日本住血吸虫性肝硬変症(II)

—実験動物例について—

中 島 敏 郎*

結 言

臓器内に日本住血吸虫卵(以後日虫卵と略す)の検出される症例は、当病理学教室年度別剖検例のおよそ4~7%に相当することは前論文¹⁰⁷⁾で述べたが、大多数は組織検査で偶然その罹患を知り得た症例である。したがって感染後の経過も長く、虫卵結節も本症に特徴的とされている滲出性壊死性炎はすでに消退している。この点は肝生検材料についてもまったく同様である。剖検や肝生検で日虫性肝硬変例にたまたま遭遇しても、その所見をもとにして日虫性肝硬変の形態発生を論ずることはきわめて困難である。したがって日虫セルカリア感染から日虫性肝硬変にいたるまでの一貫した肝病変の形態発生は実験的日虫症の研究においては期待できない。この目的のために手近な実験動物として家兎、大黒鼠を使用した。家兎は日虫症に罹患しやすく^{28,108)}、高度の肝障害を起こすが、大黒鼠は罹患しにくく^{28,108)}、肝病変もいたって軽度で、両者の比較は日虫性肝硬変の形態発生を論ずる上にも意義がある。このように動物の種類により肝病変に差異のあることは Manson 住血吸虫症においても同様で²⁷⁾、家兎、モルモットでは肝病変は軽度であるといわれている⁵⁹⁾。本論文の目的は日虫セルカリア感染後における肝病変を経時的に追求し、日虫性肝硬変の形態発生を論ずるにあるが、家兎においては、血管構築像の変化、肝機能検査成績、重感染、免疫の問題についても、いささか考察を加えてみた。

実験成績ならびに考察

I. 家兎における実験的日虫性肝病変の経時的所見

A. 形態学的所見

家兎は日虫症に際し、消化管、肝臓にきわめて高度の

病変を起こすため、濃厚感染例では急性期に死亡し、肝硬変にまでいたらない。したがって肝硬変にいたるまでの形態発生を観察するには感染セルカリア数を適当に加減する必要がある。

1. 実験方法

成熟雄家兎の下腹部を剃毛し、日虫セルカリアを経皮的に感染させ、次のごとく三群に分った。1) 中等度感染群、日虫セルカリア 500 隻程度感染、2) 希薄感染群、日虫セルカリア 200~300 隻程度感染、3) 治療群。

2. 実験成績

1) 中等度感染群

感染後3週: 強く拡張した肝内門脈枝内に雌雄抱合した日虫の幼虫をみる。幼虫の消化管にはわずかの黒褐色素を入れ、雌虫子宮内にはまだ虫卵を認めない(図1, 2)。

感染後5週: 肝内門脈枝は肝門部から末梢枝にいたるまで正常門脈枝の2, 3倍近く拡張し、多数の日虫卵がみられる。虫卵の塞栓した末梢門脈枝 terminal twig では肝小葉内にかけて限局性滲出性壊死性炎が起こっている(図3)。

感染後6週: 虫卵を中心として起こっている滲出性壊死性炎は門脈の terminal twig から axial distributing vein, conducting vein にまで波及し、虫卵を中心として高度の血栓性門脈炎を起こしている(図4)。大きな conducting vein あるいはさらに大きな門脈枝には雌雄抱合した多数の成虫をみる。この成虫の消化管内には多量の黒褐色素を入れ、雌虫子宮内に虫卵が認められる(図5)。

感染後7週: 中等大門脈枝内にみられる虫卵を中心とした血栓性門脈炎は門脈周囲に波及し、門脈周囲炎を起こし、好酸球、リンパ球、形質細胞浸潤、線維芽細胞、線維細胞の増殖、膠原線維の増加を認める。このように強い血栓性門脈炎、門脈周囲炎に由来する限局性に起こ

*T. Nakashima: 久留米大学医学部 病理学教室。

った門脈枝の循環障害と対照的に、血行の保持されている conducting vein, marginal distributing vein, axial distributing vein, inlet venule 等の門脈枝およびこれに所属する sinusoid は強く拡張し、限局性の門脈循環障害を代償している。このように強く拡張した sinusoid 内に axial distributing vein などから直接虫卵が押し出されている所見をしばしば認める (図 6)。

感染後 8 週: グリソン鞘の門脈枝内における虫卵を中心として始まった血栓性門脈炎、門脈周囲炎では急性期も過ぎており、膠原化の進行した虫卵結節では境界も漸次明瞭となってきた。しかし一方においては血行の保持されている axial distributing vein などから直接 sinusoid 内に押し出された虫卵を中心として新しい滲出性壊死性炎が小葉間、小葉内に加わっており、組織所見を複雑化している (図 7)。

感染後 10 週: グリソン鞘にみられる古い虫卵結節では膠原化が急速に進んでいる。次々と新しい滲出性壊死性炎が加わり、小葉間の活動性虫卵結節は互に癒合し、肝実質の広範な壊死を起こしている (図 8)。

感染後 18~20 週: 古くて膠原化の完全に行われた虫卵結節ではその大きさは縮小し、境界も明瞭となってきた。このような治癒機転のみられる虫卵結節が存在する一方、多数の新しい虫卵結節の出現、相互の癒合は肝実質を侵蝕性に障害し、病変はグリソン鞘から漸次小葉内深く波及している。病変の高度な部位ではただ中心静脈周囲にわずかに肝実質が残っているに過ぎない。間質内には肝細胞の消失に伴い sinusoid の capillarization の像を認める (図 9)。

感染後 30 週: 間質結合組織には幅の比較的広いものと幅の狭いものとがある。前者は中等大以上の比較的大きなグリソン鞘ならびにグリソン鞘周囲の膠原化により形成されており、数個のグリソン鞘が集合して大きな線維帯を形成している部もみられる。これらの線維帯の多くは血管腫様外観 angiomatoid appearance を呈し、門脈枝はもちろん、動脈、胆管周囲毛細管網も強く拡張しており、そのほか多数の拡張した管腔がみられる。この線維帯の中には結合組織が退縮して虫卵塊と化した虫卵結節以外に新しい虫卵結節も存在するが、その数は少ない。後者、すなわち幅の狭い間質は隔壁を形成している。この部では肝実質の境界は一般に明瞭である。実質には肥大結節がみられ、偽小葉を形成している。偽小葉には亜小葉性のもの、複小葉性のものがあり、sinusoid の走行は強く乱れている (図 10)。

感染後 40 週: 肝表面は扁平化し、肝全体にびまん性に線維帯がみられる。線維帯はいずれも隔壁を形成し、大部分は小葉間結合組織の部に一致している。この小葉間結合組織が緻密に配列し、癭痕を形成している部もあるが、その走向に沿って膠原線維がほつれて哆開し、板状にあるいは層状に配列した再生肝細胞がその間に出現し、間質が漸次細分されているもの、あるいは断裂しているもの、ほとんど消失しかかっているものなど、間質消失への色々の段階がみられる。肝実質の肥大結節は明らかでない。わずかではあるが新しい虫卵結節の形成もみられる (図 11, 12)。

