

飲酒家の口腔咽喉・食道・胃の発癌リスク

横山 顕

要旨 アルコール依存症患者の食道ヨード染色を用いた内視鏡検診では、口腔・咽喉（1.1%）、食道（4.1%）と胃（1.4%）に著しい高頻度（計6.6%）で癌が診断される。著者らはこの集団の発癌背景の研究から、飲酒関連発癌のリスク評価には、従来の飲酒喫煙習慣の評価に加えて、新たに以下の項目が役立つことを明らかにしてきた。1）アルコール代謝酵素の遺伝子多型では、アルデヒド脱水素酵素2（ALDH2）のヘテロ欠損型とアルコール脱水素酵素2（ADH2, 新名 ADH1B）の非活性型の組み合わせが相乗的に口腔・咽喉・食道癌のリスクを高め、前者は同部位の多発重複発癌にも強く関連していた。2）飲酒で赤くなる反応を質問する簡易フラッシング質問紙法は、ALDH2欠損を約9割の精度で判別し、遺伝子解析に類似した食道癌リスク評価を可能にした。3）赤血球 MCV は ALDH2欠損者の飲酒、喫煙、栄養不良で増大し、口腔・食道・胃の発癌リスクの評価に役立った。4）口腔・咽喉・食道のメラノーシスは、同部位の異形成や癌が併存する可能性を示唆する内視鏡所見であった。5）ペプシノゲン法により慢性萎縮性胃炎を評価すると、アルコール依存症患者では慢性萎縮性胃炎の進行例が多く、ALDH2欠損とともに相乗的に胃癌のリスクを高めた。以上の新知見に基づく新しい発癌リスク評価を組み込んだ癌予防の取り組みが今後の課題である。

（キーワード：アルコール，癌，アルコール脱水素酵素，アルデヒド脱水素酵素，MCV）

Alcohol and Risk of Cancer in the Oropharyngolarynx, Esophagus, and Stomach

Akira Yokoyama

（Key Words : alcohol, cancer, alcohol dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase, MCV）

はじめに

国立病院機構久里浜アルコール症センターでは、口腔・咽喉・消化管の癌検診に取り組んでおり、なぜアルコール依存症患者ではこれらの癌が多いのかを種々の角度から解明してきた。本稿では、この問題を中心に一般の飲酒家の発癌リスクを含めた最近の研究を概観する。

大酒家の食道ヨード染色を併用した 口腔・咽喉・消化管の内視鏡検診

著者らは、40歳以上のアルコール依存症男性に食道ヨード染色を用いた内視鏡検診を行っている¹⁾。内視鏡医は食道から観察すればよいという考え方を捨て、口腔・咽喉癌の診断にも内視鏡を用いている。まず仰臥位で口

腔内を軟口蓋、口底、舌側縁の順に内視鏡で観察する。次に左側臥位で、猫背の姿勢で顔を前に突き出し顎を上げてもらう。この体位で内視鏡を挿入すると中下咽頭領域の良好な視野が確保できる。挿入時だけでなく抜去時にも中下咽頭と喉頭を観察する。とくに中咽頭後壁-下咽頭-喉頭披裂の癌が多く、耳鼻咽喉科のファイバースコープよりも鮮明な画像で診断できる内視鏡は中下咽頭癌の早期診断に適している。表1は、口腔・咽喉・食道・胃の癌の既往のない4258例の初回検診の結果である。5 mm 以上の食道ヨード不染帯を23.5%、食道癌を4.1%、口腔・咽喉癌を1.1%、胃癌を1.4%の高頻度で診断した。重複癌も多く、全体では6.6%で癌が診断された。多くの癌が内視鏡で切除可能な表在癌であった。食道癌発見率は、一般の内視鏡検診で0.04%、55歳以上

国立病院機構久里浜アルコール症センター 臨床研究部長

別刷請求先：横山 顕 国立病院機構久里浜アルコール症センター 臨床研究部長

〒239-0841 神奈川県横須賀市野比5-3-1

（平成17年12月12日受付）

（平成18年1月20日受理）

表1 アルコール依存症患者の食道ヨード染色を用いた
上部気道消化管内視鏡による初回癌検診

同部の癌と胃切除の既往のない40歳以上の男性	N = 4,258
5 mm以上の明瞭な食道ヨード不染帯	1,002 (23.5%)
食道重層扁平上皮癌	174 (4.1%)
口腔咽喉扁平上皮癌	48 (1.1%)
胃腺癌	58 (1.4%)
その他の癌	5 (0.1%)
多臓器重複癌	35 (0.8%)
癌全体	279 (6.6%)

