

症例報告

# HTLV-1 carrier に発症した 播種性糞線虫症の剖検例

昭和大学医学部第二病理学教室

塩沢 英輔 矢持 淑子 猿田 祐輔  
梅村 宜弘 小林 愛宙 松原 英司  
野呂瀬 準 瀧本 雅文 塩川 章  
太田 秀一

昭和大学医学部微生物学教室

安倍 正史

川崎協同病院外科

金 崇豪 和田 浄史

要約：沖縄出身、関東地方在住の HTLV-1 carrier に発症した播種性糞線虫症の剖検例を経験した。イレウスを初発症状とし、重篤な肺炎症状、敗血症性ショックを併発し、喀痰培養およびイレウス管排液から糞線虫 *Strongyloides stercoralis* が同定され診断が確定した。剖検では重篤な肺炎像とともに、十二指腸壁組織内に虫体を認めた。非浸淫地における糞線虫症は稀で、糞線虫の合併感染が多い HTLV-1 carrier に非特異的な消化器症状を呈する症例においては、糞線虫症の積極的な鑑別が必要であると考えられた。

キーワード：strongyloidiasis, *Strongyloides stercoralis*, HTLV-1 carrier, autopsy

糞線虫 *Strongyloides stercoralis* は熱帯・亜熱帯地域に分布し、世界で5,000万人以上の感染者が推計される。本邦の浸淫地は一部が熱帯・亜熱帯地域に位置する九州、奄美、沖縄地方で、本州などの非浸淫地での発症例のほとんどが、これらの浸淫地出身者とされる<sup>1)</sup>。

糞線虫の生活史は寄生世代と自由世代がある。自由世代は土壤中にラディプス型幼虫として存在し、環境変化によって直接発育もしくは間接発育（有性生殖）する。間接発育によって変化したフィラリア型幼虫が経皮感染で人体に侵入した後に、血流・リンパ流から肺循環に到達し、肺胞壁毛細血管を破って肺胞内に脱出する。脱出したフィラリア型幼虫は気管、喉頭を逆行し、嚥下によって食道、胃を経由して十二指腸に達する。ここで発育した雌成虫が産卵・孵化しラディプス型幼虫となる。腸内でラディプス型幼虫がフィラリア型幼虫に変化し、糞便中に排出される。糞線虫には、腸管壁および肛門付近皮膚からフィラリア型幼虫が再び体内に侵入する自家

感染 autoinfection が知られており、糞線虫の感染が長期間にわたって持続する要因となり、宿主の免疫状態によっては過剰感染 hyperinfection、播種性糞線虫症を引き起こす<sup>1,2)</sup>。

糞線虫症は通常は無症状であるが、自家感染で感染虫体数が増加すると下痢、腹痛、腹鳴などの非特異的な消化器症状を引き起こす。免疫不全など何らかの機序により、小腸・十二指腸において虫体が異常増加する過剰感染になると、消化管機能障害が生じて、消化管出血、イレウスなどの重篤な障害を起こし、この状態を腸管糞線虫感染症という<sup>2,3)</sup>。更に過剰感染が増強すると体内に移行するフィラリア型幼虫が増加し、それによって腸内細菌群が全身に持ち込まれ、肺炎、敗血症、化膿性髄膜炎などの腸管外感染症を引き起こし、その極型が播種性糞線虫症と呼ばれる<sup>1,4)</sup>。

糞線虫は生活史のなかで肺を通過するため、播種性糞線虫症では高率に肺病変を来す<sup>1)</sup>。肺糞線虫症の組織障害機序は糞線虫が肺胞内に脱出する際の機

械的障害による肺胞出血，糞線虫が運搬した腸内細菌による細菌性肺炎，アレルギー反応などが考えられている．重症例では肺膿瘍や adult respiratory distress syndrome (ARDS) への進展も報告される．肺糞線虫症の診断は喀痰，気管支肺胞洗浄液からフィラリア型幼虫を証明することである．

