

補遺 I

我が国のアルコール性肝障害診断基準作成の経緯

1950年代から1970年代にかけて我が国では、1人当たりのアルコール消費量が急激に増加してきた。それに伴い、アルコール関連疾患、特に肝疾患が増加していることが考えられたが、当時その実態は不明であった。1971年に武内重五郎教授等が全国規模のアンケート調査を行い、全肝硬変のなかに占めるアルコール性肝硬変の比率は1961年が5.6%、1966年が11.0%、1971年が29.9%と急激に増加していることを見出した。当時はまだC型肝炎ウイルス(HCV)が発見される前であったが、こうした臨床状況を背景に欧米に比べB型肝炎ウイルス(HBV)持続感染者の多い我が国においても、慢性肝疾患の成因としてのアルコール性肝障害に注目し、その実態を把握すべきであるという考えが学会内に浸透していった。1976年日本肝臓学会シンポジウム「アルコールと肝」(司会：奥平雅彦、藤沢洸)、1977年日本消化器病学会シンポジウム「アルコールと消化器疾患」(司会：市田文弘、佐藤寿雄)、1978年日本肝臓学会東部会パネルディスカッション「アルコール性肝障害の臨床と病理」(司会：市田文弘)において討議され、これらの討論を契機にアルコール性肝障害に対する関心が全国に拡大していった。

こうした背景のもと、1978年に組織された文部省科研費総合研究「アルコールと肝」研究班(武内班)

によって、我が国において、初めての「アルコール性肝障害の診断基準」が作成され提示された(表1)(武内重五郎ほか：日消誌, 76:2178-85, 1979)。武内班ではこの診断基準を用いて1968年から1978年の10年間のアルコール性肝障害患者の全国実態調査を行った。病型に関しては従来までの欧米諸国からのものを含めた諸家の診断基準が参考にされ、本邦の肝疾患病態を考慮した上で立案された。アルコール性肝線維症は病型として記載されず、注釈としてアルコール性脂肪肝、アルコール性肝炎、アルコール性肝硬変いずれの診断基準にもあてはまらないアルコール性肝障害として示されていた。飲酒量に関しては、高田班試案にも踏襲されている日本酒に換算して毎日3合以上、少なくとも5年以上の飲酒をした「常習飲酒家」と、毎日5合以上、10年以上の飲酒をした「大酒家」に区別されている。この「大酒家」の「大酒」が肝硬変発症の主な原因と考えられる症例のみをアルコール性肝硬変としたことがウイルス因子を意識した診断基準となっている。

1986年に武内班により、1976年から1985年の10年間のアルコール性肝障害の実態調査が行われたが、その際、新たな「アルコール性肝障害の診断基準(1986年改訂版)」(表2)が提示された(武内重五郎ほか：日消誌, 84:1623-30, 1987)。先

の診断基準で示された病型（アルコール性脂肪肝・肝炎・肝硬変）に加え、アルコール性肝線維症、常習飲酒家の慢性肝炎、非特異変化あるいは正常肝が加えられた。これは前回調査以降の詳細な解析により、本邦においては欧米諸国から報告されているアルコール性脂肪肝・肝炎・肝硬変の3病型にあてはめにくい組織像を示す症例が少なくないことが示されたためである。さらに付記として劇症型で予後不良な重症型アルコール性肝炎をさす重症アルコール性肝障害が記載された。また、改訂版では主要3病型においては肝生検が未施行でも臨床的に診断したものもその旨を記載し各病型に含めた。

1989年にHCV関連抗体およびHCV-RNAの測定系が確率され、飲酒家の肝障害患者で高率にHCV感染が認められることが報告されるようになり、純粋なアルコール性肝障害の診断とHCVマーカー陽性の酒家肝障害例を分析することを目的に1990年に文部省科学研究費補助金総合(A)「アルコール性肝硬変・肝癌の成因と病態に関する総合的(疫学から分子生物学まで)研究」(高田班)が組織され、1991年に「アルコール性肝障害の診断基準試案」(表3)が提示された(高田昭ほか:日消誌, 91:887-898, 1994)。高田班による「診断基準試案」では、概念として「アルコール性」とは、長期(通常は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と定義され、「A.アルコール性」、「B.アルコール+ウイルス性」および「C.その他」に分けられた。高田班による「A.アルコール性」では、常習飲酒家(日本酒に換算して1日平均3合以上)、または大酒家(日本酒に換算して1日平均5

