

大量飲酒のメカニズム

～「酔い」と遺伝子の関係～



帝京科学大学 教授・医学博士・医師

真先 敏弘

お酒に強いかわい弱いは、遺伝子の影響が大きいといえます。アルコールと遺伝子はどのように関係しているのでしょうか？ アルコールが細胞や脳にもたらす作用や、遺伝子が人の飲酒行動に与える影響などのメカニズムを研究し、科学的に解説してきた帝京科学大学教授・医学博士・医師の真先敏弘先生にお話を伺いました。

編集部

と女性版（KAST-F）（図表2）の質問票を掲載しますので、みなさんも一度やってみてください。男性版は10項目からなり、4点以上だと「アルコール依存症の疑い」、1～3点は「要注意」と判定されます。女性版は8項目からなり、3点以上だと「アルコール依存症の疑い」で、1～2点が「要注意」です。

さて、いかがでしたでしょうか。「アルコール依存症の高い群」になった方は、なるべく早く専門医にご相談ください。「要注意群」のレベルの方は、自らの抱える飲酒問題について自覚が足りず、かつ自覚しにくい状態にあるというデータもあります。ですから危機感を持って、日々の飲酒の仕方を見直していただきたいと思います。

アルコール依存症になると、お酒を飲むことで快感中枢が刺激され続け、それが当たり前の状態になります。すると、しばらくお酒を飲まずにいると、一種の飢餓状態に陥ってしまうのです。いったん依存性が形成されてしまうと、なかなか治ることはなく、基本的には断酒するしかないと言われていて、一口でも飲むと際限なく飲んでしまうので、「飲酒をする場には行かない」、「お酒は買わない」と決め、きっぱり断つ

がいちばんです。

依存を断ち切るために、「飲酒すると気持ちが悪くなって飲酒行動を抑える」薬や、「飲酒欲求を抑えて断酒を補助する」薬などもあります。効果が高いとは言えませんが、精神的に不安定なために飲んでしまう場合は、抗不安薬や睡眠薬を用いたり、認知療法を試したりすることもあります。とはいえ、アルコール依存症の患者さんに対して、医者ができることは限られています。アルコール依存症は薬物依存症と同様に再発率が高く、生涯にわたってその危険性があると考えられています。そのため、依存性が形成される前の予防が重要性を持っているのです。断酒を続けていくために最も有効なのは、患者同士でつくった自助グループに参加して、お互いの体験を話し合うことと言われています。それは、自分一人だけでなく同じ仲間がいることが励みになり、体験談を聞くことで気づきが得られ、語りとが過去の現在の自分と向き合うことができるといった理由からです。

● エタノールが 醗酵をもたらし

お酒の主成分は、アルコールの中

● お酒は適量を超えると 弊害をもたらし

私は1985年に医者になって以来、神経内科の専門医として神経疾患の患者さんの診療に携わってきました。2000年からはアルコール依存症の治療をリードしてきた国立病院機構久里浜医療センター（旧国立療養所久里浜病院）で、脳神経系合併症の患者さんの診療にあたるとともに、アルコールの脳神経組織に対する毒性のメカニズムを解明するべく研究に取り組んでいました。

アルコールは適量を楽しむのであれば、気持ちをリラックスさせたり会話を増やしたりする効用があります。快感中枢を刺激する作用があり、お酒を飲むと高揚感や幸福感が得られるためですが、一方でそれが依存性につながっていきます。また、アルコールを大量に摂取すると、肝臓病をはじめ多くの病気を併発するなど、人体に重大な弊害をもたらします。

かつて、お酒は主に中年男性が飲むものというイメージがありました。が、1980年代頃からは女性にも飲酒層が広がり、お酒を提供する場でも多くの女性の姿を見かけるようになりました。誰もがモラルを守って適正な量を飲んでいられるぶんにはよ

いのですが、飲酒が広がるにつれて社会的な問題も起こっています。

たとえば、中高生など青少年が飲酒した場合、成人になってから飲酒するよりもアルコール依存症になりやすいです。女性は男性よりもアルコール代謝が低く、特に妊娠中や授乳中の飲酒は胎児や乳児に大きな影響を及ぼします。定年退職後の高齢者の飲酒問題もありますが、年齢とともに内臓も弱ってくるため、お酒の量は控え、飲むスピードにも注意したいものです。

