

ての検討. 第104回日本精神神経学会総会, 東京都 (ホテル グランパシフィック メリデ ィアン), 5.31, 2008

- ② 杠岳文: アルコール関連問題早期介入技法としてのブリーフ・インターベンション. 第 20 回日本アルコール精神医学会, 第 11 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム平成 20 年度合同学術総会, 横浜市 (パシフィコ横浜), 9.15, 2008
- ③ 杠岳文: 生活習慣病予防と飲酒運転防止を旨とした飲酒量低減プログラム—HAPPY— 第24回熊本アルコール関連問題学会特別講演, 熊本市 (熊本県総合福祉センター), 12.6, 2008
- ④ 杠岳文: アルコール関連問題のこれまでとこれから. 第 21 回九州アルコール関連問題学会, 長崎市 (ウェルシティ長崎), 3.6, 2009
- ⑤ 武藤岳夫、原俊哉、吉森智香子、石堂考一、杠岳文: 一般病院におけるアルコール専門外来開設の試み. 第 21 回日本アルコール精神医学会, 横浜市 (パシフィコ横浜), 9.7, 2009
- ⑥ 杠岳文、原俊哉、武藤岳夫、吉森智香子、石堂考一、樋口進: 職場での多量飲酒者対策としての集

団介入プログラムの作成. 第 21 回日本アルコール精神医学会, 横浜市 (パシフィコ横浜), 9.7, 2009

- ⑦ 原俊哉、武藤岳夫、吉森智香子、石堂考一、樋口進、杠岳文: 職場での多量飲酒者対策としての集団介入プログラムの効果. 第 21 回日本アルコール精神医学会, 横浜市 (パシフィコ横浜), 9.7, 2009
- ⑧ 玉城美紀、村上優、樋口進、杠岳文: 沖縄県の医療機関におけるアルコール問題の早期介入技法研究. 第 21 回日本アルコール精神医学会, 横浜市 (パシフィコ横浜), 9.7, 2009

#### 【研究に関する新聞報道】

- ① 西日本新聞朝刊 (平成19年9月7日付) 「日記で脱アルコール依存、予備軍対象プログラム開発中、2-3年内実用化へ」
- ② 佐賀新聞朝刊 (平成19年11月17日付) 「飲酒日記で依存症防げ、実践プログラムを考案、3年後の実用化を目指す」

#### 【論文発表】なし

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)

研究年度終了報告書

「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」

分担研究者 上島 弘嗣 (滋賀医科大学生活習慣病予防センター)

## 研究要旨

飲酒は、健康に対して大きな影響をもつ生活習慣のひとつである。飲酒は循環器疾患に対して危険因子としても予防因子として働くことが知られており、その関連は単純ではない。近年、循環器疾患発症のハイリスク状態としてメタボリックシンドロームが注目され、また多量飲酒と関連した肝機能障害への対策も依然重要であり、これらに対する飲酒の影響を明らかにすることが公衆衛生上重要である。

本研究では、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、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、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、また耐糖能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。

日本人一般集団男性を対象とした疫学調査成績を用いた研究より、飲酒と循環器疾患および糖尿病、肝障害との関連、また多量飲酒者の栄養摂取の特徴について知見を得た。これらはアルコール摂取量の多いわが国において、公衆衛生対策におおいに活用しうる。

## 研究協力者

門脇 崇

門脇 紗也佳

奥田 奈賀子

高嶋 直敬

三浦 克之

(滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学)

岡村 智教

(国立循環器病センター予防検診部)

寶澤 篤

(東北大学大学院医学研究科公衆衛生学分野)

中村 保幸

(京都女子大学家政学部)

## はじめに

日本人男性のアルコール摂取量は、欧米諸国と比較して多く、その循環器疾患あるいは肝障害への影響を明らかにすることが、わが国の公衆衛生上重要である。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。また、一般集団における飲酒量と肝障害の関連は十分になされていない。

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。さらに、糖尿病治療においては一般に飲酒は控えるよう指導がなされているが、糖尿病あるいは耐糖能の者における、飲酒習慣と生命予後との関連は明らかとなっていない。

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、④日本における多量飲酒者の栄養摂取の特徴を3年間にわたり検討した。

## 研究1－飲酒習慣とメタボリックシンドロームの関連

### A. 研究目的

飲酒習慣とメタボリックシンドロームの関連は十分に検討されていない。この関連を本邦の男性一般住民を対象とした疫学調査成績より検討した。

### B. 研究方法

滋賀県草津市在住の一般住民より無作為抽出し、研究協力に応じた40歳代男性313名および60歳代男性411名(何れも応答率約50%)を対象とした。飲酒量には、自記式の質問票を用いて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。

### C. 結果

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(表1)。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。

表1 飲酒量別のメタボリックシンドローム要素の平均値±標準偏差およびメタボリックシンドロームの有病率

|              |       | 1日あたり飲酒量   |            |            |             | P      |
|--------------|-------|------------|------------|------------|-------------|--------|
|              |       | 非飲酒者       | 1合以内       | 2合以内       | 2合を超える      |        |
| <b>40歳代</b>  |       |            |            |            |             |        |
| 腹囲           | cm    | 83.7±8.4   | 85.4±7.8   | 85.3±8.6   | 85.9±8.2    | 0.45   |
| 収縮期血圧        | mmHg  | 119.5±12.3 | 121.4±15.2 | 129.0±16.8 | 131.8±16.4  | <0.001 |
| 拡張期血圧        | mmHg  | 71.5±8.6   | 73.6±11.7  | 79.6±11.5  | 82.5±11.7   | <0.001 |
| 空腹時血糖        | mg/dl | 106.5±26.5 | 106.3±17.6 | 108.2±11.5 | 106.9±18.8  | 0.93   |
| 中性脂肪         | mg/dl | 141.8±67.1 | 158.6±88.9 | 132.9±44.4 | 177.2±94.1  | 0.007  |
| HDLコレステロール   | mg/dl | 48.2±10.5  | 52.2±13.7  | 57.4±13.9  | 58.6±13.2   | <0.001 |
| メタボリックシンドローム | %     | 18.5       | 18.7       | 15.9       | 32.9        | 0.068  |
| <b>60歳代</b>  |       |            |            |            |             |        |
| 腹囲           | cm    | 86.9±34.8  | 83.8±11.4  | 84.2±10.1  | 84.4±7.8    | 0.64   |
| 収縮期血圧        | mmHg  | 133.8±18.9 | 137.3±17.3 | 137.3±19.1 | 145.6±18.9  | <0.001 |
| 拡張期血圧        | mmHg  | 78.0±11.0  | 80.6±9.9   | 80.9±9.7   | 83.8±11.6   | 0.003  |
| 空腹時血糖        | mg/dl | 101.8±19.4 | 102.5±18.4 | 107.4±29.2 | 103.9±19.6  | 0.28   |
| 中性脂肪         | mg/dl | 123.5±63.8 | 124.4±82.7 | 132.3±85.6 | 148.9±133.7 | 0.20   |
| HDLコレステロール   | mg/dl | 53.9±14.1  | 57.9±14.1  | 61.8±18.1  | 65.5±19.7   | <0.001 |
| メタボリックシンドローム | %     | 14.0       | 26.7       | 23.9       | 29.7        | 0.053  |

