

た患者さんが鉄をたくさん摂ると肝臓の発生を高めることがわかってきたようですが、肝硬変と鉄、肝臓と鉄に関してどのような点に気がつけたらいいのか、教えてくださいませか。

**石井** アルコール性肝障害でも、NASH・NAFLDでも、ウイルス性肝炎でも、鉄、とくに二価鉄が存在すると Fenton 反応が促進し、フリーラジカルが産生されます。フリーラジカルには反応性の弱いフリーラジカルと、非常に反応性に富むフリーラジカルとがありますが、鉄が存在して Fenton 反応が起こるプロセスでヒドロキシラジカルができる。これが非常に反応性に富み、組織傷害性が強いので、鉄起因性の酸化ストレスが肝臓の増悪因子になることは明らかですね。また、高インスリン血症が細胞内の鉄取り込みに重要なトランスフェリン受容体の発現を増強することも推定され、“Insulin resistance-associated hepatic iron overload” という概念も提唱されています。

C型肝炎でも酸化ストレスが負荷された状態にあり除鉄、つまり瀉血療法がやられていますね。瀉血することによって、鉄分も減らすことがフリーラジカル産生を抑え肝臓への負担を軽くするということですね。鉄に関してはNASHでも、アルコール性肝硬変でも、ウイルス性肝硬変でも、最近は“鉄制限食”がかなりいわれはじめましたね。

肝臓が起きた場合に1日に摂る鉄の量は10mg以下、5~6mgに抑えるようにといわれています。それと同時に、脂肪が多いとフリーラジカルが産生されやすいので脂肪のエネルギー比を総カロリーの20%以下に抑え、鉄も抑えるという鉄制限食がいわれるようになってきていますね。

**三浦** 肝臓が悪いからといってレバーをたくさん食べている患者さんがいますが、教育があまり行きわたっていない気がします。

**石井** その点はわれわれが啓発しなければいけませんね。

### 肝硬変症における栄養と Late evening snack

**三浦** 最後に肝硬変症の患者さんの食事・生活

指導についてお聞きしたいと思います。肝硬変の患者さんは夜間、代謝的に飢餓状態になるので、Late evening snack を摂取した方がいいと聞きましたが、あまり脂肪の多いものは良くないですし、どの程度のものを補った方がいいのでしょうか。

**石井** 先生がおっしゃったように、肝硬変をはじめとする慢性の肝疾患では肝や筋グリコーゲンも低下する状態にあるのです。肝硬変患者では糖新生能があまりよくないこともあって、明け方に比較的低血糖になりやすい。私も約40年前に慢性の肝疾患患者さんの空腹時血糖やOGTTを多数例で調べたことがありますが、早朝空腹時低血糖がとくに肝硬変症で多いことがわかりました。安静時のエネルギー消費が多いことも知られており、それを補うためにLate evening snack という考え方が出てきました。

Late evening snack は脂肪を避けて、おにぎりぐらいの軽食とか、トーストにジャムとか、経腸栄養剤で、200kcal見当を1日の総カロリーの中から摂る。すなわち1日のカロリーを4~5回に分けて、その分を寝る前に摂る。対照試験では、1週間でエネルギー代謝が改善し、3カ月でアルブミン値の上昇とか窒素バランスの改善が認められます。

**三浦** 昼間のカロリーを移すということですか。

**石井** そういうことですね。これはその人のやせ具合によって違ってくると思いますが。

**三浦** 分岐鎖アミノ酸(BCAA)を中心としたものを補うというわけですか。

**石井** それは非常にいいと思います。

**三浦** 肝硬変症の患者さんの生活指導に関して、筋力が落ちるので少しは運動をした方がいいと聞きましたが、ただ、肝不全に近いような患者さんにあまり運動を勧めるわけにはいきません。運動をした方がいいのか、安静にした方がいいのか、あるいは車の運転とか、旅行にも積極的に行ってもらう方がいいのか、その点に関して先生のお考えはございますか。

**石井** 肝硬変が代償性の場合にはできるだけ筋肉を衰えさせないようにする努力が必要だと思います。糖質の利用効率が減って、非蛋白の呼吸商

が減っているわけですから、筋肉をつくることによって protein energy malnutrition が改善されてきます。そういう状態に、筋肉に対して BCAA を中心にしたものを含めて補給する。

それから、先ほど申し上げたように筋肉は糖新生が活発で、エネルギー産生と消費に非常に重要な働きをする臓器ですから、これを衰えさせると肝不全になりやすいというデータもあります。

三浦 代償期にはなるべく動かして、非代償期にはそれなりに制限するというのでしょうか。

石井 ESPEN のガイドラインだと、代償期の肝硬変では非蛋白のエネルギーが体重 1 kg 当たりで 25~35 kcal、蛋白は 1~1.2 g を勧めています。ただ、消化管出血などで栄養のバランスが非常に悪い場合には蛋白を 1.2~1.5 g ぐらいまで増やすことも必要です。また、非代償期には潜在的な脳症も含めて 0.5 g ぐらいの蛋白で、エネル

ギーを与えることが必要だとありますね。

肝硬変の成因についても、これまでは B 型、C 型肝炎ウイルスが主因でしたが、今後はそれらに基づく肝硬変、肝癌は減少し、NASH や NAFLD、さらにはアルコールに起因する肝疾患が相対的に増えていくと思います。肝癌による死亡者数はすでに減少傾向が明らかになっていますね。

三浦 先生、今日は興味深いお話をありがとうございました。アルコール性肝障害、メタボリックシンドロームに伴う最近の NASH の話題、薬物性肝障害、鉄の問題、肝硬変の患者さんへの食事指導や生活指導について、いろいろお話をいただきました。今後、日本でも生活習慣病を踏まえた肝疾患はトピックスとしてますます重要な位置を占めてくると思いますので、今後ともますます研究を発展させていただきたいと思います。本日はありがとうございました。

(終わり)

## 飲酒が代謝動態に与える影響を探る

梶原 幹生\*<sup>1</sup> 石井 裕正\*<sup>2</sup>

KAJIHARA Mikio, ISHII Hiromasa

\*<sup>1</sup> 東急病院消化器・肝臓内科

\*<sup>2</sup> 慶應義塾大学

### Summary

飲酒によって吸収されたエタノールの大部分は肝臓で代謝されるが、この際エタノールはアルコール脱水素酵素 (ADH) とミクロソームエタノール酸化系 (MEOS) によってアセトアルデヒド、ついでアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) によって酢酸へと酸化される。大酒家ではミクロソームにある MEOS が誘導され、MEOS を介するエタノール代謝の比率が増加する。ADH および ALDH によるエタノール、アセトアルデヒド代謝にともない NADH/NAD<sup>+</sup> 比の増大が生じ、脂質代謝や糖代謝などに関連するさまざまな酵素反応に影響を与える。また、MEOS はミクロソームの薬物代謝酵素と多くの性質を共有し、シトクロム P-450 の一種 (P450 2E1) が主要構成成分であるため、種々の薬物代謝に影響を与える。このように、エタノールによる身体への影響はエタノール自体のみならず、その代謝産物が複雑に関連しあっている。

### はじめに

エタノールは、分子量わずか 46 の水にも油にも溶け

る有機溶媒の一種で、単純拡散により濃度勾配にしたがって容易に生体膜を通過し、「五臓六腑に染みわたる」(ちなみに水の分子量は 18、ブドウ糖のそれは 180)。口から摂取されたエタノールは、口腔や食道の粘膜でわずかが吸収され、その後胃で約 20%、ついで小腸上部で残りのほぼすべてが吸収される。吸収されたエタノールは門脈を経て肝臓に入り肝細胞内で酸化されるが、1 回の肝臓通過ではすべては代謝されず、大循環に乗って全身組織に分布し、再び肝臓で代謝され、これをくり返すことにより血中より最終的に消失する。未変化体のまま

### Key Words

アルコール脱水素酵素 アルデヒド脱水素酵素  
ミクロソームエタノール酸化系  
メタボリックシンドローム 薬物相互作用

で尿や呼気などに排泄される量は10%以下にすぎない。エタノールは胃や膵臓などその他の臓器でもわずかに代謝されているが量的には無視しうるもので、エタノール代謝の中心はやはり肝臓であり、ほとんどが肝臓で代謝されてアセトアルデヒドになり、アセトアルデヒドは肝臓でさらに酢酸へと酸化される。本稿ではエタノールの吸収、代謝機構とともに、生体に及ぼす影響について概説する。

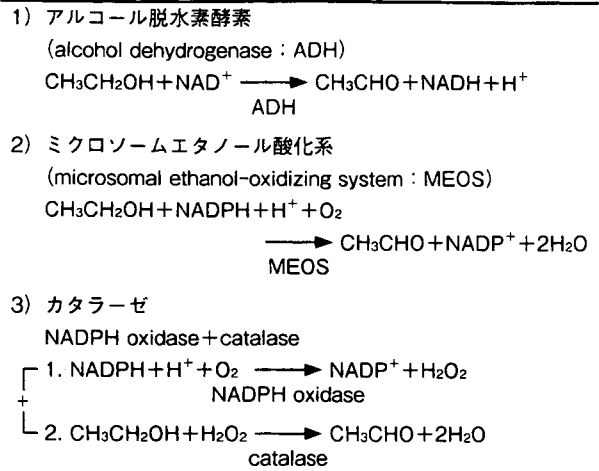
## 1. エタノール代謝の特徴とは？

エタノールは薬物であると同時に、大きなカロリー源にもなる。ただしアルコール飲料、とくに蒸留酒には通常の食品のようにビタミンやミネラルは含まれず、その代謝過程でも生理条件の下では生体維持に必要な栄養素を産生することもなく、1gあたり7kcalありながら、エネルギー源としては非効率的であり、いわゆる empty calorie の典型とされる<sup>1)</sup>。さらに、肝臓でのエタノール代謝には、その速度を調節すべきフィードバック機構がない。肝臓は生体内に入ったエタノールを貯蔵したり、必要に応じて代謝したりすることができず、吸収されたエタノールは血中から消失するまで調節されることなく代謝され、その結果として身体にさまざまな影響を与える。

## 2. 肝臓におけるエタノール代謝にはどのような経路があるのか？

肝臓においてエタノールは、肝細胞の細胞質（サイトゾル）に存在するアルコール脱水素酵素（ADH）、ミクロソームにある薬物代謝酵素であるミクロソームエタノール酸化系（MEOS）、そしてペルオキシソームにあるカタラーゼの3つの経路によって代謝され、アセトアルデヒドが産生される<sup>2)</sup>。そしてアセトアルデヒドは、アルデヒド脱水素酵素（ALDH）によって代謝されて酢酸となり、酢酸は末梢筋組織においてアセチル-CoA に変換、クエン酸回路に入って最終的に水と二酸化炭素にまで分解される（表①）。

