

B型肝炎ウイルスの地理病理学的研究

—インドネシアにおける，疫学を中心として—

東京女子医科大学消化器内科（主任：竹本忠良教授）

安 食 傷 三
ア ジキ キ ソウ

（受付 昭和51年4月14日）

Geographical Pathological Research on Hepatitis B Virus —Censering on the Epidemiology in Indonesia—

Kizo AJIKI, M.D.

Institute of Gastroenterology (Director: Prof. Tadayoshi TAKEMOTO)
Tokyo Women's Medical College

For the purpose of elucidating the prevalence of hepatitis B virus (HBV) in Indonesia and its etiological role in liver disease, HBs-Ag, anti-HBs and HBs-Ag Subtype in healthy persons and in cases with liver disease have been examined and the epidemiological and etiological difference from Japanese own investigated cases has been pursued.

The positive rate of HBs-Ag and anti-HBs in Indonesian healthy persons were 5.2 and 31.1% respectively, both of which being higher than Japanese cases. When, however, the inhabitants of mountain area and of urban area were compared, there was a tendency to find high rate of anti-HBs in the former and high rate of HBs-Ag in the latter. The abnormal GOT, GPT in HBs-Ag positive cases reached 13%, four times as high as that of anti-HBs positive cases.

On the other hand, HBs-Ag and anti-HBs positive rate in residing Japanese were 2.9, 18.9% and no difference was found compared with the Japanese in the home land. But among the Japanese residing in the secluded environment in the mountain district, HBs-Ag and anti-HBs positive rate were 11.4, 17.2%; the high rate of the latter seemed to indicate the mutual infection among the Japanese.

The age distribution of Indonesian liver disease cases showed more concentration on the young generation compared with that of Japanese liver disease cases. The positive rate of HBs-Ag and anti-HBs classified by disease were 32.1, 10.7% respectively in acute hepatitis, 38.6, 15.7% in liver cirrhosis, and 48.5, 6.1% in hepatoma. From this result and considering the basic state of HBs-Ag positive rate in healthy person, a close relation has been admitted between HBs-Ag and liver diseases. Besides, the positive rate of HBs-Ag classified by ages was higher in the younger group than in the aged group in all diseases and the tendency was striking in hepatoma cases. The abovementioned tendencies can also be admitted in the Japanese own investigated cases and it seems that the relation between liver disease and HBV in both people are alike. Judging from the research on the pollution of Indonesian main

food by mycotoxin, however, further study was considered necessary concerning the influence of environmental factor in certain cases of hepatoma.

As for HBs-Ag Subtype, adw was dominant in the Indonesian, both in healthy person and in cases with liver disease, whereas in residing Japanese, Japanese in home land and Japanese cases with liver disease adr was always dominant suggesting that Subtype would be specific to race.

目 次

I. 緒言

II. 対象および方法

III. 成績

1. 健常例について

- (a) 年齢分布
- (b) 抗原, 抗体の陽性率
- (c) 抗原, 抗体の年齢別陽性率
- (d) GOT, GPT異常率
- (e) 抗原, 抗体陽性例と GOT, GPT異常率
- (f) 抗原 subtype

2. 肝疾患例について

- (a) 各疾患例の年齢分布
- (b) 抗原, 抗体の陽性率
- (c) 抗原, 抗体陽性率の年齢別頻度
- (d) 各疾患例の抗原 subtype

3. 各疾患の血清 AFP 値

4. インドネシアにおける主要食品のマイコトキシン汚染状況

IV. 考按

V. 結語

文献

I. 緒 言

HBs 抗原が B 型肝炎ウイルス (HBV) と密接な関係があることが明らかとなり, これを B 型肝炎ウイルス感染の指標として検索がすすめられている. 一般にアジア, アフリカ地域では, アメリカや西欧諸国に比べ一般住民の HBs 抗原保有率が高く HBV の浸淫がより濃厚であることが指摘されている¹⁾²⁾. またこれらが背景となり日本をふくむアジア, アフリカ諸国において諸種肝疾患 (肝炎, 肝硬変, 原発性肝細胞癌) の病因として HBV が重要視されてきている²⁾. アジア地域においては, 台湾, シンガポール, タイなどですでに幾多の探索が行なわれ³⁾, これらの事実が明

らかにされているが, インドネシアにおいてはまだこの方面の知見に乏しい. 同国において多発している肝疾患の病因として HBV の関与を検索する目的で, 1972 年以来 3 年間にわたり, インドネシアのジャワにおいて健常例および肝疾患例について調査を実施した. なおインドネシアと日本との民族間の差異ないしは類似性を追求する目的で, インドネシア在住日本人, 内地在住日本人, さらに東京女子医大肝疾患例について, 同時に調査を行ない, 比較対比を行なつた.

II. 対象および方法

対象

今回の対象地区および各年度の対象群は図 1 に示す如くで, 1972 年から 1974 年の 3 年間にジャワにおける 4 地区および東京において実施した. まず健康人は表 1 に示す如く, インドネシア人 (以下イー人) は山間地の東部ジャワのカランカテス地区住民 511, 市街地のジャカルタ赤十字病院供血者 352 の計 863 名である. インドネシア在住日本人 (以下イー日本人) は山間地のカランカテス 70 名, 市街地 (ジャカルタ, スラバヤ, バンドン) 516 名の計 586 名である. なお山間地カランカテスは, ダム工事建設現場で, イー人は在任労務者, イー日本人は共同生活を行なう閉鎖社会居住者である. 内地在住日本人 (以下内日本人) は東京女子医大定期検診例である.

肝疾患例は表 2 に示した如く, インドネシア人肝疾

表 1 対象—健康人例

人 種	地 区	例数	計
インドネシア人	山間地*	511	863
	市街地**	352	
インドネシア在住日本人	山間地*	70	586
	市街地**	516	
内地在住日本人***		775	775

