

症例報告

不明熱の診断に苦慮した肝脾型ネコひっかき病の1例

富永あかね¹⁾ 池田憲呼¹⁾ 山田洸夢¹⁾ 田代香澄¹⁾
原田定智¹⁾ 岡田雅彦²⁾ 森内浩幸²⁾

要旨 ネコひっかき病 (cat scratch disease; CSD) は猫のひっかき傷や咬傷が原因となり、リンパ節腫大や発熱を主徴とする、人獣共通感染症の一つである。我々はリンパ節腫大を認めず多発性肝脾膿瘍を伴う不明熱から CSD と診断した症例を経験した。症例は 12 歳女児。5 日間持続する発熱で当院に入院し、セフトキシムやミノサイクリンによる加療を開始したが、夜間に 40°C の発熱を認める弛張熱が持続した。右季肋部痛を認めるようになり、第 13 病日に腹部 CT、腹部 MRI を施行したところ多発性肝脾膿瘍を認め、また猫の飼育歴も判明し、CSD を疑った。スルバクタム/セフォペラゾン、アジスロマイシン、リファンピシン投与後は徐々に解熱し、第 16 病日採取の血清での *Bartonella henselae* IgG および IgM 抗体価有意上昇から、CSD とそれに伴う多発性肝脾膿瘍と診断した。第 24 病日に退院し、第 61 病日の腹部 MRI では明らかな病変の縮小を認めた。CSD には、表在リンパ節腫大や引っかき傷を認めない非定型例がある。不明熱の鑑別として CSD は重要であり、動物との接触歴の聴取や画像検査が診断に有用なことがある。

はじめに

ネコひっかき病 (cat-scratch disease; CSD) はグラム陰性桿菌である *Bartonella henselae* を原因菌とする人獣共通感染症で、猫や犬に寄生しているノミが媒介する。CSD 患者の多くは猫との接触歴があり、2/3 は猫にひっかかれた経験がある¹⁾。ほとんどの症例では受傷部位の所属リンパ節腫脹が認められ、その他発熱や皮膚病変を認めることもある。一般的に抗菌薬による加療を必要とせず、自然経過で治癒するが、一部ではリンパ節腫脹などの主要症状を欠き、様々な全身症状を来す非定型 CSD が存在する^{1,2)}。このような場合、猫や犬による接触はあるが、受傷の既往がないことが多く、局

所リンパ節が腫脹することはまれであり、診断が困難である¹⁾。

我々はリンパ節腫脹や受傷を認めず、多発性肝脾膿瘍を伴う不明熱から、CSD と診断した症例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例：12 歳，女児

主訴：発熱，食思不振，嘔吐

家族歴：特記事項なし。

既往歴：気管支喘息，易感染性なし。

飼育歴：自宅で数匹ずつ猫と犬を飼育（第 13 病日に判明）。

現病歴：X 年 9 月，4 日間持続する発熱を主訴

Key words：ネコひっかき病，不明熱，多発肝脾膿瘍，非定型例，リンパ節腫脹

1) 諫早総合病院小児科 2) 長崎大学病院小児科

連絡先：富永あかね 〒852-8501 長崎市坂本1-7-1 長崎大学病院小児科

表 1 入院時検査所見 (第 5 病日)

【血算】		【生化学】		PCT	1.80 ng/dL
WBC	11560 / μ L	T-bil	0.9 mg/dL	sIL-2R	1003 U/mL
St	7 %	TP	6.7 g/dL	【免疫】	
Se	74 %	Alb	4.0 g/dL	C3	134.3 mg/dL
Ly	13 %	ALP	574 U/L	C4	25.6 mg/dL
Mo	6 %	AST	18 U/L	CH50	46 CH50/mL
Hb	13.6 g/dL	ALT	10 U/L	IgG	808 mg/dL
Ht	40.5 %	LDH	299 U/L	IgM	177.4 mg/dL
PLT	25.7 万 / μ L	BUN	11 mg/dL	RF	<10 IU/mL
【凝固】		CRE	0.50 mg/dL	抗核抗体 (FA)	<40 倍
PT-INR	1.22	Na	134 mEq/L	【感染症】	
APTT	37.8 秒	K	3.8 mEq/L	ASO	<10
Fib	539 mg/dL	Cl	101 mEq/L	マイコプラズマ抗体 (PA)	<40
FDP	3.80 μ g/mL	フェリチン	213.7 ng/dL		
D-dimer	1.22 μ g/mL	CRP	5.91 mg/dL		

