

また、身長、体重、既往歴も調査し、肥満や糖尿病などの合併症の影響についても検討を行った。

肝硬変の診断は、剖検、腹腔鏡、画像検査により形態的に明らかなもの、および臨床的に食道静脈瘤、腹水、脳症などを有するか血液、凝固、生化学検査で肝硬変と診断できるものとした。肝炎ウイルスマーカーで、少なくとも HBs 抗原と HCV 抗体が陰性が判明しているものを肝炎ウイルスマーカー陰性群とし、HBe 抗体、HBs 抗体など他の肝炎ウイルスマーカー陽性が判明しているものはこの群から除外した。

純エタノール換算で一日飲酒量 60 g 以上-110 g 未満のものを常習飲酒群、一日飲酒量 110 g 以上のものを大量飲酒群と定義した。

年齢や飲酒期間については Student t-test、飲酒量(常習飲酒群と大量飲酒群)、合併症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

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。飲酒量の調査しえた肝炎ウイルスマーカー陰性アルコール性肝硬変例 1207 例について検討した。初回入院時の平均年齢は、男性 55.3 歳、女性 50.2 歳と女性が有意に若かった (Table 1)。1 日平均飲酒量は男性が平均 129 g/日、女性が 131 g/日と有意差はなかったが、常習飲酒期間は、男性が平均 31.2 年に対し女性は 22.5 年であり、女性は短い飲酒期間で肝硬変に罹患していた。合併症の割合では、糖尿病の有病率は、男性では全男性アルコール性肝硬変患者のうち 25.8% を占めているのに対し、女性は 12.1% であった (Table 2)。特に常習飲酒群では、糖尿病の有病率は、男性常習飲酒群では 45.2% を占めているのに対し、女性は 16.7% で有意に少なかった。肥満 (Body Mass Index: BMI 25 以上) の割合は、男性 42.4%、女性 47.4% と有意差を認めなかった。しかし、常習飲酒群のうち肥満合併者の割合は 51.1% を占めたのに対し、大量飲酒群では 37.3% と有意に少なかった。糖尿病、胃切除、肥満 (BMI 25 以上) のいずれかが合併している率は、常習飲酒群では、男性が 85.9% を占めたのに対し、女性は 62.1% で、有意に女性の方が少なかった (Table 2)。一方、合併症毎の常習飲酒群と大量飲酒群の比率を見ると (Table 3)、糖尿病合併群では、常習飲酒群が 68.9% を占めているのに対し、糖尿病非合併群は 31.1% であった。肥満については糖尿

Table 1 Daily Alcohol Intake, Duration in Alcoholic Liver Cirrhosis

	Total	Male	Female
Number	1207	1091	116
Age (y/o)	54.8	55.3*	50.2
Daily intake (g)	129	129	131
Duration (y)	30.4	31.2*	22.5

Data is expressed as mean value.

Daily alcohol intake expressed as 100% ethanol/day.

\*P<0.05 vs female

病よりは肝硬変進展への関与は少ないものの、BMI 25 以上の群では常習飲酒群が 48.6% に対して、BMI 25 未満の肥満群では常習飲酒群が 35.0% と、肥満群で常習飲酒群の比率が大量飲酒群よりも多かった。合併症のない群では、男性の 85.6% を大量飲酒群が占め、常習飲酒群で肝硬変に至る例は 14.4% と少数であった。

### 4. 考 察

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、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の、年々肝疾患におけるアルコール性肝障害の比率は増加しており、2002 年度には 20% を超えて 22.8% に達した<sup>3)</sup>。また、アルコール性肝硬変におけるアルコール単独とアルコール+ウイルス性の比率が、アルコール単独によるものが 1998 年度<sup>5)</sup>は 45% であったが、本研究の 1 次調査の結果でも 69% とその比率が上昇し、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くなってきたと考えられる<sup>6)</sup>。

アルコール性肝障害において肝炎ウイルス感染の合併が減少する中、全肝疾患における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一つの理由として、女性の飲酒者数の増加が考えられる。疫学的には、飲酒量が同等の場合、女性においてアルコール性肝障害が進展しやすいことが報告されている<sup>7-9)</sup>。週に 7-41 単位 (日本酒換算で 1 日 0.5-3 合) の飲酒においては、女性においてアルコール性肝障害のリスクが男性の約 2 倍に高まるとの報告がある<sup>8)</sup>。わが国において女性の飲酒率が増加しており、それに伴ってアルコール性肝障害患者における女性の割合が増加している<sup>4)</sup>。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などの増加、既製の缶入りカクテルの販売など、アルコー

Table 2 Complications in Alcoholic Liver Cirrhosis

Number (%)	Total	Male	Female
<u>Complications</u>			
<u>Diabetes Mellitus ( + )</u>	296 (24.5%)	282 (25.8%)*	14 (12.1%)
60-110 g	204 (41.4%)	193 (45.2%)*	11 (16.7%)
≥ 110 g	92 (12.9%)	89 (13.4%)	3 ( 6.0%)
<u>Diabetes Mellitus ( - )</u>	911 (75.5%)	809 (74.2%)	102 (87.9%)
60-110 g	289 (58.6%)	234 (54.8%)*	55 (83.3%)
≥ 110 g	622 (87.1%)	575 (86.6%)	47 (94.0%)
<u>Obesity (BMI, 25 ≤ )</u>	518 (42.9%)	463 (42.4%)	55 (47.4%)
60-110 g	252 (51.1%)#	221 (51.8%)#	31 (47.0%)
≥ 110 g	266 (37.3%)	242 (36.4%)	24 (48.0%)
<u>Obesity (BMI, &lt; 25)</u>	689 (57.1%)	628 (57.6%)	61 (52.6%)
60-110 g	241 (48.9%)#	206 (48.2%)#	35 (53.0%)
≥ 110 g	448 (62.7%)	22 (63.6%)	26 (52.0%)
<u>Any complications</u>	743 (61.6%)	675 (61.9%)	68 (58.6%)
60-110 g	408 (82.8%)#	367 (85.9%)*	41 (62.1%)
≥ 110 g	335 (46.9%)	308 (46.4%)	27 (54.0%)
<u>No complication</u>	464 (38.4%)	416 (38.1%)	48 (41.4%)
60-110 g	85 (17.2%)#	60 (14.1%)*	25 (37.9%)
≥ 110 g	379 (53.1%)	356 (53.6%)	23 (46.0%)

Daily alcohol intake expressed as 100% ethanol/day.

\*P < 0.005 vs female.

#P < 0.05 vs ≥ 110 g group.

Complications include diabetes mellitus, obesity, and/or past history of gastrectomy.

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<sup>4)</sup>。今回の検討でも、初回入院時の平均年齢はそれぞれ男性55.3歳、女性50.2歳と女性が有意に若く、常習飲酒期間が男性31.2年に対し女性22.5年であり、女性は短期間の飲酒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 (BMI 25 以上) の割合は、男性42.4%、女性47.4%と性差を認めなかった。肥満の合併率は、常習飲酒群では全患者の51.1%を占めたのに対し、大量飲酒群では37.3%で有意に少なかった。糖尿病の有病率は、男性が25.8%を占めるのに対し、女性は12.1%であった。特に常習飲酒群では、糖尿病の有病率は男性常習飲酒群では45.2%を占めるのに対し、女性常習飲酒群は16.7%で有意に少なかった。

糖尿病、胃切除、肥満 (BMI 25 以上) のいずれかが合併している率は、常習飲酒群では、男性が85.9%を占めるのに対し、女性は62.1%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。

BMIと脂肪肝の有病率や程度も正の相関を示し、肥満も肝障害を誘発する重要な因子といえる。肥満などに起因する非飲酒者 (1日エタノール換算で20g以下の飲酒者) の脂肪肝患者の一部に、炎症、壊死、線維化を伴いアルコール性肝炎に類似する組織所見を呈す non-alcoholic steatohepatitis (NASH) を認める。NASHは、1980年にLudwigら<sup>10)</sup>により提唱され、その後肝硬変から肝細胞癌に至る例もあることが報告された。日本人は欧米人と比較して基礎代謝量が低くなる俊約遺伝子 (β3 アドレナリン遺伝子多型) をもち、つまり少ない食事で生存可能である<sup>11)</sup>。こうした背景も受けて、わが国でも人口の約3%がNASHに罹患していると推計されている<sup>12)</sup>。本邦でのBMIが30以上の肥満者は約

