

200926008B

厚生労働科学研究費補助金
環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

わが国における飲酒の実態ならびに飲酒に関連する生活習慣病、
公衆衛生上の諸問題とその対策に関する総合的研究

平成19年度～21年度 総合研究報告書

主任研究者 石井裕正

平成22(2010)年 3月

厚生労働科学研究費補助金
環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

わが国における飲酒の実態ならびに飲酒に関連する生活習慣病、 公衆衛生上の諸問題とその対策に関する総合的研究

平成19年度～21年度 総合研究報告書

主任研究者 石井裕正

平成22(2010)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

わが国における飲酒の実態ならびに飲酒に関連する生活習慣病、
公衆衛生上の諸問題とその対策に関する総合的研究

研究構成メンバー

主任研究者

石井 裕正 名誉教授 慶應義塾大学

分担研究者

樋口 進 副院長 久里浜アルコール症センター

上島 弘嗣 教授 滋賀医科大学社会医学講座 福祉保健医学

研究協力者

杠 岳文 副院長 肥前精神医療センター

廣 尚典 准教授 産業医科大学産業生態科学研究所 精神保健学

八森 淳 副センター長 市立伊東市民病院 研修センター

鈴木 孝明 本部長 地域医療振興協会 志摩開設準備室

村上 優 院長 国立病院機構 琉球病院

田村 遵一 教授 群馬大学医学部附属病院総合診療部

尾崎 米厚 准教授 鳥取大学医学部環境予防医学分野

松下 幸生 精神科部長 久里浜アルコール症センター

下瀬川 徹 教授東 北大学大学院消化器病態学分野

竹井 謙之 教授 三重大学大学院病態制御医学消化器内科

山岸 由幸 助教 慶應義塾大学消化器内科

堀江 義則 部長 永寿総合病院内科(消化器内科)

横山 顕 部長 国立病院機構 久里浜アルコール症センター臨床研究部

渡辺 哲 教授 東海大学医学部公衆衛生学

坪内 博仁 教授 鹿児島大学 消化器疾患生活習慣病学

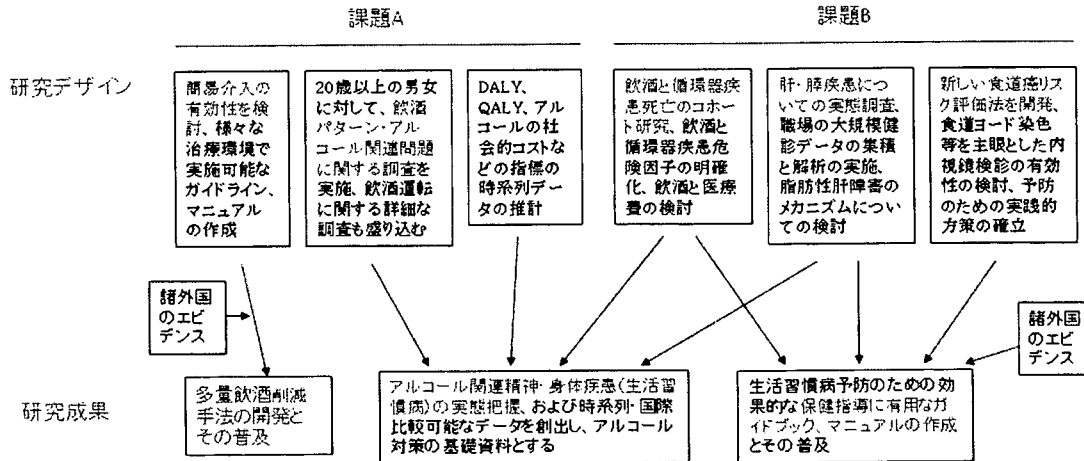
橋本 悦子 教授 東京女子医科大学 消化器内科

玉木 武 理事長 社)アルコール健康医学協会

わが国における飲酒の実態ならびに飲酒に関連する生活習慣病、公衆衛生上の諸問題と
その対策に関する総合的研究(H19-循環器等(生習)-一般-008)
主任研究者: 慶應義塾大学名誉教授 石井裕正

研究目的および概要

1. 本研究は、健康日本21におけるアルコール対策およびWHO(2005年総会)の決議要請を踏まえ、アルコールの有害使用による健康および社会への負の影響を低減するための計画策定と、それに資する基礎資料作成のための調査研究を実施することを目的とする。
2. 研究は大きく課題Aと課題Bに分けられる。課題Aは主にWHOの決議要請に対応するものであり、飲酒パターン・関連問題の実態把握、主要な関連問題指標の推計、多量飲酒削減手法の開発研究などからなる。課題Bは主に健康日本21推進のための研究で、飲酒と生活習慣病に関する実態把握、そのメカニズム解明、予防のための手法開発などが研究の柱となっている。



I. 総括研究報告		
わが国における飲酒の実態ならびに飲酒に関連する生活習慣病、公衆衛生上の諸問題と その対策に関する総合的研究	—————	6
石井裕正		
II. 分担研究報告		
1. 成人の飲酒実態と生活習慣に関する実態調査研究	—————	22
樋口 進		
2. 多量飲酒者に対する治療的介入手法の開発とその効果評価に関する研究	—————	32
杠岳文、樋口進 廣尚典		
3. 飲酒習慣と生活習慣病の関連についての疫学的検討とその対策に関する研究	—————	43
上島 弘嗣		
4. 人間ドック受診者における飲酒習慣と生活習慣病との関連	—————	52
坪内博仁		
5. 職域における飲酒パターンと脂肪肝、メタボリックシンドロームの発症、進展との関連に関する研究	—————	56
渡辺哲		
6. アルコール性脂肪性肝障害のメタボリックシンドロームにおける役割に関する検討	—————	62
竹井 謙之		
7. 脂肪性肝障害における生活習慣病合併と肝発癌の関連に関する検討	—————	66
橋本 悦子		
8. アルコール性肝硬変進展ならびに発癌における生活習慣病の影響ならびに重症型アルコール性肝炎の 実態と治療についての研究	—————	79
堀江 義則		
9. アルコール性肝障害の実態調査	—————	98
下瀬川 徹、正宗 淳、桑 潔		
10. 食道癌高危険群の間診票による特定と内視鏡検診に関する研究	—————	108
横山 顕		
11. アルコール関連問題に対する酒類業界の取り組み施策等に関する調査研究	—————	111
玉木 武		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	—————	121
IV. 研究成果の刊行物・別刷	—————	125

総括研究報告書

わが国における飲酒の実態ならびに飲酒に関連する生活習慣病、公衆衛生上の諸問題とその対策に関する
総合的研究

主任研究者 石井 裕正 慶應義塾大学名誉教授

研究要旨：本研究は、我が国のアルコール関連問題の低減に資するための基礎資料作成を目的とした。

成人の飲酒実態と生活習慣に関する実態調査研究では、わが国の成人人口から無作為に抽出した 7,500 名に対して、面接および自記式からなる調査票を用いて調査を行ない、4,123 名 (55.0%) から回答が得られた。飲酒率は、男性 83.1%、女性は 60.9%であった。20-24 歳で男性の割合が下がり、女性が上がったため、男女の逆転が見られ、女性の飲酒割合が上回った。

