

5-4

クリプトスポリジウム症

1 概 説

クリプトスポリジウム症は、寄生原虫類である *Cryptosporidium* 属の感染によって起こり、激しい水溶性下痢と腹痛をきたす。この原虫は、多くの哺乳類の小腸に寄生し、糞便といっしょにオーシストと呼ばれる形で体外へ排出され、飲料水や食品を介して他の個体へ経口感染する¹⁾。人獣共通感染症であり家畜、特に子牛の感染率は非常に高く重要な感染源である²⁾。ヒトへの感染が特に高頻度で見られるのは *Cryptosporidium hominis*、*Cryptosporidium parvum*、*Cryptosporidium meleagridis* の3種であり、通常1種類の種によって起こる¹⁾。感染力は非常に強く10～100個の摂取で感染し発症する²⁾。

HIV陽性者で、CD4陽性リンパ球数が低下している場合に、持続性で強い下痢を起こし、難治性である場合にはイソスポラ症と本症を疑う。免疫不全状態の患者では、下痢が長期間持続して死亡することも稀ではない。先進国では抗レトロウイルス療法（ART）の普及によりエイズ患者におけるクリプトスポリジウム症は減少しており、発症率は1000人・年当たり1例未満である^{3),4)}。

2 臨床症状

潜伏期間は7～10日でクリプトスポリジウム感染者の90%が発症する²⁾。激しい水溶性の下痢と嘔吐、腹痛が主症状で、約1/3で発熱が認められ¹⁾、吸収不良も多いが血便はない^{2),5)}。免疫能が正常であれば大半は1～2週間で自然治癒するが、免疫不全患者では、下痢が長期間持続し、吸収不全による低栄養、消耗、体重減少を伴って死に至ることも少なくない^{5),6)}。エイズ患者での病像パターンは不顕性感染（4%）、2か月以内に自然軽快する下痢症（29%）、2か月以上持続する慢性下痢症（60%）、1日2L以上に及ぶ致死の下痢症（8%）と報告されている。胆道および膵管上皮にクリプトスポリジウムが寄生することもあり^{2),8),9)}、特にCD4数が低値を示す患者では硬化性胆管炎や乳頭狭窄に伴う膵炎を来すことがある^{1),9)}。また、肺感染も報告されている^{1),2),10)}。

3 診断方法

糞便虫のオーシストの検出で診断する^{1),2),5),6)}。クリプトスポリジウムのオーシストは4～6μmと小型である。通常原虫・虫卵検査法では検出できず、簡易迅速シヨ糖浮遊法、シヨ糖遠心沈殿浮遊法により集オーシストを行った後に、抗酸染色法、直接蛍光抗体法などで検出する⁵⁾。そのため本症を疑った場合には、“クリプトスポリジウム症疑い”と明記して検体を提出する必要がある。また、原虫は便中・腸管粘膜などに付着し、間欠的に便に出るため、特に軽症例では複数回の検査が必要である¹⁾。腸生検のHE染色標本、酵素免疫測定法、免疫クロマトグラフィー法、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）でも診断可能である^{1),7)}。なお、クリプトスポリジウム症は感染症法による第5類感染症に指定されており、診断後7日以内に保健所への届け出が必要である。

4 感染予防

感染経路は接触感染であり感染者は下痢症状が改善してから数週間は便中にオーシストを排泄する恐れがある。クリプトスポリジウムのオーシストは、水中では低温で長期間生存し、塩素消毒にも抵抗性⁶⁾であるが、熱（70℃以上）、乾燥、凍結には弱いため、食中毒予防の一般的な原則がクリプトスポリジウムの感染予防にも役立つとされている。水道水については1分間沸騰させればクリプトスポリジウム症の危険性はなくなる。また1ミクロン以下の水濾過装置や市販のミネラルウォーターを使用すれば感染リスクを少なくすることができる。

Rifabutin や clarithromycin がクリプトスポリジウム症予防に有効という報告もあるが¹¹⁾、否定的な報告もあり有効性は確立されていない。クリプトスポリジウムによるエイズ患者等の感染防止対策について、平成9年8月、厚生省保健医療局エイズ疾病対策課から、下記の文書が各ブロック拠点病院長あてに配布された。

HIV 陽性者／エイズ患者の皆様へ

エイズ患者さんを含め、特に免疫力の低下している状態の方は、クリプトスポリジウムの感染予防について、以下の点に注意を払われるようおすすめします。

1. 手を良く洗うこと
2. 性行為の際は便等に触れないよう注意すること
3. 畜産動物をさわらないこと
4. ペットの便をさわらないこと
5. 野菜などの生ものはよく洗うか熱をとおして食べる
6. 湖、川、プール等で泳ぐときには水を飲まないように注意すること
7. より安全な水を飲むこと

