

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業
「わが国における飲酒の実態ならびに飲酒に関連する生活習慣病、公衆衛生上の
諸問題とその対策に関する総合的研究」班) 分担(総合)研究報告書

「アルコール性脂肪性肝障害のメタボリックシンドロームにおける役割に関する検討」
竹井謙之(三重大学病態制御医学 消化器内科学教授)

研究要旨

本研究の目的は、飲酒と脂肪性肝障害、そしてメタボリックシンドロームとの病態連関を検討し、適切な飲酒のあり方を明らかにするとともに、癌を含む生活習慣病の予防・制御につなげることである。アルコール性脂肪性肝障害では鉄過剰と肝内酸化ストレスの亢進を認め、肝脂肪化・鉄過剰・インスリン抵抗性が相互に関連し、酸化ストレスの発生を基盤にして病態が形成されると考えられる。また肝細胞 DNA 障害は発癌過程に深く関与し、アルコールによる脂肪性肝炎でもこの機序を介して発癌する可能性が示された。一方、飲酒量と肥満度、中性脂肪値、尿酸値、血清鉄値、頸動脈中膜内膜複合体厚は正の相関関係にあり、更には飲酒量の増加に伴い虚血性疾患の発症率は有意に増加していた。以上の結果より、基礎疾患を有する者においては、少量の飲酒習慣であってもメタボリックシンドロームや動脈硬化の進展に悪影響を及ぼすと考えられる。

A. 研究の目的

わが国ではアルコールの消費は近年ようやくプラトーに至ったが、アルコール換算 150 ml/日以上的大量飲酒者の数は増えている。アルコールの大量・長期飲用は高血圧、高脂血症、耐糖能異常を惹起し、動脈硬化性の進展を促進することで脳血管障害、冠動脈病変を招来する。

近年、脂肪性肝障害の病態解明が進み、肝の脂肪化は以前信じられていたように「良性」の疾患ではなく、肝障害の進展に寄与するのみならず、耐糖能異常や血圧上昇、脂質代謝の偏奇、免疫異常を惹起して全身へ大きな影響を与え、メタボリックシンドロームの発症基盤とな

ることが明らかとなってきた。

その機序として、肝の脂肪化、炎症進展により惹起される酸化ストレスやインスリン抵抗性の関与が想定される。酸化ストレスの惹起機構として重要な因子が、過剰な鉄集積である。自由鉄である 2 価鉄が増加し、フェントン反応($\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{OH}^- + \cdot\text{OH} + \text{Fe}^{3+}$)によって最も有害な活性酸素種であるヒドロキシラジカル($\cdot\text{OH}$)の発生が増加する。これにより脂質過酸化の亢進、DNA 損傷、アポトーシスの誘導が起こり、細胞傷害が発生する。

また、鉄過剰はインスリンシグナルの阻害にもつながる。肝はインスリンの直接かつ最大の標的臓器であることから、

肝におけるインスリン作用の減弱は直ちに肝の糖処理能低下、高インスリン血症に結びつく。

本研究は、飲酒と脂肪性肝障害、そして癌を含む生活習慣病との病態連関を検討し、適切な飲酒のあり方を明らかにするとともに、生活習慣病の予防・制御につなげることを目的とする。

B. 研究方法

(研究1)

三重大学附属病院にてフォローアップを行ってきた、アルコール性を含む脂肪性肝障害症例(単純性脂肪肝 n=22、脂肪性肝炎 n=35)において、鉄集積の程度と肝細胞の酸化ストレスおよび肝障害、インスリン抵抗性との相関をレトロスペクティブに検討した。さらにB、C型ウイルス性肝炎と脂肪性肝障害において酸化ストレス障害の面から肝発癌を検討し、脂肪性肝障害の発癌率の推計を行った。

(研究2)

少量飲酒者における心血管イベント発生抑制効果が多数報告されているが、その多くは健常者を対象とした検討であり、心血管イベント等の基礎疾患を有するハイリスク群における飲酒の病態に及ぼす影響は不明である。そこで本研究では、2007年1月より2008年8月までに三重大学附属病院にて頸動脈エコー検査が施行された動脈硬化ハイリスク群706例(平均年齢=68.3±10.8歳、男/女=508/198例)を対象とし、中膜内膜複合体厚(mean IMT)等の動脈硬化性因子やメタボリック因子を測定し、飲酒量との

関連を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究への参加にあたり、対象者には十分な説明を行い、個人情報の取り扱いを厳格にすることを確認した上で書面にて同意を取得した。なお、本研究ではヒトゲノム、遺伝子情報は取り扱わない。

C. 研究結果

(研究1)

脂肪性肝炎患者では単純性脂肪肝患者に比し、肝組織内8-OHdG量より評価した酸化ストレスの増加を認めた。肝内8-OHdG量は肝脂肪化の程度や、トランスアミナーゼ値や組織所見など肝病変の程度と強い相関を認めた。8-OHdG量は血清フェリチン値や肝組織における鉄沈着の程度とも正の相関を認め、肝での鉄過剰蓄積が酸化ストレス亢進に関与することが示された。また脂肪性肝炎においてHOMA-IRで評価したインスリン抵抗性と鉄過剰蓄積は共に肝組織内8-OHdG量と相関していた。

脂肪性肝炎11症例に瀉血(除鉄)療法を施行し、HOMA-IRおよび8-OHdGの有意な低下を認めた。

肝内8-OHdG量により、C型肝炎症例を4群に層別し、経時的に肝発癌率をみると、発癌率は8-OHdG量に相関して上昇し、最も8-OHdG量が少ない群(8-OHdG陽性細胞数 $<25/10^5 \mu\text{m}^2$)では、平均6.7±3.3年間のフォローアップで発癌を認めなかったのに対し、最も8-OHdG量が高い群(8-OHdG陽性細胞数 $>75/10^5 \mu\text{m}^2$)では74.6%の肝発癌を

認めた。

B 型肝炎の検討でも同様に、8-OHdG 量に依存して肝発癌が増加した。興味深いことに、発癌症例の背景肝組織を比較すると B、C 型肝炎、脂肪性肝障害の各群間に肝組織 8-OHdG 量には有意な差を認めなかった。このことは DNA 障害が高度に至った例では成因に関わらず同様の発癌ポテンシャルを持つことを示唆しており、本仮説に従い、脂肪性肝炎からの発癌率の推計を行ない、脂肪性肝炎の 10 年間の累積発癌率推計試算 16.1%を得た。

(研究2)

対象症例は高率に基礎疾患を合併していた(糖尿病/高血圧症/脂質代謝異常症/高尿酸血症/虚血性心疾患/脳虚血発作=63.7%/83.7%/68.1%/33.4%/30.3%/19.7%)。

飲酒量と各因子との関係検討し、以下の成績を得た。

1. 飲酒量(飲酒せず[n=388]/ 1 日当りのエタノール摂取量<20g [n=121]/ 20~60g [n=148]/ >60g [n=57])の増加に伴い、
肥満者 (BMI>25) の頻度、
(16.2%/24.0%/28.6%/22.8%)
高尿酸血症
(29.1%/36.4%/44.3%/52.9%)
虚血性心疾患
(25.5%/29.8%/37.1%/40.4%)
脳虚血発作
(15.7%/17.4%/25.7%/28.1%)
各罹患率は増加していた。
2. 飲酒量と中性脂肪値、尿酸値、ヘモグロビン値、血清鉄値、血清フェリチ