P値は一元配置分散分析あるいはフィッシャーの直接確率法による

## 研究2－飲酒習慣と冠動脈潜在性動脈硬化の関連

将来の心筋梗塞発症を予測することのできる病態である冠動脈石灰化を評価指標とした断面研究のデザインで、飲酒の予防効果や危険度を他の危険因子と対比しながら明らかにする。

### 研究2－1 日本人一般集団における飲酒習慣と冠動脈石灰化の関連:40歳代および60歳代男性での検討

#### A. 研究目的

40歳代および60歳代の男性において飲酒量と冠動脈石灰化との関連を検証し、中等度飲酒で冠動脈石灰化の有病率が低いか、またリスクが最低になるレベルが年齢層によって異なるかを検討した。

#### B. 研究方法

無作為に抽出された一般住民男性(草津市、参加率50%)のうち、虚血性心疾患の既往のない699名(40歳代313名、60歳代386名)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。飲酒量は、自

記式の質問票を用いて算出した一日あたりの摂取エタノール重量を用いて、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。

#### C. 研究結果

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。(図1) 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。

### 研究2－2 日本人一般集団における飲酒習慣と冠動脈石灰化の関連:40-79歳男性での検討

#### A. 研究目的

40-79歳男性において飲酒量と冠動脈石灰化との関連を検証する。

## B. 研究方法

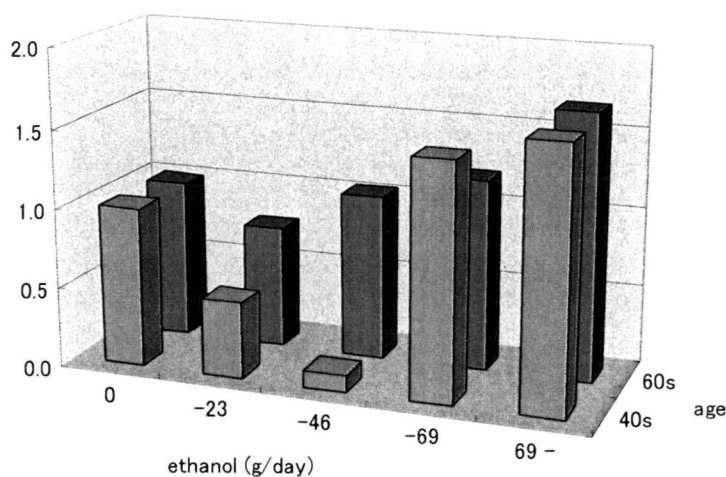
研究 2-1 と同一の対象集団の 40-79 歳男性 1096 名を解析対象とした。冠動脈石灰化の定義および飲酒量の評価も研究 2-1 と同一とした。非飲酒群、日本酒1合(エタノール 23g)以内群、2合(46g)以内群、2合(46g)をこえる群に分類した。高血圧、脂質異常症、糖尿病のいずれかを治療中の者を除いた非服薬者について、飲酒習慣と冠動脈の関連をロジスティック回帰分析を用いて検討した(年齢、喫煙習慣、収縮期血圧値、HDL コレステロール値、中性脂肪値を調整)。また、服薬者について冠動脈石灰化有病率を検討した。

## C. 結果

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(表2)。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。

図1.飲酒量と冠動脈石灰化のオッズ比



- 年齢、BMI、収縮期血圧、総コレステロール、空腹時血糖、現在喫煙を調整。基準群は非飲酒群とした。

表2 ロジスティック回帰分析による飲酒量別冠動脈石灰化の危険度(非服薬者)

|            | B     | 有意確率 | Exp (B) | 95.0% 信頼区間 |      |
|------------|-------|------|---------|------------|------|
|            |       |      |         | 下限         | 上限   |
| 1合飲酒       | -0.13 | 0.58 | 0.88    | 0.57       | 1.37 |
| 2合飲酒       | -0.07 | 0.80 | 0.93    | 0.55       | 1.59 |
| 3合以上飲酒     | 0.30  | 0.41 | 1.35    | 0.66       | 2.75 |
| 年齢         | 0.08  | 0.00 | 1.08    | 1.06       | 1.10 |
| 喫煙習慣       | 0.49  | 0.01 | 1.63    | 1.11       | 2.38 |
| 収縮期血圧      | 0.01  | 0.00 | 1.01    | 1.01       | 1.02 |
| HDLコレステロール | 0.00  | 0.90 | 1.00    | 0.99       | 1.01 |
| 中性脂肪       | 0.00  | 0.06 | 1.00    | 1.00       | 1.00 |
| 定数         | -7.75 | 0.00 | 0.00    |            |      |

### 研究3－飲酒習慣と肝障害および糖尿病の関連

肝障害は飲酒に関連した重要な臓器障害であり頻度の高いものであるが、一般集団を対象とした飲酒量との関連の疫学的検討は十分でない。また、糖尿病の発症および糖尿病の者での死亡に対する影響も明かでない。

#### 研究3－1 日本人一般集団における飲酒習慣と脂肪肝との関連

##### A. 研究目的

脂肪肝の多くは、腹部超音波検査画像の質的な所見を用いて臨床診断されており、CT 値を用いて量的に評価されることは少なく、このため飲酒量と量的評価による脂肪肝との関連も明かでない。CT 値で数値化された客観的な脂肪肝の指標を用いて、本邦の男性一般住民における飲酒習慣と脂肪肝との関連について検討した。

##### B. 研究方法

滋賀県草津市の一般住民より無作為抽出され研究協力に応じた 40-79 歳男性 1,096 名(応答率約 50%)を対象とした。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。

##### C. 結果

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(表3)。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、脂肪肝発症の関連値である可能性が示唆された。