2) 希薄感染群

希薄感染群における肝病変の強さの程度は、感染した

図説明

1. 家兎番号, 95 (感染後 20 日), 4 × 5, 強く拡張した肝内門脈枝内に日虫の幼虫を認める。消化管内にわずかの黒褐色素を入れている。
2. 家兎番号, 61 (感染後 21 日), 4 × 5, 拡張した肝内門脈枝内に雌雄抱合した日虫の幼虫を認める。雌虫子宮内には虫卵はみられない。
3. 家兎番号, 182 (感染後 35 日), 5 × 10, 肝内門脈枝の terminal twig に塞栓した虫卵を中心として、肝小葉内に向って滲出性壊死性炎を起こしている。
4. 家兎番号, 60 (感染後 38 日), 5 × 10, 肝内の axial distributing vein は強く拡張し、血管内には虫卵を中心として高度の滲出性壊死性炎がみられ、血栓性門脈炎を起こしている。
5. 家兎番号, 59 (感染後 40 日), 4 × 5, 比較的大きな肝内門脈枝は強く拡張し、多数の雌雄抱合した日虫成虫を認める。多量の黒褐色素を消化管内に入れている。
6. 家兎番号, 5 (感染後 49 日), 4 × 5, axial distributing vein, conducting vein などには高度の滲出性壊死性炎を起こし、循環の保たれている inlet venule, sinusoid は強く拡張し、多数の虫卵を入れている。
7. 家兎番号, 43 (感染後 52 日), 4 × 10, 滲出性壊死性炎は conducting vein にまで波及し直接小葉内の sinusoid に押し出された虫卵を中心として小葉内に新しい滲出性壊死性炎を起こし、組織像を複雑にしている。
8. 家兎番号, 3 (感染後 75 日), 4 × 10, 滲出性壊死性炎は肝内の比較的大きな門脈枝にも波及し、陳旧な病巣は膠原化が始まり、虫卵結節を形成しているものもあるが、肝実質内の広汎な壊死を起こしている。

日虫セルカリア数や家兎の個体差などによって差異がある。

肝病変の組織学的所見は感染初期では中等度感染例と病変の強さの程度に差異があるだけで、起こり方はまったく同様である。しかし感染後 10 週以後では成虫が少なく、それに産卵数も少ないためか、滲出性壊死性病変は軽く、虫卵結節における膠原化は早期に起こり、修復機転も比較的早い時期に始まっている。特徴ある所見の出現してきている 2 群についてその組織所見を記載する。

感染後 20 週：グリソン鞘における虫卵結節では辺縁より膠原化が進み、境界は明らかで大きさも縮小している。小葉間結合織の部に一致してみられる比較的新しい虫卵結節にも弱いながら膠原化が始まり、境界は明瞭となっている。もっとも特徴的な所見は不完全ながらも比較的びまん性にみられる隔壁形成で、(図 13)。一部では隔壁の消失している像もある(図 14)。しかし虫卵を中心とした新しい滲出性壊死性病変も散在性に出現している。

感染後 30 週：グリソン鞘にみられる陳旧な膠原化の強い虫卵結節では、その大きさは著明に縮小しているが、依然として一方では、新しい滲出性壊死性病変の強い虫卵結節が主として小葉内に生じている(図 15)。グリソン鞘から小葉間にみられる限局性の隔壁は septal fibrosis の所見を呈し、一部では再生した肝細胞索が割り込んでほつれ、線維の細分化や中断像が認められる(図 16)。

3) 治療群

日虫セルカリア感染後、stibnal 連続投与した家兎 2 羽に特徴ある所見を認めた。死んだ虫体は門脈に塞栓し門脈狭窄あるいは閉塞を起こしている。その際虫体の細胞核が染色性をとどめているものもあるが、その染色性は死後急速に失われ、ほぼ均等にエオジンに好染するようになる(図 17)。虫体の細胞核の破壊産物が多数認められる結節や好酸球の限局性浸潤、その破壊等々壊死性炎の像を示しているものなど種々の像がみられ、虫卵に対する組織反応に比較すると、その程度ははるかに軽く、

特徴的な所見は線維芽細胞、組織球からなる幼若肉芽組織が早期から形成されることで、境界の不明瞭な不正形の大多核巨細胞が出現している。虫体の黒褐色色素も組織球、多核巨細胞によって貪食され、肉芽組織はいずれも好酸球、リンパ球、形質細胞などによって輪状に取り巻かれている(図 18)。比較的大きな門脈内腔に形成された虫体結節では、その外側を内皮細胞によっておおわれ、肉芽性血栓を形成している(図 19)。虫体結節での滲出性壊死性炎、門脈周囲炎も虫卵結節に比較して軽く、グリソン鞘における結合織の増加はきわめて軽度である。

3. 考察

住血吸虫の感染に際し、感染動物の種類によって感受性に差異のあることが報告されている。マンソン住血吸虫症については、Moore ら(1949)⁶⁹⁾ 日虫症については田中(1925)¹⁰⁹⁾、藤波(1917)¹¹⁰⁾、伊藤(1953)¹⁰⁸⁾ らの業績がある。同一種類の動物についても、その系統によって差異のあることが二十日鼠¹¹¹⁾ について確認されている。家兎は日虫に対して感受性の高い動物であるため、日虫性肝病変に際して、日虫の病因作用を知るにきわめて好都合な動物と考えられている。

住血吸虫の病因作用、とくに肝線維化については、虫体の病因作用^{68,112,130)}、虫卵の病因作用^{27,40,113)}、色素の病因作用、住血吸虫により変性、壊死を起こした肝組織の病因作用などが挙げられているが⁴⁷⁾、それ以外に宿主の栄養障害を強調する論文もある⁶⁴⁾。以下各項目について考察を加えてみたいと思う。

1) 日虫の病因作用

a) 成虫の病因作用 前論文において述べたごとく、剖検例では成虫を腸間膜静脈、門脈枝内に発見することはきわめて困難であり、成虫の病因作用を知るためにはどうしても実験的日虫症の成績について検討する必要がある。感染後すでに 21 日の症例において、強く拡張した比較的大きな肝内門脈枝内に日虫の幼虫が出現し、雌雄抱合しているものも中等数みられ、消化管内にわずか

9. 家兎番号, 214 (感染後 126 日: 中等度感染), 4 × 5, 病変は広汎にわたり, 小葉内深く波及し, sinusoid は一部 capillarization を起こしている。

10. 家兎番号, 40 (感染後 30 週: 中等度感染), 4 × 5, 肝実質は肥大結節を形成し, 幅広い間質は pipe-stem fibrosis の所見を呈し, angiomatoid appearance を示している。

11. 12. 家兎番号, 41 (感染後 40 週: 中等度感染), 5 × 10, 隔壁は線維の走向に平行に再生してきた板状の肝細胞索によって剝離され, 漸次薄くなっている。

13. 14. 家兎番号, 13 (感染後 143 日: 希薄感染), 4 × 5, septal fibrosis を示した症例で, 虫卵結節にも膠原化が進み, 著しく縮小し境界も明瞭となっている。なお新しい病変もみられる。

15. 16. 家兎番号, 7 (感染後 220 日: 希薄感染), 4 × 5, 隔壁は漸次消失しているが, なお一部肝小葉内にかけて新しい滲出性壊死性炎がみられる。小葉の改築はない。

の黒褐色色素を入れているが、子宮内には虫卵は認められない。肝内門脈枝、肝細胞には著変はない。Kupffer 星細胞は多量の黒褐色色素を貪食している。感染後 5 週で産卵所見がみられ、多数の成熟虫体を肝内門脈枝内に認める。これらの虫体が宿主に対してなんらかの病因作用を及ぼすことは当然であるが、肝線維化に果たす役割についてはこれを肯定させる所見に乏しい。しかし Fairley¹¹⁴⁾ は猿におけるマンスン住血吸虫, *S. hematobium* の感染実験で虫卵の沈着前に虫体の毒性物質が原因で死亡した症例を報告している。

b) 死んだ虫体の病因作用 マンスン住血吸虫のマウス感染実験において、死んだ虫体が血栓性門脈炎、周囲肝細胞壊死を起こし、閉塞を導く線維化のみられることが報告されているが^{31,134)}、日虫症でこれを検討してみると、第 5 週以後雌虫は多数の卵を肝内門脈枝内に産卵するため、虫卵を中心とした高度の滲出性病変が肝内門脈枝内に起こり、成虫の病因作用のみを検討することは困難である。したがって成虫の病因作用のみを知る目的で産卵前に stibnal 投与により治療を開始した症例について検討した。生きている虫体の病因作用については確実な所見を把握することはできなかったが、それは病因作用がきわめて軽度なためではないかと考えている。しかし虫体が死亡すると虫体結節を形成し、明らかに肝障害を起こしてくる。感染後 7 週の虫体結節について観察してみると、後述する虫卵結節と異なり、多数の組織球の浸潤と多核巨細胞の出現がとくに目立っている。好酸球の浸潤は軽く、壊死性炎の像はたとえみられても軽度である。すなわち病変の初めより増殖性の傾向が強く、死虫に接して、多核巨細胞、組織球を主とする肉芽腫の形成と、それを取り巻く中等度のリンパ球浸潤を特徴としている。したがって病変は比較的限局性で、大きな肝内門脈枝ではこの虫体肉芽腫の外面を内皮細胞がおおって

