

Table 2. Prevalence of Hypertension, Odds Ratio for Hypertension in Alcohol Drinkers, and Proportion of Individuals with Alcohol-Induced Hypertension among Total Hypertensives in 1990 Grouped by Sex and Alcohol Drinking Habit among 8,262 Participants: NIPPON DATA90

Alcohol drinking habit	Number of participants (n (%))	Hypertension			Alcohol-induced hypertension among total hypertensives (%)
		Cases	Prevalence (%)	Adjusted odds ratio* (95% confidence interval)	
Men					
Never drinkers	1,217 (35.2)	508	41.7	1.00	
1 <i>gou</i> /day	998 (28.9)	514	51.5	1.74 (1.45–2.10)	12.7
2 <i>gou</i> /day	694 (20.1)	371	53.5	2.06 (1.67–2.53)	11.1
3 <i>gou</i> /day or more	302 (8.7)	168	55.6	2.46 (1.86–3.25)	5.8
Ex-drinkers	243 (7.0)	160	65.8	2.05 (1.49–2.81)	4.8
Women					
Never drinkers	4,442 (92.4)	1,923	43.3	1.00	
1 <i>gou</i> /day	251 (5.2)	101	40.2	1.58 (1.17–2.14)	1.8
2 <i>gou</i> /day or more	63 (1.3)	30	47.6	2.09 (1.17–3.72)	0.7
Ex-drinkers	52 (1.1)	20	38.5	0.94 (0.49–1.79)	–0.1

One *gou* contains 23.0 g of alcohol. Hypertension was defined as a systolic blood pressure ≥ 140 mmHg, a diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg, the use of antihypertensive agents, or any combination of these. *Odds ratios were calculated by a logistic regression model adjusted for age and body mass index.

hypertension among all hypertensives (22). Therefore, only data from a nationwide random sampling survey such as ours will generate a reliable estimate of the proportion of individuals with alcohol-induced hypertension among all hypertensives in the general Japanese population.

Previously, Ueshima *et al.* (16) reported that hypertension in 32% of Japanese hypertensive men (based on previous criteria of systolic blood pressure ≥ 160 mmHg, diastolic blood pressure ≥ 95 mmHg, the use of antihypertensive agents, or any combination of these) aged 30–69 could be attributed to alcohol drinking using data from the nationwide survey in 1980. In 1990, using more recent criteria for hypertension (17) (*i.e.*, different from the above criteria), we calculated the odds ratio for the prevalence of hypertension in drinkers, and estimated the percentage of Japanese hypertensives whose condition could be attributed to alcohol. It is difficult to compare our results directly with the corresponding proportion in other countries due to the lack of available data. However, Japanese men consume more alcoholic beverages than men in many other developed countries (11–15). Klag *et al.* (12) previously reported that, in the 1970s, the prevalences of daily drinkers in a male population aged 35–59 working for an office in Japan or the United States were 48% (heavy drinkers, 6%) and 40% (heavy drinkers, 0%), respectively, and then estimated that hypertension in 29% of Japanese and 21% of American hypertensives (based on the same previous criteria) could be attributed to daily alcohol consumption (12). The prevalence of daily drinkers in Japanese male office workers is almost the same as the results from the nationwide survey in 1980 (16), although we do not have any information on the prevalence of daily drinkers in the whole male population in the United States at that time. In addition, Zhou *et al.*

(13) recently reported that in the 1990s, the mean alcohol intake per day in a male population aged 40–59 was 186.8 kcal for Japan, 70.4 kcal for the United States and 116.1 kcal for the United Kingdom (7 kcal = 1.0 g of alcohol). Judging from these observations, the proportion of individuals with alcohol-induced hypertension among all hypertensives might be much higher in the Japanese male population than in the male population in other developed countries such as the United States and the United Kingdom.

We demonstrated that even a low-to-moderate alcohol intake of 1 *gou*/day contributes to the high prevalence of hypertension in Japan. Approximately 37% of all men and 75% of all women with alcohol-induced hypertension had a low-to-moderate alcohol intake. This is because the number of low-to-moderate drinkers was much greater than the number of heavy drinkers of 2 *gou*/day or more; approximately 50% of male current drinkers and 80% of female current drinkers were in the category of low-to-moderate alcohol intake. These results suggest that moderation of alcohol intake is not enough to reduce the prevalence of hypertension in the Japanese population. From the viewpoint of preventing hypertension, quitting habitual alcohol intake or never drinking in the first place may be required rather than reducing alcohol intake. However, a J-shaped association between alcohol intake and arterial stiffness quantified by pulse wave velocity has been suggested (26), even among normotensive individuals (27). A J-shaped association between alcohol intake and coronary heart disease (28, 29) or ischemic stroke (30) has also been suggested. Therefore, the protective effect of light-to-moderate alcohol intake on atherosclerotic cardiovascular risk should also be included in the overall consideration of the influence of alcohol drinking on human health.

The present study has several limitations. First, in the interview used to assess alcohol intake habits, each participant chose the category most applicable to his or her habit among the five categories on the basis of his or her own judgement. It is possible that some participants who occasionally consume alcoholic beverages choose "never drinker," and this might have underestimated the true proportion of individuals with alcohol-induced hypertension among total hypertensives, because even such drinkers are likely to be at risk for hypertension (10). Second, we did not take the type of alcoholic beverages consumed into consideration in our analysis, because this information was not available. However, Okamura *et al.* (31) reported that the effect of alcohol consumption on blood pressure does not depend on the type of alcoholic beverages consumed. Thus, information on the type of alcoholic beverages consumed may have little effect on the results of the present study. Third, blood pressure-related social factors (*e.g.*, stress, irregular lifestyle) and dietary factors (*e.g.*, sodium intake, potassium intake) were not adjusted in the analysis, because these data were also not available. However, Choudhury *et al.* (32) reported that there was little difference in sodium and potassium intake between Japanese male drinkers and never drinkers. Finally, our results are based on data from the survey conducted in 1990. The latest nationwide survey (the Fifth National Survey on Circulatory Disorders, Japan in 2000) (33) shows that the prevalences of alcohol drinkers (including ex-drinkers) and hypertensives are 62.4% (daily drinkers, 53.6%; ex-drinkers, 8.8%) and 57.1% for men, and 10.7% (daily drinkers, 9.3%; ex-drinkers, 1.5%) and 45.3% for women, respectively. We still observed a high prevalence of alcohol drinkers and hypertensives in men in 2000. Therefore, we believe that the proportion of individuals with alcohol-induced hypertension among total hypertensives remains quite high in the general Japanese male population.

In conclusion, alcohol consumption plays an important role in the high prevalence of hypertension in the Japanese male population. Thus, in any public health approach to combating hypertension, attention should be paid to alcohol consumption. This is also applicable to other countries where the prevalence of alcohol consumption remains high or is increasing.

Acknowledgements

We are grateful to all members of the Japanese Association of Public Health Center Directors and all staff of the Public Health Centers that cooperated with the present study.

Appendix

List of the NIPPON DATA90 Research Group

NIPPON DATA90: National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease And its Trends in the Aged.

Chairman: Hirotsugu Ueshima (Department of Health Science, Shiga University of Medical Science, Otsu, Shiga).

Consultants: Osamu Imura (Hokkaido JR Sapporo Hospital, Sapporo, Hokkaido), Teruo Omae (Health C&C Center, Hisayama, Kasuya, Fukuoka), Kazuo Ueda (Murakami Memorial Hospital, Nakatsu, Oita), Hiroshi Yanagawa (Saitama Prefectural University, Koshigaya, Saitama), Hiroshi Horibe (Aichi Medical University, Nagakute, Aichi).

Participating Researchers: Akira Okayama (The First Institute of Health Service, Japan Anti-Tuberculosis Association, Chiyoda-ku, Tokyo), Kazunori Kodama, Fumiyoshi Kasagi (Department of Epidemiology, Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Hiroshima), Tomonori Okamura, Yoshikuni Kita (Department of Health Science, Shiga University of Medical Science, Otsu, Shiga), Takehito Hayakawa (Department of Hygiene and Preventive Medicine, Fukushima Medical University, Fukushima, Fukushima), Shinichi Tanihara (Department of Hygiene and Preventive Medicine, Fukuoka University School of Medicine, Fukuoka, Fukuoka), Shigeyuki Saito (Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Hokkaido), Kiyomi Sakata (Department of Hygiene and Preventive Medicine, Iwate Medical University School of Medicine, Morioka, Iwate), Yosikazu Nakamura (Department of Public Health, Jichi Medical University School of Medicine, Shimotsuke, Tochigi), Fumihiko Kakuno (Higashiomi Public Health Center, Higashiomi, Shiga).

Participating Research Associates: Toshihiro Takeuchi, Mitsuru Hasebe, Fumitsugu Kusano, Takahisa Kawamoto and members of 300 Public Health Centers in Japan, Masumi Minowa (Faculty of Humanities, Seitoku University, Matsudo, Chiba), Minoru Iida (Kansai University of Welfare Sciences, Kashiwara, Osaka), Tsutomu Hashimoto (Kinugasa General Hospital, Yokosuka, Kanagawa), Shigemichi Tanaka (Department of Cardiology, Cardiovascular Center, Teine Keijinkai, Sapporo, Hokkaido), Atsushi Terao (Health Promotion Division, Department of Public Health and Welfare, Shiga Prefecture, Otsu, Shiga), Katsuhiko Kawaminami (Department of Public Health Policy, National Institute of Public Health, Wako, Saitama), Koryo Sawai (The Japanese Association for Cerebro-cardiovascular Disease Control, Tokyo), Shigeo Shibata (Clinical Nutrition, Kagawa Nutrition University, Sakado, Saitama).

