

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K16632

研究課題名（和文）自己免疫性炎症性疾患に対する豚鞭虫卵内服療法の効果とメカニズムの解明

研究課題名（英文）Novel treatment of autoimmune inflammatory disease: effectiveness and mechanism of medicinal parasite ova (*Trichuris suis*)

研究代表者

保科 斉生 (Hoshina, Tokio)

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：60648830

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：人工的な寄生虫感染は、自己免疫性炎症性疾患の病勢を抑制する可能性がある。海外では豚鞭虫を用いた臨床試験が実施されているが、日本人を含むアジア人での検証は不足している。本研究では12人の健康者ボランティアを対象に、安全性評価試験を実施した。豚鞭虫卵（TSO）またはプラセボを内服した参加者を、56日間観察した。観察期間中に重篤な有害事象は認められなかった。ただし、TSOを内服した一部の参加者は、腹痛や下痢などの消化器症状を呈し、好酸球数の増加を認めた。また一部の参加者の腸内細菌叢に変化を認めた。日本人におけるTSO内服療法は安全であるが、使用には医療機関の適切なフォローが必要であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

欧米では人工的に寄生虫に感染することにより、炎症性腸疾患をはじめとする自己免疫性疾患の病勢をコントロールする試みが展開されている。その理由として、治療による免疫抑制が不要であり、医療費の抑制につながることを期待されている。本試験は、日本人における豚鞭虫卵内服療法の安全性を評価した初めての臨床研究である。本研究の結果から、日本人におけるTSO製剤の有害事象は、欧米人によるものと同程度であることが明らかになった。ただし、消化器症状や好酸球増多が生じることから、医療機関での適切なフォローが必要であることも判明した。本結果に基づき、自己免疫性疾患の患者を対象としたTSO内服療法の検証が可能になった。

研究成果の概要（英文）：Trichuris suis ova (TSO), with the potential to modulate the human immune system, has been tested for therapeutic application in autoimmune and allergic diseases such as inflammatory bowel disease (IBD). The previous clinical studies were limited to Europeans and Americans, while Asian populations are poorly documented. In this study, a clinical trial was conducted to examine the safety and tolerability of TSO administration among a healthy Japanese population. From our randomized, double-blind, placebo-controlled trial in healthy volunteers, healthy Japanese people tolerated all doses of TSO without any severe adverse events. On the other hand, mild to moderate abdominal symptoms were observed in several participants. This study suggests that the medicinal use of TSO in Japan is relatively safe, and close follow-up is recommended for sustainable usage.

研究分野：寄生虫学

キーワード：寄生虫卵内服療法 豚鞭虫 安全性評価試験

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

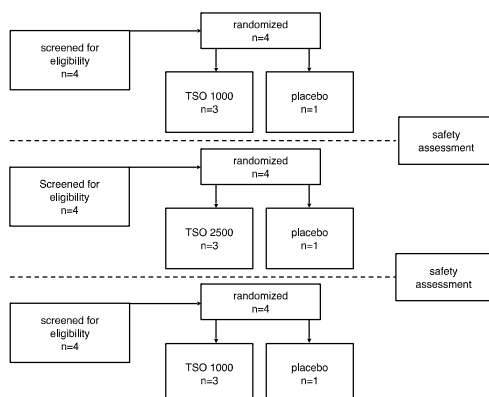
発展途上国と比較して、先進国では喘息や炎症性腸疾患などの自己免疫性疾患の発生率が明らかに高い。1989年にStrachanが提唱した衛生仮説では、衛生管理の度合いと、アレルギー性疾患数の間には正の相関が見られることから、過度な衛生管理はアレルギー疾患の増加につながるとした。世界各地で衛生管理が改善する中、増加傾向にある自己免疫性炎症性疾患も同様に衛生仮説に当てはまる。

衛生環境の改善に伴い著明に変化するパラメーターの一つは、寄生虫の感染率である。我が国でも戦前は半数以上の国民が寄生虫に感染していた。しかし近年、衛生状態の改善に伴い、寄生虫感染症は日常診療で稀有な疾患となっている。一方、炎症性腸疾患(IBD)、潰瘍性大腸炎(UC)、クローン病(CD)を含む自己免疫性疾患は、日本を含む先進国で急増している。特に本邦における2017年のIBD累積患者数は、UC約17.1万人、CD約4.1万人と報告されている。先述した衛生仮説の考えに基づけば、寄生虫感染者数の減少とIBD患者数の急増は関連している可能性がある。IBDの治療にはステロイドや生物学的製剤が効果的であるが、その治療は全身の免疫機能を抑制するため、本邦では未だ蔓延している結核やB型肝炎を発症するリスクとなる。また、IBDは慢性疾患であり、その治療は長期になるため、医療経済への負担も増加する見込みである。

