

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月20日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390211

研究課題名（和文）高齢者における飲酒習慣と動脈硬化性疾患のリスクとの関連性に関する疫学研究

研究課題名（英文）An epidemiological study on the association between habitual alcohol drinking and risk factors for atherosclerotic disease in the elderly

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（和文）：飲酒の動脈硬化リスク要因への影響には、功罪両側面が存在する。飲酒者では非飲酒者に比べて、善玉の HDL コレステロールが高く、悪玉の LDL コレステロールが低い。また、肥満および高血糖のリスクは適正飲酒者では非飲酒者より低い。これらの飲酒による有益な効果は高齢者では若年者より少なかった。一方、飲酒によるデメリットは主に飲酒による高血圧で説明される。飲酒による血圧上昇は、若年者より高齢者でより著明であった。従って動脈硬化予防の見地からは、高齢者では若年者よりも適正飲酒量を低く設定すべきであると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Both beneficial and harmful aspects exist in the effects of habitual alcohol drinking on atherosclerotic risk factors. HDL cholesterol is higher in drinkers than in nondrinkers, while LDL cholesterol is lower in drinkers than in nondrinkers. Risk of obesity or hyperglycemia is lower in drinkers than in nondrinkers. These beneficial effects of drinking were less prominent in the older group than in the younger group. On the other hand, harmful effect of drinking is mainly explained by alcohol-induced hypertension. Increase in blood pressure in drinkers compared with nondrinkers was more prominent in the older group than in the younger group. Therefore, the limit of alcohol intake should be lower in older people than in younger people from the viewpoint of prevention of atherosclerotic disease.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	7,600,000	2,280,000	9,880,000
2010年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2011年度	2,600,000	780,000	3,380,000
年度			
年度			
総計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

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：社会医学、加齢医学、飲酒習慣、動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

脳血管疾患や心疾患は動脈硬化が基礎となり発症することが多く、その罹患率は年齢

とともに増加し、高齢者の主要死因を占め、患者の ADL を著しく障害する。したがって超高齢化時代にあるわが国では脳心血管系疾

患予防の意義は大きい。最近の国民栄養調査の結果では、70歳以上の高齢者においても男性の4人に1人が飲酒習慣者（日本酒換算で1日1合以上のアルコールを週3日以上飲酒）であることが知られている。飲酒習慣は動脈硬化性疾患の発症に対して功罪両面の作用を示すことが知られている。すなわち、飲酒は高血圧の主なリスク要因の一つであり、実際高血圧が重要なリスク要因である脳内出血やクモ膜下出血の発症は飲酒者では非飲酒者に比べて多い。一方、飲酒者では虚血性心疾患の発症が非飲酒者に比べて少なく、これは主に飲酒に伴うHDLコレステロールの上昇、LDLコレステロールの低下など、血中脂質への影響を介して起こる。そこでいわゆる適正飲酒の概念が知られている。すなわち、一日平均でエタノール換算30mlまたは30g以下を適正な飲酒量としており、一般的にはおおよそ日本酒1合またはビール大瓶1本として用いられることが多い。「酒は百薬の長」ともいわれるが、これまでに高齢者での適正飲酒量に関する基準は提唱されていない。

飲酒と血圧との関係におよぼす年齢の影響については国内外で報告は少なく、さらに血圧への飲酒の影響が高齢者においてどのように変化するかについての報告は国内外でこれまでに見られない。飲酒の血中脂質への影響の年齢による変化についての報告もこれまでに非常に少なく、血圧・血中脂質以外の動脈硬化リスク要因への飲酒の影響が年齢により変化するか否かに関する報告はこれまでに皆無である。このように高齢者での飲酒と動脈硬化リスク要因との関連性の変化の有無に関しては不明である。

2. 研究の目的

これまでに高齢者での適正飲酒量に関する基準は、わが国はもちろん、国際的にも提唱されていない。そこで、本研究では高齢者での飲酒実態を調査し、飲酒と動脈硬化リスク要因との関連性を検討することを目的とする。主な動脈硬化リスク要因としては、肥満、高血圧、血中脂質異常（高中性脂肪血症、高LDLコレステロール血症、低HDLコレステロール血症、高non-HDLコレステロール血症）、糖尿病、メタボリック症候群等が挙げられる。

