慮して、まず血清をアニサキス抗原で吸収後フィラリア抗体価を求めた。得られた抗体価を ATLA 抗体陽性者と陰性者に分けて比較したところ、Table 2. の如く、両群の抗体価にはほとんど差が得られなかった。

次に、吸収操作をしていない血清でフィラリア抗体価を求め、その抗体価を ATLA 抗体陽性者と陰性者に分けて相互に比較した。その結果、各群で多少の抗体価の相異が観察されたものの、男女間においても (Fig. 2)、年齢別に比較した場合も (Fig. 3) 両者の間に特定の有意差は得られなかった。

#### 住民の寄生虫感染状況

回収した糞便より、ホルマリン・エーテル法にて異形吸虫卵と鞭虫卵を検出した。鞭虫感染は1名 (0.5%)のみであったが、異形吸虫感染は高率で、

検査した197名中39名 (19.8%)、うち男性75名中16名 (21.3%)、女性122名中23名 (18.9%)がそれぞれ陽性であった。しかし、糞便の培養法による糞線虫の検出では一例も認められなかった。

#### 異形吸虫感染と ATLV 感染の相互関係

これまでの我々の研究によって、フィラリアや糞線虫という線虫類の感染が ATLV の感染や増殖の risk factor の1つであることが明らかにされてきた (Fujita *et al.*, 1985)。そこで、今回は異形吸虫の感染が ATLV の感染にどのような影響を与えているかを調べた。異形吸虫感染者の性別および年齢別の ATLA 抗体陽性率を求めたところ、Table 3 のようになり、異形吸虫感染者の ATLA 抗体陽性率は男性では高く、女性では低くなり、年齢別にも一定の傾向は得られなかった。すなわち、異形吸虫感染は ATLV の感染とは全く無関係に行なわれていることが判明した。

Table 3. Age and sex specific positive rates of anti-ATLA among *Heterophyes heterophyes*-carriers and non-carriers

Age	<i>H. heterophyes</i> -carriers			Non-carriers		
	Males	Females	Total	Males	Females	Total
— 49	1/4 (25.0%)	1/7 (14.3%)	2/11 (18.2%)	1/13 (7.7%)	7/19 (36.8%)	8/32 (25.0%)
50 — 59	1/5 (20.0)	2/7 (28.6)	3/12 (25.0)	3/12 (25.0)	9/35 (25.7)	12/47 (25.5)
60 — 69	0/2 (0.0)	1/5 (20.0)	1/7 (14.3)	9/22 (40.9)	14/31 (45.2)	23/53 (43.4)
70 —	3/5 (60.0)	2/4 (50.0)	5/9 (55.6)	5/12 (41.7)	7/14 (50.0)	12/26 (46.2)
Total	5/16 (31.3)	6/23 (26.1)	11/39 (28.2)	18/59 (30.5)	37/99 (37.4)	55/158 (34.8)

#### 考 察

フィラリアや糞線虫など線虫感染が ATLV の感染に影響を与えていることを我々はすでに明らかにした (藤田ら, 1983; Nakada *et al.*, 1984; Fujita *et al.*, 1985)。今回調査した地域では、糞線虫の感染は全く見られなかったが、異形吸虫の感染が高率 (19.8%)に見られた。そこで、フィラリアや糞線虫という線虫以外に、異形吸虫という吸虫

がATLVの感染に影響を与えているか否かを調べた。その結果、両者は全く無関係であることがわかった。線虫類と異なり、吸虫類では、住血吸虫以外には宿主の免疫能を攪乱するような感染が一般的に行なわれていないのが通例である。異形吸虫は、宿主体内を特に migrate することなく直ちに小腸に定着し、成虫にまで育成する。このような感染様式が、以上のような結果を生み出したのかも知れない。

