

肝生検によるカラ・アザールの病理形態

山下 裕人, 千馬 正敬, 板倉 英世

長崎大学熱帯医学研究所病理学部門

浅井 利勝, 中林 敏夫

大阪大学微生物病研究所原虫部門

中富 昌夫, 原 耕平

長崎大学医学部第2内科

Histopathology of Liver Biopsy of Kala-azar Hiroto YAMASHITA, Masachika SENBA and Hideyo ITAKURA (Department of Pathology, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University), Toshikatsu ASAI and Toshio NAKABAYASHI (Department of Protozoology, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University), Masao NAKATOMI and Kohei HARA (2nd Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine)

Abstract: Histopathological study of Kala-azar using liver biopsy was done. The patient was a 19-year-old African of Trukana tribe. He had emaciation, hepato-splenomegaly and hyperglobulinemia. Microscopic examination of biopsy specimen of the liver revealed marked infiltration of plasma cells, lymphocytes and macrophages mainly in the portal areas. Among these cells, plasma cells were most prominent. Therefore, the plasma cell is likely to be one of the main reactive cells in Kala-azar. Leishman-Donovan bodies were found mainly in macrophages in portal areas and in Kupper's cells in lobules. However, they could also be seen in parenchymal cells in some parts of the liver. Characteristic intracellular organelles of the protozoa, such as nucleus, kinetoplast and axoneme were found by electron microscopic examination. Therefore, this protozoa was confirmed to be in the amastigote stage. Histopathological differences of Kala-azar from chronic active hepatitis and histoplasmosis were also discussed.

Tropical Medicine, 21(3), 127-130, November, 1979

はじめに

カラ・アザール (Kala-azar) は *Leishmania donovani* を病原体とする慢性伝染病でサンショウバエなかでも *Phlebotomus martini* がその媒介をなす。本症はアフリカ, インド, 中国, ロシアに分布しているが, イタリア, フランス, スペインなどの地中海沿岸地方にも見られる。

カラ・アザールはしばしば肝臓を侵すことがあり, 病期によっては肝病変が病理形態学的に他の疾患, たとえば慢性活動性肝炎などと類似することがある。とくに流行地ではないところへいわゆる“輸入された熱帯病”として持ち込まれた場合, 病理組織学的診断上見過される可能性がある。

我々は東アフリカ・ケニア共和国でカラ・アザー

ルをしばしばウイルス性慢性肝炎として誤診されていた肝生検例を見ることが出来たが、自験例の定型的カラ・アザールの肝生検例材料をもとに病理形態像をウイルス性慢性肝炎やヒストプラズマ症との鑑別を中心に検討した。

症 例

患者はアフリカ人ツルカナ族19才男子、ケニア北西部バリンゴ湖周辺の住民である。入院7ヶ月前より腹痛を伴う腹部腫脹、るいそうに気付いた。入院時の現症は著しいるいそうのほか皮膚が異常に黒く、瞼結膜は貧血著明である。胸部には異常はない。腹部は膨隆し肝3横指、脾10横指以上触知された。いずれも硬く表面は平滑であり圧痛はなかった。

検査所見では血色素量50%, 赤血球沈降反応 137 mm/hr, 白血球数4200, 総蛋白9.4g%, アルブミン4.0g%, グロブリン5.4g%, A/G: 0.7, Formol gel test 陽性, 血液および脾, 骨髓塗抹標本にはマラリアその他の原虫なし。糞便中に寄生虫卵なし。診断確定の為、肝生検が施行された。

組織学的所見：門脈域が軽度に拡大し、形質細胞、リンパ球、大食細胞よりなる細胞浸潤が見られる (Fig. 1)。門脈域の軽度の線維化も認められる。大食細胞の胞体内には多数の Leishman-Donovan (L-D) body が存在する。肝小葉内では形質細胞やリンパ球の浸潤が見られ、Kupffer 細胞は肥大し、その胞体内に多数の L-D body をいれている (Fig. 2)。浸潤細胞のなかでは形質細胞がもっとも目立つ。肝細胞は軽度に腫大しているが配列に著しい乱れはない。ごく一部ではあるが肝細胞にも L-D body が認められた (Fig. 3)。そのほか軽度の胆汁うっ滞や小葉中心部の線維の増生が見られる。