**Table 3** Relationship between Daily Alcohol Intake and Complications in Alcoholic Liver Cirrhosis

Number (%)	Total	Male	Female
Number	1207	1091	116
<u>Daily alcohol intake</u>			
60-110 g	493 (40.8%)	427 (39.1%)	66 (56.9%)
≥ 110 g	714 (59.2%)	664 (60.9%)	50 (43.1%)
<u>Diabetes Mellitus ( + )</u>			
60-110 g	204 (68.9%)*	193 (68.4%)*	11 (78.6%)
≥ 110 g	92 (31.1%)	89 (31.6%)	3 (21.4%)
<u>Diabetes Mellitus ( - )</u>			
60-110 g	289 (31.7%)	234 (28.9%)	55 (53.9%)
≥ 110 g	622 (68.3%)	575 (71.1%)	47 (46.1%)
<u>Obesity (BMI, 25 ≤)</u>			
60-110 g	252 (48.6%)*	221 (47.7%)	31 (56.4%)
≥ 110 g	266 (51.4%)	242 (52.3%)	24 (43.6%)
<u>Obesity (BMI, &lt; 25)</u>			
60-110 g	241 (35.0%)	206 (32.8%)#	35 (57.4%)
≥ 110 g	448 (65.0%)	422 (67.2%)	26 (42.6%)
<u>Any complications</u>			
60-110 g	408 (54.9%)*	367 (54.4%)	41 (60.3%)
≥ 110 g	335 (45.1%)	308 (45.6%)	27 (39.7%)
<u>No complication</u>			
60-110 g	85 (18.3%)	60 (14.4%)#	25 (52.1%)
≥ 110 g	379 (81.7%)	356 (85.6%)	23 (47.9%)

Daily alcohol intake expressed as 100% ethanol/day.

\*P < 0.001 vs Diabetes Mellitus ( - ) group.

\*\*P < 0.05 vs Obesity ( - ) (BMI < 25) group.

\*\*\*P < 0.001 vs No complication group.

#P < 0.05 vs female.

Complications include diabetes mellitus, obesity, and/or past history of gastrectomy.

250 万人と推計され、1 日エタノール換算で 120 g 以上 (日本酒換算で 5.5 合以上) の大量飲酒者の推計数とほぼ同等である<sup>13)</sup>。この NASH から肝硬変の流れも重要であり、本邦でも非ウイルス性、非アルコール性の肝硬変や肝細胞癌も、一般臨床の場で少なからず経験するようになってきている。このような群に飲酒が加われば、肝硬変の進展が早まることは十分に考えられる。

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り、肥満は直接アルコール性肝硬変の危険因子となる可能性がある<sup>14)~16)</sup>。飲酒に伴う栄養障害としては、栄養素の欠乏や低栄養状態が取り上げられてきたが、現代の先進国においてはむしろ過栄養による肥満や糖尿病が問題となっており、こうした過栄

養がアルコール性肝障害の進展を増強することが示唆されている。BMI が 25 を少し越した程度で、飲酒量も 2 合程度の脂肪肝、肝炎患者は、厳密には NASH や NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) にも、アルコール性肝障害にも含まれない。(NASH は 1 合以下、アルコール性肝障害は 3 合以上の飲酒者とされている。) 今後はこうした、overlap steatohepatitis とでも呼ぶべき sub-clinical な肝障害患者にも目を向ける必要がある。

実際、常習飲酒群では、糖尿病の有病率は男性では 45.2% を占め、大量飲酒群の 13.4% より有意に高く、肥満 (BMI 25 以上) の合併率も 51.8% と大量飲酒群の 36.4% より高かった (Table 2)。また、常習飲酒群のうち糖尿病、胃切除、肥満 (BMI 25 以上) のいずれかが

合併している率は、男性が85.9%であったのに対し女性は62.1%であり、また男性の大量飲酒群の46.4%と比較しても高かった(Table 2)。一方、合併症毎の常習飲酒群と大量飲酒群の比率を見ると、糖尿病合併群では、常習飲酒群が68.9%と、糖尿病非合併群の31.7%に比して有意に高かった(Table 3)。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、BMI 25以上の肥満群では常習飲酒群が48.6%に対して、BMI 25未満の群では常習飲酒群が35.0%と、BMI 25以上の肥満群で常習飲酒者の比率が多かった。合併症のない群では、男性では85.6%が一日110g以上の飲酒者であり、常習飲酒群で肝硬変に至る例は14.4%と少数であった。これらの結果から、男性の常習飲酒群では、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(60-110g)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

常習飲酒群で肝硬変に至った群では、糖尿病、肥満などのアルコール性肝硬変進展促進因子の合併が多く、これらの因子が肝硬変進展に関与していることが示唆された。糖尿病合併アルコール性肝硬変患者が飲酒を継続した場合予後が有意に悪いことも報告されている<sup>17)</sup>。糖尿病、肥満などの生活習慣病の予防と合わせた生活指導、節酒指導が重要であり、こうした生活習慣病合併アルコール性肝硬変患者への断酒指導も重要と考えられた。

また、女性のアルコール性肝硬変は男性と比較し短期間で進行し、女性は糖尿病、胃切除、肥満などのアルコール性肝硬変進展促進因子とは独立した危険因子であることが示唆された。近年の女性を中心とした飲酒者数の増加を見ると、飲酒者への適正飲酒の指導が重要であり、また潜在化している問題飲酒者への禁酒、節酒の教育・指導は、今後はさらに重要になると考えられる。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、下記の医療機関に対して、心より謝意を表します。

相澤病院消化器科、赤磐医師会病院内科、赤穂市民病

院消化器科、朝霞台中央総合病院内科、旭川医科大学消化器血液腫瘍制御内科学分野、甘木朝倉医師会立朝倉病院、岩手医科大学第1内科、岩手県立中央病院消化器科、浦添総合病院内科、愛媛大学先端病態制御内科学、愛媛県立中央病院消化器科、NTT西日本大阪病院消化器内科、NTT西日本東海病院消化器内科、NTT東日本関東病院消化器内科、大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学、大阪市立大学肝胆膵内科、大阪中央病院消化器科、王子総合病院、大分医科大学医学部消化器内科、岡山済生会総合病院内科、岡山大学医歯薬学総合研究科、小郡第一総合病院内科、海南病院、鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学、春日井市民病院消化器科、金沢医科大学消化器機能治療学、金沢大学医学部消化器内科、川崎医科大学付属病院肝胆膵内科、関西医科大学付属牧方病院消化器肝臓内科、北里研究所病院消化器内科、キッコーマン総合病院内科、岐阜大学医学部消化器内科、九州大学肝臓・膵臓・胆道内科、京都第一赤十字病院消化器科、杏林大学消化器内科、久留米大学消化器内科、群馬大学医学部病態制御内科、慶應義塾大学病院消化器内科、慶友会吉田病院肝臓病センター、厚生中央病院消化器内科、高知大学医学部附属病院消化器内科、公立八女総合病院内科、国際医療福祉大学三田病院、済生会川口病院消化器内科、済生会横浜市南部病院、自衛隊中央病院内科、滋賀県立成人病センター消化器科、自治医科大学消化器内科、四天王寺病院内科、清水桜ヶ丘病院、下関厚生病院消化器内科、市立秋田総合病院消化器内科・代謝科、市立柏原病院内科、市立札幌病院消化器科、市立横手病院消化器科、順天堂大学医学部消化器内科、昭和大学医学部第2内科、信州大学医学部内科学第二、心臓病センター榊原病院、聖マリアンナ医科大学消化器肝臓内科、仙台医療センター消化器科、宝塚第一病院内科、千葉大学医学部付属病院消化器内科、中頭病院内科、筑波メディカルセンター病院消化器内科、帝京大学医学部付属病院内科学講座消化器血液学、手稲溪仁会病院消化器病センター、東京医科大学霞ヶ浦病院消化器内科、東京厚生年金病院、東京慈恵会医科大学第3病院消化器・肝臓内科、東京慈恵会医科大学青戸病院消化器・肝臓内科、東京女子医科大学消化器内科、東邦大学消化器内科、東邦大学医療センター大橋病院、東北厚生年金病院消化器科、東北大学消化器病態学、戸田中央病院消化器内科、鳥取大学医学部機能病態内科学、都立広尾病院消化器内科、取手協同病院内科、伊達赤十字病院消化器科、長崎造船所病院内科、

