

者におけるアルコール性急性および慢性膵炎の割合は上昇傾向にある。男性にくらべ女性の体格が小さいことによる影響も想定されるが、女性の飲酒には特に注意を喚起する必要があると考えられる。急性膵炎と慢性膵炎を合わせた全膵炎のリスクは平均飲酒量が1日20g未満では有意な上昇を認めなかった。一方、1日平均20-39gの飲酒者でオッズ比は1.4と上昇をはじめ、60-79g飲酒した者のオッズ比は3.3と明らかに上昇していた。膵炎発症予防の観点から、60g以上の飲酒は避けるべきである。しかし1日平均20-39g程度の飲酒でも膵炎リスクは40%上昇しており、60g以下の飲酒なら大丈夫とはならない点に注意する必要がある。

膵炎の再発リスクと飲酒に関して、飲酒量を含めた詳細な検討はこれまでなされていなかった。本研究班の調査では膵炎発症後も飲酒を継続しているものも多く認められ、飲酒者でハザード比が2.5と有意な再発率の上昇を認めた。特に1日80g以上の飲酒者でハザード比が6.2と上昇しており、多量の飲酒者に対しての禁酒指導が重要であると考えられた。今後、症例を蓄積し、詳細に解析する予定である。

E. 結論

飲酒が急性膵炎および慢性膵炎のリスクを上昇させ、再発率も上昇させることが定量的に示された。特に女性における膵炎リスクは男性と比べ、同じ飲酒量でも危険率が高かった。今後、女性の飲酒量の増加に伴い膵炎の発症が多くなる危険性が考えられる。

F. 謝辞

ご多忙中にもかかわらず、アンケートにご協力頂きました先生方に深謝致します。以下にご協力頂きました病院名・診療科を列記させていただきます。

札幌医科大学附属病院第1内科、北海道大学病院消化器内科、手稲溪仁会病院消化器病センター、北海道医療センター消化器内科、函館中央病院内科・外科、弘前大学医学部附属病院消化器内科、三沢市立三沢病院内科、八戸市立市民病院消化器科、岩手医科大学附属病院消化器・肝臓内科、仙台医療センター総合内科、塩竈市立病院内科、東北厚生年金病院消化器科、石巻市立病院消化器科、仙台市立病院消化器内科、みやぎ県南中核病院消化器科、宮城社会保険病院内科、栗原市立栗原中央病院内科、秋田大学医学部附属病院消化器内科、福島県立医科大学附属病院消化器・リウマチ膠原病内科、白河厚生総合病院第1内科、東京医科大学茨城医療センター消化器内科、日立総合病院消化器内科、茨城県立中央病院消化器内科、龍ヶ崎済生会病院消化器内科、自治医科大学附属病院消化器内科、上都賀総合病院内科、群馬大学医学部附属病院病態総合外科学、前橋赤十字病院消化器科、

利根中央病院内科、高崎総合医療センター消化器科、埼玉医科大学病院消化器肝臓内科、さいたま市立病院外科、千葉大学医学部附属病院消化器内科、東京歯科大学市川総合病院内科、山王病院消化器内科、慶應義塾大学病院消化器内科、順天堂大学医学部附属順天堂医院消化器内科、帝京大学医学部附属病院内科、東京慈恵会医科大学附属病院消化器・肝臓内科、東京病院消化器内科、武蔵野赤十字病院消化器科、東邦大学医療センター大橋病院消化器内科、杏雲堂病院消化器内科・肝臓内科、災害医療センター、聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院消化器内科、帝京大学医学部附属溝口病院第4内科、藤沢市民病院消化器内科、横浜市立みなと赤十字病院消化器科、昭和大学横浜市北部病院消化器センター、山梨大学医学部附属病院第1外科、信州大学医学部附属病院消化器内科、長野県立木曽病院内科・外科、相澤病院、信楽園病院外科・消化器内科、金沢医科大学病院消化器内科、金沢医療センター消化器内科、公立小浜病院外科、浜松医科大学医学部附属病院消化器内科、名古屋大学医学部附属病院消化器内科学、名古屋市立西部医療センター城北病院消化器内科、みよし市民病院消化器内科、さくら総合病院外科、京都大学医学部附属病院消化器内科、京都桂病院消化器センター消化器内科、大阪大学医学部附属病院消化器内科学、大阪府立成人病センター検診部・肝胆膵内科、和泉市立病院消化器内科、市立堺病院消化器内科、四天王寺病院消化器内科、兵庫医科大学病院内科学肝胆膵科、協立病院内科、兵庫県立加古川医療センター消化器内科、六甲病院内科・外科、新日鐵広畑病院内科、大和高田市立病院消化器内科、奈良県立奈良病院消化器内科、島根大学医学部附属病院消化器・肝臓内科、松江市立病院内科、岡山済生会総合病院内科、心臓病センター榊原病院、広島三菱病院内科、社会保険下関厚生病院消化器内科、愛媛大学医学部附属病院第三内科、久留米大学病院消化器内科、産業医科大学病院消化器内科・肝胆膵内科、福岡赤十字病院肝臓内科、福岡大学筑紫病院消化器内科、社会保険田川病院内科、福岡東医療センター消化器科、西福岡病院内科、長田病院消化器内科、佐賀大学医学部附属病院消化器内科、佐賀社会保険病院消化器内科、長崎大学病院移植・消化器外科、長崎医療センター消化器内科、熊本大学医学部附属病院消化器内科学、鹿児島大学病院消化器内科、琉球大学医学部附属病院第一内科、岩手県立中部病院消化器内科、能代山本医師会病院消化器科、山形県立河北病院内科、東大和病院消化器科、千曲中央病院内科、NTT 東日本長野病院消化器内科、静岡県立総合病院消化器科、菊川市立総合病院消化器内科、大門病院外科、鳥取市立病院内科、しげい病院内科、長崎造船所病院内科、長崎市立病院成人病センター消化器内科、自衛隊熊本病院内科、有田胃腸病院消化器内科、新別府病院消化器内科

G. 参考文献

1. 下瀬川徹, 佐藤賢一, 正宗 淳, 濱田 晋, 木原康之, 佐藤晃彦, 木村憲治, 辻 一郎, 栗山

- 進一. 急性膵炎, 重症急性膵炎の全国調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究. 平成 20 年度～22 年度総合研究報告書. 2011;49-62.
2. 下瀬川徹, 佐藤賢一, 正宗 淳, 濱田 晋, 木原康之, 佐藤晃彦, 木村憲治, 辻 一郎, 栗山進一. 慢性膵炎の実態に関する全国調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究. 平成 20 年度～22 年度総合研究報告書. 2011;185-189.
3. 玉腰暁子, 早川哲夫, 林 櫻松, 若井建志, 川村 孝, 大野良之, 成瀬 達, 北川元二, 小川道雄, 松野正紀, 渡辺伸一郎, 跡見 裕, 大槻 眞, 加嶋 敬, 小泉 勝, 原田英雄, 山本正博, 西森 功. 症例対照研究による慢性膵炎発生要因の検討. 厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班難治性膵疾患分科会. 平成 10 年度研究報告書. 1999;48-55.