アルコール使用障害に関するスクリーニング検査の結果をみると、2003 年の結果と比較して、男性はいずれの指標でも使用障害数は減少傾向を示していたが、女性では CAGE のようにむしろ該当者割合が増加するものが認められた。

飲酒運転の経験のある者は、男性 31.5%、女性 8.4%であった。そのうち、検挙歴のある者は、男性 7.0%、女性 0.5%であった。飲酒頻度・飲酒量などは、飲酒運転+検挙あり>飲酒運転+検挙なし>飲酒運転なしの順に多かった。飲酒運転理由として多いのは、飲酒量が少ない、飲酒から時間が経っている、等の認識不足によるもの、および、目的地が近い、事故を起こさない自信、等情性・常習性によるものであった。アルコール依存症の疑われる者はそうでない者に比べて、飲みたい気持ちが強い、前日の飲酒量のコントロールできない等、依存症特有の飲酒運転理由が有意に多かった。アルコール依存症の疑われる者の割合は、検挙 2 回以上>検挙 1 回>飲酒運転のみ>飲酒運転なしの順で、飲酒運転常習性と依存との関係が明白に示された。飲酒運転の理由は依存症の中核症状そのものであり、これらを克服するためには、本人の自覚によるのではなく、依存症の治療によらなければならないことは明らかとなった。

多量飲酒者に対する治療的介入手法の開発とその効果評価に関する研究では、ブリーフ・インターベンションを用いた介入の長期の効果を検証した。その結果、対照群でも飲酒様態の改善がみられたが、介入群ではそれを上回る改善を認め、その節酒効果は 12 ヶ月後まで持続していることが確認された。

循環器疾患についての研究では、日本人一般集団の男性を対象とした疫学調査成績を用いて、飲酒習慣と①メタボリックシンドロームとの関連、②潜在性動脈硬化との関連、③肝機能障害、糖尿病との関連と、④日本における多量飲酒者の栄養摂取の特徴を検討した。①、②より、1 日 2 合以上の飲酒はメタボリックシンドロームおよび潜在性動脈硬化発症に対して危険因子であることが示された。③では、1 回あたり 3 合以上の飲酒が脂肪肝有病率の増加と関連すること、および 1 日 1 合以上の飲酒習慣がその後の糖尿病発症と関連すること、また血糖異常および糖尿病の者では飲酒習慣は循環器疾患死亡および心疾患死亡に対して予防的に働くことが示された。④では、多量飲酒者では食塩摂取量が多く、飲酒量と肥満には関連のないことが示された。一方、頸動脈硬化がすでに疑われるような基礎疾患を持つ場合は、飲酒量と肥満度、中性脂肪値、尿酸値、血清鉄値、頸動脈中膜内膜複合体厚は正の相関関係にあり、飲酒量の増加に伴い虚血性疾患の発症率は有意に増加していた。

飲酒パターンと内臓肥満に及ぼす影響についての検討では、内臓肥満発生に対する危険因子として、年

年齢の増加、高血圧、脂質異常症、脂肪肝の存在に加え、22g/日以上飲酒が危険因子として抽出された。飲酒量が22gを超える場合、飲酒頻度が必ずしも多くなくても内臓肥満のリスクが高くなり、その結果、生活習慣病や脂肪肝を引き起こす可能性があると考えられた。

アルコール性肝硬変進展における生活習慣病の影響の検討では、肝硬変の成因のうちアルコール多飲に起因する割合は、依然として2割近くを占めていた。5合未満の飲酒で肝硬変に至った群では、糖尿病、肥満などのアルコール性肝硬変進展促進因子の合併が多く、肝硬変進展に関与していることが示唆された。女性のアルコール性肝硬変は男性と比較少ない飲酒量かつ短期間で進行し、女性は糖尿病、肥満などのアルコール性肝硬変進展促進因子とは独立した危険因子であることが示唆された。

肝細胞癌合併アルコール性肝障害の特徴は、高齢、男性、糖尿病合併、高積算飲酒量、肝硬変合併であった。コホート研究でのアルコール性肝障害における肝細胞癌発症危険因子は、高齢、男性、高積算飲酒量、糖尿病・肝硬変合併であった。全国調査における肝細胞癌症例の検討では、12707例の肝細胞癌症例の内訳で、B型14%、C型66%、B+C型4%、アルコール性7%、NAFLD関連2%、原因不明5%、その他2%で、アルコール性も重要な危険因子と考えられた。個別調査票による検討では、アルコール性で発症年齢が若く女性の頻度が低く肝硬変合併頻度が高く、NAFLD関連で肥満・2型糖尿病・メタボリック症候群の頻度が高かった。アルコール性でも肥満・2型糖尿病の合併が、一般人口より多かった。

重症型アルコール性肝炎の実態と予後についての研究では、62例の症例を検討し、生存例は39例で生存率は62.9%であった。生存例で白血球除去療法(CAP)の施行率が高く、消化管出血、腎不全などの合併率が低かった。血漿交換(PE)の施行は重要だがPE単独でのこれ以上の救命率の向上は難しいと考えられた。白血球高値症例ではCAPを施行するなど、患者背景にあわせた集学的治療が必要と考えられた。

急性膵炎および慢性膵炎についての検討では、アルコール性が急性膵炎患者の29.5%、慢性膵炎患者の64.9%を占め、主要な成因と考えられた。また、女性の膵炎患者の平均年齢は急性膵炎43.0歳、慢性膵炎47.7歳と、男性の急性膵炎50.5歳、慢性膵炎56.8歳に比べて若かった。1日あたりの平均飲酒量は男女間で差を認めなかったが、女性は平均22.1年間の飲酒で急性膵炎を、25.1年間で慢性膵炎を発症するのに対し、男性は平均29.9年間で急性膵炎を、34.8年間で慢性膵炎を発症し、女性は男性に比べ短い飲酒期間で膵炎を発症していた。膵炎加療後平均2年間に膵炎が再発するリスクは、禁酒した場合に比べ、飲酒量を減らして継続した場合は2.7倍、飲酒量が増加の場合は6.2倍であった。急性膵炎から慢性膵炎への移行や膵機能不全への進行を防止するためにも、膵炎加療後の禁酒指導が特に重要と考えられた。

飲酒で赤くなる体質のアルデヒド脱水素酵素2欠損の飲酒家は食道癌リスクが著しく高い。簡易フラッシング質問紙法を用いた食道癌リスク検診問診票を開発し、多施設で問診票の高リスク群(上位約10%群)を内視鏡検診すれば2-5%の高頻度で食道癌が診断されることを明らかにし、有効な食道癌検診の可能性を示した。

アルコール関連問題に対する酒類業界の取り組み施策等に関する調査研究では、酒類業界では「未成年者飲酒の防止」にもっとも力を注いできているし、関心度も高く、飲酒運転の防止の問題についても、生産者、販売業者ともに取り組みは全国的になされている。「イッキ飲み・社会的迷惑行為の防止」に関しては酒類業界は積極的に啓発活動を行ってきた経緯がある。これによりイッキ飲みについては減少傾向を

示している。消費者にどのように認知されているかについてのアンケート調査では、未成年者飲酒の防止について「お酒は20歳を過ぎてから」等の注意表示は96.4%、飲酒運転の防止については83.7%の人が認知していた。妊娠中・授乳期の飲酒防止については59.6%、適正飲酒の啓発については45.5%の認知に留まった。