糞線虫症治療は Ivermectin が第一選択である<sup>1,2)</sup>．腸管糞線虫症に対して体重 1 kg あたり 200  $\mu$ g を 2 週間間隔で 2 回経口投与する用法が保険適応であり，播種性糞線虫症を除く 97 例の腸管糞線虫症における駆虫率は 97% との報告があり<sup>5)</sup>，良好な治療結果が得られている．しかし再発・難治例や播種性糞線虫症に対する治療法は確立していない．

今回，関東地方在住の沖縄出身 HTLV-1 carrier に発症した重症播種性糞線虫症の剖検例を経験した．非浸淫地での剖検報告はほとんどなく，文献的考察を加えて報告する．

## 症 例

患者：62 歳，男性．

主訴：腹部膨満，嘔気．

既往歴：肺結核症（56 歳）．

特発性偽性腸閉塞症（発症時期不明）10 年以上前より原因不明の腸閉塞症を繰り返し，入退院を繰り返していた．

生活歴：沖縄出身．20 歳台に上京し，関東地方に 30 年以上在住していた．長期にわたる無就労状態と生活保護歴がある．

現病歴：嘔気を認め他院に緊急入院し腸閉塞症と診断された．イレウス管を挿入され保存的に加療されたが症状が軽快せず，発症 27 日に当院に転院した．

入院時現症：体温 35.2°C，血圧 72/50 mmHg，脈拍 100/分，意識清明，顔色貧血様，呼吸音清，四肢浮腫あり．

入院時検査所見：（血算）WBC 5900/ $\mu$ l (Seg 82.7%，Eo 0.9%)，RBC 319  $\times 10^4$ / $\mu$ l，Hb 9.7 g/dl，Plt 12.1  $\times 10^4$ / $\mu$ l．（生化学）GOT (AST) 26 IU/l，GPT (ALT) 49 IU/l，LDH 245 IU/l，ALP 530 IU/l，ChE 43 IU/l， $\gamma$ -GTP 25 IU/l，CPK 59 IU/l，Amy 39 U/l，T-chol 38 mg/dl，LDL-C 17 mg/dl，TG 33 mg/dl，BUN 20.5 mg/dl，Cre 0.4 mg/dl，UA 2.0 mg/dl，TP 4.3 g/dl，Alb 1.6g/

dl，T-Bil 0.98 mg/dl，Alb 1.6 g/dl，BS 99 mg/dl，CRP 9.6 mg/dl．（電解質）Na 126 mEq/l，K 4.7 mEq/l，Ca 9.5 (7.1) mg/dl，Cl 95 mEq/l．（感染症）HBs 抗原（-），HCV 抗体（-），RPR（-），TPLA（-），HTLV-1 抗体（+，4096x）．（腹部 X 線検査）イレウス管造影検査で，造影剤は広範に小腸内に認め，結腸への移行も確認され，小腸における通過障害は認められない（Fig. 1A）．

入院後経過：両下腿浮腫が著明で，収縮期血圧は 50～80 mmHg でショック状態であった．腸閉塞症に併発した敗血症性ショックと診断し抗生剤投与，カテコラミン投与など保存的治療を行ったが，治療への反応は乏しく，循環動態が不安定な状態が遷延した．発症 35 日に，呼吸困難感，胸痛，発熱を認め，胸部 X 線検査で両側上肺野および右中下肺野に広範な浸潤影を認めた（Fig. 1B）．喀痰培養検体およびイレウス管ドレナージ排液細胞診検体から糞線虫が検出され（Fig. 2），播種性糞線虫症と診断した．糞線虫検出後に実施した検査で患者が HTLV-1 carrier であることが確認された．喀痰検査および血液培養でグラム陰性桿菌が検出された．ストロメクトール（ivermectin）をイレウス管から腸管内投与したが，全身状態の改善は得られず，発症 45 日に死亡した．死後 27 時間で頭部・胸腹部解剖が行われた．

