

# アルコールの代謝と臓器障害

大島 一洋

広島県立保健福祉大学

## はじめに

我が国におけるアルコールの総消費量および国民一人当たりの消費量は、年々増加し30年前に比べ総消費量で5倍強、個人消費量で約2.5倍に達している。この国民一人当たりのアルコール消費量は世界的にみると必ずしも高い飲酒率ではない。しかし、我が国の飲酒習慣を考えると、女性の飲酒率が少ないこと、遺伝的に多量飲酒できない人が40%みられることなどから考え、成人とくに男性に限れば欧米に比べて決して低くはない飲酒率である。

一般に飲酒家といわれる者は、表1のごとく、3群に分かれる。このうち、常習飲酒家および大酒家にアルコール依存状態が多くみられ、社会的問題も含んでアルコール依存症として診療の対象とされてきた。

表1 飲酒家の定義

通常飲酒家	明らかな肝疾患の既往がなく、日本酒に換算して1日平均2-3合以内。
常習飲酒家	毎日、日本酒に換算して3合以上を少なくとも5年以上続けるか、1日平均2合前後10年以上続ける。
大酒家	毎日、日本酒に換算して5合以上を10年以上続けるか、これに相当する積算飲酒量(毎日3合前後でも20年続ければ)がある。

アルコールが体内にはいると、直接排泄されることは少なく、多くは肝で代謝される。最近、疫学調査の進展や臨床検査法の進歩により、アルコールの代謝過程が明らかにされ、代謝異常としての、「アルコール

性」臓器障害が注目されている。そこで、本稿ではアルコールの代謝とその異常を、肝を中心に、臓器障害の面から考えてみたい。

## I アルコールの体内動態

### 1 吸収

経口的に摂取されたアルコール(エタノール、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 、分子量46.07)は、胃で約30%、小腸上部(十二指腸、空腸上部)で70%が吸収される。アルコールは分子量が小さく、水溶性でもあり脂溶性でもあり、濃度依存性に吸収され、胃の通過時間に左右される。これが「酒の回りが早い」といわれる原因である。

### 2 体内分布

アルコールの体内への分布は、組織の水分含量と血液循環量に依存し、脳・肝・腎などに多く分布する。筋肉は生体重量の40%を占める組織であるが安静時には血液循環量は多くない。飲んで動くことにより血流量が増すと、アルコールの筋肉内分布が増しふらついてくる。だから、「歌って踊ると酔いが早い」わけである。

### 3 排泄

体内に入ったアルコールの2-10%は肺と腎(尿として)から排泄される。肺胞のアルコール濃度は血中に比べ1/2,000量で、呼気に出てくるアルコールは少なく、「酒臭い」となれば相当飲んでいることになる。「小便が近くなる」のは腎からの排泄促進である。

## II 肝におけるアルコールの代謝

### 1 アルコールの代謝過程

吸収されたアルコールの90-98%は、アルコールの

酸化反応として肝で代謝される。アルコールの酸化反応は、①エタノール→アセトアルデヒド、②アセトアルデヒド→酢酸、③酢酸→二酸化炭素と水、の過程を経て行われる(図1)。

(1) 第1段階

1) アルコール脱水素酵素反応系

アルコールの分解は、アルコール脱水素酵素alcohol dehydrogenase (ADH)による酸化が主な経路(80%)である。ADHは肝に多く、細胞質内に局在し、遺伝的に日本人ではpH8.8で高い活性を示すatypical ADHの発現頻度が高い。抗酒剤はADH抑制剤が用いられる。

2) NADPHオキシダーゼカタラーゼ反応系

肝ミクロゾームに存在するNADPH oxidaseにより過酸化水素が産生され、その存在下にエタノールがカタラーゼの作用によってアセトアルデヒドに変換される。

3) ミクロゾームエタノール酸化系

肝ミクロゾームに存在するエタノール酸化を触媒する反応系microsomal ethanol oxidizing system (MEOS)は、過酸化水素産生系とは独立の系と考えられる。

(2) 第2段階

アセトアルデヒドが酢酸に変換される段階で、肝のミトコンドリアやミクロゾームに存在するアルデヒド脱水素酵素aldehyde dehydrogenase (ALDH)により行われる。日本人には電気泳動的に移動の遅いアイソエンザイムのみより構成されるatypical ALDHの発現頻度が高い。このためアセトアルデヒドの処理能が低く、顔面紅潮などアルデヒドの中毒症状が出現し、「酒に弱い」傾向がみられる。

