

表1 永寿総合病院における肝硬変の成因

	総数 (%)	男	女
B型肝炎	12 (11.8%)	9	3
うちアルコール性	5 (5.0%)	5	0
C型肝炎	61 (60.4%)	42	19
うちアルコール性	26 (25.8%)	22	4
B+C型肝炎	0 (0%)	0	0
うちアルコール性	0 (0%)	0	0
アルコール性	24 (23.7%)	21	3
その他	4 (14.7%)	3	1
合計	101	75	26
うちアルコール性	55 (54.4%)	48	7

堀江義則：平成19年度厚生労働科学研究費報告書 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

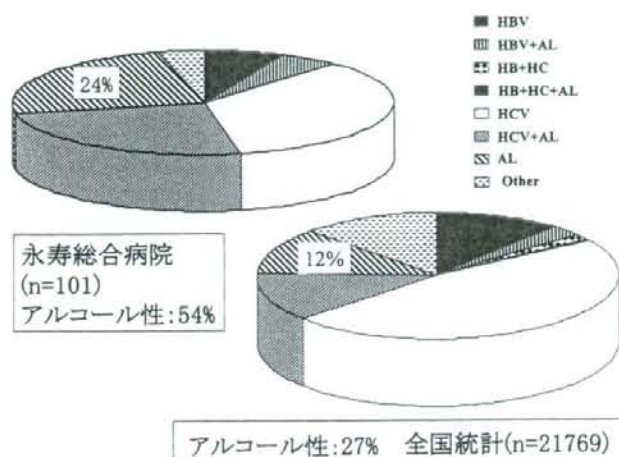


図1 肝硬変の成因 (永寿総合病院)

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%だが、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%に達した。

当院における肝硬変患者のうち、純粋なアルコール性肝硬変患者は24%であったが、アルコール+ウイルス性肝障害を加えた肝硬変患者は54%に達した。

24%であったが、アルコール+ウイルス性肝障害を加えた肝硬変患者は54%に達した(表1、図1)。

平成18年度に入院した肝硬変患者の成因についての全国アンケート調査において、肝硬変患者7,956例(男:5,084、女:2,872)についての回答があり、アルコール単独によるものは、1,106例

(13.9%) (男:984、女:122)で、肝炎ウイルスマーカー陽性例を合わせると1,603例(20.1%) (男:1,428、女:175)であった(図2、表2)。

## 考 察

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

表2 わが国における肝硬変の成因

	総数 (%)	男 (%)	女 (%)
B型肝炎	756 (9.5%)	586 (11.5%)	170 (5.9%)
うちアルコール性	72 (0.9%)	69 (1.4%)	3 (0.1%)
C型肝炎	4835 (61.4%)	2941 (57.8%)	1894 (65.9%)
うちアルコール性	414 (5.2%)	364 (7.2%)	50 (1.7%)
B+C型肝炎	82 (1.0%)	55 (1.1%)	27 (0.9%)
うちアルコール性	11 (0.1%)	11 (0.2%)	0 (0%)
アルコール性	1106 (13.9%)	984 (19.3%)	122 (4.2%)
その他	1177 (14.7%)	518 (10.2%)	659 (22.9%)
合計	7956	5084	2872
うちアルコール性	1603 (20.1%)	1428 (28.1%)	175 (6.1%)

堀江義則：平成19年度厚生労働科学研究費報告書 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

## 肝硬変の成因

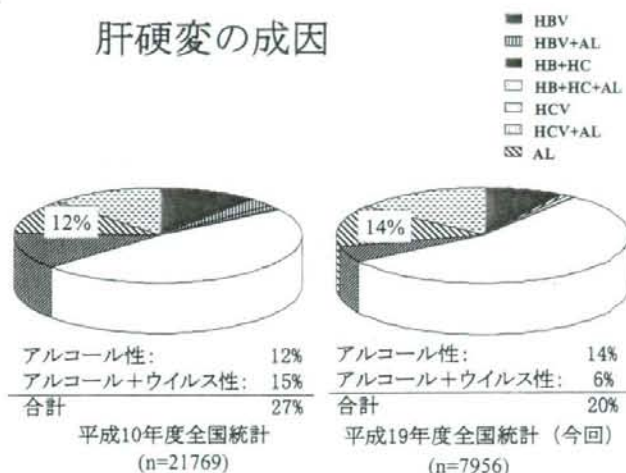


図2 肝硬変の成因 (全国調査)

肝硬変患者の成因では、アルコール単独によるものは13.9%で10年前に比して微増傾向にあったが、アルコール性+ウイルス性症例は有意に減少し、ウイルスマーカー陽性例をあわせたアルコール性全体では20.1%であった。(文献5より引用)

ケート調査では、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%に達したが、2003年度は19.0%であった。この結果を説明するひとつの理由としては、近年のペグインターフェロンを中心としたインターフェロン療法の進歩や、またリバビリンやラミブジンなどの抗ウイルス剤の登場により、ウイルス性肝炎の予後が飛躍的に改善し、入院を要する肝硬変への進行を抑制してきたためアルコール性の比率が高まってきたが、2003年度は

高齢者やインターフェロン不応例の発癌やラミブジン変異株、さらには非アルコール性脂肪肝炎などが注目され、回答いただいたような中核施設では、そのような患者の入院数が増加し始めた可能性がある。また、近年アルコールの総消費量が低下したことも、アルコール性肝障害に伴う肝疾患入院患者の割合が減少した一因と思われる。勿論、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。

しかし、平成10年度の全国調査では、肝硬変患者のうちウイルス性を除く純粋なアルコール性肝硬変患者は12.1%、アルコール+ウイルス性肝障害を加えた肝硬変患者は27.1%、平成19年度の全国調査では純粋なアルコール性肝硬変患者は13.9%、アルコール+ウイルス性肝障害を加えた肝硬変患者は20.1%であるのに対し<sup>3)</sup>、東京都台東区にある当院（永寿総合病院）においては、純粋なアルコール性肝硬変患者は24%、アルコール+ウイルス性肝障害を加えた肝硬変患者は54%に達した。当院は、車で10分以内の距離に東京大学、東京医科歯科大学、順天堂大学、日本大学、日本医科大学の附属病院があり、これらの大学病院には紹介しにくいような患者を中心に救急搬送や開業医からの紹介を受けていることも影響して、アルコール性肝障害患者やアルコール+ウイルス性肝障害患者は比較的多い。高齢化により常習飲酒期間が長期化し積算飲酒量の増加することが、肝硬変まで進展させ入院加療を必要とさせる可能性もある。また、アルコールの過剰飲酒は肝障害以外にも多臓器に障害をきたす。実際、永寿総合病院が小学校を統廃合した跡地に建設したことからもわかるように、東京都台東区は少子化が進み高齢者の比率が高く、大酒家の高齢者が肺炎や脳出血などで入院した後に、肝硬変治療のため消化器内科に転科してくるケースも多い。このように、市中病院ではアルコール性肝障害患者やアルコール+ウイルス性肝障害患者は依然として多く存在すると考えられ、肝硬変の進展という点からは、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。市民公開講座に参加してくれるような意識レベルの高い飲酒者はよいが、今後はアルコール性肝障害やアルコール+ウイルス性肝障害の問題を一般の飲酒者にどのように理解させていくかが課題である。

このように当院では肝硬変の成因として、アルコール性肝硬変の比率が高いが、3年前の検討で

は永寿総合病院における肝硬変の成因は、純粋なアルコール性肝硬変患者は39%で、アルコール+ウイルス性肝障害を加えた肝硬変患者は66%に達していて、今回の54%を大きく上回っていた<sup>4)</sup>。近年は東京都の城東地区においても、保健所や医師会をはじめとする各種団体による節酒、断酒の啓発活動も増え、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。昨年度行った全国調査でも、アルコール単独のものは13.9%と平成10年の12.1%より微増しているのに対し、ウイルス性合併例は15.0%から6.2%と激減している<sup>5)</sup>。ウイルス性肝障害患者への断酒の啓発活動の成果と考えられる。当院では精神科の標榜はないものの、本年度より非常勤での精神科医による断酒、節酒指導も開始し、啓発活動に力を入れている。