## 病理解剖所見

肺重量（左 850 g/右 950 g）は増加し，剖面肉眼観察で上葉中心に気管支肺炎を示唆する，気管支走行に沿った浸潤があり，左下葉の膿瘍形成を伴って中葉および下葉に波及する大葉性肺炎を呈していた（Fig. 3A）．中葉および下葉は高度なうっ血水腫像を示した．組織学的には細気管支および肺胞内に浸出液と好中球遊走を認める気管支肺炎像を示すとともに，肺胞内のフィブリン析出と肺胞隔壁の線維性肥厚を伴う慢性炎症細胞浸潤を認め，器質性肺炎像を伴っていた（Fig. 3B）．PAS 染色，Grocott 染色，Papanicolaou 染色，Gram 染色を行ったが明らかな菌体および虫体は同定されなかった．肺結核症を疑う組織学的所見はなく，Ziehl-Neelsen 染色で抗酸菌は同定されなかった．

十二指腸は肉眼的に粘膜の発赤やびらんは見られなかった．組織学的に十二指腸粘膜は萎縮性で，

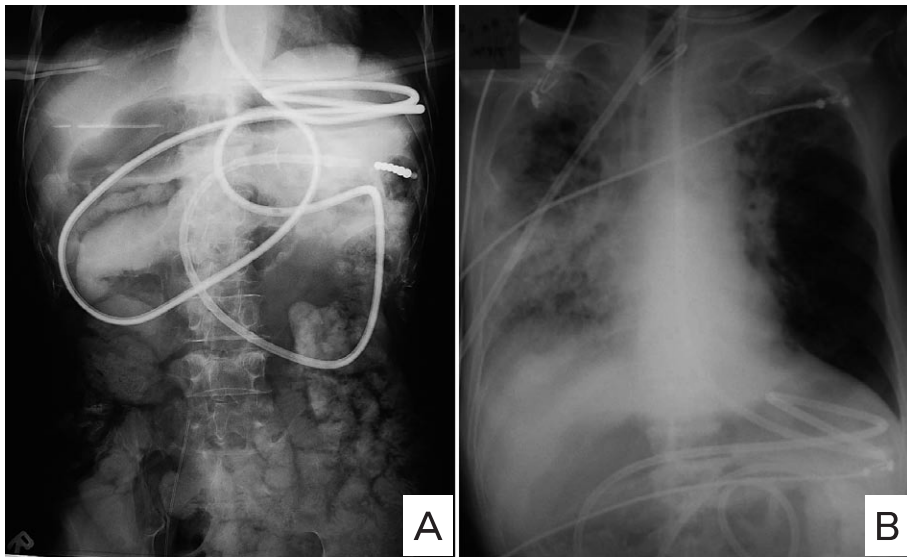


Fig. 1 A: An abdominal X-ray film obtained after a Gastrographin infusion through an ileus tube. The contrast medium has reached into not only small intestine but also colon and this finding indicates that there is no obstruction of small intestine causing ileus. B: A chest X-ray. This X-ray shows shadowing in whole of right lung indicating severe lobar pneumonia.

