

# 第20回アルコール健康障害対策関係者会議

資料1

2019年12月19日(木)

## アルコール性肝障害の現状

- 一般臨床医に求められるアルコール依存症の治療 -

湘南慶育病院 副院長

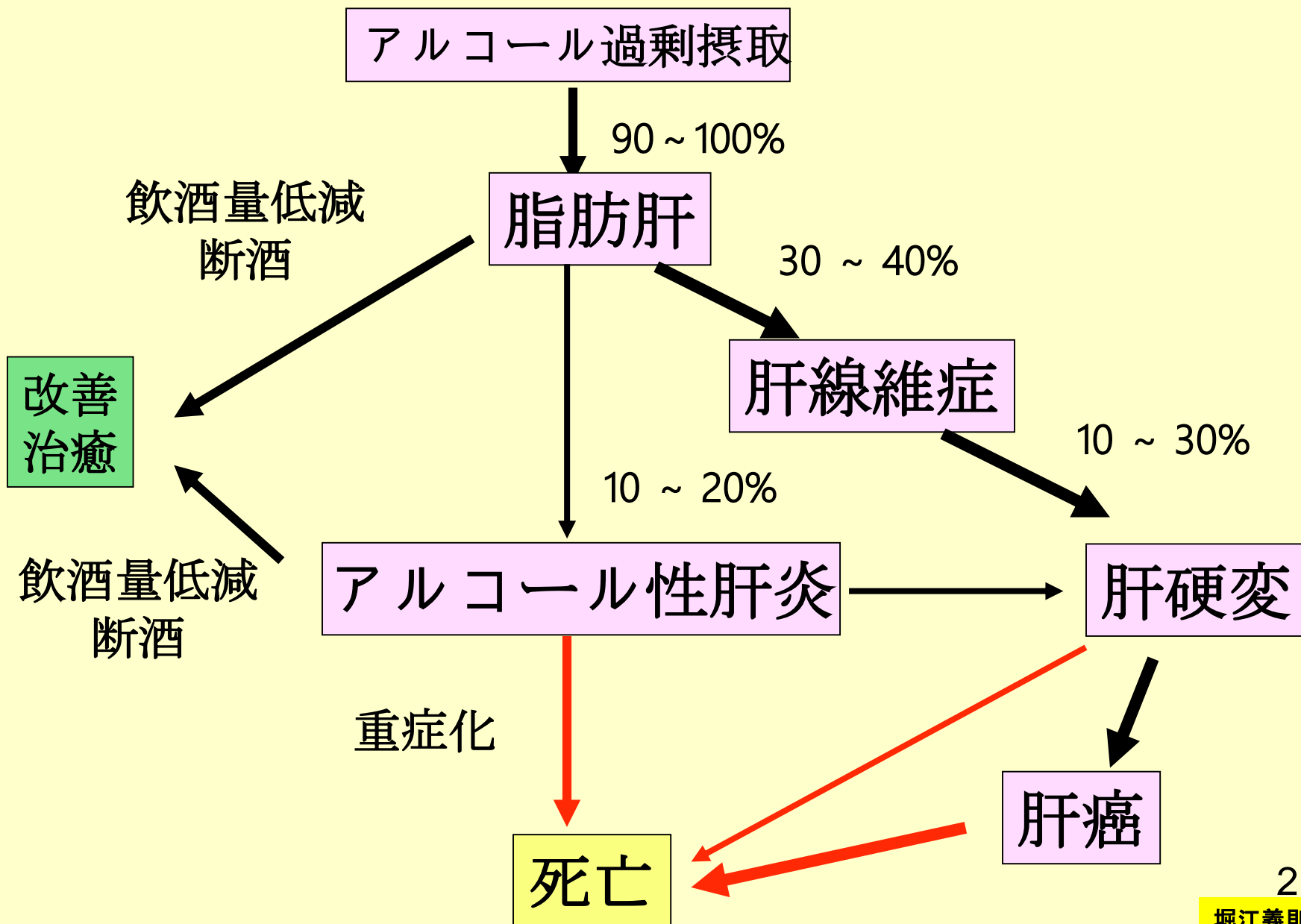
慶應義塾大学 特任教授

アルコール健康障害対策関係者会議委員(厚生労働省)

神奈川県アルコール健康障害対策推進協議会委員

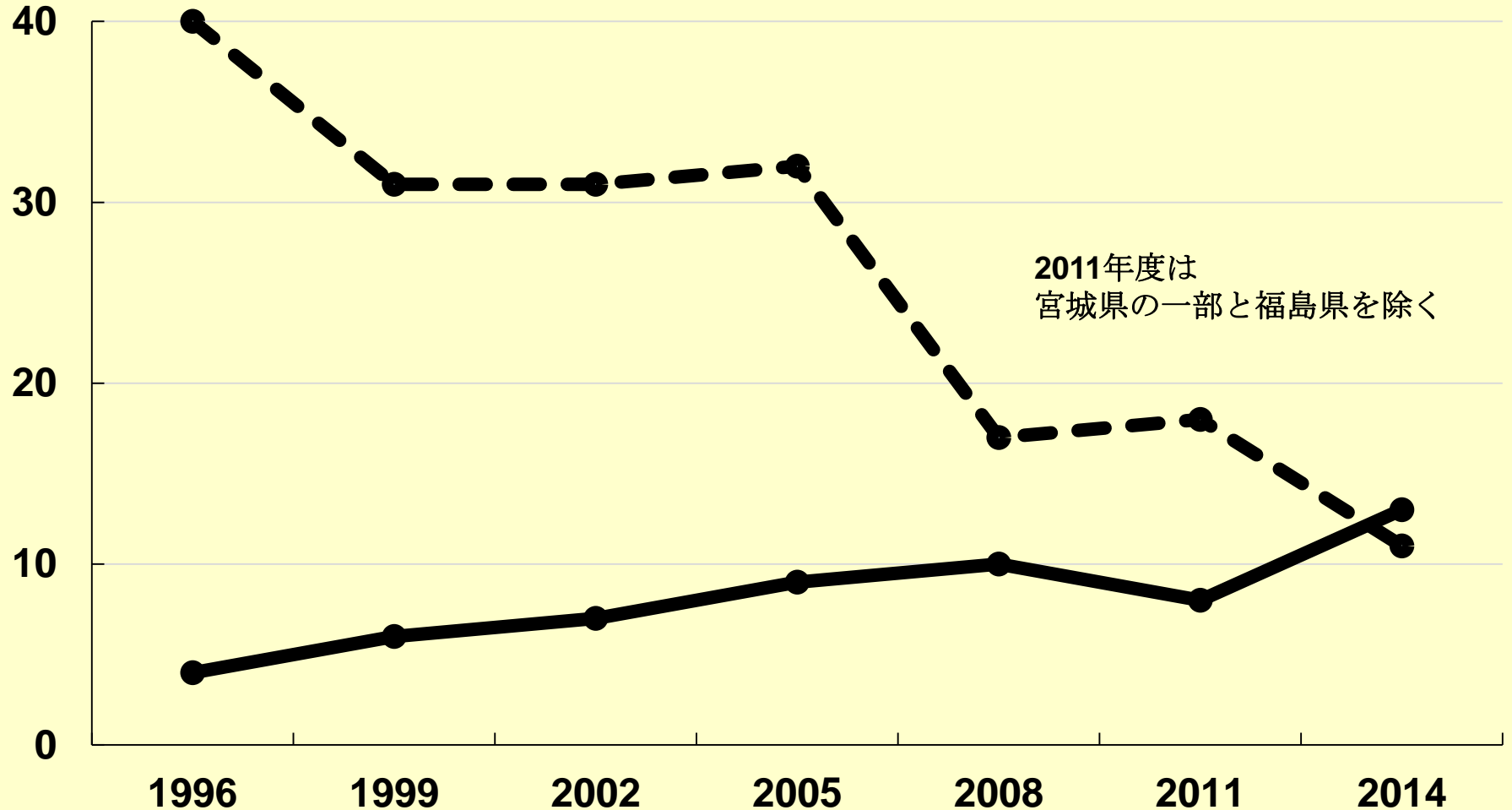
堀江 義則

# アルコール性肝疾患の経過



# アルコール性肝炎患者数と肝硬変患者数の推移

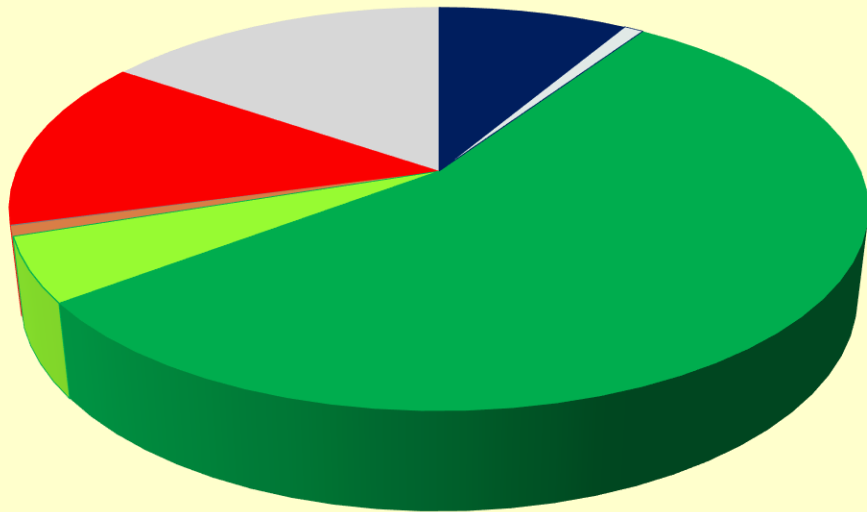
(千人)



