

ん。

## ■HTLV-1 と RA

**Q: RA 患者さんのうち HTLV-1 陽性者の頻度はどのくらいありますか？**

A: HTLV-1 陽性者は国内に約 108 万人存在すると報告されており、これは人口の約 1%となるため、RA 患者さんにおいても 1%程度が HTLV-1 陽性と推定されます。しかし、地域差が大きく、九州、沖縄では頻度が高く、高齢者では陽性率が高いことが知られています。さらに長崎県における疫学研究では RA 患者さんの HTLV-1 陽性率が一般集団に比して 2-3 倍高かったことが報告されています<sup>8)</sup>。

**Q: HTLV-1 感染により RA が起こりますか？**

A: RA の発症には遺伝的素因や感染症等、様々な要因が報告されています。HTLV-1 が関節炎の要因の一つである可能性は報告されていますが<sup>9)</sup>、現在のところ HTLV-1 感染が直ちに RA を引き起こすとは考えられていません。

**Q: RA からの ATL、HAM、HU の発症の報告がありますか？**

A: 治療中の RA 患者さんから ATL が発症したという症例報告はあります<sup>10)</sup>。また平成 25 年度に行った HTLV-1 感染と RA 診療に関する全国調査においても ATL、HAM の発症例が報告されています。このため一定頻度で RA 患者さんの中からも HTLV-1 関連疾患が発症していると考えられます。しかしながら、ATL、HAM、HU の大半は、RA に罹患していない一般集団の HTLV-1 陽性者から発症します。RA が合併していると ATL、HAM、HU の発症頻度が増加するかどうかについて現時点ではお答えできるエビデンスはありません。

**Q: RA 患者さんの診療開始前に全員に HTLV-1 抗体検査を行ったほうが良いですか？**

A: 現時点では HTLV-1 感染の有無によって RA の診療内容を変更する必要があるかどうか判明していません。このため RA 患者さんすべてに HTLV-1 抗体検査を行う必要があるというエビデンスはありません。しかし今後の研究の進捗によっては考え方が変更される可能性があります。

**Q: RA 患者さんのご家族に ATL、HAM、HU の患者さんがいますが、患者さんご本人に**

## HTLV-1の検査を勧めたほうが良いですか？

A: 現在のところ、HTLV-1 感染を直接治療する薬剤（抗ウイルス薬）や ATL、HAM、HU 発症を予防する方法は知られていません。また HTLV-1 感染の有無により RA 診療内容を変更する必要もないため、積極的に HTLV-1 抗体検査を行うことを勧めるエビデンスはありません。

## Q: HTLV-1 のウイルス量は測定できますか？

A: HTLV-1 は陽性者のリンパ球のゲノムにウイルス遺伝子が組み込まれ、プロウイルスとして存在・維持されます。B 型肝炎ウイルスなどと異なり、血清（血漿）中にはほとんどウイルスを検出できません。そのかわりに、HTLV-1 陽性者の末梢血液リンパ球からは PCR 法により HTLV-1 遺伝子を検出することが可能です。定量的に HTLV-1 遺伝子を測定したものをプロウイルス量と言い、コピー数として表現します。プロウイルス量は一般に HTLV-1 感染細胞数を意味すると考えられます。HTLV-1 のプロウイルス量測定は PCR 法を用いて可能ですが、まだ保険適応となっておりません。何らかの理由で特に測定が必要な場合や患者さんに希望がある場合は、HTLV-1 陽性者の大規模疫学研究組織である JSPFAD（Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development）<http://www.htlv1.org/index.html> に参加している医療機関に紹介し、研究として測定することが可能です。

