

最終試験の結果の要旨

(様 式 1 4)

報告番号	総研第 593 号	学位申請者	下敷領 一平	
審査委員	主査	郡山 千早	学位	博士 (医学)
	副査	大石 充	副査	大脇 哲洋
	副査	橋口 照人	副査	堀内 正久

主査および副査の5名は、令和3年2月12日、学位申請者下敷領一平君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 飲酒量の確からしさはどう担保されているか。

(回答) 飲酒量を含む栄養摂取の妥当性研究にて、食物摂取頻度法により算出した飲酒量は、他の栄養素に比べ、食事記録法により算出したものと高い相関係数を示している。

質問2) 食事記録に客観的な指標を使用しているか。

(回答) 血中濃度など客観的な指標は用いていない。

質問3) 高値血圧では有病率と表現しない方が良いのではないか。

(回答) 高値血圧を有する対象者の prevalence として用いたため、高値血圧を有する者の割合に変更する。

質問4) 飲酒量の影響の性差は何で規定されるのか。

(回答) 女性の飲酒量が男性より少ないことが大きく影響している。安定した OR を見積もるために女性では男性に比べ少ない量で分類せざるをえない。海外の先行研究で同様であり、同じ飲酒量での男女差の比較は難しい。

質問5) 閉経を考慮した層別解析をされているか。

(回答) 層別解析は実施していないが、女性の解析の際、調整要因として含めた。

質問6) 患者へ指導する際、飲酒量を減らすことは休肝日より効果が大きいという指導で良いか。

(回答) 休肝日を設けることは総飲酒量を減らすことにもなる。本研究では男性の高値血圧に対し、過度な飲酒者の総アルコール摂取量を減らすことが最も効果的で、全飲酒者の摂取頻度の低下でも中程度の効果があったことを合わせて考えると、本研究の結果からも、過度な飲酒者が休肝日を設けて総飲酒量を減らす現実的な方法が最も効果的であると示唆される。

質問7) 除外した禁酒者の背景は特殊だが、線引きはどのように行っているか。

(回答) 現飲酒者の定義は1か月に1回以上である。この習慣的飲酒を止めたものを禁酒者と定義した。

質問8) 対象者へインタビューを行う際の質問者はどのように選定したのか。

(回答) 守秘義務を持つ保健師や看護師、管理栄養士を選定し、事前の訓練と日々の振り返りを行った。

質問9) 食事摂取について、妥当性研究を実施しているが、アルコール量についても同様か。

(回答) アルコール量も含め、妥当性を評価した。

質問10) 食事記録調査はなぜ12日間なのか。

(回答) 季節変動を考慮するため、平日2日、金土日の1日を4季節行い、計12日間、実施した。

質問11) 高脂血症がある人で血圧が高くなると思うが、飲酒量増加に伴い脂質異常症で OR 低下、高値血圧で OR 上昇と逆の関連を示していることについての考察はどうか。

