

肝実質内に多房性嚢胞を形成した肝蛭症の一例, その寄生虫学的・免疫学的検討

藤田 紘一郎¹⁾, 月 舘 説 子¹⁾, 荒 木 国 興²⁾,
中 西 弘 有¹⁾, 井 上 啓 爾³⁾, 富 岡 勉³⁾,
野 田 剛 稔³⁾, 土 屋 涼 一³⁾

¹⁾長崎大学医学部医動物学教室

²⁾国立公衆衛生院寄生虫室

³⁾長崎大学医学部第2外科学教室

A Case of Human Fascioliasis with Special Reference to Immunological Diagnosis.
Koichiro FUJITA*, Setsuko TSUKIDATE*, Kunioki ARAKI**, Hirokuni NAKANISHI*,
Keiji INOUE***, Tsutomu TOMIOKA***, Taketoshi NODA*** and Ryoichi TSUCHIYA***
(*Department of Medical Zoology, Nagasaki University School of Medicine, **Division
of Parasitology, the Institute of Public Health, ***The 2nd Department of [Surgery,
Nagasaki University School of Medicine)

Abstract: A case of human fascioliasis with special reference to immunological diagnosis was reported. This is the 31th case report of human fascioliasis in Japan. The patient was a 41-year-old woman who has been living in the Goto Islands of Nagasaki Prefecture and has never been abroad. She has engaged in agriculture and in breeding of cows till the time of admission to a hospital. She has had the swelling of liver, and C.T. scan of the liver revealed multiple space occupying lesion. She was diagnosed to be the bile duct carcinoma at the time of admission, but she showed a high degree of eosinophilia (66% to 51%), so she was also suspected to be suffered from the parasitological disease. No worm egg was found in the stool of the patient, but Ouchterlony's double diffusion test showed the patient to be fascioliasis. Namely, cross reactions were observed among wide range of helminth antigens in the double diffusion test, but these reactions were eliminated by the absorption of patient serum with C-substance, and the patient serum showed a sharp and strong precipitine line only against the *Fasciola hepatica* antigen. Eggs of *F. hepatica* (118 to 128 μ m \times 65 to 80 μ m) were also found in the bile of the patient. The patient was given bithionol 2,000mg per day on alternate days for 20 days and this treatment was treated 3 times. After treatments, eosinophilia disappeared gradually and many cysts in the liver became smaller, but the largest cyst never changed.

Key words: Human fascioliasis, *Fasciola hepatica*, Bithin, Immunological diagnosis
Tropical Medicine, 27(1), 1-8, March, 1985

緒 言

ヒト肝蛭症は、フランスをはじめ世界中に広く分布し、今日まで1,400例を超える報告があると推定されるが、我が国では極めて少なく、これまで30例の報告があるにすぎない、これは、ヒト肝蛭症の疫学が欧米のそれと異なっている点の他に、人畜共通疾患としての重要性が日本の医師の間で認識されておらず、診断法についても問題点が多いことなどに起因していると思われる。

我々は、肝実質内に多房性嚢胞を形成し、胆管癌を疑われた長崎県五島在住の41才の婦人が肝蛭症であることを、免疫学および寄生虫学的方法により診断した。本論文では、本症例の報告と共に、ヒト肝蛭症の診断について、その問題点を検討したい。なお、本症についての詳細な症例報告とその手術適応の問題については、著者ら（井上ら、印刷中）が別に報告する。

症 例

患者：41才、農業・牧畜に従事する主婦

家族歴：特記すべき事なし

既往歴：特記すべき事なし

生活歴：長崎県五島生まれ、その後現在まで他の土地に定住したことはない。農業を営んでいるが幼少より入院時まで主として牛の飼育に従事していた。海外旅行の経験はない。

主訴：発熱・悪寒

現病歴：昭和59年1月頃より40度を越える高熱と悪寒があり、近医を訪ずれ、薬物投与により、いったん下熱したが、2月には再び発熱し、左季肋部痛も伴ってきた。3月14日精査のため五島中央病院に

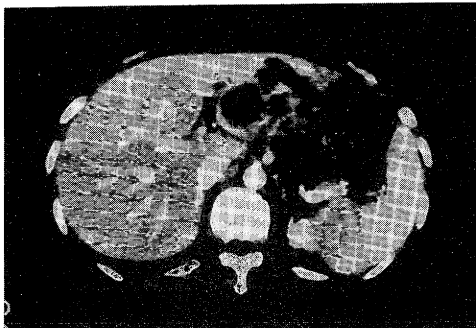


Fig. 1. C. T. scan of the liver revealed multiple space occupying lesion.