## ■HTLV-1 抗体が陽性と判明している RA 患者さんが来院した場合

### Q: HTLV-1 スクリーニング検査陽性の場合には確認検査が必要ですか？

A: HTLV-1 感染を調べる主な方法としては、抗体スクリーニング検査、抗体確認検査、PCR 法があります。通常抗体スクリーニング検査として EIA 法、CLIA 法、CLEIA 法、粒子凝集法等が行われています。スクリーニング陽性であった場合は、確認検査（2 次検査）としてウエスタンブロット法が行われます。患者さんから HTLV-1 陽性である旨申告があった場合は、確認検査も行われているかどうかを伺うことが勧められます。確認検査が行われていない場合、または、はっきりしない場合は患者さんの同意をいただいたうえで確認検査を行うことが勧められます。これは特に HTLV-1 陽性者の少ない地域では、スクリーニング検査陽性の場合であっても、高い確率で偽陽性が報告されているためです<sup>9)</sup>。HTLV-1 抗体確認検査としてウエスタンブロット法は HTLV-1 抗体陽性者では保険適応であり、外注検査として行うことが可能です。PCR 法による HTLV-1 遺伝子の検出は保険適応となっておりません。

**Q: HTLV-1 陽性 RA には特別な症状や特徴がありますか？**

A: これまでのところ HTLV-1 陽性 RA と陰性 RA の間に臨床的な違いがあるかどうかというに関しては、小規模の症例対照研究しかなく<sup>11)</sup>、さらに検討が必要です。1990年代から HTLV-1 関連関節炎(HTLV-1 associated arthropathy, HAAP)という概念が報告されていますが<sup>9)</sup>、HTLV-1 陽性 RA との異同については明確ではありません。

**Q: HTLV-1 陽性 RA 治療開始時に行う必要のある特別な検査や注意がありますか？**

A: HTLV-1 抗体の確認検査が行われていなければ、まだ HTLV-1 感染が確実ではないため、患者さんの同意をいただいて2次(確認)検査(ウエスタンブロット法)を行うことが勧められます。

また ATL、HAM、HU を疑う臨床所見がある場合は、それぞれ血液内科、神経内科、眼科に相談を行います。ATL を疑う所見としては、持続する発疹やリンパ節腫脹などの病歴・身体診察、末梢血液検査の白血球分類でリンパ球の増多や異常リンパ球の出現などがあります。HAM については、歩行障害(歩行時の足のもつれ、足の脱力感)や排尿障害(尿の回数が多くなったり、逆に尿の出が悪くなったりなど)、排便障害(便をうまく出せないなど)、神経学的診察で腱反射の亢進、下肢痙性不全麻痺などがあります。HU では通常、飛蚊症(目の前に虫やゴミが飛んでいるように見える)や霧視(かすんで見える)、あるいは視力の低下などがみられます。

**Q: HTLV-1 陽性 RA 治療開始時には、患者さんに特別な説明が必要ですか？**

A: HTLV-1 感染が RA 治療の効果や副作用にどのように影響するかどうかはまだわかっていません。また RA の罹患やその治療が ATL、HAM、HU の発症リスクを変化させるかどうか不明です。しかし、HTLV-1 陽性者である限り、RA の合併や治療の有無にかかわらず、一定の確率で ATL、HAM、HU が発症する可能性を有しています。このことについて患者さんをご存じない場合は、治療前に説明することが望ましいと思われれます。

#### ■HTLV-1 陽性 RA 患者さんの抗リウマチ薬(生物学的製剤をふくむ)治療

**Q: HTLV-1 感染は RA の治療結果に影響がありますか？**

A: これまでのところ、HTLV-1 陽性 RA と陰性 RA で治療効果を比較した研究は、小規模症例対照研究のみしかありません<sup>11)</sup>。HTLV-1 感染が RA の治療効果や副作用に影響するかどうかについてはさらに検討が必要ですが、現在のところ通常の RA 治療を

行って良いと考えられます。

**Q: HTLV-1 陽性 RA 患者さんに使ってはいけない薬剤がありますか？**

A: 現在のところ、HTLV-1 感染により特定の薬剤による RA の治療効果や副作用が変化するというエビデンスはありません（さらに検討が必要な課題となっています）。このため、現在のところ HTLV-1 陽性を理由に使用できない薬剤はありません。

