

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

最新医学 (2009.05) 別冊 新しい診断と治療のABC62 消化器9 アルコール性肝障害:9~15.

アルコール性肝障害の概論・疫学
概念と定義・分類

高後 裕

第1章

アルコール性肝障害の概論・疫学

概念と定義・分類

要旨

アルコール性肝障害は、過度のアルコール摂取に起因する肝障害の総称で、軽度の脂肪肝からアルコール性肝硬変まで広く含まれる。「アルコール性」と定義されるためには、少なくとも、アルコールの長期大量摂取が原因であること、アルコール摂取の中止により改善することの2点が満たされる必要がある。B型およびC型肝炎ウイルスが陽性の場合には「アルコール+ウイルス性」として分けて考える。アルコール性肝障害は、大きくアルコール性脂肪肝、アルコール性肝線維症、アルコール性肝炎、アルコール性肝硬変に分類される。その他、重症型アルコール性肝炎、大酒家慢性肝炎などの病型もある。

はじめに

アルコール性肝障害 (ALD) は、人類の歴史の中で最も古くから記載されている疾患の1つであるが、アルコールの長期・大量摂取という原因が明らかであるのにいまだ解決されず、世界的な課題である。それは、アルコール消費がヒトの生活習慣、生産活動と切っても切り離せない位置にあり、健康被害を生じる半面、飲酒の社会的効用が大きいことによる¹⁾。B型およびC型ウイルス性肝炎に対する診断学が進歩し、全肝疾患の中に占めるALDの割合を客観的に判定することができるようになり、純粋に「アルコール性」と診断できる肝硬変の割合は、全肝硬変の中では全国平均で約15%、地域によっては40%を占めている²⁾。ウイルス性肝炎の治療法が進歩し、それによる肝硬変、肝癌の減少が予想される時代に入ったが、それに対してアルコールに起因する肝障害の比率は増加する傾向にあり、正しい診断と患者管理の知識が不可欠である³⁾。

● キーワード

アルコール性肝障害
定義
分類
診断基準試案

概念

ALD は、アルコールの長期・大量摂取により生じる肝障害の総称である。アルコールは古来、日常生活と切っても切り離せない嗜好品で、“飲酒行動”という能動的な意図を持つ行為によって経口摂取され、消化管で吸収、門脈を通して肝臓に至り、大部分が肝臓で代謝される。アルコール（エタノール）はアルコール脱水素酵素（ADH）、シトクロム P450 (CYP) 2E1（ミクロソームエタノール酸化系：MEOS）およびカタラーゼの3経路でアセトアルデヒドに分解された後、アルデヒド脱水素酵素（ALDH）により酢酸となる⁴⁾。アルコール代謝過程では、活性酸素が産生されるとともに、細胞内レドクス状態が変化し、糖・脂質代謝、鉄・金属代謝、免疫、細胞死、線維化、発がんなどに影響を与える⁵⁾。さらに、過度のアルコール摂取による臓器障害は、アルコール関連生活習慣病とも言え、肝臓のみならず、脾臓、心臓、造血器、中枢および末梢神経、内分泌臓器などを障害することが特徴である。治療の基本は禁酒である。禁酒できなければ肝硬変へ進展し予後不良である。

定義

ALD は、長期・過度のアルコール摂取に起因する肝障害の総称である。我が国における「アルコール性」の定義は、文部省総合研究 A 高田班（1991 年）にその診断基準試案が作成された際に提案され、現在もそれを踏襲している⁶⁾。表 1 にその全文を示すが、大別して「アルコール性」、「アルコール+ウイルス性」および「その他」と分けて定義される。「アルコール性」とは、長期（通常は5年以上）にわたる過剰の飲酒が肝障害の主な原因と考えられる病態で、常習飲酒家（1日平均3合以上）または大酒家（1日平均5合以上、5日間以上継続）で、禁酒により血清 ALT, AST (GOT, GPT) 活性がともに明らかな改善を示すこと、肝炎ウイルスマーカーが陰性であること、さらに禁酒による肝腫大の改善、禁酒による血清 γ -GPT 値の明らかな低下の少なくとも1つが陽性であることなどが要点である。ただし、女性の場合は上記飲酒量の2/3程度とする。また、ALDH2 活性欠損者（ALDH2 遺伝子の heterozygote）では、3合以下の飲酒でも、

