

# 山口県医師会警察医会 第 20 回研修会

と き 平成 29 年 2 月 4 日 (土) 15:00 ~

ところ ホテルニュータナカ 2 階「平安の間」

講演・本文監修：山口大学大学院医学系研究科

法医・生体侵襲解析医学分野 (法医学)

教授 藤宮龍也 先生

報告：山口県医師会警察医会会長 天野 秀雄

平成 29 年 2 月 4 日 (土)、ホテルニュータナカ 2 階「平安の間」において「山口県医師会警察医会 第 20 回研修会」が開催された。

## 講演

### 死体検案特論－事例を中心に－ (7)

#### 「中毒・環境異常 2」

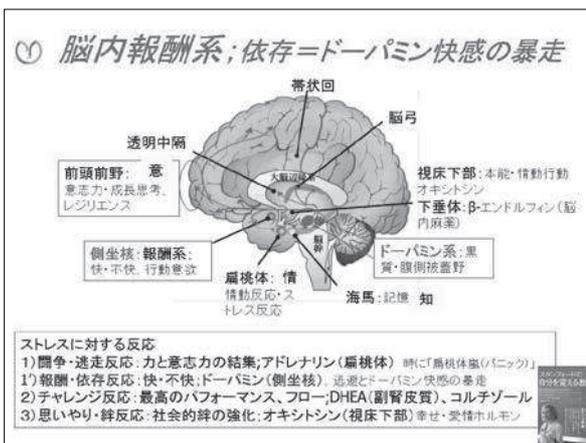
山口大学大学院医学系研究科

法医・生体侵襲解析医学分野 (法医学)

教授 藤宮 龍也

中毒・環境異常ということで、今回は中毒の中でもアルコールを中心にお話します。最初にアルコール医学や病態について、後半は心臓や肝臓などの臓器障害について、さらに最近はアルコール鑑定の依頼が多いので、そのことについて話す。私自身は、アルコールの研究を長くしていて、山口大学法医学教室はアルコールに関する法医学分野では日本一と自負している。

る。プロセス依存の中には、痴漢や万引きなどの軽犯罪もある意味で依存に含まれる。従って、依存は法医学にとっても重要な病気である。他の典型的なパターンがアルコールとなる。



最近は、脳神経科学が進歩したことにより、側坐核 (報酬系) とドーパミン系が暴走することにより、依存症になることが説明されるようになってきた。

◎ 依存のいろいろ: 依存は病気

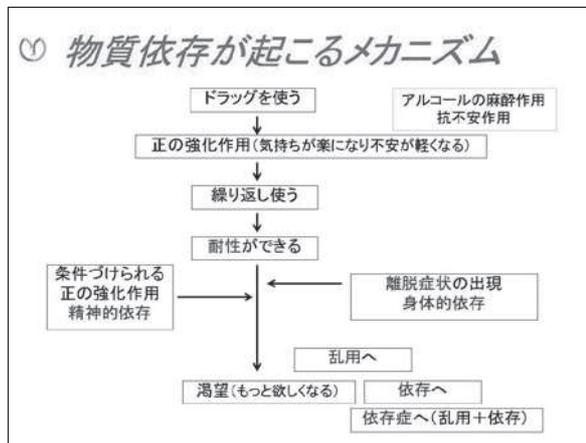
依存症=コントロール障害。母への依存関係からの不完全自立、未熟性? Give & Take の相互依存関係へ

対人関係依存:  
自立できず、退行して依存性人格障害 (犯罪加害者に依存する可能性あり)。他人をコントロール・世話し安心感を得る対人依存・組織依存 (時に DV、虐待)。

プロセス依存:  
買い物依存、ギャンブル依存 (パチンコ・ゲーム等)、仕事依存、携帯電話・インターネット・趣味依存、万引き・痴漢依存など。  
底知れぬさびしさという不快感からの逃避、現実からの逃避、不安・イライラ。緊張・ストレスから一行為による解放 → 後悔・周期的行動、準備行動、反応行動。習慣化・強迫観念。

物質依存症:  
アルコール、タバコ、むちゃ喰い・ダイエット依存、覚醒剤、有機溶剤など、物質による安易な逃避。  
ドーパミン快感の暴走・セロトニン不足。  
精神的依存・身体的依存。耐性、禁断・離脱症状、人格変貌。  
Tx: 興味の分散。快感を冷ます。習慣化を断ち切る。共同体参加。乳製品・バナナ (セロトニンup)。専門医へ相談。

依存は、物質依存だけではなく、対人関係依存、プロセス依存といろいろな形で依存が存在してい



その暴走に対して、薬の使用やプロセス依存的行動などによって耐性が生じ、その中で身体依存や精神依存が起これ、これを繰り返すうちに乱用や身体異常といった形で依存症へ進んでいく。

### ④ アルコール依存症

アルコールへの精神依存・身体依存を生じた病的状態  
アルコールへの耐性:代謝系の誘導・アルコール感受性の低下

アルコール依存徴候(B群の1項目とA群の1項目=依存症)

A. 精神神経症状(A群)

- a. 軽度の離脱症状(睡眠障害、振戦、自律神経障害、情緒障害) 【依存症】
- b. アルコール離脱痙攣発作 【アルコール性てんかん様痙攣発作】
- c. 離脱せん妄状態 【振戦せん妄】
- d. 飲酒間欠時のアルコール幻覚症 【アルコール性幻覚症】

B. 飲酒行動の異常(B群)

- a. 強迫的飲酒欲求に基づく飲酒抑制の障害
- b. 「負の強化」への抵抗
- c. 連続飲酒発作の出現
- d. 山型飲酒サイクル(連続飲酒発作期間と断酒期間の繰り返し)

アルコール依存症の場合には、精神症状と行動の異常が見られる。痙攣やせん妄状態になったりする精神神経症状と、お酒を飲みたいという脅迫的、精神的な状況を兼ね備えたのがこの依存症である。

### ④ アルコール依存症の進行過程

宴会や付き合いで時々(機会飲酒)  
毎日飲む(常習飲酒)  
飲酒量が増える(耐性)、薬物探索行動(精神依存)  
ブラックアウトが始まる、隠れ飲みやつけ三杯、飲酒の経歴がなくなる、  
飲酒抑制の障害・不能が始まる(乱用)  
害い訴をする、周囲から責難。  
禁酒や節酒を試みるが失敗(身体依存)  
朝酒や節酒も飲んでいる、離脱症状、  
連続山型飲酒発作  
失敗・別居・離婚・入院、  
飲みたくないうのに止まらない(停酒不能)。

1日飲酒量  
機会飲酒 常習飲酒 常習大量飲酒 山型飲酒サイクル 死  
13-22歳 25-40歳 ~60歳

コントロール喪失 連続飲酒発作

アルコール依存症は、誰でもなりうるものである。すなわち若い頃に機会飲酒し、二十歳ぐらいから頻繁に飲むようになり、結婚すると毎日晚酌をするようになる。そうした中で、ライフイベントがいろいろと起き、失敗なども経験して、山型飲酒サイクル(連続飲酒発作期間と断酒期間の繰り返し)へ進み、最終的には死に至る。

### ④ 退薬症候群・アルコール精神病

**退薬症候群**  
アルコールを長期服用後、中止・減量したとき生じる退薬症状  
cf. 催眠薬・鎮静薬、麻薬(モルヒネ)、中枢神経刺激薬(覚醒剤・コカイン)  
早期退薬症状(断酒後4-6時間~3日): 動悸・発汗・幻視等  
後期退薬症状(3日~7-10日): 振戦せん妄(粗大振戦・幻覚・妄想・自律神経障害)  
遷延性退薬症状(3~6ヶ月): 情動障害が中心

**アルコール精神病**  
アルコール依存徴候を有する精神病  
a) アルコール性てんかん様痙攣発作  
b) 振戦せん妄 小動物幻視が主、+意識障害  
c) アルコール性幻覚症: 幻聴が主、常観混濁なし、不安、被害妄想・過剰妄想・関係妄想  
アルコール依存徴候を基盤として生じる精神病  
a) アルコール性痴呆  
b) アルコール性Korsakoff精神病  
Korsakoff症候群: 記憶障害、失見当識、作話からなる健忘症の持続  
体知覚異常・腱反射消失・筋萎縮などの多発神経炎を伴う  
アルコール性慢性進行麻痺: 進行麻痺類似の身体症状  
フェルニッパ 脳症: 慢性のせん妄、失神、眼球麻痺、痙攣発作、痙攣、痙攣、ニコチン酸ビタミンB1欠乏  
c) アルコール性嫉妬妄想

### ④ アルコール離脱症候群

早期症候群  
小離脱  
手指振戦  
発汗  
一過性幻覚  
けいれん発作  
軽い見当識障害

後期症候群・大離脱(振戦せん妄)  
振戦  
自律神経系過活動(発汗・頻脈・嘔気)  
幻覚  
不安・焦燥  
著しい見当識障害・意識障害

退薬後情動障害  
多動  
いらいら  
易刺激・易怒的  
不安・焦燥  
抑うつ

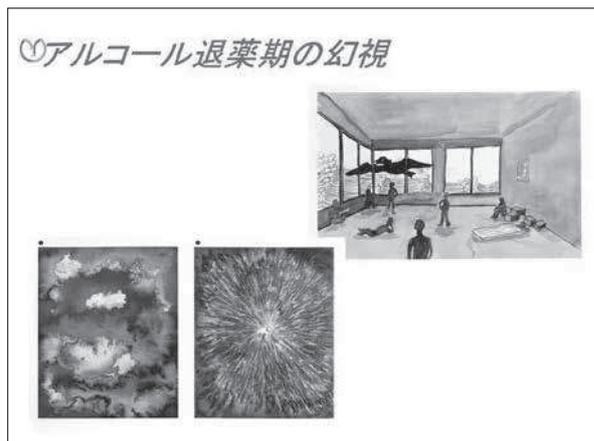
アルコール離脱  
0 20 40 60 80 100 120時間 3-6月

### ④ アルコール離脱症候群

意識障害、精神運動亢進  
頭痛  
一過性の視覚性、聴覚性、触覚性の幻覚、錯覚  
悪心・嘔吐  
手指・振戦の振戦  
顔面・眼瞼の振戦  
頻脈  
発汗  
血圧上昇  
体温変化  
けいれん発作

被害妄想  
昆虫や小動物の幻触  
幻触

こうした中で、アルコールは退薬症状が特徴的であり、お酒が飲めないと非常に気分が悪い、手が震えるといった症状が出てくる。お酒が飲めない状況になってから約1日で早期の離脱症状になり、後期症状が数日から1週間、そして数か月かかって退薬症候の状態へと進んでいく。退薬症候で問題になるのは交通事故の関係である。一般的に手が震えてお酒を飲まずにはいられない、そして飲んだにもかかわらず運転するという悪循環を繰り返し、事故を起こしてしまう。



退薬症候群の幻覚としては、空を見ているとチカチカ光っているものがぱっと近くで大きな光になって現れたり、精神病院に入院中に、窓の外で怪鳥が飛んでいるようなイメージの妄想をもつようになると言われている。こうして脳が萎縮した状態になることがアルコール依存症である。



お酒自体は、基本的に主食が腐って発酵したもので、お米が腐って日本酒や焼酎、麦や葡萄などでウイスキーやワインとなる。これは歴史とともに存在し、古い時代から飲まれている。ルネサンス前後に化学的知識が発展する中で、蒸留酒が作られるようになり、ウイスキーやブランデーといった濃いお酒、日本でも焼酎のようなお酒ができるようになった。

### ① アルコールの法医学的重要性

事件・事故と酩酊

- 交通事故(飲酒運転・路上睡眠)
- 急性アルコール中毒による事故(イッキ飲み)
- 酩酊時の事故(墜転落・凍死・吐物吸引による窒息など)
- 事件の加害者・被害者になりやすい  
薬物鑑定が一番多い物質
- 酩酊患者の医事紛争(誤診)
- 異常酩酊(複雑酩酊・病的酩酊)と責任能力、記憶障害  
アルコール依存症・アルコール性臓器障害 特に突然死
- アルコール依存症・アルコール性精神障害
- 胎児性アルコール症候群
- アルコール性臓器障害・大酒家突然死症候群

アルコールは法医学において非常に重要で、事件・事故などに巻き込まれやすく、最も鑑定される薬物になる。そして、依存症や臓器障害という形で、病理学的にも重要になる。

### ② アルコールのJカーブ効果

「飲酒と死亡率のJカーブ効果」という疫学調査をマーモット博士(英)が発表した(1981)。調査によると、毎日適量飲酒する人は、全く飲酒しないか時々飲酒する人に比べて、冠動脈疾患による死亡率が低い傾向にあった。しかし、毎日大量飲酒する人やアルコール依存症患者は、冠動脈疾患による死亡率が極端に高くなっていた。

酒は百薬の長、とはいえず、よるずの病は酒よりこそ起これ(吉田兼好)  
長生きのための適量は、ビールなら大ジョッキ1杯(633ml)、ワインならグラス2杯(250ml)、ウイスキーならダブル1杯(70ml)、日本酒なら1合(180ml)。

アルコールの特徴は、飲まないよりは少しだけ飲んだほうが死亡率が下がり、それ以上飲むと死亡率は上がることにある。これを Jカーブと呼んでいる。アルコールとよく一緒に言われるのが、タバコであるが、タバコは少量でも全て悪いものである。

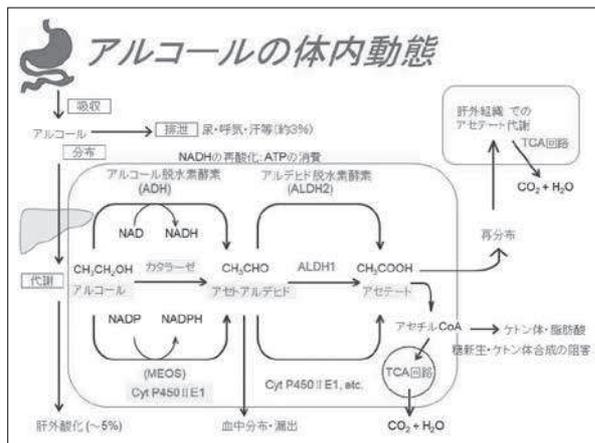
**① お酒は薬物でもある;エチルアルコールの特徴**

- ◆ 酒類とはアルコール分1度(%)以上の飲料(酒税法)  
エチルアルコール: C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH 比重0.8、空の栄養源
- ◆ 薬理作用: 麻酔作用・抗うつ作用、依存性薬物

- ◆ お酒(アルコール)1単位=清酒1合(約20g)  
ビール大瓶1本=ウィスキーダブル1杯=ワイングラス2杯  
日本酒ワンカップ: 1.5単位、焼酎(400mL): 4単位
- ◆ アルコール1単位で、大人で血中濃度は約0.5mg/mLになる。  
1単位の代謝に約3時間かかる。
- ◆ 血中アルコール濃度: 1mg/mL = 100mg/dL = 0.1%(W/V)

- ◆ アルコール濃度は 呼気中: 血液中 = 1:2000
- ◆ 酒気帯び運転: 血中濃度 0.3mg/mL 以上  
呼気中 0.15mg/L 以上

薬理作用としては、麻酔作用、抗うつ作用、依存性の薬物がある。清酒 1 合 (約 20g) を 1 単位として、大人で血中濃度は約 0.5mg/ml になる。酒気帯び運転となるのは、血中濃度 0.3mg/ml 以上、呼気中 0.15mg/ml 以上になる。



アルコールは体内に吸収されてから、肝臓で主に代謝され、TCA サイクルへ入っていく。

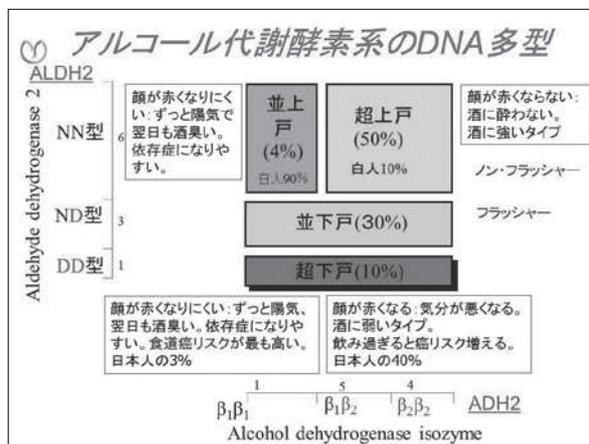


ご存知のように、ADH (アルコール脱水素酵素) と ALDH (アルデヒド脱水素酵素) は多型が存在している。おそらく弥生人自身が、中国北部から朝鮮半島を通じて、その遺伝子を運んできたと言える。世界中で、ほとんどの人種はお酒を飲めるが、ごく一部に飲めない人種もある。

**② ADH及びALDHの多型;全身に分布**

代謝酵素	クラス	遺伝子座	対立遺伝子変異	変異部位	サブユニット	K <sub>m</sub> (mM)	V <sub>max</sub> (U/mg)	
ADH	I	ADH1A	ADH1A*1		α α	5.2	0.74	
			ADH1A*2	Arg17His	β1 β1	0.016	0.18	
		ADH1B	ADH1B*1		β2 β2	1.9	48	
			ADH1B*3	Arg309Gys	β3 β3	53	32	
			ADH1C	ADH1C*1		γ1 γ1	0.11	0.81
		ADH1C	ADH1C*2	Ile349Val	γ2 γ2	0.061	0.47	
			ADH1C*3	Pro351Thr	γ3 γ3	-	-	
		II	ADH2	ADH2*1		π π	23	0.3
				ADH2*2		χ χ	3400	0.83
				ADH2*3		μ μ (σ σ)	58	11
ADH2*4				-	-	-		
ADH2*5				-	-	-		
ALDH	I	ALDH1A1	ALDH2*1		四量体	0.033	0.63	
			ALDH2*2	Glu487Lys	四量体	0.0002	0.6	
ALDH	II	ALDH2	ALDH2*1		四量体	0.0046	0.017	
			ALDH2*2	Glu487Lys	四量体	0.0046	0.017	

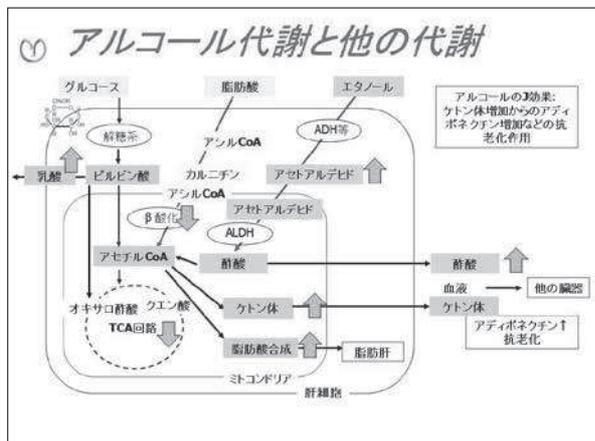
- ◆ アルコール脱水素酵素 2 (ADH1B)アイソザイム
- ◆ アルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2)
- ◆ NN型、ND型、DD型 (D: deficiency), 欠損は日本人・韓国朝鮮人・北部中国人などに特徴的。
- ◆ フラッシング反応(Flushing syndrome)(Flusher)  
自律神経症状(顔面紅潮・脈拍増加・悪心・嘔吐など)・血管拡張、血中アセトアルデヒド濃度の著しい増加



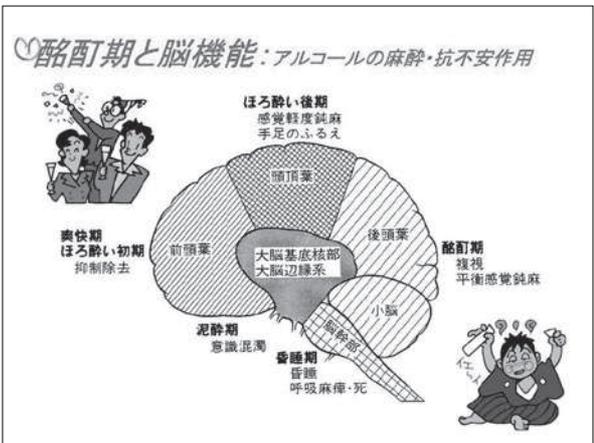
ADH と ALDH は、身体の中でいろいろ存在している。日本人は、β<sub>2</sub>β<sub>2</sub> を持っている人が多く、世界の中でも飲める人に分類される。この人達は、

ALDH も欠損しているため、顔が赤くなって気分が悪くなり、お酒に非常に弱く、飲み過ぎると「がん」のリスクが増えると言われている。白人は顔が赤くなりにくく、依存症になりやすいという特徴がある。

のと、ケトン体が増えて、アディポネクチンができてくるなど、抗老化作用があると言われており、身体として調子が良くなる。



ADHの代謝は、まずグルコースがTCAサイクルに入って分解していくのだが、脂肪酸の場合にはβ酸化が起こってアセチルCoAができ、それが分解するという代謝が起こる。アルコールも同じように、アセトアルデヒドが細胞質でつくられ、これがミトコンドリアへ運ばれて酢酸になり、上手くいけばアセチルCoAになるが、酢酸自身がTCAサイクルを抑制して、結果的に肝臓では代謝できないために、血中に再放出され、他の筋肉等で代謝されていることになる。

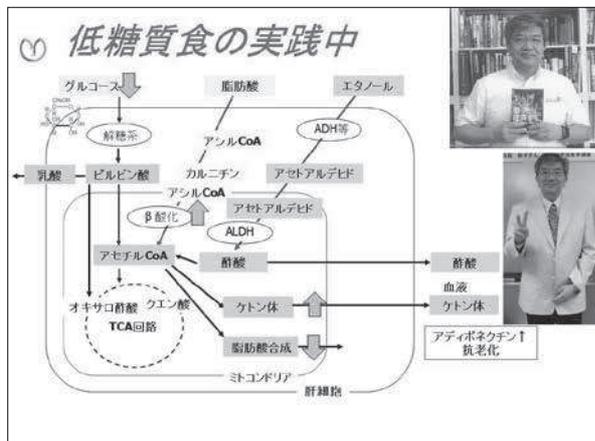


酩酊度と血中アルコール濃度

酩酊度	血中濃度(mg/ml)	症状
爽快期	0.2~0.5	気分は爽やか、判断力がやや鈍くなる。
ほろ酔い前期	0.6~1.0	ほろ酔い気分、抑制除去、不安・緊張の減少、陽気、反応時間遅延。
ほろ酔い後期	1.1~1.5	多弁、感覚軽度鈍麻、手足のふるえ、大胆、感情不安定。
酩酊期	1.6~2.5	平衡感覚麻痺(千鳥足など)、感覚鈍麻、複視、言語不明瞭、理解・判断力障害、眠気、衝動性。
泥酔期	2.6~3.5	運動機能麻痺(歩行不能)、意識混濁。
昏睡期	3.6~5.0	昏睡、感覚麻痺、呼吸麻痺、死。

cf. 酩酊度には個体差がある。血中EtOH濃度と必ずしも相関しない。

アルコール自体は、脳を麻酔して、最終的に昏睡にしていく。ある程度、血中濃度と比例しているので、この表を使って鑑定もしている。



私自身、こうした研究をしていることもあって、昨年から糖質制限をして、約 10 キロ痩せて腹囲も約 10cm 細くなった。これは、糖質を制限することによって、β酸化が非常に高くなってくる

- 急性アルコール中毒
- アルコールは「空」のエネルギー：エネルギー・ビタミン消費、脱水。
  - 道路交通法：飲酒運転>0.3mg/ml(血中濃度、呼気中0.15mg/l)
  - 意識障害時における、嘔吐・誤飲による窒息や、凍死。
  - 悪酔い：Aldehydism、ACh蓄積、Flusherの「イッキ飲み」は危険 Non-flusherでも体調の悪いときに見られる？
  - ブラックアウト：泥酔中に記憶の抜け落ち
  - 二日酔いと「二日」酔い(日本酒3合で約9時間) 二日酔い(代謝のアンバランス・脱水?)
  - アルコール性低血糖：18時間以上の飢餓後に大量飲酒すると低血糖を起こす。
  - 急性アルコール性ミオパシー：急性横紋筋壊死
  - Tx：軽度：輸液、膀胱留置カテーテル、重度：呼吸管理、輸液

急性アルコール中毒は、いろいろな形で、悪酔いやブラックアウトなどを起こす。

**① 酔 酩**

アルコール飲用(飲酒)による人体への一般的な身体的・精神的影響をいう

**普通(単純)酩酊**  
飲酒量に応じた一般的な酩酊状態【完全責任能力】  
cf. 酩酊度(3~2mg/mL:泥酔状態、眼振、連続性言語、ブラックアウト) (>4mg/mL:昏睡~死の可能性) (>1.5mg/mL:民事判例上・免責)

**異常酩酊**  
**複雑酩酊(量的異常):**  
易刺激的・易怒的興奮一口論・喧嘩、部分的健忘「酒乱・酒癖悪い」性格に基づく心理反応【心神耗弱】 (>1.8mg/mLが多い)

**病的酩酊(質的異常):**  
少量飲酒でも、急激に興奮し、盲目的攻撃行為を行う。突然に幻覚様意識混濁などが生じ、失見当識・状況誤認があり、覚醒後に完全健忘のことが多い。【心神喪失】  
もうろう型病的酩酊:もうろう性意識障害、「変化し独擅した意識」、全健忘せん妄型病的酩酊:振戦せん妄と似た症候

血中濃度に比例したかたちで酔っていくのが、普通酩酊である。それ以外に異常酩酊があり、複雑酩酊と病的酩酊に分けられる。複雑酩酊は、ある程度飲んで、口論や部分的健忘が起こり、酒乱と言われる人たちの状態になる。一般的には、1.8g/ml 以上 (4 合以上) 飲んだ人に多いと言われている。いわゆる心神耗弱ということで、鑑定を依頼されることがある。病的酩酊は、性格によると言われている。少しでも飲むと、失見当識や状況誤認があって、いろいろな問題を起こす人になる。血中濃度に関係なく起こり、こうした状態が関連して、この人達は、いろいろな形で事故を起こすことになる。

**② 複雑酩酊とブラックアウト、レイプドラッグ**

- ブラックアウト: 泥酔中に記憶の抜け落ち
- 複雑酩酊: 易刺激的・易怒的興奮一口論・喧嘩、部分的健忘「酒乱・酒癖悪い」性格に基づく心理反応【心神耗弱】 (>1.8mg/mLが多い)
- 草莽剛事件: ブラックアウト、公然わいせつ?
- 京都教育大学事件: 準集団強姦事件? ブラックアウト
- 薬物相互作用: レイプドラッグ、保険金殺人事件等  
ベンゾジアゼピン系睡眠薬との併用  
記憶障害(長期記憶障害)-ブラックアウト

公然わいせつや準集団強姦事件などでも、血中アルコール濃度と酩酊、複雑酩酊といったところを鑑定していく。

**③ エタノール測定法**

<検体>  
心臓血と股静脈の両者がよい。  
アルコール(胃腸内)の死後拡散: 腹腔内臓器・心臓への拡散  
死後産生: 0.5~1.0mg/ml程度の死後産生: 高温・発酵の影響、他のアルコール類も産生: 死後産生EtOH:n-propanol=20:1  
出血液: 体液による希釈・拡散の影響。採取環境に注意。  
胃内容: 死亡に近接した飲酒の証拠  
眼房水・脳脊髄液・血腫内液: 死体の状況に注意。

<測定法>  
化学的酸化法(Widmark法、Conway cell法)  
アルコール脱水素酵素(ADH)法  
ガス吸着半導体法・風船(北川)式検知管法  
ガスクロマトグラフィー法(GC);気化平衡法



アルコールの測定法になる。

**④ ウィドマーク(Widmark)の式 (1933)**  
アルコールは0次消失速度過程モデルで表され、鑑定に使われている

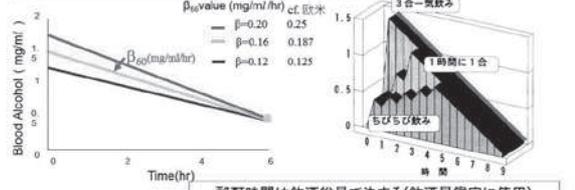
$$C = C_0 - \beta_{60} \times t$$

$$C_0 = \text{Dose} \div V_d$$

$$C_0 = \frac{A}{\gamma \times P}$$

A: 投与量(Dose)  
γ: (L/kgBW)  
P: (kgBW)

$\beta_{60} = 0.16 \pm 0.04 \text{ mg/mL/h}$   
エタノール分布容積(V<sub>d</sub>) = 総水分量(0.6~0.7)L/kgBW



酩酊時間は飲酒総量で決まる(飲酒量鑑定に使用)

ウィドマークの式をよく使う。アルコールは一定速度で減っていくことになっていて、一気に飲んでも、ゆっくり飲んでも酩酊時間は同じだということがこの式の特徴である。これを使って、ある量のお酒を飲んだ後、血中濃度がどのように変化したかなどの鑑定をする。

**⑤ アルコール飲料**

アルコール飲料	エタノール濃度(%v/v)	アルコール含量(g)
ビール(大瓶)	3~8(4.5)	23
ワイン(グラス)	6~15(12)	14
清酒(1合)	15~20(15.5)	22
焼酎(1合)	20~45(25)	36
ウイスキー(ダブル)	37~43(43)	21
ブランデー(ダブル)	40~50(43)	21
ウォッカ	38~70	
リキュール	38~70	

cf. アルコール飲料: アルコール分1度(1%)以上を含むもの

自分の消費を知りたいよ

第3節 お酒の消費と健康

健康は、アルコールの摂取量と飲酒の頻度、また体重や年齢、性別、飲酒量も関係し、何に比べても全く無関係な人はいません。アルコール医学研究家の中では、若い人の健康の目安は1日に1〜2単位とされています。日本では、日本酒1合を1単位、焼酎1合で約20gを含む酒量のこと「1単位」としています。

自分が飲酒した量と自分の健康との関係を知るには、例えば、ビール500mlでは、純アルコール量20gの約2倍、ワインでは、純アルコール量20gの約1.5倍、焼酎1合(約20g)では、純アルコール量20gの約1.5倍(アルコールの比重)×20g)のお酒は、いろいろな種類があるため、表2を参照して、いろいろなお酒の飲酒量に当たる量を覚えておくが便利です。

純アルコール20g = 1単位 = 2ドリンク(1合)

(例) 1合では、純アルコール量20gを「1ドリンク」として、「1単位」は「2ドリンク」になります。

お酒の種類	飲酒の量	アルコール度数
ビール	500ml 4杯1杯	5%
アサヒビール	350ml	7%
ワイン	小グラス2杯 300ml	12%
カクテル	ロングドリンク1杯程度	7〜8%
日本酒	1合 400ml	15%
焼酎	1合 200ml	25%
ウイスキー	ダブル1杯 60ml	40%

注: カクテルにはビール程度からウイスキー程度の濃度のものがある。

第4節 アルコールの代謝時間

アルコール代謝能は、性別や体重によって異なります。同じアルコール量を摂取しても代謝にかかる時間には個人差があります。アルコール1単位(純アルコール量20g)の代謝にかかる時間は、表3のとおりです。

単位代謝時間

体重(kg)	アルコール1単位の代謝時間(時間)	
	男性	女性
40	5	5.5
50	4	4.5
60	3	4
70	3	3
80	2.5	3
90	2	2.5
100	2	2

性別と体重から自分の単位代謝時間を求めて記入しましょう。およそ1単位当たり、男性は4時間、女性は5時間になります。飲酒した単位数に単位代謝時間をかけたものが、飲酒したアルコールの代謝時間になります(単位数の求め方は第3節)。

自分の単位代謝時間を知って自分のお酒のペースを知ることも飲酒の作法です。例えば、体重70kgの男性が3単位飲酒すると、3h×3単位=9hで、アルコールの完全消失(代謝)に9時間かかることになります。

私のアルコールの単位代謝時間は:( )時間

アルコール処理時間=飲量(単位)×アルコール単位代謝時間

アルコール飲料を飲むと、自分の血中濃度がどのくらいになるかの知識をもっておくと良い。約1単位が3時間であるので、3単位飲むと9時間ぐらひはアルコールが残っているということになる。性別・体重によって違い、女性は代謝機能が低いので、気をつける必要がある。

アルコールは身体(の総水分量)に溶けて、一定速度で消失する

- 身体を箱とみなして、計算。
- 焼酎2杯(約400ml、25度)、比重0.8 = 純アルコール量(g) = 400 × 0.25 × 0.8 = 80g(4単位)

80g 吸収

分布容積 64kg × 0.7L/kg

1.79mg/mL 血中濃度

飲酒したときの血中濃度 = 80g ÷ (64kg × 0.7L/kg) = 1.79mg/mL

線形: 水の量に応じて排出スピードが変わる

モーター(酵素)が強力で無視して良い

非線形: モーター(酵素)が限界速度で働き、消失速度は一定

代謝・消失

$\beta = 0.16 \pm 0.04 \text{ mg/mL/h}$

私の研究になるが、身体に入ったアルコールは、ウィドマークの式による消失だけではなく、酵素によっても減っていく。酵素は、モーターのようなもので、大抵の薬物は線形動態といって、たくさん入るとそれだけ速く代謝していく。しかし、酵素はモーターであるため、ある一定のスピードになるとそれ以上は速くならない。すると、一定速度で止まってしまうため、これがウィドマークの式の原理になる。酵素なので、通常はミカエリス・メンテンの式になっていて、ある一定以上の量になると一定速度になるが、低い濃度になると、指数関数的な減っていくことになる。

アルコールの体内動態モデルを検討。アルコール急速静注実験、ADH阻害(pyrazole)群と比較

家兎にアルコール急速静注、5濃度、Mrunge使用。ADH阻害剤(pyrazole)投与。

Preparation	One-compartment		Two-compartment		AIC
	Control	Pyrazole	Control	Pyrazole	
Control	1 compartment	1 compartment	2 compartment	2 compartment	113.7
					158.8
					225.0
					47.6
					132.4
					172.8
					28.4

Fujimiya T, et al. J Pharmacol Exp Ther 249: 311-7: 1989.

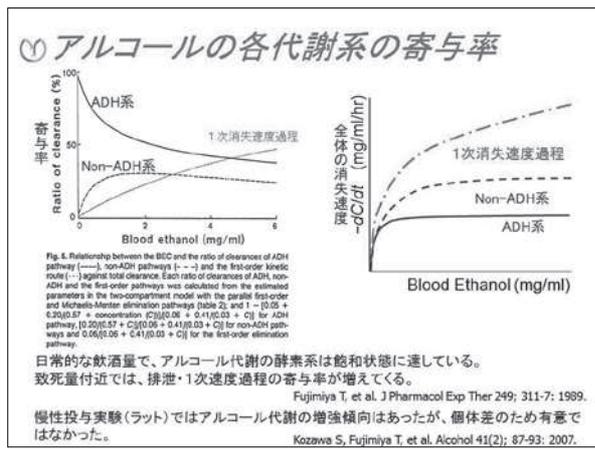
私はこの研究を続けており、これは家兎の実験になる。お酒を静注して、直線的あるいは指数関数的な減少をしていくものもあり、ADHを阻害するピラゾールがどのように減るかを、いろいろなモデルを使って研究している。

2コンパートメント・ミカエリス・メンテン型及び1次速度過程並列型消失モデル(パラレル・モデル)

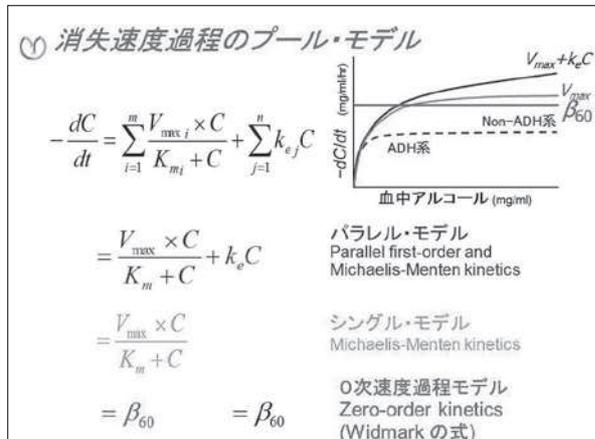
TABLE 2 Computer-derived pharmacokinetic parameters for ethanol absorption using two-compartment models with or without pyrazole pretreatment

Absorption Route	With Pyrazole		Without Pyrazole	
	F1	F2	F1	F2
V <sub>1</sub> (mg/min)	0.28 (0.24)	0.41 (0.32)	0.41 (0.34)	0.31 (0.26)
K <sub>12</sub> (min <sup>-1</sup> )	0.19 (0.13)	0.19 (0.13)	0.05 (0.02)	0.15 (0.10)
K <sub>21</sub> (min <sup>-1</sup> )	1.80 (0.43)	1.62 (0.36)	1.60 (0.36)	1.60 (0.36)
V <sub>max</sub> (mg/min)	1.80 (0.23)	1.83 (0.26)	1.81 (0.23)	1.81 (0.26)
K <sub>m</sub> (mg/ml)	0.40 (0.19)	0.42 (0.21)	0.40 (0.19)	0.42 (0.21)
V <sub>12</sub> (mg/min)	0.76	0.79	0.73	0.71

Fujimiya T, et al. J Pharmacol Exp Ther 249: 311-7: 1989.

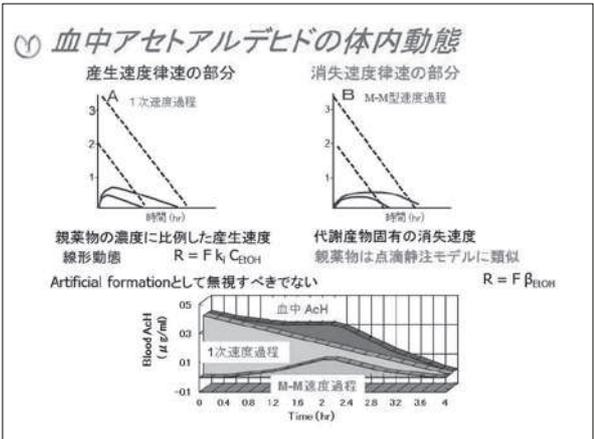
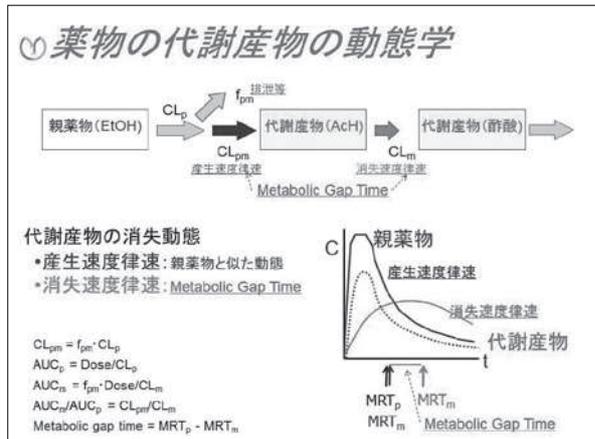
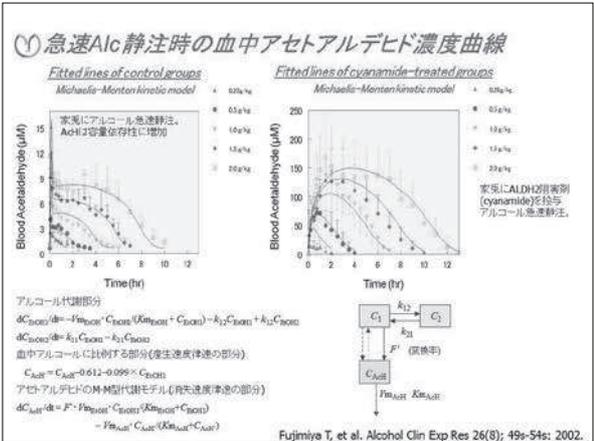
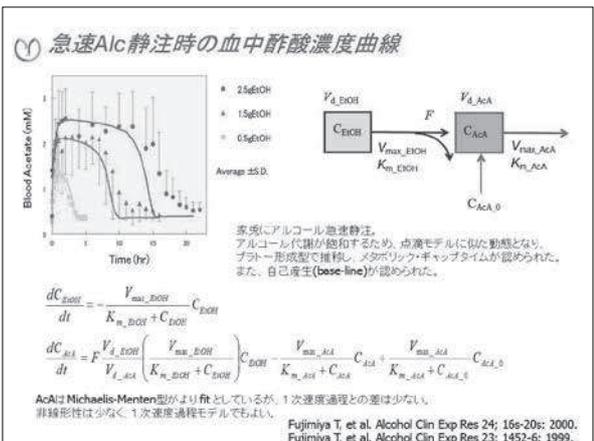


山口に来て、代謝産物の動態学の研究を始めた。すなわちアルコールがアセトアルデヒド、酢酸に変化していくときに、どのように変化するかである。これは、アルコールだけでなく、他の薬物も同じである。産生速度律速と消失速度律速といって、親薬物とその代謝、産生のスピードがすごく速いと、親薬物と同じような変化を示す。しかし、代謝産物が代謝しにくい場合には、消失速度律速といって、親薬物とは別のスピードがでてくることになる。



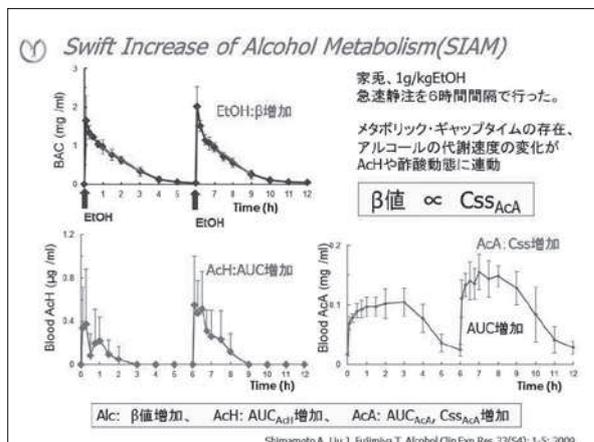
その結果、私が提出したモデルがこのパラレル・モデルで、ミカエリス・メンテン型と一次消失型からなる連立微分方程式で出来上がっている。ADH系と他の薬物系(Non-ADH系)が濃度によってどのように変化していくか、それから一次消失、尿や汗など他の抹消の組織での代謝によって血中濃度が上がる度に増えていくことになる。

ちなみに、β値は一定でウィドマークの式になるが、これはミカエリス・メンテンの式や一部速度式を無視して一定とみなしてやっていく方式になる。



そこで、初めに取りかかったのは酢酸である。お酒を飲んで、酢酸はどうなるか。だいたい一定の速さで変化状態になって減っていくことになり、このことをモデルとして表した。アセトアルデヒドも同じように変化して、直線的な部分と山となって出てくる部分がある。これらをモデルで示すと、一次速度式にあたる部分と、時間が経つとアセトアルデヒドが出てくる部分があることを報告している。

よって、1 回目より 2 回目が増えることを示すと同時に、 $\beta$  値と酢酸の濃度が比例するとか、アセトアルデヒドの AUC が代謝能力と比例することを報告している。よって、アルコール、アセトアルデヒド、酢酸がどういった形でつながっているかということをやっと研究してきた。



サイアム (SIAM) という現象がある。これはお酒を飲む 1 回目と 2 回目では代謝が違ってくるとい現象で知られている。これは、家兎にお酒を静注で 1 回、もう一回次の 2 回目では  $\beta$  値が上がって代謝が早くなっている。それと、アセトアルデヒドは 2 回目に増えている。それから、酢酸も 2 回目になると増えている。

**飲酒の体内動態: 特に吸収動態**

初回通過効果 (First pass effect)  
 消化管や肝臓で吸収された薬物が、全身循環へ移行する前に代謝などによって損失を受け、大循環移行量が減少すること。  
 ・消化管初回通過効果: 胃粘膜に  $\alpha$ ADH が存在。  
 ・肝初回通過効果: 代謝飽和が起こる前に生じ、M-M 型動態特性による

消化管初回通過効果  
肝初回通過効果

角島  
岩国市、錦帯橋

山口県 ちよるる

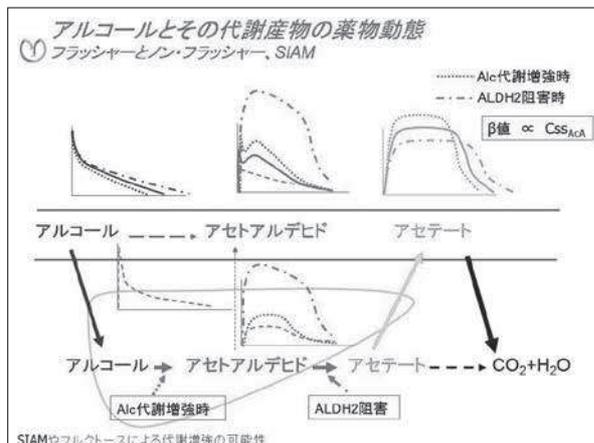
**生体内利用率: Bioavailability (F)**

薬物の全身循環に到達する比率 (extent) と速度 (rate)。  
 Extent of Bioavailability (F) =  $\text{CL}_{\text{int}} \cdot \text{AUC} / D$  絶対的初回通過効果  
 $F = D_{\text{iv}} \times \text{CL}_{\text{po}} \times \text{AUC}_{\text{po}} / (D_{\text{po}} \times \text{CL}_{\text{iv}} \times \text{AUC}_{\text{iv}})$  相対的初回通過効果

非線形速度論では、血中濃度と  $\text{CL}$  が変化するため、上式は単純に使えない。

**線形モデル**  
 1次消失速度過程  
 $\text{CL}$  が一定 (大前提)  
 $\text{AUC}$  が Dose に比例、Dose 同じなら  $\text{AUC}$  も一定  
 $F = \text{AUC}_{\text{po}} / \text{AUC}_{\text{iv}}$  (Dose 同、 $\text{CL}$  は一定)

**非線形モデル: Michaelis-Menten 型消失過程**  
 消失相がほぼ重なる性質  
 $\text{CL}$  が濃度依存性に変化  
 $\text{AUC}$  が Dose<sup>2</sup> に比例、Dose 同じなら  $C_0$  が一定  
 $F = \text{CL}_{\text{iv}} \cdot \text{AUC}_{\text{po}} / (\text{CL}_{\text{iv}} \cdot \text{AUC}_{\text{iv}})$   
 $F = C_{0\text{po}} / C_{0\text{iv}}$   
 $C = F \cdot C_0 [1 - \exp(-k_d \cdot t)] - \beta \cdot t$   
 $C_0 = F \cdot D / V_d$

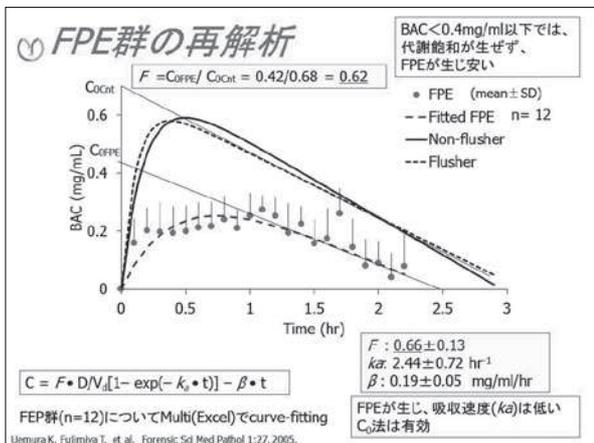
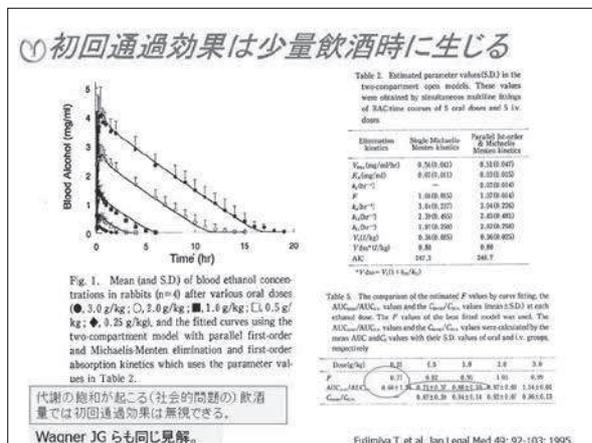


お酒は、やはり静注ではなく口から飲むため、吸収されると、どのように変化するかという疑問がある。普通の臨床薬物が線形動態に従って、早く吸収されようと、ゆっくり吸収されようと、AUC といって、代謝が線形速度論に従う場合には、面積が全て同じになる。だから、アルコールの場合もこの AUC が静注だろうと、経口であろうと一緒に使うことを使って、どれだけ生態に使われたかがわかる原則を使用したいところであるが、ウィドマークの式自体がこれに合っていないことを明確に示している。要するに、どんなに吸収されようと、最後に消失相が重なってくるわ

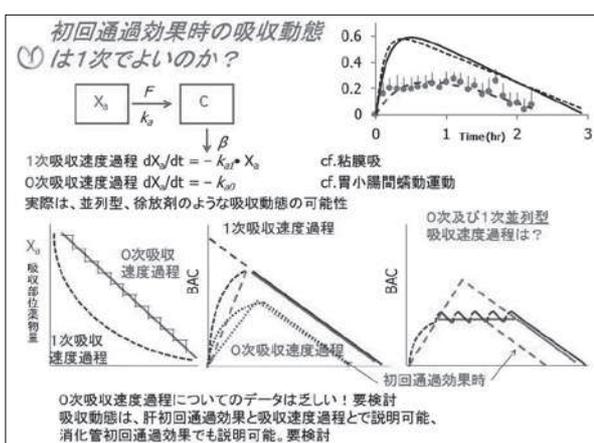
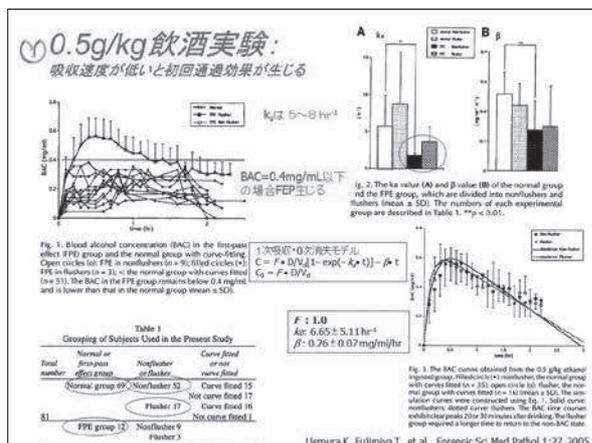
けで、つまり飲んだ量とその吸収の差がある程度推測され、これによって鑑定している。

アルコールの世界では大御所であるリーバルが、このことを間違ってしまったため、この線形モデルを使ってお酒の研究をした。そうすると、この面積がお酒の吸収速度が遅くなる度に、この面積がどんどん減っていくため、これはすごいと発表した。しかし、それは違うということを私が報告した。要するに、CO が一緒なのだから、結局吸収速度が変化しただけで、AUC を使ってはいないことを証明している。

人たちが存在している。少量で血中濃度 0.4 以下の場合には、食べ物などが影響して、なかなか増えず、そのまま減ってしまうということがわかっている。



今回、最初の論文はここではある程度無視してもらおうが、その無視した部分の平均値を取ると、このC<sub>0</sub>の式で求めることができ、カードフィッティングとこの式で、初回通過効果の研究ができることがわかって報告している。



これに関連した論文を発表してきており、これは一人目の実験である。人がお酒を飲んで、アルコールが吸収されて、そしてその後アルコールが減っていくわけであるが、これを吸収速度と消失速度をウィドマークの式と β 値を使って計算した。それで、どのくらいが身体の中に入るかであるが、大半の人は全部吸収されて、生体内吸収が 100% 入っている。しかし、ごく一部それ以外の

これと同じように、初回通過効果というときに、段階的に蠕動運動で減っていくと見るのか、単一間当たり吸収されて減っていると見るのかといった問題がある。これはまだ解決しておらず、今後の課題である。

### ① まとめ

- アルコールの体内動態  
ADH系・non-ADH系、1次消失速度(過程)系のパラレルモデル
- アセトアルデヒドの体内動態  
AcH動態にはメタボリック・ギャップタイムが存在する  
血中アルコール濃度依存部分と、産生速度律速部分からなる  
フラッシュャーは産生速度律速部分が増加する  
ノン・フラッシュャーでもアルコールが高濃度になると多くなる。
- 酢酸の体内動態  
酢酸は再分布し、点滴型(定常状態型)の動態を示す  
アルコールの代謝速度の変化が酢酸動態に連動
- 吸収動態  
1次吸収・0次消失速度過程モデルが有用であった。  
F値推定にはC<sub>0</sub>法が有効  
初回通過効果は少量飲酒時(BAC<0.4mg/mL)に起こる。
- 吸収動態についてより詳細な検討が必要  
危険運転致死傷罪、飲酒運転の罰則強化により顕在化

以上のように、私はこれまで、ADH系・non-ADH系、1次消失速度(過程)系のパラレルモデルのことや、アセトアルデヒドの体内動態のモデル式、酢酸のモデル式、その時のβ値と定常状態のCSSが比例すること、吸収動態に関する式とC<sub>0</sub>法が有効であることを発表してきた。

### ② アルコール性臓器障害(1)

- ◆ 大酒家(日本酒5合相当、毎日10年以上)  
常習飲酒家(3合相当、毎日5年以上)
- ◆ 心筋異常: 心電図異常:不整脈、QT延長  
アルコール性心筋症  
拡張性心肥大、不揃いな心筋・間質の増生、アルコール125ml/日、10年の飲酒歴、禁酒で症状消える(アコーディオン心徴候)
- ◆ 大酒家突然死症候群:  
アルコール性脂肪肝程度で、大量飲酒後や離脱期に急死時に肝硬変、慢性膵炎、睾丸萎縮、小脳虫部・前頭葉の萎縮等
- ◆ 心臓性突然死モデルとしての「大酒家突然死症候群」  
離脱後不整脈モデル:飲酒期間中ではなく、離脱期に生じる。  
離脱期に交感神経活性化!致死的不整脈(心室細動等)の誘発

臓器障害は、私の中期の研究であり、教室の中国から来た循環器が専門の劉先生を中心に研究している。アルコールというと肝臓であるが、心臓でも突然死やアルコール性心筋症などが存在し、大酒家突然死症候群といって、なぜかお酒を飲んでいる人が原因不明で突然死することもよくある。また、留置所などでの拘禁状態での突然死のモデルとしてもアルコールのモデルが使えることを発表している。

### ③ 死亡のリスクにおける飲酒のJ(U)カーブ効果

少量の飲酒(1合/日)をする人は、全く飲まない人比べて、死亡率が低く、飲酒量(2合/日)が増えると、死亡率は上昇する。

**「アルコールのJカーブ効果」**

急性心機能障害におけるアルコールのJ(U)カーブ効果を用いたラット飲酒モデルを用いて検証

Jカーブは、お酒を飲んだ場合に1合程度の少量であれば良いが、それ以上になると身体に悪いということで、その理由を循環動態から見てみる。

### ④ 慢性アルコール投与で左心機能障害

- ✓ 7週齢Wistar系雄ラット
- ✓ 3%と5%アルコール持続投与

	EtOH (-) (n=10)	3%EtOH (n=10)	5%EtOH (n=10)
BW (g)	270 ± 10	270 ± 10	270 ± 10
Relative pair-feeding	400 ± 11	390 ± 8	390 ± 10
Alcohol pair-feeding	19 ± 4	70 ± 2	74 ± 2
Daily ethanol consumption (g/kg)	-	6.8 ± 0.4	10.9 ± 0.7
ECG characteristics			
LVED (mmHg)	16 ± 1.0	17 ± 0.7	19 ± 0.6*
LVEDV (mm <sup>3</sup> )	6 ± 0.4	7 ± 0.4	11 ± 0.6*
LVEDV (μl/g)	30 ± 1.3	30 ± 1.3	44 ± 4*
Alveolar pressure	100 ± 10	100 ± 10	94 ± 7*
MAP (mmHg)	92 ± 12	79 ± 8	73 ± 7
HR (b/min)	30 ± 11	94 ± 8	90 ± 8
HR (b/min/g)	235 ± 10	250 ± 31	427 ± 30*
Hepatic ADH activity (percent adjusted volume)	0.3 ± 0.1	1.9 ± 0.2*	1.5 ± 0.4*
Blood ethanol concentration (mg%)	0.03 ± 0.01	0.30 ± 0.02*	1.60 ± 0.21*

\*p < 0.05 versus EtOH (-)  
\*p < 0.05 versus 3%EtOH  
ADH: alcohol dehydrogenase; LVED: left ventricular end-diastolic diameter; LVEDV: left ventricular end-diastolic volume; LVED: left ventricular end-diastolic pressure; LVEDV: left ventricular end-diastolic volume; HR: heart rate; MAP: mean arterial pressure; EtOH: ethanol; EtOH (-): control liquid diet-fed rats; 3%EtOH: 3 g/kg ethanol liquid diet-fed rats; 5%EtOH: 5 g/kg ethanol liquid diet-fed rats.

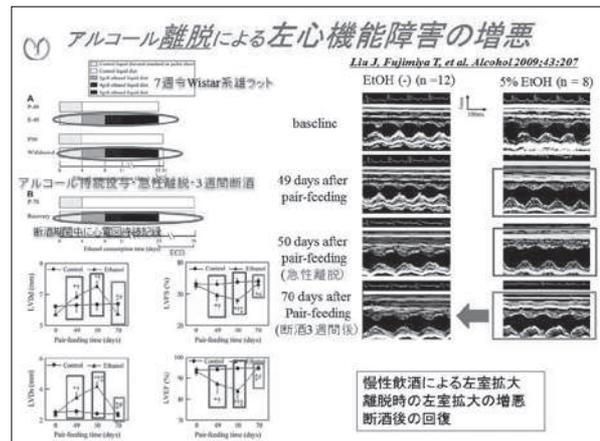
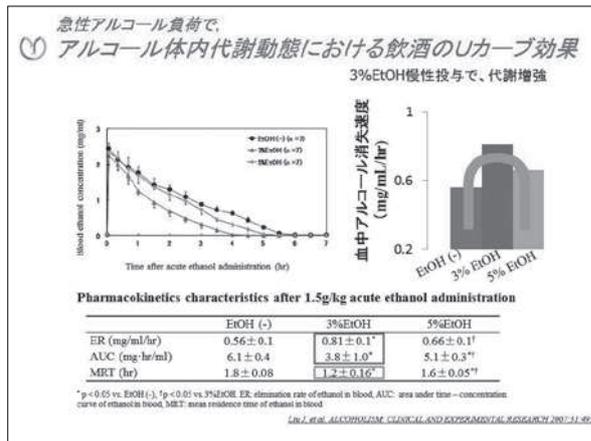
5%慢性投与群で左心室拡大と左心機能の低下が認められた。

### ⑤ 急性アルコール負荷(1.5g/kg BW)で、急性左心機能障害における飲酒のUカーブ効果

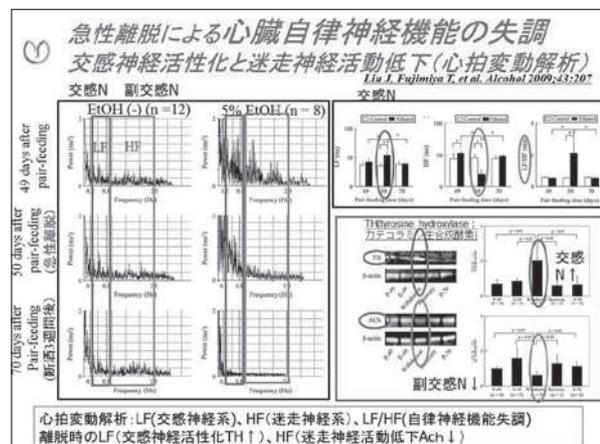
急性アルコール投与群 急性アルコール投与92分後

急性アルコール負荷後LVEDV (%)

慢性5%飲酒群とコントロール群で左心機能の低下(急性増悪)



ラットを使った検証で、3%や5%のお酒をずっと飲ませた状態で、エコーなどを使い、心臓の機能を調べている。そうすると、3%では心機能は落ちていないが、5%でほとんど一日中アルコール漬けの状態になると、心機能は落ちてくる。よって、1合ぐらいいは良いが、それ以上飲むと、悪くなることの速度論的な証拠にもなると思う。



④

- ✓ ラットでは、急性アルコール投与をかけると急性左心機能障害における飲酒のUカーブ効果を確認できた。
- ✓ このUカーブ効果は、アルコールの体内動態の変化と関係することが示唆された。
- ✓ 慢性アルコール投与+急性アルコール投与で、単純に障害が起こるものではない。

**\*アルコール持続投与ラットでは、死亡あるいは24時間心電図上、致死的不整脈の発症はみられなかった。**

⑤ 飲酒と致死的不整脈の発症

- 突然死では、中年男性(45-49歳)が約6割を占め、そのうち30-40%が慢性大量飲酒者である。
- 冠動脈疾患や脳血管疾患などの突然死と関連する剖検所見がみられず、軽度の脂肪肝しか認められない症例が多い。
- アルコールと致死的不整脈発症との関連は否定できない

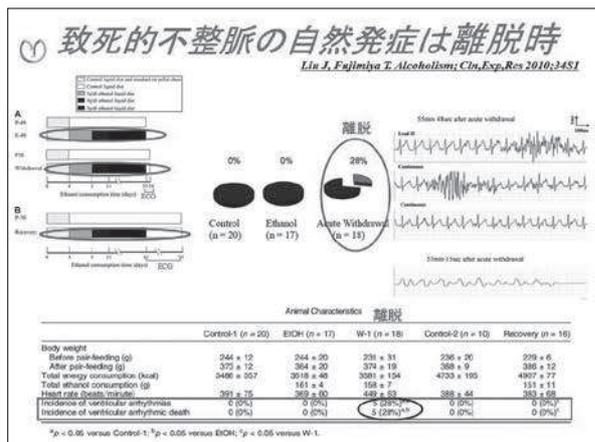
BMJ | Helping doctors make better decisions

Weekend binge drinking may be linked to Monday peaks in cardiovascular deaths  
アルコール関連死は飲酒直後より飲酒2-3日後の方が多し

持続飲酒と断酒ラットモデルを用いて、  
飲酒と致死的不整脈発症リスクとの関与を検討し

それから、アルコールが心臓に良くないことを研究するために、いろいろなことをしたが失敗した。そして、気がついたことが離脱である。

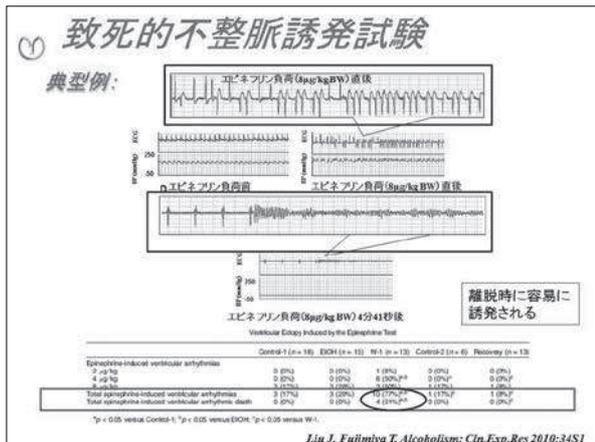
ある時、何もしていないのにラットが急に死んでしまった。それはなぜか。お酒が飲めなくなったからだということに気がついた。これが、アルコール離脱であり、しっかりと実験していくことにした。ラットに49日間お酒をずっと飲ませた状態で、それから1日間お酒を飲めない状態にする。それから徐々に断酒させていった状態になる。急性離脱すると心不全を起こしてくる。



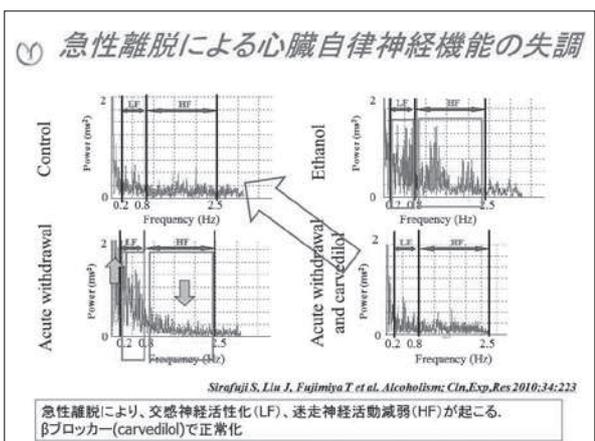
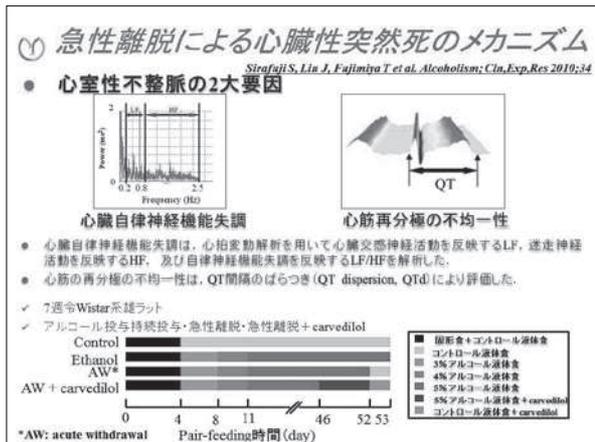
これは心電図を使った研究になるが、交感神経と副交感神経系がどのくらい機能しているかがわかる。急性離脱すると、コントロールに対して非常に乱れた心電図になり、要するに交感神経系が急性離脱するときは当然活発化して、落ち着くと元に戻るようになる。これはカテコールアミンが関係していると思われ、このカテコールアミンの生合成酵素のチロシンヒドロキシラーゼを調べていくと、急性離脱すると急激に増えている。それから、アセチルコリンに関しても調べると副交感神経系は少し落ちているのがわかる。この急性離脱の時に何が悪いのか、いわゆる突然死にどう関係していくかということで、調べていく。

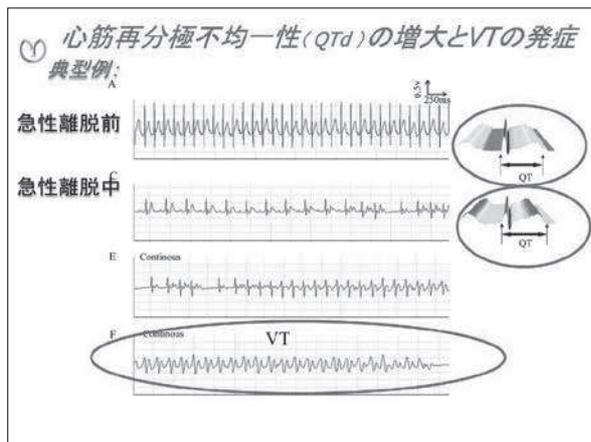
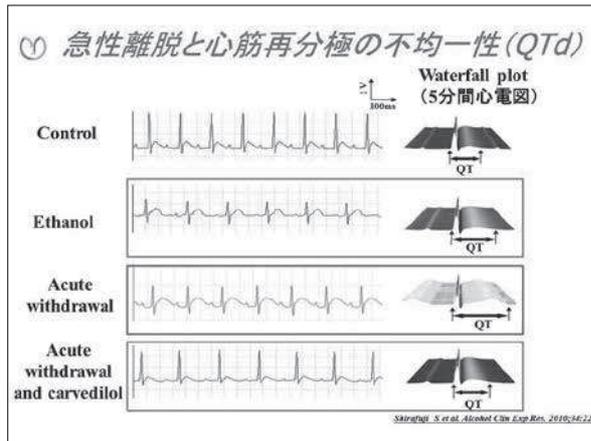
疫学的には、ウィークエンドドリンクすると、月曜日に死にやすいということが出ている。金・土曜日にお酒を飲んで、日曜は控えて、月曜になるとなぜか突然死が多いという疫学的データがある。要するに、お酒を飲めない状態になって、交感神経が活発化していることの疫学的な証拠ではないと言われる。

ラットでも同様の試験を行うと、お酒を飲んでいると異常はないが、急な離脱を行わせると、自然発症的な不整脈が起こってくる。自然発症自体は 28% とそれほど多くないが、心臓専門の先生に聞くと、これは多いと言われ、通常、動物ではそうした起きないことが自然に起きると言うことは良いモデルになる。



エピネフリンを投与した誘発試験を行うと、普通の動物は不整脈を誘発しても、なかなか死なないが、急性離脱した状態では、非常に高い確率で不整脈を起こし、死んでしまうことがデータとして出て来た。





それはなぜなのかということで、先ほどの心電図を用いた自律神経機能の状態や、QT との不均一性を調べていくと、急激な離脱をした場合には交感神経系が非常に活発化し、そこに  $\beta$  ブロッカーを投与した動物を使うと、それが治って、コントロールと同じようになる。これは治療的な研究になるが、交感神経を活発化させなければ、こうした不整脈は起こらず、離脱を防ぐことができる。

以上のことから、アルコール性心臓突然死には、お酒をずっと飲み続けているだけではなく、それに急性離脱、飲めないような状態になることも危険だということになる。

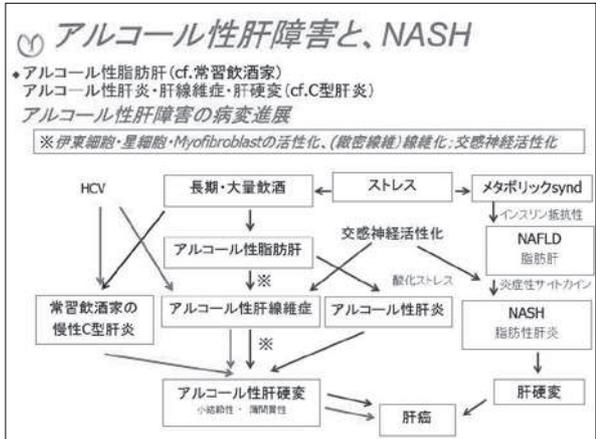
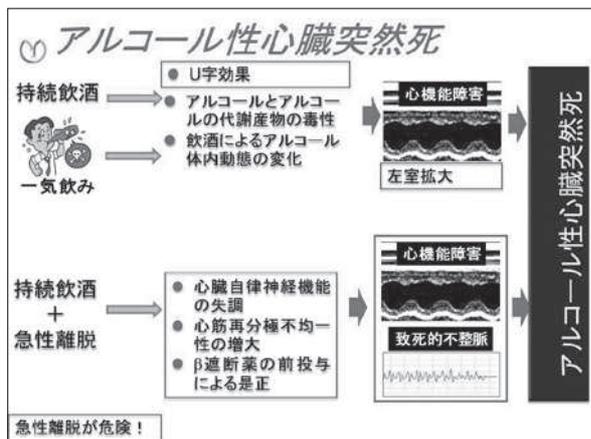
③ 臨床への応用

- アルコール依存症の更生施設では、アルコール離脱時の心電図の変化を注意深く観察することが必要であり、 $\beta$  遮断薬の介入が有用であると示唆された。
- 医療施設での入院加療の際に、アルコール依存症患者は急性断酒で、離脱状態になり、突然死のリスクが高まることもあることを考慮する必要がある。

飲み過ぎによるトラブルで警察で一夜保護されている状況や、精神科病院などに強制入院して急激にお酒が飲めない状況では、不整脈が非常に起きやすい状態にある。私の教室としては、 $\beta$  ブロッカーを使うことを提唱している。

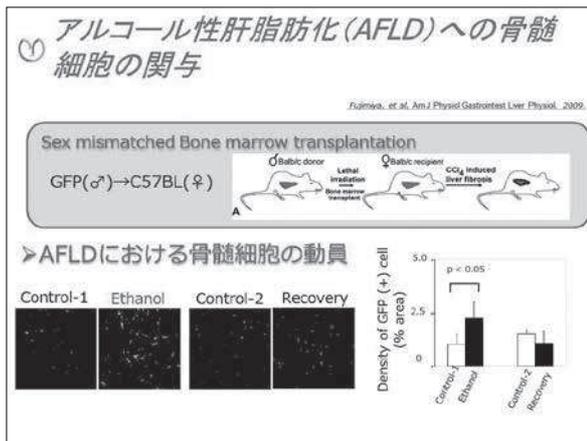
アルコール性臓器障害(2): 肝臓

- アルコール性脂肪肝への骨髄・星細胞の関与
- アルコール性脂肪肝(AFLD)は  $\alpha 1$ ・ $\beta$  ブロッカー投与で是正される
- 活性化肝星細胞はアルコール性肝障害の初期病態に中心的に関与する; 交感神経の異常活性化
- 高血圧はアルコール性肝障害の増悪因子となる

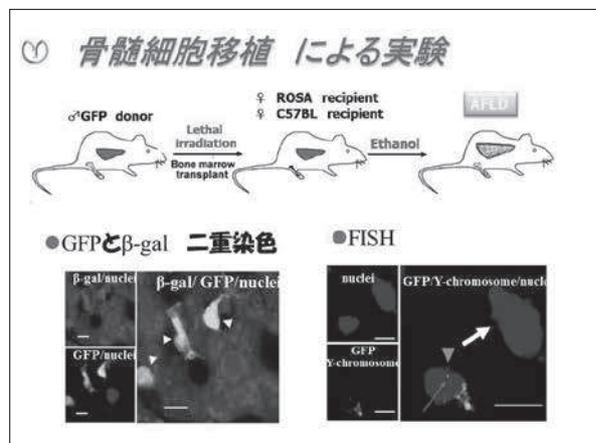


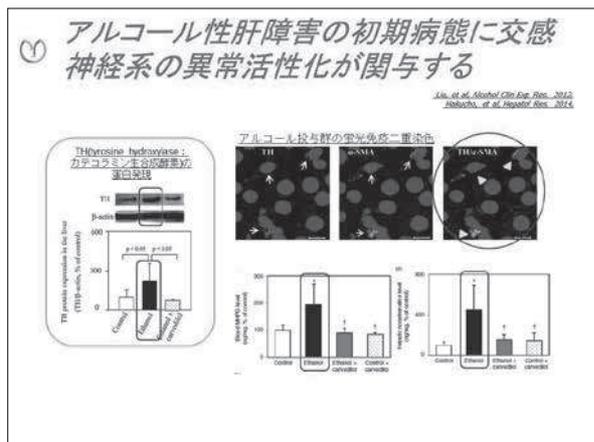
同じように、アルコールは肝臓にも悪い影響を与え、このことも研究してきた。アルコール性肝炎、肝線維症、肝硬変と進んでいく。戦後、日本と世界は病理学で対立してきた。日本の病理学者は、お酒をずっと飲むと脂肪肝になり、それからごく一部が肝線維症になって、アルコール性肝硬変になるとしていた。しかし、西洋の病理学者は、脂肪肝からアルコール性肝炎になって、肝線維症を起こして肝硬変になることを主張している。つまり、病理学総論として、線維化が起こるには炎症がなくてはいけない、よって先に肝炎があることが普通であるという考え方である。ところが、日本の研究者が調べていくと、肝炎を起こさなくても、肝線維症を起こしている事実があるということで、対立点が存在している。

この話は、近年、メタボリックシンドロームや NASH などの新しい病理系が進んできたことにも関連してきている。お酒を飲んでいないのに、なぜ脂肪肝から肝炎、肝硬変へ進むのかといった考え方であり、アルコールとの違いがよく議論されている。ちなみに、5～10 年前までは、C 型肝炎、ウイルス性肝炎が主流であったが、最近は治療法が確立されてきて、10 年経つと C 型肝炎はなくなるのではないかとされている。これから肝臓病にとって重要になるのが、アルコール性肝硬変や非アルコール性脂肪肝炎などの病気になってきている。

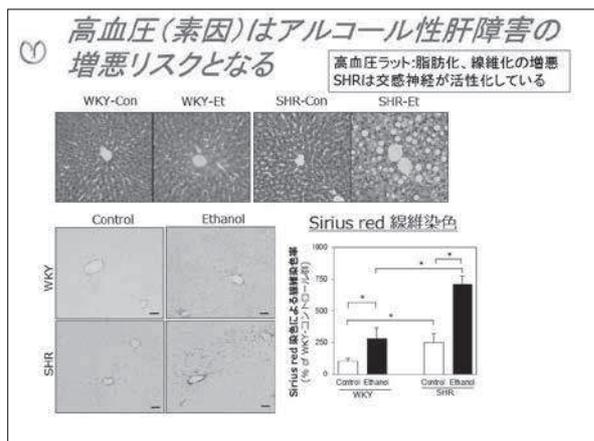


そうした時代背景の中で、私の教室で最もお金を使った研究になるが、いわゆる骨髄移植させたマウス、GFP マウスを使った研究をした。私の妻との共同研究にもなる。骨髄移植した動物にアルコールを飲ませ、アルコール障害で骨髄移植した動物がどうなるかを研究した。私の仮説では、幹細胞が障害され、骨髄から幹細胞がきて再生されることを期待したが、それは見事に外れ、幹細胞はこなかった。代わりに、JFP という青く光る細胞がどんどん増えて、お酒をやめると元に戻ってしまうことがわかった。この細胞は、 $\alpha$  - SMA という光源を持っていて、線維化である Tgf -  $\beta$  1 を産出している細胞であった。お酒を飲んで骨髄から来ているのは星細胞（別名：伊藤細胞）で、繊維化する細胞になる。この細胞が来て、脂肪肝が起こると同時に線維化も起こっている。よって、この線維化は骨髄からきた伊藤細胞によるものである。また、偶然であるが、心臓の  $\beta$  ブロッカーの実験も同時にしており、 $\beta$  ブロッカーによって脂肪肝も繊維化も治ってしまった。 $\beta$  ブロッカーによって、肝臓も良くなったということになる。肝臓が専門の先生方にも驚きがあった。

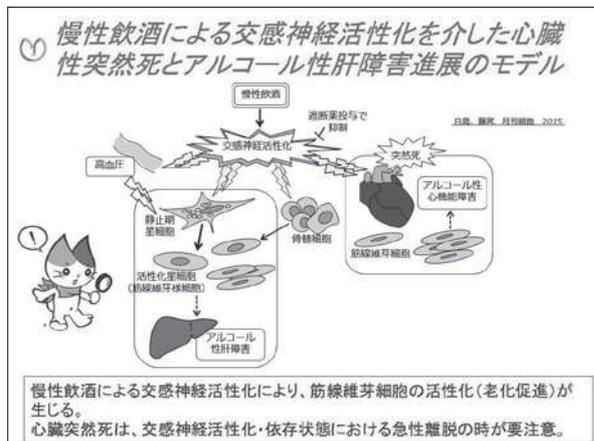




要するに、交感神経が活性化すると同時に伊藤細胞がくるることが、アルコール障害を起こすことと関係してくる。また、この肝臓の障害の初期状態には交感神経系が関係していて、心臓にも同じように影響していることになる。



高血圧もアルコール性肝障害の増悪リスクになると言える。



以上まとめると、お酒をずっと飲むと、交感神経系が活性化し、心臓の場合は突然死を起こしやすくなる。肝臓の場合には、星細胞が活性化して肝臓障害に関係していく。そして、治療としてβブロッカーが効くかもしれないということを発表している。

**アルコール性臓器障害(3)**

- ◆ 食道静脈瘤、胃・十二指腸潰瘍、胃炎、食道炎  
 マロリーワイス症候群: 胃噴門部の裂傷・大量出血  
 アルコール性肺炎・慢性再発性肺炎・肺線維症・肺石症、吸収不良症候群  
 食道癌: フラッシュヤーに多い
- ◆ アルコール性筋症: 筋壊死
- ◆ アルコール性ニューロパチー: 多発性神経炎
- ◆ アルコール性中枢神経障害:  
 cf. Wernicke-Korsakoff 脳症  
 アルコール性小脳変性、ペラグラ脳症、  
 橋中心部髄鞘変性症、マルキアファークヴァーニャーミ病等
- ◆ 貧血、血液凝固障害、筋炎、糖尿病、痛風、弱視
- ◆ 脚気、特発性大腿骨頭壊死 等
- ◆ 性機能の抑制
- ◆ 癌とアルコール: Flusher 常習者と咽頭・食道癌発生率

アルコール臓器障害として、他のものも紹介する。

**女性はアルコール性臓器障害・依存症を起こしやすい**

- ◆ アルコール代謝・分布の男女差  
 飲酒量が同じと女性は血中濃度が高くなる傾向にある。分布容積が小さい傾向あり。  
 性ホルモン代謝にアルコール脱水素酵素が関与し、アルコール代謝能が男性より弱い。
- ◆ 女性はアルコール肝障害を起こしやすい:  
 肝硬変患者の習慣飲酒期間: 男性20年、女性12年
- ◆ 女性はアルコール依存症になりやすい。  
 アルコール依存症になる期間が、男性の半分程度。
- ◆ 胎児性アルコール症候群:  
 妊娠中の飲酒により胎児がアルコールに曝露、成長障害、中枢神経障害、独特の風貌。

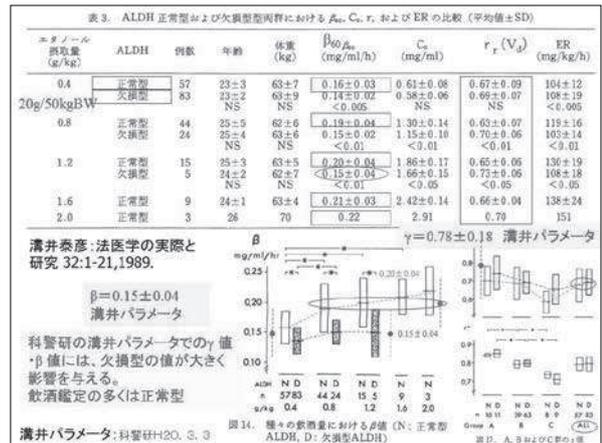
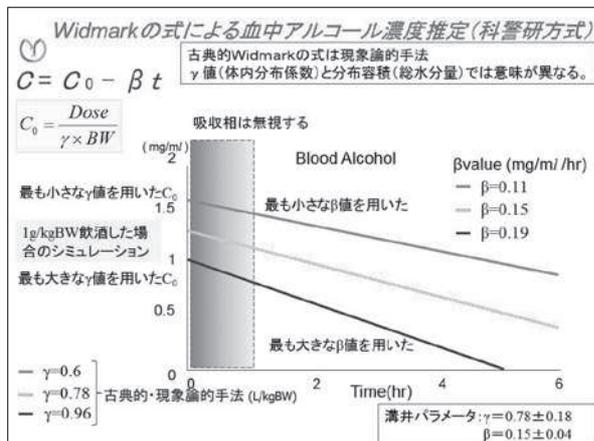
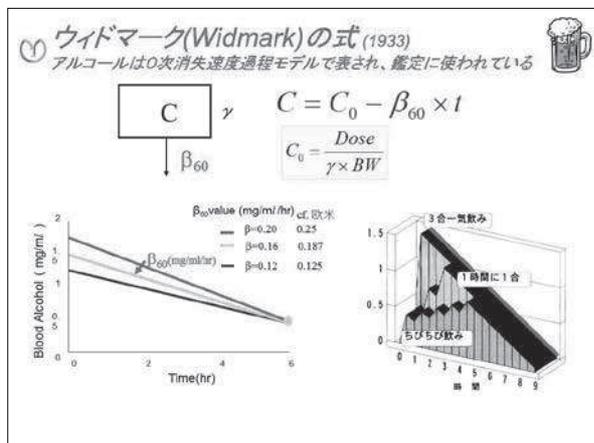
女性はアルコール性の臓器障害を起こしやすい。それは、体が小さいために分布容積が小さいからである。また、本来のアルコール脱水素酵素は性ホルモンを代謝するために存在し、お酒を飲むために存在しているわけではないため、人間は、お酒を代謝するためにアルコール脱水酵素を使っている。性ホルモンの活発化している女性はお酒に弱いことが多く、アルコール性肝障害を起こしやすい。例えば、男性が20年で肝硬変になる場合でも、女性は12年くらいでかかりやすい。

以上、アルコールは、アセトアルデヒド、酢酸

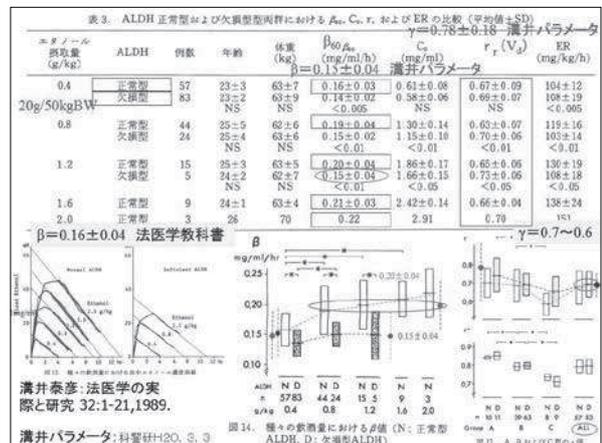
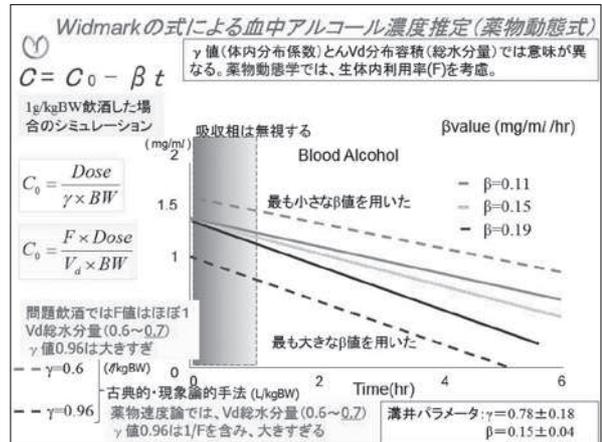
と変化していく。典型的な酒のみは、甘いものが嫌いと言われている。よって、低脂肪、低糖質の状態になっていて、ケトン体を作っていたと言える。最近のメタボなどにも通じてくるし、少量のアルコールは良いが多量になると、悪くなることがこの代謝からも言える。



アルコールに関する鑑定はよくあり、基本的に古典的なウィドマークの式を使っているが、現在 2 種類の鑑定方式がある。



科警研の方式では古典的なウィドマークの式で  $\gamma$  を使って計算していく。 $\beta$  値は 0.11 ~ 0.19 であるが、 $\gamma$  値が問題で 0.6 ~ 0.96 の値で計算していく。そうすると、図のように幅広い推計値になってくる。特に、 $\gamma$  値 0.96 はあり得ないのだが、この原因が科警研の説明になる。



同じデータで、溝井先生が出されたものがある。これは、投与量が増えると  $\beta$  値が増えるというも

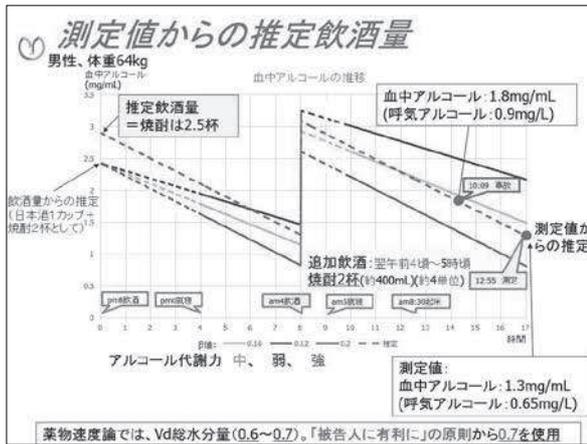
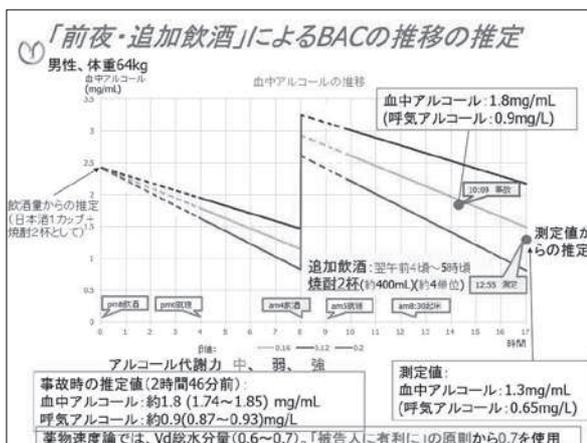
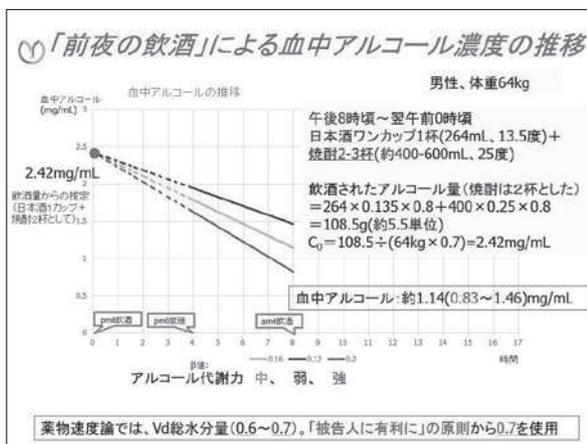
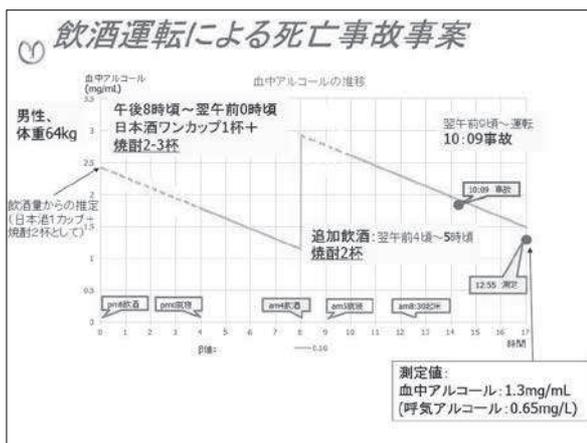
のである。よって、ウィドマークのように一定値ではなく、投与量が増えると  $\beta$  値が増えるという議論になり、 $\gamma$  値は 0.66 ~ 0.77 くらいになる。しかし、トータルで計算すると、なぜか科警研の  $\gamma$  値が数学的にはこれが正しいと科警研が言っている。個人的には矛盾があるところで、そうした中で、 $\gamma$  値が  $0.78 \pm 0.18$  という溝井パラメータが出されてきた。

### ④ $\gamma$ 値と分布容積Vd

- 現象論的手法のWidmarkの式:  $\gamma$  値  
ALDH正常型・欠損型を両方含めた統計データ:  
 $\gamma$  値と $\beta$  値の2変数のため、柔軟な推定が不能になっている。
- 薬物動態学的手法: 分布容積Vd, 生体内利用率F  
分布容積Vdはアルコールは総水分量 ( $Vd=0.6 \sim 0.7L/kg$ )  
F値が1より大幅に低下する初回通過効果は、血中濃度が低い時に生じる。
- $\gamma = Vd/F$  で、少量投与時のF値の低下事例を含んで、0.96という大きな値になっていた。
- 多くの問題飲酒事案は血中濃度が0.4mg/mL以上で、F値は1と仮定してよい。
- $\beta$  値について、 $0.15 \pm 0.04(0.11 \sim 0.19)mg/mL/h$ より、 $0.16 \pm 0.04mg/mL/h$ の方が、 $0.12 \sim 0.20$ となり、高濃度の問題飲酒事案に適用しやすい。鑑定では $0.20mg/mL/h$ の推定が多い。

法医学の伝統で長く使用しているのは、 $\gamma$  ではなく Vd (分布容積) である。研究としては、アルコールは総水分量に溶けると言われている。人間はおおよそ 0.6 ~ 0.7 だと言われている。逆に総水分量を計算するためお酒を飲ませて、それから計算しているのが実際として使われるデータになっており、0.96 はあり得ないわけである。

なぜこのようなことが起きたかという、アルデヒド脱水酵素の欠損型である、お酒の飲めない方をデータとして使っていて、そうした方が高い  $\gamma$  値を出している。とにかく全てのデータを使って数学的に正しいとしているのが科警研のものになる。よって、現象論的に、ウィドマークの式で  $\beta$  値と  $\gamma$  値の2変数を使っているため自分自身が数学的に使えなくなってしまうのが科警研である。法医学の伝統では、Vd は総水分量だからおおよそ 0.6 ~ 0.7 として、生体内利用率を変化させている。



**法医鑑定への応用:追加飲酒の場合**  
 40歳代・男性、体重60kg

- 交通事故から1時間10分後の午後2:00、北川式飲酒検知管を用いた呼気検査で0.75mg/Lの結果が出た。呼気検査の20分前(pm1:40)に「8%缶酎ハイ500mL」を飲んだと主張しだす。
- 測定1時間10分前(pm0:50)と40分前(pm1:20)のBACを推定依頼。
- Widmarkの式vs.吸収動態モデル、呼気血中Alc濃度比2000として換算

$C = F \cdot D / V_d [1 - \exp(-k_0 \cdot t)] - \beta \cdot t$

F: 1  
 k<sub>0</sub>: 5 hr<sup>-1</sup>  
 β: 0.16 mg/ml/hr  
 とする(実際は最大最小値も計算)

(実際の鑑定では種々の条件で提示)

この事例は、体重 64kg の男性がお酒を飲んだ場合である。午後 8 時から午前 0 時にかけて、ワンカップ 1 杯と焼酎 2 ～ 3 杯飲んだと言って、夜中 4 時にもう一度飲んで、午前 10 時くらいに事故を起こし、12 時 55 分に血中濃度を測定している。これは、複雑すぎて科警研では計算できないということで、鑑定の依頼があった。男性は、追加飲酒したために測定時の値が高いと主張している。ウィドマークの式が使えないため、吸収速度を使った式で鑑定した結果、追加飲酒しても、事故を起こした時点では少なくとも血中アルコール濃度は 1.7mg/ml あると言える。実際には、嘘をついていたことを認め、もう少し高い値だったと言える。

**呼気アルコールは15分間計れないのか?**

- 検査器の説明書  
 飲酒後15分間は呼気アルコールとしての検知結果は保証できない。
- 呼気バックによる採取; 深部呼気といっても、気管・咽喉頭・口腔を通過した深部呼気
- 咽喉頭・口腔粘膜・舌苔・歯垢等;  
 口腔内残留アルコール・唾液中アルコールの影響
- 飲酒後15分でよいのか、検計中。  
 2回測定法もよい。

最近の困った事例である。お酒を飲んでから 2 分しか経たずに運転して停車させられている。胃には入ったが、体に吸収されていないと思われる。それから 5 分後に測定すると、北川式検知管で 0.27mg/l が検出された。血中に換算すると 0.54mg/l 相当になる。ところが、捕まった時点では胃には入っているが、体には入っていないと主張して、暗礁に乗り上げている。しかも、北川式検知管の効能書きには、飲酒後 15 分間は使用することはできないことが書いてある。そうすると、お酒を飲んだ 15 分間は検知管が使えないことになっている。警察の測定時間がいい加減であったために、結局裁判で負けている。

**法医鑑定:15分の壁**

男性、体重60kg

- 運転開始2分間に、車中でハイボール缶(500mL、アルコール度数9度)を一気飲みして走行し、停車させられ(飲酒完了直後)、職務質問を受けた。
- 飲酒完了後5分して、うがい後、呼気アルコール検査を行い北川式検知管で呼気アルコール0.27mg/Lが検出された(血中アルコールは0.54mg/mL相当)。
- 飲酒初期で、停車時は血中アルコールはほとんどなく、飲酒運転にあたらなと主張。
- 問題点: 北川式検知管の欠点(15分の壁)
- 検知検査時刻の正確さ、口腔内残留アルコール・唾液中アルコール問題。

$C = F \cdot D / V_d [1 - \exp(-k_0 \cdot t)] - \beta \cdot t$

F: 1  
 k<sub>0</sub>: 5 ~ 15hr<sup>-1</sup>  
 β: 0.16 mg/ml/hr  
 とする(実際は最大最小値も計算)

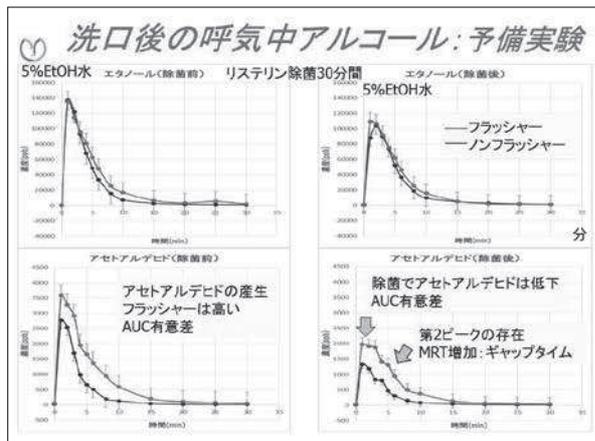
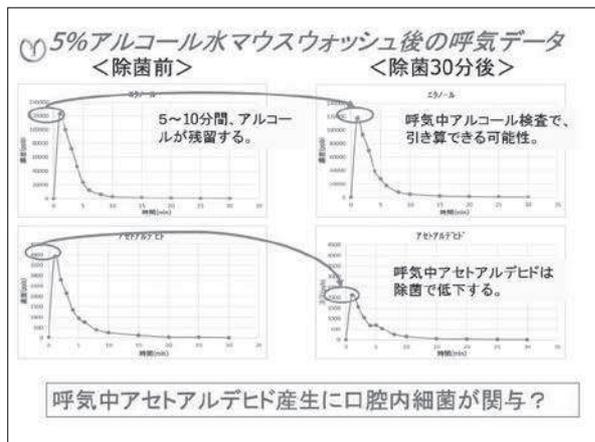
(実際の鑑定では種々の条件で提示)

血中アルコール濃度

飲酒後15分以上して測定が必要

**20%アルコール100mL飲酒後の呼気データ**

そこで、これまでは残留アルコールは無視していたが、お酒を飲んだ後の呼気を細かく調べることを始めた。アルコールは、20%アルコール100mlを飲んで1分後には上がり、アセトアルデヒドも同様に上がっている。



5%前後のアルコールを口に含んだだけでも、ある程度、値が上がっていく。そこで、除菌してデータを取ると、データの山は低くなった。粘膜から変化すると思っていたが、口の中の細菌の変化があり、除菌することでそれが減って、アセト

アルデヒドもできなくなったと思われる。

逆に、お酒を飲むとすぐに赤くなる人は、口の中にアセトアルデヒドを作る菌があり、それが、発がんに結びつくのではないかと思う。

⑦ まとめ

- 口腔洗浄での残留アルコールは5~10(15)分でほぼ消失。
- 残留アルコールは吸収動態とは別問題。残留アルコール動態自体を知れば、差し引き可能。吸収動態では、1次吸収・0次消失速度過程モデルが有用であった。
- 吸収動態についてより詳細な検討が必要  
 危険運転致死傷罪、飲酒運転の罰則強化により顕在化

飲酒後15分以内なら、再検査が必要

天野座長 現在、消化器の分野ではNASHが問題で、増えてきている。肝臓専門の間では、急にアルコールをやめると発癌するのではないかとされており、心臓も止まるが、肝臓にもある程度のダメージがある。

医学継承・医療連携  
 医師転職支援システム

<登録無料・秘密厳守>

## 後継体制は万全ですか？

DtoDは後継者でお悩みの開業医を支援するシステムです。まずご相談ください。

お問い合わせ先

**0120-337-613**

受付時間 9:00~18:00(平日)

よい医療は、よい経営から

**総合メディカル株式会社**

www.sogo-medical.co.jp 東京一部(4775)

山口支店 / 山口市小郡高砂町1番8号 MY小郡ビル6階  
 TEL(083)974-0341 FAX(083)974-0342  
 本社 / 福岡市中央区天神  
 ■国土交通大臣免許(2)第6343号 ■厚生労働大臣許可番号40-U-010064