

症例報告

好酸球増多と移動性肝膿瘍から肝蛭症と診断した1例

縄田涼平, 杉山暁子, 加藤 彰¹⁾, 瀬戸口美保子²⁾, 高橋徹郎³⁾

独立行政法人地域医療機能推進機構 下関医療センター 血液内科 下関市上新地町3-3-8 (〒750-0061)
 独立行政法人地域医療機能推進機構 下関医療センター 消化器内科¹⁾ 下関市上新地町3-3-8 (〒750-0061)
 独立行政法人地域医療機能推進機構 下関医療センター 病理診断科²⁾ 下関市上新地町3-3-8 (〒750-0061)
 社会福祉法人 山口県済生会豊浦病院 内科³⁾ 下関市豊浦町大字小串7-3 (〒759-6302)

Key words : 肝蛭症, 好酸球増多症, 肝膿瘍

和文抄録

【症例】54歳, 女性。【現病歴】微熱・倦怠感を自覚し近医受診。好酸球増多を認め, 精査目的で血液内科紹介となった。初診時微熱以外には, 皮疹・リンパ節腫大等認めなかった。白血球11500/ μ l, 好酸球59%と著明な好酸球増多, 加えてLDH340U/ml, ALP500U/ml, γ -GTP61U/ml, CRP1.82mg/dlと胆道系酵素異常および炎症反応上昇を認めた。腹部CTでは膿瘍を疑う低吸収域を認めた。2週間後に右季肋部激痛を自覚, CTでの病変は右葉後区域から前下区域主体に移動した。寄生虫疾患の関与を疑い肝生検を施行, 好酸球浸潤を伴う膿瘍所見を認め, 血清学的に肝蛭症の診断に至った。トリクラベンダゾールでの治療を検討, 国立国際医療研究センターと協議し薬剤を入手し治療を行い, 好酸球増多および肝低吸収域の改善を確認した。【考察】好酸球増多を契機に肝蛭症の診断を得て, WHO推奨治療を行った症例を経験した。好酸球増多の原因は多岐に渡るが, 移動性肝臓異常陰影を伴えば肝蛭症の可能性が高いとされている。肝蛭症診断における便虫卵法は陰性のことが多く血清学的診断が主体とされるが, 実施は未だに一般的ではなく, 治療薬の保険未適用を含め今後の課題であると思われた。

はじめに

好酸球増多は血液内科診療において日常的に遭遇するが, その鑑別は多岐に渡る。好酸球数1500/ μ lを超える好酸球増加症候群 (hypereosinophilic syndrome : HES) を鑑別する前段階として, アレルギー・寄生虫疾患・感染症・呼吸器疾患・膠原病性血管病変などの二次性反応性好酸球増多のすべてを除外する必要がある¹⁾。好酸球増多の鑑別の過程で, 移動性の肝異常陰影から血清学的に肝蛭症の診断に至り, 適切な治療を行った症例を経験した。日常なかなか経験することの少ない稀少な寄生虫疾患は, その診断および治療方法自体が未確立であることがある。好酸球増多という比較的ありふれた所見から, 肝蛭症診断治療に至った症例を経験したので報告する。

症 例

症 例 : 54歳, 女性。

主 訴 : 微熱・倦怠感, その後右季肋部痛を自覚。

家族歴 : 特記すべきことなし。

既往歴 : 脂質異常症, 帝王切開 (27歳時), 第二腰椎圧迫骨折 (54歳時)。アレルギー関連既往歴は認めない。

生活歴 : 職業・看護師, ペット飼育・犬飼育5年前より (チワワ2匹)。

現病歴：当科受診の2週間前に発熱・咽頭痛を認め前医受診。白血球14100/ μ lおよび好酸球48%, CRP 1.99mg/dlを指摘される。解熱剤と抗生剤（アモキシシリン）処方されるも微熱が続いていた。好酸球増多鑑別目的でX年10月に血液内科紹介となる。