久里浜アルコール症センター 1993-2005

の男性や酒・たばこを多飲する人の食道ヨード染色検診で0.4-0.7%, 40歳以上のアルコール依存症男性の内視鏡検診で0.7%と報告されている²⁾。食道ヨード染色検診は高危険群の検診ではきわめて有用である。

Pink Color sign (PC sign)³⁾

5 mm以上の明瞭なヨード不染帯を生検するが、アルコール依存症患者ではヨード不染帯が多発することが多い。ヨード染色後2分程度の時間経過で、癌の不染帯は黄白色の中にピンク色の色調変化をおこす。著者らはこの所見をPink Color sign (PC sign)と命名し、異形成と癌との鑑別精度を検討した。9 mm以下の不染帯では、癌の93%がPC sign陽性、異形成の100%が陰性であった。PC signはどこを優先的に生検するかの判断に役立つものである。

酒類と喫煙と食生活の影響と発癌

口腔・咽喉・食道ではアルコール度の高い酒類ほど発癌リスクが高いことが報告されている。国立がんセンターなどの多施設症例対照研究ではアルコール度の高い酒類をストレートでよく飲む人は、飲酒量で補正しても4.8倍の食道癌リスクであった⁴⁾。アルコール依存症患者では、ウイスキー・焼酎は日本酒・ビールに比べ、口腔・咽喉癌、食道癌、重複食道癌でそれぞれ4.8倍、3.3倍、10.5倍のオッズ比であった⁵⁾。飲酒と喫煙の相乗効果では、愛知県がんセンターの349例の下咽頭・食道癌患者と11,936人の対照を比較した報告がある。飲酒喫煙習慣のない人を基準に、1日1.5合以上の飲酒のみで8.2倍、30 pack-years以上の喫煙のみで3.9倍、両因子をとまうと29.9倍のオッズ比であった⁶⁾。著者らの検討では、アルコール依存症者の多くは喫煙者でもあり、50 pack-years以上の喫煙で、口腔・咽喉癌、食道癌、重複食道癌のオッズ比は、それぞれ5.1倍、2.8倍、11.8倍であった⁵⁾。また野菜や果物の摂取不足も高い発癌性と関連する。図1は一般の食道癌の発生要因を人口寄与危険度割合で推測したものであるが⁹⁾、アルコール依存症者や大酒家ではこのような危険な習慣が重複することが多い。

アルコール代謝酵素遺伝子多型と 口腔・咽喉・食道の発癌

アルデヒド脱水素酵素2 (aldehyde dehydrogenase-2: ALDH2)は発癌性のあるアセトアルデヒドの分解酵素であり、4割の日本人は活性を欠損している(正常型