2. 研究の目的

海外では自己免疫性炎症性疾患の治療として、人為的に寄生虫に感染し、原疾患の病勢コントロールを試みる臨床試験が複数報告されている。中でもIBDを対象とした、豚鞭虫卵(*Trichuris suis* ova: TSO)内服療法については、複数の報告があり安全性は認められているものの、治療効果についてはまだ結論が出ていない。ただし、いずれの報告も欧米人を対象としており、アジア人を対象とした研究は未だ存在しない。日本人と欧米人は遺伝的相違も多く、また腸管免疫に深く関わる腸内細菌叢が異なることが報告されている(Jan-Hendrik Hehemann, Nature 2010)。日本人におけるTSO内服療法の安全性と有効性を評価し、免疫抑制療法の代替法として確立した場合、免疫抑制薬に伴う有害事象・医療経済への負担を減らすことが可能となる。ユニークな腸内細菌叢を持つ日本人におけるTSO内服療法の安全性・有効性の検証は個々の患者、医療費の削減に貢献できる可能性がある。

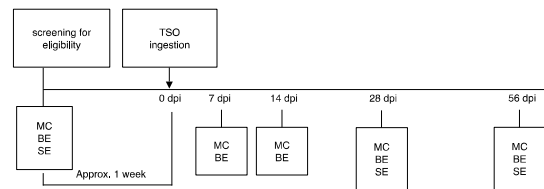
3. 研究の方法



12人の健康者を対象とした二重盲検単施設単純無作為化比較試験を計画し、安全性評価を実施した。参加者はTSO単回内服群(9人)と、プラセボ単回内服群(3人)に無作為に分けられ、さらに投与TSO用量は1000個、2500個、7500個の3群(各3人)に分けた(左図)。試験は低用量群から開始し、安全性を評価した上で、より高用量群での評価に進んだ。途中の結果解析で、「内服後56日目の検便でTSOの検出がある(豚鞭虫の感染を示唆する)」、

「重篤な有害事象の発生がある」、のいずれかが見られる場合は、その結果が出た群を最後と

して試験を終了することにした。各群で TSO 内服、またはプラセボの内服を無作為化二重盲検の状態で行い、各群は下図のスケジュールに従いフォローした。また、試験で得られた参加者の糞便を用いて、腸内細菌叢の変化について解析を実施した。

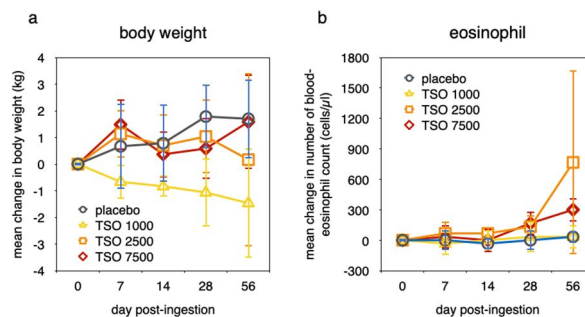


(MC：診察、BE：血液検査、SE：糞便検査)

4. 研究成果

試験には 12 人の健康成人が参加し、全ての症例が内服 56 日までの観察期間を完遂した。一例を除き全例が予定していた診察と検査を受けた (TSO 7500 群の一例は内服 14 日後の血液検査が未受検であった)。プラセボ群の 3 人の平均年齢は 37.0 歳 (±6.68 SD) であり、TSO 群の 9 人は 34.2 歳 (±6.23 SD) であった。試験開始前の体重は、プラセボ群で 68.2 kg (±6.75 SD) で、TSO 群は 72.9kg (±9.85 SD) であった。各群における介入前と内服後 56 日目の体重の比較では、プラセボ群の 2 例で 2 kg 以上の体重減少を認めた。TSO 1000 群では 2 例で 2 kg 以上の体重増加を認めたが、一方で TSO 2500 群と TSO 7500 群では 3 kg 以上の体重減少を認めた例が 2 例存在した (下図)。

