

アルコール性肝炎(総説)NEJM, Dec.29, 2022

僻地で世界最先端 西伊豆健育会病院早朝カンファ 2023.3 仲田和正

付れたり:ポーランドの女子医学生、フランスの夏休み、悲しみよこんにちは、徒然草、エリザベステイラー、森鷗外、ファウスト、内田百閒、赤塚不二夫

Alcohol-Associated Hepatitis (Review Article)

著者

- Ramon Bataller, M.D.,Ph.D., the Liver Unit, Hospital Clinic de Barcelona
- Juan Pablo Arab, M.D., Departamento de Gastroenterologia, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Catolica de Chile,Santiago
- Vijay H. Shah,M.D.,
Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic,Rochester,Minnesota,USA

NEJM, Dec.29, 2022 にアルコール性肝炎の総説がありました。

これを読んで小生今まで思わぬ勘違いをしていたのに気づきました。

エコーで脂肪肝を見ると「良かったですね、脂肪肝で。酒を控えて糖分やカロリーの摂りすぎに注意しましょう。」位のことしか言いませんでした。

NEJM,Dec.29,2022 総説「アルコール性肝炎」重要点は下記 10 です。

- ① アルコール性肝炎は長く無症状、突然発症し 3 カ月で死亡 20-50% ! 動物実験で再現不能。
- ② 肝障害元凶はアセトアルデヒド。脂肪肝は画像・病理でアルコール性か非アルコール性か区別できぬ。
- ③ ALD の 8-20%肝硬変に。ALD は $AST/ALT \geq 2$ 倍,両者 < 500 ,MCV 高値。
- ④ NAFLD (NAFL 脂肪肝+NASH 脂肪肝炎)は $AST/ALT < 1$ 。36%線維化。
- ⑤ 肝細胞障害→線維化→門脈高血圧。アルコールで腸管透過性↑で腸球菌↑により肝障害。
- ⑥ 適量飲酒:アルコール男 30g(ビール 750ml),女 20g/日 (500ml) 以下。2 倍量でアルコール肝炎に。
- ⑦ アルコール肝炎:男 $> 60g$,女 $> 40g$ で 6M以上,肝症状,t.bil > 3 ,AST > 50 ,AST/ALT > 1.5 ,両者 < 400 。
- ⑧ 病理:NASH と区別不能:風船様肝細胞,Mallory-Denk bodies,好中球↑,チキンワイヤ(金網)様。
- ⑨ ステロイドは唯一の短期生存有効薬。治療無効例で早期肝移植が選択肢だが飲酒再開多い。
- ⑩ 死亡予測は MELD 優れる。特に INR,t.bil,Cr↑で死亡率↑。脳症/腹水で 3M 後死亡↑。

小生、今まで脂肪肝を見ると安心していましたが、アルコール性脂肪肝だろうが非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) だろうが画像、病理からは区別できず両者とも肝炎、肝硬変に移行する可能性は決して低くなくアルコール性肝疾患の 8-20%が肝硬変に、NAFLD の 36%が線維化するというのです。

両者のトランスアミナーゼの違いはアルコール性肝疾患だと $AST(GOT) > ALT(GPT)$ で、特に $AST/ALT > 2$ は特異的です。ただし両者 < 400 です。500 を超えることはほぼない

(almost never)そうです。ALT (GPT)が少ない理由はアルコールによる pyridoxal 5'-phosphate (ALT の cofactor) 欠乏です。

一方、非アルコール性の NAFLD では AST<ALT です。

毎日の適量飲酒はアルコール男 30g(ビール 750ml)、女 20g(ビール 500ml)以下。

この 2 倍量で肝炎を発症します。

以下、NEJM のアルコール性肝炎総説に Up To Date の「Clinical manifestations and diagnosis of alcohol-associated fatty liver disease」を補足しながらまとめます。

1. アルコール性肝炎は長く無症状、突然発症し 3 カ月で死亡 20-50%！動物実験で再現不能。

小生が小さい頃にガキ大将だった近所の男性は 10 年ほど前、自宅で独居でしたがアルコール性肝炎による肝硬変で孤独死しました。また漫才の横山やすしはアルコール依存で 1994 年頃から腹水が出現、1996 年に肝硬変により 52 歳で死亡しました。

世界的にアルコールは肝疾患による死亡の 50%です。アルコール中毒患者の 35%で様々なアルコール関連肝疾患 (ALD:alcohol-associated liver disease) が起こります。

ALD には、アルコール関連脂肪肝(alcohol-associated steatosis)、アルコール関連脂肪性肝炎(alcohol associated steatohepatitis)、アルコール性肝炎(alcoholic hepatitis)、アルコール関連肝硬変(alcohol associated cirrhosis)など、いくつかの肝障害があります。

単純な脂肪肝(steatosis)から、線維化を伴った進行性の脂肪性肝炎(steatohepatitis)、肝細胞癌(hepatoma)で頂点に達します(culminating)。

世界の罹患率ははっきりしませんが世界的に増加しており特に 20 代、30 代の青年と女性で増加しており、とくにコロナのパンデミックで増加したそうです。

そう言えば家内は家でのリモート会議ではコーヒーカップにビールを入れて寛いでいるし・・・。

アルコール性肝炎(alcohol associated hepatitis)は長らく無症候で進行し、患者の多くは突然の黄疸、倦怠(malaise)、非代償性肝疾患、凝固障害で発症します。

