

飲酒量の増加とともにアルコール性肝障害の比率が増加してきたことがわかる。最近では成人一人あたりの飲酒量の増加は上げ止まったもの、年々肝疾患におけるアルコール性肝障害の比率は増加しており、2002年度には20%を超えて22.8%に達した

また、近年の女性の飲酒率の増加も、アルコール消費量の増加なしにアルコール性肝障害の比率が増加している理由と考えられる。女性においては、男性より少量かつ短期間で種々の程度の肝障害を来し、また、治療後に再燃も起こしやすいことが知られているが、疫学的研究は少ない。

今回、今回、全国規模で肝硬変患者についてのアンケート調査を実施し、肝硬変進展における飲酒の影響について検討した。

B. 研究方法

全国の日本消化器病学会認定、関連施設1234施設に対して平成18年度（平成18年4月～平成19年3月）に入院した肝硬変患者の成因についてのアンケートを行った。アルコール性肝硬変患者については、飲酒量、飲酒期間を調査し、その性差につき検討した。また、身長、体重、既往歴も調査し、肥満や糖尿病などの合併症の影響についても検討を行った。

年齢や飲酒期間についてはStudent t-test、飲酒量（5合以上と5合未満）と身体所見、合併症などの関係については乖二乗検定を用いて有意差を検討した。P値が0.05未満の場合を有意差ありとした。

C. 研究結果

(1) アンケート回答率と症例数

郵送対象施設数1234施設に対して、有効な回答があった施設は97施設で、回答率は7.9%であった。肝硬変患者7564例（男：4833、女：2731）についての回答があり、アルコール単独によるものは、1106例（14.6%）（男984：、女：122）で、肝炎ウイルスマーカー陽性例をあわせると1603例（21.5%）（男1428：、女：175）であった（表1）。飲酒量の調査しえた1253例から肝炎ウイルスマーカー陽性例を除いた959例（男：871、女：88）について検討した。

初回入院時の平均年齢は、男性55.2歳、女性50.1

歳と女性が有意に若かった（表2）。1日平均飲酒量は男女とも5.5合/日であったが、常習飲酒期間が男性30.6年に対し女性21.9年であり、女性は有意に短期間で肝硬変に至ることが示唆された。

合併症の割合では、肥満（BMI25%以上）は、男性43.2%、女性48.8%と有意差は認めなかった。糖尿病の合併率は、男性が23.0%であったのに対し、女性は9.1%で女性の方が少なかった。特に飲酒量5合未満の群では、糖尿病の合併率は男性が41.0%であったのに対し、女性は10.0%で著明に少なかった。飲酒量5合以上の群では、男性が10.2%であったのに対し、女性は7.9%で有意差を認めなかった。肥満（BMI25%以上）の率は、男性が43.2%であったのに対し、女性は48.8%、飲酒量5合未満の群でも、男性が51.5%、女性は52.0%で、有意差を認めなかった。糖尿病、胃切除、肥満（BMI25%以上）のいずれかが合併している率は、男性が61.4%であったのに対し、女性は56.8%と女性の方が少なく、特に飲酒量5合未満の群では、男性が83.7%であったのに対し、女性は60.0%で、有意に女性の方が少なかった。

D. 考察

わが国におけるアルコールの総消費量は、戦後著明な増加を示し、飲酒者数の増加のみならず、成人一人当たりのアルコール消費量も増加してきたが、近年はほぼ横ばいで、世界第28位の水準にあり、米国と同等で、ドイツ、フランスなど欧州諸国の約6割程度となっている。しかし、わが国においてはアルデヒド脱水素酵素II型の活性欠損者が4割程度いることを考えると、依然としてアルコール消費量は高い水準にあり、欧州のような明らかな減少傾向には至っていない。特に近年は女性の飲酒者の増加が著しく、昭和43年には19.2%だった飲酒率は76.7%とかつての男性の水準に達した。男性の飲酒率は90.8%に達し、アルデヒド脱水素酵素II型活性の完全欠損者以外は、ほぼ全員が飲酒している計算となる。大量飲酒者（一日平均アルコール摂取量として純エタノール換算150ml以上、日本酒換算5合半以上）の数は、約240万人いるものと推測されていたが、2003年度の調査では、CAGE、AUDIT、KASTなどのスクリーニングテストで問題飲酒者と判定される人数が300-400万人超と推計されている。このよう

な問題飲酒者の中から肝障害患者が高頻度に発症していると考えられる。

全国の日本消化器病学会認定施設、関連施設を対象としたアルコール性肝障害患者についてアンケート調査では、最近では成人一人あたりの飲酒量の増加は上げ止まったもの、年々肝疾患におけるアルコール性肝障害の比率は増加しており、2002年度には20%を超えて22.8%に達した。この結果を説明するひとつの理由としては、近年のペグ化インターフェロンなどのインターフェロン療法の進歩や、またリバビリンやラミブジンなどの抗ウイルス剤の登場により、ウイルス性肝炎の予後が飛躍的に改善し、入院を要する肝硬変や肝細胞癌への進行を抑制してきたことによる可能性がある。このため、相対的にアルコール性肝障害に伴う肝疾患入院患者の割合が増加したものと思われる。C型肝炎ウイルス(HCV)が同定された後は輸血による感染が減少し、今後は新規のウイルス性肝炎患者の発症も著明に減少することが予想され、さらにアルコール性肝障害の比率が増加することが予想される。

アルコール性肝障害における肝炎ウイルスの関与については、平成10年度の全国45施設の調査によると、全肝硬変患者のうちアルコール単独によるものは12.1%であるが、アルコール+ウイルスによるものも含めると、アルコール多飲が関与する肝硬変は、27.1%に達した。また、1992年度の調査によるアルコール性肝硬変の成因では、以前はアルコール単独によるものが51%であったが、2003年度はその割合が82%と有意に増加し、最近ではアルコール性肝硬変への進展に肝炎ウイルスの病態への影響は少ないと考えられていた。今回の結果でもアルコール単独のものは14.6%と平成10年の12.1%より微増しているのに対し、ウイルス性合併例は15.0%から6.9%と激減している。医師会をはじめとする各種団体による市民公開講座やマスコミなどを通じた啓発活動により、肝炎ウイルス感染者の飲酒率、少なくとも日本酒換算で3合以上の常習飲酒者の割合が低下した可能性も示唆された。

疫学的には、飲酒量が同等の場合、女性においてアルコール性肝障害が進展しやすいことが報告されている。週に7-41単位(日本酒換算で1日0.5-3合)の飲酒においては、女性においてアルコール性肝障害のリ

スクが男性の約2倍に高まるとの報告がある。わが国において女性の飲酒率が増加しており、それに伴ってアルコール性肝障害患者における女性の割合が増加している。居酒屋や屋台といった主に中年男性の飲酒場所への女性進出の他に、ワインバーやイタリアンレストランの増加、既成のカクテルの販売など、アルコールを提供する側の変化も関与していると思われる。女性の社会進出に伴う飲酒機会の増加と女性に好まれる食・飲酒習慣への変化により、今後女性のアルコール性肝障害患者の増加が予想される。実際、2003年度の調査では、KASTによるスクリーニングテストで女性の問題飲酒者と判定される人数が、1984年度の約2倍に増加している。今回の検討でも、初回入院時の平均年齢はそれぞれ男性55.2歳、女性50.1歳と女性が若い傾向にあり、常習飲酒期間が男性30.6年に対し女性21.9年であり、女性は短期間で肝硬変に至ることが示唆された。

