

(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%で有意に女性で少なかった。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合併率は39.7%、肥満の合併群では44.6%と、非合併群の23.6%、23.9%より有意に高かった(表4)。

SAHを経験した施設は29施設で、62症例の臨床データが寄せられた。生存例が39例で、死亡例が23例で、生存率は62.9%であった(図)。SAH患者の生存例、死亡例、それぞれの患者背景では、死亡例の平均年齢が50.8歳と生存例の47.4歳に対して高い傾向にあった。性差については、男性47例、女性15例で、女性の比率が24%であった。男性47例中18例(38%)が死亡、女性15例中5例(33%)が死亡と性差による有意差は認めなかった。男性では死亡例の平均年齢が54.7歳と生存例の50.3歳に対して有意に高かったが、女性では死亡例39.3歳、生存例39.0歳と差がなかった。男性の方が高齢であった。

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

合併症の有無から比較すると、SAH患者の死亡例では、生存例より消化管出血、腎不全、disseminated intravascular coagulation(DIC)の合併が有意に多かった(表6)。治療に関しては、生存例と死亡例でPE、血液(濾過)透析、副腎皮質ステロイド投与などの施行率に差はなく、CAPは生存例でのみ施行されていた。WBC 10,000/mm³以上、Hb 10 g/dl以下、TB 10 mg/dl以上、PLT 15x10⁴/mm³以下、PLT 10x10⁴/mm³以下の症例数の割合は、生存例と死亡例で有意差を認めなかった。

生存例39例中13例、死亡例23例中6例にPEが施行

されており、生存例と死亡例でPEの施行率に差はなかったが、PE施行例において、死亡例では消化管出血を合併した例が6例中5例と多く、DICの合併も死亡例で多かった(表7)。入院時の血液検査で白血球数10,000/mm³以上の症例において、CAPが施行された5例全例で救命されているのに対し、CAPの未施行の6例全例で死亡していた(表7)。PEを施行された例と施行されていない例の合併症の合併率を比較すると、PE未施行例で腎不全とDICの合併が死亡例で多かったが、PEを施行された例と施行されていない例の間で生存例と死亡例での合併症の合併率に有意差はなかった(表8)。

CAPについては、生存例39例中10例にCAPが施行されており、死亡例では施行例がいなかった(表9)。また、CAP施行例の合併症の合併率は、全症例の合併率と有意差はなく、Hb 10 g/dl以下の症例はむしろ多い傾向にあった(80%)。PLT 15x10⁴/mm³以下の比率は差がなかった。入院時の血液検査で白血球数10,000/mm³以上の症例において、白血球除去療法施行の10例全例で救命されていた(表9)。

D. 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、世界第29位の水準にあり、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。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。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、平成15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。

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。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。今回の結果でもアルコール単独のものは 13.7%と平成 10 年の 12.1%より微増していた。一方、ウイルス性合併例は平成 10 年度の 15.0%から 6.2%と激減していた。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。

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。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。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、平成 15 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、昭和 59 年の約 2 倍に増加している。今回の検討でも、

入院時の平均年齢はそれぞれ男性 57.7 歳、女性 52.8 歳と女性が若い傾向にあり、常習飲酒期間が男性 34.3 年に対し女性 25.8 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。1 日平均飲酒量も、男性が 126g/日に対し、女性が 115g/日と少なかった。

また、合併症の割合では、。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。これらの結果から、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。

肝細胞癌についての検討では、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合併率は 39.7%、肥満の合併群では 44.6%と、非合併群の 23.6%、23.9%より有意に高かった。このことから、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。

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、高脂肪食や体重過多が関与しているとの報告がある。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55.2%（飲酒量5合以上の群では、男性20.8%）で、肥満の合併率も53.4%と5合以上の30.4%より高く、糖尿病、肥満などが合併していない率は、男性が36.7%であったのに対し女性は54.6%と高かった。これらの結果から、男性の5合未満の群では、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。

SAHは、劇症肝炎と同様に予後不良な疾患である。この疾患の予後を改善するには、早期発見と早期の治療開始が不可欠である。平成4年度の検討では、生存率が23.8%と極めて予後不良であったが、平成10年~14年度の検討でもSAH患者86例中生存例が28例（33.6%）で、死亡例が58例（66.4%）ときわめて予後不良な疾患と考えられた。しかし、平成15年度の検討では、生存例が8例で、死亡例が4例で、生存率は66.7%と著明に改善した（図）。血漿交換（PE）、血液（濾過）透析、白血球除去療法（CAP）などの集学的治療の施行率の上昇が、生存率の改善に関与していることが推察される。しかし、症例数が少なく、十分な検討がされたとはいえなかった。今回、平成16年-19年度に入院したSAH患者62症例の臨床データを検討し、生存例が39例、死亡例が23例で、生存率は62.9%と平成15年度の検討と同等の救命率で、それ以前の救命率より有意に高く、近年の集学的治療の施行率の上昇が、生存率の改善に関与していることが検証しえたと考えられる。

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

表5に示すように診断時のWBCやPTなどの血液所見に差はなく、生存例で軽症例が多いのではなく、集学的治療の施行によって救命率が上昇していることを示唆していると考えられる。しかし、CAP以外の集学的治療の施行率には差がない（表6）ことを考えあわせると、死亡例では集学的治療の効果が少なく、早期に死亡する例が多いことが推察される。表5の診断5日目のデータにあるように、集学的治療の施行の有無にかかわらず5日目でPTやTBが正常値方向に回復する例では予後がよく、逆に血小板が低下してくるような例では予後が悪い。早期からの積極的な治療介入が重要と考えられる。生存例と死亡例で、診断時にWBC $10,000/\text{mm}^3$ 以上、Hb 10 g/dl 以下、TB 10 mg/dl 以上、PLT $15 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下、PLT $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下の症例数の割合は、生存例と死亡例で有意差を認めなかったが、TB 10 mg/dl 以上の割合は死亡例で高い傾向にあり（ $P<0.1$ ）（表6）、TBの高値は予後に影響があると考えられる。CAPは生存例で施行率が高く、WBC高値例の予後を白血球除去療法が改善した可能性が示唆された。一方、腎不全（Cr高値）例は死亡例で多いのに対し透析の施行率は生存例と死亡例で有意差がなく、腎不全（Cr高値）例には血液持続濾過透析が有効である可能性が示唆された。

