

表 4 慢性膵炎と飲酒習慣および合併症との関連

| | 症例 | | 対照 | | オッズ比 | (95%信頼区間) |
|----------|--------------|--------------|-------|----------|------|-----------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | | |
| 飲酒 なし | 74 (19.0 %) | 180 (43.5 %) | 1.0 | Referent | | |
| あり 40g未満 | 69 (17.7 %) | 147 (35.5 %) | 1.1 | 0.7-1.7 | | |
| 40-79g | 97 (24.9 %) | 58 (14.0 %) | 4.2* | 2.7-6.5 | | |
| 80g以上 | 149 (38.3 %) | 29 (7.0 %) | 12.0* | 7.3-19.5 | | |
| 高血圧 なし | 301 (75.8 %) | 313 (74.7 %) | 1.0 | Referent | | |
| あり | 96 (24.2 %) | 106 (25.3 %) | 1.0 | 0.7-1.5 | | |
| 高脂血症 なし | 331 (86.2 %) | 333 (80.8 %) | 1.0 | Referent | | |
| あり | 53 (13.8 %) | 79 (19.2 %) | 0.9 | 0.6-1.3 | | |

*: p<0.05

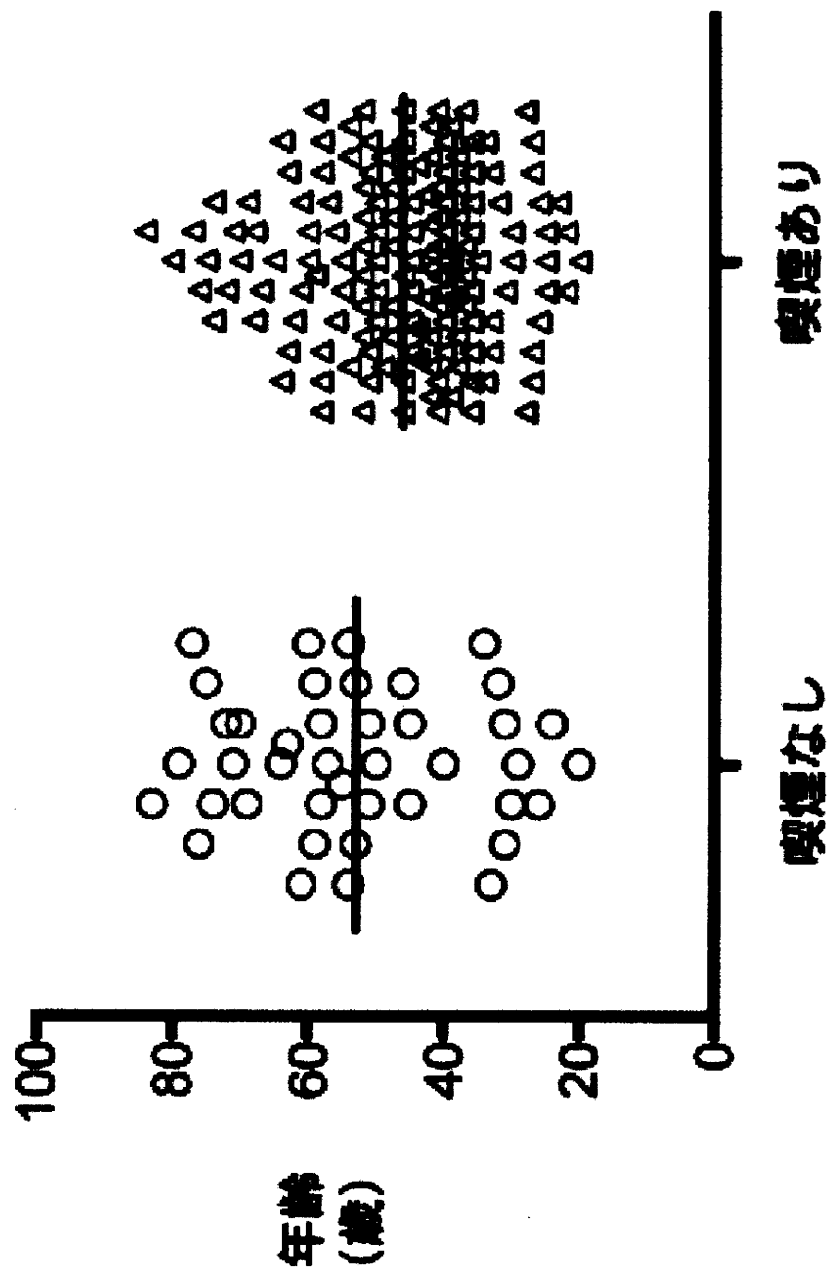


図1 アルコール性急性肝炎患者の喫煙別の年齢分布

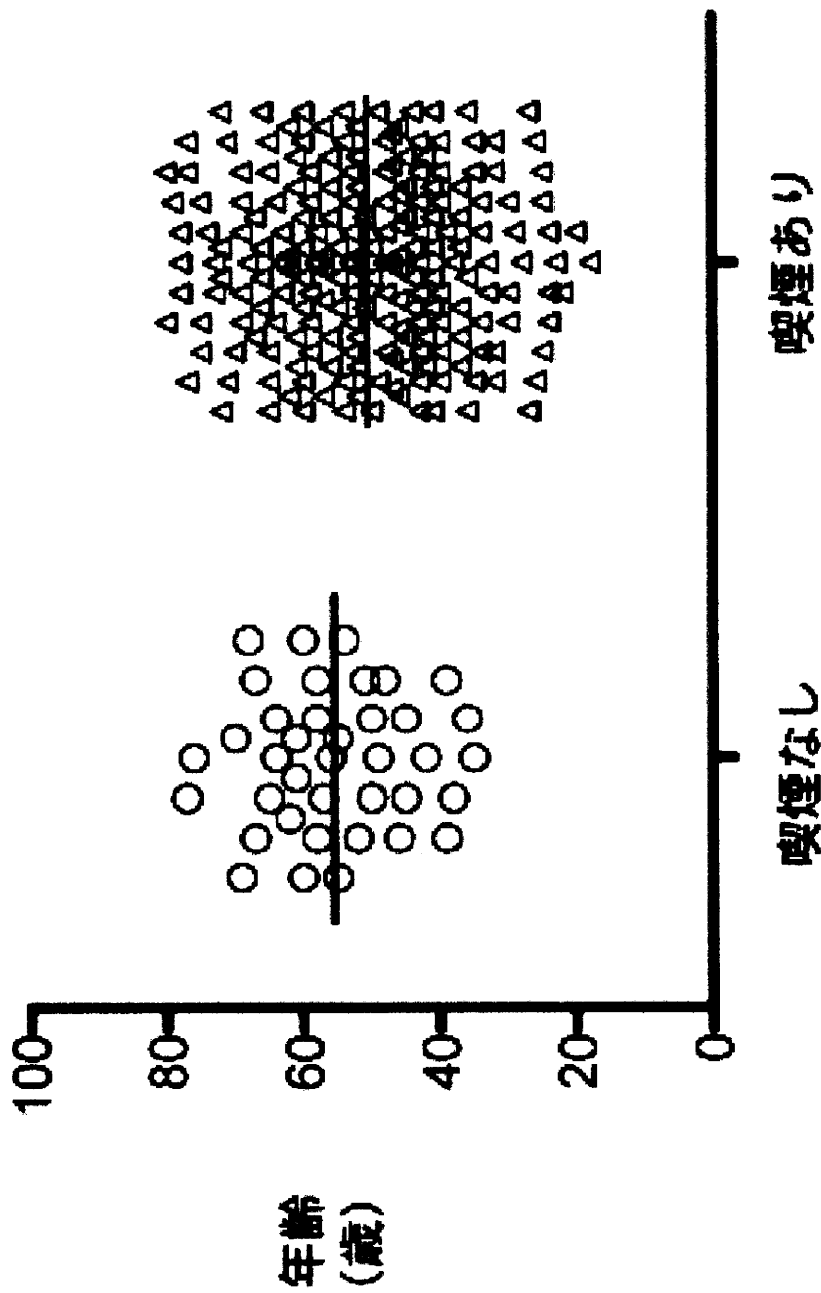


図2 アルコール性慢性膵炎患者の喫煙別の年齢分布

厚生労働科学研究費補助金「わが国における飲酒の実態把握およびアルコールに関連する生活習慣病とその対策に関する総合的研究」研究協力者報告書

メタボリックシンドロームに及ぼすアルコールの影響

研究分担者 堤 幹宏 金沢医科大学消化器内科学（肝胆膵内科）教授

研究要旨

研究要旨:肥満による脂肪肝に飲酒がどのような影響を及ぼすかを1)脂肪肝を自然発症するOLETFラットにアルコール(AL)を投与しての検討、2)非AL性脂肪肝炎(NASH)と診断された患者の飲酒状況について検討を行ったが、少量ALでもNASHが生じる可能性のあることが示唆された。

A. 研究目的

肥満による脂肪肝に飲酒がどのような影響を及ぼすか明らかにする。

B. 研究方法

1)脂肪肝を自然発症するOLETFラットに10%アルコール、10ccを週5日、3週間投与し、脂肪肝の程度を検討した。

2)非アルコール性脂肪肝炎(NASH)と診断された患者の飲酒量を詳細に聴取し、飲酒がNASHの発生に及ぼす影響について検討を行った。

C. 研究結果、

OLETFラットでは、アルコールの投与により肝小葉の80%以上に脂肪沈着はみられ、一部の肝細胞には、風船様変化も認められた。一方、LETOラットでは、アルコールの投与による変化は認められなかった。

BMIが25Kg/m²以上で、観察期間中著明な体重の変動がみられなかつたNASH症例10例すべての症例で、機会飲酒程度でも禁酒することにより比較的速度やかに血清AST、ALTおよびγGTP値が正常化した。

D. 研究発表

