

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）  
我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  
（研究代表者 樋口 進）

平成 24 年度分担研究報告書  
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

研究分担者 竹井 謙之 三重大学大学院医学系研究科消化器内科学 教授

研究要旨

【目的】軽度の飲酒は心血管イベント発症リスクを低下させる一方で、過度の飲酒は血圧を上昇させ出血性脳血管障害の明らかなリスク因子となる。また、アルコールには LDL cholesterol 低下作用やインスリン感受性改善作用があるが、過剰なカロリー摂取により血糖値や中性脂肪値を上昇させ、肝脂肪化を誘発させる。今回我々は問題飲酒者における断酒後の肝脂肪化やメタボリックシンドローム関連因子の変化につき検討した。【方法】飲酒による身体的および精神的理由により入院加療を行った問題飲酒者 101 例 (M/F=94/7、平均年齢=55.5±12.1 歳)。断酒後定期的に身体計測や糖脂質・鉄代謝などの各種血液検査、腹部 CT、頸動脈エコー検査を施行した。【成績】断酒後、BMI やウエスト周囲径に有意な変化は認めなかったが、血圧は有意に改善した[134/80mmHg(0M)→122/73(6M)]。血液検査所見では肝機能の改善に加え、中性脂肪値 [162±135mg/dl(0M)→124±54(6M)]、尿酸値 [6.23±1.87mg/dl(0M)→5.24±1.11(6M)]、血糖値 [137±61mg/dl(0M)→114±44(6M)] に各々有意な改善を認めた。更に HOMA-IR [4.72±6.38(0M)→2.60±2.34(6M)] や血清フェリチン値 [343±623ng/ml(0M)→139±106(6M)] も有意に改善した。肝脂肪化は断酒後早期より改善を認めた [liver/Spleen ratio: 1.12±0.18(0M)→1.22±0.11(3M)→1.23±0.14(6M)] が、頸動脈プラーク有病率や中内膜複合体厚などに変化は認めなかった。【結論】今回の検討には断酒に加え食事内容の変化や薬剤投与の影響も加味されており、その解釈には注意を要するが、明らかな体重減少がないにも関わらず肝脂肪化を含めた多くのメタボリックシンドローム関連因子が断酒後有意に改善していたことは注目に値する。少なくとも多量飲酒者においては飲酒が多くのメタボリックシンドローム関連因子に負に作用していることが示唆された。

A. 研究目的

近年の肥満人口の急激な増加に伴い、メタボリックシンドロームに代表される生活習慣関連疾患が注目され、その疾病コントロールが大きな社会的問題となっている。欧米を中心に軽度から中程度の飲酒は心血管イベント発症リスクを低下させ、生命予後を改善させるといった報告(Jカーブ効果)がなされている。一方で、過度の飲酒は血圧を上昇させ、出血性脳血管障害の明らかなリスク因子となる。また、アルコールには LDL cholesterol 低下作用やインスリン感受性改善作用があるとされる一方で、過剰なカロリー摂取により血糖値や中性脂肪値を上昇させ、肝脂肪化を誘発させる。よって、飲酒は内臓肥満に伴うメタボリックシンドロームに対し、正負の両面に作用する可能性がある。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。本邦は遺伝的にアルデヒド脱水素酵素活性低下者を多く認める点が欧米とは大きく異なっている。更に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。

WHO 戦略の領域 2 には、「保健医療サービスに求められる対応-医療従事者の重要な役割」として、「①アルコールの有害使用による国民の健康問題とその社会的重大性についての情報を伝え、効果的な社会の反応を擁護する、②アルコールの使用障害や関連疾患を抱える恐れのある、または既に影響を受けている個人や家庭に、予防法や

治療介入策を提供する」、の 2 点が標榜されている。これに対し、飲酒の健康被害としては従来より肝臓疾病や依存症の観点のみに注目されるくらいがあったが、飽食の現代にあつては過栄養に伴うメタボリックシンドロームや動脈硬化に対する飲酒の功罪についても語られるべきである。しかし、これに関する本邦での基礎的情報は非常に乏しいのが現状であり、治療介入すべき対象者の設定も不明な状態である。

我々は H19-22 年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研究(主任研究者：故石井裕正慶應義塾大学名誉教授)において、hospitalized-based study にて本邦における基礎疾患有病者(=動脈硬化 high risk group)においてはエタノール換算 20~40g/日程度の少量から中等量の飲酒習慣であってもメタボリックシンドローム、インスリン抵抗性、更には動脈硬化進展因子となり得る可能性を指摘した。本研究班ではそれを更に発展させ、飲酒のメタボリックシンドローム関連因子へのより直接的な影響を評価する為に、問題飲酒者における断酒後のこれら因子の変化につき prospective に研究することとした。本年度は更なる症例数の蓄積とともに最終的な結果をまとめ学会や誌面等にて報告した。

## B. 研究方法

対象:2008 年 12 月以降、飲酒による身体的理由[肝機能異常や食道静脈瘤加療目的にて三重大学附属病院に入院(n=36)]および精神的理由(=断酒目的)[こころの医療センターに入院(n=65)]により入院加療となった問題飲酒者 101 例[平均年齢=55.5±12.1 歳、男性/女性=94 (93.1%)/7 例]。

方法:上記患者において入院による断酒開始後、定期的にウエスト周囲径を含む身体計測、血圧、肝機能や糖脂質代謝・鉄代謝を含む各種血液検査、各種 adipokines、腹部 CT による liver/spleen ratio による肝脂肪化や Fat scan による断面内臓脂肪面積の測定、更には頸動脈エコー

検査による頸動脈プラークの有無や中内膜複合体厚(IMT)の測定などを施行し、断酒によるこれらの変化を経時的に検討した(最終目標観察期間は断酒後 6 ヶ月)。

(倫理面への配慮)