**Q: RA の治療によって HTLV-1 感染が活性化することがありますか？**

A: RA の治療によって HTLV-1 に感染しているリンパ球にどのような変化が起こるかはわかっていません。現時点では B 型肝炎ウイルス陽性者の抗リウマチ治療などで報告されているウイルスの再活性化、de novo 肝炎の発症に相当するような HTLV-1 感染の事例の報告はありません。

**Q: RA の治療で ATL、HAM、HU が起こりやすくなりますか？**

A: 現時点では、HTLV-1 陽性 RA 患者さんに治療を行うことで ATL、HAM、HU の発症リスクが上昇するエビデンスはなく、小規模研究では感染細胞数（プロウイルス量）等の変化もみられていません<sup>12)</sup>。今後さらに検討が必要です。

**Q: HTLV-1 陽性 RA 患者さんでは抗リウマチ薬の特別な副作用がありますか？**

A: HTLV-1 感染により、特定の薬剤による RA の副作用が変化することを示すエビデンスはありません。さらに検討が必要な課題となっています。

**Q: RA 治療中に HTLV-1 抗体等の定期的検査が必要ですか？**

A: 現時点で、HTLV-1 感染 RA 患者さんの治療中に HTLV-1 のウイルスマーカー（抗体価やウイルス量）の測定が必要であるというエビデンスはありません。しかし、一定の確率で ATL、HAM、HU を発症することがあることを意識し、リンパ節腫大や発疹、神経症状や眼症状などに注意し、末梢血液像でのリンパ球増多、異型リンパ球の出現、乳酸脱水素酵素(LD)の増加などに注意を払うことが勧められます。ATL、HAM、HU の発症を疑う場合は、それぞれの専門家に相談されることをお勧めします。

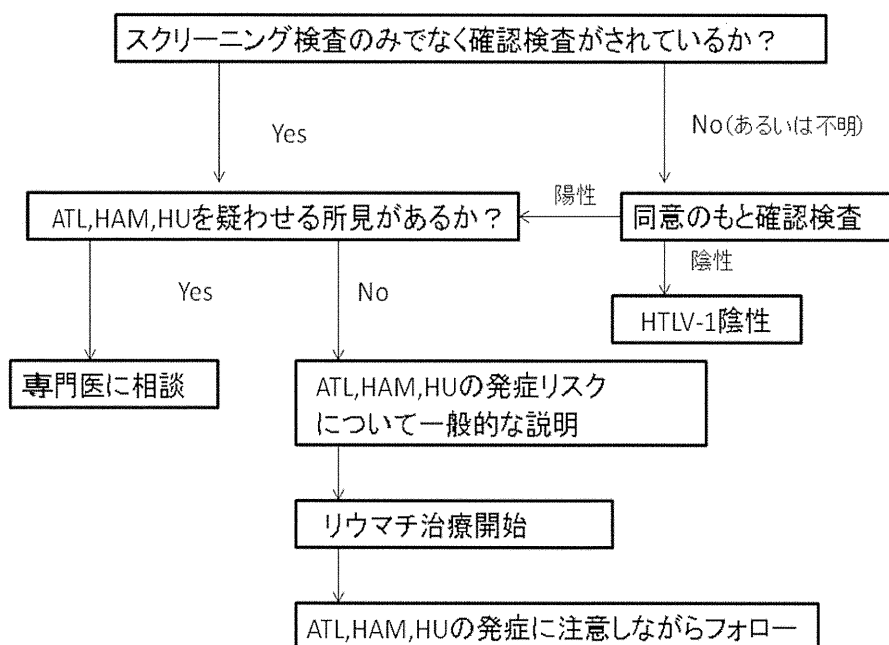
**Q: HTLV-1 陽性 RA の予後について、患者さんにはどのように説明すればよいですか？**

A: 現時点では、HTLV-1 陽性であることで RA の予後が HTLV-1 陰性の患者さんと異なることを示唆するエビデンスはありません。このため、HTLV-1 陽性と RA の予後についての特別な説明はありません。