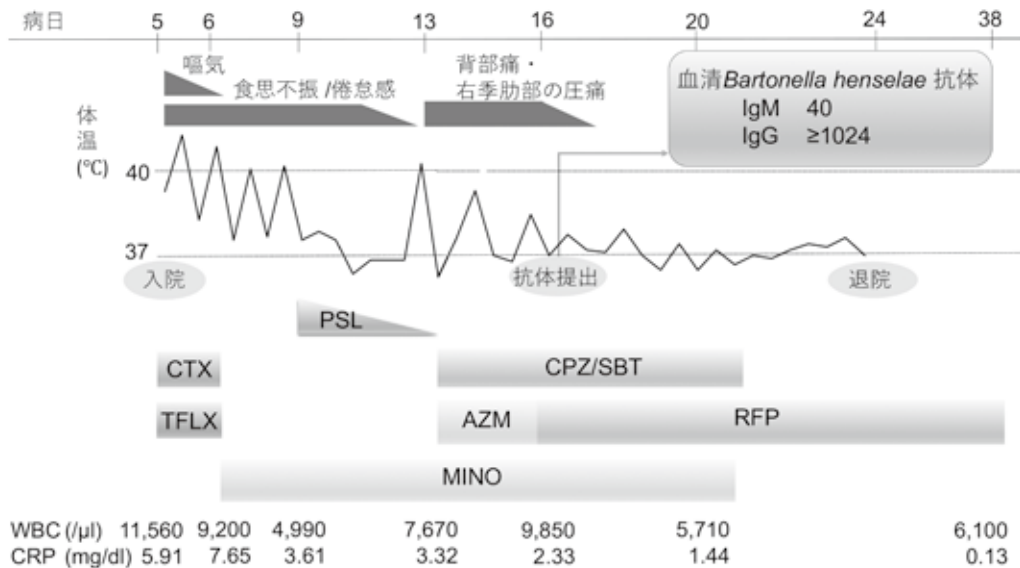


図 1 入院後経過

に近医を受診。血液検査で炎症反応の軽度上昇(白血球数 11,000/ μ L, CRP 2.5 mg/dL)を認めトスフロキサシン (TFLX) を処方されたが、その後も発熱が持続し、嘔吐、食思不振もあり、翌日(第 5 病日)入院加療目的に当科紹介され受診した。

入院時現症: 体重 38.3 kg, 体温 40.5°C, 脈拍 127/分。意識清明。咽頭の軽度発赤を認めたが、胸部に異常なく、腹部は軟で肝脾は触知しなかった。皮膚に掻傷や咬傷を認めず、有意な表在リン

パ節腫脹は認めなかった。

入院時検査所見: 血液検査(表 1)では白血球数は 11,560/ μ L(好中球 81%)と好中球優位の増多を認め、CRP も 5.91 mg/dL と上昇していた。凝固能、肝腎機能、電解質に特記所見なく、抗ストレプトリジン O 抗体 (ASO) や肺炎マイコプラズマ血清抗体価 (PA 法) は 40 倍未満であった。尿検査、胸部単純 X 線は異常を認めず、血液培養は陰性だった。

