

上島 弘嗣

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石井 裕 正、樋口 進、上島 弘嗣	アルコールと健康に関する保健指導マニュアル.	石井 裕正	アルコールと健康に関する保健指導マニュアル.	太平社	東京	2010	

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
Nakamura Y, et al.	Alcohol intake and 19-year mortality in diabetic men: NIPPON DATA80	Alcohol	43(8)	635-41	2009

坪内 博仁

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
今村也寸 志、宇都浩 文、 桶谷真	脂肪肝は内臓脂肪の指標になりえるか.	飯田三雄	消化器病学の進歩—原点から未来への情報発信—	日本消化器病学会	東京	2009	23-26
宇都浩文、 上村修二、 坪内博仁	肝疾患の血清プロテオミクスを用いた診断	林紀夫、日比紀文、上西紀夫、下瀬川徹	Annual Review 消化器	中外医学社	東京	2009	200-208

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
Takami Y, Uto H, Tamai T, Sato Y, Ishida Y, Morinaga H, Sakakibara Y, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Nakajima T, Okanoue T, Tsubouchi H	Identification of a novel biomarker for oxidative stress induced by hydrogen peroxide in primary human hepatocytes using the 2-nitrobenzenesulfonyl chloride isotope labeling method	Hepatol Res	in press	in press	2010
宇都浩文、田ノ上 史郎、坪内博仁	非アルコール性脂肪肝炎：NASH	臨床栄養	114	737-742	2009

宇都浩文、呉 建、坪内博仁	NASH の診断 1～バイオマーカー～	治療学	43	1059-1064	2009
---------------	---------------------	-----	----	-----------	------

渡辺哲

書籍 なし
雑誌 なし

竹井 謙之

書籍 なし

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
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	Hepatol Res	39	1072-9	2009
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	16	716-23	2009
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	39	619-24	2009
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	18	424-32	2009
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	48	113-21	2009
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	アルコールと医学生物学	28	122-28	2009
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	43	1092-6	2009
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	39	418-25	2009

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	229	1125-9	2009
岩佐元雄, 竹井謙之.	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	4	462-7.	2008

橋本 悦子
書籍 なし

雑誌 なし

堀江 義則
書籍 なし

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
Horie Y, Kikuchi M, Yamagishi Y, Rumiko R, Ebinuma H, Saito H, Kato S, Ishii H, Hibi T, and Han JY.	Effect of a herbal medicine on fatty liver in rats fed ethanol chronically.	Jpn. J. Alcohol & Drug Dependence	39	636-648	2009
堀江義則, 山岸由幸, 菊池真大, 斉藤英胤, 加藤眞三, 石井裕正, 日比紀文	飲酒の肝硬変への影響 -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
菊池真大, 山岸由幸, 菊池真大, 斉藤英胤, 石井裕正, 日比紀文, 堀江義則, 加藤眞三	非B非Cアルコール性肝疾患における 良性結節と肝細胞癌の鑑別	アルコールと医学 学生物学	28	105-110	2009
堀江義則, 菊池真大, 梅田瑠美子, 山岸由幸, 斉藤英胤, 加藤眞三, 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 学生物学	28	86-93	2009
堀江義則, 石井裕正, 山岸由幸, 海老沼浩利, 菊池真大, 梅田瑠美子, 斎藤英胤, 加藤眞三, 日比紀文	わが国におけるアルコール性肝硬変の 実態とその進展因子に関する検討	肝臓	11	507-513	2009

堀江 義則	Emergency 実践ガイド アルコール中毒	内科	103	1558-1562	2009
堀江 義則、石井裕正	特集：肝疾患を生活習慣から考える I. アルコール性肝障害の最近の動向 1) 病因、病態の新しい展開	成人病と生活習慣病	39	338-346	2009
堀江 義則	アルコール性肝障害の現状と問題点	総合臨床	58	1824-1826	2009

下瀬川 徹
書籍 なし

雑誌 なし

横山 顕
書籍 なし

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
Yokoyama A, Kumagai Y, Yokoyama T, Omori T, Kato H, Igaki H, Tsujinaka T, Muto M, Yokoyama M, Watanabe H	Health risk appraisal models for mass screening for esophageal and pharyngeal cancer: an endoscopic follow-up study of cancer-free Japanese men. Cancer Epidemiol	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev	18	651-5	2009

玉木 武
書籍 なし

雑誌 なし

Ⅴ. 研究成果の刊行物・別刷

アルコール性肝疾患とメタボリックシンドローム その相互関係に関する一考察

石井裕正*1 堀江義則*2 山岸由幸*3 海老沼浩利*4

キーワード アルコール性肝疾患 メタボリックシンドローム 肥満 NAFLD・NASH

はじめに

アルコール性肝疾患(alcoholic liver disease, 以下 ALD) は多くの種類を数える肝疾患のなかでも、アルコール性飲料を自らの意志で習慣的に過剰摂取することにより発症する肝疾患であり、この点において他の肝疾患とは異なる特徴を有するものである。しかもアルコール性飲料は、広くグローバルに生活習慣として、日常生活に密着して頻用されている嗜好品であり、その過剰摂取に基づく肝疾患は世界各国で広く蔓延している重要な生活習慣病である。WHO の推計によると、世界的レベルで疾患の原因になっている因子(global disease burden)として、飲酒は高血圧と喫煙に次いで第3位にランクされている。さらにアルコールによる臓器障害は肝疾患のみにとどまらず、消化管疾患、膵疾患、循環器疾患、脳神経疾患、血液疾患など広く多臓器にわたる疾患を生ずる点が、医学的、社会的インパクトの大きいゆえんである。

本稿では ALD に関する基本的事項について述べるとともに、2008年4月より実施された特定健診・特定保健指導の中心になっているメタボリックシンドローム(metabolic syndrome, 以下 Met S) とアルコール摂取の影響についても考察を加えたい。

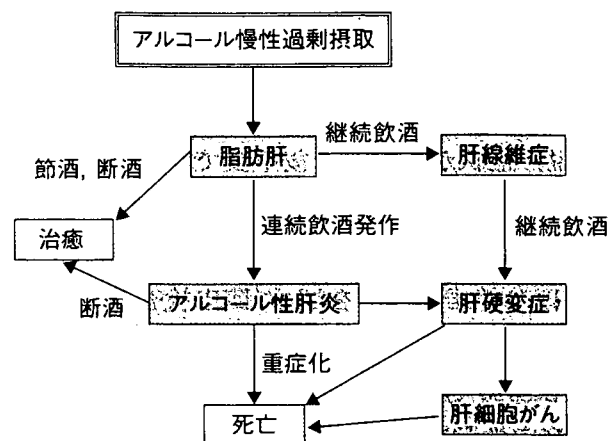


図1 アルコール性肝疾患の病型と進展形成

I. ALD の主要病型とわが国における特徴 (図1)

アルコールの慢性的過飲によって最初に生ずる疾患は脂肪肝であり、常習飲酒者〔通常エタノール量で60g/日以上を週5日以上飲んでいる人：日本酒では1日3合以上、ビールなら3本(中)以上、ウイスキー(シングル)6杯以上、ワインならグラス5杯以上/日〕では過半数の人に生ずるとされる。脂肪肝は肝細胞内に中性脂肪が蓄積する状態であり、そのために肝細胞が腫大し、類洞内を流れる血液の循環障害が生じて、細胞内の種々の代謝に悪影響を与える。近年、わが国でも食生活の欧米化により脂肪摂

