

アルコール性消化器疾患：肝障害を中心として

竹井 謙之

三重大学大学院医学系研究科消化器内科

(平成 27 年 4 月 2 日受付)

要旨：過度の飲酒は、肝障害や膵炎などの消化器疾患、心筋症、中枢・末梢神経障害、突然死、発癌などさまざまな疾病発症に関与し、生命予後を脅かす。最も高頻度かつ重要なものがアルコール性肝障害であり、脂肪肝から肝線維症、もしくはアルコール性肝炎を経て肝硬変、肝癌への進展様式をとる。アルコールに対する感受性は性差、年齢、栄養状態、遺伝的素因、免疫機能など多くの因子の影響を受ける。女性は少量もしくは短期間の飲酒でもより高度の病態に進展しやすい。治療の根幹は禁酒であり、薬物療法はあくまでも補助療法である。断酒補助剤アカンプロサートは断酒の意志があるアルコール依存症患者を対象として、心理社会療法と併用する。アルコール性消化器疾患は他の身体疾患を併発していることも多く、依存症や社会経済的問題など飲酒関連問題が介在することから、多岐にわたる問題点を理解しつつ診療に当たらねばならない。

(日職災医誌, 63 : 321—323, 2015)

—キーワード—

アルコール性肝障害, アルコール依存症, 飲酒関連問題

過度の飲酒は、肝障害や膵炎などの消化器疾患、心筋症、中枢、末梢神経障害、突然死、発癌などさまざまな疾病発症に関与し、生命予後を脅かす。飲酒は個人の生活習慣を形成している重要な因子であり、過度の飲酒が引き起こすアルコール性臓器障害はアルコール関連生活習慣病と言える。本邦における国民 1 人当たりの年間アルコール消費量は、高度成長期を通して顕著な増加を示したが、90 年代に入ってプラトーに達して以降、漸減傾向にあり、最近では約 6.9L/年である。米国やカナダと同レベルであるが、日本人にはアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) 2 型の活性低下者が約 4 割存在し、飲酒人口 1 人あたりのアルコール消費量は多いと危惧される。アルコール消費量と死亡率の間にはいわゆる Jカーブ現象が認められており、1 日 10g 程度の消費で死亡率が最も低く、それを超えれば消費量に依存して死亡率が増大する。近年では飲酒とそれに伴う栄養過剰摂取による肥満やメタボリック症候群発症の重要性も指摘されている。

アルコール性消化器疾患のなかで最も高頻度かつ臨床重要なのがアルコール性肝障害である。アルコール医学生物学研究会の診断基準を図 1 に示す¹⁾。本基準では当然ながら、禁酒による血清トランスアミナーゼや γ -GTP 値の明らかな改善が重視されている。

アルコール性肝障害は、脂肪肝から肝線維症、もしくはアルコール性肝炎を経て肝硬変、肝癌への進展様式を

とる (図 2)。アルコールに対する感受性は性差、年齢、栄養状態、遺伝的素因、免疫機能など多くの因子の影響を受ける。過剰飲酒によって大多数 (70~90%) が脂肪肝を発症するものの、アルコール性肝炎に進展するのは 10~20% 程度である。本邦ではアルコール消費量は漸減傾向にあるにもかかわらず、新規肝硬変患者に占めるアルコール性の割合は少しずつ増えつつある。飲酒の影響が明らかになるまでに長期の期間が必要であることが関与している。他の身体疾患を併発していることも多く、問題飲酒・アルコール依存症が背景に存在することが特徴である。

アルコール性肝障害の発症および進展機序は極めて複雑であるが、図 3 に示したように、アルコール代謝に伴う他の代謝系への負荷やアルコールや代謝産物であるアセトアルデヒドによる肝毒性など、多くの因子が複合的に関連しつつ病態惹起に至ると考えられる。

アルコールに対する感受性には性差があり、女性はより少量もしくは短期間の飲酒によって肝障害が生じ、より高度の病態に進展しやすい。アルコール代謝能の性差に加え、エストロゲンによる自然免疫賦活化作用も知られ、肝障害発症の性差発現に関与している。女性の社会への進出、生活習慣の変化に伴い、特に若年女性の飲酒は顕著な増加傾向を示し、アルコール依存症も含め、女性をめぐるアルコール関連問題は今後一層重要な課題と

