

## アルコール性肝障害

遠藤 浩<sup>1)</sup>・中田安成<sup>1)</sup>・岡本 基<sup>1)</sup>  
森 秀治<sup>1)</sup>・太田武夫<sup>2)</sup>

### Alcoholic Liver Disease

Hiroshi ENDO<sup>1)</sup>, Yasunari NAKATA<sup>1)</sup>, Motoi OKAMOTO<sup>1)</sup>,  
Shuji MORI<sup>1)</sup>, and Takeo OHTA<sup>2)</sup>

Relationship between ethanol drinking and organs injury was reviewed and special emphasis was put on alcoholic liver disease.

Consumption of alcoholic beverage expressed as ethanol per capita of adult in Japan increased 2.1 times in these 25 years and it is still increasing. Although the incidence of alcoholic liver disease in Japan also increased greatly during the above period, it seems likely that plateau level is coming because of genetically defined, unique type of alcohol metabolism in Japanese. Sex differences in susceptibility to alcohol were discussed. Among the six types of alcoholic liver disease, alcoholic liver fibrosis is relatively frequent in Japan. Mechanism of liver injury has been studied extensively. Alcohol itself is toxic but other factors such as dietary fat are also important. Biochemical and immunological markers of drinking were presented. As for the treatment, most patients especially in early stages of the disease well respond to alcohol withdrawal, but therapy of alcohol dependence in the background of the disease is very difficult requiring cooperative works of different kinds of specialists.

---

**Key Words :** alcohol, liver, epidemiology, genetic factors, alcohol dependence

---

### はじめに

酒は百薬の長と言われ、社会生活の潤滑油としても有用であるが、社会が複雑になり日常生活がストレスに満ちている今日、アルコール性飲料が大量生産され比較的安価に入手できることもあって、アルコール関連問題と総称されるいろいろの弊害が増加してきている。本稿ではアルコール飲用に起因する臓器障害につき、特にその主たる代謝の場である肝臓の障害を中心に、飲酒にまつわる諸事項にもふれながら考察を加えてみたい。なお以下の記載ではアルコールとはエタノールを意味し、酒とはアルコール性飲料をさしている。

### 1. 飲酒の歴史

この点については坂口<sup>1)</sup>、小泉<sup>2)</sup>の著作が参考と

なる。

最初に人為的に作られた酒類はぶどう酒であり、ついでビールが登場した。中国古代の酒は米が原料である。東洋の酒は麴カビを使用し、西洋のそれは麦芽使用である。本邦では三国志卷三〇「魏志東夷伝」に倭人は人性酒を嗜むとあり、日本書紀にみられるスサノオノミコトが教えたヤマタの大蛇退治の酒もある。最初は口嚼酒であったが奈良初期になって麴カビを発見している。

ここでアルコール飲用の功罪にふれておきたい。飲酒が心を和やかにするとともに身体面でも心臓・血管系などに好影響を及ぼすことが認められている。百薬の長なる表現は前漢書に「夫塩食肴之將、酒百薬之長」と記されている由である。少量の酒が食欲を亢進させることは食前酒の習慣にも

---

1) 岡山大学医療技術短期大学部衛生技術学科

2) 岡山大学医療技術短期大学部看護学科

表1 酒類単位量当たりのアルコール含有量

	濃度	単位	容量	アルコール量
清酒	14%が多い	1合	180ml	20.2g
ビール	4.4%	大1本	633ml	22.3g
ウイスキー	43%	ダブル1杯	60ml	20.6g
焼酎	25%の場合	1合	180ml	36.0g

みられる。疲れやストレスの解除によいことも体験される。眠前の少量は入眠を誘導する。古くから薬用酒としても用いられてきたわけである。

しかし量が過ぎれば害がでるのは当然の結果である。本人の臓器障害のほか、社会的にも影響があり、職業上の障害や家庭内問題は深刻である。やがて過度の飲酒の害を除くべく禁酒令が出されることとなる。すでに中国では紀元前2,200年頃、またエジプトでは紀元前1,100年頃に禁酒令の記録があり、ついでギリシャ、ローマでも出されている。本邦では大化2年のそれが最も古い。最近では米国での禁酒法（1920—1933）が有名である。結果はいずれも持続していない。アルコール問題の複雑さがうかがわれる。

さて酒類は発酵酒と蒸留酒、さらに混成酒、リキュールに大別されるが、前記の発酵酒に遅れて蒸留の技術が発見された。蒸留酒は7世紀にアラビアで始まり、12世紀にはヨーロッパに伝わり、18世紀初頭にはオランダでジンの大量生産が可能となり、イギリスでの産業革命で人口の都市集中が起こったこととあいまって集団アルコール乱用が始まったと考えられている。人類はアルコール濃度の高い酒を手にしたのである。さらにアルコールが純粹に取り出せるようになり、発酵酒、蒸留酒にブレンドされて酒類は大量生産、大量消費の時代となった<sup>3)</sup>。

2. わが国におけるアルコール消費量の推移

まず自らの飲酒量を判断する参考として各種酒類の単位量当たりのアルコール含有量を紹介しておきたい。(表1)

戦後、急速に飲酒量が増加した。増加傾向のピークは1970年代後半である。経済の発展、ストレ

スの増加、女性飲酒者の増加など社会環境の変化が背景にある。欧米諸国では消費の増加が鈍化しているのに対し、わが国ではなお上昇傾向にある。

国民衛生の動向（1992年）<sup>4)</sup>によれば、平成元年（1989年）のアルコール総消費量は純アルコールとして772,742klで昭和40年（1965年）のその2.1倍に当たる。この25年間の約5年毎（昭和40, 45, 50, 55, 60年, 平成元年）の成人1人当たり消費量でみるとそれぞれ5.80, 6.87, 7.63, 8.11, 8.51, 8.64ℓと増加を示している。平成元年については、成人人口8,944万人、そのうち飲酒者は5,971万人、大量飲酒者（1日平均アルコール150ml以上の飲酒者）は214万人と推定され、いずれも昭和40年のその2.0, 2.1倍である。