表① 肝におけるアルコール代謝経路（Lieber CS, 2005<sup>2)</sup>より引用）



### 1) アルコール脱水素酵素（ADH）

肝臓内のエタノール代謝において、ADHは少なくとも8割を占めており、中心的な役割を果たしている。ADHは胃や小腸、腎などにも分布するが、大部分は肝臓に存在する。ADHと基質であるエタノールの親和性 $K_m$ 値（最大に代謝される速度の1/2で代謝されるとき基質濃度）は0.2~2.0mmol/lであり、この値はMEOS(8~10mmol/l)にくらべ低く、したがって、ADHによるエタノール代謝は、MEOSにくらべて少量の飲酒時（血中エタノール濃度が低い時）より働いている。

エタノールの酸化にともない、補酵素の還元型への偏位が生じる。ADHはニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD<sup>+</sup>)依存性で補酵素のNAD<sup>+</sup>をNADHに還元する反応と共役しているため、大量にエタノールが摂取されて肝臓で無調節に代謝されると、肝細胞に多量のNADHが産生されてNADH/NAD<sup>+</sup>比が上昇する(redox shift)。肝細胞内での脂質や糖、アミノ酸などの代謝にはNAD<sup>+</sup>依存性の酵素が関与しているため、エタノール代謝によってNADHが過剰になると、それらの反応速度や活性に大きな影響を与えて過剰NADHをNAD<sup>+</sup>へ変換する反応が亢進し、脂質異常症や低血糖、乳酸アシドーシスや高尿酸血症などのさまざまな障害をもたらす(図①)。

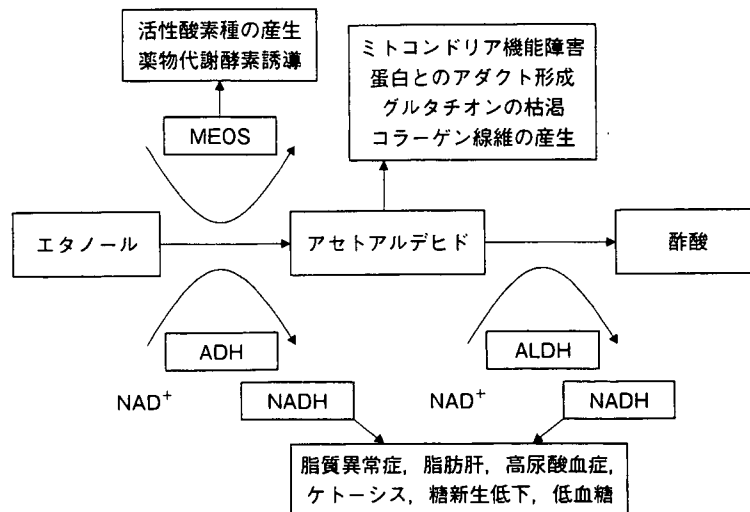


図1 エタノール代謝とその身体への影響

## 2) ミクロソームエタノール酸化系 (MEOS)

MEOSは肝ミクロソームに存在するシトクロム P-450 を主体として複数の構成成分 (NADPH-シトクロム P-450 還元酵素およびリン脂質) によりなり、エタノール酸化能を有し、通常肝内のエタノール代謝の約 2 割は MEOS でおこなわれるとされる。シトクロム P-450 のうち、とくに P-450 2E1 は、アルコールやアセトンなどで誘導され、長期の飲酒により肝ミクロソームが誘導されると活性が増加する。常習飲酒家ではしだいに飲酒量が増加する (いわゆる「鍛えられる」) ことが知られているが、この現象 (アルコール耐性) はこの MEOS の誘導に起因する。しかし、P-450 2E1 の代謝回転速度は 15 ~ 40 時間と短く、1 週間程度の断酒でもとにもどるとされている。なお、P-450 2E1 は高いフリーラジカル産生能を有しており、この系を介して生ずるヒドロキシエチルラジカルは脂質過酸化により細胞傷害を引き起こす。

## 3) カタラーゼ

カタラーゼはペルオキシソームのマトリックス内に局在するヘム酵素で、過酸化水素の存在下にエタノールを酸化する能力をもつが、その反応は過酸化水素の供給が律速段階となっており、生理的には過酸化水素の産生は

多いものではないため、生体内のエタノール代謝における意義は限定的と考えられている。

## 3. アセトアルデヒドはどのようにして代謝されるのか?

エタノールの代謝により産生されたアセトアルデヒドは、ALDH により NADH/NAD<sup>+</sup> 比の上昇を伴って酢酸に代謝される。ALDH の K<sub>m</sub> 値は μmol/l 単位ときわめて低く、アセトアルデヒドを非常に速く代謝するため、肝組織中や血中のアセトアルデヒド濃度は低い。

ALDH はその化学的特性、一次構造や遺伝子の相同性から 6 つのサブクラスに分類されるが、そのうちアセトアルデヒドの代謝に関与するのはおもに肝細胞質にある ALDH1 およびミトコンドリアに存在する ALDH2 である。ALDH2 はアセトアルデヒドに対する親和性が強く、K<sub>m</sub> 値も 3 μmol/l 程度と低く、一方で ALDH1 は K<sub>m</sub> 値が 30 μmol/l と高い。このため、通常の飲酒状態では ALDH2 が主として作用する。

アセトアルデヒドはきわめて反応性が高い物質で、顔面の紅潮や心悸亢進、血圧低下、頭痛、悪心などのいわゆるフラッシング (flushing) 反応を引き起こす。この症状の出現に個人差があることは一般的にも知られているが、この現象は ALDH2 の遺伝子多型によって生じる。

ALDH2の遺伝子多型にはALDH2\*1(活性型)およびALDH2\*2(非活性型)の組み合わせによりALDH2\*1/2\*1, 2\*1/2\*2そして2\*2/2\*2の3型が存在し、後2者がフラッシング反応を示すことがわかっている。とくにALDH2\*2/2\*2は「ビールをコップ半分がやっと」、あるいは「粕漬けを食べても赤くなる」といった下戸の人に相当する。このフラッシング反応が発現する頻度には人種差があり、モンゴロイドでは約3~5割と高率であるのに対し、コーカソイドではほとんど存在しない。飲酒時の紅潮がオリエンタル・フラッシングとよばれる由縁である。日本人のALDH2活性は、ALDH2\*1/2\*1が約58%、2\*1/2\*2が約35%そして2\*2/2\*2は約7%とされているが、アルコール依存症患者ではそれぞれ88%、12%そして0%である。ALDH2\*2/2\*2(完全欠損型)の遺伝子保有者は皆無であり、フラッシング反応を生じることによって大量飲酒を抑制しているものと考えられている<sup>3)</sup>。しかし、アルコール依存症患者の約12%に2\*1/2\*2(部分欠損型)が存在する事実は無視できない。

活性型であるALDH2\*1/2\*1では、アセトアルデヒドは代謝されやすく飲酒をしても蓄積が少ないため、フラッシング反応が起こらない。そのため「酒に強い」といわれるが、悪酔いをしにくいだけであり、身体に害が出にくいというわけでは決してないため、注意が必要である。

#### 4. エタノール代謝によって生体の代謝状態はどのように変化するのか？

エタノールは、前述のようにその大部分がADH、一部MEOSを介して代謝され、アセトアルデヒド、酢酸を経て最終的に二酸化炭素と水にまで酸化される。このうち、ADHを介するエタノール酸化の過程で、肝細胞内において共役的にNAD<sup>+</sup>からNADHへの変換が起こり、NADH/NAD<sup>+</sup>比が上昇する(redox shift)。このNADHの過剰産生がエタノールによる代謝異常の主な原因の一つとなり、脂肪酸合成にとっては促進的に作用する。すなわち、肝がエタノール酸化に伴って生ずる過剰の水素イオン(NADH)を処理する手段として、脂

質の生成が促進されるのである。エタノールを投与すると肝の $\alpha$ -グリセロリン酸が増加することが知られているが、この物質もNADHを補酵素としてジヒドロキシアセトンリン酸より生成されたものである。

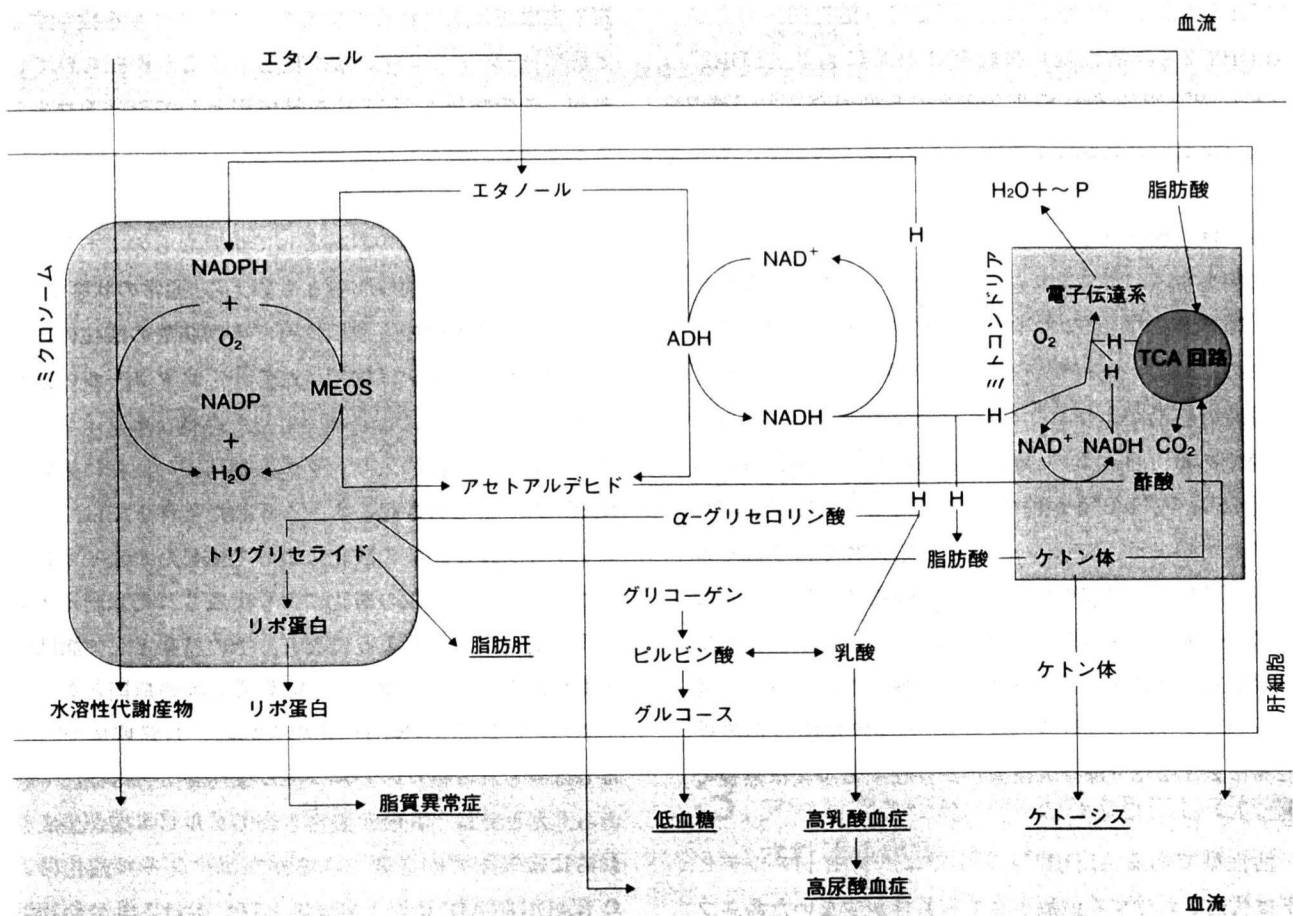
$\alpha$ -グリセロリン酸は肝に蓄積するトリグリセライドのグリセロール部分の素材として重要なものであり、トリグリセライドの前駆物質ともいえる。通常の状態では、ミトコンドリア内の電子伝達系での脂肪酸の酸化によって必要な水素イオンは供給されるが、エタノールの過剰摂取下には、それにともない生じた過剰な水素イオンがミトコンドリア内に入り、クエン酸回路の回転に必要なNAD<sup>+</sup>の不足を引き起こす。こうした条件下では、ミトコンドリアは脂肪酸の酸化によって生じた水素イオンではなく、エタノールの酸化により生成された水素イオンを優先的に利用するようになり、その結果として脂肪酸の酸化阻害がおき、脂肪肝、脂質異常症の原因となる。