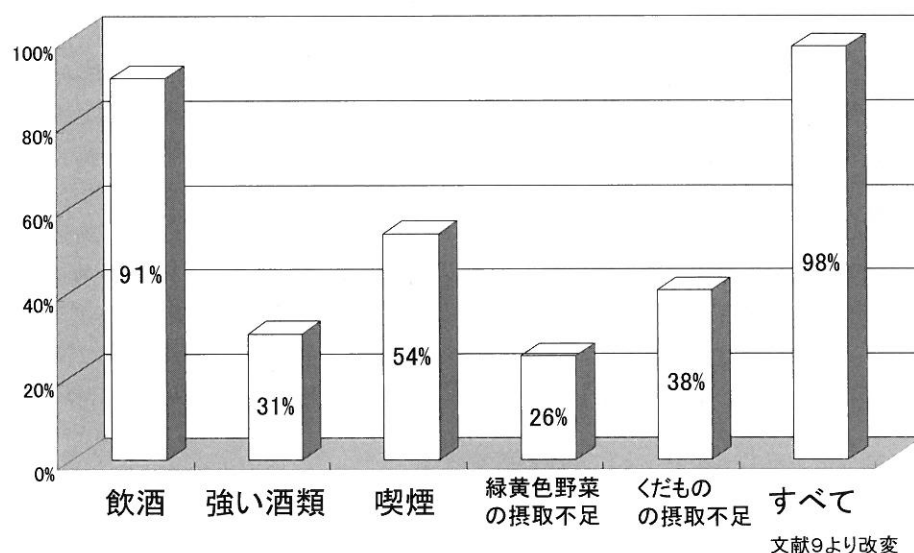


図1 人口寄与危険度割合 (PAR) による食道癌の原因の推定

表2 日本人と中国人のヘテロ欠損型 ALDH2による食道癌リスク*

癌	対象 (N, 症例/対照)	性	オッズ比 (CI)	(reference)
食道癌	毎日飲酒する人 (29/28)	M	12.1 (3.4-42.8)	Yokoyama et al., 1996 ⁸⁾
	アルコール依存症 (40/50)	M	7.6 (2.8-20.7)	Yokoyama et al., 1996 ⁸⁾
食道癌	一般 (94/70)	M/F	4.4 (2.5-7.7)	Hori et al., 1997 ⁹⁾
食道癌	アルコール依存症 (87/487)	M	12.5† (7.2-21.6)	Yokoyama et al., 1998 ¹⁰⁾
食道扁平上皮癌	上部気道消化管扁平上皮癌患者 (19/25)	M/F	Significantly increased	Tanabe et al., 1999 ¹¹⁾
食道癌	中国人, アルコール依存症 (59/222)	M/F	Significantly increased	Chao et al., 2000 ¹²⁾
食道扁平上皮癌	アルコール依存症 (112/526)	M	13.5† (8.1-22.6)	Yokoyama et al., 2001 ¹³⁾
食道癌	大酒家 (68/26)	M/F	16.4† (4.4-61.2)	Matsuo et al., 2001 ¹⁴⁾
	その他の飲酒者 (34/215)	M/F	NS†	Matsuo et al., 2001 ¹⁴⁾
食道癌	習慣飲酒者 65/151	M	Significantly increased	Itoga et al., 2002 ¹⁵⁾
食道扁平上皮癌	一般 (234/634)	M	7.5† (4.7-11.8)	Yokoyama et al., 2002 ⁴⁾
	大酒家 (106/105)	M	8.6† (4.3-17.2)	Yokoyama et al., 2002 ⁴⁾
	中等量飲酒家 (86/170)	M	10.0† (5.1-19.5)	Yokoyama et al., 2002 ⁴⁾
	少量飲酒家 (24/199)	M	5.8† (1.6-21.4)	Yokoyama et al., 2002 ⁴⁾
食道扁平上皮癌	中国人, 一般 (134/237)	M	5.3† (2.5-11.2)	Wu et al., 2005 ¹⁶⁾
食道癌	一般 (165/495)	M/F	6.4† (4.0-10.3)	Yang et al., 2005 ¹⁷⁾
	大酒家		Significantly increased†	Yang et al., 2005 ¹⁷⁾
	その他の飲酒者		Significantly increased†	Yang et al., 2005 ¹⁷⁾

*記載なしは日本人。†飲酒喫煙習慣で補正されたオッズ比。

58%, ヘテロ欠損型35%, ホモ欠損型7%)。ALDH2欠損者は少量飲酒で顔が赤くなるフラッシング反応を生じ大酒家になりにくい⁷⁾。ホモ欠損者は通常“下戸”である。しかし、ヘテロ欠損者では赤くなりにくい人や、長年の飲酒習慣による耐性で赤くならなくなった人もいる。週に日本酒換算18合以上飲酒する健診受診者の26%⁴⁾、アルコール依存症者の13%はヘテロ欠損者であった⁷⁾。

食道癌とALDH2ヘテロ欠損の関連については、日本人と中国人を対象としたすべての症例対照研究結果は

ALDH2ヘテロ欠損が飲酒家の食道癌リスク(補正オッズ比で5.3-16.4倍)を高めると報告している(表2)⁴⁾⁸⁾⁻¹⁷⁾。とくに最近の研究では、この傾向は大量飲酒者に限定されないことが示され(図2)⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾、女性でも同様の傾向がみられた¹⁸⁾。簡易フラッシング質問紙法(表3)で、ビールコップ1杯で顔が赤くなる体質が現在または過去にあったと答えた人(フラッシャー)は、約90%の感度特異度でALDH2欠損者である。この方法を用いてALDH2遺伝子解析に匹敵する食道癌のリスク評価も可

