

氏名・(本籍)	田中央吾(愛知県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博乙第606号
学位授与の日付	平成31年3月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	QuantitativeSignificanceofethanolintake,eatingpatterns,andsleep durationaffectinglipidprofileinmiddle-agedemployees. (アルコール摂取、食習慣及び睡眠時間が中年被用者の脂質像に与える量的 意義)
論文審査委員	(主査) 野村 恭子 教授 (副査) 長谷川 仁志 教授 山田 祐一郎 教授

学位論文内容要旨

Quantitative Significance of ethanol intake, eating patterns, and sleep duration affecting lipid profile in middle-aged employees.
(アルコール摂取、食習慣及び睡眠時間が中年被用者の脂質像に与える量的意義)

申請者氏名 田中 央吾

研究目的

高 LDL コレステロール血症および低 HDL コレステロール血症は動脈硬化性心血管疾患リスクを上昇させることが知られている。適度のアルコール摂取は心血管疾患発症のリスク低下をもたらすものの、アルコールの過剰摂取は不整脈、心筋症、脳卒中のリスクを増加させることが報告されている。また、朝食欠食は動脈硬化、糖尿病、肥満および高血圧のリスク上昇と関連することが示唆されており、食習慣も心疾患リスクに関係し得る。その際、大量飲酒者は特異な食習慣を持ち得るので、飲酒と食習慣の相互作用についても検討することが重要となる。しかし、動脈硬化性心血管疾患リスクに関連するアルコール摂取と食習慣の関係についての科学的知見は殆ど見当たらない。さらに、睡眠時間は心疾患発症との関係が示唆されていることから、脂質代謝異常にも影響しうるが、一貫性のある結論に到達していない。このように、脂質代謝異常に関連する要因は多数あるが、上述したような要因を全て含む多変量モデルで解析した結果はこれまで示されていない。

本研究は、中年労働者を対象とし、飲酒、食習慣、睡眠時間が脂質代謝異常にどの程度寄与するのか検討した。これにより、脂質代謝異常に関わる要因に優先順位を付け、その予防策の構築が可能となると考えられる。

研究方法

2012年2～3月に自己記載式質問票を秋田県内の自動車販売健康保険組合に加盟する労働者約2,900名に配布し、研究計画書に同意した2,556名が回答した。4～7月におこなわれた定期健診の未受診者、質問票の不完全回答者、抗高脂血症薬服用者、B型/C型肝炎感染症陽性者、空腹時血液の未採血者、シフト業務者、虚血性心疾患・慢性腎不全・アルコール依存症・肝硬変・がんの罹患者を除外した。最終的に、男性1,582名および女性424名が対象者となった。研究は秋田大学医学部倫理委員会の承認を経ておこなわれた。

質問票調査では、食習慣(朝食、仕事中の間食、夕食時間の不規則性)、睡眠時間、喫煙習慣、詳細な飲酒量、運動習慣、職場/家庭ストレスの有無について尋ね、また血清脂質指標(中性脂肪、LDLコレステロール、HDLコレステロール、LDL/HDLコレステロール比)、BMI、年齢は定期健診の記録から得た。

1日当たりのアルコール摂取(100%エタノール換算値、g/日)、食習慣、年齢、BMI、睡眠時間、喫煙状況、飲酒習慣およびストレス状況を独立変数とし、各脂質指標を従属変数とする重回帰分析で解析した。同時に、全て独立変数を用いて得られた重相関係数と、その中の1独立変数を除いた独立変数より得られた重相関係数を各々2乗し、その差から個々の独立変数の寄与率を算出した。また、高中性脂肪血症(≥ 150 mg/dl)、高 LDL コレステロール血症(≥ 140 mg/dl)、低 HDL コレステロール血症(< 40 mg/dl)とし、これらに前述の独立変数が関連するかどうか多重ロジスティック重回帰分析で検討した。

研究成績

男性で重回帰分析すると、中性脂肪に対し BMI (寄与率 14.25%)、年齢(同 1.92%)、飲酒(1.23%)、夕食時間不規則性(0.25%)、睡眠時間(0.22%)が有意に関連し、同様に LDL コレステロールに対し BMI (8.08%)、年齢(2.11%)、飲酒(0.59%)、朝食欠食(0.38%)が、また HDL コレステロールに対し BMI (15.40%)、飲酒(2.73%)、喫煙(1.17%)が有意に関連した。女性では、中性脂肪に BMI (12.71%)、年齢(1.48%)、喫煙(1.34%)、間食(0.94%)が、LDL コレステロールに BMI (5.35%)、年齢(3.58%)、飲酒(3.29%)が、HDL コレステロールに BMI (7.66%)、飲酒(2.48%)、喫煙(2.26%)が各々有意に関連した。

