

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：22304

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K10779

研究課題名(和文) 過剰な飲酒に対する遺伝子多型情報を用いた簡易介入の検討

研究課題名(英文) Genetic polymorphism in alcohol-metabolizing enzymes for reducing excessive drinking among Japanese college students and young adults: An open-label randomized controlled trial

研究代表者

大脇 由紀子(Owaki, Yukiko)

群馬県立県民健康科学大学・看護学部・准教授

研究者番号：30765392

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、平均飲酒量(純アルコール量)男性40g、女性20g以上の20-30歳の大学生と教職員を対象に、アルコール代謝酵素(ALDH2, ADH1B)の遺伝子型の組合せ5タイプの情報を加えた簡易介入の効果を、非盲検ランダム化比較試験で検討した。参加者196名(介入群100名、対照群96名、辞退4名)で、介入群は遺伝子検査の結果が本人に郵送され、検査結果と飲酒記録を基に対面またはオンラインの介入を実施した。介入の有効性は、平均飲酒量とスクリーニングテストのAUDIT-Cスコアが6ヵ月後まで有意に減少し、無関心期から関心期と実行期に移行した参加者の比率が、介入群で有意に増加したことから確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、飲酒と関連する個別的・客観的な遺伝的体質の情報を提供することにより、若年成人の過度の飲酒行動を予防する効果的な手法の可能性を検証した点で学術的な意義があり、公衆衛生にも有益である。この介入方法は、大学生や職場の若年成人の他の成人年齢層においても有効である可能性があり、今後も検証を継続する意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)： This open-label, randomized controlled trial examined the effects of a brief intervention on college students and faculty aged 20-30. Information on five categories of alcohol-metabolizing enzyme (ALDH2 and ADH1B) combinations was collected. Participants (n=196) with an average alcohol intake of 40 g/day for men and 20 g/day or more for women were divided into intervention (n=100) and control groups (n=96). Four participants withdrew consent. The intervention group received their genetic test results by mail, followed by a face-to-face or online intervention tailored to their results. The intervention's effectiveness was confirmed by reductions in alcohol intake and mean AUDIT-C scores on the screening test done 6 months later. Moreover, the intervention group showed an increase in the proportion of participants who transitioned from the "pre-contemplation" stage to "contemplation" or "action" on a model of behavioral change.

研究分野：Nursing, Mental Health, Public Health

キーワード：過剰な飲酒 アルコール代謝酵素 遺伝子多型 簡易介入 行動変容ステージ 大学生 若年成人 ランダム化比較試験

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

アルコール代謝酵素の遺伝子型を把握した上で、個々の遺伝子タイプ別に簡易介入を実施することは、アルコールによるがんや依存症、急性アルコール中毒などを予防する観点からも重要である。日本におけるアルコール代謝の遺伝子多型情報を用いた問題飲酒行動是正のための介入の効果は、2009年の報告があり(石川ら, 2009),ALDH2の遺伝子多型情報を加味して保健指導を行った介入群の6か月後の1日平均飲酒量が、遺伝子情報を加えない対照群より有意に減少したことが示されている。しかし、これまでの先行研究はALDH2多型に関する情報提供による介入効果の検証であり、ADH1B多型も含めた遺伝情報フィードバックに基づく介入は考案されていない。より個別的・客観的なアプローチとして、ALDH2とADH1Bを組み合わせた遺伝的体質の情報を提供する簡易介入について、飲酒が習慣化する前の大学生や若年成人を対象に、過剰な飲酒を予防する手法を検討し、効果を検証することが望まれる。

## 2. 研究の目的

本研究は、20-30歳の過剰な飲酒習慣がある大学生、大学院生と教職員を対象に、アルコール代謝に係る酵素(ALDH2, ADH1B)の遺伝子型の組み合わせ5タイプの情報を加味した簡易介入の効果、非盲検ランダム化比較試験で検討することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) デザイン