* カランカテス

** ジャカルタ, スラバヤ, バンドン

*** 東京女子医大定期検診

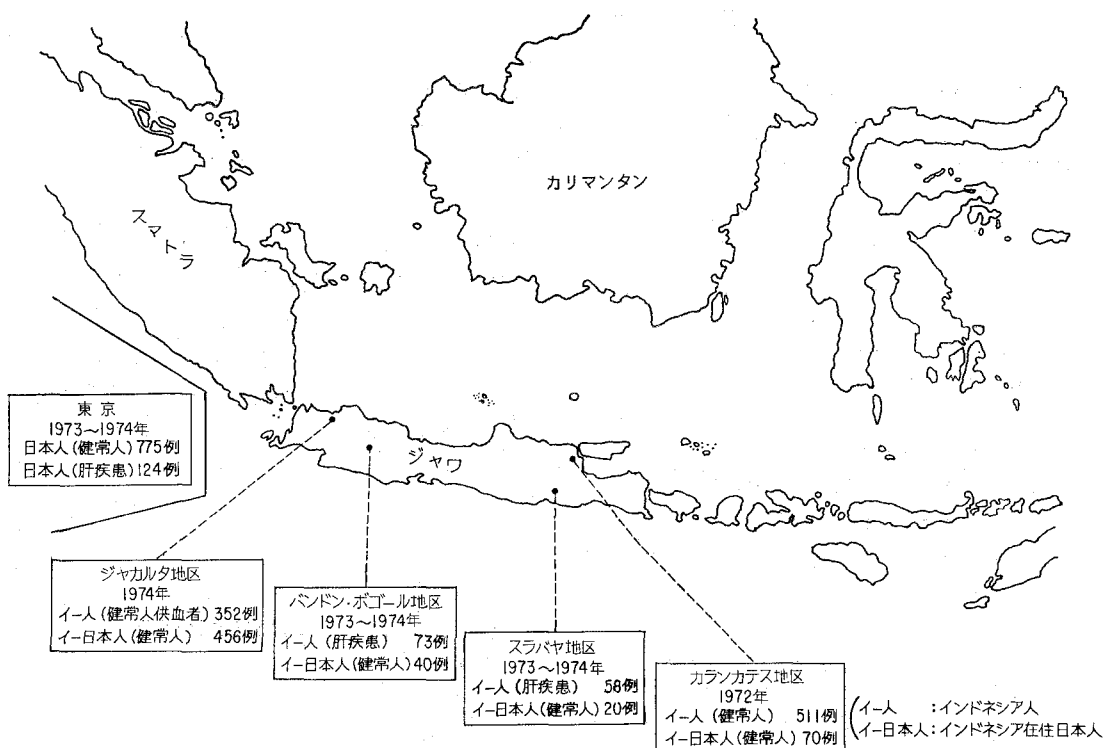


図1 調査地と年度別対象群

表2 対象一肝疾患例

人 種	地 区	急性 肝炎	肝硬変	ヘパ トマ	計
インド ネシア 例	スラバヤ*	15	28	15	58例
	バンドン**	13	42	18	73
	計	28	70	33	131
日本例	東 京***	22	63	39	124

* アイルランガ大学

** バジジャラン大学

*** 東京女子医大消化器病センター

患例(以下イー肝疾患例)はスラバヤのアイルランガ大学で58, バンドンのバジジャラン大学73, 計 131例の入院患者で, 疾患別では急性肝炎28, 肝硬変70, 原発性肝細胞癌(ヘパトマ) 33例である。また日本例は最近2年間に東京女子医大消化器病センターに入院した 124例で, 急性肝炎22, 肝硬変63, ヘパトマ39例である。なお急性肝炎のうち, 輸血後肝炎は前者で1例, 後者では8例であり, 肝硬変は肝炎, 黄疸の既往を有するものが

イー肝疾患例, 日本人肝疾患例において, それぞれ20.0, 37.3%である。またヘパトマ例では肝硬変を伴っているものが, それぞれ70.0, 71.4%を占めている。

検査方法

これらの対象例における検査方法は, インドネシアにおいてはイー人およびイー日本人の健常例は現地でGOT, GPTの測定を行なった。またイー疾患例においては, 現地2大学において諸種の肝機能検査を施行した。なおこれらのイー人, イー日本人の健常例, およびイー肝疾患例すべてにおいて窒化ソーダ添加血清を氷室保在状態で輸送し, 東京女子医大および国立がんセンターにおいてHBs抗原(以下抗原), HBs抗体(以下抗体)を検出し, さらに抗原 Subtype の検索を行なった。また肝疾患例では α -Fetoprotein(以下AFP)を測定した。

抗原は Immune Adherence Hemagglutination (IA) 法⁴⁾, 抗体は Passiv Hemagglutination (PHA) 法⁵⁾, Subtype は Passive Hemagglutination Inhibition 法⁶⁾, AFPは Radioimmunoassay 法⁷⁾⁸⁾にて測定した。なお内一日本人, 日本人肝疾患例においても同様の検査を

施行し対比した。

III. 成 績

1. 健常例について

(a) 年齢分布 (表一3)

イ一人の年齢分布は山間地、市街地とも20歳代が最も多く30.40歳代がつづき、それぞれの年代別症例数の占める率は57.1, 29.4, 8.0, おび39.8, 34.3, 13.4%である。またイ日本人では山間地、市街地ともに30歳代が最も多く、それぞれ38.6および53.0%づあり、市街地の方が幾分高

齢者よりである。一方、内日本人では50歳以上が55.2%で最も多く、ついで40歳代が36.9%であり、より高齢者に片寄っている。

(b) 抗原、抗体陽性率 (表4)

イ一人では抗原、抗体は山間地で、それぞれ5.7, 27.6%, 市街地で4.5, 36.1%であり、全体として5.2および31.1%である。なお抗原、抗体の両者とも陽性例が山間地、市街地に1例ずつみられた。つぎにイ日本人例では山間地で抗原、抗体の陽性率は、それぞれ11.4, 17.2%, 市街地

表3 健常人例の年齢分布

() %

人 種	年 令 地 区	10~	20~	30~	40~	50~	計
インドネシア人	山間地	20 (3.9)	292 (57.1)	150 (29.4)	41 (8.0)	8 (1.6)	511 (100)
	市街地	28 (7.3)	152 (39.8)	131 (34.3)	51 (13.4)	20 (5.2)	382 (100)
	計	48 (5.4)	444 (49.7)	281 (31.5)	92 (10.3)	28 (3.1)	893 (100)
インドネシア在住日本人	山間地	1 (1.4)	19 (27.1)	27 (38.6)	12 (17.1)	11 (15.7)	70 (100)
	市街地	3 (0.6)	96 (19.0)	268 (53.0)	108 (21.3)	31 (6.1)	506 (100)
	計	4 (0.7)	115 (20.0)	295 (51.2)	120 (20.8)	42 (7.3)	576 (100)
内地在住日本人		0	0	47 (7.9)	220 (36.9)	330 (55.2)	597 (100)

表4 健康人例の HBs 抗原, HBs 抗体陽性率

() %

人 種	地 区	HBs 抗原 (+)	HBs 抗体 (+)	HBs 抗原 (+) HBs 抗体 (+)	HBs 抗原 (-) HBs 抗体 (-)	計
インドネシア人	山間地	29 (5.7)	141 (27.6)	1 (0.2)	340 (66.5)	511 (100)
	市街地	16 (4.5)	127 (36.1)	1 (0.3)	208 (59.1)	352 (100)
	計	45 (5.2)	268 (31.1)	2 (0.2)	548 (63.5)	863 (100)
インドネシア在住日本人	山間地	8 (11.4)	12 (17.2)	1 (1.4)	49 (70.0)	70 (100)
	市街地	9 (1.7)	99 (19.2)	0	408 (79.1)	516 (100)
	計	17 (2.9)	111 (18.9)	1 (0.2)	457 (78.0)	586 (100)
内地在住日本人		12 (1.5)	151 (19.4)	0	612 (79.1)	775 (100)

