

肝脾に多発性結節性病変をきたした全身性ねこひっかき病の成人例

宮崎医科大学第二内科¹⁾, 宮崎医科大学第二外科²⁾, 宮崎医科大学第二病理³⁾,
山口大学医療短期大学部⁴⁾, 山口県厚生連長門総合病院研究検査科⁵⁾

岡本 将幸¹⁾ 村井 幸一¹⁾ 岡山 昭彦¹⁾
関屋 亮²⁾ 片岡 寛章³⁾ 飯野 英親⁴⁾
常岡 英弘⁵⁾ 塚原 正人⁴⁾ 坪内 博仁¹⁾

(平成 13 年 1 月 5 日受付)

(平成 13 年 2 月 9 日受理)

Key words : cat-scratch disease, *Bartonella henselae*

序 文

ねこひっかき病 (cat-scratch disease, 以下 CS-D) は, 猫のひっかき傷や咬傷の後に, その部位の皮膚病変と, 局所のリンパ節腫脹, 発熱を来す *Bartonella henselae* による人畜共通感染症である¹⁾. 一般に自然軽快し, 予後良好であるが, 小児や AIDS などの免疫不全患者では急性脳症, 肺炎などの重症例が報告されている²⁾. 今回我々は, 免疫不全のない成人で, 肝脾に多発性の結節性病変をきたした CSD 症例を経験したので報告する.

症 例

症例: 25 歳, 女性.

主訴: 発熱, 左下腹部痛.

既往歴: 特記事項なし.

家族歴: 祖父が肺癌, 祖母に糖尿病, 父が 50 歳時に急性心不全で死亡.

生活歴: 事務職. 喫煙歴 (-), 飲酒歴 (-), アレルギー歴 (-), 輸血歴 (-), 海外渡航歴 (-), ペットとして十数年間猫を飼育.

現病歴: 1997 年 11 月 13 日より左臍下部の持続する鈍痛と 39 度台の発熱が出現したため, 11 月 17 日近医に入院した. 発熱は稽留熱で, flomoxef, cefozopran, fosfomycin が投与されたが, 症

状が改善しないため, 11 月 28 日, 当科に紹介され入院となった.

入院時現症: 身長 163cm, 体重 63kg. 体温 39.8. 血圧 107/78mmHg. 脈拍 104/分, 整. 結膜に貧血, 黄疸なし. 皮膚に発疹や腫脹なし. 表在リンパ節を触知せず. 心音, 呼吸音に異常なし. 腹部は平坦, 軟だが左下腹部に圧痛あり. 肝脾は触知しなかった. 神経学的には異常所見なし.

入院時検査所見 (Table 1): 赤沈値は 98mm/hr と著明に亢進. 末梢血には異常なし. 生化学検査では, α_1 , α_2 , γ グロブリンの軽度の増加と, LDH の軽度上昇がみられた. CRP は 11.4mg/dl と高値であった. ツベルクリン反応は陰性. リンパ球表面マーカーは CD4/8 比が 0.63 と軽度低下していた. この為, 本人の同意を得て HIV 抗体を測定したが陰性であった. 各種培養検査は陰性であった. 腹部超音波検査では軽度の脾腫がみられただけであった.

入院後経過 (Fig. 1): 左下腹部圧痛があることより婦人科疾患の精査, 骨盤部 MRI, 上部消化管および大腸内視鏡検査を施行したが, 異常はなかった. 入院後, clarithromycin (CAM), isoniazid (INH), rifampicin (RFP) を投与したが, 発熱や CRP は改善しなかった. 発熱に対し naproxen を投与したところ, 投与期間中は CRP も改善した. 発病約 50 日後の 1998 年 1 月に再度施行し

