

総説

非ウイルス性肝疾患について
—脂肪肝とアルコール性肝障害を中心に

加藤活大*

はじめに

我が国では肝障害と言えは肝炎ウイルスに起因する種々の肝疾患がまず注目される。しかしながら、前世紀後半の肝炎ウイルス研究の進歩によって診断、治療、予防対策がほぼ確立され、ウイルス性肝疾患は今世紀前半期中には激減すると見込まれる¹⁾。これに対して非ウイルス性肝疾患は今後も漸増すると予想され、相対的にその重要性が増している。その中でも日常診療で見る機会が多い脂肪肝とアルコール性肝障害は生活習慣病としての側面も有しているので、特に注目される。この両疾患を含めて肝疾患のほとんどは通常、一般肝機能検査と呼ばれる生化学検査の異常が診断のきっかけとなることが多いので、まずその読み方のポイントを概説し、次いで脂肪肝とアルコール性肝障害について私達の成績を交えて解説したい。

1. 肝機能検査の読み方

肝機能検査は次の4つに大別される。即ち①肝細胞の変性、壊死を反映するもの—GOTやGPTなど、②肝細胞機能障害を反映するもの—アルブミン、コリンエステラーゼ、血液凝固因子など、③間葉系の反応を反映するもの— γ -グロブリン、免疫グロブリン、ZTT、TTTなど、④胆汁うっ滞を反映するもの—ALP、LAP、 γ -GTPなどである。他にビリルビン、総胆汁酸、ICGは①②④を総合的に反映するし、コレステロールは②④双方が関与する。

肝疾患の経過観察中、GOTやGPTは最も激しく変動するので、どうしても目を奪われがちになるが、これらはその時点での肝細胞障害の程度を示す指標に過ぎず、肝機能を示す検査とは言えない。肝臓の総能力を意味する肝予備能を把握することの方が大切であり、慢性ではアルブミン、コリンエステラーゼ、ICG、急性では血液凝固因子が最も重要視される。但し、C型肝硬変ではGPTが80 u以上で推移する例の方がそうでない例よりも肝細胞癌合併率が高いとする報告²⁾もあるので、GOTやGPTの動きにも一定の注意が必要である。

肝細胞にはGOTの方がGPTよりも約3倍多く含まれている。従って急性肝炎発症直後や慢性肝炎再燃の極く早期にはGOT>GPTを示すはずであるが、患者が症状を自覚して受診した時には既にこの段階を過ぎていることが多く、GOT<GPTが一般的である。これは血中半減期がGOTは0.6日、GPTは1.7日と、GOTの方が消失速度が3倍近くも速いためである³⁾。肝硬変ではGOT>GPTを示すことが多いのは肝細胞内のGOT/GPTが通常よりも高くなるためと考えられる。トランスアミナーゼは赤血球にも含まれており、僅かな溶血でもLDHとともに上昇をきたすことにも留意すべきである。

肝機能検査は肝炎ウイルスに起因する肝疾患の他に実に多くの病態で異常を呈し得る。肝炎ウイルスに起因しない肝疾患としては急性では伝染性単核球症肝炎⁴⁾、サイトメガロウイルス肝炎、薬物性肝炎、慢性では脂肪肝、アルコール性肝障害、自己免疫性肝炎などが比較的多い。肝疾患以外にも胆道系疾患、循環器系疾患、甲状腺疾患、筋疾

*愛知県厚生連加茂病院内科 (かとう かつもと)

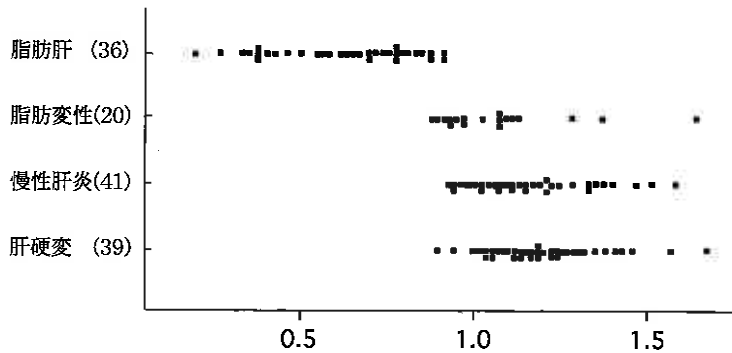


図1 肝CT値比 (肝CT値/脾CT値) の比較

患などは肝機能検査のかかなりの項目が異常を示す⁵⁾。肝機能検査という呼称に惑わされて異常値例は全て肝疾患を有すると即断してはならない。

2. 脂肪肝について

脂肪肝の定義は本来、病理学的なものであるが、最近ではCTや超音波により臨床的に診断されることが多い。ここではCTによる脂肪肝診断を検討した私達の成績⁶⁾を始めを紹介する。

