

[症例報告]

ステロイド加療中に細菌性髄膜炎の経過を辿り糞線虫過剰症を来した1例

花木祐介¹⁾・藤原善寿²⁾・熱海恵理子³⁾・大湾勤子⁴⁾・国仲伸男¹⁾

¹⁾ 国立病院機構沖縄病院研究検査科

²⁾ 国立病院機構沖縄病院脳神経内科

³⁾ 国立病院機構沖縄病院病理診断科

⁴⁾ 国立病院機構沖縄病院呼吸器内科

(令和5年3月15日受付, 令和5年6月5日受理)

症例は70歳代, 女性。原疾患であるシェーグレン症候群に対するステロイドにより加療中であった。ステロイド治療を開始し約1か月後に発熱を伴う意識障害が出現した。髄膜炎疑いとして髄液検査を実施したところ, 多核球優位で, 培養検査にて *Lactococcus garvieae* が検出された。抗菌薬投与にて解熱したが食欲不振が続き, 経管栄養が開始された。しかし全身状態の改善は得られず, 副作用のリスクも考慮してステロイドの減量をおこなった。その経過で, 末梢血液中の好酸球数増多が認められ, 悪心, 心窩部痛などを含む消化器症状もみられたため便検査を実施し糞線虫が検出された。糞線虫症の診断でイベルメクチンの投与をおこない約1か月後に軽快退院した。

糞線虫は亜熱帯に広く分布し, 日本では九州西南部, 特に奄美諸島, 沖縄県全域が流行地域となっているため地域性(生活史・生活環境)などを考慮し, ステロイド投与中で免疫が抑制された状態の患者に対しては, 糞線虫症を念頭に入れステロイド投与前に糞線虫スクリーニング検査を考慮すべきと考えられた。

Key words: 糞線虫症, ステロイド

I はじめに

糞線虫症は, 糞線虫により引き起こされる小腸寄生の消化管寄生虫症であり, 熱帯・亜熱帯に広く分布し, 本邦では九州南部, 特に奄美諸島, 沖縄県全域が流行地域となっている。特に沖縄県はヒトT細胞型白血病ウイルスI型(human T-lymphotropic virus type 1; HTLV-1)との重複感染症が高率なことでも知られている¹⁾。糞線虫は自家感染という特性があり, 保有者が免疫抑制状態になったとき, 重篤な日和見感染を引き起こすことが知られている²⁾。今回われわれは, HTLV-1感染が否定的な患者が, シェーグレン症候群に対するステロイド加療経過中に髄膜炎を発症し, 最終的に糞線虫過剰症を来した1例を経験したので報告する。

II 症例

1) 臨床経過

70歳代, 女性, HTLV-1抗体陰性。主訴として下肢の痺れ, 歩行困難があり, 20XX年からシェーグレン症候群に対するステロイド加療目的にて入院。ステロイドパルス療法4クール, 2度目の免疫グロブリン大量静注(IVIG)療法を終え, 約1週間後の同年X月に頭痛, 悪寒, 発熱などの症状

が見られた。尿定性検査にて白血球(2+), 尿沈渣にて細菌を認め尿路感染症による敗血症を疑い, 血液培養検査と尿培養検査を実施した。血液培養検査は陰性であったが, 尿培養検査にて *Escherichia coli* が検出され, セフトメゾール(CMZ) 6g/日6日間, ゲンタマイシン(GM) 240mg/日3日間の抗菌薬投与をおこなった。しかし症状は改善せず, その後心窩部痛, 食欲不振が出現し, 約2週間後に意識レベルの低下を認めた。髄膜炎を疑い, 精査目的で髄液検査を実施したところ, 蛋白, アルブミン, 細胞数(多核球優位)の著増を認め(表1), 培養検査にて *Lactococcus garvieae* が検出された。髄膜炎の治療のため, アンピシリン(ABPC) 12g/日14日間, セフトリアキソン(CTRX) 4g/日14日間, バンコマイシン(VCM) 2g/日6日間の抗菌薬投与をおこなった。抗菌薬投与終了後の髄液培養検査は陰性となった。しかし髄膜炎の発症から約8週間が経過し, 意識レベルは改善したものの食欲不振が続き栄養状態は乏しく, 経管栄養を開始した。その後, 経管栄養が長期化したため胃瘻も造設された。尿路感染症や細菌性髄膜炎後, 全身状態の改善が得られないため, シェーグレン症候群に対するステロイドの投与量を減量していった。ステロイドの減量に伴い, 末梢血液検査にて好酸球の漸増を認めた(表2)。それと同時に吐き気や心窩部痛, 腹痛が出現し, 感染症の鑑別のため便検査をおこなったところ糞線虫が検出され, 一連の経過より糞線虫症と診断した。糞線虫症に対してイベルメクチン3mg/日を2週間間隔で2回の投与がおこなわれ, 約1か月後に軽快退院となった(図1)。

