

## NASHの成因と病態 4

# 脂肪化による肝発癌のメカニズム

藤田尚己 竹井謙之

ふじた なおき、たけい よしゆき；三重大学大学院 病態制御医学講座消化器内科学、三重大学医学部附属病院 肝炎相談支援センター

### ● はじめに

「飽食の時代」と言われる高カロリー・高脂肪の欧米型食生活への変化に加え、自動車社会の発達や喫煙・飲酒などの生活習慣の変化により、近年わが国においても肥満人口の急激な増加が大きな社会問題となっている。非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis : NASH) は 1980 年に Ludwig<sup>1)</sup> が提唱した疾患概念であり、すでに四半世紀が経過したが、メタボリックシンドロームの一般社会における認知に伴い、NASH の病態も広く認識されるに至った。その病態は、動脈硬化の進展に伴う虚血性疾患と深く関連するのみならず、肝硬変や肝癌への進展例も多数報告されている<sup>2,3)</sup>。一方、米国における大規模な疫学調査の結果、糖尿病が肝癌発症の独立した因子となることが指摘され<sup>4,5)</sup>、またわが国でも糖尿病患者における死因の第 1 位が肝癌であったという事実<sup>6)</sup>、さらには C 型肝炎トランスジェニック (Tg) マウスでの肝脂肪化に引き続く肝発癌の報告<sup>7)</sup> など、これらはいずれも肝脂肪化による肝発癌の可能性を示唆している。その発癌機構に関してはいまだ研究段階にあり詳細は不明であるが、さまざまな NASH 肝発癌動物モデルが知られている。ここではそれらを提示することを中心として肝脂肪化の発癌機構について考察したい。

### ● NASH 発症動物モデル

NASH 発症モデルの代表的なものは、ob/ob マウスをはじめとするレプチン欠乏およびレプチン受容体変異によるレプチン作用障害に基づく NASH 自然発症モデルであるが、その多くは肝発癌を認めない (表 1)。さらに CDAA (コリン欠乏アミノ酸置換) 食に代表される多くの食餌誘発性 NASH モデルが考案されているが、これらも通常の飼育期間では肝癌を発症しない。肝発癌を伴う NASH モデルの多くは遺伝子改変による NASH モデルであり、以下にその代表的なものを紹介する。

### ● 酸化ストレスによる肝発癌機構

NASH 発症にはまず肝に脂肪沈着が起こり (first hit)、これになんらかの second hit が加わることによって発症するとする two hits theory が普及している<sup>8)</sup>。second hit 本体の解明はいまだ研究途上であるが、その有力な候補として酸化ストレスがあげられている<sup>9~11)</sup>。肝細胞内に過剰な脂質 (中性脂肪) が蓄積すると、脂質代謝バランスに異常が生じる。肝細胞内では主にミトコンドリア、ミクロソーム、ペルオキシソームが脂質代謝に関与しているが、代謝バランス異常の結果としてこれらそれぞれの細胞内小器官に由来する酸化ストレスが発生する (図 1)<sup>10)</sup>。ミトコンドリアは生理的条件下で脂肪酸

表 1 主な NASH 動物モデルの比較

	肥満	インスリン抵抗性	肝での炎症	肝線維化	酸化ストレス	肝発癌 (発癌時期)
I. 自然発症モデル						
ob/ob マウス	○	○	○	×	○	×
db/db マウス	○	○	○	×	○	×
Zucker (fa/fa) ラット	○	○	○	×	○	×
FLS マウス	△	○	○	△	○	○ (60 週)
II. 食餌誘発 (CDAA) 性モデル						
C57BL/6 マウス	×	×	○	○	○	○ (84 週)
Zucker (fa/fa) ラット	△	○	○	×	○	×
III. 遺伝子改変モデル						
RARE Tg マウス	×	?	○	○	○	○ (48 週)
AOX KO マウス	×	?	○	○	○	○ (40 週)
MATO マウス	○	×	○	○	○	○ (72 週)
PTEN KO マウス	×	×	○	○	○	○ (78 週)
Aromatase KO マウス	○	○	○	△	○	×
SREBP-1c Tg マウス	×	○	○	○	○	×
PPAR $\alpha$ KO マウス	×	×	○	×	?	×

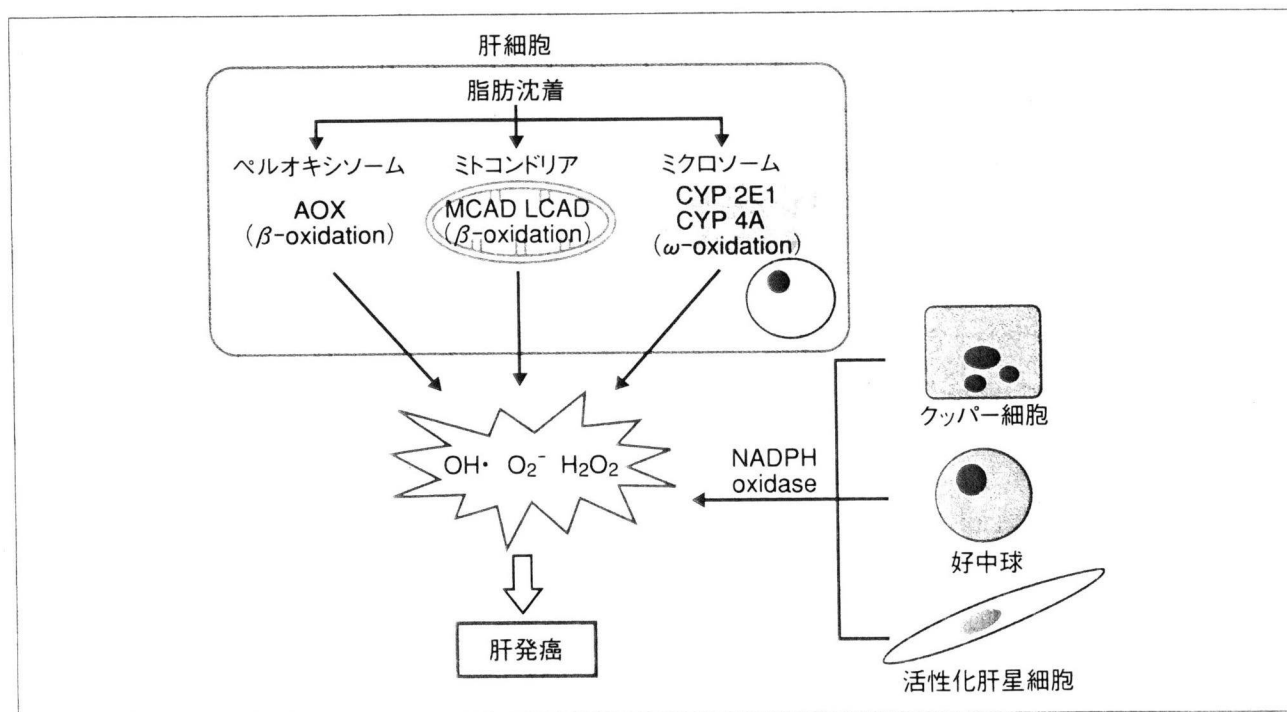


図 1 肝脂肪化における酸化ストレスを介した肝発癌機構

を酸化してエネルギーを供給するが、脂肪酸の量が過剰になるとミトコンドリアの呼吸鎖複合体に過剰な電子を供給する。その結果、電子伝達系から多くの  $O_2^{\cdot -}$  が発生する<sup>10)</sup>。さらには過剰な脂肪酸の酸化を補助するためにミクロソームのチトクローム (CYP) やペルオキシソーム

での酵素群が誘導されるが、CYP による  $\omega$  酸化も  $O_2^{\cdot -}$  を誘導する。また、ペルオキシソームでの  $\beta$  酸化は acyl-CoA oxidase (AOX) を介して過酸化水素を生じる。また、クッパー細胞や浸潤してきた好中球などの炎症細胞からも NADPH オキシダーゼ由来のヒドロキシラジカ

ル ( $\cdot\text{OH}$ ) が産生・放出される。また、活性化肝星細胞も NADPH オキシダーゼを発現しており、このように肝脂肪化によりさまざまな経路を介して発生する酸化ストレスが発癌に関与する機序が想定される (図 1)。

Shiota らのグループは、核内受容体であるレチノイン酸受容体  $\alpha$  のドミナントネガティブ遺伝子 (RARE) の Tg マウスを作成した<sup>12)</sup>。本マウスでは 4 か月齢になると肝組織内に小滴性脂肪滴と、好中球を中心とした炎症細胞浸潤が認められ脂肪性肝炎を発症する。さらに本マウスでは、12 か月齢を過ぎたころから肝癌が発生し、さらに月齢が進むにつれて発癌率は増加、生後 18 か月で 27% のマウスに肝癌を認める。このマウスではミトコンドリア脂肪酸  $\beta$  酸化系酵素の発現は低下しているが、ペルオキシソームでの AOX や bifunctional enzyme (BFE) の発現量は増加し、さらには PPAR $\alpha$  の活性化に続き CYP4A10, CYP4A12, CYP4A14 などのミクロソーム脂肪酸  $\omega$  酸化酵素が亢進し、それと同時に多くの酸化ストレスが発生している。以上のことより、レチノイン酸シグナルの欠如は脂肪酸酸化の亢進をきたし、酸化ストレスを介した DNA 障害によって発癌に至ると想定される。

