

海外の疾患から学んできたこと

—主に病因に関連して—

東京女子医科大学 消化器病センター 消化器内科学

小 幡 裕

(受付 平成5年7月20日)

はじめに

東京女子医科大学に1970年に着任し23年、消化器病センターの一員として、特に肝臓疾患を中心に学んできた。当時はBlumbergによりオーストラリア抗原が発見された直後で、B型肝炎が注目されてきた頃である。在任中に種々の肝炎ウイルスが発見され、肝疾患は国民病とみなされてきたが、その間に海外でのフィールドにおいて、主に病因について学ぶ機会が得られた。

表1にそれらの主な項目と調査研究を実施した国々を年代順に示したが、以下順に述べる。

1. 肝炎の地理病理学^{1)~4)}

まずインドネシアの現地人を対象に1972年から、主に東部ジャワの僻地カランカテス地区のダム工事従事者についてB型肝炎ウイルスに関する地理病理学的調査を実施した。さらに1973、74年には、ジャカルタ、バンドン、スラバヤ地区においても、肝炎ウイルス保有者の疫学的調査を行った(図1)。これらの調査活動は、アイルランガ大学(スラバヤ)、インドネシア大学(ジャカルタ)、パチャジャラン大学(バンドン)の肝臓病学者との共同研究により実施した。

さらに1981、82年には台湾大学(台北)、院総合

表1 主な研究項目と調査実施地

1. 肝炎の地理病理学		
1972年	インドネシア	東部ジャワ・カランカテス地区
1973~74年	〃	ジャカルタ・バンドン・スラバヤ
1981~82年	台湾	台湾全域
2. 国際感染症としての輸入肝炎		
1975~85年	海外	海外罹患例の実態調査
1977年	エジプト	スエズ地区
3. 肝細胞癌と肝炎ウイルス		
1973年	インドネシア	スラバヤ
4. 肝癌集検のあり方		
1983~89年	沖永良部島	(離島)
5. 門脈血行異常症の病因 —Budd-Chiari症候群, 特発性門脈圧亢進症—		
1989~91年	ネパール	カトマンズ地区
	インド	デリー・チャンティガール
6. 肝炎発症要因に関する分子生物学		
1991年	イスラエル	

Hiroshi OBATA [Department of Gastroenterology, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College]: Study on etiological unknown hepatic diseases in abroad

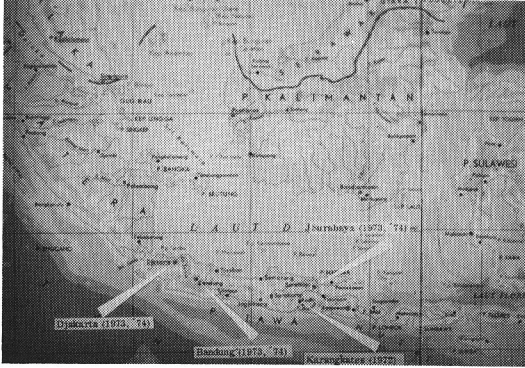


図1 インドネシアにおけるHBVの疫学調査

表2 インドネシア健康人におけるHBVの保有率

	No. of cases	HBs-Ag+	anti-HBs+
Surabaya	511	29(5.7)	141(27.6)
Djakarta	869	31(3.6)	276(31.8)
Total	1,380	60(4.3)	417(30.2)

()%

病院（高雄）の協力を得て、台湾全域の住民に対して調査活動を行った。

また1983～1989年の7年間にわたり、鹿児島県奄美群島の沖永良部島においても住民検診を実施した。

HB抗原陽性のB型肝炎ウイルス(HBV)キャリアは、日本では約2.0%位であったが、インドネシアでは4.5～5.7%と日本の2倍以上であり、ことにカランカテス地区では高率であった(表2)。

また台湾では、6,863名中18%がHBVのキャリアであり、種族別には特に土着の高砂族では27%と高い陽性率を示し、これは集団生活や民間療法により感染の機会が高いためと考えられた。なお台湾島民では19%、中国本島人では14.6%と若干低い、いずれにしても極めて高率であった(表3)。

