

アルコールの基礎知識

札幌医科大学医学部法医学講座
松本博志

要約

アルコール飲料の主成分であるエタノールは低分子であり体内に容易に分布する。薬理作用としては中枢神経系におよぼす作用がよく知られており、結果として依存を形成している。一方、アルコールの体内消失については飲酒運転の行政処分の規制に呼気および血中エタノール濃度が用いられており、飲酒後どの程度でアルコールが消失するか否かは重要である。今回の検討から、概ね1時間あたり4gのアルコールが消失することを提言したい。さらに、睡眠によってアルコールの消失は遅延することを念頭に置く必要があることも注意したい。

総説

A. はじめに

アルコール飲料は人類の発展とともに人々の間で飲まれるようになった。人類最初の飲酒については、紀元前7千年前の中国とされている¹⁾。わが国においては、長野県諏訪郡富士見町、井戸尻遺跡で発見された有孔罍付土器が飲酒に用いられたとされ、それが紀元前3千年~4千年前(縄文時代中期)である。その後、魏志倭人伝において倭人はよく飲むという記載もされており、私たち日本人は古くからアルコール飲料に親しんでいた可能性がある。古くは神酒とされて神事に用いられてきていたが、現在では、非常に安く手軽に手に入り、自販機での販売を通して、様々な問題が生じてきており、その早急な対策が望まれている。この章において、アルコールに関する基礎知識について述べる。

B. アルコール代謝

アルコール飲料のアルコール主成分であるエタノール (ethanol, エチルアルコール, ethyl alcohol) は化学式 C_2H_5OH (CH_3CH_2OH) で表される分子量46の小さな分子である。分子量の近い分子には二酸化炭素 CO_2 (分子量44)、二酸化窒素 NO_2 (分子量46) があり、その大きさから見ても各種細胞の細胞膜を簡単に出入りできることが伺える。分布については濃度勾配にしたがって、生体の総水分量約0.7 l /kg体重に分布する。分子としては常温で無色の液体であり、融点 (melting point) が $-114.3^{\circ}C$ 、沸点が $78^{\circ}C$ 、密度が $0.789g/cm^3$ ($25^{\circ}C$) で、水よりも軽い物質である。

その薬理作用としては、中枢神経系に及ぼす作用がよく知られており、結果として、その血中濃度と酩酊の関係が語られている¹⁾。

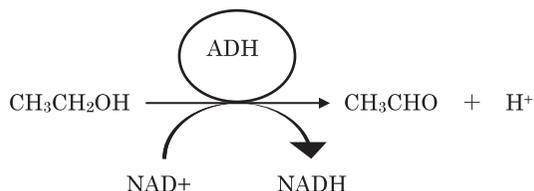
飲まれたアルコールについては、消化管を通り、小腸から吸収され門脈を通過して肝臓で主として代謝される。その割合は約90%である²³⁾。残りのアルコールについては、腸や尿、肺から排出されるとともに、その他の臓器で代謝される。1985年から1990年代に掛けて胃で代謝されることが報告された⁴⁹⁾が、これについてはその解析において薬物動態学的に吸収過程を含めて

評価しているために、初回通過効果との差違が明確ではなく、一定の結論が得られていない¹⁰⁻²¹⁾。最近の報告ではそれほど大きくないとされている^{2,22,23)}。ただし、後で述べるアルコール特異的代謝酵素が胃に存在していることは同定されており、高濃度のエタノールを代謝することは知られている²⁴⁻²⁸⁾。

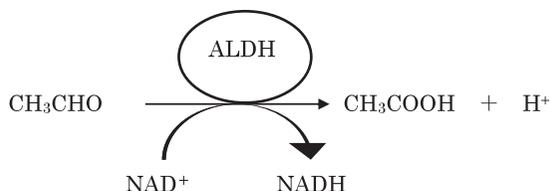
また、エタノールを含めたアルコールについては特異的な酵素で代謝する³⁾。一次代謝としてアルコールからアルデヒドに、二次代謝でアルデヒドからカルボン酸に代謝する。エタノールについては、次のように代謝する。



一次代謝については、アルコール脱水素酵素 alcohol dehydrogenase (ADH, EC: 1.2.1.3) によって酸化されるが、その際に補酵素 NAD^+ (nicotine amide) を使って代謝する。すなわち、下記のように、1モルのエタノールが代謝する際に1モルの NAD^+ を使う。



また、二次代謝についても同様で、特異的な酵素である acetaldehyde dehydrogenase (ALDH, EC: 1.2.1.3) で代謝される。



産生された酢酸については、TCA回路に入ってエネルギー源として使われ、最終的には二酸化炭素と水になる。

上記の特異的な酵素による ADH および ALDH による代謝については、 NAD^+ から NADH へ強くシフトするため、いわゆるレドックス比 NADH/NAD^+ が大きくなり、肝臓が酸化状態になる。また、二次代謝物である acetaldehyde については、分子量 44 と低分子で、非常に揮発性