本研究は、介入群(アルコール代謝酵素の遺伝子型検査と、飲酒に関する個別介入を実施する群)と対照群(調査期間中に検査を行わず、従来の教材のみを提供する群)の非盲検ランダム化比較試験である。従来の教材は、著者の許可を得て「大学生のためのアルコール・ハンドブック」(大野,小松, 2014)を用い、登録時に参加者全員に配布した。

### (2) アルコール代謝酵素の遺伝子型検査(5タイプ)の説明資料および結果報告書

アルコール代謝酵素の遺伝子型検査による適正飲酒の推進事業に取り組む企業(三和酒類株式会社 三和研究所)と共同し、遺伝子型検査キット(A~E, 5タイプ)の説明・同意資料および結果報告書パンフレットの作成に関わり、結果報告書を簡易介入の資料とした。

### (3) 参加者の選定基準と無作為化

サンプルサイズは、効果量0.2、アルファ誤差0.05、検出力0.8で(G\* Power3.1, University of Kiel, ドイツ)(Faul F. et.al, 2007)を用いて算出した。参加者は200名(介入群と対照群に各100名)を設定し、単純無作為化法(乱数割付)により介入群と対照群に割付けられた。

参加基準は①筑波大学の学部生、大学院生、教職員、②純アルコール摂取の過度の飲酒習慣(平均飲酒量の自己申告: 男性=純アルコール40g以上, 女性=純アルコール20g以上)、③20~30歳の者、④日常生活、学業、就労に健康上の支障がなく、既往歴や現病歴のない健康な者とした。除外基準は①アルコール体質検査結果の開示を希望しない者、②日本語でのコミュニケーションが困難な者とした。参加者が研究の途中で参加を辞退した場合、参加が打ち切られた。

### (4) データ収集および調査内容

主要評価項目を1日平均飲酒量(純アルコール量換算g)とし、副次的評価項目はアルコール使用障害スクリーニングテスト(AUDIT, AUDIT-C)スコアと、Transtheoretical Modelを用いて評価した行動変容ステージとした。調査はID番号で連結した無記名自記式の質問紙と飲酒日記を用い、個別にベースラインと1ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後に実施した。

参加者には6ヵ月間の各飲酒日に摂取したアルコールの種類、濃度、量の飲酒記録を求めた。飲酒記録から、一般的な計算式(純アルコール量(g) = 酒量(mL) × 度数または%/100 × 0.8(比重))を用いて純アルコール量(g)を算出し、各調査期間の純アルコール量を飲酒日数で割って1日の平均飲酒量(g)を算出した。

副次的評価項目のAUDIT(10項目)は、AUDIT 7点以下を低リスク飲酒、AUDIT 8点以上を過度な飲酒とし(厚生労働省)、AUDIT-C(AUDITの質問1~3からなる簡易スクリーニング検査)は男性6点以上、女性4点以上が過度の飲酒とみなされる(久里浜医療センター, 2020)。

### (5) 統計解析

参加者のデータは、最初の割り付けに従いintention-to-treat解析に組み入れ、脱落した参加者の未提出データは欠損データとした。連続変数はShapiro-Wilk testを用いて正規性を検定し、ノンパラメトリック検定を実施した。ベースラインと3ヵ月後、6ヵ月後の参加者の特性は、Mann-Whitney U test, Fisher's exact test, Pearson's chi-square testを用いて比較した。また本研究では脱落者が多かったため、無作為化が保たれていない可能性がある群間の比較に二元配置分散分析は適さないと判断した。そのため、解析方法を同一群内の時系列比較と同一時点における群間比較の2つの視点に分け、1日平均飲酒量とAUDIT-Cスコアの経時的変化について、ベースラインと3ヵ月後、6ヵ月後の値を、それぞれ同一群内でWilcoxonの符号順位検定を用い、ボンフェローニ補正を加えて比較した。また同時点の両群間の比較は、ベースライン時からの1日平均飲酒量とAUDIT-Cスコアの変化を3ヵ月後と6ヵ月後に比較した。統計的有意水準は5%未満(p < 0.05)とした。

