

アルコール性肝障害

(Alcoholic Liver Disease : ALD)

肝臓は、“沈黙の臓器”とも呼ばれ、文句も言わず、黙々と働く臓器で、種々の代謝に関与しています (Fig.1)。単純性脂肪肝やアルコール性肝障害の初期には、ほとんどが自覚症状もなく経過します。

Fig.1

主な肝臓の機能

糖質代謝

1. 血糖調節—グリコーゲン合成, 糖新生
2. エネルギー生成—解糖系, TCA回路

脂質代謝

1. リポ蛋白生成
2. 脂肪酸分解
3. コレステロール生成

蛋白・アミノ酸代謝

1. アミノ基転移, 酸化的脱アミノ化
2. 尿素生成
3. 血漿蛋白生成

ビリルビン生成

胆汁酸生成・胆汁分泌

解毒機能

内因性, 外因性物質の水酸化, 抱合などビタミン, ホルモンの活性, 不活性化

日常生活において、飲酒は生活習慣の重要な要素のひとつです。飲酒の回数/週は性別・年代により様々ですが、20歳以上で、毎日飲酒されている方は、5人に1人(約20%)の割合です (Fig.2) 男性の場合、毎日飲酒される方が、年代が上がるにつれ増加しています (Fig.3)。

Fig.2

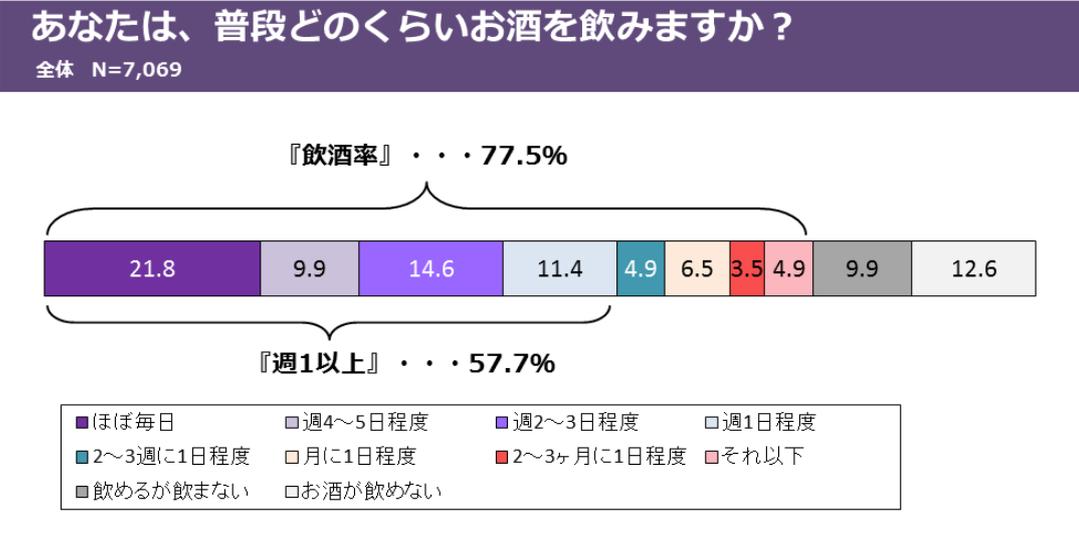


Fig.3

性別・年代別 飲酒頻度

	ほぼ毎日	週2～3日程度	週4～5日程度	週1日程度	2～3週に1日程度	月に1日程度	2～3ヶ月に1日程度	それ以下	飲めるが飲まない	お酒が飲めない	飲酒率	週1以上
男性 (n=3788)	29.6	12.1	15.1	11.1	4.5	1.4	4.6	8.9	9.5		83.7%	67.9%
男性-20代(n=244)	12.7	9.8	15.2	16.0	7.8	7.8	1.9	10.2	10.7		79.1%	53.7%
男性-30代(n=920)	21.7	11.1	16.1	12.1	5.3	5.2	4.1	8.3	11.4		80.3%	61.0%
男性-40代(n=1229)	28.8	12.7	16.4	10.7	4.6	2.6	1.3	7.2	8.5		84.3%	68.6%
男性-50代(n=869)	37.2	12.5	14.0	11.0	3.3	2.9	1.6	6.8	8.3		87.1%	74.7%
男性-60代以上(n=526)	39.6	12.5	12.4	8.6	3.5	1.1	1.5	5.5	9.7		84.8%	73.1%
女性 (n=3281)	13.1	7.4	14.0	11.7	5.2	8.1	4.6	6.6	13.4	16.1	70.5%	46.2%
女性-20代(n=453)	5.3	5.0	10.2	14.8	7.7	12.6	6.2	8.2	17.1	11.9	71.0%	36.3%
女性-30代(n=1190)	13.1	8.1	14.5	11.3	4.8	7.0	2.6	6.9	16.2	13.9	69.9%	47.0%
女性-40代(n=1071)	15.6	7.7	15.2	11.7	5.2	7.6	1.5	3.1	10.0	17.6	72.4%	50.2%
女性-50代(n=409)	14.7	7.1	14.4	9.8	5.1	8.1	1.7	7.6	10.3	19.2	70.5%	46.0%
女性-60代以上(n=158)	13.9	5.1	11.4	12.0	7.6	6.3	1.2	1.0	26.0		62.0%	42.4%