## おわりに

肝炎ウイルス感染者では、医療機関受診率が高く、医療関係者からの節酒、禁酒指導が行き届いてきたと推察され、ウイルス性肝炎患者の断酒・節酒の必要性が理解されてきたものと考えられる。しかし、市中病院においては依然として肝炎ウイルス感染者の飲酒症例が多数存在する。医療機関を受診しているC型肝炎患者を中心とした患者への節酒、断酒の啓発が今後も重要である。

また、近年の女性を中心とした増加する飲酒者数を見ると<sup>6)</sup>、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。とくに女性の飲酒問題が重要で、妊娠による胎児への影響や経口避妊薬による肝障害の問題に加え、医療機関受診率の低さや大量飲酒を認めない否認傾向も問題となっている。社会全体での女性の飲酒問題への取り組みも不可欠と思われる。

## 謝 辞

今回のアンケート調査にご協力いただいた日本消化器病学会認定施設、関連施設（施設名の詳細は文献5をご参照下さい）に深謝いたします。

## ■ 文献

- 1) 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 日本アルコール・薬物依存医学会雑誌. 2004; 39: 505-510.
- 2) 国税庁課税部酒税課: 平成20年度酒のしおり 2008.
- 3) 小林健一, 他: 肝硬変の成因別実態 1998. 小林健一他編. 東京: 中外医学社; 1999.
- 4) 堀江義則, 山岸由幸, 加藤真三, 菊池真大, 石井裕正, 日比紀文. アルコールによる臓器障害の問題点—わが国におけるC型肝炎とアルコール性肝障害の関係について— 日本アルコール・薬物依存医学会雑誌. 2006; 41: 424-430.
- 5) 堀江義則. アルコール性肝硬変の実態と性差についての研究 平成19年度厚生労働科学研究費報告書 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. p121-128, 2008.
- 6) 尾崎米厚, 松下幸生, 白坂知信, 廣 尚典, 樋口進. 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 日本アルコール・薬物依存医学会雑誌. 2005; 40: 455-470.

## アルコール性肝硬変の進展に関与する因子の検討

永寿総合病院 消化器科

堀江 義則\* 菊池 真大 梅田 瑠美子

慶應義塾大学医学部消化器内科\*

山岸 由幸 齋藤 英胤 加藤 眞三 石井 裕正 日比 紀文

### 1. はじめに

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<sup>1)</sup>。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 150 ml 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<sup>2)</sup>。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ているが、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<sup>1)</sup>。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<sup>3)</sup>。最近は成人一人あたりの飲酒量の増加は上げ止まったもの、年々肝疾患におけるアルコール性肝障害の比率は増加しており、2002 年度には 20% を超えて 22.8% に達した。

また、近年の女性の飲酒率の増加も、アルコール消費量の増加なしにアルコール性肝障害の比率が増加している理由と考えられる<sup>4)</sup>。女性においては、男性より少量かつ短期間で種々の程度の肝障害を来し、また、治療後に再燃も起こしやすいことが知られているが、疫学的研究は少ない。今回、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。

### 2. 方法

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

年齢や飲酒期間については Student t-test、飲酒量（5 合以上と 5 合未満）と身体所見、合併症

#### Gender difference and factors involved in the progression of alcoholic liver cirrhosis.

Yoshinori Horie<sup>\*1,\*2</sup>, Yoshiyuki Yamagishi<sup>\*2</sup>, Masahiro Kikuchi<sup>\*1</sup>, Hidetsugu Saito<sup>\*2</sup>, Shinzo Kato<sup>\*2</sup>, Hiromasa Ishii<sup>\*2</sup>, Toshifumi Hibi<sup>\*2</sup>, Rumiko Umeda<sup>\*1</sup>, <sup>\*1</sup>Eiju General Hospital, <sup>\*2</sup>Dept. of Internal Med., School of Med., Keio University.

表1 肝硬変の成因

	総数(%)	男(%)	女(%)
B型肝炎	756 (9.5%)	586 (11.5%)	170 (5.9%)
うちアルコール性	72 (0.9%)	69 (1.4%)	3 (0.1%)
C型肝炎	4835 (61.4%)	2941 (57.8%)	1894 (65.9%)
うちアルコール性	414 (5.2%)	364 (7.2%)	50 (1.7%)
B+C型肝炎	82 (1.0%)	55 (1.1%)	27 (0.9%)
うちアルコール性	11 (0.1%)	11 (0.2%)	0 (0%)
アルコール性	1106 (13.9%)	984 (19.3%)	122 (4.2%)
その他	1177 (14.7%)	518 (10.2%)	659 (22.9%)
合計	7956	5084	2872
うちアルコール性	1603 (20.1%)	1428 (28.1%)	175 (6.1%)

などの関係については乖二乗検定を用いて有意差を検討した。P値が0.05未満の場合を有意差ありとした。

### 3. 結果

#### アンケート回答率と症例数

郵送対象施設数1234施設に対して、有効な回答のあった施設は97施設で、回答率は7.9%であった。肝硬変患者7956例(男:5084, 女:2872)についての回答があり、アルコール単独によるものは、1106例(13.9%)(男:984, 女:122)で、肝炎ウイルスマーカー陽性例をあわせると1603例(20.1%)(男:1428, 女:175)であった(表1)。飲酒量の調査しえた1253例から肝炎ウイルスマーカー陽性例を除いた959例(男:871, 女:88)について検討した。

初回入院時の平均年齢は、男性55.2歳、女性50.1歳と女性が有意に若かった(表2)。1日平均飲酒量は男女とも5.5合/日であったが、常習飲酒期間が男性30.6年に対し女性21.9年であり、女性は有意に短期間で肝硬変に至ることが示唆された。

合併症の割合では、肥満(Body Mass Index: BMI25以上)は、男性43.2%、女性48.8%と有

意差は認めなかった。糖尿病の合併率は、男性が23.0%であったのに対し、女性は9.1%で女性の方が少なかった。特に飲酒量5合未満の群では、糖尿病の合併率は男性が41.0%であったのに対し、女性は10.0%で著明に少なかった。飲酒量5合以上の群では、男性が10.2%であったのに対し、女性は7.9%で有意差を認めなかった。肥満の率は、男性が43.2%であったのに対し、女性は48.8%、飲酒量5合未満の群でも、男性が51.5%、女性は52.0%で、有意差を認めなかった。糖尿病、胃切除、肥満のいずれかが合併している率は、男性が61.4%であったのに対し、女性は56.8%と女性の方が少なく、特に飲酒量5合未満の群では、男性が83.7%であったのに対し、女性は60.0%で、有意に女性の方が少なかった。一方、合併症毎の飲酒量を見ると、糖尿病合併群では、5合未満の飲酒群が73.5%と、糖尿病非合併群の34.5%に比して有意に高かった。肥満については糖尿病よりは肝硬変進展への関与は少ないものの、BMI25以上の群では5合未満の飲酒が50.5%に対して、BMI25未満の群では5合未満の飲酒が36.9%と高い傾向にあった。合併症のない群では、男性では82.5%が5合以上の飲酒であり3-5合で肝硬変に至る例は17.5%と少数であった。

