

東アフリカ・ケニア共和国における肝硬変の組織像と Hepatitis B surface (HBs) 抗原の肝内分布

板倉 英世, 瀬戸口 智彦, 神田 哲郎,

寺尾 英夫, 山下 裕人

長崎大学熱帯医学研究所病理学部門

中 英 男

北里大学医学部病理学教室

Cirrhosis of the liver in Kenya : Histopathology and Hepatitis B surface Antigen (HBs-Ag) in parenchymal cells

Hideyo ITAKURA, Tomohiko SETOGUCHI, Tetsuro KANDA, Hideo TERA0 & Hiroto YAMASHITA (Department of Pathology, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University) Hideo ATARI (Department of Pathology, School of Medicine, Kitazato University)

Abstract : Histological findings in 19 autopsy cases of macronodular ("postnecrotic" , "posthepatic") cirrhosis of the liver with or without primary liver cell carcinoma at Rift Valley Provincial General Hospital, Kenya, in the period of 1971 to 1975 were studied in relation to histochemical tests for the presence of HBs-Ag in parenchymal cells of regenerative nodules by Shikata's orcein staining method. The age of patients is between 4 to 70. All cases of cirrhosis except two showed remarkable inflammatory change. The characteristic microscopic features include lobular destruction or collapse, regenerative nodules of variable size with remarkable exudate of lymphocytes, monocytes and plasma cells. Increase of connective tissue, especially elastic fibers, was observed. No evidence of alcoholic hepatitis was noted. HBs-Ag in parenchymal cells was present in 12 (73%) of 17 cirrhosis examined; 7 (78%) of 9 cirrhosis with primary liver cell carcinoma, 5 (63%) of 8 cirrhosis without the tumor. The data showed high incidence of HBs-Ag in parenchymal cells of cirrhosis in our materials and suggest that there is the apparent association of HBs-Ag with cirrhosis and primary liver cell carcinoma in Kenya as seen in other tropical and temperate countries.

Tropical Medicine, 19 (1), 69-75, March, 1977

はじめに

アフリカ大陸の東部から南部にかけては、ほかの熱帯地域や亜熱帯、温帯とともに肝疾患、とくに肝癌の多発地帯であることが知られている (Higginson, 1963)。

萎縮性肝硬変、肝癌で代表される慢性の肝障害の原因について、従来、飲用としてのアルコール、栄養障害、食品寄生真菌類の毒性代謝産物であるマイコトキシン、さらに肝炎ウイルスなどが考えられてきた。

近年、ウイルス肝炎、なかでも B 型ウイルス肝炎に関する研究の目覚ましい進歩の結果、アフリカなど世界の肝疾患多発地方でかなり高率に Hepatitis B surface (HBs) 抗原が見い出されるにおよんで、ウイルス肝炎、慢性肝炎、萎縮性肝硬変、肝癌の相互の密接な関係が明らかになりつつある。

我々は国際協力事業団の中近東アフリカ医療協力計画にもとづき、1971年から1975年まで東アフリカ・ケニア共和国の北西部に位置する Rift Valley 州の州都 Nakuru にある Provincial General Hospital で病理解剖業務および臨床外科科病理組織検査に携わったが、肝疾患をしばしば観察することが出来 (山下, 1976)、とくに剖検材料においては萎縮性肝硬変 (肝細胞癌合併例を含む) が他疾患に比べて多く (中, 1975) 肝疾患多発地帯の一面を示しているものと考えた。

萎縮性肝硬変の成因については昨今では上記のごとく考えられているが、我々はケニアにおける剖検例の萎縮性肝硬変の病理組織像を検討することによってその成因と病態を考察する一助と為すこと、さらに Shikata *et al.* (1974) のオルセイン染色法による肝組織内の HBs 抗原を検索することによって萎縮性肝硬変の成因として HBs 抗原の関連性を検討した。

血清 HBs 抗原の検索は現在では世界各地で行われているが、東アフリカ、ことにケニアでは肝組織内の HBs 抗原についての報告は見出せない。本報告の検索材料はきわめて少数ではあるが、今後、赤道直下である同地方の肝疾患の特徴を調べる上での予備的な研究として検討を試みた。