飲酒にともなう疾患 (Fig.4) の中で、最も高頻度に見られるアルコール性肝障害は、わが国で **200～300万人** もいると云われ、生活習慣病と云っても過言ではありません。

Fig.4

慢性飲酒により発生する臓器障害

中枢神経	大脳萎縮（痴呆） 小脳変性症 脳血管障害の増加	栄 養	栄養摂取の偏向
		循環器	アルコール性心筋症 高血圧 高脂血症 不整脈
消化管	食道癌（喉・咽頭癌） 食道静脈瘤 Mallory - Weiss 症候群 慢性胃炎, びらん性胃炎 胃潰瘍（大量消化管出血）	血 液	造血機能障害：ビタミン類 欠乏, 鉄欠乏・利用障害 溶血性貧血：Zieve症候群 血小板減少
		感 染	白血球減少 リンパ球機能不全（免疫低下）
肝	脂肪肝, 肝線維症 アルコール性肝炎 肝硬変 ウイルス肝炎憎悪 肝癌発生促進	末梢神経, 筋, 骨	末梢神経炎 ミオパチー 骨粗鬆症 大腿骨頭壊死
		脾	急性脾炎 慢性脾炎（脾石症） 糖尿病憎悪

アルコール性肝障害（ALD）とは：長期（通常は5年以上）にわたる過剰の飲酒が原因と考えられる肝障害で、以下の①～③の条件を満たすものとします。

①過剰の飲酒とは、1日平均純エタノール60g以上の飲酒（常習飲酒家）を云う。ただし、女性やALDH2欠損者では、1日40g程度の飲酒でも、ALDを起こしうる。

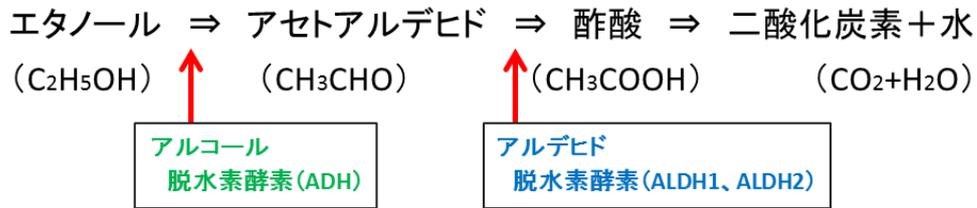
（cf.1）エタノール60gとは：ビール[アルコール5%]大ビン2本弱、日本酒2合、焼酎[アルコール20度]2合弱、ワイン[720ml]1/2本、ウィスキー（アルコール40%）150mlに相当します。

ここで、〈アルコールの分解〉について概説します（Fig.5）。

アルコールは、胃で20%、腸で80%吸収され、門脈を経由して、肝臓に運ばれます。アルコール脱水素酵素（ADH）によりアセトアルデヒド（二日酔いの原因）に分解され、アルデヒド脱水素酵素（ALDH）により酢酸に分解され、最終的に水と二酸化炭素に分解されます。

