

# アルコール性肝障害

竹越 國夫

## ポイント

- ★アルコール性肝障害の早期発見は、まず存在を疑うことから始まる。
- ★アルコール性肝障害の肝機能異常の特徴は、AST/ALT>1.0とγ-GTP単独増加である。
- ★アルコール性肝障害は門脈圧亢進を起こしやすい。
- ★肝機能異常の乏しい場合、腹部超音波検査が有用である。
- ★治療の基本は、まず3カ月間の禁酒である。

## 治療の対象となる病因と病態

アルコール性肝障害とは、アルコールを多量(日本酒換算1日3合以上)・長期間(5年間以上)摂取することにより生ずる肝障害をいう(表1)<sup>1)</sup>。アルコール性肝障害の病型分類は、主に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。

アルコール性肝障害の起こる機序は、アルコールの代謝産物であるアセトアルデヒド、および代謝過程で生じるNADH/NAD比の増加による肝障害作用による。また、MEOS(P450 ethanol oxidizing system)という他の代謝過程も誘導され、さらに肝障害が起こる。

アルコール性肝障害の病理形態学的変化は、

増加したNADH/NAD比を元に戻すため酸素消費が増加し、zone 3(中心静脈周囲)の肝細胞壊死が起こる。アルコール性脂肪肝は、肝細胞内に中性脂肪が大きな滴状として蓄積し、全肝臓の1/3以上に及ぶ。アルコール性肝線維症は、主にzone 3領域の中心静脈周囲および肝細胞周囲にコラーゲンが産生される。また、Disse腔のコラーゲン蓄積も特徴的で、門脈圧亢進を起こしやすくしている<sup>2)</sup>。アルコール性肝炎は、肝細胞風船化を伴う肝細胞壊死、好中球浸潤および肝線維化よりなる。アルコール性肝硬変は小結節性(micronodular)が主体であり、進行すると小～粗大結節性となる。

## 最初に行えること

アルコール性肝障害の早期発見には、まず存在を疑うことから始まる。本疾患に特異的な症状はなく、無症状のことも多いが、食欲不振・嘔気・下痢・上腹部痛・発熱などの一般にみられる消化器症状で発症する。最近では、検診で肝機能異常を指摘されて受診することも多い。理学的検査で本疾患に特異的な所見はなく、初期では無所見のことも多いが、腹水・脾腫・腹壁静脈怒張などの門脈圧亢進所見、および肝腫大、皮膚毛細血管拡張、クモ状血管腫、手掌紅斑などに注目する。アルコール性肝炎を一般外



【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 1 より引用)

I. 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得る。
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(50 単位以下を目安とする)にまで下降する。ただし、重症アルコール性肝炎、肝癌(最小肝癌は除く)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 週ではほとんど肝腫大を認識できなくなる(肝下縁の認識は、弱打診か、超音波診断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 週間以内)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  $\gamma$ -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徴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、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積が増加(単位体表面積当たり 720 cm<sup>3</sup> 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、その原因が「アルコールとウイルスの合併」である。禁酒後の GOT, GPT の明らかな低下については、禁酒 4 週間後の値がともに 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」、ないしは「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診断が得られた場合には「アルコール性」、ないしは「アルコール+ウイルス性」とする。

\*現在の保険診療ではできない。

来で診ることは多くはないが、右季肋部疼痛・黄疸・発熱・白血球増多など一見胆道系感染症と類似する所見を診たときは、アルコール性肝炎を疑う。アルコール依存症では、振戦せん妄が特徴的である。

肝機能検査では、 $\gamma$ -GTP 増加と AST/ALT 比 >1.0 が特徴的である。胆汁うっ滞の指標である  $\gamma$ -GTP は、一般には ALP・LAP などとともに増減するが、アルコール性肝障害では単独に増加する。一般に、肝細胞壊死を反映する ALT は、AST に比してより肝障害に特異的な酵素であるが、アルコール性肝障害では、ピリ

ドキサル 5'リン酸欠乏により、ALT 合成が AST 合成より低下するため、AST の増加 (AST/ALT >1.0) が目立つ<sup>2)</sup>。非アルコール性脂肪肝炎では AST/ALT 比は 1 以下となり、鑑別に役立つ。アルコール性肝障害の進行例では、ウイルス性肝炎と同様にプロトロンビン時間延長、アルブミン低下、ビリルビン増加、血小板低下などが認められる。