肥満に伴う脂肪肝では、CYP2E1が誘導されており、このCYP2E1でアルコールが代謝されることによりフリーラディカルが産生され、NASHを発生させる可能性が示唆された。

E. 結論

肥満者では、たとえ1合程度の機会飲酒であっても、NASHを発生させるsecondhitになる可能性があると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

福山智基、白枝久和、齋藤隆、尾崎一品、矢野博一、土島睦、有沢富康、堤 幹宏:非アルコール性脂肪肝炎に及ぼす飲酒量の影響. アルコールと医学生物学, 30:31-36, 2011.

土島睦、齋藤隆、林蘭仁、野村友映、大塚俊美、白枝久和、有沢富康、堤 幹宏:OLETFラット脂肪肝モデルに及ぼすアルコールの影響. アルコールと医学生物学, 30:27-30, 2011.

2. 学会発表

第45回日本アルコール・薬物医学会シンポ「これからのアルコール医療」メタボリックシンドロームに及ぼす飲酒の影響. 福山智基、有沢富康、堤 幹宏. (日本アルコール・薬物医学会雑誌, 45:89, 2010)

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)

分担研究報告書

「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」

研究協力者 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:本研究では、本邦における飲酒と動脈硬化等を含む生活習慣病との関連を検討し、適切な飲酒のあり方を明らかにすることにより、生活習慣病の予防・制御につなげることを目的とする。欧米を中心として少量飲酒者における心血管イベント発生抑制効果、いわゆるJカーブ効果が報告されているが、本邦における特に基礎疾患有病者を対象とした飲酒の動脈硬化やメタボリックシンドロームに及ぼす影響を検討した報告は少ない。そこで、三重大学病院に通院中の high risk 患者 1080 例(平均年齢=66.6±11.7 歳、男/女=701/379 例)を対象とし、飲酒量とメタボリックシンドローム各構成因子や多周波インピーダンス法により測定した体組成成分分析値や頸動脈エコー検査所見との関連を検討した。その結果、飲酒量の増加に伴って内臓脂肪量、中性脂肪値、尿酸値、血清フェリチン値、頸動脈プラーク有病率は増加し、更には虚血性心疾患や脳血管障害発症率も有意に増加していた。以上の結果より、少量飲酒における血管イベント発生抑制効果は健常者に限定されるものかもしれない。既に基礎疾患を有する者においては40g/日以下の少量飲酒であっても、それが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している可能性がある。機序としては脂質代謝異常に加え、鉄過剰による酸化ストレスの亢進も考えられた。

A. 研究目的

わが国におけるアルコール消費量は戦後増加の一途を辿ったが、近年ようやく頭打ち傾向にある。しかし、女性や若年者における飲酒は依然として増加傾向にあり、社会として飲酒問題に取り組む体制作りが急務である。

飲酒により誘発される疾病として肝障害や膵炎はよく知られているところであるが、アルコールの大量・長期飲用は高血圧、脂質代謝異常症、耐糖能異常ももたらす。また、アルコール性肝障害の初期像として高頻度に肝脂肪沈着を認めるが、肝の脂肪化は肝障害の進展のみならず、

