

3. 熱帯地における主なウイルス性出血熱，原虫感染症， 中毒性疾患の肝臓病変

板倉英世（長崎大学熱帯医学研究所病理学部門）

私ども長崎大学熱帯医学研究所では、熱帯医学に関しまして鹿児島大学と大変深いかかわりを持っております。私、個人的にも内科、外科、病理、医動物、南海研などの先生方に、いろいろお世話になっております。

とくに、本年は「日本熱帯医学会総会」がこの鹿児島で開催されますが、ただいまご司会の労をいただいております橋本教授が会長ということで大きな学会が期待されております。つい先ほど志方教授からもいろいろ肝炎に関するお話がありましたが、私はウイルス肝炎以外の疾患でしかも比較的、肝臓に病気をきたしやすい疾患を選んでごく簡潔にお話させていただきたいと思います。

熱帯病にはいろいろな感染症がございます。いちばん小さな病原体であるウイルスをはじめといたしまして、徐々に大型になりSpirochaeta, Leptospira,あるいは細菌、原虫、それから大型寄生虫にいたるまでいろいろな病原体による感染症があります。その中には肝臓にもいろいろな病変をきたす疾患というものがございます¹⁾。

熱帯では、ウイルス感染症がございます。この中でとくに肝臓に病変をきたすのは、先ほど志方教授が詳しくお話になりましたように肝炎ウイルスというようなものがございますが、その他に古典的な疾患として知られている黄熱（Yellow fever）や、それから最近にわかに注目をあびてきたところの各種の出血熱、日本では国際伝染病と称しておりますが、たとえばラッサ熱（Lassa fever）をはじめとしまして、マールブルグ病（Marburg virus disease）、エボラ出血熱（Ebola hemorrhagic fever）とか各種の疾患がございます。

そういうようなものの肝臓の病変に関してのスライドをお見せします。それから細菌感染症に関しましては、長くなりますので省略いたします。やや大きな病原体でございます原虫について、なかでも代表的なマラリアに関する肝臓の話、それから、やはり原虫疾患の中でもう一つ熱帯では重要なLeishmania症に関する肝臓病変のお話をします。それから、このほか大型寄生虫による住血吸虫症に関する肝臓病変というような順序でお話します。そのほか熱帯地に特有の、といいましたらちょっといい過ぎかもしれませんが、食品に寄生する真菌類のカビ毒（Mycotoxin）に関する肝臓病変の話という順序でスライドをお見せしたいと思っております。

それで、私どもはなにしろ日本にいますとこのウイルス性出血熱ということは元来無縁のものである、というように考えられていたのですが、ご存知のようにごく数年前にアフリカで白人がラッサ熱に罹患しまして、一躍世界のトピックスになりました。しかし、実際にはラッサ熱だけではなくて一連の出血熱、いわゆる全身の出血を主徴とするウイルス感染症といたしまして、従来から知られているのは黄熱であります。それと、そのほか本邦では年代によっても違いますが、

東南アジアで戦時中ご活躍になった方はデング熱（Dengue fever）に親しみをもって覚えておられると思いますが、今なお東南アジアを主といたしまして熱帯地域で非常に猛威をふるっていることで知られております。

これらは蚊によって媒介されるウイルスによるわけですが、そのもうひとつチクングニア熱（Chikungunya fever）というものがございます。本邦ではほとんど知られていないのですが、やはり一種のウイルス性出血熱として熱帯ではよく見られるそうです。

それから、そのほかダニによって感染しますものといまして、クリミア出血熱（Crimean hemorrhagic fever）、オムスク出血熱（Omsk hemorrhagic fever）、キャサヌールフォレスト病（Kyasanur forest disease）など、こういうようなものがあるのだそうです。これは主としてソビエト連邦やインドだとか、そういうところにあり、一部はアフリカにもございます。そういう特殊な出血熱は私ども熱帯医学にたずさわっているものでも見る機会がありません。このクリミア出血熱については、京都大学の霊長類研究所の先生がカメルーンかどこかで霊長類の生態を研究なさっていたとき、この出血熱に罹患されその経過も詳しく観察されています。全身の皮膚に地図のような出血斑が出たとのことでした。

