

# 琉球大学学術リポジトリ

## ATLウイルスの混合感染が糞線虫症の治療効果に及ぼす影響に関する免疫学的研究

メタデータ	言語: 出版者: 佐藤良也 公開日: 2009-12-16 キーワード (Ja): 糞線虫症, 日和見感染, 治療効果, 免疫応答 キーワード (En): ATL, HTLV-I, strongyloidiasis, Strongyloides stercoralis, adult T-cell leukemia (ATL), therapeutic efficacy, immune response 作成者: 佐藤, 良也, 当真, 弘, 小林, 潤, Sato, Yoshiya, Toma, Hiromu, Kobayashi, Jun メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/13989">http://hdl.handle.net/20.500.12000/13989</a>

---

# A T Lウイルスの混合感染が糞線虫症の 治療効果に及ぼす影響に関する免疫学的研究

---

(課題番号 04670234)

平成5年度 科学研究費補助金（一般研究C）

## 研究成果報告書

平成6年3月

研究代表者 佐藤良也

(琉球大学医学部)

同 地域医療研究センター・教授)

## は し が き

沖縄県は古くから知られた糞線虫症の流行地であるが、その感染は今日も高いレベルで持続している。最近の調査では40歳以上の中・高年令層での感染率は現在なお10%を越えることが報告されている。また、本線虫症は所謂「日和見感染症」のカテゴリーに属する疾患であり、強い免疫不全状態のもとで時に致命的な重症化を来すことが知られている。沖縄は成人T細胞白血病（ATL）の多発地域でもあることから、ATLの発病にともなう免疫不全状態のもとで重症化する糞線虫症のケースがこれまでしばしば報告されていたが、最近になって沖縄の糞線虫感染者はATL発病に至る以前のウイルス・キャリアーの段階でATL病因ウイルス（HTLV-I）と高率に混合感染を起こしているという事実が明らかにされた。

沖縄において糞線虫とHTLV-Iが何故かくも高率に混合感染の状態を来すようになったのかについて、いくつかの可能性が指摘されている。そのひとつとして、HTLV-Iとの混合感染者では糞線虫症の治療効果が著明に低下していることが原因として考えられるようになった。沖縄では近年、生活環境の著しい向上にともなって本線虫の外界からの新しい感染はほとんど見られなくなったが、その中でかかる治療抵抗性を示すHTLV-Iキャリアーの糞線虫保有者が長年にわたって選択的に蓄積されてきたものと考えられる。

かかる現状から、本研究はHTLV-Iの感染が宿主の免疫応答にいかなる影響を及ぼし、それが糞線虫の治療抵抗性発現にどのように関係しているかを明らかにすることを目的としている。

## 研 究 組 織

研究代表者：佐 藤 良 也 (琉球大学医学部教授)  
研究分担者：當 真 弘 (琉球大学医学部助手)  
研究分担者：小 林 潤 (琉球大学医学部助手)

## 研 究 経 費

平成4年度	1, 100千円
平成5年度	1, 000千円
計	2, 100千円

## 研 究 発 表

### (1) 学会誌等

Takara, M., Toma, H., Kobayashi, J. & Sato, Y.: Effect of concurrent HTLV-I infection on the efficacy of pyriminil pamoate treatment of strongyloidiasis. *Jpn. J. Parasitol.*, 41(3):202-212 (1992)

Sato, Y., Shiroma, Y., Kiyuna, S., Toma, H. & Kobayashi, J.: Reduced effect of chemotherapy of strongyloidiasis in patients with concurrent HTLV-I infection in Okinawa, Japan. *Jpn. J. Trop. Med. Hyg.*, 20(3):183-192(1992)

佐藤良也：沖縄における糞線虫症とATL。糞線虫とHTLV-Iの高率な混合感染とその背景。 *医学のあゆみ*, 162(4):258(1992)

佐藤良也、城間祥行、大鶴正満：糞線虫症とATL。糞線虫とHTLV-Iの高率な混合感染とその背景。 *琉球医学会誌*, 13(1):3-12(1993)

當真 弘、佐藤良也、小林 潤、城間祥行、喜友名 進、高良政弘、  
上地和彦、大友弘士：アルベンダゾールによる糞線虫症治療成績。  
寄生虫誌、42(4):300-307(1993)

Sato, Y., Shiroma, Y., Kiyuna, S., Toma, H. & Kobayashi, J.: Reduced  
efficacy of chemotherapy might accumulate concurrent HTLV-I  
infection among strongyloidiasis patients in Okinawa, Japan.  
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 88(1):59(1994).

