

Thiuram 類, Dithiocarbamate 類, Guanidine 類 化合物ならびに p-Quinone dioxime の薬理作用 とくに Alcohol 代謝に及ぼす影響

第2編 毒性ならびに一般薬理作用

昭和34年12月30日受付

信州大学医学部薬理学教室 (主任: 赤羽治郎教授)

三 谷 千 里

Pharmacological Studies on Thiurams, Dithiocarbamates, Guanidine Derivatives and p-Quinone dioxime, Especially Effects of These Compounds on the Alcohol Metabolism

II. Studies on Toxicity and Some Pharmacological Properties

Chisato Mitani

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: Prof. J. Akabane)

緒 言

嫌酒薬 Disulfiram は臨床応用にあたつては、投薬が長期にわたることが多く、このためその毒性、なかんづく長期少量投与による毒性が問題となつてくる。Disulfiram-Alcohol 反応が劇烈で重篤な障害をきたす場合があることは知られているが、Alcohol 飲用テストを併用しない時期でも、Disulfiram の維持量を継続服用しているさいに倦怠感・ねむけ・頭痛・めまい・消化不良・性的能力低下・精神障害などの副作用が認められた例があり^①、著者も同様な例を経験している。Disulfiram の毒性についてはすでに二三研究されているが、当教室においてもその毒性および一般薬理作用について、伊古美が一連の成績を発表している^{②③}。これを要約すれば、Disulfiram のラット経口 LD₅₀ は 3.4g/kg であり、この 1/10~1/80 量を90日間毎日経口投与したさいの体重増加曲線は対照ととくに差がなく、これらラットについての病理組織所見は、肝では肝細胞の変性および再生、腎では細尿管上皮混濁腫脹や被膜の白血球浸潤、副腎では皮質細胞ことに束状帯における壊死などが主要なものである。また一般薬理作用としてはカエルの末梢血管にたいして拡張作用があり、ウサギの血圧・心動・呼吸にたいしては Disulfiram 投与後 Alcohol を静注すると、一過性血圧上昇後に持続的下降を示し、心動は一過性に抑制され、呼吸は興奮する。

著者は Disulfiram 様血中 Acetaldehyde 蓄積効果を有する薬物で、より優れたものを見出すことを主な目的として、第1編において諸種薬物の Alcohol 代謝への影響および作用持続時間を観察し Tetramethylthiurammonosulfide, Sodium dimethyldithiocarbamate, Copper diethyldithiocarbamate および p-Quinone dioxime が同効果の強いことを述べた。さらに第2編においてはこれら薬物についてその毒性および一般薬理作用を報告する。

実 験 成 績

I 薬物の化学的性状

薬物: Tetramethylthiurammonosulfide (TMTM)

Sodium dimethyldithiocarbamate (SDMDC)

Copper diethyldithiocarbamate (CDEDIC)

p-Quinone dioxime (PQD)

以上大内化学工業会社研究室提供。

溶解度測定法: 各薬物へ約 25°C の水を加えて、ときどき振盪しながら室温に 24h 放置し、さらに 25°C の水温に約 1h 保つてのち濾過し、25°C の検液を Pinnometer にいれてその比重を測定し、25°C の水との比重の差を測定し、25°C における薬物の溶解度とした。

薬物の化学性状を溶解度とともに第1表に示す (第1表参照)。融点は大内化学工業会社研究室のデータであり、Disulfiram の諸データはさきにおこなつた

第1表

薬物の化学構造および性状

化学名	化学式	分子量	水にたいする溶解度	融点	味	臭	外観
Tetraethylthiuram disulfide (Disulfiram, TETD)	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{S-S} \begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	296.41	0.01g/dl	70~72°C	微苦味	-	微柱状結晶 黄白色
Tetramethylthiuram monosulfide (TMTM)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{S-C} \begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	208.29	0.01g/dl		苦味	-	黄色粉末
Sodium dimethyl dithiocarbamate (SDMDC)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{S-Na}$	143.17	3.24g/dl		帯酸苦味	刺激臭	白色粉末
Copper diethyl dithiocarbamate (CDEDC)	$\left[\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{S} \right]_2 \text{Cu}$	359.98	難溶		-	-	チヨコロ色粉末
p-Quinone dioxime (PQD)	$\text{OH-N}=\text{C}_6\text{H}_4=\text{N-OH}$	138.06	難溶		-	硫黄臭	濃鼠色粉末

当教室の測定結果による。CDEDC および PQD の溶解度は3回測定による平均値において溶液と水との間に比重の相違が認められず、したがって溶解度を求めることはできなかった。

II 毒性および急性中毒症状

実験方法：体重15~20gの雄マウスを用いた。薬物は実験のつどアラビアゴム液に懸濁し、胃管を用いて経口投与し、「上げ下げ法」によつてLD₅₀を算出した。

成績：LD₅₀を第2表に示す（第2表参照）。TMが最も毒性強く0.6g/kg、PQD、SDMDCがこれにつき、それぞれ1.1および1.7g/kgであり、CDEDCは最も毒性が弱かった。CDEDCは10g/kgでも死亡せず、これ以上の濃度では懸濁液が粘稠に過ぎて胃管を通過せず、LD₅₀を算出することは技術的に困難であつた。ちなみに Disulfiram をラットに経口投与したさいのLD₅₀は3.4g/kgである^②。

第2表 マウスにおける経口致死量

薬物	LD ₅₀ (g/kg, oral)
TMTM	0.6
SDMDC	1.7
CDEDC	10.0以上
PQD	1.1

上げ下げ法による

急性中毒症状はTMTM、SDMDC、PQDではほとんど同様で、致死量を与えられたものは10mころから震せんが現われ、ついで間代性痙攣をおこして、ときどき異常に跳躍する。激しいものは高く飛びあがつてそのまま四肢を尾側に伸展した形で死亡する。多くは痙攣期が過ぎると不穏状に歩行するがしだいに運動不活発となり、下肢麻痺、流涙がみられ、閉眼してうずくまり、食物をとらず、呼吸麻痺をおこして2日以内に死亡した。死をまぬがれたものの回復には数日を要する。CDEDC投与では死亡例はないが4g/kg以上の量ではほとんどが下痢をおこした。

