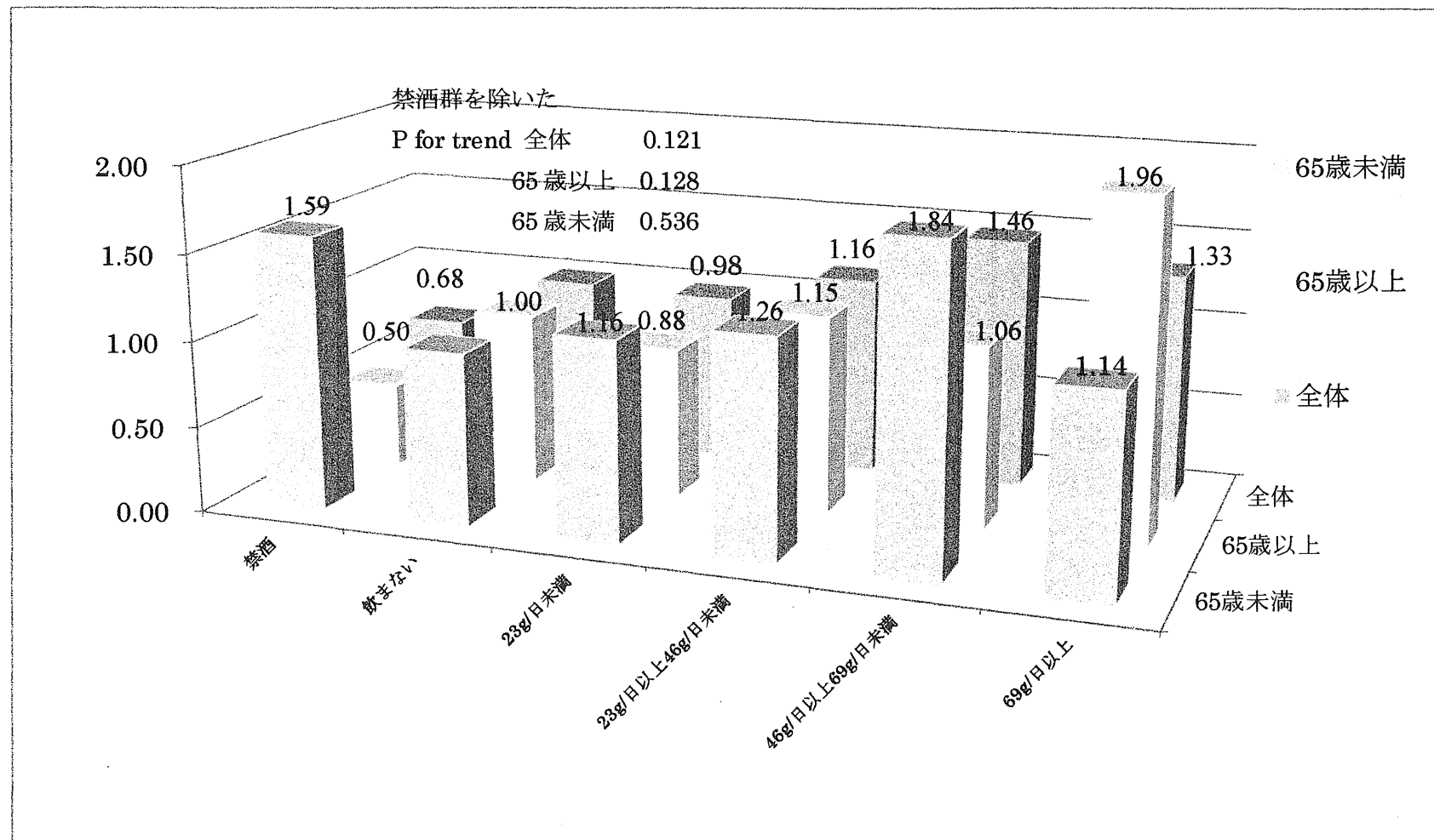


図 11 アルコール摂取量によるメタボリックシンドローム有病リスクの調整オッズ比



年齢、喫煙習慣（喫煙の有無、禁煙の有無）を調整

引用文献

1. O'Keefe JH, Bybee KA, Lavie CJ. Alcohol and cardiovascular health: the razor-sharp double-edged sword. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1009-14.
2. Mukamal KJ, Chen CM, Rao SR, Breslow RA. Alcohol consumption and cardiovascular mortality among U.S. adults, 1987 to 2002. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1328-35.
3. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991;338:464-8.
4. Jackson R, Scragg R, Beaglehole R. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease. *BMJ* 1991;303:211-6.
5. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med* 1988;319:267-73.
6. Sekikawa A, Okamura T, Kadowaki T, et al. [Electron-beam computed tomography for identification of high-risk persons in primary prevention of coronary heart disease in the United States and its implication for Japan]. *Nihon Kosho Eisei Zasshi* 2003;50:183-93.
7. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:378-402.
8. Pletcher MJ, Varosy P, Kiefe CI, Lewis CE, Sidney S, Hulley SB. Alcohol consumption, binge drinking, and early coronary calcification: findings from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Epidemiol* 2005;161:423-33.
9. McClelland RL, Bild DE, Burke GL, et al. Alcohol and coronary artery calcium prevalence, incidence, and progression: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 2008;88:1593-601.
10. Abbott RD, Ueshima H, Rodriguez BL, et al. Coronary artery calcification in Japanese men in Japan and Hawaii. *Am J Epidemiol* 2007;166:1280-7.
11. Okamura T, Kadowaki T, Sekikawa A, et al. Alcohol consumption and coronary artery calcium in middle-aged Japanese men. *Am J Cardiol* 2006;98:141-4.

12. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-32.
13. Wang JJ, Tung TH, Yin WH, et al. Effects of moderate alcohol consumption on inflammatory biomarkers. *Acta Cardiol IF* 0650 2008;63:65-72.
14. Belfki H, Ben Ali S, Bougatef S, et al. Association Between C-Reactive Protein and Type 2 Diabetes in a Tunisian Population. *Inflammation* 2011.
15. Onat A. Metabolic syndrome: nature, therapeutic solutions and options. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:1887-900.

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 22 年～平成 24 年総合研究報告書
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

研究分担者 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 講師

研究要旨：人間ドック受診者を対象として、飲酒と生活習慣病との関連を検討した。飲酒と脂肪肝の発生頻度との関連を解析した横断研究では、少量の飲酒者は脂肪肝の頻度が非飲酒者よりも少なく、飲酒量の増加に伴い脂肪肝の頻度は増えた。7 年間の縦断研究から、飲酒は脂肪肝発症に抑制的に作用し、BMI 増加、脂質異常、および喫煙は脂肪肝発症に寄与する独立した危険因子であることを明らかにした。また、平均飲酒量で分けて検討すると、small dense LDL コレステロール（sd-LDL-C）は飲酒と有意な関連はなく、平均飲酒量が増加すると LDL-C は有意に低下、HDL-C は有意に増加した。さらに、横断研究では、脂肪肝は糖尿病に独立して関連し、2006 年度に糖尿病のなかった受診者を対象とすると、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、適度な飲酒は糖尿病発症を抑制する傾向であった。以上のことから、脂肪肝は糖尿病の危険因子であり、適度な飲酒は脂肪肝や生活習慣病に抑制的に作用する可能性があるが、飲酒指導を行う際は、飲酒量に加えて、脂肪肝、肥満、脂質異常や喫煙を考慮した生活指導も重要であると考えられた。

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
消化器疾患・生活習慣病学 教授

今村也寸志：鹿児島県厚生連病院内科

総合内科部長

A. 研究目的

人間ドック受診者を対象に、飲酒習慣、脂肪肝、および生活習慣病との関連を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

① 人間ドックを受診した男性で、HBs 抗原および HCV 抗体がいずれも陰性で、高血圧・脂質異常・糖尿病の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。

② 人間ドックを受診し、small dense LDL コレステロール（sd-LDL-C）を測定した男性

のうち、脂質異常症・糖尿病治療中、もしくは中性脂肪値が 400mg/dl 以上の受診者を除いた 467 名を対象とした。

③ 人間ドックを受診した男性 6882 例、女性 4271 例を対象とした。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。また、これらの対象者のうち、2006 年に糖尿病が無かった男性 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）

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。

C. 研究結果

① 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、飲まない者よりも飲酒量 20g/日未満が脂肪肝の頻度が低く、一方では飲酒量が増加すると脂肪肝の頻度は増加し、飲酒量と脂肪肝の頻度は Jカーブの関係を示した。一方、7 年間の経過観察中に脂肪肝を発症するリスクを多変量解析すると、飲酒量が多いと脂肪肝発症のリスクは低下する傾向であったが、統計学的に有意ではなかった。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。

- ② 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 60g 未満、60g 以上) に分けて検討すると、sd-LDL-C は 60g/日未満の飲酒で低値を呈する傾向であったが、統計学的有意差はなかった。また、平均飲酒量が増加すると中性脂肪は増加傾向を示し、LDL-C は有意に低下、HDL-C は有意に増加した。
- ③ 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 例の検討でも脂肪肝は糖尿病発症の独立した危険因子であった。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 (オッズ比は男性が 1.95、女性が 2.30)。一方、男性では飲酒、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。

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、22 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、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ることを明らかにした。しかし、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、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と考えられた。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。

脂肪肝は動脈硬化性疾患とも関連することから、飲酒は脂肪肝のみならず、動脈硬化性疾患のリスクを減らす可能性がある。すなわち、適度の飲酒は、HDL-C を増加させ、LDL-C を減少させることで、動脈硬化性疾患のリスクを減らす可能性もある。一方、飲酒は中性脂肪を増加させることから、動脈硬化を促進する可能性がある。また、LDL の亜型である sd-LDL は動脈硬化促進に重要な役割を担うことから、平成 23 年度は、脂質異常と飲酒との関連を解析した。平均飲酒量が増加すると LDL-C は低下し、HDL-C は増加、中性脂肪は増加傾向を示した。一方、sd-LDL-C は飲酒とは有意な関連は無かった。sd-LDL-C は LDL-C と中性脂肪濃度に影響を受けることから、飲酒による LDL-C の低下と中性脂肪の増加が、sd-LDL-C 濃度が飲酒量とは関連しない結果に影響したと考えられた。このようなことから、飲酒は動脈硬化に対して促進及び抑制の 2 面性を持つ可能性が考えられたが、その効果に sd-LDL-C は影響しないことが示唆された。

平成 24 年度は、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。糖尿病は脂肪肝の危険因子であることはよく知られているが、逆に、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を報告しており、飲酒者は糖尿病になりにくいことが予想される。我々の検討でも、男性では飲酒者、女性では少量飲酒者は糖尿病になるリスクが低い傾向であった。多飲酒者は脂肪肝や糖尿病のリスクは増加するが、適度な飲酒は糖尿病発症抑制につながる可能性があり、多数例でのさらなる検討が必要である。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shima T, Uto H, Ueki K, Ueki K, Takamura T, Kohgo Y, Kawata S, Yasui K, Park H, Nakamura N, Nakatou T, Tanaka N, Umemura A, Mizuno M, Tanaka J, Okanoue T. Clinicopathological features of liver injury in patients with type 2 diabetes mellitus and comparative study of histologically proven nonalcoholic fatty liver diseases with or without type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol*. 2012. [Epub ahead of print]
- 2) Hosoyamada K, Uto H, Imamura Y, Hiramine Y, Toyokura E, Hidaka Y, Kuwahara T, Kusano K, Saito K, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Fatty liver in men is associated with high serum levels of small, dense low-density lipoprotein cholesterol. *Diabetol Metab Syndr*. 2012; 4: 34.
- 3) Tanoue S, Uto H, Kumamoto R, Arima S, Hashimoto S, Nasu Y, Takami Y, Moriuchi A, Sakiyama T, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Liver regeneration after partial hepatectomy in rat is more impaired in a steatotic liver induced by dietary fructose compared to dietary fat.

