

<症例報告>

内臓幼虫移行症を証明しえなかった肝好酸球性肉芽腫症の 1 例

山本 隆嗣^{1)*} 宮地 克彦²⁾ 大畑 和則¹⁾
田中 肖吾¹⁾ 上西 崇弘¹⁾ 福本 信介²⁾

要旨：症例は 39 才，男性で背部痛を主訴に来院した。ペット飼育歴があるが，鮮魚以外の生肉食歴はない。精査で肝 S7 に 1.5 cm の腫瘤を認め，末梢好酸球，IgE は高値を示し，WBC，蛔虫およびアニサキス抗体は軽度高値を示した。画像上腫瘤中央は乏血で，軽度周辺に動脈血流の増生を認めた。上部下部消化管内視鏡検査に異常はなかった。炎症性偽腫瘍ないし好酸球性肉芽腫を疑ったが確定診断がつかず，腹腔鏡下肝部分切除を施行した。病理検査で好酸球性肉芽腫であったが，腫瘍内には虫卵，虫体は認めなかった。術 4 カ月後現在，再発は認めていない。好酸球性肉芽腫は I 型アレルギー反応の一型であり，いずれの臓器にも発症しうる。肝の好酸球性肉芽腫はイヌ・ネコ回虫などの寄生虫の内臓幼虫移行症が殆どであるが，虫卵・虫体の証明できない例や，まれに他の原因の好酸球性肉芽腫も報告されており，今後も詳細な問診や検査を行った症例の蓄積が必要と考えられた。

索引用語： 肝好酸球性肉芽腫 内臓幼虫移行症 I型アレルギー
イヌ・ネコ回虫 腹腔鏡下肝切除

はじめに

好酸球性肉芽腫 (eosinophilic granuloma) は全身の臓器に起こりうるアレルギー性の肉芽腫反応であるが，肝に発症する好酸球性肉芽腫 (eosinophilic granuloma of the liver : EGL) の殆どは内臓幼虫移行症 (visceral larva migrans : VLM) に因るものである¹⁾。我々は肝の VLM を疑いながらも寄生虫を証明できなかった EGL の腹腔鏡下肝切除症例を経験したので，考察を加え報告する。

症 例

症例：39 才，日本人男性。

主訴：右背部痛。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：大阪府出身・在住，既婚，タバコ 20 本/日×19 年間。アルコールはビール 700 mL/日×19 年間。ペットで犬を飼育（駆虫剤の内服は行われている），畜産経

験なし。魚以外の生肉食嗜好なし。

現病歴：突然の右背部痛で来院，右尿管結石疑いで精査されたが結石はなく，精査中の超音波検査で肝 S7 に腫瘤陰影を指摘された。背部痛はこれ以降出現していない。特筆すべき薬の内服既往はなく，背部痛以前数日間生魚肉の摂取はなかった。

現症：体温 36.0℃，血圧 125/66 mmHg，身体理学所見に異常所見なし。

血液生化学検査：末梢血好酸球，IgE が高値を呈し，蛔虫・アニサキスの ELISA 値は軽度高値を呈していた (Table 1)。

画像検査：上部下部消化管検査異常なし。腹部超音波検査では S7 に Glisson 鞘に接する様に低エコーで類円形の 1.5 cm の腫瘤を認めた (Fig. 1)。ダイナミック CT では low density で内部に血流がなく，周辺に動脈相で rim enhancement を認めた (Fig. 2)。MRI では T1 で低信号 (Fig. 3A)，Gd-EOB-DTPA MRI の早期相で rim enhancement が見られ (Fig. 3B)，晩期相・類洞相で欠損像が見られた (Fig. 3C, D)。PET-CT 検査では SUV 2.4 であった (Fig. 4)。

