

飲酒習慣とがん

独立行政法人病院機構久里浜アルコール症センター

横山 頭

I. WHO, IARC の見解

1987年にWHOの国際がん研究機関(IARC)は、アルコール飲料は、口腔、咽頭、喉頭、食道、肝臓の癌の原因であり、ヒトへの発癌性の十分な証拠(Group 1の発癌物質)があると結論づけた。2007年2月に再評価が行われ、女性の乳癌と結腸直腸癌も飲酒が原因となることが確実とされた。また飲料中のエタノールそのものがGroup 1の発癌物質に分類され、その根拠は、①疫学研究で飲酒発癌が酒の種類に関係しないこと、②実験動物でエタノールが癌を発生させる十分な証拠があること、③アルデヒド脱水素酵素欠損者ではアセトアルデヒドが食道癌の原因に寄与することの3点であった。

II. 女性の乳癌

乳癌では100以上の疫学研究がほぼ一貫して飲酒との関連を支持し、58000以上の症例を含む53の研究のpooled analysisでは、エタノールで10g増加する毎に7.1%リスクが増加した。非喫煙者でも喫煙者でも同様の結果であり、飲酒自体がリスクを高めた。この解析から、先進国では乳癌全体の約4%が飲酒に起因すると概算される。しかし、本邦の疫学研究では結論を出せる状態にない。

III. 結腸直腸癌

結腸直腸癌では、初期の疫学研究はビールと直腸がんとの関連に注目していたが、結腸、直腸とも類似の関連があり、酒類に関係なくエタノール換算50gで1.4倍程度のリスク上昇がみられる。罹患数が多い癌なので、飲酒習慣への介入による予防効果は大きいと推測される。

IV. 食道癌、頭頸部癌

ALDH2欠損者の発癌

エタノールはアルコール脱水素酵素(alcohol dehydrogenase: ADH)によりアセトアルデヒドへ、アルデヒド脱水素酵素(aldehyde dehydrogenase: ALDH)により酢酸へと代謝される。東アジア人特有のALDH2欠損者は高アセトアルデヒド血症による顔面紅潮、吐き気などのフラッシング反応や二日酔いを起こしやすい。日本人の7%を占めるALDH2ホモ欠損者はほとんど飲酒しない。35%を占めるヘテロ欠損者も飲酒習慣が抑制され、飲酒しない男性では85%がALDH2欠損者である。一方、1日3合以上の大酒家の26%、アルコール依存症患者の13%はヘテロ欠損者である。飲酒が関連する食道癌では、日本と台湾の疫学研究でALDH2欠損型の飲酒家は、ALDH2活性型の飲酒家と比べて食道癌リスクが3.4-16.4倍高く、大酒家ほどその影響は強いが、このリスク上昇は比較的少量の飲酒家と女性でも報告された。頭頸部癌でも飲酒が危険因子である場合は、ALDH2欠損がリスクを高めることが一貫して報告されている。食道癌患者や頭頸部癌患者では、同時性、異時性にこの領域に多発重複癌が高率に発生し、ALDH2欠損者でその傾向が著しいことも日本の研究で一貫して報告されている。

アセトアルデヒドの発癌性

アセトアルデヒドは実験動物に発癌性がある。アルコール依存症患者では、変異原性があるアセトアルデヒド-DNA付加体がALDH2ヘテロ欠損者で高度に検出され、習慣飲酒者でもヘテロ欠損者で染色体異常がより高頻度で見られる。口腔内細菌がエタノールからアセトアルデヒドを産生するため、飲酒後の唾液のアセトアルデヒド濃度は血液濃度より著しく高く、ALDH2ヘテロ欠損者ではさらに高濃度となる。アルコール依存症患者では、口腔内細菌が過繁殖し、飲酒翌日の酒臭い唾液から変異原性を示す50-100 μ Mを越えるアセトアルデヒドが高頻度で検出される。