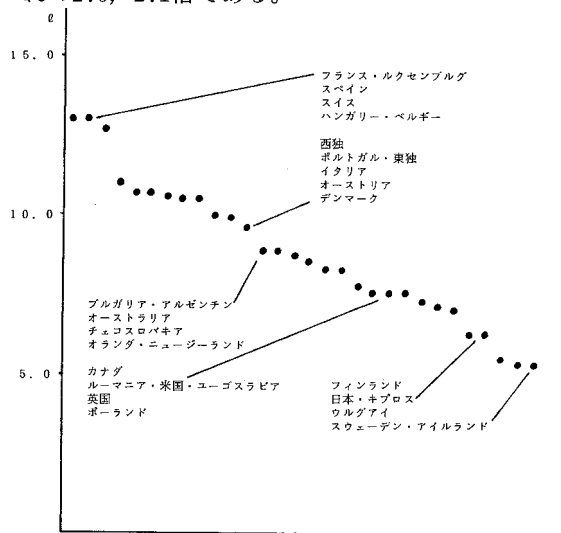


図1 国別人口1人当りの年間酒類（アルコール換算）消費量の比較（1987年、国名は当時のまま）文献<sup>5)</sup>より作製

毎日あるいはほとんど毎日飲酒するものは男性の60%、女性の20%といわれている。女性では都

市部で頻度が高い<sup>5)</sup>。このようなアルコール消費の増加にともなうアルコール精神病、アルコール依存症も増加することになる。

国際比較をすると、1987年頃の成績では、人口1人当たりのアルコール消費量は1位のフランスとルクセンブルグで13.0ℓ、順位ではスペイン、スイス、ドイツ、イタリアが1桁、カナダ、アメリカ、イギリスが20位前後、日本は26位で6.3ℓであり大量消費国の群には入っていない<sup>6)</sup>。(図1)この点は後記の日本人におけるアルコール代謝の特異性に関係しているものと考えられる。なお1人当たり大量消費の国では肝硬変による死亡がアルコール消費量に比例して多い傾向が認められる。

### 3. アルコール依存症

このようなアルコール消費量の増加、大量飲酒者の増加はアルコール依存、アルコール乱用、アルコール精神病、アルコール性臓器障害、事故、職場での生産性低下、労災の増加、家庭問題、犯罪などを惹起し、WHOはこれらを総称して「アルコール関連問題」と呼び、その結果として本人、家族、社会に何らかの悪影響を与えている者を「アルコール関連問題者」と呼ぶことを提唱した<sup>7)</sup>。その頻度はアルコール消費量におよそ比例する。頻度の推定法として久里浜式アルコール症スクリーニングテスト (KAST) がある。この方法では、わが国のそれは240—436万人とされている。アルコール消費量からの推定法も用いられている。これには大量飲酒者数を求める WHO 方式と、アルコール依存者数での額田の式があり、1987年では前者で216万人、後者は200万人と推定される<sup>8)</sup>。

#### 1) アルコール依存症

アルコール関連問題のうち、精神・生物学的実体を示す医療上の疾患単位として WHO により提唱された概念である。アルコール依存とアルコール乱用の共存状態といえる<sup>9)</sup>。1976年に WHO が勧告した。以後 ICD 9 の疾患概念にも影響を与えている。アルコール症 alcoholism の概念が拡大使用され、その定義が混乱を示すようになったので登場してきたのである。しかし、この WHO の

提案もきわめて行政的側面が強く、さまざまな立場からの概念が主張されている現状である。アルコール依存症者は多くは精神、身体に機能的、器質的異常を持っている。そもそもアルコール症・アルコール中毒 (アル中) alcoholism は1849年スウェーデンの Huss が提唱、当時は医学用語であったが、その後次第に多様な意味に使用されるようになり、今日では社会文化的レッテルとして用いられることが多くなった。このことは医療の場面に混乱を招くようになったので、医療従事者が取り組むべき疾患単位として上記提案となったのである<sup>9)</sup>。

#### 2) アルコール依存症の遺伝問題

依存症発症要因の1つとしての遺伝問題の研究も進められていて、双生児、里子、依存症者の子供の発症頻度、分子生物学的研究、実験モデルの解析などが行われている<sup>10)</sup>。アルコール依存症の家族負担として2つのサブタイプが提案されていて<sup>11)</sup>、男性限定型と環境規定型が挙げられている。今後の検討課題である。

#### 3) アルコール依存症の対策

アルコール依存症の成立にはアルコール、個体、環境の3つの要因があるといわれている。アルコールが自らの意志で摂取するものだけに治療はなかなか困難である。わが国には特有の飲酒文化が存在し、社会は酩酊に対し寛大であり、販売もそのための宣伝・広告も自由である。まず適正飲酒の徹底と依存の早期発見がこの場合にも適応する。アルコール関連問題対策として社会的には、アルコール中毒臨床医等研修 (医師、看護婦、保健婦、PSW) (人方面)、保健所、精神保健センターでの指導 (指導面)、アルコール専門病棟の整備 (施設面)、断酒会 (自助組織)、アルコール健康医学協会 (研究面) が整備されつつある<sup>4)</sup>。

### 4. アルコールの代謝

#### 1) アルコール代謝

##### (1) 正常の代謝

成人男子での日本酒の代謝量は1日3—9合で

ある。個人差が大きい。経口摂取されたアルコールは、少量は胃粘膜のアルコール脱水素酵素 (ADH) により代謝される。量が多いと小腸に至り吸収される。吸収されたアルコールの約10%はそのまま呼気、尿、汗などに排泄されるが、多くは肝臓で代謝されアセトアルデヒドからアセテート (酢酸) さらに水と炭酸ガスにまで分解される。アルコールの代謝では ADH が主要経路であるが、nonADH 系として<sup>a)</sup>チトクローム P-450 を介したミクロソームエタノール酸化系 (MEOS) と<sup>b)</sup>カタラーゼの2つがある。さらに<sup>c)</sup>その他として非酸化アルกอฮอล์代謝も存在する。いずれの系でも代謝産物はアセトアルデヒドである。(図2)

