

バイオマーカー開発の最前線

～アルコール関連疾患への活用～

独立行政法人国立病院機構 久里浜医療センター
丸山 勝也

過剰な飲酒は、肝障害や生活習慣病など様々な疾患を引き起こすことにつながります。適正飲酒10カ条にも「肝臓など定期検査を忘れずに」という言葉がありますが、健康診断などで目にする「 γ -GTP」をアルコール関連疾患にまつわるバイオマーカーとして積極的に活用している人は少ないのではないのでしょうか。そこで今回は、バイオマーカーの活用法と開発の最前線について独立行政法人国立病院機構 久里浜医療センターの丸山勝也先生にお聞きしました。

編集部

● バイオマーカーとは ●

バイオマーカーとは、血清中に含まれる物質で、生化学的変化を定量的に把握するための指標となるものです。身体の状態や特定の疾病に係り、量的に変化するものなので、その量を測定することにより、疾病の早期発見や予防などに役立てられています。がんや糖尿病などの分野でも注目されているバイオマーカーですが、アルコール関連問題における分野でも、飲酒マーカーとして研究が進んでいます。飲酒マーカーは、常習飲酒によるエタノールの代謝過程において生じる生化学的な変化を捉えたものです。

最もよく知られている飲酒マーカーは、健康診断の項目にもなっている γ -GTPでしょう。お酒を飲みすぎると肝臓などの細胞が壊れて血液中に γ -GTPが流れ出てくることから、 γ -GTPの数値は肝臓などの細胞が壊れたことの指標として利用されています。一方、常習飲酒者でも γ -GTPの数値に反応を示さないノンリスポンダーと呼ばれるケースが20%ほど見られるため、この数値だけで必ずしも100%判断できないという点も忘れてはいけません。

ません。

また、 γ -GTPは飲酒以外の要因でも変化することがあります。肥満による脂肪肝、肝炎、肝硬変、また、胆汁が通過する箇所閉塞障害や通過障害がある場合も変化することがあります。その他、抗てんかん薬など特定の薬物を使った場合にも数値が上がります。

● 飲酒マーカーは どう活用されているのか ●

γ -GTPなどの飲酒マーカーはそれ単独で必ずしも満足できるものとは言えません。では、実際にはどのような形で飲酒マーカーが活用されているのでしょうか。結論から言うと、たとえば γ -GTPの場合、疾患や異常が見つかった際に、それが飲酒に起因するものかどうかを判断するための補助的手段として用いられています。

高血圧、高脂血症、糖尿病の場合、食べすぎばかりではなく、飲酒が影響しているかどうかを知ることは重要です。 γ -GTPが高いと「お酒の飲みすぎではないですか？」と尋ね、心当たりがある場合には、過剰飲酒も視野に入れた生活指導を行う

ということがあります。

● その他の 飲酒マーカー ●

γ -GTP以外の飲酒マーカーとして一般的に知られているものに、

の数値で異常が見られています。統計的に出てくるわけではないのですが、私の日々の観察から感じるところでは、そのうちの半分程度が飲酒に原因があるもので、残りの半分が肥満によるものです。異常の見られる方で、飲酒の問題がない方につい

ては、肥満傾向からくる脂肪肝の疑いもありますので、食べる量や運動によって改善を指導し、経過を見ていくこととなります。また、 γ -GTPの特徴として、その値は必ずしも積算飲酒量に比例して高くなるというものではないと

こととなります。

γ -GTPの数値は、1回の過剰飲酒に影響されるものではなく、常習飲酒によって数値が高くなるものです。また、高値となった γ -GTPは、断酒してすぐに数値が下がるものではありません。約2週間かけてやっと半分まで低下します。よって、過剰飲酒による臓器障害とわかった場合、節酒や断酒を指導した後の経過観察や、アルコール依存症患者の断酒が守られているかの判断材料としても活用されています。

ある電機メーカーの20歳代から50歳代までの事務職約2000人を対象に行った健康診断を10年間にわたる追跡調査した結果によると、最初のうちは、 γ -GTPの数値にしか異常が見られなかった人たちが、10年後には肝障害の指標となるマーカー（AST・ALT）にも異常が見られるようになったという事例が報告されています。現在、肝障害が出ていなくても飲み続けていると肝障害が起る可能性が高いという警報として、 γ -GTPを捉えるといいでしょう。

最近では、健康診断を受診した人のうち30%近くの人に、 γ -GTP

表1 肝障害の原因別頻度

(久里浜アルコール症センターに入院した男性患者で入院直前まで飲酒していた症例が対象)