入院した。諸種検査の結果、肝左葉胆管癌を疑い、手術の目的で長崎大学医学部付属病院第2外科に転院し、4月19日入院した。なお、この時点で好酸球は66%と高値を示した。

入院時所見：身長145cm. 体重43kg. 栄養良好。貧血・黄疸なし。腹部触診にて、剣状突起より4横指、弾性硬・平面平滑の腫大した肝臓を触知した。圧痛、筋性防御共になし。他の理学的所見も異常なかった。

入院時検査所見：血液所見では赤血球 364×10^4 、白血球7,400であり、白血球分類で好酸球が51%と高値を示した。生化学的検査では、CRPが強陽性になり、ALP, LAP, γ -GTP, γ -グロブリンが軽度上昇していた。超音波検査、肝CTスキャンにより肝内に異常を認めた。すなわち、肝CTスキャンでは、肝左葉の外側に不整形、濃淡不均一の多房性嚢胞を有する腫瘤を認めた (Fig. 1)。血管造影では肝の悪性腫瘍を思わせる所見は得られなかった。

その後の経過と検査所見の変化：患者は初診時より著しい好酸球増多を示し続けたので、寄生虫疾患を考え、数回糞便検査を行ったが、寄生虫卵の検出を見なかった。しかし、免疫血清学的検査により肝蛭症が強く疑われたので、メルツァリオン法により胆汁を採取し、検査したところ肝蛭卵を多数検出した。ただちに、ビチオノール2000mg/dayを隔日に10回投与し、これを計3クール繰り返した。好酸球の変化は、Table 1に示すように、当初30%から50%の高値を示し続けたが、ビチオノール投与後急激に減少した。一度退院し再入院した9月17日には9%にまで低下した。再入院時の胆汁検査では肝蛭卵は検出できなかった。また、肝臓の嚢胞の変化をCTスキャンで観察すると、多くの嚢胞がビチオノール投与後、著しく縮小した。しかし、最も大きい嚢胞は、5ヶ月経過した現在でも縮小傾向を示さなかった。

寄生虫学および免疫学的検査

糞便内寄生虫卵検査：直接塗抹法およびMGL集卵法、AMSⅢ法などで数回、糞便を検査したが、寄生虫卵は全く見出せなかった。

胆汁からの肝蛭卵検査：メルツァリオン法により採取した胆汁を直接鏡検したところ、Fig. 2のよ

Table 1. Changes in the number of peripheral blood cells of the patient

Date of examination Name of cell	Apr.		May			Aug.	Sept.
	20	23	1	7	18	31	17
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	364	377	347	396	372	367	388
WBC ($\times 10^2/\text{mm}^3$)	74	104	71	67	66	28	43
Baso (%)	1	0	3	0	0	1	2
Eosino (%)	51	58	47	30	49	12	9
N-Band (%)	1	2	0	1	0	6	2
N-Seg (%)	27	18	23	41	27	43	49
Lympho (%)	18	20	25	28	22	34	37
Mono (%)	2	2	2	0	2	4	1

うな肝蛭卵が多数検出された。大きさは長径 118 μm から 128 μm , 短径 65 μm から 80 μm の虫卵であった。一方, 感染牛から得られた肝蛭の虫卵は長径 168 μm から 170 μm , 短径 95 μm から 100 μm で, 患者の胆汁から得られた虫卵に比べ, 均一ではなかに大きかった。