初診時現症：身長149cm, 体重45.8kg, 咽頭発赤なし, 表在リンパ節触知せず, 胸部：呼吸音清明, 心音異常なし, 腹部：平坦・軟, 圧痛なし, 皮疹なし, 浮腫所見なし。

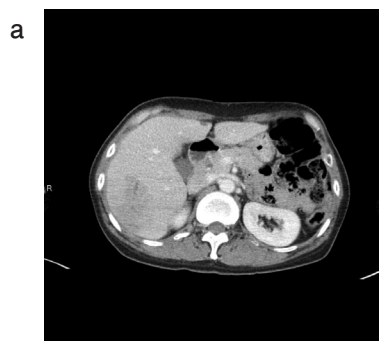
初診時血液生化学検査：好酸球増多（白血球11500/ μ lおよび好酸球59%）に加え, LDH340U/ml, ALP500U/ml, γ -GTP61U/ml, CRP1.82mg/dlと胆道系酵素異常および炎症反応上昇を認めた（表1）。

初診時腹部CT検査：胆道系酵素異常を伴っており, 造影CTを施行した。肝右葉後区域（S6）に境界不明瞭な造影不良域を認めた（図1 a）。画像上は肝膿瘍を疑う所見と思われた。発熱倦怠感以外の症状に乏しく, 検査値異常も軽微であり, 経過観察の初期方針とした。

その後の経過：17病日に右季肋部痛を自覚。膿瘍を疑うCTでの低吸収域病変が, 右葉後区域から前下区域（S5）主体に移動していた（図1 b, c）。肝膿

瘍疑い病変に対して, 24病日に当院消化器内科でのエコー下肝生検を施行した（図2）。その結果, 肝実質内に地図状に拡がると想定される膿瘍形成と, その内部に多数の好酸球浸潤が認められていた（図3）。

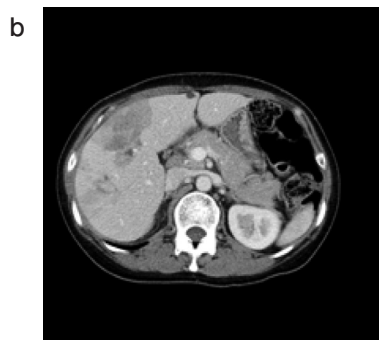
移動性の肝膿瘍病変を認めたため, 寄生虫感染症を念頭に鑑別を進めた。便虫卵は陰性であったため, 定性での抗寄生虫抗体スクリーニング検査を施行し, 肝蛭症・肝吸虫・イヌ回虫・イヌ糸状虫について陽性を示した。二次検査として感度に優れる定量検査であるMultiple-dot ELISAでの測定を宮崎大学医学部寄生虫学講座に依頼し, イヌ糸状虫と肝蛭とが陽性となった（図4）。イヌ糸状虫は肺または皮