表1 アルコール性肝障害の診断基準試案（文部省総合研究 A 高田班，1991）（文献⁹より引用）

1. 概念

「アルコール性」とは、長期（通常は5年以上）にわたる過剰の飲酒が肝障害の主な原因と考えられる病態で、以下の条件を満たすものを指す。

A. 「アルコール性」

1. 常習飲酒家（日本酒に換算して1日平均3合以上）、または大酒家（日本酒に換算して1日平均5合以上、5日間以上継続）である。ただし、女性の場合は上記飲酒量の2/3程度とする。また、ALDH2 活性欠損者（ALDH2 遺伝子の heterozygote）では、3合以下の飲酒でも、アルコール性肝障害を生じうる。
2. 禁酒により血清 GOT、GPT 活性がともに明らかな改善を示し、4週間以内にほぼ正常値（80単位以下を目安とするが、禁酒前の値が100単位以下の場合は50単位以下を目安とする）にまで下降する。ただし、重症型アルコール性肝炎、肝癌（細小肝癌は除く）合併例は例外とする。
3. 肝炎ウイルスマーカー（HBs 抗原、HCV 関連抗体）は陰性である。なお、HCV-RNA が陰性であればより確実である。
4. 次の検査のうち、少なくとも1つが陽性である。
 - 1) 禁酒により腫大していた肝臓の著明な縮小。4週でほとんど肝腫大を認識できなくなる（肝臓の確認は、弱打診か、超音波断層で行うことが望ましい）。ただし、重症型アルコール性肝炎と大きな肝癌合併例での肝腫大、および肝硬変例での正中線上での触知は例外とする。肝の縮小は禁酒後早期（1週以内）で著明なので、禁酒直後の検索が重要である。
 - 2) 禁酒による血清 γ -GTP 活性の明らかな低下（4週間後の値が正常上限の1.5倍以下、または禁酒前の値の40%以下までの下降を目安とする）。
5. なお、以下のアルコール性肝障害に特異的と考えられるマーカーが検索されて、そのいずれかが陽性の場合には、診断はより確実となる。
 - 1) 血清 transferrin の微小変異が陽性。
 - 2) CT スキャンで測定した肝容量が増加（単位体表面積あたり 720 cm³ 以上）。ただし、非代償性肝硬変、肝癌合併例は例外。
 - 3) アルコール肝細胞膜抗体が陽性。
 - 4) 血清 GDH と OCT 活性がともに異常高値を示し、その比（GDH/OCT）が0.6以上。

B. 「アルコール＋ウイルス性」

肝炎ウイルスマーカー（HBs 抗原、HCV 関連抗体、または HCV-RNA）が陽性で、禁酒後の GOT、GPT の変化を除き上記の条件を満たす場合には、その病因は「アルコールとウイルスの合併」である。禁酒後の血清 GOT、GPT の明らかな低下については、禁酒4週後の値がともに120単位以下を目安とする。ただし、禁酒前の値が120単位以下の例では70単位以下を目安とする。

C. 「その他」

上記の条件を満たさない場合は、大酒家であっても「アルコール性」ないし「アルコール＋ウイルス性」と確診することは現時点では困難である。ただし、禁酒後の変化が十分に追跡できなくとも、アルコール性肝障害に典型的な組織所見が得られた場合には「アルコール性」ないし「アルコール＋ウイルス性」とする。

略語：巻末の略語集参照

ALD を生じうるので注意を要する。一方、「アルコール＋ウイルス性」は、肝炎ウイルスマーカーが陽性で禁酒後の ALT、AST（GOT、GPT）の低下が「アルコール性」より軽度であることを除き「アルコール性」の条件を満たすものである。その他、上記の条件を満たさ

ない場合は、大酒家であっても確診が困難であるが、典型的な組織所見が得られた場合には「アルコール性」ないし「アルコール+ウイルス性」とすることとされている。本定義の普及により、従来問題となっていたアルコールが主因である肝障害に関する我が国での共通の記載が可能となり、その後の臨床研究や日常臨床に利用されている。

分類

欧米で ALD は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に大別される。一方，我が国では，文部省総合研究A高田班（1991年）で作成した診断基準試案（表2）に示すように，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に，アルコール性肝線維症，大酒家慢性肝炎，肝癌，非特異的変化などを加え分類している。日本人のALD患者の肝組織の検討から，欧米では記載されていなかったfibrosisが主体の病態があることが示され“アルコール性肝線維症”の分類が加えられているのが特徴である。ALDの進展形式として欧米ではアルコール性肝炎を経て肝硬変になると理解されていたが，我が国では壊死・炎症が目立たず線維化が主体の肝線維症から肝硬変へ進展する例も多いと考えられ，アルコール性肝硬変の前駆病変として重要である。この病態が存在することは，米国でのバブーンに対するアルコール投与実験でも確かめられている⁷⁾。表2に記載のあるうち，主な病変はアルコール性脂肪肝，アルコール性肝線維症，アルコール性肝炎，アルコール性肝硬変である。

