 臨 床

顎口虫に起因すると思われる肝肉芽腫の1治験例

岐阜県立医科大学乾内科

後 藤 俊, 岩 田 知子

同竹友外科

佐 藤 収, 三 島 敏雄, 山 田 弘

同寄生虫学教室

飯 田 正 雄

A CASE OF MULTIPLE GRANULOMATA OF THE LIVER,
PROBABLY INDUCED BY GNATHOSTOMA-INFECTION

BY

Shun Gotō, Tomoko Iwata

1st Department of Internal Medicine, Gifu Prefectural Medical School

Osamu Sato, Toshio Mishima, Hiroshi Yamada

2nd Department of Surgery

Masao Iida

Department of Parasitology

梗概 40才の女子で、既往にライギヨを食べたことがあり、昭和34年4月数回の胆石痛発作をくり返したため、胆石症と診断して同年6月開腹術を行なった際、偶然にも多発性肝肉芽腫の合併を見出した。術前並びに術後に頑固な微熱と末梢血の著明な好酸球増多がみられた。8月下旬から主に腰殿部に移動性皮下腫脹を来すようになり、顎口虫の皮内反応が強陽性であったため、スパトニン錠(diethylcarbamide)の内服を2週間行なった後、この皮下腫脹を切除した。その後皮下腫脹は消失し、11月頃から末梢血の好酸球増多は著明に減少し始め、微熱も漸次間歇的になってきたので、昭和35年1月再度開腹したところ、肝の肉芽腫様結節は全く消失して硬変像を呈した。以上のことからわれわれの観察した多発性肝肉芽腫は顎口虫体あるいは虫体成分を核として起こった一次アレルギー性炎に起因すると考えられる。

ヒト、動物の諸臓器でしばしば寄生虫が偽結核結節様肉芽腫を産生する。その所見については、既に長田¹⁾がヒトの肝の猾粒条虫(Echinococcus)及び家兎肝の囊尾虫(Cysticercus)について、仁保ら²⁾もヒトの肝のEchinococcusで、仲村³⁾は家兎肝の回虫について、それぞれ肉芽腫の形成を認めている。しかるにヒト顎口虫感染に伴な

つて肝肉芽腫を惹起した症例については未だ報告がみられない。

われわれは最近顎口虫に感染すると思われる肝肉芽腫の1例を経験したので報告する。

症 例

■■■■■, 40才, 女子, 無職。

主訴: 腹部膨満, 食欲不振。

家族歴： 特記すべきものはない。

既往歴： 昭和25年7月虫垂切除術，昭和28年2月癒着性骨盤結合組織炎のため子宮全摘術を受けた。性病を否定。なお昭和33年10月中旬ライギョの刺身を食したことがある。

現病歴： 約3年前から便秘に傾き，7～10日に1行位で，当時から鞏膜の軽度の黄染に気付いていたが，他に苦痛もなく放置していた。昭和34年4月4日天ぷらを食べて約2時間後，突然腹部全体，殊に心窩部から右下腹部に亘る痼痛，37.5℃

の発熱，冷汗，腰痛を伴う発作を来し，この疼痛は右背部から右肩へ放散し，約10時間後自然に消退した。しかし翌日朝食後直ちに同様の痼痛発作が起こり，翌々日も再び同様の発作を来した。この間37.5℃前後の発熱が続き，その後痼痛発作が起こらないにかゝらず持続している。発作後腹部膨満，便秘が増強し，食欲が減退してきたので6月5日当科に入院した。なお無胆汁様便の排泄を認めていない。

現症： 体格中等，やゝやせて，皮膚は亜黄疸

第1表. 血液検査所見

		1959 6, June	17, June	24, July	18, Aug.	4, Sept.
赤血球		406×10 ⁴	359	466	491	360
血色素量		80%	77	91	84	70
白血球		16800	24400	12800	18800	12000
好中球	杆状核	13.0	11.0	6.0	4.0	24.0
	Ⅱ核	9.5	7.5	6.5	5.0	15.0
	Ⅲ核	1.0	2.5	1.0	3.0	2.0
	Ⅳ核	0	0.5	0.5	2.0	0
好酸球		53.5	62.0	53.5	65.0	28.5
好塩基球		0	0	0	0	0
リンパ球	大	0	0	0.5	3.0	0
	中	5.5	2.5	7.5	6.0	5.0
	小	16.5	13.0	21.0	8.0	23.0
単球		1.0	1.0	3.0	3.0	2.0
形質細胞		0	0	0.5	0	0.5