### 研究3-2 勤務者の飲酒実態と肝機能障害ならびにこれらの項目が糖尿病発症に与える影響

#### A. 研究目的

職域における飲酒の実態並びに、飲酒と関連が強いといわれている $\gamma$ -GTP(GGT)との関連を検討する。また飲酒量とGGT、それぞれの糖尿病発症との関連を前向きに調査し、これら2つの要因の組み合わせによる糖尿病発症の予測能を検討した。

#### B. 研究方法

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。

#### C. 研究結果

参加者の64%が現在飲酒者であり、飲酒量とGGT高値には正の関連が認められた。平均3.4年間の追跡で118例の糖尿病発症を観察した。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(表4)。一方GGTは糖尿病発症には正に関連した。

過去飲酒者を除外した飲酒量と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(表5)。GGT低値の場合、有意ではないものの1合以上群でリスクが高かった。

#### D. 考察

飲酒量に関わらずGGT高値は糖尿病発症の危険因子であった。GGT低値でも1合以上飲酒者は発症リスクが高く、1合未満の飲酒が望ましいと考えられた。

### 研究3-3 耐糖能異常・糖尿病患者での飲酒習慣と死亡との関連: NIPPON DATA80

#### A. 研究目的

日本人糖尿病患者において、飲酒習慣と死亡との関連を検討した研究はない。NIPPON DATA80 研究より、糖尿病患者における飲酒習慣と総死亡率、および死因別死亡率の関連を検討する。

#### B. 研究方法

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(30歳以上)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。

#### C. 結果

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。

表3 1回あたり飲酒量と脂肪肝との関連

| 飲酒量                   | 非飲酒   | 1合以内  | 2合以内  | 3合以内  | 3合を超える | P値     |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|
| n                     | 276   | 254   | 288   | 168   | 110    |        |
| %                     | 25.2  | 23.2  | 26.3  | 15.3  | 10.0   |        |
| L/S比                  | 1.112 | 1.121 | 1.129 | 1.103 | 1.037  | 0.001  |
| 脂肪肝の有病率<br>(L/S比<0.9) | 10.1% | 7.5%  | 8.0%  | 10.7% | 22.7%  | 0.003  |
| 年齢                    | 65.9  | 64.2  | 65.4  | 61.5  | 59.8   | <0.001 |
| BMI                   | 23.5  | 23.4  | 23.5  | 23.8  | 24.1   | n.s.   |

表4 1 飲酒量別に見た糖尿病発症のハザード比

|          | 非飲酒者 | 過去飲酒者            | 現在飲酒<br>0.5合未満   | 現在飲酒<br>0.5-1合   | 現在飲酒<br>1-2合     | 現在飲酒<br>2合以上     |
|----------|------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 人数       | 923  | 193              | 463              | 488              | 526              | 502              |
| 糖尿病発症数   | 36   | 10               | 7                | 15               | 29               | 21               |
| 年齢調整モデル  | 1    | 1.32 (0.65-2.66) | 0.38 (0.17-0.85) | 0.73 (0.40-1.34) | 1.25 (0.77-2.05) | 0.91 (0.53-1.57) |
| 多重調整モデル* | 1    | 1.26 (0.63-2.55) | 0.46 (0.20-1.03) | 0.86 (0.47-1.59) | 1.43 (0.87-2.35) | 0.96 (0.55-1.66) |

\*: 年齢、BMI、現在喫煙、介入群/非介入群、歩行時間、糖尿病家族歴で調整

表5 飲酒状況・GGT値の組み合わせと糖尿病発症の関連

| GGT 値(IU/L) | <27 IU/L |                  | <27 IU/L         | >=27 IU/L        | >=27 IU/L        | >=27 IU/L        |
|-------------|----------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 飲酒状況        | 非飲酒者     | 1合未満             | 1合以上             | 非飲酒者             | 1合未満             | 1合以上             |
| 人数          | 607      | 505              | 331              | 316              | 446              | 697              |
| 糖尿病発症数      | 10       | 7                | 11               | 26               | 15               | 39               |
| 多重調整モデル*    | 1        | 0.88 (0.34-2.32) | 1.76 (0.75-4.16) | 2.79 (1.31-5.93) | 1.41 (0.63-3.16) | 2.25 (1.12-4.54) |

過去飲酒者は除外した

\*: 年齢、BMI、現在喫煙、介入群/非介入群、歩行時間、糖尿病家族歴で調整

## 研究4-日本における多量飲酒者の栄養摂取 の特徴:INTERMAP Japan 研究より

### A. 研究目的

我が国におけるアルコール摂取量は、特に男性において欧米各国と比べても多く、高血圧をはじめ多くの生活習慣病の予防・管理上きわめて重要な問題である。飲酒は食事摂取に大きく影響するため、肥満や高血圧など生活習慣病を発症した多量飲酒者の栄養摂取状況を適切に把握して生活習慣改善を促す必要があるが、飲酒習慣と栄養・食事摂取習慣の関連は十分明らかとはなっていない。

本研究では、国際共同栄養疫学研究 INTERMAP 研究結果より、日本人男性のデー

タを用いて、アルコール摂取量別の栄養素摂取状況の特徴を検討する。

### B. 方法

INTERMAP 研究結果より、一般集団の日本人男性(40-59 歳)574 名分のデータを用いた。対象者は、4 回の 24 時間思い出し法による詳細な栄養調査と2回の 24 時間蓄尿を行った。栄養調査より得たアルコール摂取量に基づいて四分位を作成し、栄養素摂取密度、身体計測値の平均値を一元配置分散分析により比較した(集計1)。栄養素摂取密度は、総エネルギー摂取量よりアルコール由来のエネルギー(7.1kcal/g)を除いた場合についても計算した(集計2)。



