

## 総説（循環器病予防総説シリーズ19：要因編7）

# 飲酒と循環器疾患

河野 雄平\*<sup>1</sup>

## はじめに

飲酒習慣を有する人は多いが、アルコールは心血管系に急性および慢性に作用し、高血圧や種々の循環器疾患に関係することが知られている。また、アルコールは精神・神経系や内分泌・代謝系、消化器系、血液凝固系などにも作用し、全死亡率にも影響する。心血管系については、アルコールの作用は単純ではなく、飲酒の量や期間、最終摂取よりの時間、遺伝的素因などにより変わってくる。飲酒と循環器疾患との関係もさまざまで、また、その影響は飲酒のパターンやアルコール飲料の種類によっても異なることが示唆されている。本稿では、アルコールの心血管系への作用や飲酒と循環器病との関係について概説する。

## I. アルコールの心血管作用

### 1. 血圧への急性効果

正常者にアルコールを単回投与した研究では、血圧の反応は上昇、下降、あるいは不変と一致していない<sup>1)</sup>。アルコールによる昇圧を示した研究では、血圧上昇は摂取後1時間以内で持続は短い。一方、数時間観察した研究では、血圧は不変か下降していることが多い。

高血圧患者におけるアルコール単回摂取（1 ml/kg）の効果を血圧モニタリングにより調べた筆者らの検討では、摂取後数時間にわたり血圧は低下し、24時間の平均血圧値も対照期に比べて低値であった（図1）<sup>2)</sup>。また、この血圧低下は飲酒後の顔面紅潮を呈した者で著しく、そうでない者では軽度であった。

したがって、アルコールは単回摂取では主に血圧を下げるように作用すると考えられる。この降圧は飲酒後の顔面紅潮の有無で異なることから、アルコールの代謝産物であるアセトアルデヒドの関与が示唆される。

### 2. 血管への作用

アルコールの血管への作用は、濃度や血管床によって異なる<sup>1),3)</sup>。高濃度のアルコールはほとんどの血管を収縮させ、この血管収縮はCaイオンに依存しており、Ca拮抗薬により抑制される。しかし、

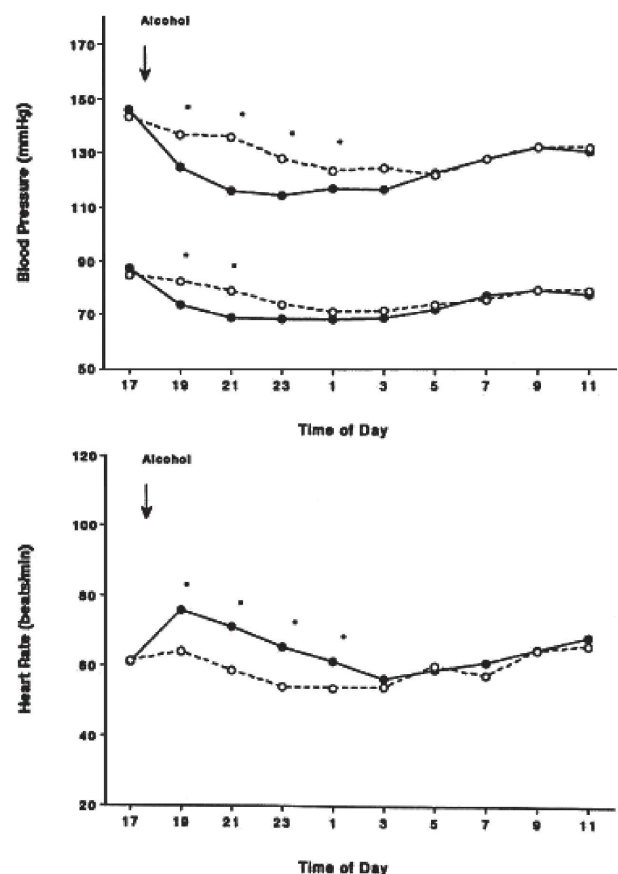


図1 高血圧患者（n=16）におけるアルコール単回摂取の血圧および心拍数への影響。●：アルコール摂取期，○：対照期（文献2より）。

\*<sup>1</sup> 帝京大学福岡医療技術学部 医療技術学科

（〒836-8505 福岡県大牟田市岬町6-22）

受付日 2019年9月2日・受理日 2020年2月25日

アルコールは低、中濃度では血管拡張を示す場合が多い。筆者らの高血圧患者における検討でも、飲酒後の血圧低下は末梢血管抵抗の減少によるものであった<sup>2)</sup>。実験的には、エタノールがラット腸間膜動脈におけるノルアドレナリン収縮を阻害し、またエタノール除去後には逆にノルアドレナリン収縮が増強することが示されている<sup>4)</sup>。

