

健診受診者における飲酒の実態と飲酒が 生活習慣病に及ぼす影響

小嶋清一郎¹⁾, 渡辺勲史¹⁾, 白石光一²⁾, 峯 徹哉¹⁾, 松崎松平²⁾, 本間康彦³⁾

1) 東海大学病院消化器内科

2) 東海大学八王子病院消化器内科

3) 東海大学病院健診センター

(受付：平成17年3月24日；受理平成17年6月9日)

Actual condition of alcohol intake and its effects
on lifestyle-related disease in health checkup

Seiichiro KOJIMA¹⁾, Norihito WATANABE¹⁾, Koichi SHIRAISHI²⁾
Tetsuya MINE¹⁾, Shohei MATSUZAKI²⁾ and Yasuhiko HOMMA³⁾

1) *Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Tokai University, School of Medicine, Bohseidai, Isehara 259-1193, Japan*

2) *Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Tokai University, Hachioji Hospital, Ishikawa-cho, Hachioji 192-0032, Japan*

3) *Tokai University Hospital, Health Checkup Center, Tokai University School of Medicine, Bohseidai, Isehara 259-1193, Japan*

(Received : March 24, 2005 ; Accepted : June 9, 2005)

Summary

Actual condition of alcohol intake was investigated in forty four thousand one hundred and twenty six individuals who visited the Tokai University Hospital Health Checkup Center from 1989 to 2003. Effects of alcohol intake were also examined in relation to several risk factors for lifestyle-related diseases. The male drinkers who took more than 1 gou of sake per a day were recognized in 53.0 % from 1989 to 1991, and decreased to 46.3 % from 2001 to 2003. The female drinkers were found in approximately 10 %, and remained unchanged during the 15-year survey period. When examined by age, the frequency of habitual drinking among males was 34.4 % in the age of 20 years, and then increased to 45 % in the 30 years, leading to the peak (54.1 %) in the 40 years. In females, the frequency was 27.5 % in the age of 20 years, but decreased to 10.9 % in the 30 years. The prevalence of systolic hypertension, diastolic

※本論文は、第39回日本アルコール・薬物医学会総会（八王子）での座長推薦論文として執筆された。

hypertension, hyperuricemia, high levels of HbA1c, and hypertriglyceridemia was significantly ($P<0.0001$) increased with an increase in alcohol intake. The prevalence of obesity, fatty liver and hyperglycemia at fasting was markedly ($P<0.0001$) increased in the drinkers whose intake was more than 2 gou per a day. These findings indicate that habitual drinking may be associated with risk factors for lifestyle-related diseases, such as obesity, fatty liver, hypertension, hypertriglyceridemia and hyperuricemia.

Key words: alcohol intake, health checkup, lifestyle-related disease
飲酒, 健診, 生活習慣病

はじめに

わが国のアルコール消費量¹⁾は1950年代より経済成長, 国民所得の増加, 生活様式の変化等により毎年急激な増加を示した. 80年代も従来飲酒機会の少なかった女性への飲酒習慣の普及に伴って増加傾向を保っていた. その後, 1992年以降は全体として微増ないし横ばいの傾向にあるとされている.

常習的な多量の飲酒は生活習慣病としてのアルコール性肝障害を惹起する²⁾. また, 飲酒習慣は高血圧症^{3,4)}, 高脂血症⁵⁾, 高尿酸血症⁶⁾, 糖尿病⁷⁾等の生活習慣病とも密接に関係するといわれている. われわれは健診受診者を対象に脂肪肝について調査を行った結果, 近年脂肪肝の著しい増加がみられ, その背景には飲酒, 糖尿病, 高脂血症, 内臓脂肪型肥満が関与していることを明らかにした⁸⁾.

今回, 東海大学病院健診センター受診者を対象に, 最近15年間の飲酒実態と生活習慣病との関係を明らかにするために調査を行った.

対象と方法

対象は1989年から2003年までの15年間における東海大学病院健診センターの初回受診者で, 計44,126名について調査した. 内訳は男性26,597名, 女性17,529名で, 平均年齢 46 ± 10.2 歳であった. 調査した15年間でおのおのの年度の初回受診者の平均年齢には差を認めなかった(分散分析). 飲酒の実態はアンケートによる自己申告形式で日本酒に換算して調査した. 飲酒による影響として, 肥満の有無, 脂肪肝の有無, 血圧, 各種生化学検査について検討した. 肥満の指標としてはBMI (body mass index; kg/m^2)を用い, 日本肥満学会の定義⁹⁾に従い, BMI25以上を肥満とした. 脂肪肝の診断は腹部超音波検査で行った. 脂肪肝の判定項目としては①肝腎コントラスト, ②高輝度肝, ③深部減衰, ④肝静脈不明瞭化の4つのうち, 前二者によって診断し, 必要に応じて後二者の所見を参考にした. すべての症例で判定のダブルチェックを行った. 生化学検査には空腹時血糖, HbA1c, トリグリセリド, 総コレステロール, HDLコレステロール, 尿酸, AST, ALT, γ -GTPをとりあげた. 解析には χ^2 検定を用いた.

結 果

1989年から91年の3年間では, 1日1合以上の飲酒習慣がある男性は調査対象の53.0%であっ

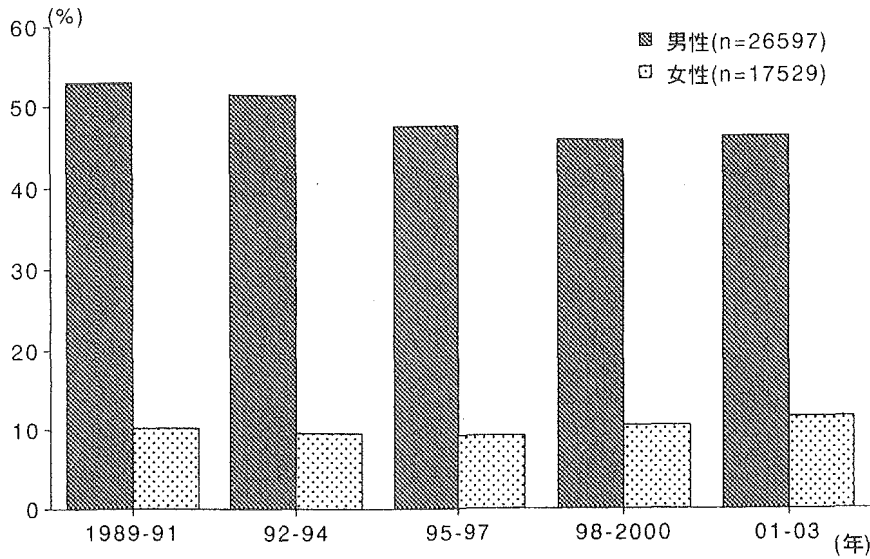
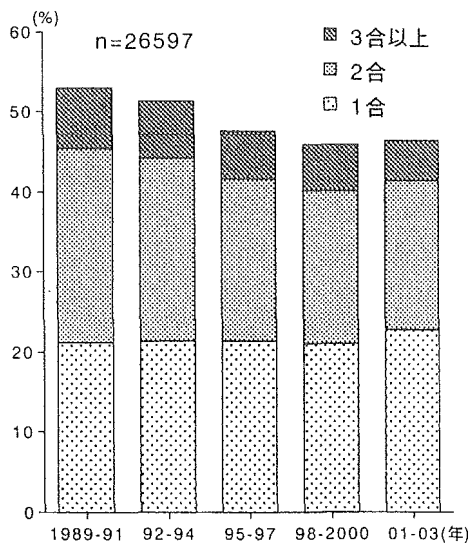