Fig.5

アルコールの分解



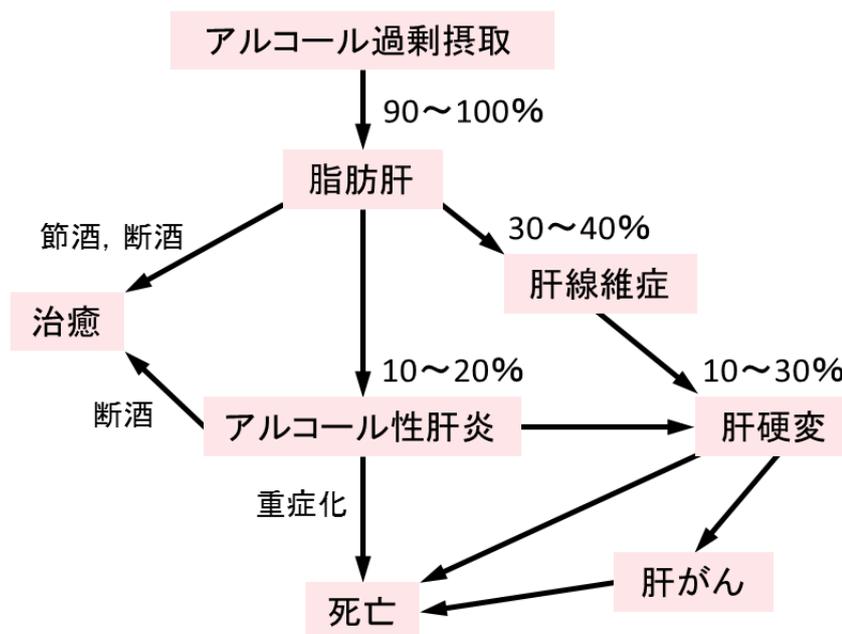
(cf.2) **ALDH2 欠損者**：2型アルデヒド脱水素酵素の活性欠損者は、わが国では約 **4割** が該当します。酔いやすく、二日酔いしやすい方が当たります。

- ②禁酒により、血清 AST (GOT)、ALT (GPT) および γ -GTP 値が明らかに改善する。
- ③肝炎ウイルス (B、C 型) マーカー、自己免疫性肝炎の抗体 (抗ミトコンドリア抗体、抗核抗体) がいずれも陰性である。

ALD の病型：①アルコール性脂肪肝、②アルコール性肝炎、③アルコール性肝線維症、④アルコール性肝硬変の 4 型がありますが、**まずは①脂肪肝よりはじまり**、次第に②～④へと移行していき、予後にも大きく係ってきます (Fig.6)。

Fig.6

アルコール性肝障害の病型と相互関係



■診断

飲酒歴を含めた病歴を聴取し、臨床所見、 γ -GTP 等肝機能、腹部超音波検査・CT 検査、肝生検にて、診断されますが、健康診断等にて、たまたま診断されることも多々見られます。

アルコール性脂肪肝・アルコール性肝線維症

特有な症状はなく、飲酒歴などの病歴を考慮した上で、血液検査・画像検査や肝組織検査にて診断されます。血液検査では、 γ -GTP の上昇や AST (GOT) / ALT (GPT) 比の上昇 (GOT > GPT) が特徴的で、診断には有用である。脂肪肝は、超音波検査 (Fig.7) や腹部 CT (Fig.8) が有用ですが、肝線維症は肝生検による病理診断が必要です。

Fig.7

腹部超音波検査

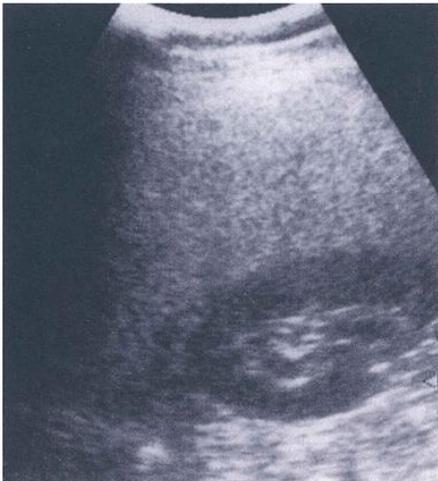
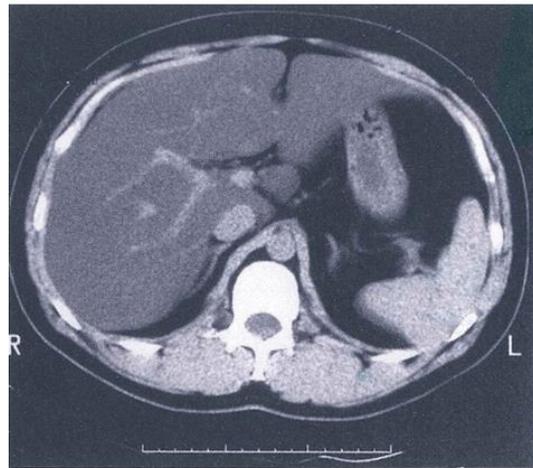