	症例数 (頻度)	AST (IU/L) (異常値)	ALT (IU/L) (異常値)	γ -GTP (IU/L) (異常値)
B型肝炎	8 (6.5%) ***	75.5 ± 27.6 (87.5%)	96.1 ± 43.9 (87.5%)	88.5 ± 87.8 (37.5%)
C型肝炎	13 (10.6) ***	75.2 ± 25.5 (100%)	113.1 ± 56.0 (100%)	53.5 ± 36.4 (23.1%)
飲酒 (2合以上) *	23 (18.7%)	57.5 ± 47.5 (56.5%)	62.4 ± 51.0 (56.5%)	255.7 ± 305.0 (87.0%)
肥満 (10%以上) **	37 (30.1%)	43.8 ± 14.1 (48.6%)	82.7 ± 37.2 (86.5%)	97.2 ± 68.0 (51.4%)
飲酒 (2合以内) * 肥満 (10%以内) **	14 (11.4%)	36.9 ± 16.9 (28.6%)	55.8 ± 42.1 (42.9%)	151.9 ± 110.2 (85.7%)
飲酒 (2合以内) *	21 (17.1%)	45.0 ± 20.3 (66.7%)	58.7 ± 45.5 (38.1%)	113.9 ± 65.0 (66.7%)
肥満 (10%以内) **	7 (5.7%)	48.0 ± 31.7 (42.9%)	90.6 ± 49.8 (85.7%)	103.7 ± 78.8 (57.1%)
その他	1 (0.8%)	51 (100%)	136 (100%)	60 (0%)

* 日本酒換算、** 体重 (kg) / [身長 (cm) - 100] で表される数値が、標準体重では0.9となるが、これを10%以上超えたもの、または10%以内のもの。※肥満は20%以上を指す。***1例重複

出典:「肥満と糖尿病」Vol.7 No.4 2008

表2 アルコール依存症者における入院時各種検査値の異常率

(久里浜アルコール症センターに入院した男性患者で入院直前まで飲酒していた症例が対象)

各種検査 (例数)	異常率 (%)
% CDT (n=38)	84.2
γ -GTP (n=38)	76.3
MCV (n=38)	65.8
AST (n=38)	60.5
ALT (n=38)	28.9
AST/ALT (n=23) *	94.7

*ASTが異常高値を示した症例のみを対象とし、1以上を異常とした。

出典:「肥満と糖尿病」Vol.7 No.4 2008

表3 アルコール依存症患者の入院時における各種検査の異常率の比率

n=38、正常値との比較

FG	92.1%	TB	39.5%
5.9kD	92.1%	GPT	28.9%
%CDT	84.2%	TC	23.7%
γ-GTP	76.3%	ChE	13.2%
MCV	65.8%	Plt	10.8%
GOT	60.5%	Alb	7.9%
IV-C	55.3%		

FGの正常値は健常飲酒群の平均+2SD以下とした

出典：「アルコールと医学生物学 Vol.28 (2009年)」

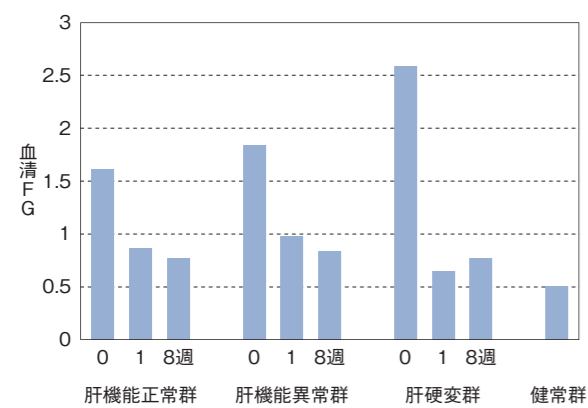
表4 アルコール依存症患者の入院時における各種飲酒マーカーの異常率の比較

n=38、断酒8週目の値を基準として

FG	86.8%
%CDT	76.3%
γ-GTP	56.8%
MCV	28.9%
5.9kD	0%

出典：「アルコールと医学生物学 Vol.28 (2009年)」

図1 血清フリーグリセロール (FG) の各種アルコール性肝疾患における断酒後の変化



出典：「アルコールと医学生物学 Vol.28 (2009年)」

カーとして考えられてきたという経緯があります。しかし、最近の研究によると、%CDTは日本人においても、またアルコール依存症患者の断酒治療経過のモニタリングにも有用性が認められています。これまで%CDTに変化を与えると報告されている人種差、性差、BMI、喫煙歴、積算飲酒年数などについて、今後さらに検討を進めていく必要があると考えています。

