

図表1 JPHC コホート研究の結果

男性の飲酒	がん死亡リスク	がん罹患リスク	飲酒関連がん※罹患リスク	大腸がん罹患リスク
飲酒しない人と比べて	3合以上/日 1.6倍↑	3合以上/日 1.6倍↑* 喫煙もあり 2.3倍↑*	3合以上/日 6.1倍↑*	2合以上/日 2.1倍↑
*時々飲む人(月に1-3回)と比べて				

※この飲酒関連がんは口腔、咽頭、喉頭、食道、肝臓がん

出典：JPHC study ホームページより一部改編

図表2 アルコール分解の過程



図表3 アルコール分解酵素の遺伝子型による5つのタイプ

タイプ	アルコール分解酵素 ADH1B	アルデヒド分解酵素 ALDH2	説明
A	弱い *1/*1	強い *1/*1	一般の人の 4% 、アルコール依存症では 27% 。飲酒で赤くなる不快な反応がなく、たくさん飲むと酒が抜けずに翌朝も酒臭い。アルコール依存症に 非常に なりやすい体質。
B	強い *2	強い *1/*1	一般の人の 54% 、アルコール依存症では 60% 。飲酒で赤くなる不快な反応が弱く、アルコールを速く分解するので、肝臓の負担が大きく 肝臓を壊したり、やせ型 になりやすい。
C	弱い *1/*1	弱い *1/*2	一般の人の 3% 、アルコール依存症では 4% 。飲酒で赤くなる不快な反応がやや弱く、飲むタイプと勘違いして飲んでいる人が多い。アセトアルデヒドの分解が遅くアセトアルデヒドがたまって 大球性貧血 が起こりやすく、 食道がんの危険が非常に高い 。毎年 食道がん検診 を受けましょう。
D	強い *2	弱い *1/*2	一般の人の 33% 、アルコール依存症では 9% 。飲酒で赤くなりもともとは酒に弱い。鍛えてアルコール依存症になった人が多い。 大球性貧血が特に起こりやすく、食道がんの危険が高い 。毎年 食道がん検診 を受けましょう。
E	強い弱いのいずれでも	極めて弱い *2/*2	一般の人の 7% 、アルコール依存症では 0% 。ごく少量の飲酒でもすぐに赤面し気持ち悪くなる、全くお酒が飲めない人。

出典：久里浜医療センター

多量飲酒と消化器のがん

国立病院機構久里浜医療センター
臨床研究部長
横山 顕

今年も忘年会シーズンがやってきます。1年を終える安堵感から、ついつい羽目を外してしまいがちなこの季節。飲み過ぎは消化器にダメージを与え、特に食道がんと大腸がんのリスクを高めるそうです。飲み過ぎはなぜ、がんの発症を招くのでしょうか。また、がんになりやすいのはどのような人なのでしょうか。久里浜医療センター臨床研究部長の横山顕先生にお話を伺いました。

編集部

● 発がんリスクを高める多量飲酒 ●

アルコール飲料や飲料中のエタノール、飲酒関連のアセトアルデヒドには、ヒトへの発がん性があることが証明されています。特に口腔がん、喉頭がん、咽頭がん、食道がん、肝臓がん、大腸がん、女性の乳がんは飲酒関連がんといわれ、大酒家が多い病気で、特に日本人は、世界的に見てもアルコールの影響を強く受ける民族と言われています。毎日日本酒3合分以上の飲酒をする人は、時々飲む人(月に1〜3回程度)と比べて、6・1倍も飲酒関連がんに罹患するリスクが高くなります(図表1)。最も影響が大きいのは大腸がんで、毎日日本酒2合分以上の飲酒をすれば、大腸がんのリスクは2・1倍になります。これらのうち、とりわけ食道がんは特定の人がかかりやすいがんです。どの人が大酒家になれば食道がんになるのか、アルコールを分解する酵素2つの遺伝子の組み合わせで、ある程度わかります。

● 酵素の組み合わせで発がんリスクがわかる ●

麻酔作用のあるアルコールは、ADH1Bという酵素によって毒性があり不快な反応を引き起こすアセトアルデヒドへと分解されます。アセトアルデヒドは、ALDH2という酵素によって酢酸へと分解されます(図表2)。ADH1Bの働きが弱いほど、アルコールが長く体内にとどまり、長く酩酊状態が続きます。一方、ALDH2の働きが弱いほど、アセトアルデヒドが長く体内にとどまり、体が大きなダメージを受けます。この2つの酵素の働きは、各人が生まれ持った遺伝子の型によって異なり、大きく5つのタイプに分けることができます(図表3)。

