

がんリスクとしての飲酒習慣

松尾, 恵太郎
九州大学大学院医学研究院予防医学分野

<https://doi.org/10.15017/1467613>

出版情報 : 福岡醫學雜誌. 105 (5), pp.111-116, 2014-05-25. 福岡医学会
バージョン :
権利関係 :

総 説

がんリスクとしての飲酒習慣

九州大学大学院医学研究院 予防医学分野

松 尾 恵 太 郎

はじめに

飲酒は有史以前より続く生活習慣の一つであり、現代社会においてもその地位は変わっていない。古くは漢書に「酒は百薬の長」と記されたことから、その健康に対する良好な影響のみが強調されがちであるが、この言葉が「されど万病の元」と続いていることから、飲酒には負の側面が伴う事は経験的に知られていたことで有り、且つ、現代においても忘れてはならない点である。現在、世界保健機関（WHO）は、「日常的な過量飲酒あるいは、たまの危険な飲酒がほぼ全世界的な公衆衛生上の問題を惹き起こす」として、飲酒を喫煙につぐ変容可能な疾病リスクと関係のある生活習慣と位置づけ、その健康影響に注意を払うに至っている¹⁾。本稿では、がんリスクとしての飲酒習慣に関して概説する。

1. 飲酒のがんリスクに対する評価

WHOの下部機関である国際がん研究機関（IARC）の行ったアルコール飲料の発がん性に関する網羅的な評価において、飲酒はGroup 1（ヒトに対する発癌性が認められる）と位置づけている²⁾。この評価において、IARCはアルデヒド脱水素酵素ALDH2遺伝子多型を評価した一連の疫学研究に基づき「アルコール飲料に関連したアセトアルデヒド」もGroup 1の評価を下すに至っている。ALDH2、アセトアルデヒドに関連しては後述する。

世界がん研究基金・米国がん研究協会（WCRF/AICR）におけるシステマティックレビューにおいても同様の評価がなされている³⁾。同レポートにおける飲酒と関連するがん部位に関するサマリーを表1に示す。口腔、咽頭、喉頭、食道といったいわゆるupper aerodigestive tractのがん、大腸（男性）、乳がんに関して確実にリスク上昇をもたらすとの評価がなされている。肝臓、大腸（女性）にもほぼ確実との評価がなされている。腎臓がんに関してはリスク上昇しない、という結果が出ているのが興味深い。またリスク減少をもたらす部位に関しては該当なしとの結果であった。

これらの国際的評価に並行する形で、国内では「第3次対がん10か年総合戦略研究事業」や「国立がん研究センターがん研究開発費」といった研究費によって助成された研究班（班長：前者は津金昌一郎、後者は笹月静）による検討がなされてきた。同研究班では、日本人を対象とした症例対照研究、コホート研究等の疫学研究のシステマティックレビュー、また必要に応じてコホート研究の大規模プール解析により、日本人のための科学的根拠に基づく発がん性評価、がん予防効果の評価が行っている。飲酒もその中の重要な検討項目であった。同研究における飲酒のがんリスクに対する評価は表2に示す通りである⁴⁾。WCRF/AICRのレポートと同様に、食道がんとの関連は確実なものと評価された。大腸がんに関しては男女に関わらずに確実な関連を認めた。WCRF/AICRのレポートと異なり、乳がんに関する関連はデー

Corresponding Author: Keitaro MATSUO

Department of Preventive Medicine, Kyushu University Faculty of Medical Sciences, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

Tel : + 81-82-642-6110, Fax : + 81-82-642-6115

E-mail : keitarom@med.kyushu-u.ac.jp

Alcohol Drinking as a Risk Factor for Cancer

表1 アルコールとがん (WCRF/IARC)

	リスク上昇	リスク減少
確実	口腔, 咽頭, 喉頭 食道 大腸 (男性) 乳がん (閉経前, 閉経後)	該当なし
ほぼ確実	肝臓 大腸 (女性)	該当なし
限定的	該当なし	該当なし
関連無し	腎臓	該当なし

文献1より引用.

表2 アルコールとがん 日本人のエビデンス (予防研究班より)

	リスク上昇	リスク減少
確実	全がん 肝臓がん 大腸がん (結腸, 直腸) 食道がん	該当なし
ほぼ確実	該当なし	該当なし
可能性有り	該当なし	該当なし
データ不十分	肺がん 乳がん 膵臓がん 前立腺がん 子宮頸がん 子宮内膜がん 卵巣がん	

文献4 国立がん研究センター がん研究開発費「科学的根拠に基づく発がん性・がん予防効果の評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究」ホームページより部分抜粋.

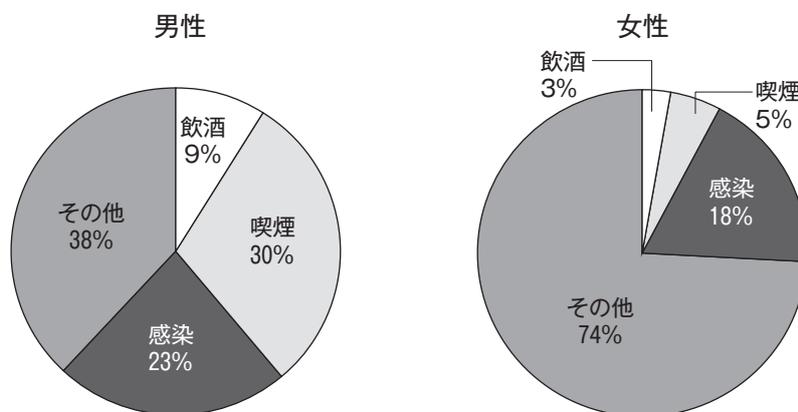


図1 全がんリスクに対する生活習慣の人口寄与危険度割合
文献5より引用, 改変

タ不十分との評価であった。欧米とは異なり、口腔、咽頭、喉頭がんに関するデータが欠損しているのは、これらの疾病の頻度が他のがんよりも低いため、個別の検討が殆どなされていないことに起因する。これらの点は、国内での更なる疫学的な検討の必要性を示唆する。

国内の疫学的なレビューと並行して、各種環境要因のがん罹患リスクに対する寄与を検討する取組みもなされている。図1には、国内の疫学研究データを用いた飲酒、喫煙、感染症の全がんリスクに対する人口寄与危険度割合（PAF）を示す⁵⁾。男性のがんの9%、女性のがんの3%が飲酒に起因するとの推定がなされている。女性のがんへの寄与が低いのは男性と比べて女性の飲酒量が少ないことによると考えられる。

2. 日本人における飲酒の死亡への影響の検討

飲酒の発がんリスクに対する影響の評価とは別に、死亡への影響に関する検討も飲酒の健康影響を検討する上で重要な要素である。本邦における検討結果を図2、図3に示す。本検討は、日本の主要な前向きコホート研究をプール解析することにより、非飲酒に対する飲酒量別の死亡に関する交絡要因調整ハザード比を算出したものである⁶⁾。図2は男性のものであるが、実線で示すがん死亡に関して、機会飲酒、一日エタノール量 23g 未満、23-46g 未満の群におけるがん死亡ハザードは非飲酒者よりも統計学的に有意に下がっている。一方 92g 以上の群では有意なハザード上昇を認めている。全死亡に関して小～中等量飲酒のハザード比の低下が認められている。図3は女性のものであるが、男性よりも飲酒量が少ないが、少量飲酒での全死亡の有意な低下、有意では無いものの、同様のがん死亡の低下を認めている。

大規模な検討とはいえ、観察研究の限界点を考慮した慎重な解釈が必要ではあるが、喫煙とは異なり、単純な飲酒の禁止が、良好な健康影響をもたらすわけではないという事を示唆すると言えよう。

3. 飲酒と ALDH2 遺伝子多型の遺伝子環境要因交互作用

前述の通り、IARC は ALDH2 遺伝子多型の一連の研究を元に飲酒関連アセトアルデヒドを Group 1 の発がん物質と認定するに至った。この認定の背後には本邦の疫学研究が大きく寄与しており、その点について最後に触れる。

図4にエタノール代謝を図示する。飲酒で体内に入るエタノールは主に肝臓においてアセトアルデヒドに酸化され、さらに ALDH2 酵素による代謝を経て酢酸となる。ALDH2 遺伝子多型は、一塩基が置換さ

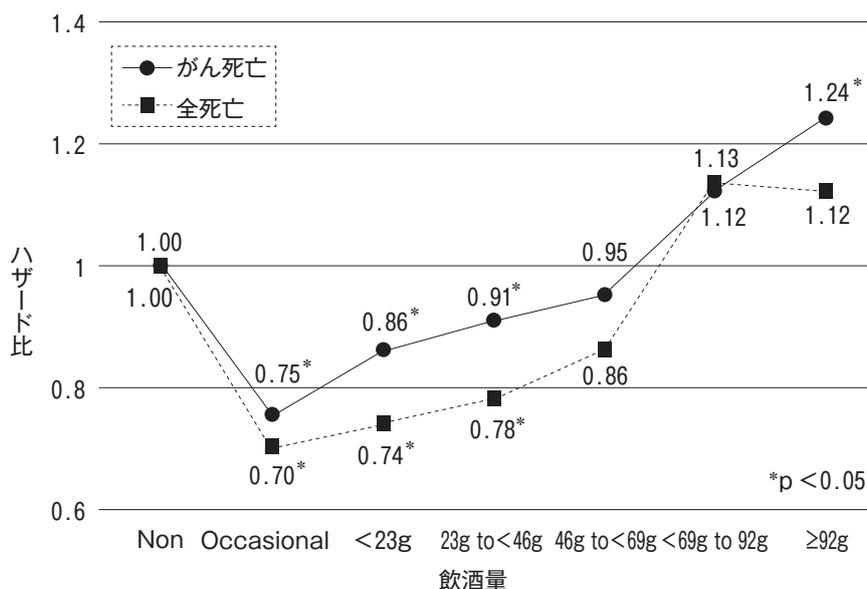


図2 飲酒と死亡ハザードの関連 (男性)
飲酒量は量換算。
文献6より引用、改変。

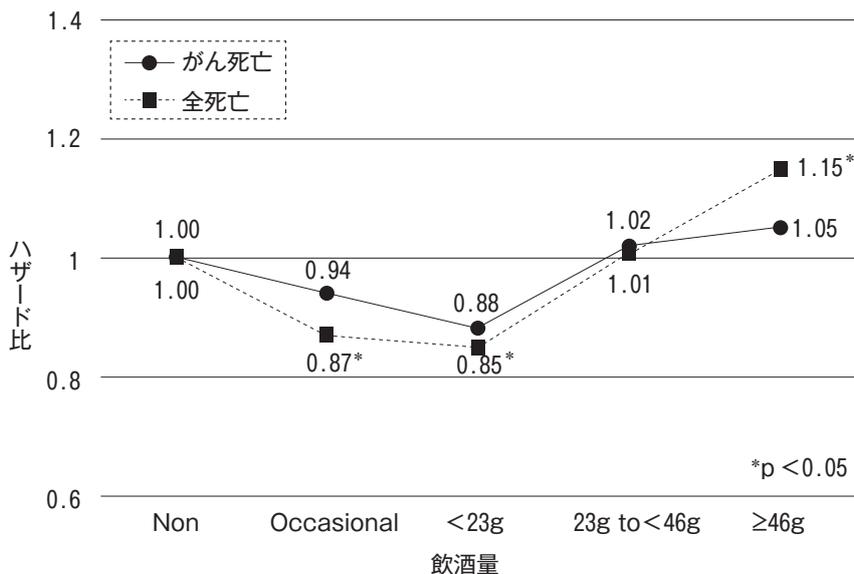


図3 飲酒と死亡ハザードの関連 (女性)
 飲酒量はエタノール量換算
 文献6より引用, 改変.

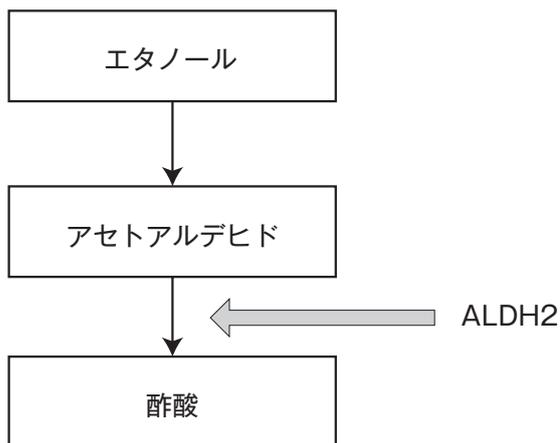


図4 エタノール代謝
 ALDH2はアセトアルデヒドを酢酸に酸化する。
 ALDH2の遺伝子多型は、ALDH2酵素活性を著しく下げることによって、飲酒行動そのものに抑制的な影響を与えると同時に、飲酒後のアセトアルデヒドの発がんを含む有害作用にも影響を与える。

れることにより、コドン 504 のアミノ酸を Glu から Lys に置換された遺伝子多型である。Lys アリルはドミナントネガティブな効果を示すため、Glu/Lys 型であっても酵素活性は Glu/Glu 型の半分以下 (6-8%)、Lys/Lys 型ではほぼ酵素活性が欠損する。

Yokoyama 等は男性食道がんに関する症例対照研究において、ALDH2 遺伝子多型がアルコール依存症患者においても非依存症患者においても食道がんリスクを著しく高く上昇させることを報告している⁷⁾。これに続いて様々ながん種に関して ALDH2 遺伝子多型による発がんに関する検討がなされた。一連の研究が、単純に遺伝子多型によるリスク上昇を記述する研究だったのに対して、愛知県がんセンターにおける研究は、飲酒量と ALDH2 遺伝子多型の遺伝子環境要因の交互作用の評価を目標にしたものであった。典型的な結果を図5に示す。飲酒量の食道がんリスクへの影響が ALDH2 遺伝子多型によって全く異なる事を示している。遺伝子型によって取るべき飲酒行動が異なってくる、という個別化予防への示唆をしている結果とも言える。このような典型的な遺伝子環境要因交互作用 (gene-environment interaction) が認められているがん種は、頭頸部がん・食道がん⁸⁾、胃がん⁹⁾である。胃がんで同様の関連が認められたことは非常に興味深い。これまでの疫学的な検討では胃がんへの飲酒の関与に関して明確な結論は出ていなかったが、本研究結果は、胃がんがアセトアルデヒドを介した発がん経路を取り得ることを示している。乳が

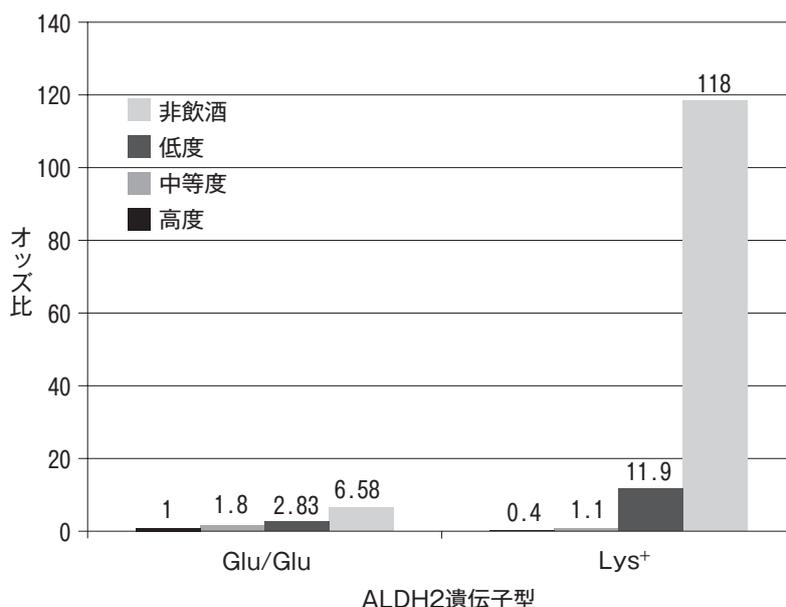


図5 飲酒とALDH2遺伝子多型の遺伝子環境要因交互作用
 文献8より引用，部分改訂。
 オッズ比は性，年齢，飲酒量，累積喫煙量，野菜・果物摂取，お茶・コーヒー摂取頻度，BMIを調整。

ん，大腸がんはWCRF/AICRではアルコール関連がんとされているが，このようなALDH2遺伝子多型との遺伝子環境要因交互作用は認められていない^{10)~12)}。このことは，乳がん，大腸がんの飲酒による発がんがアセトアルデヒドを介していないことを示唆しているかもしれない。話は若干それるが，乳がん，大腸がんの飲酒関係の発がんに関しては，古くから葉酸-アルコールの交互作用によるとする仮説が提唱されており¹³⁾，今後更なる検討が必要であろう。

遺伝子環境要因交互作用は，発がんの背景メカニズムの解明という観点からも重要であったが，それと同時に個別化予防の可能性を示唆するものでもあった。飲酒，ALDH2遺伝子多型と発がんに関する検討はこういう観点でもユニークなものである。

4. 既存の疫学知識の予防への応用へのモデル

前述の通り，頭頸部，食道がんリスクに対する飲酒習慣の関連は明らかであり，その関連はALDH2遺伝子多型で修飾される。同部位のがんでは喫煙習慣の影響も明らかであり，これらの既存の疫学的な知見を元に，リスク予測，生涯累積リスクの推測をすることが可能であり，現在検討を進めている。

おわりに

飲酒とがんに関して簡単に既存の知識をまとめた。飲酒習慣のがんリスクへの影響に関しては，大量飲酒の悪影響は確実であり，がん予防において避けるべき生活習慣と言える。その一方，少～中等量飲酒の意義に関しての今後の検討はがん以外の疾病への影響も考慮しながら探っていく必要があるであろう。

また遺伝子情報を含めたりリスク予測は近い将来実現可能などころまで来ている。高齢化に伴い，がん罹患患者数は増加する一途であり，予防の重要性が改めて認識されるべき状態である。予測を用いた予防活動の実現を期して筆を置きたい。

参 考 文 献

- 1) Global status report on alcohol and health. World Health Organization 2010.
- 2) Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 96. 2010. Lyon.
- 3) Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer : a Global Perspective. WCRF/AICR 2007.
- 4] http://epi.ncc.go.jp/can_prev/index.html 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 予防研究グループホームページ
- 5] Inoue M, Sawada N, Matsuda T, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, Shibuya K and Tsugane S : Attributable causes of cancer in Japan in 2005-systematic assessment to estimate current burden of cancer attributable to known preventable risk factors in Japan. *Ann Oncol.* 23 : 1362-1369, 2012.
- 6] Inoue M, Nagata C, Tsuji I, Sugawara Y, Wakai K, Tamakoshi A, Matsuo K, Mizoue T, Tanaka K, Sasazuki S and Tsugane S ; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan : Impact of alcohol intake on total mortality and mortality from major causes in Japan : a pooled analysis of six large-scale cohort studies. *J Epidemiol. Community Health.* 66 : 448-456, 2012.
- 7] Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, Higuchi S, Hayashida M and Ishii H : Esophageal cancer and aldehyde dehydrogenase-2 genotypes in Japanese males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 5 : 99-102, 1996.
- 8] Oze I, Matsuo K, Hosono S, Ito H, Kawase T, Watanabe M, Suzuki T, Hatooka S, Yatabe Y, Hasegawa Y, Shinoda M, Tajima K and Tanaka H : Comparison between self-reported facial flushing after alcohol consumption and ALDH2 Glu504Lys polymorphism for risk of upper aerodigestive tract cancer in a Japanese population. *Cancer Sci.* 101 : 1875-1880, 2010.
- 9] Matsuo K, Oze I, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Ishioka K, Ito S, Tajika M, Yatabe Y, Niwa Y, Yamao K, Nakamura S, Tajima K and Tanaka H : The aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) Glu504Lys polymorphism interacts with alcohol drinking in the risk of stomach cancer. *Carcinogenesis.* 34 : 1510-1515, 2013.
- 10) Matsuo K, Wakai K, Hirose K, Ito H, Saito T, Suzuki T, Kato T, Hirai T, Kanemitsu Y, Hamajima H and Tajima K : A gene-gene interaction between ALDH2 Glu487Lys and ADH2 His47Arg polymorphisms regarding the risk of colorectal cancer in Japan. *Carcinogenesis* 27 : 1018-1023, 2006.
- 11) Yin G, Kono S, Toyomura K, Moore MA, Nagano J, Mizoue T, Mibu R, Tanaka M, Kakeji Y, Maehara Y, Okamura T, Ikejiri K, Futami K, Yasunami Y, Maekawa T, Takenaka K, Ichimiya H, Imaizumi N. Alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and colorectal cancer : the Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Sci.* 98 : 1248-1253, 2007.
- 12) Kawase T, Matsuo K, Hiraki A, Suzuki T, Watanabe M, Iwata H, Tanaka H and Tajima K : Interaction of the effects of alcohol drinking and polymorphisms in alcohol-metabolizing enzymes on the risk of female breast cancer in Japan. *J. Epidemiol.* 19 : 244-250, 2009.
- 13] Islam T, Ito H, Sueta A, Hosono S, Hirose K, Watanabe M, Iwata H, Tajima K, Tanaka H and Matsuo K : Alcohol and dietary folate intake and the risk of breast cancer : a case-control study in Japan. *Eur. J. Cancer Res.* 22 : 358-366, 2013.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です.)