

## Alcoholic Liver Diseases-Fatty Liver, Alcoholic Hepatitis and Cirrhosis

The initial lesion of alcoholic liver disease is a fatty liver. Fatty liver, the most common hepatic lesion associated with alcoholism, is produced in 90 to 100% of all patients taking excessive amounts of alcohol.<sup>3</sup>

Although fatty liver per se is a lesion of only minor clinical importance, its prime importance is as the first morphologic evidence of the adverse effect of alcohol on the liver. Although it is a benign disease clinically, hepatic steatosis is important as one of the stages in the spectrum of alcohol-induced liver diseases. The concept that fatty liver can lead to cirrhosis has been doubted.<sup>4</sup> However, it should be stressed that at the early stage, in the so-called simple or uncomplicated fatty liver, collagen is already detectable by chemical analysis. It has indeed been demonstrated by Feinman and Lieber<sup>5</sup> that long term ethanol feeding causes collagen accumulation in livers of rats and baboons. Moreover they have also demonstrated that the activity of hepatic collagen proline hydroxylase is also enhanced already after one month of ethanol feeding and the difference increased even more after 7 and 14 months of alcohol feeding.

Along the course of the disease, the lesion of alcoholic hepatitis develops as a complication of fatty liver. This form of hepatic injury is also called by the term alcoholic steatonecrosis, it has characteristic histologic, clinical and biochemical features.

The liver shows fat, focal or larger areas of necrosis, alcoholic hyaline and aggregates of neutrophils, especially around the alcoholic hyaline in the centrilobular regions.<sup>6</sup>

Varying degrees of fibrosis are also seen in most of the patients with alcoholic hepatitis. When collagen deposition is increased and become visible morphologically, it usually appears first around the central venules resulting in so-called pericentral or perivenular fibrosis. Then the fibrosis extends into the lobules and this is often called wire-mesh fibrosis or creeping fibrosis. In some patients, there may be a striking centrilobular fibrosis, so-called sclerosing hyaline necrosis.

### Clinical Picture of Alcoholic Hepatitis and Its Linkage with Alcoholic Cirrhosis

The clinical picture of alcoholic hepatitis ranges from mild to severe. The most frequent signs and symptoms of the milder cases include anorexia, fatigue, intermittent fever, right epigastric pain, and hepatomegaly. Those of fatal cases are fever, anorexia, nausea, abdominal pain, jaundice, tender hepatomegaly, ascites, edema of lower extremities, and hepatic coma. It develops in patients who have been continuously consuming unusually large amounts of alcoholic beverages. On admission to hospital, the patient is usually febrile and dehydrated and has an alcoholic fetor. The early hospital course is often complicated by delirium tremens and other withdrawal symptoms. Intense jaundice with pruritus in febrile patients may simulate extrahepatic biliary tract obstruction.

Characteristic laboratory findings include elevation of erythrocyte sedimentation rate, leukocytosis (polymorphonuclear dominance), serum enzymes such as gamma-glutamyltranspeptidase (GGTP), glutamic-oxaloacetic transaminase (GOT), glutamic-pyruvic transaminase (GPT) in all cases, and alkaline phosphatase (ALP) in 80%. GOT to GPT ratios or GGTP to ALP ratios are increased. The increased serum activity of GGTP may be partly due to the induction of the microsomal enzyme.<sup>7,8</sup> A better correlation between the degree of liver necrosis and inflammation and the serum level of glutamic acid dehydrogenase (GDH) has been observed.<sup>9</sup> GDH is one of the enzymes originat-

ing from the mitochondria of hepatocytes. A high value of serum GDH suggests a liver injury more severe than simple fatty liver. The depression of serum albumin and prolongation of the prothrombin time and the elevation of serum immunoglobulin IgA have been shown to correlate with the severity of the histologic lesion.<sup>10</sup>

### Treatment of Alcoholic Hepatitis

Most patients of alcoholic hepatitis can be recovered following abstinence from ethanol and aided by nutritional supports. For some patients, however, the standard treatment is insufficient to prevent early mortality.

Several investigators have defined such severe alcoholic hepatitis (SAH) by marked increase of creatinine, blood urea nitrogen, prothrombin time or white blood cell counts.<sup>11-13</sup>

Patients diagnosed with SAH are at great risk of in-hospital mortality.

In the last three decades, there has been much interest in the use of corticosteroid therapy in SAH for decreasing mortality and shortening hospital stays. Some studies have demonstrated that corticosteroid therapy reduces the short period mortality rate, and mortality with involvement such as encephalopathy. However, most studies showed no significant difference in their mortality rates of SAH.

Recently, therapeutic strategies such as plasma exchange (PE), granulocyte and monocyte adsorption apheresis<sup>14</sup> (GCAP), hemodialysis (HD) including continuous hemodiafiltration (CHDF), and anti-tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  monoclonal antibody,<sup>15,16</sup> which can reduce blood TNF- $\alpha$  levels, appear to be useful for the treatment of SAH through the reduction of plasma levels of inflammatory cytokines.

In summary, in the light of an inadequate understanding of the pathophysiologic mechanisms involved and conflicting data concerning the efficacy of specific interventional treatments for alcoholic hepatitis, conservative treatment including nutritional support and careful use of corticosteroids in selected patients with SAH is recommended.<sup>16</sup>

On a long-term basis, however, continuous abstinence is most important treatment for patients with alcoholic hepatitis and cirrhosis. If the patients can abstain from alcohol abuse, they will be able to have the similar prognosis as healthy age and sex matched controls. In contrast, according to our experience, two third of patients with cirrhosis who continue to drink die within 5 years.

In conclusion, the physicians treating patients with alcoholic hepatitis, who are frequently associated with alcohol dependence and alcoholism, should keep in mind a variety of genetic, biologic and psychosocial backgrounds of the patients. Treatment approaches should be flexible and supportive. The patients will have occasional relapses and we should keep in mind that alcoholism is a disorder characterized by loss of control over drinking. It should be stressed that physician should act as a key role in coordinating the treatment of the patients through referring the patients to appropriate psychotherapeutic and social service professionals.

### Pathogenesis of Alcoholic Liver Injury

ADH-mediated ethanol oxidation is accompanied by the reduction of oxidized  $\text{NAD}^+$  to reduced NAD (NADH), which in turn affects other  $\text{NAD}^+$ -dependent process including lipid and carbohydrate metabolism. One important consequence of the redox shift is hepatic steatosis, fatty liver. Excessive NADH induces steatosis by inhibiting mitochondrial  $\beta$ -oxidation of fatty acid.<sup>17</sup>

Thus, fatty acid accumulate in the hepatocyte, where they are esterified and stored as triglyceride. Moreover, chron-

ic ethanol consumption increases fatty acid synthesis by inducing expression of key enzymes in lipogenic pathway.

Increased amounts of lipids can be of dietary origin, can also derive from adipose tissue transported to the liver as free fatty acids. The origin of fatty acids depend on the dose of ethanol ingested and lipid content of the diet.<sup>17</sup>

After acute ingestion of a large amount of alcohol, the fatty acids found in the liver originate from adipose tissue, whereas following chronic ingestion, there is increased synthesis and decreased degradation of fatty acids in the liver.<sup>17,18</sup>

Although steatosis is commonly found in alcoholic patients, they usually don't progress to steatohepatitis and fibrosis, suggesting that some additional factors are needed as a second hit. These factors include acetaldehyde toxicity, oxidative stress, endotoxemia and Kupffer cell activation. Although acetaldehyde is usually metabolized rapidly to acetate, its metabolism is slowed in alcoholics and can result in acetaldehyde accumulation. The toxicity of acetaldehyde is partly due to the formation of adducts with intracellular proteins, which can trigger abnormal immune response by the production of antibodies directed against acetaldehyde epitopes.<sup>17</sup>

Alcohol induces oxidative stress in the liver either by enhancing the production of reactive oxygen species or decreasing the level of antioxidants such as glutathione eventually leading to liver injury. The origin of reactive oxygen species include cytochrome P4502E1 (CYP2E1), the mitochondria and NADPH oxidase derived from inflammatory cells. Moreover, antioxidant mechanisms are also damaged by alcohol leading to liver injury.<sup>18</sup>

In addition to producing cytokines, activated Kupffer cells are the major source of reactive oxygen species in the liver. Superoxide is known to be generated by NADPH oxidase in Kupffer cells. Superoxide reacts with nitric oxide (NO) to form peroxynitrite, a potent toxic substance. When ROS attack unsaturated lipids, a chain reaction of lipid peroxidation is initiated thus contributing to liver injury.<sup>18-21</sup>

As shown previously, chronic ethanol consumption causes abnormal activation of Kupffer cells. Ethanol has been postulated to activate Kupffer cells by promoting leakage of bacterial endotoxin from the intestine into the portal vein.<sup>18</sup>

Among many substances produced by activated Kupffer cells, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) and superoxide appear to be the most pertinent to alcoholic liver injury.

In summary, although there are several other mechanisms which were not described in this article, new insights into the pathogenesis of alcoholic liver disease include key roles of oxidative stress, bacterial translocation, excessive production of TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  and ROS.

The elucidation of these mechanisms will open the door to new specific therapy of alcoholic hepatitis, fibrosis and cirrhosis.

