

# 東京慈恵会医科大学附属病院における過去 20 年間の重症型 アルコール性肝炎例の臨床疫学的検討

東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科

坂本 和彦 大畑 充 中島 尚登  
山内 眞義

(受付 平成 14 年 11 月 22 日)

## SEVERE ALCOHOLIC HEPATITIS : COMPARATIVE CLINICAL STUDY ON THE LAST 20 YEARS CASES AT THE JIKEI UNIVERSITY HOSPITAL

Kazuhiko SAKAMOTO, Mitsuru OHATA, Hisato NAKAJIMA,  
and Masayoshi YAMAUCHI

*Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine,  
The Jikei University School of Medicine*

To elucidate clinical characteristics in severe alcoholic hepatitis (SALH), clinical features were reviewed and compared in 17 patients with SALH and 31 patients with nonsevere alcoholic hepatitis (ALH) admitted from 1980 through 2001. Diagnoses were made on the basis of criteria formulated by the Japanese Research Group for Alcoholic Liver Diseases. Neither mean age nor cumulative alcohol intake differed between patients with SALH and those with ALH. However, the percentage of women was significantly higher among patients with SALH. The incidence of clinical symptoms, such as fever, diarrhea, ascites, and hepatic encephalopathy, was higher in patients with SALH. White blood cell counts, prothrombin time, and serum levels of total bilirubin, blood urea nitrogen, creatinine, and discriminant function on admission were significantly higher in patients with SALH, whereas serum levels of transaminases and albumin were lower. Among patients with SALH, mean age was lower in women than in men. Although cumulative alcohol intake and duration of drinking among patients with SALH were less in women than in men, daily alcohol intake did not differ. Serum levels of transaminases in patients with SALH were higher in women than in men. Among patients with SALH, those who died (death group) and those who survived (survival group) did not differ significantly in sex ratio, mean age, or cumulative alcohol intake. However, serum levels of creatinine and c-reactive protein were significantly higher in the death group than in the survival group. Renal function deteriorated rapidly in the death group. Although the rates of hepatic encephalopathy, gastrointestinal bleeding, and pneumonia did not differ between the survival group and the death group, rates of renal failure and ascites were significantly higher in the death group. Mean survival in the death group was 44.8 days. Plasma exchange tends to lengthen survival. Therapy based on the mechanisms of alcoholic hepatitis should be developed.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2003 ; 118 : 79-90)

Key words: severe alcoholic hepatitis, alcohol, gender difference, prognostic factors, renal dysfunction

## I. 緒 言

本邦においては、近年でもアルコールの消費量が増加しており、アルコール性肝障害患者が増加している<sup>1)2)</sup>。本邦の肝障害はB型およびC型肝炎ウイルスによる慢性肝障害が多く、大酒家に肝機能障害を認めた場合、肝障害の原因がアルコールによるものか、または他の原因によるものか判断することは必ずしも容易ではなかった。このため1990年に発足した文部省総合研究A“アルコール性肝硬変、肝癌の病態病因に関する総合研究”高田研究班によりアルコールのみに起因する肝障害の診断基準案が提示された<sup>3)</sup>。これらをもとに行われた全国調査ではアルコール性肝障害患者の約35%にHCV抗体が検出され、1991年度の報告では肝硬変全体に占めるアルコール性肝硬変の割合は12.7%であったと報告されている<sup>4)</sup>。またアルコール性肝障害患者に占めるアルコール性肝炎の割合はわずか6~7%であり<sup>4)</sup>、欧米に比べ低率である。

本邦のアルコール性肝炎の多くは、断酒と適切な治療により比較的速やかに改善するが、その中には急激に肝不全や多臓器不全を呈し、発症後1ヵ月前後で死亡するような重篤かつ予後不良な病型も存在し、重症型アルコール性肝炎と呼ばれている<sup>3)5)</sup>。高田班の診断基準によると、重症型アルコール性肝炎は「アルコール性肝炎の中で、肝性脳症、肺炎、急性腎不全、消化管出血などの合併や、エンドトキシン血症などを伴い、断酒にもかかわらず肝腫大は持続し、多くは1ヵ月以内に死亡するものをさす。プロトロンビン時間は50%以下で、著しい多核白血球の増加をみる。組織学的には、多数のマロリー体の出現と強い肝細胞の変性・壊死などがみられる」と定義されている。しかし1992年に行われた全国集計<sup>4)</sup>では重症型アルコール性肝炎の登録例は1例もなく、その実態、動向はいまだに明らかにされていない。

重症型アルコール性肝炎の予後は極めて不良であるが、その臨床像については不明な点が多く、また治療法も確立されていない。重症型アルコール性肝炎の予後を改善するためには、詳細な臨床像の検討、解析が必要である。我々は過去20年間に

当院で経験した重症型アルコール性肝炎の臨床像、合併症および臨床検査所見を詳細に検討し、アルコール性肝炎例と比較し、その特徴を明らかにするとともに、生存例および死亡例の特徴についても検討を行なった。

## II. 対象および方法

### 1. 対象

対象は1980年から2001年までの過去20年間に東京慈恵会医科大学病院消化器・肝臓内科および関連病院に入院した重症型アルコール性肝炎17例(男性9例、女性8例、死亡例10例、生存例7例、平均年齢 $51.2 \pm 6.1$ 歳)およびアルコール性肝炎31例(男性27例、女性4例、平均年齢 $50.6 \pm 8.9$ 歳)である。これらは全例日本酒換算で1日3合以上、10年以上の飲酒歴を有する患者(女性例の一部は10年以下)であった。また入院時の血清あるいは保存血清で、全例HBs抗原およびHCV抗体は陰性であった。肝癌合併例は除外した。アルコール性肝炎および重症型アルコール性肝炎の診断は文部省総合研究の研究班(高田班)の診断基準<sup>3)</sup>に従った。この診断基準によると、「飲酒量の増加を契機として発症し、AST優位の血清トランスアミナーゼの上昇、 $2 \text{ mg/dl}$ 以上の血清ビリルビン上昇に加え腹痛、発熱、白血球増加、ALPの上昇(正常値上限の1.6倍以上)、 $\gamma\text{GTP}$ の上昇(正常値上限の2倍以上)のうち3項目以上を認める」ものをアルコール性肝炎と診断し、そのうち「肝性脳症、肺炎、急性腎不全、消化管出血などの合併や、エンドトキシン血症などを伴い、断酒にもかかわらず肝腫大は持続し、プロトロンビン時間が50%以下、組織学的には多数のマロリー体の出現と強い肝細胞の変性、壊死」をともなった症例を重症型アルコール性肝炎としている。本検討での重症型アルコール性肝炎の診断はアルコール性肝炎の診断基準を満たし、かつプロトロンビン時間が50%以下を呈し、肝性脳症、肺炎、急性腎不全、消化管出血のいずれかを合併したもの、あるいは肝生検により診断可能であった例とした。生存7例の肝生検は3例に施行され、肝生検までの期間はそれぞれ入院後21病日、35病日、58病日に施行した。