結語：成人の飲酒実態と生活習慣に関する実態調査研究では、飲酒率は、男性83.1%、女性は60.9%であったが、20-24歳で男性の割合が下がり、女性があがったため、男女の逆転が見られ、女性の飲酒割合が上回った。アルコール使用障害のスクリーニング検査の結果をみると、2003年の結果と比較して男性はいずれの指標も若干減少していたが、女性ではCAGEのようにむしろ該当者割合が増加するものが認められ、女性や若年者のアルコール問題への取り組みが重要であることが判明した。

多量飲酒者に対する治療的介入手法の開発とその効果評価に関する研究では、対照群でも飲酒様態の改善がみられたが、介入群ではそれを上回る改善を認め、その節酒効果は12ヶ月後まで持続していることが確認された。

また、アルコール飲料の有害使用による生活習慣病としての循環器疾患、肝臓疾患、消化管癌の実態を調査した。一部の循環器疾患を除く飲酒の負の影響が確認された。

分担研究者

樋口 進

独立行政法人国立病院機構

久里浜アルコール症センター 副院長

上島 弘嗣

滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学

公衆衛生学 教授

Use of Alcohol」が採択される予定である。この決議は、平成25年5月に行われる第66回世界保健総会で、各加盟国での取り組みの報告を求めている。

本研究では、まずわが国でこれらの取り組みを行ってゆく際の基礎資料提供を目的とした。そのための研究内容は以下の課題からなる。

1. 成人の飲酒実態と生活習慣に関する実態調査研究
2. 多量飲酒者に対する治療的介入手法の開発とその効果評価に関する研究

アルコール関連問題を低減するためには、まず、アルコール関連問題の実態を把握しなければならない。我々は、2003年に厚労科研として初めてわが国成人人口を代表する集団に対して、飲酒パターンおよびアルコール関連問題に関する実態調査を行った。

多量飲酒者に対する簡易介入(brief intervention、ブリーフ・インターベンション)法の開発とその効果の検証は、アルコール関連問題低減のために、WHOが推奨してい

A. 研究目的

2005年の第58回世界保健総会(World Health Assembly)で、アルコール関連問題の低減に向け、加盟国や関係団が取り組むよう求めた決議が採択された。これを受けて世界保健機関(WHO)は専門家委員会を組織・開催し、委員会はアルコール関連問題低減のための勧告を行った。また、日本が所属するWHO西太平洋地域でも、「Western Pacific Regional Strategy to Reduce Alcohol-Related Harm」を策定した。さらに、平成22年5月に行われる第63回世界保健総会で、「Global Strategy to Reduce the Harmful

る政策である。簡易介入は、基本的に high risk approach であるが、簡便で多くの対象者に実施可能とのことで、同時に population approach としての側面も持っている。WHO によると、この簡易介入の普及はアルコール関連問題低減のために最も有効な 10 の政策 (10 best practices) の一つに数えられている⁵⁾。

循環器疾患においては、飲酒は血圧値や中性脂肪値の上昇要因である一方、脂質代謝においては HDL コレステロールを上昇作用を持つことが知られており、動脈硬化との関連においては他の危険因子と対比しながら検討する必要がある。耐糖能異常および糖尿病の者においては、飲酒を含む栄養管理が重要であるが、飲酒の糖尿病発症に対する影響、あるいは耐糖能異常者における循環器疾患死亡に対する影響は十分に明らかでない。飲酒習慣は食習慣において、主食や副食、3 大栄養素の摂取パターンに影響を与え、アルコール摂取と栄養素摂取、肥満の関連を明らかにすることが、男性の肥満者増加が問題である現状、重要な課題である。

アルコール性肝炎や急性膵炎の予後は改善されたとはいえ、良性疾患でありながら重症化した場合の致命率はなお高く、治療には膨大な医療資源を投入しなければならない。また、肝硬変や慢性膵炎患者の末期には栄養障害や糖尿病、腹水などが主な病態となり、患者 QOL を悪化させるばかりでなく、感染症や各種悪性疾患の併発率も高く、生命予後も悪化する。これまで、肝・膵障害の疫学調査は数多く行われているが、アルコールに注目し、飲酒の側面から急性肝・膵炎の重症化や病態の特徴、肝硬変や慢性膵炎、さらには肝細胞癌への移行率、移行に与える要因や、禁酒、飲酒継続による患者の長期予後などを解析し

た調査はない。飲酒の肝炎・膵障害の病態に及ぼす影響を明らかにすることは、医学的にも社会的にも国民の健康を長期的に改善する手立てを考えるうえで意義が大きいと考える。本研究では、循環器疾患や糖尿病などの生活習慣病に加え、急性肝・膵炎や肝硬変、慢性膵炎、さらには肝細胞癌におけるアルコールの役割を疫学的に調査し、予防医学的な対策の構築に貢献することも目的とした。

わが国の脂肪性肝障害は、働き盛りの男性では 30%にも上るという報告があり、飲酒人口が成人の 60%を超え、アルコール飲料消費に起因する脂肪性肝障害がメタボリックシンドロームの基盤病態である可能性が推察される。本研究では、飲酒とメタボリックシンドロームの関連を、脂肪性肝障害とインスリン抵抗性の面から明らかにすることで、生活習慣病の予防・制御につながる、より適切で戦略的な飲酒のあり方を明らかにすることが期待される。

飲酒による発癌性については、ALDH2 ヘテロ欠損者の飲酒による食道発癌に関してはすでに十分な科学的証拠があるが、それを予防につなげる実践的な研究は未だない。食道癌と下咽頭癌は誰が発癌しやすいかを予測可能な癌であり、そのオッズ比 100 倍に該当する 10 人中の 1 人を予測し検診することが有効であることを検証することを目的とした。

アルコール関連問題の改善は、酒類業界にとってきわめて重要な CSR 活動である。このため業界では未成年者飲酒の防止、飲酒運転の防止、妊娠中・授乳期の飲酒防止、適正飲酒の啓発を活動の対象としてきた。酒類の容器、広告類、パンフレット、ホームページ等のあらゆる媒体に警告、あるいは注意表示を記載し、様々なイベントも実施してきた。業界はその活動の自主基準を

昭和 63 年(1988)に作成してそれに則った活動を全国的に行ってきたが、消費者がそれらをどこまで認知しているか、またその効果については検証されたことがなかった。今回のこれらの調査研究により、消費者のアルコール関連問題に関する認知度を探り、それを今後の活動の指針に生かすことを目的とした。

B. 研究方法

本研究は、表の分担研究者ならびに研究協力者によって行われた。

成人の飲酒実態調査では、層化 2 段無作為抽出方法によりわが国の成人人口から抽出した 7,500 名に対して、面接および自記式からなる調査票を用いて調査を行なった。2008 年調査の特徴は以下の 5 点である。1) アルコール関連問題の実態に関する調査で、わが国成人の一般人口に対する無作為抽出標本を使った調査は本邦 2 度目の実施である。2) 飲酒に関係した迷惑行為(アルコールハラメント)の実態を明らかにした。3) 飲酒運転の実態とその関連要因を全国からの無作為サンプルで明らかにした。4) アルコールの問題使用をさまざまな指標(ICD-10 の診断基準に基づくアルコール依存症、アルコールの有害な使用、スクリーニングテストである AUDIT、CAGE、KAST および新 KAST)を用いて明らかにした。