Alcoholic Liver Disease and Its Relationship with Metabolic Syndrome

*1Hiromasa Ishii : Keio University School of Medicine, *2Yoshinori Horie : Department of Gastroenterology, Eiju General Hospital, *3Yoshiyuki Yamagishi, *4Hirotoishi Ebinuma : Division of Gastroenterology and Hepatology, Keio University School of Medicine

*1 慶應義塾大学名誉教授, *2 永寿総合病院内科部長 (消化器科), *3,4 慶應義塾大学医学部助教 (消化器内科)

取量が増え、過度の飲酒と過栄養の組み合わせにより脂肪肝の程度は進展し高度化する傾向が認められる。脂肪肝のときに認められる症状は、肝腫大とそれに伴う腹部膨満感、倦怠感程度であり無症状のことも少なくない。

アルコール性脂肪肝の状態にある人が急に飲酒量が増えて連続的な飲酒状態が持続（連続飲酒発作）すると、その10～20%にアルコール性肝炎が発症する（図1）。

臨床病状としては上腹部痛、黄疸、発熱、嘔吐、下痢などを認め、重症化すると肺炎、腎不全、消化管出血などを生じ、また高頻度に禁断（離脱）症状が出現し予後不良である。

病理組織学的には、肝細胞壊死と多核白血球浸潤、肝細胞の風船様腫大、胆汁うっ滞、肝細胞周囲の線維化などを認め、臨床検査成績では、高ビリルビン血症、AST優位の上昇（AST/ALT比の上昇）、 γ -GTPの著明増加、多核白血球増多、高中性脂肪血症、高尿酸血症などを認める。

一方、わが国では欧米に比べて、臨床的にはそれほど重症化せず、症状も比較的軽いが、継続的に飲酒を続けること（エタノール量で60g/日以上）により肝線維化が進み、アルコール性肝線維症を経て、肝硬変に至る例も少なくない。アルコール性肝硬変はアルコール依存症のうち10～30%に発症するとされているが、筆者らの症例検討では日本酒換算5合程度以上（エタノール量で100～120g/日以上）を約20年以上続けている大量飲酒者に好発する。しかし女性の場合は、その2/3程度の酒量で習慣性飲酒期間も12～15年程度で肝硬変に至る例も少なくない。また最近、筆者らが施行した全国調査の結果からは、アルコール性肝硬変は日本酒換算5合以上を約30年以上続けている人に多発し、女性の場合はその2/3の量で約20年程度で肝硬変に至る場合が多かった¹⁾。アルコール性肝硬変でもウイルス性肝炎の合併なしに肝細胞がんを発症する例も報告されている。

肝硬変全体のなかでアルコール性の占める比

■ HBV ■ HBV+Alc □ HBV+HCV ■ HBV+HCV+Alc
■ HCV □ HCV+Alc □ Alc □ その他

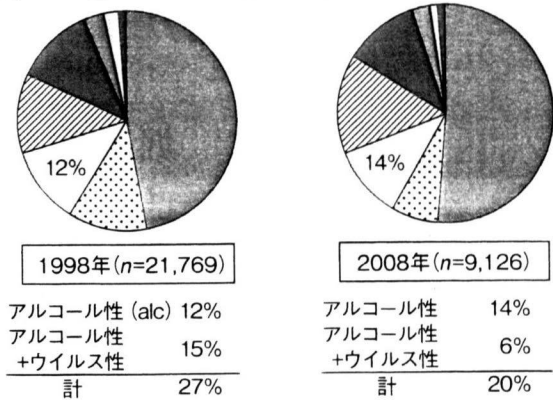


図2 肝硬変の成因におけるアルコール性の割合
（堀江義則他：飲酒の肝硬変進展への影響—C型肝炎とアルコール性肝硬変の関係について。日アルコール・薬物医学会誌2009；44：38-42より引用）

率は最近の調査では20%程度である²⁾（図2）。アルコール性肝硬変の予後に関しては、診断確定後ひとえに断酒を継続したかどうかにより大きく異なる。筆者らの経験では、飲酒継続群の生存率（4.4年後）が35%なのに対し、断酒群では88%であり、治療における断酒の重要性が明らかである。

II. ALDの治療の要点について

最も重要なことは断酒およびその継続、特にアルコール性肝炎、肝硬変患者の大部分はアルコール依存症に陥っているので節酒は困難であり、少しでも飲酒を許容すると元の大酒に戻る可能性が高いので、断酒を維持させることは困難なことが多い。

脂肪肝の場合は断酒して4週間ぐらいで改善し、肝腫大も縮小することが多い。アルコール性肝炎、肝線維症で腹痛、発熱、黄疸を認める場合は入院加療を要する。

重症型のアルコール性肝炎の場合は予後不良であり、集学的治療（人工肝補助装置など）が必要なことが多い。

肝硬変では非代償期は入院させ、他の原因に

よる肝硬変と同じ療法を行うが、代償期に移行させることを目標にして以後、断酒教育をする。アルコール依存症は乾杯の1杯だけで止めておくなどの節酒が不可能な病気であり、完全断酒をするよう生活指導する。これに対して、依存症がなければ、そして自分の病気がアルコールの過飲によるものであるとの理解が十分であれば、1日1合程度を許可し、週2日程度の非飲酒日を設定した節酒指導をする場合もある。

肝硬変の人や肝炎ウイルスの感染を合併している場合は断酒が必要である。

Ⅲ. ALDの発症進展に及ぼす諸因子 —特に栄養因子、肥満・過体重が その進展に及ぼす影響(表1)

ALDの発症機序については、1950年代までは、アルコール自体には直接的な毒性はなく、大量飲酒者に伴いがちな低栄養(蛋白やビタミンなどの摂取不良)が肝障害の主因であり、コリンやメチオニン投与によって予防できることが強調されていた。しかし1963年以後新しいアルコール投与方法が開発され、十分な栄養条件下でもアルコール投与を確実に行えば、実験的にアルコール性肝病変を作製することが可能であることが、ラット、マントヒヒ、そしてボランティアのヒトで証明され、脂肪肝から肝硬変に至る一連の肝病変はアルコールの直接作用によって発生することが証明された³⁾。

その後、ALDの発症メカニズムに関しては、多くの研究業績が積み重ねられて今日に至っているが、現在発症機序として、primary factor(主因子)およびその病態進展を修飾するsecondary factor(副因子)に分けて考えられている⁴⁾(表1)。その詳細は紙数の関係で他の文献を参考にされたい^{3,4)}。