Fig.8

腹部CT



アルコール性肝炎

飲酒量の増加を契機に発症することが多く、肝逸脱酵素 (特に GOT の上昇)、黄疸 (血清ビリルビン上昇)、発熱、嘔吐、下痢、肝腫大などを伴います。ほかの ALD に比べ、最も危険な病態で、肝性脳症・肺炎・急性腎不全・消化管出血などの重篤な合併症を来たしやすく、1ヶ月以内に死亡する重症型もみられますので、早急な診断 (Fig.9) および重症度判定 (Fig.10) が重要です。重症度に応じて、積極的な治療介入が必要となります。

Fig.9

アルコール性肝炎

概念：最も危険な病態である

常習飲酒者の飲酒量急増→急性肝炎様発症→急性肝機能不全

重症型：肝性脳症，急性呼吸循環・腎不全

エンドトキシン血症，DICを合併

プロトロンビン時間 (PT) <50%

1か月以内の死亡が多い

臨床診断を速やかに

1. 必須項目
 - 1) 飲酒量変化 (増加)
 - 2) AST増加, $AST > ALT$
2. 付加項目
 - a) 黄疸 b) 腹痛 c) 発熱 d) 白血球増加
 - e) ALP上昇 f) γ -GTP上昇

必須項目すべてと付加項目三つ以上あれば臨床的にアルコール性肝炎と診断できる

肝組織病変：急激に生じた広範な肝細胞変性と壊死

- 1) 肝細胞膨化 (風船化) ; 小葉中心部に著明
 - 2) 肝細胞壊死
 - 3) Mallory体
 - 4) 多核白血球浸潤
- (肝硬変合併例を含める)

Fig.10

日本アルコール性肝炎重症度

Japan Alcoholic Hepatitis Score (JAS)

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

JAS ≤ 7 :mild, 8-9:moderate, **10 \leq severe**

アルコール性肝硬変

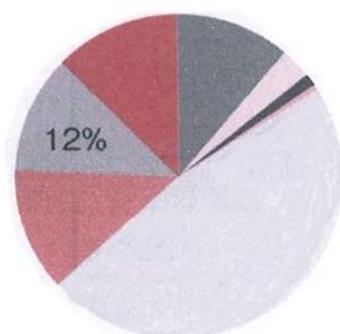
肝硬変のうち、アルコール性肝硬変の占める割合は、アルコール性単独のものにアルコール性+ウイルス性を含めると約 20%に上ります（アルコール性単独では 10 数%、Fig.11）。アルコール性肝硬変には、肝予備能の保たれた代償性肝硬変と難治性腹水・食道静脈瘤等の門脈圧亢進症（Fig.12）・肝性昏睡等の肝不全兆候を伴った非代償性がみられます。アルコール性肝炎のような急速な予後不良な進展は少なく、持続飲酒により徐々に進行していきます。純エタノールで 110g 以上を 20~30 年以上続けている人に多発します。女性の場合、その 2/3 の飲酒量で 10~20 年程度で、肝硬変になる場合が多くなります。

Fig.11

わが国における肝硬変の成因

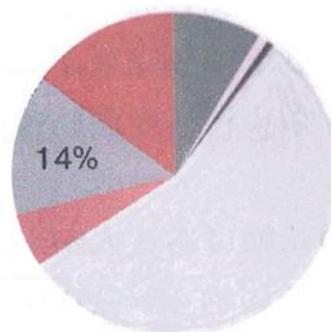
■ HBV
 ■ HBV+アルコール性
 ■ HBV+HCV
 ■ HBV+HCV+アルコール性

■ HCV
 ■ HCV+アルコール性
 ■ アルコール性
 ■ その他



アルコール性： 12%
 アルコール性 + ウイルス性： 15%
 計 27%

1998年度 (n=21,769)



アルコール性： 14%
 アルコール性 + ウイルス性： 6%
 計 20%

2008年度 (n=9,126)