いる像がみられる。

以上の所見からすると日虫症において死んだ虫体が肝線維化に一役を演ずることは明らかであるが、後述する虫卵の病因作用に比較すれば、はるかに軽度である。

c) 色素の病因作用 藤浪²⁷⁾は虫体が生存しているヒトおよび動物の日虫症例において肝臓の間質内あるいは Kupffer 星細胞等に摂取されている黒褐色色素顆粒状物を観察しており、マンスン住血吸虫症においても同様の色素が認められ、宿主の血液に由来したものと考えられている^{40,129)}。

前論文に述べたごとく、教室剖検例はいずれも慢性例で、すでに虫体は消失し、このような色素は認められなかった。したがって家兎における実験的日虫症例についてこの色素の病因作用を検討した。

感染後 20 日にしてすでに肝内門脈枝ならびに sinusoid の拡張がみられる。黒褐色色素顆粒が肝内門脈枝内に出現するもっとも早い症例は感染後 2 週である。感染 3 週で拡張した肝内門脈枝に雌雄抱合した日虫の幼虫を認め、消化管内に本色素をみる。これは Kupffer 星細胞の胞体にみられる色素と同一色素顆粒と考えられる^{27,40)}。この色素顆粒の貪食は肝小葉辺縁帯の Kupffer 星細胞にもっとも著明であるが、感染後 7 週症例の虫卵結節のごとく増殖性の傾向を帯びた虫卵結節では、その周囲にも黒褐色色素顆粒を貪食し、腫大した多数の組織球がみられる。感染後 18 週の症例では、Kupffer 星細胞にきわめて多量の色素貪食像がみられる以外に小葉辺縁帯では貪食細胞の増殖群在する傾向が認められる。

感染した日虫セルカリアの数によって色素の沈着状態に差異の生ずることはもちろんで、感染後 20 週、30 週と漸次時日の経過につれて色素を貪食している Kupffer 星細胞は著明に減少し、退縮、瘢痕化した虫卵結節周囲に黒褐色色素を貪食した組織球の集簇が認められるに過ぎ

17. 家兎番号, 188 (感染後 47 日: 治療例), 10×10.

18. 19. 家兎番号, 187 (感染後 52 日: 治療例), 10×10, 4×10, いずれも虫体結節では大多核巨細胞, 組織球の出現が目立ち、滲出性壊死巣はあっても軽度、周辺には中等度のリンパ球の浸潤がみられる。

20. 家兎番号, 214 (感染後 126 日), 10×10, 感染後 18 週の長期生存例でも成熟卵を中心とした高度の滲出性壊死性炎がみられる。

21. 家兎番号, 113 (感染後 126 日: 不完全治療例), 4×5, 胆管周囲毛細管網は強く拡張し、門脈の循環障害を代償している。

22. 家兎番号, 117 (感染後 113 日: 不完全治療に重感染を行った例), 4×10, 門脈内腔を狭小にしている虫卵結節の毛細管網は門脈枝の再疎通路となっている。

23. 大黒鼠, V(1), 5×10, 比較的大きな肝内門脈枝内に多数の雌雄抱合した成虫を認め、消化管内には多量の黒褐色色素を入れているが、虫卵数はきわめて少ない。

24. 大黒鼠, II(6), 4×5, 肝臓には虫卵は少ないがびまん性の隔壁形成がみられ、グリソン鞘相互、中心静脈相互、グリソン鞘と中心静脈を結んでいる。

ない。以上の所見を通覧して、マンソン住血吸虫症と同様⁴⁰⁾、本色素顆粒はある時期には組織球の増殖を伴うが線維芽細胞の増生を促進しないよう、日虫性肝病変の形態発生にとくに線維化に有力な役割を持っているようにはみえない。しかし、Cameron ら¹³⁴⁾は線維化を起こす潜在要因と考えている。

d) 日虫寄生により変性壊死を起こした肝組織の病因作用 Popper ら^{115,116)}はビールス性肝炎、壊死後性肝硬変において、蛍光抗体法を用い肝組織内の間葉系細胞および一部の kupffer 星細胞に γ -GI を証明し、またこれら細胞内に肝細胞の崩壊産物の貪食像がみられる点から、肝病変の肝硬変への進行原因として肝細胞の破壊産物と血清抗体と結びついた抗原抗体結合物の病因作用を推測している。その後 Andrade ら^{47,63)}は二十日鼠における実験的なマンソン住血吸虫症において、肝臓の塞栓虫卵周囲壊死巣の細胞外物質に抗原抗体結合物を認め、住血吸虫症にもこの考えを拡大し、住血吸虫性肝病変の壊死後性肝硬変への進展は繰り返される出血以外に、第2の仮説として“piece meal necrosis”で表現される抗原抗体反応による self-perpetuation であろうと推察している。中野¹¹⁷⁾も急性期の日虫性肝病変については免疫の関与を推定する成績を得ているが、しかしその後の日虫セルカリア中等度感染家兎長期生存例の観察¹¹⁸⁾からすると、全面的には受け入れられない。虫卵が多数産卵し続けられる感染 10 週、20 週ではあまり問題はないにしても、感染 30 週、40 週例のごとく産卵数の激減した症例において急性の肝病変が依然として散在性に認められるにもかかわらず、大部分の病変は急速に修復の経過をたどり、虫卵結節も膠原化、癭痕化している。以上の点から日虫寄生により変性壊死を起こした肝細胞破壊産物の病因作用を検討してみると、虫卵が多数産卵され高度の肝病変を起こす 20 週ごろまではその増悪に主要な役割を果たすとはいえ、感染 30 週、40 週にみられる修復像からすると、これのみで一元的に肝病変の増悪、慢性化、とくに線維化を説明することはできない。

e) 宿主の栄養障害の病因作用 住血吸虫性肝病変の特徴的な線維帯ともいえる periportal fibrosis の病因を巡って住血吸虫の役割りに疑問をもった論文が 1940 年代より現われている (Karsner 1943¹¹⁹⁾, Hashem 1947¹²⁰⁾, Gelfand 1950, Fairley 1951¹²¹⁾, Symmers 1951⁶⁴⁾, Markie ら 1954⁵³⁾, Mousa ら 1955¹²²⁾, Dimmette 1956¹²³⁾, とくに Symmers⁶⁴⁾は本症流行地のエジプトにおいて低栄養を摂取している住民に類似の肝病変がみられる点か

らこの periportal fibrosis を住血吸虫によるよりも本症患者の栄養障害とくに低蛋白食によるかも知れないと述べ、虫卵は肝臓にとって単に異物として作用すると考えている。しかし Deschamps¹²⁴⁾は Puerto Rico における 150 例、147 例のマンソン住血吸虫症例についての Pons の研究¹²⁵⁾, Koppisch の研究³⁸⁾から Symmers の上述の考えを疑問視し、もっとも支持できる説としてグリソン鞘における長期持続した虫卵沈着およびそれに対する生体反応の終末の結果と考えている。

f) 虫卵の病因作用 病変の主体は直接、間接、腸間膜静脈、門脈枝、肝内門脈枝内に産卵された虫卵によるという説で、もっとも支持されている^{27,37,40,67,126,127)}。しかし住血吸虫症の感染実験に際し、注意を要することは動物の種類によって感受性に差異のあることで、ただ一種類の動物についての成績で述べることは適当でない。また虫卵の病因作用について検討するにもその發育段階によって差異があり、未熟な卵は死んで破壊されないかぎり組織反応はなく⁴⁰⁾、同一に論ずることはできない。Cunha (1962)⁴¹⁾ Barrats (1964)⁴²⁾は家兎やモルモットにおける実験的なマンソン住血吸虫症において病変の軽度である理由として門脈枝内、腸間膜静脈内に産卵された虫卵が成熟にいたらないことを挙げている。日虫症についてみると、大黒鼠は不良の宿主で、一般に産卵数が少ないうえに、多数産卵されても家兎にみられるような強い滲出性壊死性炎を起こすことは少ない。この点については後述する。