Sato, Y., Toma, H., Kobayashi, J., Shiroma, Y. & Takara, M.: Immuno-  
logical studies on effect of concurrent HTLV-I infection on  
chemotherapy of strongyloidiasis. (in preparation)

(2) 口頭発表

當真 弘、佐藤良也、高良政弘、小林 潤、城間祥行：糞線虫症の駆虫  
効果に及ぼすATLウイルス混合感染の影響。第61回日本寄生虫学会大会  
平成4年4月4日(東京)

當真 弘、佐藤良也、城間祥行、喜友名 進、高良政弘、大友弘士：  
糞線虫症患者に対するアルベンダゾールの治療成績。第45回日本寄生  
虫学会南日本支部大会。平成4年10月25日(宮崎)

## 研 究 成 果

### 1. 糞線虫感染者におけるHTLV-Iの混合感染

沖縄県は全国的にみてHTLV-Iによる感染率が他府県に比べて高い地域であり、その平均感染率は20%前後と言われている。HTLV-Iの感染が糞線虫保有者の間で高率に見られるということは、長期にわたり糞線虫症の経過を観察中の患者の間でしばしばATLの発症が見られるという臨床経験から最初に指摘され、その後、いくつかの調査研究から明らかにされた。表1は、これまでに我々が得た糞線虫とHTLV-Iの混合感染に関する結果である。いずれの場合にも、糞線虫保有者でのHTLV-I陽性率が対照とした糞線虫非感染者に比べて有意に高い。特に、泉崎病院では過去に本線虫症の治療を受けた経験のある患者の予後調査において依然として感染の持続が確認されたグループを検査し、その70%以上にHTLV-Iの混合感染を認めた。これは、後述するときHTLV-Iの混合感染によってもたらされる何らかの治療抵抗性（糞線虫症難治性）が同病院における糞線虫とHTLV-Iの混合感染者を長年にわたって蓄積させてきたことを示しているものと思われる。

表 1 糞線虫感染者における抗-HTLV-I抗体陽性率\*

検 査 対 象	糞線虫感染	検査数	陽性数	陽性率 (%)
泉崎病院患者	陽 性	89	67	75.3
	陰 性§	38	7	18.4
具志川村一般住民	陽 性	36	20	55.6
	陰 性	824	168	20.4
仲里村一般住民	陽 性	50	15	30.0
	陰 性	800	149	18.6
大里村一般住民	陽 性	91	41	45.1
	陰 性	87	18	20.7
佐敷町一般住民	陽 性	136	71	52.2
	陰 性	1,063	322	30.3

\*ゼラチン凝集反応（PA法）で16倍以上陽性。

§同病院における人間ドック受検者

## 2. HTLV-I感染者における糞線虫症治療抵抗性

糞線虫症の化学療法は一般に困難であり、治療後に一時的な糞便内幼虫の陰転化が見られても、長期的には再発を示す場合が多い。沖縄県では、最近、若年令層での本線虫の感染がきわめて稀であり、外界からの新しい感染が今日ではほとんど無いと考えられることから、再感染を考慮することなしに治療効果を長期にわたって追跡できる絶好のフィールドを提供している。表2に示したのは、前記の泉崎病院において過去に治療を受けた患者の予後調査を行なった結果である。これらの患者のなかには過去に種々の薬剤による治療経験をもつものが多く含まれるが、表は予後調査時に最も近い最近の治療とその結果を示したものである。治療から予後調査までの期間もまちまちであり、長いものでは十年を越えるものも含まれている。表にみられるごとく、サイアベンダゾールで治療した場合でも治癒率（幼虫陰転率）は50%程度である。さらにこの結果は最近の鋭敏な検査法（寒天平板培養法）を導入する前のものであり、治療効果は実際にはこれよりも更に低い可能性が強い。これらの治療効果は文献的にみる各種薬剤の治療効果に照らして著明に低く、同病院でみられる患者は一般に難治性の強い患者群であると認められる。泉崎病院は過去40年以上にわたって1,500名を越える本線虫症患者の治療にあたってきた実績を有している。同病院での糞線虫症患者が示す高い抗-HTLV-I抗体陽性率と治療抵抗性は、HTLV-Iの混合感染が糞線虫症の予後、とりわけ治療効果に重要な影響を与えてきたことを示す格好の例とすることができる。

表 2 糞線虫症患者の治療後の予後調査成績（泉崎病院）

治 療	治 療 数	治癒者数	治癒率 (%)
サイアベンダゾール	47	21	51.1
ピルビニウム・パモエート	42	13	31.1
そ の 他*	15	10	66.7
未 治 療	20	6	30.0

