

は、男性ではビール・ビール類がそれぞれの群で 50~60%台、焼酎類がそれぞれの群 16~28%台を占めた。女性ではビール・ビール類がそれぞれの群で 47~72%台、出来合いの酒が 12.5~171.0%、焼酎類が 0~20%台、梅酒類が 4.2~8.0%を占めた。最も飲酒する場所は、男女ともそれぞれの群で自宅が 80~90%を占めた。平均睡眠時間は、男性ではそれぞれの群で 6.3~6.6 時間であり、女性ではそれぞれの群で 6.4~6.6 時間であった。睡眠の規則性は、男性ではそれぞれの群で不規則と回答した者は 8.9~17.0%であり、女性ではそれぞれの群で不規則と回答した者は 14.3~20.8%であった。

多因子間で調整した寝酒頻度による習慣飲酒者の危険な飲酒が疑われる (AUDIT8 点以上) リスク比は、「寝酒全くない」群に比べて、「1年に 1~11 日」群、「1 ヶ月に 1~3 日」群、「1 週間に 1~4 日」群、「1 週間に 5 日以上」群はそれぞれ 1.36(0.79-2.33)、1.19(0.67-2.10)、2.18(1.37-3.48)、2.94(2.08-4.16)であり、「1 週間に 1~4 日」群、「1 週間に 5 日以上」群で有意にリスク比が上昇した。他にも性別、喫煙状況、抑うつ状態、飲酒開始年齢、質問紙法によるフラッシュャー、最も飲酒する酒種で有意差が認められた。

多因子間で調整した寝酒頻度による習慣飲酒者のアルコール依存が疑われる (AUDIT15 点以上) リスク比は、「寝酒全くない」群に比べて、「1年に 1~11 日」群、「1 ヶ月に 1~3 日」群、「1 週間に 1~4 日」群、「1 週間に 5 日以上」群はそれぞれ 1.95(1.01-3.78)、1.38(0.66-2.88)、1.71(1.08-2.71)、2.16(1.24-3.78)であり、「1年に 1~11 日」群、「1 週間に 1~4 日」群、「1 週間に 5 日以上」群で有意にリスク比が上昇した。他にも性別、喫煙状況、抑うつ状態、飲酒開始年齢、質問紙法によるフラッシュャーで有意差が認められた。

iii) インターネット嗜癖 (依存) に関する性・年齢階級別解析

性・年齢階級別のインターネット・アディ

クション・テスト (IAT) 得点は、男性において「IAT40 点以上 (問題・重篤問題 user)」は 18-19 歳では 62.8%、20 歳代では 56.0%、30 歳代では 39.8%、40 歳代では 37.0%、50 歳代では 33.8%、60 歳代では 32.5%を占めた。女性において 18-19 歳では 60.4%、20 歳代では 41.4%、30 歳代では 37.0%、40 歳代では 28.0%、50 歳代では 25.0%、60 歳代では 24.3%を占めた。1 ヶ月当りのインターネット使用日数において、男女各年代とも平均使用日数は 22~25 日代であった。また男女各年代とも半数程度が 30-31 日 (ほぼ毎日) 使用している。平日の一日で、仕事や勉強以外でインターネットを利用した平均時間は、男性全体では 140.5 時間、女性全体では 134.5 時間であった。男性では 20 歳代は 151.1 時間、60 歳代は 160.6 時間であり、他の年代では 120~130 分台であった。また女性では 18~19 歳代は 160.8 分、30 歳代では 116.1 分であり、他の年代では 130-140 分台であった。休日の一日で、仕事や勉強以外でインターネットを利用した平均時間は、男性全体では 174.0 分、女性全体では 138.5 分であった。男性では 18,19 歳は 190.8 分、20 歳代は 190.8 分、女性では 18,19 歳では 200.7 分、30 歳代では 116.2 分であった。

最も長い時間利用したインターネットサービスは男性全体では、「情報やニュースなどの検索」31.8%、「メール」15.0%、アンケート懸賞への応募 13.8%、「動画」9.6%で、女性全体では、「情報やニュースなどの検索」24.0%、アンケート懸賞への応募 19.8%、「メール」13.2%、「動画」8.0%であった。

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

AUDIT の評点 (平均値±標準偏差) は NAUD 群で 2.2±2.8 点、AUD 群は 24.0±8.2 点だった。調査開始時の HAM-D の評点は NAUD 群で 22.8±4.6 点、AUD 群は 24.7±5.7

点であり、両群間に有意な差は無かった。NAUD 群の HAM-D 評点は、2 週、4 週、8 週、12 週で有意な改善を示したが、AUD 群では 2 週で HAM-D の有意な改善は認められず、遅れて 4 週、12 週で有意な改善が示された。研究終了時の HAM-D の評点は、AUD 群に比べて NAUD 群の方が有意に低かった ($P < 0.05$)。さらに、両群の寛解 (HAM-D 評点で 7 点以下率) を検討した。12 週で寛解した例は NAUD 群で 35 例中 18 例 (51.4%)、AUD 群で 20 例中 6 例 (30.0%) であり、寛解率は AUD 群より NAUD 群の方が高かったが有意差はなかった ($P = 0.12$)。サブスケールとして使用した BDI の研究開始時の評点は NAUD 群で 28.7 ± 7.9 点、AUD 群で 27.5 ± 8.7 点と両群間に有意差は認められなかった。NAUD 群では 2 週、4 週、8 週、12 週で有意な改善を示したが、AUD 群では遅れて 8 週、12 週で有意な改善が見られ有意水準は NAUD 群 ($P < 0.01$) より AUD 群 ($P < 0.05$) の方が低かった。次に、研究開始時に充分量 (治療量) の抗うつ薬 (イミプラミン換算で 75mg 以上) を投与した症例を抽出し、両群における抗うつ薬の効果を検討した。研究開始時に充分量の抗うつ薬を投与した症例は NAUD 群 27 例、AUD 群 10 例だった。研究開始時の HAM-D 評点は NAUD 群で、 22.7 ± 4.4 点であった。開始から 2 週で HAM-D 評点は有意に改善した ($P < 0.01$)。しかし AUD 群では有意な改善は認められなかった。さらに飲酒と HAM-D 評点との関係を検討した。AUDIT の評点、調査期間中の飲酒量と研究終了時の HAM-D 評点には正の相関があった。治療抵抗性に認知の低下を疑い、教育期間との関係を検討した。NAUD 群では寛解群の教育期間は非寛解群よりも高かった ($P < 0.05$)。対照的に、AUD 群の教育期間は、寛解群と非寛解群との間に有意な差は認められなかった。