Biochem Biophys Res Commun. 2011; 407: 163-8.

- 4) Hamabe A, Uto H, Imamura Y, Kusano K, Mawatari S, Kumagai K, Kure T, Tamai T, Moriuchi A, Sakiyama T, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Impact of cigarette smoking on onset of nonalcoholic fatty liver disease over a 10-year period. *J Gastroenterol*. 2011; 46: 769-78.
 - 5) Hiramine 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; 46: 519-28.
 - 6) Takami Y, Uto H, Tamai T, Sato Y, Ishida Y, Morinaga H, Sakakibara Y, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Nakajima T, Okanoue T, Tsubouchi H. Identification of a novel biomarker for oxidative stress induced by hydrogen peroxide in primary human hepatocytes using the 2-nitrobenzenesulfenyl chloride isotope labeling method. *Hepatol Res* 40: 438-445, 2010
- ### 2. 学会発表
- 1) Yoshimine Y, Uto H, Kumagai K, Arima S, Ibusuki R, Mera K, Mawatari S, Tabu K, Nosaki T, Oda K, Tamai T, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Hepatic gene expression of the SPTLC3 subunit of serine palmitoyltransferase is associated with the development of liver cancer in a NASH mouse model. 63th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2012年11月. 米国ボストン.

- 2) 宇都浩文, 今村也寸志, 坪内博仁. 脂肪肝の現状と問題点. 第 17 回日本心療内科学会総会. 2012 年 11 月. 福岡市.
- 3) 有馬志穂、宇都浩文、指宿りえ、隈元亮、桶谷 眞、井戸章雄、坪内博仁. 高血圧はコリン欠乏アミノ酸置換食による肝線維化を促進する. 第 48 回日本肝臓学会総会. 2012 年 6 月. 金沢市.
- 4) 吉嶺陽造、宇都浩文、熊谷公太郎、米良久美子、有馬志穂、梶 一晃、馬渡誠一、呉 建、沼田政嗣、玉井 努、森内昭博、桶谷 眞、井戸章雄、坪内博仁. 非アルコール性脂肪肝炎モデル(STAM)マウスの特徴と肝遺伝子発現. 第 48 回日本肝臓学会総会. 2012 年 6 月. 金沢市.
- 5) 今村也寸志、宇都浩文、坪内博仁. Small, dense LDL cholesterol は脂肪肝と関連する. 第 39 回日本肝臓学会西部会. 2011 年 12 月. 岡山市.
- 6) 宇都浩文、米良久美子、坪内博仁. 肝癌患者血清を用いたプロテオミクスで同定した Apoptosis Inhibitor of Macrophage (AIM) の病態への関与. 第 39 回日本肝臓学会西部会. 2011 年 12 月. 岡山市.
- 7) Imamura Y, Uto H, Hosoyamada K, Hiramane Y, Toyokura E, Tabu K, Hidaka Y, Kusano T, Saito K, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H: Influence of fatty liver on serum concentration of small, dense LDL-cholesterol in men. The 62th liver meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). 2011 年 11 月. 米国サンフランシスコ.
- 8) Ibusuki R, Uto H, Arima S, Mawatari S, Iwashita Y, Hashimoto S, Maeda T, Tamai T, Moriuchi A, Setoguchi Y, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H: Human neutrophil peptide-1 aggravates hepatic fibrosis in a nonalcoholic steatohepatitis mouse model. The 62th liver meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). 2011 年 11 月. 米国サンフランシスコ.
- 9) 宇都浩文、指宿りえ、坪内博仁. ヒト好中球ペプチド-1 は NASH 動物モデルの肝線維化を促進する. 第 15 回日本肝臓学会大会. 2011 年 10 月. 福岡市.
- 10) 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 年 11 月. 東京.
- 11) 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. The 61th annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). 2010 年 11 月. 米国ボストン.
- 12) 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. 61th annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). 2010 年 11 月. 米国ボストン.
- 13) 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. 61th annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). 2010年11月. 米国ボストン.

14) 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。横浜市。

15) 隈元 亮、宇都浩文、田ノ上史郎、熊谷公太郎、岩下祐司、佐々木文郷、玉井 努、森内昭博、嵯山敏男、桶谷 眞、井戸章雄、坪内博仁。高フルクトース食は高脂肪食よりもジエチルニトロサミン投与による肝腫瘍発生を促進する。第14回日本肝臓学会大会。2010年10月。横浜市。

16) 玉井 努、宇都浩文、最勝時晶子、橋口正史、熊谷公太郎、呉 建、馬渡誠一、森内昭博、桶谷 眞、井戸章雄、坪内博仁。非B非C型肝細胞癌の臨床的特徴について。第14回日本肝臓学会大会。2010年10月。横浜市。