\*gentian violet, dithiazanine iodide治療など

そこで糞線虫症の治療効果をHTLV-Iの混合感染の有無との関係で検討したのが表3および表4である。表3は泉崎病院の患者での成績を示したものであるが、治療を受けた患者の67.7%が抗-HTLV-I抗体陽性であり、その治癒率はいずれの薬剤を用いた場合にも抗-HTLV-I抗体陰性者の治癒率よりも著明に低いのが分かる。表中で推定未治癒とあるのは治療後に糞便内幼虫が陰性であったが、血清抗体価が依然として高いレベルにあった例であり、完全治癒かどうか疑わしい例である。

表 3 糞線虫症の治療効果に及ぼすHTLV-I混合感染の影響（泉崎病院）

治 療	抗-HTLV-I抗体	検 査 数	未 治 癒	推定未治癒	治 癒	有 意 差
サイアベンダゾール	陽 性	20	9(45.0)	4(20.0)	7(35.0)	N. S.
	陰 性	7	2(28.6)	1(14.3)	4(57.1)	
	合 計	27	11(40.7)	5(18.5)	11(40.7)	
ピルビニウム・パモエート	陽 性	35	30(85.7)	2( 5.7)	3( 8.6)	P<0.05
	陰 性	16	10(62.5)	1( 6.3)	5(31.1)	
	合 計	51	40(78.4)	3( 5.9)	8(15.7)	
未 治 療	陽 性	10	7(70.0)	3(30.0)	0( 0)	N. S.
	陰 性	8	8( 100)	0( 0)	0( 0)	
	合 計	18	15(83.3)	3(16.7)	0( 0)	

表4は一般住民のなかで本線虫の感染が確認されたものについて同様に治療効果を比較したものである。この場合、抗-HTLV-I抗体は56.3%に検出されたが、やはり抗-HTLV-I抗体陽性者での治癒率が著明に低いという結果を得た。特に治癒率の差はピルビニウム・パモエートのような、従来治療効果が低いと指摘されてきた薬剤を使用した場合に大きかった。この薬剤は副作用が少ないという理由で沖縄県では住民の集団治療に用いられてきたが、かかる治療抵抗性の発現が長年にわたってHTLV-Iキャリアーの糞線虫保有者を蓄積させてきた大きな原因のひとつと考えられる。



表 4 一般住民の糞線虫保有者に対する治療効果とHTLV-I混合感染の影響

治 療	抗-HTLV-I抗体	検 査 数	陰 転 者 数	陰 転 率 (%)	有 意 差
ピルベニウム・パモエート	陽 性	87	23	26.4	P<0.001
	陰 性	81	46	56.8	
	合 計	168	69	41.1	
サイアベンダール	陽 性	56	39	69.6	P<0.01
	陰 性	33	31	93.9	
	合 計	89	70	78.7	
アルベンダール	陽 性	22	11	50.0	P<0.1
	陰 性	14	11	78.6	
	合 計	36	22	61.1	

### 3. 治療抵抗性の免疫学的背景

寄生虫病の化学療法では、宿主の免疫状態が治療効果に重要な影響を与えることがいくつかの寄生虫病についてよく知られている。本線虫症は所謂「日和見感染症」のひとつであって、その感染状態が宿主の免疫応答に深く関わっていることはよく知られた事実である。前述したようなHTLV-I感染者における治療抵抗性はHTLV-Iの感染によってもたらされた何らかの免疫異常が密接に関わっている可能性があり、いくつかの免疫学的パラメーターについて治療効果との関連、およびHTLV-I感染との関連を検討した。なお、以下に述べる治療効果との関係はいずれもピルベニウム・パモエートによる治療を対象としたものである。

図1に示したのは、治療時の糞線虫に対する血清抗体レベルと治療効果との関係を示したものである。いずれの患者も高いレベルの血清抗体価を保持していたが、治癒群と未治癒群の間で血清抗体レベルに有意の差を認めない。また、抗-糞線虫抗体価をHTLV-I感染の有無との関連で比較した場合にもやはり有意の差を認めることはできなかった。