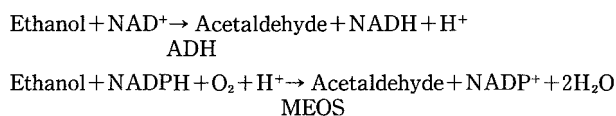


図2 エタノールの酸化

生成したアセトアルデヒドはアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) によりアセテートに代謝され、さらにクエン酸回路により水と炭酸ガスとなる。(図3)

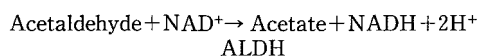


図3 アセトアルデヒドの酸化

ADH は亜鉛含有酵素である。本来、腸管内で発酵により生じたアルコールを代謝するのが目的で基質特異性は低い。NAD が補酵素で NADH が産生される。過剰に産生された NADH による代謝異常がいくつか知られている<sup>12), 13)</sup>。(表2)

ADH の多型性：ADH には20以上のアイソザイムがあり、typical ADH に比べ atypical ADH は pH8.8 では6倍の活性を示す。黄色人種では後者が50—90%に認められるのに対し白人では5—20%に過ぎない<sup>13)</sup>。

アルコールの代謝速度は<sup>a)</sup>ADH 活性、<sup>b)</sup>NADH の再酸化能、<sup>c)</sup>アセトアルデヒドの酸化能、に依存している。慢性アルコール摂取時には代謝促進(血

表2 過剰の NADH の作用

肝細胞に中性脂肪の蓄積……脂肪肝に関与
高乳酸血症……肝線維化、高尿酸血症さらに痛風と関連
活性酸素生成……肝細胞障害の要因の1つ
アセトアルデヒドアダクトの形成とその安定化……線維化などに関与

中エタノール消失速度促進) がみられるが、これには ADH は関与せず MEOS が関係している<sup>14)</sup>。

ALDH の解析：電気泳動法で4種のアイソザイムに分かれる。ミトコンドリア分画の ALDH 2 とサイトゾール分画の ALDH 1 の2つが重要である。ともに肝、腎に高い活性を示す。前者の Km 値が低くアセトアルデヒドとの親和性が高い。ALDH 2 の遺伝的多型は黄色人種にのみ検出される。肝 ALDH 2 の遺伝的多型につき、不活性型が日本人で50%、ドイツ人で0%と報告されている<sup>15), 16)</sup>。このような例では顔面潮紅など oriental flushing を呈するため飲酒が制限される。そこでアルコール性肝障害患者では多くは正常型 ALDH 2 を保有している。このアセトアルデヒドは肝障害の主要な成因の1つと考えられている<sup>17)</sup>。

## (2) 慢性飲酒での代謝

すでに慢性アルコール摂取時にはアルコール代謝が促進(血中アルコール消失速度促進)し、それには ADH ではなく MEOS が関係することを記した<sup>14)</sup>。このことは ADH を欠く deermouse の研究からも確認された<sup>13), 18)</sup>。P-450量と MEOS 活性の増加である。アルコールに特異的なチトクローム P-450 (P-450 II E 1) の誘導が明らかとなった。アルコール性肝障害では飲酒後のアセトアルデヒドの血中濃度が高いが、この事実もミクロソームの非 ADH 系を介するアセトアルデヒドの産生増加で理解できる。ミクロソームには low Km ALDH (ALDH 2) は存在しないので MEOS により生じたアセトアルデヒドの代謝は遅延し細胞内に停滞することになるからである。

(3) アルコール代謝ならびにアルコール性臓器障害の個人差

アルコールの血中濃度と急性中枢神経症状との間に一定の相関があることも事実であるが、一方ではアルコール感受性の個人差が強いことも多くの人を経験するところである。

急性の飲酒症状にはアルコールの直接作用とアセトアルデヒド作用とが関与すると考えられている。さらに醗酵の個体差には脳に達するアルコール濃度の差のほかニューロンの被抑制性の差などが関係する。アルコールならびにアセトアルデヒドの代謝に関係した酵素で重要なものはADHとALDHである。これら酵素のアイソザイムに遺伝的多型が存在することはすでに記した。顔面・全身の紅潮、頻脈、頭痛、嘔吐などのoriental flushingとして有名な症状がアセトアルデヒド蓄積によることはAmunsenが1949年に報告しているが、その機序はALDH 2の多型性すなわちその欠損型によることが証明された。嫌酒薬としてのアンタビユース、シアナマイドはともにALDH活性阻害剤にほかならない。欠損型は東洋人に特有である<sup>15), 19), 20)</sup>。多型性の検出は蛋白レベルの実験のほか、最近ではgenomic DNAによるタイピングが可能となっている。分子遺伝学的解析である。ALDH 2表現型検出の簡易法としてエタノールパッチテストが工夫されている<sup>21), 22)</sup>。なお以前の報告とは逆にALDH 2欠損の形質が優性に遺伝する。

つぎに慢性飲酒について考察したい。大酒家のすべてにアルコール性肝障害が発症するのではないことや、東洋人は白人よりもアルコール性肝障害が出現しやすいとの報告<sup>23)</sup>からアルコール感受性の個人差の研究、特に遺伝的背景の研究が進歩