2011年度は  
宮城県の一部と福島県を除く

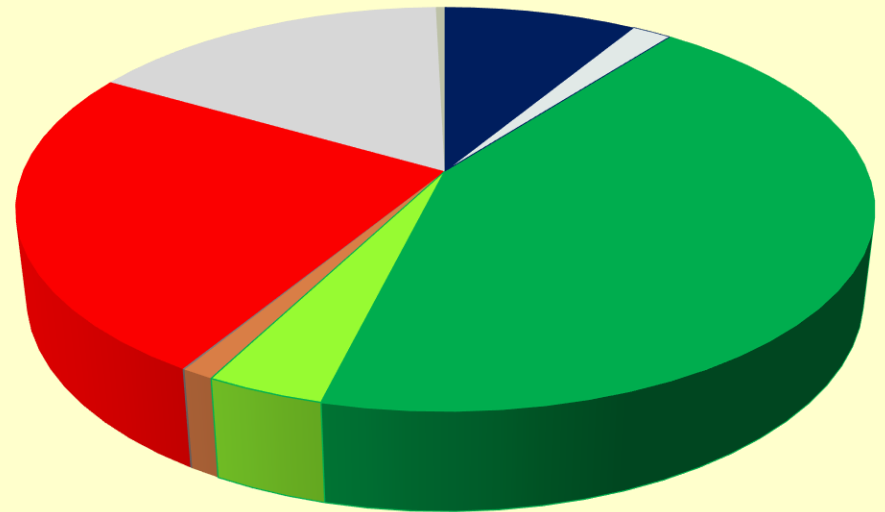
●●アルコール性肝炎    ●●アルコール性肝硬変

# 肝硬変の成因



**2007-08**  
**(n=16224)**

AL	13.7%
<u>Viral+AL</u>	<u>6.2%</u>
AL Total	19.9%

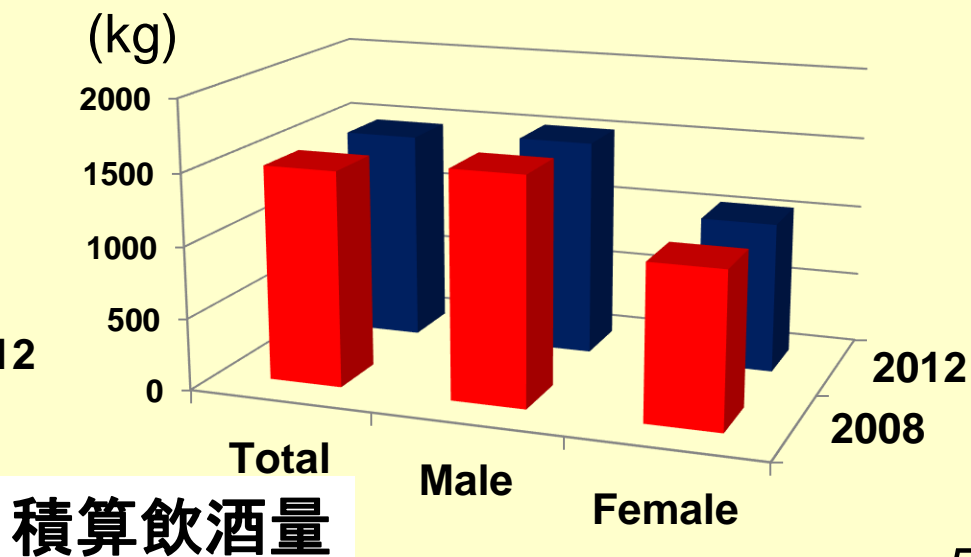
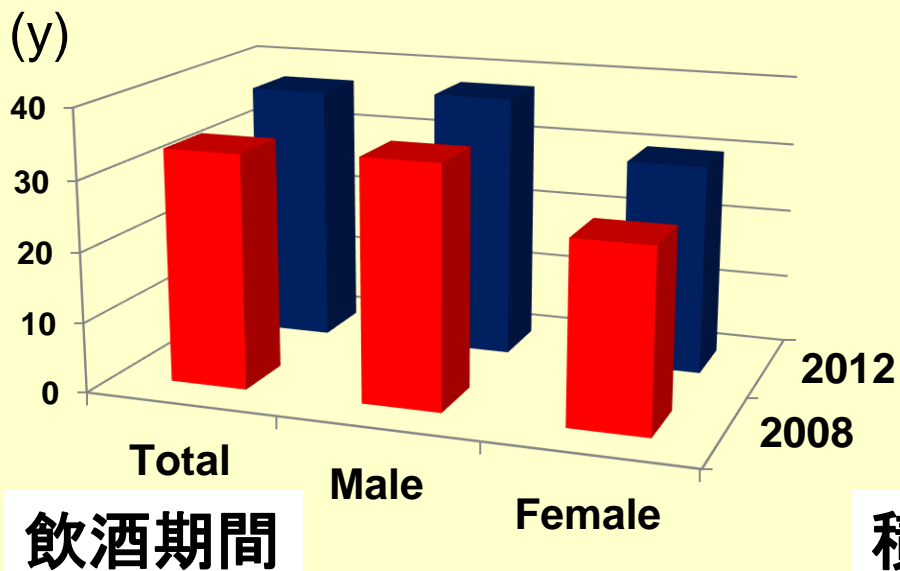
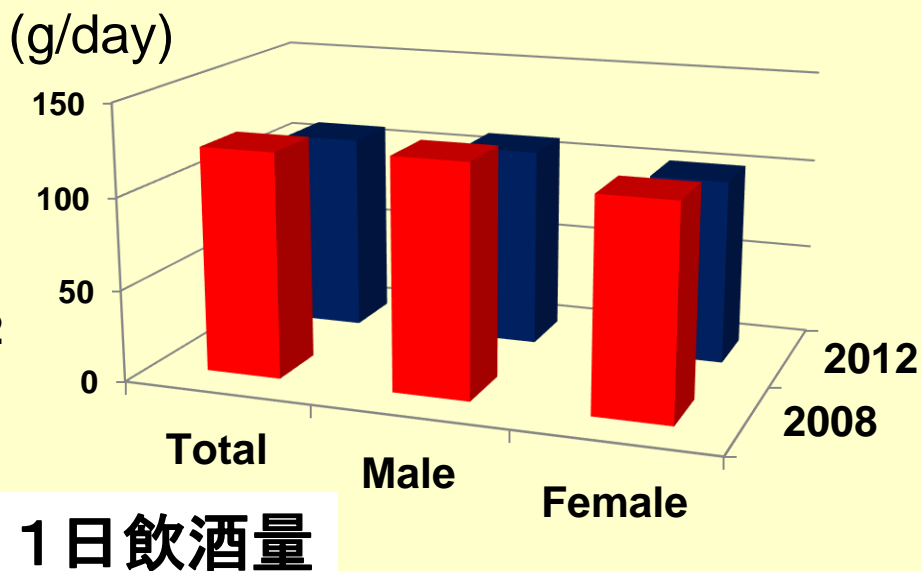
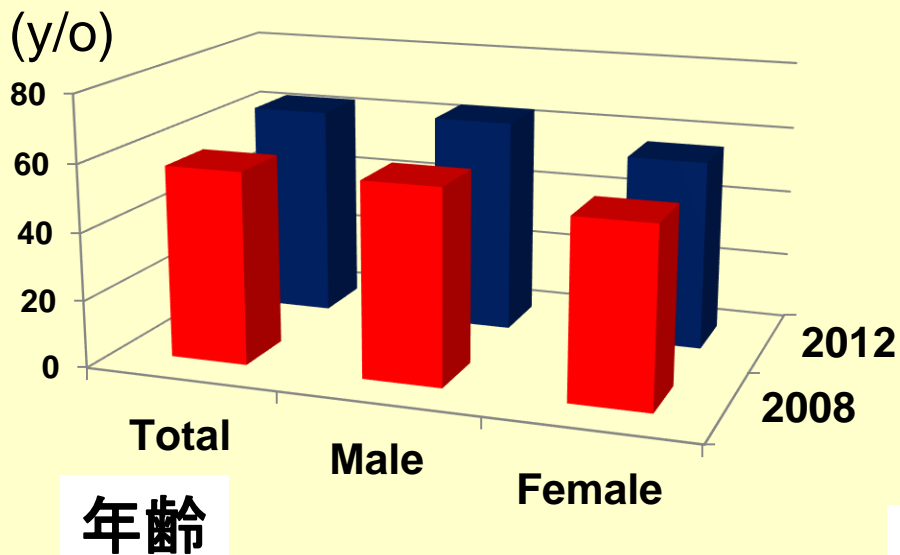