## C. まとめ

- 現時点で、RA 診療開始時に HTLV-1 抗体スクリーニングを積極的に行うことを支持するエビデンスはありません。また HTLV-1 陽性であることを理由に使用できない薬剤はなく、通常の RA 診療を行って良いと考えられます。
- すでに HTLV-1 陽性が判明している RA 患者さんが来院した場合は、治療開始前に以下のようなチェックを行うことが好ましいと思われます (図 2)。
  - HTLV-1 抗体陽性がスクリーニング検査のみでなく、ウエスタンブロット法などの 2 次検査で確認されているかどうか確かめます。2 次検査が行われていない場合は偽陽性の可能性があります。
  - 抗体陽性と確認された場合、症状や身体所見、簡単な検査で ATL、HAM、HU の発症が疑われる場合は専門医に相談します。
  - RA 治療の有無にかかわらず、今後一定の確率で ATL、HAM、HU などが発症してくる可能性があることを、必要に応じて専門医の助けも借りて、説明しておくことが望ましいと思われます。
- RA 治療は年余にわたるため、治療期間を通じて、通常の RA の評価に加えて、ATL、HAM、HU などの HTLV-1 関連疾患の発症についても注意を払います。

### HTLV-1陽性RA患者来院時のフローチャート



## D. 資料

### ■参考文献

- 1) Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *J Med Virol.* 2012;84:327-35.
- 2) Watanabe T. Current status of HTLV-1 infection. *Int J Hematol.* 2011;94:430-4.
- 3) Tsukasaki K, Tobinai K. Human T-cell lymphotropic virus type I-associated adult T-cell leukemia-lymphoma: new directions in clinical research. *Clin Cancer Res.* 2014;20:5217-25.
- 4) Yamano Y, Sato T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Front Microbiol.* 2012; 3:389.
- 5) Kamoi K, Mochizuki M. HTLV infection and the eye. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012;23:557-61.
- 6) Ishihara K, Inokuchi N, Tsushima Y, Tsuruda K, Morinaga Y, Hasegawa H, Yanagihara K, Kamihira S. Relevance of molecular tests for HTLV-1 infection as confirmatory tests after the first sero-screening. *J Immunoassay Immunochem.* 2014;35:74-82.
- 7) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, Okayama A, Uchimaruru K, Ki-Ryang Koh, Ogata M, Kikuchi H, Sagara Y, Uozumi K, Mochizuki M, Tsukasaki K, Saburi Y, Yamamura M, Tanaka J, Moriuchi Y, Hino S, Kamihira S, and Yamaguchi K, for the Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development investigators. Human T-cell Leukemia virus type 1 (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV - 1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood.* 2010; 116: 1211-9.
- 8) Eguchi K, Origuchi T, Takashima H, Iwata K, Katamine S, Nagataki S. High seroprevalence of anti-HTLV-I antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:463-66.
- 9) Nishioka K, Maruyama I, Sato K, Kitajima I, Nakajima Y, Osame M. Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-I. *Lancet.* 1989; 25:441.

10) Nakamura H, Ueki Y, Saito S, Horai Y, Suzuki T, Naoe T, Eguchi K, Kawakami A. Development of adult T-cell leukemia in a patient with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Intern Med.* 2013;52:1983-6.

11) Umekita K, Hidaka T, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Takajo I, Hashiba Y, Kai Y, Nagatomo Y, Okayama A. Treatment with anti-tumor necrosis factor biologic agents in human T lymphotropic virus type I-positive patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014;66:788-92.

12) Umekita K, Umeki K, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Kusumoto N, Takajo I, Nagatomo Y, Okayama A. Use of anti-tumor necrosis factor biologics in the treatment of rheumatoid arthritis does not change human T-lymphotropic virus type 1 markers: a case series. *Mod Rheumatol.* 2015;25:794-7.