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) 飲酒量の変化

集団節酒指導プログラムを受けた群での介入前後の AUDIT スコアは $13.8 + 5.3$ から $10.6 + 4.8$ と有意に減少し ($p < 0.01$)、また評価前 1 週間の飲酒量も $28.0 + 17.0$ ドリンクから $18.1 + 10.1$ ドリンクと有意に減少した ($p < 0.01$)。

b) 健康診断データの変化

腹囲は $90.4 + 6.2$ cm より $88.8 + 7.0$ cm と有意に減少、体重、BMI も各々 $75.1 + 7.6$ kg より $74.2 + 8.6$ kg、 $25.6 + 2.3$ より $25.3 + 2.6$ と有意に減少した (ともに $p < 0.01$)。収縮期血圧には有意差がみられなかったが、拡張期血圧は $85.0 + 10.7$ mmHg から $82.7 + 0.4$ mmHg と有意に減少した ($p = 0.04$)。血中脂質は、LDL-コレステロールは $127.0 + 13.2$ mg/dl から $132.0 + 13.1$ mg/dl と有意に上昇 ($p < 0.01$)、HDL-コレステロールも $54.2 + 13.2$ mg/dl から $56.3 + 13.1$ mg/dl と有意に上昇した ($p = 0.02$)。中性脂肪は $148 + 120.3$ mg/dl から $144.2 + 86.2$ mg/dl と減少傾向を示すも、有意差を示すには至らなかった。肝機能は、対数変換後の比較で AST には有意差がみられなかったが、ALT、 γ -GTP については有意に減少していた (前者: $p < 0.01$ 、後者: $p = 0.02$)。

c) MetS 比率の変化

MetS (腹囲以外にリスクファクター 2 項目以上該当) の割合は介入前 78 人中 26 人 (33.3%) から介入後 27 人 (34.6%) と変化はみられなかったが、MetS に予備群 (腹囲以外にリスクファクター 1 項目該当) を加えた場合、介入前 78 人中 55 人 (70.5%) から介入後 43 人 (55.1%) と有意に減少した ($p < 0.01$)。

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

AUDIT-C の得点は、2 度の調査の間で高い

一致度を示した。3つの質問のそれぞれの得点も2度の調査の間で、高い一致度を示した。したがって、AUDIT-Cの再現性はとても高いものといえる。しかし、AUDITの1番目の項目と、AUDIT-Cのスコアの再現性に比べると、AUDITの2,3項目目の再現性は相対的に低かった。

b) 妥当性の検討

AUDITのフルスコアに対する各項目の相関係数(スピアマンの相関係数)をみると、1項目目は、0.93、2項目目は0.61、3項目目は、0.67であり、特に1項目目の相関が強かった。AUDITのフルスコアにより、問題飲酒の状況を識別する点数を8点以上、12点以上、16点以上、20点以上に設定し、AUDIT-Cの得点のどこをカットオフポイントにすれば、感度、特異度、陽性反応的中度、陽性尤度比がどのように変化するかを表2に示した。AUDIT-Cにより問題飲酒を識別する点数は、男性で5点以上、女性で3点以上と言われている。このカットオフポイントのAUDIT8点以上に対する感度、特異度は男性では、それぞれ88%、80%で陽性尤度比は、4.51であり、女性では、それぞれ98%、78%、陽性尤度比4.52であった。AUDIT12点以上に対する感度、特異度は男性では、96%、72%、陽性尤度比3.38、女性では、それぞれ96%、76%、4.10であった。AUDIT20点以上に対する感度、特異度、陽性尤度は、男性は100%、66%、2.90、女性は83%、76%、3.43であった。より、より重篤な問題飲酒状況を識別しようとするとも陽性尤度比が下がっていく傾向が認められた。また、欧米でいわれているAUDIT-Cのカットオフポイントを用いると特異度がやや低く、偽陽性が多くなる傾向が認められた。陽性尤度比がおおむね10前後を超えるAUDIT-Cのカットオフポイントをみつけると、AUDIT8点以上に対しては、男性6点以上、女性4点以上が適切であろうと思われた。男性では、AUDIT12点以上に対しては、7点以上、AUDIT16点以上および20点以上に対しては、8点以上が適

切だと考えられ、女性では、AUDIT12点以上および16点以上では4点以上、AUDIT20点以上に対しては、5点以上が適切であると考えられた。

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

女性の分析は、問題発生頻度が少なく難しかった。

飲酒関連問題の定義により、許容できる飲酒量は異なった。このデータセットでは、アルコール依存症やAUDIT20点以上などのようにより重篤な状況を従属変数として解析するには対象者数が少なかった。10gごとに飲酒量を分析した方が解析できる分析が多かった。AUDIT得点が8点以上を有意に起こしやすくなるのは男女とも10g以上であった。AUDIT得点が12点以上を起こしやすくなるのは男女計で20g以上、AUDIT得点16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する飲酒量は男性では、10g以上、女性では20g以上、男女計で10g以上であった。

飲酒による様々な問題を未然に防ぐ観点からいえば、男女とも10g以上の飲酒量にならないほうが良いといえるかもしれない。

諸外国では健康になんらかの影響がないような飲酒量についての様々なガイドラインが報告されている。その量は様々であるが、わが国よりも飲酒量の多い国、酒の飲める体質のものが多き国でも、かなり低い値を推奨している。今回の検討結果は、これらと比較してきわめて低いといえるわけではないので、様々な社会問題を起こさないような飲酒量は少ない量であるといえるかもしれない。

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)

結果を[非飲酒者、少量飲酒者]の形で示す。解析対象者の性別は男[368、351名]、女[1609、330名]であった。非飲酒者は少量飲酒者に比べて年齢が高く(男[59.7、53.9歳:P値<0.001]、女[58.2、52.7歳:P値<0.001])、肝酵素(特に γ -GTP:男[17、25 IU/L:P値<0.001]、女[12、15 IU/L:P値=0.003]) および HDL コレステロール(男[49、52 mg/dL:P値=0.008]、女[57、59 mg/dL:P値=0.001]) が低い傾向が男女ともに認められた。また、統計学的な有意差は無いものの BMI が低い傾向が認められた(男[22.1、22.4 kg/m²]、女[22.7、22.8 kg/m²])。血圧は拡張期血圧が非飲酒者男性で低かった[77、79 mmHg:P値=0.006]以外には明らかな差を男女とも認めなかった。また、非飲酒者女性の血糖が高く[107、101 mg/dL:P値=0.001]、ヘモグロビンは低かった[12.6、12.8 g/dL:P値=0.001]。上記以外の検査値(脂質、血糖、クレアチニン)に関しては男女とも差を認めなかった。疾患既往に関しては男女とも心臓病既往者が非飲酒者で多かった(男[3、1%:P値=0.038]、女[3、1%:P値=0.050]) 以外は、その他の疾患(輸血歴・手術歴を含む)既往に明らかな差を認めなかった。日常で重量物を持つ時間が「ほとんどなし」の割合は非飲酒者のほうが多かった(男[43、32%:P値=0.029]、女[58、51%:P値=0.042])。

ii) 研究②-生涯非飲酒者の栄養特性 (INTERLIPID 研究)

男性では、生涯非飲酒者は 12 名(2.1%)、機会飲酒者は 30 名(5.2%)で、対象者のほとんどが現在飲酒者(92.0%)だった。女性では、生涯非飲酒者は 68 名(11.9%)、機会飲酒者は 125 名(21.9%)で、対象者の半数以上はアルコール摂取量が 1 日 23g 以下の少量飲酒者 334 名(58.5%)だった。飲酒カテゴリ別に身体・血液生化学検査所見を比較すると、男女ともに年齢、BMI に差はなかったが、収縮期血圧、

