

DSM-5 時代のアルコール依存の生物学的基盤と薬物療法

松下 幸生¹⁾, 木村 充¹⁾, 吉村 淳²⁾, 樋口 進¹⁾

アルコール依存症の生物学的基盤として遺伝因子を中心に解説し、家族研究、養子研究、双生児研究結果を紹介した。また、近年注目される遺伝環境相互作用に関する国内の例として非活性型 ALDH2 を有するアルコール依存症の割合の変化を示した。ALDH2 はアルコールが酸化されて生じるアセトアルデヒドの代謝酵素だが、東洋人には酵素活性が減弱ないし失われる遺伝子多型が存在する。非活性型 ALDH2 を有する者は少量の飲酒で顔面紅潮などのフラッシング反応を起こすため、多量飲酒やアルコール依存症の予防因子と考えられている。しかし、アルコール依存症において非活性型 ALDH2 遺伝子を有する者の割合を 1970 年代から調べると、近年になるにつれてその割合が高くなっており、わが国の社会が以前と比べると依存症を作りやすい環境になっていることが示唆されている。また、依存症の薬物療法としてアカンプロサートについて解説して久里浜医療センターでの予後調査の予備的結果を紹介した。解析途中の段階だが、うつ病を合併した依存症ではより効果の得られることが示唆されている。精神疾患が時代の影響を受けることは他の疾患でも観察されているが、アルコール依存症も例外ではない。今後もさまざまな観点からモニターしながら最適な治療法の模索を継続する必要がある。

<索引用語：アルコール使用障害, 遺伝, 遺伝環境相互作用, アルコール代謝, アカンプロサート>

はじめに

アルコール依存症の成因には遺伝因子や環境因子などが複雑に関与すると考えられている。双生児研究や養子研究からアルコール依存症の遺伝率は 50~70% 程度と遺伝因子が成因に関与することは間違いないと考えられ、神経伝達物質受容体関連の遺伝子をはじめ、さまざまな遺伝子が候補になって検討されてきたが、再現性をもって証明された遺伝因子としてはアルコール代謝酵素遺伝子が唯一である¹⁷⁾。一方、環境因子の重要性も指摘されており、遺伝-環境因子の相互作用が注目されている。

本稿では、まずアルコール依存症の成因について遺伝因子を中心に述べ、アルコール代謝酵素遺

伝子型を用いて遺伝環境相互作用を久里浜医療センターのデータを基に示す。さらにアルコール依存症の薬物療法について、アカンプロサートを中心に紹介する。

I. アルコール依存症の成因

1. アルコール依存症の家族内集積

アルコールや薬物依存の家族内集積については、多くの論文があるが、第一度近親者(親, 子, 兄弟姉妹)の依存症の有無でリスクを比較した研究²⁾によると、アルコール依存症の同胞にアルコール依存がみられる割合は男性の 49.3~50.1%, 女性の 22.4~25% と家族歴のない者より有意に高い割合だが、他の薬物依存の合併は同胞の依存に

著者所属：1) 国立病院機構久里浜医療センター

2) 東北医科薬科大学精神科学教室

はあまり影響しないという。しかし、薬物による特異的な影響が認められ、大麻依存の同胞には大麻依存が多い〔相対危険度 (RR) 1.78〕、コカイン依存の同胞にはコカイン依存が多い(RR 1.71)、習慣性喫煙の同胞の習慣性喫煙のRRは1.77といった具合である。大規模なアルコール依存症の遺伝研究では8,296名のアルコール依存症と1,654名のコントロールで第一度近親者の精神疾患を調査しているが、生涯のアルコール依存症のリスクはアルコール依存症の家族で28.8%に対してコントロールでは14.4%とアルコール依存症の家族では2倍のリスクとされている²⁰⁾。

その他にも家族内の集積を報告した論文は多いが、家族は遺伝子のほかに環境も共有するため遺伝か環境かの区別は困難である点や同胞のある症例だけが対象となるなど調査対象選択のバイアスが限界として指摘されている¹⁾。