ン値とは有意な正の相関関係にあった。

3. 飲酒量の増加に伴い、IMT の悪化を認めた。

(0.881mm / 0.839/ 0.975/ 0.952)

以上より、動脈硬化ハイリスク群においては少量の飲酒であっても動脈硬化を進展させる可能性が示唆された。

D. 考察

肝脂肪化とインスリン抵抗性、鉄過剰蓄積はいずれも肝組織内 8-OHdG 量と密な相関を持つという上記の成績は、脂肪性肝炎の病態には肝脂肪化・鉄過剰・インスリン抵抗性が相互に関連し、酸化ストレスの発生を基盤にして形成されることを示唆している。

肝発癌症例の背景肝では脂肪性肝炎群の 8-OHdG 量は、ウイルス性肝炎のそれと同レベルであり、成因に関わらず DNA 障害が高度に至った例では同様の発癌ポテンシャルを持つという仮説を提示するものである。この仮説により脂肪性肝炎の 10 年間の累積発癌率を 16.1%と試算した。平均観察期間 2.9 ± 1.2 年と短いため現時点で肝癌発生は認めていないが、今後のフォローアップにより本仮説の検証を行いたい。

アルコール摂取量と虚血性心疾患発生頻度の間にはいわゆる Jカーブを認めるとされ、少量飲酒の抗動脈硬化作用が報告されてきた。しかし、今回の検討においては既に基礎疾患を有する動脈硬化ハイリスク群においては、飲酒による明らかな Jカーブ効果は認めず、むしろ飲酒量と多くの動脈硬化性因子やメタボ

リック因子に正の相関関係を認めた。特に軽度から中程度の飲酒者においても明らかに頸動脈エコー検査における動脈壁の肥厚を認め、更に虚血性疾患の有病率も増加していた。少なくとも動脈硬化ハイリスク患者における飲酒には、より慎重な対応が求められる。

飲酒の動脈硬化に及ぼす影響の多くは、その基盤に存在するメタボリックシンドロームへの影響を介するものかもしれない。本研究では、飲酒量の増加は肥満・中性脂肪・尿酸値などと有意に相関していた。更に飲酒量と血清鉄やフェリチン値との相関も認められた。アルコール摂取は、鉄吸収を調節するヘプシジンの肝での発現を低下させ、腸管からの鉄吸収を増大させることが知られる。鉄過剰に起因する酸化ストレス増大は脂肪性肝炎発症に重要な役割を担う一方、インスリン抵抗性の惹起機構にも深く関与しており、アルコール性脂肪性肝障害とメタボリックシンドロームとの病態連繫を理解する上で大きな手がかりになる。

動脈硬化性疾患やメタボリックシンドロームに及ぼす飲酒習慣の影響をより詳細に検討するために、現在断酒後の上記因子の変化を「三重県こころの医療センター」と共同で検討している。2010年1月の時点で39例の対象症例を登録、今後、更に症例を集積し、データを解析する予定である。

E. 結論

アルコール性脂肪性肝障害は肝脂肪化・鉄過剰・インスリン抵抗性が相互に連関し、酸化ストレスの発生を基盤にし

て、肝発癌を含む病態が形成されると考えられる。また、基礎疾患を有する者においては、少量の飲酒習慣であってもメタボリックシンドロームや動脈硬化の進展に悪影響を及ぼす可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujita N, Kaito M and Takei Y. Clinical Impact and Molecular Mechanism of Iron overload in Patients with chronic hepatitis C. Curr Res in Hepatology 2007; 1: 19-38.
2. Fujita N, Horiike S, Sugimoto R, Tanaka H, Iwasa M, Kobayashi Y, Hasegawa K, Ma N, Kawanishi S, Adachi Y, Kaito M. Hepatic oxidative DNA damage correlates with iron overload in chronic hepatitis C patients. Free Radic Biol Med 2007; 42: 353-62.
3. Fujita N, Sugimoto R, Takeo M, Urawa N, Mifuji R, Tanaka H, Kobayashi Y, Iwasa M, Watanabe S, Adachi Y, Kaito M. Hepsidin expression in the liver: relatively low level in patients with chronic hepatitis C. Mol Med 2007; 13: 97-104.
4. Tanaka H, Fujita N, Sugimoto R, Urawa N, Horiike S, Kobayashi Y, Iwasa M, Ma N, Kawanishi S, Watanabe S, Kaito M, Takei Y. Hepatic oxidative DNA damage is associated with increased risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. Br J Cancer 2008; 98: 580-6.
5. Fujita N, Sugimoto R, Ma N, Tanaka H, Iwasa M, Kobayashi Y, Kawanishi S, Watanabe S, Kaito M, Takei Y. Comparison of hepatic oxidative DNA damage in patients with chronic hepatitis C and B. J Viral Hepat 2008; 15: 498-507.
6. Fuke H, Sugimoto K, Shiraki K, Tanaka J, Beppu T, Yoneda K, Yamamoto N, Ito K, Takaki H, Nakatsuka A, Yamakado K, Takeda K, Takei Y. Predictive factors for distant recurrence of HCV-related hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation combined with chemoembolization. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 27: 1253-60.
7. Sugimoto R, Iwasa M, Maeda M, Urawa N, Tanaka H, Fujita N, Kobayashi Y, Takeda K, Kaito M, Takei Y. Value of the apparent diffusion coefficient for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol 2008; 103: 1413-20.