アルコールはアルコール脱水素酵素 (ADH) によりアセトアルデヒドに、さらにアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) により酢酸に代謝されるが、これらの代謝産物は血管拡張作用を有している<sup>1),3)</sup>。ALDHの活性が弱ければ、飲酒後にアセトアルデヒドの血中濃度が高値となり、血管拡張による顔面紅潮と血圧低下、頻脈をきたす。日本人の約半数は ALDH 活性が弱い ALDH2遺伝子多型 (ALDH2\*2) を有しており、そのホモ接合型 (ALDH2\*2/ALDH2\*2) は著明な、ヘテロ接合型 (ALDH2\*1/ALDH2\*2) は軽度の顔面紅潮を呈する。ALDH2\*2は白人や黒人には少なく、アルコールの血圧作用が人種により異なる理由となっている。

### 3. 心臓への作用

アルコールは心拍数を増加させ、飲酒後に心拍数は数時間にわたり増加する (図1)<sup>1),2)</sup>。また、アルコールは濃度依存性に心収縮力を抑制する。この心抑制作用は摘出心や自律神経の遮断後では明らかであるが、アルコールの単回投与では心機能はむしろ亢進することもある。筆者らの検討では、高血圧患

者の心拍出量はアルコール摂取後に増加した<sup>2)</sup>。交感神経系の興奮が心抑制作用をマスクしていると考えられる。

アルコールの心臓への悪影響は、大量、長期間の摂取後にはより明らかとなる。アルコール依存者において、アルコールの総摂取量は心重量と正相関し、心収縮力とは負の相関にあることが示されており、大量飲酒者では心筋の変性も認められる<sup>5)</sup>。これらの変化は、アルコールによる心筋症や心不全、不整脈に関連すると考えられる。

## II. 飲酒と高血圧

### 1. 疫学的研究

飲酒と血圧との関係を調べた疫学研究は多く、そのほとんどが飲酒者は非飲酒者より血圧値や高血圧有病率が高いことを示している<sup>1),6)</sup>。この関係は人種や性、年齢にかかわらず認められている (図2)<sup>7)</sup>。横断研究では飲酒量と血圧との関係はほぼ直線的で、アルコール 10 ml/日あたり収縮期血圧は約 1 mmHg 上昇するが<sup>6)</sup>、少量飲酒での血圧上昇はあまり明らかではない。縦断研究においても、飲酒者は非飲酒者に比べて血圧の上昇度や高血圧の発症率が大きいことが示されている。

しかし、飲酒は主に夜であるが、ほとんどの疫学研究は血圧を日中に測定しており、時間は考慮されていない。この点を考慮した研究では、血圧は最終飲酒から13-24時間で高く、3時間以内や24時間以

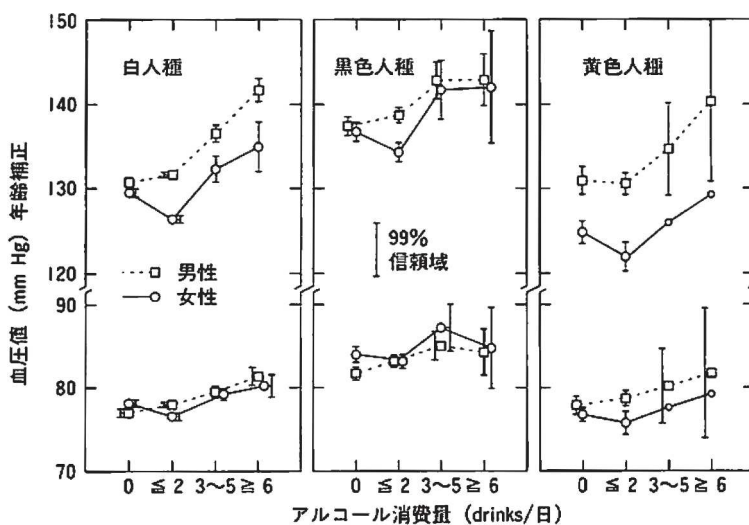


図2 人種、性別のアルコール摂取量と血圧値 (文献7より)。N=83,947, 1 drink はアルコール 12-15 g に相当。

上では低いことが示されている<sup>8)</sup>。また、自由行動下血圧モニタリング (ABPM) を用いた研究では、飲酒者の血圧は非飲酒者と比べて朝の血圧は高く朝と夜の血圧差は大きい、平均値の差はあまりなかった<sup>9)</sup>。

## 2. 実験的研究

動物実験でアルコールの血圧への慢性効果を調べた研究がいくつかあるが、結果は一致していない<sup>1)</sup>。Hsieh らはラットにアルコールを4週間投与し、血圧上昇と細胞内Ca増加およびMg減少を認めている<sup>10)</sup>。しかし、Howeらの研究では、エタノールを6か月間投与されたWistar Kyotoラットおよび高血圧自然発症ラットの血圧は、対照群より常に低値であった<sup>11)</sup>。また、Crandallらはラットに10週間アルコールを投与し、血圧はアルコール濃度がピークの際は正常で、アルコールが血中より消失した投与24時間後に上昇することを観察している<sup>12)</sup>。