(3) 第3段階

酢酸がCO<sub>2</sub>とH<sub>2</sub>Oに分解される系である。生体内でアセトアルデヒドからALDHにより生成された酢酸はTCA回路に入り代謝される。

2 アルコール代謝に関与する酵素

(1) アルコール脱水素酵素

ADHは分子量約4万のサブユニット2個からなる二量体の酵素である。ADHには、酵素学的特性からI型、II型およびIII型のアイソエンザイムが存在する。II型は、長鎖のアルコールや芳香族アルコールを、III型は、高分子のアルコールをそれぞれ酸化する。これに対して、I型はエタノールなどの短鎖のアルコールを加水分解し、β<sub>1</sub>、β<sub>2</sub>サブユニットで構成されるADH<sub>2</sub>が飲酒に伴うアルコールの分解に重要な役割を果たす。ADHアイソエンザイムには人種差が認められ、日本人では、白人や黒人とは逆に、ADH<sub>2</sub><sup>1</sup>の検出率は15%で、ADH<sub>2</sub><sup>2</sup>の検出率は85%であるという。しかし、ADH<sub>2</sub>の遺伝子変異の出現頻度は、健常者とアルコールによる臓器障害やアルコール依存症患者との間に差異はなく、飲酒によるフラッシング現象alcoholic flush reactionとADH<sub>2</sub>アイソエンザイムとの関連性は少ないと考えられる。

(2) ミクロゾームエタノール酸化系

MEOSはチトクロームp-450という酵素群の1つで、アルコールで誘導されるのはp-450-2E1(CYP2E1)という酵素である。MEOSは本来蛋白合成や薬物の代謝に関与しているが、アルコールが体内に入ってくるとADHによる酸化だけでは間に合わず、この系が働くと考えられる。

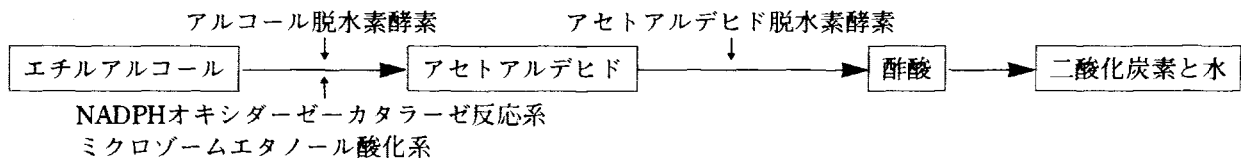


図1 アルコールの肝における代謝過程

表2 ALDHアイソエンザイムの生化学的性状およびその細胞内、組織内分布

性状	ALDH1	ALDH2	ALDH3	ALDH4
組織内分布	すべての組織	すべての組織	胃、肺	肝、腎
細胞内分布	細胞質	ミトコンドリア	細胞質	細胞質
アセトアルデヒドに対する親和性(K <sub>m</sub> ; μM)	30	3	1,000	1,500
等電点(P <sup>I</sup> )	5.3	5.0	6.8	7.5
ディスルフィラムの効果	わずかに阻害 安定	強い阻害 低い	ない 非常に低い	ない 非常に低い

(3) アルデヒド脱水素酵素

ALDHは、補酵素NAD存在下にADHの産物であるアセトアルデヒドを酢酸に酸化する。ALDHはアセトアルデヒドと親和性が高く、アセトアルデヒドを速やかに酸化するため、その血中濃度はアルコール濃度に比べ1/1,000程度と微量である。しかし、ALDHは毒性が強く、微量でも不快なフラッシング現象を来す。これが悪酔いの原因といわれている。