臨床経過 (図 1): セフトアキシム (CTX) (80

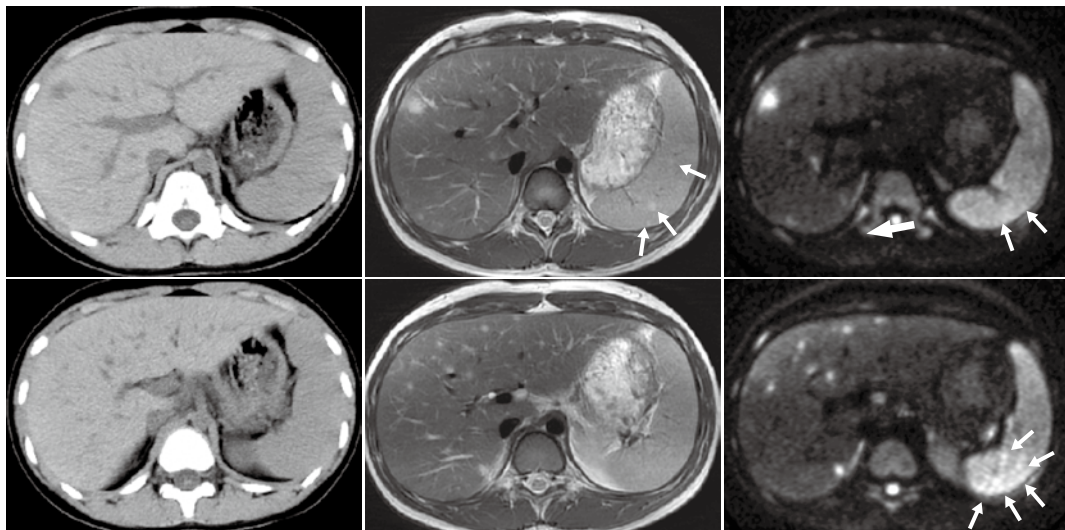


図2 画像検査 (第13病日)

a/c/e
b/d/f

a-b: 腹部単純CT; 肝右葉に淡い低吸収結節が多発し, 軽度脾腫あり. c~f: 腹部単純MRI (T2WI, DWI); 肝両葉に10mm程度までのT2WI高信号が多発しDWIでも比較的強い高信号を呈する. 脾にも小さなDWI, T2WI高信号 (矢印) が見られる.

mg/kg/日) 静注で治療開始したが, その後も38℃以上の発熱が持続し, 第6病日に抗菌薬をミノサイクリン (MINO) (3mg/kg/日) に変更した. その後, 日中は37℃台まで解熱するが夜間は40℃の発熱を認める弛張熱が持続した. 第9病日の血液検査で, 肺炎マイコプラズマ血清抗体価 (PA法) が80倍と陽転していたため, マイコプラズマ感染による高サイトカイン血症を考え, プレドニゾロン (PSL) 投与を開始した. 徐々に解熱傾向となりPSLは漸減中止したが, 第12病日に再度弛張熱を認めた. 第13病日の肺炎マイコプラズマ血清抗体価 (PA法) は40倍未満であった. 背部痛や右季肋部の圧痛も出現し, 嘔吐も認めていたことから, 第13病日に熱源精査のため腹部の画像検査を施行した. 腹部CT (図2 a, b) では肝右葉に淡い低吸収結節が多発し, 軽度の脾腫も認めた. 腹部MRIではT2WI (図2c, d), DWI (図2e, f) で肝両葉に10mm程度までの高信号域が多発し, 脾臓にも小さな高信号域が認められた. 画像所見と猫の飼育歴から, CSDを疑った. 抗菌薬はMINOを継続とし, アジスロマイシン (AZM) (10mg/kg/日) 内服を開始した. また肝胆道系に移行性が良好であるスルバクタム/セ

フォベラゾン (SBT/CPZ) (50mg/kg/日) も併用開始した. その後発熱のピークは下がってきたものの解熱できていなかったため, 第16病日にAZM3日間に引き続きリファンピシン (RFP) (10mg/kg/日) 内服開始したところ, 第19病日以降は有意な発熱は認めなかった. 第18病日に眼科的精査を行ったが, 視神経網膜炎などを示唆する所見は認められなかった. また同日治療評価目的で施行した腹部エコーでは, 肝に辛うじて検出できる程度の非常に淡い低エコー域を2箇所, 脾に小さな低エコー域を3箇所認めた. 第20病日に, 第16病日に採取し提出した検体から血清 *B. henselae* 抗体価がIgG \geq 1,024倍, IgM 40倍 (間接蛍光抗体) と有意に上昇していることが判明し, CSDと確定診断した. MINO, SBT/CPZ投与終了後も発熱なく経過し全身状態も良好であったため, 第24病日に退院した. 同日施行した腹部エコーでは第18病日の所見と比較し変化なく, 少なくとも病変の増大や新たな病変の出現は認めなかった. 第38病日の血液検査では白血球数は6,100/ μ L, CRPは0.13mg/dLまで低下しており, RFP内服も終了した. 第61病日の腹部MRIでは病変は前回より明らかに縮小していた (図3).

