

# 熱帯地域における各種急性肝障害の肝細胞病変を 主とした病理組織学的特異性： 妊娠中毒症，肝炎ウイルス性劇症肝炎，黄熱， アフラトキシン中毒症の比較検討

楠部 國泰<sup>1</sup>・箕山 博夫<sup>1</sup>・神田実喜男<sup>1</sup>・江藤 秀顕<sup>2</sup>・  
守家泰一郎<sup>2</sup>・渡辺 正美<sup>2</sup>・許田 明<sup>2</sup>・鐘 雪雲<sup>2</sup>・  
千馬 正敬<sup>2</sup>・鳥山 寛<sup>2</sup>・板倉 英吾<sup>2</sup>・中 英男<sup>3</sup>  
平成3年1月14日受付/平成3年5月27日受理

## はじめに

熱帯地域の住民にはさまざまな感染症，中毒性疾患，栄養障害などがあるが，それらの多くは肝にも特徴ある病変をきたすことが多い（板倉ら，1984）。それらの中には，急性肝病変を呈する特異的な肝障害がある。本研究では，熱帯地域における妊娠中毒症（および子癩）を主とし，肝炎ウイルス性劇症肝炎，黄熱，アフラトキシン中毒症の各疾患の急性肝障害像を，病理組織学的に比較検討した。

妊娠中毒症は熱帯地域，特に発展途上国においていまだに散見される重要な疾患であり，また各型の肝炎ウイルスによるウイルス性肝炎は熱帯地域では広く高頻度に見られる。黄熱はウイルスによるウイルス性出血熱の代表的疾患で，蚊によって媒介される黄熱ウイルスによる疾患である。アフラトキシン中毒症は，食品寄生真菌類毒性代謝産物（マイコトキシン）によるマイコトキシン中毒症のなかで，最も障害をもたらす疾患の1つであり，ときに熱帯地の食中毒として発生する。

これらの疾患は，何れも病理学的に特徴ある肝障害像を呈する。すなわち肝に急激な障害をきたす場合，肝の主要な実質である肝細胞の障害像と，

その修復像に病理学的な差異が見られる。本研究では，赤道東アフリカ・ケニアにおける子癩の症例を中心として，熱帯における上記の各種疾患の病理解剖材料について，急性肝障害像および残存肝細胞の動態像を病理組織学に把握し，病変の発生機序を推察した。

## 材料と方法

材料：以下の疾患の病理解剖材料を検索した。疾患は妊娠中毒症もしくは子癩（7例），亜広範性肝壊死を示すB型肝炎ウイルス性劇症肝炎（19例），および同じく非A非B型ウイルス性劇症肝炎（4例），黄熱（3例），アフラトキシン中毒症（3例）である。これらは赤道東アフリカ・ケニア，および西アフリカ・ガーナの国立総合病院，国立大学病院などにおける症例である。妊娠中毒症およびウイルス性劇症肝炎の材料については，旧東京都立駒込病院，昭和大学医学部第一病理学教室，長崎大学熱帯医学研究所病理学部門など，各施設における病理解剖材料を補助的に加えて検索した。  
方法：病理組織学的ならびに組織化学的検索：肝の組織片をホルマリン固定後，パラフィン包埋切片を用い，hematoxylin-eosin染色を全般的な

- 1 昭和大学医学部第一病理学教室 〒142 東京都品川区旗の台1-5-8
- 2 長崎大学熱帯医学研究所病理学部門 〒852 長崎市坂本町12-4
- 3 北里大学東病院病理部 〒228 相模原市麻溝台863-1

病理組織学的観察に、鍍銀染色、Malloryの膠原線維染色、弾力線維染色の各染色を組織構造の観察に、periodic acid-Schiff (PAS) 反応を肝細胞の個々の病変の観察に用いた。

