

表2 アルコール代謝と関係するシトクロムP450(CYP)アイソザイムと薬物代謝

CYP	基質				
1A2	アセトアミノフェン	カフェイン	クロミプラミン	タモキシフェン	テオフィリン
2E1	アセトアミノフェン	クロルゾキサゾン	エンフルラン	ハロタン	エタノール
3A4	アセトアミノフェン	アミオダロン	コカイン	コルチゾール	シクロスポリン
	ダブソン	ジアゼパム	ジヒドロピリジン	ジルチアゼム	ゲストデン
	インシナビル	リドカイン	ロバスタチン	マクロライド	メサドン
	ミコナゾール	ミダゾラム	バクリタキセル	プロゲステロン	キニジン
	リトナビル	サキナビル	スピロラクトン	スルファメトキサゾール	タクロリムス
	タモキシフェン	テルフェナジン	テストステロン	トリアゾラム	ベラパミル

注：下線が引いてあるものは本邦未発売
出典：大熊誠太郎、他。高後裕 編「アルコール性肝障害」(2009)

表3 アルコールと薬物の同時摂取時の薬力学的な相互作用

薬物	相互作用
催眠鎮痛薬、抗不安薬	非ステロイド性消炎鎮痛薬 アルコールによる胃の粘膜障害の増強
＜バルビツール酸系＞急性アルコール摂取時、中枢神経抑制の増強	イブプロフェン(ブルフェン)
フェノバルビタール(フェノバル)	メフェナム酸(ボンタール)
＜ベンゾジアゼピン系＞中枢神経抑制の増強、運動協調性の低下	β遮断薬 β遮断作用の増強
ジアゼパム(セルシン)	プロプラノロール(インデラル)
エチゾラム(デパス)	経口糖尿病薬 低血糖作用の増強
トリアゾラム(ハルシオン)	トルブタミド(ラスチノン)
精神神経用薬	グリベンクラミド(オリグルコン、ダオニール)
＜三環系抗うつ薬＞認知機能の低下	グリクラジド(グリミクロン)
塩酸イミプラミン(トフラニール)	シクロスポリン(サンディミュン) シクロスポリンの毒性発現の可能性
塩酸クロミプラミン(アナフラニール)	ニフェジピン(アダラート) ニフェジピンの毒性発現の可能性
＜フェノチアジン系＞運動協調性の低下	フェニトイン(アレピアチン) アルコール摂取によるフェニトインの毒性の増強
クロルプロマジン(コントミン)	ワルファリンカリウム(ワーファリン) アルコール摂取による抗凝固効果の増強

出典：堀江義則、他。アルコール健康医学協会「アルコールと健康」(2005)

表4 薬物の体内動態に及ぼす慢性アルコール摂取の影響

薬物(主な商品名)	臨床症状
イソニアジド(イスコニン)	効果減弱の可能性
プロプラノロール(インデラル)	β遮断作用の減弱
アセトアミノフェン(ピリナジン)	重篤な肝毒性発現(代謝物の生成促進)
経口糖尿病剤	慢性的なアルコール乱用による血糖降下作用の減弱
トルブタミド(ラスチノン) グリベンクラミド(オリグルコン) グリクラジド(グリミクロン)	
フェニトイン(アレピアチン)	効果減弱の可能性
ワルファリンカリウム(ワーファリン)	慢性的なアルコール乱用による抗凝固効果の減弱
エリスロマイシン(エリスロシン)	エリスロマイシンの効果減弱の可能性

出典：堀江義則、他。アルコール健康医学協会「アルコールと健康」(2005)

表5 アルコールとベンゾジアゼピン系睡眠薬の中枢神経作用

	アルコール	ベンゾジアゼピン系睡眠薬
抗不安作用	弱い	強い
催眠作用	弱い	強い
抗けいれん作用	弱い	強い
筋弛緩作用	強い	強い
酪酊作用	強い	弱い
健忘作用	有	有
耐性形成	有	無
依存形成	強い	弱い
不耐症	有	無
離脱症状	強い	弱い
相互作用	有・複雑	弱い
臓器障害	有	無
睡眠構造の歪み	強い	弱い
急性中毒死	有	無
入手	容易	処方箋が必要