表2 アルコール性肝硬変における飲酒量、飲酒期間と飲酒量による合併症の割合

	全体(%)	男(%)	女(%)
人数	959	871	88
5合未満	411 (42.9%)	361 (41.4%)	50 (58.6%)
5合以上	548 (57.1%)	510 (56.8%)	38 (43.2%)
診断年齢(才)	54.8	55.2	50.1
平均1日飲酒量(合)	5.5	5.5	5.5
常習飲酒期間(年)	29.8	30.6	21.9
合併症			
糖尿病	208 (21.6%)	200 (22.9%)	8 (9.1%)
5合未満	153 (37.2%)	148 (41.0%)	5 (10.0%)
5合以上	55 (10.0%)	52(10.2%)	3 (7.9%)
肥満(BMI25以上)	420 (43.8%)	377 (43.3%)	43 (69.4)
5合未満	212(51.6%)	186 (51.5%)	3 (0.1%)
5合以上	208(38.0%)	191 (37.5%)	3 (0.1%)
胃切除	32 (3.3%)	30 (3.4%)	2 (2.3%)
5合未満	23 (5.6%)	21 (5.8%)	2 (4.0%)
5合以上	9 (1.6%)	9 (1.8%)	0 (0%)
いずれかの合併症	585 (61.0%)	535 (61.4%)	50 (56.8%)
5合未満	332 (80.7%)	302 (83.7%)	30 (60.0%)
5合以上	253 (46.2%)	233 (45.7%)	20 (52.6%)

#### 4. 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、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<sup>1)</sup>。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<sup>4)</sup>。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

表3 アルコール性肝硬変における合併症の有無と飲酒量の関係

	全体(%)	男(%)	女(%)
人数	959	871	88
5合未満	411 (42.9%)	361 (41.4%)	50 (58.6%)
5合以上	548 (57.1%)	510 (56.8%)	38 (43.2%)
糖尿病あり	208 (21.6%)	200 (22.9%)	8 (9.1%)
5合未満	153 (73.5%)	148 (74.0%)	5 (62.5%)
5合以上	55 (26.5%)	52 (26.0%)	3 (37.5%)
糖尿病なし	751 (78.4%)	671 (22.9%)	80 (90.9%)
5合未満	258 (34.3%)	213 (31.7%)	45 (56.3%)
5合以上	493 (65.7%)	458 (68.3%)	35 (43.7%)
肥満(BMI25以上)	420 (43.8%)	377 (43.3%)	43 (48.8%)
5合未満	212 (50.5%)	186 (49.3%)	26 (60.5%)
5合以上	208 (49.5%)	191 (50.7%)	17 (39.5%)
肥満(BMI25未満)	539 (56.2%)	494 (56.7%)	45 (51.2%)
5合未満	199 (36.9%)	175 (35.4%)	24 (53.3%)
5合以上	340 (63.1%)	319 (64.6%)	17 (46.7%)
何らかの合併症あり	585 (61.0%)	535 (61.4%)	50 (56.8%)
5合未満	332 (56.7%)	302 (56.4%)	30 (60.0%)
5合以上	253 (43.3%)	233 (43.6%)	20 (40.0%)
合併症なし	374 (39.0%)	336 (38.6%)	38 (43.2%)
5合未満	79 (21.1%)	59 (17.5%)	20 (52.6%)
5合以上	295 (78.9%)	277 (82.5%)	18 (47.4%)

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<sup>3)</sup>。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、またリパビリンやラミブジンなどの抗ウイルス剤の登場により、ウイルス性肝炎の予後が飛躍的に改善し、入院を要する肝硬変や肝細胞

癌への進行を抑制してきたことによる可能性がある。このため、相対的にアルコール性肝障害に伴う肝疾患入院患者の割合が増加したものと思われる。C型肝炎ウイルス(HCV)が同定された後は輸血による感染が減少し、今後は新規のウイルス性肝炎患者の発症も著明に減少することが予想され、さらにアルコール性肝障害の比率が増加することが予想される。

アルコール性肝障害における肝炎ウイルスの関与については、平成10年度の全国45施設の調査



によると、全肝硬変患者のうちアルコール単独によるものは12.1%であるが、アルコール＋ウイルスによるものも含めると、アルコール多飲が関与する肝硬変は、27.1%に達した<sup>5)</sup>。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13.9%と平成10年の12.1%より微増しているのに対し、ウイルス性合併例は15.0%から6.2%と激減している。医師会をはじめとする各種団体による市民公開講座やマスコミなどを通じた啓発活動により、肝炎ウイルス感染者の飲酒率、少なくとも日本酒換算で3合以上の常習飲酒者の割合が低下した可能性も示唆された。

アルコール性肝障害の比率が飲酒量の増加なく増えているもう一つの理由として、女性の飲酒者数の増加が考えられる。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<sup>6)~9)</sup>。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<sup>8)</sup>。わが国において女性の飲酒率が増加しており、それに伴ってアルコール性肝障害患者における女性の割合が増加している。居酒屋や屋台といった主に中年男性の飲酒場所への女性進出の他に、ワインバーやイタリアンレストランの増加、既成のカクテルの販売など、アルコールを提供する側の変化も関与していると思われる。女性の社会進出に伴う飲酒機会の増加と女性に好まれる食・飲酒習慣への変化により、今後女性のアルコール性肝障害患者の増加が予想される。実際、2003年度の調査では、KASTによるスクリーニングテストで女性の問題飲酒者と判定される人数が、1984年度の約2倍に増加している。今回の検討でも、初回入院時の平均年齢はそれぞれ男性55.2歳、女性50.1歳と女性が若い傾向にあり、常習飲酒期間が男性30.6年に対し女性21.9年であり、女性は短期間で肝硬変に至ることが示唆された。

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

アルコール性肝障害における性差の機序として、ひとつにはエタノール代謝の差が指摘されている。エタノール代謝と性差の関連については、体格などを補正すると肝臓でのエタノール代謝の性差はないとされ<sup>9)</sup>、主なエタノールの吸収部位である小腸に到達する前の胃での代謝（first pass metabolism）の差が注目されている<sup>10)~12)</sup>。これは胃粘膜のアルコール脱水素酵素（ADH）が女性では低く、このため同一飲酒量では、女性の方がエタノール血中濃度が高くなるという説である。特に、若年女性でこの傾向が強く、加齢とともに胃のADHは増加する<sup>12)</sup>。しかし、first pass metabolismのエタノール代謝に占める割合は低く、アルコール性肝障害の性差への影響も限定的と考えられる。

最近では、エストロゲンをはじめとする女性ホルモンの関与が注目されている。慢性エタノール投与による門脈血中エンドトキシン（LPS）濃度上昇に加え、Kupffer細胞におけるLPSの受容体であるCD14とLPS binding protein（LBP）の発現が、雌性ラットにおいて増強されていることが報告されている<sup>13),14)</sup>。また、卵巣摘出ラットでは慢性エタノール投与による肝障害がCD14 mRNAの発現低下と同時に認められ、エストロゲンにより再び増強することが報告されている<sup>15)</sup>。臨床的にも高エストロゲン状態にある妊娠中にエンドトキシンの感受性が高いことが知られており、

HELLP 症候群の発症機序と考えられている。これらのことは、エンドトキシンの感受性が女性（雌性）において高いことが、アルコール性肝障害の進展に関与するという説を支持するものである。

BMI と脂肪肝の有病率や程度も正の相関を示し、肥満も肝障害を誘発する重要な因子といえる。肥満などに起因する非飲酒者（1日エタノール換算で20g以下の飲酒者）の脂肪肝患者の一部に、炎症、壊死、線維化を伴いアルコール性肝炎に類似する組織所見を呈す non-alcoholic steatohepatitis (NASH) を認める。NASH は、1980年に Ludwig ら<sup>16)</sup>により提唱され、その後肝硬変から肝細胞癌に至る例もあることが報告された。日本人は欧米人と比較して基礎代謝量が低くなる俊約遺伝子 ( $\beta 3$  アドレナリン遺伝子多型) をもち、つまり少ない食事量で生存可能である<sup>17)</sup>。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<sup>18)</sup>。本邦での BMI が30以上の肥満者は約250万人と推計され、1日エタノール換算で120g以上（日本酒換算で5.5合以上）の大量飲酒者の推計数とほぼ同等である<sup>19)</sup>。この NASH から肝硬変の流れも重要であり、本邦でも非ウイルス性、非アルコール性の肝硬変や肝細胞癌も、一般臨床の場では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、高脂肪食や体重過多が関与しているとの報告がある<sup>20)~22)</sup>。飲酒に伴う栄養障害としては、栄養素の欠乏や低栄養状態が取り上げられてきたが、現代の先進国においてはむしろ過栄養による肥満や糖尿病が問題となっており、こうした過栄養がアルコール性肝障害の進展を増強することが示唆されている。BMI が25を少し越した程度で、飲酒量も2合程度の脂肪肝、肝炎患者は、厳密には NASH や NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) にも、アルコール性肝障害にも含まれない。(NASH は1合以下、アルコール性肝障害は3合以上の飲酒者とされている。) 今後はこうした、overlap steatohepatitis とでも呼ぶべき sub-clinical な肝

