

公益財団法人 お酒の科学財団
2024 年度研究助成 最終報告書

代表研究者	氏 名	宮内 雅利	
	現所属機関 現役職	横浜市立大学医学部 精神医学教室 講師 (助成開始時：横浜市立大学附属精神医学教室 助教)	
研究領域 臨床・精神医学領域			
研究課題名 減酒治療が心血管系に及ぼす自律神経活動変化の生物学的機序の解明			
助成期間		2024 年 4 月～2026 年 3 月	
共同研究者			
氏 名		所属機関および役職	担当分野
須田 顕		横浜市立大学附属市民総合医療センター 部長	精神薬理学、依存症

研究実績の概要

本研究では、多量飲酒者に対する減酒治療が自律神経活動に及ぼす影響を評価し、その背景に存在する生物学的機序を明らかにすることを目的として研究を行った。アルコール使用障害（Alcohol Use Disorder: AUD）では、循環器疾患や突然死リスクの増加が知られており、その背景として自律神経活動異常の関与が示唆されている。一方、近年では完全断酒のみならず減酒治療の有効性が注目されているものの、その治療効果を客観的に評価する生物学的指標は十分に確立されていない。本研究では、心拍変動パワースペクトラム解析による自律神経活動評価を用いて、減酒治療による身体的変化を客観的に評価することを試みた。さらに、自律神経活動変化の背景に存在する分子生物学的機序を検討するため、全ゲノムメチル化解析を実施する計画とした。

研究対象は、横浜市立大学附属市民総合医療センター減酒外来を受診したアルコール使用障害患者とした。通常診療の中で、精神医学的評価、飲酒状況評価、身体的評価を行い、さらに心拍変動パワースペクトラム解析を用いて自律神経活動を測定した。対象患者について、自律神経活動の交感神経活動、副交感神経活動、総自律神経活動を測定し、飲酒指標との関連を検討した。

助成期間中に登録された症例のうち、自律神経活動の解析が可能であった 17 例を対象として初期解析を行った。対象者の平均年齢は 62.4 ± 9.1 歳であり、AUDIT は 21.4 ± 7.4 点、AUDIT-C は 9.8 ± 3.0 点であった。初診時の解析では、AUDIT および AUDIT-C 高値症例において、副交感神経活動および総自律神経活動の低下傾向が認められた。症例数が限定的であったことから統計学的検討には限界があったが、多量飲酒が自律神経活動低下に関連する可能性が示唆された。

一方、当初予定していた 3 か月追跡データの十分な収集および全ゲノムメチル化解析については、助成期間内に実施するには至らなかった。背景として、実臨床における継続的フォローアップの困難さに加え、自律神経測定における解析可能データ取得率の問題があった。これらは臨床研究における重要な課題であり、今後の研究計画立案において検討が必要な点と考えられた。

本研究の学術的意義は、アルコール使用障害患者における減酒治療効果を、自律神経活動という客観的生物学的指標を用いて評価する可能性を示した点にある。また、実臨床環境下での測定および追跡における課題を明らかにした点も重要な知見と考えられる。さらに社会的重要性として、減酒治療効果を客観的に評価する手法が確立されれば、患者の治療動機付け向上や身体合併症予防につながり、アルコール関連障害患者の長期予後改善に寄与する可能性が期待される。

本文

1. 研究開始当初の背景

アルコール使用障害 (Alcohol Use Disorder: AUD) は身体的・精神的・社会的問題を引き起こす重要な疾患であり、世界的な健康問題として認識されている。過度のアルコール摂取は肝障害、膵炎、悪性腫瘍など多岐にわたる身体疾患と関連することが知られているが、その中でも循環器疾患との関連は重要な課題の一つである。アルコール使用障害患者では、高血圧、不整脈、心不全、脳血管障害などの循環器疾患リスクが上昇することが報告されており、アルコール関連死は依然として大きな社会問題となっている[1,2]。さらに、多量飲酒者では突然死リスクが上昇することも知られており、その背景にはアルコール心筋症、不整脈誘発作用、血圧変動など複数の機序が想定されている

[1]。一方で、アルコール摂取と循環器疾患との関係は単純ではない。少量飲酒では冠動脈疾患リスク低下を示唆する報告も存在する一方で、多量飲酒ではその保護効果は消失し、むしろ有害な影響が顕著となることが報告されている[2]。特に慢性的な多量飲酒は高血圧や心房細動の発症リスクを増加させることが知られており、アルコール使用障害患者における身体的予後改善は重要な課題となっている。