表5 健康人例の HBs 抗原, HBs 抗体の年齢別陽性率

() %

人 種	地 区	年 令	10~	20~	30~	40~	50~	計
インドネシア人	山間地	HBs 抗原(+)	0	15 (5.1)	8 (5.3)	4 (9.8)	2 (25.0)	29
		HBs 抗体(+)	3 (15.0)	85 (29.1)	40 (26.7)	12 (29.3)	1 (12.5)	141
	市街地	HBs 抗原(+)	1 (3.6)	5 (3.3)	9 (6.9)	1 (2.0)	0	16
		HBs 抗体(+)	8 (28.6)	55 (36.2)	39 (29.8)	21 (41.2)	4 (20.0)	127
インドネシア在住日本人	山間地	HBs 抗原(+)	0	3 (15.8)	4 (14.8)	1 (8.3)	0	8
		HBs 抗体(+)	0	2 (10.5)	5 (18.5)	3 (25.0)	2 (18.2)	12
	市街地	HBs 抗原(+)	0	3 (3.1)	4 (1.5)	1 (0.9)	1 (3.2)	9
		HBs 抗体(+)	0	17 (17.7)	50 (18.7)	24 (22.2)	8 (25.8)	99
内地在住日本人		HBs 抗原(+)	0	3 (6.4)	5 (2.3)	4 (1.9)	0	12
		HBs 抗体(+)	0	9 (19.1)	51 (23.2)	52 (25.2)	39 (31.0)	151

で 1.7, 19.2%であり, 山間地の抗原陽性率が著しく高い. 全体としては 2.9 および 18.9% であり, 両者陽性が山間地で 1 例みられた. なお内一日本人例では, それぞれ 1.5 および 19.4% である.

(c) 抗原, 抗体の年齢別陽性率 (表一5) :

抗原陽性率はイ一人では山間地で 40, 50 歳代に高率であり, 市街地では 30 歳代を peak にして若年者に高率である. イ一人日本人では山間地で 20, 30 歳代の若年層が高く, 市街地では一定の傾向はみられない. なお日本人例では 20, 30, 40 歳代の順で若年者に高率である. つぎに抗体陽性率についてみると, イ一人では両地区とも一定の傾向はみられない. イ一人日本人例では両地区とも 40 歳代の高年齢層に高率である. なお内一日本人においては 50 歳以上の高年齢層が高率である.

(d) GOT, GPT 異常率 (表一6)

GOT, GPT は消化器病学会肝機能研究班の基準に従い, GOT 40, GPT 35 以上を異常値と

表 6 健常人例の GOT, GPT 異常率 () %

人 種	地区	例数	GOT and/or GPT ↑
インドネシア人	山間地	511	34 (6.7)
	市街地	352	3 (0.9)
	計	863	37 (4.3)
インドネシア 在住日本人	山間地	70	6 (8.6)
	市街地	516	7 (1.4)
	計	586	13 (2.5)
内地 在住日本人		775	46 (5.9)

みなした. イ一人では山間地, 市街地で異常率はそれぞれ 6.7, 0.9% であり, 全体で 4.3% である. イ一人日本人では, それぞれ 8.6, 1.4% で, 全体で 2.5% である. イ一人, イ一人日本人とも山間地で比較的に高率である. 一方, 内一日本人では 5.9% である.

(e) 抗原, 抗体陽性例と GOT, GPT 異常率 (表一7)

GOT, GPT の異常率を抗原陽性例, 抗体陽性例に分けて検討すると, イ一人では山間地で抗原陽性者の 17.2%, 抗体陽性者の 5.7%, 市街地

表 7 健常人例の HBs 抗原, HBs 抗体陽性と GOT, GPT 異常率 () %

人種	地区	抗原・抗体	例数	GOT and/or GPT ↑
インドネシア人	山間地	HBs 抗原(+)	29	5 (17.2)
		HBs 抗体(+)	141	8 (5.7)
		HBs 抗原(-) HBs 抗体(-)	341	21 (6.2)
	市街地	HBs 抗原(+)	16	1 (6.3)
		HBs 抗体(+)	127	1 (0.8)
		HBs 抗原(-) HBs 抗体(-)	209	1 (0.5)
在住日本人	山間地	HBs 抗原(+)	8	2 (25.0)
		HBs 抗体(+)	12	1 (8.3)
		HBs 抗原(-) HBs 抗体(-)	50	3 (6.0)
	市街地	HBs 抗原(+)	9	1 (11.1)
		HBs 抗体(+)	99	0
		HBs 抗原(-) HBs 抗体(-)	408	6 (1.5)
内地 在住日本人		HBs 抗原(+)	12	1 (8.3)
		HBs 抗体(+)	151	10 (6.6)
		HBs 抗原(-) HBs 抗体(-)	612	35 (5.7)

ではそれぞれ 6.3, 0.8% である. イ一人日本人では, 山間地で, それぞれ 25.0, 8.3%, 市街地で 11.1, 0% である. なお内一日本人では 8.3, 6.6% である. 抗原陽性例の方が抗体陽性例よりもはるかに肝機能異常例が高率である. なお抗原, 抗体ともに陰性例は抗体陽性例とほぼ同じ傾向を示した.

(f) 抗原 Subtype (表一8)

検索した抗原の Subtype はイ一人 23, イ一人日本人 28, 内一日本人 10 例である. イ一人では 23 例全てが adw である. イ一人日本人は adr 25 例 89.3%, adw 3 例 10.7% である. また内一日本人では

表 8 健常人例の Subtype () %

人 種	地区	adw	adr
インドネシア人	山間地	10	0
	市街地	13	0
	計	23 (100)	0
インドネシア 在住日本人	山間地	0	4
	市街地	3	21
	計	3 (10.7)	25 (89.3)
内地 在住日本人		2 (20.0)	8 (80.0)

adr 8例80.0%, adw 2例20.0%である。イー人は殆んどが adw であり、イー日本人は内日本人と同様に adr が大半を占めている。

2. 肝疾患例について

(a) 各疾患の年齢分布 (図-2)