また、合併症の割合では、肥満(BMI25以上)は、男性43.2%、女性48.8%と女性が多い傾向にはあったが有意差はなく、糖尿病の合併率は男性が23.0%であったのに対し女性は9.1%で女性の方が少なかった。特に飲酒量5合未満の群では、糖尿病の合併率は男性が41.0%であったのに対し、女性は10.0%で著明に少なかった。糖尿病、胃切除、肥満(BMI25以上)のいずれかが合併している率は、男性が61.4%であったのに対し、女性は56.8%と女性の方が少なく、特に飲酒量5合未満の群では、男性が83.7%であったのに対し、女性は60.0%で、有意に女性の方が少なかった。これらの結果から、女性は糖尿病、胃切除、肥満などのアルコール性肝硬変進展促進因子とは独立した危険因子であることが示唆された。

アルコール性肝障害における性差の機序として、ひとつにはエタノール代謝の差が指摘されている。エタノール代謝と性差の関連については、体格などを補正すると肝臓でのエタノール代謝の性差はないとされ主なエタノールの吸収部位である小腸に到達する前の胃での代謝(first pass metabolism)の差が注目されている。これは胃粘膜のアルコール脱水素酵素(ADH)が女性では低く、このため同一飲酒量では、女性の方がエタノール血中濃度が高くなるという説である。特に、若

年女性でこの傾向が強く、加齢とともに胃の ADH は増加する。しかし、first pass metabolism のエタノール代謝に占める割合は低く、アルコール性肝障害の性差への影響も限定的と考えられる。

最近では、エストロゲンをはじめとする女性ホルモンの関与が注目されている。慢性エタノール投与による門脈血中エンドトキシン (LPS) 濃度上昇に加え、Kupffer 細胞における LPS の受容体である CD14 と LPS binding protein (LBP) の発現が、雌性ラットにおいて増強されていることが報告されている。また、卵巣摘出ラットでは慢性エタノール投与による肝障害が CD14 mRNA の発現低下と同時に認められ、エストロゲンにより再び増強することが報告されている。臨床的にも高エストロゲン状態にある妊娠中にエンドトキシンの感受性が高いことが知られており、HELLP 症候群の発症機序と考えられている。これらのことは、エンドトキシンの感受性が女性 (雌性) において高いことが、アルコール性肝障害の進展に関与するという説を支持するものである。

Body Mass Index (BMI) と脂肪肝の有病率や程度も正の相関を示し、肥満も肝障害を誘発する重要な因子といえる。肥満などに起因する非飲酒者 (1 日エタノール換算で 20g 以下の飲酒者) の脂肪肝患者の一部に、炎症、壊死、線維化を伴いアルコール性肝炎に類似する組織所見を呈す (non-alcoholic steatohepatitis (NASH) を認める。NASH は、1980 年に Ludwig らにより提唱され、その後肝硬変から肝細胞癌に至る例もあることが報告された。日本人は欧米人と比較して基礎代謝量が低くなる俊約遺伝子 ($\beta 3$ アドレナリン遺伝子多型) をもち、つまり少ない食事量で生存可能である。こうした背景も受けて、わが国でも人口の約 3% が NASH に罹患していると推計されている。本邦での BMI が 30 以上の肥満者は約 250 万人と推計され、1 日エタノール換算で 120g 以上 (日本酒換算で 5.5 合以上) の大量飲酒者の推計数とほぼ同等である。この NASH から肝硬変の流れも重要であり、本邦でも非ウイルス性、非アルコール性の肝硬変や肝細胞癌も、一般臨床の場でしばしば経験するようになってきている。

さらに肥満は、アルコール性肝硬変の危険因子となる。アルコール性肝硬変の危険因子として、飲酒量や

年齢、性差のほかに、高脂肪食や体重過多が関与しているとの報告がある。飲酒に伴う栄養障害としては、栄養素の欠乏や低栄養状態が取り上げられてきたが、現代の先進国においてはむしろ過栄養による肥満や糖尿病が問題となっており、こうした過栄養がアルコール性肝障害の進展を増強することが示唆されている。BMI が 25 を少し越した程度で、飲酒量も 2 合程度の脂肪肝、肝炎患者は、厳密には NASH や NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) にも、アルコール性肝障害にも含まれない。(NASH は 1 合以下、アルコール性肝障害は 3 合以上の飲酒者とされている。) 今後はこうした、overlap steatohepatitis とでも呼ぶべき sub-clinical な肝障害患者にも目を向けなければならない。

実際、飲酒量 5 合未満の群では、糖尿病の合併率は男性では 41.0% (飲酒量 5 合以上の群では、男性 10.2% で)、肥満 (BMI25% 以上) の合併率も 51.5% と 5 合以上の 37.5% より高く、糖尿病、胃切除、肥満 (BMI25% 以上) のいずれかが合併している率は、男性が 83.7% であったのに対し女性は 60.0% であり、また男性の 5 合以上の 61.4% と比較しても高かった。これらの結果から、男性の 5 合未満の群では、糖尿病、胃切除、肥満などのアルコール性肝硬変進展促進因子との合併により比較的少量 (3-5 合) の飲酒で肝硬変に進展していることが示唆された。

E. 結論

アルコール性肝硬変の成因のうちアルコール単独によるものは、10 年前に比して微増傾向にあるが、アルコール性+ウイルス性症例は有意に減少していた。5 合未満の飲酒で肝硬変に至った群では、糖尿病、胃切除、肥満などのアルコール性肝硬変進展促進因子の合併が多く、肝硬変進展に関与していることが示唆された。女性のアルコール性肝硬変は男性と比較し短期間で進行し、女性は糖尿病、胃切除、肥満などのアルコール性肝硬変進展促進因子とは独立した危険因子であることが示唆された。

C 型肝炎の発見以降、アルコール性+ウイルス性肝障害の問題が注目されてきたが、最近ではアルコール単独による肝障害がアルコール性肝障害の中で最も重要な

位置を占めている。ウイルス性肝炎患者の断酒指導も今後も継続していくべきと考えられが、近年の女性を中心とした増加する飲酒者数を見ると、飲酒者への適正飲酒の指導と、潜在化している問題飲酒者への禁酒、節酒の教育・指導は、さらに重要と考えられる。女性の飲酒問題が重要で、妊娠による胎児への影響や経口避妊薬による肝障害の問題に加え、医療機関受診率の低さや大量飲酒を認めない否認傾向も問題となっている。社会全体での女性の飲酒問題への取り組みも不可欠と思われる。