● 依存症リスクが高いAタイプ ●

アルコール依存症は**アルコールの高リスク要因**。このうち最もリスクが高いのは、アルコールの分解は苦手でアセト

ルデヒドの分解が得意なAタイプです。お酒をたくさん飲んでも顔色が変わらない酒豪で、翌朝も酒臭いのが特徴です。白人や黒人には多いのですが、日本人では100人に4人しかいません。なぜリスクが高いかというと、Aタイプの人たちはアルコールが体内に長くとどまるので、アルコール依

存症になる確率が非常に高いのです。アルコール依存症であるということ、それ自体ががんのリスクを大きく高めます。まず大腸がんについてですが、アルコール依存症者が大腸検診を受けると、便潜血陰性、つまり便から血が見つからなかった人で3%、陽性ですと7%の人にポリープ型のが

んが見つかります(久里浜医療センター)。一般の検診では、陽性でも2%の人にしか大腸がんは見つかりません。また、依存症者のうち4%に食道がんが、1・1%に口腔・咽頭・喉頭がんが見つかります(久里浜医療センター)。一般の検診では、前者は0・04%、後者はめったに発

見されません。胃がんの頻度も多く、依存症患者の5%で発見もしくは切除歴があります(久里浜医療センター)。一般の検診では、0・2%ですから、非常に多いといえます。もちろん図表1で示したように飲酒それ自体もリスクです。しかし、それ以上にアルコール依存症患者独

図表4 遺伝子型と成人男性がアルコール依存症である確率

遺伝子型	成人男性 1000人中	→	アルコール依存症 20人	アルコール依存症 である確率
A型	41人	→	5.4人	13.2%
B型	539人	→	12.0人	2.2%
C型	25人	→	0.8人	3.2%
D型	325人	→	1.8人	0.6%
E型	70人	→	0人	0%

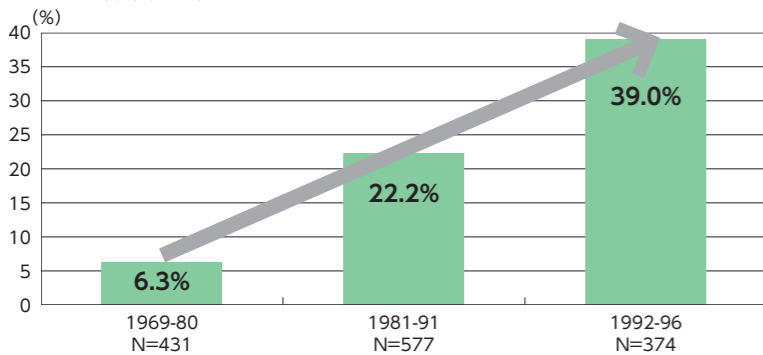
出典：本邦の男性アルコール依存症者を80万人（成人男性約50人に1人）としてHiguchi et al. Am J Psychiatry 152: 1219-21, 1995の遺伝子頻度より試算

図表5 遺伝子型Cタイプの飲酒喫煙との組合せによる食道がんリスク

症例 / 対照 n	組合せる飲酒喫煙習慣	オッズ比*	文献
234/634 (日本)	週396g (18合) 以上の飲酒	414 (30.1 × 13.7)	Yokoyama et al. Carcinogenesis, 2002
406/656 (台湾)	1日30g (350mlビール 2缶) 以上の飲酒	382 (47-3085)	Lee et al.1070/2836
1070/2836 (日本, GWAS)	週96.5g (350mlビール 7缶) 以上の飲酒+喫煙	189 (95-377)	Cui et al. Gastroenterology 2009
1071/2762 (日本, GWAS)	飲酒+喫煙	357 (105-1210)	Tanaka et al. Gut, 2010

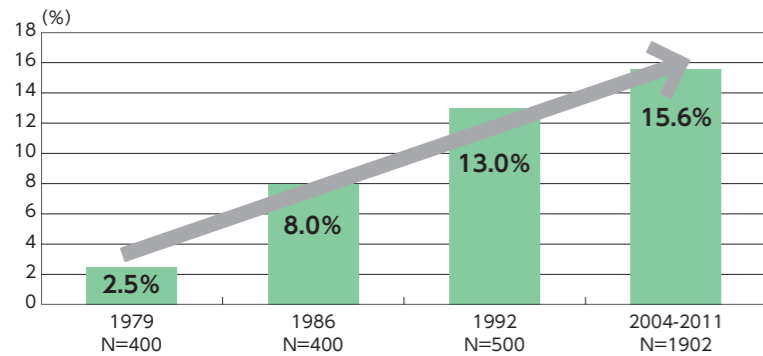
*オッズ比とは、ある疾患などへのかかりやすさを2つの群で比較して示す統計学的な尺度のこと。