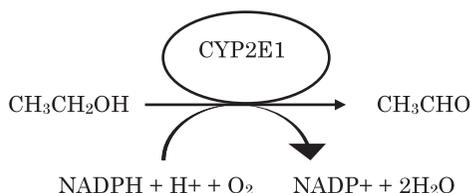
表1 ヒトのアルコール脱水素酵素 ADHアイソザイムと活性

クラス	遺伝子名	Km (mM)	Vmax (/min)	分布臓器
Class I	ADH1A	4.0	30	肝臓
	ADH1B*1	0.05	4	肝臓, 肺臓
	ADH1B*2	0.9	350	
	ADH1B*3	40.0	300	
	ADH1C1	1.0	90	肝臓, 胃
	ADH1C2	0.6	40	
Class II	ADH4	30.0	20	肝臓, 網膜
Class III	ADH5	>1000	100	全身
Class IV	ADH7	30.0	1800	胃
Class V	ADH6	?	?	肝臓, 胃
Class VI	?			

(Zakhari S., 2006)

と毒性が高いことが知られている。速やかにALDHで代謝されるために体内で認められる濃度はエタノールの1000分の1程度ではあるものの、大量のアルコール摂取や慢性摂取は体内acetaldehydeの濃度を高め、それによる障害をもたらす²⁹⁾。さらに蓄積したacetaldehydeはadductを形成することも知られており、その結果、肝障害を悪化させることも報告されている^{30,31)}。

さらに、一次代謝については、小胞体中のcytochrome系の酵素であるcytochrome P450 2E1 (CYP2E1)を中心としてcytochrome系の酵素が関与し、microsomal ethanol-oxidizing system (MEOS)と呼ばれている³²⁻³⁵⁾。特にCYP2E1はアルコールの慢性摂取によって酵素誘導されることがヒト^{35,36)}においても実験動物³⁵⁻³⁷⁾においても証明されている。この場合は、下記のように代謝され、ラジカルを発生する。このために、慢性摂取で酵素誘導された場合には、大量のアルコール飲料を摂取するたびに活性酸素種が産生され、肝障害を来す。



このCYP2E1以外に、CYP1A2やCYP3A4がエタノール代謝に寄与しており、ミクロソームでのエタノール代謝活性はKm値で8-10mMである³⁸⁾。表1に示したADHの最も高い活性を持つアイソザイムに比べると低いものの、ADH活性が低い臓器、特に脳や心臓においても多く分布しており、それらの臓器でのエタノール代謝に寄与するとともに結果として細胞障害をもたらす^{29,38)}。また、アルコールの長期摂取で誘導されたこの系はアルコール代謝の約50%を担うことも報告されている³⁹⁾。また、慢性飲酒者において、消失速度が異常に早く、その原因がCYP2E1の誘導にある⁴⁰⁻⁴²⁾。

表2 アルコール消失速度

		n	消失速度 (mg/kg/hr)	β 60 (mg/ml/hr)
Mizoi ら, 1980	Non-flusher	29	105 ± 17	0.14 ± 0.03
	Flusher	24	104 ± 15	0.15 ± 0.03
Adachi ら, 1989	Alcoholics >		0.26 ± 0.07	
				0.23 ± 0.06
	Control ALDH2*1/1	50		0.18 ± 0.06
Thomason ら, 1995	ADH1B*1/1	50		0.20 ± 0.03
	ADH1B*1/2	50		0.113 ± 0.002
	ADH1B*2/2	12		0.131 ± 0.003
Thurman ら, 1989	ALDH2*1/1	45	139 ± 4	0.180 ± 0.001
Ueno ら, 1996	CYP2E1 c1/c1 ALDH2*1/1	5		0.17 ± 0.04
	ALDH2*1/2	7		0.15 ± 0.02
	ALDH2*2/2	2		0.09 ± 0.01
	CYP2E1 c1/c2 ALDH2*1/1	5		0.14 ± 0.01
	ALDH2*1/2	5		0.12 ± 0.01
	ALDH2*2/2	1		0.13
	Alcoholics < BEC 2.5 mg/ml			
	CYP2E1 c1/c1	15		0.26 ± 0.06
	CYP2E1 c1/c2	8		0.23 ± 0.03
	CYP2E1 c2/c2	2		0.25 ± 0.02
Alcoholics > BEC 2.5 mg/ml				
CYP2E1 c1/c1	5		0.24 ± 0.08	
CYP2E1 c1/c2	2		0.34 ± 0.13	