これらの結果は、アルコールの慢性摂取が血圧上昇をもたらすとは限らないこと、またアルコールによる血圧上昇は直接作用よりアルコール離脱によることを示唆している。

## 3. 臨床的研究

いくつかの臨床研究でアルコールの反復摂取による血圧上昇が、またより多くの研究で飲酒制限による血圧低下が示されている。飲酒制限の無作為介入試験のメタ解析では、3.3/2.0 mmHgの降圧が認められている<sup>13)</sup>。しかし、これらもほとんどは日中の随時血圧によるものである。

高血圧患者に1 ml/kgのアルコールを夕方に1週間反復投与した筆者らの研究では、1日目は飲酒後の降圧が著明で翌朝の血圧変化はなかったが、7日目には夜間降圧はやや減弱し、翌朝の血圧上昇が認められ、24時間平均血圧は対照期と差はなかった<sup>14)</sup>。また、高血圧患者における各4週間の飲酒期と飲酒制限期の血圧をABPMにより調べた研究では、日中血圧は飲酒期が3/2 mmHg高値で、夜間血圧は飲酒制限期が4/2 mmHg高く、24時間の平均値は同等であり、心拍数は飲酒後の血圧低下時も翌朝の血圧上昇時も高値であった。(図3)<sup>15)</sup>。しかし、オーストラリアの男性を対象とした研究では、4週間の飲酒で夜間血圧は不変で24時間収縮期血圧は2-3 mmHg上昇している<sup>16)</sup>。

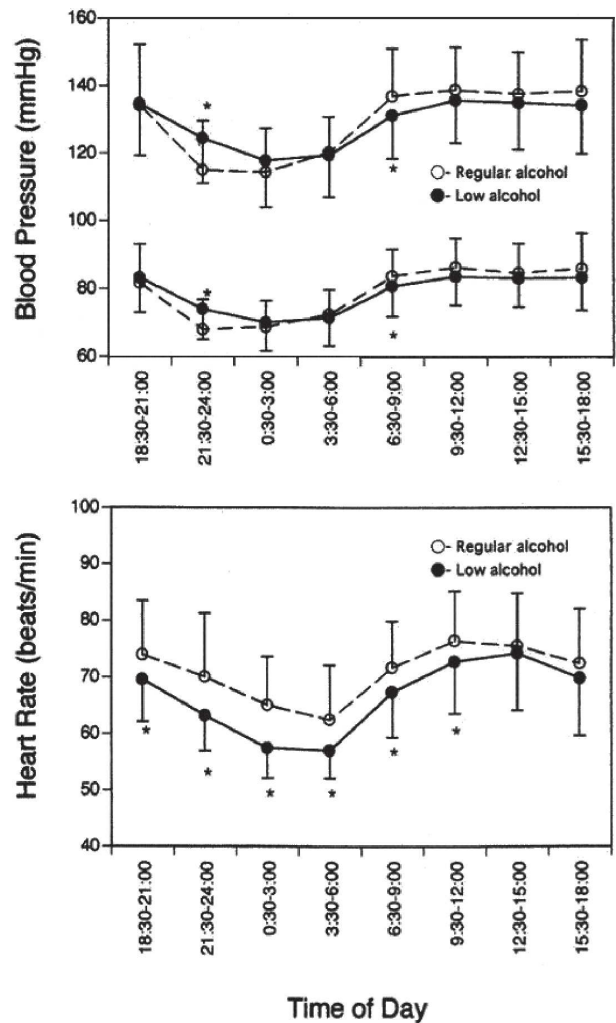


図3 高血圧患者 (n=34) における各4週間の通常飲酒期 (○) と飲酒制限期 (●) の24時間血圧および心拍数 (文献15より)。

したがって、飲酒は高血圧や血圧日内変動に関係するが、24時間血圧平均値への影響は比較的小さいと考えられる。血圧上昇の機序は明らかではないが、直接作用よりアルコール離脱に伴う血管反応性の変化や、腎よりのMgやCaの喪失、交感神経系の活性化などの関与が考えられる。飲酒に伴うエネルギーや食塩の摂取も関係していると思われる。

## 4. 高血圧管理におけるガイドライン

欧米や日本の高血圧治療ガイドラインは、高血圧の管理において飲酒制限を推奨している (表1)<sup>17)~20)</sup>。日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン2019 (JSH 2019) は、以前と同様であるが、エタノールとして男性では1日20-30 ml以下、女性では10-20 ml以下を勧めている<sup>17)</sup>。エタノール30 mlは、ビール1本あるいは日本酒1合にほぼ相当する。欧米のガイドラインもほぼ同量の飲酒制限を推

表1 日本および欧米の高血圧ガイドラインで推奨されているアルコール摂取量（文献20より）

JSH 2019*	米国 2017**	ESC/ESH 2018***
エタノール量で 男性 20-30 ml/日以下 女性 10-20 ml/日以下	アルコール飲料で 男性 2 drinks/日以下 女性 1 drink/日以下	アルコール飲料で 男性 14 units/週以下 女性 8 units/週以下