さらに、NADH/NAD<sup>+</sup>比の上昇は、日常臨床でもしばしばみられる種々のアルコール性代謝障害の原因でもある。たとえば、乳酸が酸化されてピルビン酸が生成されるにはNAD<sup>+</sup>が必要であるが、エタノール酸化によりNADH/NAD<sup>+</sup>比が上昇すると肝における乳酸の利用が低下し、さらにピルビン酸は糖新生源としてブドウ糖に変換されずに過剰なNADHによって還元されてしまい、乳酸が過剰産生されて乳酸アシドーシスの一因となる。アシドーシスは腎からの尿酸排泄を抑制するために高尿酸血症ひいては痛風の原因、増悪因子となる。古くから酒の飲みすぎが痛風患者にとってよくないとされる由縁である。

また、アラニンのようなアミノ酸は、ピルビン酸を介して糖新生系に入る重要な物質であるが、エタノール酸化によってピルビン酸から乳酸へ方向の反応が亢進している状況では糖新生のための基質が減少し、低血糖をきたすこととなる(アルコール性低血糖)。

このように、エタノールはとくに慢性投与下で肝内の代謝位相に大きな影響を与えることを銘記すべきである(図2)<sup>1)</sup>。

なお、本稿ではアルコール性肝障害については詳述できず、過剰飲酒による初期の病態である脂肪肝に関する



図② エタノール代謝に伴って生ずる肝内代謝状態の変化 (石井裕正, 1981<sup>1)</sup>より引用)

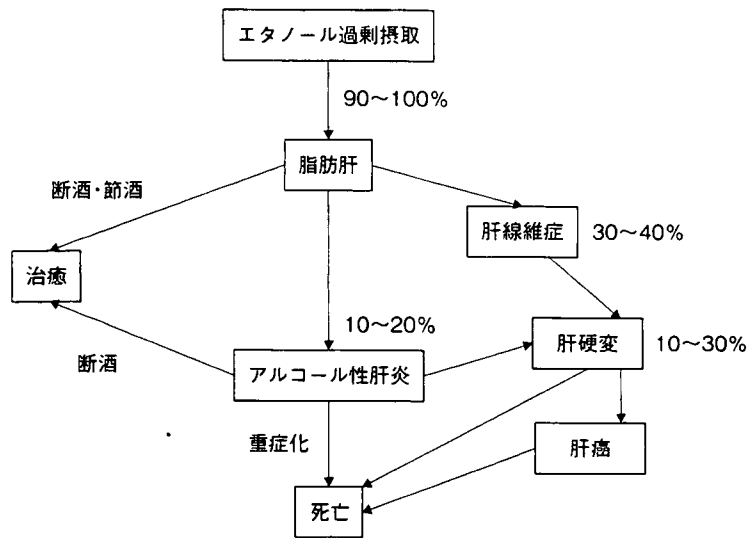
概説にとどまったが、脂肪肝の状態で継続的な大量飲酒（通常純エタノールで1日100～120g以上、日本酒換算で5合以上、ビールで中瓶5本以上）により、アルコール性肝炎、肝線維症を経て、10年余～20年程度で少なからず肝硬変に至り、肝癌を合併する例もみられる（図③<sup>4)～6)</sup>。その発症および進展の機序には、エタノールおよびアセトアルデヒドの代謝異常に加えて、腸管由来のエンドトキシン、酸化ストレス、微小循環障害など種々の要因が絡み合っていると考えられている（図④<sup>7)</sup>。

## 5. エタノール代謝は生活習慣病にどのような影響を及ぼすのか？

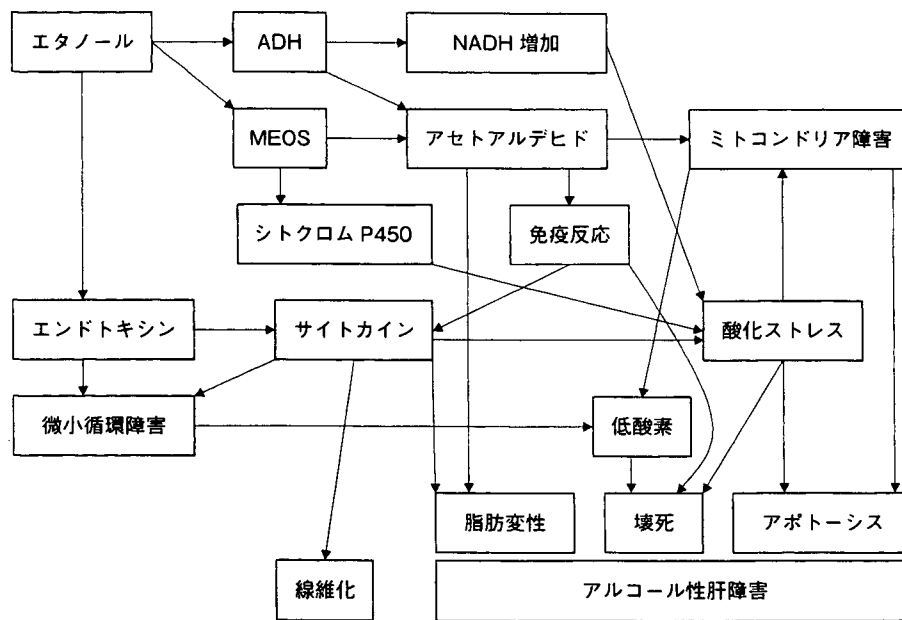
近年の生活習慣の西洋化に伴って注目されている生活習慣病の包括的概念であるメタボリックシンドロームの

構成因子は、肥満、高血圧、糖尿病そして脂質異常症であり、これらは個々の異常が軽度であっても集積することにより重篤な状態となり、虚血性心疾患や脳卒中などの致命的疾患のリスクが高まる結果となる。前項で概説したように、生体内の酵素反応の多くはNADH/NAD<sup>+</sup>比によって活性が制御されているため、NADHの増加は脂肪肝や糖新生の障害などさまざまな代謝障害の誘因となり、したがって飲酒習慣はこれらの生活習慣病の発症や進展に大きな影響を与えていると考えられている。

まず、エタノールの血圧に及ぼす影響については、少量飲酒が血圧を低下させるといわれる反面、大酒家には高血圧患者が多いことも知られており、1日飲酒量が純エタノール換算で30～40g以上で血圧上昇が明らかとなり、60g以上では高血圧の有病者が2倍以上になると



図③ アルコール性肝障害の進展 (堀江義則ほか, 2004<sup>4)</sup>より引用)



図④ アルコール性肝障害の発症・進展機序 (石井裕正, 2003<sup>7)</sup>より引用)

されている。

ついで、エタノールの糖代謝に与える影響についてであるが、エタノールには肝や腎での糖新生の抑制作用があり、低栄養状態で過剰飲酒すると低血糖状態を呈する反面、臨床的にもアルコール依存症患者に高血糖を合併することは日常的にもよく経験することであり、飲酒は糖尿病のよく知られた増悪因子でもある。

エタノールの脂質代謝への影響としては、HDL-コレステロールの増加と中性脂肪の増加があげられる。適量飲酒は前者のHDL-コレステロールの上昇とLDL-コレステロールの減少といったリポ蛋白代謝に対する作用がみられ、虚血性心疾患のリスクを減少させる効果がある。一方で、過度のエタノール摂取は後者が前景にたち、ときに1,000mg/dlを超えるような重症の高トリグリセラ



イド血症を呈することもあり、動脈硬化や膵炎の原因ともなりうる。エタノールの糖代謝をはじめとしたメタボリックシンドロームへの影響を考える場合、その急性効果と慢性エタノール摂取による肝や膵などへの臓器障害の有無や程度が複雑に関与しているが、このメカニズムや疫学的知見の詳細については他稿にゆずる。

## 6. エタノール代謝と薬物の相互作用にはどのようなものがあるのか？

エタノールと薬物の相互作用については、エタノール代謝が薬物に影響する場合と、薬物の代謝にエタノールが影響する場合に分けて考えると理解しやすい。

### 1) エタノール・アセトアルデヒドの代謝に及ぼす薬物の影響

アルコール依存症患者の断酒指導の一助として ALDH 阻害作用をもつジスルフィラムやシアナミドが抗酒薬として用いられるが、その他にもセフェム系抗菌薬や経口糖尿病薬であるクロルプロバミドなどでもジスルフィラム様作用（すなわちアセトアルデヒド蓄積による前記のフラッシング反応）を呈するといわれている。また、H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬は常習飲酒家にみられる胃粘膜病変に対してしばしば投与されるが、そのうちシメチジンは P-450 2E1 を阻害してエタノール代謝を遷延させることが指摘されており、シメチジン連用者の飲酒には注意を要する。ファモチジンにはこの作用はみられないという。

