

—特集「慢性肝炎のトピックス～奈良宣言 2023 を踏まえて～(4)」—



アルコール関連肝疾患について

今 一義

順天堂大学医学部消化器内科

1. はじめに

アルコール関連肝疾患 (alcohol-associated liver disease: ALD) は、過剰なアルコール摂取により生じる肝障害の総称である。従来は「アルコール性肝障害」という呼称が一般的であったが、欧米の動向に倣い、日本においても今後は“アルコール性”の表現は用いられなくなると見込まれるため、本稿では“アルコール関連”の表記を使用する。日本の総飲酒量は1992年をピークに緩やかに減少しているが、ALDによる死亡数は1996年の2,403人から、2019年には5,480人と増加しており、その背景としてカジュアルな飲酒者と大量飲酒者の二極化、女性の飲酒者の増加、肥満患者の増加による影響などが考えられている。2023年の第59回日本肝臓学会総会で行われた肝硬変の成因調査では、ALDによる肝硬変が全体の35.4%を占めて最多となり、その対策は喫緊の課題となった。本稿では、ALDの病態と診断、治療法の発展を中心に、最新の動向について概説する。

2. ALDの病態

ALDの診断に本邦で最も広く用いられているのはアルコール医学生物学研究会 (JASBRA) のアルコール性肝障害診断基準 (2011年版・2021年小改訂・現在改訂作業中) である (<https://plaza.umin.ac.jp/jasbra/>)。ALD患者の多くは脂肪肝ないし脂肪肝炎の像を呈し、慢性的な経過によって一部の患者は肝硬変/肝がんの発症に至る。ALDが慢性的な経過をたどる場合の画像所見や病理像は、メタボリックシンドロームを背景とした代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (MASLD) と酷似している。しかし、ALDの一部の症例は慢性的な飲酒習慣に一時的な飲酒量の増加が加わることでアルコール関連肝炎を発症し、重症化すると急速に肝不全をきたす。この急速な進展形式はMASLDでは見られないもので、ALDの予後をいっそう悪化させる要因となっている。なお、2023年に欧米の学会を中心に脂肪性肝疾患の疾患概念の再定義がなされ、従来の大量飲酒者 (男性でエタノール換算で

60 g/日以上) と非飲酒～少量飲酒者 (男性でエタノール換算で30 g/日未満) の中間にあたる中等度の飲酒歴があり、肥満・高中性脂肪・低HDL血症・高血圧・耐糖能異常のいずれか1つ以上を満たす患者を代謝機能障害アルコール関連肝疾患 (MetALD) の新疾患概念が加わった¹。MetALDの病態についてはまだ不明な点が多く、MASLD、ALDのいずれに近い存在なのか、検査・治療方針等、様々な検討がなされている段階である。

3. ALDの病態形成機序

ALDの病態は、アルコールの代謝と密接に関連している。摂取されたアルコールの約90%は肝臓で代謝され、アルコール脱水素酵素 (alcohol dehydrogenase: ADH)、チトクローム P450 2E1 (CYP2E1)、カタラーゼの3経路を介してアセトアルデヒドに変換される (図1)。特にCYP2E1の発現は繰り返しのアルコール曝露によって発現が亢進し、いわゆる「鍛えた」状態で大量に飲酒してもアルコール血中濃度が上昇しにくくなるが、代謝過程でラジカルを発生させるため、臓器障害を悪化させる。アセトアルデヒドはアセトアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) 2によって代謝されて無害な酢酸となるが、アセトアルデヒドは化学的に不安定で毒性が強く、顔面紅潮、悪心症状などを引き起こして二日酔いの原因となるため、ALDH2の活性・不活性体の組み合わせによって飲酒の許容量が遺伝的に規定されていることが広く知られている。ADHおよびALDHによる代謝経路はいずれもNAD⁺を消費してNADHを産生するため、アルコールの過剰摂取は細胞内のNAD⁺/NADH比を低下させ、NAD⁺を必要とする脂肪酸β酸化の活性が低下する一方で、クエン酸サイクルの抑制による余剰アセチル CoA の増加、SREBP-1cの発現亢進が誘導により脂肪酸合成が亢進し、肝細胞内の脂肪蓄積、すなわち脂肪肝に至る。過剰な脂肪酸は細胞障害を引き起こす (脂肪毒性)。さらに代謝産物のアセトアルデヒドが酸化ストレスを増加させ、特に類洞と肝細胞の間に位置する類洞内皮細胞

