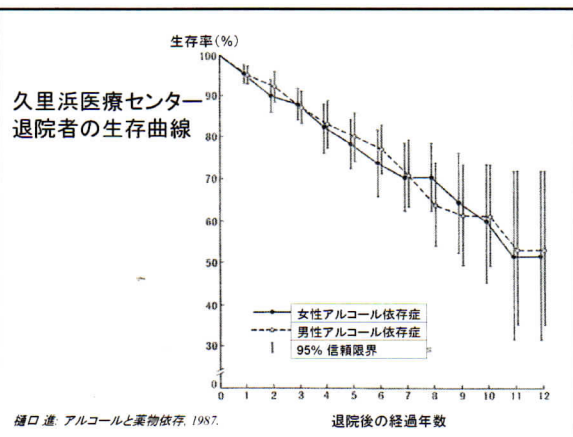


アルコール依存症内科学 (臓器障害、遺伝子、がんなど)

国立病院機構久里浜医療センター
横山 顕

アルコール依存患者の予後 (大酒家突然死症候群)



アルコール依存症患者の 退院後の飲酒と4. 4年予後

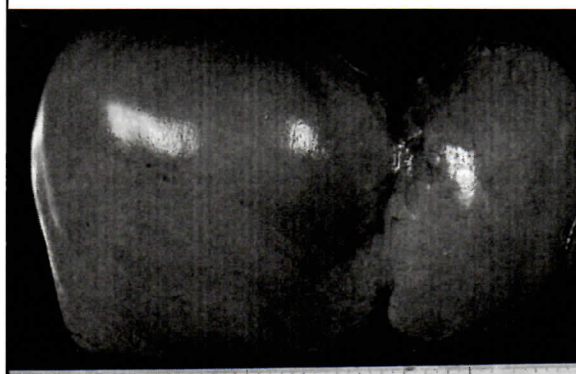
	生存 387例	死亡 85例
断酒	41%	12%
時々飲酒するが量は少なくなる	11%	4%
毎日飲酒するが量は少なくなる	20%	11%
問題飲酒	25%	70%
不明	4%	4%

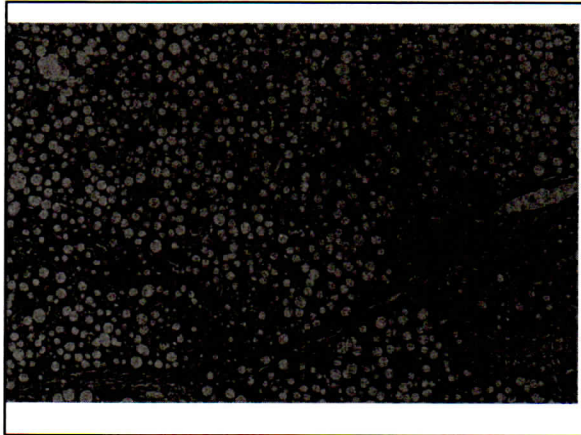
Yokoyama et al. Alcohol Alcohol 1994;29:181-6

アルコール依存症472人の 退院5年後の死因と死亡状況

病名	人数	自宅で死亡	急死
原因がはっきりしない	34	27	29
肝不全	17	3	1
癌	10	0	0
脳卒中	8	1	4
消化管出血	7	0	2
呼吸不全	7	2	1
他	16	3	2
全体	99人	36人	38人
死亡時平均年齢	51歳		

急病死したアルコール依存症患者的肝臓





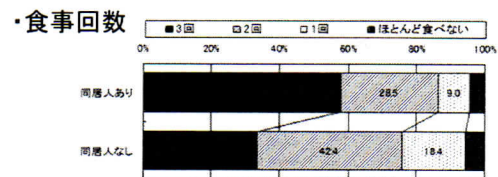
大酒家突然死症候群

- 食べない多量飲酒が原因。
- 高度の脂肪肝を伴い急死する。
- 意識障害、ショック、脱水、低体温
- アルコール性低血糖
- 代謝性アシドーシス
特にアルコール性ケトアシドーシス
- 高アンモニア血症

