

D. 考察

メタボリックシンドロームの概念は重篤な循環器疾患（心筋梗塞・脳卒中）予防を旨としたものであり、飲酒は循環器疾患に対して血圧上昇などによって危険因子としても働くが HDL コレステロール上昇によって予防因子としても働くことが知られている。メタボリックシンドロームはこれらの複数の要因を合併した状態であるが、1日飲酒量が2合を超えるとメリットよりもリスクの方が明らかに大きくなることが示唆された。

研究2—日本人一般集団における飲酒習慣と脂肪肝との関連

A. 研究目的

脂肪肝は日常の診療で高頻度に見られる病態であり、肥満や飲酒によるβ酸化の障害などが原因になっていると考えられている。しかしながら、多くの場合、脂肪肝は腹部超音波検査による主観的な所見として得られるものであり、客観的な指標として検討されることは少ない。また、飲酒との関連の有無についても十分な検討がなされていない。そこで、CT値で数値化された客観的な脂肪肝の指標を用いて、本邦の男性一般住民における飲酒習慣と脂肪肝との関連について検討した。

B. 研究方法

滋賀県草津市に在住の一般住民より無作為に抽出され研究協力に応じた40～79歳男性1,096名（応答率約50%）を対象とした。身長・体重を測定し、Body Mass Index (BMI)を体重(kg)÷[身長(m)]²として求めた。潜在性動脈硬化の指標として心臓冠動脈の石灰化を検討するために撮像したCTの画像を用いて、肝臓および脾臓のCT値の比(L/S比)を求めた。肝臓および脾臓の両方が含まれているCT画像において、肝臓・脾臓から3箇所ずつのCT値を計測し、その平均値の比をとることによってL/S比を計算した。脂肪肝の診断基準はL/S比が0.9未満であるものとした。飲酒量については、自記式の質問票を用いて算出した一回あたりの摂取純アルコール重量を用いた（注：一日あたりではなく、飲酒機

会1回ごとの飲酒量より算出している）。非飲酒群、日本酒1合（純アルコール重量23g）以内群、2合（46g）以内群、3合（69g）以内群、3合（69g）を超える群に分類した。各群の脂肪肝有病率について調べた。また、肥満の影響を調整しても飲酒と脂肪肝との間に関連があるかどうかを検討するため、非飲酒群を除いて、直線回帰によって年齢およびBMIを調整した際の1回あたりの摂取純アルコール重量とL/S比との関連を検討した。

C. 結果

1回あたり3合を超える多量飲酒者が集団全体の10%に及んでいた。1回あたり3合を超えると脂肪肝の有病率が急増していた（表3）。年齢およびBMIを調整した回帰式をつくったところ、 $L/S比 = -0.01(純アルコール量(g)) - 0.16(BMI) + 0.01(年齢) + (定数項)$ となり、1回飲酒あたり純アルコール量およびBMIは有意であったが、年齢は有意ではなかった。

D. 考察

脂肪肝は肥満と飲酒の両方に関連しており、通常、客観的に評価されることは多くないが、男性一般集団において定量化された客観的な指標を用いて評価したところ、肥満だけでなく飲酒も脂肪肝と関連しており、特に3合を超える大量飲酒でその有病率が急増することが明らかになった。尚、同様の解析を1日平均あたりの飲酒量でも行っているが、脂肪肝と関連があるのは1日平均飲酒量ではなく、1回飲酒機会あたりの飲酒量であった。

E. 本分担研究の結論

飲酒は循環器疾患に対して危険因子にも予防因子にもなるが、多量飲酒によりそのリスクは急激に増加する。その閾値はメタボリックシンドロームについて日本酒換算で2合程度、脂肪肝で3合程度と考えられた。

表3 1回あたり飲酒量と脂肪肝との関連

飲酒量	非飲酒	1合以内	2合以内	3合以内	3合を超える	P値
n	276	254	288	168	110	
%	25.2	23.2	26.3	15.3	10.0	
L/S比	1.112	1.121	1.129	1.103	1.037	0.001
脂肪肝の有病率 (L/S比<0.9)	10.1%	7.5%	8.0%	10.7%	22.7%	0.003
年齢	65.9	64.2	65.4	61.5	59.8	<0.001
BMI	23.5	23.4	23.5	23.8	24.1	n.s.

G. 研究発表

1. 論文発表

上田博子・東山綾・岡山明ほか「中年男性の肥満と脂肪エネルギー比率との関連～INTERMAP日本における検討～」日循予防誌第43巻第2号123-131頁2008年
 三浦克之「高血圧予防と治療のための飲酒習慣のあり方」動脈硬化予防第7巻第3号19-24頁2008年

2. 学会発表

門脇崇・岡村智教・門田文ほか「日本人男性における飲酒とメタボリックシンドロームの疫学」日本アルコール・薬物医学会シンポジウム：メタボリックシンドロームの形成と飲酒 2008年