別刷請求先: (〒889 1692) 宮崎県宮崎郡清武町大字木原 5200

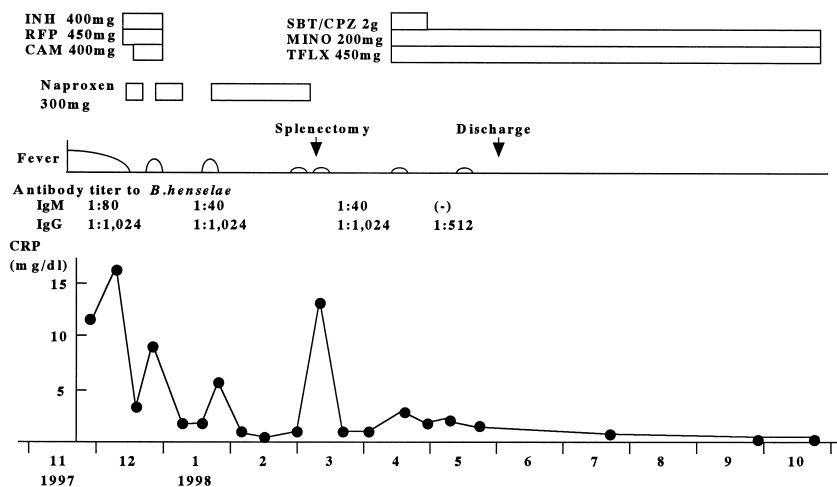
宮崎医科大学第二内科 村井 幸一

平成13年 6 月20日

Table 1 Laboratory data on admission

ESR	98 mm/hr	Blood chemistry		Serology	
Peripheral blood		TP	7.92 g/dl	CRP	11.4 mg/dl
WBC	4,800 / μ l	Alb	52.3 %	ANA	1 : 20
stab	7.0 %	α_1 -Glb	5.5	C3	111 mg/dl
seg	50.0	α_2 -Glb	9.9	C4	43 mg/dl
lymph	34.1	β -Glb	9.8	CH50	42 U/ml
mono	6.9	γ -Glb	22.5	IgG	1,870 mg/dl
eosino	1.4	BUN	6.7 mg/dl	IgA	332 mg/dl
baso	0.6	Cre	0.5 mg/dl	IgM	316 mg/dl
RBC	357×10^4 / μ l	T-cho	139 mg/dl	HTLV-1Ab	(-)
Hb	11.2 g/dl	Glu	94 mg/dl	HIV-Ab	(-)
Plt	20×10^4 / μ l	T-Bil	0.5 mg/dl		
		ALT	23 IU/L		
		AST	20 IU/L		
		LDH	444 IU/L		
		γ -GTP	15 IU/L		
		ALP	143 IU/L		

Fig. 1 Clinical course



た腹部超音波検査にて、肝臓には異常はなかったが、脾臓に径5mm前後の低エコーレベルの多発結節影が認められた (Fig. 2a). 脾臓の結節性病変は腹部CT検査では低吸収域を示した (Fig. 2b). Gadolinium enhanced MRIを施行したところ、T2強調画像にて肝臓にも高信号の腫瘤性の病変がみられた。画像所見より、悪性リンパ腫、膿瘍、肉芽腫などを疑い、経皮的肝腫瘍生検を施行したが、診断に至らなかった。脾臓の結節性病変の数や大きさは次第に増大する傾向にあったため、発病か

ら約4カ月経過した1998年3月10日、確定診断のため脾臓摘出、肝部分切除術を施行した。脾臓は重量が225gと著明に腫大し、表面および内部に5mm前後の白色の結節が多発性にみられた (Fig. 3)。肝臓の腫瘤も同様であった。脾臓の病理組織学的検査では、中心壊死と膿瘍を形成する類上皮肉芽腫が多数みられ、好中球の浸潤を伴っていた (Fig. 4a, b)。摘出組織のチールニールセン染色、結核菌培養は陰性であった。病理所見より、エルシニア感染症、CSD、ブルセラ感染症、野兔

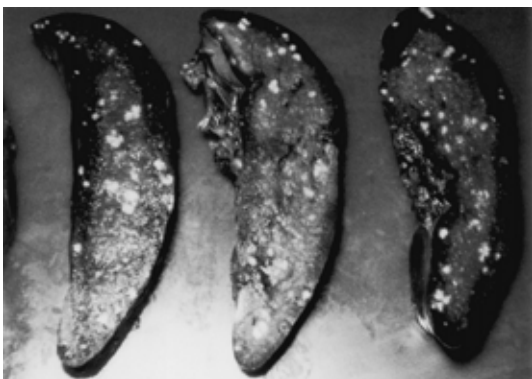
Fig. 2a Abdominal ultrasonogram showing multiple hypoechoic lesions in the spleen.