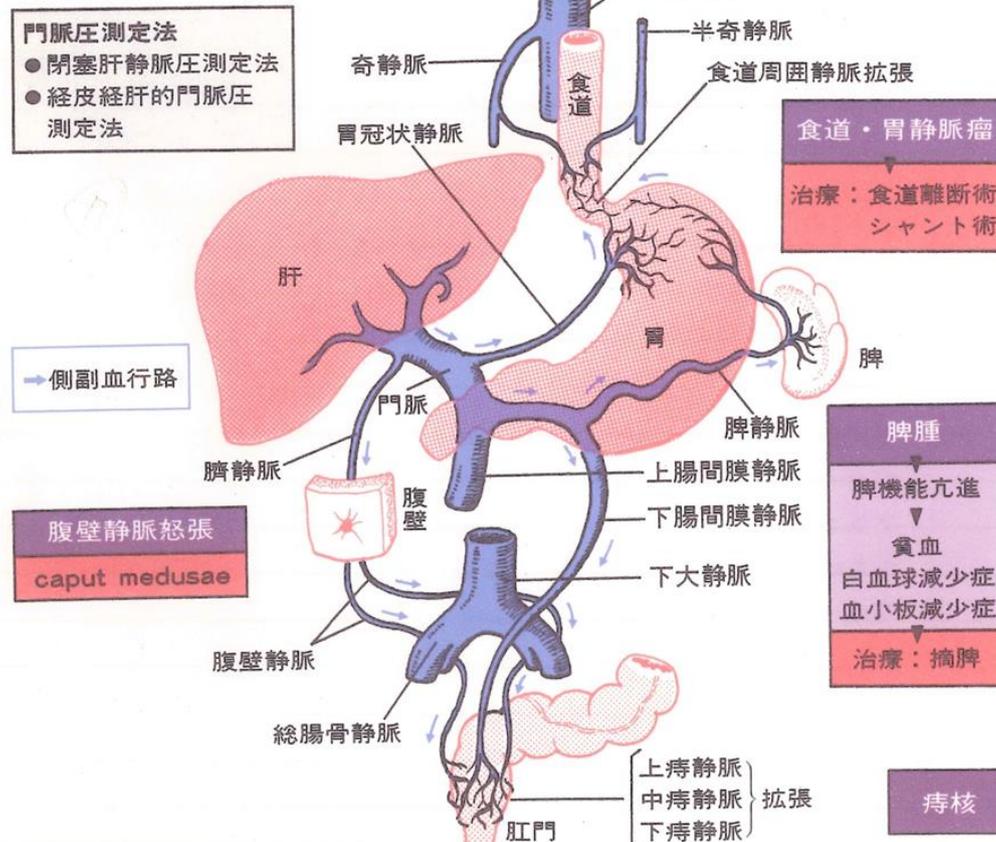
HBV；B型肝炎ウイルス，HCV；C型肝炎ウイルス

(堀江義則他：日アルコール・薬物医学会誌 2009；44：38-42 より引用)

Fig.12

門脈圧亢進症

門脈圧亢進症の病態



■治療

まずは、禁酒が絶対的な治療法です。

アルコール性肝炎で重症型（JAS10点以上）の場合、血漿交換による肝補助療法や副腎皮質ホルモンや白血球除去療法などの濃厚な集学的治療が必要となってきます。

アルコール性肝硬変の場合、断酒により生命予後は一段と改善されます。

非代償性の肝硬変まで進行した場合は、食道静脈瘤や肝性脳症・難治性腹水などが治療の主体となります（既述の肝不全を参照）。

■日常生活の注意点

一般に、1日、純アルコールで男性は30g以下、女性では20g以下が適量で、少なくとも週1～2日は休肝日を設けたほうが良いでしょう。アルコール性肝障害は個人差が大きく、特に女性ではホルモンの影響で、男性の半分以下の酒量でもADLになる可能性があります。

ます。アルコールはビタミンやミネラルを壊してしまうので、野菜や果実で十分補給しましょう。

<参考文献>①アルコール関連障害の現状と対策：日本医師会雑誌 2011：12、②肝疾患診療マニュアル：日本医師会雑誌 1999、③JASBRA アルコール性肝障害診断基準(2011年度版)、④肝・胆道・膵疾患へのアプローチ：医学書院 1992、⑤お酒の飲み方に関する調査／ネットリサーチ 2010