他に、一次代謝では小胞体 peroxisome のカタラーゼ catalase もエタノールを代謝することが実験的に証明されている⁴³⁻⁴⁶⁾ が、その寄与度は低いとされており、脳においてのみ CYP2E1 と共に寄与する可能性が示唆されている³⁾。

また、上記で示したアルコール脱水素酵素 ADH、アルデヒド脱水素酵素 ALDH についてはアイソザイムが知られている。ADH のアイソザイム分類については、現在 Class I から Class VII の分類に 1999 年に統一された。表 1 に、ヒトの ADH について種類と活性を示す。活性の高いのは ADH1B*1 によってコードされるタンパクであるが、人種間にその発現頻度について差があることが知られており⁴⁷⁾、その結果として保持している ADH1B の型によって代謝速度が異なることが報告されている^{48,49)}。最近では、ADH4 の多型においても代謝速度に差があることが報告された⁵⁰⁾。

アルデヒド脱水素酵素 ALDH については、四量体のタンパクで主として細胞可溶画分 cytoplasm に存在する ALDH1 とミトコンドリアに存在する ALDH2 が代謝に寄与することが知られている。特に ALDH2 については高い活性を持っており、その Km 値については 0.05 μ M であ

る。このALDH2は遺伝的多型を有し、日本人においては約40%の人が酵素活性を持たないALDH2を保持していることが知られている⁵¹⁻⁵⁹⁾。この多型についてはフラッシング現象^{51,54,60)}等様々な変化をもたらし、また、癌を始めとする病態への関わりが示唆されている⁶¹⁻⁶³⁾。肝臓においては、上記に示したように1次代謝で産生されたacetaldehydeを速やかに代謝することが知られているが、大量にアルコールを摂取した場合等においては、その組織内濃度や血中濃度があり、諸臓器において様々な障害をもたらす^{32,64,65)}。

非アルコール代謝系として、LangeとLaposataらのグループが脂肪酸エチルエステル fatty acid ethyl ester (FAEE) について古くから報告している⁶⁶⁻⁶⁹⁾。1986年のScience⁷⁰⁾では、慢性アルコール摂取者の剖検臓器において脾臓、肝臓、心臓、脳で脂肪酸エチルエステル fatty acid ethyl ester (FAEE) が高濃度に検出され、その合成酵素も増加していた。この産生されたFAEEがアポトーシスを起こすことも報告されており^{69,71)}、臓器障害に関与している可能性も示唆される。また、血中および尿中でFAEEが検出されることにより、最近の飲酒が証明できる可能性もあり、これらについては諸外国で法的適用の可能性も含めて検討されている⁷²⁻⁷⁷⁾。同様に注目されているものとして、ethyl glucuronide^{74,78,79)} や ethyl sulfate^{80,81)}、5-HTOL/5-HIAA^{76,82-84)} 等がある。

* 酩酊 (めいてい) : アルコールによっていわゆる酔っぱらった結果生じる行動や症状を差す。

C. 血中アルコール動態

血中アルコール動態については、古くはWidmarkらの研究⁸⁵⁾に始まり、近年は飲酒運転の法適用の関係で議論されてきた。当初は1次消失動態とされてきたが、1980年のWilkinsonらの報告によりMichaelis-Menten型の消失動態を取ることが示された⁸⁶⁾。モデル解析では、1989年にFujimiyaらが2コンパートメントMichaelis-Menten型消失モデルが適していることを明らかにし⁸⁷⁾、それを基にして解析が行われている^{88,89)}。したがって、血中アルコール動態については、血中濃度によってその消失速度が変化すること、高濃度においては一定の消失速度となることを理解しておかなければならない。

その中で、ヒトの消失速度を決定する試みがなされて来た。Mizoiらは、ALDH2活性型と不活性型を持つヒトの間で、アルコール消失速度Widmark 常数 β_{60} とクリアランスが異なることを報告しており、その数値はそれぞれ、 0.14 ± 0.03 と $0.15 \pm 0.03 \text{mg/ml/hr}$ 、 104 ± 007 と $105 \pm 007 \text{mg/kg/hr}$ である⁹⁰⁾。また、Adachiらは、健常人に加え、病院に来たアルコール症患者の血中濃度と消失速度の関係を報告している⁹¹⁾。それによれば、血中濃度が高いほど消失速度が早く、これは先に述べたFujimiyaら⁸⁷⁾ やMatsumotoらの報告⁸⁸⁾ に一致している。

また、KimuraらはADH4の多型ではALDH2活性型を保持するヒトで、ADH4のある多型では血中のピーク濃度が低くその消失速度も遅いことも報告している⁵⁰⁾。