Fig. 2b Abdominal computed tomography with intravenous contrast showing multiple low density lesions in the spleen.



Fig. 3 Resected spleen showing many white nodules.



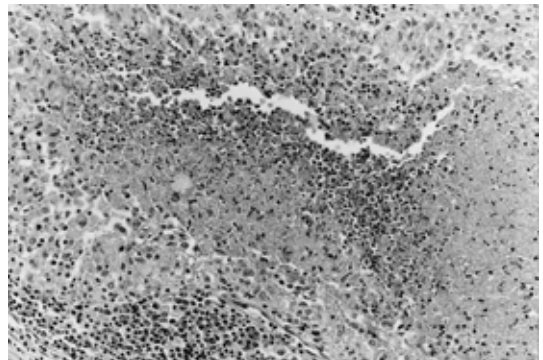
病などが考えられた．そこで、これらの血清抗体価を測定したところ、*B. henselae* 特異抗体が IgM、

平成13年 6月20日

Fig. 4a Low power microscopic appearance of the spleen. Extensive epithelioid cell granulomatous reactions accompanying central necrosis were seen. Hematoxyline-eosin staining (× 40)



Fig. 4b Histological findings of the spleen. Neutrophils infiltrate the central necrotic area of the granuloma. Hematoxyline-eosin staining (× 200)



IgG ともに上昇し、脾臓の結節性病変より Nested PCR 法にて *B. henselae* DNA が検出された．以上の所見より肝脾に肉芽腫性病変をきたした *B. henselae* 感染症と診断した．脾臓摘出後、解熱し、腹痛も改善、CRP も低下していたが、術後 1 カ月頃より、再び CRP が上昇したため、minocycline (MINO), sulbactam/cefoperazon (SBT/CPZ), tosoflaxacin (TFLX) の 3 者併用を開始したところ CRP は改善傾向となった．SBT/CPZ は 3 週間で中止し、MINO、TFLX は継続投与した．血清の *B. henselae* 特異抗体価は徐々に低下し、術後 4 カ月目の 1998 年 7 月の MRI 検査では残存していた肝内の腫瘍性病変は消失した．10 月には CRP が

陰性化したため,MINO,TFLX とともに中止したがその後再燃はみられていない.飼猫の *B. henselae* 感染については検査できなかったが,母親および兄の *B. henselae* 特異抗体価を調べたところ,母親のみ IgG 抗体が 1:64 と陽性であった.

考 察

B. henselae によるねこひっかき病は猫による受傷後約 1~3 週して起こる有痛性の局所リンパ節腫脹を特徴とする疾患である.微熱,全身倦怠感,悪心,嘔吐,頭痛などを伴うが,一般に予後は良好で,2~6 カ月で治癒する¹⁾.一方,小児や AIDS などの基礎疾患を有する成人では,Parinaud 症候群,脳症,肺炎,血小板減少性紫斑病,肝肉芽腫などの重症例の報告がある^{2,3)}.本症例では肝臓および脾臓に結節性病変がみられた.病変部より PCR 法にて *B. henselae* DNA が検出され,これらの病変が本菌の感染によることが証明された.

Liston ら⁴⁾は *B. henselae* による肝脾病変をきたした報告 42 例をまとめているが,そのほとんどが小児か,あるいは AIDS,悪性腫瘍,移植後といった免疫不全状態の成人例で,健康成人例は 2 例だけであった.本症例は発病前に免疫低下を来す基礎疾患を有していなかった.また,入院時,CD4/CD8 比が 0.6 と低下していたが,その後改善しており,CD4/8 比の低下は *B. henselae* 感染に伴う変化と考えられた.これらのことより,本症例は健康成人に肝脾病変をきたした *B. henselae* 感染症の極めて稀な例と考えられた.本邦では,小児例はあるものの⁵⁾,健康成人で *B. henselae* による肝脾病変をきたした症例はこれまで報告されていない.

