

わが国の情報と差し替えていく必要がある。

また、国民医療費には含まれない被処方箋薬の市場規模についてのデータは見つけられなかった。近年、非処方薬を増やすことにより国民医療費を抑制しようという動きがあるため、だんだん無視できない医療費になっていると考えられる。これがわかれば、総医療費に占めるアルコールの寄与割合を掛け合わせることで非処方薬の中に占めるアルコールの寄与額が推定できる。

介護保険制度における介護給付費の一部はアルコール依存症患者などに使われているはずである。高齢者の場合、いつもの疾患や状態が重なるため、アルコールの寄与割合を推計するのは難しい。要介護状態になった理由の統計でもアルコール依存症はでてこないため、どの程度の問題の大きさかを示す推計が必要であろう。

「社会福祉施設調査報告」には、老人ホーム、特別養護老人ホームの入居者数が報告されている。特別養護老人ホーム入所者の入所理由が記載されており、「精神障害」の数が報告されている。特別養護老人ホームは平成12年以降は「介護サービス施設・事業所調査」において介護老人福祉施設として把握されている。現在、特別養護老人ホームの入所者には、精神上の障害がある者が対象となり、養護老人ホームや軽費老人ホームには基本的には入所していない（対象とならない）ことになっている。ケアハウス、老人短期入所施設、有料老人ホームの入所者、老人デイサービスセンターへの通所者には精神障害者が含まれている可能性はある。その割合についての統計は存在しない。

精神障害者は、精神障害者社会復帰施設にいる場合もあり、ある一定の割合はアルコール依存症のものが含まれている。

精神障害者の数や割合が報告されている

統計であれば、患者調査における精神疾患のものの総数に占めるアルコール依存症の数の割合を掛け合わせるとアルコール依存症の寄与している量が推定できる。

## ②支援費用（直接費用）

既報では、支援費とは、アルコール関連の研究費として、厚生労働省の研究費に全医療費に占めるアルコールの寄与割合を掛け合わせたものを計上している。アルコールに関連した保険の運営コストとして、保険の運営費（医療保険、年金）に総医療費に占めるアルコールの寄与割合をかけたものも含めている。

同様の推計は可能であるが、研究費は実際アルコールに関係したテーマの研究費を足し合わせるほうがより実際に近いと思われる。また、文部科学省（学術振興会）や民間の研究費も含めればもっと多くなる。ただ、アルコールの問題があるから研究せざるを得ないのではなく、研究の成果のためにアルコールの問題が抑えられるのであれば、社会的コストとは言えないのではないかとも思われる。

## ③死亡費用（間接費用）

アルコールに起因した早世により将来獲得した賃金を算出している。死亡数と性別年齢別の将来稼働額現価にアルコールの寄与率を掛け合わせたものを疾病分類ごとに総和したものである。将来稼働額現価には、家事労働費用を含んでいる。経済的総生命価値は、割引率6%のものを用いている。

「賃金構造基本統計調査」に報告されている平均賃金を用いて（毎年、性、年齢階級別（64歳以下））、早世した者が65歳まで働けたら得ていた賃金の総額を出すことができ。問題飲酒をして、疾病をもつ者も、もともと他の人々と同じように労働に従事し、同等の賃金を得ていると仮定するので、

過大評価になるかもしれない。

#### ④有病費用（間接経費）

アルコールに起因した生産性低下を見積もっている。Harwoodら（1984）の報告に従い、生産性低下率を21%として、男女別労働力人口×問題飲酒者割合×男女別平均年間賃金×生産性低下率21%として計算している。

平均賃金については、「賃金構造基本統計調査」がある。毎年、性、年齢階級別（64歳以下）の平均賃金が報告されている。日本においては、生産性の低下割合を示す報告がない。また、米国のデータも1984年の報告である。実は、1987年推計において最も大きな部分がここなので、この見積もり次第で社会的損失が大きく変化してしまう。

たとえば、ある論文によると飲酒は生産性を逆に増すという報告もある。

したがって、いくつかの仮定を置いたり、いくつかの生産性の減少割合を用いて幅のある推計をするのが妥当かもしれない。今後は全国調査などの場を用いて、生産性の減少の有無を検討する必要があるかもしれない。たとえば、飲酒行動に関する全国調査において、アルコールの飲みすぎによる欠勤、遅刻、仕事上の失敗等の頻度を聞いて、生産性の減少幅を推定するなどの方法が考えられる。

#### ⑤その他の関連費用（間接費用）

アルコールによる自動車事故の物的損害相当額、犯罪処理に必要な費用のうちアルコールによるもの、社会福祉費用としてアルコール依存症者の生活保護費、アルコールに起因する障害者の年金費用などを含めている。

交通事故による物的損害相当額については、日本損保協会による「自動車保険データに見る交通事故の実態」がある。毎年の人的損失額と物的損失額が報告されている。

障害者年金受給者数は、2008年では、国

民年金の障害年金受給権者は、176万人（うち精神障害は、46万人）、厚生年金保険障害年金受給権者は、51万人（うち精神障害者は12万人）と報告されている。しかし、アルコール依存症患者は、生活保護は受給できるが障害者年金は受給できないといわれている（法的に受給できないような記載はなさそうであるが、実際窓口では断られるという記載がある：「精神障害のある人と家族のための生活・医療・福祉制度のすべてQ&A（2010年）」）。アルコール依存症は精神障害だが、障害年金を実際は受給できないようだ。

「生活保護の動向」（2008年度版）をみると、被保護人員は、2006年で151万人にのぼり、被保護世帯数の構成をみると11.7%が障害者世帯、25.3%が傷病者世帯となっている。この一部にアルコールによるものが入っていると考えられる。この割合に総医療費に占めるアルコールの寄与割合をかけることで推計を出すという方法が考えられる。

裁判費用については、「裁判所データブック」には、裁判所の予算が報告されている。「司法統計年報」には、裁判事件の件数や事件の種類が記載されているが、アルコールに起因した裁判の割合はわからない。「犯罪白書」には、裁判所での終局処理人員が罪名別に記載されているが、アルコールに起因するものの割合はわからない。精神障害のある犯罪者の統計は罪名別に記載されている。

そのほか、アルコールを飲みすぎ、火の不始末を起こし、火事になる場合も考えられるが、火災報告等の出火原因には、アルコールに関連するものはない。児童虐待や家庭内暴力（DV）などにもアルコール依存症や問題飲酒が強くかかわっている。さらには、自殺とアルコールの関連も注目されている。因果関係は証明されなくても強くかかわっており、また統計には原因として現れない場合の

社会的コストをどう見積もるかも今後重要になってくる。

## 課題 B

1) 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

((研究 1))

対象者は 1095 名。40 歳代、50 歳代、60 歳代、70 歳代の人数はそれぞれ 127、198、419、351 名であった。飲酒率、喫煙率ともに 50 歳代をピーク（飲酒率 86%、喫煙率 47%）にそれ以降は年齢階級が上昇するにつれて低下する傾向を認めた。一方、肥満者（BMI $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup>）の割合は 50 歳代がピーク（36%）であることは同様だが 60 歳代、70 歳代の間には明らかな差を認めなかった。

① Agatston Ca スコア $\geq$ 10 を石灰化ありとした場合には、69g/day 以上飲酒者群を除くと、全ての飲酒習慣群において年齢階級が上がるごとに冠動脈石灰化を有する者の割合が上昇していた。飲酒者では飲酒量の増加に伴いリスク（調整オッズ比）も上昇する傾向を示した。また、禁酒者のリスクは 1 日 69g 以上飲酒者群に比べ有意に低かった（ $p=0.012$ ）。

肥満の有無別による解析では、一日あたり飲酒量が 46–69 g 群までは飲酒量の増加とともにリスクも上昇した。69g 以上群のリスクは 46–69 g 群とほぼ同様であった。非肥満者も同様であった。

喫煙の有無別による解析では、喫煙男性（343 名）の検討では禁酒者は 69g/day 以上飲酒者に比べて有意なリスク低下を認めた。非喫煙男性（735 名）においても同様の傾向（飲酒によるリスク上昇）が認められた。

② Agatston Ca スコア $\geq$ 100 を石灰化ありとした場合には、Agatston Ca スコア 10 以上をカットオフとした場合と同様、全ての飲酒習慣において年齢階級の上昇に伴い冠動脈石灰