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

厚生労働省科学研究費補助金
分担研究報告書

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

人間ドック受診者における飲酒習慣と生活習慣病との関連

研究協力者 坪内博仁

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻人間環境学講座
消化器疾患・生活習慣病学 教授

研究要旨: 人間ドック受診者の飲酒の実態とその脂肪肝発生との関係を男性について検討した。男性では58.5%に習慣的飲酒があり、このうち76.7%では1合/日以上以上の飲酒であった。脂肪肝の発生率は、1日の飲酒量の増加にともなって上昇したが、飲酒量の増加にともなってBMIの増加が見られた。また、飲酒頻度の増加で脂肪肝の頻度は減少したが、BMIも減少していた。統計学的には近年の脂肪肝増加には飲酒よりもBMIの増加のほうがより大きく関与していると考えられた。アルコールは脂肪肝発生に関与しているものの、これらの結果は、飲酒者における脂肪肝患者に対する生活指導を考えるうえで、重要な所見と考えられた。

A. 研究目的

人間ドック受診者における飲酒習慣が生活習慣病、特に脂肪肝に及ぼす影響について検討した。

B. 研究方法

2000年度から2007年度の鹿児島県厚生連健康管理センターの人間ドック受診者 27665名(男性:16372名、女性:11293名)を対象とした。脂肪肝の診断は腹部超音波検査、アルコールの飲酒状況はアンケート調査に基づいている。1日の飲酒量は飲んだ日における平均的な飲酒量(焼酎換算)で表した。

倫理面の配慮

- 個人の人権の擁護: 1) 検診データの調査は全体の数や総量、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。2) 参加者のデータは、厳重な秘密保持のもとに管理され、本研究のデータが参加者に不利益を及ぼすことはないと考えられる。
- 個人情報の管理: 1) ID番号、氏名、住所、電話番号などの個人を特定できる情報を除いたものを作製し、新たな番号を付与し、本研究にはこの番号のみを用い、個人が特定できる名前などを用いない。
- 研究等によって生じる個人への不利益: 超音波検査や静脈穿刺は侵襲性のあるものではなく、被験者に不当な危険が生じることはない。個人のプライバシーに関わる点については上記のように十分な配慮を

行い、対象者の不利益が生じないようにする。

C. 研究結果

男性で「飲まない」と答えたのは12.1%に過ぎず、むしろ58.5%は月に「21日以上飲む」と答えた。飲酒者のうち76.7%は1日1合以上の飲酒であった。一方、女性の58.1%は「飲まない」と答え、飲んで1合未満/日がほとんどであった。

脂肪肝の発生頻度に対する、飲酒量と飲酒頻度の関連について、階層別解析が可能な男性で検討した。

図1に示すように、飲酒頻度別に見た脂肪肝の発生率は飲酒量の増加に伴って上昇するものの、1日の飲酒量別に見た場合は飲酒頻度の増加に伴って脂肪肝の頻度は低下した。

すなわち、「飲まない」と答えた男性の脂肪肝発生率は42.6%ときわめて高い値であった。一方、飲酒頻度別に分けたいずれの群でも、飲酒量の増加に伴って脂肪肝の発生率が増加したが、1合/日未満の飲酒者の脂肪肝(これらは非アルコール性脂肪性肝疾患に分類される)の発生率がすでに高い値であるのに比べ、飲酒量の増加に伴う脂肪肝発生率の増加は小さい値であった。

また、飲酒頻度にかかわらず、飲酒量の増加に伴って低年齢化とBMIの増加が見られ、脂肪肝発生率増加に寄与すると考えられた。アルコールの直接的

な影響は 21 日/月以上の常習的な飲酒者に見られた。

さらに、飲酒頻度の増加に伴う脂肪肝の発生率の減少は、年齢と BMI の増加に相応していたが、年代別・身体組成別に比較しても飲酒頻度の増加に伴い、脂肪肝の発生率は低下した。年齢と BMI に加え、それ以外の何らかの因子が関与すると考えられた。

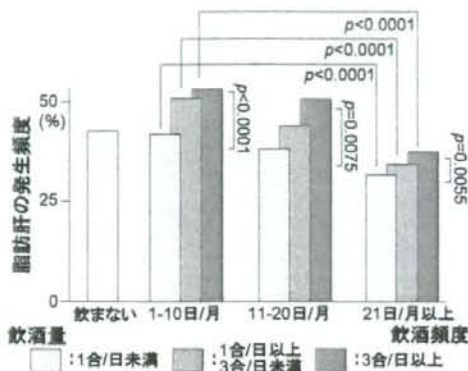


図1. 飲酒量と飲酒頻度の脂肪肝発生頻度への影響

D. 考察

人間ドッグの男性受診者の多くは、日常的な飲酒習慣をもち、しかも1合/日以上飲酒であった。このため、生活習慣病と飲酒のあり方に関する研究は重要であると思われた。

脂肪肝発生率は、1日の飲酒量の増加に伴い増加し、飲酒頻度の増加では減少した。飲酒量に伴う脂肪肝の増加には BMI の増加を伴うことから、飲酒による食生活の変化は身体組成を変化させ、結果として脂肪肝が増加すると考えられた。また、今回の結果からは脂肪肝発生に及ぼす役割はアルコールよりも BMI 増加がより大きく、禁酒という生活指導に加えて、BMI の減少をはかることが重要と考えられた。

さらに、適量の習慣的な飲酒は脂肪肝発生に抑制的に作用する可能性があり、従来からいわれている J カーブと関連する成績であった。さらに、これらの結果の意義については今後の検討課題である。

E. 結論

生活習慣病の増加する昨今、脂肪肝の中心は非アルコール性脂肪性肝疾患であると考えられるが、飲酒に伴う肥満などに対する生活指導は、アルコール性肝障害や脂肪肝の改善につながる可能性がある。

F. 研究発表

・論文発表

1. Imamura I, Uto H, Oketani M, et al. Association between changes in body composition and the

increasing prevalence of fatty liver in Japanese men. *Hepato Res.* 2008; 38: 1083-86.

