

厚生労働科学研究費補助金「わ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」研究協力者報告書

アルコールの有害な使用に関する実態調査に関する研究  
研究協力者 齋藤 利和 札幌医科大学神経精神医学講座 教授

研究要旨

アルコールの有害な使用(ICD-10; F 10.1)とは実際に精神的、身体的健康に害を及ぼしている飲酒を指している。本研究では近年自殺者増加の主要因となっているうつ病を取り上げ、有害な飲酒のうつ病の実態や経過に及ぼす影響について検討することを目的とした。今年度は我々にとって初めての年度であるために報告すべき結果は得られていないが、過度の飲酒がうつ病の治療反応性・予後を悪化させる傾向がみられた。

A. 研究目的

過剰な飲酒やアルコール依存が、種々の精神障害の病態や予後に重大な影響を及ぼしているという報告が見られる。中でも最近自殺の原因疾患として注目されているうつ病の病態や予後に影響しているという報告が多い。即ち、社会的機能の低下、治療反応性の低下、予後の悪化等であるが、最近では自殺率を上昇させるという報告が目撃されている。しかしながら、わが国においては報告がほとんどないのが現状である。よって本研究においては過剰な飲酒やアルコール依存の併存がうつ病の病態や経過に及ぼす影響を検討することを目的とした。

B 研究方法

精神障害の抽出は精神疾患簡易構造化面接法(M.I.N.I.)を用いた。心理的、社会的、職業的機能の全体的評価は GAF によった。飲酒の状態は AUDIT(Alcohol Use Dis Order Identification Test)によって評価した。うつ病の尺度としては Hamilton Depression Scale および Beck Self Rating Scale を用いた。

C 研究結果、

初年度であり研究結果は出ていないが予備調

査では過度の飲酒がうつ病の治療反応性・予後を悪化させる傾向がみられた。

D. 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
2. 学会発表  
Saito T, Hashimoto E, Ukai W, Yoshinaga T, Ishii T, Tateno M, Ono T, Shirasaka T, Watanabe K, Watanabe I : Stem cell regulation as a new treatment strategy for alcoholism and other psychiatric disorders. In Symposium: Alcohol and neuropsychiatric disorders  
International Society for Biomedical Research on Alcoholism, September 13-16, Paris, France, 2010

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）  
分担研究報告書

医療現場で行う効率的な飲酒量低減技法の開発

研究協力者 杠岳文 国立病院機構肥前精神医療センター 院長

研究協力者 遠藤光一 国立病院機構肥前精神医療センター

研究代表者 樋口進 国立病院機構久里浜アルコール症センター 副院長

研究要旨：WHO が主導し開発研究を行ってきた多量飲酒者の飲酒量低減のための介入手法としてブリーフ・インターベンションがある。欧米各国では、1990 年以後その有効性を示すエビデンスが多数発表され、米国予防医療専門委員会（USPSTF）の評価においてもプライマリーケアなどの臨床現場での実施が推奨されている。わが国においてもその手法を使った介入の有効性が検証されたところであり、今後わが国でブリーフ・インターベンションを使った多量飲酒者への飲酒量低減のための介入を広めていくための介入プログラム、使用マニュアルを作成した。また、教育プログラム作成と人材育成の目的で約 100 名の参加者を集めて 2011 年 2 月 24 日から 25 日までの 2 日間でブリーフ・インターベンションワークショップを開催した。

#### A. 研究目的

ブリーフ・インターベンションは、多量飲酒者に対して飲酒量低減をもたらす介入方法として、1980 年代以後その有効性を証明する研究が数多く欧米各国から報告され、2004 年には米国予防医療専門委員会（USPSTF）もプライマリーケアなどの臨床の現場での実施を推奨している。一方、わが国では、これまで多量飲酒者に対する治療的介入の有効性を検証する研究はなく、昨年われわれが行った研究がわが国で初めて、ブリーフ・インターベンションの有効性を検証した研究である。昨年度までの研究により、ブリーフ・インターベンションを用いた介入が我が国でも充分有効であることが証明された。

そのため今年度からの研究では、多量飲酒削減のために、我が国の臨床現場や職域、地域で活用されるような、より簡便で効果的な独自の介入プログラムの開発、使用マニュアルの作成を行う。とくに一般医療機関でも、コメディカルスタッフが手軽に実施可能な多量飲酒者の飲酒量低減のための介入ツールとプログラムの開発とその有効性の検証を行っていく。

併せて、多量飲酒者に対してブリーフ・インターベンションを用いて飲酒量低減の指導を行えるようなコメディカルスタッフの人材育成・教育

も行っていく。

#### B. 研究方法

##### ①ブリーフ・インターベンションを使った多量飲酒者の飲酒量低減のための介入プログラムの開発

福岡市役所において、われわれが作成したワークブック（基礎編、応用編）や飲酒日記にアルコール教育ツールとして HAPPY(Hizen Alcoholism Prevention Program by Yuzuriha)を加え、また飲酒問題の重症度によって分けられた 5-10 人程度の集団に対して介入を行った。その結果、一定の効果を得ることができたが、本年度はその方式を参考に医療現場などで集団で節酒指導を行うための節酒指導マニュアルを作成した。

