

図2 性・生年別HTLV-1感染率

C. 研究結果

1. 症例対照研究

対象の平均年齢は56.4±17.9歳であった。全体の糞線虫感染率は5.2%で、男性の糞線虫感染率(6.3%)は女性の糞線虫感染率(3.6%)と比較して有意に高かった。また糞線虫の感染率は若年者ほど低く、出生年が1960年以降の患者には糞線虫感染を認めなかった(図1)。全体のHTLV-1感染率は13.6%であり、女性の感染率(15.5%)は男性の感染率(12.3%)と比較して有意に高かった。またHTLV-1感染率は若年者ほど低くなっていた(図2)。

HTLV-1感染者はHTLV-1非感染者と比較して糞線虫感染率が有意に高い結果となった(図3)。一方糞線虫感染者は非感染者と比較してHTLV-1感染率が有意に高い結果となった(図4)。糞線虫感染と各がんの関連性は認めなかったが(表1)、HTLV-1感染者において肝臓癌およびATLL以外のリンパ腫の発生率が有意に高い結果であった(表2)。

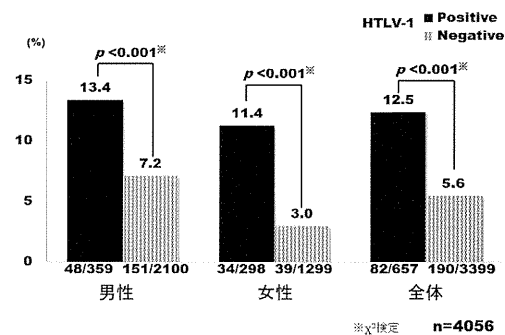


図3 HTLV-1感染の有無別糞線虫感染率

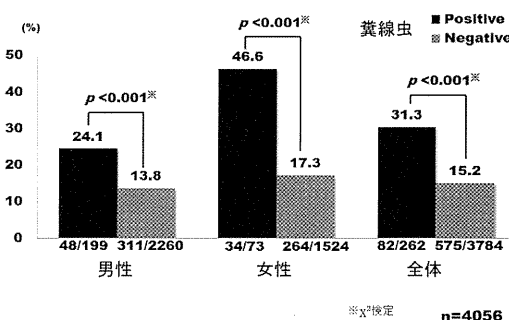


図4 糞線虫感染の有無別HTLV-1感染率

	P -value	オッズ比	95% CI
がん全例	0.06	1.28	0.98-1.66
食道癌	0.29	0.65	0.29-1.45
胃癌	0.42	1.22	0.76-1.97
胆道系癌	0.08	1.90	0.93-3.87
肝臓癌	0.37	0.72	0.35-1.47
大腸・直腸癌	0.82	0.94	0.53-1.66
肺癌	0.68	1.09	0.73-1.64
膵臓癌	0.80	0.83	0.19-3.55
ATLL以外のリンパ腫	0.21	0.28	0.28-2.08

n=4056 ※がん全例はコントロールと比較 ※各がんはそれ以外のがんと比較 ロジスティック回帰分析

表1 糞線虫感染と各がんの関連性

	P -value	オッズ比	95%CI
がん全例	0.28	0.90	0.75-1.09
食道癌	0.10	0.56	0.29-1.11
胃癌	0.16	0.75	0.50-1.12
胆道系癌	0.90	0.96	0.53-1.84
肝臓癌	0.003	1.91	1.24-2.95
大腸・直腸癌	0.68	0.91	0.60-1.40
肺癌	0.19	0.81	0.58-1.12
膵臓癌	0.19	0.45	0.14-1.49
ATLL以外のリンパ腫	0.005	2.76	1.36-5.62

n=5168 ※がん全例はコントロールと比較 ※各がんはそれ以外のがんと比較 ロジスティック回帰分析

表2 HTLV-1感染と各がんの関連性

2. 「HTLV-1陽性糞線虫症の診療の手引き」の策定

日々の診療の中で糞線虫感染を疑う場合や、糞線虫感染者、HTLV-1感染者を見た場合に

かに診断、治療を行うかに関して、知識の共有が行えるような手引きを目指し作成した。糞線虫の疫学、生活史の解説、糞線虫症の病態と診断、治療、糞線虫とHTLV-1感染との関連に関

して指針を示した。本報告書では治療と糞線虫とHTLV-1の関連について記載する。

糞線虫の治療

軽症例:治療はイベルメクチンが第一選択薬であり、日本において唯一の保険適応のある薬剤である。軽症の場合にはイベルメクチン200 μ g/kgを1回内服し、2週間後に再度同量を1回内服する。これはイベルメクチンが虫卵に効果がないため、体内に残った虫卵が孵化し発育した頃に再度内服し駆虫率を上げるためである。同内服法で治療4週後の駆虫率は98%であった。副作用は悪心・嘔吐が一過性に認められた報告がわずかにある(13)が、ほぼ安全に使用できる。体重15kg未満の小児と妊婦に対する安全性は確立されていない。駆虫施行後に再度便検査を行い、陽性だった場合は上記治療を繰り返す。

