

# 実験的 Ethanol 投与動物の Ethanol 代謝速度 ならびに糖質代謝に及ぼす Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD) の影響

昭和43年7月11日 受付

信州大学医学部薬理学教室

(主任：赤羽治郎教授)

大 内 常 斉

## Effect of Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD) on the Rate of Ethanol Metabolism and on Carbohydrate Metabolism in Ethanol Administered Animals

Tsunenari OUCHI

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine,  
Shinshu University

(Director : Prof. J. AKABANE)

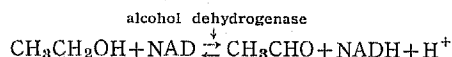
### 緒 論

ethanol の体内代謝の主要臓器が肝であることは従前より (Lundgaard<sup>1)</sup>) 示されているが、最近にもヒトの肝静脈カテーテル法 (Lundquist ら<sup>2)</sup>; Tygstrup ら<sup>3)</sup>、ネコの肝灌流法 (Larsen<sup>4)</sup>)、ラット摘出肝灌流法 (Gordon<sup>5)</sup>) による実験においてもこれが確められている。肝以外の臓器では筋、腎、脳その他の臓器でも代謝されるが、これらはヒトでは全 ethanol 代謝の20% (Larsen<sup>6)</sup>) 程度といわれ、ネコ (Larsen<sup>4)</sup>) でも同様の結果が得られている。

ethanol の体内代謝の過程は段階的に進行して、中間代謝産物として acetaldehyde を生成し、さらに酢酸ないし acetyl CoA を経て TCA 回路に入って大部分が完全に酸化され、CO<sub>2</sub> と水になることが明らかにされている。

酸化の第一段階 (ethanol→acetaldehyde 反応) で主役を演ずるのは alcohol dehydrogenase である Wartburg and Papenberg<sup>7)</sup>)。最初の動物からの肝 alcohol dehydrogenase は Lutwak-Mann<sup>8)</sup>) により調製されその性質が記載され、その活性には nicotinamide adenine dinucleotide (以下 NAD と略す) の存在の必要性が指摘された。その後ウマ肝の alcohol dehydrogenase の結晶化 (Bonnichsen and Wassen<sup>9)</sup>; Dalziel<sup>10)</sup>) が進み、酵素の kinetic な性質についても研究が進められた (Dalziel and Dickinson<sup>11)</sup>; Theorell ら<sup>12,13)</sup>)。主として Theorell ら<sup>12,13)</sup>) により、alcohol dehydrogenase によってつぎのような平衡状

態が触媒される作用機序も明らかにされたが、このさい NAD が補酵素として必須である。

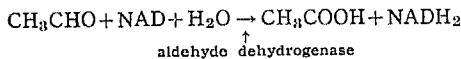


ethanol 飲用後の生体内反応は左から右へ進行する。これは acetaldehyde がごく迅速に酸化されて平衡から除かれるためである。このさい NADH : NAD 比は上昇する (Forsander ら<sup>14)</sup>; Smith and Newman<sup>15)</sup>)。

別の酵素系として、catalase による peroxidative または cyclic oxidation 反応も、ethanol 代謝の一形式として役割が論議されてきた (Keilin and Hartree<sup>16,17)</sup>; Laser<sup>18)</sup>)。しかしながら少くとも正常なヒトおよび動物においては、ethanol 代謝に果す catalase の役割は小であるとする見解が多い (Kinard ら<sup>19)</sup>; Nelson ら<sup>20)</sup>; Lundquist ら<sup>21)</sup>; Westerfeld<sup>22)</sup>)。しかし Trémolières and Carée<sup>23)</sup>) は、慢性 ethanol 中毒患者に ethanol 0.4~0.7g/kg を飲用させた実験において、catalase が ethanol 酸化にかなりの役割を演じたことを報告している。

酸化第2段階の経路はまだ決定されていないが、最終的には acetyl CoA に転位することは疑いない (Westerfeld<sup>22)</sup>; Westerfeld and Schulman<sup>24)</sup>)。acetaldehyde 代謝に関与する酵素は数種類あるが、xanthine oxidase, aldehyde oxidase および aldehyde dehydrogenase が肝に豊富に含まれていて、こ

れらはすべて disulfiram (Antabuse) によって抑制される (Westerfeld<sup>22</sup>)。しかし xanthine oxidase はとくに inhibitor には敏感ではない (Richert ら<sup>25</sup>)。aldehyde oxidase (Kjeldgaard<sup>26</sup>; Schwartz and Kjeldgaard<sup>27</sup>) と Racker's aldehyde dehydrogenase (Graham<sup>28</sup>) はともに非常に低濃度の disulfiram で抑制された。しかしまた aldehyde oxidase は xanthine oxidase のようにモリブデン酵素であり (Mahler ら<sup>29</sup>)、そしてモリブデンの 3/4 以上が acetaldehyde 代謝に関係せずに肝から排泄される (Westerfeld and Richart<sup>30</sup>)。すでに Batteli and Stern<sup>31</sup>) は Canizzaro 反応 ( $2\text{CH}_3\text{CHO} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CH}_3\text{COOH} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ) の触媒をする一酵素の存在を唱え、この酵素を Parnas<sup>32</sup>) が "aldehyde mutase" と命名した。のち Dixon and Lutwak-Mann<sup>33</sup>) によりその性質が研究され、Racker<sup>34</sup>) はウシの肝より NAD を補酵素として acetaldehyde の酸化を触媒する脱水素酵素をはじめて単離し、この "aldehyde mutase" が alcohol dehydrogenase および aldehyde dehydrogenase の混合物であることを in vitro の実験で証明した。



そして aldehyde dehydrogenase による ethanol 酸化第 2 段階は非可逆的であり、逆反応への試みはいずれも失敗している。ほかに acetaldehyde 投与後体内で ethanol が形成されないという理由で、古典的 "mutase action" が in vivo では行なわれない (Westerfeld ら<sup>35</sup>; Jacobsen<sup>36</sup>) などの疑問点を残している。

従来 ethanol 中毒の予防あるいは治療上に役立つかも知れまいとの期待のもとに、さまざまな物質に ethanol 酸化促進効果が求められたが、いままでのところこの目的にかなうものはない。各種 vitamin とくに B 群の慢性 ethanol 中毒に対する保護効果については多数の研究があるが、ethanol 酸化に対する直接の促進効果については確かでない (Dawan<sup>37</sup>; Torres<sup>38</sup>; Wordsworth<sup>39</sup>; Martensen-Larsen<sup>40</sup>; 和田<sup>41</sup>)。実験的 C 欠乏動物では ethanol 酸化は障害される (赤羽・伊古美<sup>42</sup>) が、健常動物に vitamin C を投与しても ethanol 酸化促進効果はない (Stuhlfauth ら<sup>43</sup>)。

ブドウ糖一、または果糖一 insulin 療法の効果にも賛否があり (Newman<sup>44</sup>; Newman and Cutting<sup>45</sup>; Gregory ら<sup>46</sup>; Vassaf and Hall<sup>47</sup>); Loomis<sup>49</sup>; Masoro and Abramowitch<sup>50</sup>; 山田<sup>51</sup>); 和田<sup>52</sup>);

Pletscher<sup>54</sup>); Stuhlfauth and Neumaier<sup>57</sup>; Holzel and Schneider<sup>58</sup>)、少くとも実験的の効果は確かとはされない。ビルビン酸 (Pletscher ら<sup>54</sup>; Stuhlfauth and Neumaier<sup>57</sup>; Westerfeld ら<sup>59</sup>); Hulpieu and Cole<sup>61</sup>); Barlett and Barnett<sup>63</sup>; Kinard ら<sup>64</sup>; Vitale ら<sup>65</sup>; Whittlesey<sup>66</sup>; Gregory<sup>46</sup>; 山田<sup>67</sup>; Segovia ら<sup>68</sup>), alanine (Widmark<sup>69</sup>; Le Breton<sup>70</sup>; Eggleton<sup>71</sup>; Westerfeld ら<sup>60</sup>) も同様である。

一般から期待された各種薬物のうち glucagon については、Nelson and Jensen<sup>72</sup>) は ethanol 酸化促進効果ありといい、Kinard<sup>73</sup>) はそれを否定している。triiodothyronine については Goldberg<sup>74</sup>) は ethanol 酸化に促進効果を認めているが、Kinard ら<sup>73</sup>), Newman and Smith<sup>76</sup>), Smith ら<sup>77</sup>), Satterfeld and Guze<sup>78</sup>) は ethanol 酸化促進効果に否定的である。また各種アミノ酸およびいわゆる強肝薬といわれる各種薬のうち、thioctic acid, glucuronic acid, aspartic acid などについても、しらべられうる限りでは、期待される確かな効果を承認されるものがない (赤羽 ら<sup>79</sup>); 80)。

動物の肝には alcohol dehydrogenase は豊富に含まれており (Bonnichsen<sup>81</sup>), ヒトの肝でも同様に豊富であろうと想像される。実際に重症の肝硬変症でも、ethanol 代謝の酵素系は比較的よく保たれている (Lieberman<sup>82</sup>; Asada and Galambos<sup>83</sup>; 大内<sup>84</sup>)。

パン酵母 alcohol dehydrogenase (1. 1. 1 Alcohol : NAD oxidoreductase) の分子量は約 150,000 で、4 つの subunits (36000) から成り、それぞれ 1 分子ずつの NAD, Zn および不可欠の SH- をもつことが知られており、NAD を介して基質と結合して接触作用をあらわすものとされている (奥貫<sup>85</sup>; Sund and Theorell<sup>86</sup>)。またウシ肝臓 aldehyde dehydrogenase (1. 2. 1. 3 Aldehyde : NAD oxidoreductase) も NAD 依存性である (奥貫<sup>85</sup>)。NAD は他の系列酵素にも利用されるためしばしば大量を要求される。したがって ethanol および acetaldehyde の代謝を促進して ethanol 中毒を治療する目的に NAD を応用することはかねがねその効果は予想されたところである。

最近 O'Hollaren and Washington<sup>87</sup>) が急性および慢性 ethanol 中毒患者に大量の NAD を投与して、劇的な改善をみたことを報告し、一般のセンセーションを呼びおこした。彼らの経験では急性 ethanol 中毒は ethanol のみの効果によるものではなく、さらに毒性の強い acetaldehyde, アセト酢酸, オキサロ酢酸, 乳酸および ethanol の消費に伴う代謝物により神経症状を呈するものと推測し、これらの物質が ethanol 酸化

