

Hiding in the water

-水中には潜んでいる-

59歳女性がかかりつけ医のところに3ヶ月続く消化不良と食欲減退を主訴に来院した。上腹部不快感は鋭く、右上腹部に放散し、3-5時間持続し、約6日毎に生じている。不快感は食事や腸蠕動に関係性はなく、起こされることは珍しかった。悪心、嘔吐、体重減少、排便習慣の変化はなかった。受診2日前に悪寒を伴った39.9度の発熱と、腕・腰部・臀部に広がる、掻痒を伴った紅斑を認めた。咳嗽や排尿困難は認めなかった。

消化不良はGERD、胃潰瘍、癌によって起こりうる。発熱は感染症や悪性腫瘍、関連性のない事象の共存を示唆する。セリアック病は上腹部症状、原発疹、しばし掻痒性の疱疹状皮膚炎を呈する。体重減少、貧血、嚥下困難、55歳以上といった事象と消化不良が関連していれば腫瘍除外のために内視鏡検査は必要である。既往歴として骨粗鬆症あり。手術歴なし、薬剤歴なし。乳がん・大腸癌の検診は最新のものを受けた。4ヶ月前の電解質、肝機能、血球は正常だった。都市に夫と犬と住んでいる。直近の渡航歴として、イタリア、スイス、デンマークへの渡航がある。3ヶ月前のイタリア旅行中、嘔吐と数回の失神と関連した上腹部胃腸症状を訴えた。その症状はクレソンとケールをブレンドしたグリーンジュースを飲んだ約3時間後から始まった。この症状の後、幾度か上腹部症状を再発した。

急性胃腸炎は旅行者の間でコモンであり、多くの感染源から起こりうる。しかしながら、今回の症例と異なり、急性のウイルス性や細菌性胃腸炎は自然治癒し、下痢の症状を呈する。免疫抑制患者ではノロウイルスが慢性胃腸炎になることもあるが、本症例ではその既往はなかった。細菌性胃腸炎には1-7日間の潜伏期間があるのが典型的であるが、*Staphylococcus aureus* や *Bacillus cereus* などの外毒素分泌の病原菌は摂取後数時間で発症し、24-48時間以内におさまる。*Cryptosporidium*、*Cyclospora*、*Giardia lamblia* といった原生動物

物が原因の場合、腹部不快感が生じ、3ヶ月ほど持続する。しかしながら、下痢がないのが非典型的である。

体温 37.2℃、HR 80bpm、BP 135/80mmHg、表情は穏やかで、苦痛の感じはなかった。眼球結膜黄染なし。心拍は整で、呼吸音は清であった。肝脾腫なし、心窩部に触診にて中等度の圧痛あり。皮膚所見では、腕から体幹にかけて、蕁麻疹とすりむけを認めた。WBC 10900/mL(28% neutrophils、20% lymphocytes、13% monocytes、37% eosinophils)、Hb 12.0g/dL、Plt 252000/mL 電解質、腎機能正常、AST 61U/L、ALT 88U/L、ALP 141U/L 本症例の特徴として末梢好酸球増多を認める。(500/mL 以上)

高好酸球血症は造血幹細胞変異や他の物質による増加を反映する。本症例では高好酸球症と関連する薬剤への曝露歴はなかった。副腎不全の患者では、末梢好酸球増多や腹痛や嘔吐といった上腹部症状、まれにアミノ基転移酵素の上昇を認めるが、低血圧や色素沈着といった他の症状を認めなかった。EGPA を示唆するアレルギー性鼻炎や喘息の既往もなかった。

胸部 Xp 正常。腹部エコーでは、肝臓は正常大で 12.9cm、はっきりとしない低エコー領域を認めた。肝内や肝外胆管拡張は認めなかった。胆嚢は壁肥厚、胆石を認めなかった。早朝 cortisol 値は 12.8μg/dL で、ANCA 陰性、トリプターゼは 3.7ng/mL、Vit.B12 は 948pg/mL であった。

トリプターゼ正常値は全身性肥満細胞症に一致せず、早朝 cortisol 値は副腎不全の可能性を下げる。ANCA 陰性であるが、EGPA の患者の半分しか m-ANCA は陽性にならない。壊れた細胞からストックが放出されるため、肝障害のある患者では Vit.B12 値は中等程度上昇する。エコー所見から立ち上がる鑑別診断は良性の所見から浸潤性、悪性のものまでと幅広く考えられる。