■参考となる文献資料、WEB サイト（2015年12月現在）

厚生労働省 HTLV-1 に関する情報 HP

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou29/>

JSPFAD（Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development : HTLV-1 感染者共同研究）

<http://www.htlv1.org/index.html>

HTLV-1 情報サービス

<http://www.htlv1joho.org/index.html>

HTLV-1 キャリア指導（医師向け）

1) 平成 22 年度厚生労働省研究費補助事業（山口班）「HTLV-1 キャリア指導の手引」

[http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1\\_d.pdf](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1_d.pdf)

2) 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助事業（内丸班）「HTLV-1 キャリア相談支援（カウンセリング）に役立つ Q&A 集」

[http://www.htlv1joho.org/medical/medical\\_material.html](http://www.htlv1joho.org/medical/medical_material.html)

一般向け情報提供

1) 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助事業（渡邊班）「よくわかる詳しくわかる HTLV-1」

<http://www.htlv1joho.org/img/general/illustration/carrier1.pdf>

## 作成協力

本「手引」の作成に際しては、日本リウマチ学会、日本 HTLV-1 学会の先生方より多大な貢献をいただいたことを記し、深謝いたします。

## 作 成

平成 27 年度厚生労働省科学研究費補助金

(難治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

2015 年度日本医療研究開発機構委託研究 (難治性疾患実用化研究事業)「HTLV-1 陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築」(分科会 1)

研究代表者：岡山昭彦

2015 年 12 月

## HTLV-1陽性シェーグレン症候群患者診療の手引(Q&A)案

平成27年度厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業  
（難治性疾患政策研究事業））

研究課題名：「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き診療指針作成と診療基盤の構築をめざした政策研究」

平成27年度日本医療研究開発機構研究費（難治性疾患実用化研究事業）

研究課題名：「HTLV-1陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築」

### はじめに

ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)はTリンパ球に感染するレトロウイルスであり、多くのかたは数十年に亘って無症状で経過(HTLV-1キャリア)しますが、ごく一部のHTLV-1キャリアからHTLV-1関連脊髄症や成人T細胞白血病(ATL)という病気が起こることが知られています。現在本邦には約100万人以上のHTLV-1キャリアのかたがいと推定されています。しかしそのような患者の診療に際してどのような注意が必要かということに関しては明確な基準や手引き等はありません。

一方、本邦には膠原病の一種であるシェーグレン症候群(以下SS)患者さんが、約7万人いると推測されています。また、SS患者さんにおいて、HTLV-1キャリアが多い地域では抗HTLV-1抗体の陽性率が高いことも疫学的に知られています。SSでは腺症状といって口腔・眼乾燥症状のみ場合は補充療法が行われます。一方、間質性肺炎など腺外症状があるとステロイド投与や免疫抑制剤が使用されますが、明確な治療ガイドラインはありません。

現在SS患者がHTLV-1陽性である場合の診療に特別な配慮が必要であるか否かについて、厚生労働省科学研究補助金事業として検討中です。関節リウマチと同様に、今後さらにエビデンスを積み重ね、将来的には診療ガイドラインが作成できるよう努力したいと考えています。

はじめに

A. 概要

1. HTLV-1とはどのようなウイルスか？
2. HTLV-1により引き起こされる病気とは？
  - 1) ATLとは？
  - 2) HAMとは？
  - 3) ぶどう膜炎？
  - 4) 上記以外の関連が疑われている病気はどんなもの？
3. HTLV-1感染はどのようなきっかけで見つかるか？
4. HTLV-1陽性と判明しているSS患者さんが来院された場合にどうするか？
  - 1) 治療開始前に行うことは？
    - ①ATLやHAMが既に発症していないか確かめる
    - ②治療開始前のHTLV-1感染についての説明事項
  - 2) 治療中に注意すべきことは？
5. 今後の課題

B. HTLV-1陽性SSについての(医師向け)Q&A

C. まとめ

D. 資料

図:HTLV-1陽性SS患者来院時のフローチャート  
参考となる文献、資料、WEBサイト

Q&A

■HTLV-1についての一般的なこと

- Q: HTLV-1とはどんなウイルスですか？  
Q: HTLV-1はどのように感染しますか？  
Q: HTLV-1感染はどんなきっかけで判明しますか？  
Q: HTLV-1はどんな病気をおこしますか？  
Q: ATLとはどんな病気ですか？  
Q: HAMとはどんな病気ですか？  
Q: HUとはどんな病気ですか？  
Q: HTLV-1感染の治療薬はありますか？  
Q: ATL、HAM、HU発症予防薬がありますか？  
Q: HTLV-1に感染していると一般日常生活で何か注意が必要ですか？