本症例では発病時に腹痛がみられたが,治療後軽快した.Dunn らは肝脾病変を呈した小児例の 64% に腹痛を認めたと報告している⁶⁾.本症例でも婦人科領域や消化管に異常を認めず,腹痛は CSD によるものと考えられた.腹痛の原因については,腹膜の刺激症状や臓器の被膜の伸展等が考えられているが詳しい機序は不明である.

B. henselae は一般に猫によるひっかき傷や咬傷より侵入するとされる.AIDS などの症例では,免疫不全のため初期病変があまり形成されず,全身

感染症を引き起こし,肝臓や脾臓に肉芽腫病変を形成すると考えられている⁷⁾.小児例の報告でも,肝脾病変を認めた例の約半数で皮膚病変やリンパ節腫脹が見られなかったとされる⁸⁾.これらの例では血行性あるいは腹腔リンパ節からの播種や腸管よりの侵入が考えられているが証明はされていない.本症例では,猫との接触歴はあるものの,受傷歴がなく,また,CSD でみられる局所症状もなく,病原菌の侵入門戸は不明であった.

CSD の治療には,RFP,ciprofloxacin,trimethoprim-sulfamethoxazole,gentamicin 等が有効とされるが⁹⁾,一般には自然軽快するため通常治療を要さない.一方,全身性 CSD の治療方針には確立されたものがないが,Arisoy らは RFP の有効性を報告している¹⁰⁾.本症例では確定診断前に投与された CAM,RFP はいずれも無効であった.一方確定診断後,有効との報告がある MINO⁵⁾,TFLX¹¹⁾,セフェム系抗生物質¹²⁾の SBT/CPZ の 3 者併用療法を行ったところ,CRP の改善が得られ有効であったと考えられた.本例では脾臓摘出前に抗炎症剤 naproxen の投与により CRP などの炎症反応の改善がみられており,抗炎症剤も病態の改善に有効であった可能性が示唆された.これらのことより本症の病態には *B. henselae* による直接侵襲だけでなく,生体側の反応の関与も考えられる.

本邦ではネコの *B. henselae* 抗体保有率は 6.3~22% と報告されている¹³⁾.さらに,犬も抗体を保有し,犬よりの感染例も報告されている¹⁴⁾.昨今のペットブームの中,CSD の症例報告が増えつつあり,本症例のような重症例の増加も予想される.肝脾の結節性病変を伴う不明熱患者では,本症の可能性も念頭に置いて診断をすすめることが必要と考えられる.

(本論文の要旨は第 73 回日本感染症学会総会で発表した.)

文 献

- 1) Carithers HA: Cat-scratch disease. An overview based on a study of 1,200 patients. *Am J Dis Child* 1985; 139: 1124-33.
- 2) Margileth AM, Wear DJ, English CK: Systemic cat scratch disease: Report of 23 patients with