ヒトALDHには4種類のアイソエンザイムが存在し、肝や腎など各種臓器に含まれる(表2)。このうち飲酒に絡んでアセトアルデヒド代謝に関与するALDHは、ALDH1とALDH2である。ALDH1はアセトアルデヒドが高濃度にならないと反応しないが、ALDH2は濃度が低いところから高濃度まで働き、アセトアルデヒド代謝の主役である。ALDH2は活性の低いD型と活性の高いN型のサブユニットからなる二量体である。ALDH2は、遺伝的に人種差がみられ、大多数の欧米人は酒に強いNN型(活性型)、日本人の約半数は酒に弱いDD型(不活性型)か中間のND型である。同じ量のアルコールを飲んでも活性型の人に比べ不活性型の人には血中アルコール濃度の頂値に差異がないものの、アセトアルデヒドの血中濃度が10~20倍高値となる。そのため不活性型の人には少量の酒で顔が真っ赤になり、心臓がドキドキと動悸を打ち、頭が痛くなり、気分が悪くなり、ついには吐くことになる(フラッシング現象)。日本人では、フラッシング現象が50%に認められるのは、日本人ではALDH2が先天性に一部変異して活性が欠如している人が半数近くいるからである。また、ND型の人では、少量の飲酒が可能であるが、慢性の飲酒が続くと飲酒量が少なくても進行した臓器障害を来す恐れがある。

Ⅲ アルコールによる臓器障害

1 肝障害

成人の肝で代謝されるエタノールは、血中濃度の消失率に換算して100-150mg/kg/hrといわれ、単位時間当たり6-9g、1日量140-220gと計算される。この代謝量を超えてアルコールが摂取されると、肝に負担がかかり、肝障害をきたす。一日摂取量の安全域は、エタノールとして80g以下で、80-160gは境界域、160g以上は危険域となる。因みに日本酒1合はビール大瓶1本、ウイスキーダブル1杯(約60ml、720mlボトルをダブル13杯と計算する)とそれぞれ相当し、日本酒3合で80gとなり一日の飲酒量の限界と考えた。

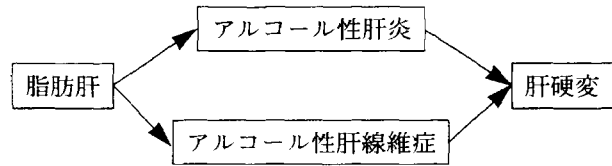


図2 アルコール性肝障害の進展過程

アルコール性肝障害は、長期間にわたる過剰の飲酒が肝疾患の主な原因と考えられ、禁酒をすると種々の臨床症状や検査成績に明らかな改善がみられる病態(図2)である。アルコール性肝障害のはじまりは、アルコール性脂肪肝で、アルコールの過飲による最初の肝病変として肝腫大と軽い肝機能異常がみられる。飲酒を続けることにより2つの経路のいずれかを経て肝硬変に進展すると考えられている。1つは欧米に多いアルコール性肝炎、もう1つは日本に多いアルコール性肝線維症である(図2)。アルコール性肝炎は、自覚的には発熱、腹痛、下痢などを呈し、他覚的には肝腫大、黄疸、腹水、脾腫などがみられる。アルコール性肝線維症は、肝細胞周囲の線維化が起こる病態で、肝硬変の前段階の病型と考えられる。アルコール性肝硬変は、臨床的にはアルコール性肝炎と同じである。非アルコール性肝硬変と比べると黄疸や腹水などの肝細胞機能不全の症状と食道静脈瘤、脾腫などの門脈圧亢進症状が強くと考えられている。

(1) アルコール性肝障害の概念

アルコール性肝障害の診断基準試案(表3)では、禁酒により肝機能の改善と肝腫大の縮小を重要視し、具体的な目標値が加えられている。「アルコール性」肝障害では、血清トランスアミナーゼの著明な改善、血清γ-GTPの低下がみられなければ、たとえ大酒家でもアルコール性肝障害と診断することは困難である。大酒家の肝障害では、HCV抗体陽性などウイルス性が疑われることが多い。

(2) アルコール性肝障害病型の診断基準

アルコール性肝障害における病型分類の診断基準試案(表4)では、肝生検所見を重視し、アルコール性脂肪肝、アルコール性肝炎、アルコール性肝線維症、アルコール性肝硬変の病型の他に、非特異的変化群、大酒家慢性肝炎の病態を区分している。また、臨床症状、ウイルスマーカーなどの血液検査所見、画像診断を組み合わせて臨床診断が下される病型のあることも示されている。

(3) アルコール性肝障害と臨床検査

アルコール性肝障害は、判断材料としての臨床検査を挙げるならば表5のごとくである。従来、アルコー

表3 文部省「高田班」によるアルコール性肝障害の診断基準(試案)

