

総 合 討 論

司会 それでは総合討論をよろしく願いいたします。

寺師 志方先生にすこしお伺いしたいのですが、ウイルス性肝炎のB型のその感染経路というのは、たしか垂直感染、あるいは血液を介しての感染が一般的な経路ですし、そのほかは接触感染ということなのですが、それ以外の可能性としてはどのようなのが考えられるかを教えてください。

と申しますのは、昨年と一昨年、それからその前の年の3ヶ年間の文部省特定研究費で調査隊員が海外に行きました。そして一昨年はそのB型肝炎、HBs抗原、抗体の検査を実施したわけです。そうしたら、調査隊員30名のうちでHBs抗原は全員陰性でしたが、HBs抗体陽性が9名、年齢的にいきますと50才以上の先生が5人おられてそのうち2人、40才台が8名のうち4名、30才台が6名のうち2名、20才台が11名のうち1名というように、だいたいその海外調査の経験の豊富な先生にどうも陽性率が高いということになります。それで、どうも普通の感染経路の可能性とは違うのではないかという気がするので、そのあたりの別の感染経路の可能性について先生のお考えをお聞かせいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

志方 やはり可能性が高いのは血液を介するのと、血液以外は若干、分泌液ということでそれ以外は、例えば、あの器具を介してなどとか、そういう可能性は極めて少ないのです。

例えば、B型肝炎ウイルスを持っている人と持っていない人が同居しても、そのホモの関係とか、男と女の関係がないとほとんど感染しないのが現状ですので、そう接触がないと感染しないというように考えられております。

寺師 ありがとうございます。

司会 ほかに、3人のあいだで何かご討論ございませんか。

それでは順を追いましてご討論あるいはご意見をお伺いいたすことにしたいと思います。

まず第一席の小林先生はご退席なさいましたが、寺師先生のお話になりました内容につきまして、何か会場の皆様方からご質問あるいはご意見ございませんでしょうか。

いかがでしょうか。

Cycasin の作用機序ですね、そういうことに関しましては、寺師先生何かございませんでしょうか。

寺師 今回、生化学的な代謝のことは小林先生にお話いただきましたのでそれでいいと思いますがああいいうようにして、ちょうど10mg/kgを連続的にやったというのは、ちょうど肝臓をうまくやつつけながらしかも完全には破壊せずに、しかもそのくり返しが量的にうまくいったわけです。

と申しますのも、250mg/kgというたいへんに大量にやりますと、たしかに肝臓に病変が出てまいります。ほとんどの場合がおそらくあれは胆管細胞の増生でしょうがそれによる嚢胞性の病変ができます。そこで人間なら肝硬変でしょうが、ネズミでは肝硬変のような病変は出てきません。

ですから、250mg/kg 体重1回という非常に大量をやりますと肝細胞が完全にやられまして、あとは代償性の嚢胞性疾患だけということになります。

ですから、肝臓に関しましては、10mg/kg体重が適量であっただろうということです。

司会 会場の先生方、寺師先生に対して、質問はございませんでしょうか。

では、私からの質問ですが…

寺師先生のお話の中で、Cycasin のいろいろな実験をなさっておられますが、若いネズミをお使いのときの雌と雄の差をお伺いいたします。発癌頻度を雌雄別にあげていただいておりますが、あれを見ると雄の方が若干発癌率が高い、それから発癌までの期間もちょっと短いというようなことがあるようです。

寺師 雄と雌で、その肝臓の酵素系を分析をきちんとやっておかないといけないのですが、そういうことが影響しているのではないかと思います。そういう点でいきますと、むしろ雌の実験動物で抵抗を示すのにSprague-Dawley系があります。今度に実験での差は有意差の云えるほどのものとは思っていません。

司会 これに限らず、肝細胞癌についての質問はいかがでしょうか。

志方先生の研究で人の急性肝炎は、多少は男の方に多いという傾向はいかがでしょうか。

志方 それも、急性肝炎の場合はそれほど差がない。男の方が、感染するチャンスは少しは多いですから、性ホルモンの影響というのは何であるのかというのはまだはっきりしておりません。免疫学的な差がどうかということもあるようですが…。