**2012**  
**(n=9326)**

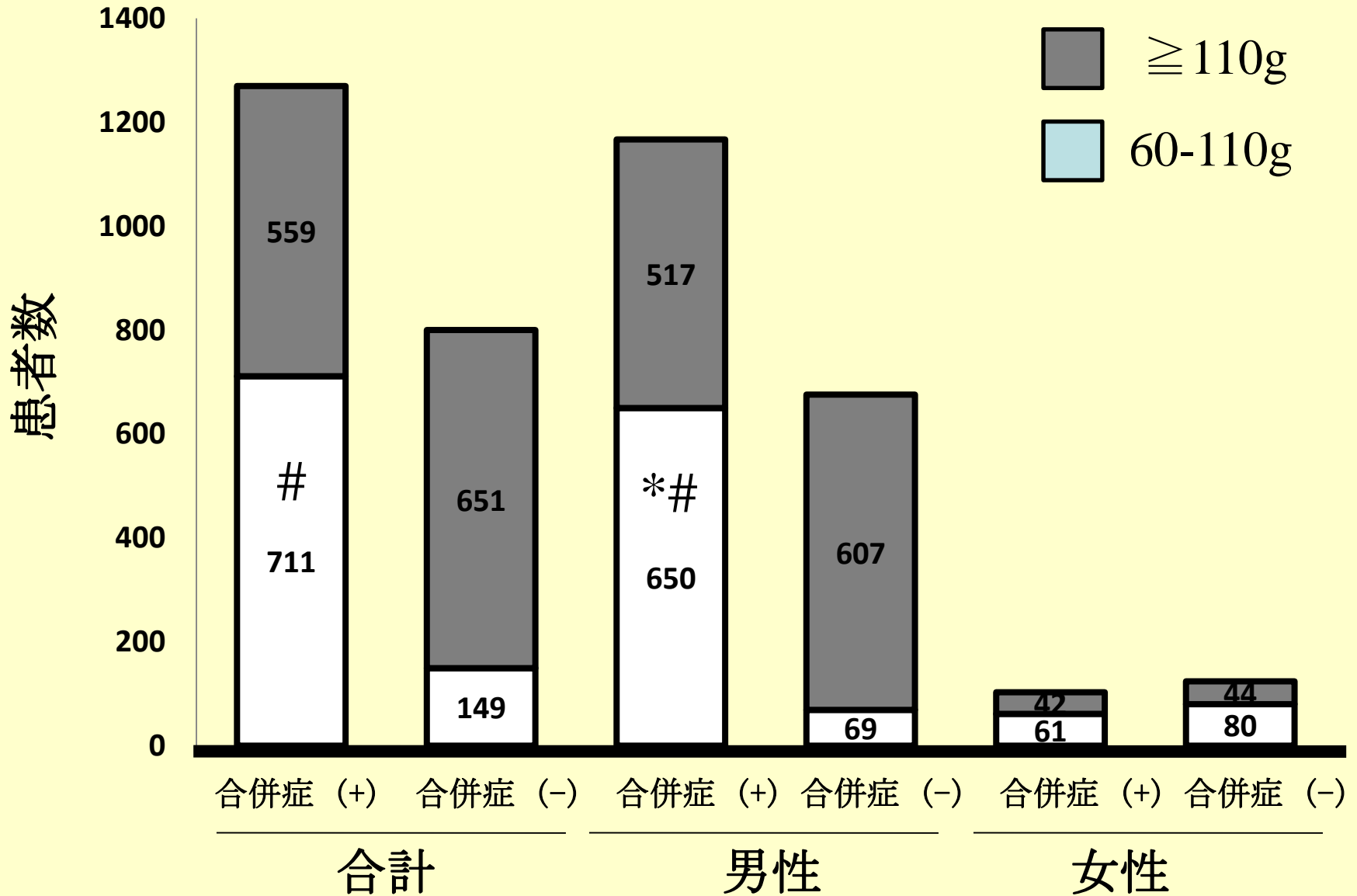
AL	24.6%
<u>Viral+AL</u>	<u>6.0%</u>
AL Total	30.6%

