

症例報告

Hepatic phase から biliary phase まで経過が追えた肝蛭症の 1 例

岡野史弥¹⁾ 春里暁人¹⁾²⁾ 徳田文太³⁾
竹谷祐栄¹⁾ 石破博¹⁾⁴⁾ 福居顕文
尾松達司 岡山哲也¹⁾ 佐藤修³⁾
井村徹也⁵⁾ 沖田美香⁶⁾ 堅田和弘¹⁾
伊藤義人²⁾

要旨：症例は 60 歳代女性。畑に自生するミョウガを摂取し約 1 カ月後に右上腹部痛が出現，好酸球増多と CT・MRI で多発肝腫瘤を認めたと，精査中に自然に改善した。2 年後 MRCP で総胆管内に虫体を認め，経過から肝蛭症を疑い半定量的酵素抗体法で肝蛭症と診断，Triclabendazole で駆虫した。Hepatic phase から biliary phase まで経過が追えた貴重な肝蛭症の 1 例であり，文献などを加えて考察する。

索引用語：肝蛭，hepatic phase，biliary phase

はじめに

肝蛭症は東アジアやアフリカ，欧州において多数の症例報告はあるが，日本では非常にまれな寄生虫感染症である。肝蛭症は汚染された水生植物を摂取することでヒトに感染する。急性期（hepatic phase）では未成熟の吸虫が肝臓実質内に寄生し，慢性期（biliary phase）では総胆管内に移行し成熟する。今回，hepatic phase から biliary phase まで画像経過をたどり免疫血清学的検査で診断しえた肝蛭症の 1 例を経験したため報告する。

Ⅰ 症 例

患者：60 歳代，女性。

主訴：右上腹部痛。

既往歴：糖尿病，脂質異常症。

内服歴：ビルダグリプチン・メトホルミン塩酸塩配合剤錠 HD，エンパグリフロジン錠 10mg，ピオグリタゾン塩酸塩錠 30mg，プラバスタチンナトリウム錠 5mg。

職業歴：看護師，水産業。

現病歴：20XX 年自宅の畑で自生しているミョウガを摂取して約 1 カ月後に断続的に生じる，1～2 時間程度持続する右上腹部痛が出現した。嘔吐や下痢の症状は認めなかった。近医で施行された単純 CT および単純 MRI にて多発肝腫瘤が疑われ，精査加療目的に当院紹介となった。

初診時現症：意識清明。体温 36.2℃，血圧 110/83mmHg，心拍数 76 回/分，眼球結膜に黄染な

1) 京都府立医科大学附属北部医療センター消化器内科

2) 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学

3) 京都府立医科大学附属北部医療センター放射線科

4) 西日本旅客鉄道株式会社大阪鉄道病院消化器内科

5) 京都府立医科大学附属北部医療センター病理診断科

6) 京丹後市立久美浜病院内科

Corresponding author：春里 暁人 (harup@koto.kpu-m.ac.jp)

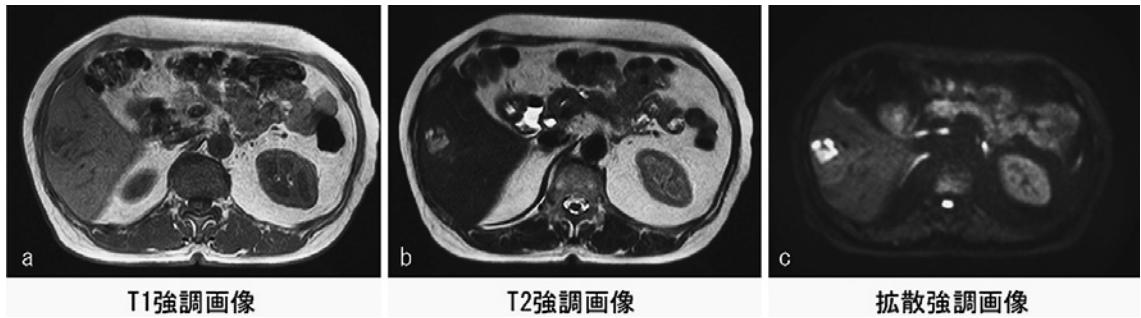


Figure 1. 前医 MRI：肝 S5 の被膜下に T1 強調画像で低信号 (a)、T2 強調画像で高信号 (b)、拡散強調画像で高信号 (c) を呈する境界不明瞭な病変を認める。内部には房状の嚢胞様領域を認める。