このような中で、Matsumotoらは文献的には乳類におけるアルコールの薬物動態を2コンパートメントのMichaelis-Menten型消失モデルを用いてアロメトリー理論を導入し、投与量あるいは摂取量と体重で、その消失動態を表すことができることを見いだした^{92,93)}。それによれば、血中動態を表す式は、下記のようなになる。

$$\begin{aligned}
 -\frac{\partial C_1(t)}{\partial t} &= 2.5 \left[\left(\frac{0.24W^{0.66}}{0.085 + C_1(t)} + 1 \right) C_1(t) \right. \\
 &\quad \left. - C_2(t) \right] W^{-0.89}, C_1(0) = 2.3DW^{0.11} \\
 -\frac{\partial C_2(t)}{\partial t} &= -\frac{1.1}{0.76W^{0.93} - 0.44W^{0.89}} \cdot [C_1(t) \\
 &\quad - C_2(t)], C_2(0) = 0
 \end{aligned}$$

C1 (t) は時間tにおける血中能動, Wは体重 (kg), Dは摂取量 (g) を示す. さらに, 消失速度 (g/hr) についても体重 W (kg) との関係を検討しており, それによると, 消失速度Vm (g/hr) は

$$V_m = 0.450 W^{0.708}$$

と表される. たとえば, 体重40キログラムのヒトであれば, 1時間当たり6.13gのエタノールを消失でき, 体重60キログラムのヒトであれば, 1時間当たり8.17gのエタノールを消失できることになる. たとえば, 500ミリリットルのアルコール含有5%のビールを飲んだとすると, 含まれる純アルコール量は約20gであり, 少なくとも消失に4時間は掛かることを示す. ただし, この消失モデル算出に用いたデータは静脈投与後の血中データであり, いわゆる経口摂取した吸収については考慮されていない. 表3には, ヒトに関する報告を一覧に示した. わが国はALDH2不活性型の遺伝子を約40%の人々が保有している⁵⁴⁾. そのことを考慮しても初期のMizoiらの報告では消失速度に差は認められず, 概ね105mg/kg/hrである. この数字を用いると, 体重40キログラムのヒトであれば, 1時間あたり4.2gのエタノールを消失でき, 体重60キログラムのヒトであれば, 1時間あたり6.3gのエタノールを消失できることを示す. また, 体内のアルコール消失については, 消化管での吸収や睡眠等によって遅延することがよく知られており⁹⁴⁻⁹⁶⁾, 上記で示された数値よりはその消失速度は遅くなると考えてよい. 実際に, Matsumotoらの実験で睡眠によって体内エタノール濃度の消失は遅延すること(表3)が示されており, したがって, 概ね日本人においては, 1時間あたり4gと考えるのが妥当であろう.

表3 血中アルコール消失動態におよぼす睡眠の影響

	1時間後	5時間後
コントロール群	0.25 ± 0.02	0.06 ± 0.01
1時間後から4時間寝た群	0.22 ± 0.02	0.12 ± 0.02*

データは平均値±標準誤差. *P<0.01 (コントロール群との比較)

平成21年6月に発行された「交通統計 平成20年度版」⁹⁷⁾には, 計算式によるアルコール濃度の求め方の記載がある. 司法では上野式算定方式が用いられているとあり, その算定式は, 摂取量をDose (g), 体重をBW (kg), アルコール消失速度をER (mg/ml/h) とすると, あ

る時点での血中濃度 $C(t)$ は下記の式で表されるとしている。

$$C(t) = \frac{Dose}{BW \times 0.7} \times (0.7 \sim 0.8) - ER \times t$$

この式は先に述べた非線形消失動態とは矛盾する1次消失動態と仮定しているため、矛盾するが、それを補正するために、ERに0.12～0.19mg/ml/hの数字を入れて計算している。式全体の意味については、上記の最初の項で、理論上の最高濃度を求め、そこに汗や呼吸によって排出あるいは分解されるアルコールの欠損分を考慮した率を掛け、その値から消失速度を引くものであり、消失速度については体重等が考慮されている訳ではない。たとえば体重60kgのヒトが500mLのビールを飲んだとすると、消失に掛かる時間は2～3.2時間となり、今までの考え方も誤りではない。ただし、ここで欠損率を考慮した0.7～0.8の掛け率は不要でこれを用いなければ、2.5～4.8時間となる。これも上記の1時間あたり4gの消失速度と考えれば約5時間となり、この上野式算出法の最長時間とも矛盾しないことになり、今までの司法鑑定の整合性も担保されている。

