

201222021A

平成24年度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

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

平成24年度総括研究報告書

研究代表者 樋 口 進

平成25年3月

平成24年度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

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

平成24年度総括研究報告書

研究代表者 樋口 進

平成25年3月

目 次

1.	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（国立病院機構久里浜医療センター）	1
2.	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 樋口 進（国立病院機構久里浜医療センター）	35
3.	問題飲酒の簡易スクリーニング方法の開発に関する研究 尾崎 米厚（鳥取大学医学部環境予防医学分野）	105
4.	アルコールの有害な物質に関する実態調査 齋藤 利和（札幌医科大学神経精神医学講座）	115
5.	医療現場等で行う効率的な飲酒量低減技法の開発 杠 岳文（国立病院機構肥前精神医療センター）	125
6.	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 上島 弘嗣（滋賀医科大学生生活習慣病予防センター）	133
7.	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の研究 宇都 浩文（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科）	147
8.	脂肪性肝障害における性・肥満・生活習慣病・飲酒の位置付けに関する検討 橋本 悦子（東京女子医科大学消化器内科）	205
9.	アルコール性膵障害の実態調査 下瀬川 徹（東北大学大学院消化器病態学）	213
10.	メタボリックシンドロームに及ぼすアルコールの影響 堤 幹宏（金沢医科大学消化器内科）	223
11.	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 竹井 謙之（三重大学大学院医学系研究科消化器内科）	245
12.	アルコール性肝炎の実態と免疫学的アプローチによる治療効果に関する研究 堀江 義則（国際医療福祉大学 臨床医学研究センター）	251

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

平成 24 年度総括研究報告書

研究代表者 樋口 進 国立病院機構久里浜医療センター 院長

研究要旨

健康日本 21 におけるアルコール対策および WHO の決議要請を踏まえ、アルコールの有害使用による健康・社会への負の影響を低減するための計画策定と、それに資する基礎資料作成のための調査研究を目的とする。本研究は 12 の分担研究課題と班全体で行った「市民向けの飲酒問題に関する冊子」（付録参照）の作成、「WHO によるアルコールの有害な使用を低減するための世界戦略」の日本語訳（付録参照）、「特定保健指導などで使用できるアルコール問題へのブリーフ・インターベンション」の作成からなる。

課題 A：

1) 若年成人に対する飲酒実態・意識調査

若年成人の飲酒実態・問題などを調査し、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。平成 23 年 7 月に 18~69 歳男女計 5,000 名にインターネットによる調査を行った。20 歳代男女 Kessler10(K-10)24 点以下「一般群」と 25 点以上の「抑うつ群」の比較を行った。男女とも両群間の飲酒は、飲酒量や飲酒頻度、場所などには有意差はなかったが、男性「抑うつ群」は、寝酒の頻度やアルコール依存のリスク（AUDIT15 点以上）を持った者の比率がより高く、より危険な飲酒をしている者の割合が高いことが示唆された。週 4 回以上習慣飲酒者において、少なくとも週 1 日以上頻度で寝酒をすることで有意に危険な飲酒の疑い（AUDIT8 点以上）や、アルコール依存症の疑い（AUDIT15 点以上）のリスクが高まることが示された。習慣飲酒者においてその飲酒が寝酒であることは、より危険な飲酒やアルコール依存症のリスクを高めることが明らかになった。インターネット嗜癖（依存）に関する解析では、若いほど Internet Addiction Test（IAT）によるインターネット嗜癖度が高くなる傾向を認めた。

2) けがと飲酒に関する国際共同研究

3) 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

うつ病の治療反応性に対するアルコール使用障害の影響を解析した。対象は ICD-10 によるうつ病患者 55 例である。AUDIT12 点を Cut off 値とし、対象をアルコール使用障害(AUD)群と非アルコール使用障害(NAUD)群とに分類した。HAM-D 総得点は、研究開始時に両群に差は無く、NAUD 群では研究開始後 2 週から、AUD 群では遅れて 4 週から改善した。12 週後の改善度も AUD 群では NAUD 群に比べ有意に低かった。AUD 群では治療反応が遅延・減弱し、一因として AUD 群では抗うつ薬の効果が減弱し、原因としては過剰な飲酒により脳の機能・器質的な変化や、アルコールによる抗うつ薬の効果阻害が考えられた。AUD 群では NAUD 群で認められた寛解群で教育年数が高い傾向が認められなかったが、アルコール使用障害者に認められている認知障害との関連が考えられた。

4) 医療現場で行う効率的な飲酒量低減技法の開発

わが国で多量飲酒者の飲酒量低減のための技法であるブリーフ・インターベンションを使った介入をさらに効率的に行い、医療、職域、地域に普及させる目的で、昨年度の研究では「特定保健指導にも使える集団節酒指導プログラム」を作成した。今年度はこの効果検証を中心に行った。特定健康診査においてメタボリックシンドローム（以下 MetS）該当者、予備群と判定され、AUDIT10 点以上あるいは週間飲酒量が 21 ドリンク以上のハイリスク飲酒者に「集団節酒指導プログラム」を用いて飲酒量低減指導を行い、その有効性を検証するため 1 年後の転帰調査を行った。その結果介入前と 1 年後の比較で、AUDIT スコアの有意な改善と、飲酒量約 35% の有意な低減を認めた。飲酒量の大幅な減少とともに、体重と腹囲の有意な減少、MetS の改善も認められた。今後「集団節酒指導プログラム」は生活習慣病予防のための飲酒量低減や飲酒運転対策の有効なツールの一つとしてプライマリケア、職域、地域で活用されることが期待される。

5) アルコール関連の社会的損失の推計に用いる統計情報の把握に関する研究

2008 年に実施された成人の喫煙行動に関する全国調査のデータを用いて検討を行った。問題飲酒者の識別における簡易版アルコール使用障害同定テスト（AUDIT-C ; AUDIT 最初の 3 項目）の信頼性・妥当性を検討した。簡易版は信頼性が高いことが明らかになった。AUDIT 得点に対する妥当性も高いが、わが国では国際的な cut-off 値よりも高い男性 6 点以上、女性 4 点以上を問題飲酒者疑い者とするのが良いと考えられた。

飲酒関連問題を発生させないような節度ある適度な飲酒量を検討するために、飲酒日 1 日あたりの飲酒量をカテゴリー分けし、様々な問題飲酒の発生頻度が有意に増加する飲酒量を検討した。AUDIT8 点以上を有意に起こしやすくなるのは男女とも純アルコール 10g 以上、AUDIT12 点以上を起こしやすくなるのは男女計で 20g 以上、AUDIT16 点以上を起こしやすくなるのは男女計で 40g 以上であった。飲酒による健康、社会問題を起こしやすくなる飲酒量は男性 10g 以上、女性 20g 以上、男女計 10g 以上であった。一般に考えられているより飲酒関連問題を発生させないような飲酒量は少ないと考えられる。