表 5 総死亡と循環器疾患死亡、心疾患死亡に対する飲酒の影響。耐糖能異常または糖尿病である 30 歳以上男性 404 名、NIPPON DATA80: 1980-99

|                                    | Never | Former           | Non-daily               | Daily                   |
|------------------------------------|-------|------------------|-------------------------|-------------------------|
| No at risk (total=404)             | 85    | 31               | 89                      | 199                     |
| Person-years                       | 1211  | 498              | 1481                    | 3140                    |
| <b>All-cause death (total=169)</b> | 47    | 16               | 22                      | 84                      |
| /1000 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) | <b>0.55 (0.37-0.82)</b> | 0.93 (0.69-1.25)        |
| <b>CVD death (total=64)</b>        | 25    | 4                | 10                      | 25                      |
| /1000 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)        | <b>0.56 (0.32-0.99)</b> |
| Model 1                            | 1     | 0.43 (0.15-1.25) | 0.62 (0.29-1.33)        | <b>0.56 (0.32-0.98)</b> |
| Model 2                            | 1     | 0.43 (0.15-1.24) | 0.46 (0.21-1.02)        | <b>0.49 (0.28-0.86)</b> |
| <b>All-heart death (total=39)</b>  | 17    | 3                | 6                       | 13                      |
| /1000 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)        | <b>0.41 (0.20-0.85)</b> |
| Model 1                            | 1     | 0.47 (0.14-1.61) | 0.50 (0.19-1.30)        | <b>0.41 (0.20-0.85)</b> |
| Model 2                            | 1     | 0.47 (0.14-1.61) | <b>0.36 (0.13-0.99)</b> | <b>0.35 (0.17-0.74)</b> |

Total person-years of follow-up, death case number, mortality per 1000 person-years (/1000 person-years), hazard ratio (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 to 40 cigarettes /day, and current smokers ≥ 41 cigarettes/day); Model 2=Model 1 + glucose, post-prandial hours. CVD=cardiovascular disease,

### C. 結果

四分位間で年齢および BMI、体重に差はなかった(表6)。収縮期、拡張期血圧ともに多飲であるほど高かった。第 4 四分位のアルコール摂取量は 58.4g/day であった。集計1では多量飲酒者で 1000kcal あたり 24 時間尿中 Na 排泄量は少なかったが、集計2では多量飲酒者で

1000kcal あたり Na 排泄量は多く、体重あたりの Na 排泄量と同様の傾向を示したのは集計 2 であった。

多量飲酒者に対する食事指導においては、アルコール由来分を除いた総エネルギー摂取量を用いた検討が有用であると考えられた。

表6 アルコール摂取量(g/day)四分位別の身体計測値、総エネルギー摂取量、尿中 Na,K 排泄量.INTERMAP 日本研究, 40-59 歳男性, 1996-98

|                                   | Q1<br>(n=177) |        | Q2<br>(n=178) |        | Q3<br>(n=178) |        | Q4<br>(n=177) |        | P     |
|-----------------------------------|---------------|--------|---------------|--------|---------------|--------|---------------|--------|-------|
| 年齢(歳)                             | 49.6          | (5.5)  | 49.4          | (5.3)  | 49.6          | (5.4)  | 49.9          | (5.0)  | 0.850 |
| アルコール(g/day)                      | 0.1           | (0.2)  | 9.0           | (5.1)  | 28.1          | (6.5)  | 60.6          | (18.1) | 0.000 |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> )           | 25.8          | (4.6)  | 24.3          | (3.1)  | 23.9          | (2.8)  | 24.2          | (3.5)  | 0.000 |
| 体重(kg)                            | 72.4          | (14.4) | 68.5          | (9.2)  | 67.3          | (9.3)  | 68.5          | (10.8) | 0.000 |
| 収縮期血圧(mmHg)                       | 116.3         | (12.3) | 118.1         | (11.7) | 122.1         | (13.2) | 123.1         | (12.5) | 0.000 |
| 拡張期血圧(mmHg)                       | 73.8          | (9.4)  | 75.4          | (9.0)  | 78.0          | (10.7) | 77.8          | (9.4)  | 0.000 |
| 尿中 Na 排泄量<br>(mmol/24hr)          | 194.6         | (60.4) | 198.6         | (57.3) | 205.6         | (51.7) | 217.0         | (62.4) | 0.002 |
| 尿中 K 排泄量(mmol/24hr)               | 49.7          | (15.6) | 50.0          | (14.3) | 50.1          | (12.5) | 50.0          | (12.9) | 0.993 |
| 尿中 Na/K 比                         | 4.2           | (1.5)  | 4.2           | (1.4)  | 4.3           | (1.2)  | 4.5           | (1.2)  | 0.127 |
| 集計1(エネルギー摂取量にアルコールを含む)            |               |        |               |        |               |        |               |        |       |
| 総エネルギー(kcal/day)                  | 2194          | (517)  | 2226          | (424)  | 2298          | (425)  | 2509          | (466)  | 0.000 |
| タンパク質(%kcal)                      | 16.3          | (2.5)  | 16.3          | (2.6)  | 15.8          | (2.4)  | 15.8          | (2.4)  | 0.032 |
| 炭水化物(%kcal)                       | 55.4          | (7.8)  | 54.3          | (6.2)  | 51.4          | (6.5)  | 44.7          | (6.4)  | 0.000 |
| 総脂質(%kcal)                        | 28.2          | (6.8)  | 26.5          | (5.5)  | 24.1          | (5.5)  | 22.4          | (4.6)  | 0.000 |
| 尿中 Na 排泄量<br>(mmol/24hr/1000kcal) | 91.9          | (31.0) | 92.0          | (29.9) | 92.4          | (28.4) | 88.3          | (27.4) | 0.507 |
| 尿中 K 排泄量<br>(mmol/24hr/1000kcal)  | 23.6          | (8.2)  | 23.0          | (6.8)  | 22.4          | (6.4)  | 20.2          | (5.3)  | 0.000 |
| 集計2(エネルギー摂取量にアルコールを含まない)          |               |        |               |        |               |        |               |        |       |
| 総エネルギー(kcal/day)                  | 2193          | (517)  | 2162          | (424)  | 2098          | (426)  | 2079          | (453)  | 0.065 |
| タンパク質(%kcal)                      | 16.3          | (2.5)  | 16.7          | (2.6)  | 17.3          | (2.7)  | 19.2          | (3.3)  | 0.000 |
| 炭水化物(%kcal)                       | 55.1          | (7.8)  | 55.8          | (6.6)  | 56.1          | (6.9)  | 53.6          | (6.5)  | 0.005 |
| 総脂質(%kcal)                        | 28.6          | (6.9)  | 27.5          | (5.8)  | 26.7          | (6.0)  | 27.4          | (5.3)  | 0.031 |
| 尿中 Na 排泄量<br>(mmol/24hr/1000kcal) | 91.9          | (31.0) | 95.0          | (31.6) | 101.9         | (32.6) | 107.6         | (35.3) | 0.000 |
| 尿中 K 排泄量<br>(mmol/24hr/1000kcal)  | 23.6          | (8.2)  | 23.7          | (7.1)  | 24.6          | (7.3)  | 24.6          | (6.7)  | 0.361 |

