

## 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

藤田紘一郎<sup>1</sup>・田島和雄<sup>2</sup>・月舘説子<sup>1</sup>

小田 力<sup>1</sup>・黒川憲次<sup>1</sup>・Ligia Moncada<sup>1,4</sup>

上田正勝<sup>1</sup>・森 章夫<sup>1</sup>・日沼頼夫<sup>3</sup>

昭和58年6月1日 受付 / 昭和58年9月15日 受理

### 緒 言

わが国におけるフィラリア症の新しい感染は、1976年の鹿児島県の報告を最後に、現在は全く消滅したものと考えられる（鹿児島県衛生部報告、1980）。しかし、かつては青森県以南の日本各地に、フィラリアの散在した流行地があり（佐々、1962）、特に、南九州とその離島に浸淫が著しく、新しい感染は現在なくなったものの、象皮病、陰囊水腫、乳糜尿などのフィラリア症で、今なお苦しんでいる住民は相当数認められている。

われわれは、日本各地の旧フィラリア流行地の住民について、その臨床症状の有無及びフィラリア仔虫 (Mf) 保有の状況について再調査し、併せて血清疫学的調査により、フィラリア流行の終焉の時期を推定してきた。前回の福井県勝山地方の調査（吉村ら、1979）に続いて、今回は、長崎県・五島の2地区、長手及び大宝地区の各住民について、フィラリア症についての同様の調査を行った。なお、大宝地区は、ジエチルカルバマジン (DEC) による薬剤治療により、また長手地区は、媒介蚊の駆除によって、1971年にはそれぞれ新しいフィラリアの感染から免れた地域である (Omori *et al.*, 1972)。

### 調査方法ならびに実験方法

長崎県・五島の長手及び大宝の両地区に在住する20歳以上の成人男女、それぞれ214名、241名と、対照として選んだ愛知県の2地区、南知多町及び日進町の住民、それぞれ179名、117名について、糞便採取と共に血清を採取した。採取した血清は、ドライアイスで凍結し、糞便は10%ホルマリン中に保存して、それぞれの研究室に持ち帰った。なお、過去 Mf を保有したと記録されている長手地区の21名の男子及び13名の女子については、別に夜間の10時から12時に採血し、厚層塗抹標本を作り、ギムザ染色後 Mf の有無を調べた。糞便については、MGL 集卵法によって腸内寄生虫卵の有無を検索した。

血清については、同一血清を大きく二分し、一方の血清は 56°C、30分間非働化後さらに3分し、1つは犬フィラリア粗抗原、他の1つはアニサキス粗抗原によって、それぞれ間接赤血球凝集反応 (IHA) を行い、住民のフィラリア抗体価及びアニサキス抗体価を求めた。これらの抗原の作製及び IHA の術式は、Fujita (1975) に準じた。

フィラリア抗原とアニサキス抗原との交差反応を除くため、第3番目の血清画分については、まずアニサキス抗原で吸収後、犬フィラリア抗原による IHA を行った。すなわち、長崎市で得られ