本章では、ALDの進展に及ぼす栄養学的諸因子のうち、脂肪の量的変化の影響について述べたあと、ALDの進展に及ぼす過体重・肥満の

表1 アルコール性肝疾患の発症進展に関与する因子

主因子

アルコール代謝およびアセトアルデヒド酸化ストレス・脂質過酸化
エンドトキシン・サイトカイン(TNF- α など)
微小循環障害
低酸素状態
免疫反応

副因子

栄養因子(低蛋白、脂質、鉄、ビタミン欠乏)
過体重・肥満
性差
アルコール代謝関連酵素の遺伝子多型
(ADH, ALDH, CYP2E1)

(石井裕正:日内会誌2003;92:1623-1637より引用)

影響について述べる。

アルコールを摂取しているとき、食事中的脂肪量を増加していくと、それに従って肝中性脂肪量も増加することが知られている。

アルコールは、肝ミトコンドリアにおける脂肪酸の酸化を抑制し、さらに脂肪酸から中性脂肪の合成を促進するので、アルコール摂取時に脂肪分を摂取すると、脂肪摂取量に比例して脂肪肝の程度が増強される点に留意することが必要である³⁾。

さて、大量飲酒を長期間続けたときに肝硬変まで進展する例は10~30%といわれており、飲酒者によっては脂肪肝のままであったり、アルコール性肝炎や肝線維症の状態でとどまり、肝硬変に至らない例も少なくない。その差を生ずる背景因子として、性差、肥満や過体重の存在、肝炎ウイルスの合併の有無、アルコール/アセトアルデヒド代謝酵素の遺伝子多型の影響、免疫異常などが考えられているが、本稿では、ALDの修飾因子としての過体重・肥満因子について特に最近注目されているMet Sとの関連、あるいは非アルコール性脂肪性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD)および、非アルコール性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis; NASH)との関連より、考察する。Iturriagaら⁵⁾は、152例のアルコール依存症

患者の肝生検像を観察し、組織学的進行度と相関する因子として、飲酒期間と年齢と体重が重要であることを指摘し、特に過体重が進展するにつれてALDの程度も増強することを強調し、肥満はALD進展の危険因子であるとした。

さらに大規模な集団を対象にした臨床研究がフランスで実施されている。Naveauら⁶⁾は、1,604例のアルコール依存症の患者に肝生検を施行し、その病理組織像とALD進展の危険因子(年齢、性、過去5年間の1日飲酒量、習慣性飲酒期間および肥満度)との相関を解析し、肥満・過体重は、ALDのうち脂肪肝(402例)、アルコール性肝炎(119例)、肝硬変(608例)のいずれの病型でも独立した危険因子として、非肥満者に比べてそれぞれの肝病変が2.5倍、3倍、2.5倍進展しやすいことを報告した。

さらにRuhlら⁷⁾は13,580名の成人を対象に施行された国民健康栄養調査において、脂肪肝との関連因子としてアルコール摂取と肥満状態を抽出し、それらとASTおよびALTの上昇との関連を調査し、肥満および過体重の人は1日1~2杯(アルコール量で平均12~24g)のアルコール摂取でも、正常体重の人に比べて、明らかにASTおよびALT異常率が高値であることを報告した。このように近年肥満を伴うALDが増加し、過栄養状態がALDの各病態(脂肪肝、肝炎、肝線維症、肝硬変)の進展に深く関与することが明らかにされつつある。

そのメカニズムは必ずしも明らかではないが、注目しておきたい点は、肥満を伴ったALDでは、内臓脂肪から多量の遊離脂肪酸が肝に流入し、そのために肝ミクロソームのcytochrome P4502E1(CYP2E1)が誘導され、その結果反応性に富むフリーラジカルおよび脂質過酸化物が産生されて細胞傷害性を発揮するものと思われる⁸⁾。アルコール自体もよく知られているようにCYP2E1を誘導するため、アルコール由来の活性酸素種も増加させ、それらが相加的ないし相乗的に細胞傷害性を増加させることが考えら

れる。さらにアルコールと肥満は、ともに炎症性サイトカインであるTNF- α やMCP-1やインターロイキンを増加させることが細胞傷害に拍車をかけることも考えられる⁹⁾。

IV. メタボリックシンドローム (metabolic syndrome; Met S) における肝障害とNAFLD・ NASHの関係について

Met Sは1990年にWHOが提唱し、わが国においても2005年4月に関連8学会で協議して診断基準が提示された。その診断基準の詳細は省くが、腹囲が基準値を超えたうえで、血糖、血圧、血中脂質のうち2項目以上が異常を呈した場合にMet Sの診断が下される。Met Sは肥満、内臓脂肪蓄積、インスリン抵抗性がその病態の背景にあり、肝の脂肪蓄積(脂肪肝)および実質の壊死炎症、線維化などが加わった肝病変を合併することより、Met SとNAFLDおよびNASHとは深い因果関係にあり、NAFLDおよびNASHはMet Sの肝における一表現型であると考えられている。

しかし、Met Sにおける肝病変がすべてNAFLDおよびNASHになるわけではない。その理由の1つは、NAFLDおよびNASHと診断するには、アルコール摂取を否定(またはアルコール量1日20g以下の摂取に限定)する必要があるが、Met Sの診断を受けた人すべてが、非飲酒者ではないからである。特に米国では、今や人口の半分から2/3が過体重または肥満者であるといわれているが、このような状況下では、肥満関連の脂肪肝とアルコール性脂肪肝が合併している可能性が増加していることが推測されている⁷⁾。

肥満・過体重の人の肝病変は、周知のごとくALDで観察される所見とよく類似している。したがって肥満者の肝病変は、同時にアルコールの摂取量が多いと、その肝病変は相加的、相乗

的に進展する可能性があることは容易に推測できる。

一方、検診を受けた非飲酒者で Met S と判定された症例における肝機能障害の頻度は約 20% とされており、非飲酒者で非 Met S と判定された人における肝機能障害の頻度が約 4% であることを考慮すれば、オッズ比は 5.6 となり、Met S を NASH の予備群と見做すことができるとの報告もある¹⁰⁾。

今後、Met S における飲酒者と非飲酒者の実態を一層明らかにする必要性があり、NAFLD および NASH における飲酒の実態について、よりきめ細かな解析が必要であると考えられる。

V. Met S を有する人への飲酒指導について

アルコールはエネルギー源として、また種々の薬理作用を有する薬物として、生体のエネルギー代謝、脂質代謝、糖質代謝などに多彩な影響を及ぼすので、Met S の治療において「飲酒指導」は重要なポイントの 1 つになると考えられる。