拡張期血圧は、過去飲酒者が最も低く、次いで生涯非飲酒者、飲酒者の順に高く、アルコール摂取量が増えるほど上昇した。また HDL コレステロール、 γ -GTP はアルコール摂取量が増えるほど増加した。栄養素摂取状況を性別にみると、男性のエネルギー摂取量は飲酒者で高く、生涯非飲酒者で低かった。しかし、アルコール由来分のエネルギー摂取量を除いて分析すると生涯非飲酒者と飲酒者のエネルギー摂取量に差を認めなかった。女性のエネルギー摂取量は、過去飲酒者が最も低く、次いで生涯非飲酒者、飲酒者の順に多く、アルコール摂取量が増えるほど増加した。しかしアルコール由来分のエネルギーを除いた分析では、飲酒カテゴリ別のエネルギー摂取量に差を認めなかった。アルコール由来分のエネルギーを除いた栄養素別の摂取密度は、男女ともにエタノール摂取量が 1 日 23g を超える現在飲酒者では、タンパク質エネルギー摂取割合が最も高く、反対に炭水化物エネルギー摂取割合が低かった。生涯非飲酒者のタンパク質、脂質、炭水化物のエネルギー摂取割合は、機会飲酒者、少量飲酒者(エタノール量 23g/日以下)と差がなかった。ナトリウム摂取量は、男女ともに非飲酒者(生涯非飲酒者、過去飲酒者)が少なく、アルコール摂取量が増えるほど増加した。

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)

一日アルコール摂取量は、MetS なしの群に比べ MetS ありの群で高値であったが、有意なものではなかった。一日アルコール摂取量が増加するにしたがってメタボリック症候群の有病率は増加する傾向にあった。一日アルコール摂取量の増加に伴い MetS 有病リスクのオッズ比は増加傾向であった。年代別で検討したところ、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あった。65 歳以上では、69g/日以上摂取群でリスク上昇が著

明、禁酒群では逆に低リスクであった。ただし、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

11153名を対象とした横断研究では、脂肪肝は糖尿病の独立した危険因子（オッズ比は男性が1.97、女性が3.12）であった。また、ウイルスマーカー陰性、生活習慣病の治療歴のない対象者のみの6254例の検討でも同様の結果であった。さらに、縦断研究でも脂肪肝は糖尿病発症の危険因子であった（オッズ比[95% CI]は男性が1.95 [1.24-3.09]、女性が2.30[0.98-5.38]）。一方、男性では飲酒は飲酒量に関わらず糖尿病発症に抑制的に作用し、女性では少量の飲酒が糖尿病発症に抑制的に作用する傾向であった。

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

入院直前の平均飲酒量は145±70g/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(13.8%)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 \geq 2.5)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53例に認め、断酒継続でデータの取得ができた症例は各々、95例(1ヵ月後)、79例(2ヵ月後)、67例(3ヵ月後)、48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±20/80±13mmHg(0M)→124±13/76±11(1M)→125±16/76±10(2M)→125±15/75±11(3M)→122±13/73±9(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±138(1M)→117±63(2M)→112±58(3M)→124±54(6M)]、尿酸[6.23±1.87mg/dl(0M)→6.17±1.54(1M)→5.95±1.33(2M)→5.70±1.31(3M)→5.29±1.11(6M)]、血糖値[137±61mg/dl(0M)→117±47(1M)→107±31(2M)→113±48(3M)→114±44(6M)]に各々有意な改善を認めた。更にHOMA-IR[4.72±6.38(0M)→2.26±2.05(3M)→2.60±2.34(6M)]や血清フェリチン値[343±623ng/ml(0M)→158±124(3M)→139±106(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)→1.22±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。また、血中adiponectinやretinol binding protein-4には有意な変化を認めなかったが、断酒に伴ってleptin値は有意に上昇した[6.34±4.39ng/ml(0M)→7.28±4.40(3M)→8.23±4.94(6M)]。

4) アルコール性膵障害の実態調査

i) 飲酒と膵炎再発リスクについての予後調査

集計された膵炎症例計752例の成因別分類ではアルコール性が324例、特発性が205例、胆石性が141例、高脂血症性6例、遺伝・家族性が5例、癒合不全2例、薬剤性2例、その他（不明を含む）67例であった。膵炎発症後も飲酒していた群は、飲酒をしていなかった群に比べ、膵炎再発率のハザード比（95%信頼区間）が3.2(2.5-4.1)と有意に高かった。飲酒量別に評価すると、エタノール換算で1日平均<20g, 20 \leq ~<40g, 40 \leq ~<60g, 60 \leq ~

<80g, ≥80g の飲酒者のハザード比はそれぞれ、2.2(1.4-3.4), 2.3(1.4-3.4), 2.7(1.6-4.3), 3.7(2.4-5.7), 6.1(4.3-8.5)であった。男女別の検討では、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、男性ではそれぞれ2.0(1.5-2.7)、4.6(3.2-6.7)であったのに対し、女性ではそれぞれ4.7(2.1-9.5)、13.7(4.0-36.3)と、女性のほうが高い再発率であった。

ii) 膵炎患者の予後調査

集計された膵炎患者について、平均5.1±2.9年間の経過観察中、82例(10.9%)が死亡していた。死因は悪性腫瘍が31例(37.8%)と最も多く、他は肺炎・感染症10例(12.2%)、心疾患7例(8.5%)、脳血管障害6例(7.3%)、肝硬変5例(6.1%)、膵炎4例(4.9%)、その他8例、不明11例であった。悪性腫瘍の内訳は、肝癌8例(25.8%)、膵癌7例(22.6%)、肺癌6例(19.4%)、咽喉頭・食道癌3例(19.4%)、胆道癌3例(9.7%)、胃癌1例(3.2%)、その他3例(9.7%)であった。

5) アルコール性肝障害における生活習慣病の関与

i) 飲酒量別の比較

各群の診断時年齢中央値は 最少群/少量群/中等量群/常習群; 52/47/51/54歳、男性53/68/78/86%、BMI 26.4/26.2/22.0/22.4 m/kg²で、男性の比率は飲酒量増加に伴い有意に増加した。飲酒量別各合併率は、肥満69/77/19/29%、2型糖尿病(DM)46/48/35/27%、脂質異常症(DL)64/68/32/23%、高血圧(HTN)40/40/19/20%であった。生化学検査では、 γ -GTP値(65/78/175/213 IU/l)と血清フェリチン値(186/236/408/523 μ g/dl)は飲酒量増加に伴い有意に増加した。統計学的には、少量群と中等量群の2群間で、BMI、DM・DL・HTN合併率に有意差を認めた。肝硬変の有無で各々に検討でも同様の結果を呈した。

ii) 肥満度別の比較

各群間で、年齢・性に差は無かった。肥満度に伴い常習飲酒者の比率(63/49/23/14/8%)

は有意に低下し、DL・HTN合併率

(26/33/52/61/69%, 7/27/35/39/50%)は有意に増加した。

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

i) 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

a) アルコール性肝障害と生活習慣病

肥満症例と非肥満症例を年齢、線維化の有無でマッチングさせ、背景を比較した(表1)。BMI以外は各変数に有意差は認められなかった。生活習慣病およびその組み合わせの合併率は肥満の有無では差が認められなかった。

b) 非アルコール性脂肪性肝疾患と生活習慣病

肥満症例と非肥満症例を年齢、線維化の有無でマッチングさせ、背景を比較した。BMIと中性脂肪値以外は各変数に有意差は認められなかった。生活習慣病およびその組み合わせの合併率は肥満症例において糖尿病の合併率が有意に高かった(非肥満:29.1%、肥満:50.9%、 $p=0.037$)。また高血圧の合併率も高い傾向にあった(非肥満:25.5%、肥満:41.8%、 $p=0.068$)。さらに、高血圧+糖尿病(非肥満:12.7%、肥満:25.5%、 $p=0.087$)、糖尿病+脂質異常症(非肥満:14.5%、肥満:25.5%、 $p=0.151$)、2疾患以上(非肥満:29.1%、肥満:41.8%、 $p=0.162$)の合併率もやや高かった。

ii) 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

a) 脂肪性肝疾患の成因と生活習慣病

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年齢、BMI、線維化の有無でマッチングさせ、背景を比較した(表5)。収縮期血圧、AST、 γ -GTP、LDLコレステロール、中性脂肪に有意差が認められた。生活習慣病およびその組み合わせの合併率は非アルコール性脂肪性肝疾患の症例において糖尿