2. アルコール依存症の養子研究について

養子研究は生物学的な親または養父母と子どもの疾病を比較することで、どちらに相関するか調べる方法であり、生物学的な親と相関すれば遺伝因子が強いことが示唆され、養父母と相関すれば環境因子が大きいことが示唆される。まず、アルコール依存症の初期の養子研究を紹介する⁸⁾。この調査は、アルコール依存症の親をもつ55名の子どもと78名のコントロールを比較したもので、対象者はいずれも生後6週間以内に養子に出されており、その後は生物学的親とは接触がない。アルコール依存症の診断基準を満たす割合や治療歴などはいずれもアルコール依存症の親をもつ子どもで有意に高く、アルコール依存症の遺伝因子を認める結果であった。また、もう1つの研究は生物学的親の物質依存および反社会性パーソナリティについて調べており、物質依存形成には2つの経路があることを示した。1つは、生物学的親の反社会的行動が子どもの反社会的行動のリスクを高めて、引き続き薬物乱用のリスクを高めるというものであり、もう1つは生物学的親のアルコール問題が反社会的行動の有無とは無関係に直接子ど

もの薬物乱用のリスクに影響するというものである³⁾。養子研究によって改めて遺伝因子の影響が示される結果となったが、その他の注目すべき知見として、遺伝および環境因子とリスクの関係は男女同様であったこと、養父母の離婚および養父母の精神科疾患が薬物乱用のリスクを高めることが示され、環境因子の重要性も示されている。一方、養子研究の限界として、対象となる生物学的な親には薬物依存や精神疾患が一般人口より高い割合でみられる反面、養父母も年齢が高い、社会的に恵まれているなどのバイアスがあるため、得られた結果を一般化できないという批判や妊娠中の環境など養子前の環境因子が遺伝因子として解釈されるといった点が指摘されている¹⁾。

3. アルコール依存症の双生児研究

古典的な双生児研究は一緒に育った一卵性双生児(遺伝的に同一)と二卵性双生児(遺伝的には同胞と同じで半分の遺伝子を共有する)でアルコール依存症の一致率を比較することで遺伝因子と環境因子の役割を推測するものである。アルコール乱用やアルコール依存症について大規模な調査が複数の国から報告されており、遺伝率は50~70%と報告されている¹⁾。さらに多量飲酒を含むアルコール関連行動や問題飲酒についても同様に高い遺伝率が報告されている¹⁾。また、より重度なアルコール問題でより遺伝率が高いことが示唆されている。性別による遺伝率の違いについて、初期の研究では男性は女性より遺伝率が高いと報告されたが、最近の研究では男女で同様の遺伝率が報告されている¹⁾。

4. 遺伝子・環境相互作用

古くから“氏か育ちか”という議論があったが、遺伝因子と環境因子が互いに独立して作用するという証拠はほとんどないため現代では時代遅れになっており、最近では遺伝子と環境の相互作用が注目されているが、過去の双生児研究にも遺伝因子と環境因子の相互作用を示す報告がみられる。女性の双生児に関する研究ではアルコール依存症

表1 非活性型 ALDH2 を有するアルコール依存症の割合 (%)

調査年	1979	1986	1992	1996~2000	2001~2005	2006~2010
N	400	400	500	1,478	1,692	1,709
ALDH2*2/*2	0	0	0	0	0	0
ALDH2*1/*2	2.5	8	13	13	14	15.4
ALDH2*1/*1	97.5	92	87	87	86	84.6

ALDH2*2/*2 はホモの欠損型 (酵素活性はない), ALDH2*1/*2 はヘテロ欠損 (酵素活性は活性型の約3割), ALDH2*1/*1 は活性型の遺伝子型である。(文献11, 24より作成)

の遺伝率が高齢の未婚女性で高く (76%), 若い既婚女性で低い (30%) ことが示されており, 婚姻が遺伝因子の影響を弱めると推論された¹⁰⁾. また, 未成年の双生児研究から16~17歳の双生児における飲酒の遺伝率は都市部の方が田舎の居住者より高い(34~62%対18~49%)ことが示され²¹⁾, 居住地域における信心深さや社会性の違いが双生児の共通の環境因子として影響したと考えられる. さらに, 若者が多いことやアルコール飲料の入手しやすさといった都市の住環境によって飲酒の遺伝率が5倍から6倍に上昇することが示されている⁴⁾. その他にも未成年の喫煙に関する双生児研究では, 親の監督が強いほど環境因子が強くなり, 監督が弱くなると遺伝因子が強くなることを示されている⁵⁾.