障害患者にも目を向けなければならない。

実際、飲酒量5合未満の群では、糖尿病の合併率は男性では41.0%（飲酒量5合以上の群では、男性10.2%）で、肥満 (BMI25以上) の合併率も51.5%と5合以上の37.5%より高く、糖尿病、胃切除、肥満のいずれかが合併している率は、男性が83.7%であったのに対し女性は60.0%であり、また男性の5合以上の61.4%と比較しても高かった。一方、合併症毎の飲酒量を見ると、糖尿病合併群では、5合未満の飲酒群が73.5%と、糖尿病非合併群の34.5%に比して有意に高かった。肥満については糖尿病よりは肝硬変進展への関与は少ないものの、BMI25以上の群では5合未満の飲酒が50.5%に対して、BMI25未満の群では5合未満の飲酒が36.9%と、BMI25以上の群で5合未満の飲酒者の比率が多い傾向にあった。合併症のない群では、男性では82.5%が5合以上の飲酒であり3-5合で肝硬変に至る例は17.5%と少数であった。これらの結果から、男性の5合未満の群では、糖尿病、胃切除、肥満などのアルコール性肝硬変進展促進因子との合併により比較的少量（3-5合）の飲酒で肝硬変に進展していることが示唆された。

## 5. 結 語

アルコール性肝硬変の成因のうちアルコール単独によるものは、10年前に比して微増傾向にあるが、アルコール性+ウイルス性症例は有意に減少していた。5合未満の飲酒で肝硬変に至った群では、糖尿病、胃切除、肥満などのアルコール性肝硬変進展促進因子の合併が多く、肝硬変進展に関与していることが示唆された。糖尿病合併アルコール性肝硬変患者が飲酒を継続した場合予後が有意に悪いことも報告されている<sup>23)</sup>。糖尿病、肥満などの生活習慣病の予防と合わせた生活指導、節酒指導が重要であり、こうした生活習慣病合併アルコール性肝硬変患者への断酒指導も重要と考えられた。

また、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。近年の女

性を中心とした飲酒者数の増加を見ると、飲酒者への適正飲酒の指導と、潜在化している問題飲酒者への禁酒、節酒の教育・指導は、さらに重要と考えられる。特に女性の飲酒問題が重要で、妊娠による胎児への影響や経口避妊薬による肝障害の問題に加え、医療機関受診率の低さや大量飲酒を認めない否認傾向も問題となっている。社会全体での女性の飲酒問題への取り組みが不可欠と思われる。

謝辞：今回のアンケート調査にご協力いただいた、下記施設に深謝いたします。

相澤病院消化器科、赤磐医師会病院内科、赤穂市民病院消化器科、朝霞台中央総合内科、旭川医科大学消化器血液腫瘍制御内科学分野、甘木朝倉医師会立朝倉病院、岩手医科大学第1内科、岩手県立中央病院消化器科、浦添総合病院内科、愛媛大学先端病態制御内科学、愛媛県立中央病院消化器科、NTT西日本大阪病院消化器内科、NTT西日本東海病院消化器内科、NTT東日本関東病院消化器内科、大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学、大阪市立大学肝胆膵内科、大阪中央病院消化器科、王子総合病院、大分医科大学医学部消化器内科、岡山済生会総合病院内科、岡山大学医歯薬学総合研究科、小郡第一総合病院内科、海南病院、鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学、春日井市民病院消化器科、金沢医科大学消化器機能治療学、金沢大学医学部消化器内科、川崎医科大学付属病院肝胆膵内科、関西医科大学付属牧方病院消化器肝臓内科、北里研究所病院消化器内科、キッコーマン総合病院内科、岐阜大学医学部消化器内科、九州大学肝臓・膵臓・胆道内科、京都第一赤十字病院消化器科、杏林大学消化器内科、久留米大学消化器内科、群馬大学医学部病態制御内科、慶應義塾大学病院消化器内科、慶友会吉田病院肝臓病センター、厚生中央病院消化器内科、高知大学医学部附属病院消化器内科、公立八女総合病院内科、国際医療福祉大学三田病院、済生会川口病院消化器内科、済生会横浜市南部病院、自衛隊中央病院内科、滋賀県立成人病センター消化器科、自治医科大学消化器内科、四天王寺病院内科、清水桜ヶ丘病院、下関厚生病院消化器内科、市立秋田総合病院消化器内科・代謝科、市立柏原病院内科、市立札幌病院消化器科、市立横手病院消化器科、順天堂大学医学部消化器内科、昭和大学医学部第2内科、信州大学医学

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

また、本研究は、平成19年度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）に係る研究事業における「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」班として、厚生労働科学研究費補助金を受けて行われた。

## 文 献

- 1) 国税庁課税部酒税課：平成20年度酒のしおり
- 2) 厚生統計協会、厚生指標「国民衛生の動向」2000、pp92.
- 3) 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 日本アルコール・薬物依存医学会雑誌 39: 505-510, 2004.
- 4) 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 日本ア

- ルコール・薬物依存医学会雑誌 40: 455-470, 2005.
- 5) 肝硬変の成因別実態 1998, In: 小林健一他編, 中外医学社; 1999.
  - 6) Morgan MY, Sherlock S. Sex-related differences among 100 patients with alcoholic liver disease. *Br Med J*, 1: 939-941, 1977.
  - 7) 西村正信, 野内俊彦, 小山 恒, 他. 女性大酒家肝障害の臨床病理学的研究 肝臓 1984; 25, 1246-1252.
  - 8) Becker U, Deis A, Sorensen TI, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology*, 23: 1025-1029, 1996.
  - 9) Kwo PY, Ramchandani VA, O'Connor S, et al. Gender differences in alcohol metabolism: relationship to liver volume and effect of adjusting for body mass. *Gastroenterology*, 115: 1552-1557, 1998.
  - 10) Baraona E, Abittan CS, Dohmen K, et al. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*, 25: 502-507, 2001.
  - 11) Frezza M, di Padova C, Pozzato G, et al. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med*, 322: 95-99, 1990.
  - 12) Seitz HK, Egerer G, Simanowski UA, et al. Human gastric alcohol dehydrogenase activity: effect of age, sex, and alcoholism. *Gut*, 34: 1433-1437, 1993.
  - 13) Thurman RG, Bradford BU, Iimuro Y, et al. The role of gut-derived bacterial toxins and free radicals in alcohol-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol*, 13 Suppl: S39-S50, 1998.
  - 14) Thurman RG, II. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin. *Am J Physiol*, 275(4 Pt 1): G605-G611, 1998.
  - 15) Yin M, Ikejima K, Wheeler MD, et al. Estrogen is involved in early alcohol-induced liver injury in a rat enteral feeding model. *Hepatology*, 31: 117-123, 2000.
  - 16) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*, 55: 434-438, 1980.
  - 17) 西原利治, 大西三郎: 肝胆膵の代謝・機能と生活習慣 - 本邦の現状 肝胆膵 51: 855-860, 2005.
  - 18) 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*, 28: 106S-110S, 2004.
  - 19) 厚生労働省: 国民栄養調査 2002 年
  - 20) Rotily M, Durbec JP, Berthezene P, et al. Diet and alcohol in liver cirrhosis: a case-control study. *Eur J Clin Nutr*, 44: 595-603, 1990.
  - 21) 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*, 47: 235-238, 1988.
  - 22) Naveau S, Giraud V, Borotto E, et al. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*, 25: 108-111, 1997.
  - 23) Yokoyama A, Ishii H, Takagi T, et al. The impact of diabetes mellitus on the prognosis of alcoholics. *Alcohol Alcohol* 29: 181-186, 1994.