インスリン抵抗性の惹起や血圧上昇、脂質代謝異常に関与し、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。

しかしこれまでアルコール性脂肪肝とメタボリックシンドロームの諸病像との関連について詳細な検討はなされていない。アルコール摂取量と動脈硬化性疾患発生頻度の間にはいわゆるJカーブを認めるが、これを少量アルコール固有の抗動脈硬化作用と脂肪性肝障害による動脈硬化促進作用の合成として説明することは、興味深い仮説である。アルコール性脂肪肝と非アルコール性脂肪性肝障害

(NAFLD)の組織学的・病態的相同性を鑑みると、アルコール消費に起因する脂肪性肝障害がメタボリックシンドロームの基盤病態であると推察される。

前述のごとく、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、その多くは欧米からのものであり、しかも健常者を対象とした population-based study である。本邦には遺伝的にアルデヒド脱水素酵素活性の低いものが多く、また心血管イベント等の基礎疾患有病者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、動脈硬化 high risk group である基礎疾患有病者における飲酒とメタボリックシンドロームを中心とした動脈硬化性病変との関連を検討した (hospitalized-based study)。更に、断酒のメタボリックシンドロームや動脈硬化に及ぼす影響を検討するために、アルコール性臓器障害症例が集積する「三重県立こころの医療センター」との共同研究を H21 年より継続している。

B. 研究計画・方法

(研究1)

対象:2007年1月より2009年12月までに三重大学附属病院にて多周波インピーダンス(DMS-BIA)法による体組成成分測定や頸動脈エコー検査が施行された1080例[平均年齢=66.6±11.7歳、男/女=701(64.9%)/379例]。

方法:上記患者において飲酒量を問診にて聴取。同時に様々な動脈硬化性

因子やメタボリック因子[既往/現疾患名、身長/体重、血圧、各種血液検査所見、DMS-BIA 法による体組成成分測定値(内臓脂肪値や細胞内外水分量など)、頸動脈エコー所見]を測定し、飲酒量との関連を検討した。

(研究2)

対象:2009年2月より断酒目的にて「三重県立こころの医療センター」に入院した問題飲酒者82例[平均年齢=56.5±12.5歳。男/女=75(91.2%)/7例]。

方法:上記患者において断酒後経時的に、身長/体重/ウエスト周囲径、DMS-BIA 法による体組成成分測定、血圧、各種血液検査所見、腹部CT検査、頸動脈エコー検査を施行し、その経時的变化を検討した。

(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)

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/脳血管障害=53.3%/72.8%/49.9%/31.0%/21.7%/15.6%)。全く飲酒をしないものが575例(53.2%)であるのに対し、飲酒者を飲酒量ごと4群に分けると、1日当りのエタ

ノール摂取量 20g 以下/20~40g/40~80g/80g 以上=159 例(14.7%)/137 例(12.7%)/104 例(9.6%)/105 例(9.7%)であった。

飲酒量と各因子との関係を検討すると、

1. 飲酒量の増加(飲酒せず/1 日当りのエタノール摂取量 20g 以下/20~40g/40~80g/80g 以上)に伴い、肥満者(BMI25 以上)の頻度はそれぞれ 21.0%/25.2%/30.7%/36.5%/25.7%)、DMS-BIA 法にて測定した内臓脂肪量はそれぞれ 97/103/107/118/103 (cm²)と有意に増加していた。
2. 飲酒量と糖尿病や高血圧有病率には相関を認めなかったが、飲酒量の増加に伴い脂質代謝異常症を高率(41.6%/49.7%/67.9%/61.5%/61.0%)に認め、中性脂肪値も有意に増加 [116/131/132/150/123 (mg/dl)]していた。また、メタボリックシンドロームの基準(DMS-BIA 法による内臓脂肪量 \geq 100cm²、かつ糖尿病・高血圧症・脂質代謝異常症のうち2つを有する者)を満たす者の頻度も有意に増加 (24.6%/28.9%/29.5%/33.3%/33.3%)していた。
3. 頸動脈エコー検査では、飲酒量と中膜内膜複合体厚に明らかな相関は認めなかったが、プラーク有病率は飲酒量の増加に伴って増加 (36.7%/39.5%/40.2%/44.6%/52.2%)していた。
4. 虚血性心疾患有病率

(18.4%/25.2%/28.5%/20.2%/26.7%)と脳血管障害有病率 (13.0%/14.5%/15.3%/22.1%/24.8%)はいずれも飲酒量の増加に伴い有意に増加していた。

5. 飲酒量と相関する血液検査所見として γ -GTP 値[44.9/63.1/54.4/64.7/108.1 (IU/l)]に加え、尿酸値 [5.77/5.96/6.26/6.25/6.38 (mg/dl)]や血清フェリチン値 [166/175/218/234/409 (mg/dl)]も飲酒量の増加に従い有意に増加していた。

以上より、大学病院への定期的な通院を要し、頸動脈エコー検査が施行されるような基礎疾患有病者(=動脈硬化 high risk group)においては 20~40g/日程度の少量から中等量の飲酒であってもメタボリック症候群や動脈硬化をより進展させる可能性が考えられた。

(研究 2)

2010 年 12 月の時点で 82 例[平均年齢=56.5 \pm 12.5 歳。男/女=75(91.2%)/7 例]の対象症例を entry している。

Entry 時の平均 BMI は 21.9 \pm 2.8 で、BMI \geq 25 以上を示す肥満者は 12 例(14.6%)であった。基礎疾患有病率は、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/脳血管障害 =45.1%/53.7%/50.0%/28.0%/4.9%/2.4%と高率であり、頸動脈エコー検査にて 45 例(54.9%)にプラークの存在を確認した。

現在 32 例において断酒6ヵ月後まで

のデータを取得しており、今後、更に症例を集積し、データの解析を行う予定である。

D. 考察

少量飲酒による心血管イベント発生抑制作用(Jカーブ効果)が欧米を中心に報告されているが、アルデヒド脱水素酵素活性低下者を多く認めるアジア人においては、欧米のデータをそのまま流用することはできない。しかもその多くが健常者を対象とした *population-based study* であり、既に心血管イベント等の基礎疾患有病者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、動脈硬化 *high risk group* である基礎疾患有病者における飲酒とメタボリックシンドロームを中心とした動脈硬化性病変との関連を検討した(*hospitalized-based study*)。今回の我々の検討においては少なくとも既に基礎疾患を有する動脈硬化 *high risk group* においては、明らかな飲酒による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20g/日以下や20~40g/日と軽度から中程度の飲酒者においても明らかに内臓肥満の増加や中性脂肪値の増加、更には虚血性心疾患有病率の増加を認めた。どれぐらいの *risk* 患者にどれほどの飲酒が適正かは更なる検討が必要であるが、少なくとも動脈硬化 *high risk* 患者における飲酒には、より慎重な対応が求められる。