■ HBV  
 ■ HBV+AL  
 ■ HCV  
 ■ HCV+AL  
 ■ HBV+HCV  
 ■ AL  
 ■ Other

# アルコール性肝硬変の年齢、飲酒歴の推移

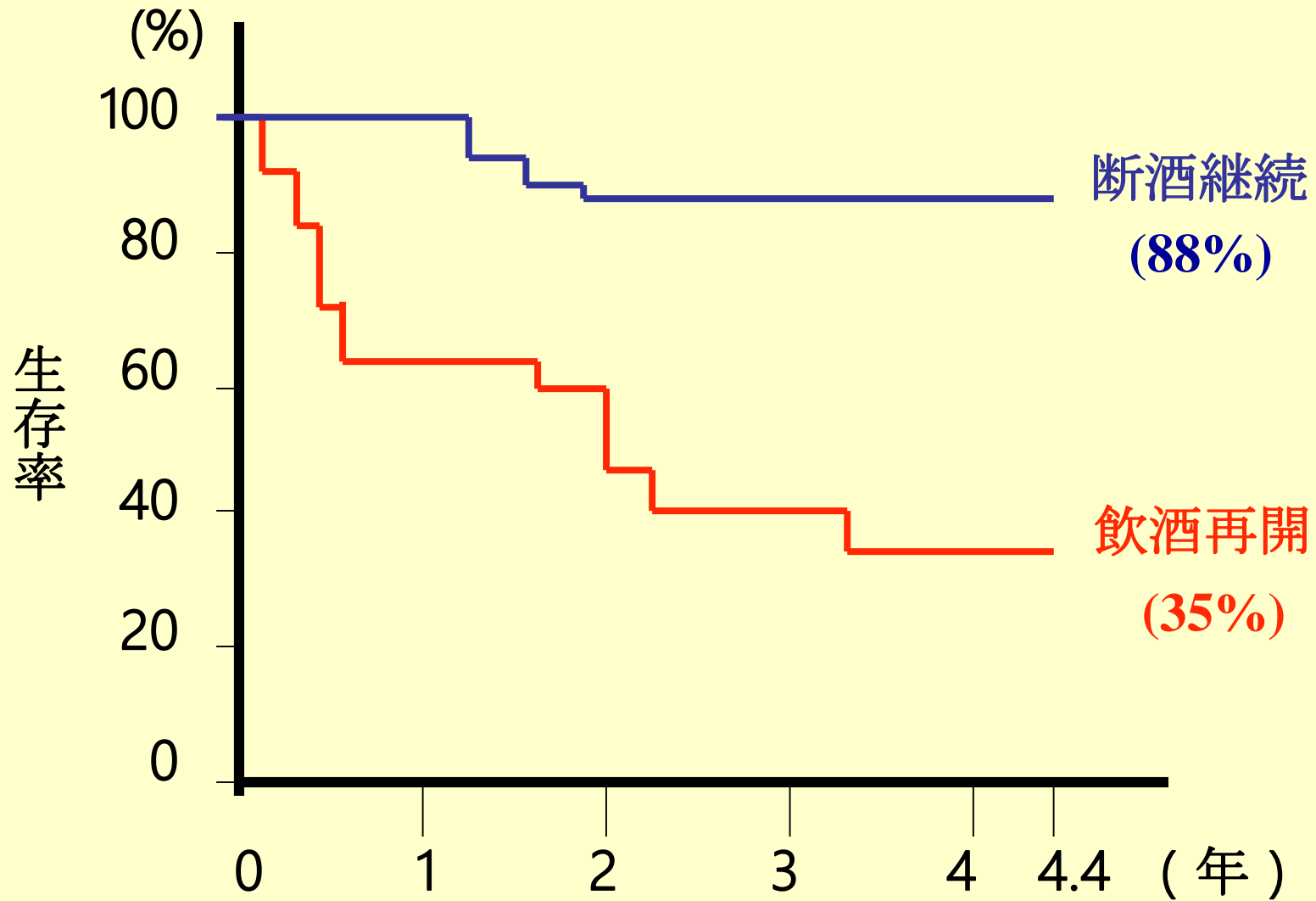


# アルコール性肝硬変における合併症の割合



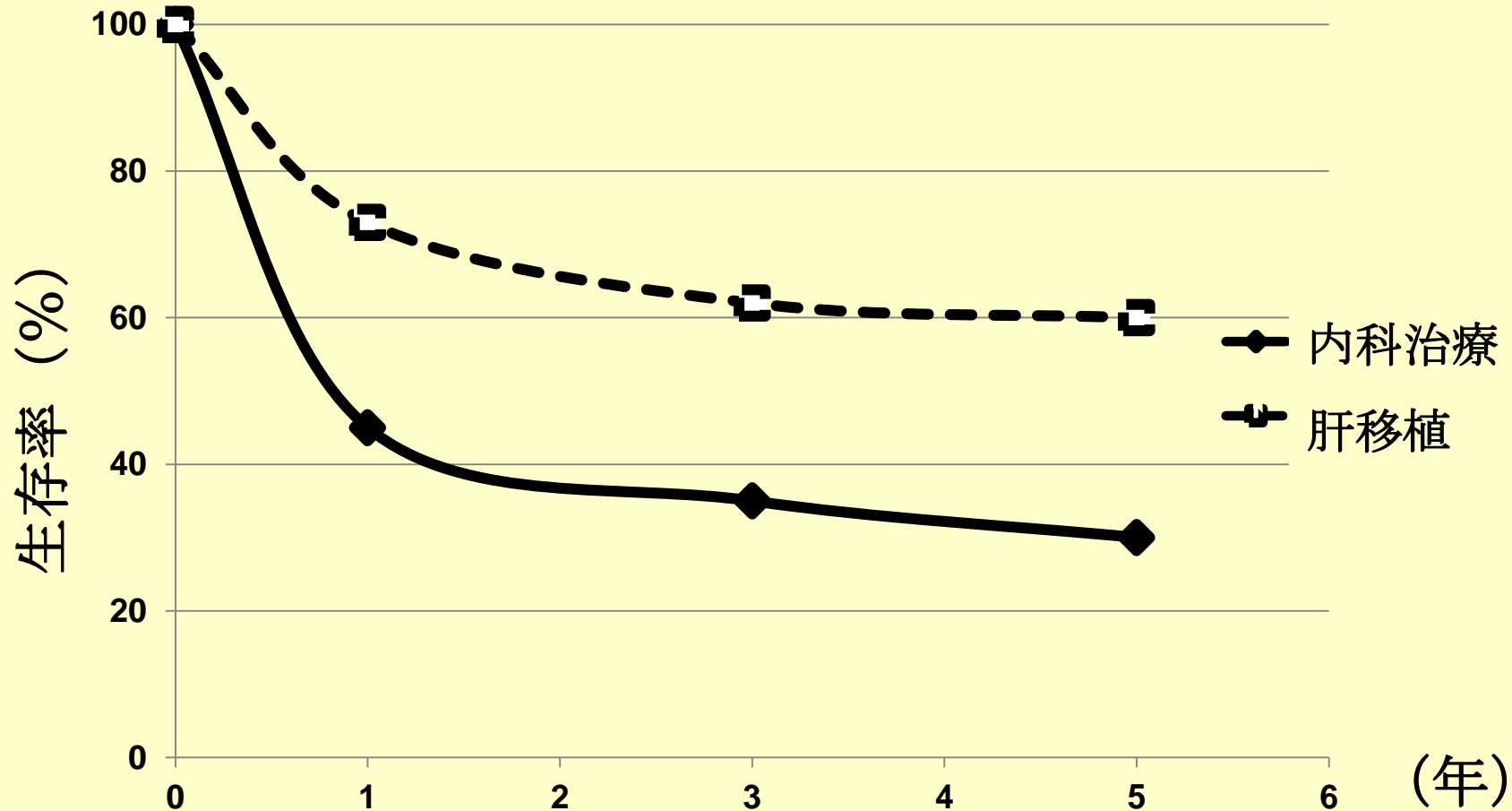
合併症：糖尿病または肥満

# アルコール性肝硬変の予後と飲酒の影響



(Yokoyama A, et al., Alcohol Alcohol, 1994)

# 移植の有無による非代償性アルコール性肝硬変の予後 (Child-Pugh C)





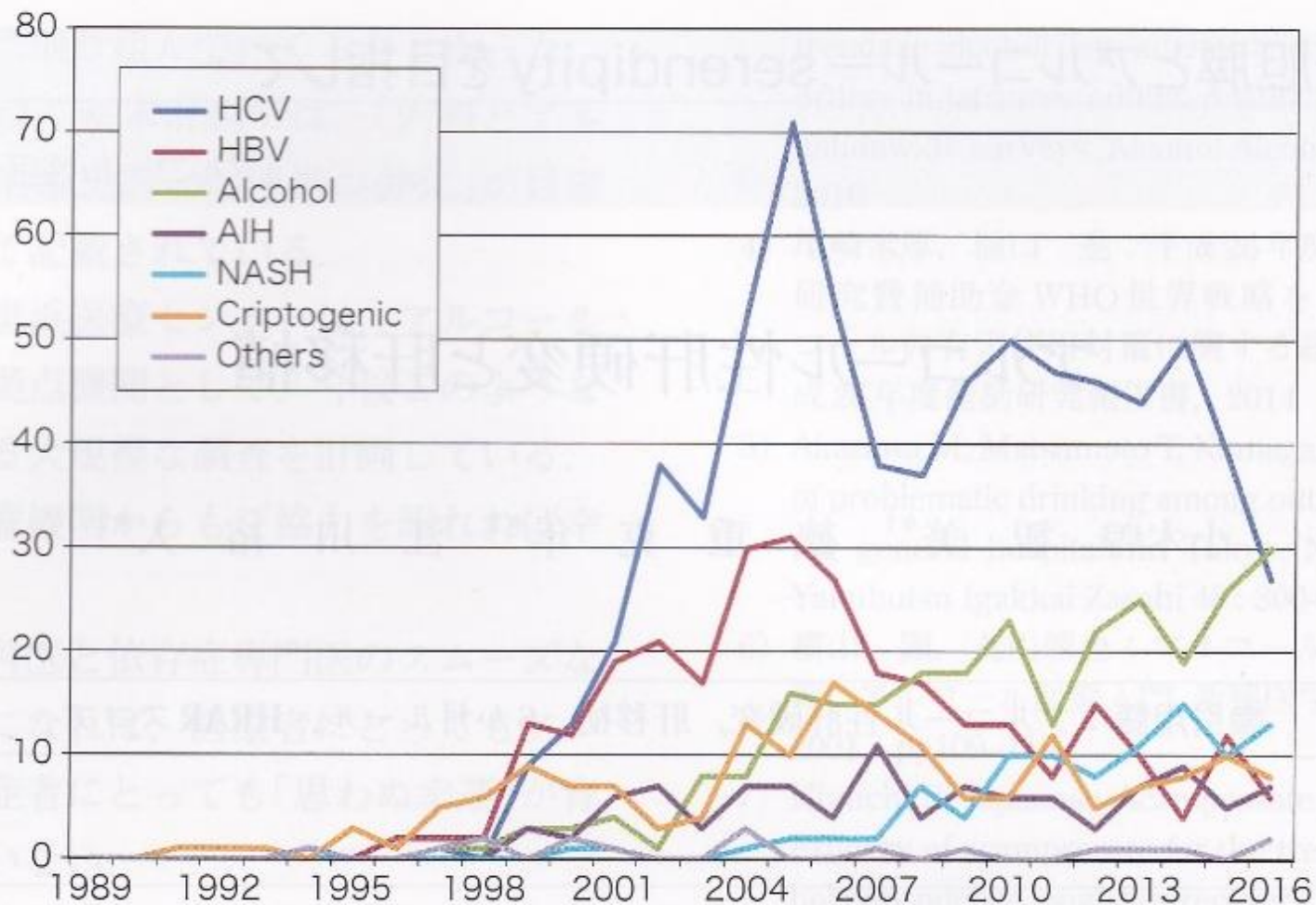
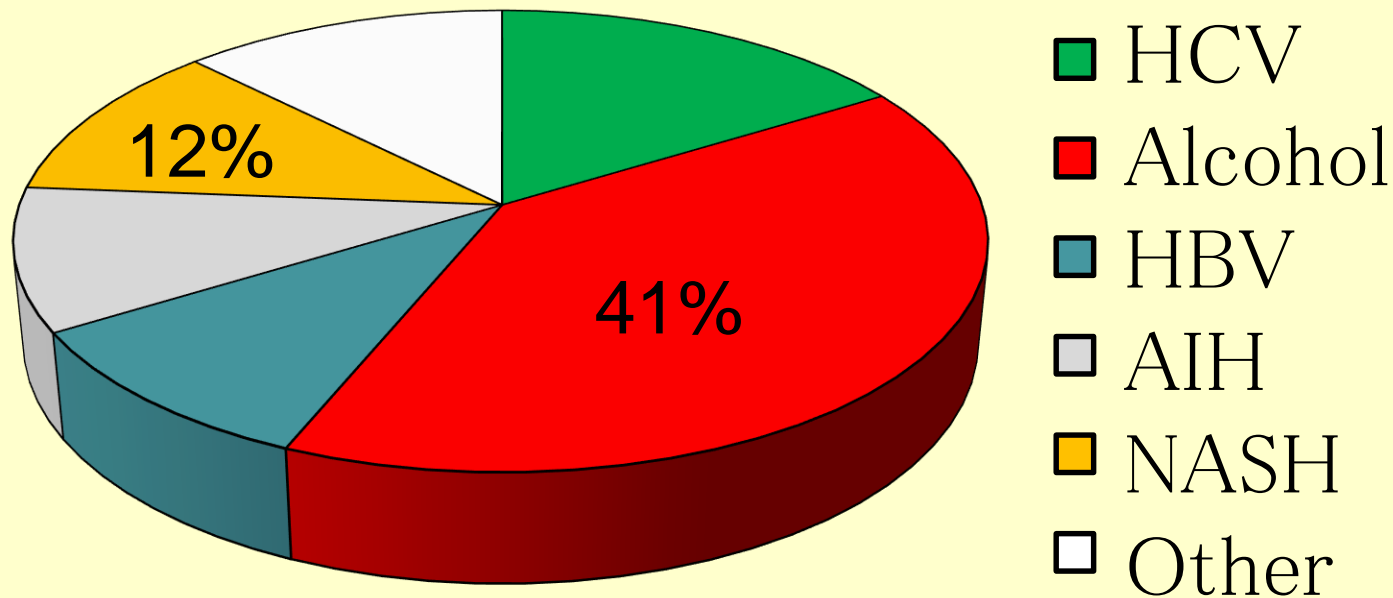


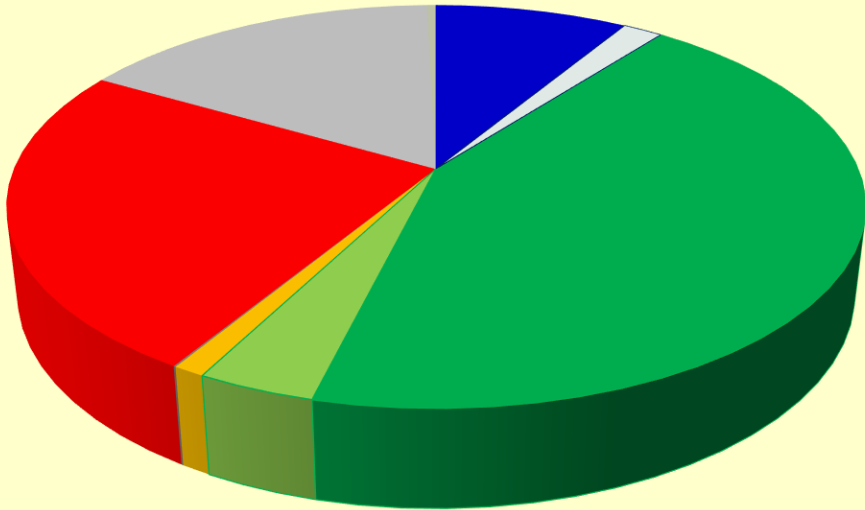
図1 生体肝移植レシピエントの肝細胞性疾患の内訳(1989～2016年)  
(文献1より改変引用)