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

また、PE 施行例でかつ入院時の血液検査で白血球数 10,000/mm³以上の症例において、CAP が施行された 5 例全例で救命されているのに対し、CAP の未施行の 6 例全例で死亡していた (表 7)。このように PE 単独では白血球高値の死亡例の救命率を上げることは難しいことが示唆されるが、CAP との組み合わせで救命率を上げられる可能性がある。アルコール性肝障害、特に肝炎の進展には、WBC の関与、特に WBC の肝類洞、終末肝静脈枝への膠着が関与していることが報告されている。PT が比較的保たれている例では、WBC の肝への膠着を抑制するため、CAP が推奨される。

今回の検討では、CAP 施行例の合併症の合併率は、全症例の合併率と有意差はなく、Hb 10 g/dl 以下の症例はむしろ多い傾向にあった (80%) が、白血球高値例のうち CAP 施行の 10 例全例で救命されていた (表 9)。白血球高値例には、PE 施行より前に CAP を検討すべきと思われる。

E. 結論

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、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。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。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。

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

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

今回の集計をもとに、高田班での診断基準の問題点を改定した重症型アルコール性肝炎の診断基準 (案) を作成した (表 10)。救命率は改善され、「多くは 1 ヶ月以内に死亡する病態」という表現を省き、「肝性脳症、感染症、急性腎不全、消化管出血など多臓器不全を合併すると予後不良である」とした。合併症がなく、禁酒のみで血液データや臨床症状が回復する例は予後良好であり、除外した。末期肝硬変を除外するため、「特に明らかな肝萎縮例は除く」と明記した。

重症型アルコール性肝炎の治療指針 (案) を作成した (表 11)。合併症がなく、禁酒のみで血液データや臨床症状が回復する例を重症型アルコール性肝炎から除外したが、合併症のある例や、PT の延長や TB の上昇が著しく生命予後に影響を与える可能性が高いと判断される場合は、禁酒による効果を判定する期間を設けず、速やかに治療介入すべきであり、治療指針に明記した。白血球除去療法の有効性が示唆され、白血球数 10,000/mm³以上の症例では、白血球除去療法を推奨した。白血球除去療法が効果ない場合や白血球数低値例で、PT30%以下または T-Bil 20mg/dl 以上の肝不全症状が強い症例には、早期からの血漿交換を推奨した。PT や TB が回復基調にない例では、比較的前備能がある症例でも血漿交換の施行を検討した。腎不全例で、透析や血液 (持続) 濾過透析の併用を推奨した。しかし、消化管出血があると治療効果は限定的となり、DIC や肺炎などの感染症と合わせ、その予防や早期治療の必要性を明記した。

C 型肝炎の発見以降、アルコール性+ウイルス性肝障害の問題が注目されてきたが、最近ではアルコール単独による肝障害がアルコール性肝障害の中で最も重要な位置を占めている。ウイルス性肝炎患者の断酒指導も今後も継続していくべきと考えられ、近年の女性を中心とし

た増加する飲酒者数を見ると、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。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も不可欠と思われる。

F. 謝辞

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、愛生会山科病院内科、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、浅草病院外科、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、飯塚病院、岩手医科大学消化器内科、岩手県立中央病院消化器科、浦添総合病院内科、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、愛媛県立中央病院消化器科、愛媛大学先端病態制御内科学、大阪市立大学肝胆膵内科、大阪社会医療センター、大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学、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肝臓病センター、岡山大学医歯薬学総合研究科消化器内科、小郡第一総合病院内科、小野市民病院内科、海南病院、鹿児島大学消化疾患・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、関西医科大学附属牧方病院消化器肝臓内科、菊川市立総合病院内科、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、国吉病院消化器科、久留米大学消化器科、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、神戸海星病院内科、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、国立病院機構小倉医療センター肝臓病センター、国立病院機構東京病院消化器内科、済生会横浜南部病院、済生会川口病院消化器内科、済生会横浜市南部病院、札幌医科大学附属病院消化器内科、産業医科大学消化器・代謝内科、自衛隊中央病院内科、滋賀県立成人病センター消化器科、静岡徳州会病院消化器内科、自治医科大学消化器内科、四天王寺病院内科、自治医科大学消化器内科、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、昭和大学藤が丘病院消化器内科、昭和大学医学部第2内科、信州大学医学部消化器内科、新古賀病院消化器内科、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、伊達赤十字病院消化器科、千曲中央病院内科、千葉大学医学部付属病院消化器内科、中頭病院消化器内科、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、東京医療センター消化器科、東京厚生年金病院内科、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、東邦大学医療センター大橋病院消化器内科、東邦大学医療センター大森病院消化器内科、東北大学病院消化器内科、東北厚生年金病院消化器科、戸田中央病院消化器内科、鳥取大学消化器機能治療学、鳥取大学医学部附属病院消化器内科、都立広尾病院消化器内科、取手協同病院内科、長崎造船所病院内科、長岡赤十字病院消化器内科、名古屋市立西部医療センター城西病院、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、新津医療センター病院消化器内科、西埼玉中央病院消化器科、日本大学医学部附属板橋病院消化器肝臓内科、八戸市立市民病院消化器内科、東戸塚記念病院内科、弘前大学消化器内科、広島通信病院内科、兵庫医科大学内科学肝臓科、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、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、藤岡市国保鬼石病院外科、藤沢湘南台病院内科、北海道消化器科病院内科、北海道がんセンター消化器内科、北海道大学内科学講座・第三内科、前橋赤十字病院消化器内科、松下記念病院消化器科、三重大学医学部消化器内科、三宿病院消化器科、宮崎大学医学部第二内科、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）