		1960 9, Jan.	11, Feb.	15, Apr.	20, July
25, Oct.		376	417	355	476
		88	92	85	95
		5600	6800	8200	7200
20.5	32.0	16.0	11.0	15.5	15.5
		19.0	16.0	20.5	24.0
		7.0	8.0	9.0	6.5
		0	1.0	0.5	1.5
		34.0	10.5	9.5	5.5
		0	0	2.0	0
1.5	32.0	7.5	2.5	6.5	5.5
		12.5	19.5	14.5	10.5
		20.5	28.0	19.0	28.0
		3.0	3.5	4.0	3.0
		0	0	0	0

色で、前頸部に1個の蜘蛛状血管腫が認められる。なお回盲部及び正中線で臍以下恥骨縫合に達する手術痕がある。脈拍約80、整で緊張やゝ弱、血圧は最高106、最低64mmHg。結膜、瞳孔に異常なく、鞏膜は亜黄疸色を呈する。舌は薄い白苔に蔽われ、リンパ節は頸部、腋窩にそれぞれ半米粒大ないし米粒大のもの数個を触知するも、軟で圧痛もない。胸部では心、肺に異常なく、肺肝境界は右鎖骨中線上第7肋骨高。腹部は慢性に軽度膨満し、腹壁静脈弩張、蠕動不穏なく、肝は右鎖骨中線上半横指触れ、辺縁鋭利、軟で、胆嚢部に著明な圧痛を認めるが、脾は触れない。腹水徴候なく、ボアス、小野寺圧痛点陽性である。下肢に浮腫なく、腱反射はやゝ減弱している。

検査所見：糞便は潜血陽性で多数の鉤虫卵が認められたが、尿は異常がない。末梢血液所見は第1表の如く、当初に著明な白血球数及び好酸球の増多がみられたが、幼若細胞の出現は認められなかった。栓球211,120、網状赤血球7%、出血時間2分30秒、凝固時間開始6分、完結18分、ルンベル・レーデ現象中等度陽性。骨髓穿刺液の所見は第2表の如くで好酸球の増多が見られ、好酸球顆粒はよく発達して、時に大型のものもあるが、全体によく揃っており、特に病的と考えられる細胞はない。赤沈1時間76mm、2時間103mm、血液ワ氏反応陰性。肝機能検査は第3表の如くで、血清総コレステロール193mg/dl、エステル型114mg/dl、血液培養陰性。十二指腸ゾンデ法でB胆汁は約50cc、黒褐色で少量の粘液を含み、モイレングラハト指数300、多数の胆砂と少数の白血球がみられたが、虫体、虫卵は認められなかった。胸部X線像、消化管X線透視では異常なく、胆嚢造影で胆嚢に5円貨大の胆石陰影1個が認められた。なお脊椎骨、肋骨のX線像には異常を認めなかった。又家族の血液検査を父、母、兄、姉、妹2人について行なったが、好酸球増多は認められず、検便でも虫卵陰性であった。

臨床経過：入院後も37.3~37.5℃の熱、食欲

第2表. 骨髓像

		6, June 1959		15, Apr. 1960	
有核細胞数		278, 500		194, 500	
骨髓芽球		2. 4%		0. 2	
好中球	前骨髓球	1. 8	54. 2	2. 6	69. 8
	骨髓球	9. 2		12. 0	
	後骨髓球	7. 6		10. 8	
	杆状核	31. 2		31. 6	
	分葉核	4. 4		12. 8	
好酸球	前骨髓球	1. 0	27. 2	0. 2	12. 0
	骨髓球	7. 2		3. 2	
	後骨髓球	4. 2		0. 8	
	杆状核	7. 8		1. 0	
	分葉核	7. 0		6. 8	
好塩基球		0. 6		0. 4	
リンパ球		14. 6		16. 6	
単球		1. 0		1. 0	
有糸分裂		0		0	
前赤芽球		1. 0		0	
大赤芽球	塩基性	2. 0	4. 0	2. 4	3. 0
	多染性	2. 0		0. 6	
	正染性	0		0	
正赤芽球	塩基性	0. 6	17. 6	1. 0	16. 0
	多染性	14. 4		14. 6	
	正染性	2. 6		0. 4	
有糸分裂		3		1. 8	
巨核球		0. 2		0	
細網細胞		1. 0		0. 6	
形質細胞		0. 6		2. 6	
組織肥満細胞		0		0	