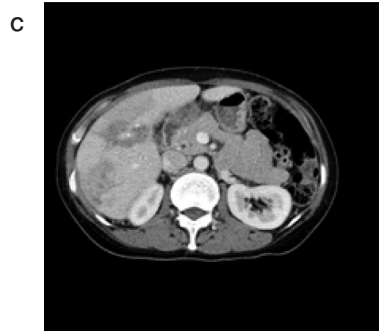
a

図1 a 初診時CT

肝右葉後区域S6に境界不明瞭な造影不良域を認める。



b



c

図1 b, c その2週間後, 右季肋部痛後のCT膿瘍を疑う造影不良域は前下区域S5主体に移動している。

表1 初診時血液生化学検査所見

TP	8.0g/dl	C3	154mg/dl
Alb	4.1g/dl	C4	41mg/dl
AST	32U/ml	CH50	59.8/ml
ALT	37U/ml	PCT	0.08ng/ml
LDH	340U/ml		
ALP	500U/ml	WBC	11500/ μ L
γ -GTP	61U/ml	Lymp	16.0%
T-Bil	0.55mg/ml	Neut. Stab	2.0%
D-Bil	0.05mg/dl	Seg	16.0%
Amy	53U/ml	Eosi	59.0%
BUN	7.8mg/dl	Baso	1.0%
CRE	0.62mg/dl	Mono	4.0%
CRP	1.82mg/dl	RBC	443x10 ⁴ / μ L
Ferritine	107.0ng/ml	Hb	12.6g/dl
IgG	1482mg/dl	Plt.	35.9x10 ⁴ / μ L
IgA	174mg/dl	PT-INR	1.16
IgM	262mg/dl	aPTT	36.9sec.
非特異的 IgE	30.0IU/ml	Fib	446mg/dl
ANA	<x40	D-D dimer	1.22 μ g/ml

下に腫瘤を形成するため症状から否定的であった。好酸球性肝膿瘍は肝蛭症を疑わせ、仮に肝臓の異常陰影が移動性ならば、その可能性が高まるとされる。最終診断としては肝蛭症、感染ルートは不明であった。一方で38病日以降疼痛・発熱などの自覚症状は自然軽快傾向であったが、確定診断の結果、WHO推奨治療としてのトリクラベンダゾール (triclabendazole) での治療を検討した。国内未承認薬剤であるが、「我が国における熱帯病・寄生虫症の最適診断治療体制の構築」研究班が、輸入熱帯病や寄生虫感染の治療薬で国内未承認のものを輸入・保管し、臨床研究として薬剤の供給を受けることができる。この臨床研究について説明し、薬剤が国内未承認薬であることや可能性のある副作用などを説明し、薬剤使用承諾書に同意を得た上で、最寄りの薬剤試用機関で薬剤提供を受けることとなった。64病日トリクラベンダゾール500mg単回投与に至った。トリクラベンダゾール投与後には、腹部不快感、腹痛、頭痛、眩暈、肝機能障害を一過性に認めることがあるが、本症例で有害事象は認められな