G. 研究発表

1. 論文発表

Ishii H, Horie Y, Yamagishi Y: Alcoholic liver disease with particular emphasis on alcoholic hepatitis: A clinical perspective. *Gut and Liver* 1(Suppl. 2), 37-41, 2007

堀江 義則 重症型アルコール性肝障害の最近の動向
医学のあゆみ 医歯薬出版 222: 618-623, 2007

堀江義則、山岸由幸、斎藤英胤、加藤眞三、石井裕正、日比紀文 飲酒の肝硬変進展への影響—C型肝炎とアルコール性肝障害の関係について 肝硬変の成因別実態（恩地森一 監修、青柳豊、西口修平、道堯浩二郎 編集）、中外医学社、東京、2008、pp33-37

堀江 義則 アルコール関連疾患再診事情 内科外来における治療と指導法 *Medical ASAHI* 12: 30-32, 2008

堀江義則、山岸由幸、菊池真大、斎藤英胤、加藤眞三、石井裕正、日比紀文 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・薬物医学会雑誌* 44: 38-42, 2009

Horie Y, Kikuchi M, Yamagishi Y, Rumiko R, Ebinuma H, Saito H, Kato S, Ishii H, Hibi T, and Han JY. Effect

of a herbal medicine on fatty liver in rats fed ethanol chronically. *Jpn. J. Alcohol & Drug Dependence* 2009; 44: 636-648.

菊池真大、山岸由幸、菊池真大、斎藤英胤、石井裕正、日比紀文、堀江義則、加藤眞三 非B非Cアルコール性肝疾患における良性結節と肝細胞癌の鑑別 *アルコールと医学生物学*（東洋書店、東京）28: 105-110, 2009.

堀江義則、菊池真大、梅田瑠美子、山岸由幸、斎藤英胤、加藤眞三、石井裕正、日比紀文 アルコール性肝硬変の進展に関する因子の検討 *アルコールと医学生物学*（東洋書店、東京）28: 86-93, 2009.

堀江義則、石井裕正、山岸由幸、海老沼浩利、菊池真大、梅田瑠美子、斎藤英胤、加藤眞三、日比紀文 わが国におけるアルコール性肝硬変の実態とその進展因子に関する検討 *肝臓* 11: 507-513, 2009

堀江 義則 *Emergency 実践ガイド アルコール中毒*. 内科. 103: 1558-1562, 2009 .

堀江 義則、石井裕正 特集：肝疾患を生活習慣から考える I. アルコール性肝障害の最近の動向 1) 病因、病態の新しい展開 *成人病と生活習慣病* 39: 338-346, 2009.

堀江 義則 アルコール性肝障害の現状と問題点 *総合臨床* 58: 1824-1826, 2009

2. 学会発表

「アルコールと健康」研究会上海シンポジウム（上海）2007.6 Yoshinori Horie*, Shinzo Kato, Yoshiyuki Yamagishi, Hiromasa Ishii and Toshifumi Hibi. Severe Alcoholic Hepatitis in Japan -Current Status, Pathogenesis and Therapy-

11th Congress of European Society of Biomedical Research for Alcoholism 2007.9 (in Berlin)

Symposium: Alcohol and Organ Damage Alcohol and the Liver Yoshinori Horie*, Hiromasa Ishii, Yoshiyuki Yamagishi, Shinzo Kato, and Toshifumi Hibi. Alcoholic Liver Disease -Current Status, Pathogenesis and Therapy-

第42回日本アルコール薬物医学会総会 (シンポジウム) 2007.9 (大津) 永寿総合病院 堀江義則 「わが国のアルコール関連生活習慣病の低減を目指して」 アルコール性肝・膵疾患の現状について

第44回日本肝臓学会総会 2008.6 松山市
主題ポスター1: 主題ポスター: 肝硬変の成因別実態
堀江義則、山岸由幸、菊池真大、斎藤英胤、加藤眞三、石井裕正、日比紀文

第43回日本アルコール薬物医学会総会 2008.9 (横浜)
飲酒の肝硬変進展への影響—C型肝炎とアルコール性肝障害の関係について
堀江義則、山岸由幸、菊池真大、斎藤英胤、加藤眞三、石井裕正、日比紀文

第28回日本アルコール医学生物学研究会 2008.9 (横浜)
アルコール性肝硬変の進展に関与する因子の検討
堀江義則、山岸由幸、菊池真大、斎藤英胤、加藤眞三、石井裕正、日比紀文

第12回日本肝臓学会大会 (東京) 2008.9
日本消化器病学会、日本肝臓学会、日本消化器がん検診学会合同 パネルディスカッション 4: 性差からみた消化器疾患の病態と予後
わが国におけるアルコール性肝硬変の実態と性差の検討
堀江義則、山岸由幸、日比紀文

第95回日本消化器病学会総会 2009.5 札幌市

飲酒の肝硬変進展への影響—C型肝炎とアルコール性肝障害の関係について
堀江義則

The Second United States-Japan Joint Workshop on Alcohol-Related Problems (Yokohama, Japan) 2008.9.
Current status of alcoholic liver cirrhosis in Japan -Gender difference and factors involved in the progression of LC- Horie Y, Yamagishi Y, Saito H, Kato S, Ishii H, Hibi T.

