アルコールと身体疾患

横山　顕
独立行政法人　国立病院機構　久里浜医療センター　臨床研究部長

今日は久里浜医療センターでアルコールの患者さんの勉強会で使っている講義の２回分の要約というような形で、アルコール依存症の患者さんに知ってもらっているアルコール代謝と身体疾患の話をしたいと思います。まず標準的な代謝速度についてです。運転する患者さんの多くは飲酒運転を繰り返していますが、自分ではお酒が抜けたと思って運転していることが多いようです。何時間でお酒は抜けるのか。飲酒運転濃度は 0.3mg/mL 以上ですが、依存症患者さんの脳は、いったん寝て起きると急性＋慢性の耐性によって、この３～４倍の血中濃度では酔いの感覚が消失してアルコールが残っていることが分かりません。このような患者さんにアルコールの分解にかかる標準的な時間を説明して納得してもらうことは重要です（スライド１）。例えばストロング系缶チューハイ 500mL を４缶飲んでも６時間ぐらいたったら抜けると錯覚している患者さんがいます。純アルコール量ｇの算出方法は、お酒の量 2000mL ×濃度 0.09 ×比重 0.8 で 144g です。そして１時間に分解するアルコールは標準的には体重 kg の 0.1 倍ｇなので 60kg なら６ｇなので、144g ÷６ｇで 24 時間も分解にかかります。こういう説明をして「あなた飲酒量では 24 時間酒臭い状態ですよ。」という話ができるのです。この計算方法はぜひ知って活用して欲しいと思います。

日本ではアルコール依存症への偏見や無理解があって、この疾患は約 100 万人と推定されていますが、アルコール依存症として専門治療を受けている人は年間６万人程度しかいません。初期の段階で治療につながることは稀で、多くは肝硬変とか幻覚・けいれんなどの離脱症状が出て重症化してから治療につながります。そのため断酒できた場合の経過は非常に良いのですが、断酒できない場合の生命予後はきわめて不良です。

久里浜医療センターの退院後の 472 人の予後調査をスライド２に示します。退院後５年で 99 人が平均 51 歳で亡くなっていました。自宅で亡くなって発見された人が 36 人で、38 人は、家族がまさかその日に亡くなるとは思っていなかった急死です。朝起きてこなくて亡くなっていた、仕事から帰ってき

あなたは何時間酒臭いのか

アルコール量gの計算
　量ml×濃度×比重0.8
平均的な1時間のアルコール分解量
　0.1×体重kg

ストロング系缶チューハイ9%500mlを4本なら
　500×4×0.09×0.8＝144g

体重60kgなら1時間当たりの6gで割って24時間

つまり24時間酒臭い人

スライド１

アルコール依存症472人の退院5年後の死因と死亡状況

病名	人数	自宅で死亡	急死
原因がはっきりしない	34	27	29
肝不全	17	3	1
癌	10	0	0
脳卒中	8	1	4
消化管出血	7	0	2
呼吸不全	7	2	1
他	16	3	2
全体	99人	36人	38人
死亡時平均年齢	51歳		

久里浜医療センター 院内データ

スライド２

たら亡くなっていたという人が多く、単身者であれば孤独死になります。阪神淡路大震災後に「孤独死」という現象が注目されましたが、多くがアルコール問題によるものでした。家族の理解では、死体検案を受けてもよく分からなかったという人が３分の１もいました。

急死した人の解剖では、アルコール性脂肪肝以外に目立った異常がみられないことがしばしばです。アルコールは肝臓でアセトアルデヒドから酢酸になり、肝臓で大量に酢酸が作られると、そこから脂肪酸が合成されて中性脂肪になるのです。重度のアルコール依存症では、食べない多量飲酒が特徴的ですが、食べない飲酒を背景として、致死的代謝障害が発生します（スライド３）。大酒家突然死症候群とも呼ばれていますが、アルコール性低血糖、アルコール性ケトアシドーシス、脱水、低カリウム血症などの代謝障害が組み合わさって、意識障害、ショック状態となって急死するのです。

そこで患者さんには飲み始めても３食は食べましょう。牛乳やバナナやゼリーなど、離脱状態で食べられなくなっても何とか口に入るものを用意しておきましょうと説明しています。食べられなくなったらもう危ないので、退院してまた飲み始めたら、こういう食べられない状態にまたなるかもしれません。もしそうなったら死ぬかもしれないと教わってきたから、必ず病院に連れて行ってくれということを家族と約束するよう勧めています（スライド４）。

代謝障害によるアルコール依存症の急死
（大酒家突然死症候群など）

- 食べない多量飲酒が原因。
- 高度の脂肪肝を伴い急死する。

- 意識障害、ショック、脱水、低体温
- アルコール性低血糖
- アルコール性ケトアシドーシス
- 低カリウム血症
  下痢もひきがね

スライド３

大酒家突然死症候群の予防

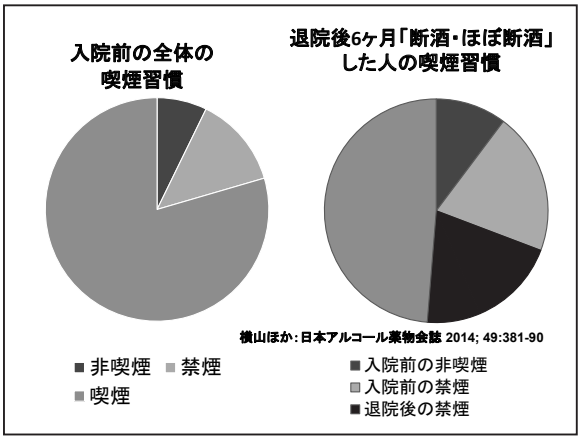
- 飲み始めてしまっても、３食食べよう。
- 牛乳、バナナ、ゼリーなど離脱状態でも食べれるものを検討しておこう。
- 食べれなくなったら急死する可能性があると考えてすぐ医療機関を受診しよう。家族と前もって相談しておこう。