(1) CTによる脂肪肝の判断基準

基礎的検討として肝生検とCTを2週間以内に施行した瀰漫性肝脂肪化56例、慢性肝炎41例、肝硬変39例の肝CT値と脾CT値を測定した。瀰漫性肝脂肪化群は脂肪浸潤のみられる肝細胞が50%以上の高度脂肪化 (脂肪肝) 36例と20~50%の軽度脂肪化 (脂肪変性) 20例の2群に分けた。脂肪肝の肝CT値は他群とかなりのオーバーラップがみられたので、図1に示す如く、肝CT値/脾CT値 (肝CT値比) を検討すると、脂肪肝は他群よりも明らかな低値を示した。肝CT値比が0.85未満の例は脂肪肝に限られており、これを診断基準とすることが妥当と考えられた。但し、脂肪変性をCTで把握することは困難であった。

(2) CTによって診断された脂肪肝の分析

上腹部CTを施行された6,800件のうち上記基準を満足し、臨床的に他疾患を否定できたのは197件、実数169例であった。瀰漫性が141例、不均一性が28例で、両群の年齢や性に差異はみられなかった (表1)。肥満、糖尿病、多飲酒が3大成因

表1 CTによって診断された脂肪肝の内訳

		瀰漫性脂肪肝	不均一性脂肪肝
例数		141	28
年齢		44±13	48±16
男女比		90 : 51	18 : 10
成因 (%)	肥満	44.7	28.6
	糖尿病	32.6	28.6
	多飲酒	9.2	7.1
	膵摘後	1.4	7.1
	他疾患	2.8	0
	不明	26.8	42.9

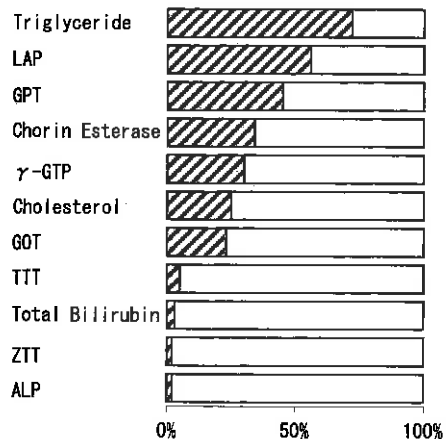


図2 肥満あるいは糖尿病による脂肪肝97例の血液生化学検査 (異常高値例の割合)

で、他に膵癌手術後、甲状腺機能亢進症、ステロイド剤使用、心不全が少数みられた。

肥満か糖尿病および両者重複に因る脂肪肝例のうち多飲酒例を除いた97例の肝機能検査異常高値例の割合を検討すると (図2)、50%以上は中性

脂肪とLAPのみで、GPTは45%、GOTは23%に過ぎなかった。GOT、GPTともに正常の例が過半数を占めたので、両者に異常がなくても脂肪肝をきたし得る要因があれば、一度は画像診断をしておくべきと考えられる。コリンエステラーゼは多くの肝疾患で低値を示すが、脂肪肝では約1/3で高値を呈したのが注目される。

37例でCTを2回以上施行し得た。初回に瀰漫性脂肪肝を呈した26例の検討では成因の改善した例は全て肝CT値は瀰漫性に0.85以上となったが、2例で一過性の不均一性脂肪肝の時期があるのが確かめられた。初回に不均一性脂肪肝を呈した11例の検討では(表2)、不変例は2例に過ぎず、他は全て成因の悪化、改善に一致して瀰漫性脂肪肝に移行したり、肝CT値比が瀰漫性に0.85以上となった。

不均一性脂肪肝28例で低CT値領域の分布を検

表2 不均一性脂肪肝におけるCT所見の変化

症例	C T 所見	期間(月)	成因
1	不(39~65)→瀰(47)	12	不明
2	不(80~104)→非(107)	4	糖尿病、改善
3	不(44~64)→非(91)	8	肥満、改善
4	不(66~94)→瀰(23)	27	肥満+糖尿病、悪化
5	不(78~94)→非(123)	5	不明
6	不(-34~22)→瀰(40)	11	不明
7	不(74~96)→非(97)	10	不明
8	不(25~88)→瀰(60)	6	膝撞後
9	不(46~79)→瀰(39)	4	膝撞後
10	不(-11~93)→不(19~80)	41	不明
11	不(26~69)→不(42~67)	17	肥満、不変