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

日本人男性の一般集団男性における①非飲酒者と少量飲酒者の特性、②生涯非飲酒者の栄養特性、③飲酒習慣と Mets との関連について各断面調査成績より横断的に検討した。①では滋賀県信楽市にて 1991-1995 年の住民健診受診者のうち調査参加同意を得た 30 歳以上男女約 3300 名、②では栄養と血圧に関する国際共同研究 INTERMAP の副研究である INTERLIPID に参加した日本国内 4 センターの 40~59 歳男女計 1,145 名、③では 2006 年から 2008 年にかけて滋賀県草津市住民から無作為抽出した 40~79 歳男性のうちデータ欠損例を除いた 1068 名を対象とした。①では「非飲酒」と「少量飲酒者」における血圧、BMI、血液検査所見、疾患既往について、連続変数では分散分析、割合ではカイ二乗検定または Fisher の精確検定を用いて比較した。②で、飲酒カテゴリーを生涯非飲酒者、過去飲酒者、機会飲酒者、現在飲酒者(アルコール \leq 23g/日)、現在飲酒者(アルコール $>$ 23g/日)に分け、性別に各群の身体・血液生化学所見、栄養摂取状況等の特性を分散分析により比較した。③では飲酒習慣を 6 群に分類し、飲酒量による MetS 有病リスクについて多重ロジスティック回帰分析にて年齢、喫煙習慣（喫煙の有無、禁煙の有無）による調整オッズ比を算出した。①では、非飲酒者の方が少量飲酒者に比べて肝酵素（特に γ -GTP）や HDL

コレステロールが有意に低かったが、これはアルコールの生物学的作用により少量飲酒者の値が上昇したため非飲酒者で相対的に低値であったと考えられた。一方、非飲酒者でBMIが低く、心臓病既往者が多く、日常で重量物を持つ時間が「ほとんどなし」の割合が多かったが、これらの差は非飲酒者で年齢が高いことに由来する可能性が考えられた。②では、生涯非飲酒者は、機会飲酒者や少量飲酒者と比較して身体・血液生化学検査所見および栄養素摂取状況に特別な特性をもっていないことが示された。③では、65歳未満では禁酒群でMetS有病リスクが高く、一日アルコール摂取量増加に伴いリスクは増加傾向で、65歳以上では69g/日以上摂取群でリスク上昇が著明であったが、禁酒群では逆に低リスクであった。しかしいずれも有意な傾向は示さなかった。

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

健診受診者を対象に脂肪肝と糖尿病との関連について検討を行った。2011年に人間ドックを受診した11153例(男性6882例/女性4271例)を対象とした横断研究では、脂肪肝は糖尿病と独立した危険因子であった。2006年度に糖尿病のなかった受診者(5346例)を対象とすると、脂肪肝は2011年度の糖尿病発症に寄与する独立した危険因子であった(オッズ比は男性1.73、女性4.13)。飲酒は糖尿病発症に抑制的に作用する傾向であった。適度な飲酒は直接もしくは脂肪肝抑制を介して糖尿病発症を抑制する可能性がある。

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

問題飲酒者における断酒後の肝脂肪化やMetS関連因子の変化を検討した。飲酒による身体的・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。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。血液検査所見では肝機能の改善に加え、中性脂肪値、尿酸値、血糖値、HOMA-IR、血清フェリチン値も有意に改善した。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。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MetS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MetS関連因子に負に作用していることが示唆された。

4) アルコール性膵障害の実態調査

全国の日本消化器病学会認定・関連施設に調査票を送付し、2001年4月1日より2006年3月31日までに入院した膵炎患者を対象に予後調査を行った。飲酒量について詳細な記載があった膵炎患者752例について、退院後の飲酒習慣と膵炎再発の有無、生命予後を調査した。エタノール換算で1日平均20g未満の飲酒者でもハザード比が2.2と有意な再発率の上昇を認め、少量の飲酒でも膵炎再発リスクを高めると考えられた。用量依存的に再発リスクは上昇し、60g以上80g未満の飲酒者のハザード比は3.7(2.4-5.7)、80g以上の飲酒者のハザード比は6.1(4.3-8.5)であった。特に女性において、1日平均80g未満の飲酒者と、80g以上の飲酒者のハザード比はそれぞれ4.7(2.1-9.5)、13.7(4.0-36.3)と男性よりも高い再発率であっ

た。生命予後は、平均5.1年の経過観察中82例(10.9%)が死亡しており、良性疾患としては予後不良と考えられた。死因の内訳は31例(37.8%)が悪性新生物であり、臓器別では肝臓、膵臓、肺の悪性腫瘍が多く認められた。

5) アルコール性肝障害における生活習慣病の関与

脂肪性肝障害に関して飲酒量・肥満度からみた実態を検討し、脂肪性肝障害における飲酒・肥満・生活習慣病の位置付けを明らかにすることを目的とした。東京女子医科大学付属病院消化器内科に入院し、画像か病理学的に診断された肝細胞癌非合併脂肪性肝障害1098例に関し、飲酒量別、肥満度別に臨床病理学的に検討した。1)飲酒量別(1日平均摂取量エタノール換算、女性ではx1.5)；最少群(20g未満)715例、少量群(20<40g)56例、中等量群(40<70g)56例、常習群(70g以上)271例で、男性の比率と血清フェリチン値は飲酒量増加に伴い増加した。順序尺度を考慮した多項Logistic回帰では、40gを境とした少量群と中等量群間で、BMI、DM・DL・HTN合併率に差を認めた。2)肥満度別(BMI)；18未満群37例、18<23群276例、23<25群191例、25<35群529例、35以上群65例で年齢・性は各群で差が無く、肥満度に伴いDL・HTN合併率は増加、常習飲酒者率は減少した。脂肪性肝障害において病態が変化する飲酒量は40g/日であった。常習飲酒率は肥満度に伴い減少した。NAFLDとALD入院例においてsynergic effectは少ないと考えられる。

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

「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)と金沢医科大学消化器内科のアルコール性肝障害の男性症例377例を対象に、脂肪性肝疾患と生活習慣病の関わりに肥満がどう影響するか解析した。アルコール性肝障害と生活習慣病の関わりに肥満は影響しないが、非アルコール性脂肪性肝疾患と生活習慣病の関わりに肥満は影響し、特に糖尿病の合併率を高めることが示唆された。

7) アルコール性肝炎の実態と免疫学的アプローチによる治療効果に関する研究

AHの診断基準や重症度判定基準が曖昧であることが、治療介入の遅れと施行率の低下に関与しているため、本邦におけるアルコール性肝炎(AH)の重症度スコア(アルコール医学生物学研究会編2011年度版:Japan Alcoholic Hepatitis Score, JAS)の有効性を確認することを目的とした。日本消化器病学会認定、関連施設への2004~2010年度のアンケート調査で集積された中等症・重症アルコール性肝炎(AH)症例の血液データや合併症の有無と血漿交換(PE)、白血球除去療法(GMA)、ステロイド投与、透析(HD)などの治療介入の有無による予後への影響を検討し、JASの有用性を確認した。2004~2010年度全体185例の重症型AHの内訳は、軽症10例で死亡例なし、中等症38例で死亡例5例(死亡率13%)、重症137例で死亡例66例(死亡率48%)であった。最近のデータでは、2008~2010年度の症例は123例(男:女/84:39)で、生存率は61.8%であった。死亡例でJASの項目に含まれるTB(生存例11.3mg/dl;死亡例14.9), Cr(生存例1.3mg/dl;死亡例2.1)、PT(INR)(生存例2.13;死亡例2.63)が高かった。死亡例で消化管出血(生存例20%;死亡例43%)、腎不全(生存例33