H. 研究発表

1. 論文発表

- 正宗 淳, 下瀬川徹. 慢性膵疾患の急性増悪. 救急医学 2011;35:49-54
- 正宗 淳, 下瀬川徹. 慢性膵炎の病因と病態. 総合臨床 2011;60:661-667
- 下瀬川徹. 消化器疾患 急性膵炎. Medicina 2011;48:306-308

2. 学会発表

- 正宗 淳, 下瀬川徹. アルコール性膵炎の実態調査. 第 42 回日本膵臓学会大会 2011. 7 月 29-30 日 -弘前-

I. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

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
正宗 淳, 下瀬川 徹	慢性膵疾患の急性増悪	救急医学	35巻1号	49-54	2011
正宗 淳, 下瀬川 徹	慢性膵炎の病因と病態	総合臨床	60巻5号	661-667	2011
下瀬川 徹	消化器疾患 急性膵炎	Medicina	48巻11号	306-308	2011

表1: 性別にみた急性膵炎リスクとアルコール

		急性膵炎群		対照群		オッズ比	95%信頼区間
		n	(%)	n	(%)		
男性	nondriker	103	(26.7)	162	(41.1)	1.0	Referent
	<40g/d	99	(25.6)	128	(32.5)	1.2	0.8 - 1.7
	40g-59g/d	41	(10.6)	34	(8.6)	1.9	1.1 - 3.2
	60g-79g/d	38	(9.8)	29	(7.4)	2.1	1.2 - 3.5
	>80g/d	105	(27.2)	41	(10.4)	4.0	2.6 - 6.2
女性	nondriker	141	(75.0)	151	(79.9)	1.0	Referent
	<40g/d	20	(10.6)	34	(18.0)	0.6	0.3 - 1.1
	40g-59g/d	5	(2.7)	1	(0.5)	5.4	0.6 - 46.4
	60g-79g/d	8	(4.3)	1	(0.5)	8.6	1.1 - 69.4
	>80g/d	14	(7.4)	2	(1.1)	7.5	1.7 - 33.6

表2: 性別にみた慢性膵炎リスクとアルコール

		慢性膵炎群		対照群		オッズ比	95%信頼区間
		n	(%)	n	(%)		
男性	nondriker	35	(10.8)	116	(35.0)	1.0	Referent
	<40g/d	60	(18.6)	129	(39.0)	1.5	0.9 - 2.5
	40g-59g/d	27	(8.4)	34	(10.3)	2.6	1.4 - 4.9
	60g-79g/d	60	(18.6)	22	(6.6)	9.0	4.9 - 16.8
	>80g/d	141	(43.7)	30	(9.1)	15.6	9.0 - 26.9
女性	nondriker	39	(49.4)	65	(74.7)	1.0	Referent
	<40g/d	12	(15.2)	19	(21.8)	1.1	0.3 - 1.1
	40g-59g/d	7	(8.9)	1	(1.1)	11.7	1.4 - 98.4
	60g-79g/d	7	(8.9)	1	(1.1)	11.7	1.4 - 98.4
	>80g/d	14	(17.7)	1	(1.1)	23.3	3.0 - 184.4

表3: 飲酒量別にみた膵炎リスク

	膵炎群		対照群		オッズ比 95%信頼区間	
	n	(%)	n	(%)		
nondriker	318	(32.4)	494	(49.4)	1.0	Referent
<20g/d	107	(11.0)	216	(21.6)	0.8	0.6 - 1.0
20g-39g/d	84	(8.6)	94	(9.4)	1.4	1.0 - 1.9
40g-59g/d	80	(8.2)	70	(7.0)	1.8	1.3 - 2.5
60g-79g/d	113	(11.6)	53	(5.3)	3.3	2.3 - 4.7
80g-99g/d	89	(9.1)	31	(3.1)	4.5	2.9 - 6.9
>100g/d	185	(19.0)	43	(4.3)	6.7	4.7 - 9.6

図1 急性肺炎・慢性肺炎の予後調査票

記入日: 201 年 月 日

施設名・診療科: _____

責任者名: _____
記載者名: _____

対象: 2001年4月1日から2006年3月31日の間に入院した肺炎患者
(上記期間中に複数回の入院がある場合は、上記期間中の最初の入院時から記載下さい)

急性肺炎
慢性肺炎(確診・準確診)
(どちらかにチェックを付けて下さい)

肺炎の成因 アルコール性 胆石性 特発性 高脂血症
家族性 その他 ()

- 1 症例番号 _____ (個人を特定できない適当な番号をお振り下さい)
2 入院時年月 _____ 年 _____ 月
3 性別 _____ 男・女 (Oを付けて下さい)
4 入院時年齢 _____ 歳
5 肺炎の重症度(急性肺炎の場合)
入院期間 _____ 日
旧重症度スコア _____ 点 軽症 中等症 重症
6 2001年以前の肺炎既往の有無 _____ 有・無 (有の場合その発症年月 _____ 年 _____ 月)

7 転帰	入院時	発症から1年後まで	1~2年後	2~3年後	3~4年後	4~5年後	5年後~最終受診月 (最終 年 月)
入院を要する肺炎	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(_____ 年に発症)

生存	入院時	発症から1年後まで	1~2年後	2~3年後	3~4年後	4~5年後	5年後~最終受診月 (最終 年 月)
<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死因()	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死因()	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死因()	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死因()	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死因()	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死因()	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死因()	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死因()
<input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 不明

8 飲酒状況	入院前の飲酒習慣	禁酒できた	禁酒できた	禁酒できた	禁酒できた	禁酒できた	禁酒できた
飲酒の種類は (①から⑥の番号で 記載下さい)	<input type="checkbox"/> 飲酒なし <input type="checkbox"/> 飲酒あり (飲酒の場合) 種類() 量 _____ 本・合・杯・ml/週 回数 _____ 日/週	<input type="checkbox"/> 節酒している <input type="checkbox"/> 飲酒している (飲酒の場合) 種類() 量 _____ 本・合・杯・ml/週 回数 _____ 日/週	<input type="checkbox"/> 節酒している <input type="checkbox"/> 飲酒している (飲酒の場合) 種類() 量 _____ 本・合・杯・ml/週 回数 _____ 日/週	<input type="checkbox"/> 節酒している <input type="checkbox"/> 飲酒している (飲酒の場合) 種類() 量 _____ 本・合・杯・ml/週 回数 _____ 日/週	<input type="checkbox"/> 節酒している <input type="checkbox"/> 飲酒している (飲酒の場合) 種類() 量 _____ 本・合・杯・ml/週 回数 _____ 日/週	<input type="checkbox"/> 節酒している <input type="checkbox"/> 飲酒している (飲酒の場合) 種類() 量 _____ 本・合・杯・ml/週 回数 _____ 日/週	<input type="checkbox"/> 節酒している <input type="checkbox"/> 飲酒している (飲酒の場合) 種類() 量 _____ 本・合・杯・ml/週 回数 _____ 日/週

飲酒の種類
①ビール(大瓶換算:1本は633ml) ④ワイン(1本720ml、1杯120ml) ⑤-3 ウイスキーロック(1杯は原酒30ml)
②日本酒(1合180ml) ⑤-1 ウイスキーシングル(1杯は原酒30) ⑥その他()
③焼酎(1合180ml) ⑤-2 ウイスキーダブル(1杯は原酒60ml)