スライド４

食べないことからくる病気には、ビタミンB1不足により記憶がザルになってしまうウェルニッケコルサコフ症候群が有名ですが、そこまでいかない物忘れにもB1不足による脳障害が関わっています。食べない飲酒や下痢が始まると、低カリウム血症になります。カリウムは筋肉を動かすミネラルなので、だるい、何もする気がしない、衰弱となります。特にアルコール依存症の飲酒は、激しい下痢を伴うことが多く、下痢が始まるとカリウムは心室細動など命を脅かすレベルまで下がって動けなくなります。アルコール依存症の症状にうつ状態があります。うつ病の人がアルコールを気持ちをコントロールする薬物として使って依存症になる場合も多いです。うつ状態でカリウムが下がってだるくなると、もう何もしたくなくなってそのままずるずると行ってしまいます。バナナを食べればカリウムは簡単に補充できます。だるくなったらバナナを１日２－３本食べましょうと勧めています。食べない飲酒は、免疫力の低下や、感染症、がんの発生にも関連します。

アルコール依存症はニコチン依存症を高頻度で併発します。久里浜医療センターでは断酒のためのプログラムの一環として禁煙プログラムも行っています。海外の長期の追跡研究では、断酒治療の１年後

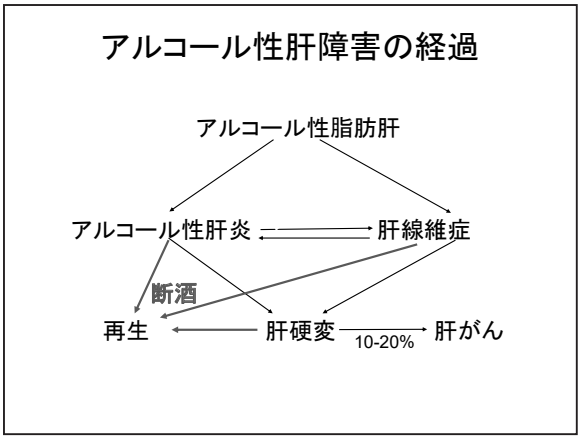
に禁煙していた人、治療前から吸わない人、吸い続けた人、治療後に吸い始めた人では９年後の１年間の断酒成功率がそれぞれ 53%、47%、40%、37% であったと報告されています（Tsoh et al. Drug and Alcohol Dependence 114:110-8,2011）。久里浜医療センターの男性の患者さんの８割がたばこを吸っています。女性の患者さんは６割がたばこを吸っています。一方、退院後６か月の断酒に成功した人ではどうかというと、吸ったことがない人、入院前から禁煙、今回の入院で禁煙成功が、断酒成功者の半分を占めます（スライド５）。



スライド５

久里浜医療センターの最新の断酒予後調査では、初回入院で１年間断酒に成功する人は約 40% です。複数回の入院になるほど難治性の患者さんが増えていきます。複数回入院も含めた 310 人の調査では、退院するとすぐに飲んでしまう人が 10 人中２人です。退院して自由になったけど、現実は変わっていないことに直面して、誘惑に負けてしまいます。３か月たつと半分近い人が飲み始めますが、３か月を越すと断酒成功者の割合は安定して横ばいになります。この調査では退院１か月後にたばこを吸わなかった人の１年断酒率は４割で、吸っていた人の３割弱を大きくうわまわりました。喫煙継続と非喫煙の割合は 173 人対 137 人だったので、禁煙プログラムの効果もあり、入院前の喫煙者の３人に１人が禁煙に成功したと概算されます。６か月禁煙するとうつ状態とか不安状態が抗うつ薬、抗不安薬を使うレベルで改善することがメタ解析で報告されており（Taylor et al. BMJ 348:g1151,2014）、単に喫煙すると飲酒したくなるというだけでなく、精神的に安定した人にもどって断酒にチャレンジできるという背景もあると思われます。このようにアルコール依存症とニコチン依存症は１セットの病気の面があります。

スライド６はアルコール性肝障害の経過です。アルコール性脂肪肝は程度の差はあれ､ほぼ必発です。その後、黄疸が出たり腹水がたまったりする肝炎を繰り返しながら肝硬変になるルートと、自覚症状のないまま肝臓が線維化してだんだん硬くなる肝線維症を介して肝硬変になるルートがあり、日本人では肝線維症のルートが多いことが知られています。初めてアルコール依存症で入院したら肝硬変と診断された、あるいは初めて黄疸が出たら肝硬変だったという人が多いのです。肝臓というのは再生力が抜群の臓器なので、進行した肝硬変でなければ、長期間の断酒により肝硬変からでも肝臓は再生します。ウイルス性肝硬変と違ってアルコール性肝硬変からの肝臓がんはそれほど多くなく 10%～ 20%ぐらいと言われています。しかし 10 年 20 年断酒していて肝臓がんが出てくることもあるので、長期にわたる画

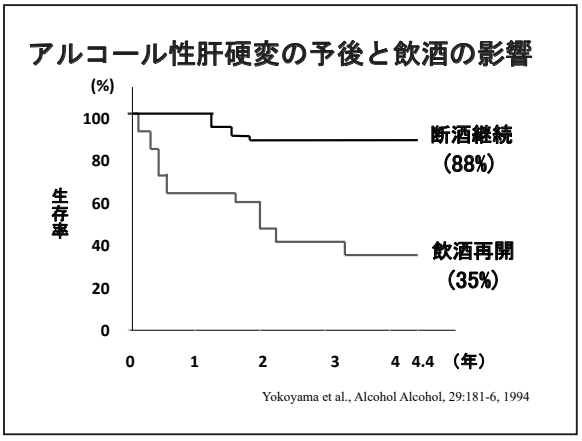


スライド６

像検査は必須と思います。アルコール性肝炎では黄疸が出て37度台の発熱もあります。多量の腹水がたまる重症例もあります。重症型アルコール性肝炎の診断基準を満たすと３か月生存率が50％程度と言われています。なぜ重症化するのでしょうか。重症化しやすい何か特別な体質でもあるのでしょうか。私見ですが、これは黄疸が出て肝炎が進行中なのに放っておいて飲み続け、どうしようもないところまで重症化して受診するからだと思います。だから、初期の黄疸に患者さん自身で気づいて欲しいのです。入院中の講義の中で黄疸の気づき方を知ってもらうのは重要です。朝一番のおしっこの色が濃いウーロン茶の色をしていたら黄疸です。昼間はご飯を食べたり水を飲んだりお酒を飲んだりするので薄まりますが、朝一番で濃いウーロン茶の色のおしっこが出たら、これは黄疸のでた肝炎だから断酒に向けた仕切り直しをしなければいけません。そういうふうに仕切り直しをしていれば重症型アルコール性肝炎は予防できるだろうというのが１つです。

