

Hospital, Akita University Hospital, Yamagata University Hospital, Fukushima Medical University Hospital, Gunma University Hospital, Saitama Medical University Hospital, Saitama City Hospital, Saitama Shakai Hoken Hospital, Aikawa Naika Hospital, Koga Red Cross Hospital, Chiba University Hospital, Kohnodai Hospital, National Center for Global Health and Medicine, Kameda Medical Center, Showa University Hospital, Kashiwa City Hospital, Hachioji Syokaki Hospital, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, Tokyo Hospital, Showa General Hospital, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Toshiba Hospital, JR Tokyo General Hospital, Kyorin University Hospital, National Cancer Center Hospital, Tokyo Kosei Nenkin Hospital, Nippon Medical School Hospital, Toho University Omori Medical Center, EIJU General Hospital, Tokyo Medical and Dental University Hospital Faculty of Medicine, Tamanambu Hospital, Yokohama City University Hospital, Teikyo University Mizonokuchi Hospital, National Hospital Organization Sagami National Hospital, Kanto Rosai Hospital, Saiseikai Yokohamashi Nanbu Hospital, St Marianna University School of Medicine, Nippon Medical University Muasi Kosugi Hospital, Yokohama General Hospital, Fujisawa Shounandai Hospital, Showa University Fujigaoka Hospital, Yokosuka Kyosai Hospital, Niigata Prefecture Yoshida Hospital, Niigata University Medical and Dental Hospital, Niigata Medical Center Hospital, Prefecture Nagano Kiso Hospital, Yodakubo Hospital, University of Yamanashi Hospital, Aichi Saiseikai Hospital, Tokoname Municipal Hospital, Mie University Hospital, Aichi Medical University Hospital, Hamamatsu University of School of Medicine, University Hospital, IUHW Atami Hospital, Kikugawa General Hospital, Kyoto Prefectural Yosanoumi Hospital, National Hospital Organization Kyoto Medical Center, Aiseikai Yamashina Hospital, Japan Post Kyoto Teishin Hospital, Mitsubishi Kyoto Hospital, Osaka University Hospital, Iseikai Hospital, Kinki University Hospital, Osaka Rosai Hospital, Osaka Police Hospital, Osaka City University Hospital, National Hospital Organization Osaka

Minami Medical Center, Matsushita Memorial Hospital, Kansai Medical University Takii Hospital, Kobe Asahi Hospital, Kinki Central Hospital of Mutual Aid Association of Public School Teachers, Ono Municipal Hospital, The Hospital of Hyogo College of Medicine, Okayama Saiseikai General Hospital, Kurashiki Central Hospital, Kawasaki Medical School Hospital, The Sakakibara Heart Institute of Okayama, Hiroshima University Hospital, Tokushima University Hospital, Tottori University Hospital, Shimane University Hospital, Matsue Seikyo General Hospital, Ehime University Hospital, Kubo Hospital, Kochi Health Sciences Center, Fukuoka University Hospital, Kurume University Hospital, Japanese Red Cross Fukuoka Hospital, Shinkoga Hospital, Nagasaki University Hospital, Mitsubishi Nagasaki Hospital, Kamigoto Hospital, Nagasaki Municipal Medical Center, Saga University Hospital, Oita University Hospital, Arita GI Hospital, Kumamoto University Hospital, University of Miyazaki Hospital, Kagoshima University Medical and Dental University, Kimotsuki-gun Medical Associated Hospital, Kagoshima City Hospital, Kirishima Medical Center, Heart Life Hospital, Juntendo University Hospital, Japan Self Defense Forces Hanshin Hospital, Yokote Municipal Hospital, Kawasaki City Tama Hospital, Saiseikai Kawaguchi General Hospital, Tokyo Women's Medical University Hospital, Nihon University Itabashi Hospital, and Saitama Cooperative Hospital

SUPPORTING INFORMATION

ADDITIONAL SUPPORTING INFORMATION may be found in the online version of this article at the publisher's website:

Table S1 Characteristic features among the five age-dependent groups of patients with cryptogenic hepatocellular carcinoma (HCC).

Table S2 Comparison between cryptogenic hepatocellular carcinoma (HCC) without obesity and diabetes mellitus (DM) and those with obesity and/or DM.

<原 著>

アルコール性肝炎重症度スコアの有用性の検証と 治療介入による予後への影響についての検討

堀江 義則^{1,2)*} 山岸 由幸²⁾ 海老沼浩利²⁾ 金井 隆典²⁾

要旨：アルコール性肝炎のうち、重症度スコア (Japan Alcoholic Hepatitis Score, JAS) で中等症・重症例では、禁酒しても肝腫大が持続する例があり予後不良である。2011 年度の中等症・重症アルコール性肝炎の全国調査を行い、中等症 26 例 (死亡 4 例：死亡率 15%)、重症 33 例 (死亡 17 例：52%) の報告があった。JAS と MELD スコアに相関を認めた。重症の死亡例で Cr, PT (INR) が高く、消化管出血、腎不全、DIC の合併率が高かった。各治療法の施行率は血漿交換 12%、顆粒球吸着療法 (GMA) 21%、ステロイド投与 33%、透析 21% と低かったが、生存例の GMA 施行率は 38% と有意に高かった。ステロイド不応例が 11 例中 5 例に認められた。白血球数 10,000/ μ l 以上で GMA 未施行群の死亡率は 55% (11/20) に対し、GMA 施行群では 14% (1/7) と低い傾向にあった。JAS で重症の場合、また中等症でも MELD スコア 18 以上の場合やスコアで 3 点の項目がある場合などは、合併症が出現する前の早期から、禁酒、肝底護剤投与以外の集学的治療による介入を考慮する必要がある。

索引用語： アルコール性肝炎 スコア 副腎皮質ホルモン 顆粒球吸着療法
白血球除去療法

はじめに

アルコール性肝炎においては、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、黄疸、著明な肝腫大、腹痛、発熱、末梢血白血球数の増加 ALP や γ -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^{1)~4)}。高田班の診断基準では、アルコール性肝炎の中で禁酒後も肝腫大が持続し、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と診断してきた¹⁾。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%、2008-2010 年の検討では 61.8% と著明に改善された^{3,4)}。副腎皮質ホルモン、血漿交換 (plasma exchange : PE)、血液 (濾過) 透析 (haemodialysis : HD)、顆粒球吸着療

法 (granulocytes/monocytes apheresis : GMA) や白血球除去療法 (leukocytapheresis : CAP) などの集学的治療の施行率の上昇が、生存率の改善に関与していることが推察されている。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。しかし、PE、GMA、CAP、ステロイド投与、HD などの施行率は依然として低い。アルコール性肝炎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。

集学的治療を含めた早期介入の指針を確立するためには、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かった。そのため 2011 年にわれわれは、本邦におけるアルコール性肝炎の重症度スコア (Japan Alcoholic Hepatitis Score, JAS) を提案した (Table 1)³⁾。このスコアは、2011 年度にアルコール性肝障害診断基準の見直しが行われた中で、ア

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

*Corresponding author: yshorie@iuhw.ac.jp

<受付日2013年8月28日><採択日2013年11月4日>

Table 1 Japan Alcoholic Hepatitis Score

Score	1	2	3
WBC (μ l)	<10,000	10,000 \leq	20,000 \leq
Cr (mg/dl)	\leq 1.5	1.5<	3 \leq
PT (INR)	\leq 1.8	1.8<	2 \leq
TB (mg/dl)	<5	5 \leq	10 \leq
GI bleeding or DIC	(-)	(+)	
Age (y/o)	<50	50 \leq	

Mild: 7 and less, Moderate: 8-9, Severe: 10 and greater

Table 2 Survival and mortality rates of patients with alcoholic hepatitis

	No.	Dead (Mortality)
Mild (7 and less)	No report of death in 147 hospitals	
Moderate (8-9)	26	4 (15%)
Severe (10 and greater)	33	17 (52%)*

*P<0.05 v.s. Moderate

アルコール性肝炎の診断基準の付記に取り入れられた(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 年度版)⁶⁾。しかし、重症ならびに中等度アルコール性肝炎に対する集学的治療を含めた早期介入の指針を確立するためには、このスコアの有効性を新たな症例にて検証する必要がある。

1. 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 23 年度 (2011 年 4 月~2012 年 3 月) に入院した重症ならびに中等症アルコール性肝炎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)の調査を実施し、MELD スコアとも比較し、JAS の有用性の検証を行った。今回の JAS による重症ならびに中等症の診断は、入院加療を開始した時点でのスコアで分類した。また、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 χ (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。生存曲線については、Log-rank 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。