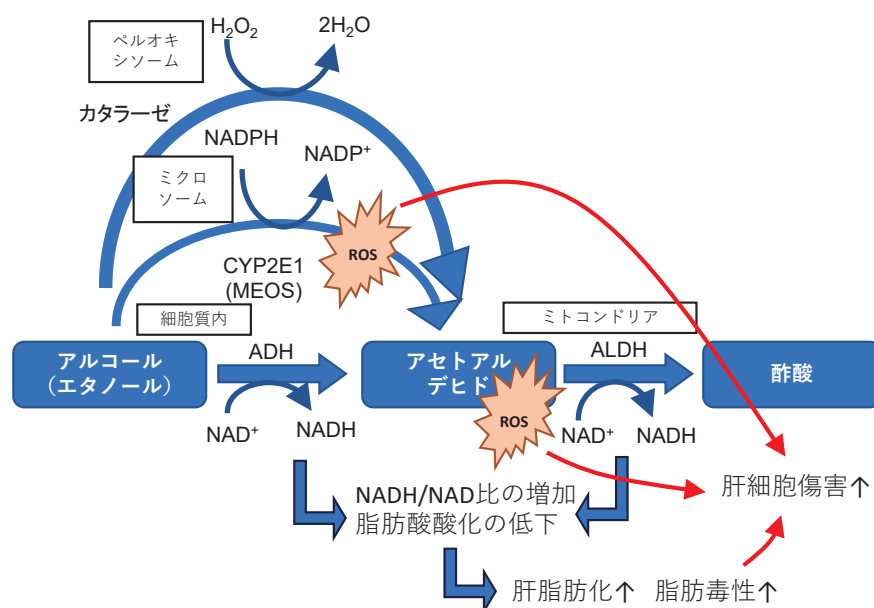


図1 アルコール代謝経路と病態形成機序

を障害, ICAM-1 などの接着因子を発現することで炎症反応を促進. アルコールおよびアセトアルデヒドは肝細胞を直接障害することでもミトコンドリア障害を生じる. 特に最近の研究では ALD ではアポトーシス, ネクロトーシス, パイロトーシス, フェロトーシスなど多彩な様式による肝細胞死が病態に寄与していることが明らかになってきた². さらに重症アルコール関連肝炎では, 好中球の細胞死のひとつのネトーシスも病態進展に寄与していることが示されており, 今後の治療への応用が待たれる³. もうひとつの ALD の形成機序として, 腸内細菌への影響が知られている. アルコールは腸内細菌数を増加させるだけでなく腸内細菌叢のディスバイオーシスを誘導し, 腸管粘膜障害を生じて腸管透過性を亢進させ, 腸内細菌由来のリポ多糖 (LPS) などの内毒素が門脈系を介して肝臓に流入し, 肝在住マクロファージの Kupffer 細胞などの炎症細胞の活性化をもたらす. このような経路を経て肝細胞障害が進行することで肝星細胞および線維芽細胞由来の細胞外マトリクスが増加し, 肝線維化/肝硬変に至る⁴. アルコール関連肝疾患は肝関連死のリスクだけでなく, サルコペニアの進行⁵, 食道がん, 胃がん, 大腸がん, 非ホジキンリンパ腫など悪性疾患の増加, 心血管リスクの増加などが知られており, ALD 患者の診療においては包括的管理が求められる⁶.