寒天ゲル内沈降反応 (Ouchterony 法): 患者血清 (4月21日採取分) を用いて, 以下に述べる種々の寄生虫抗原との間で寒天ゲル内沈降反応を施行した。方法は前回の報告 (藤田ら, 1982) と同様である。使用抗原は, 宮崎肺吸虫 (P. m.), ウェステルマン肺吸虫 (P. w.), 肝蛭 (F. h.), 肝吸虫 (C. s.), 犬回虫 (T. c.), 犬糸状虫 (D. i.), 豚回虫 (A. s.), アニサキス幼虫 (Ani.), 単包虫 (E. g.), 多包虫 (E. m.), 広節裂頭条虫 (D. l.),

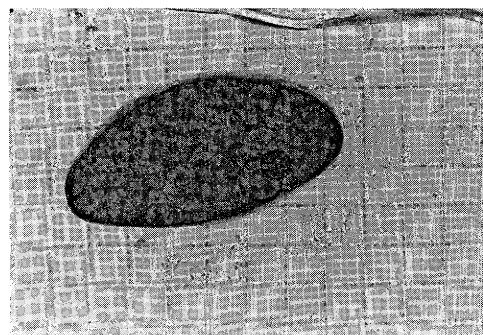
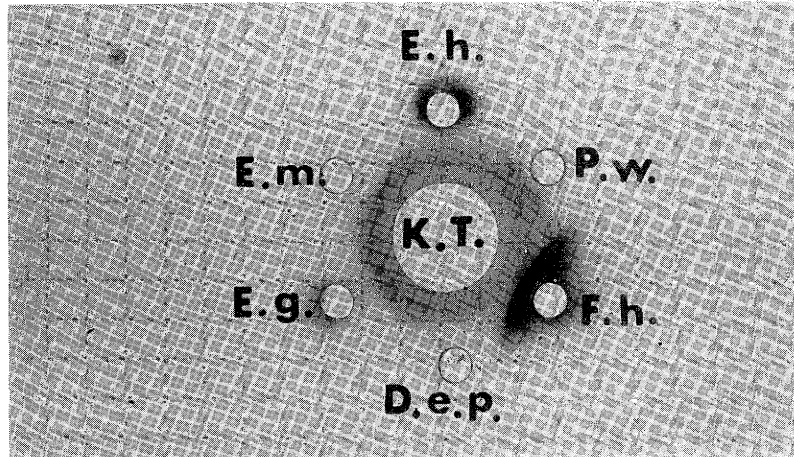


Fig. 2. Egg of *Fasciola* sp. found in the bile of the patient.

The egg seemed to belong to *Fasciola hepatica* from the size of eggs (118–128 \times 65–80 μm).

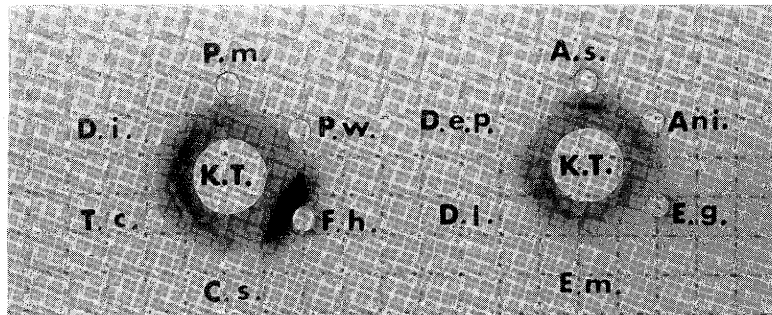
マンソン裂頭条虫のプレロセルコイド (D. e. p.), 赤痢アメーバ (E. h.) の 13 種であった。これらの寄生虫抗原と患者血清 (K. T.) とを用いて, 寒天ゲル内沈降反応を行った。結果を Fig. 3 と Fig. 4 に示す。Fig. 3 に示すように, 患者血清は赤痢アメーバ抗原とマンソン裂頭条虫のプレロセルコイド抗原に対して沈降線を全く形成しなかったが, 上記 2 種以外の抗原に対してはすべて沈降線を形成し, とくに肝蛭抗原に対して著明な沈降線を形成した (Fig. 4)。この段階で, アメーバ赤痢症やマンソン孤虫症は否定され, 患者が肝蛭症である可能性が強く示唆された。