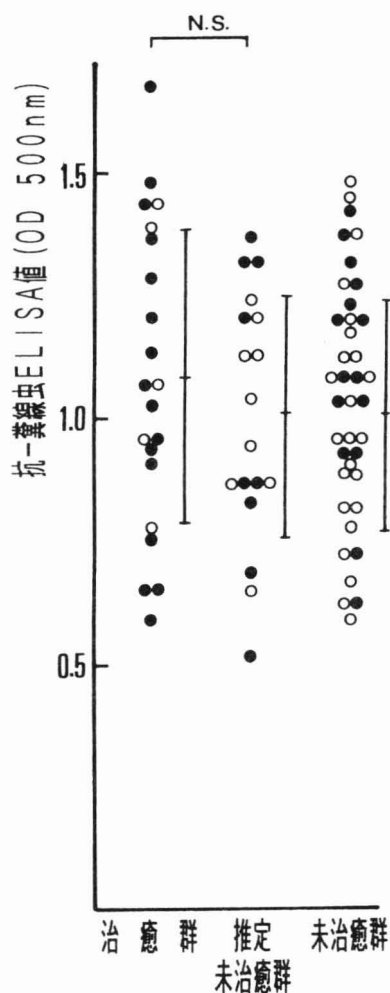


図 1 治療時の抗-糞線虫抗体価と治療効果との関係

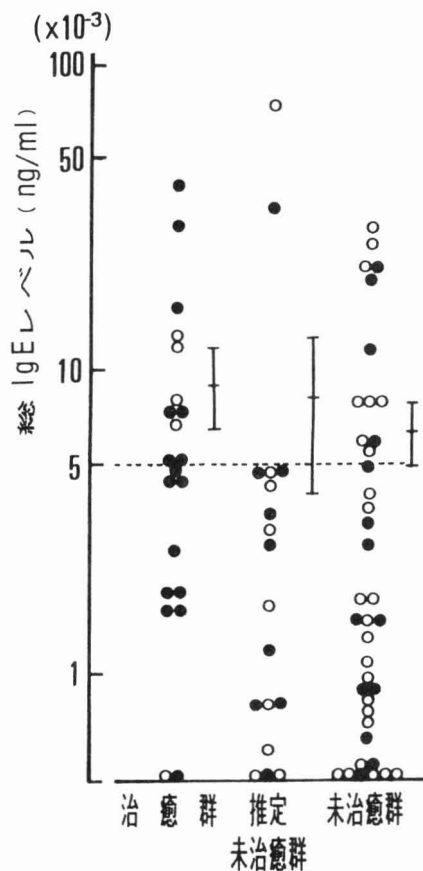


図 2 治療時の血清総IgEレベルと治療効果の関係

○:抗-HTLV-I抗体陽性 ●:抗-HTLV-I抗体陰性

図 2 は治療時の血清総IgEレベルと治療効果の関係を示したものである。治癒群のIgEレベルが一般に未治癒群、推定未治癒群に比べて高い傾向にあるが、平均値には統計的に有意の差はなかった。これらの例では総IgEレベルが正常値の上限とされる5,000ng/mlを越える例は治癒群で52.4%、未治癒群、推定未治癒群では各々30.8%、11.1%であった。

従来から、本線虫症の重症化には細胞性の免疫応答能が重要であって、本線虫に対する血清抗体価と重症化の間には必ずしも直接的な関係がないことが指摘されている。多くの重症化症例をみる場合、十分な血清抗体を検出できないことが多いが、他方、高いレベルの血清抗体価を持ちながら重症化した例もしばしば報告されている。また、サルを用いた実験でも、やはり血清抗体価と重症化の間には直接の関連がないことが指摘されている。

そこで免疫細胞学的所見と治療効果との関係を次に検討した。

図3には末梢血好酸球比率と治療効果の関係を同様に示した。この場合、好酸球比率は治療群において有意に低く、6%を越える好酸球増多症を示した例はわずか9.5%であった。これに対し、未治療群で好酸球増多症を示したのは48.7%、推定未治療群で55.6%であった。しかし、HTLV-I感染と好酸球比率との間には明らかな関連性を見いだすことはできなかった。

図4には末梢血のリンパ球subsetと治療効果の関係を示した。Tリンパ球の比率は未治療群でやや高い傾向にあり、逆にBリンパ球の比率は治療群の一部で高いものが見られたが、全体としてそれらの間にはほとんど差が見られなかった。また、Tリンパ球の比率は通常正常値に比べて低い傾向にあったが、これは検査対象者が高齢者であることに関連するものと思われる。これらT、Bリンパ球の比率はやはりHTLV-I感染の有無との間で差を認めることはできなかった。