図表6 国立がんセンターの食道がん手術例における他臓器重複がんの頻度の変遷



出典：渡辺寛 日気食会報 49: 151-5, 1998

図表7 アルコール依存症入院患者における遺伝子型C・Dタイプの割合の変遷



出典：Higuchi et al, Lancet, 343: 741-2, 1994; Yokoyama et al, ACER, 37: 1391-1401, 2013

特の生活スタイルが大幅にリスクを増加させるのです。野菜や果物を食べず、食生活がめちゃくちゃになります。運動もしませんし、喫煙もセツトで付いてきます。

13%の確率で依存症になり 飲酒運転しやすいAタイプ

Aタイプの人は、およそ13%という高確率で、今現在アルコール依存症になっています(図表4)。この病気は、人生にある時期にかかったり治ったりするので、生涯でアルコール依存症を経験する割合はもっと多くなるはず。なお、Aタイプは日本人の100人に4人しかいませんが、アルコール依存症患者100人のうち27人をAタイプが占めています。当院へアルコール依存症で来院した患者さんには、遺伝子の検査をしてAタイプを判別するのですが、30〜40代という若さで来院する方は、3人に1人以上がこのタイプです。

加えて、Aタイプの人たちはアルコールの分解が遅いので、お酒を飲んだ翌日も酒が抜けません。当院に来院した患者には最終飲酒の時間を聞いているのですが、最終飲酒から12〜18時間経っても、彼らの40%が

ぐに通過してしまうので、そう心配する必要はないでしょう。

C・Dタイプの酒量が増加し がんの重複発が増えている

食道がんは、喉頭がんや咽頭がん、胃がんと重複多発します。1970年代、国立がんセンターの食道がん患者で他のがんを併発した人は6.3%でしたが、90年代では39%に急

ら飲酒濃度のアルコールが検出されます。本人は眠ってすっきりして酔っ払ってはいないのですが、実はアルコールが残っており、飲酒運転をしよう可能性が非常に高いのです。

● アセトアルデヒドの 害が大きいCタイプ ●

Cタイプの多量飲酒による 食道がんのリスクは4.14倍

別の意味でリスクが高いのは、アルコールの分解もアセトアルデヒドの分解も苦手なCタイプです。アセトアルデヒドは不快な反応を引き起こす物質ですので、Cタイプは本来であればお酒が苦手な人のはずです。

しかし、アルコールがゆっくりとアセトアルデヒドへ分解されていくので、顔が赤くならなかったり、気持ち悪くならなかったりします。また、お酒は飲めば飲むほど耐性がついて強くなりますから、このタイプには飲酒を繰り返して鍛えられてしまったり、自分はお酒に強いと思ってしまう人もいます。

このタイプの人たちが多量に飲酒すると、体が高濃度のアセトアルデヒドに長時間さらされることになり、がんの重複発というの海外でも見られますが、これだけの割合で発生しているのは日本だけです。その背景には、日本にはアセトアルデヒドの分解が苦手なC・Dタイプの人が多く、今彼らがどんどんお酒を飲むようになってきていることがあり、現に、アルコール依存症患者に占めるC・Dタイプの割合が増えています(図表6)。食道がんの重複発というの海外でも見られますが、これだけの割合で発生しているのは日本だけです。

その背景には、日本にはアセトアルデヒドの分解が苦手なC・Dタイプの人が多く、今彼らがどんどんお酒を飲むようになってきていることがあり、現に、アルコール依存症患者に占めるC・Dタイプの割合が増えています(図表6)。食道がんの重複発というの海外でも見られますが、これだけの割合で発生しているのは日本だけです。

ヒドに長時間さらされるため、非常に危険です。Cタイプの食道がんリスクは、週に396g(日本酒で18合)以上の飲酒で、4.14倍にもなります(図表5)。また、喫煙や野菜・果物の摂取不足も、食道がんのリスクを高めます。

● 喉や食道にたまる アセトアルデヒド ●

アルコールの分解が遅いA・Cタイプがお酒を多量に飲むと、体内に残ったアルコールが唾液に出てきます。それを口の中の微生物が分解してアセトアルデヒドをつくるのです。喉頭、食道はアセトアルデヒドの分解がとんでも苦手なものです。ですから、唾液の中のアセトアルデヒド濃度は非常に高くなります。例えば日本酒を1.5合くらい飲んだとして、アセトアルデヒドの分解が苦手なCタイプの人でも、血中のアセトアルデヒドは1リットル当たり20マイクロモル(1マイクロモル=100万分の1モル)にしかありません。しかし、唾液は80マイクロモルにまで上がります。