してきているが、いまだ不明の点が多い。ADH, ALDHのアイソザイムに遺伝的多型が存在し、この多型が人種間で差を示すことから、これらがアルコール依存症、臓器障害の発生頻度の差に関与するか否かが注目された。分子レベルの研究が盛んである。ALDH 2欠損者はflushingのためアルコール依存症になりにくい。肝障害患者では正常型ALDH 2遺伝子のhomozygoteが大多数であるが、heterozygoteも15%にあった<sup>24)</sup>。(表3) この際heterozygoteはphenotypeが欠損型であり、無理をして飲酒すると少量で高度の肝障害が出現することが明かにされた。なおheterozygoteとmutant homozygoteの間でもアセトアルデヒド代謝に差がみられた<sup>25)</sup>。

(4) 女性での特殊性

アルコール関連問題には性差が存在する。最近では女性特に若い女性の飲酒人口が増加し、女性依存者の急増が認められる。特に若年アルコール依存症の増加が特異で過食を伴う特徴がある。また背景には女性特有の飲酒様態や臨床像が存在する。

女性はアルコール性肝障害に対する感受性が大きく肝硬変に少量、短期間の飲酒で移行することが知られている。1日当たり男性で60g、女性で20g以上のアルコール摂取で肝硬変リスクが増大するという欧米での成績が報告されているが<sup>26)</sup>、本邦での成績も同じ傾向にある<sup>27)</sup>。予後も女性で悪い。

この様な男女間でのアルコール感受性の差の原因としてアルコール代謝の面からは、体重当たり等量のアルコール負荷では女性の血中濃度が大きく<sup>28)</sup>、また胃でのfirst-pass effect<sup>29)</sup>などが注目されている。その他、女性ホルモンの関与や免疫能

表3 ALDH2 genotypeの頻度<sup>24)</sup> 例数と(%)

	normal homozygote	heterozygote	mutant homozygote
健康人	9 (45)	9 (45)	2 (10)
アルコール性肝障害	40 (85)	7 (15%)	0 (0)

の差が考えられる。家庭的、社会的環境の差異も問題であろう。

2) アルコール代謝の各種代謝への影響

飲酒時の薬効の増強や、逆に飲酒家での薬物効果の減弱が知られている。糖代謝では耐糖能異常と低血糖がある。糖蛋白質では糖鎖欠損トランスフェリンの定量が飲酒のマーカーとして有力であ

る。アルコールとリン脂質、リポ蛋白代謝との関係では、適度の飲酒が冠動脈疾患に有益とされている。HDL コレステロール増加の結果とも考えられてきたが、その機序は明かではない。

5. アルコール性臓器障害の疫学

1) アルコール性肝障害の疫学

本邦でアルコール性肝障害が認識されたのは比

表4 アルコール性肝障害 全国調査の成績

1. 昭和46年度調査 (36—46年の症例)

84施設からのアンケート回答(武内, 小坂: 日本肝臓学会西部会報告, 1972からの抜粋)

	肝疾患入院症例 中のアルコール 性肝疾患の割合	病型別例数		
		脂肪肝	アルコール性肝炎	肝硬変
昭和36年	2.8%	2	5	6
41	4.9	19	15	43
46	9.2	48	77	118

昭和52年「アルコールと肝」研究班発足

下記2回の全国実態調査実施

2. 昭和53年度調査 (43—52年の症例)

94施設からの調査成績<sup>32)</sup>からの抜粋

	肝疾患入院症例 中のアルコール 性肝障害の割合	病型間の比率			
		脂肪肝	アルコール性肝炎	肝硬変	その他
昭和43年	5.1%	1 :	2 :	5 :	2
45	6.2				
50	9.2				
52	10.7	1 :	3 :	5 :	3

3. 昭和61年度調査 (51—60年の症例, 新しい診断基準による)

文献<sup>33)</sup>からの抜粋

	肝疾患入院症 例中のアルコ ール性肝疾患 の割合	病型間の比率%					
		脂肪肝	アルコー ル性肝炎	肝硬変	肝線維症	慢性肝炎	非特異 変化
昭和51年	13.3%	10%	15%	37%	14%	18%	6%
60	14.3	11	17	44	11	13	4

較的新しい。昭和20年代までは全く注目されていない。昭和28年(1953年)に上田らは脂肪性肝硬変を報告し<sup>30)</sup>、ついで昭和32年奥平らは監察医務院での剖検例を報告<sup>31)</sup>している。わが国にアルコール性肝硬変が存在するとの成績の始まりである。やがてアルコール消費量の急増とともに昭和30年代の後半になってアルコール性肝障害が診療上の問題となってきた。それまではウイルス性肝疾患が圧倒的に多いと考えられていたのである。いくつかの全国調査<sup>32), 33)</sup>が行われ急増の様子が明らかにされてきた。しかし昭和50年代に入ってからアルコール消費量はなお増加したが肝疾患に占めるアルコール性の比率は十数%に落ちついている。アルコール性肝障害での女性例は4.4%であった<sup>33)</sup>。(表4)

わが国の症例の特徴として肝線維症が多く、アルコール性肝炎が少なく特にアルコール性硝子体の出現頻度が4.1%と低いことがあげられる。肝硬変の成因に占めるアルコール性の比率も昭和43年11.1%、昭和52年16.9%と増加を示したがその後は20%前後である。

ただし後記のようにC型肝炎ウイルスのマーカー検出が可能となった現在、上記表4にみられる数値や肝硬変の成因別頻度に若干の変更が生じるものと考えられる。

## 2) その他の臓器障害 (表5)

表5 アルコールによる臓器障害

肝臓	アルコール性肝障害
膵臓	アルコール性慢性膵炎
消化管	
	食道癌
	胃十二指腸潰瘍 飲酒量により好, 悪影響
心血管	
	高血圧 飲酒量に相関 特に高血圧者では影響
	虚血性心疾患 少量の飲酒では有益
	不整脈 上室性不整脈の頻度が増加
	アルコール性心筋症
代謝異常	
	高脂血症
	低血糖
脳, 神経	