過程においておくれ代謝されることから考えて補酵素すなわち pyridine nucleotides を用いて患者の神経系から毒性代謝産物を速かに取り除くという目的でこの治療を始めた。彼らは20人の重篤な慢性 ethanol 中毒患者をえらんで NAD 療法を試みた。すなわち 3mg/ml の NAD 溶液を毎分20滴以下の速度で点滴静注することによって、NAD そのものによる頭痛、あるいは呼吸促進その他の症状を除けることを確めたのち、2人の痙攣大発作を伴う酒客譫妄患者に、1000mg の NAD を毎分24滴の速さで投与し、1時間にして痙攣発作の消失、解熱、指南力の回復をみ、さらにしだいに顔面の浮腫も消失し、歩行も可能になったと報告した。さらに急性実験として、健康男子2人に ethanol 100ml と 200ml をそれぞれ飲用せしめ、NAD 注射時と無処置のときとを比較した。なお NAD 注射は ethanol 飲用前、NAD 1000mg 静注と 200mg 筋注に分けて行われた。その結果 NAD 投与なしでは中毒および重症二日酔 (hang over) 症状はさけられなかったが、NAD 使用では中毒症状および二日酔症状は全くみられなかった。彼らはまた NAD 前処置により血中 acetaldehyde レベルの低下すること、脳波所見の改善のみられたことも報告している。結論として彼らは急性および慢性 ethanol 中毒に NAD を投与し、劇的な効果をえ、これにより ethanol への喝望を去り得ることを述べている。

著者は O'Hollaren and Washington の exogenous な NAD 投与が ethanol ならびに acetaldehyde 代謝を促進するという報告に興味をもち、これを確かめるために、また NAD 投与が代謝物 acetaldehyde ならびに ethanol 投与によって増量した acetoacetate、乳酸などの血中レベルを低下するという彼らの推測を確かめる目的で、NAD の ethanol 代謝ならびに ethanol 投与後の糖質変動に及ぼす影響を研究した。

また acetaldehyde には sympathomimetic 作用がある (Eade<sup>88)</sup>)。この作用を血圧を指標としてみた場合は、acetaldehyde の 0.25~20mg/kg 静注の範囲では dose-dependent である (赤羽<sup>89)</sup>)。NAD が ethanol あるいは acetaldehyde の代謝に関係するか、あるいは NAD が catecholamines に対する効果器官の sensitivity に影響するとすれば、おそらく NAD により acetaldehyde の sympathomimetic 作用は影響を受けることが想像される。この観点から NAD の sympathomimetic 作用に対する影響についても実験をおこなった。

## 実験方法

### I ethanol および acetaldehyde の急性毒性についての実験

i) ethanol の急性毒性実験には体重 20g 前後の ddN 系雄性マウスを用いた。1群6匹ずつ3群を設け、各群の動物に NAD 50mg/kg の割合で腹腔内注射し、45分後にそれぞれの群に 20V/v% ethanol 溶液を2、4および8g/kg の割合で腹腔内注射した。その後30分、1、2、4、8、16および24時間に、それぞれ正向反射 (righting reflex)、体温変動、その他一般症状を観察し、併せて致死率を測定した。体温は電子体温計 (東京電子医器研究所) を用いて直腸温を測定した。別に同数の対照群を設け NAD 注射を省いて、同様に ethanol を投与し、実験した。

ii) acetaldehyde の急性毒性の実験には上記 ethanol の場合と同様に 20g 前後の ddN 系雄マウスを用い、ethanol の急性毒性におけると同様に実験した。ただし ethanol の代りに acetaldehyde 200および400mg/kg 腹腔内投与をおこなった。

### II ethanol および acetaldehyde の体内代謝速度についての実験

1) 急性実験においては、実験動物として体重2.5~3.0kg のウサギを雌雄の別なく使用した。ウサギは1日約300g の豆腐カラで飼育した。ethanol は関東化学 [株] 特級、純度 99.66V/v% を 20V/v% (16g/dl) になるように生理食塩液で稀釈したものを用いた。実験は3組に分けて行なった。すなわち第1組においては、対照動物に ethanol 1g/kg を5分間に静注し、一方実験動物には NAD 6mg/kg/min の速度で200分間持続点滴静注下に、ethanol 1g/kg を静注した。ただし ethanol の静注は、NAD 点滴静注の開始後20分に行なった。それぞれの動物について一定時間ごとに心穿刺により採血し、血中 ethanol ならびに acetaldehyde の定量を行なった。血中 ethanol 濃度の測定は Harger 法<sup>90)</sup>に従い、また血中 acetaldehyde 濃度は Stotz<sup>91)</sup>法に従った。第2組においては、対照動物に ethanol 3mg/kg/min の速度で持続点滴静注した。なお血中 ethanol レベルをなるべく一定に保たしめるために ethanol 持続点滴静注の15分前に ethanol 1g/kg 静注した。NAD 10mg/kg 静注後15分より、同様 ethanol 3mg/kg/min の速度で持続点滴静注し、一定時間ごとに採血し、血中 ethanol ならびに acetaldehyde 濃度の推移を測定した。第3組においては、対照動物に acetaldehyde を 2.3mg/kg/min の速度で持続点滴静注し、血中 acetaldehyde レベルをなるべく一定に保た

しめた。一方実験動物には、NAD を  $10\text{mg/kg}$  静注15分後より同様に acetaldehyde を持続点滴静注し、一定時間ごとに採血し、血中 acetaldehyde 濃度の推移を測定した。なお acetaldehyde は関東化学〔株〕一級を使用し、使用の都度  $15\text{ml}$  に濃硫酸数滴を加え、温度  $40^\circ\text{C}$  で再蒸溜し、氷冷した生理食塩液で稀釈し、 $6.5\text{g/dl}$  として用いた。NAD は Boehringer 社の酸化型で、三共〔株〕研究部の好意により分与されたものである。純度  $97.7\sim 98.6\%$  で、食塩  $0.6\text{v\%}$  を添加した  $0.0425\text{M}$  磷酸ナトリウム緩衝液で  $1$  アンプル  $2\text{ml}$  を含有し、 $\text{pH } 7.0$ 、体液と等張である。

2) ethanol 長期連用実験には同様にウサギを使用した。対照群には ethanol のみを  $1$  日  $1$  回  $1\text{g/kg}$  を  $10$  週間にわたり、毎日連続的に静注により投与した。一方実験群には ethanol  $1\text{g/kg}$  ならびに NAD  $1\text{mg/kg}$  を  $1$  日  $1$  回、同様に  $10$  週間にわたって静注投与した。 $10$  週後にそれぞれの群について、ethanol  $1\text{g/kg}$  を静注し、ethanol ならびに acetaldehyde 体内代謝速度を測定し、これを比較した。

3) ウサギ摘出肝灌流実験：正常ウサギの肝臓を摘出し、Miller ら<sup>92)</sup>の装置をウサギ用に改良試した装置を用いた。すなわち図1に示すごとく、原理の上

では Miller らの装置とはとくに変わりはなく、ウサギ用に改良したのですべてが拡大して作られている。ウサギの肝臓は  $60\sim 100\text{g}$ 、灌流液総量  $200\sim 250\text{ml}$ 、流速は  $120\text{ml/min}$  とし、灌流圧は  $200\sim 300\text{mmH}_2\text{O}$  にした。実験にあたり、輸胆管に挿入したカニューレよりの胆汁の分泌をもって肝の状態をチェックして、灌流した。肝灌流血液としては正常ウサギより無麻酔下に頸動脈より採血し、脱線維処置後酸素で飽和したものをを用い、灌流開始約  $20\sim 30$  分後より実験をはじめ、約  $2\sim 3$  時間ののちに実験を終った。対照実験においては灌流血中に  $20\text{v\%}$  の ethanol を  $200\text{mg/dl}$  - 灌流血の割合に加え、一方実験群には灌流血中に NAD  $14\text{mg/dl}$  - 灌流血の割合で加えたのち  $15$  分後に同じく  $20\text{v\%}$  の ethanol を  $200\text{mg/dl}$  - 灌流血の割合に加えて、ethanol 代謝に及ぼす NAD の影響を検討した。また長期 ethanol 投与ウサギ (ethanol を  $1\text{g/kg}$   $1$  日  $1$  回  $10$  週間) の肝を摘出し、この摘出肝についても同様に実験を行ない、NAD の効果を検討した。

4) 人体実験：適度の飲酒に慣れた医学生  $3$  名ならびに病的酩酊の患者  $2$  名について実験した。清酒 (二級酒  $15\text{v\%}$  ethanol  $500\sim 1000\text{ml}$ ) を約  $30$  分ないし  $2$  時間半に飲用せしめ、そのさいの酩酊状態を観察し、同時に血中 ethanol ならびに acetaldehyde の濃度を測定した。第1回飲酒テスト終了後  $1$  週間にわたって NAD  $4\text{mg/kg}$  を筋注し、 $8$  日目に第2回飲酒テストを同様にして行なった。

### Ⅲ 急性および慢性 ethanol 中毒の糖質変動に関する実験、とくに摘出肝灌流実験

1) 上記の摘出肝灌流法による ethanol 代謝実験において、同時に灌流血中の血糖その他の糖代謝物質を測定した。すなわち正常ウサギ摘出肝を、正常ウサギ脱線維血をもって上述のごとく灌流した。対照群には灌流血中に  $20\text{v\%}$  ethanol を  $200\text{mg/dl}$  - 灌流血の割合に加え、実験群には NAD を  $14\text{mg/dl}$  - 灌流血の割合に加えて、 $15$  分後に同じく  $20\text{v\%}$  ethanol を  $200\text{mg/dl}$  - 灌流血になるように加えて、そのさいの糖質変動を  $150$  分にわたって観察した。血糖値は Somogyi 法<sup>93)</sup>、血中乳酸測定は Barker and Summerson 法<sup>94)</sup>、血中ビルビン酸ならびに  $\alpha$ -ケトグルタル酸は清水法<sup>95)</sup>、肝グリコーゲンの測定は Carroll らの方法<sup>96)</sup>に従った。

2) また長期 ethanol 投与ウサギの摘出肝ならびに長期 ethanol プラス NAD 投与ウサギの摘出肝についても同様の灌流実験を行ない、糖質変動を測定した。長期 ethanol 投与ウサギにおいては ethanol  $1\text{g/kg}$   $1$  日  $1$  回  $10$  週間静注し、一方長期 ethanol プラス NAD

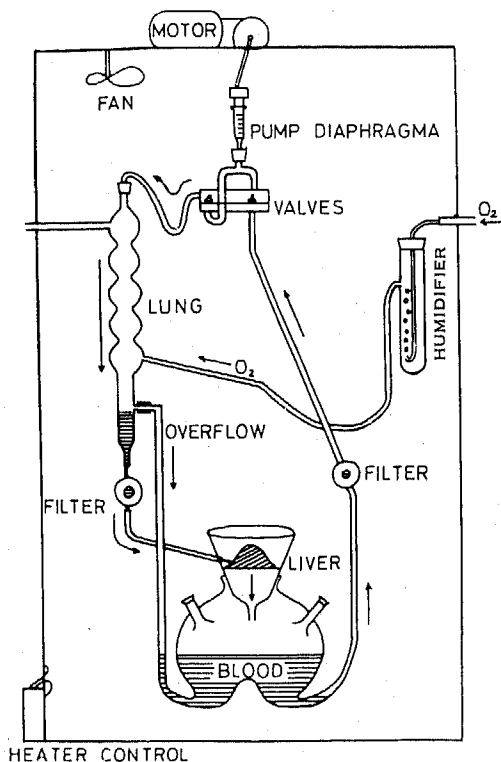


図 1. ウサギ摘出肝灌流法実験装置

投与ウサギにおいては, ethanol 1g/kg 1日1回, NAD 1mg/kg 1日1回それぞれ10週間静注した。灌流条件は上記のウサギ灌流実験と同様に行なった。