炎症性偽腫瘍ないし好酸球性肉芽腫を最も疑い，3 カ月の経過観察としたが，腫瘍の消退はなかった。腫瘍の鑑別診断がつかないため，病理診断目的の肝生検

1) 石切生喜病院外科

2) 石切生喜病院消化器内科

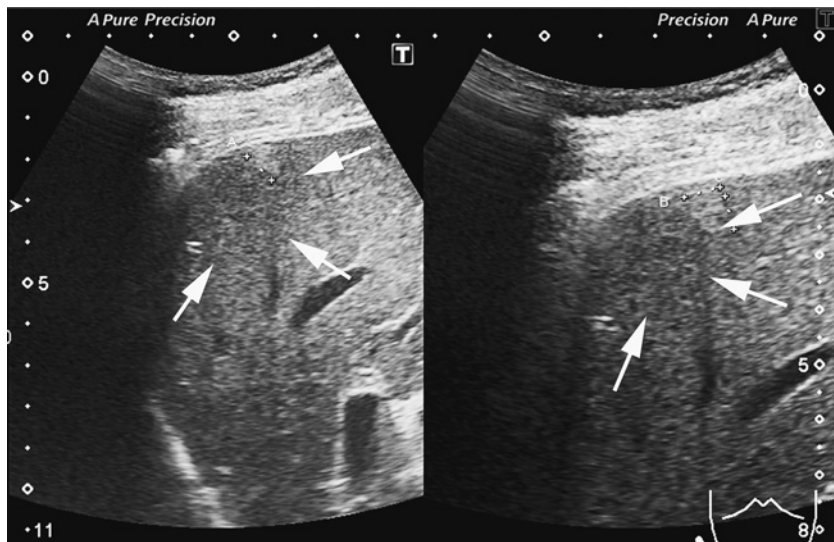
*Corresponding author:

takatsugu@msic.med.osaka-cu.ac.jp

<受付日2014年11月5日><採択日2015年2月12日>

Table 1 Laboratory data on admission

Complete blood count		ChE	343 IU/L	Serology	
WBC	7210 / μ L	AMY	40 IU/L	HBs Ag	Negative
RBC	515×10^4 / μ L	BUN	13.8 mg/dL	HBc Ab	Negative
Hb	16.3 g/dL	Cre	0.84 mg/dL	HBs Ab	Negative
Ht	47.80 %	UA	8.6 mg/dL	HCV Ab	Negative
PLT	23.5×10^4 / μ L	T-Chol	209 mg/dL	ANA	Negative
Neutrophils	61.0 %	CRP	0.65 mg/dL	AMA	Negative
Lymphocytes	22.7 %	Na	141 mEq/L	CMV Ab	Negative
Monocytes	3.3 %	K	4.2 mEq/L	ELISA for <i>Anisakis</i> species	2.0 U _A /mL
Eosinophils	11.8 %	Cl	105 mEq/L	ELISA for <i>Ascaris</i> species	1.44 U _A /mL
Basophils	1.2 %	FBS	99 mg/dL		
Blood chemistry		Hb A1c	5.3 %	Ig G	1057 mg/dL
		IL-2R	275 U/mL	Ig A	354 mg/dL
		Cu	99 μ g/dL	Ig M	111 mg/dL
		P-III-P	3.5 U/mL	Ig E	1096 IU/mL
		Type IV collagen 7S	2.2 ng/mL	Tumor marker	
		ICG 15R	8 %	PIVKA-II	24 mAU/mL
		Coagulation test		CYFRA	1.6 ng/mL
		PT %	86.3 %	AFP	3.3 ng/mL
		PT-INR	1.1	CEA	4.0 ng/mL
				CA19-9	7.5 U/mL