多量飲酒者に対する治療的介入手法の開発とその効果評価に関する研究では、ブリーフ・インターベンションを効率的に、コメディカルスタッフが中心に実践できるように、新たに教育用テキスト、ワークブック、飲酒日記などのツールと介入者向けマニュアル草案を開発、作成した。職種でエントリーされた 304 例の 12 ヶ月後の転帰を、過去 28 日間の多量飲酒(純エタノール換算で 60g/日以上)

日数、過去 28 日間の非飲酒日数、過去 7 日間の週間の総飲酒量(ドリンク数)の 3 つの飲酒様態を表す指標を用いて介入前と比較し、作成したツールを用いたブリーフ・インターベンションによる介入の長期効果を検証した。その際、C 群(飲酒教育用の教材を渡しただけの対照群)105 名、B 群(ブリーフ・インターベンションを行った群)89 名、D 群(ブリーフ・インターベンションに加え飲酒日記の記入を指示した群)82 名の 3 群それぞれについて、介入前と比較した。

循環器疾患については、これらわが国の公衆衛生上重要な諸問題を検討するため、わが国一般集団を対象とした疫学調査成績より、成人男性のデータを用いて、①飲酒習慣とメタボリックシンドロームの関連、②飲酒習慣と冠動脈潜在性動脈硬化の関連、③飲酒習慣と肝機能障害、糖尿病の関連を 3 年間にわたり検討した。

飲酒習慣とメタボリックシンドロームの関連では、一般住民より無作為抽出し、40 歳代男性 313 名および 60 歳代男性 411 名を対象とした。一日あたりのアルコール摂取量を計算し、非飲酒群、日本酒 1 合(純アルコール重量 23g)以内群、2 合(46g)以内群、2 合(46g)を超える群に分類した。各群のメタボリックシンドローム有病率およびメタボリックシンドロームを構成する要素について調べた。

飲酒習慣と冠動脈潜在性動脈硬化の関連では、虚血性心疾患の既往のない 699 名(40 歳代 313 名、60 歳代 386 名)の男性を対象とした。冠動脈石灰化の検査は電子ビーム CT スキャナーで行い、Agatston スコア 10 以上であるものを冠動脈石灰化ありとした。1 日あたり、0g(非飲酒群)、23g 以内(日本酒 1 合相当)、23-46g(日本酒 2 合相当)、46g-69g(日本酒 3 合相当)、69g を

超える群の5群に分けた。年齢(40歳代・60歳代)を層別化し、非飲酒群を対照群とし、冠動脈石灰化を有する各群のオッズ比を年齢、BMI、収縮期血圧、総コレステロール、空腹時血糖、現在喫煙について調整したロジスティック解析によって算出した。

また、同一の対象集団の40-79歳男性1096名について、非飲酒群、日本酒1合(エタノール23g)以内群、2合(46g)以内群、2合(46g)を超える群に分類し、高血圧、脂質異常症、糖尿病のいずれかを治療中の者を除いた非服薬者について、飲酒習慣と冠動脈の関連をロジスティック回帰分析を用いて検討した(年齢、喫煙習慣、収縮期血圧値、HDLコレステロール値、中性脂肪値を調整)。また、服薬者について冠動脈石灰化有病率を検討した。

飲酒習慣と肝障害および糖尿病の関連では、肝臓と脾臓のCT値の比(L/S比)を計算し、L/S比が0.9未満であるもの脂肪肝とした。飲酒量は、自記式の質問票を用いて算出した一回の飲酒機会あたりのエタノール摂取量を用いた。非飲酒群、日本酒1合(純アルコール重量23g)以内群、2合(46g)以内群、3合(69g)以内群、3合(69g)を超える群に分類した。脂肪肝診断と飲酒量との関連について、飲酒機会1回あたりのエタノール摂取量、BMI、年齢を独立変数、L/S比を従属変数とした重回帰分析を用いて検討した。

職域を対象とした大規模介入研究HIPOP-OHPのベースライン調査に参加した糖尿病既往のない男性のうち、少なくとも1回以上追跡調査に参加した3,095名を対象とした。糖尿病発症の定義は薬物治療開始、空腹時血糖126mg/dL以上、随時血糖200mg/dL以上とした。年齢、BMI、現在喫煙、介入群/非介入群、歩行時間、糖尿病家族歴を調整したCox比例ハザードモデルで、飲酒量、GGTと糖尿病発症の

関連を分析した。

19年追跡結果を有する耐糖能異常および糖尿病の一般集団男性において、コックス比例ハザードモデルを用いた非飲酒者をレファレンスとした多変量調整ハザード比を求めた。

基礎疾患有病者を対象とした飲酒の動脈硬化に及ぼす影響についての検討では頸動脈エコー検査が施行された706例(高血圧症/脂質代謝異常症/糖尿病の合併頻度が各々83.7/68.1/63.7%)を対象に、飲酒量と基礎疾患合併率やメタボリック因子、更には血液検査所見や頸動脈エコー検査所見との関係を検討した。

飲酒パターンと内臓肥満に及ぼす影響についての検討では、飲酒パターンを、飲酒頻度(飲まない、1-10日/月、11-20日/月、21日以上/月)と飲んだ日の平均的な1日飲酒量(飲まない、22g/日未満、22-66g/日、66g/日以上)で10群に分けて比較した。

肝、膵疾患については、日本消化器病学会認定、関連施設1234施設に対して、重症型アルコール性肝炎、急性ならびに慢性膵炎、肝硬変、肝細胞癌についてのアンケート調査を行った。

消化管癌の研究の実施に当たっては、まずA4判1枚にはいるわかりやすい表示の間診票を作成し、その間診票を用いて全国の検診施設で実際に受診者全体の10%前後となるかどうかのばらつきを検討した。評価法で上位10%群が、食道癌症例の何%をカバーするかを検討し、整数化による簡単な上位10%群の特定法を開発した。5つの内視鏡検診施設で研究参加を募り、内視鏡検診を受診した50歳以上の男性に食道癌リスク検診問診票への記入を行ってもらった。2施設では全例にもともと食道ヨード染色を行っていたが、3施設では食道癌のリスク上

位 10%群と判定された人に食道ヨード染色での食道検診を勧めた。集計では各年代別に問診票記入総人数、問診票スコアの分布、内視鏡検診で診断された食道癌の頻度を求めた。

アルコール関連問題について、酒類を社会に提供する側がどのような対策を講じ、かつ取り組みを行ってきているかを、ヒアリングとアンケート調査に基づいて調査した。また、一般消費者の酒類の注意表示に関する認知がどの程度であるかを主に調査した。

C. D. 研究結果と考察

調査前1年間に飲酒した者を現在飲酒者と定義すれば、2008年20歳以上人口で調整した値は、男性83.1%（推計数4180万人；2003年調査の結果を2008年人口を基準に年齢調整した値は、85.3%）、女性の60.9%（3292万人、2003年は61.8%）であった。

年齢階級別の特徴を見ると、一貫して男が女より割合が高いが、若年層では、男女差は小さくなっている。注目すべき点は、20-24歳で男性の割合が下がり、女性が上がったため、男女の逆転が見られ、女性の飲酒割合が上回った点である。