#### IV acetaldehyde の sympathomimetic 作用に関する実験

体重7~12kgの雑種犬および体重2~4kgのネコを雌雄の別なく使用し, 脊椎動物を作製した。脊椎動物の作製法は熊谷ら<sup>7)</sup>の方法に従った。血圧測定は大腿動脈にカニューレを挿入し, 水銀マンオメータを介して型のごとく煤紙上に描記せしめた。また上頸神経節一瞬膜標本の作製はつぎのごとく行なった。頸部筋肉を分離すると総頸動脈と頸部迷走交感神経幹が走っているのがみえる。これを頭側にたどると外頸動脈と舌動脈の分岐内背側に上頸神経節と節状神経節がある。上頸神経節への薬物注入は用いる瞬膜と同側の舌動脈の遠位より心臓方向にカニューレを挿入して行なった。なおこのさい外頸動脈と舌動脈の分岐部より頭側2~3mmのところをクレンメでとめた。瞬膜への薬物適用は外頸動脈と舌動脈との分岐点より心臓側2~3mmのところをクレンメで止めておいて舌動脈を介して行なった。瞬膜の収縮は一侧の瞬膜をヘーベルを介して煤紙上に描記せしめた。

#### 実験成績

##### I ethanol および acetaldehyde の急性毒性に及ぼす NAD の影響

##### i) ethanol の急性毒性に及ぼす NAD の影響

正向反射 (righting reflex): ethanol 2g/kg 投与により, 対照群および実験群の両群は正向反射にとくに異常はなかった。ethanol 4g/kg 投与により, 両群

とも正向反射は消失したが約4時間後にはいずれも回復した。ethanol 8g/kg 投与により, 両群とも正向反射消失し, 8時間後に回復した。

体温: ethanol 2g/kg および 4g/kg 投与により対照群および実験群の体温は30分より4時間にわたり約3~4°C低下し, 8時間にはほぼ正常に回復した。実験群と対照群との間には著しい差は認められなかった。ethanol 8g/kg 投与により対照群, 実験群にいずれも30分から16時間にわたって約4°C低下し, 24時間に至っても旧に復さなかった。実験群ではとくに対照群にくらべむしろ体温低下の度は大であり軽いことはなかった(図2)。

致死率: ethanol 2g/kg 投与群では24時間にわたり両群とも致死数少なくほとんど両群の間に差はなかった。ethanol 4g/kg 投与群では8時間まで両群とも致

表 1 ethanol 投与による致死率に及ぼす NAD の影響 (マウス)  
ethanol 4g/kg i. p.

処 置	経 過 時 間 (h)						
	1/2	1	2	4	8	16	24
ethanol	1/6	1/6	1/6	1/6	1/6	4/6	4/6
ethanol+NAD	%	%	%	%	%	1/6	1/6

ethanol 8g/kg i. p.

処 置	経 過 時 間 (h)						
	1/2	1	2	4	8	16	24
ethanol	2/6	2/6	2/6	4/6	4/6	4/6	4/6
ethanol+NAD	%	%	%	%	%	%	1/6

NADは50mg/kg i. p., 実験には1群6匹のマウスを使用した。分子は死亡マウス数を示す。

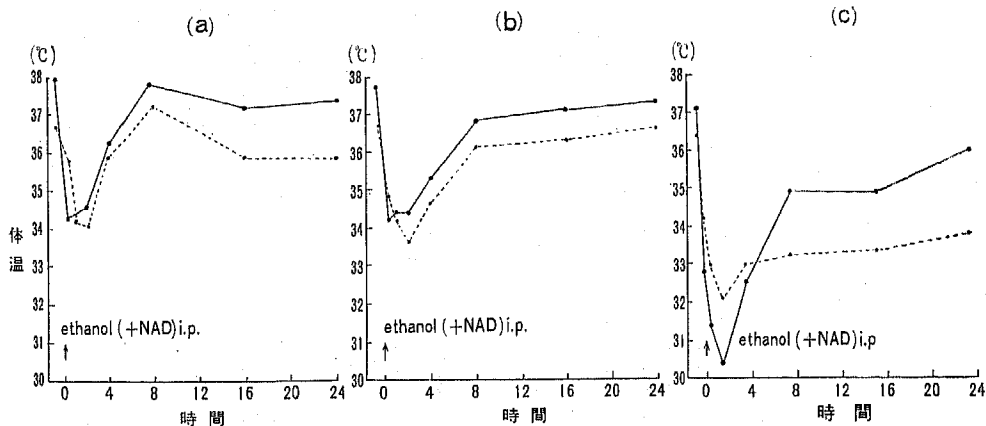


図 2. ethanol 注射後の平均体温変動に及ぼす NAD の影響 (マウス)

(a): ethanol 2g/kg i. p. (b): ethanol 4g/kg i. p. (c): ethanol 8g/kg i. p.  
○—○: ethanol 単独 ..... : ethanol+NAD (50mg/kg i. p.)

死率小でありとくに差がなかったが、16時間に至って対照群に致死例を多く生じて致死率がやや大の傾向を示した。ethanol 8g/kg 投与群では4時間までの致死率を比較すると実験群は対照群にくらべてはるかに小であった(表1)。

## ii) acetaldehyde の急性毒性に及ぼす

### NAD の影響

正向反射: acetaldehyde 200mg/kg および 400mg/kg 投与では実験群, 対照群とも異常は認められなかった。

体温: acetaldehyde 200mg/kg 投与後30分から1時間にわたり 1~1.4°C 低下し, ほぼ4時間後に回復している。acetaldehyde 400mg/kg 投与後30分から1時間にわたり約 2.5°C 低下, 4時間後に回復している。対照群と実験群との間に殆んど差が認められなかった(図3)。

中毒症状および致死率: acetaldehyde 200mg/kg または 400mg/kg の腹腔内注射により動物は注射直後けいれん性呼吸困難を呈し, 体温下降し, 自発運動は著しく減弱した。しかしまもなく症状は回復し, 30分後にはほとんど正常に戻った。実験群, 対照群とも致死数

表 2 acetaldehyde 投与による致死率に及ぼす  
NAD の影響 (マウス)  
acetaldehyde 200mg/kg i. p.

処 置	経 過 時 間 (h)						
	1/2	1	2	4	8	16	24
acetaldehyde	%	%	%	%	%	%	%
acetaldehyde+NAD	%	%	%	%	%	%	%

acetaldehyde 400mg/kg i. p.

処 置	経 過 時 間 (h)						
	1/2	1	2	4	8	16	24
acetaldehyde	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	3/2
acetaldehyde+NAD	%	%	%	%	%	%	%

NAD は 50mg/kg i. p. 実験には 1 群 6 匹のマウスを使用した。分子は死亡マウス数を示す。

少なく, 致死率はいずれも小であり, とくに差は認められなかった(表2)。

## II ethanol ならびに acetaldehyde の 体内代謝速度に及ぼす NAD の影響

### 1) ウサギの急性実験

実験方法の項において記述したごとく, 第1組の実験においては, NAD 6mg/kg/h の速度で持続点滴静注下に ethanol 1g/kg を静注して, 血中 ethanol ならびに acetaldehyde 濃度を持続的に測定した。対照群においては NAD の持続点滴静注を行わずに ethanol のみを静注した。実験群における ethanol および acetaldehyde の血中レベルの経過および血中消失速度は対照群にくらべて NAD の投与によりとくに明らかな影響を認められなかった。その代表例を(図4)に示した。

第2組の実験においては, ウサギに ethanol 1g/kg 静注し, 15分後さらに ethanol 3mg/kg/min の速度で持続点滴静注を行なうと, 血中 ethanol 濃度はほぼ 100 mg/kg のレベルに一定に保つことが出来た。この実験においてあらかじめ NAD 10mg/kg を静注しても, これにより ethanol 血中レベルが, 対照実験にくらべてとくに影響を及ぼすとは認められなかった。また ethanol 代謝によって生成された血中 acetaldehyde 濃度にもとくに NAD の影響は認められなかった(図5)。

第3組の実験においては, acetaldehyde の体内代謝に及ぼす NAD の影響をより確かに検討する目的で, acetaldehyde を 2.3mg/kg/min, 50ml/h の速さで持続点滴静注した。このさい血中 acetaldehyde の濃度は漸次上昇して約60分後にはほぼ一定レベルに達した。実験群において, NAD 1mg/kg を前処置(静注)しても血中 acetaldehyde レベルに対してとくに影響を及ぼさなかった(図6)。

### 2) ethanol 長期連用ウサギにおける ethanol ならびに acetaldehyde 体内代謝に及ぼす NAD の影響

対照群には実験方法の項において記述したごとく,

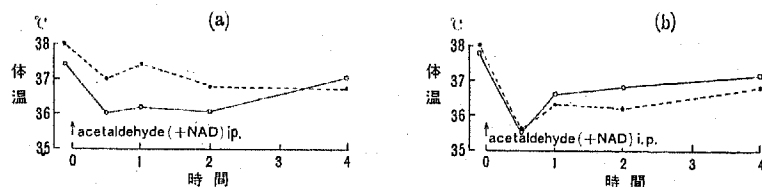


図 3. acetaldehyde 注射後の平均体温変動に及ぼす NAD の影響 (マウス)

(a): acetaldehyde 200mg/kg i. p. (b): acetaldehyde 400mg/kg i. p.

○—○: acetaldehyde 単独 ..... : acetaldehyde+NAD (50mg/kg i. p.)