合以上、5日間以上継続)に加え、女性では飲酒量が2/3程度で、またALDH2活性欠損者(ALDH2遺伝子heterozygote)では、3合以下の飲酒でもアルコール性肝障害を生じ得ることが強調されている。そして、アルコール性肝障害の特徴を表3のごとく詳細に記載したこと、アルコール性肝障害に特異的なマーカーを提案したことが特徴である。また、「B.アルコール+ウイルス性」および「C.その他」の項目を設け、肝炎ウイルスマーカー陽性例の取り扱い等々について詳細に記載されている。

その後、現在では、HCVマーカーを含め、種々の肝炎ウイルスマーカーの測定がルーティン検査として行われるようになり、どの施設においてもほぼ純粋なアルコール性肝障害の診断が可能になっている。この高田班の診断基準試案が作成されてから20年以上経ち、欧米のアルコール性肝障害の病型との整合性をとる必要があること、肝炎ウイルス以外の肝障害の合併例の取り扱いの記載がないことや、肥満者の飲酒量についても考慮する必要があることが、これらの診断基準(案)の作成に携わってきた多くの研究者が所属する現在のアルコール医学生物学研究会(元「アルコールと肝研究会」)において議論が継続して行われていた。第30回アルコール医学生物学研究会運営委員会(2010年11月25日、久留米)で、長年の懸案であった高田班の診断基準試案を見直すことが正式に提案され、そのためのワーキンググループを設置、見直しのための検討が旭川、福岡、岡山で行われた。その結果を基に、第31回本研究会学術集会(2012年1月27日、金沢)でのシンポジウム「アルコール性肝障害診断基準の

見直しと新たな提案」において、「JASBRA アルコール性肝障害の診断基準 (2011 年版)」原案が提示された。このシンポジウムでは4時間半にわたり、これまでの経過、問題点を逐一報告するとともに、今回の原案の説明と討論が熱心に行われ、最後にアンサーパッド方式によるコンセンサス形成を行い、最終案を作成することが合意された。これらの議論・コンセンサスをもとに現在を修正した後、本研究会運営委員会に諮られ、「JASBRA アルコール性肝障害新基準 (2011 年版)」(3~5 頁)が決定され、本研究会として出版・公表するに至った。この議論の詳細については、第31回本研究会学術集会プロシーディングで詳細に公表される。この2011年版をもとに、今後、我が国におけるアルコール性肝障害の実態がより明らかになるとともに、近年問題となっている生活習慣病・肥満とアルコール、非アルコール性脂肪性肝炎との関連、アルコール性肝硬変と肝癌の関連などがより詳細に明らかになっていくことが期待される。

また、今回の診断基準には、これまで一貫して議

論されてきた、我が国のアルコール性肝障害の各病型の典型的病理像や、最近新たに我が国で開発された重症型アルコール性肝炎に対する顆粒球除去療法を選択する際に必要な重症度分類も加えられている。今回の出版を契機に、我が国のアルコール肝障害に関する関心が高まることを期待するとともに、本診断基準が、あらたな知見を加えてヴァリデーションを常に行い、比較的短期間のインターバルで改定をおこなっていく方針である。また、本診断基準の発刊と並行して、アルコール性肝障害の診療指針として、診断基準の詳細な説明と、より日常臨床に使用しやすい「アルコール性肝障害診療の手引き」の発刊も行われる。これを機会に、飲酒量とアルコール性肝障害発症の問題、肥満、生活習慣病との関連、医療経済学的問題など、アルコール医学が抱える多くの問題を記載、分析する一助としても本書を利用していただければ望外の喜びである。2011年版の発刊を契機に、多くの方からの本診断規準に関してコメントをいただき続け、本診断基準が絶えず改良、進化し続けることを期待している。

表1 アルコール性肝疾患の診断基準 (文部省科研費総合研究「アルコールと肝」研究班作成による)

① アルコール性脂肪肝

アルコール性脂肪肝とは、

- a. 毎日、日本酒に換算して平均3合以上、少なくとも5年以上の「常習飲酒家」で、
- b. 肝病変の主体がHE染色で明らかに認められる脂肪化 (fatty change) であり、
- c. アルコールが上のbの主な原因と考えられる症例