HCV：C型肝硬変，HBV：B型肝硬変，Alcohol：アルコール性肝硬変，  
AIH：自己免疫性肝炎，NASH：非アルコール性脂肪肝炎，Criptogenic：  
成因不明の肝硬変

## 2017年度の本邦における生体肝移植患者の割合(78例)

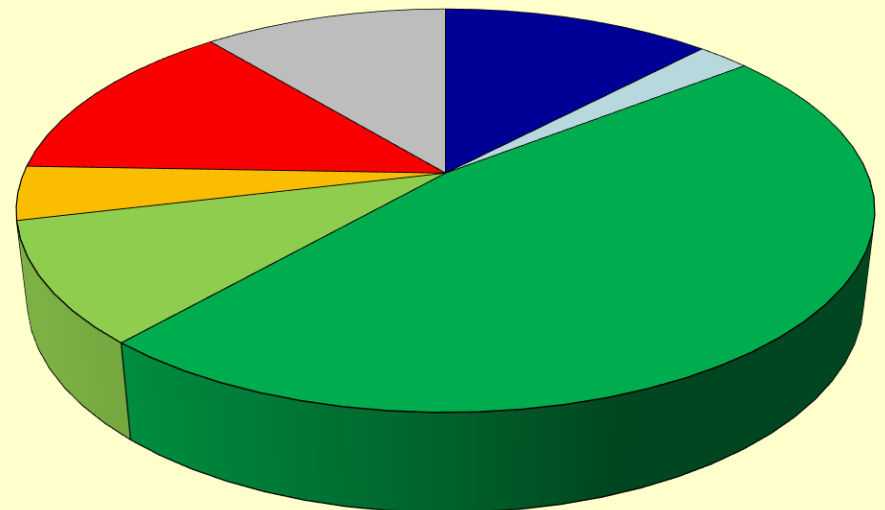


# 肝硬変・肝細胞癌の成因



**2012 肝硬変  
(n=9326)**

AL	24.6%
<u>Viral+AL</u>	<u>6.0%</u>
AL Total	30.6%

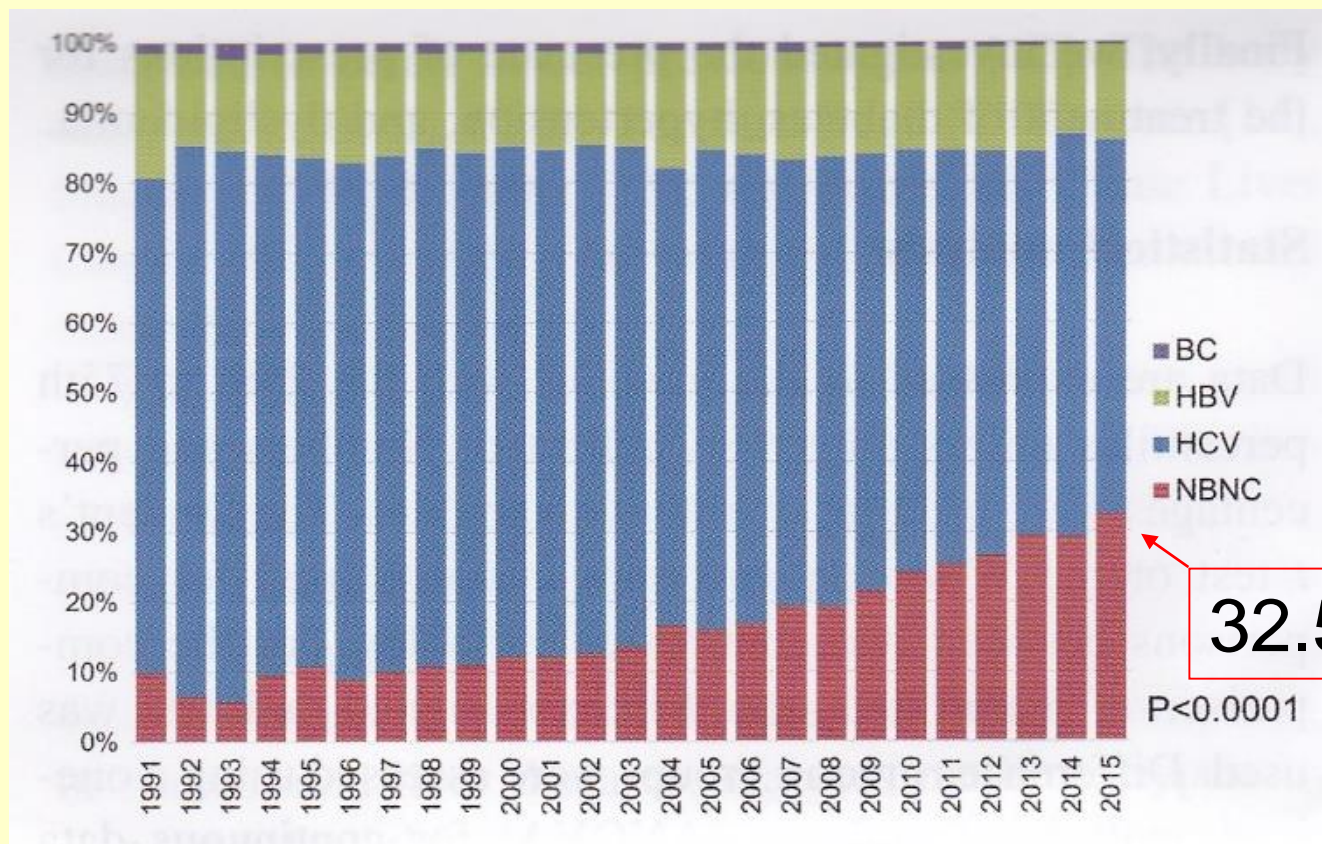


**2014 肝細胞癌  
(n=6224)**

AL	13.1%
<u>Viral+AL</u>	<u>12.6%</u>
AL Total	25.7%

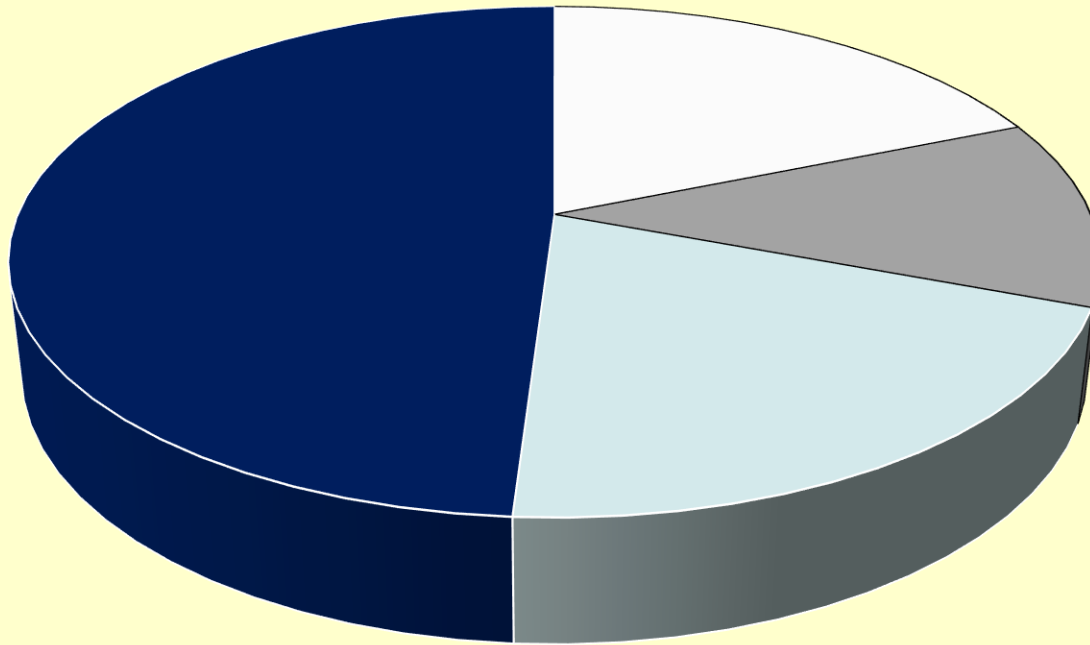
■ HBV   
 ■ HBV+AL   
 ■ HCV   
 ■ HCV+AL   
 ■ HBV+HCV   
 ■ AL   
 ■ Other

# 本邦における肝細胞癌の実態



Tateishi R, et al. J Gastroenterol 2019

# Non-B, non-C HCC患者の1日 飲酒量



1 20g以下 2 21-40g 3 41-60g 4 61g以上

Tateishi R, et al. J Gastroenterol 2019

# まとめー1

- アルコール性肝炎患者の医療機関受診が減少している一方で、アルコール性肝硬変患者数は増加しており、軽度の炎症で推移しながら肝の線維化が進行している可能性がある。
- 近年、アルコール性肝硬変患者の高齢化が認められる。1日10g程度の減酒でも、数年(5-7年)肝硬変の発症を遅らせる可能性がある。
- 減酒は、肝発がんリスクも低下させる可能性がある。