本研究は、国際医療福祉大学ならびに慶應義塾大学医学部の倫理委員会の許可を得て実施し、個人情報保護に十分配慮してデータの抽出、解析を行った。

2. 結 果

中等症 26 例のうち死亡例 4 例、重症 33 例のうち死亡例 17 例であった (Table 2, Fig. 1)。軽症例での死亡例も調査したが、回答のあった 147 施設では認めなかった。中等症例では、死亡例で女性の比率がやや高い傾

向にあり (P<0.1)、消化管出血 (生存例 9% ; 死亡例 50%) の合併率もやや高い傾向にあった (P<0.1) (Table 3)。中等症アルコール性肝炎死亡例のうち、3 例は入院 5 日後に重症に移行しており、このうち 2 例は肝不全、5 日後にはまだ重症には移行していない例と合わせ 2 例は消化管出血で死亡している。この 4 例は、PE、GMA、CAP、ステロイド投与は受けていない。一方で、5 日後に重症に移行し、ステロイドを投与された 1 例は救命されている。他の 21 例中 10 例は集学的治療なしに 5 日後には軽症に移行し、5 日後に中等症のままの 11 例中 3 例は PE、GMA、ステロイド投与など集学的治療を受け軽快し、他の 8 例は集学的治療なしに軽快している。

MELD スコアとの相関では、中等症に比して重症で MELD スコアが高く、2 つのスコアは相関を示した (Fig. 2-A)。重症例では死亡例で MELD スコアが高かったが、中等症では、生存例で MELD スコア高値例が多く、MELD スコアと予後の相関はなかった。治療介入と予後の関係について、MELD スコアと JAS の有用性を検討するため、集学的治療の未施行例 (Fig. 2-B) と施行例 (Fig. 2-C) に分けて検討したところ、未施行例においては、重症の死亡例で MELD スコアが高かったが、中等症では MELD スコアと予後の相関はなかった。未施行例において、MELD スコア 18 以上の死亡率は 40% (10/25)、18 未満の死亡率は 7% (1/14) であり、一方 JAS 10 点以上の重症例の死亡率 59% (10/17)、9 点以下の中等症の死亡率は 18% (4/22) であった。MELD スコア 18 未満の死亡例は、白血球数 (WBC) 高値に加え消化管出血があり、JAS は 9 点に対し MELD スコアは 10 点と低かった。集学的治療施行例では、死亡例はすべて JAS で重症かつ MELD スコア 18 以上であり、JAS で重症の生存例より MELD スコアは高かった。MELD スコア 18 未満 1 例、JAS 9 点以下の中等症 4 例はすべ

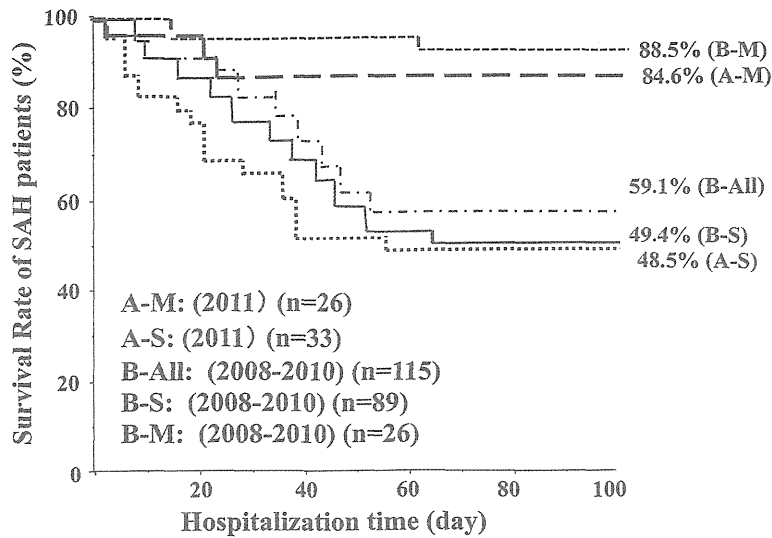


Fig. 1 Survival rates in two independent patient groups with alcoholic hepatitis are presented by Kaplan-Meier graphs. In (A), the prognostic data were compiled in 2011, while in (B), the data were compiled from 2008 to 2010. S: severe, M: moderate. SAH = severe alcoholic hepatitis

Table 3 The relationship between major demographic factors and survival rate in patients with moderate alcoholic hepatitis

	Survived (22)	Dead (4)
Age (y/o)	53.0	55.8
Male gender, No (%)	21 (95.5%)	2 (50%)*
PT (INR)	1.43 ± 0.50	1.56 ± 0.31
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	11.2 ± 8.5	10.8 ± 3.5
TB (mg/dL)	7.8 ± 7.6	9.8 ± 8.6
Cr (mg/dL)	0.89 ± 0.42	0.61 ± 0.17
Complication		
GI bleeding	2 (9.1%)	2 (50%)*
DIC	1 (4.5%)	0 (0%)
Renal failure	1 (4.5%)	0 (0%)
Infection	1 (4.5%)	0 (0%)
Medication		
Steroid	4 (18.2%)	0 (0%)
GMA	1 (4.5%)	0 (0%)
Haemodialysis	0 (0%)	0 (0%)
Plasma Exchange	1 (4.5%)	0 (0%)

*P<0.1 by Chi-square Test.

PT = Prothrombin activity; WBC = white blood cell; TB = Total bilirubin; Cr = Creatinine, GMA = granulocytes/monocytes apheresis.

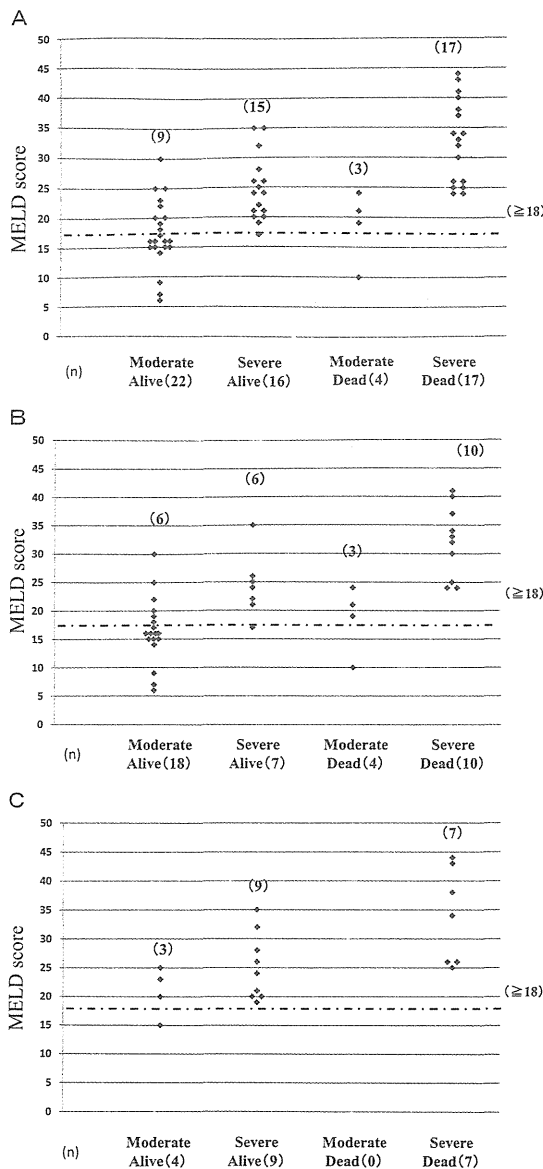


Fig. 2 Correlation between Japan alcoholic hepatitis score and MELD score.

A: Total, B: Patients without any intensive therapy, C: Patients with any intensive therapy.

て救命され、中等症治療例での死亡例はいなかった。

高田班の診断基準¹⁾に合致しないPTが50%を超える症例が、重症例で6例、中等症では15例認められた。そのうち死亡例は重症例で2例、中等症で1例であったが、生存例の重症4例、中等症14例のうち重症2例、中等

Table 4 The relationship between major demographic factors and survival rate in patients with severe alcoholic hepatitis

	Survived (16)	Dead (17)
Age (y/o)	50.9	56.8
Male gender, No (%)	10 (62.5)	14 (82.4)
PT (INR)	1.74 ± 0.38	2.48 ± 1.17*
WBC (×10 ³ /μL)	24.5 ± 16.3	13.3 ± 6.8
TB (mg/dL)	16.0 ± 6.6	13.1 ± 8.8
Cr (mg/dL)	1.19 ± 1.16	2.86 ± 1.76*

*P<0.05 by Student-t test.