**Fig. 1** Ultrasonography showed a low-echoic lesion (arrows indicating) with an unclear margin in segment VII.

か完全腹腔鏡下肝切除術を informed consent したところ、肝切除が選択され、腹腔鏡下肝部分切除が施行さ

れた（3 ポートで施行、手術時間 130 分、出血推定 10 mL、入院期間 7 日間）。摘出標本では、腫瘍は 1.5 cm

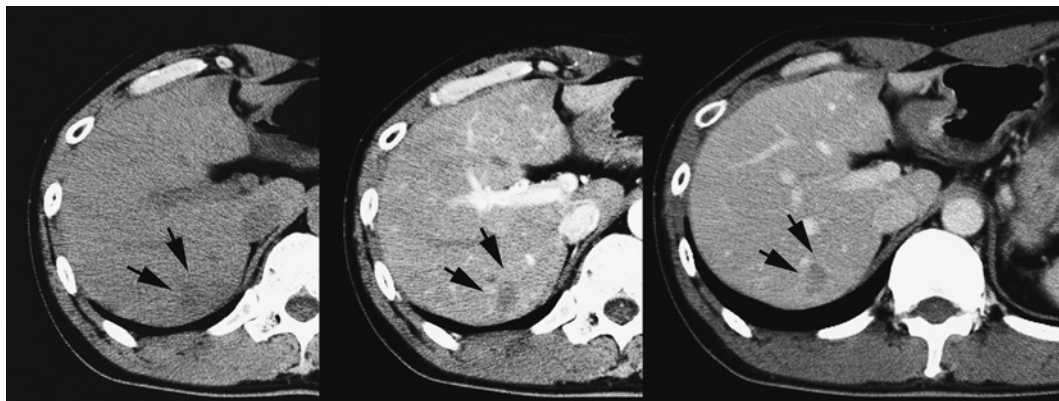


Fig. 2 Dynamic computed tomography showed a low-density lesion (arrows) on plain, early, and late phase, and arterial phase of dynamic computed tomography showed rim enhancement of the tumor (middle).

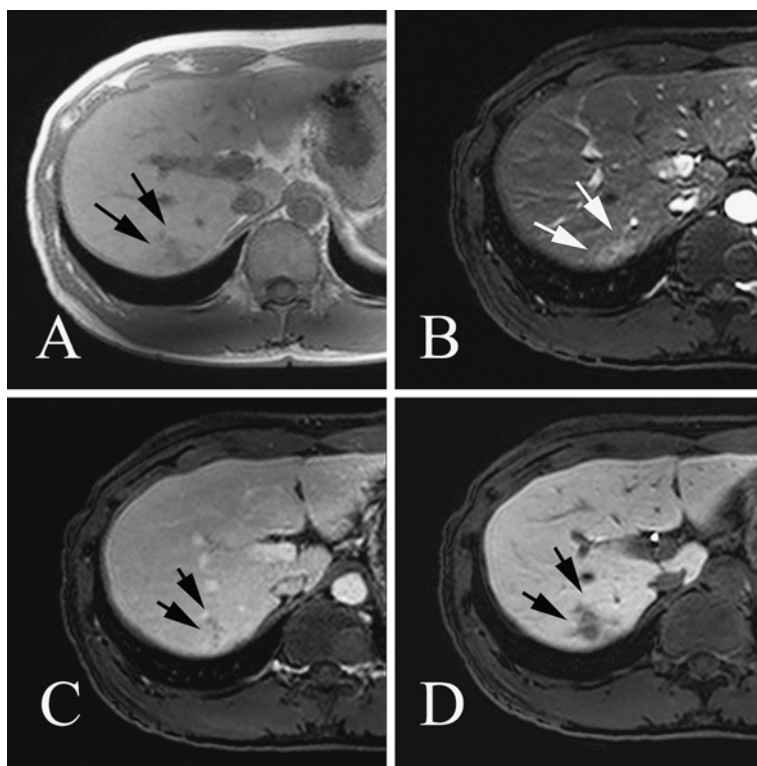


Fig. 3 Imaging series of gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA) magnetic resonance imaging (MRI). A) T1 of plain MRI showed a hypointense lesion (arrow). B) Early-phase Gd-EOB-DTPA MRI showed a hyperintense lesion with rim enhancement (arrow). C, D) Late-phase Gd-EOB-DTPA MRI showed a hypointensity lesion and enhancement of parenchyma in the liver (arrows).

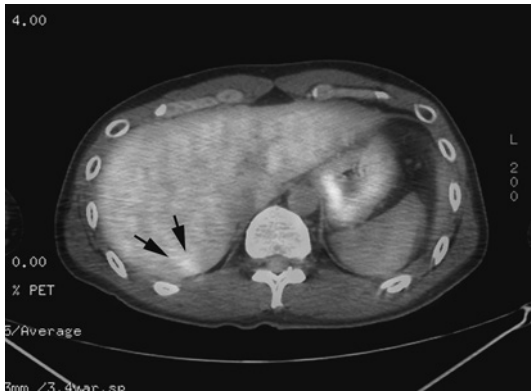


Fig. 4 Positron emission tomography-computed tomography showed slightly high standardized uptake value in the lesion (arrow).

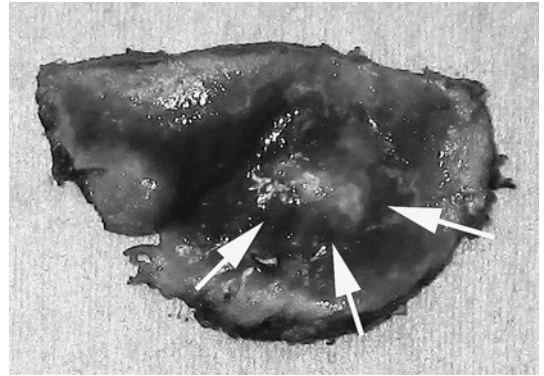


Fig. 5 The tumor macroscopically showed white-yellow coloration, and was present near portal tract (arrow).