大酒家突然死症候群の予防

- 飲み始めてしまっても、3食食べよう。
- 牛乳、バナナ、ゼリーなど離脱状態でも食べれるものを検討しておこう。
- 食べれなくなったら急死する可能性があると考えてすぐ医療機関を受診しよう。家族と前もって相談しておこう。

アルコール依存症患者の 食事回数と同居家族の有無



細川裕子ほか 日本アルコール薬物医学会雑誌 45: 25-37, 2010

食べない飲酒からくる病気

ビタミンB1不足

記憶力障害、ウエルニッケ・コルサコフ脳症。

カリウム不足

だるい。飲む以外何もしない。寝たきり。衰弱。

葉酸、鉄不足

貧血。

免疫力の低下から、がんや感染症を発症。

アルコール依存症患者のがん

WHO, IARCの見解

- アルコール飲料が原因となるがん
口腔がん・咽頭がん・喉頭がん・食道がん・
肝臓がん
大腸がん・女性の乳がん
- アルコール飲料, 飲料中のエタノール, 飲酒関
連のアセトアルデヒドにはヒトへの発癌性の
十分な証拠がある

久里浜アルコール症センターの 内視鏡検査でのがんの診断頻度

40歳以上の男性の場合

口腔・咽頭がん	1%
食道がん	4%
胃がん	1.5%
大腸がん	便潜血陽性では10%, 陰性では2%

80%のがんは内視鏡で切除できる早期がん
女性や30歳台の男性ではこれほど多くはない。

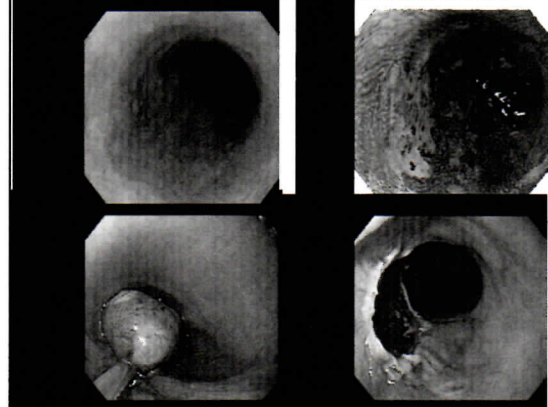
舌のがん 口蓋垂のがん 中咽頭のがん



外喉頭のがん 声帯のがん 下咽頭のがん



早期の食道がん 鏡による粘膜切除術



がん発生のリスク要因

リスク評価	要因	部位
上げる可能性が大きい	たばこ	口腔、咽頭、喉頭、食道、胃、肺、肝臓、膀胱、腎臓、膵臓、子宮頸部、骨髄性白血病
	他人のたばこの煙	肺
	肥満	食道（腺がん）、大腸、乳房（乳腺癌）、子宮体部、腎臓
	アルコール	口腔、咽頭、喉頭、食道、肝臓、乳房、大腸
	アフラトキシン（カビ毒の一種）	肝臓
	塩漬魚（中国産）	鼻咽部
	保存肉	大腸
	塩漬食品・塩分	胃
	熱い飲食物	口腔、咽頭、食道
下げる可能性が大きい	果物・野菜	口腔、食道、胃、大腸
	運動	乳房
確実に下げる	運動	大腸