8. Fujita N, Sugimoto R, Motonishi T, Tomosugi N, Tanaka H, Takeo M, Iwasa M, Kobayashi Y, Hayashi H, Kaito M, Takei Y. Patients with chronic hepatitis C achieving a sustained virological response to peginterferon and ribavirin therapy recover from impaired hepcidin secretion. J Hepatol 2008; 49: 702-10.
 9. Fujita N, Miyachi H, Tanaka H, Takeo M, Nakagawa N, Kobayashi Y, Iwasa M, Watanabe S, Takei Y. Iron overload is associated with hepatic oxidative damage to DNA in nonalcoholic steatohepatitis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18: 424-32.
 10. 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 2009; 39: 1072-9.
 11. Iwasa M, Hara N, Miyachi H, Tanaka H, Takeo M, Fujita N, Kobayashi Y, Kojima Y, Kaito M, Takei Y. Patients achieving clearance of HCV with interferon therapy recover from decreased retinol-binding protein 4 levels. J Viral Hepat 2009; 16: 716-23.
 12. Sugimoto R, Fujita N, Tomosugi N, Hara N, Miyachi H, Tanaka H, Takeo M, Nakagawa N, Iwasa M, Kobayashi Y, Kaito M, Takei Y. Impaired regulation of serum hepcidin during phlebotomy in patients with chronic hepatitis C. Hepatol Res 2009; 39: 619-24.
 13. 藤田尚己、竹井謙之. アルコールによる肝線維化進展機序. 肝胆膵 2008; 57: 249-55.
 14. 藤田尚己、竹井謙之. NASH肝発癌における肝内酸化的DNA障害の関与とその発生機序. 消化器科 2009; 48: 113-21.
 15. 藤田尚己、竹井謙之. 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)における肝組織内8-OHdG量よりみた体内鉄過剰の意義. アルコールと医学生物学 2009; 28: 122-28.
 16. 藤田尚己、竹井謙之. 脂肪化による肝発癌のメカニズム. 治療学 2009; 43: 1092-6.
 17. 藤田尚己、竹井謙之. 肝疾患における鉄代謝異常. 成人病と生活習慣病 2009; 39: 418-25.
 18. 岩佐元雄、竹井謙之. 飲酒とメタボリックシンドローム. Anti-aging medicine 2008; 4: 462-7.
 19. 岩佐元雄、竹井謙之. NAFLDにおける臓器間代謝連繋の不均衡. 医学のあゆみ 2009; 229: 1125-9.
2. 学会発表
1. 藤田尚己、田中秀明、竹井謙之. 肝内酸化的DNA障害よりみた非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)からの肝発癌の検討. 第95回日本消化器病学会総会 2009.
 2. 藤田尚己、竹尾雅樹、竹井謙之. 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)進展における鉄過剰の関与. 第95回日本消化器病学会総会 2009.
 3. 藤田尚己、竹井謙之. 飲酒習慣の動脈硬化性因子に及ぼす影響の検討. 第44回日本アルコール・薬物医学会学術集会 2009.
 4. 藤田尚己、田中秀明、竹井謙之. 肝内酸化的DNA障害量よりみたNASHからの肝発癌の特徴と発癌率の推計. 第13回日本肝臓学会大会 2009.
 5. 藤田尚己、伊藤正明、竹井謙之. 頸動脈エコー検査施行者における肝障害に関与する因子の解析. 第13回日本肝臓学会大会 2009.
 6. Fujita N, Takei Y. Influence of alcohol consumption on atherosclerosis in the hospitalized-based population. 1st APSAAR Congress (Korea) 2009.
 7. 藤田尚己、竹尾雅樹、竹井謙之. 非アルコール性脂肪性肝炎の病態進展における鉄過剰の関与. 第38回日本肝臓学会西部会 2009.

厚生労働科学研究費補助金(わが国における飲酒の実態ならびに飲酒に関連する生活習慣病、公衆衛生上の諸問題とその対策に関する総合的研究事業)
分担研究報告書

脂肪性肝障害における生活習慣病合併と肝発癌の関連に関する検討
東京女子医科大学消化器内科教授 橋本悦子

研究要旨;脂肪性肝障害における生活習慣病合併と肝細胞癌の関連を明らかにするため、1) 当科のアルコール性肝障害における肝細胞癌非合併・合併例と生活習慣病の関連(①ケースコントロール研究 ②コホート研究) 2) 全国アンケート調査による肝細胞癌の実態(①基盤となる肝疾患の実態調査 ②アルコール性・非アルコール性脂肪肝障害(NAFLD)関連・原因不明の肝細胞癌合併例の飲酒や生活習慣病合併に関する個別調査、を検討した。<結果> 1) 当科の肝細胞癌合併アルコール性肝障害の特徴は、高齢、男性、糖尿病合併、高積算飲酒量、肝硬変合併であった。コホート研究でのアルコール性肝障害における肝細胞癌発症危険因子は、高齢、男性、高積算飲酒量、糖尿病・肝硬変合併であった。 2) ①104施設から12707例の肝細胞癌が報告され、成因の内訳はアルコール性7%、NAFLD関連2%、原因不明5%、ウイルス性84%、その他2%であった。②アルコール性921例、NAFLD関連272例、原因不明586例の個別調査票による比較では、アルコール性で発癌年齢が若く女性の頻度が低く肝硬変合併頻度が高く、NAFLD関連で肥満・2型糖尿病・メタボリック症候群の頻度が高かった。非ウイルス性肝疾患の肝細胞癌合併高リスク群を明らかにすることは効率的な肝細胞癌の拾い出しを可能にし患者の予後改善に繋がると期待され、更に詳細な検討を要する

A. 研究の目的

わが国では非ウイルス性肝障害を基盤にした肝細胞癌が増加し、その増加の主たる原因は非アルコール性脂肪性肝障害(NAFLD)とされる。脂肪性肝障害は、アルコール性とNAFLDとから成り、NAFLDは、メタボリック症候群の肝病変とされる。わが国では近年の生活習慣病患者数の増加に伴いNAFLDも急増し最も頻度の高い肝疾患となった。非アルコール性脂肪肝炎(NASH)はNAFLDのうち進行する病態である。

一方、肝細胞癌発症において生活習慣病は独立した危険因子であり、その寄与の度合いが基礎肝疾患により異なることが報告さ

れているが、アルコール性肝障害における生活習慣病合併の実態や肝発癌への影響は明らかでない。また、NAFLDとアルコール性肝障害は、それぞれの病態の差異が論じられるが、両者の合併例も少なくない。さらに、原因不明の慢性肝疾患の中には、断酒後のアルコール性肝障害や病態進行に伴い脂肪肝が消失したburned-out NASHが数多く含まれている。そこで、1)肝発癌の観点からみたアルコール性肝障害における生活習慣病合併の実態 2)わが国の肝細胞癌症例における脂肪性肝障害(アルコール性、非アルコール性)・基礎肝疾患不明例の位置付け、それらの症例と生活習慣病の関与

の実態の解明を目的として検討した。

B. 研究方法

1) 当科のアルコール性肝障害における肝細胞癌非合併・合併例と生活習慣病の関連
1988年から2008年10月までに東京女子医科大学消化器内科で経験し、B型およびC型肝炎ウイルス感染、自己免疫性肝疾患等の病態が否定され、臨床的にアルコール性肝障害と診断された症例を対象とした。

①ケースコントロール研究; a. 全アルコール性肝障害 b. アルコール性肝硬変(臨床的あるいは病理学的に診断)それぞれを対象として、細胞癌非合併群と合併群に分類し、肥満・高血圧・糖尿病・脂質異常症の合併頻度、慢性膵炎合併頻度および他臓器癌(既往を含む)合併頻度に関して検討した。

②コホート研究; 初診時に肝細胞癌非合併であったアルコール性肝障害症例を経過観察し、肥満・生活習慣病合併や臨床検査値に関して、アルコール性肝障害における肝細胞癌発症に寄与する独立因子を多変量解析した。

2) 全国アンケート調査による肝細胞癌の実態

日本消化器病学会認定施設ならびに関連施設を対象に、2006年4月-2009年3月の期間中に入院して診断した肝細胞癌患者に関して図1に示すアンケート調査を行い以下を検討した。