長岡赤十字病院消化器内科, 名古屋大学医学部附属病院消化器内科, 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(主任研究者 石井裕正)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」2008
- 2) 厚生統計協会. 厚生 の 指 標「国民衛生の動向」2000, p92
- 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・薬物医学会雑誌 2004 ; 39 : 505—510
- 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 2005 ; 40 : 455—470
- 5) 小林健一, 他編. 「肝硬変の成因別実態 1998」中外医学社, 1999
- 6) 堀江義則, 山岸由幸, 菊池真大, 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. 日本アルコール・薬物依存医学会雑誌 2009 ; 44 : 38—42
- 7) Morgan MY, Sherlock S. Sex-related differences among 100 patients with alcoholic liver disease. *Br Med J* 1977; 1: 939—941
- 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* 1996; 23: 1025—1029
- 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* 1998; 115: 1552—1557
- 10) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434—438
- 11) 西原利治, 大西三郎. 肝胆膵の代謝・機能と生活習慣—本邦の現状. 肝胆膵 2005 ; 51 : 855—860
- 12) 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* 2004; 28: 106S—110S
- 13) 厚生労働省. 「国民栄養調査」2002
- 14) Rotily M, Durbec JP, Berthezene P, et al. Diet and alcohol in liver cirrhosis: a case-control study. *Eur J Clin Nutr* 1990; 44: 595—603
- 15) 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
- 16) Naveau S, Giraud V, Borotto E, et al. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997; 25: 108—111
- 17) Yokoyama A, Ishii H, Takagi T, et al. The impact of diabetes mellitus on the prognosis of alcoholics. *Alcohol Alcohol* 1994; 29: 181—186

## Ⅶ. 環境障害

# アルコール中毒

永寿総合病院消化器科

堀江 義則

### 疑うポイント

- ◇アルコール飲料の多飲後(とくにイッキ飲みなど短時間での大量飲酒後に多い)
- ◇不適応行動(多弁など)や, 神経学的障害(千鳥足など)を認めるとき
- ◇神経学的障害に対して, 脳出血など他の疾患が否定的なとき

## I. 症例提示

### 症 例

症例は20歳, 男性. 大学テニス部のコンパで, 先輩に勧められビールや焼酎を飲酒していた. 会の途中でイッキコールがあり, ジョッキでチューハイをイッキ飲みした. その後トイレで嘔吐をした後, 顔面蒼白となり, 歩行困難のため, 友人に連れられ来院した.

血圧 90/60 mmHg, 脈拍 100/min・整, 意識レベル JCS (Japan Coma Scale) 10, 呼吸数 22/min.

WBC 9,600/ $\mu$ l, Hb 14.7 g/dl, Plt  $25 \times 10^4$ / $\mu$ l, AST 36 IU/l, ALT 30 IU/l, BUN 18 mg/dl, Cr 0.9 mg/dl, Na 142 mEq/l, K 3.9 mEq/l, Cl 100 mEq/l, 血糖 110 mg/dl.

外傷の所見もなく, 大量飲酒, および, 上記のように検査所見に明らかな異常を認めないことより, 急性アルコール中毒と診断し入院した.

## Ⅱ. 診 断

### 診断のポイント

#### 1. 誘 因

アルコール飲料の多飲による。とくにイッキ飲みなど、短時間での大量飲酒後に多い。

#### 2. 症 状

アルコールは、血中濃度が低い段階から中枢神経抑制作用を示す。アルコール血中濃度と臨床症状には、相関がある。アルコールによる中枢神経抑制作用は、まず高次脳機能から抑制し、比較的少量の飲酒では、大脳前頭葉の抑制解除による気分の高揚感や脱抑制による多幸感、不適応行動(多弁など)が前面に立ち、判断や記憶に軽微な障害は生じているが酩酊(意識障害)は目立たない、「ほろ酔い状態」となる。

さらに血中濃度が高くなると徐々に下位中枢神経へ抑制が広がっていき、「酩酊極期」となる。千鳥足などの運動障害のほか、嘔吐や呼吸促拍、情動行動の自発性の低下などがみられる。泥酔期にいたると、独歩は不能で座位の保持も困難となり、認知や判断、随意運動が困難となる。昏睡期になると、延髄麻痺による呼吸抑制や便失禁をきたし、頻脈や低体温を認めることもあり、死亡する危険も増大する(Table 1)。

#### 3. 検 査

対症療法の方針を決めるため、通常の血液検査や、重症度に応じて動脈血ガス分析など呼吸循環の評価のための検査を行う。外傷を認める場合など、アルコール以外の神経学的障害を疑う場合は、頭部 CT 検査を行う。

急性アルコール中毒とは、アルコールの摂取により生体が、精神的、身体的影響を受け、一過性に意識障害を生ずるものであり、酩酊とも称される。酩酊時の犯罪などに問題となる異常酩酊は精神疾患であるのに対し、一般臨床で問題となる急性アルコール中毒は、「普通酩酊の延長線上にあるが、意識障害とともに、運動失調や嘔吐を伴い、身体的な危険の迫った状態」を指すことが多く<sup>1)</sup>、精神疾患というより身体的、内科的要素が強い。アルコールによる精神および行動の異常は ICD-10 を用いて診断されるが<sup>2)</sup>、急性アルコール中毒という意味では、血中濃度を考慮しない DSM-IV による診断基準(Table 2)が有用かもしれない<sup>3)</sup>。

### 専門家への コメント

Table 1. 血中アルコール濃度と臨床症状

血中アルコール濃度(%)	区分	臨床症状
0.02~0.04	微酔爽快期	気分さわやか、活発な態度
0.05~0.10	ほろ酔い初期	ほろ酔い気分、脈拍数、呼吸数が早くなる。話が滑らかになり抑制がとれる
0.11~0.15	ほろ酔い極期	気が大きくなり自己抑制がとれる、立てばふらつく
0.16~0.30	酩酊極期	運動障害が出現する、まともに歩けない(千鳥足)、呼吸促拍、嘔気、嘔吐
0.31~0.40	泥酔期	歩行困難、転倒すると起き上がれない、意識混濁、言語文離滅裂
0.41~0.50	昏睡期	昏睡状態、便失禁、呼吸麻痺をきたし死亡する危険大

[文献4)より引用]

Table 2. DSM-IVによる急性アルコール中毒診断基準

- A. 直近のアルコール摂取
- B. アルコール摂取中 または 節酒後まもなくの不適応行動
- C. アルコール摂取中 または 節酒後まもなく以下のうち一つ以上の徴候を示す
  - ・ 呂律が回らない
  - ・ 協調運動障害
  - ・ 不安定歩行
  - ・ 眼振
  - ・ 注意や記憶の障害
  - ・ 混迷あるいは昏睡
- D. その症状が他の疾患で説明困難(除外診断)

[文献3)より引用]

## III. 治療

### 治療のポイント

- ◇A (airway), B (breath), C (circulation) の確認
- ◇離脱症状, 興奮時の鎮静
- ◇電解質補正 (K, Mg の補給)
- ◇脳挫傷などの他疾患の鑑別診断が必要

#### 1. 救急治療

他の救急疾患と同様に, A (airway), B (breath), C (circulation) の確認が必要である。呼吸抑制に対しては, 気管内挿管と人工呼吸管理が必要なことがある。吐物による窒息にも, 注意が必要である\*1。

血管を確保し, 輸液のみで対処できなければ, dopamine を用いる。

#### 2. 離脱症状, 興奮時の鎮静

離脱症状を認めた場合, マイナートランキライザー (diazepam など) を筋注する。酩酊時の興奮の抑制では, メジャートランキライザー (haloperidol など) を用いる\*2。

#### 3. 低体温

直腸温など, 深部体温を測定する。低体温が軽度 (34~36℃) な場合は, 毛布などで保温する。中等度 (30~34℃) の場合, 電気毛布や温水浴など外部より加温する。重度 (30℃未滿) の際は, 輸液の加温 (43℃), 吸気の過熱 (42℃の加温加湿酸素), 胃灌流, 腹腔灌流, 体外循環 (血液透析) などを行う\*3。



#### 4. 補液

循環障害時には、ショックの治療に順ずる。低張電解質輸液開始液(1号液)(ソリタ T1号など)や、乳酸リンゲル液(ラクテックなど)から投与する。

それ以外の場合は、最終飲酒後6~8時間でK, Mgが低下するため、K, Mgを含んだ維持輸液(維持輸液 = 3号液: ヴィーン 3Gなど)を用いる\*4。低Na血症の補正は、橋中心髄鞘崩壊症を起こす危険があるため、時間をかけて補正する。輸液のブドウ糖濃度は重要で、血糖値を測定し正常域に近づけるよう治療する\*5。血液検査結果を参照し、補液を検討することが重要である。

#### 5. 鑑別診断

①左右差のある神経障害など、急性アルコール中毒では説明のつかない神経学的所見があるとき、②頭部外傷を疑わせる問診情報や身体所見があるとき、③大酒家でありながら急性アルコール中毒と思われる神経学的所見があるとき\*6、④神経学的所見より循環障害が目立つときは、頭蓋内の疾患や心疾患などの鑑別が必要である。頭部CT検査や心電図検査を、適宜行う。