し、心音整、呼吸音清。腹部は平坦、軟で圧痛を認めず。

初診時血液検査：WBC $7.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、EOS 34.2%、Hb 15.0g/dL、AST 21IU/L、ALT 29IU/L、ALP 410IU/L、 γGTP 29IU/L、T.bil 0.6mg/dL、CRP 0.5mg/dL、CEA 1.7ng/mL、CA19-9 82.3U/mL、AFP 3.3ng/mL、PIVKA-II 18mAU/mL、HBs 抗原陰性、HCV 抗体陰性と、炎症反応や肝胆道系酵素は正常範囲内であったが CA19-9 高値と好酸球の著明な上昇を認めた。

前医単純 MRI (Figure 1)：肝右葉および尾状葉の被膜下領域に T1 強調画像で淡い低信号、T2 強調画像で淡い高信号、拡散強調画像で高信号を示す境界不明瞭な病変を認めた。病変内部には房状や分岐状の形態を示す嚢胞様の T2 強調画像高信号域を認めた。

当院初診時 dynamic CT (Figure 2)：MRI で認めた病変は単純 CT にて境界不明瞭な低吸収域として描出され、造影効果の乏しい房状・分岐状の嚢胞様領域と、遅延性の造影効果を示す領域から構成されていた。

経過：画像所見から病変内に液体貯留の存在が示唆されたが、発熱や炎症反応、肝胆道系酵素の明らかな上昇がなく、肝膿瘍の可能性は低いと考えられた。肝内胆管癌や転移性肝腫瘍などの腫瘍性病変が否定できなかったため経皮的肝生検を施行したが、好酸球浸潤と壊死物のみで腫瘍成分は検出されなかった。生検結果および末梢血好酸球増多から、寄生虫感染が考慮された。病歴聴取で

野生のミョウガの摂食歴があることと、CT では肝吸虫症でみられる末梢の胆管拡張やエキノコックスでみられる娘嚢胞・嚢胞壁の石灰化などは認めず、肝蛭症が最も疑われた。そのため便、十二指腸液の虫卵直接塗抹検査を行うも、虫卵は認めなかった。精査中に症状が改善したため画像フォローを行いながら経過観察の方針となった。1年後のフォローアップ CT では肝腫瘤影はほとんど自然に消失していた。2年後の造影 CT で総胆管の壁肥厚と拡張 (Figure 3) を認めたため追加で MRCP を撮像したところ、総胆管内に T2 強調画像で線状の低信号域を多数認め (Figure 4)、虫体の存在が強く示唆された。経過から肝蛭症を疑い、間隔をあけて 3 回便の虫卵検査 (集卵沈殿法) を行うも、いずれも虫卵は認めなかった。保険適応外であったが宮崎大学医学部感染症学講座寄生虫学教室に肝蛭抗原を用いた半定量的酵素抗体法を依頼したところ結果は陽性となり、肝蛭症と診断された。Triclabendazole を単回投与し一過性に腹痛を認めたが、それまで約 2000/ μL 付近を推移していた好酸球数が正常化し、1 カ月後の MRCP 画像 (Figure 5) で総胆管内の虫体の消失を確認した。なお、CA19-9 については治療介入前から徐々に低下傾向であった。その後も 2 カ月ごとの診察、血液検査と年に 1 回の腹部超音波および MRI 検査を行っているが、再発を示唆する所見は認めていない。