司会 ほかに寺師先生のお話についてご質問あるいはご意見ございませんか。

それでは、第二席の志方先生のお話につきまして、時間の関係もありましてnon-A、non-Bの肝炎のことをだいたい省略されたようですけれども、とくにこういう話を聞きたかったというようなことはございませんでしょうか。

志方 そのnon-A、non-Bの肝炎は今回とは話題が違うのであえて申しませんでした…

司会 熱帯地域では、先ほど志方先生のお話しにもありましたように、B型肝炎の診断すら確定していないのでnon-A、non-Bについては不明ですね。

志方 つまり、確定診断が完全にできない状態です。検査が不十分なためですね。したがってnon-A、non-B肝炎も不完全にならざるを得ないというので、流行の機会はあるのですが、はっきりしない。

最近、東京都の臨床研の西岡先生のお話などによりますと、日本でB型肝炎のcarrier率がどんどんさかっていると。たとえばB型肝炎のcarrier率は2～3%であるといわれていたましたが、最近はまだ1%台か、それ以下、HBe抗原からHBe抗体に変る時期が、極めて早くなるということで、ずいぶんさかっている。このさがり方は、この20年ぐらいの様子から、それは一つには感染性だけでなく、西岡先生の説によると栄養の問題があって免疫反応が変ってきているのではないかというようなことです。それで、急速に先進国にも仲間入りをしてきたということです。

司会 自分たちは先進国だと思っけていても、その点ではまだ後進国だったというようなことでは…

志方 あるいはこういう世界に関しては中進国であったということです。

司会 いかがでしょうか。志方先生のさきほどのお話について、何かご質問あるいはご意見ございませんか。

山口 医学部第二内科の山口と申しますが、ひとつふたつお聞きしたいのですが、HBウイルスDNAが肝細胞の核に integrate されて、それが肝硬変から肝臓までになるというようにお話だったのですが、人の場合にはほとんどの場合は肝硬変を合併して、肝硬変から肝細胞癌ができあがります。

この場合、HBウイルスDNAが integrateされ易くなってそのあと癌になるのか、かなり速い時期から integrateされている人が居てその人が一定の時期が来ると肝細胞癌になるのか、そのあたりのことを少しお聞きしたいということと、人以外の動物、とくにウッドチャックが肝炎ウイルスを有するとか、あるいは肝障害が弱いとかいうようなことをお話されたわけですが、この場合のHBウイルスについてウッドチャックの場合は、ウイルスの違いがあって肝硬変の合併なしにこの動物の場合は肝細胞癌が出来る。というようにウイルスの違いなのか、あるいはウイルスは人と同じでそのホストの側の違いなのかそのあたりをわかりやすくお願いします。

志方 B型肝炎ウイルスが見つかって、ウイルスのDNAの integration が調べられるよりまえから、肝硬変と肝臓が関係するということは知られていたわけですが。今になって考えますと、B型肝炎ウイルスによる発癌というの、あるいはそれだけではないという。例えば、板倉先生が調べておられますアフリカでは肝硬変に基く肝臓は日本よりもっと早く発症するわけですが。これは30才台とか、あるいは10才ぐらいが最小なのですが、肝臓はAflatoxinなどMycotoxinの関与とかいう幾多の因子が考えられます。肝硬変があるということは、発癌の一つの因子でしかない、肝硬変では肝細胞の破壊と再生の繰り返しがある。したがって肝硬変だけでも肝臓、たとえばアルコール性の肝硬変やそれ以外の原因というものでも肝臓が出来る。ですからこの肝炎型の肝硬変があるという状態はB型肝炎ウイルスが発癌を促していると言えると思います。

ウッドチャックには肝硬変ができないのに肝臓が出来る。肝硬変ができるかできないかというのはやはりそういうような組織の破壊と関係し、破壊がどのくらい強いかということですから、少々、別な問題と考えてもよいことです。結局ウッドチャックのウイルスは、より癌化させやすい。ですから肝硬変でなくても癌になります。