2. Takahama Y, Uto H, Kanmura S, Oketani M, Ido A, Kusumoto K, Hasuike S, Nagata N, Hayashi K, Stuver S, Okayama A, Tsubouchi H : Association of a genetic polymorphism in ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 with hepatitis C virus infection and hepatitis C virus core antigen levels in subjects in a hyperendemic area of Japan. *J Gastroenterol* 2008, 43: 942-50.

・学会発表

1. 今村也寸志, 桶谷 真, 宇都浩文. 脂肪肝は内臓脂肪の指標になりえるか. 第 94 回日本消化器病学会総会. (2008 年 5 月).
2. 佐藤悠子, 宇都浩文, 高見陽一郎, 森内昭博, 長谷川 将, 桶谷 真, 井戸章雄, 中島知明, 岡上 武, 坪内博仁. 血清プロテオーム解析で同定したキニノーゲン断片は非アルコール性脂肪性肝疾患で増加する. 第 44 回日本肝臓学会総会. (2008 年 6 月)
3. 高見陽一郎, 宇都浩文, 高濱由香, 玉井 努, 熊谷公太郎, 重信秀峰, 森内昭博, 長谷川 将, 桶谷 真, 井戸章雄, 坪内博仁. [13C]-NBS 安定同位体標識法を用いた肝細胞酸化ストレスマーカーの探索. 第 44 回日本肝臓学会総会. (2008 年 6 月)
4. 今村也寸志, 平峯靖也, 桶脇卓也, 馬場芳郎, 田原憲治, 窪田 修, 草野 健, 桶谷 真, 宇都浩文, 井戸章雄, 坪内博仁. 脂肪肝形成のメカニズムについて(健診データの解析から). 第 91 回日本消化器病学会九州支部例会. (2008 年 6 月)
5. 宇都浩文. 肝臓病から身を守る～増え続ける脂肪肝をどう考える～第 58 回日本消化器病学会九州支部市民公開講座(2008 年 11 月)

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Imamura Y, Uto H, Oketani M, Hiramine Y, Hosoyamada K, Sho Y, Hiwaki T, Baba Y, Tahara K, Kubozono O, Kusano K, Tsubouchi H :	Association between changes in body composition and the increasing prevalence of fatty liver in Japanese men.	Hepato Res	38	1083-1086,	2008
Takahama Y, Uto H, Kanmura S, Oketani M, Ido A, Kusumoto K, Hasuike S, Nagata N, Hayashi K, Stuver S, Okayama A, Tsubouchi H	Association of a genetic polymorphism in ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 with hepatitis C virus infection and hepatitis C virus core antigen levels in subjects in a hyperendemic area of Japan.	J Gastroenterol	43	942-950	2008
宇都浩文、上村修司、坪内博仁	特集 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)研究をめぐる新展開～NASHの治療～	最新医学	63	25-30	2008
宇都浩文、田ノ上史郎、坪内博仁:	血液検査	NASH 診療 best approach		177-182	2008
宇都浩文、橋元慎一、坪内博仁	NASH/NAFLD の臨床及び研究の進歩～NASH/NAFLDとメタボリックシンドローム～	Medical Science Digest	34	19-22	2008

厚生労働省科学研究補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

（分担研究報告書）

「職域における飲酒パターンと脂肪肝、メタボリックシンドロームの
発症、進展との関連に関する研究」

分担研究者 渡辺哲 東海大学医学部基盤診療学系公衆衛生学 教授

研究要旨

職場健診ではしばしば肝機能障害がみられる。そこで、肝機能障害とメタボリックシンドローム発症との関係およびその過程における飲酒の影響について縦断研究を行った。某企業の職場健診受診者（25歳、30歳、35歳）で、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年間の追跡調査を行った。この結果、肝機能障害を有する者は、5年後に有意に高血圧、高脂血症を合併することが認められた。また、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。飲酒は高血圧の発症と関連し、高脂血症発症には抑制的に作用したが、メタボリックシンドロームの発症とは関連がみられなかった。

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。NAFLDは、他のメタボリックシンドロームの危険因子を合併する頻度が高く、メタボリックシンドロームの肝病変と考えられている。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り、メタボリックシンドロームの初期病変である可能性が高い。

そこで本研究では、某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。

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。

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 1,182 名、女性 137 人

30歳 男性 2,359 人、女性 254 人

35歳 男性 2,039 人、女性 135 人

飲酒、喫煙、食生活、運動などを問診で調査した。飲酒群は、1日の飲酒量で（エタノール換算で4g未満、4g以上14g未満、14g以上）3群に分けた。

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 ≥130 mmHg、DBP ≥85 mmHg

- 高脂血: TC \geq 220 mg/dL、HDL $<$ 40 mg/dL、TG \geq 150 mg/dL
- 高血糖: BS \geq 100 mg/dL
- 肝障害: AST \geq 31 IU/L、ALT \geq 31 IU/L、 γ -GTP \geq 51 IU/L

