

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・現在の糞線虫流行地, 鹿児島県喜界島における調査

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

原田 隆二, 尾辻 義人
鹿児島大学医学部第2内科学教室

Influence of Filaria and Strongyloides Infection on the Infestation of Adult T-cell Leukemia Virus. Survey on Kikai-Island, Kagoshima Prefecture, Endemic Place of ATL Virus and Strongyloides Infection.

Koichiro FUJITA, Setsuko TSUKIDATE, Yoichiro HORII, Hirokuni NAKANISHI, Kenjiro TERASHIMA (*Department of Medical Zoology, Nagasaki University School of Medicine*)
Ryuji HARADA and Yoshito OTSUI (*Department of 2nd Internal Medicine, Kagoshima University School of Medicine*)

Abstract: Kikai-Island is located about 350km south of the main island of Kyushu, and seems to be the endemic area of ATL virus as well as strongyloides infection. Total 40 inhabitants in Kikai-Island were tested by polyethylene tube stool cultivation method, and 57.5% of the persons were found to be positive in strongyloides infection. We assayed ATLA antibody titer among these persons, and reported that 47.8% of strongyloides carriers, whereas only 17.6% of non-carriers had positive antibody to ATLA. Then, we compared the antibody titer against strongyloides antigen between positive and negative persons of anti-ATLA among groups of strongyloides-carriers and non-carriers. However, any relationship in antibody titer between these persons could not be observed in this study. On the other hand, patients with filariasis had been commonly observed until 1975 in Kikai-Island. We also examined both antibody titers of filaria antigen and of ATLA in persons of Kikai-Island, in order to study the possibility of the past filarial infection as a possible risk factor for ATLV infection. We obtained the results that the filarial antibody titer of ATLV-carriers was always higher than that of non-carriers, suggesting that filarial infection in the past as well as strongyloides infection in the present might have some promoting effects on ATLV infection and/or ATLV proliferation.

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

Trop. Med., 28 (4), 293-299, December, 1986

Received for Publication, October 8, 1986

長崎大学医学部医動物学教室業績, 第302号

緒 言

成人 T 細胞白血病 (ATL) は、日本の九州、四国の南西部、台湾の一部、カリブ海諸島および中央アフリカに集積しており、その集積地に一致して、ATL ウイルス (ATLV) の感染者 (healthy carrier) も集積していることが明らかにされている。日本においては、その集積の度合いが過去のフィラリア調査におけるフィラリア仔虫保有の分布とほとんど重なることから、過去のフィラリア感染が、ATLV の感染の risk factor の一つに考えられるに至った。そして我々は、長崎県五島の 2 部落において、これらの可能性について実証し、すでに報告した (藤田ら; 1983; Tajima *et al.*, 1983)。

一方、糞線虫症が沖縄県を中心に増加の兆しを見せてきている。糞線虫症は日和見感染症の一種に属し、悪性リンパ腫など著しい免疫低下をきたす疾患のもとで重症化した例が多数見られる一方、糞線虫感染の慢性の経過中に、逆に悪性リンパ腫が発現する例もしばしば観察されている (高良ら, 1980)。また、Nakada *et al.* (1984) は沖縄の糞線虫感染者の間で、有意に高率に ATLV の感染者が検出

されることを明らかにした。我々も同様の沖縄の調査で、対照者の 20.5% が ATLV に感染しているのに反し、糞線虫感染者では 57.8% が ATLV に感染していることを明らかにし、その理由が宿主の免疫機能の低下、とくに T 細胞機能の低下にあることを報告した (Fujita *et al.*, 1985)。

以上のように、過去のフィラリア感染および現在の糞線虫感染が、ATLV の増殖に何らかの関連で関与していることが充分考えられる。そこで、今回は過去のフィラリア流行地であって、しかも現在の糞線虫流行地である鹿児島県・喜界島において、両線虫感染と ATLV 感染との関連を求めたので報告する。

調査方法ならびに実験方法

調査対象となった喜界島は、鹿児島県奄美郡に属し、奄美大島より北東 25km、隆起サンゴ礁の周囲 40km の小さな島である (Fig. 1, Fig. 2)。人口 1 万 1 千人であるが、糞線虫症の調査をした人数は、38 才以上 75 才までの男性 21 名、女性 19 名の計 40 名である。それらの住民から血清および糞便を採取した。

