

• SL 2-1

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD) AND NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS (NASH) IN ASIAN-PACIFIC REGION

Mikio KAJIHARA^{1,3}, Yoshinori HORIE^{2,3}, Hiromasa ISHII³

¹Tokyu Hospital, ²Eiju General Hospital, and ³Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

Abbreviations used in this paper: APWP, the Asia-Pacific Working Party; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; DM, diabetes mellitus; HCC, hepatocellular carcinoma; NIH CRN, the National Institutes of Health Clinical Research Network.

Introduction

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH), the worrisome subset of NAFLD, occur across all age groups and ethnicities. NAFLD is already the most common liver disorder in Western industrialised countries,¹ affecting 20~30% of the general population. Recent increase in the number of obese individuals and resultant metabolic syndrome patients, almost certainly thanks to changing lifestyle and behaviour patterns, notably the adoption of a high-fat Western-style diet, however,^{2,3} indicate that NAFLD is no longer a disease exclusive to Westerners. For instance in Australia, hepatic dysfunction due to NAFLD has already been seen most frequently in the primary care field,² and in Japan, the number of obese individuals has quadrupled during the past four decades, and up to 25% of those who have medical checkups are now found to be suffering from some types of hepatic dysfunction, in particular, fatty liver.⁴ With an accumulating body of evidence suggesting that a significant,

Table 1. Prevalence of NAFLD among the Adult Population of Asia-Pacific Countries

Country	Individuals with NAFLD
China	5~24%
Hong Kong	16%
India	5~28%
Indonesia	~30%
Japan	9~30%
Malaysia	17%
Singapore	5%
South Korea	~18%
Taiwan	11.5~41%

Source: reference⁵.

albeit relatively small, proportion of NAFLD patients advance to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC), it is obvious that this apparent pandemic of NAFLD cannot be considered as only a benign condition accidentally associated with obesity or diabetes mellitus (DM) any longer, and NAFLD is now a matter of great public health concern in all parts of the Asia-Pacific region (Table 1).⁵ However, the prevalence of NAFLD in the region problematically varies according to measures of age, gender, ethnicity and locality, and, interestingly and most significantly, disease definition criteria,⁶ and there had, indeed, been no established clinical guidelines for NAFLD from authoritative bodies in or out of the region, so that we are delighted that we now have the new NAFLD guideline proposals from a perspective of Asia-Pacific, which is more ethnically diverse than any other region, promulgated by the Asia-Pacific Working Party (APWP) on NAFLD.^{4,9} This document gives an overview of current concepts about diagnosis and treatment of NAFLD in the context of APWP guidelines, as well as the future direction of the management of the disease. The intent is to enable clinicians in the Asia-Pacific region to evaluate and manage NAFLD and NASH patients and make rational decisions based on this perspective.

Prevalence and Prognosis of NAFLD

NAFLD is the commonest liver disorder in Western industrialised countries and the estimated prevalence is reported to be as high as 30%. However, large population-based surveys in China, Japan and South Korea also indicate that the prevalence of NAFLD is now up to 24% in population subgroups, depending on age, gender, ethnicity and location. Because there is strong evidence that the prevalence of NAFLD has increased recently in parallel with regional trends in obesity, type 2 DM and metabolic syndrome; the APWP on NAFLD have concluded that further increases in the region are very likely.⁸ Actually for example, over a 12-year period, the prevalence of NAFLD in Japan has more than doubled from ~13% in 1988-9 to ~30% in 2004. Comparable trends have also been noted anecdotally in the rest of Asia, particularly in urban centres.⁸

Despite the general impression that most individuals with NAFLD are unlikely to develop hepatic decompensation, a significant, albeit relatively small, proportion of NAFLD patients can advance to liver cirrhosis and HCC. A report from Japan showed that, of 247 patients with NAFLD, 89 (36%) had stage 3 or 4 hepatic fibrosis, and over a mean follow up period of 44 mo, HCC developed in five patients of whom four died from their liver cancers.¹⁰ The 5- and 10-year survival in NASH has been estimated at 67% and 59%, respectively, although death often may be from comorbid conditions.¹¹ In Japan, the ratio of observed versus expected deaths was actually higher for cirrhosis than for heart disease in people with diabetes (2.67 v 1.81).¹²

Diagnosis and Evaluation of NAFLD

Fatty liver, *i.e.* a hepatic condition where large vacuoles of triglyceride fat accumulate in hepatocytes, can be defined by the presence of at least two of the three following abnormal findings on ultrasonography: being diffusely echogenic ('bright liver') with hepatic echogenicity greater than that of kidney or spleen ('liver-kidney contrast' *etc.*), vascular blurring and deep attenuation of ultrasound signal.⁷ If hepatic imaging results are compatible with the aforesaid findings and metabolic risk factors, notably obesity, DM and other insulin-resistant states, NAFLD is highly likely when patients have otherwise unexplained ALT elevation.

By definition, it is critical to exclude individuals with a history of excessive alcohol use. The National Institutes

of Health Clinical Research Network (NIH CRN) of the United States limits alcohol intake to less than two standard drinks per day for men (140 g of ethanol/week) and one standard drink per day for women (70 g of ethanol/week), and APWP have also accepted this definition as appropriate because there is no evidence for ethnic differences in dose thresholds for alcohol-induced liver injury.⁸ Patients should be screened for hepatitis B virus and hepatitis C virus serology and all common and less common liver diseases *e.g.* autoimmune disease and genetic disorders, as well as hepatic malignancies, hepatobiliary infections and biliary tract disease should also be rightfully excluded.

Once patients are suspected of having NAFLD, they should undergo further examination and baseline tests that allow definition of NAFLD as discussed earlier, identification of the underlying metabolic factors (*i.e.* central obesity, type 2 DM, dyslipidaemia and metabolic syndrome), exclusion of other disorders and assessment of the likely severity of NAFLD/NASH. These tests comprise haematological (full blood count) and biochemical (bilirubin, serum ALT, AST, γ -GTP, albumin, globulin and fasting serum lipids) indices, serology (HBs-Ag, HCV-Ab and ANA), anthropometry, hepatic imaging (abdominal ultrasound) and determination of insulin sensitivity (fasting blood glucose and 75 g oral glucose tolerance test).⁸ Anthropometry encompass height, weight, body mass index and waist circumference.^{6,13} The apparent differences in prevalence of obesity between Eastern and Western patients could reflect differing criteria used to define waist circumference and body mass index. On the basis of the fact that applying Western anthropometric standards has previously failed to identify Asian patients at risk of cardiovascular diseases, and because NAFLD is strongly associated with the degree of obesity, it is appropriate that relevant Asian standards for those values be applied, and APWP have supported this proposition, as also substantiated by the International Diabetes Federation (Table 2).^{6,14}

When the diagnosis of NAFLD is established, optional tests may include abdominal CT, liver biopsy and prothrombin time.⁷ The APWP on NAFLD recommend that liver biopsy be considered when the diagnosis is not unambiguously clear, in patients with high risk of advanced fibrosis and complications like portal hypertension and HCC and for those in clinical trials, having accepted that the main reason for not mandating liver biopsy in all patients with NAFLD are logistic and pertain to acceptability of the procedure (which can cause pain or dangerous complications).^{8,15} While refinement in the diagnostic categories is anticipated, the NIH CRN classification should be adopted for initial diagnosis, and use of the NAFLD Activity Score should be encouraged for routine reporting.¹⁶

While liver biopsy remains the 'gold standard' for diagnosing and staging NAFLD and NASH, revealing the relationship between inflammation and fibrosis, significant limitations to biopsy, *e.g.* cost, logistics, pain and dangerous

Table 2. International Diabetes Federation Definition of the Metabolic Syndrome

The metabolic syndrome is defined by central obesity plus any two of the following factors:

Central obesity	Waist circumference ≥ 94 cm (Caucasian men), ≥ 80 cm (European women); ≥ 90 cm (Asian men) and ≥ 80 cm (Asian women)
Triglycerides	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) or receiving specific treatment for this lipid abnormality
Reduced HDL-cholesterol	< 40 mg/dL (1.03 mmol/L) in men and < 50 mg/dL (1.29 mmol/L) in women or receiving specific treatment for this lipid abnormality
Raised blood pressure	Systolic BP ≥ 130 or diastolic BP ≥ 85 mmHg or receiving treatment for hypertension
Fasting plasma glucose	≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) [†] or previously diagnosed type 2 diabetes

Source: reference⁶.

[†]If FPG is ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L), a glucose tolerance test is strongly recommended but is not necessary to define the syndrome.

complications, exist. Sampling error may be another issue.¹⁷ On top of that, many NAFLD patients are asymptomatic and hence may be reluctant to undergo such procedures. So it seems reasonable to conclude that liver biopsy is not always essential for the diagnosis of NAFLD or for initial assessment of patients who have this disorder, and indeed the rising incidence and prevalence NAFLD has driven the search for accurate non-invasive tools of liver fibrosis within this condition. Although such non-invasive markers of liver fibrosis have been most extensively studied in the context of hepatitis C, there has been considerable interest in extending this work into the field of NAFLD because of the increasing prevalence of disease.¹⁸⁻²⁰ Furthermore, a NAFLD-specific fibrosis score has recently been created to separate patients with or without advanced fibrosis in a large cohort of biopsy-proven NAFLD patients.²¹ An algorithm was constructed using six readily available laboratory and clinical variables including age, hyperglycaemia, BMI, platelet count, albumin and AST/ALT ratio, and while this brand new simple scoring system is yet to be evidence-based, has a great potential to accurately separate patients with NAFLD with and without advanced fibrosis, rendering liver biopsy for identification of advanced fibrosis unnecessary in a substantial proportion of patients.