F. 謝辞

今回のアンケート調査にご協力いただいた、下記施設に深謝いたします。

相澤病院消化器科、赤磐医師会病院内科、赤穂市民病院消化器科、朝霞台中央総合内科、旭川医科大学消化器血液腫瘍制御内科学分野、甘木朝倉医師会立朝倉病院、岩手医科大学第1内科、岩手県立中央病院消化器科、浦添総合病院内科、愛媛大学先端病態制御内科学、愛媛県立中央病院消化器科、NTT西日本大阪病院消化器内科、NTT西日本東海病院消化器内科、NTT東日本関東病院消化器内科、大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学、大阪市立大学肝胆膵内科、大阪中央病院消化器科、王子総合病院、大分医科大学医学部消化器内科、岡山済生会総合病院内科、岡山大学医歯薬学総合研究科、小郡第一総合病院内科、海南病院、鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学、春日井市民病院消化器科、金沢医科大学消化器機能治療学、金沢大学医学部消化器内科、川崎医科大学付属病院肝胆膵内科、関西医科大学付属牧方病院消化器肝臓内科、北里研究所病院消化器内科、キッコーマン総合病院内科、岐阜大学医学部消化器内科、九州大学肝臓・膵臓・胆道内科、京都第一赤十字病院消化器科、杏林大学消化器内科、久留米大学消化器内科、群馬大学医学部病態制御内科、慶應義塾大学病院消化器内科、慶友会吉田病院肝臓病センター、厚生中央病院消化器内科、高知大学医学部付属病院消化器内科、公立八女総合病院内科、国際医療福祉大学三田病院、済生会川口病院消化器内科、済生会横浜市南部病院、自衛隊中央病院内科、滋賀県立成人病センター消化器科、自治医科大学消化器内科、

四天王寺病院内科、清水桜ヶ丘病院、下関厚生病院消化器内科、市立秋田総合病院消化器内科・代謝科、市立柏原病院内科、市立札幌病院消化器科、市立横手病院消化器科、順天堂大学医学部消化器内科、昭和大学医学部第2内科、信州大学医学部内科学第二、心臓病センター榊原病院、聖マリアンナ医科大学消化器肝臓内科、仙台医療センター消化器科、宝塚第一病院内科、千葉大学医学部付属病院消化器内科、中頭病院内科、筑波メディカルセンター病院消化器内科、帝京大学医学部付属病院内科学講座消化器血液学、手稲溪仁会病院消化器病センター、東京医科大学霞ヶ浦病院消化器内科、東京厚生年金病院、東京慈恵会医科大学第3病院消化器・肝臓内科、東京慈恵会医科大学青戸病院消化器・肝臓内科、東京女子医科大学消化器内科、東邦大学消化器内科、東邦大学医療センター大橋病院、東北厚生年金病院消化器科、東北大学消化器病態学、戸田中央病院消化器内科、鳥取大学医学部機能病態内科学、都立広尾病院消化器内科、取手協同病院内科、伊達赤十字病院消化器科、長崎造船所病院内科、長岡赤十字病院消化器内科、名古屋大学医学部付属病院消化器内科、奈良県立医科大学第3内科、奈良県立奈良病院消化器科、奈良県立五條病院内科、西埼玉中央病院消化器科、八戸市立市民病院、弘前大学消化器血液内科、広島赤十字・原爆病院消化器科、広島大学大学院分子病態制御内科学、兵庫医科大学病院内科学肝胆膵科、福井大学医学部消化器内科、福岡赤十字病院肝臓内科、福岡県立医科大学内科学第二講座、北海道がんセンター消化器科、北海道大学内科学講座・第三内科、松下記念病院消化器科、三宿病院消化器科、宮崎大学医学部第2内科、武蔵野赤十字病院消化器科、安来市立病院内科、山形大学病態制御内科、山科病院内科、横須賀共済病院消化器内科（アイウエオ順）

G. 研究発表

1. 論文発表

Ishii H, Horie Y, Yamagishi Y: Alcoholic liver disease with particular emphasis on alcoholic hepatitis: A clinical perspective. Gut and Liver 1(Suppl. 2), 37-41, 2007

堀江 義則 重症型アルコール性肝障害の最近の動向
医学のあゆみ 医歯薬出版 222: 618-623, 2007

Ishii H, Horie Y, Yamagishi Y: Alcoholic liver disease with
particular emphasis on alcoholic hepatitis: A clinical
perspective. Gut and Liver 1(Suppl. 2),37-41, 2007

堀江義則. 食習慣と生活習慣病. 日本医師会雑誌 136:
2393-2397, 2008

2. 学会発表

「アルコールと健康」研究会上海シンポジウム（上海）
2007. 6

Yoshinori Horie*, Shinzo Kato, Yoshiyuki Yamagishi,
Hiromasa Ishii and Toshifumi Hibi. Severe
Alcoholic Hepatitis in Japan -Current Status,

Pathogenesis and Therapy-

11th Congress of European Society of Biomedical
Research for Alcoholism 2007.9 (in Berlin)

Symposium: Alcohol and Organ Damage Alcohol and
the Liver

Yoshinori Horie*, Hiromasa Ishii, Yoshiyuki
Yamagishi, Shinzo Kato, and Toshifumi Hibi.
Alcoholic Liver Disease -Current Status,
Pathogenesis and Therapy-

第42回日本アルコール薬物医学会総会(シンポジウム)
2007.9 (大津) 永寿総合病院 堀江義則 「わが国
のアルコール関連生活習慣病の低減を目指して」 ア
ルコール性肝・膵疾患の現状について

表1
肝硬変の成因

	総数 (%)	男 (%)	女 (%)
B 型肝炎	756 (10.0%)	586 (12.1%)	170 (6.2%)
うちアルコール性	72 (1.0%)	69 (1.4%)	3 (0.1%)
C 型肝炎	4835 (63.9%)	2941 (60.9%)	1894 (69.4%)
うちアルコール性	414 (8.6%)	364 (7.5%)	50 (1.8%)
B+C 型肝炎	82 (1.1%)	55 (1.1%)	27 (9.9%)
うちアルコール性	11 (0.1%)	11 (0.2%)	0 (0%)
アルコール性	1106 (14.6%)	984 (20.4)	122 (4.5%)
その他	1177 (15.6%)	518 (10.7%)	659 (24.1%)
合計	7564	4833	2731
うちアルコール性	1603 (21.2%)	1428 (29.6%)	175 (6.4%)

表 2

アルコール性肝硬変における飲酒量、飲酒期間と合併症

	全体 (%)	男 (%)	女 (%)
人数	959	871	88
5 合未満	411 (42.9%)	361 (41.4%)	50 (58.6%)
5 合以上	548 (57.1%)	510 (56.8%)	38 (43.2%)
診断年齢 (才)	54.8	55.2	50.1
平均 1 日飲酒量(合)	5.5	5.5	5.5
常習飲酒期間 (年)	29.8	30.6	21.9
<u>合併症</u>			
糖尿病	208 (21.6%)	200 (22.9%)	8 (9.1%)
5 合未満	153 (37.2%)	148 (41.0%)	5 (10.0%)
5 合以上	55 (10.0%)	52(10.2%)	3 (7.9%)
肥満 (BMI25%以上)	420 (43.8%)	377 (43.3%)	43 (69.4)
5 合未満	212(51.6%)	186 (51.5%)	3 (0.1%)
5 合以上	208(38.0%)	191 (37.5%)	3 (0.1%)
胃切除	82 (1.1%)	55 (1.1%)	27 (9.9%)
5 合未満	72 (1.0%)	69 (1.4%)	3 (0.1%)
5 合以上	72 (1.0%)	69 (1.4%)	3 (0.1%)
いずれか	82 (1.1%)	55 (1.1%)	27 (9.9%)
5 合未満	72 (1.0%)	69 (1.4%)	3 (0.1%)
5 合以上	72 (1.0%)	69 (1.4%)	3 (0.1%)
合計	7564	4833	2731