「アルコール性肝障害」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。

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)をいう。ただし女性やALDH2活性欠損者では、1日40g程度の飲酒でもアルコール性肝障害を起こさう。
2. 禁酒により、血清AST、ALTおよびγ-GTP値が明らかに改善する。
3. 肝炎ウイルスマーカー、抗ミトコンドリア抗体、抗核抗体がいずれも陰性である。

図1 アルコール性肝障害の診断基準(アルコール医学生物学会 2011年版)

- アルコール代謝に伴う他の代謝系への負荷
- アルコールや代謝産物であるアセトアルデヒドによる肝毒性
- 鉄過剰などによる酸化ストレス増大
- アルコールによる肝微小循環障害
- 栄養状態の関与
- 腸内細菌由来エンドトキシンによる肝クッパー細胞活性化と過剰産生される障害性メディエーター群の関与
- 性ホルモンの関与

図3 アルコール性肝障害の発生機序

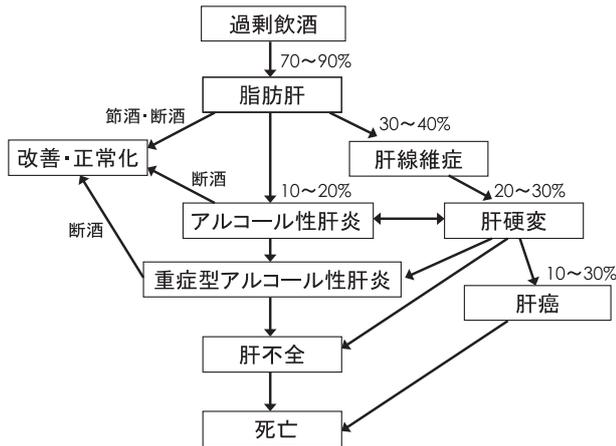


図2 アルコール性肝障害の進展様式

kg, エネルギー 35kcal/kg), 分枝鎖アミノ酸製剤投与や late evening snack が推奨される (図5)。

重症型アルコール性肝炎は、白血球数著増とともに、感染や腎不全など多臓器障害を併発し、肝不全死に至ることも稀ではない。血漿交換・持続血液濾過透析併用療法やエンドトキシン吸着、顆粒球除去療法の有効性が報告されている。ステロイドの有効性は確立していないが重症型には有効であるとされる。

2013年に承認されたアカンプロサートは飲酒欲求を抑えることで断酒率を上げる断酒補助剤であり、断酒の意志があるアルコール依存症患者を対象として、心理社会療法(集団および個人精神療法、断酒会など自助グループへの参加など)と併用し、離脱症状に対する治療が完了してから投与を開始する。依存症を背景にしたアルコール性肝障害患者と精神科医や専門医療施設との橋渡しを担って、チーム医療の中で内科医がその専門性を発揮するための新しい治療オプションを提供する。

チーム医療という面からは、地域医療の現場で医療連携の様々な取り組みもなされている。一例を挙げると、三重県四日市市では精神科医と内科医、コメディカル・スタッフが参加して、地域全体でアルコール依存症対策に取り組むための「四日市アルコールと健康を考えるネットワーク」を構築している。同ネットワークでは、アルコール依存症に対する簡易介入の手引書やアルコール救急医療の実践的な知識を提供する「アルコール救急多機関連携マニュアル」を作成している。

アルコール性肝障害には依存症や社会経済的問題など飲酒関連問題が介在することから、多岐にわたる問題点を理解しつつ診療に当たらねばならない。国際的にもアルコール関連問題がますます重要性を増していることを受けて、WHO(世界保健機関)は2010年に「アルコールの有害な使用を低減するための世界戦略」を決議した。我が国でも2013年12月、「アルコール健康障害対策基本法」が成立し、内閣府によりアルコール健康障害対策基本計画が策定される予定で、アルコール医療・医学は今後急速な展開が期待される。

利益相反：利益相反基準に該当無し

なるであろう。

少量の飲酒による虚血性心疾患発症抑制効果(Jカーブ)が指摘されているが、過度な飲酒は明らかに血圧や糖脂質代謝に悪影響を及ぼす。外来通院中の1,080例を対象とした当科での検討では、飲酒量と中性脂肪値、頸動脈中膜内膜複合体厚は正の相関関係にあり、更には飲酒量の増加に伴い、Jカーブを呈することなく虚血性心疾患の発症率は有意に増加していた。基礎疾患有病者においては、たとえ少量飲酒であっても、メタボリック症候群や虚血性疾患に及ぼす影響を軽視できないことを示している。