化の割合も上昇していた。多変量調整オッズ比による検討で 1 日 23g までの飲酒群はそれ以上の飲酒群に比べてリスクが低い傾向を認め（ $p=0.063$ ）、23g を超えて飲酒するにつれてリスクが上昇する傾向を認めた。

今回の検討で、大量飲酒は喫煙や肥満の有無に関わらず冠動脈石灰化と関連していることが示唆された。CT による冠動脈石灰化とアルコールとの関連についての知見は比較的少ない。海外からの報告では、大量飲酒が冠動脈石灰化との関連していることを示唆するものが多い。今回の結果は日本人一般集団を対象にした我々の先行研究とも一致する。

飲酒量と冠動脈疾患リスクには J 型の関連があるとされているが、飲酒量と冠動脈石灰化に関してこの点を詳細に検討したものはほとんどない。我々の先行研究（40–49 歳の 245 人を対象）では冠動脈石灰化と飲酒量との間に J 型の関連を認めたのに対し、今回の研究では Agatston score $>$ 100 の場合にのみ J 型の傾向を認めたが、それ以外の解析では明らかな J 型の関連を認めなかった。今回の研究よりもサンプル数の多い米国の疫学研究である Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis（サンプル数約 6,800）においても軽度飲酒による有意な冠動脈石灰化リスクの低下を認めていない。この問題は今後の検討課題と思われる。またサンプル数の都合上、女性に関する解析は行わなかった。女性における検討も今後の課題である。

((研究 2))

対象者の平均年齢は 43.9 歳（SD 8.4）、酒種嗜好別の人数は、①1,079 人、②846 人、③118 人、④250 人、⑤59 人、⑥21 人、⑦525 人であった。各酒種嗜好別の飲酒量平均は 0ml、22.7 ml、54.3 ml、70.4 ml、44.7 ml、19.3 ml、53.4 ml であり、平均  $\gamma$ -GTP 値は 28.7IU/l、

42.4IU/l、62.6 IU/l、57.0IU/l、64.5IU/l、23.5IU/l、45.2IU/lであった。ロジスティック回帰分析では、年齢、BMIを調整した時、酒種の $\gamma$ -GTP高値に対する影響は、ビール嗜好者を基準として、清酒( $p<0.001$ )、焼酎( $p<0.001$ )、ウィスキー( $p=0.032$ )を嗜好する者のリスク上昇がみられた。調整因子として飲酒量を追加すると、焼酎、ウィスキー嗜好者にみられたリスク差は消失したが、清酒(オッズ比=1.85,  $p=0.011$ )のみリスク上昇要因として残った。年齢、BMI、収縮期血圧の中央値で2分してそれぞれ同様の層別ロジスティック回帰分析を行ったが、若年者群、BMI適正群、血圧正常群において清酒の影響が強くみられた。

$\gamma$ -GTP値80IU/l以上のリスクは多変量を調整した後も清酒嗜好者にて有意に高かった。本研究ではウィスキーやワイン嗜好者の数が少なく、これらの嗜好者のリスク評価に関しては本研究からは判断が困難であると考えられた。また((研究1))と同様、女性に関する解析はサンプル数の都合上行わなかった。女性における検討が今後の課題である。

## 2) 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調査

平均飲酒量(エタノール換算g/日)で4群(飲まない、20g/日未満、20g以上40g未満、40g以上)に分けて検討すると、横断研究による解析では、飲酒量が増加すると脂肪肝の頻度は低下した。

一方、7年間の経過観察中に脂肪肝を発症するリスクを多変量解析すると、飲酒量が多いと脂肪肝発症のリスクは低下する傾向であったが、統計学的に有意ではなかった(表2)。また、脂肪肝発症に寄与する独立した危険因子としては、過体重(BMI25以上30未満)、肥満(BMI30以上)および脂質異常と

喫煙が統計学的に有意であった。

今までに、飲酒は脂肪肝に抑制的に作用する可能性を報告し、飲酒習慣と脂肪肝の発生頻度との関連の検討では、飲酒量の増加に伴い脂肪肝の発生は増えるが、飲酒頻度の増加に伴い脂肪肝は減少することも報告している。しかし、これらの結果は横断研究であったため、本年度は、縦断研究を用いて、脂肪肝の発症と飲酒との関連を追加検討した。7年間の縦断研究からは、飲酒は脂肪肝発症に抑制的に作用する傾向であったが、有意差はなく、BMIの増加と脂質異常、喫煙が脂肪肝発症に寄与する独立した危険因子であった。

飲酒者は喫煙頻度が高いことから、脂肪肝発症に喫煙による脂肪肝発症促進と飲酒の抑制作用が拮抗的に作用する可能性があり、今後、飲酒と喫煙に着目したアンケート調査と、さらなる解析が必要である。また、脂肪肝の生活・栄養指導の際には、減量や生活習慣病の改善を考慮するとともに、禁煙指導も重要であると考えられた。

## 3) 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((研究1))

対象症例は高率に基礎疾患を合併していた(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/脳血管障害=53.3%/72.8%/49.9%/31.0%/21.7%/15.6%)。全く飲酒をしないものが575例(53.2%)であるのに対し、飲酒者を飲酒量ごと4群に分けると、1日当りのエタノール摂取量20g以下/20~40g/40~80g/80g以上=159例(14.7%)/137例(12.7%)/104例(9.6%)/105例(9.7%)であった。

飲酒量と各因子との関係を検討すると、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/20~40g/40~80g/80g以上)

に伴い、肥満者(BMI $\geq$ 25)の頻度はそれぞれ 21.0%/25.2%/30.7%/36.5%/

25.7%)、DMS-BIA 法にて測定した内臓脂肪量はそれぞれ 97/103/107/118/103 (cm $^2$ )と有意に増加していた。

飲酒量と糖尿病や高血圧有病率には相関を認めなかったが、飲酒量の増加に伴い脂質代謝異常症を高率

(41.6%/49.7%/67.9%/61.5%/

61.0%)に認め、中性脂肪値も有意に増加

[116/131/132/150/123 (mg/dl)]していた。また、メタボリックシンドロームの基準(DMS-BIA 法による内臓脂肪量 $\geq$ 100cm $^2$ 、かつ糖尿病・高血圧症・脂質代謝異常症のうち2つを有する者)を満たす者の頻度も有意に増加

(24.6%/28.9%/29.5%/33.3%/33.3%)していた。

頸動脈エコー検査では、飲酒量と中膜内膜複合体厚に明らかな相関は認めなかったが、プラーク有病率は飲酒量の増加に伴って増加(36.7%/39.5%/40.2%/44.6%/52.2%)していた。

虚血性心疾患有病率

(18.4%/25.2%/28.5%/20.2%/26.7%)と脳血管障害有病率

(13.0%/14.5%/15.3%/22.1%/24.8%)はいずれも飲酒量の増加に伴い有意に増加していた。

飲酒量と相関する血液検査所見として $\gamma$ -GTP 値[44.9/63.1/54.4/64.7/108.1 (IU/l)]に加え、尿酸値[5.77/5.96/6.26/6.25/6.38 (mg/dl)]や血清フェリチン値[166/175/218/234/409 (mg/dl)]も飲酒量の増加に従い有意に増加していた。

以上より、大学病院への定期的な通院を要し、頸動脈エコー検査が施行されるような基礎疾患有病者(=動脈硬化 high risk group)においては 20~40g/日程度の少量から中等量の飲酒であってもメタボリック症候群や動脈硬化をより進展させる可能性が考えられた。

((研究 2))

2010 年 12 月の時点で 82 例[平均年齢=56.5  $\pm$  12.5 歳。男/女=75(91.2%)/7 例]の対象症例を entry している。

Entry 時の平均 BMI は 21.9 $\pm$ 2.8 で、BMI $\geq$ 25 以上を示す肥満者は 12 例(14.6%)であった。基礎疾患有病率は、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/脳血管障害 =45.1%/53.7%/50.0%/28.0%/4.9%/2.4%と高率であり、頸動脈エコー検査にて 45 例(54.9%)にプラークの存在を確認した。