イー例では急性肝炎は10歳代が最も高率で約50%, つづいて20歳代であり, 30歳以上では著減している。肝硬変では40歳代が35%で最も多く, つ

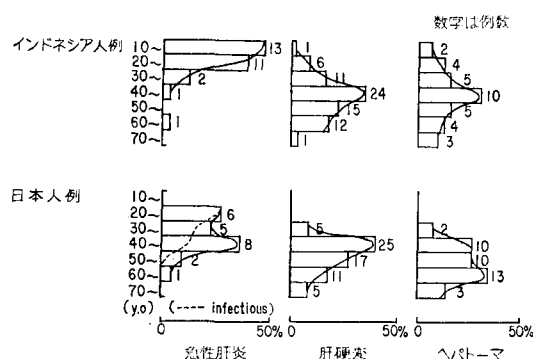


図2 肝疾患例の年齢分布

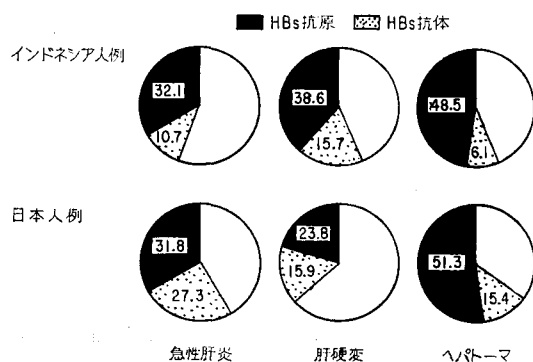


図3 肝疾患例の HBs 抗原, HBs 抗体陽性率

づいて50, 60, 30歳代の順に減少し, 高年層にやや片寄りがみられる。ヘパトーマでは40歳代が30%で最も多く, 40歳未満の若年層が約1/2を占めている。一方, 日本人例では多少傾向が異なり, 急性肝炎では輸血後肝炎を除くと20歳代が最も多く, 30歳以上では漸減している。肝硬変では40歳代が最多であり, つづいて50, 60歳代で, 40歳未満は著減している。ヘパトーマでは60歳代が最も

多く, つづいて50, 40歳代が同率である。イー例では各疾患とも日本人例と比較して若年層への片寄りの傾向が認められる。

(b) 抗原, 抗体の陽性率 (図-3)

抗原の陽性率はイー例では急性肝炎32.1, 肝硬変38.6, ヘパトーマ48.5%であり, ヘパトーマの陽性率が最も高い。抗体陽性率はそれぞれ10.7, 15.7, 6.1%でヘパトーマが最も低率である。一方, 日本人例では抗原陽性率は, それぞれ31.8, 23.8, 51.3%であり, ヘパトーマで高率で, それに比べ肝硬変は低率である。また抗体の陽性率はそれぞれ27.3, 15.9, 15.4%であり, 急性肝炎が高率で, 肝硬変とヘパトーマは低率である。したがってイー例と日本人例とは, おおよそ類似した傾向が認められた。

(c) 抗原, 抗体陽性例の年齢別頻度 (図-4)

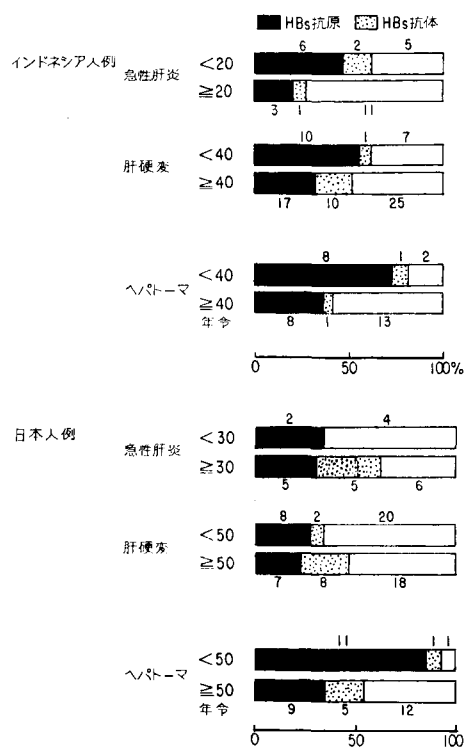


図4 肝疾患例の HBs 抗原, HBs 抗体陽性例の年齢別頻度

抗原の年代別陽性率は、イー例の場合、急性肝炎は20歳、肝硬変とヘパトーマは40歳を境に比較すると、急点肝炎は20歳未満の抗原陽性率が約50%、肝硬変、ヘパトーマは40歳未満が、それぞれ56、76%である。一方、日本人例ではイ人との年齢分布の差を考慮して、急性肝炎は30歳、肝硬変、ヘパトーマは50歳を境にすると、急性肝炎は30歳以上における抗原陽性率が約50%であり、肝硬変では年代で有意差はみられず、ヘパトーマにおい

表9 肝疾患例の HBs 抗原 subtype () %

人 種	Subtype 疾患名	adw	adr
インドネシア 例	急性肝炎	5	1
	肝硬変	12	0
	ヘパトーマ	3	0
	計	20 (95.2)	1 (4.8)
日 本 例	急性肝炎	1	5
	肝硬変	0	5
	ヘパトーマ	0	2
	計	1 (7.7)	12 (92.3)

表10 肝疾患例の A F P () %

人 種	AFP値 疾患名	<20	20~	300~	2,000~ng/ml	計
インドネシア人例	急性肝炎	16 (66.7)	6 (25.0)	2 (8.3)	0	24 (100)
	肝硬変	44 (63.8)	21 (30.4)	3 (4.3)	1 (1.5)	69 (100)
	ヘパトーマ	2 (6.7)	5 (16.6)	2 (6.7)	21 (70.0)	30 (100)
日 本 人 例	急性肝炎	11 (84.6)	2 (15.4)	0	0	13 (100)
	肝硬変	30 (53.6)	24 (42.9)	2 (3.5)	0	56 (100)
	ヘパトーマ	3 (13.2)	0	1 (4.2)	19 (82.6)	23 (100)

て50歳未満が約90%を占めた。一方、抗体の年代別陽性率は若年、高年を比較すると、イー例は急性肝炎とヘパトーマでは若干若年層に、肝硬変では高年層に高率である。日本人例においては、いずれも高年層に高率に認められた。

(d) 各疾患の抗原 Subtype (表-9)

抗原陽性例のうち Subtype を検出した例は、イー例では急性肝炎6、肝硬変12、ヘパトーマ3例の計21例であるが、そのうち adr は急性肝炎の1例のみで、他の20例95.2%はいずれも adw である。一方、日本人例では各疾患それぞれ6、5、2例の計13例であり、adw は急性肝炎1例のみで、他の12例92.3%は adr であった。

3. 肝疾患の血清 AFP 値

イー例、日本人例ともに表-10に示す如く、急性肝炎、肝硬変では殆どが 300ng/ml 以下を占める。またヘパトーマでは両者ともに 2,000ng/ml 以上の high producing が高率であり、イー例で70.0、日本人例では82.6%を占め、肝疾患におけるAFP値は両者とも類似した様相を示している。

つぎにイー例のヘパトーマについて年齢別にA

表11 インドネシア人例ヘパトーマにおける A F P と年令 () %

AFP値 年令	< 2,000	2,000~	10,000~ ng/ml	計
<40	0 ()	3 (27.3)	8 (72.7)	11例 (100)
≥40	9 (47.4)	5 (26.3)	5 (26.3)	19 (100)
計	9 (30.0)	8 (26.7)	13 (43.3)	30 (100)