17) 馬渡誠一、宇都浩文、稲田由紀子、岩満章浩、重信秀峰、最勝寺晶子、橋口正史、呉 建、熊谷公太郎、玉井 努、森内昭博、桶谷 眞、井戸章雄、坪内博仁。組織学的

に診断した非アルコール性脂肪性肝疾患の背景因子の検討。第95回日本消化器病学会九州支部例会。2010年6月。小倉市。

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

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

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。

研究成果の刊行に関する一覧

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
Shima T, <u>Uto H</u> , Ueki K, Ueki K, Takamura T, Kohgo Y, Kawata S, Yasui K, Park H, Nakamura N, Nakatou T, Tanaka N, Umemura A, Mizuno M, Tanaka J, Okanoue T.	Clinicopathological features of liver injury in patients with type 2 diabetes mellitus and comparative study of histologically proven nonalcoholic fatty liver diseases with or without type 2 diabetes mellitus.	J Gastroentero l.		[Epub ahead of print]	2012
Hosoyamada K, <u>Uto H</u> , Imamura Y, Hiramine Y, Toyokura E, Hidaka Y, Kuwahara T, Kusano K, Saito K, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H.	Fatty liver in men is associated with high serum levels of small, dense low-density lipoprotein cholesterol.	Diabetol Metab Syndr.	34	4	2012
Tanoue S, <u>Uto H</u> , Kumamoto R, Arima S, Hashimoto S, Nasu Y, Takami Y, Moriuchi A, Sakiyama T, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H	Liver regeneration after partial hepatectomy in rat is more impaired in a steatotic liver induced by dietary fructose compared to dietary fat.	Biochem Biophys Res Commun	407	163-8	2011
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 Gastroentero l.	46	769-78	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 Gastroentero 1.	46	519-28	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	Hepatol Res	40	438-45	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）
我が国における飲酒の実態把握およびアルコールに関連する生活習慣病と
その対策に関する総合的研究
（研究代表者 樋口 進）

平成 22 年～平成 24 年総合研究報告書
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

研究分担者 橋本 悦子 東京女子医科大学消化器内科 教授

研究要旨

【目的】脂肪性肝障害は、メタボリック症候群の肝病変であ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）からなる。両者は性差が病態に影響をあたえることが知られ、また、ALD の病態に生活習慣病の与える影響、NAFLD における飲酒の影響やそれらに関する性差の影響は明らかでないため、これらの解明を目的とした【方法】1)–3)の検討を行った；1) ALD における性・肝病態の重症度：当科で診療病理学的に診断された肝細胞癌非合併 ALD 266 例に関し、性・肝病態の重症度[肝硬変(LC)の有無]別に分類し、肥満・生活習慣病[糖尿病(DM)、高血圧(HTN)、高脂血症(HL)]・精神疾患との関連 2) 飲酒量の詳細な検討が可能であった ALD 当科入院加療例 420 例（女性 55 例、男性 365 例）の①ALD の性別、積算飲酒量別（t/body で 0.5 未満/0.5～1/1～1.5/1.5～2/2 以上）に群別した生活習慣病の合併率 ②ALD における全例および積算飲酒量で層別した肝硬変に関与する因子に関する cross-sectional study 3) 当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 例に関して、①飲酒量別②肥満度別に群別した臨床病理学的に検討。【成績】1) ①性；男性 224 例 / 女性 42 例、年齢中央値 55 歳 / 45 歳、積算飲酒量 1.0 t / 0.7t、BMI 22.3 kg/m² / 20.8 kg/m²、合併頻度；肥満 男性 26% / 女性 12%、DM 34%/14%、HTN 23%/10%、HL 23%/39%、精神疾患 12%/ 43%、LC 62%/40%。多変量解析では、BMI、DM 頻度、精神疾患頻度に性差を認めた。②重症度；非 LC 110 例、LC 156 例。多変量解析では、男性では HL なし、DM あり、高積算飲酒量が肝機能検査以外で有意な LC 予測因子であり、女性では肝機能検査値以外に有意な LC 予測因子はなかった。男性 LC 例は非 LC 例より肥満の頻度が低く（非 LC 34%、LC 20%、 $p=0.023$ ）、女性 LC 例と非 LC 例は DM 頻度がほぼ等しく、女性 LC 例の 47% が精神疾患を合併した。2) ①性別では年齢（中央値）女 47 / 男 59 歳、積算飲酒量（中央値）0.7 / 1.3 t/body、BMI 21 / 23 kg/m²、肥満（BMI ≥ 25 ）11 / 27%、II 型糖尿病（DM）11 / 40%、高血圧（HTN）15 / 29%、脂質異常症（DL）33 / 22% で、女性は男性より若年で積算飲酒量が少なく、年齢の影響も加わり肥満・DM の合併が少なかった。積算飲酒量別では、女性は生活習慣病合併と積算飲酒量に明らかな傾向はなく、男性では DM は積算飲酒量の増加に伴い増加した。②ALD 全例の肝硬変の有無別多変量ロジスティック解析では、積算飲酒量（Odds 比 1.822）・DM（Odds 比 1.674）・DL（Odds 比 0.268）・肥満（Odds 比 0.322）が有意因子であった。積算飲酒量で層別し肝硬変に関与する因子を検討すると、肥満は一貫して負の因子として抽出された。3) ①飲酒量別（1 日平均摂取量エタノール換算、女性では $\times 1.5$ ）；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 合併率は増加し、常習飲酒者率は減少した。【結論】精神疾患は女性 ALD の最も主要な原因であった。肝癌非合併 ALD で肥満・生活習慣病は肝硬変への病態進展に大きな影響を与えなかった。肝癌合併例を含む全 ALD では、肝硬変合併の肝硬変合併の負の因子として肥満・脂質異常症が抽出された。全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ていた。NAFLD と ALD 入院例において、synergic effect は少ないと考えられる。

研究協力者

東京女子医科大学消化器内科 徳重克年
東京女子医科大学消化器内科 谷合麻紀子

A. 研究目的

アルコール性肝障害(ALD)には性差があることは以前から広く知られており、女性では男性より少ない飲酒量・飲酒期間で病態が進行すると報告されている。かつての日本では女性飲酒者が非常に少なかったが、近年若年層では単純飲酒者人口は女性が男性より多数であり、これに伴い、若年の女性問題飲酒者の増加など、新たな問題が生じている。

