様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 21 年　6 月 19 日現在

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2007～2008
課題番号：１９５９０６５６
研究課題名（和文）　女性における動脈硬化性疾患予防の観点から見た適正飲酒に関する研究

研究課題名（英文）　Study on alcohol consumption that is recommended to restrict from the viewpoint of prevention of atherosclerotic disease in women

研究代表者
若林　一郎（WAKABAYASHI ICHIRO）
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号　７０２２０８２９

研究成果の概要：習慣性飲酒により脂質代謝は改善される一方、血圧は上昇する。女性において飲酒の脂質代謝への影響が大きい対象者群では血圧への影響も大きく、これらの作用の程度は各個人でのアルコール感受性によることが示唆された。飲酒の血圧および血中脂質への影響について検討したところ、女性では飲酒による血圧上昇作用が弱い一方、LDL 低下作用および HDL 上昇作用は女性でより強かった。これらの結果は男女で飲酒量を調整した群を用いた分析でも変わらなかった。喫煙歴は飲酒と血圧および血中脂質との関係に交絡したが、この交絡作用には男女間で差は見られなかった。したがって男性に比較して女性では飲酒による抗動脈硬化作用がより顕著に出現する可能性が示唆され、適性飲酒量として男性で推奨されているエタノール換算一日 20 - 30 ml（または g）以下という基準は女性においても適用可能と考えられる。現在推奨されている女性での適正飲酒量（男性の半分量）について見直す必要がある。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
２００７年度	2,300,000	690,000	2,990,000
２００８年度	1,200,000	360,000	1,560,000
総　計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学
キーワード：保健栄養

１．研究開始当初の背景

(1) 飲酒習慣はさまざまな疾病のリスク要因になるが、脳心血管系疾患発症に対して飲酒は功罪両面の作用を示す。すなわち、適正量の飲酒は脂質代謝や血液凝固線溶系を介して虚血性心疾患の発症を予防する。一方、適正量を超える過量飲酒は高血圧の主要なリスク要因となり、脳出血やくも膜下出血のリスクを増加させる。したがって、適正飲酒量を超えない飲酒習慣の徹底は脳心血管系疾患の予防上重要である。

(2) 女性では閉経以前には男性に比較して動脈硬化の進行は遅延するが、閉経後動脈硬化が急速に進行し、動脈硬化進展の性差は主にエストロゲンの作用によることが知られている。高血圧予防の見地から、わが国、米国、ヨーロッパの高血圧学会は適正飲酒量として男性では一日当たりエタノール換算 20 - 30 g（または 20 - 30 ml)を提唱している。この数値は 1970 年代以降活発に行われてきた多くの疫学研究によるが、これに対して女

性での適正飲酒量としては男性の半分量とされているものの、その科学的根拠は明らかでない。

２．研究の目的

(1) 動脈硬化性疾患の主なリスク要因である血圧と血中脂質への習慣性飲酒の影響を男女で比較検討する。そして女性での適正飲酒の基準を考案する。また女性における血圧および血中脂質への飲酒の影響について個人でのアルコール感受性の有無を検討する。

(2) 飲酒者では喫煙率が高いが、飲酒と血圧、血中脂質との関係への喫煙歴による交絡の有無を検討し男女で比較する。

３．研究の方法

(1) 事業所での定期健康診断を受診した健常者（35 歳以上 55 歳未満の男女計 43810 人）を対象にアンケート調査を行い、男女別に一日平均飲酒量により non-drinker、very light drinker（一日 10ｇ未満）、light drinker（一日 10ｇ以上 20ｇ未満）、moderate drinker（一日 20 以上 30 ｇ未満）、heavy drinker （一日 30 ｇ以上）の５群に分類した。動脈硬化のリスク要因に関する検査項目について飲酒量で分類した各群で比較した。また、男性での平均飲酒量は女性に比較して有意に高かったため、男女で飲酒量および年齢を完全に一致させた群を乱数表を用いて作成し、男女別に動脈硬化のリスク要因に関する検査項目について比較した。さらに飲酒と動脈硬化のリスク要因との関連性に及ぼす喫煙の影響についても検討した。

(2) 上記と同様に事業所での定期健康診断を受診した健常女性（20 歳以上 40 歳未満の対象者計 7887 人）を対象に飲酒量の動脈硬化リスク要因への影響に対する感受性について検討した。対象者は一日平均飲酒量により non-drinker、light drinker（一日 15 ｇ未満）、moderate-to-heavy drinker （一日 15 ｇ以上）の３群に分類した。