% ; 死亡例72%)、DIC(生存例11% ; 死亡例40%)の合併率が高かった。それぞれの治療法の施行率はPE 22%、GMA 14%、ステロイド投与 28%、HD 15%と低かった。ステロイド不応例が34例中38%に認められた。白血球数10,000/mm³以上でGMA未施行群では、GMA施行群ならびに白血球数10,000/mm³未満の群より予後不良であった。ROC を用いた解析ではJASがcAUC=0.731に対しGlasgow スコア(GAHS)はcAUC=0.648と、重症度スコアと予後の相関はGAHSより強いと考えられた。今回のデータでもCut off値はJASが10であり、GAHSが9 が確認でき、JASの有効性が確認された。JASの各項目は生存率に深く関与していることが示唆された。集学的治療法の施行率は依然として低く、JASを用いて重症度を判定し、TB、Cr、白血球数、PTなどの重症度に応じて、PE、GMA、ステロイド投与、HDなどの治療法の施行率を上げる必要があると考えられた。

研究代表者・所属機関

樋口 進

国立病院機構久里浜医療センター

分担研究者・所属機関

上島 弘嗣

滋賀医科大学生活習慣病予防センター

尾崎 米厚

鳥取大学医学部環境予防医学分野

松本 博志

札幌医科大学大学院医学研究科法医学・アルコール医学

齋藤 利和

北海道公立大学法人札幌医科大学医学部神経

精神医学講座

杠 岳文

国立病院機構肥前精神医療センター

宇都 浩文

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾

患・生活習慣病学

橋本 悦子

東京女子医科大学消化器内科学

下瀬川 徹

東北大学大学院消化器病態学

堤 幹宏

金沢医科大学消化器内科学

竹井 謙之

三重大学病態制御医学消化器内科学

堀江 義則

国際医療福祉大学臨床医学研究センター

研究協力者・所属機関

石川 央弥

札幌医科大学神経精神医学講座

田山 真矢

札幌医科大学神経精神医学講座

橋本 恵理

札幌医科大学神経精神医学講座

遠藤 光一

国立病院機構肥前精神医療センター

彌富 美奈子

(株)SUMCO 統括産業医

猪野 亜朗

かすみがうらクリニック

松下 幸生

国立病院機構久里浜医療センター

鳥居 さゆ希

滋賀医科大学公衆衛生学部門

三浦克之

滋賀医科大学公衆衛生学部門

大久保 孝義

滋賀医科大学公衆衛生学部門

藤吉 朗

滋賀医科大学公衆衛生学部門

門脇 崇

滋賀医科大学公衆衛生学部門

門脇 紗也佳

滋賀医科大学公衆衛生学部門

門田 文

滋賀医科大学公衆衛生学部門

喜多 義邦
滋賀医科大学公衆衛生学部門
宮川 尚子
滋賀医科大学公衆衛生学部門
岡村 智教
慶応大学衛生・公衆衛生
SESSA 研究グループ
今村也寸志
鹿児島県厚生連病院内科
指宿 りえ
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学
藤田 尚己
三重大学大学院医学系研究科消化器内科学
正宗 淳
東北大学医学系研究科消化器内科
糸 潔
東北大学医学系研究科消化器内科
徳重 克年
東京女子医科大学消化器内科
谷合 麻紀子
東京女子医科大学消化器内科
利國信行
金沢医科大学消化器内科
松下 幸生
国立病院機構久里浜医療センター
松井 敏史
国立病院機構久里浜医療センター
木村 充
国立病院機構久里浜医療センター
真栄里 仁
国立病院機構久里浜医療センター
佐久間寛之
国立病院機構久里浜医療センター
中山 秀紀
国立病院機構久里浜医療センター
瀧村 剛
国立病院機構久里浜医療センター
遠山 朋海
国立病院機構久里浜医療センター

三原 聡子
国立病院機構久里浜医療センター

A. 研究目的

本研究は、健康日本 21 におけるアルコール対策および WHO (2005 年総会、2007 年西太平洋地域戦略、2010 年世界戦略) の決議要請を踏まえ、アルコールの有害使用による健康および社会への負の影響を低減するための計画策定と、それに資する基礎資料作成のための調査研究を実施することを目的とした。

研究は大きく課題 A と課題 B に分けられる。課題 A は飲酒パターン・関連問題の実態把握、多量飲酒削減手法の開発・改良研究などからなる。課題 B は主にアルコール性臓器障害の予防と治療のための研究で、飲酒と生活習慣病に関する実態把握、そのメカニズム解明に加え、新しい診断基準の作成、ガイドラインに基づく治療効果の検証などが研究の柱となっている。

課題 A

1) 若年成人に対する飲酒実態・意識調査

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。

2) けがと飲酒に関する国際共同研究

3) 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

アルコール依存症の既往がある者では、大うつ病性障害の有病率が高率であることが報告されている。うつ病にアルコール症が併存することによる影響についても欧米のいくつかの報告がある。すなわち治療反応性の低下、うつ病の再発リスクの増加などであり、入院期間の長期化による労働機会の低下、配偶者との不和、離婚率の増加などの社会的な機能の低下と共に自殺のリスクが上がることも報

告されている。うつ病におけるアルコール依存症を中心としたアルコール使用障害の影響を知り病態の把握と治療抵抗性の機序を解明することが急務と思われる。しかし本邦においては、アルコール使用障害を併存したうつ病の病態と治療反応性については報告がきわめて少ない。これらのことを踏まえ、本研究はアルコール使用障害が併存するうつ病の治療反応性を検討し、治療反応性に影響を与える因子についても若干の検討を行った。

4) 医療現場で行う効率的な飲酒量低減技法の開発の研究

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実証する研究が数多く欧米各国から報告されてきた。2004年には、米国予防医療専門委員会(USPSTF)もプライマリケアなどの臨床の現場でのブリーフ・インターベンションの実施を推奨している。昨年度の研究では、上記ブリーフ・インターベンションを集団への介入に応用した「特定保健指導にも使える集団節酒指導プログラム」を開発し、佐賀県内のある企業の特定保健指導の場面において、「集団節酒指導プログラム」を使用した集団での飲酒量低減介入をおこなった。今年度は、「集団節酒指導プログラム」を用いた集団介入1年後の転帰調査を行ない、当プログラムの効果検証を行った。飲酒量低減が肥満・血糖・脂質・血圧などメタボリックシンドローム(以下MetS)におよぼす影響についても、健診データを用いて検討した。

5) アルコール関連の社会的損失の推計に用いる統計情報の把握に関する研究

i) 研究①-問題飲酒者の識別における簡易版アルコール使用障害同定テスト(AUDIT-C)の信頼性、妥当性の検討

過度な飲酒は様々な健康障害のみならず、飲酒運転等多くの社会問題とも深く関わって

おり、大きな社会的負荷となっている。問題飲酒者を検出するために、近年欧米で用いられているスクリーニングテストであるアルコール使用障害同定テスト(AUDIT, Alcohol Use Disorders Identification Test)が用いられることが多くなり、これを基にした介入プログラムも提唱されている。しかし回答時間には一定程度の時間が必要となる。このため、時間的余裕のない外来や健康診断の場面でも簡便に問題飲酒者をスクリーニングできる問診が求められるようになり、欧米ではAUDITの最初の3つの質問を用いた簡易版AUDIT(AUDIT-C)が用いられ、信頼性や妥当性が検討されている。そして、男性5点以上、女性3点以上の場合には、「問題あり」と判定することが提唱されている。本研究は、わが国において、AUDIT-Cの信頼性および妥当性の検討し、この簡便なスクリーニングが問題飲酒者の検出に有用かどうかを明らかにすることを目的とした。

ii) 研究②-飲酒関連問題を発生させないような、節度ある適度な飲酒量の検討

健康日本21(第2次)計画(国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基本的な方針)において生活習慣目標の中で、飲酒分野は「生活習慣病のリスクを高める量を飲酒している者の割合を減らす」という目標を掲げ、その量を1日当たりの純アルコール摂取量男性40g以上、女性20g以上としている。わが国のデータを用いた飲酒関連問題を発生しないような、節度ある適度な飲酒量のエビデンスが求められている。