簡易フラッシング質問紙法を用いた発癌リスク評価

簡易フラッシング質問法では、ビールコップ1杯で顔が赤くなる体質が、現在または飲酒を始めた最初の1-2年にあったかどうかを質問する。現在または過去に赤くなる体質があったと答えたひと（フラッシャー）は、40-79歳の男女とも約90%の正確さでALDH2欠損者である。この質問紙法でも遺伝子解析に匹敵する食道癌のリスク評価が可能であった。さらに著者らは、簡単な食道癌のリスク評価票を開発した（久里浜アルコール症センターのホームページに掲載）。食道癌、咽頭癌は食道ヨード染色やNBI内視鏡による早期診断が可能であり表在癌は粘膜切除で根治できる。しかし早期発見のための検診は普及していない。この評価票のスコア11点以上はリスクの上位10%の高危険群（オッズ比で約100倍）であり内視鏡検診の対象の選定に役立つ。

低活性型ADH1Bと発癌

アルコール脱水素酵素1B（ADH1B, 旧名ADH2）には遺伝的低活性型がある。低活性型では高活性型に比べ、生体内ではエタノール分解速度が12%遅い。低活性型ADH1Bを有する大酒家では、エタノールの分解が遅れて飲酒翌日に酒臭いことが多い。日本人は約1割が低活性型であるが、エタノールが体内に長時間残るため耐性や依存性が発生して大酒家になりやすい。アルコール依存症患者の約3割は低活性型である。

低活性型ADH1Bは飲酒量の増加を介して発癌を促すが、同程度に飲酒では、低活性型のひとのほうが1.6-8.4倍の危険性で頭頸部や食道の癌になりやすいことが、疫学研究でほぼ一貫している。エタノールが長く体内に留まるのに加え、唾液を介して頭頸部と食道は高濃度のアセトアルデヒドにも長時間暴露される。ALDH2欠損型とADH1B低活性型の組み合わせの頻度は日本人の2-3%に過ぎないが、飲酒者では2つの遺伝子型は相乗的に頭頸部や食道の発癌リスクを高める。ALDH2欠損者の多くはフラッシャーであるが、ADH1B低活性型のALDH2欠損者は、アセトアルデヒドの初期産生がゆっくりでフラッシング反応が起こりにくく飲酒量が増えやすい。

赤血球のMCVと発癌リスク

MCVの増大は多量飲酒者のマーカーであるが、ALDH2欠損者の飲酒は特にMCVを増大させる。MCV増大は、喫煙、加齢、栄養不良でも起こり、食道・頭頸部癌と共通背景を持つ。アルコール依存症男性の中では、 $MCV \geq 106$ fl で食道癌リスクは2.8倍になる。MCVの大きいひとには飲酒、喫煙、フラッシング反応を問診すべきである。

V. 飲酒関連癌に安全な飲酒量はない

2005年の厚生労働省の多目的コホート研究でも、飲酒関連がんの罹患と死亡のリスクは1日1合未満相当の習慣飲酒者でときどき飲酒するひとのいずれも2.3倍であった。235の疫学研究を用いた飲酒関連癌のmeta-analysisでは、すべての飲酒関連癌でエタノール換算25g/日（日本酒1合相当）の飲酒からリスクは上昇し、安全な飲酒量は示されなかった。

VI. 禁酒による発癌抑制効果

南米の症例対照研究のmeta-analysisでは、禁酒と禁煙は5-9年で食道癌リスクを70%減少させ、両習慣がないひとのリスクに近づいた。禁酒だけではリスク減少に10年以上を要した。5000症例を含むpooled analysisでは、飲酒問題があつて禁酒したひとの影響で、禁酒後しばらくリスクは上昇し、リスクが下がり始めるのは食道癌で5-10年後、頭頸部癌では10-16年後からであり、20年でもともと飲まないひとと同じになった。

おわりに

飲酒と癌についての科学的な知見は急速に蓄積されてきているが、この知識をどのように教育や検診などの予防手段につなげていくかが重要である。