\*1 嘔吐による誤嚥を防ぐため、エアウェイの挿入は行わない。必要ならば、積極的に気管内挿管、人工呼吸管理を行う。

\*2 離脱症状はアルコール依存症者に認められ、マイナートランキライザー(diazepam など)には耐性があり呼吸抑制はきたしにくい。メジャートランキライザー(haloperidol など)も含めて呼吸抑制の危険があり、気道確保の準備を行ったうえで投与する。

\*3 体腔内加温をする際も、温度バランスを崩さないように、(循環障害の予防のため)体表の加温も併用する。

\*4 低Mgはアルコール離脱痙攣を助長するため、早期の補正が必要である。とくに嘔吐や下痢がある場合はKの喪失が予測され、Kの補正が必要である。

\*5 アルコール依存症者ではビタミンB群の補充が必要で、過剰なブドウ糖投与は、その代謝の際にTCAサイクルでビタミンB<sub>1</sub>を消費するため、控える。フルクトースやマルトースなどを含む輸液も考慮すべきだが、フルクトースの大量投与は乳酸アシドーシスを惹起する危険があるので、注意を要する。Mg、グリセリン含有の維持輸液(マックアミン)なども、用いることがある。低血糖時には、ビタミンB群とともに高濃度のブドウ糖を投与する。

\*6 アルコール依存症者の急性アルコール中毒では、耐性が獲得されているため、同じ血中濃度でも、見かけの神経麻痺症状が軽い場合が多い。逆に、アルコール依存症者に急性アルコール中毒の症状を認めた場合、脳挫傷など他の疾患を疑って鑑別診断を行う必要がある。

治療の具体例

- 1) まず、他の救急疾患と同様に、A (airway), B (breath), C (circulation)を確認し、必要があれば気管内挿管と人工呼吸管理を行う。
- 2) 循環障害時には、低張電解質輸液開始液(1号液)(ソリタ T1号など)や、乳酸リンゲル液(ラクテックなど)から投与する。500 mlを、2~3時間のペースで投与開始する。血圧を維持できない場合は、dopamineを用いる。
- 3) 循環障害を認めない場合は、ヴェーン 3G など K, Mg を含んだ他電解質維持輸液を投与する。500 mlを2~3時間のペースで投与開始し、その間に血液検査を実施し、その結果をもとに補液の内容を変更する。アルコール依存症者で、アルコール心筋症を合併している場合、輸液速度を速くしすぎると心不全を起こす可能性があるため、注意を要する。

---

---

文 献

- 1) アルコール中毒診断会議：アルコール精神疾患の現状と基準，厚生問題研究会，1979  
▶急性アルコール中毒の定義として引用される。
- 2) WHO：The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders：Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, World Health Organization, Geneva, 1992(融 道男ほか監訳)．ICD-10 精神および行動の障害：臨床記述と診断ガイドライン，医学書院，東京，p81-94，1993  
▶精神疾患の診断ガイドラインとして、広く用いられている。
- 3) Diagnostic Criteria for 303.00 Alcohol Intoxication：Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed, American Psychiatric Association, Washington DC, p197, 1994  
▶臨床症状をもとに急性アルコール中毒の診断基準を定めた論文。
- 4) 白倉克之：生活習慣と心身医療：アルコール依存症．心身医療 9：1132, 1997  
▶アルコール血中濃度と臨床症状との関係を示した論文。

## 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

堀江義則<sup>\*,\*\*</sup> 石井裕正<sup>\*\*\*</sup>

### 要 旨

- ・戦後わが国においては、飲酒者数の増加のみならず、成人1人当たりのアルコール消費量も増加してきた。大量飲酒者(1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)の数は約240万人いるものと推測され、スクリーニングテストで問題飲酒者と判定される人数は300~400万人超と推計されている。
- ・アルコール総消費量は、最近10年は若干の減少傾向を示しているが、全肝疾患患者に占めるアルコール性肝障害患者の割合は徐々に増加してきている。アルコール性肝障害は、現代日本の飲酒状況をみ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。
- ・アルコール性肝障害進展(重症化)には、飲酒量以外に栄養状態、エタノール代謝能力、腸管由来のエンドトキシン、サイトカイン、微小循環障害、免疫学的機序などの因子が関与しているが、最近では酸化ストレスを介した炎症の進展、転写因子を中心とする分子学的なメカニズムを介した肝脂肪化の機序、糖尿病・肥満などの生活習慣病の合併、性差が注目されている。
- ・鉄代謝や酸化ストレスがアルコール性肝障害の進展に重要であり、治療への応用が期待される。
- ・糖尿病、肥満などの他の生活習慣病の合併が、アルコール性肝障害の進展に相乗的に関与している可能性が示唆されている。生活習慣病の予防と合わせた生活指導、節酒指導が重要と考えられる。
- ・女性飲酒者数が増加している。女性は男性に比して少ない飲酒量、短い飲酒期間でアルコール性肝障害が進展することが知られている。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。

### 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1人当たりのアルコール消費量も増加してきた<sup>1)</sup>。1990年代に入り総消費量の増加は横ばい

傾向にあったが、1999年度をピークに若干の減少傾向を示している<sup>2)</sup>。しかし、近年は女性の飲酒者の増加が著しく、1968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(図1)<sup>3)</sup>。男性の飲酒率は90.8%に達し、アルデヒド脱水素酵素II型(ALDH2)活性の完全欠損者以外は、ほぼ全員が飲酒していることになる。

\*HORIE Yoshinori (財)ライフ・エクステンション研究所附属永寿総合病院消化器科〔〒110-8645 東京都台東区東上野2-23-16〕, \*\*慶應義塾大学医学部消化器内科非常勤講師, \*\*\*ISHII Hiromasa 慶應義塾大学名誉教授

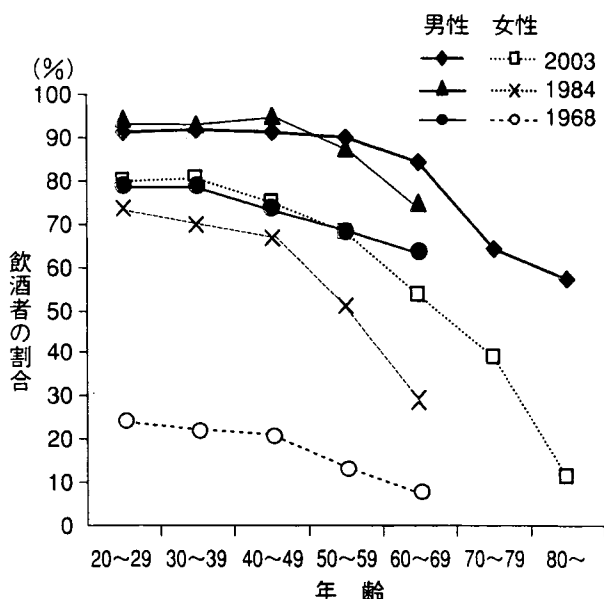


図1 年齢別および性差別にみた成人飲酒率の推移<sup>3)</sup>

飲酒者とは、調査前1年間に少なくとも1回飲酒している者

大量飲酒者(1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)の数は、約240万人いるものと推測されていたが<sup>1)</sup>、2003年度の調査でも、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<sup>3)</sup>。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。

わが国の成人1人当たりのアルコール消費量は、西欧の約6割程度となっているが、わが国においてはALDH2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る。飲酒は、健康被害の危険因子として、先進国では喫煙、高血圧について第3位、発展途上国では第1位にあげられ、医療費に与える影響も大きい<sup>4)</sup>。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一つであり、飲酒に伴う疾患でもっとも高頻度にみられるアルコール性肝障害は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。