## 結 果

急性肝障害を呈する各疾患の肝病変の病理組織学的所見をもとに、以下の点を病理形態学的指標として比較検討した。すなわち、1) 肝小葉における障害部位 (site of lesion in hepatic lobule), 2) 肝小葉における肝実質の壊死の形状 (shape of lesions), 3) 出血性病変の部位と強弱 (hemorrhage), 4) 肝細胞の個々の病変: 肝細胞の変性・壊死 (liver cell degeneration and necrosis) と多形性および大小不同性, 5) 肝構築像: 肝細胞索の配列の乱れ, 6) 残存肝細胞の動態像: 結節性の再生・増殖像 (nodular liver cell regeneration), 7) 肝細胞の異型度: 核の多形性と大小不同性, 核の異常染色性, 異常あるいは高頻度の核分裂像など, 8) 肝組織内の血栓形成 (intrahepatic thrombus formation), 9) 炎症性細胞浸潤 (inflammatory cell infiltration), 10) 間質における線維組織の増生 (fibrous tis-

sue) などである。

これらの指標に基づいた各疾患の病変は、下記のごとくである。また各疾患について比較した結果を表1に示す。

妊娠中毒症および子癇: 肝小葉中間帯および周辺部における肝細胞の変性, および壊死が見られる。肝小葉中心部には壊死はほとんど見られない。ときには肝小葉全葉にわたって変性・壊死がおよぶことがあるが、その場合でも門脈域周辺の肝細胞のいわゆる限界板は保たれている。壊死病巣の形状は帯状のこともあるが、不規則で地図状のことが多い。肝実質内各所に比較的新鮮な出血が見られるが、症例によって軽度から強度までその程度はまちまちである。肝細胞の腫大が著しいこともある。肝細胞の大小不同性が見られる。肝細胞索は萎縮的で、不規則な配列を示す。肝細胞索を鍍銀染色で見ると、壊死による肝実質構造の部分的な破壊が見られる。残存肝細胞の結節性再生像は、ほとんど見られない。肝細胞核の大小不同性が見られる。肝細胞の異型性はほとんどない。ごく小さなフィブリン様あるいは血栓様形成物が部分的に見られたが、全般的には明らかなのは見られなかった。肝全体に浮腫が見られる。肝類洞が全般的に拡張し、Kupffer細胞の動員と

Table 1 Histopathology of acute liver diseases

Disease	Site of lesion in hepatic lobule	Liver cell degeneration and necrosis	Hemorrhage	Shape of lesions	Nodular liver cell regeneration	Intrahepatic thrombus formation	Inflammatory cell infiltration
eclampsia	intermediate and perilobular	++	++	irregular and partially zonal	not clear	-~+	+
fulminant viral hepatitis	panlobular and partial	+++++	+~++++	irregular	+++++	-~++	+++
yellow fever (viral hemorrhagic fever)	intermediate and periportal	+++	+~+++++	zonal	not clear	not clear	++
afatoxicosis	centrilobular	+++	- or +	regular	not clear	-	- or +

(-); negative~(+++++); strongest

軽度のび慢性炎症性細胞浸潤が見られる。肝小葉の門脈域の炎症性細胞浸潤は、比較的軽度である。線維組織の形成は、ほとんど見られなかった（図1-7）。

妊娠中毒症および子癇の各症例と、剖検所見を示すと以下のようである。

症例1 (ODKOM1641): 40F 妊娠中毒症, 妊娠腎, 心嚢液多量, 肺浮腫, 肺炎, 全身貧血, 内臓鬱血, 肝小葉周辺性壊死

症例2 (ODKOM1711): 33F 妊娠中毒症, 大白腎, 心肥大, 両側肺浮腫, 全身性皮下浮腫, 腹水

症例3 (ODKOM1870): 28F 妊娠中毒症, 大白腎, 心筋混濁変性, 胎盤剝離, 肝腫大および混濁腫張

症例4 (ODKOM1904): 28F 妊娠中毒症, 肝混濁腫張, 両腎灰白色混濁, 心筋混濁腫張, 両側副腎皮質出血, 全身性浮腫, 出血性傾向, 肝病変として肝小葉周辺性変性お