Management and Treatment of NAFLD

With regard to treatment of NAFLD, there are no published large randomised controlled trials of therapies upon which to base conclusive recommendations and at the present time, the initial approach to NAFLD should involve dietary modification based on the metabolic profile (*i.e.* obesity, diabetes, hyperlipidaemia and hypertension) and getting patients to increase levels of physical activity through aerobic exercise, and the APWP on NAFLD considered that this should remain the 'cornerstone' of management.⁸ Weight reduction is usually required to a greater or lesser extent and in the severely obese, the best therapeutic modality is bariatric surgery.²² We also assume it is especially sensible to direct management strategies at lifestyle modifications based on the patient's metabolic profile, which should reduce the risk of mortality from cardiovascular disease and may also alleviate NAFLD. Another important aspect of patient care is that those with NAFLD have a high risk of developing new complications of insulin resistance and metabolic syndrome, so that metabolic risk factors should be identified and pharmacologically treated, including optimal glycaemic and lipid control of type 2 DM and treatment of dyslipidaemia. Using lipid-lowering drugs, that is, 'statins' (HMG-CoA reductase inhibitors), is frequently indicated among patients with metabolic syndrome. It is safe and hence recommended for usual indications for NAFLD patients.⁹ Even though the role of pharmacotherapy should still be regarded as investigational and is not recommended for routine clinical practice by the APWP on NAFLD, several therapeutic modalities that target mechanisms of NAFLD are in the process of research and development, because NAFLD is strongly associated with significant liver related morbidity and mortality, and its underlying pathophysiology is thought to result from a multiple hit process: *e.g.* the accumulation of hepatic fat secondary to insulin resistance, reactive oxygen species, inflammatory cytokines and adipokines. Of those, insulin-sensitising drugs such as thiazolidinediones and metformin and those affecting hepatic lipid partitioning are the most appealing potential therapies.^{23,24} For the moment at least, the initial approach should mainly focus on lifestyle change as mentioned above, as well as non-specific liver-targeted therapies such as ursodeoxycholic acid, despite the insufficient levels of data either supporting or refuting the use of ursodeoxycholic acid in patients with NAFLD or NASH.⁴

Table 3. Clinical Algorithm for Patients with NAFLD

Diagnosis of NAFLD	Abdominal ultrasound Computerized tomography (if ultrasound not diagnostic) Liver biopsy
Exclusion of secondary causes of fatty liver	Alcohol use (>70 g/week in women and >140 g/week in men is acceptable) Hepatitis B and C virus infections Other liver and biliary diseases
Assessment of severity of NAFLD	Clinical factors: age, obesity (BMI ≥ 25 kg/m ²), glucose intolerance or diabetes Liver biopsy (diagnosis uncertain, or risk factors for advanced NAFLD present) Evaluation of liver function and complications of cirrhosis
Screening for metabolic syndrome	Waist circumference (Asian criteria), body height and weight (BMI) Fasting blood glucose and serum lipids Blood pressure Oral glucose tolerance test (if fasting blood glucose ≥ 5.6 mmol/L, no history of diabetes)
Lifestyle modification	Diet low in simple carbohydrates, enriched in complex carbohydrates/dietary fibre, low in saturated fats, enriched in unsaturates (diabetic or 'heart healthy' diet) Reduction in waist circumference, modest weight loss Aerobic physical exercise (at least 20 min each day) Sustained changes (need for reinforcement)
Drug treatment	Specific pharmacological treatment not recommended for routine practice Treat metabolic syndrome, including the use of statins if clinically indicated Bariatric surgery for morbidly obese, and those who fail to adopt or respond to lifestyle measures

Source: reference⁹.

Conclusion

In summary, the clinical algorithm for patients with NAFLD is described as Table 3.⁹ There is, of course, much still to be done to improve the clinical practice of NAFLD and NASH. Concerted action by regional societies and governments, not to mention every clinician, is needed to tackle this newly recognised pandemic.

References

1. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:S99-S112.
2. Farrell GC. Non-alcoholic steatohepatitis: what is it, and why is it important in the Asia-Pacific region? *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:124-138.
3. Yoon KH, Lee JH, Kim JW, et al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet* 2006;368:1681-1688.
4. Ishii H, Kajihara M. Non-alcoholic fatty liver disease guidelines: an Asian perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:769-770.
5. Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA, Sollano JD, Chen PJ, Goh KL. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:788-793.
6. Fan JG, Saibara T, Chitturi S, Kim BI, Sung JJ, Chutaputti A. What are the risk factors and settings for non-alcoholic fatty liver disease in Asia-Pacific? *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:794-800.
7. Farrell GC, Chitturi S, Lau GK, Sollano JD. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:775-777.
8. Chitturi S, Farrell GC, Hashimoto E, Saibara T, Lau GK, Sollano JD. Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: definitions and overview of proposed guidelines. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:778-787.
9. Chan HL, de Silva HJ, Leung NW, Lim SG, Farrell GC. How should we manage patients with non-alcoholic fatty liver disease in 2007? *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:801-808.
10. Hashimoto E, Yatsuji S, Kaneda H, et al. The characteristics and natural history of Japanese patients with nonalcoholic

fatty liver disease. *Hepato Res* 2005;33:72-76.

11. Propst A, Propst T, Zangerl G, Ofner D, Judmaier G, Vogel W. Prognosis and life expectancy in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1995;40:1805-1815.
12. Sasaki A, Horiuchi N, Hasegawa K, Uehara M. Mortality and causes of death in type 2 diabetic patients. A long-term follow-up study in Osaka District, Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 1989;7:33-40.
13. Chitturi S, Farrell GC, George J. Non-alcoholic steatohepatitis in the Asia-Pacific region: future shock? *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:368-374.
14. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-1062.
15. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495-500.
16. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-1321.
17. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005;128:1898-1906.
18. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6:6.
19. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;55:403-408.
20. Guha IN, Parkes J, Roderick PR, Harris S, Rosenberg WM. Non-invasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2006;55:1650-1660.
21. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-854.
22. Shaffer EA. Bariatric surgery: a promising solution for nonalcoholic steatohepatitis in the very obese. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:S44-50.
23. Caldwell SH, Argo CK, Al-Osaimi AM. Therapy of NAFLD: insulin sensitizing agents. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:S61-66.
24. Chang CY, Argo CK, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Therapy of NAFLD: antioxidants and cytoprotective agents. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:S51-60.

EDITORIAL

Non-alcoholic fatty liver disease guidelines: An Asian perspective

Hiromasa Ishii* and Mikio Kajihara†

*Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan; and †The Institute of Hepatology (Hampstead Campus), Royal Free & University College Medical School, London, UK

See articles in *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 22; 775–777, 778–787, 788–793 and 794–800.

Recently, metabolic syndrome has been attracting much attention both medically and socially because of rising incidences of lifestyle-related diseases such as obesity and diabetes mellitus (DM). In fact, the concept that nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH), its pathologically significant form, are hepatic manifestations of metabolic syndrome is now widely accepted by most clinicians and scientists. The importance of NAFLD/NASH is now attracting considerable attention because incidences have rapidly increased over the past few years, and NAFLD is already thought to be the most common liver problem in the Western world,¹ i.e. Western Europe and the United States.

In the meantime, it has become clear that NAFLD is no longer a disease exclusive to Westerners. In Japan, the number of obese individuals has quadrupled during the past four decades, reaching 23 million; and now up to 25% of those who visit medical facilities for such purposes as medical checkups are found to be suffering from some type of hepatic dysfunction, in particular, fatty liver. With an accumulating body of evidence suggesting that a significant, albeit relatively small, proportion of NAFLD patients can advance to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC), it is obvious that this apparent pandemic of NAFLD can no longer be considered as merely a benign condition only accidentally associated with obesity or type 2 DM (T2DM).

Thus, interest in NASH has been mounting rapidly. Over the past few years, it has become common in both developing and newly industrialized economies in the Asia-Pacific region, where traditionally clinicians have dealt with the formidable burden of viral hepatitis.² Consequently NAFLD/NASH has now become a major, popular theme addressed by symposia and workshops organized by regional gastroenterology and hepatology societies. This trend was further highlighted when the third single topic conference 'NASH in Asia-Oceania' was held in Japan in October 2004 (the proceedings of the conference are included in the October 2005 issue of *Hepatology Research*). The topics presented at the conference were, however, limited largely to those derived from studies conducted in the West, with a few from Australia and Japan.