出典：堀江義則、他。アルコール健康医学協会「アルコールと健康」(2005)

量が増えていることが明らかになりました。そこで、アルコールは、ミクロゾームによって分解が速まっているのではないかと考えられるようになったのです。当初は、MEOSが本当に体の中でエタノールを代謝するのかがという疑問が呈されましたが、ディアマイスというネズミの一種に突然変異のためにADHが欠損しているものが見つかり、そのネズミがアルコールを代謝できたことから、アルコールを代謝するのはADHだけではないと考えられるようになりました。そして、そのエタノール代謝がMEOSによるものであることが証明されてきたのです。

■MEOSの肝臓内での働き

ミクロゾームの薬物代謝系では通常、睡眠剤や精神安定剤などといった薬物の代謝が行われています。しかし、大量飲酒によってアルコールの血中濃度が高くなると、MEOSの活性がADH活性に加勢してアルコールの代謝をすることになります。また、ADHは慢性飲酒によって量が増えることはありませんが、MEOSは長期間の大量飲酒により量が増えるため、このことがアルコールの耐性が高まることにつながります。

●ADHとの関係

■ADHとMEOSの働きの違い

ADHは、主に酔いの最初の段階によく働く酵素です。それに対して、MEOSは酔いがすすんでくる時期に働きます。これは、酵素によって代謝する能力が活発になる濃度が異なっていることによるもので、ADHは血中アルコール濃度が低い段階でも働くのに対して、MEOSは血中アルコール濃度が高くなってから活動が活発になります。

具体的な数値としては、血中アルコール濃度0・05%を境にしてMEOSの活動が活発になることが分かっています。飲みはじめの段階では、アルコールの約90%がADHによって代謝されていますが、爽快期を超えてほろ酔い期に入ると頃から(表1)、MEOSによる代謝が活発になり、50%程度がMEOSによって代謝されるようになります。そして、大量飲酒を続けてもADHの活性は高くないのに対し、MEOSの量は増加し、お酒に対する耐性が形成されていくのです。

■なぜ耐性が高まるのが良くないのか

MEOSそのものには毒性はありませんが、MEOSが増えて耐性が高まると健康に害がもたらされまます。その理由は以下の2つです。まず、肝障害になる危険性が高まることです。MEOSはADHと異なり、アルコールを代謝する際に、身体にとつて有害な酸化ストレスの原因となるフリーラジカル(中間代謝物質)を産生します。MEOSでアルコールを代謝すれば、フリーラジカルの量も増えるため、肝臓への負担が多くなり、肝障害へとつながる危険性が高まるのです。

また、MEOSの量は誰でも大量飲酒を続ければ増えることが分かっています。大量飲酒を続けると、シトクロムP4502E1の活性はお酒を飲まない人の10倍以上になることもあります。しかし、代謝できるアルコールの量や代謝の速度は、MEOSの量が増えた分だけ速くなるわけではなく、その代謝速度は1・5倍〜2倍が限度です。MEOSがいくら増えても、お酒に強くなり続けるわけではありませんので、体にとつて負担になります。MEOSが増加するような飲み方をしている人は健康を害しやすいといえます。

●薬の代謝との関係

MEOSの本来の働きは薬物代謝です。MEOSには複数の酵素が含まれることは前述の通りですが、酵素ごとに睡眠剤、精神安定剤、麻酔薬、鎮痛剤などのさまざまな代謝作用を持っており(表2)、アルコールはこれらの薬物の代謝に影響し、また、薬物がアルコールの代謝を妨げる場合もあります(表3・4)。普段一般的に使われる薬の中にも影響を及ぼしあうものは多くあり、それぞれに個人差がありますので、注意が必要です。

