

で飲酒した場合、アルコールが CYP2E1 で代謝されることになり、その際に生じるフリーラジカルにより NASH が発生する可能性が考えられる。今回、酸化ストレスのマーカーである HNE の免疫組織化学的染色により検討を行ったが、OLETF ラット E 群では、C 群に比べその染色性はより強いものであったが、このことは、少量のエタノール投与により酸化ストレスが引き起こされたことを示唆していると考えられた。

以上のことから、メタボリック症候群を有する人では、すでに脂肪肝である可能性は高く、たとえ 2 合以下の機会飲酒であっても NASH が発生する可能性が高いと考えられるが、BMI が 25 Kg/m<sup>2</sup> 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（平均飲酒量が 1 日 2 合以下で、2 日間以上の禁酒期間を有する、いわゆる機会飲酒程度の飲酒量）で行った検討では、すべての症例に禁酒により比較的速やかに血清 AST、ALT および  $\gamma$ GTP 値が正常化した。また、1 日 1 合程度を週 1、2 回の飲酒の再開により、血清 AST、ALT および  $\gamma$ GTP 値の再上昇が認められた。このように、BMI が 25 Kg/m<sup>2</sup> 以上の肥満者では、たとえ 1 合程度の機会飲酒であっても、飲酒により早期に肝機能異常きたすことを強く示唆していると考えられ、機会飲酒が NASH 発生の second hit になる得ることが強く示唆された。

「アルコール性および非アルコール性脂肪肝症例に関する全国調査」（2009—2010 年度の実態）を実施して得られた脂肪肝患者 191 例について、メタボリックシンドローム（高血圧、糖尿病、脂質異常症）に及ぼす飲酒の影響を多重ロジスティック回帰分析を行ったが、高血圧に対してはアルコール性脂肪肝が強く関連し、脂質異常症に対しては非アルコール性脂肪肝が強く関連していた。また、過飲酒、高齢、肥満の 3 因子が相乗的に作用して高血圧の合併率を高めていると考えられた。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 福山智基、白枝久和、齋藤隆、尾崎一晶、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.
- 2) 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.
- 3) 利國信行、福村 敦、林 伸彦、土島 睦、有沢富康、堤 幹宏: 生活習慣病に関するアルコール性脂肪肝と非アルコール性脂肪肝の比較検討. アルコールと医学生物学, 31: 83-86, 2012.
- 4) Toshikuni N, Fukumura A, Hayashi N, Nomura T, Tsuchishima M, Arisawa T, Tsutsumi M: Comparison of the relationships of alcoholic and nonalcoholic fatty liver with hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia. J Clin Biochem Nutr. 52: 82-88, 2013.

### 2. 学会発表

- 1) 福山智基、有沢富康、堤 幹宏: メタボリックシンドロームに及ぼす飲酒の影響. 第 45 回日本アルコール・薬物医学会（日本アルコール・薬物医学会雑誌, 45:89, 2010）
- 2) 福山智基、白枝久和、齋藤 隆、尾崎一晶、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. 第 30 回アルコール医学生物学研究学術集会
- 3) 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. 第 30 回アルコール医学生物学研究学術集会
- 4) 利國信行、福村 敦、林 伸彦、土島睦、有沢富康、堤 幹宏: 生活習慣病に関するアルコール性脂肪肝と非アルコール性脂肪肝の比較検討. 第 31 回アルコール医学生物学研究学術集会

5) 利國信行, 林 伸彦, 堤 幹宏: 臨床パラメータを用いた、アルコール性肝疾患と非アルコール性脂肪性肝疾患の判別法, 第16回日本肝臓学会大会

6) 利國信行, 林 伸彦, 福村 敦, 松江 泰弘, 湊 貴浩, 齊藤 隆, 土島 睦, 有沢富康, 堤 幹宏: 脂肪性肝疾患の成因と生活習慣病の関係における肥満の影響, 第32回アルコール医学生物学研究会学術集会