\*：日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン（文献17）  
 \*\*：米国心臓学会（ACC）、米国心臓協会（AHA）など関連11学会のガイドライン（文献18）。1 drink はエタノールにして約 14 g  
 \*\*\*：欧州心臓学会（ESC）/欧州高血圧学会（ESH）のガイドライン（文献19）  
 1 unit はワイン 125 ml、ビール 250 ml 相当

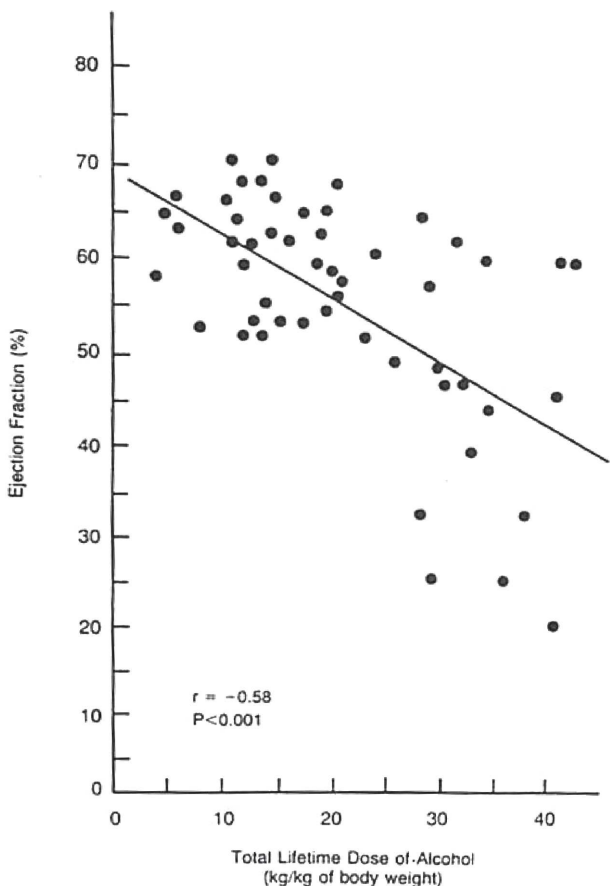


図4 アルコール依存者（n=52）におけるアルコール総摂取量と左室駆出率との関係（文献5より）。

奨している<sup>18),19)</sup>。アルコールの過量摂取は高血圧の要因となり、心血管疾患や全死亡を増加させることから、これらのガイドラインは妥当と考えられる。

### Ⅲ. 飲酒と心疾患

#### 1. 心筋症と心不全

アルコールの大量、長期間の摂取は心肥大をもたらす、心筋症や心不全の原因となる<sup>1)</sup>。前述したが、アルコール依存者においてアルコール総摂取量が左室重量に正相関し左室駆出率に負相関することや（図4）<sup>5)</sup>、大量飲酒者における心筋の変性が示され

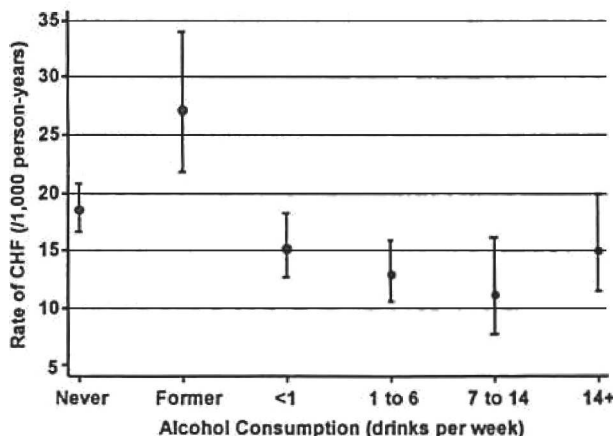


図5 Cardiovascular Health Study（n=5,595）におけるアルコール摂取量別の心不全発症率（文献21より）。

ている。

しかし、少・中等量飲酒者は非飲酒者に比べて心不全のリスクは小さいとする研究も少なくない。Cardiovascular Health Studyでは、7-13ドリンク/週の飲酒者の心不全発症のハザード比は、非飲酒者に対し0.66であった（図5）<sup>21)</sup>。これは交絡因子を補正しても認められたとの報告もあるが、飲酒者は虚血性心疾患による心不全のリスクは小さいが他の原因によるものは差がないことも示されており<sup>22)</sup>、虚血性心疾患への影響によるところが大きいと考えられる。

#### 2. 虚血性心疾患

飲酒者は心筋梗塞などの虚血性心疾患は少ないとの報告は多い<sup>1),23)</sup>。観察研究のメタ解析では、習慣飲酒者は非飲酒者に比べて虚血性心疾患の発症は約30%少ないことが示されている（図6）。ただし、このアルコールの影響は少量では用量依存性があるが、大量では減弱する。日本でも同様の結果が報告されている<sup>24)</sup>。