もう１つはなぜ３か月生存が50％なのかという問題です。重症すぎて救命できない場合が多いのですが、総合病院で救命できたとして回復の見通しがたてば退院となります。しかし退院すれば依存症の患者さんはすぐ飲み始める人も少なくありません。助かったばかりでまだ肝機能が安定していないのにすぐに飲むから今度は助からないのです。だから、重症型の肝炎を治療したらアルコール依存症の入院治療につなげて欲しいのです。入院プログラムの標準は３か月なので、その間にかなり肝臓機能は改善します。

スライド７は久里浜医療センター退院後の肝硬変の人たちの生存率です。断酒していると経過が非常に良いのですが、飲んでいるとどんどん亡くなっていきます。この調査では４年の経過で飲酒を継続時した人たちは３人に１人しか生き残っていませんでした。肝硬変だから自暴自棄で飲むという話はあまり聞きません。これは久里浜のデータなので、患者さんは断酒で肝臓が再生することも勉強しています。肝硬変があろうがなかろうが、あまり関係ないのです。なんでも理由になります。嬉しいことがあった、嫌なことがあった、特別な日だ、と言って「今日だけにしておこう。減らして飲めば大丈夫」と飲むわけです。いきなり連続飲酒になる人が稀にいますけども、普通はうまく飲めてしまい、久しぶりに理由があって飲むのですごくおいしいのです。ブレーキが利いてきちんと飲めたので、自分としては成功した体験になるので時々はこれをやっていこうという誘惑になかなか勝てません。そうやって時々飲んでいると依存症なので半年以内に元の飲酒に戻ってしまいます。こういう１杯の成功体験が最初にあるというわなが待っているのです。だからこそ「１杯に勝つ」のは大変なのです。



スライド７

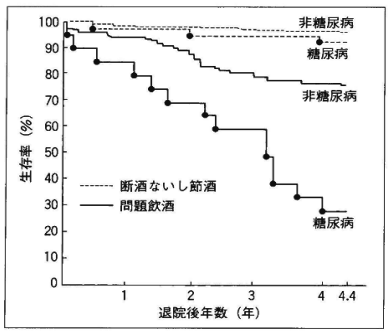
膵臓はすごく痛い急性膵炎、その繰り返しで石灰化した慢性膵炎、そしてインスリンの分泌不足になって糖尿病へと進行していきます。慢性膵炎で膵臓の破壊が進むと糖尿病がでてきてインスリン注射が必要になるのですが、この状態で飲酒するというのは非常に危険です。24時間近く酔った状態で食べなくなってインスリンを打っている場合も、逆にインスリンが必要なのにインスリンをやめてしまう

場合もどちらも怖いです。特に飲酒が始まると低血糖症状が分かりません。スライド８は久里浜医療センターを退院した肝硬変のない患者さんの生存率です。糖尿病があると肝硬変並みの生命予後です。多くの患者さんは自宅で亡くなって発見されます。飲んだら命が終わる横綱級の合併症はアルコール依存症では糖尿病と肝硬変です。

スライド９はアルコール依存症の脳循環器系の合併症です。飲酒は血圧を上げます。依存症では、特に緊張した時に血圧がすごく上がる傾向があります。逆に断酒すると血圧のコントロールが改善し、血圧が正常化する人も多いです。脳出血、心房細動、アルコール性心筋症もあります。飲酒で血液の中性脂肪が増えるのは一般の人でも知られている話です。

スライド 10 は骨・関節・筋肉の合併症です。依存症では骨密度が低下します。これは酒、たばこ、栄養失調の原因が複合したためで、転倒が頻回なので骨折のリスクも高いです。生活習慣の改善とともに骨密度は回復へ向かいます。アルコールが分解される過程で ATP からプリン体に類似したものが作られて尿酸値が上昇します。アルコールが尿酸の材料なのです。アルコール依存症では焼酎・ウイスキー党のほうがビール党より尿酸値は高めです。断酒すると尿酸値が急に下がってくるので、入院すると痛風が起きやすくなるという現象があります。尿酸値が下がると関節中の尿酸結晶が不安定になり発作を起こすのです。また低カリウム血症による横紋筋融解症や、大腿骨頭壊死もあります。

スライド 11 は脳・神経系の合併症です。依存症では前頭葉を中心とした脳萎縮や、脳室拡大、バランスに関連した小脳虫部の萎縮がよくみられます。酔っ払って転倒して頭蓋骨と脳の隙間に慢性硬膜下血腫という血の塊がたまることもありますが、麻痺などの症状が出るまで酔っぱらって頭を打った記憶がなくて気づかないことがしばしばです。両足のしびれに代表される末梢神経障害やバランス障害もあり、多くは断酒で改善します。ウェルニッケコルサコフ症候群は完成してしまうと回復は難しいです。MRI で脳の容積を求めて比較した研究があります（Cardenas et al., Neuroimage, 34:879-87,2007）。



肝硬変を伴わないアルコール依存症患者の退院後の飲酒状況と予後　Yokoyama et al Alcohol Alcohol. 29:181-6,1994

スライド８

アルコール性脳循環器系疾患

- 高血圧
- 多発性脳梗塞、脳出血
- 不整脈 (頻脈、心房細動)
- アルコール性心筋症（稀）
- 脂質異常症（中性脂肪)

スライド９

アルコール性骨･関節･筋疾患

- 骨粗しょう症
- 骨折
- 高尿酸血症、痛風
- 横紋筋融解症、脱力、転倒
  （低カリウム性が多い）
- 大腿骨頭壊死

スライド 10

普通の人では８か月の間に２回 MRI を撮って比較しても変化はありませんでした。しかし、アルコール依存症の人が飲み続けると８カ月でさらに萎縮が進み、断酒した人は平均でも 10％脳の容積は増加し、25％も増えた人もいました。アルコール依存症の脳は前頭葉を中心に縮んでくるので、感情をコントロールして冷静に判断する能力も回復するのでしょう。自助グループの断酒会に定着して２年間以上断酒すると 90％以上の人がその後５年間も断酒したという報告があります（猪野亜郎ほか　精神経誌 93;334-358,1991）。やはり２年間以上断酒して脳がしっかりしてきていることがそこの背景にあるのではないかと思います。ちなみにこの調査では２年以上断酒していても断酒会を退会すると５年間断酒した人は 50％～ 57% に減少しました。断酒会への参加と定着にはやはりすごい効果があります。