1. 概念  
「アルコール性」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。
- A. 「アルコール性」
1. 常習飲酒家(1日平均3合以上)、または大酒家(5合以上、5年以上継続)である。ただし、女性は2/3の程度の飲酒量、ALDH2活性欠損者では3合以下でも、アルコール性肝障害を生じうる。
  2. 禁酒により血清AST、ALT活性が明らかに改善し、4週間以内にほぼ正常化する。
  3. 肝炎ウイルスマーカーは陰性である。
  4. 次の検査のうち、少なくとも1つが陽性である。
    - 1) 禁酒による肝腫大の著明な縮小、4週間でほぼ正常化。
    - 2) 禁酒による血清 $\gamma$ -GTP活性の明らかな低下。
  5. 以下のアルコール性肝障害に特異的なマーカーが陽性なら、より確実。
    - 1) 血清トランスフェリンの微小変異陽性。
    - 2) CTスキャンによる肝容量の増加。
    - 3) アルコール肝細胞膜抗体陽性。
    - 4) 血清GLDH、OCTが以上高値でGLDH/OCT>0.6以上。
- B. 「アルコール+ウイルス性」  
肝炎ウイルスマーカーが陽性で、上記Aの2を除き、上記Aの条件を満たす。
- C. 「その他」  
上記の条件を満たさない場合は、大酒家であっても「アルコール性」あるいは「アルコール+ウイルス性」と確診するのは困難。ただし、禁酒後の変化が十分に追跡できなくても、アルコール性肝障害に典型的な組織所見が得られた場合には「アルコール性」ないし「アルコール+ウイルス性」とする。

(梶原幹生, 石井裕正: 日本臨牀)

表4 文部省「高田班」によるアルコール性肝障害病型の診断基準(試案)

1. 非特異的变化群  
肝機能検査に異常を認めるが、組織学的には非特異的变化(non-specific change)、または正常なもの。
2. アルコール性脂肪肝  
病変の主体が肝小葉の約1/3以上の脂肪化であり、その他には顕著な組織学的変化は認められない。画像診断例はアルコール性脂肪肝(臨床的)とする。
3. アルコール性肝線維症  
病変の主体が、1) 中心静脈周囲性の線維化(pericentral fibrosis)、2) 肝細胞周囲性の線維化(pericellular fibrosis)、3) 門脈域から星芒状にのびる線維化(satellite fibrosis, sprinkler fibrosis)のいずれか、またはすべてで、炎症細胞浸潤や肝細胞壊死は軽度にとどまる。
4. アルコール性肝炎  
病変の主体が、肝細胞の変性・壊死で、1) 小葉中心部の肝細胞の著明膨化(ballooning)、種々の程度の肝細胞壊死、3) マロリー小体(Mallory's body)、4) 多核白血球浸潤を認める。  
a. 定型的: 1) ~ 4) のすべて、または3) あるいは4) のいずれかを欠く。  
b. 非定型的: 3) と4) の両者を欠く。  
c. アルコール性肝炎(臨床的): 肝生検は施行されていないが、下記の臨床的条件のうち、必須項目、 と付加項目のうち3項目以上を認めるもの。  
1. 必須項目:  
a) 飲酒量の増加を契機に発症または増悪。  
b) AST優位の血清トランスアミナーゼの上昇。  
c) 血清総ビリルビンの上昇(2 mg/dl以上)。  
2. 付加項目:  
a) 腹痛、b) 発熱、c) 白血球増加、d) ALPの上昇(正常範囲上限の1.5倍以上)、  
e)  $\gamma$ -GTPの上昇(正常範囲上限の2倍以上)。
5. 重症型アルコール性肝炎  
アルコール性肝炎で、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とめない、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。
6. 大(飲)酒家慢性肝炎  
病変は門脈域の小円形細胞浸潤を伴う病変。1) 「アルコール性」と2) 「アルコール+ウイルス性」がある。
7. アルコール性肝硬変  
小結節性・薄間質性である。病因的に「アルコール性」と「アルコール+ウイルス性」に分けられる。組織学的証明を欠く場合には肝硬変(臨床的)とする。
8. 大(飲)酒家肝癌  
ウイルス(+)とウイルス(-)に分けられる。ウイルスについては、HBVとHCVにいずれかであるかにつき明記する。
9. アルコール性肝障害(臨床的)  
「アルコール性」あるいは「アルコール+ウイルス性」の条件を満たしているが、生検所見が得られず、しかもいずれの臨床的病型にも属さないもの。
10. アルコール性肝障害(疑)  
禁酒後の変化を追跡できない症例で、組織学的所見も典型的でなく、なおかつ、「アルコール性」ないし「アルコール+ウイルス性」を強く疑わせる病歴や所見があるもの。