すでに述べたように, この患者は CRP 強陽性であった。この CRP と反応する C 物質は, 多くの寄生虫抗原に含有されていることが知られており (Geyer, 1967), したがって 11 種の抗原にみられた沈降線は, CRP 陽性のための非特異的な沈降線と考えられた。そこで, 患者血清を C 物質であらかじめ吸収し, 吸収後の血清を用いて再度, 寒天ゲル内沈降反応を行った。抗原は豚回虫を除く 12 種が使用された。寒天板を洗浄, 乾燥後アミドブラック 10 B 液で染色し, 沈降線を観察すると, Fig. 5 のように患者血清は肝蛭抗原にのみ反応し, 他の 11 種の抗原には全く沈降線を形成しなかった。次に, 既知の肝蛭患者 2 名の血清 (S. S.: 虫卵が検出された肝蛭症患者血清, S. N.: 虫卵が検出されなかった肝蛭症患者血清) を用いて, 本患者血清 (K. T.) が肝蛭抗原 (F. h.) との間で形成した沈降線が, 既知の患者血清とのそれに融合するか否かについて検討した。結果は, Fig. 6 に示すように, 患者血清



- K. T. : Serum of the patient
 F. h. : *Fasciola hepatica* antigen
 P. w. : *Paragonimus westermani* antigen
 E. h. : *Entamoeba histolytica* antigen
 E. m. : *Echinococcus multilocularis* antigen
 E. g. : *Echinococcus granulosus* antigen
 D. e. p. : Antigen from plerocercoid of
 Diphyllobothrium erinacei (*Spirometra erinacei*)

Fig. 3. Ouchterlony's double diffusion test of the patient serum against various kinds of parasite antigens. The patient serum showed no response against *E. histolytica* antigen and *D. erinacei* (*S. erinacei*) plerocercoid antigen.



- K. T. : Serum of the patient
 P. m. : *Paragonimus miyazakii* antigen
 D. i. : *Dirofilaria immitis* antigen
 T. c. : *Toxocara canis* antigen
 C. s. : *Clonorchis sinensis* antigen
 A. s. : *Ascaris suum* antigen
 D. l. : *Diphyllobothrium latum* antigen
 Ani. : *Anisakis* antigen

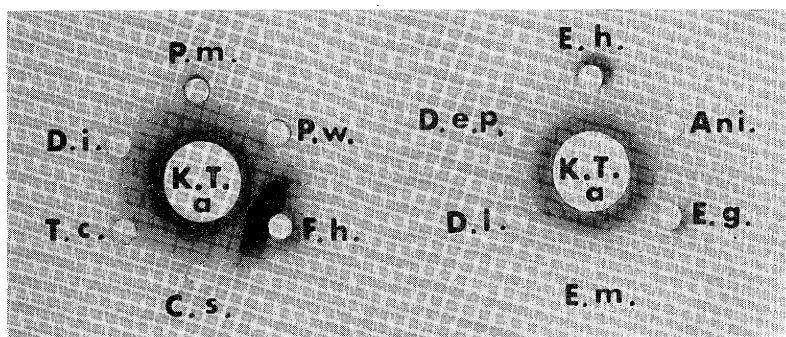
Fig. 4. Ouchterlony's double diffusion test of the patient serum against various kinds of parasite antigens. The patient serum responded almost all parasite antigens.

