

変数	オッズ比 (95%CI)	p 値
世代(30)	1.95 (1.22-3.11)	0.005
世代(35)	1.42 (0.87-2.31)	0.159
性別(男性)	3.74 (1.06-13.20)	0.040
喫煙	1.07 (0.80-1.44)	0.656
飲酒量 (0~14)	0.31 (0.57-1.20)	0.308
飲酒量 (14~30)	0.68 (0.44-1.05)	0.083
飲酒量 (30<)	0.80 (0.50-1.28)	0.349
ALT	0.99 (0.98-1.01)	0.669
γGTP	1.01 (1.00-1.01)	0.004
BMI	1.58 (1.50-1.68)	<0.001
高血圧	1.42 (1.04-1.94)	0.026
高血糖	1.38 (0.84-2.26)	0.202
脂質異常	1.71 (1.24-2.36)	0.001

表5 メタボリックシンドローム発症に関連する因子

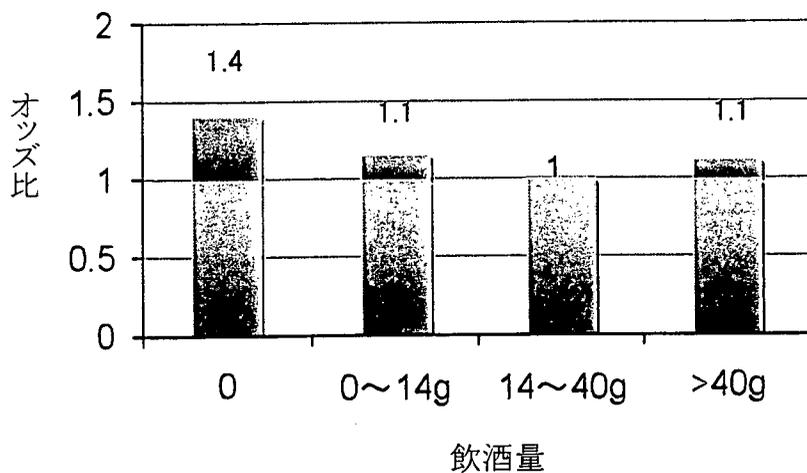


図1 メタボリックシンドローム発症に及ぼす飲酒の影響

変数	オッズ比(95%CI)	p 値
年齢	0.93 (0.87-0.99)	0.048
BMI	1.10 (1.02-1.27)	0.017
喫煙	0.89 (0.42-1.91)	0.777
飲酒量	1.00 (0.99-1.01)	0.519
フラッシュ(+)	0.49 (0.22-1.07)	0.075

表 6 ALT 高値と関連する因子

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」  
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、飲酒と動脈硬化等を含む生活習慣病との関連を検討し、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。欧米を中心として少量飲酒者における心血管イベント発生抑制効果、いわゆる J カーブ効果が報告されているが、本邦における、特に基礎疾患有病者を対象とした飲酒の動脈硬化やメタボリックシンドロームに及ぼす影響を検討した報告は少ない。そこで、三重大学病院にて頸動脈エコー検査が施行された 706 例(平均年齢=68.3±10.8 歳、男/女=508/198 例、高血圧症/脂質代謝異常症/糖尿病の合併頻度が各々 83.7/68.1/63.7%)を対象に、飲酒量と基礎疾患合併率やメタボリック因子、更には血液検査所見や頸動脈エコー検査所見との関係を検討した。その結果、飲酒量と肥満度、中性脂肪値、尿酸値、血清鉄値、頸動脈における中膜内膜複合体厚(IMT)は正の相関関係にあり、更には飲酒量の増加に伴い虚血性疾患の発症率は有意の増加していた。以上の結果より、少量の適正飲酒における心血管イベント発生抑制効果は健常者に限定されるものかもしれない。既に基礎疾患を有する者においては 20g/日前後の少量の飲酒習慣であっても、それがメタボリックシンドロームや動脈硬化の進展に悪影響を及ぼしている可能性があり、より慎重な対応が求められる。

#### 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、脂質代謝異常症、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。

前述のごとく、少量飲酒者における心血管イベント発生抑制効果が多数報告されているが、その多くは欧米からのものであり、しかも健常者を対象とした population-based study である。本邦には遺伝的にアルデヒド脱水素酵素活性の低いものが多く、また既に心血管イベント等の基礎疾患有病者における飲酒の病態に及ぼす影響は不明である。そこで本研究では、動脈硬化 high risk group である基礎疾患有病者における飲酒とメタボリックシンドロームを中心とした動脈硬化性病変との関連を検討した (hospitalized-based study)。更に、断酒のメタボリックシンドロームや動脈硬化に及ぼす影響を検討するために、アルコール性臓器障害症例が集積する「三重県こころの医療センター」との共同研究を進めている。

## B. 研究計画・方法

### (研究1)

対象:2007年1月より2008年8月までに三重大学附属病院にて頸動脈エコー検査が施行された706例(平均年齢=68.3±10.8歳、男/女=508(72.0%)/198例)。

方法:上記患者において飲酒量を問診にて聴取。同時に様々な動脈硬化性因子やメタボリック因子(既往/現疾患名、身長/体重、血圧、各種血液検査所見、頸動脈エコー所見)を測定し、飲酒量との関連を検討した。

### (研究2)

対象:2009年2月より断酒目的にて「三重県こころの医療センター」に入院し

た問題飲酒者39例(平均年齢=49.1±9.5歳。男/女=36(92.3%)/3例)。

方法:上記患者において断酒後経時的に、身長/体重/ウエスト周囲径、血圧、各種血液検査所見、腹部CT検査、頸動脈エコー検査を施行し、その経時的変化を検討した。

### (倫理面への配慮)

本研究への参加にあたり、対象者には十分な説明を行い、個人情報取り扱いを厳格にすることを確認した上で書面にて同意を取得した。なお、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

### (研究1)

対象症例は高率に基礎疾患を合併していた(糖尿病/高血圧症/脂質代謝異常症/高尿酸血症/虚血性心疾患/脳虚血発作=63.7%/83.7%/68.1%/33.4%/30.3%/19.7%)。全く飲酒をしないものが388例(55.0%)であるのに対し、飲酒者を飲酒量ごと3群に分けると、1日当りのエタノール摂取量20g以下/20~60g/60g以上=121例(17.1%)/148例(19.8%)/57例(8.1%)であった。

飲酒量と各因子との関係を検討すると、

1. 飲酒量の増加(飲酒せず/1日当りのエタノール摂取量20g以下/20~60g/60g以上)に伴い、肥満者の頻度(BMI>25:16.2%/24.0%/28.6%/22.8%)や、高尿酸血症(29.1%/36.4%/44.3%/52.9%)・虚血性心疾患(25.5%/29.8%/37.1%/40.4%)・脳虚血発作(15.7%/