○ ○ アルコール依存症に特に多いがん

2003年 IARC, WHO

がんをどのように予防するか。

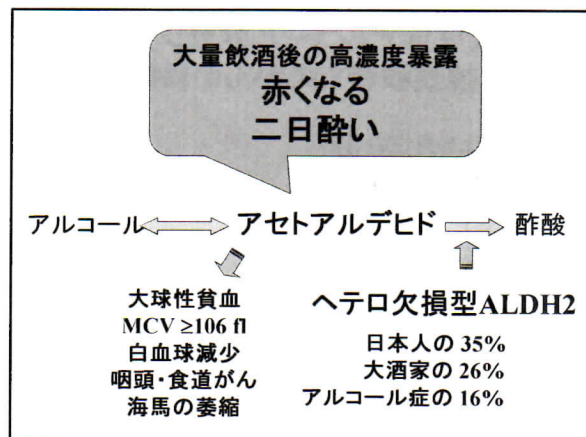
年1回の食道ヨード染色とどの観察を含めた内視鏡検査。機会があれば大腸検査。

断酒＋禁煙

野菜や果物を毎日食べる。

運動する。

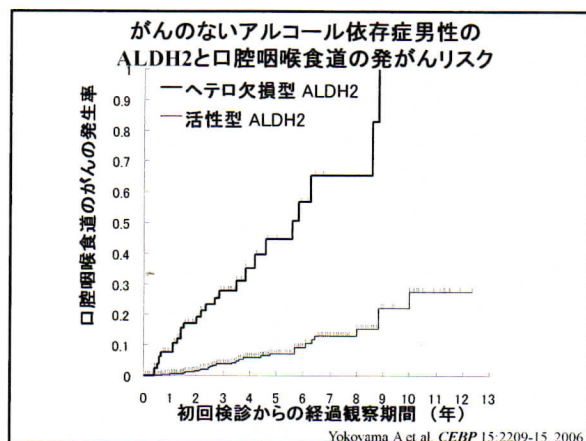
肝硬変があれば年3回の超音波エコー検査と年1回のCT検査。



アルコール依存症男性の発がんリスクとALDH2遺伝子型

	人数	ALDH2 ヘテロ欠損型	オッズ比
がんなし	526	10%	1
口腔咽喉がん	33	61%	19倍
食道がん	112	55%	14倍

Yokoyama A et al. *Carcinogenesis* 22: 433-9, 2001



簡易フラッシング質問紙法

(A) 現在、ビールコップ1杯程度の少量の飲酒で、すぐ顔が赤くなる体質がありますか？

(B) 飲酒を始めた頃の1-2年間は、ビールコップ1杯程度の少量の飲酒で、すぐ顔が赤くなる体質がありましたか？

はい、いいえ、わからない

現在のフラッシャー: (A) = はい、
過去のフラッシャー (A) ≠ はい, (B) = はい、
非フラッシャー: その他

ALDH2欠損型
ALDH2活性型

一般の40-79歳の男女とも90%の精度で判定できる

Yokoyama T et al. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 12:1227-33, 2003

ALDH2欠損者の判定の正確さ

	欠損型の 的中率	活性型の 的中率
簡易フラッシング質問紙法		
(40歳以上男性: 610例)	90%	88%
(40歳以上女性: 381例)	88%	92%
(40歳以上のア症男性: 1550例)	67%	89%
エタノールパッチテスト		
(平均年齢38歳: 237例)	92%	94%
(50歳以上男性: 239例)	72%	71%
ア症では参考にもならない		

もうひとつのアルコール依存症の強力な遺伝背景

翌日も酒が残る低活性型ADH1B

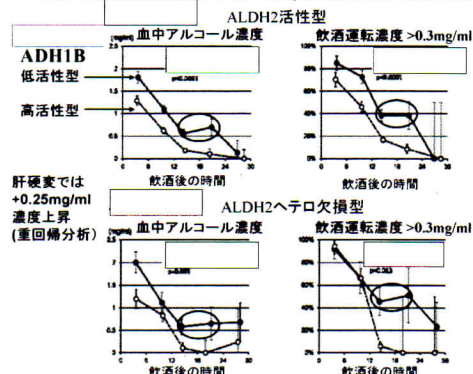
アルコール $\longleftrightarrow$ アセトアルデヒド $\longrightarrow$ 酢酸

遅い代謝の ADH1B (アルコール脱水素酵素1B)

- ・代謝が遅く、たくさん飲んだ翌日酒臭い。
- ・ALDH2欠損型でも赤くなりにくい。
- ・アルコール依存症になりやすい。

日本人 7%
アルコール依存症 31%

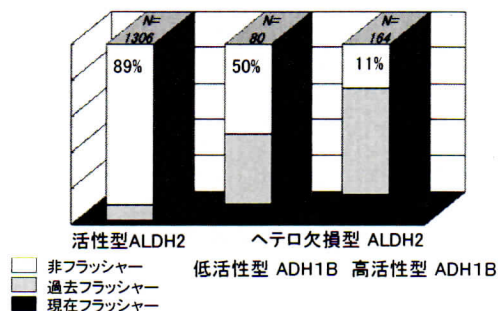
アルコール依存症男性804例の初診時の血中アルコール濃度とADH1B/ALDH2遺伝子型 Yokoyama A et al. Alcohol Alcohol 49: 31-7, 2014.