■アルコールが薬物代謝へ及ぼす影響

アルコールは薬の代謝に影響を及ぼします。この影響が起こる状況は2つに分けられ、一つは、MEOSの活性が高まっている人が、お酒を飲んでいない時に薬を飲んだ場合です。常習飲酒家は、肝臓の中にあるMEOSの活性が高まり、アルコー

ルに対する耐性が上がっています。アルコールに対する耐性が上がると同時に薬に対する耐性も上がるため、薬が効きにくくなってしまふ（速く分解されてしまふ）のです。例えば、ジアゼパムという精神安定剤はシトクロムP4503A4により代謝されることで、効果が短くなります。また、副作用が少ないために欧米では代表的な消炎鎮痛剤（頭痛薬）であり、日本でも小児インフルエンザの薬としても知られているアセトアミノフェンという薬物は、シトクロムP4502E1でも代謝されることで、分解が速まります。そして、アセトアミノフェンは分解の際にフリーラジカルを産生しますが、通常であれば、グルタチオンという物質がフリーラジカルを吸収し、身体に悪い影響を及ぼさないようにします。ところが、分解が速くなるとグルタチオンの産生が追いつかず、フリーラジカルによって肝臓に負担がかかるため、肝炎に、そしてひどい時は急性の肝不全で死に至ることもあります。

●●お酒との付き合い方●●

■肝障害と肥満の関係

私はアルコール性肝障害を専門に研究していますが、最近では、肥満やメタボリックシンドロームとの関係に注目しています。

かつては、飲酒に伴う栄養障害として、栄養素の欠乏や低栄養状態が取り上げられていました。しかし最近では、アルコール性肝硬変の危険因子として、高脂肪食や体重過多が関与しているという報告があります。現代の日本においては、むしろ過栄養による肥満や糖尿病が問題になっており、こうしたことが、アルコール性肝障害の進展を増強しています。

また、アルコールの耐性には男女差があり、疫学的には、飲酒量が同じであれば、女性は男性よりもアルコール性肝障害が進展しやすいことが分かっています。アルコール依存における肝硬変についても、男性がBMI27以上が危険因子なのに対し、女性では25以上が危険因子となります。（表6・図3）そのため、女性は男性以上に気を付ける必要が

を代謝している最中に薬物を服用すると、両者の代謝が競合することで、どちらの代謝にも時間がかかってしまい、強く長く効きすぎてしまうことがあります。特に、糖尿病の薬や抗凝固剤のワーファリン、中枢神経系の薬である睡眠剤や精神安定剤などの作用がお酒と一緒に飲むと長引きますので、注意が必要です。先ほど例として挙げたアセトアミノフェンも、飲酒中に服用すると、効果が長引くことになりませんが、もちろんそのようなことは肝障害のことを考えるとお奨めはできません。

■薬物がアルコール代謝へ及ぼす影響

アルコールが薬物代謝に影響を及ぼすように、薬物がアルコール代謝に影響を及ぼす場合もあります。この作用を利用したものが、アルコール依存症者の断酒指導に際して嫌酒薬として用いられる薬物です。

代表的なのがセフェム系抗生物質で、薬の服用後に飲酒すると、アセトアルデヒドの代謝が遅くなり、血中アルコール濃度が高まります。血中にアセトアルデヒドが蓄積されるので、拍動性頭痛や顔面紅潮、悪心、嘔吐などの症状が現れます。し

かし、量によっては呼吸困難や血圧低下を招くため、服用量には注意が必要です。

■特に気を付けたい、睡眠薬

アルコールと睡眠薬を一緒に飲むことは絶対にやめましょう。表5の通り、ジアゼパムなどのベンゾジアゼピン系睡眠薬とアルコールの作用は、強弱こそ異なりますが、類似している部分があります。アルコールも、抗不安作用や抗けいれん作用、催眠作用などを持っています。アルコールと一緒に睡眠薬を飲むと、薬の副作用が強くなって、深い昏睡に入ることもあり、大変危険です。