検索材料と方法

Rift Valley Provincial General Hospital における 1971年から1975年までの病理解剖材料 182例のうち19例の萎縮性肝硬変 (原発性肝癌を伴うもの 9例を含む) の肝組織材料を対象とした。

病理組織学的な検索にはホルマリン固定、パラフィン包埋切片にヘマトキシリン・エオジン染色、マロリー・ハイデンハイム染色、弾性線維染色、鍍銀法などを、また肝組織内 HBs 抗原の染色にはオルセイン法およびアルデハイドフクシン法 (Shikata *et al.*, 1974) を用いた。

結果と考察

萎縮性肝硬変および肝細胞癌の症例と、そのほかの疾患で HBs 抗原が肝組織内に染め出された症例を示したものが Table 1である。

萎縮性肝硬変の病理組織像：

一般に大小の結節がよく発達し、間質も幅が比較的薄いものから広いものまで見られる。肝細胞癌を伴わない萎縮性肝硬変のほとんどの症例では高度の活動性の炎症像、すなわち間質にリンパ球、形質細胞を主とした著しい炎症性の細胞浸潤と、偽小葉周辺の肝細胞が変性、壊死に陥ったり消失しかかっているのが見られる (日本肝臓学会慢性肝炎委員会, 1974) (fig.1)。さらに偽胆管の増生や、線維の増生とくに弾力線維の増生が顕著である (fig.2)。肝組織の破壊像には上述のごとく慢性の炎症性の細胞浸潤が強く、偽小葉を周辺部から破壊するとともに、内部へ向って細胞浸潤と線維の伸展によって偽小葉を細分化している像と、同様に間質には著しい炎症性細胞浸潤をきたしながら大きな (複小葉性の) 結節の内部において、結節周辺部の病変とつながることなく、巣状に肝細胞が変性、壊死に陥り脱落している像も見られる。

萎縮性肝硬変の 1例 (Nak 33) では間質の幅が狭く炎症性の細胞浸潤はきわめて軽度で偽小葉の破壊がほとんど見られなかったが、これは三宅 (1960) の肝硬変分類による定型的な乙型を示す唯一の例であった。

肝細胞癌を伴った萎縮性肝硬変では、ほとんどすべての症例の非癌部に活動性の病変が見られたが、1例 (Nak 123) では非癌部の炎症像は比較的軽度であった。

以上、ほとんどの症例が三宅の分類の甲'型に向う組織像で、炎症性変化が強く偽小葉を細分化し、弾力線維の増生もあって、肝組織の破壊と結合組織の増生による修復が今なお進行中であることがうかがえた。すなわち、はじめから小葉の部分的な壊死を伴う炎症性 (活動性) の変化の強い慢性肝炎 (小坂ら, 1971; 太田, 1974) からそのまま肝硬変に移行する例が多い

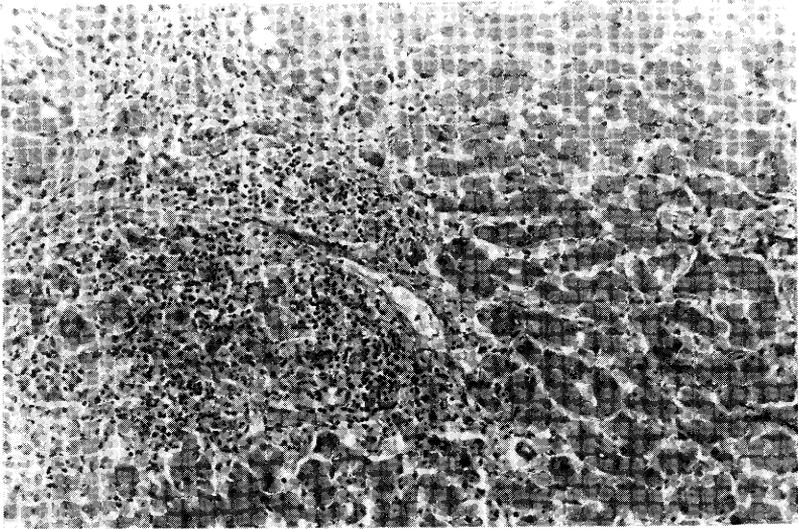


Fig. 1. Nak 127: Cirrhosis of the liver. Inflammatory cell infiltrate and degeneration and necrosis of liver cells. (H.E. stain, original magnification $\times 100$)