1) アルコール性脂肪肝

アルコール過剰摂取で初期から共通に生じる。通常，トリグリセリドが含まれる大きな脂肪滴が肝細胞核を圧迫する大滴性脂肪肝の所見を示す。

2) アルコール性肝線維症

我が国のALD患者で多く認められる病型で，炎症細胞浸潤や肝細胞壊死が軽度なのに対し，中心静脈の肥厚とその周辺の線維化（perivenular fibrosis），肝細胞周囲線維増生（pericellular fibrosis），門脈域から星芒状に進展する線維化（stellate fibrosis）など膠原線維の増生が特徴的である。

表2 アルコール性肝障害各病型の診断基準試案 (文部省総合研究 A 高田班, 1991) (文献⁹より引用)

<p>1. 非特異変化群 肝機能検査に明らかな異常を認めるが、肝生検組織では非特異的变化 (nonspecific change) を認めるのみか、あるいは、ほぼ正常と判定される。</p> <p>2. アルコール性脂肪肝 肝組織病変の主体が肝小葉の約 1/3 以上 (全肝細胞の約 1/3 以上) にわたる脂肪化 (fatty change) であり、そのほかには顕著な組織学的変化は認められない。 肝生検は施行されていないが、画像診断 (CT スキャン, または超音波断層) で脂肪肝に特有な所見が得られる場合には、アルコール性脂肪肝 (臨床的) とする。</p> <p>3. アルコール性肝線維症 肝組織病変の主体が、① 中心静脈周囲性の線維化 (perivenular fibrosis), ② 肝細胞周囲性の線維化 (pericellular fibrosis), ③ 門脈域から星芒状に延びる線維化 (stellate fibrosis, sprinkler fibrosis) のいずれか、ないしすべてであり、炎症細胞浸潤や肝細胞壊死は軽度にとどまる。 脂肪肝に伴った線維化は、脂肪肝 + 線維化として、この群に入れる。</p> <p>4. アルコール性肝炎 肝組織病変の主体が、肝細胞の変性・壊死であり、1) 小葉中心部に強い肝細胞の著明な膨化 (風船化: ballooning), 2) 種々の程度の肝細胞壊死, 3) マロリー体, および, 4) 多核白血球の浸潤を認める。</p> <p>a. 定型的: 1) ~ 4) のすべてを認めるか, 3) または 4) のいずれかを欠くもの。 b. 非定型型: 3) と 4) の両者を欠くもの。 c. アルコール性肝炎 (臨床的): 肝生検は施行されていないが、下記の臨床的条件のうち、必須項目と、付加項目のうちの 3 項目以上認めるもの。</p> <p>I. 必須項目</p> <p>a) 飲酒量の増加を契機に発症ないしは増悪 b) GOT 優位の血清トランスアミナーゼの上昇 c) 血清総ビリルビンの上昇 (2 mg / 100 ml 以上)</p> <p>II. 付加項目</p> <p>a) 腹痛, b) 発熱, c) 白血球増加, d) ALP-ase の上昇 (正常値上限の 1.5</p>	<p>倍以上), e) γ-GTP の上昇 (正常値上限の 2 倍以上)</p> <p>付記: アルコール性肝炎の中には、上記の症状を示さない sub-clinical な症例が多数存在するので、この確診には肝生検が必要である。肝硬変が併存している場合には、アルコール性肝炎 + 肝硬変としてこの群に入れる。</p> <p>5. 重症型アルコール性肝炎 アルコール性肝炎の中で、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伴い、断酒にかかわらず肝腫大は持続し、多くは 1 ヶ月以内に死亡するものをさす。 プロトロンビン時間は 50 % 以下で、著しい多核白血球の増加をみる。組織学的には、多数のマロリー体の出現と強い肝細胞の変性・壊死などがみられる。</p> <p>(注 1) 肝硬変合併例も含める。 (注 2) 末期肝硬変は除く。</p> <p>6. 大 (飲) 酒家慢性肝炎 肝の組織病変は門脈域の小円形細胞浸潤 (犬山, あるいはヨーロッパ改訂分類の慢性肝炎を参照) を伴う病変である。</p> <p>1) アルコールによる慢性肝炎: 「アルコール性」の基準を満たすもの。 2) ウイルスによる慢性肝炎とアルコール性肝障害の合併: 「アルコール + ウイルス性」の基準を満たすもの。</p> <p>7. アルコール性肝硬変 肝の組織病変は、定型例では小結節性、薄間質性である。再生結節の形成が部分的で、組織全体にびまん性でない場合は初期肝硬変とする。 常習飲酒・大酒家の肝硬変では HCV マーカー陽性例が多い。したがって、肝硬変は病因的に「アルコール性」と「アルコール + ウイルス性」の 2 型に分けられる。 肝硬変の組織・形態学的証拠は得られなくとも、画像診断、臨床所見から肝硬変のかなり正確な診断が可能である。組織学的証明を欠く場合には肝硬変 (臨床的) とする。 機能的には代償性と非代償性に分類する。非代償的肝硬変では、アルコールとウイルスのいずれが病因の主体になっているかを判断できない例が多い。したがって、このような例では大酒家非代償性肝硬変として一括し、ウイルスマーカーの有無を付記する。</p>
---	--