## (6) 倫理的配慮

本研究は、筑波大学倫理委員会（ヒトゲノム・遺伝子解析研究）の承認を得て実施した。参加者の募集は2021年7月に開始し、調査は2023年6月に終了した。

研究者はID番号で照合された参加者リストを厳重に管理し、参加者名と遺伝子型体質情報が直接リンクしないようにデータを管理した。遺伝子検査は、検査キットの説明と同意文書の署名により実施した。本研究は、厚生労働省の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠して実施し、UMIN 臨床試験には2021年6月1日に登録を完了した。

## 4. 研究成果

### (1) 参加者の特性とフローチャート（図1,表1）

本研究のCONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) のフローチャートを図1に示した。2023年6月末までに参加登録204名(辞退4名)が参加し、単純ランダム化法で割り付け、介入群100名、対照群96名となった。平均年齢22.5歳(20-30歳)、男性85名、女性111名であった。参加者6ヶ月のフォローアップ期間の有効調査数は図1の通りで、介入群21名(21.0%)、対照群28名(29.2%)のフォローアップを完了できなかった。登録後、調査期間中に参加を辞退した者は4名(3名は忙しくて飲酒できなかったため、1名はアルコール関連疾患により医師から禁酒を指示されたために辞退)、調査期間中に連絡が取れなくなった4名は解析から除外した。