なお、内臓脂肪量や中性脂肪値など一部の因子に関しては80g/日以上の大量飲酒者にて減少傾向を認めた。これは大量飲酒者群に低栄養者を含んでいるためかもしれない。

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因子への影響を介するものかもしれない。本検討の結果、飲酒量の増加は、肥満・中性脂肪・尿酸値などと明らかに相関していた。更に飲酒量とフェリチン値との相関は興味深い。以前よりアルコール摂取は、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ていた。鉄過剰に起因する酸化ストレス増大は脂肪性肝炎への進展過程で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複雑な病態連繋を理解する上で大きな手がかりになる可能性がある。

更に、動脈硬化性病変やメタボリック症候群の断酒後の変化をみることによって、より直接的に飲酒習慣の影響を検討したいと考え、現在、上記の研究2として *prospective study* を行っているところである。

E. 結論

少量の適量飲酒による抗動脈硬化作用がいわれているが、アルコール許容量には個人差が大きい。特にアジア人の場合、約半数はアセトアルデヒド脱水素酵素活性が遺伝的に低下しており、

欧米の成績をそのままあてはめることはできない。また、「適量」の概念も、基礎疾患有病者、未成年者、妊婦などには適応できない。

今回の我々の検討結果より、基礎疾患有病者などの動脈硬化 high risk group においては40g/日以下の少量飲酒であっても、脂肪や鉄の蓄積作用などによって動脈硬化進展に悪影響を及ぼしている可能性があり、飲酒習慣に対してはより慎重な対応が求められる。

G 研究発表

1. 論文発表

1. Fujita N, Takei Y. Iron overload in nonalcoholic steatohepatitis. Adv in Clin Chem (in press).
2. Fujita N, Takei Y. Alcohol consumption and metabolic syndrome. Hepato Res 2011; 41: 287-85.
3. 藤田尚己、竹井謙之. 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)発症院展における鉄過剰の関与とその原因検索の試み. アルコールと医学生物学 (in press).
4. Fujita N, Nakanishi M, Mukai J, Naito Y, Ichida T, Kaito M, Yoshikawa T, Takei Y. Identification of treatment efficacy related host factors in chronic hepatitis C by ProteinChip serum analysis. Mol Med 2011; 17: 70-8.
5. Iwasa M, Hara N, Iwata K, Ishidome M, Sugimoto R, Tanaka H, Fujita N, Kobayashi Y, Takei Y. Restriction of calorie and iron intake results in reduction of visceral fat and serum alanine aminotransferase and ferritin levels. Hepato Res 2010; 40: 1188-94.
6. 藤田尚己、竹井謙之. アルコールとメタボリック症候群. 日本アルコール・薬物医学会雑誌 2010; 45: 157-66.
7. 藤田尚己、竹井謙之. アルコールによる臓器障害. 医学のあゆみ 2010; 233: 1159-63.
8. 藤田尚己、竹井謙之. NASHに対する除鉄と瀉血療法. 臨床栄養 2010; 116: 717-23.
9. 藤田尚己、竹井謙之. アルコール性肝障害. 診断と治療 2010; 98: 781-5.
10. 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.

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. Hepato Res 2009; 39: 619-24.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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, 宮地洋英, 杉本龍亮, 原なぎさ, 岩田加壽子, 岩佐元雄, 小林由直, 友杉直久, 垣内雅彦, 竹井謙之. NASH発症進展における鉄過剰の関与とその原因探索の試み. 第30回アルコール医学生物学研究会学術集会 2010.
 2. Fujita N, Sugimoto R, Sugimoto K, Iwasa M, Takei Y. Iron overload is associated with hepatic oxidative DNA damage in nonalcoholic steatohepatitis. The 9th JSH Single Topic Conference (Tokyo) 2010.
 3. 藤田尚己, 長徹二, 坂保寛, 原田雅典, 竹井謙之. 飲酒の生活習慣関連疾患に及ぼす影響の検討. 第45回日本アルコール・薬物医学会学術集会 2010.
 4. 藤田尚己, 杉本龍亮, 原なぎさ, 岩田加壽子, 岩佐元雄, 竹井謙之. 飲酒習慣のメタボリック症候群に与える影響-多周波インピーダンス法を用いた検討-. 第45回日本アルコール・薬物医学会学術集会 2010.
 5. Fujita N, Itoh M, Takei Y. Influence of alcohol consumption on atherosclerosis in

- the hospitalized-based population. 2010 ISBRA World Congress (Paris) 2010.
6. 藤田尚己, 杉本龍亮, 竹井謙之. NASH 発症進展における鉄過剰の関与とその原因探索の試み. 第46回日本肝臓学会総会 2010.
 7. Fujita N, Takei Y. Influence of alcohol consumption on atherosclerosis in the hospitalized-based population. 1st APSAAR Congress (Korea) 2009.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.