急性障害:	
酪酊	
慢性障害:	
多発ニューロパチー	神経障害で最頻
アルコール性痙縮	
小脳変性症	
痴呆	
Korsakoff 症候群	
筋肉	アルコール性ミオパチー
末梢血	
	貧血
	血小板減少
胎児	
	FAS (fetal alcohol syndrome) 胎児性アルコール症候群
	FAE (fetal alcohol effects)

## 6. アルコール性肝障害<sup>34)</sup>

### 1) 分類と臨床

武内班のアルコール性肝障害診断基準(1986年改訂版)<sup>33)</sup>ではアルコール性肝障害を次のように病型分類している。なお飲酒家の定義として常習飲酒家は1日清酒3合毎日5年間以上とし、大酒家は1日5合毎日10年以上の人としている<sup>32)</sup>。

#### (1) アルコール性脂肪肝

肝小葉の30%以上に脂肪滴が認められる。中性脂肪である。アルコールにより生じる最初の病変であり過剰飲酒によりだれにでも成立し、動物実験でも100%作製に成功する病変である。とはいえ高脂肪食は脂肪肝を増強する。禁酒と栄養状態の改善により消失する。これに反し(2)-(5)で記される病型はより高度なアルコール性肝障害であり、その発生にはアルコール以外の要因がいくつか加味されていることが多い。

肝細胞での過剰の中性脂肪の起源であるが、慢性アルコール中毒では<sup>a)</sup>アルコール酸化に伴う肝細胞内酸化還元電位の還元側への偏位やアセトアルデヒドによるミトコンドリア障害の結果としての肝細胞内中性脂肪合成亢進と、<sup>b)</sup>アセトアルデヒド蓄積の結果生じる微小管障害によるリポ蛋白分泌障害が重要である。

脂肪肝だけの場合は特徴的な自覚症状を示さない。診断は超音波検査で可能であるが、厳密には肝生検による確認が必要である。

#### (2) アルコール性肝炎

常習飲酒家が、さらに急激に飲酒量が増加した時に発症する。数日ないし10日間の連続飲酒発作を経過していることが多い。組織学的にはアルコール硝子体、小葉中心性の肝細胞壊死とその部への好中球の浸潤、肝細胞の風船様変化がみられる。血清 GOT, GPT 活性は200単位以上に上昇し、GOT 優位である。黄疸、腹痛、発熱、白血球増加を伴う。重症型アルコール性肝炎ではプロトロンビン時間が50%以下に低下し、著しい白血球の増加などがあり、多くは1月以内に死亡する。肝硬変を合併した例もある。全体的に増加傾向にあり、特に重症型が増加している。しかし欧米に比べればまだ少ない。

治療はまず断酒する。すでに自覚症状のため飲酒不能の状態に至っている例も多い。断酒時に退薬症候群<sup>35)</sup>が出現する。重症型に対する特殊治療がいろいろ試みられている。幸い回復期に導入できたら再発防止のためのアルコール依存症の治療が重要となるが、禁酒ないし適正飲酒の継続は困難な例が多く、精神科との併診、アルコール専門施設での治療、ケースワーカーの参加、自助組織への加入など多角的な努力が必要である。

### (3) アルコール性肝硬変

本邦では前記のように1953年の上田、1957年の奥平の報告<sup>30), 31)</sup>に始まる。大酒家にみられる肝硬変で、アルコールが原因と考えられる場合が本症である。アルコール性肝炎、アルコール性肝線維症からの進展が多いと考えられている。

治療は断酒と通常の肝硬変治療法の応用である。

肝癌の合併：一般にアルコールは発癌に対し促進的ではあるが、その作用は直接的ではないと考えられている。アルコール性肝硬変の25%に肝癌が合併するが、この値はウイルスに起因した肝硬変に比べるとやや低い。しかし B 型肝炎ウイルスや C 型肝炎ウイルス感染の併存が問題である。

### (4) アルコール性肝線維症

欧米で古くより用いられてきたアルコール性脂肪肝、アルコール性肝炎、アルコール性肝硬変という疾患群の定義に属さない症例が本邦でのアルコール性肝障害には多く、組織学的には肝線維症を呈するものが中心である。臨床像、検査成績か

らだけでは他の病型との鑑別は困難で診断には肝生検が必要である。飲酒を継続すれば肝硬変への進展の可能性がある。

### (5) 常習飲酒家の慢性肝炎

常習飲酒家で、組織学的に慢性肝炎の所見が認められ、かつ禁酒後の病像の改善などアルコール性の特徴を示す症例である。アルコール以外の原因が想定される症例は除外する。

### (6) 非特異変化あるいは正常肝

常習飲酒家で肝機能検査に異常を認めるが、肝には組織学的に非特異変化あるいはほぼ正常の像しか認められない症例である。

アルコール性肝障害一般の治療：

重症型アルコール性肝炎を除けば、多くの場合は断酒と適正な栄養摂取、ビタミンの補給により改善傾向となる。それ以外ではウイルス性のそれに対する治療法と大差ない。他臓器のアルコール性障害の治療が必要な場合も少なくない。アルコール依存症を背景として発症する例が多いが、依存症の治療は簡単ではない。

アルコール性肝障害と HCV 感染<sup>36), 37)</sup>：

1988年に C 型肝炎ウイルス遺伝子のクローニングが成功し、それ以来 HCV 抗体や HCV-RNA の検出が可能となった。飲酒家肝障害で測定した結果から HCV 抗体検出率の高いことが報告されている。アルコール性肝障害の各病型間で差があり、脂肪肝 0—5%、肝線維症 0—5%、アルコール性肝炎 0—25%、大酒家慢性肝炎 68—100%、肝硬変 36—47%、肝癌 50—84% 前後の報告が多い。ここにアルコール性肝障害と大酒家での肝障害との区別が重要となる。後者ではアルコールが原因である場合のほか、B あるいは C 型肝炎ウイルスによる場合、アルコールとウイルス両方が関与する場合などが考えられる。このようなウイルス性肝疾患の合併を意識して文部省総合研究 A 高田班では新たにアルコール性肝障害診断基準試案 (1991)<sup>36)</sup>を提案している。