今回は上手にお酒につきあっていたり、ただのために、アルコールによって引き起こされる諸現象について、科学的に解説してみたいと思います。

● アルコール依存度の チェック方法

久里浜医療センターでは、1978年に日本で初めてアルコール依存症などの問題を評価するために「久里浜式アルコール依存症スクリーニングテスト（KAST）」が作られ、現在は2003年に改定された「新久里浜式アルコール症スクリーニングテスト（新KAST）」が使われています。

男性版（KAST-M）（図表1）

新久里浜式アルコール症スクリーニングテスト

図表1 男性版 (KAST-M)

最近6ヶ月の間に、以下のようなことがありましたか。

1. 食事は1日3回、ほぼ規則的になっている
はい(0点) いいえ(1点)
2. 糖尿病、肝臓病、または心臓病と判断され、その治療を受けたことがある
はい(1点) いいえ(0点)
3. 酒を飲まないで寝付けないことが多い
はい(1点) いいえ(0点)
4. 二日酔いで仕事を休んだり、大事な約束を守らなかったりしたことがある
はい(1点) いいえ(0点)
5. 酒をやめる必要性を感じたことがある
はい(1点) いいえ(0点)
6. 酒を飲まなければいい人だとよく言われる
はい(1点) いいえ(0点)
7. 家族に隠すようにして酒を飲むことがある
はい(1点) いいえ(0点)
8. 酒が切れたときに、汗がでたり、手が震えたり、いらいらや不眠など苦しいことがある
はい(1点) いいえ(0点)
9. 朝酒や昼酒の経験が何度かある
はい(1点) いいえ(0点)
10. 飲まないほうがよい生活が送れそうだと思う
はい(1点) いいえ(0点)

合計点 _____ 点

1. 合計点が4点以上：アルコール依存症の高い群
アルコール依存症の疑いが高い群です。専門医療の受診をお勧めします。
2. 合計点が1～3点：要注意群
飲酒量を減らしたり、一定期間禁酒をしたりする必要があります。医療者と相談してください。ただし、質問項目1番のみ「いいえ」の場合には、正常群とします。
3. 合計点が0点：正常群

図表2 女性版 (KAST-F)

最近6ヶ月の間に、以下のようなことがありましたか。

1. 酒を飲まないで寝付けないことが多い
はい(1点) いいえ(0点)
2. 医師からアルコールを控えるように言われたことがある
はい(1点) いいえ(0点)
3. せめて今日だけは酒を飲まないと思っても、つい飲んでしまうことが多い
はい(1点) いいえ(0点)
4. 酒の量を減らそうとしたり、酒を止めようと試みたことがある
はい(1点) いいえ(0点)
5. 飲酒しながら、仕事、家事、育児をすることがある
はい(1点) いいえ(0点)
6. 私のしていた仕事をまわりのひとがするようになった
はい(1点) いいえ(0点)
7. 酒を飲まなければいい人だとよく言われる
はい(1点) いいえ(0点)
8. 自分の飲酒についてうしろめたさを感じたことがある
はい(1点) いいえ(0点)

合計点 _____ 点

1. 合計点が3点以上：アルコール依存症の高い群
アルコール依存症の疑いが高い群です。専門医療の受診をお勧めします。
2. 合計点が1～2点：要注意群
飲酒量を減らしたり、一定期間禁酒をしたりする必要があります。医療者と相談してください。ただし、質問項目6番のみ「はい」の場合には、正常群とします。
3. 合計点が0点：正常群

でもエタノールという物質です。エタノールは主に小腸や胃などの消化管から吸収され、血液の中に入り、体内のすべての組織・臓器の水分中に均等に分布すると考えられています。体の大きい人ほど体内の水分量が多いことから、お酒に酔いにくいということになります。一般的に女性は男性よりも体脂肪が多いため、体内の総水分量が少なく、同じ体重の人が同量のエタノールを飲んだ場合、女性の方が血中エタノールは高くなる傾向があります。