References

1. Marmot MG, Elliott P, Shipley MJ, *et al*: Alcohol and blood pressure: the INTERSALT study. *BMJ* 1994; **308**: 1263–1267.
2. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R, Rouse IL, Rogers P: Evidence for a direct effect of alcohol consumption on blood pressure in normotensive men. A randomized controlled trial. *Hypertension* 1985; **7**: 707–713.
3. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R: Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987; **1**: 647–651.
4. Ueshima H, Ogihara T, Baba S, *et al*: The effect of reduced alcohol consumption on blood pressure: a randomised, controlled, single blind study. *J Hum Hypertens* 1987; **1**: 113–119.
5. Ueshima H, Mikawa K, Baba S, *et al*: Effect of reduced alcohol consumption on blood pressure in untreated hyper-

- tensive men. *Hypertension* 1993; **21**: 248–252.
6. Tsuruta M, Adachi H, Hirai Y, Fujiura Y, Imaizumi T: Association between alcohol intake and development of hypertension in Japanese normotensive men: 12-year follow-up study. *Am J Hypertens* 2000; **13**: 482–487.
 7. Ohmori S, Kiyohara Y, Kato I, *et al*: Alcohol intake and future incidence of hypertension in a general Japanese population: the Hisayama study. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; **26**: 1010–1016.
 8. Nakanishi N, Yoshida H, Nakamura K, Suzuki K, Tataru K: Alcohol consumption and risk for hypertension in middle-aged Japanese men. *J Hypertens* 2001; **19**: 851–855.
 9. Yoshita K, Miura K, Morikawa Y, *et al*: Relationship of alcohol consumption to 7-year blood pressure change in Japanese men. *J Hypertens* 2005; **23**: 1485–1490.
 10. Nakanishi N, Makino K, Nishina K, Suzuki K, Tataru K: Relationship of light to moderate alcohol consumption and risk of hypertension in Japanese male office workers. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; **26**: 988–994.
 11. Hashimoto T, Fujita Y, Ueshima H, *et al*: Urinary sodium and potassium excretion, body mass index, alcohol intake and blood pressure in three Japanese populations. *J Hum Hypertens* 1989; **3**: 315–321.
 12. Klag MJ, Moore RD, Whelton PK, Sakai Y, Comstock GW: Alcohol consumption and blood pressure: a comparison of native Japanese to American men. *J Clin Epidemiol* 1990; **43**: 1407–1414.
 13. Zhou BF, Stamler J, Dennis B, *et al*, INTERMAP Research Group: Nutrient intakes of middle-aged men and women in China, Japan, United Kingdom, and United States in the late 1990s: the INTERMAP study. *J Hum Hypertens* 2003; **17**: 623–630.
 14. Sekikawa A, Ueshima H, Zaky WR, *et al*: Much lower prevalence of coronary calcium detected by electron-beam computed tomography among men aged 40–49 in Japan than in the US, despite a less favorable profile of major risk factors. *Int J Epidemiol* 2005; **34**: 173–179.
 15. Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE: Impact of dietary and lifestyle factors on the prevalence of hypertension in Western populations. *Eur J Public Health* 2004; **14**: 235–239.
 16. Ueshima H, Ozawa H, Baba S, *et al*: Alcohol drinking and high blood pressure: data from a 1980 national cardiovascular survey of Japan. *J Clin Epidemiol* 1992; **45**: 667–673.
 17. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al*; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; **289**: 2560–2572 (errata: *JAMA* 2003; **290**: 197).
 18. Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H, NIPPON DATA90 Research Group: The inverse relationship between serum high-density lipoprotein cholesterol level and all-cause mortality in a 9.6-year follow-up study in the Japanese general population. *Atherosclerosis* 2006; **184**: 143–150.
 19. Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, *et al*, NIPPON DATA90 Research Group: Electrocardiogram screening for left high R-wave predicts cardiovascular death in a Japanese community-based population. *Hypertens Res* 2006; **29**: 353–360 (errata: *Hypertens Res* 2006; **29**: 833).
 20. Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, *et al*, The NIPPON DATA90 Research Group: Chronic kidney disease is a risk factor for cardiovascular death in a community-based population in Japan: NIPPON DATA90. *Circ J* 2006; **70**: 954–959.
 21. Hozawa A, Okamura T, Kadowaki T, *et al*, The NIPPON DATA90 Research Group: Gamma-glutamyltransferase predicts cardiovascular death among Japanese women. *Atherosclerosis* (in press, Epub).
 22. Ueshima H, Shimamoto T, Iida M, *et al*: Alcohol intake and hypertension among urban and rural Japanese populations. *J Chronic Dis* 1984; **37**: 585–592.
 23. Rockhill B, Newman B, Weinberg C: Use and misuse of population attributable fractions. *Am J Public Health* 1998; **88**: 15–19.
 24. Greenland S: Re: “Confidence limits made easy: interval estimation using a substitution method.” *Am J Epidemiol* 1999; **149**: 884–886.
 25. Ueshima H, Ohsaka T, Asakura S: Regional differences in stroke mortality and alcohol consumption in Japan. *Stroke* 1986; **17**: 19–24.
 26. Wakabayashi I, Kobaba-Wakabayashi R, Masuda H: Relation of drinking alcohol to atherosclerotic risk in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; **25**: 1223–1228.
 27. Kurihara T, Tomiyama H, Hashimoto H, Yamamoto Y, Yano E, Yamashina A: Excessive alcohol intake increases the risk of arterial stiffening in men with normal blood pressure. *Hypertens Res* 2004; **27**: 669–673.
 28. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K: Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000; **95**: 1505–1523.
 29. Okamura T, Kadowaki T, Sekikawa A, *et al*: Alcohol consumption and coronary artery calcium in middle-aged Japanese men. *Am J Cardiol* 2006; **98**: 141–144.
 30. Elkind MS, Sciacca R, Boden-Albala B, Rundek T, Paik MC, Sacco RL: Moderate alcohol consumption reduces risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2006; **37**: 13–19.
 31. Okamura T, Tanaka T, Yoshita K, *et al*, HIPOP-OHP Research Group: Specific alcoholic beverage and blood pressure in a middle-aged Japanese population: the High-risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) Study. *J Hum Hypertens* 2004; **18**: 9–16.
 32. Choudhury SR, Okayama A, Kita Y, *et al*: The associations between alcohol drinking and dietary habits and blood pressure in Japanese men. *J Hypertens* 1995; **13**: 587–593.
 33. Japan Heart Foundation: The Fifth National Survey on Circulatory Disorders. Tokyo, Chuohoki Publishers, 2003, pp 111–190 (in Japanese).

アルコール関連疾患が医療コスト・医療費に与えるインパクト

Impact of alcohol-related disease on medical costs and expenditures



岡村智教(写真) 神田秀幸

Tomonori OKAMURA¹ and Hideyuki KANDA²

滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学¹, 福島県立医科大学衛生学・予防医学講座²

◎高齢化の進展とともに医療費の適正化は大きな公衆衛生的な課題となっている。多量飲酒などの不適切な飲酒習慣が医療経済に与える影響を明らかにしておくことは重要である。医療経済分析は多くの推計をもちこむことになり、その結果には大きなばらつきが生じる。しかし、純粋に多量飲酒と関連が強いアルコール依存症や肝・膵疾患に絞っても国民医療費総額の0.52%を占めている。また、一般市民を対象とした10年間のコホート研究で、毎日日本酒換算3合以上ではそれ以下の飲酒群に比べ、月平均の総医療費が約37%高いことも示されている。今後、飲酒と医療経済の問題は単に医療費だけでなく、労働損失などの社会的なコストを含めて検討すべき課題と考えられる。



医療費適正化計画, medical cost, medical expenditure, 国民健康保険, コホート研究

アルコール関連問題の医療費分析の必要性

平成20年度から施行される“高齢者の医療の確保に関する法律”では医療費適正化のために予防に重点をおくことが明記されており、そのための具体的な手段として特定健診、特定保健指導の実施を医療保険者に義務づけている。また、特定健診、特定保健指導については、“標準的な健診・保健指導プログラム”が出されているが¹⁾、当面の課題であるメタボリックシンドロームに重点を絞った内容となっており、医療費適正化のもっとも重要なターゲットとして肥満と糖尿病、それに伴う循環器疾患が想定されている。飲酒については、特定健診の標準的な質問票の項目には入っているものの、喫煙とは異なり保健指導のレベルを決定する際の項目には入っていない。その理由のひとつとして、一般集団では飲酒は循環器疾患や糖尿病の発症とJ字型の関連を示すことが多く^{2,3)}、指導目標を明確化しにくい点があげられる。また、喫煙や循環器疾患などに比べ、飲酒習慣と医療費との関連を検討した報告が少なく、医療費適正化を主要施策として前面に出した際のアピールに乏しい点もある。飲酒は喫煙と並んでもっとも普遍

的な嗜好習慣であり、健康への影響も大きい。国際保健機関(WHO)の推計によると、健康問題の包括指標としての“global disease burden”の原因として飲酒は高血圧と喫煙に次いで第3位にランクされている⁴⁾。したがって、アルコール関連問題についての疫学研究、とくに医療費、医療経済の視点からみた重要性を示す研究が求められている。

アルコール関連問題の cost と expenditure

疾病に関する医療経済に関する論文では“cost”や“expenditure”を使い分けている場合が多い。前者は疾病のスクリーニングや治療にかかった医療費だけでなく、通院に要する費用や労働損失時間、家族の負担、遺失利益、介護そのほかにかかわる費用などを総称しており、便益分析を行う際には酒税による税収も勘案してこれと相殺される。しかし、この手法は必然的に多くの仮定を経て結論を導くことになるため、最終的な結論を解釈するには慎重さが必要とされる。一方、後者は単純に医療にかかった支出という意味合いになり、通常“医療費”という場合はこちらのほうが

なじみ深い。この場合は、支出行為の詳細が判明しているため結果はよりわかりやすいものの、分析対象(ミクロ経済学でいう分析対象として設定した“市場”)に限定された結論しか出てこないという欠点がある。たとえば、医療機関での保険点数を分析対象にしていた場合、いままで医療費として扱われていた介護費用が介護保険に移行すれば、その部分は分析対象からはずれてしまいその分医療費が減少することになる。したがって、医療経済の分析結果を判断する際にはどのような研究手法で示されたものかに留意する必要がある。

この面で先駆的な研究である Nakamura らのアルコール濫用の社会的コストに関する研究では⁵⁾、アメリカの推計式を用いて expenditure と cost を分けて示している。これによると 1987 年のアルコール関連の医療費(expenditure)は約 1 兆 1 千億円であり、当時の国民医療費の 6.9%を占めていると推測している。一方、この研究では労働損失など医療費以外の間接費用は 5 兆円を超えているとされており、医療費と合わせた cost は 6 兆 6 千億円と見積もられている。これは同じ年の酒税収入の約 3 倍であり、この分を勘案すると約 4 兆円の過剰コストがアルコール濫用によって生じていることになる。

