

インド渡航後にサイクロスポーラによる腸炎, 胆管症を認めた HIV 感染者の 1 例

¹⁾ がん・感染症センター都立駒込病院感染症科, ²⁾ 東京都保健医療公社豊島病院感染症内科, ³⁾ 国立感染症研究所寄生動物部

関谷 綾子¹⁾ 福島 一彰¹⁾ 田中 勝¹⁾ 矢嶋敬史郎¹⁾
八木田健司³⁾ 味澤 篤²⁾ 今村 顕史¹⁾

(平成 29 年 3 月 27 日受付)

(平成 29 年 12 月 14 日受理)

Key words: *Cyclospora*, HIV, Cholangiosis

序 文

サイクロスポーラ (*Cyclospora cayetanesis*) は、腸管寄生性コキシジウム類に分類される原虫である。開発途上国を中心に分布し、先進国では稀であるがアウトブレイクの報告がある。その感染により水様性下痢、食思不振、嘔気などの腸炎症状を呈する。また、年齢や免疫状態により症状は異なり、ヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus: HIV) 感染者などの免疫不全者では重篤な症状を呈することが知られている¹⁾。1976 年にパプアニューギニアにおいてヒト感染例が初めて報告され²⁾、1993 年に生物学上の位置づけが確立した新興病原体の一つである³⁾。本邦では 1996 年に東南アジア渡航後に *C. cayetanesis* による下痢症を生じた症例が最初の報告例であり⁴⁾、その後現在に至るまで 10 数例の報告が散見されるのみである⁵⁾。*C. cayetanesis* は、高度に免疫能が低下した HIV 感染者では、腸炎のみならず、胆管、胆道病変を呈することが知られているが、近年の報告例は稀である⁶⁾。今回、インド渡航後に *C. cayetanesis* による腸炎、胆管症を認めた HIV 感染者の 1 例を経験したため、その診断と経過について報告する。

【症例】48 歳、日本人女性。

主訴：下痢、体重減少。

既往歴：約 15 年前に HIV 感染症と診断されたが抗 HIV 薬 (ART) は中断していた。

アレルギー：エファビレンツ (EFV) で発疹。

内服薬：常用薬なし。

生活歴：喫煙 10 本/日×28 年間、飲酒歴なし、違

法薬物使用歴なし。

月経出産歴：1 経妊 1 流産。

現病歴：15 年前、国外で妊娠を契機に HIV 感染症が判明した。ジドブジン/ラミブジン (AZT/3TC)、インジナビル (IDV) が開始されたが、嘔気が強く数週間で自己中断した。14 年前に帰国し当科を初回受診した。CD4 陽性リンパ球数 (以下、CD4 数) 279/μL、HIV-RNA 定量 9,500copies/mL であった。その後、受診中断していない。国外で COM、EFV を開始されたが発疹が出現し、自己中断した。5 年前に再度当科受診し、テノホビル/エムトリシタピン (TDF/FTC)、ラルテグラビル (RAL) を開始したが、その後も受診中断を繰り返し、約 1 年半前から服薬を中断した。外来受診の約 2 カ月前に南インドのケララ地方に渡航し、約 1 カ月半滞在した。現地で 1 軒家を間借りし、水道水を使用して自炊生活をしていた。渡航中の性的接触はなかった。帰国直後から 1 日 3~4 行程程度の水様便を認めた。血便や粘液便は認めなかった。下痢、体重減少 (約 2 カ月で約 4kg) の為、当院を受診した。

入院時身体所見：身長 168cm、体重 43kg、BMI 15.3 (2 カ月で約 4kg 減)、体温 36.4℃、血圧 108/64mmHg、心拍数 60 回/分、黄疸や腹痛はなく、肝叩打痛を認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：トランスアミナーゼや ALP の上昇を認め、A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎の採血データは陰性、自己免疫性肝炎や原発性硬化性胆管炎に関連する抗体は否定的であった。CD4 陽性リンパ球数 67/μL、HIV-RNA 量 52,000copies/mL であった。

便培養検査：*Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) 少数 (エリスロマイシン感受性あり)。

