

## 過度な飲酒はなぜ体によくないか？ アルコール性肝障害の発生機序

三重大学大学院医学系研究科臨床医学系講座消化器内科学

藤田 尚己

[1] 本邦における飲酒の現況

本邦におけるアルコール消費量は第2次大戦後一貫して増加し、1990年代の後半をピークに若干の減少の後、横ばいにある。国民1人あたりのアルコール消費量は世界第29位の水準で欧米の約6割程度であるが、日本人ではアルデヒド脱水素酵素(ALDH)2型の活性低下者が約4割存在しており、飲酒可能者1人あたりのアルコール消費量は多いと考えられる。最近の調査では、日本人男性の飲酒率は90.8%、女性のそれは76.7%に達し、近年の女性飲酒率の急激な増加が問題視されている。女性の社会進出が進んだこと、スーパーマーケットなどで簡単にアルコール飲料が入手できるようになったこと、ワインやカクテルの普及などが要因と思われる。女性では男性に比し約2/3の飲酒量で肝障害が出現し、10年と約半分の期間で肝硬変にまで進展するとされている。特に、近年若年女性における飲酒率の急激な増加を認めており、その将来的な影響が危惧される。

[2] アルコール性肝障害の発症機序

アルコール性肝障害は過剰飲酒に伴う肝障害であり、その多くはエタノール換算60g/日以上飲酒を5年以上継続することによって発症する。アルコール依存者のなかでも肝硬変に進展する率は20~30%であり、アルコールに対する肝障害の感受性には個人差が大きく、性差、年齢、栄養状態、ALDHなどの遺伝的素因、免疫機能などにより決定される。

かつて、アルコールに直接の肝毒性はなく大量飲酒に伴う低栄養状態が肝障害の主因と考えられた時期もあった。しかし、Lieberは、蛋白質やビタミンが十分量含まれたアルコール添加完全液体飼料によりヒビを飼育し、脂肪肝・肝線維症・肝硬変を作製し、アルコールの慢性摂取のみで多彩な肝障害が起き得ることを証明した。現在、アルコール性肝障害の発症および進展機序として、

- アルコールや代謝産物であるアセトアルデヒド自体による肝毒性
- アルコール代謝に伴うNADHやCYP2E1など他の代謝系への負荷
- 腸内細菌叢由来エンドトキシンによるKupffer細胞活性化とそれより産生されるサイトカイン
- アルコールによる肝微小循環障害
- 鉄過剰

など、多くに因子が複合的に関連し、その多くが低酸素状態やミトコンドリア障害を発生し、最終的には酸化ストレスを介して肝病変が進展すると考えられている。

アルコールの過飲により最初に起こる肝病変は脂肪肝であり、大量飲酒者の多くに認められる。更なる飲酒の継続によりCYP2E1活性が亢進しスーパーオキシドが産生、スーパーオキシドはスーパーオキシドジスムターゼ(SOD)により過酸化水素に変換され、強力な酸化ストレス発生源となる。

アルコールの中間代謝産物であるアセトアルデヒドは、その高い反応性により細胞生体膜と共有結合して、アセトアルデヒド膜タンパク共有結合体を産生する。こうした共有結合体が新たな抗原となり、様々な免疫応答が誘導され、Kupffer細胞や好中球などの炎症細胞が活性化され、腫瘍壊死因子(TNF)- $\alpha$ 、インターロイキン(IL)-8などの炎症性サイトカインを産生させる。特にTNF- $\alpha$ はROSを介した酸化ストレスを誘発し、細胞死を引き起こす。

アルコール性肝障害患者では高頻度に血中エンドトキシンの増加を認める。これはエタノールによる腸管内細菌叢でのグラム陰性杆菌の増加、消化管透過性の亢進、網内系によるエンドトキシンの除去能力の低下などによるとされる。エンドトキシンは肝においてKupffer細胞を活性化しTNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインを誘導、これが酸化ストレスの発生を介して肝細胞障害を引き起こす。また、これらKupffer細胞由来のサイトカインは肝星細胞を活性化し肝線維化も促進させる。