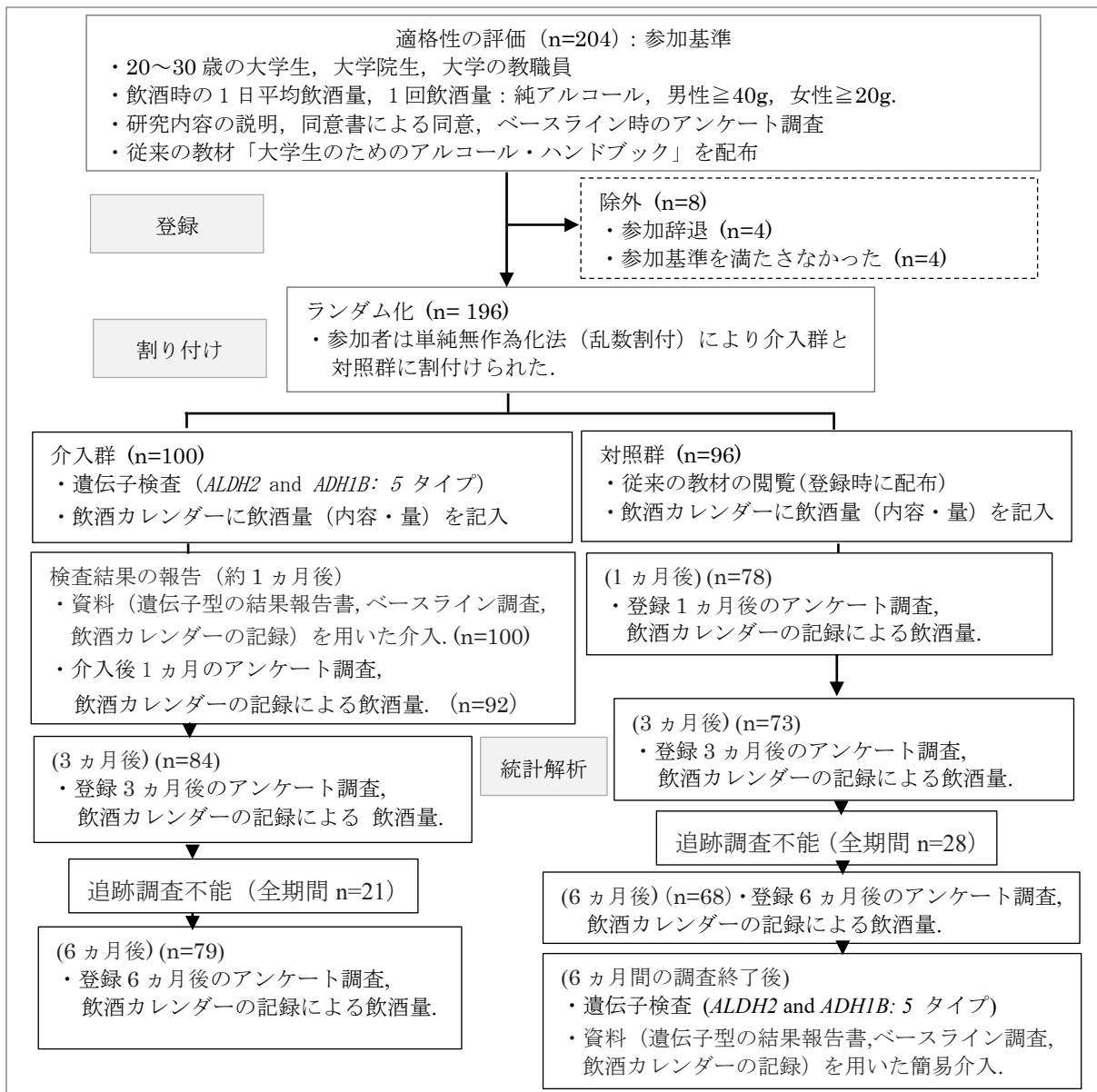


図 1. CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) フローチャート

また、ベースライン時の参加者の特性、介入群と対照群の比較を表1に示した。参加者は女性の方が多く、ベースライン時の比較では、性別のみ有意差が認められた ( $p < 0.01$ )。参加者のうち、アルコール代謝酵素の遺伝子検査を実施した171名のタイプ別の分布は、A9名(5.3%)、B132名(77.2%)、C2名(1.2%)、D28名(16.4%)であった。

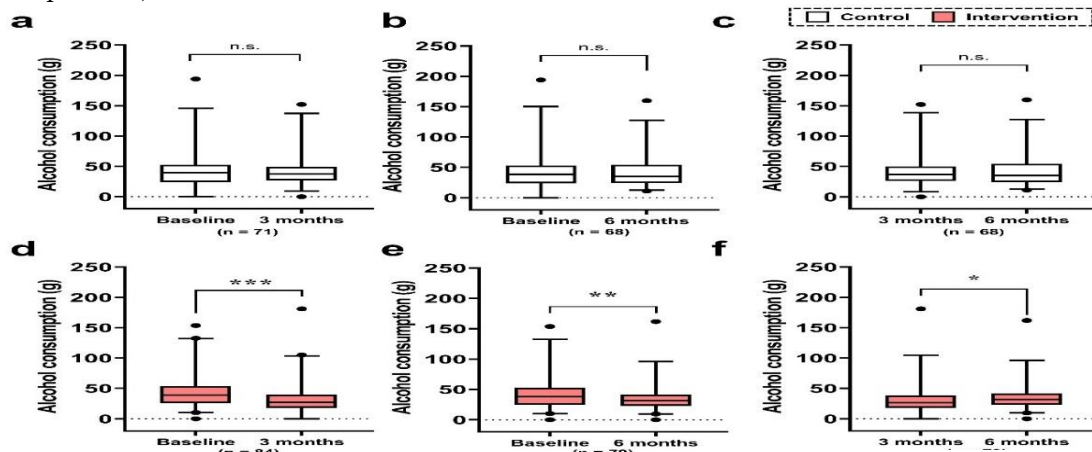
表 1. 参加者の特性および介入群と対照群の比較 (ベースライン)