## 2. 方法

### 1) 重症型アルコール性肝炎 (SALH) とアルコール性肝炎 (ALH) の臨床像および臨床検査値の比較検討

重症型アルコール性肝炎 17 例とアルコール性肝炎 31 例において、臨床所見(性別, 年齢, 積算飲酒量, 腹痛, 発熱, 下痢, 腹水, 肝性脳症の発生頻度)を比較検討するとともに、入院時の臨床検査値(白血球数, プロトロンビン時間 (PT), CRP, 一般肝機能検査)について比較検討した。また Maddrey ら<sup>6)</sup> はアルコール性肝炎の重症度をプロトロンビン時間および血清総ビリルビン値にて判定することを提唱し, Discriminant Function (DF) ( $=4.6 \times \text{PT (秒)} + \text{総ビリルビン (mg/dl)}$ ) として報告している。DF はとくに米国において重症度の判定に頻用されており, これらについても比較検討した。

さらに重症型アルコール性肝炎例は生存例 10 例と死亡例 7 例に分類し, 臨床所見, 臨床検査値を比較検討し, 予後に関する因子を検討した。また生存例, 死亡例の腎機能の推移を検討するとともに, 合併症の頻度についても比較検討した。

### 2) 重症型アルコール性肝炎とアルコール性肝炎の臨床背景および臨床検査値の性差に関する検討

重症型アルコール性肝炎 17 例およびアルコール性肝炎 31 例を男性および女性に分け, 臨床的背景を比較検討した。また重症型アルコール性肝炎例では男女別に臨床検査値を比較検討した。

### 3) 重症型アルコール性肝炎の治療および予後

### に関する検討

重症型アルコール性肝炎 17 例の治療法および予後に関して検討した。また各治療法の有効性について検討した。死亡例は治療別に死亡までの日数についても検討した。観察期間は死亡例は死亡時(2 日~124 日)までとし, 生存例は退院まで(32 日~118 日)の観察とした。

### 4) 統計学的解析

検討項目のデータはすべて平均値±標準偏差で示した。2 群間の比較は t 検定 (Student's *t*-test あるいは Welch's *t*-test) あるいは  $\chi^2$  独立検定を用いた。 $p < 0.05$  をもって有意差ありと判定した。

## III. 結 果

### 1) 重症型アルコール性肝炎 (SALH) とアルコール性肝炎 (ALH) の臨床像および臨床検査値の比較検討

重症型アルコール性肝炎 (SALH) 全例とアルコール性肝炎 (ALH) 全例の臨床像を比較検討した (Table 1)。性別は SALH では男性 9 例 (52.9%), 女性 8 例 (47.1%), ALH では男性 27 例 (87.1%), 女性 4 例 (12.9%) であった。本症例の検討では, 重症型アルコール性肝炎の発症率は男性, 女性ともほぼ同率であったが, 一般のアルコール性肝炎に比べると, 女性の発症率は約 4 倍の高頻度であった。平均年齢は SALH では  $51.2 \pm 6.1$  歳, ALH では  $50.6 \pm 8.9$  歳と差を認めず, また積算飲酒量 (純エタノール換算 (kg)) においても, SALH では  $1,078 \pm 536$  kg, ALH では  $1,125 \pm 595$  kg と有意な差を認めなかった (Table 1)。臨床症

Table 1 Clinical features in the patients with severe alcoholic hepatitis (SALH) and alcoholic hepatitis (ALH)

	SALH ( <i>n</i> =17)		ALH ( <i>n</i> = 31)	
	Total ( <i>n</i> =17)	Death ( <i>n</i> =10)	Survival ( <i>n</i> =7)	
Age (years old)	51.2±6.1	50.3±6.2	52.4±6.1	50.6±8.9
Cumulative alcohol intake (kg)	1,078±536	1,163±651	957±381	1,125±595
Abdominal pain (%)	11 (64.7%)	7 (70.0%)	4 (57.1%)	15 (48.4%)
Fever (%)	15 (88.2%) <sup>a</sup>	9 (90.0%)	6 (85.7%)	16 (51.6%)
Diarrhea (%)	12 (70.6%) <sup>a</sup>	7 (70.0%)	5 (71.4%) <sup>c</sup>	9 (29.0%)
Ascites (%)	12 (70.6%) <sup>a</sup>	9 (90.0%) <sup>b</sup>	3 (42.9%)	8 (25.8%)
Encephalopathy (%)	11 (64.7%) <sup>a</sup>	7 (70.0%)	4 (57.1%) <sup>c</sup>	4 (12.9%)

a:  $p < 0.05$ , vs ALH b:  $p < 0.05$ , vs Survival c:  $p < 0.05$ , vs ALH

状では発熱 (88.2% vs 51.6%,  $p=0.0112$ ), 下痢 (70.6% vs 29.0%,  $p=0.0055$ ), 腹水 (70.6% vs 25.8%,  $p=0.0026$ ), 肝性脳症 (64.7% vs 12.9%,  $p=0.0002$ ) が SALH で有意に高頻度に認められた (Table 1). 腹痛 (64.7% vs 48.4%) は両群間で差を認めなかった (Table 1).