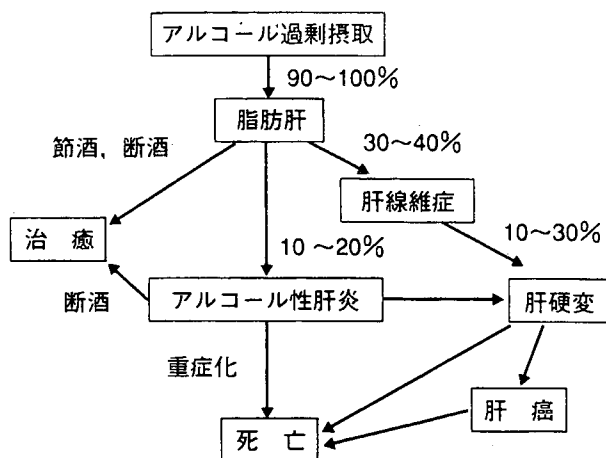


図2 アルコール性肝障害の病型と相互関係

### アルコール性肝障害の病態

アルコールの過飲により最初にかかる疾患は脂肪肝であり、大量飲酒者のほとんどに認められる。アルコールによる脂肪酸の酸化抑制と脂肪酸合成の亢進が主要な原因とされ、日本酒換算で5合程度を1週間続けただけで惹起されるが、2~4週間の断酒で消失する<sup>5)</sup>。近年、わが国でも食生活が欧米化し、過栄養に伴う脂肪肝も増加し、過度の飲酒と過栄養(肥満)の組み合わせによる脂肪肝をはじめとする肝病変が注目される。

アルコール性脂肪肝の状態にある人が、連続大量飲酒を繰り返すと、その約20%にアルコール性肝炎が発症する(図2)。組織学的には白血球の浸潤と肝細胞壊死、肝細胞の風船化、胆汁のうっ滞、肝細胞周囲の線維化をきたし、肝逸脱酵素(特にAST)の上昇、黄疸、発熱、嘔吐、下痢などを伴う。

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カ月以内に死亡する病態を示すものを重症型アルコール性肝炎と定義している。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示し、病理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。この疾患の病態には、tumor necrosis factor

(TNF)- $\alpha$ などのサイトカインと多核白血球浸潤が関与しているが、血漿交換による肝補助療法とともに、副腎皮質ホルモンによるサイトカイン産生の抑制や白血球除去療法による多核白血球の除去による救命例の報告が増えており、早期発見と早期からの集学的治療が重要となる<sup>6)</sup>。

重症化せずに長期に大量飲酒をすると、肝の線維化が進み、アルコール性肝線維症からアルコール性肝硬変に至る場合がある。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で5合程度以上を約30年以上続けている人に多発する。ただし、女性の場合はその2/3の飲酒量で約20年程度で肝硬変に至る場合がある<sup>7,8)</sup>。アルコール依存症者のうち10~30%程度の人に発病する。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臓癌を発症する例が少なからず認められる<sup>9)</sup>。

### アルコール性肝障害の病因

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1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(図3)<sup>5)</sup>。1998年の全国多施設調査によると、肝硬変の中でアルコール性の占める頻度には地域差がみられる。高頻度を呈する地域は、秋田、岩手、金沢、沖縄(20~30%)などのいわゆる酒処で、中国、四国地方などは低頻度(10%以下)であり、アルコール飲料の消費量と相関を認めている<sup>10)</sup>。このように、肝障害の発症頻度と重症度は、飲酒量によって規定される。しかし、閾値や安全性限界といった用量-効果の相関性といった比較的複雑な問題については、まだ不明確な点が多い。

アルコール性肝障害の進展に、アルコール自体や代謝産物であるアセトアルデヒドによる肝毒性、さらにはエタノール代謝に伴う肝臓内の他の代謝系への負荷が関与していることは、臨床的にも実験的にも証明されている。以前からビタミン

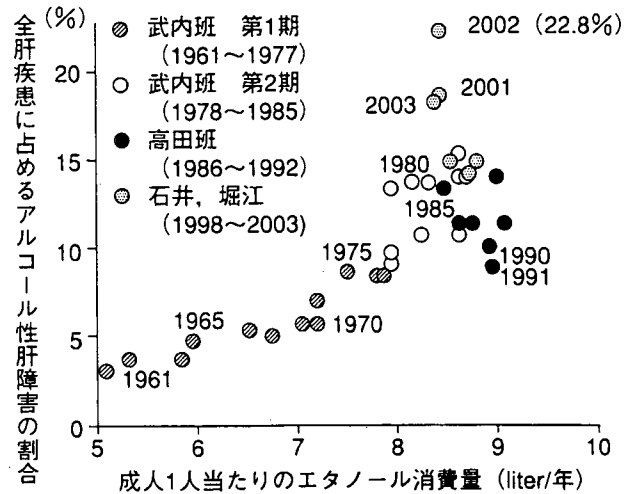


図3 肝疾患におけるアルコール性肝障害の比率と成人1人当たりのアルコール消費量の相関<sup>5)</sup>

や脂肪摂取量を含めた栄養状態、エタノール代謝に伴う生化学的な変化、腸管由来のエンドトキシン、サイトカイン、微小循環障害、免疫学的機序などが検討されてきた(図4)<sup>11)</sup>。生化学的な変化では、エタノール代謝に伴うNADH/NAD比上昇による脂肪酸合成亢進と、 $\beta$ 酸化低下による処理能力の低下などが長年話題の中心であったが、最近では転写因子を中心とする分子学的なメカニズムや酸化ストレスが注目されている<sup>12~15)</sup>。

慢性的な飲酒による微小循環障害としては、重症アルコール性肝障害時にエンドトキシン血症が出現し、アルコール性肝障害の進展にエンドトキシンによる肝微小循環障害が関与している可能性が考えられる<sup>16,17)</sup>。また、慢性エタノール投与は血管作動性物質による肝類洞径や肝血管抵抗の変化に加え、サイトカインなどを介した接着因子の発現増強によっても肝微小循環障害を増悪させ、これらにhypercoagulabilityなどによる凝固系の異常が加わり、肝微小循環障害を増悪させる<sup>16,17)</sup>。さらに、微小循環障害の形成に白血球の役割も重要で、アルコール性肝炎では多核白血球の浸潤がその病態進展に深く関与しており、実際重症型アルコール性肝炎の治療において白血球除去療法による効果も報告されている<sup>6)</sup>。

免疫学的機序では、アセトアルデヒドを介したミトコンドリアやゴルジ装置といった細胞内小器

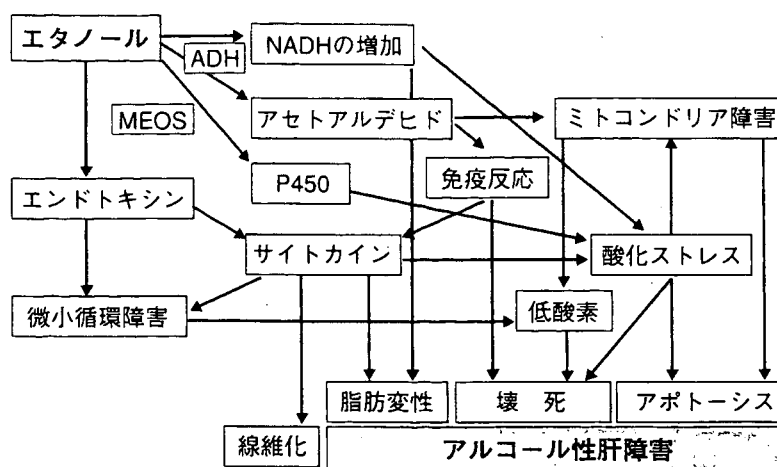


図4 アルコール性肝障害の成因に関する因子の相互関係

官の障害に加え、アセトアルデヒドの結合により変性し抗原性を持った蛋白(アセトアルデヒドアダクト)が、肝炎発生に関与していることが示唆されている<sup>11,12,18)</sup>。また、アセトアルデヒドは炎症に続く線維化への関与も示唆されている<sup>18)</sup>。さらには、T細胞やKupffer細胞の機能変化や、それに伴う腸管由来の血中エンドトキシン濃度の上昇、それに引き続くTNF- $\alpha$ やinterleukinなどの上昇の関与、補体の関与なども報告されている<sup>16,17,19~23)</sup>。

環境因子としては、従来は低栄養状態が問題となっていたが、最近では糖尿病、肥満などの生活習慣病の関与が注目を浴びている。遺伝的因子もアルデヒド脱水素酵素(ALDH)やCYP2E1の遺伝子型の差による肝障害進展の相違が注目されてきたが、最近では性差が注目されている。そこで、本項では最近注目されている鉄代謝や酸化ストレスを介した炎症の進展、転写因子を中心とする分子学的なメカニズムを介した肝脂肪化の機序、糖尿病・肥満などの生活習慣病や性差の関与について概説する。

### 1. 酸化ストレス

肝細胞で行われるアルコール代謝の際に生じる酸化ストレスは、アルコール性肝障害の発症、進展に深く関与している<sup>15,17,23)</sup>。経口摂取されたアルコールは、その約90%が肝において代謝される。肝細胞においてアルコールは、サイトゾールに存在するアルコール脱水素酵素(ADH)、ミクロソームに存在するチトクロームP450E1