何といいましても我々病理学者は病理解剖を主体とする研究方法をとるわけですが、デング熱²⁾の方は自分達の経験例としては比較的解剖数が少ないのです。黄熱³⁾は、しばしば西アフリカで見ることができます。ラッサ熱⁴⁾のウイルスはrodentすなわち齧歯類が持っているのですが“Lassa Fever「熱病」”という単行本で大変有名になりました。みなさんもよくご承知だと思いますがこのラッサ熱は今なお西アフリカの方にございまして、病理解剖にもそういうような症例がまわってくることもあるそうです。

それから、その次は、ほとんど媒介体のわからないものに、マールブルグ、これはヨーロッパのドイツの町の名前なのですがマールブルグ病⁵⁾、そのほかエボラウイルス、このエボラは中央アフリカの川の名前ですが、エボラ出血熱⁶⁾もあります。このマールブルグ病とかエボラ出血熱というのは、このラッサ熱と同じく非常に危険でありまして、致死率が高いと言われています。どのようにして感染するのかわからないということなのですが、とにかく飛沫感染や接触感染で鼻からでも口からでも感染するというようなことが言われております。

それから、最近よく知られているものに腎症候性出血熱（Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome）あるいは韓国型流行性出血熱（KHF）⁷⁾がありますが、この疾患は本邦でも解剖例がございます。これは実験動物にたずさわる人たちがとくに注意すべき出血熱でもあります。今日お見せしますのは、これら出血熱の一覧表から一つずつをかいつまんでスライドをお見せしたいと思います。

まず黄熱なのですが、これは、あの野口英世によって本邦でもよく知られた疾患でございますが、アフリカや南米で今なお猛威をふるっています。アフリカでは西アフリカ一帯にあって流行地の大学の病理解剖例でも時々見ることがあります。

それから南米では，やはりブラジルのなど，地図上に点々と印をしてあるところがそうなのですが，このような分布をしています。

それから，この地図は各種のウイルス性出血熱がアフリカ大陸のあちこちに散在していることを示しているのです。とにかく，本邦でも海外に出張なさる人達はこのことをご存知のようで，近頃では出血熱などにもたいへん気をつけておられます。発熱がないか，下痢はないか，あるいは黄疸はないかなどを，チェックしておられます。

これは，黄熱の典型例でありましてスライドは肝臓の病変です。先ほど再三，寺師教授や志方教授からも話がありました肝臓の組織像についての病変を観察しますと，この中心静脈周辺部の肝細胞が比較的良好に保たれている一方，それよりも遠ざかった部分，中間帯と言ってありますが，そのへんの肝細胞が壊れるというのが古典的に知られています。これが黄熱の肝臓病変の特徴なのです (Fig. 1)。

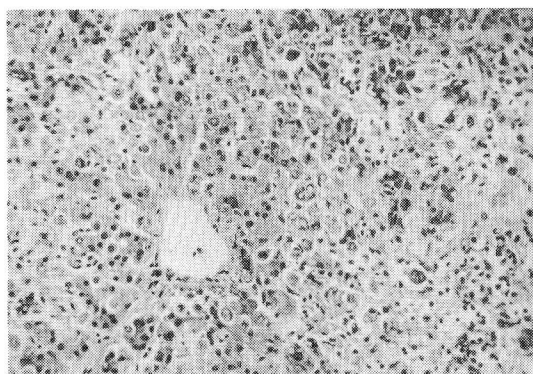


Fig. 1 Yellow fever. Midzonal necrosis of the liver. (H & E. Original magnification X100)

黄熱は，肝臓の障害が非常に強いということで知られております。

この症例は，志方教授経由で材料を私どもに見せていただいたのですが，これはベネズエラ在留邦人の，三才ぐらいの男のお子さんの例です。この黄熱には，森林型とこの都市型と言うのがございます。都市型は，たいがい人から人に蚊を通して感染するのだそうで，この患者さんの場合は典型的な都市型であったようです。ご両親の手記などを見ますと非常に気の毒なことだったのですが，私どもの持っている他の症例と比べましても，本例は極めて典型的な黄熱の肝臓病変を示しております。

これはCouncilmanが肝臓の病変の記載をして以来古くから知られていますが，このまんなかエオジンに染色される肝細胞が壊死に陥っているところがあるのです。こういうようなものをCouncilman bodyと一般に呼んでいるのです (Fig. 2)。