また SALH 17 例を死亡例 10 例, 生存例 7 例に分けて検討すると, 死亡例と生存例では性差 (女性例: 50.0% vs 42.9%), 年齢 ( $50.3 \pm 6.2$  歳 vs  $52.4 \pm 6.1$  歳), 積算飲酒量 ( $1,163 \pm 651$  kg vs  $957 \pm 381$  kg) には差がなかった (Table 1). 飲酒期間 ( $22.3 \pm 9.8$  年 vs  $23.5 \pm 14.2$  年) にも差を認めず (Fig. 1), 1 日飲酒量は死亡例が生存例に比べ, やや多い傾向 ( $139 \pm 71$  g/日 vs  $116 \pm 23$  g/日) を示したが, 統計学的な有意差は認めなかった (Fig. 1). 臨床症状では腹水の頻度が死亡例で有意に高率に認められた (Table 1,  $p < 0.05$ ). SALH 生存例と ALH との比較では, 下痢, 肝性脳症の頻度が SALH の生存例では ALH に比べ, 高頻度であった (Table 1,  $p < 0.05$ ).

SALH および ALH の臨床検査値を Table 2 に示す. SALH 全例と ALH 全例での比較では

白血球数 ( $21,877/\text{mm}^3$  vs  $8,528/\text{mm}^3$ ,  $p < 0.005$ ), PT ( $16.9$  sec vs  $12.3$  sec,  $p < 0.001$ ), T. Bil ( $21.5$  mg/dl vs  $8.7$  mg/dl,  $p < 0.01$ ) は ALH に比べ SALH で有意に高値を示した. 一方 AST ( $182$  IU/L vs  $335$  IU/L,  $p < 0.01$ ), ALT ( $75$  IU/L vs  $151$  IU/L,  $p < 0.005$ ),  $\gamma$ GTP ( $413$  IU/L vs  $957$  IU/L,  $p < 0.05$ ) および Alb ( $2.5$  g/dl vs  $3.8$  g/dl,  $p < 0.001$ ) は SALH で有意に低値を示した. 腎機能は BUN ( $25.1$  mg/dl vs  $12.7$  mg/dl,  $p < 0.05$ ), Cr ( $2.1$  mg/dl vs  $1.0$  mg/dl,  $p < 0.05$ ) とともに SALH で有意に高値を示した. また Maddrey ら<sup>6)</sup> の提唱した Discriminant Function (DF =  $4.6 \times$  PT (秒) + 総ビリルビン (mg/dl)) は SALH で  $102.7 \pm 11.2$ , ALH で  $67.1 \pm 5.8$  と ALH に比べ SALH で有意に高値を示した ( $p < 0.001$ ).

SALH を死亡例と生存例に分けて検討すると (Table 2), Cr 値 ( $3.0 \pm 2.8$  mg/dl vs  $0.8 \pm 0.3$  mg/dl,  $p < 0.05$ ) および CRP 値 ( $8.8 \pm 4.8$  mg/dl vs  $3.5 \pm 4.9$  mg/dl,  $p < 0.05$ ) は死亡例が生存例に比べて有意に高値を示した. しかし白血球数 ( $26,337/\text{mm}^3$  vs  $15,506/\text{mm}^3$ ) は死亡例で高い傾向を示したが, 統計学的な差は認めなかった. その他の臨

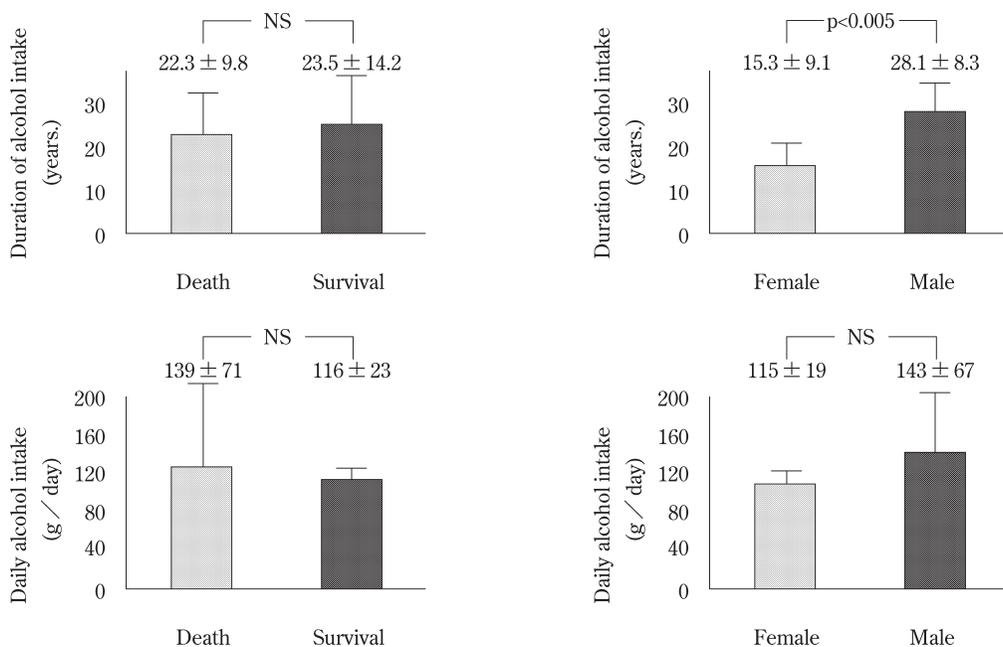


Fig. 1. The comparison of alcohol intake in the patients with severe alcoholic hepatitis.

Data are expressed as mean  $\pm$  SD.

NS: not significant

Table 2. The comparison of laboratory data between the patients with severe alcoholic hepatitis (SALH) and alcoholic hepatitis (ALH)

	SALH ( <i>n</i> =17)		ALH ( <i>n</i> = 31)	
	Total	Death ( <i>n</i> =10)	Survival ( <i>n</i> =7)	
WBC (/mm <sup>3</sup> )	21,877±23,475 <sup>a</sup>	26,337±29,321	15,506±15,317 <sup>c</sup>	8,528±4,233
PT (sec)	16.9±1.6 <sup>a</sup>	16.7±1.6	17.2±2.1 <sup>c</sup>	12.3±1.3
AST (IU/L)	182±103 <sup>a</sup>	175±117	192±97	335±234
ALT (IU/L)	75±69 <sup>a</sup>	61±39	95±103	151±103
T. Bil (mg/dl)	21.5±5.3 <sup>a</sup>	22.5±6.8	20.1±4.3 <sup>c</sup>	8.7±8.5
γGTP (IU/L)	413±280 <sup>a</sup>	412±201	414±397	957±915
Alb (g/dl)	2.50±0.34 <sup>a</sup>	2.57±0.42	2.40±0.23 <sup>c</sup>	3.80±0.90
BUN (mg/dl)	25.1±24.2 <sup>a</sup>	32.7±31.1	14.2±8.5	12.7±4.72
Cr (mg/dl)	2.1±2.4 <sup>a</sup>	3.0±2.8 <sup>b</sup>	0.8±0.3	1.0±0.5
DF	102.7±11.2 <sup>a</sup>	103.5±11.7	101.6±10.1 <sup>c</sup>	67.1±5.8
CRP (mg/dl)	6.6±4.8 <sup>a</sup>	8.8±4.8 <sup>b</sup>	3.5±4.9 <sup>c</sup>	2.3±1.9