特性	総数 (n=196) n (%)	介入群 (n=100) n (%)	対照群 (n=96) n (%)	p 値
年齢, <i>mean (median)</i>	22.5 (22.0) 歳	22.7 (22.0) 歳	22.4 (22.0) 歳	.319 <sup>a</sup>
性別 男性	85 (43.4)	53 (53.0)	32 (33.3)	.005 <sup>c*</sup>
女性	111 (56.6)	47 (47.0)	64 (66.7)	
立場 学部生	124 (63.3)	61 (61.0)	63 (65.6)	.798 <sup>c</sup>
大学院生	46 (23.4)	25 (25.0)	21 (21.9)	
教職員	26 (13.3)	14 (14.0)	12 (12.5)	
就業状態 無職	28 (14.3)	15 (15.0)	13 (13.5)	.718 <sup>c</sup>
アルバイト	140 (71.4)	69 (69.0)	71 (74.0)	
大学教職員, 研修医, 非常勤講師	28 (14.3)	16 (16.0)	12 (12.5)	
サークル, 趣味の活動 あり	120 (61.2)	60 (60.0)	60 (62.5)	.720 <sup>c</sup>
なし	76 (38.8)	40 (40.0)	36 (37.5)	
現在の生活状況 家族と同居	30 (15.3)	14 (14.0)	16 (16.7)	.604 <sup>c</sup>
同居していない	166 (84.7)	86 (86.0)	80 (83.3)	
遺伝子型の分布 ( <i>ALDH2</i> and <i>ADH1B</i> : 5 types)				.979 <sup>b</sup>
A	9 (5.3)	5 (5.0)	4 (4.2)	
B	132 (77.2)	78 (78.0)	54 (56.3)	
C	2 (1.2)	1 (1.0)	1 (1.0)	
D	28 (16.4)	16 (16.0)	12 (12.5)	
	<i>mean (median)</i>	<i>mean (median)</i>	<i>mean (median)</i>	
AUDIT - C	5.7 (6.0)	5.8 (6.0)	5.6 (5.5)	.443 <sup>a</sup>
AUDIT -10	8.8 (7.0)	9.1 (7.0)	8.6 (8.0)	.543 <sup>a</sup>
1日の平均ドリンク数 (1ドリンク=純アルコール 10 g)	5.6 (5.0)	5.8 (5.2)	5.4 (5.0)	.250 <sup>a</sup>
1日平均飲酒量 (純アルコール量 g 換算)	43.7 (39.1)	44.6 (38.8)	42.3 (39.6)	.603 <sup>a</sup>

Note: \*  $P < 0.01$ , <sup>a</sup> Mann-Whitney *U* test, <sup>b</sup> Fisher's exact test, <sup>c</sup> Pearson's chi-square test.

(2) 1日平均飲酒量および AUDIT-C スコアの変化と両群の比較 (図 2, 3, 4)

図 2 に, 介入群と対照群における 1日平均飲酒量の経時的変化 (ベースラインから 3 ヶ月後, 6 ヶ月後, および 3 ヶ月後から 6 ヶ月後までの変化) を示した. 1日平均飲酒量は, 対照群では有意な変化は認められず, 介入群は, ベースラインから 3 ヶ月後, 6 ヶ月後に有意に減少した ( $p < 0.01$ , 図 2d-e). しかし介入群の 6 ヶ月後の平均飲酒量は, 3 ヶ月後より有意な増加が認められた ( $p < 0.05$ , 図 2f).



Note: Wilcoxon の符号順位検定 (Bonferroni 補正を用いて実施.) (n.s., not significant; \*\*\*  $p < 0.001$ , \*\*  $p < 0.01$ )

図 2. 対照群と介入群における 1日平均飲酒量の経時的変化 (ベースラインと 3 ヶ月後, 6 ヶ月後, および 3 ヶ月後と 6 ヶ月後の比較)

また図 3 に, 介入群と対照群における AUDIT-C スコアの経時的変化 (ベースラインから 3 ヶ月後, 6 ヶ月後, および 3 ヶ月後から 6 ヶ月後まで) を示した. AUDIT-C スコアの経時的変化は, 介入群でベースラインから 3 ヶ月後と 6 ヶ月後に有意な低下が認められたが ( $p < 0.001$ , 図 3d, e), 3 ヶ月後と 6 ヶ月後では有意差はなかった (図 3f). また対照群では, ベースラインから 3 ヶ月後, 3 ヶ月後から 6 ヶ月後の AUDIT-C スコアに有意差は認められなかったが (図 3a, c), 6 ヶ月後の AUDIT-C スコアはベースラインから有意に低下した ( $p < 0.01$ , 図 3b).