アルコールと膵臓疾患に関する研究

分担研究者 下瀬川 徹 東北大学大学院消化器病態学教授

研究要旨 全国の日本消化器病認定、関連施設に対して、平成 18 年 4 月 1 日より平成 19 年 3 月 31 日までの過去 1 年間に入院した急性および慢性膵炎患者に関するアンケート調査を行った。回答のあった施設に入院した膵疾患患者 1,750 例中、急性膵炎は 412 例（24.0%）、慢性膵炎は 290 例（17.0%）であった。成因別ではアルコール性が急性膵炎の 31%、慢性膵炎の 62%を占め、主要な成因と考えられた。アルコール性急性膵炎では男性が女性の 8.0 倍、アルコール性慢性膵炎で 14.8 倍と圧倒的に男性が多かった。アルコール性急性膵炎患者の平均年齢は男性で 51.8±13.5 歳、女性で 43.6±13.1 歳であった。アルコール性慢性膵炎患者の平均年齢は男性 55.6±11.5 歳、女性 44.7±9.1 歳で、どちらも女性のほうが若年であった。またアルコール性急性膵炎の女性の飲酒量は男性に比し少なかった。女性は少量の飲酒でも男性より膵炎を発症し易い可能性が示唆され

A. 研究目的

近年、急性膵炎の予後は改善されたとはいえ、良性疾患でありながら重症化した場合の致命率はなお高く、治療には膨大な医療資源を要する。また慢性膵炎患者の末期には栄養障害や糖尿病などが主な病態となり、患者の QOL を悪化させるばかりでなく、各種悪性疾患の併発率も高く、生命予後も悪化する。

これまでに膵障害の疫学調査は数多く行われているが、アルコールに注目し、飲酒の側面から急性膵炎の重症化や病態の特徴、慢性膵炎への移行率、移行に与える要因や、禁酒、飲酒継続による患者の長期予後などを解析した調査はない。飲酒の膵障害の病態に及ぼす影響を明らかにすることは、医学的、社会的に国民の健康を長期的に改善する手立てを考えるうえで意義が大きいと考えられる。本研究によって、急性膵炎や慢性膵炎の病態におけるアルコールの役割を具体的に明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

初年度は調査票の作成、予備調査を行い、2 年目（平成 20 年度）に全国調査を行う予定とした。本年度は、一次調査票を作成、発送した。具体的には日本消化器病学会認定ならびに関連施設に対して、平成 18 年 4

1 日より平成 19 年 3 月 31 日までの過去 1 年間に受療した急性および慢性膵炎患者に関するアンケート調査を行った。アンケートの内容は、全慢性膵炎、急性膵炎患者数とその成因別患者数などとした。アルコール性の場合には年齢や身長、体重、飲酒量や飲酒の様態、喫煙歴などについて検討した。

（倫理面への配慮）

膵疾患に関するアンケート調査では、全体の数や総量、平均値のみの取り扱いとし、個人情報としては取り扱わない。個人調査票については、氏名やイニシャルを用いず、その特定は番号化することとした。発表する数値は解析後のデータとし、個人のデータは開示しない。

C. 研究結果

1. 膵疾患に関するアンケート調査

入院膵疾患患者 1,750 例中、男性は 1,155 例（66.0%）、女性は 595 例（34.0%）であった（表 1）。入院膵疾患患者うち急性膵炎は 412 例（24.0%）、慢性膵炎は 290 例（17.0%）であった。急性膵炎、慢性膵炎とも男性の占める割合が高く、それぞれ 70.4%と 85.0%であり、慢性膵炎でより男性が多い傾向であった。

急性膵炎の成因としては、アルコール性と胆石性が

それぞれ 31%と同程度であった(表 2)。成因別の男女比では、胆石性とその他の急性膵炎では男性が女性の 1.4~1.7 倍であるのに対し、アルコール性では圧倒的に男性が多く、女性の 8.0 倍であった。慢性膵炎の成因としては、アルコール性が 62%と最も多かった(表 3)。成因別の男女比では、特発性やその他の慢性膵炎では男性が女性の 1.9~2.2 倍とやや男性に多く、アルコール性では 14.8 倍と圧倒的に男性が多かった。

2. アルコール性膵炎の個人調査

アルコール性の膵炎患者について、調査内容が十分に記載されていない症例を除外した 363 例について解析した。その内訳はアルコール性急性膵炎が 143 例、アルコール性慢性膵炎が 220 例であった。

アルコール性急性膵炎患者の平均年齢は 51.0 ± 13.7 歳(平均値 \pm 標準偏差)で、男性は 40 歳代と 50 歳代が多く、男性の平均年齢は 51.8 ± 13.5 歳であった(図 1)。女性は少数であるが、30 歳代が最も多く、平均年齢は 43.6 ± 13.1 歳と男性に比べ若かった。アルコール性慢性膵炎患者の平均年齢は 54.9 ± 11.7 歳で、男性は 50 歳代が最も多く、男性の平均年齢は 55.6 ± 11.5 歳であった。女性は 30 歳代と 40 歳代が多く、平均年齢は 44.7 ± 9.1 歳と男性に比べ若かった(図 2)。

喫煙率はアルコール性急性膵炎患者で 79%、アルコール性慢性膵炎患者で 88%と高率であり、それぞれ男女差は認められなかった(表 4)。BMI はアルコール性急性膵炎患者の平均値が 22.1 ± 3.5 であるのに対し、アルコール性慢性膵炎の平均値が 20.8 ± 3.3 とやや低値であった。特に女性のアルコール性慢性膵炎の平均値が 18.9 ± 4.3 と低値であった。膵炎の既往はアルコール性急性膵炎患者で 31%、アルコール性慢性膵炎患者で 71%と慢性膵炎患者で高率であった。女性ではアルコール性急性膵炎患者の 41%、アルコール性慢性膵炎患者の 90%に膵炎の既往を認め、いずれも男性に比べやや高率であった(表 5)。

アルコール性急性膵炎患者の飲酒量は純エタノール換算で平均 126.2 ± 74.4 g であり、アルコール性慢性膵炎患者の平均 126.2 ± 102.8 g と差を認めなかった(図 3)。性別で比較すると、アルコール性慢性膵炎の男性と女性はそれぞれ平均 122.2 ± 103.4 g と 118.5 ± 96.9 g であり違いを認めないが、アルコール性急性膵炎では男性の

平均 131.7 ± 74.6 g に対し、女性は 64.7 ± 32.7 g と飲酒量が少なかった。

D. 考察

本研究は、全国の消化器病学会の認定施設とその関連施設の協力を得て、アルコール性膵炎症例を登録し、飲酒の側面から急性膵炎の重症化や病態の特徴、慢性膵炎への移行率、移行に与える要因や、禁酒、飲酒継続による患者の長期予後などを明らかにしようとする試みである。本年度は全国調査の予備調査として、平成 18 年 4 月 1 日より平成 19 年 3 月 31 日までの 1 年間に受療した急性および慢性膵炎患者に関するアンケート調査を行った。