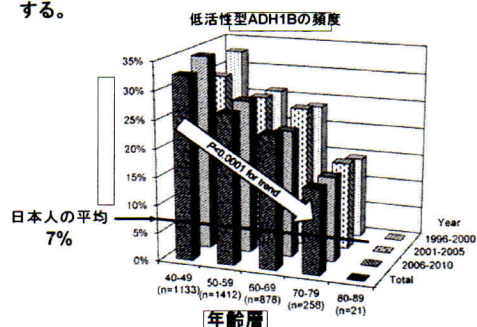
遅いADH1BはALDH2ヘテロ欠損者のフラッシング反応を抑制する

ADH1B 遺伝子型	アセトアルデヒド 初期産生	フラッシング反応
速い代謝 *2	急峻	強い
遅い代謝 *1/*1	ゆっくり	弱い・なし

フラッシング反応とALDH2/ADH1B遺伝子型(アルコール依存症1550例)



低活性型ADH1B*1/*1では、より若年でアルコール依存症を発症する。



Yokoyama A. et al., Alcohol Alcohol 48:146-152, 2013

ALDH2/ADH1B遺伝子型が決める男性がアルコール依存症になる確率

遺伝子型	成人男性 1000人中	アルコール 依存症25人	依存症の 確率
ALDH2 活性型			
+ADH1B 遅い代謝	41人	5.6人	13.7%
速い代謝	539人	15.9人	2.9%
ALDH2 ヘテロ欠損型			
+ADH1B 遅い代謝	25人	1.1人	4.4%
速い代謝	325人	2.5人	0.8%
ALDH2 ホモ欠損型			
	70人	0人	0%

アルコール依存症男性100万人として既報の遺伝子頻度より概算

〇〇さんのアルコールとアルデヒド分解酵素の強さは△型です。

アルコールは以下の経路で分解されます。

アルコール → アセトアルデヒド → 酢酸

アルコール分解酵素 アルデヒド分解酵素
ADH1B ALDH2

アルコール分解酵素 ADH1B	アルデヒド分解酵素 ALDH2	説明
弱い *1/*1	強い *1/*1	A型：適度は一般のひとで4%、アルコール依存症では27% 飲酒で赤くなる不快な反応がなく、たくさん飲むと酒が抜けずに 翌朝も酒臭い。アルコール依存症に非常になりやすい体質。
強い *2	強い *1/*1	B型：適度は一般のひとで54%、アルコール依存症では60% 飲酒で赤くなる不快な反応が弱く、アルコールを非効率的に速く分解するので、肝臓の負担が大きく肝臓を壊したり、やせ型になりやすい。
弱い *1/*1	弱い *1/*2	C型：適度は一般のひとで3%、アルコール依存症では4% 飲酒で赤くなる不快な反応がやや弱く、飲めるタイプと勘違いして飲んでいるひとが多い。アセトアルデヒドの分解が遅くアセトアルデヒドがたまって大球性貧血が起こりやすく、食道がんの危険が 非常に高い。毎年食道がん検診を受けましょう。
強い *2	弱い *1/*2	D型：適度は一般のひとで33%、アルコール依存症では9% 飲酒で赤くなりもともとは酒に弱い。飲えてアルコール依存症になったひとが多い。大球性貧血が特に起こりやすく、食道がんの危険が高い。毎年食道がん検診を受けましょう。

