

## 症例報告

## 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

高嶋 伸幹<sup>1,4)\*</sup> 矢澤 省吾<sup>1)</sup> 石原 明<sup>2)</sup> 杉本精一郎<sup>3)</sup>  
塩見 一剛<sup>4)</sup> 廣松 賢治<sup>5)</sup> 中里 雅光<sup>4)</sup>

要旨：症例は抗 HTLV-1 抗体陽性の 49 歳男性である。入院の約 8 週間前より発熱、頭痛、排尿困難があり、髄液および胸腰髄 MRI 所見より脊髄炎をうたがわれステロイド治療を受けた。症状は改善したがイレウスを生じ、十二指腸壁生検より糞線虫症と診断した。Ivermectin の経口と注腸投与は無効であり皮下注射をおこなった。イレウスは改善し糞便からの虫体排出も消失した。しかし細菌性髄膜炎による閉塞性水頭症を合併し、入院 153 日目に肺炎のため死亡した。剖検をおこない糞線虫の完全駆虫を確認した。Ivermectin 皮下注射の治療報告はまれである。また沖縄県出身者で抗 HTLV-1 抗体陽性者がステロイド療法後に原因不明のイレウスを生じたばあいは、本症を鑑別に挙げるべきである。

(臨床神経, 48 : 30—35, 2008)

Key words : 糞線虫症, HTLV-1 感染, Ivermectin 皮下注射, 水頭症

## はじめに

糞線虫症は糞線虫 (*Strongyloides stercoralis*) による寄生虫感染症であり、本邦では沖縄・奄美地方に分布し、抗 HTLV-1 抗体陽性者に合併しやすい<sup>1)</sup>。通常は消化器症状をみとめるのみであるが、免疫能の低下した患者においては本寄生虫が過剰感染して吸収不良や腸閉塞をきたすことがある<sup>1,2)</sup>。さらに腸管から自家感染した幼虫が大量の腸内細菌を血中に持ち込み、敗血症、肺炎、化膿性髄膜炎などを合併し、致命的になるばあいもある<sup>1,2)</sup>。治療法は ivermectin の内服であり、駆虫率は高く安全とされる<sup>3)</sup>。われわれはステロイド治療を受けたことを契機として播種性糞線虫症を発症し、劇症化したため経口、注腸療法無効であり、ivermectin 皮下注射にて駆虫しえた剖検例を経験した。沖縄県出身で抗 HTLV-1 抗体陽性者に対して化学療法、免疫抑制療法をおこなうばあいは本症の存在を考える必要がある。考察を加えて報告する。

## 症 例

患者：49 歳、男性、右手きき。

主訴：嘔吐、腹部膨満感。

既往歴：手術歴なし、アレルギー歴なし、輸血歴なし。

家族歴：とくになし。

生活歴：沖縄県出身、20 歳以降は宮崎県在住、職業：タクシー運転手、飲酒歴：焼酎 2 合 + ビール 350ml/日 × 30 年、喫煙歴：30 本/日 × 30 年、ペット飼育歴：3 年前までイヌを飼育、海外渡航歴なし。

現病歴：当科入院の 2 年前より腹部膨満感を自覚することがあったが、すぐに軽快していたため受診はしなかった。入院の約 8 週間前より 39℃ 台の発熱、頭痛、全身倦怠感、排尿困難が出現し近医を受診した。抗生剤を投与されたが改善せず、その 1 週間後に A 病院に入院した。血液データからは膠原病は否定的であり、胸腹部 CT、上部内視鏡検査では明らかな悪性腫瘍をみとめなかった。血清の抗 HTLV-1 抗体は陽性であったが、末梢血液像では異常リンパ球をみとめなかった。排尿障害(低緊張性膀胱)があり、項部硬直をみとめなかったが、髄液所見にて、細胞増多 (51/mm<sup>3</sup>、単核球 50/mm<sup>3</sup>、多形核球 1/mm<sup>3</sup>)、蛋白上昇 (106mg/dl) および髄液糖 41mg/dl (同時血糖 71mg/dl) をみとめ、また胸腰髄 MRI では脊髄表面が淡く造影され、脊髄炎、とくに急性散在性脳脊髄炎をうたがわれた。頭部 MRI では明らかな異常所見をみとめず、髄液の抗 HTLV-1 抗体は陰性、HSV の PCR も陰性であった。その 10 日後に B 病院に転院し、急性散在性脳脊髄炎の診断で methylprednisolone (m-PSL) 125mg/日を 3 日間投与された。その後 prednisolone (PSL) 30mg/日を投与され、解熱して排尿障害も改善し、髄液細胞数・蛋白も正常化した。しかし PSL 開始から 10 日目に腹部膨満と嘔吐が出現し麻痺性イレウス