４．研究成果

(1) 飲酒の血圧への影響の男女比較（Am J Hypertens 2008, 21: 1310-1317）：男性の収縮期血圧は non-drinkers に比べて moderate drinkers および heavy drinkers において有意に高く、女性の収縮期血圧は non-drinkers に比べて heavy drinkers において有意に高かったが、moderate drinkers と non-drinkers との間には有意な差はなかった。男女とも拡張期血圧は non-drinkers に比べて light drinkers、moderate drinkers、heavy drinkers において有意に高かったが、これらの差は女性に比較して男性で大きい傾向があった。さらに収縮期高血圧（140 mmHg 以上）および拡張期高血圧（90 mmHg 以上）のリスクへの heavy drinkers の non-drinkers に対するオッズ比を検討した（表１）。男性では収縮期高血圧、拡張期高血圧とも有意に高いオッズ比は示した。一方、女性では収縮期高血圧のオッズ比は有意に高かったが、男性より低く、拡張期高血圧のオッズ比は有意でなかった。また、収縮期高血圧または拡張期高血圧と heavy drinking との関連性への性差の交互作用についてのオッズ比はいずれも有意であった（表１）。これらと同様の結果は飲酒量および年齢を完全に一致させた群を用いた分析においても得られた。以上の結果から、男性では女性に比較して飲酒による血圧上昇がより顕著である可能性が示唆された。

表１．男女別 heavy drinkers の non-drinkers に対する収縮期または拡張期高血圧のオッズ比と性差による交互作用

	Men	Women
High SBP	2.02** (1.87-2.20)	1.65** (1.16-2.33)
Interaction of gender	1.41* (1.00-1.99)	
High DBP	2.05** (1.86-2.25)	1.12 (0.66-1.90)
Interaction of gender	2.01** (1.19-3.40)	

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$.

(2) 飲酒の血中脂質への影響の男女比較（Am J Hypertens 2008, 21: 1310-1317；Clin Chim Acta 2009, 404: 154-159）：HDL コレステロールは男女とも very light drinkers、light drinkers、moderate drinkers、heavy drinkers において non-drinkers に比較して有意に高く、各飲酒群と非飲酒群との間の HDL コレステロールの差は男性に比べて女性で高い傾向を認めた。一方、LDL コレステロールおよび non-HDL コレステロールは、男性では light drinkers、moderate drinkers、heavy drinkers において、女性では very light drinkers、light drinkers、moderate drinkers 、 heavy drinkers において non-drinkers に比較して有意に低く、各飲酒群と非飲酒群との間の LDL コレステロールおよび non-HDL コレステロールの差は男性に比較して女性で高い傾向を認めた。また各飲酒

群の非飲酒群に対する高 LDL コレステロールまたは高 non-HDL コレステロールのオッズ比は男女とも飲酒量に比例して低下し、light drinkers 、 moderate drinkers 、 heavy drinkers で有意に低いオッズ比が観察された。そしてこのオッズ比の低下は男性に比較して女性でより顕著であった（表２）。これらの結果の傾向は飲酒量および年齢を完全に一致させた群を用いた分析においても変わらなかった。以上の結果から、男性では女性に比較して飲酒による HDL コレステロールの上昇、LDL コレステロールおよび non-HDL コレステロールの低下がより顕著である可能性が示唆された。

表２．各飲酒群の非飲酒群に対する高 LDL コレステロールまたは高 non-HDL コレステロールのオッズ比の男女比較

	Men	Women
High LDL		
Drinker groups		
Non-	1	1
Very light	0.90 (0.80-1.02)	0.86 (0.73-1.02)
Light	0.78** (0.69-0.89)	0.62** (0.50-0.76)
Moderate	0.62** (0.56-0.68)	0.53** (0.40-0.69)
Heavy	0.49** (0.45-0.53)	0.36** (0.23-0.58)
High non-HDL		
Drinker groups		
Non-	1	1
Very light	0.90 (0.80-1.02)	0.86 (0.73-1.02)
Light	0.77** (0.69-0.89)	0.53** (0.41-0.68)
Moderate	0.68** (0.63-0.74)	0.51** (0.37-0.69)
Heavy	0.58** (0.54-0.63)	0.46** (0.28-0.74)

LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein. **, $p < 0.01$.