重症化すると細菌感染、肝不全、多臓器不全に至り、一度発症すると 3 か月での短期死亡率はなんと 20-50%に及びます。気づいた時には手遅れなのです。

重症移行は個人差が大きく突然の肝不全にいたる因子は不明で、なんと動物実験でもアルコール性肝炎の肝細胞不全、門脈高血圧は再現できず環境因子、遺伝、epigenesis などが関与すると思われます。アルコールの蓄積消費量やアルコール消費のパターンが関与するのかも不明です。アルコール性肝炎発症の病態はなんとよくわかっていないのです。一度発症すると 3 か月で 20-50%は死亡するというのには驚きです。

まとめますとアルコール性肝炎は長く無症候、突然発症 3 か月で死亡率 20-50%!
悪化因子は不明で動物実験でも再現できず画像、病理でもアルコール性と非アルコール性脂肪肝を区別できません。

2. 肝障害元凶はアセトアルデヒド。脂肪肝は画像・病理でアルコール性か非アルコール性か区別できぬ。

以前、ポーランドのビアウストーク(Bialystok) 大学医学部の女学生二人を長男が連れてきて我が家に泊まりました。お土産にポーランドの Chopin (ショパン) というウォッカ (アルコール 40 度) を頂きました。ウォッカってどうやって飲むのか尋ねたところ、グラスに注いでクイツと飲み干したのにはたまげました。二人とも酒豪でした。Chopin と言えば長男が 1 カ月ビアウストーク大に行った時はお世話係の学生が大家族の自宅へ招待してくれました。ピアノがあったのでショパンの「別れの曲」を弾いたらひどく感動されたとのことでした。

二人は浜松医大に交換留学で来たのですが、彼らが一番驚いていたのは浜松医大の医師達が朝 8AM に出勤して夕方 5PM までいるという点でした。ポーランドだったら朝 8AM に職場に出たなら 2PM には家に帰ると言うのには仰天しました。また夏休みもたっぷり 1 か月あるとのことでした。

フランスでは実に 40 年も前の 1982 年から政令により労働者は年間 5 週間の有給休暇が保証されています。EU 諸国もおおかたこれに倣っているようです。ポーランドも EU に加盟しています。夏前のフランス人の最大の関心事は夏休みをどこで過ごすかです。

日本なんて 1 週間休みを取るのにも遠慮が要りますからつくづく悲しくなります。Françoise Sagan の Bonjour tristesse (悲しみよこんにちは) にも 6 月からの夏休みに陽気な父と南仏の貸別荘で豊かに暮らす様子が出てきます。皆さま、よく学びよく遊びましょう。

Il avait loué, sur la Méditerranée, une grande villa blanche, isolée, ravissante, dont nous rêvions depuis les premières chaleurs de juin.

(父は地中海に面した大きく白くポツンと孤立した豪華な別荘を借り、そこに私たちは 6 月の最初の暑さから引き籠った)

小生、醸造酒(日本酒、ワイン、ビール)の作り方が抑々(そもそも)よくわからなかったので調べてみました。日本酒は米と麴(こうじ)を原料に「アルコール発酵」させたものです。アルコール発酵とは糖分をアルコールに変えて炭酸ガスを発生させることですが、へーと思ったのは米には「でんぷん、 $(C_6H_{10}O_5)_n$ 」はあるけど「糖分」がないのだそうです。そこで麴を使って米(でんぷん)をまず一旦ブドウ糖($C_6H_{12}O_6$)に分解させ、更に酵母によってブドウ糖をアルコール(C_2H_6O)に変化させます。

そう言えば京都丸太町通りの総合診療の聖地、丸太町病院隣の京都アスニーは、かつての平安京の造酒司(みきのつかさ)跡です。

吉田兼好の「徒然草」175 段は酒の害の特集です。

「ひきとどめて、すずろに飲ませつれば、うるはしき人も、忽(たちまち)に狂人となりてをこがましく、息災なる人も、目の前に大事の病者となりて、前後も知らず倒れ伏す。

・・明るく日まで頭痛く物食はず、呻吟(によ)ひ臥し、生を隔てたるやうにして昨日の事覚えず」と二日酔いの様子を詳細に描いています。

徒然草 87 段では「下部(下僕)に酒飲まする事は心すべきことなり」で京都宇治の下僕が僧の迎えに馬を連れていったところ僧が酒を振舞ったのです。僧は木幡(こばた、放火された京都アニメーションの近く)のあたりで兵士を引き連れた一行に出会い、この下僕が「日暮れたる山中に怪しきぞ、止まり候へ」と叫びいきなり刀を抜いたのです。兵士達もみな刀を抜き、僧は仰天して「現(うつ)し心なく酔ひたる者に候ふ。まげて許し給はらん」と平謝りし兵士たちは嘲ります。しかしこの下僕は逆上し「己れ酔ひたる事侍らず」とこの僧を斬りこの僧は重傷を負ったのです。

そうは言いながらも兼好は「月の夜、雪の朝、花の本にても心のどかに物語し盃出だしたる、万の興を添ふるわざなり」と酒の楽しさも描いています。

日本酒のように樽の中で糖化と発酵(アルコール化)の二つのプロセスが同時に進むのを「並行複発酵」と言うのだそうです。一方、ワインは最初からブドウにブドウ糖があるので糖化のプロセスが不要で酵母によってブドウ糖をアルコールにするだけなので「単発酵」だそうです。

ではビールはいったいどうやって作るのか調べました。ビールは大麦のでんぷんを麦芽(大麦にはアミラーゼが大量にあり発芽でアミラーゼが活性化される)により麦芽糖(マルトース、 $C_{12}H_{22}O_{11}$)に糖化した後、樽を変えて酵母でアルコールに発酵させるので「単行複発酵」と言うそうです。大麦のでんぷんが糖化して麦芽糖になったものをモルト(malt)と言います。黒ビールは麦芽を100 度以上に熱して黒くしたものです。以前、ヒトラーが演説したというミュンヘンのホフブロイハウスで初めて生の黒ビールを飲み、うまいものだなあと思いました。