III 一般薬理作用

A ウサギの心動・血圧・呼吸に及ぼす影響

実験方法：2.5kg前後のウサギを用いて Urethane 麻酔のもとに実験した。心動は直接心尖部をセルフインにてつるし、ヘーベルに連結して縦方向の運動を描記せしめた。キモグラフの心動の下端は心収縮期にあたる。血圧は片側総頸動脈にカニユーレを挿入しこれを水銀マンオメーターに連結して描記せしめた。呼吸は気管にカニユーレを挿入し、これを Marey のタンブールに連結して描記せしめた。薬物はそれぞれアラビアゴム液に懸濁して胃管を用いて投与し、16~20h後 Alcohol を静注した。なお Alcohol は注射速度によつて著しい変動がみられるので、静注にあたっては毎回一定の速度で徐々に耳介静脈に注射した。薬物および Alcohol 投与量はつぎのごとくした。

各薬物の Ringer 飽和溶液 10cc 静注。

20v/v% Alcohol 6.25cc/kg (Alcohol 1g/kg) 静注。

TETD 0.6g/kg 経口投与後 Alcohol 1g/kg 静注。

TMTM 0.15g/kg 経口投与後 Alcohol 1g/kg 静注。

SDMDC 0.3g/kg 経口投与後 Alcohol 1g/kg 静注。

CDEDC 0.3g/kg 経口投与後 Alcohol 1g/kg 静注。

PQD 0.3g/kg 経口投与後 Alcohol 1g/kg 静注。

成 績

各薬物の Ringer 飽和溶液静注ではとくに影響は認められなかった。

Alcohol 静注では開始まもなく、極めて軽度の血圧上昇がおこり、静注が終るとしだいに回復し、1h 後は注射前と同等、2h 後は軽度の下降を示した。呼吸は静注後一時的にやゝ数を減少し、1h 後軽い振幅の減少を示したがしだいに回復した(第1図参照)。

TETD 投与後 Alcohol を静注すると血圧は一過性上昇を示し、その後は時間の経過とともに持続的に下降した。呼吸は Alcohol 静注とともに深くなり、数を減じたが1h 後は深さも数も回復した。これらの影響は Alcohol 単独静注のさいよりも大であつた(第2図参照)。

TMTM 投与後 Alcohol 静注のさいは、血圧の一過性上昇とこれにつづく持続的下降および呼吸の興奮は、TETD・Alcohol 併用のさいにみられたものよりかなり強かつた(第3図参照)。

SDMDC 投与後 Alcohol 静注では、血圧の一過性上昇につづく持続的下降および呼吸の一時的興奮は TETD・Alcohol 併用時より大であつた。心動は Alcohol 静注時に振幅減少を示したが、まもなく回復した(第4図参照)。

CDEDC 投与後 Alcohol 静注では、血圧の一過性

第3表 薬物投与後 Alcohol 静注のウサギ血圧・呼吸に及ぼす影響

薬 物	血 圧			呼吸 興奮	Acetald- ehyde 蓄積効果
	一過性 上昇 %	持続的下降 1h(%) 2h(%)			
Alcohol	9	0 7	—		
TETD・Alcohol	12	30 40	+		++
TMTM・Alcohol	17	70 80	++		+++
SDMDC・Alcohol	12	40 70	++		+++
CDEDC・Alcohol	10	45 70	+		+++
PQD・Alcohol	13	40 50	+		++

血圧変動は Alcohol 静注前の値をもととして、これにたいする上昇または下降の度を%をもつて示した

上昇につづく持続的下降および呼吸の一時的興奮は TE TD・Alcohol 併用時より大であつた(第5図参照)。

PQD 投与後 Alcohol 静注では、血圧の一過性上昇につづく持続的下降および呼吸の一時的興奮は、TET D・Alcohol 併用時と同程度であり、心動には著しい変化が見られなかつた(第6図参照)。

以上のごとく薬物溶液静注では変化なく、Alcohol 単独静注では変化が極めて小さいにくらべて、薬物・Alcohol 併用投与ではいずれも同様な明らかな変化を示し、TETD・Alcohol 併用時と同等またはそれ以上の影響があつた。(心動描記はウサギの動揺のために正確な描記が得られない例があつた)。これら主要な変化をそれぞれ2例の平均値をもつて第3表に示す。なお第1編において報告した Acetaldehyde 蓄積効果の程度を参考として附け加えた(第3表)。

B 末梢血管にたいする作用

実験方法: Krawkow-Pissemiski 法によりウサギ耳介血管灌流を行つた。耳介は切断後、Lock-Ringer 液に浸して一夜氷室に保存せるものを使用した。薬物はおのおの Lock-Ringer 液にいれ攪拌機にて、1h 攪拌後一夜室温に放置し、濾過して用いた。灌流液は Lock-Ringer 液を用い、耳介からの流出滴数が一定となるのをまつて、各濃度の薬液をカニューレ近接部に1cc づつ注入した。流出量は1m の滴数をもつて表現した。

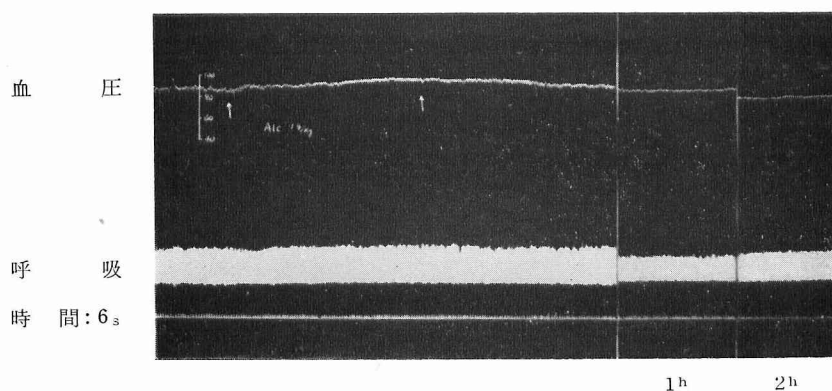
成績: 第7図に示すごとく TMTM, SDMDC ではそれぞれ 0.1mg/cc, 16mg/cc の溶液を1cc 注入すると、一過性の滴数減少すなわち血管収縮を示したが、しだいに回復した。しかしこの溶液濃度はカニューレ内の灌流液で稀釈されるので実際の作用濃度はより小である(第7図参照)。CDEDC, PQD では明らかな変動を示さなかつた。

Läwen-Trendelenburg 法によるガマ後肢血管灌流では、4種薬物とも滴数の増減は不定で程度も軽く、なお一定の傾向を認めることができなかった。なお伊古美によれば Disulfiram では、ガマ後肢血管を拡張した^③。

