

総 説

R-61 アルコールとその代謝産物の法医薬物動態学と鑑定

藤宮 龍也

山口大学大学院医学系研究科法医学講座

(受付 2018年7月19日)

Forensic Pharmacokinetics of Alcohol and its Metabolites for the Purpose of Expert Witness Testimony

Tatsuya Fujimiya

Department of Legal Medicine, Graduate School of Medicine, Yamaguchi University, Yamaguchi

Alcohol-related crimes, such as drunk driving, often require expert witness testimony regarding the pharmacokinetics of alcohol and its metabolites. The blood alcohol concentration (BAC) of a suspect at the time of an accident or following arrest for reckless driving often utilizes data from a breath alcohol test. Understanding the nature of alcohol metabolism and the pharmacokinetics of ethanol, acetaldehyde, and acetate is necessary for a more accurate estimation of BAC. Ethanol follows a non-linear pattern of pharmacokinetics due to capacity-limited metabolism. In our studies, ethanol and its metabolites were examined in the blood using pharmacokinetic methods. As a result, the following kinetic models were proposed: 1) Parallel first-order and Michaelis-Menten elimination for ethanol, 2) Michaelis-Menten elimination for acetaldehyde, and 3) Michaelis-Menten elimination for acetate. The metabolite-kinetics for ethanol and its metabolites were also studied. The Widmark's equation has traditionally been used to estimate BAC from breath alcohol testing, an extrapolation that fails to account for the components of absorption kinetics and the first-pass effect. In our study, the first-pass effect occurred below 0.4 mg/mL of peak BAC with bioavailability around 0.7. We demonstrated the use of a one-compartment model for first-order absorption and zero-order elimination kinetics. In addition, intrinsic ethanol, intrinsic acetaldehyde, auto-brewery syndrome, residual mouth alcohol, and the acetaldehyde paradox were reviewed. Classification of the stage of alcohol intoxication or drunkenness related to the estimated BAC is reviewed for alcohol-related crimes. Moreover, issues related to expert witness testimony and alcohol-related crimes are outlined for drunken sickness, hungover, Binder's classification, blackout, the interaction between alcohol and so-called date-rape drugs, alcohol dependence, self-recognition of the level of drunkenness, and adverse outcomes, such as sleep walking.

Key words : Alcohol, Acetaldehyde, Acetate, First-pass effect, Drunkenness

要 旨

飲酒運転などのアルコール事案において、アルコールの体内動態やその酔酩度について鑑定をしばしば求められる。呼気アルコール検査結果から推定される被疑者の事故時や自動車運転時の血中アルコー

ル濃度(BAC)が裁判で問題となる。より正確なBAC推定を行うためには、アルコールの代謝やアルコール・アセトアルデヒド・酢酸の薬物速度論を理解することが求められる。アルコールは非線形速度論に従う。アルコールとその代謝産物の血中動態を薬物速度論的手法で検討した。その結果、アルコールには1次速度過程とMichaelis-Menten型速度過程が並列する消失モデルが、アセトアルデヒドと酢酸にはそれぞれMichaelis-Menten型消失速度過程モデルが最適であった。アルコールとその代謝産物について代謝産物動態学の視点からの研究も行った。Widmarkの式は実務で使われているが、吸収動態や初回通過効果を見逃している。我々の研究では、初回通過効果は0.4 mg/mL以下のBACの時に生じ、生体内利用率Fは0.7程度になった。1コンパートメント1次吸収・0次消失速度過程モデルを鑑定に適用した経験を報告した。また、内因性アルコール・アセトアルデヒド、酪酐症、口腔内残留アルコール、アセトアルデヒド・パラドックスについて扱った。酪酐度の評価はBAC推定とともにアルコール事案で求められる。鑑定の観点から、酪酐度の評価、悪酔い、二日酔い、Binder分類、ブラック・アウト、デート・レイプ・ドラッグ、依存症、酪酐の自己認知、睡眠時遊行症について概説した。

はじめに

鑑定は法医学において重要な業務で、医学的に妥当な手法を使い、種々の事象を評価し、推定・判断を行う。本稿ではアルコールとその代謝産物の薬物動態とその法医鑑定について概説したい。中毒鑑定で依頼が最多の物質がエチルアルコール(EtOH)(C_2H_5OH ; MW46.07, 比重約0.79 g/mL)であり、お酒の主成分である。特に、酪酐度の評価や血中アルコール濃度の推定が問題とされる。アルコールは主に肝臓で酸化され、代謝産物としてアセトアルデヒド(AcH)(CH_3CHO)や酢酸(AcOH)(CH_3COOH)が産生されて消失する。血中アルコール濃度の単位として、日本の法医学関連領域では道路交通法の関係でmg/mLが、アルコール医学分野等ではmM(mmol/L)が使われ、欧米で使われている単位との関係では0.1% = 100 mg% = 100 mg/dL = 21.71 mM = 1 mg/mLとなる。また、飲酒量は純アルコールに換算して検討されていて(純アルコール(g) = 濃度(%) ÷ 100 × 量(mL) × 0.8(比重)), 1単位が20 g, ワンドリンクは10 gを意味する。

I アルコールの体内動態学

(1) Widmark式

薬物速度論は、薬物の体内動態を定量的に数式により表す学問で[1-4]、Widmarkはその先駆的な存在であり、中でも1931年にアルコールの体内動態を定式化して実用化した[5]。薬物速度論の基礎は1937年にTeorellによって確立されたとされているが[1]、アルコールの血中消失の定式化の方が早かったため、その数式的取扱をめぐり混乱が生じている。

薬物速度論では、定量化のために体をコンパート

メントとみなし、薬物の体内動態を吸収・分布・代謝・排泄の視点で数式化する[1-4]。コンパートメントの数は経口投与モデルでは1つ、急速静注モデル等では血中と末梢の2つが主に使われている。アルコールにおいても、急速静注や吸収速度が高い場合には2コンパートメントが適合するが、鑑定では「被告人に有利に」の原則から1コンパートメントモデルが使われている[6-9]。消失速度過程については、臨床薬物の大半が1次微分式で表される1次消失速度過程であり、指数関数で表される消失曲線を示す線形速度論に従う[1-4]。

一方、血中アルコール動態についてはWidmarkによって定式化されたものは、1コンパートメント0次消失モデルにあたる(図1)。0次消失速度過程とは0次微分式で表されるものをいい、一定速度で消失する動態である。多くの臨床薬物と異なりアルコールは例外的に0次消失速度過程で表すことができたため、定式化が先行したと考える。

Widmarkの原法は以下のようである[5, 8]。

$$C_0 = A / (\gamma \times P) \quad (1)$$

$$C = C_0 - \beta \times t \quad (2)$$

C_0 は理論的初期濃度、 A は投与量(g)、 γ (又はrho)は体内分布係数(L/kg body weight(BW))、 P は

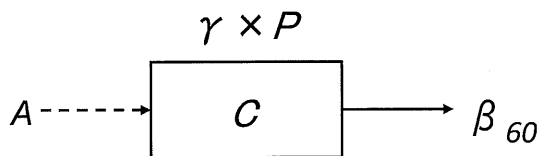


図1. Widmarkのアルコール消失モデル。

A は投与量(g)、 γ は体内分布係数(L/kgBW)、 P は体重(kg)、 C は血中濃度(mg/mL)、 β_{60} はアルコール燃焼係数1時間当たりの消失速度を表す。

体重 (kg), C は血中濃度 (mg/mL), t は時間 (h), β はアルコール燃焼係数 (酸化係数) で β_{60} 値として 1 時間当たりの消失速度を表す。

この式は、1 コンパートメント 0 次消失速度過程モデルにあたるので、一般的な薬物速度論での式で表すと、

$$C_0 = D/V \quad (3)$$

$$C = C_0 - \beta \times t \quad (4)$$

となり (図 2), D は投与量 (g/kgBW), V は分布容積 (L/kgBW) である [7, 9].

血中アルコール動態は典型的には、飲酒後 1 時間程度までの吸収分布相, その後は消失相で、直線的に減少する直線的消失相, 血中アルコール濃度 (BAC: blood alcohol concentration) が 0.4 mg/mL 程度以下で指数関数的に減少する曲線的消失相の合計 3 相に分けられる (図 3) [10]. Widmark 式は直線的消失相には当てはまる。当初から式 (1) により C_0 を求めることにより、酩酊度の判定に使われてきた。しかし、この式では吸収分布相と曲線的消失相が無視され、後述の生体内利用率や吸収速度が考慮されておらず、 γ 値が幅広い値であることや、 β 値が投与量に伴い増加することが問題として指摘されてきた [11, 12].

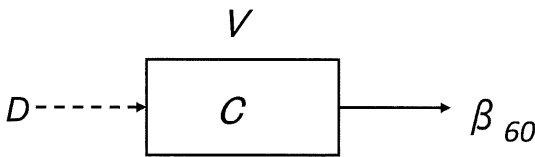


図 2. 1 コンパートメント 0 次消失速度過程モデル。
 D は投与量 (g/kgBW), V は分布容積 (L/kgBW), β_{60} はアルコール消失速度 (mg/mL/h) を表す。

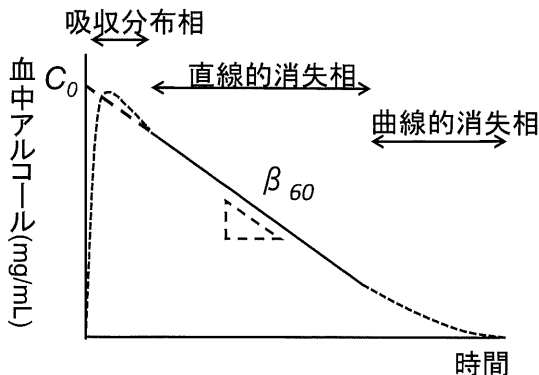


図 3. 血中アルコール濃度時間曲線。
吸収分布相, 直線的消失相, 曲線的消失相の 3 相となる。

(2) アルコールの体内動態

飲酒後、アルコールは一部が胃から、大部分 (約 80%) は小腸からそれぞれ急速に吸収され、門脈から肝臓へ到達する。摂取されたアルコールの 90% 以上は肝臓で、胃や小腸などでわずかに代謝され、2~10% は未変化体のまま尿や呼気、汗、唾液などに排泄される。肝臓に到達したアルコールは、肝細胞内でサイトゾル中のアルコール脱水素酵素 (ADH: alcohol dehydrogenase), ミクロソーム・エタノール酸化系 (MEOS: microsomal ethanol oxidizing system) のチトクローム P450 (CYP), ペルオキシソーム中のカタラーゼの 3 つの酵素系の関与によって酸化され、毒性の強い AcH が生成される (図 4)。ADH 系は吸収されたアルコール代謝の 80% 以上を担う NAD^+ 依存性酵素で、 K_m 値は 0.05~0.1 mg/mL 程度である。CYP 系は $NADPH$ 依存性酵素で、特に CYP2E1 の関与が大きい。CYP2E1 は ADH と比較してミカエリス定数 K_m 値が 0.5~0.8 mg/mL と高く、血中アルコール濃度が低い場合にはその役割は小さいが、高い場合にはアルコール代謝の約 30% を占め、習慣飲酒者においては酵素誘導が生じてアルコール代謝の 50% 以上を占めるようになり、アルコール代謝速度や β 値の増大に寄与する。一方、カタラーゼの反応経路は通常状態ではその活性が低く、絶食状態で活性化する (図 4) [13-16]。Non-ADH 系代謝経路は CYP 系とカタラーゼ経路から構成される。なお、酵母菌やカンジダ菌などのマイクロバイオータがアルコール発酵する場合、解糖で出来たピルビン酸から産生される AcH を ADH により EtOH へ還元し、細胞外へと放出しており、ヒトとは逆方向に機能している [17, 18]。酢酸菌は ADH とアルデヒド脱水素酵素 (ALDH: aldehyde dehydrogenase) を細胞膜上に有していて、EtOH から AcH を経て AcOH へと酢酸発酵を行う [18].

AcH は毒性が強く、タンパク質や DNA に結合して AcH アダクトを形成して、各種の障害を起こす。AcH はサイトゾル内で産生された後、主にミトコンドリア中で ALDH2 によって、より毒性の低い AcOH へと酸化されるが、サイトゾルには ALDH1 があり、CYP 系でも代謝される。ALDH2 は NAD^+ 依存性酵素であり、AcOH の生成と同時に NAD^+ が $NADH$ に還元される [14-16].

AcOH はアセチル CoA に変換されて TCA サイクルで代謝されるが、AcOH 産生が過剰になるとミトコンドリアから出て、細胞質でアセチル CoA に変換されて脂質代謝経路に入るものと、そのまま細胞外へ出て血液中へと再分布されるものとに分かれる。血中

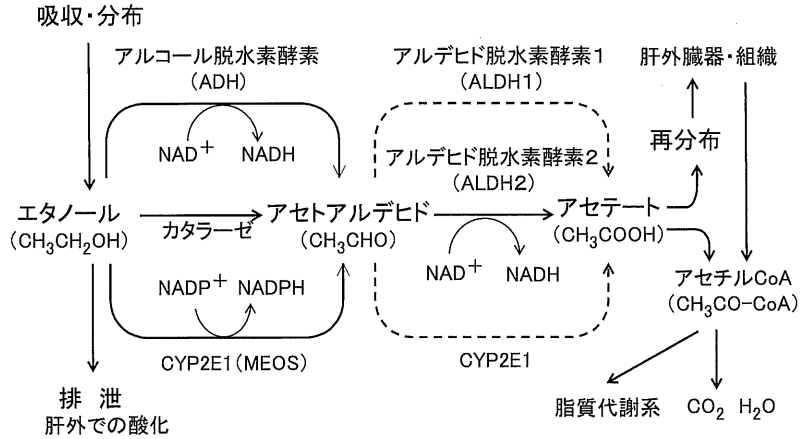


図4. アルコールの主な代謝経路.

AcOH は、心臓や骨格筋などの末梢組織においてアセチル CoA に変換され、TCA サイクルにより二酸化炭素と水へと分解される (図4) [14-16].