したがって、概ね私たちは1時間あたり4gのエタノールを消費すると考えてよい。

文献

- 1) 松本博志：アルコールの法医学。NEW法医学・医事法。南江堂，2009。
- 2) Matsumoto, H. and Y. Fukui, Y.: Pharmacokinetics of ethanol: a review of the methodology. *Addict Biol*, 7(1): 5-14, 2002.
- 3) Zakhari, S., Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res. Health*, 29(4): 245-254, 2006.
- 4) Frezza, M., et al., High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N. Engl. J. Med.*, 322(2): 95-99, 1990.
- 5) DiPadova, C., et al., Effects of ranitidine on blood alcohol levels after ethanol ingestion. Comparison with other H2-receptor antagonists. *Jama*, 267(1): 83-86, 1992.
- 6) Caballeria, J., et al., Gastric origin of the first-pass metabolism of ethanol in humans: effect of gastrectomy. *Gastroenterology*, 97(5): 1205-1209, 1989.
- 7) DiPadova, C., et al., Effects of fasting and chronic alcohol consumption on the first-pass metabolism of ethanol. *Gastroenterology*, 92(5 Pt 1): 1169-1173, 1987.
- 8) Julkunen, R.J., et al., First pass metabolism of ethanol: an important determinant of blood levels after alcohol consumption. *Alcohol*, 2(3): 437-441, 1985.
- 9) Julkunen, R.J., Di Padova, C. and Lieber, C.S.: First pass metabolism of ethanol—a gastrointestinal barrier against the systemic toxicity of ethanol. *Life Sci.*, 37(6): 567-573, 1985.
- 10) Baraona, E., Abittan, C.S. and Lieber, C.S.: Contribution of gastric oxidation to ethanol first-pass metabolism in baboons. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 24(7): 946-951, 2000.
- 11) Oneta, C.M., et al.: First pass metabolism of ethanol is strikingly influenced by the speed of gastric emptying. *Gut*, 43(5): 612-619, 1998.
- 12) Levitt, M.D., et al.: Use of measurements of ethanol absorption from stomach and intestine to assess human ethanol metabolism. *Am. J. Physiol.*, 273(4 Pt 1): G951-957, 1997.
- 13) Levitt, M.D., Furne, J. and DeMaster, E.: First-pass metabolism of ethanol is negligible in rat gas-

- tric mucosa. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **21**(2) : 293-297, 1997.
- 14) Battiston, L., et al.: Lansoprazole and ethanol metabolism: comparison with omeprazole and cimetidine. *Pharmacol Toxicol*, **81**(6) : 247-252, 1997.
 - 15) Dohmen, K., et al.: Ethnic differences in gastric sigma-alcohol dehydrogenase activity and ethanol first-pass metabolism. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **20**(9) : 1569-1576, 1996.
 - 16) Ammon, E., et al.: Disposition and first-pass metabolism of ethanol in humans: is it gastric or hepatic and does it depend on gender? *Clin. Pharmacol. Ther.*, **59**(5) : 503-513, 1996.
 - 17) Lim, R.T., Jr., et al.: First-pass metabolism of ethanol is predominantly gastric. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **17**(6) : 1337-1344, 1993.
 - 18) Smith, T., et al.: First-pass gastric mucosal metabolism of ethanol is negligible in the rat. *J. Clin. Invest.*, **89**(6) : 1801-1806, 1992.
 - 19) Lieber, C.S., Gentry, R.T. and Baraona, E.: First pass metabolism of ethanol. *Alcohol Alcohol, Suppl.*, **2** : 163-169, 1994.
 - 20) Levitt, M.D., et al.: Can the liver account for first-pass metabolism of ethanol in the rat? *Am. J. Physiol.*, **267**(3 Pt 1) : G452-457, 1994.
 - 21) Levitt, M.D.: Antagonist: the case against first-pass metabolism of ethanol in the stomach. *J. Lab. Clin. Med.*, **123**(1) : 28-31; discussion, 32-33, 1994.
 - 22) Lee, S.L., et al.: Functional assessment of human alcohol dehydrogenase family in ethanol metabolism: significance of first-pass metabolism. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **30**(7) : 1132-1142, 2006.
 - 23) Parlesak, A., et al.: First-pass metabolism of ethanol in human beings: effect of intravenous infusion of fructose. *Alcohol*, **34**(2-3) : 121-125, 2004.
 - 24) Lee, S.L., et al.: The metabolic role of human ADH3 functioning as ethanol dehydrogenase. *FEBS Lett*, **544**(1-3) : 143-147, 2003.
 - 25) Yin, S.J., et al.: Human stomach alcohol and aldehyde dehydrogenases: comparison of expression pattern and activities in alimentary tract. *Gastroenterology*, **112**(3) : 766-775, 1997.
 - 26) Haber, P.S., et al.: Metabolism of alcohol by human gastric cells: relation to first-pass metabolism. *Gastroenterology*, **111**(4) : 863-870, 1996.
 - 27) Mirmiran-Yazdy, S.A., et al.: Metabolism of ethanol in rat gastric cells and its inhibition by cimetidine. *Gastroenterology*, **108**(3) : 737-742, 1995.
 - 28) Seitz, H.K., et al.: Human gastric alcohol dehydrogenase: in vitro characteristics and effect of cimetidine. *Digestion*, **51**(2) : 80-85, 1992.
 - 29) Lieber, C.S.: Medical disorders of alcoholism. *N. Engl. J. Med.*, **333**(16) : 1058-1065, 1995.
 - 30) Li, C.J., et al.: Acetaldehyde-modified and 4-hydroxynonenal-modified proteins in the livers of rats with alcoholic liver disease. *Hepatology*, **26**(3) : 650-657, 1997.
 - 31) Niemela, O.: Distribution of ethanol-induced protein adducts in vivo: relationship to tissue injury. *Free Radic Biol. Med.*, **31**(12) : 1533-1538, 2001.
 - 32) Lieber, C.S.: Metabolism of alcohol. *Clin. Liver Dis.*, **9**(1) : 1-35, 2005.
 - 33) Lieber, C.S.: The discovery of the microsomal ethanol oxidizing system and its physiologic and pathologic role. *Drug Metab Rev.*, **36**(3-4) : 511-529, 2004.
 - 34) Lieber, C.S.: ALCOHOL: its metabolism and interaction with nutrients. *Annu. Rev. Nutr.*, **20** : 395-430, 2000.
 - 35) Lieber, C.S.: Cytochrome P-4502E1: its physiological and pathological role. *Physiol. Rev.*, **77**(2) : 517-544, 1997.
 - 36) Lieber, C.S. and DeCarli, L.M.: Hepatic microsomal ethanol-oxidizing system. In vitro characteris-