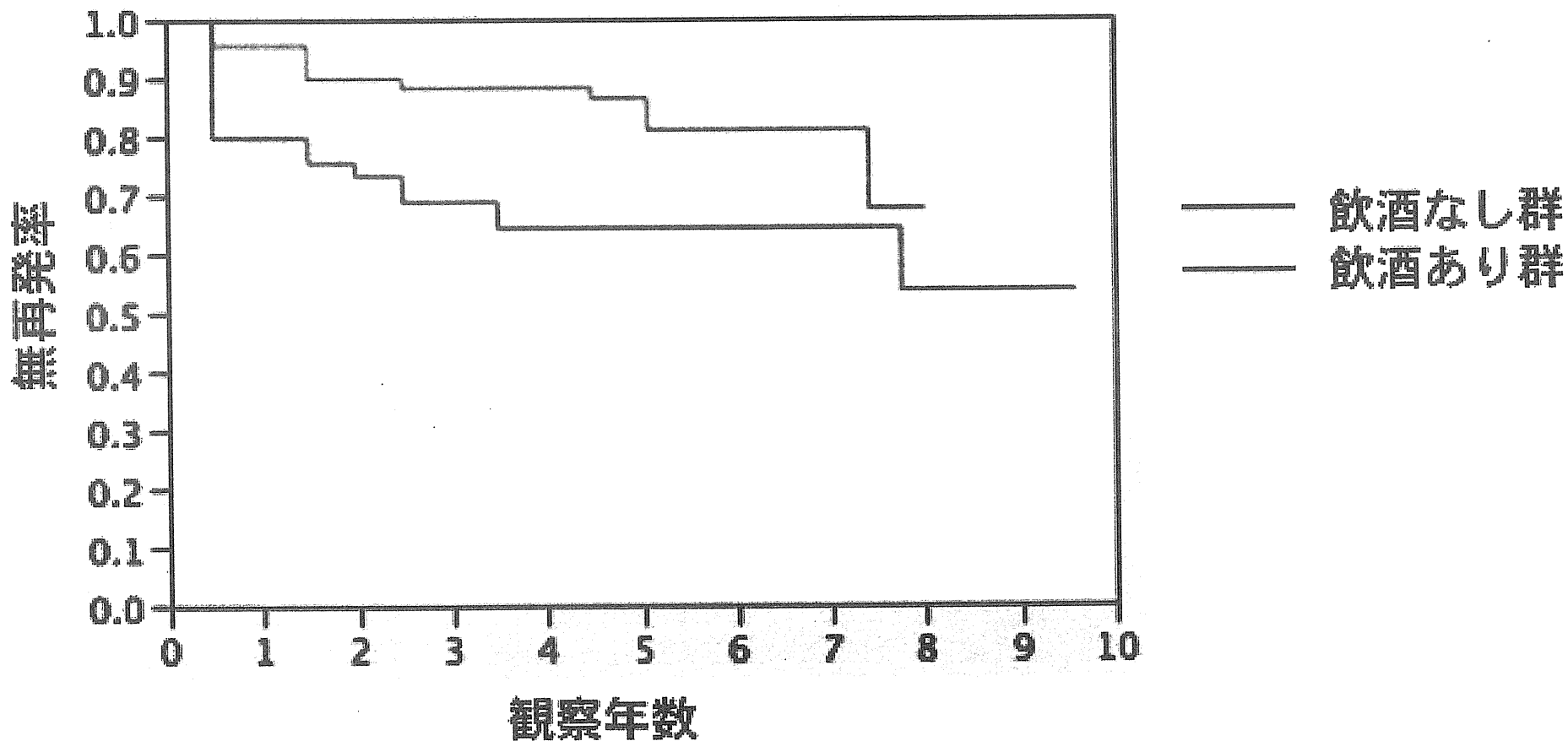
9 喫煙状況	入院時	発症から1年後まで	1~2年後	2~3年後	3~4年後	4~5年後	最終受診月 (年 月)
<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり

10 身体・検査所!	入院時	発症から1年後まで	1~2年後	2~3年後	3~4年後	4~5年後	最終受診月 (年 月)
身長 (cm)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
体重 (kg)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
総蛋白 (g/dl)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
アルブミン (g/dl)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
総コレステロール (mg/dl)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
コリンエステラーゼ (IU/L)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
HbA1c (%)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
白血球数 (/ul)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
リンパ球分画 (%)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

11 画像所見 (US, CT, MRIなど)	(複数チェック可)	異常所見なし	異常所見なし	異常所見なし	異常所見なし	異常所見なし	異常所見なし
<input type="checkbox"/> 異常所見なし <input type="checkbox"/> 肺石・石灰化あり <input type="checkbox"/> 主肺管拡張あり <input type="checkbox"/> 仮性のう胞あり <input type="checkbox"/> 未検査	<input type="checkbox"/> 異常所見なし <input type="checkbox"/> 肺石・石灰化あり <input type="checkbox"/> 主肺管拡張あり <input type="checkbox"/> 仮性のう胞あり <input type="checkbox"/> 未検査	<input type="checkbox"/> 異常所見なし <input type="checkbox"/> 肺石・石灰化あり <input type="checkbox"/> 主肺管拡張あり <input type="checkbox"/> 仮性のう胞あり <input type="checkbox"/> 未検査	<input type="checkbox"/> 異常所見なし <input type="checkbox"/> 肺石・石灰化あり <input type="checkbox"/> 主肺管拡張あり <input type="checkbox"/> 仮性のう胞あり <input type="checkbox"/> 未検査	<input type="checkbox"/> 異常所見なし <input type="checkbox"/> 肺石・石灰化あり <input type="checkbox"/> 主肺管拡張あり <input type="checkbox"/> 仮性のう胞あり <input type="checkbox"/> 未検査	<input type="checkbox"/> 異常所見なし <input type="checkbox"/> 肺石・石灰化あり <input type="checkbox"/> 主肺管拡張あり <input type="checkbox"/> 仮性のう胞あり <input type="checkbox"/> 未検査	<input type="checkbox"/> 異常所見なし <input type="checkbox"/> 肺石・石灰化あり <input type="checkbox"/> 主肺管拡張あり <input type="checkbox"/> 仮性のう胞あり <input type="checkbox"/> 未検査	<input type="checkbox"/> 異常所見なし <input type="checkbox"/> 肺石・石灰化あり <input type="checkbox"/> 主肺管拡張あり <input type="checkbox"/> 仮性のう胞あり <input type="checkbox"/> 未検査