次に飲酒とがんの話をしたいと思います（スライド 12）。WHO はアルコール飲料が口腔がん、咽頭がん、喉頭がん、食道がん、肝臓がん、大腸がん、女性の乳がんの原因であることは確実としています。World Cancer Research Fund はここに胃がんも入れています。WHO はアルコール飲料に加え、飲料中のエタノールと、飲酒に関連しアセトアルデヒドの３つを確実な発がん物質に認定しています。スライド 13 は最近の 10 年間の久里浜医療センターの 40 歳以上の男性アルコール依存症患者さんのがん検診の結果です。ルーチンで内視鏡のがん検診をやっています。口腔・咽頭・喉頭をまとめて頭頸部と言いますが、頭頸部がんは１％、食道がんは 2.6%、胃がんは 0.5％も見つかりました。既にがんを患った人も大勢いました。大腸がん検診の便潜血検査では、一般の人は陽性だと３％～４％に大腸がんが見つかりますが、アルコール依存症では 10％の高頻度でした。陰性でも２％なので、患者さんには、機会があれば大腸内視鏡検査をやりましょう、検便は毎年やって、もし陽性がでた必ず大腸内視鏡検査を受けましょうと推奨しています。症状がない患者さんの検診なので多くは内視鏡で切除できる初期のがんです。

断酒会は断酒して定着していく組織なので、50 歳で断酒して 20 年後の 70 歳になると断酒会の運営

よくあるアルコール性脳･神経障害
- 脳萎縮
- 慢性硬膜下血腫
- 末梢神経障害（両足のしびれ）
- 記憶力の低下、バランス障害
- ウェルニッケ･コルサコフ症候群

スライド 11

世界保健機関WHOの見解

- アルコール飲料が原因となるがん
  口腔がん･咽頭がん･喉頭がん
  食道がん･肝臓がん･大腸がん･女性の乳がん
  胃がん (World Cancer Research Fund 2018)
- アルコール飲料,飲料中のエタノール,飲酒関連のアセトアルデヒドにはヒトへの発癌性の十分な証拠がある

スライド 12

アルコール依存症患者の
内視鏡検査でのがんの診断頻度

40歳以上の男性の場合 (2008-2018)

頭頸部がん	1.0%	既往歴	0.9%
食道がん	2.6%		1.1%
胃がん	0.5%		4.2%

大腸がん　便潜血陽性で10%, 陰性で2%
1cm以上の大腸ポリープ　30%,　9%

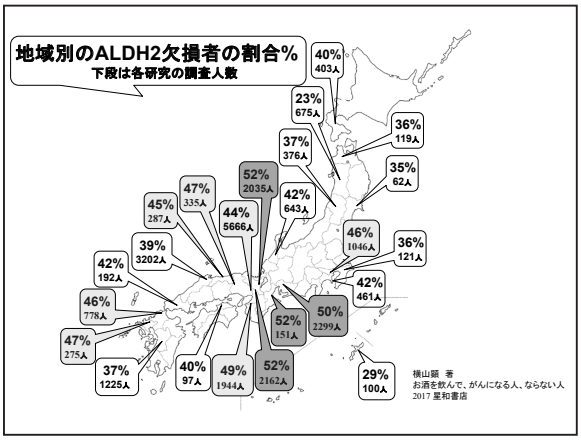
既往歴の治療の大半は手術で浸潤がん
無症状検診のがんの80%の内視鏡で切除できる早期がん。

久里浜医療センター 院内データ

スライド 13

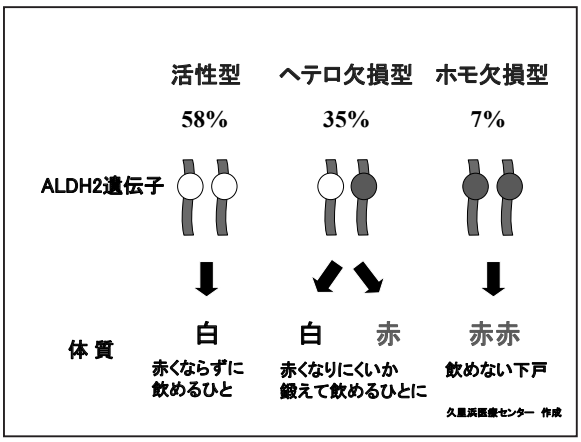
にもかかわる人もいます。そういった人たちが、こういった事実を知らずに、がん検診も受けず、人生が良い方向に開けているのに、がんで命を起こすということが断酒会で頻発しています。幹部がごそっと倒れてしまうこともあるそうです。断酒できた人ほどがん検診を受けてもらいたいと思います。受けて欲しい検診は、のど･食道も診る上部消化管の内視鏡検診、便潜血検診、腹部超音波エコー検診です。

少量のお酒で赤くなる体質の人は大酒飲みにはなりにくいのですが、もしこういう少量のお酒で赤くなる体質が若い頃にあった人が大量飲酒してしまったとします。今はストロング系缶チューハイに代表されるように弱い人でもおいしく少しずつ馴染んで飲めるような商品がどんどん出ていますし、大学生の飲み会の一気飲みの変形や、飲み放題など社会の飲め飲め体質はいまだに残っています。そういう中で本来は赤くなる下戸系の人がアルコール依存症になる割合がどんどん増えています。そしてそういう人たちが発がんしていきます。アルコールはアセトアルデヒドになって酢酸になりますが、２型アルデヒド脱水素酵素（ALDH2）という酵素がアセトアルデヒド分解の主役で、東アジアの人では約半数がこの酵素が遺伝的に弱いのです。日本には縄文人と弥生人の民族的な二重構造がありますが、弱い ALDH2 遺伝子の起源は中国大陸にあるので、両者の混血の歴史が反映されて九州の北部は赤くなる ALDH2 酵素が弱いタイプが多いです（スライド 14）。古代から日本文化の中心であった大阪、京都、愛知、三重では 50% 以上の人で ALDH2 が弱いタイプです。しかし東北のほうに行くと弱いタイプは秋田が 23％で軒並み 30％台です。九州の南のほうも歴史的文化圏が違うので弱いタイプが少なく、沖縄は 29％です。こういう地域差があるのです。