## 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

堀江義則<sup>1,2)</sup>, 山岸由幸<sup>2)</sup>, 菊池真大<sup>1)</sup>, 斎藤英胤<sup>2)</sup>,  
加藤眞三<sup>2)</sup>, 石井裕正<sup>2)</sup>, 日比紀文<sup>2)</sup>

1) 永寿総合病院消化器科

2) 慶應義塾大学医学部消化器内科

(受付:平成20年11月18日;受理:平成21年1月13日)

### Influence of habitual drinking and viral hepatitis type C in the progression of liver cirrhosis

Yoshinori HORIE<sup>1,2)</sup>, Yoshiyuki YAMAGISHI<sup>2)</sup>, Masahiro KIKUCHI<sup>1)</sup>, Hidetsugu SAITO<sup>2)</sup>,  
Shinzo KATO<sup>2)</sup>, Hiromasa ISHII<sup>2)</sup> and Toshifumi HIBI<sup>2)</sup>

1) *Eiju General Hospital, 2-23-16 Higashiueno Taito-ku, Tokyo 110-8645, Japan*

2) *Department of Internal Med., School of Med., Keio University, 35 Shinanomachi,  
Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan*

(Received: November 18, 2008; Accepted: January 13, 2009)

### Summary

Recently prevalence of alcoholic liver disease has been increasing in Japan associated with an increase in alcoholic beverage consumption. In the present study, we addressed the recent trend in the etiology of liver cirrhosis (LC) in Japan, and investigated the influence of habitual drinking and viral hepatitis type C in the progression of LC.

We carried out nation-wide survey by asking for the hospitals that are approved by the Japanese Society of Gastroenterology for the etiology of in-patients with LC, and compared to that in our hospital.

Regarding the cases in nation-wide survey, 1274 cases (14%) of 9126 patients with LC were pure (without any markers of hepatitis virus) heavy drinkers, and 580 cases (6%) were heavy drinkers with any markers of hepatitis virus. However, in our general hospital, 24 cases of 101 patients with LC (24%) were pure heavy drinker, and 31 cases (30%) were heavy drinkers with any markers of hepatitis virus.

In conclusion, although influence of hepatitis virus infection in alcoholic LC has been

decreasing, it still plays an important role in the progression of alcoholic LC, especially in the general hospitals. Education of abstinence or low risk drinking is important not only heavy drinkers but also habitual drinkers with hepatitis virus infection.

Key words: liver cirrhosis, alcoholics, hepatitis virus type C

肝硬変, アルコール依存症, C型肝炎

## はじめに

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, 全肝疾患におけるアルコール性肝障害の割合も増加してきた<sup>1)</sup>. 平成に入り総消費量の増加は横ばい, 平成11年度以降は若干の減少傾向を示しているが, 国民一人当たりのアルコール消費量はほぼ横ばいで, 世界第29位の水準にある<sup>2)</sup>. 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, さらに近年はアルコールの総消費量が横ばいであるにもかかわらず, 全肝疾患におけるアルコール性肝障害の割合は増加してきた<sup>3)</sup>.

今回, 全国規模での肝硬変の成因についてのアンケート調査を行い, C型肝炎と飲酒の影響について検討した. また, 一般総合病院における肝硬変患者と比較検討した.

## 対象と方法

全国の日本消化器病学会認定, 関連施設1234施設に対して平成18年度(平成18年4月~平成19年3月)に入院した肝硬変患者の成因についてのアンケートを実施し, 市中病院である永寿総合病院での成因と比較した.

## 結 果

全国調査では, 郵送対象施設数1234施設に対して, 有効な回答のあった施設は98施設で, 回答率は7.9%であった. 9126例(男:5880, 女:3246)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1274例(14.0%)で, 肝炎ウイルスマーカー陽性例をあわせると1854例(20.3%)であった(図1).

永寿総合病院における肝硬変患者は101例で, その成因では, B型12例(うち5例AL), C型61例(うち26例AL), 純粋なアルコール性24例, その他4例(NASHについては, 2例がBMI25以上)純粋なアルコール性肝硬変患者は24%であったが, アルコール+ウイルス性肝障害を加えた肝硬変患者は54%に達した(表1).

## 考 察

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+

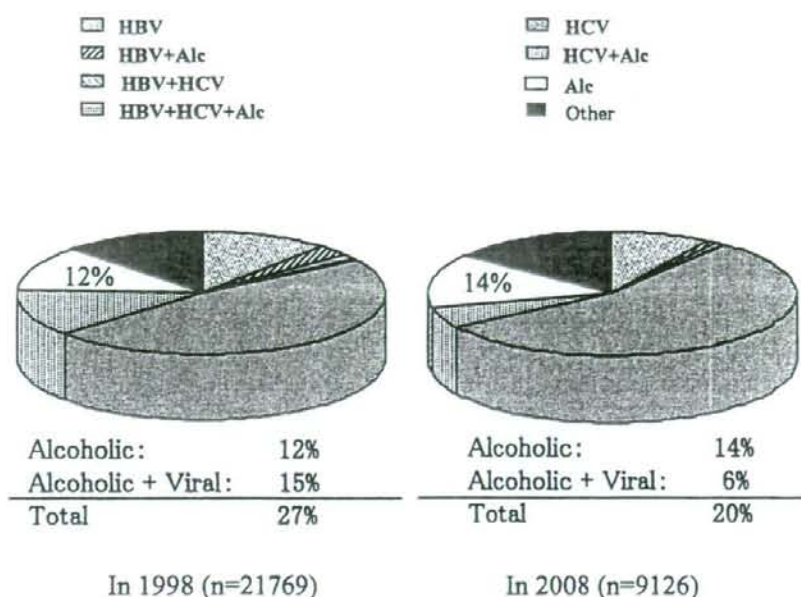


図1

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<sup>4)</sup>。また、平成4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、平成15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<sup>5)</sup>。今回の結果でもアルコール単独のものは14.0%と平成10年の12.1%より微増しているのに対し、ウイルス性合併例は15.0%から6.3%と激減している<sup>5)</sup>。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。

しかし、全国調査では、肝硬変患者のうちウイルス性を除く純粋なアルコール性肝硬変患者は14.0%、アルコール+ウイルス性肝障害を加えた肝硬変患者は20.3%であるのに対し、東京都台東区にある永寿総合病院においては、純粋なアルコール性肝硬変患者は23.8%、アルコール+ウイルス性肝硬変を加えた肝硬変患者は54.5%に達した。永寿総合病院は、車で10分以内の距離に東京大学、東京医科歯科大学、順天堂大学、日本大学、日本医科大学の付属病院があり、これらの大学病院には紹介しにくいような患者を中心に救急搬送や開業医からの紹介を受けていることも影響して、アルコール性肝障害患者やアルコール+ウイルス性肝障害患者は比較的多い。また、近年アルコール消費量が減少しているのに、永寿総合病院において以前の全国統計よりも肝硬変患者のうちアルコール性肝硬変患者の比率が高い理由として、近年の人口の高齢化が関与している可能性もある。高齢化により常習飲酒期間が長期化し積算飲酒量が増加することが、肝硬変まで進展させ入院加療を必要とさせる可能性もある。アルコールの過剰飲酒は肝障害以外にも多臓器に障害をきたすことが報告されている<sup>6)</sup>。実際、永寿総合病院が小学校を統廃合した跡地に建設したことからわかるように、東京都台東区は少子化が進み高齢者の比率が高く、大酒家の高齢者が骨折、肺炎や脳出血などで入院した後に、肝硬変治療のため消化器内科と併診や転科してくるケースも多い。