- prolonged or recurrent severe bacterial infection. J Infect Dis 1987 ; 155 : 390 402.
- 3) Delahoussaye PM, Osborne BM : Cat-scratch disease presenting as abdominal visceral granulomas. J Infect Dis 1990 ; 161 : 71 8.
 - 4) Liston TE, Koehler JE : Granulomatous hepatitis and necrotizing splenitis due to *Bartonella henselae* in a patient with cancer : Case report and review of hepatosplenic manifestations of Bartonella infection. Clin Infect Dis 1996 ; 22 : 951 7.
 - 5) 村野一郎, 吉井英樹, 蔵重秀樹, 杉尾陽子, 内田正志, 篠原照男, 他 : 全身性猫ひっかき病の3例. 感染症誌 1999 ; 73 : 248 52.
 - 6) Dunn MW, Berkowitz FE, Miller JJ, Snitzer JA : Hepatosplenic cat-scratch disease and abdominal pain. Pediatr Infect Dis J 1997 ; 16 : 269 72.
 - 7) Schwartzman WA, Marchevsky A, Meyer RD : Epithelioid angiomatosis or cat scratch disease with splenic and hepatic abnormalities in AIDS : case report and review of the literature. Scand J Infect Dis 1990 ; 22 : 121 33.
 - 8) Destuynder O, Vanlemmans P, Mboyo A, Destuynder R, Aubert D, DeBilly B, et al. : Systemic cat scratch disease : hepatic and splenic involvement about 3 pediatric cases. Eur J Pediatr Surg 1995 ; 5 : 365 8.
 - 9) Margileth AM : Antibiotic therapy for cat-scratch disease : clinical study of therapeutic outcome in 268 patients and a review of the literature. Pediatr Infect Dis J 1992 ; 11 : 474 8.
 - 10) Arisoy ES, Correa AG, Wagner ML, Kaplan SL : Hepatosplenic cat-scratch disease in children : Selected clinical features and treatment. Clin Infect Dis 1999 ; 28 : 778 84.
 - 11) 草場信秀, 吉田 博, 中村博子, 草場朗子, 吉本幸治, 緒方秀章, 他 : 酵素抗体法 (EIA) により *Bartonella henselae* 抗体価上昇を確認できた猫ひっかき病の1例. 感染症誌 1997 ; 71 : 1075 9.
 - 12) 吉田 博 : CASE 14 右腋下リンパ節腫大と発熱にて来院した55歳女性. 山口恵三編, 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 12 感染症, 日本醫事新報社, 東京, 1996 ; 158 64.
 - 13) Ueno H, Muramatsu Y, Chomel BB, Hohdatsu T, Koyama H, Morita C : Seroepidemiological survey of *Bartonella (Rochalimaea) henselae* in domestic cats in Japan. Microbiol Immunol 1995 ; 39 : 339 41.
 - 14) Tsukahara M, Tsuneoka H, Iino H, Ohno K, Murano I : *Bartonella henselae* infection from a dog. Lancet 1998 ; 352 : 1682.

An Adult Case of Systemic Cat-Scratch Disease with Hepatosplenic Involvement

Masayuki OKAMOTO¹⁾, Koichi MURAI¹⁾, Akihiko OKAYAMA¹⁾, Ryo SEKIYA²⁾,
Hiroaki KATAOKA³⁾, Hidechika IINO⁴⁾, Hidehiro TSUNEOKA⁵⁾,
Masato TSUKAHARA⁴⁾ & Hirohito TSUBOUCHI¹⁾

¹⁾Second Department of Internal Medicine, Miyazaki Medical Collage

²⁾Second Department of Surgery, Miyazaki Medical Collage

³⁾Second Department of Pathology, Miyazaki Medical Collage

⁴⁾School of Allied Health Science, Yamaguchi University

⁵⁾Department of Clinical Laboratory, Yamaguchi-ken Kouseiren Nagato General Hospital

A previously healthy 25-year-old female was admitted to our hospital in November, 1997, for treatment of a spike-fever of 2 weeks' duration. She had a cat in her house but reported no history of cat bites or scratches. No peripheral lymphadenopathy was detected. White blood cell count was within normal limits, but an increased C-reactive protein level of 11.4mg/dl was noted. Infectious disease was suspected but ruled out as blood cultures were negative. Empiric therapy with clarithromycin, isoniazid, and rifampicin was ineffective. In January, 1998, abdominal ultrasonogram revealed multiple hypoechoic mass lesions in the spleen and liver, and a splenectomy was performed in March. Histopathologic examination showed numerous necrotizing and caseating granulomas, which tested positive for *Bartonella henselae* DNA by PCR. Furthermore, the patient tested positive for *B. henselae* antibody by immunofluorescence assay. A diagnosis of systemic cat-scratch disease with hepatosplenic involvement was made. Combination therapy with minocycline, sulbactam/cefoperazone, and tosylloxacin was administered and her inflammatory findings improved gradually. We report an adult case of systemic cat-scratch disease with liver and spleen involvement in the non-immunocompromised host.

[J.J.A. Inf. D. 75 : 499 ~ 503, 2001]