第43回日本アルコール薬物医学会総会 2008.9 (横浜)
シンポジウム c. 飲酒と臓器障害—生活習慣病の予防
生活習慣病としてのアルコール性肝硬変—糖尿病、肥満の影響と性差についての検討—
わが国におけるアルコール性肝硬変の実態
堀江義則 1, 2)、山岸由幸 2)、菊池真大 1)、斎藤英胤 2)、加藤眞三 2)、石井裕正 2)、日比紀文 2) 1) 永寿総合病院内科, 2) 慶應義塾大学病院消化器内科

第5回消化器病における性差医学医療研究会 (大阪) 2009.7
アルコール性肝硬変進展ならびに 肝発癌における性差についての検討
堀江義則 1, 2)、山岸由幸 2)、梅田瑠美子 2)、菊池真大 1)、一松収 1)、吉田英雄 1)、海老沼浩利 2)、斎藤英胤 2)、加藤眞三 2)、石井裕正 2)、日比紀文 2) 永寿総合病院 消化器科 1)、慶應義塾大学医学部消化器内科 2)

「アルコールと健康」研究会 (東京) 2009.8
わが国におけるアルコール性肝硬変の実態とアルコール性肝硬変進展に関与する因子の検討
堀江 義則、加藤 眞三、山岸由幸

11th Congress of European Society of Biomedical Research for Alcoholism (Helsinki, Finland) 2009.6.

CURRENT STATUS OF ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS IN JAPAN
-GENDER DIFFERENCE AND FACTORS INVOLVED IN THE
PROGRESSION -

Horie Y, Yamagishi Y, Kikuchi M, Hitotsumatsu O, Umeda R, Saito H, Kato S, Ishii H, Hibi T. Eiju General Hospital, and Dept. of Internal Med., School of Med., Keio University

第13回日本肝臓学会大会(京都)2009.10

日本消化器病学会、日本肝臓学会合同

パネルディスカッション7: 消化器疾患と生活習慣病
アルコール性肝硬変の進展ならびに 肝細胞癌合併における糖尿病、肥満の影響

堀江義則 1, 2)、山岸由幸 2)、日比紀文 2) 永寿総合病院 消化器科 1)、慶應義塾大学医学部消化器内科 2)

第44回日本アルコール薬物医学会総会2009.9(横浜)

シンポジウム1. 飲酒と生活習慣病

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について

堀江義則 1, 2)、山岸由幸 2)、菊池真大 1)、加藤眞三 2)、石井裕正 2)、日比紀文 2) 永寿総合病院 消化器科 1)、慶應義塾大学医学部消化器内科 2)

第307回日本消化器病学会関東支部例会2009.12 東京
白血球除去療法単独で奏功しえた重症型アルコール性肝炎の一例

1) 永寿総合病院消化器科, 2) 慶應義塾大学消化器内科

田蒔 昌憲¹⁾, 中嶋 緑郎¹⁾, 波多野まみ¹⁾, 一松 収¹⁾, 吉田 英雄¹⁾, 堀江 義則^{1) 2)}, 日比 紀文²⁾

第29回日本アルコール医学生物学研究会2009.11(千葉)

血漿交換は重症型アルコール性肝炎の治療に有効か?

堀江義則 1, 2)、山岸由幸 2)、梅田瑠美子 1, 2)、一松収 1)、菊池真大 1)、吉田英雄 1)、海老沼浩利 2)、斎藤英胤 2)、加藤眞三 2)、石井裕正 2)、日比紀文 2) 1) 永寿総合病院、2) 慶應義塾大学医学部消化器内科

【研究に関する新聞報道】

読売新聞朝刊 (平成21年12月24日付) 医療ルネッサンス「アルコールと病気—肝炎 急激な重症化も」

表 1: わが国における肝硬変の成因

	合計	男性	女性
Total	16224 (3221)	10417 (2805)	5807 (356)
(アルコール+ウイルス性)	19.9%	26.9%	6.1%
HBV	1530 (143)	1145 (135)	385 (8)
HCV	9811 (840)	6047 (762)	2074 (78)
B+C	149 (18)	107 (17)	42 (1)
AL	2220	1951	269
(アルコール性)	13.7%	18.7%	4.6%
Other	2514	1167	1347

表2: アルコール性肝硬変における飲酒量、飲酒期間と合併症

	全体 (%)	男 (%)	女 (%)
人数	2070	1843	227
5 合未満	860 (41.5%)	719 (39.0%)	141 (62.1%)
5 合以上	1210 (58.5%)	1124 (61.0%)	86 (37.9)
診断年齢 (才)	57.2	57.7	52.8
平均 1 日飲酒量 (g/day)	123	126	115
常習飲酒期間 (年)	33.4	34.3	25.8
合併症			
糖尿病	672 (32.5%)	631(34.2%)	41 (18.1%)
5 合未満	426 (49.5%)	397(55.2%)	29 (20.6%)
5 合以上	246 (20.3%)	234 (20.8%)	12 (13.9%)
肥満 (BMI25 以上)	803 (33.0%)	726 (39.4%)	77 (33.9%)
5 合未満	427 (49.7%)	384 (53.4%)	43 (30.5%)
5 合以上	376 (31.1%)	342 (30.4%)	34 (39.5%)
合併症なし	800 (38.6%)	676 (36.7%)	124 (54.6%)
5 合未満	149 (17.3%)	69 (9.6%)	80 (56.7%)
5 合以上	651 (53.8%)	607 (54.0%)	44 (51.2%)