問題飲酒者のスクリーニング検査の結果をみると、AUDIT8点以上をカットオフポイントにすると、男性22.8%、女性の3.8%が該当し、13点をカットオフポイントにするとそれぞれ8.7%、1.2%、新KASTでは、男性5.1%、女性1.3%、CAGEでは、男性5.3%、女性1.6%であった。アルコール依存症患者は288-350万人と推計され、2003年度と比較して若干の減少傾向にあるが、問題飲酒者のスクリーニング検査の結果をみると、大きな変化はなく、女性ではCAGEによる調査結果が示すようにむしろ問題飲酒該当者割合が増加するものが認められた。

飲酒運転の実態と大量飲酒・アルコール依存症との関係について検討では、1) 飲酒運転の経験がある者は、男性31.5%、女性8.4%であった。そのうち、検挙歴のある者は、男性7.0%、女性0.5%であった。2) 初飲年齢は飲酒運転経験者がそうでない者に比べて有意に早かった。また、飲酒頻度・飲酒量などは、飲酒運転+検挙あり>飲酒運転+検挙なし>飲酒運転なしの順であった。3) 飲酒運転理由として多いのは、飲酒量が少ない、飲酒から時間が経っている、等の認識不足によるもの、および、目的地が近い、事故を起こさない自信、等情性・常習性によるものであった。4) アルコール依存症の疑われる者はそうでない者に比べて、飲みたい気持ち強い、前日の飲酒量のコントロールできない等、依存症特有の飲酒運転理由が有意に多かった。5) 男性でアルコール依存症の疑われる者の割合は、検挙2回以上>検挙1回>飲酒運転のみ>飲酒運転なしの順であった。人数が少ないが、女性も同様の傾向を認めており、一般成人でも、飲酒運転常習性と依存との関係が明白に示された。6) 飲酒後に運転できない時間は、一般に少量飲酒では長めに、大量飲酒では短めに回答していた。また、男性では、飲酒運転経験者はそうでない者に比べて、運転できない時間を有意に短く回答していた。このように、飲酒運転の理由は依存症の中核症状そのものであり、これらを克服するためには、本人の自覚によるのではなく、依存症の治療によらなければならないことは明らかとなり、今後飲酒運転者への治療介入を検討する必要がある。

多量飲酒者に対する治療的介入手法の開発とその効果評価に関する研究では、C群（105例）では、過去28日間の多量飲酒日数の平均

値は、エントリー時が 6.70 ± 7.57 で、12ヶ月後は 5.36 ± 6.07 で有意な変化を認めなかったが、**B**群(89例)では、介入前が 7.42 ± 8.14 で、介入12ヶ月後には 4.47 ± 5.89 と有意に ($p=0.002$) 減少した。また、過去28日間の非飲酒日数の平均値は、**C**群でもエントリー時が 5.24 ± 6.74 で、12ヶ月後は 6.87 ± 7.60 と有意に ($p=0.015$) 増加したが、**B**群では介入前が 4.82 ± 5.79 で、介入12ヶ月後は 8.99 ± 8.00 とその増加の割合はさらに大きかった。一方、過去7日間の総飲酒量(ドリンク数)の平均値は、**C**群ではエントリー時が 32.49 ± 17.65 で、12ヶ月後は、 25.55 ± 14.12 、**B**群でも介入前が 35.22 ± 18.32 で、介入12ヶ月後は、 24.06 ± 15.23 と同じように有意に減少していた。これまで得られた調査結果からは介入12ヶ月後の飲酒様態は、3ヶ月転帰調査時と比べても同程度の改善がみられ、職域では介入の効果が比較的長期に及ぶことがうかがえる。

一方、対照群である**C**群でもそれぞれの飲酒様態指標で改善を示したが、対照群(**C**群)として参加した参加者にも本研究の目的である「多量飲酒者に対する治療的介入手法の開発」を汲みとって積極的に節酒に取り組んだものが多くみられたこと、さらには飲酒調査そのものが自らの飲酒様態と飲酒問題を振り返らせ、節酒の動機付けを高めたことが要因となっていると考えられた。実際に、**C**群での参加者からの感想の中にも「この節酒プロジェクトに参加してよかった」という者や、飲酒調査票を真似してその後も手帳などに多量飲酒日やドリンク数を記入している者も見られている。こうした点からも、対照群とは言え、本研究に参加し飲酒に関する調査を受けることで節酒の動機付けを高め節酒の方法

を学んでいることが考えられる。また介入者との面接も、飲酒調査票の記入に約20分の時間を要することを考えると、介入群(**B**、**D**群)の半分程度の時間を要している。こうしたことも対照群**C**群で見られた飲酒様態改善の要因と考えられる。

酒習慣とメタボリックシンドロームの関連においては、肥満と血糖値については飲酒量との関連はみられなかったが、血圧値、中性脂肪値の各要素およびメタボリックシンドロームの有病率は飲酒量と正に関連している傾向がみられた。特に、40歳代では、1日あたり2合以上の飲酒習慣のある群でメタボリックシンドローム有病率の上昇がみられた。適正飲酒(1日1合未満)を勧告することが重要である。

飲酒習慣と冠動脈潜在性動脈硬化の関連では、冠動脈石灰化危険度を表すオッズ比はいずれの年代でも飲酒量とJ型の関連を示した。オッズ比が最低になる1日当たり飲酒量は、40歳代で日本酒2合相当、60歳代で日本酒1合相当であった。中等度飲酒が潜在性動脈硬化に対しても負に関連していること、また適切な飲酒量が年齢によって変化する可能性が示唆された。ロジスティック回帰分析より、1日あたり1合までの飲酒者で12%の危険度低下($p=0.58$)、2合を超える飲酒者で35%の危険度上昇($p=0.41$)の傾向がみられた。また、この危険度を他の指標と比較した場合、1日あたり1合飲酒の予防効果は、約1歳の若年、約8mmHgの収縮期血圧低値、約55mg/dlの中性脂肪低値と同程度であり、2合を超える飲酒の危険度は、約4歳の高齢、約20mmHgの収縮期血圧高値、約130mg/dlの中性脂肪高値と同程度であった。服薬者については、飲酒量にかかわらず冠動脈石灰化有病率が

50%を超えていた。内服治療を継続することが重要であることが示唆された。同様に、糖尿病/高血圧症/脂質代謝異常症/高尿酸血症/虚血性心疾患/脳虚血発作を合併した動脈硬化 high risk group においては、飲酒量の増加(飲酒せず/1日当りのエタノール摂取量 20g 以下/20~60g/60g 以上)に伴い、BMI25 以上の肥満者の頻度や、高尿酸血症・虚血性心疾患・脳虚血発作の罹患率は増加していた。飲酒量と中性脂肪値、尿酸値、ヘモグロビン値、血清鉄値、血清フェリチン値)は有意な正の相関関係にあった。飲酒量の増加に伴い、頸動脈エコー検査所見の悪化を認めた。以上より、動脈硬化 high risk group においては少量の飲酒であっても動脈硬化をより進展させる因子となる可能性が示唆された。特に 20~60g/日と軽度から中程度の飲酒者においても明らかに頸動脈エコー検査における動脈壁の肥厚を認め、更に虚血性疾患の有病率も増加していた。どれぐらいの risk 患者にどれほどの飲酒が適正かは更なる検討が必要であるが、少なくとも動脈硬化 high risk 患者における飲酒には、より慎重な対応が求められる。