図1 飲酒率の推移 (1合以上の飲酒率)

a. 男性



b. 女性

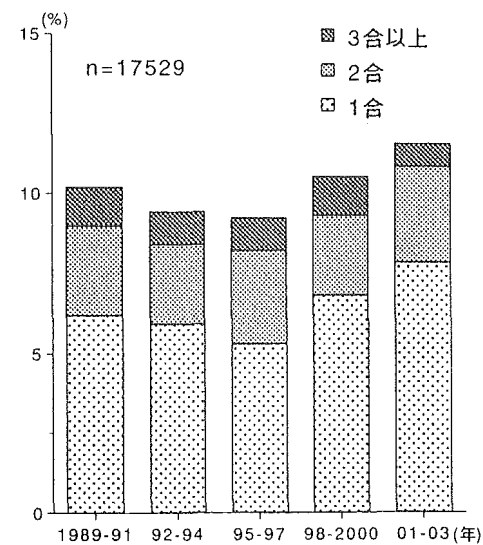
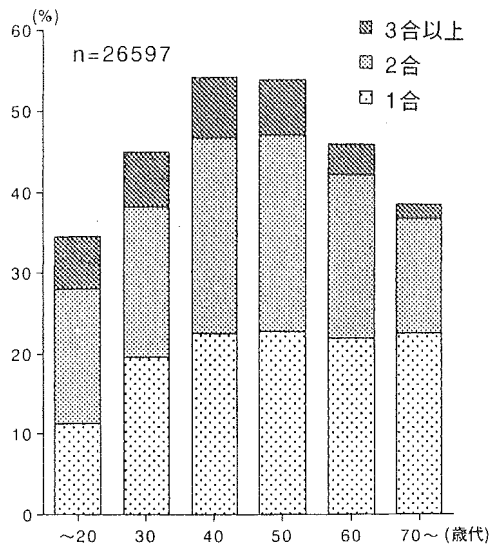


図2 性別飲酒率の推移

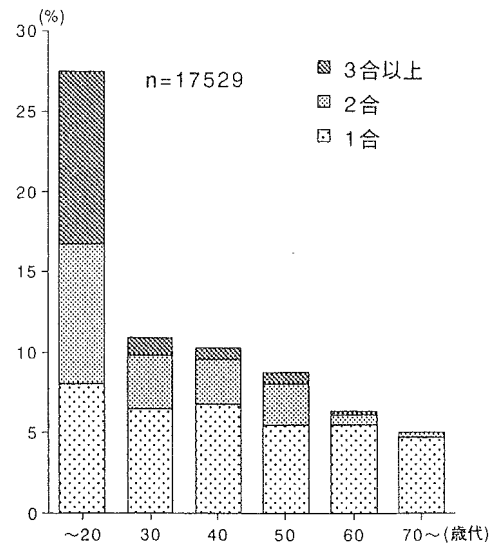
たが、徐々に減少して2001年から03年までの3年間では46.3%と約7%の減少が認められた。一方、女性では約10%前後で15年間での経年的な飲酒率の変化はほとんどみられなかった (図1)。

1日当たりの飲酒量別でみると、男性では2001年から03年までの最近3年間の1合飲酒者は22.7%、2合では18.7%、3合以上は4.9%であった。経年的な飲酒量別の推移をみると、1合飲酒者の割合はほとんど変化を認めないが、2合以上の飲酒者が減少している傾向があった (図2a)。女性では最近3年間で、飲酒なしが88.4%、1合の飲酒者は7.8%、2合では3.0%、3合以

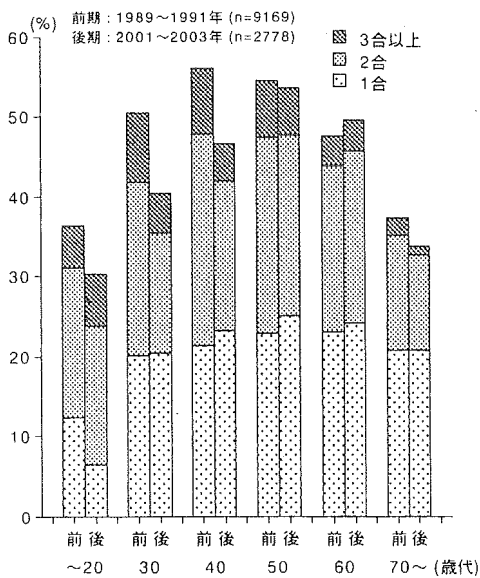
a. 男性



c. 女性



b. 男性 (推移)



d. 女性 (推移)

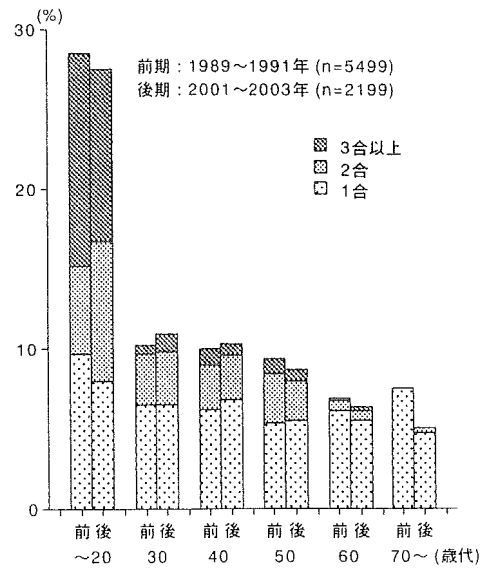


図3 性別年齢別飲酒率

上は0.7%であった。全体として経年的な変化はほとんどみられないが、1合の飲酒者が微増している傾向がみられた (図2b)。

性別年齢別では、男性の飲酒習慣は20歳代で34.4%、30歳代で45.0%、40歳代でピークとなり54.1%であった。以後飲酒習慣は漸減し70歳代では38.5%となった。20歳代から50歳代まで飲酒量の比率はほぼ同じだが、60歳以降は2合以上の割合が加齢と共に減少していた (図3a)。男性の年齢別飲酒習慣を1989年からの3年間で比較したところ、30歳代から40歳代にかけては、特に2合以上の飲酒習慣の減少が目立つ結果となった (図3b)。しかし50歳

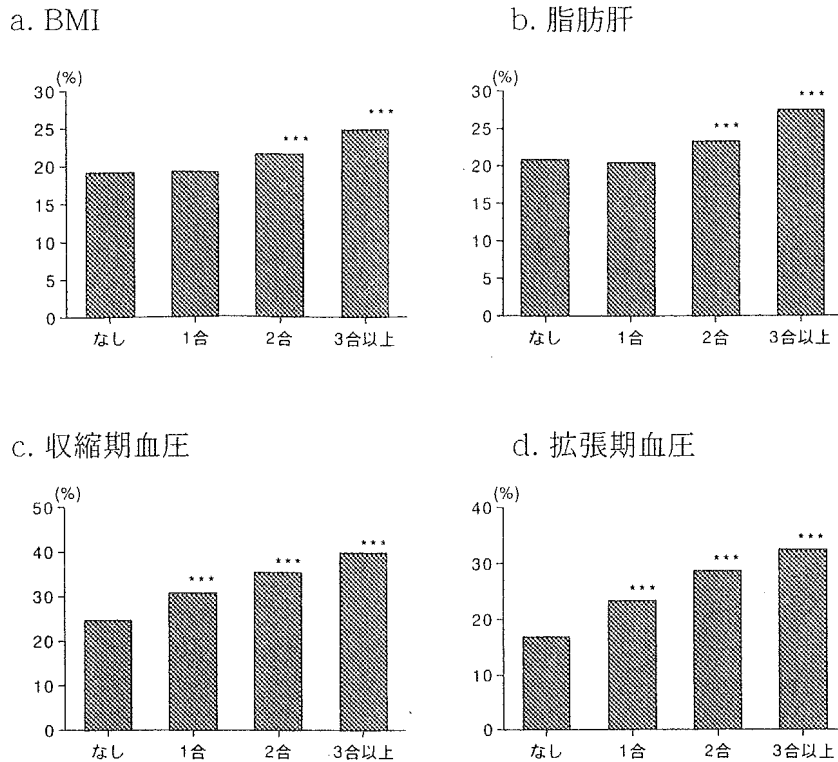


図4 飲酒による影響

a; BMI 25 kg/m^2 以上の割合, b; 脂肪肝有病率, c; 収縮期血圧 130 mmHg 以上の割合, d; 拡張期血圧 85 mmHg 以上の割合

***: $p < 0.0001$, $n = 44126$

代以上では飲酒率に大きな変化はなく, また30歳代以上での1合飲酒の比率にも差は認められなかった. 女性の年齢別では, 最も飲酒習慣が多い年代は20歳代の27.5%であるが, 30歳代では10.9%と急激に減少し, 以後漸減して70歳代ではわずか4.9%であった(図3c). しかし, 1合飲酒者は5%から8%と, どの年齢層にもほぼ同等の比率で認められた. 女性の年齢別飲酒習慣を15年前と最近で比較したが, 30歳代, 40歳代で飲酒率が微増している以外特に目立った変化は認められなかった(図3d).