(CYP2E1)を中心とするミクロソームエタノール酸化系(MEOS)、およびペルオキシソーム内に存在するカタラーゼによって代謝され、アセトアルデヒドが産生される(図5)。産生されたアセトアルデヒドはALDHによって酢酸に代謝される。

慢性的にエタノールを摂取するとCYP2E1が誘導され、CYP2E1で代謝されるエタノールが相対的に増加するようになる。CYP2E1は、さまざまな活性酸素種を産生することが知られており、慢性アルコール投与時の酸化ストレス発生に深く関与していると考えられる<sup>24,25)</sup>。

ADHとALDHは補酵素としてNADを必要とし、基質を代謝すると同時にNADをNADHに変換する。したがって、アルコールを摂取すると肝細胞内でNADH/NADの比が上昇する。NADH/NAD比の上昇した状況ではミトコンドリア呼吸鎖が過剰に回転し、結果として酸化ストレスを増悪させることが示唆されている。

アルコールによるミトコンドリア内のグルタチオン低下も、酸化ストレス増強の機序として重要である。慢性エタノール投与実験モデルでは、肝細胞ミトコンドリアのグルタチオン輸送が障害され、その結果ミトコンドリアのグルタチオンが優位に低下している。エタノールの急性投与によっても肝細胞内の酸化ストレスは直接的に速やかに増強され、引き続いてミトコンドリア膜電位の低下と膜透過性の亢進、カスパーゼの活性化、アポトーシスが惹起される<sup>11,15)</sup>。

肝細胞では、CYP2E1の活性化に続くミクロ

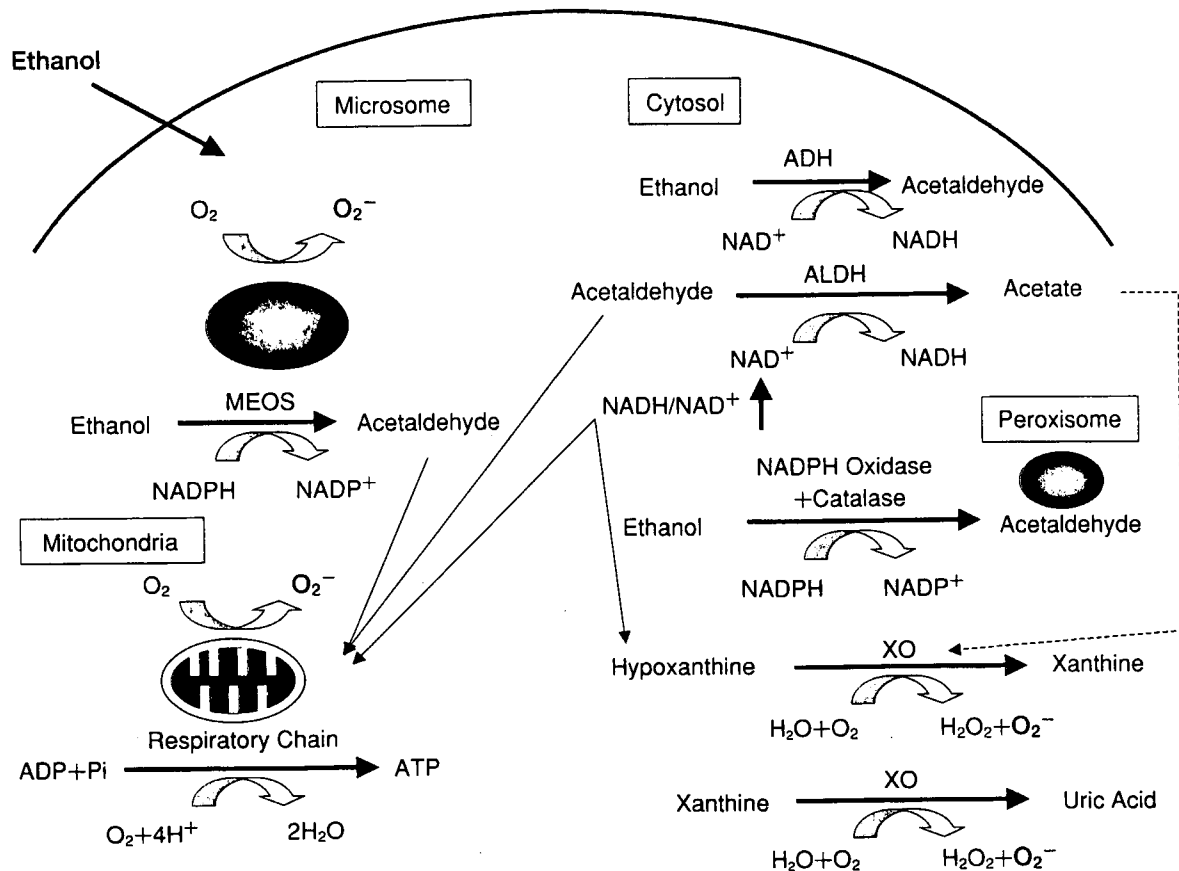


図5 肝細胞におけるアルコール代謝経路と活性酸素産生経路

ADH 経路は主要なアルコール代謝経路であり、MEOS は副次的であるが、慢性飲酒者では CYP2E1 が誘導され MEOS の比率が増加する。カタラーゼ経路の関与は人では少ない。

ソームの NADPH 酸化酵素の活性化が、初めに脂質過酸化反応を惹起することが知られており<sup>24,25)</sup>、その後の酸化ストレスに伴うアルコール性肝障害の進展に関与していると考えられる。好中球など炎症性細胞由来の NADPH 酸化酵素をはじめとする酵素群も、活性酸素の産生源として重要な役割を担うことが示唆されている。白血球における NADPH 酸化酵素の特異的阻害薬がアルコール性肝障害を抑制し、また NADPH 酸化酵素のノックアウトマウスにおいては、アルコール経口投与に伴う酸化ストレスおよび肝障害が完全に抑制される<sup>26)</sup>。他にも、炎症性細胞に比較的豊富に存在する酵素であるキサンチン酸化酵素(XO)やミエロペルオキシダーゼ(MPO)に由来する活性酸素の重要性が示唆されている(図6)。肝のマクロファージである Kupffer 細胞や、星細胞での NADPH 酸化酵素の関与も示唆されてい

る<sup>27)</sup>。

アルコール過剰摂取は鉄過剰症を惹起し、組織学的にもアルコール性肝障害において、鉄の蓄積部位と脂質過酸化物の局在が一致しており、蓄積した鉄が酸化ストレスを惹起していることが推察される<sup>15,28)</sup>。また、アルコール性肝障害患者においては、肝組織でのトランスフェリン受容体1の発現が増加しており、禁酒により低下することが報告され、受容体増加を介した取り込み促進が考えられる。アルコール過剰摂取による鉄吸収亢進は以前より報告されていたが、その機序は不明であった。近年、マウスにおいては、アルコール負荷により肝臓内の hepcidin mRNA の発現低下も確認され、アルコール性肝障害においても鉄吸収の調節因子である hepcidin の発現低下が鉄の吸収亢進の機序の一つと考えられる<sup>28)</sup>。