また、エンドトキシン血症は肝内微小循環障害を引き起こす。慢性アルコール投与は血管作動性物質の発現に変化をもたらす肝類洞径や肝血管抵抗に変化を起し、サイトカインなどを介した接着因子の発現増強も加わり、肝微小循環障害を増悪させる。これらに hypercoagulability などによる凝固系の異常も加わり、肝微小循環障害が増悪する。さらに、微小循環障害の形成には白血球の役割も重要で、アルコール性肝炎では多核白血球の浸潤がその病態進展に深く関与しており、実際、重症型アルコール性肝炎の治療において白血球除去療法による効果も報告されている。

アルコール性肝障害患者の多くに肝臓内の鉄沈着を認める。過剰に蓄積した鉄は酸素の存在下で非常に細胞毒性の強いヒドロキシラジカルを産生する。免疫染色を用いた検討にてアルコール性肝障害の肝内に脂質過酸化の指標である 8-OHdG が強く染色され、その局在が鉄沈着部位と一致していたとの報告がある。鉄過剰の発生原因として、腸管上皮細胞での鉄吸収をつかさどる ferroportin の発現を抑制する hepcidin やトランスフェリン受容体の発現異常が考えられている。

以上、様々な誘因により肝病変は進展し、アルコール性肝炎・肝線維症を経て、肝硬変・肝癌に進展する。

### [3] 女性における飲酒の問題点

前述のように女性は男性に比し、より少量の飲酒量と飲酒期間によって肝障害が進展する。これは体格差に因るところも大きい。アルコールは水溶性に富んでいるため、脂肪含有率の高い女性にとっては、より組織量あたりのアルコール含有量が高くなる可能性がある。また女性ホルモンであるエストロゲンによる ADH や CYP2E1 活性の抑制作用が報告されており、女性ではアルコール分解効率が低下している。さらにはエストロゲンによるエンドトキシンの腸管透過性亢進や Kupffer 細胞活性化も知られており、これが女性における肝障害進展に関与している。

### [4] 飲酒と過栄養

飲酒に伴う栄養障害に関しては、長い間低栄養の弊害が述べられてきたが、現代においてはむしろ過栄養による肥満や糖尿病が問題と思われる。従来考えられてきた肝疾患に対する安静と高蛋白・高カロリー一食による患者指導は、むしろ肝障害を悪化させる可能性があり、根本的な栄養指導の在り方を考え直す時期に来ている。また飲酒のメタボリック症候群に及ぼす影響も無視できない。欧米を中心に軽度の飲酒による虚血性心疾患発症抑制効果が指摘されているが、過度な飲酒は明らかにメタボリック症候群構成因子である血圧や糖脂質代謝に悪影響を及ぼす。我々が当院外来に通院中の 1080 例を対象とし、飲酒量とメタボリック症候群各構成因子や動脈硬化との関連を検討したところ、飲酒量と肥満度、中性脂肪値、尿酸値、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虚血性疾患の発症率は有意に増加していた。また問題飲酒者においては、断酒後の肝脂肪化改善に伴って、インスリン抵抗性、血圧、中性脂肪値、尿酸値が改善することを確認している。以上の結果より、たとえ少量飲酒であっても基礎疾患有病者においてはそのメタボリック症候群や虚血性疾患に及ぼす影響を軽視してはいけない。

### [5] おわりに

過度の飲酒は、肝障害をもたらすその生命予後を脅かすことはもちろんのこと、膵炎、心筋症、脳障害、アルコール性筋症、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ている。アルコール性肝障害発生には医学生物学的面だけではなく、社会的背景、精神的背景などの要素も多分に含まれており、発症予防には今後、社会全体を通しての飲酒に関する適切な啓蒙活動が必要である。更に、近年では飲酒によってもたらされるカロリーの過剰摂取による肥満やメタボリック症候群などの悪影響も指摘されており、このようなあらゆる面を考慮し、飲酒の問題に取り組む必要がある。