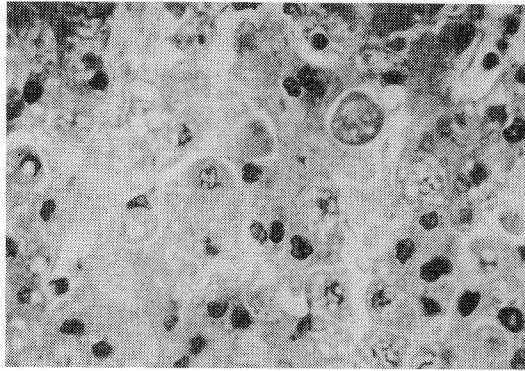


Fig. 2 Yellow fever. Eosinophilic degeneration and necrosis of liver cells. Fatty change of liver cells is also observed. (H & E. Original magnification X400)

そのほかに、このスライドにはないのですが、肝細胞の核の中にやはり一種の変性像がございまして、Torresという人の名前がついたTorres body, これもよく教科書に出ております。いわゆるCuncilman bodyというものには、何かブクブクした泡粒のように見えるところがあり、脂肪変性をきたすということも極めて特徴的なのだそうでございます。

ラッサ熱は「熱病」というあの本で非常に有名になりましたが、とにかくラッサ熱も肝臓の病変が主体でございまして、このへんがボカボカというように、なんだかわけがわからないように赤く見えるところがございますが、これは肝臓の細胞が壊死に陥っているところなのです。この壊死に陥り方が極めて不自然だということもありますし、不規則な分布を示しているということもあります。それから、そのほかには先ほどのウイルス性肝炎ですと炎症性の細胞浸潤もありますが、そういうものもあまり見られないというのもこの一連の出血熱の特徴であります。

この症例も、そういうことで全然壊されていない部位の肝細胞は知らないふりをしまして何らの反応を現わさないという特徴を示しています。

これは赤道東アフリカ、ケニアにおけるマールブルグ病の症例の肝臓です。とにかく、肝臓はその構造を保ったままで、肝細胞のみが壊死に陥るということが特徴でございまして、これは実際には染色の仕方によっていろいろ違うのですが、鍍銀染色で肝臓の構造を調べる方法でみますと、まったく構造そのものは壊されてなくて細い線維がよく残っていて籠のように見えています。肝臓の構造を保っているそういう線維は壊されてなくて、この中の肝細胞だけがボロボロと落ちているというのが特徴であります (Fig. 3)。

マールブルグ病は西独のワクチン製造所かどこかの実験室でアフリカミドリザルでしたか、その実験に携わる人が多くかかって一躍有名になりました。エボラ出血熱もほとんどアフリカ原産といわれております。

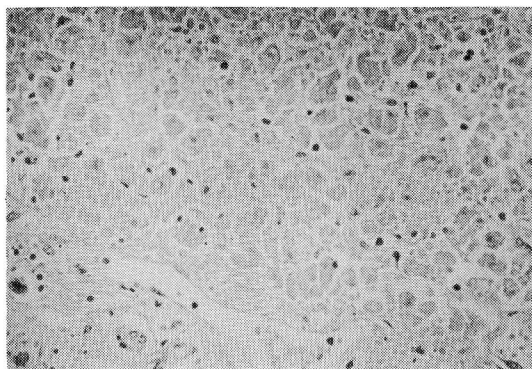


Fig.3 Marburg virus disease. Irregular degeneration and necrosis of the liver. (H & E. Original magnification X100) (Drs. JOHNSON and LINDQVIST)

今まで申し上げました出血熱の病原体はすべてRNAウイルスだそうであります。したがって、一次的にこの肝細胞を破壊するというようなtypeでありまして、少なくとも現在まで知られたところでは肝炎ウイルスのように遷延化することはないといわれているようです。

それから、これは本邦の症例でありまして実験動物に携わる人たちに最近注目されております腎症候性出血熱の症例であります。これは札幌医科大学の菊地教授の御厚意で提供していただいた症例です。同じ出血熱でも、肝細胞の変化は小葉の中心部でなくて、肝小葉辺縁部にあるようです。この肝小葉辺縁部の病変は肝細胞が壊れるというよりも、胆汁がたまってくるというのが非常に特徴的なのです (Fig. 4)。この出血熱は他の出血熱とはすこし違ひまして出血よりむしろ肝臓の病変に主体があります。そうして肝臓に胆汁を溜める何か、そういうような病変を呈するのがこの出血熱の特徴です。