このような遺伝環境相互作用の一例として久里浜医療センターでの調査結果を紹介する. この調査は久里浜医療センターで入院治療を受けたアルコール依存症のALDH2の遺伝子型の割合の変化を1979年から調べたものである(表1). アルコールの酸化によって生じたアセトアルデヒドを代謝するALDH2の遺伝子には多型があり, 非活性型ALDH2遺伝子を有する者は, 少量の飲酒で高アセトアルデヒド血症を来して顔面紅潮, 動悸, 頭痛などのいわゆるフラッシング反応を起こす. そのため, 非活性型ALDH2は多量飲酒の遺伝的予防因子として国際的にも認められており, 当然ながらアルコール依存症における非活性型ALDH2を有する者の割合は非依存症の割合より低い. ALDH2活性が完全に欠損したホモの欠損者は皆

無だが, ヘテロ欠損は少ないながらも認められる. しかし, その割合は1979年には2.5%であったが, 徐々に高くなって最近では15%を超えている. この間に, わが国の酒類販売量は1996年まで増え続けており, さらに最近では飲酒する女性が増えるなど国内のアルコールを取り巻く環境も大きく変化している. 具体的な環境因子の同定はこの結果からは困難だが, 遺伝環境相互作用を示す例としてみる事ができる.

5. 精神科併存症について

アルコール依存症には精神科併存症の多いこともよく知られている. 表2には米国で行われた大規模な3つの住民調査で得られたアルコールおよび薬物依存における精神科併存症のオッズ比を示す¹⁹⁾. オッズ比はアルコール依存症や薬物依存症のある場合に依存症がない場合と比べてどの程度併存率が高くなるかの倍数を示しており, アルコール依存症では依存症でない場合と比較して大うつ病で1.6~3.7倍の有病率になる.

精神科併存症が多い理由は単純ではない. 気分障害を例にとると併存の関係には以下のようなパターンが提唱されている. ①アルコール乱用がうつ病の原因となる, ②アルコール依存症による失職や対人関係上の問題などのストレスがうつ病の原因となる, ③気分障害がアルコール乱用の原因になる (うつ気分や睡眠障害の自己治療としての飲酒), ④躁・軽躁状態による活動性の増加によりアルコール乱用が生じる, ⑤気分障害がアルコール乱用の原因となり, 依存症に至る (うつ状

表2 アルコール依存および薬物依存における精神科併存症のオッズ比

	ECA		NCS				NESARC	
	アルコール依存	他の物質依存	アルコール依存		他の物質依存		アルコール依存	他の物質依存
	男性+女性	男性+女性	男性	女性	男性	女性	男性+女性	男性+女性
気分障害								
大うつ病性障害	1.6	3.7	3.0	4.1	2.0	2.0	3.7	9.0
気分変調性障害	2.3	3.6	3.8	3.6	1.3	1.3	2.8	11.3
双極性障害	4.6	8.3	12.0	5.3			5.7	13.9
その他の疾患								
パニック障害	3.3	4.4	2.3	3.0			3.6	10.5
社交恐怖	1.6	2.2	2.4	2.6	2.6	2.6	2.5	5.4
PTSD	—	—	3.2	3.6	3.0	4.5	—	—
ADHD	—	—	2.8	2.8	7.9	7.9	—	—
反社会性パーソナリティ障害	14.7	15.6	8.3	17.0			7.1	18.5

注：

ECA：Epidemiologic Catchment Area Study, NCS：National Comorbidity Survey, NESARC：National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions

ECA, NCS, NESARCの3つの米国大規模住民調査データから引用

ECAおよびNCSのオッズ比は併存症の生涯の有病率, NESARCのオッズ比は12ヵ月の有病率を示す(文献19を和訳して引用)

態での飲酒が依存症への脆弱性を高めてうつ病回復後も依存が続く), ⑥両疾患が互いに独立して併存している, ⑦共通のリスク要因から生じている, ⑧うつ症状と依存症が経過とともに関連する(うつ症状が飲酒のきっかけになるなど), ⑨併存症によって予後が不良になる, ⑩併存するうつ病のために依存症の治療を求めるようになる¹⁹⁾.