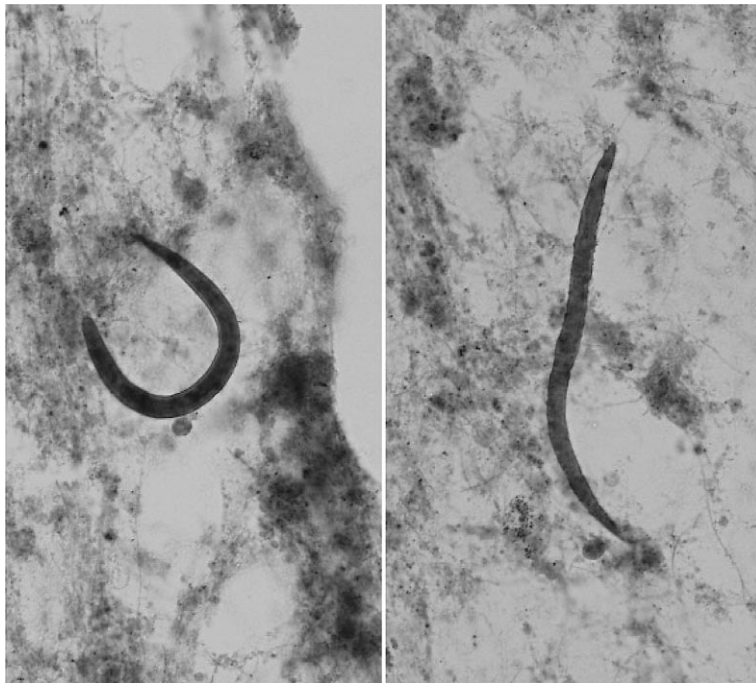


Fig. 2 Cytology of sputum (Papanicolaou stain). Filariform larvae of *Strongyloides stercoralis*



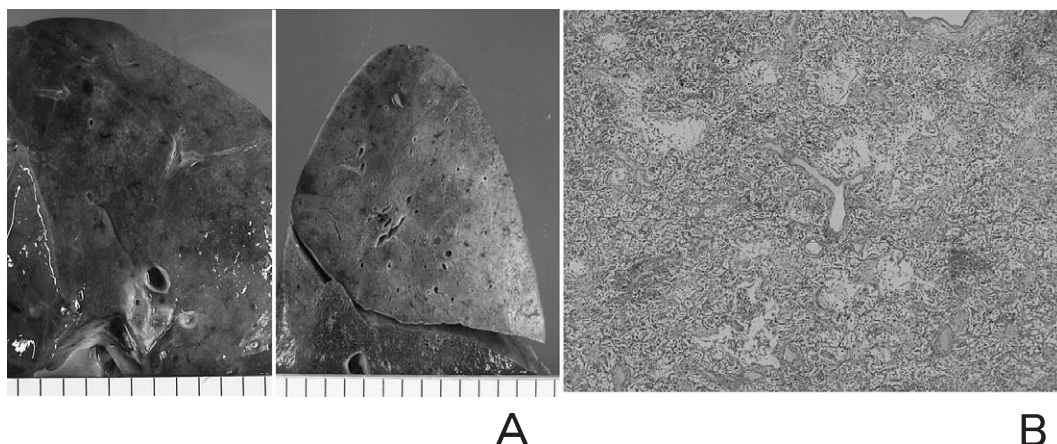


Fig. 3 A: A gross autopsy findings of lung. B: Microscopic examination of autopsy lung tissue revealed that it was organizing pneumonia and was composed of fibroblast-like spindle cells, macrophages, lymphoplasmacytic cells, and collagen fibers. (Hematoxylin and eosin stain, original magnification  $\times 10$ )



Fig. 4 An adult worm of *Strongyloides stercoralis* in lamina propria of duodenum. It is surrounded by infiltrations of abundant neutrophils, eosinophils and chronic inflammatory cells. (Hematoxylin and eosin stain, original magnification  $\times 1000$ )

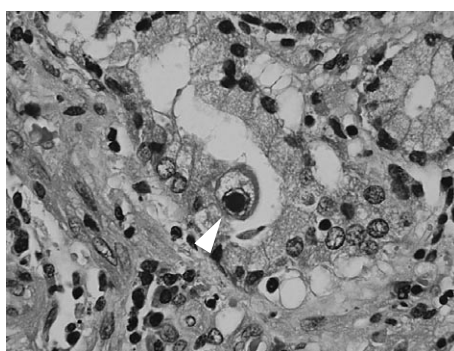


Fig. 5 Duodenal tissue of autopsy showing *Strongyloides stercoralis* within the glandular cells of the mucosa, marked with solid arrows. (Hematoxylin and eosin stain, original magnification  $\times 1000$ )