17.4%/ 25.7%/ 28.1%)の罹患率は増加していた。

2. 飲酒量と中性脂肪値 ( $r=0.112$ ,  $P=0.0040$ )、尿酸値 ( $r=0.131$ ,  $P=0.0008$ )、ヘモグロビン値 ( $r=0.235$ ,  $P<0.0001$ )、血清鉄値 ( $r=0.277$ ,  $P=0.0001$ )、血清フェリチン値 ( $r=0.318$ ,  $P<0.0001$ )は有意な正の相関関係にあった。
3. 飲酒量の増加(飲酒せず/1日当りのエタノール摂取量 20g 以下/20~60g/60g 以上)に伴い、頸動脈エコー検査所見の悪化(mean IMT : 0.881mm/0.839mm/0.975mm/0.952mm)を認めた。

以上より、動脈硬化 high risk group においては少量の飲酒であっても動脈硬化をより進展させる因子となる可能性が示唆された。

#### (研究 2)

2010年1月の時点で39例の対象症例をentryしている。今後、更に症例を集積し、データを解析する予定である。

#### D. 考察

アルコール摂取量と虚血性心疾患発生頻度の間にはいわゆるJカーブを認めるとされ、少量飲酒の抗動脈硬化作用が報告されてきたが、これは健常者に限定されるものかもしれない。今回の我々の検討においては少なくとも既に基礎疾患を有する動脈硬化 high risk group においては、明らかな飲酒によるJカーブ効果は認めず、むしろ飲酒量と多くの動脈硬化性因子やメタボリック因子に正の相関関係を認めた。特に20~60g/日と軽度から中程度の飲

酒者においても明らかに頸動脈エコー検査における動脈壁の肥厚を認め、更に虚血性疾患の有病率も増加していた。どれぐらいのrisk患者にどれほどの飲酒が適正かは更なる検討が必要であるが、少なくとも動脈硬化 high risk 患者における飲酒には、より慎重な対応が求められる。

飲酒の動脈硬化に及ぼす影響の多くは、その基盤に存在するメタボリックシンドロームへの影響を介するものかもしれない。本検討の結果、飲酒量の増加は、肥満・中性脂肪・尿酸値などと明らかに相関していた。更に飲酒量と血清鉄やフェリチン値との相関は興味深い。以前よりアルコール摂取は、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ことが知られていた。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ており、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可能性がある。

より詳細に動脈硬化性疾患やメタボリックシンドロームに及ぼす飲酒習慣の影響を検討するために、現在 prospective に断酒後の上記因子の変化を「三重県こころの医療センター」と共同で検討している。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Hara N, Iwasa M, Iwata K, Miyachi H, Tanaka H, Takeo M, Fujita N, Kobayashi Y, Takei Y. Value of the extracellular water ratio for assessment of cirrhotic patients with and without ascites. Hepato Res 2009; 39:

- 1072-9.
2. Iwasa M, Hara N, Miyachi H, Tanaka H, Takeo M, Fujita N, Kobayashi Y, Kojima Y, Kaito M, Takei Y. Patients achieving clearance of HCV with interferon therapy recover from decreased retinol-binding protein 4 levels. J Viral Hepat 2009; 16: 716-23.
  3. Sugimoto R, Fujita N, Tomosugi N, Hara N, Miyachi H, Tanaka H, Takeo M, Nakagawa N, Iwasa M, Kobayashi Y, Kaito M, Takei Y. Impaired regulation of serum hepcidin during phlebotomy in patients with chronic hepatitis C. Hepatol Res 2009; 39: 619-24.
  4. 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; 18: 424-32.
  5. 藤田尚己, 竹井謙之. NASH肝発癌における肝内酸化的DNA障害の関与とその発生機序. 消化器科 2009; 48: 113-21.
  6. 藤田尚己, 竹井謙之. 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)における肝組織内8-OHdG量よりみた体内鉄過剰の意義. アルコールと医学生物学 2009; 28: 122-28.
  7. 藤田尚己, 竹井謙之. 脂肪化による肝発癌のメカニズム. 治療学 2009; 43: 1092-6.
  8. 藤田尚己, 竹井謙之. 肝疾患における鉄代謝異常. 成人病と生活習慣病 2009; 39: 418-25.
  9. 岩佐元雄, 竹井謙之. NAFLDにおける臓器間代謝連繋の不均衡. 医学のあゆみ 2009; 229: 1125-9.
  10. 岩佐元雄, 竹井謙之. 飲酒とメタボリックシンドローム. Anti-aging medicine 2008; 4: 462-7.
2. 学会発表
1. 藤田尚己, 田中秀明, 竹井謙之. 肝内酸化的DNA障害よりみた非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)からの肝発癌の検討. 第95回日本消化器病学会総会 2009.
  2. 藤田尚己, 竹尾雅樹, 竹井謙之. 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)進展における鉄過剰の関与. 第95回日本消化器病学会総会 2009.
  3. 藤田尚己, 竹井謙之. 飲酒習慣の動脈硬化性因子に及ぼす影響の検討. 第44回日本アルコール・薬物医学会学術集会 2009.
  4. 藤田尚己, 田中秀明, 竹井謙之. 肝内酸化的DNA障害量よりみたNASHからの肝発癌の特徴と発癌率の推計. 第13回日本肝臓学会大会 2009.
  5. 藤田尚己, 伊藤正明, 竹井謙之. 頸動脈エコー検査施行者における肝障害に関与する因子の解析. 第13回日本肝臓学会大会 2009.
  6. Fujita N, Takei Y. Influence of alcohol consumption on atherosclerosis in the hospitalized-based population. 1st APSAAR Congress (Korea) 2009.
  7. 藤田尚己, 竹尾雅樹, 竹井謙之. 非アルコール性脂肪性肝炎の病態進展における鉄過剰の関与. 第38回日本肝臓学会西部会 2009.

厚生労働科学研究費補助金(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事業)

分担研究報告書

肝細胞癌患者の実態に関する全国アンケート調査集計

東京女子医科大学消化器内科教授 橋本悦子

研究要旨；わが国の肝細胞癌症例における脂肪性肝障害（アルコール性、非アルコール性）・基礎肝疾患不明例の位置付け、それらの症例と生活習慣病の関与の実態解明を目的として、全国アンケート調査を施行した。2006年4月～2009年3月に入院診断された肝細胞癌患者を集積し、1)基盤となる肝疾患の実態調査 2)アルコール性・非アルコール性脂肪肝障害 (NAFLD) 関連・原因不明の各肝細胞癌各症例の個別調査 を検討した。  
<結果> 1) 104施設から12707例の肝細胞癌（男性68%）が報告された。肝細胞癌成因の内訳は、B型14%、C型66%、B+C型4%、アルコール性7%、NAFLD関連2%、原因不明5%、その他2%であった。2)1779例の個別調査票によるアルコール性、NAFLD関連、原因不明の比較では、アルコール性で発癌年齢が若く女性の頻度が低く肝硬変合併頻度が高く、NAFLD関連で肥満・2型糖尿病・メタボリック症候群の頻度が高かった。肝発癌と飲酒量・肥満の程度との関連を中心に更なる詳細な検討を予定している。