P, obtained by analysis of variance

## 本研究のまとめ

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。詳細な栄養調査を行った断面研究からは、飲酒量と肥満の間に関連を認めず、多量飲酒者では食塩摂取量が多かった。

日本人一般集団男性を対象とした疫学調査成績を用いた研究より、飲酒と循環器疾患および糖尿病、肝障害との関連、また多量飲酒者の栄養摂取の特徴について知見を得た。これらはアルコール摂取量の多いわが国において、公衆衛生上おおいに活用しうる。

## D. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) Nakamura K, et al. The proportion of individuals with alcohol-induced hypertension among total hypertensives in a general Japanese population: NIPPON DATA90. *Hypertens Res.* 2007; 30: 663-8.
- (2) 上田博子・東山綾・岡山明ほか「中年男性の肥満と脂肪エネルギー比率との関連 ～

INTERMAP 日本における検討～」日循

予防誌第 43 巻第 2 号 123-131 頁 2008 年

(3) 三浦克之 「高血圧予防と治療のための飲酒習慣のあり方」 *動脈硬化予防* 第 7 巻第 3 号 19-24 頁 2008 年

(4) Nakamura Y, et al. Alcohol intake and 19-year mortality in diabetic men: NIPPON DATA80. *Alcohol.* 2009; 43:635-641.

## 2. 学会発表

(1) 門脇崇、岡村智教、宮松直美、ほか、40 歳代および 60 歳代男性の中等度飲酒の潜在性動脈硬化の予防効果 第 42 回アルコール・薬物医学会総会 2007 年 9 月大津市

(2) 寶澤篤、岡村智教、田中太一郎、ほか、アルコール摂取量・GGT 値と糖尿病発症の関連 - HIPOP-OHP 研究、平均 3.4 年の追跡調査より - 第 42 回アルコール・薬物医学会総会 2007 年 9 月大津市

(3) 門脇崇・岡村智教・門田文ほか「日本人男性における飲酒とメタボリックシンドロームの疫学」日本アルコール・薬物医学会 シンポジウム:メタボリックシンドロームの形成と飲酒 2008 年横浜市

(4) 奥田奈賀子、三浦克之、門脇崇ほか、日本における多量飲酒者の栄養摂取の特徴 INTERMAP Japan 研究より、第 44 回アルコール薬物医学会総会 2009 年 9 月横浜市

(5) 門脇紗也佳、門脇崇、三浦克之、ほか、日本人男性における飲酒量と肝臓/脾臓 CT 値による脂肪肝の関連 第 44 回アルコール薬物医学会総会 2009 年 9 月横浜市

## F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究費補助金  
研究協力者報告書

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

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

坪内博仁

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻人間環境学講座  
消化器疾患・生活習慣病学 教授

研究要旨:人間ドックを受診した男性における飲酒パターンと脂肪肝や内臓肥満に及ぼす影響を検討した。脂肪肝の発生に関連する危険因子をロジスティック解析で検討すると、飲酒は脂肪肝発生のリスクを軽減した。さらに、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未満、22g以上66g未満、66g以上)で10群に分けて比較すると、21日/月以上の習慣的な飲酒が脂肪肝発生のリスクの低下に関連するものの、飲んだ日の1日飲酒量が22g以上に増えると脂肪肝のリスクは高くなる傾向であった。また、飲んだ日の飲酒量の増加は内臓肥満(腹囲85cm以上)の発生に寄与した。以上のことから、飲酒頻度が増えると脂肪肝の頻度は低下するものの、1日の飲酒量が22gを超える場合、飲酒頻度や飲酒の積算量にかかわらず、脂肪肝や内臓肥満のリスクを増大させた。飲酒では平均飲酒量(積算量)が重視されるが、我々の検討では、飲む日の1日飲酒量や飲酒頻度に配慮した生活・栄養指導が重要であると考えられた。

A. 研究目的

人間ドックを受診した男性を対象に、飲酒習慣の脂肪肝や内臓肥満発生に及ぼす影響について検討した。

B. 研究方法

平成20年度には平成12~19年度の鹿児島県厚生連健康管理センターの人間ドック男性受診者で、B型およびC型肝炎の感染者を除いた9886名で飲酒と脂肪肝の発生頻度について検討した。また、平成21年度には平成20

年度の人間ドック男性受診者でB型およびC型肝炎、高血圧・脂質異常症・糖尿病治療中を除いた3499名を対象として、脂肪肝の最も重要な危険因子である内臓肥満の発生頻度について検討した。脂肪肝の診断は腹部超音波検査で行い、内臓肥満は腹囲85cm以上とした。アルコールの飲酒状況はアンケート調査(飲酒頻度と飲んだ日の1日飲酒量)に基づき、平均飲酒量(g/日)を算出した。

C. 研究結果

脂肪肝発生の危険因子の解析には、男性 9886 名を対象とした。ロジスティック解析では、肥満やメタボリック症候群関連疾患は脂肪肝の重要な危険因子と考えられた。一方、飲酒についてはリスクを軽減するという、相反する関連性が示された。オッズ比(95%信頼区間)は平均飲酒量 0[飲まない]に比べて、22g/日未満が 0.74 (0.62-0.88)、22-66g/日では 0.57 (0.47-0.69)、66g/日以上では 0.46 (0.33-0.63)であった。また、図 1 のように、飲酒頻度と飲んだ日の 1 日飲酒量で飲酒パターンを 10 群に分けて検討すると、1 日の飲酒量の増加に伴って脂肪肝の発生頻度は増加し、一方、飲酒頻度の増加に伴って脂肪肝は減少した。ロジスティック解析を行なうと、飲酒パターンのなかで、21 日以上の習慣的な飲酒が脂肪肝発生のリスクを軽減する因子として抽出された(オッズ比 0.59、95%信頼区間 0.47-0.74)。

内臓肥満者の発生頻度については、腹囲の測定が始まった平成 20 年度受診者で検討した。飲まないと回答した 410 名に対し、1 日飲酒量が 22g 未満 1317 名、22-66g 1584 名、66g 以上が 188 名であった。図 1 のように、飲酒頻度にかかわらず、飲んだ日の飲酒量の増加に伴い、内臓肥満の発生頻度は増加した。ロジスティック解析では 1 日 22g 以上の飲酒は内臓肥満発生の危険因子であることが示された(飲まない群に比べて、1 日に 22-66g 飲酒群のオッズ比 1.32(95%信頼区間 1.02-1.71)、66g 以上飲酒群のオッズ比 2.09(95%信頼区間 1.38-3.17)。飲酒頻度と内臓肥満発生の間に有意な関連性はなかった。