さらに、アルコール性肝硬変における純粋なアルコール性肝硬変患者の割合は、平成10年の

表1 永寿総合病院における肝硬変の成因

	総数 (%)	男	女
B型肝炎	12 (11.8%)	9	3
うちアルコール性	5 (5.0%)	5	0
C型肝炎	61 (60.4%)	42	19
うちアルコール性	26 (25.7%)	22	4
B+C型肝炎	0 (0%)	0	0
うちアルコール性	0 (0%)	0	0
アルコール性	24 (23.8%)	21	3
その他	4 (4.7%)	3	1
合計	101	75	26
うちアルコール性	55 (54.4%)	48	7

全国調査の44%から今回の全国調査で69%と増加していたが、永寿総合病院においては41.6%で依然としてアルコール+ウイルス性の比率が高かった。市中病院ではアルコール性肝障害患者やアルコール+ウイルス性肝障害患者は依然として多く存在し、市民公開講座に参加してくれるような意識レベルの高い飲酒者はよいが、今後はアルコール性肝障害やアルコール+ウイルス性肝障害の問題を一般の飲酒者にどのように理解させていくかが課題である。

Pessioneら<sup>7)</sup>の報告によると、HCVのウイルス量は、飲酒量とともに増加し、特に週に70g(1日平均日本酒換算で0.5合程度)以上飲酒する群と以下の群で有意な差がある。しかし、Cromieら<sup>8)</sup>の報告によると、HCVのウイルス量は4ヶ月の節酒または断酒により、著明に低下する。Sataら<sup>9)</sup>の報告でも、HCVのウイルス量は、変化ない例も多く、まれに軽度上昇する例も認められるが、全体としては断酒により低下している。さらに、Wileyら<sup>10)</sup>の報告によると、HCV感染患者の肝硬変移行率は飲酒により著明に増加する。インターフェロンによるC型肝炎の治療効果を見ても、禁酒者ではインターフェロンのresponderがnon-responderより多いのに対し、飲酒継続者ではnon-responderのほうが多く、responderの率は飲酒量に比例して減少している<sup>11)</sup>。特に、1日あたり80g(日本酒換算で3.5合)以上の飲酒者では、HCV-RNA量が他の群よりも有意に多く、ウイルス量の増加がresponderの率を低下させていると考えられる。

ウイルス性肝炎におけるアルコール摂取の肝疾患進展に対する影響は、いまだ不明の点が多いが、ウイルス性肝炎患者の約10%がアルコール大量飲酒者であり、習慣飲酒者数はさらに多いと推察される。肝炎ウイルス感染者においては、1-2合の習慣飲酒においても肝硬変進展に対する影響が大きい可能性があり、今後は疫学的、病理学的な詳細な検討が必要である。上述のように1日あたり10g(日本酒換算で0.5合)以下の飲酒についてはウイルス性肝炎を増悪させるといったエビデンスはないが、させないという結論も得られていない。従って、現在のところ肝炎ウイルス感染者に飲酒を勧めるあるいは容認する理由はない。禁酒後にインターフェロン治療を行ってウイルスが消失すれば、飲酒可能な状態になる可能性もあり、ウイルス性肝炎患者にはあらゆる角度から禁酒を勧めるべきである。

## おわりに

古くから酒は百薬の長と言われており、適度のアルコール摂取がむしろ健康にプラスに働く



ことは、基礎実験や疫学的研究からも広く認められている。肝炎ウイルス感染者では、医療機関受診率が高く、医療関係者からの節酒、禁酒指導が行き届いてきたと推察され、ウイルス性肝炎患者の断酒の必要性が理解されてきたものと考えられるが、当院においてもまだまだ肝炎ウイルス感染者の飲酒症例が多数存在する。医療機関を受診しているC型肝炎患者を中心とした患者への断酒の啓発が今後も重要であり、医療機関を受診しない潜在化している問題飲酒者への教育・指導が課題である。

## 謝 辞

今回のアンケート調査にご協力いただいた日本消化器病学会認定施設、関連施設（施設名の詳細は文献5をご参照下さい）に深謝いたします。また、本研究は、平成19年度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）に係る研究事業における「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」班として、厚生労働科学研究費補助金を受けて行われた。

## 文 献

- 1) 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, 日本アルコール・薬物医学会雑誌, 39: 505-510, 2004.
- 2) 堀江義則, 山岸由幸, 加藤眞三, 菊池真大, 石井裕正, 日比紀文:わが国におけるC型肝炎とアルコール性肝障害の関係について, 日本アルコール・薬物医学会雑誌, 41: 424-430, 2006.
- 3) 国税庁課税部酒税課:平成20年度酒のしおり2008.
- 4) 小林健一, 清沢研道, 岡上 武:肝硬変の成因別実態 1998, 中外医学社, 東京, 1999.
- 5) 堀江義則:アルコール性肝硬変の実態と性差についての研究, 平成19年度厚生労働科学研究費報告書, 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, 121-128, 2008.
- 6) 堀江義則, 石井裕正:アルコールと生活習慣病, 臨床検査(医学書院, 東京), 47: 589-597, 2003.
- 7) Pessione, F., Degos, F., Marcellin, P., Duchatelle, V., Njapoum, C., Martinot-Peignoux, M., Degott, C., Valla, D., Erlinger, S. and Rueff, B.: Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 27(6): 1717-1722, 1998.
- 8) Cromie, S.L., Jenkins, P.J., Bowden, D.S. and Dudley, F.J.: Chronic hepatitis C: effect of alcohol on hepatic activity and viral titre. *J. Hepatol.*, 25(6): 821-826, 1996.
- 9) Wiley, T.E., McCarthy, M., Breidi, L., McCarthy, M. and Layden, T.J.: Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology*, 28(3): 805-809, 1998.
- 10) Sata, M., Fukuizumi, K., Uchimura, Y., Nakano, H., Ishii, K., Kumashiro, R., Mizokami, M., Lau, J.Y., Tanikawa, K.: Hepatitis C virus infection in patients with clinically diagnosed alcoholic liver diseases. *J. Viral Hepat.*, 3(3): 143-148, 1996.
- 11) Loguercio, C., Di Pierro, M., Di Marino, M.P., Federico, A., Disalvo, D., Crafa, E., Tuccillo, C., Baldi, F., and del Vecchio Blanco, C.: Drinking habits of subjects with hepatitis C virus-related chronic liver disease: prevalence and effect on clinical, virological and pathological aspects. *Alcohol Alcohol*, 35(3): 296-301, 2004.

# Elevated Cerebrospinal Fluid Tau Protein Levels in Wernicke's Encephalopathy

Sachio Matsushita, Tomohiro Miyakawa, Hitoshi Maesato, Toshifumi Matsui, Akira Yokoyama, Hiroyuki Aral, Susumu Higuchi, and Haruo Kashima

**Objective:** Limited neuronal cell loss is seen in the neuropathology of Wernicke's encephalopathy (WE), but the extent of neuronal damage has not been well studied. Moreover, there is still a debate as to whether alcohol itself causes brain damage in humans. Although, it is difficult to examine the extent of neuronal damage in living patients, recent studies have revealed that total tau protein levels in the cerebrospinal fluid (CSF) reflect the rate of neuronal degeneration. Therefore, we hypothesized that the elevated CSF total tau in patients with WE was due to neuronal damage and thus we examined CSF total tau protein in patients with WE, as well as in those with alcohol withdrawal delirium (WD) and Korsakoff syndrome (KS). We also examined CSF total tau in nonalcohol dependent patients with Alzheimer's disease (AD) as a disease control.