不振、腹部膨満が続いたので、6月18日からクロラムフェニコール1日2g4日間投与するも解熱せず、胆嚢切除のため外科へ転科させ6月23日開腹術を行なった。手術時、胆嚢内に指指頭大金平糖形の結石1個が触診でき、胆嚢管の総胆管への合流部の右後方に雀卵大、弾力性軟でやゝ扁平なリンパ節1個を認め、更にファーター氏乳頭部に当る脾頭部に拇指頭大、硬固で表面やゝ粗大瘤状の硬結を触れた。肝はほぼ正常大であるが、意外にも右葉の全表面（横隔面、内臓面共）にほぼ小豆大、帯黄白色で肝表面からやゝ隆起した硬固な結節が多数島嶼状に散在し、一部融合したものも認

第3表. 肝機能検査

	'59 6, June	'60 7, Jan.	'60 6, May
黄疸指数	15	5	5
ヘバト 30分	20%		
45分	15%	5%	10%
コバルト反応	R ₁	R ₅	R ₅
カドミウム反応	R ₅	R ₅	R ₅
C. C. F.	+	+	+
T. T. T.			3.3
硫酸亜鉛反応			4.7
アルカリフォスファターゼ			8KAu.
血清総蛋白	8.6 g/dl	6.4	6.7
アルブミン	43.3%		56.4%
α ₁ -グロブリン	3.7		5.3
α ₂ -グロブリン	8.9		7.4
β-グロブリン	13.3		12.5
γ-グロブリン	30.8		18.4
A/G 比	0.76		1.29

められた。ために臍頭部癌の肝転移を疑って手術は肝の試験切除のみに止めた。なお肝左葉，脾，胃腸には視診，触診上全く異常は認められなかった。肝の試験切除片を見るに，深部にも同様の大きさの結節の存在がみられた。その組織所見は第1図の如く，中心に主として好酸球，一部単球，好中球から成る細胞集塊がみられ，大部分は壊死に陥っている。この壊死巣の周囲は増殖した線維芽細胞で囲繞され，そこに著明な好酸球浸潤がみられる。肝細胞は圧迫萎縮の像を呈し，島状に分離残存している。又間質結合織及び胆管は増殖し，

第1図. 昭和34年6月手術時の肝組織像

肝小葉内に及ぶ線維芽細胞の増殖を認める。こゝにも好酸球を主とする細胞浸潤がみられ，実質内にも波及している。肝細胞索は著しく乱れ，所々にも出血巣がみられ，肝細胞は一般に圧迫萎縮の像を呈し，一部脂肪変性に陥つた所もみられる。なお肝結節の連続切片標本作製して検索したが，虫体及び虫道は見出されなかった。

術後ペニシリン1日30万単位，ストマイ1gの注射を続けた後，7月2日再手術して胆嚢切除を行なった。手術時前回と同様に肝右葉の両面に多数の結節が認められた。術後直ちにマイシリン1日1gの筋注を5日，次いでクロラムフェニコール1日2gを2週間，エリスロマイシン1日1.2g10日，更にアクロマイシン1日2g12日，次いでペニシリン1日30万単位26日間の投与を行なうも術前の熱型と殆ど変化なく，依然として37.2～37.6℃前後の弛張熱が持続した。術後鉤虫を駆除するために7月12日からウォーミン1日4g8日間，次いで7月20日，23日，28日の3回テトレンを服用させた結果，8月10日，20日，9月4日の3回に亘る糞便の虫卵培養は陰性に終つた。しかるに8月20日夜から突然左側腹壁肋弓下で皮膚に漸慢性発赤腫脹を来とし，局所熱感，圧痛強く，浮腫状であつたが，この炎症性腫脹は漸次下降して25日には左腰部に移動し，次いで28日には消失した。しかるに31日には左大陰唇部に癰痒性腫脹を来とし，9月3日に消失した。ために9月1日からコーチゾン1日25mgの筋注を5日間行なつたが，9月13日再び右坐骨部皮下に浮腫性腫脹を来とし，約5日を経て消失，10月1日と15日に再び同部位に腫脹の出現，消失をくり返したので，10月5日からスパトニン1日9錠2週間の連続投与を行なつた。しかるに10月24日には右腰部に浮腫性腫脹が現われ，それが28日には右坐骨部に移動したので，同日この部分の皮下腫脹を広範囲に切除した。切除標本を組織学的に検するに，この腫瘍は殆ど全部が皮下脂肪織で，増殖した結合織により大きく円形乃至橢円形に分割され，更にその中の個々の細胞も分岐した結合織によつて囲まれて