次に飲酒による影響を検討した結果を示す. BMIが 25 kg/m^2 以上の肥満者の割合は飲酒なしで19.2%であったが, 2合以上の飲酒で21.8%と増加し, 3合以上では25.1%であった($p < 0.0001$)(図4a). 脂肪肝は飲酒なしで20.9%の有病率であったが, 2合以上の飲酒で23.3%と増加し, 3合以上では27.5%に脂肪肝を認めた($p < 0.0001$)(図4b).

血圧は飲酒量と共に高値となり, 収縮期血圧が130以上あるいは拡張期血圧が85以上の高血圧を示すものは, 飲酒なしでおおの24.7%, 16.7%であったものが, 飲酒量に依存して増加し, 1合では30.8%, 23.2%, 2合では35.6%, 28.6%, 3合以上では40.1%, 32.4%と増加を認めた($p < 0.0001$)(図4c,d).

高尿酸血症(7.1 mg/dl 以上)の有病率は, 飲酒なしで6.6%だったものが, 1合で13.9%, 2合で16.9%, 3合以上で18.9%と約3倍に増加した($p < 0.0001$)(図4e). 空腹時血糖が 126 mg/dl 以上の割合は, 飲酒なしで2.7%であったが, 2合で3.6%($p < 0.001$), 3合以上では5.1%

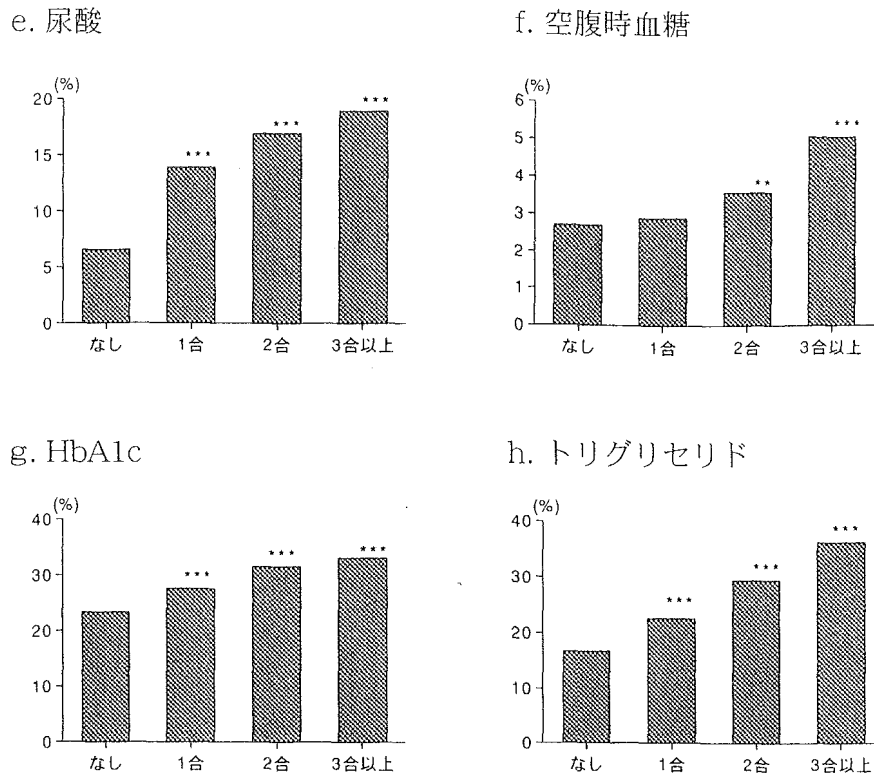


図4 飲酒による影響

e; 尿酸 7.1mg/dl 以上の割合, f; 空腹時血糖 126mg/dl 以上の割合,
g; HbA1c 5.9% 以上の割合, h; トリグリセリド 151mg/dl 以上の割合
** : $p < 0.001$, *** : $p < 0.0001$, $n = 44126$

($p < 0.0001$) と倍増した (図4f). HbA1cが5.9%以上のものは, 飲酒なしの23.3%から, 1合で27.5%, 2合で31.5%, 3合以上で33.1%と飲酒量に依存して増加した ($p < 0.0001$) (図4g).

高脂血症については, 151mg/dl以上の高トリグリセリド血症を呈したものは, 飲酒なしで16.6%であったが, 飲酒量に依存して増加し, 1合では22.5%, 2合では29.5%, 3合以上では36.2%であった ($p < 0.0001$) (図4h). 一方, 総コレステロールには用量依存性の変化はなく, 飲酒者でわずかに高コレステロール血症 (221mg/dl以上) の有病率が低下する結果であった (飲酒なし;23.7%, 1合;19.8% ($p < 0.0001$), 2合;20.0% ($p < 0.0001$), 3合以上;21.5% ($p < 0.05$)) (図4i). また, HDLコレステロールでは3合以上で低HDLコレステロール血症 (39mg/dl以下) の有病率が16.1%から11.5%に低下した ($p < 0.005$) (図4j).

肝機能障害について検討したところ, 飲酒量の増加に伴って異常値を示す頻度は増加した. AST31U/l以上の肝機能障害は, 飲酒なしで6.7%であったが, 飲酒量に依存して増加し, 1合では8.5%, 2合では12.8%, 3合以上では22.5%であった. 51U/l以上の中等度の肝機能障害は飲酒なし1.2%, 1合1.4%, 2合2.5%, 3合以上6.1%であった (図5a). ALTでは36U/l以上の肝機能障害は, 飲酒なしで10.7%であったが, 飲酒量に依存して増加し, 1合では12.0%, 2合では15.3%, 3合以上では21.1%であった. ALT51U/l以上の中等度の肝機能障害は飲酒なし4.9%, 1合5.0%, 2合6.2%, 3合以上8.8%であった (図5b). γ -GTPでは, 男性81U/l以上, 女性36U/l以上の軽度異常を含む肝機能障害は, 飲酒なしで7.3%であったが, 飲酒量に依存し

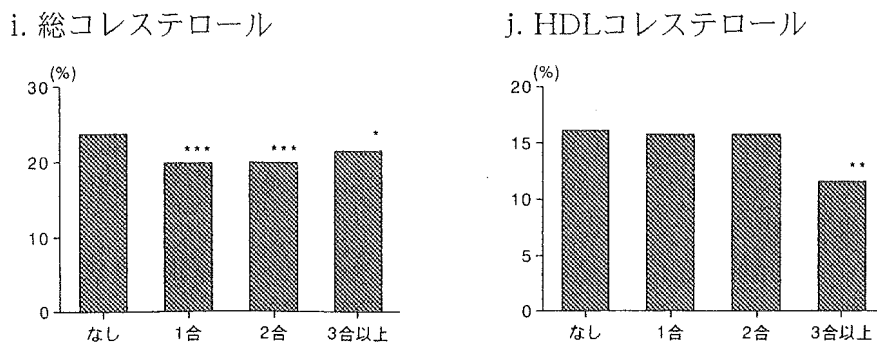


図4 飲酒による影響

i; 総コレステロール 221mg/dl 以上の割合,
 j; HDL コレステロール 39mg/dl 以下の割合
 *: p < 0.05, **: p < 0.005, ***: p < 0.0001, n = 44126

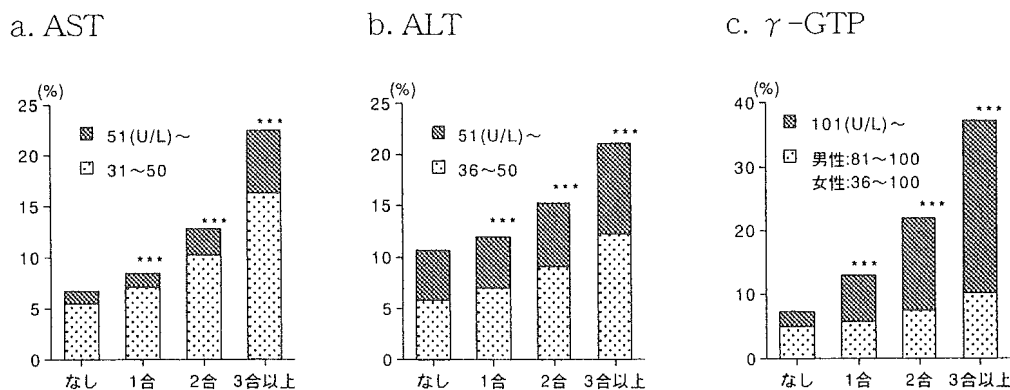


図5 飲酒による影響 (肝機能障害)

