

アルコール依存症の早期介入から回復支援に至る
切れ目のない支援体制整備のための研究（20GC1015）

飲酒量低減によるアルコール健康障害の改善効果や医療コストに関するエビデンスの収集

研究分担者 神田 秀幸 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

研究要旨

これまで、多量飲酒が総死亡やがん、循環器疾患などの死亡や発症の危険因子であることは、多くの疫学研究やそのメタ分析で報告されてきた。一方で、少量飲酒は、複数の血管系疾患に対して抑制的に作用するという報告がみられている。そこで、近年の文献レビューを通し、飲酒量と健康障害につながるエビデンスの収集を行った。2015年以降に公表された、医学系トップジャーナル誌や飲酒関連雑誌に掲載された論文のうち、飲酒量と健康障害に関する疫学研究や社会的インパクトを取り上げた論文を対象とした。飲酒は、総死亡やがん罹患のリスクを増加させ、平均余命を延伸するような飲酒量は見当たらないことが国際共同研究で分かった。また、少量飲酒は、心筋梗塞や冠動脈疾患で抑制効果が認められたが、総死亡率を下げることを支持するものではなかった。疾患予防の観点から飲酒量をできるだけ抑えることが、アルコールによる健康障害の防止し、国民の生命や健康を守ることにつながることが示唆された。

A. 研究目的

多量飲酒は、アルコール依存症に代表される精神障害のみならず、身体的障害を引き起こすことは周知のところである¹⁻¹⁴。アルコールによる身体的障害は、全身的な広がりをもった健康影響がある^{4,5}。多量飲酒は、がん、循環器疾患などの死亡や発症の危険因子であり、それによる総死亡に影響を与えることは、これまで多くの疫学研究やそのメタ分析で報告されてきた⁶⁻¹⁴。生活習慣病やメタボリックシンドロームなどへの対策の中で、飲酒が心身に健康障害を及ぼしている有害な使用を予防する動きにある。

一方で、少量飲酒は、広義の循環器疾患のうち、脳梗塞や心筋梗塞では、抑制的に作用するという報告が国内外の報告からみられている^{4,15,16}。この抑制効果の大きさに関して、総死亡や平均余命などに与える影響について議論が分

かれるところである。

そこで、近年の文献レビューを通し、飲酒量と健康障害につながるエビデンスの収集により、国民の飲酒の適正化、アルコールによる健康障害の防止に資することを目的とした。

B. 研究方法

2015年以降に、医学系トップジャーナル誌（New Eng J of Med., the Lancet, JAMA, BMJ）もしくは“Substance Abuse”のカテゴリーに属するトップ10誌に掲載された論文のうち、飲酒量と健康障害に関する疫学研究や社会的インパクトを取り上げた論文を対象とした。（倫理面への配慮）

公表されている文献を用いたレビューのため、倫理面の問題がないと判断した。

C. 研究結果

1. 飲酒と総死亡

アルコール摂取量と死亡リスクについての 87 研究にもとづくメタ分析によると、飲酒者は、禁酒者に対してアルコール 45g 以上で、また機会飲酒者に対してアルコール 25g 以上で死亡リスクを高める結果が示された¹⁷。また、飲酒の期間、持病、人種、喫煙の程度で、少量飲酒による死亡抑制効果は否定的な検討がなされた。バイアスを除去した質の高い研究の結果は、低量のアルコール摂取に死亡率を下げることを支持しないことが明らかとなった。

2. アルコール摂取量と死亡リスクや DALYs

アルコール摂取量と死亡リスクや DALYs に関する世界 195 の国・地域からの結果によるメタ分析によると、毎日のアルコール摂取量が増加するに従って総死亡の相対リスクが上昇することを明らかにした¹⁸。男女ともに、少量の飲酒は虚血性心疾患や糖尿病のリスクを下げるものの、飲酒量の増加に伴って総死亡やがん、結核のリスクを有意に上昇させることを示した。