PT=Prothrombin activity; WBC=white blood cell; TB=Total bilirubin; Cr=Creatinine.

症1例はステロイド投与を受けていた。

重症例では、死亡例でJASの項目に含まれるCr, PT (INR)が高かった (Table 4)。また、死亡例で、消化管出血、腎不全、DICの合併率が高かった (Fig. 3)。各治療法の施行率はPE 12%, GMA 21%, ステロイド投与 33%, HD 21%と依然として低かったが、生存例のGMA施行率は38% (16例中6例)と有意に高かった (Fig. 4)。ステロイド不応例が11例中5例に認められた。WBC 10,000/μl以上でGMA未施行群での死亡率は55% (11/20)に対し、GMA施行群では14% (1/7)と低い傾向にあった (P=0.09) (Fig. 5)。白血球数10,000/μl未満の群は7例中6例が死亡と予後不良であったが、PE, GMA, ステロイド投与, HDが施行された例はなかった。

3, 考 察

重症アルコール性肝炎は、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。全国の日本消化器病学会認定施設、関連施設に対して行った、2008-2010年度 (2008年4月~2011年3月)に入院した高田班の診断基準による重症型アルコール性肝炎患者についてのアンケート調査での重症型アルコール性肝炎123例をJASにより再評価した内訳は、軽症8例で死亡例なし、中等症26例で死亡例3例 (死亡率12%)、重症89例で死亡例45例 (死亡率51%)であり、このhistorical dataでもJASと予後は相関していた (Fig. 1)⁴⁾。今回の検討でも軽症例の死亡例報告はなく、中等症26例で死亡例4例 (死亡率15%)、重症33例で死亡例17

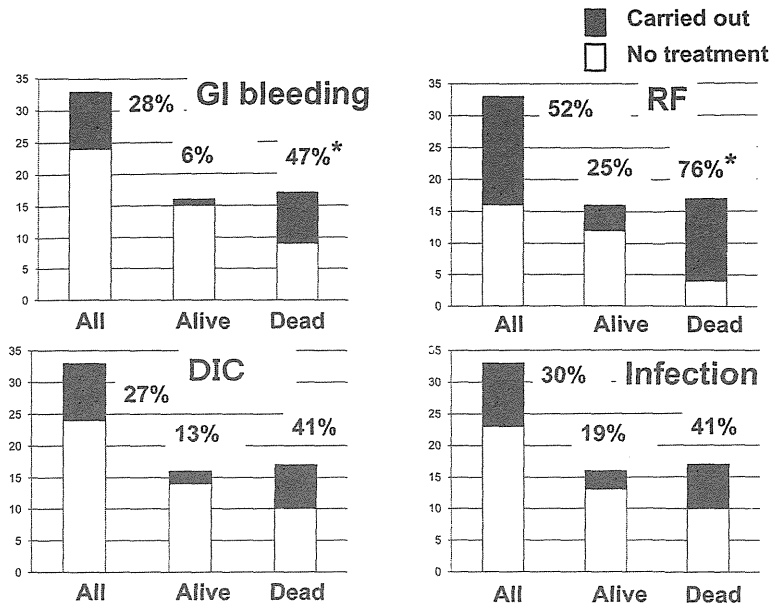


Fig. 3 Survival and mortality rates with and without each of the 4 different complications during hospitalization of patients with severe alcoholic hepatitis.

RF = renal failure, GI = gastrointestinal, DIC = disseminated intravascular coagulation, *P < 0.05 vs Alive.

例 (死亡率 52%) と同様であり, 有用性が再確認された。

中等症にも死亡例を 4 例認め, 3 例は入院 5 日後に重症に移行しており, このうち 2 例は肝不全, 5 日後にはまだ重症には移行していない例と合わせ 2 例は消化管出血で死亡している. 禁酒, 肝比護療法開始後も中等症から重症へ移行する可能性があり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に早期からの集学的治療による介入が必要と考えられた. 中等症の死亡例では, 女性の比率と消化管出血の合併がやや高い傾向にあり, 女性例の注意深い観察や早期からの抗潰瘍薬の投与や新鮮凍結血漿 (FFP) 投与などによる消化管出血の予防や出血傾向の改善が重要である. 今回の中等症の死亡例では集学的な治療介入がなく, 禁酒や肝比護剤投与以外に適切な治療介入が必要である. 重症例でも死亡例で合併症の率が有意に高く, 合併症が出現する前の治療介入が特に重要である. 一度合併症が起ると集学的治療法を施行しても死亡リスクの軽減が難しい.

高田班の診断基準に合致しない PT が 50% を超える

症例が, 重症例で 6 例, 中等症では 15 例認めた. 比較的軽症例が含まれたことになるが, 重症例で 2 例, 中等症で 1 例で死亡しており, 生存例の重症 4 例, 中等症 14 例のうち重症 2 例, 中等症 1 例はステロイド投与を受けていた. JAS では, 特に中等症で集学的治療なしに軽快する比較的軽症例が含まれるものの, 高田班の診断基準では拾い上げられなかった治療介入すべき症例も含まれ, 治療介入の遅れを防ぐために有用と思われた.

MELD スコアとの相関では, 中等症に比して重症で MELD スコアが高く, 2 つのスコアは相関を示し (Fig. 2-A), とともに重症例の拾い上げに有用と思われた. しかし, 重症例では死亡例で MELD スコアが高かったが, 中等症では, 生存例で MELD スコア高値例が多くいたために MELD スコアと予後の相関はなく, JAS の方が中等症レベルの拾い上げに有用と思われた. MELD スコア 18 未満の死亡例は, WBC 高値に加え消化管出血があり, MELD にない危険因子の拾い上げに有用である. しかし, MELD スコア 18 未満の死亡率は 7% (1/14) に対し, JAS 9 点以下の中等症の死亡率は 18% (4/22)

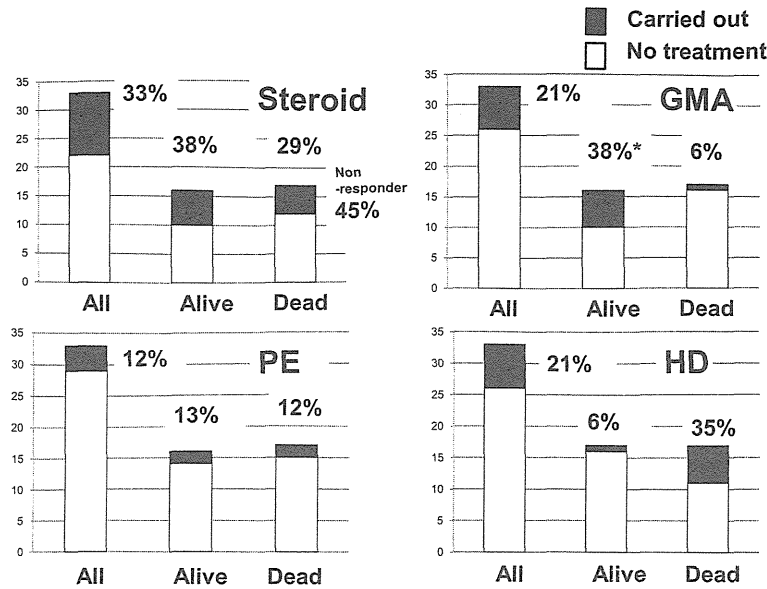


Fig. 4 Survival and mortality rates with and without each of the 4 different treatment options during hospitalization of patients with severe alcoholic hepatitis. GMA = granulocytes/monocytes apheresis, PE = plasma exchange, HD = haemodialysis. *P<0.05vs Dead

と高く、JAS 中等症の場合、少なくとも MELD スコア 18 以上の場合には早期からの集学的治療が推奨される。実際、集学的治療施行例では、MELD スコア 18 未満 1 例、JAS 9 点以下の中等症 4 例はすべて救命され、中等症治療例での死亡例はいなかった。集学的治療施行例の JAS 重症例はすべて MELD スコア 18 以上であったが、この群でも半数以上 (9/16) が集学的治療で救命されている。JAS は、たとえば TB が 30 mg/dl でも 10 mg/dl でも同じ 3 点であり、点数による予後予測は難しく、予後予測には MELD が適している。このように、拾い上げに適した JAS と重症例の予後予測に適した MELD スコア両者を活用して補完しあうことが、集学的治療介入の決定や予後の予測に重要と思われる。

