

コーヒー飲用と血清 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GTP) ：壮年期男子勤労者における検討

中西 範幸*¹ 中村 幸二*³ 高田 豊子*⁴ 宇都 エリ子*⁴
下長 牧子*⁵ 金子 隆一*⁶ 多田羅 浩三*²

I 緒 言

血清 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GTP) は、職域での定期健康診断においてアルコール性肝障害をはじめとする肝・胆道系疾患のスクリーニング検査として測定が行われている。しかし、血清 γ -GTPの検査精度(正常と異常との識別能力)については、健常者のアルコール摂取に対しては高い特異度を示すが、その敏感度は低いこと¹⁾、一方アルコール依存症などの診断においては敏感度は高いが、特異度が低いことが指摘されている²⁾。血清 γ -GTPに影響を及ぼす要因として、飲酒の他にも年齢、肥満、喫煙などが指摘されており^{3)~11)}、これらの影響は血清 γ -GTPの検査精度を低下させる大きな要因となっている。また、コーヒーの飲用と血清 γ -GTPとの関係を検討した最近の疫学調査の成績から、コーヒーの飲用は血清酵素に影響を及ぼし、とくに γ -GTPの酵素活性の上昇を抑制すること^{3)6)7)~13)}、さらにアルコール性肝硬変のリスクを低下させる可能性のあること¹⁴⁾、も報告されている。

本研究は、コーヒーの飲用が血清 γ -GTPに及ぼす影響を明らかにするため、職域における定期健康診断の成績をもとに、血清 γ -GTPに影響すると考えられる年齢、肥満、飲酒、喫煙状況を調整して、1)断面調査におけるコーヒー飲用と血清 γ -GTPレベルとの関連、さらに、2)4年間にわたる縦断調査をもとに、コーヒー飲用と

高 γ -GTP血症の発症との関連について検討を行ったものである。

II 対象と方法

(1) 調査対象

調査対象は1994年5月において大阪市に本店を有するT工務店に勤務する35~56歳の事務系男子従業員1,464人である。1994年5月の定期健康診断における調査項目は、身体計測、問診、血液検査などである。身体計測は靴を脱いだ室内着の状態にて測定し、体重は測定値から1kgを引いた値を用いた。肥満度の評価には体重/身長² (kg/m²)により算出されるBody Mass Index (BMI)を用いた。飲酒は1週間の飲酒頻度と飲酒量を聞き取り、日本酒(1合=エタノール23g)に換算して1日当たりの飲酒量を算出した。喫煙とコーヒーの飲用の状況については1日当たりの喫煙数、およびコーヒーの飲用量を調査した。なお、飲用するコーヒーの種類、焙き方などについては調査を行っていない。

1994年5月の定期健康診断において対象者の選定のため、既往歴、および治療歴を問診と過去の経年観察票をもとに調査し、空腹時の状態で採血を行った。血液化学検査受託機関である(株)日本臨床研究所(東京)においてオリンパスAU-5000を用いて、血清中の γ -GTPを日本臨床化学会勧告法処方にもとづき測定した。さらに、1995~98年5月の定期健康診断において

* 1 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学助教授 * 2 同教授
* 3 榊竹中工務店大阪本店診療所所長 * 4 同看護婦 * 5 同薬剤師
* 6 財団法人労働文化協会大阪支部長

も同様の条件で採血を行い、オリンパスAU-5200を用いて血清 γ -GTPを測定した。血清 γ -GTPの測定値の品質管理は内部精度管理により行い、1994～98年の定期健康診断時における血清 γ -GTPの月平均値の正確度と精密度は精度管理上望ましいとされる3%以内であった。1,464人の受診者の内、182人(12.4%)はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、あるいはアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)が40IU/l以上の高値を示した。肝機能障害を有する者ではカフェインのクリアランスが低下し、コーヒーの飲用を控える可能性のあることが指摘されているため¹⁴⁾、AST、あるいはALTが40IU/l以上を示した者は対象から除いた。またAST、およびALTがともに40IU/l未満を示した者の中で、32人は肝疾患の治療歴、既往歴を有しており、本調査対象の中で肝疾患の治療歴、既往歴がなく、肝機能が正常と判定された者は1,250人であった。さらに、コーヒーの飲用と高 γ -GTP血症の発症との関連を検討するため、血清 γ -GTPが正常値(60IU/l未満)を示した者1,076人(86.1%)を観察コホートに設定し、1998年5月までの血清 γ -GTPの推移を観察した。1998年5月までに83人(7.7%)が転勤、もしくは退職をしており、血清 γ -GTPの全経過が観察できた者は993人(92.3%)であった。調査開始時の年齢、BMI、飲酒、喫煙、およびコーヒー飲用の状況については、1998年5月まで観察できなかった83人と観察できた993人の間に有意な差はみとめなかった。