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業（障害者政策総合研究事業（精神障害分野））

アルコール依存症に対する総合的な医療の提供に関する研究

New Diagnostic and Treatment Guidelines for Alcohol and Drug Use Disorders

# 新アルコール・ 薬物使用障害の 診断治療ガイドライン

監修 新アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドライン作成委員会

編集 樋口 進（日本アルコール関連問題学会 理事長）

齋藤利和（日本アルコール・アディクション医学会 理事長）

湯本洋介（独立行政法人国立病院機構 久里浜医療センター）

**待望の新版**

**アルコール・薬物使用障害治療はこの1冊！**

日常診療でよくみられる症例から抱えやすい問題を伴う症例まで。  
より具体的で、わかりやすい解説付き

# ガイドライン改定

- アルコール依存症は専門医療機関に紹介することが望ましいとされてきましたが、実際には専門医療機関の数が少ないといった課題や、専門医療機関への紹介の同意が得られない方が一定数存在するといった患者要因などから、プライマリケア医や内科医、研修医が初期対応を行う必要があるからです。
- 近年、すぐに飲酒をやめることができない場合は飲酒量を減らすことから始め、飲酒による害をできるだけ減らすという“ハームリダクション”の概念が提唱されています。



# 新ガイドラインに基づくアルコール依存症の新しい治療体系

## 治療の場

内科・精神科・プライマリケア(外来)