現在 32 例において断酒 6 ヶ月後までのデータを取得しており、今後、更に症例を集積し、データの解析を行う予定である。

少量飲酒による心血管イベント発生抑制作用(Jカーブ効果)が欧米を中心に報告されているが、アルデヒド脱水素酵素活性低下者を多く認めるアジア人においては、欧米のデータをそのまま流用することはできない。しかもその多くが健常者を対象とした population-based study であり、既に心血管イベント等の基礎疾患有病者における飲酒の病態に及ぼす影響は不明である。そこで本研究では、動脈硬化 high risk group である基礎疾患有病者における飲酒とメタボリックシンドロームを中心とした動脈硬化性病変との関連を検討した(hospitalized-based study)。今回の我々の検討においては少なくとも既に基礎疾患を有する動脈硬化 high risk group においては、明らかな飲酒による Jカーブ効果は認めず、むしろ飲酒量と多くの動脈硬化性因子やメタボリック因子に正の相関関係を認めた。特に 20g/日以下や 20~40g/日と軽度から中程度の飲酒者においても明らかに内臓肥満の増加や中性脂肪値の増加、更には虚血性心疾患有病率の増加を認めた。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。

なお、内臓脂肪量や中性脂肪値など一部の因子に関しては 80g/日以上的大量飲酒者にて減少傾向を認めた。これは大量飲酒者群に低栄養者を含んでいるためかもしれない。飲酒の動脈硬化に及ぼす影響の多くは、その基盤に存在するメタボリック因子への影響を介するものかもしれない。本検討の結果、飲酒量の増加は、肥満・中性脂肪・尿酸値などと明らかに相関していた。更に飲酒量とフェリチン値との相関は興味深い。以前よりアルコール摂取は、鉄吸収を調節するヘプシジンの肝での発現を低下させ、腸管からの鉄吸収を増大させることが知られていた。鉄過剰に起因する酸化ストレス増大は脂肪性肝炎への進展過程で重要な役割を担う一方、インスリン抵抗性の惹起機構にも深く関与しており、アルコール性脂肪性肝障害とメタボリックシンドロームとの複雑な病態連繫を理解する上で大きな手がかりになる可能性がある。

更に、動脈硬化性病変やメタボリック症候群の断酒後の変化をみることによって、より直接的に飲酒習慣の影響を検討したいと考え、現在、上記の((研究 2))として prospective study を行っているところである。

#### 4) アルコール性膵障害の実態調査

全国の 114 施設より回答があった。平成 21 年度の 1 年間に回答のあった施設を受療した膵炎患者 1,734 人中、男性は 1,214 人 (70.0%)、女性は 520 人 (30.0%)、急性膵炎は 1,159 人 (66.8%)、慢性膵炎は 575 人 (33.2%)であった。急性膵炎の成因としては、アルコール性と胆石性がそれぞれ 30.5%、33.2%であった。男性ではアルコール性が全

体の 42.1%を占め、最も主要な成因であった。一方、女性では胆石性が 44.5%を占め、アルコール性は 9.9%であった。これらの結果は、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班が全国の内科(消化器科を含む)と外科(消化器外科を含む)、救急科を標榜する診療科 13,758 科より層化無作為抽出法により行った、2007 年 1 年間に急性膵炎で受療した急性膵炎患者についての全国調査における結果と概ね合致していた。すなわち、2007 年患者についての全国調査では、アルコール性が 31.4%、胆石性が 24.4%であり、男性ではアルコール性が 42.7%であったのに対し女性では 9.1%であった。一方、慢性膵炎の成因は、アルコール性が 59.8%と最も多く、男性では 66.5%、女性では 29.8%を占めていた。この結果も、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班の 2007 年全国調査におけるアルコール性慢性膵炎の頻度が、男性 73.1%、女性 27.4%であったものと概ね一致していた。アルコール性慢性膵炎における男女比は 10.1 対 1 と圧倒的に男性に多いが、平成 20 年度患者を対象とした前回調査の 13.3 対 1 に比べると女性の比率が増加していた。

次に、急性膵炎 571 例、慢性膵炎 397 例とそれぞれの対照群 586 例と 419 例を比較し症例対照研究を行った。急性膵炎患者においては、エタノール換算で 1 日平均 40-79g 飲酒した者のオッズ比は 1.7 (95%信頼区間: 1.2-2.5)、80g 以上飲酒した者のオッズ比は 3.4 (95%信頼区間: 2.3-5.1) と有意に急性膵炎のリスクが上昇していた。また高脂血症を有する者のオッズ比は 1.8 (95%信頼区間: 1.3-2.5) と有意に上昇していた。高血圧と急性膵炎との間に有意な結果は得られなかった。慢性膵炎患者では、1 日平均 40-79g 飲酒した者のオッズ比は 4.2 (95%信頼区間: 2.7-6.5)、80g 以上飲酒した者のオッズ比は

12.0 (95%信頼区間: 7.3-19.5) と有意に慢性膵炎のリスクが上昇していた。高血圧や高脂血症と慢性膵炎との間に有意な結果は得られなかった。急性膵炎と慢性膵炎を合わせた全膵炎のリスクは1日平均40-79g 飲酒した者のオッズ比は2.4(95%信頼区間: 1.8-3.1)、80-119g 飲酒した者のオッズ比は5.0(95%信頼区間: 3.4-7.3)、120g以上飲酒した者のオッズ比は6.9(95%信頼区間: 4.4-10.7)であった。さらに、喫煙の影響を検討するため、アルコール性膵炎患者の発症年齢について喫煙の有無別に検討した。なお膵炎の詳細な既往歴が不明な症例は、本調査時の受診時年齢を発症年齢とした。非喫煙群のアルコール性急性膵炎の発症年齢は $53.0 \pm 17.0$ 歳であるのに対し、喫煙群では $46.1 \pm 13.2$ 歳と喫煙群のほうが6.9歳若年であった( $p=0.007$ )。アルコール性慢性膵炎では非喫煙群の発症年齢は $55.5 \pm 11.0$ 歳であり、喫煙群では $50.5 \pm 14.4$ 歳と喫煙群のほうが5.0歳若年であった( $p=0.04$ )。

膵臓は肝臓と同様に、アルコールに対して感受性の高い臓器であり、急性膵炎、慢性膵炎の多くはアルコールと関連する。アルコールに関連した膵炎の治療を行うにあたっては、膵炎治療に専念するのみならず、背景に存在するアルコール依存、飲酒習慣を理解し、適切な指導を行うことが重要である。本研究は、日本消化器病学会の認定施設ならびに同関連施設の協力を得て、わが国におけるアルコール性膵炎の実態を明らかにしようとするものである。回答のあった114施設において、急性膵炎と慢性膵炎のうちアルコール性は30.5%、59.8%を占め、主要な成因であった。厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班による最新の全国調査では、2007年1年間の急性膵炎推計患者数は57,560人と、2003年の推計患者数35,300人から大幅に増

加している。また慢性膵炎の2007年における推計受療患者数は47,100人と2003年の推計受療患者数45,200人からやや増加しており、急性膵炎ならびに慢性膵炎のいずれにおいてもアルコールを成因とする患者が相当数にのぼり、臨床上重要な課題であることが確認された。

本研究は、日本消化器病学会認定ならびに同関連施設(合計約1300施設)を対象としたもので、層化無作為抽出法による全国調査に比べて、その精度は低いと考えられる。しかしながら、本研究における膵炎の成因別頻度は、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班が全国の内科(消化器科を含む)と外科(消化器外科を含む)、救急科を標榜する診療科13,758科より層化無作為抽出法により行った2007年1年間に急性膵炎で受療した急性膵炎・慢性膵炎患者についての全国調査における結果と概ね合致しており、本邦における急性膵炎・慢性膵炎患者の実態をかなり反映していると考えられた。

膵炎の発症には飲酒が必要な要因となることはよく知られている。しかし、これまで膵炎リスクの定量化は本邦ではあまり行われておらず、比較的少数での症例対照研究がみられるのみである<sup>5)</sup>。本研究では膵炎群968例とその対照群1005例を比較し、飲酒による膵炎リスクを評価した。その結果、平均飲酒量が1日40g未満では有意な上昇を認めなかったが、急性膵炎では1日平均40-79g 飲酒した者のオッズ比は1.7、80g以上飲酒した者のオッズ比は3.4と有意にリスクが上昇していた。また慢性膵炎では飲酒量の増加に伴いリスクが著明に高くなり、平均40-79g 飲酒した者のオッズ比は4.2、80g以上飲酒した者のオッズ比は12.0であった。急性膵炎では高脂血症を有する者のオッズ比は1.8と有意に高く、一方、慢性膵炎との間には有

意な結果は得られなかった。飲酒のオッズ比はこれまでの欧米における報告と比較しほぼ同等かやや高い傾向であった。欧米人にくらべ日本人の体格が小さいことによる影響や、あるいは遺伝的な背景の違いも想定される。