2008 年 2 月 20 日現在までに到着した調査票について集計し、回答のあった施設に入院した膵疾患患者 1,750 例中、急性膵炎は 412 例(24.0%)、慢性膵炎は 290 例(17.0%)であった。急性膵炎、慢性膵炎とも男性の占める割合がそれぞれ 70.4%と 85.0%と高率であった。成因別にみると、急性膵炎ではアルコール性と胆石性がそれぞれ 31%と同程度であった。2003 年の難治性膵疾患克服研究事業の全国疫学調査では、アルコール性が 37%、胆石性が 23%であるのに比べ、本調査では胆石性の比率がやや上昇し、アルコール性がやや減少していた。慢性膵炎ではアルコール性が 62%と過半数を占め、2003 年の全国疫学調査の結果と同程度であった。

アルコール性急性膵炎では男性が女性の 8.0 倍、アルコール性慢性膵炎で 14.8 倍と圧倒的に男性が多く、他の成因ではその差は 1~2 倍程度であるのに比し、男女差が顕著であった。一方、女性はアルコール性膵炎においては少数であるが、急性と慢性のいずれにおいてもその平均年齢は男性に比し 10 歳前後若年であった。またアルコール性急性膵炎においては女性の飲酒量は男性に比して少なく、これらの知見からは、女性は少量の飲酒でも男性より膵炎を発症し易い可能性が示唆された。

急性膵炎および慢性膵炎においてアルコールは主要な成因であり、飲酒が本邦の膵炎患者の背景に大きく影響していると考えられる。しかし実際に膵炎を発症するのは大酒家の数%とする報告もあり、遺伝子多型など、体質的な違いがその発症に関与している可能性

が考えられる。

E. 結論

本邦においてアルコールは急性膵炎および慢性膵炎の主要な成因であり、飲酒が膵炎患者の背景に大きく影響していると考えられる。一方、女性は少数であるが、少ない飲酒でも男性より膵炎を発症し易い可能性が示された。多量飲酒者が必ずしも膵炎を発症するわけではなく、遺伝子多型など、体質的な違いの関与も考えられている。飲酒により膵炎を発症する危険性の高い人を適切に拾い上げることが膵炎予防に重要であると考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

正宗 淳、下瀬川 徹. アルコールと膵炎. 医学のあゆみ. 222, 661-666, 2007.

2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

I. 謝辞

アルコール性膵炎全国調査にご協力頂きました先生

方に深謝致します。ご回答いただいた病院名を記します。

愛媛県立中央病院、広島赤十字原爆病院、杏林大学、東邦大学医療センター大橋病院、NTT 西日本大阪病院、弘前大学、四天王寺病院、赤磐医師会病院、慶友会吉田病院肝臓病センター、久留米大学、平塚市民病院、鳥取大学医学部附属病院、慶応義塾大学病院、岡山大学医歯薬学総合研究科、厚生中央病院、福島県立医科大学、小郡第一総合病院、大阪市立十三市民病院、赤穂市民病院、聖マリアンナ医科大学、東北大学病院、三菱重工造船所病院、鹿児島大学大学院、金沢医科大学、都立広尾病院、山形大学医学部、関西医科大学附属枚方病院、群馬大学附属病院、筑波メディカルセンター病院、西埼玉中央病院、春日井市民病院、順天堂大学、下関厚生病院、名古屋大学、横須賀共済病院、東邦大学、朝霞台中央総合病院、岐阜大学、心臓病センター榊原病院、朝倉医師会立朝倉病院、岩手県立中央病院、大阪大学医学部附属病院、取手協同病院、市立横手病院、東京医科大学霞ヶ浦病院、安来市立病院、王子総合病院、北海道がんセンター、大阪中央病院、東京慈恵会医科大学第三病院、大分大学医学部、岩手医科大学、宝塚第一病院、海南病院、大阪市立大学、愛生会山科病院、山形大学医学部、東北厚生年金病院、東京慈恵会青戸病院、川崎医科大学、金沢大学医学部附属病院、公立八女病院、大分大学付属病院、済生会横浜市南部病院、信州大学医学部、桜ヶ丘総合病院、八戸市立市民

表 1 入院膵疾患患者に占める急性および慢性膵炎患者の比率

	男性	女性	合計
入院膵疾患患者総数	1155 (66.0%)	595 (34.0%)	1750
急性膵炎患者	290 (70.4%) (膵疾患の25.1%)	122 (29.6%) (膵疾患の20.5%)	412 (膵疾患の24.0%)
慢性膵炎患者	247 (85.0%) (膵疾患の21.4%)	43 (15.0%) (膵疾患の7.2%)	290 (膵疾患の17.0%)

()内は各疾患における男女の比率(%)を示す

表 2 急性膵炎の成因別男女比

成因					2003年全国調査			
	男性	女性	男女比	計	男性	女性	男女比	計
アルコール	167 (39.5%)	21 (11.5%)	8.0 : 1	188 (31.1%)	(50.1%)	(9.6%)	11.3 : 1	(37.3%)
胆石	111 (26.2%)	81 (44.5%)	1.4 : 1	192 (31.7%)	(17.7%)	(37.0%)	1.0 : 1	(23.8%)
高脂血症	13 (3.1%)	3 (1.6%)	4.3 : 1	16 (2.6%)	(1.7%)	(0.2%)	21:01	(1.2%)
その他	132 (31.2%)	77 (42.3%)	1.7 : 1	209 (34.5%)	(30.5%)	(53.2%)	1.2 : 1	(37.7%)
合計	423 (100%)	182 (100%)	2.3 : 1	605 (100%)	(100%)	(100%)	2.2 : 1	(100%)

()内は各成因の比率(%)を示す

表 3 慢性膵炎の成因別男女比

成因					2003年全国調査			
	男性	女性	男女比	計	男性	女性	男女比	計
アルコール	251 (70.3%)	17 (25.0%)	14.8 : 1	265 (62.4%)	(76.6%)	(25.4%)	13.9 : 1	(67.5%)
特発性	55 (15.4%)	29 (42.6%)	1.9 : 1	84 (19.8%)	(14.1%)	(50.3%)	1.3 : 1	(20.6%)
家族性	3 (0.8%)	0 (0.0%)	—	3 (0.7%)	—	—	—	—
その他	48 (13.4%)	22 (32.4%)	2.2 : 1	70 (16.5%)	(9.3%)	(24.3%)	1.8 : 1	(11.9%)
合計	357 (100%)	68 (100%)	5.3 : 1	425 (100%)	(100%)	(100%)	4.6 : 1	(100%)

()内は各成因の比率(%)を示す

表 3 慢性膵炎の成因別男女比

成因	男性	女性	男女比	計	2003年全国調査			
					男性	女性	男女比	計
アルコール	251 (70.3%)	17 (25.0%)	14.8 : 1	265 (62.4%)	(76.6%)	(25.4%)	13.9 : 1	(67.5%)
特発性	55 (15.4%)	29 (42.6%)	1.9 : 1	84 (19.8%)	(14.1%)	(50.3%)	1.3 : 1	(20.6%)
家族性	3 (0.8%)	0 (0.0%)	—	3 (0.7%)	—	—	—	—
その他	48 (13.4%)	22 (32.4%)	2.2 : 1	70 (16.5%)	(9.3%)	(24.3%)	1.8 : 1	(11.9%)
合計	357 (100%)	68 (100%)	5.3 : 1	425 (100%)	(100%)	(100%)	4.6 : 1	(100%)