その機序については、脂質代謝への影響（HDL

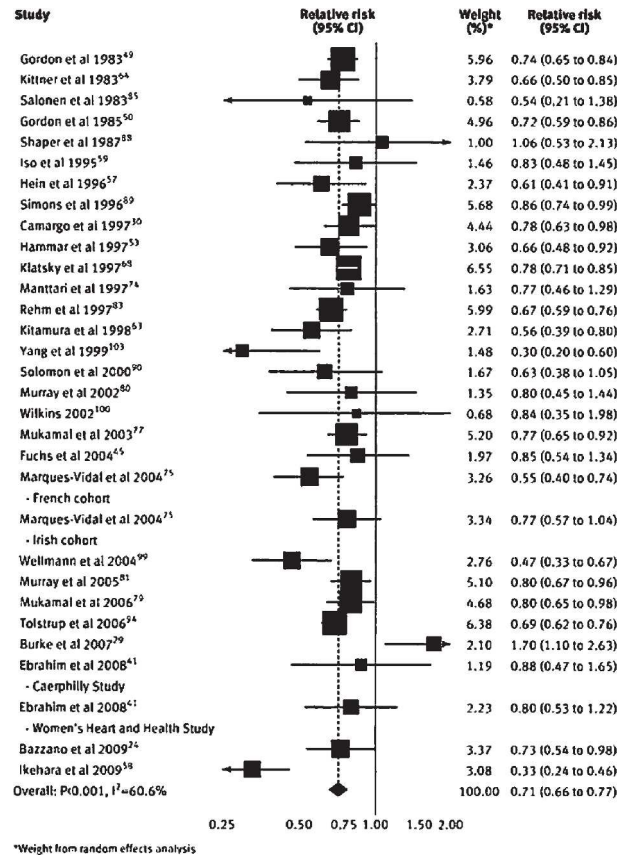


図6 飲酒者の非飲酒者に対する虚血性心疾患発症の相対危険度 (文献23より)。

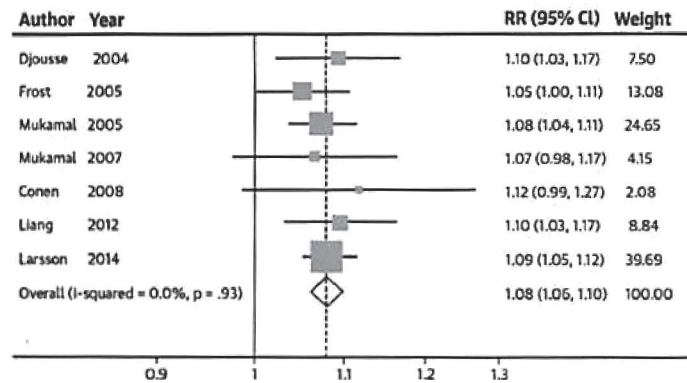


図7 アルコール 1 drink / 日あたりの心房細動発症の相対危険度 (文献30より)。

コレステロール増加) が最も重要と考えられ<sup>25), 26)</sup>、糖代謝への影響 (インスリン抵抗性指数やヘモグロビン A1c の低値) や血液凝固系への抑制作用も示唆されている。飲酒による血圧上昇はリスクを高めるようにはたらくが、24時間血圧はあまり上がらないことも関係しているであろう。飲酒者に虚血性心疾患が少ないことは、糖尿病や心血管疾患を有している患者においても認められている<sup>27)~29)</sup>。

### 3. 不整脈

飲酒者は心房細動や期外収縮などの頻脈性不整脈を起こしやすいことはよく知られている<sup>1)</sup>。不整脈は大量飲酒後におこりやすく、交感神経活動亢進や血清 K 低下が誘因と考えられる。心臓の器質的変化も関与するであろう。前向き研究のメタ解析では、1 drink / 日あたりの心房細動発症の相対危険度は1.08であった (図7)<sup>30)</sup>。

飲酒と不整脈との関係にも、アルコール代謝酵素

の遺伝的多型が影響することが報告されている。Nakanoらの研究では、活性が弱いADH1B多型を有するものは心房細動のリスクが高く、活性が弱いALDH2多型のもはリスクが低いという結果であった<sup>31)</sup>。

アルコールと全心臓病との間には、J型あるいはU型の関係がみられている<sup>1)</sup>。わが国のJPHC研究(Japan Public Health Center-based Prospective Study)でも、少中等量飲酒者の心疾患死亡率は非飲酒者や大量飲酒者に比べて低くなっている<sup>32)</sup>。

#### IV. 飲酒と脳血管障害

##### 1. 出血性脳卒中

アルコールが出血性脳卒中の危険因子であることは明らかで、脳出血やくも膜下出血のリスクとアルコール摂取量との間には直線的関係がみられている(図8)<sup>1),33)</sup>。その機序としては、血圧上昇や血液凝固系への作用が考えられる。