一方、我が国では肥満・糖尿病などの生活習慣病の急増に伴い生活習慣病の肝病変である非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)が増加している。日本人の約10-30%がNAFLDを合併していると考えられる現状では、NAFLDが多くALDに合併しその病態を修飾していると推測される。生活習慣病・NAFLDに性差があることは明らかにされており、また、我々は若年女性において精神疾患合併がNAFLDの最も主要な原因であることを報告した。しかし、ALDの肝病態に対する生活習慣病の影響を性差との関連を含め検討した報告は少ない。さらに、NAFLDとALDの診断そのものの定義が未だコンセンサスを得られておらず、国際的にも診断基準の違いが現存しているのが現状である。今回、脂肪性肝障害における性・肥満・生活習慣病・飲酒の位置付けを明らかにすることを目的として、多方面から検討した。

B. 研究方法

1) ALDにおける性・肝病態重症度別生活習慣病の関与：1987年から2010年に当科に入院し、HBs抗原陰性、HCV抗体陰性、自己免疫性肝疾患など既知の疾患が否定され臨床病理学的にALDと診断された484中、肝細胞癌を合併しない266例を対象とし、性・肝硬変の有無で分類し、横断的検討を行った。検討項目は、

年齢、body mass index(BMI)、臨床検査値、肝硬変・生活習慣病(高血圧・糖尿病・脂質異常症)・肥満(BMI>25kg/m²)・精神疾患の各合併率である。数値はMann-Whitney U検定、比率はカイ2乗検定、多変量解析は二項logistic回帰分析にて解析し、p値が0.05未満を有意差ありとした。

2) 1)と同様に診断されたALD(肝細胞癌合併例を含む)514例のうち、飲酒量の詳細な検討が可能な入院加療例420例(女性55例、男性365例)に対し、1)ALDの性別、積算飲酒量別(t/bodyで0.5未満/0.5~1/1~1.5/1.5~2/2以上)に群別した生活習慣病の合併率2)ALDにおける全例および積算飲酒量で層別した肝硬変に関する因子をcross-sectional studyで検討した。検討項目は、年齢、body mass index(BMI)、臨床検査値、肝硬変・生活習慣病(高血圧・糖尿病・脂質異常症)・肥満(BMI>25kg/m²)の各合併率である。数値はMann-Whitney U検定、比率はカイ2乗検定、多変量解析は二項logistic回帰分析にて解析し、p値が0.05未満を有意差ありとした。

3) 1987年から2012年まで当科にて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例を検討対象に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は飲酒量を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)

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（谷合麻紀子）管理した。

C. 研究結果

1) 男女別症例背景・臨床検査値を表1に示す。年齢は男性 中央値 55 歳 (27-81) 歳に対し女性 45 歳 (28-75) 歳と女性が若く、積算飲酒量は男性 1.0t に対し女性 0.7t と女性で少なかった。合併症の頻度では、糖尿病と高血圧、肝硬変合併が男性で多く、高脂血症と精神疾患が女性で多かった。多変量解析では、BMI、糖尿病合併、精神疾患合併に性差を認めた (表 2)。肝病態重症度別肝病態重症度別症例背景・臨床検査値を男女別に示す (表 3)。男性肝硬変例は非肝硬変例に比し高齢で積算飲酒量が多く、肥満と高脂血症が低頻度、アルブミン、AST、ALT、 γ GTP、血小板数、プロトロンビン時間 (PT%) が低値、総ビリルビンが高値であった。女性肝硬変例は非肝硬変例に比しアルブミン、血小板数、PT% が低く、総ビリルビンが高い以外に差がなかった。多変量解析では、男性で血小板数、ALT、PT% が有意な肝硬変予測因子で、これら肝機能検査値を除外し解析すると、HL なし、DM あり、高積算飲酒量が有意な肝硬変予測因子であった (表 4)。女性では肝機能検査値以外に有意な因子はなかった。

2) ①性別・積算飲酒量別検討；男女別年齢分布を図 1 に示す。年齢(中央値) 女 47 / 男 59 歳、積算飲酒量(中央値) 0.7 / 1.3 t/body、BMI 21 / 23 kg/m²、肥満 (BMI \geq 25) 11 / 27%、II 型糖尿病 (DM) 11 / 40%、高血圧 (HTN) 15 / 29%、脂質異常症 (DL) 33 / 22% であった。全アルコール性肝障害の性別・年齢別積算飲酒量を表 5 に示す。30 代から 60 代において女性は男性より積算飲酒量が少なかった。酒種では女性でワイン飲酒者が多く、高齢男性でウイスキー飲酒者が多かった (図 2)。全アルコール性肝障害・アルコール性肝硬変における性別・積算

飲酒量別肥満・生活習慣病合併率を示す (図 3, 4)。女性では生活習慣病合併と積算飲酒量に明らかな傾向はなかった。男性では全 ALD での DM 合併率が積算飲酒量と正の相関を示した。酒種と肥満・生活習慣病の合併率では、一定の傾向は示さなかった (図 5, 6)

2) ALD 全例の肝硬変の有無別多変量ロジスティック解析では、積算飲酒量 (Odds 比 1.822)・DM (Odds 比 1.674)・DL (Odds 比 0.268)・肥満 (Odds 比 0.322) が有意因子であった。積算飲酒量で層別した肝硬変合併寄与因子の検討では、肥満は一貫して負の因子として抽出された。

3) ①飲酒量別；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 (図 7)。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 (図 8)。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 (表 6a,b)。肝硬変の有無別で各々に検討でも同様の結果を呈した (表 7 a,b)。2) 肥満度別；各群間で、年齢・性に差は無かった (図 9, 10)。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 (図 11)。