飲酒と生活習慣に関する調査(厚労科研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班)のデータを用いて、飲酒関連問題を発生させないような節度ある適度な飲酒量について検討した。

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

i) 研究①-非飲酒者と少量飲酒者の特性(しがらき研究)

従来、アルコール摂取量と循環器疾患リスクとの間にはいわゆる J 型の関係があり、1 日あたり日本酒換算 1 合未満程度の少量飲酒が予防的に働き、それ以上のアルコール摂取では単調増加的にリスクが上昇するとされている。しかしながら「非飲酒者は、もともと何らかの疾病リスクを有するため少量飲酒者に比べリスクが高い」という可能性がある。この仮説を検証するため、地域住民における非飲酒者と少量飲酒者の特性を比較した。

ii) 研究②-生涯非飲酒者の栄養特性 (INTERLIPID 研究)

多くの研究でアルコール摂取量と循環器疾患リスクは J 字型の関連が示されている。少量飲酒者は非飲酒者に比べて循環器疾患リスクが抑制されるとされているが、非飲酒者の特性に注目した報告はほとんどみられず、アルコール摂取量別の栄養摂取状況についても大量飲酒者についての報告が僅かにみられるのみである。そこで INTERLIPID 日本研究における飲酒カテゴリー別の身体・血液生化学所見および栄養摂取の特性について特に少量飲酒者に注目して検討した。

iii) 研究③-飲酒習慣とメタボリックシンドロームとの関連 (SESSA 研究)

メタボリックシンドローム(以下 MetS)は、動脈硬化性疾患、特に心血管疾患の予防を目的としてそのハイリスクグループを絞り込むために作られた概念である。腹囲増加で表される内臓脂肪増加に加え、血圧上昇、脂質代謝異常および耐糖能異常に基づいて定義されており、その成因として生活習慣のうち飽食や運動不足以外に飲酒習慣も大きく関与していると考えられる。一方で、飲酒と動脈硬化の関連について、少

量の飲酒は非飲酒や多量飲酒に比べて心血管疾患全般あるいは冠動脈疾患のリスクが低いことが前向き観察研究により報告されている^{1,2}。このことは、初回調査時に冠動脈疾患既往のない集団やその他の様々な集団においても共通して認められる³⁻⁵。また、飲酒習慣は動脈硬化の原因である高血圧や中性脂肪増加の要因であるが、同時に HDL コレステロールの上昇作用も持つことが知られている。飲酒習慣および MetS と動脈硬化との関連を検討するにあたっては、飲酒習慣と MetS の構成要素が関連しているため、これらの関連についての考慮が必要である。そこで、今回の研究では、飲酒習慣と MetS との関連を検討するため、一日アルコール摂取量別 MetS 有病率について検討した。

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

今までに、飲酒と脂肪肝や脂質異常との関連を解析し、適度な飲酒は脂肪肝抑制や脂質代謝異常の改善に役立つ可能性を報告している。今回の研究では、健診受診者を対象に、脂肪肝と糖尿病との関連について検討した。

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

近年の肥満人口の急激な増加に伴い、MetS 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。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。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 MetS 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、健常者を対象とした **population-based study** である。本邦は遺伝的にアルデヒド脱水素酵素活性低下者を多く認める点が欧米とは大きく異なっている。更に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。

WHO 戦略の領域 2 には、「保健医療サービスに求められる対応-医療従事者の重要な役割」として、「①アルコールの有害使用による国民の健康問題とその社会的重大性についての情報を伝え、効果的な社会の反応を擁護する、②アルコールの使用障害や関連疾患を抱える恐れのある、または既に影響を受けている個人や家庭に、予防法や治療介入策を提供する」、の 2 点が標榜されている。これに対し、飲酒の健康被害としては、従来より、肝臓疾病や依存症の観点のみに注目されるきらいがあったが、飽食の現代にあっては過栄養に伴う **MetS** や動脈硬化に対する飲酒の功罪についても語られるべきである。しかし、これに関する本邦での基礎的情報は非常に乏しいのが現状であり、治療介入すべき対象者の設定も不明な状態である。

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 **MetS**、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 **MetS** 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。本年度は

更なる症例数の蓄積とともに最終的な結果をまとめ学会や誌面等にて報告した。

4) アルコール性膵障害の実態調査

難治性膵疾患に関する調査研究班が行った最新の全国疫学調査では、2007 年の 1 年間に急性膵炎で受療した患者数は 57,560 人 (95% 信頼区間 48,571~66,549 人) と推定されている。成因別ではアルコール性が 31.4%と最も頻度が高く、特に男性においてはアルコール性が 42.7%を占めていた。慢性膵炎の 2007 年の 1 年間の推定受療患者数は 47,100 人 (95% 信頼区間 40,200~54,000 人) であり、過去の全国調査と比較して増加傾向を示した。アルコール性の占める割合も 64.8%と非常に高く、男性患者ではアルコール性が 73.1%であった。一方、女性患者ではアルコール性が 27.4%、特発性が 40.5%であり、女性では特発性の占める割合が依然として高い。過去の全国調査と比較すると、1978~1984 年の調査で女性患者においてアルコール性の占める割合が 8.2%、1999 年で 13.8%であったのに比べると、2007 年の 27.4%は増加傾向にある。一方、飲酒量に注目し膵炎の再発率を大規模に調査した報告は少ない。飲酒の膵障害に及ぼす影響を明らかにすることは、医学的、社会的に国民の健康を長期的に改善する手立てを考えるうえで意義が大きいと考えられる。本研究によって、急性膵炎や慢性膵炎の病態におけるアルコールの役割を具体的に明らかにすることを目的とする。

5) アルコール性肝障害における生活習慣病

肝の脂肪沈着を基盤として進行する脂肪性肝障害は複数の原因から成る。主な 2 つは、**MetS** を基盤とする非アルコール性脂肪性肝障害 (NAFLD) とアルコール性肝障害 (ALD) であるが、それぞれの診断に関しては未解決の問題がある。NAFLD の 10-15%程度が肝硬変・肝癌へ進行しうる非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) とされるが、NASH は病理診断

名であり、非飲酒者の脂肪性肝障害は NAFLD と総称される。そして NAFLD と診断される飲酒量の上限、および ALD と診断される飲酒量の下限に関して、必ずしもコンセンサスが得られていない。今回全脂肪性肝障害に関して飲酒量・肥満度からみた実態を検討し、脂肪性肝障害における飲酒・肥満・生活習慣病の位置付けを明らかにすることを目的とした。