重症糞線虫症:過剰感染症候群・播種性糞線虫症に対する治療は確立されていない。Centers for Disease Control and Prevention (CDC)では、免疫抑制剤の中止とイベルメクチンの14日間連日投与が推奨されている。糞線虫過剰感染症候群の患者に対してイベルメクチンを喀痰中・便中の虫体が陰性になるまで計14日間投与し駆虫し得た報告もある。また国内での保険適応はないがアルベンダゾールの併用が推奨されている。

以上よりイベルメクチンは便及び喀痰中の糞線虫が陰性化するまで200 μ g/kgの量を連日投与するのが望ましいと考えられる。内服できない場合はイレウス管や経鼻胃管より粉碎して投与、もしくは直腸投与する。また駆虫のみでは敗血症、肺炎、髄膜炎などは治癒しないため、全身管理を行い、腸内細菌をターゲットとした抗生剤の投与なども必要である。過剰感染症候群・播種性糞線虫症の診断に至った場合には、感染症内科や寄生虫感染症に精通した医師と連携しながら治療を行っていくことが重要である。

糞線虫とHTLV-1の関連

糞線虫陽性者の方が陰性者と比較してHTLV-1感染率が有意に高いという報告が複数あり、HTLV-1陽性者の方が陰性者と比較して糞線虫陽性率が高いという報告もある。一方で糞線虫の診断に血液検査を用いた場合は、HTLV-1の有無で糞線虫の感染率に差がないとの報告もあり、議論の余地がある。

糞線虫症の重症化因子として、HTLV-1の感染、ステロイド・化学療法の使用、HIV感染などが報告されている。琉球大学での重症糞線虫症の検討では39例中23例がHTLV-1陽性かつステロイドの使用がない状態で重症化しており、HTLV-1陽性というだけで重症化の因子となりうる。

糞線虫とHTLV-1の共感染はATLの発症を促進するという報告がいくつかある。共感染のある方がATLへの化学療法反応が良いという報告や、HTLV-1のウイルス量が少ないという報告もあるが、これらの結論は出ておらず今後検討が必要である。HTLV-1陽性者は寄生虫に反応する抗体であるIL-4、IL-5、IL-13、IgEの産生が低下しているため糞線虫症が重症化しやすく、イベルメクチンによる糞線虫に対する治療効果が低下する。治療抵抗性があるとされている。

D. 考察

1. 症例対照研究

出生年が1960年以降の患者には糞線虫感染を認めなかったことから、今後糞線虫の検索は1960年以前の出生者に対して重点的に行っていくことで検査の効率化が図れると考えられた。

HTLV-1感染者では糞線虫の感染率が有意に高い結果であり、HTLV-1感染者では糞線虫感染により注意が必要と考えられた。

HTLV-1感染者は非感染者と比較して肝臓癌およびATLL以外のリンパ腫の発生率が有意に高かったことから、HTLV-1感染者はATLLのみではなく他のがんに関しても注意する必要がある。

ると考えられた。

2. 「HTLV-1陽性糞線虫症の診療の手引き」の策定

現時点で無症状のHTLV-1陽性の患者が受診した時点で糞線虫のスクリーニング検査を積極的に行うことを支持するエビデンスはない。

糞線虫陽性者は症状の有無にかかわらず駆虫することが推奨される。HTLV-1のスクリーニング検査は行ってもよいと考えられる。

重症糞線虫症の場合は治療抵抗性の確認は重要であるのでHTLV-1感染の有無を確認することが推奨される。

HTLV-1陽性の場合、ATL等のHTLV-1関連疾患を発症していないか確認する。発症が疑われる場合は専門医に相談する。また糞線虫感染の有無にかかわらず今後一定の確率でHTLV-1関連疾患を発症する可能性があることを説明しておくことが望ましい。

E. 結論

HTLV-1感染者においては糞線虫との重複感染の頻度が高いことが示された。また1960年以降の出生者においては糞線虫感染のないことが示された。

日々の診療の中で糞線虫感染を疑う場合や、糞線虫感染者、HTLV-1感染者を見た場合にいかに関断、治療を行うかに関して、知識の共有が行えるような手引きを目指し作成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1) Kinjo T, Nabeya D, Nakamura H, Haranaga S, Hirata T, Nakamoto T, Atsumi E, Fuchigami T, Aoki Y, Fujita J. Acute respiratory distress syndrome due to Strongyloides stercoralis infection in a patient with cervical cancer Intern Med. 54:83-87, 2015

2) 東新川実和、田中照久、平田哲生、外間 昭、名嘉栄勝、藤田次郎：糞線虫症患者の駆虫前後での症状と検査結果の比較検討. Clinical Parasitology. 26:32-35、2015

3) 金城武士：目で見える寄生虫疾患① 糞線虫症（呼吸器疾患）目で見える感染症. 原永修作、藤田次郎（編）. 羊土社. 147-9. 2015

4) 田中照久：目で見える寄生虫疾患② 糞線虫症（消化器疾患）. 目で見える感染症. 原永修作、藤田次郎（編）. 羊土社. 150-2. 2015

5) 金城福則、仲村将泉、内間庸文、田中照久、金城 徹、平田哲生、藤田次郎、外間 昭：糞線虫症. G. I. Research. 23、242-7、2015

6) 外間 昭：糞線虫症. 今日の治療指針2016. 福井次矢、高木 誠、小室一成（編）. 医学書院. 224-5、2016

7) 平田哲生：糞線虫症. 寄生虫薬物治療の手引き改訂第9. 0版. 丸山治彦、加藤康幸、木村幹男、日谷明裕（編）. 日本医療研究開発機構 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な治療診断体制の構築」. Pp58-59. 2016.