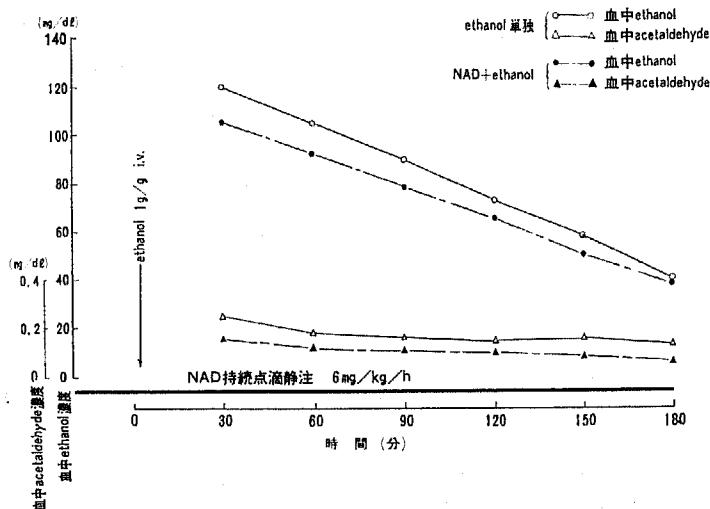


図 4. ethanol 投与時の血中 ethanol および血中 acetaldehyde 濃度時間曲線に及ぼす NAD 持続点滴静注の影響(ウサギ)

ウサギ ♀, 2.8 kg

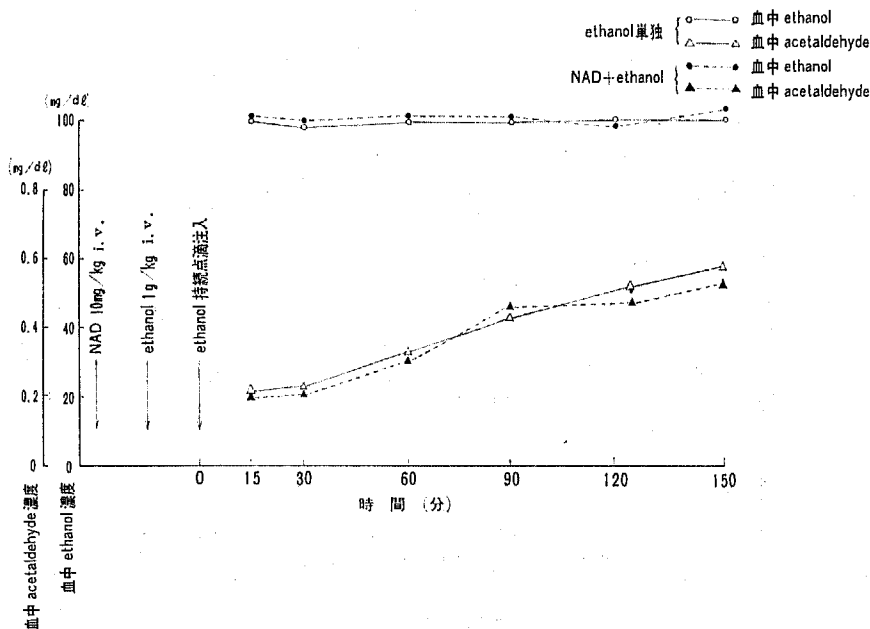


図 5. ethanol 持続点滴注入時の血中 ethanol および血中 acetaldehyde 濃度曲線に及ぼす NAD 1 回静注投与の影響 (ウサギ)

ウサギ ♂, 3.0 kg

ethanol のみを 1 日 1 回 1g/kg, 10 週間連続静注し, 実験群には ethanol 1g/kg および NAD 1mg/kg を 10 週間連日静注した。10 週間のうち, 対照群および実験群の動物に, それぞれ ethanol 2g/kg を静注して, その後の血中 ethanol—ならび acetaldehyde—濃度時間曲線を比較したが両群間にとくに差は認められなかつ

た(図 7)。

### 3) ウサギ摘出肝灌流法による実験成績

ウサギ摘出肝灌流法を用いて ethanol(200mg/dl—灌流血)を灌流血中に投与して ethanol の血中消失速度を測定すると, 投与後 30 分後より 150 分にわたる ethanol の血中濃度曲線は whole animal の場合と同様直線

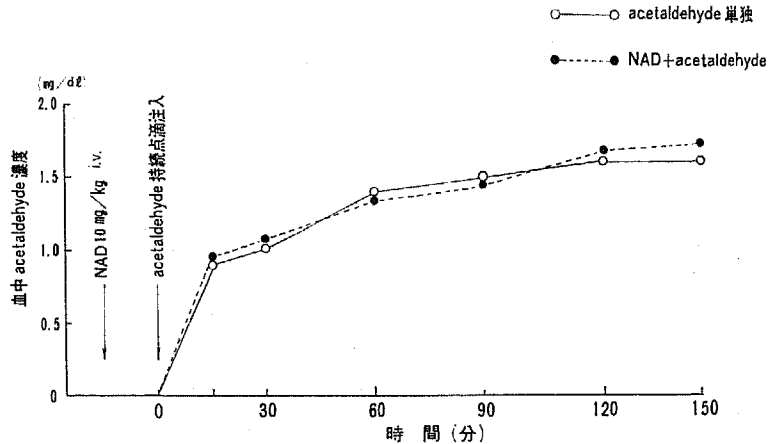


図 6. acetaldehyde 持続点滴注入時の血中 acetaldehyde 濃度曲線  
NAD 1 回静注投与の影響 (ウサギ)

ウサギ ♂, 2.7 kg

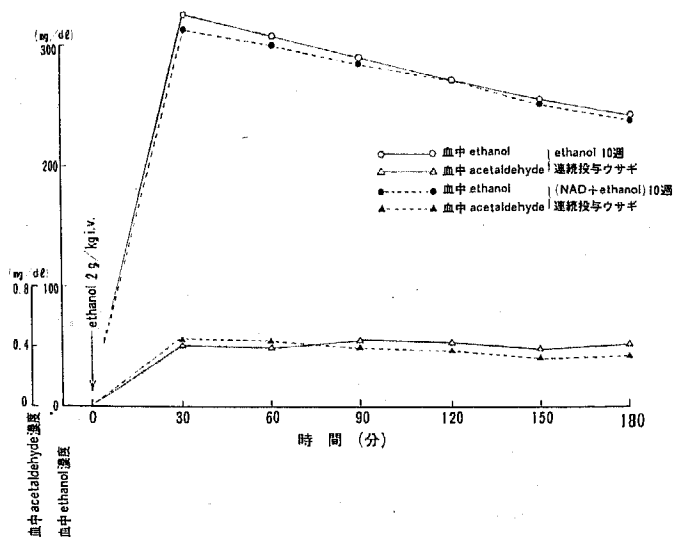


図 7. ethanol 長期連続投与ウサギならびに (ethanol+NAD)  
長期連続投与ウサギの血中 ethanol および acetaldehyde  
消失曲線 (ウサギ)

ウサギ ♀, 3.0 kg

形になることが観察された。この実験でも ethanol 投与の15分前に NAD (14mg/dl-灌流血) を添加するも、NAD がとくに灌流血中 ethanol 消失速度に影響を及ぼすようなことはなかった (図8)。なお ethanol より生成された血中 acetaldehyde 濃度にも、NAD による影響は認められなかった。また ethanol 1g/kg と NAD 10mg/kg を10週間にわたって連日静注した長期 ethanol プラス NAD 投与ウサギの肝を摘出して、上記

と同様の方法により摘出肝の肝灌流実験を行なった。この実験においても、灌流血中に添加した NAD (14mg/dl-灌流血) の投与が対照 (ethanol のみ毎日投与) にくらべてとくに影響するようなことはなかった (図9)。

#### 4) 人体実験

適度の飲酒に慣れた医学生ならびに病的酩酊の患者について、大量飲酒時の酩酊あるいは悪酔症状の発現



に及ぼす NAD の影響, および血中 ethanol ならびに acetaldehyde レベルに及ぼす NAD の影響を検討した。清酒 (二級酒 15% ethanol) 500~1000ml を約 30 分ないし 2 時間半に飲用せしめ, そのさいの酩酊状態その他の一般症状を観察し, 同時に時間的経過に従い血中 ethanol ならびに acetaldehyde レベルを測定

した。第1回の飲酒テスト終了後1週間にわたり毎日 NAD 4mg/kg を筋注し, 8 日目同じく飲酒テストを行なった。第1回および第2回の飲酒テストにおける血中 ethanol レベルおよびその消失速度は NAD の連用によってとくに変ることとはなかった (図10)。また ethanol 代謝による血中 acetaldehyde 濃度について

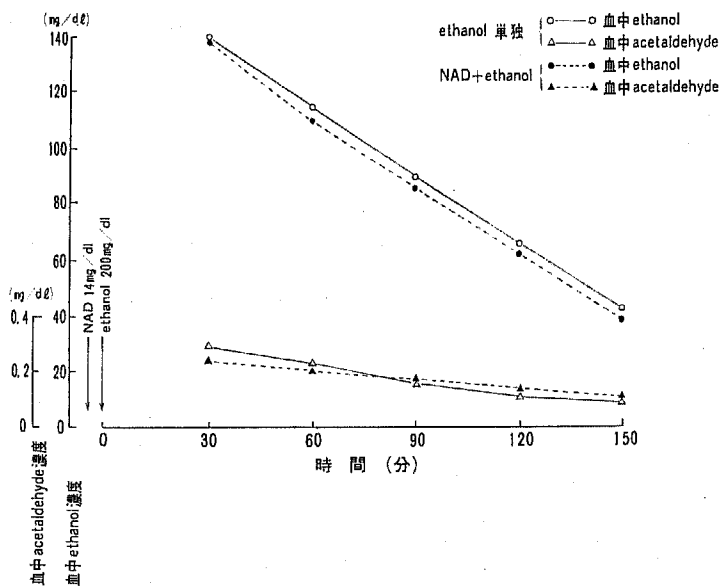


図 8. 血中 ethanol ならびに acetaldehyde 消失曲線  
(正常ウサギ摘出肝灌流実験)

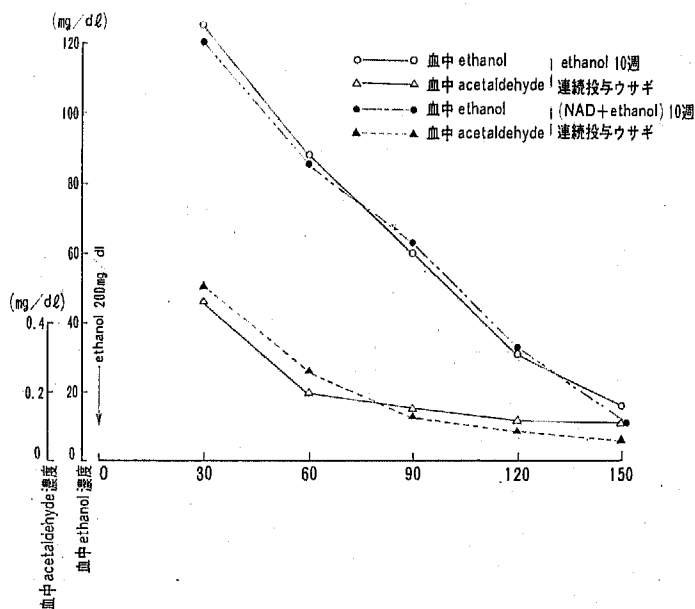


図 9. 血中 ethanol ならびに acetaldehyde 消失曲線  
(ethanol 長期連続投与ウサギ摘出肝灌流実験)

も、NAD 投与による影響は認められなかった。このさい酩酊症状ないし悪酔症状についても観察したが第1回と第2回においてとくに著明な差は認められなかった。

### Ⅲ 急性および慢性 ethanol 中毒動物の糖質変動に及ぼす NAD の影響、とくにウサギ摘出肝灌流実験成績

#### a) 正常ウサギ摘出肝灌流実験

対照実験においては灌流血中に 20V/v% ethanol を

200mg/dl—灌流血の割合に加え、そのさいの灌流血中の血糖、ピルビン酸、 $\alpha$ -ケトグルタル酸、乳酸および肝グリコーゲンの各値を測定し、NAD 実験においては同量の ethanol とともに NAD 14mg/dl 灌流血を投与して同様に実験した(図11, 12, 13, 14および15)。ethanol 単独群と NAD プラス ethanol 群との各成績を比較すると灌流血中の血糖、ピルビン酸、 $\alpha$ -ケトグルタル酸の各値の変動、いずれについても両群の間においてとくに差は認められなかった(図11, 13お