##### 2. 虚血性脳卒中

アルコール摂取量と虚血性脳卒中のリスクは、J型またはU型の関係にあるとの報告が多い(図8)<sup>1),33)</sup>。少量飲酒に伴うリスク低下の機序については、虚血性心疾患と同様に動脈硬化や血栓形成の抑制によると考えられる。大量飲酒によるリスクの増加には、血圧の上昇や変動性の増大、脱水、不整脈などが関与するのであろう。

アルコールと脳血管障害全体との関係はJ型となり、わが国のJPHC研究においてもそのことが示されている(図8)<sup>1),32),33)</sup>。

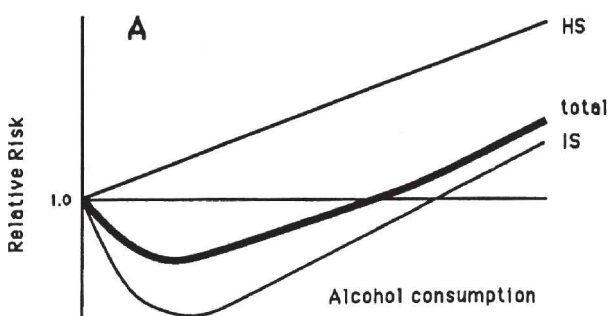


図8 アルコール摂取量と出血性脳卒中(HS)、虚血性脳卒中(IS)、全脳卒中(total)の関係の模式図(文献33より)。

#### V. 飲酒と末梢動脈疾患

米国のPhysicians Health Studyでは、習慣飲酒者は非飲酒者と比べた補正後の末梢血管疾患発症の相対危険度は0.74であった<sup>34)</sup>。Rotterdam研究の横断的解析でも、飲酒者は非飲酒者より末梢血管疾患がアルコール摂取量に伴って少なく、この関係は男性より女性により明らかであった<sup>35)</sup>。末梢動脈疾患に対する飲酒の影響の機序については、病態を同じくする虚血性心疾患と同様と考えられる。

#### VI. 飲酒と全循環器病、死亡率

アルコールの摂取量と心血管死亡率との間には、J型あるいはU型の関係があることが多くの研究で示されている<sup>1),23)</sup>。

アルコールと全死亡率については、J型の関係を認めた研究が少なくない。日本のJPHC研究でもJ型の関係が示されている<sup>2)</sup>。しかし、最近の大規模なメタ解析では少量飲酒者における低死亡率は認められず、飲酒者は死亡率が高いという結果であった<sup>36)</sup>。

#### VII. 飲酒パターンとアルコール飲料の種類

##### 1. 飲酒パターンと循環器病

1 機会の大量飲酒(binge drinking)については、フィンランドのコホート研究でbinge drinking(男性6 drinks以上、女性4 drinks以上)は平均摂取量などを補正しても虚血性脳卒中のリスクが2倍近いことが示されている<sup>37)</sup>。韓国からの報告でもbinge drinkingは心血管死亡率が高く、高度高血圧者においてより著明であった<sup>38)</sup>。メタ解析においても、不規則大量飲酒者は虚血性心疾患のリスクが高くなっている<sup>39)</sup>。また、大規模なINTERHEART研究においては、binge drinkingの後24時間以内の心筋梗塞リスクが高くなっている(表2)<sup>40)</sup>。

##### 2. アルコール飲料の種類と血圧、循環器病

アルコール飲料が血圧を上げることは、その種類にかかわらず認められている。赤ワインはレスベラトロールなどのポリフェノールを多く含み、これは血管内皮の一酸化窒素(NO)を増やして血管拡張にはたらく。実験的にはワインポリフェノールが血圧を下げることも示されているが、臨床的には赤ワインと他のアルコール飲料との血圧への影響の違い

表2 INTERHEART 研究における飲酒パターンと心筋梗塞発症のリスク (文献40より)

飲酒のパターン	心筋梗塞のオッズ比*	P 値
12か月以内のすべての飲酒		
補正なし	0.92 (0.87-0.96)	<0.001
補正後**	0.81 (0.76-0.87)	<0.001
飲酒後24時間未満	1.0 (0.91-1.2)	0.7
6 drinks 以上の飲酒後24時間未満	1.4 (1.1-1.9)	0.01

\* : ( ) は95%信頼区間。\*\* : 年齢、性、食事性危険因子、運動、喫煙、精神状態、雇用、教育レベル、うつ、職場あるいは家庭でのストレス、を補正。

表3 Health Professionals Follow-up Study におけるアルコール飲料の種類と虚血性脳卒中のリスク (文献43より)