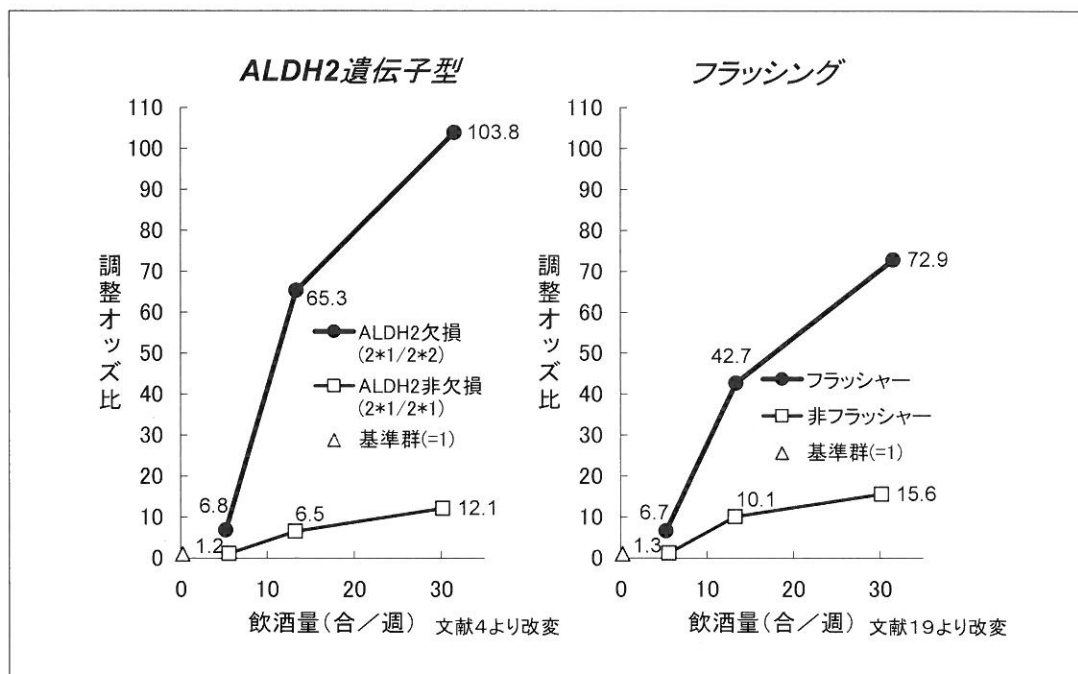


図2 ALDH2活性別にみた飲酒と食道癌リスク

表3 簡易フラッシング質問紙法

- (1) 現在、ビールコップ1杯程度の少量の飲酒で、すぐ顔が赤くなる体質がありますか？
はい いいえ わからない
- (2) 飲酒を始めた頃の1～2年間は、ビールコップ1杯程度の少量飲酒で、すぐ顔が赤くなる体質がありましたか？
はい いいえ わからない

分類

A. 現在フラッシングあり: (1) = はい

B. 過去フラッシングあり(現在なし): (1) ≠ はい、(2) = はい

C. 何れもフラッシングなし: その他

フラッシャー

非フラッシャー

能である (図2)¹⁹⁾.

アルコール依存症患者では、口腔・中咽頭癌と下咽頭・外喉頭癌のオッズ比は、ヘテロ欠損によりそれぞれ20.8, 28.9となった¹³⁾. 一般の口腔癌患者では、飲酒が発癌リスクである集団ではヘテロ欠損によるオッズ比は2.9であり、飲酒が発癌リスクではない集団ではヘテロ欠損も発癌リスクとならなかった²⁾. 口腔癌では、喫煙や口腔内の衛生状態などの関与が強く、飲酒の関連しない癌も多い. このように、その癌がどの程度飲酒に関連するかによりALDH2が関連したリスクは変わってくる.

ALDH2欠損者は飲酒後に高アセトアルデヒド血症を生じるが、唾液からは血中の10-20倍も高いアセトアルデヒド濃度が検出され、口腔・食道は高いアセトアルデヒド濃度に暴露されている²⁾. このアセトアルデヒドは、アルコール飲料やたばこの煙の中に含まれる高濃度のア

セトアルデヒドや、口腔内細菌や口腔食道粘膜のアルコール脱水素酵素が産生するアセトアルデヒドに由来し、しかも口腔・食道粘膜ではALDH2活性がきわめて低い. その結果、これらの臓器は著しい高濃度のアセトアルデヒドが発生する. アセトアルデヒドは実験動物に発癌性があるだけでなく、ヒトのDNAともアダクトを形成し、アセトアルデヒドDNAアダクトはアルコール依存症患者の白血球DNAから高濃度で検出される²⁾.