第2図. 昭和35年1月手術時の肝組織像

おり、結合組織内には主に好酸球、一部単球及び好中球から成る強い細胞浸潤がみられた。しかし連続切片標本でも虫体は検出できなかつた。

その後昭和35年6月迄この様な皮下腫脹は全く現れない。しかしなお時々殊に夜間37.3～37.5℃の発熱があるが、その頻度は漸次間歇的になり、自覚症もなく、末梢血の好酸球増多も11月頃から著明に減少してきたので、その後の肝の変化を確認するために昭和35年1月21日再び試験開腹を行なつた。肝は右葉、左葉共にほぼ正常の半分の大さに減じているが、表面平滑、色調もほぼ正常で、その他の腹部諸臓器に著変を認めなかつた。肝組織の試験切除標本の所見は第2図の如く、グリソン氏鞘を中心にして間質結合組織が増殖し、一部では癒合して硬変像を呈している。間質結合組織には小円形細胞を主としたかなり強い細胞浸潤がみられるが、前回の標本の如き好酸球浸潤は認められない。肝細胞は細胞索が離解して浮腫状を呈し、一般に圧迫萎縮の像を示している。

術後経過は順調で2月20日退院後も、時々37.4～37.5℃前後の発熱がみられたが、これも4月頃から消失し、末梢血好酸球も7月にはほぼ正常値に復した。なお顎口虫の皮内反応を右前膊内側に施行した結果は昭和34年9月20日発赤32×40mm、硬結11×12mm、昭和35年2月10日発赤20×40mm、硬結11×12mm、同年7月20日発赤26×38mm、硬結10×13mmであつた。

考 案

顎口虫は本来ネコ、イヌ、ブタ、イノシシ、イ

タチ等に寄生し、ヒトに見られる顎口虫症は殆どがその幼虫によつて惹起される。日本には有棘顎口虫 *Gnathostoma spinigerum*, *G. doloresi*, *G. nipponicum*, *G. hispidum* の4種が分布しているが、大部分は有棘顎口虫の感染である。これら顎口虫の發育史の中で第1中間宿主はケンミジンコ、第2中間宿主は顎口虫の種類によつて異なるが、有棘顎口虫では淡水魚類、殊にライギョ（カムルチー）が多い。顎口虫の感染はこれら淡水魚の摂食により起こるが、磯部²⁾がネコ、イヌにライギョを摂食させた実験では幼虫が胃或は十二指腸壁を穿通して腹腔内へ脱出し、摂食後5日以後100日前後迄は二、三の例外を除いて常に肝実質内に検出された。腹腔内へ出た虫体は恐らく一度肝内に侵入し、そこで一定度發育をなして後、成虫となつて胃壁へ戻る迄は選択的な経路をとることはないようで、腹壁の筋層内や腹腔内、横隔膜筋層等を自由に歩き廻つた末、胃の外表から侵入するようである。しかしヒトでは殆どが幼虫の状態に止まり、成虫に發育し得ないようである。ためにヒトの顎口虫症では殆どが皮膚又は皮下組織内に移動性虫道を形成して、いわゆる *creeping disease* を来とし、組織内に虫道乃至組織の断裂を認めるが、時には虫結節に好酸球及び遊走細胞の浸潤が著明で、肉芽腫様変化を呈することがある。磯部²⁾、相良³⁾らはイヌ、ネコ、ダイコクネズミ等の宿主肝に虫道によるモザイク様変化を認めたが、幼虫感染後の肝の変化として興味深い。