これまでアルコール関連障害の治療では断酒が中心とされてきた。しかし近年では、完全断酒が困難な症例も多いことから、飲酒量低減を目標とする減酒治療の有効性が注目されている。減酒治療は飲酒量減少だけでなく、生活機能や身体機能改善にも有効である可能性が示されており、実臨床においても重要な選択肢となりつつある。しかしながら、減酒治療による身体的改善を客観的に評価する生物学的指標は十分に確立されていない。アルコール使用障害患者において、自律神経活動異常は循環器疾患発症や死亡率と関連することが報告されている[3,7]。特に心拍変動 (Heart Rate Variability: HRV) を用いた解析では、副交感神経活動を中心とした自律神経機能低下が認められている[3]。心拍変動解析は非侵襲的かつ定量的な評価が可能であり、循環器疾患や死亡率との関連も示されていることから、自律神経活動を評価する有用な指標と考えられている[7]。また慢性的な飲酒によって低下した自律神経活動は、断酒により改善する可能性も示唆されている[4]。

さらに近年、アルコール使用障害の病態形成や治療反応性には、DNA メチル化を含むエピジェネティクス変化が関与していることが注目されている[5]。慢性的飲酒によるDNA メチル化異常は報酬系やストレス応答系に影響を及ぼし、自律神経活動との関連も示唆されている[6]。しかし、減酒治療による自律神経活動変化とDNA メチル化変化を同時に検討した研究は少なく、その生物学的機序については十分に明らかにされていない。

以上より、減酒治療による身体的効果を自律神経活動の観点から客観的に評価し、その背景に存在する生物学的機序を明らかにすることは、アルコール使用障害患者における新たな治療評価指標の確立につながる可能性があると考えられた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、多量飲酒者に対する減酒治療が自律神経活動に及ぼす影響を明らかにし、その変化を客観的な生物学的指標として評価することである。アルコール使用障害患者では、自律神経活動異常が循環器疾患や突然死リスクと関連していることが報告されていることから、減酒治療に伴う自律神経活動変化を定量的に評価することで、減酒治療の身体的有効性を明らかにすることを目的とした[3,7]。

アルコール使用障害患者に対する治療効果の評価は、これまで主として飲酒量の変化や患者自己申告による評価に依存していた。しかしながら、こうした指標のみでは身体的改善を十分に反映しているとは限らず、客観的かつ定量的な生物学的指標が必要であると考えられた。心拍変動（Heart Rate Variability: HRV）を用いた自律神経活動評価は、非侵襲的かつ簡便に測定可能であり、循環器疾患や死亡率との関連が報告されていることから、減酒治療による身体的改善を評価する指標として利用可能である可能性が考えられた[7]。

具体的には、心拍変動パワースペクトラム解析を用いて、交感神経活動、副交感神経活動および総自律神経活動を測定し、飲酒量やアルコール使用障害重症度との関連を検討することを目的とした。また、初診時だけでなく、経時的な評価を行うことによって、自律神経活動の変化が減酒治療効果と関連するかについても検討することを計画した。さらに、自律神経活動変化の背景に存在する生物学的機序を検討するため、全ゲノムメチル化解析を実施し、減酒治療に伴うエピジェネティクス変化との関連を探索することを計画した。慢性的飲酒は DNA メチル化異常を引き起こし、神経機能やストレス応答系に影響を与えることが報告されていることから、自律神経活動変化と DNA メチル化変化との関連を明らかにすることで、減酒治療効果の個体差を規定する因子の同定につながる可能性があると考えた[5,6]。

最終的には、減酒治療効果を客観的に評価可能な生物学的指標を確立し、アルコール使用障害患者における循環器疾患リスク評価および治療介入の最適化につなげることを目的とした。さらに、身体的予後改善や治療動機付けの向上に応用可能な新たな治療戦略の構築につながることを期待した。

3. 研究の方法

本研究は、横浜市立大学附属市民総合医療センター減酒外来を受診したアルコール使用障害患者を対象とした前向き観察研究として実施した。対象者は DSM-5 診断基準を満たすアルコール使用障害患者とし、20 歳以上を対象とした。研究開始時には 100 例程度の登録を計画した。除外基準として、重度身体疾患、脳血管障害、著明な不整脈を有する患者、自律神経活動に著しい影響を及ぼす可能性のある患者を設定した。