しかし人間でも最近そのHBs抗原陽性の肝臓が知られてきました。それからどうして人間とウッドチャックとは異なるかということはまだわかっていません。たとえば人間のウイルスは先ほども申しましたように、チンパンジーに感染しますがチンパンジーでは肝硬変、肝臓がみられません。

野崎 鹿児島大学の医学部専門2年の野崎と申します。

DNAウイルスのことで、現在の肝炎の問題として未解決の分野としては non-A, non-Bの肝炎だと思いますが、従来の考えで言えばすくなくとも3種類を想定している理由があるのかというこ

とと、A型、B型という確立した2つの肝炎ウイルスで、あと今後出てくるであろうC型、D型という第3の肝炎ウイルスとウイルス学的、免疫学的な抗原抗体について、それが世界的にそれが認定されるひとつの学説というのはどういう確認実験をしないといけないのかとか、そういう実験方法的な考えがありましたら教えていただきたいと思います。

志方 3種類と申しあげたのはべつに人が言っているのとは違うということではなくあわせて3種類という意味でございます。それで非A非B肝炎でウイルスを見つけたとか、あるいは抗原抗体を見つけたとかいう仕事は今までにたくさんございますが、すべてまちが이었다とかいうのが現状です。

私どもがやっておりますのは、結局慢性化しやすい、というのはやっぱり免疫の response がたいへんに弱いだろう、だから患者血清に抗体があるという想定のもとにいろんな抗原抗体反応を試みても、それだけではうまくいかないだろうということで、今その患者のBリンパ球培養をやりまして、その細胞から抗体陽性クローンを釣りあげて培養株化しています。現在9クローン培養に成功して、ようやく今年中になんとかなりそうです。

司会 今志方先生が最後におっしゃったことは、今後の問題解決に重要なことと思います。その点に関しましてはいかがでしょうか。

では次にこれは熱帯に限らず、アルコールの消費量は寒いところは寒いところなりに多いしアルコール性肝炎とウイルス性肝炎との関係はいかがでしょうか。

志方 肝炎にかかっている方がアルコールを飲みますと、あの橋本先生の方がよくご存知かも知れませんが、てきめん悪くなりますし、ですがアルコール性肝硬変と肝癌というのは直接的な関係はありません。肝硬変であるがために癌ができるというパーセンテージが上るわけではなくて、肝癌はあまり関係がありません。ただ日本も最近、アルコールの消費量がどんどん増えてきてますから、いずれ、アルコール性肝硬変症がふえてくることになるという事態になってくるということです。

司会 それでは第三席の板倉教授のお話にうつりたいと思います。

板倉先生より熱帯での出血熱あるいは原虫感染症の場合の肝臓病変についてお話があったのですが、フィラリア症のことはお触れにならなかったのですが、これはべつに熱帯病ではないからというような…。

板倉 フィラリア症に関しましては、少なくとも私どもが理解している範囲では強い肝臓病変をきたすということはございません。ただし、熱帯病として大きな疾患であることは間違いありません。

司会 肝臓には疾患がないと。

板倉 そうですね、実験例および人体例を通じまして、たしかに私どもの経験の範囲では肝臓に病変はありません。

司会 あの板倉先生の話に関しましては、何かご質問ございませんか。

吉田 医学部第1病理の吉田です。

十数年以上も前なのですが、今のようにウイルスとそれと肝臓癌の発生と、あきらかになってい

なかった時期に、この日本で肝臓疾患がたいへんに多いというのは、日本は非常に温暖湿潤であるから、カビがいろいろなものに繁殖しています。

それで、その代謝産物がやはりそういった肝臓疾患を引き起こすのではないかといわれ、ちょうど Aflatoxin が注目をあびておった時ですので、私たちのところにあの青カビの一種である *Penicillium* の代産物である Rubratoxin をいただいて、急性中毒実験をやったことがあります。確かあの時にはあきらかに肝臓細胞壊死を引き起こしまして、たいへんに肝臓細胞の障害を起こしたのですが、ただあの代謝産物の場合なかなか大量に手に入れることができませんでしたので、慢性の長期実験を行うことが出来なくて、発癌性についてまではやらなかったわけですが、現在とくにそういったこのカビの代謝産物といったものが日本において、とくにこの肝細胞癌の発生といったものを考えた場合に、無視してよいレベルなのか、あるいは何か肝細胞癌の発生を修飾するような因子として、やはり重要なひとつの問題として考えなくてはいけない問題なのかということを、先生あるいは志方先生にご意見を伺いたいと思います。

