

アルコール性肝障害 —性差の実態と機序を中心に—

東京女子医科大学消化器内科 谷合 麻紀子

肝臓は人体最大の実質臓器で、胃腸から吸収された豊富な栄養分を含む血液は門脈を通して肝臓に至る。肝臓の実質細胞の約80%程度を占めるのは肝細胞で、その主要な栄養血管が門脈である。肝臓の人体における役割は、タンパク質・脂肪・ビリルビンの合成、糖貯留、アルコール・薬剤などの分解など多岐に渡る。そして、肝臓に障害を来す要因も、ウイルス、肥満、自己免疫、薬剤、アルコールなど多岐に渡る。アルコールを常習的に摂取すると肝細胞に脂肪沈着を来す(脂肪肝)ことが多い。さらに飲酒を継続すれば、脂肪肝から肝硬変へと肝障害が進行していく。

1. 脂肪性肝障害の分類(アルコール性と非アルコール性)

脂肪性肝障害は、アルコール性と非アルコール性に分類される。アルコール性と診断される飲酒量の境界は純エタノール換算60g/日(後述する性差の影響を考慮し女性は40g/日)以上、非アルコール性と診断される境界は20g/日以下とされ、両群に属さない中間域の存在は、わが国の脂肪性肝障害診断の大きな問題点である。我々は1000例以上の脂肪性肝障害を飲酒量別に群別し、年齢・性・生活習慣病合併率・臨床検査値などを比較したところ、エタノール換算40g/dayを境界として、飲酒量の多い群は少ない群に対し有意に男性の比率が高く肥満・糖尿病・脂質異常症・高血圧合併率が低かった。これは非アルコール性と比較したアルコール性肝障害の特徴所見であり、中間的飲酒量の脂肪性肝障害の患者は、アルコール性肝障害群に類似するという結果であった。

2. アルコール性肝障害の疫学

わが国における総アルコール消費量は第二次世界大戦後一峰性に増加し、2000年頃をピークに頭打ちからやや減少に転じている。性別・年齢別の飲酒率の年次推移は、1968年の調査ではほぼ全ての年齢層で女性は男性の4分の1程度の飲酒率であったが、1984年では40歳台で女性は男性の3分の2、20歳台で4分の3程度となり、2003年には20歳台から40歳台までは女性は男性の9分の8程度の飲酒率と差が益々縮まり、2011年の調査で20歳台は遂に女性の飲酒率が男性を上回ったことが報告された。飲酒率とアルコール性肝障害患者数は必ずしも直結するものではないが、関連することは確かであり、今後、若年女性の問題飲酒者やアルコール性肝障害患者の増加が予測される。また、当院におけるアルコール性肝障害患者の年齢・性別と酒種・積算飲酒量の特徴としては、高齢患者は積算飲酒量が多く日本酒飲酒者の割合が多く、女性は男性に比し若年で積算飲酒量は少なくワイン飲酒者が目立った。

3. アルコール性肝障害の診断

2011年に日本アルコール医学生物学会主導でアルコール性肝障害の診断基準案が改定され、病型分類も示された。その診断基準は、「アルコール(AL)性」とは、長期(通常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 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AL性肝障害を起こしうる 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、という診断基準案であり、ここでも女性でアルコール性と診断される飲酒量は1日40g程度としている。さらに、アルコール性肝障害の病型分類は、1) アルコール性脂肪肝(alcoholic fatty liver); 肝組織病変の主体が、肝小葉の30%以上(全肝細胞の約1/3以上)にわたる脂肪化(fatty change)であり、その他に顕著な組織学的変化を認めない。2) アルコール性肝線維症(alcoholic hepatic fibrosis); 肝組織病変の主体が、①中心静脈周囲の線維化(perivenular fibrosis) ②肝細胞周囲性線維化(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、ないし全てであり、炎症細胞浸潤や肝細胞壊死は軽度 3) 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小葉中心部を主体とした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(アルコール硝子体) ④多核白血球の浸潤 4) アルコー

ル性肝硬変 (alcoholic liver cirrhosis) ; アルコール過剰摂取による肝硬変 5) アルコール性肝癌 (alcoholic hepatocellular carcinoma) ; アルコール性肝障害で画像または組織診断で肝癌所見を認め、他要因を除外できたもの、が分類案として示された。これらの診断基準と分類は未だ確立されたものではなく、今後更なる検証を要する。