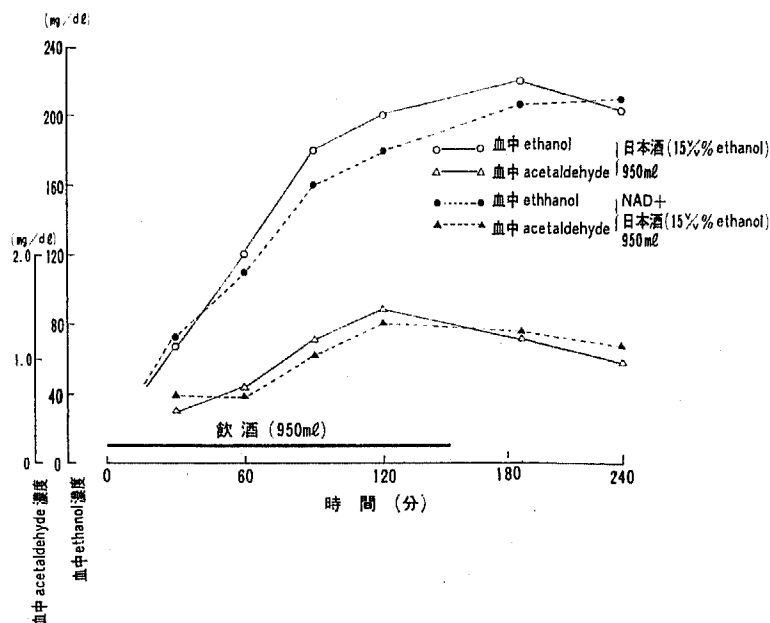


図10. 日本酒飲用時の血中 ethanol ならびに acetaldehyde 濃度曲線

26才, 学生: 第1回飲酒試験後, 1週間にわたって NAD 4mg/kg 筋注。8日目に第2回飲酒試験を行なった

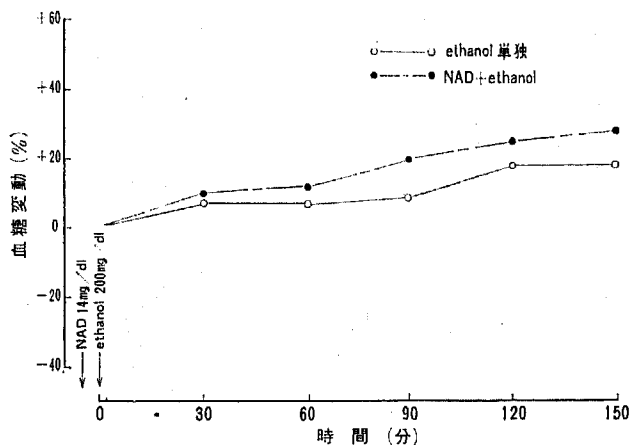


図11. ethanol 投与後の血糖変動に及ぼす NAD の影響  
(正常ウサギ摘出肝灌流実験)

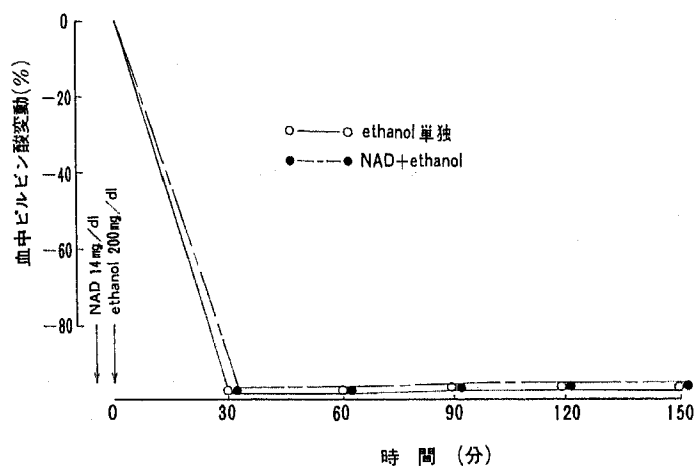


図12. ethanol 投与後の血中ピルビン酸変動に及ぼす NAD の影響  
(正常ウサギ摘出肝灌流実験)

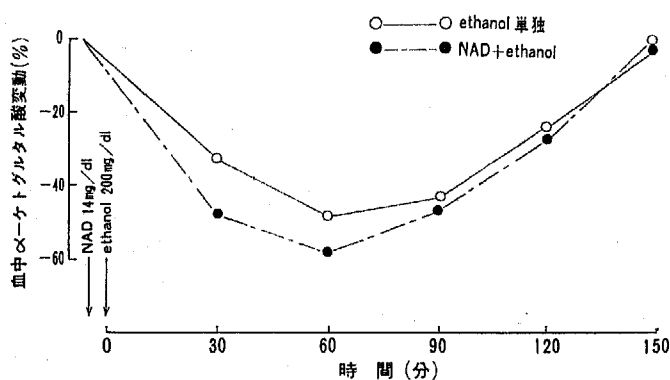


図13. ethanol 投与後の血中  $\alpha$ -ケトグルタル酸変動に及ぼす NAD の影響  
(正常ウサギ摘出肝灌流実験)

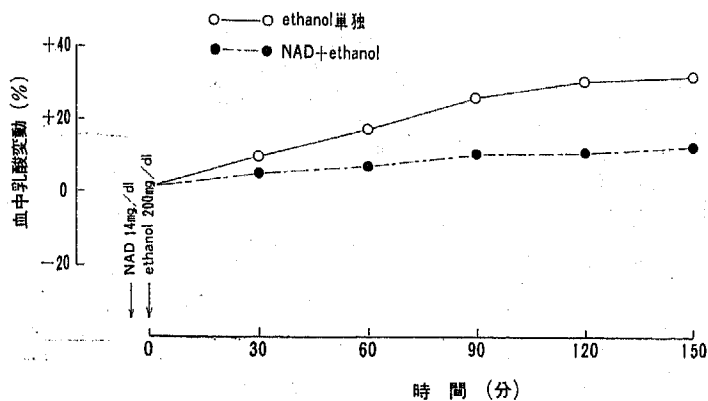


図14. ethanol 投与後の血中乳酸変動に及ぼす NAD の影響  
(正常ウサギ摘出肝灌流実験)

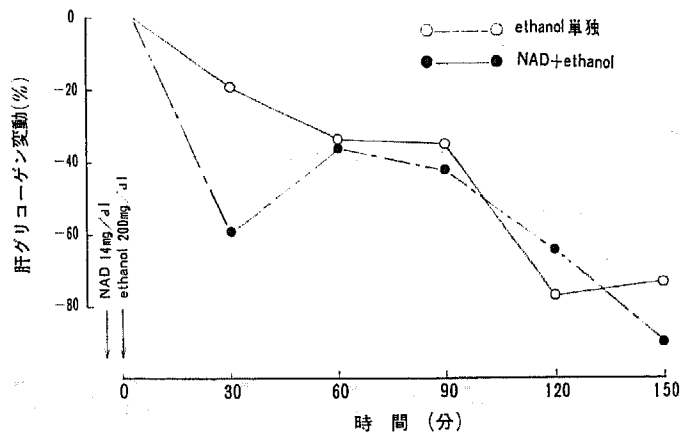


図15. ethanol 投与後の肝グリコーゲン変動に及ぼす NAD の影響  
(正常ウサギ摘出肝灌流実験)

よび13)。ただし乳酸値について NAD プラス ethanol 群では ethanol 単独群に比し、前者においては後者の場合に比べ上昇度合が軽度の傾向がみられた (図14)。肝グリコーゲン値については NAD プラス ethanol 投与群において 130 分値の低い例があったが毎常ではなく、60 分値以後にはとくに差は認めなかった (図15)。

b) 長期 ethanol 投与ウサギの摘出肝ならびに長期 ethanol プラス NAD 投与ウサギの摘出肝灌流実験

ethanol 1g/kg および NAD 1mg/kg 静注を10週間続けたウサギの肝を摘出し、この摘出肝を同様に処置したウサギの脱線維血液をもって灌流し、灌流血中に ethanol 200mg/dl—灌流血の割合に加えたさいの糖質変動を ethanol 単独長期投与群と ethanol プラス NAD 長期投与群について比較した。ethanol 投与後の

灌流血中の血糖、ビルビン酸、 $\alpha$ -ケトグルタル酸各値の変動については両群の成績の間にとくに著明な差は認めなかった (図16, 17および18)。乳酸値の変動にのみ両者間に差が認められた。すなわち NAD プラス ethanol 群においては ethanol 単独群に比し、灌流血中乳酸レベルは低値でありむしろ減少の傾向を示した (図19)。肝グリコーゲン値についても NAD プラス ethanol 群は ethanol 単独群とほぼ同様の傾向を示して、ethanol 投与後60分後激増してそののち著減した (図20)。また ethanol 投与前の灌流血中の血糖、乳酸、ビルビン酸および  $\alpha$ -ケトグルタル酸の各値は、両群間に大きな差はなく、また正常動物灌流血のそれとほとんど同じであった。

IV acetaldehyde の sympathomimetic 作用に対する NAD の影響

ネコならびにイヌを使用し、いずれも脊髄動物につ

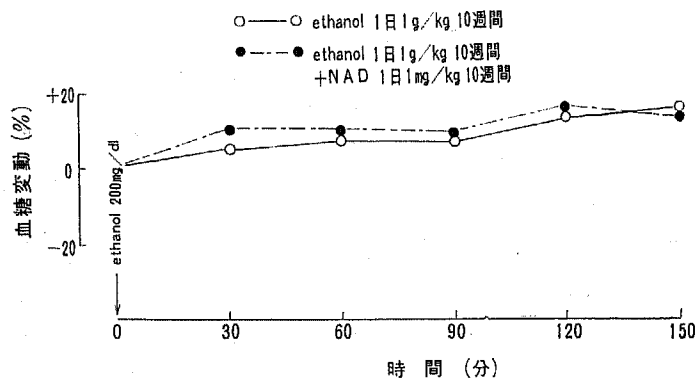


図16. ethanol 投与後の血糖変動に及ぼす NAD の影響  
(ethanol 長期連続投与ウサギ摘出肝灌流実験)

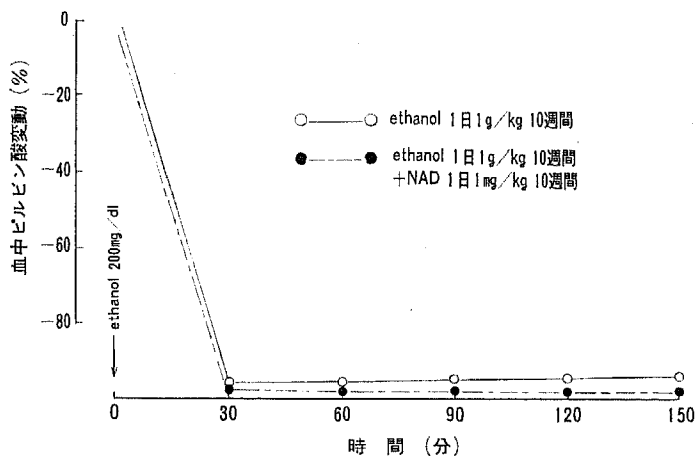


図17. ethanol 投与後の血中ピルビン酸変動に及ぼす NAD の影響  
(ethanol 長期連続投与ウサギ摘出肝灌流実験)