%CDTの検査方法は、陰イオン交換カラムで分離後イムノアッセイを用いて定量化するという手間と時間のかかるものです。今後、国内でも%CDTの有用性が認められ、広く活用されるようになるためには、検査方法も短時間で簡便なものが求められます。現在すでに、自動分析装置で測定する方法が開発されていますので、この方法が広く用いられると、肝臓外来だけでなく、その他の多くの生活習慣病の診察の現場においても、%CDTが効率的に活用されることが期待されます。

私が現在、新たなアルコールマーカーとして研究を進めているフリーグリセロールについても、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法という手間と時間のかかる方法で測定しています。この検査方法のままでは、その有用性が認められたいまも広く一般に用いられにくいいため、自動分析器での計測を試みています。新しいバイオマーカーの開発は検査方法の開発と合わせて進める必要があると言えます。

新しい飲酒マーカーの研究開発は、現在も積極的に進められています。私たちが現在、研究を進めているフリーグリセロールも、これからの新しい飲酒マーカーとして活用できるのではないかと考えています。フリーグリセロールの正常値を、肝機能異常のない健常者49例 (平均飲酒量が日本酒換算で約1合の群25例、および約3合の群24例) のフリーグリセロール値の平均+2SDとして、アルコール依存症患者の入院時の異常率について、その他の飲酒マーカーと比較した結果を表3です。

MCV (平均赤血球容積)、AST/ALT比などが挙げられます。加えて、統計的に常習飲酒者に多く見られる反応とされている尿酸や中性脂肪、コレステロール、血糖なども参考にしつつ、総合的に判断されます。

MCVは、過度の飲酒によって増大することが知られています。アルコール依存症患者の中にも高頻度で見られることから、飲酒マーカーとして活用されています。一度増大したMCVが、断酒することによって正常化するまでに要する期間は、γ-GTPに比べてさらに長いのも特徴です。しかし、MCV増大の要因は、過剰な飲酒以外にもあります。例えば、ビタミンの不足やタバコの吸い過ぎの方にもMCV増大は見られます。食道がんなどがある方にも見られます。このMCVは、γ-GTPと並んで、現在、日本で最も活用されている飲酒マーカーです。

AST/ALT (GOT/GPT) 比については、常習飲酒によってASTの数値が大きくなり、分子をAST、分母をALTとした場合の数値 (AST/ALT) が1に近づいていきます。表1を見ると、飲酒 (2合以内) の方のAST/ALTの数値は、45・0/58・7であるのに対して、飲酒 (2合以上) の方については、57・5/62・4と1に近づいているのがわかります。肥満による脂肪肝の場合は、ALTの数値が高くなってくるため、表1内の肥満 (10%以上) に該当する数値でも示されているように、AST/ALTの数値は、43・8/82・7と0・5に近い値になります。

このAST/ALTの数値は、断酒後1~2週間でさっと正常値に戻るため、γ-GTPと比べて早いというのも特徴です。ちなみに、この表1の一番右には、γ-GTPの項目が記されています。そこで注目したいのが、飲酒が2合以内の人でも、ちょっとした肥満 (10%以内) が重なるγ-GTP値について85・7%もの異常値を示している点です。ここから、飲酒に肥満が加わるといかに肝臓に悪いかということがうかがえますので、体調をチェックするうえでのポイントとして活用できそうです。

このAST/ALTの数値は、断酒後1~2週間でさっと正常値に戻るため、γ-GTPと比べて早いというのも特徴です。ちなみに、この表1の一番右には、γ-GTPの項目が記されています。そこで注目したいのが、飲酒が2合以内の人でも、ちょっとした肥満 (10%以内) が重なるγ-GTP値について85・7%もの異常値を示している点です。ここから、飲酒に肥満が加わるといかに肝臓に悪いかということがうかがえますので、体調をチェックするうえでのポイントとして活用できそうです。

■ 過剰飲酒者に多く見られる反応

・尿酸値

アルコールが体内で分解される時に尿酸が作られること、また分解の際にできる乳酸が体内に尿酸を蓄積すること、一部のアルコール飲料には尿酸の元になるプリン体が多く含まれていることなどが原因で飲酒により尿酸値は上がります。

・中性脂肪

アルコールが肝臓で分解される過程において、中性脂肪の合成を促進させる補酵素が発生するため、アルコールを過剰に摂取すると肝臓が中性脂肪を処理しきれなくなり、中性脂肪がたまってしまいます。

・コレステロール

適量の飲酒は善玉コレステロールを増やし、悪玉コレステロールを減少させます。しかし、過剰なアルコール摂取によって肝臓に重大な障害が引き起こされると、肝臓での善玉コレステロールの合成が低下してきます。