**Methods:** CSF samples were obtained from 13 acute WE patients with alcohol dependence, 9 WD patients with alcohol dependence and 16 KS patients with alcohol dependence, and from 20 nonalcohol dependent AD patients. CSF was also obtained from 10 of the WE patients after their disease had progressed to the chronic stage. CSF tau protein levels in all samples were determined by sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. Tau phosphorylated at threonine 181 (p-tau<sub>181</sub>) and amyloid  $\beta$ -protein ending at amino acid 42 (A $\beta$ 42) in CSF were also determined for comparison between acute WE with AD.

**Results:** Total tau was significantly elevated in acute WE and decreased on long-term follow-up, but was not elevated in WD or KS. The patterns of p-tau<sub>181</sub> and A $\beta$ 42 differed between acute WE and AD.

**Conclusions:** Intense neuronal cell death occurs transiently in WE, and the mechanism differs from that in AD. Neuronal damage is generally unaccompanied in WD. These results suggest that CSF total tau is a useful biological marker for WE.

**Key Words:** Cerebrospinal Fluid, Tau Protein, Wernicke's Encephalopathy, Korsakoff Syndrome, Alcohol Withdrawal Delirium.

WERNICKE's encephalopathy (WE), a serious neurological disorder that results from thiamine deficiency, is encountered in alcohol dependence and in patients with grossly impaired nutritional status, and is often followed by Korsakoff syndrome (KS). In WE neuropathology, loss of neurons is the most consistent abnormality in structures such as the thalamus and cerebellar vermis (Hazell et al., 1998). The brain shrinkage seen in WE has been attributed to the loss of both axons and neurons in the cerebral cortex (Kril et al., 1997).

Neuronal cell death in WE is complex and not fully understood. Several mechanisms have been proposed, including decreases in the activity of a thiamine-requiring enzyme, the  $\alpha$ -ketoglutarate dehydrogenase complex (Butterworth and Héroux, 1989), decreases in energy production due to a reduction in ATP content (Aikawa et al., 1984), accumulation of lactate and resulting pH changes in the brain (Hakim, 1984), and increased extracellular glutamate concentrations (Hazell et al., 1993).

In animal studies, binge drinking has been reported to produce neurodegeneration in corticolimbic areas (Collins et al., 1996) and ethanol withdrawal has been reported to induce hippocampal cytotoxicity (Prendergast et al., 2000). There is still debate, however, as to whether alcohol itself causes brain damage in humans (Harper, 1998). For example, Kril et al. (1997) reported selective neuronal loss in the superior frontal association cortex of chronic alcoholics, while another study reported no significant differences between the numbers of neocortical neurons in controls and alcoholics (Jensen and Pakkenberg, 1993).

As a fingerprint of neuropathology, total tau protein in the cerebrospinal fluid (CSF) has been intensively studied. According to a recent study, total tau probably reflects the

From the National Hospital Organization, Kurihama Alcoholism Center (SM, TM, HM, TM, AY, SH), Yokosuka, Kanagawa, Japan; Department of Geriatric and Complementary Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine (HA), Sendai, Miyagi, Japan; and Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine (HK), Shinjuku, Tokyo, Japan.

Received for publication August 15, 2007; accepted February 27, 2008.

Reprint requests: Sachio Matsushita, M.D., National Hospital Organization, Kurihama Alcoholism Center, 5-3-1 Nobi, Yokosuka, Kanagawa 239-0841, Japan; Fax: +81-46-849-7743; E-mail: shiguchi@wa2.so-net.ne.jp

Copyright © 2008 by the Research Society on Alcoholism.

DOI: 10.1111/j.1530-0277.2008.00671.x

*Alcohol Clin Exp Res*, Vol 32, No 6, 2008; pp 1091-1095

rate of neuronal degeneration in chronic neurodegenerative disorders (Blennow and Hampel, 2003). In fact, an increase in CSF total tau is reported to be a useful biological diagnostic marker for Alzheimer's disease (AD) (Arai et al., 1995; Blennow and Hampel, 2003), but our previous examination of CSF total tau in KS showed it to be in the normal range (Morikawa et al., 1999).

We hypothesized that total tau in CSF may be a useful indicator of the extent of neuronal cell death in WE, as well as in severe alcohol withdrawal states, and that it would have diagnostic utility as a biological marker for WE. Thus, we designed this study to examine the temporal profiles of total tau in WE. We also examined CSF total tau in cases of alcohol withdrawal delirium (WD), which is often difficult to differentiate from WE, and in KS. Finally, we extended our study beyond total tau to determine the levels of tau phosphorylated at threonine 181 (p-tau<sub>181</sub>) and of amyloid  $\beta$ -protein ending at amino acid 42 (A $\beta$ 42) in the CSF of patients with WE for comparison with the levels found in the CSF of AD patients.

Amyloid  $\beta$  protein (A $\beta$ ) is the major constituent of the senile plaques typical in AD and a decrease in CSF A $\beta$ 42 in patients with AD has been consistently reported (Formichi et al., 2006). Although a reduction in CSF A $\beta$ 42 in AD has been postulated to reflect deposition of peptide A $\beta$  in senile plaques, and the resulting decrease in levels of diffusion into the CSF (Formichi et al., 2006), other possible causes, such as axonal degeneration (Sjögren et al., 2002) or entrapment in narrow interstitial and subarachnoid drainage pathways (Sjögren et al., 2001), have been proposed.

Phosphorylated tau protein is reported to be the main component of the paired helical filaments (PHF) that contribute to the formation of neurofibril tangles (NFT), which comprise a compact filamentous network found mainly in the hippocampus, entorhinal cortex, and amygdala cells of the AD brain (Formichi et al., 2006). In AD, elevated levels of phosphorylated tau protein in the CSF have been reported. However, because there are no changes in the concentration of phosphorylated tau protein after acute stroke (Hesse et al., 2001), or in Creutzfeldt-Jakob disease (Riemenschneider et al., 2003), the concentration of phosphorylated tau protein

in the CSF is not a marker for neuronal damage, but rather specifically reflects the phosphorylation state of tau protein (Blennow and Hampel, 2003). Therefore, we hypothesized that by examining CSF p-tau<sub>181</sub> and A $\beta$ 42, we could obtain insight into the mechanisms of neuronal damage in WE.

## METHODS

### Subjects

The Ethics Committee of the National Hospital Organization, Kurihama Alcoholism Center approved this study, and all participants or their families gave informed consent. All subjects, except for the AD patients were alcohol-dependent. Subjects included 13 male alcohol dependent patients (mean age  $\pm$  standard deviation, 58.5  $\pm$  9.3 years) diagnosed with WE and consecutively admitted to the Kurihama Alcoholism Center. All met the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV) criteria for diagnosis of alcohol dependence (American Psychiatric Association, 1994). The diagnosis of WE was made based on clinical features, and all of patients met the operational criteria for diagnosis of WE (Caine et al., 1997), as shown in Table 1. After drawing blood samples to determine thiamine levels, we treated all WE patients with intravenous thiamine, 100 mg/d for 7 to 15 days.

Diagnosis of WD in 9 male alcohol dependent patients (aged 56.3  $\pm$  7.5 years) and of KS in 16 male alcohol-dependent patients (aged 55.5  $\pm$  6.1 years) at the Kurihama Alcoholism Center were based on DSM-IV criteria (American Psychiatric Association, 1994). KS included patients who had been diagnosed as having KS and lacked WE symptoms at the time of lumbar puncture. Non-alcohol dependent probable AD was diagnosed at the Kurihama Alcoholism Center using the NINCDS-ADRDA criteria (McKhann et al., 1984) for the group of 20 AD patients (11 men and 9 women, aged 72.0  $\pm$  10.3 years) included in the study.