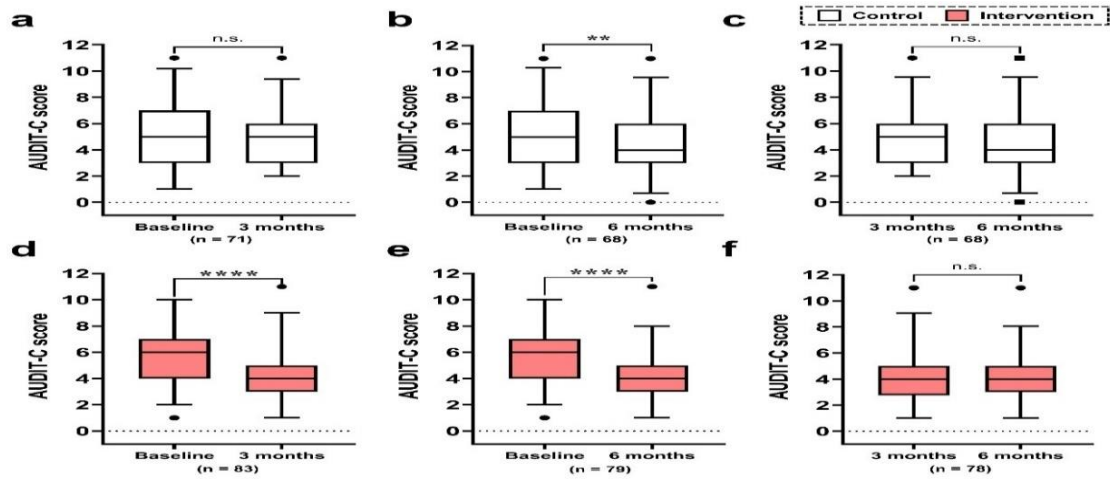


図 3. 対照群と介入群における AUDIT-C スコアの経時的変化  
(ベースラインと 3 カ月後, 6 カ月後, および 3 カ月後と 6 カ月後の比較)

また, 本研究では脱落者が多く観察されたため, ベースラインからの飲酒量と AUDIT-C スコアの変化を, それぞれ 3 カ月後と 6 カ月後に対照群と介入群で比較した (図 4). 脱落者を除いた後のベースライン特性を比較したところ, 3 カ月後と 6 カ月後においても, 男女の比率に有意差が認められた. 性別は減酒介入中のアルコール消費量の変化に有意な影響を及ぼすと考えられるため (White AM., 2020), 性別を共変量とした一元配置共分散分析を用いて, 3 カ月後と 6 カ月後のアルコール消費量と AUDIT-C スコアの変化における群間差を比較した. ベースラインからのアルコール消費量の変化は, 3 カ月後では介入群が対照群より有意に低かったが ( $p < 0.05$ , 図 4a), 6 カ月後では変わらなかった (図 4b). AUDIT-C スコアのベースラインからの変化は, 3 カ月, 6 カ月ともに対照群より介入群で有意に低かった ( $p < 0.01$ , 図 4c ;  $p < 0.01$ , 図 4d).

