

Fig.4 Effect of CP on an ethanol-induced increase in NADH autofluorescence in the liver

Acute ethanol administration increased NADH autofluorescence in the liver. CP did not affect the ethanol-induced increase in NADH autofluorescence in the liver. ^a $p < 0.05$ vs Control

Discussion

The metabolic effects of ethanol are due to a direct action of ethanol or its metabolites, changes in the redox state occurring during its metabolism, and modifications of the effects of ethanol by nutritional factors²⁷⁻³⁰. A major effect of ethanol on lipoprotein metabolism is the development of hypertriglyceridemia. There is a potential relationship between plasma triglyceride-rich lipoprotein metabolism and hepatic steatosis. Excessive alcohol ingestion results in profound derangements of lipid and lipoprotein metabolism, reflecting the effects of ethanol on peripheral and hepatic lipid metabolism and its toxic effects on hepatic function, which causes fatty liver. After administration of CP, fatty degeneration was not observed in rats fed ethanol chronically. Elevation of serum triglyceride level was not noted after treatment with CP (Ethanol: 79.4 ± 9.3 mg/dl, Ethanol + CP: 48.0 ± 4.4 , respectively). Furthermore, after administration of CP, fatty degeneration was not observed in rats fed ethanol chronically. These results suggest that improvement of ethanol-impaired lipid metabolism by CP may prevent fat degeneration in the liver in rats fed ethanol chronically.

Nutritional factors can affect fatty acid synthesis so much that daily intake of total calorie is very important in a fatty liver model. Therefore, many investigators paid attention for adjusting nutritional factors other than ethanol calorie, namely pair-fed. Because traditional Chinese medicine sometimes can affect appetite³¹, we paid attention for adjusting nutritional factors. In some studies, calories of liquid diets were adjusted between control and ethanol

diets, but amount of total intake was not adjusted. Our strict pair-feeding with adjusting total intake between control and ethanol fed rats allowed minimum difference of body weight (less than 20g). The slower weight gain in ethanol fed rats may due to impairment of absorption. Under the control of total intake, CP did not affect weight gain either control or ethanol fed rats.

The first and major effect of ethanol metabolism is an increased NADH/NAD ratio in the liver. We had speculated that CP might alter this redox state since CP had a potential as a strong anti-oxidant^{16,19}. In the present study, however, CP did not affect ethanol-induced increase in NADH/NAD ratio in the liver (Figure 4). Moreover, CP did not affect plasma ethanol concentration after acute ethanol administration, neither. Therefore, alternative mechanisms were required.

In the present paper, we demonstrated that chronic ethanol feeding decreased PPAR- α mRNA levels in the liver of rats. Reduced activity of PPAR- α leads to decrease in malonyl-CoA decarboxylase, which can increase malonyl-CoA level. This increase in malonyl-CoA level in hepatocyte can decrease carnitine palmitate transferase (CPT)-1 activity and subsequently reduce fatty acid oxidation in the mitochondria³². Thus, a decrease in PPAR- α mRNA levels in the liver could cause TG accumulation in the liver through reduction of fatty acid β -oxidation. Fatty acid levels are increased in the liver during the metabolism of ethanol; therefore, the PPAR- α battery of proteins should be induced by alcohol consumption. Although a subset of the PPAR- α responsive genes were reported to be induced by ethanol, such as cytochrome P450 4A1 (lauryl -hydroxylase)³³ and liver fatty acid-binding protein³⁴, many others did not change or even decreased³⁵. The inhibitory effect of PPAR- α in the development and progression of fatty liver is well documented. Mice deficient in PPAR- α develop severe hepatic steatosis after fasting or feeding on a high-fat diet or a methionine and choline-deficient (MCD) diet^{12,36,37}, but activation of PPAR- α by its agonist ameliorated alcoholic fatty liver⁹ and MCD-induced steatohepatitis^{37,38}. The critical role of PPAR- α in ameliorating steatosis is mediated through regulation of a wide variety of genes involved in peroxisomal, mitochondrial, and microsomal fatty acid oxidation systems in the liver³⁹.