- tics and adaptive properties in vivo. *J. Biol. Chem.*, **245**(10) : 2505-2512, 1970.
- 37) Lieber, C.S. and DeCarli, L.M.: Ethanol oxidation by hepatic microsomes: adaptive increase after ethanol feeding. *Science*, **162**(856) : 917-918, 1968.
- 38) Lieber, C.S.: Microsomal ethanol-oxidizing system (MEOS): the first 30 years (1968-1998)--a review. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **23**(6) : 991-1007, 1999.
- 39) Shigeta, Y., et al.: Ethanol metabolism in vivo by the microsomal ethanol-oxidizing system in deer-mice lacking alcohol dehydrogenase (ADH). *Biochem Pharmacol.*, **33**(5) : 807-814, 1984.
- 40) Tsutsumi, M., et al.: In vivo induction of hepatic P4502E1 by ethanol: role of increased enzyme synthesis. *Arch. Biochem. Biophys.*, **304**(1) : 209-218, 1993.
- 41) Jones, A.W.: Ultra-rapid rate of ethanol elimination from blood in drunken drivers with extremely high blood-alcohol concentrations. *Int. J. Legal. Med.*, **122**(2) : 129-134, 2008.
- 42) Takahashi, T., et al.: Induction of cytochrome P-4502E1 in the human liver by ethanol is caused by a corresponding increase in encoding messenger RNA. *Hepatology*, **17**(2) : 236-245, 1993.
- 43) Tampier, L. and Mardones, J.: Effect of 3-amino-1,2,4-triazole pretreatment on ethanol blood levels after intraperitoneal administration. *Alcohol*, **3**(3) : 181-183, 1986.
- 44) Norsten, C., et al.: Dehydrogenase-dependent ethanol metabolism in deer mice (*Peromyscus maniculatus*) lacking cytosolic alcohol dehydrogenase. Reversibility and isotope effects in vivo and in subcellular fractions. *J. Biol. Chem.*, **264**(10) : 5593-5597, 1989.
- 45) Thurman, R.G. and Handler, J.A.: New perspectives in catalase-dependent ethanol metabolism. *Drug Metab Rev.*, **20**(2-4) : 679-688, 1989.
- 46) Handler, J.A. and Thurman, R.G.: Redox interactions between catalase and alcohol dehydrogenase pathways of ethanol metabolism in the perfused rat liver. *J. Biol. Chem.*, **265**(3) : 1510-1515, 1990.
- 47) Zakhari, S. and Li, T.K.: Determinants of alcohol use and abuse: Impact of quantity and frequency patterns on liver disease. *Hepatology*, **46**(6) : 2032-2039, 2007.
- 48) Thomasson, H.R., Beard, J.D. and Li, T.K.: ADH2 gene polymorphisms are determinants of alcohol pharmacokinetics. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **19**(6) : 1494-1499, 1995.
- 49) Chen, C.C., et al.: Interaction between the functional polymorphisms of the alcohol-metabolism genes in protection against alcoholism. *Am. J. Hum. Genet.*, **65**(3) : 795-807, 1999.
- 50) Kimura, Y., et al.: Polymorphisms in the promoter region of the human class II alcohol dehydrogenase (ADH4) gene affect both transcriptional activity and ethanol metabolism in Japanese subjects. *J. Toxicol. Sci.*, **34**(1) : 89-97, 2009.
- 51) Yamamoto, K., et al.: Genetic polymorphism of alcohol and aldehyde dehydrogenase and the effects on alcohol metabolism. *Arukuru Kenkyuto Yakubutsu Ison*, **28**(1) : 13-25, 1993.
- 52) Agarwal, D.P., Harada, S. and Goedde, H.W.: Racial differences in biological sensitivity to ethanol: the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase isozymes. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **5**(1) : 12-16, 1981.
- 53) Goedde, H.W., et al.: Population genetic studies on aldehyde dehydrogenase isozyme deficiency and alcohol sensitivity. *Am. J. Hum. Genet.*, **35**(4) : 769-772, 1983.
- 54) Harada, S.: [Classification of alcohol metabolizing enzymes and polymorphisms --specificity in Japanese] . *Nihon Arukuru Yakubutsu Igakkai Zasshi*, **36**(2) : 85-106, 2001.
- 55) Muramatsu, T., et al.: Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and drinking behavior of Chinese living in Shanghai. *Hum Genet.*, **96**(2) : 151-154, 1995.
- 56) Muramatsu, T., et al.: Ethanol patch test--a simple and sensitive method for identifying ALDH phenotype. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **13**(2) : 229-231, 1989.