a:  $p < 0.05$ , vs ALH b:  $p < 0.05$ , vs Survival c:  $p < 0.05$ , vs ALH

床検査値は死亡例と生存例とで有意な差を認めなかった。また DF (103.5±11.7 vs 101.6±10.1) も両方で差を認めなかった。SALH の生存例と ALH とを比較すると、白血球数, PT, T. Bil 値, DF が SALH 生存例で有意に高値を示し, Alb 値

は低値を示した (Table 2)。

SALH における死亡例と生存例で有意差を認めた腎機能について比較するため入院時および入院後(2~7日後)の腎機能の推移を検討した (Fig. 2)。生存例の Cr 値は入院時 0.8 mg/dl に対し, 入

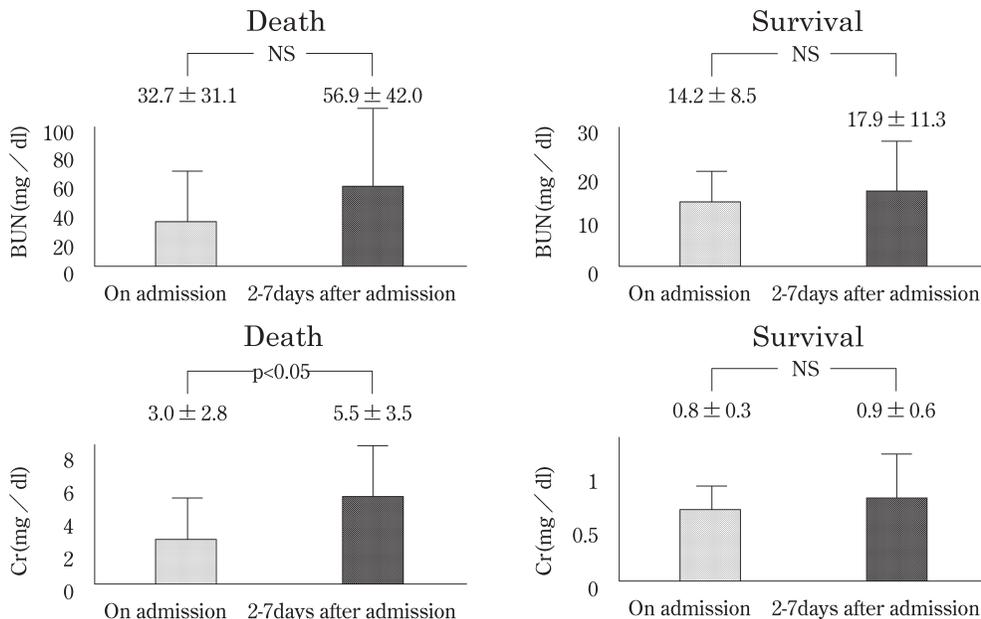


Fig. 2. Changes in renal function after admission in the patients with severe alcoholic hepatitis.

Death: the patients who died  
Survival: the patients who survived  
Data are expressed as mean±SD.  
NS: not significant

院 2~7 日後 0.9 mg/dl と増加を認めなかったが、死亡例では入院時 Cr 3.0 mg/dl に対し、入院 2~7 日後には 5.5 mg/dl と有意な増加を示した ( $p < 0.05$ )。また BUN は生存例では入院時 14.2 mg/dl に対し、入院 2~7 日後 17.9 mg/dl と増加を認めなかったが、死亡例では入院時 32.7 mg/dl に対し、入院 2~7 日後には 56.9 mg/dl と増加傾向を示した。しかし統計学的に有意差は認めなかった。死亡例と生存例の合併症を比較すると (Fig. 3)、腎不全 (90.0% vs 14.3%,  $p = 0.0018$ )、腹水 (90.0% vs 42.9%,  $p = 0.0358$ ) は死亡例で有意に高値を示した。また肝性脳症 (70.0% vs 57.1%)、消化管出血 (40.0% vs 14.3%)、肺炎 (40.0% vs 14.3%) は死亡例で高い傾向を示したが、統計学的な差は認めなかった。

2) 重症型アルコール性肝炎およびアルコール性肝炎の臨床像における性差に関する検討  
重症型アルコール性肝炎患者およびアルコール性肝炎患者の性差を比較検討した (Table 3)。年齢は SALH の女性例が SALH の男性例より若年であったが、ALH の女性例とは差を認めなかった (Table 3)。積算飲酒量 (純エタノール換算) は SALH, ALH とも男性例に比べ女性例が有意に

少量で発症していたが、SALH と ALH 間では男女とも差を認めなかった (Table 3)。また SALH では飲酒期間は女性例 15.3 ± 9.1 年、男性例 28.1 ± 8.3 年と女性例では有意に短期間 ( $p < 0.005$ ) で重症型アルコール性肝炎を発症していた (Fig. 1)。しかし 1 日飲酒量 (115 ± 19 g/日 vs 143 ± 67 g/日) には差を認めなかった (Fig. 1)。

SALH の各種臨床検査値 (Table 4) では AST は女性例で 237 ± 99 IU/L, 男性例で 133 ± 85 IU/L, ALT は女性例で 113 ± 88 IU/L, 男性例で 41 ± 25 IU/L と女性例で有意に高値を示した (それぞれ  $p < 0.05$ )。白血球数 (24,875/mm<sup>3</sup> vs 19,212/mm<sup>3</sup>) は女性例で高い傾向があったが、統計学的な差は認めなかった。また T. Bil, ALT,  $\gamma$ GTP, PT, Alb, BUN, Cr には差を認めなかった (Table 4)。さらに DF は女性 103.2, 男性 102.3 と両群間で差を認めなかった (Table 4)。