一方, 上述した家族調査ではアルコール依存症の家族で依存症のリスクが高いことを示したが, アルコール依存症以外の精神疾患のリスクも高いことが示されている. アルコール依存症とニコチン依存を除く精神疾患のリスクはアルコール依存症の家族で20.9%, コントロールで9.7%とアルコール依存症で高く, 反社会性パーソナリティ障害, 薬物依存, 不安障害, 気分障害といった疾患のリスクが高いことから, これらの疾患とアルコール依存症が家系によっては共通のメカニズムで生じている可能性を示唆している²⁰⁾. また, 双生児研究から, 反社会性パーソナリティ障害が, うつ病, アルコール依存症と遺伝因子が共通であることが示されており⁷⁾, 共通した遺伝因子が関

与する可能性を示唆している.

II. アルコール依存症の薬物療法

アカンプロサートは2013年5月に国内で発売されたアルコール依存症治療薬である.

アミノ酸の一種であるタウリンの誘導体であり, 肝臓で代謝されないでジスルフィラム, ジアゼパム, 抗うつ薬, アルコールなど他の薬剤との相互作用がほとんどない. その作用メカニズムには不明な点が残るが, NMDA型グルタミン酸受容体の調整作用が提唱されており, アルコールによって過興奮となったNMDA受容体の機能を調整すると考えられている²⁵⁾. 臨床的には飲酒欲求と飲酒頻度を減少させて断酒率を向上させる効果がある. 表3に最近報告されたアカンプロサートの有効性に関するメタ解析の一覧を示す.

表3に示すようにランダム化比較試験のメタ解析ではプラセボに比して断酒率を増加させる効果があるとする結果がほとんどである. しかし, これらのメタ解析は基本的には二重盲検が中心であり, 基準が厳しい一方で通常の臨床場面に一般化

表3 アカンプロサートの効果に関するメタ解析一覧

研究	対象研究件数	総参加者数	アカンプロサートによる 非飲酒日数増加効果の有無	アカンプロサートによる 断酒率増加効果の有無	引用文献
1	3件(ヨーロッパで行われた二重盲検 RCT)	998	あり	あり	14
2	非飲酒日数 (RCT 10 件) 断酒率 (RCT 16 件)	記載なし	あり	あり	6
3	11 件 (二重盲検 RCT)	2,305	なし	なし	13
4	24 件 (二重盲検 RCT)	6,915	あり	あり (治療終了 3~12 ヶ月後)	22
5	22 件 (二重盲検 RCT)	6,111	あり (男女差なし)	あり (男女差なし)	16

RCT : randomized controlled study
(文献 23 を和訳して引用)

することは難しいという指摘もある。そこで、オープンラベルや単盲検試験の結果をまとめたレビューが報告されており、再飲酒のリスクを減らしたり、累積断酒日数を増やす点でアカンプロサートはプラセボや標準的治療より効果があるが、ナルトレキソンやジスルフィラムより効果は弱い²⁵⁾。また、別のアカンプロサートとナルトレキソンを比較したメタ解析では、アカンプロサートはナルトレキソンより断酒の維持に有効だが、ナルトレキソンは多量飲酒や飲酒欲求をアカンプロサートより減らすとしている¹⁸⁾。これらの臨床有効性の違いを飲酒欲求にかかわる神経伝達物質の違いで説明する説があり、ドパミン/オピオイド系の正の強化システムによる飲酒欲求は“報酬を求める飲酒”(例えば多幸福感を得るための飲酒など)と関連している。一方、グルタミン酸/GABA系の飲酒欲求は負の強化システムに関連したもので、“楽になるための飲酒”(例えばストレスや不安を解消するための飲酒)と説明している。そのため、ナルトレキソンは報酬を求める飲酒に効果があり、アカンプロサートは楽になるための飲酒に効果があるという²³⁾。

アカンプロサートの有効性に関する知見について今までの報告をまとめると、①断酒について動機づけられているケースでより効果的¹³⁾、②治療開始前の飲酒頻度が高いケースでより効果的⁹⁾、③有効性に性差はなく、若年者にも有効¹²⁾となる。