L-D body：光顕では球形ないし長楕円形で大きさは長径2~5 μ 、短径1~2 μ である。うすい細胞膜を有し胞体の1/2~1/3を占め一方の極に偏在する核と点状に見える kinetoplast より成っている。鞭毛は認められない。1個の宿主細胞に2~3個以上のL-D body が寄生しているのが通例である。虫体の確認を目的として光顕用パラフィンブロックを再固定して行った電顕による検索では核、kinetoplast、鞭毛基部等の特徴的な細胞内小器官の同定が可能であり (Fig. 4)、この虫体は人体に見られる無鞭毛期すなわち Leishmania 型の原虫であることが確定した。

鑑別診断と考案

本症は高グロブリン血症を示し肝の組織像では門脈域に密な細胞浸潤を認め、さらにその浸潤細胞のなかに形質細胞が多数含まれることから免疫異常を伴う慢性肝炎 (Good, 1956) との鑑別が必要である。実際、我々はケニア国モンバサで慢性活動性肝炎と診断されていた肝生検例のなかから数例のカラ・アザールを見出している。しかし本例では限界板はよく保たれており門脈域の浸潤細胞は形質細胞について大食細胞が多く、しかもそれらの大食細胞のなかに多数の微生物が見出されるので鑑別は容易である。次にヒストプラズマ症との鑑別が必要である (Conant, 1965)。ヒストプラズマ症を起こす *Histoplasma capsulatum* はその大きさが大食細胞内で約2~4 μ であり網内系を侵し肝にも病変を起す。ヒストプラズマ症の肝病変は食細胞の存在以外に肉芽腫の形成 (Silverman et al., 1955; Okudaira et al., 1961; Mir-Madjilessi et al., 1973) リンパ球の浸潤 (Lanza et al., 1970; Smith and Utz, 1972) が知られており生体側の反応がカラ・アザールとヒストプラズマ症では異なっているように思われる。しかし副腎を侵したヒストプラズマ症で形質細胞の浸潤を報告している例もある (Reddy et al., 1970)。したがって両者の鑑別には微生物を詳細に観察し原鞭毛虫に特有な二核構造 (大きい方は真核であり小さい方は kinetoplast) を見出すことが必要である。

原鞭毛虫類、すなわち人や動物の流血中や組織に寄生する原虫にはトリパノゾーマ属とリーシュマニア属の原虫がある。これらの原虫のうちで大食細胞のなかで無鞭毛型として存在するものには *Leishmania donovani*, *Leishmania tropica*, *Leishmania braziliensis*, *Trypanosoma cruzi* 等がある。これらの原虫は人体内においては各々その寄生部位が異なっており、肝や脾の網内系を侵すものは *Leishmania donovani* のみである。したがって寄生体が無鞭毛型の原虫であることさえ確認できれば原虫間の鑑別は容易である。南米には *Leishmania chagasi* によっておこる American visceral leishmaniasis が知られているが (Lainson and Shaw, 1978) 本例はケニア人であるので考慮に入れていない。

従来からカラ・アザールにおける炎症細胞についてとくに注目した記述は少ない。本症例では浸潤細

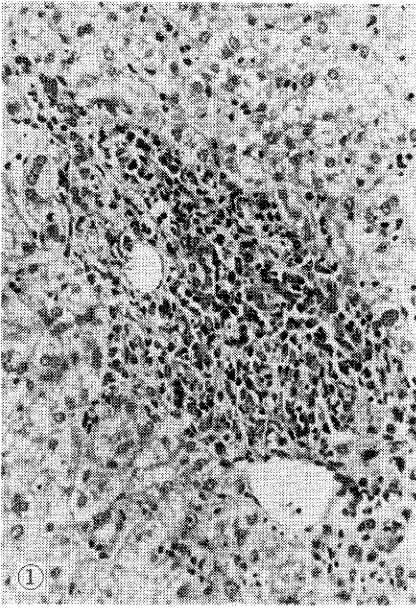


Fig. 1. Slightly dilated portal area. Inflammatory cells composed of plasma cells, lymphocytes and macrophages are seen. These findings look like chronic active hepatitis. H. E. $\times 200$.

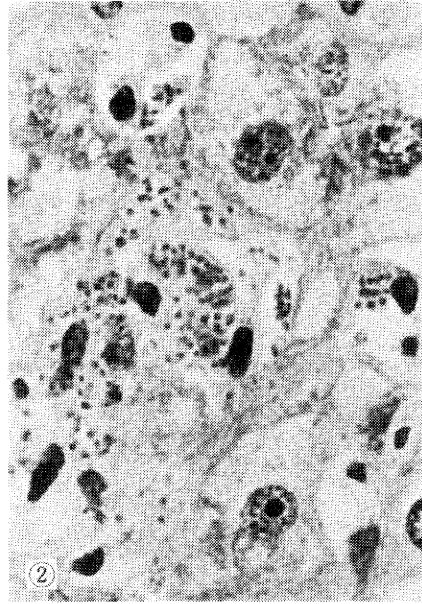


Fig. 2. L-D bodies in swollen Kupper's cells. Each Kupper cell contains more than three L-D bodies. H. E. $\times 1000$.