アルコール性肝炎、肝硬変の実態と免疫学的アプローチや漢方薬による治療効果に関する研究

研究協力者 堀江 義則 国際医療福祉大学臨床医学研究センター

研究要旨【背景】重症型アルコール性肝炎（SAH: severe alcoholic hepatitis）は、禁酒後も肝腫大が続き、肝性脳症、肺炎、急性腎不全、消化管出血などの多臓器不全を伴うことの多い予後不良な疾患である。近年、好中球除去療法（GCAP）による救命例が散見され、有効な治療法となる可能性が示唆されている。肝硬変の成因において、アルコール性はその14%を占め、アルコール性＋ウイルス性を加えると約20%に達する。肝硬変の合併症で、腹水と同時に問題になるのが、高アンモニア血症、肝性脳症である。腸管機能障害に伴う腸管内での細菌の繁殖に伴うアンモニア産生の増加、腸管粘膜障害に伴うその吸収の増加が原因である。**【目的・方法】**研究1:今回、日本消化器病学会認定、関連施設1309施設に対して2004-2008年度に入院したSAHについてのアンケートを行い、性差などの背景因子や、病態進展に関与していると考えられる好中球をターゲットとしたGCAPの有効性について検討した。研究2:アルコール性肝硬変合併高アンモニア血症患者に対する大建中湯の効果について検討した。**【結果】**研究1:98例のSAH症例中、生存例は60例で生存率は61.2%であった。生存例でGCAPの施行率が高く、消化管出血、感染症、腎不全の合併率が低かった。生存例60例中17例（男:女/13:4）、死亡例38例中10例（4:6）に血漿交換（PE）が施行されており、男性でPEの有効例が多い傾向にあったが、PE施行例と未施行例で生存率に差はなかった。GCAPを施行された12例中11例（男:女/7:4）が生存例で、死亡例1例は女性であった。白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 以上の症例において、GCAP施行例の方が未施行例より生存率が高かった。研究2:アルコール性肝硬変を合併した高アンモニア血症患者で、分岐鎖アミノ酸製剤の点滴投与で肝性脳症の症状が改善した症例で、従来の内服薬に大建中湯（15g、分3）を加えた群と、年齢や性別をマッチさせた以前の症例で、ラクツロースや下剤を増やした（増量）群とを比較検討した結果、両群間でその後の血中アンモニア値の推移に差はなかったが、再発率では増量群で1例肝性脳症の再発を認めたのに対し、大建中湯群で再発がなく、さらに一部の薬剤（非吸収性の抗生剤）の中止が可能であった症例もあった。**【結語】**白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 以上の症例は全体の65%で、白血球高値例におけるGCAP施行例で救命率92%と良好な救命率であり、GCAPはSAHに有効な治療法と考えられる。女性例ではPE無効例が多く、GCAPは女性SAH症例の有用な治療法となる可能性も示唆された。大建中湯は、アルコール性肝硬変を合併した高アンモニア血症患者のアンモニア代謝に有効であり、少なくとも下剤の増量と同程度の効果があった。門脈血流増加作用などと合わせ、アルコール性肝硬変合併高アンモニア血症ならびに肝性脳症再発予防の有用な治療法となる可能性が示唆された。

A. 緒言

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（PT）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必要と考えられる。

1992年の検討では、生存率が23.8%と極めて予後不良であったが、2004-2007年の検討では、生存例39例、死亡例23例、生存率は62.9%と著明に改善した。血漿交換（PE）、血液（濾過）透析、白血球除去療法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、治療法の確立が急務である。

アルコール性肝炎では、肝への多核白血球の浸潤を認めるが、末梢血中の著明な白血球増加もしばしば認められる。SAHの重症化の過程に、この多核白

血球の関与が示唆される。近年、免疫学的に好中球を吸着する好中球除去療法(GCAP)による救命例が散見され、有効な治療法となる可能性が示唆されている。

肝硬変の成因において、アルコール性はその14%を占め、アルコール性+ウイルス性を加えると約20%に達する。肝硬変の合併症で、腹水と同時に問題になるのが、高アンモニア血症、肝性脳症である。腸管機能障害に伴う腸管内での細菌の繁殖に伴うアンモニア産生の増加、腸管粘膜障害に伴うその吸収の増加が原因である。アルコール性肝硬変では、腸管病変が肝硬変に先行する。そのため、アルコール性肝硬変では、腸管の機能障害を伴っていることが多い。肝性脳症を伴う場合、腸管内での細菌の繁殖抑制や排便コントロールによる加療が行われる。

大建中湯は、イレウス症状の改善など消化管運動改善に用いられる印象が強いが、腸管粘膜血流改善や門脈血流増加作用などの血流改善作用も報告されている。また、肝切除者の血中アンモニア濃度を低下させることも報告されている。今回、アルコール性肝硬変合併高アンモニア血症患者に対し、大建中湯を投与し排便などの生活習慣を改善し、その高アンモニア血症に対する効果について検討した。

B、方法

研究 1: 今回われわれは、全国の日本消化器病学会認定施設、関連施設併せて 1309 施設に対して平成 20 年度(平成 20 年 4 月～平成 21 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。SAH 患者については、劇症肝炎に準じた臨床データ(血液検査データ、合併症、飲酒量など)の追跡調査を実施し、平成 16-19 年度(平成 16 年 4 月～平成 20 年 3 月)のデータと合わせて、臨床データを比較検討した。また、ステロイド、PE、GCAP 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 χ^2 (カイ)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。

研究 2: アルコール性肝硬変(アルコール性+ウイルス性を含む)を合併した高アンモニア血症患者で、分岐鎖アミノ酸製剤の点滴投与で肝性脳症の症状が改善した症例である。改善後の薬剤につき、従来の内服薬に大建中湯(15g、分 3)を加え、経過観察した。この群と、年齢や性別をマッチさせた、以前の症例でラクツロースや下剤を増やした(増量)群とを、投与開始後 1, 2, 4 週目の血中アンモニア値の推移と再発率について比較検討した。

C、結果

研究 1: 重症型アルコール性肝炎の実態調査

(1) アンケート回答率と症例数

郵送対象施設数 1309 施設に対して、回答のあった施設は 215 施設で、回答率は約 16.4%であった。平成 20 年度に SAH を経験した施設は 22 施設で、36 症例の臨床データが寄せられた。平成 16 年 4 月～平成 20 年 3 月の SAH 症例 62 例と合わせ、SAH を経験した施設は 44 施設で、合計 98 症例の臨床データが集積された。生存例が 60 例、死亡例が 38 例で、生存率は 61.2%であった。

(2) 年齢、男女比、飲酒様式と理学所見

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 47.7 歳に対して高い傾向にあった(表 1)。性差については、男性 70 例、女性 28 例で、女性の比率が 28.6%であった。平成 20 年度単独でみると、36 例中女性が 13 例で、女性の比率が 36.1%と増加傾向にあった。男性 70 例中 28 例(40%)が死亡、女性 28 例中 10 例(35.7%)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 54.1 歳と生存例の 49.7 歳に対して有意に高かったが、女性では死亡例 41.6 歳、生存例 43.1 歳と有意差はなかったが、生存例のほうが高かった。男性が女性より高齢であった。

(3) 血液検査所見

SAH 診断時の血液検査所見では、血清総ビリルビ

ン値(TB)とクレアチニン値(Cr)は死亡例で高かった(表2)。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。

(4)合併症と治療法

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、腎不全の合併が有意に多かった(表3)。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、GCAPは生存例で施行率が高かった。WBC 10,000/mm³以上の症例数の割合は死亡例で高い傾向にあり(P<0.1)、TB 10 mg/dl以上の症例数の割合は有意に高かった。