スライド 14

スライド 15 は神奈川県のデータです。両親から ALDH2 の「強い・強い」の遺伝子をもらった人が 58％で赤くならずに飲めるタイプです。35％の人は「強い･弱い」の組み合わせで赤くなって飲まない人、鍛えて飲めるようになる人、もともと赤くなりにくい人など様々です。７％は「弱い・弱い」の組み合わせで、下戸で飲めない人です。この下戸型の人はアルコール依存症にならない時代がずっとあり、久里浜医療センターで１万人以上の遺伝子検査をして１人も下戸型はいませんでした。しかし、最近の５年間で４人の「弱い･弱い」の下戸型の人がアルコール依存症で入院してきました。社会の飲め飲め体質の犠牲者と言えます。



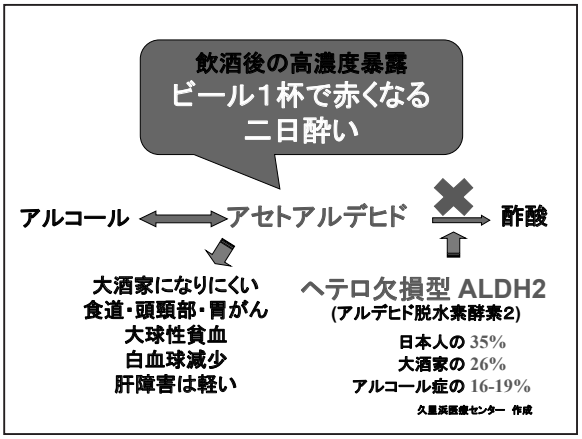
スライド 15

「強い・弱い」の組み合わせをヘテロ欠損型と言いますが、このタイプは若い頃はビールコップ１杯で赤くなったり、比較的少ない飲酒量で二日酔いになったりします（Yokoyama et al. Alcohol Clin Exp Res 29:1165-71, 2005）。この人たちは大酒家にはなりにくいけれども、なるとアセトアルデヒドの

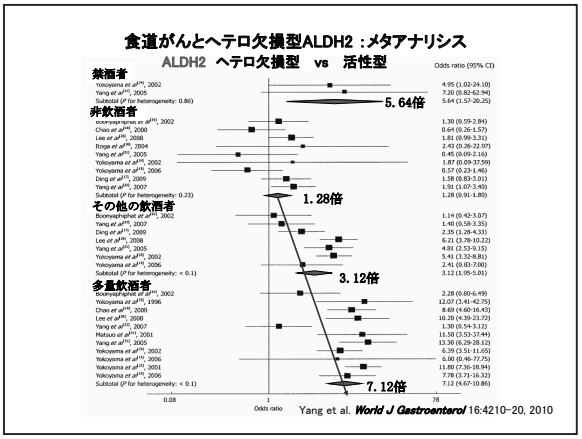
遺伝子傷害性で、食道がん、頭頸部がん・胃がんになりやすいのです（スライド16）。アセトアルデヒドは血液を作る骨髄にもダメージを与え、赤血球が巨大化する大球性貧血をおこし、白血球減少症によって免疫力を低下させます。一方で、アセトアルデヒドは動物実験では肝臓に悪いということになっていますが、アルコール依存症患者さんでは、ALDH2ヘテロ欠損型のほうが肝臓の線維化のダメージは軽いという不思議があります。

スライド17はアジアの食道がん研究のメタ解析です。「強い・弱い」のALDH2ヘテロ欠損型の人は、「強い・強い」のALDH2活性型の人と比べると、日本酒換算で約３合以上飲んでいる人は同じように飲んでいても7.12倍の食道がんリスク、３合未満だと3.12倍のリスクです。スライド18は久里浜医療センターのデータです。この患者さんたちが最初に入院した時には内視鏡がん検診でがんはありませんでした。再入院して１年以上間が空いていると内視鏡検診をやります。したがって多くは飲酒継続の再入院の患者さんですが、ALDH2ヘテロ欠損型では５年後に４割の人で食道・頭頸部にがんが出てきました。ALDH2活性型の患者さんも胃がんも入れると１割ぐらい発がんしますが、この差は歴然です。

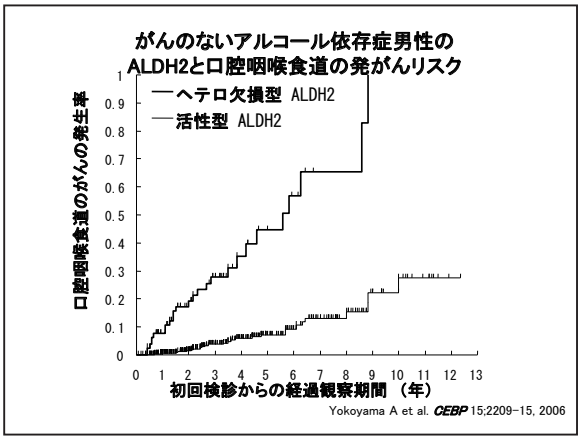
ALDH2欠損型かどうかを簡単に知ることはできないでしょうか。スライド19の簡易フラッシング質問紙法があります。ビールコップ１杯程度の少量の飲酒ですぐに顔が赤くなる体質がありますかという質問と、そういう体質が飲み始めの最初の１～２年にありましたかという質問を組み合わせたもので