<sup>1)</sup> 宮崎県立延岡病院神経内科 [〒882-0835 宮崎県延岡市新小路 2-1-10]

<sup>2)</sup> 同 臨床検査科病理

<sup>3)</sup> 独立行政法人国立病院機構宮崎東病院神経内科

<sup>4)</sup> 宮崎大学医学部 第三内科学講座

<sup>5)</sup> 福岡大学医学部微生物・免疫学講座

\*現 飯塚病院神経内科

(受付日：2007 年 3 月 26 日)

Table 1 Laboratory data on admission

【Peripheral blood】		IgE	115.9 IU/ml	Cre	0.5 mg/dl
WBC	11,100 / $\mu$ l	ATLA	Positive	UA	2.0 mg/dl
Neut.	88.6 (%)	HIVAb	Negative	CK	10 IU/l
Lymph.	8.4	【Blood chemistry】		Na	119 mEq/l
Mono.	2.7	TP	5.27 g/dl	K	4.9 mEq/l
Eosin.	0.2	Alb	2.60 g/dl	Cl	82 mEq/l
Baso.	0.1	T-Bil	1.2 mg/dl	Ca	7.9 mg/dl
Ab-Ly	0.0	AST	13 IU/l	【CSF】	
RBC	$4.42 \times 10^6$ / $\mu$ l	ALT	14 IU/l	Appearance	clear
Hb	14.3 g/dl	LD	169 IU/l	Pressure	12 cmH <sub>2</sub> O
Plt.	$45.8 \times 10^4$ / $\mu$ l	$\gamma$ -GTP	70 IU/l	Cell count	873 /mm <sup>3</sup>
【Serology】		AIP	307 IU/l	MMNs	100 /mm <sup>3</sup>
CRP	10.0 mg/dl	Amy	31 IU/l	PMNs	773 /mm <sup>3</sup>
ESR	51 mm/hr	Glu	154 mg/dl	Protein	23 mg/dl
IgG	683 mg/dl	T-Cho	145 mg/dl	Glucose	76 mg/dl
IgA	252 mg/dl	TG	221 mg/dl		
IgM	48 mg/dl	BUN	15.4 mg/dl		

MMNs: monomorphonuclear leukocytes, PMNs: polymorphonuclear leukocytes

となった。PSLを中止し絶食にて約1週間で軽快して退院した。退院後3日目よりふたたび嘔吐が出現し、上部消化管内視鏡にて十二指腸粘膜にびまん性白苔をみとめ生検を受けた。嘔吐をくりかえすため、退院から4日目にB病院に再入院し、イレウス管挿入にて管理され宮崎大学へ転院した(ここを病歴上の基点とする)。なお転院当日に十二指腸生検標本より糞線虫虫体が同定された。

入院時現症：血圧110/70mmHg, 脈拍数112回/分, 整, 体温38.4℃, 身長163cm, 体重39kg, BMI14.6と著明なるいそをみとめた。意識は清明で項部硬直はなく, 呼吸音と心音は正常であった。腹部は平坦で圧痛や筋性防御はなかったが, 腸音は著明に減弱していた。

入院時検査所見 (Table 1)：血液検査で白血球は好中球優位に増加していた。低蛋白血症, 低アルブミン血症, 低ナトリウム血症, 赤沈の亢進, CRP上昇をみとめた。IgEは基準値内であった。髄液は無色透明で細胞は多形核球優位に増加していたが, 蛋白と糖は正常であった。血清抗HTLV-1抗体は陽性であったが, 髄液抗HTLV-1抗体は陰性であった。血液細菌培養, 髄液細菌培養はいずれも陰性であった。髄液細胞診では異常細胞をみとめなかった。

十二指腸生検 (Fig. 1)：十二指腸粘膜は浮腫性に肥厚し, 糞線虫の虫体(矢印)がみられる。糞線虫は腺窩内に存在している。また, リンパ球, 形質細胞の浸潤をみとめる。