1 長崎大学医学部医動物学教室 2 愛知県がんセンター疫学部 3 京都大学ウイルス研究所予防治療部 4 現所属：国立コロンビア大学医学部寄生虫学教室

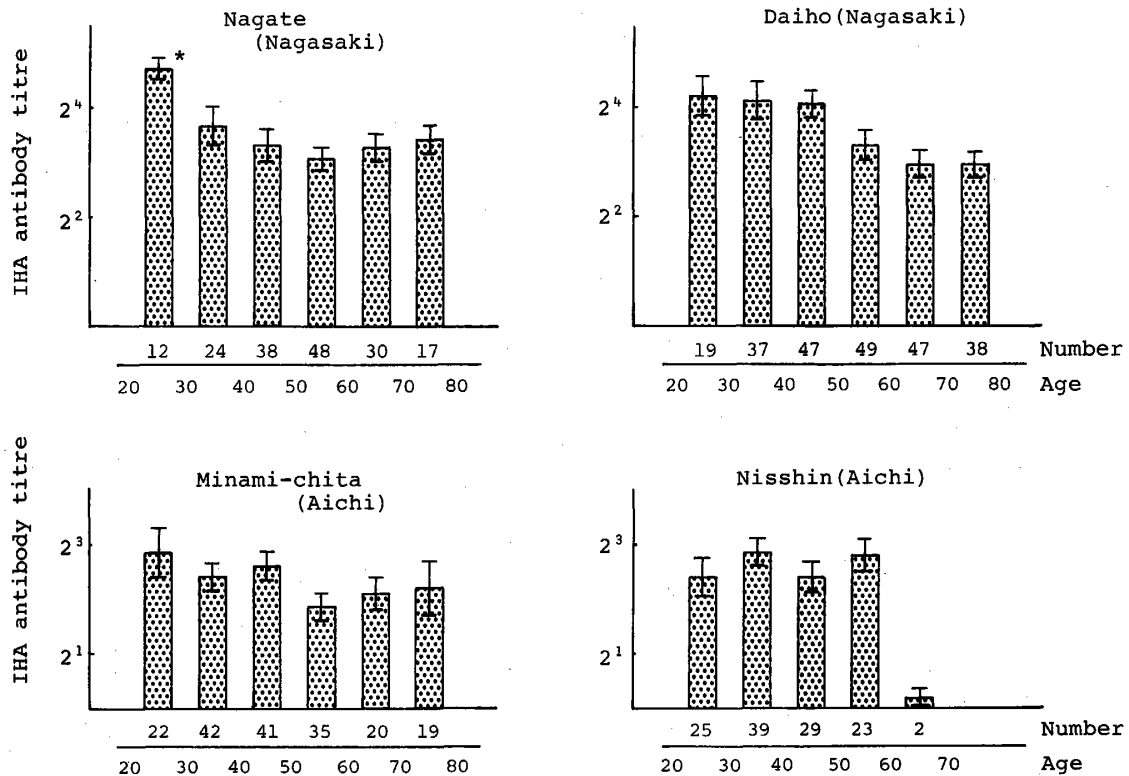
たサバの内臓よりアニキサスを集め、生理食塩水で十分に洗浄した後、凍結乾燥し、pH 7.2のリン酸緩衝液中で、ガラス及びテフロンホモジナイザーで微細化後、13,000G, 30分間遠心し、その上清部分を乾燥させた。次いで、血清 1ml に対して乾燥重量 10mg の割合でアニキサス抽出液を加え、室温で1時間反応後、さらに 4°C で24時間反応させた。反応後、4,000回転、10分間遠心して上清部分をとって、アニキサス吸収血清とした。このアニキサス吸収血清と、犬フィラリア抗原を吸着した羊赤血球との間で、IHA を起こさせ、フィラリア抗体価を求めた。なお、抗体価は2の冪数で表わした。

他方の血清画分については、Hinuma *et al.* (1981)の方法に従い、間接蛍光抗体法により、成人T細胞白血病ウイルス(ATLV)に対する抗体(ATLA抗体)を測定した。

## 成 績

### 1. 粗抗原による住民のフィラリア抗体価

長崎県・五島の長手及び大宝地区と愛知県の南知多、及び日進地区のそれぞれの住民について、犬フィラリア由来の粗抗原による地域別抗体価を求めた。フィラリア感染が10数年前まで確認されている五島の2地区住民の抗体価は、愛知県の2地区住民の抗体価より、全般的に、いずれも高くなった。また、各地区において、住民の年齢別抗体価を求め、比較したところ、図1に示すように、内陸地の愛知県・日進地区を除き、他の3地区において、40歳代以前の青壮年齢層の抗体価が、老年層の抗体価より幾分高めになった。長手や大宝地区では、10数年前よりフィラリアに感染する機会は全くなくなっており、われわれの過去の調査結果から類推すると、40歳以上の年齢層で、む



\* mean±SE of IHA antibody titre

Figure 1 Age-specific antibody titres against crude filarial antigen.