- 57) Higuchi, S., et al: Ethanol patch test for low Km aldehyde dehydrogenase deficiency. *Lancet*, **1**(8533) : 629, 1987.
- 58) Higuchi, S., et al: The relationship between low Km aldehyde dehydrogenase phenotype and drinking behavior in Japanese. *J. Stud. Alcohol.*, **53**(2) : 170-175, 1992.
- 59) Higuchi, S., et al: Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and drinking behavior in Japanese. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **20**(3) : 493-497, 1996.
- 60) Brooks, P.J., et al: The alcohol flushing response: an unrecognized risk factor for esophageal cancer from alcohol consumption. *PLoS Med.*, **6**(3) : e50, 2009.
- 61) Yokoyama, A., et al: Risk of metachronous squamous cell carcinoma in the upper aerodigestive tract of Japanese alcoholic men with esophageal squamous cell carcinoma: a long-term endoscopic follow-up study. *Cancer Sci.*, **99**(6) : 1164-1171, 2008.
- 62) Yokoyama, A., et al: Contribution of the alcohol dehydrogenase-1B genotype and oral microorganisms to high salivary acetaldehyde concentrations in Japanese alcoholic men. *Int. J. Cancer*, **121**(5) : 1047-1054, 2007.
- 63) Yin, G., et al: Alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and colorectal cancer: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Sci.*, **98**(8) : 1248-1253, 2007.
- 64) Ishii, H.: Oxidative stress in alcoholic liver injury. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **20**(8 Suppl) : 162A-167A, 1996.
- 65) Lieber, C.S.: Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. *Alcohol*, **34**(1) : 9-19, 2004.
- 66) Lange, L.G.: Nonoxidative ethanol metabolism: formation of fatty acid ethyl esters by cholesterol esterase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **79**(13) : 3954-3957, 1982.
- 67) Lange, L.G. and Sobel, B.E.: Mitochondrial dysfunction induced by fatty acid ethyl esters, myocardial metabolites of ethanol. *J. Clin. Invest.*, **72**(2) : 724-731, 1983.
- 68) Laposata, E.A., Harrison, E.H. and Hedberg, E.B.: Synthesis and degradation of fatty acid ethyl esters by cultured hepatoma cells exposed to ethanol. *J. Biol. Chem.*, **265**(17) : 9688-9693, 1990.
- 69) Alhomsy, K., et al: Induction of apoptosis and necrosis in human peripheral blood mononuclear cells by fatty acid ethyl esters. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **32**(3) : 534-543, 2008.
- 70) Laposata, E.A. and Lange, L.G.: Presence of nonoxidative ethanol metabolism in human organs commonly damaged by ethanol abuse. *Science*, **231**(4737) : 497-499, 1986.
- 71) Wu, H., et al: Metabolic basis of ethanol-induced cytotoxicity in recombinant HepG2 cells: role of nonoxidative metabolism. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **216**(2) : 238-247, 2006.
- 72) De Giovanni, N., Donadio, G. and Chiarotti, M.: The reliability of fatty acid ethyl esters (FAEE) as biological markers for the diagnosis of alcohol abuse. *J. Anal. Toxicol.*, **31**(2) : 93-97, 2007.
- 73) Doyle, K.M., et al: Fatty acid ethyl esters in the blood as markers for ethanol intake. *Jama*, **276**(14) : 1152-1156, 1996.
- 74) Wurst, F.M., et al: Measurement of direct ethanol metabolites in a case of a former driving under the influence (DUI) of alcohol offender, now claiming abstinence. *Int. J. Legal Med.*, **122**(3) : 235-239, 2008.
- 75) Borucki, K., et al: In heavy drinkers, fatty acid ethyl esters remain elevated for up to 99 hours. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **31**(3) : 423-427, 2007.
- 76) Borucki, K., et al: Detection of recent ethanol intake with new markers: comparison of fatty acid ethyl esters in serum and of ethyl glucuronide and the ratio of 5-hydroxytryptophol to 5-hydroxyindole acetic acid in urine. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **29**(5) : 781-787, 2005.