### 2) 薬物代謝に及ぼすエタノールの影響

肝で代謝を受ける薬物の多くはミクロソーム薬物代謝酵素系（P-450）で代謝され、エタノールのミクロソームでの酸化と代謝の場を共有するため、エタノール代謝の影響を受けやすいが、この相互作用は飲酒中や飲酒直後のエタノール存在下と、常習飲酒家の非飲酒時（エタノール非存在下）では大きく異なる。

エタノールの存在下で MEOS がエタノールを代謝している場合、エタノールによって MEOS の薬物代謝酵素系が競合阻害を受けて薬物の血中からの半減期が延長し、結果として薬効が遷延したり過剰に増強したりする

危険性がある。この種の薬物としては、ジアゼパムなどの抗不安薬や睡眠薬、クロルプロマジンなどの抗精神病薬、トルブタミドなどの経口糖尿病薬、プロプラノロールなどのβ遮断薬やワルファリンなど、臨床上多用される薬物が多い。

一方、常習飲酒によりミクロソームが増生し MEOS 活性が誘導された場合、非飲酒時で血中にエタノールが存在しない時にはエタノールとの競合がないため増生したミクロソームでの薬物代謝が亢進し、薬物の半減期が短縮して薬効の減弱がみられる。前記の薬剤はすべてこの相互作用を起こしうるが、とくに常習飲酒家に経口糖尿病薬や抗凝固薬を投与する際の用量設定や、入院治療をおこなう際（つまり断酒直後）の薬剤選択には慎重な判断を要する<sup>8)</sup>。

### おわりに

本稿ではエタノールの吸収・代謝機構、生体への影響ならびに薬物との相互作用について概説した。エタノール代謝の主役は肝臓であるが、エタノールによる障害はエタノール自体のみならず、その代謝産物が複雑に関連しあっておきており、代謝過程で生じる脂質や糖質、アミノ酸などの可逆的代謝異常から、アセトアルデヒドや酸化ストレスの増加が加わった全身に及ぶ臓器障害まで、多彩な形で現れる。アルコール依存症に対してだけでなく、日常診療における患者指導においてもエタノール代謝に関する知識は非常に重要である。

### 文 献

- 1) 石井裕正：アルコール内科学—臓器障害と代謝異常の臨床—、医学書院、東京、1981
- 2) Lieber CS：Metabolism of alcohol. *Clin Liver Dis* 9：1-35, 2005
- 3) Higuchi S, Muramatsu T, Matsushita S *et al*：Polymorphisms of ethanol-oxidizing enzymes in alcoholics with inactive ALDH2. *Hum Genet* 97：431-434, 1996
- 4) 堀江義則, 石井裕正, 日比紀文：わが国のアルコール性肝障害の現状についての検討. *日アルコール・薬物医学会誌* 39：505-510, 2004

- 5) 堀江義則, 菊池真大, 梅田瑠美子ほか：アルコール性肝硬変の進展に関与する因子の検討. アルコールと医学生物学 **28** : 86-93, 2009
- 6) 堀江義則, 山岸由幸, 梶原幹生ほか：わが国における大酒家肝癌の推移. アルコールと医学生物学 **22** : 99-103, 2002
- 7) 石井裕正：宿題報告「アルコール性肝障害：その発症機序と臨床」. 日内会誌 **92** : 15-29, 2003
- 8) Lieber CS : Microsomal ethanol-oxidizing system (MEOS) : the first 30 years (1968-1998) —a review. *Alcohol Clin Exp Res* **23** : 991-1007, 1999

Profile

---

**梶原 幹生**

東急病院消化器・肝臓内科

1997年 東京慈恵会医科大学卒業.

2002年 慶應義塾大学大学院修了.

2006～2007年 英ロンドン大学 Royal Free Hospital クリニカル・リサーチ・フェロー, 慶應義塾大学医学部内科学教室助教, 平塚市民病院消化器科医長などを経て2007年より現職.

Profile

---

**石井 裕正**

慶應義塾大学名誉教授

1963年 慶應義塾大学医学部卒業.

1969～1972年 米国ニューヨーク市立大学マウントサイナイ医学部留学 (アルコール代謝およびアルコール性肝障害の研究に従事).

1979年 同大学医学部内科学助教授.

1994年 同教授.

2004年より現職.

日本肝臓学会理事, 日本アルコール・薬物医学会理事長, アルコール医学生物学研究会運営委員長などを歴任, 2000年には国際アルコール医学生物学会議 (ISBRA) の会長も務める.

## Alcohol intake and 19-year mortality in diabetic men: NIPPON DATA80

Yasuyuki Nakamura<sup>a,b,\*</sup>, Hirotsugu Ueshima<sup>b</sup>, Aya Kadota<sup>b</sup>, Atsushi Hozawa<sup>b</sup>,  
Tomonori Okamura<sup>b</sup>, Sayaka Kadowaki<sup>b</sup>, Takashi Kadowaki<sup>b</sup>, Takehito Hayakawa<sup>c</sup>,  
Yoshikuni Kita<sup>b</sup>, Robert D. Abbott<sup>b,d</sup>, Akira Okayama<sup>e</sup>  
for NIPPON DATA80 Research Group

<sup>a</sup>Cardiovascular Epidemiology, Kyoto Women's University, 35 Imakumano Kitahiyoshi-cho, Higashiyama-ku, Kyoto 605-8501, Japan

<sup>b</sup>Department of Health Science, Shiga University of Medical Science, Seta Tsukinowa-cho, Otsu City, Shiga 520-2192, Japan

<sup>c</sup>Department of Hygiene & Preventive Medicine, Fukushima Medical University, 1 Hikariga-oka, Fukushima City, Fukushima 960-1295, Japan

<sup>d</sup>Division of Biostatistics and Epidemiology, University of Virginia School of Medicine, PO Box 800717, Charlottesville, VA 22908-0717, USA

<sup>e</sup>Department of Preventive Cardiology, National Cardiovascular Center, 7-1 Fujishiro-dai, Suita, Osaka 565-8565, Japan

Received 28 August 2008; received in revised form 3 April 2009; accepted 9 June 2009

### Abstract

Although moderate alcohol intake in diabetic Caucasians is associated with a reduction in coronary heart disease mortality, no study in Japanese with diabetes has examined the association between alcohol intake and mortality outcomes. We analyzed the relationship between alcohol intake and all-cause and cause-specific mortality using the database from NIPPON DATA80. At the baseline in 1980, data on history, lifestyle, and physical examinations were collected on study participants aged 30 years and older from randomly selected areas in Japan. After excluding participants with comorbidities, we followed 4,018 male participants (3,614 nondiabetics, 195 with impaired glucose tolerance and 209 diabetic) for 19 years. During the 19 years of follow-up, there were 990 deaths; 328 were from cardiovascular disease and 157 from all-heart diseases. With the never-drinking category serving as a reference, the Cox multivariate-adjusted hazard ratios for non-daily and daily drinkers for cardiovascular mortality were 0.43 (95% confidence intervals: 0.19–0.95) and 0.45 (0.25–0.80), respectively, and 0.33 (0.12–0.91) and 0.31 (0.15–0.67) for all-heart disease mortality in the combined impaired glucose tolerance and diabetic Japanese men. Alcohol drinking in men with glucose intolerance was associated with a significant reduction in cardiovascular and all-heart disease mortality as seen in the general population in Japan. © 2009 Elsevier Inc. All rights reserved.

**Keywords:** Alcohol; Diabetes; Glucose intolerance; Cardiovascular disease; Cohort study

### Introduction

An increase in mortality from diabetes mellitus is mostly because of complications from atherosclerotic cardiovascular diseases (Calles-Escandon et al., 1999). Although epidemiological studies have shown an inverse association between moderate alcohol intake and coronary heart disease (CHD) incidence and mortality in general populations (Koppes et al., 2006), alcohol intake in diabetes is often discouraged in today's clinical practice because of concerns that alcohol adds calories without nutritional benefit; excessive alcohol intake by a person who is fasting or skipping meals can lead to hypoglycemia via inhibition of gluconeogenesis, whereas intoxication can impair a person's ability to follow a prescribed management plan or to recognize

symptoms of hypoglycemia (Rimm et al., 1999). However, recent studies carried out in North America and Europe confirmed that light to moderate intake of alcohol is associated with a reduction in mortality from CHD and all-cause mortality in patients with diabetes (Ajani et al., 2000; Chalmers, 2005; Diem et al., 2003), and they are consistent with previous results in people without diabetes. However, these results cannot be extrapolated to the Japanese population because the mortality from stroke is higher than that from CHD in Japan, as well as in Korea and China (WHO, 1999), and it is known that alcohol intake differentially affects mortality from these two cardiovascular diseases in Japanese (Iso et al., 2004a; WHO, 1999). Furthermore, a study indicated that moderate to high alcohol consumption was positively associated with the incidence of diabetes in lean (body mass index [BMI]  $\leq 22$  kg/m<sup>2</sup>) Japanese, and among men with a BMI  $> 22$  kg/m<sup>2</sup>, a small nonsignificant increase in odds ratio was observed with alcohol consumption

\* Corresponding author. Tel./fax: +81-75-531-2162.

E-mail address: nakamury@kyoto-wu.ac.jp (Y. Nakamura).

(Nakamura et al., 2007), whereas other studies in Japanese and Caucasians showed moderate alcohol consumption was associated with a lower risk of diabetes (Okamura et al., 2003; de Vegt et al., 2002; Waki et al., 2005). Thus, the effect of alcohol on mortality from CHD and cardiovascular diseases in Japanese may be different.

In the present study, we analyzed the relationship between alcohol intake and all-cause and cause-specific mortality in men with and without glucose intolerance using the database of the National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Diseases and Its Trends in the Aged, 1980 (NIPPON DATA80). The database includes more than 4,600 male participants from randomly selected regions in Japan who were followed for 19 years (Nakamura et al., 2003, 2005).

## Materials and methods

### Participants

The participants in this cohort were those in the 1980 National Survey on Circulatory Disorders (Nakamura et al., 2005). A total of 10,897 community-based participants (4,795 men and 6,102 women) aged 30 years and older in 300 randomly selected health districts throughout Japan participated in the survey, which consisted of history taking, physical examinations, blood tests, and a self-administered questionnaire on lifestyle. For the present study, we extracted 4,795 male participants because very few women in Japan drank alcohol. Participants were followed to 1999 (NIPPON DATA80, 1980–99). The participation rate of men was 73.5% before exclusion for reasons mentioned in the following.