(2) 分析方法

1994年5月の調査開始時の血清 γ -GTP値別にみた特性の差については χ^2 検定を用いて検討した。さらに、ロジステックモデルを用いて多変量解析による高 γ -GTP血症と関連する要因の検討を行った。調査開始時の特性別にみた高 γ -GTP血症の発症率の推定はカプラン・マイヤー法を用い、特性別群間の高 γ -GTP血症発症曲線の有意性はログランク・テストにより検定した。またコックスの比例ハザードモデルを用いて多変量解析による高 γ -GTP血症発症の予

測因子の検討を行った。分析における観察期間は、1994年5月から1998年5月までの4年間ににおける高 γ -GTP血症の診断、または転勤、退職などによる観察打ち切りまでの期間であり、高 γ -GTP血症の非発症者については1998年5月をもって打ち切りとした。なお、ロジステックモデル、およびコックスの比例ハザードモデルを用いた分析では、年齢、BMIは実数を用い、飲酒、喫煙、コーヒーの飲用状況は、参照レベル(第1レベル)に $X_1 = 0$, $X_2 = 0$, 第2レベルに $X_1 = 1$, $X_2 = 0$, 第3レベルに $X_1 = 0$, $X_2 = 1$ のダミー変数をそれぞれ作成し、第2, 3レベルのオッズ比、およびハザード比を算出した。

すべての統計分析において、 $p = 0.05$ を有意水準とし、統計計算はSPSS 6.1J for the Macintoshにより行った。

III 結 果

血清 γ -GTP値を60IU/l未満と60IU/l以上の2群に分け、観察開始時の特性をみたのが表1である。血清 γ -GTPが60IU/l以上の高 γ -GTP血症者では45歳以上の者の割合、BMIが24.2 kg/m²以上の者の割合、1日2合以上の飲酒者の割合が有意に高率を示した。一方、コーヒー飲用が1日3杯以上の者の割合は高 γ -GTP血症者では有意に低率を示した。1日30本以上の喫煙者の割合は高 γ -GTP血症者で高率を示したが、血清 γ -GTPが60IU/l未満の者との間に有意な差をみとめなかった。

表2に血清 γ -GTPが60IU/l以上の高 γ -GTP血症と関連する要因を検討するため、ロジステックモデルを用いて多変量解析を行った結果を示す。年齢、BMI、飲酒はいずれも高 γ -GTP血症と有意な正の量・反応関係を示し、1日30本以上の喫煙も高 γ -GTP血症に対して有意なオッズ比を示した。一方、コーヒーの飲用は高 γ -GTP血症と有意な負の関連を示した。

表3に4年間における60IU/l以上、70IU/l以上、80IU/l以上の各高 γ -GTP血症の累積発症率を示す。飲酒量の増加にともない60IU/l以上、

70IU/l以上、80IU/l以上のいずれの高 γ -GTP血症の発症率も高くなり、3群間の高 γ -GTP血症発症曲線は有意な差をみとめた。さらに、1日30本以上の喫煙者では、60IU/l以上、70IU/l以

表1 血清 γ -GTP値別対象者の特性

	血清 γ -GTP		
	～59IU/l n=1,076	60～IU/l n=174	有意水準 $\uparrow$
年齢階級 (歳)			
35～39	15.5	5.7	***
40～44	23.8	17.8	
45～49	31.4	43.7	
50～56	29.3	32.8	
BMI (kg/m ²)			
～21.9	32.0	22.4	*
22.0～24.1	37.4	40.2	
24.2～	30.7	37.4	
飲酒 (合/日)			
飲まない	39.6	19.0	***
～1.9	46.2	47.7	
2.0～	14.2	33.3	
タバコ (本/日)			
吸わない	50.6	45.4	
～29	24.8	22.4	
30～	24.6	32.2	
コーヒー (杯/日)			
飲まない	12.3	19.0	**
1, 2	54.8	60.3	
3～	32.9	20.7	