## References

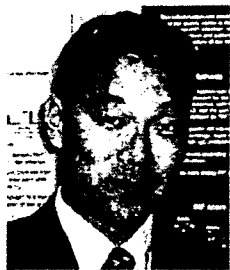
1. Mann RE, Smart RG, Govoni R. The epidemiology of alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health* 2003;27:209-219.
2. Jellinek EM, Keller M. Rates of alcoholism in the United States of America, 1940-1948. *Quart J Stud Alcohol* 1952;13:49-49.
3. Leevy CM. Fatty liver in a study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and a review of the literature. *Medicine* 1962;41:249-276.
4. Thaler H. Relation of steatosis to cirrhosis. *Clin Gastroenterol* 1975;4:273.
5. Feinman L, Lieber CS. Hepatic collagen metabolism: effect of alcohol consumption in rats and baboons. *Science* 1972;176:795.
6. Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis III: histological changes. *Gastroenterology* 1972;63:1026-1035.

7. Ishii H, Yasuraoka S, Shigeta Y, et al. Hepatic and intestinal gamma glutamyl transpeptidase activity: its activation by chronic ethanol administration. *Life Sci* 1978;23:1393-1398.
8. Ishii H, Okuno F, Shigeta Y, Tsuchiya M. Significance of serum gamma glutamyl transpeptidase as a marker of alcoholism. *Pharmacol Biochem Behav* 1980;13:95-99.
9. Van Waes L, Lieber CS. Glutamate dehydrogenase, a reliable marker of liver cell necrosis in the alcoholics. *Brit Med J* 1977;2:1508-1510.
10. Helman RA, Temko MH, Nye SW, Fallon HJ. Alcoholic hepatitis: natural history and evaluation of prednisolone therapy. *Ann Intern Med* 1971;74:311-321.
11. Blitzer BL, Mutchnick MG, Joshi PH, Phillips MM, Fessel JM, Conn HO. Adrenocorticosteroid therapy in alcoholic hepatitis. *Am J Dig Dis* 1977;22:477-484.
12. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber Jr FL, Mezey E, White Jr RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193-199.
13. Takada A, Tsutsumi M, A Japanese Study Group for Alcoholic Liver Disease. National survey of alcoholic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:509-516.
14. Tsuji Y, Kumashiro R, Ishii K, et al. Severe alcoholic hepatitis successfully treated by leukocytapheresis: a case report. *Alcoholism Clin Exp Res* 2003;27:s26-s31.
15. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, et al. A combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study. *J Hepatol* 2002;37:448-455.
16. Horie Y, Ishii H, Hibi T. Severe alcoholic hepatitis in Japan: prognosis and therapy. *Alcoholism Clin Exp Res* 2005;29:251s-258s.
17. Lieber CS. Relationship between nutrition, alcohol abuse, and liver disease. *Alcohol Res Health* 2003;27:220-231.
18. Adachi M, Brenner DA. Clinical syndromes of alcoholic liver disease. *Dig Dis* 2005;23:255-263.
19. Ishii H, Kurose I, Kato S. Pathogenesis of alcoholic liver disease with particular emphasis on oxidative stress. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:s272-282.
20. Kurose I, Higuchi H, Miura S, et al. Oxidative stress-mediated apoptosis of hepatocytes exposed to acute ethanol intoxication. *Hepatology* 1997;25:368-378.
21. Adachi M, Ishii H. Role of mitochondria in alcoholic liver injury. *Free Radic Biol Med* 2002;32:487-491.

# アルコールと膵炎

—酒を飲みすぎると膵炎になるか？

Alcohol and pancreatitis



正宗 淳(写真) 下瀬川 徹

Atsushi MASAMUNE and Tooru SHIMOSEGAWA

東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野

◎アルコールは急性および慢性膵炎の主要な成因である。最近の全国調査では急性膵炎の37.3%、慢性膵炎の67.7%がアルコール性とされる。アルコールによる膵炎発症機序として蛋白塞栓説など、さまざまな仮説が提唱されているが、反論も少なくなくいまだ確立されていない。膵炎を発症するのは大酒家のうちたかだか数%にすぎないとされる。したがって、臨床的に膵炎が成立するためにはもともと何らかの先天的素因があり、アルコールはそれを増強する後天的要因のひとつと考えたほうが妥当である。先天的素因としてアルコールの酸化的代謝に関連するアルコール脱水素酵素や非酸化的代謝に関連する carboxyl ester lipase、異所性に活性化されたトリプシンを阻害する膵分泌性トリプシンインヒビターなどの遺伝子多型が注目されている。



アルコール、膵炎、遺伝子多型、SPINK1、carboxyl ester lipase

1878年 Friedreich は、膵腺房間の線維増生と腺組織の減少・消失を特徴とする膵の慢性炎症について記載し、これを“大酒家の膵(drunkard pancreas)”とよんでいる<sup>1)</sup>。飲酒と膵炎の密接な関連が明らかにされたのは、1938年に Weiner ら<sup>2)</sup>が剖検で急性出血性膵炎の2/3に大量飲酒の既往を報告して以来である。また、Comfort ら<sup>3)</sup>は1946年に慢性膵炎の疾患概念を提唱したが、このなかで疾患背景として長期に及ぶ飲酒の存在を指摘している。このように膵炎とアルコールの関連は疾患概念の提唱とほぼ時を同じくして指摘されている。その後の疫学調査でも飲酒と膵炎の因果関係を強く示唆する報告は数多い<sup>4)</sup>。各国における剖検例に占める慢性膵炎の頻度はその地域のアルコール消費量とよく相関することや、欧米ではアルコール消費量の増加に一致して膵炎の頻度が増加していること、膵炎発症のリスクの対数は飲酒量と直接的な相関を示すこと、剖検時に発見される膵炎の頻度はアルコール常用者では非飲酒者の50倍にも及ぶこと、飲酒期間が長いほど膵炎発症のリスクが高いこと、などが報告されている。

しかし、飲酒量や飲酒期間については個人差が大きく、また大酒家のうち膵炎を発症するのはたかだか数%にすぎないとされる。一方、急性膵炎や慢性膵炎患者のなかには機会飲酒程度の人やまったく酒を飲まない人も少なくない。すなわち、臨床的に膵炎が成立するためにはもともと何らかの先天的素因があり、アルコールはそれを増強する後天的要因のひとつと考えたほうが妥当である。

本稿ではアルコールによる膵傷害について、最近研究の進むアルコール膵炎を起こしやすい先天的素因＝遺伝的背景を含めて概説する。

## アルコール性膵炎の実態

アルコールは急性および慢性膵炎の主要な成因である。厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班が行った2003年の全国調査<sup>5)</sup>では、2003年1年間における急性膵炎の受療患者は35,300人(95%信頼区間：30,500～40,000人)と推定され、調査票を回収しえた1,779例の成因はアルコール性が37.3%ともっとも多く、男女別では男性患者

の50.1%、女性患者の9.6%を占めていた。重症急性膵炎例においてもアルコール性が35.4%(男性51.7%、女性7.0%)と最多の成因であった。1998年の全国調査<sup>6)</sup>と比べると、1年間の推定受療患者数は19,500人から大きく増加、アルコール性の成因別頻度も30.1%から増加していた。飲酒による急性膵炎発症のリスクを定量化した研究は少ないが、玉腰ら<sup>7)</sup>は症例対照研究により急性膵炎発症と関連するライフスタイルを検討している。その結果、発症前24時間以内にエタノール換算で100g以上飲酒した場合のリスクは、飲酒しなかった場合と比べてオッズ比が4.4(95%信頼区間:1.3~15.5)と高かった。また、1988~1995年にドイツで行われたコホート研究<sup>8)</sup>によると、60g/day以上のアルコール消費をする高リスク群が25年間にアルコール性急性膵炎を発症するのはわずか2~3%であった。アルコール性膵炎は圧倒的に男性に多かったが、高リスク群における急性膵炎発症率は男女でほぼ同等であったという。

一方、同じく厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班が行った全国調査<sup>9)</sup>では、2002年1年間における慢性膵炎の受療患者は45,200人(95%信頼区間35,600~54,700人)、男女比は2.8:1と推定されている。臨床診断基準における確診および準確診例と診断された慢性膵炎の成因は、アルコール性67.7%、特発性20.5%、胆石性3.0%であった。とくに男性患者の76.6%がアルコール性であった。2002年の全国調査と1999年のそれ<sup>10)</sup>を比較すると、アルコール性の割合が54.0%から67.7%へ増加し、特発性が30.0%から20.5%に減少していた。なお現在では一般に、純エタノール換算で80g/day以上を10年以上あるいはそれに相当する量を飲酒し、他の成因を除外した場合にアルコール性慢性膵炎と診断することが多い。

丸山らは、大量飲酒が明らかであるアルコール依存症患者における膵炎の発症頻度について実態調査を行った<sup>11)</sup>。それによると、アルコール性膵炎症例は40歳代の前半に発症する症例が多く、飲酒開始年齢が比較的若年(19歳)で、1日の飲酒量が比較的多かったという(日本酒換算1日平均7.3合)。また、アルコール性膵炎例では“つまみ”の量が少ない傾向があり、その内容は膵炎既往が