#### D. 考察

脂肪肝の発生において、(内臓)肥満やメタボリック関連疾患の存在はきわめて重要であり、その是正は最初に考慮されるべき生活習慣であると考えられた。

一方、飲酒と脂肪肝には相反的な関連性が示され、脂肪肝の発症抑制には月 21 日以上 の習慣的な飲酒が寄与すると考えられた。習慣的な飲酒が脂肪肝のリスクを直接軽減する作用があるのか、そもそも対象者の代謝的な背景に差があり、常習的な飲酒者は飲んでも脂肪肝が発症しにくい素因があるのか、疫学的な研究のみでは解明できない。しかし、飲酒量・回数や飲む側の遺伝的要因によって、飲酒は脂肪肝や肝障害の原因となることから、飲酒にかかわる生活・栄養指導は、脂肪肝や内臓肥満の発生機序を明らかにする上で重要な問題であると思われた。

飲酒と内臓肥満の関係では、飲酒頻度は内臓肥満の発症と有意な関連性が見られなかったが、飲む日の飲酒量が 22g/日を超えると飲酒頻度にかかわらず内臓肥満が増加した。

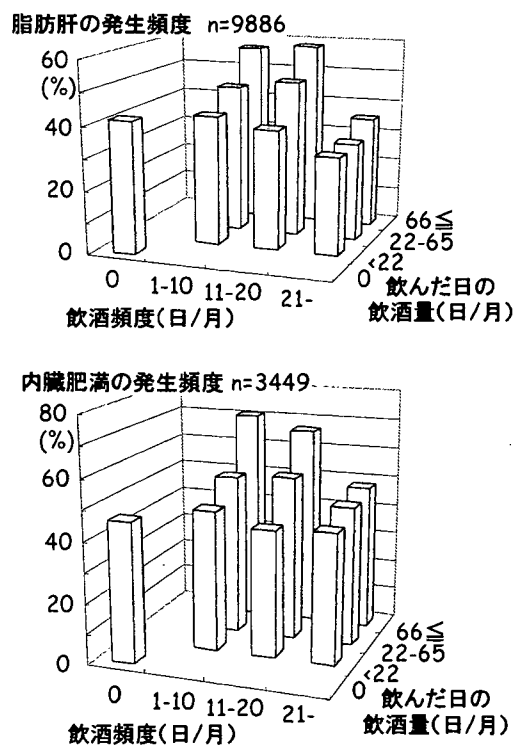


図 1.脂肪肝と内臓肥満の飲酒習慣との関連

内臓肥満の増加は脂肪肝の増加につながると考えられることから、飲酒量の増加による脂肪肝の増加は内臓肥満の増加に関連している可能性がある。すなわち、1日の飲酒量が増えることで、食事時間は深夜におよび、食事の摂取量も増加すると考えられる。1日の飲酒量の増加は、その日の食生活を不適切なものとし、全体の飲酒量は必ずしも多くなくても生活習慣病・脂肪肝につながる可能性が示された。飲んだ場合には22gを超えると回答した受診者は対象の半数と少なくはない。生活・栄養指導を行ううえでは、飲酒回数や飲んだ日の飲酒量にも注意を払う必要があると考えられた。

#### E. 結論

飲酒に関する生活指導を行う際には平均飲酒量(積算量)が重視されるが、飲む日の1日飲酒量や飲酒頻度にも配慮した生活・栄養指導が望まれる。

#### F. 研究発表

##### ・論文発表

1. Imamura I, Uto H, Oketani M, et al. Association between changes in body composition and the increasing prevalence of fatty liver in Japanese men. *Hepatol Res.* 2008; 38: 1083-86.
2. Takahama Y, Uto H, Kanmura S, Oketani M, Ido A, Kusumoto K, Hasuike S, Nagata N, Hayashi K, Stuver S, Okayama A, Tsubouchi H : Association of a genetic polymorphism in ectonucleotide pyrophosphatase/phosphor- diesterase 1 with hepatitis C virus infection and hepatitis C virus core antigen levels in subjects in a hyperendemic area of Japan. *J Gastroenterol* 2008, 43: 942-50.
3. 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-nitrobenzenesulfonyl chloride isotope labeling method. *Hepatol Res* 2010 (in press).

##### ・学会/研究会発表

1. 今村也寸志, 桶谷 真, 宇都浩文. 脂肪肝は内臓脂肪の指標になりえるか. 第94回日本消化器病学会総会. (2008年5月).
2. 佐藤悠子, 宇都浩文, 高見陽一郎, 森内昭博, 長谷川 将, 桶谷 真, 井戸章雄, 中島知明, 岡上 武, 坪内博仁. 血清プロテオーム解析で同定したキニノーゲン断片は非アルコール性脂肪性肝疾患で増加する. 第44回日本肝臓学会総会. (2008年6月)
3. 高見陽一郎, 宇都浩文, 高濱由香, 玉井努, 熊谷公太郎, 重信秀峰, 森内昭博, 長谷川 将, 桶谷 真, 井戸章雄, 坪内博仁. [13C]-NBS 安定同位体標識法を用いた肝細胞酸化ストレスマーカーの探索. 第44回日本肝臓学会総会. (2008年6月)
4. 今村也寸志, 平峯靖也, 樋脇卓也, 馬場芳郎, 田原憲治, 窪菌 修, 草野 健, 桶谷 真, 宇都浩文, 井戸章雄, 坪内博仁. 脂肪肝形成のメカニズムについて(健診データの解析から). 第91回日本消化器病学会九州支部例会. (2008年6月)
5. 宇都浩文. 肝臓病から身を守る～増え続ける脂肪肝をどう考える～第58回日本消化器病学会九州支部市民公開講座 (2008年11月)
6. 田ノ上史郎, 宇都浩文, 他. 高フルクトース食による脂肪肝は高脂肪食による脂肪肝よりも肝再生が遅延する. 第45回日本肝臓学会総会. 2009年6月(神戸)
7. 今村也寸志, 宇都浩文, 桶谷真: 脂肪肝と飲酒パターンとの関連について. *JDDW* 2009(2009年10月、京都)

8. Takami Y, Uto H, et al. The serum levels of manganese superoxide dismutase (MnSOD) are elevated in patient with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). 60<sup>th</sup> annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2009年10月(Boston).