本研究では、メタボリックシンドロームの診断は、腹囲の代わりにBMIを用いたが、その他は我が国の診断基準に従った。

カテゴリーデータの比較は χ^2 検定を用いて検討した。各病態の発症に関与する危険因子の調整相対危険度は、ロジスティック回帰分析で解析した。

C 研究結果

飲酒量の回答が得られた男性 5,054 人、女性 526 人の飲酒量の内訳は表 1 のごとくであり、多くは適正飲酒と考えられた。

各年代で、観察開始時点において肥満、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を、観察開始時点の肝機能障害の有無で比較検討すると、30歳時に肝機能障害を有する者は、35歳時に有意に肥満、高血圧、高脂血症が多かった(表 2)。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が多く、高血糖も多い傾向が見られた。

ロジスティック回帰分析で単独の危険因子発症の要因を3世代で同時に解析すると、高血圧発症に関しては、性別(男性)と飲酒量が関与していた。BMIは観察開始時の数値が高いほど発症しやすかった(表 3)。高脂血症発症に関しては、BMI、世代(上になるほど)、性別(男性)促進因子として作用し、飲酒は逆に抑制因子であった。高血糖発症に関しては、性別(男性)と観察開始時のBMIの数値が発症のリスクに関与していた。肝機能障害は発症に関与する傾向が見られた。

各年代ごとに5年間のメタボリックシンドローム発症をみると、25歳時群ではBMIが、30歳群と35歳群ではBMIと肝機能障害が関与していた。飲酒量との関連はみられなかった(表 5)。

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は、大多数が非アルコール性脂肪肝であり、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。脂肪肝は一般的に良性疾患であり進行しないとされているが、職場健診でみ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みられると5年後にはメタボリックシンドロームに進展する事が明らかとなり、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、飲酒量は高血圧の発症と関連していたが、高脂血症に対しては抑制的に作用した。メタボリックシンドロームの発症との関連はみられなかった。

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

職場健診でみられる若年者の肝機能障害は、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。飲酒は高血圧の発症と関連し、高脂血症に対しては抑制因子であったが、メタボリックシンドロームの発症とは関連がみられなかった。

G 研究発表、論文

Low alcohol consumption and liver dysfunction on metabolic syndrome progression in young Japanese workers.
Mikurube H, Furuya H, S Billah, K

Bounelome, Kinoue T, Watanabe Y, Watanabe T. The second USA-Japan Joint Workshop on Alcohol-Related Problems, September 17, 2008 (Yokohama)

表1 飲酒習慣

アルコール 摂取量	0 (0-4g)	1 (4-14g)	2 (>14g)	計
男性	1,940人 (38.4%)	1,300人 (25.7%)	1,814人 (35.9%)	5,054人 (100%)
女性	324人 (61.6%)	129人 (24.5%)	73人 (13.9%)	526人 (100%)

表2 30歳時検査値が全て正常であった男性の35歳時の検査値

35歳時	30歳時の肝機能障害		p値
	なし	あり	
肥満			
なし	768	120	
あり	79	21	0.042
高血圧			
なし	713	109	
あり	134	35	0.043
高脂血症			
なし	693	102	
あり	154	39	0.009
高血糖			
なし	759	124	
あり	88	17	0.552

表3 高血圧症発症に関与する因子

変数	オッズ比(95%CI)	p値
BMI	1.18 (1.11-1.26)	<0.001
肝機能障害	1.22 (0.90-1.65)	0.388
飲酒量	1.18 (1.03-1.34)	0.014
世代	0.99 (0.96-1.02)	0.388
性別(女性)	0.29 (0.17-0.49)	<0.001

表 4 高脂血症発症に関与する因子

変数	オッズ比 (95%CI)	p 値
BMI	1.17 (1.10-1.24)	<0.001
肝機能障害	1.28 (0.95-1.71)	0.101
飲酒量	0.87 (0.77-0.99)	0.030
世代	1.04 (1.01-1.07)	0.005
性別(女性)	0.59 (0.41-0.86)	0.006

表 5 メタボリックシンドローム発症に関与する因子

年齢	因子	オッズ比	有意確率
25 歳	BMI	1.43 (1.30-1.55)	<0.001
	肝機能障害	1.12 (0.58-2.18)	0.728
	飲酒量	1.01 (0.99-1.02)	0.421
30 歳	BMI	1.57 (1.48-1.67)	<0.001
	肝機能障害	1.56 (1.11-2.19)	0.052
	飲酒量	1.00 (0.99-1.01)	0.930
35 歳	BMI	1.66 (1.55-1.78)	<0.001
	肝機能障害	1.57 (1.11-2.22)	0.010
	飲酒量	1.00 (0.99-1.01)	0.790