(梶原幹生, 石井裕正: 日本臨牀)

表5 アルコール性肝障害の診断のための検査とその成績

	脂肪肝	肝炎	肝硬変
ビリルビン	—	しばしば上昇	—
AST, ALT	ASTの軽度上昇	ASTの中等度上昇	軽度ないし中等度上昇
AST/ALT比	>2	>2	>1
γ-GTP	異常高値	異常高値	上昇
ALP	—	上昇	上昇
中性脂肪	上昇	上昇	—
コレステロール	—	上昇	—
アルブミン, ChE	—	低下	—
プロトロンビン値	—	—	低下
ICG	—	—	停滞率増加, 消失率減少
末梢血液所見	—	貧血, 白血球増加 血小板減少	—
尿酸	上昇	—	—
超音波検査	肝エコーレベルの上昇 深部エコーの減衰	—	—
CT検査	肝CT値の低下	—	—

(橋本信也他編；医学書院)

ル多飲の指標に血清γ-GTPがよく用いられてきたが、最近、トランスフェリンの微小変化(糖鎖欠損トランスフェリン)やミトコンドリアに局在する酵素の相対比も指標とされるようになった。長期の飲酒によりトランスフェリンなどの糖蛋白の糖鎖の形成不全が起こることがわかり、長期飲酒の有無や禁酒状態の判断に役立っている。また、初期のアルコール性肝障害は、肝小葉中心部に障害が強いため、そこに優位に分布するグルタミン酸脱水素酵素GLDHを、併せて門脈域のミトコンドリアに局在するオルニチンカルバモイルトランスフェラーゼOCTをそれぞれ測定し、GLDH/OCT比が上昇すればアルコール性肝障害が疑えるという。

1) 診断に必要な検査

脂肪肝、肝炎、肝硬変の診断に必要な検査とその意義を表5に示した。

2) 重症度、病期判定のための検査

アルコール性肝障害は、脂肪肝、肝炎、肝硬変へと病期が進行するとされ、診断に必要な検査がそのまま重症度と病期判定に役立つ。

3) 経過観察に役立つ検査

アルコール性肝障害は、原則として禁酒により消失するものである。飲酒の習慣や依存性を問診から情報として得ることのほか、γ-GTPの消長により飲酒状態がモニターできる。また、大量飲酒によるアルコールの直接障害の把握には溶血、白血球や血小板の減少の確認が役立つ。

4) 治療の手段になる検査

アルコール性肝硬変に肝細胞癌を合併することもある。肝細胞癌の外科的治療として経皮的エタノール注入法、肝動脈塞栓療法や肝切除術が実施される。これらの治療には腫瘍の描出のため超音波検査、血管造影が利用される。

2 膵臓障害

大量の飲酒は、十二指腸の乳頭部を刺激して炎症を起こし、膵管の出口を塞ぐとともに、アルコール自体の作用として膵液の分泌を促すため、膵内に膵液の貯留を来して膵炎を来す。アルコール膵炎は、ほとんどが慢性膵炎といわれ、腹痛発作を繰り返しながら次第に外分泌(消化酵素の分泌)機能の低下、内分泌(インスリンの分泌)機能の低下を招き、膵管の異常を始め、膵の荒廃(線維化)が起こる。膵外分泌機能検査として膵液の分泌状態を重炭酸塩濃度や消化酵素(アミラーゼ、リパーゼ、キモトリプシン)の変動、膵管造影や膵石の存在など画像診断を組み合わせ慢性膵炎が診断される。

膵の線維化が進み、インスリンの分泌が低下してくると二次的に糖尿病を来す。これにアルコールの持つ熱量7kcal/g(清酒では110kcal/100g)が負荷されたり、アルコールの作用によりカテコールアミンなど血糖上昇作用を持つホルモンが分泌刺激されて血糖上昇を引き起こす。アルコールは糖やアセトンに転換されることはないが、限られた熱量で治療しなければならない患者では、アルコール摂取の代わりに、糖などの熱源となる栄養素を減量することとなり、栄養素の摂取不足となる。このため、アルコール糖尿病では、治療に際して低血糖発作をみることもあり、一次性的な糖尿病