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

なし

厚生労働省科学研究補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

（分担研究報告書）

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

渡辺哲 東海大学医学部基盤診療学系公衆衛生学 教授

### 研究要旨

職場健診ではしばしば肝機能障害がみられる。そこで、肝機能障害とメタボリックシンドローム(MetS)発症との関係およびその過程における飲酒の影響について縦断研究を行った。某企業の職場健診受診者(25歳、30歳、35歳)で、観察開始時点で肥満、血圧、脂質、血糖値が全て正常な者及びMetSの診断基準を満たさない者を対象に、5年間の追跡調査を行った。この結果、肝機能障害を有する者は、5年後に有意に高血圧、中性脂肪および血糖高値を合併することが認められた。飲酒は高血圧の発症と関連するが、HLD-cholは逆に増加させた。MetSの発症に関しては、肝機能障害は独立した危険因子であったが、飲酒は危険因子ではなかった。

### A 研究目的

職場健診ではしばしば肝機能障害がみられる(20-30%)が、大多数は非アルコール性脂肪肝(NAFLD)と考えられる。NAFLDは、他のメタボリックシンドローム(MetS)の危険因子を合併する頻度が高く、MetSの肝病変と考えられている。その発症には飲酒量とは無関係にアルデヒド脱水素酵素(ALDH2)遺伝子型が関与することを報告した。また、NAFLDでは、観察人数が少ないが、その後の経過観察でメタボリックシンドロームの各項目の異常が集積することが明らかとなり、メタボリックシンドロームの初期病変である可能性が高い。

そこで本研究では、某大規模事業所の健診受診者を対象に、NAFLDとメタボリックシンドローム発症との関連、また飲酒とメタボリックシンドローム発症との関連について検討した。

### B 研究方法

従業員 32,000 人規模(某自動車産業)の職場健診受診者(25歳、30歳、35歳)を対象に、5年間の健診データ(BMI、腹囲、血圧、肝機能、脂質、血糖)を集積した。

各年代ごとの従業員は、単年度の健診では人数が少ないため、数年にわたる健診データを集積し合わせた。合計 5,580 人中治療歴のある者を除き、その結果は以下のごとくである。

25歳 男性 1,013 人、女性 136 人

30歳 男性 1,935 人、女性 249 人

35歳 男性 1,683 人、女性 126 人

の計 5,142 人である。

飲酒、喫煙、食生活、運動などを問診で調査した。飲酒群は、1日の飲酒量で(エタノール換算で 0、4g未満、4g以上 14g未満、14g以上 30g未満、30g以上)4群に分けた。



それぞれ観察開始時点で肥満、血圧、脂質、血糖値が全て正常な者および MetS の診断基準を満たさない者を対象に、5 年後にそれぞれの項目が異常となる割合を観察開始時点での肝機能障の有無と飲酒量で比較した。

検査値の異常は特定健診の基準に従った。

- 肥満: BMI >25
- 高血圧: SBP ≥130 mmHg、DBP ≥85 mmHg
- 高脂血: HDL <40 mg/dL、TG ≥150 mg/dL
- 高血糖: BS ≥100 mg/dL
- 肝障害: AST ≥31 IU/L、ALT ≥31 IU/L、 $\gamma$ -GTP ≥51 IU/L

本研究では、MetS の診断基準として、腹囲の代わりに BMI を用いたが、その他は我が国の診断基準に従った。

カテゴリーデータの比較は $\chi^2$ 検定を用いて検討した。各病態の発症に関与する危険因子の調整相対危険度は、ロジスティック回帰分析で解析した。

### C 研究結果

飲酒量の回答が得られた男性 5,054 人、女性 526 人の飲酒量を、エタノール 1 日 20g 未満の適正飲酒、やや多い群、60g 以上の多量飲酒者に分けると、表 1 のごとくであり、多くは適正飲酒と考えられたが、中には多量飲酒者もみられた。

各年代で、観察開始時点において肥満、血圧、脂質、血糖が全て正常な者 2,682 人を対象とし、5 年後のそれぞれの健診データで異常が見られる者を、観察開始時点の肝機能障害の有無で比較検討すると、30 歳時、35 歳に肝機能障害を有する者は、5 年後に

に有意に高血圧を合併した(表 2)。また、35 歳時に肝機能障害を有する者は、40 歳時に有意に高血糖が多く、30 歳時に肝機能障害を有する者は有意に 40 歳時に肥満者が多かった。

ロジスティック回帰分析で単独の危険因子発症の要因を 3 世代で同時に解析すると、高血圧発症に関しては、肝機能障害の有無、飲酒量、性別(男性)が関与していた(表 3)。肝機能に関しては、ALT、 $\gamma$ GTP いずれも関与がみられた。高脂血症(高 TG)発症に関しては、肝機能障害、喫煙、性別(男性)が関与していた。一方、HDL-chol 低下に関しては、飲酒は抑制的に働いていた。高血糖発症に関しては、性別(男性)と年齢が関与していたが、肝機能障害、飲酒は関与がみられなかった。各年代ごとに 5 年間の MetS 発症をみると、ベースラインで血圧、肥満、血糖、脂質全てが正常な者からは 25 歳群では男性 12 人、女性 0 人、30 歳群では男性 20 人、女性 3 人、35 歳群では男性 6 人女性 0 人の計 41 人であった。そこで、ベースラインで MetS 診断基準に当てはまらなかった人を対象に、5 年後に MetS が発症するリスク因子を検討した。MetS の構成要因である肥満、高血圧、高血糖、脂質異常とともに、性別(男性)、肝機能障害もリスク要因となったが、飲酒、喫煙は関連がみられなかった(表 6)。

### D 考察

肝機能異常は我が国の職場健診でも多くみられ、厚生労働省の報告でも脂質異常について 15.3%(平成 20 年度)にのぼる。肝炎ウイルスマーカーが陰性で他の原因(アルコール、薬剤、自己免疫性、代謝異常など)が除外されれば一般的には非アルコール性脂

脂肪肝と診断される。近年非アルコール性脂肪肝の増加が注目されているが、その原因として栄養過多、運動不足などがあげられ、内臓肥満やインスリン抵抗性と関連するとされている。その一部は非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH)となり、肝硬変から肝細胞癌へと進展することが報告されている。