II 考 察

肝蛭症は欧州や中央南アフリカ、東アジアなど

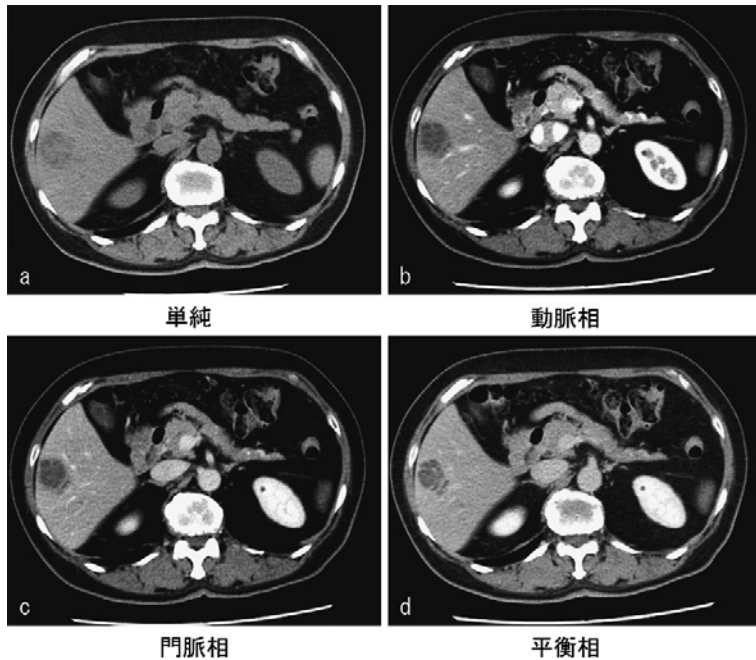


Figure 2. 当院初診時 dynamic CT：単純 CT では肝被膜下に境界不明瞭な低吸収域を認める (a)。病変内部は造影効果の乏しい嚢胞様領域と、遅延性に造影される領域で構成される (b, c, d)。



初診から2年後の造影CT

Figure 3. 初診時より2年後の造影CT：総胆管の壁肥厚と拡張を認める (白矢印)。

でみられる寄生虫感染症であり、51カ国以上で約200万人の感染者が推定されている¹⁾が、日本では極めてまれな疾患である。肝蛭は牛や羊の胆管に寄生しており胆管内で虫卵を孵化し、虫卵は

便とともに体外に排出される。排出された虫卵は水中で孵化しミラジウムが放出され、中間宿主の巻貝に寄生する。巻貝で発育した後セルカリアが巻貝から放出され、クレソンやミョウガなどの水生植物の表面に付着しメタセルカリアとして被嚢化する。それを摂取することで人体に感染する。摂取された後、メタセルカリアが十二指腸内で脱嚢し腸壁を穿通して腹腔内を移動し、肝表面から肝臓内に侵入する²⁾。肝臓内を通過する際に肝実質の破壊や壊死、線維化がおきるが、その時のアレルギーもしくはトキシック反応による症状として発熱や上腹部痛、嘔気などがある³⁾。この急性期の段階を hepatic phase と呼ぶ。Hepatic phase は感染後6～12週間後に出現し、症状は数カ月持続するといわれている⁴⁾。肝臓に滞在した後メタセルカリアは胆管内に移動し、数カ月かけて成虫に発育する (Figure 6)。肝蛭が胆管内にいるこの段階を biliary phase と呼び、感染後約6カ月から出現し10年以上持続するといわれている⁵⁾。

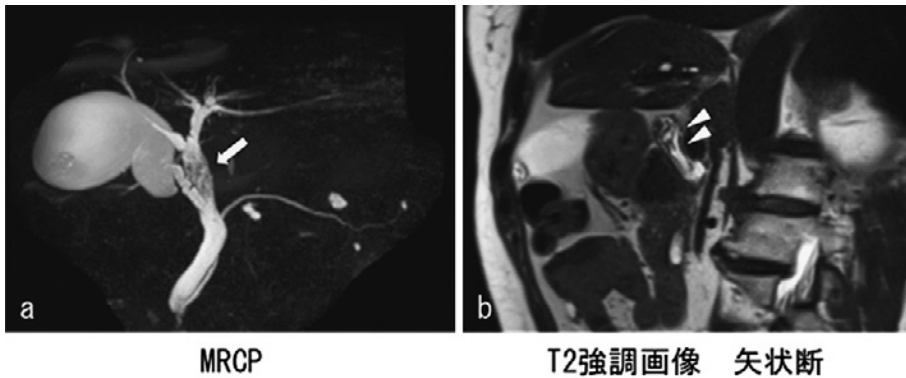
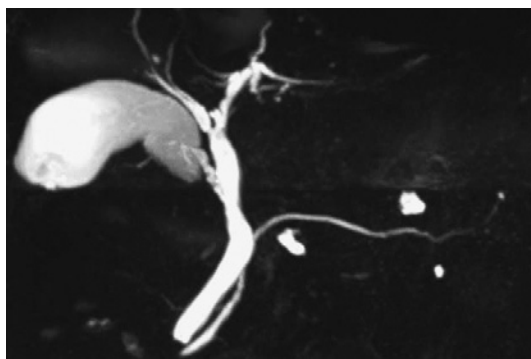


Figure 4. 初診時より2年後のMRCP (a, 白矢印)とT2強調画像矢状断 (b, 白矢頭): 総胆管内に寄生虫を強く示唆する線状の欠損像を多数認める.