We reviewed the residence records of all the study participants for vital status. In death cases, the causes were examined. To verify the cause of death, we used the National Vital Statistics records. The underlying cause of death was coded according to the 9th International Classification of Disease for the National Vital Statistics (ICD9) until the end of 1994 and according to the 10th International Classification of Disease from the beginning of 1995. Deaths were confirmed in each district by computer matching of data from the Vital Statistics records using the district, sex, and dates of birth and death as key codes.

Participants were excluded from follow-up because of a past history of coronary disease, stroke, or significant comorbidities, such as renal insufficiency ( $N = 215$ ), missing baseline data ( $N = 167$ ), or loss to follow-up ( $N = 395$ ). The latter group was excluded because of the absence of a permanent address that was required to link to vital statistics records. The final sample comprised 4,018 male participants. There were no significant differences between participants who were lost to follow-up and those who were included in the present study in terms of several risk factors. Therefore, the potential bias regarding the 395 participants lost to follow-up is thought to be negligible.

Permission to use the National Vital Statistics records was obtained from the Management and Coordination Agency, Government of Japan. Ethical approval for this study was obtained from the Institutional Review Board of Shiga University of Medical Science for ethical issues (No. 12–18, 2000).

### Biochemical and baseline examinations

The baseline surveys were conducted at public health centers. Baseline blood pressure was measured by trained research nurses using a standard mercury sphygmomanometer on the right arm of seated participants after at least 5 min of rest. Hypertension was defined as a systolic blood pressure  $\geq 140$  mm Hg, a diastolic blood pressure  $\geq 90$  mm Hg, or when a participant was receiving medication to treat high blood pressure. Height and weight were measured in stocking feet and light clothing. The BMI was calculated as weight (kg) divided by the square of height ( $m^2$ ).

A lifestyle survey was also carried out using a self-administered questionnaire. Reported information was confirmed by public health nurses through interviews with the study participants regarding food intake, smoking, drinking, and present and past medical histories. With regard to drinking, participants were asked whether they consumed alcohol, and they had to choose one of the following four categories: (1) almost never drink, (2) drink daily, (3) drink occasionally, and (4) stopped drinking, but used to drink.

Casual blood samples were drawn and centrifuged within 60 min of collection and stored at  $-70^\circ\text{C}$  until analyses. For a few participants ( $N = 105$ ), blood samples were drawn after overnight fasting. Total cholesterol was analyzed in a sequential auto-analyzer (SMA12/60; Technicon, Tarrytown, NY) at a single laboratory (Osaka Medical Center for Health Science and Promotion) (Bittner and McCleary, 1963). Serum concentrations of glucose were measured by the cupric-neocuproline method (Iso et al., 2004b) and the values were converted so that they better corresponded with the more widely used hexokinase method (MacKay and Mensah, 2004). Participants whose casual blood glucose was  $\geq 200$  mg/dL, or whose fasting blood glucose was  $\geq 126$  mg/dL, or who had a self-reported history of diabetes were categorized as having “diabetes mellitus.” Participants with casual blood glucose concentrations between 140 and  $< 200$  mg/dL or whose fasting blood glucose concentrations fell between 100 and  $< 126$  mg/dL were categorized as having “impaired glucose tolerance (IGT)” (MacKay and Mensah, 2004; Thun et al., 1997).

### Statistical analysis

SAS version 9.1 for Windows (SAS Institute, Cary, NC) was used throughout the analyses. To examine the

association between alcohol intake and all-cause and cause-specific mortality, age-adjusted and multivariate-adjusted hazard ratios were calculated using a Cox proportional hazards model for the normal and combined IGT plus diabetes groups. For multivariate analyses (Model 1), we adjusted for age, BMI, and cigarette smoking (never and former smokers, current smokers <20 cigarettes/day, current smokers 20–40 cigarettes/day, and current smokers  $\geq 41$  cigarettes/day). Model 1 was further adjusted for blood glucose concentration and postprandial hours to rule out the argument that only well-controlled diabetics took alcohol (Model 2). The never-drinking category served as a reference for comparison with the other categories. The secondary analyses were performed in the IGT and diabetes groups separately.

## Results

### Baseline characteristics according to glucose tolerance category

There were 3,614 participants in the normal, 195 in the IGT and 209 in the diabetic groups. Table 1 shows the baseline characteristics according to glucose tolerance category. Across the categories from normal to diabetic, the prevalence of hypertension, mean age, glucose, and total cholesterol concentration increased.

### Baseline characteristics according to alcohol drinking category

Table 2 shows the baseline characteristics according to alcohol drinking category in the normal group and the glucose intolerance group. In the normal groups, those in the former drinking category were older than those in the other drinking strata. In the glucose intolerance group, this was not observed.

### The effect of alcohol intake on all-cause and cause-specific mortality according to alcohol intake category in the normal and abnormal glucose tolerance groups

During the 19 years of follow-up, there were 990 deaths. Among these, 328 were from cardiovascular and 662 were because of non-cardiovascular diseases. Among 662

non-cardiovascular deaths, 337 were because of cancer. Among the 328 cardiovascular deaths, 157 were because of all-heart diseases and 155 were attributed to stroke; 95 from cerebral infarction and 37 from cerebral hemorrhage. Among all 157 heart deaths, 65 were because of acute myocardial infarction and 92 to non-acute myocardial infarction, including 61 from heart failure. Table 3 shows the total person years, number of cases, mortality per 1,000 person years, hazard ratios, and 95% confidence intervals for all-cause and cause-specific mortality for each category of alcohol intake after adjustment for age and other risk factors. Here, analyses are limited to the normal glucose tolerance group with the never-drinking category serving as a reference. Non-daily drinking was associated with a significant reduction in all-cause, cardiovascular, all-heart diseases and non-acute myocardial infarction mortality in the age- and multivariate-adjusted models. No significant associations were observed between alcohol intake and stroke mortality. Daily drinking was associated with a significant increase in cancer mortality. Results of Model 2 were not shown in Table 3 because they were not different from those of Model 1.

In the glucose intolerance group, daily drinking was seen in almost half of the participants, and was associated with a significant reduction in cardiovascular and all-heart disease mortality in all the models. Daily drinking was associated with a significant reduction in acute myocardial infarction mortality in Model 2 (Table 4). Non-daily drinking in the glucose intolerance group was associated with a significant reduction in all-cause, all-heart disease and acute myocardial infarction mortality in Model 2. No significant associations were observed between alcohol intake and stroke mortality.

The secondary analyses in the diabetic men yielded similar results. No significant associations between alcohol intake and mortality were observed in the analyses in the IGT group alone, a possible consequence of limited statistical power and lower mortality as compared with those with diabetes.

## Discussion

It was interesting to find that the percentage of daily drinkers among participants with glucose intolerance was

Table 1  
Baseline characteristics according to glucose tolerance category—NIPPON DATA80 in 1980, men aged 30 years and older

	Normal	IGT	Diabetes
Number (total = 4,018)	3,614	195	209
Age (year)	49.8 $\pm$ 13.1	54.3 $\pm$ 14.1**	56.9 $\pm$ 11.0**
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.5 $\pm$ 2.8	22.4 $\pm$ 3.2	23.0 $\pm$ 3.2*
Current smoker (%)	63.2	64.1	65.5
Current drinker (%)	75.1	69.2	73.2
Hypertension (%)	48.0	62.6**	67.9**
Serum glucose (mg/dL)	95.6 $\pm$ 16.2	154.8 $\pm$ 21.2**	165.1 $\pm$ 88.9**
Serum TCH (mg/dL)	185.2 $\pm$ 32.3	188.9 $\pm$ 36.6	195.1 $\pm$ 35.6**

IGT = impaired glucose tolerance; BMI = body mass index; TCH = total cholesterol concentration. \* $P < .05$ , \*\* $P < .01$  normal vs. IGT or diabetes.

Table 2  
Baseline characteristics according to alcohol drinking category—NIPPON DATA80 in 1980, men aged 30 years and older

	Never	Former	Non-daily	Daily
<b>Normal</b>				
No (total = 3,614)	716	182	980	1,736
Age (year)	52.1 ± 14.1	58.8 ± 14.8**	47.4 ± 12.6**	49.2 ± 12.1**
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.2 ± 3.1	22.1 ± 2.9	22.8 ± 2.9**	22.8 ± 2.6*
Current smoker (%)	56.4	51.1	59.7	69.2**
Hypertension (%)	41.8	53.3	41.5	53.7**
Serum glucose (mg/dL)	97.2 ± 16.6	96.3 ± 17.7	95.3 ± 16.6*	95.0 ± 15.5**
Serum TCH (mg/dL)	184.2 ± 32.9	184.7 ± 33.3	185.7 ± 31.6	185.4 ± 32.3
<b>IGT + DM</b>				
No (total = 404)	85	31	89	199
Age (year)	60.2 ± 13.3	57.4 ± 10.2	51.7 ± 12.3**	55.4 ± 12.3*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.5 ± 4.0	23.2 ± 3.2	23.2 ± 2.9	22.5 ± 3.1
Current smoker (%)	58.8	64.5	57.3	70.9*
Hypertension (%)	57.7	61.3**	59.6	71.9*
Serum glucose (mg/dL)	161.4 ± 58.7	161.1 ± 57.8	167.2 ± 76.2	156.2 ± 64.9
Serum TCH (mg/dL)	192.5 ± 39.8	200.4 ± 39.4	191.8 ± 38.4	190.7 ± 32.9

BMI = body mass index; DM = diabetes mellitus; IGT = impaired glucose tolerance; TCH = total cholesterol concentration. \**P* < .05; \*\**P* < .01 never drinker vs. former, non-daily or daily drinker.

similar to that of normal participants (49.3% vs. 48.0%). Despite the fact that alcohol intake in diabetes is often discouraged in current clinical practice, people with glucose intolerance may not comply with these instructions.

Alcohol intake was shown to increase the risk of total strokes in Japanese because of an increase in the risk of hemorrhagic events (WHO, 1999). In Caucasians, however, it was associated with a reduction in the risk of total strokes (MacKay and Mensah, 2004). Furthermore, a study indicated an unfavorable effect of alcohol intake on the incidence of diabetes in Japanese (de Veegt et al., 2002). The other studies in Japanese and Caucasians, however, suggested that alcohol intake reduces the risk of developing type 2 diabetes (Nakamura et al., 2007; Okamura et al., 2003; Waki et al., 2005). Thus, a study of the effect of alcohol intake on cardiovascular mortality among Japanese with diabetes was highly warranted.