アルコール飲料の種類と摂取量	相対危険度 (95% CI)	補正後相対危険度* (95% CI)
赤ワイン		
0 g/d	1.00	1.00
0.1-9.9 g/d	0.78 (0.63-0.95)	0.77 (0.61-0.98)
≥10.0 g/d	0.54 (0.27-1.05)	0.54 (0.27-1.12)
白ワイン		
0 g/d	1.00	1.00
0.1-9.9 g/d	0.96 (0.79-1.17)	1.14 (0.90-1.44)
≥10.0 g/d	0.74 (0.41-1.37)	0.89 (0.48-1.66)
ビール		
0 g/d	1.00	1.00
0.1-9.9 g/d	1.01 (0.82-1.23)	1.09 (0.87-1.37)
≥10.0 g/d	1.07 (0.77-1.49)	1.23 (0.86-1.74)
リカー		
0 g/d	1.00	1.00
0.1-9.9 g/d	0.79 (0.63-1.00)	0.84 (0.66-1.08)
10.0-29.9 g/d	0.97 (0.72-1.30)	0.99 (0.72-1.35)
≥30.0 g/d	1.16 (0.83-1.62)	1.14 (0.80-1.64)

\* : 年齢、喫煙、body mass index、地域、親の心筋梗塞歴、身体活動、高コレステロール血症、アスピリン使用、糖尿病、およびビタミンE、葉酸、エネルギー、飽和脂肪、トランス脂肪、カリウム、マグネシウム、 $\omega$ -3脂肪酸、食物繊維、他の3飲料を補正。

は明らかではない。

正常血圧者において赤ワイン、脱アルコール赤ワイン、ビールの効果 (各4週間) を無作為交差法により調べた研究では、赤ワインとビールは同等に24時間および日中の血圧を上昇させ、脱アルコール赤ワインは不変であった<sup>41)</sup>。日本酒や焼酎が多いわが国からは、HIPOP-OHP (High-risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion) 研究において、ビール、日本酒、焼酎、ウイスキー、ワイン、その他の群の中で、焼酎群の血圧値が高いことが示されている<sup>42)</sup>。しかし、この差はアルコール摂取量の補正後は有意でなくなり、焼酎群のアルコール摂取量が他より多いことを反映しているの

であろう。

フレンチ・パラドックスと言われるが、フランスにおける低い冠動脈疾患死亡率にワインが関与することが示唆されている。ただし、冠動脈疾患への影響は、赤ワインでより明らかであるが他のアルコール飲料にも認められている。虚血性脳卒中の発症率についても、赤ワイン群が低いとの報告がある (表3)<sup>43)</sup>。しかし、すべての研究が赤ワインの優位性を示しているわけではなく、差がないとするものも少なくない。ワインとビールの血管疾患リスクについてのメタ解析では、非飲酒に対する相対危険度はワイン0.68、ビール0.78という結果であった<sup>44)</sup>。

## おわりに

アルコールの循環系への影響は、摂取の量や期間、最終飲酒よりの時間、遺伝因子などにより違ってくる。アルコールが高血圧に関係することは明らかで、大量飲酒者における飲酒制限は重要である。しかし、アルコールは日中の血圧を上げるが夜間の血圧低下をもたらす、24時間平均血圧への影響は小さい。アルコールの大量摂取は脳卒中や心不全、不整脈などのリスクを高めるが、虚血性心疾患や末梢動脈疾患については飲酒者が非飲酒者より少なく、飲酒量と循環器疾患死亡との間にはJ型の関係が認められている。また、1機会の大量飲酒と心血管リスクとの関連が明らかとなってきた。アルコール飲料の種類については、赤ワインが他の飲料よりいくらか心血管リスク低下に関係することが示唆されている。

## 文 献

- 1) Kawano Y. Physio-pathological effects of alcohol on cardiovascular system: role in hypertension and cardiovascular disease. *Hypertens Res* 2010; 33: 181-191.
- 2) Kawano Y, Abe H, Kojima S, et al. Acute depressor effect of alcohol in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1992; 20: 219-226.
- 3) Altura BM, Altura BT. Microvascular and vascular smooth muscle actions of ethanol, acetaldehyde, and acetate. *Fed Proc* 1982; 41: 2447-2451.
- 4) Criscione L, Powell JR, Burdett R, et al. Alcohol suppresses endothelium-dependent relaxation in rat mesenteric vascular beds. *Hypertension* 1989; 13: 964-967.
- 5) Urbano-marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F, et al. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med* 1989; 320: 409-415.
- 6) McMahon S. Alcohol consumption and hypertension. *Hypertension* 1987; 9: 111-121.
- 7) Klatsky AL, Friedman GD, Siegelaub AB, et al. Alcohol consumption and blood pressure: Kaiser-Permanente multiphasic health examination data. *N Engl J Med* 1977; 296: 1194-1120.
- 8) Moreira MB, Fuchs FB, Moraes RS, et al. Alcohol intake and blood pressure: the importance of time elapsed since last drink. *J Hypertens* 1998; 16: 175-180.
- 9) Ohira T, Tanigawa T, Tabata M, et al. Effects of habitual alcohol intake on ambulatory blood pressure, heart rate, and its variability among Japanese men. *Hypertension* 2009; 53: 13-19.
- 10) Hsieh ST, Sano H, Saito K, et al. Magnesium supplementation prevents the development of alcohol-induced hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 175-182.
- 11) Howe PRC, Rogers PF, Smith RM. Antihypertensive effect of alcohol in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1989; 13: 607-611.
- 12) Crandall DL, Ferraro GD, Lozito RJ, et al. Cardiovascular effects of intermittent drinking: assessment of a new animal model of human alcoholism. *J Hypertens* 1989; 7: 683-687.
- 13) Xin X, He J, Frontini MG, et al. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001; 38: 1112-1117.
- 14) Abe H, Kawano Y, Kojima S, et al. Biphasic effects of alcohol intake on 24-hour blood pressure in hypertensive patients. *Circulation* 1994; 89: 2626-2633.
- 15) Kawano Y, Abe H, Takishita S, et al. Effects of alcohol restriction on 24-hour ambulatory blood pressure in Japanese men with hypertension. *Am J Med* 1998; 105: 307-311.
- 16) Rakic V, Puddey IB, Burke V, et al. Influence of pattern of alcohol intake on blood pressure in regular drinkers: a controlled trial. *J Hypertens* 1998; 16: 165-174.
- 17) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編集. 高血圧治療ガイドライン2019. 東京: 日本高血圧学会, 2019; 64.
- 18) Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guidelines for the prevention, detection, evaluation, and management of