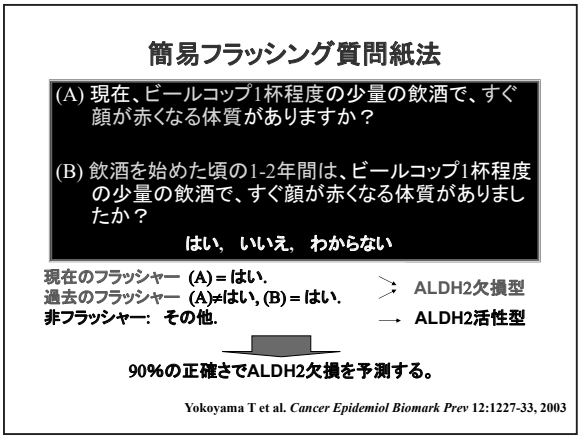
スライド16



スライド17



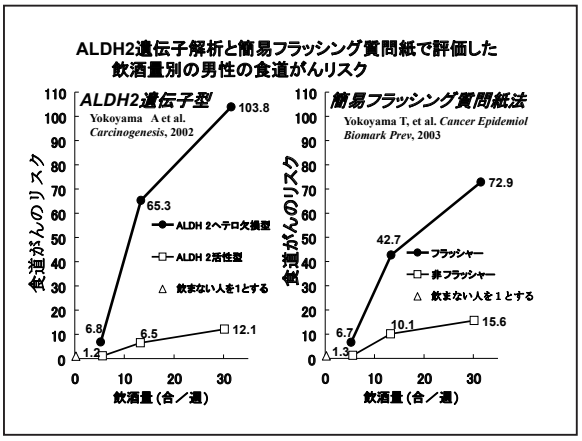
スライド18



スライド19

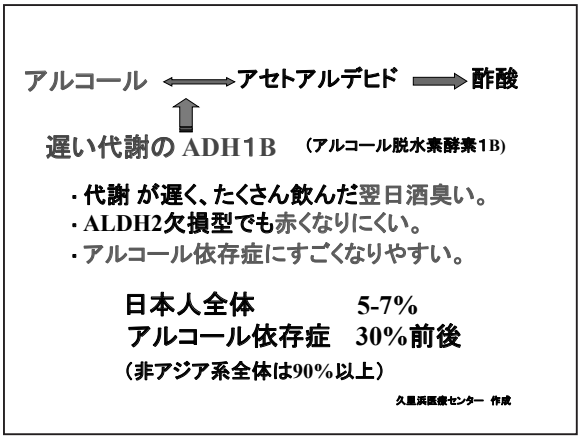
す。アルコール依存症の患者さんで現在赤くなる体質の人は少数です。多くの患者さんは飲酒を始めてから数年で赤くならなくなったと答えています。この２つの質問を組み合わせることによって ALDH2 欠損型の有無を約９割の感度と特異度で当てられます。エタノールパッチテストというのがあり、お酒を飲まない高校生の授業で使われたりしていますが、飲酒経験がある大人の場合はこの質問法が簡単です。

スライド 20 は男性の食道がんリスクを、ALDH2 遺伝子型と飲酒量、または簡易フラッシング質問紙法と飲酒量を組み合わせて評価したものです。ALDH2 ヘテロ欠損型で日本酒換算２合ぐらい飲んでいると飲まない人を基準にして 65.3 倍のリスクでした。３合を超えると 103.8 倍のリスクでした。ALDH2 活性型では３合以上でも 12.1 倍のリスクでした。フラッシング質問紙法を使ってもよく似たリスク評価ができます。フラッシャーが２合ぐらい飲んでいると 42.7 倍のリスクでした。フラッシャーではない人では３合以上でも 15.6 倍でした。ALDH2 ヘテロ欠損型やフラッシャーで日本酒換算２合（ストロング系缶チューハイなら 350mL で２缶）以上というのが特に危ないというが分かっています。愛知がんセンターの推定によると、この群では 80 歳までに 20％の人が食道がんになると予想されています（Koyanagi et al. Eur J Cancer Prev 26:38-47,2017）。



スライド 20

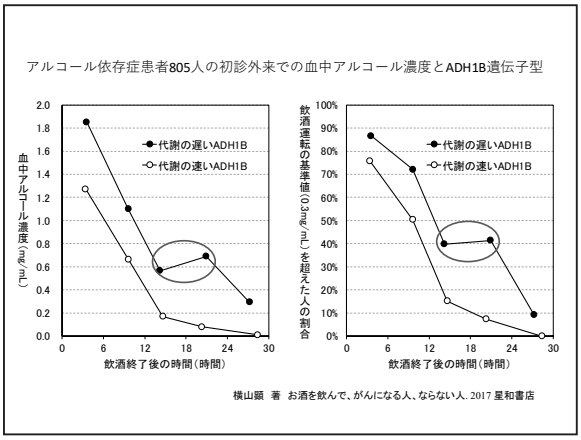
宴会の翌日、みんなと同じように酒を飲んでいるのにある特定の人だけが酒臭いということがおこります。アルコール依存症の患者さんでもそうです。多くの患者さんが初診前日まで飲んで来院しますが、酒臭くない人とものすごく酒臭い人とに分かれます。血中濃度で３mg/mL というと普通の人ではかなりの酩酊状態の濃度ですが、アルコール依存症では脳がアルコールに鈍くなっているので、会話もできて一見普通です。このぐらいのアルコール濃度で日常生活を送っている人がいるわけです。この背景にあるのがスライド 21 に示した 1B 型アルコール脱水素酵素 ADH1B の遺伝子多型です。これは酒飲みが依存症になるかならないかの運命を決する遺伝子多型です。この遺伝子型がアルコールの分解が特別遅いタイプだと、お酒を飲むなら飲酒運転などお酒でしくじったり依存症になるのを相当覚悟しなくてはいけません。アルコール代謝が特に遅いタイプの ADH1B を持った人は、分解が遅いのでたくさん飲んだ翌日は酒臭いです。さらにゆっくりアセトアルデヒドが作られるので ALDH2 がヘテロ欠損型でも赤くなりにくいのです。赤くなる不快なフラッシング反応が弱く飲めてしまいます。飲んでその時は楽しいけれども、次の日は酒臭いのです。しか



スライド 21

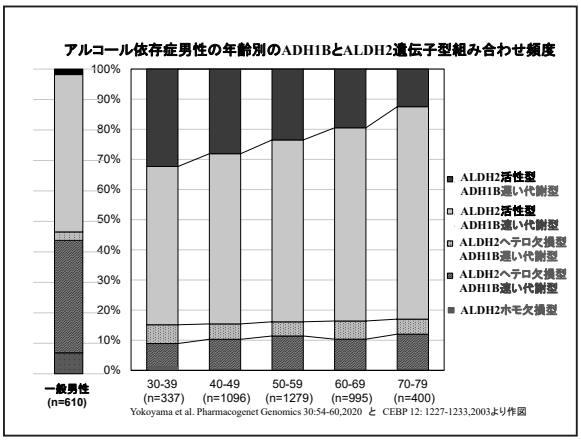
し、習慣的な慢性耐性と、一晩寝て起きたことによる急性耐性で本人の感じ方としてはもう酒は抜けていると思ってしまいます。しかし夕方まで酒臭くて、夕方運転しても飲酒運転となります。そういった人が日本人の場合は100人に５人から７人ぐらいいます。アルコール依存症では約30％がそういう人です。非アジア系の国ではこのタイプの人が90％以上もいます。なぜアジアにはアルコール依存症が少なくてアジア以外の先進国ではアルコール依存症がすごく多いのか。アジア型のALDH2欠損型に加えて、このADH1B遺伝子型がその大きな背景の一つです。ICD-10というWHOの診断基準ではアメリカ人は11％がアルコール依存症です（Grant. Alcohol Clin Exp Res 20:1481-8,1996）。日本人では１％です（Osaki et al. Alcohol Alcohol 51:465-73,2016）。