***: p < 0.0001, n = 44126

て増加し、1合では13.0%、2合では21.9%、3合以上では37.3%であった。γ-GTP101U/l以上の中等度の肝機能障害は飲酒なし2.3%、1合7.3%、2合14.3%、3合以上27.0%であった(図5c)。

考 察

今回、神奈川県西部を医療圏とする地域で健診受診者を対象として、飲酒の実態と生活習慣病との関係を明らかにするため調査を行った。経時的な比較のため解析対象をおのおのの年度の初回受診者に限ったが、結果的に平均年齢には差を認めず、年齢調整は行っていない。2001年から2003年の3年間では、1日1合以上の飲酒習慣がある男性は調査対象の46.3%で、女性では11.6%であった。1990年から1999年の10年間の国民栄養調査に基づき解析した結果によると、飲酒習慣を有するものは1999年では男性51.2%、女性8.4%であった¹⁰⁾。また、平成13年度国民生活基礎調査によると飲酒習慣は男性54.6%、女性23.0%で、そのうち男性では4割近

く、女性では2割近くが平均2合以上の飲酒量であったと報告されている¹¹⁾。これらの調査で女性の飲酒率が異なっている理由は明らかにされていないが、調査方法や回答率の違い、飲酒習慣不明者の扱いに起因する可能性がある。われわれの結果では女性の飲酒率が前者の成績に近似していた。男性ではこれら全国調査の数字に比較的一致していた。したがって、健診受診者というバイアスはあるものの、大量飲酒者を除いた概ね健康な集団という点では疫学的な検討に供するには十分なものと考えられた。

男性の場合、経年的な飲酒量別の推移をみると、1合の飲酒者の割合は変化を認めないが、2合以上の飲酒者が減少している傾向があった。これは対象が健診受診者であったため、昨今の健康意識の高まりを反映したものと思われた。女性では全体として経年的な変化はほとんどみられないが、1合の飲酒者が微増している傾向がみられた。ワイン・発泡酒ブームによる女性の飲酒量増加¹²⁾を反映している可能性が考えられた。国民栄養調査に基づき解析した結果では女性の飲酒率は1990年で5.9%、1999年で8.4%と経年的な増加が示唆されている¹⁰⁾。

男性の飲酒習慣は20歳代から加齢と共に漸増し、40歳代でピークとなる結果であったが、これは接待等の飲酒や晩酌の習慣を反映しているものと思われた。60歳以降の飲酒率の減少は仕事上の飲酒がなくなることに加え、2合以上の割合が減ってきていることから、いわゆる「飲めなくなった」状態をみている可能性も考えられた。飲酒習慣を1989年からの3年間と最近の3年間で比較したところ、30歳代から40歳代にかけて、2合以上の飲酒の減少が認められるものの、他は大きく変わるところはなかった。平成12年度にまとめられた「21世紀における国民健康づくり運動」いわゆる「健康日本21」では、節度ある適当な飲酒として1合相当が適当である知識を普及することが目標とされている¹³⁾が、健診受診者にあってもさらなる啓蒙が必要であると考えられた。

女性の飲酒習慣は20歳代で27.5%と男性の34.4%に比して大きく変わらないものの、30歳代では10.9%と急激に減少し以後漸減する点で男性と大きく異なっていた。30歳代以降に飲酒率が急激に減少する理由として、妊娠・出産による飲酒習慣の中止の影響があるものと推察された。30歳代、40歳代で15年前に比して飲酒率が微増していることは女性の社会進出と関係があるかもしれない。

飲酒による影響では、肥満者の割合の増加と脂肪肝の増加がみられたが、いずれも2合以上の飲酒で差がみられており、1合の飲酒はこれらに影響を与えていなかった。これは、1合相当が適当な飲酒であるとの一つの根拠になるかもしれない。空腹時血糖も同様に2合以上で影響を認める結果であった。飲酒は糖尿病の増悪因子である可能性を指摘されているが、同時に適正飲酒は糖尿病罹患の危険を低下させるとの報告もある⁷⁾。血圧は飲酒量と共に高値となる結果であったが、これは飲酒が性、年齢、肥満、食塩摂取等から独立して関与するという従来からの報告³⁴⁾と一致していた。高尿酸血症は飲酒量に依存して有病率が増加する結果を得た。飲酒が痛風発作の危険因子になることが12年間にわたる大規模prospective studyでも証明されている⁶⁾。高脂血症では1日30g程度の飲酒では血清コレステロール、トリグリセリドの上昇は認められず¹²⁾、血中HDLコレステロールはむしろ増加するという報告がある^{7,12,13)}。飲酒によりlipoprotein lipaseが増加することがその理由と考えられている¹⁴⁾。疫学的データからは、虚血性心疾患の発症頻度と逆相関するHDLコレステロール値が極小値となる飲酒量として1合が推奨されている。実際、1日に34g以下の飲酒者は総死亡率、心血管系疾患による死亡率ともに非飲酒者よりも低いという報告がある¹⁵⁾。しかしわれわれの検討では、HDLコレステロールでは3合以上で有病率が16.1%から11.5%に低下しており、いわゆるJカーブは認められなかったが、

その理由は不明であった。

飲酒習慣は肥満、脂肪肝、高血圧、糖尿病、高トリグリセリド血症、高尿酸血症と関連することが示されたが、これらはアルコールによる直接作用に加え、飲酒という行為を取り巻く生活習慣に起因する要素も含まれると推察された。

結 語

最近15年間では男性の飲酒率は53.0%から徐々に減少して46.3%となった。一方、女性では飲酒率の変化はほとんどなく、2001年では11.6%であった。飲酒という生活習慣は肥満、脂肪肝、高血圧、糖尿病、高トリグリセリド血症、高尿酸血症と関連することが示された。

文 献

- 1) 厚生統計協会：厚生指標 2000年「国民衛生の動向」pp.91-92, 2000.
- 2) 堀江義則, 石井裕正：食習慣とアルコール性肝障害. 医学のあゆみ, **202**(12) : 973-978, 2002.
- 3) Klatsky, A.L., Friedman, G.D., Siegelau, A.B. and Gerard, M.J.: Alcohol consumption and blood pressure - Kaiser-Permanente Multiphasic Health Examination data. N. Engl. J. Med., **296** : 1194-1200, 1977.
- 4) Marmot, M.G., Elliott, P., Shipley, M.J., Dyer, A.R., Ueshima, H., Beevers, D.G., Stamler, R., Kesteloot, H., Rose, G. and Stamler, J.: Alcohol and blood pressure: the INTERSALT study. BMJ, **308** : 1263-1267, 1994.
- 5) Lieber, C.S., Jones, D.P., Mendelson, J. and DeCarli, L.M.: Fatty liver, hyperlipemia, and hyperuricemia produced by prolonged alcohol consumption, despite adequate dietary intake. Trans. Assoc. Am. Physicians, **76** : 289-300, 1963.
- 6) Choi, H.K., Atkinson, K., Karlson, E.W., Willett, W. and Curhan, G.: Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. Lancet, **363** : 1277-1281, 2004.
- 7) Bell, D.S.H.: Alcohol and the NIDDM patient. Diabetes Care, **19** : 509-513, 1996.
- 8) Kojima, S., Watanabe, N., Numata, M., Ogawa, T. and Matsuzaki, S.: Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. J. Gastroenterol., **38** : 954-961, 2003.
- 9) 日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会：松澤佑次, 井上修二, 池田義雄, 坂田利家, 齋藤 康, 佐藤祐造, 白井厚治, 大野 誠, 宮崎 滋, 徳永勝人, 深川光司, 山之内国男, 中村 正：新しい肥満の判定と肥満症の診断基準. 肥満研究, **6** : 18-28, 2000.
- 10) 尾崎米厚, 松下幸生, 白坂智信, 廣 尚典, 樋口 進：国民栄養調査を用いたわが国の成人飲酒者割合, 多量飲酒者割合の推計. 厚生指標, **51**(8) : 22-26, 2004.
- 11) 小池康浩：飲酒・喫煙に関する調査結果－平成13年国民生活基礎調査（健康票）より－. 厚生指標, **50**(4) : 1-5, 2003.
- 12) Clevidence, B.A., Reichman, M.E., Judd, J.T., Muesing, R.A., Schatzkin, A., Schaefer, E.J., Li, Z., Jenner, J., Brown, C.C., Sunkin, M., Campbell, W.S. and Taylor, P.R.: Effects of alcohol consumption on lipoproteins of premenopausal women: A controlled diet study. Arterioscler. Thromb. Vas. Biol., **15**(2) : 179-184, 1995.
- 13) Renaud, S. and de Lorgeril, M.: Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. Lancet, **339** : 1523-1526, 1992.