また、AOX ノックアウト (KO) マウスでも、脂肪性肝炎の発生に引き続き 10 か月を過ぎたころから肝癌が発生し、15 か月齢ではすべてのマウスに発癌すると報告されている<sup>13)</sup>。AOX はペルオキシソーム系脂肪酸  $\beta$  酸化の律速酵素であるため、AOX KO マウスではペルオキシソームの脂肪酸  $\beta$  酸化が途中で寸断され、ペルオキシソーム内で分解されるべき極長鎖脂肪酸が肝細胞内に蓄積し肝脂肪化が起こると考えられている。このマウスにおいても PPAR $\alpha$  の活性化に伴い、CYP4A1, CYP4A3 の発現亢進と酸化ストレスの過剰発現が認められ、これにより発癌すると考えられている。

methionine adenosyltransferase (MAT)-1 A 欠損 (MATO) マウスは 8 か月齢にて脂肪性肝炎を発症し、18 か月にて肝内に酸化ストレスが蓄積するとともに肝発癌してくる遺伝子改変マウ

スである<sup>14)</sup>。MAT は、肝臓内にて methionine を S-adenosylmethionine (AdoMet) に変換する際に必要な酵素である。AdoMet は VLDL 合成に必須である phosphatidylcholine (PC) に代謝されるため、AdoMet の欠乏により肝臓から中性脂肪が血中に放出されずに脂肪肝を発症する。本マウスに AdoMet を補充することによって、肝発癌が抑制されることも報告されている<sup>15)</sup>。

食餌誘発性 NASH 動物モデルにおける肝発癌の報告は多くはないが、Denda らは C57BL/6 マウスに CDAA 食を長期 (84 週間) 摂取させることによって肝癌が発生したと報告している。やはり肝内 8-OHdG の上昇など、酸化ストレスによる発癌機序を想定している<sup>16)</sup>。

### ● インスリン抵抗性による肝発癌機構

ヒト肝癌においてはその多くは硬変肝を発生母地として発症するが、肝硬変には高率に耐糖能異常が合併する。特に肝硬変患者は強いインスリン抵抗性状態にあり、食後、高インスリン血症が持続する<sup>17)</sup>。インスリンに肝細胞増殖作用があることは以前よりよく知られていたが、インスリンシグナルの下流は細胞増殖シグナルにもつながっている。よって、高インスリン状態が肝発癌に関与している可能性がある。実際、Inoue らは CHO 細胞に dominant negative なインスリン受容体を導入することによって同細胞にインスリン抵抗性状態を惹起させると、ERK (extra cellular signal-regulated kinase) などの細胞増殖活性が亢進し、癌細胞へと形質転化することを報告している<sup>18)</sup>。さらに Saito ら<sup>19)</sup>は、臨床的に肝癌の増殖速度とインスリン抵抗性との関係を検討し、インスリン抵抗性の強い患者ほど肝癌の doubling time が短いことを報告している。これらはいずれもインスリン抵抗性に肝発癌および癌増殖促進作用のある可能性を示しており、今後ピオグリタゾンなどのインスリン抵抗性改善薬の発癌抑制効果の検証なども興味もたれる。

一方、NASH 動物モデルにおいては多くの NASH 自然発症モデルにインスリン抵抗性を認めるが、その多くに肝発癌はみられない (表 1)。

そのなかで注目されるのは、FLS (fatty liver Shionogi) マウスである。同マウスは、生後間もなくから肝臓に中性脂肪が沈着するとともに、インスリン抵抗性を基盤とする糖尿病を発症する。そして、さらには生後1年以上の経過にて肝癌が発生する<sup>20)</sup>。そういった意味では、本マウスモデルはヒト NASH により近い病態を形成している可能性があり、今後本マウスを用いたさらなる解析がヒト NASH からの肝癌の解明に役立つ可能性がある。

一方、遺伝子改変 NASH モデルにおいては、肝癌するマウスの多くに明らかなインスリン抵抗性は認められず、逆に Aromatase KO マウスや SREBP (sterol regulatory element-binding protein)-1c Tg マウスなど明らかなインスリン抵抗性を示すマウスにおいては肝癌の報告はない(表1)。そのなかで興味深いのは PTEN (phosphatase and tensin homolog) KO マウスである。PTEN は PIP3(phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate) を基質とする脱リン酸化酵素をコードする癌抑制遺伝子で、全身性に KO すると胎生致死となるが、Horie ら<sup>21)</sup>は Cre-loxP システムを用いて肝細胞特異的な PTEN KO マウスを作成した。本マウスでは、脂肪性肝炎に引き続き肝癌を発症してくる。PTEN は PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase) 系に抑制的に作用するため、Akt の活性化を介して脂肪酸合成促進、脂肪酸 $\beta$ 酸化亢進に働く一方、ERK の活性が亢進し肝細胞の増殖促進にも働く。本マウスではインスリン感受性はむしろ亢進しており、そういった意味ではヒトの NASH とは病態がやや異なる。

### ● 肝線維化と肝癌

上記のように、ヒトにおける肝癌ではその原因を問わず多くの場合、その発癌母地として肝硬変を合併しているが、このことは肝線維化による発癌の可能性を示している。

Kitade らは、肝線維化進展が NASH 発癌に重要であることを Zucker ラットを用いて示している<sup>22)</sup>。Zucker ラットはレプチン受容体の変異ラットであるが、このラットに CDAА 食を与え

て飼育した場合、コントロールラットと同様に肝脂肪化は認めるものの、Zucker ラットでは肝線維化が完全に抑制され、さらには 80 週齢において CDAА 食飼育コントロールラットでは肝癌を認めたとに対し、Zucker ラットでは肝癌を認めなかったと報告している。肝線維化におけるレプチンの重要性は以前より指摘されており<sup>23)</sup>、上記の結果は、レプチンを介した肝線維化の肝癌へ関与を明示している。

### ● おわりに

脂肪性肝炎からの肝癌動物モデルの多くは脂質代謝異常に伴う酸化ストレスの発生と細胞増殖シグナルの亢進を伴っており、ヒト NASH においても同様の肝癌機序が想定される。今後、脂肪化や糖尿病の肝癌へのより詳細な関与や機序の解明がなされ、これらに対する治療介入による肝癌抑制の試みが待たれるところである。

### 文献

- 1) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc* 1980 ; 55 : 434-8.
- 2) Shimada M, Hashimoto E, Taniani M, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2002 ; 37 : 154-60.
- 3) Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006 ; 44 : 865-73.
- 4) El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 460-8.
- 5) Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, et al. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States : a population based case control study. *Gut* 2005 ; 54 : 533-9.
- 6) 堀田饒, 中村二郎, 岩本安彦ほか. アンケート調査による日本人糖尿病の死因 : 1991~2000 年の 10 年間, 18,385 名での検討. *糖尿病* 2007 ; 50 : 47-61.
- 7) Moriya K, Fujie H, Shintani Y, et al. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat Med* 1998 ; 4 : 1065-7.
- 8) Day CP, James OF. Steatohepatitis : a tale of two "hits" ? *Gastroenterology* 1998 ; 114 : 842-5.
- 9) Sumida Y, Nakashima T, Yoh T, et al. Serum thioredoxin levels as a predictor of steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2003 ; 38 : 32-8.
- 10) Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of

- hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004 ; 114 : 147-52.
- 11) Fujita N, Miyachi H, Tanaka H, et al. Iron overload is associated with hepatic oxidative damage to DNA in nonalcoholic steatohepatitis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 ; 18 : 424-32.
  - 12) Yanagitani A, Yamada S, Yasui S, et al. Retinoic acid receptor  $\alpha$  dominant negative form causes steatohepatitis and liver tumors in transgenic mice. *Hepatology* 2004 ; 40 : 366-75.
  - 13) Fan C-Y, Pan J, Usuda N, et al. Steatohepatitis, spontaneous peroxisome proliferation and liver tumors in mice lacking peroxisomal fatty acyl-CoA oxidase. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 15639-45.
  - 14) Martinez-Chantar ML, Corrales FJ, Martinez-Cruz LA, et al. Spontaneous oxidative stress and liver tumors in mice lacking methionine adenosyltransferase 1A. *FASEB J* 2002 ; 16 : 1292-4.
  - 15) Garcea R, Daino L, Pascale R, et al. Inhibition of promotion and persistent nodule growth by S-adenosyl-L-methionine in rat liver carcinogenesis : role of remodeling and apoptosis. *Cancer Res* 1989 ; 49 : 1850-6.
  - 16) Denda A, Kitayama W, Kishida H, et al. Development of hepatocellular adenomas and carcinomas associated with fibrosis in C57BL/6J male mice given a choline-deficient, L-amino acid-defined diet. *Jpn J Cancer Res* 2002 ; 93 : 125-32.
  - 17) Johnson DG, Alberti KG, Faber OK, et al. Hyperinsulinism of hepatic cirrhosis : diminished degradation or hypersecretion? *Lancet* 1977 ; 1 : 10-3.
  - 18) Inoue S, Fukuda K, Kudara T, et al. Augmented growth response to IGF-1 via increased IRS-1 in Chinese hamster ovary cells expressing kinase-negative insulin receptors. *Diabetologia* 1999 ; 42 : 763-72.
  - 19) Saito K, Inoue S, Saito T, et al. Augmentation effect of postprandial hyperinsulinaemia on growth of human hepatocellular carcinoma. *Gut* 2002 ; 51 : 100-4.
  - 20) Soga M, Kishimoto Y, Kawamura Y, et al. Spontaneous development of hepatocellular carcinomas in the FLS mice with hereditary fatty liver. *Cancer Lett* 2003 ; 196 : 43-8.
  - 21) Horie Y, Suzuki A, Kataoka E, et al. Hepatocyte-specific Pten deficiency results in steatohepatitis and hepatocellular carcinomas. *J Clin Invest* 2004 ; 113 : 1774-83.
  - 22) Kitade M, Yoshiji H, Kojima H, et al. Leptin-mediated neovascularization is a prerequisite for progression of nonalcoholic steatohepatitis in rats. *Hepatology* 2006 ; 44 : 983-91.
  - 23) Ikejima K, Takei Y, Honda H, et al. Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology* 2002 ; 122 : 1399-410.