3) 重症型アルコール性肝炎の治療および予後に関する検討

重症型アルコール性肝炎 17 例の治療内容および予後を Table 5 に示す。治療としてはステロイド剤 (PSL), グルカゴン・インスリン療法 (GI), 血漿交換 (PE), 血液透析 (HD), 特殊アミノ酸

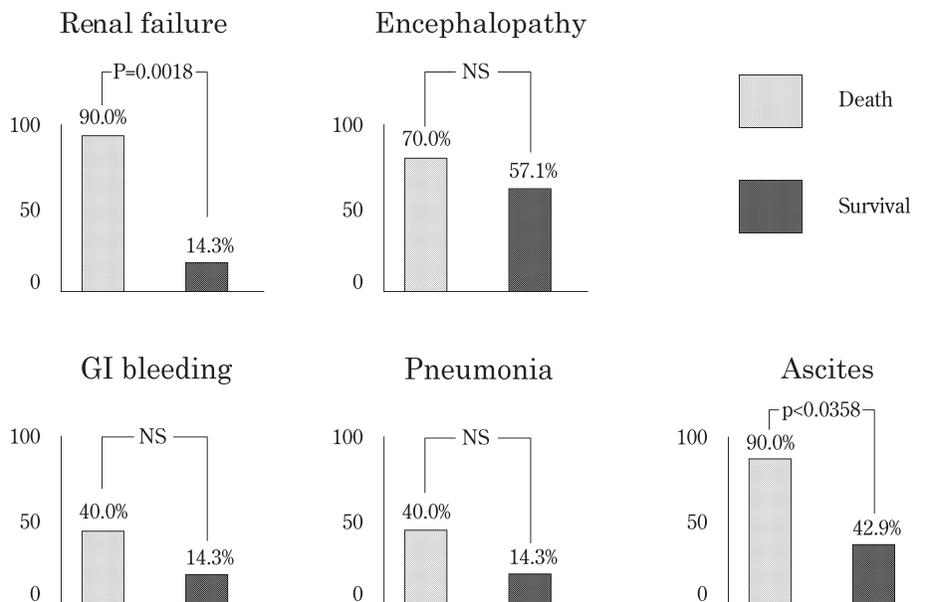


Fig. 3. Complications of severe alcoholic hepatitis.

Death: the patients who died

Survival: the patients who survived

GI: gastrointestinal

Table 3. Gender difference in clinical features of the patients with severe alcoholic hepatitis (SALH) and alcoholic hepatitis (ALH)

	SALH (n=17)		ALH (n=31)	
	Female (n=8)	Male (n=9)	Female (n=4)	Male (n=27)
Age (years old)	48.3±4.2 <sup>a</sup>	53.8±6.4	49.3±9.5	50.9±9.0
Cumulative alcohol intake (kg)	746±272 <sup>a</sup>	1,373±485	652±159 <sup>b</sup>	1,195±605
Abdominal pain (%)	6 (75.0%)	5 (55.6%)	2 (50.0%)	13 (48.1%)
Fever (%)	7 (87.5%) <sup>c</sup>	8 (88.9%)	1 (25.0%)	15 (55.6%)
Diarrhea (%)	6 (75.0%)	6 (66.7%) <sup>d</sup>	1 (25.0%)	8 (29.6%)
Ascites (%)	5 (62.5%)	7 (77.8%) <sup>d</sup>	1 (25.0%)	7 (25.9%)
Encephalopathy (%)	6 (75.0%)	5 (55.6%) <sup>d</sup>	1 (25.0%)	3 (11.1%)

a:  $p < 0.05$ , vs SALH (Male) c:  $p < 0.05$ , vs ALH (Female)b:  $p < 0.05$ , vs ALH (Male) d:  $p < 0.05$ , vs ALH (Male)

Table 4. Gender difference in laboratory data of the patients with severe alcoholic hepatitis

	Female	Male	p value
WBC (/mm <sup>3</sup> )	24,875±31,014	19,212±15,317	NS
PT (sec)	17.0±2.2	16.8±1.7	NS
AST (IU/L)	237±99	133±85	$p < 0.05$
ALT (IU/L)	113±88	41±25	$p < 0.05$
T. Bil (mg/dl)	23.4±7.3	22.4±4.2	NS
γ GTP (IU/L)	511±328	326±172	NS
Alb (g/dl)	2.56±0.34	2.46±0.31	NS
BUN (mg/dl)	23.5±19.4	26.5±32.3	NS
Cr (mg/dl)	2.3±3.3	1.9±2.1	NS
DF	103.2±10.1	102.3±11.5	NS
CRP (mg/dl)	6.2±5.9	6.9±5.3	NS

療法 (AA), プロスタグランジン E (PGE) を単独または組み合わせて施行された症例が多かった。生存例は 7 例, 死亡例は 10 例 (死亡率 58.8%) であり, 死亡までの日数は平均 44.8±50.1 (2~124) 日であった。治療方法は死亡例において 10 例中 9 例 (90.0%) にステロイド剤を使用しており, 生存例には 7 例中 4 例 (57.1%) にステロイド剤が使用されたが, 有用性は明らかではなかった。また死亡例において血漿交換あるいは血液透析併用例 6 例と血漿交換非併用例 4 例で死亡までの日数を比較すると前者では 69.2±52.0 日, 後者では 8.3±7.5 日と, 血漿交換の併用により, 有意に生存期間が延長した ( $p = 0.0259$ )。しかし個々の治療における予後を単独で比較検討すると (Table 6), どの治療も単独では有意な効果は認められなかった。

#### IV. 考 察

本邦では WHO の基準による大量飲酒者, すなわち純エタノール換算にして毎日 150 ml 以上 (日本酒約 5 合半以上) の飲酒者の推定数は 1965 年では約 102 万人であるのに対して, 1994 年には約 231 万人へと増加している<sup>7)</sup>。これに伴って, アルコール性肝障害, 特にアルコール性肝炎や重症型アルコール性肝炎が注目されるようになってきた<sup>5)8)</sup>。しかし一定のアルコール性肝障害の診断基準に従って実態調査が行われたのは 1978 年<sup>9)</sup> および 1986 年<sup>9)</sup> の文部省科学研究費総合研究「アルコールと肝」研究班 (班長: 武内重五郎) によるアンケート調査と, その後 C 型肝炎ウイルスの関与による影響を含めた新たな診断基準に基づいた