より治療が困難といわれている。糖尿病は、慢性の高血糖状態の持続とそれに続く合併症の発現が恐ろしい病気で、血糖コントロールには患者自身の意志が重要な部分を占める。飲酒家はアルコールにおぼれる傾向があり、飲酒を制限しないと病態の改善がみられないことを理解するのが困難である。空腹時の血糖、血中糖化ヘモグロビン濃度などのチェックにより、血糖をコントロールしなければならない。

### 3 循環器障害

一般的に、大量飲酒は高血圧や動脈硬化の危険因子であるが、適量飲酒では反対に動脈硬化や虚血性心疾患の予防に効果があるとされている。

#### (1) 高血圧

高血圧患者は、3,400万人いるともいわれ、生活習慣病のうちではもっとも多い。飲酒者は非飲酒者より、毎日飲酒する人はしない人より、それぞれ血圧が高いという。慢性の飲酒では、飲酒量に比例して高血圧の人が増えている。アルコールが分解過程でできるアセトアルデヒドが交感神経系を介し血管を収縮したり、副腎髄質からカテコールアミンを分泌させて血圧を上昇させる。また、飲酒に伴う食行動で肥満や食塩の過剰摂取をきたしたり、喫煙や運動不足も血圧上昇に影響すると思われる。

血圧のコントロールは、自分自身が主役であり、簡易血圧計による自己測定、生活習慣の是正を行い、医療機関でのチェックが必要である。高血圧は、収縮期血圧が140mmHg以上、拡張期血圧が90mmHg以上を一つの目安としている。しかし、心血管系への危険性を考慮して最適な血圧は120/80mmHg未満であるといわれる。このレベルに血圧を保てば、脳・心・腎などの血管障害を起こしにくく、合併症が予防できる。

#### (2) 動脈硬化

動脈硬化は、高低比重リポ蛋白(LDL)血症に起因し、血管壁でのLDLの変性、LDL中のコレステロールの沈着により、血管の弾力性が失われる病態である。血管の弾力性の低下は、血管の抵抗を増加させ、血圧を上

昇させる。LDLに含まれるコレステロール(LDL-コレステロール)は、血管に沈着しやすい性質があるが、逆に、高比重リポ蛋白(HDL)に含まれるコレステロール(HDL-コレステロール)は、血管壁へのコレステロールの沈着を防ぎ、血管壁からのコレステロールの除去に働く。中性脂肪(トリグリセリド)は、動脈硬化性に働く。

動脈硬化症などの合併症を発生させない血中脂質のレベルは、血清総コレステロール220mg/dl未満、中性脂肪150mg/dl未満を上限、HDL-コレステロール40mg/dlを下限とすることで合意されている。しかし、高脂血症患者のうちには、冠動脈疾患を有する人もいたり、高コレステロール血症以外に主要な動脈硬化性因子を有する人がいる。これら危険因子と考えられる要因があれば高脂血症の管理基準が異なってくる。心筋梗塞、狭心症、無症候性心筋虚血(心電図異常など)、冠動脈造影で有意狭窄を認めるなどの冠動脈疾患を有する場合、危険因子として加齢・冠動脈疾患の家族歴・喫煙習慣・高血圧(140 and/or 90mmHg以上)・肥満(BMI26.4以上)・耐糖能異常・高トリグリセリド血症、低HDL-コレステロール血症を有している人では、生活指導や食事療法、薬物療法の適用基準が重く、治療目標値が低く設定されている(表6)。

アルコールの飲み過ぎでは中性脂肪を増加させるが、適量の飲酒(30~40g/日)では、中性脂肪の増加は少なく、HDL-コレステロールが増加することが明らかになっている。アルコールと動脈硬化との関連では、ポリフェノールなどの動脈硬化阻止作用だけでなく、飲酒量によっては心筋梗塞など致死性疾患に予防効果があると思われる。アルコールには麻酔作用もあり、精神的不安がとれることも心筋の収縮を低下させる原因と考えられる。