しるフィラリア抗体価が高くなることが考えられた。たとえば、前回の福井県勝山地区の調査では、40歳以上の住民のフィラリア抗体価が、それ以下の年齢層に比べ有意に高い値を示した（吉村ら、1979）。今回、五島の2地区住民の青壮年層のフィラリア抗体価が高めになった理由として、五島に供給されているサバ・イカなどがアニサキスに高率に感染しており、青壮年層がより高度にアニサキスに感作され、その結果、フィラリア抗原と交差反応を示したものと考えられる。

## 2. アニサキス抗原による住民の抗体価

長崎県及び愛知県のそれぞれ2地区において、住民のアニサキス抗体価を同様に IHA で求めた。結果は、犬フィラリア粗抗原で得られたものとほぼ同様であった。すなわち、五島の2地区住民の抗体価は、愛知県の2地区住民の抗体価より全般

的に高めになった。また、年齢別に抗体価を調べると、日進地区を除く他の3地区では、若年層ほど高い抗体価を示し、フィラリアの抗体価は、アニサキスとの交差反応の影響を多分に受けていることが考えられた。

## 3. アニサキス抗原吸収後血清でのフィラリア抗体価

アニサキスとの交差反応を除くため、あらかじめアニサキス抗原で血清を吸収後、再び犬フィラリア抗原による抗体価を、各地区別、年齢別に求めた。その結果、表1に示すように、犬フィラリア粗抗原による結果とは多分に異なる値を得た。すなわち、愛知県の2地区での、若年層の抗体価が高い傾向には変化がなかったが、五島の2地区においては、60歳以上の老年層の抗体価が相対的に高くなった。また、大宝地区の20歳代の年齢層

Table 1 Age- and sex-specific filarial antibody titres after absorption with anisakis antigen

Location	Sex	Age group						total
		21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	
	total	0.75±0.13* (12)**	0.88±0.13 (24)	0.77±0.08 (37)	0.74±0.10 (47)	1.20±0.22 (30)	1.03±0.26 (17)	0.87±0.06 (167)
Nagate, Nagasaki	male	0.50±0.00 (1)	0.75±0.16 (8)	0.70±0.11 (15)	0.69±0.11 (18)	1.12±0.31 (13)	0.83±0.33 (3)	0.80±0.09 (58)
	female	0.77±0.14 (11)	0.99±0.18 (16)	0.73±0.21 (22)	0.78±0.15 (29)	1.26±0.30 (17)	1.07±0.31 (14)	0.90±0.08 (109)
	total	1.58±0.19 (19)	0.85±0.15 (17)	0.86±0.37 (47)	0.73±0.17 (49)	0.94±0.18 (47)	1.13±0.28 (38)	0.95±0.07 (237)
Daiho, Nagasaki	male	1.71±0.29 (7)	0.71±0.18 (21)	0.73±0.18 (15)	0.53±0.17 (15)	0.42±0.14 (19)	1.33±0.36 (18)	0.82±0.10 (95)
	female	1.50±0.26 (12)	1.03±0.24 (16)	0.92±0.17 (32)	0.82±0.23 (34)	1.29±0.27 (28)	0.95±0.29 (20)	1.04±0.10 (142)
	total	0.78±0.11 (18)	0.68±0.07 (40)	0.69±0.07 (37)	0.59±0.05 (34)	0.60±0.09 (20)	0.61±0.07 (19)	0.65±0.03 (168)
Minami- chita,	male	0.77±0.14 (11)	0.55±0.05 (20)	0.67±0.09 (18)	0.50±0.00 (16)	0.59±0.09 (11)	0.77±0.15 (9)	0.62±0.04 (85)
Aichi	female	0.79±0.18 (7)	0.80±0.13 (20)	0.71±0.10 (19)	0.67±0.09 (18)	0.61±0.11 (9)	0.50±0.00 (10)	0.69±0.05 (83)
	total	1.10±0.25 (24)	0.62±0.13 (39)	0.28±0.10 (29)	0.59±0.17 (23)	0.00±0.00 (2)		0.62±0.08 (117)
Nisshin, Aichi	male	0.73±0.30 (13)	0.41±0.15 (17)	0.25±0.18 (12)	0.00±0.00 (5)	0.00±0.00 (2)		0.40±0.11 (49)
	female	1.55±0.39 (11)	0.77±0.20 (22)	0.29±0.11 (17)	0.75±0.20 (18)			0.77±0.12 (68)