Therefore, we have been wondering about the actual *status quo* of NAFLD in the Asia-Pacific region, where the incidence of

obesity and metabolic syndrome seems undoubtedly on the rise almost certainly thanks to changing lifestyle and behavior patterns, notably the adoption of a high-fat, Western-style diet and physical inactivity resulting from increased mechanization.^{3–5} In reviewing the current data related to obesity, DM and NAFLD/NASH in the Asia-Pacific region, it is evident that as in Western Europe and the United States, hepatic dysfunction due to NAFLD/NASH has been seen most frequently in the field of primary care medicine in Australia and New Zealand, where its incidence surpasses those of viral hepatitis (hepatitis B and hepatitis C) and alcoholic liver diseases.³ It has also been reported that 20% of the Australian population is obese, 22% of children between the ages of 2–17 years are either overweight or obese, and 8% of men and 6% of women suffer from T2DM. In Japan also, the number of those who are obese has definitely been on the rise. According to recent data compiled from the government-managed Health Insurance Survey in 2004 (by the Okinawa Bureau of Social Insurance), the incidence of obesity with body mass index (BMI) exceeding 25 kg/m² is 30.2% for men and 18.5% for women. The figures are highest in Okinawa, with the incidence of obesity at 46.9% for men and 26.1% for women in their thirties or older. As for the countries of South-East Asia, it has been reported that T2DM and NASH are common occurrences among Filipinos, Indonesians and Australian Aborigines. In Malaysia, the incidence of T2DM jumped from 3.9% in 1984 to 12.2% in 1996. It has been reported that in Indonesia, the incidence of fatty liver (diagnosed by abdominal ultrasound) has reached 30% of the population.³ Furthermore, it is predicted that the population affected by T2DM will reach one billion in 2020, among which 60% will be located in Asian countries.⁶

The reviews underpinning the proposed Asia-Pacific NAFLD guidelines clearly illustrate that NAFLD is now a matter of great public health concern in all parts of the Asia-Pacific region.⁷ However, the prevalence of NAFLD in the region problematically varies according to measures of age, gender, ethnicity and locality, and, interestingly and most importantly, according to the criteria used for disease definition.⁸ Indeed, there have been no established diagnostic guidelines for this particular disease, even from other regions or authoritative bodies;⁹ thus we strongly believe it is now appropriate to promulgate NAFLD guidelines from an Asian perspective.

Regarding ethnicity, North American studies have noted ethnic predisposition to NAFLD among Hispanics, East Asians and those from the Indian Subcontinent.^{10,11} While it is inevitable that genetic factors influence the diverse phenotypes of NAFLD encountered, candidate gene association studies have thus far been significantly limited¹² and nowhere near evidence-based. In addition, while

Accepted for publication 22 March 2007.

Correspondence

Professor Hiromasa Ishii, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, 35 Shinano-machi, Shinjuku, Tokyo 160-8582, Japan. Email: hishii@sc.itc.keio.ac.jp

there is no single Asian race, studies indicate that there are likely to be more similarities than differences between ethnic groups^{2,8} as long as appropriate anthropometric criteria are used. The apparent differences in the prevalence of obesity between Eastern and Western patients could reflect the differing criteria used to define waist circumference and BMI.^{2,8} Because NAFLD is strongly associated with the degree of obesity and appears to be associated with long-standing insulin resistance – which may lead to not only resultant cirrhosis and HCC, but also diabetes and potentially even more fatal cardiovascular diseases¹³ – it is appropriate that relevant Asian standards for those values have been applied to the assessment criteria in the present proposed guidelines for assessment of the disease.

With regard to treatment of NAFLD, there are no published large randomised controlled trials of therapies upon which to base conclusive recommendations. However, as NAFLD is strongly associated with insulin resistance, insulin-sensitizing drugs and those affecting hepatic lipid partitioning are the most appealing potential therapies,¹⁴ even though the role of pharmacotherapy should still be regarded as investigational. For the moment, the initial approach should mainly focus on lifestyle change,⁹ as well as non-specific liver-targeted therapies such as ursodeoxycholic acid,¹⁵ despite the insufficient levels of data either supporting or refuting the use of ursodeoxycholic acid in patients with NAFLD or NASH.¹⁶ Thus we assume it is especially sensible to direct management strategies at lifestyle modifications based on the patient's metabolic profile, as suggested in the present guidelines, which should reduce the risk of mortality from cardiovascular disease and may also alleviate NAFLD.

The proposed Asia-Pacific NAFLD guidelines are still incomplete and possibly flawed, particularly in terms of treatment of the disease, for which little has been recommended apart from lifestyle intervention. This is obviously because of the lack of sufficient evidence of effectiveness of potential treatments to date. Because the comparison of NAFLD between populations has suggested that there are more similarities than differences between ethnic groups in the Asia-Pacific region, as mentioned above, now more than ever, it is important that clinicians have common, clear and feasible NAFLD guidelines to refer to that focus on definition and assessment, or diagnostic criteria. Likewise, standard criteria which use a pertinent means of assessment and are adaptable to the ethnicities present in the region will enable us to compare and trace the past, present and future impact of NAFLD in the region as a whole, as well as among specific ethnic groups. In view of the fact that existing guidelines for most diseases have conventionally reflected a more Caucasian point of view, that there have been no similar guidelines established elsewhere to-date, and again, that the region is ethnically diverse, the present guideline proposals should potentially become standard, not only in Asia, but worldwide. As illustrated above, NAFLD/NASH is no longer a disease limited to the Western world, and it should be emphasized that it will continue to spread on a global scale.

There is, of course, much still to be done to improve these NAFLD guidelines. Yet these are the first of their kind: multifaceted guidelines for a relatively newly recognized disease. Having these guidelines will enable us to collect more reliable evidence on the prevalence, diagnosis and management of the disease, and to eventually obtain evidence-based pharmacological recommendations

for its management. In summary, this series of reviews and guidelines represent a very important contribution to improving knowledge of NAFLD, and the working party has been able to find some common ground where investigators and clinicians, whoever or wherever they may be, can cooperate to tackle this modern-day disease.

Critical comments are anticipated, and in fact welcomed, so that more thorough and robust guidelines may be developed in the future.

References

- 1 Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; **37**: 1202–19.
- 2 Chitturi S, Farrell GC, George J. Non-alcoholic steatohepatitis in the Asia-Pacific region: Future shock? *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; **19**: 368–74.
- 3 Farrell GC. Non-alcoholic steatohepatitis: What is it, and why is it important in the Asia-Pacific region? *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003; **18**: 124–38.
- 4 Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N *et al.* The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann. Intern. Med.* 2005; **143**: 722–8.
- 5 Yoon KH, Lee JH, Kim JW *et al.* Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet* 2006; **368**: 1681–8.
- 6 Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; **414**: 782–7.
- 7 Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA, Sollano JD, Chen PJ, Goh KL. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; **22**: 788–93.
- 8 Fan JG, Saibara T, Chitturi S, Kim BI, Sung JY, Chittaputti A. What are the risk factors and settings for non-alcoholic fatty liver disease in Asia-Pacific? *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; **22**: 794–800.
- 9 Chitturi S, Farrell GC, Hashimoto E, Saibara T, Lau GKK, Sollano JD. Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: Definitions and overview of proposed guidelines. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; **22**: 778–87.
- 10 Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R *et al.* Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; **40**: 1387–95.
- 11 Petersen KF, Dufour S, Feng J *et al.* Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006; **103**: 18273–7.
- 12 Merriman RB, Aouizerat BE, Bass NM. Genetic influences in nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2006; **40**: S30–3.
- 13 Farrell GC, Chitturi S, Lau GKK, Sollano J. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: Executive summary. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; **22**: 775–7.
- 14 Chan HL-Y, de Silva HJ, Leung NW-Y, Lim S-G, Farrell GC. How should we manage patients with non-alcoholic fatty liver disease in 2007? *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; **22**: 801–8.
- 15 Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ *et al.* Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; **39**: 770–8.
- 16 Orlando R, Azzalini L, Orando S, Lirussi F. Bile acids for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; CD005160.