①肝細胞癌の基盤となる肝疾患の実態

②アルコール性・NAFLD関連・原因不明の肝細胞癌の各症例の個別調査

診断基準は、アルコール性は常習飲酒家の定義以上の飲酒歴を持つ患者、NAFLD関連は肝炎ウイルスや自己免疫など既知の疾患

は否定されアルコール性と診断できる飲酒歴はなく過去に何らかの画像診断で脂肪肝指摘歴のあるもの(肝生検施行の有無は問わない)、原因不明は既知の肝障害が否定されアルコール性ともNAFLD関連とも診断されない例とした。

統計学的検討は、比率の比較はカイ2乗検定で、危険因子の寄与をロジスティックモデル(単変量および多変量解析)で、コホート研究の肝細胞癌発症率はKaplan-Meier法、発症率の比較はlog-rank test、肝細胞癌に関する独立危険因子はCOX比例ハザードモデル、2群の数値はMann-Whitney U検定、3群の数値はKruskal-Wallis検定で解析し、p値が0.05未満を有意差ありとした。

(倫理面への配慮)

本研究では、ヒトゲノム・遺伝子情報は取り扱わない。全ての症例に関するデータは症例番号のみで管理し、個人情報に記載せず医学的情報のみ記載した解析用データファイルはアクセスにパスワードを設け、管理責任者を決め一定の場所で保管した。

C. 研究結果

1) 当科のアルコール性肝障害における肝細胞癌非合併・合併例と生活習慣病の関連

①ケースコントロール研究

a. 全アルコール性肝障害; 表1に肝細胞癌非合併および合併アルコール性肝障害全例の症例背景・検査値を示す。図2に肝細胞非合併および合併例の合併症の比率を示す。2群間に有意差を認めたのは、肝硬変・肥満・高血圧・糖尿病の合併率で、いずれも肝細胞癌合併例で高かった。表2にロジスティックモデルによる統計解析結果を示す。有意差を認めたのは、単変量では年齢、

男性、積算飲酒量、BMI、高血圧・糖尿病・肝硬変合併、HbA1c 高値・GPT 低値・血小板低値、多変量では年齢、性、積算飲酒量、糖尿病・肝硬変合併であった。

b. アルコール性肝硬変;表 3 に症例背景・検査値を示す。次に図 3 に肝細胞非合併例と合併例の合併症の比率を示す。2 群間に有意差を認めたのは、男性の比率、肥満・高血圧・糖尿病の合併率であった。ロジスティックモデルでは、統計学的有意差を認めたのは、単変量で年齢、性、積算飲酒量、BMI、糖尿病合併、アルブミン高値、プロトロンビン時間(%)高値、多変量で年齢、性、積算飲酒量、糖尿病合併であった(表4)

②コホート研究;初診時肝細胞癌非合併であった 272 例を観察期間中央値 5.4 年で経過観察し、経過中肝細胞癌発症例は 17 例であった。COX 比例ハザードモデルを用いたアルコール性肝障害の肝細胞癌発症に寄与する独立危険因子は、高齢、男性、高積算飲酒量、糖尿病合併、肝硬変合併であった(表 5)。Kaplan-Meier 法における肝細胞癌の 5 年発癌率は、肝硬変非合併例で 1.3%、合併例で 12.5%と、肝硬変非合併例と合併例に有意差を認めた(図 4)。

2) 全国アンケート調査による肝細胞癌の実態

① 肝細胞癌の基礎肝疾患

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

2) アルコール性・NAFLD 関連・原因不明の肝細胞癌の各症例の個別調査

アルコール性 921 例、NAFLD 関連 272 例、原因不明 586 例の総計 1779 例の個別調査表が得られた。図 6 にアルコール性、NAFLD 関連、原因不明の成因別年齢分布を示す。概ね 50 歳以降に分布し、各群の症例数最多の年齢は、アルコール性では NAFLD 関連や原因不明より若かった。表 6 に、アルコール、NAFLD 関連、原因不明の成因別肥満・生活習慣病・肝硬変の頻度を示す。特徴は、アルコール性で女性が少なく(アルコール性 4% vs NAFLD 関連 38%, 原因不明 37%)肝硬変合併率が高く(77% vs 56%, 48%)、NAFLD 関連で肥満(NAFLD 関連 67% vs アルコール性 38%, 原因不明 37%)・2 型糖尿病(72% vs 47%, 42%)・メタボリック症候群(59% vs 18%, 10%)の頻度が高く、全検討項目について 3 群に有意差を認めた。次に表 7 に成因別肝細胞癌診断時年齢・body mass index (BMI)・臨床検査値を示す。特徴は、アルコール性は肝細胞癌診断時年齢が若く(アルコール性 67 歳 vs NAFLD 関連 71 歳, 原因不明 72 歳)γ GTP 高値(130IU/l vs 65IU/l, 64IU/l)で、NAFLD 関連で BMI 高値(NAFLD 関連 27.5 vs アルコール性 23.5, 原因不明 23.0)で、α-フェトプロテインを除く全検討項目において 3 群に有意差を認めた。なお、成因別男女の有病率の差は認めしたが、アルコール・NAFLD 関連、原因不明の 3 群全てで、病態に性差はなかった。

D. 考察

我が国では近年肝炎ウイルスを基盤とする肝細胞癌が減少し、全肝細胞癌症例の約 85%が肝炎ウイルス関連と報告される。今回の全国アンケート調査では、肝細胞癌症例の 84%がウイルス性、16%が非ウイルス性で、

そのうち 9%が脂肪性肝障害を基礎とし、原因不明が 5%であった。当院の肝細胞癌の成因内訳の変動に関する 1986 年～1995 年と 1996 年～2005 年の比較検討では、非ウイルス性が 9%から 19%、アルコール性が 7%から 12%、NAFLD 関連が 1%から 4%、原因不明が 1%から 3%と増加した。この原因として、最近の抗ウイルス治療の進歩によりウイルス性肝炎の予後が改善し肝硬変・肝細胞癌への進行が抑制され、相対的に非ウイルス性肝疾患を基礎とする肝細胞癌が増加したことが主因と考える。また、高齢化社会を反映した高齢飲酒者の増加、アルコール性肝障害患者が肝発癌年齢まで延命例が増えたことなどが肝細胞癌合併アルコール性肝障害増加の原因として推測される。今回我々のアルコール性肝障害に関する検討で、ケースコントロール研究で肝細胞癌合併例の特徴として高齢が挙げられ、コホート研究でも肝細胞癌合併の独立危険因子として年齢が抽出されたこのことは、高齢化の社会情勢が肝細胞癌合併アルコール性肝障害患者の増加に関与するという推論と矛盾しない。また、アルコール性肝硬変の肝細胞癌合併例は非合併例に比しアルブミンとパーセントプロトロンビン時間が高値であり、これはある程度肝予備能が保たれた症例が肝細胞癌発症に至るまで延命することを反映すると考える。その他、我が国における生活習慣病の増加がアルコール性肝障害における肝細胞癌症例増加に寄与している可能性もある。当院の以前の検討では、アルコール性肝障害の診断年代別生活習慣病合併頻度は次第に増加した。今回の検討でも、アルコール性肝障害の肝細胞癌合併に寄与する独立危険因子として糖尿病合併が抽出された。一方、今回の全国アンケート調査集計では、