本研究は横浜市立大学倫理委員会の承認を受け、「ヘルシンキ宣言」および人を対象と

する生命科学・医学系研究に関する倫理指針に基づき実施した。研究参加者には研究内容について十分な説明を行い、文書による同意取得後に研究対象とした。個人情報については匿名化し管理を行った。

対象患者に対しては通常診療の中で減酒治療を実施した。減酒治療は疾病教育、減酒に対する動機付け面接、多職種による支援、薬物療法、自助グループ紹介等を含めた包括的介入とした。減酒治療は完全断酒を必須とせず、患者個々の治療目標に応じた支援を行った。

研究対象者について以下の臨床情報を収集した。

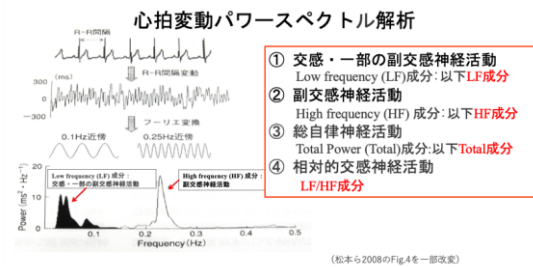
- 年齢
- 性別
- 精神医学的診断
- 罹病期間
- 服薬内容
- 身長
- 体重
- 腹囲
- 飲酒歴
- 身体合併症

また、飲酒重症度評価として Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) および AUDIT-C を用いた。AUDIT は飲酒量、依存症状、有害事象を含む 10 項目から構成される質問票であり、アルコール関連問題を包括的に評価する指標として広く使用されている。一方、AUDIT-C は飲酒頻度および飲酒量を中心とした 3 項目から構成され、多量飲酒スクリーニングに有用であることが知られている。

自律神経活動評価は 5 分間安静座位にて心電図を測定後、心拍変動パワースペクトラム解析を用いて行った。心拍変動解析は心電図 R-R 間隔の周期的変動をスペクトル解析することにより、自律神経活動を非侵襲的に定量評価する方法である[7]。

本研究では以下の自律神経活動指標を評価した。

- Low Frequency (LF)：交感神経および一部副交感神経活動
- High Frequency (HF)：副交感神経活動
- Total Power (Total)：総自律神経活動
- LF/HF 比：相対的交感神経活動指標



HF 成分は副交感神経活動を反映するとされ、LF/HF 比は交感神経優位性を示す指標として広く用いられている。Total Power は全体的な自律神経活動量を反映する指標である。

当初の研究計画では、自律神経活動を初診時、3 か月後、1 年後に評価し、飲酒量変化との関連を検討することを予定していた。また、自律神経活動変化の生物学的背景を明らかにするため、治療開始時および 1 年後に末梢血由来 DNA を採取し、全ゲノムメチル化解析を行う計画とした。さらに、25%以上のメチル化変化を示す遺伝子領域について、KEGG パスウェイ解析を行うことを計画した。

統計解析では、飲酒量指標（AUDIT、AUDIT-C）と自律神経活動指標との関連を評価した。また、多量飲酒による自律神経活動への影響について相関解析を行い、自律神経活動変化と飲酒重症度との関連を検討した。

また、本研究は探索的研究として位置付け、得られた結果については今後の大規模前向き研究に向けた予備的知見として評価した。症例数が限られていることを考慮し、主として関連性の探索および傾向把握を目的として解析を実施した

4. 研究成果

助成期間中に、横浜市立大学附属市民総合医療センター減酒外来を受診したアルコール使用障害患者を対象として症例登録を行った。対象患者に対して、精神医学的評価、飲酒状況評価、身体的評価および心拍変動パワースペクトラム解析による自律神経活動測定を実施した。

解析可能であった症例は 17 例（男性 14 例、女性 3 例）であり、平均年齢は 62.4 ± 9.1 歳であった。対象患者の AUDIT 平均値は 21.4 ± 7.4 点、AUDIT-C 平均値は 9.8 ± 3.0 点であり、比較的重症度の高いアルコール使用障害患者が含まれていた。対象患者背景を表 1 に示す。