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

\*\* number of persons tested

の抗体価が異常に高くなったり、同地区の60歳代の男女の抗体価の差が、著しく開くという結果となった。このように今回の調査では、実際にフィラリア感染を受けた年齢層と、そうでない年齢層との間に、フィラリア抗体価に関して一定の関係を見出すことができなかった。

4. 長崎県・五島の2地区における ATLA 抗体陽性者のフィラリア抗体価

長崎県・五島は、過去のフィラリア濃厚流行地であると共に、現在では成人 T 細胞白血病 (ATL) が好発する地域であることが知られている。そこで、われわれは、フィラリアの抗体価を測定した同じ血清について、各地区住民の ATLA 抗体価を測定した。その結果、長手及び大宝の20歳以上の健康成人の 25.4 及び 28.7% が、それぞれ ATLA 抗体陽性となった。対照に選んだ愛知県の2地区では、全く陽性者が見られなかった。

次いで、五島の2地区住民を ATLA 抗体陽性者と陰性者とに分けて、各地区ごとのアニサキス吸収後のフィラリア抗体価を比較したところ、図2のようになった。図から明らかなように、長手及び大宝両地区において、ATLA 抗体陽性者群のフィラリア抗体価は、陰性者群の抗体価に比

べ、有意 ( $P < 0.1\%$ ) に高くなった。また、両地区の ATLA 抗体陰性者の平均のフィラリア抗体価が、愛知県の2地区住民のフィラリア抗体価とほとんど同じ値になったことは興味深い。

上記と同様な調査を、フィラリア粗抗原やアニサキス抗原を使って得た抗体価で比較検討すると、図3のようになった。図からわかるように、いずれの場合も ATLA 抗体陽性者は、陰性者に比べ、それぞれの抗体価において高い値を示したが、今回は、両者の間で有意の差は認められなかった。

5. ATLA 抗体陽性者の年齢別フィラリア抗体価

長崎県・五島の2地区住民を、ATLA 抗体陽性者群と陰性者群とに分け、年齢別にフィラリア抗体価 (アニサキス抗原吸収後) を求め、比較した。図4に示すように、長手地区の20歳代の1例を除き、両地区の各年齢層において、ATLA 抗体陽性者のフィラリア抗体がいずれも高くなった。特に、長手地区の60歳代で、 $P < 5\%$ 、大宝地区の50歳代、60歳代及び70歳以上の各年齢層において、いずれも  $P < 1\%$  の危険率で、それぞれ ATLA 抗体陽性者群のフィラリア抗体価が陰性住民のそれよりも有意に高くなった。

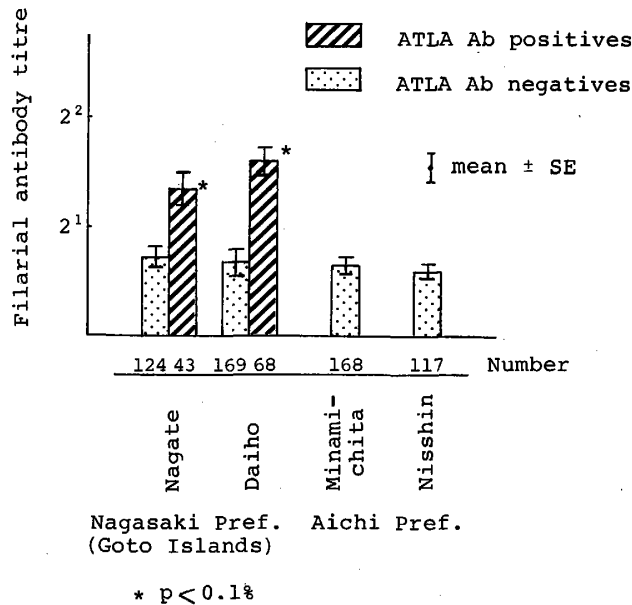


Figure 2 Filarial antibody titres after absorption with anisakis antigen among groups of persons with positive ATLA antibody and negative ATLA antibody.