D. 考察

本研究における平成 19 年度から平成 21 年度までの我々の検討として、アルコール性肝障害における肝細胞癌合併と生活習慣病の関与、全国アンケート調査による肝細胞癌の基礎肝病変としてのアルコール性、非アルコール性脂肪性肝疾患、原因不明群の位置付けに関し検討してきた。平成 22 年度は、近年の NAFLD の急増

をうけたALD病態のNAFLDによる修飾の実態を明らかにすることを目的とした。NAFLDとALDの病像は類似しており、両者とも特異的な診断マーカーがなく、ALDにおけるNAFLDの影響の評価は困難である。そこで、NAFLDの基盤となる生活習慣病の関与をALDにおいて検討することでNAFLDの影響を推測し、さらにALD、NAFLD両者の病態と密接に関与する性差との関連を明らかにすることを試みた。今回の我々の検討対象は1日70g以上で5年以上というわが国の高田班によるALDの定義を満たし、急性アルコール性肝炎の加療あるいはアルコール性肝硬変の合併症に対する加療を目的とした入院患者が主体であり、比較的大量飲酒者の集団である。性差に関して、多変量解析ではBMI、糖尿病の頻度、精神疾患合併頻度に性差を認め、前2者は男性で、後者は女性で高かった。我が国では、肥満と糖尿病はその頻度・重症度とも男女差を認めることが明らかであり、前2者はこのようなわが国の傾向を反映しているものと推測され、従って、精神疾患合併が最も重要なALD合併症の性差と考えられる。今回の我々の検討では女性での男性より少ない積算飲酒量でのALD発症を明らかにするには至らなかった。しかし、肝硬変合併例では男女の積算飲酒量の差がより明らかになる（男性1.1tに対し女性0.7tで $p=0.04$ ）。女性のALD自体がかなり少数であり、今後多数例での詳細な検討を要する。精神疾患に関しては、女性アルコール性肝硬変患者の半数近くで合併している。この事実を認識し治療に組み込むことが、臨床現場では必須であると考えられる。肝病態の重症度と肥満・生活習慣病との関連では、肝逸脱酵素低値や肝予備能反映値低値が肝硬変合併の有意予測因子となったが、他の肝疾患において認める傾向と同様であった。これら検査値を除いた多変量解析では、男性で高脂血症非合併、糖尿病合併、高積算飲酒量が肝硬変合併の有意因子となった。肝硬変での肝合成能低下を、糖尿病合併は肝硬変での潜在的耐糖能低下を、それぞれ反映して

いるものと推測される。年齢は単変量解析では有意因子であったが、多変量解析では高積算飲酒量と相関し有意因子とならなかったと考える。従って、高積算飲酒量が男性アルコール性肝硬変の最も主要な危険因子と考える。今まで報告されてきた酒種や飲酒パターンと肝病態の進行に関して我々は未検討であり、今後の課題としたい。肥満によるALDリスクの増大、ALD重症度への関与、すなわち、肥満合併者では合併者に比し少ない飲酒量でALDあるいはアルコール性肝硬変を発症するとの報告が複数ある。しかし、今回我々の肝硬変患者を飲酒量別に肥満の頻度を比較すると、飲酒量と肥満の頻度に関連を認めず、肥満はALDの重症度に影響を与えていなかった。一方、痩せ（ $BMI < 18.5 \text{ kg/mm}^2$ ）に関して、ALDでは男女とも一般住民の約3倍と高頻度であったが、肝硬変合併の有無で差はなかった。栄養不良とALD発症の関与は広く知られており、この結果はそれを反映するものと考えられる。具体的にどのような栄養素や食習慣がALD発症や肝病態進展に関与するかは、今後患者へのアンケート調査や個別指導などにより、更に詳細に検討していきたい。

平成23年度は、平成22年度までの検討を踏まえたうえで、ALDにおける肥満・生活習慣病の合併を、積算飲酒量別、酒種別など飲酒様態の詳細な分類を含めて検討したところ、女性は男性より若年で積算飲酒量が少なく、肥満・DMの合併が少なかった。積算飲酒量別生活習慣病との関連に関して、女性では生活習慣病と積算飲酒量に明らかな傾向はなく、男性では積算飲酒量の増加に伴いDM合併率が増加した。従来、飲酒量が同等の場合は女性でALDが進行しやすく男性より短期間・少飲酒量で肝硬変に進展することが報告されており、今回の検討でもこれに矛盾しない結果を示した。また、積算飲酒量で層別し肝硬変合併に寄与する因子の検討では、肥満は一貫して負の因子として抽出された。肥満・生活習慣病がALDの進行に関わる正の因子として抽出されることが予想されたが、これ

に相反する結果が出たことの原因として、前述のように我々の検討対象が入院を要する比較的重篤なALDであることから、一定量以上の飲酒量が有る場合、アルコールの影響が圧倒的に大きく、関連する他の因子が抽出されないことが推測される。従って、生活習慣病などの病態修飾が大きいのは、アルコール性肝障害の定義に達しない程度の中間的飲酒量の症例である可能性が推測された。

そこで、平成24年度には全脂肪性肝障害を飲酒量別、肥満度別に分けて詳細な検討を行った。その結果、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。NAFLD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、NAFLD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。NAFLD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、当科の一蓮の検討では、肥満は多変量解析で肝硬変合併に寄与する負の因子として抽出され、ALDにおいてNAFLDの基盤病態である肥満は、肝硬変への病態進展に相乗効果に及ぼさないことが示唆された。また、脂肪性肝障害全体の検討でも、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。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っていると推測される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。

当科における検討の問題点として、検討対象がNAFLD, ALDで入院を要する重症例であり、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。また、ALDでは女性の頻度が極端に低く女性症例数の少なから統計解析が困難であること、特に女性において飲酒の自己申告量が過少である傾向があり、正確で偏りのない評価が困難であることなどが挙げられる。今後、精神科や心療内科など他診療科と連携し、ブリーフミーティングや自己評価シートなど他科で用いられる飲酒の正確な評価法などを積極的に取り入れ、消化器内科におけるアルコール性肝障害の診療をブラッシュアップし、また、実態を把握して社会に発信・啓発していきたい。

E. 研究発表

1. 論文発表

・ Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, and chronic liver disease of unknown etiology.