最初の診療から 1 週間後、39.4℃の発熱と悪寒を主訴に来院した。その 1 週間、食事を制限し、体重が 2.2kg 減少した。腹部は正常で、触診による疼痛や

肝肥大は認めなかった。WBC 11600/mL (12% neutrophils、23% lymphocytes、5% monocytes、59% eosinophils)、好酸球の絶対数は6830/mL、Hb 11.3g/dL、Plt 24100/mL、AST 41U/L、ALT 49U/L、ALPは正常値だった。虫卵と寄生虫の便検体は3つとも陰性、ノロウイルス、サルモネラ、クリプトスポリディウム、*G.lambia* を含むコモンなウイルス、細菌、原生生物の胃腸のパネルは陰性だった。

他の理由がない場合、胃腸症状に合併する、持続し、徐々に増加する重症の末梢好酸球増多は寄生虫感染を鑑別1位にあげる。帰国者において、*Strongyloides stercoralis* の感染では腹痛、好酸球増多、再発性蕁麻疹の症状を呈し、単純な場合、ラブジチスの幼虫の便検体は複数回陰性となる。しかしながら、免疫不全の患者の多感染や虫体散布のようなレアなケースを除いて、この感染症は本症例で認められるような肝臓の異常陰影は認めない。

遅延造影 T1 強調 MRI では、肝臓実質と比較して低信号のムラのある領域があり、右肝葉の外周から被嚢にかけて有意に認めた。門脈、肝静脈は正常で、肝内・肝外の胆管拡張者認めなかった。門脈周囲に2.6cm×1.4cmのリンパ節を認めた。

飼い犬がいることを考慮すると、線虫である、*Toxocara canis* などの幼虫移行症は考えるべきである。これは画像にて認めた肝実質の不明瞭な虫卵と腹痛、好酸球増多の説明がつく。しかしながら、特徴的には、汚染土を食べた子供に見られやすく、肺症状がコモンである。

肝吸虫感染は本症例の他の臨床的思考を提示する。*Fasciola hepatica* は世界中に分布しており、メタセルカリアに感染した水生植物から感染する。急性期症状は2-3ヶ月持続し、腹痛や嘔吐を伴う。これらの症状は間質から肝実質への幼虫移行と関連する。この間、幼虫は虫卵を排出しないため、便検体では見つけることができない。皮膚所見として、蕁麻疹や、皮膚移行に伴う結節を伴う。

肝臓の画像所見として、幼虫移行に伴う、肝外表から実質に広がる低吸収の虫道を認める。

イタリア旅行中にクレソンを食べたため、保健所に連絡し、抗体検査のために血清を CDC に送った。F.hepatica 由来の組換え抗原である、FhSAP2 抗体は陽性であった。患者はトリカブンドゾールを 10mg/kg 内服し、24 時間後に 2 度目の内服をした。3 週間後に消化不良と末梢好酸球増多は改善した。6 ヶ月後の画像再評価で、改善を示した。

この患者は最初に消化不良を訴えたが、好酸球増加症が判明し、消化性潰瘍疾患ではなく好酸球増多を説明できる疾患に当たりをつけた。また、肝臓に浸潤していることが判明し、鑑別診断がさらに絞られた。最終的に、患者が発症前に淡水水生植物を摂取した既往から、肝蛭症の診断となった。

肝蛭症は、Fasciola(F.) hepatica(ウシ肝蛭)または Fasciola(F.) gigantica(巨大肝蛭)への暴露に起因する蠕虫感染症である。F. hepatica 感染は羊や牛によく見られるが、病原体は人間に散発性または風土性の疾患を引き起こすこともある。ヒトに感染する肝蛭症は、感染性メタセルカリアが付着するクレソンやクリなどの淡水植物を摂取することに起因することが最も多い。牛、羊、豚、およびロバやラマなど家畜草食動物に感染し、その中で Fasciola の卵が孵化して繊毛状の遊泳性ミラシディアを形成し、中間宿主であるリンガイカタツムリに感染する。感染したカタツムリは淡水植物に嚢胞を形成するセルカリアを放出する。(図 3)

それらが人間に摂取されると、メタセルカリアは腸内で脱嚢（つまり、嚢胞から出現）し、2~24 時間以内に未成熟な吸虫として腹腔に移動する。48 時間後、幼虫はグリソン鞘を貫通し、7 週間にわたって未成熟な吸虫が肝臓の実質を移動し、壊死と好酸球浸潤を引き起こす。この幼虫の段階では、未成熟な幼虫は卵を産まない。臨床症状としては、右季肋部痛、体重減少、発熱、および移