飲酒歴の問診では、アルコールの種類と濃度、1 日あたりの量、飲酒期間を聞く。患者は飲酒歴について少な目に答えたり、飲酒そのものを否定したりもするので、家族からの聞き取りも



重要となる。また、手が振るえ、肝障害による病院受診回数が多い場合は、アルコール依存症を疑い、診断のため問診が必要となる(表2)<sup>3)</sup>。

【表2】アルコール依存症の主な診断基準(主な内容、ICD-10:文献3より引用)

過去1年間のある期間、3項目以上陽性の場合、アルコール性依存症という

- ① 飲酒したいという強い欲望あるいは強迫感
- ② 飲酒の開始・終了あるいは飲酒量に関して自制できない
- ③ 飲酒量を減量あるいは中止すると生理的離脱症状が出現し、離脱症状を避ける目的で再度飲酒する
- ④ 最初は少量で酔えた飲酒量が、次第に多量にならないと酔えなくなった
- ⑤ 飲酒により他の楽しみや興味が次第になくなる
- ⑥ 明らかなアルコール害(肝障害・精神障害)が起きているにもかかわらず飲酒を続ける

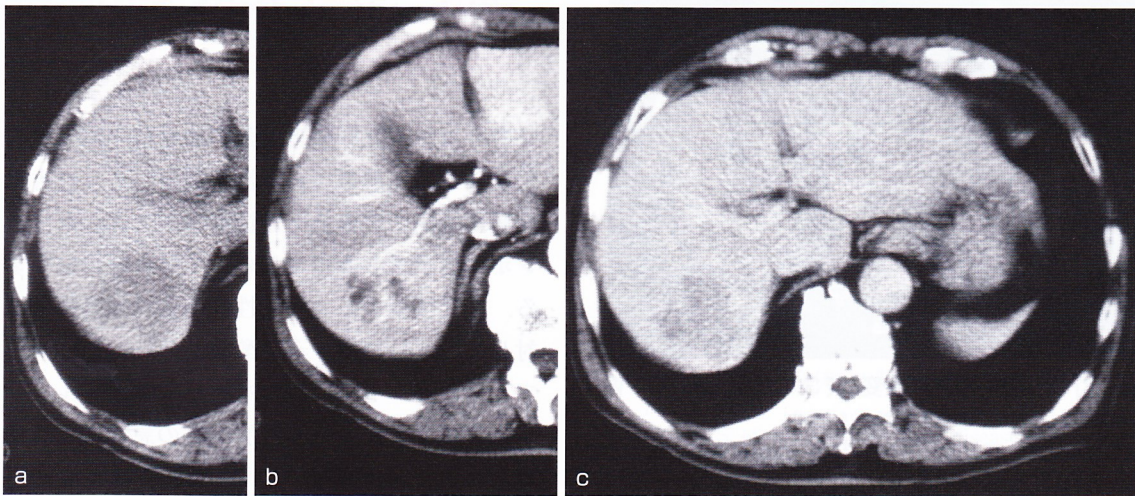
### 診断に必要な検査と診断のためのコンサルテーション

アルコール性肝障害が疑われるものの、理学的異常がなく、肝機能検査値も軽微な異常またはほとんど正常を呈した場合、腹部超音波検査は欠かせない。腹部超音波検査では、脂肪肝や高度アルコール性肝線維症(エコー減衰のない bright liver pattern)<sup>4)</sup>やアルコール性肝硬変を診断する。

B型肝炎ウイルス(HBV)感染症の診断は、HBs抗原陽性またはHBc抗体高力価で行うが、近年、力価を問わずHBc抗体単独陽性は肝移植時の潜在性HBV感染症の指標となっている。アルコール性肝硬変における肝細胞癌併発の危険因子は、積算アルコール量とHBc抗体(+)との報告があり<sup>5)</sup>、HBc抗体の測定は必須である(図1)。