8) Tanaka T, Hirata T, Parrott G, Higashiarakawa M, Kinjo T, Kinjo T, Hokama A, Fujita J: Relationship among Strongyloides stercoralis infection, Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection, and cancer: A 24-year cohort inpatients study in Okinawa, Japan. Am J Trop Med Hyg. 94:365-70、2016

2. 学会発表

1) 鍋谷大二郎、原永修作、橋岡寛恵、上 若生、柴原大典、狩俣洋介、上原綾子、金城武士、比嘉 太、健山正男、藤田次郎：重症糞線虫症における胸部画像所見の検討第55回日本呼吸器学会学術講演会(2015年4月、千代田区、東京都)

2) 東新川実和、田中照久、平田哲生、外間 昭、名嘉栄勝、藤田次郎：糞線虫症患者の駆虫前後での症状と検査結果の比較検討. 第26回日本臨床寄生虫学会大会（2015年6月、宇都宮市、栃木県）

3) 田中照久、古賀絵莉香、山田圭介、武島 翔、藤田 茜、川満美和、大石有衣子、大平哲也、星野訓一、圓若修一、海田正俊、田村次朗、高木 亮、與儀竜治、新垣伸吾、東新川実和、金城 徹、前城達次、平田哲生、金城 渚、外間 昭、藤田次郎、新垣 哲、金城福則：糞線虫の駆虫にて内視鏡的所見の改善が得られた2例. 第23回日本大腸検査学会九州支部例会.（2015年8月、宮崎市、宮崎県）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

HTLV-1 陽性の糞線虫症患者診療の手引き

平成 27 年度厚生労働省科学研究費補助金
(難病性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))
「HAM 及び HTLV-1 関連希少難治性炎症性疾患の実態調査に基づく
診療指針作成と診療基盤の構築をめざした政策研究」研究班

1. はじめに

糞線虫症は土壌から経皮的にヒトに感染する糞線虫(*Strongyloides stercoralis*)によって起こる寄生虫感染症である。通常は慢性的な経過をたどるが、宿主の免疫能低下時に増殖し過剰感染症候群や播種性糞線虫症と呼ばれる重篤な状態を呈し死に至る場合もある。

またヒト T リンパ病性ウイルス 1 型(Human T Lymphotropic Virus type 1: HTLV-1)は T 細胞に感染するウイルスであり、現在本邦には約 108 万人の感染者がいると推定されている。ほとんどの感染者は無症状だが、感染者の 5%程度に成人 T 細胞白血病(adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL)を発症するとされている。

糞線虫と HTLV-1 は沖縄県・奄美地方にて流行地域が重複しており、重複感染が多く、重複感染の場合は糞線虫症が重症化しやすいうえ、治療にも抵抗性があることも知られている²⁾。

2. 糞線虫の疫学

糞線虫は熱帯・亜熱帯地域を中心に全世界的に分布し約 1 億人の患者がいると推定されている³⁾。我が国では沖縄・奄美地方が感染地であり、他地域での診断患者も当地域出身者であることがほとんどである。1991 年から 2014 年における琉球大学医学部附属病院第一内科入院患者 5209 人での検討では、糞線虫感染率は 5.2%であり、感染率は若年者ほど低く、生年が 1960 年以降の患者には糞線虫感染を認めなかった³⁾。年代別の感染率と沖縄県の人口に照らし合わせて概算すると現在でも約 23000 人の感染者がいると推測される。

3. 糞線虫の生活史

糞線虫には寄生世代(人体内)と自由世代(自然界)がある。寄生世代成虫は雌のみであり、終宿主である人間の十二指腸から上部小腸に寄生し単為生殖にて産卵する。虫卵は孵化後ラブリナス(R)型幼虫となり、便と伴に外界に排出され 4 回脱皮したのちに自由世代成虫の雄、雌となる。これらは交尾を行い有性生殖にて産卵する。自由世代の雌から孵化した R 型幼虫は 2 回脱皮後すべてフィラリア(F)型幼虫と呼ばれる 3 期感染幼虫となり、次の宿主への感染を冀う。外界に存在する F 型幼虫は経皮的に宿主に侵入し、血管もしくはリンパ管から心臓を経由し肺に達する。肺胞壁の毛細血管を破り気管支内に侵入し、咽頭を経由して食道、胃を通過、十二指腸に到達する。その過程で 2 回脱皮し成虫となる。

また、本虫は宿主の腸管内で R 型幼虫から直接 F 型幼虫となり、腸管壁や肛門周囲の皮膚から侵入する自家感染(autoinfection)を行う場合がある。この自家感染により同一宿主内で数年もの間、感染を維持しているのである。自由世代になるか寄生世代になるかは、同じ *Strongyloides* 属を用いた研究によると、周囲の温度や食物(細菌)の多寡によって決定されると報告されている⁴⁾。

日々の診療の中で糞線虫感染を疑う場合や、糞線虫感染者、HTLV-1 感染者を見た場合にいかに診断、治療を行うかに関して、知識の共有が行えるような手引きを目指し作成した。