別刷請求先：(〒113-8677) 東京都文京区本駒込 3-18-22

がん・感染症センター都立駒込病院感染症科

関谷 綾子

Table 1

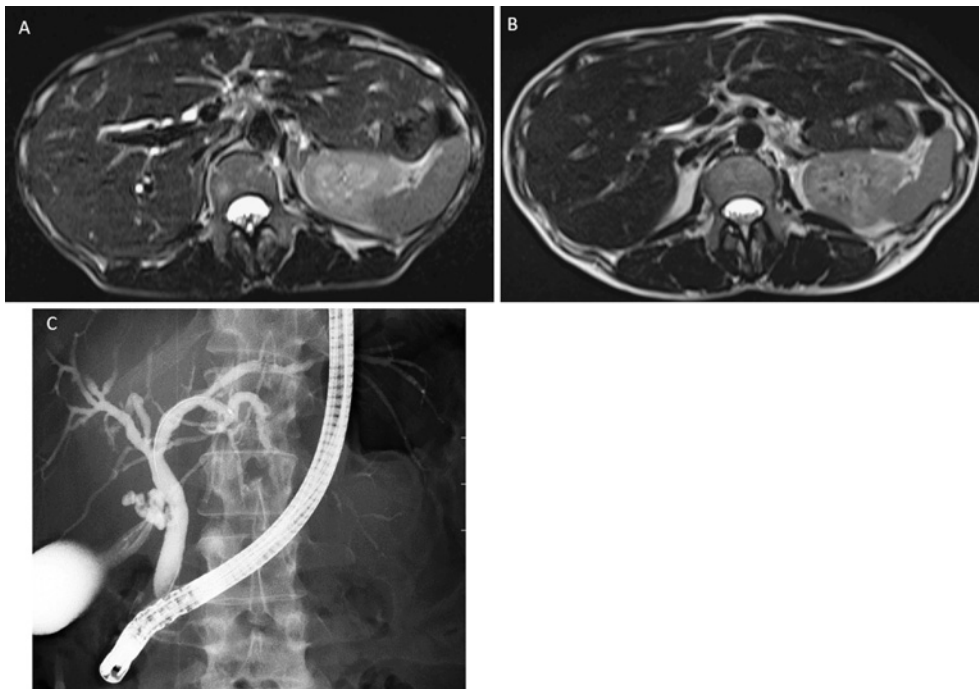
Hematology		Biochemistry			
WBC	4,200 /mL	TP	9.1 g/dL	CD4 cell count	67 cells/ μ L
Neut.	67 %	Alb	3.8 g/dL	HIV-RNA	52,000 copies/mL
Lym.	28 %	BUN	12 mg/dL		
Mono.	4 %	Cr	0.8 mg/dL	HAV-IgM	(-)
Hb	12.1 g/dL	Na	141 mg/dL	HBs Ag	(-)
Plt	5.4×10^4 / μ L	K	4.2 mEq/L	HBs Ab	(-)
		Cl	104 mEq/L	HBc Ab	(-)
		T.Bil	0.3 mg/dL	HCV Ab	(-)
		AST	189 IU/L		
		ALT	150 IU/L	ANA	$\times 40$
		LDH	350 IU/L	Anti-mitochondrial Ab	(-)
		ALP	1,662 IU/L	Anti-smooth muscle Ab	(-)
		γ GTP	708 IU/L		
		LAP	432 IU/L	C7HRP	(-)
		CRP	0.27 mg/dL	Entamoeba Histolytica Ab	(-)

Fig. 1

A: Magnetic Resonance Imaging (MRI) on admission

B: Magnetic Resonance Imaging (MRI) performed at 1 month after TMP-SMX

C: Cholangiography on admission



磁気共鳴胆管膵管撮影 (MRCP) : 尾状葉や肝左葉の腫大があり肝障害を認めた。T2強調画像にて肝内胆管と総胆管の連続的な拡張, グリソン鞘の浮腫を認め, CT同様に異常所見が指摘された (Fig. 1A)。