治療1か月後 MRCP

Figure 5. 治療1カ月後のMRCP: 治療前に認めた多数の虫体は消失している.

成虫に発育した肝蛭は基本的には無症状であるが時に胆管閉塞をきたし、閉塞性黄疸や胆管結石、胆管炎を合併することがある⁶⁾。医学中央雑誌で「肝蛭」をキーワードとした検索で、これまで65例の肝蛭症の症例が報告されているが、hepatic phaseからbiliary phaseまで経過を画像で追えた症例は本症例のみである。また、まれにメタセルカリアが胆管ではなく皮下や肺、心臓、血管などに侵入するケースも報告されている⁷⁾。

肝蛭症を想起するには上述の通り、水生植物の摂食歴や畜産農家の有無などの病歴が特に重要といえるが、血液検査・画像検査も有用な検査である。血液検査では80%で好酸球上昇を認めたと

いう報告⁸⁾もあり、診断において重要な所見である。CT、MRIでも比較的特徴的な画像所見を呈する。Hepatic phaseでは肝蛭は肝表から侵入してランダムに肝臓内を移動すること、肝蛭の侵入にともなって肝実質が壊死することなどから、肝被膜直下に多発して、壊死物を反映した液体貯留の像を呈することが多い⁹⁾。そのためCTでは結節状の低吸収域を呈し、MRIではT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号、拡散強調画像で高信号の結節像を呈する。また本症例で典型的な所見は認めなかったが、肝蛭が肝実質内を通過した跡、つまり虫道を、CTで線状の低吸収域として確認できるケースも報告されている¹⁰⁾。Biliary phaseでは肝蛭は胆管内に移動しているため、hepatic phaseで認めた炎症性肝腫瘤は消失している。CTでは胆管の壁肥厚や拡張を認め、MRI画像では胆管内の肝蛭を葉状の欠損像として認識することができ、胆管結石も合併して発見されることが多い¹¹⁾。

肝蛭症の診断方法としては、直接的診断法と間接的診断法がある。直接的診断法は便から虫卵を採取する方法である。採取方法としては簡便性の点では市中で実施できるセロファン厚層塗抹法(Kato-Katz法)が優れているが、WHOは虫卵検査のうち沈殿集卵法を推奨している¹²⁾。これは他の採取方法よりも感度が高いといわれているが、それでも虫卵の排泄が不定期であることを考