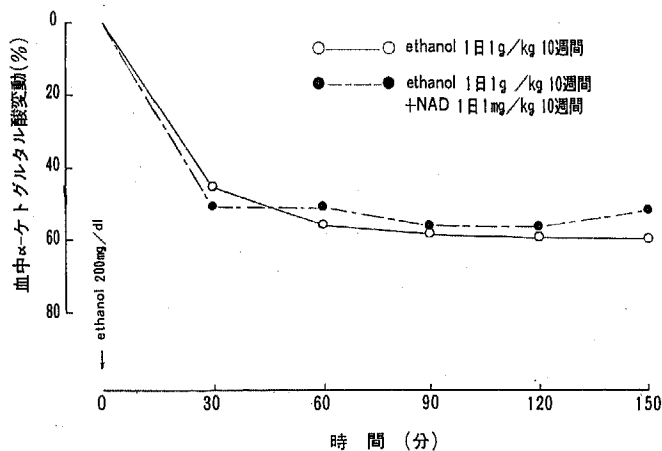


図18. ethanol 投与後血中α-ケトグルタル酸変動に及ぼす NAD の影響  
(ethanol 長期連続投与ウサギ摘出肝灌流実験)

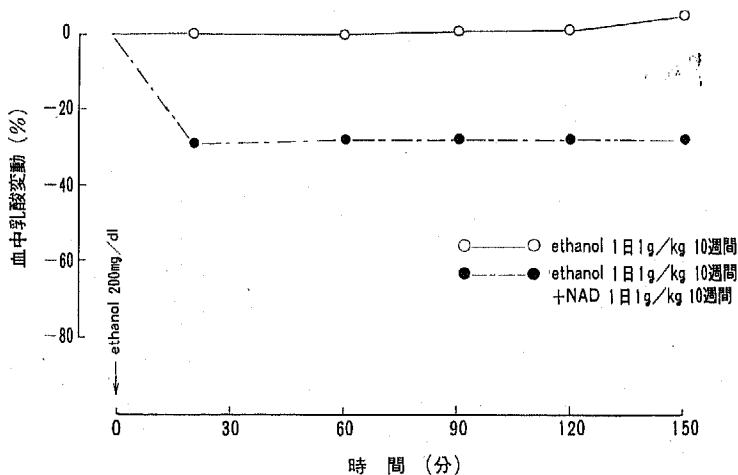


図19. ethanol 投与の血中乳酸変動に及ぼす NAD の影響  
(ethanol 長期連続投与ウサギの摘出肝灌流実験)

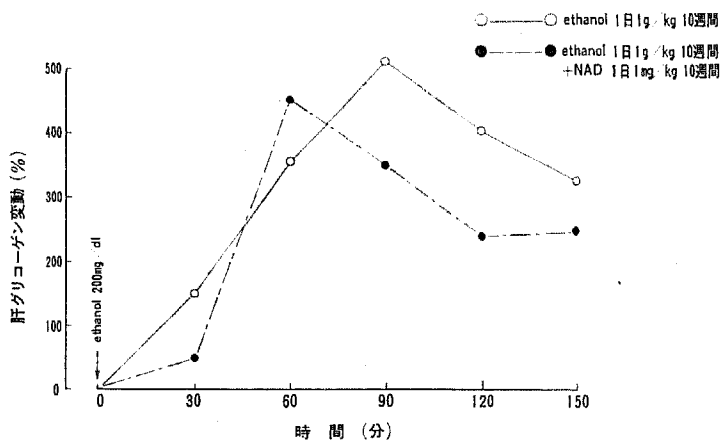


図20. ethanol 投与後の肝グリコーゲン変動に及ぼす NAD の影響  
(ethanol 長期連続投与ウサギ摘出肝灌流実験)

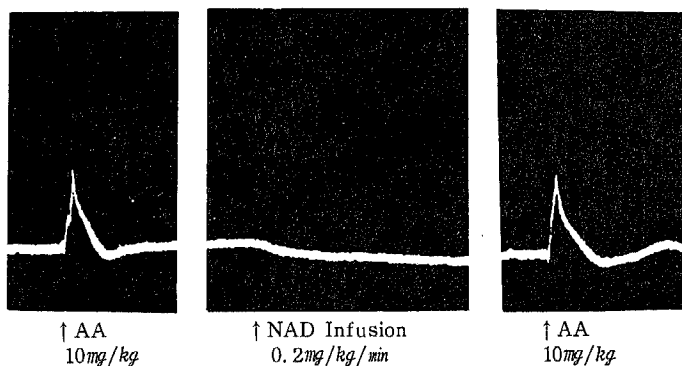


図21. acetaldehyde の血圧上昇作用に対する NAD (持続点滴静注) の影響 (脊髓ネコ)

ネコ (♀, 2.8kg)  
AA : acetaldehyde

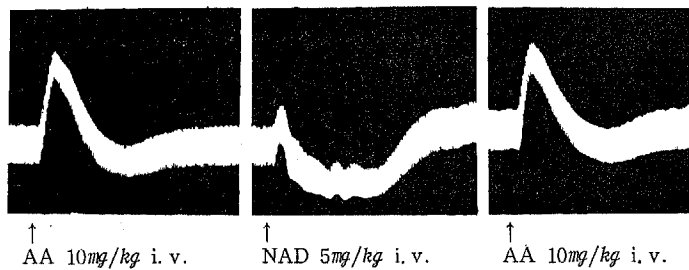


図22. acetaldehyde の血圧上昇作用に対する NAD (静注) の影響 (脊髓イヌ)

イヌ (♂, 10.5kg)  
AA : acetaldehyde

いて、血圧および瞬膜収縮を指標として、acetaldehyde の sympathomimetic 作用を実験し、これに対する NAD の影響を研究した。ネコ、イヌはいずれの実験においても NAD 10mg/kg/h の持続点滴静注下あるいは NAD 5mg/kg 1回静注後の acetaldehyde 10mg/kg 静注の血圧上昇および瞬膜収縮作用は acetaldehyde 単独投与時のそれとなんら変るところがなかった。その代表例を示した(図21および22)。

### 考 察

すでに O'Hollaren and Washington<sup>87)</sup> は急性および慢性 ethanol 中毒患者に対する NAD 療法の劇的効果を報告したが、著者はこれをさらに追求する目的で、ヒトおよび動物において、さらにウサギ摘出肝において ethanol ならびに acetaldehyde の体内代謝速度に及ぼす NAD 投与の影響を研究し、また ethanol 急性および長期投与動物において糖質変動に及ぼす NAD 投与の影響を、とくにウサギの摘出肝灌流法を用いて研究した。

O'Hollaren and Washington<sup>87)</sup> は大量の NAD 前処置(100mg 静脈内持続点滴注入)によって飲酒時血中 acetaldehyde レベルが低下することを報告した。また Vogel and Schulman<sup>88)</sup> は  $^{14}\text{C}$ -ethanol の in vitro 代謝をラット肝 homogenate を用いて研究し、NAD の添加は ethanol の消失を増進し、acetaldehyde の蓄積減少を生ぜしめることを報告した。また葉酸は ethanol 代謝を阻害したが、同時に NAD を添加すると葉酸の同上阻害作用を部分的に回復したと述べている。しかるに一方 Smith ら<sup>89)</sup> はマウスに nicotinamide を投与して肝 NAD レベルを上昇させても、ethanol 消失速度にはなんら影響されなかったと報告している。Wilson<sup>100)</sup> はマウスを用いた実験において、in vivo での ethanol 代謝速度を限定する主要な因子(rate limiting factor)について考察し、さらにこの因子は肝 alcohol dehydrogenase 活性ならびにその補酵素 NAD の利用とは別の因子であろうと推測している。

ごく最近の Majchrowicz ら<sup>101)</sup> の研究についても同様の成績がえられている。すなわちラットに3週間 nicotinamide を投与したのちにおいても ethanol-1- $^{14}\text{C}$  からの  $^{14}\text{CO}_2$  の産生は対照となんら変らなかった。すなわち肝で endogenous に産生された NAD の上昇は ethanol 代謝になんら影響を及ぼさなかったことを報告している。彼らはまた ethanol-1- $^{14}\text{C}$  ならびに acetaldehyde-1-2- $^{14}\text{C}$  を用いて  $^{14}\text{CO}_2$  の産出ならびに血中からの acetaldehyde 消失速度を測定しこれに及ぼす NAD (2mg/kg 静注) の影響を検討したがその成績

でも NAD 静注によって ethanol および acetaldehyde の代謝はなんら影響されなかったことが確かめられた。彼らはこのような成績から NAD の静注によって、たとえ ethanol 中毒症状が軽減あるいは消失したとしても、それは ethanol あるいは acetaldehyde の代謝促進によるものではなかろうと結論している。

また acetaldehyde はラットの脳ミトコンドリアならびに脳皮質スライスの呼吸を抑制することが知られている(Beer and Quastel<sup>102)</sup>; Majchrowicz<sup>103)</sup>)。この acetaldehyde によるミトコンドリアの呼吸抑制は incubation system に NAD を添加しても同様にあらわれること、また脳皮質スライスに対する acetaldehyde の抑制作用は NAD の添加によってなんら影響されないことが確かめられている。このことは少なくとも脳においては NAD は細胞膜を通過しない可能性を思わせる。

O'Hollaren and Washington<sup>104)</sup> は heroin, opium extract (Pantopon), morphine, dihydromorphine, meperidine, codeine, cocaine, amphetamines, barbiturates などの薬物嗜癖者の多数例に NAD を用いて診断、治療、予防に成功したと述べている。もし彼らのこのような多数の各種各様の相異なる薬物の中毒に対する NAD の一様な有効性を肯定するとすれば、注射によって投与された NAD が直接 alcohol dehydrogenase あるいは aldehyde dehydrogenase の co-enzyme として働いて、これら酵素の基質の酸化を促進することによって急性あるいは慢性 ethanol 中毒の症状を軽減あるいは消失させる可能性は疑わしい。

著者の本実験では、人体実験においても正常ウサギ又は長期 ethanol 連用ウサギの動物実験においても、また摘出肝灌流実験においても外から投与された NAD が ethanol あるいは acetaldehyde の体内代謝速度を促進するような成績はえられなかった。