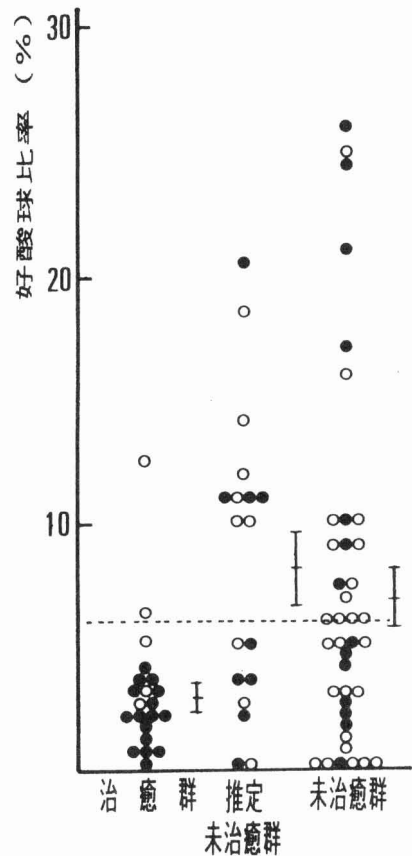


図3 治療時の末梢血好酸球比率と治療効果との関係

○：抗-HTLV-I抗体陽性 ●：抗-HTLV-I抗体陰性

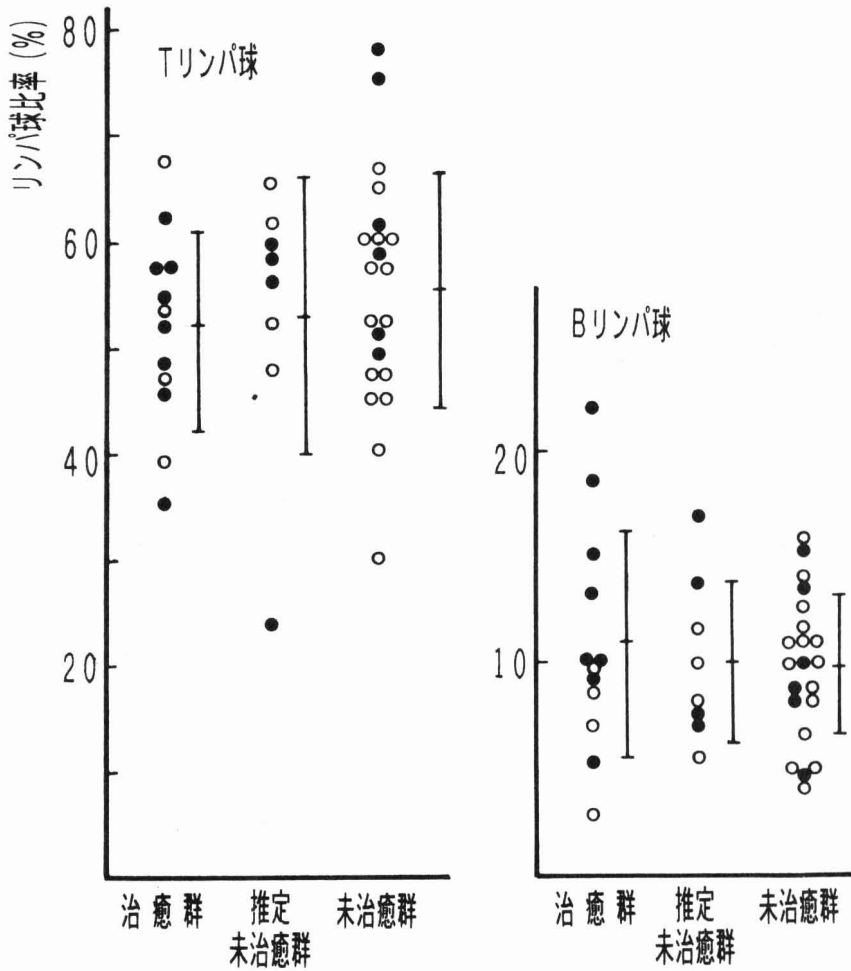


図 4 治療時の末梢血 T、Bリンパ球比率と治療効果の関係

○:抗-HTLV-I抗体陽性 ●:抗-HTLV-I抗体陰性

図 5 には、さらにヘルパー T リンパ球とサブプレッサー T リンパ球の比率を示した。この場合、ヘルパー T 細胞の比率が未治癒群で著明に高い傾向が見られ、相対的にサブプレッサー T 細胞比率が低かった。これを反映して、ヘルパー (T 4) /サブプレッサー (T 8) 比率も未治癒群で高い傾向にあった (図 6)。また、活性化 T 細胞の占める割合も未治癒群において著明に高いものが認められた (図 7)。