一方、宮川らは 1999 年の厚生労働省の“患者調査”と“社会医療診療行為別調査報告”をもとに、アルコールが原因と考えられる入院と外来の費用(expenditure)を推計している⁶⁾。ここで取り上げられているのは、“アルコール使用による精神および行動の障害”、“アルコール性肝疾患”、“慢性膵炎”、“急性膵炎”であり(慢性膵炎、急性膵炎はそれぞれの 55%、40%をアルコール性と定義)、1日の医療費に受診者数と 365 日をかけて 1 年間の医療費を算出している。その結果、これらを合計したアルコール関連医療費は国民医療費総額の 0.52%であった。この値は Nakamura らの推計(6.9%)とはかなりの開きがあり、おもな理由は cost ではなく expenditure であること、疾患名をアルコールと関連が強いものだけに絞ったことなどによると考えられる。たとえば、多量飲酒は血圧を上昇させるが、著者らの推計では日本人男性の高血圧の 34.5%(95%信頼区間 10.9~51.9%)は飲

酒が原因と考えられている⁷⁾。また、不整脈や循環器疾患、消化器癌の発症に飲酒が関連していることは明らかであるが、これらは他の要因も含めた複合要因で発症するため、疾患名単位の解析ではアルコール関連疾患としては分類されない。したがって、用いる解析手法やデータセットにより異なる結果が導きだされるのはある意味当然である。アルコールと医療費の関連を検討する際には疾患別だけでなく総医療費の違いをみていくような解析も必要とされる。

● 飲酒と医療費に関するコホート研究 (滋賀国保コホート)

前述したように、多量飲酒はアルコール依存症だけでなく、肝疾患、脳卒中、心疾患、高血圧、癌などの一般的な生活習慣病の危険因子である。これらの疾患は、通常、複数の危険因子の複合作用で発症するため、アルコール単独の影響を明らかにすることは困難である。また、地域住民を対象として飲酒習慣と実際の医療費の関連を検討した報告はほとんどない。著者らは以前から実施している国民健康保険加入者を対象としたコホート研究(滋賀国保コホート)で^{8,9)}、飲酒習慣と長期的な総医療費の関連を明らかにした¹⁰⁾。

飲酒と総医療費の関連を検討した滋賀国保コホート研究の対象者は 1989~1990 年に滋賀県の 7 町 1 村(当時)で基本健康診査を受診した 40~69 歳の滋賀県国民健康保険加入者 4,535 名(男性 1,927 名、女性 2,569 名)のうち飲酒習慣を有する 2,039 名(男性 1,520 名、女性 519 名)である。本研究の解析に際して問題になったのは非飲酒群をどう扱うかという点であった。本研究のベースライン調査(各市町の問診票をそのまま使用)では“もともと飲まない人”と“禁酒者”が分けられておらず、このまま用いると“因果の逆転”(「サイドメモ」参照)が生じる可能性が指摘された。すなわち、日本人の禁酒者の大部分は何らかの疾病により禁酒せざるをえなかった人が大部分を占めており、これをもともと飲まない人といっしょにすると、この群の発症・死亡リスクが増大し、飲酒群の見かけ上のリスクが低くなってしまう可能性がある¹¹⁾。これは医療費についても同様と考えられ、

場合によっては“飲んでいる人のほうが医療費は低い”という誤ったメッセージを与える可能性がある。したがって、本研究の解析対象者は飲酒者のみに絞り飲酒量の違いによって医療費が異なるかどうかを検証した。

飲酒習慣は男性では“ときどき飲む”，毎日飲酒で日本酒換算“約 1 合”(純エタノールで 23 g/day)，同“約 2 合”(同 46 g/day)，同“3 合以上”(同 69 g/day 以上)の 4 区分に分けた。女性では毎日 2 合以上の者が少なかったため($n=4$)，“ときどき飲む”と“毎日飲酒”の 2 区分とした。これらの対象者を 2000 年 3 月末まで約 10 年間(9.0 ± 2.9 年)追跡し，追跡期間中の国保総医療費(円)を各人の国保加入期間(月)で除して，1 人当り 1 カ月間の平均医療費を算出した。追跡は対象者が死亡した場合には死亡時点まで，社会保険の被扶養者等となり加入者でなくなった場合にはその時点で追跡終了とした。ただし加入者でなくなった者がふたたび国民健康保険に加入した場合は再度追

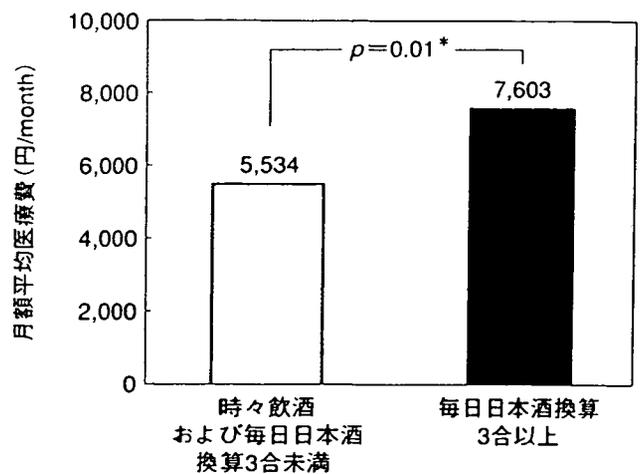


図 1 追跡5年未満の，毎日日本酒換算3合以上飲酒者とそれ以外の飲酒者の 1 人当り月額平均医療費の比較

*: 年齢, BMI, 喫煙習慣, SBP, 総コレステロール, 尿糖, ALT を調整した共変量分析。

跡を行い，再加入以降の医療費と追跡期間も解析に加えた。

医療費は左右非対称分布(正の歪曲)を示すためそのままでは通常の統計手法を用いることができない。そのため医療費を対数変換し，各飲酒区分の平均医療費を，年齢，body mass index(BMI)，喫煙状況，収縮期血圧値，血清総コレステロール値，尿糖，血清 ALT を共分散分析で調整して求めた。値が 0 の場合，対数変換できないため，総医療費が 0 だった者は解析上 1 円とみなした($n=16$)。共分散分析で調整した医療費は幾何平均(対数変換した値の平均値を真数に戻したもの)で示した。

男性の総医療費は毎日 3 合以上で 10,148 円/月(交絡要因調整後の幾何平均)ともっとも高く，粗死亡率も 9.9/千人年ともっとも高かった(ときどき飲む群では 5.7/千人年)。女性ではときどき飲む群と毎日飲酒群で総医療費に差はみられなかった。追跡期間を前期(5 年未満)と後期(5 年以降)に分けてもほぼ同様の傾向を示したが，飲酒習慣と総医療費の関連は前期でより顕著であった。図 1 に示すように，前期の男性で，毎日 3 合以上の群とそれ以外の群の 1 人当り 1 カ月の平均医療費を比較したところ，毎日 3 合以上の群ではそれ以外の群に比べ，1 カ月当り約 37%総医療費が有意に高かった(毎日 3 合以上の群 7,603 円/月，それ

サイド
メモ

因果の逆転

曝露要因をもつ集団を前向きに追跡するコホート研究は，因果関係の証明に適しているとされている。これは真実であるが，コホート研究でも原因と結果の解釈が困難な場合が存在する。とくに注意が必要なのは，潜在的な慢性疾患により曝露要因のレベルが影響を受ける場合である。たとえば，血清総コレステロールが高いと虚血性心疾患のリスクが高まり，これは多くのコホート研究で示されている。しかし，肝硬変などで血清コレステロールが低くなることも知られており，コホート研究の追跡開始前にこれらの疾患をもつ人を除外しておかないとむしろ低コレステロール領域の総死亡率が高くなる現象が観察される。肥満でも同様の状況が出現しやすく，やせたグループで総死亡率が高い現象がしばしば観察される。飲酒についても“もともと飲まない”と“禁酒”の間には大きな隔たりがあり，日本人集団の場合，後者は何らかの疾病(肝臓病など)により飲めなくなった人が大部分を占める。したがって，禁酒者の総死亡率は高くなる。コホート研究でみられるこのような現象を“因果の逆転”とよぶ。なお血圧や血糖値など，これらの値が持続低下する慢性疾患がまれな場合は因果の逆転は観察されにくい。

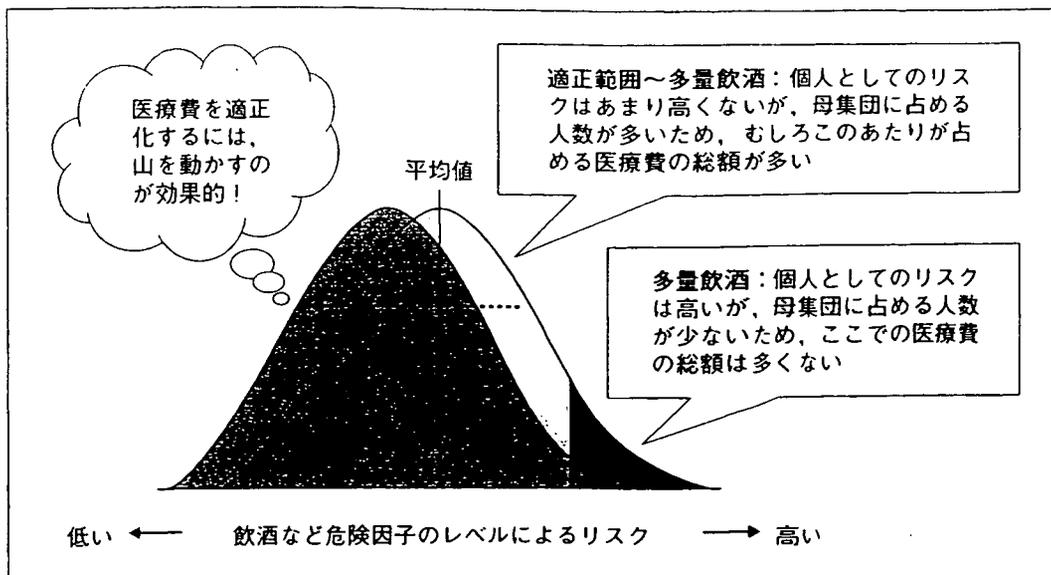


図 2 医療費適正化とポピュレーション・ストラテジー

以外の群 5,534 円/月、いずれも調整後幾何平均、 $p=0.01$).