()内は各成因の比率(%)を示す

表 4 アルコール性膵疾患患者と喫煙

アルコール性膵疾患患者		喫煙あり	
アルコール性急性膵炎			
合計	n=125	99	(79.2%)
男性	n=114	91	(79.8%)
女性	n=11	8	(72.7%)
アルコール性慢性膵炎			
合計	n=197	174	(88.3%)
男性	n=186	165	(88.7%)
女性	n=11	9	(81.8%)

()内は各群における喫煙率(%)を示す

表 5 アルコール性膵疾患患者と膵炎の既往

アルコール性膵疾患患者		膵炎の既往あり	
アルコール性急性膵炎			
合計	n=138	44	(31.9%)
男性	n=126	39	(31.0%)
女性	n=12	5	(41.7%)
アルコール性慢性膵炎			
合計	n=206	147	(71.4%)
男性	n=195	137	(70.3%)
女性	n=11	10	(90.9%)

()内は各群における膵炎の既往を有する比率(%)を示す

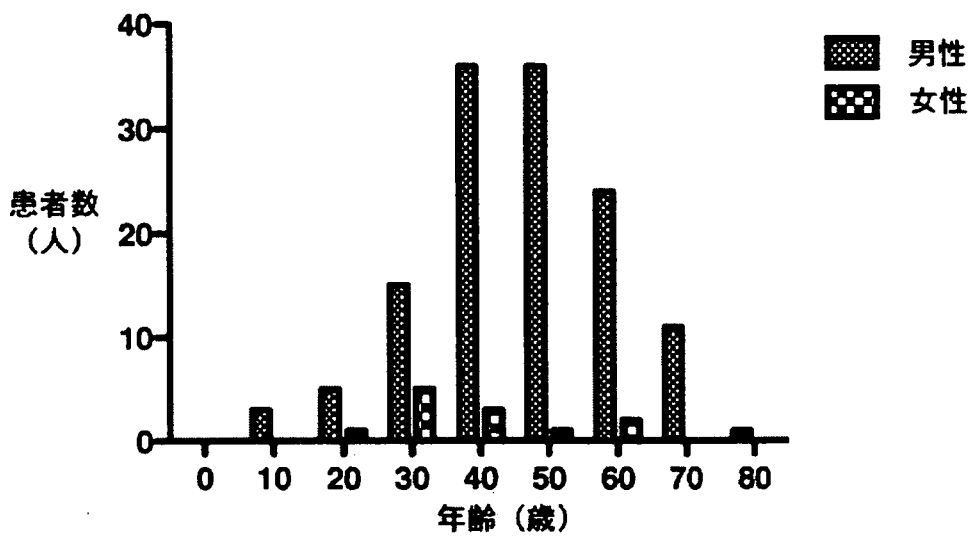


図1 急性膵炎の男女別年齢分布

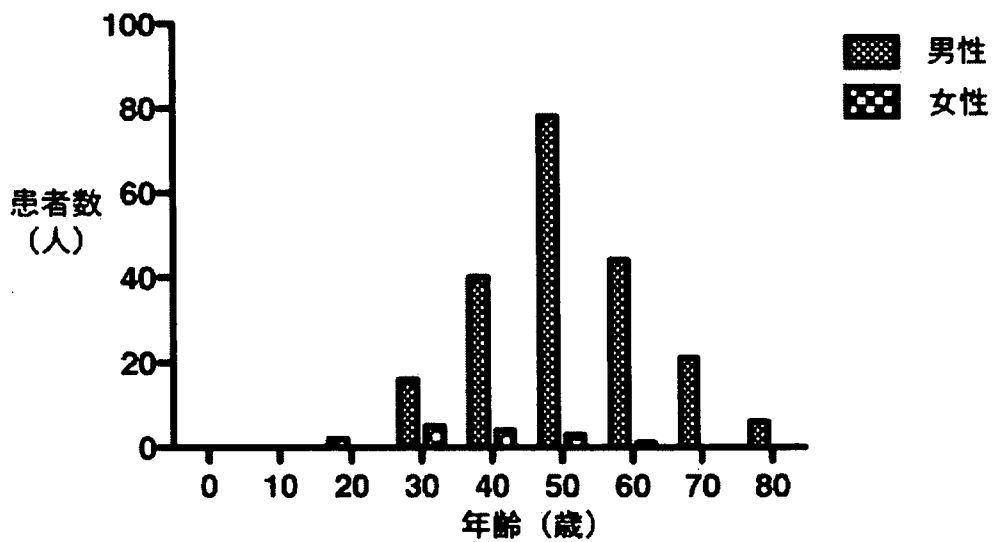


図2 慢性膵炎の男女別年齢分布

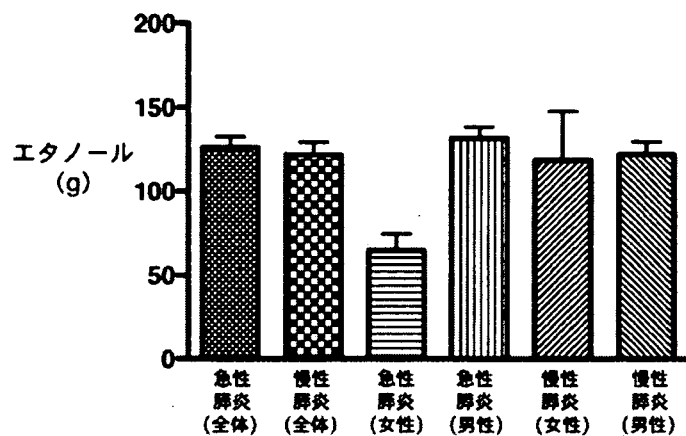


図3 アルコール性肝炎の男女別飲酒量

要旨

職場健診でしばしばみられる肝機能障害（脂肪肝）とメタボリックシンドロームとの関連について検討した。職場健診受診者（25歳、30歳、35歳）を対象に、観察開始時点で肥満、血圧、脂質、血糖値が全て正常な者で、5年後にそれぞれの項目が異常となる割合を観察開始時点での肝機能障害の有無と飲酒量で比較した。対象全体をまとめて解析すると、飲酒量は高血圧と、肝機能障害は高血糖発症と関連していた。

A 研究目的

職場健診ではしばしば肝機能障害がみられる（20～30%）が、大多数は非アルコール性脂肪肝（NAFLD）と考えられる。我々のこれまでの研究で、NAFLDは他のメタボリックシンドロームの構成因子を合併する頻度が高く、その発症には飲酒量とは無関係にアルデヒド脱水素酵素（ALDH2）遺伝子型が関与することを報告した。

また、NAFLDでは、観察人数が少ないが、その後の経過観察でメタボリックシンドロームの各項目の異常が集積することが明らかとなった。

そこで本研究では、大規模事業所の健診受診者を対象に、NAFLDとメタボリックシンドローム発症との関連、また飲酒とメタボリックシンドローム発症との関連について検討した。