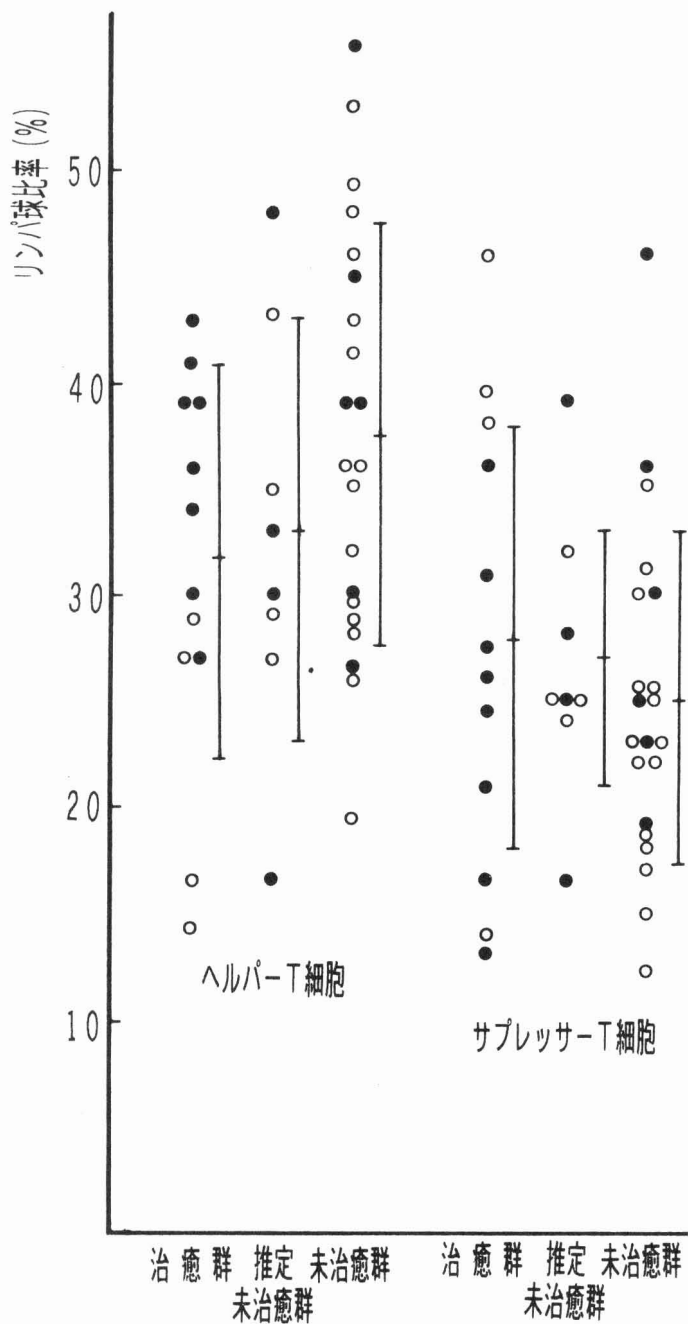


図 5 末梢血ヘルパーT細胞、サプレッサーT細胞比率と治療効果

○: 抗-HTLV-I抗体陽性 ●: 抗-HTLV-I抗体陰性

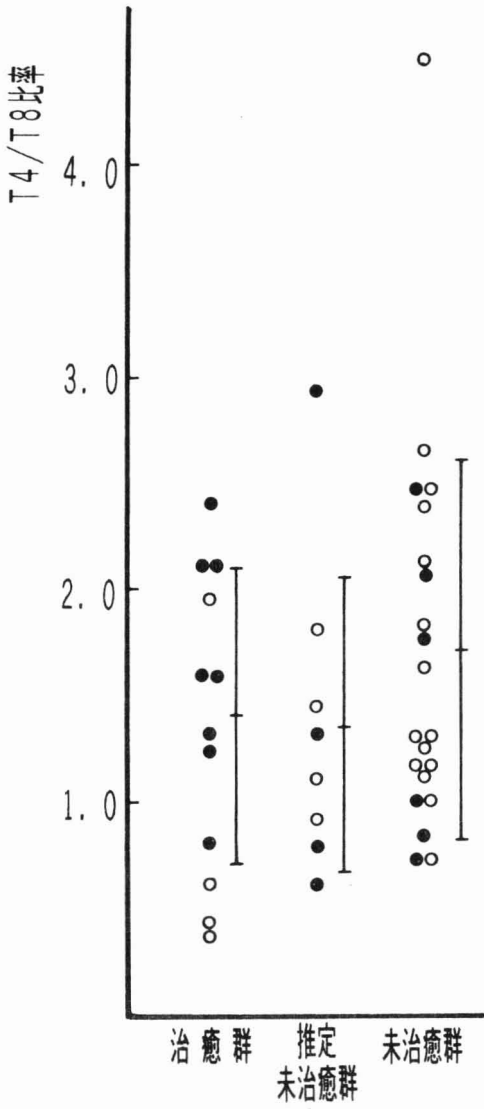


図 6 T4/T8 (ヘルパー/サプレッサー) 比率と治療効果

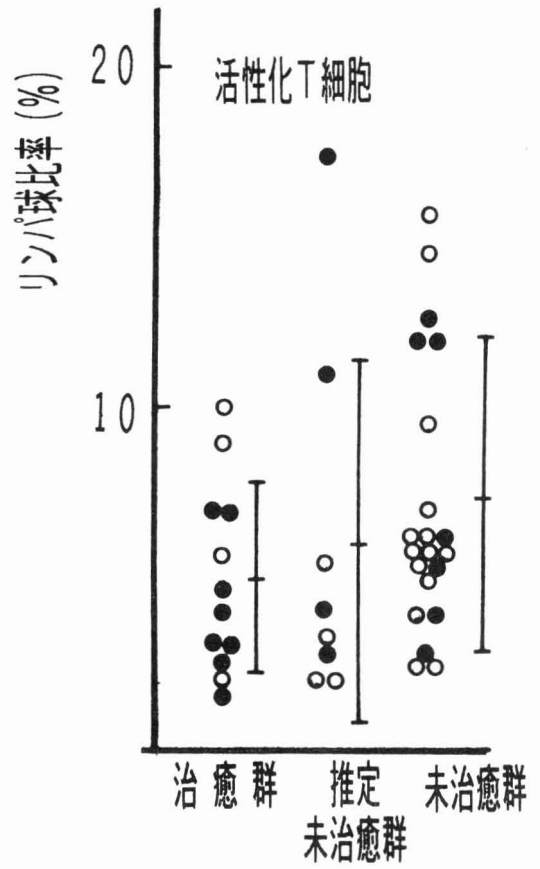


図 7 活性化T細胞比率と治療効果

○: 抗-HTLV-I抗体陽性 ●: 抗-HTLV-I抗体陰性

最後に、表5にHTLV-I陽性者での治療効果と末梢血での異型リンパ球の有無との関係を示した。未治癒者での異型リンパ球の出現頻度はピルビニウム・パモエート治療の場合に治癒者のそれに比べて高い傾向が認められたが、全体としてその差はそれほど大きなものではなかった。

表 5 治療効果と末梢血での異型リンパ球の有無との関係

治 療	異型リンパ球出現頻度 (%)			
	治 癒 群	推定未治癒群	未 治 癒 群	合 計
ピルビニウム・パモエート	1/3 (33.3)	0/2( 0)	13/28(46.4)	14/33(42.4)
サイアベンダリール	2/7 (28.6)	1/3(33.3)	3/9 (33.3)	6/19(31.6)
合 計	3/10(33.3)	1/5(20.0)	16/37(43.2)	20/52(38.5)