- (1) 上記の動脈硬化の各リスク要因と飲酒習慣との関連性を検討する。
- (2) 次に動脈硬化のリスク要因と飲酒習慣との関連性について、有意な関連性が認められた場合に、さらにその関係への加齢の影響について検討する。
- (3) 各動脈硬化リスク要因と飲酒との関連性への年齢の影響を総合して、高齢者での適正飲酒の在り方について考察する。

3. 研究の方法

職域の定期健康診断のデータを集積し（総数男女計約12万人）、そのデータベースを用いて統計解析により飲酒と動脈硬化性疾患のリスク要因との関連性およびこの関連性への加齢の影響について、以下の各項目に焦点を当てて検討した。各飲酒群については、少量（light drinkers: < 22 g ethanol/day）、中等量（moderate drinkers: ≥ 22 and < 44 g ethanol/day）および多量（heavy drinkers: ≥ 44 g ethanol/day）飲酒群に分類した。尚、エタノール 22 g はおよそ日本酒1合に相当する。

(1) 高齢者での飲酒と主な動脈硬化リスク要因である肥満、血圧、血中脂質、血糖などとの関連性を検討した。

(2) メタボリック症候群では動脈硬化性疾患のリスクが顕著に上昇する。そこで、飲酒とメタボリック症候群との関連性を調べ、さらにその関連性が高齢者と若年者で異なるか否かについて比較検討した。

(3) 最近 non-HDL コレステロールが心血管イベントの重要な予知因子であることが指摘されている。飲酒とともに喫煙も血中脂質に影響を及ぼす。そこで、non-HDL コレステロールへの飲酒の作用が年齢および喫煙によりどのような影響を受けるかについて検討した。

(4) 血圧は年齢とともに上昇し、高齢者では降圧薬による治療を受ける患者の割合が高くなる。そこで、高齢者において飲酒と血圧との関係に降圧薬による治療がどのような影響を及ぼすかについて検討した。さらに、高血圧患者における飲酒と動脈硬化のリスク要因との関連性についても検討した。

(5) 糖尿病のリスクは年齢とともに増加するが、糖尿病および非糖尿病の対象者群での飲酒と動脈硬化リスク要因との関連性について比較検討した。

(6) 肥満は高血圧、糖尿病、血中脂質異常などのリスク要因となるが、肥満と各リスク要因との関連性におよぼす年齢の影響を検討した。

(7) 飲酒と血中脂質および血糖との関連性が肥満の有無によりどのような影響を受けるかについて検討した。

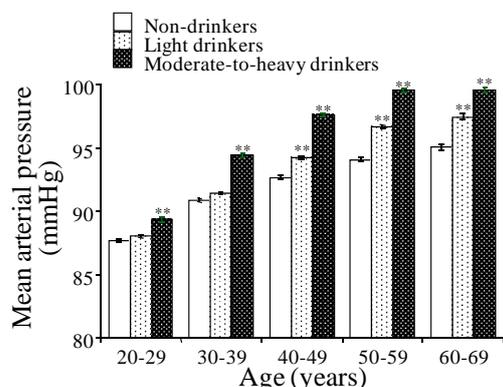
4. 研究成果

(1) 飲酒と動脈硬化の各リスク要因との関係への年齢の影響

body mass index (BMI) は60歳までの男女では少量飲酒者では非飲酒者より低かったが、60歳以上ではこの関係は認められなかった。血圧は男女とも飲酒者では非飲酒者に比べ高かったが、飲酒による血圧の上昇は若年者に比べ高年者でより顕著であった。各年齢

層での飲酒と平均血圧との関係を図1に示す。一方、男女とも飲酒者では非飲酒者に比べてHDLコレステロールが有意に高かったが、この関係は年齢に関係なく認められた(Alcohol Clin Exp Res 2010)。

図1. 各年齢層の男性における飲酒と平均血圧との関係。非飲酒者との間の有意差 (**, $p < 0.01$)。



(2) 飲酒とメタボリック症候群との関係

メタボリック症候群のリスクは少量および中等量飲酒群では低下したが、多量飲酒群では逆にわずかながら有意に上昇した。メタボリック症候群の構成要素では、高血圧のリスクは飲酒量とともに上昇し、低HDLコレステロールのリスクは飲酒量とともに低下した。高血糖のリスクはいずれの飲酒群においても非飲酒群に比べて有意に低く、内臓型肥満のリスクは少量および中等量飲酒群で非飲酒群に比べて有意に低かった。高中性脂肪のリスクは中等量および多量飲酒群で非飲酒群に比べて有意に高かった(J Atheroscler Thromb 2010)。

