

総 説

アルコール性肝障害の分類・予後とその病態機序

浜松赤十字病院 内科
寺田総一郎, 永橋正一, 杉原達男

Key words

アルコール性肝障害, 分類, 予後, 病態機序

アルコール性肝障害は日常頻繁に遭遇する疾患であるがその病態機序については興味深い点が多く, また未知なる分野も十分残されている。

本論文では自験例のアルコール性肝障害患者の統計をまじえながら, アルコール性肝障害の診断や病態機序, 予後などの特に現在トピックになっている点を中心に論じた。

当院における内科の入院患者の統計では, 平成13年度(平成13年4月~14年3月)に入院した肝疾患患者全125例中36例(28.8%)にアルコール性肝障害の診断またはアルコールの関与がみられた。それは, 肝硬変(以下LC)(アルコール(以下AL)+C型ウイルス(以下HCV))2例, LC(AL)5例, LC(AL)と肝細胞癌(以下HCC)の合併例1例, アルコール性肝炎(alcoholic hepatitis)3例, 重症型アルコール性肝炎(severe alcoholic hepatitis, 以下SAH)1例, アルコール性肝障害(alcoholic liver injury)22例,

アルコール性肝線維症(alcoholic fibrosis)1例, 大酒家慢性肝炎(chronic hepatitis with severe alcohol intake)1例(HCV陽性)であった(表1)。その傾向は平成14年度(平成14年4月~15年3月)の当科の入院統計でも同様に認められ, 入院した肝疾患患者全127例中23例(18.1%)にアルコールの関与が認められた。その内訳は, LC(AL+HCV)1例, LC(AL)2例, LC(原発性胆汁性肝硬変(以下PBC)+AL)とHCCの合併例1例, アルコール性肝炎2例, アルコール性肝障害14例, 非特異的変化群(non-specific change)1例, 大酒家慢性肝炎(chronic hepatitis with severe alcohol intake)2例(そのうち1例はHCV陽性)であった(表2)。アルコール性肝障害は飲酒という人為的な原因による肝障害であるが, このように年度により多少の増減はあるが, 平均23.4%と石井ら¹⁾の2001年度のアルコール性肝障害の全肝疾患における比率である約20%には

表1 当科の入院患者におけるアルコール性肝障害症例数(H13年度)

| case | Number (%) | Sex(M/F) |
|--|------------|----------|
| LC (AL+HCV) | 2 (5.6) | 2/0 |
| LC (AL) | 5 (13.9) | 4/1 |
| LC (AL)+HCC | 1 (2.8) | 1/0 |
| Alcoholic hepatitis | 3 (8.3) | 3/0 |
| Severe alcoholic hepatitis | 1 (2.8) | 1/0 |
| Alcoholic liver injury | 22 (61.1) | 20/2 |
| Alcoholic fibrosis | 1 (2.8) | 1/0 |
| Chronic hepatitis with severe alcohol intake | 1 (2.8) | 1/0 |
| Total | 36 (100) | 33/3 |

表2 当科の入院患者におけるアルコール性肝障害症例数(H14年度)

| case | Number (%) | Sex(M/F) |
|--|------------|----------|
| LC (AL+HCV) | 1 (4.3) | 0/1 |
| LC (AL) | 2 (8.7) | 2/0 |
| LC (PBC+AL)+HCC | 1 (4.3) | 1/0 |
| Alcoholic hepatitis | 2 (8.7) | 1/1 |
| Alcoholic liver injury | 14 (60.9) | 14/0 |
| Non-specific change | 1 (4.3) | 1/0 |
| Chronic hepatitis with severe alcohol intake | 2 (8.7) | 2/0 |
| Total | 23 (100) | 21/2 |

ば合致し、常に肝疾患の中である程度の割合は占めている。

表1, 2の各症例の割合はアルコール性肝障害症例の分類別の比率を示し、各年間に著変はなかった。また、女性のアルコール性肝障害患者が増えたとはいえ各年ともに10:1と圧倒的に男性例が多かった。