る(図1)。

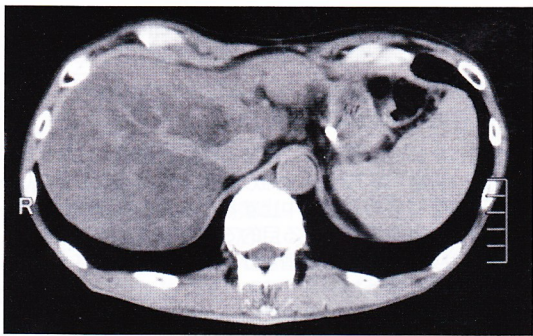
腹部超音波検査にて、脾腫やエコー減衰のない bright liver pattern などの異常所見がみられた場合は、消化器専門医にコンサルトする。CT検査では、主にアルコール性脂肪肝、アルコール性肝硬変(図2, 3)および肝細胞癌を診断する。肝生検では、アルコール以外の病因を除外し、アルコール性肝障害の確定診断をし、予後予測を行う。



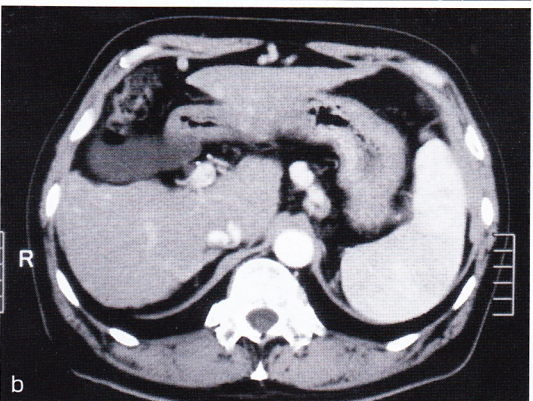
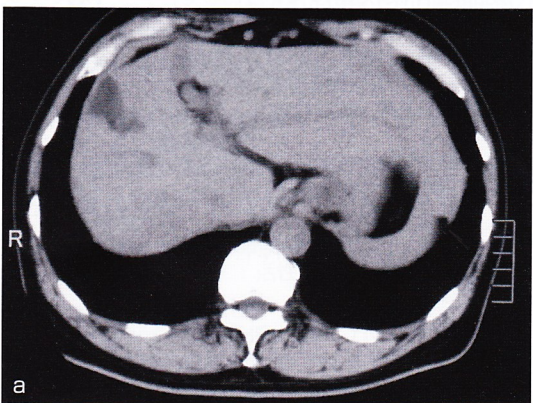
【図1】アルコール性肝障害(HBc抗体陽性)に肝細胞癌の合併した症例のCT像[写真提供: 上村良一(高岡市民病院放射線科)]

80歳、男性。アルコール50~75g/日・40年間。HBs抗原(-)、HBs抗体(-)、HBc抗体(+), HCV(-), AST/ALT 33/32 IU/l, ALP 504 IU/l,  $\gamma$ -GTP 157 IU/l。単純CT(a)では右葉後区に6cm大の腫瘍があり、造影CT(動脈優位相, b)では腫瘍内部が染まり、造影CT(平衡相, c)では腫瘍は低吸収となり、肝細胞癌と診断された。





【図2】アルコール性肝硬変(表3の症例6)の単純CT像 [写真提供: 上村良一(高岡市民病院放射線科)]  
肝腫大、肝変形、不均一脂肪肝、脾腫がみられた。



【図3】アルコール性肝硬変(表3の症例8)のCT像 [写真提供: 上村良一(高岡市民病院放射線科)]  
a: 単純CT. 肝変形、肝表面不整、左葉外側区肥大がみられた。  
b: 造影CT. 肝変形、肝辺縁鈍、肝表面不整、肝右葉萎縮、尾状葉肥大、脾腫がみられ、側副血行路が多数あった。

## 患者への説明と療養指導

アルコール性肝障害の危険因子は、積算アルコール量が最も重要であること<sup>2)</sup>、女性の場合は肝硬変への移行が早いこと<sup>2)</sup>、アセトアルデヒド脱水素酵素(ALDH2)の遺伝子多型によりアセトアルデヒド処理能力が異なり、処理能力のよい正常型(ALDH2\*1/2\*1)にむしろ肝障害が多いことを話す。現在のアルコール性肝障害の重症度と飲酒を継続した場合の予後話す。血小板減少や脾腫を呈した例では、特に厳格な禁酒指導が必要で、飲酒を継続すると肝硬変に進行しやすい(表3の症例6, 8)。また、アルコール性肝硬変患者が飲酒を継続した場合の予後は悪く、当院では6例中5例が死亡した(表3)。診療ガイドラインでは、禁酒による肝硬変の改善の有無は不明のままだが、禁酒を守らせるべきとされている<sup>6)</sup>。アルコール性肝障害に対する禁酒指導は最も重要な治療法で、まず3カ月間<sup>7)</sup>の禁酒が必要である。