ない症例に比べて魚介類が多く、野菜や乾きものが少なかったと報告している。

## ● 膵におけるアルコール代謝

体内においてエタノールはおもに肝における酸化的代謝を受ける。約80%がアルコール脱水素酵素(ADH)によりアセトアルデヒドに、残りの約20%は、肝ミクロソームの酸化酵素系、とくにチトクロームP4502E1(CYP2E1)によって酸化される。アセトアルデヒドはアルデヒド脱水素酵素(ALDH2)によって酢酸に代謝される。膵にも肝の1/4程度のADHと1/3程度のALDH2が存在する<sup>12)</sup>。一方、carboxyl ester lipase(CEL)などの作用によりエタノールをエステル化する非酸化的(嫌気性)代謝経路も膵には存在し、細胞傷害性の強い脂肪酸エチルエステル(fatty acid ethyl ester:FAEE)が産生される。肝では酸化的代謝経路が主であるが、膵では酸化的・非酸化的両方の代謝経路が働く。そのため膵におけるアルコール代謝の特徴として非酸化的代謝経路が注目されている。1986年に急性アルコール中毒で死亡した剖検例でFAEEが臓器に沈着しており、とくに脂肪組織と膵にもっとも高濃度であったという<sup>13)</sup>。また、FAEEを血中投与するとラットに膵炎様病態を惹起する<sup>14)</sup>が、アルコールそのものの急性投与は組織学的な膵炎病変を惹起できないことから、FAEEが膵障害を生じる主役とも考えられている。

## ● アルコールによる膵傷害機序

アルコールによる膵傷害機序についてはいくつかの説が提唱されてきたが、確立されていない。以下に代表的な仮説を列記する<sup>12,15,16)</sup>。

① **アルコール毒性説(toxic metabolic theory)**……エタノールおよびその代謝産物であるアセトアルデヒドなどが直接膵腺房細胞に作用して、細胞内シグナル伝達や細胞内代謝、細胞膜、小器官の恒常性を障害する。また、膵液に移行し直接作用により膵実質の破壊・線維化を引き起こす可能性も指摘されている。

② **逆流説(reflux theory)**……慢性飲酒によってOddi括約筋が収縮して胆道と膵管の間に共通

管(common channel)が形成され、胆汁が膵管内に逆流して膵管壁を傷害し、膵酵素が活性化されて膵炎が発症すると考える胆汁膵管内逆流説、逆に慢性飲酒によって Oddi 括約筋の収縮不全が起こり、エンテロキナーゼを含む十二指腸液が膵管内に逆流して膵液を活性化し、膵炎を発症させるという十二指腸液膵管内逆流説もある。

③ 閉塞過分泌説 (obstruction hypersecretion theory)……アルコールは胃酸分泌を刺激し、胃酸が十二指腸内へ流入すると CCK やセクレチンなどの膵外分泌刺激ホルモンが分泌される。一方、十二指腸内に流入したアルコールは Oddi 括約筋の収縮や Vater 乳頭の浮腫を引き起こし、胆汁・膵液の十二指腸内への流入を障害するのみならず、十二指腸内の pH を低下させ、セクレチン分泌を刺激する。また、十二指腸内への胆汁流入が減少することにより CCK 分泌も増加する。このような膵に対する分泌刺激の増加と胆汁・膵液の流出障害により膵胆管内圧が上昇して膵液が膵実質内に逸脱し、膵炎が発症する。

④ 蛋白塞栓説 (ductal plug theory)……慢性飲酒が膵液中のラクトフェリンなどの蛋白を増加させ、膵液の粘調度が高くなった結果、小膵管内に蛋白栓 (protein plug) が形成される。さらに、アルコールにより膵液中のカルシウム濃度が上昇し、逆にクエン酸分泌を抑制して蛋白塞栓へのカルシウム沈着を促進。蛋白栓や膵石によって膵液の流出障害、うっ滞と上流膵管内圧の上昇をもたらし、炎症と膵実質の破壊が生じて膵炎に至る。

⑤ 活性酸素・過酸化脂質産生説 (free radical theory)……飲酒により発生したフリーラジカルが膵腺房細胞膜の脂質過酸化を起こし、リソソームやミトコンドリアの膜変性や血管透過性亢進により膵組織を破壊し、膵炎に至る。

これらの説のほか、常習的飲酒により膵腺房細胞内において不活性化型で貯蔵されている膵酵素が活性化されることにより膵炎が起こるという細胞内膵酵素活性化説や、飲酒によって生じる高脂血症が膵リパーゼを活性化し、その結果、遊離脂肪酸が産生されて膵内の毛細血管や腺房細胞を障害して膵炎を惹起するという脂質代謝障害説などがある。いずれの説もアルコールによる膵炎発症

のある面を説明するが、決定的証拠を提供するまでには至っていない。当然、これらの因子が複合的に作用している可能性もある。

## ● アルコール性膵炎を起こしやすい先天的素因とは？

さて上述したようにアルコールは急性ならびに慢性膵炎の主要な原因ではあるが、大酒家でも膵炎を発症しない人も多い。Haber ら<sup>17)</sup>は、1日当りエタノール 80 g および 10 年以上の飲酒歴を有する大量飲酒者のうち、慢性膵炎を発症する割合は 5% 以下と報告している。1日当りエタノール 80 g 以上を 6~12 年以上継続した大量飲酒者の病理解剖にて慢性膵炎の所見が認められたのは 10% にすぎなかったという報告<sup>18)</sup>もある。さらに、わが国では大酒家のうち膵炎を発症するのは 1% に満たないという試算<sup>19)</sup>もある。すなわち、膵炎の病態が成立するためには、個体側の要因、換言すればアルコール膵炎を起こしやすい先天的素因があることが想定される。そのような遺伝的背景に関する検討が最近精力的に行われている。以下にアルコール膵炎との関連の可能性が指摘されている代表的な遺伝子について概説する。

### 1. 膵分泌性トリプシンインヒビター (SPINK1) 遺伝子

膵分泌性トリプシンインヒビター (PSTI, UniGene 名: serine protease inhibitor, Kazal type I: SPINK1) は膵腺房細胞で合成、膵液中に分泌される。SPINK1 はトリプシンと結合し、異所性に活性化されたトリプシンの活性部位を阻害する。膵の総トリプシン活性の 20% を阻害しうるため、自己消化から膵を守る第 1 の防御機構として働く。Witt ら<sup>20)</sup>は、若年の慢性膵炎患者における SPINK1 遺伝子変異を検索し、96 例中 22 例 (23%) に遺伝子変異があることを見出した。22 例の遺伝子変異陽性患者のうち 18 例は N34S 変異 (ホモ接合 6 例、ヘテロ接合 12 例) で、他に M1T 変異, L14P 変異, IVS3+2T>C 変異および -53C>T 変異を認めた。一方、Chen ら<sup>21)</sup>は遺伝性膵炎患者と散发性慢性膵炎患者において N34S 変異と P55S 変異を見出した。しかし、これらの変異は健常人 400 人中、それぞれ 3 および 2 例にも認められたた

表 1 日本人慢性膵炎患者におけるSPINK1遺伝子変異の頻度

成因	n	N34S 変異						IVS3+2T>C 変異					
		全体	ht	hm	頻度*	アレル頻度	p 値	全体	ht	hm	頻度*	アレル頻度	p 値
アルコール性	76	0	0	0	0%	0%	—	3	2	1		2.6%	0.0096
非アルコール性	77	11	10	1	14.3%	7.8%	<0.0001	7	5	2	9.10%	5.8%	<0.0001
遺伝性	8	0	0	0	0%	0%	—	0	0	0	0%	0%	—
家族性	12	5	4	1	41.7%	25%	<0.0001	1	1	0	8.3%	4.2%	0.0678
特発性	47	5	5	0	10.6%	5.3%	0.0024	6	4	2	12.8%	8.5%	<0.0001
自己免疫性	9	1	1	0	11.1%	5.6%	0.1009	0	0	0	0%	0%	—
膵管非癒合	1	0	0	0	0%	0%	—	0	0	0	0%	0%	—
健常対照者	165	1	1	0	0.6%	0.3%	—	0	0	0	0%	0%	—

\* : N34S 変異と IVS3+2T>C 変異の頻度は各成因の慢性膵炎患者における頻度。

n : 患者数, ht : ヘテロ接合体, hm : ホモ接合体。

め、これら変異の慢性膵炎における意義は低いと推察した。その後、慢性膵炎患者における SPINK1 遺伝子変異の検討が各国よりなされたが、N34S 変異は特発性膵炎の 6.4~25% に認められるとされている。頻度が報告により大きく異なるのは、地域差のみならず診断基準の違いなども影響しているのかもしれない。一方、アルコール性慢性膵炎における SPINK1 遺伝子変異の頻度は特発性膵炎に比べて低く、5.8% に認められたという報告がある<sup>22)</sup>。