(3) 飲酒と non-HDL コレステロールとの関係への年齢および喫煙の影響

男女とも飲酒者では非飲酒者に比べて non-HDL コレステロールは低かったが、この関係は若年者に比べて中年以降でより顕著であり、また非喫煙者に比べて喫煙者でより顕著であった。このように飲酒と non-HDL コレステロールとの関係に対して年齢および喫煙歴が交絡することが明らかになった(Metabolism 2010)。

(4) 高齢者における飲酒とメタボリック症候群との関係

血圧と HDL コレステロールは飲酒により上昇したが、この関係は高齢者群と若年者群のいずれにおいても見られた。若年者群では非飲酒者に比べて適正飲酒者(少量飲酒者)の腹囲(臍周囲径)は有意に小さく、ヘモグロビン A1c は有意に低かったが、これらの関係

は高齢者群では認められなかった。若年者群では、メタボリック症候群のリスクは少量および中等量飲酒群で非飲酒群に比べて有意に低かったが、このようなリスクの低下は高齢者群では見られなかった(Gerontology 2012, 表1)。

表1. 若年男性(35-44歳)および高齢男性(65歳以上)における飲酒と高臍周囲径、高ヘモグロビン A1c、メタボリック症候群のリスクとの関係。

Risk factor	Younger	Older
Large WC		
Nondrinkers	1	1
Light drinkers	0.68* (0.49-0.96)	1.01 (0.73-1.40)
Moderate drinkers	0.78 (0.60-1.10)	1.10 (0.85-1.43)
Heavy drinkers	0.85 (0.60-1.20)	1.10 (0.78-1.56)
High HbA1c		
Nondrinkers	1	1
Light drinkers	0.09* (0.01-0.65)	1.17 (0.75-1.83)
Moderate drinkers	0.36** (0.17-0.75)	1.01 (0.71-1.45)
Heavy drinkers	0.86 (0.39-1.92)	0.48* (0.27-0.86)
MetS		
Nondrinkers	1	1
Light drinkers	0.56* (0.34-0.94)	0.83 (0.57-1.20)
Moderate drinkers	0.66* (0.46-0.96)	0.86 (0.64-1.16)
Heavy drinkers	1.09 (0.70-1.70)	0.82 (0.56-1.22)

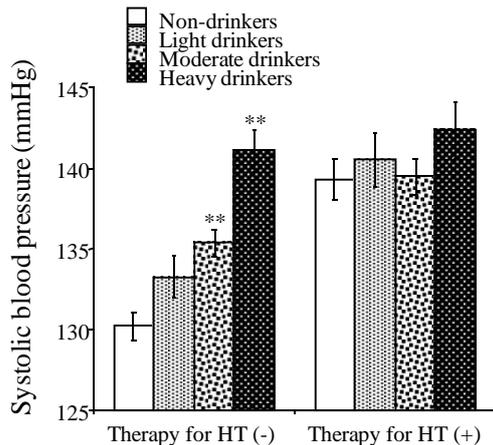
非飲酒群に対する各飲酒群でのオッズ比(括弧内は信頼区間)を示した。WC, waist circumference; HbA1c, hemoglobin A1c; MetS, metabolic syndrome. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$.

(5) 降圧薬治療を受けている高齢高血圧患者における飲酒と動脈硬化の各リスク要因との関係

高血圧患者では、少量、中等量および多量飲酒のいずれの群においても非飲酒群に比べて、腹囲およびヘモグロビン A1c は有意に低く、HDL コレステロールは有意に高かった。また、高血圧患者では、多量飲酒群では非飲酒群に比べて収縮期血圧および中性脂肪は有意に高かった。これらの結果として、高血圧患者におけるメタボリック症候群のリスクは、少量、中等量および多量飲酒者ではいずれにおいても非飲酒者に比べて有意に低かった(Clin Exp Hypertens 2011)。65歳以上の高齢者のうち、降圧薬投与を受けていない対

象者では中等量および多量飲酒群において非飲酒群に比べて血圧および脈圧は有意に高かったが、降圧薬投与を受けている対象者の各飲酒群と非飲酒群との血圧および脈圧には有意差を認めなかった (Am J Hypertens 2010)。上記の収縮期血圧と飲酒との関係を図 2 に示す。

図 2. 高齢 (65 歳以上) 男性における飲酒と収縮期血圧との関係への降圧薬治療の影響。非飲酒者との間の有意差 (**, $p < 0.01$)。HT, hypertension.