Table 5. Clinical course and therapy in the patients with severe alcoholic hepatitis

	sex	Age	PSL	GI	PE	HD	AA	PGE	Death
1	F	55	●	×	×	×	×	×	17
2	F	46	●	●	●	×	×	×	18
3	M	41	●	●	●	×	●	×	116
4	M	49	●	×	×	×	×	×	2
5	M	54	●	×	×	×	×	×	2
6	F	45	●	●	●	×	●	×	109
7	F	47	●	●	×	●	×	●	27
8	M	61	×	×	×	×	×	×	12
9	F	48	●	●	●	●	●	×	21
10	M	57	●	●	●	●	●	×	124
11	M	50	●	●	●	×	×	×	
12	M	56	●	●	●	×	×	×	
13	M	62	×	×	×	×	×	×	
14	F	43	×	×	×	×	●	×	
15	F	54	×	×	×	×	×	×	
16	F	48	●	●	×	×	×	×	
17	M	54	●	●	●	●	●	×	

PSL: prednisolone, GI: glucagon insulin therapy, PE: plasma exchange, HD: hemodialysis, AA: aminoacid therapy, PGE: prostaglandin E

Table 6. Efficacy of therapies

Therapy		Survival	Death	<i>p</i> value
PSL	+	4	9	<i>p</i> = 0.1160
	-	3	1	
GI	+	4	6	<i>p</i> = 0.9062
	-	3	4	
PE	+	3	5	<i>p</i> = 0.7715
	-	4	5	
HD	+	1	3	<i>p</i> = 0.4522
	-	6	7	
PE or HD	+	3	6	<i>p</i> = 0.4858
	-	4	4	
AA	+	2	4	<i>p</i> = 0.6275
	-	5	6	

PSL: prednisolone, GI: glucagon insulin therapy, PE: plasma exchange, HD: hemodialysis, AA: aminoacid therapy, PGE: prostaglandin E

1992年の全国調査<sup>4)</sup>(文部省総合研究A“アルコール性肝硬変, 肝癌の病態病因に関する総合研究” 班長: 高田昭)のみである。武内班の2回の調査では, 本邦では飲酒量の増加に伴って, アルコー

ル性肝障害の頻度が増加し, この増加が近年の肝硬変の増加の一因となっていることが明らかにされた<sup>8)9)</sup>。また高田班による1992年の調査によると<sup>4)</sup>, 1986年から1991年までの6年間でアルコール性肝障害の頻度には大きな変化はなかったが, アルコール性肝炎における女性の比率の増加を指摘している。すなわち, アルコール性肝障害全体では女性の比率は232/2,556例(9.1%)であるのに対し, アルコール性肝炎では39/236例(16.5%)に達し, 有意に高率であった<sup>4)</sup>。しかしこの調査では重症型アルコール性肝炎は1例も報告されておらず, 全国的なレベルではその実態は明らかにされていない。

欧米ではPhillipsらが, 大酒家で急激に肝不全を伴い死亡し, 肝組織像上著明なマロリー体の出現と著明な肝細胞壊死所見を呈する症例を報告して以来, アルコール性肝炎, 特に予後不良の重症例が注目されている<sup>10)</sup>。

しかし予後不良の重症のアルコール性肝炎に対しては, これまで様々な名称が提唱され, その定義は一定していない。Theodossiら<sup>11)</sup>は1日エタノール80g以上, 5年以上の飲酒歴を有し血清総ビリルビン値が80 $\mu$ mol/l以上(基準値上限20

$\mu\text{mol/l}^{11)}$ 、血清 AST 値が基準値上限 2 倍以上、プロトロンビン時間が 50% 以下を示した例を severe acute alcoholic hepatitis と称した。また Helle ら<sup>12)</sup> は入院前に大量飲酒の病歴を有し、血清ビリルビン値が 5 mg/dl 以上を呈し、さらに圧痛のある肝腫大、体温が 38°C 以上、または白血球数 12,000/mm<sup>3</sup>以上の 3 者のいずれかを有するものを severe acute alcoholic hepatitis と称している。米国では一般的に Maddrey の提唱した discriminant function (DF)<sup>6)</sup> が 93 以上を示すアルコール性肝炎を重症型アルコール性肝炎と診断することが多い。本邦では 1991 年文部省総合研究 A 高田班により、アルコール性肝炎および重症型アルコール性肝炎に関する診断基準<sup>3)</sup> が作成されている。

今回の我々の検討では、アルコール性肝炎 (ALH) に比べて重症型アルコール性肝炎 (SALH) では臨床症状が多彩で、白血球数および T. Bil 値が有意に高値を示したが、トランスアミナーゼ値はむしろ低値を示した。このトランスアミナーゼの低下は重症化に伴って、肝細胞壊死が進行したことや、栄養障害からビタミン B6 の欠乏による肝細胞内のトランスアミナーゼ量の減少によるものと推測される<sup>13)</sup>。現在重症型アルコール性肝炎の発症機序の主因は腸管から吸収されたエンドトキシンであると考えられている<sup>14)</sup>。実験的にラットに慢性アルコール投与を行い、エンドトキシンを投与すると、アルコール性肝炎に類似した病態を観察することができる<sup>15)</sup>。エンドトキシンは様々な生物学的活性を持ち多臓器において障害の原因となりうるが、通常は腸管から門脈を経て肝に達したエンドトキシンは Kupffer 細胞で処理され、大循環に spill over することはない。しかしエタノール摂取は腸管から門脈へのエンドトキシンの透過性を亢進させるため<sup>16)</sup>、大酒家においては門脈を介し肝臓に大量のエンドトキシンが流れると考えられている。またアルコールにより肝網内系機能低下も報告されており、結果としてエンドトキシン血中濃度が上昇すると考えられており、実際アルコール依存症患者においてしばしばエンドトキシン血症が観察される<sup>17)</sup>。さらにこのエンドトキシンが、肝内の kupffer 細胞のエンドトキシンレセプターである CD14 に結合する