7) Nobuyuki Toshikuni, Atsushi Fukumura, Nobuhiko Hayashi, Mutsumi Tsuchishima, Tomiyasu Arisawa, Mikihiro Tsutsumi:

Comparison of the relationships of alcoholic and nonalcoholic fatty liver with lifestyle-related diseases, 2012 ISBRA World Congress

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

なし

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 22 年～平成 24 年総合研究報告書

アルコール性脂肪性肝障害のメタボリックシンドロームにおける役割に関する検討

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】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。【方法】[研究 1] 三重大学病院に通院中の動脈硬化 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。[研究 2] 問題飲酒者 101 例(平均年齢=55.5±12.1 歳、男/女=94/7 例)において、断酒開始後の上記の変化につき検討。【成績】[研究 1] 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。[研究 2] 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、肝脂肪化・血圧・中性脂肪値・尿酸値・血糖値・HOMA-IR・フェリチン値は有意に改善した。【結論】メタボリックシンドロームや動脈硬化進展に飲酒が負の影響を及ぼしている可能性が示唆された。飲酒に伴う健康障害として、肝臓疾患や依存症の観点に加え、今後は肥満に伴うメタボリックシンドロームや動脈硬化の観点からのアプローチも重要と考えられた。

A. 研究目的

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患や依存症の観点のみに注目されるきらいがあったが、現在の飽食の時代にあっ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性疾患に及ぼす飲酒の功罪も重要な問題と考える。しかし、これに関する本邦での検討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困難な状況にある。

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。

しかし、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。

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し、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[研究 1])。更には、問題飲酒者における断酒後のこれらの変化につき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」との共同研究を行った(prospective study[研究 2])。

## B. 研究方法

[研究 1] 対象: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: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/女=94(93.1%)/7 例]。方法:上記患者において断酒開始後経時的に、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、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を施行、断酒によるこれらの変化につき検討した(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、個人情報の取り扱いを厳格にすることを確認した上で書面にて同意を取得した。なお、本研究ではヒトゲノム、遺伝子情報は取り扱わない。

## C. 研究結果

### [研究 1]

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 97/103/107/118/103cm<sup>2</sup> 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(116/131/132/150/123mg/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≥100cm<sup>2</sup>、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(IMT)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(44.9/63.1/54.4/64.7/108.1IU/l)に加え、尿酸値(5.77/5.96/6.26/6.25/6.38mg/dl)や血清フ

フェリチン値(166/175/218/234/409mg/dl)も飲酒量の増加に従い有意に増加していた。

#### [研究 2]

入院直前の平均飲酒量は  $145 \pm 70$ g/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  $21.8 \pm 2.9$  で、BMIが25を越える肥満者を14例(13.8%)に認めた。糖尿病/高血圧症/脂質代謝異常症/高尿酸血症/虚血性心疾患/脳血管障害の合併を高率(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( $\text{HOMA-IR} \geq 2.5$ )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  $\text{liver/spleen ratio}$  が平均  $1.12 \pm 0.18$  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ヵ月後)、79例(2ヵ月後)、67例(3ヵ月後)、48例(6ヵ月後)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、血圧は断酒6ヶ月にて有意に改善した( $134/80 \rightarrow 122/73$ mmHg)。血液検査所見では肝機能検査値の改善に加え、中性脂肪値( $162 \pm 135 \rightarrow 124 \pm 54$ mg/dl)、尿酸値( $6.23 \pm 1.87 \rightarrow 5.29 \pm 1.11$ mg/dl)、血糖値  $137 \pm 61 \rightarrow 114 \pm 44$ mg/dl)に各々有意な改善を認めた。更に  $\text{HOMA-IR}$ ( $4.72 \pm 6.38 \rightarrow 2.60 \pm 2.34$ )や血清フェリチン値( $343 \pm 623 \rightarrow 114 \pm 106$ ng/ml)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 [ $\text{liver/spleen ratio}$ :  $1.12 \pm 0.18(0\text{M}) \rightarrow 1.22 \pm 0.11(3\text{M}) \rightarrow 1.23 \pm 0.14(6\text{M})$ ]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。