本研究への参加にあたり、対象者には不利益や危険性を排除の上、書面による十分な説明を行い、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

入院直前の平均飲酒量は 145±70g/日と多量飲酒者が多くを占めていた。断酒開始時の平均 BMI は 21.8±2.9 で、BMI が 25 を越える肥満者を 14 例(13.8%)に認めた。糖尿病/高血圧/脂質代謝異常症/高尿酸血症/虚血性心疾患/脳血管障害の既往を含めた合併を各々、43.6%/52.5%/51.5%/32.7%/7.9%/9.9%に認めた[メタボリックシンドロームの診断基準を満たすものは 16 例(15.8%)]。症例登録時、インスリン抵抗性(HOMA-IR≥2.5)を 44 例(43.6%)、高フェリチン血症を 34 例(33.7%)に認めた。肝脂肪化は CT にて liver/spleen ratio が平均 1.12±0.18 で、0.9 以下と明らかな脂肪肝と判断できる症例が 11 例(10.9%)であった。エコーにて頸動脈プラークを有するものも 45 例(44.6%)と高率であった。6 ヶ月の経過観察期間中に断酒の継続と外来通院が困難であったものを 53 例に認め、断酒継続でデータの取得ができた症例は各々、95 例(1 ヶ月後)、79 例(2 ヶ月後)、67 例(3 ヶ月後)、48 例(6 ヶ月後)であった。断酒後、BMI やウエスト周囲径に有意な変化は認められなかったが、血圧は有意に改善した[134±20/80±13mmHg(0M)→124±13/76±11(1M)→125±16/76±10(2M)→125±15/75±11(3M)→122±13/73±9(6M)]。血液検査所見では肝機能検査値の改善[γ-GTP=333±333IU/l(0M)→142±142(1M)→71±53(2M)→49±30(3M)→42±20(6M)]に加え、中性脂肪値[162±135mg/dl(0M)

→134±138(1M)→117±63(2M)→112±58(3M)→124±54(6M)、尿酸[6.23±1.87mg/dl(0M)→6.17±1.54(1M)→5.95±1.33(2M)→5.70±1.31(3M)→5.29±1.11(6M)]、血糖値[137±61mg/dl(0M)→117±47(1M)→107±31(2M)→113±48(3M)→114±44(6M)]に各々有意な改善を認めた。更に HOMA-IR[4.72±6.38(0M)→2.26±2.05(3M)→2.60±2.34(6M)]や血清フェリチン値[343±623ng/ml(0M)→158±124(3M)→139±106(6M)]も有意に改善した。肝脂肪化は断酒後早期より改善を認めた[liver/spleen ratio: 1.12±0.18(0M)→1.22±0.11(3M)→1.23±0.14(6M)]が、頸動脈プラーク有病率やIMTなどの頸動脈エコー所見に有意な変化は認めなかった。また、血中 adiponectin や retinol binding protein-4 には有意な変化を認めなかったが、断酒に伴って leptin 値は有意に上昇した[6.34±4.39ng/ml(0M)→7.28±4.40(3M)→8.23±4.94(6M)]。

#### D. 考察

本研究は飲酒と肝脂肪化、メタボリックシンドローム、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している。欧米を中心として少量飲酒における心血管イベント発生抑制効果が報告されているが、本邦における詳細な研究報告は少ない。人種により飲酒スタイルやアルコール代謝動態などは大きく異なり、また年齢や性別、基礎疾患の有無によっても飲酒習慣の健康に及ぼす影響は大きく異なると思われる。上記の結果は、過度の飲酒によって引き起こされる肝脂肪化がインスリン抵抗性や血圧上昇など多くのメタボリックシンドローム関連因子を悪化させ、ひいては動脈硬化進展に働く可能性を示している。今回の検討では、肝脂肪化や血圧、血液検査所見に関しては断酒により早期より改善を認めるも、6か月の観察期間ではIMT等の器質的な動脈硬化病変の改善効果をみるまでには至らず、今後症例数を増やすとともに、より長期の観察期間が必要であろう。

更に断酒によるフェリチン値低下の事実は非常に興味深い。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繫を理解する上で大きな手がかりになる可能性がある。

また、近年、メタボリックシンドロームや動脈硬化進展の重要な因子として脂肪細胞より分泌される各種 adipokine が注目されている。特に leptin は食欲やエネルギー代謝を制御する重要なホルモンであり、断酒後のその変化は飲酒による食欲の変化を反映する重要な因子と考えられる。

今回の検討における問題点としては、断酒に加え食事内容の変化や薬剤投与の影響が、効果に反映している可能性のある点である。しかし、明らかな体重減少がないにも関わらず肝脂肪化を含めた多くのメタボリックシンドローム関連因子が断酒後有意に改善していたことは注目に値する。少なくとも多量飲酒者においては飲酒が多くのメタボリックシンドローム関連因子に負に作用していると考えられる。飲酒習慣指導に関しては各個人の健康状況等を踏まえた上での慎重な対応が求められる。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

○Mifuji-Moroka R, Iwasa M, Sugimoto R, Katsurahara M, Fujita N, Kobayashi Y, Takei Y. Liver abscess associated with lipoma of the duodenum. J Gastroenterol Hepatol 2012; 27: 11-29.

○Kobayashi Y, Iwasa M, Miyachi H, Sugimoto R, Tanaka H, Mifuji-Moroka R, Fujita N, Sumida Y, Takei Y. Effect of iron-mediated oxidative stress on insulin resistance through the Forkhead box-containing protein O subfamily-1 (FOXO-1)

pathway in chronic hepatitis C. Int J Clin Med 2013; 4: 10-18.