FP 値を比較すると表-11の如く、40歳未満では11例の全てが 2,000ng/ml 以上の値があり、40歳以上の高齢層では10例が 2,000ng/ml 以上、9例はそれ以下の値を示した。

またヘパトーマ例において、AFP値とHBs抗原との関係をみると、図-5に示す如く、抗原陽性例と陰性例とに明らかな差異は認められないが、40歳以上の高齢層にHBs抗原陰性、AFP低値例が多くみられた。

4. インドネシアにおける主要食品のマイコトキシン汚染状況

表-12はスラバヤ、バンドン地区の主要食品における汚染状況を示したものである。27試料について有毒とみなされているカビの分離培養と、これより産生されたMycotoxinを薄層クロマト法

表12 インドネシアの主要食品より分離されたカビの毒性

Mould	Mycotoxin	No.	Contaminated Food Foodstuff
<i>Aspergillus flavus</i>	Aflatoxin B ₁	8	Peanut, Soybean, Corn, Tamarind, Rice, Starch, Pepper, Coriander
<i>Aspergillus versicolor</i>	Sterigmatocystin	3	Soybean, Bean, Starch
<i>Aspergillus ochraceus</i>	Ochratoxin	1	Tamarind
<i>Penicillium islandicum</i>	Luteoskyrin	2	Corn, Starch

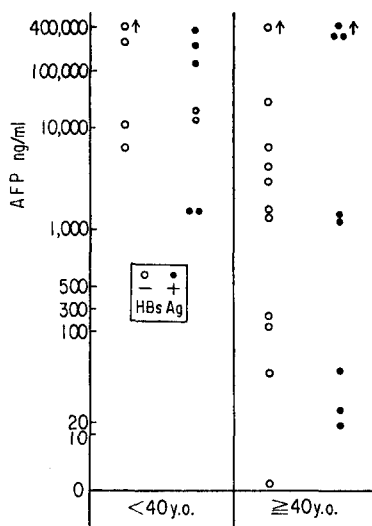


図5 ヘパトマ例におけるAFP値とHBs抗原および年齢分布

表13 インドネシアの主要食品のアフラトキシンB₁含有量

Substance	No. examined	No. contaminated	content(ppb)
Peanut	21	14	40~ 30900
Soybean	9	5	85~1370
Rice	3	1	1000
Cassava	4	2	90~ 400
Spices	8	1	416
Potato	4	1	160
Provincial Medical Plant	5	5	100~1200

Remark : maximum permissible dosis
FAD/WHO/UNICEF : 30ppb

で検出した。発癌性の Aflatoxin B₁ 産生菌は8品目に、Sterigmatocystin 産生菌は3品目に、また肝毒性の Ochratoxin, Luteoskyrin 産生菌は3

品目に検出された。

つぎに表-13はインドネシア国内の市場で入手した食品について、Aflatoxin B₁ 含有量を定量した成績である。ピーナッツ製品21品目中14品目に、大豆製品9品目のうち5品目に許容量を上廻る汚染が認められた。

IV. 考 案

- 1) 健常例における抗原、抗体の疫学について
(a) 保有状況について

B型肝炎ウイルスの感染、ないしはHBs抗原の浸淫状況は民族や地域、そして家系などでそれぞれ異なる。各国の供血者を含む健常例についてみると、検出方法により差異はみられるがヨーロッパでは0.11~0.36^{(10)~(18)}、アメリカでは0.1~0.3%^{(14)~(15)}であり、アジア地域では日本2.6、タイ9.8、香港12.2、台湾6.3、中国4.5、フィリピン16.1、インド3.2%の報告⁽¹⁶⁾がみられる。本調査の成績では健常例についてみると、イー人5.2、イー日本人2.9、内日本人1.5%であり、イー人は日本人より高率であることが明らかとなった。しかし香港やフィリピン人などよりは低率である。また内地の日本人は一般に2.0~4.3%^{(17)~(19)~(22)}と考えられており、イー日本人例では市街地居住者でおおむね同じ傾向を示している。

つぎに本調査における抗原陽性率を地域別にみると、両民族ともに山間地の方が市街地より高率である。この原因としてインドネシアの山間地では、社会環境、衛生設備、住民意識などの面で立遅れていることによると考えられる⁽¹⁸⁾。一方、イー日本人では山間地で11.4%と高率であつたが、

部落を形成した閉鎖社会のなかで集団生活を営んでいるダム建設工事現場の従業員とその家族が対象であり、抗原 Subtype の成績からみてもイ一人からの感染よりも日本人相互の感染がなされたものと考えられる。

つぎに抗体保有率はイ一人31.1%でかなり高率であるが、山間地に比べ市街地の方が幾分高率であつた。一方、イ日本人と内日本人では17~20%で明らかな差異はみられなかつた。

抗原陽性率と抗体陽性率の和(蔓延度)は、各国で3~60%¹⁶⁾といわれているが、本調査では、イ一人36.3、イ日本人21.8、内日本人20.9%であり、蔓延度はインドネシア人に高度であり、住民の1/3以上がすでに肝炎ウイルスBに感染していることを示している。ちなみに内地日本人についての報告では21~28%^{15)19)~21)}である。

抗原の年齢分布は、一般に年齢とともに保有率は低下の傾向があるとされている^{22)~24)}。しかしインドネシアの山間地では、これとは逆の傾向がみられた。一方、抗体の年齢分布は加齢とともに保有率は高くなると考えられているが²³⁾²⁴⁾、30歳代が高いという報告もある²⁴⁾がイ日本人は前者と同じ傾向を示したがイ一人では一定の傾向は認められなかつた。このような抗原、抗体の年齢分布の相異は被感染年齢、感染者の免疫反応などにより左右されるものと考えられる。

b) 肝機能

健常人の肝機能(GOT, GPT)異常について、林²⁵⁾らは供血者の成績で3.4%と報告している。本調査成績ではイ一人とイ日本人では差異は明らかでなく、いずれも山間地に高率にみられたが、山間地においてはイ一人は衛生環境¹⁸⁾からA型肝炎ウイルスの関与、栄養摂取状況などを考慮する必要がある。

HBs 抗原保有例におけるGOT, GPT異常率は、抗体保有例、抗原抗体陰性例などに比較して、各対象群ともに明らかに高率であつた。また地域的にみると山間地と市街地では抗原保有例の異常率は、イ一人17.2および6.3%であり、イ日本人では25.0、11.1%であり、山間地において

両民族ともより著明に高率であつた。すなわち、これらにおいては Asymptomatic Carrier のなかにも肝炎疾患例がかなり含まれていると考えられる。なお日本人では、市田はGOT 9%, GPT 14.5%と報告²⁶⁾しているが、本調査でもほぼ同じ傾向を示した。