7%の日本人はアルコール脱水素酵素2 (alcohol dehydrogenase-2, 新名ADH1B)の酵素活性が著しく低い⁷⁾. この非活性型ADH2があるとフラッシング反応がでにくく大酒家になりやすい¹⁹⁾²⁰⁾. ALDH2ヘテロ欠損者でも非活性型ADH2があると赤くなりやすく、アセトアルデヒドに暴露されながら酒に弱いと気づかずに大酒家になっている人が多い. この非活性型ADH2も食道

表4 日本人と中国人の非活性型 ADH2 (新名 ADH1B) による食道癌リスク*

癌	対象 (N, 症例/対照)	性	オッズ比 (CI)	(reference)
食道扁平上皮癌	一般 (94/70)	M/F	6.2 (2.6-14.7)	Hori et al., 1997 ⁹⁾
食道扁平上皮癌	アルコール依存症 (91/577)	M	2.0† (1.1-3.6)	Yokoyama et al., 1999 ²⁰⁾
食道癌	中国人, アルコール依存症 (59/222)	M/F	Significantly increased	Chao et al., 2000 ¹²⁾
食道扁平上皮癌	アルコール依存症 (112/526)	M	2.6† (1.6-4.3)	Yokoyama et al., 2001 ¹³⁾
食道扁平上皮癌	一般 (234/634)	M	4.1† (2.1-8.1)	Yokoyama et al., 2002 ⁴⁾
	大酒家 (106/105)	M	5.5† (2.0-14.9)	Yokoyama et al., 2002 ⁴⁾
	中等量飲酒家 (86/170)	M	8.2† (3.0-22.5)	Yokoyama et al., 2002 ⁴⁾
	少量飲酒家 (24/199)	M	4.0† (1.0-15.6)	Yokoyama et al., 2002 ⁴⁾
食道扁平上皮癌	中国人, 一般 (134/237)	M	7.1† § (2.8-18.5)	Wu et al., 2005 ¹⁶⁾
食道癌	一般 (165/495)	M/F	NS†	Yang et al., 2005 ¹⁷⁾

*記載なしは日本人. †飲酒喫煙習慣で補正されたオッズ比. § vs ホモ活性型 ADH2.

癌の危険因子であることが日本人と中国人を対象とした7つ症例対照研究のうち6つで示されている(表4)⁴⁾⁹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁶⁾¹⁷⁾²⁰⁾. また非活性型 ADH2 とヘテロ欠損型 ALDH2 の両方を有する飲酒家では, 両方とも有さない飲酒家より食道癌リスクは30-40倍も高い⁴⁾¹³⁾¹⁶⁾. しかし, 現時点では非活性型 ADH2 を判別する方法は遺伝子解析しかない.

多発重複食道癌の背景因子

わが国では, 食道癌患者に他臓器癌(主に口腔・咽喉癌と胃癌)が重複する割合が急増している. 国立がんセンターの食道癌手術患者のうち, 重複癌の割合は1969-80年では6%であったが, 1981-91年では22%, 1992-96年では39%と上昇している²¹⁾. この現象には, 術後生存期間の延長と, 口腔・咽喉癌患者への食道ヨード染色検診の普及が関係している. さらに, わが国では ALDH2 ヘテロ欠損の大酒家が急増したことも関係する. アルコール依存症者では, 1979年には ALDH2 ヘテロ欠損者の頻度は2.5%にすぎなかったが, 1986年には8%, 1992年には13%となった²²⁾. 食道癌患者では, 同時性, 異時性に食道多発重複癌が高率に発生し, ALDH2 欠損者での頻度は著しく高い³⁾²²⁾²⁴⁾²⁵⁾. また口腔・咽喉癌患者の食

道ヨード染色検診でも ALDH2 欠損が多発ヨード不染帯の危険因子であり, 多発ヨード不染帯があると食道癌リスクが高い²⁶⁾. このように field cancerization と呼ばれる食道多発重複発癌は ALDH2 欠損によるアセトアルデヒド暴露と密接な関連を有する.