#### D. 考察

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(Jカーブ)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

り飲酒スタイルや体内での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。更にこれら研究の多くは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、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し、まず動脈硬化 *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*)[研究 1]。その結果、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量が許容される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。

[研究 2]は多量飲酒者といった特異集団を対象とした検討ではあるが、断酒によって多くのメタボリック因子の改善効果が示され、飲酒による負の作用が一層強調されたと考える。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たが、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をみるまでには至らず、そのためにはより長期の観察期間が必要なのかもしれない。本研究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。

上記の2つの研究において、共に有意な因子として血清フェリチン値が関与したことは興味深い。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繫を理解する上で大きな手がかりになる可能性がある。

飲酒習慣指導に関しては、肥満に伴うメタボリックシンドロームや動脈硬化進展の観点からのアプローチも重要であり、各個人の全身的な健康状況等を踏まえた上での対応が求められる。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- 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. Hepatology Res 2010; 40: 1188-94.
- Fujita N, Takei Y. Alcohol consumption and metabolic syndrome. Hepatology Res 2011; 41: 287-95.
- Fujita N, Takei Y. Iron overload in nonalcoholic steatohepatitis. Advances in Clin Chem 2011; 55: 105-32.
- 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.
- Iwasa M, Mifuji-Moroka R, Hara N, Ishidome M, Iwata K, Sugimoto R, Tanaka H, Fujita N, Kobayashi Y, Takei Y. Visceral fat volume predicts new-onset type 2 diabetes in patients with chronic hepatitis C. Diabetes Res Clin Pract 2011; 94: 468-70.
- Sugimoto K, Takei Y. Clinicopathological features of non-alcoholic fatty liver disease. Hepatology Res 2011; 41: 911-20.
- Miyachi H, Kobayashi Y, Reija B, Zaiter YE, Fujita N, Iwasa M, Gabazza EC, Takei Y. Effect of suppressor of cytokine signaling (SOCS) on hepcidin production in HCV replicon cells. Hepatology Res 2011; 41: 364-74.
- Gil-Bernabe P, Boveda-Ruiz D, D'Alessandro-Gabazza C, Toda M, Miyake Y, Mifuji-Moroka R, Iwasa M, Merser J, Gabazza EC, Takei Y. Atherosclerosis amelioration by moderate alcohol consumption is associated with increased circulating levels of stromal cell-derived factor-1. Circ J 2011; 75: 2269-79.
- 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: 10-8.
- 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 brains of cirrhotic patients: voxel-based analysis of MRI. Metabolic Brain Disease 2012; 27: 551-7.
- 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.
- 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.
- 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.
- 藤田尚己、竹井謙之. 赤ワインの効用. 日本医師会雑誌 2011; 140: 1854.
- 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. 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 2011; 30: 91-9.

○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: 42-8.

○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: 528-30.

○藤田尚己、竹井謙之. アルコール性肝障害. 臨床と研究 2013; 90: 176-82.

○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: 111-9.

## 2. 学会発表

○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.

○Fujita N, Itoh M, Takei Y. Influence of alcohol consumption on atherosclerosis in the hospitalized-based population. 2010 ISBRA World Congress (Paris) 2010.

○Fujita N, Yamazoe N, Moroka R, Kobayashi Y, Iwasa M, Takei Y. Hepatic oxidative DNA damage in patients with alcoholic liver disease. 6th International Symposium on ALPD and Cirrhosis (Fukuoka) 2011.

○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. (Barcelona) 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、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.

○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.

○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.

○藤田尚己、坂保寛、竹井謙之. アルコール性脂肪肝およびメタボリック症候群関連疾患に及ぼす飲酒の影響 (ワークショップ). 第39回日本肝臓学会西部会 2011.

○藤田尚己、竹井謙之. アルコール性脂肪肝およびメタボリック症候群関連因子に及ぼす飲酒の功罪-断酒による prospective study-. 第46回日本アルコール・薬物医学会 2011.