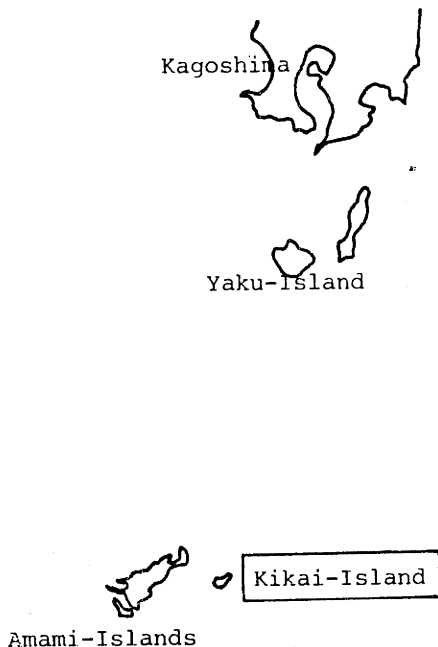


Fig. 1. Location of Kikai-Island in Kagoshima, Japan

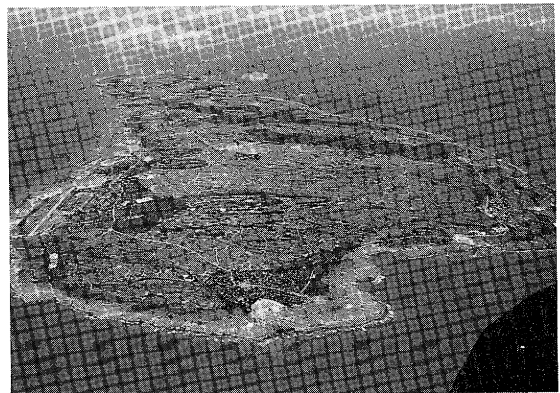


Fig. 2. Kikai-Island, place of ATLV, strongyloides and filaria survey

血清については、ATLV に対する抗体 (ATLA 抗体) を免疫酵素抗体法 (エーザイ E-0733 キット) で調べ、また、フィラリア抗体価を犬フィラリア成虫を抗原として、糞線虫抗体価をネズミ糞線虫幼虫を抗原として、それぞれ、前報 (藤田ら, 1986) に準じて免疫酵素抗体法で測定した。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、ポリエチレンチューブ 汚紙培養法 (28°C で 10 日間培養) にて 1 人あたり 3 本、2 度に分けて実施し、糞線虫検策を行なった。

結 果

糞線虫陽性者の ATLA 抗体陽性率

3 日間隔で 2 度にわたり、1 人あたり 3 本のポリエチレンチューブによって汚紙培養した。そして、いずれかのチューブに糞線虫のフィラリア型仔虫が見出された人を糞線虫陽性者とした。糞線虫陽性者は 40 名中 23 名 (57.5%) に達した。男性は 21 名中 13 名 (61.9%)、女性は 19 名中 10 名 (52.6%) がそれぞれ陽性となったが、男性の方が幾分高い陽性率を示した。これらの糞線虫陽性者に対して、サイアベンダゾールを kg あたり 50 mg 連続 3 日間投与し、投与後 1 週および 1 ヶ月の検便を行なったところ、2 名は依然として陽性であったが、残り 21 名は陰転化した。なお、これら住民について、糞線虫以外の腸管寄生虫の寄生は見られなかった。

一方、彼らの ATLA 抗体陽性率は、全体で 35.0% (40 名中 14 名) になった。男性の陽性率は 28.6% (21 名中 6 名)、女性は 42.1% (19 名中 8 名) で、これまでの調査と同様に女性の陽性率がかなり高かった。糞線虫感染者の ATLA 抗体陽性率は Table 1. に示すように、糞線虫感染者では 47.8% (23 名中 11 名) であるのに反し、非感染者では 17.6%

(17 名中 3 名) しか ATLA 抗体が陽性にならなかった。この現象は、男性および女性のいずれの場合にも観察され、我々が報告したように (Nakada *et al.*, 1984; Fujita *et al.*, 1985) 糞線虫感染者の ATLA 抗体陽性率が、非感染者のそれに比べ有意に高くなることが確認された。