A. 研究目的

わが国では非ウイルス性肝障害を基盤にした肝細胞癌が増加し、その増加の主たる原因は非アルコール性脂肪性肝障害 (NAFLD) とされる。脂肪性肝障害は、アルコール性と NAFLD から成り、NAFLD は、メタボリック症候群の肝病変とされる。わが国では肥満や生活習慣病患者数の増加に伴い NAFLD も急増し最も頻度の高い肝疾患となった。非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) は NAFLD のうち進行する病態である。NAFLD とアルコール性肝障害は、それぞれの病態の差異が論じられるが、両者の合併例も少なくない。また、原因不明の慢性肝疾患の中に、断酒後のアルコール性肝障害や病態進行に伴い脂肪肝が消失した burned-out NASH が数多く含まれている。「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」の研究班において、わが国の肝細胞癌症例における脂肪性肝障害（アルコール性、非アルコール性）・原因不明例の位置付け、それらの症例と生活習慣病との関与の実態を解明することを目的として、今回の検討を行った。

B. 研究方法

日本消化器病学会認定施設ならびに関連施設を対象に、2006年4月-2009年3月の期間中に入院して診断した肝細胞癌患者に関して以下に示す(1)(2)のアンケート調査を施行した(図1)；

- 1) 肝細胞癌の基盤となる肝疾患の実態
  - 2) アルコール性・NAFLD 関連・原因不明の肝細胞癌の各症例の個別調査
- 成因診断の定義は、アルコール性は常習飲酒家の定義以上の飲酒歴を持つ患者、

NAFLD 関連は肝炎ウイルスや自己免疫など既知の疾患は否定されアルコール性と診断できる飲酒歴はなく過去に何らかの画像診断で脂肪肝指摘歴のあるもの（肝生検施行の有無は問わない）、原因不明は既知の肝障害が否定されアルコール性とも NAFLD 関連とも診断されない例とした。統計学的検討は、比率はカイ 2 乗検定、数値は Kruskal-Wallis 検定を用いて解析し、p 値が 0.05 未満を有意差ありとした。（倫理面への配慮）

本研究では、ヒトゲノム・遺伝子情報は取り扱わない。全ての症例に関するデータは症例番号のみで管理され個人情報収集していない。解析用データファイルはアクセスにパスワードを設け、管理責任者を決めて管理した。

## C. 研究結果

### 1) 肝細胞癌の基礎肝疾患

全国 1306 施設にアンケート調査依頼を送付し、104 施設からアンケート回答が得られ、回答率は 8%であった。肝細胞癌 12707 例（男性 68%）についての回答が集積された。肝細胞癌の成因は、B 型 14%、C 型 66%、B+C 型 4%、アルコール性 7%、NAFLD 関連 2%、原因不明 5%、その他 2%であった。

### 2) アルコール性・NAFLD 関連・原因不明の肝細胞癌の各症例の個別調査

アルコール性 921 例、NAFLD 関連 272 例、原因不明 586 例の総計 1779 例の個別調査表が得られた。図 2 にアルコール性、NAFLD 関連、原因不明の成因別年齢分布を示す。概ね 50 歳以降に分布し、各群の症例数最多の年齢は、アルコール性では NAFLD 関連や原因不明より若かった。表 1 に、アルコール、NAFLD 関連、原因不明の成因別

肥満・生活習慣病・肝硬変の頻度を示す。特徴は、アルコール性で女性が少なく（アルコール性 4% vs NAFLD 関連 38%、原因不明 37%）肝硬変合併率が高く（77% vs 56%、48%）、NAFLD 関連で肥満（NAFLD 関連 67% vs アルコール性 38%、原因不明 37%）・2 型糖尿病（72% vs 47%、42%）・メタボリック症候群（59% vs 18%、10%）の頻度が高く、全検討項目について 3 群に有意差を認めた。次に表 2 に成因別肝細胞癌診断時年齢・body mass index (BMI)・臨床検査値を示す。特徴は、アルコール性は肝細胞癌診断時年齢が若く（アルコール性 67 歳 vs NAFLD 関連 71 歳、原因不明 72 歳） $\gamma$  GTP 高値（130IU/l vs 65IU/l, 64IU/l）で、NAFLD 関連で BMI 高値（NAFLD 関連 27.5 vs アルコール性 23.5, 原因不明 23.0）で、 $\alpha$ -フェトプロテインを除く全検討項目において 3 群に有意差を認めた。なお、成因別男女の有病率の差は認めたが、アルコール・NAFLD 関連、原因不明の 3 群全てで、病態に性差はなかった。

## D. 考察

我が国では近年肝炎ウイルスを基盤とする肝細胞癌が減少し、全肝細胞癌症例の約 85%が肝炎ウイルス関連と報告される。今回の全国アンケート調査では、肝細胞癌症例の 84%がウイルス性、16%が非ウイルス性で、そのうち 9%が脂肪性肝障害を基礎とし、原因不明が 5%であった。当院の肝細胞癌の成因内訳の変動に関する 1986 年～1995 年と 1996 年～2005 年の比較検討では、非ウイルス性が 9%から 19%、アルコール性が 7%から 12%、NAFLD 関連が 1%から 4%、原因不明が 1%から 3%と増加した。この原因として、最近の抗ウイルス治療の進歩によりウイルス性肝

炎の予後が改善し肝硬変・肝細胞癌への進行が抑制され、相対的に非ウイルス性肝疾患を基礎とする肝細胞癌が増加したことが主因と考える。また、近年の生活習慣病の急増を受け全 NAFLD 症例数が増え、結果として肝細胞癌の基礎肝疾患としての NAFLD が増加傾向にあると推定される。今回のアンケート調査では NAFLD 関連は全肝細胞癌症例中 2%に留まり、当院の集計値 4%より低い。これは、肝線維化進行例では脂肪肝の画像診断が困難であることより NAFLD と診断されず原因不明となる症例があり、一方当科では原因不明の肝障害例、特に肝線維化が疑われる症例で積極的に組織診を施行し NASH を診断しているためと考える。今後 NAFLD 関連肝細胞癌の重要性が益々増加すると予想され、高リスク群の拾い出し・早期診断による予後の改善は急務である。

性差に関しては、成因別に男女の有病率に差は認められたが、病態の進行に性差の影響は見出せなかった。アルコール性では飲酒量が同等の場合女性では肝障害が進行しやすく男性より短期間・少飲酒量で肝硬変に至ること、NAFLD の病態進行に性差が影響することが示唆されている。今後、肝細胞癌における飲酒と肝発癌に関し性差の観点からも詳細に検討していきたい。

今回のアンケート調査の問題点として、アルコール性、NAFLD 関連、原因不明の 3 群の分類が必ずしも明瞭でないこと、飲酒の実態や飲酒量・体重の過去からの推移が詳細不明例が多いことが挙げられる。NAFLD の診断基準には曖昧な点があり、NAFLD における飲酒量はエタノール換算 1 日 20g 以下とされるがコンセンサスは得られていない。一方、アルコール性はエ