脳にある神経細胞も他の臓器と同様に細胞膜を持っているので、エタノールは神経細胞の中へも入ってきます。このエタノールの神経細胞への作用が、酩酊をもたらします。また、エタノールの分解産物であるアセトアルデヒドは体のさまざまな臓器に有害な作用を及ぼします。大量飲酒が脳や体によくないというのは、このような理由もあるのです。

吸収されたエタノールは、体内に分布した後、大部分が肝臓で分解されます。この分解過程の主役がアルコール脱水素酵素（ADH）とアルデヒド脱水素酵素（ALDH）です。酵素とは、生体内の化学反応を迅速に進める触媒の働きをするたんぱく質の総称です。この二つの酵素の働

きで、エタノールは肝臓内で酢酸へと分解されます（図表3）。エタノールからアセトアルデヒドへの分解反応を進めるのがアルコール脱水素酵素、アセトアルデヒドから酢酸への分解反応を進めるのがアルデヒド脱水素酵素で、これらの反応の際にNAD+（ニコチン酸を主成分とする物質）がNADHに変化する反応が同時に起こります。

エタノールの多飲によって体内のNAD+はどんどん消費されて少なくなり、肝細胞の代謝を乱す原因となります。これに加え、エタノール分解の過程で生じるアセトアルデヒドは強い毒性を持っているため、肝障害をはじめとした臓器疾患の原因となるのです。

あまりお酒を飲めなかった人が、毎日飲んでいるうちにだんだん飲めるようになってくるというのは、飲酒を習慣化することでエタノールを分解する別の酵素が働くようになるためだと考えられています。私も大学時代にサークルの練習が終わった後、仲間と毎日飲んでいるうちに、半年くらいすると飲めるようになってきたという経験があります。あまりお酒を飲めない人が無理に飲むことは、やめましょう。

ている人（AG）が約41%、Aを二つ持っている人（AA）が約9%と言われています。

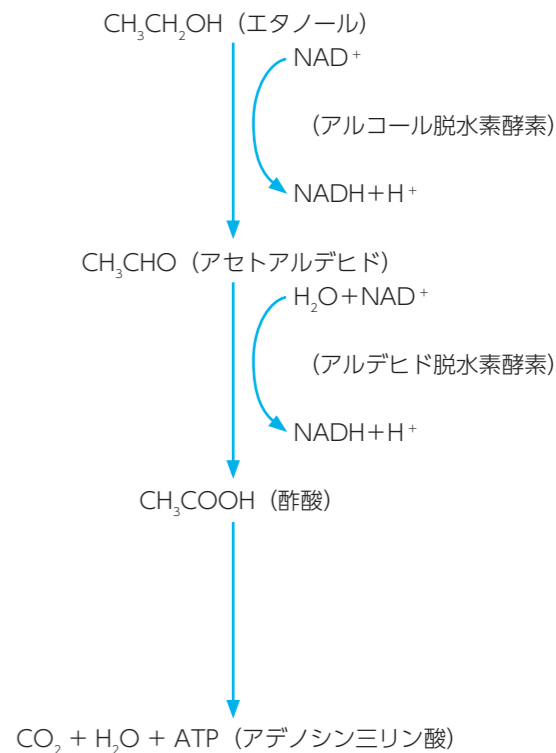
一つのSNPに対しては、父親と母親からそれぞれ1個ずつの配列を受け継ぐため、3種類のタイプが存在します（図表4）。たとえば、両親の遺伝子多型が共にAG型である場合、その子供たちには3通りすべてのSNP型が存在する可能性があります（図表5）。

●●日本人の5割は「弱い・飲めない」タイプ

GGの組み合わせを持つ人は遺伝子型が安定で正常な活性を有する「活性型」であり、お酒に強いタイプです。白人や黒人は、ほとんどの人がこのタイプなので、お酒に強い一方、潜在的にアルコール依存症になる危険性が高いと言えます。ですから、欧米などでは屋外での飲酒が禁止されているなどアルコールに対する規制が非常に厳しくなっているでしょう。