表層腺窩上皮は剥脱していた。十二指腸壁間質内に直径  $30\ \mu\text{m}$  の虫体が確認され、虫体周囲にはリンパ球主体の炎症細胞浸潤を認めた (Fig. 4)。また十二指腸固有腺の腺窩内にも虫体を認めた (Fig. 5)。

骨髓は正形成骨髓で、血球三系統が保たれ、異型リンパ球増殖はみられなかった。

肝 (1220 g)、脾 (150 g)、腎 (190 g/150 g) の諸臓器にはうっ血がみられた。心 (330 g) を含む実質臓器には糞線虫の虫体は同定されなかった。諸臓器に微小膿瘍はみられず、組織学的には敗血症は証明されなかった。脳 (1410 g) では外表所見に異

常を認めず、剖面観察でも出血巣、梗塞巣を認めなかった。組織学的に脳炎および髄膜炎はなかった。

#### 剖検診断

沖縄出身の HTLV-1 carrier に発症した播種性糞線虫症であった。生前の喀痰培養検体およびイレウス管ドレナージ排液細胞診検体から糞線虫が同定され、剖検の十二指腸組織からも虫体が検出された。喀痰からはグラム陰性桿菌が検出されており、死因は腸閉塞症状および肺糞線虫症に続発した大葉性肺炎の重症化による呼吸不全と考えられた。

## 考 察

本例は沖縄出身ではあるが、非浸淫地である関東地方に長年居住した男性に発症した。10年以上前より原因不明の腸閉塞症を繰り返し、種々の検査によって特発性偽性腸閉塞症と診断され保存的に加療されていた。しかし糞線虫症を疑って糞便検査が行われた記録はなく、当時より腸管糞線虫症を発症していた可能性は否定できない。年余にわたり、再燃と寛解を繰り返し、今回の播種性糞線虫症に至った可能性がある。今回は肺糞線虫症を併発し、喀痰中に虫体を同定して確定診断に至った。診断後にイレウス管から Ivermectin を投与したが、病状回復は得られなかった。播種性糞線虫症は虫体が運ぶ腸管細菌群による敗血症が重篤な病態を引き起こすが、本例も剖検肺の検索では糞線虫体は同定されず、高度な大葉性肺炎と器質化肺炎の像を認めた。これは Ivermectin によって肺組織内に増殖する糞線虫は駆逐し得たが、併発したグラム陰性桿菌による細菌性肺炎に対して行った抗生剤投与が十分な治療効果を得られず、重篤な大葉性肺炎に進展し死の転帰をたどったと考えられる。加えて十二指腸粘膜内にみられた糞線虫体が重篤な病勢に比して少量であったことから、Ivermectin 投与が糞線虫駆除には一定の効果があったと考えられる。

本症例が重症化し播種性糞線虫症に至った原因としては長期にわたる慢性・再発性腸閉塞による経口栄養摂取の低下、消化吸収不良による免疫力低下に加えて、患者が HTLV-1 carrier であったことが挙げられる。ヒト白血球向性ウイルス 1 型 human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) は成人 T 細胞白血病／リンパ腫 Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) の原因ウイルスで、本邦における感染流行地域は九州、奄美、沖縄地方であり、糞線虫の浸淫地と重なる<sup>6)</sup>。そのため糞線虫と HTLV-1 の重複感染がしばしば認められ、平田らの調査によれば、50 歳以上の HTLV-1 carrier の糞線虫感染率は 16.3% であり、HTLV-1 陰性者の糞線虫感染率 7.6% に比して有意に高率であることが報告されている<sup>1)</sup>。HTLV-1 carrier のうち、生涯発症率 2.5～5% といわれる ATLL 患者では糞線虫症の重症化が報告<sup>3,4,7,8)</sup> されているが、これは白血病およびその治療による高度な免疫不全状態に起因す