I. アルコール性肝障害の診断と分類

アルコール性診断基準の分類は1993年度に試案としてまとめられた文部省「アルコールと肝」研究班の基準²⁾によることが多い。その診断基準は複雑なため文献²⁾によるが、アルコール性肝障害、アルコール+ウイルス性肝障害、その他に大きく分けられている。アルコール性肝障害は平均日本酒換算3合以上/日の飲酒のみられる常習飲酒家と5合以上/日の飲酒のみられる大酒家に分けられている。ただし、女性では3合以下/日でもアルコール性肝障害がみられることがあるとされ、4週間の禁酒によりGOT, GPT, γ -GTPの改善が認められたり、肝腫大の改善などを診断基準項目にとりいれている。また、それとは別にアルコール性肝炎の診断基準²⁾も備わっており、表3²⁾のように必須項目すべてと付加項目のうち3項目以

表3 アルコール性肝炎(臨床的)の診断基準²⁾

| |
|---------------------------------|
| 1 必須項目 |
| a) 飲酒量の増加を契機に発症 |
| b) GOT 優位の血清トランスアミナーゼの上昇 |
| c) 血清ビリルビン値の上昇(2mg/dl以上) |
| 2 付加項目 |
| a) 腹痛 |
| b) 発熱 |
| c) 白血球増加 |
| d) ALP-aseの上昇(正常上限値の1.6倍以上) |
| e) γ -GTPの上昇(正常上限値の2倍以上) |

肝生検は施行されていないが必須項目すべてと付加項目のうち3項目以上を認めるもの

上を認められたものをアルコール性肝炎とし、しかも肝硬変の合併例もこの群に入る。

さらに、アルコール性肝炎の中でも、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とめない禁酒しても肝腫大を持続し、多くは1ヶ月以内に死亡するものを重症型アルコール性肝炎(SAH)と呼び²⁾、これには肝硬変合併例は入れるが末期肝硬変は除くとされている。SAHはこのように多臓器不全を急激に発症するものであり、死亡率は71%と高値を示している³⁾。われわれの施設でも平成13年度にSAHの症例を経験した。学会において質問があり禁酒の有無が問題になったが、禁酒しても病態が持続するという概念にいまなお誤解も多い。なお、この症例では、剖検において肝組織内にマロリー小体の出現や強い肝細胞変性、壊死が認められ、SAHの診断基準に合致していた。

一方、毎年調査が行われているアルコール性肝障害患者のアンケート調査では、アルコール性肝線維症、常習飲酒家(または大酒家)慢性肝炎、非特異変化群について記載を求められており、これらは肝生検を行った症例のみをカウントしている。

このようにアルコール性肝障害の診断基準は複雑であるが、肝生検の有無や患者の自己申告によるアルコール摂取量の問題などあいまいな問題は残されている。

II. 各種肝炎ウイルス(B型肝炎ウイルス(以下HBV), HCV)のアルコール性肝障害患者における比率とその影響

われわれの施設におけるアルコール性肝障害症例におけるHBVやHCVなどの肝炎ウイルスの合併率は平成13年度でHCV合併例4例(11.1%) (慢性C型肝炎(以下CH-C)の常習飲酒家1例, CH-Cの大酒家1例, LC(AL+HCV)2例)であった。平成14年度では、HCV合併例が5例(21.7%) (CH-Cの常習飲酒家2例, 大酒家慢性肝炎2例, LC(AL+HCV)1例)であった。したがって、両年度でアルコール性肝障害59例中9例(15.3%)にHCV感染がみられた。両年度と