② アルコール性肝炎

アルコール性肝炎とは、少なくとも次のa.とb.又はa.とc.の条件を満たすものをいう。

- a. 「常習飲酒家」で、
- b. 過剰の飲酒を契機にして急性の肝障害の臨床症状を示した症例
- c. 肝生検では、下記(1)～(5)の組織所見のうち、3項目を認める症例、あるいは(1)を含む2項目をみる症例

- (1) アルコール硝子体
- (2) 多形核白血球の浸潤を伴う肝細胞壊死
- (3) 肝細胞の風船様変化
- (4) 肝細胞周囲性の線維増生 (pericellular fibrosis) を主として小葉中心部にみる
- (5) 脂肪化

③ アルコール性肝硬変

アルコール性肝硬変とは、

- a. 毎日、日本酒に換算して5合以上の飲酒を10年以上続けた、あるいはこれに相当する積算飲酒量を有する「大酒家」で、
- b. 特徴的な臨床症状、あるいは腹腔鏡 and/or 肝生検により肝硬変と診断され、
- c. アルコールが上のb.の主な原因と考えられる症例

④ アルコール性障害

アルコール性肝障害とは、

- a. 「常習飲酒家」で、
- b. 上の1. 2. 3.の診断基準にあてはまらない症例(註)で、
- c. アルコールが肝障害の主な原因と考えられる症例

(註) 実際的には、アルコール性線維症などがこれに含まれよう

表2 アルコール性肝障害の診断基準 (1986年改訂版)

「アルコール性」とは、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るもので、禁酒後に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のを原則とする。

I アルコール性脂肪肝

- 毎日、日本酒に換算して平均3合以上の飲酒を、少なくとも5年以上続けた「常習飲酒家」で、
- 肝病変の主体が肝小葉の約1/3以上(全肝細胞の約1/3以上)にわたる脂肪化(fatty change)であり、
- そのほかには顕著な形態学的異常を認めないもの。

(注) 肝生検が未施行ではあるが、画像診断法によってアルコール性脂肪肝と診断された症例については、別にその旨を記載する。

II アルコール性肝炎

- 「常習飲酒家」で、
- 過剰の飲酒を契機にして急性の肝障害の臨床症状を示した症例のうち、
- 肝の組織学的検索が行われ、肝には、下記1～3の組織所見のうち2項目以上を認める症例。

- ①アルコール硝子体
- ②好中球浸潤を伴う肝細胞壊死
- ③肝細胞の風船様変化(ballooning)

(注) 肝生検が未施行で、上のaとbのみが認められ、臨床的にアルコール性肝炎と診断された症例については、別にその旨を記載する。

III アルコール性肝硬変

- 毎日、日本酒に換算して5合以上の飲酒を10年以上続けた、あるいはこれに相当する積算飲酒量を有する「大酒家」で、
- 特徴的な臨床症状、あるいは腹腔鏡 and/or 肝生検から肝硬変と診断され、
- アルコールが上のbの主な原因と考えられる症例。

(注) このうち、肝細胞癌合併例はその旨を記載する。

IV アルコール性肝線維症

- 「常習飲酒家」で、
- 肝病変の主体が、①中心静脈性の線維化(pericentral fibrosis)、②肝細胞周囲性の線維化(pericellular fibrosis)、③Glisson鞘から星状にのびる線維化(stellate fibrosis)のいずれか、ないしすべてであり、
- そのほかには明らかな炎症細胞浸潤や肝細胞壊死を認めないもの。

(注) 脂肪肝を伴った線維化(すなわち脂肪肝+肝線維症)の症例はここに入れる。

V 常習飲酒家の慢性肝炎

- 「常習飲酒家」で、
- 肝には、組織学的に、犬山分類あるいはヨーロッパ分類に一致した慢性肝炎の所見が認められるとともに、
- 前文で記載した「アルコール性」の特徴を示す症例。

(注) アルコール以外の原因が想定される症例は除外する。

VI 非特異変化あるいは正常肝

- 「常習飲酒家」で、
- 肝機能検査に異常を認めるが、肝には、組織学的に非特異変化(nonspecific change)、あるいはほぼ正常の像しか認められない症例。

(付) 重症アルコール性肝障害 臨床症状が重症で、発症約1ヵ月以内に、劇症肝炎様の症状を示すかあるいは死亡した症例。

(注) 実際的には、重症型アルコール性肝炎がこれに相当する。

表3 アルコール性肝障害の診断基準試案 (文部省総合研究 A 高田班, 1991)