##### ②ブリーフ・インターベンションを行う人材の育成・教育

多量飲酒者に対してブリーフ・インターベンションを用いた飲酒量低減法を全国に普及させるには、医療機関、職域、地域など様々な場面において多量飲酒者に対してブリーフ・インターベンションを実際に実施できることが重要である。また、アルコール医療機関に従事する専門家だけで

なく、また医師だけではなく、一般の医療機関、職域、地域で健康指導に携わる保健師、看護師、心理士、栄養士、薬剤師などの様々な職種の多数のコメディカルスタッフがこうした介入技法を身に付けることが必要となる。

このため、ブリーフ・インターベンションを行う人材を教育・育成するための教育指導用教材の作成を行った。また、ブリーフ・インターベンションの研修プログラムを作成し、その教材を用いながら人材育成のための研修会（ワークショップ）を開催した。

また、平成 22 年 2 月に開催した研修会の受講生 59 名に 1 例以上のブリーフ・インターベンションの実施とその報告書の提出を義務付け、施行する上での課題や実際の効果などを調査した。

### C. 研究結果

#### ①ブリーフ・インターベンションを使った多量飲酒者の飲酒量低減のための介入プログラムの開発

「HAPPY プログラム福岡市方式」と名付けた集団での節酒指導マニュアルを作成した。

目次は 1) 職域におけるアルコール問題対策の現状と課題 2) ブリーフ・インターベンション 3) HAPPY プログラムとは 4) HAPPY プログラム福岡市方式 5) ワークブックの意義と使い方となっており、巻末に資料として使用したワークブックや飲酒日記もつけている。

内容の上で特筆すべき点は、左ページに実際に使用するスライド資料を右ページにはそのスライドの内容についての解説文書や読み原稿を付けた「進行台本」を作成したことである。このため初心者であってもその進行台本を読むだけで実際の介入ができるように工夫されている。

これを用いることにより、今後、医療機関や職域などにおいて集団で効率的な節酒指導を行うことができるかと期待している。

#### ②ブリーフ・インターベンションを行う人材の育成・教育

i) ブリーフ・インターベンション実践報告書  
昨年度のワークショップ受講生 59 名のうち、31 施設、35 人がブリーフ・インターベンションによる多量飲酒者への介入を実施し、実践報告書を提出してきた。報告書によると、介入により多くの参加者の飲酒量を低減することができていた。

また実施した研修生の感想には、「ワークブックを使うことにより、参加者がそのテーマについて考えてから来所するため、短時間で面接が進み、目標設定もしやすかった」「短時間の研修で介入できるか不安であったが、ワークブックに従っていけば介入できた」「節酒の宣言者を筆者としてくれたことや、『毎日仲間と〇ドリンクだった言い合っている』と言ってくれたこと等はとても嬉しく、筆者自身もやりがいを持って臨むことができた」など肯定的なものが多く、当初の予想よりも実際の介入は易しかったという意見が多かった。

このため、初心者が行っても節酒の効果を生むことが決して難しい介入ではない印象を持つことができた。

#### ii) ワークショップの開催

ブリーフ・インターベンションの普及に向けた教育プログラム作成と人材の育成を目的にしたワークショップを開催した。

今年度は平成 23 年 2 月 24 日～25 日の 2 日間、人材育成のためのワークショップを肥前精神医療センターにおいて行った。医療機関、職域、地域などから約 100 名の参加者を集めて行われた。

また、実施したプログラム内容は以下の通りである。

1 日目（2 月 24 日）

（司会：遠藤）

- ① 受付：12 時 30 分～13 時 15 分
- ② 主催者挨拶（樋口）：13 時 15 分～13 時 20 分
- ③ オリエンテーション（事務局）：13 時 20 分～13 時 25 分
- ④ わが国のアルコール問題の現状（樋口）：13

時 25分～14時 25分

- ⑤ アルコール問題の早期介入とブリーフ・インターベンション (BI) (杠) : 14時 25分～14時 55分
- ⑥ BI用飲酒調査票、ワークブック、飲酒日記とその使用法 (杠) : 14時 55分～15時 25分
- 休憩 15時 25分～15時 35分
- ⑦ 実践報告① (研究協力者) : 15時 35分～16時 20分
- ⑧ ブリーフ・インターベンションのコツ (杠) : 16時 20分～16時 45分
- ⑨ 動機付け面接について (岡崎) : 16時 45分～17時 30分
- ⑩ ロールプレイの説明 (岡崎) : 17時 30分～17時 40分
- ⑪ ロールプレイ : 17時 40分～18時 35分
- ⑫ ロールプレイの発表及び講評 (岡崎) : 18時 35分～18時 50分
- ⑬ 1日目のまとめと2日目の説明 (杠) : 18時 50分～19時 00分

2日目 (2月 25日)

(司会 : 遠藤)