アルコール性肝炎に対する治療法としては、副腎皮質ホルモン投与の有効性が 40 年以上議論されてきた^{2)~4)7)}。米国のガイドラインではその投与が推奨されており、特に肝性脳症の合併例や discriminant function (DF) が 32 以上の TB 高値例や PT 延長例、MELD スコア 18 以上での使用が推奨されている⁷⁾。30 日程度の短期的な予後 (生存期間) を改善するとの報告もあ

るが、短期的な予後もプラセボと差がないという報告もある。また、長期の生存率は改善しないとの報告も多い^{8)~21)} (Table 5)。消化管出血や感染症などの重度の合併症を懸念しているためか、副腎皮質ホルモンの本邦での施行率は 33% に留まっている (Fig. 4)。消化管出血や感染症などのリスクが低い例では投与を検討すべき薬剤ではあるが、副腎皮質ホルモンで炎症を抑制している期間に他の治療法も組み合わせ、肝再生の促進や腎機能を改善させないと、長期の生存率は改善にはつながらないと考えられる。また、適切な抗生剤による治療が施行されれば、感染症の有無による予後への影響は比較的少なく、感染症の合併は必ずしも投与禁忌にはならない²¹⁾。しかし、ステロイド不応例が比較的多くに認められ、今回の検討でも 11 例中 5 例 (45%) と 4 割以上の症例に認める。最近、Lille Model を用いて副腎皮質ホルモン無効の重症アルコール性肝炎に対する肝移植の条件が提案された²²⁾。最低 7 日間、平均 12 日間のステロイド投与の反応性を検討し、改善効果が期待されない症例に移植を検討している。このように、1~2 週間でステロイドの効果が期待できないと判

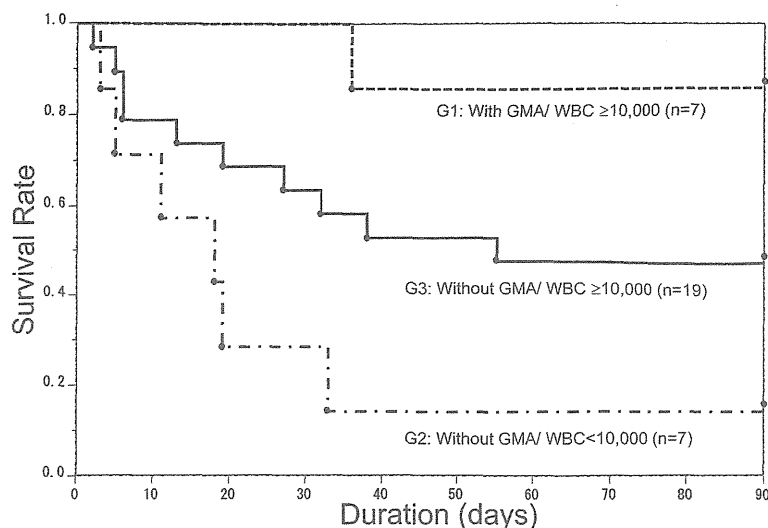


Fig. 5 Prognosis rates in 3 groups of severe alcoholic hepatitis patients are presented by Kaplan-Meier plots based on patients' WBC counts. Patients in groups 1 and 3 had circulating WBC counts $\geq 10^4/\mu\text{L}$, while patients in group 2 had WBC counts $< 10^4/\mu\text{L}$. Further, whereas in group 1, patients received GMA to deplete the excess load of myeloid leucocytes, groups 2 and 3 patients received no GMA. $P=0.003$ (G1 vs G2), $P=0.09$ (G1 vs G3), $P=0.07$ (G2 vs G3) by Log-rank exact test

断された場合は、減量のうえ中止を検討し、減量と同時に他の治療法に移行することが勧められる。

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、重症化の過程にもその関与が示唆されている。慢性エタノール投与は血管作動性物質による肝類洞径や肝血管抵抗の変化に加え、サイトカインなどを介した接着因子の発現増強によっても肝微小循環障害を増悪させ、これらに hypercoagulability などによる凝固系の異常が加わり、さらに WBC の膠着や浸潤が起これ、肝微小循環障害を増悪させると考えられる²³⁾。末梢血中の著明な WBC 増加もしばしば認められ、WBC 増加が、予後に影響しているとの報告も多い。GMA は、炎症性腸疾患や関節リウマチの治療に用いられているが、重症アルコール性肝炎での治療報告も認められる。WBC $10,000/\text{mm}^3$ 以上の症例において、GMA 施行例の方が未施行例より生存率が高い傾向にあった (Fig. 4)。今回、WBC、TB はむしろ生存例で高く、GMA がこれらのリスクを回避した可能性があり、WBC 増加を伴う重症アルコール性肝炎例に有効な治療法となる可能性がある。重症アルコール性肝炎患者血清では、

tumor necrosis factor- α や interleukin (IL)-6、IL-8 などのサイトカインの上昇が報告されており、活性化白血球を除去することで、これらサイトカイン産生を減少させ炎症を抑制していると考えられる。

重症アルコール性肝炎の治療法として、劇症肝炎に準じた PE が注目されてきた²⁾。今回の検討でも死亡例で、JAS の項目にある PT (INR) が高く、PE の有用性が期待されたが、PE 施行例と未施行例で生存率に差はない (Fig. 1, Table 4)。PE は PT の延長や TB 増加のリスクは軽減できるものの、WBC 増加によるリスクを軽減できないことなどが理由と考えられる (Table 4)。WBC 増加例では GMA となど、他の治療法との組み合わせることで有効率を上げる可能性も示唆される。また、ステロイド不応例での入院後 30 日以上での死亡例には PE 施行例が多く、移植など他の治療への bridge use としての有効性は認められる。

また、今回の検討でも、死亡例で JAS の項目にある Cr が高かった。実際、腎不全の合併率は、生存例 33%、死亡例 72% である。しかし、HD (持続血液濾過透析：CHDF を含む) の施行率は、全体で 15% と低い (Fig.

Table 5 Effect of corticosteroid on severe alcoholic hepatitis

	Dead/Total (%) Control Steroid	Amount	Period
Helman RA, 1971	6/17(35) 1/20(5)	PSL 40 mg Tapering within 14 days	28 days
Porter HP, 1971	7/9(78) 6/11(55)	mPSL 40 mg Tapering within 30 days	10 days
Campra JL, 1973	9/25(36) 7/20(35)	PSL 0.5 mg/kg PSL 0.25 mg/kg	21 days 21 days
Blitzer BL, 1997	5/16(31) 6/12(50)	PSL 40 mg Tapering within 12 days	14 days
Lesesne HR, 1978	7/7(100) 2/7(29)	PSL 40 mg Tapering within 30 days	30 days
Maddrey WC, 1978	6/31(19) 1/24(4)	PSL 40 mg	28-32 days
Shumaker JB, 1978	7/15(47) 6/12(50)	mPSL 80 mg Tapering within 28 days	4-7 days
Depew W, 1980	7/13(54) 8/15(53)	PSL 40 mg Tapering within 14 days	30 days
Theodossi A, 1982	16/28(57) 17/27(63)	mPSL 1000 mg	3 days
Medenhall CL, 1984	50/88(57) 55/90(64)	mPSL 60 mg Tapering within 22 days	4 days
Carithers RL, 1989	11/31(35) 2/35(6)	mPSL 32 mg Tapering within 14 days	28 days
Ramond MJ, 1992	16/29(55) 4/32(8)	PSL 40 mg	28 days

PSL: prednisolone, mPSL : methyl-prednisolone

4). 腎不全を合併した症例への血液透析の施行率を上げる必要がある。

このように、JASにて重症の場合、また中等症であっても MELD スコア 18 以上の場合やスコアで 3 点の項目がある場合、合併症がある場合などは、その障害に即した早期からの治療介入が望まれる。しかし、集学的治療への不応例も 40% 程度存在し、欧米では副腎皮質ホルモン無効の重症アルコール性肝炎に対する肝移植の条件が提案されている²²⁾。本邦においては、6 カ月ルールの適応 (6 カ月以上の禁酒) 後に移植をおこなうアルコール性肝硬変への移植も十分なコンセンサスを得られておらず、6 カ月ルールの適応なしに移植をおこなう重症アルコール性肝への移植のハードルは高い。現時点では JAS で病態を把握し、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、WBC 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 (Fig. 6)。また、単一の治療で改善が期待されない場合は、いくつかの