注 $\uparrow$ χ^2 検定による有意水準: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

上の高 γ -GTP血症の発症率は高く、3群間の高 γ -GTP血症発症曲線は60IU/l以上の高 γ -GTP血症において有意であった。BMIの増加とともに、60IU/l以上の高 γ -GTP血症発症は高率の傾向を示したが、3群間の高 γ -GTP血症の発症曲線には有意な差をみとめなかった。一方、コーヒーの飲用が増加するにともない、70IU/l以上、80IU/l以上の高 γ -GTP血症の発症率はいずれ

表2 高(60～IU/l) γ -GTP血症と関連する要因—ロジスティックモデルによる多変量解析

	オッズ比	95%信頼区間	有意水準
年齢 (5歳の増加)	1.22	1.05-1.43	*
BMI (2.0kg/m ² の増加)	1.20	1.05-1.36	**
飲酒 (合/日)			
飲まない	1.00		
～1.9	2.19	1.42-3.36	***
2.0～	4.61	2.86-7.45	***
Test for trend			***
タバコ (本/日)			
吸わない	1.00		
～29	1.02	0.66-1.56	
30～	1.59	1.06-2.40	*
Test for trend			*
コーヒー (杯/日)			
飲まない	1.00		
1, 2	0.66	0.42-1.04	
3～	0.34	0.20-0.59	***
Test for trend			***

注 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

表3 カプラン・マイヤー法による4年間における高 γ -GTP血症の累積発症率

	n=1,076	高 γ -GTP血症の累積発症率								
		60～IU/l			70～IU/l			80～IU/l		
		%	95%信頼区間	有意水準 $\uparrow$	%	95%信頼区間	有意水準 $\uparrow$	%	95%信頼区間	有意水準 $\uparrow$
年齢階級 (歳)										
35～39	167	11.4	6.6-16.2		6.6	2.8-10.4		4.2	1.2- 7.2	
40～44	256	16.0	11.5-20.5		9.4	5.8-12.9		6.6	3.6- 9.7	
45～49	338	11.0	7.6-14.3		6.5	3.9- 9.1		5.0	2.7- 7.4	
50～56	315	14.9	11.0-18.9		9.2	6.0-12.4		5.7	3.1- 8.3	
BMI (kg/m ²)										
～21.9	344	10.8	7.5-14.0		6.1	3.6- 8.6		5.5	3.1- 7.9	
22.0～24.1	402	12.9	9.7-16.2		8.5	5.7-11.2		6.0	3.7- 8.3	
24.2～	330	16.7	12.7-20.7		9.4	6.2-12.5		4.9	2.5- 7.2	
飲酒 (合/日)										
飲まない	426	10.1	7.2-13.0	***	5.9	3.6- 8.1	**	4.2	2.3- 6.1	*
～1.9	467	13.3	10.3-16.3		7.7	5.3-10.0		5.0	3.1- 7.0	
2.0～	153	22.9	16.2-29.5		15.0	9.4-20.7		10.5	5.6-15.3	
タバコ (本/日)										
吸わない	544	11.6	8.9-14.3	*	6.6	4.5- 8.7		5.5	3.6- 7.4	
～29	267	12.0	8.1-15.9		8.2	4.9-11.5		5.2	2.6- 7.9	
30～	265	18.5	13.8-23.2		10.6	6.9-14.3		5.7	2.9- 8.4	
コーヒー (杯/日)										
飲まない	132	14.4	8.4-20.4		10.6	5.4-15.9		9.1	4.2-14.0	*
1, 2	590	14.6	11.7-17.4		8.6	6.4-10.9		5.9	4.0- 7.8	
3～	354	11.0	7.8-14.3		5.9	3.5- 8.4		3.4	1.5- 5.3	

注 $\uparrow$ ログランク検定による高 γ -GTP血症発症曲線の有意水準: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