それから、アフリカ大陸の東側に大きな峡谷が走っていきまして、これはRift Valley、ご存知の方も多いと思いますが非常に広大なvalleyがございます。普通私どもが行ってみてもこれは谷間とはとても思えないような大平原でございます。そのRift Valleyに昔から、リフトヴァレー熱 (Rift Valley fever) のあることが欧米ではよく知られていました。この出血熱は元来おもに家畜の間に流行するのですが、たまたま人にも感染するというtypeの出血熱なのです。この疾患でも肝細胞の不規則な壊死や肝臓内の出血をきたすようです。

したがって、同じ出血熱でも、この肝臓を壊す病変のパターンというのはたいへんに異なっておりまして、私もこれをモデルにシェーマに書きまして、まだpublishにまでは至っていませんが、いろいろそういうことを試みております。

それで、肝臓内では同じ肝細胞でも部位的にその酵素代謝だとか、その他の物質代謝、血流などいろんな条件が違うようでありまして、一方、ウイルスの方でもこのどこにアタックするかという

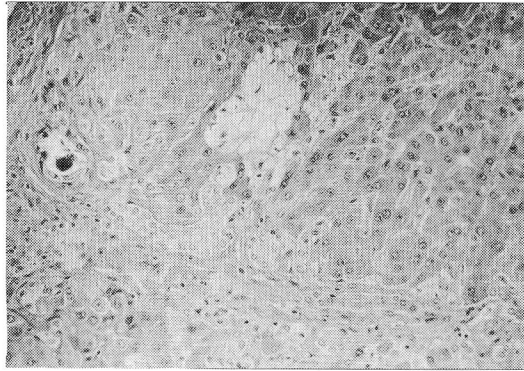


Fig. 4 Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. Bile stasis at peripheral region of liver lobules and foamy degeneration of liver cells. (H & E. Original magnification X100)
(Prof. K. KIKUCHI)

ようなことも、それぞれのウイルスによって多少好みが違うようであります。また、これも先ほどの肝炎ウイルスのお話にありましたように、ウイルスが感染しても必ずしも肝細胞は壊されないというようなこともあります。それから、我々日本人にとっても縁のあるデング熱がありますが、その症例に関しては今日は省略させていただきます。これは多くの日本人でも、比較的耳なれた名前でもあり東南アジアなどにお出かけになった人で実際に罹患された方もいらっしゃると思います。

このようにウイルス感染症の中でも、出血熱は比較的肝臓に病変をきたしやすい熱帯病でもあるわけです。

つぎに、これは歴史的に熱帯病の代表でありますマラリア感染症⁸⁾です。このマラリアに関しては、ご存知のように4つのtypeがございます。われわれ旅行者、あるいは熱帯の現地人にも同じようにたいへん危険なのはこの熱帯熱マラリア、別名Malignant malariaというたいへん急激な症状を呈してくるtypeがあります⁹⁾。それで、ふつうマラリアで亡くなったというような話を聞きますのは、ほとんどこの熱帯熱マラリアでございます。

この肝臓の組織像は少し細胞が変性していて、病理あるいは臨床の先生方におみせするには標本がひどいのですが、これはなにしろ気温が30℃をこえるケニアの国立病院で病理解剖をしますために、すでに死後融解がおこっているのです。それでこの肝臓のなかで見ていただきたいのは、このポチポチしている色素でございます。これは赤血球中のhemoglobinを分解して、この原虫が作ったマラリア色素なのですが、それがKupffer細胞に取り込まれている状態なのです (Fig. 5)。

これは、日本人の旅行者の症例でございます。それで日本人でも近頃仕事のためか、遊びのためか、あるいはただなんとなく目的もなくブラブラと行くという人も増えております。そういうよう