3. 飲酒量と平均余命、循環器疾患死亡

アルコール摂取量と心血管死亡について 83 の追跡研究、約 60 万人規模のメタ分析結果によると、飲酒量の増加は脳卒中・心不全に促進的、心筋梗塞・冠血管疾患は抑制的な方向が示された¹⁹。しかしながら、飲酒量と平均余命への影響を検討したところ、週飲酒量が純アルコール換算で 0-100g 未満の群を基準に対して、それ以上となるカテゴリーで 40 歳時点での平均余命を延伸する飲酒量はみられなかった。この研究結果によると、純アルコール量が週 100-200g であった場合 6 ヶ月の余命、純アルコール量が週 200-350g で会った場合 1-2 年の余命、純アルコール量が週 350g 以上であった場合 4-5 年の余命の、いずれも短縮がみられた。このことは、平均余命の観点から、摂取アルコール量は週 100g 未満（1 日 15g 程度）までとすることを示した。

4. アルコール摂取量と心血管死亡

アルコール摂取量と心血管死亡に関する 45 研究にもとづくメタ分析によると、アルコール摂取が比較的多くても（毎日エタノール量 65g 未満まで）心血管疾患に対して予防的に働くことが示されつつも、非飲酒者バイアス、喫煙状態、飲酒量計測の正確さ、ベースラインの心疾患の状況を調整すると、その抑制効果が漸減する結果となった¹⁶。また、喫煙状況、適切な飲酒量の計測、ベースライン時のコホートの平均年齢を 60 歳までに限るなど研究の質を高めて分析を行ったところ、飲酒量による心血管死亡の有意な抑制効果はみられなくなった。この結果の中で、アジア人での研究結果、白人の 55 歳までにリクルートされたコホート集団では、飲酒の冠動脈疾患の予防効果が認められなかったことが示されている。

5. 飲酒量とがん罹患

米国の看護師と医療従事者の 2 つのコホートを結合させた大規模なコホート研究の分析によると、全がんやアルコール関連がんに対して、男女ともに、飲酒量の増加とともにがんの発症の相対危険度が増加した²⁰。アルコール摂取量ががん罹患のリスクを下げず、循環器疾患でみられた抑制効果はがん罹患ではみられなかった。

D. 考察

近年の飲酒量と健康障害に関する文献レビューにより、飲酒は総死亡やがん罹患のリスクを増加させ、平均余命を延伸するような飲酒量は見当たらないことが国際共同研究で分かってきた。また、少量飲酒は、心筋梗塞や冠動脈疾患で抑制効果が認められたが、総死亡率を下げることを支持するものではなかった。

飲酒量と全死亡の関係は、これまでいわゆる“Jカーブ”の関係を示す研究結果がこれまでに多く報告されてきた^{4, 15, 16}。しかし、近年の国際的なメタ分析では、少量を含む飲酒者における

死亡率低下や平均余命の延伸はみられないという報告が公表されつつある¹⁷⁻¹⁹。今後、こうした国際的な動向をふまえ、わが国でのアルコールの死亡への影響について注視していく必要があると思われる。

一方、毎日エタノール量 65g 未満までの比較的多い飲酒量でも心筋梗塞や冠血管疾患の抑制効果は、国際的なメタ分析でみられた¹⁶。このメカニズムとして、飲酒による HDL コレステロール増加が考えられる^{21,22}。アルコール摂取量と心筋梗塞の抑制的な関連は国内外の研究において、アルコール摂取量の少ない範囲では負の量-反応関係がみられるが、多量飲酒になるとこの関係が減弱することが知られているため、アルコールの心血管系の抑制効果は少量飲酒にとどまることに留意する必要がある。また、非飲酒者バイアスや喫煙状況の詳細を調整した質の高い研究では、この関係が減弱することから、今後抑制的な影響が生じ続けるのかについて見極めていくことになると思われる。

がんの発症については、男女ともに、飲酒量の増加とともにその相対危険度が増加した。アルコールによる身体的障害は、全身的な広がりをもった健康影響が特徴的である¹⁻¹⁴。全がんやアルコール関連がんでは、男女ともに、抑制的な効果を認めず、飲酒量とがんの発症の相対危険度が直線的な正の関連を示したことは、この全身的な影響を示している可能性がある。血管系とがんの発症の病態的なメカニズムの違いがこうしたアウトカムに影響を与えていることも考えられた。

本文献レビュー結果をわが国で適用していくためには、いくつか考慮すべき点がある。本レビューに用いた文献のほとんどは国際的なメタ分析やコホート研究にもとづく文献で、わが国の実態に直接的に合わない可能性が含まれる。特に女性の飲酒者はわが国では男性に比べ、比較的少ないため、性別による結果には注意が必