4. アルコール性肝障害と生活習慣病における性差

当院で経験したアルコール性肝障害と肥満・生活習慣病合併における性差として、女性患者は男性に比較して若年で、積算飲酒量が少なく、BMI が低く、肥満・糖尿病・高血圧合併が少なく、うつ・摂食障害などの精神疾患合併が多かった。肝機能の影響を取り除くため、肝硬変合併と非合併群に分けた同様の検討でもほぼ同様の結果であった。

5. アルコール性肝障害と肝細胞癌

従来アルコール性肝障害では肝細胞癌合併は稀とされていたが、当科経験症例の Kaplan-Meier 法による解析では、アルコール性肝硬変例の肝細胞癌年率発症率は約 4% で、ウイルス性肝硬変より低率であるが決して稀ではない。アルコール性肝障害におけるロジスティックモデルを用いた多変量解析では、高齢・男性・高積算飲酒量・糖尿病合併・肝硬変合併が肝細胞癌合併の独立寄与因子として抽出された。また、肝細胞癌発症例の肝硬変合併率は女性で 100% に対し男性では 60% で、男性は肝硬変非合併例が多かった。

6. アルコール性肝障害における性差発症の機序

アルコールの本体はエタノールで、摂取されたエタノールの約 80% はアルコール脱水素酵素 (ADH) によりアセトアルデヒドに分解後アルデヒド脱水素酵素 (ALDH) により酢酸に分解され、酢酸は水と二酸化炭素に分解される。最も人体に有害とされるのはアセトアルデヒドであり、このアセトアルデヒドの血中濃度上昇により、顔面紅潮や二日酔いなどの症状を来す。ALDH の酵素活性は遺伝子により決定され、活性の低い変異型遺伝子のみを両親から受け継ぐと極少量の飲酒で上記症状が出現し飲酒はほぼ不可能であり、酵素活性の強い野生型遺伝子のみを受け継ぐと大量飲酒が可能で、変異型と野生型を 1 つずつ受け継いだヘテロの個体は常習飲酒を継続することで飲酒可能となるが肝臓に重篤な障害を来したり依存症に陥る程の大量飲酒が可能な例は少なく、アルコール性肝硬変やアルコール依存症などは、野生型ホモ結合体に多い。また、女性はエストロゲンが成長ホルモンを介して ADH 活性を上昇させるため細胞毒性の高いアセトアルデヒドが産生されやすい。ほかにも女性が男性よりアルコールによる臓器障害に弱い要因として、女性は脂肪を除いた体積が少なくアルコールの脂肪に溶けにくいという性質からその影響が出やすいこと、エストロゲンはアルコールにより亢進した腸管でのエンドトキシン吸収を更に促進し肝細胞を障害する炎症性サイトカインの供給源である Kupffer 細胞の活性化も促進することなどが挙げられる。一方、女性には男性に比べアルコール性肝障害を来し難い要因もある。すなわち、アルコール性肝障害の促進要因である喫煙の影響は女性で少ないこと、エストロゲンは肝障害性物質である活性酸素種の生成を阻害すること、女性は男性より肥満が低率で肝内鉄濃度も低い例が多く肝障害を来し難い環境であることなどである。複数の要因が複雑に絡み合った結果、女性は男性の 3 分の 2 程度の飲酒量で同様の肝障害を来し、多変量解析の結果、女性であることは飲酒者におけるアルコール性肝硬変合併の独立寄与因子である。なお、エストロゲンはその多様な生物学的活性から、月経前期の女性飲酒者の深い酩酊感にも関与し問題飲酒に繋がりやすいこと、閉経後はエストロゲンによる ADH 活性亢進が消失するためアセトアルデヒド早期生成が無くなり、一般にアルコール摂取可能量は増加するが、閉経前と同様の酩酊感を得るのにより多量の飲酒を要することなどが報告されている。性差に関連する社会的要素として、女性の社会進出に伴う飲酒機会の増加と女性飲酒に対する社会観念上の障壁低下、ワインバー・イタリアンレストラン・缶入り既製カクテル販売の増加など、女性の飲酒を促進する社会環境やアルコール提供側の変化などが挙げられる。わが国ではこれらの要因が 1990 年代から急激な変化を呈した。女性の問題飲酒者数は 2004 年では 1984 年と比較し人口対で 2 倍に増加したという報告もあり、女性の問題飲酒者の対策は急務であると考えられる。