日虫症において産卵の始まるのは日虫セルカリア感染後 4 週ごろで、5 週後には肝内門脈枝内にきわめて多数の虫卵が認められる。虫卵はまず肝内末梢門脈枝である terminal twig に塞栓し、これが所属している axial distributing vein には多数の inlet venule があり、血流が停滞しないためか虫卵が次から次に集積してくる。しかし虫卵塞栓が特定の門脈枝に多い点については、肝内門脈枝内で、直接産卵が行われていること、成虫が一定の門脈枝に棲息する傾向のあることを重視しなければならない。実際に多数の抱合した成熟雌雄を中等大の肝内門脈枝内に認める。産卵直後の卵は未熟であるが、急速に成熟してくるため、肝切片には微細顆粒卵子、粗大顆粒卵子、幼若仔虫包蔵卵子、完成仔虫包蔵卵子など色々の發育段階がみられる。これらの虫卵は多数集合し塊状をなしているため個々についてその病因作用を正確に把握することはできないが、未熟卵子周囲には顕著な病変はなく、成熟卵子とくに完成仔虫包蔵卵子周囲には白血球

の集簇による白血球血栓の形成がみられ、中心部は壊死(藤浪の組織反応甲²⁷⁾, purulent necrosis⁴⁰⁾)に陥っている(図 20)。このように虫卵の塞栓、その部における成熟、有卵性血栓の形成は次々に中枢門脈枝内に虫卵の集積を導き、これを中心とした広汎な滲出性病変のため、血栓性門脈炎を起こす。この所見が虫卵を中心とした肝病変の主体をなすもので、未熟な状態で死滅したり、変性の起こった虫卵には感染 8 週後すでに顆粒状に石灰化が起こり、10 週を過ぎると虫卵全体が石灰化したものもみられ、機械的に肝内門脈循環を障害している。すなわち虫卵の病因作用としては、成熟卵子の分泌する毒素による化学的病因作用とその機械的作用が考慮される^{27, 126)}。Andrade¹³⁶⁾ は Warren の実験的 Manson 住血吸虫の研究から、早期屠殺例と長期生存例における組織像の変化について考察を加え、早期屠殺例で虫卵周囲に滲出性壊死性反応のみられるのは宿主の虫卵に対する過敏性反応のためであり、長期生存例で虫卵周囲の肉芽腫が小さく境界の明らかなのは組織反応が免疫性反応に変化したための形態学的所見であるとしている。これは宿主個体の免疫機序をかなり重視しているといえる。教室の実験的日虫症の検査所見からみると、肝内末梢門脈枝である terminal twig において塞栓虫卵を中心として始まったきわめて早期の滲出性壊死性病変は小さく、漸次大きな門脈枝である axial distributing vein, conducting vein へと病変が逆行性に波及するにつれて、病巣も広がっている。しかしこれらの病巣でも将来周囲より膠原化が始まり、滲出性壊死性反応が消退し、肉芽腫の形態を示してくると、大きさも著しく縮小し、境界も明瞭となる。したがって虫卵を中心として始まった組織反応の時間的経過や門脈枝のどの部位に発生したかを考慮することなしに、結節の形態学的差異だけで宿主の免疫状態を論ずることは慎重を要する。長期生存例でもたとえ数は僅少であるとはいえ産卵されており陳旧な虫卵結節の間に新しい滲出性壊死性炎を認める。この所見は決して偶然にみられる珍しい所見ではなく、感染後 20 週、30 週例でも普通にみられる。さらに時日を経過すると膠原化はますます進み、虫卵結節の境界はさらに明瞭となる。その後に起こる結合組織の退縮と滲出性病変の消退は虫卵結節を著しく縮小し、虫卵数も減少し、場所によっては結節の面影を止めないものさえある。

以上住血吸虫性肝病変の病因について文献的考察も合わせ行ってみたが、住血吸虫の種類により肝障害の拡がり、起こり方にかなり差異のあることを考慮しなければ

ならない。日虫の成熟した雌虫は Manson 住血吸虫のそれよりも多数産卵し、Manson 住血吸虫は *S. hematobium* よりも多産であるといわれている。1923 年エジプトにおける Dew¹²⁸⁾ の研究以来 Manson 住血吸虫による肝障害は *S. hematobium* によるよりも重症で、定型的であると考えられており、虫卵がもっとも多数産卵される日虫症で肝病変がもっとも高度であることは、病因の主体が虫卵にあることを間接的に証明している。

2) 線維化

日虫セルカリアの感染数の多寡によって肝病変の程度に差異を生ずることはもちろんであるが、日虫性肝病変においても Manson 住血吸虫症肝と同様、その代表的な線維帯として虫卵結節以外に Symmers⁴⁹⁾ の pipe-stem fibrosis と Hashem⁵⁰⁾ の diffuse bilharzial fibrosis (fein periportal fibrosis) があげられる。これらの形態発生を家兎における実験的日虫性肝硬変について考察した。

a) Pipe-stem fibrosis この pipe-stem fibrosis として総括される組織像のなかにも極端な二型である 1) 血管腫様外観を呈する periportal fibrosis と 2) 白色瘢痕様外観を呈する periportal fibrosis が人体剖検例でみられるが¹⁰⁷⁾、この所見を家兎の実験的日虫症例に求めると、後者の発生頻度は少なく、多くは血管腫様外観を呈している。Pipe-stem fibrosis について 2, 3 の問題点を考察してみる

Pipe-stem fibrosis と虫卵との関係: 住血吸虫性肝硬変の人体剖検例において特徴的な pipe-stem fibrosis の部に虫卵介在の少ない症例があるため本線維帯と虫卵の密接な関係を疑う研究者もいる。この所見はただ Manson 住血吸虫症ばかりでなく、日虫症にもみられ、藤浪²⁷⁾ は肝内において虫卵が長期間に消滅あるいは移動するためと考えている。

家兎における実験的日虫性肝病変の経時的観察から pipe-stem fibrosis の形態発生を考察するに、末梢門脈枝である terminal twig から比較的大きな肝内門脈枝にまで、高度の血栓性門脈炎を起こした成熟卵はその後急速に破壊され消失するため、急性炎症が消退した後の線維帯には虫卵は割合に少ない。その上、血栓性門脈炎門脈周囲炎に続発する住血吸虫性抗原、肝細胞破壊産物などに対する遅延型過敏性反応としての periportal hepatitis, 門脈循環障害などが二次的に起こり、肝細胞の脱落、消失を招来するため嗜銀線維の凝集、結合組織の増生が加わり、虫卵数に比較して線維化が強くみられる。この所見から人体剖検例を考察するに、虫卵が pipe-stem

fibrosis の部に少ないからといって虫卵の病因作用を低く評価してはならない。

Pipe-stem fibrosis と肝実質との境界：線維帯に接する肝実質は limiting plate を形成しているが、陳旧な日虫症における limiting plate は急性炎症が消退した後の修復期に再生された肝細胞によって新しく形成されたものである。

実験的にこの経過をみるに、急性日虫性肝病変として成熟卵を中心として始まった門脈炎、門脈周囲炎が漸次治まり、肉芽腫の形態を帯びてくると、比較的広汎にわたっていた線維帯と肝実質の境界部には残存した嗜銀線維を支柱として肝細胞が再生してくる。この際再生肝細胞は線維の走行に平行な新しい limiting plate を形成するため境界は明瞭となる。