ついでに蒸留酒(焼酎、ウイスキー、ブランデー、ジン、ウォッカ、テキーラ)って何だろうと調べてみました。蒸留酒は醸造酒を加熱するとアルコールの沸点は 78.3 度なので熱すると水よりも早く気化します。この蒸気を冷却するとアルコール度数の高い酒ができます。

これが蒸留酒です。米→日本酒→焼酎となり、麦→ビール→ウイスキーで、ブドウ→ワイン→ブランデーです。小生今回、酒の違いが初めて分かりました。

焼酎って日本酒に熱を加えることだったのですね。漢和辞典で「酎」の意味を調べたところ寸は肘と同じで手を加え醸した良い酒のことだそうです。焼酎って安いから作り方は簡単なのかと今まで思っていたが日本酒に更に熱を加えるのです。

エタノールは胃から 20%、小腸から 80% 吸収、その大部分が肝臓で代謝されます。

エタノール(C_2H_6O)は ADH(アルコール脱水素酵素)と MEOS(ミクロゾームエタノール酸化系)によりアセトアルデヒド(C_2H_4O)に分解され(CHO がアルデヒド基)さらにこれが ALDH(アルデヒド脱水素酵素)で酢酸(CH_3COOH)に分解され、最終的に酢酸は水(H_2O)と CO_2 に分解されます。酢酸はエタノールから作るとは知りませんでした。

肝臓はアルコールをアセトアルデヒドに代謝する中心臓器であり、このアセトアルデヒドこそが肝障害の元凶です。アセトアルデヒド(C₂H₄O)はアルデヒド基(CHO)を持ち還元性(他の物質に電子を与えて還元、自身は酸化。受験的には銀メッキする銀鏡反応)を持ちます。アセトアルデヒドが蛋白、DNA adducts(DNA 付加体:発がん性)を作り自然免疫を惹起、glutathione(3つのアミノ酸からなるペプチドで抗酸化作用あり)欠乏、lipid peroxidation(脂質酸化分解)、ミトコンドリア破壊を起こすというのです。

アセトアルデヒドを酢酸に分解するアルデヒド脱水素酵素(ALDH, aldehyde dehydrogenase)にはアルデヒドが低濃度で働くALDH2と高濃度で働くALDH1があります。遺伝子の点突然変異によりALDH2活性が弱いか欠けているとアセトアルデヒドが貯まりやすく酒に弱い体質になります。

ALDH2欠損はなんと日本人の44%、中国人の41%、韓国人の28%にあり、この遺伝はモンゴロイド系のみで、アフリカ系やヨーロッパ系では見られないようです。

酒に弱い人ってそんなにいるんでしょうか？

この総説は当然ALDHについて触れているだろうと思ったのですが、全く触れられていません。ヨーロッパではALDH2欠損者が稀だからでしょうか。

ただHispanic系はアルコール性肝炎を起こしやすくPNAPL3(patatin-like phospholipase domain containing protein3)遺伝子が関連するそうです。なおコーヒーやhydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 13(HSD17B13)遺伝子のpolymorphismはアルコールに対し保護的作用があります。

また女性はアルコール障害、肝硬変に至りやすいそうです。米国で肝臓移植に至る若い女性が急速に増加しています。また女性であることはALD(Alcohol associated liver disease, アルコール関連肝疾患)やアルコール関連のacute on chronicな肝不全と独立して関連します。

「アルコール性脂肪肝」と「非アルコール性脂肪性肝疾患、NAFLD」は画像や病理像で区別はできないというのには驚きました。

まとめますと肝障害の元凶はアセトアルデヒドです。脂肪肝は画像・病理でアルコール性か非アルコール性か区別できません。

3. ALDの8-20%肝硬変に。ALDはAST/ALT \geq 2倍,両者 $<$ 500,MCV高値。

小生、今まで脂肪肝なんてたいした病気ではないと思っておりましたが、Up To Dateによるとアルコール性脂肪肝の7%で肝硬変が、アルコール性脂肪性肝炎の16%が肝硬変になったと言うのです。結局、アルコール性肝疾患の8-20%が肝硬変に至ります。

一方、NAFLD(非アルコール性脂肪肝)366例で線維化進行は36%132例、変化なしが46%158例、改善21%76例で、線維化進行は36%もあり油断がなりません。

というわけでアルコール性だろうが非アルコール性だろうが、脂肪肝で安心は禁物です。脂肪肝患者が肝炎の症状を示し始めたら要注意です。

まず Up To Date の要点からです。

脂肪肝は大酒飲みの 9 割に見られ大滴性 (macrovesicular) 脂肪肝を起こします。アルコールを連日飲むとなんとわずか 2 週間で脂肪肝が始まりますが禁酒で速やかに消失します。

4 人に連日 98-138g のアルコールを摂取させたところ 16-18 日後には 4 人とも脂肪肝が始まったと言うのです。アルコール性脂肪肝 (steatosis) 患者は 飲酒継続すると 1/3 で脂肪性肝炎 (steatohepatitis) が起こります。

検査データは、他の肝疾患では普通 AST(GOT) < ALT(GPT) ですが、アルコール関連肝疾患 (ALD) では AST(GOT) > ALT(GPT) でその比は普通 2 倍以上になります。

AST は正常上限の 8 倍以内、ALT は正常上限の 5 倍以内が多いようです。ただし両者とも 500 を超えることはほぼ決して (almost never) ありません。ALT (GPT) が少ない理由はアルコールによる pyridoxal 5'-phosphate (ALT の cofactor) 欠乏だそうです。