タノール換算 1 日 80g 以上であり、アルコール性、NAFLD 関連のどちらにも分類されない脂肪性肝障害が存在する。そして、過去に大量飲酒し、現在は禁酒あるいは大幅に節酒している症例の取り扱いに一定の基準がない。本邦において BMI30 以上の肥満者は約 250 万人で、1 日エタノール換算 120g 以上（日本酒換算で 1 日約 5 合以上）の大酒者数とほぼ同数程度と推計され、アルコール性と NAFLD の両要素を併せ持つ症例は数多いと考えられる。また、肥満・高脂肪食はアルコール性肝硬変の危険因子とされる。一方、NAFLD において適量の飲酒は肝病態進行を抑止するとの報告もある。今回の調査をとおり、飲酒開始期間・飲酒量・断酒期間・生活習慣病合併（肥満の程度や合併疾患数・罹患期間やインスリン治療との関連など）と肝細胞癌発症との関連について、更に詳細な検討を予定している。

#### E. 結論

全国アンケート調査による 12707 例の集計の結果、アルコール性は 921 例（全肝細胞癌集計数の 7%）、NAFLD 関連は 272 例（2%）、原因不明は 586 例（5%）であった。個別調査票によるアルコール性、NAFLD 関連、原因不明の比較では、アルコール性で発癌年齢が若く女性の頻度が低く肝硬変合併頻度が高く、NAFLD 関連で肥満、2 型糖尿病・メタボリック症候群の頻度が高かった。非ウイルス性肝疾患の肝細胞癌合併の高リスク群を明らかにすることは効率的な肝細胞癌の拾い出しを可能にし患者の予後改善に繋がると期待され、更に詳細な検討を要する。

#### F. 謝辞

今回のアンケート調査にご協力いただいた、下記施設に深謝いたします。

JR 東京総合病院消化器内科、さいたま市立病院内科、ハートライフ病院消化器内科、愛生会山科病院、愛知医科大学消化器内科、愛知県済生会病院消化器内科、愛媛大学第3内科、杏林大学消化器内科、医誠会病院消化器内科、永寿総合病院、遠軽厚生病院、横須賀共済病院、横浜市立大学消化器内科、横浜総合病院内科、王子総合病院消化器科、岡山済生会総合病院、肝属郡医師会立病院放射線科、関東労災病院、亀田総合病院消化器内科、菊川市立総合病院内科、久留米大学病院消化器内科、宮崎大学医学部第2内科、京都府立与謝の海病院消化器科、近畿大学医学部消化器内科、熊本大学消化器内科、群馬大学医学部附属病院第1内科、古河赤十字病院、公立学校共済組合近畿中央病院消化器内科、公立昭和病院消化器内科、広島大学病院消化器代謝内科、弘前大学消化器内科、高知医療センター、国立がんセンター中央病院、国立国際医療センター国府台病院 肝炎・肝臓科、国立病院機構京都医療センター、佐賀大学肝臓内科、済生会横浜市南部病院消化器内科、済生会川口総合病院消化器内科、埼玉医科大学病院消化器内科・肝臓内科、埼玉協同病院消化器内科、埼玉社会保険病院内科、三重大学消化器内科、三菱京都病院、三菱重工業㈱長崎造船所病院内科、山形大学第2内科、山梨大学医学部東邦大学医療センター大森病院消化器内科、徳島大学病院消化器・移植外科、日本医科大学消化器内科、日本大学医学部附属板橋病院消化器肝臓内科、熱海病院、柏市柏病院、八王子消化器病院、浜松医科大学肝臓内科、福岡赤十字病院肝臓内

第1内科、市立横手病院消化器内科、市立函館病院消化器内科、鹿児島市立病院、鹿児島大学消化器内科、秋田大学附属病院内科、順天堂大学医学部消化器内科、小野市民病院内科、昭和大学藤が丘病院消化器内科、昭和大学病院消化器内科、松下記念病院消化器科、松江生協病院内科、消化器科久保病院、湘南台病院消化器科、常滑市民病院、心臓病センター榊原病院外科、新潟県立吉田病院内科、新潟大学医歯学総合病院消化器内科、新古賀病院消化器内科、新津医療センター病院、神戸朝日病院、聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院消化器内科、千葉大学医学部附属病院消化器内科、川崎医科大学消化器内科、川崎市立多摩病院消化器肝臓内科、倉敷中央病院消化器内科、相川内科病院消化器内科、相模原病院、多摩南部地域病院、大阪警察病院、大阪市立大学医学部附属病院肝胆膵内科、大阪大学消化器内科、大阪南医療センター消化器科、大阪労災病院消化器内科、大分大学医学部消化器内科、長崎県上五島病院、長崎市立病院成人病センター内科、長崎大学病院消化器内科、長野県立木曾病院、鳥取大学第2内科・消化器内科、帝京大学医学部附属溝口病院第4内科、島根大学肝臓内科、東京医科歯科大学消化器内科、東京厚生年金病院内科、東京女子医科大学消化器内科、東京女子医科大学東医療センター、東京都健康長寿医療センター内科、東芝病院消化器内科、科、福岡大学病院消化器内科、福島県立医科大学消化器内科、兵庫医科大学内科学肝胆膵科、霧島市立医師会医療センター、明和病院外科、有田胃腸病院消化器内科

(順不同)