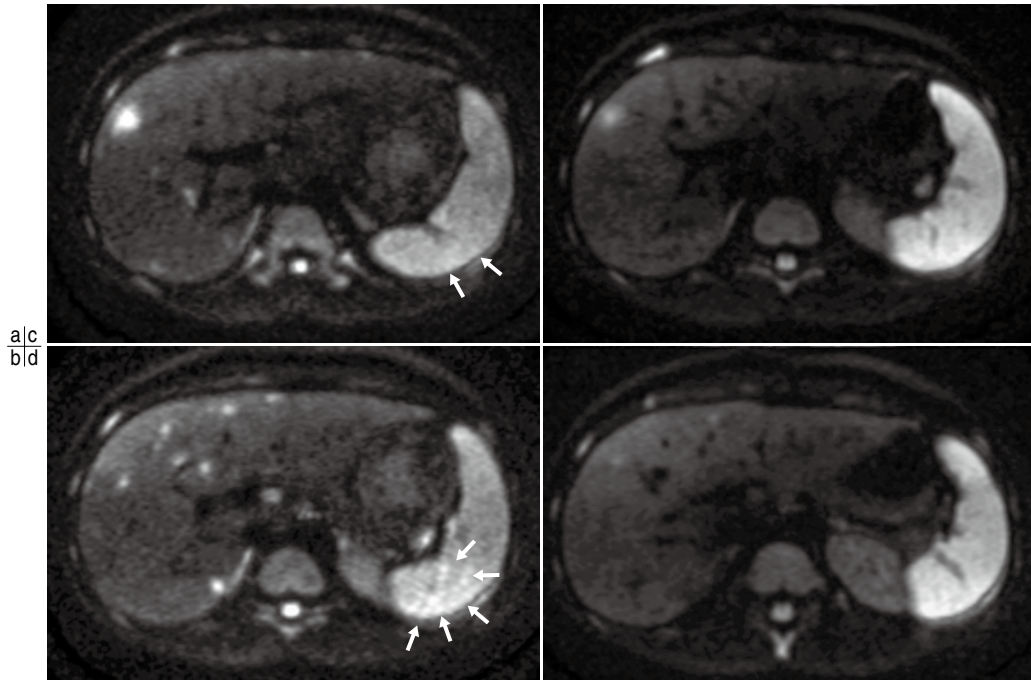


図3 腹部単純MRI (DWI) 所見の推移

第13病日(a・b)と比較し、第61病日(c・d)では肝S8肝表近くの7mm大の境界不明瞭なDWI高信号病変は縮小し、その他の病変も指摘し難くなっている。

II. 考 察

日本では年間少なくとも1万人がCSDに罹患し、小児や若年者に多い³⁾。7月から増加し10月がピークで12月から減少傾向となる季節性も報告されている⁴⁾。またわが国では、CSDの報告は西日本に多く、北海道や東北地方ではまれである⁴⁾。定型例では、受傷部位の皮膚病変、発熱、所属リンパ節の腫大を主徴とし、リンパ節腫大はCSDの95.2%の症例に認められる⁴⁾。CSDの90%以上が定型例であり、通常免疫能が低下していない人に起こり、6～12週で自然治癒する¹⁾。確定診断には血清学的検査が最も有用である。

CSDは小児の不明熱の原因として、Epstein-Barrウイルス(EBV)感染、骨髄炎に次いで3番目に多いとの報告もあり、不明熱の鑑別疾患として重要である⁵⁾。しかしCSDの5～20%は明確なリンパ節腫脹を認めず、視神経網膜炎、Parinaud眼腺症候群、多発性肝脾膿瘍、脳炎、心内膜炎など種々の全身症状を引き起こす非定型例をき