目次

- はじめに
- 糞線虫の疫学
- 糞線虫の生活史
- 糞線虫症の病態
- 糞線虫症の診断
 - 便検査
 - 内視鏡所見
 - 血液検査
 - 重症糞線虫症
- 糞線虫症の治療
 - 概症例
 - 重症糞線虫症
- 糞線虫と HTLV-1
 - 両感染症の関係
 - 糞線虫症を疑うとき
 - 糞線虫感染者をみるとき
 - 抗 HTLV-1 抗体陽性者をみるとき
- まとめ

4. 糞線虫症の病態

健康保虫者は無症状のことが多い。糞線虫感染症に伴い悪心・嘔吐、下痢、便秘、心窩部痛、体重減少、喘息様症状、皮膚の線状発赤などを認める場合もあるが、症状は軽いことが多い。

ステロイド製剤、免疫抑制剤、抗癌剤などの使用によって医原的な免疫抑制状態となっている場合、HTLV-1、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)など免疫系に異常をきたす感染症を伴っている場合、手術、他疾患による全身状態の悪化など様々な理由で宿主が免疫抑制状態となった場合に、自家感染が過剰に起こり、体内の虫体数が増え過剰感染状態となる。過剰感染状態となると、腸内細菌の血液内、肺内への持ち込みが過剰になり、下痢、吸収不良による低栄養・脱水・浮腫、麻痺性イレウス、腸内細菌由来の細菌性肺炎、敗血症、化膿性髄膜炎など様々な病態を引き起こす。敗血症や髄膜炎からショック状態や DIC となり死に至る場合もある。

過剰感染症候群(hyperinfection syndrome)は、はっきりとした定義はないが便中や喀痰中の虫体数が非常に増加し、呼吸器・消化器など自家感染の経路内での重篤な症状を有している状態が自覚とされており⁵⁾、過剰感染症候群は糞線虫による症状を有する患者の 1.5-2.5%に生じると推測されている⁶⁾。また前述した自家感染の経路、すなわち消化管、血液、肺以外の部位、例えば尿、尿水・尿水、髄液などからフィラリア型幼虫を認めた場合、または便検査等で虫体が過剰である診断がされて腸内細菌が原因である髄膜炎を起こしている場合などは播種性糞線虫症(disseminated strongyloidiasis)と診断する。播種性糞線虫症となった場合、死亡率は 85-87%とも言われており⁷⁾非常に重篤である。

5. 糞線虫症の診断

i. 便検査

糞線虫症の診断は便検査にて虫体を確認することにより行う。直接鏡検法、集卵法、普通寒天平板培地による培養法を行うが、普通寒天平板培地法が最も優れている。同法は二重にしたシャーレの内側にオートクレーブした寒天(Ager 1.5-2%)を 5mm 程度の厚さになるよう流し固めたのち、便検体を培地中央にのせ 28℃にて 24-48 時間培養する。二重シャーレの外側には 25%グリセリン溶液を入れておき虫が外へ逃げ出すのを防止する。糞線虫陽性の場合には F 型幼虫が寒天培地上を這い回り、通過部分の織に沿って細菌コロニーを形成する。実体顕微鏡にて虫体を確認できることもあるが、虫体量が少ない場合は確認できないこともある。糞便検体より糞線虫に連続する細菌コロニーを認めれば診断確定となるが、海外出身者の場合は他寄生虫も併存している可能性があるため糞線虫症の確定とはならない。同法の検査には母指頭大の便が必要であり、水様便の場合は紙コップなどで多めに採