- ① アルコール問題の評価 (遠藤) : 9時 00分～9時 30分
- ② BI研究の概要及び研究成果について (杠) : 9時 30分～9時 50分
- ③ グループワークオリエンテーション (杠) : 9時 50分～9時 55分
- ④ グループワーク① (アルコール関連問題の現状とその対策) 9時 55分～11時 00分
- ⑤ グループ毎の発表 : 11時 00分～11時 20分
- ⑥ 職場におけるアルコール問題への集団介入 (福岡市方式) (松澤/杠) : 11時 20分～11時 50分
- ⑦ 実践報告② (研究協力者) : 11時 50分～12時 30分
- 昼食 12時 30分～13時 10分
- ⑧ グループワーク② (BIを行い、普及させるための課題・問題点とその対策) : 13時 10分～14時 10分

- ⑨ グループ毎の発表 : 14時 10分～14時 30分
- ⑩ 総合討論 (樋口) : 14時 30分～14時 55分
- ⑪ 閉会の挨拶 (杠) 14時 55分～15時 00分

なお、当日使用したテキストを本報告書巻末に添付した。

#### D. 考察および今後の課題

前年までの研究において、ブリーフ・インターベンションの介入対象者のエントリーが職域では比較的スムーズであったが、医療機関では少なかつた。この背景にはいくつかの要因が挙げられる。医療機関受診者にはアルコール問題がすでに重篤なものが多いこと、医療機関では未だこうしたアルコール問題の早期介入や予防的介入に関心が乏しいこと、患者側も多量飲酒が及ぼす健康への影響についての知識と予防への関心が未だ乏しいこと、診療の待ち時間を利用するという時間的制約と介入者の人員の確保が難しいことなどである。こうした問題は、今後医療機関でのブリーフ・インターベンション導入に当たっては、さらに改善や工夫が必要であることを示唆している。

とくに時間的制約の大きい医療現場においては、職域などで使用するものよりも更に簡便で手軽に行える介入プログラムが必要となってくる。

本年度に作成した節酒指導マニュアルは集団にも応用できるよう作られており、ブリーフ・インターベンションのより効率的な運用が期待できる。しかし、スタッフ数の少ない一般クリニックなどでも効率的に介入が行えるためには、1回の介入時間をさらに短くするなどの改良や工夫も必要と思われる。

今後は、医療現場で実際に多量飲酒者に対しての介入を行ない、医療現場からの意見や要望をもとにさらに改良していく。そして総合病院だけでなく、クリニックなどの一般医療機関でも十分使用できる介入プログラムおよび介入用ツールの最終案を作成する予定である。また、同時に介入者育成のための研修会も行っていく予定である。

さらに将来において、わが国でこの介入プログ

ラムを広めていくためには、実施者へのインセンティブとして、診療報酬への反映なども視野に入れていく必要があると思われる。

## E. 研究発表

### 【学会発表】

- ① 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

- ② 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

## 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

研究分担者 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り、その循環器疾患に及ぼす影響、および他の生活習慣と飲酒習慣との関連を明らかにすることが重要である。本研究では以下の二つの課題を検討した。《研究1》潜在性冠動脈硬化度の指標である冠動脈石灰化と飲酒との関連について、一般住民男性を対象に肥満・喫煙の有無を加味して明らかにする。《研究2》酒種の嗜好の違いが $\gamma$ -GTP値（アルコール摂取の血液学的指標）に及ぼす影響について、企業勤務の男性を対象に明らかにする。

《研究1》では、大量飲酒者では冠動脈石灰化のリスクが高く、肥満や喫煙の有無に関わらず同様の傾向が認められた。飲酒者では飲酒量の増加とともにリスクが高くなる傾向を認めた一方、禁酒者の方が1日69g以上の飲酒者より有意にリスクが低かった。従って、大量飲酒は喫煙や肥満の有無に関わらず冠動脈石灰化の危険因子であることが示唆された。

《研究2》では、清酒が飲酒量の影響を調整しても、他の酒種（ビール、ウイスキー、ワイン）に比較して、 $\gamma$ -GTP高値に対する影響が強いことが示唆され、今後、清酒飲酒に伴う他の要因を含めて検証していく必要があると考えられた。

研究協力者

三浦克之

大久保孝義

藤吉 朗

門脇 崇

門脇紗也佳

門田 文

(滋賀医科大学公衆衛生学部門)

中村亜紀

中村保幸

(京都女子大学家政学部)

田中太一郎

(山梨医科大学公衆衛生)

岡村智教

(慶応大学衛生・公衆衛生)

## 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、循環器疾患への影響を明らかにすることは、循環器疾患予防対策上重要である。

今回、二つの課題についての研究を報告する。まず《研究1》は、冠動脈における潜在性動脈硬化の指標として computed tomography (CT) 画像から得られる冠動脈石灰化と飲酒との関連を、肥満・喫煙の有無を加味して検討した。次に《研究2》では、酒種の違いが血中 $\gamma$ -GTP値(アルコール摂取の血液学的指標)に及ぼす影響について、企業(事務所)勤務の男女を対象に検討した。以下、「研究目的」から「結論」までは、上記研究ごとに記述する。