抗酒剤の副作用

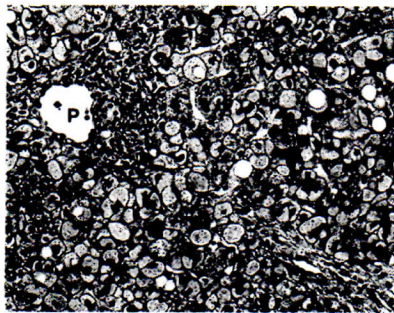


図1

多くの肝細胞にシアナマイド封入体が出現し、核が辺縁に押しやられて印像様に見える。好酸体、大動脈、門脈域 (P) の炎症細胞浸潤が見られる。
〔文献4より〕

抗酒剤の問題点

シアナマイド

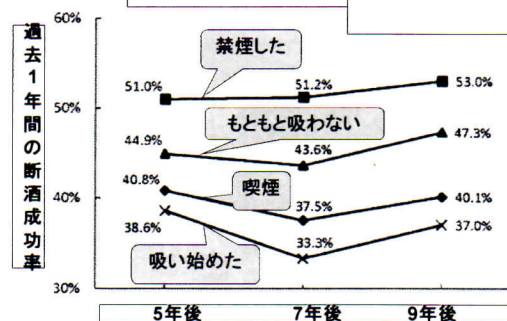
- 肝細胞封入体が発生し、多くは慢性肝炎様の組織像となり、ASTの正常化が遅れる。
- 封入体の発生した肝臓はエコー検査で脂肪肝と類似。
- 再飲酒時により強い炎症を伴う肝障害。
- 強いフラッシング反応。
- 薬疹、白血球増多。

ノックピン

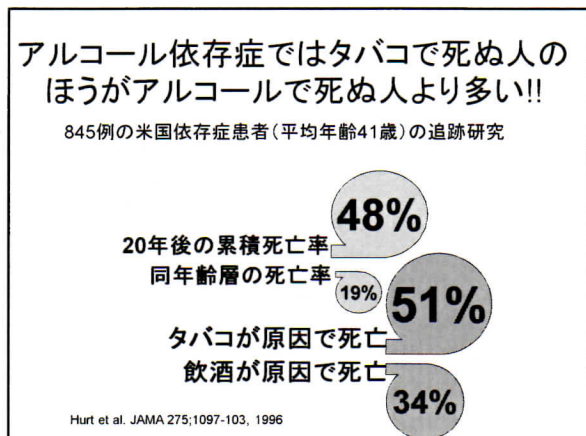
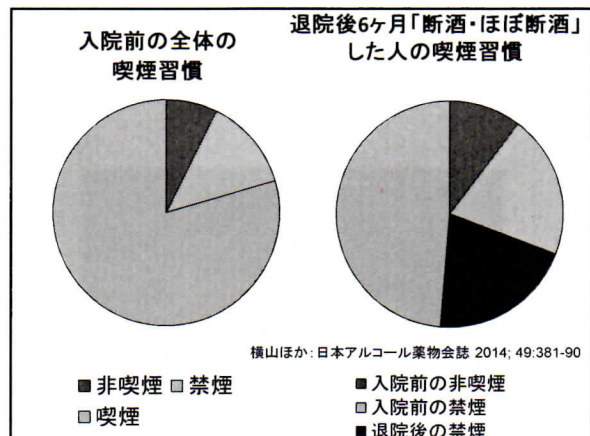
- 薬剤性肝炎は多くないが稀に劇症肝炎。
- 肝臓の悪いと効かない。
- 額にぼつぼつした丘疹。