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	2070	1843	227
5 合未満	860 (41.5%)	719 (39.0%)	141 (62.1%)
5 合以上	1210 (58.5%)	1124 (61.0%)	86 (37.9%)
糖尿病あり	672	631	41
5 合未満	426 (63.4%)	397(62.9%)	29 (70.7%)
5 合以上	246 (36.6%)	234 (37.1%)	12 (29.3%)
糖尿病なし	1398	1212	186
5 合未満	434 (31.0%)	322 (26.6%)	112 (60.2%)
5 合以上	964 (69.0%)	890 (73.4%)	74 (39.8%)
肥満(BMI25 以上)	803	726	77
5 合未満	427 (53.2%)	384 (52.9%)	43 (55.8%)
5 合以上	376 (46.8%)	342 (47.1%)	34 (44.2%)
肥満なし	578	489	89
5 合未満	192 (34.1%)	129 (30.0%)	63 (65.3%)
5 合以上	386 (65.8%)	360 (70%)	26 (34.7%)
合併症なし	800	676	124
5 合未満	149 (18.6%)	69 (10.2%)	80 (64.5%)
5 合以上	651 (81.4%)	607 (89.8%)	44 (35.5%)

表 4: アルコール性肝硬変における HCC 発症への合併症の影響

	全体	HCC	男	HCC	女	HCC
人数	863	(+) : (-) 265 : 598	752	(+) : (-) 243 : 509	111	(+) : (-) 22 : 89
糖尿病あり	376	151 : 229	349	136 : 217	27	15 : 12
糖尿病なし	487	114 : 369	403	107 : 292	84	7 : 77
BMI25 以上	285	127 : 158	263	112 : 151	22	15 : 7
BMI25 未満	578	138 : 440	489	131 : 358	89	7 : 82
合併症あり	527	198 : 329	492	183 : 309	35	15 : 20
合併症なし	336	67 : 269	260	60 : 200	76	7 : 69

表 5: 血液検査所見と重症型アルコール性肝炎の予後の関係
診断時

	症例数	WBC (/mm ³)	Hb (g/dl)	PT (%)	PLT (mm ³)
生存例	39	14,000	10.6	34.7	15.0
死亡例	23	13,600	9.9	33.3	12.1

治療法	TB (mg/dl)	Cr (mg/dl)
生存例	9.7	1.3
死亡例	13.8*	3.2*

診断 5 日目

	WBC (/mm ³)	Hb (g/dl)	PT (%)	PLT (mm ³)
生存例	15,400	10.4	52.2	14.7
死亡例	13,400	9.3	38.2*	10.8*

治療法	TB (mg/dl)	Cr (mg/dl)
生存例	8.7	1.1
死亡例	14.1*	2.1

*p<0.05 vs 生存例

表 6: 重症型アルコール性肝炎の合併症と治療法の予後に対する影響

	症例数	合併症			
		消化管出血	感染症	腎不全	DIC
生存例	39 (29:10)	9 (7:2)(23%)	8 (6:2)(12%)	12 (10:2)(31%)	2 (1:1)(5%)
死亡例	23 (18:5)	14 (11:3)(61%)*	8 (5:3)(35%)	15 (11:4)(65%)**	7 (5:2)(30%)*

治療法	ステロイド	血漿交換	白血球除去療法	透析
生存例	12 (7:5)(31%)	13 (9:4)(33%)	10 (6:4)(26%)#	9 (5:4)(23%)
死亡例	8 (4:4)(35%)	6 (2:4)(26%)	0 (0:0)(0%)	8 (4:4)(35%)

治療法	WBC $\geq 10,000/ \text{mm}^3$	Hb $\leq 10\text{g/dl}$	TB $\geq 10\text{mg/dl}$
生存例	23 (15:8)(59%)	16 (9:7)(41%)	14 (7:7)(36%)
死亡例	17 (12:5)(74%)	9 (5:4)(39%)	15 (10:5)(65%)

治療法	PLT $\leq 15 \times 10^4/ \text{mm}^3$	PLT $\leq 10 \times 10^4/ \text{mm}^3$	PT $\leq 30\%$
生存例	25 (20:5)(64%)	13 (10:3)(33%)	13 (12:1)(33%)
死亡例	18 (13:5)(78%)	8 (8:0)(35%)	9 (8:1)(39%)

*p<0.01 vs 生存例、*p<0.05 vs 生存例、#p<0.05 vs 未施行例

()内は(男:女)と(合併率、または施行率%)

表 7: 血漿交換施行例での合併症と他の治療法による予後への影響

	症例数	合併症			
		消化管出血	感染症	腎不全	DIC
生存例	13 (9:4)	1 (0:1)(8%)	5 (4:1)(38%)	7 (5:2)(54%)	1 (1:0)(8%)
死亡例	6 (2:4)	5 (2:3)(83%)*	4 (1:3)(67%)	5 (1:4)(83%)	3 (1:2)(50%)*

治療法	BC \geq 10,000/mm ³	Hb \leq 10g/dl	ステロイド	白血球除去療法	透析
生存例	5 (3:2)(38%)	6 (3:3)(46%)	5 (2:3)(38%)	5 (3:2)(38%)#	8 (5:3)(38%)
死亡例	6 (2:4)(100%)	4 (0:4)(67%)	5 (2:3)(83%)	0 (0:0)(0%)	5 (1:4)(83%)

*p<0.01 非合併例、#p<0.05 vs 未施行例(WBC1 万以上の症例において)
()内は(男:女)と(合併率、または施行率%)

表 8: 血漿交換施行と合併症による予後への影響

PE(+)	症例数	合併症			
		消化管出血	感染症	腎不全	DIC
生存例	13 (9:4)	1 (0:1)(8%)	5 (4:1)(38%)	7 (5:2)(54%)	1 (1:0)(8%)
死亡例	6 (2:4)	5 (2:3)(83%)*	4 (1:3)(67%)	5 (1:4)(83%)	3 (1:2)(50%)*

PE(-)	症例数	合併症			
		消化管出血	感染症	腎不全	DIC
生存例	26 (20:6)	8 (7:1)(31%)	4 (3:1)(15%)	5 (5:0)(19%)	1 (1:0)(4%)
死亡例	17 (16:1)	9 (9:0)(53%)	4 (4:0)(24%)	10 (10:0)(59%)**	2 (2:0)(12%)