## 《研究1》-飲酒習慣と冠動脈石灰化による潜在性動脈硬化の関連

### A1. 研究目的

少量の飲酒は、非飲酒や多量飲酒に比べて冠動脈疾患のリスクが低いことが多くの前向き観察研究により報告されている。飲酒は高血圧の要因である一方、脂質代謝においてはHDLコレステロールの上昇による予防的作用を有する側面がある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。

CTによる冠動脈石灰化は、潜在性動脈硬化症の早期発見、および中等度の冠動脈リスクを有する無症状者の評価に有用であるとの評価が定まり、注目されている生体指標である。アルコールと冠動脈疾患との関連は一般にJ型とされている。我々が知る限り、本邦においてCTによる冠動脈石灰化の関連因子を日本人一般住民を対象に研究したものは我々が最初であり、これまで飲酒と冠動脈石灰化との関連などを報告してきた。

一般に飲酒習慣は、動脈硬化の危険因子である肥満や喫煙習慣とも関連している。そのため飲酒による効果を検討する際は、これらの因子を考慮した検討が必要である。《研究1》では、飲酒量と冠動脈石灰化との関連をその他の危険因子、特に肥満と喫煙習慣の有無を考慮して検討を行った。

## B1. 研究方法

対象者選定方法：2005年から2008年にかけて、滋賀県草津市の住民台帳より年齢階層別に無作為抽出した40-79歳男女のうち連絡可能であった約3000人の草津市住民のうち調査に承諾した者（応答率 約40%）を選定した。本研究ではそのうち次の除外基準のいずれも有さない男性のみを対象とした。[除外基準]①循環器疾患の既往、②1型糖尿病、③悪性疾患、④重症腎疾患、⑤家族性高脂血症。調査内容は、空腹時採血、血液検査、血圧測定、自記式質問調査（生活習慣、既往歴等）などである。冠動脈石灰化計測はエレクトロン・ビームCT(EBCT)またはマルチスライスCTを用いて行った。習慣的飲酒の頻度、禁酒の有無、飲酒量およびに種類に関する調査は自記式質問票より得た。

倫理面への配慮として、対象者には調査の内容・趣旨を説明後、研究に同意する者から同意書を得たあとに調査を行った。また調査結果のうち臨床的意義が確立されているものに関しては医師によるアドバイスなどを添えた結果を対象者に通知し、必要に応じて医療機関への紹介などを行った。解析用データは匿名化し個人情報の漏洩防止には細心の注意を払った。

### 解析方法

飲酒：飲酒習慣は以下の6群に分類した（飲まない、禁酒した、アルコール換算一日当たり摂取量23g未満、23-46g未満、46-69g未満、69g以上）。

冠動脈石灰化：冠動脈石灰化の有無を定義する閾値として二つの閾値を設定した。Agatstonの方法に従って算出した石灰化指数(Agatston Ca スコア)を用いて、Agatston Ca スコア10以上あるいは100以上を「石灰化あり」、それ未満のものを「石灰化なし」と定義した。先行研究に従いAgatston Ca スコア10以上での解析結果を中心に提示した。

肥満：body mass index (BMI)

≥25 (kg/m<sup>2</sup>) を肥満と定義した。

石灰化のあり・なしを目的変数、飲酒習慣を説明変数としたロジスティック回帰を用いて、多変量調整オッズ比を算出した。調整項目は年齢(才)、収縮期血圧(mmHg)、LDL-コレステロール(mg/dL)、HDL-コレステロール(mg/dL)、HbA1c(mg/dL)、喫煙量(本/day) BMI (kg/m<sup>2</sup>) とした。

## C1. 研究結果

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。表1に年齢階級別の対象者特性を示す。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≥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

図 1 に飲酒習慣別、年齢階級別の Agatston Ca スコア 10 以上の割合(%, 調整なし)を示す(人数の都合上、年齢階級を 40-59 歳、60-69 歳、70-79 歳と三群に分けて示している)。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。

多変量調整後の冠動脈石灰化オッズ比(基準群は 69g/day 以上飲酒者)を図 2 に示した。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

肥満(BMI $\geq$ 25)男性(312名)における結果を図 3 に示した。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(データ提示なし)。

### 喫煙の有無別による解析

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(図 4)。

## 2. Agatston Ca スコア $\geq$ 100 を石灰化ありとした場合

図 5 に飲酒習慣別、年齢階級別の Agatston Ca スコア 100 以上の割合(%) (調整なし)を、図 6 に多変量調整オッズ比を示す。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。

### D1. 考察

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

認めたと、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。

#### E1. 結論

Agatston Ca スコア 10 以上を冠動脈石灰化ありとした場合、(1) 飲酒者では飲酒量が増えるほどリスクが高くなる傾向を示した。(2) 禁酒者は 1 日 69g 以上の飲酒者より有意に低かった。(3) 肥満の有無別および喫煙の有無別での検討でも大量飲酒者では冠動脈石灰化のリスクが高い傾向は変わらなかった。

なお、Agatston Ca Score 100 以上を冠動脈石灰化ありとした場合は、1 日 23 g までの少量飲酒は 69g 以上飲酒者に比べてリスクが低かった。