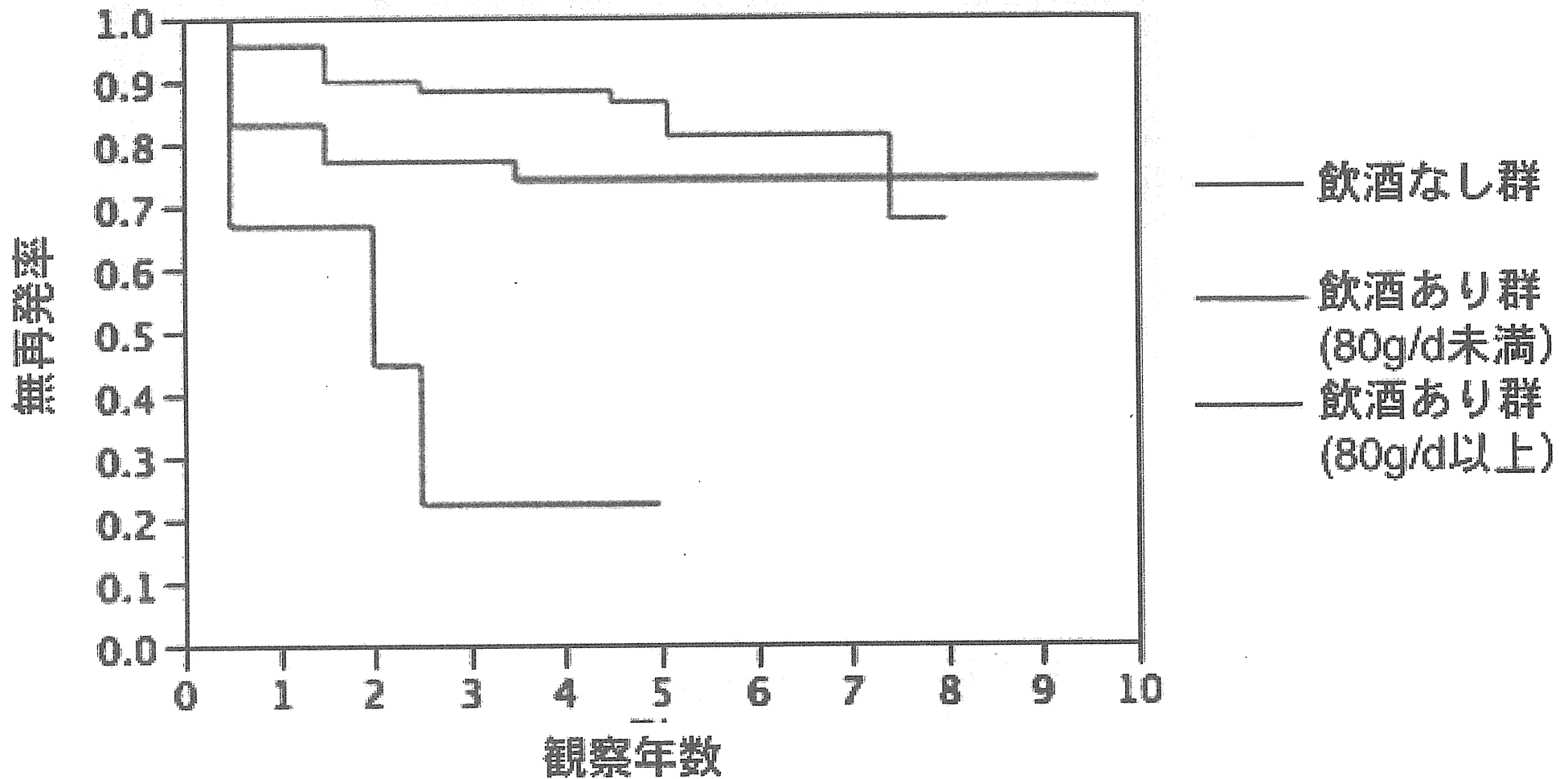
御協力ありがとうございました。

図2: 退院後飲酒者の肺炎再発リスクについて



飲酒者のハザード比 2.5 (95%信頼区間 1.2-5.4)

図3: 飲酒量別の膵炎再発リスクについて



80g/d未満の飲酒者 ハザード比 1.7 (95%信頼区間 0.7- 4.0)
 80g/d以上の飲酒者 ハザード比 6.2 (95%信頼区間 1.7-18.1)

急性膵炎・慢性膵炎の予後調査票

記入日: 201 年 月 日

施設名・診療科: _____

責任者名: _____
記載者名: _____

対象: 2001年4月1日から2006年3月31日の間に入院した膵炎患者
(上記期間中に複数回の入院がある場合は、上記期間中の最初の入院時から記載下さい)

- 急性膵炎
- 慢性膵炎(確診・準確診)
- (どちらかにチェックを付けて下さい)

膵炎の成因	<input type="checkbox"/> アルコール性	<input type="checkbox"/> 胆石性	<input type="checkbox"/> 特発性	<input type="checkbox"/> 高脂血症
	<input type="checkbox"/> 家族性	<input type="checkbox"/> その他()		

- 1 症例番号 _____ (個人を特定できない適当な番号をお振り下さい)
- 2 入院時年月 _____ 年 _____ 月
- 3 性別 _____ 男・女 (○を付けて下さい)
- 4 入院時年齢 _____ 歳
- 5 膵炎の重症度 (急性膵炎の場合)
入院期間 _____ 日
旧重症度スコア _____ 点 軽症 中等症 重症
- 6 2001年以前の膵炎既往の有無 _____ 有・無 (有の場合その発症年月 _____ 年 _____ 月)

	入院時	発症から1年後まで	1~2年後	2~3年後	3~4年後	4~5年後	5年後~最終受診月 (最終 年 月)
入院を要する膵炎	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(年 に発症)

生存	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死因() <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死因() <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死因() <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死因() <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死因() <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死因() <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡 死因() <input type="checkbox"/> 不明
----	--	--	--	--	--	--	--

8 飲酒状況 飲酒の種類は ①から⑥の番号で 記載下さい	入院前の飲酒習慣 <input type="checkbox"/> 飲酒なし <input type="checkbox"/> 飲酒あり (飲酒の場合) 種類() 量 _____ 本・合・杯・ml/ 回数 _____ 日/週	<input type="checkbox"/> 禁酒できた <input type="checkbox"/> 節酒している <input type="checkbox"/> 飲酒している (飲酒の場合) 種類() 量 _____ 本・合・杯・ml/ 回数 _____ 日/週	<input type="checkbox"/> 禁酒できた <input type="checkbox"/> 節酒している <input type="checkbox"/> 飲酒している (飲酒の場合) 種類() 量 _____ 本・合・杯・ml/ 回数 _____ 日/週	<input type="checkbox"/> 禁酒できた <input type="checkbox"/> 節酒している <input type="checkbox"/> 飲酒している (飲酒の場合) 種類() 量 _____ 本・合・杯・ml/ 回数 _____ 日/週	<input type="checkbox"/> 禁酒できた <input type="checkbox"/> 節酒している <input type="checkbox"/> 飲酒している (飲酒の場合) 種類() 量 _____ 本・合・杯・ml/ 回数 _____ 日/週	<input type="checkbox"/> 禁酒できた <input type="checkbox"/> 節酒している <input type="checkbox"/> 飲酒している (飲酒の場合) 種類() 量 _____ 本・合・杯・ml/ 回数 _____ 日/週	<input type="checkbox"/> 禁酒できた <input type="checkbox"/> 節酒している <input type="checkbox"/> 飲酒している (飲酒の場合) 種類() 量 _____ 本・合・杯・ml/ 回数 _____ 日/週
	種類() 量 _____ 本・合・杯・ml/ 回数 _____ 日/週	種類() 量 _____ 本・合・杯・ml/ 回数 _____ 日/週	種類() 量 _____ 本・合・杯・ml/ 回数 _____ 日/週	種類() 量 _____ 本・合・杯・ml/ 回数 _____ 日/週	種類() 量 _____ 本・合・杯・ml/ 回数 _____ 日/週	種類() 量 _____ 本・合・杯・ml/ 回数 _____ 日/週	種類() 量 _____ 本・合・杯・ml/ 回数 _____ 日/週

- 飲酒の種類
① ビール(大瓶換算:1本は633ml) ④ ワイン (1本720ml、1杯120ml) ⑤-3 ウイスキーロック (1杯は原酒30ml)
② 日本酒 (1合180ml) ⑤-1 ウイスキーシングル(1杯は原酒30) ⑥ その他 ()
③ 焼酎 (1合180ml) ⑤-2 ウイスキーダブル (1杯は原酒60ml)

9 喫煙状況	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり 本/日	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり 本/日	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり 本/日	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり 本/日	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり 本/日	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり 本/日	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり 本/日
--------	--	--	--	--	--	--	--

10 身体・検査所!	入院時	発症から1年後まで	1~2年後	2~3年後	3~4年後	4~5年後	最終受診月 (年 月)
身長	(cm)						(cm)
体重	(kg)						(kg)
総蛋白	(g/dl)						(g/dl)
アルブミン	(g/dl)						(g/dl)
総コレステロール	(mg/dl)						(mg/dl)
コリンエステラーゼ	(IU/L)						(IU/L)
HbA1c	(%)						(%)
白血球数	(/ul)						(/ul)
リンパ球分画	(%)						(%)