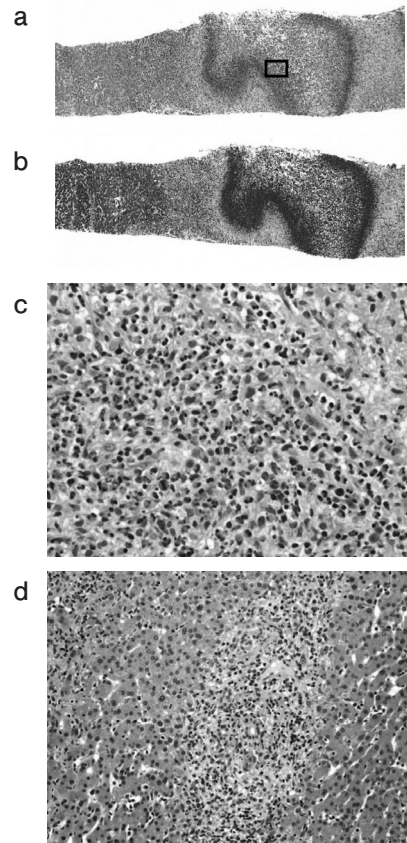


図3 肝生検病理組織

肝実質内に地図状に拡がる病変 (a: HE染色, b: AZAN染色, ともに×4)。

膿瘍内部には好酸球を多数認める。その周囲や門脈域では好酸球浸潤の高度な肉芽組織が形成されている (HE染色, c: ×20, d: ×40)。

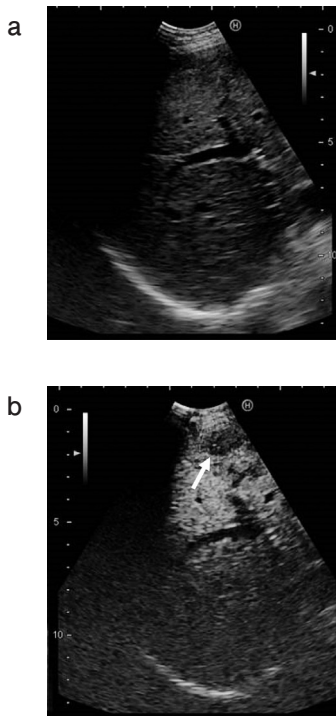


図2 生検時腹部エコー所見

a 通常の超音波検査では周囲組織とのコントラストが不明瞭である。

b Sonazoid®造影超音波検査にて病変部位描出が明瞭となった。

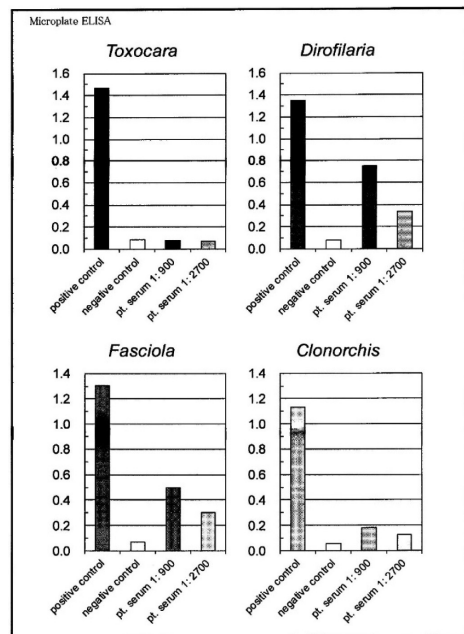


図4 Multiple-dot ELISA

Toxicara: イヌ回虫, Dirofilaria: イヌ糸状虫, Fasciola: 肝蛭, Clonorchis: 肝吸虫。

かった。その後症状の再燃は認められず、程なく胆道系酵素の正常化、投与1ヵ月後の94病日には肝膿瘍病変の縮小・消失とともに好酸球数は正常化を認めた。

考 察

肝蛭 (*Fasciola* spp.) は世界中のウシやヒツジ、ヤギといった草食動物の肝臓や胆管に寄生する大型の吸虫で、ヒトにも寄生する人畜共通寄生虫である。中間宿主はモノアラガイ、水草や牧草に付着しているメタセルカリア幼虫を経口摂取することで感染する。セリ・ミョウガ・クレソンなどの植物に付着、刈り取られた稲わら上でも3、4ヵ月は生存する。世界的には開発途上国を中心に数百万人規模の肝蛭症患者がいるとされている²⁾。日本においては比較的小規模な牛飼農家の家族や周辺住民からの患者発生が報告されているが³⁾、年間の症例数は数例にとどまる。本症例の場合職業からは感染機会はないと考えられ、牛肉の生食習慣もなく、感染原因特定には至らなかった。

症状としては上腹部から季肋部にかけての疼痛および発熱を主訴に受診することが多いとされる。経口摂取されたメタセルカリアは腸管壁を穿通して腹腔内に出るが、この時に激しい腹痛を伴うことが多いとされる^{4, 5)}。本症例でも右季肋部痛を訴えており、診断上重要であろうと思われた。

肝蛭症においては、非特異的IgEが上昇する症例もあれば⁶⁾、上昇しない症例もあるとされる³⁾。一方で本症例において紹介の契機となった末梢血好酸球増多については、寄生虫感染症を疑うきっかけにはなるが、そのみでは特異性はないと思われる。しかしこれまでの報告では好酸球数の正常化が治癒判定のよい指標になるとされ⁷⁾、本症例もCT所見の改善と連動して好酸球数の正常化を認めた。

肝蛭症の確定診断は、原則としては糞便中や十二指腸ゾンデで採取した胆汁中に虫卵を直接的に認めることとされる。しかし実際に虫卵が検出されることは少なく、多くの症例は免疫血清検査と画像所見で診断されている。これは肝臓に侵入してから産卵を開始するまでの数ヵ月は虫卵検査が陰性となるためと考えられ、このような場合には血清学的な診断が重要になる⁸⁾。抗体検査は近縁寄生虫との交差反