本研究では男性の多量飲酒者(毎日 3 合以上の飲酒)は他群に比べ、1 カ月当り 1 人約 2,000 円過剰な医療費を使っていることが示された。ここで示された 2,000 円という値は幾何平均値なのでそのまま使うのは問題があるが、この結果を健康日本 21 の現状(成人男性の 4.1%が多量飲酒者)と目標(多量飲酒者の 20%減少)にあてはめると、この目標の達成により年間約 84 億円の総医療費の減少が期待される。これは宮川らが推計したアルコール関連医療費⁶⁾の約 5%の削減と同等である。本研究の意義は、年齢、BMI、喫煙状況、収縮期血圧値、血清総コレステロール値、尿糖、血清 ALT などの交絡要因を調整しても飲酒習慣別に医療費の差がみられた点にあり、ここで示された expenditure の差はアルコール飲用習慣と医療費の関連をより純粋に示していると考えられる。したがって、医療費適正化のためのターゲットのひとつとして多量飲酒者も含まれるべきであろう。

● 飲酒による過剰医療費適正化のための方策

飲酒関連疾患を予防して医療費の適正化を行うためには Rose の提唱したハイリスク・ストラテジーとポピュレーション・ストラテジーの両方の考え方が必要である¹²⁾。前者は疾病の罹患リスクが高い者をスクリーニングして医療機関への受診

(精神療法やグループワークも含む)を行う方法であり、従来のわが国の健康管理はこの手法が主流であった。一方、集団全体に占めるハイリスク者(アルコール依存症など)の頻度は多くない。実際のアルコール関連の過剰医療費はより多数派である飲酒による血圧上昇や軽度の肝機能障害によってもたらされるほうが多いと考えられる(図 2)。したがって、個人のリスクが非常に高い多量飲酒者だけではなく、許容範囲を超えて飲んでいるすべての人を対象とした健康教育などが必要である。

著者らは 1999～2003 年にかけて 12 の事業所で約 7,500 人を対象として“青・壮年者を対象とした生活習慣病予防のための長期介入研究(The high-risk and population strategy for occupational health promotion study, HIPOP-OHP 研究)”を実施し、ポピュレーション・ストラテジーを用いた循環器疾患危険因子への介入の有効性を示してきた¹³⁾。この研究の目的は、職域における循環器疾患予防のためのポピュレーション・ストラテジーの手法を開発すること、および本研究で開発された介入手法を一般利用可能なように普及させることであった。この研究のなかで一部の事業所では非常に飲酒量が多いことが問題となり、いくつかの飲酒量適正化のキャンペーンを実施した。図 3 に HIPOP-OHP 研究開始当初の各事業所男性飲酒者の適正飲酒者(許容範囲を超えていないという意味、純アルコールで 1 日 20 g 以下)の割合を

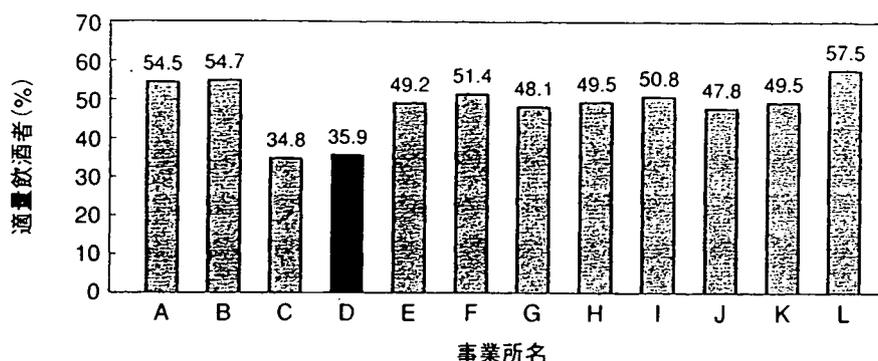


図 3 男性飲酒者に占める適量飲酒者(アルコール20g以下)の割合(HIPOP-OHP研究)

示す。本研究における適量飲酒者の割合は飲酒者の50%程度であったが、2つの事業所ではその割合が低かった。このうちD社では多量飲酒の原因として度数の強い焼酎の飲用者が多いことが明らかとなったため、全社員を対象としたクイズイベントなどを複数回実施し、量と濃度の両面から飲酒習慣を見直させるキャンペーンを行った。その結果、適量飲酒者の割合は42%まで上昇した¹⁴⁾。しかし、3年間の介入期間中に他社平均の50%までは達することはできず、ポピュレーション・ストラテジーを実行する際の困難さを示していた。ポピュレーション・ストラテジー(最近ではポピュレーション・アプローチといわれる)は一企業や一自治体だけで取り組めるものではなく、政府や産業界を含めたコンセンサスのもとに実施する必要がある。

● おわりに

本稿ではわが国における飲酒と医療費(costとexpenditure)に関する既存研究を概説し、著者らの総医療費を指標としたコホート研究の実際についても紹介した。とくに医療費のような集団全体と関連する健康問題を扱う際には少数のハイリスクの者だけでなく、多数を占めている比較的低リスクの者への対策も考えないと総和としての医療費や関連コストの適正化は困難である。適量飲酒推進のためのポピュレーション・アプローチの手法の確立が求められている。

文献

1) 厚生労働省健康局(編): 標準的な健診・保健指導

- プログラム, 2007.
- 2) Wannamethee, S. G. et al. : Alcohol drinking patterns and risk of type 2 diabetes mellitus among younger women. *Arch. Intern. Med.*, **163** : 1329-1336, 2003.
 - 3) Kitamura, A. et al. : Alcohol intake and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Am. J. Epidemiol.*, **147** : 59-65, 1998.
 - 4) World Health Organization : The World Health Report 2002 : Reducing Risk, Promoting Healthy Life. World Health Organization, Geneva, 2002.
 - 5) Nakamura, K. et al. : The social cost of alcohol abuse in Japan. *J. Stud. Alcohol*, **54** : 618-625, 1993.
 - 6) 宮川朋大・他 : アルコール依存症の病期, 治療法による医療費の検討. *日本アルコール・薬物医学会雑誌*, **40** : 181-190, 2005.
 - 7) Nakamura, K. et al. : The proportion of excess hypertensive individuals due to alcohol drinking among all hypertensives in a general Japanese population : NIPPON DATA80. *Hypertens. Res.* (in press)
 - 8) Nakamura, K. et al. : Medical costs of patients with hypertension and/or diabetes : A 10-year follow-up study of National Health Insurance in Shiga, Japan. *J. Hypertens.*, **24** : 2305-2309, 2006.
 - 9) Okamura, T. et al. : Effect of combined cardiovascular risk factors on individual and population medical expenditures. *Circ. J.*, **71** : 807-813, 2007.
 - 10) 神田秀幸・他. 国民健康保険加入者における飲酒状況が医療費に及ぼす影響. *日本アルコール・薬物医学会雑誌*, **40** : 171-180, 2005.
 - 11) Tsubono, Y. et al. : Choice of comparison group in assessing the health effects of moderate alcohol consumption. *JAMA*, **286** : 1177-1178, 2001.
 - 12) Rose, G. : The Strategy of Preventive Medicine. Oxford University Press, Oxford, 1992.
 - 13) Okamura, T. et al. : The High-risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) Study : Study Design and Cardiovascular Risk Factors at the Baseline Survey. *J. Hum. Hypertens.*, **18** : 475-485, 2004.
 - 14) 岡村智教 : 成人に対するアルコール健康教育(平山宗宏・他編). *ハンドブック アルコールと健康*, アルコール健康医学協会, 2005, pp.159-184.

重症型アルコール性肝障害の最近の動向

Current status of severe alcoholic liver diseases in Japan



堀江 義則

Yoshinori HORIE

ライフ・エクステンション研究所附属永寿総合病院内科(消化器科), 慶應義塾大学医学部消化器内科

◎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てきたが、1990年以降は横ばいから若干の減少傾向を示している。全肝疾患におけるアルコール性肝障害の比率と成人1人当りのアルコール消費量とはおおむね正の相関を示す。最近では総アルコール消費量は若干の減少傾向を示すものの、全肝疾患におけるアルコール性肝障害の比率は増加している。女性飲酒者数が増加しており、これがアルコール性肝障害の比率増加に関与している可能性が示唆される。重症型アルコール性肝炎は肝性脳症、肺炎、急性腎不全、消化管出血などの合併や、エンドトキシン血症などを伴い、好中球を中心とした炎症細胞浸潤と強い肝細胞変性を認め、劇症肝炎と同様に予後不良な疾患である。しかし、2003年度の集計では生存率は66.6%と著明に改善した。生存例ではほとんどの例で集学的治療がなされており、早期からの血漿交換などの施行が重要である。肝細胞癌を合併したアルコール性肝障害症例以外は、アルコール性肝障害における肝炎ウイルスの関与は低下してきている。また、ウイルス性肝硬変からの発癌における飲酒の影響の大きさが明らかとなってきている。今後は肝炎ウイルス感染者はもとより、潜在化している問題飲酒者への教育・指導が重要である。

Key word : 重症型アルコール性肝炎, アルコール性肝硬変, 肝細胞癌, C型肝炎, 白血球除去療法, 血漿交換, 肝移植

戦後、わが国におけるアルコールの総消費量は著明な増加を示し¹⁾、それに伴って大量飲酒者(1日平均アルコール量として150ml以上、日本酒換算5合半以上)の数も増加し、現在は約240万人いるものと推測される²⁾。とく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%であった飲酒率は76.7%とかつての男性の水準に達した³⁾。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ことになる。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³⁾。このような問題飲酒者のなかから肝障害患者が高頻度に発症していると考えられる。

アルコール性肝障害は一般的には禁酒により改善する疾患であるが、一部の疾患は不可逆的であるのみならず、禁酒後も進行し、重篤で予後不良

である。本稿ではこうした重症型アルコール性肝障害として、重症型アルコール性肝炎に加え、肝硬変、肝細胞癌について、わが国における最近の動向を述べる。

飲酒量とアルコール性肝障害の相関

わが国におけるアルコール性肝障害の全国調査の結果と国税庁酒税課による調査をもとに、肝疾患におけるアルコール性肝障害の比率と成人1人当りのアルコール消費量の相関をみると、アルコール性肝障害の比率とアルコール消費量とは正の相関を示し、また、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(図1)⁴⁾。最近では、成人一人当りの飲酒量の増加は上げ止まったもの、肝疾患におけるアルコール性肝障害の比率は年々増加しており、2002年度には20%を超えて22.8%に達した⁴⁾。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