Pipe-stem fibrosis の血管腫様外観：血管腫様外観は連続切片について描画復構図によると門脈の高度の拡張、血栓の recanalization, 傍側循環路としての胆管周囲毛細管網の拡張、肝細胞の消失による sinusoid の capillarization などに由来しているようで、Andrade⁴⁰⁾は末梢門脈枝の閉塞のため起こると考えている。

b) Septal fibrosis

びまん性隔壁形成については前論文ですでに述べたごとく、その発生機転において pipe-stem fibrosis と趣を異にしている。Pipe-stem fibrosis では線維化は比較的大きなグリソン鞘を取り囲むがごとく発生しているが、septal fibrosis では主として線維化は小葉間結合組織の増加の形でみられ、比較的小きなグリソン鞘を結ぶように形成されている。本線維帯を特別に pipe-stem fibrosis から区別する意義を見出し得ないとするもの⁴⁰⁾もいるが、しかし septal fibrosis の形態発生を家兎について観察してみるに、この線維帯は主として日虫性肝病変の修復期に目立つ所見で、希薄感染例では 20 週、中等度感染例では 30 週以後に多数出現している。すなわちこの主体は発現過程に生じた比較的幅広い periportal fibrosis が門脈周囲炎の消退にともない、再生肝細胞により辺縁から層状に剝離細分され、隔壁として残ったもので、おおよそ、axial distributing vein, conducting vein の走向に一致している。この傾向は感染後 40 週の症例でさらに明かで、はっきりとした隔壁の形としてみられるものから、中断されているもの、断裂しているもの、ほとんど痕を残さず消失しているものなど色々の段階がある。

(附) 日虫性肝硬変

日虫症に際して特有な肝硬変のみられることはすでに前論文で述べたごとく、本邦では馬島 (1888)⁶⁶⁾、山極 (1890⁶¹⁾, 1904, 1916⁶⁷⁾、栗本 (1893)¹⁾、藤浪 (1916)²⁷⁾ の記載がある。Symmers (1904)⁴⁹⁾ はこのような特有の肝硬変に pipe-stem cirrhosis の名称を与え、住血吸虫症に特有の肝硬変として記載しており、Bogliolo³⁷⁾ は結合組織が選択的に大きな肝内門脈分枝を取り巻いて増加しており、肉眼的に診断が可能であると述べている。Jaffé (1944) は住血吸虫性肝硬変を肝細胞の破壊とそれに続く肝細胞の再生、reticulin およびグリソン鞘の結合組織の増加とみており、de Josselin de Jong および Hashem⁵⁰⁾ は本症の形態発生に肝細胞の変性、再生の意義を疑問視している。とくに Hashem⁵⁰⁾ は住血吸虫症では肝硬変といっても単に虫卵や虫体が介在するために起こった線維症であって、肝実質には変化はなく、periportal fibrosis が特徴で、他の型の肝硬変から区別するためにも bilharzial hepatic fibrosis と命名すべきであることを暗示している。

一般的肝硬変には特徴的所見として肥大結節があり、日虫性肝硬変を語るにはこれについても述べなければならないが、実質の肥大結節は肝障害に対する修復機転と考えているので、「7) 肝病変の修復について」の項で述べる。

3) 傍側循環

日虫症の際、血管障害、とくに門脈の循環障害はきわめて強く、虫卵塞栓、虫卵結節による循環障害が形態学的にみられる最初の、またもっとも目につく所見である。肝内門脈枝は肝臓の機能血管であるため、この循環障害の肝組織に及ぼす影響はきわめて大きい。したがって長い時日の経過のうちには肝内においても種々の傍側循環路が形成され代償されることはもちろんである。Sinusoid には豊富な吻合があり、axial distributing vein の末梢枝である terminal twig に虫卵が塞栓しても、多数の inlet venule があるため一応血流の停滞を起こすことはないが、次々に多数産卵されると、虫卵はより中枢門脈枝内に急速に集積し、高度の血栓性門脈炎を惹起する。このようになると、初めて高度の門脈循環障害が現われ、肝動脈における血流の増加が目立ち、内腔が正常の 5, 6 倍を超えることもある。胆管周囲毛細管網の拡張も顕著で (図 21)、しばしば多数の虫卵がみられ、門脈分枝から多量の血液が流れてきていることが推察される。濃厚日虫セルカリア感染例では、次々に門脈枝および sinusoid に新しい虫卵塞栓が起こり、目まぐるしく起こ

る門脈循環路の変化、それに伴う新しい虫卵塞栓は門脈床の急速な狭少をきたし、早期に宿主を倒死させるため、十分な傍例循環路を形成するまでにはいたっていない。一方長期生存例では急性炎症が漸次消退してくる以外に、虫卵結節の新生毛細血管網は結節によって中断された門脈枝の中枢端と末梢端との再疎通路となっている (図 22) この毛細血管網の形態発生は明らかでなく、潜在性の sinusoid, 近接門脈枝からの毛細血管網の新生, なども考えられるが、この詳細については不明である。

4) 肝動脈ならびに肝内門脈枝の相互関係

人体日虫症肝においては、肝動脈枝の変化は普通の所見で、とくに肝硬変にまで進展している症例では、内膜の肥厚を全例にみている。家兎における実験的日虫症肝では動脈壁それ自身には人体例のごとく著変はないが、内腔の拡張は全例に認められる。肝内門脈枝はきわめて高度の障害を受けるために肝臓の機能血管である門脈枝と肝組織の栄養血管である肝動脈の相互関係を検討することはきわめて重要である。

肝臓血管系の合成樹脂鋳型標本、着色ゲラチン注入透明標本で観察するに¹¹⁸⁾、まず動脈血の sinusoid への流入の増加がみられ、肝全体にわたる動脈系の高度の拡張、蛇行がある。肝門部の動脈主幹も正常の数倍に拡大している。これは著しい門脈床の減少に対しての代償作用として容易に理解できる。病変のきわめて強い感染 10 週例では門脈末梢枝のつぶれ、中断があり、その部には動脈枝の延長と増加が認められる。感染 20 週例では門脈の循環障害はさらに高度で、inlet venule より分岐した sinusoid の乱れからしても強い循環障害の存在がうかがわれる。

胆管周囲毛細血管網は非常に増加し、網眼の密な内腔の拡張した血管網を形成し、多量の動脈血が供給されていることを推察させる。さらに特筆すべき点は、動脈、門脈より注入した樹脂の混合した血管分枝がかなりみられることで、吻分枝の存在を推察させる。感染 30 週例では部分的ではあるが門脈系のひずみにかなりの修復像がみられ、この部位では胆管周囲毛細血管網は減少し、動脈枝の内腔もやや狭小となり、門脈枝と併走する傾向が出現している。

5) 肝実質

教室実験例中今回は希薄感染例、中等度感染例に研究を絞ったため肝細胞については省略した。Faieley¹¹²⁾はマンソン住血吸虫、*S. hematobium* を猿に感染させ、5 週以内に死亡した症例に肝実質の濁濁腫脹および巣状の炎

症細胞浸潤を観察している。マンソン住血吸虫単性寄生二十日鼠、海猿の感染後 1 ヶ月～5 ヶ月例において、肝細胞の胞体に凝固壊死をみている報告もあり、虫体毒素によって起こった凝固壊死が、ヒトにおける住血吸虫性肝硬変の初期像であると考えている研究者⁵⁵⁾もいる。日虫症についても感染初期に肝実質の限局性壊死を観察し、成虫の産出する代謝産物ないし毒素の影響を推察しているもの¹⁵⁶⁾もいる。

6) 肝内胆管

マンソン住血吸虫において細胆管の増殖がすべての症例にみられるといわれ¹³³⁾、また病変部における抗原抗体結合物に対する遅延型過敏性反応としての periportal hepatitis が限局性の細胆管あるいは胆管の増殖、胆管周囲線化を起こす可能性が述べられている⁴⁰⁾。日虫症についても細胆管増生の報告²⁷⁾がある。しかし前論文でも述べたごとく、人体例では全例に普遍的にみられる所見ではない。家兎における実験的日虫症について検討してみると胆管周囲毛細血管網内腔にしばしば虫卵の介在することはすでに上述したが、胆管の障害は家兎においても普通にみられる所見ではなく、胆汁の高度のうっ滞が少ないためか、偽胆管の形成、胆管増殖は目立たない。