胆管造影検査 : 左右の肝内胆管壁は不整で全体的に著明に拡張していた。明らかな閉塞や途絶部位は認めなかった (Fig. 1C)。

上部・下部消化管内視鏡 : 肉眼的に明らかな粘膜の異常はなく, ランダム生検を施行したところ, 病理所見で小腸上皮内に約 10 μ m 程度の好塩基性の球状粒子

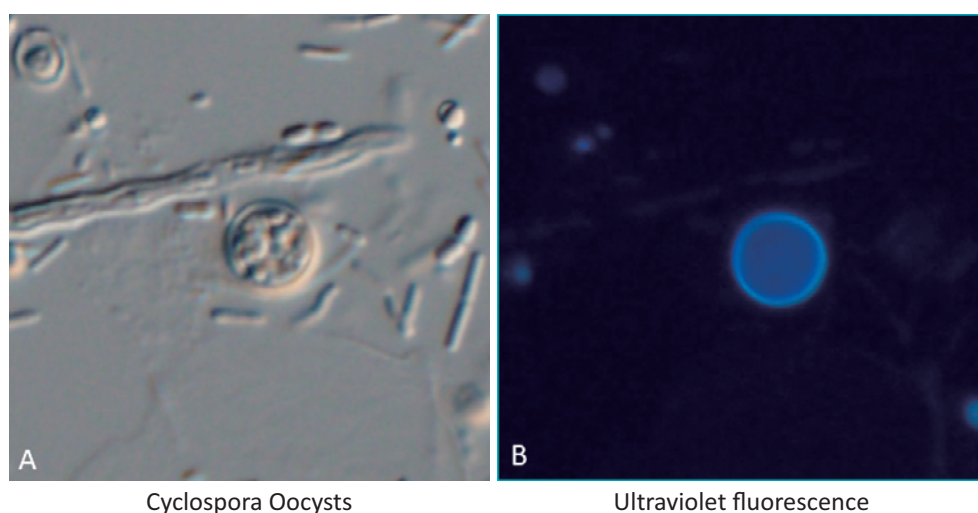
を認めた。

肝生検 (病理) : 好中球浸潤が目立つ炎症, 細胆管の増生と門脈域の線維性拡大を認め, 胆管炎を疑う組織像であった。

入院後経過

便培養で *C. jejuni* が出現しており, 感受性のあったアジスロマイシン 500mg/日 3日間を投与したが下痢は改善しなかった。下痢の精査として行った内視鏡の小腸検体から小腸上皮内に約 10 μ m 程度の好塩基性の球状粒子を認めたが, 同定困難であった。渡航歴と

Fig. 2 Stool Specimens



臨床所見から、サイクロスポーラ、クリプトスポリジウム、イソスポーラ、マイクロスポリジアなどの原虫感染症が想定され、国立感染症研究所に検査を依頼した。糞便検体に対し MGL による粗精製を行い、顕微鏡検査を行った結果、蛍光抗体染色法においてジアルジアならびにクリプトスポリジウムは陰性であった。そして Fig. 2B に示すように紫外線 UV 励起下での自家蛍光観察で、*Cyclospora* に特徴的な周囲がネオンブルーに蛍光発色する直径 10 μ m 程度の粒子が散見された。そこで便、および十二指腸と大腸のパラフィン切片試料から抽出した DNA 試料を用いて遺伝子学的に *Cyclospora* の検出を試みた。*Cyclospora* の 18S リボソーム RNA 遺伝子を部分増幅する Nested-PCR⁷⁾ を行ったところ、これらの DNA 試料から特異的 DNA 増幅 (約 300bp) が認められ、BLAST 検索の結果、その増幅産物のシークエンスは *C. cayetanensis* の登録配列と 100% 一致した。

肝胆道系酵素の上昇と MRCP、胆管造影検査での胆管拡張の精査として経皮的肝生検を行った。採取した胆管検体と胆汁から、*Cyclospora*、*Cryptosporidium*、*Microsporidia* を疑う所見は認められなかった。*Cytomegalovirus* (CMV) に関しては、ヘマトキシリンエオジン染色で封入体を認めず、免疫組織化学染色でも CMV 陽性細胞は確認されなかった。