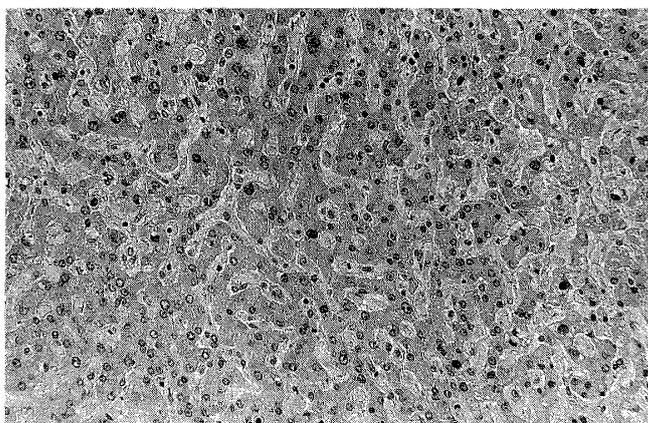


Figure 1 Eclampsia. Edema of liver tissue. Sinusoidal dilatation and inflammatory exudate with Kupffer cell mobilization are seen. Liver cell cords are atrophic and show irregular structures and pleomorphism of liver cell nuclei. (Case 6) (Hematoxylin and eosin stain. Original magnification;  $\times 100$ )

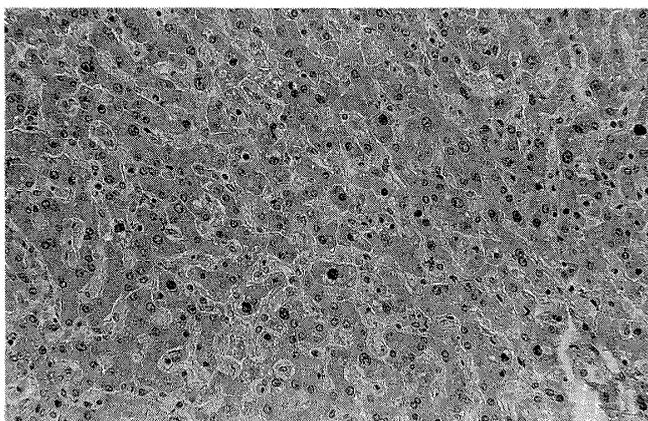


Figure 2 Eclampsia. Sinusoidal dilatation and inflammatory exudate with Kupffer cell mobilization are seen. Atrophic and irregular structures with pleomorphism of liver cell nuclei are marked. Centrilobular areas (on right lower part) are intact. (Case 6) (Hematoxylin and eosin stain. Original magnification;  $\times 100$ )

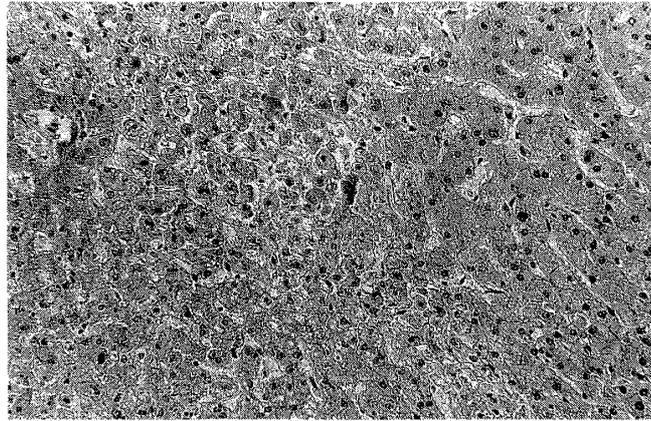


Figure 3 Eclampsia. Complicated and irregular pattern of degenerative or necrotic liver parenchyma in intermediate zones of hepatic lobules. (Case 4) (Hematoxylin and eosin stain. Original magnification;  $\times 100$ )