本症例は偶然にも胆嚢別出術のため開腹した際見出されたもので、肝右葉の全表面のみならず、内部にも多数の結節が散在性に認められた。この結節は恐らく虫体或は虫体成分を核として肉芽腫様変化を起こしたものと考えられる。本間⁴⁾は回虫、鉤虫の水抽出液をシロネズミの皮下組織、肝、脾内に接種して、接種部位の肉芽腫様変化を詳細に記載し、又長田⁵⁾はヒト肝の *Echinococcus* 及び家兎肝の *Cysticercus* の数例に肉芽腫形成を観察し、その組織学的変化を3期に分けて記載した。すなわち第1期は滲出期で病変が主に血管、結合組織

系に現われ、間質結合組織の細胞増加と円形細胞浸潤、血管内膜及び外膜の肥厚、殊に硝子様変性並びにグリソン氏三角の血行停止及び実質内出血、更に血管腔に血栓形成が見られる。第2期の肉芽腫形成期には肉芽腫が殊にグリソン氏鞘に近接して生じ、中心の虫体壊死物質への軽度の滲出と白血球遊走を来す。この壊死の周囲には間葉性リンパ球様細胞の浸潤が起こり、これはしばしば類上皮細胞に分化する。第3期が器質化期である。この肉芽腫像は *Echinococcus*, *Cysticercus*¹⁾ や仁保ら²⁾ の見た肝 *Echinococcus* でも本質的に同じで、武田ら³⁾ はこれを虫体抗原による慢性アレルギー性肉芽腫と考えている。このようなアレルギー性機序に基づく臓器の増殖性変化に関する実験をみるに、松村ら⁴⁾ は回虫感染モルモットに回虫卵を投与して肺及び肝に巣状に好酸球を混ざる円形細胞浸潤を認めたが、無感染モルモットにはこのような変化はみられないと述べ、赤松⁵⁾ は家兎を回虫体液液で頻回感作して、肝小葉内の所々に単球様細胞結節を認めている。アレルギー性炎の組織学的変化については、Büchner⁷⁾ らによれば即時反応と遅延反応に二大別されている。その差異は前者が血管障害が強く、しばしば血栓形成及びそれに伴う出血が主体であり、浸潤細胞も好中球が主であるのに反し、後者では血管障害が割合に少なく、何れかといえば単球、組織球の浸潤が主であると述べているが、長田⁸⁾ の観察した所見と対比するに時期的な差を示したものと思われる。

本症例の当初の肝の組織所見は肝実質内出血がやや強いが、血栓形成はみられず、中心の浸潤細胞は主に好酸球で、一部に好中球と単球が認められ、大部分が変性壊死に陥り、周囲に線維芽細胞の増殖が起こり始め、そこに著明な好酸球浸潤が認められる点から、即時反応と遅延反応の中間期、即ち長田のいう滲出期から肉芽腫形成期への移行像と考えられる。只病変部とグリソン氏鞘との間に明らかな関係は認められなかつた。なお非常に著明な好酸球の浸潤は顎口虫並びに鉤虫とい

う寄生虫性の炎症の他に、アレルギー性炎のためにかゝる好酸球性反応が主体をなしてきたのであろう。この所見は本間⁹⁾、松村ら⁵⁾ の実験結果と対比して興味深い。又9日後の再手術時にも同様の結節像が認められたが、その後約200日を経た1月21日には肝の右葉、左葉共に著明に萎縮し、結節部に相当して器質化が起こり、結合組織化していた。このことから前回の術後、左葉にも同様の変化が起こつたものと想像される。