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

「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、単純性脂肪肝の集団を対象に、脂肪性肝疾患と生活習慣病(高血圧、糖尿病、脂質異常症)の関係を脂肪肝の成因で比較した。その結果アルコール性肝障害は高血圧の合併率が高く、非アルコール性脂肪性肝疾患は脂質異常症の合併率が高かった。しかし近年、生活様式の欧米化により、男性における肥満者の割合が増加している。このことから脂肪性肝疾患の成因が複合した状態、すなわち肥満を伴ったアルコール性肝障害の増加が今後予想される。そこで脂肪性肝疾患と生活習慣病の関係に肥満がどう影響するか解析した。

7) アルコール性肝炎の実態と免疫学的アプローチによる治療効果に関する研究

アルコール性肝炎(alcoholic hepatitis: AH)は、飲酒量の増加を契機に発症し、AST 優位の血清トランスアミナーゼの上昇や黄疸を認める。著明な肝腫大、腹痛、発熱、末梢血白血球数の増加 ALP や γ -GTP の上昇を認めることが多い。通常は禁酒により改善するが、一部は禁酒後も肝腫大が持続し死亡する例もある。プロトロンビン時間(PT)が 50%以下で著しい多核白血球増加をみる場合、重症型アルコール性肝炎(severe alcoholic hepatitis: SAH)と診断していた。1992 年度の検討では、生存率が 23.8%と極めて予後不良であったが、

2004—2007 年の検討では 62.9%と著明に改善された。副腎皮質ホルモン、血漿交換(PE)、血液(濾過)透析(HD)、白血球(好中球)除去療法(GMA)など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推察されている。消化管出血、感染症、腎不全、DIC などの合併症が予後に大きく関与しており、合併症を起こす前に治療介入を行うことが重要であることを報告してきたが、PE、GMA、ステロイド投与、HD などの施行率は依然として低い。AH の診断基準や重症度判定基準が曖昧であることが、治療介入の遅れと施行率の低下に関与していると考えられる。治療方針の確立のためには、予後を予測するための診断基準やスコアリングシステムが必要となる。年齢、末梢血白血球数(WBC)、血清総ビリルビン値(TB)、クレアチニン値(Cr)、PT などを用いた予後予測式やスコアが各国で提案されているが、本邦では検証されていない。2004 年度からのデータをもとに、本邦における AH の重症度スコア(アルコール医学生物学会編 2011 年度版:Japan Alcoholic Hepatitis Score, JAS)が作成された。このスコアの有効性を確認することを目的とした。

B. 研究方法

課題 A

1) 若年成人に対する飲酒実態・意識調査

i) 調査対象

インターネットを用いた調査に参加できる 5,000 名を対象とした。その内訳は 18~29 歳の男女各 1,000 名、計 2,000 名、30~39 歳の男女各 500 名、計 1,000 名、40~49 歳の男女各 500 名、計 1,000 名、50~59 歳の男女各 250 名、計 500 名、60 歳以上の男女各 250 名、計 500 名である。

ii) 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った。調査は株式会社ボーダーズが保有するアンケート調査用のモニターから回答を募り、調査の実施および結果のコード化、データの

入力は社団法人中央調査社に委託した。

iii) 調査期間

平成 23 年 7 月

iv) 調査内容

実際の調査票・内容に関しては、平成 22 年度総括事業報告書（平成 23 年 3 月）P38-68 を参照いただきたい。

v) 統計解析

a) 20 歳代男女抑うつ状態と飲酒状況

20 歳代男女の飲酒者（飲酒経験なし・普段は全く飲まない者は除く）を対象とした（男性飲酒者 652 人、女性飲酒者 614 人）。

Kessler10(K-10)の結果によって、24 点以下群（一般群）と 25 点以上群（抑うつ群）の 2 群に分けて両群を比較検討した。2 群間の比率の検定には χ^2 検定を用い、有意水準を 5% とした。

b) 習慣飲酒者の寝酒頻度と飲酒危険度

20 歳以上かつ週 4 日以上習慣飲酒者のうち飲酒開始年齢不明者を除く 923 名（男性 623 名、女性 300 名）を対象とした。

男女習慣飲酒者の AUDIT 得点と下位項目の得点を、「寝酒全くなし」群と、「寝酒 1 年に 1~3 日」群、「寝酒 1 ヶ月に 1~3 日」群、「寝酒 1 週間に 1~4 日」群、「寝酒週 5 日以上」群をそれぞれ比較検討した。2 群間の平均得点の検定には T 検定を用い、有意水準を 5% とした。従属変数に AUDIT（7 点以下 8 点以上と 14 点以下 15 点以上）、説明変数に飲酒開始年齢（「14 歳以下」、「15-17 歳」、「18-19 歳」、「20 歳以上」）、性別、年齢階級、うつ状態の有無（Kessler10 で 24 点以下 25 点以上）、質問紙法によるフラッシング反応の有無、現在・過去の喫煙の有無、寝酒の頻度（「寝酒なし」、「1 年に 1 日~1 ヶ月に 3 日」、「1 週間に 1-4 日」「1 週間に 5 日以上」）、婚姻状況（現在結婚中の有無）、最も飲酒する酒種（「ビール・ビール類」、「チューハイなどの出来合いの酒」、「焼酎類」、「梅酒類」、「その他」）を投入し、二項ロジスティック回帰分析を行った。

vi) 倫理面への配慮

調査時にインターネットの画面を通じて、直接本人に研究の計画内容、個人情報保護等について、わかりやすく十分に説明して同意を得た。また無記名自記式のインターネットによる調査であるため、個人を特定する情報が外部に漏洩する可能性はないと考えられる。

2) アルコールと外傷に関する国際共同研究

3) 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

対象は札幌医科大学附属病院神経精神科及び関連病院に入院又は通院中の患者で ICD-10 の診断基準を満たすうつ病患者 55 例である。対象者には AUDIT を使用し 12 点を Cut off point とし、アルコール使用障害(AUD)群と非アルコール使用障害(NAUD)群とに分類した。AUD 群 20 例、NAUD 群 35 例で両群の年齢、性別に有意差はなかった。うつ病の評価は Hamilton Depression Scale (HAM-D)および自記式の Beck Depression Inventory (BDI) を、研究開始時、研究開始後 2 週、4 週、8 週、12 週に行った。研究開始前 1 年間及び調査期間中の総飲酒量を確認した。飲酒量は純アルコール量に換算して表記した。調査期間中に投薬された抗うつ剤をイミプラミン量に換算した。統計解析は市販の統計解析ソフト Stat Flex ver. 6 を使用し解析した。対象を上記のように 2 群に分け、two way ANOVA を行い各要因、交互作用について検定した。さらに、研究開始時からの HAM-D 評点の反復測定は Dunnett-test を用い、2 群間の HAM-D 評点の差の比較には un-paired t-test を用いた。社会的な要因、寛解率の比較には Fisher's exact test を用いた。P<0.05 を有意の差とした。本研究は札幌医科大学倫理委員会の承認を受け行った。