たし²⁾、しばしば診断に苦慮する。このような非定型CSDは免疫不全の小児に起こることが多いが、免疫正常な小児や成人例の報告も増えている⁶⁾。定型CSDがリンパ行性に感染する一方で、非定型CSDは血行性に菌が侵入することにより感染し、また、猫や犬との接触はあるが受傷の既往がないことが多い¹⁾。なかでも、肝臓や脾臓に肉芽腫を形成する肝脾型CSDはCSD全体の2.3%であると報告されており²⁾、しばしば遷延する発熱を認める。肝脾型CSDの小児において発熱は必発で、64～68%に上腹部痛を認め、半数以上に肝脾腫を認める²⁾。背部痛や体重減少を伴うこともあるが、肝酵素の上昇は軽度であることが多い。また、定型CSDでは高率に認めるリンパ節腫脹や搔傷の頻度はそれぞれ33%、35%と定型CSDに比べて低いという特徴もある²⁾。自験例においても遷延する発熱、間欠的腹痛、背部痛を認めたが、リンパ節腫脹や搔傷、肝酵素の上昇は認めなかった。腹痛の機序は不明であるが、組織皮膚膜の進展や虚血によるもの、腹膜刺激によるもの

が考えられている⁷⁾。肝脾病変は病理学的には壊死性肉芽腫を示し、単核細胞に囲まれた上皮細胞やマクロファージの小結節を特徴とする⁸⁾。同様の壊死性の肝肉芽腫を特徴とする感染性疾患としては、他に野兔病や梅毒ならびにリケッチア、サルモネラ、クラミジア、トキソプラズマ、カンジダ、アスペルギルス感染症などがあり、その他肝肉芽腫の原因としてはサイトメガロウイルスやEBV感染、結核、ウイルス性肝炎、悪性リンパ腫などの悪性疾患、薬物反応などが鑑別として挙げられる⁸⁾。

今回我々が経験したような肝脾型CSDの診断には、腹部の超音波検査やCT、MRIなどの画像検査が有用である。画像所見としては超音波検査で低エコー、CT検査で低吸収、MRI検査ではT2強調画像で高信号を呈する多発性の腫瘍が特徴とされている⁸⁾。超音波検査の感度が83～87%に対してCTの感度は94～100%で、さらに造影剤を使用することで病変がより強調されるとする報告がある一方で⁸⁾、造影を含むCT、MRIでは病変が微細なため検出できず超音波検査で発見された多発微小結節性病変の報告もあり⁹⁾、ひとつの検査で病変が指摘できない場合でも、複数の検査を組み合わせることで、より病変を検出しやすくなると思われる。自験例においても腹部CTでは肝臓には多発結節を認めたが脾臓の病変は検出されず、一方、MRIでは肝臓だけでなく脾臓にも多発高信号域を認めた。臨床症状やこれらの画像所見、また、猫を飼育していたことからCSDを鑑別に挙げ、最終的には血清抗体価検査で確定診断に至った。自験例では、当初引っかき傷の有無のみを確かめ、飼育歴そのものを聴取しなかったことが反省材料である。

定型的CSDは一般に予後良好な経過をたどるため抗菌薬を必要としないことが多いが、肝脾型CSDを含め非定型CSDでは症状の軽減と病期の短縮のためしばしば抗菌薬の使用を要する^{1,8)}。肝脾型CSDのみで心臓や神経、骨など他に臓器合併症がない免疫正常な患者には、AZMの5日間の投与(初回10mg/kg/日、残りの4日間5mg/kg/日、45kg以上の小児では初回投与量500mg、残りの4日間は250mg)が推奨されている^{2,8)}。