喫煙は飲酒と強い相関関係にあり、本研究班の調査でもアルコール性の急性及び慢性膵炎患者の約80%が喫煙者である。アルコールによる影響を除外することが困難なことから、アルコール性膵炎を対象として喫煙の有無別で発症年齢を比較した。その結果、アルコール性急性膵炎では喫煙者の平均発症年齢は、非喫煙者にくらべ6.9歳若年であった。アルコール性慢性膵炎でも喫煙群は非喫煙群にくらべ5.0歳若年であった。これはアルコール性慢性膵炎の診断年齢は喫煙者が非喫煙者より4.7歳若年であるとしたMaisonneuveらの報告と一致しており、喫煙がアルコール性膵炎の進展を加速させると考えられる。なお、膵炎患者における飲酒量と喫煙習慣の関係については、さらなる検討が必要である。

#### 5) アルコール性肝障害における生活習慣病・性差の関与

##### ①性差

年齢は男性 中央値 55 歳 (27-81) 歳に対し女性 45 歳 (28-75) 歳と女性が若く、積算飲酒量は男性 1.0t に対し女性 0.7t と女性で少なかった。合併症の頻度では、糖尿病と高血圧、肝硬変合併が男性で多く、高脂血症と精神疾患が女性で多かった。多変量解析では、BMI、糖尿病合併、精神疾患合併に性差を認めた。

##### ②肝病態重症度別

肝病態重症度別症例背景・臨床検査値を男女別に示す。男性肝硬変例は非肝硬変例に比

し高齢で積算飲酒量が多く、肥満と高脂血症が低頻度、アルブミン、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、血小板数、プロトロンビン時間(PT%)が低値、総ビリルビンが高値であった。女性肝硬変例は非肝硬変例に比しアルブミン、血小板数、PT%が低く、総ビリルビンが高い以外に差がなかった。多変量解析では、男性で血小板数、ALT、PT%が有意な肝硬変予測因子で、これら肝機能検査値を除外し解析すると、HLなし、DMあり、高積算飲酒量が有意な肝硬変予測因子であった。女性では肝機能検査値以外に有意な因子はなかった。

本班研究における昨年度までの我々の検討として、①アルコール性肝障害における肝細胞癌合併と生活習慣病の関与、②全国アンケート調査による肝細胞癌の基礎病変としてのアルコール性、非アルコール性脂肪性肝疾患、原因不明群の位置付け に関し検討してきた。平成 22 年度は、近年の NAFLD の急増をうけた ALD 病態の NAFLD による修飾の実態を明らかにすることを目的とした。NAFLD と ALD の病像は類似しており、両者とも特異的な診断マーカーがなく、ALD における NAFLD の影響の評価は困難である。そこで、NAFLD の基盤となる生活習慣病の関与を ALD において検討することで NAFLD の影響を推測し、さらに ALD、NAFLD 両者の病態と密接に関与する性差との関連を明らかにすることを試みた。

疫学的研究にて、ALD は 1 日エタノール換算飲酒量が女性は 1 日 20g、男性は 1 日 30g で起こりうるということが報告されている。今回の我々の検討対象は 1 日 70g 以上で 5 年以上という我が国の ALD の定義を満たし、急性アルコール性肝炎の加療あるいはアルコール性肝硬変の合併症に対する加療を目的とした入院患者が主体であり、比較的大量飲酒者の集団である。



性差に関して、多変量解析では BMI、糖尿病の頻度、精神疾患合併頻度に性差を認め、前 2 者は男性で、後者は女性で高かった。我が国では、肥満と糖尿病はその頻度・重症度とも男女差を認めることが明らかであり、前 2 者はこのような我が国の傾向を反映しているものと推測され、従って、精神疾患合併が最も重要な ALD 合併症の性差と考えられる。今回の我々の検討では女性での男性より少ない積算飲酒量での ALD 発症を明らかにするには至らなかった。しかし、肝硬変合併例では男女の積算飲酒量の差がより明らかになる（男性 1.1t に対し女性 0.7t で  $p=0.04$ ）。女性の ALD 自体がかなり少数であり、今後多数例での詳細な検討を要する。精神疾患に関しては、女性アルコール性肝硬変患者の半数近くで合併している。この事実を認識し治療に組み込むことが、臨床現場では必須であると考えられる。

肝病態の重症度と肥満・生活習慣病との関連では、肝逸脱酵素低値や肝予備能反映値低値が肝硬変合併の有意予測因子となったが、他の肝疾患において認める傾向と同様であった。これら検査値を除いた多変量解析では、男性で高脂血症非合併、糖尿病合併、高積算飲酒量が肝硬変合併の有意因子となった。肝硬変での肝合成能低下を、糖尿病合併は肝硬変での潜在的耐糖能低下を、それぞれ反映しているものと推測される。年齢は単変量解析では有意因子であったが、多変量解析では高積算飲酒量と相関し有意因子とならなかったと考える。従って、高積算飲酒量が男性アルコール性肝硬変の最も主要な危険因子と考える。今まで報告されてきた酒種や飲酒パターンと肝病態の進行に関しては今回は未検討であり、今後の課題としたい。

肥満による ALD リスクの増大、ALD 重症度への関与、すなわち、肥満合併者では合併

者に比し少ない飲酒量で ALD あるいはアルコール性肝硬変を発症するとの報告が複数ある。しかし、今回我々の肝硬変患者を飲酒量別に肥満の頻度を比較すると、飲酒量と肥満の頻度に関連を認めなかった。従って、今回の検討では肥満は ALD の重症度に影響を与えていなかった。一方、痩せ

(BMI<18.5kg/mm<sup>2</sup>) に関して、ALD では男女とも一般住民の約 3 倍と高頻度であったが、肝硬変合併の有無で差はなかった（未発表内容）。栄養不良と ALD 発症の関与は広く知られており、この結果はそれを反映するものと考えられる。具体的にどのような栄養素や食習慣が ALD 発症や肝病態進展に関与するかは、今後患者へのアンケート調査や個別指導などにより、更に詳細に検討していきたい。

#### 6) メタボリックシンドロームに及ぼすアルコールの影響

((研究 1))OLETF ラットでは、アルコールの投与により肝小葉の 80%以上に脂肪沈着はみられ、一部の肝細胞には、風船様変化も認められた。一方、LETO ラットでは、アルコールの投与による変化は認められなかった。((研究 2))BMI が 25Kg/m<sup>2</sup> 以上で、観察期間中著明な体重の変動がみられなかつた NASH 症例 10 例すべての症例で、機会飲酒程度でも禁酒することにより比較的速やかに血清 AST、ALT および  $\gamma$ GTP 値が正常化した。

考察として、肥満に伴う脂肪肝では、CYP2E1 が誘導されており、この CYP2E1 でアルコールが代謝されることによりフリーラジカルが産生され、NASH を発生させる可能性が示唆された。

#### 7) アルコール性肝炎、肝硬変の実態と免疫学的アプローチや漢方薬による治療効果に関する研究

## ((研究 1))重症型アルコール性肝炎の実態調査

### ①アンケート回答率と症例数

郵送対象施設数 1309 施設に対して、回答のあった施設は 215 施設で、回答率は約 16.4%であった。平成 20 年度に SAH を経験した施設は 22 施設で、36 症例の臨床データが寄せられた。平成 16 年 4 月～平成 20 年 3 月の SAH 症例 62 例と合わせ、SAH を経験した施設は 44 施設で、合計 98 症例の臨床データが集積された。生存例が 60 例、死亡例が 38 例で、生存率は 61.2%であった。

### ②年齢、男女比、飲酒様式と理学所見

SAH 患者の生存例、死亡例、それぞれの患者背景では、死亡例の平均年齢が 50.8 歳と生存例の 47.7 歳に対して高い傾向にあった。性差については、男性 70 例、女性 28 例で、女性の比率が 28.6%であった。平成 20 年度単独で見ると、36 例中女性が 13 例で、女性の比率が 36.1%と増加傾向にあった。男性 70 例中 28 例 (40%) が死亡、女性 28 例中 10 例 (35.7%) が死亡と性差による有意差は認めなかった。男性では死亡例の平均年齢が 54.1 歳と生存例の 49.7 歳に対して有意に高かったが、女性では死亡例 41.6 歳、生存例 43.1 歳と有意差はなかったが、生存例のほうが高かった。男性が女性より高齢であった。