○藤田尚己、草川聡子、野尻圭一郎、田中淳一朗、宮地洋英、杉本龍亮、諸岡留美、田中秀明、山本憲彦、杉本和史、小林由直、岩佐元雄、白木克哉、竹井謙之. アルコール起因性肝細胞癌の臨床的特徴 (ワークショップ). 第47回日本肝癌研究会 2011.

○藤田尚己, 山添尚久, 宮地洋英, 杉本龍亮, 諸岡留美, 田中秀明, 岩佐元雄, 小林由直, 竹井謙之. 肝脂肪化の病態に及ぼす影響-NASH vs アルコール性肝障害-. 第 97 回日本消化器病学会総会 2011.

○藤田尚己, 岩佐元雄, 伊藤正明, 竹井謙之. 動脈硬化ハイリスク患者における肝障害の原因とその臨床的意義. 第1回肥満と消化器疾患研究会 2011.

○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. 第31回アルコール医学生物学研究会学術集会 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, 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, 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



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）研究総合報告書

アルコール性肝炎の実態とアルコール性肝障害治療における免疫学的アプローチに関する研究

分担研究者 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】**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。AH の重症度スコアの作成が必要と考えられる。

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。

**【方法】**今回、日本消化器病学会認定、関連施設への 2004~2010 年度のアナログ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た。本研究でのデータをもとに、アルコール性肝炎の重症度をスコア(Japan Alcoholic Hepatitis Score, JAS)と治療指針を作成した。JAS の有用性を確認した。

また、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】**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  $10,000/\text{mm}^3$  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。

ROC を用いた解析では、2004-2009 年度のデータ 141 例で JAS が  $\text{cAUC}=0.711$  に対し GAHS は  $\text{cAUC}=0.610$  と、重症度スコアと予後の相関は Glasgow スコアと同等ないし若干相関が強いと考えられた。Cut off 値は、JAS が Cut off=10 であり、10 点以上を重症とし、アルコール性肝炎の重症度スコアを作成した。2008~2010 年度の症例では JAS が  $\text{cAUC}=0.731$  に対し Glasgow スコア(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。

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。

**【考察】**2004 年度からの本研究におけるデータをもとに、本邦における AH の重症度スコア(JAS)

を作成し、2008年度からのデータで、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。

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、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。

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

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2008-2010年度(2008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、2004-2006年度(2004年4月~2007年3月)のデータと合わせて、JASの有効性の検証を行った。

また、2008-2010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。

また、われわれの提案した死亡予測式： 死亡率 (%) =  $150 - 1.81 \times \%PT - 0.168 \times RBC (/mm^3) + 0.001 \times WBC (/mm^3)$ 、Glasgow スコア (年齢、WBC、TB、尿素値、PT-INR をスコア化)、AIBIC (Age, Billirubin, INR, Cr) スコア、Model for End-stage Liver Disease score (MELD) スコアにおいて、2 つ以上のスコアまたは式に用いられている、年齢、WBC、TB、Cr、PT の 5 項目に加え、今回の検討で合併症として予後と相関があった消化管出血または DIC の合併の有無を合わせた 6 つの因子を用いて、2004 年度から 2009 年度の本研究でのデータをもとに AH の重症度をスコア化した (表 1)。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 値を算定した。このスコアの有用性を Glasgow スコアと比較検討した。2008-2010 年度 (2008 年 4 月～2011 年 3 月) の最近のデータにても、JAS の有用性の検証を行った。

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

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 PE 22%、GMA 14%、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  $10,000/mm^3$  以上で GMA 未施行群では、GMA 施行群ならびに白血球数  $10,000/mm^3$  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、2004-2009 年度のデータ 141 例では JAS が  $cAUC=0.711$  に対し GAHS は  $cAUC=0.610$ 、集学的な治療 (副腎皮質ホルモン、PE、HD、GMA) が施行されてない 68 例でも、JAS が  $cAUC=0.694$ 、GAHS が  $cAUC=0.618$  と、重症度スコアと予後の相関は Glasgow スコアと同等ないし若干相関が強いと考えられた (図 5)。Cut off 値は、141 例全体でも、集学的な治療が施行されてない例でも、JAS が Cut off=10 であり、10 点以上を重症とした。GAHS は、本邦のデータでも原著通り Cut off=9 が確認できた。