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」
研究協力者: 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。本年度は脂肪性肝炎における酸化ストレス障害を、体内鉄過剰との関連から検討し、脂肪性肝炎の病態には肝脂肪化、鉄過剰、インスリン抵抗性が相互に関連することをみとめた。さらに酸化ストレスによる肝細胞 DNA 障害は発癌過程に深く関与しており、アルコールによる脂肪性肝炎でもこの機序を介して発癌する可能性が示唆された。

A. 研究の目的

わが国ではアルコールの消費は近年プラトーに至ったものの、アルコール換算 150 ml/日以上的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、耐糖能異常を惹起する。一方、肝の脂肪化は肝障害の進展のみならず、インスリン抵抗性惹起や血圧上昇、脂質代謝異常を惹起して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。

しかしこれまでアルコール性脂肪肝と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説明することは、興味深い仮説である。アルコール性脂肪肝と非アルコール性脂

肪性肝障害 (NAFLD) の組織学的・病態的相同性を鑑みると、アルコール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。

本研究では、飲酒と癌を含む生活習慣病との関連を、脂肪性肝障害と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。本年度は脂肪性肝炎における酸化ストレスの病態への関与を、体内鉄過剰との関連から解析し、さらに酸化ストレスに起因する細胞 DNA 障害と肝発癌との関連を検討した。

鉄過剰に着目したのは以下の2点からである。まず鉄過剰は酸化ストレスを惹起する。局所組織における過剰な鉄集積は、フェントン反応 ($H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow OH^- + \cdot OH + Fe^{3+}$) によってヒドロキシラ

ジカル ($\cdot\text{OH}$)産生が増加し、脂質過酸化の亢進、DNA 損傷、アポトーシス誘導が起こる。

次に、鉄過剰はインスリンシグナルの障害に関与することである。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、食後高血糖や高インスリン血症に結びつくと考えられる。

B. 研究計画・方法

現在までフォローアップを行ってきた、アルコール性を含む脂肪性肝障害症例 (単純性脂肪肝 $n=20$ 、脂肪性肝炎 $n=26$) 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 (肝組織内 8-OHdG 陽性細胞数) および肝障害、インスリン抵抗性 (HOMA-IR で評価) との相関をレトロスペクティブに検討した。さらに B、C 型ウイルス性肝炎と脂肪性肝障害について酸化ストレス障害の面から肝発癌を検討し、脂肪性肝障害の発癌率の推計を行った。

(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

脂肪性肝炎患者では単純性脂肪肝患者に比し、肝組織内 8-OHdG 量より評価した酸化ストレスの増加を認めた。肝内 8-OHdG 量は肝脂肪化の程度や、トランスアミナーゼ値や組織所見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、肝での鉄過剰蓄積が酸化ストレス亢進に関与することが示された。

さらに、脂肪性肝炎において HOMA-IR で評価したインスリン抵抗性と鉄過剰蓄積は共に肝組織内 8-OHdG 量と相関していた。

一方、瀉血 (除鉄) 療法によって脂肪性肝炎 6 症例のうち 5 例に瀉血前に比し 8-OHdG の低下を認めた ($p=0.20$)。

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、発癌率は 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。

B 型肝炎の検討でも同様に、8-OHdG 量に依存して肝発癌が増加した。興味深いことに、発癌症例の背景肝組織を比較すると B、C 型肝炎、脂肪性肝障害の各群間に肝組織 8-OHdG 量には有意な差を認めなかった。このことは 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ことを示唆しており、以下、本仮説に従い、脂肪性肝炎からの発癌率の推計を行った。

脂肪性肝炎の 8-OHdG 陽性細胞数は $19.0 \pm 8.0 / 10^5 \mu\text{m}^2$ 、その分布は ≤ 40 であることを考慮し、ウイルス性肝炎 (B、C 型) 全症例から 8-OHdG 量 ≤ 40 をみ

たす症例を抽出し、<12.5、12.5・25、25・40 の3群に層別化してそれぞれの累積発癌率を求めた。以下数字を示す。

8-OHdG <12.5 9.1%発癌/10年

8-OHdG 2.5・25 12.5%発癌/10年

8-OHdG 25・40 25.1%発癌/10年

次に脂肪性肝炎群肝炎 26 症例をそれぞれの群に当てはめ、以下の式で肝発癌率推計を算出した。

$$\begin{aligned} & 7/26 (26.9\%) \times 0.091 \\ & + 13/26 (50.0\%) \times 0.125 \\ & + 6/26 (23.1\%) \times 0.251 \\ & = 0.145/10\text{yr} \end{aligned}$$

すなわち、脂肪性肝炎の 10 年間の累積発癌率は 14.5%と試算された。

D. 考察

肝脂肪化とインスリン抵抗性、鉄過剰蓄積はいずれも肝組織内 8-OHdG 量と密な相関を持つという上記の成績は、脂肪性肝炎の病態には肝脂肪化・鉄過剰・インスリン抵抗性が相互に関連し、酸化ストレスの発生を基盤にして形成されることを示唆している。

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低下させ、腸管からの鉄吸収を増大させる。鉄過剰に起因する酸化ストレス増大は脂肪性肝炎への進展過程で重要な役割を担う一方、インスリン抵抗性の惹起機構にも深く関与し、アルコール性脂肪性肝障害とメタボリックシンドロームとの複雑な病態連繋を理解する上で大きな手がかりになると考えられる。