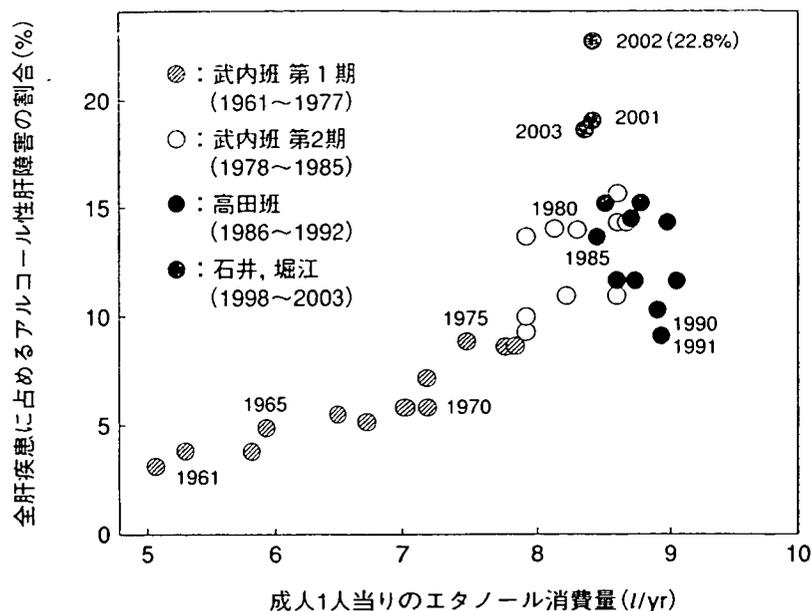


図1 肝疾患におけるアルコール性肝障害の比率と、成人1人当りのアルコール消費量の相関
 アルコール性肝障害の比率とアルコール消費量とは正の相関を示し、また、飲酒量の増加とともにアルコール性肝障害の比率が増加してきた。

ターフェロンなどのインターフェロン療法の進歩や、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。

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は少量(積算飲酒量にして男性の約3分の2)かつ短期間(常習飲酒期間は約10年)で種々の程度の肝障害をきたし、また、治療後に再燃も起こしやすいことが知られている。居酒屋や屋台といったおもに中年男性の飲酒場所への女性進出のほかに、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³⁾。

● 重症型アルコール性肝炎のわが国における実態

重症型アルコール性肝炎(severe alcoholic hepatitis: SAH)はアルコール性肝炎のなかで肝性脳症、肺炎、急性腎不全、消化管出血などの合併やエンドトキシン血症などを伴い、禁酒しても肝腫大は持続し、多くは1カ月以内に死亡するものを指す。プロトロンビン時間は50%以下で著しい多核白血球増加をみる。組織学的には多数のマロリー体の出現と強い肝細胞変性、壊死などがみられるのが特徴であり、劇症肝炎と同様に予後不良な疾患である⁵⁾。近年、わが国のアルコール性肝障害においてこのSAH例の増加が認められるため、この疾患への対応が急務と考えられる⁶⁾。この疾患の予後を改善するには早期発見と早期の治療開始が不可欠であるが、一般の臨床医や内科医におい

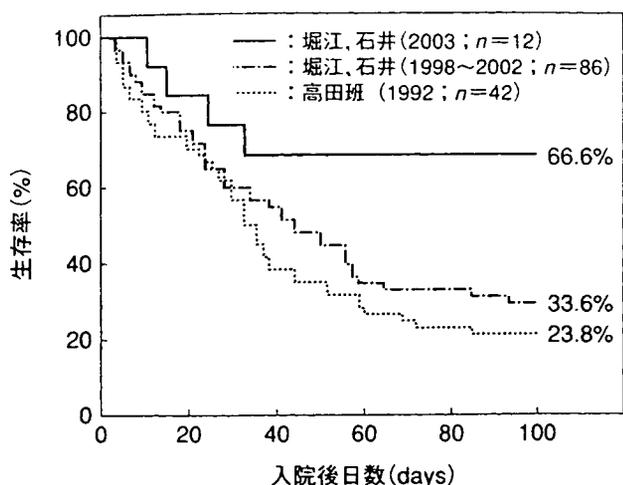


図 2 重症型アルコール性肝炎の生存率

1992年までの集計では生存率が23.8%、1998～2002年の集計でも33.6%ときわめて予後不良であったが、2003年度の検討では66.7%と著明に改善した。

ではこの疾患についての認識が少なく、急性肝炎と診断され、肝底護剤などの投与を受け、肝性脳症、肺炎、急性腎不全、消化管出血などの合併症が出現した時点で専門病院に紹介されることが多い。また、その進展機序については不明な点が多く、そのため、いまだ標準的な治療法も確立されていない。

1992年の検討では生存率が23.8%ときわめて予後不良であったが、1998～2002年の検討でもSAH患者86例中生存例が28例(33.6%)で、死亡例が58例(66.4%)ときわめて予後不良な疾患と考えられた⁷⁾。しかし、2003年度の検討では生存例が8例で、死亡例が4例で、生存率は66.7%と著明に改善した(図2)⁸⁾。血漿交換、血液(濾過)透析、白血球除去療法、副腎皮質ステロイド投与のいずれかが施行された症例は12例中9例に達し、こうした集学的治療の施行率の上昇が生存率の改善に関与していることが推察される。

SAH患者の生存例、死亡例、それぞれの年齢では死亡例の平均年齢が54歳と、生存例の47歳に対して有意に高かった。この結果は比較的若年者での集学的治療の有効性を示唆している可能性がある。また性差については、男性9例、女性3例で、女性の比率が25%あり、アルコール性肝障害全体の女性の比率が7～8%程度⁵⁾、アルコール性肝硬変の女性の比率が10%程度⁶⁾であることと比較しても、SAHは女性に発症しやすいことが示唆

表 1 重症型アルコール性肝炎の合併症と治療法の予後に対する影響

	症例数	合併症	消化管出血	感染症
生存例	8		0%	12%
死亡例	4		50%*	75%*

治療法	ステロイド	血漿交換	白血球除去療法
生存例	50%	62%	37%
死亡例	75%	0%	50%

*: $p < 0.05$ vs. 生存例。

される。予後への性差の影響は認めなかった。

SAH診断時の血液検査所見ではPT(プロトロンビン時間)、RBC(赤血球)、WBC(白血球)がその予後に関与することが報告されている^{6,7)}。PTが比較的延長していない例や白血球がそれほど上昇していない例では集学的治療の有無によらず予後は比較的よいと考えられる。2003年度の検討では生存例8例中5例で血漿交換が行われており、死亡例では1例も施行されておらず、PT延長例には血漿交換が有効であると考えられる⁸⁾。生存例では8例中7例に何らかの集学的治療がなされていた。死亡例4例のうち3例はPTが30%以下にもかかわらず血漿交換を施行されておらず、PT延長例では血漿交換が有効であり、早期からの導入が必要であることが示唆された。

診断後5日目のWBCが低下しない例が死亡例に多く、WBCの上昇がSAHの進展に関与し、さらに予後に影響していることが示唆される⁷⁾。アルコール性肝障害の進展にはWBCの関与、とくにWBCの肝類洞、終末肝静脈枝への膠着に関与していることが報告されている^{9,10)}。白血球除去療法は潰瘍性大腸炎に対し近年活発に行われているが、SAHへの応用も報告されはじめている^{7,8,11)}。PTが比較的保たれているような例での白血球高値例には白血球除去療法が有効である可能性が示唆されている¹¹⁾。しかし、PT延長が著しい例や、黄疸など進行した重症例では単独での救命は難しい。実際、2003年度の死亡例のうち2例は白血球除去療法は施行されているもののPT20%台でも血漿交換は施行されていなかった⁸⁾。このような例では血漿交換との併用が必要である。

合併症の有無から比較すると、SAH患者の死亡例では生存例より消化管出血と感染症の合併が有

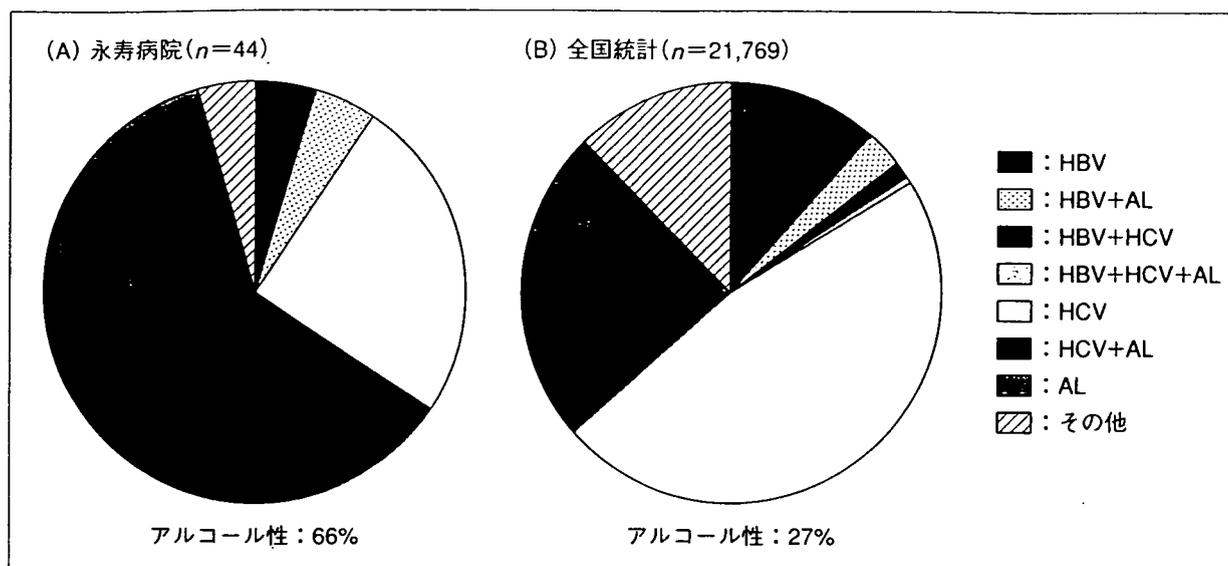


図 3 肝硬変の成因

HBV : B 型肝炎ウイルス, AL : アルコール, HCV : C 型肝炎.

全国調査によると, 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%に達する. 最近の一般市中病院からの報告では全肝硬変患者のうちアルコール単独によるものが 38.6%であり, 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 66%に達する.

意に多かった(表 1). 治療に関しては肝移植例が 1 例あり, 血漿交換, 血液(濾過)透析, 抗凝固療法, 副腎皮質ステロイド投与などの施行率が上昇していた. 重症型アルコール性肝炎の治療においては副腎皮質ホルモンの投与は短期的な予後(生存期間)を改善するが, 生存率は改善しないとの報告が多い⁷⁾. 消化管出血などの重度の合併症をきたす前に血漿交換, 血液持続濾過透析などの集学的な治療を開始することにより救命率が上昇することが報告されている^{6,7)}. 早期発見と早期からの副腎皮質ホルモン投与や白血球除去療法で炎症を抑制すると同時に, 血漿交換などの肝補助療法が重要となる.