の肝蛭抗原に対して形成した沈降線は、既知の2名の肝蛭症患者に見られる沈降線と完全に融合し、免疫血清学的に本患者が肝蛭症であることが診断された。

補体結合反応 (CF 反応) : 薬物治療の治癒判定には、補体結合反応が有用であるとされている。我々は、Yokogawa et al. (1962) に準じて、50%溶血法による補体結合反応を、経時的に採取した患者

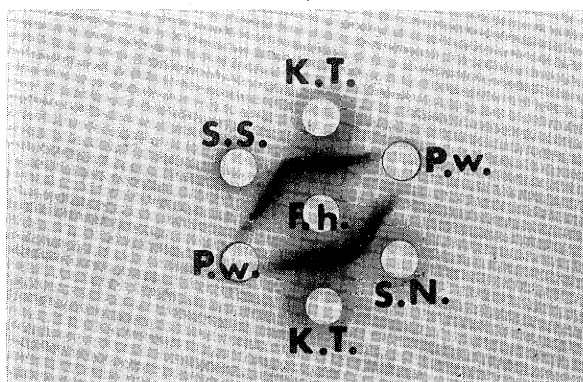
血清と肝蛭成虫由来の VBS 抗原 (蛋白質量120 μ g/ml) との間で行った。4月21日採取血清では、1:160以上の強陽性を示したが、治療開始後徐々に抗体価は減少しはじめ、6月14日は1:144.3、7月26日には1:123.3、12月20日には1:96.1まで減少した。なお、既知肝蛭症患者血清 (S. S.) の治療後の CF 反応の抗体価は1:145であった。

感染源調査: 患者は、セリ・タガランなど川辺の



K. T. a : The patient serum absorbed with anti-CRP

Fig. 5. Ouchterlony's double diffusion test of the patient serum absorbed with C substance against various kinds of parasite antigens. The patient serum responded against only the *F. hepatica* antigen.



F. h. : *Fasciola hepatica* antigen

K. T. : Patient serum of this case

S. S. : The serum of the patient infected with *F. hepatica* and having eggs.

S. N. : The serum of the patient infected with *F. hepatica* but having no egg.

Fig. 6. Ouchterlony's double diffusion test of the *F. hepatica* antigen against the patient sera from three patients infected with *F. hepatica*. The precipitin line of the patient serum (K. T.) fused completely into the lines from the two known cases of *F. hepatica* (S. S. and S. N.)

水草を食べたことはない。牛の肝臓など家畜の肝臓を生食したこともない。ただ、患者の家では、人や牛の糞便を現在まで肥料として使っており、自分たちの食料にする野菜にもこれらを肥料として使用していた。なお、患者の家族には患者と同様の症状をもつ人は居なかった。

従来、日本ではヒトの肝蛭症は極めて稀とされていた。確かに、日本のヒト肝蛭症の疫学は欧米のそれと異なるので、欧米のように数百名単位の大発生が起こる事態はないと思われるが、酪農地帯で発生する上腹部痛を主訴とする疾患の中に、かなり本症が存在し、見逃がされていたと思われる。これまで、我が国で報告されたヒト肝蛭症は、ほとんど長野県および山梨県に集中している。大島（1972）は、その理由を詳しく追求しているが、要するに、両県とも酪農と有畜農業を奨励する県であり、家畜肝蛭症の発生の高い地方であり、ヒト症例も偶然に発見される可能性が高かったということが言えるようである。酪農と有畜農業が盛んな他の県でも、長野や山梨と同程度の発生は見られるのではないかと、ことに免疫学的手段による集団検診と、農村の健康管理にあたる医家の関心を高めることにより、今後かなりの人体例が各地で見出されるであろうと大島（1972）は述べている。

考 察

欧米におけるヒト肝蛭症の感染源のほとんどが、肝蛭感染牛または羊の放牧地に、野生または栽培された water cress（オランダガラシ）の生食によるものである。一方、日本における家畜の肝蛭症の流行形態は、水田耕作と関連したものであり、水辺の植物を家畜に緑餌として与えたために感染したものは少ないと考えられる。したがって、日本における人体感染も稲刈り労働の際に起こるのが主であろうと大島（1972）は推察している。すなわち、畜舎の排泄物を堆肥として、ヒメモノアラガイのいる水田に投入すると、メタセルカリアは发育して稲の茎の根元20cm のところに付着する。ヒトがここを握ると、手指に容易にメタセルカリアが付着し、その手で飲食物を取る時感染すると考えられる。一方、吉田ら（1962）は、肝蛭症が都市にもかなり見られ、牛の肝臓や消化管を生食した後に発症する例があることから、牛の消化管や肝臓に脱糞後間もない幼虫