実際 Garcia らは成人例でAZM5日間投与(500mg/日)し他の長期レジメンを使用した時より治療期間の短縮に成功したと報告している²⁾。しかし、免疫不全小児や成人の非定型CSDの治療における抗菌薬の種類や治療期間についてのコンセンサスはいまだ得られていない。自験例にも用いたAZM、MINO、RFPの他、ドキシサイクリン、ゲンタマイシン(GM)、ST合剤、シプロフロキサシンなどが非定型CSDに対して有効性が示されており、治療にはこれらの抗菌薬が組み合わせられ、比較的長期間使用される^{2,8)}。例えばDunnらはGM(2.5mg/kg/回、8時間毎)を患児の熱が下がるまで(1日間)使用し、その後ST合剤(5mg/kg/回、12時間毎)とRFP(10mg/kg/回、12時間毎)を2週間投与している⁷⁾。Garciaらの報告における長期レジメンでは48%でマクロライド、38%でテトラサイクリン、31%でフルオロキノロン、21%でRFPが単独あるいは他の抗菌薬と組み合わせて使用され、2週間から20週間の期間で使用されている²⁾。SBT/CPZも肝脾型CSDの成人例に併用されている²⁾。表2に示すように過去に報告された免疫正常な小児の肝脾型CSDの症例でも使用された抗菌薬の種類や投与期間は様々である。このうち2例はAZM3日間の経口投与で解熱せず抗菌薬を変更している⁹⁾。16例中8例でRFPを単剤あるいは多剤と併用して使用しており^{6,7,9)}、1例は抗菌薬を使用せずに自然治癒している⁶⁾。また、4例で診断のために肝生検が行われている^{6,10)}。治療期間は明記されていない症例が多いが、9日間～4週間の期間で使用されている。自験例ではMINO単独で奏功しなかったためにSBT/CPZやAZMを併用し、AZM3日間使用後はRFPを開始し14日間投与した。実際にはどの抗菌薬が有効であったのか、自然経過として解熱したのかは不明である。また、Garciaらは治療後病変が完全に消失すると思われる頃(4週間から4か月後)に経過観察のCT検査を行うことも推奨しているが²⁾、それまでの間は被曝を考慮し、少なくとも病変の明らかな増悪の有無を評価することが可能と考えられる超音波検査での定期的な経過観察が望ましいと思われる。

表2 免疫正常な小児の肝脾型CSDの既報例と本症例の比較

	症例 1 ⁶⁾	症例 2 ⁶⁾	症例 3 ⁶⁾	症例 4 ⁶⁾	症例 5 ⁶⁾	症例 6 ⁶⁾	症例 7 ⁶⁾	症例 8 ⁶⁾
年齢 (歳)・性別	2・男	13・男	13・男	10・男	2・男	6・男	10・男	7・女
既往歴	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
猫との接触歴	+	+	+	+	+	+	+	+
発熱期間	記載なし	3週間以上	3週間以上	3週間	記載なし	1か月間	2週間以上	4週間
リンパ節腫脹	-	腹腔内+	腋窩+	腋窩+	-	-	鼠径+	-
腹痛	-	-	-	-	-	-	-	+
その他症状	肝脾腫	下痢, 食欲不振	-	-	肝脾腫	肝腫大	-	下痢
診断病日	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
画像検査	US	US, CT	US	US	US	US	US	US
他領域の病変	-	-	-	-	-	-	-	-
抗菌薬の種類・使用期間	イミペネム・10日間	RFP, セフトリアキソン・記載なし	RFP・記載なし	-	RFP, バンコマイシン, ネチルマイシン・記載なし	RFP・記載なし	RFP・記載なし	テイコプラニン・記載なし
外科的処置	-	肝・リンパ節生検	-	-	肝生検	-	-	-
	症例 9 ⁶⁾	症例 10 ⁷⁾	症例 11 ⁸⁾	症例 12 ⁹⁾	症例 13 ⁹⁾	症例 14 ¹⁰⁾	症例 15 ¹⁰⁾	本症例
年齢 (歳)・性別	11・男	8・女	2・男	9・女	10・女	10・女	13・女	12・女
既往歴	記載なし	記載なし	-	-	-	記載なし	記載なし	気管支喘息
猫との接触歴	+	+	+	+	+	+	+	+
発熱期間	記載なし	1週間	18日間	18日間	18日間	記載なし	1か月間	18日間
リンパ節腫脹	顎下+	-	-	-	-	-	-	-
腹痛	-	+	+	-	+	-	+	+
その他症状	-	軽度血尿	-	咳嗽	-	背部痛, 肝腫大, 頭痛	腰痛, 咽後頭部痛	背部痛, 食思不振
診断病日	記載なし	記載なし	第20病日以降	第14病日	第13病日以降	記載なし	記載なし	第20病日
画像検査	CT	US	US, CT	US	US, 造影CT	US, CT	US	US, CT, MRI
他領域の病変	-	-	-	-	-	-	-	-
抗菌薬の種類・使用期間	記載なし	GM・1日 (1日で解熱), ST合剤, RFP・2週間	オキサシリン, CTX, メトロニダゾール・2週間, クラリスロマイシン・2週間	MINO・10日間 (6日間で解熱)	RFP・9日間, AZM・5日間	セフェム系, キノロン, マクロライド系経口抗菌薬・記載なし	MINO・記載なし (4日間で解熱)	MINO・14日間, CPZ/ SBT・8日間, AZM・3日, RFP・14日間
外科的処置	肝生検	-	-	-	-	肝部分切除	-	-