わが国における慢性膵炎患者の SPINK1 遺伝子変異は最近のデータ<sup>23)</sup>(表 1)によると、非アルコール性慢性膵炎 77 例中 11 例(14.3%)に N34S 変異が認められ、とくに家族性膵炎(41.7%)や 30 歳未満で発症した特発性慢性膵炎(25.0%)で高頻度であった。一方、76 例のアルコール性慢性膵炎では N34S 変異は 1 例も認められなかった。IVS3+2T>C 変異は 77 例の非アルコール性慢性膵炎の 7 例、9.1% に観察されたが、N34S 変異と異なり家族性膵炎での頻度は高くなく、特発性膵炎でも 30 歳未満発症の若年例と 30 歳以上の発症例で頻度に差は認められなかった。76 例のアルコール性慢性膵炎の 3.9% に IVS3+2T>C 変異が観察され、アルコール性慢性膵炎と IVS3+2T>C 変異の間に有意な関連が認められた。なお IVS3+2T>C 変異は Kaneko ら<sup>24)</sup>が報告したプロモーター領域の -215G>A 変異と完全連鎖不均衡にあり、IVS3+2T>C 変異を有する患者はすべて -215G>A 変異をも有していた。

## 2. ADH 遺伝子

ADH はおもに、 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  の 3 種類のサブユニットの組合せによって代謝活性の異なるアイソザイムを構成する。 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  はそれぞれ独立した遺伝子 ADH1A(旧名 ADH1), ADH1B(旧名 ADH2), ADH1C(旧名 ADH3)の産物である。ADH1B には、ADH1B\*1, ADH1B\*2 および ADH1B\*3 の 3 種類の allele が存在し、それぞれエタノール代謝に重要な  $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3 のサブユニット蛋白を産生し、この組合せによって個体のエタノール代謝能に差が生じる<sup>25)</sup>。ADH1B\*1/ADH1B\*1 遺伝子がコードする  $\beta$ 1/ $\beta$ 1 の ADH は至適 pH が 10.8 で typical ADH ともよばれる<sup>25)</sup>。一方、ADH1B\*1/ADH1B\*2 および ADH1B\*2/ADH1B\*2 がコードする  $\beta$ 1/ $\beta$ 2 および  $\beta$ 2/ $\beta$ 2 は至適 pH が 8.8 であり、atypical ADH ともよばれている。Atypical ADH は typical ADH に比べてエタノール酸化能の  $V_{max}$  が約 40 倍高く、約 100 倍のエタノール酸化能をもつとされ<sup>25)</sup>、摂取されたエタノールが速やかにアセトアルデヒドに分解される。

Yamauchi ら<sup>26)</sup>は、日本人のアルコール依存症患者 96 例について検討し、慢性膵炎を合併している 29 例では ADH1B\*2 頻度が 67.2% と、非合併 69 例の 48.5% に比べて有意に高いことを報告している。Matsumoto ら<sup>27)</sup>もアルコール依存症患者 296 例を対象として膵石、膵管拡張などの慢性膵炎所見や膵障害の既往を検討し、膵障害を認めた 52 例において ADH1B\*2 頻度は 60.6% であり、対照とした膵障害を認めないアルコール依存症患者 244 例の 48.0% に比べ有意に高率であったとして



いる。一方、Maruyama ら<sup>28)</sup>は、アルコール性慢性膵炎確定群 54 例と、非アルコール性慢性膵炎患者 30 例における ADH1B 遺伝子型を膵機能正常のアルコール依存症患者と比較した。アルコール性慢性膵炎患者の ADH1B\*2 頻度は 76.9% であり、膵機能正常のアルコール依存症患者における 50% に比べ高頻度であった。また著者らは、ADH1B\*2/\*2 の慢性膵炎例は ADH1B\*1/\*1 や ADH1B\*1/\*2 の慢性膵炎患者に比べて膵仮性嚢胞を形成しやすく、手術の頻度も高い傾向を見出している<sup>26)</sup>。

このようにエタノールからアセトアルデヒドを速やかに生成する ADH1B\*2/\*2 が膵傷害や線維化と関連しており、日本人のアルコール性慢性膵炎発症の遺伝的背景因子として重要な役割をもつと考えられた。

### 3. CEL 遺伝子

CEL 遺伝子の exon 11 には、塩基の単純反復配列の繰返し回数の多型性である VNTR (variable number of tandem repeat) が存在する<sup>29)</sup>。その生物学的意義は明らかではないが、蛋白質の安定性や酵素の分泌に関与している可能性がある<sup>30)</sup>。Miy-

asaka ら<sup>31)</sup>は、アルコール性膵炎患者 100 人(うち男性 98 人)、膵炎のないアルコール依存患者 52 人(すべて男性)、非アルコール性膵炎患者 53 人(うち男性 16 人)、健常人 435 人(うち男性 328 人)において、VNTR 数を検討し、男性アルコール性膵炎群において繰返しが多いタイプが高頻度であることを報告した。VNTR が多いことが膵炎発症とどのようにかわるかは明らかではない。CEL の機能亢進の結果、FAEE 沈着を増加させ膵炎発症につながるのかもしれない。

### 4. その他の遺伝子

このほか、嚢胞性線維症の原因遺伝子である cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) 遺伝子とアルコール性慢性膵炎の関連が報告されている<sup>32)</sup>。

## ● おわりに

大酒家のうち膵炎を発症するのは少なく、酒を飲みすぎてもかならずしも膵炎にはならない。その背景としてアルコール代謝速度を規定する代謝酵素などの遺伝子多型の関与が明らかとなってきた。しかし、単一の遺伝子多型では説明できないことから、種々の因子が複合的に関与しているのであろう。一方、現在の慢性膵炎診断基準により診断されるアルコール性慢性膵炎の大半はすでにかなりのアルコール摂取がされており、病状が終末像として完成しているという問題がある。このため、慢性膵炎確定、準確定に至らない軽微な変化を表す臨床的カテゴリーとして“アルコール性膵症 (alcoholic pancreatopathy)”という概念が提唱されている<sup>33)</sup>(「サイドメモ」参照)。今後、アルコール性膵炎の病態解明とともに、早期診断法の開発が強く望まれる。

### 文献

- 1) Friedrich, N.: Cyclopedia of the Practice of Medicine (ed. by Ziemssen, H.). William Wood, New York, 1878, pp.549-630.
- 2) Weiner, H. and Tennant, R. A.: *Am. J. Med. Sci.*, **196**: 167-176, 1938.
- 3) Comfort, M. et al.: *Gastroenterology*, **6**: 239-285, 1946.
- 4) 下瀬川 徹: ここが知りたい膵炎 Q & A (松野正紀・他監). 鳥居薬品, 2005, pp.74-76.
- 5) 大槻 眞: 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患

## サイド メモ

### アルコール性膵症

現在の診断基準を補い、アルコール性膵傷害の早期病態を拾い上げる目的で、“アルコール性膵症”の概念が 2005 年に提唱され、その診断基準案が作成されている<sup>33)</sup>。この診断基準案はアルコールを原因として惹起される膵の異常をすべて包括する概念として“アルコール性膵傷害”を定義している。このうち、アルコール性急性膵炎とアルコール性慢性膵炎の 2 つの疾患群に含まれず、現行の慢性膵炎準確定症例を含むアルコール多飲による膵異常を“アルコール性膵症”としている。診断基準として継続的に飲酒している飲酒家または大酒家で、①急性膵炎の既往歴のあるもの、②反復する腹痛発作のあるもの、③血中 P 型アミラーゼあるいは血清リパーゼ値が高値を示すもの、④画像診断、膵組織像においてアルコール多飲に起因すると考えられる軽微な変化が観察されるもの、のいずれかを示し、他疾患が否定されるものを“アルコール性膵症”としている。

- 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，pp.56-62.
- 6) 玉腰暁子・他：厚生省特定疾患対策研究事業，難治性膵疾患に関する調査研究班，平成 11 年度研究報告書，2000，pp.36-41.
  - 7) 玉腰暁子・他：厚生省特定疾患対策研究事業，難治性膵疾患に関する調査研究班，平成 13 年度研究報告書，2002，pp.47-59.
  - 8) Lankisch, P. G. et al. : *Pancreas*, **25** : 411-412, 2002.
  - 9) 大槻 眞・他：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，pp.146-150.
  - 10) 税所宏光・他：厚生労働省特定疾患対策研究事業，難治性膵疾患に関する調査研究，平成 13 年度研究報告書，2002，pp.74-79.
  - 11) 丸山勝也・他：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，pp.134-138.
  - 12) 大槻 眞，秋山俊治：膵炎，膵癌(早川哲夫編)。メジカルビュー社，2001，pp.20-36.
  - 13) Laposata, E. A. and Lange, L. G. : *Science*, **231** : 497-499, 1986.
  - 14) Werner, J. et al. : *Gastroenterology*, **113** : 286-294, 1997.
  - 15) 下瀬川 徹：専門医のための消化器病学(白鳥康史・他編)。医学書院，2005，pp.552-560.
  - 16) 房本英之：膵臓症候群，日本臨床社，1996，pp.46-49.
  - 17) Haber, P. et al. : *J. Lab. Clin. Med.*, **125** : 305-312, 1995.
  - 18) Dufour, M. C. and Adamson, M. D. : *Pancreas*, **27** : 286-290, 2003.
  - 19) 中村光男・他：ここが知りたい膵炎 Q & A(松野正紀・他監)。鳥居薬品，2005，pp.77-80.
  - 20) Witt, H. et al. : *Nat. Genet.*, **25** : 213-216, 2000.
  - 21) Chen, J. M. et al. : *J. Med. Genet.*, **37** : 67-69, 2000.
  - 22) Witt, H. et al. : *JAMA*, **285** : 2716-2717, 2001.
  - 23) Shimosegawa, T. et al. : *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **S3** : S47-S51, 2006.
  - 24) Kaneko, K. et al. : *J. Hum. Genet.*, **46** : 293-297, 2001.
  - 25) 丸山勝也，原田勝二：肝胆膵，**53** : 477-486, 2006.
  - 26) Yamauchi, M. : *Addict. Biol.*, **3** : 151-158, 1998.
  - 27) Matsumoto, M. et al. : *Alcoholism*, **20** : 289A-292A, 1996.
  - 28) Maruyama, K. et al. : *Alcoholism*, **23** : 85S-91S, 1999.
  - 29) Lindquist, S. et al. : *Eur. J. Biochem.*, **269** : 759-767, 2002.
  - 30) Bruneau, N. et al. : *J. Biol. Chem.*, **272** : 27353-27361, 1997.
  - 31) Miyasaka, K. et al. : *Pancreas*, **30** : e87-e91, 2005.
  - 32) Nakamura, Y. et al. : *Intern. Med.*, **43** : 1131-1137, 2004.
  - 33) 永井秀雄・他：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，pp.130-133.