が存在し、ヒトがこれを生食した時、その幼虫が再びヒトに移行して感染するのではないかという説を出している。

本症例の場合、患者の家族は牛の排泄物を肥料として、自分達の食料とする野菜に現在まで使用していたという。また、牛の堆肥を田畑に投入する習慣は、五島では一般的に行われている。一方、患者は、牛の肝臓などを生食したことは一度もないと述べている。本症例の場合、我々は、肝蛭の感染経路がこれらのうちどれに起因するかということをはっきりとすることができなかった。五島地域において、さらに詳しい調査と住民の集団検診を行うことによって、新たな肝蛭症の発現とその感染経路を明確にすることが出来るものと考えられる。

肝蛭の種については問題点が多く、まだ一定の結論が得られていない。現在、肝蛭属（genus *Fasciola*）には9種知られているが、重要な種はそのうち肝蛭（*Fasciola hepatica*）と巨大肝蛭（*F. gigantica*）である。この両者の違いは、成虫と虫卵の大きさで、後者の方が大きいというだけの違いである。吉田（1982）は、我が国に分布するのは *F. gigantica* としているが、世界に分布する肝蛭を観察すると、ヨーロッパが最も小型で、次いでオーストラリアの肝蛭と次第に大きくなり、アメリカが多少大きくなって、日本を含めたアジアの肝蛭が最も大きいというように大きさの順次性が見られる。また、我が国で人体から見出された14例の肝蛭卵の計測値をみると、5例が肝蛭、7例が巨大肝蛭の範囲に入り、2例は中間値であった。本症例の場合、虫卵を計測すると比較的小さい卵であり、肝蛭の範囲に属していた。大島（1972）は、日本におけるヒト寄生肝蛭の種別は *F. hepatica* と *F. gigantica* とに分断されるべきではなく、家畜の場合と同様、結論をしばらく保留すべきだとしている。

我が国において、ヒト肝蛭症の報告が少ない理由の一つに、診断上の問題点が多いことがあげられている。ヒト肝蛭症の最も確実な診断は、本症例のように12指腸ゾンデによる胆汁中の虫卵の検出である。糞便中の虫卵の検出も次いで重要であるが、この場合は検出法として中性洗剤および非イオン性界面活性剤を使用しないとうまく行かないということを知らなければならない。大島ら（1958）は、従来用いられてきたホルマリン・エーテル法や希塩酸エ

ーテル法は、糞便中の虫卵が遠心沈渣に回収される率が、それぞれ5.3%と8.6%にすぎず、これらの方法は肝蛭診断には不適であることを指摘している。

我々は、肝蛭の診断法として本症例の場合のように、寒天ゲル内沈降反応が有効だと考えている。それは、同一血清について一度に多数の寄生虫抗原で検査できるということ、その結果、種々の寄生虫症を鑑別診断できるからである。原因不明の疾患で、好酸球値が高い状態のまま症状が移行する時には、寄生虫疾患を念頭に入れ、本法をまず行うべきであろう。荒木(1983)は、最近の4年間に扱った450例の症例のうち、主として寒天ゲル内沈降反応で77例(17.1%)に10種類の寄生虫症を診断している。しかし、肝蛭症の免疫診断を行う際には、肝蛭抽出物のなかに、C物質として知られる肺炎双球菌莢膜多糖体が存在していることに留意しなければならない。これは、炎症あるいは組織崩壊の際、血清中に現われる、いわゆるCRPと反応する物質である(Geyer, 1967)。また、肝蛭虫体成分には、宿主の肝臓と共通する抗原も有し、肝疾患の自己免疫の過程が関与すれば、当然血清抗体と反応するようになる(Capron, 1971)。したがって、肝蛭症の免疫診断を行う場合には、このような抗原物質の存在を考慮に入れながら、慎重に施行すべきであろう。