ATLA 抗体陽性者のフィラリア抗体価

「奄美群島概況, 昭和 56 年度版」によると、1975 年度のフィラリア調査において、喜界島住民のうち 2 名にマイクロフィラリアが検出されている。しかし、1977 年以降には、全く陽性者が認められていない。今回、糞線虫の調査対象の 40 名はいずれも喜界島で生まれ、当地で育った人達である。これらの人々のフィラリア抗体価を ATLA 抗体陽性者と陰性者に分けて表示すると、Fig. 3 のようになった。表から明らかなように、ATLA 抗体価陽性者 (ATLV carriers) のフィラリア抗体価は、男女とも、陰性者 (ATLV non-carriers) に比べ高くなっており、とくに女性の場合は、危険率 5% 以下で有意に高くなっていった。この成績は、我々が先に報告した知見 (藤田ら; 1983, Tajima *et al.*, 1983) と同様である。

ATLA 抗体陽性者の糞線虫抗体価

次に、糞線虫抗体価を、ATLV 感染の有無および糞線虫感染の有無とに区別して相互に比較した。Fig. 4 に示すように、フィラリア抗体の場合と違って、糞線虫抗体と ATLV 感染者および非感染者との間に一定の関係は得られなかった。糞線虫感染者の糞線虫抗体は、ATLV carrier の男子を除いて、非感染者に比べていずれの場合も高くなった。しかし、それらを ATLV carrier と non-carrier に分けてそれらの相互間で比較すると、各々の組み合わせにおいて一定の関係を見ることができなかった。

Table 1. Sex specific positive rates of anti-ATLA among strongyloides-carriers and non-carriers

Strongyloides-carriers			Non-carriers		
Males	Females	Total	Males	Females	Total
5/13 (38.5%)	6/10 (60.0%)	11/23 (47.8%)	1/8 (12.5%)	2/9 (22.2%)	3/17 (17.6%)

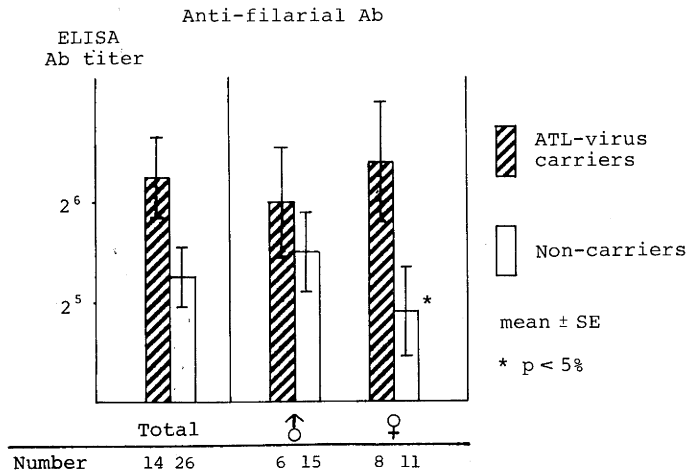


Fig. 3. Sex specific filaria antibody titer among persons with positive ATLA antibody and negative ATLA antibody.