入院後経過 (Fig. 2)：高度の麻痺性イレウスの原因は糞線虫症と考えた。髄液塗沫標本ではグラム染色にて明らかな細菌をみとめなかったが, 高熱と髄液細胞増多から化膿性髄膜炎の合併を考え cefotaxime (CTX) 6g/日の投与を開始した。

一方, イレウスは改善せず, 文献3)を参考に, 入院4日目に ivermectin を粉砕, イレウス管より 9mg (200 $\mu$ g/kg) 注入し, 3時間クランプ後開放する方法をおこなった。入院5日目の早朝にイレウス管より新鮮血の大量排出があり, 緊急腹部CTと出血シンチにて評価をおこない, 空腸以遠からびまん

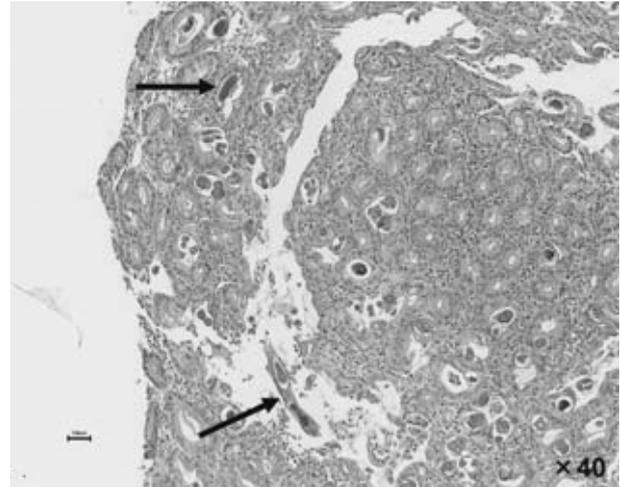


Fig. 1 Histopathology of the duodenal biopsy specimen. *Strongyloides stercoralis* larvae (arrows) are extensively seen in the lumen of the duodenal mucosa in association with lymphocytic infiltration (Hematoxylin-eosin  $\times 40$ ).

性の消化管出血を確認した。入院14日目より39℃台に発熱し, 貧血が進行してプレショック状態となった。大量の濃厚赤血球液と凍結血漿の輸血をおこない, 血液培養でグラム陽性球菌が検出されたため, tazobactam・piperacillin 7.5g/日および arbekacin 200mg/日を追加した。入院16日目に排便があり, 糞便中に活動性の糞線虫虫体を多数みとめた。イレウス管からの経口投与は小腸より吸収されないと判断し, 文献4)を参考に ivermectin を粉砕し 9mg/日を16日と17日に注腸で投与した (Fig. 2 白矢印)。しかし16日夜より下血と大量の下痢を生じむしろ病状は悪化した。入院17日目, 18日目の両日, 糞便より多数の活動性虫体をみとめ, 注腸療法も無効と判断した。また大量の下痢が持続し, 注腸療法自体が不可能となった。患者本人の同意と大学倫理委員会の承認をえた上で,

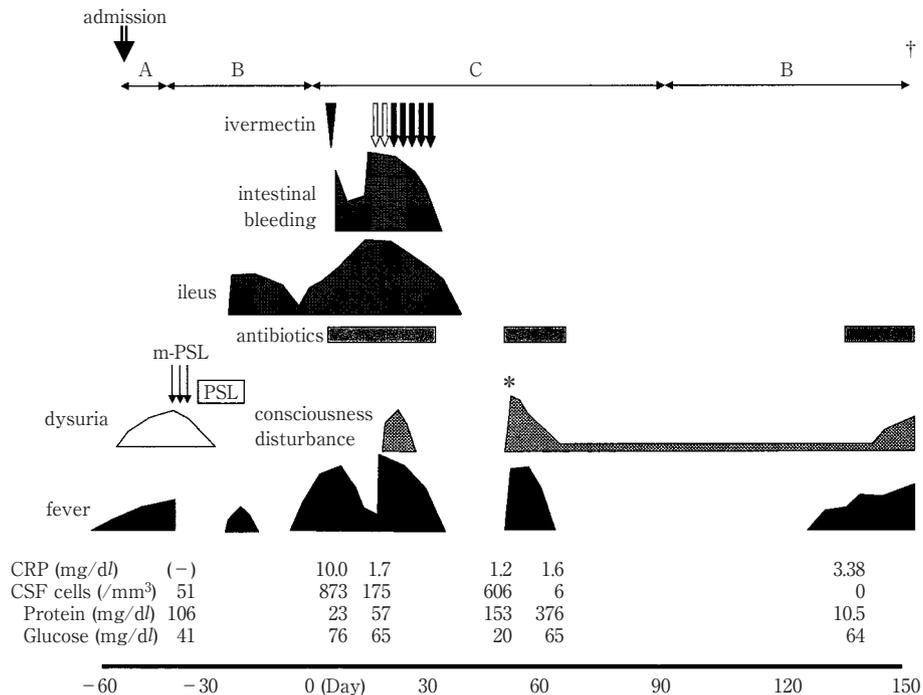


Fig. 2 Clinical course.