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 LDL/HDL 比の割合は男性で 17.3%、18.9%、4.7%、30.5%であり、女性では 3.3%、9.7%、0.9%、9.4%と低率であった。高中性脂肪血症に対して、男性では飲酒 40g/日以上(Odds 比 1.61、95%CI 1.07～2.42)また男性と女性の合計では飲酒 40g/日以上(1.52、1.02～2.27)および睡眠時間 480分以上(1.46、1.02-2.11)が有意に関連した。高 LDL コレステロール血症に対し男性で飲酒 20g/日以上(Odds 比は 0.59 と 0.64)、間食(同 1.34)が、また男女でも飲酒 20g/日以上(同 0.59 と 0.63)、朝食欠食(1.39)が有意に関連した。低 HDL コレステロール血症に対しては飲酒、睡眠、食習慣のいずれも有意な関連を示さなかった。

結論

本研究において、飲酒、食習慣および睡眠時間は、年齢および BMI とともに脂質代謝に関連し、特に過飲および長時間睡眠は中性脂肪高値と関連し、過飲はさらに HDL コレステロール高値と関連した。脂質代謝に対して最も寄与するのは BMI であり(男性 14%、女性 9%)、次に飲酒(男性 2%、女性 3%)、3つの食習慣(合計で男性 0.4%、女性 1.3%)の順であった。以上より、脂質代謝異常の予防対策はこれらの寄与率に基づいて考慮されるべきである。また、適度な飲酒は高 LDL コレステロール血症や低 HDL コレステロール血症のリスクを抑えるが、飲酒は肝障害や高血圧の他に高中性脂肪血症を引き起こすことに注意する必要がある。

学位（博士一乙）論文審査結果の要旨

主査： 野村 恭子

申請者： 田中 央吾

論文題名： Quantitative Significance of ethanol intake, eating patterns, and sleep duration affecting lipid profile in middle-aged employees.

(和訳) アルコール摂取、食習慣及び睡眠時間が中年被用者の脂質像に与える量的意義

要旨

本研究は、中年労働者を対象とし、飲酒、食習慣、睡眠時間が脂質代謝異常にどの程度寄与するのか検討した。本研究において、飲酒、食習慣および睡眠時間は、年齢および BMI とともに脂質代謝に関連し、特に過飲および長時間睡眠は中性脂肪高値と関連し、過飲はさらに HDL コレステロール高値と関連した。脂質代謝に対して最も寄与するのは BMI であり（男性 14%、女性 9%）、次に飲酒（男性 2%、女性 3%）、3つの食習慣（合計で男性 0.4%、女性 1.3%）の順であった。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1) 斬新さ

高 LDL コレステロール血症および低 HDL コレステロール血症は動脈硬化性心血管疾患リスクを上昇させることが知られている。脂質代謝異常に関連する要因として、アルコール摂取、朝食欠食などの食習慣、飲酒習慣、など多様な因子を含む多変量モデルで解析した結果はこれまで示されていない。この点が本研究の斬新な箇所である。

2) 重要性

動脈硬化性心血管疾患リスクに関連するアルコール摂取と食習慣の関係についての科学的

知見は殆ど見当たらない。本研究は秋田県の自動車販売事業に従事している平均年齢 35 歳の男性約 1500 名という大規模集団においてアルコールの飲酒がエタノール換算にて 20 g/日以上で有意に LDL コレステロール血症を抑制する結果となった。2018年にランセットにてアルコールの健康影響に及ぼすリスクがメタアナリシス分析され発表となった。結果、全死亡率をアウトカムにした場合にはアルコール飲酒は量依存的に死亡リスクが上昇したが、虚血性心疾患では1合程度の飲酒は、まったくのまないよりもむしろリスクを抑制していた。秋田県では脳卒中やがんに比べ心筋梗塞の死亡率が低いことがパラドックスになっており、本研究では比較的若年者の基礎疾患のない健康成人では飲酒のリスクはそれほど大きくないことを裏付ける一つの根拠を提示するものである。

3) 研究方法の正確性

本研究で LDL コレステロール、HDL コレステロールを連続値で用いる際に、正規性が問題となり対数変換した場合の説明変数の各脂質値に与える影響と、LDL コレステロール、HDL コレステロールを対数変換をしない異常値で二値化したロジスティック回帰モデルの結果と整合がとれており、ここから統計学的処理についてはある程度の正確性が担保されていた。

4) 表現の明瞭さ

LDL コレステロールが量依存的にリスクを下げる点や、運動習慣など従来、脂質異常症の生活習慣改善として最も効果のある方法が、統計学的に十分にアウトカムに対し寄与されていないなど、本研究ではいくつか説明がしにくい点があった。しかしながら、その限界点について明確に審査員に対し説明を行い、限界点を踏まえた上で結論に導くその研究者としての姿勢は高く評価された。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。