AGの組み合わせを持つ人は、アルデヒド脱水素酵素の活性がGGの人に比べて十数倍も低い「低活性型」であるため、お酒をほどほどにしか飲めない体質になります。お酒を飲

図表3 アルコール代謝経路



●●日本人の酒の強さは9段階に分類される

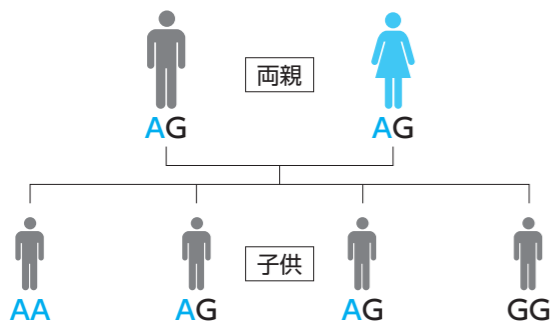
遺伝子が父親と母親から受け継がれるため、私たちは両親と似たところを持っています。親子で顔や体格、性格などが似ているのは、遺伝子が持っているたんぱく質の設計図が共通したものであるからです。アルコールの代謝についても遺伝子が深く関連しており、先ほど述べたアルコール脱水素酵素とアルデヒド脱水素酵素の遺伝子は、間違いなく強い関連性があることが分かっています。

むとアセトアルデヒドの分解が追いつかず、体内にたまっていくため、その毒性によって顔が赤くなったり、吐き気や動悸がしたり、冷や汗をかいたり気持ちはよくは飲めないのです。また、AAの組み合わせを持つ人は、生まれつきアルコールの代謝活性を示さない「不活性型」で、アルコールを受け付けません。このように、日本人には5割程度もお酒に弱い・飲めないタイプがいるので、その人たちが飲める人たちの興奮を鎮めたり、介抱役に回ったりしてストッパーになっているのかもしれない。

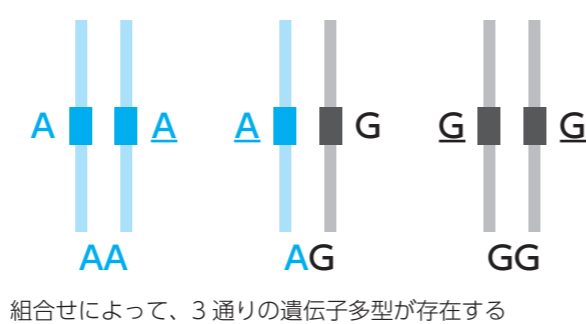
一方、アルコール脱水素酵素には、酵素活性が亢進する遺伝子多型ADH2*2と、酵素活性が低下する多型ADH2*1があり、その組み合わせが飲酒行動にかなり影響していると考えられます。遺伝子多型ADH2*2を持つことで、かつアルデヒド脱水素酵素が活性型である人は、かなりの確率で派手な飲み方（飲む速度が速く、盛り上がる）をするようです。

さらに、危険な飲み方をする人の条件を挙げるなら、日常生活のいろいろなストレスなどにおいて、報酬系としてのドーパミンや脳内麻薬の働きが抑制されている人ということ

図表5 遺伝子多型と遺伝



図表4 遺伝子多型



組合せによって、3通りの遺伝子多型が存在する

になるでしょうか。ただし、お酒がストレス発散につながるの、そのための条件がそろったときのみです。ストレスに対する不安や緊張、恐怖といった感情を弱める働きはあっても、無理に多量の飲酒をすることはかえって逆効果になることもありますので、注意しなければなりません。

アルコールの代謝と遺伝子との関係には、まだよく分かっていないことがたくさんあります。その理由は、多くの遺伝子が複合的に関わっていること、それぞれの組み合わせが膨大になること、環境的な要因も影響することなど、非常に複雑なためです。たとえば周囲には、私と同じく酒を好む遺伝子を持つ人が数名いますが、私はお酒を飲むと楽しくなるのに、そうではない人もいるなど反応がまったく異なり、複雑なメカニズムがあるようです。