### 考 察 と 今 後 の 展 望

沖縄県は糞線虫症とATLの高い浸淫地域であり、住民の糞線虫感染率は中・高年令層において約10%、HTLV-I感染率は約20%と報告されている。かかる高率な感染率を背景として、沖縄の糞線虫保有者の間では高率なHTLV-Iとの混合感染が認められる。地域によって若干の差はあるものの、今日、沖縄の糞線虫保有者はおよそ半数がHTLV-Iの感染を受けているものと考えられており、両者のかかる高率な混合感染を背景として、ATLの発症とともに重症化する糞線虫症も比較的多数発生しているものと考えられる。

沖縄県において糞線虫とHTLV-Iが何故かくも高率に混合感染状態を来すようになったのか、また、両者が互いにどのように関係し合っているかという問題は臨床的にも、公衆衛生の面においても非常に重要な問題である。これまでの研究から、沖縄では両者を高率に合併させるような疫学的背景は見られないが、HTLV-Iの感染によって糞線虫の感染が増悪する傾向を示すこと、HTLV-I陽性の糞線虫症患者では化学療法に対する反応が弱く、治療効果が低いことなどが明らかになってきた。恐らくこれらの要因によってHTLV-I陽性の患者が若干検

出され易くなるのに加え、HTLV-I陽性の難治性患者が長年にわたって選択的に蓄積されてきたことが、今日の高率な混合感染の大きな要因になっていると考えられる。このことは、前述したように過去に多数の患者の治療にあたってきた泉崎病院において現在なお治療を受け続けている患者の実に70%以上にHTLV-Iの感染が確認されたという事実からも明らかである。