応が出現し、偽陽性となる可能性など特異性に欠け、原則として補助的に用いるべきとされる。本症例でも肝蛭症とイヌ糸状虫に陽性を示したが、移動性肝異常陰影といった特徴的画像所見が診断の一助となった。

CTでの移動性肝低吸収域病変は、肝蛭症に認められる所見として報告されている⁹⁾。肝膿瘍を反映した低吸収域については、治療後1年以上にわたり残存した例も報告されているが⁴⁾、本症例は速やかに駆虫治療を行ったためか、画像的にも速やかな改善が得られた。今回肝生検を施行した際に、膿瘍を反映していると思われるCTでの低吸収域は、超音波検査では周囲組織とのコントラストが明瞭でなく、Sonazoid[®]造影超音波検査が有用であった。膿瘍形成初期で液状化が十分でなかったことが原因のひとつと考えられるが、安全に経皮的肝生検を施行することができた¹⁰⁾。

治療方針については、従来我が国での報告ではビチオノール (bithionol) やプラジカンテル (praziquantel) での治療報告が多いが¹¹⁾、最近では無効例が多いとされ、WHOは第一選択薬としてトリクラベンダゾール (triclabendazole) の内服を推奨している¹²⁾。しかし本邦では保険適応外であり、十分なインフォームドコンセントを行い、「熱帯病治療薬研究班」での臨床研究により薬剤を入手し投与を行った。トリクラベンダゾール内服の安全性に関しては、腹部症状や一過性肝機能障害の他に、虫体死滅による一時的抗体放出のために蕁麻疹などのアレルギー症状を起こすことがあるといわれているが、本症例では問題なく投与することができた。最終的には治療効果および有害事象の有無を含めた治療報告書を「熱帯病治療薬研究班」へ提出した。安全性と有効性のデータの蓄積が、将来の国内承認に向けて活用されると思われる。

肝蛭は中間宿主としてモノアラガイが必要であるため、ヒトからヒトへの伝播あるいは同一個体内での世代交代はないものの、成体吸虫が数年体内に寄生することがある。肝蛭症による肝臓の慢性的炎症刺激により、肝線維化・肝硬変進展リスクとなるとの報告もある¹³⁾。好酸球増多・移動性肝異常陰影といった肝蛭症を疑う所見を認めた場合は、確定診断につとめ、速やかで確実な治療を行うことが推奨されている¹⁴⁾。寄生虫疾患は多く遭遇するものではな

いが、特徴的な所見を認めた場合には診断を突き詰めていくことが必要である。また診断方法や治療薬についても、幅広く最新の情報を得て、適切に進めていく必要があると思われた。

結 語

好酸球増多・右季肋部痛・移動性肝陰影から、血清学的に肝蛭症の診断に至った症例を経験した。日常余り経験することの少ない稀少な寄生虫疾患は、その診断および治療方法が確立されていないことがある。本疾患は、一度の治療で病態を収束させることのできる疾患であり、上記特徴があれば鑑別診断として念頭に置く必要があると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたりMultiple-dot ELISA法による抗体検査を施行頂き、診断・治療についてもご助言頂いた宮崎大学寄生虫学講座・丸山治彦教授に深謝致します。

引用文献

- 1) Amy D. Klion. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood* 2015 ; 126 : 1069-1077.
- 2) Mas-Coma S, Valero MA, Bargues MD. Fascioliasis. *Adv Exp Med Biol* 2014 ; 766 : 77-114.
- 3) 宜保行雄, 古田 清, 古田精市. 肝蛭症. 胆と膵 1989 ; 10 : 1111-1116.
- 4) 児玉和也, 大西 尚, 松尾武文, 他. 肝蛭症の3例. 感染症学雑誌 1991 ; 65 : 1620-1624.
- 5) 堀内 淳, 平田賢一, 木村勝彦. 後腹膜リンパ節炎で発症した肝蛭症の1例. 日消外会誌 1996 ; 29 : 1973-1977.
- 6) Adachi S, Kotani K, Shimizu T, et al. Asymptomatic Fascioliasis. *Intern Med* 2005 ; 44 : 1013-1015.
- 7) Moreau JA, Fernansez J, Frexinos J, et al. Efficacy and tolerance of praziquantel (Biltricide) in the treatment of distomatosis caused by *Fasciola hepatica*. *Gastroenterol*

Clin Biol 1995 ; 19 : 514-519.