精神疾患の合併

専門医療機関

断酒

重症な依存症

治療目標

治療対象

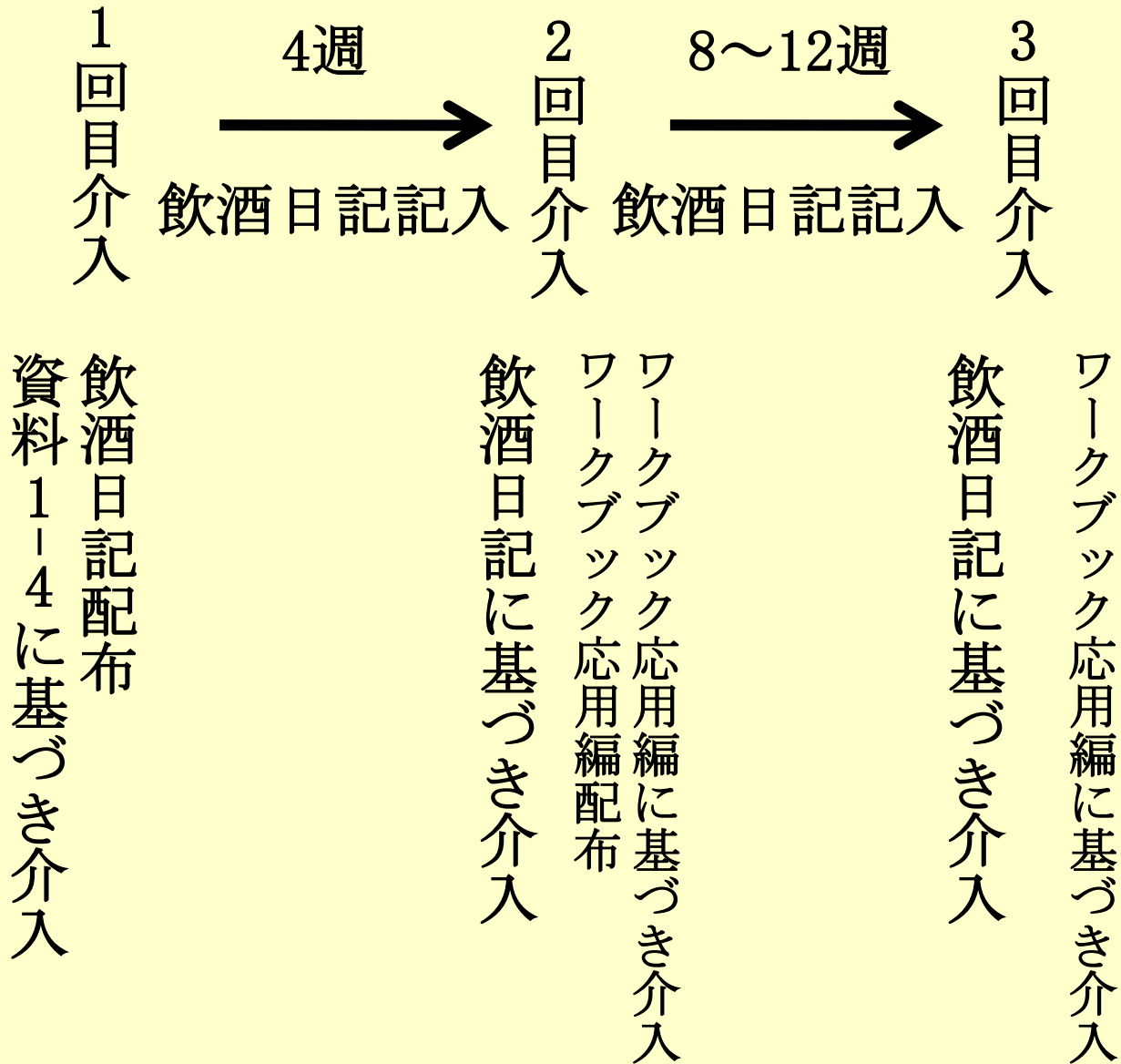
節酒に失敗  
断酒を希望

重篤な関連問題

飲酒量低減

軽症な依存症

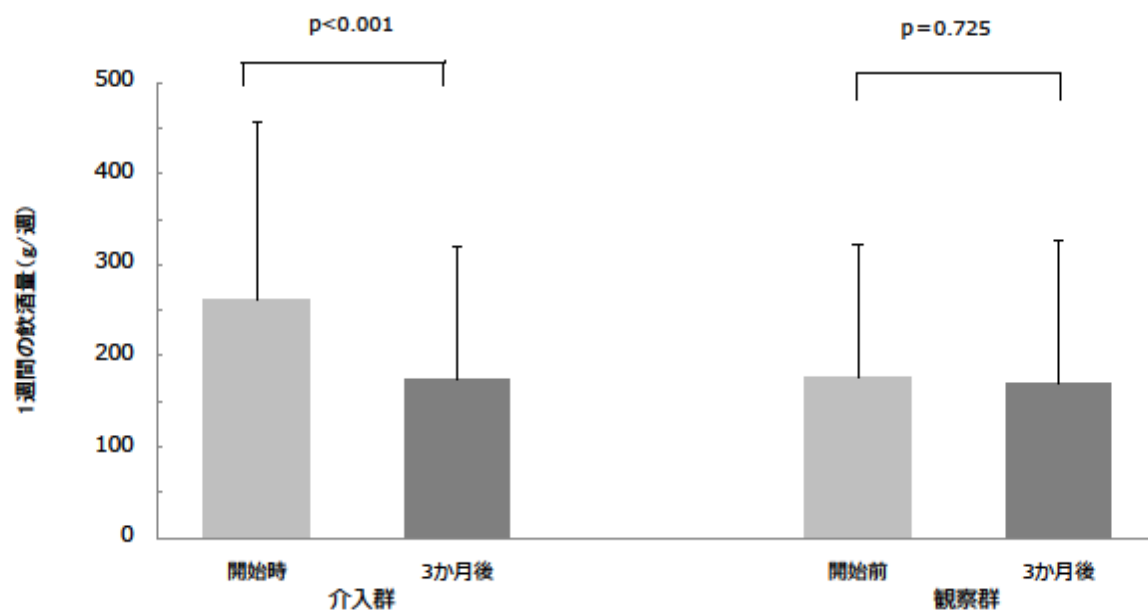
# 簡易介入のスケジュール



## 一般医療機関における簡易介入効果（AMED杠班の研究結果より）

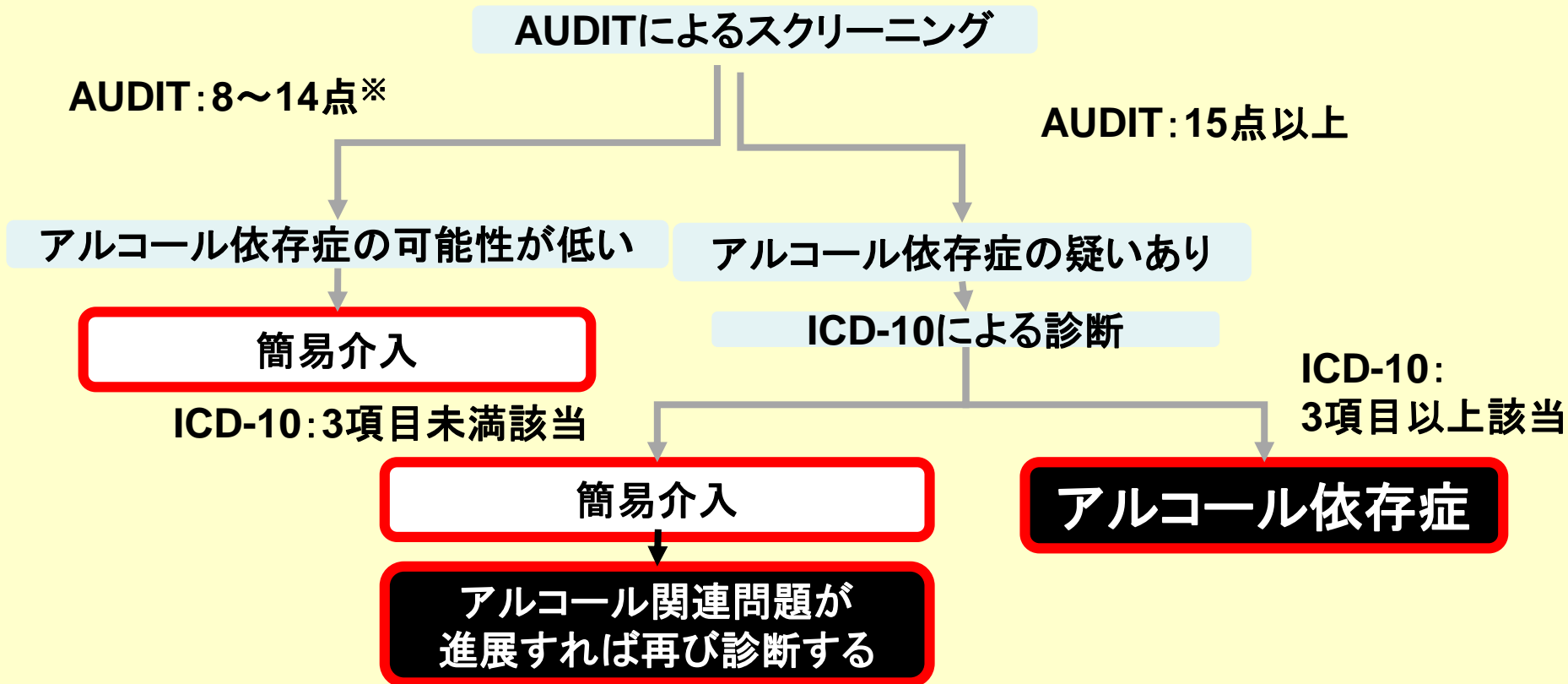
- ・一般医療機関2施設を対象とするランダム化比較試験 n=152
- ・対象：AUDIT-C男性5点・女性4点以上、もしくは週飲酒量男性210g、女性140g以上
- ・1回15分程度、合計3回の簡易介入
- ・簡易介入は杠班で開発した研修プログラムを受けた医師、看護師等による個別面談
- ・介入群では1週間の飲酒量（262g→175g、図1）、過去28日間の飲酒日数（18.7日→15.4日、図3）、過去28日の多量飲酒日数（7.8日→3.9日、図2）は3か月後に有意に減少。観察群では有意な変化は見られず。

図1

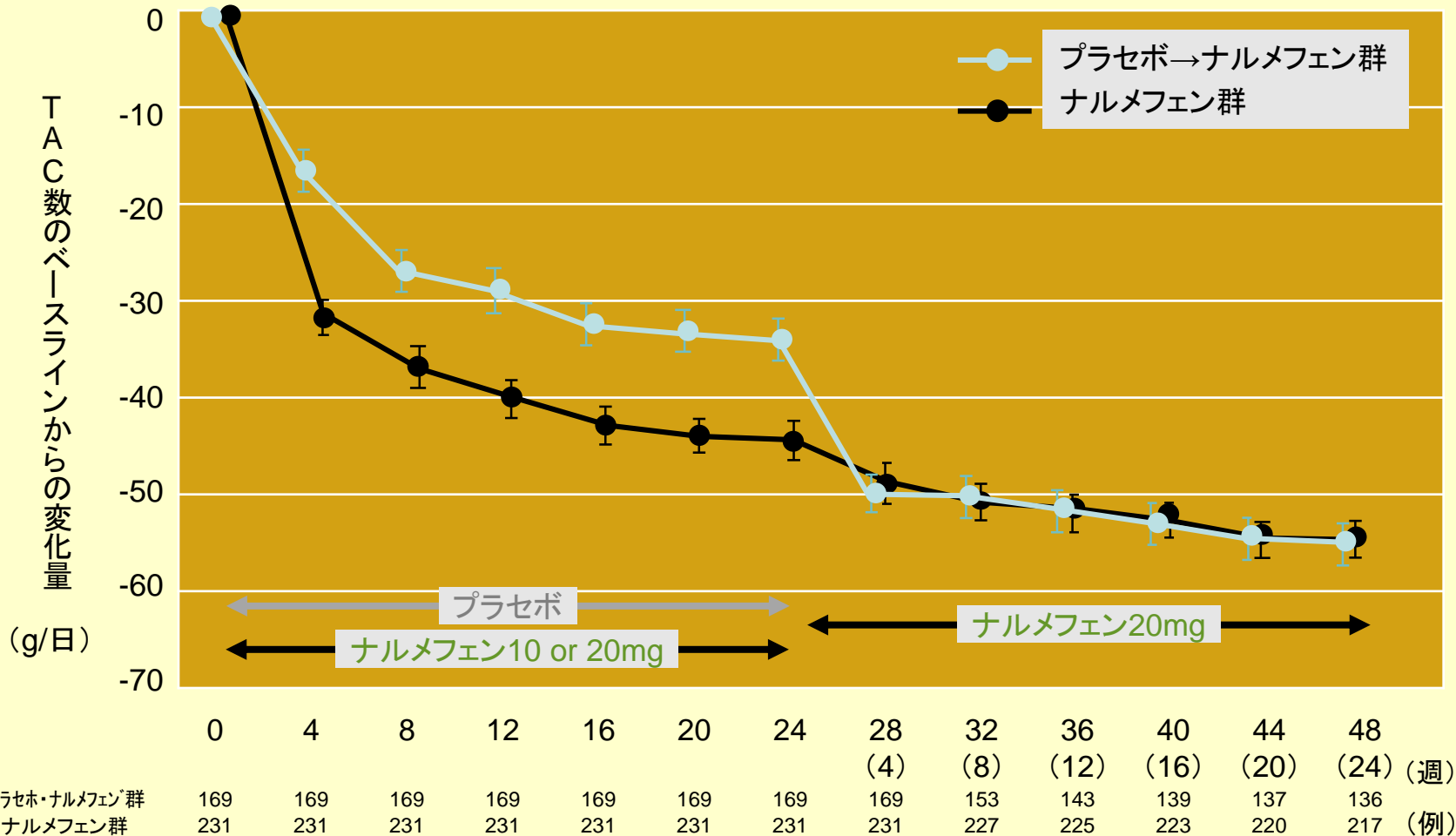


# スクリーニングから診断までのフローチャート

スクリーニングツールの活用は、アルコール依存症の自覚のない患者さんが、アルコール関連問題を自覚するきっかけになります。



## 総飲酒量(TAC)のベースライン<sup>a</sup>からの平均変化量<sup>b</sup>の推移

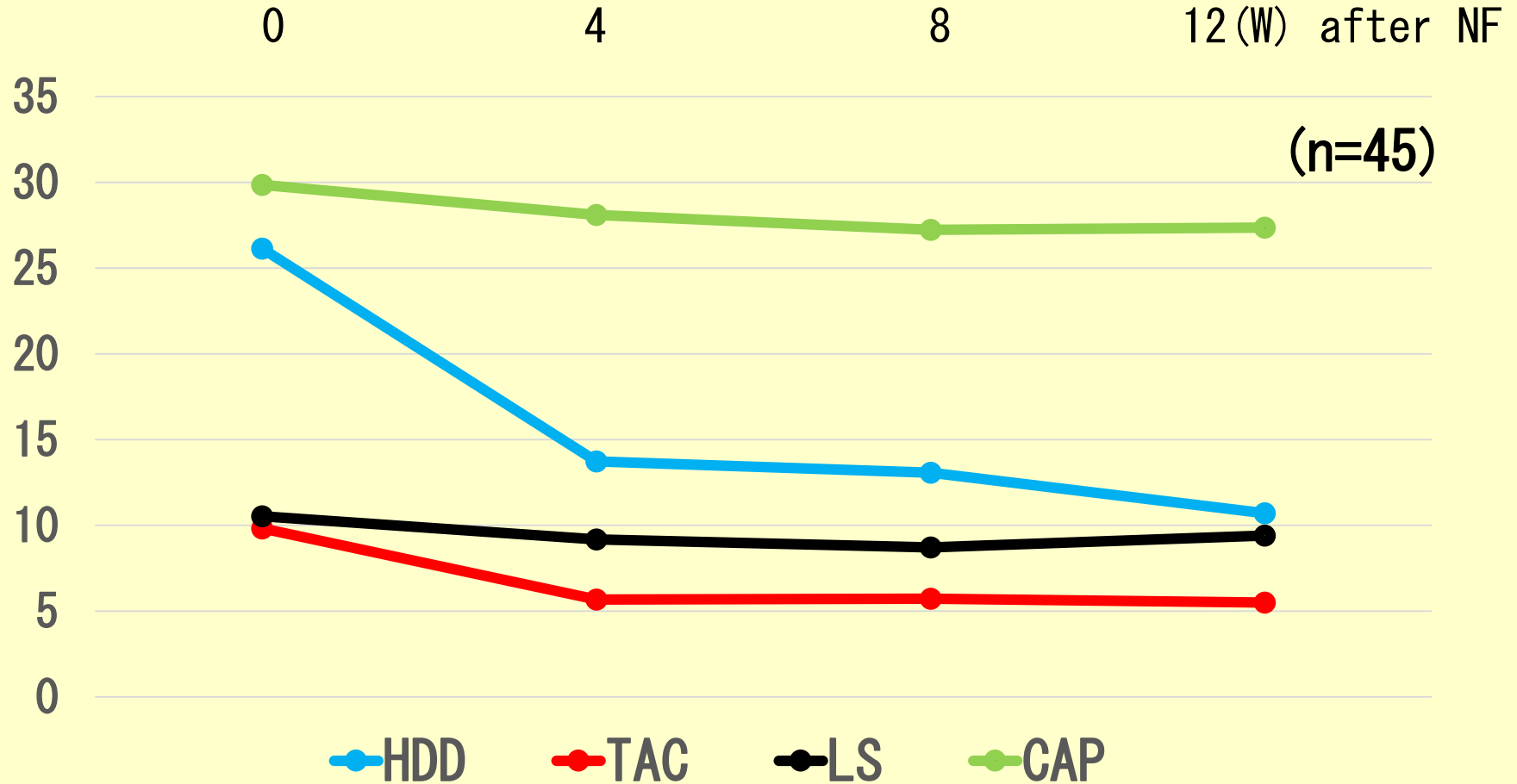


TAC(総飲酒量): 1か月間の平均アルコール消費量(g/日) a: 検証試験ベースライン b: Least Squares Mean(最小二乗平均)±SE

MMRM: mixed model repeated measures (混合モデル反復測定法)