除鉄療法に関するパイロットスタディでは、6 症例中 5 例に肝組織内 8-OHdG

量の減少を認めたが、症例数が少ないため有意差を得るには至らなかった。今後症例の集積が必要である。

ウイルス性肝炎では 8-OHdG 量に依存して肝発癌が増加し、層別化した最上位群では、10年間のフォローアップで 70%以上の肝発癌を認めた。このこと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、脂肪性肝炎ではウイルス性肝炎群に比較すると低値であるが、単純性脂肪肝に比して肝細胞 8-OHdG 量は著明に増加していた。発癌症例の背景肝の検討では脂肪性肝炎群の 8-OHdG 量は、ウイルス性肝炎症例の 8-OHdG 量の平均値と同レベルであった。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が、以上の成績は 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を提示するものである。この仮説に基づいて脂肪性肝炎の 10 年間の累積発癌率を 14.5%と試算した。

我々の検討では、フォローアップ期間が短いため、現在のところ脂肪性肝炎からの肝癌発生は認めていない(平均観察期間 2.9 ± 1.2 年)が、今後のフォローアップにより本仮説の検証を行いたい。

E. 結論

脂肪性肝炎の病態には肝脂肪化・鉄過剰・インスリン抵抗性が相互に関連し、酸化ストレスを基盤にして形成されると考えられる。また酸化ストレスによる肝細胞

DNA 障害は発癌過程に深く関与しており、アルコールによる脂肪性肝炎でもこの機序を介して発癌が増加することが予想される。

F. 研究発表

論文発表

1. Tanaka H, Fujita N, Sugimoto R, Urawa N, Horiike S, Kobayashi Y, Iwasa M, Ma , 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; 8: 80-6.
2. 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; 15: 498-507.
3. Bruno NE, Yano Y, Takei Y, Gabazza EC, Qin L, Nagashima M, Morser J, D'Alessandro-Gabazza CN, Taguchi O, Sumida Y. Protective role of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in obstructive nephropathy-associated tubulointerstitial fibrosis. J Thromb Haemost 2008; 6: 139-46.
4. Fuke H, Sugimoto K, Shiraki K, Tanaka J, Beppu T, Yoneda K, Yamamoto N, Ito K, Takaki H, Nakatsuka A, Yamakado K, Takeda K, Takei Y. Predictive factors for distant recurrence of HCV-related hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation combined with chemoembolization. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 27: 1253-60.
5. Sugimoto R, Iwasa M, Maeda M, Urawa N, Tanaka H, Fujita N, Kobayashi Y, Takeda K, Kaito M, Takei Y. Value of the apparent diffusion coefficient for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol 2008; 103: 1413-20.
6. Fujita N, Sugimoto R, Motonishi T, Tomosugi N, Tanaka H, Takeo M, Iwasa M, Kobayashi Y, Hayashi H, Kaito M, Takei Y. Patients with chronic hepatitis C achieving a sustained virological response to peginterferon and ribavirin therapy recover from impaired hepcidin secretion. J Hepatol 2008; 49: 702-10.
7. Fujita N, Miyachi H, Tanaka H, Takeo M, Nakagawa N, Kobayashi Y, Iwasa M, Watanabe S, Takei Y. Iron overload is associated with hepatic oxidative damage to DNA in nonalcoholic steatohepatitis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009, in press.

分担研究報告書

アルコール性肝硬変進展ならびに発癌における生活習慣病の影響についての研究

分担研究者 堀江 義則 永寿総合病院内科部長

研究要旨【背景】戦後から続いてきたわが国のアルコール消費量の増加傾向は止まったが、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。今回、アルコール性肝硬変患者における糖尿病、肥満などの生活習慣病や肝細胞癌の合併なども調査し、アルコール性肝硬変進展や発癌における糖尿病、肥満などの生活習慣病の影響について検討した。【目的・方法】日本消化器病学会認定、関連施設 1234 施設に対して平成 19 年度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、その背景や糖尿病、肥満などの生活習慣病の合併や肝細胞癌の合併につき検討した。【成績】8268 例(男:5333、女:2935)の肝硬変患者についての回答があり、アルコール単独によるものは 1114 例(14.1%)で、肝炎ウイルスマーカー陽性例をあわせると 1618 例(19.6%)であった。飲酒量の調査しえた 1090 例から肝炎ウイルスマーカー陽性例を除いた 863 例について検討したところ、1 日平均飲酒量は男性が 5.2 合/日に対し、女性が 4.3 合/日と少なかった。常習飲酒期間が男性 38.7 年に対し、女性 29.3 年と短期間で肝硬変を発症していた。肥満(BMI25 以上)の割合は、男性 35.0%、女性 19.8%、糖尿病の合併率は、男性が 46.4%、女性は 24.3%でともに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 69.8%であったのに対し、女性は 24.0%で著明に少なかった。飲酒量 5 合未満の群での糖尿病、肥満などの合併症のない率は、男性が 3.5%であったのに対し、女性は 72.4%で、有意に男性の方が少なかった。肝細胞癌の合併率は、男性が 32.3%、女性が 19.8%と男性で高く、糖尿病合併群での肝細胞癌の合併率は 39.7%、肥満の合併群では 44.6%と、それぞれ非合併群での 23.6%、23.9%より有意に高かった。【結論】肝硬変の成因のうちアルコール多飲に起因する割合は、依然として 2 割近くを占めていた。5 合未満の飲酒で肝硬変に至った群では、糖尿病、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少ない飲酒量かつ短期間で進行し、女性は糖尿病、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。また、アルコール性肝硬変からの肝細胞癌の発癌には、男性、肥満、糖尿病が危険因子となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

