

適量飲酒に潜む危険性 — アルコールに関する多くの誤解 —

内科 森井 和彦・山本 岳玄・中村進一郎・奥新 浩晃
7階東病棟肝臓チーム 吉岡 麻衣・橋爪亜里沙・梅井 香奈・中井田秀美
リハビリテーション技術課 元宗 裕子
大島 良太

キーワード：アルコール，がん，肝細胞癌，心血管障害，活性酸素種

要旨

アルコールは様々ながんのリスクを高める。世界中で毎年発生する全てのがんのうち、5.5%以上がアルコール関連がんと推定される。アルコールの発がん作用には、アセトアルデヒドがタンパク質やDNAと付加体を作ること、活性酸素種、過酸化脂質、炎症反応の亢進、免疫応答の異常、DNAメチル化の異常などが関与する。僅か10g/日の習慣的飲酒から発がん性が認められる。その結果、現在は適量とされている飲酒量でも総死亡率は増加する。一方で、飲酒で心臓の健康が改善するという説は妥当性が疑わしい。もし飲酒の習慣がある場合はなるべく減量し、がん予防の観点からは飲まない方がよい。日本は1人当たりのアルコール消費量が増加している数少ない国の一つである。医療従事者は飲酒の害について、もっと積極的に啓蒙する必要がある。

はじめに

アルコール性肝障害というと、黄疸・腹水で入退院を繰り返したり、食道静脈瘤による吐血で緊急入院をする、依存症の困った患者というイメージがある。しかし近年は、アルコール性肝障害を背景にした肝細胞癌の患者が増えている¹⁾。こうした患者は社会的に活躍し、宴席が多くてよく飲酒するが、アルコール依存症ではない。検診でγ-GTの上昇を指摘されているが、

少なくとも本人は健康上の大きな問題は自覚していない。そうしたある日、いきなり進行した肝細胞癌が発見されるのである。肝細胞癌のサーベイランスから漏れた患者群であり、予後は概して良くない。

アルコール（エタノール）は米国ではドラッグと捉えられているが、人が摂取する生物学的効果のある化学物質の中で、歴史的にはかなり安全なものと考えられてきた¹⁾。特に日本はアルコールに比較的寛容な社会であり、これまで飲酒を食・伝統・歴史に根ざした文化のように扱ってきた。従来、日本人の1人当たりのアルコール消費量は欧米に比較して少なかったが、最近の20年間でアルコール消費量が増加している数少ない国の一つである（図1）^{2,3)}。特に女性の飲酒率が著しく増加し、日本の20代女性の粗飲酒率は、近年、世界で初めて同年代の男性を上回った⁴⁾。日本人には飲酒不可能なアルコール代謝酵素欠損者が欧米人よりも多いことを考えると、悪影響は少なくない。

現在、適量の飲酒が生命予後に関わる重要な

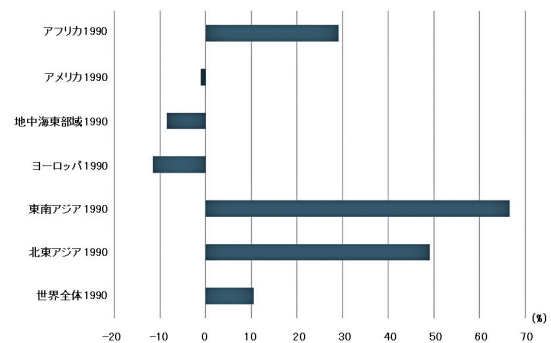


図1 1990年と2014年における国民一人当たりのアルコール消費量の地域別の変化²⁾

問題であるとは認識されていない。逆に、「酒は百薬の長」として、様々な健康上の利点が強調され、特にワインは心臓の健康に有益であると信じている人も少なくない。しかしこうした説を裏付ける科学的エビデンスは乏しい^{5,6)}。WHOは、2012年の世界中における総死亡のうち5.9%、総数で330万人が、アルコールに関連した死亡であると報告している⁷⁾。さらに最近の厳密に設計された研究によると、適量飲酒であってもがんのリスクになることがわかっている^{8,9)}。世界的には肝細胞癌の約30%はアルコールを原因として発生しており^{10,11)}、糖尿病や肥満、脂肪性肝炎の蔓延がその増加に拍車を掛けている。飲酒に健康上のメリットがないどころか、発がん作用を認める事実が啓蒙されていない現状は危機的である。吉田兼好は「百薬の長とはいへど万の病は酒よりこそ起れ」（徒然草）と書いたが、まさに慧眼である。

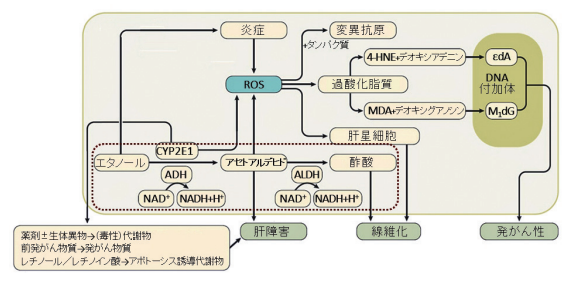


図2 ヒトのエタノール代謝経路と毒性¹²⁾
ヒトの主なエタノール代謝経路を赤い点線で囲んだ。慢性的なアルコール摂取によってCYP2E1が誘導される。CYP2E1とアルコール性肝炎などの炎症によって、ROS（活性酸素種）が発生する。CYP2E1はある種の薬物（アセタミノフェンやイソニアジドなど）を毒性代謝物に代謝し、前発がん物質を活性化して発がん物質（ニトロソアミンなど）に変化させ、レチノール/レチノイン酸をアポトーシス誘導中間体に分解し、肝細胞死に誘導する。ROSはさらにタンパク質に結合して変異抗原を生成し、免疫応答を誘発する。ROSは4-HNE（4-ヒドロキシノネナール）やMDA（マロンジアルデヒド）などの脂質過酸化物を産生する。これらのタンパク質付加体、脂質過酸化物はDNAの塩基に結合して、発がん性のあるDNA付加体を形成する。ROSはまた肝星細胞を刺激して、線維化をもたらす。このようにROSはアルコール毒性の大きな原因になっている。edAは1,N⁶-エテノ-2'-デオキシアデノシン、M₁dGは3-(2'-デオキシ-β-D-エリスロ-ペントフラノシル)ピリミド(1,2-α)プリン-10(3H)-ワンの略。

アルコールの細胞毒性と発がんのメカニズム

人の体内で、エタノールはアルコール脱水素酵素（ADH）とアルデヒド脱水素酵素（ALDH）が順次触媒する生化学反応によって、最終的に酢酸に酸化され体外に排出される（図2）¹²⁾。さらに、過剰飲酒に伴ってミクロソームの薬物代謝酵素であるCYP2E1も誘導され、エタノールを代謝するようになる。エタノール自体は突

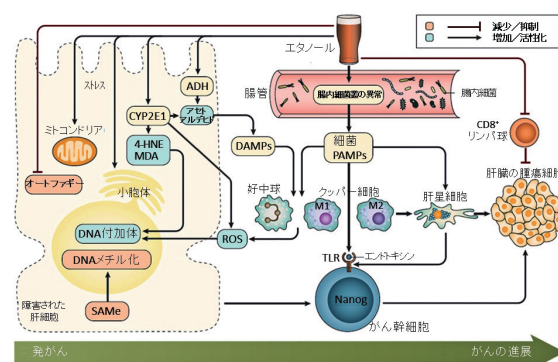


図3 アルコールによる肝発癌の経路¹²⁾
エタノールの代謝で生成されるアセトアルデヒドは、タンパク質付加体を形成して細胞障害と細胞死を引き起こす。誘導されたCYP2E1はROSを生成し、脂質過酸化によってMDAや4-HNEが生成する。これらのアルデヒドはDNA付加体を形成してDNA修復を損ない、遺伝子毒性を起こす。過剰なアルコール摂取はさらに、小胞体やミトコンドリアのストレスになり、これらの細胞内小器官を障害するが、通常はオートファジーによって解消される。しかしアルコールはオートファジーも抑制するので、損傷した細胞内小器官や肝細胞が蓄積する。メチル基供与体であるSAMe（S-アデノシル-メチオニン）の貯蔵が減るため、DNAのメチル化の異常も起こり、腫瘍の発生に関連する可能性がある。アルコールは腸内細菌叢の異常と腸管壁の透過性亢進を起し、腸内細菌やPAMPs（病原体関連分子群）のトランスロケーションも亢進させる。これらは、損傷した肝細胞から放出されるDAMPs（障害関連分子群）とともに、自然免疫と炎症反応を亢進させる。その結果、炎症性マクロファージ（M1）、次に組織修復性マクロファージ（M2）が活性化し、続いて好中球が浸潤する。これらの炎症細胞もROSを生成し、さらに肝細胞を損傷する。ごく一部の変化した肝細胞は異所性にTLR4（Toll様受容体4）を発現することがあり、この受容体にエンドキシン（リボ多糖類）が結合して活性化すると多能性転写因子Nanogが誘導され、がん幹細胞（がん原細胞）の発生につながる。炎症とPAMPsは肝星細胞を活性化するが、これががん幹細胞によるがん化を誘導し、腫瘍形成を促進する。アルコールは免疫抑制、特にCD8⁺T細胞の抑制も引き起こし、腫瘍が進行する。

然変異を誘発しないが、その代謝過程や臓器間の相互作用によって、次のような発がんメカニズムが惹起される(図2, 3)^{5,11,12,13,14,15}。

- ①アセトアルデヒドや活性酸素種(ROS)がミトコンドリアや微小管のタンパク質と付加体を形成して、その機能や構造を変化させ、また変異抗原となって免疫反応を誘導する。
- ②ミトコンドリア障害によってATP産生が欠乏し、ROSが生成される。ミトコンドリアのALDH活性も低下する。
- ③慢性的なアルコール過剰摂取がCYP2E1を誘導し、脂質代謝異常、鉄代謝異常が起きる。
- ④腸内細菌叢が変化し(グラム陰性桿菌の増殖)、腸管透過性が亢進する。そして門脈を経由してクッパー細胞を刺激し、慢性的な炎症亢進状態をもたらす。
- ⑤以上の様なミトコンドリア障害、CYP2E1の誘導、慢性炎症、鉄代謝異常は、ROS産生を亢進させる。ROSは脂質過酸化物を生成する。ROSや脂質過酸化物はDNA付加体を形成して、遺伝子毒性を示す。
- ⑥慢性的なアルコール過剰摂取はROSだけでなく、活性窒素種ももたらす。これらは酸化ストレスになり、細胞の代謝障害や細胞死を起こす。
- ⑦葉酸代謝障害等によってDNAメチル化やエピゲノムの異常が発生し、遺伝子発現や複製に障害が起きる。
- ⑧このほかにも血中のアンドロゲンとエストロゲンの濃度への影響、グルタチオン枯渇、免疫反応異常ないし免疫抑制も、発がんに関与する。

アルコール関連がんの発生には、エタノール・脂質・鉄・葉酸などの代謝、酸化ストレス、炎症・サイトカイン・ケモカイン系などの様々な遺伝子多型が影響する¹⁶。例えば不活性型のALDH2*2/2を有する個体が飲酒するとアセトアルデヒドが過剰に蓄積し、その毒性が増幅されて、アルコール関連がんのリスクが上昇する^{17,18}。

飲酒量と発がん率

世界がん研究基金と米国がん研究協会は、アルコールを第1群の発がん物質に分類し、アセトアルデヒドもヒトに発がん性がある十分な証拠があると結論づけ、「アルコール飲料を摂取する場合、男性では1日2ドリンク、女性では1日1ドリンクに留めるべきである。がん予防の観点からは、飲酒しない方が良い。」と勧告した¹⁴(米国の1ドリンクはアルコール14g)。2012年のすべての新規発生のがんの5.5%、また全世界のがん死亡者の5.8%がアルコールに起因すると推定されている^{8,19}。アルコールの発がん作用について注目すべきは、第1に飲酒による発がんリスクはがんの種類によって異なること、第2に口腔・咽頭癌、食道扁平上皮癌、肝細胞癌、乳癌、大腸癌では、用量反応関係を伴う確実な因果関係があること(図4)、そして第3に少量の飲酒でさえある種のがんのリスクになることである^{7,20}。アルコールは膀胱癌、胃癌、肺癌のリスクを上昇させる疑いも強い²¹。アルコールが危険因子になるがんの全てが明らかになった訳ではなく、現在もそのリストは増え続けている。アルコール飲料全般(ビール、ワイン、スピリッツ・蒸留酒、など)にがんに関係が認められるのか、種類によって違うのかは気になるが、答えは「アルコール飲料は全てがんリスクになる」である²²。

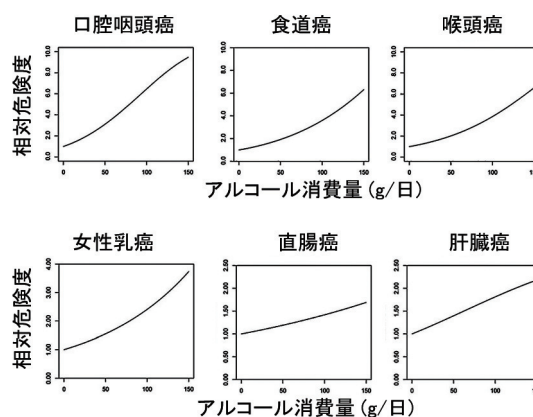


図4 平均飲酒量と様々ながんの相対危険度⁸⁾

日本のアルコール健康障害対策

2013年度に、国民の健康づくり運動を推進するための基本的な方針である「健康日本21」が作成され、アルコールに関しては、生活習慣病のリスクを高める飲酒者の割合を減らすことを、目標の一つに設定した²³⁾。そして、飲酒による心身の健康対策を総合的に推進するために、「アルコール健康障害対策基本法」が成立した²⁴⁾。日本人の適正飲酒量はエタノール換算で男性30g/日以下、女性20g/日以下と定められたが、少量飲酒者の総死亡率が非飲酒者と比べて低くなる“J-カーブ現象”をその根拠にしている²⁵⁾。しかし元になったのは20年以上前の疫学研究であり、近年の厳密、大規模なコホート研究は、適量以下の少量の飲酒も健康上有害であることを明らかにした^{8,9)}。

アルコールががん治療や心臓の健康に良いという誤解

がん生存者が少量飲酒すると、生活の質が向上して食欲が増し、治療の副作用軽減にも有益な可能性があるという主張がある。しかしこれは、がんでない人が飲酒すると食欲が刺激されることに基づいた推測であり、科学的なエビデンスはほとんどない²⁶⁾。食欲が低下した進行がんの患者を、15%以下のアルコールを含む白ワインを飲む群と、栄養補助食品を投与した群に無作為に分けて比較した研究では、食欲や体重の改善は観察されなかった²⁷⁾。禁煙と同じく、断酒してから間がない時期にがんのリスクが増加したとする報告がある。しかしこうした研究の断酒群には、がんの関連症状を発症したため飲酒できなくなった症例や、以前は大量飲酒者／アルコール中毒者であったが調査当時は断酒していた症例が多く含まれていたことが指摘されている^{28,29)}。

アルコール、中でも赤ワインは心臓の健康に良いという説がある³⁰⁾。しかしこれはワインを好む人がビールを好む人よりも、健康的な食生活とライフスタイルを送る傾向があるためと考

えられる³¹⁾。そもそもワインの本場フランスでは、この40年間の飲酒量の減少により死亡率が改善し、特に肝疾患関連死は71%も減少した事実注目すべきである(図5)³²⁾。最近のメタアナリシスで、飲酒により心筋梗塞の発症は減少するが、心筋梗塞以外の心臓疾患や脳血管障害、がんが増加するため、総死亡率は上昇することが報告された(図6)³³⁾。つまり100g/週(ビール350mL/日の適量に相当)以上の飲酒によって、心臓を含めた健康は害され、寿命が短縮することが明らかになったのである(図7)。

アルコールの有害作用を覆い隠すバイアス

どうしてアルコールが健康に有益であるかのような誤解が広まったのだろうか。アルコールと健康についての初期の研究には、その後の分析で、断酒者バイアス、記憶バイアスを排除できていないものが少なくない。飲酒状況はアンケートや問診で調査したものが多く、飲酒量は過少申告されやすく、また断酒者や時々飲酒する人は自分を非飲酒者であると申告する傾向

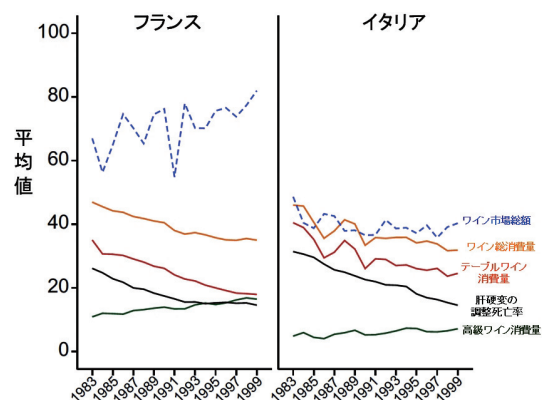


図5 フランスとイタリアのワイン消費量と肝疾患死亡率³²⁾

両国では安価なテーブルワインの消費は減ったが、より高品質で高価なワインの消費が増えた。結果としてワイン総消費量は減少し、それに一致して肝疾患死亡率も低下したが、ワイン市場の総額はイタリアで維持、フランスでは大幅な増加に転じた。このように両国のワイン業界はビジネスモデルを変えて、消費者とwin-winの関係を築いたのである。ワイン総額は100 PPS (購買力平価)、ワイン消費量は1,000 hl (ヘクトリットル) で示した。肝硬変の調整死亡率はWHO Health for All databaseから引用した。

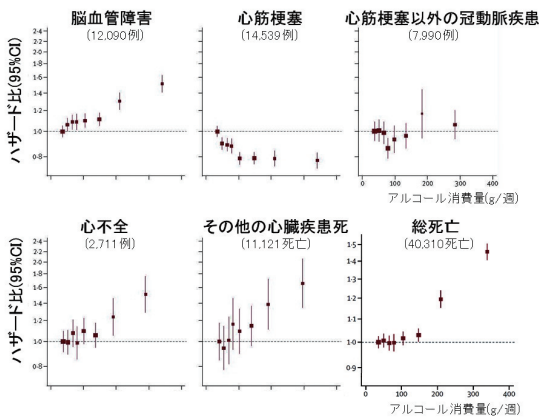


図6 アルコール摂取量と心血管系の有害事象，総死亡率³³⁾

ハザード比は年齢，性別，喫煙，糖尿病歴などで調整した。アルコール摂取量は150g/週までは25g区切りでプロットした。飲酒により心筋梗塞のハザード比は低下したが，他の心臓有害事象，脳血管障害，がん（表示していない）のハザード比は悪化した。そのため，僅か100g/週の摂取量を超えると総死亡率は増加した。

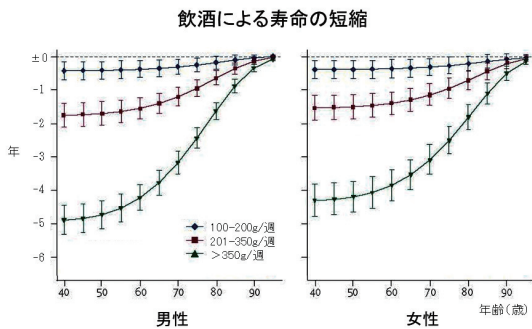


図7 飲酒による期待寿命の短縮³³⁾

調査時点における飲酒量を元に推計した，飲酒による期待寿命の変化。飲酒量によって寿命（余命）がどう変わるかを，飲酒量 ≤ 100 g/週の集団と比較して，年齢別にプロットした。実際は延長しなかったため，“短縮”と表記した。

がある。さらに，一般に社会経済的地位が高い人，教育レベルが高い人の方が，飲酒の機会や飲酒量が多い傾向にあるが，同時に活動的なライフ・スタイル，定期的な運動や，メディカル・チェックを行っている割合も高い³⁴⁾。一方で，アルコールの有害作用は社会経済的地位の低い層に集中する傾向にある^{35,36)}。禁酒，減酒した人は健康上の問題のためにそうした人が少ない。こうした複雑な背景因子を考慮しないと因果関係がわかりにくくなり，飲酒する人の方がかえって健康的に見えることがあるので

ある³⁵⁾。バイアスを丁寧に取り除いた大規模研究やメタアナリシスでは，飲酒者が非飲酒者より総死亡率が低いというデータは得られていない³⁷⁾。

この点において，*ADH*や*ALDH*の遺伝子変異は健康状態，経済状況，社会・環境要因などの交絡因子と無関係で，純粋に遺伝的に飲酒量を規定する因子である。この遺伝子多型に基づいてMendelian randomizationを行った，より信頼性の高い研究によると，適量飲酒者は非飲酒者に比べて冠動脈疾患と脳卒中の罹患率が実は高いことが示されている^{38,39)}。適量飲酒者は血圧，血中の尿酸値と白血球数が非飲酒者に比べて高く，自然免疫系や全身の炎症反応が亢進していることが示された。

このように，適量のアルコールが健康上有益であるという説は過大評価である可能性が高い。少ない飲酒でもがんのリスクが増加することを考えると，健康目的での飲酒はむしろ逆効果である。

アルコールについての俗説

食事と一緒に飲酒すると酔いにくい，ワインは悪酔いしにくい，というのは正しいのだろうか。エタノールの大部分は十二指腸，一部が胃で吸収される。空腹時に飲酒すると速やかに胃から十二指腸に進んで吸収され，エタノールの血中濃度は速く高いピークを迎えるが，食事しながら飲酒すると緩やかに上昇する⁴⁰⁾。ワインは糖質が豊富なので，他の酒類より胃からの排出が遅く，エタノールの血中濃度の急な上昇が抑えられる。これは一気に酔うか，ゆっくり酔うかの違いに過ぎず，吸収されるエタノールの量は変わらない。なお，1単位のエタノールが代謝されるのに3～4時間かかるため，3単位の飲酒で翌朝まで残ることになり，多量飲酒とされる。エタノールは尿からはほとんど排泄されないため，水分補給，補液や強制利尿の意義はない。

「自分は元々飲めない体質だったが，鍛えた

ら飲めるようになった」と話す人がいる。慢性的な飲酒によってCYP2E1が誘導されるため、エタノールを分解しやすくなるのは事実である。しかしCYP2E1によるエタノール代謝は不完全であり、非常に毒性の強いROSが生じてしまう。こうした飲酒は臓器障害や発がん性につながり、極めて危険である。

肝疾患の患者は飲酒すべきではない

非常に有効な治療薬の登場でC型肝炎ウイルスの駆除が可能な時代になり、「肝炎が治ったらお酒を飲みたい」と話す患者は少なくない。しかし、適量範囲内の飲酒でも、脂肪肝、AST値、肝臓の炎症や線維化はいずれも悪化する^{41,42,43}。脂肪肝の人は適量の飲酒でも、冠動脈リスク因子（糖尿病、高血圧、高脂血症）や冠動脈計測値（冠動脈石灰化、E/A比、心筋ストレイン）が悪化し^{44,45}、僅か7.5g/日（ビール約190mL/日）の飲酒で脂肪肝、脂肪性肝炎、肝線維化が悪化した結果も出ている⁴²。肝線維化を認める患者では、ごく少量の飲酒でも肝細胞癌の発癌率が2-3倍に上昇することもわかっている¹。C型肝炎患者はウイルスを駆除できても脂肪肝や肝線維化が残っていることが多く、少量の飲酒で肝発癌リスクが上昇するため、飲酒は勧められないのである。

終わりに

本稿で紹介したエビデンスを要約すると次のような結論に至る。

1. アルコールは発がん物質である。適量の飲酒でも様々ながんのリスクになる。
2. このため適量の飲酒であっても総死亡率を上昇させる。
3. 飲酒によって心臓の健康状態が改善するよう見えるのは、アルコールそのものより、ライフ・スタイルの効果である可能性が高い。
4. 従って、非飲酒者は新たに飲酒を始めない方がよい。もし飲酒の習慣がある場合、

どの種類のアルコールにせよ、なるべく量を減らすべきであり、がん予防の観点からは飲酒しないに越したことはない。

酒税を払っているのだから、飲酒は個人の勝手である、という言い分もあろう。しかし、アルコールを原因とする社会的コストの全体はGDPの1%を超えるといわれ⁴⁶、日本の場合約5.5兆円になるのに対して、酒税はわずか1兆3195億円である（2016年）。飲酒がもたらす社会的損害が国民全体の負担になっている構図なのである。個人の責任で飲酒するのならば、酒税は今の5倍に上げないと公平でない。果たしてそれだけ高い値段になっても、飲酒を続けるだろうか。

現在、アルコール飲料は広く小売店やインターネット、飲食店で、24時間365日、手頃な価格で入手可能である。メディアには有名なタレントが登場して飲酒を誘うプログラムがあふれ、アルコールの広告も大量に放送されている。甘いお酒が増え、若年者、特に女性の飲酒機会が増えている。社会環境は変化して、成人式では新成人が「飲酒できる歳になった」と喜ぶ様子が毎年見られるが、誰も注意喚起しない。医師自身も飲酒する割合が高く、自分が飲酒する場合はそのリスクについて過小評価する傾向がある⁴⁷。医療従事者はアルコールの害について、もっと積極的に啓蒙する必要があるだろう。

文献

- 1) 竹井謙之, 橋本悦子, 塚本秀和, 他. アルコール性肝障害－生命医科学の展望－. 肝臓2018; 59(7): 289-304.
- 2) WHO. Monitoring alcohol exposure. Comparisons between the WHO European Region and other WHO regions. In: Public health successes and missed opportunities. Trends in alcohol consumption and attributable mortality in the WHO European Region, 1990–2014. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe; 2016. P.14-5.

- 3) 谷合麻紀子. アルコール性肝障害の現況. 肝臓2018; 59(7): 312-8.
- 4) アルコールによる健康障害－厚生労働省. <https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/alcohol> (2019年2月04日参照)
- 5) 池嶋健一. アルコール性肝障害機序の最先端. 肝臓2018; 59(7): 342-50.
- 6) American Heart Association : Alcohol and heart health . <https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-eating/eat-smart/nutrition-basics/alcohol-and-heart-health> (2019年2月05日参照)
- 7) WHO . At least 10% relative reduction in the harmful use of alcohol, as appropriate, within the national context . In : Global Status Report on noncommunicable diseases 2014. Geneva , Switzerland : WHO ; 2014. P.23-32.
- 8) Scoccianti C , Cecchini M , Anderson AS , et al . European Code against Cancer 4th Edition : Alcohol drinking and cancer . Cancer Epidemiol 2015; 39: S67-74.
- 9) LoConte NK , Brewster AM , Kaur JS , et al . Alcohol and Cancer : A Statement of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2018; 36: 83-93.
- 10) Global Burden of Disease Liver Cancer C , Akinyemiju T , Abera S , et al . The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level : results from the global burden of disease study 2015. JAMA Oncol 2017; 3: 1683-91.
- 11) Ganne -Carrié N , Nahon P . Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol -related liver disease. J Hepatol 2019; 70: 284-93.
- 12) Seitz HK , Bataller R , Cortez -Pinto H , et al . Alcoholic liver disease . Nat Rev Dis Primers 2018; 4: 1-22.
- 13) Poeschl G , Seitz HK . Alcohol and cancer . Alcohol 2004; 39: 155-65.
- 14) World Cancer Research Fund /American Institute for Cancer Research . Alcoholic drink , and the risk of cancer . In : Food , Nutrition , Physical Activity , and the Prevention of Cancer : a Global Perspective . Washington DC : AICR ; 2007. P.157-78.
- 15) Lu Y , Zhuge J , Wang X , et al . Cytochrome P450 2E1 contributes to ethanol -induced fatty liver in mice. Hepatology 2008; 47: 1483-94.
- 16) Nahon P , Nault JC . Constitutional and functional genetics of human alcohol -related hepatocellular carcinoma. Liver Int. 2017; 37: 1591-601.
- 17) Sakamoto T , Hara M , Higaki Y , et al . Influence of alcohol consumption and gene polymorphisms of ADH2 and ALDH2 on hepatocellular carcinoma in a Japanese population. Int J Cancer 2006; 118: 1501-7.
- 18) Eriksson CJ . Genetic -epidemiological evidence for the role of acetaldehyde in cancers related to alcohol drinking . In : Biological Basis of Alcohol -Induced Cancer . Switzerland : Springer Nature ; 2015. P.41-58.
- 19) Praud D , Rota M , Rehm J , et al : Cancer incidence and mortality attributable to alcohol consumption. Int J Cancer 2016; 138: 1380-7.
- 20) Bagnardi V , Rota M , Botteri E , et al . Light alcohol drinking and cancer : a meta-analysis . Ann Oncol 2013; 24: 301-8.
- 21) Bagnardi V , Rota M , Botteri E , et al . Alcohol consumption and site -specific cancer risk : A comprehensive dose -response meta -analysis . Br J Cancer 2015; 112: 580-93.
- 22) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans . Consumption of alcohol beverages . In : Personal habits and indoor combustions -a review of human carcinogens . v. 100E . Lyon , France : WHO ; 2012. P.373-448.
- 23) 健康日本21 (第二次) -厚生労働省.

- https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kenkouinippon21.html (2019年2月04日参照)
- 24) アルコール健康障害対策－厚生労働省.
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000176279.html> (2019年2月04日参照)
- 25) Tsugane S , Fahey MT , Sasaki S , et al . Alcohol consumption and all-cause and cancer mortality among middle -aged Japanese men : seven -year follow -up of the JPHC Study Cohort I. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 1201-7.
- 26) Rose AK , Hardman CA , Christiansen P : The effects of a priming dose of alcohol and drinking environment on snack food intake . *Appetite* 2015; 95: 341-8.
- 27) Jatoi A , Qin R , Satele D , et al : “Enjoy glass of wine before eating :” A randomized trial to test the orexigenic effects of this advice in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 2016; 24: 3739-46.
- 28) Ahmad Kiadaliri A , Jarl J , Gavriilidis G , et al . Alcohol drinking cessation and the risk of laryngeal and pharyngeal cancers : A systematic review and meta -analysis . *PLoS One* 2013; 8: e58158.
- 29) Devaux M , Sassi F . Alcohol consumption and harmful drinking : Trends and social disparities across OECD countries. In: *OECD Health Working Papers, No. 79*. Paris: OECD Publishing; 2015.
- 30) Di Castelnuovo A , Rotondo S , Iacoviello L , et al . Meta -analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk . *Circulation* 2002; 105: 2836-44.
- 31) Johansen D , Friis K , Skovenborg E , et al . Food buying habits of people who buy wine or beer : cross sectional study . *BMJ* 2006; 332: 519-22.
- 32) Sheron N . Alcohol and liver disease in Europe - Simple measures have the potential to prevent tens of thousands of premature deaths . *J Hepatol* 2016; 64: 957-67.
- 33) Wood AM , Kaptoge S , Butterworth AS , et al . Risk thresholds for alcohol consumption : combined analysis of individual -participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies . *Lancet* 2018; 391: 1513-23.
- 34) Goulden R . Moderate alcohol consumption is not associated with reduced all -cause mortality. *Am J Med* 2016; 129: 180-6.e4.
- 35) Collins SE : Associations between socioeconomic factors and alcohol outcomes . *Alcohol Res* 2016; 38: 83-94.
- 36) Griggs J , Maingi S , Blinder V , et al . American Society of Clinical Oncology position statement : Strategies for reducing cancer health disparities among sexual and gender minority populations . *J Clin Oncol* 2017; 35: 2203-8.
- 37) Stockwell T , Zhao J . Alcohol’s contribution to cancer is underestimated for exactly the same reason that its contribution to cardioprotection is overestimated. *Addiction* 2017; 112: 230-2.
- 38) Holmes MV , Dale CE , Zuccolo L , et al . Association between alcohol and cardiovascular disease : Mendelian randomisation analysis based on individual participant data . *BMJ* 2014; 349: g4164.
- 39) Sookoian S , Flichman D , Castaño GO , et al . Mendelian randomisation suggests no beneficial effect of moderate alcohol consumption on the severity of nonalcoholic fatty liver disease . *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 1224-34.
- 40) 上田剛士. 深める！急性アルコール中毒. *総合臨床*2019;29(2):156-62.
- 41) Ajmera VH , Terrault NA , Harrison SA . Is moderate alcohol use in nonalcoholic fatty liver disease good or bad ? A critical review .

- Hepatology 2017; 65: 2090-9.
- 42) Ajmera VH , Belt P , Wilson LA , et al ; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network . Among Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease , Modest Alcohol Use Is Associated With Less Improvement in Histologic Steatosis and Steatohepatitis . Clin Gastroenterol Hepatol 2018; 16: 1511-20.
 - 43) Dunn W , Chalasani N . Advice Regarding Alcohol Use by Individuals with Nonalcoholic Fatty Liver Disease : Primum non nocere . Hepatology 2019; 69: 9-11.
 - 44) VanWagner LB , Ning H , Allen NB , et al . Alcohol Use and Cardiovascular Disease Risk in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease . Gastroenterology 2017; 153: 1260-72.
 - 45) O'Keefe EL , DiNicolantonio JJ , O'Keefe JH , et al . Alcohol and CV Health : Jekyll and Hyde J -Curves . Prog Cardiovasc Dis 2018; 61: 68-75.
 - 46) Fuster D , Samet JH . Alcohol Use in Patients with Chronic Liver Disease . N Engl J Med 2018; 379: 1251-61.
 - 47) Pedersen AF , Sørensen JK , Bruun NH , et al . Risky alcohol use in Danish physicians : Associated with alexithymia and burnout ? Drug Alcohol Depend 2016; 160: 119-6.