## 肝疾患における鉄代謝異常

藤田尚己\* 竹井謙之

### 要 旨

- ・生体内に鉄が過剰蓄積すると、酸化ストレスの発生を介してさまざまな臓器障害が引き起こされる。そのため体内の鉄調整には hepcidin をはじめとするさまざまな鉄調整関連分子機構が働いている。
- ・鉄過剰症には古くより遺伝性ヘモクロマトーシスが知られているが、近年のさまざまな鉄調整関連分子の同定によって、多くの遺伝子変異により本症が発症することが明らかとなった。
- ・C型慢性肝炎患者においては、肝臓を中心とした体内に鉄の過剰蓄積を認める。この鉄過剰が酸化ストレスの発生を介して肝病態の進展に関与しており、瀉血や鉄制限食による鉄過剰の改善が肝障害の改善に繋がる。C型肝炎における鉄過剰の原因として肝臓における hepcidin の発現異常が考えられる。
- ・非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)においても、その病態進展にやはり鉄過剰の関与が想定されているが、その原因機序の同定や鉄過剰改善の臨床的効果に関しては今後の検討課題である。

### 生体における鉄調整機構

#### (その中心的臓器としての肝臓)

鉄は生体内において約 4g 存在し、生体内微量元素の中ではもっとも多く存在している。体内の鉄のおよそ 70% は赤血球中のヘモグロビンに存在し、その酸素運搬能に寄与している。20% 前後はフェリチンやヘモジデリンといった貯蔵鉄として肝臓を中心に存在する。そして、残りの数% はミオグロビンやヘム酵素、フラビン酵素に配位し、電子伝達系の作動や DNA や RNA 合成に関与している。このように鉄は生命維持に必要不可欠な分子である。

一方、鉄は過剰に存在すると生体に害を及ぼす。細胞内で過剰に鉄が存在すると毒性を回避す

るよう隔離貯蔵されるが、同時に自由鉄も増加する。自由鉄のうち 2 価鉄( $Fe^{2+}$ )は、Fenton 反応によってもっとも有害な活性酸素種(reactive oxygen species ; ROS)であるヒドロキシラジカル( $OH\cdot$ )を発生させる。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などが起こり、細胞傷害が発生する<sup>1)</sup>。

したがって、体内における鉄量は厳格に維持される必要があるが、その詳細なメカニズムは長らく不明であった。近年、分子生物学の進歩によりさまざまな鉄代謝関連分子が同定され(表 1)、その分子機構の概要が明らかになりつつある。

食物由来の  $Fe^{3+}$  は Dcytb により  $Fe^{2+}$  に還元され、DMT1 により腸管上皮細胞に取り込まれる(図 1)。そして、基底膜側に発現している唯一の鉄汲み出し蛋白である ferroportin によって細胞

\*FUJITA Naoki, TAKEI Yoshiyuki 三重大学大学院医学系研究科病態制御医学講座消化器内科学  
〔〒514-8507 津市江戸橋 2-174〕

表1 代表的な鉄代謝関連分子

HFE	遺伝性ヘモクロマトーシス患者の8割以上が同遺伝子に変異を有する(C282Y, H63D)(type-1)。
Hepcidin	細胞表面で transferrin receptor 1(TfR1)および $\beta_2$ -microglobulin と結合する。同遺伝子の変異により遺伝性若年性ヘモクロマトーシスが発症する(type-2B)。生体内における鉄代謝動態を司る肝細胞より分泌されるホルモン。
Hemojuvelin(HJV)	Ferroportin の発現を抑制し、消化管からの鉄吸収や網内系からの鉄放出を抑制する。同遺伝子の変異により遺伝性若年性ヘモクロマトーシスが発症する(type-2A)。Hepcidin の発現調整に関与。
Transferrin receptor 2(TfR2)	同遺伝子の変異により遺伝性ヘモクロマトーシスが発症する(type-3)。Transferrin の receptor 分子(TfR1 のホモログ分子)。肝細胞に限局的に発現。TfR1 より Tf に対する affinity が低い。Hepcidin の発現調整に関与？ 鉄過剰のセンサー？
Ferroportin	同遺伝子の変異により遺伝性ヘモクロマトーシスが発症する(type-4)。唯一の細胞からの鉄排泄を担う分子。
DMT1	消化管上皮細胞から血管内への鉄の取り込みや網内系からの鉄の放出を担う。消化管上皮細胞での2価鉄の吸収や細胞内 endosome から細胞質への鉄の取り込みに関与。
ZIP14	肝細胞における non-transferrin-binding iron(NTBI)の取り込みに関与。
Heme carrier protein(HCP)	消化管上皮細胞におけるヘム鉄の吸収に関与。

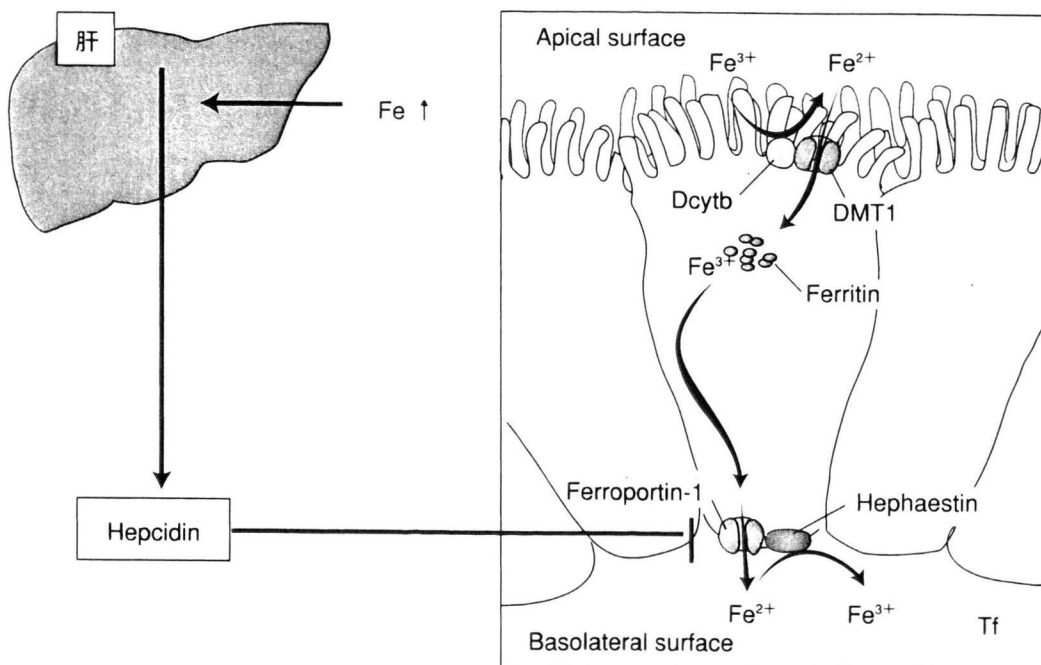


図1 十二指腸における鉄吸収機構と hepcidin の関与(本文参照)

外に転送された  $Fe^{2+}$  は、hephaestin によって  $Fe^{3+}$  に酸化される。この  $Fe^{3+}$  は血液内で transferrin と結合し肝臓などに運搬され、主に transferrin receptor(TfR)を介してそれぞれの細胞内に取り込まれる。

生体においては積極的に鉄を排出する機構は存在せず、体内の鉄量は消化管での鉄吸収効率に

よってほぼ規定されるが、この調整を行うホルモンが hepcidin であり、さまざまな鉄代謝異常症においてその発現異常が関与していることが明らかとなった。Hepcidin は肝臓で産生され、消化管や網内系において ferroportin と結合し、その働きを抑える<sup>2)</sup>。鉄過剰時には hepcidin の発現増加により鉄吸収は抑えられ、逆に鉄欠乏時には

hepcidin の発現は低下する。

## 鉄過剰による臓器障害

生体に鉄が過剰沈着する病態は、一括して鉄過剰症候群(iron overload syndrome)と呼ばれる。

### 1. 遺伝性ヘモクロマトーシス(hereditary hemochromatosis ; HH)

HH は欧米諸国に多い遺伝性疾患で、肝臓をはじめとした諸臓器に鉄の過剰沈着をきたし、前述のように酸化ストレスの発生などを介して臓器障害をもたらす。この疾患の原因遺伝子として HFE が同定され、欧米の HH 患者の約 80% に HFE 遺伝子の C282Y に変異が存在することが見いだされたが、本邦ではまれである。その後 hemojuvelin(HJV), Tfr2, ferroportin, hepcidin (HAMP)などの遺伝子変異も HH の原因となることが判明し、現在は原因遺伝子ごとに HH の分類が行われている(表 2)。

### 2. 二次性鉄過剰症

遺伝的素因がないにもかかわらず、二次的に鉄過剰症が生じることがある。ヘモグロビン合成に先天的な異常を認めるサラセミアや鉄芽球性貧血などでは、骨髄中で無効造血をきたすとともに長期にわたり大量の輸血が行われるため、続発性の鉄過剰症となる。慢性肝疾患患者では、これまで知られていた HH など鉄代謝異常を直接の原因とする肝障害ばかりでなく、C 型慢性肝炎、アルコール性肝障害、非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis ; NASH)などの慢性肝疾患にもしばしば鉄過剰症がみられ、これが病態と関与することが注目されるようになった。