もに HBV の合併例はなかった。最近の報告では⁴⁾ 肝炎ウイルスのアルコール性肝障害症例における合併率は徐々に減少しており、2002年度の報告では28%と高田班の1992年度報告の39%に比べ減少傾向がみられている。その根拠として、インターフェロン（以下 IFN）をはじめとする抗ウイルス療法の治療効果や、啓蒙活動によるウイルス保持者の飲酒率の減少、また逆にアルコール消費量の増加によるアルコール単独による肝障害患者の増加が考えられている¹⁾。当科の肝炎ウイルスを合併したアルコール性肝障害患者の率は全国に比べやや低率であったが、今後アルコール性単独とウイルス性単独の二極化されるという報告はすでにある¹⁾。しかし、このようなウイルス感染とアルコール性肝障害の合併した症例では、抗ウイルス療法中の脱落や自己退院などの問題症例も非常に多いことも注意しなければならない。HCV 感染においてアルコールの曝露は HCV 感染の natural history に影響を与える因子の一つではあるが⁵⁾、不明な点も多い。当科では飲酒量が多い CH-C 症例ほど IFN の治療効果は低い傾向がみられた。

Ⅲ. HCC の合併率

アルコール性肝障害患者における HCC の合併率の検討では、ウイルス感染のみられるものが73%と多数例を占めており、アルコール単独より発癌率が高いことが報告されている¹⁾。当科の平成13、14年度の解析においてともに1例ずつ（各々全アルコール性肝障害症例の2.8%、4.3%）観察され、両年度では2例（3.4%）の HCC 症例がみられた。なお、平成14年度の肝癌合併例は PBC が母地にあるまれな症例であった。以前の報告でも⁶⁾ HCC の合併率は血清学的にウイルス感染のないとみられる（肝臓中に潜在性にみられるウイルス感染については不明だが）アルコール性肝硬変例において62例中1例（1.6%）しかみられず、肝炎ウイルス感染の肝硬変例に比し有意に低値であった（ $p < 0.05$ ）。しかし HCC の合併はあきらかに肝障害のない疾患群に比べて高率であることより、アルコール性肝障害であれば少なくとも半年

に1回、また肝硬変例の場合は3ヶ月に1回の腹部超音波または腹部 CT などの画像診断や腫瘍マーカーの検索は怠らずに施行するべきであろう。

Ⅳ. アルコール性肝障害症例の予後

過去の報告⁶⁾ ではアルコール性肝硬変による死亡例の平均死亡年齢は 59.8 ± 12.1 歳と報告されているが、C型肝硬変の死亡年齢 68.0 ± 10.6 歳に比べて有意に若年であった（ $p < 0.01$ ）。そして、ウイルス性肝硬変の死因がほとんど肝不全や肝臓癌による癌死であるのに比べ、アルコール性肝硬変症例では肝不全によるものが57%と約半数を占めるものの消化管出血や不慮の死因が多いのが特徴的ある⁶⁾。当科の症例では、平成13年より2年間で4例の死亡例（全アルコール性肝障害症例中の6.8%）が認められた。各年毎でみると、平成13年度で3例（アルコール性肝障害症例中の8.3%）（LC（AL+HCV）1例、アルコール性肝炎1例、SAH 1例）が死亡し、すべて男性で大酒家であった。平成14年度では1例（4.3%）の死亡例がみられ、肝硬変（PBC+AL）とHCCの合併例でやはり男性の大酒家であった。すなわち、男性の大酒家の死亡例が多いといえよう。

Ⅴ. アルコール脂肪性肝炎（以下 AFLD）と非アルコール脂肪性肝炎（以下 NAFLD）について

AFLD と NAFLD については、似たような病態機序が考えられているが、どちらもマクロファージ(M ϕ)系の機能異常が想定されている⁷⁾。すなわち、NAFLD に関していえば、異常な phagocytosis、各種のサイトカイン産生が認められ、プロスタグランジン、 H_2O_2 の遊離が行われる⁷⁾。さらに肝細胞の形質や免疫システムの異常がみられるというのだが、その機序は急性または慢性の ethanol の曝露が M ϕ の機能異常を惹起する AFLD にも応用できる可能性も示唆されている⁷⁾。特に AFLD の場合は Kupffer cell の機能異常や TNF α の産生が関連づけられている⁸⁾。報告は動物実験が中心だが、in vivo において Kupffer cell などの