A-C: hospitalization (A: local clinic, B: Miyazaki Prefectural Hospital of Nobeoka, C: Miyazaki University Hospital)

m-PSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone. Ivermectin administration: per oral (black arrow head), rectal (white arrows), subcutaneous (black arrows).

\* : ventricular drainage

"Day 0" indicates the admission day to Miyazaki University Hospital.

入院18日目より、ヒトには承認されていないivermectin注射剤(アイボメック<sup>®</sup>注, メリアル社)9mgを右前腕に皮下注射した。以後隔日で5日間、合計45mgを使用した(Fig.2黒矢印)。入院19日目には糞便と経鼻胃管排液中のいずれも活動性虫体を見つけたが、入院20日目よりプレショック状態から離脱して下血量は減少し、血漿蛋白も上昇してきた。入院28日目に消化管出血が止まり、62日目まで糞便の検索をおこなったが糞線虫排泄はまったくみとめなかった(Fig.3)。

入院35日目の腹部CTにて麻痺性イレウスは完全に消失していた。以後症状は安定していたが、入院43日目より発熱が出現し持続した。項部硬直もみとめ、入院45日目の髄液では多形核球優位の細胞数の増多と糖の低下を示し、化膿性髄膜炎の再燃と診断し、CTX 8g/日とgentamicin 120mg/日で治療を再開した。入院46日目には傾眠傾向となり、入院48日目の頭部CTでは閉塞性水頭症を生じていた(Fig.4)。当院脳外科にて脳室ドレナージを設置し、脳室は縮小し意識レベルも改善した。髄液中に糞線虫はみとめなかった。その後は抗生剤のみで入院58日目の髄液所見は正常化した。CRPが陰性化したため、入院66日目に抗生剤は中止した。本人および家族に対し脳室・腹腔(VP)シャントを勧めたが、強い転院希望がありVPシャントはおこなわず脳室ドレナージを留置したままB病院へ転院した。転院後も希望によりVPシャントはおこなわれなかった。転院後40日頃より嚥下性肺炎をく

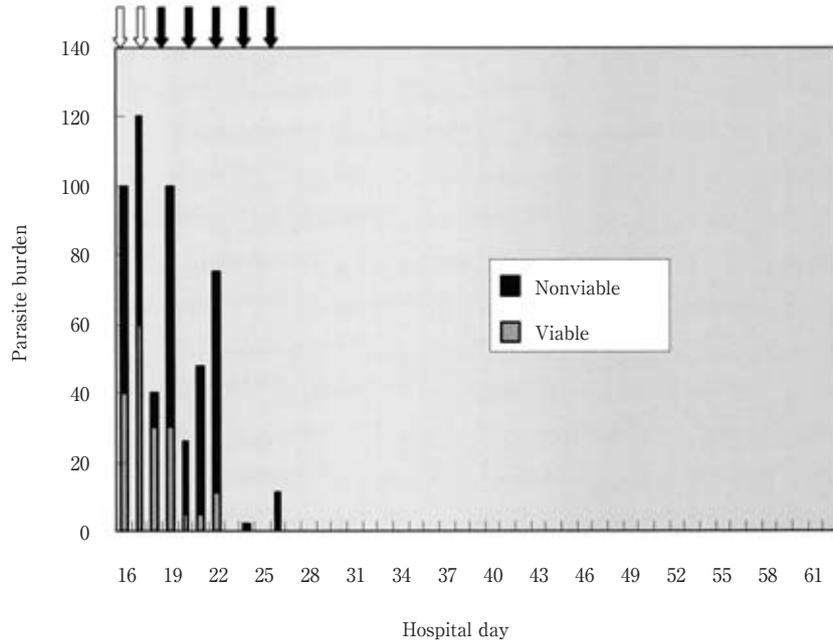
りかえし、転院60日後に死亡した。家族より剖検の承諾をえて同日に剖検をおこなった。