著者連絡先: (〒901-2214) 沖縄県宜野湾市我如古3丁目20-14
国立病院機構沖縄病院研究検査科
花木祐介
TEL: 098-898-2121(内線475)
FAX: 098-897-9838
E-mail: hanaki.yusuke.he@mail.hosp.go.jp

表 1. 髄液検査

	初回時	治療後
色調	微淡黄色	無色
清濁	濁	清
比重	1.008	1.006
TP (mg/dL)	436.1	56.3
Glu (mg/dL)	34.4	80.6
μALB (μg/mL)	1031.5	216.5
Cl (mmol/L)	106.1	114.2
細胞数 (個)	771	41
単核球 (%)	30.8	97.6
多核球 (%)	69.2	2.4

TP, total protein ; Glu, glucose ; μALB, micro-albumin ; Cl, chlorine

2) 髄液検査

3,000 rpm, 10 分間で遠心した髄液沈渣をグラム染色(フェイバー G, ニッスイ)にて鏡検したところグラム陽性球菌を認めた。ヒツジ血液寒天培地 Z (日本ベクトン・ディッキンソン) に塗布し, 35°C 5%CO₂ 環境下にて分離培養した 20 時間後, 培地上に淡い α 溶血を示す白色コロニーを認めた (図 2)。カタラーゼ試験, PYR 試験ともに陰性であり, 45°C の好気環境下においても発育を認め, 自動細菌同定検査装置 VITEK2 compact (バイオメリュー・ジャパン) にて *L. garvieae* と同定された。

薬剤感受性試験は Clinical and Laboratory Standard institute (CLSI) M45-3rd に基づき, McF0.5 で調整した菌液を 2% ウマ溶血液添加 CAMHB 培地に加えのち, ドライブプレート DP44 (栄研化学) を使用し, 35°C 20~24 時間で実施し, 判定をおこなった (表 3)。

表 2. 血液検査

	本症例前	尿培養時	髄液検査時	髄膜炎治療後	PSL 減量中 (6 mg)	糞便検査時	退院時
WBC (10 ³ /μL)	4.54	8.05	14.79	6.98	9.5	8.28	9.54
RBC (10 ⁴ /μL)	433	381	371	356	374	363	403
Hb (g/dL)	12.8	11	10.9	10.4	10.7	9.9	11.5
Ht (%)	36.8	32.9	31.3	30.7	32.9	31.4	34.7
PLT (10 ⁴ /μL)	19.4	17.4	27.6	29.8	26.2	31.5	27.4
neut. (/μL)	2919	6657	13060	4942	6536	2749	4684
lymph. (/μL)	1312	1143	1302	1508	1710	2881	3950
mono. (/μL)	209	209	429	419	703	472	429
eosin. (/μL)	100	403	0	112	532	2087	448
baso. (/μL)	0	0	0	0	19	91	29

WBC, white blood cell ; RBC, Red blood cell ; Hb, Hemoglobin ; Ht, hematocrit value ; PLT, platelet ; neut., neutrophil cell ; lymph., lymphocyte ; mono., monocyte ; eosin., eosinophil cell ; baso., basophil cell ; PSL, prednisolone