### ③血液検査所見

SAH 診断時の血液検査所見では、血清総ビリルビン値(TB)とクレアチニン値(Cr)は死亡例で高かった。白血球数(WBC)や PT 値には差がなかった。診断後 5 日目の値を比較すると、生存例では PT 値が改善しており、死亡例では依然として有意に PT が延長していた。

### ④合併症と治療法

合併症の有無から比較すると、SAH 患者の死亡例では、生存例より消化管出血、腎不

全の合併が有意に多かった。治療に関しては、生存例と死亡例で PE、血液(濾過)透析、副腎皮質ステロイド投与などの施行率に差はなく、GCAP は生存例で施行率が高かった。WBC  $10,000/\text{mm}^3$  以上の症例数の割合は死亡例で高い傾向にあり ( $P<0.1$ )、TB  $10 \text{ mg/dl}$  以上の症例数の割合は有意に高かった。

生存例 60 例中 17 例、死亡例 38 例中 10 例に 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が、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 10 例中 7 例と死亡例で多かった(表 4)。入院時の血液検査で白血球数  $10,000/\text{mm}^3$  以上の 19 症例において、GCAP が施行された 7 例中 6 例で救命されているのに対し、GCAP の未施行の 12 例中 8 例で死亡していた ( $P<0.1$ )。

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、死亡例では、生存例より消化管出血、腎不全の合併が有意に多かった。GCAP 施行の 12 例中 11 例で救命されていた ( $P<0.05$ )。GCAP 施行した生存例の WBC は高い傾向にあり、GCAP なしに救命された群では低い傾向にあった。

## ((研究 2))大建中湯のアルコール性肝硬変合併高アンモニア血症への効果についての検討

アルコール性肝硬変(アルコール性+ウイルス性を含む)を合併した高アンモニア血症患者で、分岐鎖アミノ酸製剤の点滴投与で肝性脳症の症状が改善後、従来の内服薬に大建中湯(15g、分3)を加えた大建中湯群と対照群で、その後の血中アンモニア値の推移に差はなかったが、再発率では増量群で 1 例肝性脳症の再発を認めたのに対し、大建中湯群で再発がなく、さらに一部の薬剤(非吸収性の抗生剤)の中止が可能であった症例もあった。

SAHは、劇症肝炎と同様に予後不良な疾患である。この疾患の予後を改善するには、早期発見と早期の治療開始が不可欠である。平成20年度に入院したSAH患者36症例の臨床データを検討し23例生存と生存率63.8%で、平成16-19年度の検討と同等で以前の救命率より有意に高く、近年の集学的治療の施行率の上昇が、生存率の改善に関与していることが検証しえたと考えられる。平成16-19年度のデータと合わせて臨床データを比較検討したところ、SAH患者の生存例、死亡例、それぞれの年齢では、死亡例の平均年齢は50.8歳と生存例の47.4歳に対して若干高い傾向にあったが( $P<0.1$ )、男性に限ると死亡例の平均年齢は54.1歳と生存例の49.7歳に対して有意に高かった( $P<0.05$ )。女性例では生存例43.1歳、死亡例41.6歳と生存例と死亡例で差はないが、生存例、死亡例ともに男性より若かった。症例数の性差については、男性70例、女性28例で、女性の比率が28.6%あり、平成20年度単独では男性23例、女性13例で、女性の比率が36.1%あり、アルコール性肝硬変の女性の比率がおよそ10%程度であることと比較しても、SAHは女性に発症しやすく、その症例数も増加していることが示唆される。女性飲酒率の増加が寄与していると考えられる。

飲酒量が同等の場合には女性においてアルコール性肝障害が進展しやすいことが報告されている。アルコール性肝障害における性差の機序として、最近では、エストロゲンをはじめとする女性ホルモンの関与が注目されている。慢性エタノール投与による門脈血中エンドトキシン(LPS)濃度上昇に加え、Kupffer細胞におけるLPSの受容体であるCD14とLPS binding protein (LBP)の発現が、雌性ラットにおいて増強されており、卵巣摘出ラットでは慢性エタノール投与による肝

障害抑制がCD14 mRNAの発現低下と同時に認められ、エストロゲンにより再び増強することが報告されている。臨床的にも高エストロゲン状態にある妊娠中にエンドトキシンの感受性が高いことが知られており、HELLP症候群の発症機序と考えられている。

しかし、予後への性差の影響は今回の検討では認めなかった。その理由の一つとして、女性例でステロイド投与とPEの施行率が男性より高い傾向にあった。集学的治療の施行率が高いことで、男性と同等の生存率を保っている可能性もある。また、女性の方が若年であることも影響しているかもしれない。この点については症例数を増やし年齢をマッチさせるなど、今後の検討を要すると思われる。

GCAP以外の集学的治療の施行率に差がないことを考えあわせると、死亡例では集学的治療の効果が少なく、早期に死亡する例が多いことが推察される。集学的治療の施行の有無にかかわらず5日目でPTが正常値方向に回復する例では予後がよく、早期からの積極的な治療介入が重要と考えられる。また、合併症の有無から比較すると、SAH患者の死亡例では、生存例より消化管出血、腎不全の合併が有意に多かった。治療に関しては、生存例と死亡例でPE、血液(濾過)透析、副腎皮質ステロイド投与などの施行率に差はなかった。集学的治療の向上のみで、SAHをすべて救命することは難しいと考えられる。実際、生存例60例中17例、死亡例38例中10例に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。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10例中7例と多かった。このことから、PE単独では消化管出血を伴う死亡例の救命率を上げることは難しいことも示唆される。

また、PE 施行例でかつ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、GCAP が施行された 7 例中 6 例で救命されているのに対し、GCAP の未施行の 12 例中 8 例で死亡していた。このように PE 単独では白血球高値の死亡例の救命率を上げることは難しいことが示唆されるが、GCAP との組み合わせで救命率を上げられる可能性がある。アルコール性肝障害、特に肝炎の進展には、WBC の関与、特に WBC の肝類洞、終末肝静脈枝への膠着が関与していることが報告されている。PT が比較的保たれている例では、WBC の肝への膠着を抑制するため、GCAP が推奨される。今回の検討では、白血球高値例のうち GCAP 施行の 11 例中 10 例で救命されていた。白血球数高値例には、PE 施行より前に GCAP を検討すべきと思われる。実際、GCAP 施行例では GCAP 未施行例より末梢血白血球数が高値であるが、生存率は高い。

ウイルス性肝硬変が肝臓内で進展し、肝臓線維化の結果として腸に障害ができるのに対し、アルコール性肝硬変では、むしろ腸管病変が肝硬変に先行する。そのため、アルコール性肝硬変では、腸管の障害を伴っていることが多い。大建中湯は、イレウス症状の改善など消化管運動改善に用いられる印象が強いが、腸管粘膜血流改善や門脈血流増加作用などの血流改善作用も報告されている。カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) と受容体活性調節蛋白 1 (RAMP 1) を介した結腸血流増加作用や、ヒトにおいても血圧や心拍数を変化させず門脈血流を増加させることが報告されている。腸管粘膜炎症性サイトカイン発現抑制作用や、Bacterial translocation を予防すること、さらには肝切除者の血中アンモニア濃度を低下させることが報告されている。今回大建中湯は、アル

コール性肝硬変を合併した高アンモニア血症患者のアンモニア代謝に有効であり、少なくとも下剤の増量と同程度の効果があった。門脈血流増加作用などと合わせ、アルコール性肝硬変合併高アンモニア血症ならびに肝性脳症再発予防の有用な治療法となる可能性が示唆された。