○Iwasa M, Mifuji-Moroka R, Kuroda M, Moroka H, Fujita N, Kobayashi Y, Adachi Y, Gabazza EC, Matsuda H, Takei Y. Regional reduction in gray and white matter volume in barins of cirrhotic patients: voxel-based analysis of MRI. Metabolic Brain Disease 2012; 27: 551-7.

○藤田尚己、山添尚久、宮地洋英、杉本龍亮、諸岡留美、田中秀明、山本憲彦、杉本和史、坂保寛、岩佐元雄、小林由直、原田雅典、竹井謙之。アルコール性肝障害患者における肝内酸化ストレスの臨床的意義。 アルコールと医学生物学 2012; 31: 42-48.

○藤田尚己、竹井謙之。インクレチンの肝代謝に及ぼす影響。 医学のあゆみ 2012; 241: 527-531.

○藤田尚己、竹井謙之。飲みすぎで起こる身体の病気にはどのようなものがありますか？ 治療 2012; 94: 528-530.

○藤田尚己、竹井謙之。メタボリック症候群関連因子に及ぼす飲酒習慣の影響-問題飲酒者 101 例の断酒における前向き研究を含めて-。 消化器内科 2013; 56: 111-119.

○藤田尚己、竹井謙之。アルコール性肝障害。 臨床と研究 2013; 90: 176-182.

## 2. 学会発表

○Fujita N, Miyachi H, Sugimoto R, Tanaka H, Moroka R, Kobayashi Y, Iwasa M, Tomosugi N, Takei Y. Impaired bone morphogenetic protein signaling causes hepcidin deficiency in patients with chronic hepatitis C. 47<sup>th</sup> Annual Meeting of European Association for the Study of the Liver. (Balcerona) 2012.

○Fujita N, Cho T, Saka Y, Iwasa M, Harada M, Takei Y. Iron overload and oxidative stress in alcoholic liver disease. 2012 ISBRA World Congress (Sapporo) 2012.

○Fujita N, Saka Y, Iwasa M, Harada M, Takei Y. Iron overload in alcoholic liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. ISBRA Satellite Symposium in Kyoto (Kyoto) 2012.

○Fujita N, Iwasa M, Takei Y. Impaired bone morphogenetic protein signaling causes hepcidin deficiency in patients with chronic hepatitis C. 63rd AASLD (Boston) 2012.

○Fujita N, Miyachi H, Sugimoto R, Moroka R, Tanaka H, Iwasa M, Takei Y. Impaired bone morphogenetic protein signaling causes hepcidin deficiency and iron overload in patients with chronic hepatitis C. The 10th JSH Single Topic Conference (Tokyo) 2012.

○藤田尚己、岩佐元雄、竹井謙之。断酒は体脂肪量を変化させずに肝脂肪化とインスリン抵抗性を改善させる-問題飲酒者 101 例に対する前向き研究より-。 第 98 回日本消化器病学会総会 2012.

○藤田尚己、岩佐元雄、竹井謙之。NAFLD は独立した動脈硬化進展因子である(ワークショップ)。 第 48 回日本肝臓学会総会 2012.

○藤田尚己、宮地洋英、杉本龍亮、田中秀明、堀池眞一郎、中川直樹、岩佐元雄、小林由直、長谷川浩司、垣内雅彦、竹井謙之。C型慢性肝炎における酸化ストレスを介した鉄過剰の肝発癌への関与-除鉄療法による肝発癌抑制効果-。 第 48 回日本肝臓学会総会 2012.

○藤田尚己、竹井謙之。メタボリック症候群関連因子および肝脂肪化に及ぼす飲酒の功罪(シンポジウム)。 第 12 回日本抗加齢医学会総会 2012.

○藤田尚己、原田雅典、竹井謙之。断酒は体脂肪量を変化させずに肝脂肪化とインスリン抵抗性を改善する-問題飲酒者 101 例の断酒における前向き研究より-(ワークショップ)。 第 16 回日本肝臓学会 2012.

○藤田尚己、稲垣悠二、小倉英、爲田雅彦、草川聡子、野尻圭一郎、宮地洋英、杉本龍亮、諸岡留美、田中秀明、山本憲彦、杉本和史、岩佐元雄、竹井謙之。当科における非 B 非 C 型肝細胞癌 101 例の臨床的特徴。 第 16 回日本肝臓学会 2012.

○藤田尚己、杉本龍亮、諸岡留美、山添尚久、坂保寛、原田雅典、友杉直久、岩佐元雄、竹井謙之。アルコール多飲者における hepcidin 発現動態の

検討(シンポジウム). 第 32 回アルコール医学生物  
学研究会学術集会 2013.

○藤田尚己、岩佐元雄、竹井謙之. 肝脂肪化および  
メタボリック症候群関連因子に及ぼす飲酒習慣  
の影響. 第 99 回日本消化器病学会総会 2013.