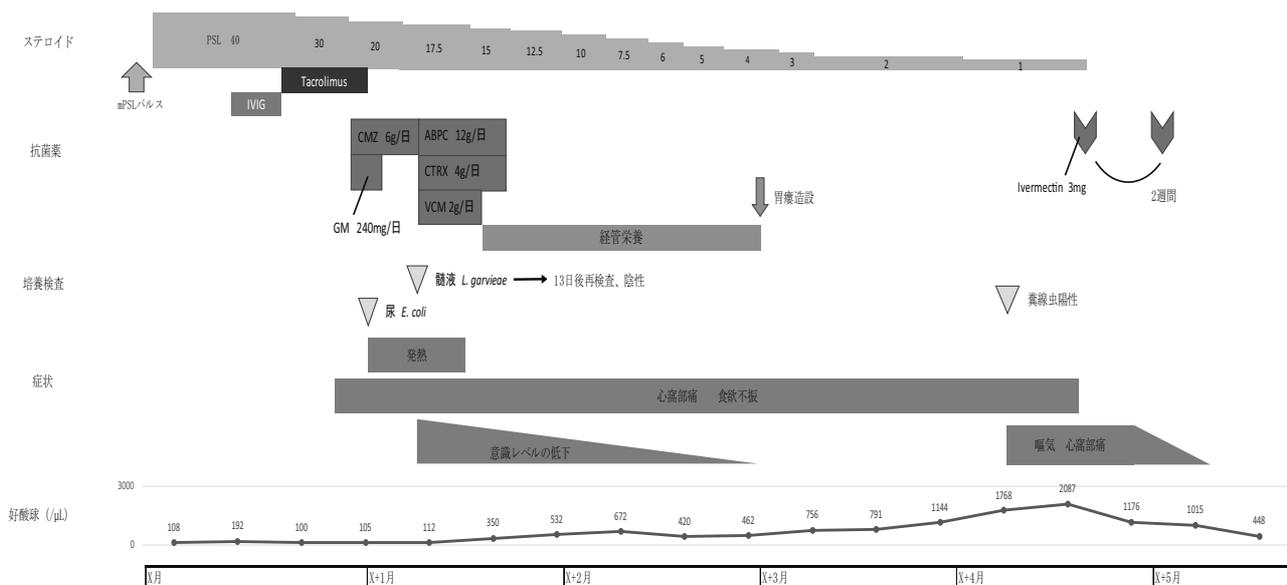


図 1. 入院中の経過

PSL, prednisolone ; IVIG, intravenous immunoglobulin ; CMZ, cefmetazole ; ABPC, ampicillin ; GM, gentamicin ; CTRX, ceftriaxone ; VCM, vancomycin