1981年以来今日まで我が国で報告された肝蛭症は

4例である。これらすべての症例が、肝臓内寄生例(加藤ほか, 1981, 粕谷ほか, 1982, 金沢ほか, 1984)であり、いずれも肝臓のCTスキャンにより、multiple space occupying lesion像を示したものである点、注目される。今後、肝臓にCTスキャンや超音波にて、このような異常像を認め、好酸球増多を示す症例に関しては、肝蛭症の可能性も十分考慮に入れ、慎重に診断すべきであろう。

結 語

本邦31症例目のヒト肝蛭症について、とくに寄生虫学および免疫学的診断法を中心に報告した。患者は41才の長崎県五島に在住する主婦で、農業に従事し、牛の飼育を主な仕事としていた。患者には肝腫大があり、肝のCTスキャンや超音波診断にて、肝実質内に多房性嚢胞の形成が見られた。はじめ胆管癌が疑われたが、好酸球が高値を示し続けたので、寄生虫疾患を考え、免疫学的検査を行ったところ肝蛭症と診断された。胆汁中からも肝蛭卵が検出された。ピチオノール2000mg/dayを隔日に10回投与し、これを計3クール繰り返した。その結果、好酸球は減少し、多くの嚢胞が著しく縮小したが、最大の嚢胞のみはほとんど不変であった。我が国のヒト肝蛭症の疫学や免疫診断法の問題点についても論議した。

謝 辞

本研究の一部は、昭和57年度長崎県医師会医学助成金の援助のもとになされた。記して謝意を表します。

文 献

- 1) 荒木国興(1983): ゲル内沈降反応による寄生虫症の診断, 病理と診断, 1(10), 1384-1388.
- 2) Capron, A. (1971): Parasitisme et Immunité. Jap. J. Parasit. 20(4), 253-254.
- 3) 藤田紘一郎, 荒木国興, 本井智己, 藤田一之, 月館説子, 小田 力, 森 章夫, 松田 肇(1982): 免疫学的に診断された皮膚顎口虫症の最近の一例, 熱帯医学, 24(1), 1-7.
- 4) Geyer, E. (1967): Elektrophoretische Analysen an *Fasciola hepatica*-Totalextracten. Z. f. Parasit. 28(4), 352-369.
- 5) 金沢 保, 小林 仁, 横川宗雄, 湯口恭利, 久保田仁(1984): CT スキャン, 超音波検査で肝に異常像を認め、免疫血清学的に人肝蛭症と診断された二例, 寄生虫誌, 33(1補), 13.
- 6) 粕谷志郎, 沢田 健, 納土良郎(1982): 好酸球増多により見出された肝蛭症と思われる一症例, 岐阜医紀, 30(6), 1031-1038.

- 7) 加藤謙吉, 武田 昭, 隅谷護人, 狩野庄吾, 高久史麿, 笠原 忠, 小山博誉, 中野康平, 荒木国興 (1981): 肝蛭症の一例, 寄生虫誌, 30(増), 132.
- 8) 大島智夫, 赤羽啓栄, 島津 武 (1958): 人肝蛭症における虫卵検出ならびに同定法, 寄生虫誌, 15(増), 551.
- 9) 大島智夫 (1972): 家畜・人の肝蛭症, 85-104, 日本獣医師会, 東京.
- 10) Yokogawa, M., Tsuji, M. and Okura, T. (1962): Studies on the complement fixation test for paragonimiasis as the method of criterion of cure. Japan. J. Parasit. 11(2), 117-122.
- 11) 吉田幸雄, 三宅健夫, 中西靖郎, 西田桓一郎, 山敷祐亮, 石川文夫, 藤坂邦彦, 田中昭男, 江原真一郎 (1962): 肝蛭 (*Fasciola* sp.) の人体寄生 2 例ならびに Bithionol による本症の治療, 寄生虫誌, 11(5), 411-420.
- 12) 吉田幸雄 (1982): 図説人体寄生虫学Ⅱ版, 152-155, 南山堂, 東京.