(1)および(2)の結果から飲酒による血圧上昇作用は男性でより顕著であるのに対して、飲酒による血中脂質改善作用は女性でより顕著であることが示唆された。

(3) 女性の血圧および血中脂質への飲酒の影響に対する感受性に関する検討 (Clin Chim Acta 2008, 388: 192-195)：動脈硬化指数（non-HDL コレステロールと HDL コレステロールとの比）は HDL コレステロールと LDL コレステロールの両者を反映し動脈硬化の良い指標として知られている。上記の結果より男女いずれにおいても動脈硬化指数は飲酒の影響を強く受けることが推測され、実際男女いずれにおいても飲酒量が増すにしたがって動脈硬化指数は減少した。そこで、動脈硬化指数により 20 歳以上 40 歳未満の女性を３群に分類し、それぞれの群で飲酒と血圧との関係について検討した。収縮期血圧および拡張期血圧は動脈硬化指数の最低３分位群では non-drinkers に比較して moderate-to-heavy drinkers で有意に高かったが、動脈硬化指数の最高３分位群では飲酒により分類した３群間で有意な差は認められなかった。これらの結果は女性において飲酒により動脈硬化指数に影響を受けやすい（すなわち動脈硬化指数が低い）対象者では血圧への影響も受けやすいことを示しており、個人により飲酒の血圧上昇作用、血中脂質改善作用に対する感受性の差が存在することを示唆している。

(4) 飲酒と血圧との関係におよぼす喫煙の交絡(Blood Press 2008, 17: 87-93)：40 歳 以上 60 歳未満の男性対象者を一日平均喫煙本数により non-smokers、light smokers（一日平均喫煙本数 20 本未満）および heavy smokers（一日平均喫煙本数 20 本以上）の３群に分類した。light smokers および heavy smokers では、non-drinkers に比較して light drinkers（一日平均飲酒量 30ｇ未満）において収縮期血圧は有意に高かったが、この差は non-smokers では見られなかった。喫煙で分類した３群すべてで non-drinkers に比較して heavy drinkers（一日平均飲酒量 30 g 以上）では収縮期血圧および拡張期血圧は有意に高かったが、non-drinkers と heavy drinkers の収縮期血圧の差は non-smokers に比較して smokers でより大きい傾向があった。これらの結果の傾向は飲酒量および年齢を完全に一致させた群を用いた分析においても変わらなかった。したがって飲酒による血圧上昇作用は非喫煙者に比較して喫煙者でより顕著である可能性が示唆された。

(5) 飲酒と血中脂質との関係におよぼす喫煙の交絡 (Alcohol Alcohol. 2008, 43: 274-280) : LDL コレステロールは non-drinkers に比較して light drinkers および heavy drinkers において有意に低かったが、この差は非喫煙群に比較して喫煙群(light smokers、heavy smokers)で大きい傾向を認めた。喫煙群では総コレステロールは飲酒者 (light drinkers、heavy drinkers) で非飲酒者に比較して有意に低かったが、この差は非喫煙群では認められなかった。HDL コレステロールは喫煙群、非喫煙群ともに飲酒量が増すほど高くなり、この飲酒の効果に

喫煙は影響をおよぼさなかった。これらの結果の傾向は飲酒量および年齢を完全に一致させた群を用いた分析においても変わらなかった。以上より飲酒による LDL コレステロールおよび総コレステロール低下作用は非喫煙者に比べて喫煙者でより顕著であることが明らかになった。

(6) 飲酒と動脈硬化のリスク要因との関係におよぼす喫煙の交絡作用の男女比較 (Gend Med. 2009, 6: 290-299)：(5)および(6)で示した飲酒と動脈硬化リスク要因との関連性への飲酒の影響について女性対象者において同様に検討した。非喫煙者に比較して喫煙者では飲酒群での血圧の上昇がより著明で、一方 LDL コレステロールおよび総コレステロールの低下もより著明であった（表３）。