■HTLV-1とSS

- Q: SS患者のうちHTLV-1陽性者の頻度はどのくらいありますか？  
Q: HTLV-1感染によりSSが起こりますか？  
Q: SSからのATL、HAM、HUの発症の報告がありますか？  
Q: SS患者の診療開始前に全員にHTLV-1抗体検査を行ったほうが良いですか？  
Q: 患者家族にATL、HAM、HUの患者がいますが、HTLV-1の検査を勧めたほうが良いですか？  
Q: HTLV-1のウイルス量は測定できますか？

■ HTLV-1抗体が陽性と判明しているSS患者が来院した場合

Q: HTLV-1スクリーニング検査陽性の場合には確認検査が必要ですか？

Q: HTLV-1陽性SSには特別な症状や特徴がありますか？

Q: HTLV-1陽性SS治療開始時に行う必要のある特別な検査がありますか？

Q: HTLV-1陽性SS治療開始時には患者に特別な説明が必要ですか？

■ HTLV-1陽性SS患者の治療

Q: HTLV-1感染はSSの治療結果に影響がありますか？

Q: HTLV-1陽性SS患者には使ってはいけない薬剤がありますか？

Q: SSの治療によるHTLV-1感染の活性化がありますか？

Q: SSの治療でATL、HAM、HUが起こりやすくなりますか？

Q: HTLV-1陽性SS患者では免疫抑制剤の特別な副作用がありますか？

Q: SS治療中にHTLV-1抗体等の定期的検査が必要ですか？

Q: HTLV-1陽性SSの予後については患者にどのように説明すればよいですか？

## Q&A例

Q: HTLV-1陽性SSには特別な症状や特徴がありますか？

A: HTLV-1感染によって乾燥症状自体には差を認めません。これまでの報告では、HTLV-1陽性SSでは、筋症状やぶどう膜炎などが多いことが知られています。HTLV-1キャリアに合併したSSとHTLV-1陰性のSSでは血液検査にも差はありませんが、HAMに合併したSSでは抗核抗体や自己抗体の出現頻度が低いことも報告されていますが、その機序については十分に解明されていません。

## まとめ

1) 現時点でSS診療開始時にHTLV-1抗体スクリーニングを積極的に行うことを支持するエビデンスはない。

2) すでにHTLV-1抗体陽性と判明しているSS患者が来院した場合は、治療開始前に以下のようなことを検討する。

①HTLV-1抗体の検査がスクリーニング検査のみでなく、ウエスタンブロット法などの2次検査で確認されているかどうか確かめる。2次検査が行われていない場合は偽陽性の可能性がある。