SAH の病態進展に tumor necrosis factor (TNF)- α の関与が示唆され, ヨーロッパで抗 TNF- α 抗体を用いた二重盲検試験が行われたが, 抗 TNF- α 抗体投与により症状は改善するが¹²⁾ 感染症の増加により救命率は改善せず, 臨床応用には至っていない¹³⁾. 血漿交換, 血液濾過透析や白血球除去療法などの集学的治療施行例でも PT, WBC の回復しない例があり, このような例に死亡例が多いことから, 劇症肝炎亜急性型のように生体部分肝移植などの治療も念頭におく必要がある.

● アルコール性肝障害における肝炎ウイルスの関与と肝細胞癌進展における飲酒の影響

HCV 関連マーカーの測定が可能となり, 高田班での文部省科学研究費補助金総合研究⁵⁾ではアルコール+肝炎ウイルスというカテゴリーが提唱され, アルコール性肝障害の診断基準に明記された. 平成 10 年度(1998)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%に達する(図 3)^{4,14)}. このときの 45 施設はいわゆる地域の中核病院であり, 最近の一般市中病院からの報告をみると, 全肝硬変患者のうちアルコール単独によるものが 38.6%であり, 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 66%に達し, 実際には中核病院の統計以上にアルコール性肝障害の比率は高いものと推察される(図 3)¹⁵⁾.

各病型別アルコール性肝障害の肝炎ウイルスマーカー陽性率ではアルコール性脂肪肝, アルコール性肝線維症, アルコール性肝炎ではアルコール単独によるものが 70%以上であり, 肝炎ウイルスの病態への影響は少ない(図 4)^{4,15)}. しか

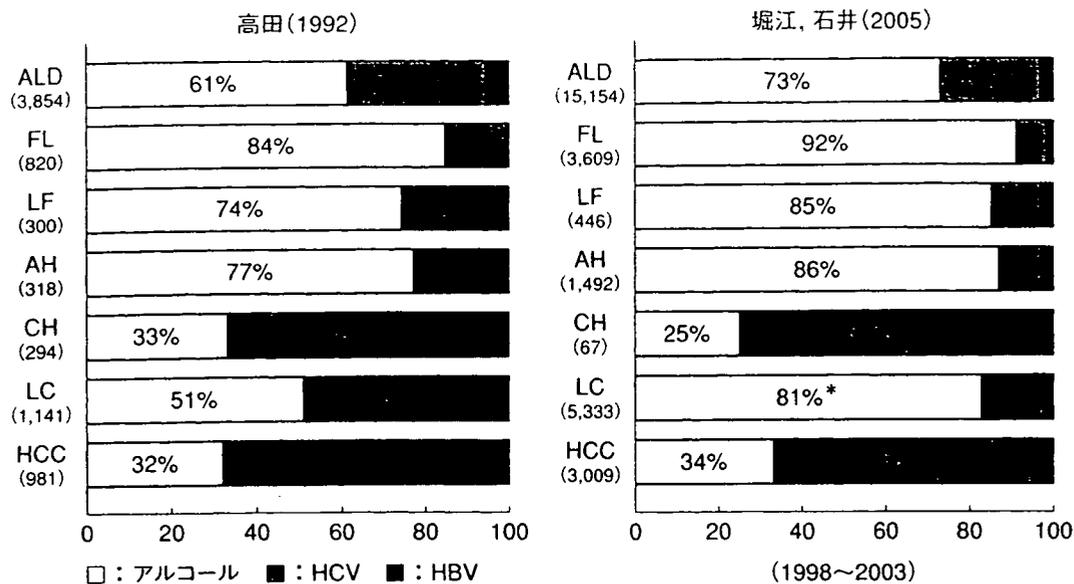


図 4 アルコール性肝障害各病型における肝炎ウイルスマーカー陽性率

ALD : アルコール性肝障害全体, FL : 脂肪肝, LF : 肝線維症, AH : アルコール性肝炎, CH : 大酒家慢性肝炎, LC : 肝硬変, HCC : 肝細胞癌.

各病型別アルコール性肝障害の肝炎ウイルスマーカー陽性率では, アルコール性 FL, LF, 肝炎ではアルコール単独によるものが 70%以上である. アルコール性 LC の成因ではアルコール単独によるものが 51%であったが, その割合が 82%と有意に増加し, 最近では LC への進展に肝炎ウイルスの病態への影響は少ない. HCC を合併したアルコール性肝障害症例ではアルコール単独によるものは 34%で, HCV マーカー陽性率が 58%とその大部分を占めている. *: $p < 0.05$ vs. 高田 (1992).

し, 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⁵⁾, その割合が 82%と有意に増加し, 最近では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る. 肝硬変においてもっとも著明にアルコール単独によるものの割合が増加していることから, 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, すく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.

肝細胞癌を合併したアルコール性肝障害症例ではアルコール単独によるものは 34%で, HCV マーカー陽性率が 58%とその大部分を占めている^{4,15)}. その発生母地と考えられるアルコール性肝硬変については, アルコール単独によるものが全体の 80%以上であることと考えあわせ, アルコール性肝障害を伴った肝細胞癌の発癌には肝炎ウイルス, とくに HCV の関与がいぜんとして強いことが示唆される. 大学病院における肝細胞癌患者の成因についての検討では C 型肝炎によるもの

が 69%を占めたが, そのうちの 18%は 1 日 3 合以上の常習飲酒者であり, アルコール単独による 6%を含めると過剰飲酒が成因に関与しているものが 1/4 以上を占めていた. 日本肝癌研究会追跡調査委員会の報告でも肝細胞癌患者の 22.3%にアルコール多飲を認めている¹⁶⁾. 市中病院における肝細胞癌患者の成因についての検討ではこの割合が増え, アルコール単独によるものは 13%, C 型肝炎によるものが 48%で, その C 型肝炎の 75%は 1 日 3 合以上の常習飲酒者であり, 過剰飲酒が成因の 61%に関与していた(図 5)⁴⁾.

大量飲酒と C 型肝炎の組合せは肝発癌を促進する因子として重要であり, また市中病院においては肝疾患におけるアルコール+ウイルス性肝障害患者はいぜんとして多く, 肝発癌の観点からは C 型肝炎患者を中心とした節酒, 断酒の啓発が今後も重要と考えられた.

おわりに

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, アルコール

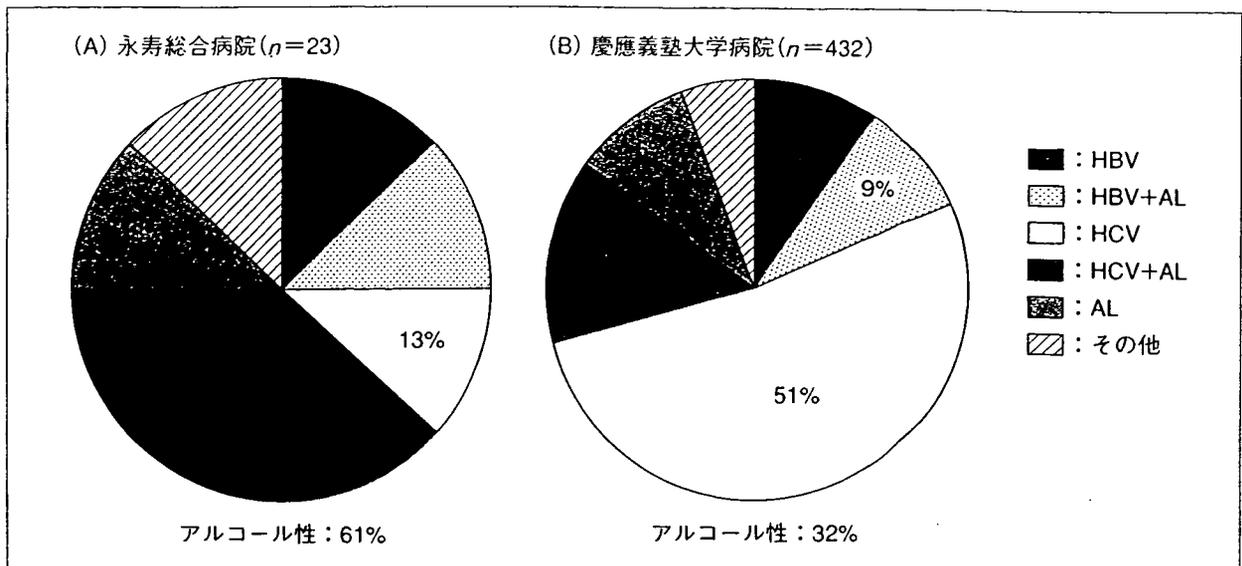


図 5 肝細胞癌の成因

大学病院における肝細胞癌の成因はアルコール+ウイルス性を含めると過剰飲酒が成因に関与しているものが1/4以上を占めていた。市中病院においては過剰飲酒が成因の61%に関与していた。

単独による肝障害もアルコール性肝障害のなかで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みると、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。また、重症型アルコール性肝炎は、消化管出血などの重度の合併症をきたす前に血漿交換などを開始することにより救命率が上昇することが報告されており、早期から集学的な治療を開始することが必要である。

文献

- 1) 国税庁課税部酒税課：平成 19 年度酒のしおり。2007。
- 2) 厚生統計協会：厚生指標「国民衛生の動向」。2000, p.92。
- 3) 尾崎米厚・他：日本アルコール・薬物依存医学会雑誌, 40: 455-470, 2005。
- 4) 堀江義則・他：日本アルコール・薬物依存医学会雑誌, 39: 505-510, 2004。
- 5) 平成 2 年～4 年度文部省科学研究費補助金総合研

- 究(A)研究成果報告書：アルコール性肝硬変・肝癌の病態と成因に関する総合的(疫学から分子生物学まで)研究。1993。
- 6) 堀江義則, 石井裕正：日本消化器病学会雑誌, 99: 1326-1333, 2002。
- 7) Horie, Y. et al. : *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 29: 251S-258S, 2005。
- 8) 石井裕正：重症型アルコール性肝炎の全国調査。厚生労働科学研究補助金(難治性疾患克服事業)難治性の肝疾患に関する調査研究, 平成 16 年度研究報告書。2004, pp.112-116。
- 9) 堀江義則, 石井裕正：日本アルコール・薬物依存医学会雑誌, 36: 471-485, 2001。
- 10) 堀江義則・他：アルコールと医学生物学, 20: 20-28, 2000。
- 11) Kumashiro, R. et al. : *Hepatol. Res.*, 36(3): 229-236, 2006。
- 12) Spahr, L. et al. : *J. Hepatol.*, 37(4): 448-455, 2002。
- 13) Naveau, S. et al. : *Hepatology*, 39(5): 1390-1397, 2004。
- 14) 小林健一・他：肝硬変の成因別実態 1998(小林健一・他編)。中外医学社, 1999。
- 15) 堀江義則・他：日本アルコール・薬物依存医学会雑誌, 41: 424-430, 2006。
- 16) 日本肝癌研究会追跡調査委員会：第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告書(2002-2003)。肝臓, 48: 117-140, 2007。