I. 概念

「アルコール性」とは、長期（通常は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を指す。

A. 「アルコール性」

- ① 常習飲酒家（日本酒に換算して1日平均3合以上）、または大酒家（日本酒に換算して1日平均5合以上、5日以上継続）である。ただし、女性の場合は上記飲酒量の2/3程度とする。また、ALDH2活性欠損者（ALDH2遺伝子のheterozygote）では、3合以下の飲酒でも、アルコール性肝障害を生じ得る。
- ② 禁酒により血清GOT、GPT活性がともに明らかな改善を示し、4週以内にほぼ正常値（80単位以下を目安とするが、禁酒前の値が100単位以下の場合は50単位以下を目安とする）にまで下降する。ただし、重症型アルコール性肝炎、肝癌（細小肝癌は除く）合併例は例外とする。
- ③ 肝炎ウイルスマーカー（HBs抗原、HCV関連抗体）は陰性である。なお、HCV-RNAが陰性であればより確実である。
- ④ 次の検査のうち、少なくとも1つが陽性である。
 - 1) 禁酒により腫大していた肝臓の著明な縮小、4週でほとんど肝腫大を認識できなくなる（肝下縁の確認は、弱打診か、超音波断層で行うことが望ましい）。ただし、重症型アルコール性肝炎と大きな肝癌合併例での肝腫大、および肝硬変例での正中線上での触知は例外とする。肝の縮小は禁酒後早期（1週以内）で著明なので、禁酒直後の検索が重要である。
 - 2) 禁酒による血清 γ -GTP活性の明らかな低下（4週間後の値が正常上限の1.5倍以下、または禁酒前の値の40%以下までの下降を目安とする）。
- ⑤ なお、以下のアルコール性肝障害に特異的と考えられるマーカーが検索されて、そのいずれかが陽性の場合、診断はより確実となる。
 - 1) 血清transferrinの微小変異が陽性。
 - 2) CTスキャンで測定した肝容量が増加（単位体表面積当たり720cm³以上）。ただし、非代償性肝硬変、肝癌合併例は例外。
 - 3) アルコール肝細胞膜抗体が陽性。
 - 4) 血清GDHとOCT活性がともに異常高値を示し、その比（GDH/OCT）が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（HBs抗原、HCV関連抗体、またはHCV-RNA）が陽性で、禁酒後のGOT、GPTの変化を除き上記の条件を満たす場合には、その病因は「アルコールとウイルスの合併」である。禁酒後の血清GOT、GPTの明らかな低下については、禁酒4週後の値がともに120単位以下を目安とする。ただし、禁酒前の値が120単位以下の例では70単位以下を目安とする。

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」、ないしは「アルコール+ウイルス性」と確診することは現時点では困難である。ただし、禁酒後の変化が十分に追跡できなくとも、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」、ないしは「アルコール+ウイルス性」とする。

Ⅱ. アルコール性肝障害各病型の診断基準試案

① 非特異的变化群：武内班の基準と同じ。

② アルコール性脂肪肝：武内班の基準と同じ。

③ アルコール性肝線維症：線維化の状況は武内班の基準と同じ。炎症・壊死状態を「炎症細胞浸潤や肝細胞壊死は軽度にとどまる」に変更。

④ アルコール性肝炎：「肝組織病変の主体が、肝細胞の変性・壊死であり、1) 小葉中心部に強い肝細胞の著明な膨化（風船化：ballooning）、2) 種々の程度の肝細胞壊死、3) マロリー体、および 4) 多核白血球の浸潤を認める。」