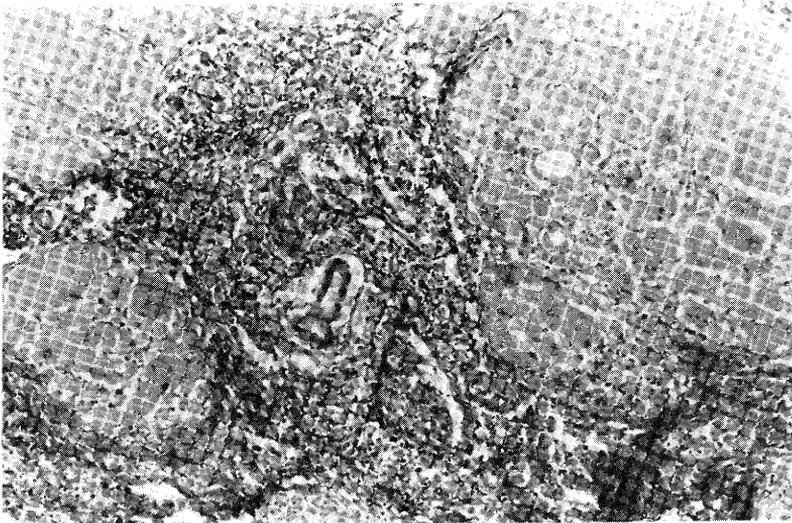


Fig. 2. Same case as Fig. 1. Increase of connective tissue including elastic fibers subdividing into small pseudolobules. (Orcein stain, original magnification $\times 100$)

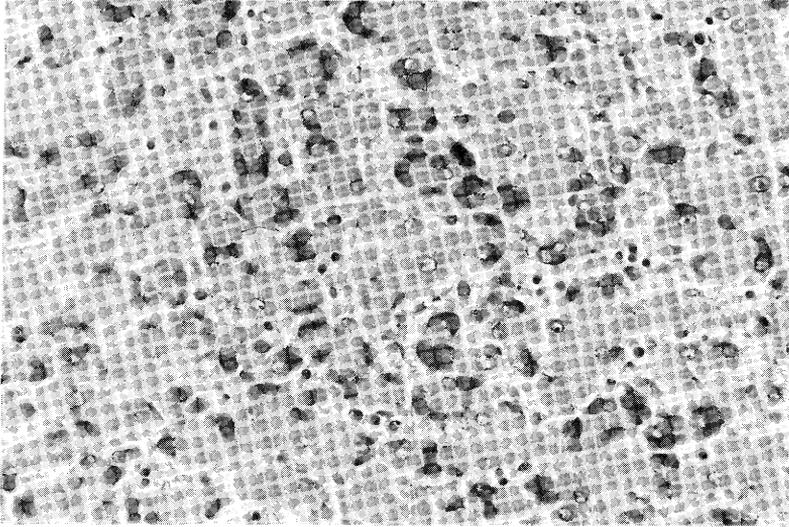


Fig. 3. Nak 36: Parathyroid tumor. HBs-Ag in cytoplasm of liver cells. (Orcein stain, original magnification $\times 200$)