また、アルコールは睡眠薬に比べて耐性を形成しやすく依存性も高いなど、睡眠のための方法として安全とはいえません。不眠症や精神症の方は、アルコールを寝酒として用いるのではなく、医師に相談して睡眠薬を飲むほうが身体にとっては余程安全です。

●●耐性が高まることで起る病気に注意●●

MEOSは肝臓における代謝に関

あります。また、NASH（非アルコール性脂肪性肝炎）についても、アルコールが加わればさらに肝障害が進行しやすくなります。

■食事の内容にも気を付けて

以前は、飲酒時にはエネルギー源を多く摂るべき、という考え方がありました。これは、アルコールを空

腹のままで摂取することがないように、という考え方によるものでした。確かに空腹のままでの飲酒は身体によくありませんが、何でもいから食べれば良いということではなく、カロリーに気を付け、野菜を多くとるなど、栄養バランスを考えた食事を取ることが必要であると考えています。

表6 アルコール性肝硬変における飲酒量、飲酒習慣と飲酒量による合併症の割合

	全体	男	女
人数(人)	959	871	88
5合未満	411(42.9%)	361(41.4%)	50(58.6%)
5合以上	548(57.1%)	510(56.8%)	38(43.2%)
診断年齢(歳)	54.8	55.2	50.1
平均1日飲酒量(合)	5.5	5.5	5.5
常習飲酒期間(年)	29.8	30.6	21.9
合併症			
糖尿病	208(21.6%)	200(22.9%)	8(9.1%)
5合未満	153(37.2%)	148(41.0%)	5(10.0%)
5合以上	55(10.0%)	52(10.2%)	3(7.9%)
肥満(BMI25以上)	420(43.8%)	377(43.3%)	43(48.9%)
5合未満	212(51.6%)	186(51.5%)	3(6.0%)
5合以上	208(38.0%)	191(37.5%)	3(7.9%)
いずれかの合併症	585(61.0%)	535(61.4%)	50(56.8%)
5合未満	332(80.7%)	302(83.7%)	30(60.0%)
5合以上	253(46.2%)	233(45.7%)	20(52.6%)

アルコール性肝硬変において、糖尿病、肥満(BMI25以上)の割合は、飲酒量5合未満の群ではそれぞれ37.2%、51.6%と一般人口より有意に高かった。飲酒量5合未満の群で、糖尿病の合併率は、男性が41.0%に対し、女性は10.0%で有意に少なかった。

出典：大熊誠太郎、他。高後裕 編「アルコール性肝障害」(2009)

図3 BMI判定基準

BMI(Body Mass Index)とは「体重(kg)÷身長(m)÷身長(m)」の計算式から割り出すもので、日本肥満学会ではBMIに基づく肥満の判定基準を、以下のように定めています。

BMI	
18.5未満	低体重
18.5以上～25未満	普通体重
25以上～30未満	肥満1度
30以上～35未満	肥満2度
35以上～40未満	肥満3度
40以上	肥満4度

出典：日本肥満学会「肥満研究」(2000)より作成

■かいつくねつ

慶應義塾大学看護医療学部教授 昭和55年慶應義塾大学医学部卒業、昭和60年3月同大学大学院博士課程修了、昭和60年医学部博士の学位取得、昭和55年、慶應義塾大学医学部研修医(内科)、昭和60年、慶應義塾大学医学部助手(専修医)、昭和60年、米国ニューヨーク市立大学マウントサイナイ医学部内科研究員兼ブロンクス退役軍人(MCN)病院内科レジデント、昭和63年慶應義塾大学助手(医学部内科学)、平成2年都立広尾病院内科医長、内視鏡科科長、平成6年慶應義塾大学専任講師(医学部内科学)、平成17年より現職(慢性期病態学、終末期病態学担当)