(c) 抗原 Subtype について

Subtype は地域的あるいは民族的に固有であることが明らかにされている²⁷⁾。アジアにおいてはタイ、ビルマ、中国、日本は adr 型であるが、フィリピンにおいてはアフリカ東部およびヨーロッパなどと同じ adw 型であり、一般的にアジア地域では前者が優位とされている。本調査においてイ一人では23例全例が adw で、後者と同じ Subtype を示し、アフリカ東部と同型で、歴史的に両地域間に民族交流の面から密接な関係があつた事実から考えると興味深い。イ日本人は adr 25例(89.3%), adw 3例(10.7%)で、内地在住の日本人と同様の pattern²⁷⁾を示し、抗原 Subtype が民族固有のものであることを裏付けるものと考えられる。

2) 肝炎例における抗原、抗体の意義

(a) 保有状況と病因的意義

HBs 抗原の検索が集積されるにつれHBVの病因的役割が明らかにされ、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、肝癌への進展にHBVの持続感染状況が関与していることが証明されてきている²⁸⁾²⁹⁾。しかし世界各国、民族においてこれら肝疾患の病因は一樣ではなく、肝硬変をとり上げてみても、欧米と、日本を含むアジア、アフリカ地域との間に差異が認められている³⁰⁾³¹⁾。ことにHBVの関与が背景となる一般健常例における浸淫状況を反映して、前者に比し後者に著しいことが明らかとされてきた。インドネシアにおける肝疾患に関してはまだ十分な病因的検索がなされておらず、ウイルス性、栄養性、中毒性などの諸因子が想定されていた。今回とくにHBVとの関連を調査するため、スラバヤ、バンドンの両大学病院に入院し、臨床所見、肝機能検査、腹腔鏡および肝生検などにより、可能な限り確実に診断しえた肝炎例

を対象として検討を加えた。

肝疾患の年齢別分布は、インドネシアの症例では、急性肝炎は10歳代が最も多く約半数を占め、30歳以上は少なく、輸血歴のあるものは殆どみられない。肝硬変、ヘパトーマは40歳代に peak がみられ、熱帯地域特有の年齢分布を示し、アフリカ（ウガンダ）における分布⁵¹⁾よりは高年寄りで台湾の報告⁵²⁾と殆ど似ており、本邦自験例に比べ約10年ぐら若い若年層に片寄って発生している。ところで、これらイ一人肝疾患例における HBs 抗原の陽性率は急性肝炎で32.1%であり、アフリカ諸国の35~60%^{32)~34)}に比べやや低いが、本邦自験例31.8%とはほぼ同率である。また欧米では32~65%¹⁵⁾³⁵⁾³⁶⁾と幅の広い報告がみられる。急性肝炎においては通常 HBs 抗原の出現時期が病初期に限られる場合が少なくないことから検出時期が問題となろう。つぎに肝硬変例では38.6%の陽性率を示したが、本邦例では、自験例23.8%、他の報告例でも23~27.3%^{37)~41)}であり、またアフリカ諸国の20~30%³⁸⁾⁴²⁾、欧米8~27%¹⁵⁾⁴³⁾⁴⁴⁾などに比べ高率であつた。ヘパトーマについては48.5%であり、本邦自験例および他のアジア、アフリカ諸国の62~80%⁴¹⁾⁴²⁾とはほぼ同様である。またスペイン、ギリシャでは31~35%⁴⁷⁾⁴⁸⁾であるが、他の欧米諸国では4~16%¹⁵⁾⁴⁹⁾⁵⁰⁾と低率である。すなわち肝硬変、ヘパトーマでは抗原陽性率は各国で一様ではないが、インドネシア例は他のアジア、アフリカ諸国および日本人例と類似し、とくにヘパトーマ例において抗原陽性率が最も高率であることが共通している。

なお抗体陽性率については、急性肝炎例では輸血の有無、検出時期などに左右されるため比較は困難であるが、肝硬変例ではイ一人症例は15.7%、本邦自験例は15.9%、ヘパトーマ例ではそれぞれ6.1および15.4%であつた。しかし健常例の抗体陽性率から考慮すると、両民族の差異は明らかでないものと思われる。

年代別に抗原陽性率を検討した成績では、イ一人の急性肝炎例では10歳代が高率であり、肝硬変、ヘパトーマ例では40歳未満の若年層が高率で

とくにヘパトーマ例でその傾向が著しく、本邦自験例と同様であつた。このような年代別の差異は若年層にHBVの関与がより密接なことを示すものと考えられるが、経過の推移ないしは加齢による抗原力価の低下による場合も否定しえず、anti HBc の検索も必要であろう。また本邦では抗原陽性家族集積性の肝硬変、ヘパトーマは比較的若年層に多いことが報告されており⁵³⁾、インドネシアにおいても、家系調査による実態の追求が必要と考えられる。

b) 抗原 Subtype について

抗原陽性肝疾患例の Subtype に関しては、イ一人においては adr は急性肝炎1例のみで、他の20例は adw であつた。一方、本邦自験例では逆に adw が急性肝炎の1例のみで、他の12例はすべて adr であつた。このことは健常人にみられる両民族固有の Subtype が肝疾患ことに慢性肝疾患に反映していることを如実に示している。また急性肝炎の少数例に両民族に優位でない Subtype が認められたことは、Subtype と感染、発病、予後の問題を廻つてさらに追求を要することを示唆している。

3) 肝疾患の血清 AFP 値

肝疾患における血清 AFP 値は、特にヘパトーマ例において特異的に上昇することは周知の事実である。ヘパトーマのうちでも、とくに病理組織学的に Edmondson II 型ないし III 型の腫瘍細胞が最も AFP を産生しやすく、一方、I 型、IV 型の腫瘍細胞は非産生性であることも判明している⁵⁴⁾。両者をそれぞれ AFP producing type, non producing type に分けられている。またヘパトーマ以外の肝疾患においても血清 AFP 値が軽度ないし中等度に上昇する場合があります。肝細胞の再生期あるいは変性期に産生するとの報告⁵⁴⁾がみられている。

インドネシア肝疾患例における血清 AFP 値は、ヘパトーマ例では20ng/ml 以下の正常値を示す例は6.7%で、200ng/ml 以上の高値例が76.7%を占めている。日本人ヘパトーマ例ではそれぞれ13.2, 86.8%であり、およそ同様の傾向を示して

いる。また正常域以上の例は、いずれも約90%を占め、*papua New Guinea*における成績⁵⁵⁾と類似している。またRIA法以外の台湾、イギリス、アフリカ諸国における成績では、AFP陽性率は66~84%⁴⁵⁾⁵²⁾⁵⁶⁾⁵⁷⁾であり、今回の調査の2,000ng/ml以上のhigh producing例の頻度と一致している。すなわちこれより各国においておおよそヘパトーマ例のAFP産生状況は似かよった傾向を示すものと考えられる。なお急性肝炎、肝硬変については、インドネシア例では軽度ないし中等度上昇例が35%前後であり、日本人例では肝硬変例で約45%に認められた。