アルコール依存症の患者さんが来院すると血中アルコール濃度を測定します。そして最後に飲酒した時刻も質問します。スライド22は、このようにして作成した縦軸に血中アルコール濃度、横軸に最終飲酒からの時間を表したグラフです。ADH1Bが遅い代謝タイプと速い代謝タイプ別に比較されています。遅いタイプでは、飲み終わって12時間から24時間たっているのに平均で飲酒運転の法定濃度0.3mg/mLの２倍で、４割の人が飲酒運転の濃度を超えていました。



スライド22

スライド23はADH1BとALDH2の遺伝子型の組み合わせの頻度を東京の健診受診者と年齢別の久里浜医療センターのアルコール依存症患者さんとで比較したものです。一見して一般の人と依存症患者さんでは全く違った遺伝子の組み合わせになっているのが分かります。一般の人には下戸がいて、ALDH2ヘテロ欠損者がいて、そして赤くならないALDH2活性型の人がいて様々です。アルコール依存症は赤くならないグラフの黒と灰色のALDH2活性型の人が圧倒的に多いです。しかしこの黒のALDH2活性型＋ADH1Bの遅い代謝型のところを見てください。このタイプの組み合わせは、一般の人では２％ぐらいしかいないのにアルコール依存症の人ではすべての年齢層で大勢みられます。年齢別にみると若く人ほど多く、若くしてアルコール依存症を発症していることが分かります。飲み始めたら酒の分解が特に遅いので日中も酒臭くて飲酒運転してアルコールの問題に早くぶつかってしまうからです。ALDH2のヘテロ欠損型があっても同様です。グラフの灰色の下、上から３番目の部分はALDH2ヘテロ欠損型＋ADH1Bの遅い代謝型の人たちを見てください。一般の人よりアルコール依存症では大勢見られます。赤くなるフラッシング反応が起こりにくいからです。



スライド23

日本ではアルコール依存症は100万人で成人人口の1%ですが、男女比が10：１で、大半が男性で

す。そこから成人男性の 1,000 人に 20 人ぐらいがアルコール依存症と推定されています（Osaki et al. Alcohol Alcohol 51:465-73,2016）。スライド 24 はスライド 23 の遺伝子の組み合わせ頻度を、この 1,000 人と 20 人に割り当てたものです。そこから計算すると、赤くならない ALDH2 活性型で飲酒翌日も酒臭い ADH1B の遅い代謝型の組み合わせの人は、実に 26％の確率でアルコール依存症です。この遺伝子を持っている赤ちゃんは大人になったら４人に１人はアルコール依存症で大変なことになるということです。そのくらい強力な運命の遺伝子型です。一方、非アジア系の国ではほとんどの人がこの組み合わせです。それが３親等に１人はアルコール依存症がいるという非アジア系先進国の深刻なアルコール問題の背景にあるのです。これを知っているのか知っていないのかで将来が変わります。遺伝子型は頬の粘膜をこすって判定できるので、高校生とか大学生とか新入社員とかそういう時期に、自分の遺伝子型がこのタイプと知れば、４人に１人の確率でお酒で人生をしくじる可能性があるのですから、全然違うお酒との付き合い方を選択するでしょう。ALDH2 ヘテロ欠損型＋ ADH1B の遅い代謝型の人は 3.8％がアルコール依存症になります。アセトアルデヒドもアルコールも長時間高濃度で食道に残るため、飲酒者では食道がんにものすごくなりやすいタイプです。毎日缶ビール 350mL 缶１缶程度の飲酒習慣と喫煙習慣があってこの組み合わせの遺伝子型の人は、このいずれも該当しない人を基準にして、189 倍の食道がんリスクが報告されています（Cui et al. Gastroenterology 137:1768-75, 2009）。

ALDH2/ADH1B遺伝子型が決める
男性がアルコール依存症になる確率

遺伝子型	成人男性 1000人 →	ア症 20人	ア症である確率
活性型ALDH2			
+遅い代謝のADH1B	18人 →	4.68人	26.0%
+速い代謝のADH1B	516人 →	12.12人	2.3%
ヘテロ欠損型ALDH2			
+遅い代謝のADH1B	28人 →	1.06人	3.8%
+速い代謝のADH1B	369人 →	2.13人	0.6%
ホモ欠損型ALDH2	69人 →	0人	0%

本邦の男性アルコール依存症者を約100万人（成人男性約50人に1人）として既報の遺伝子頻度より試算
一般人はYokoyama T, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 12:1227-33, 2003
ア症はYokoyama A, et al. Pharmacogent Genomics 30:54-60, 2020

スライド 24

大酒家では、アルコールの分解が遅いと肥満になり、
分解が速いとやせになる

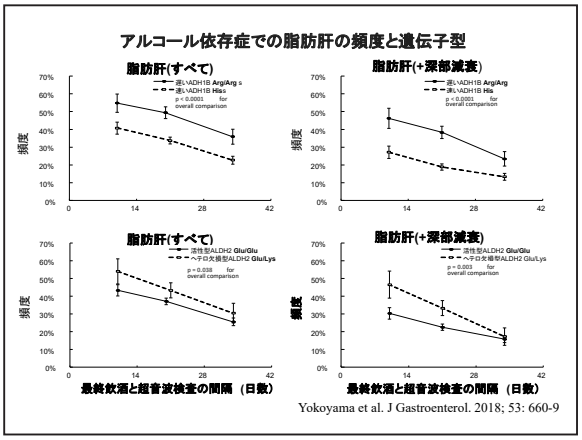
	40歳代		50歳代		60歳代		70歳以上	
ADH1B	遅い	速い	遅い	速い	遅い	速い	遅い	速い
	143人	246人	129人	331人	75人	254人	15人	108人
1日のアルコール飲料のカロリー	1130 kcal	1140 kcal	990 kcal	980 kcal	870 kcal	890 kcal	580 kcal	670 kcal
BMI								
<18.5 (やせ)	13%	14%	11%	22%	4%	27%	0%	12%
18.5 - 22.0	31%	42%	33%	46%	35%	47%	27%	48%
22.1 - 24.9	32%	26%	33%	24%	35%	19%	40%	28%
≥25.0（肥満）	25%	18%	23%	8%	27%	8 %	33%	12%