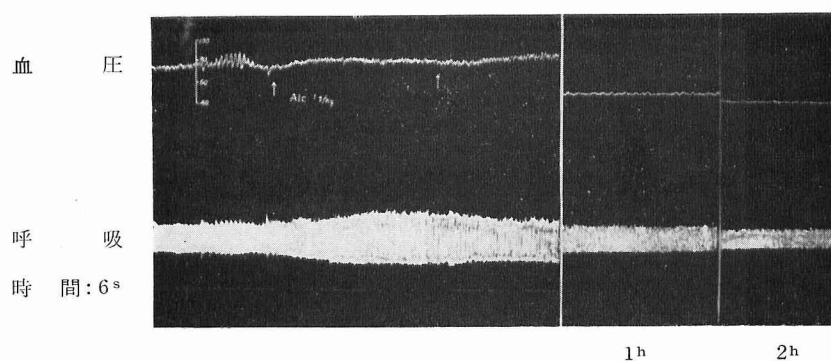
C 摘出腸管・摘出子宮にたいする作用

実験方法: 摘出腸管標本は雌雄ウサギの虫垂に近い小腸部分を選り、摘出後ただちに冷した Ringer 液に浸し、なるべく短時間内に使用した。摘出子宮標本は150g 前後の成熟非妊娠ラットの、発情間期または発情前期のものから摘出使用した。なおラットの性周期は脂肪腎鏡検により判定した。

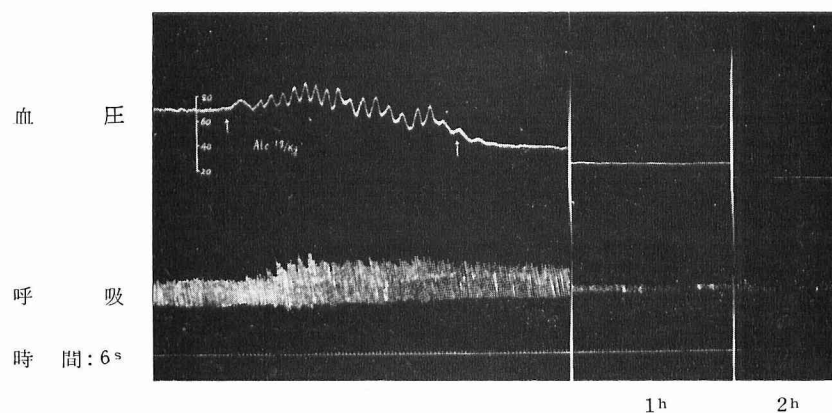
摘出腸管および摘出子宮の運動は Magnus 法により、その運動をヘーベルにて煤煙紙上に拡大描記せしめた。腸管および子宮の固定はセルフィンを用いてそ



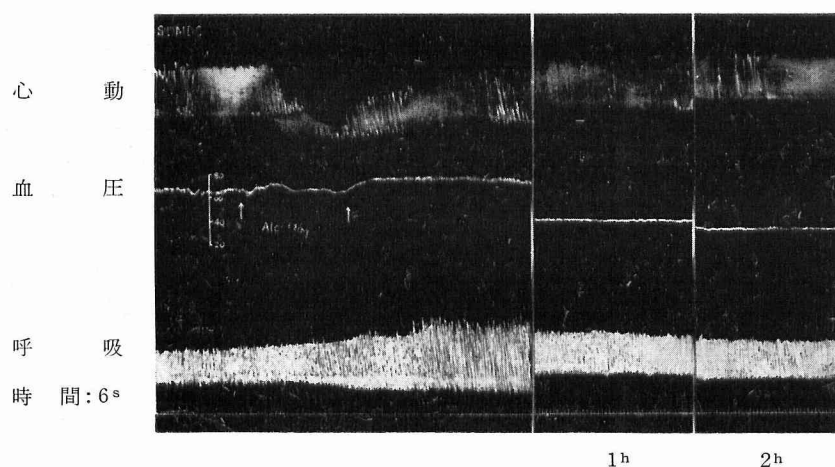
第 2 図 ウサギの血圧・呼吸に及ぼす Alcohol の影響
Alcohol 1g/kg 静注



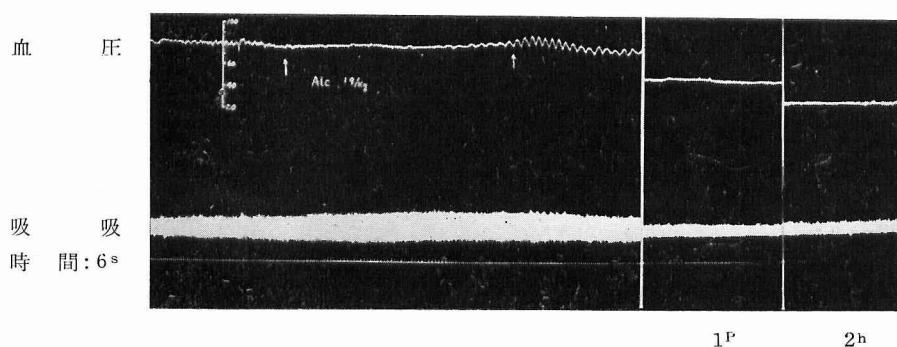
第 2 図 ウサギの血圧・呼吸に及ぼす TETD・Alcohol の影響
TETD 0.6g/kg 投与後, Alcohol 1g/kg 静注



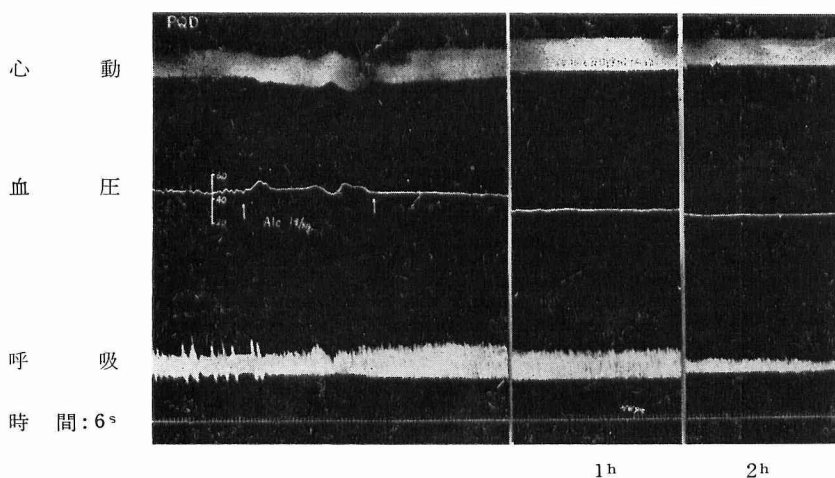
第 3 図 ウサギの血圧・呼吸に及ぼす TMTM・Alcohol の影響
TMTM 0.15g/kg 投与後, Alcohol 1g/kg 静注