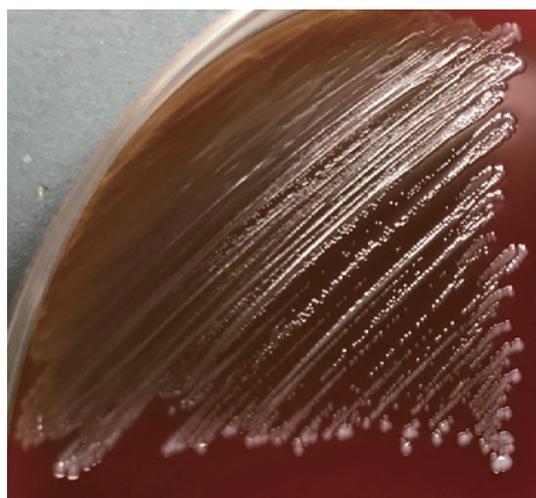


図2. ヒツジ血液寒天培地 Z (日本 BD) 35℃ 5%CO₂ 環境下でヒツジ血液寒天培地にて分離培養し、淡いα溶血を示す白色コロニーを認めた。

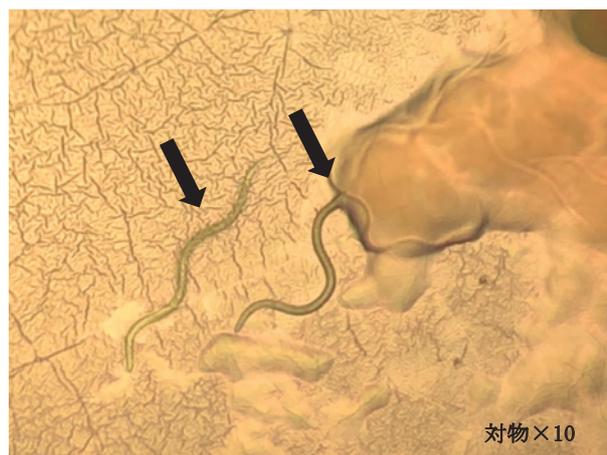


図3. 培地上の糞線虫

室温にて2日間静置後、光学顕微鏡 (対物×10) にて培地を直接鏡検し活動中の糞線虫を観察した (矢印)。当院では光学顕微鏡にて観察しているが、実体顕微鏡での観察を推奨する。

表3. Clinical and Laboratory Standard institute (CLSI) M45-3rd にて判定

抗菌薬	MIC (μg/mL)	MIC 判定
Ampicillin	≤0.12	S
Ceftriaxone	0.25	S
Meropenem	≤0.06	S
Erythromycin	≤0.25	S
Clindamycin	>2	R
Levofloxacin	2	S
Vancomycin	≤0.25	S
Sulfamethoxazole/Trimethoprim	≤9.5/0.5	S

S : susceptible R : resistant

3) 寄生虫学的検査

安里ら⁴⁾が報告した糞線虫確認法である普通寒天平板培地法にて糞線虫の遊走を認め、光学顕微鏡による培地の観察で活動中の糞線虫を認めた (図3)。

普通寒天平板培地の作製方法は、寒天上に糞便を約2g (小指第1関節の半分ほど) 置き、小シャーレと大シャーレの間に一面を薄く満たすほどの25%グリセリン水を注入する (図4)。室温にて2日間放置し、目視にて細菌のコロニーがミミズ様に発育しているか (遊走) を確認し、光学顕微鏡 (×100倍) にて培地を直接鏡検し糞線虫を観察する。

III 考察

糞線虫は全世界で3,000万人~1億人が感染していると言われており、沖縄県において安里ら⁵⁾は、約3万人の糞線虫保有者がいると述べている。当院の糞線虫検査においても2020年~2022年までに年間50件中1件ほど検出されている。沖縄県では、糞便を農作物の肥料として長年使用し、他県に比べ下水道整備が遅かったことが一要因とされ糞線虫保有者

が多いと考えられている⁶⁾。糞線虫症は、糞線虫保有者がステロイド使用またはHTLV-1感染、後天性免疫不全症候群など免疫が低下した際に発症するとされている^{7)~10)}。

本邦における細菌性髄膜炎の原因菌は *Streptococcus pneumoniae* や *Haemophilus influenzae* が多いと言われていたが¹¹⁾、髄液から *L. garviae* の検出は極めて稀であり他の発表を検索する限り見つけることはできなかった。 *L. garviae* は魚介類を非加熱で喫食する習慣のある患者の糞便中から分離されることがあり、まれに心内膜炎などの起原菌として血液培養から分離されることもある¹²⁾。また、日本人女性135名の糞便中より約36%検出され、ヒト腸内に広く常在している可能性を示唆した研究報告もある¹³⁾。

本症例では *L. garviae* が菌交代現象を起こし、なんらかの原因で細菌性髄膜炎を発症し、その後シェーグレン症候群の治療として長期使用していたステロイドの減量により炎症反応が増悪し臨床症状が改善されない中、末梢血液中の好酸球増加がみられたことで寄生虫症を疑い、糞線虫の発見に至った。この要因としてステロイド加療中に免疫低下を伴い、糞線虫が腸内で活動性を高め糞線虫過剰症に至ったと考えられた。

Keiserら¹⁰⁾は、播種性糞線虫症の定義として“糞線虫が自家感染経路を超え、他臓器へ幼虫移行する場合”と述べている。本症例は糞線虫症の播種性か過剰症かについて議論されるべきところではあるが、髄腔中や他臓器に播種したと断定できる糞線虫の存在は証明できなかったものの、臨床経過から播種性糞線虫症も否定できなかった。