(6) 糖尿病患者における飲酒と動脈硬化の各リスク要因との関係

糖尿病患者では、飲酒量の増加とともに高血圧のリスクは上昇し、低 HDL コレステロールのリスクは低下し、高中性脂肪のリスクは少量飲酒群で低下し、多量飲酒群で上昇した。内蔵型肥満のリスクはいずれの飲酒群でも非飲酒群に比べ差がなかった。糖尿病患者ではメタボリック症候群のリスクは多量飲酒群で有意に上昇したが、少量および中等量飲酒群では非飲酒群と差がなかった (J Atheroscler Thromb 2011)。さらに糖尿病群と非糖尿病群とで飲酒と動脈硬化のリスク要因との関連性を比較した。飲酒と血圧、HDL コレステロール、中性脂肪との関連性には両群間で差がなかった。飲酒による肥満のリスクの低下は糖尿病群でより顕著に認められ、一方、飲酒による LDL コレステロールの低下は非糖尿病群でより顕著であった (Alcohol Alcohol 2011)。

(7) 肥満と動脈硬化のリスク要因との関係への加齢の影響

非肥満者に比べて肥満者では血糖、中性脂肪、LDL コレステロールが高値であるが、肥満に関する指数 (BMI、腹囲/身長比) とヘモグロビン A1c、中性脂肪、LDL コレステロールとの関連性は高齢者では若年者に比べて弱かった (Diabetes Care 2012)。これらの関連

性には性差が認められ、若年者では男性に比べ女性で有意に強く、高血圧と肥満との関連性についても同様に若年者では男性に比べて女性で有意に強かった (J Hypertens 2012)。しかしこれらの性差は高齢者では認められなかった。

(8) 肥満者における飲酒と動脈硬化のリスク要因との関係

飲酒者では非飲酒者に比べてヘモグロビン A1c は有意に低く、飲酒とヘモグロビン A1c との関連性は肥満者においても非肥満者と同様に認められた (Obesity Facts 2012)。一方、飲酒者では非飲酒者に比べて LDL コレステロールが低く HDL コレステロールが高く、その結果 LDL/HDL 比 (動脈硬化指数) が低かった。これらの飲酒と血中コレステロールとの関連性は肥満者に比べて非肥満者でより顕著であった (表 2、Eur J Clin Invest 2012)。

表 2. 肥満者 (BMI: 25 kg/m² 以上) および非肥満者 (BMI: 25 kg/m² 未満) における飲酒と高 LDL コレステロール、低 HDL コレステロール、高 LDL/HDL 比のリスクとの関係。

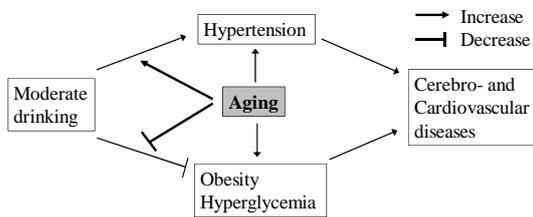
Risk factor	non-obese	obese
High LDL chol		
Nondrinkers	1	1
Light drinkers	0.69** (0.60-0.78)	0.72** (0.60-0.87)
Moderate drinkers	0.48** (0.43-0.53)	0.56** (0.49-0.63)
Heavy drinkers	0.39** (0.35-0.44)	0.55** (0.48-0.64)
Low HDL chol		
Nondrinkers	1	1
Light drinkers	0.37** (0.30-0.46)	0.41** (0.33-0.52)
Moderate drinkers	0.26** (0.23-0.31)	0.37** (0.31-0.43)
Heavy drinkers	0.20 (0.17-0.25)	0.28* (0.23-0.34)
High LDL/HDL		
Nondrinkers	1	1
Light drinkers	0.31** (0.25-0.39)	0.37** (0.29-0.48)
Moderate drinkers	0.17** (0.15-0.21)	0.23** (0.19-0.27)
Heavy drinkers	0.09** (0.07-0.12)	0.18** (0.14-0.23)

非飲酒群に対する各飲酒群でのオッズ比 (括弧内は信頼区間) を示した。chol, cholesterol. **, $p < 0.01$.