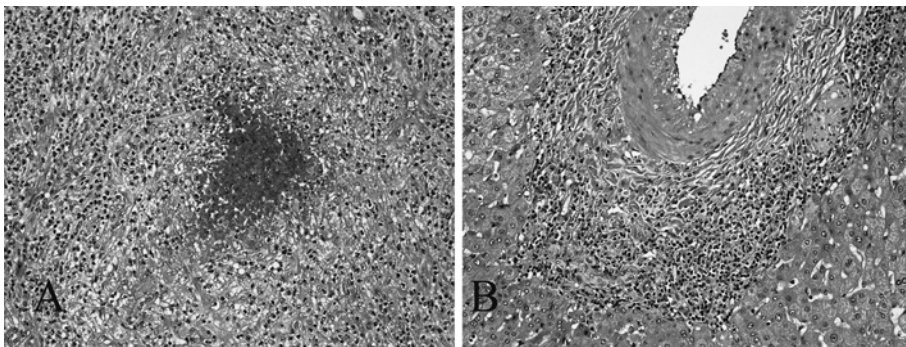


Fig. 6 Pathological feature of eosinophilic granuloma. A) The tumor histopathologically consists of inner necrotic/degenerative material and outer eosinophilic granulative inflammation. Inflammatory cells mainly consist of eosinophils. B) The portal tract beside the tumor also shows infiltration of eosinophils.

の黄色で、Glisson 鞘に接していた (Fig. 5)。非腫瘍部肝は正常であった。病理組織検査では腫瘍中央は無構造な壊死物で成り立っており、周辺に好酸球を主とした肉芽腫性炎症反応を認めた。乾酪壊死や血管炎はないものの、Charcot-Leyden 結晶や虫卵、虫体も認めなかった (Fig. 6)。術後駆虫剤などの内服は行っていない。術4カ月後現在、再発を認めていない。また、末梢血好酸球は7%、Ig E は 838 IU/mL、ELISA 値は蛔虫 1.28 U_A/mL、アニサキス 2.04 U_A/mL で術前と比べやや低値となっている。

考 察

好酸球性肉芽腫 (eosinophilic granuloma) は I 型ア

レルギー性肉芽腫反応の病理組織像であり、特定の疾患を指すものではない。好酸球性肉芽腫を呈する疾患としては壊死性血管炎²⁾、サルコイドーシス³⁾、Langerhans 細胞性組織球症、Churg-Strauss 症候群⁴⁾、木村病⁵⁾、リウマチ熱⁶⁾、好酸球血症性症候群⁷⁾、glyburide⁸⁾ や norfloxacin⁹⁾ によるアレルギー反応、および寄生虫症^{10)~19)} が知られている。

しかし、肝に発症する好酸球性肉芽腫 (eosinophilic granuloma of the liver : EGL) の報告の殆どは寄生虫の肝への内臓幼虫移行症 (visceral larva migrans : VLM) に因るものである。消化管内に迷入した寄生虫は門脈経路で肝に到達し、寄生虫が産んだ虫卵や幼虫が肝で異物抗原として認識され、アレルギー反応が惹起され

る。寄生虫としては、蛔虫、イヌ回虫、ネコ回虫、ブタ回虫、肝蛭、アニサキスなどが知られている^{10)~18)}。肝吸虫、住血吸虫¹⁹⁾の報告もあるがこれらは成虫によるものである。肝の VLM は全世界で報告されており、性別、年齢、人種様々であるが¹⁹⁾²⁰⁾、日本では西日本や九州に多い。最も多い肝 VLM はイヌ回虫、ネコ回虫¹⁶⁾で、日本では九州でブタ回虫¹³⁾¹⁴⁾の報告もある。肝 VLM の臨床症状は発熱、腹部不快感、倦怠感、咳などであるが、殆どの症例は無症状で、偶然画像診断上発見され、これに加えて問診や、血液生化学検査で診断される事が多い。殆どの成人症例は末梢血で好酸球増多を呈するが、小児の場合は好酸球が正常のことがある。また、各寄生虫の ELISA 値は成人では様々で、小児は正常値が殆どであり診断の決め手にはなりにくい^{21)~23)}。