これらの代謝経路が円滑に機能することが重要で、特に NADH の酸化・再利用が律速段階のひとつとなる。また、アルコール代謝中に活性酸素が生じるので、細胞内の解毒機能の円滑化も代謝のバランス全体に影響し、後述の悪酔い・二日酔い等のメカニズムに関係している [13-16].

日本人では ADH1B や ALDH2 をコードする遺伝子には多型が存在する (図5)。一般的な日本人の約 90% が ADH1B の活性が高い *ADH1B**2 をもち、同じく約 40% が ALDH2 の活性が欠損する *ALDH2**2 をもつ [19-22]。 *ADH1B* と *ALDH2* の遺伝子型の組み合

わせによってアルコール代謝能に差が生じるが、特に *ALDH2* 遺伝子型の違いは毒性の強い AcH 濃度の差に大きく影響する。 *ALDH2**2 をもつ人は AcH が蓄積するため、顔面紅潮・低血圧・悪酔い症状などをきたし、フラッシュと呼ばれる。白色人種・黒色人種には *ALDH2* 活性の欠損者はほとんどおらず、ノン・フラッシュである。アルコール・パッチ・テストにより、フラッシュとノン・フラッシュとをある程度区別できるが、 *ALDH2* 多型と完全には一致しない [21, 22]。 AcH は飲酒行動や癌などの疾病の発生に関与すると指摘されている [20-24]。図5は日本人における *ADH1B* と *ALDH2* の遺伝子多型の組み合わせによる飲酒能力の違いを図化したものである。遺伝子型の場合、遺伝子の2つとも同じタイプのホモ・タイプと、

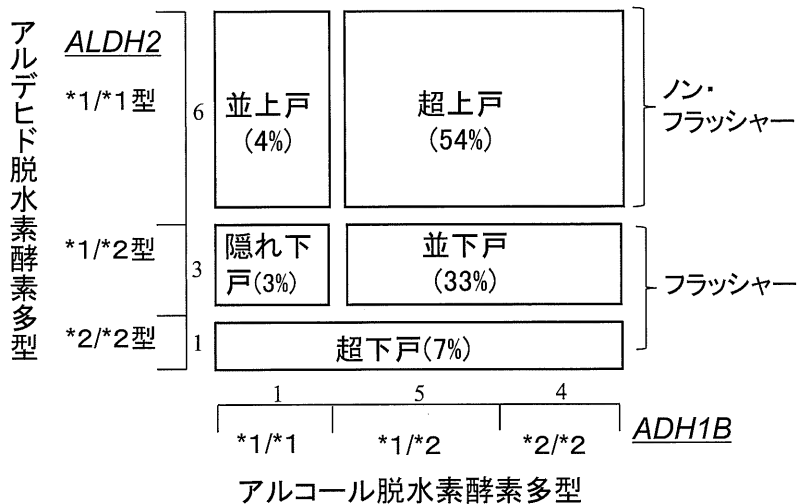


図5. アルコール代謝酵素の遺伝子多型と飲酒様態.

異なるタイプのヘテロ・タイプとがあり、酵素活性が異なる。超上戸は世界一のアルコール代謝力を持ち、大酒飲みでやせ型の人が多く、臓器障害に注意を要する。並上戸は世界平均の代謝力を持ち、依存症リスクが高く、ビール腹になりやすい。並下戸はお酒に弱く、癌のリスクが高い。隠れ下戸は比較のお酒が飲めるが、癌リスクは最大で、超下戸は世界最低のアルコール代謝力を持ち、ほとんど飲まない人が多いという [14, 21].

(3) 非線形速度論

線形速度論に従う多くの臨床薬物は、分布容積や速度定数（半減期）が投与量や血中濃度に依存しないので一定であるため、投与量で正規化することにより、消失相が重なる性質（重ね合わせ原理）を有している [1-4]. しかし、厳密には薬物処理をする生体能力には限界があり、処理能力が飽和すると、一次速度過程等で扱えなくなり、非線形動態に従うようになる。急速静注投与を例にすると、線形速度論モデルでは指数関数的に減少し、片対数プロットを行うと直線となるが、非線形のみカエリス・メンテン型モデルでは、直線の消失相と曲線の消失相からなり、片対数プロットを行うとホッケー棒様の曲線を描く（図6）。アルコールは非線形動態を示す薬物の代表例であるが、臨床薬物動態学の大半は線形速度論に従う薬物を扱っているため、後述するアルコールの生体内利用率については線形動態の式が使われ、混乱が生じた。これは、アルコール消失の90%以上が代謝によるためであり、その代謝酵素系の飽和が起こることによる。このため、 β 値は濃度（投与量）依存性に増加するため一定でなくなる。そこで、血中アルコール動態モデルにおいてミカエリス・メンテン型酵素式が導入された [6].

$$-dC/dt = V_m \times C / (K_m + C) \quad (5)$$

$$C_0 = D/V$$

C は血中濃度 (mg/mL), t は時間, V_m は最大消失速度, K_m はミカエリス定数である。 K_m は消失速度が V_m の半分になるときの濃度を示す（図7上）。血中濃度が K_m 値より十分大きい場合 ($C \gg K_m$), 消失過程の飽和によって代謝消失速度が V_m に近似され、0次消失速度式に従うようになる（図7下）。一方、BACが K_m 値より十分小さい場合 ($C \ll K_m$), 代謝消失速度は V_m/K_m に近似され、1次消失速度式に従うようになる（図6）。 V_m/K_m は1次消失速度定数に相当する。

$$-dC/dt = V_m \div \beta \quad (C \gg K_m) \quad (6)$$

$$-dC/dt = V_m/K_m \times C \quad (C \ll K_m) \quad (7)$$

このモデルにより直線の消失相と曲線の消失相を説

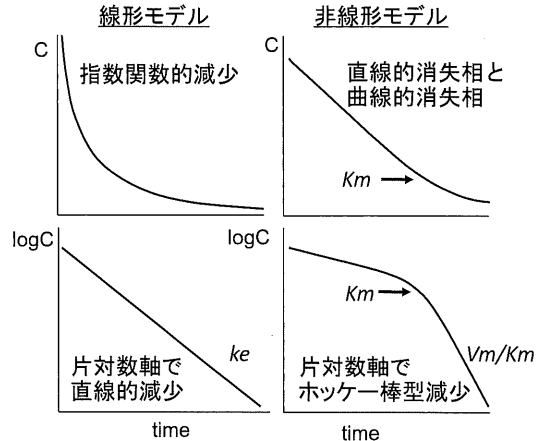


図6. 線形速度論モデルと非線形速度論モデルの比較。急速静注の場合。

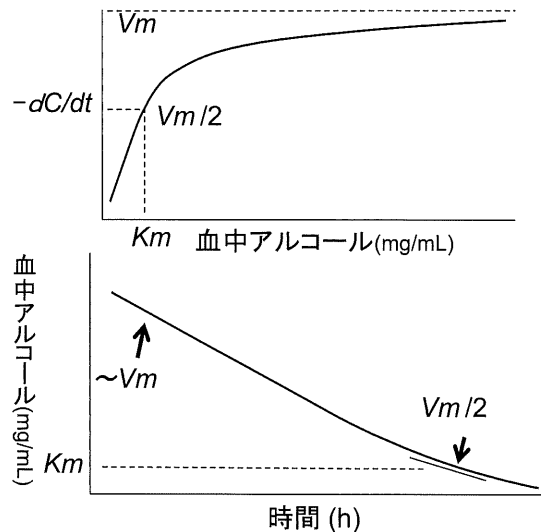


図7. ミカエリス・メンテン型パラメーターと血中アルコール動態。 V_m は最大消失速度, K_m はミカエリス定数である。上図は消失速度と濃度に関するミカエリス・メンテン型の関係、下図は血中動態での関係を示す。

明できるようになった。ヒトでは血中濃度が約0.4 mg/mL以上のときに0次消失速度過程を、0.1 mg/mL程度以下のときに1次消失速度過程を示し、その間の濃度のときには両者が混在する形を示す [6].

一方、致命的な大量の飲酒をして救命された事例において指数関数的な消失が生じると報告された [26]. そこで我々は実験を行ったところ、大量飲酒時には尿・呼気・汗等への排泄経路が無視できなくなり、ミカエ

リス・メンテン型と1次消失速度過程の平行・モデルが最適であることが明らかとなった(図8) [27].

$$-dC/dt = Vm \times C / (Km + C) + ke \times C \quad (8)$$

ke は一次消失速度定数を表す。静注実験では2コンパートメント・平行1次速度過程・ミカエリス・メンテン型消失モデルが最適であった(図9)。以下、正式の動態式は省略するが、文献を参照されたい [27].

生体全体の視点から見ると、複数のミカエリス・メンテン型代謝経路と1次消失速度過程が共存している式(9)のような状態(プール・モデル)にあるといえる。

$$-dC/dt = \Sigma Vm \times C / (Km + C) + \Sigma ke \times C \quad (9)$$

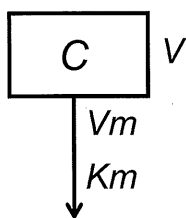
薬物動態モデルはそれらを統合して、式(8)のような平行・モデルで表したり、式(5)のようにシングル・モデルにしたり、より簡易化して式(6)や(10)としているといえる(図10)。

$$-dC/dt = \beta \quad (10)$$

Widmark式(2)は式(10)と等価の式である。

アルコール代謝ではADH系が主であるが、CYP系とカタラーゼ経路も機能していて、それぞれの寄与度が問題となる。そこで、ADH系の阻害剤(pyrazole)

シングル・モデル



平行・モデル

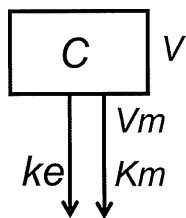


図8. シングル・ミカエリス・メンテン型消失モデルと平行・1次速度過程・ミカエリス・メンテン型消失モデル.

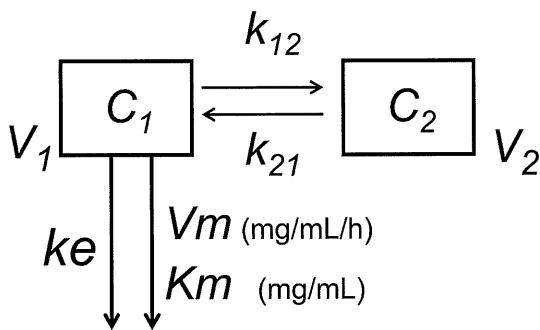


図9. 2コンパートメント・平行・1次速度過程・ミカエリス・メンテン型消失モデル.

を使用して、生体内でのADH系、non-ADH系、1次消失速度過程系の寄与度を調べる実験を行った(図11)。その結果、血中EtOHが低濃度でADH系は飽和し、non-ADH系はその Km 値に対応するように中等度の濃度で飽和する形で寄与度が上昇した [27, 28]。高濃度になると1次消失速度過程の寄与度が上がることが明らかとなった(図12) [27]。また、ラットを使った慢性投与実験では単回大量投与時に β 値の増加を認め、non-ADH系のうちのCYP系が増強したためと考えられた [29]、また、中等量(3%EtOH液

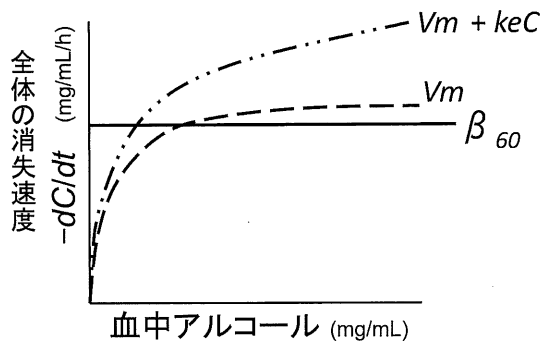


図10. アルコール消失速度過程のプール・モデル、平行・モデル、シングル・モデルとWidmark式の関係.

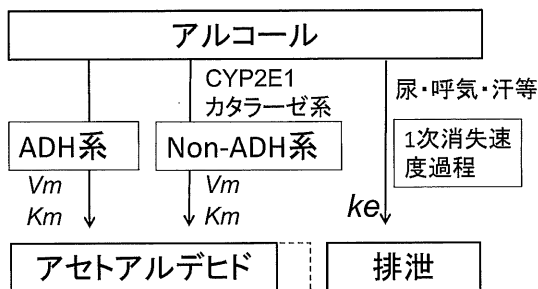


図11. アルコールの体内動態: ADH系・Non-ADH系・1次消失速度過程.

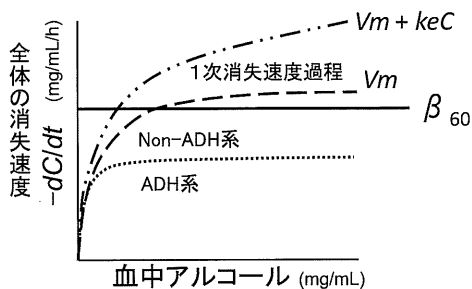


図12. アルコール消失速度の寄与度: ADH系・Non-ADH系・1次消失速度過程.