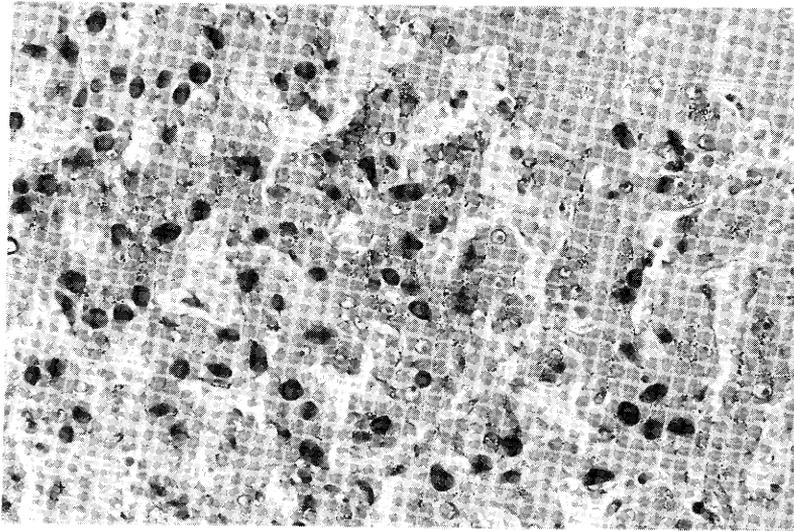


Fig. 4. Nak 143 : Cirrhosis of the liver with primary liver cell carcinoma. Perinuclear localization of HBs-Ag. (Orcein stain, original magnification $\times 200$)

のではないかと推定された。

これらの病変は地域特異的な肝硬変の病態像としてとらえ得るのかどうか今後の検討を要する問題である。それには、地域による病原体の特性、人種的な条件、不十分な医療や栄養など社会的条件なども考慮されなければならない。

萎縮性肝硬変の肝組織内の HBs 抗原：

オルセインで染色される HBs 抗原の局在様式は従来の報告 (Shikata *et al.*, 1974) のごとく、偽小葉の一部で肝細胞質のとくに静脈洞寄りの部分に淡く認められる場合もあれば、偽小葉の数箇所で細胞質内にび

慢性に (Fig.3) または細胞質内封入体を作って明確に認められる場合 (Fig.4) など、症例によっても異なり、また同一の症例においてもさまざまである。

肝組織内の HBs 抗原について萎縮性肝硬変 (肝細胞癌を伴うものも含む) 17例を検索し、12例 (73%) に HBs 抗原が見られた。このうち萎縮性肝硬変のみでは8例中5例 (63%) が、肝細胞癌を伴う萎縮性肝硬変では9例中7例 (78%) が HBs 抗原陽性である。なお、肝細胞癌のみの症例2例では1例に HBs 抗原が染色された (Table 1)。

ケニア各地では、血液センターの献血者や一般健康

Table 1. Cirrhosis and related diseases of the liver and HBs-Ag in liver cells at Rift Valley Provincial Hospital, Kenya, 1971-1975

Autopsy case	Age/Sex	Liver weight (g)	Cirrhosis	Primary liver cell carcinoma	Other disease	HBs-Ag in liver cells
NaK 5	50/M	1100	(+)	(+)		(-)
21	30/M	NE	(+)	(-)		(++)
23	50/M	1820	(+)	(-)	Amyloidosis	NE
27	45/M	NE	(+)	(+)		(+)
31	45/M	NE	(+)	(+)		(-)
32	40/M	NE	(+)	(-)		(+)
33	35/M	NE	(+)	(-)		(-)
36	25/M	NE	(-)	(-)	Parathyroid tumor	(+++)
42	50/M	NE	(-)	(-)	Amebiasis	(+)
45	35/M	5500	(+)	(+)		(+++)
62	40/M	NE	(-)	(-)	Subacute hepatitis	(+)
66	40/M	NE	(+)	(+)		(++)
104	60/M	2500	(-)	(-)	Chronic hepatitis	(+++)
105	70/M	2000	(+)	(+)		(+++)
107	70/M	680	(+)	(-)		(-)
115	25/M	3400	(+)	(+)		(+++)
122	45/F	750	(+)	(-)		(-)
123	36/M	6500	(+)	(+)		(++)
125	20/M	1800	(-)	(-)	Pneumonia	(+)
127	50/F	760	(+)	(-)		(+)
134	35/F	1100	(+)	(-)		(++)
135	10/M	720	(-)	(-)	Panperitonitis	(+)
136	4/F	220	(-)	(-)	Miliary tbc.	(++)
143	60/M	1000	(+)	(+)		(++)
146	40/M	5000	(-)	(+)		(+++)
151	65/M	6000	(-)	(+)		(-)
156	40/M	625	(+)	(-)	Miliary tbc.	(++)
170	adult/M	900	(+)	(-)		NE