病+脂質異常症の合併率が有意に高かった

(アルコール性肝障害: 8.3%、非アルコール性脂肪性肝疾患: 22.2%、 $p=0.019$) (表 6)。また糖尿病の合併率も高い傾向にあった(アルコール性肝障害: 22.2%、非アルコール性脂肪性肝疾患: 36.1%、 $p=0.066$)。逆にアルコール性肝障害の症例において高血圧の合併率がやや高かった(アルコール性肝障害: 41.7%、非アルコール性脂肪性肝疾患: 30.6%、 $p=0.165$)。

b) 肥満と生活習慣病

肥満を伴わな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年齢、BMI、線維化の有無でマッチングさせ、背景を比較した(表 7)。収縮期血圧、AST、 γ -GTP、LDL コレステロール、中性脂肪に有意差が認められた。生活習慣病およびその組み合わせの合併率は両者で有意差は認められなかったが、糖尿病+脂質異常症(アルコール性肝障害: 4.8%、非アルコール性脂肪性肝疾患: 19.0%、 $p=0.089$)、2疾患以上(アルコール性肝障害: 19.0%、非アルコール性脂肪性肝疾患: 33.3%、 $p=0.135$)の合併率がやや高かった(表 8)。

c) 肥満と生活習慣病

肥満を伴った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年齢、BMI、線維化の有無でマッチングさせ、背景を比較した(表 9)。 γ -GTP 以外は各変数に有意差は認められなかった。生活習慣病およびその組み合わせの合併率は非アルコール性脂肪性肝疾患の症例において糖尿病の合併率が有意に高かった(アルコール性肝障害: 31.0%、非アルコール性脂肪性肝疾患: 62.1%、 $p=0.017$) (表 10)。また糖尿病+脂質異常症の合併率もやや高かった(アルコール性肝障害: 13.8%、非アルコール性脂肪性肝疾患: 24.1%、 $p=0.123$)。逆にアルコール性肝障害の症例において高血圧の合併率がやや高かった(アルコール性肝障害: 55.2%、非アルコール性脂肪性肝疾患: 37.9%、 $p=0.187$)。

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

2004~2010年度全体 185 例の重症型アルコール性肝炎の内訳は、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 123 例(男:女/84:39)の重症 AH 症例においても、生存例は 76 例(男:女/52:18)で生存率は 61.8%で、2004-2007 年度と同様であった。死亡例で、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。PE、GMA、ステロイド投与、HD の施行率は PE 22%、GMA 14%、ステロイド投与 28%、透析 15%と依然として低かった。ステロイド不応例が 34 例中 13 例と 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 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。Cut off 値は、JAS が 10 であり、本邦のデータでも原著通り Cut off=9 が確認できた。

E. 考察

課題 A

1) 若年成人に対する飲酒実態・意識調査

i) 20 歳代男女の抑うつと飲酒状況

20 歳代男女の K-10 にて抑うつ状態が疑われる者の飲酒状態は、飲酒経験者の比率が高かった。飲酒経験者の中では男女とも飲酒頻度や飲酒量、場所、酒種には有意差はなかった。飲酒理由が男女とも外交的な理由がより少なく、男性ではストレス解消の手段として

選択するものが有意に高い比率が認められた。また男性では AUDIT 得点や寝酒の頻度といったより危険な飲酒が有意に高い比率で認められた。20 歳代での抑うつ状態での飲酒は、飲酒量や飲酒頻度、場所など外見的には差がないように見える場合が多いが、より危険な飲酒につながりやすいことが示唆された。

ii) 習慣飲酒者の寝酒頻度と飲酒危険度

週 4 回以上の習慣飲酒者の寝酒の頻度は、男女とも「寝酒全くなし」群と「寝酒週 5 日以上」群が多くを占めた。習慣飲酒者において寝酒を全くしない者と習慣的に寝酒をするものが二極化している傾向があった。

多因子間で調整した寝酒頻度による習慣飲酒者の危険な飲酒が疑われる (AUDIT8 点以上) リスク比は、「寝酒全くない」群に比べて、「1 週間に 1~4 日」群、「1 週間に 5 日以上」群はそれぞれ 2.18(1.37-3.48)、2.94(2.08-4.16) であり、有意にリスク比が上昇した。週 4 回以上習慣飲酒者において、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リスクが高まることが示された。

多因子間で調整した寝酒頻度による習慣飲酒者のアルコール依存が疑われる (AUDIT15 点以上) リスク比は、「寝酒全くない」群に比べて、「1 年に 1~11 日」群、「1 週間に 1~4 日」群、「1 週間に 5 日以上」群はそれぞれ 1.95(1.01-3.78)、1.71(1.08-2.71)、2.16(1.24-3.78) であり、有意にリスク比が上昇した。週 4 回以上習慣飲酒者において、少なくとも週 1 回以上の頻度で寝酒をすることで有意にアルコール依存症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のリスクを高めることが示された。

iii) インターネット嗜癖 (依存) に関する性・年齢階級別解析

1 ヶ月当りのインターネット平均使用日数は男女とも各年代ともで 22~25 日代であり、

平日の仕事や勉強以外でインターネットを利用した平均時間は、男女とも各年代で 116~160 分台、休日では 116~190 分台といずれもヘビーユーザーが多く認められ、これはインターネットを媒介とした調査のためと考えられた。最も長い時間使用するインターネットサービスでは男女各世代とも「情報・ニュースなどの検索」が多く、男女とも 18.19 歳を除き 20~40%程度を占めた。その他「メール」や「動画」、「アンケート・懸賞への応募」の占める割合が比較的多かったが、「アンケート・懸賞への応募」の比率が高かったのはインターネットを媒介とした調査特有の傾向である可能性がある。また年齢階級別では男女とも「動画」は若年になるほど多くを占め、「アンケート・懸賞への応募」は高齢になるほど多くを占める傾向にあった。

インターネット・アディクション・テスト (IAT) 合計得点では、男女とも問題 user 疑い (IAT40-69 点)、重篤問題 user 疑い (IAT70 点以上) とともに年齢が若くなるほどに比率が高くなった。若いほどインターネット嗜癖 (依存) 度が高くなる傾向が認められた。

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

アルコール使用障害とうつ病の併存で治療反応性が低下するといういくつかの報告がある。これらの報告は AUD 群よりも NAUD 群の方が早く治療に反応し、うつ病の改善度も大きかった、我々の結果と一致する。また、AUD 群の寛解率が低かったこともこれらの所見と軌を一にすと思われた。充分量(治療量)の抗うつ薬を投与しても AUD 群では HAM-D の有意な改善が認められなかったことは AUD 群において抗うつ薬の薬理学的効果が低下していることを示している。この原因としては、過去の過度の飲酒によって脳に生物学的変化が生じたことが考えられる。過