剖検所見：脳をふくめた各臓器に糞線虫の遺残をみとめなかった。糞線虫が最初に発見された十二指腸粘膜をはじめ、回腸、結腸には粘膜不整が広範囲に観察された。空腸では広範な潰瘍形成後に生じた不規則な粘膜再生により敷石状外観を呈していた。脳では水頭症はみとめなかったが、中脳水道は肉眼的に狭窄していた。顕微鏡的には脳室上衣の内腔側にリンパ球浸潤をとまう疎な肉芽組織が形成され、狭い内腔を一層狭窄しており中脳水道脳室炎の名残りと考えられた(Fig.5)。直接の死因は嚥下性肺炎であった。

## 考 察

本症例は、沖縄県出身の抗HTLV-1抗体陽性者が発熱にひき続いて尿閉を呈し、脊髄炎の診断でステロイド治療を受けたことを契機として播種性糞線虫症を発症したものである。沖縄県における一般住民の本虫陽性率は約10%であり、その陽性者のほとんどが40歳以上とされる<sup>1)</sup>。また、沖縄県と南九州はHTLV-1の浸淫地であり、糞線虫との重複感染がみられる<sup>1)</sup>。

本症例は、血液検査所見では異常リンパ球など成人T細胞性白血病を示唆する所見はなかった。また髄液抗HTLV-1

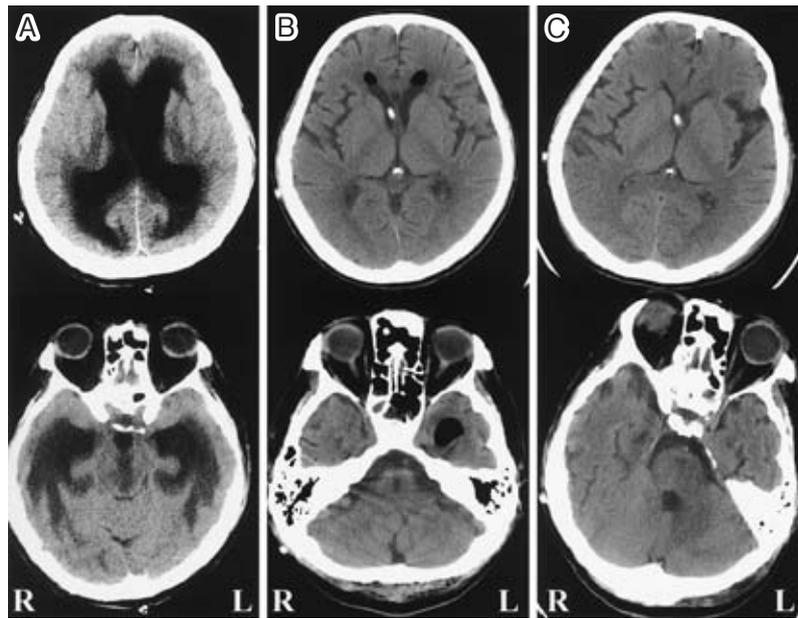


**Fig. 3** Changes of *Strongyloides stercoralis* burden (number of larvae per gram of stool) in response to method of ivermectin administration.

By using subcutaneous ivermectin, burden disappeared rapidly.

White arrows: rectal administration of ivermectin, 9 mg each.

Black arrows: subcutaneous administration of ivermectin, 9 mg each.



**Fig. 4** Serial cranial CT studies.

Severe hydrocephalus is seen on Hospital Day 48 (A), and it is controlled appropriately on Days 97 (B) and 139 (C).

抗体は陰性であり、対麻痺もみとめず、尿閉はステロイド薬によく反応し改善消失していることから、HTLV-1 関連脊髄症も考えにくい。髄液中の蛋白増多をともない脊髄に造影 MRI にて高信号をみとめ、急性散在性脳脊髄炎と診断されステロイド投与がおこなわれた。しかし、無菌性髄膜炎にともなう急

性の仙髄神経根障害とそれに随伴した括約筋障害とするならば、非ヘルペス性の Elsberg 症候群であった可能性が否定できず、対症療法(導尿、尿閉に対する薬物療法)のみで改善していた可能性がある<sup>3)</sup>。