離島(沖永良部島)では3%と内地より若干高い陽性率であった。

一方、HBs抗原の subtype に関しては、日本では adr が優位であるが、インドネシア、台湾、沖永良部島ではいずれも adw が優位であった。

表3 HBsAg陽性者と種族との関係
—台湾—

	例数	HBsAg(+)	%
Native	63	17	27.0
Ming Nan	5,145	975	19.0
Hakka	900	132	14.7
Mainland	755	110	14.6
Total	6,863	1,234	18.0

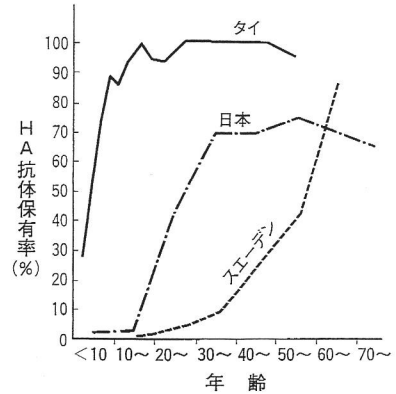


図2 年齢別HA抗体保有率(1978)

表4 スエズ駐在日本人の急性肝炎患者数

Age	No. of residents		No. of patients
	Aug. 1976	Feb. 1977	
~19	0	1	0
20~	86	99	6
30~	54	63	1
40~	32	33	0
50~	5	5	0
Total	177	201	7

2. 国際感染症としての輸入肝炎^{5)~7)}

1975年から2年間、急性肝炎の日本人海外罹患例に関する実態調査を海外派遣協力隊の協力を得て行ったところ、図2のように熱帯、亜熱帯地域に多発しており、未だ原因となるウイルスがよく分っていない時期であった。たまたまスエズ運河の拡張工事現場で endemic な急性肝炎の発生がみられ、1976、77年の2年間で200名中7名、20歳代6名、30歳代1名であった(表4)。海外で罹患するとパニックに陥りやすいため、その原因をつ

きとめ、予防対策を講じる必要があった。この頃 A 型肝炎であろうと推測されていたが、まだアッセイ法がなかったため、患者のペア血清について免疫電顕法による HA 抗体価を調べたところ、回復期では極期の10倍に抗体価の上昇が認められ、明らかに A 型肝炎であることが判明した。

なぜ若い人に多いのか、日本人の抗体保有率を調べたところ、20歳代20%、30歳代40%であり、若年者に A 型急性肝炎が発症しやすいことが明らかになった。そこで抗体陰性者には γ -グロブリンを投与する対策が講じられるようになった。スエズ運河での工事従事者は、河底の貝類などを生食しており、またイスラム民族は衛生観念が低く、調理が不衛生であったため、指導を行った結果、肝炎の発症は次第におさまってきた。なお A 型急性肝炎海外罹患者は、渡航者に衛生観念が普及してきた1985年以降は減少傾向にある。

一方、B 型肝炎に関しては、台湾での罹患者が多く、これは STD の一種とみなされ、この点の注意により最近では減少してきている。

3. 肝細胞癌と肝炎ウイルス¹⁾⁸⁾⁹⁾

1970年代の後半に HBV と肝疾患との関連が重視され始めた頃、当施設において肝細胞癌(HCC)例の50%について HBs 抗原が陽性であることが明らかとなった。

インドネシアにおいては、肝臓癌がより多発しており、当地の肝臓学者はアフラトキシンによる

ものと考えていたようであるが、前述の疫学調査により、スラバヤ地区に5.7%の HBV キャリアが存在していることが判明し、当地における HCC 例との関連についてアイルランガ大学と共同研究を行った(図3)。同大学の HCC 例においても HB 抗原の陽性率は52%であり、日本の51.3%と殆ど同じであり、アフラトキシンに比し、より HBV と深い関係があることが明らかとなった。インドネシアにおけるこのような実態が判明したことから、わが国においても肝硬変(LC)から HCC が発生し、それに HBV が関与しているのではないかと考えるに至った。

当時、 α フェトプロテイン(AFP)が発見され、これを一つのマーカーとし、B 型 LC 患者を追跡したところ、HBV 持続感染下で、AFP が上昇し、画像診断で HCC の発生を確認しえた症例が認められるようになり、HBV と HCC との関連がより強く実証される成績が得られた(表5)。

しかしインドネシアにおいては、アフラトキシン

表5 HBV 陽性・陰性群における HCC 発生率の比較

	Number of cases	HCC detected cases
HBsAg+	30	7(23.3%)*
HBsAg-	85	5(5.9%)

HCC: hepatocellular carcinoma, *: 危険率5%で有意差あり, $\chi^2=5.478$, $p=0.01924$.

