

## アルコール性肝障害と非アルコール性脂肪性肝疾患

医療法人社団木曜社 平沼クリニック 大畑 充

我が国では、近年健診受診者において肝障害を指摘される割合が増加しており、その多くは脂肪肝と推定される。この原因としては、アルコールの過剰摂取、過食や肥満、運動不足に伴うものであり、ある意味でこれらの疾患は「肝臓における生活習慣病」と考えることができる。この代表的な疾患と考えられるアルコール性肝障害と近年話題となっている非アルコール性脂肪性肝疾患について概説する。

## 1. アルコール性肝障害

### 1) アルコール性肝障害の現状とその特徴

現在欧米を中心としたいわゆる先進国では、アルコールの消費量は減少傾向にあり、本邦においても、平成12年度以降は減少傾向にある。現在日本のアルコール消費量は世界29位で、欧州諸国の6割程度である。しかし日本人に多い「顔の赤くなる体質」(ALDH2 (アルデヒド脱水素酵素2型)欠損者)を考えると、まだアルコール消費量は多いと言わざるを得ない。また飲酒人口は総人口の半数以上を占め、アルコール依存症患者も増加しているのが現状である。

アルコール性肝障害は、常習飲酒家(日本酒換算で一日3合、5年以上の飲酒歴:ただし、女性とALDH2欠損者は3合以下でも発生)に生じる肝障害で、禁酒によって著明に肝機能が改善することが特徴である。軽度のアルコール性肝障害ではほとんど症状はなく、本人および家族からの飲酒歴の詳細な聴取とともに、血液検査や超音波検査、CTなどの画像検査を施行しないと診断はうかない。肝障害の程度は個人差が大きく、食事内容、性差、遺伝的な要因などが様々に関与する。女性ホルモンはアルコールによる肝障害を促進することが明らかにされており、女性は男性の約3分の2の飲酒量で男性と同じ程度の肝障害をきたす。

### 2) アルコール性肝障害の分類

一般的にはアルコール性肝障害は脂肪肝→肝線維症→肝硬変と進行する。また飲酒量が急激に増加して、黄疸や腹痛などを呈するアルコール性肝炎という特殊な病態もある。

- ① **アルコール性脂肪肝**: 毎日3合以上、5年以上の飲酒で発生。肝臓内に中性脂肪が過剰に貯まった状態。禁酒すると1~2ヶ月で改善する。
- ② **アルコール性肝線維症**: 脂肪肝の状態からさらに飲酒を続け、肝臓の細胞の周囲や肝臓内の血管の周囲にコラーゲンなどの線維が増えた状態。禁酒によりこの線維はある程度吸収され回復するが、飲酒を続けると肝硬変へと進展する。
- ③ **アルコール性肝硬変**: 肝細胞が広範囲で破壊され、再生した細胞の周囲に線維が増え、肝臓はどんどん硬くなり著明に肝機能が低下した状態。こうなると黄疸や腹水などが出現し、血液を固める成分(凝固因子や血小板)が低下し、出血が止まりにくくなり、肝臓が元の状態に戻ることは難しくなるが、禁酒によりある程度は回復する。

- ④ **アルコール性肝炎**：常に飲酒を続けており、脂肪肝、線維症、肝硬変などの障害を持つ人が、急激な飲酒量の増加に伴って、黄疸や腹痛（発熱などを呈した状態。重症の場合には死亡率が高い）。

### 3) アルコール性肝障害の治療

γ-GTP が軽度上昇しているだけであれば、まだ肝臓の障害は強いとはいえず節酒が必要。AST(GOT)、ALT(GPT)が高い場合には、すでに肝細胞が障害されており、禁酒が必要となる。肝硬変にまで至ってしまった人やアルコール依存症患者は断酒が必要。

## 2. 非アルコール性脂肪性肝疾患：nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)

### 1) 非アルコール性脂肪性肝疾患の概略

脂肪肝は、肝細胞中に中性脂肪が沈着して肝障害をきたす疾患であり、近年増加傾向にある。これまで脂肪肝の原因としてはアルコール飲酒によるものが多かったが、肥満や代謝性疾患(糖尿病や高脂血症など)に伴う脂肪肝が増加し、明らかな飲酒歴はないが、アルコール性肝障害に類似した脂肪性肝障害を認める例があり、これらを総称して「非アルコール性脂肪性肝疾患:nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)」と呼ぶ。非アルコール性脂肪性肝疾患は一般人の約 10% に認められ、メタボリックシンドロームの危険因子である、肥満、糖尿病、高脂血症などのインスリン抵抗性を基盤とする病態と考えられており、ある意味では「肝臓のメタボリックシンドロームの表現型」であると考えられることができる。

### 2) 非アルコール性脂肪性肝疾患の分類

非アルコール性脂肪性肝疾患は健診受診者の約 8% に認められ、女性より男性に多く認められるが、50 歳以上では女性の頻度が増加する。非アルコール性脂肪性肝疾患は、単純性脂肪肝と重症型の非アルコール性脂肪性肝炎：nonalcoholic steatohepatitis (NASH) に分類される。単純性脂肪肝は肝細胞の脂肪沈着のみを認めるのみで、非アルコール性脂肪性肝疾患の約 90%を占め、予後良好である。これに対し、非アルコール性脂肪性肝炎は約 10%を占め、肝細胞の脂肪沈着に、壊死。炎症や線維化を伴い、10 年間で約 20%が肝硬変へと進展する。肥満者が約 80%を占め、頻度に男女差はないが、女性の方が NASH へ進行する率が高く、また短期間で進行する。

### 3) 発生機序

発生機序としては、肥満、糖尿病、高脂血症などの生活習慣病を基盤とし、内蔵脂肪の蓄積をきたし、インスリン抵抗性を呈する状態が第一段階である (first hit)。この状態では単純性脂肪肝であるが、これにさらに酸化ストレス、エンドトキシン、サイトカインなどの肝細胞障害要因 (second hit) が加わると、重症型の非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) へと進展するという two-hit theory が広く支持されている。

### 4) 診断と治療

診断の基本は飲酒歴がない肝障害であることを確認し、さらに血液検査でウイルス性肝疾患、自己免疫性肝疾患、代謝性肝疾患を否定することである。参考所見としては、肥満、糖尿病、高脂血症、高血圧などの生活習慣病を合併していることが多い。確定診断には肝生検を必要とする。治療の基本は、第一に食事療法、運動療法による肥満、生活習慣の改善である。薬物療法としては、①抗酸化剤：ビタミン B, C, E、②インスリン抵抗改善剤、③高脂血症薬、④肝臓用薬：ウルソ、タウリン、EPL など、⑤アンギオテンシン II 受容体拮抗剤 (ARB) などがあるが、まだ確立された薬物療法はない。