a. 定型的：1) ~ 4) のすべてを認めるか、3) または 4) のいずれかを欠くもの。

b. 非定型的：3) と 4) の両者を欠くもの。

c. アルコール性肝炎（臨床的）：武内班の基準と同じ。（注：後日この基準を一部変更した。）

⑤ 重症型アルコール性肝炎：武内班の基準と同じ。ただし、「断酒にもかかわらず肝腫大は持続し」を追加。

⑥ 大（飲）酒家慢性肝炎：肝の組織病変は門脈域の小円形細胞浸潤（犬山、あるいはヨーロッパ改訂分類の慢性肝炎を参照）を伴う病変である。

1) アルコールによる慢性肝炎：「アルコール性」の基準を満たすもの。

2) ウイルスによる慢性肝炎とアルコール性肝障害の合併：「アルコール+ウイルス性」の基準を満たすもの。

⑦ アルコール性肝硬変：肝の組織病変は、定型例では小結節性、薄間質性である。再生結節の形成が部分的で、組織全体にびまん性でない場合は初期肝硬変とする。

常習飲酒・大酒家の肝硬変では HCV マーカー陽性例が多い。したがって、肝硬変は病因的に「アルコール性」と「アルコール+ウイルス性」の 2 型に分けられる。

肝硬変の組織・形態学的証拠は得られなくとも、画像診断、臨床所見から肝硬変のかなり正確な診断が可能である。

組織学的証明を欠く場合には肝硬変（臨床的）とする。

機能的には代償性と非代償性に分類する。非代償性肝硬変では、アルコールとウイルスのいずれが病因の主体になっているかを判断できない例が多い。したがって、このような例では大酒家非代償性肝硬変として一括し、ウイルスマーカーの有無を付記する。

⑧ 大（飲）酒家肝癌。

常習飲酒・大酒家の肝癌例では、HCV マーカー陽性例が多いが、その主な病因を解析できない例が多い。したがって、画像診断、または組織診断で肝癌の所見が得られた場合には、大酒家肝癌：ウイルス（+）、大酒家肝癌：ウイルス（-）の 2 型に分け、ウイルスについては、HCV か HBV のいずれであるかを明確にする。なお、肝硬変を合併していない例ではその旨付記する。

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、肝生検所見が得られず、しかも上記のいずれの臨床的病型に分類しえないもの。

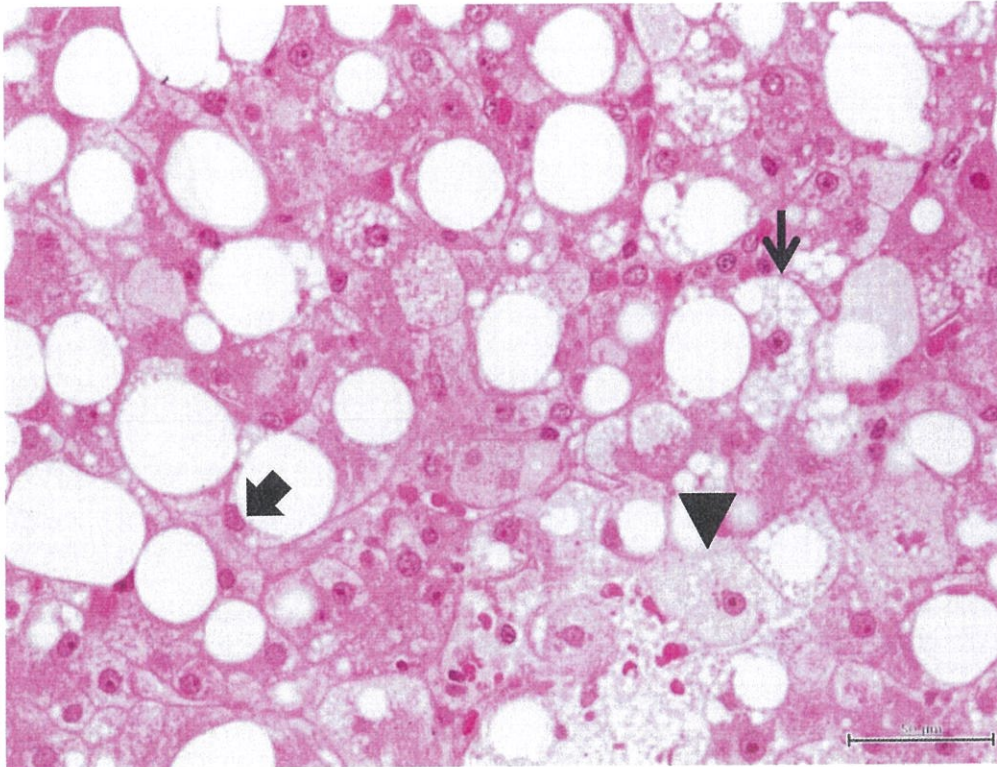
⑩ アルコール性肝障害（疑）。

禁酒後の変化を十分に追跡できない症例では、肝の組織学的所見より診断するが、アルコール性肝障害に典型的な所見の得られない場合も少なくない。そのような例では、「アルコール性」ないしは「アルコール+ウイルス性」を強く疑わせる病歴や所見があれば、その疑いとする。