アカンプロサートの有害事象としては下痢など

の胃腸障害の頻度が高く、約 10%に認められるが、その他の重篤なものは報告されておらず、下痢も一般的には軽度で服用開始後 4 週間だけに認められる²³⁾。また、治験での副作用による脱落リスクはアカンプロサートの方がナルトレキソンより 24%低い²²⁾。したがって、アカンプロサートのコンプライアンスの低さは副作用によるものではなく 1 日 3 回の服用回数と関連している可能性が指摘されている²³⁾。肝臓で代謝されるジスルフィラムやナルトレキソンとは異なり、アカンプロサートは代謝されずに腎臓から排出されるので、薬物の消失速度は腎機能が影響し、腎不全では禁忌となるので投与開始前に腎機能の評価が必須となる¹⁵⁾。

Ⅲ. 予後調査結果

平成 26 年 1 月から 12 月までに久里浜医療センターに入院し、調査に同意の得られた ICD-10 診断によるアルコール依存症患者を対象として退院後 1 年間の経過に関する追跡調査を実施した。認知機能低下のため同意能力が乏しいと判断される者以外には除外基準を設けず、なるべく多くの患者に参加を呼びかけた。同意の得られた対象者に認知機能検査と簡易構造化された精神医学的面接 (Mini-International Neuropsychiatric Interview : MINI) を実施した。退院後は半年までは月 1 回、半年から 1 年後までは 2 ヶ月に 1 回、飲酒状況に関する質問票を郵送して飲酒の有無につ

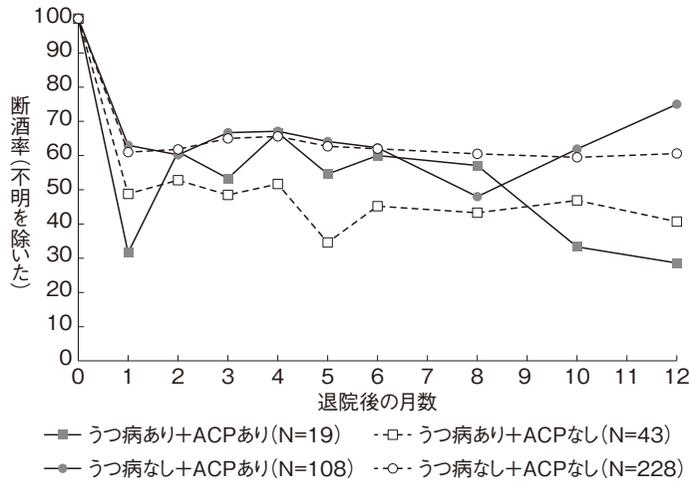


図1 うつ病の有無で比較したアカンプロサート（ACP）の効果

いて回答を得た。薬物療法については、担当医より説明して服用を勧めるが、最終的には対象者の判断で希望する者のみ処方した。

調査には637名（男性543名，女性94名，平均年齢は53.9±13.0歳）のアルコール依存症患者がエントリーした。1年後の時点で追跡調査を終了したのは320名で，317名が脱落したが，その内訳は3ヵ月間連絡なしまたは住所不明151名，飲酒による再入院125名，同意の撤回26名，死亡15名である。

入院前および生涯の大うつ病ありと診断されたのは，90名（16.3%）であった。まだ解析が十分に行われていない予備的段階のデータではあるが，入院時のうつ病の有無でアカンプロサートの効果を比較すると，うつ病を合併したアルコール依存症では，アカンプロサートを服用している群は服用していない群より退院後8ヵ月までは断酒率が高く，アカンプロサートはうつ病を合併した依存症で有効である可能性が示唆された（図1）。

おわりに

アルコール依存症の生物学的基盤として遺伝因子を中心に解説し，遺伝環境相互作用に関する国内の例として非活性型ALDH2をもつアルコール依存症の割合の変化を示した。本来はアルコール

依存症に対して予防的に働く遺伝子を有する者でも年々依存症に占める割合が高くなっており，わが国の社会が以前と比べると依存症を作りやすい環境になっていることが示唆されている。