体食)の慢性投与時に β 値の増加を認めた。これは大酒家の β 値の増加に対応する実験結果と考えられる。しかし、大量の慢性投与(5%EtOH液体食)時には β 値は正常化し(図13)、臓器障害による影響が考えられた[30]。これらの結果は、 β 値の個人差を説明する実験結果であった。

代謝産物のAcHが蓄積した場合には生成物阻害が起こるので、生化学的には V_m 値は不変で、 K_m 値は増加する拮抗阻害となる。生体としてのアルコール代謝への影響もALDH2阻害剤(cyanamide)を使用して実験を行った。その結果、 V_m 値は低下し、 K_m 値はほとんど不変となり、非拮抗阻害を示した(図14)[31]。このことは、生化学的知見が生体内では単純には適用できないことを示すもので、細胞内に複数の代

謝経路が存在することによるものと考えられた。ALDH2が不活化しているフラッシュャーにおいても β 値が低いことが報告されており[12]、それに対応した実験結果といえる。

(4) 代謝産物の体内動態学

代謝産物の薬物速度論では、親薬物とその代謝産物との体内動態が扱われる。一般的な臨床薬物において、親薬物から代謝産物の産生速度が遅く、代謝産物の消失が瞬時の場合には産生速度律速といって親薬物と似たような血中動態を示すか、ほとんど血中に出現しない。一方、親薬物からの産生速度が速く、代謝産物の消失速度が遅い場合には消失速度律速といい、代謝産物特有の消失動態を示す(図15)[4]。この原則をEtOHとAcHやAcOHとの関係に当てはめて検討し

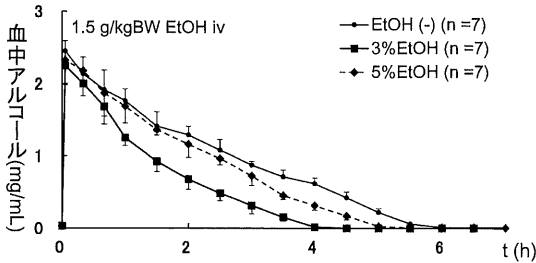


図13. 慢性アルコール投与ラットの血中アルコール消失曲線。
3%ないし5% EtOHの液体食を慢性投与した群とコントロール群に、EtOH1回動脈投与後の消失動態。
文献30より引用・改変。

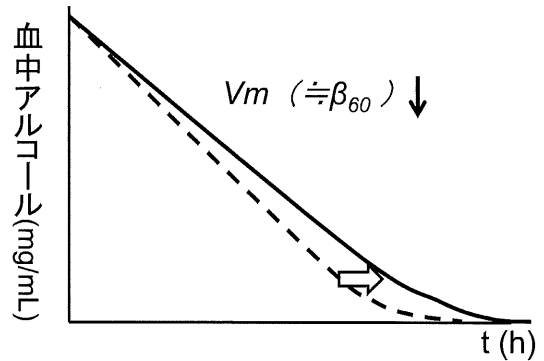


図14. ALDH2阻害時の血中アルコール消失曲線。
AcH蓄積による非拮抗阻害。

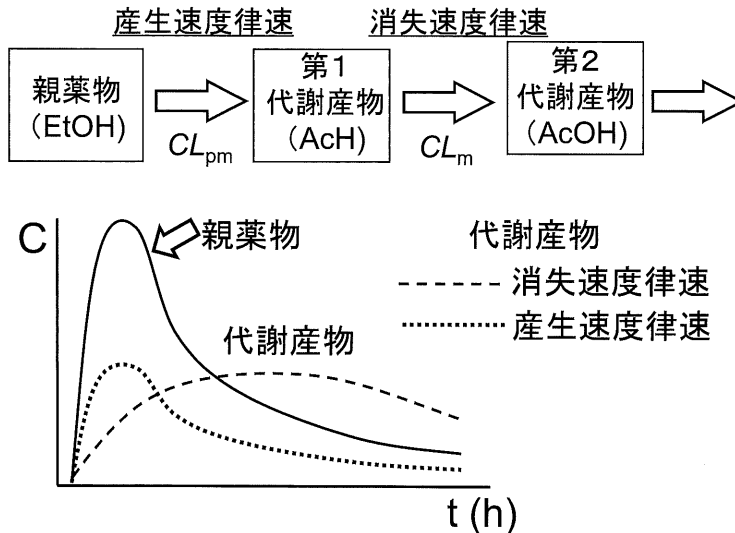


図15. 代謝産物の薬物動態。
産生速度律速と消失速度律速とがある。

た。

アセトアルデヒド (AcH) は、沸点が 20.2°C と低く、容易に気化し、MW 44.1、比重 0.788 で、AcH 1 ppm = 1.8 μg/L (25°C) である。血中 AcH は EtOH 濃度の 1/1,000 程度と微量であり、反応性が高く、消失しやすく、EtOH からの非酵素 (化学) 的産生が起るために測定法に難点があったが、PCA (perchloric acid) 法により安定した測定ができるようになった [12, 32]。血中 AcH 濃度曲線を検討すると、第 1 ピークを形成する血中 EtOH 濃度に比例する産生速度律速の部分と、EtOH 濃度のピークから遅れて出現する第 2 ピークを形成する (プラトー型) 消失速度律速の部分とがあることが明らかとなった。そこで、速度論的検討を行ったところ、AcH 代謝はミカエリス・メンテン型の非線形消失動態を示す部分 (第 2 ピーク) と EtOH 濃度に比例する非酵素的産生・消失部分 (第 1 ピーク) とから成り立っていた (図 16) [33]。同時に、EtOH 投与量が増えると容量依存性に第 2 ピーク部分が大きくなり、AcH の代謝飽和が起こることが示された。また、ALDH2 を阻害した場合には、ミカエリス・メンテン型の非線形消失動態が抑制されて高濃度域でプラトーを形成する第 2 ピーク相当の部分が明瞭化した消失曲線を示し、濃度の差から非酵素的動態部分 (第 1 ピーク相当) はほとんど隠れてしまう結果が得られた (図 17)。アルコール代謝の促進による影響を見るために、フルクトース効果を調べると、家兎へのフルクトース投与後のアルコール投与によって第 2 ピークにあたる血中 AcH の増加が認められた [34]。即ち、アルコール代謝が亢進した場合には AcH 産生が亢進して血中へも多く漏出することが示された。

酢酸 (AcOH) については、飲酒後に血中に漏出さ

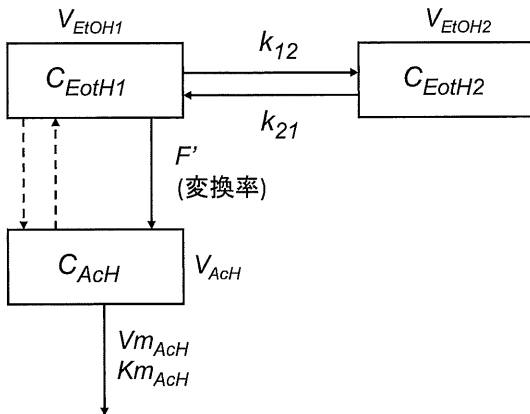


図 16. アセトアルデヒドのミカエリス・メンテン型消失速度過程モデル。

れて、筋組織などの肝外臓器に再分布される。AcOH は内因性にも産生されており、無視できない量である。これらを踏まえて血中 AcOH 動態を実験により検討したところ、血中 AcOH 曲線は ALDH2 阻害時の血中 AcH 曲線に似た形となった。速度論的解析では AcOH は消失速度律速を示し、ミカエリス・メンテン型の非線形消失動態に従うことが明らかとなった (図 18) [35, 36]。アルコール代謝が飽和した場合、その消失速度はほぼ一定であるので、AcOH の産生速度は一定となる。このため、AcOH の血中動態は点滴型の動態モデルに近似できた。実際、血中 AcOH 濃度曲線はプラトー型の定常状態濃度 (Css) を示し、消失速度律速にあたる性状を示した (図 19)。よって、EtOH 代謝が飽和する状態では、以下の関係が示唆された。

$$C_{ss}(\text{AcOH}) \propto V_m(\text{EtOH}) \propto \beta_{60}$$

このことから、プラトーに達した AcOH 濃度がアルコール代謝の指標となることが明らかとなった [36]。

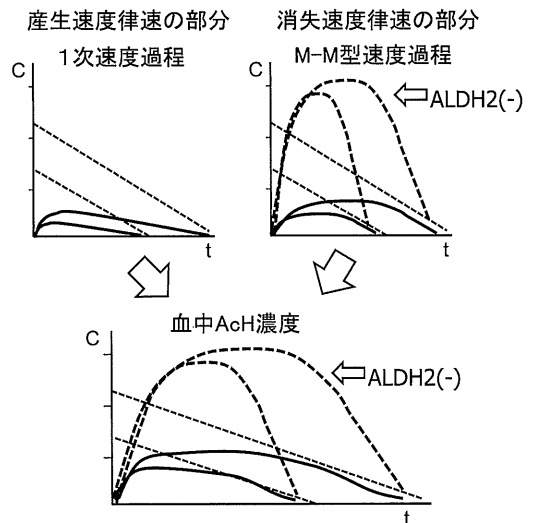


図 17. アセトアルデヒドの血中動態。産生速度律速と消失速度律速。

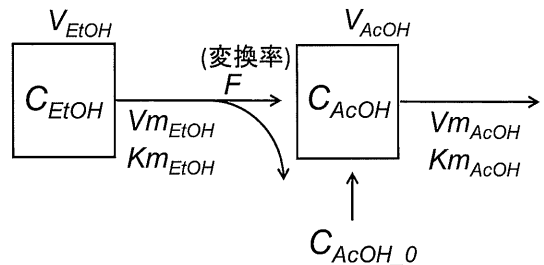


図 18. 酢酸のミカエリス・メンテン型消失速度過程モデル。

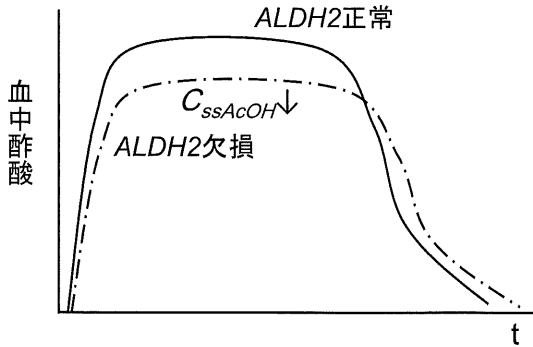


図 19. 血中酢酸の動態。
プラトー型の消失速度律速を示す。

37]. このことは、ヒトにおいても同じ結果が得られた [38].

以上のアルコールとアセトアルデヒド、酢酸の体内動態をまとめると、図 20 のようになる。この関係を明確にするために、Swift Increase of Alcohol Metabolism (SIAM) 実験の例に示す (図 21)。ラットにて EtOH 投与後、再投与するとアルコール代謝が増強する現象は、SIAM と報告されている [39]。我々の家兎及びラットの実験では、EtOH の 1 g/kg 急速静注を 2 回繰り返した時、SIAM により 2 回目に β 値が増加したが、AcH は急速静注後の第 1 ピークと約 30 分後の第 2 ピークのうち、2 回目投与では第 2 ピークが大きくなり、AUC が増加した。AcOH では、SIAM により AUC が増加して C_{ss} (AcOH) が増加した [40, 41].

(5) 遺伝子多型とアルコールとその代謝産物の体内動態

ヒトでは *ADH1B* や *ALDH2* の遺伝子多型が存在するが [18, 19, 21, 22], これまでの動物実験結果 [33-37, 40, 41] をヒトにあてはめて検討した (表 1)。ALDH2 が阻害されているフラッシュャーにおいては、高濃度域でプラトーを形成する固有の消失曲線を示すため、非酵素的動態曲線の存在は不明瞭となる。一方、ALDH2 活性が正常のノン・フラッシュャーの場合、血中 EtOH 濃度に比例した AcH 濃度の上昇と、第 2 ピークに相当する AcH のミカエリス・メンテン型の非線形消失動態による漏出が起これると考えられた。このことは、飲酒量が増えるに従い、それぞれのピークの AcH 濃度が増加するが、特に第 2 ピークの AcH 代謝の飽和により AcH の漏出・暴露の増大が起きるので、AcH による細胞毒性が増大する可能性がある。即ち、ノン・フラッシュャーでも飲酒に際して容量依存性に AcH 暴露が増大していることが薬物速度論的に示唆された。

ADH1B 遺伝子多型において、EtOH 代謝の増強により AcH 産生が増加する場合に、AcH の毒性が増大すると考えられている (図 20) [20-22, 33]。また、女性では月経時にアルコール代謝の増強が起これり第 2 ピークの AcH の増加が起これるとの報告があり [42], アルコール代謝と AcH 動態の関連性が再確認された。

超上戸は *ADH1B* 活性が高いため、ALDH2 活性が正常でも、大量飲酒で AcH 暴露が多くなり、臓器障害と関連すると考えられる。並上戸は *ADH1B* と ALDH2 活性のバランスがよいのか、臓器障害よりも、

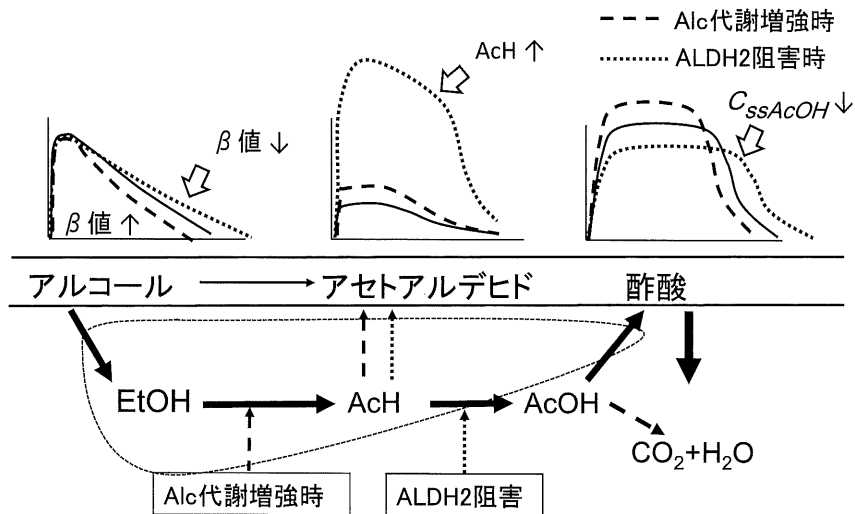


図 20. 血中アルコール・アセトアルデヒド・酢酸の体内動態。

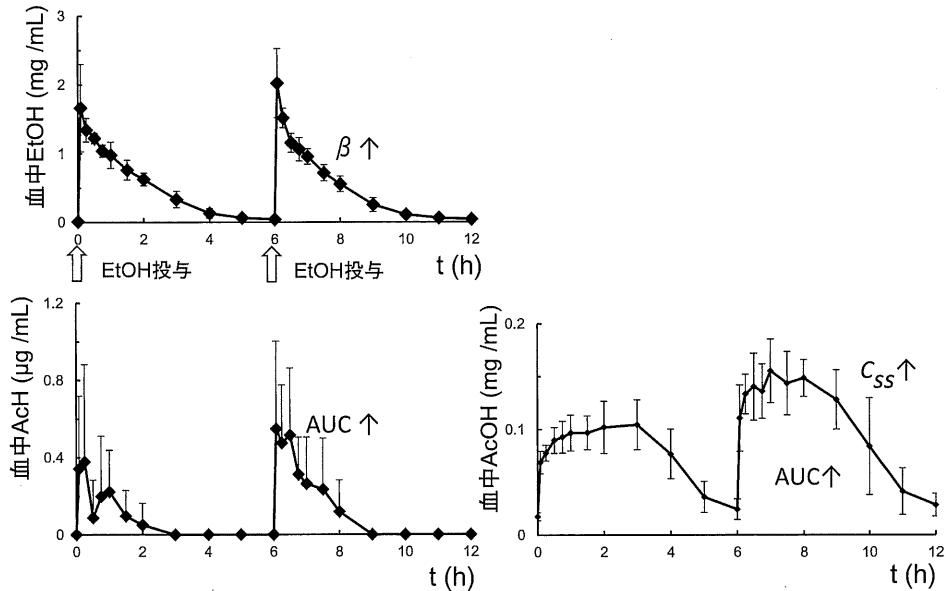


図 21. SIAM 時の血中アルコール・アセトアルデヒド・酢酸の動態。
2 回目の投与時にアルコール代謝の増強が起こる。
文献 41 より引用・改変。

表 1. アルコール代謝関連酵素の遺伝的多型とアルコール代謝産物の血中動態。

	β 値	アセトアルデヒド濃度	酢酸濃度
ADH 通常時 (\equiv ADH1B*1)	—	—	—
ADH 阻害時	低下	低下	低下
ADH 増強時 (\equiv ADH1B*2)	増加	増加	増加
ALDH2 阻害時 (\equiv ALDH2*2)	低下	著明な増加	低下