飲酒習慣と肝機能障害、糖尿病の関連では、エタノール摂取量と BMI はともに、L/S 比に有意に負に関連した。1回あたりエタノール摂取量が 3 合以内の群(非飲酒者を含む)では、脂肪肝の有病率は 10%前後であったが、3 合を超える群では 22.7%に上昇した。1日あたり平均エタノール摂取量を用いた同様の解析では、脂肪肝との関連は観察されなかった。飲酒機会 1 回あたり 3 合を超える飲酒群で脂肪肝有病率の上昇が観察され、脂肪肝発症の閾値である可能性が示唆された。飲酒量は糖尿病発症と U 字型の関連を示し、1 日 1 合未満の群で最もリスクが低かった。一方

GGT は糖尿病発症には正に関連した。飲酒量と GGT 値の組み合わせと糖尿病発症の関連では、GGT 高値群では飲酒の有無に関わらず高リスクであった。

循環器疾患について機会飲酒と毎日飲酒はそれぞれ 0.43 (95%信頼限界 0.19-0.95)、0.45 (0.25-0.80)であり、心疾患についてはそれぞれ 0.33 (0.12-0.91)、0.31 (0.15-0.67)であった(表 5)。耐糖能が正常な集団での観察と同様、耐糖能異常を有する男性集団で、飲酒習慣は有意な循環器疾患死亡の減少、および心疾患死亡の減少と関連していた。本研究では、アルコール摂取の量的な評価はされておらず、耐糖能異常を有する者では毎日飲酒する習慣があっても、1日あたりの摂取量を制限している可能性がある。

わが国一般集団の成人男性を対象とした複数の疫学調査成績より、2 合を超える飲酒習慣を有する者が 2 割を超えていた。飲酒習慣とメタボリックシンドローム、冠動脈石灰化との関連では 1 日 1 合までの飲酒は予防的にはたつき、2 合を超える飲酒習慣が危険因子であることが示された。糖尿病発症との関連では 1 日 1 合未満の飲酒習慣のもので発症が少なく、耐糖能異常・糖尿病患者のコホート研究では、アルコールの量的評価が十分でないものの、飲酒習慣のある者で循環器疾患死亡および心疾患死亡が少なかった。脂肪肝の有病率は飲酒機会 1 回あたり 3 合を超える者で上昇した。

飲酒パターンと内臓肥満に及ぼす影響についての検討では、1 日の飲酒量が増加すると内臓肥満の発生頻度が増加することが示された。内臓肥満発生に対する危険因子についてロジスティック解析を行なったところ、年齢の増加、高血圧、脂質異常症、脂肪肝の存在に加え、22g/日以上飲酒が危険因子として抽出された。飲酒量が 22g を超える場合、飲

酒頻度が必ずしも多くなくても内臓肥満のリスクが高くなり、その結果、生活習慣病や脂肪肝を引き起こす可能性があると考えられた。

肝細胞癌の基礎肝疾患についての検討では、全国 1306 施設にアンケート調査依頼を送付し、104 施設からアンケート回答が得られた。肝細胞癌 12707 例（男性 68%）についての回答が集積され、肝細胞癌の成因は、B 型 14%、C 型 66%、B+C 型 4%、アルコール性 7%、NAFLD 関連 2%、原因不明 5%、その他 2%であった。

大学病院におけるケースコントロール研究では、肝細胞癌合併アルコール性肝障害の特徴は、高齢、男性、糖尿病合併、高積算飲酒量、肝硬変合併であった。コホート研究でのアルコール性肝障害における肝細胞癌発症危険因子は、高齢、男性、高積算飲酒量、糖尿病・肝硬変合併であった。全国調査によるアルコール性・NAFLD 関連・原因不明の肝細胞癌の各症例の個別調査では、アルコール性 921 例、NAFLD 関連 272 例、原因不明 586 例の総計 1779 例の個別調査表が得られた。各群の症例数最大の年齢は、アルコール性では NAFLD 関連や原因不明より若かった。アルコール性で女性が少なく（アルコール性 4% vs NAFLD 関連 38%、原因不明 37%）肝硬変合併率が高く（77% vs 56%、48%）、NAFLD 関連で肥満（NAFLD 関連 67% vs アルコール性 38%、原因不明 37%）・2 型糖尿病（72% vs 47%、42%）・メタボリック症候群（59% vs 18%、10%）の頻度が高く、全検討項目について 3 群に有意差を認めた。高齢、男性、高積算飲酒量、糖尿病・肝硬変合併といった因子の発癌への関与が示唆される。

肝硬変患者 16244 例（男：10417、女：5807）の肝硬変患者についての回答があり、アルコール単独によるものは 2220 例（13.7%）で、肝炎ウイルスマーカー陽性例をあわせると 3221

例（19.9%）であった。飲酒量の調査しえた 2070 例について検討したところ、1 日平均飲酒量は純エタノール換算で、男性が 126g/日に対し、女性が 115g/日と少なかった。常習飲酒期間が男性 34.3 年に対し、女性 25.8 年と短期間で肝硬変を発症していた。

糖尿病の合併率は、男性が 46.4%、女性は 24.3%で女性の方が少なかった。飲酒量 5 合未満の群では、肥満（BMI25 以上）の割合は、男性 53.40%、女性 30.5%、糖尿病の合併率は男性 55.2%、女性は 20.6%で有意に女性で少なかった。飲酒量 5 合未満の群での糖尿病、肥満などの合併症のない率は、男性が 9.6%であったのに対し、女性は 56.7%で、有意に男性の方が少なかった。アルコール性肝硬変の成因のうちアルコール単独によるものは、10 年前に比して微増傾向にあるが、アルコール性＋ウイルス性症例は有意に減少していた。5 合未満の飲酒で肝硬変に至った群では、糖尿病、肥満などのアルコール性肝硬変進展促進因子の合併が多く、肝硬変進展に関与していることが示唆された。また、アルコール性肝硬変からの肝細胞癌の発癌には、男性、肥満、糖尿病が危険因子となる可能性が示唆された。女性のアルコール性肝硬変は男性と比較し短期間で進行し、女性は糖尿病、胃切除、肥満などのアルコール性肝硬変進展促進因子とは独立した危険因子であることが示唆された。

重症型アルコール性肝炎（SAH）の実態と予後についての研究では、62 例の SAH 症例を検討し、生存例は 39 例で生存率は 62.9%であった。生存例で白血球除去療法（CAP）の施行率が高く、消化管出血、腎不全などの合併率が低かった。生存例 39 例中 13 例、死亡例 23 例中 6 例に血漿交換（Plasma Exchange :PE）が施行されており、生存例と死亡例で PE の施行率に差はなかった。