表３．女性対象者の非喫煙群および喫煙群別の血圧および血中脂質と飲酒との関係

	Non-smokers	Smokers
SBP (mmHg)		
Drinkers		
Non-	121.4±0.1	118.0±0.4
Light	120.5±0.3*	119.6±0.7
Heavy	122.4±0.5	122.6±0.7**
DBP (mmHg)		
Drinkers		
Non-	71.6±0.1	69.3±0.3
Light	71.7±0.2	71.2±0.5**
Heavy	72.9±0.3**	72.9±0.4**
TC (mg/dl)		
Drinkers		
Non-	194.4±0.3	192.4±0.9
Light	194.0±0.7	190.0±1.6
Heavy	192.7±1.0	187.2±1.5*
HDL (mg/dl)		
Drinkers		
Non-	61.4±0.1	58.7±0.4
Light	64.3±0.3**	62.9±0.7**
Heavy	68.8±0.5**	67.5±0.7**
LDL (mg/dl)		
Drinkers		
Non-	113.9±0.2	113.4±0.8
Light	111.2 ± 0.6**	107.3±1.4**
Heavy	105.5 ± 0.9**	99.1±1.4**

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TC, total cholesterol; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein. Asterisks denote significant differences from non-drinkers (*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$).

また収縮期高血圧または拡張期高血圧への飲酒者（light drinkers および heavy drinkers）の非飲酒者に対するオッズ比はいずれも非喫煙者に比較して喫煙者で高く、喫煙による交互作用のオッズ比も有意に高い値を示した。一方、高 LDL 血症への飲酒者の非飲酒者に対するオッズ比は有意に低かったが、喫煙者では非喫煙者に比べ低く、喫煙による交互作用のオッズ比も有意に低い値を示した（表４）。

表４．女性の喫煙者および非喫煙者での飲酒群(light drinkers および heavy drinkers)の非飲酒群に対する収縮期高血圧、拡張期高血圧または高 LDL 血症のオッズ比およびこれらの関係への喫煙による交互作用

	Smokers	Non-smokers
High SBP	1.96** (1.46-2.62)	0.95 (0.83-1.08)
Interaction of smoking	2.02** (1.48-2.78)	
High DBP	2.01** (1.36-2.97)	1.16 (0.98-1.38)
Interaction of smoking	1.66** (1.09-2.52)	
High LDL	0.51** (0.39-0.67)	0.77** (0.68-0.87)
Interaction of smoking	0.70** (0.53-0.91)	

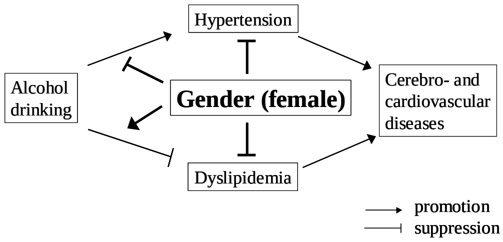
SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure ; LDL, low density cholesterol. **, $p < 0.01$.

(5)および(6)の結果より飲酒と血圧、血中脂質との関連性への喫煙による交絡作用には男女差は認められなかった。したがって飲酒による血圧上昇および血中脂質改善作用（LDL コレステロールおよび総コレステロールの低下）への喫煙の影響には性差がないことが示唆された。

(7) まとめ：以上の本研究結果から飲酒による動脈硬化への功罪両面の作用の中で、男性に比較して女性では功の部分である血中脂質改善作用はより強い一方、悪の部分である血圧上昇作用はより弱い可能性が示唆され

た（図１）。今日、高血圧予防の観点から、男性では一日当たりのアルコール消費量がエタノール換算で 20 - 30 ml（または g)が、高血圧の国際学会 (JNH7, 2003; ESC/ESH, 2007) およびわが国の高血圧学会 (JSH, 2009) で推奨されており、これが日常一般的な適正飲酒量として用いられることが多い。女性の適正飲酒量については注目されることが少ないが、上記のいずれの学会の基準でも男性の半分量としている。しかし、本研究より上記の通り女性では男性に比較して飲酒によるメリットをより多く受け、デメリットはより少ないことから、今日用いられている女性における適正飲酒量の概念は見直されるべきであると考えられる。本研究結果からは、動脈硬化性心脳血管系疾患予防の観点から、女性における飲酒量の基準として少なくとも男性と同レベルが容認されうる可能性が示唆された。

図１．飲酒と動脈硬化性疾患との関係におよぼす性差の影響の概念図. 女性では男性に比較して血圧が低く、血中脂質異常の頻度が少ないとともに、飲酒による血圧上昇作用が弱く、血中脂質改善作用が強いことから、より抗動脈硬化的に作用する.