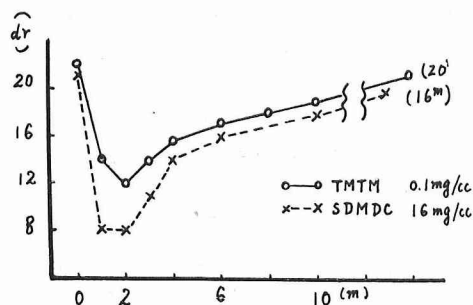
第4図 ウサギの心動・血圧・呼吸に及ぼす SDMDC・Alcohol の影響
SDMDC 0.3g/kg 投与後, Alcohol 1g/kg 静注



第5図 ウサギの血圧・呼吸に及ぼす CDED・Alcohol の影響
CDED 0.3g/kg 投与後, Alcohol 1g/kg 静注



第6図 ウサギの心動・血圧・呼吸に及ぼす PQD・Alcohol の影響
PQD 0.3g/kg 投与後, Alcohol 1g/kg 静注



第7図 ウサギ耳介血管灌流法による TMTM, SDMDc の末梢血管収縮作用

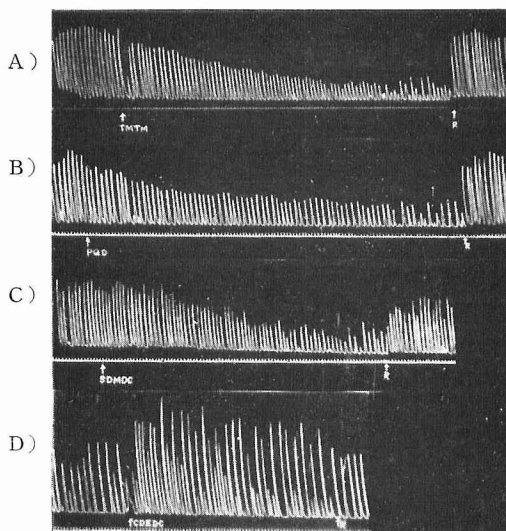
の小部分をつるし、これにより薬液を漿膜および粘膜両面から作用せしめた。薬物はあらかじめおのの Ringer 液に飽和溶解せしめ、これを所要の最終濃度になるように腸管または子宮を浸した Magnus 槽中の Ringer 液中に注入した。なお Magnus 槽中の Ringer 液の温度は 37°C とした。

成績：ウサギ摘出腸管にたいする作用は第8図に示すごとく、TMTM (50r/cc), SDMDc (1.6mg/cc), PQD (難溶) ではそれぞれ薬液の注入によりしだいに振幅の減少をきたし、Ringer 液に交換すると回復した。より高濃度では緊張は低下し、運動は停止した。CDEDC (難溶) では振幅の増大および頻度の増加をきたし、Ringer 液で回復した (第8図参照)。

ラット摘出子宮にたいする作用は第9図に示すごとく TMTM (25r/cc), SDMDc (400r/cc), PQD (難溶) ではそれぞれ薬液の注入によりしだいに振幅の減少をきたし、Ringer 液に交換すると回復した。より高濃度では緊張は低下し、運動は停止した。CDEDC (難溶) では運動の頻度の増加を示した (第9図参照)。なお伊古美によれば Disulfiram では、摘出腸管および摘出子宮とも影響はみられなかった。

Ⅳ 慢性中毒

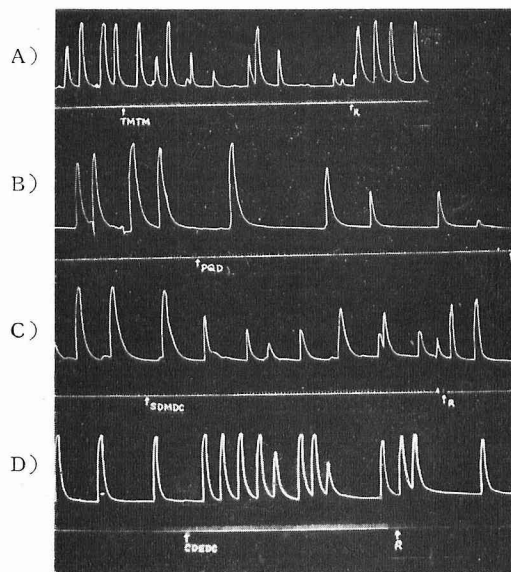
実験方法：体重 90~135g の成長期の雄ラットを用いた。餌は小麦を主とし、ときどき小魚および白菜を与え、水はべつに与えた。6匹1群とし、対照群、Alcohol 投与群、各薬物投与群、各薬物・Alcohol 併用群の10群とした。薬物の投与量は体重 1kg あたりマウスの経口 LD₅₀ の約 1/10 量とし、TMTM 0.05 g/kg, SDMDc 0.2g/kg, CDEDC 0.5g/kg (はじめ4日間 1g/kg, 以後 0.5g/kg), PQD 0.1g/kg をそれぞれアラビアゴム液に懸濁し、胃管を用いて12週間毎日経口投与した。Alcohol 投与は10週間は飲用水に混じて 1% Alcohol 液として自由に飲ませ、つぎの



- A) TMTM 50r/cc
B) PQD 難溶
C) SDMDc 1.6mg/cc
D) CDEDC 難溶

左側↑は薬液注入、右側↑は Ringer 液に交換を示す。
時記：毎 6s

第8図 ウサギ摘出腸管にたいする各薬物の作用



- A) TMTM 25r/cc
B) PQD 難溶
C) SDMDc 400r/cc
D) CDEDC 難溶

左側↑は薬液注入、右側↑は Ringer 液に交換を示す
時記：毎 6s

第9図 ラット摘出子宮にたいする各薬物の作用

2週間は1週2回10% Alcohol 10cc/kgを胃管にて投与した。体重と体温は週2回測定した。体温測定は小動物用水銀体温計を直腸内5cmまで挿入して5th測定した。

成績：CDEDC 1g/kg では投与開始後4日目頃からほとんどのものが下痢をおこしたので、5日目以後は0.5g/kgに減量した。他の薬物では下痢をみない。全般に投与開始当初に食欲不振・運動不活発がみられたが1週頃から平常になった。なおAlcoholをとっているもののうちに耳介の血管拡張や四肢の尖端の潮紅したものがみられた。体温の変動は対照群にくらべて他の群にあげるべき差が認められなかった。

各群ラットの体重増加を6匹づつの平均体重曲線をもつて示し(第10~14図参照)、また毎週の体重増加の平均値を表示した(第4表参照)。Alcohol投与群は対照群と同様の体重増加を示し、とくにAlcoholによる影響は少い。各薬物投与群と同薬物・Alcohol併