また、PE 施行例において、死亡例では消化管出血を合併した例が 6 例中 5 例と多く、入院時の血液検査で白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 以上の症例において CAP の未施行の 6 例全例で死亡している。一方、CAP を受けた 10 例はすべて生存例であった。PT が 5 日で回復する例は予後が良い一方で、白血球数や血清総ビリルビン(TB)値、クレアチニン値が高い例、血小板数の低い例で生存率が低く、死亡例では消化管出血や DIC の頻度も高かった。白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 以上の症例においても生存率が低かったが、合併症の頻度は生存例と死亡例で差がなかった。CAP の施行率は、白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 以上の生存症例が 23 例中 10 例に対し、17 例の死亡例全例で CAP は施行されていなかった。血小板数低値は、治療法による生存率に影響を与えなかった。生存例で白血球除去療法(CAP)の施行率が高く、消化管出血、腎不全などの合併率が低かった。血漿交換(PE)の施行は重要だが PE 単独でのこれ以上の救命率の向上は難しいと考えられた。白血球高値症例では CAP を施行するなど、患者背景にあわせた集学的治療が必要と考えられた。

急性膵炎および慢性膵炎についての検討では、アルコール性が急性膵炎患者の 29.5%、慢性膵炎患者の 64.9% を占め、主要な成因と考えられた。詳細な飲酒歴の記載されていたアルコール性急性膵炎患者 316 人(男性 268 人、女性 48 人)、アルコール性慢性膵炎患者 528 人(男性 481 人、女性 47 人)について飲酒習慣を検討したところ、女性の膵炎患者の平均年齢は急性膵炎 43.0 歳、慢性膵炎 47.7 歳と、男性の急性膵炎 50.5 歳、慢性膵炎 56.8 歳に比べて若かった。1 日あたりの平均飲酒量は男女間で差を認めなかったが、女性は平均 22.1 年間の飲酒で急性膵炎を、25.1 年間で慢性膵炎を発症するのに対し、男性は平均 29.9 年間で急性膵炎を、

34.8 年間で慢性膵炎を発症し、女性は男性に比べ短い飲酒期間で膵炎を発症していた。累積飲酒量も女性が男性に比べて少なかった。膵炎加療後平均 2 年間に膵炎が再発するリスクは、禁酒した場合に比べ、飲酒量を減らして継続した場合は 2.7 倍、飲酒量が不変・増加の場合は 6.2 倍であった。急性膵炎から慢性膵炎への移行や膵機能不全への進行を防止するためにも、膵炎加療後の禁酒指導が特に重要と考えられた。

食道癌高危険群の問診票による特定と内視鏡検診に関する研究では、超高危険群 116 例から 5.2% の 6 例に食道癌が見つかった。10 点以下での食道癌診断頻度は 0.67% であった。69 歳以下は 9 点以上、70 歳以上は 8 点以上を高危険群とすると、全体の 14% を占め、食道癌の 55% を網羅し、食道癌診断頻度は 3.6% であった。それ以外の 86% の検診群からは 0.47% の頻度で食道癌が診断された。食道癌は早期発見すれば内視鏡的な局所治療や手術での根治の可能性が高いが、症状が出てからの診断では予後は極めて不良である。ALDH2 欠損の飲酒が食道癌の非常に強力な危険因子であることが発見され高危険群の特定が可能となったが、食道癌は従来検診の対象でなかったため、早期発見のための有効な検診は未だなかった。我々の開発した問診票を用いた食道癌リスク検診は、低コストで超高危険群を特定でき、50 歳以上の男性から約 10% を抽出し、この群の内視鏡検診で 2-5% の頻度で食道癌が見つかった。この高頻度はこの検診の実行可能性が高いことを示している。

アルコール関連問題に対する酒類業界の取り組み施策等に関する調査研究では、酒類業界では「未成年者飲酒の防止」が関心度も高く、「イッキ飲み・社会的迷惑行為の防止」に関しても酒類業界は積極的に啓発活動を行ってきた経

緯がある。これによりイッキ飲みについては減少傾向を示している。

これらの酒類業界の活動が消費者にどのように認知されているについてのアンケート調査では、未成年者飲酒の防止について「お酒は 20 歳を過ぎてから」等の注意表示は 96.4%、飲酒運転の防止については 83.7%の人が認知していた。妊娠中・授乳期の飲酒防止については 59.6%、適正飲酒の啓発については 45.5%の認知に留まった。

これらの結果を踏まえ、酒類業界の取り組みはおおむね消費者に認知されているものの、妊娠中・授乳期の飲酒防止と適正飲酒の啓発についてはまだ十分とはいえず、これら課題への更なる対応、対策が必要と考えられる。

E. 結論

成人の飲酒実態と生活習慣に関する実態調査研究では、飲酒率は、男性 83.1%、女性は 60.9%であったが、年齢層別にみると、20-24 歳で男性の飲酒割合が下がり女性が上がったため、男女の逆転が見られ、女性の飲酒割合が上回った。アルコール使用障害のスクリーニング検査の結果をみると、わが国のアルコール依存症者は 288-350 万人、その予備軍を含めた問題飲酒者は 598-733 万人と推計され、2003 年の結果と比較して男性はいずれの指標も若干減少していたが、女性では CAGE による調査結果が示すように、むしろ該当者割合が増加するものが認められ、女性や若年者のアルコール問題への取り組みが重要であることが判明した。

多量飲酒者に対する治療的介入手法の開発とその効果評価に関する研究では、対照群でも飲酒様態の改善がみられたが、介入群ではそれを上回る改善を認め、その節酒効果は 12

ヶ月後まで持続していることが確認された。

また、アルコール飲料の有害使用による生活習慣病としての循環器疾患、肝臓疾患、消化管癌の実態を調査した。一部の循環器疾患を除いて明らかに飲酒の負の影響が確認された。

F. 研究発表

論文発表

1. 石井裕正, 上島弘嗣, 樋口進, 加藤眞三 適正飲酒のあり方を考える 医学のあゆみ 222 : 579-592, 2007
2. 石井 裕正, 堀江 義則, 山岸由幸, 海老沼浩利 アルコール性肝疾患とメタボリックシンドローム—その相互関係に関する—考察 日本医師会雑誌 138: 1107-1112, 2009
3. 石井 裕正, 三浦 総一郎 特集: 肝疾患を生活習慣から考える 生活習慣を踏まえた肝疾患の動向 成人病と生活習慣病 39: 327-337, 2009.
4. 梶原 幹生, 石井裕正 飲酒が代謝動態に与える影響を探る Life Style Medicine 4: 2-9, 2010
5. Nakamura Y, Ueshima H, Kadota A, Hozawa A, Okamura T, Kadowaki S, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Abbott RD, Okayama A. Alcohol intake and 19-year mortality in diabetic men: NIPPON DATA80. Alcohol. 2009; 43:635-641.
6. Takami Y, Uto H, Tamai T, Sato Y, Ishida Y, Morinaga H, Sakakibara Y, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Nakajima T, Okanoue T, Tsubouchi H. Identification of a novel biomarker for oxidative stress induced by hydrogen peroxide in primary