飲み過ぎによる依存症リスクが高いと考えられる。下戸は AcH 蓄積により癌リスクに関連すると思われる。隠れ下戸は ADH1B 活性が低く、AcH 産生が少ないため、ALDH2 が低活性でも比較的酒が飲めると考えられるが、癌リスクが最大なので注意が必要である [20-22]。

一方、飲酒後の AcOH 動態を検討した実験では、ALDH 阻害の有無に関わらずプラトー型消失曲線を示し、血液中への再分布が認められ (図 19, 表 1), 定常状態での血中濃度 (C_{ss}) は β 値に比例した [35-38, 40, 41]。ADH の作用が増強すると、 β 値や血中 AcH の増加とともに AcOH の C_{ss} も増加する。また、ALDH2 不活型のように ALDH2 を阻害すると血中 AcH 濃度の著明な増加に伴い、AcOH の C_{ss} も増加する (表 1) [31, 36, 37]。以上のように、動物実験結果とヒトの報告とはほぼ対応していると考えられる。

(6) 吸収動態と初回通過効果

アルコールは経口で摂取するので吸収過程が重要である。EtOH の一部は胃から吸収されるが、大半は小腸で吸収される。そのまま、門脈を経て肝臓から体循環へと入るが、一部の薬物は体循環に入る前に代謝・消失することがある。これは初回通過効果と呼ばれ、大循環に入る割合を生体内利用率 (F : fraction of bioavailability) といってその初回通過度を示す。線形速度論に従う多くの臨床薬物ではクリアランス (CL : clearance) は一定で、血中濃度曲線下面積 (AUC : area under curve) から $CL = D/AUC$ により求めることができる。 F は同一投与量の場合には AUC について静注投与 ($AUC_{(iv)}$) と経口投与 ($AUC_{(po)}$) での比から以下のように求められる。

$$F = AUC_{(po)} / AUC_{(iv)}$$

これは、線形動態では生体内利用率 F が同一である場合には AUC が同一となる形で、吸収速度が遅くな

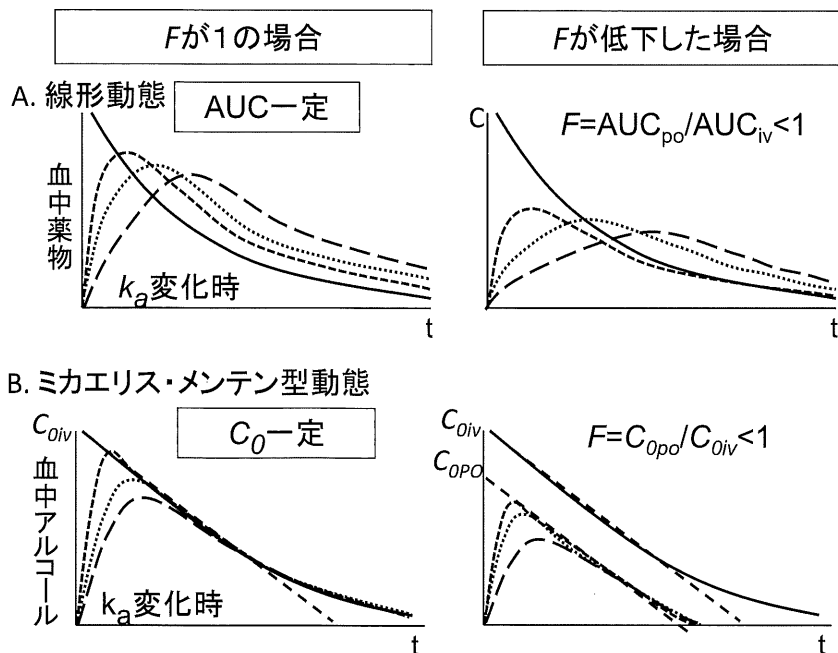


図 22. 生体内利用率 (F) の線形動態 (A) と非線形動態 (B) とでの違い。
線形動態では AUC が一定, 非線形動態では C_0 が一定.

ると最高血中濃度 (C_{max}) が遅くなるとともに消失相全体も遅くなって後方へずれるという性質による (図 22) [4].

一方, アルコールは非線形動態を示し, CL は投与量依存性に変化する. ミカエリス・メンテン型動態の特徴により, 投与量が同一であれば C_0 は同一で, 吸収速度が遅くなって C_{max} が少し遅くなくても, 最終的には消失相が重なる (図 22) [4, 6, 10, 43]. この性質により, 総飲酒量が同一であれば, 急速単回投与であろうと, 分割投与であろうと最終的には消失相が重なるので, 多くの鑑定に Widmark 式が使われてきたと云える. 例えば, 一気飲みであろうと, 3 回に分けて飲もうと C_0 は同一となる (図 23). 即ち, 総飲酒量と飲酒開始時刻と被験者の V と β 値が分ければ, 消失相の動態が推測できる性状がアルコールにはある. また, 吸収速度の変化により C_{max} が少し変化するが, AUC は大きく変化する. このため, 同一投与量で AUC が同じという線形原則は使えず, AUC より生体内利用率を求めることはできない. また, C_{max} による初回通過効果の判定もできない.

ところが, AUC で F を求めた論文が発表され, アルコールの初回通過効果が問題となった [44]. そこで, 我々は家兎で経口投与の実験を行い, 速度論的解析により, ミカエリス・メンテン型及び 1 次消失過程・

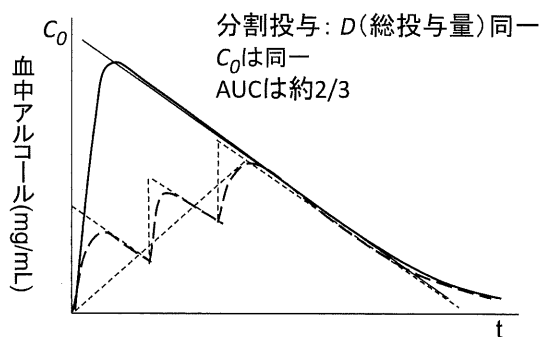


図 23. アルコールの一括投与時と 3 分割投与時の AUC と C_0 の関係。
分割投与でも, 総投与量 (D) は同一で, C_0 も同一, AUC は約 2/3 となる.

1 次吸収過程モデルが最適であることが判明した [43]. ミカエリス・メンテン型の動態モデルを研究する際には, パラメーターが増えるため複数濃度の消失曲線を使った解析が必要で, 我々は 5 種類の投与量で実験を行った. 5 種類の投与量の消失曲線を使った F 値は 1 であった. このデータを用いて, 投与量ごとの F 値を求めたところ, 0.25 g/kgEtOH 投与では 0.77 と低下していたが, 1.0 g/kgEtOH 投与以上ではほぼ 1 であった. このことから, 初回通過効果は 0.5 g/kgBW 程度以下の投与量が少ないときに生じることが明らか

となった。これは、少量投与時には肝臓でのミカエリス・メンテン型のアルコール代謝が飽和していないので1次消失速度過程のように効率的に代謝されるため、体循環に入る前に吸収されたアルコールが消失してしまう肝初回通過効果が起こることによって考えられる。1.0 g/kgEtOH 投与以上では、アルコール代謝が飽和してしまうため、それ以上に吸収されたアルコールは代謝できず、そのまま体循環に入るため、生体内利用率 F は1になるといえる。

また、アルコールの場合は、生体内利用率 F は同一投与量の場合、簡易に、

$$F \doteq C_{0(po)} / C_{0(iv)}$$

で求められることが、実験により確かめられた [43]。

ヒトの場合、我々の実験では血中濃度が 0.4 mg/mL 以下を示す場合に初回通過効果が生じていた [9]。これは、吸収速度が遅い場合や少量飲酒やアルコール度数の低い飲料を摂取する場合などに生じ、血中濃度が急速に 0.4 mg/mL 以上になるような飲酒の場合には代謝の飽和が生じ、肝初回通過効果は無視できるため、 $F = 1$ になると考えられた。即ち、成人で1単位（日本酒換算で約1合：アルコール 20 g 相当）以上を短時間に飲酒した場合には初回通過効果は生じないと考えられる。また、個体内差として初回通過効果が生じた場合には C_0 が低下することになるが、飲酒量が増えて血中濃度が 0.4 mg/mL を超えるようになると、以後、初回通過効果は起こることはなく、その後の血中濃度の推定結果に影響することはない。このことは、Wagner らも同様の結論に達し、社会的に問題となるような飲酒（0.5 mg/mL 以上）では初回通過効果は無視できるとした [45]。しかし、昨今、日本では道路交通法の改正により血中濃度 0.3 mg/mL 前後の値が問題となる飲酒運転の事案が増えており、吸収過程や初回通過効果についての検討も必要になってきている [7]。

(7) 1次吸収・0次消失速度過程モデル

Widmark の式は瞬時に体内に吸収分布すると仮定した理論式である。実際には飲酒後 30 分～1 時間程度までは吸収分布相となり、Widmark の式では表せない。一方、ミカエリス・メンテン型の動態モデルは解析が複雑で実務に使用しがたい。そこで、我々は吸収速度式を Widmark の式に導入した1次吸収・0次消失速度過程モデルを検討した [9]。吸収動態を考慮した場合、血中アルコール濃度の式は、

$$C = D / (V/F) \times [1 - \exp(-ka \times t)] - \beta \times t$$

$$C_0 = D / V / F$$

ka は吸収速度定数である。 ka は胃から小腸への蠕

動運動や粘膜での吸収速度、血流などの影響を受ける。ヒトでの飲酒実験（0.5 g/kgBW）では、初回通過効果を起こさない群と初回通過効果を起こす群が認められた。初回通過効果を起こさない群では $F = 1.0$, $ka = 6.65 \pm 5.11 \text{ h}^{-1}$ であった [9]。初回通過効果を起こした群について同様の方法で再計算を行ったところ、 $F = 0.66 \pm 0.13$, $ka = 2.44 \pm 0.72 \text{ h}^{-1}$ で、吸収速度が非常に遅く、 C_{max} は 0.4 mg/mL 以下であった（図 24） [46]。

鑑定においては、 C_{max} が 0.4 mg/mL 以上かどうか重要で、それ以上の場合は初回通過効果が起こる可能性は少ない。多くの社会的に問題となる飲酒では 0.4 mg/mL 以上なので、ほとんど起きないが、数軒をはしご酒した際の1軒目で食事とともに少量飲酒した事例で初回通過効果を考慮した経験がある。2軒目以降の追加飲酒で 0.4 mg/mL 以上となり、初回通過効果は生じなくなっていた。一般的に、 ka は幅広く（5, 8, 10, 12 h^{-1} ）とって推定するが、実験では、 ka は 5～8 h^{-1} 程度であった [9]。食事やアルコール濃度により ka は遅くなり、 C_{max} は低くなるので、食事内容やお酒の種類も考慮しなければならない。経験的には法医学的に問題となるような事案では飲酒が主体なので、食事の影響は少ない。

また、吸収動態を考慮する場合、吸収開始の遅延時間も重要である。胃腸からの吸収には、一般的に飲酒後数分から5分程度かかる。2軒目以後の飲酒である場合には、既に吸収が始まっているので遅延時間は考慮する必要は少ない。鑑定依頼される場合、入店出店時刻だけでなく、具体的に飲酒を開始した時刻から遅延時間を考慮することになる。正確な飲酒開始時間が分かれば数分から5分だが、不明な場合は、入店出店時刻が短い場合には中間点にしたり、10～30分程

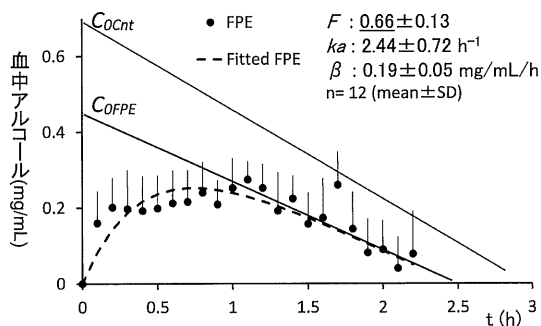


図 24. 初回通過効果 (FPE) を起こした群の再計算結果。
文献 9 のデータの未使用部分を再解析したオリジナルデータ。

度としたり，食事の影響や店の具体的状況を考慮して「被告人に有利に」の原則を適用している [7].