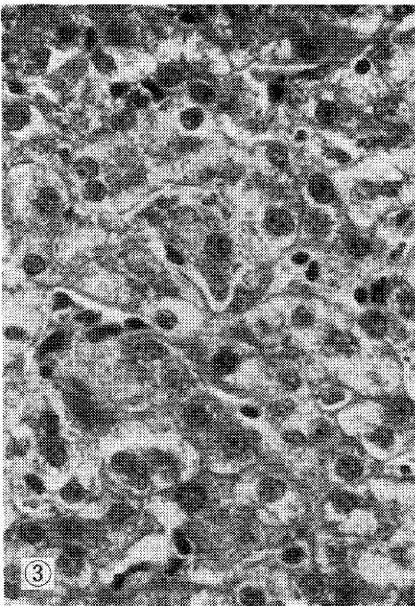


Fig. 3. L-D bodies in degenerated parenchymal cells. H. E. $\times 400$.



Fig. 4. Electron microscopic examination of L-D body. Amastigote form. Characteristic intracellular organelles such as nucleus, kinetoplast (rod shaped) and axoneme (invaginated) are seen. $\times 9800$.

胞のなかでは形質細胞がもっとも目立ち、L-D body を貧食し腫大した Kuppfer 細胞を取り囲んでいるような像がある。また高グロブリン血症（一般にはカラ・アザールでは高ガンマグロブリン血症をきたす）もある。カラ・アザールにおける反応細胞として形質細胞を重視したい。L-D body の寄生部位は流血中の単核細胞のほかは各種臓器の網内系細胞であるというのが通説で、肝においても脾、骨髄などと同じく網内系細胞に寄生増殖するという記載がほとんどである。しかし本例の肝小葉内の所見により Kuppfer 細胞のほかに変性に陥っているので分りにくいが肝実質細胞の胞体内にも L-D body は存在し得ると思われた。

ま と め

1. カラ・アザールにおける肝組織内浸潤細胞は大

食細胞と共に形質細胞が主であることが特徴的である。

2. カラ・アザールの L-D body は肝組織内において Kuppfer 細胞のみならず肝実質細胞胞体にも入り得る。

3. 肝生検においてカラ・アザールは慢性活動性肝炎と類似した病理組織像を呈することがある。両者の鑑別には門脈域の肝障害像の特徴、主な浸潤細胞の種類、さらに L-D body の有無などが重要である。

4. ヒストプラズマ症の *Histoplasma capsulatum* とカラ・アザールの L-D body は肝組織内において光顕では比較的似た形態を示すので鑑別を要し、ときには電顕にて虫体を識別する必要がある。

文 献

- 1) Conant, N.F. (1965): Medical mycology. In bacterial and mycotic infections of man. ed. Dubos, R. & Hirsh, J. G., 4th ed., 825-885, Lippincott Co., Philadelphia.
- 2) Good, R. A. (1956): Plasma-cell hepatitis and extreme hyperglobulinemia in adolescent females. Am. J. Dis. Child., 92, 508-509.
- 3) Lainson, R. & Shaw, J.J. (1978): Epidemiology and ecology of leishmaniasis in Latin-America. Nature (London), 273, 595-600.
- 4) Lanza, F. I., Nelson, R. S., & Somayaji, B. N. (1970): Acute granulomatous hepatitis due to histoplasmosis. Gastroenterology, 58(3), 392-395.
- 5) Mir-Medjlessi, S. H., Farmer, R. G., & Hawk, W. A. (1973): Granulomatous hepatitis. Amer. J. Gastroenterol., 60, 122-134.
- 6) Okudaira, M., Straub, M. & Schwarz, J. (1961): The etiology of discrete splenic and hepatic calcification in an endemic area of histoplasmosis. Amer. J. Path., 39, 599-611.
- 7) Reddy, P., Gorelick, D. F., Brasher, C. A., & Larsh, H. (1970): Progressive histoplasmosis as seen in adults. Amer. J. Med., 48, 629-636.
- 8) Silverman, F. N., Schwarz, J. Lahey, M. E. & Carson, R. P. (1955): Histoplasmosis. Amer. J. Med., 19, 410-459.
- 9) Smith, J. W. & Utz, J. P. (1972): Progressive disseminated histoplasmosis. Ann. Intern. Med., 76, 557-565.