- 77) Yegles, M., et al.: Comparison of ethyl glucuronide and fatty acid ethyl ester concentrations in hair of alcoholics, social drinkers and teetotallers. *Forensic Sci. Int.*, **145**(2-3) : 167-173, 2004.
- 78) Hoiseth, G., et al.: Ethyl glucuronide in hair compared with traditional alcohol biomarkers--a pilot study of heavy drinkers referred to an alcohol detoxification unit. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **33**(5) : 812-816, 2009.
- 79) Politi, L., et al.: Markers of chronic alcohol use in hair: comparison of ethyl glucuronide and cocaethylene in cocaine users. *Forensic Sci. Int.*, **172**(1) : 23-27, 2007.
- 80) Helander, A. and Beck, O.: Ethyl sulfate: a metabolite of ethanol in humans and a potential biomarker of acute alcohol intake. *J. Anal. Toxicol.*, **29**(5) : 270-274, 2005.
- 81) Wurst, F.M., et al.: Ethyl sulphate: a direct ethanol metabolite reflecting recent alcohol consumption. *Addiction*, **101**(2) : 204-211, 2006.
- 82) Beck, O. and Helander, A.: 5-hydroxytryptophol as a marker for recent alcohol intake. *Addiction*, **98** Suppl 2 : 63-72, 2003.
- 83) Hoiseth, G., et al.: Comparison between the urinary alcohol markers EtG, EtS, and GTOL/5-HIAA in a controlled drinking experiment. *Alcohol Alcohol.*, **43**(2) : 187-191, 2008.
- 84) Niemela, O.: Biomarkers in alcoholism. *Clin. Chim. Acta.*, **377**(1-2) : 39-49, 2007.
- 85) Widmark, E.M.P.: Verteilung und unwandlung des athyl alkohols in organismus des hundes. *Biochem. Z.*, **267** : 128-134, 1933.
- 86) Wilkinson, P.K., et al.: Nonlinear pharmacokinetics of ethanol: the disproportionate AUC-dose relationship. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **4**(4) : 384-390, 1980.
- 87) Fujimiya, T., Yamaoka, K. and 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.*, **249**(1) : 311-317, 1989.
- 88) Matsumoto, H., Fujimiya, T. and Fukui, Y.: Role of alcohol dehydrogenase in rat ethanol elimination kinetics. *Alcohol Alcohol.*, Suppl, **29**(1) : 15-20, 1994.
- 89) Levitt, M.D. and Levitt, D.G.: Use of a two-compartment model to assess the pharmacokinetics of human ethanol metabolism. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **22**(8) : 1680-1988, 1998.
- 90) Mizoi, Y., et al.: Polymorphism of aldehyde dehydrogenase and ethanol elimination. *Alcohol*, **2**(3) : 393-396, 1985.
- 91) Adachi, J., et al.: Comparative study on ethanol elimination and blood acetaldehyde between alcoholics and control subjects. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **13**(5) : 601-604, 1989.
- 92) Matsumoto, H., et al.: An allometric model for predicting blood ethanol elimination in mammals. *Biochem. Pharmacol.*, **57**(2) : 219-223, 1999.
- 93) Matsumoto, H. and Fukui, Y.: Pharmacokinetics of ethanol: a review of the methodology. *Addict. Biol.*, **7**(1) : 5-14, 2002.
- 94) Jones, A.W. and Jonsson, K.A.: Food-induced lowering of blood-ethanol profiles and increased rate of elimination immediately after a meal. *J. Forensic Sci.*, **39**(4) : 1084-1093, 1994.
- 95) Watkins, R.L. and Adler, E.V.: The effect of food on alcohol absorption and elimination patterns. *J. Forensic Sci.*, **38**(2) : 285-291, 1993.
- 96) Norberg, A., et al.: Role of variability in explaining ethanol pharmacokinetics: research and forensic applications. *Clin. Pharmacokinet.*, **42**(1) : 1-31, 2003.
- 97) 財団法人交通事故総合分析センター：ちょっとのお酒なら大丈夫なの！？交通統計。平成20年度版。176-186, 2009.