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、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。現在、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、そ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。平成 11 年度をピークに総消費量は若干の減少傾向を示し、国民一人当たりのアルコール消費量もほぼ横ばいであり、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、現代生活では飲酒は日常的行為で、個人の生活習慣を形成している重要な因子のひとつである。実際、東洋で日本の次に国民一人当たりのアルコール消費量の多い中華人民共和国でも、日本の 6 割程度である。このようにアルコール性肝障害は、現代日本の飲酒状況を見ると生活習慣病と呼ぶにふさわしく、その中の重要な位置を占めていると考えられる。

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一人当た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。最近では成人一人当たりの飲酒量の増加は上げ止まったものの、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が、疫学的研究は少ない。

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 19 年度(平成 19 年 4 月～平成 20 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。肝細胞癌の合併についても検討した。

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非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、データの有効な回答のあった施設は 72 施設で、回答率は 5.8% であった。肝硬変患者 8268 例(男:5333、女:2935)についての回答があり、アルコール単独によるものは、1114 例(14.1%)(男 967、女:147)で、肝炎ウイルスマーカー陽性例をあわせると 1618 例(19.6%)(男 1377、女:181)であった(表 1)。飲酒量の調査しえたアルコール性肝硬変患者 1090 例から肝炎ウイルスマーカー陽性例を除いた 863 例(男:752、女:111)について検討した。

入院時の平均年齢は、男性 61.3 歳、女性 55.6 歳と女性が有意に若かった(表 2)。1 日平均飲酒量は男性が 5.2 合/日に対し、女性が 4.3 合/日と少なかった。常習飲酒期間が男性 38.7 年に対し女性 29.3 年と短期間で肝硬変を発症していた。

合併症の割合では、肥満(Body Mass Index : BMI 25 以上)の割合は、男性 35.0%、女性 19.8%、糖尿病の合併率は、男性が 46.4%、女性 24.3%で、ともに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 69.8%であったのに対し、女性は 24.0%で著明に少なかった。飲酒量 5 合未満の群での糖尿病、肥満などの合併症のない率は、男性が 3.5%であったのに対し、女性は 72.4%で、有意に男性の方が少なかった。

肝細胞癌の合併率は、男性が 32.3%、女性が 19.8%と男性で高く、糖尿病合併群での肝細胞癌合併率は 39.7%、肥満の合併群では 44.6%と、非合併群の 23.6%、23.9%より有意に高かった(表 4)。

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 29 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、またリビリンやエンテカビル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14.1%と平成10年の12.1%より微増し、昨年度の14.6%と同等であった。一方、ウイルス性合併例は1998年度の15.0%から5.1%と激減し、昨年度の6.9%からも減少している。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、入院時の平均年齢はそれぞれ男性6.13歳、女性55.6歳と女性が若い傾向にあり、常習飲酒期間が男性38.7年に対し女性29.3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35.0%、女性19.8%と女性の合併率が少なく、糖尿病の合併率も男性が46.4%であったのに対し女性は24.3%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69.8%であったのに対し、女性は24.0%で著明に少なかった。糖尿病、肥満などの合併のない率は、男性が34.6%であったのに対し、女性は68.5%と女性の方が多く、特に飲酒量5合未満の群では、男性が3.1%であったのに対し、女性は73.3%で、有意に女性の方が多かった。これらの結果から、女性は糖尿病、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。

肝細胞癌についての検討では、肝細胞癌の合併率は、男性が32.3%、女性が19.8%と男性が高く、糖尿病合併群での肝細胞癌合併率は39.7%、肥満の合併群では44.6%と、非合併群の23.6%、23.9%より有意に高かった。このことから、アルコール性肝硬変からの肝細胞癌の発癌には、男性、肥満、糖尿病が危険因子となる可能性が示唆された。

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、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69.8%(飲酒量5合以上の群では、男性31.8%)で、肥満の合併率も55.8%と5合以上の21.8%より高く、糖尿病、肥満などが合併していない率は、男性が34.5%であったのに対し女性は68.5%であり、また男性の5合以上の54.6%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、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、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。また、アルコール性肝硬変からの肝細胞癌の発癌には、男性、肥満、糖尿病が危険因子となる可能性が示唆された。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。