アルコール制限の意義と方法

石井裕正

アルコールは、1gあたり7.1kcalのエネルギーを有するが、摂取したときの利用率は約70%（5kcal）といわれている。しかしアルコールは、栄養学的見地からは、他の栄養素を産生することもなく、同一カロリーの糖質、脂質に比べて体重増加作用はほとんどない。

アルコールは用量依存性に代謝的悪影響を及ぼしてくる。少量飲酒（1日20g程度）では、高血圧、高脂血症、糖代謝異常への影響は少なく、冠動脈硬化に対しては予防的に作用するといわれている。

しかし多量飲酒（1日60g以上）では肝臓障害をはじめ、高血圧、高中性脂肪血症、糖代謝異常が出現し、メタボリックシンドロームの発症、進展要因となる。

本稿ではメタボリックシンドロームの諸症候へ及ぼすアルコールの影響と飲酒指導のあり方について述べる。

キーワード アルコール アルコール性糖尿病 インスリン分泌能 健康日本21 飲酒指導

酒は、わが国では古くより冠婚葬祭を始め、付き合い酒、晩酌など多くの機会に飲まれており、現在飲酒人口は7000～8000万人に達すると思われる。さらに、これらの飲酒者のなかには大量飲酒者が、約220～240万人も存在すると考えられており、大量飲酒者の多くは、慢性過剰飲酒による臓器障害やアルコール依存症に罹患している場合が多い。このように、アルコールの慢性過剰摂取に伴う種々の病変は、飲酒という生活習慣に伴って生ずる代表的な生活習慣病であり、特にアルコール性臓器障害は、その標的臓器が肝、膵、胃腸の他に、心臓や脳神経など多岐にわたるが、その背景に共通してみられるアルコール性代謝異常として高脂血症、高血圧、糖代謝異常、高尿酸血症などがみられることが特徴である。

これらの、アルコールによって引き起こされる代謝異常は、本特集の主題であるメタボリックシンドロームの中核的症候と共通しており、メタボリックシンドロームの発症・進展にアルコール摂取がどのような役割を果たすかは興味深い課題である。

そこで本稿では、まずエネルギー源としてみたアルコールの意義について述べるとともに、メタボリックシンドロームにおけ

るアルコールの役割とアルコール摂取に関する指導のあり方について述べる。

エネルギー源としてのアルコールの意義

アルコールはカロリー燃焼計で燃焼したときに、1gあたり7.1kcalを生ずる。しかし問題はこのカロリーが、生体内で他の栄養素と同じように効率よく利用されているかどうかである。アルコールとチョコレートを使った次のような実験がある¹⁾。すなわち同一人に対して、まず2500kcalの食事を与え体重を一定にしておき、さらに2000kcal分のアルコールを上乗せして1か月間観察したが、多少の変動はみられたものの明らかな増加はなかった。これに対して同じカロリー分をチョコレートで与えたところ、1か月後の体重は明らかに2kg以上増加することが示され、アルコールは無駄の多いエネルギー源であることがわかった。

摂取カロリーを等しく保って糖質をアルコールに置換したとき、アルコール投与後、1週間で体重は1kg減少し、それを回復させるために必要としたカロリーの増加量は、投与したアルコールのカロリーの30～35%に相当し、実際に利用されたアルコー

ルのカロリーは、化学的エネルギー 1 g 7.1kcalの約70% (5 kcal) に相当するとの報告もある。利用されない約30%はアルコールのままで尿中や呼気中に排出されたり、酸素消費量の増加や血管拡張および皮膚温の上昇などに伴う体表からの熱の放散などによるものであると考えられる。

また栄養学的見地からみても、アルコール飲料は、少量の糖分とわずかなビタミン群、ミネラルがワインやビール中に含まれていることを除けば、あるのはカロリーのみにあり、いわゆる“empty calory”の典型的なものである。したがって、食品交換表により、ほかの食品と交換できないことはいうまでもない。ただし、ビールや日本酒には糖質が含まれており、そのカロリー価は無視できない(表1)。食事指導を行う場合にまずこれらの点を理解することが重要である。

アルコールによる耐糖能異常²⁾

◆アルコール性糖尿病

アルコール摂取によって耐糖能異常をきたし、いわゆるアルコール性糖尿病 (Alcohol Diabetes) となることが知られている。

一般的にアルコールが代謝や臓器へ及ぼす影響を考える場合、その急性効果と長期間の慢性投与の影響を区別して考えることが重要である。アルコール性糖尿病の場合にも、急性アルコール投与の影響とともに、長期間の飲酒による肝および膵障害も考慮しなければならない。

筆者らはアルコール依存症176例について、入院翌日の空腹時血糖 (FBS) を測定したところ、FBSが110mg/d以上を呈したものは22% (39例) であり、対照群の2倍以上の高頻度であった。これらの高血糖群は、断酒のみでFBSは早期に正常化することも明らかになった。これらの症例では、

ほとんどの例で入院前日まで飲酒をしており、慢性飲酒の影響とともに急性アルコール摂取の影響が加味されている点に注意する必要がある。

アルコール投与後の血糖上昇の程度は肝グリコーゲン量に左右されるといわれており、栄養状態が比較的良好な場合には、アルコール投与によって交感神経末端からのアドレナリン分泌により、肝グリコーゲンが分解されて末梢へ血糖が供給され、高血糖をきたす誘因の一つとなる。栄養状態が悪い場合や絶食に近い状態の場合には、糖新生能低下や肝グリコーゲンの枯渇によって低血糖を生ずる (アルコール性低血糖)。

◆インスリン分泌への影響²⁾

アルコールにはインスリン分泌刺激作用はないとされている。しかし静服内ブドウ糖負荷試験 (iv GTT) において前もってアルコールを投与しておく、血中インスリンがブドウ糖単独の場合に比べて著しく高値になることが知られており、この作用はアルコールの“priming effect”と呼ばれている。このインスリンの反応は、アルコールによる末梢組織の糖利用の低下のために生じた高血糖が、高インスリン血症を惹起するためであるとされる。また、比較的少量のアルコール (1日10~30g以内) を飲んでいる人は、インスリンを介するブドウ糖の末梢での取り組みが亢進して、インスリン感受性が高まっていることが知られている。

いずれにしろ、アルコールの耐糖能に及ぼす影響は、各種ホルモンの動態、糖代謝関連酵素活性、栄養状態、飲酒量、アルコールによる肝膵の器質的障害の有無と程度などが種々の程度に関与しており、糖代謝異常の病態を複雑にしている。

メタボリックシンドロームを構成する諸症候への飲酒の影響について

糖尿病についてはすでに述べたので、本

項では血圧，血清脂質に及ぼす飲酒の影響につき述べる。

◆アルコールの血圧へ及ぼす影響³⁾

従来より，大酒家には高血圧患者が多いという報告がみられている反面，適量は血圧を下げるともいわれている。Klatskyらは，飲酒量により3群に分けた83,947人を対象にした広汎な研究で，1日アルコール量で30g以上を毎日飲んでいる群では高血圧例が有意に増加しており，これは年齢，性，人種，喫煙，コーヒー，肥満などとは無関係に有意差があることを明らかにした。それ以後の疫学的研究でもほぼ共通して，アルコールで30～40g程度の飲酒（日本酒換算1.5～2合程度）を境界にして，それ以上では血圧の上昇が明らかとなり，非飲酒者と比した高血圧の頻度も1.5倍程度，1日3合（エタノールで60g程度）以上では2倍以上になることが明らかにされてきた。

◆アルコールの血清脂質へ及ぼす影響

アルコール性高脂血症は，古くからよく知られているが，これはアルコール摂取が肝におけるトリグリセリド（TG）の合成を亢進させ，特に超低比重リポ蛋白（VLDL）の産生，分泌亢進により高TG血症を来たすことによる。アルコールは肝ミトコンドリアの機能を低下させ，脂肪酸のβ酸化は低下し，TG生合成が増加し，脂肪肝，高脂血症を来たす。最近のメタアナリシスによる報告をみても，10～30gのアルコールは血清TG濃度のみでなく，血清HDLコレステロール（HDL-C），アポ蛋白AIを増加させる。さらに，冠動脈疾患に対する危険度については，米国および日本における大規模疫学的研究により，適度の飲酒（1日10～30g程度）は抗動脈硬化作用があり，HDL粒子の主要構成アポ蛋白であるApoA-1の血中レベルを高め，HDL-Cを上昇させる。

アルコール摂取についてどのように指導するか

これまで述べてきたように，アルコールはエネルギー源として，また種々の薬理作用を有する薬物として，生体のエネルギー代謝，脂質代謝，糖質代謝などに多彩な影響を及ぼすので，メタボリックシンドロームの治療において「飲酒指導」は重要なポイントの1つになると考えられる。

これまでの報告によると，アルコールはメタボリックシンドロームに対して，それほど悪影響はみられず，アルコールの抗動脈硬化作用，HDL-C上昇，血圧降下作用などの生体への良い効果が指摘されているが，注意すべきは，その摂取量により影響が大きく異なってくることである。アルコールが良い影響を与えるのはあくまでも少量摂取の場合であり，血清TGや血糖値がよくコントロールされている場合，エタノールで男性では20～30g/日以下で，女性では10～20g/日以下で良い効果が認められる。ただし，飲酒習慣のない人にもこの量の飲酒を推奨するものではない。

以下に個々のケースによる飲酒指導の要点について述べる。

◆絶対飲んではいけない人

アルコール依存症および，アルコール性臓器障が進行した状態にある人（肝硬変，慢性膵炎，心筋症など），妊婦，未成年など。

◆肥満とその傾向のある人への注意

アルコールは1gで7.1kcalのエネルギー価を有するが，アルコール飲料のなかにはそれ以外に糖質や，微量だが蛋白を含む飲料がある。ビール，日本酒，甘口のワインなどの発酵酒が主なものであるが，これらの酒は，同じアルコール量を有する他の蒸留酒などに比べてカロリー価が高い（表1）。たとえば，ビール中ビン（500ml）と