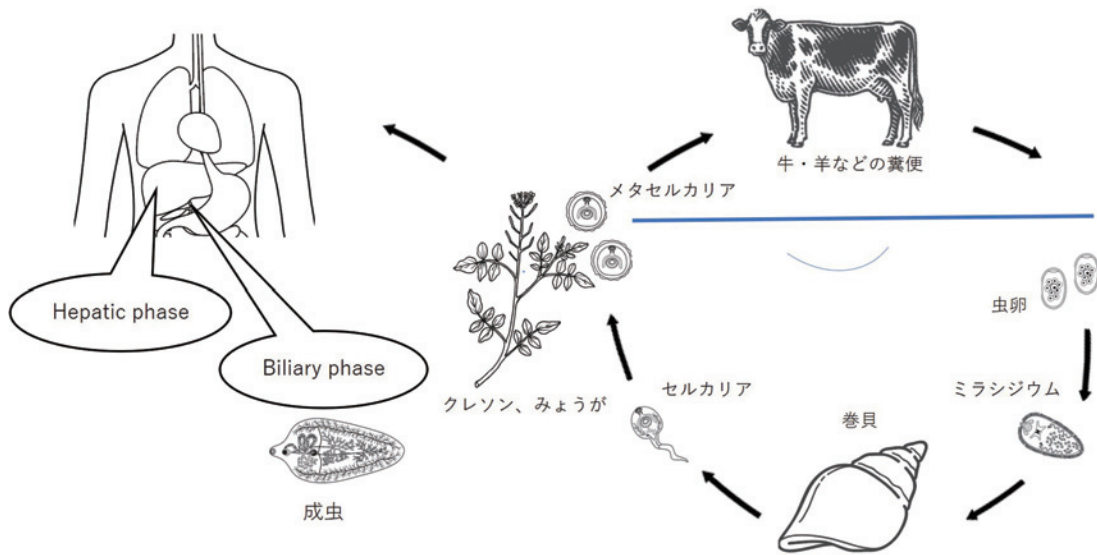


Figure 6. 肝蛭の生活環。

慮すれば診断精度が十分とはいえない。児玉の報告¹³⁾では糞便を用いた検査では全例虫卵は検出されず、胆汁などから虫卵を採取できたのも12%に留まるとされている。胆汁、十二指腸液から虫卵を検出した例は報告されているが¹⁴⁾、患者への侵襲や検査者の手技レベルに依存することなどを考慮すると有用な検査ではないと考えられる。また、虫卵をまだ排出しない hepatic phase において虫卵検査での診断は困難とされている。肝生検によって虫体を検出したケースも報告されている¹⁵⁾が、本症例では確認できなかった。生検で虫体を直接確認した症例は非常に少なく検出率は低いと考えられる。また肝生検を考慮する際、病歴から鑑別としてエキノコックスを疑う場合は生検によって病巣が播種するリスクもあるため注意が必要である。これに対し間接的診断方法である enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) 法を用いた血清抗体測定法は、虫卵検査と比較し感度が非常に高いといわれている。特に肝蛭抗原を用いた半定量的酵素抗体法は感度・特異度が高いとされ、たとえば肝蛭抗原の Fas2 を用いた ELISA 法では感度 92%、特異度 82% と報告されている¹⁶⁾。また急性期の hepatic phase でも感染後 2~4 週間経過してから抗体が検出できる¹⁷⁾た

め、早期診断にも非常に有用である。本症例においても hepatic phase の段階で抗体測定を行っていれば早期診断につながった可能性がある。ただし 2022 年現在で保険適応外であること、検査できる施設が限られていることなどから、容易に行える検査ではないといえる。さらに抗体検査だけでは現感染と既感染の判別が困難なことに留意が必要である。

治療には Triclabendazole の単回投与が推奨されている。Triclabendazole はすべての phase で治療が可能であり、治癒率は 90% 以上といわれている¹⁸⁾。副作用としては駆虫にともなう心窩部痛、悪寒、肝機能異常などがある¹⁹⁾。今回の症例でも服用後に一過性の腹痛を認めた。治療後の臨床所見として好酸球数の正常化、便中の虫卵消失、画像所見の改善があげられる。また治療 12 カ月後に 90% 以上の患者で抗体価が陰性化しているとの報告もあり²⁰⁾、各症例に応じたフォローアップが望まれる。

結 語

Hepatic phase から biliary phase まで画像で経過が追えた貴重な肝蛭症の 1 例を経験した。肝蛭症を積極的に疑う場合には免疫学的な検査を早期に実施すべきである。しかし、容易に行える検査

でないため、病歴、画像所見などから肝蛭症を想起することが重要である。

謝辞：肝蛭抗原を用いた半定量的酵素抗体法を実施いただいた宮崎大学医学部感染症学講座寄生虫学・丸山治彦先生に厚く御礼申し上げます。

本論文の要旨は、日本消化器病学会近畿支部第116回例会（2022年2月）および第108回日本消化器病学会総会（2022年4月）若手優秀演題カンファレンスにて発表した。