治療を組み合わせることも検討すべきである。このスコアを用いた解析がさらに進んで、本邦での重症アルコール性肝炎の治療指針、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。

4. 結 論

死亡率は、中等症 15%、重症 52% であった。また、死亡例で合併症の率が有意に多かった。拾い上げに適した JAS と重症例の予後予測に適した MELD スコア両者を活用して補完しあうことが、集学的治療介入の決定や予後の予測に重要である。JAS で重症の場合、また中等症でも MELD スコア 18 以上の場合やスコアで 3 点の項目がある場合などは、合併症が出現する前の早期から、禁酒、肝庇護剤投与以外の集学的治療による介入を考慮する必要がある。今回、WBC, TB はむしろ生存例で高く、GMA がこれらのリスクを回避した可能性がある。集学的治療法の施行率は依然として低く、JAS を利用して重症度を的確に判定し、PE, GMA, ステロイド投与, HD などの施行率を上げることが必要と

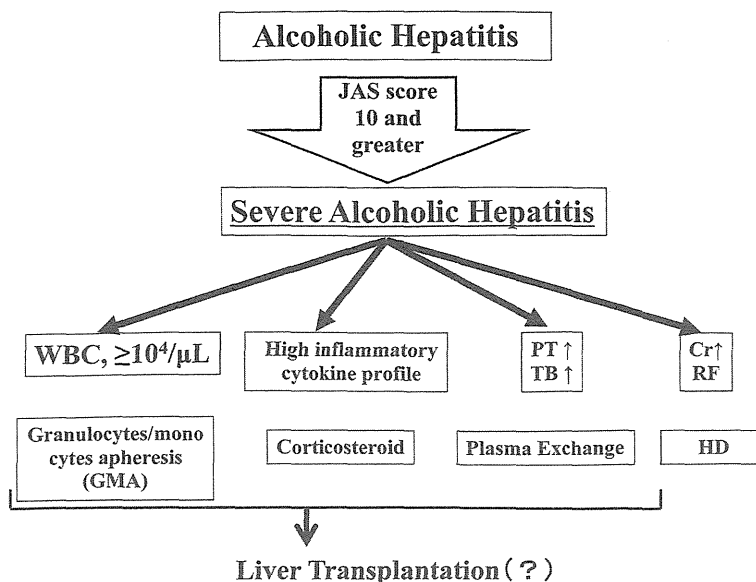


Fig. 6 A treatment algorithm based on the authors' perception and implies that every listed intervention has an indication provided patients are sub-grouped based on their clinical and laboratory indicators of disease profile.

RF = renal failure, HD = haemodialysis.

考えられた。

付記 この研究は「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」班(主任研究者 樋口進), ならびに, 「WHO 世界戦略を踏まえたアルコールの有害使用対策に関する総合的研究」班(主任研究者 樋口進)として, 平成 24-25 年度厚生労働科学研究費補助金を受けて行われた。

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機関に対して, 心より謝意を表します。

有田市立病院, 石川県立中央病院, 浦添総合病院, 大津市民病院, 金沢医療センター, 金沢医科大学附属病院, 金沢大学医学部附属病院, 川崎医科大学肝胆膵内科, 串間市民病院, 熊本大学附属病院, 慶應義塾大学病院, 済生会中央病院, 埼玉医科大学附属病院, 佐賀大学附属病院, 産業医科大学若松病院, 昭和大学藤が丘病院, 聖マリアンナ医科大学, 東京医科大学茨城医療センター, 東北厚生年金病院, 名古屋市立西部医療センター, 白十字病院, 八王子消化器病院, 福岡赤十字病院, 藤田保健衛生大学病院, 防衛医科大学病院, 横須賀共済病院 (アイウエオ順)

文 献

- 1) アルコール性肝硬変・肝癌の病態と成因に関する総合的(疫学から分子生物まで)研究. 「平成 2 年-4 年度 文部省科学研究費補助金総合研究 (A) 研究成果報告書」1993
- 2) Horie Y, Ishii H, Hibi T. Severe alcoholic hepatitis in Japan: prognosis and therapy. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29 (12 Suppl): 251S-258S
- 3) Horie Y, Yamagishi Y, Ebinuma H, et al. Therapeutic strategies for severe alcoholic hepatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 738-744
- 4) 堀江義則, 山岸由幸, 海老沼浩利, 他. アルコール性肝炎重症度スコア (Japan Alcoholic Hepatitis Score) の有用性の検証と治療方針の考察. 「アルコールと医学生物学」32. 東洋書店, 東京, 印刷中
- 5) 堀江義則, 山岸由幸, 海老沼浩利, 他. 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* 2012; 53: 429-431
- 6) アルコール医学生物学研究会編. 「アルコール性肝障害診断基準」2011 年版, 2012

- 7) McCullough AJ, O'Connor JF. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2022—2036
- 8) Rambaldi A, Saconato H, Christensen E, et al. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis—a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1167—1178
- 9) Helman RA, Temko MH, Nye SW, et al. Alcoholic hepatitis. Natural history and evaluation of prednisolone therapy. *Ann Intern Med* 1971; 74 (3): 311—321
- 10) Porter HP, Simon FR, Pope CE 2nd, et al. Corticosteroid therapy in severe alcoholic hepatitis. A double-blind drug trial. *N Engl J Med* 1971; 284 (24): 1350—1355
- 11) Campra JL, Hamlin EM Jr, Kirshbaum RJ, et al. Prednisone therapy of acute alcoholic hepatitis. Report of a controlled trial. *Ann Intern Med* 1973; 79 (5): 625—631
- 12) Blitzer BL, Mutchnick MG, Joshi PH, et al. Adrenocorticosteroid therapy in alcoholic hepatitis. A prospective, double-blind randomized study. *Am J Dig Dis* 1977; 22 (6): 477—484
- 13) Lesesne HR, Bozymski EM, Fallon HJ. Treatment of alcoholic hepatitis with encephalopathy. Comparison of prednisolone with caloric supplements. *Gastroenterology* 1978; 74 (2 Pt 1): 169—173
- 14) Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75 (2): 193—199
- 15) Shumaker JB, Resnick RH, Galambos JT, et al. A controlled trial of 6-methylprednisolone in acute alcoholic hepatitis. With a note on published results in encephalopathic patients. *Am J Gastroenterol* 1978; 69 (4): 443—449
- 16) Depew W, Boyer T, Omata M, et al. Double-blind controlled trial of prednisolone therapy in patients with severe acute alcoholic hepatitis and spontaneous encephalopathy. *Gastroenterology* 1980; 78 (3): 524—529
- 17) Theodossi A, Eddleston AL, Williams R. Controlled trial of methylprednisolone therapy in severe acute alcoholic hepatitis. *Gut* 1982; 23 (1): 75—79
- 18) Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, et al. Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med* 1984; 311 (23): 1464—1470
- 19) Carithers RL Jr, Herlong HF, Diehl AM, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989; 110 (9): 685—690
- 20) Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 326 (8): 507—512
- 21) Louvet A, Diaz E, Dharancy S, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol* 2008; 48: 465—470
- 22) Mathurin P, Moreno C, Samuel D, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1790—1800
- 23) 堀江義則, 山岸由幸, 加藤眞三, 他. アルコール関連障害のリスク因子に関する最近のトピックス—肝微小循環障害からの検討. 「アルコールと医学生物学」20. 東洋書店, 東京, 2000, p20—28

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

Japan Alcoholic Hepatitis Score can help management of patients with alcoholic hepatitis

Yoshinori Horie^{1)2)*}, Yoshiyuki Yamagishi²⁾, Hirotohi Ebinuma²⁾, Takanori Kanai²⁾

Ability of a new scoring system for alcoholic hepatitis (AH) (Japan Alcoholic Hepatitis Score: JAS) to predict outcome was confirmed in the data of patients with AH in 2011. Twenty six hospitals provided full demographic data on 59 patients with AH (Moderate 26, Alive 22, Dead 4; Severe 33, Alive 16, Dead 17). There was no report of death in patients with mild AH (JAS score was 7 and less). Prevalence of renal failure, DIC and gastrointestinal bleeding was higher in patients who were died. Cr and PT (INR) were higher in severe AH patients who were died. These results suggest that JAS allows the stratification of the risk of death in AH, and can help the management of patients with AH. If there is any 3 points factor, intensive care such as corticosteroids, granulocytes/monocytes apheresis, plasma exchange and haemodialysis is recommended.

