

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

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

- 1 . はじめに
- 2 . 糞線虫の疫学
- 3 . 糞線虫の生活史
- 4 . 糞線虫症の病態
- 5 . 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
- 6 . 糞線虫症の治療
 - . 軽症例
 - . 重症糞線虫症
- 7 . 糞線虫と HTLV-1
 - . 両感染症の関係
 - . 糞線虫症を疑うとき
 - . 糞線虫感染者をみたとき
 - . 抗 HTLV-1 抗体陽性者をみたとき
- 8 . まとめ

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 リンパ向性ウイルス 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¹⁾。我が国では沖縄・奄美地方が侵淫地であり、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チス(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 回脱皮後にすべてフィラリア(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窺う。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浸入する自家感染(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十年もの間、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)の多さなど環境によって決定されると報告されている⁴⁾。

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・腹水・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目安とされており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, 胸水・腹水, 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おり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

・ 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, 通過部分の轍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。糞便検体より轍状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

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轍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 回の排卵数が 10-15 個程度⁸⁾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。

・ 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。同結節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⁾。

・ 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。

・ 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、普通寒天培平板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弱拡大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、麻痺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 *Esherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* が多く、その他 *Enterobacter sp.*, *Streptococcus fecalis* なども認める¹³⁾。

6 . 糞線虫症の治療

・ 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いためか第一選択薬としてアルベン

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 200 μ g/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¹⁵⁾。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(エスカゾール[®])の併用が推奨されている¹⁵⁾。

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。

7. 糞線虫と HTLV-1, 実際の診療方針

・両感染症の関係

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^{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、これらの結論は出て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

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}。

・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に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・髄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。

・糞線虫感染者をみたとき

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。

・抗HTLV-1抗体陽性者をみたとき

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、普通平板寒天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。

8. まとめ

-)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。

【参考文献】

- 1) Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. Clin Infect Dis. 33:1040–1047, 2001.
- 2) Hirata T, Uchima N, Kishimoto K *et al* : 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.
- 3) Tanaka T, *et al*. 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.
- 4) Arizono N : Studies on the free-living generations of *Strongyloides planiceps* Rogers, 1943. . Effects of quantity of food and population density on the developmental types. Jpn Parasitol 25 : 274-282, 1976 .
- 5) Keiser PB, Nutman TB. : *Strongyloides stercoralis* in the Immunocompromised Population. Clin Microbiol Rev. 2004;17:208–217. doi: 10.1128/CMR.17.1.208-217.2004.
- 6) Milder JE, Walzer PD, Kilgore G *et al* : Clinical features of Strongyloides stercoralis infection in an endemic area of the United States. Gastroenterology. 80 ; 1481–1488, 1981.
- 7) Concha R, Harrington WJ, Rogers AI : Intestinal strongyloidiasis : recognition, management, and determinants of outcome. J Clin Gastroenterol. 39 : 203–211, 2005
- 8) Genta RM: Dysregulation of Strongyloidiasis: a new hypothesis. Clin Infect Dis 2001;33:1040-7.
- 9) Sato Y, Kobayashi J, Toma H *et al* : Efficacy of stool examination for detection of Strongyloides infection. Am J Trop Med Hyg 53 : 248-50, 1995.
- 10) Hirata T, Nakamura H, Kinjo K *et al* . : 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.
- 11) Kishimoto K, Hirata T, Hokama A *et al* : Endoscopic findings of severe intestinal strongyloidiasis. Clinical Parasitology 23 : 14-16, 2012.
- 12) Minematsu H, Hokama A, Makishi T, *et al* : Colonoscopic findings and pathologic characteristics of Strongyloides Colitis. Digestion 83 : 210-214, 2011.
- 13) Fardet L, Genereau T, Poirot JL, *et al* : Sever strongyloidiasis in corticosteroid-treated patients. : Case series and literature review. J Infect 54 ; 18-27, 2007.
- 14) Zaha O, Hirata T, Kinjo F *et al* : 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-I 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 Retrovirol*; 20:394-402. 1999.
 - 27) Satoh M, *et al*.: Reduced efficacy of treatment of strongyloidiasis in HTLV-I carriers related to enhanced expression of IFN-gamma and TGF-beta1. *Clin Exp Immunol* 2002.

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