そのため、口内、咽頭、喉頭、食道が際立って高い濃度のアセトアルデヒドに長時間さらされることになり、がんが重複多発しやすいのです。その背景には、日本にはアセトアルデヒドの分解が苦手なC・Dタイプの人が多く、今彼らがどんどんお酒を飲むようになってきていることがあり、現に、アルコール依存症患者に占めるC・Dタイプの割合が増えています(図表6)。食道がんの重複発というの海外でも見られますが、これだけの割合で発生しているのは日本だけです。

● 分解酵素と無関係な 大腸がん ●

デヒドに長時間さらされてしまします。アルコールが抜けるまで、口の中でアセトアルデヒドがつくられ続けるのです。とりわけCタイプは分解が遅いため、アセトアルデヒドはたまる一方です。これに血中のアセトアルデヒドも加わるので、リスクは相当高いと言わざるを得ません。

● アルコール飲料に含まれる アセトアルデヒド ●

さらに、アルコール飲料に含まれるアセトアルデヒドも考慮しなければなりません。お酒をつくる過程で、アセトアルデヒドもつくられてしまうのです。1リットル当たり、ビールは100マイクロモル、日本酒やワインは700マイクロモル、ウイスキーは1,000マイクロモル、シェリー酒はなんと4,000マイクロモルのアセトアルデヒドが含まれます。お酒のアルコール度数が高いからといって、アセトアルデヒドの含有量が多いわけではないのです。

口内や咽頭、食道がアセトアルデヒドに直接さらされることが、発がんに影響するという考え方も最近主張されてきています。ただし、アルコール飲料のアセトアルデヒドは食道がんの発がんは、アルコール分解酵素とは関係ないといわれています。その理由はよくわかっていないのですが、多量飲酒による葉酸不足の人に食道がん、大腸腫瘍が多いという研究があります。葉酸は壊れたDNAの修復に活躍するビタミンで、さまざまながんとの関係が研究されています。

多量飲酒者やアルコール依存症患者

者は、生活が乱れ、栄養の吸収が悪くなるので、葉酸が不足してしまうのです。栄養障害を起こしたアルコール依存症患者にとって、お酒は下剤のようなものです。しょっちゅう下痢をしている大腸が炎症を起こし、発がんを助長しているのかもしれない。

● 妊婦のリスクに潜む アセトアルデヒド

C・Dタイプの女性は、とりわけリスクにさらされています。

妊娠中の女性の飲酒は、生まれてくる子供に、特徴的な顔貌や発育の遅れ、中枢神経の問題を起こすことがあります、これを胎児性アルコール症候群（FAS）といいます。これに、アセトアルデヒドの分解能力が関係ないわけがありません。アセトアルデヒドの分解が苦手なC・Dタイプは、よりFASのリスクが高いといえるでしょう。

アセトアルデヒドは遺伝子障害性物質で、催奇形性があります。C・Dタイプの妊婦がお酒を飲むと、胎児は高濃度のアセトアルデヒドにさらされ、奇形や発達障害、白血病の子どもが産まれてくるかもしれない調べて、説明しようと思っています。

なお、パッチテストは飲酒習慣を持つ前の若い人にはとても有効です。パッチテストとは、ALDH2の活性を調べる簡単な検査です。アルコールを肌当て、赤くなればアセトアルデヒドの分解が苦手だといことがわかります。ただし、Cタイプの中で顔が赤くならない人は反応が出ませんし、中年になるとあまり当たりません。より確実に調べるには、遺伝子解析をする必要があります。

● 内視鏡検査のすすめ

食道がんの芽を見つける

ヨード染色法

自分は相当な酒飲みだという自覚がある人は、一度内視鏡検査を受けるべきです。特に、酒飲みでたばこを吸い、若いころはコップ1杯のビールで顔が赤くなる体質だった人は、ヨード染色法という食道の検診

のです。

● アルコールや アセトアルデヒドの 発がんメカニズム

アルコールやアセトアルデヒドの発がん性については、そのメカニズムが解明され、疫学的事実によって裏付けられています。そのため、WHOは2009年に「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がん性の十分な証拠がある」と見解を表明しました。

アルコールの発がん性でもう一つのカギを握るのは、活性酸素類です。アルコールは代謝の過程で、活性酸素類や脂質過酸化物質などをつくり出します。これらの物質は、さまざまなDNA障害を起こし、これが発がんにつながるのです。