Key words: alcoholic hepatitis score corticosteroids granulocytes/monocytes apheresis leukocytapheresis

Kanzo 2014; 55: 22—32

1) Department of Internal Medicine, International University of Health and Welfare, Sanno Hospital

2) Division of Gastroenterology & Hepatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University

*Corresponding author: yshorie@iuhw.ac.jp



アルコールと栄養

Summary

大量飲酒時には腸管での吸収障害をきたし、栄養素の喪失から栄養素やビタミンなどが不足する。しかし、アルコールと栄養障害の関係は、飲酒量と個体の代謝能力によって変わってくるため複雑である。飲酒による糖質代謝の変化は、栄養状態がよい時には、糖新生の亢進と交感神経の活性化によりグリコーゲン分解が亢進し、血糖値は上昇する。一方、飢餓状態で飲酒をすると、アルコール代謝に伴うNADH/NAD比の上昇などにより糖新生の低下をきたし、さらにグリコーゲンも減少しているため低血糖をきたす。脂質代謝では、中性脂肪合成の亢進と脂肪酸の分解の抑制から、ほとんどの大酒家で中性脂肪の上昇と脂肪肝を認める。飲酒に伴う栄養障害としては、過栄養に伴う肥満によるアルコール性臓器障害の進展増強が問題となっているが、一方で依然として栄養素の欠乏や低栄養状態の症例も多く、飲酒と栄養障害の関係においては、肥満と低栄養という2極の栄養障害を念頭に置かねばならない。

Key Words

- 吸収障害
- 糖代謝
- 脂質代謝
- 肥満
- 糖尿病

2 アルコールと栄養障害

Alcohol and Nutritional Disorder

国際医療福祉大学臨床医学研究センター 教授 堀江 義則
 山王病院 内科部長
 慶應義塾大学医学部消化器内科 非常勤講師 Yoshinori Horie

はじめに

近年、わが国におけるアルコールの総消費量は若干の減少傾向を示しているのに対し、全肝疾患におけるアルコール性肝障害 (alcoholic liver disease: ALD) の比率は増加しており、肥満、糖尿病などの栄養障害の関与が示唆されている¹⁾。アルコールと栄養障害の関係は、飲酒するアルコールの量と個体の代謝能力によって異なるために複雑である。たとえば、食前酒として低濃度 (8%以下) のアルコールを少量飲むことで胃液の分泌が亢進し、さらに消化管運動が促進され、食欲が増し、栄養状態はカロリー過多の方に傾く。しかし、大量飲酒時には腸管での吸収障害をきたし、栄

養素の喪失から栄養素やビタミンなどの不足の方向に傾く。こうした背景から、飲酒と体重の関係については一定の見解がなく、飲酒する人のほうが非飲酒者に比べ体重が多いとする研究もあるが、違いがないとする研究、さらには飲酒者の方が体重が少ないという研究もある²⁾。飲酒に伴う栄養障害としては、現代の先進国においては過栄養による肥満や糖尿病が問題となっており、こうした過栄養がALDの進展を増強することが示唆されている。しかし、依然として栄養素の欠乏や低栄養状態 (BMI 18.5未満) の症例も多く、肥満と低栄養という2極の栄養障害を念頭に置かねばならない。また、アルコール (エタノール) は、1gあたり7.1kcalのエネルギーを持つが、エネルギーとしては血

液中に存在している間に利用するしかなく、栄養素にもならないことから「エンプティ・カロリー」と呼ばれている。アルコール飲料中の糖質などを介した間接的な効果も、栄養状態に関与する(表)。本稿では、アルコールによる栄養素の吸収障害について、また、飲酒による糖質、アミノ酸(蛋白質)、脂質、ビタミン、微量元素などの栄養素の変化について概説する。

アルコールによる吸収障害・下痢

アルコール過飲により腸管からの吸収不良や下痢などをきたすため、カロリー、ビタミン不足をはじめとする栄養障害に陥りやすい。マルターゼ、ラクターゼなどの粘膜酵素活性の低下や、Na-K ATPase活性阻害によるブドウ糖、アミノ酸などの能動輸送による吸収の障害が主な原因と考えられる^{3) 4)}。この吸収障害に加え、腸液の分泌亢進、回腸の蠕動運動の増加などにより下痢が生じ、栄養障害につながると考えられている⁵⁾。

糖質代謝への影響

アルコールと糖代謝との関係も個体の状況により異なる。栄養状態がよい時にアルコールを摂取すると、フルクトース-1,6-二リン酸やグルコース-6-リン酸(G-6-P)からの糖新生の亢進と、交感神経の活性化により肝臓でのグリコーゲン分解が亢進し、一過性に血

糖値は上昇する⁶⁾。一方、飢餓状態で飲酒をすると、アルコール代謝に伴う補酵素の偏り(NADH/NAD比の上昇)や乳酸/ピルビン酸比の上昇により、糖新生に用いられる酵素活性の低下をきたし、さらにグリコーゲンも減少しているため低血糖をきたす⁷⁾。健常者でも中等度の飲酒では糖新生が4割以上抑制され、肝臓のグリコーゲン貯蔵が十分の場合、1割程度、十分でない場合はそれ以上に糖の放出が抑制される。

アルコール自体にはインスリン分泌刺激作用はないが、比較的少量(40g以下)のアルコールを前投与して糖負荷試験を行うと血中インスリン値が上昇する^{7) 9)}。末梢での糖利用低下による高血糖が関与していると考えられる。また、インスリンの感受性が高まり、糖代謝が健常者で促進、糖尿病患者で改善されることも知られている^{10) 11)}。しかし、障害をきたしインスリン分泌障害がある場合や肥満でインスリン抵抗性がある場合などはその影響は異なるものになる。このように、臓器障害の程度や肝のグリコーゲン量、食事摂取から飲酒までの時間などにより、ホルモン動態、糖代謝関連酵素活性が変化するため、アルコールの糖代謝への影響は複雑である。

同様に、飲酒が糖尿病の発症を促進するか否かは意見が分かれる。遺伝的な背景など飲酒以外の因子が関与していることがその解析を難しくしている。少量から中等度の飲酒は、高血圧以外のメタボリックシンドロームの因子との関連性が低下するとの報告もある¹²⁾。

表. アルコール飲料の成分

	量 (mL)	総カロリー (Kcal)	アルコール (g)	蛋白 (g)	糖質 (g)
ビール大瓶1本	633	247	20	3.2	20
日本酒1合	180	193	23	0.9	7
ワイン2杯	240	184	24	0.8	4.8
焼酎1合	180	252	36	—	—
ウイスキーダブル	60	134	19	—	—

アミノ酸代謝への影響

大量飲酒者、アルコール性肝障害患者におけるアミノ酸の欠乏は、蛋白摂取量の減少、消化管における蛋白吸収障害によるところが大きい。アルコールによって起こる肝臓や筋肉におけるアミノ酸代謝障害も一部関与している。アルコールによるアミノ酸代謝への影響も、アルコールの摂取量や個体の状況により異なる。近年、特に肝疾患患者のアミノ酸の状態として、分岐鎖アミノ酸 (BCAA) の動態が注目されている。患者の栄養状態や肝病変の程度によりBCAAの動態も異なるが、食事蛋白の減少によって血中濃度は低下し、通常食事量の場合は飲酒によって増加し、肝障害が進展した場合は減少することが報告されており、これらが組み合わさってその血漿レベルが決まると考えられる¹³⁾。

急性、慢性アルコール投与ではともに、エタノールの酸化還元反応を介した能動輸送の変化や小腸粘膜の障害により、アミノ酸の吸収障害を認める^{13) 14)}。蛋白合成については急性投与では抑制されるとの報告が多いが、慢性投与では栄養障害がない場合はむしろ亢進しているとの報告もある^{13) 15)}。さらに蛋白異化 (分解) への影響も関与し、分解亢進が一過性のアミノ酸増加にもつながり、臨床的な血漿アミノ酸レベルの動態を複雑にしていると考えられる。アミノ酸・蛋白処理能力の低下はアミノ酸バランスの偏りを引き起こす。アルコール性肝硬変ではBCAAは低下、トリプトファンなどの芳香族アミノ酸は上昇し、単純な蛋白負荷は肝障害を進展させるリスクもあり、栄養障害改善のための蛋白摂取の指導には、蛋白の種類にも注意を要する。蛋白分泌の障害は、肝細胞の腫大 (風船化) にもつながる。一方で、高脂肪食、低蛋白食がアルコール性肝障害の進展に関与していることは、実験的にも臨床的にも報告されている¹³⁾。低蛋白食による肝障害の進展は肝臓での蛋白合成の低下につながり、更なる栄養障害・臓器障害を惹起すると考えられる。