肝細胞癌症例の 84%がウイルス性、16%が非ウイルス性で、そのうち 9%が脂肪性肝障害を基礎とし (NAFLD は 2%)、原因不明 5%であった。今回のアンケート調査では NAFLD 関連は全肝細胞癌症例中 2%で、当院の集計値 4%より低い。これは、肝線維化進行例では脂肪肝の画像診断が困難であることより NAFLD と診断されず原因不明となる症例があり、一方当科では原因不明の肝障害例、特に肝線維化が疑われる症例で積極的に組織診を施行し NASH を診断しているためと考える。今後 NAFLD 関連肝細胞癌の重要性が益々増加すると予想され、高リスク群の拾い出し・早期診断による予後の改善は急務である。

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

今回のアンケート調査の問題点として、アルコール性、NAFLD 関連、原因不明の 3 群の分類が明瞭でないこと、飲酒の実際量や飲酒量・体重の過去からの推移が詳細不明例が多いことが挙げられる。NAFLD の診断基準にも曖昧な点があり、NAFLD における飲酒量はエタノール換算 1 日 20g 以下とされるがコンセンサスは得られていない。一方、アルコール性はエタノール換算 1 日 80g 以上であり、アルコール性、NAFLD 関連のどちらにも分類されない脂肪性肝障害が存在する。また過去の大量に飲酒し現在禁酒後の症例の取り扱いには一定の基準がない。本邦に

においてBMI30以上の肥満者は約250万人で、1日エタノール換算120g以上の大酒者数とほぼ同数と推計され、アルコール性とNAFLDの両要素を併せ持つ症例は数多いと考えられる。また、肥満・高脂肪食はアルコール性肝硬変の危険因子とされ、一方、NAFLDにおいて適量の飲酒は肝病態進行を抑止するとの報告もある。今回の調査をとおり、飲酒開始期間・飲酒量・断酒期間・生活習慣病合併(肥満の程度や合併疾患数・罹患期間やインスリン治療との関連など)と肝細胞癌発症との関連について、更に詳細な検討を予定している。

E. 結論

アルコール性肝障害の肝細胞癌合併例の特徴は、高齢、男性、高積算飲酒量、糖尿病・肝硬変合併で、コホート研究で肝細胞癌合併に寄与する独立危険因子は高齢、男性、積算飲酒量、糖尿病合併、肝硬変合併であった。全国アンケート調査による12707例の集計の結果、症例数と全肝細胞癌に占める割合は、アルコール性921例(7%)、NAFLD関連272例(2%)、原因不明例586(5%)であった。個別調査票によるアルコール性、NAFLD関連、原因不明の比較では、アルコール性で発癌年齢が若く女性の頻度が低く肝硬変合併頻度が高く、NAFLD関連で肥満、2型糖尿病・メタボリック症候群の頻度が高かった。

F. 謝辞

今回のアンケート調査にご協力いただいた、下記施設に深謝いたします。(順不同)

JR 東京総合病院消化器内科、さいたま市立病院内科、ハートライフ病院消化器内科、愛生会山科病院、愛知医科大学消化器内

科、愛知県済生会病院消化器内科、愛媛大学第3内科、杏林大学消化器内科、医誠会病院消化器内科、永寿総合病院、遠軽厚生病院、横須賀共済病院、横浜市立大学消化器内科、横浜総合病院内科、王子総合病院消化器科、岡山済生会総合病院、肝属郡医師会立病院放射線科、関東労災病院、亀田総合病院消化器内科、菊川市立総合病院内科、久留米大学病院消化器内科、宮崎大学医学部第2内科、

京都府立与謝の海病院消化器科、近畿大学医学部消化器内科、熊本大学消化器内科、群馬大学医学部附属病院第1内科、古河赤十字病院、公立学校共済組合近畿中央病院消化器内科、公立昭和病院消化器内科、広島大学病院消化器代謝内科、弘前大学消化器内科、高知医療センター、国立がんセンター中央病院、国立国際医療センター国府台病院 肝炎・肝臓科、国立病院機構京都医療センター、佐賀大学肝臓内科、済生会横浜市南部病院消化器内科、済生会川口総合病院消化器内科、埼玉医科大学病院消化器内科・肝臓内科、埼玉協同病院消化器内科、埼玉社会保険病院内科、三重大学消化器内科、三菱京都病院、三菱重工業(株)長崎造船所病院内科、山形大学第2内科、山梨大学医学部第1内科、市立横手病院消化器内科、市立函館病院消化器内科、鹿児島市立病院、鹿児島大学消化器内科、秋田大学附属病院内科、順天堂大学医学部消化器内科、小野市民病院内科、昭和大学藤が丘病院消化器内科、昭和大学病院消化器内科、松下記念病院消化器科、松江生協病院内科、消化器科久保病院、湘南台病院消化器科、常滑市民病院、心臓病センター榊原病院外科、新潟県立吉田病院内科、新潟大学医歯学総合病院消化器内科、

新古賀病院消化器内科、新津医療センター病院、神戸朝日病院、聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院消化器内科、千葉大学医学部附属病院消化器内科、川崎医科大学消化器内科、川崎市立多摩病院消化器肝臓内科、倉敷中央病院消化器内科、相川内科病院消化器内科、相模原病院、多摩南部地域病院、大阪警察病院、大阪市立大学医学部附属病院肝胆膵内科、大阪大学消化器内科、大阪南医療センター消化器科、大阪労災病院消化器内科、大分大学医学部消化器内科、長崎県上五島病院、長崎市立病院成人病センター内科、長崎大学病院消化器内科、長野県立木曾病院、鳥取大学第2内科・消化器内科、帝京大学医学部附属溝口病院第4内科、島根大学肝臓内科、東京医科歯科大学消化器内科、東京厚生年金病院内科、東京女子医科大学消化器内科、東京女子医科大学東医療センター、東京都健康長寿医療センター内科、東芝病院消化器内科、東邦大学医療センター大森病院消化器内科、徳島大学病院消化器・移植外科、日本医科大学消化器内科、日本大学医学部附属板橋病院消化器肝臓内科、熱海病院、柏市柏病院、八王子消化器病院、浜松医科大学肝臓内科、福岡赤十字病院肝臓内科、福岡大学病院消化器内科、福島県立医科大学消化器内科、兵庫医科大学内科学肝胆膵科、霧島市立医師会医療センター、明和病院 外科、有田胃腸病院消化器内科

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし

2. 学会発表

1) 谷合麻紀子, 橋本悦子, 野登はるか, 戸張真紀, 八辻賢, 徳重克年, 白鳥敬子

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との関連に関する検討 第45回日本肝臓学会総会(肝臓50, Suppl.1: A214, 2009)

2) Taniai M, Hashimoto E, Yatsuji S, Tokushige K, Shiratori K.