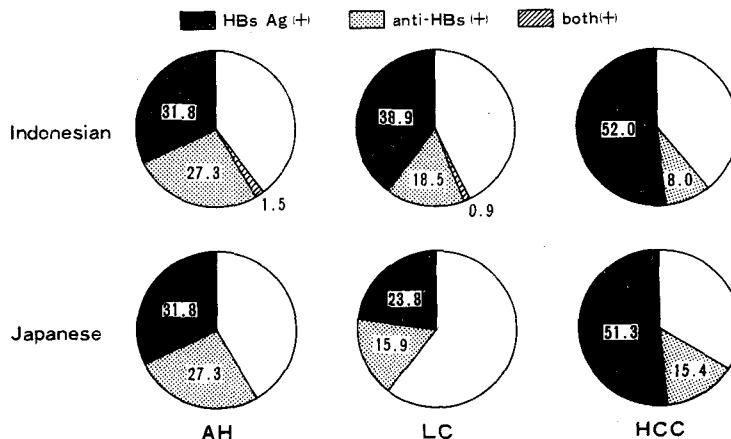


図3 日本とインドネシアにおける HBV 保有率

表6 受診者数と肝細胞癌発見
—沖永良部島集検—

	'83	'84	'85	'86	'87	'88	'89	計
一次検診	1,063	1,247	1,298	1,876	2,125	2,146	2,075	11,810
二次検診	1,063	589	685	968	1,248	935	603	6,091 (1,940**)
肝癌発見	1	0	(1)*	1	1	1	2	6(7)

ンとの関連についての問題がなお残されている。アフラトキシンはピーナッツや大豆に含有量が多いといわれているが、スラバヤの市場におけるそれらからはFADやWHOの許容量30ppmよりはるかに大量のアフラトキシンが検出された。また、薬草中にも含まれていることがわかってきた。マイコトキシンが肝癌に関与している可能性はある程度考えられるが、実際に証明することは難しいことである。しかし最近、血中アフラトキシンを測定することができるようになったので、外国の症例について検討する必要がある。

4. 肝癌集検のあり方¹⁰⁾¹¹⁾

近年わが国では肝細胞癌の発生が多くなり特に最近10年間において約2倍に増加してきている。医療機関への受診者に対応するのみでなく、実際にフィールドに出て集団検診を実施することも必要である。このような観点から沖永良部島において肝臓集検のあり方を検討した。まず一次集検は採血と問診、二次集検は腹部超音波検査による肝癌集検を行ったところ、6,091名中6名にHCC例が発見された(表6)。約1,000名中1名0.01%の発見率は集検学的になじむ成績とみなされる。なおこれらの発見症例は、フィールド調査での特徴として慢性肝炎が多く(4例)、病院受診例に比し治療予後も良好であった。

肝癌集検において、cost benefitをも考慮した最も良い方法は、一次でHBV、GOT、コリンエステラーゼの3者を検査することにより、HCCのrelative risk groupとして16%が拾い上げられる。次の二次集検で超音波検査を行うことにより見落とし率は2.4%程度と試算される。沖永良部島において、これらの期間中には集検によって発見されたHCC例以外に、集検対象群からHCCの発

見はなく、非集検対象群から発生例が認められた。集検の意義が実証されたものと考えている。なお今後は、C型肝炎ウイルスとの関連を重視していくことが必要である。

一方、台湾において約9,000例の集検を行った結果、一般住民で1,000名中2名0.2%に肝癌が検出された。特にHBVの侵淫地区である高砂族において高率であった。

5. 門脈血行異常症の病因^{12)~14)}

1989年から1991年の3年間、厚生省特定疾患門脈血行異常症研究班を主宰し、原因不明のBudd-Chiari症候群(BCS)と特発性門脈圧亢進症(IPH)について研究を行った。この両疾患はわが国では比較的稀ではあるが、難治性であり、病因解明が課題とされている。多発国はインド、ネパールなどであり、現地での共同研究を実施した。