本論文内容に関連する著者の利益相反

：なし

文 献

- 1) Mas-Coma S, Valero MA, Bargues MD: Chapter 2. Fasciola, lymnaeids and human fascioliasis, with a global overview on disease transmission, epidemiology, evolutionary genetics, molecular epidemiology and control. *Adv Parasitol* 69; 41-146: 2009
- 2) Moazeni M, Ahmadi A: Controversial aspects of the life cycle of *Fasciola hepatica*. *Exp Parasitol* 169; 81-89: 2016
- 3) Arjona R, Riancho JA, Aguado JM, et al: Fascioliasis in developed countries: a review of classic and aberrant forms of the disease. *Medicine* 74; 13-23: 1995
- 4) Caravedo MA, Cabada MM: Human Fascioliasis: Current Epidemiological Status and Strategies for Diagnosis, Treatment, and Control. *Res Rep Trop Med* 11; 149-158: 2020
- 5) Marcos LA, Terashima A, Gotuzzo E: Update on hepatobiliary flukes: fascioliasis, opisthorchiasis and clonorchiasis. *Curr Opin Infect Dis* 21; 523-530: 2008
- 6) Lefryekh R, Bensaad A, Bensardi F, et al: Hepatic fascioliasis presenting with bile duct obstruction: a case report. *Pan Afr Med J* 28; 44: 2017
- 7) Taghipour A, Zaki L, Rostami A, et al: Highlights of human ectopic fascioliasis: a systematic review. *Infect Dis* 51; 785-792: 2019
- 8) 児玉和也, 大西 尚, 松尾武文, 他: 肝蛭症の3例. *感染症学雑誌* 65; 1620-1624: 1991
- 9) Dusak A, Onur MR, Cicek M, et al: Radiological Imaging Features of *Fasciola hepatica* Infection - A Pictorial Review. *J Clin Imaging Sci* 2; 2: 2012
- 10) Kabaalioglu A, Cubuk M, Senol U, et al: Fascioliasis: US, CT, and MRI findings with new observations. *Abdom Imaging* 25; 400-404: 2000
- 11) Sezgin O, Altintas E, Disibeyaz S, et al: Hepatobiliary fascioliasis: clinical and radiologic features and endoscopic management. *J Clin Gastroenterol* 38; 285-291: 2004
- 12) Report of the WHO Informal Meeting on Use of Triclabendazole in Fascioliasis Control, World Health Organization, 2007
- 13) 児玉和也: 肝蛭症における bithionol と praziquantel の治療効果について. *感染症学雑誌* 71; 1162-1167: 1997
- 14) Mas-Coma S, Bargues MD, Esteban JG: Human Fascioliasis, Dalton JP, ed. CABI Publishing, New York, 411-434: 1999
- 15) Yilmaz B, Köklü S, Gedikoglu G: Hepatic mass caused by *Fasciola hepatica*: a tricky differential diagnosis. *Am J Trop Med Hyg* 89; 1212-1213: 2013
- 16) Espinoza JR, Maco V, Marcos L, et al: Evaluation of Fas2-ELISA for the serological detection of *Fasciola hepatica* infection in humans. *Am J Trop Med Hyg* 76; 977-982: 2007
- 17) Caravedo MA, Cabada MM: Human Fascioliasis: Current Epidemiological Status and Strategies for Diagnosis, Treatment, and Control. *Res Rep Trop Med* 11; 149-158: 2020
- 18) Marcos LA, Tagle M, Terashima A, et al: Natural history, clinicoradiologic correlates, and response to triclabendazole in acute massive fascioliasis. *Am J Trop Med Hyg* 78; 222-227: 2008
- 19) Millán JC, Mull R, Freise S, et al: The efficacy and tolerability of triclabendazole in Cuban patients with latent and chronic *Fasciola hepatica* infection. *Am J Trop Med Hyg* 63; 264-269: 2000
- 20) Apt W, Aguilera X, Vega F, et al: Treatment of human chronic fascioliasis with triclabendazole: drug efficacy and serologic response. *Am J Trop Med Hyg* 52; 532-535: 1995

〔論文受領, 2022年7月5日〕
〔受理, 2022年8月5日〕

A case report : the progress of fascioliasis from hepatic phase to biliary phase

Fumiya OKANO¹⁾, Akihito HARUSATO¹⁾²⁾, Bunta TOKUDA³⁾, Hiroyuki TAKETANI¹⁾, Hiroshi ISHIBA¹⁾⁴⁾, Akifumi FUKUI, Tatsushi OMATSU, Tetsuya OKAYAMA¹⁾, Osamu SATOH³⁾, Tetsuya IMURA⁵⁾, Mika OKITA⁶⁾, Kazuhiro KATADA¹⁾ and Yoshito ITOH²⁾

¹⁾ *Department of Gastroenterology, North Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine*

²⁾ *Molecular Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine*

³⁾ *Department of Radiology, North Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine*

⁴⁾ *Department of Gastroenterology, Osaka General Hospital of West Japan Railway Company*

⁵⁾ *Department of Pathology, North Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine*

⁶⁾ *Department of Internal Medicine, Kyotango City Kumihama Hospital*

This is a case report of fascioliasis that progressed from the hepatic to the biliary phases over 2 years. A woman in her late 60s ate *Zingiber mioga* from the field, which was followed by abdominal pain that occurred 1 month later. Although CT and MRI studies revealed an increase in blood eosinophils as well as multiple hepatic nodules, they vanished quickly. After 2 years, an MRCP study revealed multiple flat lesions, which were diagnosed as adult fascioliasis. Definitive diagnosis was provided by enzyme-labeled antibody method using fasciola-specific antigen. Triclabendazole was administered once to complete the treatment.