NE : not examined

人の血清中の HBs 抗原の調査 (Bagshawe *et al.*, 1974)によると陽性率4~10%におよぶきわめて高い感染率を示しており、高温多湿の低地よりむしろ標高1500~2000mの高原地帯に高率である。本研究の材料を得た Nakuru 地方では一般人の血清HBs 抗原は 9.4%にも のぼっている。またケニアにおいては肝硬変の約20%に、血清学的に HBs 抗原が見出されている (Bagshawe *et al.*, 1971)。萎縮性肝硬変(肝細胞癌を伴うものも含めて)の HBs 抗原の肝組織内陽性率の点で、症例数は少ないが本研究の結果からでも、ケニアにおける萎縮性肝硬変の成因としては HBs 抗原が濃厚な関連性を持つことが推察される。

ケニアにおける B型肝炎ウイルスの分布および感染様式について考える場合、1) 対象となった剖検材料の大部分は何れも現地の事情により 1~数週間の短期入院中に死亡した患者からのもので、既往に医療(診療、手術、輸血等)を施された経験のない人々ばかりである、2) 患者の出身地は地方の小都市から人口がきわめて稀薄な未開地の村まで広域にわたっており、人口が集中している大都市のような住民相互の密な接触は乏しい、3) ケニアにおける血清 HBs 抗原の陽性率は男女共10~14才ですでにピークに近く達する (Bagshawe *et al.*, 1974) などにより母子感染を含む家族内感染をはじめ、割礼などの種族の慣習やあるいは蚊 (Prince, *et al.*, 1972) などの吸血昆虫による肝炎ウイルスの伝播などやはり考慮すべきであろう。

萎縮性肝硬変、肝細胞癌以外の病変と HBs 抗原：

萎縮性肝硬変、肝細胞癌以外の症例で HBs 抗原が染色されたのは 7例で、そのうち肝疾患としては慢性肝炎 1例 (Nak 104) と亜急性肝炎 (Nak 62) 1例である (Table 1)。

ケニアにおける萎縮性肝硬変についてそのほかの問題点：

疾患の発生頻度を推定する一つの方法として剖検率があるが、本研究では症例数が少ないので統計学的な意義は検討しなかった。萎縮性肝硬変として取り上げた材料には脂肪変性を示すものが数例あった。しかしアルコール肝炎の特徴 (Galambos, 1972) を示すことも壊死後性肝硬変類似のアルコール性肝硬変 (Popper *et al.*, 1960) と思われるものも見出せなかった。

そのほか肝硬変または慢性肝障害の成因として、A型肝炎、マイコトキシンなどの影響も今後検討されねばならない。なお、肝以外の明らかな原因によるいわゆる特殊な型の肝硬変としては、ただ 1例の肝外胆管閉

塞による胆汁性肝硬変が見られたのみである。

ま と め

東アフリカ・ケニア共和国の北西部に位置する Rift Valley 州の Provincial General Hospital において、1971~1975年の剖検例のなかから萎縮性肝硬変19例を取り出し、その成因と病態像を考察する一助と為すべく病理組織像を検索するとともにオルセイン染色法により肝組織内の HBs 抗原の陽性率について調べ、今後同地方の肝疾患の特徴を見出す上での予備的研究として検討を試みた。検索材料が少ないので統計的処理はしていないが下記のことが推定された。

1) 萎縮性肝硬変の組織像は、ほとんど全例に慢性の活動性の炎症像が高度に見られ、肝組織の破壊と修復がいまなお続行中であることがうかがえた。すなわち小葉の壊死を伴う炎症性の変化の強い慢性肝炎からそのまま肝硬変に移行する例が多いのではないかと推定された。このことは地域特異的な肝硬変の病態像としてとらえ得るのかどうか、人種的条件、不十分な医療や栄養など社会的条件なども考慮されねばならない。