つきにヘパトーマ例について年齢別にAFP値を比較すると、インドネシア例では40歳未満の若年層にhigh producingが多い傾向がみられ、40歳以上の高年層ではAFP産生性の低い例が約 $\frac{1}{2}$ の症例に認められた。また抗原陽性例と陰性例との間にAFP値に有意の差は認められなかった。

4) マイコトキシンによる食品汚染について

ヘパトーマの成因として、本邦においてはHBVの持続感染が重要視され、肝硬変からのヘパトーマ発生例はHBs抗原陽性例に高率であることが明らかにされたが⁵⁸⁾、熱帯地方では今なおMycotoxin汚染食品が問題となっている。今回のインドネシアにおける主要食品の分析成績より許容量を越えるMycotoxinの汚染状況が認められた。Mycotoxinの発癌性については動物実験から類推され、アフリカ、タイなどの住民において統計的、疫学的な立場からの報告^{59)~61)}がなされているが、これらの地域はいずれもHBVの濃厚な浸淫地でもあり、両面から同時に検索してゆく必要があるものと思われる。今回のインドネシア例の成績をふり返つても、ことに高年層にみられた抗原陰性、AFP低産生性のヘパトーマ例に対して、どのような生活環境、食習慣を営んでいるかについても追求していかなければならない。

V. 結 語

インドネシアにおけるHBVの浸淫状況と、肝疾患における病因的役割りを解明する目的で、健常人および肝疾患例のHBs抗原、抗体および抗

原Subtypeを検索し、日本人自験例と疫学的病因的異同について追求した。

1) イー人健常者の抗原、抗体保有率は、それぞれ5.2, 31.1%で、本邦例に比し、いずれも高率である。しかし山間地、市街地居住者では、前者に抗原、後者に抗体の保有率が高い傾向がみられた。

2) イー人健常者の抗原陽性例のGOT, GPT異常率は13.3%で、抗体陽性例の約4倍も高率であった。

3) イー日本人の抗原、抗体保有率は、市街地居住者では1.7, 19.2%であり、内一日本人と差異は認められなかった。しかし、山間地閉鎖環境居住者では11.4, 17.2%で、抗原保有率が高く、日本人相互の感染が推測された。

4) イー肝疾患例は、日本人肝疾患例に比し若年層に片寄った年齢分布を示した。疾患別の抗原、抗体保有率は急性肝炎32.1, 10.7%, 肝硬変38.6, 15.7%, ヘパトーマ48.5, 6.1%であり、背景となる健常人保有状況からみてもHBVとの密接な関連が認められた。なお年代別の抗原保有率は各疾患とも高年層に比し若年層に高率で、この傾向はヘパトーマ例に著明にみられた。これらは日本人自験例においても認められ、両民族の肝疾患とHBVとの関連は極めて類似している。

5) 抗原subtypeはインドネシア人においては健常例および肝疾患例ともにadrが優位であった。またイー日本人、内一日本人、日本人肝疾患例のいずれもadrが優位であり、抗原Subtypeは民族固有のものであることが示された。

6) インドネシアにおけるヘパトーマの一部の症例では、環境因子の関与について追求する必要がある。

稿を終るにのぞみ、ご指導、ご校閲をたまわつた。竹本忠良教授に深甚なる謝意を表わすとともに、終始直接ご指導ご鞭撻下さつた小幡 裕教授に深謝し、研究にご協力下さつた東京女子医大寄生虫学教室・白坂龍暉教授、東京都立総合医学研究所副所長・西岡久寿弥教授、自治医大・真弓 忠助教授、千葉大学生物活性研究部・寺尾 清教授、山崎幹夫教授、アイルラング大学・Hen-

dra 博士, バダイジャラン大学・Haznan 博士, 東京女子医大消化器内科・黒川きみゑ助教授, 消化器病センター肝臓グループの諸学兄に感謝いたします。

(本稿の一部は, 東京女子医大会第40回総会, 日本消化器病学会第61回総会において発表した)

文 献

- 1) **Blumberg, B.S.:** Geographic distribution and Genetics, Australia Antigen and Hepatitis, (1972) p. 20
- 2) **平山 雄・西岡久寿弥:** オーストラリア抗原感染症の疫学, 内科 30 (2) 263~273 (1972)
- 3) Proceedings of the international symposium on hepatitis in TAIPEI, Edited by the Gastroenterological society of the Republic of china (1974)
- 4) **Mayumi, M. et al.:** Detection of Australia Antigen by means of Immune Adherence Hemagglutination test. Vox Sang 20 178 (1971)
- 5) **今井光信:** 受身赤血球凝集反応による Au 抗体の検出, 医学のあゆみ 78 759 (1971)
- 6) **真弓 忠:** Passive Hemagglutination Inhibition 法, Au 抗原の Subtype, Au 抗原—その比較地理病理学, 日本医師会雑誌 73 (2) 219~224 (1973)
- 7) **西 信三・平井秀松:** 免疫実験操作法, 免疫学会編 215~221 (1971)
- 8) **Ruotsishti, E. and Seppälä, M.:** Int J Cancer 8 374~383頁 (1971)
- 9) 日本消化器病学会 肝機能研究班: 肝機能検査標準操作法, 日消会誌 61 621 (1964)
- 10) **Solaas, M.H. et al.:** Frequency of Australia Antigen and Antibody among Norwegian Blood Donors. Scand J Haemat 7 506 (1970)
- 11) **Weffstein, M.F.:** Australia Antigen und Australia Amtikrrper Träger in der gesunden Bevtlkerung: Schweiz Med Wschi 102 (15) 534~540 (1970)
- 12) **Soulier, J.P., Courouce-Pauty, A.M. et al.:** Study of the Australia Antigen and the corresponding Antibody in blood donous in Paris. Vox Sang 19 345 (1976)
- 13) **Banke, O. et al.:** Australia Antigen and Antibody in 10,000 Dausch Blood-Donors. Lancet 1 860 April 24 (1971)
- 14) **Singleton, J.W. et al.:** Liver Disease in Hepatitis-Associated-Antigen (HAA) Positive Blood Donors, Gastroenterology 60 (4) 721 (1971)
- 15) **Baruchs, Blumberg, et al.:** Australia Antigen as a Hepatitis Virus. J.A.M.A. 48 (1) 1 (1970)
- 16) **平山 雄・西岡久寿弥:** Hepatitis B ウィルス感染症における問題点, 内科 34 (6) 918~926 (1974)
- 17) **宮本正治・徳永栄一:** 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班, 昭和48年度研究報告分担研究報告, 264~266頁
- 18) **小幡 裕・他:** インドネシア, 東部ジャワにおけるHB抗原, HB抗体の疫学的研究, 肝臓 15 378 (1974)
- 19) **小坂淳夫:** 難治性の肝炎調査研究班, 第一疫学分科会, 昭和47年度研究報告, 39頁
- 20) **西岡久寿弥:** Ibid 33頁
- 21) **今野二郎:** Ibid 14頁
- 22) **Okochi, K. et al.:** Evaluation of frequency of Australia antigen in blood donors of Tokyo by mean of Immune Adherence Hemagglutination technique. Vox Sang 19 332 (1970)
- 23) **平山 雄・他:** オーストラリア抗原感染症の疫学, 内科 30 263 (1972)
- 24) **竹本吉夫・他:** 秋田県の供血者における抗 Au 抗体の性別, 年代別分布, 医学のあゆみ 82 206 (1972)
- 25) **林 直諒・小幡 裕:** 供血予定者における Au 抗原陽性例の検討, 今日の消化器病の診断と治療 374頁 (1972)
- 26) **市田文弘:** HB抗原陽性の Asymptomatic carriers, クリニカ 1 (7) 21~26 (1974)
- 27) **今井光信・西岡久寿弥・真弓 忠:** HB抗原 Subtype について, クリニカ 1 (7) 522~524
- 28) **Prince, A.M. et al.:** The role of serum hepatitis virus in chronic liver disease, Trans Assn Amer phys 82 268 (1969)
- 29) **Dudley, F.J. et al.:** National history of hepatitis associated antigen positive chron liver disease. Lancet 2 1388 (1972)
- 30) **Lelbach, W.K.:** Zur leberschädigungen Wirkung verschiedener Alkohlika. Dtsch Med Wschr 92 233 (1967)
- 31) **平山千里:** 肝臓病の予防, 臨床と研究 44 69 (1967)
- 32) **Swanbpoel, R., J.G. Cruick Schank:** Australia Antigen in Rhodesia. Lancet 19 446 (1972)
- 33) **Bagshawe, A.F. et al.:** Medical Memoranda, Hepatitis-associated Antigen in Liver Disease in Kenya. Brit Med J 1 88 (1971)
- 34) **Cockhurn W. Charles:** The Epidemiology of viral hepatitis in tropical countries. Ameri J Dis Child 123 345 (1972)
- 35) **Dardanoni, L. et al.:** Coumplement Fixotion Test in the Study of Australia Antigen.