IV 結語

ステロイドの長期投与中に長引く消化器症状不善、細菌性髄膜炎、糞線虫過剰症と糞線虫の同定に至るまで時間を要した症例を経験した。地域性 (生活史・生活環境) などを考慮し、ステロイド投与中で免疫が抑制された状態の患者に対しては、糞線虫症を念頭に入れ、ステロイド投与前に糞線虫ス

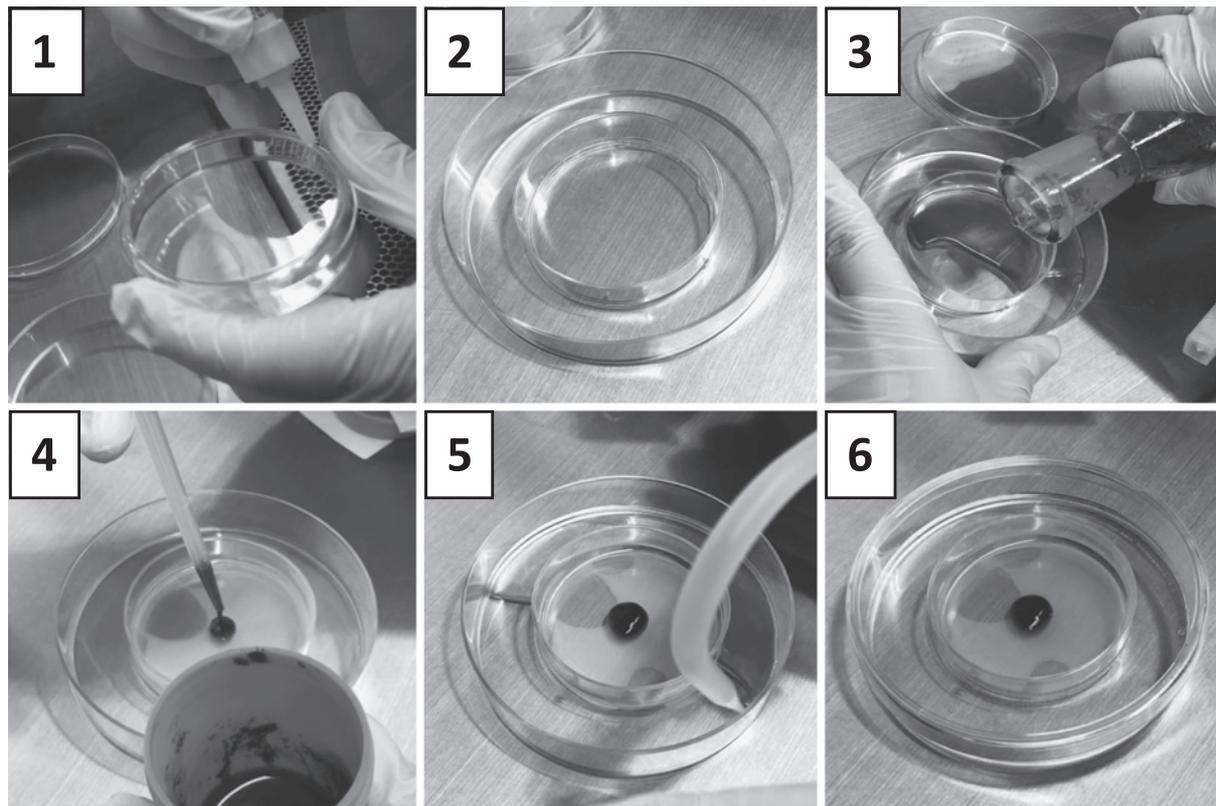


図4. 普通寒天平板培地法

①②小シャーレと大シャーレを接着剤にて写真のようにつける ③高圧蒸気滅菌した普通寒天培地を小シャーレに注ぐ ④培地が固まったら、便を小シャーレの真ん中に置く（固形便の場合、約2g） ⑤25%グリセリン水を一面浸すように注ぐ ⑥室温にて2日間観察する