11 画像所見 (US, CT, MRIなど)	(複数チェック可)						
	<input type="checkbox"/> 異常所見なし <input type="checkbox"/> 膵石・石灰化あり <input type="checkbox"/> 主膵管拡張あり <input type="checkbox"/> 仮性のう胞あり <input type="checkbox"/> 未検査	<input type="checkbox"/> 異常所見なし <input type="checkbox"/> 膵石・石灰化あり <input type="checkbox"/> 主膵管拡張あり <input type="checkbox"/> 仮性のう胞あり <input type="checkbox"/> 未検査	<input type="checkbox"/> 異常所見なし <input type="checkbox"/> 膵石・石灰化あり <input type="checkbox"/> 主膵管拡張あり <input type="checkbox"/> 仮性のう胞あり <input type="checkbox"/> 未検査	<input type="checkbox"/> 異常所見なし <input type="checkbox"/> 膵石・石灰化あり <input type="checkbox"/> 主膵管拡張あり <input type="checkbox"/> 仮性のう胞あり <input type="checkbox"/> 未検査	<input type="checkbox"/> 異常所見なし <input type="checkbox"/> 膵石・石灰化あり <input type="checkbox"/> 主膵管拡張あり <input type="checkbox"/> 仮性のう胞あり <input type="checkbox"/> 未検査	<input type="checkbox"/> 異常所見なし <input type="checkbox"/> 膵石・石灰化あり <input type="checkbox"/> 主膵管拡張あり <input type="checkbox"/> 仮性のう胞あり <input type="checkbox"/> 未検査	<input type="checkbox"/> 異常所見なし <input type="checkbox"/> 膵石・石灰化あり <input type="checkbox"/> 主膵管拡張あり <input type="checkbox"/> 仮性のう胞あり <input type="checkbox"/> 未検査

御協力ありがとうございました。

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）
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 23 年度分担研究報告書
メタボリックシンドロームに及ぼすアルコールの影響

研究分担者 堤 幹宏 金沢医科大学消化器内科 肝胆膵内科 教授

研究要旨

アルコール性および非アルコール性脂肪肝の発生とメタボリック症候群との関係を明らかにするために、「アルコール性および非アルコール性脂肪肝症例に関する全国調査」（2009—2010 年度の実態）を実施した。アルコール性脂肪肝と非アルコール性脂肪肝では生活習慣病（高血圧、糖尿病、脂質異常症）との関連性に差異が認められた。アルコール性脂肪肝、肥満、加齢は相乗的に作用して高血圧の発症に関与している可能性が示唆された。

研究協力者

利國信行：金沢医科大学消化器内科学（肝胆膵内科）

A. 研究目的

過栄養と過飲酒は脂肪肝の主な原因である。特に前者による脂肪肝、すなわち非アルコール性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver) はメタボリック症候群の肝における表現型とされ、高血圧、糖尿病、脂質異常症といった生活習慣病との関連が多数報告されている¹⁾。一方、過飲酒と生活習慣病についても高血圧との関連を中心に報告されているが²⁾、アルコール性脂肪肝 (alcoholic fatty liver) と生活習慣病の関係という視点での研究報告は殆どない。脂肪肝に対する包括的な取り組みには、脂肪肝のタイプ別の特徴を把握しておくことが重要と考えられる。脂肪肝と生活習慣病の関連について、脂肪肝のタイプによる差異を検討した。

B. 研究方法

厚生労働省研究班の「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」に基づ

き、「アルコール性および非アルコール性脂肪肝症例に関する全国調査」（2009—2010 年度の実態）を実施した。生検で確定診断された脂肪肝 (simple steatosis) について有効回答が得られた 191 例（アルコール性脂肪肝 65 例、非アルコール性脂肪肝 126 例）を解析の対象とした。脂肪肝のタイプ（アルコール性、非アルコール性）、年齢（55 歳以上、未満）、性、body mass index (BMI)（25 kg/m² 以上、未満）、血清 AST 値（40 IU/L 以上、未満）、血清 γ -GTP 値（75 IU/L 以上、未満）を説明変数とし、高血圧、糖尿病、脂質異常症、およびそれらの組み合わせ 2 疾患（3 パターン）、3 疾患、2 疾患以上、合計 8 パターンの生活習慣病を目的変数として多重ロジスティック回帰分析を行い、脂肪肝のタイプが生活習慣病の関連因子であるか検討した。さらに、ある生活習慣病に対して脂肪肝のタイプを含め複数の因子が関連因子として同定された場合、層別解析を行った。また、relative excess risk due to interaction (RERI)、attributable proportion due to interaction (AP)、synergy index (S) の 3 指標を用いて、関連因子の生物学的交互作用 (biological interaction) を検討した^{3,4)}。

すなわち、複数の関連因子が生活習慣病に対してどのように（相加的または相乗的）に作用するのかを調べた。RERI >0、AP >0、または S >1 を相乗的（ただし、95%信頼区間下限がこれらの値を超える場合）とした。

なお、本研究での対象者は、肝生検施行時にすでにインフォームド・コンセントを修得しているが、個人を同定しうる情報は使用しておらず、倫理上問題がないと考える。

C. 研究結果

脂肪肝症例の背景を示す（表 1）。アルコール性脂肪肝と非アルコール性脂肪肝では性、BMI、血清 AST、血清 γ -GTP に有意差が認められた。生活習慣病の合併率にはいずれのパターンでも有意差が認められなかった。

多重ロジスティック回帰分析にて各生活習慣病およびそれらの組み合わせに対する関連因子を調べたところ、高血圧に対してはアルコール性脂肪肝、脂質異常症に対しては非アルコール性脂肪肝が関連因子として同定された（表 2）。高血圧に対しては高齢（55 歳以上）と肥満（BMI 25 kg/m² 以上）、脂質異常症に対しては血清 γ -GTP 高値（ ≥ 75 IU/l）も関連因子であった。

次に高血圧と脂質異常症について層別解析を行った。高血圧については年齢または BMI で 2 つのサブグループに分け、脂肪肝のタイプと BMI、脂肪肝のタイプと年齢でそれぞれ 4 つに層別化し、高血圧の合併率とオッズ比を計算した（表 3、4）。年齢サブグループでは、高齢群において 2 つの関連因子を同時に持つ場合（アルコール性脂肪肝 + BMI 25 kg/m² 以上）に高血圧の合併率が最も高く、オッズ比も著しく上昇した。BMI サブグループでは、BMI 高値群および低値群の両群で、2 つの関連因子を同時に持つ場合（アルコール性脂肪肝 + 55 歳以上）に高血圧の合併率が最も高く、オッズ比も著しく上昇した。脂質異常症については脂肪肝のタイプと血清 γ -GTP で 4 つに層別化し、脂質異

常症の合併率とオッズ比を計算した（表 5）。その結果、2 つの関連因子を同時に持つ場合に脂質異常症の合併率、オッズ比が最も高かった。

層別解析に用いた 2 つの関連因子の組み合わせについて、生物学的交互作用を調べたところ、高血圧に関して、高齢群におけるアルコール性脂肪肝と肥満（AP 0.68, 95%信頼区間 0.19—1.17）、肥満群におけるアルコール性脂肪肝と高齢（AP 0.71, 95%信頼区間 0.24—1.18）、それぞれの組み合わせで相乗作用を示唆する結果が得られた（表 6）。

D. 考察

本研究によって、脂肪肝症例において脂肪肝のタイプは特定の生活習慣病の関連因子であることが示された。すなわち、高血圧に対してはアルコール性脂肪肝が強く関連し、脂質異常症に対しては非アルコール性脂肪肝が強く関連していた。なお、糖尿病と複数の生活習慣病の組み合わせに対しては脂肪肝のタイプは関連因子ではなかった。