こうした酸化ストレスを介したアルコール性肝

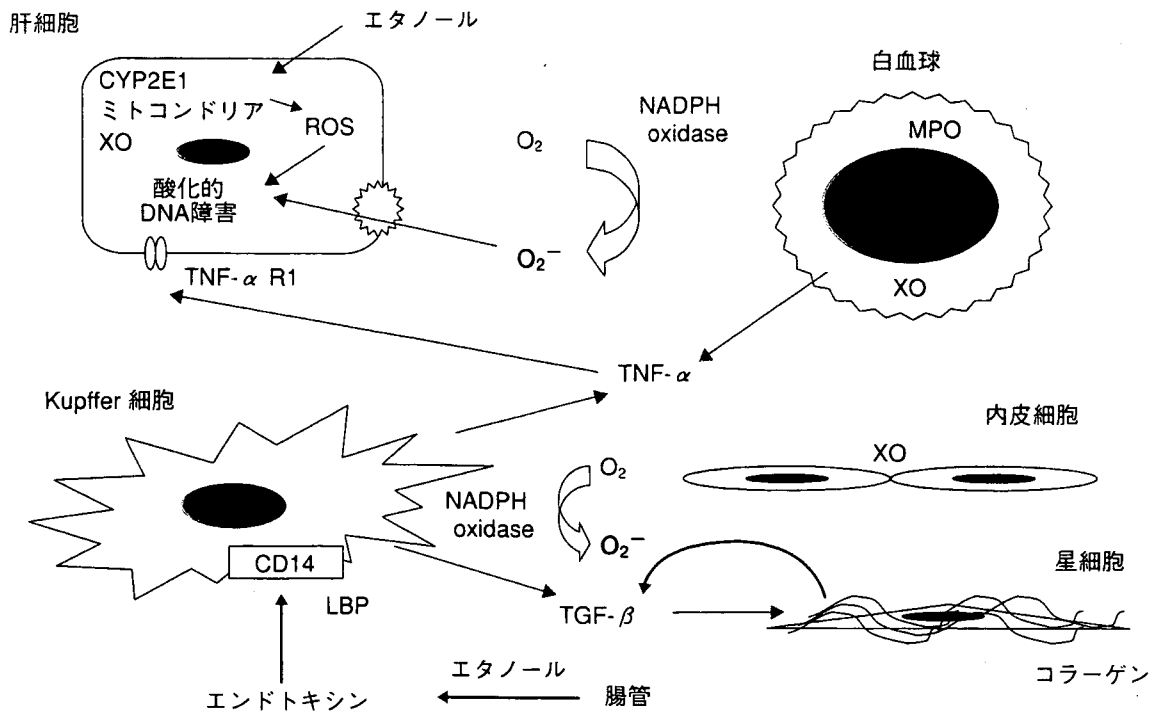


図6 肝における活性酸素産生細胞と肝細胞障害

障害の進展機序が解明されつつあるが、現時点では抗酸化物質を用いたアルコール性肝障害発症抑制の臨床応用には至っていない。今後は適切な抗酸化物質を用いた臨床研究が必要と思われる。

## 2. 肝脂肪化におけるアディポサイトカインの役割と分子学的なメカニズム

アルコール性脂肪肝は、ほとんどの大酒家にみられ、中心(終末肝)静脈域への脂肪蓄積が特徴的である。エタノール代謝の際に細胞内 NADH/NAD 比が上昇し、クエン酸回路が障害され、acetyl-CoA が増加して脂肪酸合成が増加する。また、エタノールによるミトコンドリア外膜にある acyl-CoA 合成酵素の活性抑制が、ミトコンドリア内への取り込みを抑制して脂肪酸のβ酸化を抑制する機序もアルコール性脂肪肝の発症機序の一因と考えられる<sup>11, 12, 14)</sup>。

エタノールによる血中 adiponectin 値の減少が、肝臓内の peroxisome proliferators-activated receptor(PPAR)-α の発現や AMP-dependent protein kinase(AMPK)活性を抑制し、さらにその下流にある sterol regulatory element binding protein(SREBP)-1 などの転写因子や acetyl-CoA carboxylase などの酵素を修飾し、脂

肪酸合成の増加や脂肪酸の酸化抑制を惹起して、アルコール性脂肪肝を進展させる機序が考えられている(図7)<sup>12~14)</sup>。

## 3. アルコール性肝障害と糖尿病・肥満の合併について

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<sup>8)</sup>。飲酒に伴う栄養障害としては、以前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。

わが国における平成19年度の全国調査では、アルコール性肝硬変の肥満(body mass index; BMI 25以上)合併率は43.8%と一般人口より有意に高かった(表)。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。糖尿病合併群では、5合未満の飲酒群が73.6%と高く、一方合併症のない群では、男性では82.4%が5合以上の飲酒であり、3~5合で肝硬変に至る例は17.6%と少数であった。これらの結果から、糖尿病や肥満はアルコール性肝



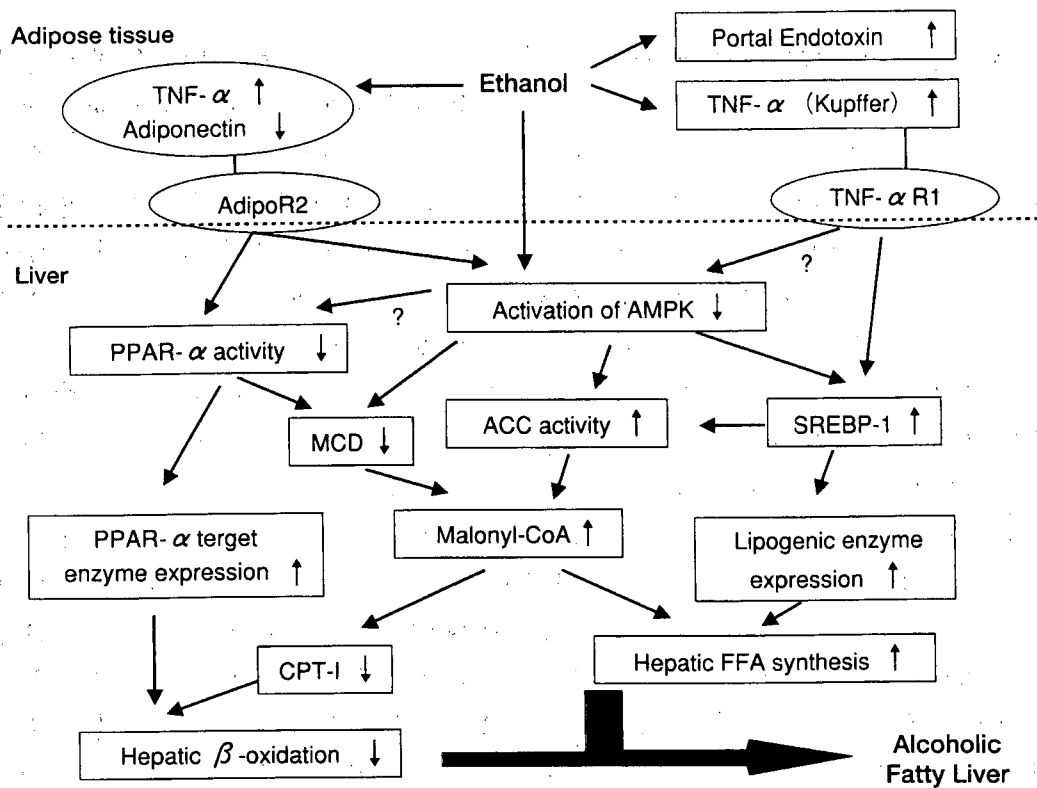


図7 飲酒による肝臓での脂肪蓄積の機序(文献<sup>13)</sup>より引用し一部改変)

ACC : acetyl-CoA carboxylase, AdipoR2 : adiponectin receptor 2, AMPK : AMP-dependent protein kinase, CPT : carnitine palmitol transferase, FFA : free fatty acid, MCD : malonyl-CoA decarboxylase, PPAR- $\alpha$  : peroxisome proliferators-activated receptor- $\alpha$ , SREBP-1 : sterol regulatory element binding protein-1, TNF- $\alpha$  : tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ R1 : tumor necrosis factor- $\alpha$ receptor 1

表 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について			
	全体(%)	男(%)	女(%)
人数	959	871	88
5合未満	411(42.9%)	361(41.4%)	50(56.8%)
5合以上	548(57.1%)	510(58.6%)	38(43.2%)
診断年齢(歳)	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
糖尿病あり	208(21.7%)	200(23.0%)	8(9.1%)
5合未満	153(73.6%)	148(74.0%)	5(62.5%)
5合以上	55(26.4%)	52(26.0%)	3(37.5%)
肥満(BMI 25以上)	420(43.8%)	377(43.3%)	43(48.9%)
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%)
合併症なし	374(39.0%)	336(38.6%)	38(43.2%)
5合未満	79(21.1%)	59(17.6%)	20(52.6%)
5合以上	295(78.9%)	277(82.4%)	18(47.4%)

硬変進展促進因子となることが示唆され、特に男性の5合未満の群では、糖尿病・肥満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可能性がある。糖尿病・肥満の合併は、肝細胞癌発症の危険因子となり得ることも示唆されている<sup>9)</sup>。

#### 4. アルコール性肝障害の性差

肝障害の中で、アルコール性肝障害の比率がアルコール消費量の増加なく増えている理由の一つとして、女性の飲酒者数の増加が考えられる。近年は女性の飲酒者の増加が著しく、1968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(図1)<sup>3)</sup>。疫学的には、飲酒量が同等の場合、女性においてアルコール性肝障害が進展しやすいことが報告されている<sup>29)</sup>。週に7~41単位(日本酒換算で1日0.5~3合)の飲酒においては、女性においてアルコール性肝障害のリスクが男性の約2倍に高まるとの報告がある。アルコール依存における肝硬変の危険因子としても、性差(女性で進行しやすい)に加え体重過多が関与しているが、男性がBMI 27以上が危険因子なのに対して、女性では25以上が危険因子となる。