(8) アルコールの分布容積 V と β 値

アルコールはその水溶性の性質から分布容積は総水分量と同等であり，身長と体重から求める式も報告されている [47]. よって，成人男性は体重の約 60%，女性は約 50% となるはずであるが，脂肪量などの個体差があるため，実務上， γ 値ないし V/F 値は男性 0.7 L/kg，女性 0.6 L/kg とされている [8]. Widmark の報告では γ 値は男性 0.68 L/kg，女性 0.55 L/kg で，世界的にも γ 値は男性 0.7 L/kgBW，女性 0.6 L/kgBW が使われている [8]. 日本人は $\gamma=0.78 \pm 0.18$ L/kgBW との報告があり [11]，0.6~0.96 L/kgBW を最小~最大値として使う手法もあるが，0.96 L/kgBW は世界での報告値とあまりにかけ離れている. Widmark 式は吸収動態やミカエリス・メンテン型の動態を無視しているため，少量投与時の初回通過効果の影響が含まれている. 生体内利用率 F を考慮すると， $\gamma=0.96$ とは $F=V/\gamma=0.7 \div 0.96=0.73$ という初回通過効果を含んだ値である. また，古典的ないわゆる「上野式」では，これを欠損率 20~30% (欠損係数 0.8~0.7) として扱っている. これらは薬物動態学が十分認識されていなかった時代の経験則であったと考える. Jones は，今まで報告されているヒトの実験では少量飲酒の場合が多く，初回通過効果の影響やミカエリス・メンテン型動態における β_{60} 値の誤差が影響して γ 値が過大評価されていると指摘している [8]. 我々の実験では初回通過効果が生じている場合， $F=0.66 \pm 0.13$ であった [46]. γ 値に関する過去の経験則を考慮すると，初回通過効果が生じた場合 $F=0.7$ とするとよいと考えているが，今後，更なる検証が必要である.

β_{60} 値は Widmark の報告では男性 0.158 ± 0.035 mg/mL/h，女性 0.168 ± 0.023 mg/mL/h となっているが [8]，日本では β_{60} 値は 0.16 ± 0.04 mg/mL/h と [45]， 0.15 ± 0.04 mg/mL/h の 2 種類が使用されている [11, 48]. 溝井は β_{60} 値が EtOH 大量投与時 (1.6 g/kg) に 0.21

± 0.03 mg/mL/h を示したと報告している [12]. Jones は低速型で $0.08 \sim 0.12$ mg/mL/h，中間型で $0.12 \sim 0.15$ mg/mL/h，急速型で $0.15 \sim 0.25$ mg/mL/h，超急速型で $0.25 \sim 0.35$ mg/mL/h をなすと唱えている (表 2). また，実務では大量飲酒者が問題となるが，過去に報告された実験では少量飲酒の場合が多く，ミカエリス・メンテン型動態による β_{60} 値への影響が過小評価されていることを Jones は指摘している [8]. また，初回通過効果の影響についての認識がなかったものと考えられる.

β_{60} 値は食事や睡眠，飲酒習慣，*ADH1B* や *ALDH2* の遺伝子多型，合併している臓器障害などの影響を受け，血中アルコール濃度によっても変化する. 実務上，我々は日本人で概ね 0.16 ± 0.04 mg/mL/h を使用し，遺伝的にアルコール代謝能力の低い人は 0.12 mg/mL/h，通常の人では 0.16 mg/mL/h，代謝能力の高い人は 0.20 mg/mL/h としている [7]. 飲酒をよくする人の多くは，慢性飲酒による代謝酵素の増加 (誘導) のために代謝速度が速くなり， β_{60} 値は 0.20 mg/mL/h 前後になることが多く，アルコール依存症者や大量飲酒者では 0.25 mg/mL/h 以上を示す場合もある. また，肝炎や比較的軽い肝硬変を有する人では平均的な β_{60} 値をよく示す一方で，重度の肝硬変を有する人では，肝機能低下に伴って代謝速度が遅くなり β_{60} 値は 0.1 mg/mL/h 前後を示すとの報告もあるが [8]，経験上は少ない. 実際の鑑定においては， β_{60} 値の標準的な値による推定とともに Jones の表 2 のような対象の個別要因を考慮した推定が必要と考える.

臨床薬学においてポピュレーション薬物動態学という個人と集団の各特性を考慮した推定法がある. 我々はベイジアン法による推定を試みたが，集団特性の把握が十分ではなく，今後の課題が残るものであった [49].

(9) 呼気アルコールと口腔内残留アルコール

摂取されたアルコールは未変化体のまま一部は呼気に排泄されるが，血液/呼気の濃度比が概ね一定であ

表 2. アルコール消失速度のタイプと β 値，その実験条件.

アルコール消失速度	β_{60} 値 (mg/mL/h)	実験条件
低速型	0.08 ~ 0.12	低栄養・低蛋白食時，門脈圧亢進症を伴う肝硬変，ADH 阻害薬投与時
中速型	0.12 ~ 0.15	健常人が 10 時間絶食後中等量を飲酒した場合 (血中濃度 1 mg/mL 程度)
高速型	0.15 ~ 0.25	常習飲酒者，CYP2E1 が誘導されている人，アミノ酸やフルクトースを投与された人
超高速型	0.25 ~ 0.35	常習飲酒者が大量飲酒した場合 (血中濃度 2 mg/mL 以上)，CYP2E1 が誘導されている人，代謝増強している人など

文献 8 より一部改変.

ることから、実務上、検査が容易な呼気濃度を利用した間接的な血中アルコール濃度の推定が行われている[7]。血液/呼気濃度比は、実際は2,500~3,000程度とばらつき、吸収相で2,000:1未満程度を示したり、直線的消失相で2,100~2,400:1程度になったりと、飲酒後の経過によって変化し、個体間差・個体内差もある[9]。しかし、実務上は一定の比率でもって動態の検討が行われており、「被告人に有利に」の原則から、欧米諸国では2,100:1、わが国では2,000:1の換算が使用されている[48, 50]。これまでの我々の鑑定経験では、個体差の多くは F と β 値の個体差の中で解消されて良好な鑑定が行われてきた。

呼気アルコール検査については、判定時刻ではなく、呼気採取時刻が重要である。吸収分布相での呼気採取の場合、判定時刻と採取時刻の差の4~5分で呼気濃度が大きく異なる。また、飲酒直後には、口腔内に残留アルコールがあり、飲酒後10分程度は影響がある。このため、アルコール検査前にうがいをすることになっているが、うがいしても飲酒後5~10分は口腔内残留アルコールが呼気検査結果に影響する。飲酒検知する際には、飲酒をしていない状態で約15分以上の時間をあけて行うことが望ましい[48, 50, 51]。

図25は飲酒した後の自験例である。飲酒(20gEtOH)後にうがいを行っても口腔内残留アルコールにより高濃度のEtOHが検出される。その後、胃腸から吸収されて全身に分布する様になり、第2ピークが血中EtOH濃度に対応して認められるようになる(図25上段)。なお、口腔内でAcHが産生され、1~2分後に第1ピークが出現する。その後、第2ピークとして全身分布から呼気へと排泄されるAcHが出現するようになる(図25中段)。飲酒せずに、5%アルコールによる口腔内洗浄だけした場合(図25下段)、アルコールは約5分間出現し、図25上段の第1ピークに対応した推移を示した。このように、口腔内残留アルコールの影響は無視できない。洗口液やドリンク剤などにもアルコールが含有されており、洗口や飲んだ直後にうがいを行っても高濃度の呼気アルコールが検出される。特に5分間は注意が必要である[52]。

(10) 追い飲み鑑定や飲酒直後の呼気検査

交通事故の被疑者が事故後に、呼気検査を受ける前に飲酒したと申告する追い飲み事案がある。過失運転致死傷アルコール等影響発覚免脱罪があるが、その真偽を検討する場合には正確な追い飲み時刻(開始と終了)、その飲酒量と、飲酒終了から15分以上経過した呼気採取時刻が必要である。これらにより吸収動態を考慮して申告状況との矛盾点を検証することができ

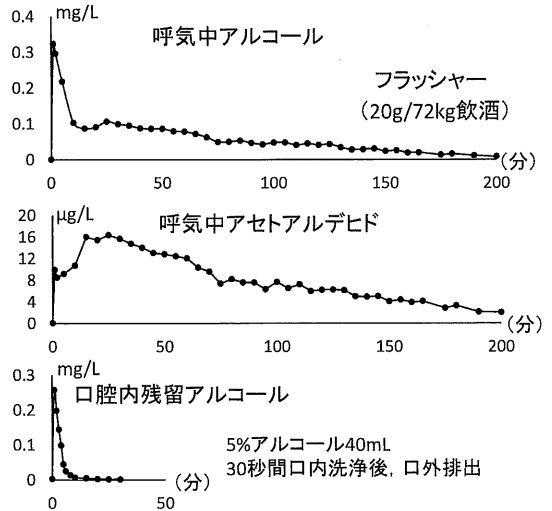


図25. 飲酒後の呼気検査結果とアルコール口内洗浄後の呼気検査。

自験例. 20gアルコール飲酒時の呼気中アルコール(上段)とアセトアルデヒド(中段)、及び5%アルコール40mLで口腔洗浄後の呼気アルコール(下段)。

る。その際に、時刻が定かでない正確な推定ができなくなる。追い飲み飲酒量と血中アルコール濃度の矛盾を容易に指摘できる事例や難しい事例を経験しているが、虚偽・錯誤の申告であったこともあり、ケースバイケースである。

自験例では、交通事故から50分後に追い飲みして呼気検査を受けたと主張するものがあつた(図26)。自己申告の追い飲み量からの推定では事故時の飲酒運転を否定できないものであつたが、Widmark式と吸収動態を考慮した場合とで推定濃度に差が認められた[7]。

また、呼気検査の直前に飲酒したと申告された場合、前述の口腔内残留アルコールが影響する可能性がある。これを避けるために、呼気検査時に、「15分以内に飲酒していないか」を問い、最終飲酒時刻が15分以内ならば、飲酒量を聞き、15分経過するのを待って呼気検査を行うべきである。または、疑念がある場合、更に15分後に2回目の呼気検査を行うべきである。特に、飲酒後5分以内は残留アルコールの影響が大きいので、最初うがいをさせて、それから呼気検査の準備を開始するなど、なるべく呼気採取を遅らせて、できればうがい後5分程度経過して呼気採取を行うことが望ましい。

(11) 内因性アルコールの体内動態と酩酊症

アルコールは体内でも産生されており、そのために

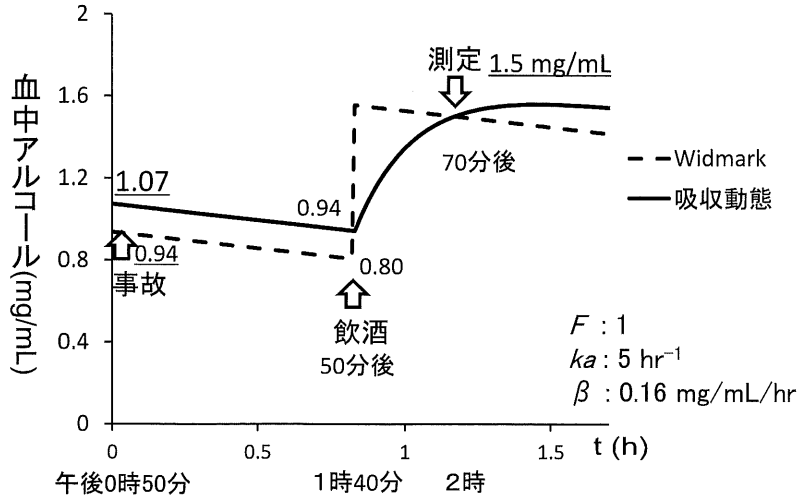


図 26. 追い飲み事例. 吸収動態の有無での比較.
呼気検査の20分前に缶酎ハイ 500 mL を飲んだと主張.
文献7より引用・改変.

ADHが存在する. 体細胞による産生だけでなく, 体内のマイクロバイオータ(微生物叢), 特に腸管マイクロバイオータがアルコールを産生(発酵)する. 酵母やカンジダ菌などの真菌類や乳酸菌なども菌種によりアルコール発酵する. 法医学領域ではこの様な菌により死後アルコール産生が起こることが知られている[17, 53].

内因性のアルコールの量が過剰になる酩酊症(Auto-brewery syndrome)が報告されている[54]. その際の血中濃度は飲酒していなくても0.8 mg/mL程度となり, 酩酊症状を起こした. この酩酊症の報告の以降, 飲酒運転などとの関係が法医学的に問題となり, 西欧で多くの検討がなされた[53]. その結果, 欧米人では, 内因性アルコールは0.0008 mg/mL以下である一方, アルコール検査のカットオフ値は0.01 mg/mL以下であり, 通常では血中アルコールは飲酒によるものと判断してよいとされた. そして, 酩酊症を起こす特殊な4条件として,

- 1) 腸管内ADH発酵性のマイクロバイオータの存在.(酵母菌・カンジダ菌感染症など, 免疫療法中など)
- 2) 高炭水化物食の摂取
- 3) アルコール初回通過効果が起こらない時
- 4) 体質的要因.(フラッシュャー(ALDH2活性欠損型)の日本人等, Antabuse治療中, 糖尿病患者, 消化管手術後患者(小児Short gut synd.)等)が指摘された. 欧米人でもまれに報告されるので, 4)については1)の感染の素地と考えられている[53].

酩酊症のメカニズムとして, 糖質が分解される過程で乳酸発酵の他にアセトアルデヒドからのアルコール発酵が生じることが指摘されている(図27). アルコール性肝障害は腸管内のエンドトキシン関与によるもの指摘あり, 非アルコール性脂肪肝炎はアルコール性肝障害との類似性が検討されている[55]. 今後は, 内因性アルコールとマイクロバイオータの研究が必要と考えられる.