- 肝障害：AST >31 IU/L、ALT >31 IU/L、 γ -GTP >51 IU/L

B 研究方法

- 従業員 32,000 人規模（某自動車産業）の職場健診受診者（25歳、30歳、35歳）を対象に、5年間の健診データ（BMI、腹囲、血圧、肝機能、脂質、血糖）を集積した。
- その間の飲酒、喫煙、食生活、運動などを問診で調査した。飲酒群は、アルコールの種類、1日量、週の飲酒回数で分類した。
- それぞれ観察開始時点で肥満、血圧、脂質、血糖値が全て正常な者を対象に、5年後にそれぞれの項目が異常となる割合を観察開始時点での肝機能障害の有無と飲酒量で比較した。
- 検査値の異常は、特定健診の基準に従った。
 - 肥満：BMI >25
 - 高血圧：SBP \geq 130 mmHg、DBP \geq 85 mmHg
 - 高脂血：TC \geq 220 mg/dL、HDL \leq 40 mg/dL、TG \geq 150 mg/dL
 - 高血糖：BS >100 mg/dL

C 研究結果

- 各年代ごとの従業員は、単年度の健診では人数が少ないため、数年にわたる健診データを集積し合わせた。その結果は以下のごとくである。

- 25歳 男性 1,220 名、女性 202 人
- 30歳 男性 2442 人、女性 334 人
- 35歳 男性 2,216 人、女性 171 人

- 各年代で観察開始時点で肥満、血圧、脂質、血糖が正常な者の、5年後のそれぞれの健診データで異常が見られる者の割合を観察開始時点の肝機能障害の有無で検討すると、30歳時に肝機能障害を有する者は、35歳時に有意に高脂血症が多かった。肥満、高血圧も多い傾向にあった。また、35歳時に肝機能障害を有する者は、40歳時に有意に高血圧、高血糖を合併した。

- ロジスティック回帰分析で 3 世代を同時に解析すると、
 - 高血圧発症に関しては、男性、飲酒量

の増加が関与していた。また、それぞれの観察開始時期の BMI の数値が高いほど発症しやすかった。

一方、高血糖発症に関しては、男性、肝機能障害有り、世代が上(観察時 35 歳)、BMI の数値が発症のリスクに関与していた。

D 考察

肝機能異常は我が国の職場健診でも多くみられ、厚生労働省の報告でも脂質異常について 15.1%(平成 18 年度)にのぼる。肝炎ウイルスマーカーが陰性で他の原因(アルコール、薬剤、自己免疫性、代謝異常など)が除外されれば一般的には非アルコール性脂肪肝と診断される。近年非アルコール性脂肪肝の増加が注目されているが、その原因として栄養過多、運動不足などがあげられ、内臓肥満やインスリン抵抗性と関連するとされている。その一部は非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH)となり、肝硬変から肝細胞癌へと進展することが報告されている。

職場健診でみられる肝機能障害(脂肪肝)は、

職場健診でみられる肝機能障害は、メタボリックシンドロームの初期病態であることが強く示唆された。

メタボリックシンドロームの一病態と考えられることはすでに報告した。大多数の脂肪肝は良性疾患であり進行しないとされているが、職場健診で見られる非アルコール性脂肪肝例では、いわゆる死の四重奏といわれるリスク要因を合併している例が多く、メタボリックシンドロームを念頭におく必要がある。今回の経年的観察で、30 歳時、35 歳時に肝機能障害があると 5 年後には高脂血症、高血圧、高血糖の発症が有意に多く、非アルコール性脂肪肝をメタボリックシンドロームの初期病態と考え早期に指導する必要性が強く示唆された。また、飲酒量は高血圧発症と関連していた。

次年度では健診に ALDH2 遺伝子型を調べる問診を導入し、ALDH2 遺伝子型や飲酒量と肝機能障害、メタボリックシンドローム発症との関連を解析する予定である。

E 結論

G 研究発表、論文

渡辺 哲. 日本における飲酒の状況. 医学のあゆみ. 222, 661-666, 2007

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業
〔わが国における飲酒の実態ならびに飲酒に関連する生活習慣病、公衆衛生上の諸問題とその
対策に関する総合的研究班〕

分担研究報告書

「アルコール性脂肪性肝障害のメタボリックシンドロームにおける役割に関する検討」

分担研究者： 竹井謙之(三重大学病態制御医学 消化器内科学教授)

研究要旨

本研究では、飲酒とメタボリックシンドロームの関連を、脂肪性肝障害と酸化ストレスおよびインスリン抵抗性の面から検討し、適切な飲酒のあり方を明らかにすることにより、生活習慣病の予防・制御につなげることを目的とする。本年度の検討では、C型慢性肝炎や脂肪性肝障害では鉄過剰と肝内酸化ストレスの亢進を認め、肝障害と正の相関を持つこと、肝細胞DNA障害は発癌過程に深く関与することが示された。アルコールにより惹起される鉄過剰状態はアルコール性肝障害の進展因子として重要な貢献をなし、またインスリン抵抗性を増強することから飲酒とメタボリックシンドロームとの関連を理解する手がかりになると考えられる。

A. 研究の目的

戦後、わが国では経済発展に伴いアルコールの消費は増大傾向を示し、近年ようやくプラトーに至ったが、アルコール換算 150 ml/日以上の大量飲酒者の数は増えている。アルコールの大量・長期飲用は高血圧、高脂血症、耐糖能異常を惹起し、動脈硬化性の進展を促進することで脳血管障害、冠動脈病変を招来する。近年、非アルコール性脂肪性肝障害 (NAFLD) の病態解明が進み、肝の脂肪化は以前信じられていたように「良性」の疾患ではなく、肝障害の進展に寄与するのみならず、耐糖能異常や血圧上昇、脂質代謝の偏奇、免疫異常を惹起して全身へ大きな影響を与え、メタボリックシンドロームの発症基盤となることが明らかとなってきた。

その機序として、肝の脂肪化、炎症進展により惹起される酸化ストレスやインスリン抵抗性の関与が想定される。酸化ストレスの惹起機構として重要な因子が、過剰な鉄集積である。自

由鉄である 2 価鉄が増加し、フェントン反応 ($\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{OH}^- + \cdot\text{OH} + \text{Fe}^{3+}$) によって最も有害な活性酸素種であるヒドロキシラジカル ($\cdot\text{OH}$) の発生が増加する。これにより脂質過酸化の亢進、DNA 損傷、アポトーシスの誘導が起こり、細胞傷害が発生する。

また、鉄過剰はインスリンシグナルの阻害にもつながる。肝はインスリンの直接かつ最大の標的臓器であることから、肝におけるインスリン作用の減弱は直ちに肝の糖処理能低下(食後高血糖)、高インスリン血症に結びつく。

これまでアルコールにより惹起される肝障害であるアルコール性脂肪肝に関しては、「非」NAFLD ということから、メタボリックシンドロームの諸病像との関連について詳細な検討はなされていない。アルコール摂取量と動脈硬化性疾患発生頻度の間にはいわゆる「Jカーブ」を認めるが、これを少量アルコールの固有の抗動脈硬化作用と脂肪性肝障害に共通の動脈硬化促進作用の合成として理解することが可能

か、興味深い仮説であるが、詳細は不明である。わが国の脂肪性肝障害は、働き盛りの男性では 30%にも上るといふ報告があり、飲酒人口が成人の 60%を超えること、アルコール性脂肪肝と NAFLD の組織学的・病態的相同性を鑑みると、アルコール飲料消費に起因する脂肪性肝障害がメタボリックシンドロームの基盤病態であるという可能性が推察される。