BMI（体格指数）＝体重キログラム÷（身長メートル）^{2}
Yokoyama A. et al., ACER, 37: 1123–1132, 2013

スライド 25

多量飲酒でビール腹や脂肪肝になりやすいのも ADH1B が遅い代謝型の人です。アルコールは１g が７キロカロリーの高エネルギー物質です。ちなみに炭水化物は４キロカロリー、脂肪は９キロカロリーです。スライド 25 に示したように、アルコール依存症の患者さんは毎日 1,000 キロカロリーぐらいをアルコール飲料で摂取しています。だから、この高カロリーをどんどん分解する人とゆっくり分解する人とでアルコールから脂肪への変換率に差が出ます。ゆっくり分解する人は体格指数 BMI が肥満へと傾きビール腹になります。体脂肪率も増えます。速い代謝型の人はどんどんアルコールを分解していってエネルギーを無駄遣いするので痩せていきます。アジア型の速い代謝の酒飲みは痩せが多いです。

スライド 26 はアルコール依存症の超音波エコー検査で診断した脂肪肝と遺伝子型の関連です。断酒後の週数別にみると、アルコール性脂肪肝なので脂肪肝の割合は２週以内、４週以内、６週以内とだんだん減っていきます。アルコールをゆっくり分解する ADH1B の遅い代謝型の人は脂肪肝の割合が多く、アルデヒトをゆっくり分解する ALDH2 ヘテロ欠損型の人も脂肪肝の割合が多いです。その理由はいろ



スライド 26

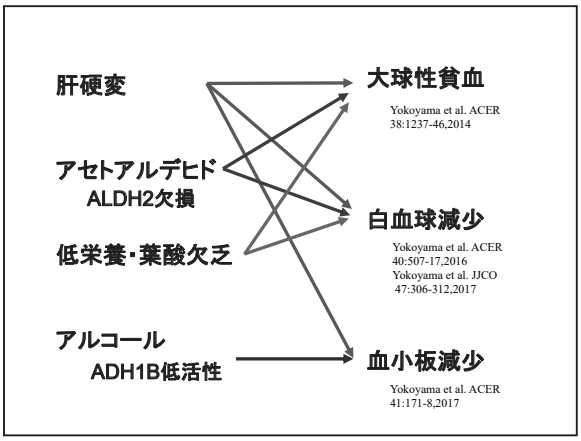
アルコール依存症男性の肝障害は重篤なほど速い代謝のADH1B遺伝子型が多い

		N	ADH1B遺伝子型 *1/*1 遅い	*1/*2 速い	*2/*2 速い	年齢補正 p	年齢補正 オッズ比
非肝硬変							
IV型コラーゲン	<200 ng/ml	461	37.3%	28.2%	34.5%	-	1(referent)
	≥200 ng/ml	1056	25.3%	33.7%	41.0%	0.0002	1.67 (1.32-2.11)
肝硬変							
Child-Pugh	class A	202	24.8%	34.7%	40.6%	0.008	1.81 (1.24-2.63)
	class B	126	16.7%	34.9%	48.4%	<0.0001	2.97 (1.79-4.93)
	class C	31	12.9%	45.2%	41.9%	0.029	4.32 (1.48-12.6)

Yokoyama A. et al. ACER 37; 1391-1401, 2013

スライド 27

いろありますが、遅い代謝型の人のほうが脂肪肝になりやすいのです。脂肪肝になるとアルコール性肝硬変になりやすいのかというと、そうではありません。脂肪肝になるということと肝臓が壊れて炎症や線維化を起こすということとは別の話のようです。スライド 27 に示したように、ADH1B の速い代謝型の人ほど肝臓に負担が多く、重症の肝障害が多いという結果でした。ADH1B が遅い代謝型の人は脂肪肝になってビール腹になって酒臭いというアルコール依存症らしい状態に若くしてなるのですが、なかなか肝臓は壊れないということが起こります。



スライド 28

最後はアルコール依存症の臨床のややマニアックな話ですが、血球の話で終わりたいと思います（スライド 28）。肝硬変になると汎（はん）血球減少症といって、赤血球、白血球、血小板が減るという現象があります。これは肝硬変に伴って脾臓が大きくなり、脾臓で血球を壊してしまうからです。ALDH2 ヘテロ欠損型の人の飲酒は、アセトアルデヒドによる骨髄ダメージで大球性赤血球と白血球減少症を起こします。まれに輸血が必要なひどい大球性貧血になり、白血球減少では簡単に肺炎になるようなことが起こります。お酒をやめると 1 か月で赤血球と白血球は回復します。栄養不足も大球性貧血や白血球減少の原因になります。

血小板も肝硬変で減るというのは有名ですが、からだがアルコール漬けになっている時間が長い人、つまり酒臭い体質の ADH1B を持った人も血小板が減りやすく、お酒をやめるとすっと戻ってきます。こういう骨髄系のダメージがあるわけですが、日本人では胎児への影響で懸念されることがあります。妊婦の飲酒が顆粒球系の小児の骨髄性白血病のリスクを上げるということが海外のメタ解析で示されています。日本人の場合は妊婦で ALDH2 ヘテロ欠損型の人は大勢います。胎児の ALDH2 は下戸型かもしれません。そういう胎児が母親の飲酒で多量のアセトアルデヒドを浴びるという特殊な環境が日本にはあります。アセトアルデヒドは大人でもこれほどの骨髄への影響が出るのですから、胎児への影響はすさまじいものかもしれません。そういうことが将来は解明されるかもしれません。

ADH1B と ALDH2 の遺伝子解析を頬粘膜のぬぐい液で判定する廉価な事業が始まっています。スライド 29 は主に医療機関、企業、団体を対象とした信頼度の高い検査機関です。私が監修しました。興味のあるかたは連絡を取ってみてください。

大急ぎで説明しましたが、『お酒を飲んで、がんになる人、ならない人』という本を 2017 年に星和書店から出しましたので、さらに深く知りたい方は読んでみてください。

アルコール体質検査

ＮＳＤ ヘルスケア事業部

医療機関、企業などを対象
利益よりも医療分野での社会貢献を目的とした事業部
監修：久里浜医療センター
臨床研究部長　横山顕

口腔粘膜サンプリングで3500円程度

checktype@nsd.co.jp

スライド 29