画像上は多発の小結節として描出されることが多い²⁴⁾。結節の形は不整で、大きさは 5 mm から 2 cm と様々である。超音波検査では低エコーに描出され、しばしば細かい Glisson 鞘が腫瘍内を貫く所見が見られるという (bead sign)²⁵⁾。CT では low density に描出され、内部は造影効果がなく、周辺に増強効果がみられる。MRI では T1 T2 とともに低密度に描出される。PET-CT や EOB-MRI の画像所見の報告はなく、いずれも特徴的な所見ではなかったが、自験例が最初の EGL 画像所見報告となる。

肉眼病理像は被膜のない中央の壊死する白黄色の結節を呈する。組織病理像は中央壊死部を囲むように好酸球を中心とした好中球、リンパ球、類上皮細胞、多核巨細胞などの炎症細胞の浸潤を認め、好酸球の浸潤が著しい場合は Charcot-Leyden 結晶がみられる。結節中央に幼虫体や虫卵が認められれば VML が確定される。治療としては、確定診断され、かつ症状が無い場合はそのまま経過観察となる²⁴⁾。しかし、多発病変がある場合やなんらかの有症状の場合は駆虫剤の内服となる²⁵⁾。実際には確定診断は難しいので肝生検や肝切除で最終的に診断される場合が多いようである。

自験例は当初から EGL を疑いながらも問診で寄生虫感染の可能性が低いこと、突然の背部痛で発症していること、上部下部消化器内視鏡検査で虫体を認めないこと、画像検査で腫瘍陰影が単発であること、経過観察中腫瘍は多発もなく、逆に消褪もなかったこと、などから、原因として肝 VML を疑うも確定診断に至らず肝切除を施行した。また、結節全てを病理検査に提出したにもかかわらず、肉芽腫内に虫体や虫卵を認めなかったことから、われわれは他の原因による EGL の可

能性を考えることとなった。寄生虫の存在が証明できない EGL を医中誌や PubMed で検索したところ、中島と Kaplan らの報告があった。中島らは 14 例の生検や切除で得られた EGL を組織学的に検討し、1 例も寄生虫の存在が証明できなかったと報告しており²⁶⁾、Kaplan からも 43 例の EGL 中 28 例 (65%) に寄生虫を証明できなかったという²⁷⁾。両者とも VML による EGL を否定はしていないが、他の原因の可能性も報告の中で示唆している。

中島や Kaplan らが示唆するように、確かに肝 VML 以外にも銅の類洞沈着²⁸⁾²⁹⁾、塩化ビニル³⁰⁾、ヒ素³¹⁾、全身性肥満細胞症⁷⁾、ある種の薬物³²⁾、*Histoplasma capsulatum*³³⁾や *Coxiella burnetii*³⁴⁾などの病原微生物で好酸球を混じた肝肉芽腫が生じる事が報告されている。加えて最近では食物が抗原となって、消化管に I 型アレルギーの炎症を惹起させる好酸球性消化管疾患の報告も増えつつある³⁵⁾。これらの事実は、寄生虫でなくても、何らかの I 型アレルギーの抗原性を持つ物質が門脈や動脈から肝に至り、小葉間 Glisson 鞘にトラップされた場合や、あるいは肝で分解合成を受けた食物代謝産物が肝内で抗原性を示した場合、EGL が生じうる可能性を示唆している。自験例の様な肝 VML と証明しえない EGL 症例の報告は前記の様に少なくなく、画像所見を含め、疫学や病態解明のためにも今後も症例の蓄積が必要であると考え、報告した。

おわりに

我々は内臓幼虫移行症を証明しえなかった EGL 症例を経験した。文献的考察から、肝 VML 以外にも他の I 型アレルギー誘発抗原による EGL の可能性も示唆された。小さな腫瘍や隣接臓器に近い腫瘍では採取ミスや検体不足、隣接臓器の誤穿刺も考えられ、開腹より体壁破壊の少ない腹腔鏡下肝切除も確定診断を得られる検査治療の一つとして念頭におくことも肝要と思われる。