補遺Ⅱ

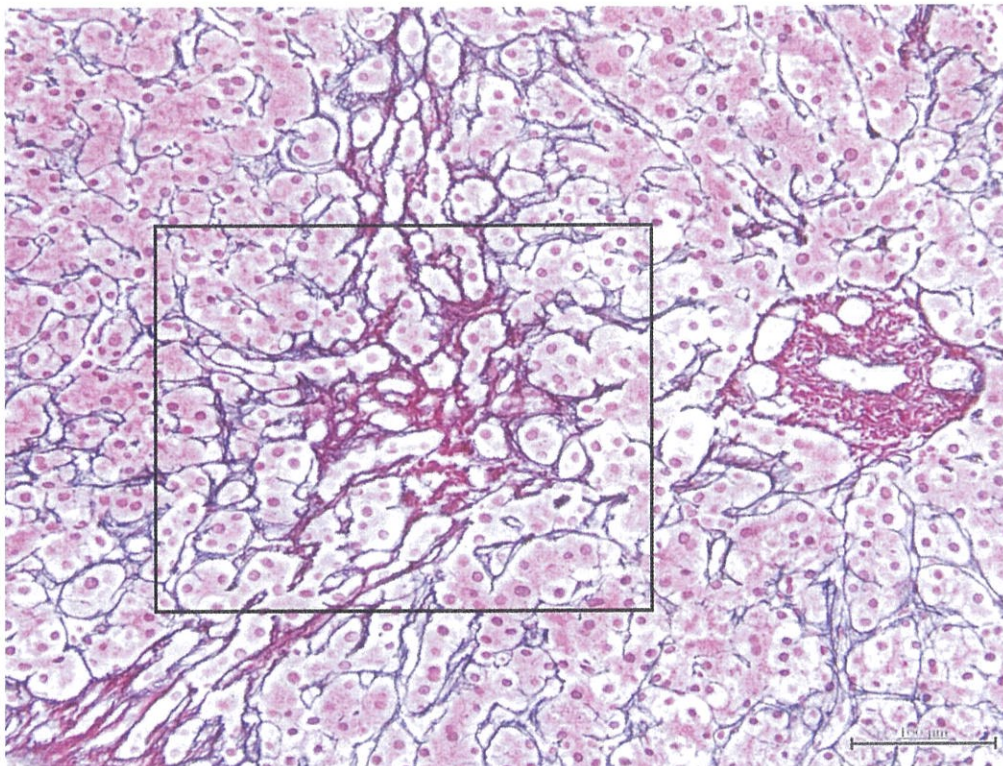
アルコール性肝障害組織診断のための病理アトラス

図1 アルコール性脂肪肝 (Alcoholic fatty liver)