生存例60例中17例、死亡例38例中10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10例中7例と死亡例で多かった(表4)。入院時の血液検査で白血球数10,000/mm³以上の19症例において、GCAPが施行された7例中6例で救命されているのに対し、GCAPの未施行の12例中8例で死亡していた(P<0.1)。

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、死亡例では、生存例より消化管出血、腎不全の合併が有意に多かった。GCAP施行の12例中11例で救命されていた(P<0.05)(表5)。GCAP施行した生存例のWBCは高い傾向にあり、GCAPなしに救命された群では低い傾向にあった(表6)。

研究2：大建中湯のアルコール性肝硬変合併高アンモニア血症への効果についての検討

アルコール性肝硬変(アルコール性+ウイルス性を含む)を合併した高アンモニア血症患者で、分岐鎖アミノ酸製剤の点滴投与で肝性脳症の症状が改善後、従来の内服薬に大建中湯(15g、分3)を加えた大建中湯群と対照群で、その後の血中アンモニア値の推移に差はなかったが、再発率では増量群で1例肝性脳症の再発を認めたのに対し、大建中湯群で再発がなく、さらに一部の薬剤(非吸収性の抗生剤)

の中止が可能であった症例もあった。

D、考察

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20年度に入院したSAH患者36症例の臨床データを検討し23例生存と生存率63.8%で、平成16-19年度の検討と同等で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。

平成16-19年度のデータと合わせて臨床データを比較検討したところ、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54.1歳と生存例の49.7歳に対して有意に高かった(P<0.05)。女性例では生存例43.1歳、死亡例41.6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70例、女性28例で、女性の比率が28.6%あり、平成20年度単独では男性23例、女性13例で、女性の比率が36.1%あり、アルコール性肝硬変の女性の比率がおよそ10%程度であることと比較しても、SAHは女性に発症しやすく、その症例数も増加していることが示唆される。女性飲酒率の増加が寄与していると考えられる。

飲酒量が同等の場合には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。アルコール性肝障害における性差の機序として、最近では、エストロゲンをはじめとする女性ホルモンの関与が注目されている。慢性エタノール投与による門脈血中エンドトキシン(LPS)濃度上昇に加え、Kupffer細胞におけるLPSの受容体であるCD14とLPS binding protein(LBP)の発現が、雌性ラットにおいて増強されており、卵巣摘出ラットでは慢性エタノール投与による肝障害抑制がCD14 mRNAの発現低下と同時に認められ、エストロゲンにより再び増強することが報告されている。臨床的にも高エストロゲン状態にある妊娠中にエンドトキシンの感受性

が高いことが知られており、HELLP 症候群の発症機序と考えられている。

しかし、予後への性差の影響は今回の検討では認めなかった。その理由の一つとして、女性例でステロイド投与と PE の施行率が男性より高い傾向にあった (表 7)。集学的治療の施行率が高いことで、男性と同等の生存率を保っている可能性もある。また、女性の方が若年であることも影響しているかもしれない。この点については症例数を増やし年齢をマッチさせるなど、今後の検討を要すると思われる。

GCAP 以外の集学的治療の施行率に差がない (表 2) 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 1 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 が正常値方向に回復する例では予後がよく、早期からの積極的な治療介入が重要と考えられる。また、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、腎不全の合併が有意に多かった (表 2)。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 60 例中 17 例、死亡例 38 例中 10 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 10 例中 7 例と多かった (表 3)。このことから、PE 単独では消化管出血を伴う死亡例の救命率を上げることは難しいことも示唆される。

また、PE 施行例でかつ入院時の血液検査で白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 以上の症例において、GCAP が施行された 7 例中 6 例で救命されているのに対し、GCAP の未施行の 12 例中 8 例で死亡していた (表 3)。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、GCAP 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、GCAP が推奨される。今回の検討では、白血球高値例のうち GCAP 施行の 11 例中 10 例で救命されていた (表 5)。白血球数高値例には、PE 施行より前に GCAP を検討すべきと思われる。実際、GCAP 施行例では GCAP 未施行例より末梢血白血球数が高値であるが、生存率は高い (表 6)。

ウイルス性肝硬変が肝臓内で進展し、肝臓線維化の結果として腸に障害ができるのに対し、アルコール性肝硬変では、むしろ腸管病変が肝硬変に先行する。そのため、アルコール性肝硬変では、腸管の障害を伴っていることが多い。大建中湯は、イレウス症状の改善など消化管運動改善に用いられる印象が強いが、腸管粘膜血流改善や門脈血流増加作用などの血流改善作用も報告されている。カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) と受容体活性調節蛋白 1 (RAMPI) を介した結腸血流増加作用や、ヒトにおいても血圧や心拍数を変化させず門脈血流を増加させることが報告されている。腸管粘膜炎症性サイトカイン発現抑制作用や、Bacterial translocation を予防すること、さらには肝切除者の血中アンモニア濃度を低下させることが報告されている。今回大建中湯は、アルコール性肝硬変を合併した高アンモニア血症患者のアンモニア代謝に有効であり、少なくとも下剤の増量と同程度の効果があった。門脈血流増加作用などと合わせ、アルコール性肝硬変合併高アンモニア血症ならびに肝性脳症再発予防の有用な治療法となる可能性が示唆された。

E、結語

白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 以上の症例は全体の 65% で、白血球高値例における GCAP 施行例で救命率 92% と良好な救命率であり、GCAP は SAH に有効な治療法と考えられる。女性例では PE 無効例が多く、GCAP は女性 SAH 症例の有用な治療法となる可能性も示唆された。大建中湯は、アルコール性肝硬変を合併した高アンモニア血症患者のアンモニア代謝に有効であり、アルコール性肝硬変合併高アンモニア血症ならびに肝性脳症再発予防の有用な治療法となる可能性が示唆された。

F. 謝辞

今回のアンケート調査にご協力いただいた、下記の医療基幹に対して、心より謝意を表します。

愛知医科大学消化器内科、飯塚病院、伊那中央病院、岩手医科大学第1内科、永寿総合病院消化器内科、小郡第一総合病院内科、柏市立病院、鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学、京都与謝の海病院、久留米大学消化器内科、慶應義塾大学病院消化器内科、埼玉医科大学消化器内科、静岡徳洲会病院、下関病院、順天堂大学医学部消化器内科、昭和大学藤が丘病院、信州大学医学部内科学第二、聖路加国際病院、千葉大学消化器内科、中頭病院内科、帝京大学医学部内科、遠軽厚生病院、東京医療センター消化器内科、東京厚生年金病院、東京慈恵会医科大学青戸病院、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、東邦大学医療センター大森病院、鳥取県立中央病院、鳥取大学医学部機能病態内科学、都立広尾病院消化器科、名古屋市立西部医療センター城西病院、奈良県立医科大学第3内科、八戸市立市民病院、東戸塚記念病院、日立総合病院、弘前大学消化器血液内科、福岡赤十字病院肝臓内科、福島医科大学、藤岡市国保鬼石病院、前橋赤十字病院、三重大学消化器内科、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

堀江義則、山岸由幸、梅田瑠美子、菊池真大、吉田英雄、海老沼浩利、斎藤英胤、加藤眞三、石井裕正、日比紀文 血漿交換は重症型アルコール性肝炎の治療に有効か？ アルコールと医学生物学 (東洋書店、東京) 29; 33-40, 2010.