## 病因・病態を考慮した薬物治療計画

アルコール性肝障害の薬物治療は、重症度により異なる。アルコール性脂肪肝・アルコール性肝線維症・アルコール性肝硬変では、ポリエノスファチジルコリン(EPL<sup>®</sup>)を経口投与する。非代償期アルコール性肝硬変の栄養障害に対しては、分枝鎖アミノ酸製剤(リーバクト<sup>®</sup>、アミノレバン EN<sup>®</sup>など)を投与する。アルコール依存症やアルコール性肝障害の急性増悪時には、ビタミン不足(B・C群)や電解質異常(Mg, Znなど)を補正する。アルコール性肝障害例で、さらなる大量飲酒による急性増悪時には、グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤(強力ネオミノファーゲンシー<sup>®</sup>)の大量点滴静注



【表3】アルコール性肝硬変の予後

症例	年齢	性	診断方法	診断時検査成績					合併 症状	予後 (年後)	死因	飲酒 継続		
				T. Bil (mg/dl)	AST (IU/l)	ALT (IU/l)	γ-GTP (IU/l)	血小板 (万/mm <sup>3</sup> )					PT (%)	HBc 抗体
1	37	男	画像診断	2.7	60	27	184	7.1	46.8	±	腹水* 下血	死 (3)	肝不全	+
2	60	男	肝生検	1.1	101	52	384	17	100	-	-	死 (6)	肝不全	+
3	48	男	画像診断	0.3	46	35	36	11.4	90.8	未検	腎不全* 腹水	死 (9)	腎不全	+
4	45	男	画像診断	7.9	92	26	136	4.4	50	-	腹水* 黄疸	死 (13)	肝不全	+
5	41	男	肝生検	1.6	28	16	122	11.3	49.9	-	-	死 (19)	肝不全	+
6**	59	男	画像診断	3.4	213	53	1,074	9.0	46	-	腹水* 黄疸	生 (1)		-
7	52	男	画像診断	3.3	91	33	1,728	7.9	75	-	黄疸	生 (5)		+
8***	52	男	画像診断	1.5	36	47	56	2.7	80	-	-	生 (7)		-

\*入院

\*\*初診時, AST/ALT 75/53 IU/l, γ-GTP 350 IU/l, 血小板 14.6 万/mm<sup>3</sup>, 腹部エコー上脾腫(+), 75 g/日の飲酒を継続し, 17 年後肝硬変(図 2)に進展.

\*\*\*初診時, AST/ALT 26/32 IU/l, γ-GTP 69 IU/l, 血小板 11.2 万/mm<sup>3</sup>, 腹部エコー上脾腫(+), 80 g/日の飲酒を継続し, 13 年後肝硬変(図 3)に進展.

(80~100 ml)が有効のことがある.

### 専門的治療のための コンサルテーション

アルコール性肝障害のうち, アルコール性肝障害の急性増悪時, アルコール性肝炎, 非代償期アルコール性肝硬変は消化器専門医に, アルコール依存症はアルコール専門精神科にコンサルテーションする.

### 文献

- 1) 高田 昭, 他: わが国におけるアルコール性肝障害の実態(その 3). 日消会誌 91: 887-898, 1994
- 2) Sherlock S, Dooley J: Diseases of the Liver and Biliary System, Blackwell, UK, 2002
- 3) WHO: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical description and diagnostic guidelines. Geneva, 1993
- 4) 佐野泰清: すぐに役立つ腹部エコー症候学. 中山書店, 2009
- 5) Uetake S, et al: Analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with HBs antigen- and anti-HCV antibody-negative alcoholic cirrhosis: Clinical significance of prior hepatitis B virus infection. Alcohol Clin Exp Res 27(8 Suppl): 47S-51S, 2003
- 6) 日本消化器病学会(編): 肝硬変診療ガイドライン. 南江堂, 2010
- 7) Robert S, et al: Alcoholic liver disease. Hepatology 51: 307-328, 2010