ニコチン依存症の問題

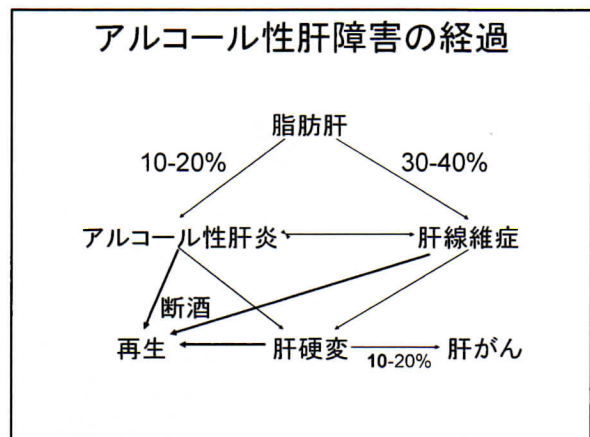
断酒・禁煙プログラム後の喫煙状況と断酒成功率



Tsoh et al. Drug and Alcohol Dependence 114 (2011) 110-8



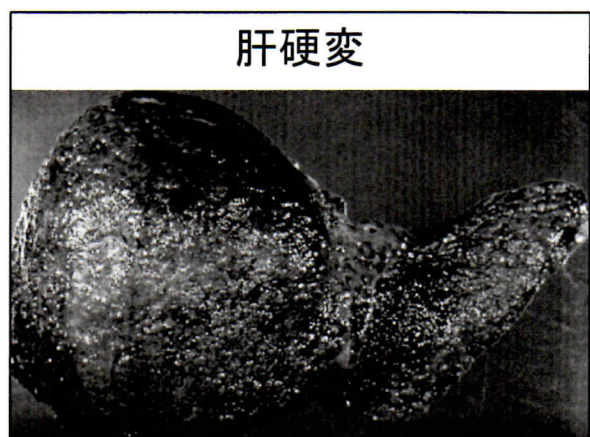
肝障害



アルコール性肝炎の症状

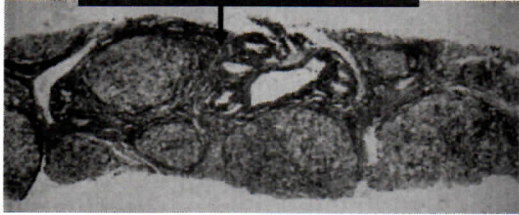
- ・黄疸
- ・発熱
- ・腹水
- ・肝圧痛

重症では肝硬変と鑑別が困難例もある。ステロイドを使うかどうか。



肝硬変の肝生検所見

コラーゲン線維が増え血液の循環が悪くなる

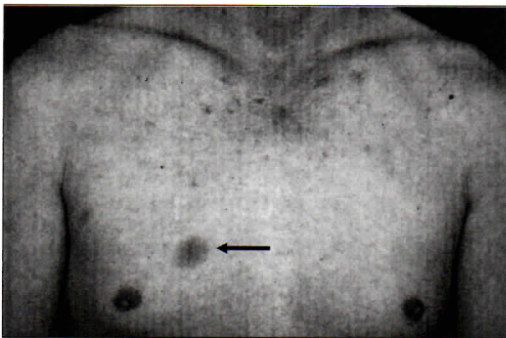


IV型コラーゲンなどの線維化マーカーの血液データはかなり有用。

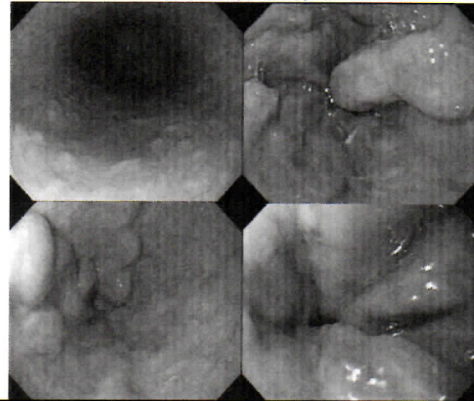
手掌紅斑



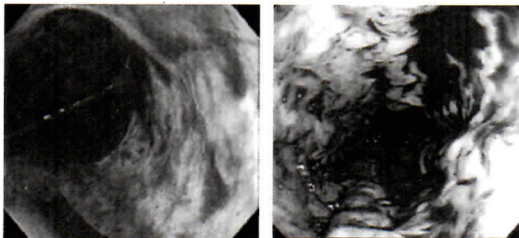
クモ状血管腫と女性化乳房



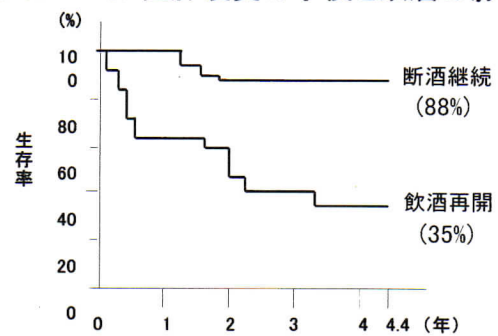