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

図1 肝細胞癌患者の実態調査 アンケート用紙・個別調査票

<p>国立がん研究センター がん対策情報センター          がん登録・統計部 がん登録課          〒100-8385 東京都千代田区千代田 1-1-1          がん登録課 がん登録係          TEL: 03-5263-5511          FAX: 03-5263-5512          E-mail: gan-choo@ncic.go.jp</p> <p>調査票番号: _____          患者氏名: _____          性別: _____          年齢: _____          生年月日: _____          住所: _____          郵便番号: _____</p> <p>※ 調査票の記入は、患者様ご自身の記入が望ましいです。          記入が難しい場合は、医師や看護師、薬剤師、保健師、登録看護師等に記入を依頼してください。</p> <p>1. 性別</p> <p>2. 年齢</p> <p>3. 生年月日</p> <p>4. 住所</p> <p>5. 郵便番号</p> <p>6. 氏名</p> <p>7. 氏名</p> <p>8. 氏名</p> <p>9. 氏名</p> <p>10. 氏名</p> <p>11. 氏名</p> <p>12. 氏名</p> <p>13. 氏名</p> <p>14. 氏名</p> <p>15. 氏名</p> <p>16. 氏名</p> <p>17. 氏名</p> <p>18. 氏名</p> <p>19. 氏名</p> <p>20. 氏名</p> <p>21. 氏名</p> <p>22. 氏名</p> <p>23. 氏名</p> <p>24. 氏名</p> <p>25. 氏名</p> <p>26. 氏名</p> <p>27. 氏名</p> <p>28. 氏名</p> <p>29. 氏名</p> <p>30. 氏名</p> <p>31. 氏名</p> <p>32. 氏名</p> <p>33. 氏名</p> <p>34. 氏名</p> <p>35. 氏名</p> <p>36. 氏名</p> <p>37. 氏名</p> <p>38. 氏名</p> <p>39. 氏名</p> <p>40. 氏名</p> <p>41. 氏名</p> <p>42. 氏名</p> <p>43. 氏名</p> <p>44. 氏名</p> <p>45. 氏名</p> <p>46. 氏名</p> <p>47. 氏名</p> <p>48. 氏名</p> <p>49. 氏名</p> <p>50. 氏名</p> <p>51. 氏名</p> <p>52. 氏名</p> <p>53. 氏名</p> <p>54. 氏名</p> <p>55. 氏名</p> <p>56. 氏名</p> <p>57. 氏名</p> <p>58. 氏名</p> <p>59. 氏名</p> <p>60. 氏名</p> <p>61. 氏名</p> <p>62. 氏名</p> <p>63. 氏名</p> <p>64. 氏名</p> <p>65. 氏名</p> <p>66. 氏名</p> <p>67. 氏名</p> <p>68. 氏名</p> <p>69. 氏名</p> <p>70. 氏名</p> <p>71. 氏名</p> <p>72. 氏名</p> <p>73. 氏名</p> <p>74. 氏名</p> <p>75. 氏名</p> <p>76. 氏名</p> <p>77. 氏名</p> <p>78. 氏名</p> <p>79. 氏名</p> <p>80. 氏名</p> <p>81. 氏名</p> <p>82. 氏名</p> <p>83. 氏名</p> <p>84. 氏名</p> <p>85. 氏名</p> <p>86. 氏名</p> <p>87. 氏名</p> <p>88. 氏名</p> <p>89. 氏名</p> <p>90. 氏名</p> <p>91. 氏名</p> <p>92. 氏名</p> <p>93. 氏名</p> <p>94. 氏名</p> <p>95. 氏名</p> <p>96. 氏名</p> <p>97. 氏名</p> <p>98. 氏名</p> <p>99. 氏名</p> <p>100. 氏名</p>	<p>国立がん研究センター がん対策情報センター がん登録課          〒100-8385 東京都千代田区千代田 1-1-1          TEL: 03-5263-5511          FAX: 03-5263-5512          E-mail: gan-choo@ncic.go.jp</p> <p>調査票番号: _____          患者氏名: _____          性別: _____          年齢: _____          生年月日: _____          住所: _____          郵便番号: _____</p> <p>1. 性別</p> <p>2. 年齢</p> <p>3. 生年月日</p> <p>4. 住所</p> <p>5. 郵便番号</p> <p>6. 氏名</p> <p>7. 氏名</p> <p>8. 氏名</p> <p>9. 氏名</p> <p>10. 氏名</p> <p>11. 氏名</p> <p>12. 氏名</p> <p>13. 氏名</p> <p>14. 氏名</p> <p>15. 氏名</p> <p>16. 氏名</p> <p>17. 氏名</p> <p>18. 氏名</p> <p>19. 氏名</p> <p>20. 氏名</p> <p>21. 氏名</p> <p>22. 氏名</p> <p>23. 氏名</p> <p>24. 氏名</p> <p>25. 氏名</p> <p>26. 氏名</p> <p>27. 氏名</p> <p>28. 氏名</p> <p>29. 氏名</p> <p>30. 氏名</p> <p>31. 氏名</p> <p>32. 氏名</p> <p>33. 氏名</p> <p>34. 氏名</p> <p>35. 氏名</p> <p>36. 氏名</p> <p>37. 氏名</p> <p>38. 氏名</p> <p>39. 氏名</p> <p>40. 氏名</p> <p>41. 氏名</p> <p>42. 氏名</p> <p>43. 氏名</p> <p>44. 氏名</p> <p>45. 氏名</p> <p>46. 氏名</p> <p>47. 氏名</p> <p>48. 氏名</p> <p>49. 氏名</p> <p>50. 氏名</p> <p>51. 氏名</p> <p>52. 氏名</p> <p>53. 氏名</p> <p>54. 氏名</p> <p>55. 氏名</p> <p>56. 氏名</p> <p>57. 氏名</p> <p>58. 氏名</p> <p>59. 氏名</p> <p>60. 氏名</p> <p>61. 氏名</p> <p>62. 氏名</p> <p>63. 氏名</p> <p>64. 氏名</p> <p>65. 氏名</p> <p>66. 氏名</p> <p>67. 氏名</p> <p>68. 氏名</p> <p>69. 氏名</p> <p>70. 氏名</p> <p>71. 氏名</p> <p>72. 氏名</p> <p>73. 氏名</p> <p>74. 氏名</p> <p>75. 氏名</p> <p>76. 氏名</p> <p>77. 氏名</p> <p>78. 氏名</p> <p>79. 氏名</p> <p>80. 氏名</p> <p>81. 氏名</p> <p>82. 氏名</p> <p>83. 氏名</p> <p>84. 氏名</p> <p>85. 氏名</p> <p>86. 氏名</p> <p>87. 氏名</p> <p>88. 氏名</p> <p>89. 氏名</p> <p>90. 氏名</p> <p>91. 氏名</p> <p>92. 氏名</p> <p>93. 氏名</p> <p>94. 氏名</p> <p>95. 氏名</p> <p>96. 氏名</p> <p>97. 氏名</p> <p>98. 氏名</p> <p>99. 氏名</p> <p>100. 氏名</p>	<p>国立がん研究センター がん対策情報センター がん登録課          〒100-8385 東京都千代田区千代田 1-1-1          TEL: 03-5263-5511          FAX: 03-5263-5512          E-mail: gan-choo@ncic.go.jp</p> <p>調査票番号: _____          患者氏名: _____          性別: _____          年齢: _____          生年月日: _____          住所: _____          郵便番号: _____</p> <p>1. 性別</p> <p>2. 年齢</p> <p>3. 生年月日</p> <p>4. 住所</p> <p>5. 郵便番号</p> <p>6. 氏名</p> <p>7. 氏名</p> <p>8. 氏名</p> <p>9. 氏名</p> <p>10. 氏名</p> <p>11. 氏名</p> <p>12. 氏名</p> <p>13. 氏名</p> <p>14. 氏名</p> <p>15. 氏名</p> <p>16. 氏名</p> <p>17. 氏名</p> <p>18. 氏名</p> <p>19. 氏名</p> <p>20. 氏名</p> <p>21. 氏名</p> <p>22. 氏名</p> <p>23. 氏名</p> <p>24. 氏名</p> <p>25. 氏名</p> <p>26. 氏名</p> <p>27. 氏名</p> <p>28. 氏名</p> <p>29. 氏名</p> <p>30. 氏名</p> <p>31. 氏名</p> <p>32. 氏名</p> <p>33. 氏名</p> <p>34. 氏名</p> <p>35. 氏名</p> <p>36. 氏名</p> <p>37. 氏名</p> <p>38. 氏名</p> <p>39. 氏名</p> <p>40. 氏名</p> <p>41. 氏名</p> <p>42. 氏名</p> <p>43. 氏名</p> <p>44. 氏名</p> <p>45. 氏名</p> <p>46. 氏名</p> <p>47. 氏名</p> <p>48. 氏名</p> <p>49. 氏名</p> <p>50. 氏名</p> <p>51. 氏名</p> <p>52. 氏名</p> <p>53. 氏名</p> <p>54. 氏名</p> <p>55. 氏名</p> <p>56. 氏名</p> <p>57. 氏名</p> <p>58. 氏名</p> <p>59. 氏名</p> <p>60. 氏名</p> <p>61. 氏名</p> <p>62. 氏名</p> <p>63. 氏名</p> <p>64. 氏名</p> <p>65. 氏名</p> <p>66. 氏名</p> <p>67. 氏名</p> <p>68. 氏名</p> <p>69. 氏名</p> <p>70. 氏名</p> <p>71. 氏名</p> <p>72. 氏名</p> <p>73. 氏名</p> <p>74. 氏名</p> <p>75. 氏名</p> <p>76. 氏名</p> <p>77. 氏名</p> <p>78. 氏名</p> <p>79. 氏名</p> <p>80. 氏名</p> <p>81. 氏名</p> <p>82. 氏名</p> <p>83. 氏名</p> <p>84. 氏名</p> <p>85. 氏名</p> <p>86. 氏名</p> <p>87. 氏名</p> <p>88. 氏名</p> <p>89. 氏名</p> <p>90. 氏名</p> <p>91. 氏名</p> <p>92. 氏名</p> <p>93. 氏名</p> <p>94. 氏名</p> <p>95. 氏名</p> <p>96. 氏名</p> <p>97. 氏名</p> <p>98. 氏名</p> <p>99. 氏名</p> <p>100. 氏名</p>
---	---	---