2) 萎縮性肝硬変(肝細胞癌を伴うものも含む)の肝細胞内に HBs 抗原が高率に見られた。従来、その成因としていろいろなことが論議されているが、ケニアでも萎縮性肝硬変の成因として HBs 抗原が濃厚な関連性を持つことが推定される。

3) 検索材料となった患者は既往に医療を受けたことはなく、住民相互の接触が少い未開地からの出身である。ケニアでは HBs 抗原の陽性率が 10~14 才ですでにピークに近くなることなどから、B型肝炎ウイルスの感染様式には母子感染を含む家族内感染をはじめ、部族内での慣習や媒介昆虫の可能性もやはり無視出来ない。

材料の検索を通じ当部門の千馬正敬氏および福島登志子嬢の助力を得た。

本研究の内容の一部は第10回日本肝臓学会 西部会 (昭和50年9月)にて報告した。

本研究は昭和49年度文部省科学研究費(課題番号: 948260: 長崎県地方とケニア共和国における肝硬変および肝癌の成因に関して肝炎と Mycotoxin を中心とした比較病理学的研究)の一部によった。

文 献

- 1) 中 英男 (1975): 東アフリカ・ケニア共和国における主要肝疾患の病理解剖学的研究. 肝臓, 16 (7), 1-12.
- 2) Bagshawe, A.F., Parker, A.M. & Jindani, A. (1971): Hepatitis associated antigen in liver disease in Kenya. *Br. Med. J.*, 1, 88-89.
- 3) Bagshawe, A.F. & Cameron, H.M. (1974) : Hepatitis B antigen and liver disease. *In Health and disease in Kenya* (ed. L.C. Vogel, A.S. Muller, R.S. Odingo, Z. Onyango & A.De Geus), 284-292, East African Literature Bureau, Nairobi, Dar es Salaam, Kampala.
- 4) Galambos, J. T. (1972) : Natural history of alcoholic hepatitis. III. Histological changes. *Gastroenterology*, 63 (6), 1026-1035.
- 5) Higginson, J. (1963): The geographical pathology of primary liver cancer. *Cancer Res.*, 23,1624-1633.
- 6) 小坂淳夫, 島田宜浩, 太田康幸, 小林敏成, 河野 宏, 遠藤 浩, 辻 孝夫, 幡 慶一, 水野保夫, 渡辺明治, 糸島達也, 武居篤史, 井上武紀, 太田 亘, 福原純一, 野崎 肇 (1971) : 慢性肝炎の経過中にみられる亜小葉性肝壊死と肝硬変への進展. 日内会誌, 60(10), 946-947.
- 7) 三宅 仁 (1960): 肝臓の病理—肝硬変症を中心として. 日病会誌, 49(3), 589-592.
- 8) 日本肝臓学会慢性肝炎委員会 (1974) : 慢性肝炎—その後. 第6回犬山シンポジウム記録.
- 9) 太田康幸 (1974) : 慢性肝炎の犬山分類とヨーロッパ分類; パネルディスカッション「慢性肝炎の臨床・その問題点」. 日内会誌, 63, 1393-1395.
- 10) Popper, H., Rubin, E., Krus, S. & Schaffner, F. (1960) : Postnecrotic cirrhosis in alcoholics. *Gastroenterology*, 39(6), 669-686.
- 11) Prince, A.M., Metselaar, D., Kafuko, G.W., Mukwaya, L.G., Ling, C.M. & Overby, L.R. (1972) : Hepatitis B antigen in wild-caught mosquitoes in Africa. *Lancet*, 2. 247-250.
- 12) Shikata, T., Uzawa, T., Yoshiwara, N., Akatsuka, T. & Yamazaki, S. (1974) : Staining methods of Australia antigen in paraffin section. *Jap. J. exp. Med.*, 44(1), 25-36.
- 13) 山下裕人 (1976): 東アフリカ・ケニア共和国・リフトヴァレー州における疾患の地域的特徴—臨床外科材料の病理組織学的検査を中心として. 熱帯医学, 18(2), 103-108.