AST/ALT > 1 は NASH (nonalcoholic steatohepatitis、非アルコール性脂肪肝炎) や非アルコール性肝硬変でも時に見られますが、もし AST/ALT > 2 であればアルコール関連肝疾患 (ALD) 以外ほぼ考えられないそうです。

生検で確認された 271 例で AST/ALT ≥ 2 の 90% 以上が ALD であり、更に 3 以上なら 96% ALD です。へーと思ったのは 赤血球の MCV 高値は alcoholic liver disease を疑う特異度 85-90% だそうです。

γ GPT はアルコール関連肝疾患 (ALD) で高値のことが多く 123 例の ALD で全員が上限の 8-10 倍で 8 週禁酒しても高値でした。ただし γ GPT は ALD に特異的なわけではなく胆道、膵疾患、barbiturates、phenytoin でも上昇します。

ギクッとしたのは「アルコール性脂肪肝」と「非アルコール性脂肪性肝疾患、NAFLD」はなんと画像や病理像で区別はできないというのです。

まとめますと ALD (アルコール性肝疾患) の 8-20% が肝硬変になります。ALD は AST/ALT ≥ 2 倍、ただし両者とも 500 以下です。ALT (GPT) が少ない理由はアルコールによる pyridoxal 5'-phosphate (ALT の cofactor) 欠乏です。また ALD で MCV 高値 (特異度 85-90%) となります。

4. NAFLD (NAFL 脂肪肝+NASH 脂肪肝炎) は AST/ALT < 1。その 36% 線維化。

一方、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD、nonalcoholic fatty liver disease) はアルコール性の場合とトランスアミナーゼの特徴が異なります。

Up To Date の「Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults, 2022.Nov」によりますと NAFLD の要点は以下の通りです。

アルコール以外の脂肪肝が NAFLD(Non alcoholic fatty liver disease)です。
これを二つに分け NAFL(non alcoholic fatty liver、非アルコール性単純性脂肪肝)と NASH
(non alcoholic steatohepatitis、非アルコール性脂肪肝炎)に分けます。
NAFL は無症状でほとんど進行しませんが NASH は有症状です。

ひとたび NASH になると脂肪肝炎ですから進行して肝硬変に至ることがあります。
脂肪肝なのか脂肪肝炎なのかは生検しなければ確実にはわかりません。
一度 NASH になるとアルコール性脂肪肝炎と区別ができないのです。

米国でアルコール摂取のない患者で脂肪肝有病率は 32%です。
NAFLD(非アルコール性脂肪肝疾患)366 例で線維化進行は 36%132 例、変化なしが 46%158 例、
改善 21%76 例で、線維化進行は 36%もあり油断がなりません。
NASH (steatohepatitis) になって肝炎症状が出始めたら要注意です。

AST (GOT)、ALT (GPT) が上昇している場合、NAFLD では正常上限の 2-5 倍、
AST/ALT < 1 で ALT (GPT) の方が AST (GOT) より高いことに注意です。
一方アルコール関連肝疾患 (ALD) の場合は > 2 です。
だから AST (GOT) より ALT (GPT) が高値なら NAFLD を疑い、AST が ALT の 2 倍以上なら
アルコール関連脂肪性肝疾患を疑います。

まとめますと NAFLD (アルコール関連脂肪肝疾患) は NAFL (脂肪肝) と NASH (脂肪肝炎)
を含みます。AST (GOT) / ALT (GPT) < 1 で GPT が高値です。その 36% が線維化します。
AST/ALT > 2 ならアルコール関連脂肪性肝疾患を強く疑います。

5. 肝細胞障害→線維化→門脈高血圧。アルコールで腸管透過性↑で腸球菌↑により肝障害。

パイレーツ・オブ・カリビ안의主演 Johnny Depp は 2016 年の離婚後、何年も朝からウォッカ
をあおり、ワインを 3 万ドル (400 万円) 以上買い、人生のどん底 (a new low point in life)
まで落ち込み個人的にも経済的にも破産状態となった (personal and financial ruin) と言います。

アルコール性脂肪肝 (steatosis) から脂肪肝炎 (steatohepatitis) が始まり、
アセトアルデヒド由来で肝細胞が障害されると DAMPs (danger associated molecular patterns)、
例えば high-mobility group protein 1 などが放出され inflammasome-caspase-1 complex を
活性化させて炎症を起こします。

入院時 SIRS (systemic inflammatory response syndrome) 兆候 (軽度発熱、好中球増多)
を示すことも多いようです。感染が見当たらず無菌性と思われることもあります。
Procalcitonin は無菌性 SIRS と感染による SIRS の鑑別にある程度役立ちます。

その他 CXC chemokines(サイトカイン)、macrophage migration inhibitory factor、補体なども肝細胞障害を起こします。これらは肝細胞周辺の細胞外マトリックスや類洞細胞 (sinusoidal cell) で線維化を起こし chicken-wire(金網)パターンを呈し門脈高血圧を起こします。チキンワイヤーってイノシシの罠につかうようなワイヤーのことかと思ったのですが金網のことでした。

Transforming growth factor β 1 などの upstream regulator は肝細胞再生障害や分化 (dedifferentiation) による肝障害を起こします。
分化障害により肝前駆細胞 (liver progenitor cells) の膨張 (massive expansion) を起こし 肝細胞再生の失敗を意味します。

驚いたのは アルコール過剰で腸管上皮細胞接合部が緩み透過性が増し、腸管細菌叢が乱れ Enterococcus faecalis(腸球菌)などの細菌や immunogenic fungi が増加します。

そして腸球菌の外毒素はアルコール関連肝障害を起こすと言うのです。

また細菌やそれから誘導される PAMPs(pathogen associated molecular patterns)は肝臓の炎症、肝細胞死、線維反応を起こします。