HIV 感染症による高度の免疫不全が背景にあった為、テノホビル/エムトリシタビン (TDF/FTC)、ダルナビル (DRV)、リトナビル (RTV) による治療をまず開始した。ART 開始約 2 カ月後に、CD4 数は 180 cells/ μ L 台まで上昇した。約 4 カ月後には、HIV-RNA 量は、検出感度以下となった。一方、ART 開始から約 4 カ月後に、ALP は 2,900IU/L 台まで上昇した。ART 単独での高 ALP 血症の改善は見込めないと判

断し、*C. cayetanensis* の治療を念頭に ST 合剤 (トリメトプリム換算 320mg/日) を 10 日間投与した。治療開始後、肝逸脱酵素、高 ALP 血症は速やかに減少した (Fig. 3)。同時に下痢症状も軽快し、体重も徐々に増加した。ST 合剤治療終了後から約 2 カ月後の腹部 MRCP では、T2 強調画像でグリソン鞘に沿う高信号は軽快し、胆管の拡張も改善を認めた (Fig. 1B)。

考 察

今回、インド渡航後の HIV 感染者に *C. cayetanensis* の腸炎と肝胆道系酵素の上昇を合併した胆管症の 1 例を経験した。ART 単独で改善せず、ST 合剤を併用することで、顕著な改善を認めた。

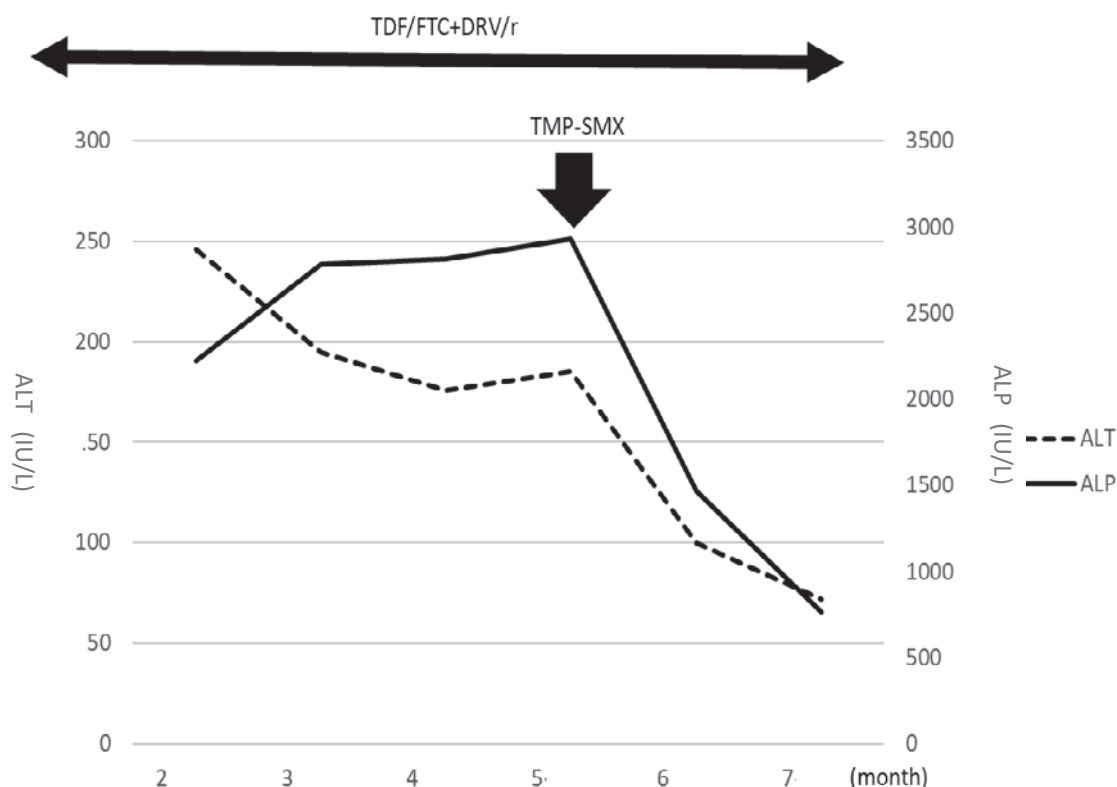
C. cayetanensis の疫学は、多くの場合は衛生状態の良くない地域に多いとされ、先進国では稀でアウトブレイクとして認められるのみである¹⁾。