F. 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
3. その他  
特記事項なし

**研究要旨【背景】**アルコール性肝炎(AH)は、飲酒量の増加を契機に発症し、黄疸、著明な肝腫大、腹痛、発熱、末梢血白血球数の増加、ALP や $\gamma$ -GTP の上昇を認めることが多い。一部の AH では、禁酒しても肝腫大が持続する例がある。消化管出血、感染症、腎不全、DIC などの合併症が予後に大きく関与しており、合併症を起こす前に治療介入を行うことが重要であることを報告してきたが、血漿交換(PE)、白血球除去療法(GMA)、ステロイド投与、透析(HD)などの集学的治療法の施行率は依然として低い。AH の診断基準や重症度判定基準が曖昧であることが、治療介入の遅れと施行率の低下に関与していると考えられる。2004 年度からのデータをもとに、本邦における AH の重症度スコア(アルコール医学生物学研究会編 2011 年度版:Japan Alcoholic Hepatitis Score, JAS)が作成されたが、このスコアの有効性を確認する必要がある。

**【方法】**今回、日本消化器病学会認定、関連施設への 2004~2010 年度のアンケート調査で集積された中等症・重症 AH 症例の血液データや合併症の有無と PE、GMA、ステロイド投与、HD などの治療介入の有無による予後への影響を検討し、このデータを用いて JAS の有用性を確認した。

**【結果】**2004~2010 年度全体 185 例の重症型アルコール性肝炎の内訳は、軽症 10 例で死亡例なし、中等症 38 例で死亡例 5 例(死亡率 13%)、重症 137 例で死亡例 66 例(死亡率 48%)であった。最近のデータでは、2008~2010 年度の症例は 123 例(男:女/84:39)で、生存例は 76 例(生存率は 61.8%)であった。死亡例で、JAS の項目に含まれる、TB(生存例 11.3mg/dl; 死亡例 14.9), Cr(生存例 1.3mg/dl; 死亡例 2.1)、PT(INR) (生存例 2.13; 死亡例 2.63)が高かった。また、死亡例で、消化管出血(生存例 20%; 死亡例 43%)、腎不全(生存例 33%; 死亡例 72%)、DIC(生存例 11%; 死亡例 40%)の合併率が高かった。PE、GMA、ステロイド投与、HD の施行率は PE 22%、GMA 14%、ステロイド投与 28%、HD 15%と依然として低かった。ステロイド不応例が 34 例中 13 例と 38%に認められた。白血球数 10,000/mm<sup>3</sup> 以上で GMA 未施行群では、GMA 施行群ならびに白血球数 10,000/mm<sup>3</sup> 未満の群より予後不良であった。ROC を用いた解析では、JAS が cAUC=0.731 に対し Glasgow スコア(GAHS)は cAUC=0.648 と、重症度スコアと予後の相関は GAHS より強いと考えられた。今回のデータでも Cut off 値は、JAS が 10 であり、GAHS が 9 が確認できた。

**【考察】**JAS の有効性が確認された。また、JAS の各項目は、生存率に深く関与していることが示唆された。集学的治療法の施行率は依然として低く、JAS を用いて重症度を判定し、TB、Cr、白血球数、PT などの重症度に応じて、PE、GMA、ステロイド投与、HD などの治療法の施行率を上げる必要があると考えられた。

## A、緒言

アルコール性肝炎(alcoholic hepatitis: AH)は、飲酒量の増加を契機に発症し、AST 優位の血清トランスアミナーゼの上昇や黄疸を認める。著明な肝腫大、腹痛、発熱、末梢血白血球数の増加 ALP や $\gamma$ -GTP の上昇を認めることが多い。通常は禁酒により改善するが、一部は禁酒後も肝腫大が持続し死亡する例もある。プ

ロトロンビン時間(PT)が 50%以下で著しい多核白血球増加をみる場合、重症型アルコール性肝炎(severe alcoholic hepatitis:SAH)と診断していた。1992 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、2004-2007 年の検討では 62.9%と著明に改善された。副腎皮質ホルモン、血漿交換(PE)、血液(濾過)透析(HD)、白血球(好中球)除去療法(GMA)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ている。消化管出血、感染症、腎不全、DICなどの合併症が予後に大きく関与しており、合併症を起こす前に治療介入を行うことが重要であることを報告してきたが、PE、GMA、ステロイド投与、HDなどの施行率は依然として低い。AHの診断基準や重症度判定基準が曖昧であることが、治療介入の遅れと施行率の低下に関与していると考えられる。

治療方針の確立のためには、予後を予測するための診断基準やスコアリングシステムが必要となる。年齢、末梢血白血球数(WBC)、血清総ビリルビン値(TB)、クレアチニン値(Cr)、PTなどを用いた予後予測式やスコアが各国で提案されているが、本邦では検証されていない。2004年度からのデータをもとに、本邦におけるAHの重症度スコア(アルコール医学生物学研究會編2011年度版:Japan Alcoholic Hepatitis Score, JAS)が作成された(表1)。しかし、治療指針の作成のためには、このスコアの有効性を確認する必要がある。

## B、方法

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1356施設に対して平成22年度(2010年4月～2011年3月)に入院したSAH患者についてアンケートを行った。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16-21年度(2004年4月～2010年3月)のデータと合わせて、JASの有用性の検証を行った。

また、平成20-22年度(2008年4月～2011年3月)の最近のデータにて、ステロイド、PE、GMAなどの治療効果について検討を行った。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 $\chi$ (カイ)二乗検定を用い、年齢や血液検査データなどはWilcoxon-Mann-Whitney exact 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。

平成20-22年度(2008年4月～2011年3月)の最近のデータにて、JASの有用性の検証を行った。Receiver-operating characteristic curve (ROC)を用いて、診断100日目の生存率の予測に最適なcut-off値を再度算定した。このスコアの有用性をGlasgowスコアと比較再検討した。

## C、結果

2004～2010年度全体185例の重症型アルコール性肝炎の内訳は、軽症10例で死亡例なし、中等症38例で死亡例5例(死亡率13%)、重症137例で死亡例66例(死亡率48%)であった(表2)。