本研究は横断的研究であるため、生活習慣病と関連因子との直接的因果関係は示せない。しかし、過飲酒、高齢、肥満は既にそれぞれ高血圧の危険因子として報告されている^{2,5,6}。今回の検討ではこれら 3 因子が相乗的に作用して高血圧の合併率を高めていると考えられた。生物学的交互作用の理論によれば、これら 3 因子がすべて関わる高血圧発症経路の存在が示唆される⁷。

近年、過飲酒と肥満の関係が注目されている。第一に、肥満はアルコール性肝障害における肝線維化の危険因子であると報告されている⁸。第二に、本研究と同様、過飲酒と肥満の組み合わせは各因子単独と比較してより強く高血圧に関連するとの報告がある⁹。日常診療においては過栄養に飲酒の影響がうかがわれる脂肪肝症例をしばしば経験する。こうした症例における肝線維化進展と高血圧を代表とする生活習慣病の危険性を前向き研究によって明らか

にする必要がある。

表1 脂肪肝症例の背景

	全体 (n = 191)	アルコール性脂肪肝 (n = 65)	非アルコール性脂肪肝 (n = 126)	P値*
年齢, 歳	54 (15-85)	56 (23-80)	53.5 (15-85)	0.541
男/女	115/76	50/15	65/61	0.0007
BMI, kg/m ²	24.9 (13.2-61.3)	24.4 (18.0-35.3)	25.4 (13.2-61.3)	0.026
収縮期血圧, mmHg	124 (84-186)	123 (100-186)	125 (84-168)	0.727
拡張期血圧, mmHg	76 (46-114)	74 (58-114)	78 (46-107)	0.010
AST, IU/l	41 (15-875)	61 (17-875)	35 (15-310)	<0.0001
ALT, IU/l	49 (12-1123)	49 (12-1123)	48.5 (13-377)	0.327
γ-GTP, IU/l	72 (10-3028)	156 (24-3028)	50 (10-646)	<0.0001
空腹時血糖, mg/dl	103 (67-310)	111.5 (70-176)	100 (67-310)	0.005
HbA1c, %	5.45 (3.4-10.1)	5.5 (3.4-8.7)	5.4 (4.1-10.1)	0.449
総コレステロール, mg/dl	192 (37-454)	186 (37-454)	201 (88-349)	<0.0001
LDLコレステロール, mg/dl	114 (5-246)	88 (5-210)	119 (51-246)	<0.0001
HDLコレステロール, mg/dl	49 (3-131)	47 (3-131)	50 (20-129)	0.182
中性脂肪, mg/dl	118 (21.5-879)	110 (25-879)	120 (21.5-407)	0.731
高血圧, n (%)	60 (31.4)	25 (38.5)	35 (27.8)	0.132
糖尿病, n (%)	47 (24.6)	19 (29.2)	28 (22.2)	0.287
脂質異常症, n (%)	71 (37.2)	21 (32.3)	50 (39.7)	0.318
高血圧 + 糖尿病, n (%)	26 (13.6)	12 (18.5)	14 (11.1)	0.184
高血圧 + 脂質異常症, n (%)	34 (17.8)	12 (18.5)	22 (17.5)	0.864
糖尿病 + 脂質異常症, n (%)	26 (13.6)	6 (9.2)	20 (15.9)	0.267
高血圧 + 糖尿病 + 脂質異常症, n (%)	16 (8.4)	5 (7.7)	11 (8.7)	1.000
2疾患以上, n (%)	53 (27.7)	20 (30.8)	33 (26.2)	0.503

*アルコール性脂肪肝 対 非アルコール性脂肪肝. カテゴリ変数はχ²乗検定またはフィッシャーの正確検定. 連続変数はマン・ホイットニーの検定.

表2 生活習慣病の関連因子

生活習慣病	関連因子	P値*	調整オッズ比	95%信頼区間
高血圧	アルコール性脂肪肝	0.040	2.54	1.06-6.82
	55歳以上	<0.0001	6.64	3.24-14.49
	BMI 25 kg/m ² 以上	0.012	2.49	1.23-5.17
糖尿病	55歳以上	<0.0001	5.46	2.55-12.62
脂質異常症	非アルコール性脂肪肝	0.035	2.32	1.08-5.20
	γ-GTP 75 IU/l 以上	0.004	2.85	1.42-5.90
高血圧 + 糖尿病	55歳以上	0.0006	7.17	2.55-25.78
高血圧 + 脂質異常症	55歳以上	0.001	4.20	1.81-10.72
	BMI 25 kg/m ² 以上	0.021	2.61	1.18-6.06
糖尿病 + 脂質異常症	55歳以上	0.002	5.14	1.95-15.64
高血圧 + 糖尿病 + 脂質異常症	55歳以上	0.006	8.51	2.22-56.32
2疾患以上	55歳以上	0.0001	4.42	2.19-9.41

*多重ロジスティック回帰分析

表3 高血圧に対する年齢サブグループ別の層別化解析

サブグループ	層別化	症例数	高血圧合併数 (%)	P値*	調整オッズ比	95%信頼区間
55歳以上 (n = 94)	非アルコール性脂肪肝 + BMI 25 kg/m ² 未満	30	12 (40.0)		1.00	
	非アルコール性脂肪肝 + BMI 25 kg/m ² 以上	30	16 (53.5)	0.138	2.29	0.77—8.83
	アルコール性脂肪肝 + BMI 25 kg/m ² 未満	20	8 (40.0)	0.294	2.23	0.50—9.96
	アルコール性脂肪肝 + 25 kg/m ² 以上	14	11 (78.6)	0.008	11.00	1.90—63.86
55歳未満 (n = 97)	非アルコール性脂肪肝 + BMI 25 kg/m ² 未満	28	1 (3.4)		1.00	
	非アルコール性脂肪肝 + BMI 25 kg/m ² 以上	37	6 (16.2)	0.127	5.46	0.41—72.11
	アルコール性脂肪肝 + BMI 25 kg/m ² 未満	19	4 (21.1)	0.098	7.25	0.69—79.06
	アルコール性脂肪肝 + BMI 25 kg/m ² 以上	12	2 (16.7)	0.216	5.22	0.38—71.32

*多重ロジスティック回帰分析

表4 高血圧に対するBMIサブグループ別の層別化解析

サブグループ	層別化	症例数	高血圧合併数 (%)	P値*	調整オッズ比	95%信頼区間
BMI 25 kg/m ² 以上 (n = 93)	非アルコール性脂肪肝 + 55歳未満	37	6 (16.2)		1.00	
	非アルコール性脂肪肝 + 55歳以上	30	16 (53.3)	0.004	5.83	1.87—20.45
	アルコール性脂肪肝 + 55歳未満	12	2 (16.7)	0.891	1.14	0.14—7.02
	アルコール性脂肪肝 + 55歳以上	14	11 (78.6)	0.0003	20.40	4.44—124.91
BMI 25 kg/m ² 未満 (n = 98)	非アルコール性脂肪肝 + 55歳未満	28	1 (3.6)		1.00	
	非アルコール性脂肪肝 + 55歳以上	31	12 (38.7)	0.011	16.65	1.90—146.17
	アルコール性脂肪肝 + 55歳未満	19	4 (21.1)	0.059	9.61	0.92—100.97
	アルコール性脂肪肝 + 55歳以上	20	8 (40.0)	0.006	24.05	2.44—237.10