またアルコールは、P450という酵素を誘導します。P450は、アルコールのほか、さまざまな異物を分解・解毒する酵素です。このうち、ニトロサミンなどの物質は、P450で代謝される過程で、発がん物質に変わることが指摘されています。ほかに、アルコールは発がん

ん物質から体を守るビタミンAを減らすので、これを原因の一つとする説もあります。

アセトアルデヒドは、DNA付加体といって、DNAに付着して発がん性のある遺伝子障害を引き起こします。特に、アセトアルデヒドの分解が苦手な人には目立って多くのDNA付加体が出ており、発がん率も高くなっているのです。

● 飲酒を始める前に 遺伝子解析をしよう

このように、どのようなアルコール分解酵素の組み合わせを生まれ持つかによって、その人の運命がある程度決まってしまう。われわれは、もつと遺伝子解析の重要性を伝えていくべきではないでしょうか。

日本人男性の4%を占めるAタイプの人は、13%以上の確率でアルコール依存症になってしまいます。彼らの飲酒に対してはより慎重に向き合うべきです。日本人の半分以上を占めるBタイプと同様に扱うのは、望ましくないと考えます。

もし、彼らがAタイプだということを知らずにいれば、適正飲酒を訴えても、もともと飲める体質なので

から、大腸検診も一度は受けたほうがいいですね。当院のアルコール依存症患者の60%が大腸腺腫というポリープを持っています。こんな集団は、他にはありません。このポリープの一部がゆっくり育って、大腸がんになっていくのです。

3頁でお話ししたように、アルコール依存症になると大腸がんのリスクがかなり高まります。便潜血の有無にかかわらず、大腸がんがかなりの割合で発見されるのです。

当院では、検査のキャパシティの問題で便潜血検査の結果が陽性だった人にしか大腸の内視鏡検査を行っていません。しかし、陰性だった人にも、退院後に大腸検査を一度は受けるよう勧めています。

● 強い人も弱い人も 適正飲酒をしよう

これから、宴会シーズンがやってきます。やはり、飲みすぎないことに尽きますね。また、濃い酒が危ないという確実な根拠はないのですが、薄めた方が安全だと思えます。その方が飲みすぎないでしょうし、瞬間的とはいえ食道やその周辺がアセトアルデヒドにさらされることの

酒量が増えてしまう危険性が高い。しかし、もし20歳のときに遺伝子検査をして、自分が依存症リスクの高いAタイプだということを知ることができれば、自制心が働きアルコール依存症や飲酒運転も減ってくるでしょう。

これは、食道がんなどのリスクが高いC・Dタイプの人も同じです。他の人よりもアルコールやアセトアルデヒドの害を受けやすいこと、飲酒量によっては4~4倍の食道がん発がんリスクがあることを知っていれば、きつとお酒の飲み方も変わり、がんは激減するはずですよ。

武庫川女子大学の木下健司先生は、今全国の大学を回って、無料で新人生の遺伝子解析をしています。その上で、それがどんな意味を持つかを講義して、簡単なパンフレットを渡しています。「あなたはA型です、アルコール依存症になりやすいので注意しましょう」と。これは、受け取る側からすれば非常にインパクトが強い。

私が考える適正飲酒の啓発とは、「お酒を飲み始める前に、自分がA〜Eのどのタイプかを判別し、確かな知識を伝える」というものです。これが、一番安全な方法だと思いま

悪影響を軽減できると思います。

それから、人にお酒を強要しないこと。強要すれば、お酒に弱い人も、本当はやめなければいけないアルコール依存症の人も、どちらも不幸になります。

お酒に弱い人は、飲まされるうちに強くなってしまいかもしれませんね。「〇〇さんのおかげでお酒が飲めるようになって幸せです」などと言っている人がいます。今は幸せかもしれませんが、後々のことを考えると、お酒に弱いまの方が私は幸せだと思えます。

ぜひ、ご自身の体質を知ったうえで、適正飲酒に努めてほしいと思います。

■ よい・あきい

独立行政法人久里浜医療センター臨床研究部部長、慶應義塾大学医学部内科客員講師。

専門はアルコールによる臓器障害、およびアルコール依存症の治療。平成7年度慶應義塾大学医学部三代会「三代会賞」受賞（「内視鏡的ヨード染色を用いたアルコール依存症における早期食道癌スクリーニングの成功」）。平成10年度慶應義塾大学医学振興財団「特別奨励研究」受賞（「アルコール代謝と発癌に関する研究」）。平成21年度慶應義塾大学医学部三代会「北島賞」受賞（「飲酒関連食道・頭頸部癌の危険因子と予防に関する研究」）。