また、最近のトピックスとしては、原因不明の難治性鉄欠乏性貧血の原因に胃の *Helicobacter pylori* 感染が関与していることが指摘されており、除菌により貧血の改善をみることがある<sup>3)</sup>。さらに、過剰の鉄は動脈硬化や発癌、さらにはインスリン抵抗性を介して糖尿病などの生活習慣病の予後を悪化させる因子としても近年注目されつつある<sup>4)</sup>。

表 2 鉄過剰症候群(iron overload syndrome)

1. 原発性鉄過剰症
  - 1) 遺伝性ヘモクロマトーシス
    - Type-1 : HFE 遺伝子異常(C282Y, H63D)
    - Type-2A : Hemojuvelin 遺伝子異常
    - Type-2B : Heparin 遺伝子異常
    - Type-3 : Tfr2 遺伝子異常
    - Type-4 : Ferroportin 遺伝子異常
  - 2) その他の遺伝性異常
    - H-Ferritin, DMT1, セルロプラスミン, Tfr1 などの遺伝子異常
2. 続発性(二次性)鉄過剰症
  - 1) 無効造血をきたす疾患
    - サラセミア, 鉄芽球性貧血, MDS など
  - 2) 医原性
    - 過剰輸血や長期の鉄剤投与
  - 3) 食事性鉄過剰症
    - アフリカ型鉄過剰症など
  - 4) 肝疾患に伴う鉄過剰症
    - C 型慢性肝炎, アルコール性肝障害, 非アルコール性脂肪性肝炎など

## C 型慢性肝炎にみられる鉄過剰症の病態への関与

### 1. 頻度

C 型慢性肝炎患者では、肝を中心とした体内に鉄の過剰蓄積を認めることが報告されてきた(図 2)が、その発生頻度は報告者により多少の違いを認めた。これは食習慣やヘモクロマトーシス関連遺伝子の浸透率の違いなどの各国の特性によるものと思われた。当科にて肝生検が施行された C 型慢性肝炎 103 例の検討では、血清フェリチンの異常高値を 60 例(58.3%)に認め、さらにはプルシアンブルーにより肝組織中の鉄沈着をみると、軽微なものも含めると実に 90 例(87.4%)に鉄沈着陽性所見を認めた<sup>5)</sup>。

### 2. 鉄過剰の肝病態進展への関与

では、C 型慢性肝炎で高頻度に見られる鉄過剰状態の肝病態に及ぼす影響はどうであろうか。前述の C 型慢性肝炎 103 例において、肝内鉄沈着量と各種臨床データとの相関をみたところ、肝内鉄沈着量はトランスアミナーゼ値や肝線維化を反映する血小板値と有意な相関関係にあった(図 3)<sup>5)</sup>。

鉄の肝病変進展に及ぼすメカニズムとしては、



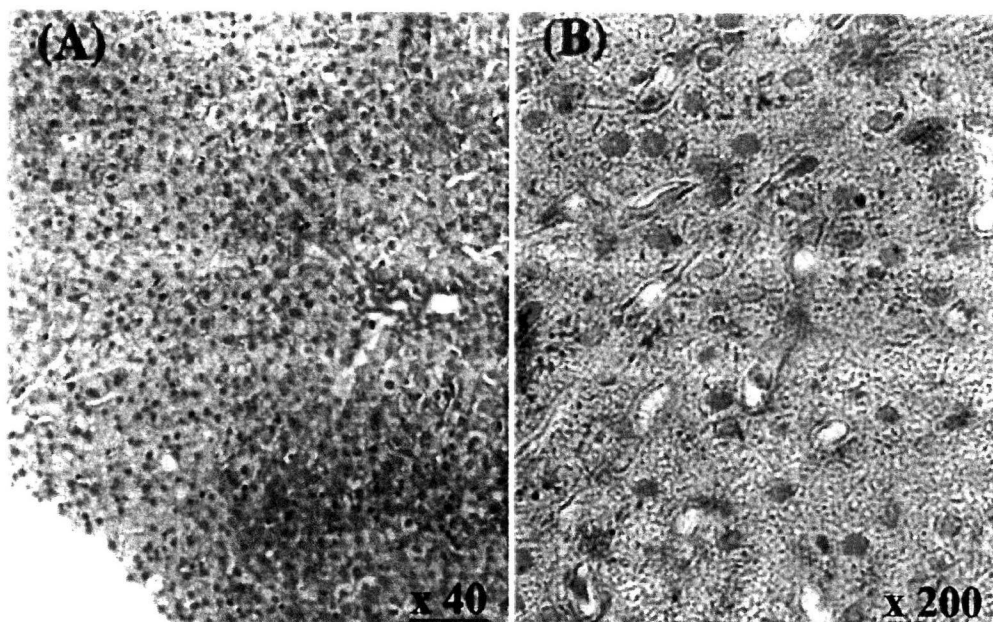


図2 C型慢性肝炎にみられる肝内鉄過剰蓄積(プルシアンブルー染色)  
 65歳, 男性患者(HCV RNA=1540 KIU/ml, Genotype 1b)にエコー下肝生検を施行。  
 A: 門脈域周囲を中心に青く過剰な鉄染色陽性所見を認める。  
 B: 強拡大にて鉄は肝細胞内を中心に点状に沈着しているのがわかる。また, 類洞内にも鉄の沈着所見を認める。

先に述べたように ROS の関与が想定される。前述の C 型肝炎 103 例中, 蛍光抗体免疫染色法による肝組織中の 8-OHdG 量(核酸レベルでの酸化ストレスマーカー)<sup>6)</sup>の測定が可能であった 77 例で検討したところ, C 型肝炎では肝細胞の核内を中心に 8-OHdG の発現が亢進しており<sup>7)</sup>, さらに肝内 8-OHdG 量は鉄沈着量と強い正の相関関係にあった(図 3)<sup>7, 8)</sup>。

### 3. 鉄過剰の発生機序

このように, C 型肝炎においては高頻度に鉄過剰が認められるが, その発生機序は不明であった。そこでわれわれは, C 型肝炎における hepcidin の動態について検討した。C 型肝炎 56 例の肝内での hepcidin mRNA 量を real-time PCR 法にて測定したところ, B 型肝炎や非ウイルス性肝障害患者に比し有意に hepcidin の発現量が低下していることを認めた(図 4)<sup>9)</sup>。また, 血清中における hepcidin の活性型を測定し同様の結果を確認している<sup>10)</sup>。また, ペグインターフェロン+リバビリン療法によってウイルスが消失することで hepcidin の発現量が回復することも確認した(図 4)<sup>10)</sup>。以上より, C 型肝炎における肝内鉄過

剰の原因として, 肝臓での hepcidin の発現異常が関与している可能性が示唆された。

### 4. 鉄過剰改善の効果

瀉血療法はヘモクロマトーシスに対する治療として古くから行われてきた除鉄法だが, Hayashi らは C 型肝炎における瀉血療法の有効性を報告し<sup>11)</sup>, 国内における多施設無作為対照比較試験においてもその有効性が示された<sup>12)</sup>。また, 瀉血後は鉄欠乏により hepcidin の発現が低下し, 消化管からの鉄吸収が亢進するため<sup>13)</sup>, 瀉血療法に鉄制限食を併用することが望ましい。われわれは実際に約 1 年間の瀉血療法と鉄制限食の組み合わせにより, 血清フェリチン値にあわせて ALT 値が低下, さらに血液中の酸化ストレスマーカーである 8-isoprostane 値も低下することを確認した(図 5)<sup>14)</sup>。

### NASH にみられる鉄過剰

近年, インスリン抵抗性と鉄との関連が注目されている<sup>4)</sup>。糖尿病領域において, 血清フェリチン値がインスリン抵抗性の指標となるといった報

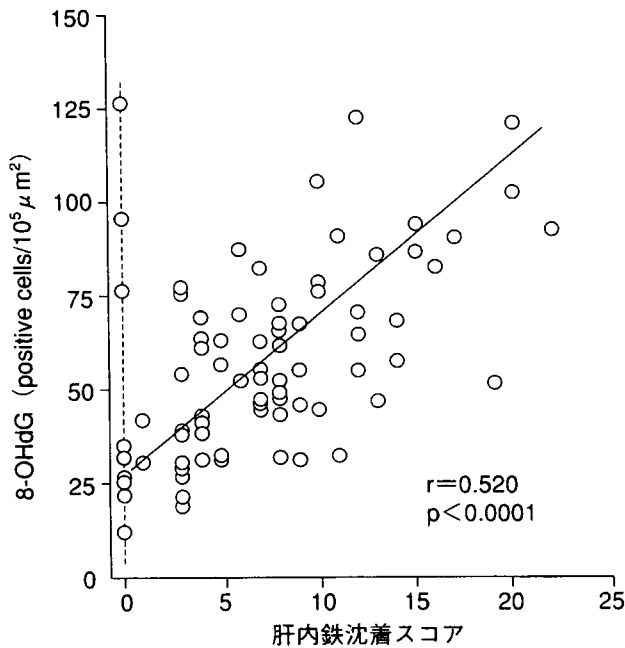
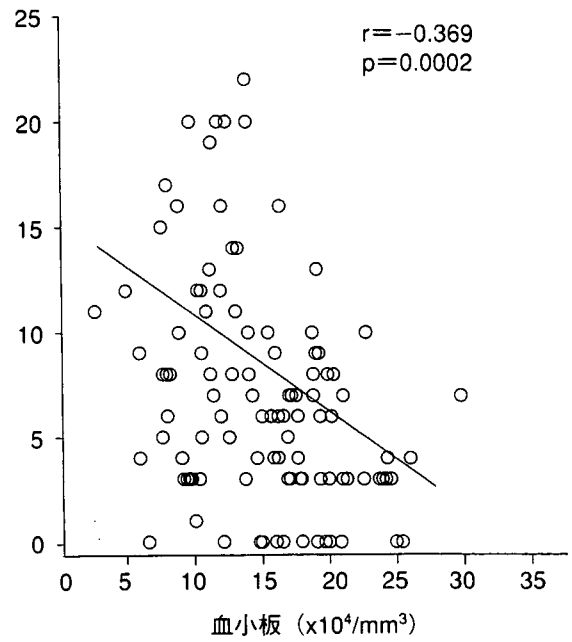
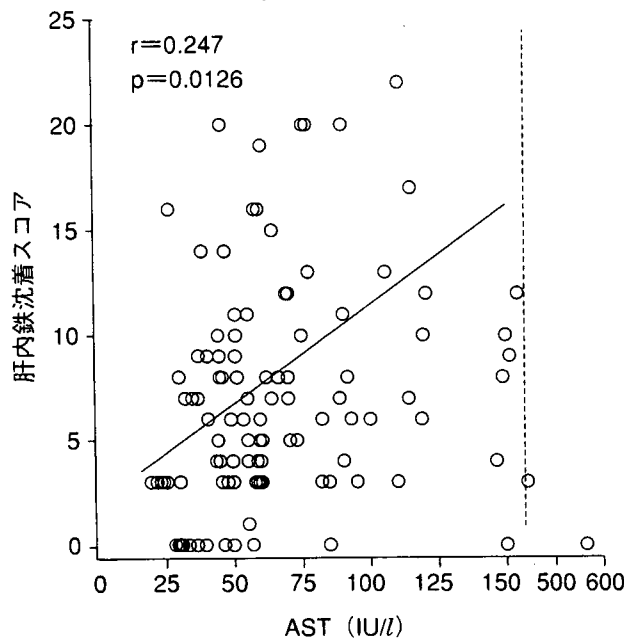