*p<0.01 非合併例、*p<0.05 非合併例
()内は(男:女)と(合併率%)

表 9:白血球除去療法施行例での合併症と他の治療法による予後への影響

	症例数	合併症				
		消化管出血	感染症	腎不全	DIC	WBC \geq 10,000mm ³
生存例	10 (6:4)	3 (3:0)(30%)	4 (3:1)(40%)	3 (3:0)(30%)	0	10(6:4)(100%)
死亡例	0	0	0	0	0	0

治療法	合併症			
	TB \geq 10mg/dl	Hb \leq 10g/dl	PLT \leq 15x10 ⁴ /mm ³	PT \leq 30%
生存例	5 (4:1)(50%)	8 (5:3)(80%)	4 (3:1)(40%)	2 (1:1)(20%)
死亡例	0	0	0	0

治療法	合併症	
	ステロイド 透析	血漿交換
生存例	6 (3:3)(60%)	5 (4:1)
死亡例	0	0

()内は(男:女)

表 10: 重症型アルコール性肝炎の診断基準(案)

以下の必須項目全てと付加項目のうち 3 項目以上を認めるアルコール性肝炎の中で、プロトロンビン時間は50%未満で、禁酒しても肝の炎症が持続するもの

肝性脳症、感染症、急性腎不全、消化管出血を合併せず、さらに禁酒のみで以下の必須項目、付加項目の血液データや臨床症状が速やかに(数日以内に)回復する例は、重症型に含めない。

必須項目

- a) 飲酒量の増加を契機に発症
- b) GOT(AST)優位の血清トランスアミナーゼの上昇
- c) 血清ビリルビンの上昇(2mg/dl 以上)

付加項目

- a) 腹痛(腹部圧痛も含む)
- b) 発熱
- c) 白血球増加(正常値上限以上)
- d) ALP-ase の上昇(正常値上限の 1.5 倍以上)
- e) γ -GTP の上昇(正常値上限の 2 倍以上)

(付記)

肝性脳症、感染症、急性腎不全、消化管出血などを合併すると予後不良である。

肝硬変合併例も含めるが、末期肝硬変は除く。特に明らかな肝萎縮例は除く。

表 11: 重症型アルコール性肝炎の治療指針(案)

1、禁酒のみで、アルコール性肝炎の必須項目、付加項目の血液データや臨床症状が速やかに(数日以内に)回復しない例では、以下の治療が推奨される。ただし、肝性脳症、感染症、急性腎不全、消化管出血を合併する場合や、PTの延長やTBの上昇が著しく生命予後に影響を与える可能性が高いと判断される場合は、禁酒による効果を判定する期間を設けず、速やかに以下の治療を開始すべきである。

2、白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 以上の症例は、白血球除去療法が推奨される。特に、血小板 $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上の症例で有効である

3、白血球除去療法が効果ない場合や白血球数低値例で、PT30%以下または T-Bil 20mg/dl 以上の症例は血漿交換が推奨される。特に5日たってもPTが回復基調にない例では、40%以下または T-Bil 10mg/dl 以上でも血漿交換の施行を検討する。

4、Cr3.0mg/dl 以上または乏尿の場合は、透析や血液(持続)濾過透析を併用する。

5、消化管出血は死亡につながるリスクファクターであり、その予防策をとるとともに、早期発見、早期治療が重要である。

6、DIC などの微小循環障害や肺炎などの感染症の予防や早期治療に努める。

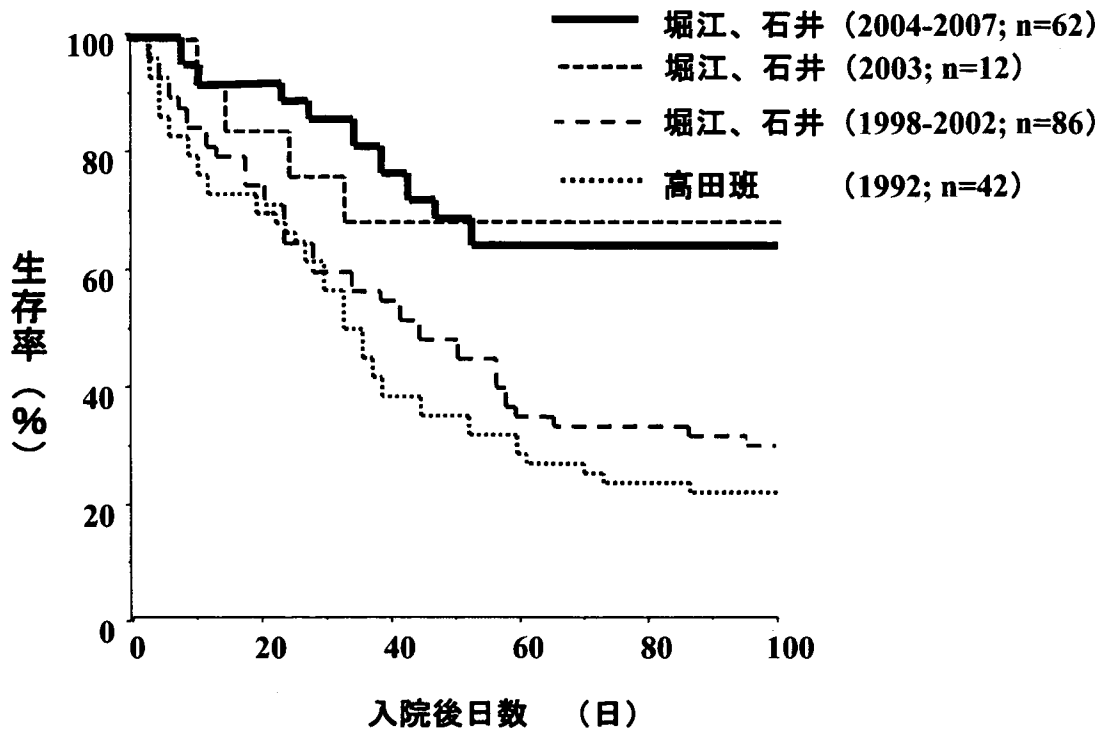


図: 重症型アルコール性肝炎の生存率

1992年までの集計では、生存率が23.8%、1998-2002年の集計でも33.6%とわけて予後不良であった。しかし、2003年度の検討では66.7%と著明に改善し、今回の2004-2007年度の検討でも、生存率は62.9%であった。