本研究にて大量飲酒者は、喫煙や肥満の有無に関わらず冠動脈石灰化を有する危険因子であることが示唆された。

#### 《研究 2》-酒種の違いが血中 $\gamma$ -GTP 高値に及ぼす影響

##### A2. 研究目的

飲酒による健康に対する悪影響の一例として脂肪肝、肝障害の発生がある。一般にはある種の酒種が健康に悪影響を及ぼしにくいとの種々の通説が流布しているが、個々のアルコール飲料に含まれているアルコール量とは独立したある酒種は他に比べて健康障害の度合いが異なるかについては多因子を同時に考慮に入れて厳密に検討する必要がある。《研究 2》では酒種の嗜好の違いが  $\gamma$ -GTP 高値に及ぼす影響について多変量解析にて検討を行った。

##### B2. 研究方法

1999~2003 年実施の企業(事務所)に勤務する 19~69 歳の男女を対象とした「青・壮年者を対象とした生活習慣病予防のための長期介入研究」(the High-risk and POPulation strategy for Occupational Health Promotion=HIPOP-OHP) のデータセットの内、20 歳~69 歳の男性 2,898 人から得られた基礎調査データを用いて  $\gamma$ -GTP 高値と酒種及び飲酒量との関係を解析した。飲酒量は 1 回飲酒時の平均的酒種の組み合わせとその量、1 週間における飲酒頻度から 1 日平均エタノール摂取量 (ml) を算出した。酒種嗜好は、①非飲酒、②ビール、③清酒、④焼酎、⑤ウイスキー、⑥ワインに分け、1 週間総飲酒量のうち 2/3

以上を1つの酒種で占めている場合にその酒種に分類し、その他の場合を⑦混合、とした。γ-GTP値80IU/ℓ以上をγ-GTP高値とし、年齢、BMI、飲酒量を調整因子としてロジスティック回帰分析を行った。

倫理面への配慮として、対象者には調査の内容・趣旨を説明後、研究に同意する者から同意書を得たあとに調査を行った。解析用データは匿名化し個人情報の漏洩防止には細心の注意を払った。

## C2. 研究結果

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、22.7ml、54.3ml、70.4ml、44.7ml、19.3ml、53.4mlであり、平均γ-GTP値は28.7IU/ℓ、42.4IU/ℓ、62.6IU/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γ-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)、ウイスキー(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、ウイ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

## D2. 考察

γ-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。本研究ではウイ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。

## E2. 結論

清酒は飲酒量の影響を調整しても他の酒種に比較して、γ-GTP高値に対する影響が強いことが示唆された。今後、清酒飲酒に伴う他の要因を含めて検証していく必要がある。

## F. 健康危険情報

該当事項なし

## G. 研究発表

<学会報告>

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γ-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>

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

《研究1》

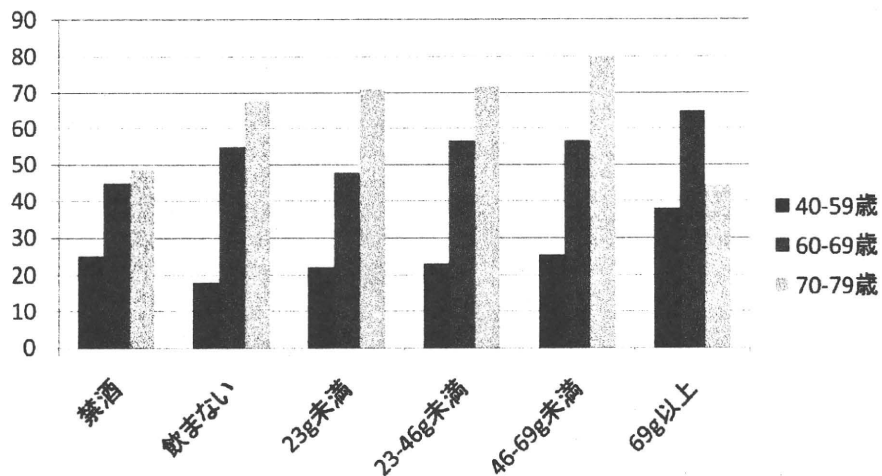
表1 対象者特性(%、平均値)、男性、40-79歳、1095人、2005-2008年

	40-49歳 127人	50-59歳 198人	60-69歳 419人	70-79歳 351人
飲酒率 (%)	76.4	85.9	77.9	67.8
飲酒量 (g/day)	21.2	30.6	25.7	16.5
喫煙率 (%)	42.5	47.0	31.7	20.5
喫煙本数 (本/day)	8.9	10.7	6.4	3.3
BMI(kg/m <sup>2</sup> )≥25 (%)	34.6	35.5	26.9	27.1
高血圧既往 (%)	19.7	31.3	43.3	52.4
高脂血症既往 (%)	23.6	34.3	30.6	28.7
糖尿病既往 (%)	10.2	16.2	25.7	26.5
収縮期血圧 (mmHg)	124.8	132.6	138.3	140.8
BMI kg/m <sup>2</sup>	24.2	24.0	23.4	23.4
LDL-コレステロール	128.0	123.1	126.9	121.8
TG (mg/dl) (中央値)	115	110	107	101
HDL-コレステロール	60.8	57.6	59.4	57.6
HbA1c (%)	5.3	5.5	5.7	5.8
Agatston Ca score	11.2	41.4	157.5	319.1
Agatston Ca score ≥10 (%)	8.7	33.3	53.6	68.1
Agatston Ca score ≥100 (%)	0.8	12.6	26.2	41.6