(回答) 脂質異常症と高血圧との関連はそれほど強くなく、それぞれを調整して算出した OR も同様の結果を示した。

質問12) 男女でアルコール摂取量の分類が異なる理由はなぜか。

(回答) 女性は男性より飲酒量が少なく、安定した OR を見積もるために女性では少ない量で分類せざるをえない。

質問13) 海外の研究での飲酒量の分類はどうか。

(回答) 欧米でも女性は男性より飲酒量が少なく、女性は男性より少ない量で分類されている研究が多い。

質問14) a structured self-administered questionnaire の "structured" の意味は何か。

(回答) 質問票には自由表記式と、質問項目と回答が決められている構造的質問票があり、後者を意味している。

質問 15) Table 1 に % の単位がないのはなぜか。

(回答) 投稿時の原稿には記載していたが、出版社の編集段階で削除された。

質問 16) 閉経前後での解析を実施するべきではないか。

(回答) 閉経は調整要因として用いたが、閉経前後での層別解析も行って結果を観察してみる予定である。

質問 17) 飲酒量と中性脂肪値、メタボリック症候群との関連において、傾向性の性差についてどう考えるか。

(回答) 男女での飲酒量の違いにより、女性では男性と同じ多量飲酒量の OR が示せないため、男女差の評価は難しい。

質問 18) 考察の引用論文にある、収縮期血圧が 3.31mmHg 下がる結果がもつ意味は何か。

(回答) 個人としては小さな値であるが、集団としての公衆衛生的意味は大きい。

質問 19) 中性脂肪値、メタボリック症候群での J 字型関連が女性では認められなかったのはなぜか。

(回答) 女性の多量飲酒者は少なく、多量飲酒者における OR の評価ができないので、不明である。

質問 20) メタボリック症候群の定義で腹囲ではなく、BMI で代用した理由はなぜか。

(回答) 本研究が始まった 2004 年当時は健診で腹囲が測定されておらず、腹囲データが欠損していたためである。BMI を代用指標として用いた研究も少なくない。

質問 21) 傾向性の検定では直線的な関連を評価するが、J 字型関連を評価する検定方法はないか。

(回答) 他の研究でも、少量摂取で有意な OR 低下、大量摂取で有意な OR 上昇が、スムーズな J 字型の量反応関連として提示されていることを J 字型関連の根拠とし、特別な統計学的評価方法は用いられていない。

質問 22) 既報で中性脂肪値との直線的な関連があるが、本研究結果では J 字型関連となったことへの考察はどうか。

(回答) 多量飲酒者でのリスク上昇はこれまでも報告されている。少量摂取で OR が低下していた理由は不明である。

質問 23) エネルギー量にアルコールからのエネルギー量も含まれているか。

(回答) 総エネルギー摂取量として含まれている。

質問 24) 多量飲酒と痩せとの報告もあるが、飲酒量と BMI との関連についての考察はどうか。

(回答) 多量飲酒と BMI については、痩せと肥満の両方の報告があり、関連は一貫していない。

質問 25) アルコール依存症等の極端な多量飲酒に伴う栄養不足による痩せも考えられるが、その影響はどうか。

(回答) 一部含まれている可能性もあるが、アルコール依存症は把握できていないため不明である。対象者は一般健診受診者や公券による参加ボランティアなので、アルコール依存症は多くないと考えられる。

質問 26) Na 摂取量についての検討はどうか。

(回答) 栄養摂取量として見積もることはできるが、Na 摂取量の妥当性は非常に低く、研究では主に Na 尿排出量が用いられている。本研究では、一部集団で Na 尿排出量が測定されているが、全対象者では測定されていない。

質問 27) 20g 以上の中等量～多量飲酒者の飲酒量を 10～19g に減らす仮定について詳しく説明して欲しい。

(回答) アルコール摂取量が 20g 以上/日の対象者を全て 10～19g/日のカテゴリーに移し、20g 未満/日の飲酒者はそのままと仮定し、本研究で実際に観察されたカテゴリーごとの Mets 関連要因を有する者の割合を移動させた対象数に乗じて得られた数を全体の人数で割ったものを、仮定により見積もられた割合とした。

質問 28) 飲酒頻度の減少の仮定では、1週間当たりの摂取総量も減るという理解で良いか。

(回答) 飲酒頻度減少の仮定で、1週間当たりの総摂取総量も減る。

質問 29) アルコール摂取と脂質異常症との負の関連について、分子レベルでの機序を詳しく説明して欲しい。

(回答) 不明の点も多いが、アルコール摂取による脂質代謝に関わる酵素の活性や発現の変化が報告されている。具体的には、CETP 活性低下、ABCA1 発現増加、アポリポプロテイン AI 増加などである。

質問 30) 1日あたりの適度な飲酒量を男性 20g、女性 10g としている根拠は何か。

(回答) 健康日本 21 の数値目標を策定する際に、国内外、特に日本の研究における循環器疾患、がん、他疾患を合わせ、アルコール曝露と疾患リスクとの関連が総合的に評価された結果である。本研究でも支持する知見が得られた。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。