去の飲酒歴を示す AUDIT の評点と HAM-D 評点が相関したことはこのことを支持している。我々はアルコール依存症者では脳内 AC 系の促進性 G タンパク質の機能が低下し、その結果、脳内 cAMP が減少し、その下流域にある Kinase A, CREB のリン酸化低下を招来する結果、脳の神経新生、発達、保護修復に重要な役割をもつ BDNF 産生低下を引き起こし脳神経ネットワークの障害を起こしていることを報告した。一方、うつ病者でも同様の現象がみられることがヒト死後脳研究によって確かめられている¹⁵⁾。抗うつ薬は Gs を活性化し低下している脳内 cAMP を増加させることによってその薬理学的効果を発現している。したがって、アルコール使用障害を併発したうつ病者では、脳内 AC 系の機能低下がより深刻に生じているため、抗うつ薬の薬理学的効果の発現が困難な脳内環境にあると考えられる。

最近の神経画像学的研究によりアルコール依存症者とうつ病者の脳の前頭前野、海馬領域において萎縮が報告されている。この萎縮は前述した神経ネットワークの破壊の結果と考えられるが、アルコール使用障害を併発したうつ病者ではこの破壊がより深刻であることが考えられる。このことが薬物反応性だけでなく、前頭前野、海馬領域の萎縮と関係すると報告されている認知障害などにより、精神療法的アプローチ等を含めた治療反応性の低下にも関与していると思われる。インテリジェンスが高い方が教育的精神療法や認知行動療法などの精神療法的な効果が大きいと言われているが、本研究において、NAUD 群では寛解に至った者の教育年数が有意に高かったことはこのことと一致する。しかし、AUD 群ではこのような減少は認められなかった。このことは飲酒が認知障害を増悪させ、治療反応性を低下させていることを示唆している。第二の可能性は飲酒によって上昇した脳内アルコールが抗うつ薬の作用を阻害する可能性である。調査期間中に飲酒をしてしま

った患者の総飲酒量は HAM-D の評点と相関した。このことは脳内アルコールによる抗うつ薬の薬理作用の阻害を示唆する所見である。さらに、うつ病と関係する脳内の神経・情報伝達系がアルコールによって影響を受けた可能性がある。また、飲酒によるアルコール離脱によって精神運動興奮、頭痛、不眠、倦怠感・虚脱、不安が生じ、このことが HAM-D の評定に影響を与えた可能性もある。さらに、抗うつ薬の効果は限定的であるという報告もあり、アルコール使用障害によって生じた種々の社会経済的な問題も関係している可能性も考えなくてはならない。また、治療環境や、抗うつ薬の種類についての影響も無視できない。今後症例を増やして、こうしたことの検討を加えると共に有効な薬物の発見や、精神療法的な治療法の改善に役立つ研究に発展させたい。

4) 医療現場で行う効率的な飲酒量低減技法の開発

昨年度われわれが作成した「集団節酒指導プログラム」は、ブリーフ・インターベンションの基本要素を織り込みながら 5 人から 10 人の小集団での効率的な節酒指導を可能としたプログラムで、今年度はその有効性を検証した。「集団節酒指導プログラム」を用いた飲酒量低減効果に関して、AUDIT 及び m-TLFB で評価した飲酒関連問題、飲酒量は、介入前に比較して共に有意に減少していた。2 回目の集団指導より約 7 ヶ月後、最終評価より半年後の調査であることを考えると、介入効果は半年以上継続していたことになる。

MetS の必須項目である腹囲、さらに体重や BMI の肥満の尺度はすべて改善がみられた。さらに MetS の診断基準の項目で、血糖値及び HbA1c を除き、拡張期血圧の低下、HDL-コレステロールの増加といった望ましい変化がみられた。また、予備群を加えた MetS の割合が介入後有意に減少していた。肝機能、特に誘導酵素である γ -GTP の改善は運動、食

事等の影響を受けにくく、飲酒量が減少した結果を反映し、これらの望ましい結果が得られたと考えられる。

今年度の研究結果により、特定保健指導の中で「集団節酒指導プログラム」を用いた飲酒量低減指導は、ブリーフ・インターベンションと同等あるいはそれ以上に有効であることが確かめられた。ブリーフ・インターベンションは対個人の行動カウンセリングであるが、「集団節酒指導プログラム」は5～10人の小集団でより効率的に行うことができる。また、職場では飲酒運転対策に必要なアルコール基礎教育を織り込むのにも適している。今回、「集団節酒指導プログラム」の飲酒量低減効果がブリーフ・インターベンションと同等あるいはそれ以上の効果を示したことの意義、さらにわが国の飲酒量低減指導の普及、標準化にあたる影響は大きいと思われる。そして、今後多くの医療現場、地域、職域などでブリーフ・インターベンションと「集団節酒指導プログラム」が飲酒量低減のための効果的な介入法の一つとして導入されることが期待できる。また、生活習慣病の予防だけでなく職場や地域での飲酒運転対策としても有用なツールになると考えている。

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

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

本研究は、臨床現場や健康診断の場において、問題飲酒者への簡易介入を導入する際に求められる簡便なスクリーニングツールに関する研究である。AUDITの最初の3項目であるAUDIT-Cは、再現性が高く、しかも、妥当性も高いことが示されたので、今後簡易介入を行ううえに有用なツールになりうると考えられた。

AUDIT-Cの再現性については、テスト再テスト法で確認され、AUDITの2番目や3番目

の項目よりも1番目やAUDIT-Cの得点のほうで再現性が高いことが示された。これは、普段アルコールを飲む頻度よりは、飲む量や大量飲酒の頻度のほうで再現性が低く、答えづらい項目であることを示唆している。したがって、いくら簡便といっても、いくつかの質問を組み合わせたほうが良いといえる。この点でも3項目に絞ったAUDIT-Cを用いるのは意義があると思われる。

AUDIT-Cの得点別にAUDIT8点以上、12点以上、16点以上、20点以上を識別するための感度、特異度、陽性反応的中度、陽性尤度比をみると、いずれの場合でもかなり高い値を示すことが分かった。男性のほうが女性よりも特異度が高く、女性のほうが男性よりも感度が高い傾向が認められた。

欧米を中心として、AUDIT-Cのカットオフポイントは男性で5点以上、女性では3点以上とされているが、陽性尤度比が10前後をカットオフポイントにするのが良いという視点で判断すると男性で6点以上、女性で4点以上をカットオフポイントにするほうが良いと考えられた。さらにAUDITの得点がより高い場合では、カットオフポイントがさらに高くなる傾向が認められた。一般集団での問題飲酒者をスクリーニングする際には、事前介入的な視点を持てば、身体的、非身体的問題が出始める問題飲酒者に介入できたほうが良いので、AUDIT8点以上に対するカットオフポイントである男性で6点以上、女性で4点以上を問題飲酒者のカットオフポイントにするのが妥当であろう。男性5点以上、女性3点以上をカットオフポイントにする場合も考えられるが、これだと偽陽性が多く出すぎ、問題飲酒者でない多くの人に介入をしてしまうことになるので、男女それぞれ1点あげたほうが良いだろう。

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

飲酒関連問題を起こさないような飲酒量は

現在信じられているより少ない量である可能性がある。

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

i) 研究①-非飲酒者と少量飲酒者の特性(しがらき研究)

