

# 論 文 内 容 要 旨

Endothelial Function Is Impaired in Relation to  
Alcohol Intake Even in the Case of Light Alcohol  
Consumption in Asian Men; Flow-mediated  
Dilation Japan (FMD-J) Study

(アジア人男性においては少量の飲酒においても血  
管内皮機能を障害する：FMD-J 研究)

International Journal of Cardiology, in press

主指導教員：木原 康樹教授

(応用生命科学部門 循環器内科学)

副指導教員：吉栖 正生教授

(基礎生命科学部門 心臓血管生理学)

副指導教員：山本 秀也准教授

(応用生命科学部門 循環器内学)

小田 望

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

アルコール濫用による健康被害や社会的問題は深刻であり、その経済的負担は先進国で膨らみ続けている。一方で、少量から中等量の飲酒は、総死亡や冠動脈疾患を減少させることが報告されている。かかるアルコールの有益な効果は、脂質代謝の改善や凝固線溶系の制御によるものと考えられる。しかし少量から中等量の飲酒でも人の心血管疾患をはじめとした健康に悪影響を及ぼしている可能性は否定出来ない。事実、アルコールの容量依存的に血圧が上昇し、禁酒によって血圧が低下することも報告されている。血管内皮障害は、動脈硬化の初期段階であり、動脈硬化の維持・進展に重要な役割をはたしている。血管内皮機能は動脈硬化の治療ターゲットであり、心血管イベントの独立した予測因子であることが確認されている。慢性アルコール中毒患者では、血管内皮機能が障害されていることが報告されており、多量飲酒は血管内皮障害の危険因子であると考えられる。しかし、アルコールの摂取量と血管内皮機能の関連についての報告はほとんどない。そこで我々は、飲酒量と血管内皮機能の関係を検討した。

今回、Flow-mediated Dilation Japan (FMD-J)研究に参加した 5314 名のうち、飲酒量を聴取出来た 2734 名の男性 (21 歳から 81 歳) を対象とした。飲酒量をもとに被検者を非飲酒群 (0g/週) 733 名、少量飲酒群 (0<から 140g/週) 1168 名、中等量飲酒群 (140<から 280g/週) 405 名、多量飲酒群 (280<から 420g/週) 225 名、過剰飲酒群 (>420g/週) 203 名の 5 群に分類して検討を行った。飲酒量はアルコール飲料の種類、飲酒頻度、飲酒量から一週間の純エタノール摂取量を算出した。血管内皮機能の指標として、FMD を用いた。2734 名中、557 名 (20.4%) で高血圧、1467 名 (53.7%) で脂質異常症、134 名 (4.9%) で糖尿病、702 名 (25.7%) で高尿酸血症を認めており、434 名 (15.9%) が喫煙者であった。FMD は単相関で、年齢 ( $r=-0.14$ ,  $p=0.001$ )、body mass index (BMI) ( $r=-0.09$ ,  $p<0.001$ )、収縮期血圧 ( $r=-0.10$ ,  $p<0.001$ ) と有意な相関を認め、飲酒量は、年齢 ( $r=0.09$ ,  $p<0.001$ )、収縮期血圧 ( $r=0.07$ ,  $p<0.001$ )、 $\gamma$ -GTP ( $r=0.35$ ,  $p<0.001$ )、尿酸 ( $r=0.14$ ,  $p<0.001$ )、HDL コレステロール ( $r=0.32$ ,  $p<0.001$ ) と有意な相関を認めた。FMD は、非飲酒群で  $6.6\pm 3.4\%$ 、少量飲酒群で  $6.2\pm 3.0\%$ 、中等量飲酒群で  $6.0\pm 3.0\%$ 、多量飲酒群で  $5.5\pm 2.9\%$ 、過剰飲酒群で  $5.3\pm 3.0\%$  であり、飲酒量に従い FMD が低下していた ( $P<0.001$ )。非飲酒群と少量飲酒群の FMD にも有意な差を認めた ( $P=0.015$ )。FMD の規定因子である年齢、BMI、収縮期血圧、脂質異常症、糖尿病、現在の喫煙を用いて多変量解析を行ったところ、FMD は非飲酒群に比し飲酒群で有意に低下していた (少量飲酒群 : OR 1.38, 95%CI 1.10-1.75,  $P=0.006$ 、中等量飲酒群 : OR 1.36, 95%CI 1.01-1.82,  $P=0.044$ 、多量飲酒群 : OR 2.05, 95%CI 1.46-2.87,  $P<0.001$ 、過剰飲酒群 : OR 2.04, 95%CI 2.04, 95%CI 1.43-2.89,  $P<0.001$ )。

今回の検討により、少量の飲酒でも非飲酒者に比し血管内皮機能が障害されていた。少量から中等量の飲酒で、総死亡や冠動脈疾患が減少する機序としては、抗血栓作用が関与していると考えられる。残念ながら、アルコールで血管内皮機能が障害される機序は明らかではない。ラットでは、アルコール容量依存的なエンドセリン 1 の増加が血管内皮障害に寄与しているとの報告もある。ヒトの培養大動脈内皮細胞において、アルコール負荷によりでエンドセリン 1 とともに酸化ストレスマーカーが上昇するが、一方で、一酸化窒素 (NO) も上昇することが示さ

れている。アルコールによる NO 産生、血管収縮因子産生、抗凝固物質産生や酸化物質産生等のバランスが崩れることが、血管内皮機能障害を惹起している可能性がある。今後、アルコール飲料の種類や飲酒頻度の差違い、ADH や ADHL の遺伝子の差関与も含めたさらなる知見の集積が待たれる。日本人（アジア人）男性において、飲酒自体が血管代謝に有害であることが示唆された。