- human hepatocytes using the 2-nitrobenzenesulfenyl chloride isotope labeling method. *Hepatol Res* 2010 (in press).
7. Fujita N, Kaito M and Takei Y. Clinical Impact and Molecular Mechanism of Iron overload in Patients with chronic hepatitis C. *Curr Res in Hepatology* 2007; 1: 19-38.
 8. Fujita N, Horiike S, Sugimoto R, Tanaka H, Iwasa M, Kobayashi Y, Hasegawa K, Ma N, Kawanishi S, Adachi Y, Kaito M. Hepatic oxidative DNA damage correlates with iron overload in chronic hepatitis C patients. *Free Radic Biol Med* 2007; 42: 353-62.
 9. Fujita N, Sugimoto R, Takeo M, Urawa N, Mifuji R, Tanaka H, Kobayashi Y, Iwasa M, Watanabe S, Adachi Y, Kaito M. Hcpidin expression in the liver: relatively low level in patients with chronic hepatitis C. *Mol Med* 2007; 13: 97-104.
 10. Tanaka H, Fujita N, Sugimoto R, Urawa N, Horiike S, Kobayashi Y, Iwasa M, Ma N, Kawanishi S, Watanabe S, Kaito M, Takei Y. Hepatic oxidative DNA damage is associated with increased risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Br J Cancer* 2008; 98: 580-6.
 11. Fujita N, Sugimoto R, Ma N, Tanaka H, Iwasa M, Kobayashi Y, Kawanishi S, Watanabe S, Kaito M, Takei Y. Comparison of hepatic oxidative DNA damage in patients with chronic hepatitis C and B. *J Viral Hepat* 2008; 15: 498-507.
 12. Fuke H, Sugimoto K, Shiraki K, Tanaka J, Beppu T, Yoneda K, Yamamoto N, Ito K, Takaki H, Nakatsuka A, Yamakado K, Takeda K, Takei Y. Predictive factors for distant recurrence of HCV-related hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation combined with chemoembolization. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27: 1253-60.
 13. Sugimoto R, Iwasa M, Maeda M, Urawa N, Tanaka H, Fujita N, Kobayashi Y, Takeda K, Kaito M, Takei Y. Value of the apparent diffusion coefficient for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1413-20.
 14. Fujita N, Sugimoto R, Motonishi T, Tomosugi N, Tanaka H, Takeo M, Iwasa M, Kobayashi Y, Hayashi H, Kaito M, Takei Y. Patients with chronic hepatitis C achieving a sustained virological response to peginterferon and ribavirin therapy recover from impaired hepcidin secretion. *J Hepatol* 2008; 49: 702-10.
 15. Fujita N, Miyachi H, Tanaka H, Takeo M, Nakagawa N, Kobayashi Y, Iwasa M, Watanabe S, Takei Y. Iron overload is associated with hepatic oxidative damage to DNA in nonalcoholic steatohepatitis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 424-32.
 16. Hara N, Iwasa M, Iwata K, Miyachi H, Tanaka H, Takeo M, Fujita N, Kobayashi

- Y, Takei Y. Value of the extracellular water ratio for assessment of cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatol Res* 2009; 39: 1072-9.
17. Iwasa M, Hara N, Miyachi H, Tanaka H, Takeo M, Fujita N, Kobayashi Y, Kojima Y, Kaito M, Takei Y. Patients achieving clearance of HCV with interferon therapy recover from decreased retinol-binding protein 4 levels. *J Viral Hepat* 2009; 16: 716-23.
 18. Sugimoto R, Fujita N, Tomosugi N, Hara N, Miyachi H, Tanaka H, Takeo M, Nakagawa N, Iwasa M, Kobayashi Y, Kaito M, Takei Y. Impaired regulation of serum hepcidin during phlebotomy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2009; 39: 619-24.
 19. 藤田尚己、竹井謙之. アルコールによる肝線維化進展機序. *肝胆膵* 2008; 57: 249-55.
 20. 藤田尚己、竹井謙之. NASH 肝発癌における肝内酸化的 DNA 障害の関与とその発生機序. *消化器科* 2009; 48: 113-21.
 21. 藤田尚己、竹井謙之. 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)における肝組織内 8-OHdG 量よりみた体内鉄過剰の意義. *アルコールと医学生物学* 2009; 28: 122-28.
 22. 藤田尚己、竹井謙之. 脂肪化による肝発癌のメカニズム. *治療学* 2009; 43: 1092-6.
 23. 藤田尚己、竹井謙之. 肝疾患における鉄代謝異常. *成人病と生活習慣病* 2009; 39: 418-25.
 24. 岩佐元雄、竹井謙之. 飲酒とメタボリックシンドローム. *Anti-aging medicine* 2008; 4: 462-7.
 25. 岩佐元雄、竹井謙之. NAFLDにおける臓器間代謝連繋の不均衡. *医学のあゆみ* 2009; 229: 1125-9. Ishii H, Horie Y, Yamagishi Y: Alcoholic liver disease with particular emphasis on alcoholic hepatitis: A clinical perspective. *Gut and Liver* 1(Suppl. 2), 37-41, 2007
 26. 堀江 義則 重症型アルコール性肝障害の最近の動向 *医学のあゆみ 医歯薬出版* 222; 618-623, 2007
 27. 堀江義則、山岸由幸、斎藤英胤、加藤眞三、石井裕正、日比紀文 飲酒の肝硬変進展への影響—C 型肝炎とアルコール性肝障害の関係について 肝硬変の成因別実態 (恩地森一 監修、青柳豊、西口修平、道堯浩二郎 編集)、中外医学社、東京、2008、pp33-37
 28. 堀江 義則 アルコール関連疾患再診事情 *内科外来における治療と指導法 Medical ASAHI* 12: 30-32, 2008
 29. 堀江義則、山岸由幸、菊池真大、斎藤英胤、加藤眞三、石井裕正、日比紀文 飲酒の肝硬変進展への影響—C 型肝炎とアルコール性肝硬変の関係について *日本アルコール・薬物医学会雑誌* 44: 38-42, 2009
 30. Horie Y, Kikuchi M, Yamagishi Y, Rumiko R, Ebinuma H, Saito H, Kato S, Ishii H, Hibi T, and Han JY. Effect of a herbal medicine on fatty liver in rats fed ethanol chronically. *Jpn. J. Alcohol & Drug Dependence* 2009; 44: 636-648.
 31. 菊池真大、山岸由幸、菊池真大、斎藤英胤、石井裕正、日比紀文、堀江義則、加藤眞三 非B非Cアルコール性肝疾患に

- における良性結節と肝細胞癌の鑑別 アルコールと医学生物学 (東洋書店、東京) 28; 105-110, 2009.
32. 堀江義則、菊池真大、梅田瑠美子、山岸由幸、斎藤英胤、加藤眞三、石井裕正、日比紀文 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 (東洋書店、東京) 28; 86-93, 2009.
33. 堀江義則、石井裕正、山岸由幸、海老沼浩利、菊池真大、梅田瑠美子、斎藤英胤、加藤眞三、日比紀文 わが国におけるアルコール性肝硬変の実態とその進展因子に関する検討 肝臓 11 : 507-513, 2009
34. 堀江 義則 Emergency 実践ガイド アルコール中毒. 内科. 103: 1558-1562, 2009 .
35. 堀江 義則 、石井裕正 特集：肝疾患を生活習慣から考える I. アルコール性肝障害の最近の動向 1) 病因、病態の新しい展開 成人病と生活習慣病 39: 338-346, 2009.
36. 堀江 義則 アルコール性肝障害の現状と問題点 総合臨床 58: 1824-1826, 2009
37. Yokoyama T, Yokoyama A, et al. Health risk appraisal models for mass screening of esophageal cancer in Japanese men. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17: 2846-5
38. Yokoyama A, et al. Health risk appraisal models for mass screening for esophageal and pharyngeal cancer: an endoscopic follow-up study of cancer-free Japanese men. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18: 651-5.