わが国において女性の飲酒率が増加しており、それに伴ってアルコール性肝障害患者における女性の割合が増加している。居酒屋や屋台といった主に中年男性の飲酒場所への女性進出のほかに、ワインバーやイタリアンレストランの増加、既製の缶入り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<sup>3)</sup>。われわれの検討でも、アルコール性肝硬変での初回入院時の平均年齢は、男性55.3歳、女性50.2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<sup>7)</sup>。しかも、女性の糖尿病や肥満の合併率は男性より低く、女性は糖尿病や肥満などとは独立したアルコール性肝

硬変進展促進因子と考えられる。

#### おわりに

糖尿病、肥満などの生活習慣病が、アルコール性肝障害の進展促進因子となることが示唆されている。生活習慣という見地からは、断酒指導に加え、カロリー制限や、生体内での酸化ストレスを減少させるような抗酸化作用の期待できる食物の摂取、脂肪や鉄の過剰摂取を控えるなど、食生活への配慮も必要と思われる。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、節酒指導が重要と考えられる。

また、女性は飲酒が糖尿病、肥満などのアルコール性肝障害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、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。

#### 文 献

- 1) 国税庁課税部酒税課：平成20年度酒のしおり2008
- 2) 厚生統計協会：厚生指標「国民衛生の動向」, 2000, p92
- 3) 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. 日アルコール・薬物医学会誌 40 : 455-470, 2005
- 4) Tsukamoto H : Conceptual importance of identifying alcoholic liver disease as a lifestyle disease. J Gastroenterol 42 : 603-609, 2007
- 5) 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. 日アルコール・薬物医学会誌 39 : 505-510, 2004
- 6) Horie Y, Ishii H, Hibi T : Severe alcoholic hepatitis in Japan : prognosis and therapy. Alcohol Clin Exp Res 29 : 251S-258S, 2005
- 7) 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」, 2008, pp122-129
- 8) 堀江義則, 山岸由幸, 菊池真大, 他：アルコール性肝硬変の進展に関与する因子の検討. アルコールと医生物学 : 2009(印刷中)
- 9) 橋本悦子：アルコール性肝障害におけるメタボリックシンドローム合併と肝発癌に関する検討. 平成20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」, 2009(印刷中)

- 10) 肝硬変の成因別実態 1998, 小林健一, 清沢研道, 岡上武編, 中外医学社, 東京, 1999
- 11) 石井裕正: 宿題報告「アルコール性肝障害: その発症機序と臨床」, 日内会誌 92(9): 15-29, 2003
- 12) 堀江義則, 石井裕正: 特集: 肝の脂質代謝異常の臨床—最新の知見, アルコール性脂肪肝, *The Lipid* 17: 44-49, 2006
- 13) You M, Crabb DW: Recent advances in alcoholic liver disease II. Mini-review: molecular mechanisms of alcoholic fatty liver. *Am J Physiol* 287: G1-G6, 2004
- 14) Purohit V, Gao B, Song BJ: Molecular mechanisms of alcoholic fatty liver. *Alcohol Clin Exp Res* 33: 191-205, 2009
- 15) 堀江義則, 石井裕正, 日比紀文: 肝疾患と酸化ストレス, 日消誌 103: 789-796, 2006
- 16) 堀江義則, 山岸由幸, 加藤眞三, 他: アルコール関連障害のリスク因子に関する最近のトピックス—肝微小循環障害からの検討, アルコールと医生物学 20: 20-28, 2000
- 17) 石井裕正, 堀江義則, 富田謙吾, 他: アルコール性肝障害に関する最近の知見, 日消誌 100: 1187-1197, 2003
- 18) Duryee MJ, Klassen LW, Thiele GM: Immunological response in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 13: 4938-4946, 2007
- 19) Mello T, Ceni E, Surrenti C, et al: Alcohol induced hepatic fibrosis: role of acetaldehyde. *Mol Aspects Med* 29: 17-21, 2008
- 20) Enomoto N, Takei Y, Yamashina S, et al: Anti-inflammatory strategies in alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 22(Suppl 1): S59-61, 2007
- 21) 加藤眞三, 山岸由幸, 堀江義則: アルコール性肝障害 (ASH) 治療と follow up. 日内会誌 95: 33-38, 2006
- 22) Pritchard MT, McMullen MR, Medof ME, et al: Role of complement in ethanol-induced liver injury. *Adv Exp Med Biol* 632: 175-186, 2008
- 23) Albano E: Oxidative mechanisms in the pathogenesis of alcoholic liver disease. *Mol Aspects Med* 29: 9-16, 2008
- 24) Lu Y, Cederbaum AI: CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol. *Free Radic Biol Med* 44: 723-738, 2008
- 25) Konishi M, Ishii H: Role of microsomal enzymes in development of alcoholic liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 22: S7-S10, 2007
- 26) Kono H, Rusyn I, Yin M, et al: NADPH oxidase-derived free radicals are key oxidants in alcohol-induced liver disease. *J Clin Invest* 106: 867-872, 2000
- 27) De Minicis S, Brenner DA: Oxidative stress in alcoholic liver disease: role of NADPH oxidase complex. *J Gastroenterol Hepatol* 23: S98-S103, 2008
- 28) Kohgo Y, Ohtake T, Ikuta K, et al: Dysregulation of systemic iron metabolism in alcoholic liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 23: S78-81, 2008
- 29) 堀江義則: アルコールの健康への影響, アルコール性臓器障害(肝・膵疾患)と性差, 臨床栄養 109: 41-45, 2006

# アルコール性肝障害の現状と問題点

Current status of alcoholic liver diseases

診断の指針 治療の指針



堀江 義則  
HORIE Yoshinori

## 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1人あたりのアルコール消費量も増加してきたが、1999年度をピークに若干の減少傾向を示している。しかし、近年は女性の飲酒率の増加が著しく、1968年には19.2%だった飲酒率は76.7%とかつての男性の水準に達した。男性の飲酒率は90.8%に達し、アルデヒド脱水素酵素Ⅱ型活性の完全欠損者以外は、ほぼ全員が飲酒していることになる。大量飲酒者(1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年度の調査でも、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なかから肝障害患者が高頻度に発症していると考えられる。

このような現代日本の飲酒状況を見るとアルコール性肝障害は生活習慣病と呼ぶにふさわしく、そのなかの重要な位置を占めていると考えられる。

## 1. 肝炎ウイルスの関与

全肝疾患におけるアルコール性肝障害の比率と、成人1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、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。最近では成人1人あたりの飲酒量の増加は上げ止まったもの、年々肝疾患におけるアルコール性肝障害の比率は増加しており、2002年度には20%を超えて22.8%に達した。この結果を説明するひとつの理由としては、近年のインターフェロン療法の進歩や、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、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。

また、昨年度の肝硬変における肝炎ウイルスの関与についての検討では、アルコール単独のものは14.0%と1998年度の12.1%より微増しているのに対し、ウイルス性合併例は1998年度の15.0%から6.3%と激減している(図1)。アルコール性肝硬変の成因における肝炎ウイルスの関与でも、1998年度はアルコール単独によるものが44.6%であったが、2008年度の調査では、その割合が69.2%と有意に増加し、最近では肝硬変への進展に肝炎ウイルスの影響は減少してきていると考えられる。

## 2. アルコール性肝障害の病態

アルコール性肝障害の病態は多彩である。過剰飲酒により最初に起こる疾患は脂肪肝であり、大量飲酒者

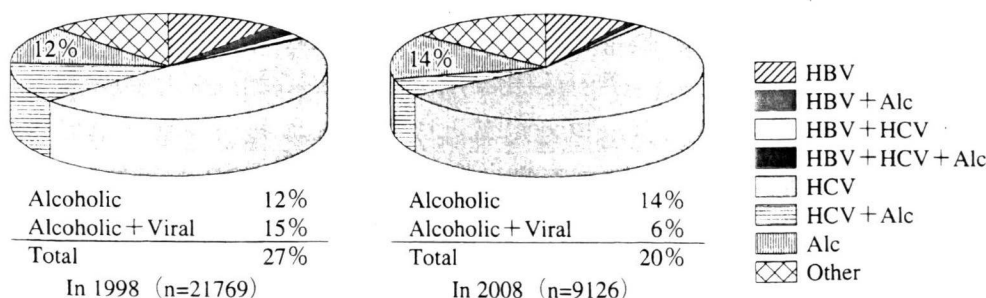


図1 わが国における肝硬変の成因

(堀江義則, 山岸由幸, 菊池真大ほか: 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より引用)

永寿総合病院(東京都)内科 部長

Key words アルコール 肝硬変 性差 糖尿病 肥満