8. 大(飲)酒家肝癌

常習飲酒・大酒家の肝癌例では、HCV マーカー陽性例が多いが、その主な病因を解析できない例が多い。したがって、画像診断、または組織診断で肝癌の所見が得られた場合には、大酒家肝癌：ウイルス (+)、大酒家肝癌：ウイルス (-) の2型に分け、ウイルスについては、HCV か HBV のいずれであるかを明確にする。なお、肝硬変を合併していない例ではその旨付記する。

9. アルコール性肝障害 (臨床的)

「アルコール性」あるいは「アルコール+ウ

イルス性」の条件を満たしているが、肝生検所見が得られず、しかも上記のいずれの臨床的病型に分類しえないもの。

10. アルコール性肝障害 (疑)

禁酒後の変化を十分に追跡できない症例では、肝の組織学的所見より診断するが、アルコール性肝障害に典型的な所見を得られない場合も少なくない。このような例では、「アルコール性」ないしは「アルコール+ウイルス性」を強く疑わせる病歴や所見があれば、その疑いとする。

略語：巻末の略語集参照

3) アルコール性肝炎 (脂肪性肝炎)

小葉中心部を主体とした肝細胞の膨化 (風船化: ballooning)、肝細胞壊死、マロリー体 (Mallory body)、多核白血球浸潤と、線維化など最も特徴的な病理組織像を示す。マロリー体はアルコール硝子体 (alcoholic hyaline) とも呼ばれ、細胞核周辺にみられる無定形の好酸性物質で、アルコール性肝炎を示唆する重要な所見であるが、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) でも出現するため、特異的なものではない。

4) アルコール性肝硬変症

ALD の末期像であり、初期の定型例では再生結節は小さく、比較的均一な“小結節性”肝硬変症 (micro-nodular cirrhosis) の像を呈す。

おわりに

ALD は、基本的にアルコールの長期・大量摂取によりもたらされる病態であるが、飲酒者の遺伝的背景、生活習慣、栄養状態、肝炎ウイルス暴露の有無、社会・経済学的環境などさまざまな因子で修飾され、一見複雑な病態を形成する。かつては、低栄養を基盤とした疾患群と考えられていたが、今では肥満、糖尿病などの生活習慣病と密接にリンクしている。さらに、類似した病理所見を有しているものの、アルコールをほとんど摂取しない患者が罹患する NASH、非アルコール性脂肪性肝障害 (NAFLD) も増加傾向を示しており、鑑別を要

するとともに、両者は共通の生活習慣、酸化ストレスを基盤として発症する可能性があり、診断と治療に関する知識を再確認することが、これまで以上に求められている⁸⁾。

高 後 裕

文 献

- 1) 石井裕正: アルコール内科学 臓器障害と代謝異常の臨床. 医学書院, 東京, 1981.
- 2) 青柳 豊, 他: 肝硬変の成因別実態 2008 (恩地 森一 監). pp1-10. 中外医学社, 東京, 2008.
- 3) 堀江義則, 他: わが国のアルコール性肝障害の現状についての検討. 日アルコール・薬物依存医会誌 39: 505-510, 2004.
- 4) Stewart S F, et al: Alcoholic liver disease. In: Zakin and Boyer's Hepatology (Boyer T D, Wright T L, Manns M P eds.) pp579-623. Saunders Elsevier, USA, 2006.
- 5) Kohgo Y, et al: Iron accumulation in alcoholic liver diseases. Alcohol Clin Expe Res 29 (11 Suppl): 89S-93S, 2005.
- 6) 高田 昭, 他: アルコール性肝障害に対する新しい診断基準の提案. 肝臓 34: 888-896, 1993.
- 7) Popper H, et al: Histogenesis of alcoholic fibrosis and cirrhosis in the baboon. Am J Pathol 98: 695-716, 1980.
- 8) Ludwig J, et al: Metabolic liver diseases. Review: Nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology Hepatology 12: 398-403, 1997.