食道静脈瘤

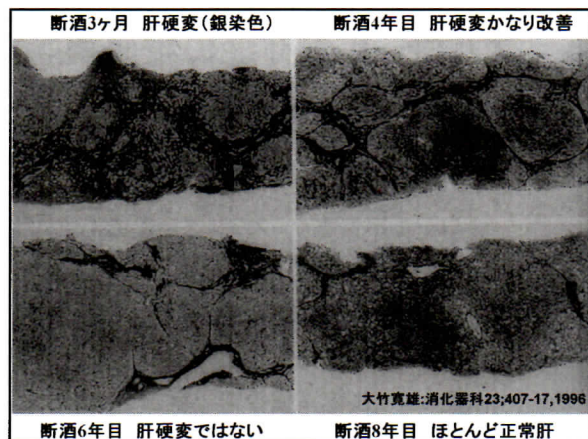


食道静脈瘤の破裂

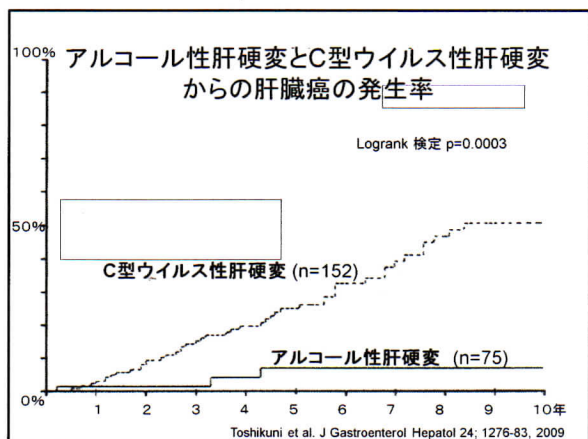
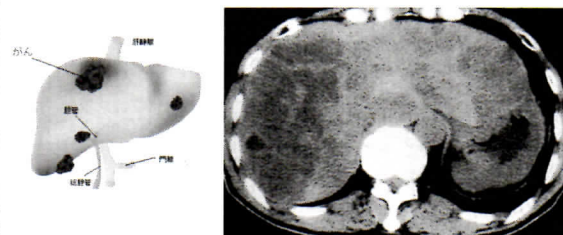


アルコール性肝硬変の予後と飲酒の影響





アルコール性肝硬変から
最初の10年で10%の確率で肝臓がん

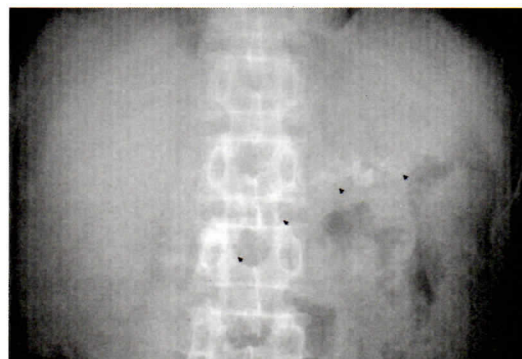


アルコール性膵疾患

- 急性膵炎
- 慢性膵炎
- 糖尿病



慢性石灰化膵炎



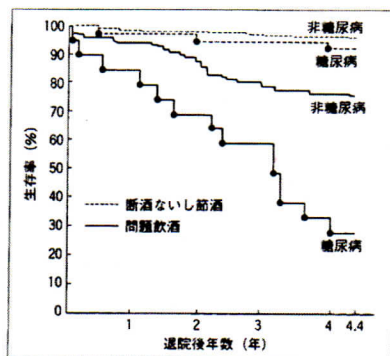


図1 肝硬変を伴わないアルコール依存症患者の退院後の飲酒状況と予後 Yokoyama et al., Alcohol Alcohol, 1994

アルコール依存症の糖尿病

- 飲酒でコントロール不良。
- 断酒後の食欲亢進。
- 飲酒により神経障害の進行がはやい。
- 死体で発見されるひが多く、特にコントロール不良でインスリン治療歴のあるひ。飲酒5生率30%以下。
- 飲酒していると低血糖症状はでない。
- 肝性糖尿病では断酒継続で劇的な改善も多い。