不：不均一性脂肪肝、瀰：瀰漫性脂肪肝、非：非脂肪肝
(): 肝CT値比×100

討すると、右葉全体が21例、左葉全体が3例で、これらの多くが肝門部を頂点とする楔状を呈していた。追跡結果も考え合わせると、不均一性脂肪肝は肝内の血流分布にむらがある例において脂肪肝の進展や改善の途中で生ずる一過性の病態と推測される。

(3) 超音波による脂肪肝の診断

最近では超音波がCT以上に脂肪肝診断に利用されている。代表的所見は①bright liver (肝エコーレベルの上昇)、②liver-kidney contrast (腎よりも肝のエコーレベルが高い)、③vascular blurring (肝静脈の不明瞭化)、④deep attenuation (肝臓深部でのエコーレベルの低下)が挙げられる。軽度脂肪肝では①、②が主体であり、中等度では③、高度では④が加わることを理解していれば、脂肪肝の程度はかなり正確に評価できる(図3)。CTにおける不均一性脂肪肝は超音波でも区域性脂肪浸潤として描出されるが、肝腫瘍との鑑別上、問題となるのは限局性低脂肪化と限局性脂肪変性である。

(4) 脂肪肝の予後、治療

肝硬変に移行し得る非アルコール性脂肪性肝炎の存在を強調する報告⁸⁾もみられるが、多飲酒以外の成因による脂肪肝は単独では肝硬変に移行しないとする考え方が一般的である。従って脂肪肝自体は治療が不可欠な疾患というわけではない。但し、生活習慣病の進展を阻止するために原疾患の治療が必要なことは当然であり、症例によって

図3 脂肪肝



軽度

中等度

高度

薬物療法を加える。過栄養性の脂肪肝を慢性肝炎と誤診して安静と高カロリーを強いる愚は避けるべきである。

3. アルコール性肝障害

(1) 追跡調査による病態分析

アルコール性肝障害の病態は禁酒後速やかに改善することが多い。そこで組織学的診断例のうち禁酒直後から1カ月以上にわたって経過観察が可能であった例を選択して病態の分析を試みた⁹⁾。対象190例を肝線維化の程度により表3の如く、A、B、C、Dの4群に分けた。対象として飲酒

歴をほとんど有しない慢性肝炎と肝硬変、総計91例もB'、C'、D'の3群に分けた。一日飲酒量と飲酒期間はA、B、C、D各群間に有意差はみられなかった。しかし一日平均飲酒量が6合以上の29例では17例(59%)がC群かD群であるのに対し、6合未満の161例では該当例は54例(34%)で、前者の方が有意に高率であった。

初診時自覚症状は非アルコール性肝障害でも認められる全身倦怠感、食欲不振、吐気が高率にみられたが、非アルコール性肝障害ではまずみられない嘔吐、頭痛、下痢、発熱がこれに続いた(表4)。頻度は低いが、吐下血、口渴感、振戦、幻覚も認められた。他覚所見では浮腫、腹水、クモ状血管腫、手掌紅斑はD群の方がD'群よりも高率であり、かつB'、C'群ではほとんどみられないのに対してB、C群でもしばしば認められた。これらの自覚症状は禁酒後急速に消失ないし改善した。例えば肝腫は禁酒後1カ月ではD群を除いて1横指程度減少した。

肝機能検査の推移を表5に示す。禁酒後1週以内にみられた総ビリルビンの中程度上昇は、禁酒後1カ月では非アルコール性肝障害と同程度に改善した。アルブミンはいずれの群でも禁酒後1週以内では1カ月後に比べて低く、B群やC群でもD'群に相当する低値を示したが、禁酒後1カ月後では非アルコール性肝障害と同程度に改善した。トランスアミナーゼも禁酒後1カ月では着実

表3 検討した対象例の内訳

	アルコール性 肝障害	非アルコール性 肝障害
線維化なし	A群	—
軽度の線維化	B群	B'群
前硬変	C群	C'群
肝硬変	D群	D'群

	例数	男:女	年齢(M±SD)
A群	59	57:2	45±10
B群	60	58:2	45±9
C群	37	35:2	44±7
D群	34	31:3	49±10
B'群	39	24:15	45±16
C'群	28	12:16	50±11
D'群	24	8:16	55±9

表4 各群の初診時臨床像

a. 自覚症状の陽性率(%)