- 14) Taskinen, M.-R., Välimäki, M., Nikkilä, E.A., Kuusi, T., Ehnholm, C. and Ylikahri, R.: High density lipoprotein subfractions and postheparin plasma lipases in alcoholic men before and after ethanol withdrawal. *Metabolism*, 31(11) : 1168-1174, 1982.
- 15) Marmot, M.G., Rose, G., Shipley, M.J. and Thomas, B.J.: Alcohol and mortality: a U-shaped curve. *Lancet*, 1(8220 Pt 1) : 580-583, 1981.

IX. 除菌療法に用いる主要薬物の最新の知見

クラリスロマイシン (CAM)

Clarithromycin (CAM)

峯 徹哉 松嶋成志

Key words: クラリスロマイシン耐性, MIC, point mutation, メトロニダゾール耐性

はじめに

日本消化器病学会の *Helicobacter pylori* 治験検討委員会の進言もあり¹⁾, 胃・十二指腸潰瘍に対する *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の除菌療法が 2000 年 11 月より保険適用となった. そのレジメンとしてランソプラゾール (LPZ), アモキシシリン (AMPC), クラリスロマイシン (CAM) の 3 剤が正式に認可された. 一方, 米国ではメトロニダゾールを中心としたレジメンが行われているが, そのために米国ではメトロニダゾール耐性菌が増加しているのが現状である.

1. クラリスロマイシンの作用について

H. pylori に対する除菌の目的でクラリスロマイシンは用いられているが, マクロライド系の薬剤は直接作用としての抗炎症作用も有してい

ることが報告されている²⁾. その作用としてクラリスロマイシンが LPS (リポポリサッカライド) の情報伝報機構を抑制すると考えられているためである. しかし, 予想に反してクラリスロマイシンは *H. pylori* の LPS による情報伝達機構は抑制しないことが判明した³⁾.

2. *H. pylori* のクラリスロマイシン耐性

様々な投与法で除菌療法を行った症例の *H. pylori* に対してクラリスロマイシン耐性を調べてみると, 著者らのデータでは表 1 に示すようにクラリスロマイシンの最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) が $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ まで除菌率は 90% 以上であった⁴⁾. しかもクラリスロマイシンの投与量にかかわらず (400 mg/日, 600 mg/日, 800 mg/日), MIC が $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ 未満であればほとんど 80–90% 除菌でき,

表 1 Clarithromycin および amoxicillin のブレイクポイントと併用による除菌率⁴⁾

ブレイクポイント (MIC: $\mu\text{g}/\text{ml}$)		除菌例数/対象例数	除菌率 (%)
clarithromycin	amoxicillin		
S (≤ 0.25)	S (≤ 0.03)	232/251	92.4
S (≤ 0.25)	S 以外	24/28	85.7
S 以外	S (≤ 0.03)	5/14	35.7
S 以外	S 以外	1/9	11.1
計		262/302	

Tetsuya Mine, Masashi Matsushima: Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, University of Tokai School of Medicine 東海大学医学部 内科学系 消化器内科学

表2 *H. pylori* に対する clarithromycin の MIC および投与条件と除菌率⁴⁾

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	例数 (除菌率%)	投与量別除菌率			投与期間別除菌率			残存数						
		投与量 (mg/日)	除菌例/ 対象例	除菌率 (%)	投与期間 (日)	除菌例/ 対象例	除菌率 (%)	株数	AMPC MIC ($\mu\text{g/ml}$)					
≤ 0.015	41 (92.7)	400	18/18	100	7	2/2	100							
					14	16/16	100							
		600	17/20	85.0	7	4/6	66.7			2	≤ 0.015 , ≤ 0.015			
					14	13/14	92.9			1	0.03			
					800	3/3	100			7	3/3	100		
0.03	55 (90.9)	400	22/24	91.7	7	2/2	100	2	≤ 0.015 , ≤ 0.015					
					14	20/22	90.9							
		600	19/22	86.4	7	12/15	80.0			3	0.03, ≤ 0.015 , ≤ 0.015			
					14	7/7	100							
					800	9/9	100					7	9/9	100
0.06	87 (93.1)	400	54/58	93.1	7	6/7	85.7	1	≤ 0.015					
					14	48/51	94.1			3	0.12, ≤ 0.015 , ≤ 0.015			
		600	18/19	94.7	7	12/13	92.3			1	≤ 0.015			
					14	6/6	100							
					800	9/10	90.0					7	9/10	90.0
0.12	75 (90.7)	400	43/49	87.8	7	3/5	60.0	2	0.06, ≤ 0.015					
					14	40/44	90.9			4	≤ 0.015 , ≤ 0.015 , 0.06, 0.06			
		600	21/21	100	7	12/12	100							
					14	9/9	100							
					800	4/5	80.0					7	4/5	80.0
0.25	21 (90.5)	400	11/13	84.6	7	2/2	100	2	≤ 0.015 , 0.03					
					14	9/11	81.8							
		600	5/5	100	7	3/3	100							
					14	2/2	100							
					800	3/3	100					7	3/3	100

しかも MIC が $0.25 \mu\text{g/ml}$ であっても 600mg/日 , 800mg/日 では 100% 除菌されていた。これよりクラリスロマイシンのブレイクポイントは $0.25 \mu\text{g/ml}$ 以下でありそれを感性とした。更に

様々な報告と合わせて考えて、耐性の MIC は $1 \mu\text{g/ml}$ 以上とした(表2)。

表 3 Time course of resistance to clarithromycin⁵⁾

	pre-treatment	2 months from entry	5 months from entry
No. 1 (GU)	MIC=1.56	MIC≤0.025	MIC≤0.025
No. 2 (GU)	MIC≤0.025	MIC≤3.13	MIC≤1.56
No. 3 (DU)	MIC≤0.025	MIC≤0.025	MIC≤1.56
No. 4 (DU)	MIC≤0.025	MIC≤0.025	MIC≤0.025
No. 5 (DU)	MIC≤0.025	MIC≤0.025	MIC≤0.025

表 4 Relationship between clarithromycin breakpoint and 23S rRNA point mutation of *Helicobacter pylori* isolates⁹⁾

clarithromycin breakpoint ^{a)} (μg/ml)		isolates			
		total	point mutation		
			A2142G	A2143G	non ^{b)}
≤0.25	S	279	0	0	279
0.5	I	2	0	0	2
≥1	R	21	2	19	0

3. クラリスロマイシン耐性の機序

著者らは、クラリスロマイシンの投与を行うと感性のものが耐性になることも報告している⁵⁾(表 3)。一例を示すと、No. 3 の十二指腸潰瘍の症例は除菌前の *H. pylori* の MIC が 0.025 であったのが除菌後 5 カ月後には MIC は 1.56 と非常に高くなって耐性を示している。このように除菌療法を行うと除菌できなかった症例の *H. pylori* に対するクラリスロマイシンの MIC が上昇する症例もある。しかし、この場合、胃内に 1 種類の *H. pylori* のコロニーしかいないのかどうかははっきりしない。すなわち、抗生剤の投与によってクラリスロマイシン耐性菌のみ残った可能性は否定できない。しかし、なぜ、*H. pylori* が耐性菌になるのであろうか。*H. pylori* の主なクラリスロマイシン耐性機構は⁶⁻⁸⁾、23S rRNA 遺伝子の 2142 あるいは 2143 番目のアデニン(A) のグアニン(G)あるいはシトシン(C)への point mutation であり、小林らの報告でも(表 4 示すように)同様の報告であった⁹⁾。最近、2717 番目¹⁰⁾ や 2182 番目^{11,12)} のアミノ酸のチミン(T)からシトシン(C)への変異が認められる株も存在することが判明した¹⁰⁾。