#### (3) 心疾患

アルコールを飲むと、軽い息切れや心臓がどきどきするが、アルコールやアセトアルデヒドには心筋を直接傷害する作用があり、これらのなかに心筋障害を起こす人も少数ながら存在する。

表6 高コレステロール血症患者の管理基準

カテゴリー	脂質	生活指導, 食事療法 適用基準	薬物療法 適用基準	治療目標値
冠動脈疾患(-)	LDL-C	140以上	160以上	140未満
他の危険因子(-)	TC	220以上	240以上	220未満
冠動脈疾患(+)	LDL-C	120以上	140以上	120未満
他の危険因子(+)	TC	200以上	220以上	200未満
冠動脈疾患(+)	LDL-C	100以上	120以上	100未満
	TC	180以上	200以上	180未満

注LDL-C: 血清LDL-コレステロールTC: 血清総コレステロール単位: mg/dl

#### 4 骨・関節障害

##### (1) 骨粗鬆症

骨量が減少し、骨梁が粗になり、病的骨折を来しやすい病態である。最近では骨密度を指標として定量的に診断されやすくなってきた。骨密度の低下は、加齢で顕著にみられるが、骨を形成するのに重要なカルシウム代謝に関わるカルシウム調節因子の副甲状腺ホルモン、活性型ビタミンDの作用が障害されて起こる。女性ホルモンは直接骨芽細胞に働いて骨融解を抑制するとともに、副甲状腺ホルモンの分泌を抑制して骨形成に働いている。閉経後の女性に骨粗鬆症が多いのも頷ける。

大量のアルコールは、活性酸素の産生を促し、過量飲酒は糖尿病を引き起こし、高血糖状態が続くことで細胞の活動が低下し、老化を早めるといわれている。また、飲酒は栄養障害を起こし、カルシウムやビタミンDの不足を来して骨粗鬆症を助長する。

##### (2) 痛風

高尿酸血症が持続することで、難溶性の尿酸が関節や血管など組織に沈着して臓器障害を来してくる。痛風は、肉類にはプリン体が、ビールには尿酸が多く含まれているため、これまで美食家が罹患しやすいといわれてきた。

アルコールを大量に摂取すると、その代謝過程で酢酸産生が増加し、その処理にATPが多量消費されるため、核酸の終末代謝産物である尿酸が増加する。また、飲酒に伴うカロリーの増加は脂肪分解を盛んにし、脂肪酸からケトン体への生成が亢進して血液が酸性に傾き、腎からの尿酸排泄が低下するという。

#### おわりに

アルコール性肝障害は、その診断基準に示されるように飲酒量、飲酒期間および肝の病理学的所見により定義されている。従って、確定診断は綿密な問診、腹腔鏡所見と肝生検像によってなされなければならない。しかし、アルコール性肝障害が肝におけるアルコールの代謝異常を前提に発症する病態であるならば、日常実施される肝機能検査を組み合わせることで、その病態生理を明らかにできると考えられる。

話題にした障害は、食をはじめとする生活習慣に密接に関与しており、これに嗜好品としてのアルコールが加わると、その病態の修飾、治療の困難性などが付加される。

アルコール性肝障害をはじめ、アルコールに起因する臓器障害は社会的にも、精神医学的にも問題をはらんでおり、背景にある飲酒歴を的確に把握したうえで、

確実な断酒が必要である。

#### 文献

- 1 長田敦夫：酒を愛する専門医が教えるアルコールの健康学。紀伊国屋書店，1999
- 2 糸川嘉則，栗山欣弥，安本教傳編：アルコールと栄養。光生館，1992
- 3 斎藤学，高木敏編：アルコール臨床ハンドブック。金剛出版，1985
- 4 大島一洋：アルコールと臨床検査。臨床化学，25 (Suppl1)：13a-17a,1996
- 5 今中孝信，羽白清：アルコール性肝障害。フォローアップのための臨床検査マニュアル，橋本信也・今中孝信編，pp113-115，1993
- 6 坪倉篤雄：アルコール性肝障害—診断法—。私信，1995
- 7 武内重五郎編：アルコール性肝障害。朝倉書店，1988
- 8 松嶋喬：ADHアイソザイム。日本臨牀，53(5)：1237-1240，1995
- 9 梶原幹生，石井裕正：アルコール性肝障害の診断基準・病型分類。日本臨牀，85(6)：1171-1176，2000