The PPAR- α battery of fat-metabolizing enzymes is not fully induced during ethanol feeding and the possibility that activation of this system would ameliorate some of the toxic effects of ethanol. Indeed, after administration of CP, fatty degeneration was not observed in rats fed ethanol chronically in this study. Chronic ethanol consumption did not affect PPAR- γ mRNA levels, while it decreased PPAR- α mRNA levels in the liver. CP prevented the ethanol-induced decrease in PPAR- α mRNA levels. CP and its components could enhance expression of PPAR- α mRNA levels. A recent study⁴⁰ showed that fenofibrate, a PPAR- α ligand, ameliorated the fatty liver and hepatomegaly by ethanol feeding and decreased serum triacylglycerol level despite the fact that they continued drinking during the fenofibrate administration. Similarly, an early study indicated that clofibrate ameliorated the fatty liver and hepatomegaly resulting from ethanol feeding⁴¹. Taken together with these previous data, a finding in this study that fatty degeneration of liver caused by chronic ethanol consumption was diminished by CP administration in relation to attenuation of decrease in PPAR- α mRNA levels in the liver sug-

gests that reduction of PPAR- α (activity or expression) in the liver during ethanol consumption contributes to the development of alcoholic fatty liver. A finding in the present study that both Danshen (*Salviae Miltiorrhizae*) and *Panax notoginseny* could increase PPAR- α mRNA levels in the liver, suggest that these components of CP may attenuate the decrease in PPAR- α mRNA levels in the liver during ethanol consumption. Although Danshen (*Salviae Miltiorrhizae*), the main component of CP, was probably involved in the up-regulation of PPAR- α mRNA levels, *Panax notoginseny* seems to play an important role because of its more potential of up-regulation of PPAR- α mRNA levels.

Recently, ethanol has been reported to reduce activation of AMP activated protein kinase (AMPK)⁷. The inactivation of AMPK leads to enhance the expression of sterol regulatory element binding protein (SREBP)-1, which results in enhancement of TG synthesis⁴². TNF- α which can affect the AMPK activity and SREBP-1 levels have been suggested to play an important role in the development of alcoholic liver injury^{7,32,42}. Increasing evidence suggests that TNF- α plays a critical role in the development of steatosis in obesity- and ethanol-induced fatty liver^{43,44}. For example, blocking TNF- α signaling with a probiotic (modifying the intestinal flora) or anti-TNF- α antibodies alleviates fatty livers in ob/ob mice⁴³ and deletion of the TNF- α gene abolishes development of ethanol-induced fatty livers⁴⁴. It was reported that chronic ethanol feeding enhanced serum TNF- α levels after ischemia/reperfusion or administration of endotoxin^{45,46}. Depletion of Kupffer cell which leads to reduction of TNF- α production, or administration of antibody against TNF- α attenuated ethanol-induced liver injury in some alcoholic hepatitis experimental models, especially inflammation or necrosis, with less effect on steatosis⁴⁴. Recently, it has been reported that administration of TNF- α to mice results in the development of fatty liver⁴⁷. Thus, TNF- α may mediate the ethanol-decreased PPAR- α mRNA levels in the liver. Actually, chronic ethanol feeding slightly elevated plasma TNF- α levels⁴⁶, and CP attenuated it in parallel with recover of PPAR- α mRNA levels in the liver and reduction of fatty degeneration of liver. It was reported that ethanol-induced reduction of adiponectin also caused the ethanol-decreased PPAR- α mRNA levels in the liver. Protective effect of CP in the ethanol-decreased PPAR- α mRNA levels in the liver may be mediated by cytokines (or adipokines) such as TNF- α and adiponectin.

Chronic ethanol consumption has been reported to have a small effect on expression of PPAR- α mRNA levels in the liver⁴⁸. Therefore, further studies are required to evaluate a role of PPAR- α and TNF- α in the pathogenesis of alcoholic fatty liver. However, this study could present the potential usefulness of CP for the prevention of alcoholic fatty liver.