表4 コックスの比例ハザードモデルによる4年間における高 γ -GTP血症発症のハザード比-多変量解析

	高 γ -GTP血症								
	60~IU/l			70~IU/l			80~IU/l		
	ハザード比	95%信頼区間	有意水準	ハザード比	95%信頼区間	有意水準	ハザード比	95%信頼区間	有意水準
年齢 (5歳の増加)	1.03	0.89-1.19		1.06	0.88-1.29		1.03	0.82-1.29	
BMI (2.0kg/m ² の増加)	1.20	1.07-1.35	**	1.13	0.97-1.33		0.97	0.79-1.18	
飲酒 (合/日)									
飲まない	1.00			1.00			1.00		
~1.9	1.35	0.92-1.99		1.31	0.79-2.17		1.21	0.66-2.22	
2.0~	2.11	1.34-3.32	**	2.33	1.31-4.15	**	2.58	1.30-5.15	**
Test for trend			**			**			*
タバコ (本/日)									
吸わない	1.00			1.00			1.00		
~29	1.11	0.72-1.71		1.32	0.77-2.27		0.97	0.51-1.85	
30~	1.82	1.22-2.72	**	1.81	1.06-3.07	*	1.11	0.57-2.14	
Test for trend			**			*			
コーヒー (杯/日)									
飲まない	1.00			1.00			1.00		
1, 2	0.95	0.58-1.56		0.76	0.42-1.38		0.61	0.32-1.18	
3~	0.59	0.34-1.04		0.43	0.22-0.87	*	0.34	0.15-0.77	*
Test for trend			*			*			**

注 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

も減少の傾向を示し、3群間の高 γ -GTP血症発症曲線は血清 γ -GTPが80IU/lで有意を示した。年齢は高 γ -GTP血症の発症との間に明らかな関連をみとめなかった。

表4にコックスの比例ハザードモデルにより求めた高 γ -GTP血症発症の調整ハザード比を示す。飲酒は60IU/l以上、70IU/l以上、80IU/l以上のいずれの高 γ -GTP血症発症とも有意な正の量・反応関係を示した。BMIは60IU/l以上の高 γ -GTP血症の発症と、また喫煙は60IU/l以上、70IU/l以上の高 γ -GTP血症の発症といずれも有意な正の関連を示した。一方、コーヒー摂取はいずれの高 γ -GTP血症発症とも有意な負の関連を示し、カットオフポイントが60IU/lから80IU/lへと上昇するにともない、高 γ -GTP血症発症の調整ハザード比は低値を示した。

IV 考 察

多くの先行研究から指摘されているように³⁾⁻¹¹⁾、本研究においてもBMI、飲酒、喫煙は60IU/l以上の高 γ -GTP血症と有意な関連をみとめ、4年間における高 γ -GTP血症発症に対しても独立した危険因子となることが示された。とくに、飲酒は3つの要因の中で高 γ -GTP血症

の発症と最も強い関連を示し、1日2合以上の飲酒は60IU/l以上、70IU/l以上、80IU/l以上のいずれの高 γ -GTP血症発症に対しても最大の危険因子であった。以上の結果は、高 γ -GTP血症の発症予防としては、適正体重の維持、禁煙とともに、飲酒に関しては1日2合未満に抑えることが望ましいことを示すものである。

コーヒーの飲用と血清 γ -GTPとの関連を検討した断面調査成績からは、血清 γ -GTPはコーヒーの飲用と負の関連を有することが報告されている³⁾⁻¹³⁾。本研究においても、年齢、BMI、飲酒、喫煙の要因を調査しても、コーヒーの飲用は60IU/l以上の高 γ -GTP血症と独立した負の関連をみとめ、60IU/l以上、70IU/l以上、80IU/l以上のいずれの高 γ -GTP血症の発症に対しても独立した負の要因となることが示された。そして、コーヒーの飲用と高 γ -GTP血症発症との負の関係は、血清 γ -GTPのカットオフ値が60IU/lから70IU/l、80IU/lへと高くなるにともない強くなり、コーヒーの飲用が「1日1、2杯」の調整ハザード比は0.95、0.76、0.61と、また「1日3杯以上」の調整ハザード比も0.59、0.43、0.34と小さくなることが示された。これらの結果は、コーヒーの飲用は血清 γ -GTP値の上昇を抑制し、その効果は高い血清 γ -GTPの上