よもや アルコールで腸管透過性増加により腸球菌が肝障害を起こすとは思いませんでした。

映画クレオパトラの主演、エリザベス・テイラー (Elyzabeth Taylor) は 2011 年に 79 歳でうっ血性心不全で亡くなりましたが、酒におぼれ 1983 年には有名人としては初めてアルコール中毒のリハで入院しました。「飲まないことが生き延びるための唯一の方法」と彼女は言っています。

まとめますと アセトアルデヒドが起点となり肝細胞障害→線維化→門脈高血圧に至ります。

また アルコールで腸管透過性が亢進して腸内細菌叢が変化し腸球菌が増加して肝障害を起こします。

6. 適量飲酒: アルコール男 30g(ビール 750ml), 女 20g/日 (500ml) 以下。2 倍量でアルコール肝炎に。

知り合いの医師が肝硬変の患者に飲酒量を尋ねたところ、自分の方がよっぽど多かったとのことでした。研修医時代、彼が医師寮の風呂で泥酔していたところ、管理人のおばさんが発見しててっきり土座衛門(溺死体)と思い込み、階段を這って上がってきて「〇〇先生が、〇〇先生が……」と他の医師のドアを叩いたことがありました。外科のオーベンが「〇〇、起きろ！」と頭をひっぱたいたところ、ようやく目を覚ましました。

適量飲酒の上限はアルコール量で男性 30g/日、女性 20g/日です。

純アルコール量は、摂取量(ml) × 度数(%) / 100 × 0.8 です。

具体的には 適量飲酒の上限は下記の通りです。ビールで男 750ml、女 500ml は覚えておきましょう。皆さま、胸に手を当てて、下記をよーく御覧(ごろう)じろ。

【適量飲酒の上限、アルコール量男性 30g/日、女性 20g/日】

- ・ ビール 男 750ml、女 500ml
- ・ 日本酒 男 1.5 合(270ml)、女 1 合(180ml)

- ・焼酎 男 0.9 合(165ml)、女 0.6 合(110ml)
- ・ウイスキー 男 90ml、女 60ml
- ・ワイン 男 270ml、女 180ml
- ・チューハイ 男 750ml、女 500ml

アルコール性肝炎が始まるのは適量の 2 倍を飲んでいる時、すなわち 1 日アルコール量が男で 60g(ビール 1.5L)、女で 40g(ビール 1L)を超えた時です。各酒の種類での量は以下の通りです。

【アルコール性肝炎が始まる飲酒量】

アルコール 60g はビール 1.5L、日本酒 3 合 540ml、焼酎 330ml、ウイスキー 180ml、ワイン 540ml、チューハイ 1.5L
 アルコール 40g はビール 1L、日本酒 2 合 360ml、焼酎 220ml、ウイスキー 120ml、ワイン 360ml、チューハイ 1L。

森鷗外の独逸日記によると鷗外は明治 17 年から 21 年(22 歳から 26 歳)までドイツに留学しました。鷗外にはビールは 1.5L が限界でしたが、同僚はなんと 12L 位飲み「其量驚く可し」と『独逸日記』に書いています。文京区の森鷗外記念館には鷗外が 24 歳の誕生日に上司ヴィルヘルム・ロートがプレゼントしたビールジョッキが展示されています。

小生、家内と東ドイツのライプチヒ、Auerbachs Keller(アウエルハッハス・ケラー)というビアホールを訪ねました。ここはゲーテのファウストの中に「ライプチヒなるアウエルバハの穴倉」として出てくる舞台です。森鷗外も井上とここを訪れており、明治 19 年 1 月の独逸日記に「ギョオテのファウスト Faust を訳するに漢詩体を以てせば如何かと語りあひ・・・」とあります。130 年前確かに森鷗外もここを訪れたのです。給仕の Fräulein(フロイライン,女性)に「森鷗外の・・・」と言いかけたらすぐ鷗外、井上、メフィストフェレスの壁画のあるテーブルに案内してくれました。

ファウストはゲーテが 83 歳で亡くなる最晩年に書かれた作品です。ファウスト博士が「ああもし『時間よ止まれ、お前は美しい』と言える瞬間があったなら自分は死んでもいい」と独り言を言います。すると突然悪魔メフィストフェレスが現れ「よし、わかった、そういう瞬間を経験させてあげよう。しかしその時はお前の命は頂く」と取引します。そしてあらゆる快楽を経験させ、このビアホールにも来るのです。

ゲーテは 74 歳の時 17 歳の少女に求婚しました。小生、イロ爺のゲーテのことだからきっと恋愛の最中に「時間よとまれ、お前は美しい」と言うのだろうと確信していたのですが、豈(あに)はからんや、人々のための干拓事業の最中に「時間よとまれ、お前は美しい！ Verweile doch, du bist so schön! 、フェアバイレ ドッホ、ドゥビストゥ ゴーシェーン」と言うのです。

ゲーテは史上、最も知能指数が高かったと言われます。彼が人生の最期に辿りついた結論は「人の為に尽くす要素がないと人生は充実しない」という事です。「楽しい自分だけの趣味の世界に生きたとしても、それは最終的に充実した人生にはならないよ」というのです。医師は一生懸命勉強して治療すれば必ず患者さんから感謝されますし、自己実現が可能な素晴らしい職業だと思います。