これまでの報告によると、アルコールは Met S に対して、それほどの悪影響はみられず、アルコールの抗動脈硬化作用、HDL-C 上昇、血圧降下作用などの生体への良い効果が指摘されている^{11,12)}。しかし注意すべきは、アルコールの摂取量により影響が大きく異なってくることである。アルコールが良い影響を与えるのはあくまでも少量摂取の場合であり、血清中性脂肪や血糖値が良くコントロールされている場合、エタノール量で男性では 20~30g/日以下、女性では 10~20g/日以下で良い効果が認められ、それ以上摂取すると飲酒量の増加に比例して中性脂肪や血糖、血圧は上昇するといわれている。さらに飲酒習慣のない人にもこの量の飲酒を推奨するものではないことを強調しておきたい。

次に個々のケースによる飲酒指導の要点につ

いて述べる¹³⁾。

1. 絶対に飲酒してはいけない人

アルコール依存症およびアルコール性臓器障害が進行した状態にある人(肝硬変、慢性膵炎、心筋症など)、妊婦、未成年など、である。

2. 肥満とその傾向のある人への注意

アルコールは 1g で 7.1kcal のエネルギー価を有するが、アルコール飲料のなかにはそれ以外に糖質や、微量であるが蛋白やアミノ酸を含む飲料がある。ビール、日本酒、甘口のワインなどの発酵酒がその主なものであるが、これらの酒は同じアルコール量を有する他の蒸留酒などに比べてカロリー価が高い。たとえば、ビール中ビン(500ml)とウイスキーダブル 1 杯(60ml)はアルコール量ではほぼ同じ(20g)であるが、カロリー価はビール 210kcal に対して、ウイスキー 140kcal と大きな差があり、飲酒量が増えるにつれて摂取カロリーにも大きな差を生ずることになる。したがって、保健指導の際にもこの点に留意していくことが重要である¹³⁾。

3. 糖尿病における飲酒の問題点

アルコールの糖代謝へ及ぼす影響は多岐にわたっているが、実地臨床上、糖尿病患者のアルコール摂取の問題点は、生活習慣として慢性的にアルコール摂取をすることにより、食生活が乱れる可能性が高くなることである。体重 1kg 当たり 0.5~1g/日(体重 60kg の人でアルコール 30~60g/日)以上の継続的な飲酒は血糖コントロールを悪化させることが知られている。

さらに、糖尿病で血糖降下薬を服用している人の飲酒は一層嚴重な注意が必要である。なぜならば、慢性アルコール摂取は肝ミクロソームの薬物代謝酵素(CYP2E1)を誘導し、スルフォニール尿素薬の代謝速度を促進させ、薬効を短くするだけでなく、酪酐状態で十分な食事もとらずに血糖降下薬を服用すると、薬がアルコールと代謝競合し、薬理作用が遷延して低血糖を生ずる可能性があるからである。なお、高血圧

や高脂血症を有する患者への留意点については他論文¹³⁾を参照されたい。

まとめ

1. ALD は慢性の過剰飲酒により発症し、その病型には初期のアルコール性脂肪肝からアルコール性肝炎、肝線維症、肝硬変と習慣性飲酒の継続によって、より進行した病態へと進む。通常は慢性大量飲酒期間が20年以上続くと肝硬変に至る例が増加するが、女性ではより少ない量、より短い期間で肝硬変に至る。アルコール性肝硬変は肝硬変の原因の約20%を占める。治療の要点は断酒または大幅な節酒であり、肝硬変診断後の飲酒継続者の予後は不良である。
2. ALDの進展に悪影響を及ぼす諸因子のうち、性差、肝炎ウイルスの合併、免疫異常、アルコール代謝酵素の遺伝子多型、肥満・過体重の合併などが考えられているが、特に最近、肥満・過体重はALD進展の危険因子として注目されている。
3. Met Sは内臓脂肪蓄積、肥満、糖尿病などが病態の背景因子にあり、肝には脂肪肝や脂肪肝炎を合併し、一部は進行性に肝硬変に至る例もあるが、Met Sの人でアルコール摂取が多い場合には、肝病変の進行が一層促進されるので注意が必要である。

..... 文 献

- 1) 堀江義則, 石井裕正: アルコール性肝障害の最近の動向—病因・病態の新しい展開. 成人病と生活習慣病 2009; 39: 338-346.
- 2) 石井裕正, 三浦総一郎: 生活習慣を踏まえた肝疾患の動向. 成人病と生活習慣病 2009; 39: 327-337.
- 3) Lieber CS: Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. *Alcohol* 2004; 34: 9-19.
- 4) 石井裕正: アルコール性肝疾患—その発症機序と臨床. 日内会誌 2003; 92: 1623-1637.
- 5) Iturriaga H, Bunout D, Hirsch S, *et al*: Overweight as a risk factor or a predictive sign of histological liver damage in alcoholics. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 235-238.
- 6) Naveau S, Giraud V, Borotto E, *et al*: Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997; 25: 108-111.
- 7) Ruhl CE, Everhart JE: Joint effects of body weight and alcohol on elevated serum alanine aminotransferase in the United States population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1260-1268.
- 8) Lieber CS: CYP2E1: from ASH to NASH. *Hepatol Res* 2004; 28: 1-11.
- 9) Farrell GC, George J, Hall PM, *et al*: *Fatty liver disease: NASH and related disorders*. Blackwell Publishing, Bath, 2005; 281.
- 10) 西原利治, 小野正文, 大西三朗: NASHとメタボリックシンドローム. 日臨 2006; 64: 1165-1167.
- 11) Sozio MS, Chalasani N, Liangpunsakul S: What advice should be given to patients with NAFLD about the consumption of alcohol? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 18-19.
- 12) Liu L, Wang Y, Lam KS, *et al*: Moderate wine consumption in the prevention of metabolic syndrome and its related medical complications. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2008; 8: 89-98.
- 13) 石井裕正: アルコール制限の意義と方法. 日医雑誌 2007; 136(特1): S213-S216.

生活習慣を踏まえた肝疾患の動向



石井裕正

Ishii Hiromasa
慶應義塾大学名誉教授

三浦総一郎

Miura Soichiro
防衛医科大学校内科

- * 健診で増えている肝障害
- * アルコール消費量の推移と肝障害
- * 肝障害に性差はあるか
- * “休肝日”の必要性について
- * C型肝炎とアルコールの相互関係—酸化ストレス
- * 重症型アルコール性肝炎とは
- * アルコール性臓器障害患者への接し方
- * 最近注目の病態：NAFLDとNASH
- * NASH発症のためのセカンドヒットについて
- * NASHにおける飲酒の問題
- * NASHからの発癌は？
- * NASH・NAFLDの治療の基本
- * 薬物性肝障害における話題
- * 鉄に起因する酸化ストレスの重要性
- * 肝硬変症における栄養と Late evening snack

三浦 本日は慶應義塾大学名誉教授の石井裕正先生に『生活習慣を踏まえた肝疾患の動向』ということで、いろいろお話を伺いたいと思います。先生は肝臓の糖代謝、あるいは脂質代謝に関して長年にわたり研究なさっておられ、肝疾患、とくにアルコール性肝障害をはじめとする代謝性肝障害の日本の第一人者であられますので、興味深いお話を伺えるのではないかと考えております。