図2 成因別 年齢別症例数

n=1755

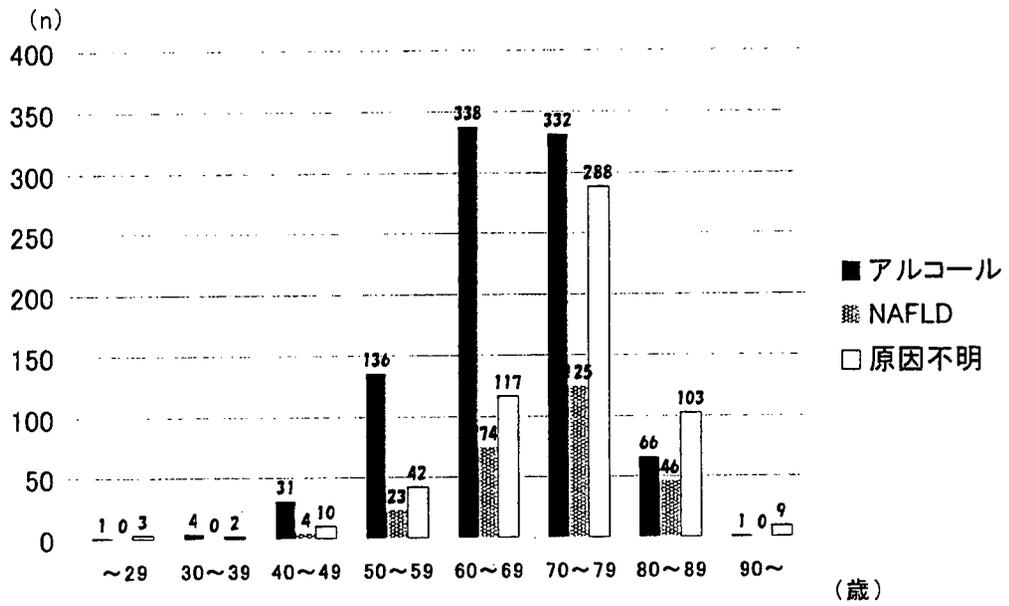


表1 成因別 性・生活習慣病・肝硬変の頻度

	アルコール性	NAFLD	原因不明	p値
女性の頻度	4	38	37	<0.0001
肥満 (BMI>25)	38	67	37	<0.0001
高度肥満 (BMI>30)	6	23	8	<0.0001
2型糖尿病	47	72	42	<0.0001
高血圧	42	62	46	<0.0001
脂質異常症	13	36	16	<0.0001
メタボリック症候群	18	59	10	<0.0001
肝硬変	77	56	48	<0.0001

(%)

表2 成因別の特徴 —年齢・BMI・臨床検査値—

	アルコール性	NAFLD	原因不明	p値
HCC診断時年齢(歳)	67	71	72	<0.0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.5	27.5	23.0	<0.0001
アルブミン (g/dl)	3.6	3.8	3.7	0.001
総ビリルビン (mg/dl)	1.1	0.9	0.9	<0.0001
AST (IU/l)	41	38	38	0.001
ALT (IU/l)	35	35	33	0.03
γ GTP (IU/l)	130	65	64	<0.0001
FBS (mg/dl)	107	112	100	<0.0001
HbA1c (%)	6.1	6.3	6.0	<0.0001
血小板数 (x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	13	15	16	<0.0001
α FP (ng/ml)	45	58	60	0.524

中央値で表示

厚生労働科学研究費補助金（環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

（分担）研究年度終了報告書

重症型アルコール性肝炎の実態と予後についての研究

堀江 義則 永寿総合病院内科部長

**研究要旨【背景】**わが国におけるアルコールの総消費量は、戦後著明な増加を示してきた。1990年以降は横ばいから、最近では若干の減少傾向を示すものの、全肝疾患におけるアルコール性肝障害の比率は増加している。重症型アルコール性肝炎(SAH)は、肝性脳症、肺炎、急性腎不全、消化管出血などの合併や、エンドトキシン血症などを伴い、好中球を中心とした炎症細胞浸潤と強い肝細胞変性を認め、劇症肝炎と同様に予後不良な疾患であり、1992年の集計では生存率は23.8%であった。しかし、2003年度の集計では、生存率は66.6%と著明に改善した。生存例では、ほとんどの例で集学的治療がなされており、早期からの血漿交換(Plasma Exchange :PE)や白血球除去療法(CAP)などの施行が重要であると考えられるが、12例での解析であり、十分な検討がされたとはいえない。

**【目的、方法】**今回、ステロイド、PE、CAPなどの集学的治療日本消化器病学会認定、関連施設1234施設に対して2004-2007年度に入院したSAHについてのアンケートを行い、プロトロンビン時間(PT)や白血球数などの血液データや治療効果について、生存例と死亡例で有意差があるか検討した。

**【結果】**62例のSAH症例を検討し、生存例は39例で生存率は62.9%であった。生存例でCAPの施行率が高く、消化管出血、腎不全などの合併率が低かった。生存例39例中13例、死亡例23例中6例にPEが施行されており、生存例と死亡例でPEの施行率に差はなかった。また、PE施行例において、死亡例では消化管出血を合併した例が6例中5例と多く、入院時の血液検査で白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 以上の症例においてCAPの未施行の6例全例で死亡している。一方、CAPを受けた10例はすべて生存例であった。PTが5日で回復する例は予後が良い一方で、白血球数や血清総ビリルビン(TB)値、クレアチニン値が高い例、血小板数の低い例で生存率が低く、死亡例では消化管出血やDICの頻度も高かった。白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 以上の症例においても生存率が低かったが、合併症の頻度は生存例と死亡例で差がなかった。CAPの施行率は、白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 以上の生存症例が23例中10例に対し、17例の死亡例全例でCAPは施行されていなかった。血小板数低値は、治療法による生存率に影響を与えなかった。