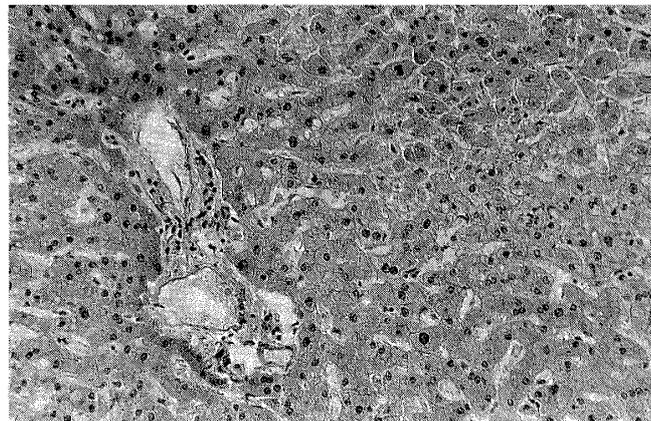


Figure 4 Eclampsia. Degeneration and necrosis of liver cells are irregular and zonal in intermediate zones of hepatic lobules. Inflammatory exudate is rather sparse in periportal areas (on left side). (Case 4) (Hematoxylin and eosin stain. Original magnification;  $\times 100$ )

よび壊死, 肝内の軽度の出血

症例 5 (NAK130): 24F 子癇, 大白腎, 心点状出血, 肺鬱血および部分出血, 子宮拡張, 肝のび慢性出血壊死, 脂肪変性

症例 6 (NAK150): 30F 子癇, 心肥大, 両下肢浮腫, 両側気管支肺炎, 両側腎腫大, 腹水, 肝小葉周辺性の鬱血と出血, 肝実質黄疸

症例 7 (SHO1428): 26F 子癇

肝炎ウイルス性劇症肝炎: B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎の症例群, および非A非B型肝炎

ウイルスによる劇症肝炎の症例群を検索した。何れも亜広範性肝壊死を示す症例である。本研究では、両症例群の間で肝障害像に明確な差異を見ることができなかったため、全例をまとめて記載する。肝小葉の部分的、あるいは全葉にわたる肝細胞の変性・壊死が基本的組織像である。肝小葉周辺領域の肝細胞の限界板が、破壊されている。病変は不整形である。出血は部分的で軽度、時には中程度である。肝細胞には軽度ではあるが、結節性の再生性変化が見られる。しかしそれらの肝細胞には、異型性はほとんどない。門脈域周辺部に偽胆管の増生が見られる。血栓の形成は症例によ

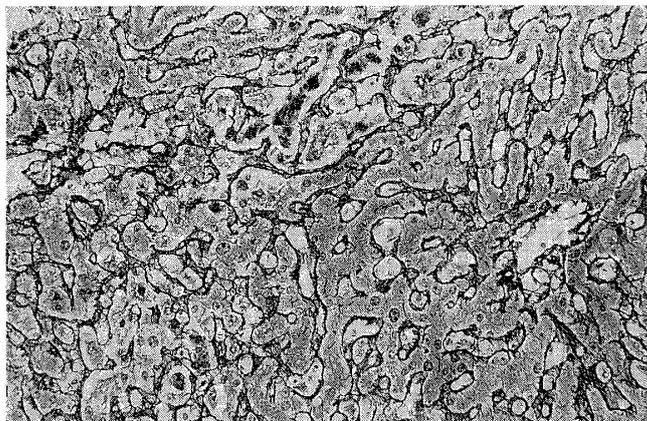


Figure 5 Eclampsia. Silver impregnation of liver parenchyma. Liver cell cords in intermediate zone and periportal area (on left side) of hepatic lobule are irregular and collapsed, while centrilobular area (on right side) is intact. (Case 4) (Original magnification;  $\times 100$ )