また、われわれは、旧フィラリア流行地・長崎県五島の2部落において、フィラリア抗体価の高い人ほどATLVに感染する危険率が高まることを報告した(藤田ら, 1983; Tajima *et al.*, 1983). すなわち, Tajima *et al.* (1983) によると, フィラリア抗体価の低い人のATLVに感染する割合を1とすると、フィラリア抗体価の中等度および高い人のATLVに感染する危険率は、男性で4.0 および8.0, 女性では2.6 および7.1 とそれぞれ有意に上昇することが明らかにされた。すなわち、フィラリアの抗原に暴露した人は、その暴露の度合いが強まれば強まるほど、ATLVに感染する危険率も比例して高まることが明らかとなった。このことは、旧フィラリア流行地にATLV患者発生が多いという疫学的知見と共に、ATLVの感染に過去のフィラリア感染が関与していることを示唆するものである。

しかし、今回の熊本県津奈木町における調査では、長崎県五島で得られたような、フィラリア抗体価とATLV抗体陽性率との間に一定の関係は得られなかった。五島の2部落は、我々の教室が長い間フィラリアの撲滅のため調査してきた所で、そのうち一方の部落では、患者をジェニカルバマジンで治療する方法だけで、他方の部落では媒介蚊を駆除する方法のみによって、それぞれフィラリア患者の撲滅を試みた所である。その結果、1971年には、両部落の住民でフィラリア仔虫を有する人は全く存在しな

くなった(Omori *et al.*, 1972). 今回の津奈木町の調査地では、1966年に仔虫保有者が皆無になっていることが確認され、仔虫保有者の消滅時期という点では、両地区において5年の差位でほとんど差がないことがわかった。しかし、フィラリア感染の密度という点では、長崎県五島の方がはるかに高いと思われる。また、長崎県五島の2部落は、島内の一部落という閉鎖的環境にあるのに反し、今回の調査地は、九州という大きな島に属していることも注目すべきである。このようなフィラリア感染に関する両地域の感染上の相違が、このような結果の差を生み出したのかもしれない。

しかし、いずれにしろ、何故、津奈木町のATLV感染者が、フィラリア抗体価に関して一定の関係を示さなかったかについて詳細な検討が今後必要である。それには、フィラリア感染に関して、津奈木町における過去に溯った詳細な情報をまず得なければならない。また、調査対象各自、一人一人の過去の出生、婚姻、職業について、また、当地からの人の出入状況などの疫学的調査を、各自のフィラリア感染状況の把握と共に是非行なわなければならない。しかし残念ながら、津奈木町においては五島の2部落のように、フィラリアの調査は、過去経年的に継続的に行なわれていない。また、各個人の情報も五島の2部落のように簡単には得られないのが実情である。