最近のデータでは、2008-2010年度の123例(男:女/84:39)の重症AH症例においても、生存例は76例(男:女/52:18)で生存率は61.8%で、2004-2007年度と同様であった(図1)。死亡例で、TB(生存例11.3mg/dl;死亡例14.9)、Cr(生存例1.3mg/dl;死亡例2.1)、PT(INR)(生存例2.13;死亡例2.63)が高かった(表3)。死亡例で、消化管出血(生存例20%;死亡例43%)、腎不全(生存例33%;死亡例72%)、DIC(生存例11%;死亡例40%)の合併率が高かった(図2)。PE、GMA、ステロイド投与、HDの施行率はPE22%、GMA14%、ステロイド投与28%、透析15%と依然として低かった(図3)。ステロイド不応例が34例中13例と38%に認められた。白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 以上でGMA未施行群では、GMA施行群ならびに白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 未満の群より予後不良であった(図4)。ROCを用いた解析では、JASが $\text{cAUC}=0.731$ に対しGAHSは $\text{cAUC}=0.648$ と、重症度スコアと予後の相関はGAHSより強いと考えられた(図5)。Cut off値は、JASが10であり、本邦のデータでも原著通りCut off=9が確認できた。

## D、考察

重症AH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。2004年以降は、生存率が60%以上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。

全体185例の重症型アルコール性肝炎の内訳は、軽症10例で死亡例なし、中等症38例で死亡例5例（死亡率13%）、重症137例で死亡例66例（死亡率48%）であり、JASによるスコアと予後は相関していた。軽症の症例には死亡例は認めず、重症で死亡率が今までより高く、有用なスコアと考えられた。中等症にも死亡例を認め、スコアの付記にあるように、中等症では十分な経過観察が必要で、状況に応じて重症と同様の治療が必要と考えられた。

2008年から2010年度の123例（男：女/84：39）の重症AH症例においても、生存例は76例（男：女/52：18）で生存率は61.8%で、2004-2007年度と同様であった。死亡例で、JASの項目にあげたTB、Cr、PT(INR)が高く、死亡例で消化管出血、腎不全、DICの合併率が高かったことから、JASの因子は適切と考えられた。

また、PE、GMA、ステロイド投与、HDの施行率は、依然として低かった。白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 以上でGMA未施行群では、GMA施行群ならびに白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 未満の群より予後不良であった。病態に応じた各集学的治療の施行率を上げる必要がある。

ROCを用いた解析では、JASが $\text{cAUC}=0.731$ に対しGAHSは $\text{cAUC}=0.648$ と、重症度スコアと予後の相関はGAHSより強いと考えられた。Cut off値は、JASがCut off=10であり、GAHSではCut off=9が確認できた。JASで10点以上の症例は、重症であり、積極的な治療介入が必要である。8-9点の症例は10点以上に移行する可能性があり、注意深い経過観察が必要である。多くのSAHの予後判定式が総合点で予後を判定し、ステロイドの適応などを決めているが、ステロイドがすべての重症化の因子に有効なわけではない。実際、ステロイド不応例が38%に認め

られた。3点の項目がある場合は、Crなら透析、WBCならGMAなど、その障害に即した早期からの治療介入が望まれる。最近、Lille Modelを用いて副腎皮質ホルモン無効の重症AHに対する肝移植の条件が提案された。しかし、本邦ではまだ移植のハードルは高い。スコア化することで病態の把握がしやすく、3点の項目がある場合はその改善に向けた治療介入が必要で、白血球高値例ではGMA、PT延長例はPE、TB高値例はステロイドやPE、Cr高値例ではHDなど、障害に即した治療介入が早期から施行されることが推奨される。このスコアを用いた解析がさらに進んで、本邦での重症AHの治療指針、肝移植の適応基準に向けた論議の参考になることが期待される。

## E、結論

一部のアルコール性肝炎では、禁酒しても肝腫大などアルコール性肝炎の症状が持続するものもあり、肝性脳症、肺炎、急性腎不全、消化管出血などの合併症を伴う場合は予後不良である。消化管出血、感染症、腎不全、DICなどの合併症が予後に大きく関与しており、合併症を起こす前に治療介入を行うことが重要と思われた。合併症の罹患率に比して、PE、GMA、ステロイド投与、透析などの治療法の施行率は低かった。白血球数高値例においてGMAが有効である可能性がある。

アルコール性肝炎重症度（JAS）スコアで10点以上の症例は、重症アルコール性肝炎であり、積極的な治療介入が必要である。8-9点の症例は10点以上に移行する可能性があり、注意深い経過観察が必要である。3点の項目がある場合もその障害に即した早期からの治療介入が望まれる。治療指針を図6にまとめた。これらを用いてPE、GMA、ステロイド投与、透析などの施行率を上げ、その有効性についてさらなる検討が必要と考えられる。

## F、謝辞



これまでのアンケート調査にご協力いただいた、下記の医療機関に対して、心より謝意を表します。

愛知医科大学、飯塚病院、伊那中央病院、岩手医科大学、浦添総合病院、永寿総合病院、沖縄県立中部病院、小郡第一総合病院内科、長田病院、加古川医療センター、柏市立病院、鹿児島大学、京都第一赤十字病院、京都与謝の海病院、協立病院、霧島市立医師会医療センター、久留米大学、慶應義塾大学病院、高知大学、小山市民病院、埼玉医科大学、静岡徳洲会病院、下関病院、順天堂大学、昭和大学藤が丘病院、信州大学医学部、聖路加国際病院、千葉大学、中頭病院内科、帝京大学、遠軽厚生病院、東京医療センター、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、東京通信病院、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、都立広尾病院、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、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、広島赤十字原爆病院、福岡赤十字病院、福島医科大学、藤岡市国保鬼石病院、藤沢市民病院、前橋赤十字病院、松下記念病院、三重大学、山科病院、横須賀共済病院 (アイウエオ順)

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Horie Y. Granulocytapheresis and plasma exchange for severe alcoholic hepatitis. J Gastroenterol Hepatol. 2012 Suppl 2:99-103.