## 2) 肝障害機序

アルコール性肝障害が<sup>a)</sup>アルコール自体 (その代謝産物を含めて) に起因するのか、<sup>b)</sup>大量飲酒に伴う栄養障害が主因なのかについては、長年にわたって論議が繰り返されてきたものである。1975年になり Lieber が baboon に適切な栄養条件のもとアルコールを長期投与して肝硬変作製に成功したことにより、アルコールの直接肝毒性が証明された<sup>38)</sup>。一時はアルコールだけが主役との考えもあったが、その後の臨床観察や動物実験の結果から低蛋白食、さらに高脂肪食など食事因子の加重が再び重視されてきている。

さて、このような原因により惹起される病態機序の解明であるが、アルコール代謝を中心とした側面、人種差・性差にみられる遺伝的側面についてはすでに記した。ここでは現在研究が進んでいるその他の事項につきふれておきたい。

肝臓に対するアルコールおよびその代謝産物の直接障害に加えて、アルコール性肝障害の個人差の存在理由の1つに免疫機序があげられる。免疫異常の例としてアルコール性肝炎で認められる肝外症状(発熱、白血球増加、急性相蛋白増加など)の出現に IL-1、TNF などのサイトカインの関係していることなどサイトカインの研究<sup>39)</sup>、アセトアルデヒドアダクトに関する研究などがある。現況として免疫学的機序による肝細胞障害には次の4項が考えられる。<sup>a)</sup>抗肝細胞膜抗体を介する ADCC、<sup>b)</sup>アセトアルデヒドにより変化した肝細胞膜抗原に対する ADCC、<sup>c)</sup>アセトアルデヒド結合細胞膜蛋白に対する cytotoxic T 細胞の作用、<sup>d)</sup>Mallory body に対する cytotoxic T 細胞の関与<sup>40)</sup>であるが、知見が集積してきている<sup>41), 42)</sup>。

アルコール性肝障害機序としてヒポキシアの関与があげられるが、飲酒による酸素消費量の増加のみではなく血流障害の共存が重要と考えられ、微小循環障害が注目されている<sup>43)</sup>。

アルコール性肝炎で肝細胞内に出現するアルコール硝子体 (Mallory body) は中間径フィラメント (IF) 由来である。またアルコール性肝障害に特徴的な肝細胞の風船様変化はマイクロフィラメント (MT) の減少の結果として細胞内に分泌蛋白

が停滞したものと考えられている。アルコール性肝障害が細胞骨格病<sup>44)</sup>といわれる所以である。最近も細胞骨格の研究が活発である。エンドトキシン血症もアルコール性肝障害で高頻度に出現する所見であるが腸管の透過性亢進と肝網内系機能低下が肝疾患一般の要因に加重した結果である。肝シンチグラムでの取り込み低下からも知られていた肝網内系の異常は細胞数でなく機能の低下であることが明かにされている<sup>45), 46)</sup>。肝線維化はアルコール性肝疾患の進展に際して認めらる重要な変化であるが、Lieber は前記動物実験<sup>38)</sup>のように、また French<sup>47)</sup>はラットで高脂肪食を併用した実験でアルコールにより線維化が生じることを証明している。肝線維化機序の研究に分子生物学的手法が導入されてきた。アルコールの肝コラーゲン代謝における特異性は合成も分解も亢進<sup>48)</sup>していることである。細胞外マトリックスの合成についてはアセトアルデヒド、乳酸、アセトアルデヒドアダクト形成と線維化の関係が報告されている。一方では細胞外マトリックスの分解酵素の問題がある。アルコールは肝細胞再生に抑制的で線維化の特徴とあいまってウイルス性障害と異なった組織像を呈している。その他、脂質過酸化、アルコールによる遺伝子発現の変化、肝細胞、白血球での情報伝達の障害などが報告されている。

## 7. 臨床検査との関連

アルコール性臓器障害に際して検査成績に現れる異常値は<sup>a)</sup>アルコール代謝に際しての誘導、<sup>b)</sup>アルコールによる代謝障害の結果であり、また<sup>c)</sup>アルコール性臓器障害に特徴的な変化、<sup>d)</sup>アルコールの障害機序のマーカー、<sup>e)</sup>その他、など様々である。ここでは肝障害時を中心としているので他臓器に特異な変化にはふれていない。

飲酒の生化学的指標として次のものがある。まず血清  $\gamma$ -GTP 活性の測定が一般に用いられている。より特異性の高い指標として血清糖蛋白質の微小変異があり、なかでも糖鎖欠損トランスフェリンの測定が有用とされている<sup>49), 50)</sup>。アセトアルデヒドの蛋白質とのアダクトも注目されている。GOT/GPT 比が1.0以上と赤血球 MCV90fl 以上

の組み合わせが飲酒者のスクリーニングに有用<sup>51)</sup>とも報告されているが病態の差を考慮する必要があらう。アルコール性肝障害診断基準(文部省総合研究 A 高田班, 1991)<sup>36)</sup>では, <sup>a)</sup>禁酒により GOT, GPT が著明に改善(4週で80単位以下, 前値が100単位以下の時は正常値まで)する, <sup>b)</sup> $\gamma$ -GTP も著明に低下(4週で前値の40%以下か, 正常値の1.5倍以下), さらにより確実な指標として<sup>c)</sup>血清トランスフェリンの微小変異, <sup>d)</sup>GDH/OCT 比が0.6以上, <sup>e)</sup>生化学検査ではないがアルコール肝細胞膜抗体陽性, などが取り上げられている。