Although alcohol may be a surrogate for favorable socioeconomic or lifestyle factors associated with a reduction in coronary risk (Imhof et al., 2001), the anti-inflammatory action and effects of alcohol on lowering low-density lipoprotein cholesterol could contribute to the link between moderate intake and lower cardiovascular mortality (Hart et al., 1999; Imhof et al., 2001). Most of the apparent benefit of alcohol intake on the risk of myocardial infarction has been attributed to an increase in high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) concentrations (De Oliveira et al., 2000; Gaziano et al., 1993). This effect of alcohol may be even more important among diabetics, because low concentrations of HDL-C are a common feature of diabetes.

#### Strengths and limitations of the study

The strengths of our study include its prospective design and the follow-up of a randomly selected sample from the

general population of Japan with a high response rate (73.5%). Because the study includes men with a broad range of ages, findings are likely to be generalizable to middle-aged and elderly Japanese men.

As in any long-term follow-up study, however, there are several weaknesses. First, problems in the self-reporting of drinking may potentially limit the value of the present study, because such a system may underestimate or overestimate true intake, especially in men who actually consume large amounts of alcohol (Bongers et al., 1999). However, it is possible to assume that heavy drinkers in the present population, whether or not under-reported, were scattered in both the non-daily and daily drinking groups. This may have reduced the apparent benefit in both of these groups. Furthermore, self-reporting has been shown to be useful (De Oliveira et al., 2000), and studies using such a system have provided important information (Choudhury et al., 1994; Hines et al., 2001). A second limitation is that we do not have data on the amount of alcohol consumed. Although the beneficial effects of alcohol on mortality were seen in the non-daily drinking category in the normal men, these effects were also seen in the non-daily, as well as in the daily, drinking category in the men with glucose intolerance. It is possible that the men with glucose intolerance might have limited the amount of alcohol intake, because a larger amount of alcohol intake is associated with an increase in cardiovascular disease mortality (Tsugane et al., 1999). A future study using another cohort's data is required. A third limitation is that we used mortality data as end points, which may lead to misclassification of the cause of death. However, it has been reported that the death-certificate diagnosis for stroke in Japan is quite accurate (Ron et al., 1994). It has also been reported that most cases of sudden cardiac death tend to be described on Japanese death certificates as "CHD," "heart failure," or "unknown cause" (Saito et al., 2000). Furthermore,

Table 3  
The effect of alcohol intake on all-cause and cause-specific mortality in 3,614 normal men aged 30 years and older—NIPPON DATA80, 1980–99

	Never	Former	Non-daily	Daily
Number at risk (total = 3,614)	716	182	980	1,736
Person years	11,820	2,596	17,324	30,008
All-cause death (total = 821)	199	88	155	379
/1,000 person years	16.8	33.9	8.9	12.6
Age-adjusted HR	1	1.19 (0.93–1.53)	0.74 (0.60–0.91)	0.98 (0.82–1.16)
Model 1	1	1.20 (0.93–1.54)	0.75 (0.61–0.93)	0.97 (0.81–1.15)
CVD death (total = 264)	72	35	38	119
/1,000 person years	6.1	13.5	2.2	4.0
Age-adjusted HR	1	1.20 (0.80–1.80)	0.53 (0.36–0.79)	0.91 (0.68–1.23)
Model 1	1	1.19 (0.80–1.79)	0.53 (0.36–0.80)	0.90 (0.67–1.21)
Non-CVD death (total = 557)	127	53	117	260
/1,000 person years	10.7	20.4	6.8	8.7
Age-adjusted HR	1	1.18 (0.85–1.63)	0.85 (0.66–1.09)	1.02 (0.82–1.26)
Model 1	1	1.18 (0.86–1.64)	0.87 (0.68–1.12)	1.01 (0.82–1.25)
Cancer death (total = 285)	48	18	64	155
/1,000 person years	4.1	6.9	3.7	5.2
Age-adjusted HR	1	1.13 (0.66–1.95)	1.18 (0.81–1.72)	1.54 (1.11–2.14)
Model 1	1	1.14 (0.66–1.97)	1.21 (0.83–1.76)	1.51 (1.09–2.09)
Stroke death (total = 133)	32	14	20	67
/1,000 person years	2.7	5.4	1.2	2.2
Age-adjusted HR	1	1.05 (0.56–1.98)	0.63 (0.36–1.11)	1.17 (0.76–1.78)
Model 1	1	1.05 (0.56–1.98)	0.65 (0.37–1.13)	1.15 (0.75–1.76)
CerInf death (total = 82)	16	11	12	43
/1,000 person years	1.4	4.2	0.7	1.4
Age-adjusted HR	1	1.59 (0.74–3.43)	0.79 (0.37–1.67)	1.58 (0.89–2.83)
Model 1	1	1.59 (0.73–3.43)	0.80 (0.38–1.69)	1.58 (0.89–2.82)
CerHem death (total = 29)	7	1	3	18
/1,000 person years	0.59	0.39	0.17	0.6
Age-adjusted HR	1	0.34 (0.04–2.75)	0.45 (0.12–1.73)	1.45 (0.60–3.51)
Model 1	1	0.34 (0.04–2.74)	0.45 (0.12–1.76)	1.45 (0.60–3.51)
All-heart death (total = 118)	37	19	15	47
/1,000 person years	3.1	7.3	0.9	1.6
Age-adjusted HR	1	1.29 (0.74–2.25)	0.41 (0.22–0.74)	0.70 (0.45–1.07)
Model 1	1	1.29 (0.74–2.25)	0.41 (0.22–0.75)	0.69 (0.45–1.06)
Non-AMI heart (total = 71)	23	13	7	28
/1,000 person years	1.95	5.01	0.4	0.93
Age-adjusted HR	1	1.37 (0.69–2.72)	0.31 (0.13–0.72)	0.68 (0.39–1.19)
Model 1	1	1.37 (0.69–2.72)	0.31 (0.13–0.73)	0.69 (0.40–1.21)
AMI death (total = 47)	14	6	8	19
/1,000 person years	1.2	2.3	0.5	0.6
Age-adjusted HR	1	1.14 (0.44–2.99)	0.56 (0.23–1.33)	0.72 (0.36–1.44)
Model 1	1	1.14 (0.43–2.97)	0.57 (0.24–1.36)	0.69 (0.35–1.39)

CVD = cardiovascular disease; CerInf = cerebral infarction; CerHem = cerebral hemorrhage; AMI = acute myocardial infarction; HR = hazard ratio. Total person years of follow-up, death case number, mortality per 1,000 person years (/1,000 person years), HR, and 95% confidence intervals (95% CIs) are shown. Model 1 = multivariate-adjusted Cox analysis, adjusted for age, body mass index, and smoking (never and ex-, current smokers <20 cigarettes/day, current smokers 20–40 cigarettes/day, and current smokers ≥41 cigarettes/day).

mortality statistics for CHD may have been underestimated up to the end of 1994 using ICD9, because deaths from coronary events may have been miscoded as “heart failure” (Saito et al., 2000). However, the magnitude of the effects of alcohol intake on all-heart disease and acute myocardial infarction mortality in the present study were comparable in the normal men and men with glucose intolerance, suggesting that the findings in the current report are valid. In conclusion, non-daily to daily alcohol intake were associated

with a reduction in cardiovascular and all-heart disease mortality in Japanese men with diabetes, as in men without diabetes.

#### Acknowledgments

This study was supported by a grant in aid of the Ministry of Health and Welfare under the auspices of

Table 4

The effect of alcohol intake on all-cause and cause-specific mortality in 404 men aged 30 years and older with glucose intolerance or diabetes mellitus—NIPPON DATA80, 1980–99

	Never	Former	Non-daily	Daily
Number at risk (total = 404)	85	31	89	199
Person years	1,211	498	1,481	3,140
All-cause death (total = 169)	47	16	22	84
/1,000 person years	38.8	32.1	14.9	26.8
Age-adjusted HR	1	0.91 (0.51–1.60)	0.68 (0.41–1.15)	0.97 (0.68–1.40)
Model 1	1	0.90 (0.51–1.58)	0.69 (0.41–1.17)	0.97 (0.67–1.39)
Model 2	1	1.22 (0.81–1.83)	0.55 (0.37–0.82)	0.93 (0.69–1.25)
CVD death (total = 64)	25	4	10	25
/1,000 person years	20.6	8.0	6.8	8.0
Age-adjusted HR	1	0.44 (0.15–1.27)	0.61 (0.29–1.30)	0.56 (0.32–0.99)
Model 1	1	0.43 (0.15–1.25)	0.62 (0.29–1.33)	0.56 (0.32–0.98)
Model 2	1	0.43 (0.15–1.24)	0.46 (0.21–1.02)	0.49 (0.28–0.86)
Non-CVD death (total = 105)	22	12	12	59
/1,000 person years	18.2	24.1	8.1	18.8
Age-adjusted HR	1	1.42 (0.70–2.88)	0.77 (0.38–1.58)	1.43 (0.87–2.35)
Model 1	1	1.41 (0.70–2.86)	0.78 (0.38–1.61)	1.42 (0.87–2.34)
Model 2	1	1.38 (0.68–2.80)	0.71 (0.34–1.46)	1.34 (0.81–2.21)
Cancer death (total = 52)	10	7	3	32
/1,000 person years	8.3	14.1	2	10.2
Age-adjusted HR	1	1.82 (0.69–4.81)	0.37 (0.10–1.37)	1.57 (0.77–3.23)
Model 1	1	1.83 (0.70–4.84)	0.37 (0.10–1.35)	1.58 (0.77–3.25)
Model 2	1	1.81 (0.69–4.77)	0.36 (0.10–1.35)	1.59 (0.77–3.28)
Stroke death (total = 22)	7	0	4	11
/1,000 person years	5.8	0.0	2.7	3.5
Age-adjusted HR	1	—	1.10 (0.31–3.95)	1.01 (0.38–2.66)
Model 1	1	—	1.22 (0.34–4.46)	1.02 (0.39–2.70)
Model 2	1	—	0.91 (0.23–3.54)	0.88 (0.33–2.35)
CerInf death (total = 13)	5	0	2	6
/1,000 person years	4.1	0	1.4	1.9
Age-adjusted HR	1	—	0.82 (0.15–4.57)	0.80 (0.24–2.72)
Model 1	1	—	1.05 (0.18–6.20)	0.85 (0.24–2.95)
Model 2	1	—	0.53 (0.07–3.91)	0.67 (0.19–2.37)
CerHem death (total = 8)	2	0	1	5
/1,000 person years	1.7	0	0.7	1.6
Age-adjusted HR	1	—	0.89 (0.08–10.3)	1.52 (0.29–8.02)
Model 1	1	—	0.85 (0.07–9.96)	1.51 (0.29–7.96)
Model 2	1	—	0.92 (0.08–11.05)	1.67 (0.31–9.18)
All-heart death (total = 39)	17	3	6	13
/1,000 person years	14.0	6.0	4.1	4.1
Age-adjusted HR	1	0.47 (0.14–1.61)	0.50 (0.19–1.29)	0.41 (0.20–0.85)
Model 1	1	0.47 (0.14–1.61)	0.50 (0.19–1.30)	0.41 (0.20–0.85)
Model 2	1	0.47 (0.14–1.61)	0.36 (0.13–0.99)	0.35 (0.17–0.74)
Non-AMI heart (total = 21)	9	2	4	6
/1,000 person years	7.4	4	2.7	1.9
Age-adjusted HR	1	0.72 (0.15–3.35)	0.90 (0.26–3.11)	0.44 (0.15–1.27)
Model 1	1	0.70 (0.15–3.27)	0.93 (0.27–3.22)	0.44 (0.15–1.26)
Model 2	1	0.70 (0.15–3.30)	0.70 (0.19–2.62)	0.39 (0.13–1.13)
AMI death (total = 18)	8	1	2	7
/1,000 person years	6.6	2.0	1.4	2.2
Age-adjusted HR	1	0.30 (0.04–2.41)	0.25 (0.05–1.22)	0.38 (0.14–1.07)
Model 1	1	0.31 (0.04–2.48)	0.25 (0.05–1.22)	0.39 (0.14–1.11)
Model 2	1	0.30 (0.04–2.44)	0.19 (0.04–0.95)	0.34 (0.12–0.96)