表1 アルコール飲料の成分とアルコール含有量およびエネルギー量

		量 (ml)	アルコール量 (g)	糖質 (g)	脂質 (g)	蛋白質 (g)	カロリー (kcal)
ビール	大びん	633	25	19	—	3.2	260
	中びん	500	20	15	—	2.5	210
	缶ビール	350	14	11	—	1.8	149
発泡酒		350	15	12	—	—	156
日本酒	一合	180	23	7	—	0.9	193
焼酎 (甲類)	1合	180	36	—	—	—	252
	酎ハイ缶	350	25	—	—	—	175
ウィスキー	ダブル1杯	60	20	—	—	—	134
ワイン	グラス1杯	120	12	2.4	—	0.4	92
ブランデー	シングル1杯	30	10	—	—	—	75
ウオッカ	シングル1杯	30	10	—	—	—	69
梅酒	シングル1杯	30	4	5.3	0.03	0.06	42

ビール、日本酒、ワインなどのカロリーは種々のアルコール飲料のアルコール濃度や糖質の濃度によって異なる。

ウィスキーダブル1杯 (60ml) はアルコール量ではほぼ同じ (20g) であるが、カロリー価はビール210kcalに対して、ウィスキー140kcalと大きな差があり、飲酒量が増えるにつれて摂取カロリーにも大きな差を生ずることになる。したがって、保健指導の際にもこの点に留意していくことが重要である。

◆糖尿病における飲酒の問題点

前述の如く、アルコールの糖代謝へ及ぼす影響は多岐にわたっているが、実地臨床で糖尿病患者のアルコール摂取の問題点は、生活習慣に慢性のアルコール摂取を取り入れることにより、食生活が乱れる可能性が高くなることである。体重1kgあたり0.5~1g/日 (60kgの人で30~60g/日) 以上の継続的な飲酒は血糖コントロールを悪化させることが知られている。

さらに、糖尿病で血糖降下薬を服用している人の飲酒は厳重な注意が必要である。何故ならば、慢性アルコール摂取は肝ミクロソームの薬物代謝酵素を誘導し、スルフォニル尿素薬の代謝速度を促進させ、薬効を短くする反面、酪酐状態で十分な食事もとらずに血糖降下薬を服用すると、薬が

アルコールと代謝競合し薬理作用が遷延して低血糖を生ずる可能性もあるからである。

おわりに

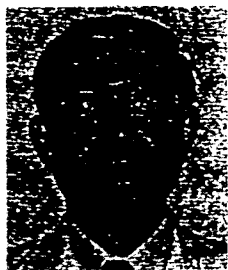
アルコールの作用は両刃の剣であり、その飲み方によっては、毒にも薬にもなる。厚生労働省が主導する「健康日本21」において、アルコールも重要な生活習慣として扱われており、①多量飲酒者 (1日60gを超える人) を3割減らす、②未成年の飲酒をなくす、③適度な飲酒としては1日20g程度であることを普及させることを目標としているが、日本人の約半数が遺伝的に酒に弱い民族 (アルデヒド脱水素酵素II型欠損) であることを考えると、妥当な目標設定であると考えられる。

[文献]

- 1) Pirola, RC, Lieber, CS: The energy cost of the metabolism in drugs, including ethanol. *Pharmacology* 1972; 7: 185-196.
- 2) 石井裕正: アルコールによる糖代謝異常, 治療2005; 87: 2331-2334.
- 3) 山田裕一: 飲酒と高血圧一発症機序とその予防医学的意義 日本医事新報 2001; NO.4039: 22-25.
- 4) Freiberg MS, Eabral HJ, Heeren TC, et al.: Alcohol consumption and the prevalence of the metabolic syndrome in the US. *Diabetes Care* 2004; 27: 2954-2959.

アルコール関連問題への早期介入プログラム：HAPPY

Early intervention program HAPPY for alcohol-related problems



杠 岳文

Takefumi YUZURIHA

国立病院機構肥前精神医療センター

○多量飲酒はさまざまな疾病や事故の原因となり、健康被害をもたらしているが、これまでわが国ではアルコール依存症を除いてその具体的な対策はあまり取られてきていない。このため著者らは、将来アルコールが健康被害を引き起こす可能性の高い多量飲酒者、あるいはすでに健康被害が及んでいる多量飲酒者に対する早期介入のための介入パッケージ(HAPPY)を作成した。AUDITを用いて飲酒問題の重症度を評価し、アルコールに関する医学的な知識を中心に作成された教育ビデオなどの補助教材やツールを用いた早期介入プログラムである。また、アルコール問題の早期介入に用いられるブリーフ・インターベンションについては1990年以降その有効性を示す数多くの報告がなされており、U.S. Preventive Services Task Forces(アメリカ予防医療専門委員会)もアルコール問題の早期介入に対してスクリーニングとブリーフ・インターベンションが有効であると2004年に報告し、臨床での実施を推奨するBランクの評価を与えている。



多量飲酒、早期介入、ブリーフ・インターベンション、HAPPY

2002年にWHOが出したアルコールによる健康被害に関する報告をみると、アルコールは全死亡の3.2%の原因とされ、健康への影響をみると、喪失された健康年数を表すと考えられる障害調整生存年数(disability-adjusted life year: DALY)の4.0%はアルコールが原因とされている。アルコールが健康に与える影響の大きさを示すこうした値は、同じくタバコが全死亡の8.8%、障害調整生存年数の4.1%の原因とされていることに匹敵するものである。これにはアルコールがタバコに比べ、より若い年代から健康に影響を与えていることも一因になっている。大量飲酒が若い年代から健康に影響を及ぼしていることを示すものとしては、著者らが1989年1年間の東京都監察医務院で扱われた急死者の死因について分析を行った報告¹⁾があり、この調査では35~54歳までの中年男性の急死者のうち30.5%が飲酒関連の急死者であった。また、同じくPetterssonらの報告²⁾でも中年(46~48歳)男性の3年間の追跡調査で、中年男性の死亡者の30.7%が大酒家の病死あるいは飲酒後

の事故死であったとされ、いずれの報告も中年層男性の死亡の約3割に飲酒が関与していることを示している。

上に示した数値をみると、飲酒が健康に及ぼす影響は喫煙に匹敵するものであるが、近年のわが国での喫煙に対する厳しい規制に比べると、飲酒問題への取り組みははなはだ遅れていると感じるが、対策のこうした違いの背景には何があるのだろうか。その理由の一つには飲酒が人間関係の潤滑油として、あるいは祝い事に欠かせないものとしてわが国の文化に深く根づいていることがあげられる。また、Jカーブ効果として知られているように、少量の飲酒は比較的大きな血管の動脈硬化を予防し、冠動脈疾患などに予防的な効用があることも疫学調査で示されている。このように、アルコールは多量でないうちはいくつかの効用が指摘されていること、経済活動に密接に関連し、わが国の文化に根づいたものであることが、喫煙に比べて多量飲酒の問題に対する対策を立てることを難しくしていると考えられる。

もうひとつ重要な点は、多量飲酒による健康被害への対策を立てるなかで、延長線上にあるアルコール依存症の問題が切り離せない点である。アルコール依存症への対応には、より専門的な知識と複数の職種にまたがる連携が必要となる。たとえば、患者は健康だけでなく、アルコール関連問題とよばれる酩酊時の警察問題、職場での問題、経済問題、家庭内(夫婦間、子供の養育など)の問題など複数の問題を同時に抱えることが多く、一般の健康教育や予防に携わる者には荷が重いものになってしまう。こうしたことも多量飲酒者に対する早期の介入や対応を遅らせる一因となっていたものと考える。

著者らは、地域、職域や医療機関で健康教育や疾病予防に携わる一般のコメディカルスタッフがアルコール問題に対する早期介入、すなわちアルコールの hazardous use(危険な使用)、あるいは harmful use(有害な使用)によってアルコールによる健康被害をもたらされる危険の高い飲酒者に対して早期介入を行うためのパッケージを開発、作成し、HAPPY(Hizen Alcoholism Prevention Program by Yuzuriha)と呼んでいる。アルコール問題に携わったことのないヘルスケアの従事者や介入

の初心者にもアルコール問題の早期介入ができるように構造化し、使用マニュアルとビデオやテキスト教材などのツールを付したものである。

● 早期介入の指針

WHO が示しているアルコール問題の早期介入の指針は以下のようなものである。

早期介入の方法を選択するには2つの異なった軸での評価方法がある。一つは飲酒問題そのものの重症度の客観的評価であり、二つ目は行動変化のステージモデルに基づくもので、対象者の動機付けの程度を評価して介入方法を選ぶものである。

飲酒問題の程度を評価するものでは、通常はスクリーニングテストを用いて飲酒問題の評価を行う。具体的には、WHO が開発した AUDIT(Alcohol Use Disorders Identification Test)を用いることが多い。

対象者の飲酒問題を、AUDIT のスコアに基づいて0~7、8~15、16~19、20~40の4段階に評価し、分類する。リスクレベル I (AUDIT: 0~7点)では、飲酒の危険性やアルコールの標準単位(standard drink) (「サイドメモ1」参照)について教育を行う。また、家族や友人のアルコール問題を心配している人に対して教育を行う。リスクレベル II (AUDIT: 8~15点)では、アルコール教育用のパンフレットを配布する。パンフレットには、多量飲酒によってどのような健康被害が生じるのか、また、飲酒量を減らせばよいのか、完全に飲酒を止めたほうがよいのか、危険の少ない飲酒とはどの程度であるのかなどについて記載してある。リスクレベル III (AUDIT: 16~9点)では、対象者がすでに危険な飲酒者(high-risk drinkers)となっていることを、図1に示した Drinker's Pyramid に基づいて指摘する。そのうえで、変化のステージに応じたカウンセリングを行う。リスクレベル IV (AUDIT: 20~40点)では、アルコール依存症を疑い、アルコール専門医療機関を紹介する。このため、介入を行うものはあらかじめ近くの専門医療機関のリストを準備しておく必要がある。