動する幼虫に対する炎症反応に起因する好酸球増加症などが挙げられる。この症例のように、急性感染を起こした症例の20~25%にじんま疹、そう痒感、またはその両方が見られ、皮膚描記法陽性となる。

慢性期には、成熟した雌雄同体の吸虫が宿主の肝臓および総胆管に卵を放出する。数十年続く可能性のあるこの潜伏期では、胆管閉塞・上行性胆管炎・急性膵炎・粘膜びらん・胆道出血が見られる場合がある。この時期には、便検査が卵の存在の確認に有用になってくる。卵は黄褐色が特徴的で、胚を持たず、卵形で大きめである(60~90 μ m ~ 130~150 μ m)。卵子はこの時期にのみ存在し、感染性メタセルカリアの摂取から2~4か月後に発生する。卵と寄生虫の便検査は、感染の初期段階では有益ではない。慢性期では卵はたまに放出されるのみであるため、正確な診断には複数の濃縮便検査が必要になる場合がある。

慢性期には、超音波検査により、胆道に自発的に移動する寄生虫または特徴的な三日月形の充実成分が示されることがある。F. hepatica 感染急性期には超音波検査で低エコー所見を示す癒合傾向の小腫瘍が見られるが、特異的所見ではない。この患者では、CT や MRI で門脈周囲のリンパ節腫脹をともなった、限局する表面不整の膿疱性で癒合傾向のある小腫瘍が見られる。

本症例は、クレソンを摂取して数時間以内に急性症状があり、その3か月後に現在の症状を認めており、急性感染症と考えると矛盾しない。閉塞性黄疸を認めず、特に被膜下領域の艦実質に画像所見の異常を認めた。卵子和寄生虫の検出のために便検査を3回別々に提出したにもかかわらず、F. hepatica 感染と思われる卵は同定されなかった。未成熟吸虫は卵を産まないため、急性感染症の診断は、F. hepatica の遺伝子組み換え抗体を用いたウェスタンブロット法による血清学的検査によって行う。これはCDC(アメリカ疾病予防管理センター)によって許可されている。報告された感度は94%で、特異度は98%以上である。肝蛭虫に対する抗体は嚢胞摂取後2~4週間以内に生産される可能性があるため、急性感染症の患者の診断は血清学的検査が主流である。

血清学的検査が有用であることを考えると、診断を確定するための組織学的検査は通常必要ない。組織学的検査を行うと、壊死物質の残骸や、トラック状に破壊された肝実質、好酸球による多形核浸潤などがよく観察されますが、卵や吸虫はしばしば特定されない。

F. hepatica は世界中で発見されており、推定 240 万人から 1700 万人が感染している。米国では肝蛭症は届出疾患ではないため、正確な有病率は推定できない。中間宿主であるリンガイカタツムリは米国に存在するが、米国のほとんどの臨床症例は移民および帰国旅行者となっている。*F. hepatica* 感染が風土病である地域では、小児疾患としては感染症が最多である。ボリビアのアルティプレーノなどの感染症が流行している地域では、ヒトは肝吸虫のライフサイクルを永続させるのに十分な数の生存可能な卵を排泄する。

他の吸虫で選択される治療はプラジカンテルだが、この薬剤は *F. hepatica* に対しては効果がない。トリクラベンダゾールは、1983 年以来、獣医が肝蛭症に対して治療に用いており、肝吸虫の未成熟および成熟型に対する有効性が実証されている。1989 年にイランで肝蛭症の感染が広まってから、ヒトで使用するためのトリクラベンダゾールの製剤が、エジプトで開発され、1997 年 12 月に登録された。トリクラベンダゾールは体重 1 キログラムあたり 10 mg の量を単回投与する。重症例では、体重 1 キログラムあたり 10mg の量を、12~24 時間間隔で 2 回投与する。便検査で卵が検出された無症状の 24 人に、トリクラベンダゾール単回投与による治療を行うと、追跡便検査で陰性になり治癒したと判断されたのは 19 人 (79%) であった。治療から 12 か月後、治癒した患者の 90%以上で血清学的検査は陰性であった。

今回のケースでは、旅行中の患者が淡水植物を摂取したことで好酸球が顕著に増加したことから *F. hepatica* 感染を疑った。血清学的検査により診断を確定し、迅速な治療が開始されたことで、症状と好酸球増加が解消し、画像異常所見も改善された。