集学的な治療がない群 68 例のうち、JAS で重症と判定された 10 点以上の 42 例中 22 例が死亡し、GAHS の重症 (9 点以上) は 35 例中 16 例が死亡と死亡率は同様の傾向にあったが、重症と判定される割合が高く感受性は高いと考えられる。治療ありの群 73 例でも、JAS で重症と判定される例が 73 例中 59 例 81% で、GAHS の 73 例中 50 例 68% より多く、特異性も高いと考えられる。重症と判定され治療を受けた群での死亡率に差はなかった。両者とも Cut off と

3点以上離れた、7点以下 (GAHSは6点以下) での死亡例はいなかった。重症ではないJASで9点以下 (GAHSは8点以下) の治療なし群での死亡例は、JASで3人に対しGAHSでは9人で、この点からも特異性も高いと考えられる。

2008-2010年度のデータでは、JASがcAUC=0.731に対し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(図6)。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。

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だのに対し、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

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/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。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。

2008-2010年度のデータのROCを用いた解析では、JASがcAUC=0.731に対し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。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。

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(RAMP1)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7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。

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

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

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.

Horie Y, Yamagishi Y, Ebinuma H, Hibi T. Therapeutic strategies for severe alcoholic hepatitis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011; 35, 738-744.

堀江義則、山岸由幸、海老沼浩利、日比紀文 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 アルコールと医学生物学 (東洋書店、東京) 30; 42-45, 2011.

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<sup>1, 2)</sup>, 堀江 義則<sup>1, 2)</sup>, 足立 雅之<sup>1)</sup>, 吉田 英雄<sup>1)</sup>, 日比 紀文<sup>2)</sup>

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<sup>1, 2)</sup>、山岸由幸<sup>2)</sup>、足立雅之<sup>1)</sup>、吉田英雄<sup>1)</sup>、海老沼浩利<sup>2)</sup>、斎藤英胤<sup>2)</sup>、加藤眞三<sup>2)</sup>、石井裕正<sup>2)</sup>、日比紀文<sup>2)</sup>

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, Ebinuma 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<sup>1, 2)</sup>、山岸由幸<sup>2)</sup>、日比紀文<sup>2)</sup> 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<sup>1, 2)</sup>、山岸由幸<sup>2)</sup>、海老沼浩利<sup>2)</sup>、石井裕正<sup>2)</sup>、日比紀文<sup>2)</sup> 永寿総合病院 消化器科<sup>1)</sup>、慶應義塾大学医学部消化器内科<sup>2)</sup>

第46回日本肝臓研究会 (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<sup>1, 2)</sup>、山岸由幸<sup>2)</sup>、日比紀文<sup>2)</sup> 永寿総合病院 消化器科<sup>1)</sup>、慶應義塾大学医学部消化器内科<sup>2)</sup>

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

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

第 30 回日本アルコール医学生物学会 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<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) 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<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 97 回日本消化器病学会総会 2011.5 東京  
ワークショップ 7: Steatohepatitis (脂肪肝炎) の病態～その多様性と同源性～  
重症型アルコール性肝炎に対する白血球除去

療法の効果についての検討

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 47 回日本肝臓学会総会 2011.6 東京  
重症型アルコール性肝炎の現診断基準の問題点と改訂案について

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 47 回日本肝癌研究会 2011.7 東静岡  
ワークショップ 1: 非B非C型肝炎細胞癌 わが国におけるアルコール性肝細胞癌の実態と特徴