ことによって活性化し、TNF $\alpha$  などの炎症性サイトカインを放出したり、肝内の intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) の発現を亢進させることによって肝細胞を障害すると考えられている<sup>14)</sup>。事実 McClain らはアルコール性肝炎患者の末梢血から採取した単球の TNF- $\alpha$  の産生が健常人に比べて亢進していたことを報告し、アルコール性肝炎の発生には TNF- $\alpha$  が関与していることを示唆した<sup>18)</sup>。これらの結果から Thurman らは、抗生剤を投与し腸内細菌を殺菌し、エンドトキシンを抑制したり、Gadolinium chloride を前投与し Kupffer 細胞を抑制することにより、実験的アルコール性肝障害が抑制されることを報告している<sup>19)20)</sup>。また慢性アルコール投与を行ったラットに抗 TNF- $\alpha$  抗体を投与することによりアルコール性肝障害が抑制されることも報告された<sup>21)</sup>。我々の検討でも、SALH は ALH に比べて白血球数が有意に高値を示し、エンドトキシンの関与が大きいことが推測される。

また今回の我々の検討では、年齢は女性がやや若年であったが、積算飲酒量には性差を認めなかった。男女の比率は SALH では男性例と女性例の発症率がほぼ同率であり、一般の ALH に比べて女性の比率が高率であった。これは近年の女性の飲酒量の増加<sup>22)</sup> や、女性ホルモンにより、アルコール性肝障害がより進展するという最近の報告と一致する<sup>23)</sup>。さらに SALH における性差を比較すると、年齢には差を認めなかったが、積算飲酒量、飲酒年数は男性に比べ女性では有意に少量、短期間の飲酒で重症型アルコール性肝炎に進展している。また女性では男性に比べ AST 値、ALT 値が高値を示し、炎症の程度が高度であることが推測される。ラットを用いた慢性アルコール投与モデルでは、雄に比べて雌では、エンドトキシン濃度が高値であり、Kupffer 細胞の CD14 の発現も亢進し、肝障害が高度であることが報告されている<sup>23)</sup>。また Ikejima ら<sup>24)</sup> はエストロゲンを前投与したラットにエンドトキシンである lipopolysaccharide (LPS) を投与するとラットは全例死亡したのに対し、エストロゲンを前投与しなかったラットでは 1 例も死亡せず、血中の TNF $\alpha$  や肝臓の TNF $\alpha$ mRNA レベルもエストロゲン前投与群で有意に高値を示したと報告し、

エストロゲンがエンドトキシンによる肝障害を促進することを示唆している。さらに近年、ラットに慢性アルコール投与を行い、卵巣摘出により、アルコール性肝障害は抑制され、外因性のエストロゲンの投与することによりアルコール性肝障害が悪化することが示された<sup>25)</sup>。これらの報告から、女性ホルモンは腸管からのエンドトキシンの吸収を亢進させ、さらには Kupffer 細胞のエンドトキシンレセプターである CD14 の発現を亢進させることによって、各種炎症性サイトカインの産生や ICAM-1 などの発現を促進させて、肝障害を進展させると考えられる。我々の成績は臨床的にこれらの報告を裏付ける結果であった。

重症型アルコール性肝炎の予後については、Moddrey らはアルコール性肝炎の中でプロトロンビン時間の延長と血清ビリルビン値の上昇が認められた場合に予後不良と報告し、DF > 93 で 75% の致死率と報告している<sup>6)</sup>。また Chedid ら<sup>26)</sup> はアルコール性肝炎の 4 年後の生死にかかわる因子として腹水、血清 ALT 値、積算飲酒量、飲酒継続、DF であったと報告している。しかし今回の我々の検討では、DF は死亡例 (103.5 ± 11.7) と生存例 (101.6 ± 10.1) で差を認めなかった。我々の検討では、重症型アルコール性肝炎例ではアルコール性肝炎例に比べて、入院時の腎機能が悪化しており、さらに生存例と死亡例の比較では、死亡例では腎不全合併が有意に高く、とくに入院 1 週間以内に腎機能が悪化する例では予後不良であった。このことから重症型アルコール性肝炎の予後を左右する因子としては腎不全が重要であると考えられる。しかし生存例および死亡例においても治療内容、当院へ転送されるまでの期間、血液透析等の開始時期なども腎機能へ影響を与えた可能性は否定できない。

重症型アルコール性肝炎のみならず、アルコール性肝炎そのものが欧米に比べまれであるため、本邦での予後に関する検討は少ない。Kumashiro らはアルコール性肝炎における短期予後に関与する因子を検討している<sup>27)</sup>。これによると、生存例と死亡例において入院時の検査所見では、年齢、積算飲酒量、血小板には差を認めなかったが、白血球、総ビリルビン、アルブミン、クレアチニン、ヘパプラスチンテストに有意な差を認め、また多重

logistic 解析ではヘパプラスチンテスト、白血球、年齢、クレアチニンが独立して、死亡に影響する因子であると報告している。また Fujimoto ら<sup>28)</sup> は 3 例の重症型アルコール性肝炎を含む 41 例のアルコール性肝炎 (肝硬変合併例は除く) の予後に関して検討し、CRP 値および DIC の合併の有無が独立した予後因子であったと報告している。さらにこの報告では、重症型アルコール性肝炎 3 例は全例とも腎機能障害、DIC を合併していた<sup>28)</sup>。

現在のところ、重症型アルコール性肝炎に特異的な治療法は確立されておらず、一般的に劇症肝炎に準じた治療法が行なわれている。今回の我々の検討でも、明らかに有効な治療法は認められなかったが、腎不全が予後を左右することから、血漿交換あるいは血液透析施行例では死亡例でも生存期間の延長が認められた。実際、本邦の重症型アルコール性肝炎例でも血液浄化法が有効であったと報告されている<sup>29)</sup>。現段階では高田らの診断基準で重症型アルコール性肝炎と診断され、かつ入院時に腎機能障害および CRP 上昇を認める例では時期を逸することなく、血漿交換を行なうべきであると考えられる。しかし各治療法単独での検討では有意差が認められず、各治療法を組み合わせる必要があると考えられた。今後は全国的に重症型アルコール性肝炎の実態、予後および治療法を解析し、重症型アルコール性肝炎の病態に即した治療法として、抗 TNF $\alpha$  抗体による治療やエンドトキシン除去などの治療法が確立される必要があると考えられる。

## V. 結 語

1. 一般のアルコール性肝炎に比べると、重症型アルコール性肝炎の女性の発症率は高頻度であり、発熱、腹水などの臨床症状の発現が、アルコール性肝炎に比べ高頻度であった。また女性患者の積算飲酒量、飲酒期間は男性に比べ有意に少なかった。