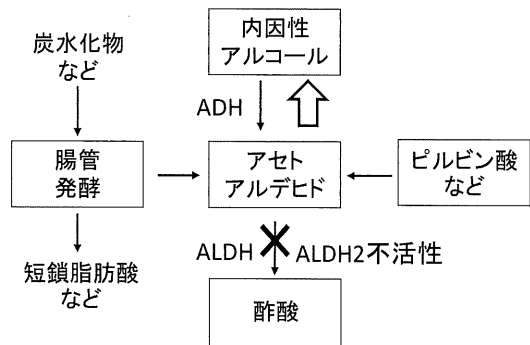


図 27. 酩酊症のメカニズム.
腸管発酵により内因性アルコールが産生.
文献53より引用・改変.

(12) 口腔内でのアセトアルデヒド産生

飲酒により口腔内においてアセトアルデヒドが産生されることが報告され, 特にALDH2欠損者でアセトアルデヒド濃度が高く, 疫学データから上部消化管癌との関連が指摘された[56, 57]. アルコール含有の洗

口液での口腔内のうがいでも AcH が産生され、低濃度のアルコール水による洗口でもアセトアルデヒドが生じる [52]。それが唾液中アセトアルデヒドによるものか、口腔粘膜で産生されるものか、口腔内のマイクロバイオータによるものかが問題となったが、口腔内の ADH 活性をもつマイクロバイオータが主に関与すると考えられている [56, 57]。我々は ALDH2 欠損型の人にこのマイクロバイオータがより多くいる可能性を指摘した [52]。口腔・咽頭癌・食道癌の発症と ALDH2 欠損型とが相関が注目されているが、これらにマイクロバイオータが関与する可能性がある。前項の酪酐症でもマイクロバイオータが関与しており、生体とマイクロバイオータの関係のより詳細な研究が必要である。

(13) アセトアルデヒド・パラドックス

日本人には ALDH2 活性が欠如してアセトアルデヒド蓄積を起こすフラッシュヤーが 4 割程いる [20, 21, 25]。進化論においては、種の生存に不利な形質は自然淘汰される。ALDH2 は抗酸化機能を持つ重要な酵素である [58]。ならば、ALDH2 の活性欠損型のフラッシュヤーは淘汰されてきてもおかしくない。それにも関わらず、フラッシュヤーは日本人の 4 割近くいるのはなぜか。この進化論的不思議さはアセトアルデヒド・パラドックスといえる。アセトアルデヒドを巡る不思議な点を指摘したい。

1. ALDH2 欠損型の人口の多さ：なぜ 4 割もいるのか？
2. なぜミトコンドリアにある ALDH2 が律速酵素なのか？：AcH の産生場所は主に ADH があるサイトゾルである。AcH は毒性が高いので即座に分解すべきにも拘わらず、ミトコンドリアにある ALDH2 が律速になるのは不合理である。また、反応性の高い AcH がミトコンドリア膜を容易に通過できるのも不思議である。
3. 酵素的産生と化学的産生による混乱：AcH 産生には、EtOH より化学的（非酵素的）経路と代謝（酵素的）経路とがある。化学的な AcH 産生は瞬時で EtOH の容量依存性に大きくなり、酵素反応には時間がかかる。この 2 つの経路について混乱が生じてきた。
4. アルコール・パッチ・テストと DNA 検査結果が異なるフラッシュヤーがいるメカニズム？
5. マイクロバイオータの関与：マイクロバイオータは上部消化管・小腸・大腸等に多数共生し、その EtOH 発酵や AcH 産生が注目されている。EtOH 発酵での ADH は AcH から EtOH を産生

する。酢酸発酵では EtOH から AcH も産生される。その共生での意義が注目されている。

6. 悪酔い・二日酔いと AcH の関係：悪酔いと二日酔いについて、どこまでが AcH が原因なのかは未解決である。
 7. ホルミス効果はあるのか？：生体に毒性のあるものが少量の場合に逆によい作用を及ぼすことをホルミス効果という。AcH がこれにあたるのかは未解決である。日本の発酵食品文化において EtOH 発酵は重要であり、味噌・醤油等にも微量な EtOH が含まれている。フラッシュヤーはこの微量な EtOH により、容易に AcH を産生していて危険ともいえる。それにも拘わらず、発酵文化が進化してきたことはなぜなのか？
- などである。アルコールとその代謝産物に関連する疑問はまだ沢山ある。今後の研究に期待したい。

II 酪酐度と鑑定

長年のアルコール鑑定において、問題となった点を概説したい。

(1) 血中アルコール濃度と酪酐度

多くの薬物の薬理作用は体内の標的細胞の受容体に薬物が結合することにより生じるが、アルコールは細胞膜に溶けて膜の流動性を変化させることにより、細胞機能を変調させて薬理作用を生じさせる。アルコールの薬理作用によって生じる様々な心身機能の異常を酪酐という。このため、アルコールが体内に分布する際、血中濃度と臓器濃度に差が大きく生じる条件時に膜の流動性が大きく変化するため、酪酐症状を生じやすくなり、アルコールの血中濃度が下降していくときよりも、濃度が上昇していくときに中毒作用は大きい（メランビー効果：Mellanby effect）[59, 60]。たとえば、一気飲みした後にしばらくしてアルコールが急に吸収されるようになり、血中濃度が急上昇する吸収期に酪酐度があがり、運転能力の低下や意識低下などの障害が出てしまう場合に相当する。実際、動体視力の低下のような他覚的な酪酐症状は、血中アルコール濃度が急激に変化しているときに出やすい。一方、吸収期の後に消失期に入ると酪酐症状は安定し、酔い症状を自覚しにくくなる。これは、血中アルコール濃度と臓器内濃度とが平衡状態に達すると膜の流動性の変化が安定するようになるため、このような現象は急性耐性といわれている [59]。

酪酐は、主に中枢神経への作用によって血中アルコール濃度と相関して酪酐の程度が進む。一般的な酪酐

酩を単純酩と呼び、表3のように血中アルコール濃度と酩酩症状は相関を示す [61]。ただし、これらの症状は同じ濃度でも個体内あるいは個体間で変わらうること、後述の複雑酩酩や病的酩酩のように質的・量的に表とは異なる酩酩状態を生じる人がいることなどに注意が必要である。酩酩症状では、理性的な抑制の欠如、集中力・判断力の低下が重要である。微酔から生じ始めるが、短時間であれば、ある程度の期間は集中可能であるため、個体間差や個体内差を生じさせている。逆に、長く集中できないのが特徴といえる。また、アルコール依存症患者の場合、アルコール耐性ができているので酩酩度が低く見られる傾向があり、個別的な対応が必要である [62]。

法医学では、血中アルコール濃度範囲に対応して弱度酩酩 (0.2~0.5 mg/mL)、軽度酩酩 (0.5~1.0 mg/mL)、中等度酩酩 (1.0~1.5 mg/mL)、強度酩酩 (1.5~2.5 mg/mL)、泥酔期 (2.5~3.5 mg/mL)、昏睡・死亡 (3.5~5.0 mg/mL) といった酩酩度に分けられてい

る [48]。

表3の酩酩症状は世界共通であるが、日本人では主にノン・フラッシャーの症状を指している。フラッシャーでアセトアルデヒド蓄積による症状、特に悪酔い症状がでるヒトは、この表に当てはまらない。幸いフラッシャーが強度酩酩する可能性は低いので、表3を適用しているが、フラッシャーについては更なる検討が必要である。

(2) 悪酔いと二日酔い

アセトアルデヒドは毒性が高く、この影響には acute aldehyde syndrome と chronic aldehydism がある [63]。Acute aldehyde syndrome は悪酔い (drunken sickness) にあたり、特にフラッシャーでは飲酒後短期にアセトアルデヒドの蓄積による血管拡張症状・顔面発赤・低血圧・悪心・嘔吐と交感神経刺激症状・頻脈・頭痛、眠気など生じるため、これを指す場合が多く、これは血中 EtOH 濃度とは直接的な関係はない [19]。フラッシャーにおいては、血中 EtOH 濃度が 0.3 mg/

表3. 血中アルコール濃度と酩酩症状の関係。

血中アルコール濃度 (mg/mL)	症状
0.1 ~ 0.5	心拍・呼吸数の上昇 種々の中枢神経機能の低下 作業遂行能力への一貫性のない効果 判断力や自己抑制の低下 爽快で気持ちが緩み、愉快になる
0.6 ~ 1.0	全身の生理反応の鎮静、 注意力や警戒心の低下、反応の鈍化、協調運動や筋力の低下 合理的な解決や分別ある行動の低下 不安や抑うつ増加 忍耐力の低下
1.0 ~ 1.5	反応の著明な低下 平衡感覚や運動機能の低下 視覚機能の低下 言語不明瞭 嘔吐 (特に急速に血中濃度が上昇した場合)
1.6 ~ 2.9	感覚機能の著明な低下；外的刺激への反応の低下 運動機能の著明な低下；千鳥足や転倒など
3.0 ~ 3.9	外的刺激への無反応な昏迷 意識消失 外科手術可能なレベルの麻酔状態 ときに死亡
4.0 以上	意識不明、呼吸抑制、死亡 (多くは呼吸不全による)

文献 61 を引用・改変。

mL以下でもアセトアルデヒドは高濃度となり、自動車運転等に影響を及ぼす。ノン・フラッシャーにおいても大量飲酒によりアセトアルデヒドの増加が起こるが(Ⅰ(4)項参照)、アルコールによる酩酊症状と混在し、区別が困難である。飲酒運転の基準値は欧米と日本とは異なるが、これは日本にはフラッシャーが約4割いることが関係すると考えられる。フラッシャーを基準にすれば、血中濃度0.3 mg/mL以下であっても、acute aldehyde syndromeの発症中は自動車運転が危険となる可能性が高い。現在、WHOは飲酒のゼロ・トレランス運動を行っており、公共機関の運転手や年齢別(若年・後期高齢者)などで血中アルコール濃度基準を細かく決めている国が散見されるようになっている[61]。日本においても今後の課題と云える。一方、chronic aldehydismは慢性的なアセトアルデヒド暴露により長期にわたりアセトアルデヒド・アダクトが形成されることにより、DNA損傷・タンパク障害などを起すため、発癌などに関係し、近年注目されている[20-24]。

二日酔い(hungover)は混同されて使われている。二日酔いは、血中アルコール濃度がほぼ正常値に戻った後に現れる症状群で、血中アセトアルデヒド濃度も高くない。頭痛、めまい、顔面蒼白、発汗・冷汗、悪心・嘔吐、全身の疲労感・倦怠感・無力感、頻脈・血圧上昇、精神的興奮など一過性の症状群をさし、離脱症状(Ⅱ(5)項参照)の一部との見解や、細胞内脱水や代謝のバランス障害との説もある[64, 65]。深夜まで大量から中等量飲酒し、翌朝にまだ血中アルコールが残存している「二日酔い」状態における不快症状・頭痛などはhungoverではない。「二日酔い」の状態における代謝のアンバランスやアセトアルデヒド蓄積による悪酔い様の可能性もあるが、「悪酔い」の定義もあいまいである。二日酔い、悪酔い、離脱症状、依存症・耐性の程度、フラッシャーとノン・フラッシャーの区別などが適切になされている実験は少なく、今後の研究が必要な領域である。

(3) 病的酩酊と複雑酩酊

単純酩酊の酩酊度に従わない異常酩酊が存在する。異常酩酊は複雑酩酊(量的異常)と病的酩酊(質的異常)とに分けられ、単純酩酊と合わせてBinderの3分類といわれる。それぞれ、限定責任能力(心神耗弱)、責任無能力(心神喪失)、完全責任能力が相当するとされている。複雑酩酊は易刺激的・易怒的興奮を示し、口論・喧嘩等を起こすが、部分的健忘を伴い、いわゆる酒乱・酒癖が悪いと言われる状態で、血中アルコール濃度が1.8 mg/mL程度以上のことが多い。病的酩酊

は少量飲酒でも、急激に興奮し、盲目的攻撃行為を行う。突然の幻覚様意識混濁や、もうろう・せん妄状態を生じ、失見当識・状況誤認があり、覚醒後に完全健忘することが多い。異常酩酊は体質や性格に起因していると考えられ、繰り返して生じることが常とされている[66]。

日本ではBinderの3分類が有名であるが、ICD10やDSM5では採用されておらず、1) 酩酊、2) せん妄などを合併する酩酊、3) 病的酩酊などに分けられ、複雑酩酊のカテゴリーはなく、病的酩酊も少量飲酒が前提となっていて、その存在も疑いもたれている[60, 67, 68]。酩酊時の責任能力については血中アルコール濃度と症状により個別に判断されている。特に、後述のブラック・アウトや前向健忘は、中等量や大量の飲酒により普遍的に認められる現象であり、複雑酩酊(部分健忘) = 心神耗弱 = 限定責任能力の定式化を単純に当てはめることはできない。現在、日本でも、自身の酒癖の悪さを認識している者の「原因において自由な行為」の理論の適用による故意犯の認定が行われるようになってきた[69]。ドイツでは自招酩酊による限定責任能力は刑事責任の減輕の理由にならないとの判決がでてきている[70]。このように、Binderの3分類は世界との解離が認められようになってきており、個別事案ごとに症状の分析が必要であり、今後の再検討が必要である。

(4) ブラック・アウト

酩酊において、意識混濁とともに記憶の部分欠落が生じる症状をアルコール性ブラック・アウト(ABO)と呼ぶ[60]。ABOは、「酒に酔っていつの間にか自宅に帰っていて、その経過を覚えていない」、「酩酊時に話したことや行ったことを覚えていない」といった意識障害及び記憶喪失・短期記憶障害・前向性健忘(問題時点以降の記憶がない健忘状態)の状態をさす。周辺環境に対して短期的に応答できたととしても(たとえば会話や車両運転など)、本人はそれらの事象をほとんど記憶していない。いわゆる心神耗弱状態にあたり、このような状態では正常な論理的思考や合理的判断はできない。

ABOはアルコール感受性の個体差のため幅があるが、血中EtOH濃度が1.5 mg/mL(1.4~2.0 mg/mL)以上となるような飲酒時に生じることが多く、普通酩酊の場合は血中EtOH濃度が上昇する吸収期に起こりやすい[60, 71]。神経科学的には、記憶は短期記憶(数秒から数分間)とその後の長期記憶とに分けられるが、アルコールは脳の海馬を障害することにより、短期記憶が主に障害され、長期記憶に至らなくなると報告さ

れている [72].