アルコール性肝細胞癌における生活習慣病の影響についての検討

堀江義則<sup>1,3)</sup>、橋本悦子<sup>2)</sup>、谷合麻紀子<sup>2)</sup>、徳重克年<sup>2)</sup>、山岸由幸<sup>3)</sup>、海老沼浩利<sup>3)</sup>、日比紀文<sup>3)</sup>

1) 国際医療福祉大学 山王病院 2) 東京女子医科大学 消化器内科 3) 慶應義塾大学医学部消化器内科

平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会 2011.10 名古屋

アルコール関連問題基本法 (仮称) 制定～わが国の現状及び必要性並びに制定手順～ 内科診療とアルコール医療および法制定の必要性  
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 6th International Symposium on Alcoholic Liver and Pancreatic Diseases and Cirrhosis (ISALPD/C) 2011.10 Fukuoka

Granulocytapheresis and Plasma Exchange for Severe Alcoholic Hepatitis

Yoshinori Horie\*, Yoshiyuki Yamagishi, Hirotoishi Ebinuma, and Toshifumi Hibi.

\*International University of Health and Welfare, Sanno Hospital, Tokyo, 107-0052, Japan Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, Tokyo 160-8582, Japan

第 39 回日本肝臓学会西部会 2011. 12 岡山  
ワークショップアルコール性肝疾患の病態と  
対策

わが国における重症型アルコール性肝炎の現  
状とその治療・対策についての検討

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) 慶應義塾大学医学部消化器内科

第 39 回日本肝臓学会西部会 2011. 12 岡山  
重症型アルコール性肝炎に対する集学的治療  
と転帰、およびその後の経過についての検討  
梅田瑠美子、山岸由幸、海老沼浩利、中本伸宏、  
楳柏松、碓井真吾、堀江義則、斎藤英胤、加藤  
眞三、日比紀文

慶應義塾大学医学部消化器内科

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.