●● 大量飲酒が招く 記憶障害 ●●

お酒に酔っているときというのは、科学的には「エタノールによって大脳皮質が麻痺している状態」であり、酒癖の悪い人というのは、「大脳皮質が麻痺したために社会的な規

範を逸脱する言動をする人」といった定義ができるかと思えます。

極端な例だと、異常な興奮がみられ、行動が短絡的・暴発的になる「複雑酩酊」と呼ばれるもの、さらに幻覚や被害妄想を生じ、意識障害がみられる「病的酩酊」というものもあります。複雑酩酊や病的酩酊はしばしば犯罪に結びつき、犯行時に本人の責任能力があったのかどうか問題になります。一方、大量のお酒を飲んでも、あまり酔っぱらって騒いだりしない、おとなしい酒飲みもいます。

酒癖の悪さというのは、私は一種の病気と考えてよいと思っています。程度はさまざまで一概には言えません。遺伝的な要因と環境的な要因があります。アルデヒド脱水素酵素が活性型でない人は、もし訓練を積んだとしても血中濃度が0.2%を超えるような飲み方はできないので、お酒を飲んで暴れるというようなことはまずないようです。

忘れないでほしいのは、お酒が飲める遺伝子を持っている人でも、自分の飲める酒の量や飲むスピードを超えれば、急性アルコール中毒になるおそれがあることです。自分の限界を知り、それ以上飲まなければいいわけですが、それには「ブラック

アウト」を起こさない量が目安になります。

短時間に大量のお酒を飲むと、ブラックアウトと呼ばれる記憶障害が起きますが、これは大脳の側頭葉の奥深くに位置する海馬の障害によって引き起こされると推測できます。ブラックアウトというのは、「一過性全健忘」という脳の病気に類似していて、本人に記憶が残っていないときにも、その人は一見普通に会話し、行動しているように見え、たとえば宴会の後には一人で自宅まで帰ることもできます。

お酒を飲むと、脳の中で最も上位にある理性的な新皮質が最初に抑制され、より原始的な欲求を司っている旧皮質や古皮質が新皮質の抑制から解放されている状態になると考えられます。そのため、普段は理性的な人が羽目を外したり、人によって笑い上戸や泣き上戸になったり、素の部分が現れてしまうのです。さらに、酔いによって生じる多幸感や充足感、脳の快感中枢ともいうべきA10神経系(ドーパミン神経系)という部位が関係しているようです。

また、慢性的にアルコールを飲み続けると、海馬の長期記憶にも影響が出てきます。アルコール依存症の人の脳を検査すると、ほとんどの

いのですが、おかしなことを言いたり、怒りだしたり、興奮して暴れたりする人がいます。しかし、周囲の人たちも言動に慣れてしまつて、事の重大さに気づかない場合があります。

●● 個人個人の適正な量で 飲酒を楽しもう ●●

お酒とどうつきあうかは、文化的な影響もかなり強いと言えます。ユダヤ社会などでは宗教的な思想から、お酒は儀式のときに集まって飲み、一人で酔うものではないと考えられています。イタリア、スペイン、フランスなどでは食事のたびにワインを飲みますが、羽目を外すのはマナーに反することとされています。一方、イギリスや北欧では平日よりも週末に大酒を飲むというパターンが多いようです。

日本では20歳以上なら誰でもお酒を飲むことができ、飲むか飲まないかは最終的に自己責任です。冠婚葬祭などで集まるとお酒を酌み交わす習慣もあり、宴会で多少度を越してもたいていは許されるでしょう。自由が尊重されているのはよいことですが、健康上どんな影響があるかを知っておくことが大事ではないで

しょうか。それを知った上で、お酒を楽しむべきだと私は思うのです。

なかには「お酒が人生最大の楽しみである」として、飲めるだけ飲んで楽しむという享乐的な生き方を選ぶ人もいます。しかしその場合、中年から老年にかけての比較的早い時期にお酒からの影響を受け、当然長生きすることは難しくなります。仕事ができなくなったり、日常生活ですらまともに送れなくなったりして、家族や職場の人に多大な迷惑をかけることにもなりかねません。