また，依存症の薬物療法としてアカンプロサートについて解説して久里浜医療センターでの予後調査の予備的結果を紹介した。解析途中の段階だが，うつ病を合併した依存症ではより効果の得られることが示唆されている。

精神疾患が時代の影響を受けることは他の疾患でも観察されているが，アルコール依存症も例外ではない。今後もさまざまな観点からモニターしながら最適な治療法の模索を継続する必要がある。

なお，本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Agrawal, A., Lynskey, M. T. : Are there genetic influences on addiction : evidence from family, adoption and twin studies. *Addiction*, 103 ; 1069-1081, 2008
- 2) Bierut, L. J., Dinwiddie, S. H., Begleiter, H., et al. : Familial transmission of substance dependence : alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking : a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*, 55 ; 982-988, 1998
- 3) Cadoret, R. J., Yates, W. R., Troughton, E., et al. :

Adoption study demonstrating two genetic pathways to drug abuse. *Arch Gen Psychiatry*, 52 ; 42-52, 1995

4) Dick, D. M., Rose, R. J., Viken, R. J., et al. : Exploring gene-environment interactions : socioregional moderation of alcohol use. *J Abnorm Psychol*, 110 ; 625-632, 2001

5) Dick, D. M., Viken, R., Purcell, S., et al. : Parental monitoring moderates the importance of genetic and environmental influences on adolescent smoking. *J Abnorm Psychol*, 116 ; 213-218, 2007

6) Dranitsaris, G., Selby, P., Negrete, J. : Meta-analysis of placebo-controlled trials of acamprosate for the treatment of alcohol dependence : impact of the combined pharmacotherapies and behavior interventions. *J Addict Med*, 3 ; 74-82, 2009

7) Fu, Q., Heath, A. C., Bucholz, K. K., et al. : Shared genetic risk of major depression, alcohol dependence, and marijuana dependence : contribution of antisocial personality disorder in men. *Arch Gen Psychiatry*, 59 ; 1125-1132, 2002

8) Goodwin, D. W., Schulsinger, F., Hermansen, L., et al. : Alcohol problems in adoptees raised apart from alcoholic biological parents. *Arch Gen Psychiatry*, 28 ; 238-243, 1973

9) Gueorguieva, R., Wu, R., Donovan, D., et al. : Baseline trajectories of heavy drinking and their effects on post randomization drinking in the COMBINE study : empirically derived predictors of drinking outcomes during treatment. *Alcohol*, 46 ; 121-131, 2012

10) Heath, A. C., Jardine, R., Martin, N. G. : Interactive effects of genotype and social environment on alcohol consumption in female twins. *J Stud Alcohol*, 50 ; 38-47, 1989

11) Higuchi, S., Matsushita, S., Imazeki, H., et al. : Aldehyde dehydrogenase genotypes in Japanese alcoholics. *Lancet*, 343 ; 741-742, 1994

12) 樋口 進 : アルコール依存症 (アルコール使用障害) の薬物治療. *Frontiers in Alcoholism*, 2 ; 106-111, 2014

13) Koeter, M. W., van den Brink, W., Lehter, P. : Effect of early and late compliance on the effectiveness of acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *J Subst Abuse Treat*, 39 ; 218-226, 2010

14) Kranzler, H. R., Gage, A. : Acamprosate efficacy in alcohol-dependent patients : summary of results from

three pivotal trials. *Am J Addict*, 17 ; 70-76, 2008

15) Kranzler, H. R., Ciraulo, D. A., Jaffe, J. H. : Medications for use in alcohol rehabilitation. *Principles of Addiction Medicine*, 4th ed (ed. by Ries, R. K., Fiellin, D. A., et al.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.631-643, 2009

16) Mason, B. J., Lehter, P. : Acamprosate for alcohol dependence : a sex-specific meta-analysis based on individual patient data. *Alcohol Clin Exp Res*, 36 ; 497-508, 2012

17) Matsushita, S., Higuchi, S. : Genetic differences in response to alcohol. *Handb Clin Neurol*, 125 ; 617-627, 2014

18) Morley, K. C., Teesson, M., Reid, S. C., et al. : Naltrexone versus acamprosate in the treatment of alcohol dependence : A multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction*, 101 ; 1451-1462, 2006