まとめますと適量飲酒はアルコール量で男 30g/日(ビール 750ml),女 20g/日 (500ml)以下です。
この 2 倍量でアルコール肝炎となります。

7. アルコール肝炎:男>60g,女>40gで 6M以上,肝症状,t.bil>3,AST>50,AST/ALT>1.5,両者<400。

小生、内田百閒(ひゃっけん)の随筆が大好きです。百閒は岡山市の後樂園のすぐ近く、酒造りの家の生まれで岡山第六高校(現朝日高校)卒後、東京帝大で独逸(ドイツ)文学を専攻、漱石の門弟となりました。酒豪で東京大空襲の時も一升瓶を提げて逍遙として避難しています。終戦後、二畳位の小屋で妻と二人暮らしの時さえ酒の調達を最優先しています。百鬼園戦後日記を読むと出版社から原稿料を前借りして酒代に充てています。

内田百閒は黒沢明監督の映画「まあだだよ」の主人公です。戦前、法政大学や陸軍士官学校のドイツ語教授でした。ドイツ語教授とは言っても会話は苦手でドイツ大使館に交渉に行ったときも、うっかりドイツ語教師であることが露見すると面倒だと思いドイツ語が解らぬふりをして通訳を依頼しました。しかし通訳が勘違いして間違ったことをドイツ語で伝えだしたため、あわてて「いえ、そうではありません。」と言ってしまい、しまったと気がついた時には、通訳もドイツ人も自分の顔を見て変な表情をしていたとのことでした。

士官学校では自分のことは「教官」、生徒のことは「何々候補生」、または「お前」と言うのだそうです。ドイツ語の時間にコレラの話をしていたところ不意に語学の主任教官が入ってきて、後で「僕」と言わぬよう注意されました。コレラの話をしていたのを謝ったところ「他の事を話されることは生徒の常識を涵養する助けともなるから至極結構です」と言われました。百閒曰く「私が話していたのはコレラのお弔いの途中、焼場にかかる前に綱が切れて棺桶が割れた拍子に仏が尻餅をついて生き返り白い着物のまま歩き出したという常識涵養上の好適例であった。」とのことでした。

過去 10 年でアルコール性肝炎(alcohol associated hepatitis)の診断クライテリアが改訂され臨床所見、経頸静脈肝生検、診断確度(possible, probable, definitive)が NIAAA(the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism)により定義されました。

なおアルコール性肝炎発症に必要な 1 日あたり酒量は下記の量以上です。

男:アルコール 60g:ビール 1.5L,日本酒 3 合,焼酎 330ml,ウイスキー 180ml,ワイン 540ml,チューハイ 1.5L
女:アルコール 40g はビール 1L、日本酒 2 合,焼酎 220ml,ウイスキー 120ml,ワイン 360ml,チューハイ 1L。

【アルコール性肝炎診断のアルゴリズム 2016】

NIAAA(National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism)-funded Alcoholic Hepatitis Consortia proposed criteria、Gastroenterology 2016;150:785-90

<1. 初期評価>

・受診前 8 週以内までの男性で毎日アルコール量>60g、女性>40g で 6 か月以上の飲酒歴、
受診前 60 日未満の禁酒歴。

- ・最近発症の黄疸、倦怠 (malaise)、代償不全 (decompensation: 腹水、浮腫、脳症、感染、食道静脈瘤)、発熱 (患者の 30–50%)、圧痛を伴う肝肥大、混迷 (confusion)、羽ばたき振戦 (asterixis)。
- ・t.bil の突然の上昇 (>3mg/dl: 以前のクライテリアでは 5 mg/dl でしたが軽症例も引っ掛けるため)、AST (GOT) >50、AST/ALT (GOT/GPT) >1.5 (2%以下で 1.5 未満)、AST と ALT ともに <400IU/L (400 を超えないことは薬剤性肝炎、虚血性肝炎との鑑別点)。
その他 γ GPT >100U/L, Alb <3.0g/L, INR >1.5, 血小板 <15 万/mm³
場合によっては非免疫性溶血性貧血。

<2. 他原因の黄疸除外>

- ・機械的閉塞: 肝細胞癌、胆管閉塞、Budd-Chiari syndrome、Wilson’s disease
腹部エコーを行い必要なら CT、MRI-MRCP
- ・薬剤性肝障害
薬歴、サブリの聴取、参照:
<http://livertox.nih.gov>
LiverTox Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury
- ・ウイルス性肝炎: 急性 A 型、B 型、C 型、E 型肝炎
- ・自己免疫性肝炎: 重症自己免疫性肝炎, ANA, ASMA (抗平滑筋抗体, α -smooth muscle actin antibodies), IgG.
- ・虚血性肝炎: 低血圧、敗血症性ショック、大量出血、最近のコカイン使用。

<経頸静脈肝生検を行う場合>

- 以下のすべてが陰性の時→おそらく (probable) アルコール性肝炎
 - 以下のいずれかが陽性の時→経頸静脈肝生検推奨→病理検査でアルコール肝炎診断。
病理検査できなければ、おそらく (possible) アルコール性肝炎の臨床的疑い。
- ・非典型的な症状、非典型的な生化学データの時 (AST や ALT >400IU/L のとき)
 - ・アルコール摂取がはっきりしないとき
 - ・過去 3 か月内に肝毒性薬物摂取。
 - ・自己免疫性肝炎疑いの時。

まとめますとアルコール性肝炎診断は、アルコール量が男 >60g/日 (ビール 1.5L), 女 >40g (ビール 1L) /日 で 6 か月以上飲酒し肝炎症状を呈し、t.bil >3、AST >50、AST/ALT >1.5、ただし両者とも <400 です。

8. 病理:NASH と区別不能:風船様肝細胞,Mallory-Denk bodies,好中球↑,チキンワイヤ(金網)様。

アルコール性肝炎の病理像で見られるのは alcohol-related steatohepatitis で風船様肝細胞 (ballooned hepatocytes), Mallory-Denk bodies (肝細胞内封入体で異常蛋白)、好中球浸潤、ductular reaction, bilirubinostasis, Pericellular/sinusoidal fibrosis による chicken-wire(金網) appearance などがあります。