肝類洞壁細胞の機能異常を端的に測定できる系がのぞまれる。

VI. アルコール性肝障害と自己抗体の出現

低力価の抗核抗体（以下 ANA）や抗平滑筋抗体（以下 SMA）はアルコール性肝障害患者の血清中に高率に観察されるという⁹⁾。しかし、自験例においては、このような自己抗体の出現頻度は予想した以上の高頻度ではない。また、自己免疫性肝炎（以下 AIH）と慢性ウイルス性肝炎の border 例のように診断と治療に困る場合は少ない。但し、患者がアルコール摂取量について虚偽の申告をした場合は、PBC や AIH との鑑別が困難な例があるが入院などを通じてアルコール摂取量の詳細な観察や家族などの率直な意見が十分に診断の参考になる。なお、microtubules のおもな構成物である tubulin に対する抗体がアルコール性肝障害症例においては約50%の高頻度にみられるという¹⁰⁾。

以上、アルコール性肝障害の診断・分類の問題点や予後、病態機序について当病院の疫学的な検討をまじえながらトピックについて概説した。

文 献

- 1) 石井裕正, 堀江義則, 富田謙吾ほか. アルコール性肝障害に関する最近の知見. 日本消化器病学会雑誌 2003 ; 100 : 1187-1197.
- 2) 高田昭, 奥平雅彦, 太田康幸ほか. アルコール性肝障害に対する新しい診断基準試案の提案. 肝臓 1993 ; 34 : 888-896.
- 3) 堀江義則, 石井裕正. 重症型アルコール性肝

炎の全国調査. 日本消化器病学会雑誌 2002 ; 99 : 1326-1333.

- 4) 堀江義則, 石井裕正. 我が国のアルコール性肝障害の現状: 全国調査に基づく肝炎ウイルス関与の推移. 肝臓 2003 ; 44 : 47-48.
- 5) Wedemeyer H, Cornberg M, Manns MP. Immunopathogenesis and therapy of hepatitis C. In : Gershwin ME, Vierling JM, Manns MP, editors. Liver immunology. Philadelphia : Hanley & Belfus ; 2003. p.224.
- 6) 寺田総一郎, 塩崎裕士, 三浦聡之ほか. 過去5年間における肝硬変の成因別実態. 小林健一, 清澤研道, 岡上武編集. 肝硬変の成因別実態 1998. 東京: 中外医学社 ; 1999. p.195-198.
- 7) Diehl AM. Kupffer cell dysfunction in alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases. In : Gershwin ME, Vierling JM, Manns MP, editors. Liver immunology. Philadelphia : Hanley & Belfus ; 2003. p.134-135.
- 8) Kono H, Rusyn I, Yin M, et al. NADPH oxidase-derived free radicals are key oxidants in alcohol-induced liver disease. J Clin Invest 2000 ; 106 : 867-872.
- 9) Kurki P, Miettinen A, Salaspuro M, et al. Cytoskeleton antibodies in chronic active hepatitis, primary biliary cirrhosis, and alcoholic liver disease. Hepatology 1983 ; 3 : 297-302.
- 10) Glud C, Tage-Jensen U, Bahnsen M, et al. Autoantibodies, histocompatibility antigens and testosterone in males with alcoholic liver cirrhosis. Clin Exp Immunol 1981 ; 44 : 31-37.

Classification, prognosis and pathogenesis of alcoholic liver injury

Soichiro Terada, Syouiti Nagahashi and Tatsuo Sugihara
Department of Internal Medicine, Hamamatsu Red Cross Hospital

Abstract

The classification and prognosis of alcoholic liver injury (ALI) were discussed, comparing patients admitted to Hamamatsu Red Cross Hospital. From April 2001 to March 2003, there were 59 admitted cases with alcoholic liver injury. The rate of these cases was 23.4% of all admitted cases with liver disease. The rate of patients with ALI infected with HCV was 15.3% (9 cases). The incidence of hepatocellular carcinoma was 2 cases (3.4%). Four cases (6.8%) died in this period, and they were all males with severe alcohol intake. Classification in Japan, the pathogenesis of and autoantibody appearance in ALI were also discussed.