- 8) Carnevale S, Rodriguez MI, Santillan G, et al. Immunodiagnosis of human fascioliasis by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and a micro-ELISA. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001 ; 8 : 174-177.
- 9) Patel NU, Bang TJ, Dodd GD 3rd. CT findings of human *Fasciola hepatica* infection : case reports and review of the literature. *Clin Imaging* 2016 ; 40 : 251-255.
- 10) 大森 薫, 山崎隆弘, 坂井田功, 他. 経皮的ドレナージ術と経過観察にSonazoid®造影超音波検査が有用であった, 肝膿瘍の1例. 肝臓 2009 ; 50 : 657-664.
- 11) 児玉和也. 肝蛭症における bithionol と praziquantel の治療効果について. 感染症雑誌 1997 ; 71 : 1162-1167.
- 12) WHO. [http : //www.who.int/foodborne_trematode_infections/fascioliasis/en/](http://www.who.int/foodborne_trematode_infections/fascioliasis/en/). (参照 : 2017_11_25)
- 13) Machicado C, Machicado JD, Marcos LA, et al. Association of *Fasciola hepatica* infection with liver fibrosis, cirrhosis, and cancer. : A systemic review. *PLoS Negl Trop Dis* 2016 ; 10 : 1-11.
- 14) CDC. [https : //www.cdc.gov/parasites/fasciola/index.html](https://www.cdc.gov/parasites/fasciola/index.html). (参照 : 2017_11_25)

A Case of Human Fascioliasis with Hypereosinophilia and Migrating Liver Abscess

Ryohei NAWATA, Akiko SUGIYAMA,
Akira KATO¹⁾, Mihoko SETOYUCHI²⁾ and
Tetsuro TAKAHASHI³⁾

Department of Hematology, Japan Community
Healthcare Organization (JCHO) Shimonoseki
Medical Center, 3-3-8 Kami-shinchi Cho,
Shimonoseki, Yamaguchi 750-0061, Japan 1)

Department of Gastroenterology and Hepatology,
Japan Community Healthcare Organization (JCHO)
Shimonoseki Medical Center, 3-3-8 Kami-shinchi
Cho, Shimonoseki, Yamaguchi 750-0061, Japan 2)

Department of Diagnostic Pathology, Japan
Community Healthcare Organization (JCHO)
Shimonoseki Medical Center, 3-3-8 Kami-shinchi
Cho, Shimonoseki, Yamaguchi 750-0061, Japan 3)

Department of Internal Medicine, Saiseikai
Toyoura Hospital, 7-3 Toyoura Cho Kogushi,
Shimonoseki, Yamaguchi 759-6302, Japan

SUMMARY

We experienced a case of human fascioliasis. A 54-year-old female was referred to our hospital with low grade fever and remarkable hypereosinophilia. The laboratory findings included white blood cell 11500/ μ l with 59% eosinophils and elevated levels hepato-biliary enzyme. Two weeks later, computed tomography demonstrated migrating low-density areas and liver biopsy revealed eosinophilic abscess and granulation. The diagnosis was made by the serological test and eggs in the feces were negative. Treatment with triclabendazole resulted in disappearance of the abnormal liver radiographic findings, and a reduced blood eosinophilic level.

This parasitic disease is a neglected infectious disease. We conclude it is necessary to keep in mind that hypereosinophilia and migrating liver abscess are suggestive of human fascioliasis.