ると考えられる。しかし ATLL を発症していない HTLV-1 carrier においても糞線虫症の発症、重症化、難治化が報告され、HTLV-1 carrier において糞線虫に対する免疫応答が低下していることを示唆している<sup>1,6)</sup>。この原因は不明な点も多いが、一般に糞線虫症を含む蠕虫感染時には Th2 型免疫応答により多量の IgE 抗体が産生され、末梢血中に好酸球増多がみられる。IgE 抗体は好酸球、肥満細胞などと協同して抗体依存性細胞障害により寄生虫を駆除する<sup>1)</sup>。一方で糞線虫と HTLV-1 との重複感染時には Th1 型免疫応答が優位になることが報告されており、このことが HTLV-1 carrier における IgE 抗体産生低下、好酸球低下を招き、糞線虫症の重症化を来すことが考えられている<sup>1)</sup>。

本症例は今回の入院時検査で HTLV-1 carrier であることが判明したが、末梢血中に異型リンパ球の出現を認めず、前 ATLL 段階（いわゆるくすぶり型 ATLL）ではなかった。また剖検骨髄組織でも異型リンパ球の増加はみられず ATLL を発症していなかった。

本症は糞線虫症および HTLV-1 の非浸淫地である関東地方で発症した重複感染例であり、非特異的な消化器症状を来す患者の鑑別診断として、糞線虫症を想起し早期診断を下すのに難渋したことは否めない。

本邦における糞線虫症の剖検報告論文は 1990 年以降、検索範囲内においては 5 報のみである<sup>4,8-11)</sup> (Table 1)。5 報とも九州・沖縄地方の医療機関からの報告であり、5 例中 4 例で患者は九州・沖縄地方出身者、1 例は出身地の記載がなかった。年齢は 35～77 歳、男 1 例、女 4 例であった。1 例は HTLV-1 carrier、1 例は化学療法施行中の ATL 患者であり、HTLV-1 carrier/ATL の割合は 4 割に留まる。HTLV-1 carrier/ATL の関与がみられない 3 例のうち、既往歴のない 35 歳女性は妊娠経過中に発症し、生前に糞線虫症の診断がつかないまま肺炎・肺出血で死亡していた<sup>9)</sup>。結節性多発動脈炎の 59 歳女性はステロイド療法中に発症し、敗血症で死亡したが、剖検で播種性糞線虫症の診断を得た<sup>10)</sup>。77 歳女性は既往歴やステロイド服用歴もなく、加齢による自然免疫能低下以外に明らかな易感染性を示す事由はみられなかった<sup>11)</sup>。これらの報告から多彩な患者背景に糞線虫症が発症しており、それが

Table 1 Autopsy case reports of spirochetosis in Japan

case	age/sex	birthplace	HTLV-1/ATL	underlying disease	spirochetosis involved
1	35F	not mentioned	—	pregnancy	duodenum, colon, pancreas, cerebrum
2	59F	Okinawa	—	Periarteritis nodosa with steroid therapy	stomach, duodenum, cecum, lung
3	57F	Amami	ATL under chemotherapy	—	stomach, duodenum, ascites, lung
4	77F	Kyushu	—	—	stomach, small intestine, colon, ascites, lung, liver
5	49M	Okinawa	HTLV-1 carrier	—	CNS, duodenum

case	mixed infection (pathogens)	therapy	source
1	bacterial pneumonia (not mentioned)	—	9) Byori to Rinsho 11(12): 1441, 1993
2	sepsis ( <i>Staphylococcus aureus</i> )	—	10) Rinsho Byori 42(8): 883, 1994
3	—	Thiabendazole Ivermectin	8) Shindan Byori 19(3): 272, 2002
4	bacterial pneumonia (not mentioned)	Mebendazole	11) Clin Parasitol 13(1): 89, 2002
5	sepsis (gram-positive cocci)	Ivermectin	4) Rinsho Shinkei 40: 30, 2008