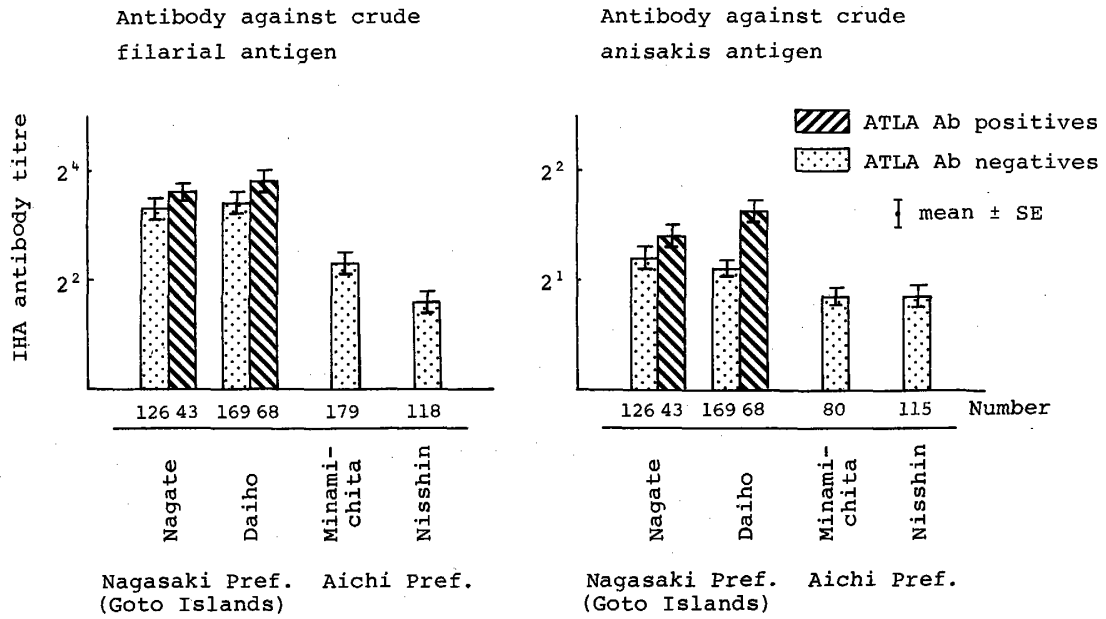


Figure 3 Antibody titres against crude filarial antigen or anisakis antigen among persons with positive ATLA antibody and negative ATLA antibody.

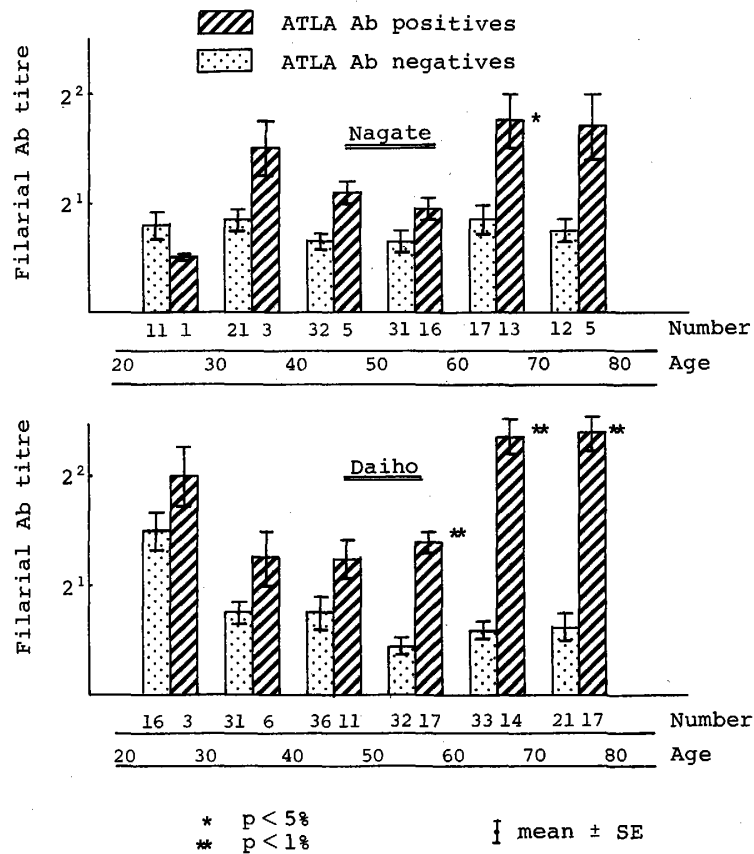


Figure 4 Age-specific filarial antibody titres after absorption with anisakis antigen among persons with positive ATLA antibody and negative ATLA antibody.