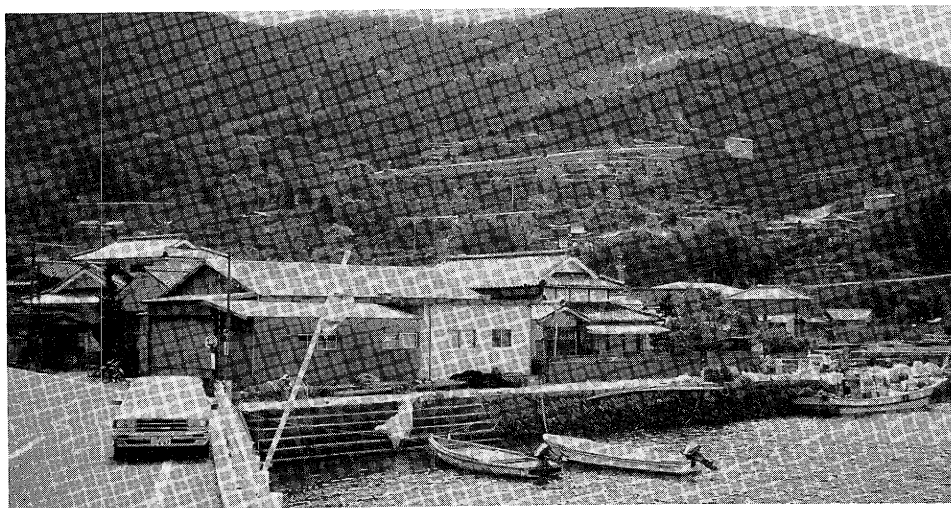


Fig. 4. Tsunaki-cho, place of ATLV and filaria survey

今回調査した津奈木町の4地区は、いずれも共通した地理的特徴を有している。すなわち、後方は丘陵地で、南方は海に面しており、いずれも小さな漁港を持っている (Fig. 4)。大きな河川はなく、産業は沿岸漁業と丘陵地でのミカンの栽培が主である。この地は、旧フィラリア流行地であると共に、ATLA 抗体陽性者が33.5%という、九州でも最も高率の ATLV 浸淫地の一つである。今回の調査では、過去のフィラリア感染がどのように ATLV の感染に影響を与えているか明確にすることはできなかったが、この ATLV 高浸淫地において、過去のフィラリア感染が果たして本当に重要な役割を

得ているか否か、また、フィラリア感染以外に他の risk factor があるか否かなどを探求することが、今後の重要な課題であると思われる。

## 結 語

旧フィラリア流行地・熊本県津奈木町の4地区で住民の ATLA 抗体陽性率とフィラリア抗体価の関係を求めたが、一定の関係は得られなかった。この地区住民は、高率に異形吸虫に感染していたが、異形吸虫感染は ATLV 感染に何ら影響を与えていないことが判明した。

## 謝 辞

この調査にあたって、熊本大学医学部学生、加治健、木村章、等泰道、松本美佐緒、宮本直志、吉田稔、君らの絶大な協力を得ました。心からの感謝の意を表します。なお、この研究は、昭和60年度・61年度文部省科学研究費（研究課題番号60570175）および、昭和60年度・61年度文部省特定研究経費より補助を受けてなされました。

## 文 献

- 1) 藤田紘一郎, 田島和雄, 月舘説子, 小田力, 黒川憲次, Ligia Moncada, 上田正勝, 森章夫, 日沼頼夫 (1983): フィラリア旧流行地・長崎県五島の2地区住民のフィラリア抗体価と成人T細胞白血病ウイルス抗体価との関連について. 日熱医学会誌, 11 (3/4), 225-233.
- 2) Fujita, K., Tajima, K., Tominaga, S., Tsukidate, S., Nakada, K., Imai, J. & Hinuma, Y. (1985): Seroepidemiological studies of strongyloides infection in adult T-cell leukemia virus carriers in Okinawa Island, Japan. Trop. Med., 27 (4), 203-209.
- 3) Hinuma, Y., Nakata, K., Hanaoka, M., Nakai, M., Matsumoto, T., Kinoshita, K., Shirakawa, S. & Miyoshi, I. (1981): Adult T-cell leukemia; antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78, 6476-6480.
- 4) 松田肇, 田中寛, 中尾稔 (1982): ベルオキシダーゼ標識抗体, o-フェニレンジアミン基質を用いた日本住血吸虫症の ELISA 反応の研究. 寄生虫誌, 31 (3), 147-154.
- 5) Nakada, K., Kohakura, M., Komoda, H. & Hinuma, Y. (1984): A high incidence of antibody to a human leukemic virus in the carriers of a parasites, *Strongyloides stercoralis*. Lancet, 663.
- 6) Omori, N., Wada, Y. & Oda, T. (1972): Eradication experiment of bancroftian filariasis in the control of vector mosquitoes in Nagate Village, Nagasaki Prefecture. pp 21-30. In M. Yokogawa(ed.). Research in filariasis and schistosomiasis. Volume 2, University Tokyo Press and University Park Press.
- 7) 田島和雄 (1982): 成人T細胞白血病・リンパ腫の疫学的研究. 癌の臨床, 28, 930-938.
- 8) Tajima, K., Fujita, K., Tsukidate, S., Oda, T., Tominaga, S., Suchi, T. & Hinuma, Y. (1983): Seroepidemiological studies on the effects of filarial parasites on infestation of adult T-cell leukemia virus in the Goto Islands, Japan. Gann, 74 (2), 188-191.