7) 肝病変の修復について

住血吸虫性肝病変の修復について決して記載がないわけではないが^{135,136,139)}、その修復の経過について詳細に検討している論文は少ない。住血吸虫性肝硬変においては門脈性肝硬変、壊死後性肝硬変のごとく肥大結節を形成することはないと考えられており¹³²⁾、Andrade⁶³⁾も passive nodule (小葉構造の保持された結節)、active nodule (グリソン鞘、中心静脈を欠いた結節) がみられても限局性で被膜下、大グリソン鞘の周囲などに主として存在しているに過ぎないと述べている。しかしこの実質の肥大結節が実験的日虫性肝疾患のある時期にみられることは、中等度感染例の感染後 30 週の症例についてすでに繰り返して述べたところであるが、その根拠とする 2, 3 について記載する。

幅広い間質にみられる肝実質の肥大結節の形成 (図 10) : 肥大結節を肝障害の修復像とみているが、この肥大結節と間質との境界はきわめて明瞭で、新しく形成された limiting plate は間質結合織に平行に弧状をなして走行する再生肝細胞索によって形成されている。

幅狭い間質にみられる間質の層状の剝離、細分、中断所見 (図 11, 12, 15, 16) : 再生肝細胞索は隔壁を辺縁から層状に剝離し、間質を薄くし、細分し、中断してい

る。

以上の所見からみて、家兎における実験的日虫症肝においては、病変が修復期にはいると、肝細胞は残存嚙銀線維を支柱として間質の部に再生して行くことは明らかである。その上、経過中に一般的肝硬変の特徴的所見である実質の肥大結節を形成する時期もあることを示している。肥大結節のみられないヒトにおける日本住血吸虫性肝病変¹⁰⁷⁾と趣を異にしているが、これについては後述する。

このような強い肝細胞の再生を促進する因子として次のことが考慮される。20週以後における雌虫産卵数の著明な減少、滲出性壊死性炎で始まった虫卵結節の大きさの縮小、障害された肝内門脈枝における傍側循環路の形成、門脈周囲炎の消退などである。

B. 肝機能

1. 検査事項

体重約2.0~3.0 kgの成熟雄性家兎31羽を対照とし、日虫セルカリア中等度感染家兎について感染後4週30羽、感染後8週14羽、感染12週9羽、感染後20週8羽について経時的に、血清酵素活性値としてはS-GOT、S-GPT、Al-pを、血清蛋白像としては血清総蛋白量、血清蛋白分画像(A/G比、アルブミン分画、 α_1 -グロブリン分画、 α_2 -グロブリン分画、 β -グロブリン分画、 γ -グロブリン分画)を検査した。

2. 検査成績

1) S-GOT 活性値 (Karmen 単位)

対照値 31.03 ± 6.96 、未処置時値 32.77 ± 7.12 感染後4週で上昇を認め、最高値 47.85 ± 8.87 感染8週以後漸次下降、12週ではほぼ正常値に復する。

2) S-GPT 活性値 (Karmen 単位)

対照値 41.39 ± 8.30 、未処置時値 41.65 ± 3.59 、感染後4週で上昇し、最高値 54.46 ± 8.12 、感染8週で正常値域に近づき、12週20週では減少の傾向がある。

3) 血清 Al-p 活性値 (Bessey-Lowry 単位)

対照値 3.72 ± 2.13 、未処置時値 2.80 ± 1.54 感染8週以後20週まで活性値の減少を認める。12週で最低値 0.61 ± 0.53 を示した。

4) 血清総蛋白量

対照値 6.10 ± 0.47 g/dl、未処置時値 6.25 ± 0.38 g/dl、感染4週ですでに軽度の増加を示し、8週、12週と増加の一途をたどり20週で最高値 8.88 ± 0.29 g/dl を示した。

5) 血清蛋白分画像

A/G 比：対照値 2.07 ± 0.50 、未処置時値 2.07 ± 0.56 、感染8週で著明な低下を示し、 0.90 ± 0.15 、20週まで持続した。

アルブミン分画：1) 絶対濃度の変化 対照値 4.10 ± 0.39 g/dl、未処置時値 4.20 ± 0.39 g/dl、感染8週で明らかに減少を示し、最低値 3.60 ± 0.26 g/dl を示した。12週ではほぼ正常値に復した。2) 相対濃度の変化 対照値 $67.74 \pm 4.16\%$ 、未処置時値 $67.98 \pm 4.19\%$ 、8週にいたって $46.92 \pm 4.21\%$ と明らかに減少、20週まで減少を示した。

α_1 -グロブリン分画：1) 絶対濃度の変化 対照値 0.47 ± 0.09 g/dl、未処置時値 0.50 ± 0.10 g/dl、8週で増加し 0.77 ± 0.09 g/dl、以後12週、20週と軽度増加を認めた。2) 相対濃度の変化 対照値 $7.74 \pm 1.23\%$ 、未処置時値 $8.04 \pm 1.39\%$ 、感染後4週でやや減少、8週で増加し、 $10.01 \pm 0.90\%$ 、12週で正常に復している。

α_2 -グロブリン分画：1) 絶対濃度 対照値 0.40 ± 0.10 g/dl、未処置時値 0.43 ± 0.12 g/dl、感染後8週で軽度増加、2) 相対濃度対照値 $0.57 \pm 1.42\%$ 、未処置時値 $6.97 \pm 1.59\%$ 、感染8週において軽度増加。

β -グロブリン分画：1) 絶対濃度 対照値 0.58 ± 0.10 g/dl、未処置時値 0.57 ± 0.11 g/dl、感染8週にいたって 0.98 ± 0.17 g/dl と明らかに増加を示し、20週まで持続してみられた。2) 相対濃度 対照値 $9.5 \pm 1.48\%$ 、未処置時値 $9.16 \pm 1.51\%$ 、感染4週でやや減少、8週で $12.69 \pm 1.94\%$ と増加、以後徐々に正常値に近づき、20週で正常値に復した。

γ -グロブリン分画：1) 絶対濃度 対照値 0.50 ± 0.14 g/dl、未処置時値 0.48 ± 0.12 g/dl、感染後4週においてやや増加、8週で著明な増加を示し、12週、20週と増加の一途をたどり、20週で最高値 2.41 ± 0.37 g/dl を示した。2) 相対濃度 対照値 $8.23 \pm 2.31\%$ 、未処置時値 $7.70 \pm 1.81\%$ 、感染後8週で著明な増加を示し、20週で最高 $27.11 \pm 3.92\%$ を示した。

3. 考察

血清諸酵素は肝障害時著しく変動を示すため肝機能状態の有力な指標とされている。したがって日虫性肝病変に際してもその意味における血清の酵素化学的研究は枚挙に暇がなく、多数の論文がある。教室中野は日虫セルカリアを中等度感染した実験的日虫症家兎について血清GOT、GPTおよびAl-p活性値を測定している。

1) 血清 transaminase の変動

中野¹¹⁷⁾は佐野 (1960)¹³⁷⁾、北島 (1967)¹³⁸⁾と同様、感

染 4 週において明らかな S-GOT, S-GPT の上昇を認め、組織学的所見と対比して、この活性値の上昇を肝細胞の破壊による細胞内酵素の流血中への移行と、虫卵の機械的刺激ならびに虫卵よりの新陳代謝様物質および毒素様物質による肝細胞腫の透過性の増加を推測しているが、しかし感染 8 週以後における活性値の正常値への回復は組織学的な肝病変の増悪と矛盾する結果を得ており、十分説明し得ない現象としている。