◆ 健診で増えている肝障害 ◆

三浦 先生は健康管理の仕事にも携わっておりますが、健診でみられる肝機能異常はどんな傾向がございますか。昔はウイルス性肝障害が多かったのですが、最近は生活習慣に関係する肝障害が増えているという話も聞きます。その辺はいかがでございますか。

石井 私は現在、企業の産業医もしていますが、昨年1年間の約1,000人のデータをみても、30歳代、40歳代を中心にしてALTの異常者が30～40%と、非常に多い。それらの人たちの肝炎ウイルスマーカーをみても100人に1人、いるか、い



石井氏

ないかです。とくに 40 歳代を中心にみますと、いわゆるメタボリックシンドロームに該当する例とその予備軍を合わせると 30% ぐらいになります。

やはりウイルス性の肝障害が減って、生活習慣に関連した肝障害—この場合は“肝障害”といってもトランスアミナーゼ値の異常で、それと同時にエコーを行うと、脂肪肝が増えていることがわかります(図 1)。

三浦 やはりメタボリックな疾患がかなり増えているということですね。

◆ アルコール消費量の推移と肝障害 ◆

三浦 肝障害を起こす一つの原因として、アルコールが何ととっても気になるのですが、最近、お酒を飲んでアルコール性の肝障害を起こす

方が日本では増えているのでしょうか。

石井 最近 2 年間、厚生労働省の科学研究費による研究班で日本消化器病学会の認定施設、および関連施設を対象にアルコール性肝障害を中心とした全国調査をしました。それをみますと、大学病院からのデータと市中病院からのデータではだいぶ差がありまして、第一線の市中病院のアルコール性肝障害の比率が明らかに高いという印象があります。大学病院からのデータでは必ずしも増えていません。

アルコールの消費量は日本では平成 12~13 年ぐらいがピークで、その後 6~7 年はプラトーから微減の状態が続いています。アルコールの消費量は確かに伸びてはいません。しかし、欧米では、米国、フランス、ドイツ、イギリスなどでは国民のアルコール消費量は 15 年ぐらい前から 15~20% 以上減っています。

われわれが一番指標にするのは、肝硬変の成因におけるアルコール性の頻度ですね。1998 年に重症型アルコール性肝炎の全国調査をしましたが、この時に肝硬変の成因調査も行われアルコール性の占める比率は 27% でした。その内訳は、純粋にアルコール性が 12~13%、HCV 陽性でアルコール性が加わっているものが 15% ぐらいありまして、その合計が 27% ということで、純粋のアルコールは 12% ぐらいですね。

地域別にみると、都道府県別のアルコール消費量とほぼ平行にアルコール性肝硬変の比率が

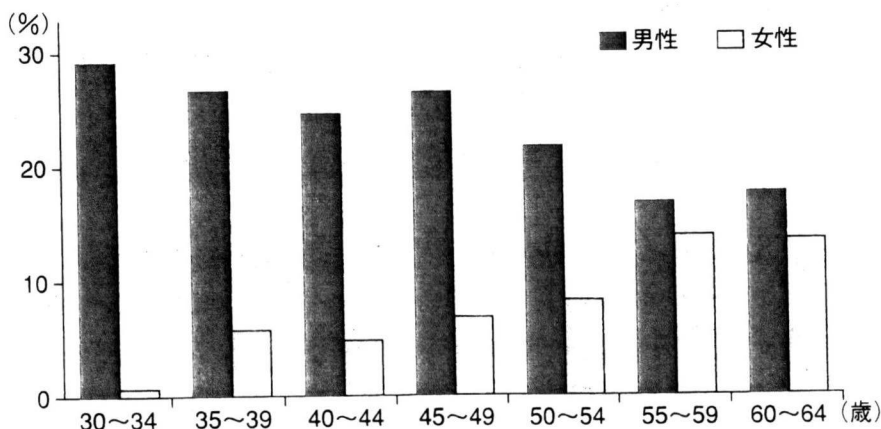


図 1 検診における脂肪肝の現状 (年齢別頻度)

(日本肝臓学会編：NASH・NAFLD の診療ガイド、文光堂、東京、2006)

変動するようです。けれども、ウイルスの患者に関しては西高東低ですが、アルコール性に関しては東高西低、つまり東北地方で頻度が高く30%を超える地方もありますが、中国・四国・中部地方では低いという傾向がはっきり出ています。

ところが、2007年度の全国調査のデータをみると、アルコール性肝硬変の占める比率が14%と、わずかですが上昇しています(図2)。それに対してウイルス性とアルコール性の合併は、以前は15%だったのが半分以下に減っています。やはりウイルス性肝炎・肝硬変患者の飲酒が肝障害の進行を速めることが周知されたせいもあるかもしれませんが、約8,000例の肝硬変の統計でそのようなデータが出ています。

三浦 アルコールに対する啓発活動が功を奏したということなのでしょうね。アルコールの消費量と肝障害は地域的に相関するというお話でした。ところで、アルコールをたくさん飲んでも肝機能にあまり影響しない人と、影響する人がいるのかどうか、その点はいかがでしょう。

石井 アルコールは広く五臓六腑にしみわたるわけで、いろいろな臓器障害が出てくる。高度の線維化と石灰化を伴ったアルコール性膵炎に罹患している人は、アルコール依存症といってもいいくらいの飲み方をしているても、肝臓は脂肪肝程度であるとか、アルコール依存症で典型的な小脳変



三浦氏

性による失調症のある人でも肝臓がそれほど侵されていないがその後断酒していても食道癌が発症した例など経験すると、まさにアルコールは多臓器障害をきたす典型例であることを痛感します。アルコールによって影響を受けない臓器はありませんが、個体感受性の違いによって影響を受ける臓器に相違が出てきます。その理由は栄養因子、アルコール代謝酵素の遺伝的多型性、喫煙の合併、飲酒パターンなどの影響により変わってくると思われれますが、まだ不明の部分が多いですね。

肝障害に性差はあるか

三浦 女性の方が飲むと悪いという話を聞きますが、女性の飲酒に関してはいかがですか。

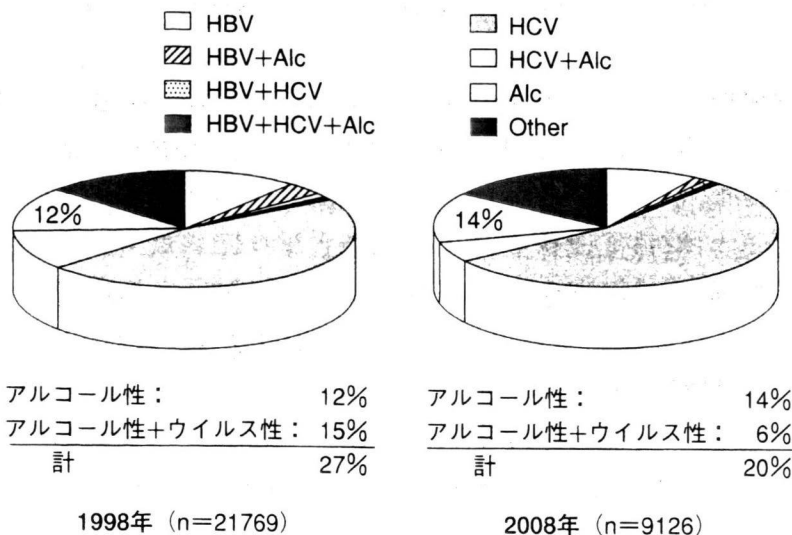


図2 肝硬変の成因におけるアルコール性の割合 (堀江義則, 他: 日本アルコール・薬物医学会誌 44: 38, 2009)