ABO では記憶障害とともに、酩酊症状により理性的な抑制が欠如するため異常行動を起こすことがよくある。裸になったり、暴言や喧嘩をしたり、路上に寝てしまったりと予想外の行動をする。記憶が断片的であるため、後で法医学的に問題となるような事例をよく経験するが、その行動は予測不能である。一般に、アルコール依存症患者は ABO を経験していることが多いという [73]。ABO 起こす人は繰り返す可能性が高いので ABO の危険性を周知して予防すること必要である。ABO を起こしていても何キロ運転できたから危険運転ではないといった判決があるが、ABO について欧米と異なり、日本の社会は寛容すぎると考える。事例としては、心神耗弱よりも「原因において自由な行為」が論点となってきている [69].

睡眠薬などの薬物でもブラック・アウトは生じる。飲酒と併用されることが多く、薬物相互作用により、容易にブラック・アウト状態になることが知られおり、デート・レイプ・ドラッグといわれる。この場合、酩酊度とは必ずしも連動せず、酩酊度が低くてもブラック・アウトを起こすことがある [74]。清水らによると、睡眠薬を含んだアルコールによるブラック・アウトでは表 4 の特徴があるという [75]。この様な場合、薬物の検出が望ましいが、状況的には難しいことが多い。酩酊は広範な全身機能に影響を与えるが、睡眠薬は催眠作用が主体の症状となる。飲酒量・酩酊度とブラック・アウト症状との解離をどう評価するかが実務では問題となる。酩酊における合意問題とは異なり、薬物使用は明確な犯罪である。

(5) アルコール依存症

アルコール依存症は精神科領域であるが、法医学的視点からまとめたい。酩酊度判定を行う場合、その素地としてのアルコール依存症や離脱症状の関与が問題となる。

アルコール依存症は、アルコールを巡る心身のコン

トロール不全（精神的依存・身体的依存）が生じ、「否認の病」と云われる。即ち、自分の酩酊や依存・渴望を否認する。飲酒抑制の障害が生じ、飲酒中心の生活となる。このため、酩酊や飲酒量の過小評価・申告を行うことが多い [76, 77]。このようなアルコール依存症への理解は乏しく、司法の場でその病歴や程度が考慮されることは少ないと思われる。

アルコール依存症患者には、慢性アルコール摂取による代謝増強（酵素誘導による代謝耐性）、アルコール性臓器障害による代謝減弱などが生じていることがあり、血中濃度推定においては前述（I（8）項）のような β_{60} 値への配慮が必要となる。しかし、重症の肝障害でない限り、一般的な範囲内に収まっている。また、耐性によるアルコール感受性の低下が生じるため、酩酊度と血中濃度にズレが生じて、より軽度に見られる傾向がある [60, 62].

離脱症状としては、動悸・発汗・頻脈・頭痛・嘔吐などの自律神経症状や、不安・抑うつ・易怒性・易刺激性などの情動障害が出現し、6 時間から 20 時間程度の早期症状群（小離脱）と 2~7 日頃の後期症状群（大離脱）がある。アルコール依存症患者はこの様な離脱症状を避けるために再飲酒して、中等度の酩酊状態を維持するようになる。典型例が朝からの飲酒である [60, 76, 77]。このようなアルコール依存症の特性を知ることが酩酊度判定において重要と考える。

(6) 飲酒運転とアルコール保有の認識

アルコールの運転への影響は、微酔時に動体視力の低下が起こるため、道路交通法では 0.3 mg/mL を飲酒運転の制限値としている [78]。1.0 mg/mL の軽度酩酊以上の場合、運転能力の明らかな低下が認められるため、飲酒運転の予防強化が進む欧米において、以前は、0.8~1.0 mg/mL を制限値としていた。この値以上での運転は危険な行為と先進国では認識されている [61]。軽度酩酊以上では、意識の鈍麻、眠気、反応の明らかな遅延、視野の狭窄、的確なハンドル操作がで

表 4. デート・レイプ・ドラッグ（睡眠薬）を含んだ飲酒によるブラック・アウトの主な特徴と症状

特徴	症状
1. 眠くなる（催眠作用）	急に耐えられないほど眠くなった。
2. 一見、大胆な行動・言動（抗不安作用）	酔いの回りがとても速かった。 大胆な行動や発言をしていたが、記憶にない。
3. 動けなくなる（筋弛緩作用）	体が思うように動かなかった。だるかった。
4. 記憶が無いか断片化（前向き健忘）	意識がもうろうとした。 記憶がない。記憶が途切れ途切れであいまい。

文献 75 引用・改変

きないなどの症状が血中アルコール濃度に対応して認められる。この酩酊症状には個体間差や個体内差があり、個人の代謝能力や感受性の差による影響や、飲酒時の体調や疲労度等による変動が認められる。理性的な抑制の欠如や集中力の低下等は軽度酩酊以上の場合でも生じ、短時間ならば集中することは可能であるが、長続きしないのが一般的である。ブラック・アウトを起こした場合、ある程度の運転は可能であるが、注意力・行動能力が低下しているので正常な運転は困難である（II（4）項参照）。

酒気帯び運転事案（血中アルコール換算で0.76 mg/mL）において、「アルコール保有の認識を認めるに足る証拠がなく」、飲酒運転が故意でないとの判決（那覇地裁2015.11.5）が出されて以降、「アルコール保有の認識」が問題となっている。酩酊度判定において、呼気アルコール臭は0.5～1.0 mg/mLで他覚的に認知され、酒酔い症状は0.6 mg/mL以上で出現し、明らかな酒酔い症状は1.0～1.5 mg/mLで認められる（表3）。即ち、他覚的には0.6 mg/mL以上で弱度程度の酩酊を認識され、自覚的には0.6～1.0 mg/mL以上で一般人では認識可能である。ところが、アルコール動態が安定する消失相に入ると急性耐性により酔いの程度を低く見積もるようになる。同じく、慢性的に飲酒しているヒトはアルコール耐性ができて、酩酊度を低く見積もる[60, 62]。しかし、身体的には0.3 mg/mL以上で生体の機能障害が徐々に起こっているため、危険性の増加と主観とは無関係である。刑法学の適法行為の期待可能性論では、行為者基準説、一般人基準説、国家基準説がある[79]。これを酒気帯び運転に当てはめると、1) 行為者の主観、2) 一般人の酩酊の認識基準として0.5～0.8～1.0 mg/mL以上とする、3) 国家基準として0.3 (0.5) mg/mLとする、となるが、主観によるとなると公平性が担保できない。血中濃度0.5 mg/mLで酩酊を自覚できるのかは議論が分かれる可能性がある。一方、ドイツの飲酒運転の基準は、0.3, 0.5, 1.1 mg/mLの3段階で異なり、医学心理学的検査や行動

学的な酩酊検査は1.1 mg/mL未満まで加味されるが、1.1 mg/mL以上では過失の有無に関わらず認定されるという[80, 81]。国家基準ないし一般人基準説として1.1 mg/mLならば議論の余地のない値と考えられるが、0.5 mg/mLと比べると倍以上である。WHOは飲酒運転の基準としてゼロ・トレランスとして0 mg/mLを推奨し、職種や年齢・運転技術の熟度等により細かく分けている国もあるが[61]、これとどう折り合いを付けるのが問題である。以上の酩酊の故意・過失の論点から、飲酒運転の基準の法整備の再考が必要と考えられる。

(7) アルコール性睡眠時遊行症

アルコール性睡眠時遊行症（Sleep walking）という希少例を経験したので報告したい。睡眠時随伴症のひとつで、睡眠中に発作的に起こる異常行動をさし、いわゆる夢遊病とも呼ばれる。一般に、睡眠時遊行症は、アルコールとは無関係に小児期に多い病気で就寝後1時間から3時間のノンレム睡眠時に発生し、30分間程度持続することが多い。ICD-10のF51.3睡眠時遊行症の診断基準を表5に示す。成人においてはアルコールや薬物に起因する睡眠時遊行症が有名である。酩酊して睡眠している時に歩き回り、廊下で放尿するなどの異常行動が一般的である。睡眠時随伴症には、他に、レム睡眠行動障害もあるが、夢と連動した異常行動がみられ、起こせば制止するし、夢の記憶もあることが相違点である[82, 83]。

50歳代男性。自宅（独居）で、正午頃に飲酒（アルコール67g相当）して12時半頃そのまま寝たが、午後3時30分頃に起床し、約25km離れた勤務先へ高速道路を通過して自動車運転し、職場の自席に着席したが、その日は非番で同僚から声をかけられたが応答できず、不審に思われて上司に声をかけられて始めて気づき、覚醒したものである。午後5時の呼気検査で血中アルコール濃度換算1.1 mg/mLであった。その間、睡眠後の運転状況や職場での行動を全く記憶していないという。脳外科を受診したが、脳波検査等で特に異

表5. ICD-10のF51.3睡眠時遊行症の診断基準

- | | |
|----|---|
| A. | 主症状は、通常夜間睡眠に入ってから最初の3分の1の時期に起こるもので、睡眠中にベッドから起き上がり、数分から半時間程度歩き回るといったエピソードが繰り返し（2回以上）起こること。 |
| B. | エピソードの間、対象者は目がすわったうつろな表情で、周囲の人がその行動に干渉しようとしたり、意思疎通を図ろうと努めてもあまり反応がなく、はっきり覚醒させるのに非常な困難を伴う。 |
| C. | 目覚めたとき（エピソード直後であれ翌朝であれ）、対象者はエピソードについて思い出せない。 |
| D. | エピソードから目覚めた直後しばらく、若干の混乱や見当識障害があったとしても、数分以内には精神活動や行動の障害はなくなる。 |
| E. | 認知症のような器質性精神障害、またはてんかんのような身体的障害の存在を示すいかなる証拠もないこと。 |

文献82より引用

常を認めなかった。飲酒量には ABO による誤認があり、呼気検査結果からアルコール 109 g 相当の飲酒を行い、運転開始時の血中濃度は 1.66 mg/mL 程度と推定された。以前にこのような出来事はなかったという。

本件は ICD-10 の F51.3 睡眠時遊行症の診断基準を満たし、アルコール性睡眠時遊行症と診断された。アルコールによるブラック・アウトと同じく前向性健忘だが、完全健忘で心神喪失状態と判断された。本件は事故が生じなくて幸運であった。非常にまれな事例だが、世界的には殺人や傷害事件で問題となることがあり、詐病や心神耗弱・心神喪失との鑑別が問題とされている [84, 85]。

おわりに

これまで多くの研究によってアルコールとその代謝産物の体内動態について明らかにされてきた。これにより、社会的に飲酒が関わる法律的事案における実務的な応用が可能となってきた。一方、アルコール代謝能力や酔酩度の個体内差・個体間差がもたらす実務的課題も残されている。特に日本には *ALDH2* 遺伝子多型によるフラッシュャーとノン・フラッシュャーの2種類の人種がいるといえ、対応してアセトアルデヒド耐性によるマイクロバイオータの差も考慮することが必要である。今まではこれらアルコールの遺伝的体質が混在して研究されてきたが、これらを区別した観点から代謝能や酔酩度の個体差を検討するべきである。今後体内動態の更なる研究が望まれる。

謝辞

以上の研究は、京都府立医科大学法医学講座、京都大学法医学講座、山口大学法医学講座で行われました。多くの先生方のご指導・ご協力に深く感謝申し上げます。特に大洞弓子先生・姫宮（白鳥）彩子先生の多大なご協力に深謝致します。また、執筆の機会を与えて下さいました東北大学 舟山真人教授はじめ法医学の実際と研究編集委員の皆様へ深謝いたします。

利益相反

本研究に関して利益相反はない。

文献

1 山岡 清. マイコンによる薬物体内動態解析法.

東京：南江堂，1984.

- Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics, 2nd ed. New York : Marcel Dekker, 1982 : 1-111, 247-283.
- Wagner JG. Pharmacokinetics for the pharmaceutical scientist. Pennsylvania : Technomic Publishing, 1993 : 1-298.
- Roland M, Tozer T. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, 4th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2011 : 445-482, 603-631.
- Widmark EMP. Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlich-medizinischen Alkoholbestimmung. Wien-Berlin : Urban und Schwarzenberg, 1931.
- 藤宮龍也. 非線形動態評価法. 田中久監修. 薬物動態評価法とコンピュータ. 東京：廣川書店, 1991 : 289-306.
- Himemiya-Hakucho A, Fujimiya T. Pharmacokinetic analyses using absorption kinetics in low-alcohol dose cases of drunken driving. Leg Med (Tokyo) 2017 ; **26** : 98-101.
- Jones AW. Evidence-based survey of the elimination rates of ethanol from blood with applications in forensic casework. Forensic Sci Int 2010 ; **200** : 1-20.
- Uemura K, Fujimiya T, Ohhara Y, Yasuhara M, Yoshida K. Individual differences in the kinetics of alcohol absorption and elimination : A human study. Forensic Sci Med Pathol 2005 ; **1** : 27-30.
- 藤宮龍也, 古村節男. 血中アルコール動態と法医学的諸問題. 医学のあゆみ 1990 ; **154** : 966-970.
- 溝井泰彦, 菱田 繁, 井尻 巖, 木下雅夫, 岡田隆子, 足立順子. アルコール代謝の個人差に関する研究—特に血中アルコール濃度と β 値について—. アルコール研究 1973 ; **8** : 179-192.
- 溝井泰彦. アルコール感受性および代謝の個人差について. 法医学の実際と研究 1989 ; **32** : 1-21.
- Lieber CS. Metabolism of alcohol. Clin Liver Dis 2005 ; **9** : 1-35.
- 竹井謙之編. アルコール医学・医療の最前線 UPDATE. 別冊・医学のあゆみ. 東京：医歯薬出版, 2016.
- Forsander OA, Raiha NC. Metabolites produced in the liver during alcohol oxidation. J Biol Chem 1960 ; **235** : 34-36.
- Zakhari S, Ki TK. Determinants of alcohol use and abuse : Impact of quantity and frequency patterns on liver disease. Hepatology 2007 ; **46** : 2032-2039.
- Kaji H, Asanuma Y, Yahara O, Shibue H, Hisamura M,