板倉 では志方教授にはあとで伺うことにしまして、実はご存知のように熱帯地あるいは日本でもさきほど申しあげました黄変米のあの青カビの毒について、私は東京大学の三宅教授、斎藤先生、あるいは志方先生についていろいろその実験のお手伝いをさせていただいたのですが、当時はかなり積極的にその Luteoskyrin とか Cyclochlorotine とか実験したことがあります。その後、長崎の熱帯医研に移るまえにも私、アメリカでウガンダの食品について木下先生のところで、そういう仕事をお手伝いさせていただいたのですが、その後、アフリカのケニアに時々行くようになりまして、ケニアの方も食品を調べますと、たしかに *Aspergillus* とかたくさん出てきます。結局これが疫学的にどのような意味があるかというのは今のところたいへんむずかしい問題だと思います。私も Mycotoxin 研究会にも少々関係しておるのですが、この10年、当時と比べてそういう方面の仕事はほとんど進歩していないのではないのでしょうか。私共は1974年ごろからケニアへ行って、食品類を集めてきてはいろいろカビを専門家に分離してもらってきたのですが、途中でほうりだしているのが現状です。先ほどお見せいたしましたケニアでの Aflatoxin 中毒症はすでに雑誌 *Lancet* にケニアのグループが出しましたから、まちがいないのですが、ご存知のようになにしろ病理学者で実際にとりくんでいる人は今のところたいへん少ないです。

したがって、たしかに Mycotoxin によってヒトの肝臓に障害があるという、しかも発癌に関係があるかどうかということは私もほとんど知りません。

司会 志方先生なにかございませんか。

志方 とくにありません。

司会 人間、サルも含めてですが、肝癌の原因にたしかになるのだという確証はまだないということですね。

板倉 前にも申しましたように、Aflatoxin はヒトにはたしかに急性中毒症を起こすのですが、肝癌を生ぜしめるかどうかということは大変むずかしい問題です。Aflatoxin では、実験的にはもう

証明がなされておりますが、ご存知のように動物の種類によって感受性の差がいろいろあります。先程、吉田教授がおっしゃいましたいろいろな他のカビ毒につきましても、それぞれ動物の種類による感受性の差がございまして、例えばLuteoskyrin, 黄色い色素を有しますが、そういうものには動物は何でもかんでも同様に感受性を持つというものではなくて、マウスの中ですら感受性に系統差がありまして、7系統ぐらい調べてみましたが、発癌しやすいのと、ほとんど出ないのことがあるということがございます。まあ、そのほかには wild animalに関しましては私も知識はございません。

司会 どうもありがとうございました。板倉先生にほかになにかございませんか。

山口 医学部の山口です。

先ほど、熱帯熱マラリアですね、お示しいただいたのですが、実は昨年、私どもが一例経験いたしました。これは、ナイジェリアに行かれたドクターなのですが、私がたまたま熱が出てきて、軽い黄疸が出て入院したその当日の夕方から意識がないと、それで激症肝炎ではないかということでした。たまたま呼ばれたのですが、どうも肝機能をみても肝炎とは違ふ。それでナイジェリアに行っておられたことと、本人自身がマラリアではないかと云っていた。このようにマラリアの場合は、Kupffer細胞にマラリア原虫がいるようなことを教えていただきました。

私もそのあと、少し詳しく調べればよかったですのですが、そのままで終わっておりまして、実際その肝機能でGOT, GPTというような酵素が上っているわけですが、その時の肝障害の機序といたしますか、これはもう成書には書いてあることだと思うのですが、そのあたりを少しお教えいただきたいと思います。