介入前のプラセボ群の平均好酸球数は 366.7/μl (±378.6 SD) で、TSO 群は 166.7/μl (±86.6 SD) であった。TSO 製剤内服 56 日後の平均好酸球変化数は、プラセボ群 (33.3/μl) と比較して TSO 1000 (33.3/μl) では有意差がなかったが、TSO 2500 (766.7/μl) と TSO 7500 (300/μl) ではそれぞれ有意な好酸球増多が認められた ($p < 0.01$, $p = 0.01$)。介入前の好酸球数と比較して、200/μl 以上の好酸球数の上昇を認めた例を好酸球増多と定義すると、好酸球数増多は TSO 製剤内服 28 日以降に生じる傾向が見られた。また TSO 2500 群、TSO 7500 群の好酸球増多例では、TSO 製剤内服後 56 日目に好酸球数が最大となった。経過観察中に自覚症状を認めた 2 例は好酸球数の上昇を伴ったが、自覚症状を伴わない好酸球増多症例を 3 例認めた。各群の好酸球推移を右図にまとめた。



豚の場合、豚鞭虫の多重感染は貧血の原因となるが、ヒトではこれまで TSO 内服に由来する貧血の報告はない。本試験では TSO 1000 群の 1 人と、TSO 7500 群の 1 人に、赤血球数、ヘモグロビン値、およびヘマトクリット値の低下を認めた。いずれも、内服 56 日後の血液検査結果が最も低値であった。内服 56 日後の時点で、介入前のヘモグロビン値と比較して、それぞれ 1.8 g/dl と 1.2 g/dl の低下が見られた。結果的にヘモグロビン値が、13 g/dl 未満となる症例はなく、貧血による症状の訴えも認めなかった。

本試験では、予定していたすべての糞便検体を回収した。また全検体は、検査担当者、委託検査会社の双方による検鏡が実施された。その結果、介入前の糞便検体を含め、いずれの検体でも寄生虫卵を認めなかった。

TSO 内服後の自覚症状の程度と頻度について、アンケート調査の結果を解析した。プラセボ群の 2 例は、経過中に自覚症状の変化を認めなかったが、一例は内服 7 日後に、軽度の

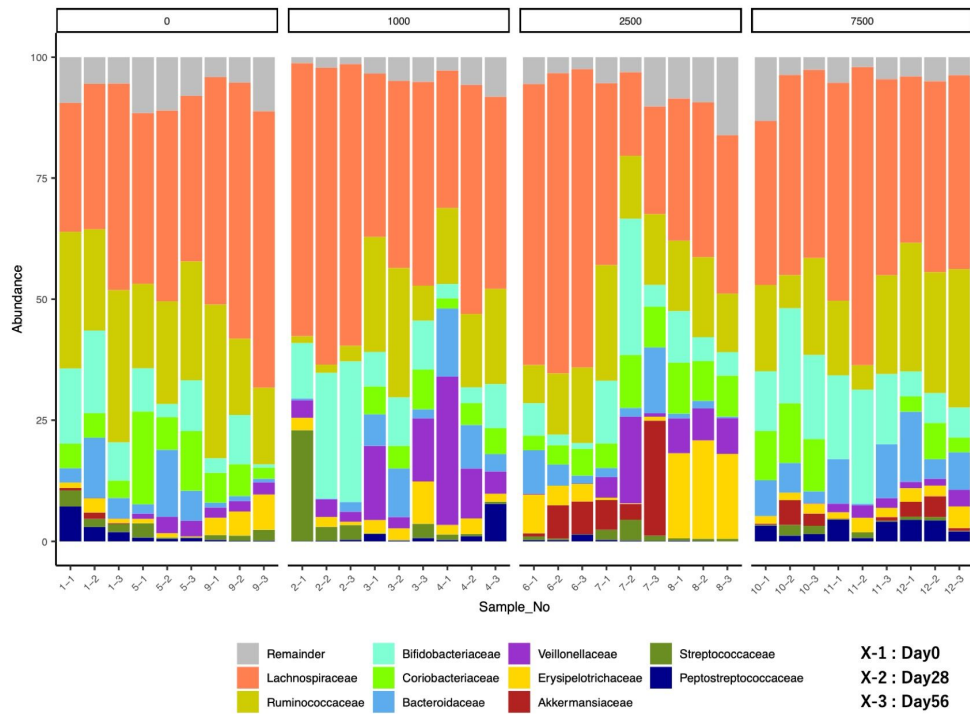
下痢症状を訴えた。TSO 内服群の 9 人のうち、5 人は消化器症状などの自覚症状は一切認められなかった。TSO 7500 群の 1 人は、介入前より 1 日 2~3 回の慢性的な下痢症状を認めており、TSO 内服後も、その頻度に変化はなかった（下図）。腹痛と腹部膨満感、下痢症が出現した症例に随伴して報告される傾向にあった。