2) 血清 Al-p の変動

佐野¹³⁷⁾ は感染初期における活性値の減少を虫体毒素により肝臓の Al-p 産生が障害されるためだとしており、感染も 6 週～8 週における上昇を虫卵結節が胆管を圧迫および閉塞するため排泄障害が起こるためであろうと推論している。中野¹¹⁷⁾ は日虫症の際の肝病変は局所的で、たとえ部分的に胆汁の排泄障害が起こっても、肝臓は代償機能が、おうせいであるため、十分補い得るように思われると述べ、他の因子も関与しているのではないかと考えている。

3) 血清蛋白分画像の変動について

肝疾患の際、血清蛋白分画に変動を生ずるが、その主因は肝臓における血清蛋白の生成障害に基づく血清蛋白代謝異常のためであるとされている。γ-GI の増加については諸家の見解はまちまちで、肝外生成説、形質細胞生成説、網内系生成説、自己抗体生成説、障害肝生成説等が挙げられる。

日虫症に際して血清総蛋白量の増加、Alb の減少、GI とくに γ-GI の著しい増加をきたすが¹³⁹⁻¹⁴⁸⁾、血清総蛋白量は日虫セルカリア感染後 8 週以降に著しく増加している。これは Alb 減少に比して、GI とくに γ-GI の絶対的な増加によるものと思われる。α₁-GI、α₂-GI とともに日虫感染 8 週以降 20 週まで軽度の増加を示しているが、肝臓の組織学的所見と比較してみると滲出性壊死性病変および増殖性病変の出現ならびにそれに伴う組織崩壊のためであろう¹¹⁷⁾。β-GI は、実験の日虫症例における諸家の報告ではすべて著しい増加をみている。古沢¹⁴⁶⁾ は蛋白質代謝機能障害が比較的長く残存する点が本症における肝機能の特色と述べており、また Popper ら (1951)¹⁴⁹⁾、上田 (1953)¹⁵⁰⁾、平山 (1957)¹⁵¹⁾ らは肝疾患に際して増加する場合の多いことを述べている。

II. 家兎における実験的日虫症肝病変に及ぼす Stibnal 治療の影響

日虫セルカリア中等度感染家兎について肝病変に及ぼす stibnal 投与の影響を検査した。

1. 実験方法

成熟雄家兎の下腹部を剃毛し、日虫セルカリアを経皮的に 500 隻感染させ、三群に分かった。

1) 隔日投与群. 日虫セルカリア感染 3 週後に stibnal 1 日量 0.003 g/kg を隔日に合計 10 回耳静脈より投与、約 5 週後に屠殺。

2) 連日投与群. 日虫感染 6 週後に stibnal 1 日量 0.0045 g/kg 連日合計 7 回耳静脈より投与、7 週後に屠殺。

3) 未処置群. 日虫感染後、未処置で 7 週後に屠殺。

2. 実験成績

1) 隔日投与群

肝臓には多数の虫卵結節の形成がある。結節の中心部には好酸球、好中球の高度の浸潤、壊死など活動性病変があり、これを取り巻くがごとく、線維芽細胞、組織球が幼若肉芽組織を形成している。

2) 連日投与群

肝臓には虫卵結節は少なく、結節の多くは中心部に滲出性壊死性炎を欠くか、あってもわずかである。周囲には好酸球、リンパ球、形質細胞などのびまん性浸潤がみられるが、線維芽細胞、組織球は幼若な肉芽組織を形成し、巨細胞も出現し、結節では辺縁より膠原化が始まっており、境界は明瞭で大きさも縮小している。

3) 未処置群

これについては、すでに「I. 家兎における実験的日虫性肝病変の経時的所見」の項で述べたので省略する。

3. 考察

Stibnal が日虫症治療に使用された歴史は古く、わが国においては、宮川の指導のもとに西¹⁵²⁾ が実験的日虫症に使用したのが初めて、その後、三神、宮川¹⁵³⁾ は人体例に使用し、日虫の諸症状が軽快し、ついに卵子の排出がやみ、全治させ得たと述べている。しかし治療による成虫の死滅が血栓性門脈炎を起こし、未処置例よりも障害が強いとの報告³²⁾ もある。Stibnal が日虫症に著効を収めるには投与量、投与方法を検討する必要がある。すなわち我々の実験群のうち隔日投与群では、いまだ日虫が未成熟で、産卵のみられない感染 3 週後からすでに使用しているにもかかわらず、新しい虫卵結節の形成がみられ、1 日量 0.003 g/kg では隔日投与による治療の効果は期待できないことを示している。一方 1 日量 0.0045 g/kg 連日投与群では新しい虫卵結節の形成が認められないばかりでなく、虫卵結節における滲出性壊死性炎は消退し、巨細胞が多数出現している以外に、線維芽細胞、組織球による幼若肉芽組織の形成が目立ち、辺

縁部ではすでに膠原化が始まり、境界も明瞭、大きさも縮小している。この所見は stibnal 投与が肝病変にきわめて有効に作用していることを示している。マンスン住血吸虫症においてもマウスで十分完成したhepatosplenic schistosomiasis においても治療により急速に正常に戻り、線維組織の吸収、虫卵による障害がほとんど完全に消失するという^{34,35)}。

III 家兎における実験的日虫性肝病変に及ぼす重感染の影響

日虫症浸淫地帯居住者では急性の日虫症は小児にみられ、成人ではほとんど非流行地居住者にみるような急性症はまれである³⁻⁵⁾。したがって住血吸虫症に対して免疫の問題が色々と討論されてきた^{40,110)}。しかし剖検に携わる著者らは、重症な日虫性肝硬変例は日虫症浸淫地帯の農夫に多い点から、重感染の可能性を疑っていないし、重感染が肝病変を増悪させていることを推察している。実験的にこの問題を検討するために日虫症に罹患した家兎に重感染を起こさせ、肝臓の組織学的所見を観察した。

1. 実験方法

実験にはすべて成熟雄家兎を使用し、次の三群に分かった。

1) 重感染群。中等度日虫感染（日虫セルカリア約500隻を経皮感染）9週後に同様の重感染を実施し、約5週後に屠殺。

2) 治療後重感染群。中等度日虫感染後6週以後毎日stibnal 0.0045 g/kg 7日連続投与、2週後同様経皮重感染を実施、約5週後に屠殺。

3) 1回感染群。中等度日虫感染後15週に屠殺。

2. 実験成績

1) 重感染群

周囲にびまん性のリンパ球、好酸球の浸潤のみられる多核巨細胞を含んだ幼若肉芽組織からなった虫卵結節、細胞浸潤は消退し、石灰沈着した虫卵とわずかな肉芽組織からなった虫卵結節、さらに肉芽組織が硝子化した虫卵結節、肉芽組織が癒痕化し退縮して石灰化した虫卵の単なる固まりと化した虫卵結節など、虫卵結節に色々の段階がみられるが、それ以外に虫卵を中心として強い滲出性壊死性炎の起こっている新しい病巣が多数認められる。

2) 治療後重感染群

古い虫卵結節では虫卵がすでに石灰化しているものから、結合組織の増殖がほとんどみられず、増殖肥厚した間

質に虫卵が遊離したようにみられるもの、成熟した虫卵が存在しているにもかかわらず周囲に急性病変のみみられないものなどがある。このような病巣の間に、高度の滲出性壊死性炎を示している新しい病巣もみられる。

3) 1回感染群

すでに「I. 家兎における実験的日虫性肝病変の経時的所見」の項で述べた。

3. 考 察

重感染群においては、日虫セルカリア初感染後9週目に重感染を実施したが、これは日虫成虫に対する血清の抗体価が感染6週以後に急速に上昇することと、中等度日虫感染では9週後になると産卵数は幾分減少し、急性炎症も一応治まり、増殖機転が目立ってくることをみた前実験成績を参考に決定した。日虫重感染後5週に屠殺したが、感染5週はもっとも盛んに産卵する時期で、重感染の有無を知るに便宜である。