4) 医療現場で行う効率的な飲酒量低減技法の開発の研究

特定保健指導への節酒指導プログラム導入とその効果検証

a) 対象者

(株)SUMCOの男性従業員で、平成22年、平成23年度の特定健康診査において積極的支援及び動機付け支援に該当し、同意が得られた者のうち、AUDIT10点以上、または飲酒様態調査(m-TLFB: modified Timeline Followback)により1週間の飲酒量が21ドリンク以上のハイリスク飲酒者(1ドリンクは、10グラムのアルコールを含む飲料を指す)。該当する男性社員(n=78, age: 40-58)を2回の集団節酒指導プログラムの対象者とした。介入研究を行う前に、主に研究データの管理、プライバシー保護、文書による同意取得などの点について当院の倫理委員会での審査を申請し、承認を得た。

b) 介入方法

特定保健指導の初回面談の中で、集団節酒指導プログラム1回目の集合教育及び飲酒量調査を行った。その際、飲酒を含む生活習慣改善の目標設定を行い、3ヶ月の生活習慣の記録を行った。AUDIT10点以上、21ドリンク/週以上のハイリスク飲酒者(n=78)について、4週間後、さらに8週間後(計3回)節酒集合教育を行った。初回面談より6ヶ月後に最終評価を行った。6ヶ月後の最終評価までの間、電子媒体で生活習慣記録表の4回の提出を依頼し、記録の確認とともにコメントを記載して対象者に返却した。

c) 飲酒量低減効果評価の指標

最終評価より約半年後の健康診断時にAUDIT及び過去4週間のm-TLFBを用いた飲酒様態調査を行い、1週間の飲酒量(ドリンク数)を算出し、1年前のAUDIT及び初回面談時の飲酒量と比較した。

d) MetS改善の評価指標

最終評価より約半年後の健康診断時にMSの診断基準に関わる腹囲、収縮期・拡張期血圧、空腹時血糖、HbA1c、HDLコレステロール、中性脂肪のデータに加えて、肥満の指標

として体重、BMI、脂質(総コレステロール、LDLコレステロール)、さらに肝機能(AST, ALT, γ -GTP)を前年度の健康診断データと比較した。また、予備群を含めたMetS比率の比較を行った。

e) 解析方法

飲酒量低減効果の指標、健診データの介入前後の群間比較にはPaired t検定、メタボリック症候群比率の比較には χ^2 乗検定を行った。なお、肝機能(AST, ALT, γ -GTP)については、対数変換後正規分布に近づいたため、対数変換後Paired t検定を行った。

5) アルコール関連の社会的損失の推計に用いる統計情報の把握に関する研究

i) 問題飲酒者の識別における簡易版アルコール使用障害同定テスト(AUDIT-C)の信頼性、妥当性の検討

a) 信頼性の検討

スクリーニングテストの信頼性は、再現性を明らかにすることを目的に、テスト-再テスト法を用いた。対象者は、三重県の精神科診療所(27人)、介護施設(51人)、リハビリ施設(21人)、健診機関(14人)に勤務する職員計113人であった。AUDIT-Cの項目を記名式の自記式調査票により2週間の間隔において、2回記入してもらい、個人単位でデータをリンクさせて解析した。調査時期は、2011年10月であった。

b) 妥当性の検討

妥当性はわが国の成人の飲酒行動に関する全国調査のデータを用いて解析した。全国の20歳以上の成人を層化2段無作為抽出により無作為に抽出した。層は、都道府県と自治体の人口規模である。調査地点は各層よりそれぞれの地区・都市規模別の20歳以上人口に比例して抽出数を決定した。抽出地区の住民基本台帳より20歳以上の住民を無作為抽出した。調査対象者数は7,500名で、調査員による訪問面接および自記式からなる調査票を用いて調査を行ない、4,123名(55.0%)から回

答が得られた。調査内容は、アルコールの有害な使用に対する簡易質問項目（AUDIT: Alcohol Use Disorders Identification Test）、性、年齢、学歴、婚姻状況、同居家族、社会活動への参加、職業、世帯の収入、身長、体重、喫煙状況、初飲年齢、習慣飲酒開始年齢、飲酒頻度、飲酒量、1日最大飲酒量、フラッシング反応の自己認識、アルコールによる問題行動の被害経験等であった。

信頼性の検討および妥当性の検討はそれぞれ鳥取大学医学部および久里浜医療センターの倫理審査を受け承認されている。

c) 統計学的方法

信頼性の検討は、 κ 係数、クロンバックの α 、スピアマンの相関係数、級内相関係数（ICC）を用いて実施した。カッパ係数は、カテゴリー変数の偶然による一致を除外した一致度で1に近いほど一致度が高い（見かけ上の一致度－偶然による一致度）／（1－偶然による一致度）。クロンバックの α は、一致度の際によく出てくるが、本当は全体の合計値に対する個々の質問の内的整合性を調べるものであるが参考までに算出した。相関係数も見かけ上の一致度について計算しているにすぎないが、参考までに算出した。級内相関係数（ICC）は、連続変数に用いる一致度の指標である。分散分析を応用したもので、正規分布が条件である。妥当性の検討は、AUDITの10項目の合計得点を絶対基準（ゴールドスタンダード）として、AUDIT-Cのスコアと比較した。妥当性の指標として感度、特異度を算出した。ROC分析、尤度比を用いてわが国におけるAUDIT-Cのカットオフポイントが男性5点、女性4点で妥当かどうか検討した。解析には、SPSS for Windows (ver. 18) を用いた。

ii) 飲酒関連問題を発生させないような、節度ある適度な飲酒量の検討

2008年に実施された全国調査は、わが国に住む20歳以上の成人を対象に、全国から対象

者を無作為に抽出して、調査員が訪問面接調査を行ったものである。調査項目には、飲酒行動（飲酒経験、1日飲酒量、1日最大飲酒量、寝酒、飲酒開始年齢等）、ICD-10によるアルコール依存症およびアルコールによる有害な作用の診断基準、アルコール使用障害同定テスト（AUDIT）、飲酒運転の経験を含んでいた。有効回答数は4,123人（回答率69%）であり、この1年間の飲酒率は、男性83.1%、女性60.9%であった。従属変数として、いくつかの飲酒関連問題の状況を設定し、年齢と飲酒量をカテゴリー分けし、解析に用いた。調査項目を用いて、この1年間の未飲酒者を未飲酒者と過去問題飲酒者に分けて解析に用いた。解析は多重ロジスティック回帰分析であった。解析は飲酒者に限定して行い、飲酒量の各段階をダミー変数とした解析を行い、基準カテゴリーはもっとも飲酒量の少ないカテゴリーとした。多変量解析の対象数は2,886人（男性1,522人、女性1,364人）であった。最初男女別に解析し、うまくいかない場合は男女まとめて（性を調整し）解析した。従属変数である飲酒により発生した問題状況は、ICD-10によるアルコール依存、アルコールによる有害な作用AUDITスコア20点以上、16点以上、12点以上、8点以上、健康問題や社会問題の発生を検討した。アルコールによる健康問題や社会問題とはこの1年間にアルコールによるけがをしたか、この1年間に飲酒がもとで肝臓、胃、すい臓、高血圧、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症、痛風があったか、最近6カ月で、二日酔いで仕事を休んだり、大事な約束を守らなかったりしたことが時々ある、最近6カ月で酒の上の失敗で、警察のやっかいになった経験、飲酒運転の検挙経験のいずれかに該当したものとした。フラッシュヤーは、お酒を飲み始めた頃の顔が赤くなる体質だったかどうかを尋ねて判断した。この1年間は未飲酒で、いままでにICD-10によるアルコール依存や有害な使用に該当した者、飲酒運転の検挙経験のある者、飲酒のために大