今回の有意差のあった項目のうち、肝酵素や HDL コレステロールに関しては、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、BMI や心臓病既往歴割合、「日常で重量物を持つ時間」などの差は年齢に由来する可能性が考えられた。特に心疾患既往に関してだが、心疾患をアウトカムとするコホート研究では、心臓病既往歴のあるものを解析から除外することが通常であり、今回の結果を持って J 型の関連を説明することはできない。また疾患既往は自己申告であるため、信頼性に限界があることも考慮する必要がある。今後、年齢差を考慮したさらなる検討が必要である。

ii) 研究②-生涯非飲酒者の栄養特性 (INTERLIPID 研究)

一般日本人集団における 40~59 歳の飲酒カテゴリ別の身体・血液生化学検査所見およびの特性は、エタノール摂取により影響を受ける検査所見である血圧、HDL コレステロール、 γ -GTP でアルコール摂取量が増加するほど上昇し、飲酒カテゴリによる差を認めた。各種栄養摂取状況は、男女ともにエネルギー摂取量が多量飲酒者(エタノール摂取>23g/日)で高かったが、アルコール由来分のエネルギー量を除いて分析すると、男女ともに非飲酒者と同等程度に減少した。しかしながら、男女ともに多量飲酒者(エタノール摂取>23g/日)が、タンパク質から摂取するエネルギー割合は最も高く、反対に炭水化物エネルギー比率が低かったことより、おかず(つまみ)中心の

食事パターンであることが推察される。生涯非飲酒者の栄養素摂取密度は、機会飲酒者や少量飲酒者(エタノール摂取量 \leq 23g/日)と変わらず、生涯非飲酒者の各種栄養素摂取状況に特徴はみられなかった。

以上より、40~59 歳を対象とした本研究の対象集団においては、生涯非飲酒者は身体・血液生化学検査所見および栄養素摂取状況に、特に機会飲酒者や少量飲酒者と比較して、特別な特性をもっていないことが示された。しかしながら、本対象集団では、特に男性の生涯非飲酒者が少なかったことより、統計的な有意性の解釈には注意が必要である。また高齢者を含む集団では結果が異なる可能性もあるため、年齢構成の異なる集団でも検討が必要である。

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)

年代別の検討において、65 歳未満の若年~壮年期では禁酒群で 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あったが、前者については、一部は肥満とそれに伴う生活習慣病のある若年~壮年者が自らあるいは医師および医療従事者の指導により禁酒したのを見ている可能性があると考えられた(因果関係の逆転)。65 歳以上の高齢者では 69g/日以上摂取群でリスク上昇が著明、禁酒群では逆に低リスクであったが、これは高齢者にはがんなどの疾患への罹患等の理由で禁酒し、体重・腹囲がもともと少なく MetS に該当しない者が多く含まれている可能性を示唆しているものとする。

以上より、本研究の結論としては、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あった。また、65 歳以上では 69g/日以上摂取群でリスク上昇が著明、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。ただしいずれも、さらなるサンプル数が得られれば有意となる可

能性があるため、サンプル数を増やすことが今後の検討課題である。

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

本年度は横断研究および縦断研究を用いて、糖尿病発症に寄与する因子を解析し、脂肪肝は糖尿病発症に関連する独立した危険因子であることを示した。一方、糖尿病発症に飲酒は抑制的に作用する傾向であった。

糖尿病は脂肪肝の危険因子であり、今回示した横断研究の結果からは糖尿病と脂肪肝のどちらが誘因となっているかは判断できない。しかし、本研究では2006年に脂肪肝が存在すると、2011年に糖尿病になりやすいことを示した。このことから、糖尿病は脂肪肝の危険因子であるとともに、脂肪肝は糖尿病の発症に寄与する因子であり、脂肪肝の改善が糖尿病発症予防につながると考えられた。

一方、飲酒は糖尿病や脂肪肝の発症に抑制的に作用する可能性が報告されていることから、飲酒者は糖尿病になりにくい可能性がある。我々の検討でも、男性では飲酒者、女性では少量飲酒者（エタノール換算で20g/日以下）は糖尿病になるリスク（オッズ比）が低い傾向であった。多量飲酒者は脂肪肝や慢性膵炎を発症し、糖尿病発症を促進する可能性はあるが、適度な飲酒は糖尿病発症抑制と関連する可能性があり、多数例でのさらなる検討が必要である。

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

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。人種により飲

酒スタイルやアルコール代謝動態などは大きく異なり、また年齢や性別、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、6か月の観察期間ではIMT等の器質的な動脈硬化病変の改善効果をみるまでには至らず、今後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繫を理解する上で大きな手がかりになる可能性がある。

また、近年、メタボリックシンドロームや動脈硬化進展の重要な因子として脂肪細胞より分泌される各種 adipokine が注目されている。特に leptin は食欲やエネルギー代謝を制御する重要なホルモンであり、断酒後のその変化は飲酒による食欲の変化を反映する重要な因子と考えられる。

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。

4) アルコール性膵障害の実態調査

本研究は、全国の消化器病学会の認定施設とその関連施設の協力を得て、飲酒の側面から膵炎の再発率や予後など、病態との関連性を明らかにしようとする試みである。

膵炎の再発には飲酒が重要な要因であることはよく知られているが、これまで飲酒量による膵炎再発リスクの定量化はあまりおこなわれていない。本研究では膵炎患者 752 例の予後調査を行い、飲酒による膵炎再発リスクを評価した。実際に膵炎発症後も飲酒を継続しているものも多く認められ、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た。少量の飲酒でも膵炎再発リスクを高めると考えられる。ま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。80g 以上の飲酒者は 1 年以内に過半数が再発しており、多量の飲酒者に対して、厳重な断酒指導による介入が必要と考えられた。また男女別での膵炎再発リスクは、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)と男性より高い再発率を認めた。近年、若い世代を中心とした女性飲酒者の増加が指摘されている。男性にくらべ女性の体格が小さいことや、体脂肪率が高いことなどによる影響が想定されるが、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。

生命予後に関しては、これまで慢性膵炎患者では一般集団に比べて高い死亡率を示すことが報告されている。今回の研究でも平均 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である。死因について検討した結果、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。膵炎患者には多量飲酒者や喫煙者が多く、その診療には断酒・禁煙指導に加え、種々の悪性疾患の合併も念頭においた厳重なフォローが重要であると考えられた。

結論として、少量の飲酒でも膵炎の再発リスクを上昇させることが示された。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く、厳重な指導が必要と考えられた。

5) アルコール性肝障害における生活習慣病の関与

飲酒量のみで脂肪性肝障害の病態を分類することの是非は、2002 年の NASH に関する 1 回目の AASLD Single Topic Conference でも問題になっている。NASH の命名は、非飲酒者は steatohepatitis に進行しないとする誤った概念を否定することから始まっており、非飲酒者の steatohepatitis に関する名称としては、病態を表す metabolic steatohepatitis と改名することも提案された。しかし、現在ようやく NASH という疾患概念が普及してきており、metabolic steatohepatitis という命名の意義や改名経緯は専門医以外の医療従事者には理解されにくいという予想もあり、現時点では名称変更されていない。

このように NAFLD・NASH はアルコール性肝障害 (ALD) が否定された脂肪性肝障害であるが、ALD 診断も十分に確立されたものではない。ALD の定義として、わが国では長く高田班の試案による基準 (常習飲酒家は日本酒換算で平均 3 合以上/日で 5 年以上の飲酒歴を有する例、原本に純エタノール量の記載はないが概ね日本酒 1 合 = 純エタノール 22g 程度) が用いられ、それ以下の飲酒量であれば ALD と診断しないとされてきた。海外の基準やわが国の現状を鑑みた摺り合わせを目的として、2011 年日本アルコール医学生物学研究会から新たな診断基準が提唱された。これに