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

平成 19-21 年度 研究報告書

アルコール性膵障害の実態調査

下瀬川 徹 東北大学大学院消化器病態学・教授

正宗 淳 東北大学大学院消化器病態学・助教

糸 潔 東北大学大学院消化器病態学・医員

研究要旨

全国の日本消化器病学会認定・関連施設に対して、受療した急性膵炎および慢性膵炎患者に関するアンケート調査を行った。平成 20 年度の 1 年間に、回答のあった施設に入院した膵疾患患者 2962 人中、急性膵炎は 1027 人 (34.7%)、慢性膵炎は 498 人 (16.8%) であった。成因別ではアルコール性が急性膵炎患者の 29.5%、慢性膵炎患者の 64.9% を占め、主要な成因と考えられた。詳細な飲酒歴の記載されていたアルコール性急性膵炎患者 316 人 (男性 268 人、女性 48 人)、アルコール性慢性膵炎患者 528 人 (男性 481 人、女性 47 人) について飲酒習慣を検討したところ、女性の膵炎患者の平均年齢は急性膵炎 43.0 歳、慢性膵炎 47.7 歳と、男性の急性膵炎 50.5 歳、慢性膵炎 56.8 歳に比べて若かった。1 日あたりの平均飲酒量は男女間で差を認めなかったが、女性は平均 22.1 年間の飲酒で急性膵炎を、25.1 年間で慢性膵炎を発症するのに対し、男性は平均 29.9 年間で急性膵炎を、34.8 年間で慢性膵炎をと、女性は男性に比べ短い飲酒期間で膵炎を発症していた。累積飲酒量も女性が男性に比べて少なかった。膵炎加療後平均 2 年間に膵炎が再発するリスクは、禁酒した場合に比べ、飲酒量を減らして継続した場合は 2.7 倍、飲酒量が不変・増加の場合は 6.2 倍であった。急性膵炎から慢性膵炎への移行や膵機能不全への進行を防止するためにも、膵炎加療後の禁酒指導が特に重要と考えられた。

A. 研究目的

急性膵炎は膵臓の急性炎症性疾患である。その多くは浮腫性膵炎で絶飲食と輸液などで軽快する。しかし、急性膵炎の約 30% は重症化して膵壊死、ショック、腎不全、呼吸不全などを併発し、致死率は 8.9% にのぼる。一方、慢性膵炎は、膵臓の内部に進行性・非可逆性の不規則な線維化、細胞浸潤、実質の脱落、肉芽組織などの慢性炎症性変化が生じ、腺房細胞やランゲルハンス島の脱落に伴う膵の外分泌および内分泌機能低下を引き起こす疾患である。悪性新生物の合併率も高く、

平均寿命は一般より短い。

急性膵炎、慢性膵炎ともにアルコールが成因として重要であるが、飲酒習慣の側面から膵炎との関連を検討した研究は少ない。本研究は、医学的・社会的に国民の健康を長期的に改善する手立てを考えるため、わが国におけるアルコール性膵炎の実態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

日本消化器病学会認定施設ならびに同関連施設(合計約 1300 施設)に対して、平成 19 年度、平

成 20 年度、平成 21 年度の 3 年間、アンケート調査を行った。アンケート調査は、1) 調査前年度の 1 年間に、当該施設に入院した全ての膵疾患、急性膵炎、慢性膵炎の患者数(資料 別紙 1)、2) 平成 18 年 4 月 1 日から平成 21 年 3 月 31 日までの 3 年間に当該施設を受療した急性膵炎および慢性膵炎患者の、飲酒習慣、喫煙などの生活歴、合併症、膵炎の既往や膵炎治療後の再発の有無など(資料 別紙 2)について行った。結果は平均 ± 標準偏差で示し、飲酒習慣に関する統計解析は Student's *t* test により、膵炎再発に関する検討は Fisher's exact test により行った。

(倫理面への配慮)

膵疾患に関するアンケート調査では、全体の数や総量、平均値のみの取り扱いとし、個人情報としては取り扱わなかった。個人調査票については、氏名やイニシャルを用いず、連結不可能匿名化した。本研究は慶応大学医学部(受付番号 2009-171)ならびに東北大学医学部倫理委員会の承認(受付番号 2009-404)のもと行った。

C. 研究結果

平成 19 年度は全国の 66 施設、平成 20 年度は 59 施設、平成 21 年度は全国の 133 施設より回答があった。以下、平成 21 年度の結果について報告する。入院膵疾患患者 2,962 人中、男性は 2,003 人(67.6%)、女性は 959 人(32.4%)であった(表 1)。入院膵疾患患者のうち急性膵炎は 1027 人(34.7%)、慢性膵炎は 498 人(16.8%)であった。急性膵炎の成因としては、アルコール性と胆石性がそれぞれ 29.5%、34.9%であった(表 2)。男性ではアルコール性が全体の 40.1%を占め、最も主要な成因であった。一方、女性では胆石性が 46.1%を占め、アルコール性は 10%であった。アルコール性急性膵炎患者における男女比は 7.4 対 1 であり、2003 年の全国疫学調査¹⁾における 11.3