\* \* \*

# 日本における飲酒の現況

—どのようにアルコールは飲まれているか

Current status of drinking in Japan



渡辺 哲

Tetsu WATANABE

東海大学医学部基盤診療学系公衆衛生学

◎各種の調査によると、わが国の純アルコール消費量や成人1人当りのアルコール消費量は、以前は年々増加傾向にあったが、ここ数年は横ばいか減少傾向にある。飲酒習慣を有する者は男性で約50%みられ、その多くは適正飲酒と考えられが、少数過剰飲酒者がみられる。過剰飲酒者はかならずしもアルコール依存者ではないが、種々のアルコール関連問題を引き起こす可能性があり、その対策が重要である。女性は男性と比べ、飲酒習慣を有する者は少ないが、某企業でのアンケート調査では男性に比べ焼酎やカクテルを好む割合が多かった。初回飲酒年齢をみると若い人ほど20歳以前に飲酒を開始している。未成年者の飲酒調査でも高校3年生の男子では半数以上が女子でも約3割が月1~2回の飲酒をしており、未成年者の飲酒をいかに防止するかが今後の課題である。



適正飲酒、多量飲酒者、Uカーブ効果

わが国においては、アルコール飲料は生活、とくに祭りや祝いごとなどにおいて切っても切れないものであり、生活や文化の一部となっている。世界各地においても、それぞれの地域で独自のアルコール飲料の歴史を有している。アルコールは人とのコミュニケーションに欠かせないばかりか、最近の健康ブームから健康との関係も注目されている。また、女性を中心にファッション感覚で種々のカクテルがもてはやされる風潮もあり、コマーシャルの問題もあげられる。最近では飲酒による交通事故の多発から飲酒に対する風当たりも強く、飲酒そのものが悪であるかのような印象を受ける。

しかし、アメリカの禁酒法時代のように、単純に飲酒は禁止すればよいというものではなく、時や場合を踏まえ、いかに楽しく飲むかという飲酒文化を育てる必要がある。現在の“健康日本21”でも適正飲酒ということが強調されており、喫煙と異なり単純に禁酒すればよいというものではない。

以前より適量のお酒を飲んでいる人の死亡率が、まったく飲まない人、また大量に飲む人にも比べてもっとも低いということが報告されている(Uカーブ効果)ことより<sup>1)</sup>、適正飲酒はむしろ健康によいとされている。本稿ではわが国の最近の飲酒動向について、発表されている資料をもとに

サイド  
メモ

## 胎児性アルコール症候群

女性の飲酒でとくに問題となるのは妊娠中の女性の飲酒である。妊婦の飲酒による胎児の障害として“胎児性アルコール症候群”が知られている。胎児性アルコール症候群では、①特徴的な顔貌(小さな目、薄い唇など)、②発育の遅れ、③中枢神経系の障害(学習、記憶、注意力の持続、コミュニケーション、視覚・聴覚の障害など)などの先天異常がみられる。著者らは当教室で開発した学習能力に優れたTHAラットを用い、妊婦ラットにアルコールを摂取させ、仔にどのような影響がみられるかを検討した。その結果、生まれた仔の協調性の欠如や多動などの障害がみられた。

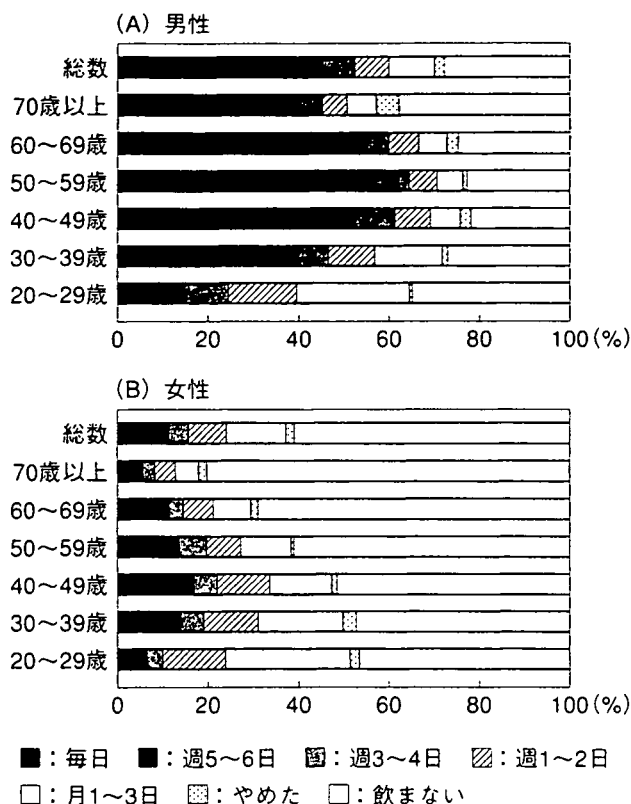


図 1 飲酒の頻度(平成 16 年度厚生労働省「国民健康・栄養調査報告」より)

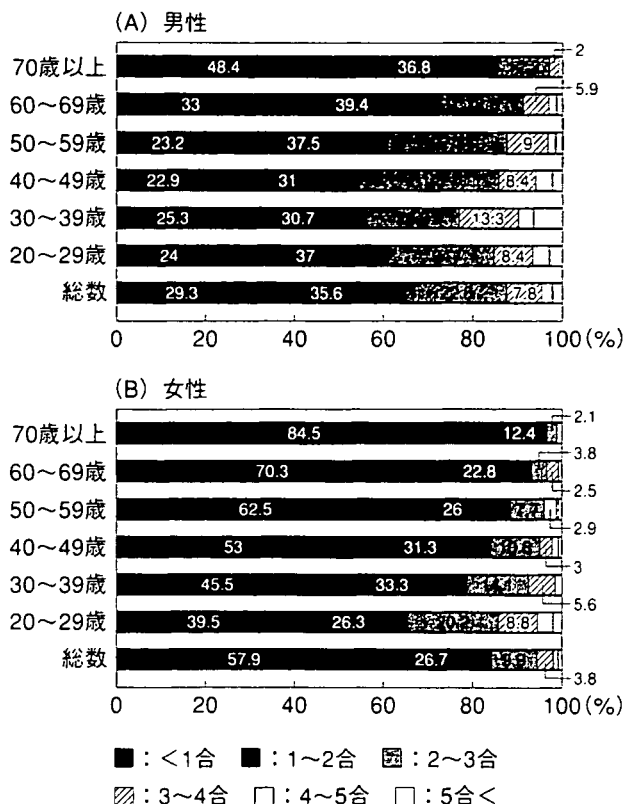


図 2 飲酒量の割合(平成 16 年度厚生労働省「国民健康・栄養調査報告」より)

述べる。

## 飲酒者割合

わが国では厚生労働省が毎年国民健康・栄養調査を実施している。実際には無回答のものもあるので、かならずしも実態を把握しているとは言い難いが、現状では国民全体の状況を知るうえで貴重なデータである。図 1 に平成 16 年(2004)度の調査結果を示す。これは週に何日くらいお酒を飲むかを調べたものであるが、男性では週に 3 日以上飲酒する者が全体で半数以上みられた。また、40~60 歳代では 4 割以上が毎日飲酒をしていた。女性は男性と比べると飲まない人の割合が圧倒的に多いが、若い世代では飲酒習慣を有する者が多い。20 代よりも 30~60 代で毎日飲酒する者が多くなっている。70 歳以上の高齢者では飲酒者の割合は少ない。

1 日の飲酒量をもてみると男性では平均すると約 3 割の人は日本酒換算で 1 合未満の適正飲酒であった(図 2-A)。しかし、30~50 代にかけては 2 合以上飲む者の割合が増加している。女性では

平均すると 1 合未満の人が半数以上を占めているが、若い世代では 2 合以上飲酒する者が比較的多くみられる(図 2-B)。

## 飲酒習慣者の推移

男性における飲酒習慣を有する者の割合は平成 14 年(2002)までは各年代ともあまり変化はなかったが、その後は各年代ともやや減少する傾向がみられる(図 3-A)。男性全体としても飲酒習慣者の割合は減少傾向がみられる。一方、女性においてはもともと飲酒習慣者の割合は低く、大きな変化はみられない(図 3-B)。