昇の抑制により強い効果をもたらすことを示唆するものである。

北欧における大規模な疫学調査から、煮沸した濾過しないコーヒーの飲用は、フィルターにより濾過したコーヒー、あるいはインスタントコーヒーの飲用よりもより大きく血清 γ -GTP値を減少させることが報告されており⁹⁾、そのメカニズムとして煮沸した濾過しないコーヒーから抽出されるカフェストールが血清 γ -GTPを低下させることによると考えられている¹³⁾¹⁶⁾。本研究では、コーヒーの種類、焙き方などは調査を行っていないが、本調査対象者が飲用するコーヒーはそのほとんどがカフェストールを含まないインスタントコーヒー、あるいはフィルターにより濾過したコーヒーである¹⁶⁾。本研究と同様に、インスタントコーヒー、あるいはフィルターにより濾過したコーヒーの飲用と血清 γ -GTPとの関連を検討した研究からも両者の間に負の有意な関係があることが報告されており^{9)~11)}、カフェストールのみでコーヒーの飲用が血清 γ -GTPを減少させるメカニズムを説明することは困難であろうと考える。コーヒーの飲用が真に血清 γ -GTPの上昇を抑制し、肝機能障害の発症やその進展を予防する可能性を有するのか、あるいはコーヒーの飲用と関連する他の要因によるものなのか、今後も検討していく必要がある。

断面、および縦断調査を用いた本研究において、コーヒーの飲用は高 γ -GTP血症を抑制する要因となる可能性が示された。しかし、コーヒーの飲用は、カフェインに対する感受性の高い人では不整脈や不安症状の原因となること¹⁷⁾、また血清総コレステロールを上昇させる非トリグリセライド脂質のカウエオールやカフェストールを含むフィルターを用いないコーヒーの飲用が冠動脈疾患の発症と関連あるとする報告¹⁸⁾を鑑みると、高 γ -GTP血症の予防のためにコーヒーの飲用を積極的に勧めることには慎重を期すべきであろう。

文献

- 1) Penn R, Worthington DJ. Is serum γ -glutamyltransferase a misleading test? *Br Med J* 1983; 286: 531-5.
- 2) Duckert F, Johnsen J, Amundsen A, et al. Co-variation between biological markers and self-reported alcohol consumption. A two-year study of the relationship between changes in consumption and changes in the biological markers gamma-glutamyl transferase (GGT) and average volume per erythrocyte (MCV) among problem drinkers. *Alcohol Alcohol* 1992; 27: 545-55.
- 3) Arnesen E, Huseby NE, Brenn T, et al. The Tromsø Heart Study: distribution of, and determinants for, gamma-glutamyltransferase in a free-living population. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46: 63-70.
- 4) Robinson D, Whitehead TP. Effect of body mass and other factors on serum liver enzyme levels in men attending well population screening. *Ann Clin Biochem* 1989; 26: 393-400.
- 5) Salvaggio A, Periti M, Miano L, et al. Body mass index and liver enzyme activity in serum. *Clin Chem* 1991; 37: 720-3.
- 6) Nilssen O, Førdø OH, Brenn T. The Tromsø Study. Distribution and population determinants of gamma glutamyltransferase. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 318-26.
- 7) Pintus F, Mascia P. Distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase in a random sample of Sardinian inhabitants. *Eur J Epidemiol* 1996; 12: 71-7.
- 8) Nilssen O, Førdø OH. Seven-year longitudinal population study of change in gamma-glutamyltransferase: the Tromsø Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 787-92.
- 9) Kono S, Shinci K, Imanishi K, et al. Coffee and serum gamma-glutamyltransferase: a study of self-defense officials in Japan. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 723-7.
- 10) Poikolainen K, Vartiainen E. Determinants of γ -glutamyltransferase: positive interaction with alcohol and body mass index, negative association with coffee. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 1019-24.
- 11) Tanaka K, Tokunaga S, Kono S, et al. Coffee consumption and decreased gamma-glutamyltransferase and aminotransferase activities among male alcohol drinkers. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 438-43.
- 12) Casiglia E, Spolaore P, Ginocchio G, et al. Unexpected effects of coffee consumption on liver enzymes. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 293-7.
- 13) Weusten-Van der Wouw MP, Katan MB, Viani R, et al. Identify of the cholesterol-raising factor from boiled coffee and its effects on liver function enzymes. *J Lipid Res* 1994; 35: 721-33.
- 14) Klatsky AL, Armstrong MA. Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1248-57.
- 15) Urgert R, van der Weg G, Kosmeijer-Schuil TG, et al. Levels of the cholesterol-elevating diterpenes cafestol and kahweol in various coffee brews. *J Agric Food Chem* 1995; 43: 2167-72.
- 16) 全日本コーヒー協会. コーヒーの需要動向に関する基本調査. 全日本コーヒー協会 (東京), 1995.
- 17) Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al, eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York, NY: Pergamon Press, 1991.
- 18) Thelle DS. Coffee, tea and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6: 25-7.