Acknowledgement

This study was supported by grants from Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare. Cardiotoxic Pills and the components were kindly provided from Tasley Co. LTD, Tianjin, China.

References

- 1) Horie, Y., Yamagishi, Y., Kato, S., Kikuchi, M., Ishii, H. and Hibi, T.: Alcoholic liver diseases and hepatitis virus C in Japan. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*, **41**(5) : 424-430, 2006.
- 2) Horie, Y., Ishii, H. and Hibi, T.: Severe alcoholic hepatitis in Japan: prognosis and therapy. *Alcohol Clin Exp Res.*, **29**(12 Suppl) : 251S-258S, 2005.
- 3) Crabb, D.W.: Recent developments in alcoholism: the liver. *Recent Dev Alcohol.*, **11** : 207-230, 1993.
- 4) Grunnet, N. and Kondrup, J.: The effect of ethanol on the beta-oxidation of fatty acids. *Alcohol Clin Exp Res.*, **10**(6 Suppl) : 64S-68S, 1986.
- 5) Yamagishi, Y., Horie, Y., Kajihara, M., Konishi, M., Ebinuma, H., Saito, H., Kato, S., Yokoyama, A., Maruyama, K. and Ishii, H.: Hepatocellular carcinoma in heavy drinkers with negative markers for viral hepatitis. *Hepatol Res.*, **28** : 177-183, 2004.
- 6) Horie, Y., Yamagishi, Y., Kajihara, M., Kato, S. and Ishii, H.: National survey of hepatocellular carcinoma in heavy drinkers in Japan. *Alcohol Clin Exp Res.*, **27**(8 Suppl) : 32S-36S, 2003.
- 7) You, M., Matsumoto, M., Pacold, C.M., Cho, W.K. and Crabb, D.W.: The role of AMP-activated protein kinase in the action of ethanol in the liver. *Gastroenterology*, **127** : 1798-1808, 2004.
- 8) Galli, A., Pinaire, J., Fischer, M., Dorris, R. and Crabb, D.W.: The transcriptional and DNA binding activity of peroxisome proliferator-activated receptor alpha is inhibited by ethanol metabolism. A novel mechanism for the development of ethanol-induced fatty liver. *J. Biol. Chem.*, **276** : 68-75, 2001.
- 9) Fischer, M., You, M., Matsumoto, M. and Crabb, D.W.: Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR alpha) agonist treatment reverses PPAR alpha dysfunction and abnormalities in hepatic lipid metabolism in ethanol-fed mice. *J. Biol. Chem.*, **278** : 27997-28004, 2003.
- 10) Nanji, A.A., Dannenberg, A.J., Jokelainen, K. and Bass, N.M.: Alcoholic liver injury in the rat is associated with reduced expression of peroxisome proliferator-alpha (PPARalpha)-regulated genes and is ameliorated by PPARalpha activation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **310** : 417-424, 2004.
- 11) Issemann, I. and Green, S.: Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature*, **347**(6294) : 645-650, 1990.
- 12) Kersten, S., Seydoux, J., Peters, J. M., Gonzales, F. J., Desvergne, B., and Wahli, W.: Peroxisome proliferator-activated receptor alpha mediates the adaptive response to fasting. *J. Clin. Invest.*, **103**(11) : 1489-1498, 1999.
- 13) Leone, T. C., Weinheimer, C. J., and Kelly, D. P.: A critical role for the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in the cellular fasting response: the PPARalpha-null mouse as a model of fatty acid oxidation disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **96** : 7473-7478, 1999.
- 14) Hashimoto, T., Cook, W. S., Qi, C., Yeldandi, A. V., Reddy, J. K., and Rao, M. S.: Defect in peroxisome proliferator-activated receptor alpha-inducible fatty acid oxidation determines the severity of hepatic steatosis in response to fasting. *J. Biol. Chem.*, **275** : 28918-28928, 2000.
- 15) Kroetz, D. L., Yook, P., Costet, P., Bianchi, P., and Pineau, T.: Peroxisome proliferator-activated receptor alpha controls the hepatic CYP4A induction adaptive response to starvation and diabetes. *J. Biol. Chem.*, **273** : 31581-31589, 1998.
- 16) Horie, Y., Han, J.Y., Mori, S., Konishi, M., Kajihara, M., Kaneko, T., Yamagishi, Y., Kato, S., and Ishii, H.: Herbal Cardiogenic Pills prevents gut ischemia-reperfusion-induced hepatic microvascular dysfunction in rats fed ethanol chronically. *World. J. Gastroenterol.*, **11**(4) : 511-515, 2005.