* * *

食習慣と肝胆膵疾患

堀江義則*

キーワード 肥満 アルコール 飲酒 栄養

はじめに

過栄養と脂肪摂取量の増加といったわが国における近年の食習慣の変化は、運動不足と合わせ、耐糖能異常、高脂血症、高血圧などの生活習慣病と関連し、最近ではメタボリック症候群との関連でも注目されている。こうした危険因子の重複は、心血管イベントのリスクを増加させることが知られているが、肝胆膵疾患への影響はあまり重視されていなかった。

過栄養が最も関与する肝疾患である脂肪肝は良性疾患と考えられていたが、一部の症例は非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis : NASH) に進展し、さらに肝硬変から肝細胞癌に至る可能性があることが報告され、ここに来て食習慣と肝胆膵疾患を再認識する必要性が出てきている¹⁾。

また、本邦では飲酒量の増加と共に全肝疾患におけるアルコール性肝障害の比率が増加してきた (図1)²⁾。最近では成人1人当たりの飲酒量の増加は上げ止まったものの、肝疾患におけるアルコール性肝障害の比率は増加している。これには近年の女性の飲酒者数の増加 (女性の飲酒率 1968年 : 19.2%, 2003年 : 76.7%) や高齢化が関与していると考えられる³⁾。スクリーニングテストで問題飲酒者と判定される人数も増加しており (300万~400万人超と推計され

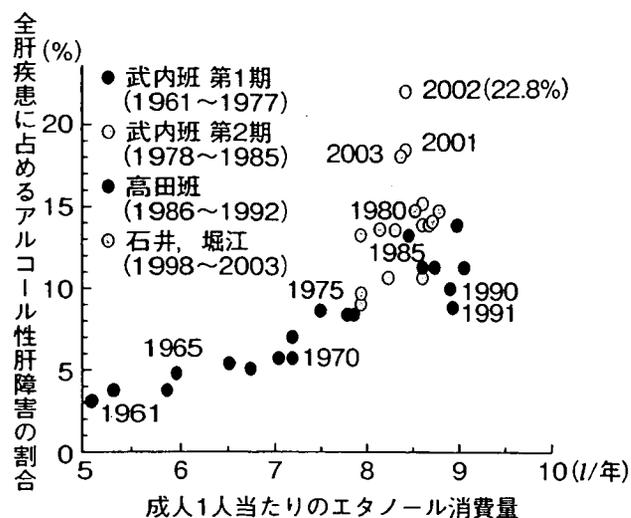


図1 肝疾患におけるアルコール性肝障害の比率と成人1人当たりのアルコール消費量の相関 (堀江義則他 : 日アルコール・薬物医学会誌 2004 ; 39 : 505-510 より引用, 改変)

ている), アルコール性臓器障害は、肝胆膵疾患の成因として重要な位置を占めている³⁾。

本稿では、食習慣、主に過栄養と飲酒による肝胆膵疾患の発症機序と最近の動向について概説する。

I. 食習慣と肝疾患

職場検診における肝機能異常者数は、1980年代は10%程度であったものが、近年は30%に迫ろうとしている⁴⁾。その成因としては、常習飲酒が約半数、非アルコール性の脂肪肝がその約1/4を占め、ウイルス性肝障害は1割程度にすぎず、現代の肝疾患の成因として、飲酒と過栄養の影響が大きいことが推察される¹⁾。

*ほりえ・よしのり : 永寿総合病院内科部長, 慶應義塾大学医学部講師(消化器内科), 昭和63年慶應義塾大学医学部卒業, 主研究領域/アルコール性肝障害, 虚血再灌流障害。

1. 脂肪肝

食習慣による肝疾患として最初に惹起される疾患は、脂肪肝である。脂肪肝は、組織学的に脂肪滴が増加した状態（一般的に1/3を超えた状態）を呼ぶが、最近ではCT検査での脾臓とのdensityの比や、超音波検査での腎臓とのエコーレベルの比で診断することも多い。

脂肪肝は過栄養と大量飲酒が主な原因であるが、極端な低栄養（偏食）でも起こる。そのため1950年代まではアルコール性脂肪肝の第1の原因として、飲酒に伴う栄養不良が考えられていた。1960～70年代にLieberら⁵⁻⁷⁾は、栄養障害よりもエタノールの毒性がアルコール性肝障害の原因として重要であることを指摘し、アルコールによって惹起される肝疾患を栄養障害の是正により防ぐことはできないことを強調した。そのなかで最も説得力のある報告は、ヒヒを用いた実験である^{6,7)}。ヒヒに栄養学的に必要なものを備えた液体飼料を用いて、アルコールも投与された群では、ヒトの慢性アルコール症患者におけるほぼすべてのアルコール性肝障害、すなわちアルコール性脂肪肝、肝線維症、肝硬変などがみられることを報告し、アルコールは栄養と独立した肝障害の危険因子であることを証明した。

脂肪肝は大量飲酒者のほとんどの認められ、日本酒換算で5合程度を1週間続けただけで惹起されるが、2～4週間の断酒で消失する。飲酒はzone 3（中心静脈域）やzone 2（中間域）への脂肪蓄積を引き起こす⁸⁾。この点では糖尿病に伴う脂肪肝と似ており、門脈域を中心に脂肪蓄積が進展する栄養障害による脂肪肝とは異なる。エタノール代謝の際に伴う脂肪酸合成の増加や脂肪酸のβ酸化の抑制が、その発症機序と考えられている。

Body mass index (BMI) と脂肪肝の有病率や程度も正の相関を示し、肥満も脂肪肝を誘発する重要な因子といえる（図2）^{4,9-10)}。メタボリック症候群の診断基準の指標である、肥満、耐糖

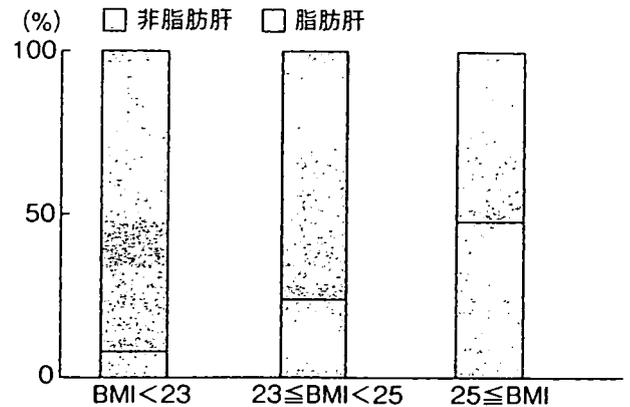


図2 肥満と脂肪肝有病率の相関
(西原利治他：肝胆膵 2005；51：855-860より引用，改変)

能異常、高脂血症、高血圧の有病率や程度と腹部超音波検査での脂肪肝の有病率や程度に相関があることも報告されている⁹⁻¹¹⁾。

2. 肝炎

アルコール性脂肪肝の状態にある人が、連続大量飲酒を繰り返すと、その約20%にアルコール性肝炎が発症する。組織学的に白血球の浸潤と肝細胞壊死、肝細胞の風船化、胆汁のうっ滞、肝細胞周囲の線維化を来し、肝逸脱酵素の上昇、黄疸、発熱、嘔吐、下痢などを伴う。

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るNASHを認める。NASHは、1980年にLudwigら¹²⁾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⁹⁾。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（β3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¹³⁾。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⁹⁾。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はほぼ同等である¹⁴⁾。BMIが25を少し超えた程度で、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; 非アルコール性脂肪性肝疾患) 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ぬ。

3. 肝線維症, 肝硬変

重症化せずに長期に大量飲酒をすると, 肝の線維化が進み, アルコール性肝線維症からアルコール性肝硬変に至る場合がある. アルコール性肝硬変の危険因子としては飲酒量が重要で, 日本酒換算で 5 合程度以上を約 20 年以上続けている人に多発する. ただし, 女性の場合はその 2/3 の酒量で約 12 年程度で肝硬変に至る場合が多い. アルコール依存症者のうち 10~30% 程度の人に発病する. わが国では, 炎症性反応の乏しいアルコール性肝線維症が比較的多くみられる。

前述のように 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^{15~17)}. 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。

4. 治療

アルコール性肝障害の治療は, 節酒 (依存症者は禁酒) が最も重要であることはいうまでもない. 適正な飲酒量は個人差があり一概に規定できないが, 平成 12 年にまとめられた「21 世紀における国民健康づくり運動 (健康日本

21)」においては, 「1 日に平均 3 合を超え多量に飲酒する者の減少」と「節度ある適度な飲酒として, 1 日 1 合程度である旨の知識を普及すること」を目標にしている. しかし, アルコールの代謝には個人差があり, 高齢者や女性, アルデヒド脱水素酵素のヘテロ欠損による顔面紅潮を来す人は, 平均的な量よりも少ない量が適当である. また, 心臓病や糖尿病など基礎疾患がある人は, 医師とよく相談して適量を決める必要がある。

過栄養 (肥満) に伴う NASH などの肝疾患では, 栄養指導 (減量) が重要である. 1 年間で 5% 以上の減量に成功した NASH 症例では, 有意に肝機能の改善を認めている. 食事指導も飲酒と同様に個人差があるが, 標準体重当たり 25~35kcal/kg が 1 日の総エネルギー量として推奨され, 脂質は全体の 20% 以下にすることが望ましい. 極端なカロリー制限は飢餓状態を惹起し, 末梢から肝臓への脂肪流入を来し, 肝臓の脂肪化を促進するだけでなく, 必須脂肪酸やビタミンの欠乏を招く危険もある. 医師の管理下で, 月に 1~1.5kg 程度の減量が推奨される。

II. 食習慣と胆嚢, 胆道疾患

胆石と食習慣の関係では, 胆汁のコレステロール過飽和状態が胆石形成に関与していることは示唆されていたが, Osuga, Portman ら^{18,19)}は, 食餌性に動脈硬化を来しやすいことが知られているリスザルにおいて, 自然の木の実や草食の食餌に砂糖を加えることで胆汁のコレステロールが飽和し, さらにバターなどの飽和脂肪を加えると胆石が作られることを見出した. 実際, 本邦での胆石は, 1965 年の報告²⁰⁾ではコレステロール結石が 37% であったが, 1997 年の報告²¹⁾では混合石も含めて 82% に上昇している. この 30 年は, 動物性脂肪の摂取量が急増している時期と一致する. 胆石の形成には酸化コ