4. ALD の遺伝的素因

ALD の発症および病態の進展には, 遺伝的素因が深

く関与している. 前述のアセトアルデヒド脱水素酵素 2 (aldehyde dehydrogenase 2: ALDH2) 遺伝子の活性は, 単一ヌクレオチド多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) によって生じるアミノ酸置換により決定される. これはアセトアルデヒドの処理能力に影響し, ALD の発症リスクに密接に関連している. さらに近年では, MASLD のリスク因子として知られる PNPLA3 遺伝子の I148M 変異も, ALD の発症および進展リスクと関連することが明らかとなっている. ALDH2 に起因するリスクは, PNPLA3 をはじめとする他の遺伝子多型によって増幅され, ALD における多面的な遺伝的リスクプロファイルを形成する可能性が示唆されている⁷.

5. 診断法の最新知見

ALD の診断は主に飲酒歴と臨床的特徴に基づくが, 新たな診断ツールの開発も進展している. 飲酒習慣の評価には, AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) などの問診票が広く用いられるが, 常習飲酒者では過少申告や虚偽申告がみられることが多く, バイオマーカーによる客観的評価が重要となる. 臨床で使用可能なバイオマーカーには γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GT), 平均赤血球容積 (MCV), 免疫グロブリン A (IgA) などがあるが, 脂質異常症や肝障害の影響を受けやすく, 信頼性に限界がある. 飲酒量評価に特化したマーカーとしては, 糖鎖欠損トランスフェリン (carbohydrate-deficient

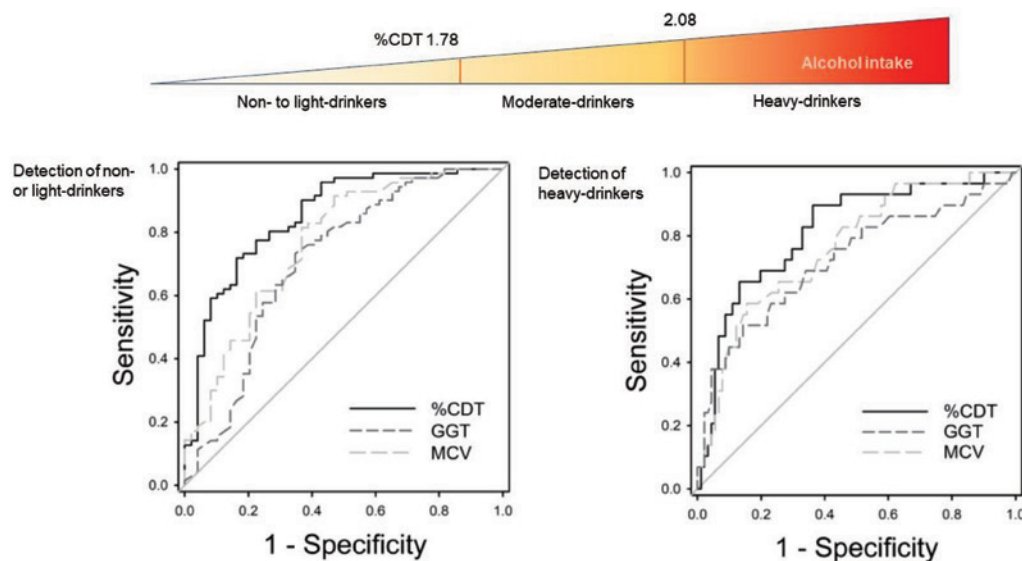


図2 %CDT のカットオフ値 (文献8より引用)

transferrin : %CDT) およびホスファチジルエタノール (phosphatidylethanol : PEth) が挙げられる。特に %CDT は、アルコール使用障害の診断において高い特異度を有し、当院での検討においても、脂質異常や肝障害の影響を受けにくく、ALD と MASLD の鑑別に有用であることが示された (図2)⁸。%CDT は体外診断用医薬品として測定機器が承認されているが、現時点では保険適用はなく、早期の承認が待たれる。PEth は、直近の飲酒状況を反映する感度の高いマーカーであり、%CDT よりもさらにアルコール摂取との相関が高いとされる⁹。これらのバイオマーカーの普及により、ALD 診断における聴取依存からの脱却が期待される。