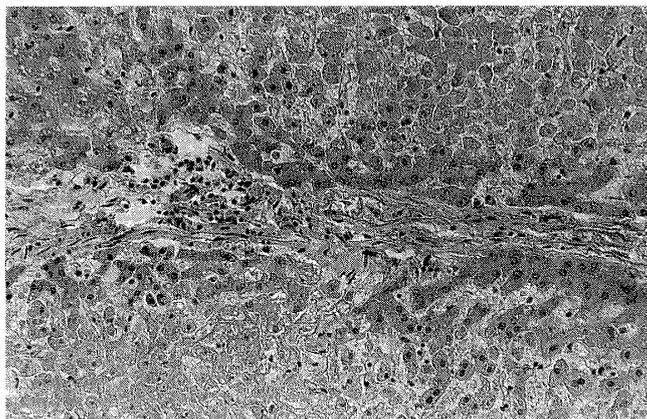


Figure 6 Eclampsia. Lobular necrosis and degeneration of hepatic parenchyma. (Case 5) (Hematoxylin and eosin stain. Original magnification;  $\times 100$ )

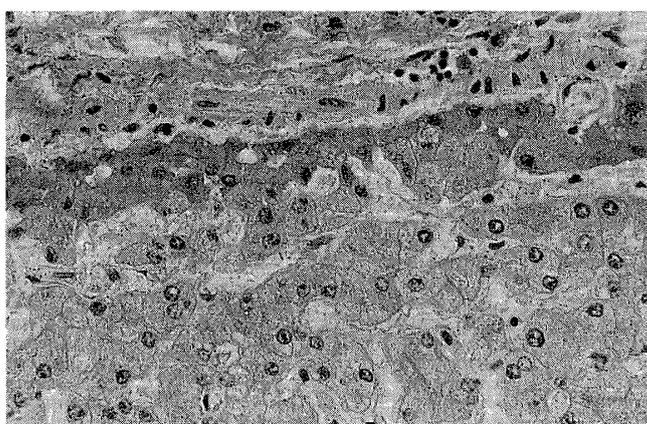


Figure 7 Eclampsia. Higher magnification of the same case of Figure 6. Relatively intact liver cells at the periphery portion of hepatic lobule are observed. (Case 5) (Hematoxylin and eosin stain. Original magnification;  $\times 400$ )

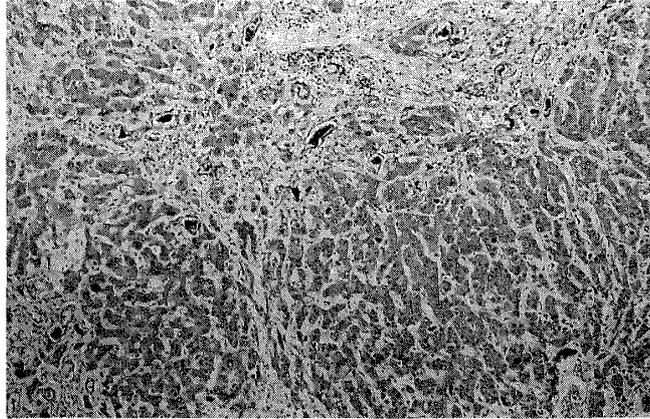


Figure 8 Fulminant viral hepatitis. Irregular necrosis of liver parenchyma with inflammatory exudate and regenerative nodular proliferation with scattered bile stasis of liver cells are seen. In contrast to eclampsia, lobular regenerative arrangements of liver cell cords surrounded by necrotic or collapsed parenchyma are characteristic. (Hematoxylin and eosin stain. Original magnification;  $\times 40$ )