よると、1日純エタノール60g以上を長期(通常5年以上)の飲酒が肝障害の主たる原因と考えられる病態で、女性やALDH2活性欠損者(日本人に多く、現在あるいは過去に少量の飲酒後に顔面紅潮や動悸を来す個体)では1日40g程度とされる。これらの定義は、ALDの病態をより明確にするために規定されたもので、定義された飲酒量より少ない症例でもALDをきたしうる。2011年に発表されたAASLDコンセンサスマーケティングサマリーでは、NASH診断に有意に影響するアルコール摂取として、週に男性で21ドリンク(換算量は各国で異なり、米国は1ドリンク=純エタノール14g)、女性で14ドリンク以上の飲酒を組織診に先立って2年以上継続例と定義した。また、米国国立アルコール乱用・中毒研究所では、何らかの有害事象を来す飲酒量として、男性で週1日でも4ドリンク以上または週14ドリンク以上(女性で週1日でも3ドリンク以上または週7ドリンク以上)と規定している。

NASHとALDを合併している症例では、両因子が相乗的に作用し肝障害を増悪させることも予測された。しかし、当科の肝癌非合併ALD男性214例の検討では、多変量解析で肝硬変合併に寄与する独立因子として肥満は抽出されず、ALDにおいてNASHの基盤病態である肥満は、肝硬変への病態進展に及ぼさないことが示唆された(H22年度検討)。また、今回の検討でも、飲酒者の中で飲酒量の少ない層に肥満・糖尿病が多いあるいは軽度肥満者に飲酒家が多いなどの傾向はなく、飲酒と肥満・生活習慣病のsynergic effectは少ないものと考えられた。今回の検討対象はNAFLD,ALDで入院を要する重症例であり、当科は地域中核病院として紹介例が多いことも考慮すると、対象のバイアスが結果に影響を及ぼしていることが推測される。

一方、現在のNASH診断で非アルコール性とする定義は、欧米ではエタノール換算で男性30g/日以下、女性20g/日以下の飲酒までと

している報告が多いが、前述のように様々な報告があり統一見解はえられていない。なお、日本人の体型や遺伝的素因などを考慮すると、わが国ではその2/3程度が妥当である。

今回の我々の検討では、1日純エタノール換算40gを分界点として病態が変化し、40g未満の飲酒量の症例群は最少飲酒量のNAFLDと年齢・性の分布や肥満・生活習慣病合併率が類似し、40g以上の飲酒量の症例群はALDと類似した特徴を呈していた。脂肪性肝障害全体においてアルコールの影響が主体となる1日飲酒量の目安が判明したことで、脂肪性肝障害患者診療時の禁酒・節酒指導がより効率良く実情に即したものとなりうると期待される。

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

本研究によって中高年の男性における脂肪性肝疾患と生活習慣病の関係の一端が示された。まず、アルコール性肝障害と生活習慣病の関係に肥満は影響しないことが示唆された。これは我々が前回報告したアルコール性肝障害と肥満が相乗的に作用して高血圧の合併率を高めるという結果と一見矛盾する。そこで、女性も含めたアルコール性肝障害全体からマッチングを行って解析すると、肥満症例は非肥満症例よりも高血圧合併率が高く、女性の非肥満症例では高血圧の合併が認められなかった(データ省略)。アルコール性肝障害では肥満が高血圧に及ぼす影響について男女差が存在する可能性がある。今後、女性の症例数を増やして検証する必要があると考えられた。一方、非アルコール性脂肪性肝疾患と生活習慣病の関係に肥満は影響し、特に糖尿病の合併率を高めることが示唆された。

次に、アルコール性肝障害と非アルコール性脂肪性肝疾患の比較では肥満は生活習慣病との関係に影響を及ぼすことが示唆された。すなわち、非肥満症例では生活習慣病の合併率に疾患単一では差が認められなかったのに対

し、肥満症例では高血圧と糖尿病で合併率に差（特に後者）が認められた。アルコール過多と栄養過多という2つの成因による脂肪性肝疾患は、単一の成因による脂肪性肝疾患とは、生活習慣病との関係からみて病態が異なると考えられた。非アルコール性脂肪性肝疾患は糖尿病を合併しやすいことはよく知られている(2,3)。しかし、栄養過多による脂肪性肝疾患にアルコール過多が加わると糖尿病の発症が抑制されるように見える。非アルコール性脂肪性肝疾患における糖尿病の発症にはインスリン抵抗性の発現が重要である(2)。一方、アルコール過多はインスリン抵抗性を有意には増大させないと報告されている(4)。またアルコール摂取と糖尿病の発症に負の相関が認められたとの研究報告がいくつかある(5,6)。しかし逆の報告(7)やBMI高値の場合には相関が認められないとの報告(8)もあり、結論を出すには更なる研究が望まれる。アルコール過多は高血圧の危険因子であると報告(9)されているが、肥満の影響については前述のごとく性差も含めた詳細な解析が必要である。

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

重症AH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。2004年以降は、生存率が60%以上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。

全体185例の重症型アルコール性肝炎の内訳は、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%）であり、JASによるスコアと予後は相関していた。軽症の症例には死亡例は認めず、重症で死亡率が今までより高く、有用なスコアと考えられた。中等症にも死亡例を認め、スコアの付記にあるように、中等症では十分な経過観察が必要で、

状況に応じて重症と同様の治療が必要と考えられた。

2008年から2010年度の123例（男：女/84:39）の重症AH症例においても、生存例は76例（男：女/52:18）で生存率は61.8%で、2004-2007年度と同様であった。死亡例で、JASの項目にあげたTB、Cr、PT(INR)が高く、死亡例で消化管出血、腎不全、DICの合併率が高かったことから、JASの因子は適切と考えられた。

また、PE、GMA、ステロイド投与、HDの施行率は、依然として低かった。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。病態に応じた各集学的治療の施行率を上げる必要がある。

ROCを用いた解析では、JASがcAUC=0.731に対し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。Cut off値は、JASがCut off=10であり、GAHSではCut off=9が確認できた。JASで10点以上の症例は、重症であり、積極的な治療介入が必要である。8-9点の症例は10点以上に移行する可能性があり、注意深い経過観察が必要である。多くのSAHの予後判定式が総合点で予後を判定し、ステロイドの適応などを決めているが、ステロイドがすべての重症化の因子に有効なわけではない。実際、ステロイド不応例が38%に認められた。3点の項目がある場合は、Crなら透析、WBCならGMAなど、その障害に即した早期からの治療介入が望まれる。最近、Lille Modelを用いて副腎皮質ホルモン無効の重症AHに対する肝移植の条件が提案された。しかし、本邦ではまだ移植のハードルは高い。スコア化することで病態の把握がしやすく、3点の項目がある場合はその改善に向けた治療介入が必要で、白血球高値例ではGMA、PT延長例はPE、TB高値例はステロイドやPE、Cr高値例ではHDなど、障害に即した治療介入が早期から施行されることが推奨される。このスコアを