表 1 対象患者背景

項目	値
症例数	17
男性	14
女性	3

平均年齢 62.4±9.1 歳

AUDIT 21.4±7.4

AUDIT-C 9.8±3.0

初診時データを用いた解析では、自律神経活動と飲酒状況との関連について検討した。心拍変動解析により得られた交感神経活動、副交感神経活動および総自律神経活動と、AUDIT および AUDIT-C との関連を評価した。

AUDIT 高値症例では、副交感神経活動（HF 成分）および総自律神経活動（Total Power）の低下傾向が認められた。また AUDIT-C についても同様に、高値症例では自律神経活動低下傾向が認められた。これらの結果は、多量飲酒が自律神経機能異常、とくに副交感神経機能低下と関連する可能性を示唆するものであった。



結果 初診時の自律神経とAUDIT

図1.自律神経とAUDITとの関連

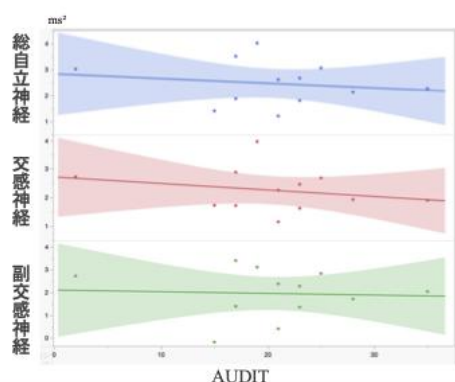
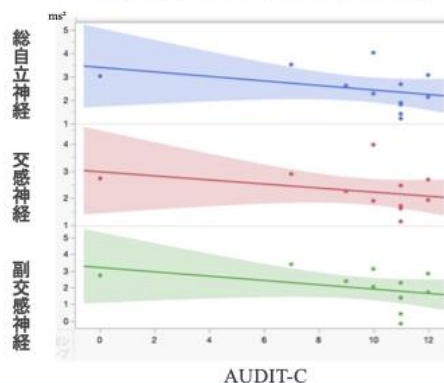


図2.自律神経とAUDIT-Cとの関連



自律神経活動低下、とくに副交感神経活動低下は、これまで循環器疾患や死亡率上昇との関連が報告されており、多量飲酒が循環器リスクへ影響する機序の一端を示している可能性が考えられた。また、自律神経活動測定が減酒治療における身体的変化を客観的に評価する指標として利用できる可能性も示唆された。

一方で、当初予定していた3か月後および1年後の追跡評価については、助成期間内で十分な症例数の確保には至らなかった。また、自律神経活動測定では解析困難な症例も存在し、実際の解析対象症例数が制限された。さらに、自律神経活動変化の生物学的背景を評価するために計画していた全ゲノムメチル化解析についても、十分な追跡症例数確保の問題から実施には至らなかった。

しかしながら、本研究により、アルコール使用障害患者に対する自律神経活動測定の実施可能性、および実臨床環境下における課題が明らかとなった点は重要な成果であると考えられた。また、自律神経活動を用いた評価法は、従来の患者自己申告による指標を補完する客観的指標として応用できる可能性が示唆された。

5. 結果に対する考察・結論

本研究では、アルコール使用障害患者において、自律神経活動と飲酒重症度との関連について検討した。その結果、AUDIT および AUDIT-C 高値症例では、副交感神経活動および総自律神経活動低下傾向が認められ、多量飲酒が自律神経機能異常と関連する可能性が示唆された。

これまでアルコール使用障害患者では、自律神経活動異常、とくに副交感神経活動低下が認められることが報告されている[3]。副交感神経活動低下は、循環器疾患、糖尿病、高血圧、突然死および全死亡率上昇と関連することが知られている[7]。また、慢性的な飲酒は心拍変動低下を引き起こし、断酒によって改善する可能性があることも報告されている[4]。本研究で得られた結果はこれまでの報告と大きな矛盾はなく、多量飲酒による身体的影響を自律神経活動変化という客観的指標で捉えられる可能性を支持する結果と考えられた。