行動変化のステージモデルは、Prochaska と DiClemente³⁾が提唱しているもので、図2に示す

サイドメモ1

アルコールの標準単位 (standard drink)

従来わが国では日本酒1合あるいはビール大瓶1本を1単位、すなわち21~25gのアルコールを含む飲料を1単位とよんでいる。一方、欧米では1単位(standard drink)のアルコール飲料に含まれるアルコール量は、イギリス:8g、オーストラリア:10g、アメリカ:12~14g、カナダ:13.6gとなっている。このように国によって1単位の表すアルコール量が異なるため、混乱を生じやすい。いずれにしても体格も小さくアルコールの代謝能力も低いとされる日本での1単位が他国の約2倍のアルコール量を指しているということには違和感を覚える。また、アルコール教育のなかでは自分の飲酒している飲料に含まれるアルコール量を計算できるようにすることも重要なポイントである。こうした理由から著者らは今後、アルコール10gを含むアルコール飲料を1ドリンク(単位ではない)とすることを提唱している。

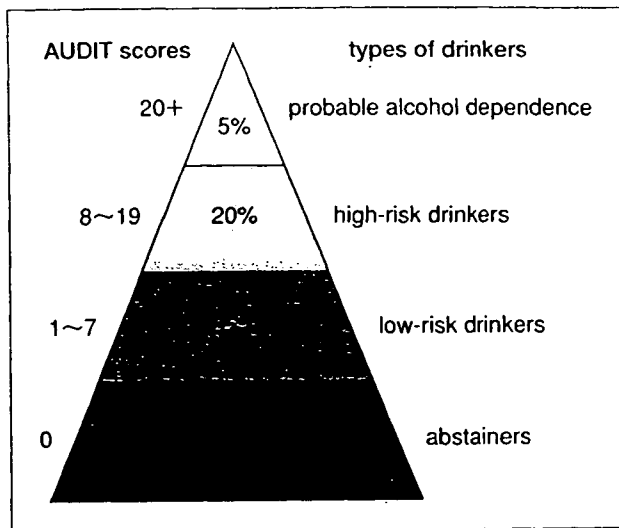


図 1 The Drinker's Pyramid

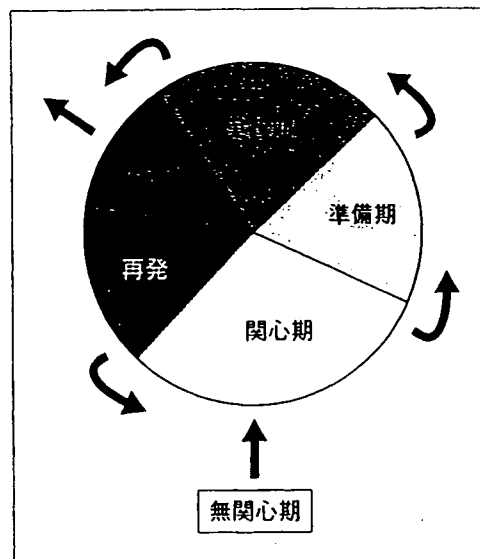


図 2 行動変化のステージモデル

ように、行動変化が5つの段階で起こるという仮説に基づくものである。この行動変化のステージモデルに基づいた介入方法を以下に述べる。無関心期(precontemplation)は、飲酒による健康被害についての自覚が乏しく、いまのところ飲み方を変えようとは思っていない時期で、この時期の介入の重要な要素はスクリーニングテストの結果のフィードバックと飲酒の害についての情報提供である。関心期(contemplation)は、飲酒に関連した問題の自覚はあるが、飲酒を減らすのかまだ決まがついていない時期で、この時期には節酒のメリットとこのままの飲酒を続けた場合のリスクについて情報提供し、目標設定を一緒に話しあう。準備期(preparation)は、飲み方を変えようと決心し、実行の計画を立てている時期で、目標設定を話しあい、助言と励ましを与えることが重要になる。実行期(action)は、すでに節酒や断酒をはじめているが、いまだ長期に続きそうにはない時期で、この時期には助言を繰り返し、励ます。最後の維持期(maintenance)は、健康に害のない程度の少量飲酒あるいは断酒を長期に続けている時期で、励ますことが介入の中心となる。著者らの経験では実際の医療機関などでの早期介入の場面では関心期にあるものももっとも多く、無関心期にあるものがそれに次ぐ。

● 早期介入におけるブリーフ・インターベンションの有効性に関するエビデンス

1990年以後アルコール問題の早期介入、とくにブリーフ・インターベンション(「サイドメモ2」参照)の有効性に関する論文が数多くだされてお

サイドメモ2

ブリーフ・インターベンション (brief intervention)

ブリーフ・インターベンションにはいまだ適切な日本語はない。また、明確な定義もないが、通常は1つのセッションが15~30分程度の時間で、2~3回のセッションで動機付け面接法などを用いながら行動力カウンセリングを行うものを指す。ブリーフ・インターベンションに含まれるべき重要な介入要素として6項目があげられ、その頭文字をとってFRAMESとよばれている⁷⁾。具体的には以下のとおりである。

F(feedback): スクリーニングテストの結果を還元する。

R(responsibility): 飲むも飲まないも決めるのは患者自身である。

A(advice): いまのような飲酒を続ければ将来どのような被害が起こり、飲酒量を減らすか止めればどういう危険を回避できるかを助言する。

M(menu): 飲酒量を減らしたり止めたりするための代替方法を提示する。

E(empathy): 暖かい理解と共感を示す。

S(self-efficacy): 変わることができるという患者の自信(自己効力感)を高める。

り、最近ではアルコールとブリーフ・インターベンションのキーワードで検索すると、年間 80 件ほどの文献が見出される。ブリーフ・インターベンションの有効性を示す報告は多いが、そのなかでも Fleming らの報告^{4,5)}した TrEAT プロジェクトでの介入が大規模であり、エビデンスとしての質も高く評価されている。彼らの行った研究では、64 人の一般科医師が無作為割付けで選ばれた 392 名の対象者にブリーフ・インターベンションを行い、その 1 年後と 4 年後での転帰を対照群と比較調査し、アルコール問題へのブリーフ・インターベンションの効果を検証している。

彼らの報告では、ブリーフ・インターベンションの効果は 4 年後まで認めており、救急受診回数や入院日数、自動車事故などの調査から、利益/コスト分析では、医療面では 4.3/1、社会的には 39/1 とコストの面でも有効であることを示している。こうしたアルコール問題の早期介入でのスクリーニングとブリーフ・インターベンションの有効性を示すエビデンスをもとに、U. S. Preventive Services Task Forces (アメリカ予防医療専門委員会) は 2004 年のレポートで、「プライマリーケアでのアルコール問題のスクリーニングは、飲酒量や飲酒パターンはアルコール依存症の診断基準は満たさないが、疾病への罹患や死亡率を高めている患者を同定できること、フォローアップを伴う行動療法的なブリーフ・インターベンションが、6 カ月から 12 カ月間あるいはそれ以上の期間続く、少量から中等量の飲酒量の減少をもたらすこと」が確認できたとして、アルコール問題のスクリーニングとブリーフ・インターベンションを用いた早期介入に対して、臨床での実施を推奨する B ランクの評価を与えている⁶⁾。

● 早期介入のパッケージ：HAPPY

肥前精神医療センターでは、著者が中心になって、HAPPY とよばれるアルコール関連障害の早期介入用のパッケージの初版を 2001 年に開発、作成し、これまでおもに一般医療機関でのアルコール問題の早期介入に用いてきた。このプログラムは毎年改訂を行い、2007 年 4 月には飲酒運転など最新のトピックスやデータを加えて第 7 版となって

いる。ここでは HAPPY の概要を紹介する。

HAPPY ではアルコール問題の評価に AUDIT を用いている。わが国ではこれまでアルコール問題のスクリーニングにはもっぱら KAST (久里浜式アルコール症スクリーニングテスト) が用いられてきたが、KAST はもともとアルコール依存症患者の判別のために作成されたものであり、アルコール問題が比較的早期で、健康への影響を懸念されるレベル (hazardous use 《危険な使用》) の多量飲酒者の発見を目的としたものでは、その開発の目的や経緯から AUDIT のほうが適している。著者らは、これまで行ってきたわれわれ自身の調査結果から AUDIT の評価区分として、AUDIT 10 点未満を“比較的危険の少ない飲酒群 (low-risk drinkers)”，AUDIT 10～19 点を“健康被害の可能性の高い危険な飲酒群 (high-risk drinkers)”，AUDIT 20 点以上を“アルコール依存症疑い群 (probable alcohol dependence)”としている。さらに、AUDIT 10～19 点については飲酒との関連が深い肝障害や糖尿病などの疾患を有する群とない群に分けて、それぞれのカテゴリーごとにビデオとテキスト形式の教材をつくり、教材の中では医師が指導すべき医学的専門知識と指導内容を盛り込んでいる。

このように介入時に用いる教材を作成したことでコメディカルスタッフにも介入が可能になり、医学的・専門的な事柄や、指示、指導に介入者が直接触れなくてよいため、介入者と被介入者が対等で共感を得やすい関係を築きやすいというメリットがある。カテゴリーごとの教材の中での指導内容は、AUDIT 10 点未満の対象者には“さらなる節度ある飲酒の勧め”，AUDIT 10～19 点で肝障害や糖尿病がない者に対しては“1 日 20 g 以下の飲酒の勧め”，AUDIT 10～19 点で肝障害か糖尿病を有する者には“2 週間の断酒体験の勧め”，AUDIT 20 点以上の者には“アルコール専門医療機関受診、あるいは断酒の勧め”としているが、インターベンションの中ではこうした指導が“指示的”にならないよう、あくまでも介入が被介入者との間で“共感的”に“支持的”に行われるよう注意している。ビデオ教材とテキスト教材はいずれも、①依存性薬物としてのアルコール、②ア

ルコールによる健康被害, ③アルコール依存症, の3つをテーマにした内容で構成されている。

セッションのなかでの介入は半構造化されており, 各コースとも20分程度のビデオ教材をみた後にチェックリストや飲酒日記を用意し, 記入しながら動機付けを高め, 対処法を一緒に考え, 飲酒目標を設定していくように工夫されている。介入の場面で, 具体的にどのような話題を取り上げるかは対象者の理解力や行動変化のステージによって多少異なる。インターベンションで取り上げる話題を列挙すると, ①自分が1日に飲酒するドリンク数, ②自分が経験した多量飲酒と関連した疾病, ③自分にとっての飲酒の効用と害, ④今後の飲酒の具体的な目標(1日のドリンク数, 1週間の飲酒日数), ⑤自分が節酒あるいは断酒しようと思う理由, ⑥自分が節酒あるいは断酒すると変わると思うこと, ⑦自分が節酒あるいは断酒を継続するための具体的な方法, ⑧自分が飲酒したくなる危険な状況のリストアップとその対処法の検討, ⑨飲酒日記の記入である。

著者らは通常3回のセッションを基本にして介入を行っており, 1回目と2回目は約2週間の間隔で, 教材を用いた教育, 助言と, 前述の話題を取り上げながらの介入, 3回目は約3カ月間の間隔において, その間の飲酒状況の評価と目標の修正を行うことにしている。HAPPYの介入では, 介入そのものの技法はブリーフ・インターベンションを基本にしているが, 1回目と2回目のセッションでは約20分間のビデオ視聴が加わるため, 1回のセッションに要する時間が40~50分間と通常のブリーフ・インターベンションより長い。HAPPYは構造化された早期介入のプログラムであり, 医学的内容のビデオ視聴を加えたことで, 介入する者にアルコールに関する専門的な知識があまりなくてもできることから, 今後アルコール問題に経験の少ないヘルスケアやコメディカルの従事者が介入を行う場合, さらには無関心期にある対象者への介入にとくに有効になるのではないかと期待する。

医療機関を何らかの理由で受診した時は, 健康に対する関心と不安が高まっている時でもあり, こうしたアルコール問題の介入を行うには絶好の

機会となりうる。健康に関したことを中心に話題にすると患者も興味を示す。「それは大変でしたね」といった^{ねがら}労いの言葉で“共感”を示し, “自分にもできる”という自己効力感を高めるような“誉め”と“励まし”の言葉を織り交ぜながら, いかに対等で友好的な雰囲気なかで行えるかがブリーフ・インターベンションの成否の鍵を握るとも言える。

● おわりに

欧米を中心にこれまでに出版された数多くの報告から, アルコール問題への早期介入法としてブリーフ・インターベンションの有効性はほぼ立証されたと言える。一方, わが国ではこれまでブリーフ・インターベンションに関する研究報告はほとんどなく, やっとその有効性を検証する大規模な研究がはじまろうとしているところである。ただ, 先進の欧米諸国でも忙しい臨床の現場で, アルコール問題の早期介入法としてブリーフ・インターベンションが定着しているわけではない。臨床現場でブリーフ・インターベンションが定着するまでには, この先いくつものハードルを越えなくてはならない。

著者らは, わが国でブリーフ・インターベンションを今後定着させるために, 越えるべき3つのハードルを想定している。一つは, まずわが国でもその有効性を示すエビデンスを作ること, 二つ目は早期介入を行うヘルスケアやコメディカルの従事者を育成し, 学会などの認定による資格制度にすること, 三つ目はこうした疾病予防のための飲酒指導を診療報酬に反映させることである。

文献

- 1) 杠 岳文・他: アルコール研究と薬物依存, 28: 95-119, 1993.
- 2) Petersson, B. et al.: *Lancet*, ii: 1088-1090, 1982.
- 3) Prochaska, J. O. and DiClemente, C. C.: The trans-theoretical approach: Crossing the traditional boundaries of therapy. Krieger, Malabar, 1984.
- 4) Fleming, M. F. et al.: *JAMA*, 277: 1039-1045, 1997.
- 5) Fleming, M. F. et al.: *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 26: 36-43, 2002.
- 6) U. S. Preventive Services Task Force: *Ann. Intern. Med.*, 140: 554-556, 2004.
- 7) Babor, T. F. et al.: *Br. J. Addict.*, 81: 23-46, 1986.

Original Article

The Proportion of Individuals with Alcohol-Induced Hypertension among Total Hypertensives in a General Japanese Population: NIPPON DATA90

Koshi NAKAMURA¹⁾, Tomonori OKAMURA¹⁾, Takehito HAYAKAWA²⁾,
Atsushi HOZAWA¹⁾, Takashi KADOWAKI¹⁾, Yoshitaka MURAKAMI¹⁾,
Yoshikuni KITA¹⁾, Akira OKAYAMA³⁾, and Hirotsugu UESHIMA¹⁾,
for the NIPPON DATA90 Research Group*

Japanese men consume more alcoholic beverages than men in many other developed countries. The high consumption rate of alcoholic beverages among Japanese men may contribute to the high prevalence of hypertension in Japan. In the present study, we calculated the odds ratio for hypertension in alcohol drinkers based on recent criteria using data from a nationwide survey conducted in Japan in 1990, and estimated, among total hypertensives in a general Japanese population, the percentage of hypertensives whose condition was due to alcohol consumption. Of 3,454 male participants, 64.8% were drinkers (1 *gou/day*, 28.9%; 2 *gou/day*, 20.1%; 3 *gou/day* or more, 8.7%; ex-drinkers, 7.0%) and 49.8% were hypertensive, whereas 7.6% of 4,808 female participants were drinkers (1 *gou/day*, 5.2%; 2 *gou/day* or more, 1.3%; ex-drinkers, 1.1%) and 43.1% were hypertensive (1 *gou*=23.0 g of alcohol). In both sexes, drinkers had a higher odds ratio for hypertension than never drinkers, and there was a significant dose-response relationship between the amount of alcohol consumed and the odds ratio for hypertension. Among all hypertensives, the percentage whose hypertension was due to alcohol consumption was 34.5% (95% confidence interval, 10.9%–51.9%) for men and 2.6% (0.8%–5.8%) for women. The corresponding proportion based on daily alcohol intake was 12.7% for 1 *gou/day*, 11.1% for 2 *gou/day*, 5.8% for 3 *gou/day* or more, and 4.8% for ex-drinkers in men, and 1.8% for 1 *gou/day*, 0.7% for 2 *gou/day* or more, and –0.1% for ex-drinkers in women. In conclusion, we found that a large percentage of the hypertensives in a general Japanese male population had alcohol-induced hypertension. (*Hypertens Res* 2007; 30: 663–668) .

Key Words: alcohol drinking, hypertension, Japan

From the ¹⁾Department of Health Science, Shiga University of Medical Science, Otsu, Japan; ²⁾Department of Hygiene and Preventive Medicine, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan; and ³⁾The First Institute of Health Service, Japan Anti-Tuberculosis Association, Tokyo, Japan.

*Members of the Research Group are listed in the Appendix.

The present study was supported by a Grant-in-Aid from the Ministry of Health and Welfare under the auspices of the Japanese Association for Cerebrocardiovascular Disease Control, a Research Grant for Cardiovascular Diseases (7A-2) from the Ministry of Health, Labour and Welfare and a Health and Labour Sciences Research Grant, Japan (Comprehensive Research on Aging and Health: H11-chouju-046, H14-chouju-003, H17-chouju-012).

Address for Reprints: Koshi Nakamura, M.D., Department of Health Science, Shiga University of Medical Science, Seta Tsukinowa-cho, Otsu 520-2192, Japan. E-mail: ksnkmr@belle.shiga-med.ac.jp

Received September 14, 2006; Accepted in revised form March 15, 2007.