下痢	プラセボ	TSO 1000	TSO 2500	TSO 7500
grade 1	0	1	0	1
grade 2	1	0	0	0
grade 3	0	0	1	1
grade 4	0	0	0	0
grade 5	0	0	0	0
腸炎	プラセボ	TSO 1000	TSO 2500	TSO 7500
grade 1	1	1	0	1
grade 2	0	0	1	1
grade 3	0	0	0	0
grade 4	0	0	0	0
grade 5	0	0	0	0
腹痛	プラセボ	TSO 1000	TSO 2500	TSO 7500
grade 1	1	1	1	1
grade 2	0	0	0	1
grade 3	0	0	0	0
腹部膨満	プラセボ	TSO 1000	TSO 2500	TSO 7500
grade 1	1	1	1	2
grade 2	0	0	0	0
嘔気	プラセボ	TSO 1000	TSO 2500	TSO 7500
grade 1	0	1	0	0
grade 2	0	0	1	1
grade 3	0	0	0	0
grade 4	0	0	0	0

Common Terminology Criteria for Adverse Events Ver5.0 に基づく評価

以下に腸内細菌叢の解析結果を示す。図は左よりプラセボ群、TSO 1000 群、TSO 2500 群、TSO 7500 群に分けられ、各症例の内服前 (n-1)、内服 28 日後 (n-2)、内服 56 日後 (n-3) の腸内細菌叢の解析結果を示す。腸内細菌叢の内訳としては、多くの検体で Lachnospiraceae 科や Ruminococcaceae 科、Bifidobacteriaceae 科などのグラム陽性偏性嫌気性菌が優位であった。TSO を内服した一部の症例では、腸内細菌叢の変化が見られたものの、全症例における一定の変化傾向は認められなかった。症例数が過少であることや、参加者の食事制限を設定していなかったことが原因と考えられた。一方で、TSO 2500 と TSO 7500 を内服した群では内服後に Akkermansiaceae 科が増加する症例が 4 例見られたが、プラセボ群と TSO 1000 群では観察されなかった。以上より、一部の参加者は TSO の内服により、腸内細菌叢の変化を生じており、何らかの免疫応答に反応している可能性がある。さらに研究を進めることで、将来的

に、TSO が効果的な患者と、不応な患者を判別する基準に寄与できる可能性がある。



本研究では、TSO の内服に伴う重篤な有害事象の発生を認めなかった。この結果から、日本人における TSO の内服は、欧米人と同様に安全であることが示された。一方で、下痢や好酸球増多という、感染に伴う症状の出現が複数の参加者で確認された。よって TSO 製剤を用いた治療法には、医療機関での適切なフォローを併せて実施すべきであると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 保科 育生, 櫻井 達也, 石渡 賢治, 堀 誠治, 嘉糠 洋陸	4. 巻 30
2. 論文標題 医療用豚鞭虫卵製剤の日本人における安全性・認容性について 単施設二重盲検ランダム化比較試験	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Parasitology	6. 最初と最後の頁 107-112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 保科育生	4. 巻 22
2. 論文標題 豚鞭虫卵内服療法 日本人を対象にした安全性試験から見えたもの	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床腸内微生物学雑誌	6. 最初と最後の頁 12-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 嘉糠洋陸、保科育生、櫻井達也、石渡賢治、堀誠治	4. 巻 41
2. 論文標題 医療用豚鞭虫卵製剤の日本人における安全性・認容性について 単施設二重盲検ランダム化比較試験	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床薬理の進歩	6. 最初と最後の頁 32-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 保科 育生, 櫻井 達也, 石渡 賢治, 堀 誠治, 嘉糠 洋陸
2. 発表標題 医療用豚鞭虫卵製剤の日本人における安全性・認容性について 単施設二重盲検ランダム化比較試験
3. 学会等名 臨床寄生虫学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 保科 育生
2. 発表標題 豚鞭虫卵内服療法 日本人を対象にした安全性試験から見えたもの
3. 学会等名 日本臨床腸内微生物学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関