また、C 型慢性肝炎の病態・進展にも肝の脂肪化が深く関与し、インターフェロンに対する応答性を減弱する因子として肝脂肪化やインスリン抵抗性の関与が注目されている。C 型慢性肝炎の病態におけるアルコール性肝脂肪化の役割を明らかにすることは、インターフェロン抵抗性の背景、特に詳細が明らかにされていない、高齢者や女性の治療成績劣後の機序に関して新たな情報をもたらすと期待される。

本研究では、飲酒とメタボリックシンドロームの関連を、脂肪性肝障害や鉄過剰集積の面から明らかにすることを目的とする。本年度は、鉄過剰集積による酸化ストレスと脂肪性肝障害、C 型慢性肝炎進展の関連について検討を行った。

B. 研究計画・方法

現在までフォローアップを行ってきた、C 型慢性肝炎 (n=118) と脂肪性肝障害 (n=26) 症例において、鉄集積の程度 (total iron score や血清フェリチン) と肝細胞の酸化ストレスおよび肝障害、肝発癌との相関をレトロスペクティブに検討した。

(倫理面への配慮) 本研究では、ヒトゲノム、遺伝子情報は取り扱わない。

C. 研究結果

過剰な自由鉄はフェントン反応を介して反応性に富む活性酸素種であるヒドロキシラジカル ($\cdot\text{OH}$) を生成する。この $\cdot\text{OH}$ がグアニンの 8 位残基にアダクトして生成する 8-hydroxy-guanosine (8-OHdG) を免疫染色法によって定量した。脂肪性肝炎 (アルコール性、非アルコール性を含む) や C 型肝炎では単純性脂肪肝に比し肝組織中の 8-OHdG 量が有意に上昇しており、核酸レベルで酸化ストレスの亢進が示された。肝内 8-OHdG 量はトランスアミナーゼ値や炎症など、肝病変の程度と強い相関を認めた。また、8-OHdG 量は血清フェリチン値や肝組織における鉄沈着の程度と正の相関関係を認める一方、血清鉄値とは相関せず、肝での鉄過剰蓄積が酸化ストレス亢進に貢献することが示唆された。

より簡便に酸化ストレスの程度を評価するために、ELISA 法による血中 8-isoprostane の測定系を開発した。8-isoprostane は細胞膜に存在するアラキドン酸が過酸化反応を受けて生成する脂質過酸化産物であり、細胞膜レベルでの酸化ストレスの程度を反映すると考えられる。8-OHdG の成績と同様 C 型肝炎症例においては正常者コントロールに比し血漿中の 8-isoprostane が有意に高値であった。

肝内 8-OHdG 量により、C 型肝炎症例を 4 群に層別し、肝生陰後経時的に肝発癌率をみると、発癌率も 8-OHdG 量に相関して上昇し、最も 8-OHdG 量が少ない群 (8-OHdG 陽性細胞数 $<25/10^5 \mu\text{m}^2$) では、平均 6.7 ± 3.3 年間のフォローアップで発癌を認めなかったのに対し、最も 8-OHdG 量が高い群 (8-OHdG 陽性細胞数 $>75/10^5 \mu\text{m}^2$) では 74.6% の肝発癌を認めた。

D. 考察

C型慢性肝炎では鉄過剰と肝内酸化ストレスの亢進を認め、両者は密接な相関をもつことが明らかになった。酸化ストレスによる肝細胞障害は、8-OHdG染色により評価したDNA障害、8-isoprostaneによる細胞膜障害とも増大していたが、とりわけ8-OHdG量が多い上位25%の症例では、実に10年間のフォローアップで70%以上の肝発癌を認めた。本成績は酸化ストレスによる肝細胞DNA障害が発癌過程に深く関与することを示している。

一方、脂肪性肝炎(アルコール性、非アルコール性を含む)と単純性脂肪肝の比較では、前者において有意に肝細胞8-OHdG量が増加していた。さらに、脂肪性肝炎群の8-OHdG量は、前記のC型肝炎症例の8-OHdG量の平均値と同レベルであった。このことは、脂肪性肝炎から将来、癌が高率に発生する可能性を示唆するものである。一方、C型肝炎・肝硬変からの発癌が高率であることはよく知られた事実であるが、一般には脂肪性肝障害の発癌率はC型肝炎より低いと信じられている。酸化ストレスによるDNA障害が高度に至った例では成因に関わらず同様の発癌ポテンシャルを持つという仮説が提示され、その検証は今後の課題となる。

アルコール摂取は、鉄吸収を調節するヘプシジンの肝での発現を増加させ、腸管からの鉄吸収を増大させる。アルコールによる脂肪肝が脂肪性肝炎へ進展する際の、「セカンドヒット」としての鉄過剰状態の役割の解明が待たれる。また、鉄酸化ストレスの増大は、肝障害のみならずインスリン抵抗性の惹起機構にも深く関与するため、アルコール摂取による鉄吸収・代謝の修飾機序を明らかにすることは、アルコール性脂肪性肝障害のメタボリックシンドロームとの関連を理解する大きな手がかりになる。

我々は、三重県下におけるアルコール性臓器障害の症例が集積する「三重県こころの医療センター」と協力し、同センターの症例を基盤に臨床研究をさらに進展させる体制を整備しつつある。

E. 結論

C型慢性肝炎や脂肪性肝障害では鉄過剰と肝内酸化ストレスの亢進を認め、肝細胞DNA障害は発癌過程に深く関与することが明らかになった。アルコール性肝障害の進展因子としての鉄過剰状態の役割に加え、アルコールによる鉄吸収・代謝の修飾機序を明らかにすることは、アルコール性脂肪性肝障害のメタボリックシンドロームとの関連を理解する大きな手がかりになる。

F. 研究発表

論文発表

1. Fujita N, Kaito M and Takei Y. Clinical Impact and Molecular Mechanism of Iron overload in Patients with chronic hepatitis C. *Curr Res in Hepatology* 2007; 1: 19-38.
2. Fujita N, Horiike S, Sugimoto R, Tanaka H, Iwasa M, Kobayashi Y, Hasegawa K, Ma N, Kawanishi S, Adachi Y, Kaito M. Hepatic oxidative DNA damage correlates with iron overload in chronic hepatitis C patients. *Free Radic Biol Med* 2007; 42: 353-62.
3. Fujita N, Sugimoto R, Takeo M, Urawa N, Mifuji R, Tanaka H, Kobayashi Y, Iwasa M, Watanabe S, Adachi Y, Kaito M. Hepsidin expression in the liver: relatively low level in patients with chronic hepatitis C. *Mol Med* 2007; 13: 97-104.
4. Tanaka H, Fujita N, Sugimoto R, Urawa N, Horiike S, Kobayashi Y, Iwasa M, Ma N, Kawanishi S, Watanabe S, Kaito M, Takei Y. Hepatic oxidative DNA damage is associated with increased risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Br J Cancer* 2008; 98: 580-6.
5. Fujita N, Sugimoto R, Ma N, Tanaka H, Iwasa M, Kobayashi Y, Kawanishi S,

Watanabe S, Kaito M, Takei Y. Comparison of hepatic oxidative DNA damage in patients

with chronic hepatitis C and B. J Viral Hepat 2008, in press.