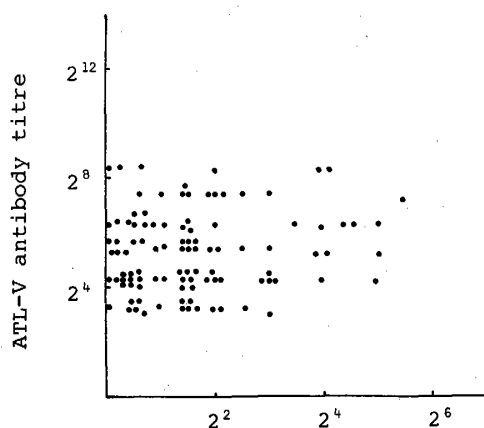


Figure 5 Correlation between filarial antibody titres after absorption with anisakis antigen and ATLA antibody titres of persons in Goto Islands of Nagasaki Prefecture.

しかし、ATLA 抗体価とフィラリア抗体価との間には、特別な相関が見られなかった (図 5)。

#### 6. Mf 陽性既往者の ATLA 抗体陽性の割合とフィラリア抗体価

長手地区で、約10年前、Mf を確実に有していたと記録されている34名 (男21名、女13名) について、今回は特に夜間10時以降に採血し、厚層塗抹標本において Mf の有無を調べた。しかし、彼らから Mf は全く検出されなかった。

次いで、これらの住民の血清について、ATLA 抗体を測定すると共に、アニサキス抗原で吸収後

のフィラリア抗体価を求めた。この結果、34名中、ATLA 抗体陽性者が10名検出され、陽性率は29.4%となった。対照として、Mf 陽性の既往のない長手地区の133名の陽性率を求めると、24.4%となり、Mf 陽性既往者の ATLA 抗体陽性率が高いことが判明した。特に、Mf 陽性既往の女性から46%という高率で ATLA 抗体陽性者が出現していることがわかった。これは、対照の28.6%に比べ、はるかに高い値を示しており、注目される (表 2)。なお、男性の場合でも、Mf 陽性既往者の方が、ATLA 抗体陽性になりやすく (19.0%、対照は 13.5%)、いずれの結果も、フィラリアの感染が完全に成立した人は、その他の長手地区住民より高率に ATLA 抗体が陽性になっていることが判明した。

しかし、Mf 陽性既往者群のフィラリア抗体価は、対照に比べ、特に差は認められなかった。

#### 7. 他の諸検査結果

各地区住民の腸管内寄生虫卵の検索を行ったが、全員陰性であった。その他、尿、血液生化学、貧血などのスクリーニング検査を施行したが、五島の2地区で貧血が割合多く認められた以外には、特に重要な所見は得られなかった。

## 考 察

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域を中心に好発し、特異的な臨床病態像を有する新しい疾患概念とし

Table 2 Percent of ATLA antibody positives and filarial antibody titres after absorption with anisakis antigen among persons of Mf positive in the past at Nagate district, Nagasaki Prefecture

Mf in the past	percent of ATLA antibody positives			filarial antibody titre		
	male	female	total	male	female	total
positive	19.0 (21)**	46.0 (13)	29.4 (34)	0.74±0.15* (21)	1.04±0.14 (13)	0.82±0.17 (34)
negative	13.5 (37)	28.6 (96)	24.4 (133)	0.84±0.11 (37)	0.91±0.10 (96)	0.89±0.07 (133)

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

\*\* number of persons tested

て、現在確立しつつある。最近、Hinuma *et al.* (1981) は、ATL の原因と推察されている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。この ATLV に対する抗体 (ATLA 抗体) は、ATL 患者のほとんど全例の血清中に存在するが、健康成人中にも認められることが、Hinuma *et al.* (1982) によって明らかにされた。われわれが今回調査した長崎県・五島の 2 地区における 20 歳以上の健康成人の ATLA 抗体保有率は、それぞれ 25.4% 及び 28.7% であった。