飲み水については、煮沸したものを飲むことが最も良い方法です。また、煮沸後時間をおかずに飲むことが重要です。

(出典) 米国 CDC のインターネットホームページに掲載されていた情報に基づき作成

5 治療法

現在、クリプトスポリジウム症に対して確実に奏効する薬剤はないことから、輸液などの対症療法で脱水症状の改善や栄養補給を図ることが中心となる⁶⁾。エイズ患者では通常 CD4 数 100/ μ L 以上となると臨床的クリプトスポリジウム症が解消するため、初期治療として ART の開始を第一に考慮すべきである¹⁾。HIV プロテアーゼ阻害薬 (PI) は in vitro および動物モデルでクリプトスポリジウムを阻害できるという報告はあるが、PI ベースの治療が優れるという臨床的エビデンスはない¹⁾。なお、クリプトスポリジウム症の治療に伴う免疫再構築症候群 (IRIS) に関しては稀だと考えられるが、腸管外クリプトスポリジウム症で報告がある^{1),12)}。下痢の管理として、アヘンチンキはロペラミドより効果的なことがある¹⁾。オクトレオチドは他の経口止痢薬より効果的ということはなく、通常は推奨されない¹⁾。また、下痢によりラクターゼ欠乏を引き起こすことがあり、乳製品の摂取は避けるべきである¹⁾。

現時点で ART を併用せずにクリプトスポリジウムに対する一貫した効果を示す薬物療法や免疫療法はない。Paromomycin（アメパロモ[®]）は 2013 年 4 月より国内で腸管アメーバ症への治療薬として販売されている非吸収性アミノ配糖体のひとつである。クリプトスポリジウムに対しては奏効率 67%、長期的な治療成功率は 33% と報告されているが^{1),13)}、ART との併用では奏効率が高いことが言われている¹⁴⁾。Nitazoxanide（Alinia[®]）は、成人と小児を対象とした複数の臨床試験で有効性が確認されており、米国 FDA により 1 歳以上の小児・成人に認可されている¹⁾。ただし、Nitazoxanide の免疫抑制患者に対する有効性の Meta-analysis では、HIV 陽性免疫抑制患者に対する有効性は確認されなかった⁶⁾。有害事象はごく軽度で重要な薬物相互作用はないとされる。Nitazoxanide は国内で販売されていないが、「熱帯病治療研究」班から入手可能である (<https://www.nettai.org/>)。

妊婦で HIV 感染が判明した場合、ART の適応となり、妊娠中のクリプトスポリジウム症においても ART が治療の基本となる¹⁾。Nitazoxanide は動物では催奇形性はないとされるが妊婦に使用した場合のデータはなく重度の症状が認められる妊婦では妊娠初期を過ぎてから Nitazoxanide を使用するのがよいと考えられる¹⁾。Paromomycin については経口投与では全身に吸収されることはほとんどなく、重度の症状が認められる場合は、Nitazoxanide 同様妊娠初期を過ぎてからであれば使用してもよいと考えられる¹⁾。妊娠初期のロペラミド投与で尿道下裂などの先天奇形¹⁾、妊娠後期のアヘン投与で新生児の呼吸抑制をきたし¹⁾、これらはその時期には推奨されない。

処方例① Nitazoxanide（Alinia[®]）500 ～ 1000mg/2 × 14 日間内服

処方例② Paromomycin（アメパロモ[®]）2000mg/4 × 14-21 日間内服（保険適応外）

処方例③ Paromomycin 2000 mg/2 ×
Azithromycin (600mg) 1T/1 ×
上記 2 剤を 4 週間内服した後、Paromomycin 単独でさらに 8 週間内服（保険適応外）

処方例④ Azithromycin (600mg)
初日のみ 4T/2 ×、その後 2T/1 ×で 27 日間内服した後 1T/1 ×で内服（保険適応外）

■参考文献■

- 1) Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents.Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention,the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America(2019.7.16 update)
- 2) AIDS Clinical Center (ACC) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター HIV 感染症とその合併症 診断と治療ハンドブック Ver.3.1 第 3 版
<http://www.acc.ncgm.go.jp/medics/treatment/handbook/>
- 3) Buchacz K et al. AIDS-defining opportunistic illness in US patients, 1994-2007: a cohort study. AIDS 24(10): 1549-1559, 2010.
- 4) Buchacz K et al. Incidence of AIDS-defining opportunistic infections in a multicohort

analysis of HIVinfected persons in the United States and Canada, 2000-2010. J Infect Dis. 2016;214(6):862-872.

- 5) 国立感染症研究所ホームページ クリプトスポリジウム症とは
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/396-cryptosporidium-intro.html>
- 6) Abubakar I et al. Treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised individuals: systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 63(4): 387-393, 2007.
- 7) 厚生労働省 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-04.html>
- 8) Chen XM et al. Cryptosporidiosis and the pathogenesis of AIDS-cholangiopathy. Semin Liver Dis 22(3): 277-289, 2002.
- 9) de Souza Ldo R et al. Criptosporidiosis of the biliary tract mimicking pancreatic cancer in an AIDS patient. Rev Soc Bras Med Trop 37(2): 182-185, 2004.
- 10) Mercado R et al. Cryptosporidium hominis infection of the human respiratory tract. Emerg Infect Dis 13(3): 462-464, 2007.
- 11) Holmberg SD et al. Possible effectiveness of clarithromycin and rifabutin for cryptosporidiosis chemoprophylaxis in HIV disease. JAMA 279(5): 384-386, 1998.
- 12) Sullivan T et al. Pulmonary cryptosporidiosis and immune reconstitution inflammatory syndrome: a case report and review. Int J STD AIDS 24(4):333-334, 2013.
- 13) Hashmey R et al. Cryptosporidiosis in Houston, Texas. A report of 95 cases. Medicine (Baltimore) 76(2): 118-139, 1997.
- 14) Maggi P et al. Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 19(3): 213-217, 2000.

(血液内科 横山 翔大 2021.02)