このアレルギー性肉芽腫の発現の機序は、武田ら³⁾ によれば、不可視的抗原抗体反応の組織表現であつて、抗原抗体の量的関係、時間的経過、形態、作用過程、抗原性の強弱によりその組織表現はあらゆる移行像を示し得るもので、例えば同一の結核菌による病変でも、その組織表現は肉眼的無反応から単純な異物反応、種々の移行像を示す結核結節或は滲出炎から強い乾酪性炎迄様々の像を現わすという。このアレルギー性肉芽腫の成立機序として本症例の場合、武田ら³⁾ の意見を借りれば、抗原性病原体の初感染による発病、すなわち一次アレルギー性の機転によると考えられる。すなわちまず非特異的ノルメルギー性異物炎が起こり、その間に生体は徐々に抗体を形成する。この抗体が次第に増加して反応性をもつに至るや徐々に抗原と反応する。従つてこの機序では反応は急激には起こらず、一般に軽くかつ慢性に始まる。その後の経過は、生体のアレルギー化の程度と病原体の生活力の如何に規定されるが、初期の抗原過剰時の異物炎と、抗体過剰で治癒に至る迄に行なわれる抗原抗体反応のために、その反応の期間は長かつ肉芽腫像は大きくなる傾向にあると考えられる。従つて、初感染と思われる昭和33年10月中旬のライギョ摂食時から、翌34年6月開腹時に肝に多数の結節が見出される迄に約250日を要し、更に昭和35年1月再度開腹して肝結節の器質化を認める迄にほぼ200日を要した経過が説明できよう。なお患者は入院中殊に前半期に終始頑固な弛張熱を呈し、血液培養は陰性で、種々の抗生物質剤の治療でも解熱せず、後半期に好酸球増多の減

弱と共に漸次発熱も間歇的になつてきた。田中⁸⁾は主に鉤虫及び回虫症患者の体温の統計的観察を行なつた結果、80%以上が種々の型の微熱を呈し、駆虫によつて、殊に鉤虫症では70%が体温の正常化を示したというが、本症例にみられた微熱も恐らくアレルギー性炎の存在によると思われる。

次に本症例で鑑別すべき病因として、まず鉤虫の混合感染が挙げられるが、鉤虫による肝肉芽腫症例の報告は未だなく、Pera Chavarra u. Rottger⁹⁾が Costa Rica で96例の鉤虫症を剖検した所見にもこのような変化は見出されていない。たゞ鉤虫の发育史中には稀に幼虫が肝に介在することも知られている。しかし臨床経過から考えても、入院早期に鉤虫駆除を行なつたにもかかわらず、微熱及び好酸球増多が長期間存続したことは、田中の前記の報告や、又三好¹⁰⁾が好酸球増多について、鉤虫駆虫後28日では15例中7例が正常化した、その程度は平均10.6%であると報告している如く、回復が比較的緩慢なことを認めたにしても、なお、好酸球増多が後半期迄持続している点から、後半期にみられた微熱及び好酸球増多はむしろ顎口虫によるアレルギー性炎の反映と考えられる。今一つ鑑別すべき疾患として好酸性肉芽腫が挙げられるが、本症が肝にみられたという記載は未だなく、又組織学的にも本症は一次性変化として組織球性細胞と好酸球の浸潤があり、周辺に細い鍍銀線維の産生を伴うことから、組織像を異にしている。又本症例では血清コレステロールは正常

値を示し、レ線写真で骨、肺に異常を認めないことから鑑別されよう。

なお患者は入院経過中スパートン治療直後の10月24日に右坐骨部の皮下腫脹を切除し、後は全く皮膚腫脹を来さず、昭和35年7月の血液検査では好酸球もほぼ正常値に復した。しかしアレルギーの持続は昭和34年10月、昭和35年2月と同年7月に施行した顎口虫の皮内反応の結果からも想定されることである。

結 論

われわれは、胆石症と診断して開腹術を行なつた際、偶然にも多発性肝肉芽腫の合併を見出し、それが顎口虫に起因すると思われる症例を記載し、かつ若干の考察を加えた。

本論文の要旨は昭和35年7月2日 日本内科学会東海地方会第60回例会の席上で発表した。

〔昭和35年7月2日
第60回東海地方会推薦〕

文 献

- 1) 武田勝男、納谷文男：アレルギー，3，226，1954。
- 2) 磯部光：医学研究，22，1524，1952。— 3) 相良勇：医学研究，23，822，1953。— 4) 本間英夫：日新医学，9，203，369，677，815，951，1131，1275，1367，1918。— 5) 松村竜雄，由上修三：臨牀内科小児科，12，433，1957。— 6) 赤松喬夫：寄生虫学雑誌，8，792，1959。— 7) F. Büchner：Handbuch d. allg. Pathologie，505，1956。— 8) 田中宏：日本臨牀，18，128，1960。— 9) Handbuch d. Inneren Medizin，Infektionskrankheiten，II. Teil，S. 840，1952より引用。— 10) 三好勝：山口医学，1，3，4号，1，1950。