５．主な発表論文等
（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計１２件）

① Wakabayashi I、Araki Y. Influence of gender and age on relationships between alcohol drinking and atheroclerotic risk factors. Alcohol Clin Exp Res, (in press) 査読有

② Wakabayashi I, Groschner K. Modification of the association between alcohol drinking and non-HDL cholesterol by gender. Clin Chim Acta, 404: 154-159 (2009) 査読有

③ Wakabayashi I. Impact of body weight on the relationship between alcohol intake and blood pressure. Alcohol Alcohol, 44: 204-210 (2009) 査読有

④ Wakabayashi I、Araki Y. Associations of alcohol consumption with blood pressure and serum lipids in Japanese female smokers and nonsmokers. Gend Med, 6: 290-299 (2009) 査読有

⑤ Wakabayashi I. Relationships among alcohol drinking, blood pressure and serum cholesterol in healthy young women. Clin Chim Acta, 388: 192-195 (2008) 査読有

⑥ Wakabayashi I. Associations of alcohol drinking and cigarette smoking with serum lipid levels in healthy middle-aged men. Alcohol Alcohol, 43: 274-280 (2008) 査読有

⑦ Wakabayashi I, Masuda H. Relationships between vascular indexes and atherosclerotic risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. Angiology, 59: 567-573 (2008) 査読有

⑧ Wakabayashi I. Modification of the association of alcohol drinking with blood pressure by cigarette smoking. Blood Press, 17: 87-93 (2008) 査読有

⑨ Wakabayashi I. Influence of gender on the association of alcohol drinking with blood pressure. Am J Hypertens, 21: 1310-1317 (2008) 査読有

⑩ 若林一郎. 都道府県別の職域定期健康診断有所見率と脳心血管疾患死亡率との関連性. 厚生の指標, 55: 1-6 (2008) 査読有

⑪ Wakabayashi I. Blood HDL cholesterol levels influence association of alcohol intake with blood pressure in young men but not in middle-aged men. Alcohol Clin Exp Res, 31: 1552-1557 (2007) 査読有

⑫ 高橋裕二，若林一郎. COX-２と循環器疾患. 循環制御, 28: 115-119 (2007) 査読有

〔学会発表〕（計７件）

① 末廣　謙，内田景博，丸茂幹雄，若林一郎. 血栓予防検査医学の創出. インピーダンス法による内臓脂肪面積測定の血栓傾向診断における臨床的有用性. 第 31 回日本血栓止血学会. 大阪、2008 年 11 月 20-22 日

② 内田景博，末廣　謙，中西　守，沢村達也，松田治男，若林一郎. LOX-1 が認識する酸化 LDL 測定の有用性に関する検討. 第 31 回日本血栓止血学会. 大阪、2008 年 11 月 20-22 日

③ 丸茂幹雄，若林一郎. 血小板の凝集及び

カルシウム流入機構へのアルコールの作用．平成20年度アルコール・薬物依存関連合同学術総会．横浜、2008年9月15-19日

④ 丸茂幹雄，若林一郎．血小板の凝集及びカルシウム流入機構へのアルコールの異なる作用．第 30 回日本血栓止血学会．三重、2007年11月15-17日

⑤ 末廣　謙，若林一郎，丸茂幹雄，内田景博、垣下榮三．血栓傾向評価におけるインピーダンス法による体成分分析装置を用いた内臓脂肪面積測定の有用性．第30回日本血栓止血学会．三重、2007 年 11月15-17日

⑥ 若林一郎．飲酒習慣と動脈硬化．第3回西日本血管・機能研究会．福岡、2007年8月11日

⑦ 末廣　謙，若林一郎，末廣美津子，垣下榮三．加齢によるメタボリックシンドローム発症に関する縦断的検討．第 49 回日本老年医学会学術総会．札幌、2007年6月20-22日

〔図書〕（計１件）

① 丸茂幹雄，丸茂久美子，若林一郎．アルコールと医学生物学 Vol. 28．東洋出版，47-50（2009）

６．研究組織

(1)研究代表者

若林　一郎（WAKABAYASHI　ICHIRO）
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号：７０２２０８２９

(2)研究分担者

丸茂　幹雄（MARUMO　MIKIO）
兵庫医科大学・医学部・講師
研究者番号：４０３３３９５０

高橋　裕二（TAKAHASHI　YUJI）
兵庫医科大学・医学部・非常勤講師
研究者番号：２０２９２４４３