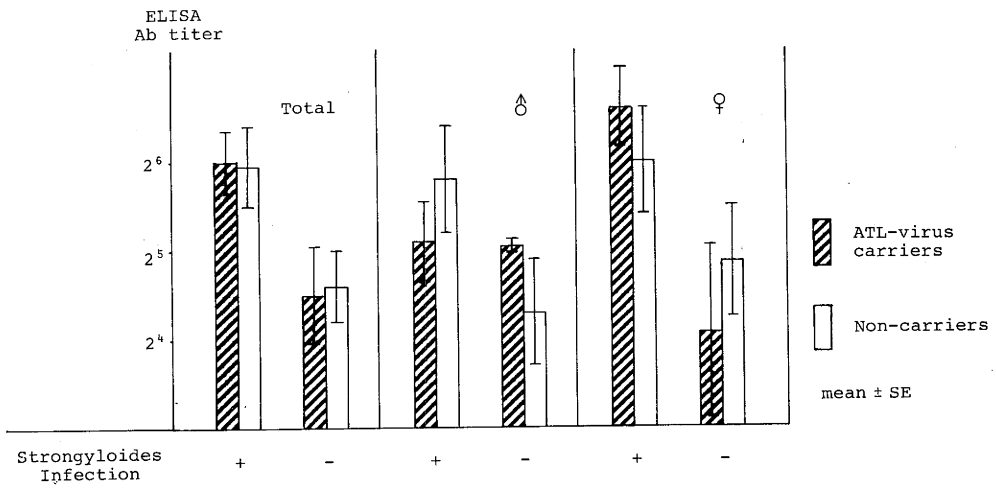


Fig. 4. Sex specific strongyloides antibody titer among persons with positive ATLA antibody and negative ATLA antibody.

ATLV 感染者および糞線虫感染者のフィラリア抗体価

ATLV 感染者のフィラリア抗体価は、非感染者に比べ有意に高くなるのに反し、糞線虫抗体価は、一定の関係がないことが以上の研究によって判明した。フィラリアと糞線虫は、いずれも線虫類であって、免疫反応において類属反応が見られるものと想像されるので、糞線虫の感染者と非感染者に分けてフィラリア抗体価を比較した。その結果、Fig. 5 に示すように、糞線虫感染者と非感染者との間で、フィラリア抗体価の差はほとんど見られないことが

わかった。つまり、フィラリアと糞線虫の間には、考えられているほど類属反応が強く起っていないことが観察された。しかし、この研究で注目すべきことは、いずれの組み合わせにおいても ATLV carriers のフィラリア抗体価が常に non-carriers の抗体価より高くなっていることである。とくに、女子の場合にその差が著しいことが注目される。以上の結果より、フィラリアの抗原刺激が ATLV の感染や増殖に何らかの関連を有していることが充分考えられる。

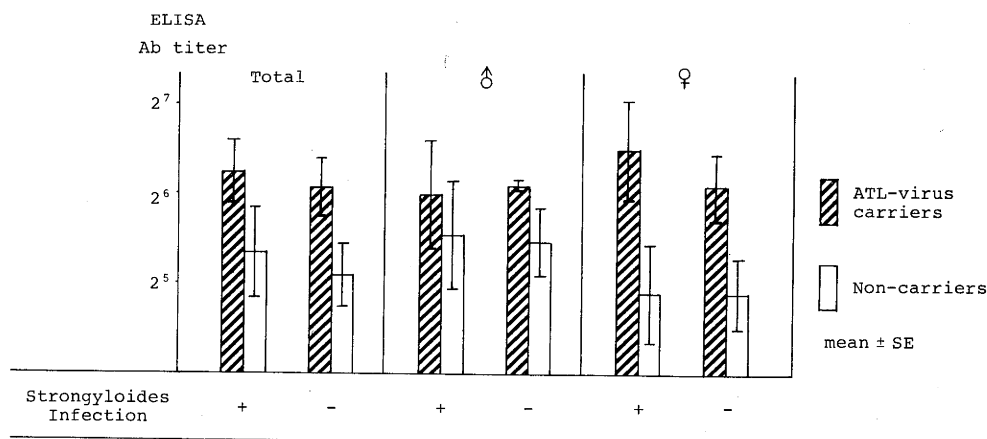


Fig. 5. Filaria antibody titer according to the strongyloides infection among persons with positive ATLA antibody and negative ATLA antibody.

考 察

喜界島は奄美群島のなかでも観光開発が遅れ、人の出入りは一部の学校や役場の職員を除いてほとんどなく、住民は昔からの居住者がほとんどである。島の産業はさとうきび栽培が主で、漁業はわずかにしか行なわれていない。したがって、住民が魚を食べることはそれほど多くなく、むしろヤギ肉を食べることが多く、その他はほとんど輸入品を食べているのが現状である。この喜界島で糞線虫の流行がみられるが、今回、その感染率が57.5%に達したということは驚くべきことである。彼らの臨床症状を詳細に調べると、全身倦怠感、腹部膨満感、腹鳴などがある位で、症状は比較的軽微で、なかには全然自覚症状の見られない者も数人見出された。彼らは、数人の役所勤めを除いて、ほとんどがさとうきびの栽培に従事しているが、裸足や素手で作業する人はなく、糞線虫の感染が現在も盛んに行なわれている気配は見られなかった。恐らく、彼らは、糞線虫の自家感染を長年の間繰返して現在に至っている慢性患者であろうと考えられる。