<p>便し遠心した沈渣を培養する。便検体を冷蔵すると虫体が死滅してしまい寒天培地上での特徴的な楕状の細菌コロニーが検出できなくなるため、検体は常温もしくは28度程度で保存し速やかに提出する。また糞線虫は1回の排便数が10-15個程度⁹⁾と少ないため、便検査を1回提出しただけでは偽陰性となる可能性がある。糞線虫陽性が証明されている症例において普通寒天平板培地法1回の便検査での糞線虫検出率は57.8%であるが、3回の便検査での累積検出率は84.8%まで上昇したとしている⁹⁾。また便検査を1回での推定陽性率は3.6%、3回提出すると7.4%と約2倍になるとの報告もあり¹⁰⁾、便検査は3回提出することが望ましい。</p> <p>ii. 内視鏡所見 糞線虫症患者における上部消化管内視鏡検査所見としては十二指腸の粘膜浮腫、白色絨毛、発赤が多い。重症糞線虫症患者における所見部位からの生検で虫体陽性率は68%であったと報告されている¹¹⁾。下部消化管内視鏡検査所見としては、発赤や粘膜浮腫のほか右半結腸(特に盲腸)に黄白色の小隆起を多数認める場合がある。回結腸の生検により基底膜への好酸球浸潤やフィラリア型幼虫を認めたと報告されている¹²⁾。</p> <p>iii. 血液検査 血液検査においては好酸球、血清IgEの増多を認めることがある。しかしながら重症例やHTLV-1との重複感染の場合は免疫系の異常のため好酸球、IgEともに上昇を認めないこともあるので注意が必要である。</p> <p>iv. 重症糞線虫症 重症糞線虫症の場合は、喀痰検査や気管支鏡下肺胞洗浄液、胃液、十二指腸液にてF型幼虫を検出することがあるため、便検査とともに検査に提出し、直接鏡検。普通寒天培地法を行うべきである。虫体は細菌と比較すると非常に大きいため鏡検する際は実体顕微鏡や顕微鏡にて観察すると良い。また重症糞線虫症にて肺炎をきたしている場合は、胸部レントゲン画像にて浸潤影を認める。腹部CT検査にて小腸を中心とした腸管浮腫、痙攣性イレウスによる腸管ガスの貯留など各症状に合わせた画像所見を呈する。血液培養検査や喀痰から検出される菌は、グラム陰性桿菌の <i>Escherichia coli</i>, <i> Klebsiella pneumoniae</i> が多く、その他 <i>Enterobacter sp.</i>, <i> Streptococcus fecalis</i> などとも認める¹³⁾。</p> <p>6. 糞線虫症の治療</p> <p>i. 軽症例 治療はイベルメクチン(ストロメクトール[®] 3mg錠)が第一選択薬であり、日本において唯一の保険適応のある薬剤である。海外では値段が安いためか第一選択薬としてアルベン</p>	<p>ダゾールが使用されていることが多いが、副作用、奏効率の面からみてイベルメクチンの方が勝る。軽症の場合にはイベルメクチン200μg/kg(体重60kgでストロメクトール[®]錠4錠)を1回内服し、2週間後に再度同量を1回内服する。これはイベルメクチンが虫卵に効果がないため、体内に残った虫卵が孵化し発育した頃に再度内服し駆虫率を上げるためである。同内服法で治療4週後の駆虫率は98%であった¹⁴⁾。副作用は悪心・嘔吐が一過性に認められた報告がわずかにある¹⁵⁾が、ほぼ安全に使用できる。体重15kg未満の小児と妊婦に対する安全性は確立されていない。駆虫施行後に再度便検査を行い、陽性だった場合は上記治療を繰り返す。</p> <p>ii. 重症糞線虫症 過剰感染症候群・播種性糞線虫症に対する治療は確立されていない。Centers for Disease Control and Prevention (CDC)では、免疫抑制剤の中止とイベルメクチンの14日間連日投与が推奨されている¹⁶⁾。糞線虫過剰感染症候群の患者に対してイベルメクチンを喀痰中・便中の虫体が陰性になるまで計14日間投与し駆虫し得た報告もある^{16,17)}。また国内での保険適応はないがアルベンダゾール(ニスカゾール[®])の併用が推奨されている¹⁸⁾。 以上よりイベルメクチンは便及び喀痰中の糞線虫が陰性化するまで200μg/kgの量を連日投与するのが望ましいと考えられる。内服できない場合はイレウス管や経鼻胃管より粉砕して投与、もしくは直腸投与する。また駆虫のみでは敗血症、肺炎、髄膜炎などは治癒しないため、全身管理を行い、腸内細菌をターゲットとした抗生剤の投与なども必要である。過剰感染症候群・播種性糞線虫症の診断に至った場合には、感染内科や寄生虫感染症に精通した医師と連携しながら治療を行っていくことが重要である。</p> <p>7. 糞線虫と HTLV-1, 実際の診療方針</p> <p>i. 両感染症の関係 糞線虫陽性の方が陰性者と比較して HTLV-1 感染率が有意に高いという報告が複数あり、HTLV-1 陽性の方が陰性者と比較して糞線虫陽性率が高いという報告もある^{2,3,18,19)}。一方で糞線虫の診断に血液検査を用いた場合は、HTLV-1 の有無で糞線虫の感染率に差がないとの報告もあり^{20,21)}、議論の余地がある。 糞線虫症の重症化因子として、HTLV-1 の感染、ステロイド・化学療法の使用、HIV 感染などが報告されている^{17,20,22)}。琉球大学での重症糞線虫症の検討では 39 例中 23 例が HTLV-1 陽性かつステロイドの使用がない状態で重症化しており、HTLV-1 陽性というだけで重症化の因子となりうる。 糞線虫と HTLV-1 の共感染は ATL の発症を促進するという報告がいくつかある^{23,24,25)}。共感染のある方が ATL への化学療法反応が良いという報告や、HTLV-1 のウイルス量が少ないという報告もあるが、これらの結論は出たおらず今後検討が必要である²⁶⁾。 HTLV-1 陽性者は寄生虫に反応する抗体である IL-4, IL-5, IL-13, IgE の産生が低下してい</p>