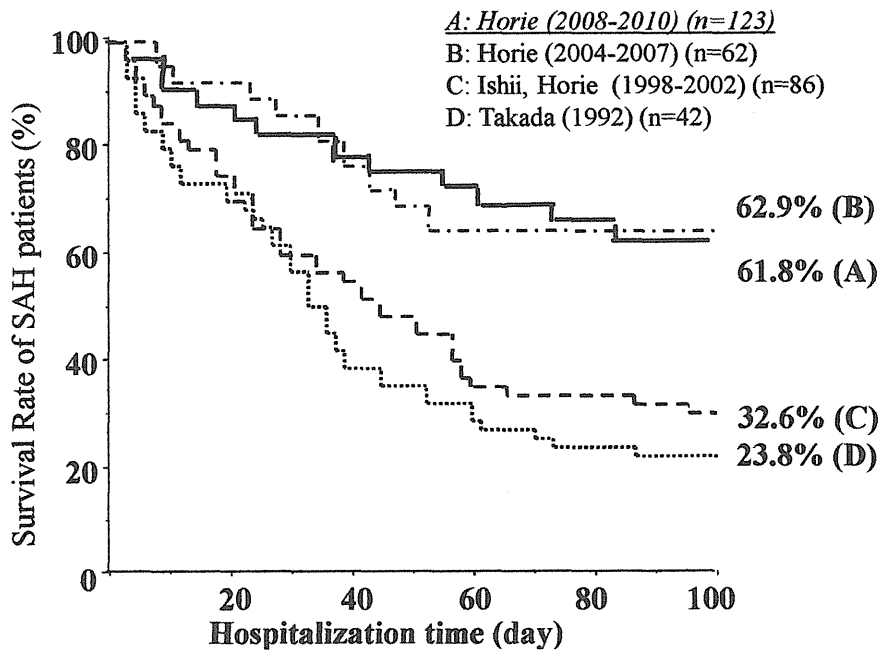


図1：重症型アルコール性肝炎の生存率

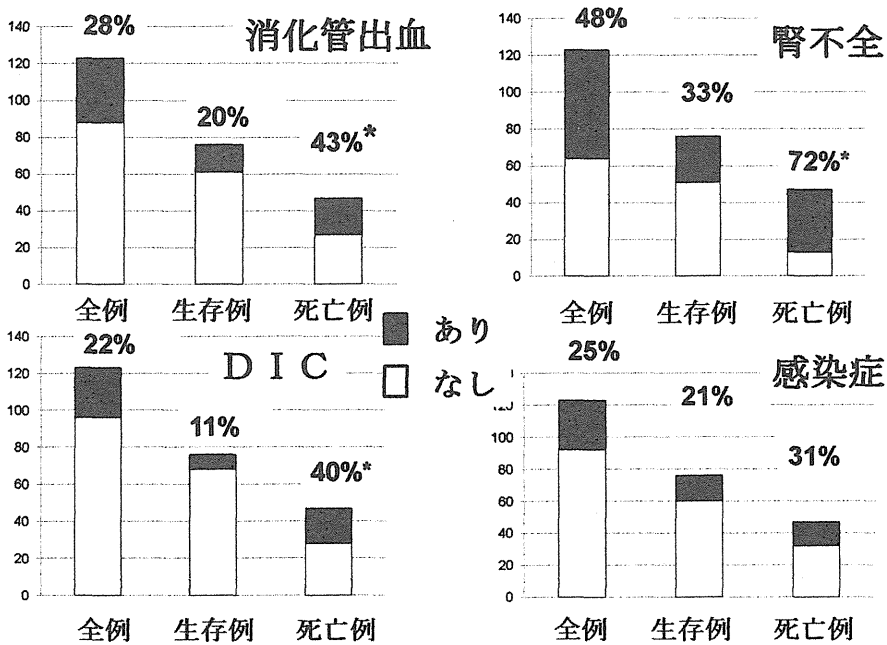


図2：重症アルコール性肝炎における合併症と予後の関係

\*P<0.05vs 生存例

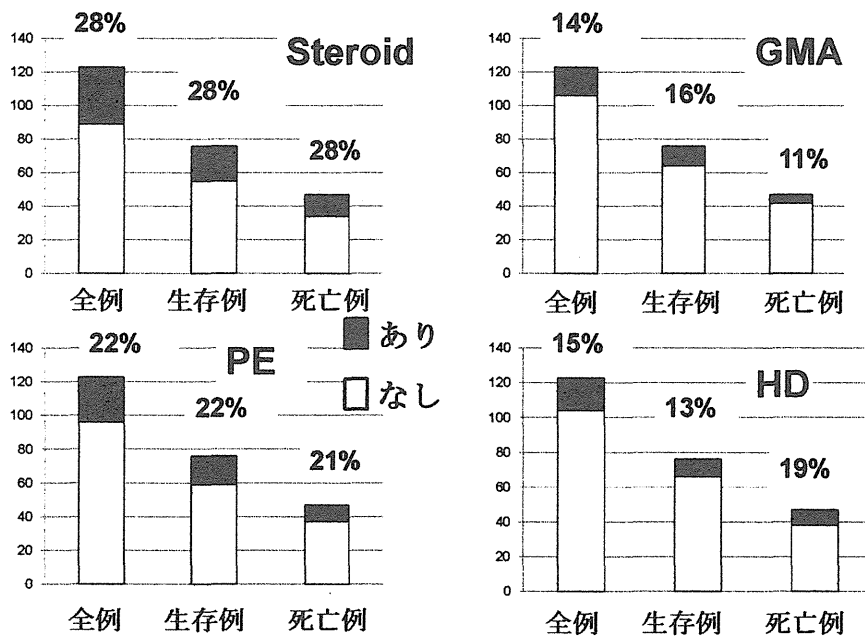


図3：重症アルコール性肝炎における各種治療法施行率と予後の関係

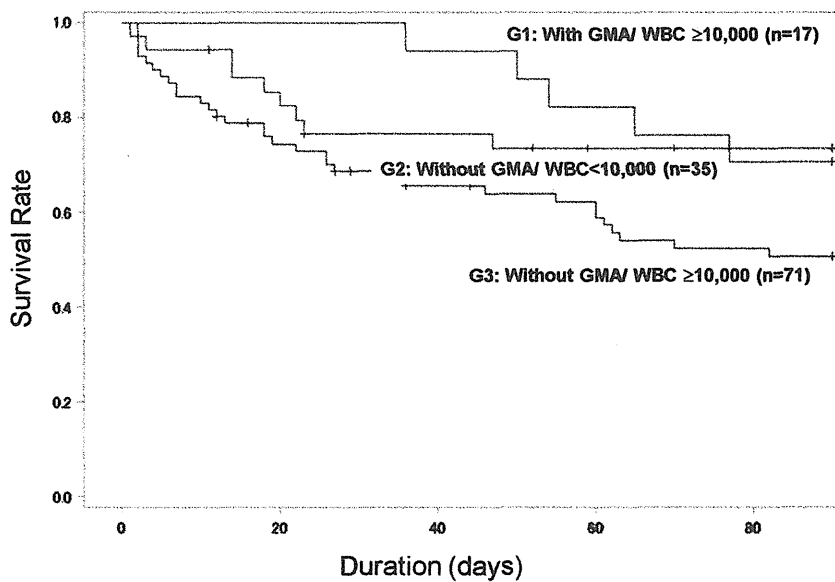


図4：SAHにおける白血球数と予後の関係