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。

愛生会山科病院内科、赤磐医師会病院内科、浅草病院、飯塚病院、岩手医科大学消化器内科、愛媛大学先端病態制御内科学、王子総合病院消化器科、大阪社会医療センター、大阪大学消化器内科、大阪中央病院消化器科、岡山済生会総合病院内科肝臓病センター、小郡第一総合病院内科、小野市民病院内科、鹿児島大学消化疾患・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、関西医科大学附属枚方病院消化器肝臓内科、菊川市立総合病院内科、慶應義塾大学病院消化器内科、岐阜大学医学部附属病院消化器内科、国吉病院消化器科、久留米大学消化器科、神戸海星病院内科、国立病院機構小倉医療センター肝臓病センター、国立病院機構東京病院消化器内科、済生会横浜南部病院、札幌医科大学附属病院消化器内科、産業医科大学消化器・代謝内科、静岡徳州会病院消化器内科、四天王寺病院内科、自治医科大学消化器内科、順天堂大学医学部消化器内科、昭和大学藤が丘病院消化器内科、市立横手病院消化器

科、信州大学医学部消化器内科、新古賀病院消化器内科、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、千曲中央病院内科、中頭病院消化器内科、東京医科大学霞ヶ浦病院消化器内科、東京医療センター消化器科、東京厚生年金病院内科、東京女子医科大学消化器内科、東邦大学医療センター大橋病院消化器内科、東邦大学医療センター大森病院消化器内科、東北大学病院消化器内科、東北厚生年金病院消化器科、鳥取大学消化器機能治療学、鳥取大学医学部附属病院消化器内科、取手協同病院消化器内科、奈良県立医科大学第3内科、新津医療センター病院消化器内科、日本大学医学部附属板橋病院消化器肝臓内科、八戸市立市民病院消化器内科、東戸塚記念病院内科、弘前大学消化器内科、広島通信病院内科、兵庫医科大学内科学肝臓科、福岡赤十字病院肝臓内科、福島県立医科大学内科学第二講座、藤岡市国保鬼石病院外科、藤沢湘南台病院内科、北海道消化器科病院内科、北海道がんセンター消化器内科、前橋赤十字病院消化器内科、三重大学医学部消化器内科、宮崎大学医学部第二内科、山形大学病態制御内科、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

堀江義則、山岸由幸、斎藤英胤、加藤真三、石井裕正、日比紀文 飲酒の肝硬変進展への影響—C型肝炎とアルコール性肝障害の関係について 肝硬変の成因別実態(恩地森一 監修、青柳豊、西口修平、道克浩二郎 編集)、中外医学社、東京、2008、pp33-37

堀江 義則 アルコール関連疾患再診事情 内科外来における治療と指導法 Medical ASAHI 12: 30-32, 2008

堀江義則、山岸由幸、菊池真大、斎藤英胤、加藤真三、石井裕正、日比紀文 アルコール性肝硬変の進展に関与する因子の検討 アルコールと医学生物学(東洋書店、東京) 86-93, 2009.

堀江義則、山岸由幸、菊池真大、斎藤英胤、加藤真三、石井裕正、日比紀文 飲酒の肝硬変進展への影響—C型肝炎とアルコール性肝硬変の関係について 日本アルコール・薬物医学会雑誌 44: 38-42, 2009

2. 学会発表

第44回日本肝臓学会総会 2008.6 松山市
主題ポスター1: 主題ポスター; 肝硬変の成因別実態 飲酒の肝硬変進展への影響—C型肝炎とアルコー

ル性肝障害の関係について
堀江義則

The Second United States-Japan Joint Workshop on Alcohol-Related Problems (Yokohama, Japan) 2008.9.

Current status of alcoholic liver cirrhosis in Japan -Gender difference and factors involved in the progression of LC-

Horie Y, Yamagishi Y, Saito H, Kato S, Ishii H, Hibi T.

第 43 回日本アルコール薬物医学会総会 2008.9(横浜)

シンポジウム c. 飲酒と臓器障害—生活習慣病の予防生活習慣病としてのアルコール性肝硬変—糖尿病、肥満の影響と性差についての検討—

堀江義則、山岸由幸、菊池真大、斎藤英胤、加藤眞三、石井裕正、日比紀文

第 43 回日本アルコール薬物医学会総会 2008.9(横浜)

飲酒の肝硬変進展への影響—C 型肝炎とアルコール性肝障害の関係について

堀江義則、山岸由幸、菊池真大、斎藤英胤、加藤眞三、石井裕正、日比紀文

第 28 回日本アルコール医学生物学研究会 2008.9 (横浜)

アルコール性肝硬変の進展に関する因子の検討
堀江義則、山岸由幸、菊池真大、斎藤英胤、加藤眞三、石井裕正、日比紀文

第 12 回日本肝臓学会大会(東京)2008.9

日本消化器病学会、日本肝臓学会、日本消化器がん検診学会合同 パネルディスカッション 4:性差からみた消化器疾患の病態と予後

わが国におけるアルコール性肝硬変の実態と性差の検討

堀江義則、山岸由幸、日比紀文

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
なし

表 1:わが国における肝硬変の成因

	合計	男性	女性
Total	8268 (1618)	5333 (1377)	2935 (181)
(アルコール+ウイルス性)	19.6%	26.9%	6.2%
HBV	774 (71)	559 (66)	215 (5)
HCV	4976 (426)	3106(398)	1870 (28)
B+C	67 (7)	52 (6)	15 (1)
AL	1114	967	147
(アルコール性)	14.1%	19.1%	5.2%
Other	1337	649	688