Clinicopathological evaluation of hepatocellular carcinoma arising in patients without a known underlying liver disease. AGA 2009

3) Taniai M, Hashimoto E, Kodama K, Kogiso T, Tokushige K, Shiratori K. Clinicopathological evaluation of the risk factors for hepatocellular carcinoma arising in patients with alcoholic liver disease regarding metabolic syndrome

AASLD 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

図1 肝細胞癌患者の実態調査 アンケート用紙・個別調査票

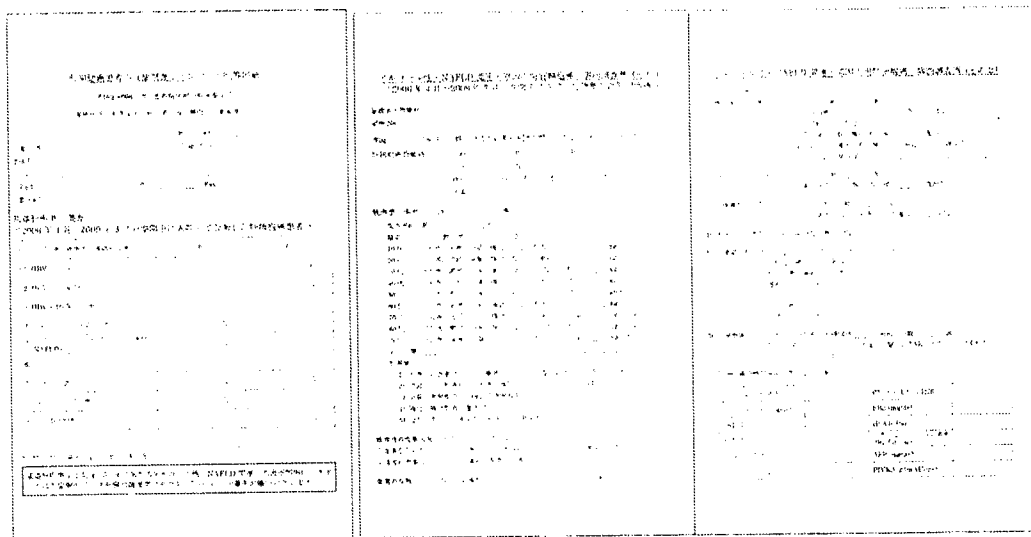


表1 全アルコール性肝障害の肝細胞癌有無別症例背景・臨床検査値

	肝細胞癌非合併 n=258	肝細胞癌合併 n=167
年齢 歳	54 (27-84)	63 (43-85)
男性の比率 %	84	96
積算飲酒量 t	1.0 (0.3-8.0)	1.3 (0.3-8.4)
アルブミン g/dl	3.6 (1.1-5.3)	3.5 (1.1-4.5)
総ビリルビン mg/dl	1.0 (0.4-23.5)	0.7 (0.2-13.5)
AST IU/l	56 (10-2706)	40 (15-633)
ALT IU/l	36 (5-2268)	28 (11-606)
gGTP IU/l	165 (10-2292)	129 (13-2193)
総コレステロール mg/dl	161 (38-393)	153 (66-381)
HbA1c %	5.4 (3.0-11.6)	5.9 (4.1-10.3)
プロトロンビン時間 %	79 (25->100)	79 (27->100)
血小板 $\times 10^4/\mu g$	15.4(1.7-41.4)	12.5 (3.4-42.7)

中央値 (range)

図2 全アルコール性肝障害における合併症の頻度

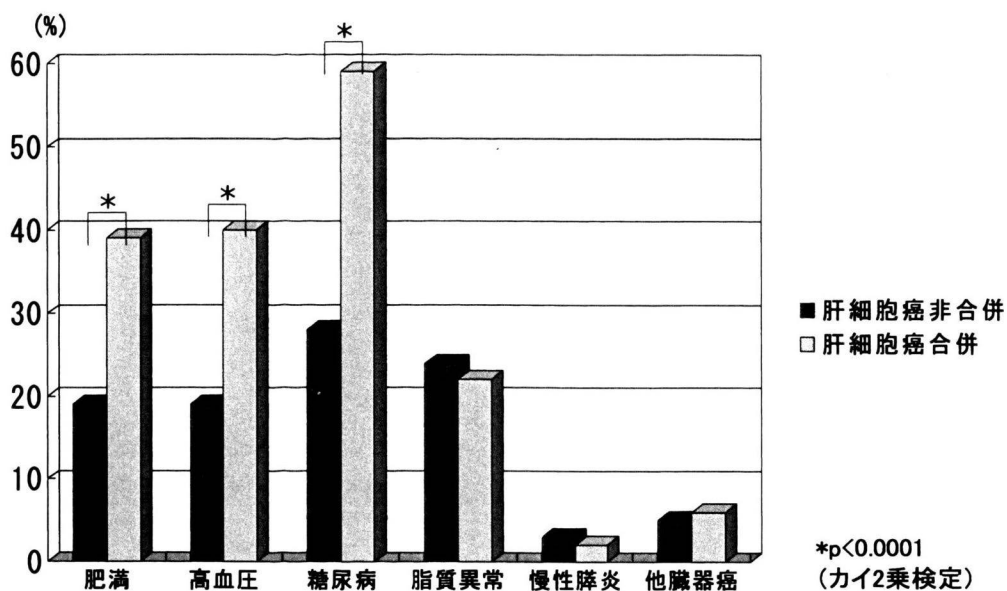


表2 全アルコール性肝障害における肝細胞癌有無別検討

単変量ロジスティック	p値	Odds比	95%信頼区間
年齢 (歳)	0.000	1.097	1.072-1.122
男性	0.000	6.289	2.440-16.242
積算飲酒量 (t)	0.000	1.761	1.382-2.243
BMI (kg/m ²)	0.008	1.077	1.202-1.138
高血圧あり	0.002	2.020	1.293-3.186
糖尿病あり	0.000	1.883	1.357-2.614
肝硬変あり	0.000	2.176	1.405-3.370
HbA1c (%)	0.000	1.404	1.187-1.660
GPT (IU/l)	0.011	0.995	0.991-0.999
血小板 (x10 ⁴ /μl)	0.000	0.942	0.912-0.973

多変量ロジスティック	p値	Odds比	95%信頼区間
年齢 (歳)	0.001	1.089	1.064-1.115
男性	0.034	3.028	1.085-8.448
積算飲酒量 (t)	0.004	1.482	1.170-1.877
糖尿病あり	0.036	1.475	1.025-2.122
肝硬変あり	0.032	1.726	1.049-2.840

表3 アルコール性肝硬変の肝細胞癌有無別症例背景・臨床検査値

	肝細胞癌非合併 n=140	肝細胞癌合併 n=121
年齢 歳	53 (28-83)	63 (43-82)
男性の比率 %	85	96
積算飲酒量 t	1.1 (0.3-8.0)	1.4 (0.4-8.4)
アルブミン g/dl	3.2 (1.1-4.4)	3.2 (1.1-4.3)
総ビリルビン mg/dl	1 (0.4-18.5)	0.8 (0.3-13.5)
AST IU/l	48 (10-1930)	40 (15-603)
ALT IU/l	35 (5-1665)	28 (10-557)
gGTP IU/l	158 (12-2292)	113 (13-1935)
総コレステロール mg/dl	141 (38-295)	143 (66-196)
HbA1c %	5.4 (3.0-11.3)	5.9 (4.1-10.5)
プロトンピン時間 %	55 (25-90)	58 (27->100)
血小板 $\times 10^4/\mu\text{g}$	12.4(1.7-24.1)	11.5 (3.4-22.7)
		中央値 (range)