- 17) Tang, M.K., Ren, D.C., Zhang, J.T. and Du, G.H.: Effect of salvianolic acids from *Radix Salviae miltiorrhizae* on regional cerebral blood flow and platelet aggregation in rats. *Phytomedicine*, **9** : 405-409, 2002.
- 18) Han, J.Y., Akiba, Y., Suzuki, H., Nagata, H., Miura, S., Oda, M. and Ishii, H.: Cardiogenic pills inhibits leukocyte adhesion induced by ischemia-reperfusion in rat mesenteric microcirculation. *Microcirculation Annual Vol. 18* (Asano M, and Ohkubo C. eds.), pp.31-32, Nihon-Igakukan, Tokyo, 2002.
- 19) Wu, Y.J., Hong, C.Y., Lin, S.J., Wu, P. and Shiao, M.S.: Increase of vitamin E content in LDL and reduction of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits by a water-soluble antioxidant-rich fraction of *Salvia miltiorrhiza*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, **18**(3) : 481-486, 1998.
- 20) Lieber, C.S. and DeCarli, L.M.: Animal models of ethanol dependence and liver injury in rats and baboons *Fed Proc.*, **35** : 1232-1236, 1976.
- 21) Suematsu, M., Oda, M., Suzuki, H., Kaneko, H., Furusho, T., Masushige, S. and Tsuchiya, M.: Intravital and electron microscopic observation of Ito cells in rat hepatic microcirculation. *Microvasc. Res.*, **46** : 28-42, 1993.
- 22) Chomczynski, P. and Sacchi, N.: The single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction: twenty-something years on. *Nat. Protoc.*, **1** : 581-585, 2006.
- 23) Tsukamoto, S., Kanegae, T., Isobe, E., Hirose, M. and Nagoya, T.: Determinations of free and bound ethanol, acetaldehyde, and acetate in human blood and urine by headspace gas chromatography. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*, **33**(3) : 200-209, 1998.
- 24) Toth, A., Tischler, M., Pal, M.E., Kollé, A. and Johnson, P.C.: A multipurpose instrument for quantitative intravital microscopy. *J. Appl. Physiol.*, **73** : 296-306, 1992.
- 25) Suzuki, H., Suematsu, M., Ishii, H., Kato, S., Miki, H., Mori, M., Ishimura, Y., Nishino, T. and Tsuchiya, M.: Prostaglandin E1 abrogates early reductive stress and zone-specific paradoxical oxidative injury in hypoperfused rat liver. *J. Clin. Invest.*, **93** : 155-164, 1994.
- 26) Horie, Y., Wolf, R., Miyasaka, M., Anderson, D.C. and Granger, D.N.: Leukocyte adhesion and the hepatic microvascular responses to intestinal ischemia-reperfusion. *Gastroenterology*, **111** : 666-673, 1996.
- 27) Nikkila, E.A.: Metabolism of plasma triglycerides in endogenous hypertriglyceridemia. *Horm. Metab. Res.*, **4** : 29-34, 1974.
- 28) Robinson, S.F. and Quarfordt, S.H.: The effect of ethanol on lipoprotein metabolism. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **5**(1) : 101-109, 1981.
- 29) Sabesin, S.M.: Lipid and lipoprotein abnormalities in alcoholic liver disease. *Circulation*, **64**(3 Pt 2) : III 72-84, 1981.
- 30) Eaton, S., Record, C.O. and Bartlett, K.: Multiple biochemical effects in the pathogenesis of alcoholic fatty liver. *Eur. J. Clin. Invest.*, **27**(9) : 719-722, 1997.
- 31) Tatsuta, M. and Iishi, H.: Effect of treatment with liu-jun-zi-tang (TJ-43) on gastric emptying and gastrointestinal symptoms in dyspeptic patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **7**(4) : 459-462, 1993.
- 32) You, M. and Crabb, D.W.: Recent advances in alcoholic liver disease II. Mini-review: molecular mechanisms of alcoholic fatty liver. *Am. J. Physiol.*, **287**(1) : G1-G6, 2004.
- 33) Ma, X., Baraona, E. and Lieber, C. S.: Alcohol consumption enhances fatty acid omega-oxidation, with a greater increase in male than in female rats. *Hepatology*, **18** : 1247-1253, 1993.
- 34) Pignon, J. P., Bailey, N. C., Baraona, E. and Lieber, C. S.: Fatty acid-binding protein: a major contributor to the ethanol-induced increase in liver cytosolic proteins in the rat. *Hepatology*, **7** : 865-