### CSF Tau Protein Measurement

CSF was collected from each subject by routine lumbar puncture under informed consent from the patients and/or their families. In WE patients, baseline lumbar puncture was performed while at least one of the WE triad symptoms existed (i.e., during acute WE). In the case of WD patients, lumbar puncture was performed in the presence of delirium.

Routine CSF examination, including total protein content, glucose levels and CSF pressure, confirmed normal ranges for all values in acute WE patients. CSF samples were centrifuged at 1500 rpm (430  $\times$  g) for 10 minutes at 4°C, and the supernatants were aliquoted and kept at -80°C until analysis. Total tau, p-tau<sub>181</sub> and A $\beta$ 42 levels in the CSF were determined by a sensitive sandwich enzyme-linked

Table 1. Clinical Symptoms of 13 Patients During the Acute Stage of Wernicke's Encephalopathy

Patient number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Age at admission (years)	67	67	64	63	51	67	61	62	46	62	54	47	38
Days between onset of WE and lumbar puncture	13	35	36	28	12	9	5	44	9	13	7	16	30
BMI at admission	19.6	19.1	20.9	16.5	21.1	22.0	NA	16.7	18.4	19.0	NA	16.2	17.6
Serum thiamine levels (ng/ml)	48.8	38.2	20.9	34.3	27.8	20.8	17.2	NA	7.4	12.2	NA	15.7	NA
Ophthalmoplegia	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-
Nystagmus	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-
Ataxia	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-
Altered mental state	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Severe amnesia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
MMSE scores after treatment	28	NA	21	15	25	28	29	22	24	20	19	28	30
1st CSF total tau level (pg/ml)	1827	732	1108	1308	385	1048	912	875	554	929	1995	363	1755
2nd CSF total tau level (pg/ml)	142	128	247	51	260	147	149	113	282	217	NA	NA	NA

NA, not available; WE, Wernicke's encephalopathy; CSF, cerebrospinal fluid; MMSE, Mini-Mental State Examination.

immunosorbent assay (ELISA, Innogenetics, Ghent, Belgium) according to the manufacturer's instructions. CSF total tau  $\leq 200$  pg/ml was considered normal; total tau  $\geq 400$  pg/ml was considered abnormal.

With the additional informed consent of each patient and/or family, we performed follow-up lumbar puncture for analysis of CSF tau in 10 of the 13 WE patients during the chronic stage of the disease. We could not perform follow-up in 3 WE patients because 2 had been discharged and 1 did not consent. For this study, we defined the chronic stage as the state in which all WE symptoms except amnesia had vanished. We administered the Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975) during the chronic stage of WE. The mean duration between baseline lumbar puncture and follow-up lumbar puncture was  $169.1 \pm 59.8$  days (range; 88 to 272 days).

#### Statistical Analyses

Statistical calculations were performed using an SAS package (Statistical Analysis System; SAS Institute, Inc., Cary, NC). Continuous variables were compared by Student's *t*-test or ANOVA. Probability differences with *p*-values of less than 0.05 were considered statistically significant.

### RESULTS

Mean total tau levels in CSF were  $1060.9 \pm 531.3$  pg/ml in acute WE,  $157.1 \pm 92.4$  pg/ml in WD,  $137.4 \pm 59.9$  pg/ml in KS, and  $704.9 \pm 400.9$  pg/ml in AD (Fig. 1). Total tau neither correlated with clinical severity (number of WE symptoms) nor reflected the scores from MMSE performed during the chronic stage. One-way ANOVA for individual comparison of total tau in acute WE with total tau in WD, KS and chronic WE showed that in the patients with acute WE, total tau was significantly higher ( $p < 0.0001$ ) than in groups of alcohol-dependent patients with other diagnoses. CSF total tau levels in acute WE were also significantly higher than those in AD ( $p = 0.036$ ). On follow-up, we found that in all 10 WE patients' reassessed, total CSF tau levels in the chronic stage of WE had declined from baseline (Fig. 2) to a mean of  $173.6 \pm 74.2$  pg/ml.

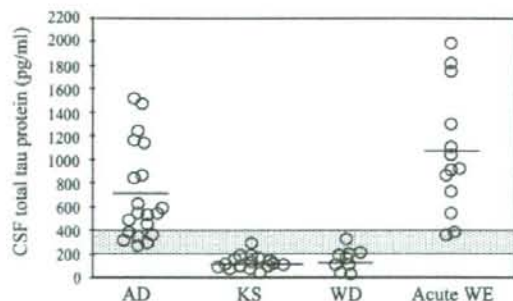


Fig. 1. CSF total tau levels in subjects with Alzheimer's disease ( $n = 20$ ), Korsakoff syndrome ( $n = 16$ ), alcohol withdrawal delirium ( $n = 9$ ), and acute Wernicke's encephalopathy ( $n = 13$ ). Highlighted band indicates borderline levels of total tau for a particular diagnosis. Horizontal bars indicate mean levels of total tau for each diagnostic group. AD, Alzheimer's disease; KS, Korsakoff syndrome; WD, alcohol withdrawal delirium; WE, Wernicke's encephalopathy.

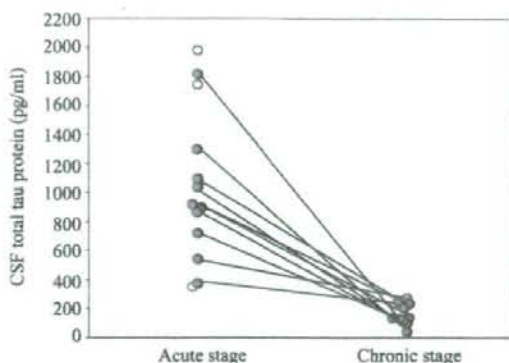


Fig. 2. Changes in CSF total tau levels as acute Wernicke's encephalopathy progressed to chronic WE (mean follow-up time,  $169.1 \pm 59.8$  days). Patients with acute WE who did not undergo follow-up lumbar puncture for evaluation of CSF total tau during chronic WE are represented by open circles.

Mean p-tau<sub>181</sub> levels in the CSF of the 20 AD patients ( $71.8 \pm 25.2$  pg/ml; range, 33 to 119 pg/ml) was significantly higher than the  $32.1 \pm 11.3$  pg/ml (range, 18 to 54 pg/ml) found in patients with acute WE ( $p < 0.0001$ ; Fig. 3). In contrast, A $\beta$ 42 was significantly higher in acute WE than in AD:  $646.1 \pm 244.2$  pg/ml versus  $395.2 \pm 156.2$  pg/ml, ranging from 317 to 1037 pg/ml in acute WE and from 222 to 797 pg/ml in AD ( $p = 0.0013$ ; Fig. 4).

### DISCUSSION

In this study, we found that: (1) total tau levels in CSF were elevated in acute WE, but had declined at follow-up; (2) CSF p-tau<sub>181</sub> levels were lower in acute WE than in AD, while A $\beta$ 42 levels were higher in acute WE than in AD; and (3) total tau was not elevated in WD or in KS. These results

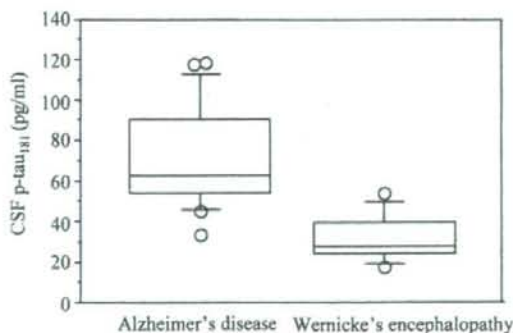


Fig. 3. CSF p-tau<sub>181</sub> levels in acute Wernicke's encephalopathy and Alzheimer's disease. The horizontal lines within the boxes indicate median values, and the upper and lower hinges of the boxes indicate the 75th and 25th percentiles, respectively. The limit lines depict range; outliers are represented by open circles. AD, Alzheimer's disease; WE, Wernicke's encephalopathy.