結論: 動脈硬化性疾患のリスクへの飲酒の作用としては功罪両面が存在する。その中で、習慣性飲酒による血圧の上昇は、若年者に比

べて高齢者でより著明であった。一方、飲酒者でみられた肥満指数や耐糖能への有益な影響は、若年者に比べて高齢者で少なかった(図3)。その結果として、若年者の少量および中等量飲酒者でみられたメタボリック症候群のリスクの低下は、高齢者では見られなかった。以上より、動脈硬化性疾患予防の見地から、高齢者では若年者より適正飲酒量を少なく設定する必要があると考えられる。高齢者では高血圧や糖尿病のリスクが上昇することが知られている。しかし、高齢者で降圧薬治療を受けている群では飲酒者と非飲酒者との血圧および脈圧に差が見られなかった。したがって、高齢者での高血圧に対する薬物治療は、飲酒による血圧上昇の抑制に有効である。一方、糖尿病患者では、冠動脈疾患の主要なリスク要因であるLDLコレステロールへの適正飲酒による有益な影響が減少した。若年者に比べて高齢者では肥満と血圧、血糖および血中脂質との関連性が減弱したが、肥満者では飲酒による血中脂質への有益な影響が減少した。以上より、飲酒と動脈硬化リスク要因との関係を考慮すると、高齢者において糖尿病や肥満を有する者では適正飲酒量をさらに減ずる必要があると推測される。

図3. 適正飲酒と動脈硬化リスク要因(高血圧、肥満、高血糖)との関係への加齢の影響。



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 24 件)

1. Wakabayashi I. Age-dependent Influence of gender on the association between obesity and cluster of cardiometabolic risk factors. *Gend Med*, (2012) 印刷中、査読有
2. Shimomura T, Wakabayashi I. Associations of cardiovascular risk factors with prehypertension and hypertension in women. *Blood Press*, (2012) 印刷中、査読有
3. Higashiyama A, Wakabayashi I, Kubota Y, Adachi Y, Hayashibe A, Nishimura K, Sugiyama D, Kadota A, Imano H, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T. Which of high-sensitivity C-reactive protein and low-density lipoprotein

cholesterol shows a stronger relationship with the cardio-ankle vascular index in healthy community dwellers: the KOBE study. *J Atheroscler Thromb*, (2012) 印刷中、査読有

4. Higashiyama A, Okamura T, Watanabe M, Kokubo Y, Wakabayashi I, Okayama A, Miyamoto Y. Alcohol consumption and cardioavascular disease incidence in men with and without hypertension: the Suita study. *Hypertens Res*, (2012) 印刷中、査読有

5. Wakabayashi I. Stronger associations of obesity with prehypertension and hypertension in young women than in young men. *J Hypertens*, 30: 1423-1429 (2012) 査読有

6. Wakabayashi I. Obesity-independent inverse association between regular alcohol consumption and hemoglobin A1c. *Obes Facts*, 5: 60-67 (2012) 査読有

7. Wakabayashi I. Increased body mass index modifies associations between alcohol intake and blood cholesterol profile. *Eur J Clin Invest*, 42: 179-185 (2012) 査読有

8. Wakabayashi I, Daimon T. Age-dependent decline of association between obesity and hyperglycemia in men and women. *Diabetes Care*, 35: 175-177 (2012) 査読有

9. Wakabayashi I, Daimon T. Receiver-operated characteristics (ROCs) of the relationships between obesity indices and multiple risk factors (MRFs) for atherosclerosis at different ages in men and women. *Arch Gerontol Geriatr*, 55: 96-100. (2012) 査読有

10. Suehiro A, Wakabayashi I, Uchida K, Yamashita T, Yamamoto J. Impaired spontaneous thrombolytic activity measured by global thrombosis test in males with metabolic syndrome. *Thromb Res*, 129: 499-501 (2012) 査読有

11. Wakabayashi I. Association between alcohol intake and metabolic syndrome in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens*, 33: 299-303 (2011) 査読有

12. Wakabayashi I. Comparison of the relationships of alcohol intake with atherosclerotic risk factors in men with and without diabetes mellitus. *Alcohol Alcohol*, 46: 301-307 (2011) 査読有

13. Wakabayashi I. Influence of age on the relationship between alcohol consumption and metabolic syndrome. *Gerontology*, 58: 24-31 (2011) 査読有

14. Higashiyama A, Wakabayashi I, Ono Y, Watanabe M, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y, Okamura T. Association with serum γ -glutamyltransferase levels and alcohol consumption on stroke and coronary artery disease: the Suita study. *Stroke*, 42: 1764-1767.