注) 飲酒量、喫煙本数はそれぞれ非飲酒者、非喫煙者を含む平均値

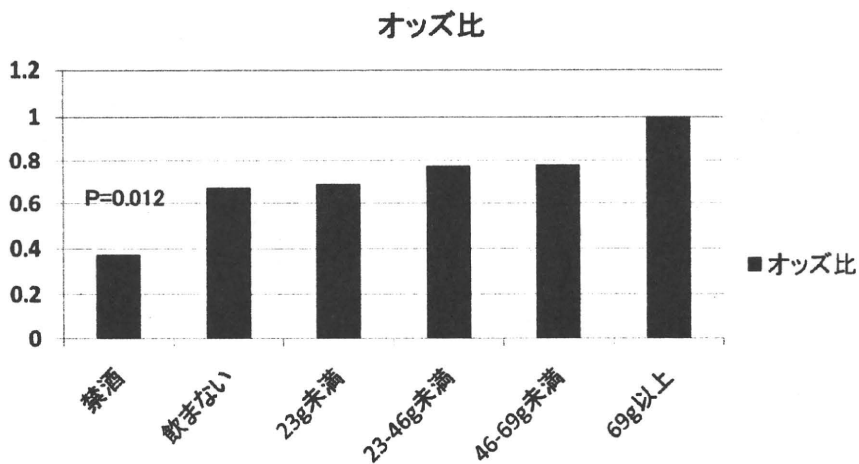
### 《研究1》

図1. 飲酒習慣別、年齢階級別の Agatston Ca スコア 10 以上の頻度(%)、  
男性 1095 名 (調整なし)



### 《研究1》

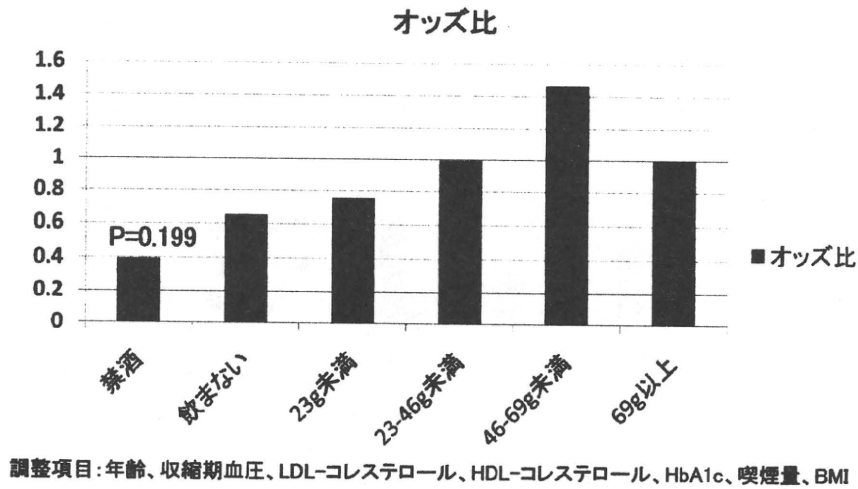
図2 飲酒習慣別に見た Agatston Ca スコア 10 以上の調整オッズ比(男性 1095 名)



調整項目: 年齢、収縮期血圧、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、HbA1c、喫煙量、BMI