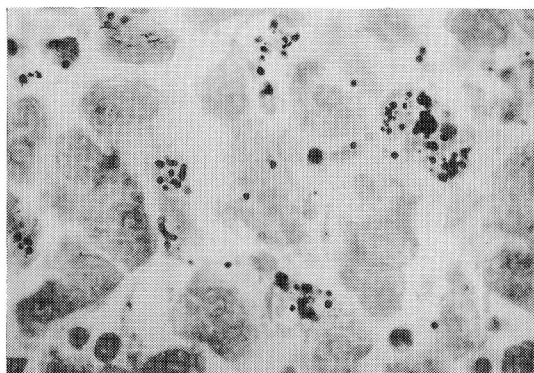


Fig.5 Tropical malaria. Malarial parasites and pigment masses in Kupffer cells of the liver. (H & E. Original magnification X400)

な、いわゆるヒッピータイプのような男の人で生活の知恵として必要な医学的な知識がなかったのです。それで、これはケニアのモンバサという港町だったのですが、やはり熱が出て黄疸が出たわけなのです。なにしろ先ほどのお話にありましたウイルス性肝炎、とくにA型肝炎がたいへん多いというようなこともあり、その症状だけでは診断はたいへんむずかしい。それで、そういうような時に適切な治療をいたしませんと、このようにマラリアはどんどんひどくなってしまいます。それから、ほとんど知られていないのですが、年間やはり何人かの日本人あるいは韓国人の漁船の船員さんも亡くなっているのだそうです。熱帯地の港に入ってきた遠洋漁業の船員さんなどがそういうような港で遊んで次に向って出港すると、だいたいこのマラリアの潜伏期間が一週間から十日あるいは二週間なので、港から船が出て行って一週間目以降あたりに、あるいは二週間にもなって発熱しますと、もう引き返しても間に合わないままでお亡くなりになるという例が時々あるそうです。そういうことで非常にバカにならないようです。

とにかく、熱帯熱マラリアでは肝臓の病変としては、ひどい場合は肝細胞を壊すこともございます。一般にはこの熱帯熱マラリアで亡くなられるのは、脳血管の血栓、すなわち脳血栓症のために小さな脳卒中をいっぱいおこすのが主な原因というわけです (Fig. 6)。

よく見られるマラリアには、もうひとつ三日熱マラリアというものがございますが、いわゆる戦時中に東南アジアでマラリアにかかれた人で、その後も風邪を引いたり疲労したりするとマラリアの発作が出るとか聞きます。そういうような発作がいわゆる慢性にいつく続くのがこの三日熱マラリアなのです。しかしそのような場合は、私も病理学者の立場から見ますとあまり肝臓に大きな病変はございません。そういうことで、マラリアは非常に人類に影響を与えている疾患なのですが、病理学者の立場からしますと先ほどの熱帯熱マラリアを除きましては、肝臓にたいした病変

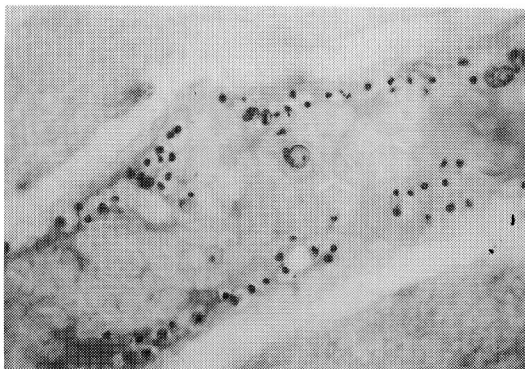


Fig. 6 Tropical malaria. Malarial parasites and pigment masses causing microthrombi in small blood vessels of the brain. (H & E. Original magnification X400)

はないと考えられます。

それから、これはLeishmania症の中のKala-azar¹⁰⁾といいまして、内臓に住みつく原虫症がありますが、やはりKupffer細胞や肝細胞の中に点々とたくさんの原虫があり、慢性のウイルス肝炎と同じような病理学的変化を示すこともあります。

原虫感染症の一つにアメーバ赤痢¹¹⁾¹²⁾というものがございます。このアメーバ赤痢は赤痢アメーバが腸管に住みついているのですが、たまたま血管を通して肝臓にきてこのような大きな膿瘍を作り壊死病巣を示します。これも、しばしば熱帯地方にありますから注意して下さい。

それから、そのほか肝病変をきたす寄生虫病のなかには住血吸虫症¹³⁾¹⁴⁾というものがあまして、これは鹿児島大学でもそういうような仕事をなさっている方も多いと思いますが、熱帯地方の川や沼にもたくさん中間宿主の貝がいるのです。この水たまりをよく見ますと、このポツポツと小石のように見えますが、これが宮入貝といいまして熱帯では主に Manson 住血吸虫症に関係する中間宿主です。