表 1 肝硬変症に至るまでの飲酒量と習慣飲酒期間の性差

性	例数	年齢	習慣性飲酒期間 (年)	飲酒量 (g エタノール/日)	
				70~120 g	120 g 以上
女性	(27)	45.5±7.0	11.8±6.4	35%	65%
男性	(40)	47.5±5.9	20.6±6.6	0%	100%

(高木 敏, 他: 日消会誌 81: 1867, 1984 より引用し改変)

石井 女性の場合には、1960年代にフランスの Péquignot らによって発表された詳細な臨床病理学的なデータに始まって、ドイツの Leibach の飲酒量・パターンと肝硬変発生に関するパイオニア的なデータがあります。女性は、より少ない飲酒量で、より短い期間に肝硬変になりやすいとの報告は Péquignot に始まり、欧米各国で報告されてきております。

われわれも 1980 年代半ばに、アルコール依存症で肝硬変症の男女を調査し、男性の場合は全例で平均飲酒期間が約 20 年、1 日日本酒換算で 6 合以上でしたが、女性の場合は習慣性飲酒になってからの期間は約 12 年でした(表 1)。しかも、そのうちの 3 割強で飲酒量は 1 日平均 3~5 合以内で、残りの約 6 割は男性と同じように飲んでいましたが、明らかに性差が出ています。

三浦 女性の方がアルコールに弱いということですか。

石井 弱いですね。アルコールに関しては男女平等ではないといえます。最近、比較的若い女性の重症型の肝障害が増えてきたという傾向は、われわれが現在行っている「アルコールと生活習慣病」研究班(厚生労働省)でも出ています。

“休肝日”の必要性について

三浦 昔からお酒を 3 合以上、5 年以上飲むとアルコール性肝障害になるといわれていますが、ある程度個人差はありますか。3 日ぐらい無茶飲みしても次の 3 日ぐらい飲まなければ大丈夫という考えをもっておられる方もあるようですが、その辺はどうなのでしょう。

石井 大量飲酒を続けている人でも、肝硬変になるのはそのうちの 3 割ぐらいですね。あとは、脂肪肝や肝線維症の段階にとどまっている。同じ量のアルコールを長期間飲んでも、肝臓の病変に

は非常に個人差に富んでいます。

それから、ずっと続けて飲んだ場合と休肝日を置いた場合の差、これはよく聞かれることですが、簡単ではないですね。国立がんセンター疫学部長の津金昌一郎先生が約 4 万人を 15 年ぐらい追ったコーホースタディがあります。そのうち約 2 万人を 7 年間追跡したデータで日本人の飲酒の状況をみますと、まったく飲まないか、機会ある時に飲むという人が 32%、1 日に 2 合以下の人が 38%、2 合以上 3 合未満が 15%、3 合以上の大酒家 (heavy drinker) は 16% でした。1 日 2 合以上の、いわゆる常習飲酒者 (habitual drinker) は全体の 31% にあたります。

その調査によると適量である週に 7 合、1 日 1 合の晩酌ですね。これですと、休肝日を置こうが置くまいが関係ない。ところが、週 14 合以上の多量になると飲酒パターンが死亡リスクに影響してきます。すなわち、休肝日がないパターンでは総死亡率が休肝日のある人に比べて 1.5 倍高くなっています。さらに、週 21 合以上、1 日 3 合以上の場合には 1.8 倍高くなっております。

2~3 合以上飲んでいる人は、2 日飲んだら翌日はやめる。ということは、1 日やめることによって、通常 36 時間の断酒状態が生まれることになる。そうすると、胃腸の粘膜の損傷にしろ、肝細胞にたまった脂肪にしろ、早く消えますし、1 日飲まないということを自分の意志で断行するのは、セルフコントロールできることを知ることもなるのです。

三浦 2 合以上だと休肝日は有効だが、それ以上の大量に飲むと休肝日も役には立たないということなのでしょうね。

石井 健康的な飲酒は、毎日飲むならエタノールで 20~30 g くらい、1 合程度でせいぜい 2 合以内、2 合以上の場合には飲まない日をつくるのが

原則でしょうね。

C型肝炎とアルコールの相互関係 —酸化ストレス

三浦 よくわかりました。先ほど、C型肝炎とアルコール性肝炎の合併が15%ぐらい占めているというお話がございました。C型肝炎はアルコール性肝炎と合併すると予後が悪いと聞いたことがあります。その辺はいかがでしょうか。

石井 インターフェロン療法が始まった1992年以後に日本から世界に向けてかなり情報が発信されました。C型肝炎でインターフェロン療法を受けている人、いない人にかかわらず、常習飲酒者や大酒家では、C型慢性肝炎から肝硬変に至るまでの期間が飲まない患者に比べて短く、また肝の発癌年齢も早くなるというデータが多く、施設から報告され、欧米からもその後類似の報告が出てきました(Alcohol and HCC: Gastroenterol 127: S87-S96, 2004)。

最近では、HCV感染は代謝病的な側面もあることが強調されています。C型肝炎の場合には炎症性の細胞浸潤や壊死巣とともに脂肪変性の部位をしばしば伴っています。C型肝炎では、とくに酸化ストレスの指標が高まっています。そのような状態にアルコール摂取による酸化ストレスが加われば、炎症と線維化が一層進行することが推定できます。

また、HCVのコア蛋白をセルラインで過剰発現させると酸化ストレスのマーカーが上昇する一方で、チトクロームP450の2E1を過剰発現させると、脂質過酸化が亢進したり、グルタチオンが枯渇することが知られています。このようなデータの集積をみるとC型肝炎患者の飲酒は厳しく制限すべきでしょう。

三浦 HCV感染も代謝病で、アルコール性肝障害の酸化ストレスを非常に促進するというお話で、大変興味深いと思います。

重症型アルコール性肝炎とは

三浦 アルコールを飲んでいると脂肪肝からアルコール性の肝炎という非常に重篤な症状になって、それが肝硬変への移行に関係すると聞きまし

たけれども、アルコール性肝炎はどのようなことで発症するのでしょうか。

石井 アルコール性肝炎は1950年代にボストンのPhillipsが『アルコール中毒者にみられる急性肝不全』として報告したのが最初ですね。

常習飲酒者がさらに酒量を増やして連続的に飲酒した時に発症する急性の肝障害で、黄疸と腹痛や下痢をしばしば伴います。臨床的にはアルコール性肝炎と脂肪肝、アルコール性肝線維症との間でオーバーラップがありまして鑑別に苦しむことがあります。肝生検をしないと確実な診断はできないわけです。