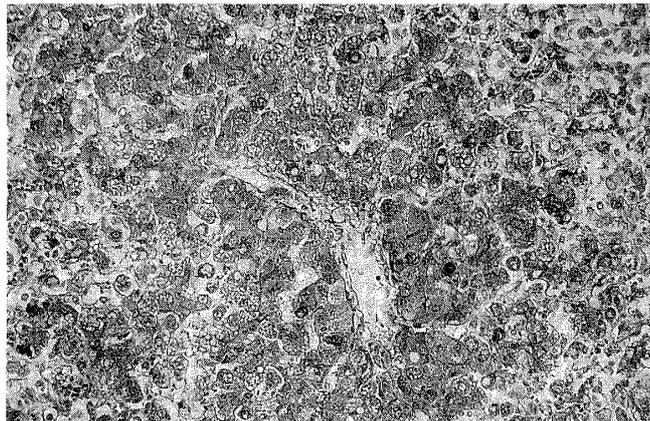


Figure 9 Yellow fever. Zonal necrosis of hepatic parenchyma is seen in intermediate zones of hepatic lobules. Centrilobular areas are relatively intact. Scattered acidophilic bodies of unicellular necrosis of liver cells are also seen in inconspicuous sinusoids. Inflammatory reaction of polymorphonuclear leukocytes is relatively slight. (Hematoxylin and eosin stain. Original magnification;  $\times 200$ )

り異なり、軽度からないものまでさまざまである。炎症性細胞浸潤が強度で、リンパ球、形質細胞を主とし、一部好中球が見られる。門脈域周辺部から肝細胞の壊死、脱落部分へ膠原線維の増生が見られる (図8)。

黄熱：肝小葉中間帯から周辺部にかけて、肝細胞の強度の変性、壊死が見られる。病変は肝小葉中間帯で帯状を呈する場合もあるが、不整形もあ

る。症例によって異なるが、軽度から強度の不規則な出血が見られる。単一肝細胞の特徴的な好酸性壊死が見られる。残存肝細胞の脂肪変性が見られることもある。肝小葉周辺部の肝細胞の限界板の破壊が見られる症例もあるが、これは壊死性病変の波及による二次的な変化であると思われる。通常、肝細胞の結節性の再生性変化は見られない。また残存肝細胞の異型性はない。血栓形成につい



Figure 10 Aflatoxicosis. Centrilobular necrosis of liver cells showing clear zone of hepatocellular parenchyma is prominent. Inflammatory exudate is slight. (Hematoxylin and eosin stain. Original magnification;  $\times 40$ )

ては、肝の壊死性の変化が強く、ほとんど確認できなかつた。リンパ球、好中球、形質細胞などからなる、軽度のび慢性炎症性細胞の浸潤が見られた。線維組織の増生はない (図9)。

アフラトキシン中毒症：肝小葉中心性壊死が、中等度から強度に見られる。形状は不規則ながらも、概して肝小葉中心部を中心とした同心円状である。境界は鮮明である。肝小葉の他の部位は、組織学的には変化は軽度である。出血はほとんど見られない。肝細胞の壊死は凝固壊死である。肝細胞の再生像も、また異型性もない。血栓形成は見られない。炎症性細胞浸潤はほとんどない。線維組織の増生はない (図10)。

### 考案と総括

各種の病因により、肝小葉単位における肝実質細胞の障害像のあり方として、1) 巣状壊死、2) 带状壊死、3) 広範性壊死などがある。これらの障害の発生機序として、病原体や毒物などの原因が、肝細胞を直接侵襲して障害する、免疫学的機序が働く、循環障害による、栄養や内分泌障害を含む代謝障害などが考えられる。また肝障害像の修飾要素として、標的細胞の種類、すなわち肝細胞か、胆管上皮細胞か、Kupffer細胞か、または間葉系組織かにより、また肝小葉内における位置的条件、すなわち肝内循環系における部位、肝細

胞の老若、肝細胞の酵素活性の差異などが考えられる。しかし実際には、これら多くの要素が組み合わさって、それぞれの疾患に特徴的な病態像が表われるのであろう。

妊娠中毒症は、妊娠後半期に高血圧、salt retention、蛋白尿、および浮腫などの症状が発生する疾患である (鈴木, 1975; 本多, 石井, 1983)。胎児発育遅延や胎児死亡をきたし、ときには母体死亡をもきたす、産科学上重要な疾患である。この重症型として、痙攣を伴う子癇が見られる。妊娠中毒症は病態論的には全身性の血管攣縮と、子宮と胎盤との間の血流量の減少という、2つの異常を呈する疾患であるが、その発生原因はまだ完全には明らかではない。妊娠中毒症では電解質の不均衡により、浮腫が生じることもあり、血液が濃縮して血液粘度が高値を示すこともある。子癇ではフィブリン血栓によって肝、腎、脳など各臓器の巣状壊死をきたす。子癇における肝壊死の発生機序としては、全身や局所の循環障害による血流の不均衡、アレルギー、毒性障害などが考えられる。