職場健診でみられる肝機能障害は、大多数が非アルコール性脂肪肝であり、メタボリックシンドロームの一病態と考えられる。脂肪肝は一般的に良性疾患であり進行しないとされているが、職場健診でみられる非アルコール性脂肪肝例では、いわゆる死の四重奏といわれるリスク要因(高血圧、脂質異常、肥満、高血糖)を合併している例が多く、メタボリックシンドロームを念頭におく必要がある。我々はこれまで職場健診でみられる非アルコール性脂肪肝はメタボリックシンドロームの初発病変ではないかと考え研究を行ってきた。今回の大規模な経年的観察で、観察開始時に上述の4つのリスク要因を持たない者を対象に、5年後のそれぞれのリスク要因合併にベースラインでの肝機能障害が関与するか否かを検討した。ベースラインに肝機能障害がみられると5年後の高血圧、高TG血症の発症に有意に関与していた。また、飲酒量は高血圧の発症と関連していたが、HDL-chol に対しては増加させる方向に作用した。

今回の研究では、4つのリスク要因が全て陰性の2,682人からは5年後に計41人のメタボリックシンドロームの発症がみられた。数が少ないため、この群での発症に関連する因子の解析ができなかったため、メタボリックシンドロームの診断基準を満たさない者全て

の人を対象に、5年後のメタボリックシンドローム発症に関連する因子を検討すると、それぞれのリスク要因の他に肝機能障害が独立したリスク要因となった。このことから、職場健診でみられる肝機能障害(大多数は非アルコール性脂肪肝)は、メタボリックシンドロームの初期病態と考え、積極的に生活習慣に介入する必要がある。

飲酒に関しては、血圧に対しては危険因子であるが、HDL-chol を増加させ、LDL-cholは低下させる。飲酒量別に解析すると、1日の飲酒量が14-30gの群でリスク因子の合併が最も少なくなるので、少量の飲酒はむしろ健康にとって有益である。アルコールの分解に関与するALDH2遺伝子型が飲酒をした場合の健康に影響を与えることが報告されている。今回問診票でフラッシュの有無との関連を調査したが、まだ数が少ないため、十分な解析は今後の調査待ちであるが、LDL-cholの高値や肝機能障害との関連が示唆された。

## E 結論

職場健診でみられる若年者の肝機能障害は、メタボリックシンドロームの初期病態であることが強く示唆された。飲酒は高血圧の発症と関連し、高脂血症に対しては抑制因子であったが、メタボリックシンドロームの発症とは関連がみられなかった。

## G 研究発表、論文

Low alcohol consumption and liver dysfunction on metabolic syndrome progression in young Japanese workers. Mikurube H, Furuya H, Billah SMB, K Bounelome, Kinoue T, Watanabe Y,

Watanabe T. The second USA-Japan Joint Workshop on Alcohol-Related Problems, September 17, 2008 (Yokohama)

Metabolic syndrome progression in young

japanese workers in a selected company. Billah SMB, Mikurube H, Furuya H, Kinoue T, Watanabe T. The 41<sup>st</sup> Asia Pacific Academic Consortium for Public Health, December 4, 2009 (Taipei)

| アルコール<br>摂取量 | 0<br>(0~20g)       | 1<br>(20~40g)    | 2<br>(40~60g)   | 3<br>(>60g)     | 合計      |
|--------------|--------------------|------------------|-----------------|-----------------|---------|
| 男性           | 3,719 人<br>(73.6%) | 853 人<br>(16.9%) | 270 人<br>(5.3%) | 212 人<br>(4.2%) | 5,054 人 |
| 女性           | 487 人<br>(92.6%)   | 25 人<br>(4.8%)   | 10 人<br>(1.9%)  | 4 人<br>(7.7%)   | 526 人   |

表 1 飲酒習慣

| 高血圧  |    | 肝障害 |     | 合計   | p値    |
|------|----|-----|-----|------|-------|
|      |    | なし  | あり  |      |       |
| 25歳群 | なし | 570 | 56  | 626  | 0.385 |
|      | あり | 101 | 13  | 114  |       |
| 30歳群 | なし | 892 | 112 | 1004 | 0.021 |
|      | あり | 138 | 30  | 168  |       |
| 35歳群 | なし | 556 | 96  | 652  | 0.020 |
|      | あり | 90  | 28  | 118  |       |

表 2 肝機能障害の有無と5年後の高血圧発症

| 変数     | オッズ比(95%CI)      | p 値    |
|--------|------------------|--------|
| 世代(30) | 0.90 (0.69-1.18) | 0.449  |
| 世代(35) | 0.93 (0.70-1.25) | 0.669  |
| 性別(男性) | 4.63 (2.75-7.80) | <0.001 |
| 喫煙     | 1.02 (0.82-1.28) | 0.861  |
| 飲酒量    | 1.01 (1.00-1.92) | 0.013  |
| 肝機能障害  | 1.44 (1.08-2.10) | 0.003  |

表 3 高血圧症発症に関与する因子

| 変数     | オッズ比 (95%CI)     | p 値    |
|--------|------------------|--------|
| 世代(30) | 1.14 (0.80-1.62) | 0.447  |
| 世代(35) | 0.99 (0.68-1.46) | 0.976  |
| 性別(男性) | 4.45 (2.05-9.64) | <0.001 |
| 喫煙     | 1.41 (1.05-1.88) | 0.022  |
| 飲酒量    | 1.00 (0.99-1.01) | 0.457  |
| 肝機能障害  | 1.79 (1.25-2.56) | 0.001  |

表 4 高脂血症(TG)発症に関与する因子

| 変数     | オッズ比 (95%CI)      | p 値    |
|--------|-------------------|--------|
| 世代(30) | 1.74 (0.80-3.79)  | 0.160  |
| 世代(35) | 1.19 (0.49-2.90)  | 0.705  |
| 性別(男性) | 4.74 (2.05-9.64)  | <0.001 |
| 喫煙     | 1.41 (1.12-20.08) | 0.035  |
| 飲酒量    | 0.97 (0.94-0.99)  | 0.016  |
| 肝機能障害  | 0.85 (0.33-2.18)  | 0.849  |

表 5 HDL 低値に関与する因子

| 変数     | オッズ比 (95%CI)       | p 値    |
|--------|--------------------|--------|
| 性別(男性) | 4.54 (1.42-14.53)  | 0.011  |
| 飲酒量    | 0.99 (0.99-1.00)   | 0.464  |
| 喫煙     | 1.05 (0.80-1.39)   | 0.717  |
| 肥満     | 11.52 (8.60-15.44) | <0.001 |
| 高血圧    | 1.84 (1.37-2.46)   | <0.001 |
| 高血糖    | 1.73(1.07-2.80)    | 0.024  |
| 脂質異常   | 2.29 (1.70-3.10)   | <0.001 |
| 肝機能障害  | 1.40 (1.04-1.88)   | 0.027  |

表 6 メタボリックシンドローム発症に関与する因子