しかし、1993年に高田昭先生を班長とする文部省総合研究班でアルコール性肝炎の臨床診断基準を作成しまして、これがかなり普及しています。つまり、連続的な飲酒を契機にして発症する急性の肝炎症状、肝障害の症状があること、AST(GOT)優位のトランスアミナーゼの上昇、黄疸(総ビリルビンが2mg/dl以上)—この3項目が必須で、付加項目として腹痛、発熱、白血球増加、アルカリフォスファターゼとγGTPの上昇—この5項目のうち、3項目以上あれば臨床的にアルコール性肝炎と診断してよいという基準です。

ただ、アルコール性肝炎そのものはスペクトラムが広くて、あまり自覚症状がなくても、肝生検でアルコール性肝炎と診断される場合もあります。その意味では臨床診断は難しいのですが、これが重症化した、重症型アルコール性肝炎というのは致命率が非常に高く、われわれの統計では90日間で生存率が30~35%でウイルス性の劇症肝炎とほとんど変わらないですね。

三浦 われわれも重症型アルコール性肝炎をときどき経験しますが、非常に予後が悪くて、最後はDICを併発してお亡くなりになる方が多くて非常に苦労しております。

アルコール性臓器障害患者への接し方

三浦 次にアルコール性肝障害の治療について伺います。お酒は飲まないに越したことはないのですが、アルコール依存症の方にお酒をやめてくれといってもなかなかやめてくれませんし、臨床の現場で、体だけ良くして精神的にケアしな

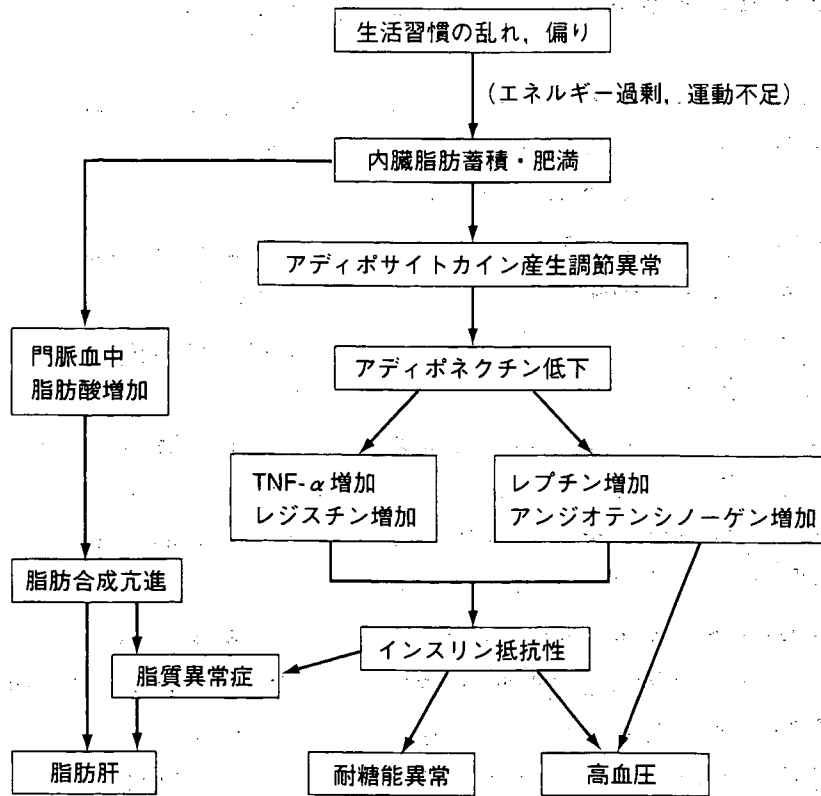


図3 メタボリックシンドロームの病態生理
(宮崎 滋：人間ドック 21：98, 2006 を引用し改変)

りまして、発症するにはセカンドヒットが必要だ。腸内細菌由来のエンドトキシンとかサイトカインの働き、あるいは酸化ストレスが関係していると聞きましたが、その辺の見解はどうなのでしょう。

石井 先生がおっしゃるように、ファーストヒットとしての脂肪蓄積、セカンドヒットとしては酸化ストレス、サイトカイン・ストーム、インスリン抵抗性、遺伝的な因子を持っているかどうかがあると思います。

病的肥満といいますか、日本人の場合は BMI 25 以上が肥満ですが、米国人は BMI 30 以上から肥満として診断され、NASH の場合は肥満・糖尿病・脂質異常症が 50~80% ぐらい合併しています。その意味でメタボリックシンドロームの一表現形といわれているのです。

最近、東京女子医科大学の橋本悦子先生によると、遺伝素因の中で soluble TNF レセプター 2 という、TNF- α の産生量が増える遺伝子多型の頻度が、脂肪肝では増えていないが、NASH になっ

た症例では非常に増えているとのこと。他方、節約遺伝子である β_3 -adrenergic receptor の機能性遺伝子変異は、日本人に高頻度に認められ、これらの症例では基礎代謝が低く、過食や運動不足で容易に肥満をきたすため NASH につながりやすい。さらに、インスリン抵抗性を惹起させるサイトカイン、これらに遺伝子多型があるとオッズ比で 3~5 倍ぐらい脂肪肝から肝炎になりやすいといわれています。

三浦 日本人は遺伝的に脂質代謝異常を起こしやすいといわれますが、そのようなことなのでしょうか。

石井 そういわれますね。脂質代謝異常以前にインスリン抵抗性があつて、それほど肥満はないが、内臓脂肪は多い。その内臓脂肪にインスリン抵抗性の元になる悪玉のサイトカインがあるということですね (図 3)。

NAFLD でインスリン抵抗性が増悪した場合、セカンドヒットになりうるというのは、結局インスリンのターゲットは肝臓であり、骨格筋であ

り、脂肪組織、この三つですね。ですが、肥満や糖尿病では肝臓や骨格筋で糖の取り込みが減少している。そうすると糖質を余計取り込ませるために、インスリンをさらに必要とする状態が出てくるのです。

そのような時、内臓脂肪は大型の脂肪細胞に育っていて、小型の通常の脂肪細胞に比べて悪玉のサイトカインである、TNF- α とかレジスチンを多量に放出するし、逆に小型の細胞が分泌するアディポネクチンのような、どちらかといえば食欲を抑制して脂肪を燃焼させる、あるいは脂肪酸の酸化を亢進させるような善玉のサイトカインが、大型脂肪細胞に変わると産生分泌が減ってくる。そのようなことが現在注目されているのではないのでしょうか。