図3 C型慢性肝炎における肝内鉄沈着スコアと臨床データとの相関(文献<sup>5,7)</sup>より引用し改変)

C型肝炎において、肝内鉄沈着スコアはAST値、血小板値、さらには免疫染色による肝内8-OHdG量と有意な相関関係にあった。

告がなされ、貯蔵鉄の増加と糖尿病の発症との関係が論じられている。鉄の蓄積は直接的に、あるいは酸化ストレスを介してインスリンのシグナル伝達や代謝を阻害し、インスリン抵抗性を惹起する可能性がある。また、逆に高インスリン状態が transferrin receptor 1 (TfR1) の発現を亢進させ、細胞内への鉄取り込みが増加する可能性も指摘されている。このような事実から、フランスの研究グループから insulin resistance-associated hepatic iron overload (IR-HIO) といった疾患概

念が提唱されている<sup>15)</sup>。原因の明らかでない鉄蓄積症例を検討すると、大多数で肥満、脂質異常症、耐糖能異常などのインスリン抵抗性を有していたという。

非アルコール性脂肪性肝障害 (nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD) は、単純性脂肪肝 (fatty liver; FL) から、肝硬変や肝癌に進展しうる NASH まで、さまざまな病態を含む疾患概念である。FL から NASH 進展には、インスリン抵抗性を基盤として second hit が加わることが必

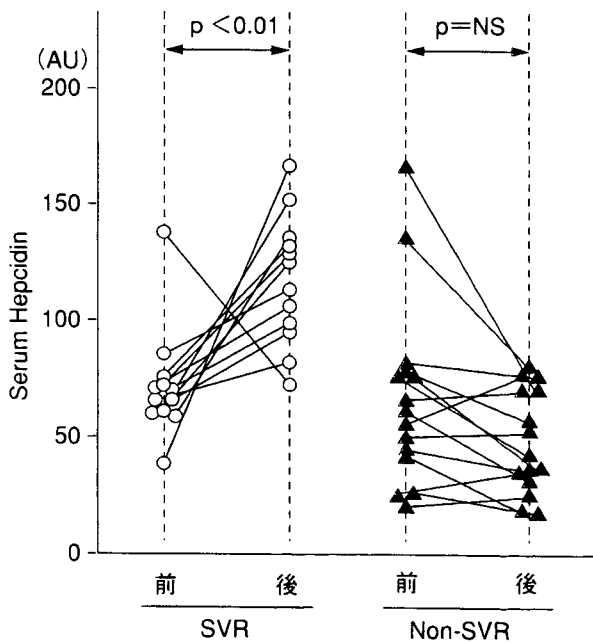
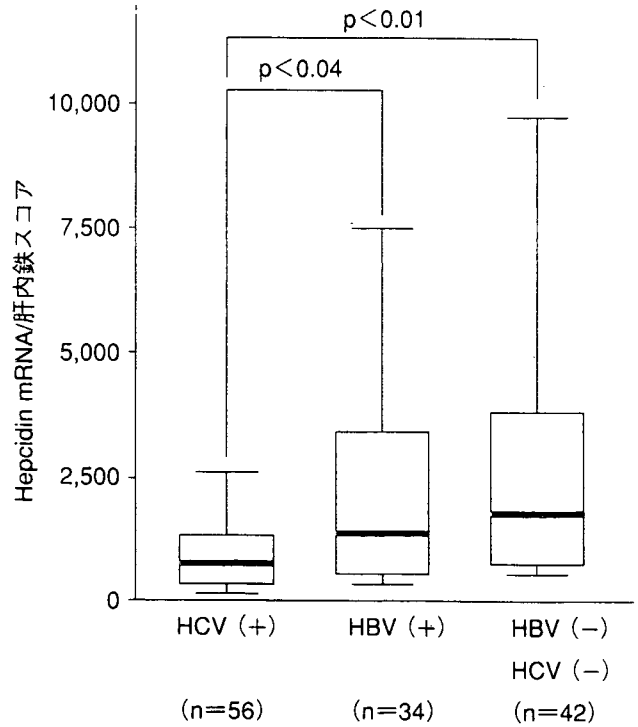
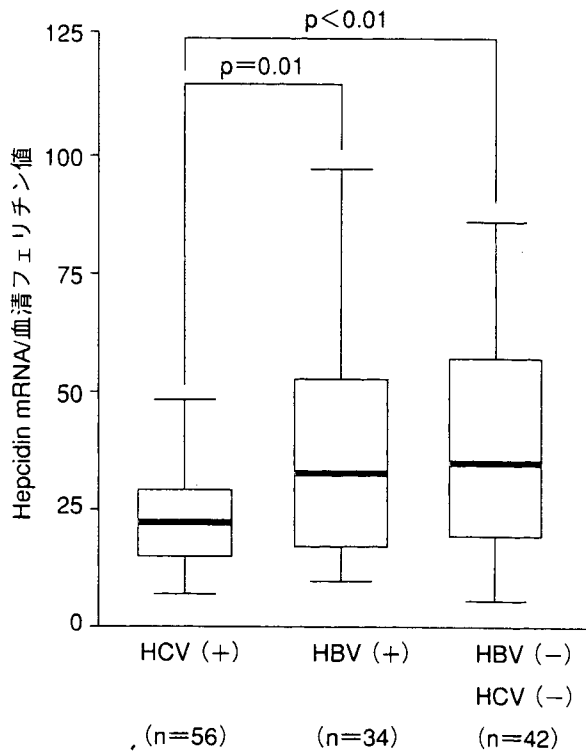


図4 C型慢性肝炎にみられる相対的な hepcidin 量の低下(文献<sup>9,10</sup>より引用し改変)

C型肝炎 [HCV(+)] はB型肝炎 [HBV(+)] や非B非C型肝炎障害 [HBV(-)HCV(-)] 患者に比較して鉄過剰に対する相対的な [血清フェリチン値や肝内鉄スコアとの比] 肝内 hepcidin mRNA 量の減少を認める。また、C型肝炎患者に48週のペグインターフェロン+リバビリン治療を施行前後で血清中の活性型 hepcidin 量を測定すると、著効例(SVR)ではウイルスの消失に伴い hepcidin の増加を認めたが、非著効例(Non-SVR:治療後も血中にウイルスが残存)では有意な変化を認めなかった。

要とされるが、この second hit の詳細は明らかではない。NASH ではしばしば体内の鉄過剰蓄積があり、酸化ストレスの発生を介して second hit の原因となっている可能性がある。1994年、NASH において、血清フェリチン値やトランスフェリン飽和度が高値で肝臓に鉄沈着を認めるとの報告がなされ<sup>16)</sup>、その後 George らが鉄の沈着が高度なものほど肝線維化の程度も強いと報告した<sup>17)</sup>。わ

れわれも NASH では FL に比べて血清フェリチン値が高く、肝内鉄沈着も高度で、その病態に鉄による酸化ストレスが関与している可能性を報告している<sup>18)</sup>。

一方、NASH に対する治療法としては、インスリン抵抗性改善薬などの有効性が指摘されているが、いまだ食事や運動療法以外に確実な治療法は確立されていない。NASH/NAFLD に対する瀉