871, 1987.

- 35) Everett, L., Galli, A. and Crabb, D.W.: The role of hepatic peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in health and disease. *Liver*, **20** : 191-199, 2000.
- 36) Hashimoto, T., Fujita, T., Usuda, N., Cook, W., Qi, C., Peters, J.M., Gonzalez, F.J., Yeldandi, A.V., Rao M.S. and Reddy, J.K.: Peroxisomal and mitochondrial fatty acid beta-oxidation in mice nullizygous for both peroxisome proliferator-activated receptor alpha and peroxisomal fatty acyl-CoA oxidase. Genotype correlation with fatty liver phenotype. *J. Biol. Chem.*, **274**(27) : 19228-19236, 1999.
- 37) Ip, E., Farrell, G.C., Robertson, G., Hall, P., Kirsch, R. and Leclercq, I.: Central role of PPAR alpha-dependent hepatic lipid turnover in dietary steatohepatitis in mice. *Hepatology*, **38**(1) : 123-132, 2003.
- 38) Ip, E., Farrell G., Hall, P., Robertson, G. and Leclercq, I.: Administration of the potent PPARalpha agonist, Wy-14,643, reverses nutritional fibrosis and steatohepatitis in mice. *Hepatology*, **39**(5) : 1286-1296, 2004.
- 39) Reddy, J.K. and Rao, M.S.: Lipid metabolism and liver inflammation. II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **290**(5) : G852-858, 2006.
- 40) Tsutsumi, M. and Takase, S.: Effect of fenofibrate on fatty liver in rats treated with alcohol. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **25** : 75S-79S, 2001.
- 41) Spritz, N., and Lieber, C.S.: Decrease of ethanol-induced fatty liver by ethyl alpha-p-chlorophenoxyisobutyrate. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **121** : 147-149, 1966.
- 42) You, M. and Crabb, D.W.: Molecular mechanisms of alcoholic fatty liver: role of sterol regulatory element-binding proteins. *Alcohol*, **34**(1) : 39-43, 2004.
- 43) Li, Z., Yang, S., Lin, H., Huang, J., Watkins, P.A., Moser, A.B., Desimone, C., Song, X.Y. and Diehl, A.M.: Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, **37**(2) : 343-350, 2003.
- 44) Yin, M., Wheeler, M.D., Kono, H., Bradford, B.U., Gallucci, R.M., Luster, M.I. and Thurman, R.G. Essential role of tumor necrosis factor alpha in alcohol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology*, **117**(4) : 942-952, 1999.
- 45) Ohki, E., Kato, S., Ohgo, H., Mizukami, T., Fukuda, M., Tamai, H., Okamura, Y., Matsumoto, M., Suzuki, H., Yokoyama, H. and Ishii, H.: Effect of chronic ethanol feeding on endotoxin-induced hepatic injury: role of adhesion molecules on leukocytes and hepatic sinusoid. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **22**(3 Suppl) : 129S-132S, 1998.
- 46) Horie, Y., Yamagishi, Y., Kato, S., Kajihara, M., Tamai, H., Granger, D.N., Ishii H.: Role of ICAM-1 in chronic ethanol consumption-enhanced liver injury after gut ischemia-reperfusion in rats. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **283** : G537-543, 2002.
- 47) Lawler, J.F. Jr, Yin, M., Diehl, A.M., Roberts, E. and Chatterjee, S.: Tumor necrosis factor-alpha stimulates the maturation of sterol regulatory element binding protein-1 in human hepatocytes through the action of neutral sphingomyelinase. *J. Biol. Chem.*, **273**(9) : 5053-5059, 1998.
- 48) Wan, Y.Y., Cai, Y., Li, J., Yuan, Q., French, B., Gonzalez, F.J. and French, S.: Regulation of peroxisome proliferator activated receptor alpha-mediated pathways in alcohol fed cytochrome P450 2E1 deficient mice. *Hepatol. Res.*, **19**(2) : 117-130, 2001.