Introduction

Alcohol consumption has been associated with the development of hypertension (1–10), and Japanese men consume more alcoholic beverages than men in many other developed countries, including the United States and the United Kingdom (11–15). These facts suggest that the high consumption of alcoholic beverages among Japanese men may contribute to the high prevalence of hypertension in Japan (12, 16). Thus, it is important to clarify the proportion of hypertensives in the general Japanese population whose hypertension was induced by alcohol. Although this percentage has been determined in previous studies (17), it has not been estimated since the recent establishment of new criteria for hypertension (systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg).

In the present study, we attempted to estimate the proportion of individuals with alcohol-induced hypertension among total hypertensives in a randomly selected Japanese population using the recently established criteria for hypertension.

Methods

Study Design and Participants

NIPPON DATA (National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease And its Trends in the Aged) is a series of cohort studies conducted by the National Survey on Circulatory Disorders, Japan. In the present study, we analyzed baseline data from NIPPON DATA90 (data from the Fourth National Survey on Circulatory Disorders, Japan in 1990); the details of this cohort study have been reported previously (18–21).

A total of 8,384 community residents (3,504 men and 4,880 women; ≥ 30 years old) from 300 randomly selected districts participated. The overall population aged 30 and over in all districts was 10,956 and the participation rate in this survey was 76.5%. Of the 8,384 participants, 122 were excluded because of missing information in the baseline survey. The remaining 8,262 participants (3,454 men and 4,808 women) were included in the analysis. Accordingly, the participants in the present study were thought to be representative of the Japanese population.

The present study was approved by the Institutional Review Board of Shiga University of Medical Science for Ethical Issues (No.12-18, 2000).

Examination

Public health nurses asked the participants about their alcohol consumption habits and classified them into the following five groups: never drinker, current daily drinker of 1 *gou/day*, 2 *gou/day*, or 3 *gou/day* or more, or ex-drinker. The *gou* is a traditional Japanese alcohol drinking unit, and 1 *gou* is equiv-

alent to 180 mL of sake (Japanese rice wine), which contains 23.0 g of alcohol. Its alcohol content is roughly equivalent to 663 mL (1 bottle) of beer, 70 mL (two single shots) of whisky, or 110 mL (a half glass) of “shochu” (spirits made from barley, sweet potato, rice or any combination of these). In order to estimate the proportion of individuals with alcohol-induced hypertension among total hypertensives in the study population, male and female participants were classified into two categories, never drinkers and drinkers, with the latter category consisting of current drinkers and ex-drinkers. We included ex-drinkers in the drinker category because drinkers diagnosed with hypertension might have been advised to quit drinking alcohol. In addition to the above analysis, we estimated the proportion of individuals with alcohol-induced hypertension among total hypertensives by taking the quantity of alcohol consumed into consideration. In this analysis, male participants were classified into the following five categories: never drinker, 1 *gou/day*, 2 *gou/day*, 3 *gou/day* or more, and ex-drinker. Furthermore, female participants were classified into the following four categories: never drinker, 1 *gou/day*, 2 *gou/day* or more, and ex-drinker. A category of 3 *gou/day* or more was not used in women, because only 1.3% of the female participants were heavy drinkers (2 *gou/day*, $n=36$; 3 *gou/day* or more, $n=27$).

Baseline blood pressures were measured once by trained observers using a standard mercury sphygmomanometer on the right arm of seated participants after a sufficient period of rest. Information on the use of antihypertensive agents was also obtained by public health nurses. Referring to the Seventh Report of the Joint National Committee (17), hypertension was defined as a systolic blood pressure ≥ 140 mmHg, a diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg, the use of antihypertensive agents, or any combination of these. Body mass index was calculated as weight (kg) divided by the square of height (m).

Statistical Analysis

The data were analyzed separately for men and women, because alcohol consumption habits are quite different between the sexes in Japan (7, 11, 16, 22). Initially, one way analysis of variance or a χ^2 test was used to compare risk characteristics at baseline among the different alcohol-intake categories. Next, we calculated the prevalence of hypertension in each of two alcohol drinking habit categories (never drinkers and drinkers [including ex-drinkers]). A logistic regression model was used to calculate the odds ratio for hypertension in drinkers with never drinkers serving as a reference. Age and body mass index were included in the regression models as potential confounding variables. We estimated the percentage of individuals having alcohol-induced hypertension among total hypertensives—*i.e.*, the population attributable fraction—using the following equation: [prevalence of drinkers among hypertensives \times (odds ratio – 1)]/odds ratio (23). The 95% confidence interval for the corresponding proportion was calculated using the formula pro-

Table 1. Baseline Risk Characteristics in 1990 of 8,262 Japanese Participants Based on Sex and Alcohol Drinking Habit: NIPPON DATA90

	Alcohol drinking habit				
	Never drinker	1 <i>gou</i> /day	2 <i>gou</i> /day (or more for women)	3 <i>gou</i> /day or more	Ex-drinker
Men					
Number of participants (<i>n</i> (%))	1,217 (35.2)	998 (28.9)	694 (20.1)	302 (8.7)	243 (7.0)
Age (years)*‡	54.3±14.7	52.9±13.5	51.1±11.8	49.4±10.9	61.3±14.1
Body mass index (kg/m ²)*‡	22.8±3.1	22.9±2.9	23.2±2.9	23.5±3.1	22.7±3.3
Systolic blood pressure (mmHg)*‡	134.8±20.0	138.4±19.9	139.0±19.0	141.0±20.1	141.8±21.1
Diastolic blood pressure (mmHg)*‡	81.2±10.9	84.0±11.2	85.6±11.9	86.3±12.1	84.0±12.8
Use of antihypertensive agents (%) ¹ ‡	9.9	14.1	13.5	9.6	24.3
Women					
Number of participants (<i>n</i> (%))	4,442 (92.4)	251 (5.2)	63 (1.3)		52 (1.1)
Age (years)*‡	53.1±14.2	47.1±11.4	47.7±10.5		51.5±13.7
Body mass index (kg/m ²)*	22.9±3.3	22.5±3.1	22.8±3.5		22.5±3.4
Systolic blood pressure (mmHg)*‡	133.9±20.8	131.1±20.8	132.7±19.3		128.2±22.2
Diastolic blood pressure (mmHg)*	79.4±11.7	81.0±13.0	81.6±10.4		77.7±13.2
Use of antihypertensive agents (%) ¹	15.9	10.8	20.6		19.2

Values indicate the mean±SD or the % of participants in that category. One *gou* contains 23.0 g of alcohol. *Mean values were compared among the categories by one way analysis of variance. ¹Proportions were compared among the categories by a χ^2 test. ‡The difference among the alcohol drinking habit categories was statistically significant ($p < 0.05$).

posed by Greenland (24). Finally, in order to investigate the corresponding proportion of individuals with alcohol-induced hypertension by daily intake of alcohol, we analyzed the data using the above equation after classifying the male and female participants into five and four categories, respectively, based on their habits of alcohol consumption.

The statistical analysis was performed using SPSS 14.0J for Windows (SPSS Japan Inc., Tokyo, Japan). *p* values were two-sided, and values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

The mean values or proportions of risk characteristics for male and female participants grouped according to their alcohol consumption habits are summarized in Table 1. Of the 3,454 male participants (mean age, 53.3 years old), 64.8% had a current or past alcohol consumption habit and 49.8% were hypertensive, whereas only 7.6% of the 4,808 female participants (mean age, 52.7 years old) had a drinking habit and 43.1% were hypertensive. For both sexes, the mean age was higher in never drinkers and ex-drinkers than in daily drinkers. For men, the mean body mass index was lower in never drinkers and ex-drinkers than in daily drinkers of 2 *gou*/day or more.

Male drinkers had a higher prevalence of hypertension compared to never drinkers (54.2% for drinkers vs. 41.7% for never drinkers), and we confirmed a significantly higher odds ratio for hypertension in drinkers after adjustment for age and body mass index (1.96; 95% confidence interval, 1.67–2.29).

Although female drinkers had a somewhat lower prevalence of hypertension (41.3% for drinkers vs. 43.3% for never drinkers), we confirmed a significantly higher odds ratio for hypertension in drinkers after adjustment for the same confounding factors (1.54; 95% confidence interval, 1.20–1.98). The proportion of individuals with alcohol-induced hypertension among total hypertensives was estimated to be 34.5% (95% confidence interval, 10.9%–51.9%) in men and 2.6% (95% confidence interval, 0.8%–5.8%) in women (the results described above are not shown in Table 1).

There was a dose-response relationship between daily alcohol intake and the odds ratio for hypertension in both sexes (Table 2). Even the odds ratio for hypertension in daily drinkers who consumed 1 *gou*/day was significantly higher in both sexes. Table 2 shows the percentage of individuals with alcohol-induced hypertension among total hypertensives in each daily-intake category. The proportion of individuals with alcohol-induced hypertension was highest in daily drinkers of 1 *gou*/day in both sexes.

Discussion

In the present study, we found a large proportion of individuals with alcohol-induced hypertension among all hypertensive participants in a representative Japanese male population. Approximately one-third of male hypertensives—but only a few percent of female hypertensives—had hypertension due to alcohol consumption. There are prominent regional differences in alcohol consumption in Japan (11, 22, 25), which may affect the proportion of individuals with alcohol-induced