一方、この ATL の地理的発生分布をみると、25 年前に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 (Mf) 保有者の分布と、ほとんど完全に一致している。この事実から、田島 (1982) は、ATL の発症が昔のフィラリア感染と何らかの関係があるのではないかと推測した。

そこで、われわれは、旧フィラリア流行地、長崎県・五島の 2 地区を選んで、フィラリアの抗体価と、ATLA 抗体陽性率との関係を調べた。その結果、ATLA 抗体陽性者群のフィラリア抗体価が、陰性者群の抗体価より有意に高いことがわかった。また、過去フィラリア仔虫を有したことのある人達は、より多くの割合で、ATLA 抗体が陽性になっていることが判明した。Tajima *et al.* (1983) は、同じく、五島の長手、大宝両地区住民について、フィラリア抗体の低値を示した群、中等度の値を示した群、及び高値を示した群と 3 段階に分けて、ATLA 抗体の陽性率を比較した。その結果、低値群の ATLA 抗体陽性者の占める割合を 1 とすると、中等度群で男は 4、女は 2.6、高値群で男は 8、女は 7.4 と、フィラリア抗体価が高くなるにつれて、ATLA 抗体陽性者の割合が増えていることを示した。以上の結果は、ATLV のウイルス血症を発現させる因子の 1 つに、フィラリア抗原の刺激が関与していることを示すものであろう。

なお、フィラリア感染と ATL 発症との関係についてのこの研究結果の解釈には問題点も多い。たとえば、フィラリア抗体価を犬フィラリア抗原で測定したので、犬フィラリア感染との関係について述べる必要のあること、また ATL がウイル

ス感染によって引き起されるものであるならば、フィラリアと同様、蚊によって媒介されることも考えられる。しかし、犬フィラリアは日本国内の犬の間でほぼ全国的に感染が認められ、ヒトには免疫反応を示すほどの感染はないと考えられること、またフィラリアを媒介する蚊は、フィラリア旧流行地以外にも現在広く日本で存在していることから、これらの問題点は一応除外して考えることができるものと思われる。

かつて、日本では青森県以南の海岸地帯には、数多くのフィラリア流行地が散在していた。それらの地域に在住していた現在 40 ないし 50 歳以上の成人が、フィラリア抗原に繰り返し暴露されていたことは十分考えられる。ATL は、最近、九州・南四国や南紀以外にも佐渡ヶ島や能登半島、秋田などの海岸地方にも低いながら集積されて発見されている。この地域は、南日本の ATL 発症地域と同様に、いずれも、かつてのフィラリア流行地である。しかし、フィラリアの新しい感染が全く消滅した現在、ATL の発症が逆に増加しつつある現状を考えると、今後、この両者の関係をさらに追求する必要があると思われる。

フィラリアは、ヒトのリンパ組織に寄生し、宿主の免疫能を攪乱することが知られている。また、T 細胞に作用して、細胞性免疫能を低下させるという報告も多い (Weller, 1978)。このフィラリア感染あるいはフィラリアの抗原刺激が、ATLV の増殖にどのように関与しているか、今後の重要な課題である。

## 要 約

フィラリアの旧流行地、長崎県・五島の 2 地区住民のフィラリア抗体価を調べた。フィラリア抗体価は、血清をアニサキス抗原で吸収後、犬フィラリア抗原による間接赤血球凝集反応で求めた。一方、同一血清について、成人 T 細胞白血病ウイルスに対する抗体価 (ATLA 抗体価) を蛍光抗体法で調べた。ATLA 抗体陽性者群のフィラリア抗体価は、いずれの地区においても陰性者群の抗体価より有意に高く、この傾向は住民の各年齢層

でみられた。また、過去において確実にフィラリアに高い陽性率を示した。以上の事実から、フィラリア感染は、ATLVのウイルス血症発現に何らかの意味で関与していることが推察される。