*多重ロジスティック回帰分析

表5 脂質異常症に対する層別解析

層別化	症例数	脂質異常症合併数 (%)	p値*	調整オッズ比	95%信頼区間
アルコール性脂肪肝 + γ -GTP 75 IU/l 未満	14	3 (21.4)		1.00	
アルコール性脂肪肝 + γ -GTP 75 IU/l 以上	51	18 (35.3)	0.298	2.13	0.51—8.91
非アルコール性脂肪肝 + γ -GTP 75 IU/l 未満	83	26 (31.3)	0.482	1.65	0.41—6.61
非アルコール性脂肪肝 + γ -GTP 75 IU/l 以上	48	24 (55.8)	0.028	5.08	1.19—21.60

*多重ロジスティック回帰分析

表6 高血圧および脂質異常症に関する関連因子の生物学的交互作用

アルコール性脂肪肝と肥満 (高血圧)	指標	値	95%信頼区間
55歳以上	RERI	7.48	-9.59—24.56
	AP	0.68	0.19—1.17
	S	3.97	0.62—25.56
55歳未満	RERI	-6.50	-27.33—14.33
	AP	-1.25	-5.50—3.01
	S	0.39	0.04—3.80
アルコール性脂肪肝と高齢 (高血圧)	指標	値	95%信頼区間
BMI 25 kg/m ² 以上	RERI	14.43	-16.50—45.35
	AP	0.71	0.24—1.18
	S	3.90	0.66—23.11
BMI 25 kg/m ² 未満	RERI	-1.21	-34.15—31.74
	AP	-0.05	-1.46—1.36
	S	0.95	0.24—3.84
非アルコール性脂肪肝と血清 γ -GTP 高値 (脂質異常症)	指標	値	95%信頼区間
	RERI	2.80	-1.64—6.23
	AP	0.45	-0.07—0.97
	S	2.29	0.46—11.40

RERI, relative excess risk due to interaction; AP, attributable proportion due to interaction; S, synergy index.

文 献

- 1) Okanoue T, Umemura A, Yasui K, et al: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 26 Suppl 1: 153-162, 2011.
- 2) Miller PM, Anton RF, Egan BM, et al: Excessive alcohol consumption and hypertension: clinical implications of current research. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 7: 346-351, 2005.
- 3) Rothman KJ: The estimation of synergy or antagonism. *Am J Epidemiol.* 103: 506-511, 1976.
- 4) Hosmer DW, Lemeshow S: Confidence interval estimation of interaction. *Epidemiology.* 3: 452-456, 1992.
- 5) Mateos-Caceres PJ, Zamorano-Leon JJ, Rodriguez-Sierra P, et al: New and old mechanisms associated with hypertension in the elderly. *Int J Hypertens.* 2012: 150107, 2012.
- 6) Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, et al: Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension.* 45: 9-14, 2005.
- 7) Ahlbom A, Alfredsson L: Interaction: A word with two meanings creates confusion. *Eur J Epidemiol.* 20: 563-564, 2005.
- 8) Ishii H, Horie Y, Yamagishi Y, et al: Alcoholic liver disease and its relationship with metabolic syndrome. *JMAJ.* 53: 236-242, 2010.
- 9) Gu M, Qi Y, Li M, et al: Association of body mass index and alcohol intake with hypertension subtypes among HAN Chinese. *Clin Exp Hypertens.* 33: 518-524, 2011.

E. 研究発表

1. 論文発表

利國信行, 福村 敦、林 伸彦、土島 睦、有沢富康、堤 幹宏: 生活習慣病に関するアルコール性脂肪肝と非アルコール性脂肪肝の比較検討. *アルコールと医学生物学*, 31(印刷中)

2. 学会発表

利國信行, 福村 敦、林 伸彦、土島 睦、有沢富康、堤 幹宏: 生活習慣病に関するアルコール性脂肪肝と非アルコール性脂肪肝の比較検討. 第 31 回アルコール医学生物学研究学術集会 (2012、1. 28)

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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）
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 23 年度分担研究報告書
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

研究分担者 竹井 謙之 三重大学大学院医学系研究科消化器内科学 教授

研究要旨

【目的】軽度の飲酒は心血管イベント発症リスクを低下させる一方で、過度の飲酒は血圧を上昇させ出血性脳血管障害の明らかなリスク因子となる。また、アルコールには LDL cholesterol 低下作用やインスリン感受性改善作用があるが、過剰なカロリー摂取により血糖値や中性脂肪値を上昇させ、肝脂肪化を誘発させる。今回我々は問題飲酒者における断酒後の肝脂肪化やメタボリックシンドローム関連因子の変化につき検討した。【方法】飲酒による身体的および精神的理由により入院加療を行った問題飲酒者 101 例 (M/F=94/7、平均年齢=55.5±12.1 歳)。断酒後定期的に身体計測や糖脂質・鉄代謝などの各種血液検査、腹部 CT、頸動脈エコー検査を施行した。【成績】断酒後、BMI やウエスト周囲径に有意な変化は認めなかったが、血圧は有意に改善した[134/80mmHg(0M)→121/72(6M)]。血液検査所見では肝機能の改善に加え、中性脂肪値[162±135mg/dl(0M)→123±56(6M)]、尿酸値[6.23±1.87mg/dl(0M)→5.26±1.14(6M)]、血糖値[137±61mg/dl(0M)→116±44(6M)]に各々有意な改善を認めた。更に HOMA-IR[4.72±6.38(0M)→2.73±2.44(6M)]や血清フェリチン値[343±623ng/ml(0M)→150±107(6M)]も有意に改善した。肝脂肪化は断酒後早期より改善を認めた[liver/Spleen ratio:1.12±0.18(0M)→1.23±0.11(3M)→1.23±0.14(6M)]が、頸動脈プラーク有病率や中内膜複合体厚などに変化は認めなかった。【結論】今回の検討には断酒に加え食事内容の変化や薬剤投与の影響も加味されており、その解釈には注意を要するが、明らかな体重減少がないにも関わらず肝脂肪化を含めた多くのメタボリックシンドローム関連因子が断酒後有意に改善していたことは注目し得る。少なくとも多量飲酒者においては飲酒が多くのメタボリックシンドローム関連因子に負に作用していることが示唆される。

A. 研究目的

近年の肥満人口の急激な増加に伴い、メタボリックシンドロームに代表される生活習慣関連疾患が注目され、その疾病コントロールが大きな社会的問題となっている。欧米を中心に軽度から中程度の飲酒は心血管イベント発症リスクを低下させ、生命予後を改善させるといった報告(Jカーブ効果)がなされている。しかし、一方で、過度の飲酒は血圧を上昇させ、出血性脳血管障害の明らかなリスク因子となる。また、アルコールには LDL cholesterol 低下作用やインスリン感受性改善作用があるとされる一方で、過剰なカロリー摂取により血糖値や中性脂肪値を上昇させ、肝脂肪化を誘発させる。よって、飲酒は内臓肥満に伴うメタボリックシンドロームに対し、正負の両面に作用する可能性がある。

前述のごとく、少量飲酒者における心血管イ

イベント発生抑制効果が報告されているが、その多くは欧米からのものであり、しかも健常者を対象とした population-based study である。本邦には遺伝的にアルデヒド脱水素酵素活性の低下者を多く認め、また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った。我々は H19-22 年厚生労働科学研究費補助金「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研究(主任研究者：故石井裕正慶應義塾大学名誉教授)において、hospitalized-based study にて本邦における基礎疾患有病者(=動脈硬化 high risk group)においてはエタノール換算 20~40g/日程度の少量から中等量の飲酒習慣であってもメタボリックシンドローム、インスリン抵抗性、更には動脈硬