2. 重症型アルコール性肝炎の死亡例と生存例の比較では、腎不全合併 (腎機能低下) が有意な危険因子であった。

3. 明確な治療法は確立されていないが、死亡例で腎不全合併例も多く、血漿交換施行例では延命効果が認められた。今後は全国的な規模で重症

型アルコール性肝炎の実態を明らかにし、病態に即した治療法の確立が必要であると考えられた。

本稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科戸田剛太郎教授に深謝いたします。また御協力を賜りました消化器・肝臓内科第3研究室および東京アルコール医療総合センターの諸兄に深甚なる謝意を表します。なお、本論文の要旨は、第5回日本肝臓学会大会・シンポジウム5「重症型アルコール性肝炎の実態と治療」(2001年10月17日、京都)において発表した。

## 文 献

- 石井裕正, 横山裕一, 堀江義則. アルコール性肝障害に関する最近の知見. 日消病会誌 2000; 97: 877-87.
- 高瀬修二郎. 重症型アルコール性肝炎. 肝臓 1998; 39: 716-9.
- 高田 昭, 奥平雅彦, 大田康幸, 辻井 正, 谷川久一, 蓮村 靖 ほか. アルコール性肝障害に対する新しい診断基準試案の提案. 肝臓 1993; 34: 888-93.
- 高田 昭, 松田芳郎, 高瀬修二郎, 奥平雅彦, 大田康幸, 辻井 正 ほか. わが国におけるアルコール性肝障害の実態(その3) — 1992年全国集計の成績から —. 日消病会誌 1994; 91: 887-98.
- 安倍弘彦, 石井邦英, 麻生重仁, 中野 均, 河原敏彦, 神代龍吉 ほか. 重症型アルコール性肝炎の臨床的・病理学的検討. 肝臓 1987; 28: 297-304.
- Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 193-9.
- 山内眞義, 大畑 充. 本邦臨床統計集(3): アルコール性肝障害. 日臨 60 (増刊号) 2002; 220-5.
- 武内重五郎, 奥平雅彦, 高田 昭, 大田康幸, 藤沢 洌, 伊藤 進 ほか. わが国におけるアルコール性肝障害の実態: 全国集計の成績から. 日消病会誌 1979; 76: 2178-85.
- 武内重五郎, 奥平雅彦, 高田 昭, 大田康幸, 辻井 正, 伊藤 進 ほか. わが国におけるアルコール性肝障害の実態(その2): 1985年全国集計の成績から. 日消病会誌 1987; 84: 1623-30.
- Phillips GB, Davidson CS. Acute hepatic insufficiency of the chronic alcoholic. *Arch Intern Med* 1954; 94: 585-603.
- Theodosi A, Eddleston ALWF, Williams R. Controlled trial of methylpredonolone therapy in severe acute alcoholic hepatitis. *Gut* 1982; 23: 75-9.
- Halle P, Pare P, Kaptein E, Kanel G, Redeker AG, Reynolds TB. Double-blind controlled trial of propylthiouracil in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1982; 82: 925-31.
- Ludwig S, Kaplowitz N. Effect of pyridoxine deficiency on serum and liver transaminases in experimental liver injury in the rat. *Gastroenterology* 1980; 79: 545-9.
- Thurman RG, Bradford BU, Iimuro Y, Knecht KT, Arteel GE, Yin M, et al. The role of gut-derived bacterial toxins and free radicals in alcohol induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: S39-50.
- Arai M, Nakano S, Okuno F, Hirano Y, Sujita K, Kobayashi T, et al. Endotoxin-induced hypercoagulability: a possible aggravating factor of alcoholic liver disease. *Hepatology* 1989; 9: 846-51.
- Bjarnason I, Ward K, Peters TJ. The leaky gut of alcoholism: possible route of entry for toxic compounds. *Lancet* 1984; 1: 179-82.
- Parlesak A, Schafer C, Schutz T, Bode JC, Boden C. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease. *J Hepatol* 2000; 32: 742-7.
- McClain CJ, Cohen DA. Increase tumor necrosis factor production by monocytes in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1989; 9: 349-51.
- Adachi Y, Moore LE, Bradford BU, Gao W, Thurman RG. Antibiotics prevent liver injury in rats following long-term exposure to ethanol. *Gastroenterology* 1995; 108: 218-24.
- Adachi Y, Bradford BU, Gao W, Bojes HK, Thurman RG. Inactivation of Kupffer cells prevents early alcohol-induced liver injury. *Hepatology* 1994; 20: 453-60.
- Iimuro Y, Galucci RM, Luster MI, Kono H, Thurman RG. Antibodies to tumor necrosis factor alpha attenuate hepatic necrosis and inflammation caused by chronic exposure to ethanol in the rat. *Hepatology* 1997; 26: 1530-7.
- 幸地芳朗. 女性アルコール依存症患者の特徴: 特に中年, 既婚女性について. *精神科治療学* 2000; 15: 943-9.
- Iimuro Y, Frankenberg MV, Arteel GE, Brad-

- ford BU, Wall CA, Thurman RG. Female rats exhibit greater susceptibility to early alcohol-induced liver injury than males. *Am J Physiol* 1997; 272: G1186-94.
- 24) Ikejima K, Enomoto N, Iimuro Y, Ikejima A, Fang D, Xu J, et al. Estrogen increases sensitivity of hepatic Kupffer cells to endotoxin. *Am J Physiol* 1998; 274: G669-76.
- 25) Yin M, Ikejima K, Wheeler MD, Bradford BU, Seabra V, Forman DT, et al. Estrogen is involved in early alcohol-induced liver injury in a rat enteral feeding model. *Hepatology* 2000; 31: 117-23.
- 26) Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P, French SW, Chen T, Rabin L, et al. Prognostic factors in alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 210-6.
- 27) Kumashiro R, Sata M, Ishii K, Koga Y, Furudera S, Seo J, et al. Prognostic factors for short-term survival in alcoholic hepatitis in Japan: analysis by logistic regression. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 383A-6.
- 28) Fujimoto M, Uemura M, Kojima H, Ishii Y, Ann T, Sakurai S, et al. Prognostic factors in severe alcoholic liver injury. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 33S-8.
- 29) 岡村篤夫, 清水伸一, 山口彰則, 千葉和夫. 血液浄化法により救命しえた重症型アルコール性肝炎の2症例. *内科* 1999; 84: 786-8.