NASH における飲酒の問題

三浦 先ほどの、NASH の肝組織所見を病歴を知らない人にみせた時、アルコール性とまったく区別がつかなかったという話を聞きました。アルコール摂取量 20 g/日以下が NASH 診断基準だと思いますが、たとえばちょっと(1 合弱)飲んでいて、それで NASH になった時、オーバーラップする状態というのはあるのでしょうか。なかなか診断が難しいと思うのですが。

石井 そうですね。NASH における許容飲酒量は米国の文献を読んでいると 30 g 以下、日本だと 20 g までとっています。20 g はビール中瓶 1 本、日本酒 1 合弱の量ですが、オーバーラップしてくる可能性はどうでしょうか。本当に 1 合以内だったらあまりしてこないのではないかという気がするのですが、それを組織学的な特徴としてとらえられるかどうかだと思います。どちらかといえば、脂肪肝の程度は NASH の方がアルコール性より強いともいわれていますが。

肝臓の病理学者によれば、アルコール性の場合には線維化の特徴として、壊死があつてそこを修復する過程で線維が増生するよりも炎症・壊死がなくても、いわゆる肝星細胞の活性化を通して、線維が細胞間を縫うように出てくる。“wiremesh”とか“pericellular fibrosis”が生じてきます。それらの所見はアルコール性の特徴として鑑別でき

ると主張する病理の先生も、何人かいらっしゃいます。

NASH からの発癌は?

三浦 なかなか難しいわけですね。アルコール性とか、NASH からでもいいのですが、代謝性肝障害からの発癌はウイルス性に比べてどうなのでしょう。アルコール性は頻度が少ないと聞いたことがあります。

石井 私どものデータで、Non-B、Non-C、自己免疫もないアルコール性肝硬変からどれくらい癌化するかをみますと、10 年間でだいたい 5~6%ですね。ですから少ないと思います。アルコール性肝硬変から肝細胞癌(HCC)が出る割合を全国統計でみましても 4~5%ですね。

NASH の場合は最近いろいろなデータが出始めていて、たとえば前出の橋本先生の報告ですと、NASH から HCC が出た例は 5 年間で 7.6% のことです。それをさらに層別で絞り込むと、高齢者であること、NASH と診断された時点での線維化の程度が F3 以上であることがリスクファクターになっています。ですから、NASH から HCC になった例の 80~90% は肝硬変を合併しているといわれています。一般に NASH から肝硬変への進展率は 5~10 年で、5~20% といわれています。

三浦 アルコールの場合も女性が飲むと良くないとのことでしたが、NASH でも女性は進行が早いということでしょうか。

石井 これは一つには女性ホルモンが影響しているのではないかと思います。Kupffer 細胞の活性化にしても、接着因子の発現にしても、女性ホルモンで相当強く誘導されますね。

NASH・NAFLD の治療の基本

三浦 ところで、アルコールを飲まない肝障害の患者さんで BMI の高い人に、食事指導とか、あるいは薬物療法をされていますが、BMI をどのくらいの目標にしたらいいか、その辺はどう指導なさっておられますか。

石井 NASH、NAFLD の治療で基本的なのは食事療法と運動、この 2 本柱だと思います。まず、

肥満と糖尿病を伴っている場合が多いということで、食事指導による減量を柱にして運動を加える。普通は標準体重に1kg当たり25~30kcalを掛けるといいますが、減量の目安は3~6カ月かけて5%減らす。80kgの人なら4kg、70kgの人なら3.5kgです。それを半年の単位でやると、そんなに難しいことではなさそうです。

まず食事療法を柱に置いて、運動療法でサポートする。やはり筋肉というのは人体最大の臓器で、そこで脂肪酸にしても糖にしても圧倒的に消費されるわけですから、運動を併用することによって筋肉での糖、および脂質の代謝を高めることが重要になってくるのではないかと思います。

三浦 ランニングはだめで、ウォーキングがいいと聞いたのですが、そうなのですか。

石井 ランニングというと、だいたい太った人が走るわけですから膝や足関節に負荷がかかりますし、やはり速歩程度がいいのではないのでしょうか。「1日1万歩」というのは米国のスポーツ医学協会が言い出したことで、1日300kcalで1週間に2,000kcal消費せよといっています。体重60kgの人で、1万歩というのは300kcal弱ではないのでしょうか。

薬物性肝障害における話題

三浦 薬物療法に関して何かありますか。

石井 脂質異常症治療薬とかPPAR- γ 刺激薬(チアゾリジン誘導体)とかがありますが、まず食事指導や運動療法をする。最初から薬を投与するのは私は賛成できないですね。

三浦 最近サプリメントを飲用して肝障害になる方を臨床的によくみかけます。ウコンが飲み過ぎ、食べ過ぎにいいというのでみなさん飲んで、それでアルコールを飲む方がありますが、功罪はいかがでしょうか。

石井 ウコンの宣伝には驚きますねえ。われわれは、ウコンによる肝障害を何例か経験しております、ウコンというと、どうしても薬物性肝障害という印象が先にきてしまう。2007年の日本肝臓学会総会で『薬物性肝障害の最近の動向』というワークショップがあった時に、5年間で366例の薬物性肝障害の報告があって、頻度の高い起因

表2 薬物性肝障害：頻度の高い起因薬

件数	一般名(代表的な商品名)
15.5	ロキソプロフェンナトリウム(ロキソニン [®])
11	塩酸チクロピジン(パナルジン [®])
8.5	ウコン
7	フェニトイン(アレビアチン [®])
5.5	ファモチジン(ガスター [®])
5.5	クラリスロマイシン(クラリス [®])
5.5	塩酸ミノサイクリン(ミノマイシン [®])
5	ピペラシリンナトリウム(ペントシリン [®])
5	レボフロキサシン(クラビット [®])
4.5	塩酸セフカペンピボキシル(フロモックス [®])
4.5	カルバマゼピン(テグレートール [®])
4	塩酸ラニチジン(ザンタック [®])
4	セフジニル(セフゾン [®])

※起因薬が1種類の時は1件、2種類の時は0.5件として集計した。

(滝川 一, 他:薬物性肝障害の最近の動向—2002~2006年の366例の検討—。肝臓48:2007)

薬の3番目にウコンが入っています。1番目はロキソニン、2番目がパナルジンです(表2)。

昨年暮れにある新聞社からウコンの効用について聞かれました、改めてウコンが二日酔いにいいとかアルコール濃度を減らすというエビデンスが本当にあるのか、調べたのです。その結果、批判に耐える確かなエビデンスのある報告はありませんでした。

三浦 世間でいっているほど力はないということですか。

石井 ないと思っています。

三浦 ほかにサプリメントで肝障害が出ていますか。

石井 3,4年前に中国からのやせ薬による肝障害が激増しましたね。新聞でも大きく取り上げられましたが、今はみんな慎重になって、あまり聞きませんね。

三浦 だいぶ消費者も賢くなってきたということでしょうか。

石井 中国からの輸入食品問題で大きく騒がれましたから、その影響もあって人々も慎重になってきたかもしれませんね。

鉄に起因する酸化ストレスの重要性

三浦 食事療法に関してですが、肝硬変になっ