用群においてもAlcoholによる影響は少いが、いずれも対照より体重増加が少い。PQD投与群は薬物投与群のなかで比較的順調な体重増加を示したが、Disulfiram 0.3g/kg連日投与のさいの体重増加⁽²⁾はこれに近い曲線を示す。CDEDC投与群の体重増加はPQD投与群のそれにつぐものである(CDEDC投与群およびCDEDC・Alcohol併用群の初期に一時的体重減少期があるが、これはCDEDC 1g/kg投与で下痢をおこした時期であり、以後0.5g/kg投与にしてからは下痢をみず、比較的順調な体重増加を示した)。ついでSDMDC投与群、TMTM投与群の順に体重増加は不順であつた。

V 病理組織学的所見

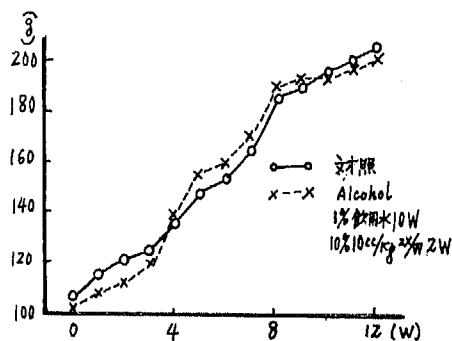
A 慢性中毒ラットにおける病理組織学的所見

前記慢性中毒実験において体重増加を測定したラッ

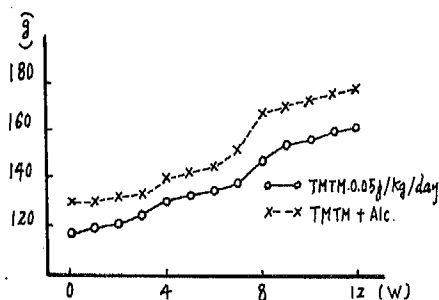
第4表 慢性中毒ラットの毎週の体重増加平均値

群	週	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	計
対 照		8	6	4	13	11	6	11	20	5	7	5	4	100
Alcohol		7	4	9	19	16	5	11	19	2	2	3	5	102
TMTM		2	2	3	7	2	2	4	9	8	2	3	2	46
TMTM+Alcohol		1	1	1	7	2	3	7	15	3	4	2	2	48
SDMDC		7	6	4	4	2	2	4	8	5	3	4	4	53
SDMDC+Alcohol		1	6	4	9	3	2	3	9	6	8	2	3	56
CDEDC		-	2	3	4	11	2	3	2	13	11	7	3	60
CDEDC+Alcohol		-	6	1	3	11	1	1	7	18	11	4	4	59
PQD		7	3	2	3	2	6	4	19	7	5	5	4	67
PQD+Alcohol		3	2	1	4	2	5	10	13	4	6	6	5	61

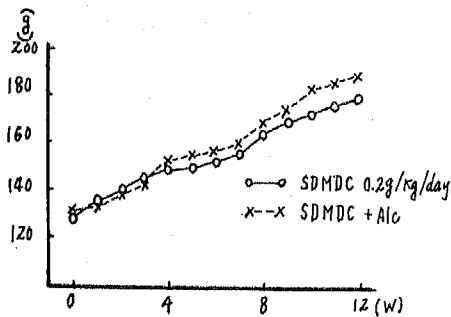
薬物投与前の体重をもととして、投与後の体重増加(1群6匹の平均値)をgで示す



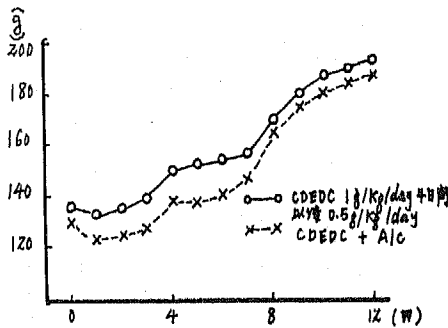
第10図 対照および Alcohol 単独連続投与ラット体重



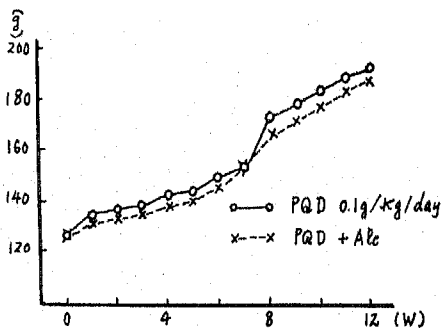
第11図 TMTM 単独および Alcohol 併用連続投与ラット体重



第12図 SDMDC 単独および Alcohol 併用連続投与ラット体重



第13図 CDEDC 単独および Alcohol 併用連続投与ラット体重



第14図 PQD 単独および Alcohol 併用連続投与ラット体重

トを使用して、頸部血管切断により瀉血致死せしめ、各臓器を10% Formalin 液に固定、Paraffin 包埋、切片標本を作製して鏡検した。染色法は Haematoxylin-Eosin 重染色を主とし、多糖類染色には PAS 法を、神経細胞染色には Nissl 法を用いた。

1) Alcohol 投与群では対照群と同様に各臓器に変化を認めなかった。

2) TMTM 投与群および TMTM・Alcohol 併用群:

肝臓: 静血が認められる。肝細胞は軽度に萎縮して Eosin に均質に染まり、あるいは淡明胞状を呈して細胞索の配列の乱れたものがある。とくに周辺帯の肝細胞においては、小空胞または微細顆粒が多数認められ、いわゆる脂肪-蛋白質変性の像を呈している。1例においては Glisson 鞘から小葉内に、単核細胞とリンパ球の限局性増殖が散在性に認められ、隣接肝細胞の変性が高度で、星細胞も増殖し、洞内にリンパ球、好中球増多が認められる。

腎臓: 細尿管上皮の脂肪-蛋白質変性が著明で、尿円柱が形成せられ、多数例において腎盂粘膜下にリンパ球・好酸球・単球が浸潤し、とくに肉芽腫様増殖を示す例もあつた。

副腎: 皮質の糸球帯細胞は小空胞性変性に陥っている。髄質においては著変を認めない。

脳: 充血がやや著しい。神経細胞の萎縮・変性の他に、皮質において膠細胞の小結節状増殖と、周囲の脳質に軽度の浮腫を認めた例がある。

3) SDMDC 投与群および SDMDC・Alcohol 併用群:

肝臓: 軽度の静血が認められる。肝細胞原形質内に雲絮状小塊ないし小顆粒が認められ、淡明胞状を呈し、グリコーゲンは中等度に減少し、核にも大小不同・濃縮などが認められる。星細胞は軽度に腫大しているが、Glisson 鞘においては著変を認めない。

腎臓: 糸球体 Bowman 囊内に漿液滲出が認められる。近位細尿管上皮は腫張し、あるいは Eosin で均質に濃染しているが、一部の上皮細胞は剝離しているほか、内腔には尿円柱が多量に認められる。

副腎: 被膜に好酸球浸潤が認められた例がある。皮質においては充血の著しいものがあり、Alcohol 併用例においては網状帯細胞に黄褐色色素の沈着が認められる。

脳: 充血・神経細胞の軽度の萎縮が認められる。Alcohol 併用の1例においては脳室上衣直下に膠細胞の小集簇と、脳質の水腫が認められた。

4) CDEDC 投与群および CDEDC・Alcohol 併用群:

肝臓: 静血と星細胞腫大が認められる。肝細胞索の解離の著しい例や、肝細胞においては原形質が淡明胞状化し、あるいは小空胞が認められるなどの脂肪-蛋白質変性が認められるが、極めて軽度である。またグリコーゲン消失が認められる。間質においては著変を認めない。

腎臓：糸球体の充血や間質の鬱血が認められる。細尿管上皮の変性、上皮細胞の剥脱および尿円柱形成などがみられる。(なお腎盂粘膜下に単球・好酸球浸潤の著しい例と、間質における脂肪組織増殖の著しい例がそれぞれ1例認められる)。

副腎：被膜と皮質における充血の著明なものが多い。皮質束状帯細胞において脂肪沈着が著明である。髄質においても充血が著しく、髄質細胞の核は軽度の濃縮に陥っている。

脳：充血および神経細胞の軽度の萎縮が認められる。

5) PQD 投与群および PQD・Alcohol 併用群：

肝臓：軽度の鬱血と肝細胞の変性が認められる。PAS 染色によりグリコーゲン減少を認めた例がある。星細胞の軽度腫大もみられた。

腎臓：糸球体において軽度の充血が認められるが、Mesangium 核増殖・Bowmann 嚢肥厚などは認めない。ただ Alcohol 併用の1例において Bowmann 嚢に少量の漿液滲出が認められた。近位細尿管上皮においては、微細顆粒がみられ、細胞境界もやや不明瞭となり、一部の上皮は剥離し、細尿管腔に尿円柱が認められた例がある。なお間質の血管周囲に好酸球浸潤が認められた例もある。

副腎：皮質においては、軽度の充血がみられたほか、糸球帯細胞の軽度の腫大ないし淡明化が認められる例があつた。髄質細胞はやや萎縮し、染状配列を示すものがあつた。

脳：軽度の充血を認めるほか、神経細胞がやや腫張し、虎斑融解が認められる(第15～22図参照)。

B 急性中毒ラットにおける病理組織学的所見

ラットに体重1kgあたり、マウスの経口LD₅₀以上の量の各薬物をそれぞれ与えて死亡せしめた急性中毒例について、前記同様鏡検した結果は、4種薬物による病変はほとんど同様であるからこれをまとめる。

肝臓：鬱血が著明である。肝細胞は著しく腫大し、脂肪・蛋白質変性が極めて高度に認められ、原形質はEosinで微細顆粒状ないし、小塊状を呈し一部の肝細胞においては核も不明瞭になっている。グリコーゲン消失も高度である。肝細胞索の配列は極めて不規則であるが、間質においては著変がない。

腎臓：全例において糸球体の充血と、間質の鬱血、細尿管上皮の脂肪・蛋白質変性が高度に認められる。細尿管上皮は著明に腫大して一部は剥離し、内腔の少ないものが多い。また Bowmann 嚢内に上皮の剥離・

壊死・多量の蛋白様物質の蓄溜が認められた例もあつた。

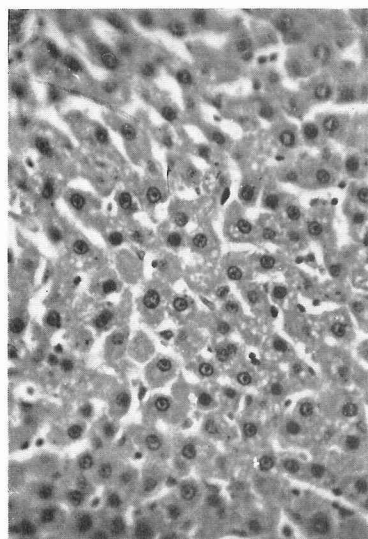
副腎：皮質の充血が著しい。束状帯から網状帯にかけて皮質細胞は腫大し、淡明胞状を呈している。

脳：充血が著明である。神経細胞は腫張して虎斑融解が認められ、あるいは原形質内に多数の小空胞がみられ、核も濃縮に陥つたものが多い。

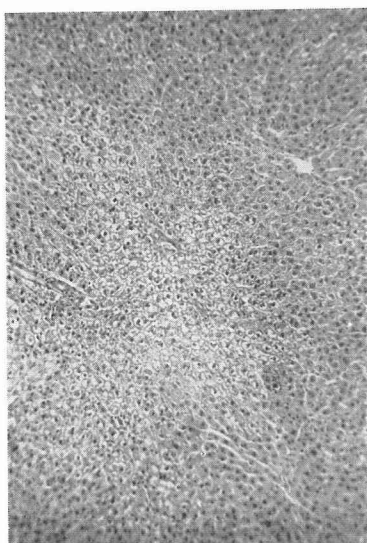
考 察

実験に用いた薬物はSDMDCを除いて、TMTM、CDEDCおよびPQDはいずれも水に難溶であるにもかかわらず、これらがAlcohol代謝とくにその第2段階のAcetaldehyde代謝を抑制し、血中Acetaldehyde蓄積をきたすことは第1編において報告した。そして薬物の化学構造と同効果との関連性について考察し、Thiuram類およびDithiocarbamate類においてはAlkyl基の低級なものほど作用が強いことを指摘した。この関係が毒性についても同様にみられ、マウスLD₅₀からみると、Thiuram類のMethyl基をもつTMTMはEthyl基をもつTEED(Disulfiram)より毒性が強く、またDithiocarbamate類のMethyl基をもつSDMDCはEthyl基をもつCDEDCより毒性が強い。これらのうちCDEDCの毒性は最も弱い。