それから別にビルハルツ住血吸虫症といいまして、尿路系の膀胱とか尿管に住みつく type があります。今日は肝臓の話ということで肝臓にだけしぼりますが、これもひどくなりますとさきほどのウイルス性肝炎と同じような感じの肝臓の病変、つまり肝硬変症を呈してくることもあります。

少し、話を急いで申し訳ないのですが、これはマイコトキシン(カビ毒)の一種のAflatoxinといいまして、先ほど寺師教授がCyasinのお話をなさいましたが、じつはほぼ同じころ日本にも、やはり黄変米という輸入米にカビが寄生して米が黄くなって問題になったことがあります。その代謝産物の発癌性は東京大学を中心にいろいろな仕事が行なわれました。志方教授もずいぶんそのお仕事をなさったのです。やがてAflatoxinという最も強毒なしかも発癌性の高いものが見つかりました。それはアスペルギルスというカビが産生する毒です。高温多湿地帯の熱帯地域では、穀物を

貯蔵しております間にカビがはえます。そのカビの毒性代謝産物のAflatoxinがどの程度，人間の口から入って人の肝臓癌をひきおこすか，というようなことはいつも問題になっておるのですが，これといった定説といたしますか，ちゃんとした調査研究がないわけなのです。

ところが，たまたまこれはケニアの症例なのですが，これはそういう長期にわたって癌にまでなったという症例ではなくて，これはごく短時間にカビの生えた食物を食べたある村の数百人が一度に急性のAflatoxinの中毒症にかかったという症例なのです。それで肝臓を見ますと，遠くからはちょっとおわかりにくいかもしれませんが，モヤモヤとして肝細胞が壊死に陥ったところなのです。病理学者の専門用語でいいますと，これも肝小葉中心静脈の近くの肝細胞，すなわち肝小葉中心性壊死像でこういうようにひどいことになるわけです (Fig. 7)。

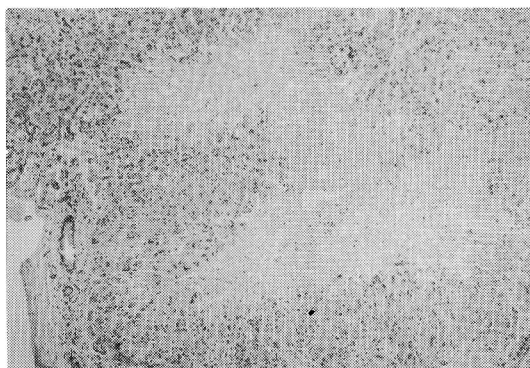


Fig. 7 Acute aflatoxicosis. Centrolobular necrosis of the liver. (H & E. Original magnification X 20)
(Dr. JOHNSON)

この場合も病変があんまり急激すぎて，しかもショック，すなわち全身の循環障害がありまして，そのような影響もありますので，いっそうまたひどい所見を示すわけなのです。ほとんど炎症性の細胞浸潤というものはありません。この症例もケニアの症例なのですが，やはり血清検査によりましてAflatoxin中毒症であることが，はっきり分った症例であります。

肝臓の障害も感染以外でこんなふうになるということです。私どもはそういうことで肝臓に病変をきたす感染症とか，代謝疾患たとえばクワシオルコル (Kwashiorkor) という子供の栄養障害とか，あるいはReye症候群というようなものも熱帯にありますので，そういうものもひっくめて肝臓の病変をきたす疾患を少しずつ調べております。

このまとめを図に書いてお見せしようと思ったのですが，このシンポジウムは必ずしも医学関係の方だけではないというお話でしたので，それは省略いたしまして，ただいろんな実例をお見せしました。