本症の診断を難しくするとともに、診断の遅れが消化管糞線虫症を播種性糞線虫症に進展させ、不慮の転帰を招くという構図がみえてくる。

播種性糞線虫症の剖検報告と今回のわれわれの経験は、非浸淫地であっても浸淫地出身者が非特異的な消化器症状を示す場合、特に HTLV-1 carrier の場合には本症を疑って鑑別診断の 1 つとして考慮する必要があることを示している。交通機関の発達と社会構造の変化により、人の移動が飛躍的に増加した現代においては、非浸淫地の医療機関においても糞線虫症に対する認知を高め、本症の早期診断と重症化予防に努める必要があると考えられた。

## 文 献

- 1) 平田哲生, 健山正男, 藤田次郎: 糞線虫. 日胸臨 66: 297-305, 2007.
- 2) 小林 潤: 糞線虫症. *GIRes* 14: 342-349, 2006.
- 3) 山際裕史, 山上知也, 小倉 歩, ほか: 糞線虫症の 1 例. 治療 86: 187-190, 2004.
- 4) 高嶋伸幹, 矢澤省吾, 石原 明, ほか: Ivermectin の皮下投与が奏効した重症播種性糞線虫症の 1 剖検例. 臨神経 48: 30-35, 2008.
- 5) Zaha O, Hirata T, Uchima N, *et al*: Comparison of anthelmintic effects of two doses of ivermectin on intestinal strongyloidiasis in patients negative or positive for anti-HTLV-1 antibody. *J Infect Chemother* 10: 348-351, 2004.
- 6) 佐藤良也: 糞線虫症と HTLV-1 感染. 治療 86: 2818-2820, 2004.
- 7) 佐藤正夫, 堀栄太郎, 二見 篤, ほか: 髄膜炎を併発した、糞線虫と HTLV-1 の重複感染者の 1 症例. *Clin Parasitol* 13: 86-88, 2003.
- 8) 安原裕美子, 葛 幸治, 西山利正, ほか: 成人 T 細胞性白血病の化学療法中に播種性糞線虫症となった 1 剖検例. 診断病理 19: 272-274, 2002.
- 9) 神尾多喜浩, 入江準二, 重松和人, ほか: 妊娠・分娩を契機として播種性糞線虫症に併発したびまん性肺出血の 1 剖検例. 病理と臨 11: 1441-1445, 1993.
- 10) 喜友名正也, 戸田隆義, 玉元 徹, ほか: 播種性糞線虫症を伴った結節性多発性動脈炎の一部剖検例. 臨病理 42: 883-887, 1994.
- 11) 米満伸久, 安部恵代, 高雄善則, ほか: 全身播種性糞線虫症の 1 剖検例. *Clin Parasitol* 13: 89-91, 2002.

## AN AUTOPSY CASE OF HTLV-1 CARRIER WITH DISSEMINATED STRONGYLOIDIASIS

Eisuke SHIOZAWA, Toshiko YAMOCHI-ONIZUKA, Yusuke SARUTA,  
Yoshihiro UMEMURA, Yasuoki KOBAYASHI, Eiji MATSUBARA,  
Jun NOROSE, Masafumi TAKIMOTO, Akira SHIOKAWA  
and Hidekazu OTA

Department of Pathology, Showa University School of Medicine

Masafumi ABE

Department of Microbiology and Immunology, Showa University School of Medicine

Soon-ho KIM and Joji WADA

Department of Surgery, Kawasaki Kyodo Hospital

**Abstract** — We report a 62-year-old man who was a human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) carrier with strongyloidiasis. He was born in Okinawa, Japan, an area endemic for both *Strongyloides stercoralis* and HTLV-1. On admission he presented with nausea and abdominal bloating and then he developed severe respiratory distress with septic shock. *S.stercoralis* rhabditiform larvae were found by sputum microscopy and then he was diagnosed as a disseminated strongyloidiasis with severe pulmonary strongyloidiasis. HTLV-1 carriers are at increased risk of developing severe strongyloidiasis.

**Key words:** strongyloidiasis, *Strongyloides stercoralis*, HTLV-1 carrier, autopsy

〔受付：8月6日，受理：10月19日，2010〕