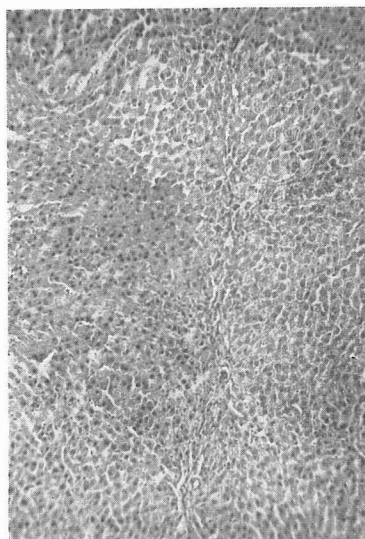
ウサギの心動・血圧・呼吸に関しては、それぞれの薬物の飽和溶液静注では影響がない。Alcohol単独静注ではほとんど作用がない。(Alcoholの作用については、Loomis^④はイヌについて、中等量のAlcoholは呼吸・心機能にほとんど作用がなく、その障害を及ぼすのは致死量に近い量であると述べ、伊古美^⑤のウサギについての実験でもAlcoholの中等量は作用が非常に軽度であつた)。これにたいして各薬物投与後Alcohol静注ではいずれも強い作用を現わした。すなわち心動にたいしては、高度のAcetaldehyde蓄積効果を有する薬物では一時抑制するが、同効果がそれほど高度でない薬物ではほとんど作用がない(第4および6図参照)。血圧にたいしては、薬物・Alcohol併用では初期の一過性上昇がAlcohol単独静注時より強く、それにつづく持続的下降も著しく強い(第3表参照)。(横川^⑥によればAcetaldehydeをウサギに静注したさい、心動は一時抑制後促進、血圧は上昇後下降、呼吸は増大をきたすが、これらの作用は短時間で回復する。Fingold^⑦、Handovsky^⑧もイヌについて同様の成績を示している)。Acetaldehyde投与の血圧に及ぼす作用は短時間であるのくらべて薬物・Alcohol併用のさいの血圧下降作用が長時間にわたる



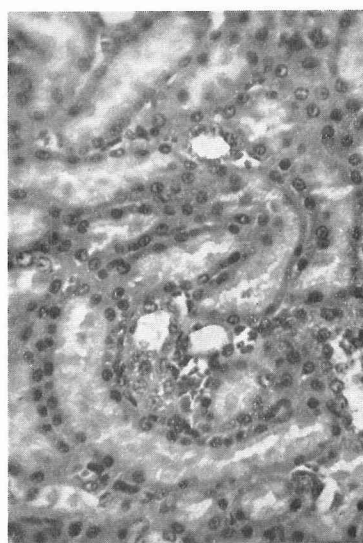
第15図 PQC 投与ラットの肝の病理組織
(800×)



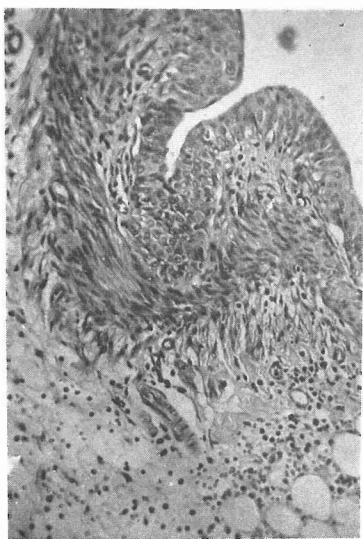
第16図 CDED 投与ラットの肝の病理組織
(200×)



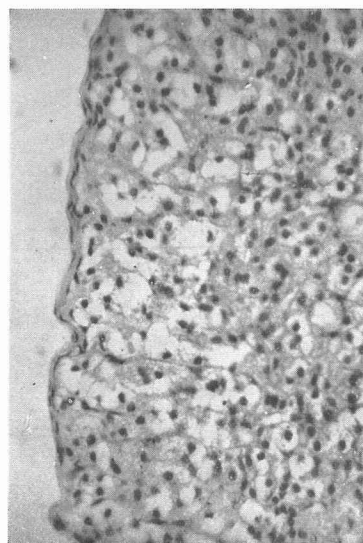
第17図 TMT 投与ラットの肝の病理組織
(200×)



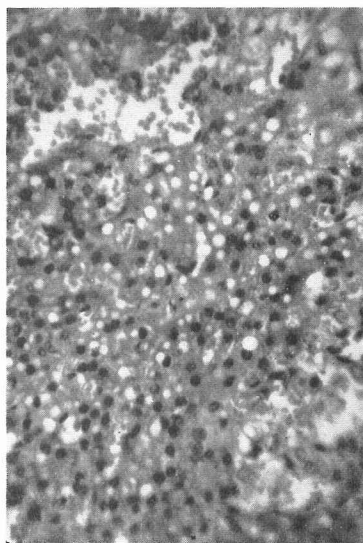
第18図 SDMD 投与ラットの腎の病理組織
(細尿管部 800×)



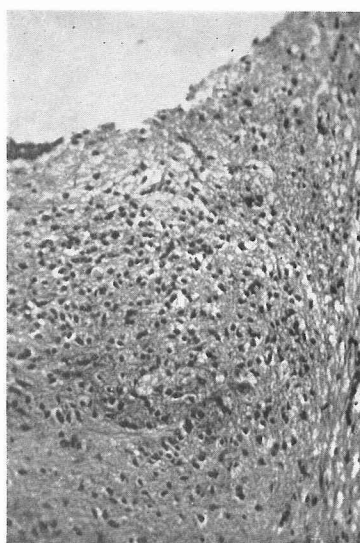
第19図 CDEDC 投与ラットの腎の病理組織
(腎盂粘膜下 400×)



第20図 PQD 投与ラットの腎の病理組織
(皮質糸球帯 800×)



第21図 CDEDC 投与ラットの腎の病理組織
(皮質網状帯 800×)



第22図 SDMDC・Alcohol 投与ラットの脳の病理
組織 (脳室上皮直下 400×)

のは、さきに第1編で観察したごとくこのときの血中 Acetaldehyde 蓄積が薬物によつて長びかされる結果と考えられる。(Christensen^⑧)は Acetaldehyde はイスの血圧を一過性上昇後に下降せしめるが、Disulfiram は Acetaldehyde の血圧下降相を著しく長びかせると報告している)。呼吸においても薬物・Alcohol 併用のさいは Alcohol 単独静注のさいより強い興奮を示した。しかもこれら薬物・Alcohol 併用投与が心動・血圧・呼吸に及ぼす作用の程度は、その Acetaldehyde の体内蓄積の程度にだいたい一致している。生体内で Alcohol の中間代謝産物として出来される Acetaldehyde と、外因性に投与された Acetaldehyde とは生体にたいする作用の強さ・持続その他で作用の様相がことなるのは当然であるが、今回の実験の結果や諸家の報告からみても、これら薬物と Alcohol との併用による反応には Acetaldehyde の作用が大いに関与して、主役を演ずるものであろうことを示唆している。

末梢血管にたいする作用では TMTM, SDMDC がgamma後肢血管灌流では不定で、ウサギ摘出耳介血管灌流では血管収縮を示したが、伊古美^⑨のgamma後肢を使用せる実験では Disulfiram (TETD) は血管拡張を示した。これは薬物の構造がたがい似ていることから、薬物の相違というよりもむしろ動物による相違、あるいは摘出血管と生体内血管の相違によるとみるべきかもしれない。また末梢血管にたいする直接作用として、TMTM, SDMDC にはウサギ摘出耳介血管の収縮作用がみられるが、一方これら薬物で前処置したウサギに Alcohol を投与すると血圧は一時的な上昇をきたす。しかしかかる血圧上昇を、これら薬物の末梢血管収縮作用に直接関連すると考えることは無理かとおもわれる。後者の場合は薬物投与後16~20分も経過してをり、直接作用としての血管収縮をおこすほどの濃度が流血中に存在するとは考えがたいし、また一過性昇圧は Alcohol 静注による Alcohol と、同時に生産された Acetaldehyde の中枢刺激に関連するとも考えられるからである。

摘出腸管および摘出子宮にたいする作用は、TETD は影響がなく(伊古美による)、TMTM, SDMDC および PQD ではその運動を抑制したのに反して、CDEDcのみは亢進せしめたのは、中毒実験のさいに CDEDc 大量投与例にひどい下痢をみたことにも関連あるものと思はれる。このように構造が似ているにもかかわらず、ひとり CDEDcのみが相反する作用を示したのは、CDEDc の化学構造中に含まれる Cu の特殊作用によるためであろうか、いまのところこれを確

かめるにいたらなかった。

慢性中毒ラットの体重増加については、各薬物投与群と同薬物・Alcohol 併用群ではとくに差が認められないが、これらはいずれも対照群にくらべて種々の程度に体重増加が障碍された。しかし CDEDc は比較的大量与えられたにもかかわらず、かなり順調な成長曲線を示した。今回の慢性中毒実験でもちいた薬物投与量は、マウスの経口 LD₅₀ の 1/10~1/20 量をラットに与えた。これは慢性中毒実験の経口投与量としては大量と思われたが、その慢性中毒症状としては投与当初にみられた食欲不振・下痢などにすぎなかった。このような点からも、これら薬物とくに CDEDc においては高度の蓄積による慢性中毒の危険は比較的小ないと思われる。

病理組織所見はいずれも Child ら^⑩、伊古美^⑪による Disulfiram 投与時の所見と大同小異であるが、長期間にわたる投与は、小量といえども各臓器にある程度の障碍を与える可能性のあることを教えている。

第1編および第2編を通じて各薬物の作用を比較すると、Alcohol 代謝への影響が強いこと、作用持続日数が長いこと、毒性が低いこと、またチョコレート色を呈していることにやや欠点があるが、長所として無味・無臭であることなどの点から、今回実験した薬物のうちで CDEDc は嫌酒薬として最も有望であると思はれる。さらに今後の臨牀的な検討をまつべきものと考ええる。

総 括

第1編の研究において、強い Disulfiram 様血中 Acetaldehyde 蓄積効果を示す薬物として報告された Tetramethylthiurammonosulfide, Sodium dimethyldithiocarbamate, Copper diethyldithiocarbamate ならびに p-Quinone dioxime について毒性および一般薬理作用について実験し、つぎの結論をえた。

1) マウスの経口投与による LD₅₀ は、Tetramethylthiurammonosulfide 0.6g/kg, Sodium dimethyldithiocarbamate 1.7g/kg, Copper diethyldithiocarbamate 10g/kg 以上、p-Quinone dioxime 1.1g/kg であつた。中毒症状は Copper diethyldithiocarbamate を除く他の薬物では、痙攣について麻痺におちいつて死亡する例が多く、Copper diethyldithiocarbamate では下痢が主であつた。

2) ウサギの心動・血圧・呼吸にたいしては、これら薬物と Alcohol との併用投与によつて血圧は一過性の上昇と、これにつぐ持続的下降が著しく、呼吸は

促迫状を呈した。同量の Alcohol を単独投与したさいはかかる変化はみられなかつた。これら作用を生体内 Alcohol 代謝との関連において論じた。

ウサギ摘出耳介血管にたいして Tetramethylthiurammonosulfide および Sodium dimethyldithiocarbamate は一過性の血管収縮を示した。

ウサギ摘出腸管ならびにラット摘出子宮運動にたいしては Copper diethyldithiocarbamate は促進的に、他の3者は抑制的に作用した。

3) 慢性中毒ラットの体重増加は、薬物投与により種々の程度に障碍される。体温にはとくに変化はない。これらラットにおいては肝・腎・副腎・脳に病理組織学的変化がみとめられた。Alcohol 併用によつてとくに著しい病変の増悪は認められなかつた。

4) 被検薬物のうちで Copper diethyldithiocarbamate は作用が最も強く、持続日数が最も長く、かつ毒性が最も低いことから嫌酒薬としては有望であると結論される。

第1編および第2編の要旨は、第15回日本薬理学会総会(1959年3月)において発表した。

稿を終るにあたり、御指導校閲を賜つた赤羽教授に感謝の意を表し、また病理学的検索に種々御教示いただいた信大病理学教室那須教授、永原助教授ほかの諸氏ならびに溶解度について御教示いただいた信大病院薬局浅川薬学士に謝意を表する。また薬物を提供された大内化学工業研究室に謝意を表す。

文 献

- ① Jacobsen, E., Brit. J. Addict., 47: 26, 1950
- ② Ikomi, F., Med. J. Shinshu Univ., 1: 233, 1956
- ③ Ikomi, F., Med. J. Shinshu Univ., 1: 257, 1956
- ④ Lecomis, T. A., Quart. J. Stud. Alc., 13: 561, 1952
- ⑤ 横川米司: 信州医誌, 8: 255, 1959
- ⑥ Fingold, A., Quart. J. Stud. Alc., 15: 373, 1954
- ⑦ Handovsky, H., Quart. J. Stud. Alc., 15: 21, 1954
- ⑧ Christensen, J., Quart. J. Stud. Alc., 12: 30, 1951
- ⑨ Child, G. P., et al., Amer. J. Med. Psychiatry, 107: 714, 1951