堀江義則、山岸由幸、海老沼浩利、日比紀文 本邦におけるアルコール性肝炎の重症度判定のための新しいスコア 肝臓 53: 429-431, 2012.

### 2. 学会発表

第48回日本肝臓学会総会 2012.6 金沢

本邦における重症型アルコール性肝炎の現状  
堀江義則<sup>1,2)</sup>、山岸由幸<sup>2)</sup>、海老沼浩利<sup>2)</sup>、日比紀文<sup>2)</sup>

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

第21回アルコールと健康研究会 2012.8 府中市

アルコール性肝炎の診断基準の見直しと重症度判定基準・治療指針の作成ならびにその有用性の検証 堀江義則<sup>1,2)</sup>、山岸由幸<sup>2)</sup>、日比紀文<sup>2)</sup>

1) 国際医療福祉大学 山王病院 消化器内科  
2) 慶應義塾大学病院消化器内科

平成24年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会 2012.9 札幌

シンポジウム：アルコール関連問題基本法の実現と今後の3学会の役割

アルコール関連疾患の現況～内科医学・内科診療の現況と法制定への期待

堀江義則

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

The 16th Congress of the International

Society for Biomedical Research on Alcoholism. Sapporo, Japan 2012.9

Granulocytes/Monocytes Apheresis Improves

Prognosis of Severe Alcoholic Hepatitis.

Yoshinori Horie\*, Yoshiyuki Yamagishi,

Hirotoishi Ebinuma, Toshifumi Hibi.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 : アルコール性肝炎重症度スコア

点数	1	2	3
WBC (/・1)	<10,000	10,000≤	20,000≤
Cr (mg/dl)	≤1.5	1.5<	3≤
PT (INR)	≤1.8	1.8<	2≤
TB (mg/dl)	<5	5≤	10≤
消化管出血 または DIC	(-)	(+)	
年齢 (歳)	<50	50≤	

軽症 7点以下

中等症 8-9点

重症 10点以上

(アルコール性肝障害診断基準：アルコール医学生物学研究会編 2011 度版)

(発表論文 2 より改変して引用)

表 2 : アルコール性肝炎の重症度スコアと予後の関係 (2004-2010 年)

	症例数	死亡例	死亡率
重症型アルコール性肝炎 (2004-2010)	185 例	71 例	38%
軽症アルコール性肝炎【6-7点】	10 例	0 例	0%
中等症アルコール性肝炎【8-9点】	38 例	5 例	13%
重症アルコール性肝炎【10点以上】	137 例	66 例	48%

表 3 : 血液検査所見と重症型アルコール性肝炎の予後の関係 (2008-2010 年)

Measurement	Survived (n=76)		Died (n=47)		P value
	mean±SD	median (min, max)	mean±SD	median (min, max)	
Age	47.5±13.2	50 (20, 77)	51.8±12.0	49 (26, 87)	0.068
Male gender, No (%)	52 (68.4)		32 (68.1)		1.0000
Hospital Days	43.9±36.6	33.5 (5, 230)	27.3±23.1	20 (1, 82)	0.006
RBC (x10 <sup>4</sup> / μL)	306±88	286 (143, 545)	277±75	277 (78, 464)	0.060
Hb (g/ dL)	10.4±2.7	10 (5.9, 17.2)	9.8±2.7	10.1 (3.1, 15.6)	0.222
PLT (x10 <sup>4</sup> / μL)	14.3±10.7	12.6 (0, 66)	11.9±5.9	11.3 (2.2, 30)	0.155
PT (INR)	2.13±1.17	1.89 (1.36, 9.63)	2.63±1.38	2.29 (1.5, 10)	0.037
WBC (x10 <sup>3</sup> / μL)	15.2±9.2	13.2 (2.7, 45.1)	16.1±8.4	14.5 (3.7, 43.9)	0.958
TB (mg/ dL)	11.3±8.6	8.3 (2, 33.7)	14.9±8.4	2.1 (0.5, 33.4)	0.022
Cr (mg/ dL)	1.3±1.3	0.9 (0, 9)	2.1±1.9	1.5 (0.3, 10)	0.013
JAS	10.1±2.1	10 (6, 15)	11.8±1.5	12 (8, 15)	0.00001

P values were by Wilcoxon-Mann-Whitney exact test.

\* P value was by Chi-square Test.