	全身倦怠感	食欲不振	吐気	嘔吐	腹痛	下痢	発熱
A群	83	75	58	36	31	10	10
B群/B'群	72/56	82/33**	48/31	22/8	23/21	20/0**	5/0
C群/C'群	78/75	73/54	51/32	32/0**	30/7*	22/0**	14/0
D群/D'群	74/71	53/46	22/25	23/0**	3/8	21/0*	6/0

b. 他覚所見の陽性率(%)

	肝腫大	クモ状血管腫	手掌紅斑	黄疸	浮腫	腹水	脾腫大
A群	76	3	0	7	2	0	0
B群/B'群	88/54**	3/0	5/0	15/0**	7/0	5/0	0/0
C群/C'群	95/86	27/7*	19/4	19/4	19/0**	16/0	3/0
D群/D'群	97/83	59/25*	47/17*	9/8	44/38	29/21	21/21

「*」、「**」: 非アルコール性肝障害と有意義あり、(*: P<0.05, **: P<0.01)

表5 肝機能検査の比較(M±SD)

		総ビリルビン	アルブミン	GOT	GPT	GOT/GPT	γ-GTP	γ-GTP/GPT	LAP
禁酒後 一週以内	A群	1.1±1.1	4.2±0.5	113±224	90±166	1.55±1.02	248±214	4.81±3.88	376±161
	B群	1.6±2.0**	4.0±0.7**	96±68**	64±47	1.78±0.95**	267±163**	5.48±3.74**	403±151**
	C群	2.1±2.2**	3.8±0.6*	142±93**	92±64	1.80±0.90**	259±127**	3.93±2.60**	441±133**
	D群	2.5±2.7**	3.5±0.5**	92±47	50±33	2.21±1.16**	161±91**	3.73±2.37**	322±80**
禁酒後 一ヵ月	A群	0.3±0.1	4.4±0.5	23±9	25±15	1.11±0.48	78±61	3.59±3.17	245±76
	B群	0.4±0.3	4.3±0.5**	27±13**	26±16**	1.23±0.60*	89±71**	3.55±2.27**	254±72
	C群	0.5±0.5	4.1±0.5	41±18**	39±23*	1.26±0.52	98±59**	3.16±2.55**	288±60**
	D群	1.1±0.9	3.7±0.6	49±24	37±27*	1.58±0.58	84±78	2.74±2.74**	259±66**
	B'群	0.6±0.4	4.6±0.5	60±39	88±94	0.96±0.48	46±37	0.79±0.68	232±59
	C'群	0.8±0.8	4.2±0.4	75±48	77±71	1.25±0.48	48±34	0.95±0.80	229±76
	D'群	1.1±0.8	3.9±0.6	75±48	69±56	1.33±0.52	40±26	0.83±0.68	221±51

[*],[**]:非アルコール性肝障害と有意義あり、(*:P<0.05、**:P<0.01)

に改善し、非アルコール性肝障害よりも有意に低値を示した。GOT/GPTはアルコール性肝障害、非アルコール性肝障害ともに肝線維化と強い相関を示した。線維化が同じ群同士で比較すると、アルコール性肝障害の方が非アルコール性肝障害よりも高値を示し、特に禁酒後1週以内で著明であった。Matloffら¹⁰⁾はアルコール性肝障害で肝細胞内のGPTがGOTに比してより著明に低下していることを明らかにし、その原因としてpyridoxal phosphateの不足を挙げている。γ-GTPは禁酒後1週以内では著しい高値を示し、肝機能検査の中では非アルコール性肝障害との差異が最も著しく、禁酒後1ヵ月でもB、C群ではB'、C'群よりも高かった。禁酒後のγ-GTP減少は肝線維化が強いほど遷延した。約半数が指数曲線的に減少したが、D群のみが他の3群よりも有意に長い半減期を有した。

上記の如く、非アルコール性肝障害では肝硬変に特有とされる特徴がアルコール性肝障害では肝

硬変に至っていない段階でしばしば認められる。日常診療上、肝硬変でない例を肝硬変と誤診して患者を落胆させる危険性があり、注意が必要である。また病態の中には禁酒後の改善の速さが肝線維化の程度を反映しているものがあるので、経過観察は質的診断にも有用である。

多飲酒を続けたA群18例、B群25例、C群23例の計66例で反復肝生検を行ったところ、平均4年弱の経過で20例(30%)が肝硬変に移行し、慢性肝炎の肝硬変移行率にほぼ匹敵した(表6)。進行を阻止するためには断酒が最優先であるが、これが仲々難しい。粘り強い継続指導が必要であり、家庭医の果たす役割は大きい。