4. クラリスロマイシン耐性 *H. pylori* の現状

我が国と異なり外国では *H. pylori* に対する除菌療法としてクラリスロマイシンよりもメトロニダゾールが用いられてきた。そのために海外ではメトロニダゾール耐性菌が高い割合を占めているという結果も報告されている。特に低開発国で高いとされている¹³⁾。我が国では除菌療法としてアモキシシリン以外の抗菌薬はクラリスロマイシンしか保険適用となっていない。現在の状況を考えると 10-20% の除菌不成功例が蓄積されていくので、クラリスロマイシン耐性菌が海外のメトロニダゾール耐性菌と同様に増加しているということが推定される。除菌率についても年代ごとに低下することが推測されているが、東海大学消化器内科の症例ではその傾向は認められていない(図 1)。しかし、これには地域差もあるのではないと思われる。

おわりに

現在、クラリスロマイシン耐性の *H. pylori* が増加していると思われる。このためには一刻も早く 2 次除菌療法を確立するのが重要ではないかと思われる。

■ 文 献

- 1) 日本消化器病学会 *Helicobacter pylori* 治験検討委員会: *Helicobacter pylori* 治験ガイドライン. 日消誌 96: 199-207, 1999.
- 2) Jaffe A, et al: Long-term azithromycin may improve ling function in children with cystic fibrosis. Lancet 351: 420, 1998.
- 3) Park JY, et al: Macrolide-affected Toll-like receptor 4 expression from *Helicobacter pylori*-infected

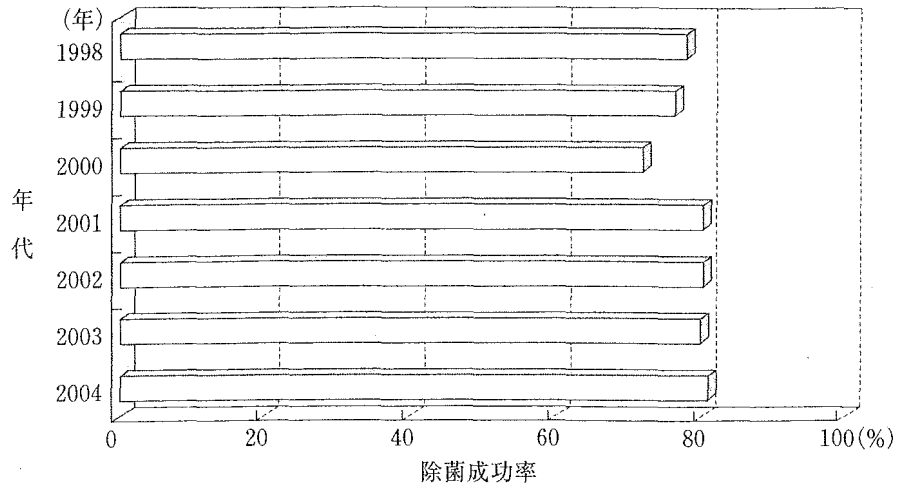


図1 除菌成功率の年次変化
(東海大学消化器内科 HP 除菌外来)

monocytes does not modify interleukin-8 production. FEMS Immunol Med Microbiol 44: 171-176, 2005.

- 4) 那須 勝ほか: *Helicobacter pylori* 除菌療法における clarithromycin および amoxicillin のブレイクポイント制定に関する報告書. 日本化学療法学会雑誌 48: 561-567, 2000.
- 5) Suzuki J, et al: Assessment of a new triple agent regimen for the eradication of *Helicobacter pylori* and the nature of *H. pylori* resistance to this therapy in Japan. Helicobacter 3: 59-63, 1998.
- 6) Versalovic J, et al: Point mutations in the 23S rRNA gene of *Helicobacter pylori* associated with different levels of clarithromycin resistance. J Antimicrob Chemother 46: 283-286, 1997.
- 7) Taylor DE, et al: Cloning and sequence analysis of two copies of a 23S rRNA gene from *Helicobacter pylori* and association of clarithromycin resistance with 23S rRNA mutations. Antimicrob Agents Chemother 41: 2621-2628, 1997.
- 8) Garcia-Arata MI, et al: Mutation on 23S rRNA in *Helicobacter pylori* conferring resistance to erythromycin do not always confer resistance to clarithromycin. Antimicrob Agents Chemother 43: 374-376, 1999.
- 9) 小林寅喆ほか: *Helicobacter pylori* に対する clarithromycin の break point と 23S rRNA 遺伝子の point mutation の相関について. 日本化学療法学会雑誌 49: 236-240, 2001.
- 10) Fontana C, et al: New site of modification of 23S rRNA associated with clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 46: 3765-3769, 2002.
- 11) Kim KS, et al: Mutations in the 23S rRNA gene of *Helicobacter pylori* associated with clarithromycin resistance. J Korean Med Sci 17: 599-603, 2002.
- 12) Khan R, et al: T2182C mutation in 23S rRNA is associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* isolates obtained in Bangladesh. Antimicrob Agents Chemother 48: 3567-3569, 2004.
- 13) Dunn BE, et al: *Helicobacter pylori*. Clin Microbiol Rev 10: 720-741, 1997.

胆膵疾患患者の早期診断と治療について

峯 徹哉



- ▶ 胆膵の悪性疾患の早期診断は不十分である。
- ▶ 良性の胆膵疾患で診断の迅速性が求められるものがある。
- ▶ 胆膵疾患で悪性の high risk 群が存在する。

“早期診断” というと

悪性疾患について早期診断とは2つの意味をもつ。ひとつは一般的に使われているように早期の癌を見つけるという意味と、もうひとつは病変が発見されても悪性良性の診断がつかないことや緊急性を要する疾患の診断もあるので、その診断を早くするという意味がある。特に嚢胞性膵疾患に、悪性なのか良性なのか診断に迷うことが多い。これに引きかえ良性の場合は、圧倒的に胆膵疾患においては結石に伴う炎症のことが多く、いかに早く診断して治療するかということの意味する。このように“早期診断”という言葉にはさまざまな意味が込められている。一般的には上部消化管、下部消化管で行われているように、可能な限り早期の癌を診断することを意味する場合が多い。そういう意味での“早期診断”であれば胆膵の悪性疾患に対してはかなり厳しい状況にある。

いまだに、膵癌取扱い規約においても早期膵癌の規定はない。これは定義についてはさまざまな意見があるためでもあり、Stage I (膵腫瘍が2.0 cm 以下)で膵実質内にとどまり、リンパ節転移を伴わないものとする意見¹⁾もあるが、T1で膵内の限局している場合でも5年生存率は61.8%である²⁾。このように通常型膵癌は他の癌と異なり、予後が著しく悪い。膵癌に対してはやはりより微小な癌を見つけるための方法を考えなくてはいけない。

胆道癌では早期胆管癌および早期胆嚢癌の診断基準ができているが、早期胆管癌は粘膜(m)内または線維筋層(fm)にとどまる癌をいい、早期胆嚢癌は固有筋層(mp)までの癌で、両者ともリンパ節転移の有無は問わないということになっている³⁾。胆道癌についても他の臓器の癌と比較し予後は悪い。