(2011) 査読有

15. Wakabayashi I. Combined impact of alcohol and tobacco: implications for cardiovascular disease. *Curr Cardiovasc Risk Rep*, 5: 501-910.

(2011) 査読有

16. Uchida K, Suehiro A, Nakanishi M, Sawamura T, Wakabayashi I. Associations of atherosclerotic risk factors with oxidized low-density lipoprotein evaluated by LOX-1 ligand activity in healthy men. *Clin Chim Acta*, 412: 1643-1647 (2011) 査読有

17. Wakabayashi I. Relationship between alcohol consumption and metabolic syndrome in Japanese men with overweight or obesity. *Obes Res Clin Pract*, 5:e137-42 (2011) 査読有

18. 若林一郎. アルコールと循環器疾患に関する最近の研究成果. *生活衛生*, 55: 34-45 (2011) 査読無

19. 東山綾, 若林一郎, 岡村智教. アルコール摂取と循環器疾患—わが国の疫学調査結果より—. *循環器内科 Cardioangiology* 70: 597-601 (2011) 査読無

20. Wakabayashi I. Cross-sectional relationship between alcohol consumption and prevalence of metabolic syndrome in Japanese men and women. *J Atheroscler Thromb*, 17: 695-704 (2010) 査読有

21. Marumo M, Wakabayashi I. Diverse effects of ethanol on Ca^{2+} entry and subsequent aggregation of platelets. *Alcohol*, 44: 343-350 (2010) 査読有

22. Wakabayashi I. History of antihypertensive therapy influences the relationships of alcohol with blood pressure and pulse pressure in older men. *Am J Hypertens*, 23: 633-638 (2010) 査読有

23. Wakabayashi I, Groschner K. Age-dependent associations of smoking and drinking with non-high density lipoprotein cholesterol. *Metabolism*, 59: 1074-1081 (2010) 査読有

24. Wakabayashi I, Araki Y. Influences of gender and age on relationships between alcohol drinking and atherosclerotic risk factors. *Alcohol Clin Exp Res*, 34: S54-60 (2010) 査読有

[学会発表] (計5件)

1. 下村智子, 若林一郎, 中年女性における飲酒と高血圧および前高血圧との関連性に関する横断研究. 第31回アルコール医学生物学会学術集会 2012.1.28 金沢

2. Higashiyama A, Wakabayashi I, Miyamoto Y, Okamura T. Smoking, alcohol drinking, and cardiovascular disease-findings from epidemiological studies in Japan. (シンポジウム) 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会 2011.7.15 札幌

3. Wakabayashi I, Groschner K. Relationships between alcohol intake and prehypertension in middle-aged Japanese men. *International Conference on Pre-hypertension & Cardio Metabolic Syndrome*. 2011. 2. 25. Vienna.

4. 若林一郎. 飲酒とメタボリック症候群との関連性に関する横断研究. 第30回アルコール医学生物学会学術集会 2010.11.26 久留米

5. 若林一郎. 飲酒と動脈硬化のリスク要因との関連性への喫煙の影響. 第29回アルコール医学生物学会学術集会 2009.11.13 千葉

[図書] (計3件)

1. 下村智子, 若林一郎, 中年女性における飲酒と高血圧および前高血圧との関連性に関する横断研究, vol. 31. 東洋書店, (2012) 印刷中

2. 若林一郎, 飲酒とメタボリック症候群との関連性に関する横断研究 (アルコールと医学生物学), vol. 30. 東洋書店, 23-26 (2011)

3. 若林一郎, 飲酒と動脈硬化のリスク要因との関連性への喫煙の影響 (アルコールと医学生物学), vol. 29. 東洋書店, 59-64 (2010)

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

中野 知之 (NAKANO TOMOYUKI)

兵庫医科大学・医学部・助教

研究者番号: 00333948

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

(3) 連携研究者

なし