本症例の旅行先である南インド地方では、下痢が主訴で、Secuberabad と Hyderabad の病院を受診した HIV 陽性の成人 175 名、HIV 陰性の成人 200 名を対象とした *Cyclospora*、*Isospora*、*Cryptosporidium* の有病率について報告がある⁸⁾。

Cyclospora は HIV 陽性患者のみに 1%、*Isospora* は HIV 陽性患者のみに 16%、*Cryptosporidium* は HIV 陽性成人の 6.85%、および HIV 陰性成人の 1% に認められた。*Cyclospora* の頻度は少なく、HIV 感染者のみに認められた。

Cyclospora 感染症の症状は、下痢や体重減少、食欲低下、腹痛が出現し、腸管外では反応性関節炎やギランバレー症候群の原因にもなりうる。また HIV 感染者では胆管・胆道病変を呈した報告がある⁶⁾。本症例の診断は、便および内視鏡生検より採取した十二指腸、大腸検体の粒子を UV 励起下で観察、粒子壁がネオンブルーに輝く自家蛍光を認め *Cyclospora* Oocyst に

Fig. 3 The Clinical course of laboratory findings after the initiation of ART



CD4 cell count	182	158	225
HIV-RNA (copies/mL)	440	<20	<20

特徴的な所見であった。

一般的にエイズ関連胆管症は、主にCD4数 $100/\mu\text{L}$ 未満で出現することが知られている。ART登場前のエイズ関連胆管症は約26%の患者に認められていたが、登場後の1990年代中盤以降の罹病の頻度は減り、現在の明確な頻度は不明である。エイズ関連胆管症の鑑別としての頻度は*Cryptosporidium*が最も多く、約20%が特異性である。他に*Microsporidia*、CMV、*Cyclospora*が散見される。実際に、下痢、体重減少を認めるHIV患者に*C. cayetanensis*による胆道感染を認めた報告があり、ST合剤で軽快している⁶⁾。*Cryptosporidium*は胆管の検体から認められなかった。また*Cryptosporidium*はARTでCD4数 $100/\mu\text{L}$ 以上まで回復すると速やかに寛解する事が典型的とされている⁹⁾。本症例はART開始から約2カ月後にはすでにCD4数が $180\text{cells}/\mu\text{L}$ 台まで上昇していたが、ALP値は $2,900\text{IU/L}$ 台まで徐々に増悪し下痢症状も改善せず、*Cryptosporidium*の関与は考えにくいと思われた。

CDC (Centers for Disease Control and Prevention) は、*C. cayetanensis*の治療薬をST合剤(トリメトプリム換算 $320\text{mg}/\text{日}$)を7~10日間投与すべきと推奨している¹⁰⁾。またHIV感染者はARTに加え、ST合

剤は7~10日間より長い投薬期間が必要な可能性がある⁸⁾と述べているが、明確な基準はない¹¹⁾。

本症例は、ST合剤の投与直後からALP値が速やかに軽快し、排便の性状や排便回数が正常化した1例を経験した。MRCPの胆管所見も改善した事より、腸管、胆管に*C. cayetanensis*の一元的な関与があり、ST合剤の治療が有効であったと考えられた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Ortega YR, Sanchez R : Update on *Cyclospora cayetanensis*, a Food-Borne and Waterborne Parasite. Clin Microbiol Rev 2010 ; 23 : 218—34.
- 2) Ashford RW : Occurrence of an undescribed coccidian in man in Papua New Guinea. Ann Trop Med Parasitol 1979 ; 73 : 497—500.
- 3) Ortega YR, Sterling CR, Gilman RH, Cama VA, Diaz F : *Cyclospora* species—a new protozoan pathogen of humans. N Engl J Med 1993 ; 328 : 1308—12.
- 4) 増田剛太, 味澤 篤, 今村顕史, 根岸昌功, 井関基弘 : サイクロスポーラ症. 感染症誌 2002 ; 76 : 416—24.
- 5) 榊原祐子, 瀧川貴生, 川端由梨, 廣谷 環, 向井香織, 松本健吾, 他 : 輸入サイクロスポーラ