アルコール使用障害患者において循環器疾患リスクが増加する機序については完全には明らかになっていないが、自律神経活動異常が重要な役割を果たしている可能性がある。副交感神経活動低下は交感神経優位状態を引き起こし、不整脈誘発、血圧変動、炎症反応増加などを介して循環器イベント発症リスクを増加させることが考えられている。したがって、自律神経活動を評価することは単に飲酒行動を評価するだけでなく、将来的な身体的リスク評価にもつながる可能性がある。

また、本研究では減酒治療効果を客観的な生物学的指標として評価する目的で自律神経活動測定を導入した。従来の減酒治療評価は飲酒量変化や患者自己申告による評価に依存する部分が多い。一方、自律神経活動は非侵襲的かつ定量的に測定可能であり、患者の身体的状態を客観的に反映する指標として利用できる可能性がある。例えば患者に対して「飲酒量が減った」だけでなく、「副交感神経活動が改善している」「身体的負担が減少している」といった具体的なフィードバックを行うことができれば、治療継続への動機付け向上にも寄与する可能性が考えられる。

一方、本研究にはいくつかの限界が存在した。第一に、解析対象症例数が 17 例と少なく、統計学的検討が十分ではなかった点である。第二に、追跡期間中の継続的データ収集が困難であり、当初計画していた 3 か月後および 1 年後の評価を十分に実施することができなかった。第三に、自律神経測定において解析困難例が存在したことから、実際の解析対象症例数がさらに制限された点である。さらに、自律神経活動変化の分子生物学的背景を評価するために計画していた全ゲノムメチル化解析についても、十分な症例数確保の問題から実施には至らなかった。

しかしながら、本研究によって、アルコール使用障害患者における自律神経活動評価の実施可能性および、今後前向き研究を実施する際の課題が明らかとなったことは重要な成果であると考えられた。

以上より、自律神経活動測定はアルコール使用障害患者における減酒治療効果を評価する客観的指標として応用可能性を有することが示唆された。一方で、その臨床の有用性を確立するためには、さらなる症例数蓄積、継続的な追跡研究、および生物学的機序の解明が必要であると考えられた。

また、本研究で用いた自律神経活動評価は、アルコール使用障害患者の身体的状態を比較的簡便かつ非侵襲的に評価できるという利点を有していた。近年では、精神疾患領域においても自律神経活動評価の有用性が注目されており、うつ病、不安症、ストレス関連障害などにおいても心拍変動解析を用いた研究が進められている。アルコール使用障害においても、単に飲酒量や依存症状を評価するだけでなく、身体的反応を客観的に評価することが重要であると考えられる。本研究で用いた心拍変動解析は、患者自身が自覚しにくい身体的変化を数値化できる可能性があり、治療反応性評価だけでなく、再飲酒リスクや身体的予後予測にも応用可能である可能性が考えられた。

特に減酒治療においては、患者の治療継続への動機付けが重要な要素となる。一般的な減酒指導では飲酒量低下のみを評価することが多いが、客観的身体指標の改善を患者に提示することができれば、自身の身体的変化を可視化することにつながり、治療継続への動機付け向上にも寄与する可能性がある。今後は患者報告アウトカムや身体指標を組み合わせた評価方法についても検討が必要であると考えられた。

6. 今後の展望

本研究では、アルコール使用障害患者に対する減酒治療と自律神経活動との関連について初期的検討を行い、自律神経活動測定の実施可能性および課題を明らかにすることができた。今回得られた知見は予備的な結果ではあるものの、減酒治療による身体的変化を客観的な生物学的指標により評価できる可能性を示した点で重要であると考えられる。今後は、症例数をさらに蓄積し、減酒治療による経時的変化をより詳細に検討する必要があると考えられる。

本研究では当初計画していた3か月後および1年後の追跡評価について十分な症例数を確保できなかった。背景として、実臨床環境下では継続的な受診が困難な症例や、身体状態、社会的背景、治療継続性など多くの因子が影響していた可能性が考えられた。今後は、より継続的なフォローアップ体制を構築し、定期的評価の標準化を行う必要があると考えられる。また、他施設との共同研究体制を構築することで症例登録数を増加させ、より一般化可能な結果を得ることが重要であると考えられる。

さらに本研究では、自律神経活動測定において解析困難例が存在した。心拍変動測定は非侵襲的である一方、不整脈、体動、測定環境などの影響を受けることが知られている。今後は測定条件の標準化や、測定デバイスの改善・変更についても検討する必要があると考えられる。近年ではウェアラブルデバイスを用いた自律神経活動評価も進歩しており、実臨床への応用可能性についても検討する余地があると考えられる。