文 献

- 1) 吉田幸雄, 有蘭直樹. 蠕虫類. 「医動物学」吉田幸雄, 有蘭直樹編, 第 6 版, 南山堂, 東京, 2013, p 58—95
- 2) Gambari PF, Ostuni PA, Lazzarin P, et al. Eosinophilic granuloma and necrotizing vasculitis (Churg-Strauss syndrome?) involving a parotid gland, lymph nodes, liver and spleen. Scand J Rheu-

- matol 1989; 18: 171—175
- 3) Israel HL, Margolis ML, Rose LJ. Hepatic granulomatosis and sarcoidosis. Further observations. Dig Dis Sci 1984; 29: 353—356
 - 4) Fernandes SR, Singen BH, Hoffman GS. Sarcoidosis and systemic vasculitis. Semin Arthritis Rheum 2000; 30: 33—46
 - 5) Kim YG, Oh JH, Lee SC, et al. Eosinophilic granuloma of soft tissue: a case report and literature review. J Oral Maxillofac Surg 1996; 54: 353—357
 - 6) Berlin CM Jr, Boal DK, Zaino RJ, et al. Hepatic granulomata. Presenting with prolonged fever. Resolution with anti-inflammatory treatment. Clin Pediatr (Phila) 1990; 29: 339—342
 - 7) Frieri M, Quershi M. Pediatric Mastocytosis: A Review of the Literature. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol 2013; 26: 175—180
 - 8) Saw D, Pitman E, Maung M, et al. Granulomatous hepatitis associated with glyburide. Dig Dis Sci 1996; 41: 322—325
 - 9) Björnsson E, Olsson R, Remotti H. Norfloxacin-induced eosinophilic necrotizing granulomatous hepatitis. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3662—3664
 - 10) Vercelli-Retta J, Lagios MD, Chandrasoma P. Fasciola hepatica and parasitic eosinophilic granuloma of the Liver. Am J Surg Pathol 2002; 26: 1238
 - 11) Charatcharoenwitthaya P, Apisarnthanarak P, Pongpaibul A, et al. Eosinophilic pseudotumour of the liver. Liver Int 2012; 32: 311
 - 12) 西方宏昭, 平田泰彦, 島村隆二, 他. 猫蛔虫内臓幼虫移行症の肝内好酸球形肉芽腫を各種画像診断にて解析し得た1例. 日本消化器病学会雑誌 1991; 88: 2697—2702
 - 13) Hayashi K, Tahara H, Yamashita K, et al. Hepatic imaging studies on patients with visceral larva migrans due to probable *Ascaris suum* infection. Abdom Imaging 1999; 24: 465—469
 - 14) 畑 泰司, 立石秀郎, 東野 健, 他. ブタ蛔虫の内臓幼虫移行症による肝好酸球形肉芽腫症の1例. 日本臨床外科学会雑誌 2000; 61: 2434—2438
 - 15) 斎藤文彦, 岡部義信, 菅 偉哉, 他. 転移性肝腫との鑑別を要した肝内好酸球形肉芽腫症の1例. 日本消化器病学会雑誌 2008; 105: 1509—1514
 - 16) 藤井 仁, 位藤俊一, 水野 均, 他. 転移性肝腫瘍との鑑別が困難であったトキソカラ症の1例. 日本外科感染症学会雑誌 2011; 8: 747—752
 - 17) Sun T. Clonorchiasis: a report of four cases and discussion of unusual manifestations. Am J Trop Med Hyg 1980; 29: 1223—1227
 - 18) 森田 道, 曾山明彦, 高槻光寿, 他. 肝腫瘍で発見された消化管外アニサキス症の1例. 日本臨床外科学会雑誌 2013; 74: 483—487
 - 19) Sanai FM, Ashraf S, Abdo AA, et al. Hepatic granuloma: decreasing trend in a high-incidence area. Liver Int 2008; 28: 1402—1407
 - 20) Turrientes MC, Perez de Ayala A, Norman F, et al. Visceral larva migrans in immigrants from latin america. Emerg Infect Dis 2011; 17: 1263—1265
 - 21) Chang S, Lim JH, Choi D, et al. Hepatic visceral larva migrans of *Toxocara canis*: CT and sonographic findings. AJR Am J Roentgenol 2006; 187: 622—629
 - 22) Musso C, Castelo JS, Tsanaclis AM, et al. Prevalence of *Toxocara*-induced liver granulomas, detected by immunohistochemistry, in a series of autopsies at a Children's Reference Hospital in Victoria, ES, Brazil. Virchows Arch 2007; 450: 411—417
 - 23) Elshazly AM, Attia G, El-Ghareeb AS, et al. Clinical varieties of *Toxocariasis canis* in Children's Hospital, Mansoura University: is it an underestimated problem? J Egypt Soc Parasitol 2011; 41: 263—274
 - 24) Lim JH. *Toxocariasis* of the liver: visceral larva migrans. Abdom Imaging 2008; 33: 151—156
 - 25) Grover JK, Vats V, Uppal G, et al. Anthelmintics: a review. Trop Gastroenterol 2001; 22: 180—189
 - 26) 中島 収, 渡辺次郎, 田口 順, 他. 肝の凝固壊死を呈する肉芽性結節に関する臨床病理学的研究. 肝臓 1994; 35: 527—535
 - 27) Kaplan KJ, Goodman ZD, Ishak KG. Eosinophilic granuloma of the liver: a characteristic lesion with relationship to visceral larva migrans. Am J Surg Pathol 2001; 25: 1316—1321
 - 28) Hutchins RG, Breitschwerdt EB, Cullen JM, et al. Limited yield of diagnoses of intrahepatic infectious causes of canine granulomatous hepatitis from archival liver tissue. J Vet Diagn Invest 2012; 24: 888—894
 - 29) Pimentel JC, Menezes AP. Liver granulomas containing copper in vineyard sprayer's lung. A new etiology of hepatic granulomatosis. Am Rev Respir Dis 1975; 111: 189—195
 - 30) Pimentel JC, Menezes AP. Liver disease in vine-