ステロイド投与は糞線虫症の発症の誘因になることが知ら

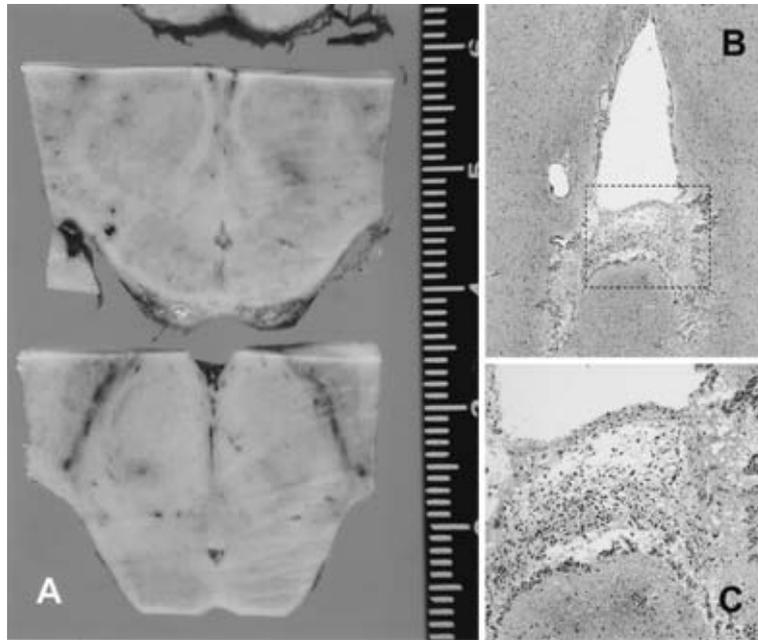


Fig. 5 Autopsy findings of the midbrain.

Stenosis of the cerebral aqueduct due to chronic inflammation is found in both gross (A) and microscopic (B: Hematoxylin-eosin  $\times 40$ , C: Hematoxylin-eosin  $\times 100$ ) evaluation.

れている<sup>1)</sup>。ステロイド投与の約2週間後より強い麻痺性イレウスを生じているため、慢性糞線虫感染状態からステロイド投与を契機に過剰感染をきたした可能性が高い。

本症例では糞線虫症の治療に難渋した。治療は ivermectin 内服療法が主であり、200 $\mu\text{g}/\text{kg}$  を2週間間隔で2回経口内服をおこなう。抗 HTLV-1 抗体陽性者の治療1カ月後の駆虫率は96.8%とされ、安全性についてもほとんど問題となる報告は無い<sup>3)</sup>。本症例では重症の麻痺性イレウスにより、小腸による薬剤吸収は期待できなかった。また注腸療法も大量の下痢、下血が出現し不可能であった。Ivermectin はヒトに対して経口療法のみ承認されているが、獣医学界では皮下注射として使用される。これまで、難治の消化器症状のために ivermectin の経口・注腸療法が無効であり、ヒトに対して皮下注射として使用したのは2件(合計3例)の報告がある。Chiodini<sup>6)</sup>らが最初の報告で、2例の患者に使用して良好な結果をえている。Marty<sup>7)</sup>らの症例では、200 $\mu\text{g}/\text{kg}$  の量を3回皮下注射として投薬し、薬剤による明らかな合併症はなく駆虫可能であった。われわれの症例では皮下注射による副作用や局所の合併症はない。加えてこれまでの2報告では剖検による駆虫の根拠はないが、剖検により各臓器に糞線虫の遺残をみとめず、ivermectin 皮下投与による駆虫を確認できた貴重な症例である。

また、反復する化膿性髄膜炎も重症化の要因であった。HTLV-1 と糞線虫の重複感染者が髄膜炎後に水頭症を発症した症例報告は本症例が2例目であるが、初報告<sup>8)</sup>では水頭症への虫体による影響は述べられていない。本症例においては、脳脊髄液より糞線虫虫体のみとめることはなく、中脳水道脳室炎と糞線虫症を関連づける積極的な所見はなかった。本症例

では糞線虫完全駆虫後も剖検時点で広範な腸管の障害が残存しており、腸管のバリアーとしての機能はなお不完全で菌の侵入門戸となり、敗血症や髄膜炎を生じたものと考えられる。

糞線虫症は消化器症状が主であり、過剰感染では麻痺性イレウスをおこすこともまれではない。しかし、もっとも有用な薬剤である ivermectin の投与方法は経口投与しか承認されていない。本症例と同様の症例の蓄積により有用性および安全性が検討されねばならない。沖縄、南九州出身者で、抗 HTLV-1 抗体陽性者が化学療法、免疫抑制療法後に原因不明のイレウスを生じたばあいは、本症を鑑別に挙げる必要がある。