MCV が大きい飲酒家は食道癌になりやすい

赤血球の MCV は古典的な大酒家のマーカーであるが, 日本酒換算で週9合以上飲酒する ALDH2 ヘテロ欠損者(食道癌高危険者)のマーカーにもなり, MCV ≥ 100 fl により, 一般健診受診者から感度55%, 特異度92%でこの群を抽出し得た²⁷⁾. MCV は, 飲酒とアセトアルデヒド暴露で増大することに加え, 喫煙, 加齢, 栄養不足, やせでも増大し, 食道癌と共通背景を持ち, 健常者, アルコール依存症患者, 食道癌のアルコール依存症患者の順に大赤血球症の頻度が著増する(図3). アルコール依存症男性の中では, MCV ≥ 106 fl で食道癌リスクは2.8倍, フラッシュャーと MCV ≥ 106 fl の組み合わせで5.5倍になる²⁸⁾. また, ALDH2 欠損型と ADH2 非活性型と MCV ≥ 106 fl の組み合わせにより食道癌リスクは320倍にも著増する(表5). また, 食道癌の症例対照研究から, 癌のまだない対照群の各人の食道癌発生のリスクを

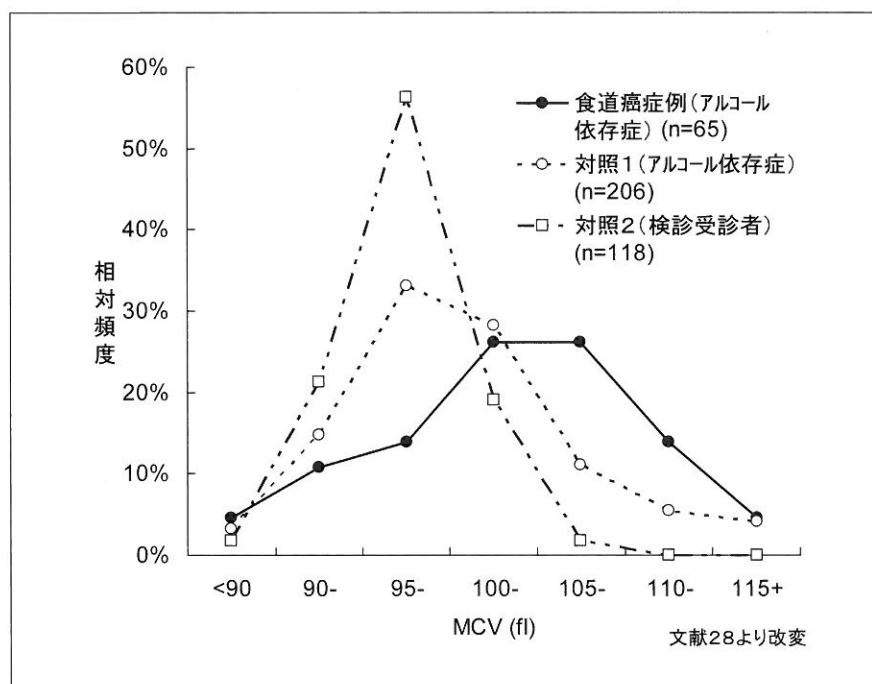


図3 食道癌症例・対照の MCV の分布

表5 アルコール依存症男性の食道癌リスクと MCV,ALDH2/ADH2遺伝子型

ALDH2	ADH2	食道癌オッズ比 (95%CI)	
		MCV<106 fl	MCV≥106 fl
正常型	活性型	1	2.2 (0.6-9.0)
欠損型	活性型	7.2 (1.8-29)	11.4 (3.3-40)
正常型	非活性型	4.7 (1.7-13)	21.2 (3.1-146)
欠損型	非活性型	27.0 (7.5-98)	319.7 (27-1000+)

文献28)より改変

表6 健常者から食道癌リスクの上位10%の群を抽出する新しい方法

	感度	特異度
飲酒(≥1.5合/日)+喫煙(≥30 pack-yrs)	79%	80%
飲酒+(喫煙 or MCV≥99 fl)	94%	76%
飲酒+(喫煙 or フラッシュャー)	98%	77%

文献29)より

計算し、その上位10%の高リスク群を特定するのに、1日日本酒換算1.5合以上の飲酒かつ30pack-years以上の喫煙では感度79%、特異度80%だが、ここにフラッシュャーや MCV≥106fl を組み合わせると特異度をあまり下げずに感度を94-98%に上げることができ、食道癌高危険