子癇における肝障害像としては、肝小葉周辺部の壊死像が知られているが、本研究では病変は必ずしも小葉周辺部だけではなく、肝小葉中心部の障害が強いわけではないので、単に全身性の循環障害によるものだけではなく、血栓等による局所の循環障害も考えられるが、それに対応する

明確な所見は得られなかった。肝に毒性に働く、何らかの要因の存在も考えられた。結論として、上記のごとくいくつかの要因が、病変発生の機序として関与することが推定される。肝細胞の結節性の再生性の変化は見られないので、肝病変は一次的な障害によると思われる。

ウイルス性肝炎では、急性障害像として肝細胞の壊死、ならびに再生像と胆管増生像が特徴的である(宇津田, 1991)。これはB型肝炎ウイルスによる劇症肝炎でも、非A非B型ウイルス性劇症肝炎でも同様であった。肝炎ウイルスによる劇症肝炎における肝細胞の壊死の機序を考えるに、肝細胞の一般的な変性と壊死およびリンパ球の著しい浸潤などにより、肝炎ウイルスの個々の肝細胞への直接の攻撃だけではなく、免疫学的機序もあることが推定される。このように残存肝細胞の再生結節が強い場合は、肝細胞は部分によって異なった異型度を示しながら、増殖しうることを示唆している。また肝細胞の結節性再生が強く長引くと、線維組織の増生と相まって、肝硬変になる可能性がある。

黄熱では、肝は主要な病変の場で、発症後数日は広範な肝細胞の脂肪変性をきたし、それ以後は肝細胞は、び慢性好酸性の変性および壊死に陥る(宇津田, 1984)。肝細胞の障害が、ウイルスの直接的攻撃によることが推定される。ただし帯状の壊死が何を意味するのか、その発生機序は不明である。肝構築の破壊が見られるが、肝細胞の再生性の変化は見られない。やはり一次的障害機序によるものと考えられる。熱帯性食中毒の1つとして、アフラトキシンに代表されるマイコトキシンが、ヒト肝癌の原因となりうるか否かについて従来から論議されているが、その実態は不明である(Itakura, 1982)。

アフラトキシン中毒症では病変が特徴的で、四

塩化炭素による実験的障害に類似している。検索症例が剖検材料だけであるので、その後の推移が把握できないが、回復すればおそらく肝小葉中心性の線維症と、瘢痕化をきたすことであろう。肝小葉中心性の壊死は、循環障害よりも代謝毒性機序の問題であることも考えられる。肝小葉中心静脈の拡張が軽度で、しかも炎症性細胞浸潤が軽度であることは、間接的ではあるがこのことの推定の根拠となる。

本研究のまとめは以下のようである。1) 熱帯地域に多い妊娠中毒症をはじめとした、急性肝障害をきたす各疾患の肝病変を病理形態学的に比較検討し、それらの特徴を把握した。2) 特に妊娠中毒症は、熱帯地における発展途上国において、肝障害を惹起する重要な疾患であると考えられた。3) 子癇では肝細胞の不規則な変性・壊死、ウイルス性肝炎では肝細胞の壊死と再生、黄熱では肝細胞の肝小葉における帯状壊死、アフラトキシン中毒症では肝小葉中心部の肝細胞の壊死という、それぞれ特徴ある肝障害像が見られた。すなわち、それらの惹起された肝小葉単位における障害像が、各種の病因によってそれぞれ特徴があることを明確にした。4) それら各種の急性の肝障害の形態像を病理学的に考察することにより、これらのおのの急性肝障害をきたす要因は、病原体の直接の攻撃、免疫学的機序、毒性代謝障害、全身および肝内局所の循環障害など諸要因の単独、または組合せによるものであることを推定した。5) 急性肝疾患の発生状況として、地理病理学的には興味ある点である。熱帯地におけるそれらの肝障害の直接的原因はそれぞれ存在するが、疾患発症の背景として多くの感染症、栄養状態、社会経済状態などの関与も考えられる。熱帯地域住民のこれらの諸条件が、肝障害の発生にどのように関与しているかは、今後の問題である。