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^{1,2)}, 山岸由幸²⁾, 菊池真大¹⁾, 斎藤英胤²⁾,
加藤真三²⁾, 石井裕正²⁾, 日比紀文²⁾

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^{1,2)}, Yoshiyuki YAMAGISHI²⁾, Masahiro KIKUCHI¹⁾, Hidetsugu SAITO²⁾,
Shinzo KATO²⁾, Hiromasa ISHII²⁾ and Toshifumi HIBI²⁾

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^{1,2)}. 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³⁾. 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²⁾.

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+

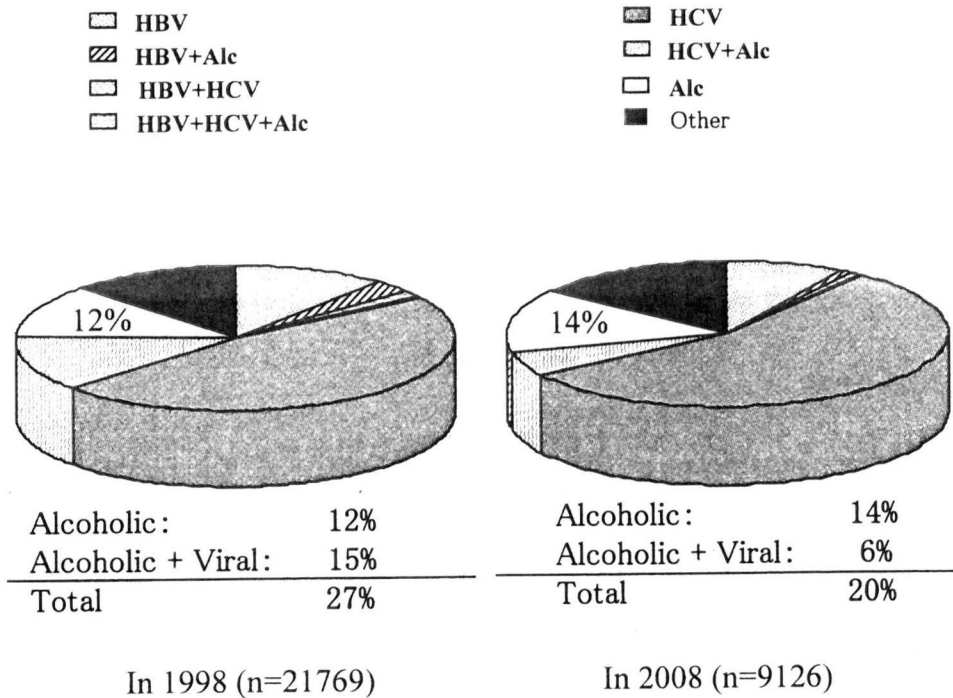


図1 わが国における肝硬変の成因

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⁴⁾。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¹⁾。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⁵⁾。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。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⁶⁾。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⁷⁾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⁸⁾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⁹⁾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¹⁰⁾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¹¹⁾。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 VecchioBlanco, 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.