まずBCSは肝静脈の三主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞ないし狭窄によって門脈の閉塞を来す疾患である。BCSに関しては、カトマンズのBir病院において多数例を観察し、うち20例を対象に超音波検査により、病変部位を詳細に検索したところ、わが国の症例と同様の部位に障害が認められ、これらは血栓形成が原因であることが明らかとなった。これらの知見から、従来は先天性と考えられていたが、後天性であることがわかった(図4)。

血栓形成機序として、大動脈の内膜損傷、乱血流、局所感染などが原因であろうと推測される。ネパールでは素足で歩く習慣があり、傷口から病原菌が侵入し、患部周辺の静脈壁に感染を起し発症することも予想される。

なお、BCSは欧米では、わが国などと異なり、肝内静脈領域の閉塞が主であり、血液疾患、避妊

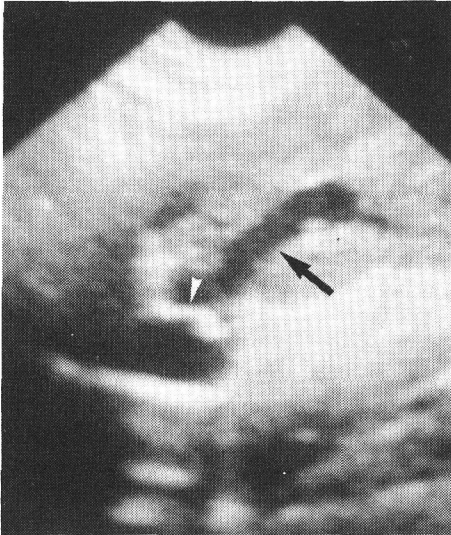


図4 Budd-Chiari 症候群の肝静脈病変部の超音波像
↑: dilated hepatic vein (HV), ▲: membranous structure at HV orifice.

薬などが原因とされ、アジア地区とは成因が異なるものとみなされる。

IPH は肝内門脈末梢枝の狭窄、閉塞により門脈圧亢進を来す疾患であり、貧血、脾腫を主徴とし、特徴として免疫異常を伴うことがあり、種々な角度から研究してきた結果、次のような仮説を提示した(図5)。すなわち、何らかの細菌あるいはウイルスが持続感染し、それに対して宿主が免疫過敏となり、脾内の血管内皮細胞、リンパ球、マクロファージを活性化し、免疫異常を起こすのではないかと考えられる。従来は肝原説が唱えられていたが、脾臓に主な原因があるのではないかとこのことを提唱し、現在ある程度証明されてきている。肝にも内皮細胞の変化は見られるが、腫大した脾臓が TNF などのサイトカインを産生し、それが肝臓へ行き門脈末梢枝のつぶれを惹起し、その結果門脈圧亢進が起こるのではないかと推測している。

6. 肝炎発症要因に関する分子生物学

最近、若い教室員がアメリカなどの外国において留学研究を行っており、その中の一つに肝炎発症の分子生物学的研究がある。ボストンの Massachusetts General Hospital (MGH) での長谷川