アルコール性肝障害の治療の概略を図4に示す。治療法の根幹は禁酒であり、薬物療法はあくまでも補助療法である。アルコール性肝障害に関しては、低栄養の合併と弊害が強調されてきたが、高脂肪食摂取などの過栄養状態、体重過多は肝硬変への進展リスクであることが明らかにされ、その病像は全く変貌している。脂肪肝は通常禁酒・節酒により急速に改善する。過剰のエネルギー摂取を控えバランスのとれた食事を指導する。また、鉄の過剰蓄積による酸化ストレスが肝病態増悪に関わっており、フェリチン高値例では除鉄療法(瀉血や鉄制限食)が有効である。一方、アルコール性肝炎や肝硬変はしばしばたんぱく質・エネルギー低栄養状態にある。高蛋白・高エネルギー食(脳症を伴わない場合:蛋白1.5g/

治療法の根幹は断酒、アルコール依存症への対応

- 禁酒
- ビタミンB1欠乏、ウエルニツケ脳症の予防
 - ビタミンB1補充
- 栄養・食事指導
 - 高蛋白・高エネルギー食(蛋白 1.2-1.5 g/kg、エネルギー 35-40 cal/kg)
 - 脂肪肝の患者ではエネルギーの過剰摂取は病態を増悪させる。
 - 鉄制限食
- アカンプロサート(飲酒欲求を抑えることで断酒率を上げる断酒補助剤)
 - 断酒の意志があるアルコール依存症患者を対象
 - 心理社会療法と併用し、離脱症状に対する治療が完了してから投与を開始する。

図4 アルコール性肝障害の治療

- 腸管の透過性亢進から、エンドトキシン血症を来しやすい。便通コントロール、腸管滅菌。
- アルコール性肝硬変患者では、蛋白エネルギー低栄養を伴うことが多いが、近年肥満合併例の増加も指摘されており、その実態は必ずしも明確でない。
- 適切な栄養状態の評価に基づく治療計画が重要。

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ 肝硬変患者の体組成測定値とアウトカム ■ 蛋白エネルギー低栄養への対策 ■ 肝硬変患者に対する分枝鎖アミノ酸補充療法の有用性 |
|--|

図5 アルコール性肝硬変の治療

文献

- 1) 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。札幌，響文社，2012。

別刷請求先 〒514-8507 三重県津市江戸橋 2-174
三重大学大学院医学系研究科消化器内科
竹井 謙之

Reprint request:

Yoshiyuki Takei
Department of Gastroenterology and Hepatology, Mie University Graduate School of Medicine, 2-174, Edobashi, Tsu, Mie, 514-8507, Japan

Alcohol-related Gastrointestinal Diseases, with a Focus on Liver Disease

Yoshiyuki Takei

Department of Gastroenterology and Hepatology, Mie University Graduate School of Medicine

Heavy drinking is a life-threatening habit that contributes to the onset of various diseases such as gastrointestinal diseases (including liver disease and pancreatitis), cardiomyopathy, central and peripheral neuropathy, sudden death and carcinogenesis. The most common and severe disease is alcoholic liver disease, which could progress to cirrhosis and liver cancer via liver fibrosis from fatty liver or alcoholic hepatitis. Sensitivity to alcohol is influenced by many factors, including sex, age, nutritional status, genetic predisposition and immune function. Women are more prone to developing severe conditions, even from drinking small quantities of alcohol or from short-term drinking. Treatment is founded on abstinence and pharmacotherapies merely serve as adjuvant therapy. For example, the abstinence-promoting drug acamprosate is combined with psychosocial therapy in patients with alcohol dependency who are willing to abstain from alcohol. Alcohol-related gastrointestinal diseases often accompany other physical diseases, and because drinking-related problems such as dependency and socio-economic issues are involved, medical care must be addressed with an understanding of these wide-ranging problems.

(JJOMT, 63: 321—323, 2015)

—Key words—

alcoholic liver disease, alcohol dependency, drinking-related problems