板倉 私、昨年は半年ほどケニアのナイロビにいたのですが、先生の鹿児島大学の症例の情報はお聞きしました。先生の症例も熱帯熱マラリアで、先般、九州大学でも同様の剖検例がございましたが、最終的にはたぶん、頭の細小血管の血栓症ということもあつたと思うのです。本日は肝臓病ということでしたので、あえてそのマラリアそのものについてはお話ししなかったのですが、実際には病変の主体は肝臓ではなくて、もちろん腎臓とか最後にショック状態とかそういういろいろなところが主体です。肝臓に関しましては、ご存知のようにあのマラリア原虫のサイクルで、原虫が肝細胞に入りまして、次にそこから出てきてあの赤血球に入ってグルグルまわったりします。

熱帯熱マラリアの場合、原虫はKupffer細胞にたくさんとり込まれていますが、私どもの理解ではよほどひどくないかぎり原虫がprimaryにたくさんのKupffer細胞を破壊するとは考えておりません。

ただ、実験では、明らかにニワトリでもマウスでもそうですが、acidophilic bodyをつくりまして、肝細胞が壊死に陥りますが、実験の場合は、ものすごく大量に原虫を投与しますので、そういうせいもあると思います。まあ少なくとも私の方の経験しました剖検例ですが、肝臓の病変というのは一般にきわめて軽度であつて、少なくともほかのLesihmaniaなどおなじ原虫疾患に比べて、きわめて軽度ではないかと思っております。したがって、人体例では、マラリア原虫は肝臓では肝

細胞にとり込まれるよりも、単にKupffer細胞にとりこまれている量がたいへん多いのです。肝実質細胞の壊死というのは、よほどひどい症例ではないかぎり、起こらなくて、むしろそれまでに脳の病変や腎臓の病変でお亡くなりになるのではないかということです。

司会 どうもありがとうございました。

時間がせまってまいりましたが、3人の先生方に何かこういうことを質問したいというようなことは、もうございませんでしょうか

寺師 板倉先生にお聞きしたいのですが、韓国出血熱の予防に関する何かそういうことを考えておられましたら、お教えいただきたいのですが。

板倉 私は実はその方面のことは専門外で、ほとんど存じませんが、ただ皆様がよくご存知のように病理学会で札幌医大の菊地教授による発表がありました。あの時もしかか実験室の見取り図なんかをお示しになって、どこの部屋とどこの部屋が感染したというようなことを説明していらしたようですが、私は個人的にはまったくそのことは知識はございません。

寺師 次に志方先生にお聞きしたいのですが、B型肝炎の予防ワクチンについての見通しをお教え下さい。

志方 現在ワクチンの開発も終えて今審査の段階にあり、それが終わりますと製造許可が出てから、初めて生産が始まります。それから検定がはじまります。この検定には1 Lotにチンパンジー2頭を使いまして、安全を確かめます。それには早くて7カ月掛ります。従って大体1年掛ります。私も開発にたずさわっていたものといましては、なさけないのですが、日本の実状は有効性よりも安全性を尊重するというのが原則でありまして、中国とか韓国とかは、おそくから開発をはじめて今はすでにこれを使用しています。それはむしろ有効性を重視するところの違いだと思います。たいへん申し訳ないです。

司会 それでは、あと何かございませんでしょうか。

閉会のことば

司会 長い時間で少々おそくなりましたが、これで本日の「熱帯と肝臓病」と題しましたシンポジウムを終わりたいと思います。

この企画の主催者であります南方海域研究センター長岩切成郎氏に、深くお礼と敬意とを表したいと思います。

また最初に申しましたように、熱帯に肝臓病が多いということについてはいろいろな原因となるファクターがあると思いますが、日本で問題となる肝臓病についても鹿児島が本土の最南端にあるとの理由で一層の研究をすすめてゆきたいと思います。

このシンポジウム開催にあたりまして、東京や長崎からおいでいただきました志方教授、板倉教授に深くお礼を申しあげたいと思います。また会場の皆様、長時間にわたるご静聴と活発なご討論、どうもありがとうございました。