寄生虫に対する化学療法は一般に強い副作用を来すことが多く、しばしば十分な治療効果が上がらないことがある。その治療効果は宿主の免疫応答状態に負うところが大きく、免疫不全状態での著明な治療効果の低下が多くの寄生虫病で報告されている。糞線虫症の場合も、免疫不全状態のもとで重症化した患者の治療はしばしば困難であり、この場合には長期にわたる治療の継続が必要であることが知られている。そこで、本研究では治療効果と宿主の免疫応答能との関係を、HTLV-I混合感染の有無との関連も含めて検討してみた。

抗-糞線虫血清抗体値と治療効果との関係では、未治癒者において糞線虫に対する血清抗体の産生が特に低下している傾向を示さなかった。また、血清中の総IgEレベルは治癒群においてIgEレベルが正常値を越える例が多い傾向にあったものの、治癒群と未治癒群の間にやはり明らかな差を認めることができなかった。他方、末梢血の好酸球数は治癒群において低く、6%を越える好酸球増多症を示した患者のほとんどは未治癒群、もしくは未治癒疑いの推定未治癒群であった。マウスを用いた糞線虫感染防御免疫の実験モデルにおいて、IL-3やIL-5などのサイトカインに依存性の消化管粘膜肥満細胞の反応や組織内での好酸球反応が感染防御に重要な役割を果たしていることが示されている。また、IgE抗体は好酸球との協同作用によって寄生虫に対して強い殺滅作用を示すことも知られており、ヒトにおける本線虫防御応答においても、これらのエフェクター因子の関与が強く示唆される。しかし、今回はIgE抗体や好酸球の反応が治療抵抗性を示した患者において低下傾向にあることを示す結果を得ることはできなかった。特に好酸球の反応では、治療抵抗性のグループにおいてむしろ末梢血好酸球の割合が高く、予想とは逆の結果であった。これは恐らく増悪傾向を示す難治性の患者で好酸球反応が強く誘起された結果と考えられる。本線虫症の場合、長期にわたる慢性感染で推移することが多いが、かかる慢性感染者では一般に末梢血の好酸球反応はあまり見られないことが知られている。治癒群での低い好酸球反応は、むしろ治療抵抗性を示さない慢性感染者であることを示すものであり、防御免疫や治療効果における好酸球の役割に否定的な結果とは思われない。



他方、糞線虫に対する感染防御免疫において細胞性免疫応答の重要性が、多数の重症化症例の臨床的、病理学的研究から指摘されている。今回検討した末梢リンパ球の動態では、未治癒群においてヘルパーT細胞や活性化T細胞の増加傾向が認められた。しかし、これはHTLV-I感染者でヘルパー／活性化T細胞が相対的に増加するという事実と、治療抵抗性を示す患者の多くがHTLV-I陽性者であるという事実に起因するものと考えられ、やはり治療効果に直接影響を与えるような所見とは考えられなかった。

以上に述べたごとく、今回検討したいくつかの免疫学的パラメーターと治療効果との間には特別な関連性を見いだすことができなかった。その理由のひとつは、血清抗体値との関連を除けば、いずれも本線虫に直接働くような免疫応答系を対象としていないことがあげられる。今日、糞線虫に対するリンパ球の直接的な作用反応を検討する方法がまだ確立されておらず、加えて抗原刺激によるリンパ球の増殖反応やサブセットの変化、サイトカイン・レベルの検討などは、それ自体HTLV-Iの混合感染によって大きな変調を来していることから、糞線虫に対する反応としてこれらを捉えることは非常に困難であった。

また、今回免疫学的検討を加えた患者はピルビニウム・パモエートで治療したグループである。ピルビニウム・パモエートは一般に糞線虫に対する治療効果が低く、HTLV-I陽性者と陰性者の間の治療効果の差も本薬剤で治療した場合に最も著明であった。従って、治療効果の弱さに対応して免疫学的所見にも明確な差が認められなかった可能性もあり、今後はサイアベンダゾールのような治療効果の高い薬剤に対しても難治性を示すような患者での免疫学的所見を検討することも必要であろう。HTLV-Iの感染からATL発病に至る過程にはいくつかの段階があり、それに応じて宿主の免疫系統にも変調が認められる。今回、HTLV-I陽性者の間で末梢血での異型リンパ球の有無と治療効果との関係を検討した結果、未治癒グループでやや異型リンパ球の出現頻度が高い傾向が認められた。現在、遺伝子レベルでのHTLV-Iの感染状態と治療効果の関係、それらと免疫学的所見との関連をさらに検討中である。