Tokushige K, Hashimoto E, Taniai M, et al. J Gastroenterol 46: 1230-1237, 2011

・ Roles of gender, obesity, and lifestyle-related diseases in alcoholic liver disease: Obesity does not influence the severity of alcoholic liver disease.

Taniai M, Hashimoto E, Tokushige K, et al. Hepatol Res 42 :359-367, 2012

・ Hepatic and extrahepatic malignancies in cirrhosis caused by nonalcoholic steato-hepatitis and alcoholic liver disease.

Kodama K, Tokushige K, Hashimoto E, et.al. Alcohol Clin Exp Res 37: 247-252, 2013

2. 学会発表

・ 谷合麻紀子, 橋本悦子, 児玉和久 他
アルコール性肝障害の性差からみた病態の特

徴 —生活習慣病との関連を中心に—

日本性差医学・医療学会第4回学術集会抄録集. 2011

・ Taniai M, Tokushige K, Hashimoto E. Hepatocellular carcinoma in fatty liver disease.

Alcohol Clin Exp Res 36 (9): 43A, 2012

・ 谷合麻紀子、徳重克年、橋本悦子
脂肪性肝障害における非アルコール性脂肪性肝障害の位置付け

肝臓 53: Suppl.3 PageA798, 2012

・ 戸張 真紀、谷合 麻紀子、橋本 悦子
日常臨床のジレンマ NASHかASHか? アルコール性肝障害における生活習慣病合併の影響に関する検討

肝臓 53: Suppl.2 PageA665, 2012

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得・実用新案登録・その他なし

表 1 対象例の男女別症例背景・検査値・合併症頻度

	症例		P 値
	男性	女性	
	n=224	n=42	
年齢 (years)	55	45	0.002
積算飲酒量(ton/body)	1	0.8	0.033
Body mass index (kg/m ²)	22.3	20.8	0.001
肥満 (%)	26	12	ns
糖尿病 (%)	34	14	0.012
高血圧 (%)	23	10	0.049
高脂血症 (%)	23	39	0.003
精神疾患合併 (%)	12	43	<0.001
アルブミン (g/dl)	3.6	3.6	ns
総ビリルビン (mg/dl)	1	1	ns
AST (IU/l)	54	58	ns
ALT (IU/l)	37	32	ns
γ GTP (IU/l)	149	224	ns
血小板数 (x10,000/μ l)	13.6	20	0.002
プロトロンビン時間 (%)	79.1	83.8	ns
肝硬変 (%)	62	40	0.012

表 2 対象例の性差に関する多変量解析

	P 値	オッズ比	95%信頼区間
body mass index	<0.002	0.14	1.05-1.31
精神疾患	0.005	4.96	0.05-0.38
糖尿病	0.005	1.17	1.05-1.13

表3 対象例の男女における肝硬変の有無別症例背景・検査値・合併症頻度

	男性			女性		
	肝硬変-	肝硬変+	P 値	肝硬変-	肝硬変+	P 値
	n=85	n=139		n=25	n=17	
年齢 (years)	52	57	0.005	42	46	ns
積算飲酒量(ton/body)	0.7	1.1	<0.001	0.8	0.73	ns
Body mass index (kg/m ²)	22.7	22.2	ns	20.4	21.6	ns
痩せ (%)	9.1	9.8	ns	29.3	26.3	ns
肥満 (%)	34	20	0.023	13	12	ns
糖尿病 (%)	29	38	ns	12	12	ns
高血圧 (%)	25	22	ns	8	12	ns
高脂血症 (%)	43	11	<0.001	50	24	ns
精神疾患合併 (%)	9	13	ns	33	47	ns
アルブミン (g/dl)	4	3.3	<0.001	4	3.1	0.002
総ビリルビン (mg/dl)	0.9	1.1	0.008	0.9	1.5	0.036
AST (IU/l)	61	51	0.047	58	58	ns
ALT (IU/l)	83	32	<0.001	43	28	ns
γ GTP (IU/l)	196	126	0.02	261	159	ns
血小板数 (x10,000/μl)	21	11	<0.001	21	11.7	<0.001
プロトロンビン時間 (%)	96.6	70	<0.001	90	59	<0.001

表4 男性での肝硬変予測因子に関する多変量解析 (検査値を除いて解析)

	P 値	オッズ比	95%信頼区間
高脂血症	0.001	0.23	0.10-0.53
糖尿病	0.003	3.19	1.50-6.78
積算飲酒量	0.044	1.84	1.02-3.33