Eade<sup>88)</sup>、赤羽ら<sup>89)</sup>の研究から acetaldehyde は交感神経節後線維末端ならびに副腎髄質から catecholamines を遊離させる作用のあることがわかっている。そこで著者はこの acetaldehyde の sympathomimetic 作用に及ぼす NAD の影響を検討したが、NAD は acetaldehyde の血圧上昇もしくは瞬膜収縮作用にはなんらの影響も及ぼさないことが明らかとなった。これらのことは O'Hollaren and Washington<sup>87)</sup> の想像したごとき、ethanol 中毒における NAD の治療もしくは予防効果を ethanol の体内代謝促進による血中 acetaldehyde の蓄積の除去、もしくは acetaldehyde の神経細胞に対する毒性の回復として説明することも困難となるものであろう。

一方 ethanol 投与時の糖質変動についてはこれまでに多くの研究がなされている。慢性 ethanol 中毒の発病過程が、体内における糖質代謝変動と深い関係にあることは、多くの研究者によって指摘されているところであって (Mardones<sup>105</sup>) その他はとくに糖質代謝の異常により動物は ethanol に対する特別の嗜好を生じ、ethanol 中毒への経過をたどるのであろうと述べている。ethanol 中毒患者あるいは実験的 ethanol 連用動物における糖質代謝、glucose tolerance に関する研究業績は、過去においても甚だ多数にのぼっているが、これらの成績は必ずしも一致しないで、大きく異なるものがある (Voegtlin<sup>106</sup>; Varela<sup>107</sup>; Karlan and Cohn<sup>108</sup>; Tintera and Lovell<sup>109</sup>)。とくに動物の種類、栄養状態、食餌条件その他の各種要因によって大差があり、また ethanol の投与方法、投与量によっても差があることが知られている。赤羽<sup>110</sup>はウサギの摘出肝灌流法を用いて、長期 ethanol 投与ウサギの ethanol ならびに糖質両代謝の関係について報告したが、血中 ethanol 消失速度および血中 acetaldehyde 濃度は正常ウサギと ethanol 長期投与ウサギの間に大きな差はなかったこと、糖質変動についてはまず血糖変動では正常ウサギの肝灌流において灌流中、灌流血糖レベルは漸次上昇してゆくのに対し、長期 ethanol 投与ウサギ肝灌流実験では ethanol 負荷の如何に関係なく灌流前値に近い値にとどまった。灌流血中ビルビン酸変動では、ethanol 負荷により灌流前値の約 5% に低下した。灌流血中乳酸値変動では ethanol 負荷によっても灌流前値にとどまった。肝グリコーゲンは灌流中は増加していったが ethanol 負荷によって灌流前値にとどまった。また和田<sup>111</sup>は ethanol 習慣ウサギにおける ethanol 投与後の血糖、乳酸、ビルビン酸および  $\alpha$ -ケトグルタル酸値について研究し、乳酸：ビルビン酸比が上昇することを報告した。すでに緒論においてふれたように、O'Hollaren and Washington は NAD 投与が、ethanol 投与時の糖質代謝に影響して、acetoacetate、乳酸などの血中レベルの低下を推測し、これが NAD の ethanol 中毒に対する治療的效果の理由となるであろうと述べている。しかるに著者の本実験の成績においては前述のごとく、NAD は ethanol ならびに acetaldehyde の体内代謝速度にほとんど影響を及ぼさないこと、また急性 ethanol 中毒時の糖質変動においても血糖、ビルビン酸、 $\alpha$ -ケトグルタル酸値には影響がなく、血中乳酸値の上昇が NAD によって軽度ながら影響されることが認められた。したがって NAD 投与により ethanol 投

与後にみられる糖質変動のうち血中乳酸の低下がみられることは O'Hollaren and Washington の報告したとき NAD の ethanol 中毒の治療効果 (もしありとして) の一因となるかとも思われるが、これを確かめるには至っていない。

つぎに本実験においてマウスにおける ethanol の大量投与による毒性が、NAD の投与により軽減したことは注目値する。これは ethanol もしくは acetaldehyde の代謝速度促進によるとは考え難いことである。あるいは上述のような代謝性乳酸値の低下効果によるものとも否定できない。またおそらく ethanol の中枢性麻痺とくに呼吸麻痺に対して NAD が拮抗的に作用する可能性も否定できないが、これらは今後の問題として残されるであろう。

本実験の成績は O'Hollaren and Washington の主張するような NAD の ethanol 中毒に対する治療的ないし予防的效果を、積極的に支持するものではない。しかし同氏らの使用した NAD の量は甚だ大量であることが注目された。著者の本実験においては NAD 5 mg/kg の静注により血圧を下降せしむることは明らかであり (図22)、NAD の大量を投与することは血圧下降のおそれがあり、方法的にも困難であった。したがって今後 NAD の臨床的応用を検討するためには、例えば内服法あるいは持続的静脈内注入法のごときより安全なルートによって十分な量を与え、その効果を試験されることが望ましい。また ethanol に対する NAD の治療学的研究としては、ethanol の体内代謝速度に対する作用にのみ限られるべきではなく肝の脂質代謝、蛋白代謝その他全般的肝機能に対する効果が考慮されることが必要であり、また ethanol の中枢神経に対する麻酔作用に対する NAD の拮抗的影響に主眼がおかれるべきであろう。この点、宮城<sup>112</sup>の NAD の薬理学的研究は重要な参考となるであろう。同氏は NAD の一般薬理作用及び中枢作用について実験を行なったが、NAD が barbitol 睡眠を短縮させ、metrazol けいれんないし致死を増強させたことを報告し、NAD の中枢効果は顕著なものではないが、中枢麻痺薬の効果を若干減弱させる反面、中枢興奮薬の効果を増強させる傾向を指摘している。さらに同氏は末梢細胞代謝に密接な相関性を有する副腎 adrenaline、心筋 noradrenaline に及ぼす NAD の効果について研究し、NAD によりこれらはいずれも減弱すること。さらにまた NAD が脳内 noradrenaline を減少させることをみている。同氏はこれらの成績について、現状において結論を保留されているが、NAD の中枢効果を一応等閑視しえないものと考察していることは、



O'Hollaren and Washington<sup>87)</sup>の ethanol 中毒に対する NAD の効果を説明するのに重要な示唆を与えるものであろう。

### 要 約

ヒトおよび動物の ethanol ならびに acetaldehyde の体内代謝速度に及ぼす NAD の影響を研究し、さらに ethanol 中毒動物の糖質代謝に及ぼす NAD の影響をとくにウサギの摘出肝灌流法を応用して研究した。

1) ethanol 1g/kg 1回投与ウサギの実験ならびに ethanol 1日 1g/kg 10週間連日投与ウサギにおいて ethanol ならびに acetaldehyde の体内代謝速度に対して NAD はほとんど認むべき影響を及ぼさなかった。

2) 正常ウサギの摘出肝灌流実験で、ethanol 投与後の糖質変動(血糖, ビルビン酸,  $\alpha$ -ケトグルタル酸各値)に対しても NAD は著しい影響を及ぼさなかった。ただし ethanol 投与後の血中乳酸値の上昇の度は、NAD により軽度には止まった。ethanol 1日 1g/kg 10週間連続投与ウサギの摘出肝の灌流実験で、ethanol 添加による灌流血中の血糖, ビルビン酸,  $\alpha$ -ケトグルタル酸および肝グリコーゲン変動については、NAD プラス ethanol 群と ethanol 単独群の間にとくに差は認めなかった。しかし乳酸値は NAD プラス ethanol 群においては ethanol 単独群より低値に留まった。

3) acetaldehyde の sympathomimetic 作用を、イヌおよびネコの血圧上昇ならびに瞬膜収縮を指標として研究したが、NAD はこれらに対してなんらの影響を及ぼさなかった。

4) マウスにおける ethanol 大量投与の毒性は NAD の前処置により軽減した。

今回の実験から O'Hollaren and Washington<sup>87)</sup>の報告した NAD の ethanol 中毒に対する劇的効果は ethanol あるいは中間代謝物 acetaldehyde の代謝速度促進によるものとは考え難いことを述べた。さらに NAD の ethanol 中毒に対する治療薬の効果について考察した。

稿を終るにあたり、NAD の原品および資料を提供された三共株式会社学術部のご好意に深甚の感謝の意を表します。また懇篤なご指導と校閲を賜った赤羽教授に感謝します。

なお本稿の要旨は第3回日本アルコール医学会総会(1968年8月24, 25日松本市)において発表された。

### 文 献

1) Lundgaard, E.: C. R. Lab. Carsberg, Sér.

physiol., 22: 335-337, 1938

- 2) Lundquist, F., Tygstrup, N., Winkler, K., Mellengaard, K. and Munch-Petersen, S.: J. clin. Invest., 41: 955-961, 1962
- 3) Tygstrup, N., Winkler, K. and Lundquist, F.: J. clin. Invest., 44: 817-830, 1965
- 4) Larsen, J. A.: Acta physiol. scand., 571: 209-223, 1963
- 5) Gordon, E. R.: Nature (Lond.), 209: 1028-1029, 1966
- 6) Larsen, J. A.: Scand. J. clin. Lab. Invest., 11: 340-347, 1957
- 7) Wartburg, J-P, v. and Papenberg, J.: Psychosom. Med., 28: 405-413, 1966
- 8) Lutwak-Mann, C.: Biochem. J., 32: 1364-1374, 1938
- 9) Bonnicksen, R. and Wassén, A. M.: Arch. Biochem. Biophys., 18: 361-363, 1948
- 10) Dalziel, K.: Acta chem. scand., 12: 458-464, 1958
- 11) Dalziel, K. and Dickinson, F. M.: Biochem. J., 100: 34-46, 1966
- 12) Theorell, H. and Bonnicksen, G.: Acta chem. scand., 5: 1105-1126, 1951
- 13) Theorell, H. and Chnce, B.: Acta chem. scand., 5: 1127-1144, 1951
- 14) Forsander, O., Raiha, N. and Sumalainen, H.: Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem., 32: 243, 1958
- 15) Smith, M. E. and Newman, H. W.: J. biol. Chem., 234: 1544, 1959
- 16) Keilin, D. and Hartree, E. F.: Proc. roy. Soc. B., 119: 141-151, 193
- 17) Keilin, D. and Hartree, E. F.: Biochem. J., 39: 293-310, 1945
- 18) Laser, H.: Biochem. J., 61: 122-127, 1955
- 19) Kinard, F. W., Nelson, G. H. and Hay, M. G.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 92: 772-773, 1956
- 20) Nelson, G. H., Kinard, F. W., Aull, J. C., Jr. and Hay, M. G.: Quart. J. Stud. Alc., 18: 343-348, 1957
- 21) Lundquist, F., Svendsen, J. and Petersen, P. H.: Biochem. J., 86: 119-124, 1963
- 22) Westerfeld, W. W.: Tex. Rep. Biol. Med., 13: 559-577, 1955

- 23) Trémolières, J. et Carré, L.: C. R. Soc. Biol., 115 : 1022-1025, 1961
- 24) Westerfeld, W. W. and Schulman, M. P. : Quart. J. Stud. Alc., 20 : 439-451, 1959
- 25) Richert, D. A., Vanderlinde, R. and Westerfeld, W. W. : J. biol. Chem., 186 : 261, 1950
- 26) Kjeldgaard, N. O. : Acta pharm. et toxicol., 5 : 397, 1949
- 27) Schwartz, R. and Kjeldgaard, N. O. : Biochem. J., 48 : 333, 1951
- 28) Graham, W. : J. Pharm. (Lond.), 3 : 160-168, 1951
- 29) Mahler, H. R., Mahler, B., Green, D. E. and Bock, R. M. : J. biol. Chem., 210 : 465, 1954
- 30) Westerfeld, W. W. and Richert, D. A. : Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 87 : 524, 1954
- 31) Batteli, F. and Stern, L. : Biochem. Z., 29 : 130, 1910 (赤羽治郎 : 生体の科学, 5 : 273-278, 1954より引用)
- 32) Parnas, J. K. : Biochem. Z., 28 : 274, 1910 (Quoted from Westerfeld, W. W. Tex. Rep. Biol. Med., 13 : 559-577, 1955)
- 33) Dixon, M. and Lutwak-Mann, C. : Biochem. J., 81 : 1347, 1937
- 34) Racker, E. : J. Biochem., 177 : 883-892, 1949
- 35) Westerfeld, W. W., Stotz, E. and Berg, R. L. : J. biol. Chem., 149 : 237, 1943
- 36) Jacoben, E. : Pharmacol. Rev., 4 : 107-135, 1955
- 37) Dewan : Brit. med. J., 112, 1943
- 38) Torres, O. R. : Act. luso-españ. Neurol. Psychiat., 13 : 145-151, 1954 (abstr. in Quart. J. Stud. Alc., 16 : 357, 1955)
- 39) Wordsworth, V. P. : Brit. med. J., 4813-4825 : 935, 1953
- 40) Martensen-Larsen, O. : Brit. med. J., 2 : 464, 1945
- 41) 和田太郎 : 信州医誌, 8 : 379-391, 1959
- 42) 赤羽治郎・伊古美文雄 : 日薬理誌, 50 : 253 § 1954
- 43) Stuhlfauth, K., Englhardt-Gölkel, A. und Schafry, J. : Klin. Wschr., 33 : 888-894, 1955
- 44) Newman, H. W. : Quart. J. Stud. Alc., 8 : 377-384, 1947
- 45) Newman, H. W. and Cutting, W. C. : Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 69 : 415-417, 1948 (abstr. in Quart. J. Stud. Alc., 101 : 138-139, 1949)
- 46) Gregory, R., Ewing, P. L. and Duff-White, V. : Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 54 : 206-208, 1943 (abstr. in Quart. J. Stud. Alc., 4 : 635, 1943)
- 47) Vassaf, E. G. and Hall, V. R. : New Engl. J. Med., 235 : 190-193, 1946 (abstr. in Quart. J. Stud. Alc., 7 : 445-446, 1947)
- 48) Vassaf, E. G. and Hall, V. R. : Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.), 58 : 94-97, 1947 (abstr. in Quart. J. Stud. Alc., 8 : 510-511, 1948)
- 49) Loomis, T. A. : Quart. J. Stud. Alc., 11 : 527-537, 1956
- 50) Masoro, E. J. and Abramovitsch, H. : Canad. J. Biochem., 32 : 465-469, 1954 (abstr. in Quart. J. Stud. Alc., 16 : 576, 1955)
- 51) 山田哲郎 : 信州医誌, 8 : 889-896, 1959
- 52) 山田哲郎 : 日薬理誌, 50 : 252 § 1954
- 53) 和田太郎 : 信州医誌, 8 : 61-66, 1959
- 54) Pletscher, A., Bernstein, A. and Staub, H. : Helv. physiol. pharmacol. Acta, 10 : 74-83, 1952
- 55) Pletscher, A., Bernstein, A. and Staub, H. : Experimentia, 8 : 307-308, 1952 (abstr. in Quart. J. Stud. Alc., 14 : 312, 1953)
- 56) Pletscher, A. : Helv. med. Acta, 20 : 100-156, 1953
- 57) Stuhlfauth, K. and Neumaier, H. : Med. Klin., 46 : 591-593, 1951
- 58) Holzer, H. and Schneider, S. : Klin. Wschr., 33 : 1006-1009, 1955
- 59) Westerfeld, W. W., Stotz, E. and Berg, R. L. : J. biol. Chem., 144 : 657-665, 1942
- 60) Westerfeld, W. W., Stotz, E. and Berg, R. L. : J. biol. Chem., 149 : 237-243, 1943
- 61) Hulpieu, H. R. and Cole, V. V. : Fed. Proc. [Pt. II] 6 : 340, 1947 (abstr. in Quart. J. Stud. Alc., 8 : 506, 1948)
- 62) Hulpieu, H. R. and Cole, V. V. : Quart. J. Stud. Alc., 8 : 553-568, 1948
- 63) Barlett, G. R. and Barnett, H. N. : Quart. J. Stud. Alc., 10 : 381-397, 1947
- 64) Kinard, F. W., McCord, W. M. and Aull, J.

- C.: *Quart. J. Stud. Alc.*, 12: 179-183, 1951
- 65) Vitale, J. J., Hegsted, D. M., McGrath, H., Grable, E. and Zamchecke, N.: *J. biol. Chem.*, 210: 753-759, 1954
- 66) Whittlesey, P.: *Bull. Johns Hopk Hosp.*, 96: 20-28, 1955 (abstr. in *Quart. J. Stud. Alc.*, 17: 515, 1956)
- 67) 山田哲郎: *信州医誌*, 8: 897-901, 1959
- 68) Segovia-Riquelme, N., Campos, J., Soldkowska, W., Gonzlz, G., Alvarado, R. and Mardones, J.: *J. biol. Chem.*, 237: 2038-2040, 1962
- 69) Widmark, E.: *Biochem. Z.*, 282: 79-84, 1935
- 70) Le Breton, E.: *Soc. Biol.*, 117: 709-712, 1934 (Quoted from Jacobsen, E.: *Pharmacol. Rev.*, 4: 107-137, 1952)
- 71) Eggleton, M. G.: *J. Physiol. (Lond.)* 98: 239-254, 1940
- 72) Nelson, D. and Jensen, C. E.: *Fed. Proc.*, 20: 189, 1961
- 73) Kinard, F. W.: *Biochemical Factors in Alcoholism*, 97-99, ed. Maickel, R. P., Pergamon, 1967
- 74) Goldberg, M., Hehir, R. and Hurowitz, M.: *New Eng. J. Med.*, 263: 1336-1339, 1960
- 75) Kinard, F. W., Hay, M. G. and Kinard, F. W., Jr.: *Nature (Lond.)*, 196: 380-381, 1962
- 76) Newman, H. and Smith, M. E.: *Nature, (Lond.)*, 183: 689-690, 1959
- 77) Smith, D. E., Falls, N. E. and Tetrault, L.: *New. Engl. J. Med.*, 268: 91-92, 1963
- 78) Satterfeld, J. H. and Guze, S. B.: *Dis. nerv. Syst.*, 22: 227, 1961 (abstr. in *Quart. J. Stud. Alc.*, 23: 169, 1962)
- 79) Akabane, J., Nakanishi, S. and Kohei, H.: *Med. J. Shinshu Univ.*, 6: 7-12, 1961
- 80) Akabane, J., Nakanishi, S. and Kohei, H.: *ibid.* 6: 13-18, 1961
- 81) Bonnichsen: *Acta chem. scand.*, 4: 715, 1950 (奥貫一男: *酵素ハンドブック*, p. 1, 監修赤堀四郎, 昭41, 朝倉書店より引用)
- 82) Lieberman, F. L.: *Gastroenterology*, 44: 261-266, 1961
- 83) Asada, M. and Galambos, J. T.: *Gastroenterology*, 45: 67-72, 1963
- 84) 大内常斎・赤羽治郎・間宮典久・深沢 英・小林隆治: *アルコール研究* (印刷中)
- 85) 奥貫一男: *酵素ハンドブック*, p. 1, 監修赤堀四郎, 昭41, 朝倉書店
- 86) Sund, H., Theorell, H.: *"The Enzyme"* 7: 26-83, 1963
- 87) O'Hollaren, P. and Washington, S.: *West. J. Surg.*, 69: 101-104, 1961
- 88) Eade, N. R.: *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 127: 29, 1959
- 89) Akabane, J., Nakanishi, S., Kohei, H., Matsu-mura, R. and Ogata, H.: *Jap. J. Pharmacol.*, 14: 259-307, 1964
- 90) Harger, R. N.: *J. Lab. clin. Med.*, 20: 746-751, 1935
- 91) Stotz, E.: *J. biol. Chem.*, 148: 585-591, 1943
- 92) Miller, L. L., Bly, C. G., Watson, M. L. and Bale, W. F.: *J. exp. Med.*, 94: 431-453, 1951
- 93) Somogyi, M.: *J. Biol. Chem.*, 160: 61-68, 1945
- 94) Barker, S. B. and Summerson, W. H.: *J. biol. Chem.*, 138: 535-554, 1941
- 95) Shimizu, T.: *J. Biochem.*, 37: 421-433, 1950
- 96) Carroll, N. V., Longley, R. W. and Roe, J. H.: *J. biol. Chem.*, 200: 583-593, 1956
- 97) 熊谷 洋・油井 享・小川喜一・大賀 浩: *生体の科学*, 5: 132, 1953
- 98) Vogel, W. H. and Schulman, M. P.: *Fed. Proc.*, 21: 173, 1963
- 99) Smith, M. E. and Newman, H. W.: *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 95: 541-543, 1957
- 100) Wilson, E. C.: *Biochemical Factors in Alcoholism*, pp. 115-124, ed. Maickel, R. P., Pergamon, 1967
- 101) Majchrowicz, E., Bercaw, B. L., Cole, W. M. and Gregory, D. H.: *Quart. J. Stud. Alc.*, 28: 213-224, 1967
- 102) Beer, C. T. and Quastel, J. H.: *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 36: 531-541, 1958
- 103) Majchrowicz, E.: *Canad. J. Biochem.*, 43: 1041-1051, 1965
- 104) O'Hollaren, P. and Washington, S.: *West. J. Surg.*, 69: 213-215, 1961
- 105) Mardones, R. J.: *Quart. J. Stud. Alc.*, 12: 563-575, 1951
- 106) Voegtlin, W. L., O'Hollaren, P. and O'Hollaren, N.: *ibid.*, 4: 163-182, 1943

- 107) Verela, A., Penna, A., Alcaino, G. F., Johnson, E. and Mardones, R. J. : *ibid.*, 14 : 174-180, 1953
- 108) Karlan, S. C. and Cohn, C. : *Amer J. Psychiat.*, 103 : 247-248, 1964
- 109) Tintera, J. W. and Lovell, H. W. : *Geniatrics*, 4 : 274-280, 1949
- 110) Akabane, J., Nakanishi, S., Kohei, H., Matsu-mura, R. and Ogata, H. : *Med. J. Shinshu Univ.*, 9 : 25-35, 1964
- 111) 和田太郎 : 信州医誌, 8 : 50-60, 1959
- 112) 宮城嗣明 : 日薬理誌, 15 : 15-30, 1963