アルコールと脂質代謝異常

エタノールとして40g/日以下の習慣飲酒時には、HDLコレステロール (HDL-C) の上昇作用がある¹⁷⁾。主にHDL₃の上昇が中心である。肝障害のない例では、40g/日以上以上の習慣飲酒時にもHDL-Cの上昇を認めるが、肝硬変以外の肝障害でもその増加傾向は消失し、肝障害の進展に伴ってむしろ低下する。肝臓におけるVLDLの排泄障害がない段階では、飲酒はlipoprotein lipase (LPL) 活性の上昇によりVLDLの異化を亢進し、HDL₂が増加する。アルコール性肝炎などに認められる高TG血症をきたすような飲酒は、HDL受容体の障害により取り込まれなかったHDL₂がhepatic lipase (HL) により分解され、中性脂肪 (TG) を放出していることを反映しており、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) の低下を介して、HDL-Cを低下させることもある。肝障害が高度になれば、高脂血症は消失しHDLも低下する。

TGについては、血中TG上昇とアルコール性脂肪肝は、ほとんどの大酒家にみられる。高TG血症やアルコール性脂肪肝の発症に、以下のような機序が関与している¹⁶⁾。

1) 飲酒による肝臓中のglycerin aldehyde 3 phosphate (α -GP) の増加

飲酒による細胞内のNADH/NAD比の上昇により、解糖系の α -GP脱水素酵素が触媒する α -GPから1,3 bisphosphor glycel acidへの転換が阻害され、結果的に α -GPの生成が増える。この α -GPはTG合成の器質であるため、高TG血症やTGが肝臓に蓄積する機序の一部となり得る。

2) 飲酒による末梢からの脂肪酸の動員

急性エタノール投与はカテコールアミンの放出を促進するが、その結果脂肪組織からの脂肪酸遊離が増え血中の脂肪酸濃度が上昇する。

3) 飲酒による肝臓中の脂肪酸の分解抑制

肝細胞では脂肪酸は主にミトコンドリアおよびペルオキシゾームで β 酸化にて分解される。脂肪酸はミトコンドリア外膜にあるacyl-CoA合成酵素によりCoAと

結合し、acyl-CoAとなる。その後ミトコンドリア外膜と内膜にある2種類のcarnitine palmitol transferase (CPT) の働きで、一度アシルカルニチンに変換され、acyl-CoAに戻されることでミトコンドリア内で β 酸化を受ける。慢性のエタノール摂取はこのCPT活性を弱め、ミトコンドリア内への取り込み抑制により脂肪酸の酸化を抑制する。さらに、飲酒によるクエン酸サイクルの障害により、脂肪酸が β 酸化されてできるアセチルCoAのクエン酸サイクルへの流入が減少し、 β 酸化も減少すると考えられる。

ペルオキシゾームでは、peroxisome proliferators-activated receptor- α (PPAR α) を介して脂肪酸酸化酵素群が発現誘導されることが報告されているが、エタノールはPPAR α の発現を抑制し、このため脂肪酸酸化を減少させる。

4) 飲酒による中性脂肪合成の増加

β 酸化で処理されない脂肪酸は、リン酸化を受け α -GPとなり、2分子のacyl-CoAと結合し、その後phosphohydrolase (PAP) による脱リン酸化を受けた後、1分子のacyl-CoAと結合してTGとなる。エタノールは、肝臓におけるPAP活性を増加させることが証明されている。

5) 飲酒による中性脂肪の細胞外への輸送の障害

肝臓内のTGは、主にゴルジ装置でアポリポ蛋白やリン脂質と結合してVLDLとなり、肝臓外へ放出される。大量のエタノール投与によりゴルジ装置が傷害されると、このTGの肝臓外への放出が障害され、ゴルジ装置近傍にVLDL様の粒子沈着がおこる。

アルコールとビタミン・微量元素

大量飲酒者におけるビタミン・微量元素の欠乏は、摂取量の減少、消化管における吸収障害によると考えられる。ビタミンB₁が不足することによってアルコー

ル性健忘症状群や末梢神経炎など脳・神経系に異常を、ビタミンB₁₂の不足によって大球性貧血を起こすケースもある。アルコールの影響により不足する一般的なビタミン、微量元素としては、ビタミンA, B, C, D, E、葉酸、亜鉛、カルシウム、マグネシウムなどがある。ビタミンDの不足による吸収障害も加わって、カルシウムは肝障害の進展に比例して不足し、骨粗鬆症の原因となる。鉄分は逆に増加し、肝障害の進展に関与している。

栄養障害予防のための栄養学的なアプローチの提案

飲酒に伴う栄養障害としては、以前は栄養素の欠乏や低栄養状態が取り上げられてきたが、現代の先進国においてはむしろ過栄養による肥満や糖尿病が問題となっており、こうした過栄養がALDの進展を増強することが示唆されている。アルコール関連疾患の栄養指導としては、食糧事情が苦しい戦後の時代は、「高たんぱく、高カロリー、安静」が原則であったが、現代のわが国における一般的な食事は、既に十分な蛋白を含み、高カロリーなことも多く、何を補うかではなく、どう偏りを正していくかが課題となる。一方で、アルコール性肝硬変患者ではBMI 18.5未満の低栄養の症例も多く、肥満と低栄養という2極の栄養障害を念頭に置かねばならない(図)¹⁸⁾。標準体重やエネルギー消費量を計算しながら、個別の栄養指導が求められる。

体重過多を伴う場合は、脂肪やエネルギー量を減らし、野菜類や穀物を増やすバランスのとれた食事指導が必要で、特に糖尿病を伴う場合には炭水化物の摂取量に気を配り、低血糖を起こさないよう注意が必要である。低栄養がALDの進展に深く関与していると考えられる症例では、十分なカロリーを摂取するよう指導する必要がある。