対 1 と比べ、女性の割合が増加していた。一方、慢性膵炎の成因は、アルコール性が 64.9%と最も多く、男性では 73.1%、女性で 26.0%を占めていた。アルコール性慢性膵炎における男女比は 13.3 対 1 と、急性膵炎同様、圧倒的に男性が多かった。

次に、詳細な飲酒歴の記載されていたアルコール性急性膵炎患者 316 人(男性 268 人、女性 48 人)、アルコール性慢性膵炎患者 528 人(男性 481 人、女性 47 人)について、飲酒習慣を男女別に検討した。女性の膵炎患者の平均年齢は急性膵炎 43.0 歳、慢性膵炎 47.7 歳と、男性の急性膵炎 50.5 歳、慢性膵炎 56.8 歳に比べて若かった(図 1)。一方、1 日当たりの平均飲酒量(エタノール換算)は男女間、急性膵炎と慢性膵炎間では差を認めなかった(図 2)。1 週間あたりの飲酒回数も急性膵炎患者では男女間で差を認めなかったが、慢性膵炎患者では、男性の平均 6.74 ± 0.87 回に対して女性では 6.15 ± 1.69 回と、女性のほうが低頻度であった(P=0.03)。飲酒期間は、女性のほうが男性に比べて急性膵炎、慢性膵炎ともに短く(図 3)、累積の飲酒量(エタノール換算)も少なかった(図 4)。

膵炎の既往歴の有無について記載のあった 190 人中、63.8%にあたる 121 人は膵炎の既往があり、多くの症例で複数回の入院を経験していた(図 5)。また、膵炎加療後の飲酒習慣とその後の膵炎再発の有無について記載のあった 504 例のうち、189 例は禁酒していたが残りの症例は飲酒を継続していた(図 6)。禁酒した症例において、平均約 2 年間の間に膵炎を再発したのは 16.4%にあたる 31 例であった。一方、飲酒量が減少したものの飲酒を継続した 141 例では 34.8%が、飲酒量が不変あるいは増加した症例では 54.6%が再発作をおこしており、膵炎再発のリスクは、それぞれ禁酒した場合の 2.7 倍、6.2 倍であった。

D. 考察

膵臓は肝臓と同様に、アルコールに対して感受性の高い臓器であり、急性膵炎、慢性膵炎の多くはアルコールと関連する。アルコールに関連した膵炎の治療を行うにあたっては、膵炎治療に専念するのみならず、背景に存在するアルコール依存、飲酒習慣を理解し、適切な指導を行うことが重要である。本研究は、日本消化器病学会の認定施設ならびに同関連施設の協力を得て、わが国におけるアルコール性膵炎の実態を明らかにしようとするものである。平成 21 年度調査に対して回答のあった 133 施設において、急性膵炎と慢性膵炎のうちアルコール性は 29.5%、64.9% を占め、主要な成因であった。厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班による最新の全国調査²⁾では、2007 年 1 年間の急性膵炎推計患者数は 58474 人と、2003 年の推計患者数 35300 人から大幅に増加している。また慢性膵炎の 2007 年における推計受療患者数は 44100 人³⁾と 2003 年の推計受療患者数 45200 人⁴⁾とほぼ同じであり、急性膵炎ならびに慢性膵炎のいずれにおいてもアルコールを成因とする患者が相当数にのぼり、臨床上重要な課題であることが確認された。

アルコール性膵炎は圧倒的に男性に多くみられるため、アルコール性膵炎における性差、特に飲酒習慣の差異に注目した検討は少ない。今回、アルコール性膵炎患者における飲酒実態について男女別に解析した。女性の膵炎患者の平均年齢は急性膵炎と慢性膵炎の両方において男性に比べて若かった。1 日あたりの平均飲酒量は男女ともエタノール換算で 100g 近くであり、飲酒回数も 1 週間あたりいずれも 6 日以上と、男女ともアルコール依存症、あるいはそれに近い患者が多くを占めることがうかがわれた。一方、飲酒期間は女性が男性に比べて急性膵炎、慢性膵炎ともに短く、累積の飲酒量（エタノール換算）も少なかった。女性膵炎患者のほうが、より年齢が若いことを考え合わせると、男性に比べて女性のほうが、

より短い飲酒期間、より少ない累積飲酒量でアルコール性膵炎を発症していることが想定される。なお、女性の膵炎患者が若いのは、女性のアルコール依存症患者が若年者に多いことを反映していることも一因と考えられる。いずれにせよ、アルコール性膵炎は、女性においても飲酒に関連する健康上の重要な問題として念頭におかれるべきである。

日常臨床においては、アルコール性膵炎患者が膵炎加療後も飲酒を継続し、再度膵炎発作で入院してくることを少なからず経験する。本研究においても多くの患者は膵炎の既往があり、複数回の入院を経験していた。また、膵炎加療後、約 2/3 の症例では禁酒が出来ず、飲酒を継続することにより約 2 年という短期間に膵炎を再発していた。膵炎発作の反復は、膵線維化の進行や膵実質細胞の脱落を引き起こし、膵内外分泌機能不全へとつながる。したがって、急性膵炎から慢性膵炎への移行や、膵内外分泌機能不全への進行を防ぐためにも、膵炎加療後の禁酒指導が特に重要と考えられた。

E. 結論

アルコールは本邦における急性膵炎ならびに慢性膵炎の主要な成因であった。男性に比べ女性のアルコール性膵炎患者は少ないが、より若年で、短い飲酒期間、少ない累積飲酒量で膵炎を発症していた。膵炎発作後の飲酒継続は膵炎再発のリスクであり、この時点での禁酒指導が特に重要と考えられた。

F. 謝辞

御多忙中にもかかわらず、アンケートにご協力頂きました先生方に深謝致します。以下に御回答いただいた病院名・診療科を列記させていただきます。札幌社会保険総合病院消化器科、はらだ病院消化器内科、JA北海道厚生連遠軽厚生病院内科、手