## 多量飲酒者

図 1 および図 2 では 1 週間の飲酒の頻度および 1 日の飲酒量を別々に表しているが、両者を総合的に解析し、問題となる多量飲酒者の割合を計算した結果も発表されている。本報告においては以下①~③の場合のいずれかに該当する者を“多量飲酒者”としている。

- ① 飲酒日 1 日当りの飲酒量が 5 合以上

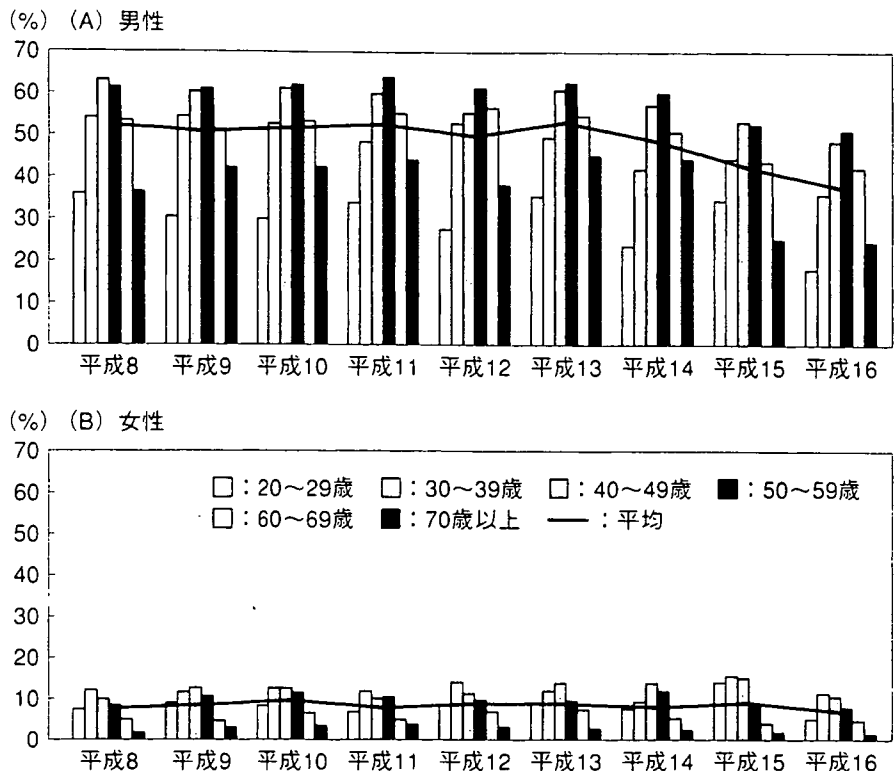


図3 飲酒習慣者年次推移(平成16年度厚生労働省「国民健康・栄養調査報告」より)

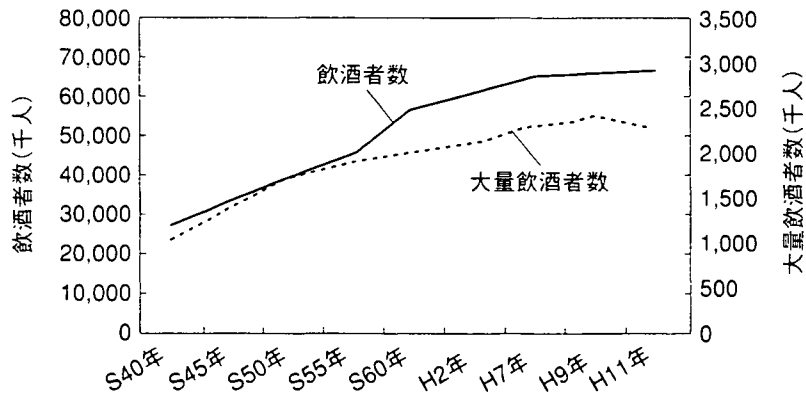


図4 飲酒者数, 大量飲酒者数の年次推移(「がんの統計'05」より。純アルコール消費量は、国税庁「統計年報書」に基づく概算。大量飲酒者: 1日150ml以上のアルコールを飲む者。)

- ② 飲酒日1日当りの飲酒量が4合以上5合未満で、飲酒の頻度が週5日以上
- ③ 飲酒日1日当りの飲酒量が3合以上4合未満で、飲酒の頻度が毎日

この基準にあてはまる多量飲酒者の割合は成人の全回答中(男性3,452人, 女性4,047人)男性で5.4%, 女性で0.7%であった。

WHO(世界保健機関)では1日に純アルコールで150ml(日本酒換算で約5合)以上を飲む人を

多量飲酒者と規定している。この規定ではわが国にはおよそ200万人の多量飲酒者が存在すると推定されている。多量飲酒者はかならずしもアルコール依存症ではないが、いろいろと問題を起こすことが報告されている。多量飲酒者の年次推移を図4に示す。飲酒者の増加とともに多量飲酒者の増加がみられている(図4)。前述のように最近では飲酒者数がやや減少傾向にあり、多量飲酒数も横ばい傾向となっている。最近のアメリカでの

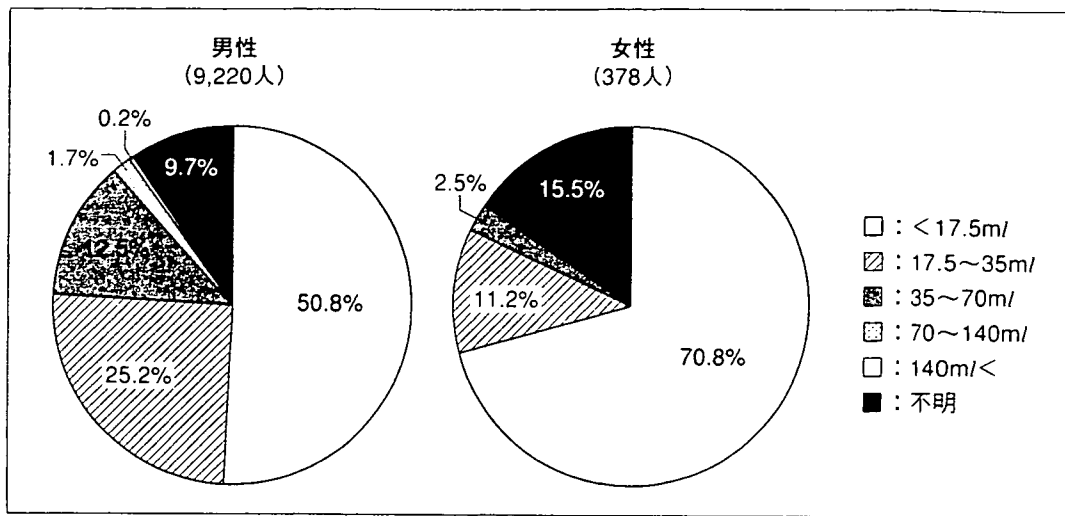


図 5 1日当りアルコール摂取量(某企業の平成 18 年度健診データより)

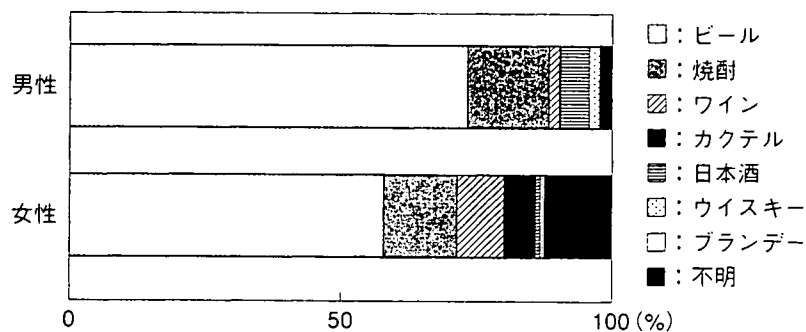


図 6 おもに飲むアルコール(某企業の平成 18 年度健診データより)

調査ではニューメキシコ州の住民の約 16.5%が過剰飲酒者であったが、アルコール依存症の診断基準を満たす者は 1.8%であったことが報告されている<sup>2)</sup>。アルコールを過剰摂取する者のなかでは短時間に一気に多量飲酒をする過剰飲酒者が多く存在した(14.4%)。過剰飲酒者はアルコール関連障害(肝硬変、膵炎、癌など)を起こすことや、飲酒運転や機械操作を誤る危険などがある。したがって、アルコール依存症の診断基準からみられるこのような多くの多量飲酒者に対する対策が必要である。

### 飲酒調査

著者らは某企業で産業医と共同で平成 18 年(2006)度定期健康診断受診者を対象にアンケート調査を行い、飲酒について回答のあった 13,989 人を集計した。飲酒者は 10,760 人、非飲酒者は 3,229 人であった。飲酒者のうち、飲酒量やおもに

飲むアルコールについて回答のあった 9,220 人(男性 8,842 人、女性 378 人)のデータを示す。飲酒量はアルコール量に換算し(ビール 350 ml をアルコール 17.5 ml として算出)、1 回飲酒量、1 週間の飲酒回数から 1 日量を求めた(図 5)。このデータからは、男性の約 3/4、女性の約 8 割は適正飲酒と考えられる。