要である。疾患の発症頻度も国状によって異なる。広義の循環器疾患のうち、欧米を中心とする地域では心血管疾患の発症が多いのに比べ、わが国では脳血管疾患の発症が多いが²³、国際的なメタ分析によりその特性が反映されにくくなっている。この他、調整項目や追跡期間が研究によって若干異なる。調整項目の数や追跡期間の多少が、結果を検討する際に留意しなければならない点として挙げられる。

E. 結論

本研究結果から、少量飲酒による疾患抑制効果は循環器疾患など疾患限定的にみられるものの、疾患予防の観点から飲酒量をできるだけ抑えることが、アルコールによる健康障害の防止し、国民の生命や健康を守ることにつながることが示唆された。

参考文献

1. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659–1724.
2. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR *et al*. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386(10010):2287–323.
3. Lim SS, Vos T, Flaxman AD *et al*. A comparative risk assessment of burden of

- disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380:2224-60.
4. Camargo CA Jr. Moderate alcohol consumption and stroke. The epidemiologic evidence. *Stroke*. 1989; 20:1611-26
 5. 堀江義則. 内科外来における治療と指導法. アルコール関連疾患最新事情. *Medical Asahi*. 30-32, 2008
 6. Roerecke M., Rehm J. Chronic heavy drinking and ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2014; 1: e000135.
 7. Patra J., Taylor B., Irving H., Roerecke M., Baliunas D., Mohapatra S. et al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality from different stroke types—a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2010; 10: 258.
 8. Higashiyama A, Wakabayashi I, Ono Y, *et al*. Association with serum gamma-glutamyltransferase levels and alcohol consumption on stroke and coronary artery disease The Suita study. *Stroke* 42: 1764-67, 2011
 9. Camargo CA Jr.. Moderate alcohol consumption and stroke. The epidemiologic evidence. *Stroke*. 1989 Dec;20(12):1611-26
 10. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD *et al*. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2003 Feb 5;289(5):579-88.
 11. Ikehara S, Iso H, Toyoshima H, *et al*. Alcohol consumption and mortality from stroke and coronary heart disease among Japanese men and women: the Japan collaborative cohort study. *Stroke*. 2008;39(11):2936-42.
 12. Roerecke M, Rehm J. Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2010 Mar 15;171(6):633-44.
 13. O'Donnell M. J., Chin S. L., Rangarajan S., *et al*. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016; 388: 761-775.
 14. Mostofsky E., Chahal H. S., Mukamal K. J., *et al*. Alcohol and immediate risk of cardiovascular events: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Circulation* 2016; 133: 979-987.
 15. Kitamura A, Iso H, Sankai T, *et al*. Alcohol intake and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Am J Epidemiol*. 1998;147:59-65.
 16. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, *et al*. Alcohol Consumption and Mortality From Coronary Heart Disease: An Updated Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Stud Alcohol Drugs*. 2017 ;78(3):375-386.
 17. Stockwell T, Zho J, Panwar S *et al*. Do “Moderate” Drinkers Have Reduced Mortality Risk? A review and meta-analysis of alcohol consumption and all-cause mortality. *J Stud Alcohol Drugs* 2016;77:185-98
 18. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories,. 1990-2016: a systematic analysis for the. Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018; 392: 1015-35.
 19. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, *et*

al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. Lancet 2018; 391: 1513-23

20. Cao Y, Willett WC, Rimm EB, *et al.* Light to moderate intake of alcohol, drinking patterns, and risk of cancer: results from two prospective US cohort studies. BMJ 2015;351:h4238

21. Lager, R. D., Criqui, M. H. and Reed, D. M. Lipoproteins and blood pressure as biological pathways for effect of moderate alcohol consumption on coronary heart disease, Circulation 1992;85: 910-915

22. Mukamal KJ, Jensen MK, Grønbaek M, Stampfer MJ, Manson JE, Pischon T, *et al.* Drinking frequency, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction in women and men. Circulation 2005; 112: 1406-1413.

23. Ueshima H. Explanation for the Japanese paradox: prevention of increase in coronary heart disease and reduction in stroke. J Atheroscler Thromb, 2007; 14: 278-286.

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし