

アルコールと食道癌

久里浜医療センター臨床研究部長

横山 顕

(聞き手 山内俊一)

アルコールと食道癌の関連についてご教示ください。アルコールの代謝物であるアセトアルデヒドが発癌の因子となると聞きましたが、いったん、肝で代謝されたものが血行性に食道に至って発癌に働くということでしょうか。そうであれば、ほかの臓器もアセトアルデヒドにより発癌しやすくなるのでしょうか。ご教示ください。

<大阪府開業医>

山内 横山先生、まず、アルコールというのは様々な癌のリスクになると考えてよいのでしょうか。

横山 WHOの2007年の見解では、アルコール飲料は口腔癌、つまり舌癌とか歯肉の癌ですね。それから、咽頭癌、喉頭癌、さらに食道癌、この入り口の癌の原因となっています。さらに、メカニズムはよくわかっていないのですが、大腸癌の原因であることも認定されています。さらに、最近は女性の乳癌、日本人の研究はまだはっきりとした結果を示していないのですが、海外の研究は非常に多くの研究がそろってアルコールは女性の乳癌の原因でもあることを示しています。

それと、昔からそうだろうと思われる肝臓癌。今挙げたものがアルコールと関連していると評価されている癌です。

山内 素人的には胃癌とか膵臓癌とかも多そうなのですが、これは外れているのですか。

横山 疫学の研究では、膵臓癌、胃癌はまだ完全に証拠がそろっていない段階です。幾つかの研究では関連があるのではないかとことを示していますが、いずれもたばこの影響が非常に強い癌なので、たばこを吸う習慣とお酒を飲む習慣は、これは一緒に習慣としている人が多いので、たばこに引きずられて、アルコールの影響がきれ

いに証明されていないのが現状かもしれません。

山内 次に、メカニズムに関してですが、アルコールの代謝物であるアセトアルデヒドが発癌の因子となると聞いていますということですが、これも素人的な発想では、アルコール度の強い酒で、アルコールが直接的に刺激になって癌が起ころうな気がするのですが、そういうアルコールの直接作用ではなくて、アセトアルデヒドを介したものでしょうか。

横山 直接的作用といったときに、例えば濃い酒を飲んで食道が炎症を起こして発癌するかと考えると、ちょっとそれはないと思うのです。実際に多くの研究は、アルコール飲料の種類によって食道癌のリスクが変わることをあまり示していないのです。ただ、幾つかの日本の研究では、濃い酒をストレートで飲むとちょっと危ないのではないかと示されています。

濃いアルコールが食道に浸み込むと、食道粘膜はアセトアルデヒドをどんどんつくる強い酵素を持っているので、そこでアセトアルデヒドに変換されますから、濃いアルコールがそこにあるということは、濃いアセトアルデヒドもそこにあることをあらわしているかもしれないですね。

山内 アセトアルデヒドに発癌性があること自体は証明されていると考えればよろしいのでしょうか。

横山 WHOはアセトアルデヒドの発癌性、ヒトへの発癌性を2010年に認定したのですが、その最大の根拠となったのは日本の食道癌の患者さんの研究です。アセトアルデヒドを分解する、2型アルデヒド脱水素酵素、ALDH2と略していますが、このアセトアルデヒドを分解する酵素が弱いにもかかわらずお酒をたくさん飲む人たちが日本の食道癌の患者さんの70%も占めるのです。

弱いというのは要するに若いころなどにちょっと飲むと赤くなった人たちですが、こういう人たちが鍛えて飲めるようになって、そして食道癌になるという、酵素が強い欧米人ではみられない現象が日本でたくさん報告されて、台湾や中国でも確認されて、アセトアルデヒドが原因の発癌が、のどと食道に限定して起こるということがわかってきました。そこからアセトアルデヒドはヒトへの発癌性があるという結論に達したのです。

山内 これは先生方の研究もあるのですね。

横山 最初に私たちがその現象を発見したのは1995年ですけれども、その後、たくさんの研究が一貫して同じ結果を示していますので、今ではこれは疑いのない現象だと考えられています。

山内 この質問にあるのですが、アセトアルデヒドは肝臓で代謝されたものが血行性に食道に至って発癌性を発

揮するのでしょうかということですが、このあたりはいかがでしょうか。

横山 血液中のアセトアルデヒドの濃度は、肝臓にたくさんのアセトアルデヒドを分解する強力な酵素があるので、あまり上がりません。けれども、食道には特別な理由でアセトアルデヒドが高濃度になるというメカニズムがあります。

一つはアセトアルデヒドを分解する酵素自体が食道は極めて少ないということです。全身のいろいろな臓器はアセトアルデヒドを分解する酵素を豊富に持って、アセトアルデヒドから守られていますけれども、なぜか食道にはこの分解酵素が少ないのです。しかも、酵素が弱い人は、酵素が少ないうゑに酒に弱いですから、よけいアセトアルデヒドがそこにたまることが起こります。

もう一つは、唾液中のアセトアルデヒド濃度は血液中の濃度よりも著しく高く、細胞実験で遺伝子障害が起こる濃度を十分超えた高濃度のアセトアルデヒドが見られます。

山内 そうしますと、先ほど言いました咽頭癌・喉頭癌とかが多いのも同じようなことですね。

横山 唾液中のアセトアルデヒド濃度が高まる理由は、口の中の細菌、普通にいる細菌ですけれども、これが唾液の中のエタノールを使ってアセトアルデヒドをつくるためです。唾液の中

のエタノールは血液のエタノールと同じ濃度なので、酔っ払っている間じゅう唾液の中にはエタノールがあって、どんどんアセトアルデヒドをつくっている。それを飲み込みますから、食道やのどにはアセトアルデヒドが非常に高濃度で発生しているといえます。

山内 そうしますと、基盤には遺伝子が関係していると考えていいということになりますか。

横山 そうですね。これを遺伝子レベルで調べられれば、一番確実に「この人は食道癌になるリスクが高いですよ」といえるのですが、もう少し簡単な方法があります。40代を超えた人たちですけれども、「コップ1杯のビールで顔が真っ赤になる体質が今ありますか」という質問と、「飲み始めた最初の1～2年にそういう体質がありましたか」という質問をします。この2問のうちどっちかに「そういう体質がありました」と答えた人は、これをフラッシュと呼ぶのですが、アセトアルデヒド分解酵素が弱い。「そうではない」、あるいは「よくわからない」という人は強いと分類すると、90%の精度でアセトアルデヒドを分解する酵素が強いかわりかというのわかります。フラッシュは弱いタイプです。ですから、フラッシュで、酒もやって、たばこもやる人は一番危ないということになります。

山内 食道癌の70%の方にお酒が絡

む。

横山 70%の人が、アセトアルデヒド分解酵素が弱いうえにお酒を飲んでいるのです。

山内 逆に、弱いのにお酒を飲んでいる方はけっこう無理して飲んでいる方もいらっしゃると思うのですが、こういった方々で実際に癌が発症する率はどのぐらいかわかっているのでしょうか。

横山 アセトアルデヒド分解酵素が完全に弱い人とは、下戸といわれる人たちです。人口の10%弱ぐらいいます。この人たちは、下戸にお酒を勧めてもどうにもならないといわれるぐらい、絶対飲めないわけです。だからこの人たちはアルコールの害からは逃れています。

遺伝子というのは、強いと弱いを組み合わせて、両親から1本ずつもらった場合、表現型としては「弱い」になります。このグループをヘテロ欠損型というのですが、人口の35%です。

山内 そんなにいますか。

横山 はい。たくさん飲む人はその

中には少ないわけです。3合ぐらい飲む人はだいたい4人に1人ぐらい。アルコール依存症の中に、15%ぐらいヘテロ欠損型の人っていて、そういう方は何か理由があって飲んでいるのです。それは、大学のときにサークルでしょっちゅう先輩と飲んで鍛えられたとか、仕事で新入社員のころ、仕事が終わったあと、飲む機会があって強くなったとか、そういういろいろな理由があって、本来弱かったのだけれども、それを超えて飲むようになってきて、たくさん飲むようになった。この人たちは非常に危ないということがいえます。

山内 この分解酵素は飲んでいるうちにどんどん誘導されて増えていくものではないのですか。

横山 この酵素は誘導されないとされています。飲んでいるとだんだん強くなって、顔にも出なくなるのですが、これは耐性ができたということです。もっとわかりやすい言葉でいうと、鈍くなったということです。

山内 非常に大事な問題ですね。ありがとうございます。