<p>るため糞線虫症が重症化しやすく、イベルメクチンによる糞線虫に対する治療効果が低下する。治療抵抗性があるとされている^{2,20,27)}。</p> <p>ii. 糞線虫症を疑うとき 糞線虫症は、症状だけでは判断しづらく、普段より念頭に置いておかないと鑑別をあげることができない。患者の出身地(沖縄・奄美地方、海外)と渡航歴を問診することが診断のきっかけとなる。特に浸淫地出身であり、消化器症状(下痢、イレウス等)に肺炎を合併している場合、喀痰培養検査・肺液検査にて腸内細菌が検出される場合は当疾患を鑑別に挙げる必要がある。国内出身の場合は1960年以前出生、男性、抗-HTLV-1抗体陽性の場合に糞線虫陽性リスクは高い³⁾。</p> <p>iii. 糞線虫感染者をみとくとき 症状の有無にかかわらず駆虫することが推奨される。また HTLV-1 との重複感染の場合は上記のとおり治療抵抗性を認めるため、HTLV-1 のスクリーニング検査を行ってもよいと考えられる。重症糞線虫症の場合は治療抵抗性の有無を確認することが望ましいと考えられるため、抗-HTLV-1抗体の測定が推奨される。</p> <p>iv. 抗-HTLV-1抗体陽性者をみとくとき 症状がなければ糞線虫感染の有無を調べる必要はない。しかしながら糞線虫浸淫地出身である場合や化学療法や手術、免疫抑制剤を使用する予定がある場合には、普通寒天培地培地法を含む便検査を行い糞線虫感染の有無を確認・駆虫することが推奨される。</p> <p>8. まとめ</p> <p>I)現時点で無症状の HTLV-1 陽性の患者が受診した時点で糞線虫のスクリーニング検査を積極的に行うことを支持するエビデンスはない。 II)糞線虫陽性者は症状の有無にかかわらず駆虫することが推奨される。HTLV-1 のスクリーニング検査は行ってもよいと考えられる。 III)重症糞線虫症の場合は治療抵抗性の確認は重要であるので HTLV-1 感染の有無を確認することが推奨される。 IV)HTLV-1 陽性の場合、ATL 等の HTLV-1 関連疾患を発症していないか確認する。発症が疑われる場合は専門医に相談する。また糞線虫感染の有無にかかわらず今後一定の確率で HTLV-1 関連疾患を発症する可能性があることを説明しておくことが望ましい。</p>	<p>【参考文献】</p> <ol style="list-style-type: none"> Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of <i>Strongyloides stercoralis</i> infection. Clin Infect Dis. 33:1040-1047, 2001. Hirata T, Uchima N, Kishimoto K <i>et al</i> :Impairment of host immune response against strongyloides stercoralis by human T cell lymphotropic virus type 1 infection. Am J Trop Med Hyg. 74(2):246-9, 2006. Tanaka T, <i>et al</i>. Relationship among Strongyloides stercoralis Infection, Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection, and Cancer: A 24-Year Cohort Inpatients Study in Okinawa, Japan. Am J Trop Med Hyg. Nov. 30. pii: 15-0556. 2015. Arizona N : Studies on the free-living generations of <i>Strongyloides planiceps</i> Rogers, 1943. I. Effects of quantity of food and population density on the developmental types. Jpn Parasitol 25 : 274-282, 1976 . Keiser PB, Nutman TB. : <i>Strongyloides stercoralis</i> in the Immunocompromised Population. Clin Microbiol Rev. 2004;17:208-217. doi: 10.1128/CMR.17.1.208-217.2004. Milder JE, Walzer PD, Kilgore G <i>et al</i> : Clinical features of Strongyloides stercoralis infection in an endemic area of the United States. Gastroenterology. 80 : 1481-1488, 1981. Concha R, Harrington WJ, Rogers AI : Intestinal strongyloidiasis : recognition, management, and determinants of outcome. J Clin Gastroenterol. 39 : 203-211, 2005 Genta RM: Dysregulation of Strongyloidiasis: a new hypothesis. Clin Infect Dis 2001;33:1040-7. Sato Y, Kobayashi J, Toma H <i>et al</i> : Efficacy of stool examination for detection of Strongyloides infection. Am J Trop Med Hyg 53 : 248-50, 1995. Hirata T, Nakamura H, Kinjo K <i>et al</i> : Increased detection rate of strongyloides stercoralis by repeated stool examinations using the agar plate culture method. Am. J. Trop. Med. Hyg. 77(4) : 683-684, 2007. Kishimoto K, Hirata T, Hokama A <i>et al</i> : Endoscopic findings of severe intestinal strongyloidiasis. Clinical Parasitology 23 : 14-16, 2012. Minematsu H, Hokama A, Makishi T <i>et al</i> : Colonoscopic findings and pathologic characteristics of Strongyloides Colitis. Digestion 83 : 210-214, 2011. Pardet L, Genereau T, Poirot JL, <i>et al</i> : Sever strongyloidiasis in corticosteroid-treated patients. : Case series and literature review. J Infect 54 : 18-27, 2007. Zaha O, Hirata T, Kinjo F <i>et al</i> : Efficacy of ivermectin for chronic strongyloidiasis:

two single doses given 2 weeks apart. *J Infect Chemother*. 8(1):94-8, 2002.

15) Centers for Disease Control and Prevention <http://www.cdc.gov/>

16) Tanaka T, Hirata T, Higashiarakawa M *et al*: Successful repeated administration of ivermectin in a patient with *Strongyloides stercoralis* hyperinfection syndrome. *Clinical Parasitology* 24 : 87-90, 2013.

17) Kinjo T, *et al*: Acute respiratory distress syndrome due to *Strongyloides stercoralis* infection in a patient with cervical cancer. *Intern Med*.54 (1) : 83-7, 2015.

18) Nakada K, *et al*. High incidence of HTLV antibody in carriers of *Strongyloides stercoralis*. *Lancet* 1:633. 1984.

19) Hayashi J, *et al*. Correlation between human T cell lymphotropic virus type-1 and *Strongyloides stercoralis* infections and serum immunoglobulin E responses in residents of Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg* 56:71-5. 1997.

20) Carvalho EM, Da Fonseca Porto A. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunol* 26:487-97. 2004.

21) Buonfrate D, *et al*. Novel approaches to the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clin Microbiol Infect* 21:543-552. 2015.

22) Ramanathan R, Nutman T : *Strongyloides stercoralis* infection in the immunocompromised host. *Curr Infect Dis Rep* 2008; 10:105-110.

23) Nakada K, *et al*. Monoclonal integration of HTLV-1 proviral DNA in patients with strongyloidiasis. *Int J Cancer*; 40:145-148. 1987.

24) Satoh M, *et al*. Involvement of IL-2/IL-2R system activation by parasite antigen in polyclonal expansion of CD4(+)/25(+) HTLV-1-infected T cells in human carriers of both HTLV-1 and *S. stercoralis*. *Oncogene*; 21: 2466-75. 2002.

25) Retner L, *et al*. Effect of treatment of *Strongyloides* infection on HTLV-1 expression in a patient with adult T-cell leukemia. *Am J Hematol*; 82: 929-31. 2007.

26) Agape P, *et al*: Implication of HTLV-I infection, strongyloidiasis, and P53 overexpression in the development, response to treatment, and evolution of non-Hodgkin's lymphomas in an endemic area (Martinique, French West Indies). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviro*; 20:394-402. 1999.

27) Satoh M, *et al*: Reduced efficacy of treatment of strongyloidiasis in HTLV-1 carriers related to enhanced expression of IFN-gamma and TGF-beta1. *Clin Exp Immunol* 2002.

作成

平成 27 年度厚生労働省科学研究費補助金
 (難病性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))
 「HAM 及び HTLV-1 関連希少難治性炎症性疾患の実態調査に基づく
 診療指針作成と診療基盤の構築をめざした政策研究」

研究代表者：出雲周二
 研究分担者：藤田次郎
 研究協力者：田中照久、平田哲生

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
久保田龍二	ヒトTリンパ球向性ウイルス脊髄症 (HAM)	小林祥泰/ 水澤英洋/ 山口修平	神経疾患最新の治療 2015-2017	南江堂	東京	2015	205-207
山野嘉久	HTLV-1関連脊髄症 (HAM)	尾崎承一	難病事典	学研	東京	2015	2-5
山野嘉久.	瘧性対麻痺 (HAMを含む)	山口 徹、 北原光夫 監修	今日の治療指針2016	医学書院	東京	2016	964-965
平田哲生	糞線虫症	金澤一郎、 永井良三	今日の診断指針 第7版	医学書院	東京都	2015	1407-8
金城武士	目で見る寄生虫疾患① 糞線虫症 (呼吸器疾患)	原永修作、 藤田次郎	目で見る感染症	羊土社	東京都	2015	147-9
田中照久	目で見る寄生虫疾患② 糞線虫症 (消化器疾患)	原永修作、 藤田次郎	目で見る感染症	羊土社	東京都	2015	150-2
外間 昭	糞線虫症	福井次矢、 高木 誠、 小室一成	今日の治療指針2016	医学書院	東京都	2016	224-5
Ishida Y, Yukizaki C, Okayama A, Kataoka H.	Glutathione As Preventive and Therapeutic Target of Adult T-Cell Leukemia /Lymphoma and Its Regulation by Carnosol, a Functional Food Ingredient.	Ashley Wilber	Dietary Sources, Role in Cellular Functions and Therapeutic Effects	Nova Science Publishers , Inc	New York	2015	127-144