肝細胞死の評価には従来より血清 AST・ALT 値が用いられてきたが、近年では細胞死に特化したマーカーとして、CK-18 断片や、肝細胞障害を反映するマイクロ RNA (例 : miR-122)、細胞外小胞 (extracellular vesicles : EV) 由来の miRNA などが注目されている。線維化の評価には、IV 型コラーゲン 7S や M2BPGi に加え、近年保険収載された Enhanced Liver Fibrosis (ELF) スコアの有用性が確認されている¹⁰。また、非侵襲的評価法として、FibroScan[®] などの超音波エラストグラフィーによる肝硬度測定、MRI-PDFF による脂肪化評価、MR エラストグラフィーによる線維化評価が MASLD と同様に有効とされる。肝生検は依然として診断のゴールドスタンダードであり、特に非典型例、他疾患との鑑別、複合病態の評価には不可欠である。ALD では肝細胞周囲の線維化 (pericellular fibrosis) や中心静脈周囲の線維化 (perivenular fibrosis) が特

徴的で、MASLD との鑑別は難しいが、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、ウイルス性肝炎との鑑別に有用である。

6. 治療法の最新知見

ALD 治療の基本は断酒であるが、近年は新たな治療選択肢の開発も進んでいる。ALD の病態は、比較的緩徐に進行する脂肪肝炎と、急速に肝不全へ移行する重症アルコール関連肝炎とで大きく異なり、それぞれに対する治療戦略も異なる。脂肪肝炎では、肝硬変や肝がんへの進行を防ぐことが主な治療目標となる。断酒は基本であるが、軽症例では週2日以上 of 休肝日を設けることも有効とされる。断酒が困難な症例には、飲酒の報酬系を抑制する節酒薬ナルメフェン (nalmefene) を用いたハームリダクション療法が、肝障害の進行抑制に寄与する可能性がある。さらに、糖尿病治療薬である GLP-1 (glucagon-like peptide-1) 受容体作動薬の一つであるセマグルチド (semaglutide) が、アルコール摂取を減少させ、中枢神経系における GABA 神経伝達を調節することが報告されており、ALD への応用も期待されている¹¹。加えて、動物モデルにおいて抗真菌薬による腸内細菌叢の是正が脂肪肝炎の軽減に有効であったとの報告もあり、腸肝連関を標的とした治療法の臨床応用が望まれている¹²。

一方、重症アルコール関連肝炎では、断酒のみでは病態の改善が望めず、早期の積極的治療介入が必要である。日本では Japan Alcoholic Hepatitis Score (JAS) による重症度判定が一般的に用いられている (図3)。プレドニゾロンは依然として第一選択薬とされてお