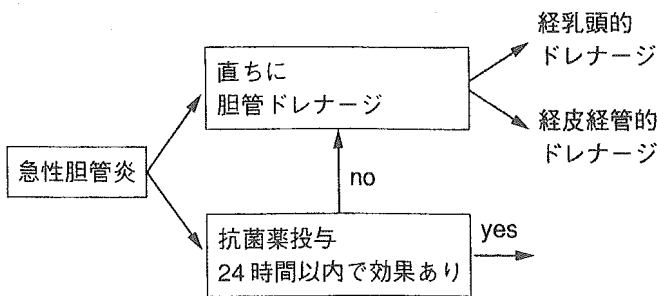


図1 急性胆管炎の治療手順

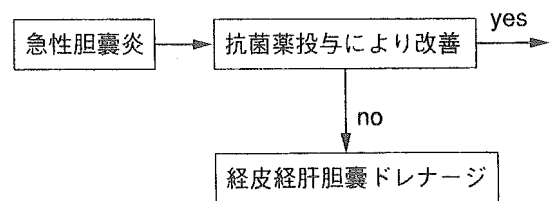


図2 急性胆嚢炎の治療手順

1. 良性胆膵疾患についての早期診断—より迅速な対応が求められるもの

良性疾患において一番早く診断治療しなければいけない(早期診断)のが、急性胆管炎と重症急性膵炎である。急性胆管炎のなかでも AOSC (acute obstructive suppurative cholangitis; 急性閉塞性化膿性胆管炎) は、24 時間以内に治療をしないと 30% の患者が亡くなるともいわれている。その診断は Charcot 3 徴か Reynolds の 5 徴の臨床症状により胆道疾患を疑い、血液データ、腹部超音波あるいは腹部 CT あるいは MRCP (磁気共鳴膵胆管造影) で原因疾患まで特定できる。治療法については抗菌薬を投与するのみでは改善しないことが多く、胆管ドレナージをすることが多い (図 1)。アプローチとしては経乳頭的に行うかあるいは経皮経肝的に行うことになる。ここで重要な点は AOSC の場合は時機を逸すると死亡するということを心に刻むことである。良性疾患では死亡することは少ないと思われがちであるが、良性疾患であっても急速に死に向かうこともあるという典型的な疾患である。

しかし、AOSC の場合 DIC (播種性血管内凝固) を併存していることもあるので、その場合は非観血的な処置である経乳頭的ドレナージが良い。

2. 良性胆膵疾患の早期診断—少し迅速性を求められるもの

多くは慢性的な病態で発見されることが多い。慢性膵炎、胆嚢ポリープ、胆嚢結石症、胆嚢腺筋腫症はまさにそれである。それに加えて、急性疾患のなかでも急性膵炎、慢性膵炎の急性増悪、胆嚢炎や胆管炎などは急激の発症であるが、胆管炎や重症急性膵炎と少し対応が異なる。

例えば胆管炎と異なり急性胆嚢炎については約 8 割くらいが抗菌薬の投与により改善する。抗菌薬投与によって 1~2 日多少時間をみてもよい (図 2)。

急性膵炎に対する診断治療手順法

重症急性膵炎についてはまず診断基準を満たし

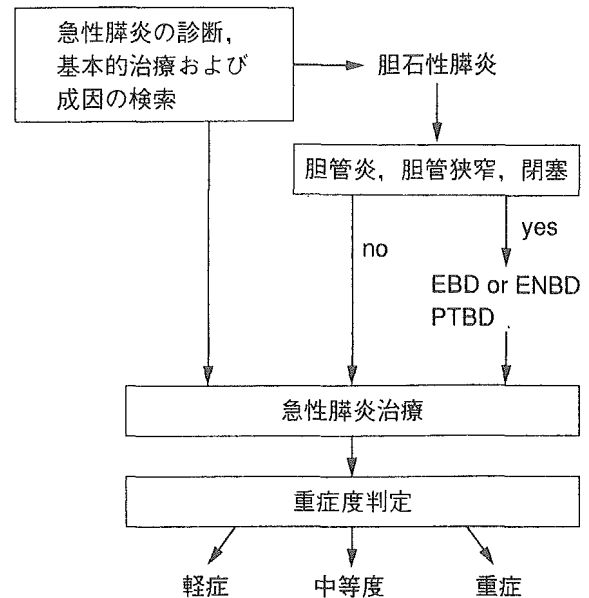


図 3 急性膵炎に対する診断治療手順
EBD: 内視鏡的胆道ドレナージ, ENBD: 経鼻胆管ドレナージ, PTBD: 経皮経肝胆道ドレナージ

ているかどうかを把握する。その後、アルコール性膵炎あるいは特発性膵炎と胆石性膵炎を見きわめ、治療にはいらないといけない。胆石性膵炎の場合は当然 ERCP (内視鏡的逆行性膵胆管造影) は禁忌ではなく ERCP を用いた総胆管結石切石術を行うことになる。アルコール性膵炎や特発性膵炎であれば ERCP は禁忌である。

図 3 にあるようにいかに胆石性膵炎を拾い上げるかということと、重症急性膵炎に対していかに早期に診断治療を行うかにかかっている。重症急性膵炎については、当初のスコアリングで中等症であっても急に重症化する例もあるので、慎重に経過を追わなければいけない。

いかに悪性の胆膵疾患を早期に見つけるか

腹部超音波、腹部 CT が臨床の場に登場して久しい。しかも現在腹部超音波は集団検診にも取り入れられている。しかし、本当に早期膵癌、早期胆道癌の発見数は増加しているのであろうか。残念ながら答えは NO である。まず腹部超音波検査には限界が多いことを認識すべきである。超音波検査には常に天敵がつきまとう。それは脂肪と

ガスである。しかも、胆道の一部や膵臓は奥まったところにあるので診断がしにくい。腸管のガスや皮下脂肪により邪魔されることが非常に多い。現実として腹部超音波では早期膵癌は mass よりも膵管の拡張で発見されることが多い。腹部 CT は mass そのものを把握するものであり、膵癌は膵管から発生するものであり、より早期の変化はむしろ mass の増大ではなく膵管の変化として認識されるものであるために、腹部 CT での早期膵癌の拾い上げが十分ではないのではないかと思われる。

1) 膵管および胆管からのアプローチをするにはどうしたらよいか。

従来では ERCP が唯一の選択肢として考えられていたが、ERCP にはどうしても偶発症がつきまとう。その代替と考えられているのが MRCP である。昔は正常の主膵管も描出できなかったが現在の機種であれば何とか主膵管は描出できる。しかし、分岐レベルの描出はほとんどできない。残念であるが今の MRCP の画像では早期膵癌の発見はかなり難しいが、今後の機器の進歩により診断可能になる日は訪れると思われる。

2) high risk の患者をチェックする。

膵癌の high risk の患者はどのような患者であろうか。慢性膵炎の病態は膵癌はもとより癌の high risk 群と考えられる。しかも、糖尿病群も膵癌の high risk 群である。一般的には糖尿病が急に悪化するか急に出現したときには膵癌を念頭におくといわれているが、糖尿病自体が膵癌の

high risk であることを認識し、定期的に膵臓の検査を行うべきである⁴⁾。さらに遺伝性膵炎も膵癌の high risk 群に入っている。胆道については膵胆管合流異常症や膵管内乳頭粘液腫瘍も通常型膵癌の high risk 群と考えられている胆嚢癌 (20.7%)、胆管癌 (5.3%) の発症の high risk 群となり、膵胆管合流異常の多くは胆嚢粘膜の過形成を呈することが多いので腹部超音波で発見されることが多い。MRCP でも診断可能である。さらに陶器様胆嚢も胆道癌の high risk 群と考えて経過をみていく必要がある。

●おわりに 手術を行える悪性の胆膵疾患患者の数は少ない。しかも、完全治癒が見込まれる悪性の胆膵疾患患者も非常に少ないのが現状である。これからは診断機器(特に MRI)の診断能改良を希望することと、ターゲットを絞ってより綿密に経過を追う必要がある。

文献

- 1) Furukawa H, et al : Clinicopathologic features of small pancreatic adenocarcinoma. Cancer 78 : 986-990, 1996
- 2) 杉山政則・他 : 外科の求める膵・胆道癌の早期診断. 消化器内視鏡 11 : 1103-1107, 1999
- 3) 日本胆道外科研究会(編) : 外科病理 胆道癌取扱い規約, pp 105-107, 金原出版, 1997
- 4) Yamaguchi K, et al : Recent advances in diagnosis of pancreatic cancer. Gan To Kagaku Ryoho 35 : 612-616, 2005
- 5) 峯 徹哉 : 胆道癌の high risk 群. 消化器内視鏡 11 : 1135-1139, 1999

専門医のための消化器病学

監修 小俣政男・千葉 勉
編集 白鳥康史・下瀬川徹・木下芳一・金子周一・榎田博史

●B5 頁656 2005年
定価 15,750円(本体 15,000円+税5%)
[ISBN4-260-10672-4]