堀江 義則 性差からみたアルコール性肝疾患 肝胆膵 60(5):765-774, 2010.

2. 学会発表

第96回日本消化器病学会総会 2010.4 新潟市 当院における重症型アルコール性肝炎症例 11例の

検討 中嶋 緑郎^{1, 2)}, 堀江 義則^{1, 2)}, 足立 雅之¹⁾, 吉田 英雄¹⁾, 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46回日本肝臓学会総会 2010.5 山形市

年齢ならびに性差別に見たアルコール性肝硬変の進展における糖尿病、肥満の影響 堀江義則^{1,2)}、山岸由幸²⁾、足立雅之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) 永寿総合病院内科, 2) 慶應義塾大学病院消化器内科

DDW 2010.5 New Orleans

CURRENT STATUS OF ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS IN JAPAN-GENDER DIFFERENCE AND FACTORS INVOLVED IN THE PROGRESSION - Horie Y, Yamagishi Y, Ebimura H, Saito H, Kato S, Ishii H, Hibi T. Eiju General Hospital, and Dept. of Internal Med., School of Med., Keio University

第36回急性肝不全研究会 2010.5 山形市

ワークショップ1:「肝炎以外の急性肝不全の実態と予後」 1) アルコール性重症型アルコール性肝炎の実態と予後 堀江義則^{1,2)}、山岸由幸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6回消化器病における性差医学医療研究会(東京) 2010.7 重症型アルコール性肝炎の性差と治療戦略 堀江義則^{1,2)}、山岸由幸²⁾、海老沼浩利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46回日本肝癌研究会(大阪) 2010.7

ワークショップ2:非B非C型肝炎の現状と問題点 アルコール性肝硬変からの肝発癌における生活習慣病の影響についての検討 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⁾

The 15th Congress of the International Society for Biomedical Research on Alcoholism. Paris, France 2010.9 Severe Alcoholic Hepatitis In Japan. Yoshinori Horie*, Yoshiyuki Yamagishi, Shinzo Kato, Hiromasa Ishii and Toshifumi Hibi.

第45回日本アルコール薬物医学会総会 2010.10 (小倉) シンポジウム 1. 生活習慣病 堀江義則^{1,2)}、山岸由幸²⁾、菊池真大¹⁾、加藤真三²⁾、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12回日本肝臓学会大会 (横浜) 2010.10
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30回日本アルコール医学生物学研究会 2010.11 (久留米) 重症型アルコール性肝炎の診断基準案 (高田班)の問題点と改訂案 堀江義則^{1,2)}、山岸由幸²⁾、海老沼浩利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

第38回日本肝臓学会東部会 (東京) 2010.12
重症型アルコール性肝炎の性差と治療についての検討 堀江義則^{1,2)}、山岸由幸²⁾、海老沼浩利²⁾、日比紀文²⁾ 1) 国際医療福祉大学臨床医学研究センター 山王病院 消化器内科、2) 慶應義塾大学医学部消化器内科

表1 : 患者背景と重症型アルコール性肝炎の予後の関係

| | n | 年齢(歳) | 入院日数 |
|-----|------------|--------------------|----------------------|
| 生存例 | 60 (42:18) | 47.7 (49.7#:43.1) | 47.0 (41.3#: 60.3) |
| 死亡例 | 38 (28:10) | 50.8 (54.1*#:41.6) | 26.7 *(24.5*: 32.9*) |

*p<0.05 vs Survived, #p<0.05 vs Female ()内は(男:女)

表2 : 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

| | n | WBC (/mm ³) | Hb (g/dl) | PT (%) |
|-----|----|-------------------------|-----------|--------|
| 生存例 | 60 | 14,700 | 10.4 | 35.9 |
| 死亡例 | 38 | 13,100 | 10.1 | 32.0 |

| | PLT (x10 ⁴ /mm ³) | TB (mg/dl) | Cr (mg/dl) |
|-----|--|------------|------------|
| 生存例 | 13.3 | 10.5 | 1.4 |
| 死亡例 | 12.1 | 14.2* | 2.4* |

診断5日後

| | PT (%) |
|-----|--------|
| 生存例 | 55.0 |
| 死亡例 | 37.1* |

*p<0.05 vs 生存例

表 3: 合併症と治療法による重症型アルコール性肝炎の予後への影響

| | n | 合併症 | | |
|-----|------------|-----------------|---------------|-----------------|
| | | 消化管出血 | 感染症 | 腎不全 |
| 生存例 | 60 (42:18) | 13 (10:3)(22%) | 12 (9:3)(20%) | 12 (14:3)(31%) |
| 死亡例 | 38 (28:10) | 20 (14:6)(53%)* | 14 (8:6)(37%) | 26 (18:8)(68%)* |

| 治療 | ステロイド | 血漿交換 | 白血球除去療法 | 透析 |
|-----|----------------|----------------|----------------|---------------|
| 生存例 | 19 (12:7)(32%) | 17 (13:4)(28%) | 11 (7:4)(18%)# | 11 (8:3)(18%) |
| 死亡例 | 15 (8:7)(39%) | 10 (4:6)(26%) | 1 (0:1)(3%) | 12 (7:5)(32%) |

| Data | WBC \geq 10,000/mm ³ | TB \geq 10mg/dl |
|------|-----------------------------------|-------------------|
| 生存例 | 36 (23:13) (60%) | 23 (17:9) (38%) |
| 死亡例 | 30 (21:9) (79%) *** | 25 (18:7) (66%)** |