事な活動をあきらめたり、大幅にへらしたりしたことがあるか、のいずれかに該当したものを禁酒者として変数化し、解析モデルに含めた。

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

i) 研究①-非飲酒者と少量飲酒者の特性(しがらき研究)

滋賀県信楽市にて1991年~1995年の住民健診受診者のうち、調査参加同意を得た30歳以上男女約3300名を対象とした。自記式質問票にて「現在、お酒を飲んでますか。」の問いに「飲んでいる」、「飲まない」、「止めた」と答えた者をそれぞれ、現在飲酒者、非飲酒者、禁酒者と定義した。飲酒頻度・量などより一日当たり飲酒量を推定し、一日一合未満の現在飲酒者を「少量飲酒者」と定義した。「非飲酒」と「少量飲酒者」における血圧、body mass index (以下BMI)、血液検査所見、疾患既往(高血圧、脳卒中、虚血性心疾患、肺炎、肝疾患、糖尿病、癌、痛風、手術歴、輸血歴)について比較した。差の検定には連続変数は分散分析、割合はカイ二乗検定またはFisherの精確検定を用いた。倫理面への配慮は、健診受診者に事前に研究参加への説明を行い、同意を得た者のみを解析対象とした。また調査に関しては滋賀医科大学倫理委員会の承諾を得た。

ii) 研究②-生涯非飲酒者の栄養特性 (INTERLIPID研究)

本研究の分析対象者は、栄養と血圧に関する国際共同研究INTERMAPの副研究であるINTERLIPIDに参加した日本国内4センターの40~59歳男女計1,145名とした。飲酒状況は質問票調査により確認し、アルコール摂取量は過去1週間の飲酒量を2回の聞き取りにより得た。各種栄養素摂取量は4回の24時間思い出し法により評価し、摂取エネルギーで調整した値を解析に用いた。アルコール由来

のエネルギー(7.1kcal/g)摂取量を除いた栄養素摂取状況も検討した。飲酒カテゴリーは、生涯非飲酒者(質問票で過去も現在も飲酒していないと回答した者)、過去飲酒者、機会飲酒者(質問票で現在飲酒と解答しているが2週間のアルコール摂取なし)、現在飲酒者(エタノール摂取 \leq 23g/日)、現在飲酒者(エタノール摂取 $>$ 23g/日)に分け、性別に各群の身体・血液生化学所見、栄養摂取状況等の特性を分散分析により比較した。倫理面への配慮はINTERLIPID研究については、参加研究施設の倫理委員会の審査を受け、既に承認されている。

iii) 研究③-飲酒習慣とメタボリックシンドロームとの関連 (SESSA研究)

2006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名の草津市住民のうち調査に応諾した者(応答率43%)のうち次の除外基準のいずれも有さないものを対象者として選定し、調査を行った。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、各種治療薬内服の有無等)などである。本研究では、このうち各データに欠損のない1068名を解析対象とした。

習慣的飲酒の頻度、禁酒の有無、飲酒量および種類に関する調査は自記式質問票より得た後、調査員が質問し修正した。これをもとに、週または月あたりの飲酒日数と、飲酒飲料の種類および量から、1日当たりの飲酒量をアルコール飲料ごとに調査し、1日当たりの純アルコール摂取量(g/日)を算出し、飲酒習慣を“飲まない、禁酒した、アルコール換算一日当たり摂取量23g/日未満、23~46g/日未満、46~69g/日未満、69g/日以上”の6群に分類した。腹囲(cm)は、立位臍部の2回測定の平均値を用いた。血圧(mmHg)は、

5分間の安静ののち医師により自動血圧計を用いて2回測定し、その平均値を用いた。血液中の中性脂肪 (mg/dl)、HDL コレステロール (mg/dl)、血糖 (mg/dl) の値を測定した。MetS の定義には、日本内科学会他 8 学会合同の MetS 診断基準を用いた。

飲酒習慣は動脈硬化の危険因子である喫煙習慣とも関連しているため、飲酒量による MetS 有病リスクについて、多重ロジスティック回帰分析にて、年齢、喫煙習慣 (喫煙の有無、禁煙の有無) による調整オッズ比を算出した。

倫理面への配慮は、対象者から調査の内容・趣旨を説明後、研究協力に同意する者からは書面による同意を得た。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。研究計画は滋賀医科大学倫理審査委員会の承認を得た。

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

2011 年度に人間ドックを受診した男性 6882 例、女性 4271 例を対象とした。そのうち、HBs 抗原と HCV 抗体がいずれも陰性、糖尿病、脂質異常、高血圧の加療歴のない男性 3705 例、女性 2549 例をサブ解析した。糖尿病の診断は空腹時血糖 126 mg/dl 以上、もしくは HbA1c (JDS) 6.1% 以上と定義した。これらの対象者のうち、2006 年に糖尿病がなかった男性 3352 例、女性 1994 例を対象として縦断研究を行った。倫理面への配慮は、臨床情報は匿名化してあるものを用い、個人情報保護に努めた。解析結果や臨床情報等は厳重に保管し、解析はネットワークから遮断されたコンピュータを用いた。

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

対象は 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]である。方法は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、各種 adipokines、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)。倫理面への配慮は、本研究への参加にあたり、対象者には不利益や危険性を排除の上、書面による十分な説明を行い、個人情報の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。本研究ではヒトゲノム、遺伝子情報は取り扱わない。

4) アルコール性膵障害の実態調査

日本消化器病学会認定ならびに関連施設に対して調査票を送付し、膵炎の再発要因に関する予後調査を実施した。平成 13 年 4 月 1 日から平成 18 年 3 月 31 日までの 5 年間に入院した急性および慢性膵炎患者計 752 例を対象とした。退院後の飲酒習慣 (飲酒量とその種類、飲酒期間など) と膵炎再発の有無、生命予後、血液データの推移などについて調査した。統計解析は膵炎再発リスクについては Cox 比例ハザード回帰モデルを用いてハザード比を算出した。倫理面への配慮は、膵疾患に関するアンケート調査では、全体の数や総量、平均値のみの取り扱いとし、個人情報としては取り扱わない。個人調査票については、氏名やイニシャルを用いず、連結不可能匿名化とした。本研究は東北大学医学部倫理委員会の承認のもと行った。

5) アルコール性肝障害における生活習慣病の関与

1988年から現在まで東京女子医科大学消化器内科に入院加療し画像あるいは病理学的に診断された脂肪性肝障害 1328 例のうち、初診時に肝細胞癌を合併した 230 例を除外した 1098 例を検討対象とした。以下のごとく飲酒量別、肥満度別に群別し、臨床病理学的検討を行った：1)飲酒量別；最少群（1日平均摂取量エタノール換算 20g 未満）715 例、少量群（20-＜40g）56 例、中等量群（40-＜70g）56 例、常習群（70g 以上）271 例の 4 群比較。なお、エタノールに関する感受性を考慮し女性飲酒量を 1.5 倍に換算した 2)肥満度別；BMI で、18 未満群 37 例、18-＜23 群 276 例、23-＜25 群 191 例、25-＜35 群 529 例、35 以上群 65 例の 5 群比較。統計は、順序尺度を考慮した多項 Logistic 回帰を用いた。倫理面への配慮は、本研究では、ヒトゲノム・遺伝子情報は取り扱わない。全症例に関するデータは症例番号のみで管理され個人を特定する情報は収集していない。解析用データファイルはアクセスにパスワードを設け、管理責任者を決めて管理した。