群を検診するための新しい基準になり得る(表6)²⁹⁾。

口腔咽喉食道のメラノーシスと癌³⁰⁾

アルコール依存症患者では口蓋、下咽頭、食道に高頻度で緑黒色のメラニン色素沈着を認める。この所見はALDH2欠損者で多くみられ、アセトアルデヒド暴露が一部関係して発生する。また喫煙も口腔メラノーシスの原因となる。そのため、この所見は口腔、咽喉、食道の発癌リスクが高いことを疑わせる所見であり、とくに口蓋のメラノーシスは視診でも診断できるため、このような所見をみたら食道ヨード染色を含む口腔咽喉食道の精査をすべきである。

飲酒と *H. pylori* 感染、慢性萎縮性胃炎、胃癌³¹⁾

疫学研究において飲酒量と *H. pylori* 感染の頻度に逆相関が報告され、酒類による殺菌効果も考えられている。一方、アルコール依存症者では慢性萎縮性胃炎の頻度が高く、内視鏡検診での胃癌の頻度も1.4%と全国集計の0.2%より高頻度である。従来、疫学研究は胃癌と飲酒習慣との関連に否定的であったが、わが国の前向き研究では正の関連やJ型の関連も報告されており、最近のメタ解析では正の関連が報告されている。胃癌のないアルコール依存症男性で抗 *H. pylori* 抗体陽性の149例でみると、ペプシノゲン法による慢性萎縮性胃炎は56%、高度萎縮性胃炎は15%にもみられる。アルコール依存症は *H. pylori* 感染をとともなう慢性萎縮性胃炎の進行を促進する

のかもしれない。またこの集団ではALDH2欠損とMCV増大と口腔・咽喉・食道の同時性癌も胃癌患者でより多くみられ、ALDH2欠損とペプシノゲン法による慢性萎縮性胃炎は、相乗的に胃癌リスクを高めた。

おわりに

アルコール依存症患者の癌の研究から、多くの新しい発癌リスクに関する知見が明らかとなってきたが、教育や検診などの場を用いて、これらの新知見をどのように癌の予防に役立てていけるかが今後の課題である。

文 献

- 1) Yokoyama A, Ohmori T, Makuuchi H et al: Successful screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosal iodine staining. *Cancer* 76 : 928-934, 1995
- 2) Yokoyama A, Omori T: Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and risk for esophageal and head and neck cancers. *Jpn J Clin Oncol* 33 : 111-121, 2003
- 3) 横山顕, 大森泰, 横山徹爾: 大酒家の食道扁平上皮癌におけるアルコール代謝酵素の関連からみた多発癌および口腔咽喉と胃の他臓器重複癌. *胃と腸* 38 : 339-348, 2003
- 4) Yokoyama A, Kato H, Yokoyama T et al: Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and glutathione S-transferase M1 and drinking, smoking, and diet in Japanese men with esophageal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis* 23 : 1851-1859, 2002
- 5) Yokoyama A, Ohmori T, Muramatsu T et al: Cancer screening of upper aerodigestive tract in Japanese alcoholics with reference to drinking and smoking habits and aldehyde dehydrogenase-2 genotype. *Int J Cancer* 68 : 313-316, 1996
- 6) Takezaki T, Shinoda M, Hatoaka S et al: Subsite-specific risk factors for hypopharyngeal and esophageal cancer (Japan). *Cancer Causes Control* 11 : 597-608, 2000
- 7) Higuchi S, Matsushita S, Murayama M et al: Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and the risk for alcoholism. *Am J Psychiatry* 152 : 1219-1221, 1995
- 8) Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T et al: genotypes in Japanese males. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 5 : 99-102, 1996
- 9) Hori H, Kawano T, Endo M et al: Genetic polymorphisms of tobacco-and alcohol-related metabolizing enzymes and human esophageal squamous cell carcinoma susceptibility. *J Clin Gastroenterol* 25 : 568-575, 1997
- 10) Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T et al: Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis* 19 : 1383-1387, 1998
- 11) Tanabe H, Ohhira M, Ohtsubo T et al: Genetic polymorphism of aldehyde dehydrogenase 2 in patients with upper aerodigestive tract cancer. *Alcohol Clin Exp Res* 23 (4 suppl) : 17S-20S, 1999
- 12) Chao YC, Wang LS, Hsieh TY et al: Chinese alcoholic patients with esophageal cancer are genetically different from alcoholics with acute pancreatitis and liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 95 : 2958-2964, 2000
- 13) Yokoyama A, Muramatsu T, Omori T et al: Alcohol and aldehyde dehydrogenase gene polymorphisms and oropharyngolaryngeal, esophageal and stomach cancers in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis* 22 : 433-439, 2001
- 14) Matsuo K, Hamajima N, Shinoda M et al: Gene-environment interaction between an aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH 2) polymorphism and alcohol consumption for the risk of esophageal cancer. *Carcinogenesis* 22 : 913-916, 2001
- 15) Itoga S, Nomura F, Makino Y et al: Tandem repeat polymorphism of the CYP2E1 gene: An association study with esophageal cancer and lung cancer. *Alcohol Clin Exp Res* 26 (8 suppl) : 15S-19S, 2002
- 16) Wu CF, Wu DC, Hsu HK et al: Relationship between genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and esophageal squamous cell carcinoma risk in males. *World J Gastroenterol* 11 : 5103-5108, 2005
- 17) Yang CX, Matsuo K, Ito H et al: Esophageal cancer risk by ALDH2 and ADH2 polymorphisms and alcohol consumption: exploration of gene-environment and gene-gene interactions. *Asian Pacific J Cancer Prev* 6 : 256-262, 2005