しかしこれらの病理像はなんと NASH (nonalcoholic steatohepatitis) と区別が付きません。NASH に比べてアルコール性肝炎の場合はより megamitochondria, pericellular fibrosis, macrovesicular steatosis, bilirubinostasis が多いのですが独特 (unique) とは言えません。

病理像により予後がわかります。the Alcoholic Hepatitis Histological Score (AHHS) では次の 4 つの病理像によりそれぞれ独立して 90 日死亡率を予測できるとのことです。

- i) Bridging fibrosis または肝硬変、
- ii) Hepatocellular, canalicular, ductular bilirubinostasis
- ii) Severe neutrophil infiltration
- iii) megamitochondria

SALVE (Study of Alcohol-Related Liver Disease in Europe) の病理グループはこれらによる準数量的スコアを発表しました。Cirrhosis の存在は予後不良を意味します。

まとめますとアルコール性肝炎の病理は NASH と区別不能で、風船様肝細胞、Mallory-Denk bodies、好中球浸潤、チキンワイヤ(金網)様です。

9. ステロイドは唯一の短期生存有効薬。治療無効例で早期肝移植が選択肢だが飲酒再開多い。

中等症以上のアルコール性肝炎の死亡率は 1-3 か月で 3-7%、1 年で 13-20% に及びます。

これは合併症や感染によります。治療ゴールは禁酒です。

この疾患はプライマリケアでは見過ごされることが多いのです。

-
特異的治療としては未だに glucocorticoid が使われ常に短期的 (30 日) 改善が見られますが長期的には期待できません。1970 年代から最近のステロイドや Pentoxifylline のトライアル (STOPAH: Steroids or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis) では重症アルコール性肝炎ではステロイドが唯一の短期生存の有効薬で pentoxifylline は否定されました。

内科治療に反応しない 重症化患者の肝臓では旺盛な胆管増生 (massive ductular reaction) や肝細胞が分化 (dedifferentiation) して胆管細胞様表現型 (cholangiocyte-like phenotype) を呈することがあります。

この胆管増生防止や肝細胞の正常分化促進はあらたな治療アプローチになるかもしれないとのこと。

重症アルコール肝炎患者で内科治療の効果がない場合、肝移植を行うのは飲酒のため、しらふ(sobriety)の時がなくて、なかなか困難だそうです。

2011年ランドマークとなるMathurinのFranco-Belgian studyが発表されパラダイムシフトが起こりました。重症アルコール性肝炎でステロイドに反応しなかった26人で早期肝移植を行った患者は、そうでなかった患者に比べ6か月後生存率が77%対23%と圧倒的に高かったのです。この研究後、世界の移植センターは慎重に選んだ患者(highly selected patients)で肝移植を行うようになりました。

フォローアップ研究の ACCELERATE-AH study(2016-2019)でも早期肝移植の効果は確認されました。ただし懸念されるのは高いアルコール摂取再発です。

飲酒再発は早期肝移植群で20-35%、標準的肝移植群で10-25%でした。

早期肝移植後1年で飲酒者は10%、3年で20%で死亡率は高いのです。

アルコール性肝炎のエピソード後の長期予後に関連するのは長期の「禁酒」ですが、半数以上は飲酒を再開し、多くの患者は初期に再発します。また肝移植後の患者であっても再発が多く最近の米国での調査では肝移植5年後、16.3%が再発、8.2%は過度の飲酒を行っていたとのことです。

早期肝移植の成績が良好であることは判ったものの現在アルコール性肝炎患者のほとんどは決して肝移植を推奨されません。おそらく stigma(偏見)によると思われます。アルコール性肝炎患者は肝移植待ちリストから外されることが多いのです。

肝移植後のリスク因子確認に Sustained Alcohol Use Post-Liver Transplant(SALT)score は陰性的中率(検査陰性になった人の中でどれだけ疾患無しの人がいるか)が高く再発の低さを見るのに適します。これは4つの変数を用います。

【Sustained Alcohol Use Post-Liver Transplant(SALT)score】

下記4つのいずれもなければ飲酒再発率は低いわけです。

- ü 最初の入院時1日あたり10drinks(米国で1drinkはアルコール14g)以上の飲酒。
- ü 以前に何回かアル中のリハビリを受けたことがある。
- ü アルコール関連の法的問題が以前にあった。
- ü 非合法薬剤の使用歴。

まとめますと、ステロイドは唯一の短期生存有効薬です。内科治療無効例で早期肝移植の成績が良好ですが飲酒再開多く、肝移植待ちリストから外されることが多いのです。

10. 死亡予測は MELD 優れる. 特に INR,t.bil,Cr ↑で死亡率 ↑.脳症/腹水で 3M 後死亡 ↑.