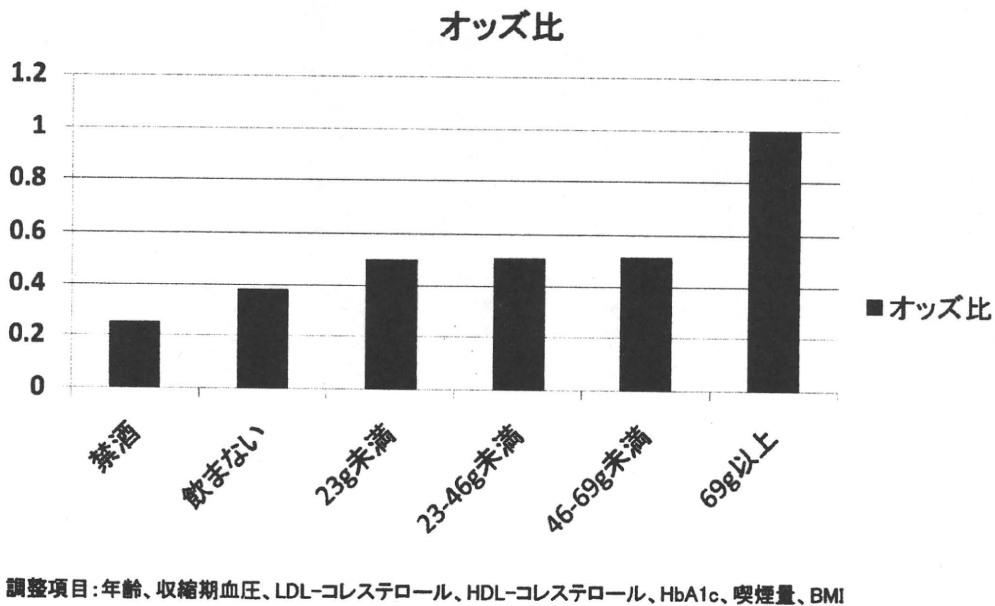
### 《研究1》

図3 肥満者(BMI $\geq$ 25)男性(312名)における飲酒習慣別に見た Agatston Ca スコア 10 以上の調整オッズ比



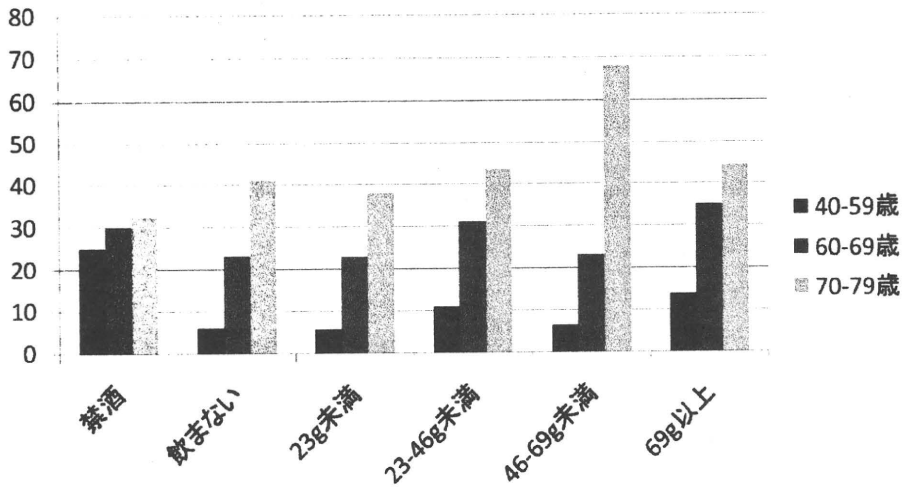
### 《研究1》

図4 喫煙男性(343名)における飲酒習慣別に見た Agatston Ca スコア 10 以上の調整オッズ比



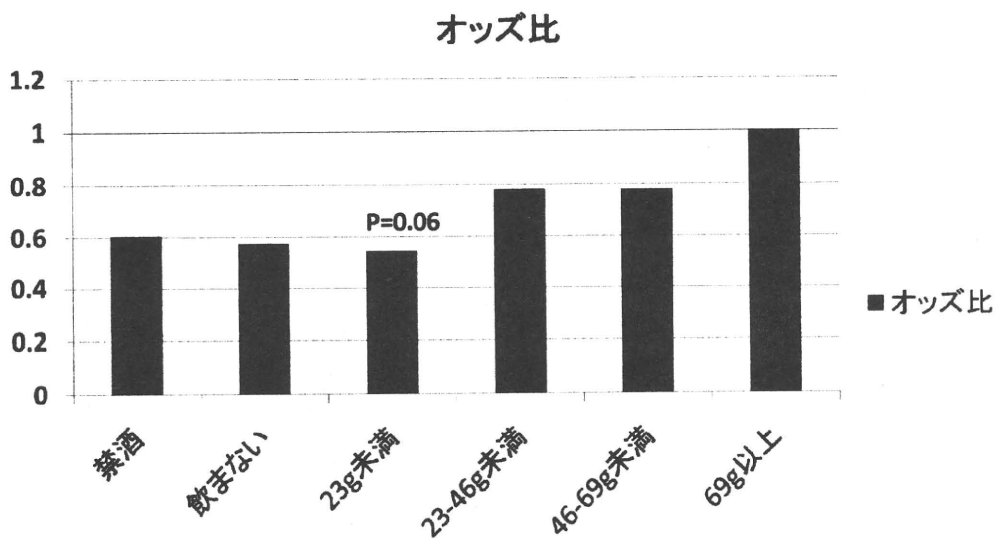
《研究1》

図5 飲酒習慣別、年齢階級別の Agatston Ca スコア 100 以上の頻度(%)、  
男性 1095 名 (調整なし)



《研究1》

図6 飲酒習慣別に見た Agatston Ca スコア 100 以上の多変量調整オッズ比  
(男性 1095 名)



調整項目: 年齢、収縮期血圧、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、HbA1c、喫煙量、BMI

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

研究協力者 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を対象とした横断研究で、肥満や生活習慣病は脂肪肝の危険因子であったが、飲酒量が増加すると脂肪肝は有意に低下した。一方、人間ドック受診者を7年間追跡調査した縦断研究では、肥満、脂質異常、喫煙が脂肪肝の新たな発生に関与し、飲酒量やその変化は関連しなかった。脂肪肝の予防には、肥満、脂質異常や喫煙を考慮した生活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、脂肪肝に及ぼす飲酒や生活習慣病の影響を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