**【結語】**SAH症例62例中19例でPEが施行されており、PE施行例で救命率62%と比較的良好な救命率であり、PEはSAHに有効な治療法と考えられる。しかし、PE施行例でも死亡例があり、PEの施行は重要だがPE単独でのこれ以上の救命率の向上は難しいと考えられた。白血球高値症例ではCAPを施行するなど、患者背景にあわせた集学的治療が必要と考えられた。

一方、PE未施行例でも一定の救命率があり、白血球数、PTやTB値などの推移をみて、PEやCAPなど集学的治療の施行を検討すべきと考えられた。また、合併症として、消化管出血、腎不全、DICなどの合併症は死亡につながるリスクファクターであり、その予防と早期発見、早期治療が重要である。

A. 緒言

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、それに伴って大量飲酒者（一日平均アルコール量として150ml以上、日本酒換算5合

半以上) の数も増加し、現在は約 240 万人いるものと推測される。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。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あ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<sup>4)</sup>。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。

アルコール性肝障害は、一般的には禁酒により改善する疾患であるが、一部の疾患は不可逆的であるのみならず、禁酒後も進行し、重篤で予後不良である。重症型アルコール性肝炎 (severe alcoholic hepatitis: SAH) は、アルコール性肝炎の中で、肝性脳症、肺炎、急性腎不全、消化管出血などの合併や、エンドトキシン血症などを伴い、禁酒しても肝腫大は持続し、多くは 1 ヶ月以内に死亡するものをさす。プロトロンビン時間は 50% 以下で著しい多核白血

球増加をみる。組織学的には多数のマロリー体の出現と強い肝細胞変性、壊死などがみられるのが特徴であり、劇症肝炎と同様に予後不良な疾患である。近年、本邦のアルコール性肝障害において、この SAH 例の増加が認められるため、この疾患への対応が急務と考えられる。

1992 年の検討では、生存率が 23.8% と極めて予後不良であったが、1998-2002 年の検討でも SAH 患者 86 例中生存例が 28 例 (33.6%) で、死亡例が 58 例 (66.4%) ときわめて予後不良な疾患と考えられた。しかし、2003 年度の検討では、生存例が 8 例で、死亡例が 4 例で、生存率は 66.7% と著明に改善した (図)。血漿交換 (PE)、血液 (濾過) 透析、白血球除去療法 (CAP) などの集学的治療の施行率の上昇が、生存率の改善に関与していることが推察される。しかし、症例数が少なく、十分な検討がされたとはいえない。

## B、 方法

今回われわれは、全国の日本消化器病学会認定施設、関連施設併せて 1234 施設に対して平成 16-19 年度 (平成 16 年 4 月～平成 20 年 3 月) に入院した SAH 患者を含むアルコール性肝障害患者についてアンケートを行った。重症型アルコール性肝炎患者については、劇症肝炎に準じた臨床データ (血液検査データ、合併症、飲酒量など) の追跡調査を実施し、

予後予測因子につき生存例と死亡例との間で臨床データを比較検討した。また、ステロイド、PE、CAPなどの治療効果についても、生存例と死亡例で治療法別に検討を行った。生存例と死亡例における身体所見、合併症などの有無、治療法による効果などの相異については乖二乗検定を用い、年齢や血液検査データなどはStudent t-test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、 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、回答のあった施設は 99 施設で、回答率は約 8%であった。重症型アルコール性肝炎を経験した施設は 29 施設で、62 症例の臨床データが寄せられた。生存例が 39 例で、死亡例が 23 例で、生存率は 62.9%であった (図)。

### (2) 年齢、男女比、飲酒様式と理学所見

SAH 患者の生存例、死亡例、それぞれの患者背景では、死亡例の平均年齢が 50.8 歳と生存例の 47.4 歳に対して高い傾向にあった。性差については、男性 47 例、女性 15 例で、女性の比率が 24%であった。男性 47 例中 18 例 (38%) が死亡、女性 15 例中 5 例 (33%) が死亡と性差による有意差は認めなかった。男性では死亡例の平均年齢が 54.7 歳と生存例の 50.3 歳に

対して有意に高かったが、女性では死亡例 39.3 歳、生存例 39.0 歳と差がなかった。男性の方が高齢であった。

### (3) 血液検査所見

SAH 診断時の血液検査所見では、血清総ビリルビン値 (TB) やクレアチニン値 (Cr) は死亡例で高かった (表 1)。白血球数 (WBC) や PT 値には差がなかった。診断後 5 日目の値を比較すると、生存例では PT 値が改善しており、死亡例では依然として有意に PT が延長していた。生存例に比して死亡例で、TB が高値であり、血小板数 (PLT) は低値であった (表 1)。

### (4) 合併症と治療法

合併症の有無から比較すると、SAH 患者の死亡例では、生存例より消化管出血、腎不全、disseminated intravascular coagulation (DIC) の合併が有意に多かった (表 2)。治療に関しては、生存例と死亡例で PE、血液 (濾過) 透析、副腎皮質ステロイド投与などの施行率に差はなく、CAP は生存例でのみ施行されていた。WBC  $10,000/\text{mm}^3$  以上、Hb 10 g/dl 以下、TB 10 mg/dl 以上、PLT  $15 \times 10^4/\text{mm}^3$  以下、PLT  $10 \times 10^4/\text{mm}^3$  以下の症例数の割合は、生存例と死亡例で有意差を認めなかった。

生存例 39 例中 13 例、死亡例 23 例中 6 例に PE が施行されており、生存例と死亡例で PE の施行率に差

はなかったが、PE 施行例において、死亡例では消化管出血を合併した例が 6 例中 5 例と多く、DIC の合併も死亡例で多かった(表 3)。入院時の血液検査で白血球数  $10,000/\text{mm}^3$  以上の症例において、CAP が施行された 5 例全例で救命されているのに対し、CAP の未施行の 6 例全例で死亡していた(表 3)。PE を施行された例と施行されていない例の合併症の合併率を比較すると、PE 未施行例で腎不全と DIC の合併が死亡例で多かったが、PE を施行された例と施行されていない例の間で生存例と死亡例での合併症の合併率に有意差はなかった(表 4)。

CAP については、生存例 39 例中 10 例 CAP が施行されており、死亡例では施行例がいなかった(表 5)。また、CAP 施行例の合併症の合併率は、全症例の合併率と有意差はなく、Hb  $10\text{ g/dl}$  以下の症例はむしろ多い傾向にあった(80%)。PLT  $15 \times 10^4/\text{mm}^3$  以下の比率は差がなかった。入院時の血液検査で白血球数  $10,000/\text{mm}^3$  以上の症例において、CAP 施行の 10 例全例で救命されていた(表 5)。

#### D、 考察

SAH は、劇症肝炎と同様に予後不良な疾患である。この疾患の予後を改善するには、早期発見と早期の治療開始が不可欠である。我々の以前の検討では、SAH 患者 86 例中生存例が 28 例(33.6%)で、死亡例