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¹⁾。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²⁾。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¹⁾。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³⁾。最近では成人一人当たりの飲酒量の増加は上げ止まったもの、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⁴⁾。女性においては、男性より少量かつ短時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*^{1,2}, Yoshiyuki Yamagishi*², Masahiro Kikuchi*¹, Hidetsugu Saito*², Shinzo Kato*², Hiromasa Ishii*², Toshifumi Hibi*², Rumiko Umeda*¹. *¹Eiju General Hospital. *²Dept. 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¹⁾。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⁴⁾。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 (77.1%)	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³⁾。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⁵⁾。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^{6)~9)}。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⁸⁾。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⁹⁾、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^{10)~12)}。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¹²⁾。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^{13),14)}。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¹⁵⁾。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¹⁶⁾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儉約遺伝子（ $\beta 3$ 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¹⁷⁾。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¹⁸⁾。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¹⁹⁾。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、性差のほかに、高脂肪食や体重過多が関与しているとの報告がある^{20)~22)}。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²³⁾。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。厚生指針「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: 肝胆臓の代謝・機能と生活習慣 - 本邦の現状 肝胆臓 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.

<原 著>

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

堀江 義則¹⁾²⁾* 石井 裕正²⁾ 山岸 由幸²⁾ 海老沼浩利²⁾ 菊池 真大¹⁾
梅田瑠美子¹⁾²⁾ 斎藤 英胤²⁾ 加藤 眞三²⁾ 日比 紀文²⁾

要旨：わが国におけるアルコールの総消費量は、最近は若干の減少傾向を示しているが、全肝疾患におけるアルコール性肝障害の比率は上昇している。今回、アルコール性肝硬変患者の飲酒量、飲酒期間を全国調査し、性差、肥満、糖尿病などの合併症の影響についても検討した。アルコール性肝硬変 1207 例について検討したところ、女性は男性より常習飲酒期間が有意に短かった。肥満 (BMI 25 以上)、糖尿病の有病率は、常習飲酒群 (一日飲酒量 60-110 g) が大量飲酒群 (一日飲酒量 110 g 以上) より有意に高かった。また、糖尿病の合併率は、男性が女性より高く、特に常習飲酒群では男性が 45.2% であったのに対し、女性は 16.7% と著明に少なかった。一方、これらの合併症のない群では、男性では 85.6% が大量飲酒群で、常習飲酒群は 14.4% と少数であった。糖尿病、肥満などの生活習慣病が、アルコール性肝硬変の進展に関与していることが示唆された。女性はそれらとは独立したアルコール性肝硬変の危険因子であることが示唆された。

索引用語： アルコール 肝硬変 性差 糖尿病 肥満

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¹⁾。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²⁾。1999 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¹⁾。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ことがわかる³⁾。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³⁾。

また、近年女性の飲酒率が増加している⁴⁾。女性においては、男性より少量かつ短期間で種々の程度の肝障害をきたし、また、治療後に再燃も起こしやすいことが知られているが、疫学的研究は少ない。今回、全国規模で肝硬変患者についてのアンケート調査を実施し、肝硬変進展における飲酒量、性差に加え、糖尿病や肥満などの生活習慣病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施設、関連施設 1234 施設に対して 2006 年度 (2006 年 4 月～2007 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。その 2 次調査として、アルコール性肝硬変患者の飲酒量、飲酒期間を調査し、その性差につき検討した。

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

*Corresponding author: yshorie@mx6.ttcn.ne.jp

<受付日2009年4月30日><採択日2009年7月15日>