## 文 献

- 1) 本多 洋, 石井明治 (1983): 重症妊娠中毒症, 産婦人科の実際, 32(12), 1761-1769
- 2) Itakura, H. (1982): Etiology of human primary hepatocellular carcinoma: Is primary hepatocellular carcinoma caused by hepatitis viruses or mycotoxins? J. Toxicol. Toxin Reviews, 1(2), 309-316

- 3) 板倉英吾, 宇津田 含, 鳥山 寛, 井上長三, 入船賢司, 戸田ゆみ子, 千馬正敬 (1984): 熱帯地域における肝疾患, 病理と臨床, 2 (9), 1208-1213
- 4) 鈴木雅洲 (1975): 産科婦人科用語問題委員会妊娠中毒症小委員会報, 日産婦誌, 27, 1339-1345
- 5) 宇津田 含 (1984): ウイルス性出血熱: 黄熱, 病理と臨床, 2, 1044-1048
- 6) 宇津田 含 (1991): 劇症肝炎の経過に対応する肝実質細胞の再生像と胆管上皮化生, 長崎医学会誌., 66(1), 11-19

## LIVER LESIONS AND STRUCTURAL ARRANGEMENT OF REMAINING HEPATIC CELL CORDS IN ECLAMPSIA AND OTHER ACUTE LIVER LESIONS IN THE TROPICS

KUNIYASU NANBU<sup>1</sup>, HIROO MINOYAMA<sup>2</sup>, MIKIO KANDA<sup>1</sup>, HIDEAKI ETO<sup>2</sup>,  
TAI-ICHIRO MORIYA<sup>2</sup>, MASAMI WATANABE<sup>2</sup>, AKIRA MOTODA<sup>2</sup>, ZHONG XUE YUN<sup>2</sup>,  
MASACHIKA SENBA<sup>2</sup>, KAN TORIYAMA<sup>2</sup>, HIDEYO ITAKURA<sup>2</sup> AND EIO ATARI<sup>3</sup>

Received January 14 1991/Accepted May 27 1991

Histopathological findings of tropical acute liver diseases such as eclampsia, fulminant viral hepatitis, yellow fever, and aflatoxicosis are characteristic. In eclampsia, edema of liver tissue, sinusoidal dilatation and inflammatory exudate with Kupffer cell mobilization were seen. Liver cell cords were atrophic and showed irregular structures and pleomorphism of liver cell nuclei. Complicated and irregular pattern of degenerative or necrotic liver parenchyma in intermediate and outer zones of hepatic lobules were observed, while centrilobular areas were intact. Fulminant viral hepatitis showed irregular necrosis of liver parenchyma with inflammatory exudate and periportal bile duct proliferation. In contrast to other three diseases, lobular regenerative arrangements of remaining liver cell cords surrounded by necrotic or collapsed parenchyma were distinctive feature. Yellow fever showed zonal necrosis in intermediate zones of hepatic lobules. Centrilobular areas were relatively intact. Scattered acidophilic bodies of unicellular necrosis of liver cell were also seen in inconspicuous sinusoids. Inflammatory reaction of polymorphonuclear leukocytes was relatively slight. In aflatoxicosis, centrilobular necrotic changes of liver cells were prominent. Inflammatory exudate was slight. These results suggest that there are different kinds of etiological factors and mechanism to cause characteristic histological features of acute liver lesions in the tropics. Regenerative change is specific in viral hepatitis, while in other three diseases parenchymal lesions are primary changes.

---

1 1st Department of Pathology, Showa University School of Medicine

2 Department of Pathology, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

3 Department of Pathology, Higashi Hospital, Kitasato University School of Medicine