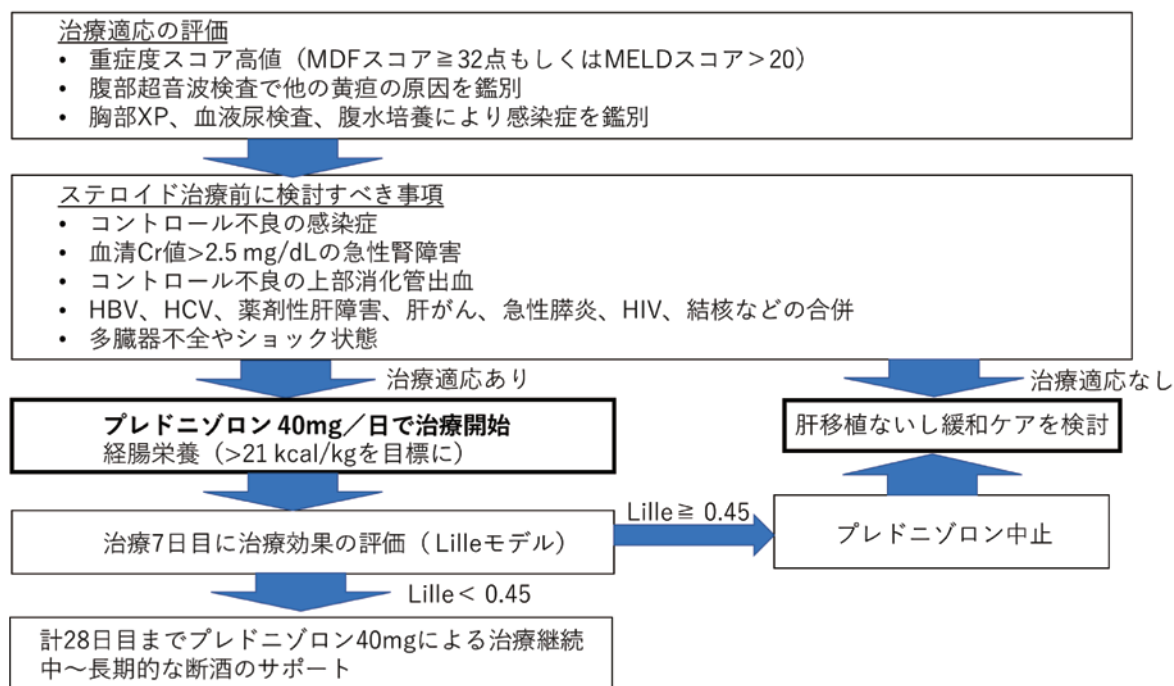
Japan Alcoholic Hepatitis Score (JAS)

Score	1	2	3
WBC (/μL)	<10,000	10,000 ≤	20,000 ≤
Cr (mg /dL)	≤1.5	1.5<	3 ≤
プロトロンビン時間(INR)	≤1.8	1.8<	2 ≤
総ビリルビン値	<5	5 ≤	10 ≤
消化管出血ないしDIC	-	+	
年齢 (歳)	<50	50 ≤	

≤7: mild, 8-9: moderate, 10 ≤: severe

図3 JASによるアルコール関連肝炎の重症度分類

り、感染症が除外された時点で速やかな投与が推奨される。欧州肝臓学会（EASL）のガイドラインでは、重症度評価に MDF または MELD スコアを用い、プレドニゾロン 40 mg/日で治療を開始し、7日後にリールスコアで治療反応性を評価するプロトコールが標準とされている（図4）¹³。ただし、肝移植の適応が限られる日本では、このプロトコールの完全な適用は難しい。新規治療薬として、DNA メチルトランスフェラーゼ阻害剤であるラルスコステロール（larsucosterol）が注目されている。第2b 相国際共同試験では、30 mg 群



Maddrey's Discriminant Function (MDF)

$$4.6 * (\text{プロトロンビン時間(秒)} - \text{平均正常プロトロンビン時間 (秒)}) + \text{ビリルビン値 (mg/dL)}$$

Model for End-Stage Liver Disease(MELD) score

$$9.57 \times \log_e (\text{血清クレアチニン (mg/dL)}) + 3.78 \times \log_e (\text{血清ビリルビン(mg/dL)}) + 11.2 \times \log_e (\text{プロトロンビン時間 INR}) + 6.43$$

Lilleモデル

$$3.19 - 0.101 * \text{年齢} + 0.147 * \text{アルブミン0日目(g / L)} + 0.0165 * (\text{ビリルビン値 day 7}(\mu\text{M}) - \text{ビリルビン値 day 0}(\mu\text{M})) - 0.206 * (\text{腎不全 存在しない場合は0、存在する場合は1}) - 0.0065 * (\text{ビリルビン0日目}(\mu\text{M})) - 0.0096 * (\text{プロトロンビン時間 (秒)})$$

図4 EASL ガイドラインに基づく治療プロトコール
(文献13より引用・和訳)