$P=0.2508$  (G1 vs G2),  $P=0.0031$  (G1 vs G3),  $P=0.0230$  (G2 vs G3) by Log-rank exact test

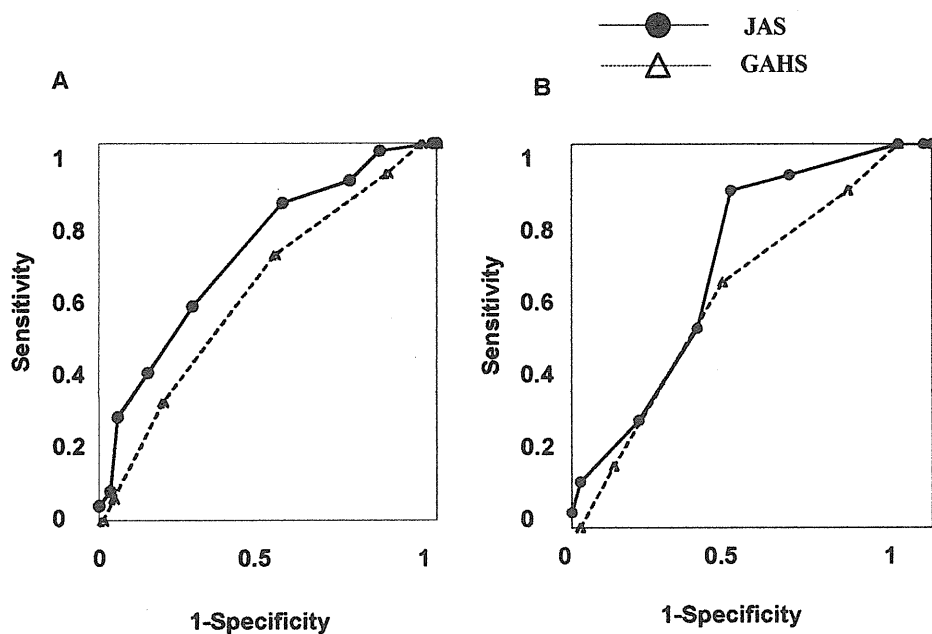


図5：日本アルコール性肝炎重症度スコア(JAS)と Glasgow Score (GAHS)による 予後予測の ROC 曲線と Cut-off 値

左：全体 141 例

JAS が cAUC=0.711 に対し GAHS は cAUC=0.610

右：集学的な治療（副腎皮質ホルモン、PE、HD、GMA）が施行されていない 68 例

JAS が cAUC=0.694、GAHS が cAUC=0.618

Cut-off 値はともに、JAS が 10、GAHS が 9