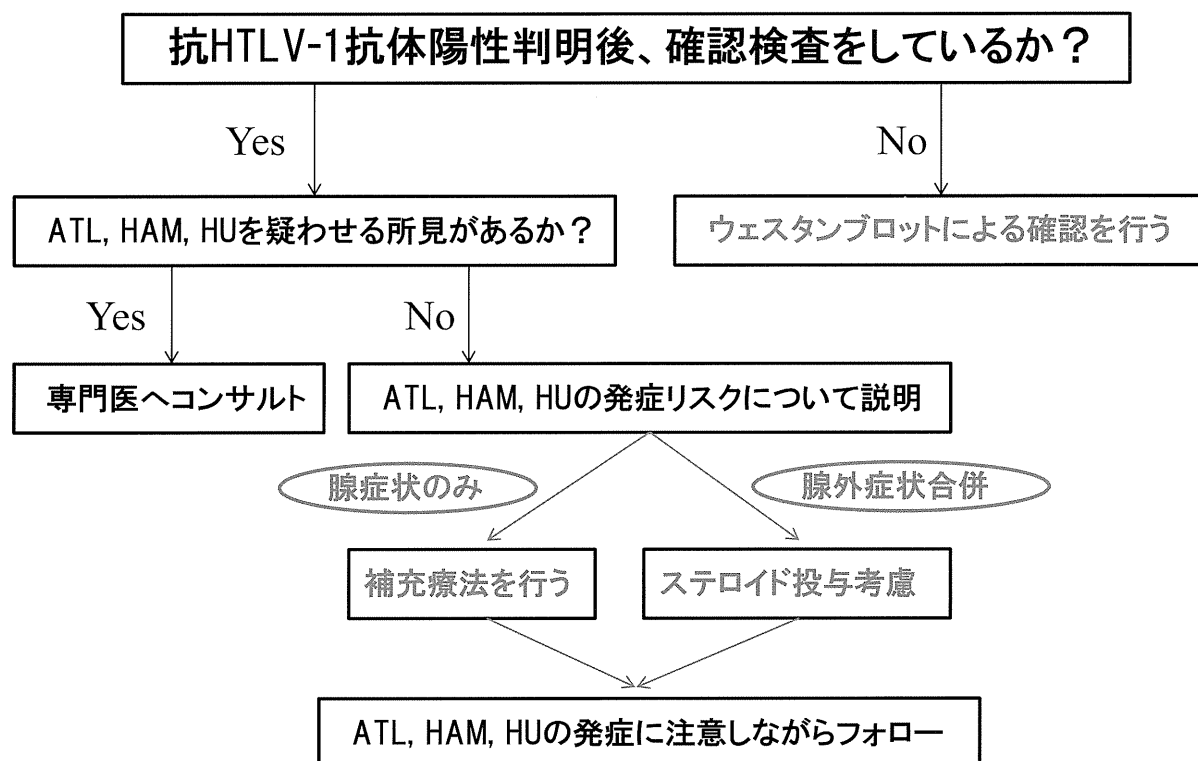
②抗体陽性である場合、すでにHTLV-1と関連疾患について十分に説明を受けているかどうか確認する。説明を受けていない場合は、必要に応じて専門医の助けも借りて、説明を行う。

③ATL、HAM、HUなどの発症している可能性がないか、症状や身体所見、簡単な検査で確かめる。発症が疑われる場合は専門医にコンサルトする。

④SS治療の有無にかかわらず、今後一定の確率でATL、HAM、HUなどが発症してくる可能性があることを説明する。

3) SS治療は年余にわたるため、治療期間を通じて通常のSSの評価に加えて、ATL、HAM、HUの発症についても注意を払う。

### HTLV-1抗体陽性SS患者来院時のフローチャート



## 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
  - i. 便検査
  - ii. 内視鏡所見
  - iii. 血液検査
  - iv. 重症糞線虫症
6. 糞線虫症の治療
  - i. 軽症例
  - ii. 重症糞線虫症
7. 糞線虫と HTLV-1
  - i. 両感染症の関係
  - ii. 糞線虫症を疑うとき
  - iii. 糞線虫感染者をみたとき
  - iv. 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<sup>2)</sup>。

## 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<sup>1)</sup>。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。<sup>3)</sup> 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、便と共に外界に排出され 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<sup>4)</sup>。

#### 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<sup>5)</sup>，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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>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<sup>8)</sup>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<sup>9)</sup>。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<sup>10)</sup>、便検査は 3 回提出することが望ましい。

#### 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<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>。

#### 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。

#### 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<sup>13)</sup>。

## 6. 糞線虫症の治療

#### i. 軽症例

治療はイベルメクチン(ストロメクトール<sup>®</sup> 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  $\mu$ g/kg (体重 60kg でストロメクトール<sup>®</sup>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<sup>14)</sup>。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<sup>13)</sup>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。

## 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<sup>15)</sup>。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<sup>16,17)</sup>。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<sup>®</sup>)の併用が推奨されている<sup>15)</sup>。

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  $\mu$ 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

### 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<sup>2, 3, 18, 19)</sup>。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<sup>20,21)</sup>、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<sup>17, 20, 22)</sup>。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<sup>23,24,25)</sup>。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<sup>26)</sup>。

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