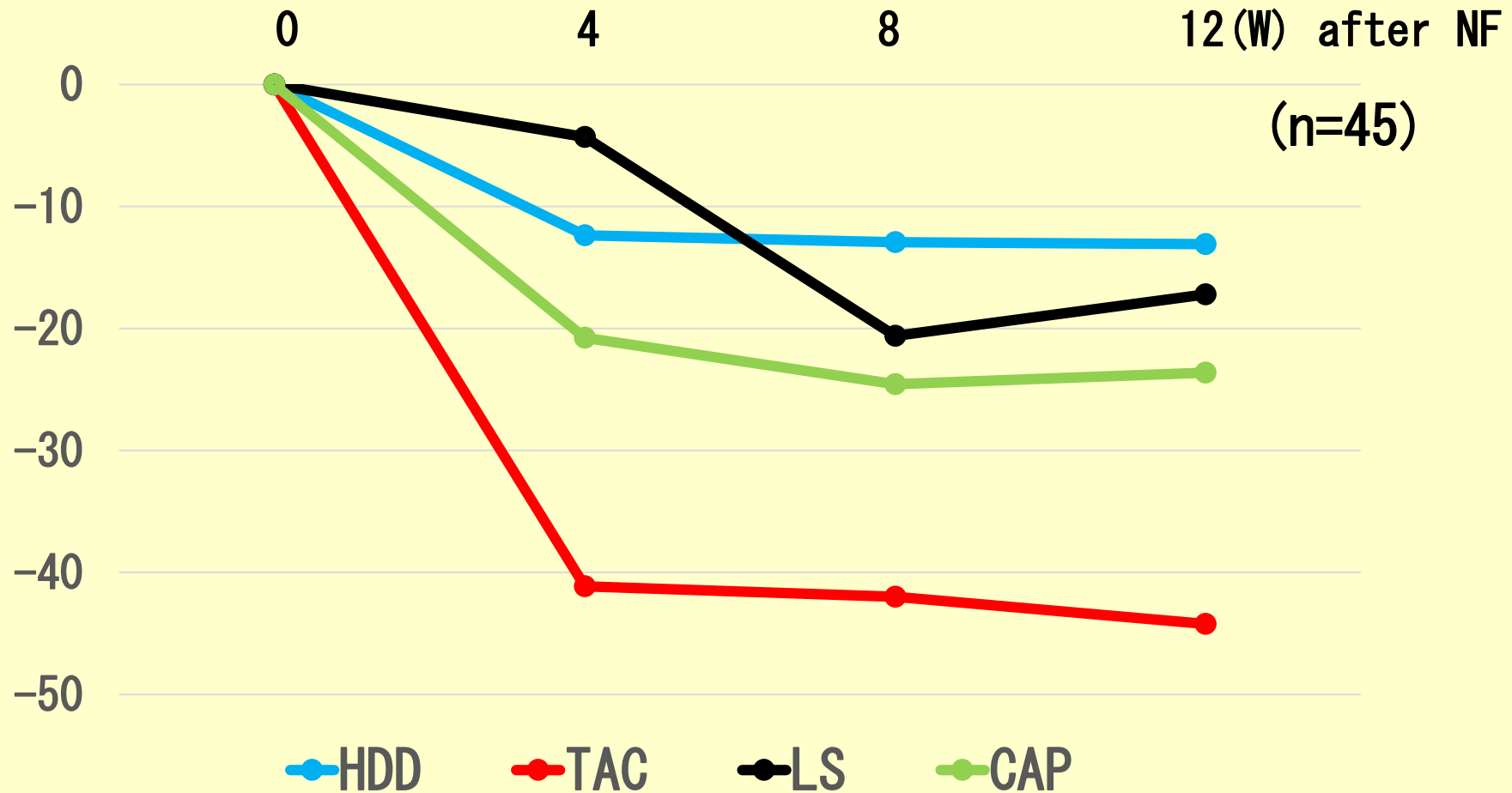
ベースライン時TAC(g/日)(平均±SD): プラセボ→ナルメフェン群(n=169): 92.30±41.03, ナルメフェン群(n=231): 94.13±33.63

# Value of Reduction over time, Liver Stiffness, CAP



HDD: heavy drinking days (/month), TAC: total amount of alcohol consumption (g/day/10), LS: liver stiffness(x10), CAP: controlled attenuation parameter (dB/m), NF: Nalmeffene

# Change from baseline in Reduction over time, Liver Stiffness, CAP



HDD: heavy drinking days (/month), TAC: total amount of alcohol consumption (g/day/10), LS: liver stiffness(x10), CAP: controlled attenuation parameter (dB/m), NF: Nalmefene

# 除外基準

- 非代償性肝硬変  
黄疸(TB>3mg)、Child B,C、腹水、HCC

AST,ALT, $\gamma$ GTの除外基準なし



# 湘南慶育病院におけるセリンクロ使用例の 飲酒量と肝機能の推移

年齢	性別	飲酒量(前、 g/日)	$\gamma$ GT(前、 IU/L)	服用期間	飲酒量(後、 g/日)	$\gamma$ GT(後、 IU/L)	副作用
50代	M	160	1136	4週間	40	420	ドロップ アウト
60代	F	120	931	20週間	0	78	断酒、屯 用で服用
50代	M	90	45	3日間			ふらつき で中止
40代	F	80	150	12週間	50	80	
50代	M	130	654	12週間	70	264	
60代	M	95	95	4週間	45	68	

## 主な有害事象

- 延長試験期間中にいずれかの群で5%以上発現した有害事象

例数 (%)	プラセボ群 からの移行例 (n=172)	ナルメフェン10mg群 からの移行例 (n=94)	ナルメフェン20mg群 からの移行例 (n=137)	ナルメフェン群からの 移行例合計 (n=231)
有害事象	141 (82.0)	67 (71.3)	96 (70.1)	163 (70.6)
悪心	41 (23.8)	17 (18.1)	21 (15.3)	38 (16.5)
鼻咽頭炎	31 (18.0)	16 (17.0)	23 (16.8)	39 (16.9)
浮動性めまい	27 (15.7)	5 (5.3)	8 (5.8)	13 (5.6)
倦怠感	15 (8.7)	4 (4.3)	7 (5.1)	11 (4.8)
頭痛	13 (7.6)	8 (8.5)	8 (5.8)	16 (6.9)
嘔吐	14 (8.1)	5 (5.3)	6 (4.4)	11 (4.8)
不眠症	13 (7.6)	6 (6.4)	2 (1.5)	8 (3.5)
傾眠	12 (7.0)	5 (5.3)	9 (6.6)	14 (6.1)
腹部不快感	9 (5.2)	5 (5.3)	9 (6.6)	14 (6.1)
食欲減退	11 (6.4)	0 (0.0)	4 (2.9)	4 (1.7)
背部痛	7 (4.1)	4 (4.3)	8 (5.8)	12 (5.2)
便秘	8 (4.7)	5 (5.3)	2 (1.5)	7 (3.0)
味覚異常	7 (4.1)	0 (0.0)	7 (5.1)	7 (3.0)

中止に至った有害事象: プラセボ群からの移行例 18.6%、10mg群からの移行例 2.1%、20mg群からの移行例 5.8%

いずれかの群で投与中止に至った主な有害事象(2%以上): プラセボ群からの移行例: 悪心7.6%、浮動性めまい5.8%、頭痛2.9%、嘔吐・食欲減退各2.3%、ナルメフェン群からの移行例: なし

重篤な有害事象: プラセボ群からの移行例: なし、10mg群からの移行例: 胃腸炎1例、20mg群からの移行例: 脱水、前立腺癌 各1例

- 大塚製薬社内資料(アルコール依存症患者を対象とした国内二重盲検比較試験の継続長期投与試験), 承認時評価資料

## まとめー2

- アルコール依存症は専門医療機関に紹介することが望ましいが、すぐに飲酒をやめることができない場合は飲酒量を減らす**減酒**も治療の選択肢になりうる。
- **減酒治療の場合**、臓器障害や依存が進んでいない段階での介入が望ましく、**プライマリケア医**や**内科医**が初期対応を行う必要がある。
- **飲酒量低減薬**の使用が**減酒治療に有効である**が、全例に効果があるわけではなく、副作用もあり、しかるべき研修を受けた医師による処方が必要である。

# 結語

- アルコール依存症に対し、飲酒量を減らす減酒も治療の選択肢になり、一般臨床医が初期対応を行う必要がある。そのため、一般臨床医がアルコール依存症に対応するための研修が必要である。
- 飲酒量低減薬の使用が減酒治療に有効であるが、その研修において心理社会的治療との併用が必要など、正しい知識の普及が必要である。
- そのうえで、専門医療機関との連携も勧めれば、これまで以上に連携が進む可能性も高いと考える。