その他の検査成績のうち, 血清脂質では血清 HDL コレステロールが飲酒歴の早期から上昇するが肝障害が出現すると低下してくる。トリグリセライド上昇を中心とする高脂血症もみられる。免疫異常として前記のようにサイトカインの異常が注目されている。末梢血 CD 8 陽性リンパ球の減少が著明で細胞性免疫が低下する。血中 IgA 上昇が知られているが, その機序に IL-6 産生能が関与していると報告されている。Kupffer 細胞機能の低下と関連してエンドトキシン血症が認められる。肝線維化マーカーとしての P-III-P(血清タイプ III プロコラーゲンアミノペプチド), 血清ラミニン, 血清 IV 型コラーゲンがアルコール性肝炎の重症度, 予後とも相関する<sup>52)</sup>。血清プロリルヒドロキシラーゼの測定も行われている。血液学的には貧血, 溶血のほか血小板の減少<sup>53)</sup>がみられる。

アルコール性肝障害時にみられる他臓器に関連した検査値異常として, T 4 から rT 3 への変換促進のため末梢血 T 3 濃度の低下がみられる<sup>54)</sup>。血中グルカゴンの上昇, 男性でのテストステロン低下, 血清 P の低下などが認められる。

## 文 献

- 1) 坂口謹一郎: 日本の酒. 岩波書店, 東京, 1979
- 2) 小泉武夫: 酒の話. 講談社, 東京, 1987
- 3) 高須俊明: 酒と健康. 岩波書店, 東京, 1988
- 4) 厚生統計協会: 国民衛生の動向. 厚生指標 臨時増刊, 39: 99-100, 1992
- 5) 総理府: 酒類に関する世論調査. 1987 8) より引用
- 6) 蓮村 靖: アルコール性肝障害の疫学と病像, 肝胆膵, 23: 415-420, 1991
- 7) WHO: Alcohol-Related Problems: The Need to Develop Further the WHO Initiative (Report by the Director-General). Geneva, 1978 8) より引用
- 8) 角田 透, 照屋浩司: アルコールの疫学, 医学のあゆみ, 154: 805-810, 1990
- 9) 斉藤 学, 嶋田 誠: アルコール依存症の疾病概念, 医学のあゆみ, 154: 971-975, 1990
- 10) 樋口 進: アルコール症の遺伝-臨床遺伝学的見地から, アルコール依存とアディクション, 9: 113-122, 1992
- 11) Cloninger, C. R.: Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. Science, 236: 410-416, 1987
- 12) Lieber, C. S.: Biochemical and molecular basis of alcohol-induced injury to liver and other tissues. N. Eng. J. Med., 319: 1639-1650, 1988
- 13) 加藤真三, 石井裕正: エタノール代謝とその代謝による影響, 医学のあゆみ, 154: 811-816, 1990
- 14) Lieber, C. S. and DeCarli, L. M.: Hepatic microsomal ethanol-oxidizing system. in vitro characteristics and adaptive properties in vivo. J. Biol. Chem., 245: 2505-2512, 1970
- 15) Harada, S., Misawa, S., Agarwal, D. P. and Goedde, H. W.: Liver alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase in Japanese: Isozyme variation and its possible role in alcohol intoxication. Am. J. Hum. Genet., 32: 8-15, 1980
- 16) 原田勝二: エタノールおよびアルデヒド代謝の人種的遺伝的要因, 医学のあゆみ, 154: 817-822, 1990
- 17) Lieber, C. S.: Metabolic effects of methanol and its interaction with other drugs, hepatotoxic agents, vitamins and carcinogens: A 1988 update. Semin. Liver Dis., 8: 47-68, 1988
- 18) Alderman, J., Kato, S. and Lieber, C. S.: The microsomal ethanol oxidizing system mediates metabolic tolerance to ethanol in deermice lacking alcohol dehydrogenase. Arch. Biochem. Biophys., 271: 33-39, 1989
- 19) Harada, S., Agarwal, D. P. and Goedde, H. W.: Aldehyde dehydrogenase deficiency as a cause of facial flushing reaction to alcohol in Japanese. Lancet, II: 982, 1981
- 20) Harada, S., Agarwal, D. P. and Goedde, H. W.: Mechanism of alcohol sensitivity and disulfiram-ethanol reaction. Subst. Alcohol Actions Misuse, 3: 107-115, 1982
- 21) Higuchi, S., Muramatsu, T., Saito, M., Sasao, M., Maruyama, K., Kono, H. and Niimi, Y.: Ethanol patch test for low Km aldehyde dehydrogenase deficiency. Lancet, I: 629, 1987
- 22) Muramatsu, T., Higuchi, S., Shigemori, K., Saito, M., Sasao, M., Harada, S., Shigeta, Y., Yamada, K.,