鹿児島県厚生連健康管理センターの人間ドックを受診した男性で、B型肝炎およびC型肝炎ウイルスの感染者と、高血圧・脂質異常症・糖尿病治療中の患者を除いた2970名を対象とした。脂肪肝の診断は腹部超音波検査で行い、アルコールの飲酒状況はアンケート調査に基づいた。

倫理面の配慮

- 個人の人権の擁護：参加者のデータは、連結可能匿名化を行い、厳重な秘密保持のもとに管理され、本研究のデータが参加者に不利益を及ぼすことはないと考えられる。
- 個人情報の管理：ID番号、氏名、住所、電話番号などの個人を特定できる情報を除いたものを作製し、新たな番号を付与し、本研究にはこの番号のみを用い、個人が特定できる名前などを用いない。

- 研究等によって生じる個人への不利益：超音波検査や静脈穿刺は侵襲性のあるものではなく、被験者に不当な危険が生じることはない。個人のプライバシーに関わる点については十分な配慮を行い、対象者の不利益が生じないようにする。

C. 研究結果

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（表1）。

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（BMI 25以上30未満）、肥満（BMI 30以上）および脂質異常と喫煙が統計学的に有意であった（表2）。

D. 考察

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。

#### E. 結論

飲酒は、脂肪肝発症に抑制的に作用する可能性があるが、その影響は限定的であると考えられた。また、脂肪肝の予防には肥満の改善が最も重要であり、脂質異常を考慮した食事療法や禁煙指導も考慮する必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) 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]
- (2) 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]
- (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* 40: 438-445, 2010

##### 2. 学会発表

- (1) 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
- (2) 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
- (3) 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 diethylnitrosamine 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
- (4) 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
- (5) 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

- (6) 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、寄山敏男、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
- (7) 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 真、井戸章雄、坪内博仁。非B非C型肝炎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
- (8) 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、桶谷真、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
- (9) 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 真、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

- (10) 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 真、井戸章雄、坪内博仁。非B非C型肝炎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
- (11) 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

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）  
なし

表1. 飲酒量別に見た脂肪肝のリスク

	Odd' s ratio	[95% CI]
Non	1	(reference)
Light (20g/日未満)	0.74	[0.62, 0.88]
Moderate (20g以上40g未満)	0.57	[0.47, 0.69]
Heavy (40g/日以上)	0.46	[0.33, 0.63]

(ロジスティック回帰解析)

表2. 脂肪肝発症に寄与する因子

		Univariate	Multivariate
		Risk ratio [95% CI]	Risk ratio [95% CI]*
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	Underweight	1 (referent)	1 (referent)
	Normal weight		
	Overweight	2.00 [1.58, 2.54]	1.93 [1.52, 2.47]
	Obesity	3.98 [3.14, 5.06]	3.63 [2.82, 4.67]
Hypertension	1.30 [1.07, 1.58]	1.02 [0.82, 1.26]	
Dyslipidemia	1.65 [1.36, 2.01]	1.41 [1.15, 1.72]	
Diabetes mellitus	1.33 [0.93, 1.84]	1.14 [0.79, 1.58]	
Smoking status	Never	1 (referent)	1 (referent)
	Ex-smoker	1.35 [1.05, 1.73]	1.25 [0.97, 1.62]
	Current smoker	1.24 [0.97, 1.58]	1.33 [1.03, 1.71]
Alcohol consumption (g/day)	0	1 (referent)	1 (referent)
	<20	1.13 [0.82, 1.59]	1.01 [0.79, 1.42]
	20-39	1.19 [0.85, 1.70]	0.90 [0.63, 1.30]
	40≦	1.14 [0.74, 1.75]	0.78 [0.49, 1.23]

\*. Risk ratios and corresponding 95% confidence intervals (CI) were obtained by Cox proportional hazards model using variables in this table, and age, and serum levels of alanine aminotransferase and  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase.

## 別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト  
雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hamabe A, <u>Uto H</u> , 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 Gastroente- rol	(in press)	(in press)	2011
Hiramine Y, Imamura Y, <u>Uto H</u> , 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 Gastroente- rol	(in press)	(in press)	2011
Takami Y, <u>Uto H</u> , Tamai T, Sato Y, Ishida Y, Morinaga H, Sakakibara Y, Moriuchi A, Oketani M, IdoA, 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-nitrobenzenesulfen yl chloride isotope labeling method	Hepato Res	40	438-445	2010
今村也寸志, <u>宇都浩文</u> , 坪内博仁	飲酒と NAFLD.	臨床栄養 (臨時増刊号)	116	758-761	2010
濱邊絢香, <u>宇都浩文</u> , 今村也寸志, 坪内博仁	本邦における NASH/ NAFLD の頻度, 生活習 慣病を伴わない NAFLD の頻度.	肝胆膵	60	901-906	2010