

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	小田 望
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 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)			
論文審査担当者			
主査教授	梅本誠治	印	
審査委員教授	田中純子		
審査委員講師	今井克彦		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>飲酒による健康被害や社会的問題は深刻であり，その経済的損失は甚大である，一方で，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ことが示されている。かかる少量から中等量の飲酒の好影響は，脂質代謝やインスリン抵抗性の改善，凝固線溶系の制御によるものと考えられている。しかし，少量から中等量の飲酒でも人の健康に悪影響を及ぼしている可能性については否定出来ない。事実，飲酒量に伴い，血圧が上昇する一方，飲酒量を減らすことで血圧が低下することが報告されている。</p> <p>血管内皮機能障害は，動脈硬化の初期段階であり，動脈硬化の進展においても重要な役割を果たしている。Flow-mediated vasodilation (FMD) 検査は，血管内皮機能の非侵襲的な評価方法として広く実施されている。FMD は，生活習慣の是正や各種薬物療法の介入により改善すること，心血管イベントの独立した予測因子であることが示されている。さらに多量飲酒は，血管内皮機能を障害することが報告されており，禁酒しても完全には改善しないことも報告されている。今回，飲酒量と FMD で評価した血管内皮機能との関係を検討した。</p> <p>FMD-Japan registry として，広島大学，東京医科大学，防衛医科大学の3施設において登録されている中から，飲酒量を聴取し FMD 検査を受けた 21-81 歳の男性 2734 名を対象とした。被検者の臨床背景としては，557 名（20.4%）が高血圧，1467 名（53.7%）が脂質異常症，134 名（4.9%）が糖尿病，702 名（25.7%）が高尿酸血症を認めており，434 名（15.9%）が喫煙者であった。飲酒量は，アルコール飲料の種類，飲酒頻度，飲酒量から算出した。被検者を飲酒量別に 5 群（非飲酒群 733 名；0g/週，少量飲酒群 1168 名；0< g/週から 140g/週，中等量飲酒群 405 名；140< g/週から 280g/週，多量飲酒群 225 名；280< g/週から 420g/週，過剰飲酒群 203 名；>420g/週）に分類し，非飲酒群の FMD と各飲酒群の FMD の関連を検討した。FMD は年齢 ($r=-0.14$, $P=0.001$)，body mass index ($r=-0.09$, $P<0.001$)，収縮期血圧 ($r=-0.10$, $P<0.001$) と負の相関を示し，飲酒量は年齢 ($r=0.09$, $P<0.001$)，収縮期血圧 ($r=0.07$, $P<0.001$)，γ-GTP ($r=0.35$, $P<0.001$)，尿酸 ($r=0.14$, $P<0.001$)，HDL コレステロール ($r=0.32$, $P<0.001$) と正の相関を認められた。</p> <p>FMD は，非飲酒群；$6.6 \pm 3.4\%$，少量飲酒群；$6.2 \pm 3.0\%$，中等量飲酒群；$6.0 \pm$</p>			

3.0%, 多量飲酒群; $5.3 \pm 3.0\%$, 過剰飲酒群; $5.3 \pm 3.0\%$ であり, 飲酒量に従って FMD は低下し ($P < 0.001$), また, 非飲酒群と少量飲酒群の FMD にも有意差を認め ($P = 0.015$)。FMD の規定因子である年齢, BMI, 収縮期血圧, 糖尿病, 脂質異常症, 喫煙を用いて多変量解析を行ったところ, FMD は非飲酒群に比べ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, 中等量飲酒群; OR: 1.36, 95%CI: 1.01-1.82, 多量飲酒群; OR: 2.05, 95% CI: 1.46-2.87, 過剰飲酒群; OR: 2.04, 95% CI: 1.43-2.89)。

本研究の結果, アジア人男性において, 血管内皮機能は非飲酒者に比し少量飲酒でも障害されていたことから, 少量の飲酒でも血管内皮機能には有害であることが示唆された。飲酒に伴う血管機能障害は, 飲酒による HDL コレステロールの上昇や LDL コレステロールの低下, インスリン抵抗性改善など血管内皮機能に好影響をもたらすと考えられる因子よりも, 血圧の上昇や中性脂肪の上昇など血管内皮機能の増悪因子が強く作用することが示唆される。また, ヒトの培養大動脈内皮細胞を用いた実験において, アルコール負荷は, 血管収縮物質であるエンドセリン 1 や酸化ストレスマーカーを上昇させるが, 血管拡張物質である一酸化窒素も上昇させることが報告されている。これらのことから, アルコールによる血管作動性物質のバランスが崩れることで, 血管内皮機能が障害されることが示唆される。本研究では, 聞き取り調査であるために, 正確な飲酒量を反映しているのかが問題となるが, 飲酒量との相関が確認されている γ -GTP と尿酸が共に飲酒量と正の相関が認められたことより, 飲酒量の整合性の担保となっていると考える。しかし, 本研究においてアルコール飲料の種類や飲酒期間, また飲酒以外の食生活や運動が考慮されておらず, アルコール代謝に関わる ADL や ALDH の遺伝子多型の違いによる検討もなされていない。今後のさらなる研究, 知見の集積が期待される。

以上の結果から, 本論文は男性では少量の飲酒でも血管内皮障害を惹起することを示しており, 臨床的に非常に有意義な研究である。よって審査委員会委員全員は, 本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。