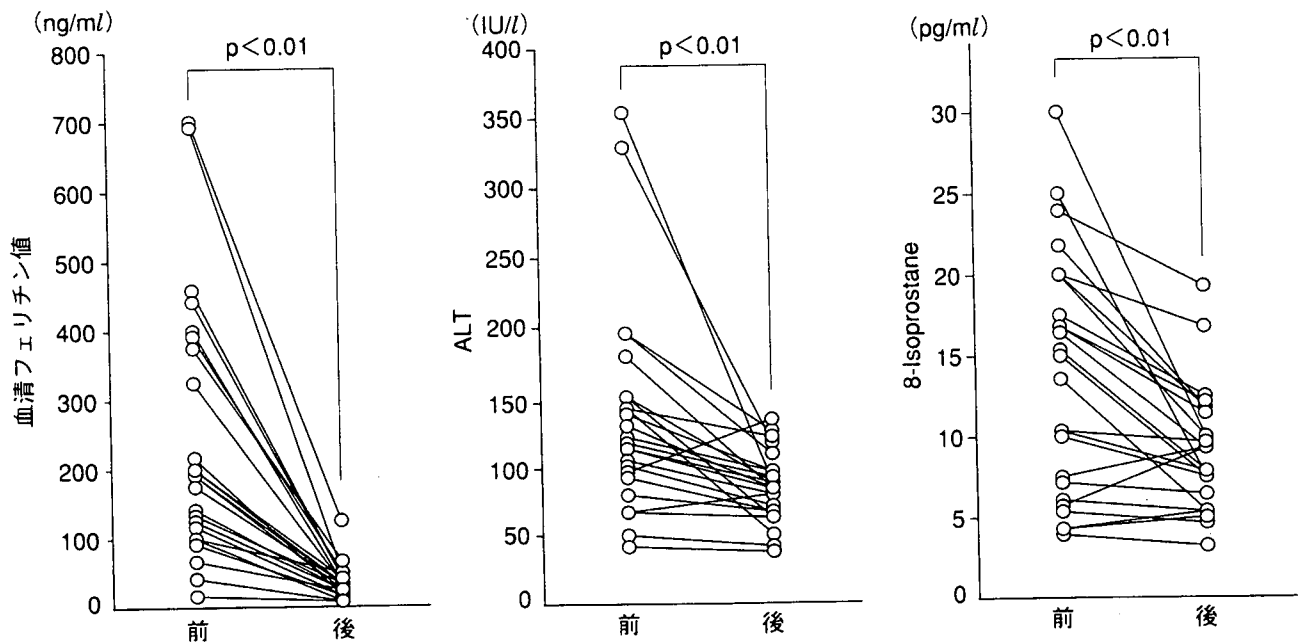


図5 C型慢性肝炎における瀉血＋鉄制限食の治療効果<sup>14)</sup>

C型慢性肝炎患者のうちインターフェロン治療の適応外もしくは無効であった25例(M/F=17/8, 平均年齢54.1歳)に除鉄療法(瀉血＋鉄制限食)を行った。約1年間の経過で血清フェリチン値, ALT値, さらには酸化ストレスマーカーである8-isoprostane値も有意に低下した。

血療法の有効性についてはいくつかの報告があり<sup>19)</sup>, トランスアミナーゼのみでなくインスリン抵抗性までも改善したとする報告もある<sup>20)</sup>。しかし, 組織学的改善を評価として加えた報告はほとんどなく, 今後は瀉血療法によって肝線維化や発癌, さらには予後の改善が得られるのかを検証する必要がある。

### おわりに

ヘモクロマトーシスやアルコール性肝疾患に加え, C型肝炎やNASHなどのさまざまな慢性肝疾患においても, 鉄過剰がその病態進展に深く関与している。C型肝炎における鉄過剰には, hepcidinを代表とする鉄代謝関連遺伝子の発現異常が関与していると考えられる。インスリン抵抗性や動脈硬化性疾患の病態惹起における鉄過剰の重要性を鑑みると, 人類がより長寿を得るには「鉄のコントロール」といった命題を考慮しなければいけないのかもしれない。

### 文献

- 1) Reddy MB, Clard L : Iron, oxidative stress, and disease risk. *Nutr Rev* 62 : 120-124 (review), 2004
- 2) Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al : Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 306 : 2090-2093, 2004
- 3) Hershko C, Ianculovich M, Souroujon M : A hematologist's view of unexplained iron deficiency anemia in males : impact of Helicobacter pylori eradication. *Blood Cells Mol Dis* 38 : 45-53, 2006
- 4) Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Ricart W : Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes* 51 : 2348-2354, 2002
- 5) Fujita N, Sugimoto R, Urawa N, et al : Hepatic iron accumulation is associated with disease progression and resistance to interferon/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 22 : 1886-1893, 2007
- 6) Horiike S, Kawanishi S, Kaito M, et al : Accumulation of 8-nitroguanine in the liver of patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 43 : 403-410, 2005
- 7) Fujita N, Sugimoto R, Ma N, et al : Comparison of hepatic oxidative DNA damage in patients with chronic hepatitis C and B. *J Viral Hepat* 15 : 498-503, 2007
- 8) Fujita N, Horiike S, Sugimoto R, et al : Hepatic oxidative DNA damage correlates with iron overload

- in chronic hepatitis C patients. *Free Rad Biol Med* **42** : 353-362, 2007
- 9) Fujita N, Sugimoto R, Takeo M, et al : Hcpicidin expression in the liver : relatively low level in patients with chronic hepatitis C. *Mol Med* **13** : 97-104, 2007
  - 10) Fujita N, Sugimoto R, Motonishi S, et al : Sustained responders recover from impaired hepcidin secretion after peginterferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* **49** : 702-710, 2008
  - 11) Hayashi H, Takikawa T, Nishimura N, et al : Improvement of serum aminotransferase levels after phlebotomy in patients with chronic hepatitis C and excess hepatic iron. *Am J Gastroenterol* **89** : 986-988, 1994
  - 12) Yano M, Hayashi H, Yoshioka K, et al : A significant reduction in serum alanine aminotransferase levels after 3-month iron reduction therapy for chronic hepatitis C : a multicenter, prospective, randomized, controlled trial in Japan. *J Gastroenterol* **39** : 570-574, 2004
  - 13) Fujita N, Sugimoto R, Urawa N, et al : Influence of phlebotomy on iron-related gene expression levels in the liver of patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* **42** : 326-327, 2007
  - 14) Kaito M, Iwasa M, Kobayashi Y, et al : Iron reduction therapy by phlebotomy reduces lipid peroxidation and oxidative stress in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* **41** : 921-922, 2006
  - 15) Mendler MH, Turlin B, Moirand R, et al : Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* **117** : 1155-1163, 1999
  - 16) Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, et al : Nonalcoholic steatohepatitis : An expanded clinical entity. *Gastroenterology* **107** : 1103-1109, 1994
  - 17) George DK, Goldwurm S, Macdonald GA, et al : Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* **114** : 311-318, 1998
  - 18) Fujita N, Miyachi H, Tanaka H, et al : Iron overload is associated with hepatic oxidative damage to DNA in nonalcoholic steatohepatitis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **18** : 424-432, 2009
  - 19) Sumida Y, Kanemasa K, Fukumoto K, et al : Effect of iron reduction by phlebotomy in Japanese patients with nonalcoholic steatohepatitis : a pilot study. *Hepatol Res* **36** : 315-321, 2006
  - 20) Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, et al : Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia : evidence from a case-control study. *Am J Gastroenterol* **102** : 1251-1258, 2007

# 飲酒とメタボリックシンドローム

Alcohol Consumption and Metabolic Syndrome

Motoh Iwasa 岩佐 元雄

Yoshiyuki Takei 竹井 謙之

(三重大学大学院医学系研究科病態制御医学講座消化器内科学)

E-mail: motoh@clin.medic.mie-u.ac.jp

## Key Words

- メタボリックシンドローム
- アルコール性肝障害
- 内臓脂肪蓄積
- インスリン抵抗性
- TNF- $\alpha$

## Summary

Metabolic syndrome is characterized by abdominal obesity, hypertension, dyslipidemia, and elevated fasting blood glucose and is associated with insulin resistance. Metabolic syndrome is a cluster of risk factors that predisposes individuals to cardiovascular disease and diabetes. Light to moderate alcohol consumption may be associated with lower cardiovascular mortality. On the other hand, excess weight is an independent risk factor for the development of alcoholic cirrhosis, acute alcoholic hepatitis, and steatosis. Obesity may contribute to the development of alcoholic liver disease by generating free radicals, increasing tumor necrosis factor-alpha production, and inducing insulin resistance. The intake of a significant amount of alcohol induces a state of insulin resistance. Several cross-sectional studies have indicated a linear dose-response relationship between alcohol intake and hypertension. These observations have a potentially important value for public health recommendations.



著者プロフィール  
岩佐 元雄

三重大学大学院病態制御医学講座消化器内科学助教

1986年 三重大学医学部卒業, 1992年同大学大学院修了(医学博士), 桑名市民病院内科勤務などを経て, 2002年より現職。

専門は肝疾患に対する栄養療法など。

メタボリックシンドロームとは、過栄養状態や運動不足といった生活習慣を背景に、内臓脂肪蓄積、インスリン抵抗性、高脂血症、高血圧などの動脈硬化性疾患のリスクファクターを併せ持つ状態で、心血管疾患の予防医学として確立された疾患概念である。わが国においてもメタボリックシンドローム診断基準検討委員会が組織され、診断基準が提唱されている(表1)。メタボリックシンドロームの構成要素の

中で内臓脂肪蓄積が主要な役割を担っており、診断基準の必須項目となっている。内臓脂肪蓄積は高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症、高血圧、高血糖を生じ、それぞれが心血管疾患のリスクファクターとなり得る。

一方、生活習慣の一つに飲酒があるが、長期にわたる大量飲酒は脂質、糖、乳酸代謝などの代謝系に著しい影響を及ぼすことから、飲酒習慣はメタボリック

表1. メタボリックシンドロームの診断基準

内臓脂肪沈着を必須とし、高脂血症、高血圧、高血糖のうち、2項目以上が必要	
必須項目	内臓脂肪蓄積
	臍周囲径 男性 $\geq 85\text{cm}$
	女性 $\geq 90\text{cm}$
上記に加え、以下の2項目以上	
	高中性脂肪血症 $\geq 150\text{mg/dL}$
	かつ/または
	低HDLコレステロール血症 $< 40\text{mg/dL}$
高血圧	収縮期 $\geq 130\text{mmHg}$
	かつ/または
	拡張期 $\geq 85\text{mmHg}$
	空腹時高血糖 $\geq 110\text{mg/dL}$