## 文 献

- 1) Fujita, K. (1975): Separation of *Dirofilaria immitis* allergen from the IgG-inducing antigens, Jap. J. Med. Sci. Biol. 28, 139-149
- 2) Hinuma, Y., Nagata, K., Hanaoka, M., Nakai, M., Matsumoto, T., Kinoshita, K., Shirakawa, S. and 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. U. S. A., 78, 6476-6480
- 3) Hinuma, Y., Komada, H., Chosa, T., Kondo, T., Kohakura, M., Takenaka, T., Kikuchi, M., Ichimaru, M., Yunoki, K., Sato, I., Matsuo, R., Takiuchi, Y., Uchino, H. and Hanaoka, M. (1982): Antibodies to adult T-cell leukemia virus-associated antigen (ATLA) in sera from patients with ATL and controls in Japan; A nationwide seroepidemiologic study, Int. J. Cancer, 29, 631-635
- 4) 鹿児島県衛生部報告書 (1980)
- 5) Omori, N., Wada, Y. and Oda, T. (1972): Eradication experiment of bancroftian filariasis in the control of vector mosquitos in Nagate Village, Nagasaki Prefecture, Research in filariasis and schistosomiasis 2, 21-30, University Park Press
- 6) 佐々 学 (1962): 日本におけるバンクロフト糸状虫症の分布, 日本における寄生虫学の研究 2, 1-34, 目黒寄生虫館
- 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. and 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, 188-191
- 9) Weller, P. F. (1978): Cell-mediated immunity in experimental filariasis; Lymphocyte reactivity to filarial stage-specific antigen and to B- and T-cell mitogens during acute and chronic infection, Cell, Immunol., 37, 369-382
- 10) 吉村裕之, 近藤力王至, 大西義博, 赤尾信明, 森下 薫, 池田照明, 藤森千衣子, 藤田紘一郎他 (1979): 福井県勝山地方の旧フィラリア流行地におけるフィラリア症のその後の疫学調査, 公衆衛生, 43, 512-517



CORRELATION BETWEEN FILARIAL ANTIBODY  
TITRE AND ADULT-T-CELL LEUKEMIA VIRUS  
ANTIBODY TITRE IN INHABITANTS OF  
GOTO ISLANDS, NAGASAKI JAPAN.

KOICHIRO FUJITA<sup>1</sup>, KAZUO TAJIMA<sup>2</sup>, SETSUKO TSUKIDATE<sup>1</sup>,  
TSUTOMU ODA<sup>1</sup>, KENJI KUROKAWA<sup>1</sup>, LIGIA MONCADA<sup>1,4</sup>,  
MASAKATSU UEDA<sup>1</sup>, AKIO MORI<sup>1</sup> AND YORIO HINUMA<sup>3</sup>

Received June 1 1983/Accepted September 15 1983

Goto Islands belong to Nagasaki Prefecture, and bancroftian filariasis had been endemic in these subtropical islands. For about 20 years, we have carried out the eradication program of bancroftian filariasis in two villages, Nagate and Daiho Village of Goto Islands. The eradication program was planned mainly through control of vector mosquito in Nagate Village and through treatment of persons with drug in Daiho Village. As a result of this program, no new filaria infection was found recently in these areas.

On the other hand, Goto Islands are known as endemic areas of adult-T-cell leukemia (ATL). In this time, we have carried out a seroepidemiological study, and found that the groups of persons with positive ATLA antibody had significantly higher filarial antibody titre than those of persons with negative ATLA antibody in Nagate and Daiho Village.

Thirty-four persons who were recorded as microfilaria carriers about 10 years ago showed higher positive rate of ATLA antibody than that of the others in Nagate Village.

These data suggested that the filarial antigen stimulation might act as a factor in ATLV infection and/or proliferation among inhabitants in the endemic areas of filariasis and ATL.

---

1 Department of Medical Zoology, School of Medicine, Nagasaki University, Nagasaki 852, Japan.  
2 Division of Epidemiology, Aichi Cancer Center Research Institute, Nagoya 464, Japan. 3 Institute for Virus Research, Kyoto University, Kyoto 606, Japan. 4 Present Address: Department of Parasitology, School of Medicine, Universidad Nacional de Colombia, Bogota Colombia.