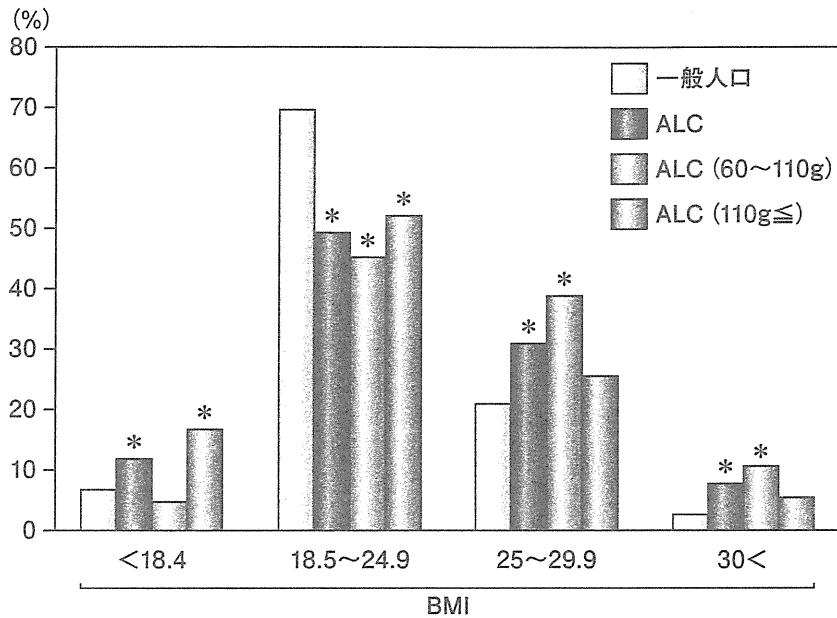


図. アルコール性肝硬変患者におけるBMIの分布

*P<0.05 vs 一般人口

..... 文 献

- 1) Horie Y, Yamagishi Y, Ebinuma H, et al : Obesity, Type 2 Diabetes, Age and Female Gender Are Significant Risk Factors in the Development of Alcoholic Liver Cirrhosis. *Hepatol Int* 7 : 280-285, 2013
- 2) 金子健彦, 加藤眞三 : アルコールと身体—アルコールの体重への影響. アルコールと健康 (監修: 平山宗宏、石井裕正、高石昌弘), アルコール健康医学協会, 東京 : 45-46, 2005
- 3) Krasner N, Cochran KM, Russell RI, et al : Alcohol and absorption from the small intestine. 1. Impairment of absorption from the small intestine in alcoholics. *Gut* 17 : 245-248, 1976
- 4) 増田久之, 井上修一 : アルコールと消化管障害. 臨床と研究 57 : 2466-2470, 1980
- 5) Robles EA, Mezey E, Halsted CH, et al : Effect of ethanol on motility of the small intestine. *Johns Hopkins Med J* 135 : 17-24, 1974
- 6) Ishii H, Joly JG, Lieber CS : Increase of microsomal glucose-6-phosphatase activity after chronic ethanol administration. *Metabolism* 22 : 799-806, 1973
- 7) 石井裕正 : アルコールによる糖代謝異常. 治療 87 : 2331-2334, 2005
- 8) Metz R, Berger S, Mako M : Potentiation of the plasma insulin response to glucose by prior administration of alcohol. An apparent islet-priming effect. *Diabetes* 18 : 517-522, 1969
- 9) Dornhorst A, Ouyang A : Effect of alcohol on glucose tolerance. *Lancet* 2 : 957-959, 1971
- 10) Facchini F, Chen YD, Reaven GM : Light-to-mod-

- erate alcohol intake is associated with enhanced insulin sensitivity. *Diabetes Care* 17 : 115-119, 1994
- 11) Avogaro A, Watanabe RM, Dall'Arche A, et al : Acute alcohol consumption improves insulin action without affecting insulin secretion in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 27 : 1369-1374, 2004
- 12) 川口 巧, 佐田 通夫 : 肝がんと糖代謝異常. *日消誌* 109 : 544-554, 2012
- 13) 山内眞義. アルコールと蛋白・アミノ酸. *医学のあゆみ* 154 : 847-852, 1990
- 14) Piccirillo VJ, Chambers JW : Inhibition of hepatic uptake of alpha aminoisobutyric acid by ethanol: effects of pyrazole and metabolites of ethanol. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 13 : 297-308, 1976
- 15) Baraona E, Leo MA, Borowsky SA, et al : Pathogenesis of alcohol-induced accumulation of protein in the liver. *J Clin Invest* 60 : 546-554, 1977
- 16) 堀江義則, 石井裕正 : 特集 : 肝の脂質代謝異常の臨床—最新の知見 アルコール性脂肪肝. *The Lipid* 17 : 44-49, 2006
- 17) 岡本康幸, 森田倫史 : アルコールと脂質・リポ蛋白代謝異常. *医学のあゆみ* 154 : 837-841, 1990
- 18) 堀江義則, 山岸由幸, 海老沼浩利, 日比紀文 : 非B非C型肝炎—最新の知見 「アルコール性肝障害における肝癌発生」. *臨床消化器内科* 27 : 545-552, 2012

栄養指導によるアルコール性肝障害の進展予防の提案

国際医療福祉大学山王病院 消化器内科

堀江 義則*

* 慶應義塾大学医学部消化器内科

山岸 由幸 海老沼浩利 金井 隆典

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。近年は若干の減少傾向を示しているものの、アルコール消費量は依然として高い水準にあり、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。総消費量は増加がなくても、全肝疾患におけるアルコール性肝障害 (alcoholic liver disease: ALD) の比率は増加している。全肝疾患における ALD の比率が飲酒量の増加なく増えている一つの理由として、肥満、糖尿病などの栄養障害の増加があげられる。

アルコール性肝硬変 (alcoholic liver cirrhosis: ALC) は日本酒換算で5合程度以上を20-30年以上続けているひとに多発する²⁾。ただし、女性の場合はその3分の2の飲酒量で12-20年程度で肝硬変に至る場合が多い。アルコール依存症者のうち10-30%程度のひとに発病する。ALCは、本邦の肝硬変の成因の約14%を占め²⁾、非B非C肝硬変の約55%がアルコール性である³⁾。欧米の報告では、ALCの危険因子として、体重過

多が関与しているとの報告があり、肥満は直接ALCの危険因子となる可能性がある^{2), 4)~6)}。

また、飲酒に伴う栄養障害としては、以前は栄養素の欠乏や低栄養状態が取り上げられてきたが、現代の先進国においてはむしろ過栄養による肥満や糖尿病が問題となっており、こうした過栄養がALDの進展を増強することが示唆されている。さらに、肥満 (RR 1.29) とアルコール (RR 3.66) は、ともに肝臓病死の危険因子であり、しかも相乗効果がある (RR 9.53)⁷⁾。しかし、本邦で栄養相談のALD進展への影響を検討した報告は少ない。

2. 目的・方法

ALDを住民検診や定期健診で指摘され、当院を紹介された男性48例について、全例に管理栄養士による栄養相談を勧めた。栄養指導とブリーフ・インターベンションでは、第一回目は栄養相談に加え、AUDITによるアルコールスクリーニングテストを行い、大量飲酒に伴う臓器障害や社会的損失などの資料を用いて、飲酒量低減の必要性を全部で1時間行った。飲酒日記を配布し、飲酒量を記録してもらい、4週間後にその飲酒日記をもとに第2回目の介入を行った。飲酒量の低減

Nutritional Education Can Improve Alcoholic Liver Diseases.

Yoshinori Horie^{1, *), 2)}, Yoshiyuki Yamagishi^{1, 2)}, Hirotochi Ebinuma^{1, 2)}, and Takanori Kanai^{1, 2)}. ¹⁾ International University of Health and Welfare, Sanno Hospital Department of Internal Medicine. ²⁾ Division of Gastroenterology & Hepatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University.

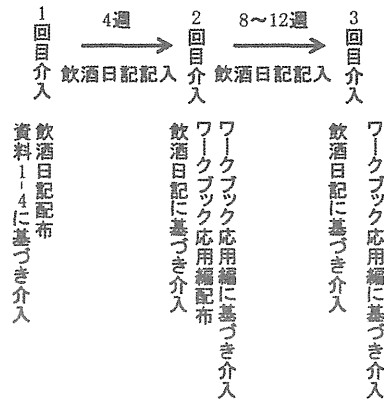


図1 プリーフ・インターベンションのスケジュール

が認められない場合は、ワークブック応用編を用いて飲酒量低減のための方法を具体的に立案した。さらに8週目に第3回目の介入を行い、管理栄養士による介入を終了した（図1）。来院時と8週目の血液データにて、管理栄養士による栄養相談を受けた群と拒否した群での、肝機能ならびに中性脂肪値（TG）の改善の差を検討した。

また、画像診断で脂肪肝が確認された非アルコール性脂肪性肝障害（NAFLD）（飲酒量1日20g未満）18例、中等度飲酒例（Mod-A-FLD）（飲酒量1日20g以上60g未満）20例に対する栄養相談の効果と比較検討した。

本研究は、国際医療福祉大学ならびに慶應義塾大学医学部の倫理委員会の許可を得て実施し、個人情報保護に十分配慮してデータの抽出、解析を行った。

3. 結果

栄養相談を拒否した群29例は、受けた群19例より比較的若年で（受講群：拒否群、55歳：48歳）、BMIが高く（受講群：拒否群、24.0：25.5）、独身や単身赴任が多く、多忙や自分で節酒できるなど依存症の否認に近い理由で拒否する例が多かった（表）。ALTは拒否群で高く（受講群：拒否群、63 IU/L：80 IU/L）、一方、 γ GTPは受講群で高かった（受講群：拒否群、245 IU/L：208 IU/L）（図2）。当院において管理栄養士による栄養相談を受けたALD群で、肝機能ならびにTGの改善率が高かった（8週間でASTは受講群72 IU/Lから34 IU/L：拒否群68 IU/Lから56 IU/L、ALTは受講群63 IU/Lから35 IU/L：拒否群80 IU/Lから64 IU/L、 γ GTPは受講群245 IU/Lから107 IU/L：拒否群208 IU/Lから169 IU/L、TG

表1 栄養相談受講群と拒否群の患者背景

	栄養相談受講群	拒否群
人数	19	29
年齢	54.9歳	48.4歳
BMI	24.0	25.5
独身・単身	21%	45%
採血結果の待ち時間に栄養相談の効果		
施行前	3 (25%)	9
施行後	16 (44%)	20