で57%, 90 mg 群で58%の90日生存率が報告され、有意な改善を示した ($p=0.014$, $p=0.008$)。ただし、主要評価項目である「90日死亡率または肝移植率の有意な低下」は全体集団では達成されなかった¹⁴。一方、本邦ではカラム吸着型顆粒球・単球アフェレーシス (GMA) 療法が、ステロイド不応性の重症例に対して90~180日の死亡率を有意に改善したと報告されており、保険適用の課題はあるものの、移植が困難な症例に対する有望な選択肢となる¹⁵。欧米では重症ALDに対する早期肝移植の実施が増加しており、米国ではALDが若年層の主要な肝移植原因となっている¹⁶。ただし、日本では生体肝移植が主流であり、ドナー確保や再飲酒リスクの管理などの課題から、移植が一般化しているとは言い難い。今後は、医療資源や倫理的観点も踏まえた治療戦略の検討が求められる。

7. おわりに

アルコール関連肝疾患 (ALD) の診断および治療法は、近年大きく進展している一方で、未解決の課題も多く残されている。今後の治療成績のさらなる向上には、病態の理解を深めるとともに、個別化医療を含む包括的な管理体制の確立が不可欠である。引き続き、基礎・臨床研究の発展と実臨床への応用が期待される。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

- Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al.: A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol* 2023; 79: 1542-1556.
- Miyata T, Nagy LE: Programmed cell death in alcohol-associated liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2020; 26: 618-625.
- Khan MAS, Song BJ, Wang X, et al.: Neutrophil extracellular traps (NETs) and NETosis in alcohol-associated diseases: A systematic review. *Alcohol Clin Exp Res (Hoboken)* 2025; 49: 697-711.
- Ikejima K, Kon K, Yamashina S: Nonalcoholic fatty liver disease and alcohol-related liver disease: From clinical aspects to pathophysiological insights. *Clin Mol Hepatol* 2020; 26: 728-735.
- Saeki C, Kanai T, Nakano M, et al.: Clinical characteristics of sarcopenia in patients with alcoholic liver cirrhosis. *JGH Open* 2021; 5: 763-769.
- Benrajab K, Godman M, Emhmed Ali S, et al.: Alcohol-related cirrhosis is associated with high coronary artery calcium scores in patients undergoing evaluation for orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant* 2021; 35: e14282.
- Buch S, Stickel F, Trépo E, et al.: A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nat Genet* 2015; 47: 1443-1448.
- Morinaga M, Kon K, Uchiyama A, et al.: Carbohydrate-deficient transferrin is a sensitive marker of alcohol consumption in fatty liver disease. *Hepatol Int* 2022; 16: 348-358.
- Arving A, Hoiseth G, Hilberg T, et al.: Comparison of the Diagnostic Value of Phosphatidylethanol and Carbohydrate-Deficient Transferrin as Biomarkers of Alcohol Consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 2021; 45: 153-162.
- Connoley D, Patel PJ, Hogan B, et al.: The Enhanced Liver Fibrosis test maintains its diagnostic and prognostic performance in alcohol-related liver disease: a cohort study. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 268.
- Chuong V, Farokhnia M, Khom S, et al.: The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide reduces alcohol drinking and modulates central GABA neurotransmission. *JCI Insight* 2023; 8: e170671.
- Lang S, Duan Y, Liu J, et al.: Intestinal Fungal Dysbiosis and Systemic Immune Response to Fungi in Patients With Alcoholic Hepatitis. *Hepatology* 2020; 71: 522-538.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018; 69: 154-181.
- Shiffman M, Da B, Goel A, et al.: Largsucosterol for the Treatment of Alcohol-Associated Hepatitis. *NEJM Evid* 2025; 4: EVIDoa2400243.
- Kasuga R, Chu PS, Taniki N, et al.: Granulocyte-monocyte/macrophage apheresis for steroid-nonresponsive or steroid-intolerant severe alcohol-associated hepatitis: A pilot study. *Hepatol Commun* 2024; 8: e0371.
- Philip G, Hookey L, Richardson H, et al.: Alcohol-associated Liver Disease Is Now the Most Common Indication for Liver Transplant Waitlisting Among Young American Adults. *Transplantation* 2022; 106: 2000-2005.

(受付：2025年6月24日)

(受理：2025年6月24日)

日本医科大学医学雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学雑誌が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。