CVD = cardiovascular disease; CerInf = cerebral infarction; CerHem = cerebral hemorrhage; AMI = acute myocardial infarction; HR = hazard ratio. Total person years of follow-up, death case number, mortality per 1,000 person years (/1,000 person years), HR, and 95% confidence intervals (95% CI) are shown. Model 1 = multivariate-adjusted Cox analysis, adjusted for age, body mass index, and smoking (never and ex-, current smokers <20 cigarettes/day, current smokers 20–40 cigarettes/day, and current smokers ≥41 cigarettes/day); Model 2 = Model 1 + glucose, postprandial hours.



Japanese Association for Cerebro-cardiovascular Disease Control, a Research Grant for Cardiovascular Diseases (7A-2) from the Ministry of Health, Labor and a Welfare and Health and Labor Sciences Research Grant, Japan (Comprehensive Research on Aging and Health: H11-Chouju-046, H14-Chouju-003, H17-Chouju-012; Comprehensive Research on Cardiovascular Diseases: H19-Seishu-008), and by the Japan Society for the Promotion of Science invitation fellowship programs for research in Japan. The authors thank all the members of the Japanese Association of Public Health Center Directors and all the staff of the public health centers that cooperated with our study. Investigators and members of the research group are listed in the appendix of Okamura et al., 2003.

## References

- Ajani, U. A., Gaziano, J. M., Lotufo, P. A., Liu, S., Hennekens, C. H., Buring, J. E., et al. (2000). Alcohol consumption and risk of coronary heart disease by diabetes status. *Circulation* *102*, 500–505.
- Bittner, D., and McCleary, M. (1963). The cupric-phenanthroline chelate in the determination of monosaccharides in whole blood. *Am. J. Clin. Pathol.* *40*, 423–424.
- Bongers, I. M., van de Goor, I. A., Garretsen, H. F., and van Oers, H. A. (1999). Aggregate comparisons of self-reported versus nonself-reported drinking in a general population survey. *Subst. Use Misuse* *34*, 421–441.
- Calles-Escandon, J., Garcia-Rubi, E., Mirza, S., and Mortensen, A. (1999). Type 2 diabetes: one disease, multiple cardiovascular risk factors. *Coron. Artery Dis.* *10*, 23–30.
- Chalmers, K. H. (2005). Medical nutrition therapy. In C. R. Kahn, et al. (Ed.), *Joslin's Diabetes Mellitus* (14th ed.) (pp. 611–631) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Choudhury, S. R., Ueshima, H., Kita, Y., Kobayashi, K. M., Okayama, A., Yamakawa, M., et al. (1994). Alcohol intake and serum lipids in a Japanese population. *Int. J. Epidemiol.* *23*, 940–947.
- De Oliveira, E., Silva, E. R., Foster, D., Harper, M. M., Seidman, C. E., Smith, J. D., et al. (2000). Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by increasing the transport rate of apolipoproteins A-I and A-II. *Circulation* *102*, 2347–2352.
- Diem, P., Deplazes, M., Fajfr, R., Bearth, A., Muller, B., Christ, E. R., et al. (2003). Effects of alcohol consumption on mortality in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* *46*, 1581–1585.
- Gaziano, J. M., Buring, J. E., Breslow, J. L., Goldhaber, S. Z., Rosner, B., VanDenburgh, M., et al. (1993). Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* *329*, 1829–1834.
- Hart, C. L., Smith, G. D., Hole, D. J., and Hawthorne, V. M. (1999). Alcohol consumption and mortality from all causes, coronary heart disease, and stroke: results from a prospective cohort study of Scottish men with 21 years of follow-up. *Br. Med. J.* *318*, 1725–1729.
- Hines, L. M., Stampfer, M. J., Ma, J., Gaziano, J. M., Ridker, P. M., Hankinson, S. E., et al. (2001). Genetic variation in alcohol dehydrogenase and the beneficial effect of moderate alcohol consumption on myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* *344*, 549–555.
- Imhof, A., Froehlich, M., Brenner, H., Boeing, H., Pepys, M. B., and Koenig, W. (2001). Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet* *357*, 763–767.
- Iso, H., Baba, S., Mannami, T., Sasaki, S., Okada, K., Konishi, M., et al. (2004a). Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men: the JPHC Study Cohort I. *Stroke* *35*, 1124–1129.
- Iso, H., Imano, H., Kitamura, A., Sato, S., Naito, Y., Tanigawa, T., et al. (2004b). Type 2 diabetes and risk of non-embolic ischaemic stroke in Japanese men and women. *Diabetologia* *47*, 2137–2144.
- Koppes, L. L., Dekker, J. M., Hendriks, H. F., Bouter, L. M., and Heine, R. J. (2006). Meta-analysis of the relationship between alcohol consumption and coronary heart disease and mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* *49*, 648–652.
- MacKay, J., and Mensah, G. (2004). The Atlas of Heart Disease and Stroke. World Health Organization. Available at: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/cvd\\_atlas\\_29\\_world\\_data\\_table.pdf](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_29_world_data_table.pdf). pp. 84–90. Accessed October 28, 2009.
- Nakamura, M., Sato, S., and Shimamoto, T. (2003). Improvement in Japanese clinical laboratory measurements of total cholesterol and HDL-cholesterol by the US cholesterol reference method laboratory network. *J. Atheroscler. Thromb.* *10*, 145–153.
- Nakamura, Y., Kita, Y., Iso, H., Ueshima, H., Okada, K., Konishi, M., et al. (2007). Alcohol consumption, alcohol-induced flushing and incidence of acute myocardial infarction among middle-aged men in Japan-Japan Public Health Center-based prospective study. *Atherosclerosis* *194*, 512–516.
- Nakamura, Y., Ueshima, H., Okamura, T., Kadowaki, T., Hayakawa, T., Kita, Y., et al. (2005). Nippon Data80 Research Group. Association between fish consumption and all-cause and cause-specific mortality in Japan: NIPPON DATA80, 1980–99. *Am. J. Med.* *118*, 239–245.
- Okamura, T., Kadowaki, T., Hayakawa, T., Kita, Y., Okayama, A., and Ueshima, H. (2003). Nippon Data80 Research Group. What cause of mortality can we predict by cholesterol screening in the Japanese general population? *J. Intern. Med.* *253*, 169–180.
- Rimm, E. B., Williams, P., Fosher, K., Criqui, M., and Stampfer, M. J. (1999). Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *Br. Med. J.* *319*(7224), 1523–1528.
- Ron, E., Carter, R., Jablon, S., and Mabuchi, K. (1994). Agreement between death certificate and autopsy diagnoses among atomic bomb survivors. *Epidemiology* *5*, 48–56.
- Saito, I., Folsom, A. R., Aono, H., Ozawa, H., Ikebe, T., and Yamashita, T. (2000). Comparison of fatal coronary heart disease occurrence based on population surveys in Japan and the USA. *Int. J. Epidemiol.* *29*, 837–844.
- Thun, M. J., Peto, R., Lopez, A. D., Monaco, J. H., Henley, S. J., Heath, C. W. Jr., et al. (1997). Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N. Engl. J. Med.* *337*, 1705–1714.
- Tsugane, S., Fahey, M. T., Sasaki, S., and Baba, S. (1999). Alcohol consumption and all-cause and cancer mortality among middle-aged Japanese men: seven-year follow-up of the JPHC study Cohort I. Japan Public Health Center. *Am. J. Epidemiol.* *150*, 1201–1207.
- de Vegt, F., Dekker, J. M., Groeneveld, W. J., Nijpels, G., Stehouwer, C. D., Bouter, L. M., et al. (2002). Moderate alcohol consumption is associated with lower risk for incident diabetes and mortality: the Hoorn Study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* *57*, 53–60.
- Waki, K., Noda, M., Sasaki, S., Matsumura, Y., Takahashi, Y., and Isogawa, A., JPHC Study Group (2005). Alcohol consumption and other risk factors for self-reported diabetes among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort I. *Diabet. Med.* *22*, 323–331.
- WHO Consultation Group (1999). Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus WHO/NCD/NCS/99. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications, 2nd ed., Geneva: World Health Organisation. pp. 1–59.