とすると、やはり自分が必要とする最小限度の量でお酒を楽しむのが最も成熟した考え方ではないでしょうか。その量に関しては、個人個人が自分で設定するしかないというのが私の考えです。適正飲酒の基準は、男性で1日平均純アルコールで20g程度(ビール(5%)なら500ml、日本酒(15%)なら180ml、チューハイ(7%)350ml)女性や高齢者、お酒に弱い人は、これより少なくすべきとしています。

とはいえ、このくらいまでは安全な量であるという画一的な基準を設けるのは難しいのです。ここでは「危険の少ない飲み方」を推奨させていただきます(図表7)。

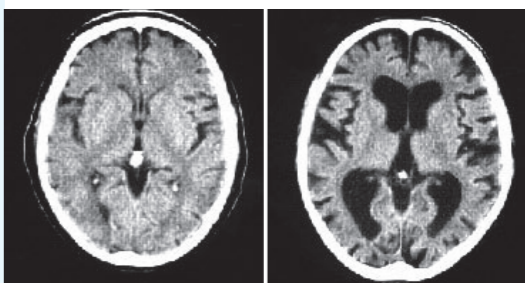
私はストレスの解消や人間関係の潤滑剤といったお酒の効用を、否定するつもりはありません。しかし、やはり飲み過ぎは慎むべきという結論にならざるを得ないと感じます。

危険の少ない飲酒量を守るのが理想ですが、守らないのであれば「どこまでの量を自分に許すのか」は、自主的に選択すべき問題です。アルコール依存症の患者さんに対して、私たちは断酒を強くすすめますが、最終的にお酒を飲み続けるかやめるかという選択は患者さんが主体的に行うべきだと考えています。

治療を始める前には患者さんと面接を行い、「本当にやめたいですか?」と意志を確認して、「いや、別に」と答えた人は入院させません。大量飲酒は身を減ぼすと知っていても、なかには「今さえ楽しければいい」という考えの人もいますので、私たちは治療を強制することはできないのです。

とはいえ、どのようにお酒につきあっていくべきなのかということについて自分の考えを持ち、それに沿って自らの責任において行動してほしいと思います。

図表6



正常人の頭部MRI

アルコール依存症患者の頭部MRI

に委縮が見られます(図表6)。ただし、アルツハイマー病とは異なり、アルコールでは大脳の神経細胞はそれほど死なないため、長期的に(少なくとも1年以上)断酒すると、知能の回復とともに少しずつ元に戻っていきます。

アルコール依存には、精神依存だけでなく身体依存があります。これは、アルコールを断っているうちに離脱症状が出るようになった状態のことです。具体的には手の震え、発汗、不眠、吐き気、嘔吐、焦燥感、幻聴、けいれんなどを起こし、重症になると幻覚が現れ、「せん妄」という意識障害に陥った状態になることもあります。原因ははっきりしな

図表7 危険の少ない飲み方

- 1 お酒はできるだけゆっくりと味わいながら飲むこと。
 - 2 必ずつまみを食べながら飲むこと。
 - 3 昼、夜とも飲まないこと(昼飲んだら夜は止める)。夜は遅くとも12時には止めること。
- ※「酒豪タイプ」の方は以下にも注意してください。
- 4 ブラックアウトを起こす酒量を経験から割り出し、その酒量を超えないようにすること。
 - 5 仲間と外に出るときだけ飲むこと(一人では飲まないこと)。

■まさき・としひろ

1961年、兵庫県生まれ。東京大学医学部医学科卒業。同大医学部神経内科、国立精神・神経センター神経研究所、虎の門病院、防衛医科大、国立療養所久里浜病院神経内科医長を経て、2004年よりロッキンフェラー大学細菌病態・免疫学教室、2009年よりエディンバラ大学神経再生センターに研究留学し、遺伝子、ゲノム、肝細胞などの研究を行う。2010年より帝京科学大学医療科学部、東京理学院法医学科、教授(現在に至る)。2011年より帝京大学医学部神経内科非常勤講師を兼任。日本神経学会、日本内科学会に所属、エディンバラ大学名誉研究員。著書に『酒乱になる人、ならない人』(新潮新書)がある。