- Arch Ges Virus Forsch **34** 51~63 (1971)
- 36) **Penttinen, K.:** Platelet Aggregation Test in the Study of hepatitis. *Amer J Dis Child* **123** 418 (1972)
 - 37) **三田村圭二・他:** オーストラリア抗原の肝疾患における臨床的意義. *肝臓* **13** 64 (1972)
 - 38) **久保保彦:** 肝疾患とオーストラリア抗原(その臨床的観察). *肝臓* **12** 434 (1971)
 - 39) **平山千里・他:** 肝炎関連抗原と抗体. *臨床と研究* **48** 2139 (1971)
 - 40) **小泉岳夫・他:** 大阪地区の肝疾患におけるオーストラリア抗原について. *肝臓* **12** 571 (1971)
 - 41) **佐々木 博・市田文弘・他:** 肝疾患における Australia 抗原の臨床的意義. *肝臓* **13** (12) 700~708 (1972)
 - 42) **Maynard, E.P.:** Hepatitis-associated antigen and cirrhosis in Uganda. *Lancet* **2** 621 (1970)
 - 43) **Müller, R. et al.:** Australia-Antigen bei chronisch aggressiver Hepatitis u. Leberzirrhose. *Dtsch Med Wschr* **97** (10) 369~372 (1972)
 - 44) **von Rolf sanwald:** Australia-Antigen und Hepatitis. *Deutsch Medizinisches Journal* **23** 638~643 (1972)
 - 45) **西岡久寿弥:** オーストラリア抗原と肝臓, 肝炎とHB抗原. *犬山シンポジウム記録刊行会* 115~119頁 (1973)
 - 46) **Charles, L.V., P. Aron. et al.:** Serum Alpha-fetoprotein in 184 Ugandan patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* **33** 959 (1974)
 - 47) **Sutuick, A.I. et al.:** Austolia Antigen, A Genetic Basis for chronic Liver Disease and Hepatoma?, *Ann Intern Med* **74** (3) 442 (1971)
 - 48) **Teres, J.J.:** Hepatitis-Associated antigen and hepatocellular carcinoma. *Lancet* **2** 215 (1971)
 - 49) **Prince, A.M. et al.:** SH-antigen and chronic liver disease. *Lancet* **2** 717~718 (1970)
 - 50) **Hadziyannis, S.J. et al.:** Hepatitis-Associated antigen in chronic liver disease. *Lancet* **2** 100 (1970)
 - 51) **Alpert, M.E., M.S.R. Hutt, et al.:** Primary Hepatoma in Uganda A prospective clinical and Epidemiologic study of Forty-six Patients. *Amer J Med* **46** 794 (1969)
 - 52) **宋 瑞楼:** 台湾に於ける肝炎及び肝癌の発生状況について. *日消会誌* **70** 61 (S48)
 - 53) **市田文弘・柴崎浩一:** 肝硬変からへパトーマへの進展. *臨床科学* **11** (3) 296~303 (1975)
 - 54) **天羽達郎:** ヒト原発性肝癌における α -Fetoprotein 産生細胞についての考察. *東女医大誌* **46** (5) 358~378 (51)
 - 55) **WoodVeld, D.G. Y. Endo, et al.:** Primary Liver Cancer, Alpha, Fetoprotein and Hepatitis B Antigen in Papua New Guinea. *Aust. N.Z.J. Med* **4** 3 (1974)
 - 56) **Reys, L.L., O.A. Sequeira:** Detection of HBAg in Blood Donors and Hepatoma Patients in Mozambique, S.A. *Medical Journal* **13** 267 (1974)
 - 57) **Kohn, J. and P.C. Wearer:** Serum-Alpha-Fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Lancet* **10** 334 (1974)
 - 58) **小幡 裕・田宮 誠:** 原発性肝癌の早期診断法について. *東女医大誌* **46** (2) 47~51 (51)
 - 59) **Alpert, M.E. and M.S.R. Hutt, et al.:** Association between aFatoxin content of food and hepatoma frequency in Uganda *Cancer* **28** 253 (1971)
 - 60) **Peers, F.G. and C.A. Linsell:** Dietary aflatoxin and liver Cancer, A population based study in kenya. *Brit J Cancer* **27** 473 (1973)
 - 61) **Shank, R.C. and N. Bhamarapravati:** Dietary aflatoxins and human liver Cancer. IV. Incidence of primary liver Cancer in two municipal populations of Thailand. *Food Cosmet. Toxicol* **10** 171 (1972)