- 18) Yokoyama A, Kato H, Yokoyama T et al: Esophageal squamous cell carcinoma and aldehyde dehydrogenase-2 genotypes in Japanese females. *Alcohol Clin Exp Res* 30 : 491-500, 2006
- 19) Yokoyama T, Yokoyama A, Kato H et al: Alcohol flushing, alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes, and risk for esophageal squamous cell carcinoma in Japanese men. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 12 : 1227-1233, 2003
- 20) Yokoyama A, Muramatsu T, Omori T et al: Alcohol and aldehyde dehydrogenase gene polymorphisms influence susceptibility to esophageal cancer in Japanese alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 23 : 1705-1710, 1999
- 21) 渡辺寛: 食道頭頸部重複癌の現状と対策. *日本気管食道科学会会報* 49 : 151-155, 1998
- 22) Higuchi S, Matsushita S, Imazeki H et al: Aldehyde dehydrogenase genotypes in Japanese alcoholics. *Lancet* 343 : 741-742, 1994
- 23) Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T et al: Multiple primary esophageal and concurrent upper aerodigestive tract cancer and the aldehyde dehydrogenase-2 genotype of Japanese alcoholics. *Cancer* 77 : 1986-1990, 1996
- 24) Yokoyama A, Ohmori T, Muramatsu T et al: Short-term follow-up after endoscopic mucosectomy of early esophageal cancer and aldehyde dehydrogenase-2 genotype in Japanese alcoholics. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 7 : 473-476, 1998
- 25) Yokoyama A, Watanabe H, Fukuda H et al: Multiple cancers associated with esophageal and oropharyngolaryngeal squamous cell carcinoma and the aldehyde dehydrogenase-2 genotype in male Japanese drinkers. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 11 : 895-900, 2002
- 26) Muto M, Hitomi Y, Ohtsu A et al: Association of aldehyde dehydrogenase 2 gene polymorphism with multiple oesophageal dysplasia in head and neck cancer patients. *Gut* 47 : 256-261, 2000
- 27) Yokoyama M, Yokoyama A, Yokoyama T et al: Mean Corpuscular volume and the aldehyde dehydrogenase-2 genotype in male Japanese workers. *Alcohol Clin Exp Res* 27 : 1395-1401, 2003
- 28) Yokoyama A, Yokoyama T, Muramatsu T et al: Macrocytosis, a new predictor for esophageal squamous cell carcinoma in Japanese men. *Carcinogenesis* 24 : 1773-1778, 2003
- 29) Yokoyama A, Yokoyama T, Kumagai Y et al: Mean Corpuscular Volume, Alcohol Flushing and the Predicted Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus in Cancer-free Japanese Men. *Alcohol Clin Exp Res* 29 : 1877-1883, 2005
- 30) Yokoyama A, Omori T, Yokoyama T et al: Esophageal melanosis, an endoscopic finding associated with squamous cell neoplasms of the upper aerodigestive tract, and inactive aldehyde dehydrogenase-2 in alcoholic Japanese men. *J Gastroenterol* 40 : 676-684, 2005
- 31) Yokoyama A, Yokoyama T, Omori T et al: Helicobacter pylori, chronic atrophic gastritis, inactive aldehyde dehydrogenase-2, macrocytosis, and multiple upper aerodigestive tract cancers and the risk for gastric cancer in alcoholic Japanese men. *J Gastroenterol Hepatol* 21 : (in press)