- yard sprayers. *Gastroenterology* 1977; 72: 275—283
- 31) Ishak KG, Zimmerman HJ. Drug-induced and toxic granulomatous hepatitis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1988; 2: 463—480
- 32) McMaster KR 3rd, Hennigar GR. Drug-induced granulomatous hepatitis. *Lab Invest* 1981; 44: 61—73
- 33) Deepe GS Jr, Taylor CL, Srivastava L, et al. Impairment of granulomatous inflammatory response to *Histoplasma capsulatum* by inhibitors of angiotensin-converting enzyme. *Infect Immun* 1985; 48: 395—401
- 34) Aguilar-Olivos N, del Carmen Manzano-Robleda M, Gutiérrez-Grobe Y, et al. Granulomatous hepatitis caused by Q fever: a differential diagnosis of fever of unknown origin. *Ann Hepatol* 2013; 12: 138—141
- 35) 高城 健, 穂苅量太. 消化管 好酸球性消化管疾患. 「Annual Review 消化器 2014」林 紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 他編, 中外医学社, 東京, 2014, p52—57

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

Solitary hepatic eosinophilic granuloma accompanied by eosinophilia without microscopic parasitosis: report of a case

Takatsugu Yamamoto^{1)*}, Katsuhiko Miyaji²⁾, Kazuhiro Ohata¹⁾,
Shogo Tanaka¹⁾, Takahiro Uenishi¹⁾, Nobusuke Fukumoto²⁾

A 39-year-old Japanese man visited for back pain. We suspected eosinophilic granuloma of the liver (EGL) due to visceral larva migrans (VLM). However, neither past history nor medical interview indicated a risk of parasitosis. Blood testing did not revealed eosinophilia, while serum examination showed high range for immunoglobulin E, and enzyme-linked immunosorbent assay yielded positive for *Ascaris* and *Anisakis*. Gastric and colonic endoscopy revealed normal features. Several imagings showed central necrosis of the tumor. After informed consent, laparoscopic resection was performed. Histopathological examination showed EGL without parasites. No recurrence had occurred postoperatively. Most reports documented that EGL are caused by VLM. However, parasites are not always demonstrable on serum, histopathological, or immunochemical examinations. When acting as allergens to induce type I responses, microscopic agents other than parasites in the intestinal tract could induce eosinophilic inflammation in the liver. Accumulation of more cases should help clarify other pathogeneses for EGL.

Key words: hepatic eosinophilic granuloma visceral larva migrans type I allergy toxocara
laparoscopic hepatectomy

Kanzo 2015; 56: 96—102

1) Department of Surgery, Ishikiri Seiki Hospital

2) Department of Gastroenterology, Ishikiri Seiki Hospital

*Corresponding author: takatsugu@msic.med.osaka-cu.ac.jp