図3 アルコール性肝硬変における合併症の頻度

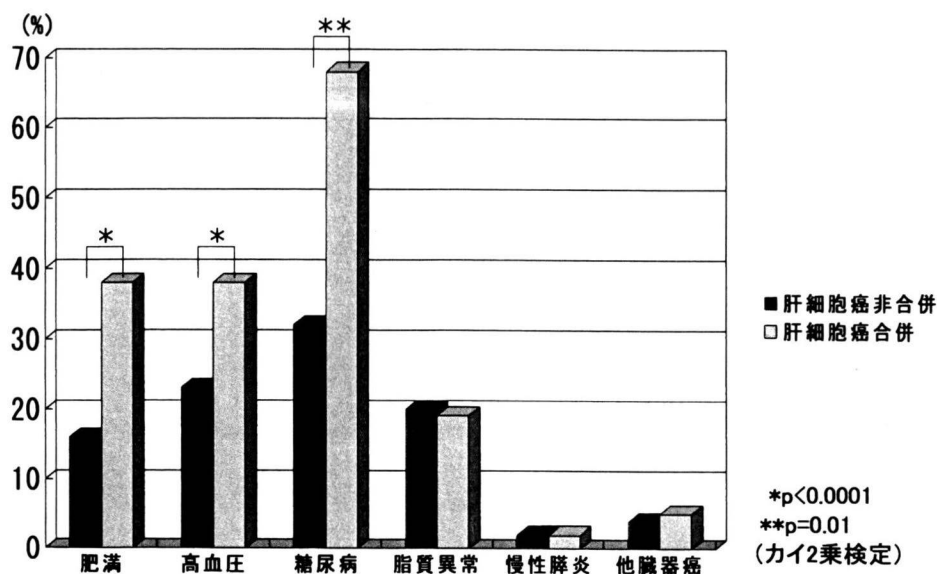


表4 アルコール性肝硬変における肝細胞癌有無別検討

単変量ロジスティック	p値	Odds比	95%信頼区間
年齢	0.000	1.073	1.046-1.102
男性	0.040	2.945	1.052-8.243
積算飲酒量 (t)	0.002	1.471	1.155-1.873
BMI (kg/m ²)	0.037	1.083	1.005-1.166
糖尿病あり	0.004	1.775	1.202-2.621
アルブミン (g/dl)	0.002	2.029	1.291-3.190
プロトロンビン時間 (%)	0.001	1.024	1.010-1.039

多変量ロジスティック	p値	Odds比	95%信頼区間
年齢	0.000	1.066	1.037-1.096
男性	0.044	3.028	1.293-6.448
積算飲酒量 (t)	0.007	1.379	1.092-1.743
糖尿病あり	0.005	2.312	1.288-4.153

表5 アルコール性肝障害における肝発癌に寄与する因子

— Cox比例ハザードモデル —

	p値	ハザード比	95%信頼区間
年齢	0.008	1.085	1.059-1.112
男性	0.037	2.884	1.014-8.197
積算飲酒量 (t)	0.010	1.392	1.170-1.877
糖尿病あり	0.021	1.510	1.302-3.778
肝硬変あり	0.033	4.519	1.108-20.372

図4 アルコール性肝障害の肝硬変有無別累積HCC発症率

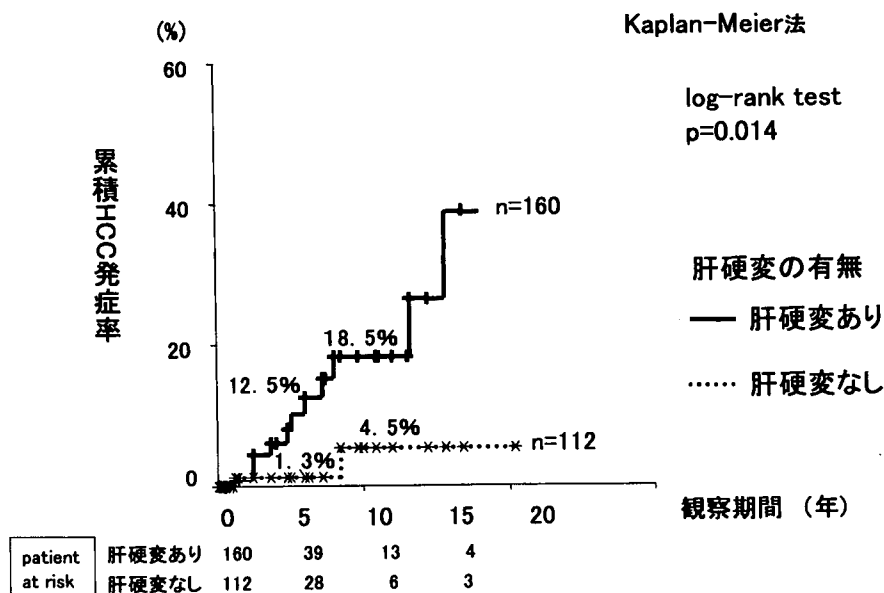


図5 成因別 年齢別症例数

n=1755

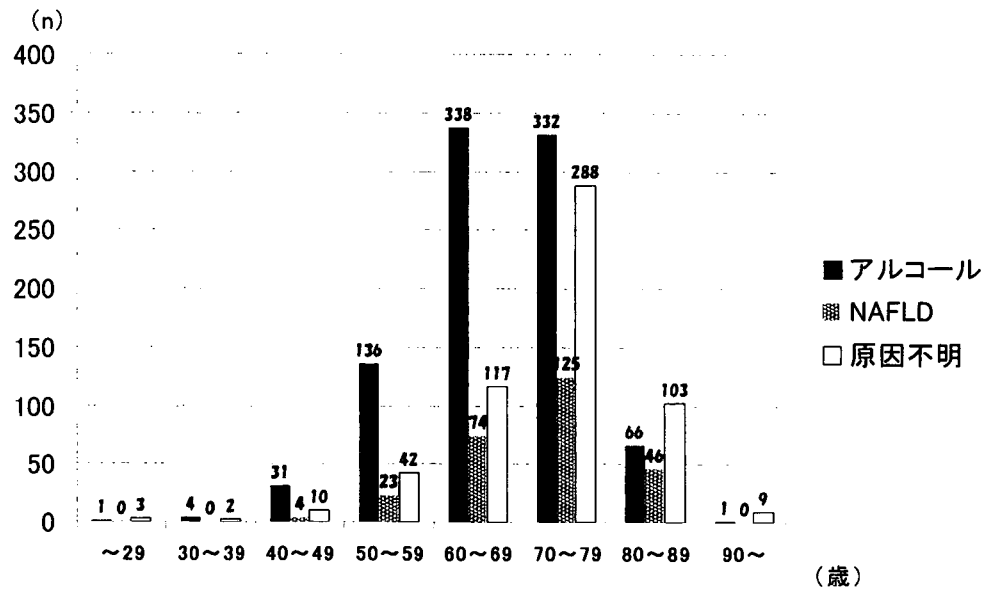


表6 成因別 性・生活習慣病・肝硬変の頻度

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

(%)