クリーニング検査を実施することも考慮すべきである。

利益相反：申告すべき利益相反なし

文 献

- 1) Hirata, T, N Uchima, K Kazuto, et al. 2006. Impairment of host immune response against *Strongyloides stercoralis* by human T cell lymphotropic virus type I infection. *Am J Trop Med Hyg* 74: 246-249.
- 2) 志喜屋孝伸, 斎藤 厚. 1992. 糞線虫. 化学療法の領域 8: 80-86.
- 3) Janet, A. 2015. Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria (M-45). p. 40-41. In: *Clinical and Laboratory Standard institute*, 3rd edition.
- 4) 安里龍二, 仲宗根民男, 新垣民樹, 他. 1989. 普通寒天平板培地法を用いた糞線虫の侵淫状況調査および検査法の検討について. *沖縄県公営衛生研究所報* 23: 66-71.
- 5) 安里龍二, 仲宗根民男, 吉田朝啓, 他. 1992. 沖縄県における糞線虫感染の現状. *日熱帯医学会誌* 20: 169-173.
- 6) 安里龍二. 沖縄県における糞線虫の疫学的調査研究. 沖縄県ホームページ. http://www.pref.okinawa.jp/site/hoken/eiken/syoho/documents/s17_58-63.pdf 2022年12月2日現在.
- 7) Porto, MA, LM Alcantara, M Leal, et al. 2005. Atypical clinical presentation of strongyloidiasis in a patient co-infected with human T cell lymphotropic virus type I. *Am J Trop Med Hyg* 72: 124-125.
- 8) 尾田琢也, 中村権一, 鶴野広介, 他. 2009. HTLV-1キャリアーに発症した腸球菌髄膜炎を伴う播種性糞線虫症の1例. *日内会誌* 98: 1711-1714.
- 9) 杉浦 明, 藤本正也, 齋田康彦. 2006. 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* 46: 715-717.
- 10) Keiser, PB, TB Nutman. 2004. *Strongyloides stercoralis* in the Immunocompromised Population. *Clin Microbiol Rev* 17: 208-217.
- 11) 細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014「1. 細菌性髄膜炎の疫学的現況」. 日本神経学会ホームページ. https://www.neurology-jp.org/guidelinem/pdf/zuimaku_guide_2014_02.pdf 2022年4月20日現在.
- 12) 岡本 陽, 荒川宣親. 2012. ヒトにおける感染症起因菌としての *Lactococcus garvieae*. *日本臨床微生物学会誌* 22: 1-12.
- 13) 内山成人, 木村弘之, 上野友美, 他. 2007. *Lactococcus garvieae* の食品中からの検出およびヒト腸内常在性. *腸内細菌学雑誌* 21: 221-225.
- 14) 喜舎場朝和, 内原俊記, 上野勝己, 他. 1985. “潜在的”播種性糞線虫症によると思われるグラム陰性桿菌性髄膜炎. *沖*

縄医学会誌 22: 539-541.

A case of the hyperinfection syndrome by *Strongyloides stercoralis* after the bacterial meningitis developed with steroid treatment

Yusuke Hanaki¹⁾, Yoshihisa Fujiwara²⁾, Eriko Atsumi³⁾, Isoko Owan⁴⁾, Nobuo Kuninaka¹⁾

¹⁾Division of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Okinawa National Hospital

²⁾Division of Neurology, National Hospital Organization Okinawa National Hospital

³⁾Division of Pathology, National Hospital Organization Okinawa National Hospital

⁴⁾Division of Pulmonary Medicine, National Hospital Organization Okinawa National Hospital

A woman in her seventies was admitted for steroid treatment of Sjögren's syndrome. One month after starting prednisolone, she developed confusion with fever, and a cerebrospinal fluid (CSF) examination was performed. The result of her CSF showed a predominance of polynuclear cells and *Lactococcus garvieae* was found in culture. Although her fever decreased after administration of antibiotics, she required tube feeding due to loss of appetite and malnutrition. As the prednisolone was reduced, her blood eosinophil count gradually increased, she developed abdominal pain and nausea, and finally, *Strongyloides stercoralis* was detected in her stool. She was then treated with ivermectin for *Strongyloides* and was discharged. Therefore, it is necessary to consider the regional characteristics and the possibility of Strongyloidiasis in patients such as those with immunosuppressed conditions.