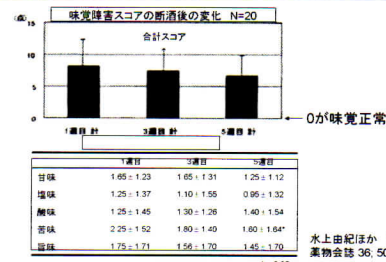
アルコール依存症の糖尿病患者への教育プログラムが必要。

アルコール依存症患者の味覚・食欲の問題

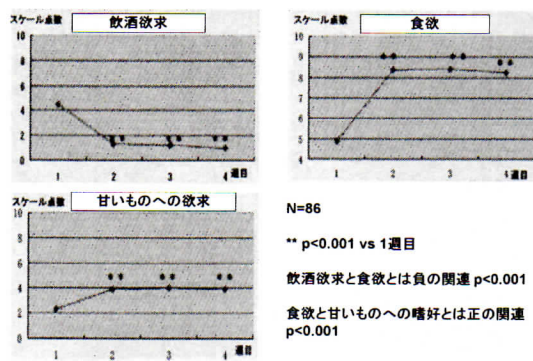
アルコール依存症患者には本人の自覚がない高度の味覚障害がある

味覚閾値判定試験

味覚障害スコア	甘味 (砂糖)	塩味 (食塩)	酸味 (食酢)	苦味 (砂糖水)	臭味 (食酢)
1	0.4%	0.1%	0.005%	0.0003%	0.02%
2	0.6%	0.15%	0.007%	0.0005%	0.07%
3	0.8%	0.2%	0.01%	0.0007%	0.1%
4	1.0%	0.3%	0.02%	0.001%	0.15%



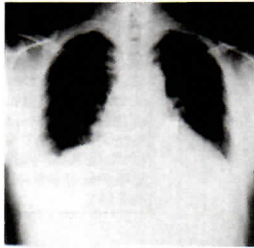
アルコール依存症男性の入院後の飲酒欲求、食欲、甘いものへの欲求の変化



アルコール性脳循環器系疾患

- 高血圧
- 多発性脳梗塞、脳出血
- 不整脈 (PVC, 可逆性の心房細動)
- アルコール性心筋症 (稀)

アルコール性心筋症

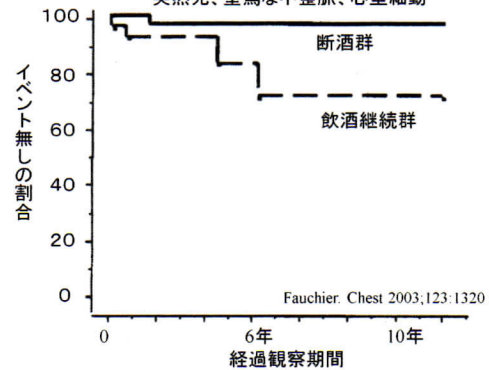


入院時



4週後

アルコール性心筋症患者の断酒の有無と
突然死、重篤な不整脈、心室細動



血球異常から疑う病態

大球性貧血	葉酸不足 アセトアルデヒド 肝硬変
鉄欠乏性貧血	痔、消化管出血/がん
血小板減少症	アルコール性肝炎 肝硬変 断酒2週でリバウンド
白血球増加	炎症反応をチェック アルコール性肝炎 シアナマイド服用
顆粒球減少	肝硬変 アセトアルデヒド

アルコール性骨・関節・筋疾患

- 骨粗しょう症
- 骨折 (肋骨骨折、胸椎圧迫骨折が多い)
- 痛風
- 筋炎、脱力 (低カリウム性が多い)
- 大腿骨頭壊死

大腿骨頭壊死



よくあるアルコール性脳・神経障害

- 脳萎縮
- 慢性硬膜下血腫
- 末梢神経障害 (両足先のしびれ、上肢は稀)
- 記憶力の低下、バランス障害
- ウェルニッケ・コルサコフ症候群
- 橋中心髄鞘崩壊 (CPM)