この慢性糞線虫患者に ATL V の carrier が有意に多いことは、今回の調査でも明らかとなった。糞線虫感染が、ATLV の感染や増殖に関与していることは確実である。

何故、糞線虫感染者には ATL V carrier が高率に見出されるのであろうか。その原因については現在まで明確にされていない。Fujita *et al.* (1985) は、糞線虫感染者を ATL V の carrier と

non-carrier に分けてその免疫反応を比較した結果、宿主の T 細胞機能が低下傾向にある宿主に糞線虫感染が見られ、糞線虫感染者のうち ATL V carrier はさらに T 細胞機能が低下傾向にあることを報告して、宿主の T 細胞機能の低下が ATL V および糞線虫の感染に関係しているのではないかと説明している。事実、レトロウイルスに感染した T 細胞は、正常な T 細胞の免疫機能を欠如させるという報告が多い。Trainin *et al.* (1983) は、ネコ白血病を発現させるレトロウイルスで感染させたネコは、その免疫反応を著しく低下していることを報告している。Essex *et al.* (1984) は、ATLV の感染も同様に正常の T 細胞機能を障害するのではないかと、彼の疫学調査の結果から推論している。また、Popovic *et al.* (1984) は、*in vitro* で ATL V を helper T 細胞や cytotoxic T 細胞に直接感染させ、免疫反応が低下することを観察しており、ATLV に感染した T 細胞は、宿主に免疫不全状態を誘導し、polyclonal な B 細胞活性化をもたらす可能性を指摘している。彼らは T 細胞に親和性を有するレトロウイルスは、大なり小なり、後天性免疫不全症候群と呼ばれるような臨床病理的变化を宿主にもたらすのだと述べている。以上のことを考慮すると、ATLV がまず T 細胞に感染して T 細胞機能を障害する。そして、そのような状態の宿主には、糞線虫の感染が容易に起こるのだという説明も、充分説得力を持つものと思われる。

一方、糞線虫の持続感染が宿主の免疫能を変化させ、その結果、ATLVの感染や増殖を容易にさせるという考え方も最近出現してきた。佐藤(1986)は、沖縄県の糞線虫感染者の免疫反応を詳細に分析し、糞線虫患者のリンパ球は、mitogenに対する幼若化反応において活性低下が見られるのに反し、spontaneousなリンパ球の増殖はむしろ活性化された状態にあること、IL-2産生能が有意に昂進していることなどを報告している。彼によると、糞線虫感染者にATLVのcarrierが多い理由として、糞線虫の慢性感染をその原因としてあげている。彼は、糞線虫の慢性感染の経過中に宿主が免疫変調をきたすことがその原因であると述べている。すなわち、糞線虫の慢性感染は宿主のリンパ球の持続的な増殖をうながし、それがTリンパ球に親和性を有するATLVの感染を容易に成立させていると考えている。また、リンパ球の自発的な活性増強の状態が持続することによって、二次的にリンパ球の機能的疲弊をもたらす、ATLVに対する感染防御免疫の低下を導いている可能性も充分考えられる。

糞線虫感染とならんで、過去のフィラリア感染もATLVの感染や増殖に関係していることが、今回の調査でも明らかとなった。この成績は、我々が先に長崎県五島で得た成績と同様である(藤田ら, 1983; Tajima *et al.* 1983)。すなわち、フィラリア抗体価の高い個体ほど、ATLVに感染している割合が有意な直線関係で増加してゆくという知見である。過去、フィラリアの感染に繰り返し暴露したと思われる個体ほどATLVに感染している割合が多いという事実が、今回の喜界島の調査でも明らか