#### E. 健康危険情報

報告すべきものはない

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 橋本恵理, 齋藤利和. アルコール・薬物関連障害と精神疾患の併存. 医学のあゆみ 2010; 233; 1154-1168
2. 齋藤利和. 双極性障害の併存症とそれに応じた治療 アルコール症の併存 感情障害と薬物依存. Bipolar Disorder 2010; 8: 169-183
3. 橋本恵理, 齋藤利和. アルコール依存症と気分障害. 精神神経学雑誌 2010; 112: 780-786
4. Hamabe A, Uto H, Imamura Y, Kusano K, Mawatari S, Kumagai K, Kure T, Tamai T, Moriuchi A, Sakiyama T, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Impact of cigarette smoking on onset of nonalcoholic fatty liver disease over a 10-year period. J Gastroenterology 2011 [in press]
5. Hiramane Y, Imamura Y, Uto H, Koriyama C, Horiuchi M, Oketani M, Hosoyamada K, Kusano K, Ido A, Tsubouchi H. Alcohol drinking patterns and the risk of fatty liver in Japanese men. J Gastroenterol. 2011 [in press]
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-nitrobenzenesulfonyl chloride isotope labeling method. *Hepatology* 40: 438-445, 2010
7. Fujita N, Takei Y. Iron overload in nonalcoholic steatohepatitis. *Adv in Clin Chem* (in press).
8. Fujita N, Takei Y. Alcohol consumption and metabolic syndrome. *Hepatology* 2011; 41: 287-85.
9. 藤田尚己、竹井謙之. 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)発症院展における鉄過剰の関与とその原因検索の試み. *アルコールと医学生物学* (in press).
10. Fujita N, Nakanishi M, Mukai J, Naito Y, Ichida T, Kaito M, Yoshikawa T, Takei Y. Identification of treatment efficacy related host factors in chronic hepatitis C by ProteinChip serum analysis. *Mol Med* 2011; 17: 70-8.
11. Iwasa M, Hara N, Iwata K, Ishidome M, Sugimoto R, Tanaka H, Fujita N, Kobayashi Y, Takei Y. Restriction of calorie and iron intake results in reduction of visceral fat and serum alanine aminotransferase and ferritin levels. *Hepatology* 2010; 40: 1188-94.
12. 藤田尚己、竹井謙之. アルコールとメタボリック症候群. *日本アルコール・薬物医学会雑誌* 2010; 45: 157-66.
13. 藤田尚己、竹井謙之. アルコールによる臓器障害. *医学のあゆみ* 2010; 233: 1159-63.
14. 藤田尚己、竹井謙之. NASH に対する除鉄と瀉血療法. *臨床栄養* 2010; 116: 717-23.
15. 藤田尚己、竹井謙之. アルコール性肝障害. *診断と治療* 2010; 98: 781-5.
16. 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.
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. *Hepatology* 2009; 39: 619-24.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 下瀬川徹. 慢性膵炎の断酒・生活指導指針. *膵臓* 2010;25:617-681
23. 下瀬川徹. アルコールと膵障害. *日本内科学会雑誌* 2010;99:102-119
24. Tokushige K, Hashimoto E, Tanai M, et al. Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease and chronic liver disease of unknown etiology: Report of the Nationwide Survey. *Journal of Gastroenterology*. 2011;in press.
25. 福山智基、白枝久和、齋藤隆、尾崎一晶、矢野博一、土島睦、有沢富康、堤 幹宏 : 非アルコール性脂肪肝炎に及ぼす飲酒量の影響. *アルコールと医学生物学* ,30:31-36,2011.
26. 土島睦、齋藤隆、林蘭仁、野村友映、大

塚俊美、白枝久和、有沢富康、堤 幹  
宏:OLETF ラット脂肪肝モデルに及ぼすアル  
コールの影響. アルコールと医学生物  
学,30:27-30,2011.

27. 堀江義則、山岸由幸、梅田瑠美子、菊池  
真大、吉田英雄、海老沼浩利、斎藤英胤、加  
藤眞三、石井裕正、日比紀文 血漿交換は重  
症型アルコール性肝炎の治療に有効か? ア  
ルコールと医学生物学 (東洋書店、東京)  
29; 33-40, 2010.

28. 堀江義則 性差からみたアルコール性  
肝疾患 肝胆膵 60(5):765-774, 2010.

## 2. 学会発表

1. Saito T, Hashimoto E, Ukai W, Yoshinaga T,  
Ishii T, Tateno M, Ono T, Shirasaka T, Watanabe

2. K, Watanabe I: Stem cell regulation as a new  
treatment strategy for alcoholism and other  
psychiatric disorders. In Symposium: Alcohol  
and neuro- psychiatric disorders

3. International Society for Biomedical Research  
on Alcoholism, September 13-16, Paris, France,  
2010

4. 杠岳文: ブリーフ・インターベンション  
一節酒指導の進め方. アルコール・薬物依  
存関連学会合同学術総会, 北九州市 (リーガ  
ロイヤルホテル小倉), 10.9, 2010

5. 杠岳文: アルコール使用障害の治療の動  
向. 第 106 回日本精神神経学会総会, 広島市  
(広島国際会議場), 5.20, 2010

6. 中村亜紀、中村保幸、片野さゆり、田中  
太一郎、三浦克之、岡村智教、上島弘嗣、  
HIPOP-OHP 研究班: 酒種と  $\gamma$ -GTP 高値との  
関係 <第 45 回日本アルコール・薬物医学  
会 2010 年 10 月 7-9 日、小倉>

7. Tanoue S, Uto H, Kumamoto R, Arima S,  
Tamai T, Moriuchi A, Sakiyama T, Oketani M,  
Ido A, Tsubouchi H. Liver regeneration after  
partial hepatectomy was more impaired in liver

steatosis induced by dietary fructose than by  
Dietary fat. The 9th JSH Single Topic  
Conference "NASH 2010". 2010 Nov 18; Tokyo,  
Japan

8. Hiramane Y, Imamura Y, Uto H, Imamura Y,  
Uto H, Koriyama C, Horiuchi M, Oketani M,  
Hosoyamada K, Kusano K, Ido A, Tsubouchi H.  
Alcohol drinking patterns and risk of fatty liver in  
Japanese men. 61<sup>th</sup> annual meeting of the  
American Association for the Study of Liver  
Diseases (AASLD). 2010 Nov 2; Boston, USA

9. Kumamoto R, Uto H, Tanoue S, Arima S,  
Kure T, Kumagai K, Tamai T, Moriuchi A,  
Sakiyama T, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H.  
Dietary fructose rather than dietary fat affects  
liver tumor incidence by diethylnitrosamina  
administration in rats. 61<sup>th</sup> annual meeting of the  
American Association for the Study of Liver  
Diseases (AASLD). 2010 Nov 1; Boston, USA

10. Hamabe A, Uto, Imamura Y, Mawatari S,  
Oda K, Saisyoji A, Hashiguchi M, Kure T,  
Kumagai K, Tamai T, Moriuchi A, Oketani M,  
Ido A, Tsubouchi H. Impact of cigarette smoking  
on the onset of nonalcoholic fatty liver disease:  
A 10-year longitudinal study. 61<sup>th</sup> annual  
meeting of the American Association for the  
Study of Liver Diseases (AASLD). 2010 Oct 30;  
Boston, USA

11. 宇都浩文、今村也寸志、坪内博仁: 喫煙  
は非アルコール性脂肪性肝疾患の発症に関  
与する. 第 14 回日本肝臓学会大会. 2010 年  
10 月 14 日; 横浜

12. 隈元 亮、宇都浩文、田ノ上史郎、熊谷  
公太郎、岩下祐司、佐々木文郷、玉井 努、  
森内昭博、嵯山敏男、桶谷 真、井戸章雄、  
坪内博仁. 第 14 回日本肝臓学会大会. 2010  
年 10 月 13 日; 横浜

13. 玉井 努、宇都浩文、最勝時晶子、橋口

正史、熊谷公太郎、呉 建、馬渡誠一、森内昭博、桶谷 眞、井戸章雄、坪内博仁. 非 B 非 C 型肝細胞癌の臨床的特徴について. 第 14 回日本肝臓学会大会. 2010 年 10 月 13 日 ; 横浜

14. 馬渡誠一、宇都浩文、稲田由紀子、岩満章浩、重信秀峰、最勝寺晶子、橋口正史、呉建、熊谷公太郎、玉井 努、森内昭博、桶谷眞、井戸章雄、坪内博仁. 組織学的に診断した非アルコール性脂肪性肝疾患の背景因子の検討. 第 95 回日本消化器病学会九州支部例会. 2010 年 6 月 19 日 ; 小倉

15. 高見陽一郎、宇都浩文、玉井 努、最勝寺晶子、橋口正史、熊谷公太郎、呉 建、馬渡誠一、森内昭博、桶谷 眞、井戸章雄、佐藤悠子、中島知明、岡上 武、坪内博仁. 血清 MnSOD は非アルコール性脂肪肝炎と HCV 関連慢性肝疾患のバイオマーカーである. 第 46 回日本肝臓学会総会. 2010 年 5 月 28 日 ; 山形

16. 玉井 努、宇都浩文、最勝寺晶子、橋口正史、熊谷公太郎、呉 建、馬渡誠一、森内昭博、桶谷 眞、井戸章雄、坪内博仁. 非 B 非 C 型肝細胞癌の臨床的特徴と予後. 第 46 回日本肝臓学会総会. 2010 年 5 月 28 日 ; 山形

17. 宇都浩文、濱邊絢香、今村也寸志. 健診受診者における非アルコール性脂肪性肝疾患の危険因子. 第 96 回日本消化器病学会総会. 2010 年 4 月 22 日 ; 新潟

18. 藤田尚己、宮地洋英、杉本龍亮、原なぎさ、岩田加壽子、岩佐元雄、小林由直、友杉直久、垣内雅彦、竹井謙之. NASH 発症進展における鉄過剰の関与とその原因探索の試み. 第 30 回アルコール医学生物学研究会学術集会 2010.