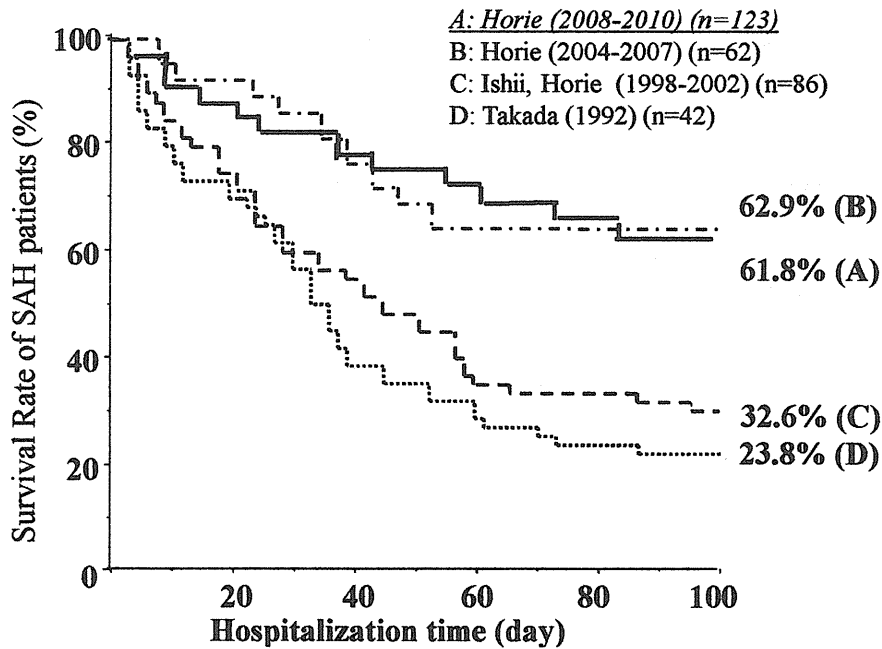


図1：重症型アルコール性肝炎の生存率

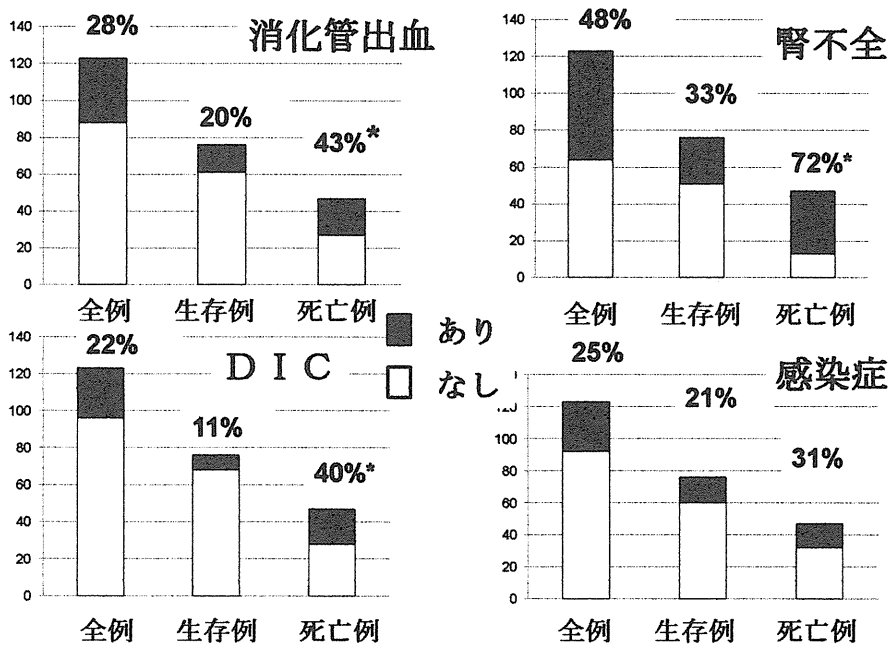


図2：重症アルコール性肝炎における合併症と予後の関係

\*P<0.05vs 生存例

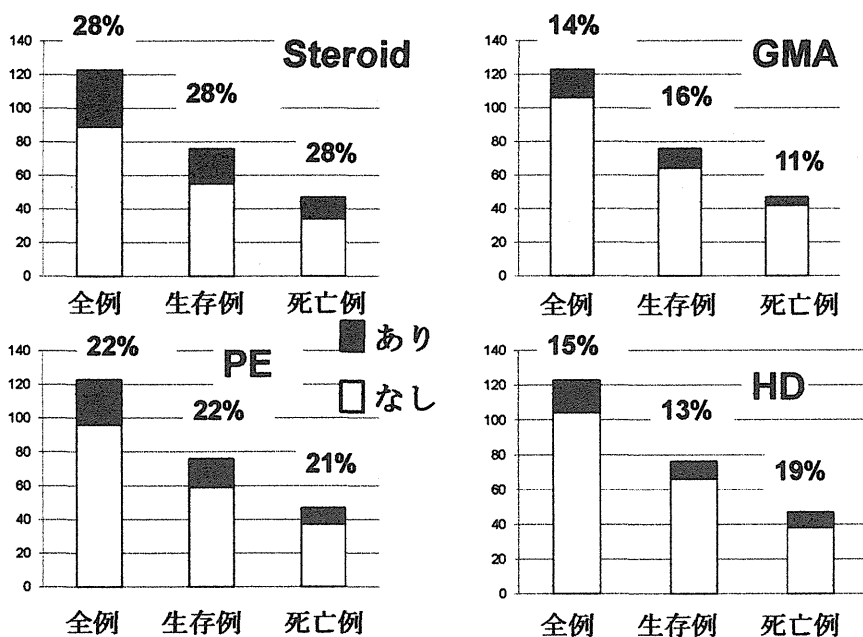


図3：重症アルコール性肝炎における各種治療法施行率と予後の関係

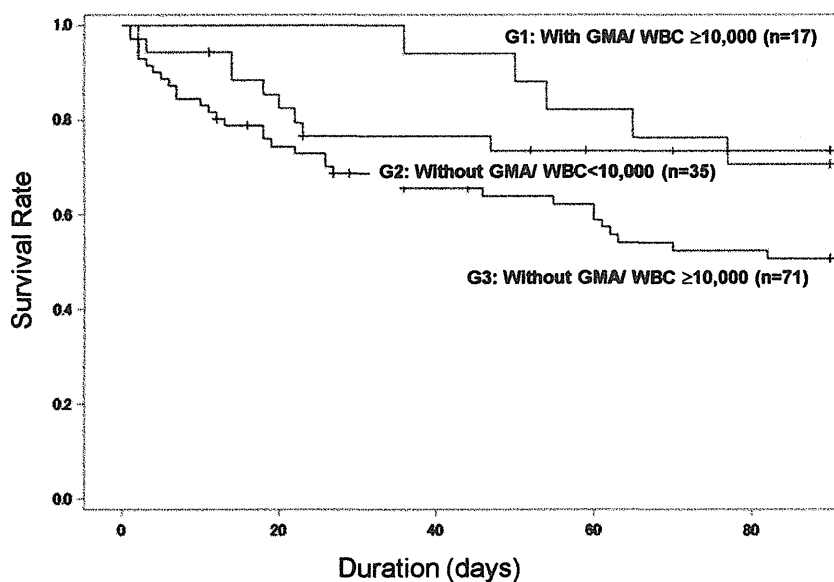


図4：SAHにおける白血球数と予後の関係

$P=0.2508$  (GI vs GII),  $P=0.0031$  (GI vs GIII),  $P=0.0230$  (GII vs GIII) by Log-rank exact test