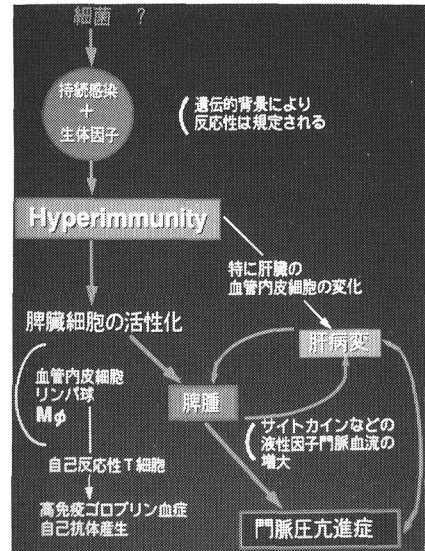


図5 特発性門脈圧亢進症の発症機序

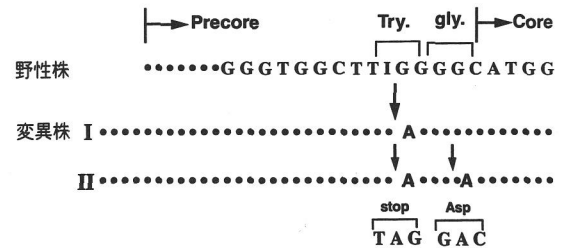


図6 劇症肝炎発症に關与する precore 変異株

らの研究によると、B型劇症肝炎の起こる機序として、HBV 遺伝子の変異が関係していることを明らかにした。すなわち、precore 領域の塩基配列のうち G→A の点突然変異が2カ所に認められるウイルスに感染した場合に劇症肝炎が発生する(図6)。この事実はイスラエルから送られた B 型劇症肝炎患者血清を MGH で調べたところ4例いずれも同一変異ウイルスに汚染されており、通常の急性肝炎例は、native の HBV 感染者であった。そこで日本における B 型劇症肝炎5例の血清について precore 領域を解析した結果、同様の変異を起こしており、やはり通常の B 型急性肝炎では変異は見られなかった。イスラエルと日本の症例において同じ結果が得られたことは、病因解明の立場から意義深いものと考えられる。

むすび

以上、海外の疾患から主に病因に関して学んできた経験について述べた。肝臓病学の領域において原因不明の疾患は少なくない。病因解明へのアプローチには種々の方法があるが、多発国における調査研究も一つの方法である。それによってわが国のみでなく、その国のためにも役立つからである。国際医学交流のあり方として意義あることと考えている。

一方、基礎医学的分野の進歩、特に免疫学、分子生物学の最先端の知見を病因解明に役立たせていく努力も行われている。国内のみでなく、外国におけるこの方面の優れた知見を取り入れて、難病発生の機序を追求していくことも大切である。

いずれにしても広い視野で、国際的、学際的に病因解明への研究がさらに進展していくことを期待している。

(1993年3月6日、弥生記念講堂)

文 献

- 1) 小幡 裕, 林 直諒, 安食信三ほか: 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: 378-385, 1974
- 2) 白坂龍曠, 西岡久寿弥, 小幡 裕ほか: 東南アジアにおける特殊病原の検索—インドネシアにおける B 型肝炎ウイルスの疫学および病原的意義—. 熱帯 10: 1-11, 1976
- 3) Okuda H, Chiou S, Obata H et al: Sero-epidemiological survey of hepatitis virus infection in Taiwan: A study in 6,863 subjects from the general population. J Gast Hepat 1: 221-228, 1986
- 4) 橋本悦子, 小幡 裕, 高崎 健ほか: 沖永良部島における肝疾患の実態調査について. 東女医大誌 55: 532-538, 1985
- 5) 小幡 裕, 藤野信之, 橋本悦子ほか: 輸入肝炎. 臨成人病 11: 1177-1182, 1981
- 6) 小幡 裕, 白坂龍曠: 東南アジア地区の肝炎. 総合臨床 28: 1078-1082, 1979
- 7) 小幡 裕, 久満董樹, 林 直諒ほか: エジプト, スエズ地区の駐在日本人に発生した急性肝炎について. 肝臓 19: 640-645, 1978
- 8) 小幡 裕: インドネシアと日本の肝癌. Proc Jpn Assoc Mycotoxicol 1: 16-21, 1976
- 9) Obata H, Hayashi N, Nishioka K et al: A prospective study on the development of hepatocellular carcinoma from liver cirrhosis with persistent hepatitis B virus infection. Int J Cancer 25: 741-747, 1980
- 10) 斎藤明子, 高崎 健, 小幡 裕ほか: 肝癌検診における早期発見を目的とした集検の検討. 日消集検誌 66: 48-54, 1985
- 11) 高崎 健, 斎藤明子, 小幡 裕ほか: 肝癌検診における対象集約. 日消集検誌 81: 72-77, 1988
- 12) 五十嵐裕章, 小幡 裕, 奥田博明ほか: Budd-Chiari 症候群の超音波像—ネパール・インド地区における15症例の検討—. 日画医誌 11: 325-332, 1992
- 13) 徳重克年, 山内克巳, 小幡 裕ほか: 特発性門脈圧亢進症—診断・病因に関する検討—. 現代医療 25: 249-253, 1993
- 14) 小幡 裕: 総括研究報告. 厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成3年度報告書: 1-5, 1992
- 15) Hasegawa K, Wands JR: Immunology of liver diseases. Curr Sci 8: 1002-1009, 1992