・血糖

食事をしないで過剰なアルコールを摂取すると、肝臓が長時間かけてアルコールを分解するため、体に必要な糖分が肝臓から新生されず、急激に血糖値が下がる場合があります。徐々に正常の数値に戻りますが、アルコール性低血糖になり、糖尿病治療をしている人では昏睡状態になることもあります。

● 欧米で用いられている%CDT

異常率が最も高かったのが、フリーグリセロール (FG) と 5・9 kD ペプチドで、92・1% でした。

2番目が%CDTで84・2%、その後、 γ -GTPの76・3%、MCVの65・8%と続いています。しかし、健常者の中で飲酒量が少ない日本酒換算で約1合の25例のみのフリーグリセロールの平均 \pm 2SDを正常値に用いると、フリーグリセロールの異常率は94・7%となり、他と比べ最も高率を示しました。

アルコール依存症患者が入院して8週間後の各種検査値を基準として、入院時の異常率を比較したものが表4に示されています。ここでも異常率が最も高いのはフリーグリセロール (FG) で86・8%となり、次いで%CDT、 γ -GTPとなります。5・9 kD ペプチドはここでの異常率は0%となっています。

図1は、アルコール依存症患者を肝機能正常群、肝機能異常群 (肝硬変にはなっていない)、肝硬変群の3つの群に分け、さらにそれらの入院後、0週、1週、8週の時点におけるフリーグリセロールの値を示しています。入院時には、肝硬変群、肝機能異常群、肝機能正常群の順番で、高い値を示しましたが、1週間

後以降には著明に低下し安定しました。

このことは、飲酒時に高値を示したフリーグリセロールは断酒により速やかに低下するので、断酒後なかなか正常値に戻らないという γ -GTPの特徴と異なる点であり、断酒のマーカーとしても有用ではないかと思われる。

●フリーグリセロールの活用法と課題●

また、常習飲酒者を含む健常群66例 (平均年齢42歳) と常習飲酒者を含まない若年者31例 (平均年齢30歳) を比較した場合、常習飲酒者を含む健常群は、常習飲酒者を含まない若年者群に対して有意に高値を示したことより、健常者の中でも常習飲酒者で高値を示す可能性が示されました。加えて、健常者全体 (49例) における総飲酒量とフリーグリセロールの値に正の相関が観察されたので、やはり飲酒量が多くなるとフリーグリセロールが高値になることが推測されます。

各飲酒マーカーでの相関を検討すると、フリーグリセロールと γ -GTPの間でのみ相関が認められ

ましたが、その他のMCV、%CDT、5・9 kD ペプチドとの間には相関は認められませんでした。これは、それぞれが飲酒マーカーとしての独立性を持つことが示されています。これらの飲酒マーカーの検査を組み合わせることで、効率的に飲酒の診断ができるのではないかと考えられます。

しかし問題として、先ほども挙げたように、その測定方法は時間がかかると同時に費用もかなり高価であり、一般診療の中で利用することが困難だと思われる点が挙げられます。それを解消するために、最近フリーグリセロールを生化学的方法による自動分析機での測定を行い、同等の結果が得られたので、今後さらにその有用性について検討していく予定です。

●バイオマーカーを上手に使って、健康状態を管理しよう●

フリーグリセロールをはじめ現在研究中の飲酒マーカーは様々なものがありますが、現在健康診断などで一般に使用されている飲酒マーカーは γ -GTPやGOTです。

健康診断の結果が出た際には、これらのマーカーの数値を確認しながら、自身の飲酒量や飲酒頻度などを振り返り、生活習慣を見直すきっかけとして活用するようにしましょう。病院で診察を受けた際にも、最近ではこうした検査データをプリントアウトしてくれるところが増えていきます。自分の健康状態は自分でしっかり管理し、予防していくのが当たり前の時代になってきています。

そのような時代においては、ますますバイオマーカーの活用分野は進化し、担う役割も大きくなっていくでしょう。正しい知識を持って、バイオマーカーと上手に付き合い、健康管理に活かしていく人が増えることを期待しています。

■まるやま・かつや

慶応義塾大学医学部卒業。同大学病院内科入局後、ニューヨーク市立大学マウントサイナイ医学部に留学。帰国後、産業医科大学講師、助教授を経て、国立療養所久里浜病院臨床研究部長に。1997年7月より副院長に、2003年4月に院長に就任。2004年からは慶應義塾大学医学部の客員教授も務め、現在は独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター名誉院長。