- 症の 1 例. 日消病会誌 2010 ; 107 : 1290—5.
- 6) Sifuentes-Osornio J, Porrás-Cortés G, Bendall RP, Morales-Villarreal F, Reyes-Terán G, Ruiz-Palacios GM : *Cyclospora cayetanensis* infection in patients with and without AIDS : biliary disease as another clinical manifestation. Clin Infect Dis 1995 ; 21 : 1092—7.
 - 7) Relman DA, Schmidt TM, Gajadhar A, Sogin M, Cross J, Yoder K, *et al.* : Molecular phylogenetic analysis of *Cyclospora*, the human intestinal pathogen, suggests that it is closely related to *Eimeria* species. J Infect Dis 1996 ; 173 : 440—5.
 - 8) Nagamani K, Pavuluri PR, Mathur G, Gydiseva TP, Rajalingam AP, Saxena NK : Prevalence of *Cryptosporidium* and *Cyclospora cayetanensis* and *Isospora belli* infection among diarrheal patients in South India. Tropical Medicine and Health 2008 ; 36 : 131—6.
 - 9) Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA : Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. Lancet 1998 ; 351 : 256—61.
 - 10) Parasites-Cyclosporiasis (*Cyclospora* Infection) Treatment for Cyclosporiasis. CDC. [Internet]. [cited 2017 Jan.] Available from : https://www.cdc.gov/parasites/cyclosporiasis/health_professionals/tx.html.
 - 11) Pape JW, Verdier RI, Boncy M, Boncy J, Johnson WD : *Cyclospora* infection in adults infected with HIV. Clinical manifestations, treatment, and prophylaxis. Ann Intern Med 1994 ; 121 : 654—7.

A Case of HIV Infection Who Had Enterocolitis and Biliary Disease Due to *Cyclospora* after Traveling to India

Ryoko SEKIYA¹⁾, Kazuaki FUKUSHIMA¹⁾, Masaru TANAKA¹⁾, Keishiro YAJIMA¹⁾, Kenji YAGITA³⁾,
Atsushi AJISAWA²⁾ & Akifumi IMAMURA¹⁾

¹⁾Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital,

²⁾Toshima Hospital, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation,

³⁾Department of Parasitology, The National Institute of Infectious Diseases

A 48-year-old HIV-positive female had discontinued her hospital visits for about 1.5 years. Immediately after returning from a 1.5-month stay in India, she suffered from diarrhea about four times a day and, therefore, visited our outpatient department. Liver dysfunction was noted on blood sampling, and bile duct dilatation was detected by magnetic resonance imaging (MRI). Using feces, duodenum, and large intestine specimens, neon blue autofluorescence of the oocyst wall was detected under UV excitation with a fluorescence microscope. These specimens were molecularly biologically identified as *Cyclospora cayetanensis* using PCR sequencing. Since approval could not be obtained for the treatment of *Cyclospora*, only antiretroviral therapy (ART) was resumed. The CD4-positivity was above 180/ μ L for about 4 months, but alkaline phosphatase became exacerbated. Subsequently, the treatment of *Cyclospora* was started by prescribing trimethoprim/sulfamethoxazole (ST) (80/160mg, 4 tablets) for 10 days. The liver dysfunction and diarrhea were promptly alleviated, and the bile duct dilatation was improved on MRI.

In the present study, biliary disease and enteritis due to *Cyclospora* could be effectively treated with an ST formulation. Although it is well-known that *C. cayetanensis* causes not only enteritis, but also bile duct/biliary tract lesions in immunocompromised HIV-infected patients, such cases have rarely been reported in recent years.

[J.J.A. Inf. D. 92 : 371~375, 2018]