結 語

CSDにはリンパ節腫脹や咬傷を認めず、多発性肝脾腫瘍をはじめとした種々の全身症状を来す非定型例がある。非定型CSDは小児の不明熱において主要な鑑別疾患であり、診断には、ペット

の飼育歴、特に犬や猫との接触歴の有無などの詳細な病歴聴取や画像検査が有用である。

本症例を論文化するにあたり、家族の了承を得た。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する

開示事項はありません。

文 献

- 1) 久保田眞由美：ネコひっかき病. 小児内科 46 : 926-932, 2014
- 2) Garcia JC, et al : Hepatosplenic cat scratch disease in immunocompetent adults—Report of 3 cases and review of the literature. *Medicine* 93 : 267-279, 2014
- 3) 塚原正人：パルトネラ感染症(猫ひっかき病). 小児科 44 : 799-807, 2003
- 4) 吉田 博, 他：ネコひっかき病の臨床的検討. 感染症学雑誌 84 : 292-295, 2010
- 5) Jacobs RF, et al : *Bartonella henselae* as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children. *Clin Infect Dis* 26 : 80-84, 1998
- 6) Ventura A, et al : Systemic *Bartonella henselae* Infection with hepatosplenic involvement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 29 : 52-56, 1999
- 7) Dunn MW, et al : Hepatosplenic cat-scratch disease and abdominal pain. *Pediatr Infect Dis J* 16 : 269-272, 1997
- 8) Baptista MA, et al : Cat-scratch disease presenting as multiple hepatic lesions: case report and literature review. *Autopsy Case Rep* 4 : 43-48, 2014
- 9) 山岸裕和, 他：脾臓の超音波画像所見が診断の契機になった肝臓脾臓型猫ひっかき病の2例. 小児科臨床 68 : 275-280, 2015
- 10) 村野一郎, 他：全身性猫ひっかき病の3例. 感染症学雑誌 73 : 248-252, 1998

A case of hepatosplenic cat-scratch disease presenting with fever of unknown origin

Akane TOMINAGA¹⁾, Noriko IKEDA¹⁾, Hiromu YAMADA¹⁾, Kasumi TASHIRO¹⁾,
Sadatomo HARADA¹⁾, Masahiko OKADA²⁾, Hiroyuki MORIUCHI²⁾

1) *Department of Pediatrics, Isahaya General Hospital*

2) *Department of Pediatrics, Nagasaki University Hospital*

Cat-scratch disease (CSD) is a zoonosis associated with a history of scratch or bite by a cat and typically characterized by regional lymphadenopathy and fever. This study reported an atypical case of CSD characterized by persistent fever and multiple hepatosplenic abscesses, but lacking regional lymphadenopathy. A 12-year-old girl was admitted to this hospital due to a 5-day history of fever. She was treated empirically with cefotaxime and minocyclin, but remained febrile and developed right hypochondriac pain. Abdominal computed tomography and magnetic resonance imaging (MRI) on day 13 revealed the liver and spleen with multiple cystic lesions, which were consistent with hepatosplenic abscesses. Based on the aforementioned images, clinical manifestations, and new information that the girl had been in close contact with cats, she was suspected of having hepatosplenic CSD, which was confirmed by significantly high titers of anti-*B. henselae* IgG and IgM. Upon treatment with sulbactam/cefoperazone, azithromycin and rifampicin, her condition improved and she was discharged on day 24. A follow-up MRI on day 61 showed improvement in the abdominal abscesses. CSD can be atypical, lacking regional lymphadenopathy and have a history of cat scratch. Clinicians should include CSD in a list of differential diagnoses of fever of unknown origin. Taking a history of animal contact and imaging studies may be useful for diagnosis.

Key words: Cat-scratch disease, fever of unknown origin, multiple hepatosplenic abscesses, atypical cases, lymphadenopathy

(受付：2019年2月7日，受理：2019年8月13日)

* * *