用いた解析がさらに進んで、本邦での重症AHの治療指針、肝移植の適応基準に向けた論議の参考になることが期待される。

結論としては、一部のアルコール性肝炎では、禁酒しても肝腫大などアルコール性肝炎の症状が持続するものもあり、肝性脳症、肺炎、急性腎不全、消化管出血などの合併症を伴う場合は予後不良である。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と思われた。合併症の罹患率に比して、PE、GMA、ステロイド投与、透析などの治療法の施行率は低かった。白血球数高値例においてGMAが有効である可能性がある。

アルコール性肝炎重症度（JAS）スコアで10点以上の症例は、重症アルコール性肝炎であり、積極的な治療介入が必要である。8-9点の症例は10点以上に移行する可能性があり、注意深い経過観察が必要である。3点の項目がある場合もその障害に即した早期からの治療介入が望まれる。治療指針を図6にまとめた。これらを用いてPE、GMA、ステロイド投与、透析などの施行率を上げ、その有効性についてさらなる検討が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

報告すべきものはない

G. 研究発表

1) 国内

学会発表	32件
論文による発表	17件
それ以外の発表	0件

2) 海外

学会発表	7件
論文による発表	21件
それ以外の発表	0件

H. 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

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 24 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医療センター院長

研究要旨

平成 24 年度は平成 23 年 7 月に行った、5000 名を対象にしたインターネットによる無記名自記式の調査の解析を中心に行った。

若年成人における抑うつ状態者の飲酒を検討した。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」の比較を行った。男女とも「抑うつ群」では飲酒経験者の比率が高かった。飲酒経験者において男女とも、両群間に飲酒頻度や飲酒量、場所、酒種には有意差はなかった。「抑うつ群」では飲酒理由が男女とも外交的な理由がより少なかった。男性「抑うつ群」では AUDIT 得点の高い者や寝酒の頻度が多い者の比率が有意に高かった。20 歳代での抑うつ状態での飲酒は、飲酒量や飲酒頻度、場所など外見的には差がないようであるが、男性「抑うつ群」では、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割合が高いことが示唆された。

習慣飲酒者（週 4 日以上）の寝酒頻度と飲酒危険度を検討した。男性「寝酒全くなし」群に比して、「寝酒 1 年に 1~11 回」群、「寝酒 1 週間に 1~4 日」群、「寝酒週 5 日以上」群で AUDIT 合計得点は有意に高く、女性「寝酒全くなし」群に比して、「寝酒週 5 日以上」群の AUDIT 合計得点は有意に高かった。多因子間で調整した寝酒頻度による習慣飲酒者の危険な飲酒が疑われる（AUDIT8 点以上）リスク比は、「寝酒全くない」群に比べて、「1 週間に 1~4 日」群、「1 週間に 5 日以上」群で有意に上昇した。アルコール依存が疑われる（AUDIT15 点以上）リスク比は、「寝酒全くない」群に比べて、「1 年に 1~11 日」群、「1 週間に 1~4 日」群、「1 週間に 5 日以上」群で有意にリスク比が上昇した。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や、アルコール依存症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のリスクを高めることが示された。

インターネット嗜癖（依存）に関する解析を行った。若年者と高齢者ではインターネットの使用傾向が異なった。インターネット・アディクション・テスト（IAT）合計得点では、男女とも問題 user 疑い（IAT40-69 点）、重篤問題 user 疑い（IAT70 点以上）ともに年齢が若くなるほどに比率が高くなった。若いほどインターネット嗜癖（依存）度が高くなる傾向を認めた。

研究分担者氏名・所属機関

樋口 進 独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター

研究協力者氏名・所属機関

中山 秀紀 独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター

遠山 朋海 独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター

佐久間寛之 独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター

瀧村 剛 独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター

三原 聡子 独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター

真栄里 仁 独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター

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¹²⁾では、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、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。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。

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った。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った。

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 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。

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った。調査は㈱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、データの輸入は社団法人中央調査社に委託した。

3) 調査期間

平成 23 年 7 月

4) 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。

5) 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。

また、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。

6) 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。

C. 研究結果

調査内容の単純集計やアルコール・喫煙に関する性・年齢階級別解析等については平成 23 年総括事業報告書をご参照いただきたい。

表 H1-8 に日本語版 South Oaks Gambling Screen (SOGS) 短縮版によるギャンブル依存に関する性・年齢階級別解析を、表 I1-7 に GHQ 法による一般健康調査票 12 項目版

(General Health Questionnaire: GHQ12) 得点、Kessler10 (K-10) 得点、精神疾患簡易構造化面接法日本語版 5.0.0(M.I.N.I.)自殺の危険の項目、Sensation Seeking Scale (SSS) Form-5 日本語版の性・年齢階級別解析を示した。

1) 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表 M1-8 に示した。

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 ($P<0.001$) (表 J1)。

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 (表 J2)。

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 (表 J3)。

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 ($P=0.025$) (表 J5)。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 ($P=0.026$) (表 J6)。

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 (表 J7)。

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%のほうに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（表 J8）。

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%のほうに有意に比率は低く（ $P<0.001$ ）、「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%のほうに有意に比率は高く（ $P<0.001$ ）、「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%のほうに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%のほうに有意に比率は低く（ $P=0.011$ ）、「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%のほうに有意に比率は高かった（ $P=0.043$ ）（表 J9）。

2) 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（表 K1）。

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（表 K2.K3）。

最も飲酒する酒種は、男性ではビール・ビール類がそれぞれの群で50~60%台、焼酎類がそれぞれの群16~28%台を占めた。女性ではビール・ビール類がそれぞれの群で47~72%台、出来合いの酒が12.5~17.1%、焼酎類が0~20%台、梅酒類が4.2~8.0%を占めた（表 K4.K5）。

最も飲酒する場所は、男女ともそれぞれの群で自宅が80~90%を占めた（表 K6.K7）。

平均睡眠時間は、男性ではそれぞれの群で6.3~6.6時間であり、女性ではそれぞれの群で6.4~6.6時間であった（表 K10.K11）。

睡眠の規則性は、男性ではそれぞれの群で不規則と回答した者は8.9~17.0%であり、女性ではそれぞれの群で不規則と回答した者は14.3~20.8%であった（表 K12.K13）。

多因子間で調整した寝酒頻度による習慣飲酒者の危険な飲酒が疑われる（AUDIT8点以上）リスク比は、「寝酒全くない」群に比べて、「1年に1~11日」群、「1ヵ月に1~3日」群、「1週間に1~4日」群、「1週間に5日以上」群はそれぞれ1.36(0.79-2.33)、1.19(0.67-2.10)、2.18(1.37-3.48)、2.94(2.08-4.16)であり、「1週間に1~4日」群、「1週間に5日以上」群で有意にリスク比が上昇した。他にも性別、喫煙状況、抑うつ状態、飲酒開始年齢、質問紙法によるフラッシュャー、最も飲酒する酒種で有意差が認められた（表 K14）。

多因子間で調整した寝酒頻度による習慣飲酒者のアルコール依存が疑われる（AUDIT15点以上）リスク比は、「寝酒全くない」群に比べて、「1年に1~11日」群、「1ヵ月に1~3日」群、「1週間に1~4日」群、「1週間に5日以上」群はそれぞれ1.95(1.01-3.78)、1.38(0.66-2.88)、1.71(1.08-2.71)、2.16(1.24-3.78)であり、「1年に1~11日」群、「1週間に1~4日」群、「1週間に5日以上」群で有意にリスク比が上昇した。他にも性別、喫煙状況、抑うつ状態、飲酒開始年齢、質問紙法によるフラッシュャーで有意差が認められた（表 K15）。