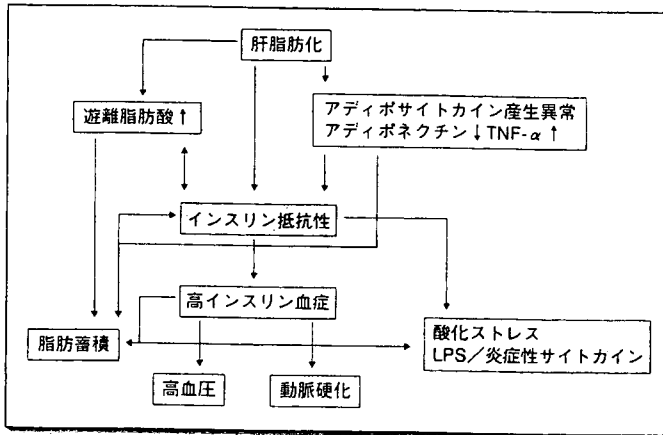


図1. 内臓脂肪の蓄積と脂肪性肝疾患の進展

アルコール性肝障害と肥満あるいは高脂肪食との関連である。肥満はアルコール性脂肪性肝疾患進展におけるリスクファクターであり、Naveauらは1,604例のアルコール性肝疾患患者を対象に肝生検を行い、肥満者（女性：BMI $\geq 25$ ，男性：BMI $\geq 27$ ）は非肥満者と比べ、アルコール性脂肪肝、肝炎、肝硬変にそれぞれ2.5倍、3倍、2.15倍進展しやすいことを明らかにした<sup>1)</sup>。

肥満では高率に脂肪肝がみられ、一部の症例では炎症（脂肪性肝炎）が出現する。脂肪性肝炎は過剰飲酒者で見られるが、近年アルコール性脂肪性肝炎と酷似した病理像を示す非アルコール性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis：NASH）も著増している。肝の脂肪化は、インスリンのシグナル伝達を阻害してインスリン抵抗性を惹起し、代償性に血液中のインスリン濃度上昇を招き、インスリンの負の作用である血圧上昇作用や動脈硬化促進作用が前面に出てくる。さらに内臓脂肪の過剰蓄積は、遊離脂肪酸やTNF- $\alpha$ 、PAI-1などのアディポサイトカインの産生過剰・アンバランスをきたし、インスリン抵抗性惹起や凝固亢進状態形成を介してメタボリックシンドロームの病態形成に深く関与するとともに、肝疾患の進展にも重要な役割を果たしている（図1）。

一方、アルコール性肝障害においては、エタノールが腸管透過性を亢進させ、腸内細菌由来のエンドトキシン（lipopolysaccharide：LPS）が肝在住マクロファージであるクッパー細胞を活性化し、過剰産生された炎症性サ

クシンドロームの促進因子として重要な役割を果たす。また、近年肥満を伴うアルコール性肝障害患者が増加しており、過栄養状態がアルコール性脂肪肝、肝炎、肝硬変の病態進展に強く関与することが明らかにされたことから<sup>1)</sup>、アルコール性肝障害患者の診療において肥満対策が重要な課題となってきた。

本稿では、飲酒がメタボリックシンドロームの構成要素である肥満、脂肪

肝、高脂血症、高血圧、糖尿病に及ぼす影響、および飲酒とメタボリックシンドロームとの関係について概説する。

### 飲酒と肥満、脂肪性肝疾患

アルコール依存症患者は食事をほとんど摂らずに飲酒を続ける例も多く、従来アルコール性肝障害の病態惹起において低栄養の関与が重視されていた。しかし、現在注目されているのは、ア

イトカイン，特にTNF- $\alpha$ や活性酸素種が肝の炎症や線維化を促進させる<sup>2)</sup>。また，慢性エタノール摂取により誘導されるcytochrome p450 2E1は活性酸素種を産生し，肝細胞障害が生じる。TNF- $\alpha$ は，アルコール性肝障害の病態形成に密接に関与するとともに，肝や末梢でのインスリン抵抗性を惹起することが知られる(図2)。

このようにアルコール性，非アルコール性を問わず，脂肪性肝炎の共通の病態として，TNF- $\alpha$ の過剰産生，インスリン抵抗性の惹起，LPSの関与，高酸化ストレス状態があることから，肥満がアルコール性肝障害の促進因子であるとともに，長期間の飲酒はメタボリックシンドローム患者において肝障害の増悪因子であると推定される。また脂肪性肝障害では，過剰蓄積した内臓脂肪のみならず，肝局所からも炎症性サイトカインやPAI-1など線溶阻害因子が活発に産生され，肝障害惹起とともに凝固亢進状況が形成されていると推察される。

### 飲酒と脂質代謝異常

脂質代謝では，アルコール代謝の亢進により，ミトコンドリア内のNADHが過剰となり脂肪酸合成が増加する。また，エタノールは肝のAMP-dependent protein kinaseの活性を低下させるが，これにより脂肪合成系酵素の発現を調節している転写因子sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c)の肝内発現が増加し，脂肪酸蓄積(脂肪肝増悪)を

引き起こす。脂肪酸はミトコンドリア内で $\beta$ 酸化されるが，エタノールはこれを抑制することから，過剰になった脂肪酸によりグリセロール3リン酸の合成が促進される。これら脂質合成基質の増加は，肝細胞内での中性脂肪の過剰産生を引き起こし，肝細胞の脂肪酸化が生じる。また，過剰な脂質は血中にも放出され，中性脂肪や超低比重リポ蛋白分画(VLDL)が著増する。

一方，古くから少量の飲酒がHDLコレステロールを増加させ，動脈硬化の抑制に働くことが知られている。飲酒により血中カイロミクロンが増加し，リポ蛋白リパーゼ(LPL)が活性化されると，トリグリセリドやVLDL合成が亢進し，LPL活性増加はVLDLからHDLへの移行をもたらしてHDLコレステロールが増加すると考えられている。また，少量の飲酒ではLCAT活性が増加することから，HDLコレステロールの合成も促進される。わが国でも，23g/日の飲酒により2.5mg/dLのHDLコレステロール上昇がみられたと報告

されている。

### 飲酒と高血圧，心血管疾患

適量の飲酒により血圧が低下するとされる反面，大酒家に高血圧患者が多いことはよく経験される。わが国の疫学調査では久山町の研究が知られている。これは，40歳以上の正常血圧者1,101名を10年間追跡し，男性では飲酒者で有意に高血圧発症が多く，たとえ23g/日未満の飲酒であっても高血圧発症のリスクとなり得ることを明らかにしている(図3)<sup>3)</sup>。また，Abeらは飲酒習慣のある高血圧患者を対象に，4日間の非飲酒期間と7日間の継続飲酒期間の血圧の変動を検討し，飲酒初日にはアルコールの代謝産物であるアルデヒドの血管拡張作用による一過性の血圧低下が生じるが，飲酒を継続すると深夜や翌朝の血圧が前値より高値となることを報告している<sup>4)</sup>。このように長期間継続した飲酒は高血圧の発症・増悪に密接に関与するとして

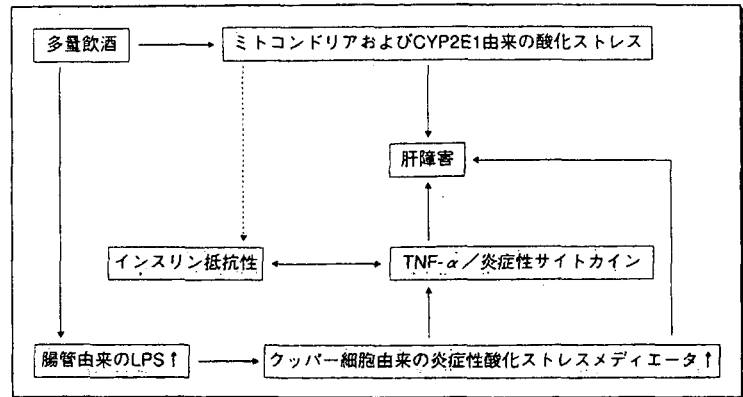


図2. 多量飲酒後の肝障害発症機序



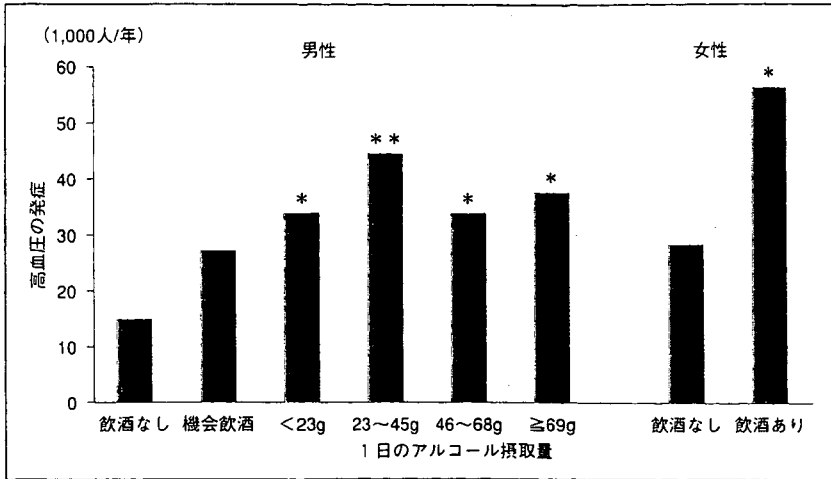


図3. 10年間の観察期間におけるアルコール摂取量と年齢を補正した高血圧発症率との関係  
\*: p < 0.05, \*\*: p < 0.01 vs 非飲酒者

(文献3より引用改変)