病態の理解を軸に、疾患を総合的に捉えることを第一義とした消化器病学の新しいテキスト。「なぜ発症するのか」「なぜそのような症状を呈するのか」といった日常の診療で生じる「なぜ？」に対して、病態メカニズムから生理学的な根拠に基づいて説明。最新のトピックスも随所に挿入。一歩先を行く専門医のための解説書。

る。したがって、血液は生命に必要なあらゆる要素を含んでいる。さらに、血液は外部からやってきた組織の性質に作用するあらゆる影響に対する因子の媒体として働く。血液はその壁を隔てて存在する細胞の生命維持のために、血液の外部の環境の変化から細胞を守るためにある一定の定常状態を維持する働きをしている、というのである。

二、ストレッサーに 対する反応とは

これらの一連の生体防御反応と考えることができるのであるが、Selyeは適応の維持の獲得と考え「一般適応症候群」と名づけて研究を進めた。この症候群は次の(1)-(2)-(3)の三段階に分けて考えられている。

一方、身体の局所でストレッサーに曝されたりした場合でも、局所的に非特異的反応が起こることとSelyeは証明し、これを「局所適応症候群」と名づけた。変性、萎縮、壊死、炎症、肥大、増殖などがこの反応に当たるとしている。

(1) 警告反応期

この時期は外的刺激に曝されて生体ショックを受けるショック相と、それに対して生体が防御機構を働かせ始める反ショック相に分けられる。ショック相では、体温の低下、血圧・血糖の低下、神経系の活動抑制、筋緊張低下、血液の濃縮、白血球の減少に続く増加、胃びらんなど、生体が刺激に曝されてダメージを受けた状態となる。

(2) 抵抗期

引き続き同じストレッサーに曝され続けると、そのストレッサーに対する抵抗力も増大し、適応状態に入る。この時期、副腎皮質は肥大する。この時期に新たな他のストレッサーに曝されると、今度は警告反応期とは異なり、抵抗力は弱まっている。

(3) 疲弊期

さらにストレッサーが続くと、抵抗力が弱まり疲弊してくる。

三、ストレスに 関係する 消化管疾患

このようなストレッサーに対す

る生体反応として消化管がどのような反応をみせるかを、疾患別に考えてみたい。ストレスと関係のある消化管疾患として、

(1) 呑気症 (aerophagia)

(2) 食道アカラシア (esophageal achalasia)

(3) 機能的胃腸症 (functional dyspepsia; FD)

(4) 急性胃粘膜病変 (acute gastric mucosal lesion; AGML)

(5) 消化性潰瘍

(6) 過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome; IBS)

(7) 潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis; UC)

などが挙げられる。以下に、それぞれについて解説する。

(1) 呑気症 (aerophagia)

ストレスによるゲップ、胃拡張、腹部膨満を生ずる。症状のある時とない時にX線検査を行い、胃拡張の有無を判断することにより診断できる。胃拡張については上部消化管造影、内視鏡検査を行い、器質的な変化のないことを確かめ

ることも重要である。

(2) 食道アカラシア (esophageal achalasia)

主に嚥下障害を主訴とし、器質的な狭窄はなく副交感神経刺激の不完全作動により、食道蠕動の欠如と下部食道括約筋 (lower esophageal sphincter; LES) にもガストリンに対し過剰反応を示すがその機序は不明であり、しかも通常高ガストリン血症はみられない。

本疾患は小児にも発症するが稀であり、青年期から中年に至る年齢で症状が顕著になる。性差はなく、罹患者は年間で一〇万人に一人ぐらいである。

主な愁訴は、緩徐に発症する嚥下障害であり、流動食でも固形食でも嚥下が困難になってくる。初期は間欠的に発症し、アカラシアの診断を受ける数年前より患者自身は感じている場合が多い。感情によっても嚥下障害は増強し、人前で悪化する。夜間に未消化の食物を半芻し、誤嚥すると喘鳴や咳が出る。胃食道逆流はきわめて稀であるが、胸骨裏に胸やけ、不快

ストレスと消化管疾患の関わり

東海大学消化器内科

教授

みね 峯

てつ 徹

や 哉

(消化器心身医学研究会幹事)

◆キーワード

ストレス
ストレッサー
消化管疾患

外的刺激(ストレッサー)が加わった場合に生じる生体内の歪みの状態」を指しているとしている。

ストレッサーは物理的因子、化学的因子、生物学的因子、心理学的因子に大まかに分けることができる。現代社会ではストレッサーとストレスとは区別されずに使われていることが多いが、厳密には区別して使わねばならない。

【要旨】
「ストレス」と消化管疾患とは深い関わりを有する。本稿において、一般的によく使われている「ストレス」という言葉の意味をまず明らかにし、すべての消化管疾患に対して深い関わりを有していることを述べる。さらに、これらの疾患に対しストレスを回避する必要性を明らかにする。

一、ストレス理論とは

ストレスの病態を考えていく際には、ストレスに関連した心理・社会的要因と身体機能との相関を生物学的見地からも理解し、またその病態生理の解明が行われなければならぬ。心理学的観点からだけの視点でストレスの病態を説

明することには限界があることも事実であり、ストレスが身体にも影響を及ぼすことを考えると、生物学的観点からのストレスの解明は、非常に重要な研究課題といわなければならない。その意味では、Selyeのストレス理論は、ストレスの病態生理を考えていく上で非常に有用であるといえる。

ストレスという言葉は、もともとと物理学や工学の分野で用いられたものであり、「外から力が加えられた時に物体に生じる歪み(不均衡)」を意味する言葉であった。これを医学や生理学の領域に導入したのはカナダのSelyeで、一九三五年に発表している。当初は、Selye自身はストレスをストレッサーと同義語として発言していたようであるが、誤解を招くということから、後にストレッサーは外界からの刺激であり、ストレスは刺激によって生じる生体の反応であると区別した。すなわち、生物学的なストレスとは「さまざまな

さて、ストレスという言葉を最初に用いたのはSelyeであるが、実はストレスを理解するうえで重要な研究はそれ以前から行われていた。それは、Cannon¹⁾によって表された闘争-逃走反応やホメオスタシスの考え方の発見である。

○ これらの概念はBernard²⁾は、一九世紀に内部環境説が重要であることを報告している。彼は血液に関する考察の中で、以下のように内部環境説を概念づけている。血液は、完全な個体が生存している外部環境と直接安全に接触できない生命分子の間に介在する実際の有機的環境(内部環境)であ

項目以上の特徴を有するということになっている。病型は、(1)下痢型、(2)便秘型、(3)下痢便秘交替型に分けられる。

本症候群の病因は、不明であるが、ストレスに対して自律神経の不均衡を来しやすい素質、不安神経症やうつ傾向のある要因などに不安・緊張などの精神的ストレス、薬剤や食物などのアレルギーや肉体的疲労が加わって、自律神経の失調を来し、腸管の運動異常が起こり、便通異常が引き起こされるものと考えられている。

本症候群は消化器専門外来患者の三〇%くらいに存在する、頻度の高い疾患である。二〇〜三〇歳の青壮年層に多発し、肉体労働者よりも精神労働者に、農村よりも都会生活者に多い。消化器症状と、それに付随する全身性の自律神経症状とに大別することができる。全身状態は良好であり、栄養障害は認められない。

(7) 潰瘍性大腸炎(UC)

潰瘍性大腸炎は大腸の粘膜および粘膜下層がびまん性、連続性に侵される原因不明の非特異性炎症

性疾患であり、ほとんどの症例で直腸より上行性、連続性に、びらん、潰瘍、浮腫、充血、炎症性ポリープなどを形成する。臨床的には粘血便を主徴とし、多くの症例で寛解、再燃、再発を繰り返し、慢性に経過する。しかも、それにはストレスが深く関与している。

おわりに

ストレスと消化管疾患というテーマで述べてみたが、非常に多くの消化管疾患がストレスと深く関わっていることが明らかとなった。私ども内科医にとって、単に疾患に対する治療を行うのみではなく、ストレスに関する患者の背景や生活などもみていくことが必要である。

【文 献】

- 1) Selye H: History of the Stress Concept, Handbook of Stress (Goldberger L, Breznitz S, ed), Free Press, New York, 1982, p7. 2) Cannon WB: Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage, Harper & Row Publishers, New York, 1929. 3) Bernard C: Lecon sur les phenomenes de la vie communs aux animaux, Bailliere, Paris, 1878.