表1 急性膵炎の成因(2003年度)

成因	割合 (%)
アルコール	37.3
胆石	23.8
手術	1.5
ERCP	2.9
内視鏡的乳頭処置	2.1
慢性膵炎急性増悪	2.8
その他(薬剤性など)	7.0
特発性	22.6

(大槻 眞他:急性膵炎全国調査,厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性膵疾患に関する調査研究」平成14~16年度総合研究報告書,2005:31-39より引用,改変)

表2 慢性膵炎の成因(2002年度)

成因	割合 (%)
アルコール	69.7
特発性	21.4
胆石	3.5
膵管非融合	1.7
高脂血症	1.0
膵管閉塞	0.8
遺伝性	0.6
慢性腎不全	0.6
膵胆管合流異常	0.2
その他	0.4

(大槻 眞他:慢性膵炎の実態調査,厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性膵疾患に関する調査研究」平成15年度総括・分担研究報告書,2004:109-112より引用,改変)

レステロールの問題や胆汁酸排泄など個体側の問題も多いが,少なくともこれらの事実から,胆石は食餌と関与することが示唆される。

Ⅲ. 食習慣と膵臓疾患

急性膵炎の推計患者数は年々増加している。急性膵炎の成因としては,アルコール性の比率が増加して37%に達し,胆石による膵炎を食餌性とすれば,その過半数を食餌性が占める(表1)²²⁾。

慢性膵炎の受診患者数も年々増加し,特に新規発症推計患者数は近年著明な増加を示している^{23,24)}。慢性膵炎と食餌との関係を見ると,慢性膵炎の成因としてアルコール性の比率が増加しており,2002年度は69%に達する(表2)^{23~25)}。欧米では,慢性膵炎の成因として高脂肪,高蛋白も関与するとの報告もあるが,本邦ではアルコールによる影響が強い。慢性膵炎の有病率は,慢性膵炎の発症までに20~30年の時間経過があることから,アルコール性飲料の総消費量の推移や,大量飲酒者数の推移から20年程度遅れてそのトレンドが来ることが知られており,1999年に総消費量が頭打ちになったことを考えると,今後10年程度は有病率の増加が予測される(図3)。

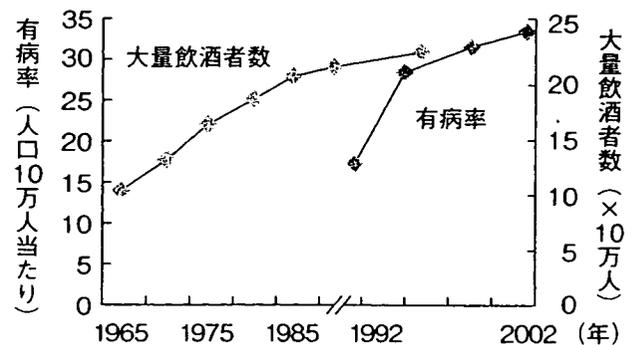


図3 大量飲酒者と慢性膵炎有病率の推移 (田代充生他:肝胆膵 2006:53:455-459より引用)

おわりに

ウイルスに起因する肝疾患の減少に伴い,今後過栄養に伴う肝障害やアルコール性肝障害の割合は増加すると予想される。適正飲酒指導(節酒指導)や栄養・運動指導により,こうした肝障害患者を減少させる必要がある。アルコール性肝炎や肝硬変に至るような例では,アルコール依存症者が多く,節酒ではなく断酒が必要であり,BMIが30を超えるような肥満者は,教育入院を含めた指導が必要である。食習慣と肝胆膵疾患という観点からは,かかりつけの医師は,保健指導や病診連携といった地域連携を活用し,栄養・運動指導や節酒,断酒の啓発活動を今後さらに積極的に行っていくべきと考えられる。

..... 文 献

- 1) 石井裕正: NASHの疾患概念に関する考察. 日臨 2006; 64: 1021-1024.
- 2) 堀江義則, 石井裕正, 日比紀文: わが国のアルコール性肝障害の現状についての検討. 日アルコール・薬物医学会誌 2004; 39: 505-510.
- 3) 尾崎米厚, 松下幸生, 白坂知信他: わが国の成人飲酒行動およびアルコール症に関する全国調査. 日アルコール・薬物医学会誌 2005; 40: 455-470.
- 4) 西原利治, 大西三郎: 肝胆膵の代謝・機能と生活習慣—肥満に基づくNASH 本邦の現状. 肝胆膵 2005; 51: 855-860.
- 5) Lieber CS: Pathogenesis and early diagnosis of alcoholic liver injury. *N Engl J Med* 1978; 298: 888-893.
- 6) Lieber CS, DeCari LM: An experimental model of alcohol feeding and liver injury in the baboon. *J Med Primatol* 1974; 3: 153-163.
- 7) Rubin E, Lieber CS: Fatty liver, alcoholic hepatitis and cirrhosis produced by alcohol in primates. *N Engl J Med* 1974; 290: 128-135.
- 8) 堀江義則, 石井裕正: 肝の脂質代謝異常の臨床 最新の知見—アルコール性脂肪肝. *Lipid* 2006; 17: 136-141.
- 9) 関谷千尋, 長谷部千登美: 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)—生活習慣対策. 肝胆膵 2006; 53: 367-374.
- 10) Wasnich R, Globler G, Hayashi T, *et al*: Simple computer quantitation of spleen-to-liver ratios in the diagnosis of hepatocellular disease. *J Nucl Med* 1979; 20: 149-154.
- 11) 米田正人, 藤田浩司, 岩崎知之他: 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)—生活指導(食事療法・運動療法). 日臨 2006; 64: 1139-1145.
- 12) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, *et al*: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-438.
- 13) Nozaki Y, Saibara T, Nemoto Y, *et al*: Polymorphisms of interleukin-1 beta and beta 3-adrenergic receptor in Japanese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 106S-110S.
- 14) 厚生労働省: 国民栄養調査. 2002年.
- 15) Rotily M, Durbec JP, Berthézenè P, *et al*: Diet and alcohol in liver cirrhosis: a case-control study. *Eur J Clin Nutr* 1990; 44: 595-603.
- 16) Iturriaga H, Bunout D, Hirsch S, *et al*: Overweight as a risk factor or a predictive sign of histological liver damage in alcoholics. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 235-238.
- 17) Naveau S, Giraud V, Borotto E, *et al*: Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997; 25: 108-111.
- 18) Osuga T, Portman OW: Experimental formation of gallstones in the squirrel monkey. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971; 136: 722-726.
- 19) Portman OW, Alexander M, Tanaka N, *et al*: Relationships between cholesterol gallstones, biliary function, and plasma lipoproteins in squirrel monkeys. *J Lab Clin Med* 1980; 96: 90-101.
- 20) 田中直見, 吉田 正: 生活習慣病としての胆道疾患. 荒川泰行, 中澤三郎編, 消化器病セミナー 89 生活習慣病としての消化器疾患, へるす出版, 東京, 2002; 185-191.
- 21) 日本胆道学会胆石調査プロジェクト: 1997年度胆石調査報告. 胆道 1998; 12: 276-293.
- 22) 大槻 眞, 木原康之: 急性膵炎全国調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性膵疾患に関する調査研究」平成14~16年度総合研究報告書, 2005; 31-39.
- 23) 大槻 眞, 田代充生, 西森 功: 慢性膵炎の疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性膵疾患に関する調査研究」平成16年度総括・分担研究報告書, 2005; 146-150.
- 24) 田代充生, 大槻 眞: 疫学—厚労省研究班全国調査より—慢性膵炎は最近増加しているか. 肝胆膵 2006; 53: 455-459.
- 25) 大槻 眞, 田代充生, 西森 功他: 慢性膵炎の実態調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性膵疾患に関する調査研究」平成15年度総括・分担研究報告書, 2004; 109-112.

▪ S 2-2

ALCOHOLIC LIVER DISEASE WITH PARTICULAR EMPHASIS ON ALCOHOLIC HEPATITIS: A CLINICAL PERSPECTIVE

Hiromasa ISHII, Yoshinori HORIE, Yoshiyuki YAMAGISHI

Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

Introduction

It has been widely recognized that alcoholism is one of the major medico-social problems in our modern society. It is also known that excessive alcohol intake is a factor in significant percent of all deaths. Cirrhosis of the liver, which ranks among the 6 leading causes of death in Japan, is significantly attributable to excessive alcohol consumption.

Alcohol misuse is also associated with cancer, particularly of the oropharynx (mouth), liver and esophagus. Excessive drinking during pregnancy can produce infants with severe abnormalities including mental retardation, so-called fetal alcohol syndrome. Excessive alcohol consumption has also been associated with a variety of cardiovascular accidents, including cardiomyopathy, hypertension and cerebrovascular diseases. It is also an indirect cause in many of the deaths from accidents, homicides and suicides.

Indeed in Japan, there has been a tremendous increase of alcohol consumption accompanied in parallel with increased number of heavy drinkers or alcoholics over the last 40 years. At present it is roughly estimated that there are approximately 2 million alcoholics or problem drinkers in our country. It is also clear that in our country, there has been a steady increase in the mortality rate from hepatic cirrhosis in the past 20 years concomitant with an increase of alcohol consumption. Alcoholism now appears to be a main cause of cirrhosis in most countries of the world. Indeed, it has been estimated that 50% of all cases of cirrhosis in the world are associated with alcoholism.¹ The dramatic decrease in death rate from cirrhosis in the United States during the prohibition era and in France both during the World Wars the I and II had the great impact and value of carefully planned large-scale human experiment.^{1,2}

Today, there is little doubt that alcohol, one of the oldest drugs, is a hepatotoxin. Indeed, as a major etiologic factor of cirrhosis, alcohol may be ranked as one of the most important hepatotoxins to which human beings expose themselves. A number of studies has now extended the early observation of Jellinek² by showing a highly significant correlation between death rate from cirrhosis and the per capita consumption of alcohol in many parts of the world.

On nationwide base in Japan, cirrhosis has now been ranked as the 5th largest cause of mortality in the active age group of 40 to 60 years old, and incidence of alcoholic cirrhosis has kept increasing and it constitutes approximately 20% of all cirrhotic patients.