今日は肝臓病の話ということでございましたが極めて簡潔に説明させていただきました。

司会 どうもありがとうございました。

残り時間が少なくなってまいりましたので、このまま総合討論に移ることにいたしますが、そのときは板倉先生のご講演へのご質問も含めてお願いいたしたいと思います。

参 考 文 献

1. 板倉英世, 宇津田 含他: 熱帯地域における肝疾患。病理と臨床 2(9):1208-1213, 1984。
2. 五十嵐 章: ウイルス性出血熱(5) デング出血熱。病理と臨床 2(8):1039-1043, 1984。
3. 宇津田 含: ウイルス性出血熱(6) 黄熱。病理と臨床 2(8):1044-1048, 1984。
4. 佐藤 喜一: ウイルス性出血熱(1) ラッサ熱。病理と臨床 2(8):1006-1012, 1984。
5. 鳥山 寛: ウイルス性出血熱(2) マールブルグウイルス病。病理と臨床 2(8):1013-1016, 1984。
6. 倉田 毅, 青山友三他: ウイルス性出血熱(3) エボラ出血熱の病理。病理と臨床 2(8):1017-1025, 1984。
7. 菊地浩吉: ウイルス性出血熱(4) 韓国流行性出血熱。病理と臨床 2(8):1026-1038, 1984。
8. 天野博之: 原虫症(1) マラリア; その世界分布状況と熱帯熱マラリアにおける血小板減少症について。病理と臨床 2(8):1062-1067, 1984。
9. 遠城寺宗知, 台丸 裕: 原虫症(2) 熱帯熱マラリアの病理。病理と臨床 2(8):1068-1071, 1984。
10. 山下裕人, 中山 巖: 原虫症(3) 内臓リーシュマニア症。病理と臨床 2(8):1072-1076, 1984。
11. 藤田紘一郎: 下痢症(7) 腸管原虫症(アメーバ赤痢ほか)。病理と臨床 2(9):1160-1165, 1984。
12. 所沢 剛, 富永浩平他: アメーバ症の10剖検例。熱帯医学 14(4):165-175, 1972。
13. 嶋田雅暁: 蠕虫感染症(2) 住血吸虫症の疫学と病態。病理と臨床 2(9):1177-1180, 1984。
14. 荒川正博, 中島敏郎: 蠕虫感染症(3) 日本住血吸虫症の病理。病理と臨床 2(9):1181-1185, 1984。

Liver Diseases in the Tropics

Hideyo ITAKURA, M. D.

Department of Pathology, Institute for Tropical Medicine,
Nagasaki University, Nagasaki 852

Abstract

There are a lot of liver diseases in the tropics. Yellow fever is one of viral hemorrhagic fevers which exert influence upon the liver. Midzonal necrosis and Councilman body are characteristic histological features of the liver. Hemorrhagic fevers such as Lassa fever, Marburg virus disease and Ebola hemorrhagic fever show more or less irregular degenerative and necrotic changes of liver parenchymal cells with relatively slight inflammatory cell infiltration. Characteristic bile stasis of peripheral region of liver lobules and foamy degeneration of liver parenchymal cells are observed in the liver in Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome (Korean Hemorrhagic Fever). Dengue Hemorrhagic Fever and Rift Valley fever also affect the liver.

Although malaria itself is not liver disease, remarkable mobilization of Kupffer cells containing malarial parasites is observed occasionally. In experimental malaria using mice, scattered acidophilic necrosis of liver parenchymal cells is seen. In chronic malaria, probably tertian malaria, liver usually shows only deposition of malarial pigments in some Kupffer cells with no or very slight parenchymal lesion or fibrosis. In visceral Leishmaniasis, Kala-azar, parasites could be seen in not only Kupffer cells but also liver parenchymal cells.

Pericholangiolar inflammatory cell infiltration and fibrosis of the liver occur in clonorchiasis and fascioliasis, because the parasites infect bile system of the liver. Unilocular echinococcosis is seen in Africa and other tropical areas. Large cyst formation cause mechanical disturbance of the liver. Schistosomiasis japonica and mansoni are prevalent in tropical areas, and fibrosis or cirrhosis of the liver can be observed.

Mycotoxigenesis especially acute aflatoxicosis is sometimes reported in tropical areas. Whether mycotoxins play etiological role of primary hepatocellular carcinoma of man is not known. Reye's syndrome and kwashiorkor are related to nutritional disturbances or malnutrition showing fatty metamorphosis of liver parenchymal cells.

In Bantu siderosis, diffuse iron deposition is observed in the liver both in Kupffer cells and liver parenchymal cells. Iron overload through oral intake is considered as etiology.

Viral hepatitis A, viral hepatitis B and non-A, non-B hepatitis are also prevalent in the Tropics.