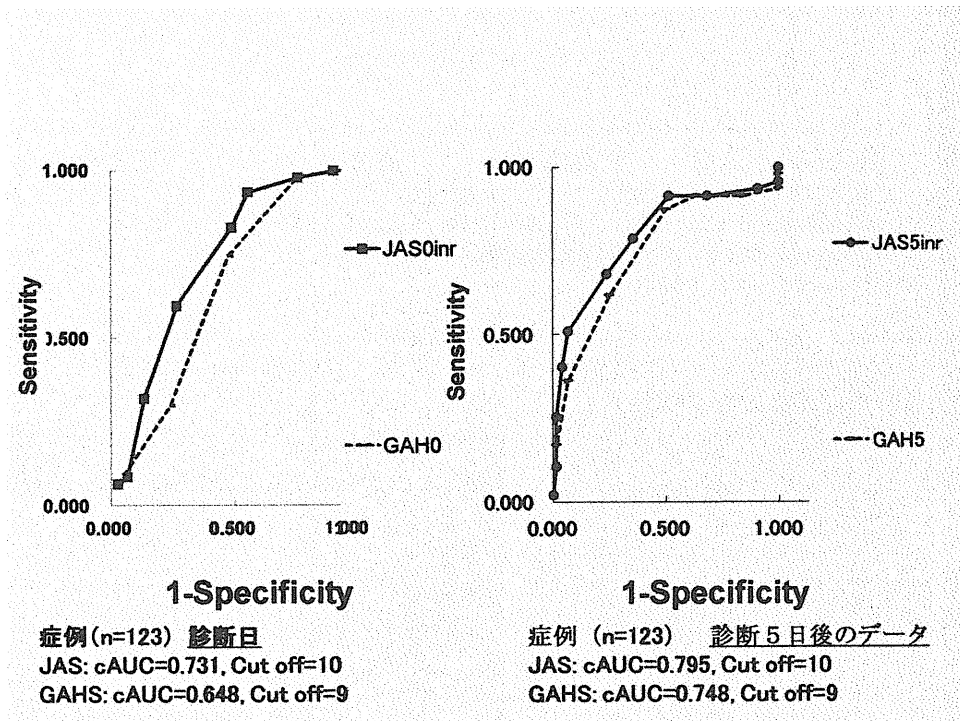


図5：日本アルコール性肝炎重症度スコア(JAS)と Glasgow Score (GAHS)による 予後予測の ROC 曲線と Cut off 値

左：診断時 (n=123) JAS: cAUC=0.731, Cut off=10

右：診断5日後 (n=123) JAS: cAUC=0.795, Cut off=10

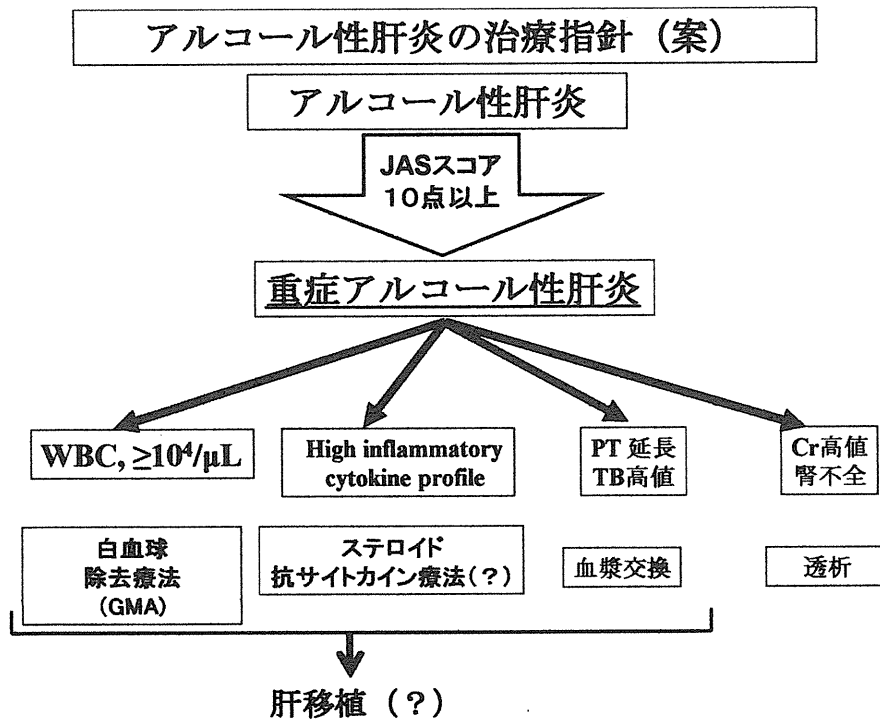


図6：アルコール性肝炎 (重症) の治療指針 (案)

## 別紙 4

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Horie Y	Granulocytapheresis and plasma exchange for severe alcoholic hepatitis.	J Gastroenterol Hepatol	Suppl 2	99-103	2012
堀江義則、山岸由幸、海老沼浩利、日比紀文	本邦におけるアルコール性肝炎の重症度判定のための新しいスコア	肝臓	53	429-431	2012

