インドネシアと日本の肝がん

小 幡 裕*1

H. OBATA*1: Hepatocellular carcinoma in Indonesia and Japan

はじめに

東南アジアの諸地域においては、肝硬変、原発性肝細胞性肝癌（以下ヘパトーマ）をふくむ慢性肝疾患が多発し、その病因としてウイルス、寄生虫、栄養性ないし中毒性などの諸因子の関与が推測されている。私どもは1972年以来、3年間にわたって、インドネシア、ジャワにおいて、B型肝炎ウイルス（HBV）と関連の深い Hepatitis B 抗原（HBs 抗原）の肝疾患における病因的役割りを追求し、本邦自験例との対比を試みたので報告する。

1) 肝疾患対象例と年齢分布

対象例は表1に示す如く、Surabaya 地区 Airlangga 大学病院、および Bandung 地区 Padjad-jaran 大学病院の入院例で、急性肝炎28、肝硬変70、ヘパトーマ33例である。また本邦自験例は、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急性肝炎22、肝硬変63、ヘパトーマ39例である。

各疾患における年齢分布は図1に示したが、インドネシアの急性肝炎例では10才代が約50%を占め、30才以上は著減している。肝硬変では40才代が35%でもっとも多く、若年、高年へ向って漸減

Table 1. Patients of Liver Disease () Female

	Surabaya	Bandung	total	Tokyo
Acute Hepatitis (AH)	15 (1)	13 (5)	28 (6)	22 (7)
Liver Cirrhosis (LC)	28 (9)	42(14)	70(23)	63(18)
Hepatocell. Carc. (HCC)	15 (3)	18 (4)	33 (7)	39 (3)

Fig. 1. Age Distribution of Liver Disease

*1 東京女子医科大学消化器内科 Tokyo Women's Med. College (東京都新宿区河田町10)

Fig. 2. Detection of HBs Ag and anti-HBs in Liver Disease

し、高年層にやや片寄りがみられる。ヘパトーマは40才代が30%で peak を示し、40才未満の若年者が1/3を占めている。下段の本邦自験例では、急性肝炎は輸血後肝炎を除いた伝染性肝炎において、20才代が peak を示し、肝硬変、ヘパトーマともにインドネシア例に比較して、高令者側に分布し、ことに後者において差異が著明である。

2) 肝疾患における HBs 抗原、抗体

各疾患における HBs 抗原 (IAHA 法)、HBs 抗体 (PHA 法) の検出率は図2に示す如く、インドネシア例では抗原陽性率は急性肝炎、肝硬変、ヘパトーマ例各々約32, 39, 49%, 抗体陽性率は11, 16, 6%である。ヘパトーマ例において抗原陽性者がもっとも高率で、一方抗体陽性者は逆にもっとも低率である。また本邦自験例と対比し、抗原、抗体保有状況は類似した傾向が認められている。

つぎに抗原、抗体陽性率を年齢別にみると図3の如く、インドネシア例では、急性肝炎では20才未満の抗原陽性率は約50%, 肝硬変、ヘパトーマの40才未満の陽性率はそれぞれ56, および76%を占

Fig. 3. Age Distribution and Detection of HBs Ag and anti-HBs in Liver Disease

Fig. 4. Age Distribution and Detection of HBs Ag and anti-HBs in Liver Disease

め、ことにヘパトーマ例に年令差が著しい。本邦自験例では図4に示す如く、年令分布の差を考慮に入れて、急性肝炎30才、肝硬変、ヘパトーマ50才を境に比較すると、インドネシア例と同様、ことにヘパトーマ例に年令差による抗原陽性率の差異が著明に認められた。

3) 一般健康者における HBs 抗原, 抗体

インドネシアにおけるこれら肝疾患の背景として、一般住民および供血者の抗原、抗体陽性率は表2に示す如く、Surabaya 地区ではそれぞれ5.7および27.6%, Djakarta 地区では3.6および31.8%であり、少なくとも住民の約1/3は HBV に接触しているものとみなされ、本邦健康者の抗原、抗体陽性率2~3%および約20%に比し、浸淫度は高い。また HBs 抗原 Subtype は表3の如く健康者、肝疾患者ともに adw が dominant で、本邦例の adr dominant と相違が認められた。

Table 2. HBs-Ag and anti-HBs positive rate of healthy persons in Indonesia () %

	No. of cases	HBs-Ag+	anti-HBs+
Surabaya	511	29 (5.7)	141 (27.6)
Djakarta	869	31 (3.6)	276 (31.8)
Total	1380	60 (4.3)	417 (30.2)

Table 3. HBs Ag Subtype of Liver disease in Indonesia

Liver disease	adw	adr
Hepatitis	5	1
Liver cirrhosis	12	0
Hepatocell. Carcinoma	3	0
Total	20	1
Healthy person	27	1