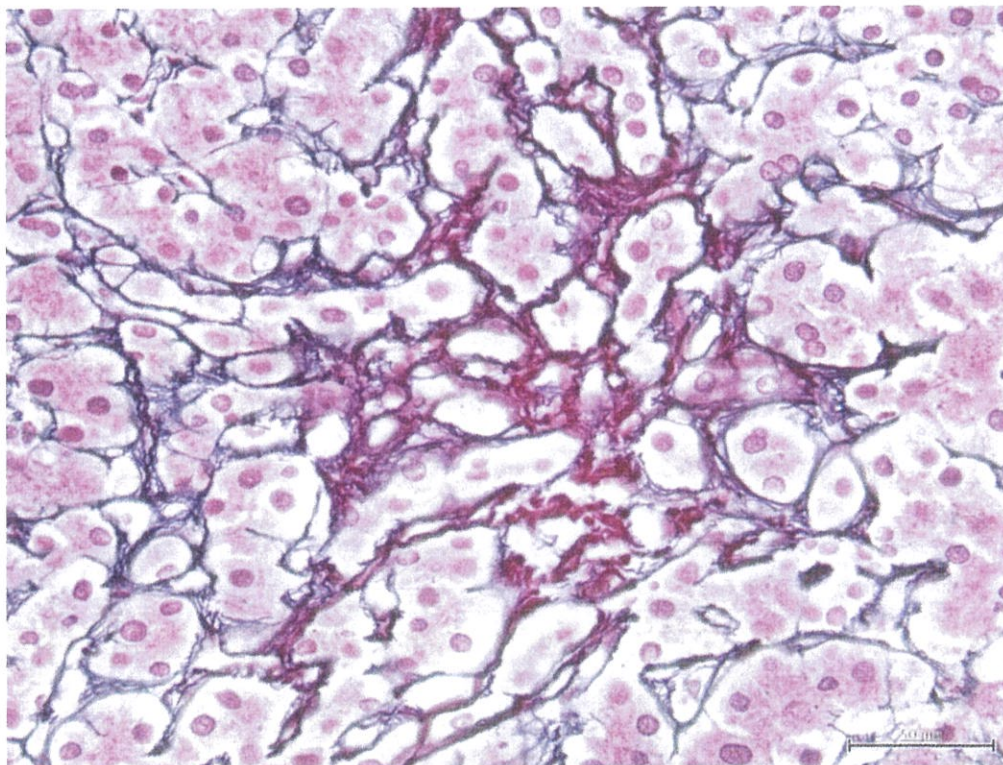


大部分の肝細胞に大滴脂肪化が認められる。核は脂肪滴に押されて偏在している（太い矢印）。泡沫脂肪化細胞 (foamy fatty change) (矢印) では微小滴脂肪化が胞体全体に存在し核は中央に位置する。水腫様腫大細胞 (hydropic swelling cell) (矢頭) では胞体が腫大しているが、明らかな脂肪滴はみられない。

図2 アルコール性肝線維症 (Alcoholic hepatic fibrosis)