- Muraoka, H., Takagi, S., Maruyama, K. and Kono, H.: Ethanol patch test—a simple and sensitive method for identifying ALDH phenotype. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 13 : 229-231, 1989
- 23) Clarke, M., Ahmed, N., Romaniuk, H., Marjot, D. H. and Murray Lyon, I. M.: Ethnic differences in the consequences of alcohol misuse. *Alcohol Alcohol.*, 25 : 9-11, 1990
- 24) Enomoto, N., Takase, S., Takada, N. and Takada, A.: Alcoholic liver disease in heterozygotes of the mutant and normal aldehyde dehydrogenase-2 genes. *Hepatology*, 13 : 1071-1075, 1991
- 25) Enomoto, N., Takase, S., Yasuhara, M. and Takada, A.: Acetaldehyde metabolism in different aldehyde dehydrogenase-2 genotypes. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 15 : 141-144, 1991
- 26) Pequignot, G., Tuyns, A. J. and Berta, J. L.: Ascitic cirrhosis in relation to alcohol consumption. *Int. J. Epidemiol.*, 7 : 113-120, 1978
- 27) 重田洋介：アルコール性肝障害の性差と遺伝的背景，*医学のあゆみ*，154 : 926-929, 1990
- 28) Jones, B. M. and Jones, M. K.: Alcohol effects in women during the menstrual cycle. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 273 : 576-587, 1976
- 29) Frezza M., DiPadova C., Pozzato, G., Terpin, M., Baraona, E. and Lieber, C. S.: High blood alcohol levels in women: The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N. Eng. J. Med.*, 322 : 95-99, 1990
- 30) 上田英雄，堀口正晴，島野毅八郎，高橋幸男，土屋正，広田英雄：脂肪肝と脂肪性肝硬変，*日本臨牀*，11 : 863-871, 1953
- 31) 奥平雅彦，内藤周幸，岩本 淳：脂肪性肝硬変の病理学的研究。(第1報)脂肪性肝硬変の病理組織学的並びに生化学的研究，*日病会誌*，46 : 484, 1957
- 32) 武内重五郎，奥平雅彦，高田 昭，太田康幸，藤沢冽，伊藤 進，辻井 正，蓮村 靖：わが国におけるアルコール性肝障害の実態—全国集計の成績から，*日消誌*，76 : 2178-2185, 1979
- 33) 武内重五郎，奥平雅彦，高田 昭，太田康幸，辻井正，伊藤 進，藤沢 冽，谷川久一，蓮村 靖：わが国におけるアルコール性肝障害の実態(その2)—1985年全国集計の成績から，*日消誌*，84 : 1623-1630, 1987
- 34) 武内重五郎(編)：アルコール性肝障害。朝倉書店，東京，1988
- 35) 村岡英雄：アルコール退薬症候群とその治療，*医学のあゆみ*，154 : 982-987, 1990
- 36) 高田 昭，澤田 信：アルコール性肝障害とHCV—重視されつつあるHCV感染，*Medical Practice*，9 : 785-790, 1992
- 37) 田中栄司，清澤研道：アルコール性肝障害とHCV，*臨牀消化器内科*，7 : 2017-2024, 1992
- 38) Lieber, C. S., DeCarli, L. and Rubin, E.: Sequential production of fatty liver, hepatitis and cirrhosis in sub-human primates fed ethanol with adequate diet. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 72 : 437-441, 1975
- 39) Khoruts, A., Stahnke, L., McClain, C. J., Logan, G. and Allen, J. I.: Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients. *Hepatology*, 13 : 267-276, 1991
- 40) 泉 並木：アルコール性肝障害の病態と免疫学的アプローチの現況，*医学のあゆみ*，154 : 902-905, 1990
- 41) 辻 孝夫，山本和秀：アルコール性肝障害の発生要因と病態生理，免疫機序の関与。アルコール性肝障害の病態・経過・予後，奥村 恂，高田 昭，谷川久一編，国際医書出版，東京，106-110, 1990
- 42) Niemela, O., Juvonen, T. and Parkkita, S.: Immunohistochemical demonstration of acetaldehyde-modified epitopes in human liver after alcohol consumption. *J. Clin. Invest.*, 87 : 1367-1374, 1991
- 43) Eguchi, H., Sato, N., Matsumura, T., Kawano, S. and Kamada, T.: In vivo estimation of oxygen saturation of hemoglobin in hepatic lobules in rats. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 222 : 591-596, 1988
- 44) Denk, H., Franke, W. W., Dragosics, B. and Zeiler, I.: Pathology of cytoskeleton of liver cells: demonstration of Mallory bodies (alcoholic hyalin) in murine and human hepatocytes by immunofluorescence microscopy using antibodies to cytoskeleton polypeptides from hepatocytes. *Hepatology*, 1 : 9-20, 1981
- 45) Kelly, P. M., Heryet, A. R. and McGee, J. O.: Kupffer cell number is normal, but their lysozyme content is reduced in alcoholic liver disease. *J. Hepatol.*, 8 : 173-180, 1989
- 46) 谷川久一，中野 均：アルコール性肝障害における肝網内系およびマクロファージ機能，*医学のあゆみ*，154 : 906-910, 1990
- 47) French, S. W., Miyamoto, K. and Tsukamoto, H.: Ethanol-induced hepatic fibrosis in the rat: role of the amount of dietary fat. *Alcoholism (N. Y.)*, 10 (6 Suppl. ) : 13S-19S, 1986
- 48) 丸山勝也，岡崎 勲：アルコールと肝線維化，*医学のあゆみ*，154 : 921-925, 1990
- 49) Stibler, H. and Hultcrantz, R.: Carbohydrate-deficient transferrin in serum in patients with liver diseases. *Alcoholism (N. Y.)*, 11 : 468-473, 1987
- 50) 高後 裕，松本修二：アルコールと糖蛋白質代謝 飲酒の生化学的指標，*医学のあゆみ*，154 : 853-858, 1990
- 51) Kawachi, I., Robinson, G. M. and Stace, N. H.: A combination of raised serum AST : ALT ratio and erythrocyte mean cell volume level detects excessive alcohol consumption. *N. Z. Med. J.*, 103 : 145-

- 148, 1990
- 52) Niemela, O., Risteli, J., Blake, J. E., Risteli, L., Compton, K. V. and Orrego, H.: Markers of fibrogenesis and basement membrane formation in alcoholic liver disease. Relation to severity, presence of hepatitis, and alcohol intake. *Gastroenterology*, 98: 1612-1619, 1990
- 53) 河野 宏, 真鍋康二, 杉山 明, 川口憲二, 尾上公昭: アルコール性肝疾患における赤血球, 血小板の異常に関する検討, *岡山医学会雑誌*, 102: 521-523, 1990
- 54) Custro, N., Scafidi, V., Costanzo, G. and Borsellino, T.: The thyroid hormone picture of alcoholics in connection with their liver status. *Minerva Med.*, 81: 535-539, 1990

(1992年10月30日受理)