19. Fujita N, Sugimoto R, Sugimoto K, Iwasa M, Takei Y. Iron overload is associated with hepatic oxidative DNA damage in nonalcoholic

steatohepatitis. The 9th JSH Single Topic Conference (Tokyo) 2010.

20. 藤田尚己、長徹二、坂保寛、原田雅典、竹井謙之. 飲酒の生活習慣関連疾患に及ぼす影響の検討. 第 45 回日本アルコール・薬物医学会学術集会 2010.

21. 藤田尚己、杉本龍亮、原なぎさ、岩田加壽子、岩佐元雄、竹井謙之. 飲酒習慣のメタボリック症候群に与える影響-多周波インピーダンス法を用いた検討-. 第 45 回日本アルコール・薬物医学会学術集会 2010.

22. Fujita N, Itoh M, Takei Y. Influence of alcohol consumption on atherosclerosis in the hospitalized-based population. 2010 ISBRA World Congress (Paris) 2010.

23. 藤田尚己、杉本龍亮、竹井謙之. NASH 発症進展における鉄過剰の関与とその原因探索の試み. 第 46 回日本肝臓学会総会 2010.

24. Fujita N, Takei Y. Influence of alcohol consumption on atherosclerosis in the hospitalized-based population. 1st APSAAR Congress (Korea) 2009.

25. 藤田尚己、竹井謙之. 飲酒習慣の動脈硬化性因子に及ぼす影響の検討. 第 44 回日本アルコール・薬物医学会学術集会 2009.

26. 藤田尚己、田中秀明、竹井謙之. 肝内酸化的 DNA 障害量よりみた NASH からの肝発癌の特徴と発癌率の推計. 第 13 回日本肝臓学会大会 2009.

27. 藤田尚己、伊藤正明、竹井謙之. 頸動脈エコー検査施行者における肝障害に關与する因子の解析. 第 13 回日本肝臓学会大会 2009.

28. 藤田尚己、田中秀明、竹井謙之. 肝内酸化的 DNA 障害よりみた非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)からの肝発癌の検討. 第 95 回日本消化器病学会総会 2009.

29. 藤田尚己, 竹尾雅樹, 竹井謙之. 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)進展における鉄過剰の関与. 第 95 回日本消化器病学会総会 2009.
30. 糸 潔, 正宗 淳, 下瀬川徹. 肝炎リスクとしてのアルコールと遺伝的要因. 第 45 回日本アルコール・薬物医学会総会 2010.10 月 7-9 日 -福岡-
31. 谷合麻紀子, 堀江義則, 橋本悦子. 非 B 非 C 型肝炎の現状と問題点 全国調査から見た非 B 非 C 型肝炎の実態 肝臓 51; Suppl.2, A521, 2010
32. 谷合麻紀子, 橋本悦子, 児玉和久 他. アルコール性肝障害の性差からみた病態の特徴 —生活習慣病との関連を中心に— 日本性差医学・医療学会第 4 回学術集会 抄録集. 2011
33. 第 45 回日本アルコール・薬物医学会シンポ「これからのアルコール医療」メタボリックシンドロームに及ぼす飲酒の影響. 福山智基, 有沢富康, 堤 幹宏. (日本アルコール・薬物医学会雑誌,45:89, 2010)
- 第 46 回日本肝癌研究会 (大阪) 2010.7  
ワークショップ 2: 非 B 非 C 型肝炎の現状と問題点
34. アルコール性肝硬変からの肝発癌における生活習慣病の影響についての検討 堀江義則<sup>1,2)</sup>, 山岸由幸<sup>2)</sup>, 日比紀文<sup>2)</sup> 永寿総合病院 消化器科<sup>1)</sup>、慶應義塾大学医学部消化器内科<sup>2)</sup>
35. The 15th Congress of the International Society for Biomedical Research on Alcoholism. Paris, France 2010.9 Severe Alcoholic Hepatitis In Japan. Yoshinori Horie\*, Yoshiyuki Yamagishi, Shinzo Kato, Hiromasa Ishii and Toshifumi Hibi.
36. 第 45 回日本アルコール薬物医学会総会 2010.10 (小倉) シンポジウム 1.生活習慣病 堀江義則<sup>1,2)</sup>, 山岸由幸<sup>2)</sup>, 菊池真大<sup>1)</sup>, 加藤眞三<sup>2)</sup>, 石井裕正<sup>2)</sup>、日比紀文<sup>2)</sup> 永寿総合病院 消化器科<sup>1)</sup>、慶應義塾大学医学部消化器内科<sup>2)</sup>
37. 第 12 回日本肝臓学会大会(横浜) 2010.10 日本消化器病学会、日本肝臓学会合同パネルディスカッション 7: 消化器疾患と生活習慣病 アルコール性肝硬変の進展ならびに肝細胞癌合併における糖尿病、肥満の影響 堀江義則<sup>1,2)</sup>, 山岸由幸<sup>2)</sup>, 日比紀文<sup>2)</sup> 永寿総合病院 消化器科<sup>1)</sup>、慶應義塾大学医学部消化器内科<sup>2)</sup>
38. 第 30 回日本アルコール医学生物学会 2010.11 (久留米) 重症型アルコール性肝炎の診断基準案(高田班)の問題点と改訂案 堀江義則<sup>1,2)</sup>, 山岸由幸<sup>2)</sup>, 海老沼浩利<sup>2)</sup>, 日比紀文<sup>2)</sup> 1) 永寿総合病院、2) 慶應義塾大学医学部消化器内科
39. 第 38 回日本肝臓学会東部会 (東京) 2010.12 重症型アルコール性肝炎の性差と治療についての検討 堀江義則<sup>1,2)</sup>, 山岸由幸<sup>2)</sup>, 海老沼浩利<sup>2)</sup>, 日比紀文<sup>2)</sup> 1) 国際医療福祉大学臨床医学研究センター 山王病院 消化器内科、2) 慶應義塾大学医学部消化器内科



我が国における飲酒の実態把握およびアルコールに関連する生活習慣病と  
その対策に関する総合的研究  
（研究代表者 樋口 進）

平成 22 年度総括分担研究報告書  
若年者における飲酒および他の依存の実態とその背景に関する調査研究

研究分担者 樋口 進 国立病院機構久里浜アルコール症センター院長

研究要旨

平成 15 年度、20 年度の厚生労働科学研究では、20 歳代特に女性の現在飲酒、大量飲酒者の割合が高かったと報告されている。しかしこれらの年齢層の飲酒実態や特にその背景はよく分かっていない。本調査は、20 歳代を中心とした若年成人（特に女性）の生活状況、飲酒実態、飲酒問題、関連する他の依存、精神症状、性格傾向等の詳細を調査して、大量飲酒の背景や理由を明らかにして、現在および将来の飲酒問題の予防対策を検討することを目的としている。調査対象は 18 歳以上の男女計 6,000 名であり、20 歳代のサンプル数を多くしている。調査方法は 20 歳代から幅広く多数の回答を得るために、インターネットによる無記名自記式の調査を行う。調査期間は平成 23 年 6 月からの 1 カ月程度を予定している。調査内容は対象者の一般的背景、特性、アルコールに関する一般知識、自記式評価尺度（AUDIT、GHQ12、FTND、SSS、IAT、M.I.N.I「自殺の危険」の項目）等である。

研究分担者氏名・所属機関

樋口 進 国立病院機構久里浜アルコール症センター

研究協力者氏名・所属機関

中山 秀紀 国立病院機構久里浜アルコール症センター

三原 聡子 国立病院機構久里浜アルコール症センター

真栄里 仁 国立病院機構久里浜アルコール症センター

遠山 朋海 国立病院機構久里浜アルコール症センター

の割合は、男性 20-24 歳：90.4%→83.5%（平成 15 年→20 年の順）、25-29 歳：92.4→89.9%、女性 20-24 歳：80.0%→90.4%、25-29 歳：80.0%→72.4%、また多量飲酒者（普段 1 日に飲む飲酒量が純アルコール 60 g 以上）の割合は男性 20-24 歳：13.5%→13.9%、25-29 歳：18.2→18.2%、女性 20-24 歳：6.7%→11.7%、25-29 歳：13.8%→5.2%と報告されている。