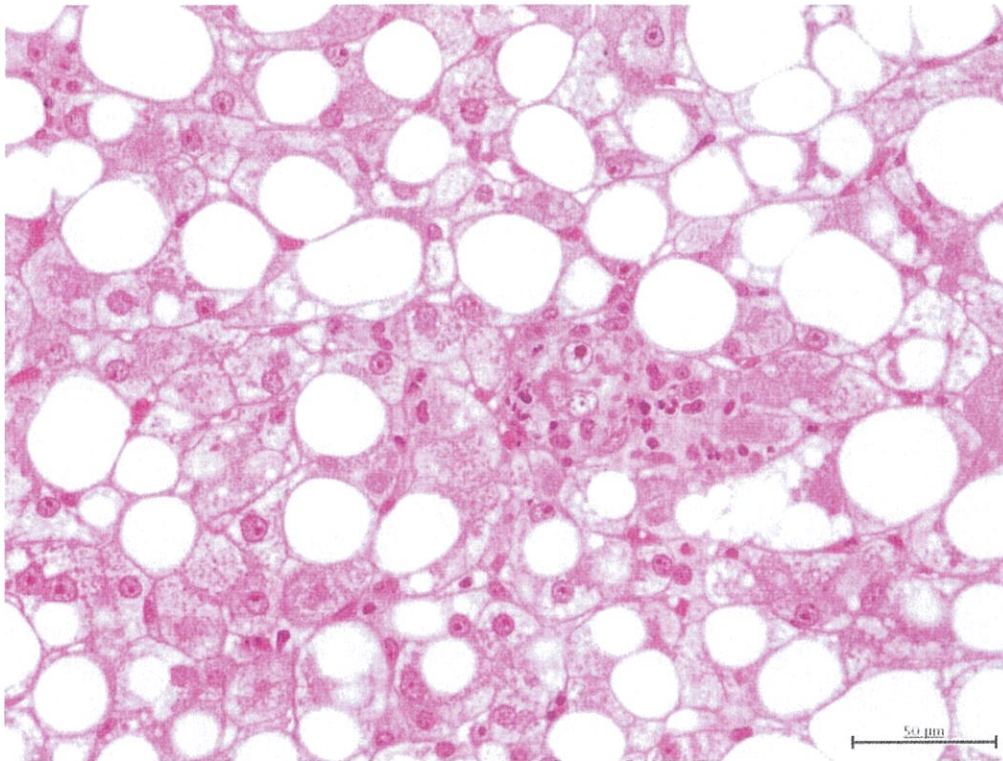


鍍銀染色で小葉中心帯の肝細胞周囲に膠原線維の沈着が認められる。肝細胞には変化は見られず、線維は網の目状に見える。



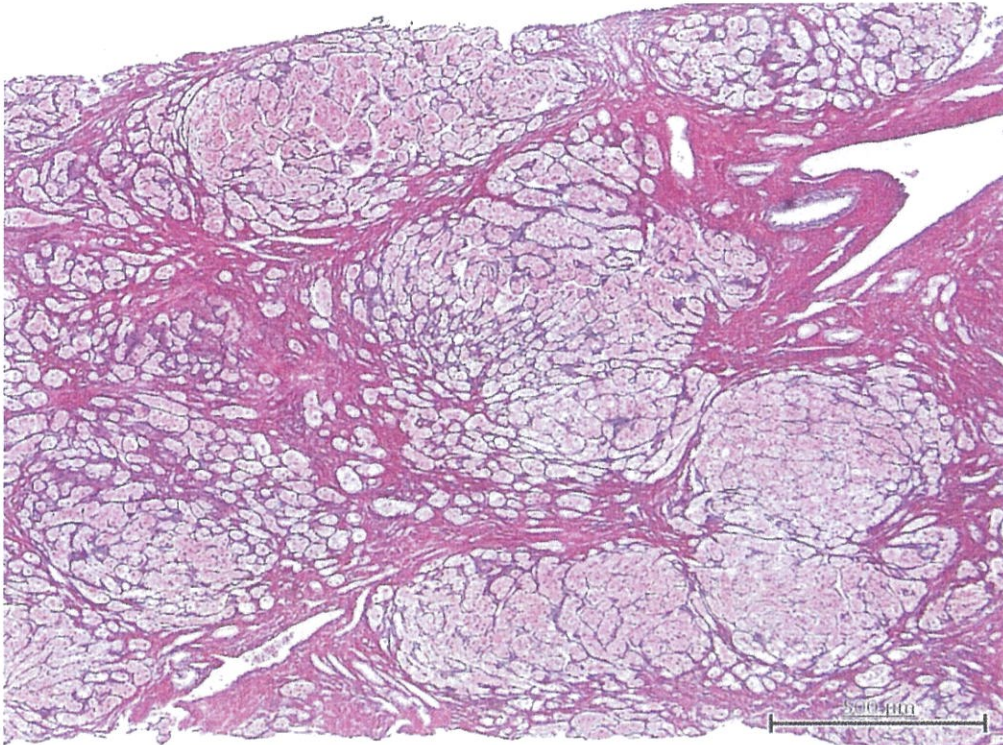
拡大図では肝細胞周囲にI型膠原線維（赤茶色）が密に認められる。

図3 アルコール性肝炎 (Alcoholic hepatitis)



肝細胞の胞体内に硝子体がありその細胞の周囲に多核好中球を含む炎症細胞浸潤が認められる。

図4 アルコール性肝硬変 (Alcoholic liver cirrhosis)



再生結節が肝細胞周囲線維化を圧迫して小偽小葉を形成しつつある。

補遺Ⅲ 略語表

JASBRA	Japanese Society for Biomedical Research on Alcohol	アルコール医学生物学研究会	1, 3, 8
AL	Alcohol	アルコール	3
ALDH2	Aldehyde dehydrogenase 2	アセトアルデヒド脱水素酵素2	3, 7, 11
AST	Aspartate transaminase	アスパラギン酸アミノ基転移酵素	3
ALT	Alanine transaminase	アラニンアミノ基転移酵素	3
γ -GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスペプチターゼ	3, 11
JAS	Japan Alcoholic Hepatitis Score	アルコール性肝炎重症度	4
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ	5
WBC	White blood cell	白血球	5
Cr	Creatinine	クレアチニン	5
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間	5
INR	international normalized ratio	国際標準比	5
Bil.	Bilirubin	ビリルビン	5
GI bleeding	Gastrointestinal bleeding	消化管出血	5
DIC	Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固症候群	5
yo	years old	歳	5
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス	6, 11
HBV	Hepatitis B virus	B型肝炎ウイルス	6, 12
GOT	Glutamic oxaloacetic transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ	11
GPT	Glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸転移酵素	11
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影	11
GDH	Glutamate dehydrogenase	グルタミン酸脱水素酵素	11
OCT	Ornithine carbamyl transferase	オルニチンカルバモイル基転移酵素	11