図1 全アルコール性肝障害の性別 年齢分布

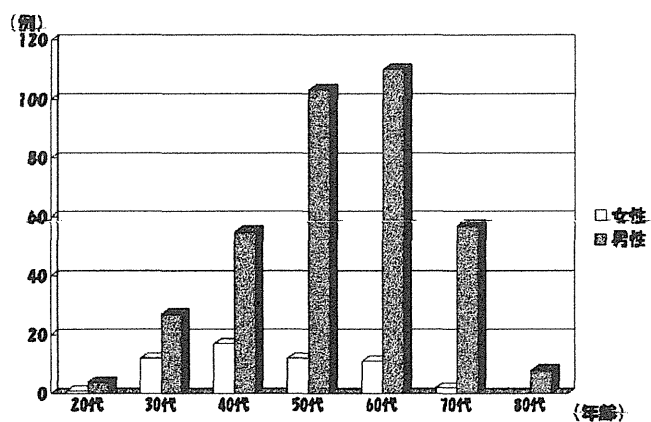


表5 全アルコール性肝障害の性別・年齢別 積算飲酒量

	20代	30代	40代	50代	60代	70代	80代
女性	0.8 (n=1)	0.3 (0.1-0.9) (n=12)	0.4 (0.1-1.5) (n=17)	0.8 (0.3-5.5) (n=12)	1.0 (0.3-1.8) (n=11)	2.0 (1.7-2.7) (n=2)	
男性	0.5 (0.4-0.7) (n=4)	0.5 (0.1-2.0) (n=27)	0.9 (0.1-4.7) (n=55)	1.0 (0.2-8.0) (n=103)	1.3 (0.3-6.0) (n=110)	1.3 (0.1-4.9) (n=57)	1.7 (0.5-2.4) (n=8)

(ton/body)

図2 全アルコール性肝障害の性別年齢別酒種

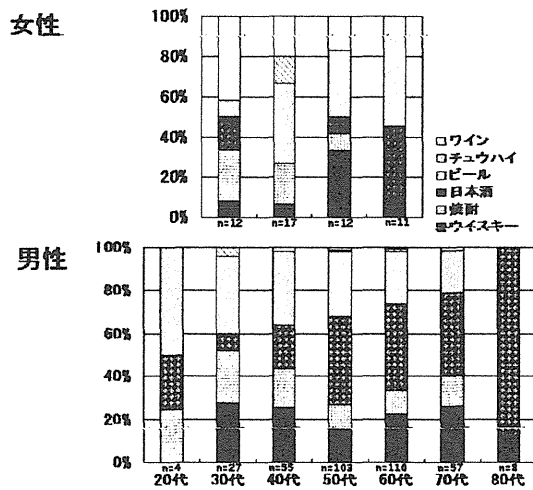


図3 全アルコール性肝障害における積算飲酒量別生活習慣病合併率

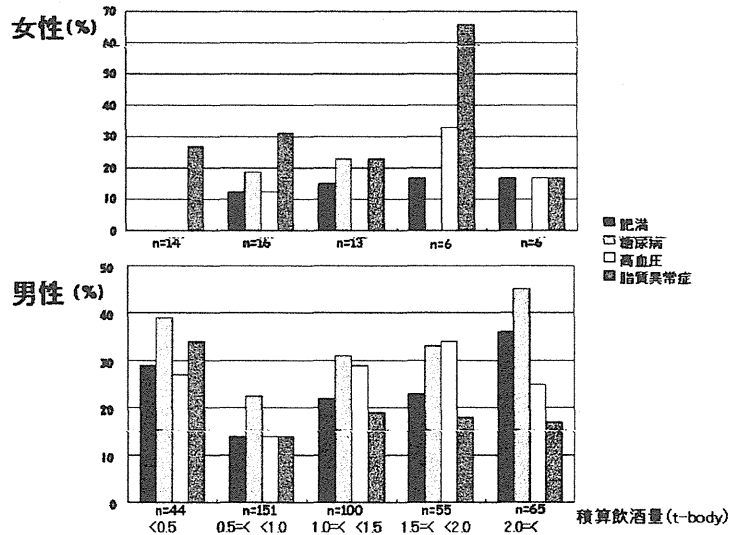


図4 アルコール性肝硬変における積算飲酒量別生活習慣病合併率

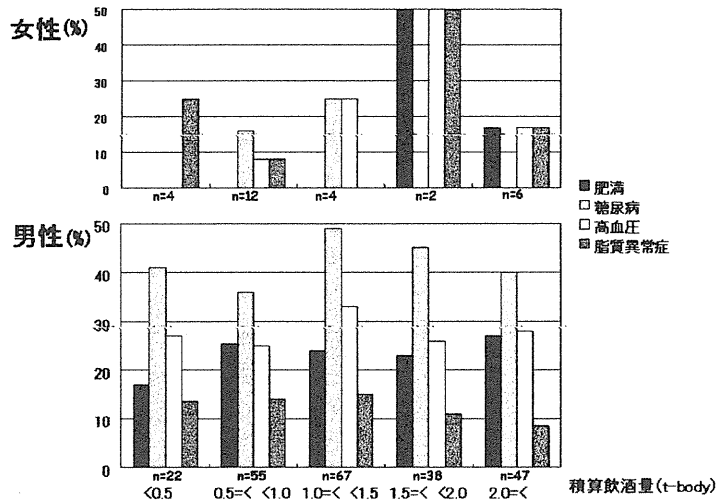


図5 全アルコール性肝障害における酒種別生活習慣病合併率

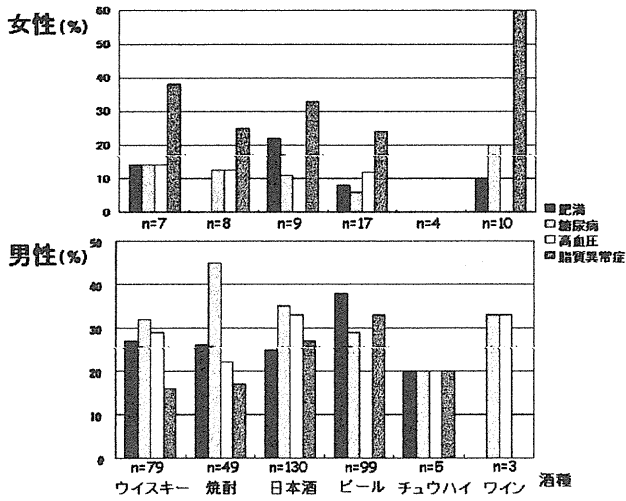


図6 アルコール性肝硬変における酒種別生活習慣病合併率