飲んでいるアルコールについての調査では男女ともビールがもっとも多かった(図 6)。2 番目に多かったのは焼酎であった。男性では 3 番目に多いのは日本酒であったが、女性では日本酒は少なく、カクテルやワインなどが男性よりも多かった。

国税庁の発表資料による課税数量から、わが国における酒類の販売量、すなわち酒類の消費量とその種類の変化を知ることができる(図 7)。販売量は平成 10 年(1998)までは増加していたが、その後は頭打ちとなり、最近では減少傾向がみられる。このデータは厚生労働省発表の男性における飲酒

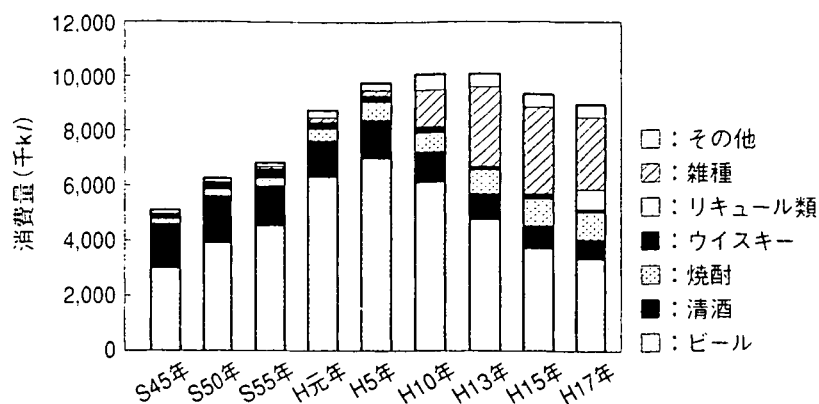


図 7 酒類販売(消費)数量の推移(資料:国税庁統計年報書による)

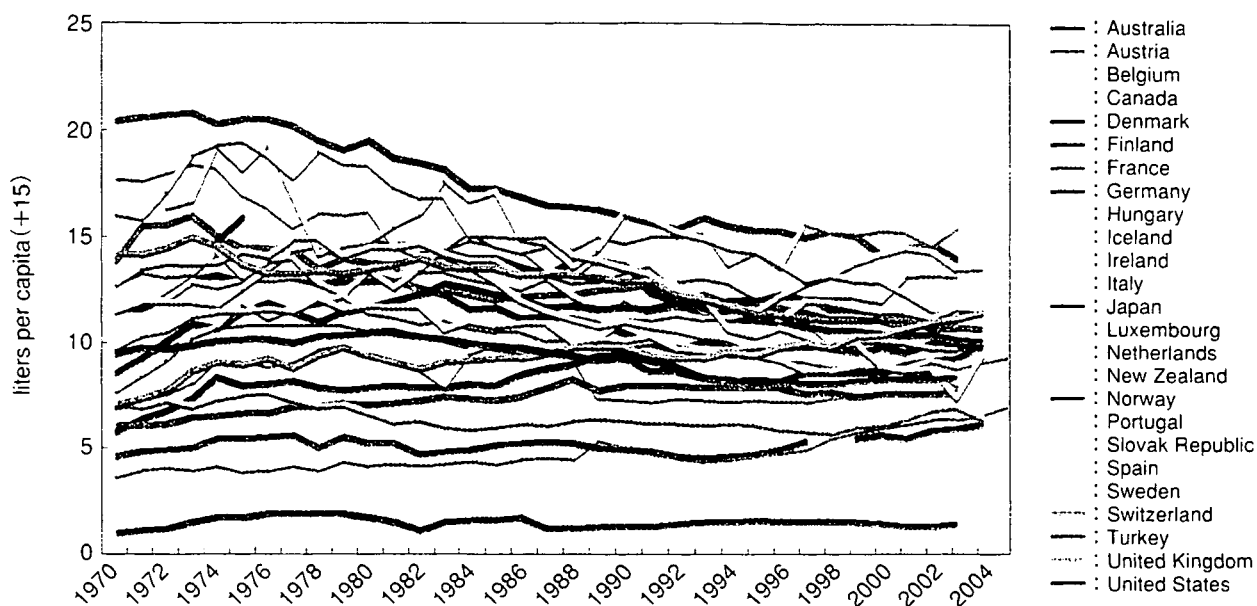


図 8 アルコール消費量の国別比較(出典: OECD health data 2006)

習慣者の減少と一致するデータと考えられ、わが国のアルコールの消費量が全体としては横ばいか減少傾向にあることをうかがわせる。酒の種類ではビールがもっとも多いが、近年はビールが減り発泡酒などの雑種の増加が著しい。某企業の飲酒の種類調査でも、ビールと分類されたなかには実際には発泡酒が多く含まれている。

アルコール消費の国別比較では1人当たりの消費量は世界のおもな国のなかでは少ないほうである(図8)。おもな国のアルコール消費量の推移をみると、フランス、イタリア、スペイン、ドイツ、イギリスなどヨーロッパでアルコール消費が多かった国では、ここ20年にわたり消費量の減少がみられている。

### 未成年の飲酒

未成年者の飲酒は大人以上に健康に対する障害が大きく、大きな社会問題である。わが国の未成年者の飲酒を容認する社会的風潮や、アルコールの自動販売機、宣伝・広告の規制などこの問題に対する効果的な対策を立てることが望まれる。

平成17年(2005)度国民健康・栄養調査によると、20歳未満ではじめて飲酒した者の割合は、男性の20~50歳代、女性の20歳代で約5割みられた(図9)。未成年者の飲酒に関しては、尾崎ら<sup>3)</sup>の中学生、高校生を対象とした全国調査がある。この報告によると、学年が上がるに従い飲酒回数が月1~2回以上の者の割合が増加しており、高校3年で男子では51.5%、女子では35.9%となっている。この調査では強い酒を飲む者は男子では学

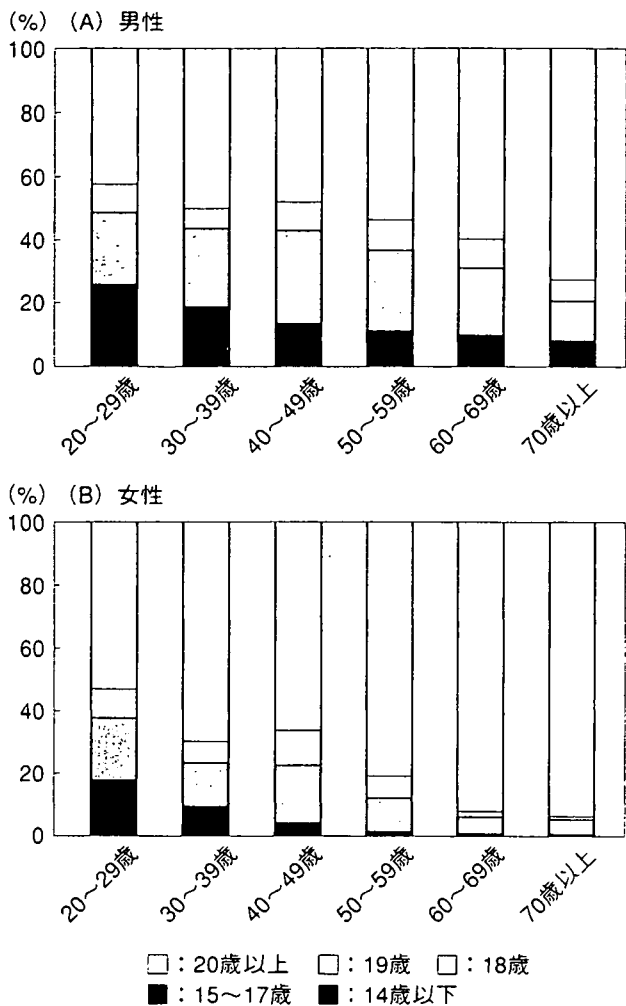


図9 初回飲酒年齢(平成17年度厚生労働省「国民健康・栄養調査報告」より)

年とともに増加し、高校3年生では約2割にみられたと報告されている。

### 飲酒と疾患

健康日本21において飲酒に関する目標に適正飲酒が強調されている。適正飲酒量は通常のアアルコール代謝能を有する日本人で1日平均純アルコールで20g(日本酒換算で約1合、ビール500

ml)とされている。

わが国の大規模な疫学調査でも飲酒量が1日1合未満の群では死亡率がもっとも低いことが報告されている<sup>4)</sup>。癌や心筋梗塞の発生に関する疫学報告もある。男性ではエタノール摂取量が週300g未満(日本酒にして1日平均2合未満)では癌全体の発生リスクは高くならないが、週300~449g(1日平均2~3合)の人は飲酒しない人に比べて癌全体の発生率が1.4倍、週450g以上(1日平均3合以上)の人では1.6倍と癌の発生リスクが増加すると報告されている。心筋梗塞の発症は飲酒量と逆相関がみられる<sup>5)</sup>。

### おわりに

このように適量の飲酒は嗜好品としての側面以外に健康面における利点が認められている。一般国民に適正飲酒を含めた飲酒教育を広くすすめることが、飲酒によるさまざまな不幸な事例を防ぐことにつながるであろう。