が 58 例(66.4%)ときわめて予後不良な疾患と考えられた。2003 年度の検討では、生存例が 8 例で、死亡例が 4 例で、生存率は 66.7%と著明に改善していた。今回、2004-2007 年度に入院した SAH 患者 62 症例の臨床データを検討し、生存例が 39 例、死亡例が 23 例で、生存率は 62.9%と 2003 年度の検討と同等の救命率で、それ以前の救命率より有意に高く、近年の集学的治療の施行率の上昇が、生存率の改善に与していることが検証しえたと考えられる。

SAH 患者の生存例、死亡例、それぞれの年齢では、死亡例の平均年齢は 50.8 歳と生存例の 47.4 歳に対して若干高い傾向にあったが( $P < 0.1$ )、男性に限ると死亡例の平均年齢は 54.7 歳と生存例の 50.3 歳に対して有意に高かった( $P < 0.05$ )。女性例では生存例 39.0 歳、死亡例 39.3 歳と生存例と死亡例で差はないが、生存例、死亡例ともに男性より若かった。症例数の性差については、男性 47 例、女性 15 例で、女性の比率が 24%あり、アルコール性肝硬変の女性の比率がおおよそ 10%程度であることと比較しても、SAH は女性に発症しやすいことが示唆される。また予後への性差の影響は今後の検討では認めなかった。

表 1 に示すように診断時の血液所見は、TB と Cr 以外には差はなく、生存例で軽症例が多いのではなく、集学的治療の施行によって救命率が上昇していることを示唆していると考えられる。しかし、CAP

以外の集学的治療の施行率に差がない（表 2）ことを考えあわせると、死亡例では集学的治療の効果が少なく、早期に死亡する例が多いことが推察される。表 1 の診断 5 日目のデータにあるように、集学的治療の施行の有無にかかわらず 5 日目で PT や TB が正常値方向に回復する例では予後がよく、逆に血小板が低下してくるような例では予後が悪い。早期からの積極的な治療介入が重要と考えられる。

SAH 診断時の血液検査所見では、血小板数は生存例と死亡例で有意差を認めず、血小板数平均値も  $13.9 \times 10^4/\text{mm}^3$  あった。このことから、文部省科学研究費補助金総合研究（高田班）にあるように、末期肝硬変は今回の症例からは除外されており、肝硬変の有無は予後には有意な影響を与えていないと考えられた。PE や CAP などの集学的治療の有無により、その後の生存率が修飾されたことと、症例が少なくばらつきが多かったために、WBC や PT で有意差を認めなかった。しかし、TB や Cr 値は死亡例で有意に高かった。生存例と死亡例で、診断時に WBC  $10,000/\text{mm}^3$  以上、Hb 10 g/dl 以下、TB 10 mg/dl 以上、PLT  $15 \times 10^4/\text{mm}^3$  以下、PLT  $10 \times 10^4/\text{mm}^3$  以下の症例数の割合は、生存例と死亡例で有意差を認めなかったが、TB 10 mg/dl 以上の割合は死亡例で高い傾向にあり ( $P < 0.1$ )（表 2）、TB の高値は予後に影響があると考えられる。CAP は生存例で施行率が高く、WBC

高値例の予後を CAP が改善した可能性が示唆された。一方、腎不全（Cr 高値）例は死亡例で多いのに対し透析の施行率は生存例と死亡例で有意差がなく、腎不全（Cr 高値）例には血液持続濾過透析が有効である可能性が示唆された。

合併症の有無から比較すると、SAH 患者の死亡例では、生存例より消化管出血、腎不全、disseminated intravascular coagulation (DIC) の合併が有意に多かった（表 2）。治療に関しては、生存例と死亡例で PE、血液（濾過）透析、副腎皮質ステロイド投与などの施行率に差はなかった（表 2）。集学的治療の向上のみで、SAH をすべて救命することは難しいと考えられる。実際、生存例 39 例中 13 例、死亡例 23 例中 6 例に PE が施行されており、生存例と死亡例で PE の施行率に差はなかった。PE 施行例において、死亡例では消化管出血を合併した例が 6 例中 5 例と多く、DIC の合併も死亡例で多かった（表 3）。このことから、PE 単独では消化管出血や DIC を伴う死亡例の救命率を上げることは難しいことが示唆される。消化管出血や DIC を起こす以前に治療を開始する必要がある。

また、PE 施行例でかつ入院時の血液検査で白血球数  $10,000/\text{mm}^3$  以上の症例において、CAP が施行された 5 例全例で救命されているのに対し、CAP の未施行の 6 例全例で死亡していた（表 3）。このように PE

単独では白血球高値の死亡例の救命率を上げることは難しいことが示唆されるが、CAP との組み合わせで救命率を上げられる可能性がある。アルコール性肝障害、特に肝炎の進展には、WBC の関与、特に WBC の肝類洞、終末肝静脈枝への膠着が関与していることが報告されている。PT が比較的保たれている例では、WBC の肝への膠着を抑制するため、CAP が推奨される。

今回の検討では、CAP 施行例の合併症の合併率は、全症例の合併率と有意差はなく、Hb 10 g/dl 以下の症例はむしろ多い傾向にあった (80%) が、白血球高値例のうち CAP 施行の 10 例全例で救命されていた (表 5)。白血球高値例には、PE 施行より前に CAP を検討すべきと思われる。

## E、結語

SAH 症例 62 例中 19 例で PE が施行されており、PE 施行例で救命率 62% と比較的良好的な救命率であった。しかし、PE 施行例でも死亡例があり、PE の施行は重要だが PE 単独でのこれ以上の救命率の向上は難しいと考えられた。白血球高値症例では、血漿交換に加え白血球除去療法を施行するなど、患者背景にあわせた集学的治療が必要と考えられた。

一方、PE 未施行例でも一定の救命率があり、白血球数、PT や TB 値などの推移をみて、PE や白血球除

去療法など集学的治療の施行を検討すべきと考えられた。また、合併症として、消化管出血、腎不全などの合併症は死亡につながるリスクファクターであり、その予防と早期発見、早期治療が重要である。

今回の集計をもとに、高田班での診断基準の問題点を改定した重症型アルコール性肝炎の診断基準 (案) を作成した (表 6)。救命率は改善され、「多くは 1 ヶ月以内に死亡する病態」という表現を省き、「肝性脳症、感染症、急性腎不全、消化管出血など多臓器不全を合併すると予後不良である」とした。合併症がなく、禁酒のみで血液データや臨床症状が回復する例は予後良好であり、除外した。末期肝硬変を除外するため、「特に明らかな肝萎縮例は除く」と明記した。

重症型アルコール性肝炎の治療指針 (案) を作成した (表 7)。合併症がなく、禁酒のみで血液データや臨床症状が回復する例を重症型アルコール性肝炎から除外したが、合併症のある例や、PT の延長や TB の上昇が著しく生命予後に影響を与える可能性が高いと判断される場合は、禁酒による効果を判定する期間を設けず、速やかに治療介入すべきであり、治療指針に明記した。白血球除去療法の有効性が示唆され、白血球数  $10,000/\text{mm}^3$  以上の症例では、白血球除去療法を推奨した。白血球除去療法が効果ない場合や白血球数低値例で、PT30%以下または T-Bil