*p<0.01 vs 生存例, **p<0.05 vs 生存例, ***p<0.1 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 4: 血漿交換施行例での合併症と他の治療法による重症型アルコール性肝炎の予後への影響

| | n | 合併症 | | |
|-----|-----------|---------------|--------------|--------------|
| | | 消化管出血 | 感染症 | 腎不全 |
| 生存例 | 17 (13:4) | 3 (2:1)(18%) | 7 (6:1)(41%) | 9 (7:2)(53%) |
| 死亡例 | 10 (4:6) | 7 (3:4)(70%)* | 6 (1:5)(60%) | 9 (3:6)(90%) |

| | WBC \geq 10,000/mm ³ | ステロイド | 白血球除去療法 | 透析 |
|-----|-----------------------------------|--------------|----------------|---------------|
| 生存例 | 10 (8:2) (59%) | 9 (6:3)(53%) | 6 (4:2) (36%)# | 10 (7:3)(59%) |
| 死亡例 | 9 (4:5) (90%)** | 8 (3:5)(80%) | 1 (0:1) (10%) | 8 (3:5)(80%) |

*p<0.01 非合併例、**p<0.1 vs 非合併例、#p<0.1 vs 未施行例 (WBC \geq 10,000/mm³の症例において)
 () 内は (男:女) と (合併率、または施行率%)

表5：白血球高値例における合併症と治療法による重症型アルコール性肝炎の予後への影響

WBC \geq 10,000/mm³

| | n | 合併症 | | |
|-----|------------|-----------------|---------------|-----------------|
| | | 消化管出血 | 感染症 | 腎不全 |
| 生存例 | 36 (24:12) | 9 (6:3)(25%) | 9 (4:5)(25%) | 9 (5:4)(25%) |
| 死亡例 | 30 (21:9)* | 16 (10:6)(53%)* | 10 (5:5)(33%) | 20 (13:7)(67%)* |

WBC \geq 10,000/mm³

| | n | 血漿交換 | ステロイド | 透析 | 白血球除去療法 |
|-----|-------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| 生存例 | 36 (24:12) | 10 (4:6)(28%) | 15 (9:6)(42%) | 8 (4:1)(22%) | 11 (7:4)(31%)# |
| 死亡例 | 30 (21:9)** | 9 (4:5)(30%) | 14 (8:6)(47%) | 12 (7:5)(40%) | 1 (0:1)(3%) |

*p<0.01vs白血球低値例、**p<0.1vs白血球低値例、#p<0.1vs未施行例

()内は(男:女)と(合併率、または施行率%)

表6：重症型アルコール性肝炎症例における好中球除去療法施行の有無と白血球数の関係

| | n | WBC (/mm ³) | 白血球除去療法(-) | 白血球除去療法(+) |
|-----|----|-------------------------|-------------|------------|
| 生存例 | 60 | 14,700 | 11,500 (49) | 29100 (11) |
| 死亡例 | 38 | 13,100 | 13,100 (37) | 11500 (1) |

()内は症例数

表7：重症型アルコール性肝炎症例に対する治療法別施行率の性差

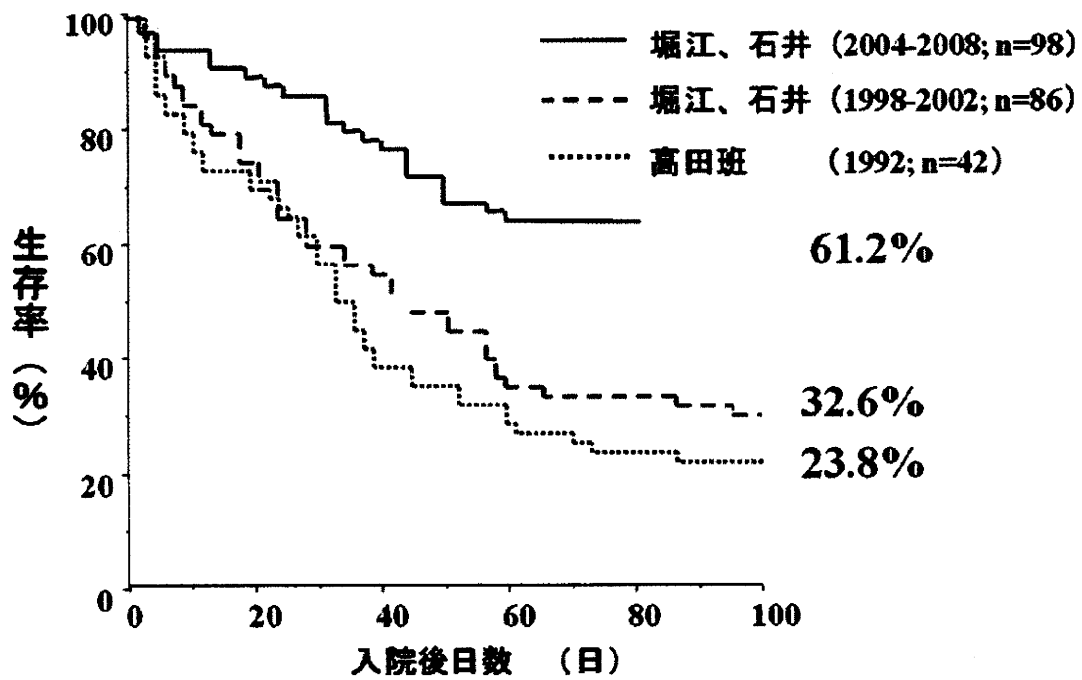
男性

| | n | ステロイド | 血漿交換 | 透析 | 白血球除去療法 |
|-----|----|-------------|-------------|------------|-------------|
| | 60 | 20:40 (33%) | 17:43 (28%) | 7:53 (12%) | 15:45 (25%) |
| 生存例 | 42 | 12:30 (29%) | 13:29 (31%) | 7:35 (17%) | 8:34 (19%) |
| 死亡例 | 18 | 8:10 (44%) | 4:14 (22%) | 0:18 (0%) | 7:11 (39%) |

女性

| | n | ステロイド | 血漿交換 | 透析 | 白血球除去療法 |
|-----|----|-------------|-------------|------------|------------|
| | 28 | 14:14 (50%) | 10:18 (36%) | 5:23 (19%) | 8:20 (40%) |
| 生存例 | 18 | 7:11 (39%) | 4:14 (22%) | 4:14 (22%) | 3:15 (17%) |
| 死亡例 | 10 | 7:3 (70%) | 6:4 (60%) | 1:9 (10%) | 5:5 (50%) |

施行例:未施行例(%)



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%ときわめて予後不良であった。しかし、2004-2008年度の検討では61.2%と著明に改善している。