また、自律神経活動変化の背景に存在する生物学的機序を明らかにするため、本研究で当初計画していた全ゲノムメチル化解析についても今後継続して実施していく予定である。アルコール使用障害においては、慢性的な飲酒に伴うエピジェネティクス変化が病態形成や治療反応性に関与することが報告されており、減酒に伴う DNA メチル化変化を明らかにすることで、自律神経活動変化の個体差を規定する因子を同定できる可能性がある[5,6]。

さらに、今後は自律神経活動のみならず、肝機能、生化学指標、身体合併症、心理社会的指標など複数の因子を組み合わせた包括的評価系の構築も重要と考えられる。減酒治療効果を単一の指標で評価するのではなく、多面的な観点から評価することによって、患者ごとの治療反応性をより正確に把握できる可能性がある。

本研究の最終的な目標は、減酒治療による身体的効果を客観的に評価可能な生物学的指標を確立することである。こうした指標が確立されれば、患者への治療動機付けや治療効果判定への応用のみならず、アルコール使用障害患者における循環器疾患リスク評価や予防介入にも応用できる可能性がある。また、一般身体科診療において多量飲酒者の早期発見や介入へとつながる可能性もあり、その臨床的社会的意義は大きいと考えられる。

また、本研究において特徴的であった点として、実際の減酒外来診療環境の中で自律神経活動評価を導入したことが挙げられる。アルコール使用障害患者では身体合併症、精神症状、社会的背景などが複雑に影響し、研究環境と実臨床環境の間には乖離が生じることが少なくない。今回の検討では、理想的な研究条件下ではなく通常診療環境下で測定を行ったことで、実際の臨床現場における課題がより明確となった。

特に、継続受診率や測定可能症例割合は、研究デザインのみでは解決できない臨床的要因の影響を受けている可能性が考えられた。一方で、こうした実臨床に近い条件下で得られた結果は、今後実際の診療へ応用する際の現実的な基盤データとして意義があると考えられた。減酒外来診療において客観的生物学的指標を導入する際には、研究的妥当性だけでなく、実際の運用可能性についても同時に検討する必要があると考えられた。

引用文献

1. Samokhvalov AV, Irving H, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for cardiovascular diseases. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6:13–21.
2. Roerecke M, Rehm J. The cardioprotective association of average alcohol consumption and ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Addiction.* 2012;107:1246–1260.
3. Cheng YC, Huang YC, Huang WL. Autonomic nervous dysfunction in alcohol use disorders. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019;73:639–647.
4. Stein PK, Domitrovich PP, Huikuri HV. Heart rate variability and cardiovascular risk during abstinence from alcohol. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996;20:1413–1418.
5. Kyzar EJ, Zhang H, Pandey SC. Epigenetics and alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40:1925–1936.
6. Lancaster K, Halladay LR, Mayes LC. Oxytocin receptor methylation and autonomic nervous system activity. *Psychoneuroendocrinology.* 2018;89:164–172.
7. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation.* 1996;93:1043–1065.

特記事項

<論文発表>

大学病院におけるアルコール使用症早期介入モデル事業の実践報告(原著論文)

若杉 慶嗣, 鈴木 妙実, 田辺 有理子, 上松 太郎, 宮内 雅利, 野口 信彦, 戸井田 真木, 須田 顕, 浅見 剛 日本アルコール関連問題学会雑誌 27 巻 1 号 Page75-80(2025.10)

<学会発表>

- ・減酒外来での関わりを通して減酒が継続し復職した症例

鈴木 妙実, 須田 顕, 田村 元, 若杉 慶嗣, 上松 太郎, 杉本 彩, 宮内 雅利, 戸井田 真木, 野口 信彦, 古野 拓, 浅見 剛 日本アルコール・薬物医学会雑誌 2024、熊本

- ・一般精神科診療所に通う患者のアルコール問題調査

宮内 雅利(横浜市立大学 精神医学講座), 須田 顕, 戸井田 真紀, 野口 信彦, 若杉 慶嗣, 上松 太郎, 鈴木 妙実, 杉本 彩, 古野 拓, 菱本 明豊 アルコール関連学会 2023、熊本

<図書発表>

なし

<産業財産権>

なし