4) 肝疾患ことにヘパトーマ例における血清 α -フェトプロテイン (AFP)

つぎに同時に測定した RIA 法による血清 AFP 値を表 4 に示したが、インドネシア人ヘパトーマ例において、2000 ng/ml 以上の high producing 例は、70%であり、本邦ヘパトーマ例は83%であった。さらにインドネシア例について、年齢別に AFP 値を比較すると、表 5 に示す如く40才未満では11例全例が 2000 ng/ml 以上の値を示したが、40才以上の高令者では、19例中10例が 2000

Table 4. AFP Level in Various Liver Diseases

		<20	20~	300~	2,000~	ng/ml	total
Indonesian	AH	16(66.7)	6(25.0)	2 (8.3)	0		24(100.0)
	LC	44(63.8)	21(30.4)	3 (4.3)	1 (1.5)		69(100.0)
	HCC	2 (6.7)	5(16.6)	2 (6.7)	21(70.0)		30(100.0)
Japanese	AH	11(84.6)	2(15.4)	0	0		13(100.0)
	LC	30(53.6)	24(42.9)	2 (3.5)	0		56(100.0)
	HCC	3(13.2)	0	1 (4.2)	19(82.6)		23(100.0)

Table 5. Age Distribution and AFP Level in Hepatocellular Carcinoma -Indonesian-

Age y.o.	<2,000	2,000~	10,000~	ng/ml	total
<40	0	3(27.3)	8(72.7)		11(100.0)
≤40	9(47.4)	5(26.3)	5(26.3)		19(100.0)
total	9(30.0)	8(26.7)	13(43.3)		30(100.0)

() %

Fig. 5. Age Distribution and AFP Level in Hepatocell. Carcinoma -Indonesian-

Table 6. Toxigenicity of moulds isolated from market foods in Indonesia -total 27 samples-

Moulds	Mycotoxin	No.	Contaminated Food and Foodstuffs
<i>Aspergillus flavus</i>	Aflatoxin B ₁	8	Peanuts, 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

Table 7. Aflatoxin B₁ contents of various market substances in Indonesia

Substance	No. examined	No. contaminated	contents (ppb)
Peanuts	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 Medicinal Plants	5	5	100~1200

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

ng/ml 以上で、9 例は 2000 ng/ml 以下の low producing 例であった。

また、HBs 抗原との関係は、図 5 に示す如くで、高令者に HBs 抗原陰性、AFP 低値例が多くみられる。

5) インドネシアにおける mycotoxin

熱帯地域において、肝障害さらにはへパトーマの病因として根づよく唱えられている mycotoxin に関し、1974年に Surabaya, Bandung 地区の一部の主要食品における汚染状況を表 6 に示した。すなわち27試料について、有毒とみなされるカビの分離培養と、それにより産出された mycotoxin を薄層クロマト法で検出したもので、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。また Surabaya 現地の共同研究者が、市場から入手した食品について Aflatoxin B₁ 含有量を定量した成績を表 7 に示したが、ピーナッツ製品21のうち14、大豆製品 9 のうち 5 品目、さらに地方的に常用されている葉草類 5 品目全部に許容量を上廻る汚染が認められている。

む す び

1) インドネシアにおける肝患者は、他の熱帯地域と同様、比較的若年者よりの年齢分布を示し、HBV と密接な関係が認められ、ことにその傾向は年代的に若年層に著明であった。このような傾向は本邦肝患者と極めて類似している。なお、その背景となる健康者における HBV の浸淫度は、本邦に比し、インドネシアに高度であり、HBs 抗原 Subtype は両国で異なった pattern が認められた。

2) 肝炎、肝硬変、へパトーマの各疾患において比較すると、インドネシア、本邦例ともに、とくにへパトーマ例に HBV との関連が密接であった。またインドネシア人へパトーマ例の AFP 値の検索から、HBs 抗原陽性率の高い若年層に high producing type が多く、抗原陽性率の低い高令

層に low producing type が約半数に認められた。後者に属するヘパトーマ例の病因に関しては、さらに検討を要しよう。

3) インドネシアにおける主要食品の Mycotoxin 汚染状況から、肝障害、ヘパトーマ発生の病的関与は否定出来ないが、HBV の浸淫地域でもあることから、今後同時に両面からの調査を実施する必要があるものと考えられる。

終りに Mycotoxin の検出に御協力頂いた千葉大学 生物活性研究所 寺尾教授、山崎教授に感謝致します。なお本報告は Airlangga 大学 Hendra 博士、Padjadjaran 大学 Haznan 博士と共同研究であることを附記する。