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

「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）の症例に当施設のアルコール性肝障害の症例を加えた 657 例のうち男性のみ 377 例を対象とした。肥満の判定は日本肥満学会の定義である body mass index (BMI) 25 kg/m² 以上を用いた。年齢、性（男性のみ）、BMI、組織学的背景（線維化の有無）でマッチングさせ生活習慣病の合併率を比較した。生活習慣病の診断基準は各学会のそれに従った。検査結果については治療症例の値を含めて記載した。マッチングは propensity score matching の方法を用い、アルコール性肝障害と非アルコール性脂肪性肝疾患の症例を 1:1 でマッ

チングさせ以下の項目で比較した。(1)脂肪性肝疾患の成因別の生活習慣病合併率と肥満の関係 ①アルコール性肝障害 58 例、②非アルコール性脂肪性肝疾患 110 例。(2)脂肪性肝疾患の成因による生活習慣病合併率の差異と肥満の関係 ①全体 144 例、②非肥満症例 84 例、③肥満症例 58 例。連続変数に対しては t 検定、カテゴリー変数に対しては χ^2 検定もしくは Fisher 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。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。

7) アルコール性肝炎の実態と免疫学的アプローチによる治療効果に関する研究

全国の日本消化器病学会認定施設、関連施設併せて 1356 施設に対して平成 22 年度（2010 年 4 月～2011 年 3 月）に入院した SAH 患者についてアンケートを行った。臨床データ（血液検査データ、合併症、飲酒量など）の追跡調査を実施し、平成 16-21 年度（2004 年 4 月～2010 年 3 月）のデータと合わせて、JAS の有用性の検証を行った。

また、平成 20-22 年度（2008 年 4 月～2011 年 3 月）の最近のデータにて、ステロイド、PE、GMA などの治療効果について検討を行った。生存例と死亡例における身体所見、合併症などの有無、治療法による効果などの相異については χ^2 二乗検定を用い、年齢や血液検査データなどは Wilcoxon-Mann-Whitney exact test を用いて有意差を検討した。P 値が 0.05 未満の場合を有意差ありとした。平成 20-22 年度（2008 年 4 月～2011 年 3 月）の最近のデータにても、JAS の有用性の検証を行った。

Receiver-operating characteristic curve (ROC) を用いて、診断 100 日目の生存率の予測に最適な cut-off 値を再度算定した。このスコアの有用性を Glasgow スコアと比較再検討した。

C. 研究結果

課題A

1) 若年成人に対する飲酒実態・意識調査

i) 20歳代男女抑うつ状態と飲酒状況

20歳代男女の Kessler10(K-10)24点以下「一般群」と25点以上の「抑うつ群」の飲酒状況の比較をした。20歳代男女の飲酒経験・頻度は、男性では「飲酒経験なし」の者は、「一般群」15.0%より「抑うつ群」23.3%のほうが有意に比率は高かった ($P=0.002$)。女性では「飲酒経験なし」の者は「一般群」11.4%より「抑うつ群」22.7%のほうが有意に比率は高かった ($P<0.001$)。また「普段は全く飲まない」者は「一般群」20.0%より「抑うつ群」9.5%のほうが有意に比率は低かった ($P<0.001$)。20歳代男女飲酒者(飲酒経験なし・普段は全く飲まない者は除く)の飲酒頻度は、「一般群」「抑うつ群」両群間での有意差は認められなかった。20歳代男女飲酒者の1回あたりの飲酒量は、「一般群」「抑うつ群」両群間での有意差は認められなかった。20歳代男性飲酒者の飲酒理由は、「ストレス解消」は「一般群」30.8%より「抑うつ群」39.3%のほうが有意に比率は高く ($P=0.032$)、「飲み会があるから」は「一般群」66.3%より「抑うつ群」52.3%のほうが有意に比率は低く ($P<0.001$)、「同性の友人に誘われるから」は「一般群」31.2%より「抑うつ群」23.0%のほうが有意に比率は低く ($P=0.03$)、「食事のともに」は「一般群」28.1%より「抑うつ群」20.1%と有意に比率は低かった ($P=0.025$)。20歳代女性飲酒者の飲酒理由は「飲み会があるから」は「一般群」64.5%より「抑うつ群」54.5%と有意に比率が低く ($P=0.021$)、「配偶者に誘われるから」は「一般群」12.8%より「抑うつ群」5.5%のほうが有意に比率は低く ($P=0.005$)、「食事のともに」は「一般群」34.1%より「抑うつ群」25.0%のほうが有意に比率は低かった

($P=0.026$)。20歳代男女飲酒者の飲酒する酒種は、男女とも両群間に有意差は認められなかった。20歳代男女飲酒者のAUDIT得点は、男性では、「AUDIT0-7点」は「一般群」79.2%

より「抑うつ群」67.4%のほうが有意に比率は低く、「AUDIT15点以上」は「一般群」4.8%より「抑うつ群」11.3%のほうが有意に比率は高かった。女性では両群間に有意差は認めなかった。20歳代男女飲酒者の寝酒頻度は、男性では「寝酒全くない」者は「一般群」61.0%より「抑うつ群」43.5%のほうが有意に比率は低く ($P<0.001$)、「寝酒が1週間に1-4日」者は「一般群」7.0%より「抑うつ群」16.7%のほうが有意に比率は高く ($P<0.001$)、「寝酒1週間に5日以上」者は「一般群」3.9%より「抑うつ群」8.4%のほうが有意に比率は高かった ($P=0.020$)。女性では「寝酒全くない」者は「一般群」63.3%より「抑うつ群」52.5%のほうが有意に比率は低く ($P=0.011$)、「寝酒が1ヵ月に1-3日」者は「一般群」9.7%より「抑うつ群」15.5%のほうが有意に比率は高かった ($P=0.043$)。

ii) 習慣飲酒者の寝酒頻度と飲酒危険度

習慣飲酒者(週4日以上)の飲酒頻度の寝酒の頻度は、男性全体では「寝酒全くなし」群が32.1%、「寝酒週5日以上」群は37.2%を占め、女性全体では「寝酒全くなし」群が42.7%、「寝酒週5日以上」群が29.3%を占めた。AUDIT合計平均得点は、男性「寝酒全くなし」群は 9.3 ± 4.9 点、「寝酒週5日以上」群は 14.3 ± 7.4 点、女性「寝酒全くなし」群は 8.0 ± 4.9 点、「寝酒週5日以上」群は 10.6 ± 6.6 点であった。AUDIT合計得点において、男性では「寝酒全くなし」群に比して「寝酒1年に1-3日」群、「寝酒1週間に1-4日」群、「寝酒週5日以上」群で有意に得点が高く、女性では、「寝酒全くなし」群に比して「寝酒週5日以上」群で有意に得点が高かったAUDIT下位項目においては、男性では「寝酒全くなし」群に比して「寝酒1週間に1-4日」群、「寝酒週5日以上」群に有意に得点が高いものが多く、女性では「寝酒全くなし」群に比して「寝酒週5日以上」群に有意に得点が高いものが多く認められた。最も飲酒する酒種