表7 成因別の特徴 一年齢・BMI・臨床検査値

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

中央値で表示

厚生労働科学研究費補助金（環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
（総合）研究報告書

アルコール性肝硬変進展ならびに発癌における生活習慣病の影響ならびに
重症型アルコール性肝炎の実態と治療についての研究

堀江 義則 永寿総合病院内科部長

研究要旨【背景】戦後から続いてきたわが国のアルコール消費量の増加傾向は止まったが、肝疾患におけるアルコール性肝障害の比率は増加している。今回、アルコール性肝硬変患者における糖尿病、肥満などの生活習慣病や肝細胞癌の合併なども調査し、アルコール性肝硬変進展や発癌における糖尿病、肥満などの生活習慣病の影響について検討した。重症型アルコール性肝炎(SAH)は、肝性脳症、肺炎、急性腎不全、消化管出血などの合併や、エンドトキシン血症などを伴い、好中球を中心とした炎症細胞浸潤と強い肝細胞変性を認め、劇症肝炎と同様に予後不良な疾患であり、平成4年度の集計では生存率は23.8%であった。

【目的・方法】日本消化器病学会認定、関連施設1234施設に対して平成18～19年度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、その背景や糖尿病、肥満などの生活習慣病の合併や肝細胞癌の合併につき検討した。また、平成16年-19年度に入院したSAHについてのアンケートも行い、プロトロンビン時間(PT)や白血球数などの血液データやステロイド、血漿交換(Plasma Exchange:PE)や白血球除去療法(CAP)などの治療効果について、生存例と死亡例で有意差があるか検討した。

【成績】16244例(男:10417、女:5807)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2220例(13.7%)で、肝炎ウイルスマーカー陽性例をあわせると3221例(19.9%)であった。飲酒量の調査しえた2070例について検討したところ、1日平均飲酒量は純エタノール換算で、男性が126g/日に対し、女性が115g/日と少なかった。常習飲酒期間が男性34.3年に対し、女性25.8年と短期間で肝硬変を発症していた。糖尿病の合併率は、男性が46.4%、女性は24.3%で女性の方が少なかった。飲酒量5合未満の群では、肥満(BMI25以上)の割合は、男性53.40%、女性30.5%、糖尿病の合併率は男性55.2%、女性は20.6%で有意に女性が少なかった。飲酒量5合未満の群での糖尿病、肥満などの合併症のない率は、男性が9.6%であったのに対し、女性は56.7%で、有意に男性の方が少なかった。肝細胞癌の合併率は、男性が32.3%、女性が19.8%と男性で高く、糖尿病合併群での肝細胞癌の合併率は39.7%、肥満の合併群では44.6%と、それぞれ非合併群での23.6%、23.9%より有意に高かった。62例のSAH症例を検討し、生存例は39例で生存率は62.9%であった。生存例でCAPの施行率が高く、消化管出血、腎不全などの合併率が低かった。PTが5日で回復する例は予後が良い一方で、白血球数や血清総ビリルビン(TB)値、クレアチニン値が高い例、血小板数の低い例で生存率が低く、死亡例では消化管出血やDICの頻度も高かった。白血球数10,000/mm³以上の症例においても生存率が低かったが、合併症の頻度は生存例と死亡例で差がなかった。CAPの施行率は、白血球数10,000/mm³以上の生存症例が23例中10例に対し、17例の死亡例全例で白血球除去療法は施行されていなかった。

【結論】肝硬変の成因のうちアルコール多飲に起因する割合は、依然として2割近くを占めていた。5合未満の飲酒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、肝硬変進展に関与していることが示唆された。女性のアルコール性肝硬変は男性と比較して少ない飲酒量かつ短期間で進行し、女性は糖尿病、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。また、アルコール性肝硬変からの肝細胞癌の発癌には、男性、肥満、糖尿病が危険因子となる可能性が示唆された。SAHの救命率は平成4年度と比べ、著明に改善された。PEはSAHの有効な治療法と考えられるが、PE施行例でも死亡例がありPE単独

でのこれ以上の救命率の向上は難しいと考えられた。白血球高値症例ではCAPを施行するなど、患者背景にあわせた集学的治療が必要と考えられた。合併症として、消化管出血、腎不全、DICなどの合併症は死亡につながるリスクファクターであり、その予防と早期発見、早期治療が重要である。

A. 研究目的

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。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、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。

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。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の、年々肝疾患におけるアルコール性肝障害の比率は増加しており、2002年度には20%を超えて22.8%に達した。

アルコール性肝障害は、一般的には禁酒により改善する疾患であるが、一部の疾患は不可逆的であるのみならず、禁酒後も進行し、重篤で予後不良である。重症型アルコール性肝炎(severe alcoholic hepatitis:SAH)は、アルコール性肝炎の中で、肝性脳症、肺炎、急性腎不全、消化管出血などの合併や、エンドトキシン血症などを伴い、禁酒しても肝腫大は持続し、多くは1ヶ月以内に死亡するものをさす。プロトロンビン時間は50%以下で著しい多核白血球増加をみる。組織学的には多数のマロリー体の出現と強い肝細胞変性、壊死などがみられるのが特徴であり、劇症肝炎と同様に予後不良な疾患である。近年、本邦のアルコール性肝障害において、このSAH例の増加が認められるため、この疾患への対応が急務と考えられる。

B. 研究方法

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18～19年度(平成18年4月～平成20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。肝細胞癌の合併についても検討した。また、平成16～19年度(平成16年4月～平成20年3月)に入院したSAH患者を含むアルコール性肝障害患者についてアンケートを行った。重症型アルコール性肝炎患者については、臨床データ(血液検査データ、合併症、飲酒量など)の追跡調査を実施し、予後予測因子につき生存例と死亡例との間で臨床データを比較検討した。また、ステロイド、PE、CAPなどの治療効果についても、生存例と死亡例で治療法別に検討を行った。生存例と死亡例における身体所見、合併症などの有無、治療法による効果などの相異については乖二乗検定を用い、年齢や血液検査データなどはStudent t-testを用いて有意差を検討した。P値が0.05未満の場合を有意差ありとした。

C. 研究結果

肝硬変患者16244例(男:10417、女:5807)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2220例(13.7%)で、肝炎ウイルスマーカー陽性例をあわせると3221例(19.9%)であった。飲酒量の調査しえた2070例について検討したところ、1日平均飲酒量は純エタノール換算で、男性が126g/日に対し、女性が115g/日と少なかった。常習飲酒期間が男性34.3年に対し、女性25.8年と短期間で肝硬変を発症していた。

糖尿病の合併率は、男性が46.4%、女性は24.3%で女性の方が少なかった。飲酒量5合未満の群では、肥満