- Saito N, Kawakami Y, Muraio M. Intragastrointestinal Alcohol Fermentation Syndrome: Report of Two Cases and Review of the Literature. *J Forensic Science Society* 1984; **24**: 461-471.
- 18 松下一信, 薬師寿治. 酔の微生物学—酢酸菌—生理・生化学 酢酸菌研究会編 酔の機能と科学. 東京: 朝倉書店, 2012: 136-150.
- 19 Matsuo K, Wakai K, Hirose K, Ito H, Saito T, Tajima K. Alcohol dehydrogenase 2 His47Arg polymorphism influences drinking habit independently of aldehyde dehydrogenase 2 Glu487Lys polymorphism: analysis of 2,299 Japanese subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; **15**: 1009-1013.
- 20 Yokoyama A, Ohmori T, Muramatsu T, Higuchi S, Yokoyama T, Matsushita S, Matsumoto M, Maruyama K, Hayashida M, Ishii H. Cancer screening of upper aerodigestive tract in Japanese alcoholics with reference to drinking and smoking habits and aldehyde dehydrogenase-2 genotype. *Int J Cancer* 1996; **68**: 313-316.
- 21 横山 顕. お酒を飲んで, がんになる人, ならない人. 東京: 星和書店, 2017.
- 22 Yokoyama A, Omori T, Yokoyama T. Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and a new strategy for prevention and screening for cancer in the upper aerodigestive tract in east Asians. *Keio J Med* 2010; **59**: 115-130.
- 23 International Agency for Research on Cancer. Consumption of Alcoholic Beverages, in IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks Humans, vol. 100E, (IRAC ed). France: IARC, 2012: 373-499.
- 24 Garaycochea JJ, Crossan GP, Langevin F, Mulderrig L, Louzada S, Yang F, Guilbaud G, Park N, Roerink S, Nik-Zainal S, Stratton MR, Patel KJ. Alcohol and endogenous aldehydes damage chromosomes and mutate stem cells. *Nature* 2018; **553**: 171-177.
- 25 Higuchi S, Matsushita S, Muramatsu T, Murayama M, Hayashida M: Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and drinking behavior in Japanese. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; **20**: 493-497.
- 26 Hammond KB, Rumack BH, Rodgerson DO. Blood ethanol: A report of unusually high levels in a living patient. *J Am Med Assoc* 1973; **226**: 63-64.
- 27 Fujimiya T, Yamaoka K, Fukui Y. Parallel first-order and Michaelis-Menten elimination kinetics of ethanol. Respective role of alcohol dehydrogenase (ADH), non-ADH and first-order pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; **249**: 311-317.
- 28 Matsumoto H, Fujimiya T, Fukui Y. Role of alcohol dehydrogenase in rat ethanol elimination kinetics. *Alcohol & Alcoholism* 1994; **29S1**: 15-20.
- 29 Kozawa S, Yukawa N, Liu J, Shimamoto A, Kakizaki E, Fujimiya T. Effect of chronic ethanol administration on disposition of ethanol and its metabolites in rat. *Alcohol* 2007; **41**: 87-93.
- 30 Liu J, Yano M, Shimamoto A, Noma T, Matsuzaki M, Fujimiya T. Chronic effects of ethanol on pharmacokinetics and left ventricular systolic function in rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; **31**: 493-499.
- 31 Fujimiya T, Li YJ, Uemura K, Ohbora Y, Komura S. Noncompetitive-like inhibition of ethanol elimination by cyanamide treatment: Pharmacokinetic study. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; **20**: 278A-283A.
- 32 Eriksson CJP, Mizoi Y, Fukunaga T. The determination of acetaldehyde in human blood by the perchloric acid precipitation method: The characterization and elimination of artefactual acetaldehyde formation. *Anal Biochem* 1982; **125**: 259-263.
- 33 Fujimiya T, Yamaoka K, Ohbora Y, Aki T, Shinagawa H. Michaelis-Menten elimination kinetics of acetaldehyde during ethanol oxidation. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; **26**: 49s-54s.
- 34 藤宮龍也, 大洞弓子. アセトアルデヒド及び酢酸代謝へのフルクトース・グルコースの影響. *アルコールと医学生物学* 2000; **20**: 117-120.
- 35 Fujimiya T, Li YJ, Uemura K, Ohbora Y. Michaelis-Menten elimination kinetics of acetate in rabbit. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; **23**: 1452-1456.
- 36 Fujimiya T, Li YJ, Ohbora Y. Michaelis-Menten elimination kinetics of acetate during ethanol oxidation. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; **24**: 16s-20s.
- 37 田辺充式, 大洞弓子, 藤宮龍也. アルコール点滴静注時のシアナマイドによるアルコールとその代謝産物の血中動態への影響. *アルコールと医学生物学* 2003; **23**: 141-145.
- 38 Oshima S, Haseba T, Masuda C, Kakimi E, Sami M, Kanda T, Ohno Y. Individual Differences in Blood Alcohol Concentrations after Moderate Drinking Are Mainly Regulated by Gastric Emptying Rate Together with Ethanol Distribution Volume. *Food Nutr Sci* 2012; **3**: 732-737.
- 39 Yuki Y, Thurman RG. The swift increase in alcohol metabolism. Time Course for the increase in

- hepatic oxygen uptake and the involvement of glycolysis. *Biochem J* 1980; **186**: 119-126.
- 40 嶋本晶子, 劉 金耀, 藤宮龍也. SIAM の評価法に関する薬物動態学的研究—酢酸動態を中心に—. *アルコールと医学生物学* 2007; **27**: 114-118.
- 41 Shimamoto A, Liu JY, Fujimiya T. SIAM-Like Phenomenon Caused by Low Doses of Alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; **34** s1: S2-S6.
- 42 Eriksson PCJ, Fukunaga T, Sarkola T, Lindholm H, Ahola L. Estrogen-related acetaldehyde elevation in women during alcohol intoxication. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; **20**: 1192-1195.
- 43 Fujimiya T, Fukui Y, Komura S. Pharmacokinetics of ethanol drinking—absorption kinetics and first-pass effect. *Jpn J Legal Med* 1995; **49**: 92-103.
- 44 Julknen RJK, Di Padova C, Lieber CS. First pass metabolism of ethanol — A gastrointestinal barrier against the systemic toxicity of ethanol. *Life Sci* 1985; **37**: 567-573.
- 45 Wagner JG. Lack of first-pass metabolism of ethanol at blood concentration in the social drinking range. *Life Sci* 1986; **39**: 407-414.
- 46 Fujimiya T, Hackucho A, Takase I, Liu X, Uemura K, Liu J. Pharmacokinetic study of alcohol first-pass metabolism in human low-dose cases. *Jpn J Legal Med* 2014; **68**: 167-168.
- 47 Watson PE, Watson ID, Batt RD. Prediction of blood alcohol concentrations in human subjects. Updating the Widmark equation. *J Stud Alcohol* 1981; **42**: 547-556.
- 48 古村節男. アルコール. 永野耐造, 若杉長英編 現代の法医学 第3版. 東京: 金原出版, 1995: 185-191.
- 49 Fujimiya T, Uemura K, Ohbora Y, Komura S. Problems in pharmacokinetic analysis of alcohol disposition: A trial of the Bayesian least-squares method. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; **20**: 2A-6A.
- 50 Jones AW, Anderson L. Comparison of ethanol concentrations in venous blood and end-expired breath during a controlled drinking study. *Forensic Sci Int* 2003; **132**: 18-25.
- 51 高瀬 泉, 藤宮龍也. アルコール検査と体内動態. *臨床検査* 2012; **56**: 1486-1490.
- 52 姫宮彩子, 藤宮龍也, 劉 金耀. アルコール洗口後の呼気中エタノール・アセトアルデヒド動態とアルコール体質との関連. *日本アルコール・薬物医学会雑誌* 2017; **52**: 193.
- 53 Logan BK, Jones AW. Endogenous ethanol 'Auto-brewery syndrome' as a drunk-driving defence challenge. *Med Sci Law* 2000; **40**: 206-215.
- 54 Kaji H, Asanuma Y, Ide H, Saito N, Hisamura M, Murao M, Yoshida T, Takahashi K. The auto brewery syndrome: the repeated attacks of alcoholic intoxication due to the overgrowth of *Candida (albicans)* in the gastrointestinal tract. *Materia Medica Polona* 1976; **8**: 429-435.
- 55 竹井謙之, 竹原徹郎, 持田 智. NASH・アルコール性肝障害の診療を極める 基本から最前線まで. 東京; 文光堂, 2013.
- 56 Moritani K, Takeshita T, Shibata Y, Ninomiya T, Kiyohara Y, Yamashita Y. Acetaldehyde production by major oral microbes. *Oral Diseases* 2015; **21**: 748-754.
- 57 Salaspuro M. Key role of local acetaldehyde in upper GI tract carcinogenesis. *Best Pract & Res Clin Gastroenterol* 2017; **31**: 491-499.
- 58 松本明子. アルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) の構造・機能の基礎と ALDH2 遺伝子多型の重要性. *日衛誌* 2016; **71**: 55-68.
- 59 Holland M, Ferner RE. A systematic review of the evidence for acute tolerance to alcohol—the "Melanby effect". *Clin Toxicol* 2017; **55**: 545-556.
- 60 アルコール関連障害. 井上令一監修. カプラン臨床精神医学テキスト. DSM-5 診断基準の臨床への展開. 日本語第3版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2016; 700-718.
- 61 WHO. Why is drinking and driving a problem?, in *Drinking and driving: a road safety manual for decision-makers and practitioners*. Switzerland: GRSP, 2007: 6-21.
- 62 Olson KN, Smith SW, Kloss JS, Ho JD, Apple FS. Relationship between blood alcohol concentration and observable symptoms of intoxication in patients presenting to an emergency department. *Alcohol alcoholism* 2013; **48**: 386-389.
- 63 Von Wartburg JP. Acute aldehyde syndrome and chronic aldehydism. *Mutation Research* 1987; **186**: 249-259.
- 64 小片重男. 悪酔いと二日酔いの発現機序からみた柿の実のアルコール酩酊への効果. *日本醸造協会雑誌* 1976; **71**: 488-495.
- 65 石井裕正. 二日酔いの機序. *総合臨牀* 2004; **53**: 2955-2956.
- 66 齋藤利和. 飲酒と精神・神経疾患. *アンチ・エイジング医学* 2008; **4**: 468-472.
- 67 三留晴彦. 異常酩酊. *Modern Physician* 2000;

- 20: 1007-1009.
- 68 Shiina A, Fujisaki M, Iyo M. Beyond Binder: Determination of criminal responsibility while in a state of drunkenness by Japanese courts. *J Forensic Res* 2013; **S11**: 1-3.
- 69 田中圭二. 複雑酩酊と刑事責任能力. *愛媛法学会雑誌* 2013; **39**: 181-197.
- 70 池田秀彦. ドイツにおける自招酩酊による限定責任能力と刑の軽減—連邦通常裁判所第3刑事部2003年3月27日判決. *創価法学* 2005; **35**: 135-146.
- 71 Hingson R, Zha W, Simons-Morton B, White A. Alcohol-induced blackouts as predictors of other drinking related harms among emerging young adults. *Alcohol Clin Exp Res* 2016; **40**: 776-784.
- 72 White AM. What happened? Alcohol, memory blackouts, and the brain. *Alcohol Research & Health* 2003; **27**: 186-196.
- 73 岩倉信之, 米沢 宏, 世良守行, 野口義春. アルコール依存症者の飲酒による記憶喪失(ブラックアウト)に関する調査. *病院・地域精神医学* 2011; **54**: 245-246.
- 74 Shimizu K, Ohmura T, Okuda K, Asari M, Shiono H, Matsubara K. Triazolam impairs avoidance reaction — A scientific proof why the victim does not escape from drug-facilitated sexual assaults. *J Foren Psy* 2016; **1**(2): 1-4.
- 75 清水恵子. Date rape drug と健忘. *旭川医科大学研究フォーラム* 2006; **7**: 2-12.
- 76 田中増郎, 長 徹二, 小早川節. プライマリ・ケアにおけるアルコール依存症. *医学と薬学* 2018; **75**: 591-598.
- 77 樋口 進, 齋藤利和, 竹井謙之, 辻本士郎, 村上優. アルコール依存症関連問題を語る. *Frontiers in Alcoholism* 2013; **1**: 8-19.
- 78 アルコール・薬物関連3学会合同飲酒運転対策プロジェクト. 特集「飲酒運転対策プロジェクト」. *日本アルコール・薬物医学雑誌* 2011; **46**: 17-181.
- 79 佐伯千仞「刑法講義(総論)4訂版」『刑法の理論と体系 佐伯千仞著作選集 第1巻』東京: 信山社, 2014: 283.
- 80 岡村和子, サンドラシュミット-アーント S. ドイツの飲酒運転者対策—医学的・心理学的検査における運転適性の判定基準. *交通心理学研究* 2008; **24**: 25-32.
- 81 Vollrath M, Krüger HP, Löbmann R. Driving under the influence of alcohol in Germany and the effect of relaxing the BAC law. *Transportation Research Part E* 2005; **41**: 377-393.
- 82 睡眠—覚醒障害. 井上令一監修. *カプラン臨床精神医学テキスト. DSM-5 診断基準の臨床への展開*. 日本語第3版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2016: 599-629.
- 83 Stallman HM, Kohler M, White J. Medication induced sleepwalking: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2018; **37**: 105-113.
- 84 Pressman MR, Mahowald MW, Schenck CH, Bornemann MC. Alcohol-induced sleepwalking or confusional arousal as a defense to criminal behavior: a review of scientific evidence, methods and forensic considerations. *J Sleep Res* 2007; **16**: 198-212.
- 85 Siclari F, Khatami R, Urbaniok F, Nobili L, Mahowald MW, Schenck CH, Cramer Bornemann MA, Bassetti CL. Violence in sleep. *Brain* 2010; **133**: 3494-3509.