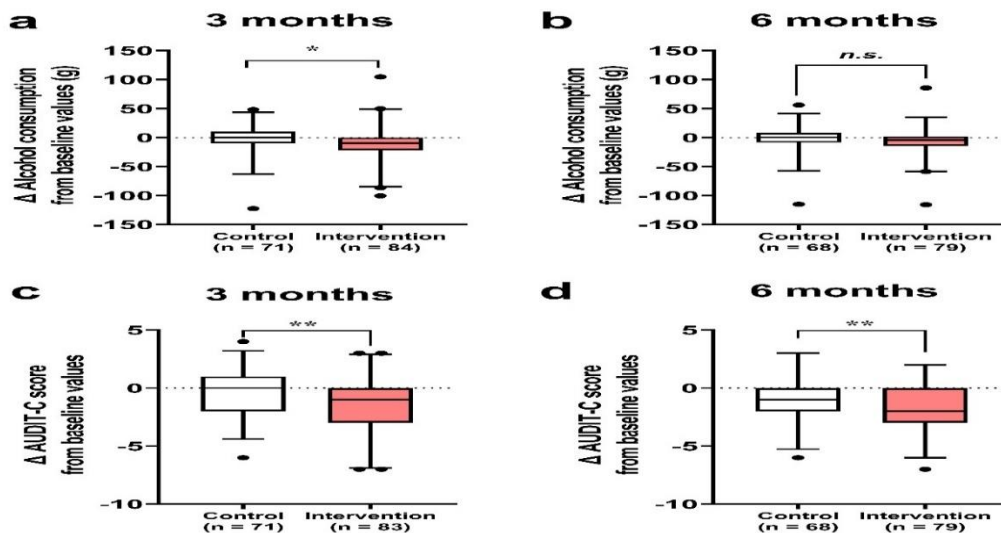


図 4. 対照群と介入群のベースラインからのアルコール消費量と AUDIT-C スコアの変化

Note:各パネルにおける 2 群間の統計的比較は, 性別を共変量とした共分散分析 (ANCOVA)

### (3) 飲酒に関する行動変容ステージの変化

簡易介入による飲酒行動に関する行動変容ステージの変化は, ベースラインの両群間の変化のステージ (無関心期, 関心期, 準備期, 実行期, 維持期) の分布に有意差は無く, 介入群では無関心期から関心期, 実行期に移行した参加者の比率が有意に増加した. 介入群と対照群の行動変容ステージの分布の比率の差は, フィッシャーの正確確率検定を用い, 3 カ月時点で有意な差が認められ ( $p < 0.001$ ), 6 カ月時点では僅かに有意であった ( $p = 0.059$ ).

### (4) 本研究の成果と今後の課題

アルコール代謝酵素の遺伝子型情報を取り入れた個別の簡易介入の有効性は, 1 日平均飲酒量および AUDIT-C スコアが 6 カ月後まで有意に減少し, 無関心期から関心期および実行期に移行した参加者の比率が, 介入群で有意に増加したことから確認された. これらの指標のベースライン値からの減少は, 介入群で対照群よりも有意に大きかった. このような介入は, 本研究の対象となった大学生や若年成人の過剰な飲酒を予防する上で, より効果的な手法である可能性が示唆された. 今後は, より簡易なセルフモニタリング方法を活用し, 職場や他の成人年齢層などに対象者を拡大した検証が望まれる.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yukiko Owaki, Hisashi Yoshimoto, Go Saito, Takahiro Goto, Satoshi Kushio, Akihiro Nakamura, Yusuke Togo, Kazumasa Mori, Hideki Hokazono	4. 巻 23:708
2. 論文標題 Study protocol of brief intervention using gene polymorphism information for excessive drinking among Japanese college students and adults aged 20?30 years: a randomized controlled trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Trials	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13063-022-06645-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yukiko Owaki, Hisashi Yoshimoto, Go Saito, Shohei Dobashi, Satoshi Kushio, Akihiro Nakamura, Takahiro Goto, Yusuke Togo, Kazumasa Mori, Hideki Hokazono	4. 巻 22:205
2. 論文標題 Effectiveness of genetic feedback on alcohol metabolism to reduce alcohol consumption in young adults: an open-label randomized controlled trial	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 BMC Medicine	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12916-024-03422-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大脇 由紀子、吉本 尚、斉藤 剛、後藤 高弘、串尾 聡之、中村 彰宏、都甲 祐介、森 一将、外園 英樹、林 圭
2. 発表標題 過剰な飲酒に対する遺伝子多型情報を用いた簡易介入の検討：ランダム化比較研究のプロトコール
3. 学会等名 第56回 日本アルコール・アディクション医学会学術総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	吉本 尚  (Yoshimoto Hisashi)  (80608935)	筑波大学・医学医療系・准教授     (12102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関