# 脂肪肝は内臓脂肪の指標になりえるか

今村也寸志<sup>1)</sup> / 桶谷 真<sup>2)</sup> / 宇都浩文<sup>2)</sup> / 坪内博仁<sup>2)</sup>

1) 鹿児島厚生連病院 内科 2) 鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学

## I. はじめに

肥満は脂肪肝の発生に最も重要な因子である<sup>1, 2)</sup>。また、脂肪肝には糖尿病や高血圧、脂質異常症などの合併が多く、脂肪肝はメタボリック症候群の表現型の一つとされている<sup>3)</sup>。このため、日常診療や健診などで脂肪肝と診断された場合は、内臓脂肪の蓄積や内臓脂肪と関連するアディポサイトカインの異常が並存すると考えてしまいがちであり、皮下脂肪の病的意義はあまり注目されない。今回、腹部CT検査によって測定した内臓脂肪面積および皮下脂肪面積と、脂肪肝の発生率との関係を解析し、脂肪肝における内臓脂肪と皮下脂肪の臨床的意義について検討した。

## II. 対象と方法

対象は鹿児島厚生連健康管理センターの2007年度人間ドック受診者のうちCTによる内臓脂肪面積測定と腹部超音波検査を行った1,793名(56.5 ± 10.8歳)である。

内臓脂肪面積(visceral fat area; VFA)、皮下脂肪面積(subcutaneous fat area; SFA)の評価にはFat scanを用いた。また、脂肪肝の診断は腹部超音波検査で行った。高血圧は治療中あるいは収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上を診断基準とした。糖尿病は治療中あるいは空腹時血糖126mg/dl以上、脂質異常症は治療中あるいは総コレステロール220mg/dl以上または中性脂肪150mg/dl以上またはHDL-コレステロール50mg/dl未満とした。統計解析にはStat View 5.0を用いた。

## III. 結果

表1に脂肪肝、高血圧、糖尿病および脂質異常症の有無によるVFAおよびSFAをまとめた。男性の場合、いずれの疾患においても、VFAは各疾患(+)群が(-)群より高い値を呈し、SFAで補正後でも有意差が認められた(ANCOVA)。一方、脂肪肝を認める対象者のSFAは、脂肪肝を認めない対象者のSFAよりも高値を示し、VFAで補正後でも有意差を認めた。しかし、高血圧、糖尿病および脂質異常症のSFAには、脂肪肝の有無によるSFAの差ほどの大きな差はなく、VFAで補正後には有意差はなかった。女性においても、同様の結果であった。

次にVFAとSFAの関連を検討すると、VFAとSFAの間には男女共に正の相関関係が認められた(図1)。回帰直線上では、VFAが100cm<sup>2</sup>のときのSFAは、男性は132cm<sup>2</sup>、女性ではSFAは207cm<sup>2</sup>であった。そこで、これらを基準に対象者を4群に分けた(I群: VFA < 100cm<sup>2</sup>, SFA < 132cm<sup>2</sup>(男性)または < 207cm<sup>2</sup>(女性)、II群: VFA < 100cm<sup>2</sup>, SFA ≥ 132cm<sup>2</sup>(男性)または ≥ 207cm<sup>2</sup>(女性)、III群: VFA ≥ 100cm<sup>2</sup>, SFA < 132cm<sup>2</sup>(男性)または < 207cm<sup>2</sup>(女性)、IV群: VFA ≥ 100cm<sup>2</sup>, SFA ≥ 132cm<sup>2</sup>(男性)または ≥ 207cm<sup>2</sup>(女性))。表2に示すように、II群は皮下脂肪優位、III群は内臓脂肪優位の身体組成であった。これらの4群における、疾患の発生率を表3にまとめた。脂肪肝の発生率はI群に比してII群、III群が高い値であり、IV群はさらに高い値であった。II群とIII群の脂肪肝合併率は、男性で45.1%と37.0%( $p=0.1157$ )、女性では36.8%と53.9%( $p=0.0263$ )であり、同等か、ややIII群が高い結果であった。ま

表1 疾患の有無による内臓脂肪および皮下脂肪面積の比較

	疾患の有無	(n)	内臓脂肪面積 (cm <sup>2</sup> )	皮下脂肪面積 (cm <sup>2</sup> )
男性	脂肪肝	(+)	140±51	167±55
		(-)	102±51	121±44
	高血圧	(+)	134±59	143±51
		(-)	108±50	139±56
	糖尿病	(+)	143±53	147±57
		(-)	114±54	140±54
	脂質異常症	(+)	124±53	146±54
		(-)	108±56	133±54
女性	脂肪肝	(+)	108±44	231±67
		(-)	60±34	170±60
	高血圧	(+)	95±49	203±71
		(-)	67±37	183±66
	糖尿病	(+)	114±53	218±74
		(-)	73±54	187±67
	脂質異常症	(+)	86±42	198±64
		(-)	63±42	176±72

p値は皮下脂肪面積\*または内臓脂肪面積\*\*で補正した(共分散分析).

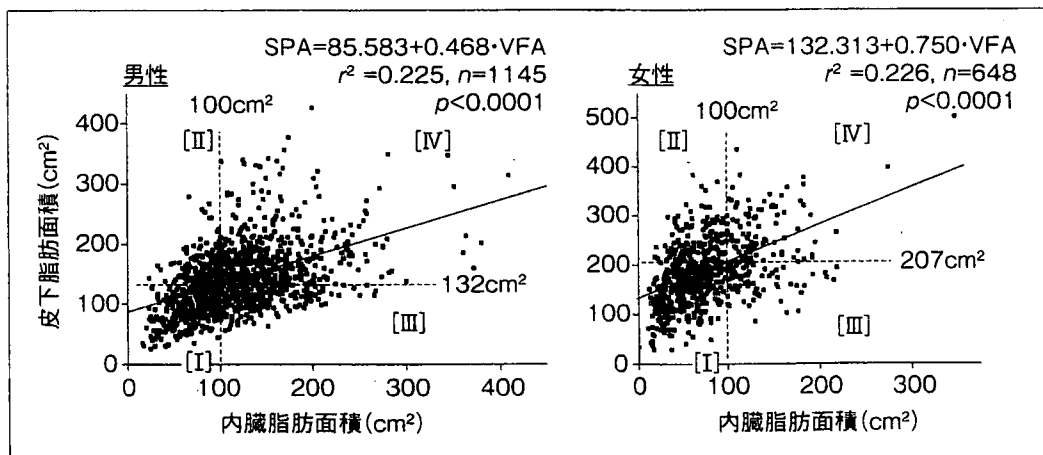


図1 内臓脂肪面積と皮下脂肪面積の相関関係

表2 内臓脂肪、皮下脂肪面積によって分類した4群の比較

		I	II	III	IV	p値
男性	人数(人)	331	162	216	436	
	年齢(歳)	55±11	50±11	60±10	56±11	<0.0001
	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22±1.8	24.7±1.9	23.7±1.7	26.6±2.9	<0.0001
	内臓脂肪面積 (cm <sup>2</sup> )	67±20.7	79.7±15.6	142.4±34.1	158.2±49.4	<0.0001
	皮下脂肪面積 (cm <sup>2</sup> )	93±24.8	163.6±28.4	108.7±16.0	184.3±49.4	<0.0001
女性	人数(人)	348	144	68	88	
	年齢(歳)	56±11	58±9	64±7	61±9	<0.0001
	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.9±2.1	25.2±2.5	25±2.2	28±3.0	<0.0001
	内臓脂肪面積 (cm <sup>2</sup> )	51.7±22.0	66.3±19.5	132.5±30.2	140.1±37.8	<0.0001
	皮下脂肪面積 (cm <sup>2</sup> )	144.9±39.4	250.5±36.4	168.1±26.5	277.8±56.9	<0.0001

BMI: Body Mass Index. 4群間の比較は一元配置分散分析で行った.

表3 内臓脂肪、皮下脂肪面積によって分類した4群における疾患発生率(%)の比較(分割表分析)

		I	II	III	IV	p値
男性	脂肪肝	14.2	45.1	37.0	66.1	<0.0001
	高血圧	29.0	21.6	43.0	45.4	<0.0001
	糖尿病	8.2	6.8	18.5	14.2	<0.0001
	脂質異常症	48.3	57.4	64.8	69.0	<0.0001
女性	脂肪肝	12.6	36.8	53.9	75.0	<0.0001
	高血圧	23.3	28.5	51.5	50.0	<0.0001
	糖尿病	4.3	4.2	11.8	17.0	<0.0001
	脂質異常症	49.7	62.5	79.4	73.4	<0.0001

た、II群とIII群の脂肪肝を実数で見ると、男性で73名と80名、女性では53名と36名であった。高血圧と糖尿病では、I群とII群が同程度であり、III群とIV群が高い値を呈した。脂質異常症ではI群からIV群まで段階的に増加傾向であったが、各群での差は顕著ではなかった。

#### IV. 考察

本研究では、CTで測定された内臓脂肪面積VFAおよび皮下脂肪面積SFAと、脂肪肝や生活習慣病との関係を検討した。脂肪肝の診断では腹部超音波を用いている(エコー輝度の上昇など)ため、主に肝臓への脂肪蓄積を見ていると考えるべきだが、その病態形成における内臓脂肪や皮下脂肪の関与を明らかにするのが目的である。

表1に示すように、脂肪肝、高血圧、糖尿病および脂質異常症の有無でVFAには有意差を認めめたことは、内臓脂肪はこれらの4疾患の病態に寄与する重要な因子である可能性を示唆している。一方、SFAは、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常症において、VFAで補正後には有意差を認めなかったことから、SFAは高血圧、糖尿病、脂質代謝異常症の病態に寄与する可能性は低いと考えられた。一方、脂肪肝においては、SFAはVFA補正後でも有意差を示したことから、脂肪肝の発症にはVFAだけでなく、SFAも独立して関与することが示唆された。

さらに、表3の結果から、高血圧と糖尿病ではVFAの増加は疾患の発生率増加に関連する(I群とIII群、II群とIV群の比較から)が、SFAの増加はほとんど影響しない(I群とII群、III群とIV群の比較から)と考えられた。ところが、脂肪肝においては、SFAの増加もVFAの増加も、それぞ

れ脂肪肝の発生率増加に繋がる可能性が示唆された。しかも、SFV高値かつVFA高値(IV群)はII群やIII群よりも脂肪肝の合併頻度がより顕著であった。

メタボリック症候群である高血圧、糖尿病、脂質代謝異常症の病態には、内臓脂肪やそれに由来するアディポサイトカインなどが中心的な役割を演じ、皮下脂肪の関与は少ないと言われるが、本研究でも同様の結果であった。一方、肝臓への脂肪蓄積には、内臓脂肪だけでなく皮下脂肪蓄積による因子が関与すると考えられた。脂肪肝の病態や治療を考えるうえでは重要な知見であると考えられる。

脂肪肝の発生率は、II群とIII群では同程度か、III群がやや高い結果であった。この発生率は、皮下脂肪と内臓脂肪の病態への寄与の程度を表す可能性も考えられるが、臍部で測定されたVFAやSFAが、全身の内臓脂肪や皮下脂肪をどのように反映しているのかなど方法上の問題点が残されている。また、脂肪肝と判断されたものの中には、内臓脂肪が関与するとされるNASH(nonalcoholic steatohepatitis)症例が含まれる可能性が考えられるが、人間ドックのデータからNASHを診断することは困難であり、その影響を検証することはできなかった。

II群とIII群の脂肪肝の実数を見ると、男性で73名と80名、女性では53名と36名であった。特に女性では、もともと皮下脂肪優位の身体組成であるII群が多いため、脂肪肝症例でもII群のほうが多い結果になった。脂肪肝の存在は内臓肥満(100cm<sup>2</sup>以上)の存在を必ずしも反映しないことが示唆された。