男女ともに 20 歳代の飲酒、大量飲酒者の割合が多く認められるが、特に 20 歳代前半女性の現在飲酒者（90.4%）、大量飲酒者（11.7%）も多く認められる。

特に若年成人女性の飲酒傾向が顕著になってきているが、女性は男性よりアルコール血中濃度が高くなりやすく<sup>3)</sup>、習慣飲酒開始から依存症に発展するまでの経過も短い傾向にある<sup>4)</sup>など、アルコールに関しては男性より健康問題等を引き起こしやすい傾向にある。

A. 研究目的

平成 15 年度と 20 年度の全国の無作為抽出法による厚生労働省の調査<sup>1)2)</sup>では、現在飲酒者（調査前 1 年以内に 1 回以上の飲酒をした者）

また 20 歳代女性の飲酒問題は、胎児性アルコールスペクトラム障害<sup>5)</sup>等、次世代の問題拡大に繋がる可能性が大きい。しかしこの年齢層の飲酒実態・背景等よく分かっていない。

今回の調査は、20 歳代を中心とした若年成人（特に女性）の背景・飲酒実態・精神症状・性格傾向等の詳細を明らかにして、現在および将来の飲酒問題の予防対策を検討することを目的とした。

この年齢層の回答を幅広くかつ多数得るために、インターネットを用いた調査を行うこととした。20 歳代の飲酒状況を他の年齢層とも比較検討するために、他の年齢層の調査も行う予定である。

## B. 研究方法

### 1) 調査対象

インターネットを用いた調査に参加できる者計約 6,000 名

- a) 18~29 歳の男女各 1,500 名、計 3,000 名
- b) 30~39 歳の男女各 375 名、計 750 名
- c) 40~49 歳の男女各 375 名、計 750 名
- d) 50~59 歳の男女各 375 名、計 750 名
- e) 60 歳以上の男女各 375 名、計 750 名

### 2) 調査方法

インターネットによる無記名自記式の調査を行う。なお調査の実施および結果のコード化、データの入力には社団法人中央調査社に委託する。

### 3) 調査期間

平成 23 年 6 月頃からの 1 カ月間程度を予定している。

### 4) 調査内容

実際の調査票に関しては付録を参照いただきたい。ここでは調査の概要を述べる。

#### a) 対象者の一般的背景・特性

背景、特性、喫煙状況、飲酒状況、生活状況、

摂食状況、睡眠状況、フラッシング反応の有無、ストレスへの対処、インターネットの使用状況、精神科・心療内科通院状況等

#### b) アルコールに関する知識

##### i) アルコールに関する一般知識

##### ii) アルコールの健康被害等に関する知識

#### c) 自記式評価尺度

##### i) Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)<sup>6)</sup>

##### ii) 一般健康調査票 12 項目版 (General Health Questionnaire : GHQ12)<sup>7)</sup>

##### iii) Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (FTND)<sup>8)</sup>

##### iv) Sensation Seeking Scale (SSS) version 5<sup>9)</sup>

##### v) Internet Addiction Test (IAT)<sup>10)</sup>

##### vi) 精神疾患簡易構造化面接法

(Mini-International Neuropsychiatric

Interview) 日本語版 5.0.0 「自殺の危険」の項目<sup>11)</sup>

### 5) 倫理面への配慮

無記名のインターネットによる調査ではあるが、一応本調査については、久里浜アルコール症センター倫理審査委員会での審査を受けて実施する。

## C. 研究結果

今年度は調査票の作成や調査の実施方法について検討した。調査に使用する調査票は添付の通りである。平成 15 年度、および平成 20 年度の我々が実施した調査に合わせて、次年度の 6 月に調査を実施する。

## D. 文献

1) 厚生労働科学研究「成人の飲酒実態と関連問題の予防に関する研究（主任研究者：樋口進）」平成 16 年度総括研究報告書。

2) 厚生労働科学研究「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）」平成 20 年度  
総括研究報告書。

3) 樋口 進, 遠藤太久郎, 白坂知信, 廣 尚典,  
松下幸生, 杠 岳文: アルコール保健指導マ  
ニュアル. 樋口 進(編), 社会保険研究所, 東  
京, 2003.

4) 樋口 進, 松下幸生: 女性アルコール依存  
症の診断と治療. 白倉克之, 樋口 進, 和田  
清(編), アルコール・薬物関連障害の診断・  
治療マニュアル, pp125-132, じほう, 東京,  
2002.

5) Riley EP, Infante MA, Warren KR. Fetal  
alcohol spectrum disorders: an overview.  
Neuropsychol Rev, 2011, in press.

6) Saunders JB, Aasland OG, Babor TF et al.  
Development of the Alcohol Use Disorders  
Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative  
Project on Early Detection of Persons with  
Harmful Alcohol Consumption-II. Addiction 88:  
791-804, 1993.

7) 長谷川恵美子, 廣尚典, 島悟. 1.精神症状  
全般評価・精神健康度. 臨床精神医学増刊号,  
精神科臨床評価マニュアル, 10-17, 1999.

8) Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC et  
al. The Fagerström Test for Nicotine  
Dependence: a revision of the Fagerström  
Tolerance Questionnaire. Br J Addict. 86:  
1119-1127, 1991.

9) Zuckerman M. Behavioral Expressions and  
Biosocial Bases of Sensation Seeking. University  
of Cambridge Press, Cambridge, 1994.

10) Young KS. Caught in the Net. John Wiley &  
Sons, Inc., New York, 1998.

11) David V. Sheehan, Yves Lecrubier (大坪天平,  
宮岡等, 上島国利訳) M.I.N.I.精神疾患簡易  
構造化面接法日本語版 5.0.0 (2003), 星和書店,  
東京, 2003.

#### D. 健康危険情報

報告すべきものはない

#### E. 研究発表

##### 1) 国内

口頭発表 0 件

原著論文による発表 0 件

それ以外の発表 0 件

##### 2) 海外

口頭発表 0 件

原著論文による発表 0 件

それ以外の発表 0 件

#### F. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含 む。）

1. 特許取得： なし

2. 実用新案登録： なし

3. その他： なし

若年成人に対する飲酒実態・意識調査：付録

まず、あなたご自身のことについてお聞かせください。

問A 1 あなたのお生まれは何年何月ですか。

□□□□年□□月

問A 2 あなたの性別をお答えください。

- 男性
- 女性

問A 3 あなたの現在の身長をお答えください。

□□□cm

問A 4 あなたの現在の体重をお答えください。

□□□kg

問A 5 あなたの現在の身長で、あなたの理想と考える体重はどのくらいですか。

□□□kg

問A 6 あなたの現在住んでいる都道府県についてお答えください。

問A 7 あなたの現在住んでいる市区町村についてお答えください。

問A 8 あなたの最終学歴について、最後に通われた（現在在学している）学校、および状況（卒業・中退・または在学中）をそれぞれ1つずつ選んでください。

- |                                 |       |                             |                             |                              |
|---------------------------------|-------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 中学校    | ..... | <input type="checkbox"/> 卒業 |                             | <input type="checkbox"/> 在学中 |
| <input type="checkbox"/> 高等学校   | ..... | <input type="checkbox"/> 卒業 | <input type="checkbox"/> 中退 | <input type="checkbox"/> 在学中 |
| <input type="checkbox"/> 高等専門学校 | ..... | <input type="checkbox"/> 卒業 | <input type="checkbox"/> 中退 | <input type="checkbox"/> 在学中 |
| <input type="checkbox"/> 短期大学   | ..... | <input type="checkbox"/> 卒業 | <input type="checkbox"/> 中退 | <input type="checkbox"/> 在学中 |
| <input type="checkbox"/> 大学     | ..... | <input type="checkbox"/> 卒業 | <input type="checkbox"/> 中退 | <input type="checkbox"/> 在学中 |
| <input type="checkbox"/> 大学院    | ..... | <input type="checkbox"/> 卒業 | <input type="checkbox"/> 中退 | <input type="checkbox"/> 在学中 |
| <input type="checkbox"/> その他    | (     |                             | )                           |                              |