- high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: e13-e115.
- 19) The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of cardiology and the European Society of Hypertension. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953-2041.
- 20) 河野雄平. 飲酒と血圧の関係. *血圧* 2019; 26: 480-484.
- 21) Bryson CL, Mukamal KJ, Mittelman MA, et al. The association of alcohol consumption and incident heart failure: The cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 305-311.
- 22) Klatsky AL, Chartier D, Udaltsova N, et al. Alcohol drinking and risk of hospitalization for heart failure with and without associated coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 346-351.
- 23) Ronksley PE, Brien SE, Tumer BJ, et al. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2011; 342: d671.
- 24) Kitamura A, Iso H, Sankai T, et al. Alcohol intake and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 57-65.
- 25) Langer RD, Criqui MH, Reed DM. Lipoproteins and blood pressure as biological pathways for effect of moderate alcohol consumption on coronary heart disease. *Circulation* 1992; 85: 910-915.
- 26) Mukamal KJ, Jensen MK, Gronbaek M, et al. Drinking frequency, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction in women and men. *Circulation* 2005; 112: 1406-1413.
- 27) Thun MJ, Peto R, Lopez AD, et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 1997; 337: 1705-1714.
- 28) Tomasescu M, Hu FB, Willet WC, et al. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease among men with type 2 diabetes mellitus. *JACC* 2001; 38: 1836-1842.
- 29) Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, et al. Cardiovascular and overall mortality risk in relation to alcohol consumption in patients with cardiovascular disease. *Circulation* 2010; 121: 1951-1959.
- 30) Larson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 281-289.
- 31) Nakano Y, Ochi H, Onohara Y, et al. genetic variations of aldehyde dehydrogenase 2 and alcohol dehydrogenase 1B are associated with the etiology of atrial fibrillation in Japanese. *J Biomed Sci* 2016; 23: 89-96.
- 32) Saito E, Inoue M, Sawada N, et al. Impact of alcohol intake and drinking patterns on mortality from all causes and major causes of death in a Japanese population. *J Epidemiol* 2018; 28: 140-148.
- 33) Camargo CA Jr. Moderate alcohol consumption and stroke: the epidemiologic evidence. *Stroke* 1989; 20: 1611-1626.
- 34) Camargo CA Jr, Stampfer MJ, Glynn RJ, et al. Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of peripheral arterial disease in US male physicians. *Circulation* 1997; 95: 577-580.
- 35) Vliegenthart R, Gleijnse JM, Hofman A, et al. Alcohol consumption and risk of peripheral arterial disease. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 332-338.
- 36) GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018; 392: 1015-1035.
- 37) Sundell L, Salomaa V, Valtainen E, et al. Increased stroke risk is related to a binge drinking habit. *Stroke* 2008; 39: 3179-3184.
- 38) Sull JW, Yi SW, Nam CM, et al. Binge drinking and hypertension on cardiovascular mortality in Korean men and women: a Kangwha Cohort Study. *Stroke* 2010; 41: 2157-2162.
- 39) Raerecke M, Rehm J. Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 633-644.

- 40) Leong DP, Smyth A, Teo KK, et al. Patterns of alcohol consumption and myocardial infarction risk: observations from 52 countries in the INTERHEART Case-Control Study. *Circulation* 2014; 130: 390-398.
- 41) Zilkens RR, Burke, V, Hodgson JM, et al. Red wine and beer elevate blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 2005; 45: 874-879.
- 42) Okamura T, Tanaka T, Yoshita K, et al. Specific alcoholic beverage and blood pressure in a middle-aged Japanese population: the High-risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) Study. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 9-16.
- 43) Mukamal KJ, Ascherio A, Mittelman MA, et al. Alcohol and risk for ischemic stroke in men: the role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med* 2005; 142: 11-19.
- 44) de Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, et al. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002; 105: 2836-2844.
-