報告が多く、これらの知見を踏まえて日本高血圧学会のガイドラインでは、高血圧患者における是正すべき生活習慣として過度の飲酒が示され、男性で20~30g/日以下、女性で10~20g/日以下に制限することが推奨されている。

一方、飲酒と心血管疾患発症に関する研究をみると、少量から中等量の飲酒者は全く飲酒していない人よりも心血管疾患の発症率・死亡率が低いとする報告が多い。その機序として、アルコールにはPGI<sub>2</sub>の産生亢進やトロンボキサンA<sub>2</sub>活性抑制による血小板凝集抑制作用や、プラスミノゲンアクチベータ増強による線溶系亢進作用がみられること、前述のように適量飲酒によりHDLが増加することなどがあげられている。高脂肪食摂取にもかかわらず赤ワイン飲酒者では心血管疾患の頻度が少ないとしたフランスでの成績がフレンチ・パラドックスとしてよく

知られているが、これについては赤ワインに含まれるポリフェノールの抗酸化作用により説明されてきた<sup>5)</sup>。しかし、その後のコホート研究により、赤ワインだけではなく他のアルコール飲料でも冠動脈疾患の発症が抑制されることが明らかにされている。最近、38,077名という多数の男性を対象に、飲酒量や飲酒回数ごとに心血管疾患発症のリスクを検討した研究結果が報告されたが、これによると、12年間の経過観察期間に1,418名の心筋梗塞発症があり、50g/日以上飲酒群を含めて飲酒量と心筋梗塞発症には負の相関関係がみられ(図4)<sup>6)</sup>、また、1週間に飲酒する回数が多いほど心筋梗塞発症が少ないことが示された<sup>6)</sup>。以上のように、アルコール摂取により心血管疾患の発症は抑制されるものと考えられる。しかしながら、飲酒量にかかわらず死亡率が低下するわけではなく、

大量飲酒では逆に著しく増加することが多くの研究により明らかにされている<sup>7)</sup>。また、アルコールの許容量には個人差があり、日本人の場合、約半数はアセトアルデヒド脱水素酵素が遺伝的に欠損しているため、欧米での成績がそのまま当てはまらないことに留意する必要がある。

### 飲酒と糖尿病

アルコールにより糖新生系が抑制されるため、空腹状態での過剰飲酒後には低血糖発作が起こることがある。また、アルコールにはインスリンの分泌を促進する作用はないが、少量の飲酒がインスリン抵抗性を改善させるとした成績が示されている。すなわち、10~30g/日の習慣的な飲酒歴のある健常者において、糖負荷後の血中インスリンおよび血糖の上昇が抑えられたこと<sup>8)</sup>、2型糖尿病患者においても40gのアルコール投与後に糖負荷を行い、インスリンや血糖の上昇が抑制されたことなどが報告されている<sup>9)</sup>。このように少量のアルコールにより糖代謝の改善がみられる可能性があるが、現時点でその効果は限定的であると考えられる。臨床的に多量飲酒者に糖尿病合併することはよく経験されることであり、長期的な飲酒は糖尿病の発症因子であり増悪因子である。アルコールには食欲を亢進させる作用があり、アルコール自体1g当たり7kcalのエネルギー源になることと相まって、長期的な飲酒により肥満が助長される。また、長期間の大量飲酒により慢性膵炎が生ず

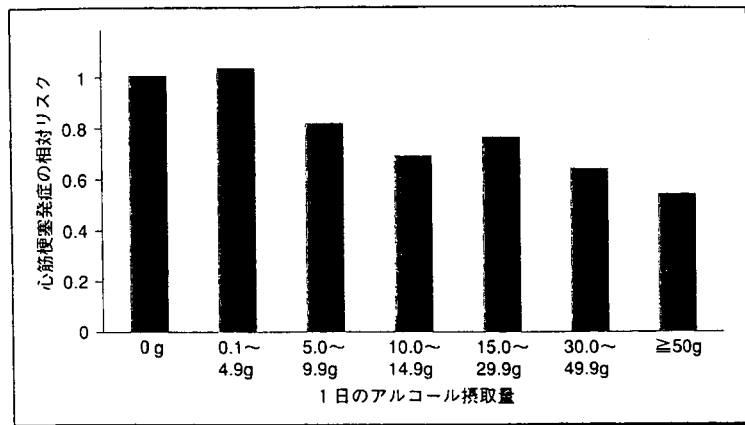


図4. 米国の38,077名の男性アルコール摂取量と年齢，喫煙で補正した心筋梗塞発症の相対リスク

(文献6より引用改変)

れば、高率に糖尿病を合併する。実際、わが国の1,075名を対象としたコホート研究でも、特に男性において飲酒は糖代謝障害発症に寄与する独立した因子であることが明らかにされている<sup>10)</sup>。以上のことから、糖尿病診療ガイドラインでは、合併症や肝疾患を有しない血糖コントロール良好例では必ずしも禁酒する必要はないが、それでも1日25g程度を上限として毎日飲酒させないよう指導することを推奨している。

### 飲酒がメタボリックシンドロームに及ぼす影響

上記のように、中等量までの飲酒が心血管疾患による死亡を抑制するとした報告が多数みられるが、それでは飲酒はメタボリックシンドロームの発症を低下させるのであろうか。この点に関しては、現在まで必ずしも意見の一

致をみていない。英国では58歳の391名の男性を対象にアルコール摂取とメタボリックシンドロームの発症との関係が検討されたが、有意な関係は認められなかった<sup>11)</sup>。米国で8,125名を対象に同様の調査を施行したところ、軽度および中等度の飲酒ではメタボリックシンドローム発症の相対リスクがそれぞれ0.65, 0.34に低下したと報告されている<sup>12)</sup>。韓国の7,962名を対象にした疫学調査でも、14.9g/日までの少量の飲酒に限ってメタボリックシンドローム発症の低減効果が報告されている<sup>13)</sup>。しかし、15g/日以上飲酒群においては、高血圧や高トリグリセリド血症の発症リスクが高くなり、さらに過度の飲酒（男性 $\geq 80$ g/日，女性 $\geq 30$ g/日）においてはこれらに加えて腹囲の増加が明らかで、メタボリックシンドロームの基準を満たす症例の増加が示されている。

### おわりに

長期の大量飲酒はさまざまな臓器障害を引き起こすが、一方で「適正飲酒」は心血管疾患の発症リスクを下げることなど、飲酒がメタボリックシンドロームの諸要素に与える影響は複雑である。わが国では大量飲酒（問題）飲酒者の数は増えていることを考えると、適正飲酒を考える上でも、飲酒とメタボリックシンドロームの関係を明らかにすることは重要であり、前向きな検討を中心としたより一層の研究の進展が望まれる。

### ●文献

- 1) Naveau S, Giraud V, Borotto E, et al : Excess weight risk for alcoholic liver disease. *Hepatology* 25 : 108-111, 1997
- 2) Thurman RG : II. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin. *Am J Physiol* 275 : G605-611, 1998
- 3) Ohmori S, Kiyohara Y, Kato I, et al : Alcoholic intake and future incidence of hypertension in a general Japanese population : the Hisayama study. *Alcohol Clin Exp Res* 26 : 1010-1016, 2002
- 4) Abe H, Kawano Y, Kojima S, et al : Biphasic effects of repeated alcoholic intake on 24-hour blood pressure in hypertensive patients. *Circulation* 89 : 2626-2633, 1994
- 5) Renaud S, de Lorgeril M : Wine alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 339 : 1523-1526, 1992
- 6) Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, et al : Role of drinking pattern and type of alcohol consumed in

- coronary heart disease in men. *N Engl J Med* **348** : 109-118, 2003
- 7) Albert CM, Manson JE, Cook NR, et al : Moderate alcohol consumption and the risk of sudden cardiac death among US male physicians. *Circulation* **100** : 944-950, 1999
- 8) Facchini F, Chen YD, Reaven GM : Light-to moderate alcohol intake is associated with enhanced insulin sensitivity. *Diabetes Care* **17** : 115-119, 1994
- 9) Avogaro A, de Kreutzenberg SV, Watanabe RM, et al : Acute alcohol consumption improves insulin action without affecting insulin secretion in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* **27** : 1369-1374, 2004
- 10) Kiyohara Y, Shinohara A, Kato I, et al : Dietary factors and development of impaired glucose tolerance and diabetes in a general Japanese population : the Hisayama study. *J Epidemiol* **13** : 251-258, 2003
- 11) Goude D, Fagerberg, Hulthe J : Alcohol consumption, the metabolic syndrome and insulin resistance in 58-year-old clinically healthy men (AIR study). *Clin Sci (Lond)* **102** : 345-452, 2002
- 12) Freiberg MS, Vasan RS, Cabral HJ, et al : Alcohol consumption and the prevalence of the metabolic syndrome in the U.S. *Diabetes Care* **27** : 2954-2959, 2004
- 13) Yoon YS, Oh SW, Baik HW, et al : Alcohol consumption and the metabolic syndrome in Korean adults : the 1998 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* **80** : 217-224, 2004

&lt;原 著&gt;

## 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<sup>1)2)\*</sup> 石井 裕正<sup>2)</sup> 山岸 由幸<sup>2)</sup> 海老沼浩利<sup>2)</sup> 菊池 真大<sup>1)</sup>  
梅田瑠美子<sup>1)2)</sup> 斎藤 英胤<sup>2)</sup> 加藤 眞三<sup>2)</sup> 日比 紀文<sup>2)</sup>

要旨：わが国におけるアルコールの総消費量は、最近で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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>1)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>3)</sup>。

また、近年女性の飲酒率が増加している<sup>4)</sup>。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

&lt;受付日2009年4月30日&gt;&lt;採択日2009年7月15日&gt;