化進展因子となり得る可能性を指摘した。本研究班ではそれを更に発展させ、飲酒のメタボリックシンドローム関連因子へのより直接的な影響を評価する為に、問題飲酒者における断酒後のこれら因子の変化につき prospective に研究することとした。

B. 研究方法

対象:2008年12月以降、飲酒による身体的理由[肝機能異常や食道静脈瘤加療目的にて三重大学附属病院に入院(n=36)]および精神的理由(=断酒目的)[こころの医療センターに入院(n=65)]により入院加療となった問題飲酒者101例[平均年齢=55.5±12.1歳、男性/女性=94(93.1%)/7例]。

方法:上記患者において入院による断酒開始後、定期的にウエスト周囲径を含む身体計測、血圧、肝機能や糖脂質代謝・鉄代謝を含む各種血液検査、腹部CTによるliver/spleen ratioによる肝脂肪化や Fat scan による断面内臓脂肪面積の測定、更には頸動脈エコー検査による頸動脈プラークの有無や中内膜複合体厚(IMT)の測定などを施行し、断酒によるこれらの変化を経時的に検討した(最終目標観察期間は断酒後6ヶ月)。

(倫理面への配慮)

本研究への参加にあたり、対象者には十分な説明を行い、個人情報取り扱いを厳格にすることを確認した上で書面にて同意を取得した。なお、本研究ではヒトゲノム、遺伝子情報は取り扱わない。

C. 研究結果

入院直前の平均飲酒量は139±66g/日と多量飲酒者が多くを占めていた。断酒開始時の平均BMIは21.8±2.9で、BMIが25を越える肥満者を14例(13.9%)に認めた。糖尿病・高血圧・脂質代謝異常症・高尿酸血症・虚血性心疾患・脳血管障害の既往を含めた合併を各々、43.6%・52.5%・51.5%・32.7%・7.9%・9.9%に認めた[メタボリックシンドロームの診断基準を満たすものは16例(15.8%)]。症例

登録時、インスリン抵抗性(HOMA-IRが2.5以上)を44例(43.6%)、高フェリチン血症を34例(33.7%)に認めた。肝脂肪化はCTにてliver/spleen ratioが平均1.12±0.18で、0.9以下と明らかな脂肪肝と判断できる症例が11例(10.9%)であった。エコーにて頸動脈プラークを有するものも45例(44.6%)と高率であった。6ヶ月の経過観察期間中に断酒の継続と外来通院が困難であったものを40例に認め、現在、follow up 期間中の症例も含め断酒継続中でデータの取得ができた症例は各々、94例(1ヵ月後)、78例(2ヵ月後)、64例(3ヵ月後)、42例(6ヵ月後)であった。断酒後、BMIやウエスト周囲径に有意な変化は認められなかったが、血圧は有意に改善した[134/80mmHg(0M)→124/76(1M)→125/76(2M)→124/75(3M)→121/72(6M)]。血液検査所見では肝機能検査値の改善[γ-GTP=333±333IU/l(0M)→142±142(1M)→71±53(2M)→49±30(3M)→42±20(6M)]に加え、中性脂肪値[162±135mg/dl(0M)→134±139(1M)→117±63(2M)→111±59(3M)→123±56(6M)]、尿酸値[6.23±1.87mg/dl(0M)→6.15±1.54(1M)→5.93±1.32(2M)→5.76±1.31(3M)→5.26±1.14(6M)]、血糖値[137±61mg/dl(0M)→116±48(1M)→106±31(2M)→114±48(3M)→116±44(6M)]に各々有意な改善を認めた。更にHOMA-IR[4.72±6.38(0M)→2.32±2.08(3M)→2.73±2.44(6M)]や血清フェリチン値[343±623ng/ml(0M)→160±126(3M)→150±107(6M)]も有意に改善した。肝脂肪化は断酒後早期より改善を認めた[liver/spleen ratio: 1.12±0.18(0M)→1.23±0.11(3M)→1.23±0.14(6M)]が、頸動脈プラーク有病率やIMTなどの頸動脈エコー所見に有意な変化は認めなかった。

D. 考察

本研究は飲酒と肝脂肪化、メタボリックシンドローム、動脈硬化等を含む生活習慣病との関連を検討し、適切な飲酒のあり方を明らかにすることにより、生活習慣病の予防・制御につなげることを目的としている。欧米を中心として少量飲酒における心血管イベント発生抑制効果が報告されているが、

本邦における詳細な研究報告は少ない。人種によりその飲酒スタイルや体内でのアルコール代謝などは大きく異なり、また当然、年齢や性別、基礎疾患の有無によっても飲酒習慣の健康に及ぼす影響は大きく異なると思われる。上記の結果は、過度の飲酒によって引き起こされる肝脂肪化がインスリン抵抗性や血圧上昇など多くのメタボリックシンドローム関連因子を悪化させ、ひいては動脈硬化進展に働く可能性を示している。今回の検討では、肝脂肪化や血圧、血液検査所見に関しては断酒により早期より改善を認めるも、IMT等の動脈硬化直接の改善効果を見るまでには至らず、今後更に症例数を増やすとともに、より長期の観察期間が必要であろう。

更に断酒によるフェリチン値低下の事実は非常に興味深い。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繋を理解する上で大きな手がかりになる可能性がある。

今回の検討における問題点としては、断酒に加え食事内容の変化や薬剤投与の影響が、効果に反映している可能性のある点である。しかし、明らかな体重減少がないにも関わらず肝脂肪化を含めた多くのメタボリックシンドローム関連因子が断酒後有意に改善していたことは注目に値する。少なくとも多量飲酒者においては飲酒が多くのメタボリックシンドローム関連因子に負に作用していると考えられる。飲酒習慣指導に関しては各個人の健康状況等を踏まえた上での慎重な対応が求められる。

E. 研究発表

1. 論文発表

○岩佐元雄, 竹井謙之. 肝疾患進展のリスク因子とその対策. 医学のあゆみ 2012; 240: 739-744.

○藤田尚己, 竹井謙之. NASHからの肝発癌は増えているか? 医学のあゆみ 2012; 240: 244-245.

○Iwasa M, Mifuji-Moroka R, Hara N, Ishidome M, Iwata K, Sugimoto R, Taknaka H, Fujita N, Kobayashi Y, Takei Y. Visceral fat volume predicts new-onset type 2 diabetes in patients with chronic hepatitis C. Diabetes Res Clin Pract 2011; 94: 468-470.

○Gil-Bernabe P, Boveda-Ruiz D, D'Alessandro-Gabazza C, Toda M, Miyake Y, Mifuji-Moroka R, Iwasa M, Merser J, Gabazza EC, Takei Y. Atherosclerosis amelioration by moderate alcohol consumption is associated with increased circulating levels of stromal cell-derived factor-1. Circ J 2011; 75: 2269-2279.

○Sugimoto K, Takei Y. Clinicopathological features of non-alcoholic fatty liver disease. Hepatol Res 2011; 41: 911-920.

○Fujita N, Takei Y. Alcohol consumption and metabolic syndrome. Hepatol Res 2011; 41: 287-295.

○Miyachi H, Kobayashi Y, Reija B, Zaiter YE, Fujita N, Iwasa M, Gabazza EC, Takei Y. Effect of suppressor of cytokine signaling (SOCS) on hepcidin production in HCV replicon cells. Hepatol Res 2011; 41: 364-374.

○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 in patients with chronic liver disease. Hepatol Res 2011; 40: 1188-1194.

○Fujita N, Takei Y. Iron overload in nonalcoholic steatohepatitis. Advances in Clin Chem 2011; 55: 105-132.

○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