(2) HCV登場とアルコール性肝障害の診断

多飲酒家肝障害には①肝炎ウイルスが関与しない真のアルコール性肝障害と、②多飲酒歴を有する肝炎ウイルス慢性肝疾患に大別される。私達は以前からアルコール性肝障害は武内斑診断基準¹¹⁾に従って診断し、特にその前文の「禁酒後に

表6 アルコール性肝障害の組織学的推移(多飲酒継続例)

		肝硬変移行率	組織学的追跡 期間(月)M±S.E.
アルコール性肝障害 (非硬変)	A群	0/18	47.9±6.0
	B群	7/25	47.6±6.0
	C群	13/23	42.3±6.0
	計	20/66	46.0±3.5
B型慢性肝炎		8/37	30.6±3.6
NAN B型慢性肝炎		23/66	55.8±4.8

表7 多飲酒家肝機能障害の病型別C100-3抗体、HCV-RNA陽性率

	病型	例数	C100-3抗体 陽性例数	HCV-RNA陽性 例数 (%)	
I 群	脂肪肝	6	0	0 (0)	P<0.001 P<0.1
	アルコール性肝炎	3	0	0 (0)	
	肝硬変	24	6	6 (25.0)	
	肝線維症	27	0	2 (7.4)	
	慢性肝炎	16	6	11 (68.8)	
	非特異変化	6	0	0 (0)	
	総計	82	12	19 (23.2)	
II 群	肝硬変	16	11	13 (81.3)	P<0.001 P<0.1
	慢性肝炎	24	21	22 (91.7)	
	総計	40	32	35 (87.5)	

I群：武内基準を満足するアルコール性肝障害
II群：同基準を満足しない多飲酒家非B型慢性肝疾患

種々の臨床症状や検査成績の明らかな改善が認められる」との条項を重視してきた。前記(1)の対象例は本基準に従うと、肝硬変34例、肝炎17例、脂肪肝9例、肝線維症75例、軽度障害35例に分類された。本邦ではアルコール性肝炎が少なく、肝線維症が多いとする高田¹²⁾の指摘に一致した。診断例はいずれも①に該当すると予測していたが、HCVの発見は本基準の診断精度を検証する絶好の試金石となった。対象は(1)と若干異なるが、本基準に従って診断されたアルコール性肝障害のうち肝硬変の1/4、慢性肝炎の2/3がHCV-RNA陽性であった(表7)。但し、他の病型では陽性例は2例(5%)に過ぎず、肝硬変と慢性肝炎の2病型以外では本基準は高い特異度を呈した。1993年には新しい診断基準¹³⁾が提唱され、アルコール性、アルコール+ウイルス性、その他に分類されることになった。

【文 献】

- 1) 谷川久一：非ウイルス性肝疾患診療の展望。総合臨床, 49: 633-634, 2000.
- 2) Tarao, K. et al.: Association between high serum alanine aminotransferase levels and more rapid development and higher rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. Cancer, 86: 589-595, 1999.
- 3) 山本祐夫：肝疾患の診断と治療の実際。73-82, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1986.
- 4) Kato, K. et al.: Infectious mononucleosis in Japan—Comparison with acute hepatitis type A. J. Gastroenterol. Hepatol., 2: 539-546, 1987.
- 5) 加藤活大：肝疾患の臨床。明日の臨床, 2: 10-18, 1990.
- 6) 加藤活大, 他：CTによる脂肪肝の臨床的検討。肝臓, 25: 1097-1103, 1984.
- 7) 小野尚文, 他：脂肪肝をめぐる最近の知見。肝胆膵, 36: 319-326, 1998.
- 8) 前山史郎, 打越敏之：Steatrohepatitis (脂肪性肝炎)の形態。36: 329-333, 1998.
- 9) 加藤活大, 他：アルコール性肝障害の臨床像—特にその追跡調査について—。肝胆膵, 5: 659-666, 1982.
- 10) Matloff, D. S. et al.: Hepatic transaminase activity in alcoholic liver disease. Gastroenterol., 78: 1389-1392, 1980.
- 11) 武内重五郎, 他：我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—。日清誌, 84: 1623-1630, 1987.
- 12) 高田 昭：日本におけるアルコール性肝障害の現状と臨床病理学的検討。最新医学, 31: 2113-2118, 1987.
- 13) 高田 昭, 他：アルコール性肝障害に対する新しい診断基準の提案。肝臓, 30: 888-896, 1993.