19) Nunes, E. V., Weiss, R. D. : Co-occurring addiction and affective disorders. *Principles of Addiction Medicine* (ed. by Ries, R. K., Fiellin, D. A., et al.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.1151-1181, 2009

20) Nurnberger, J. I., Wiegand, R., Bucholz, K., et al. : A family study of alcohol dependence : Coaggregation of multiple disorders in relatives of alcohol-dependent probands. *Arch Gen Psychiatry*, 61 ; 1246-1256, 2004

21) Rose, R. J., Dick, D. M., Viken, R. J., et al. : Gene-environment interaction in patterns of adolescent drinking : regional residency moderates longitudinal influences on alcohol use. *Alcohol Clin Exp Res*, 25 ; 637-643, 2001

22) Rösner, S., Hackl-Herrwerth, A., Leucht, S., et al. : Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*, 9 ; CD004332, 2012

23) Yahn, S. L., Watterson, L. R., Olive, F. : Safety and efficacy of acamprosate for the treatment of alcohol dependence. *Subst Abuse*, 6 ; 1-12, 2013

24) Yokoyama, A., Yokoyama, T., Matsui, T., et al. : Trends in gastrectomy and ADH1B and ALDH2 genotypes in Japanese alcoholic men and their gene-gastrectomy, gene-gene and gene-age interactions for risk of alcoholism. *Alcohol Alcohol*, 48 ; 146-152, 2013

25) Witkiewitz, K., Saville, K., Hamreus, K. : Acamprosate for treatment of alcohol dependence : mechanisms, efficacy, and clinical utility. *Ther Clin Risk Manag*, 8 ; 45-53, 2012

Genetic Basis of and Pharmacotherapy for Alcohol Use Disorder

Sachio MATSUSHITA¹⁾, Mitsuru KIMURA¹⁾, Atsushi YOSHIMURA²⁾, Susumu HIGUCHI¹⁾

1) *National Hospital Organization, Kurihama Medical and Addiction Center*

2) *Department of Psychiatry, Tohoku Medical and Pharmaceutical University*

This article reviewed family, adoption, and twin studies of AUD. The heritability of AUD has been reported to range from 50 to 70% based on twin studies. This study briefly reviews studies of gene-environment interaction in AUD and also provides evidence of gene-environment interaction using aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) genotype frequencies in AUD patients. Mitochondrial ALDH2 plays a central role in human acetaldehyde metabolism. The variant allele ALDH2*2 commonly occurs in approximately 40% of East Asians including Japanese. ALDH2*2 homozygotes exhibit essentially no ALDH2 activity, while heterozygotes exhibit only a markedly reduced activity. East Asians deficient in ALDH2 exhibit a very high accumulation of acetaldehyde in circulating blood following alcohol ingestion, resulting in facial flushing, tachycardia, headache, nausea, and other physically uncomfortable reactions. Consequently, the association of ALDH2*2 and reductions in alcohol consumption among Asians has been consistently documented. Genetic epidemiologic studies indicate that the presence of homozygous ALDH2*2 significantly protects against the development of AUD, but the heterozygous allele only partially protects against AUD. The frequency of the ALDH2*2 allele among Japanese patients with AUD provides a unique opportunity to examine this particular gene in a gene-environment interaction related to AUD. The change in the ALDH2 genotype distributions among Japanese patients with AUD from 1979 to 2010 showed a continuous increase from 2.5% in 1979, to 8.0% in 1986, 13.0% in 1992, 14.0% in 2001-2005, and 15.4% in 2006-2010. These findings suggest that the environmental influences on subjects with inactive ALDH2 have continued to gradually strengthen in Japanese society, leading to a continuing increase in the prevalence of persons with AUD carrying the inactive ALDH2 genotype.

Finally, we showed preliminary results of a treatment outcome study of AUD in Kurihama Medical and Addiction Center. Our outcome study showed that the abstinence rate was higher in AUD patients with depression treated with acamprosate than in those without depression treated similarly, and these results suggest that acamprosate is particularly effective for AUD patients with depression. However, since these results are preliminary, they should be interpreted with caution.

<Authors' abstract>

<**Keywords** : alcohol use disorder, genetics, gene-environment interaction, alcohol metabolism, acamprosate >