治療後重感染群において、感染6週後にstibnalを投与したが、母虫が十分に産卵した後にstibnalを投与し母虫を死滅させる目的で行ったものである。Stibnal連続投与が日虫成虫を死滅させることはすでに前実験で述べた。Stibnal投与終了後は2週の間隔を置き、stibnalそれ自身の肝臓に及ぼす影響と、stibnal投与により生じた虫体破壊産物の肝臓に及ぼす障害の回復を待った。その後重感染を実施、5週後に屠殺した。初感染と重感染との間にstibnalによる治療をはさんだが、これは初感染の治療によって雌虫を死滅させ、産卵の持続を断ったことによって、重感染に由来した新しい病巣を初感染病巣とはっきり区別することができるのではないかとの考えから出発している。さらにこの実験は虫体が死滅すればそれによって血清における日虫に対する抗体価もさらに上昇し、重感染を起こしにくくするのではないかとの含みももっていることはもちろんである。

以上の重感染群、治療後重感染群の実験成績を1回感染群と比較して、stibnal治療実施の有無にかかわらず、少なくとも家兎においては、日虫重感染の起こり得ることは明らかである。これについては別に問題はないが、初感染がたとえ重感染を完全に防止することができないにしても、宿主体内における虫体の発育抑制、産卵、虫卵の成熟をある程度抑制するのではないか⁴⁰⁾という疑いをもつことは当然で、この点については教室が検討している。

IV. 大黒鼠における実験的日虫症の肝病変

大黒鼠はマンスン住血吸虫に対してよい宿主でないば

かりでなく、日虫症にとっても同様である。したがって大黒鼠における実験的住血吸虫症の研究は少ない。Brumpt & Chevalier¹⁵⁴⁾は大黒鼠における実験的マンスン住血吸虫症に際してグリソン鞘相互が線維帯で結ばれ、豚の正常肝小葉に類似の所見を示すことを観察して、注目すべき所見であると述べている。Koppisch¹⁵⁵⁾もマンスン住血吸虫症における肝病変を大黒鼠について詳細にその経過を追求しているが、日虫症では大黒鼠は特種な宿主であるため、この成績はヒトの日虫症についてあまり参考にならない。

1. 実験方法

Wistar 系成熟雄大黒鼠を三群に分ち、それぞれ日虫セルカリア約 200 隻を経皮感染させた。1) 1 回感染群、日虫セルカリア約 200 隻を一度経皮感染。2) 2 回感染群、日虫セルカリア約 200 隻を二度感染。3) 3 回感染群、日虫セルカリア約 200 隻を三度感染。

2. 検査成績

家兎と同様に大黒鼠においても門脈内に日虫の成虫を認めるが、1 回感染例では成虫は少なく、産卵数も少ない。大黒鼠は日虫の発育によい宿主でないため、2 回感染、3 回感染実験を行った。結果は 3 回感染例に肝病変がもっとも高度であった。この 3 回感染群の特徴的所見について記載する。

1) 線維化

全実験例にみられる。亜小葉性ないし小葉性門脈性肝線維化あるいは肝硬変類似の所見を呈し、グリソン鞘相互、中心静脈相互、グリソン鞘・中心静脈を結ぶ隔壁形成がある。とくに虫卵の多数介在している部では線維化が強い。

2) 成虫

肝内門脈枝内に抱合した雌雄成虫を認めるが、2, 3 の例外を除いてその数は少い。時に死亡した虫体の周囲に幼若な肉芽組織を形成している。

3) 虫卵

比較的新しい虫卵結節では、周囲に中等数の好酸球の浸潤をみるが、強い壊死巣はみられないか、あってもきわめて軽度である。陳旧性の虫卵には高度の石灰化を時に認める。虫卵の群在している部位では線維化はとくに強い。まれに広汎な肝細胞の脱落があり、壊死後性肝硬変類似の所見を示すものもある。

3. 考察

大黒鼠は日虫に対して特別な宿主で、家兎、ヒトの肝病変と異なった組織像を示している。とくに目立つ所見

は、びまん性にみられる隔壁形成で、線維帯、成虫、虫卵について考察してみたいと思う。

1) 線維帯

線維帯はその程度に差異はあるが、全例にみられる所見である。

a) Septal fibrosis

肝全体にびまん性にみられ、定型的な隔壁を形成している (図 24)。隔壁はグリソン鞘相互ばかりでなく、中心静脈相互、グリソン鞘・中心静脈との間にもみられ、虫卵の介在と無関係にも認められる。しかし虫卵の多い部位ほど線維化は強い。家兎、人体例に特徴的な pipe-stem fibrosis は大黒鼠では明らかでない。日虫性肝病変の第一の病因は塞栓した虫卵にあることは繰り返し説明する要はないが、大黒鼠では虫卵を中心として起こった局所性の肉芽形成とびまん性線維化との相互関係については不明である。

b) Postnecrotic fibrosis

虫卵のきわめて多数介在した 1 例にみられた所見で、肝細胞は広汎にわたり脱落し、消失した後に幅広い線維帯が形成され、多数の虫卵結節が群在している。この肝細胞の広汎な消失は肝内の一定門脈枝に多数の虫卵が産卵されるための門脈の循環障害以外に虫卵、虫体の直接作用が考慮される。

2) 成虫

門脈内にしばしば雌雄抱合した成虫を認めるが産卵数は少なく (図 23)、成虫周囲に虫卵をわずかしき認めない症例が大部分で、大黒鼠は成虫の発育に不良な宿主といえる。

3) 虫卵

大黒鼠においては虫卵の肝内介在は少なく好酸球が中等度浸潤している症例もあるが、滲出性壊死性炎は軽く、周囲の肉芽組織にも線維化の傾向が強い。虫卵には内容の脱出して空胞化したものや石灰化したものを多数認めるが成熟虫卵も介在している。大黒鼠で日虫性肝病変が軽度であるのは虫卵の発育が不良であることを第一に挙げるべきであるが、成熟虫卵に対する反応も家兎に比して軽い。

結 語

1) 家兎の日虫性肝病変はまず肝内門脈末梢枝である terminal twig に塞栓した成熟虫卵を中心とした滲出性壊死性病変として始まり、次いで血栓性門脈炎、門脈周囲炎の形で中枢門脈枝へ波及してくる。

2) 家兎における日虫性肝病変の病因の主体は直接間接に日虫卵にあり、成熟日虫卵を第一に挙げることができる。

3) 家兎における日虫性肝病変の特徴的な線維化は pipe-stem fibrosis, septal fibrosis である。

4) 日虫性肝病変において肝内門脈循環障害はきわめて強い。この代償作用として肝動脈の循環量の増加がみられる以外に長期生存例では胆管周囲毛細血管網の拡張、虫卵結節ならびに周囲に生じた毛細血管網により代償される。

5) 中等度日虫感染家兎では長期生存のある時期において肝硬変に特徴的な肥大結節を形成し、産卵数の著減する 30 週以後急速に修復する。

6) 肝機能検査のための血清 GOT 活性値 GPT 活性値は日虫セルカリア感染 4 週で上昇し、感染 8 週で下降、12 週ではほぼ正常に復する。血清 Al-p 活性値は感

染 8 週以後 20 週まで減少をみている。

7) 血清蛋白分画像では A/G 比は感染 8 週で著明に低下する。アルブミン分画は絶対濃度、相対濃度ともに 8 週で減少してくる。 α_1 -グロブリン分画は絶対濃度、相対濃度ともに 8 週で増加する。 β -グロブリン分画は絶対濃度、相対濃度ともに 8 週で増加、20 週で正常値に復している。 γ グロブリン分画は絶対濃度、相対濃度ともに感染 8 週で増加し、20 週で最高値を示す。

8) 日虫中等度感染家兎において stibnal 0.0045 g/kg の連日 7 日以上を経静脈投与は治療的效果をもっている。

9) 家兎において日虫セルカリアの重感染は可能で、重感染は肝病変を増悪する。

10) 大黒鼠は日虫の不良な宿主で成虫、虫卵も少なく、虫卵結節には増殖性の傾向が強い。またびまん性隔壁形成は大黒鼠における肝線維化の特徴的所見である。

注) 文献は (Ⅲ) 総括掲載の折に一括する。

*

*

*

*

*

*

*

*

*