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kuramitsu M, Okuma K, Yamochi T, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, Umeki K, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Naruse I, Yamagishi M, Nakashima M, Momose H, Araki K, Mizukami T, Mizusawa S, Okada Y, Ochiai M, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Nosaka K, Uchimaru K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Satake M, Okayama A, Mochizuki M, Izumo S, Saito S, Itabashi K, Kamihira S, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I.	Standardization of Quantitative PCR for Human T-cell Leukemia Virus Type 1 in Japan: A Collaborative Study.	J Clin Microbiol.		Epub ahead of print	2015.
Nakamura T, Satoh K, Fukushima N.	Involvement of C-X-C chemokine receptor type-4 signaling in the efficiency of intercellular transmission of human T-lymphotropic virus type I.	Clin Exp Neuroimmunol	In press		2016
Nakamura H, Shimizu T, Takagi Y, Takahashi Y, Horai Y, Nakashima Y, Sato S, Shiraishi H, Nakamura T, Fukuoka J, Nakamura T, Kawakami A.	Reevaluation for clinical manifestations of HTLV-I-seropositive patients with Sjögren's syndrome.	BMC Musculoskelet Disord	16	335	2015
中村龍文	HTLV-I関連脊髄症に対する新しい治療戦略の開発に向けて	Neuroinfection	20	13-17	2015
中村龍文, 松尾朋博	HTLV-I関連脊髄症	Brain and Nerve	67	845-858	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中村龍文, 佐藤克也	HTLV-1関連脊髄症/熱帯性痙 性不全対麻痺症 (HAM/TSP) 免疫症候群 (第2版)—その他 の免疫疾患を含めて—	日本臨床	34	93-97	2015
Eiji Matsuura, Ryuji Kubota, Yuetsu Tanaka, Hiroschi Takashima and Shuji Izumo	Visualization of HTLV-1 Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patients With HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis.	J Neuropathol Exp Neurol.	74(1)	:2-14.	2015
Matsuura E, Yoshimura A, Nozuma S, Higuchi I, Kubota R, Takashima H	Clinical presentation of axial myopathy in two siblings with HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP).	BMC Neurol.	Feb 28	15:18	2015
Matsuura E, Kubota R, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S	Visualization of HTLV-1-specific cytotoxic T lymphocytes in the spinal cords of patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.	J Neuropath Exp Neurol.	74(1)	2-14	2015
Yasuma K, Yasunaga J, Takemoto K, Sugata K, Mitobe Y, Takenouchi N, Nakagawa M, Suzuki Y, Matsuoka M.	HTLV-1 bZIP factor impairs anti- viral immunity by inducing co-inhibitory molecule, T cell immunoglobulin and ITIM domain (TIGIT).	PLoS Pathog.	12(1)	e1005372	2016
Martin F, Inoue E, Cortese ICM, de Almeida Kruschewsky R, Adonis A, Grassi MFR, Galvão-Castro B, Jacobson S, Yamano Y, Taylor GP, Bland M.	Timed walk as primary outcome measure of treatment response in clinical trials for HTLV-1-associated myelopathy: a feasibility study.	Pilot and Feasibility Studies 2015	1	35	2015
Yasuma K, Matsuzaki T, Yamano Y, Takashima H, Matsuoka M, Saito M.	HTLV-1 subgroups associated with the risk of HAM/TSP are related to viral and host gene expression in peripheral blood mononuclear cells, independent of the transactivation functions of the viral factors.	J Neurovirol			2015 [Epub ahead of print]
Bangham C, Araujo A, Yamano Y & Taylor G.	HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis.	Nature Reviews Disease Primers	1		2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamano Y	How does human T-lymphotropic virus type 1 cause central nervous system disease? The importance of cross-talk between infected T cells and astrocytes.	Clin Exp Neuroimmunol	6(4)	395-401	2015
Kuramitsu M, Okuma K, Yamochi T, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, Umeki K, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Naruse I, Yamagishi M, Nakashima M, Momose H, Araki K, Mizukami T, Mizusawa S, Okada Y, Ochiai M, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Nosaka K, Uchimaru K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Satake M, Okayama A, Mochizuki M, Izumo S, Saito S, Itabashi K, Kamihira S, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I.	Standardization of Quantitative PCR for Human T-cell Leukemia Virus Type 1 in Japan: A Collaborative Study.	J Clin Microbiol			2015. [Epub ahead of print]
Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Yamano Y, Sugano S, Ueda K.	A plasma diagnostic model of human T-cell leukemia virus-1 associated myelopathy.	Ann Clin Transl Neurol	2(3)	231-240	2015
山野嘉久	HTLV-1関連脊髄症 (HAM) ー分子病態解明による治療薬開発の新展開.	医学のあゆみ	255(5)	485-490	2015
山野嘉久	HAMに対するヒト化CCR4抗体の医師主導治験.	臨床評価	43(2)	418-421	2016
石塚賢治, 山野嘉久, 宇都宮與, 内丸薫.	HTLV-1キャリア外来の実態調査.	臨床血液	56(6)	666-672	2015
山野嘉久, 新谷奈津美, 八木下尚子, 佐藤知雄.	免疫性神経疾患ー基礎・臨床研究の最新知見ー.	日本臨牀	73(7)	546-553	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka T	Relationship among Strongyloides stercoralis infection, Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection, and cancer: A 24-year cohort inpatients study in Okinawa, Japan	Am J Trop Med Hyg	94	365-70	2016
Kinjo T	Acute respiratory distress syndrome due to Strongyloides stercoralis infection in a patient with cervical cancer	Intern Med	54	83-87	2015
東新川実和	糞線虫症患者の駆虫前後での症状と検査結果の比較検討	Clinical Parasitology	26	32-35	2015
金城福則	糞線虫症	G.I.Research	23	242-7	2015
Nakamura H, Shimizu T, Takagi Y, Takahashi Y, Horai Y, Nakashima Y, Sato S, Shiraishi H, Nakamura T, Fukuoka J, Nakamura T, Kawakami A.	Reevaluation for clinical manifestations of HTLV-I-seropositive patients with Sjögren's syndrome.	BMC Musculoskelet Disord.	Nov 4		2015
Kamoi K, Mochizuki M.	HTLV-1 uveitis.	Intraocular Inflammation		pp1197-1202	2016
Kamoi K, Nagata Y, Mochizuki M, Kobayashi D, Ohno N, Uchimarui K, Tojo A, Ohno-Matsui K.	Formation of Segmental Rounded Nodules During Infiltration of Adult T-Cell Leukemia Cells Into the Ocular Mucous	Membrane.Corena	35	137-139	2016
宮永 将, 高瀬 博, 川口 龍史, 鴨居 功樹, 清水 健太郎, 横田 眞子, 杉田 直, 望月 學	東京医科歯科大学眼科におけるぶどう膜炎臨床統計 1998年～2001年と2007年～2011年の比較	日本眼科学会雑誌	119	678-685	2015
尾碕 憲子, 川口 龍史, 村上 喜三雄, 鴨居 功樹, 高瀬 博, 杉田 直	造血器悪性疾患に合併した眼底病変に対する包括的感染症PCRの有用性.	臨床眼科.	69	1323-1327	2015