謝辞：糞線虫症の診断法、治療法にご助言、ご指導いただきました宮崎大学寄生虫学講座前教授名和行文先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 平田哲生, 斎藤 厚: 糞線虫症. 日本臨床 2003; 61: 644—648
- 2) 杉浦 明, 藤本正也, 齋田康彦: 腸球菌性髄膜炎を併発した, HTLV-1 キャリアーにともなう糞線虫症の1例. 臨床神経 2006; 46: 715—717
- 3) Zaha O, Hirata T, Kinjo F, et al: Efficacy of ivermectin for chronic strongyloidiasis: two single doses given 2 weeks apart. J Infect Chemother 2002; 8: 94—98
- 4) Tarr PE, Miele PS, Perego KS, et al: Rectal administration of ivermectin to a patient with *Strongyloides* hyperinfection syndrome. Am J Trop Med Hyg 2003; 68: 453—455
- 5) 林 良一, 大原慎司: Elsberg 症候群. Annual Review

- 神経 2004, 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田 誠ら 編, 中外医学社, 東京, 2004, pp 127—132
- 6) Chiodini PL, Reid AJC, Wiselka MJ, et al: Parenteral ivermectin in *Strongyloides* hyperinfection. Lancet 2000; 355: 43—44
- 7) Marty FM, Lowry CM, Rodriguez M, et al: Treatment of human disseminated strongyloidiasis with a parenteral veterinary formulation of ivermectin. Clin Infect Dis 2005; 41: 5—8
- 8) Satoh M, Futami A, Takahira K, et al: Severe strongyloidiasis complicated by meningitis and hydrocephalus in an HTLV-1 carrier with increased proviral load. J Infect Chemother 2003; 9: 355—357

### Abstract

#### Fulminant strongyloidiasis successfully treated by subcutaneous ivermectin: an autopsy case

Nobuyoshi Takashima, M.D.<sup>1,4)</sup>, Shogo Yazawa, M.D.<sup>1)</sup>, Akira Ishihara, M.D.<sup>2)</sup>, Sei-ichiro Sugimoto, M.D.<sup>3)</sup>, Kazutaka Shiomi, M.D.<sup>4)</sup>, Kenji Hiromatsu, M.D.<sup>5)</sup> and Masamitsu Nakazato, M.D.<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Miyazaki Prefectural Hospital of Nobeoka

<sup>2)</sup>Department of Anatomic Pathology, Miyazaki Prefectural Hospital of Nobeoka

<sup>3)</sup>Department of Neurology, Miyazakihigashi Hospital, National Hospital Organization

<sup>4)</sup>Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Miyazaki

<sup>5)</sup>Department of Microbiology and Immunology, School of Medicine, Fukuoka University

We report a 49-year-old man who was a human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) carrier, born in Okinawa prefecture where both strongyloidiasis and HTLV-1 are endemic. He presented with fever, headache and urinary retention. On the basis of CSF examination and MRI findings, his condition was diagnosed as myelitis. He received methylprednisolone pulse therapy. He was transferred to our hospital due to severe paralytic ileus. *Strongyloides stercoralis* (*S. stercoralis*) was found in the duodenal stained tissue of a biopsy specimen. Ivermectin applied both orally and through enema were ineffective because of severe ileus and intestinal bleeding. Nine mg (200 µg/kg) of ivermectin solution was administered subcutaneously every other day for five days (total amount 45 mg). The *S. stercoralis* burden in the stool decreased and paralytic ileus gradually resolved. Three weeks after the resolution of *S. stercoralis* infection, purulent meningitis developed and acute obstructive hydrocephalus appeared. The hydrocephalus improved by ventricular drainage. Approximately three months after drainage, he died of incidental aspiratory pneumonia. Autopsy showed neither eggs nor larvae of *S. stercoralis* in the organs. In this case, the fourth reported case in the world, subcutaneous ivermectin injection was dramatically effective. We should consider a diagnosis of strongyloidiasis for any patient from Okinawa prefecture who was an HTLV-1 carrier presenting with unknown origin ileus after treatment of steroid therapy.

(Clin Neurol, 48: 30—35, 2008)

**Key words:** strongyloidiasis, HTLV-1 infection, subcutaneous ivermectin injection, hydrocephalus