「天才バカボン」などで知られた赤塚不二夫は、若い頃はウイスキーをボトル 2 本、60 歳を迎えても焼酎のボトル 2 本を 1 日で開けました。肝臓を壊し入院しても、退院するとまた飲み始めるという悪循環を繰り返し 2008 年 8 月 2 日肺炎により享年 72 歳で死去しました。

アルコール性肝炎のエピソード後の長期予後に関連するのは長期の「禁酒」ですが半数以上は飲酒を再開し、多くの患者は初期に再発します。

中等症以上のアルコール性肝炎の死亡率は 1-3 か月で 3-7%、1 年で 13-20%で合併症や感染によります。アルコール性肝炎で入院が必要な患者の 90 日後死亡率は 20-50%です。

この疾患はプライマリケアでは見過ごされることが多いのです。

治療ゴールは禁酒です。

短期死亡率予測には Maddrey 's modified discriminant function(判別関数)、MELD(the Model for End Stage Liver Disease)がありますが MELD score は世界的に患者のリスク層別化の統計的スコアリングとして最善とのことです。

Maddrey は PT と t.bil を使い、MELD は INR、t.bil、Cr を使っていますので、もし血液生化学検査で PT(INR)、t.bil、Cr が高値なら死亡率を上げますから要注意です。

●Maddrey 's modified discriminant function(DF、判別関数) 1978 年:

アルコール性肝炎でステロイドを開始する指標でプロトロンビン時間(PT 秒)とビリルビン値(mg/dl)の二つの変数を指標とします。次の関数式です。

DF(discriminant function)=4.5 × (PT 秒—正常 PT 秒) + 血清 t. bilirubin mg/dl

この DF(判別関数) > 32 の場合、死亡率は 50%を超えステロイド治療を推奨です。

●MELD(the Model for End Stage Liver Disease) score

MELD score は世界的に患者のリスク層別化の統計的スコアリングとして最善です。

これが 21 点以上の時、90 日死亡率 20%となる感度、特異度がもっとも高いのです。

なお、ベッドサイドでは脳症と腹水の存在は死亡率に大きく影響します。

両者ともない場合は 90 日後死亡率は 0 に近づくとのことです。

[MELD Score and 90-Day Mortality Rate for Alcoholic Hepatitis – Medical Professionals – Mayo Clinic](#)

MELD Score and 90-Day Mortality Rate for Alcoholic Hepatitis, Mayo clinic

MELD score はプロトロンビン時間(INR)と t.bil 値、血清クレアチニンの 3 変数を指標とし下記が計算式です。クレアチニン上昇はアルコール性肝炎で不良アウトカムと関連します。

MELD=9.57 × log_e(Cr mg/dL)+3.78 × log_e(t.bil.mg/dL)+11.20 × log_e(INR)+6.43

MELD score は下記論文によります。

•Dunn W et.al, MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis, Hepatology, 2005;41:353-8

要点:アルコール性肝炎で検査データの揃った 73 例で 90 日内死亡をエンドポイントとして下記関数(function)を求めた。これが 21 点以上の時、90 日死亡率 20%となる感度、特異度がもつとも高い。
 $MELD=9.57 \times \log_e(Cr \text{ mg/dL})+3.78 \times \log_e(bil.\text{mg/dL})+11.20 \times \log_e(INR)+6.43$

•Arab JP, et al. Identification of optimal therapeutic window for steroid use in severe alcohol-associated hepatitis: worldwide study, J Hepatol 2021;75:1026-33

上記研究では 3380 例で MELD score によるステロイド使用の枠(window)を求めました。
30 日生存率が改善するのは MELD score>20 の時であり、就中(なかんづく)25-39 の時に最大の利点(生存利得, survival benefit $\geq 20\%$ と定義)がありました。

●Lille score は予後とステロイドの反応評価に良く 4 日目か 7 日目に計算します。

6変数(年齢、Cr、alb、PT、Bil、7 日後の Bil)を用います。

6 か月後死亡予想の AUROC(area under receiver operating characteristic curve)は 0.89 ± 0.02 (1 に近いほど正確、 $p < 0.000001$)、なお MELD の AUROC は 0.72 ± 0.05 。

[Lille Model for Alcoholic Hepatitis - MDCalc](#)

(Lille Model for Alcoholic Hepatitis, MD+CALC)

血清 keratin-18 fragments(上皮細胞の主細胞蛋白)は肝細胞死、肝疾患の重症度を反映し、90 日後死亡率と相関しステロイドの反応予測に使えるとのこと。

SRL 社と BML 社のホームページで調べてみましたが keratin-18 fragments の項目は見当たりませんでした。

まとめますと死亡率予測に Maddrey, MELD が使われますが特に MELD score が優れます。

死亡率と直結する生化学データとして特に INR、t.bil、Cr の高値に注目です！

臨床症状としては脳症・腹水で 3 か月後死亡率が高くなりますが両者がなければ 3 か月後死亡率はゼロに近くなります。

それでは NEJM,Dec.29,2022 総説「アルコール性肝炎」重要点 10 の怒涛の反復です。

- ① アルコール性肝炎は長く無症状、突然発症し 3 カ月で死亡 20-50%！動物実験で再現不能。
- ② 肝障害元凶はアセトアルデヒド。脂肪肝は画像・病理でアルコール性か非アルコール性か区別できぬ。
- ③ ALD の 8-20%肝硬変に。ALD は $AST/ALT \geq 2$ 倍,両者 < 500 ,MCV 高値。
- ④ NAFLD (NAFL 脂肪肝+NASH 脂肪肝炎)は $AST/ALT < 1$ 。36%線維化。
- ⑤ 肝細胞障害→線維化→門脈高血圧。アルコールで腸管透過性↑で腸球菌↑により肝障害。

- ⑥ 適量飲酒:アルコール男 30g(ビール 750ml),女 20g/日(500ml)以下。2倍量でアルコール肝炎に。
- ⑦ アルコール肝炎:男>60g,女>40gで 6M以上,肝症状,t.bil>3,AST>50,AST/ALT>1.5,両者<400。
- ⑧ 病理:NASHと区別不能:風船様肝細胞,Mallory-Denk bodies,好中球↑,チキンワイヤ(金網)様。
- ⑨ ステロイドは唯一の短期生存有効薬。治療無効例で早期肝移植が選択肢だが飲酒再開多い。
- ⑩ 死亡予測は MELD 優れる。特に INR,t.bil,Cr↑で死亡率↑。脳症/腹水で 3M 後死亡↑。