### 文献

- 1) Marmot, M. G. et al. : Alcohol and mortality : a u-shaped curve. *Lancet*, **317**(8220) : 580-583, 1981.
- 2) Woerle, S. et al. : Prevalence of alcohol dependence among excessive drinkers in New Mexico. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **31**(2) : 293-298, 2007.
- 3) 尾崎米厚・他 : 中高生の飲酒行動に関する全国調査. *日本公衆衛生雑誌*, **46** : 883-893, 1999.
- 4) Tsunage, S. et al. : Alcohol consumption and all-cause and cancer mortality among middle-aged Japanese men : seven-year follow-up of the JPHC Study Cohort I. *Am. J. Epidemiol.*, **150**(11) : 1201-1207, 1999.
- 5) Nakamura, Y. et al. : Alcohol consumption, alcohol-induced flushing and incidence of acute myocardial infarction among middle-aged men in Japan-Japan Public Health Center-based prospective study. *Atherosclerosis*, 2007. [Epub ahead of print]

\* \* \*





# Clinical Impact and Molecular Mechanism of Iron Overload in Patients with Chronic Hepatitis C

Naoki Fujita, Masahiko Kaito and Yoshiyuki Takei

Department of Gastroenterology and Hepatology, Division of Clinical Medicine and Biomedical Science, Institute of Medical Science, Mie University Graduate School of Medicine, Mie, Japan

## Abstract

Hepatitis C virus (HCV) is the most major causative agent of chronic liver disease worldwide, but the actual mechanisms responsible for liver injury are still unclear. Iron accumulation in patients with chronic hepatitis C has received increasing attention in recent years. Elevated serum and hepatic iron levels are relatively common and associated with hepatic inflammation and fibrosis progression, indicating that iron-catalyzed oxidative stress may be involved

in hepatic injury during chronic HCV infection. Involvement of iron for HCV pathogenesis is also supported by the fact that the phlebotomy improved liver injury with the reduction of serum and hepatic oxidative stress markers in patients with chronic hepatitis C. The origin of iron overload during chronic HCV infection is also currently unknown. Recently, the liver is believed to play a central role in the sensing of body iron requirements and regulation of duodenal iron absorption, by changing the expression levels of hepatic peptide

---

**Correspondence to:** Naoki Fujita, Department of Gastroenterology and Hepatology, Division of Clinical Medicine and Biomedical Science, Institute of Medical Science, Mie University Graduate School of Medicine, 2-174, Edobashi, Tsu, Mie 514-8507, Japan; E-mail: nfujita@clin.medic.mie-u.ac.jp

hormone, hepcidin. We have investigated the mRNA expression levels of transferrin receptor 2 (TfR2), hepatocyte-restricted isoform of transferrin receptor, and hepcidin in the liver of patients with chronic hepatitis C, and demonstrated the significantly high expression of TfR2 and relatively low of hepcidin, suggesting that TfR2 and hepcidin may play a role in the pathogenesis of iron overload in patients with chronic hepatitis C. Since HCV infection is at a high risk of hepatocellular carcinoma (HCC), the possible role of increased liver iron storage in hepatocarcinogenesis and the effect of iron reduction to reduce the incidence of HCC in patients with chronic hepatitis C should be investigated. In this review article, we described about the clinical impact and molecular mechanism of iron overload and importance of iron-controlling in patients with chronic hepatitis C.

## Introduction

Iron is an essential element for nearly all living species, being a requirement in a wide range of metabolic processes including DNA synthesis, oxygen transport, and energy production (1). However, excess iron can be harmful to the organism, in part through the generation of oxygen radicals (1). Indeed, excess divalent iron generates free radicals, mainly via Fenton chemistry (2), i.e., the formation of highly reactive hydroxyl radicals through its reaction with

$H_2O_2$ . Therefore, iron homeostasis must be tightly regulated in all living species and organisms. In humans, even in severely iron-overloaded individuals, there is no physiologic and regulated excretory mechanism for larger amounts of iron with very little being lost through exfoliation of senescent duodenal enterocytes or the physiological loss of iron during menstruation. Thus, iron absorption in the duodenum ultimately determines the levels of iron within the body (3). Dietary divalent iron is absorbed by intestinal enterocytes through the divalent metal transporter 1 (DMT1) (4) in the brush-border membrane and then it is transferred to the portal blood flow through the only cellular iron exporter, ferroportin, in the basolateral surface (5). Recent work has established the importance of the peptide hormone hepcidin in iron homeostasis as a negative regulator of iron release into the system by duodenal enterocytes and reticuloendothelial macrophages (6-8). Hepcidin binds to the ferroportin, which results in ferroportin internalization and degradation, and reducing iron efflux from the enterocytes to blood stream (9).

Hepatitis C virus (HCV) is the most major causative pathogen associated with chronic liver disease. Following acute infection, a chronic state is established in as many as 80% of infected individuals, and virus replication may continue for decades (10). Although many individuals carrying the

virus remain asymptomatic, chronicity is often accompanied by altered liver function and progressive liver disease and culminates in cirrhosis or hepatocellular carcinoma (HCC) in as many as 20% of infected individuals (11). Global estimates suggest that there could be up to 300 million people chronically infected (12). This represents a significant proportion of the human population who are disposed to increased risk of liver complications and who are a reservoir for further transmission of the virus.

Although the several mechanisms for HCV pathogenesis have been proposed, the precise role is currently unknown. It is generally considered that liver injury caused by hepatitis B virus (HBV) infection, the other major etiology for chronic viral hepatitis, is predominantly caused by the host immune response to the virus (13). Although recent studies have suggested that immunopathological mechanisms are also important in chronic hepatitis C (14), the actual mechanisms responsible for liver injury are still unclear. Recently, increased iron deposition and a beneficial effect of iron reduction therapy on hepatic inflammation in patients with chronic hepatitis C have been demonstrated (15-21). This raises the possibility that iron-catalyzed oxidative stress may be involved in hepatic injury during chronic HCV infection, same as proposed for the pathogenesis of hereditary hemochromatosis (22). 20%-50% of

patients with chronic hepatitis C have shown to increase serum transferrin-iron saturation and serum ferritin or increase hepatic iron concentration, the latter finding being particularly common in subjects with end-stage liver diseases (15, 17). This iron loading may also have clinical relevance, because excess hepatic iron may influence responsiveness to interferon (IFN)-based therapy for HCV infection (23-26). Therefore, iron overload in HCV-infected patients has been proposed as an important factor that may influence to natural history for patients with chronic hepatitis C, but the precise role is currently unknown. Furthermore, questions arise as to whether HCV infection *per se* modifies iron trafficking and metabolism directly, or the hepatic iron deposition is merely the result of released iron from damaged hepatocytes. In this review article, we described about the clinical impact and presumptive molecular mechanism of iron overload and the effectiveness of iron reduction for patients with chronic hepatitis C.

### **1. Incidence of iron overload in patients with chronic hepatitis C**

Although there is the idea that iron overload associated with HCV infection may be a result of releasing iron stores from increased hepatocyte lysis into the circulation (15, 20). In our previous study (26), HCV-infected patients had significantly greater iron

loading than HBV counterparts as assessed by serum ferritin level and hepatic iron deposit score, despite serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels and hepatic histological inflammatory grading were not significantly different between HCV and HBV patients. This result indicates that HCV infection *per se* may have a more direct influence on iron accumulation. Furthermore, the incidence of iron overload in patients with chronic hepatitis C is extremely high. Elevations of serum transferrin-iron saturation and ferritin level are present in 18%-46% of patients with chronic hepatitis C, and increased hepatic iron concentration is present in 10%-56% (15, 17, 26-29). Studies using electron microscopy under X-ray microanalyzer have shown that almost all liver specimens from patients with chronic hepatitis C had at least some lysosomal iron deposits, even when no storage iron was evident using standard optical microscopy under Prussian Blue staining specimens (30).

Several factors may play a role in iron overload condition in patients with chronic hepatitis C. HFE gene mutations, which cause the classical hereditary hemochromatosis, hematologic diseases, multiple transfusions, porphyria cutanea tarda and chronic alcohol abuse may influence on the iron status in hepatitis C (31-

33). However, strikingly disparate results have been reported on the association between HFE gene status and hepatic iron overload in patients with chronic hepatitis C: Some studies have found a positive correlation between HFE mutations and liver iron deposits (34-37); other studies have not (38-41). Alcohol intake is known to be an exacerbating factor of liver disease progression (42) and is also reported to contribute to hepatic iron deposition (43) in patients with chronic hepatitis C. Our data also confirmed the significant relation between hepatic iron deposit and alcohol intake amount in patients with chronic hepatitis C (26). A recent Italian study analyzed the link between steatosis and liver iron and found that hepatic steatosis was more common in patients with liver iron than in those without, but did not find a clear relationship between the amount of iron accumulation and the grade of steatosis (44). Although the male patients are more often exposed to progressive liver injury than are female patients with chronic hepatitis C (45); little is known about this gender difference. It is clear that males are more likely to be abundant of iron accumulation in the body than females who have a long-term physiological blood loss before menopause. Thus, it appears most likely that the difference of liver disease progression between male and female patients with chronic hepatitis C is caused by their iron conditions.