かにされたことは、糞線虫感染の場合と同様、興味あることである。フィラリア感染は、宿主の細胞性免疫能の低下を導くこと(Kawa and Mak, 1980)の他に、宿主の suppressor T細胞の数を増加させ、helper T細胞の数を減少させるという報告(Piessens *et al.*, 1982)があり、しかもB細胞には影響を与えず、T細胞のみに作用し、その機能低下を導いている報告(Haque *et al.*, 1981)など、フィラリア感染が宿主のT細胞に影響を与えているという報告が最近多く見られる。ATLは、Tリンパ球のうち helper/inducer の表面マーカーを持ち、Juvenil arthritisの自己抗体に反応し、B細胞を suppress するような特殊なT細胞が腫瘍化したものである。この特殊な細胞に親和性を有するレトロウイルスと糞線虫やフィラリアという線虫感染が、どのような関係で影響し合うのか、今後、解明すべき重要な課題である。

結 語

旧フィラリア流行地であって、しかも現在の糞線虫流行地である鹿児島県喜界島において、それらの線虫感染とATLVの感染を相互に比較した。調査した40名の住民の57.5%が糞線虫に感染していた。また糞線虫感染者は、対照群に比べて有意に高率にATLVに感染していた。また、ATLV感染者のフィラリア抗体価は、非感染者より明らかに高い値であった。以上により、過去のフィラリア感染および現在の糞線虫感染がATLVの感染や増殖に何らかの影響を与えていることが判明した。

謝 辞

この調査にあたって協力いただいた喜界島在住の前川秀幸医師はじめ喜界島役場の衛生部の方々を中心に心より感謝致します。また、島の歴史や環境調査には、得本維宗夫氏の絶大な協力を得ました。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費より補助を受けてなされました。また、昭和61年度、62年度、63年度日産学術研究助成金「島嶼人間居住圏の可能性と限界—西海島嶼における生態系の変容と健康との交絡—」(代表: 竹本泰一郎)の一部より援助を受けてなされました。記して感謝の意を表します。

文 献

- 1) Essex, M. E., MaLance, M. F., Tachibana, N., Francis, D. P. & Lee, T. H. (1984): Seroepidemiology of human T-cell leukemia virus in relation to immunosuppression and the acquired immunodeficiency syndrome. pp 335-362. In R. C. Gallo, M. Essex & L. Gross (ed.). Human T-cell Leukemia/ Lymphoma Virus. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY.
- 2) 藤田紘一郎, 田島和雄, 月館説子, 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.
- 3) 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.
- 4) 藤田紘一郎, 月館説子, 堀井洋一郎, 中西弘有, 寺島健二郎, 三森龍之, 坂口祐二, 多田功 (1986): 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. 熱帯医学, 28 (3), 285-291.
- 5) Haque, A., Ogilvie, B. M. & Capron, A. (1981): *Dipetalonema viteae*; Response of spleen cells in experimental mouse filariasis to mitogens and antigens. Exp. Parasit., 52, 25-34.
- 6) Kwa, B. H. & Mak, J. M. (1980): Specific depression of cell-mediated immunity in Malayan filariasis. Transact. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 74, 522-527.
- 7) 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.
- 8) Piessens, W. F., Partono, F., Hoffman, S., Ratiwayanto, S., Piessens, P. W., Palmieri, J. R., Koiman, I., Dennis, D. T. & Carney, W. P. (1982): Antigen-specific suppressor T lymphocytes in human lymphatic filariasis. New Engl. J. Med., 307, 144-148.
- 9) Popovic, M., Flomberg, N., Volkman, D. J., Mann, D., Fauci, A. S., Dupont, B. & Gallo, R. C. (1984): Alteration of T-cell functions by infection with HTLV-I or HTLV-II. Science, 226, 459-462.
- 10) 佐藤良也 (1986): 糞線虫症の病態に及ぼす免疫の研究. 昭和60年度文部省科学研究費補助金 (一般研究 C) 研究成果報告書.
- 11) 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.
- 12) 高良政弘, 平田亮一, 真栄城弘史, 中村雅生, 城間祥行, 赤星德行, 仲地晋一郎, 丸田真一 (1980): 糞線虫症として治療経過中に悪性リンパ腫を併発した5症例. 沖縄医学会誌, 18, 129-131.
- 13) Trainin, Z., Wernicke, D., Ungar-Waron, H. & Essex, M. (1983): Suppression of the humoral antibody response in natural retrovirus infections. Science, 220, 858.