

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1編 Alcohol 代謝に及ぼす影響

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

I. Effects on the Metabolism of Alcohol

Chisato Mitani

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

緒 言

慢性 Alcohol 中毒患者の Alcohol 禁断療法に關しては古くから幾多の方法が工夫されてきた。Voegtlin ら^①の綜説によると諸種治療法のうち薬物療法としては解毒剤, 鎮静剤, Vitamin 剤, その他による多くのものがあげられているが, 本来ゴム工業に利用されている加硫促進剤である Disulfiram (Tetraethylthiuramdisulfide) が1948年 Hald and Jacobsen^②の報告以来多くの研究を経て, 嫌酒薬として現在では最も信頼できるものとされている。当教室における治療例は, その一部がすでに報告されている。^{③④}

Disulfiram の嫌酒的応用の原理を要約すると, Disulfiram 内服後 Alcohol を飲用すると顔面潮紅, 温感, 心悸亢進, 悪心, 血圧下降などの特異な悪酔的反応が現われ, 酒の味はまずく飲酒にたいする意欲がなくなる。維持量を継続しながら飲酒テストを繰返してゆくと, 患者は酒はうまくないし, また反応にたいする条件反射的嫌悪感によつて禁酒するようになる。

Alcohol は体内で酸化されると Acetaldehyde (Alcohol→Acetaldehyde, 第1段階), ついで酢酸 (Acetaldehyde→Acetic Acid, 第2段階) を経て, 炭酸ガスと水 (Acetic Acid→CO₂+H₂O, 第3段階) に分解されるが, この過程のうち第2段階が Disulfiram のためにつよく阻害され, その結果 Acetaldehyde が異常に蓄積して特有な Disulfiram-Alcohol 反応が起きるとされている。同様な作用が石灰窒素の

主成分である Cyanamide にもあり,^{⑤⑥⑦⑧}わがくには赤羽らにより初めて研究されその人体実験^⑨も報告されている。

Disulfiram 類似物質についての実験で, Hald ら^②は Thiuram 類, Dithiocarbamate 類薬物をウサギに与えて Disulfiram 様血中 Acetaldehyde 蓄積作用を観察し, 薬物の化学構造と作用との関係について興味ある考察をしている。さらに赤羽・伊古美^{⑩⑪}は Disulfiram の薬理学的研究とともに Thiuram 類ならびに Dithiocarbamate 類を主とする化合物10種類について Alcohol 代謝に及ぼす作用を実験している。

著者は Disulfiram より作用が強く, 効果の持続時間が長く, かつ毒性の低い薬物を検索する目的で Thiuram 類, Dithiocarbamate 類, Guanidine 類ならびに Quinone 類を主とする化合物19種類についてまず Alcohol 代謝への影響を調べて第1編とし, そのうち強い Disulfiram 効果 (Disulfiram 様血中 Acetaldehyde 蓄積効果) を示すものについてはさらに毒性, 一般薬理作用も調べて第2編に報告する。

実験成績

I. Disulfiram 効果のスクリーニング

実験方法

実験動物: 体重 1.8~3.5kg の雌雄健康ウサギを実験前および実験期間中, 豆腐粕と野菜類で飼育して用いた。実験に使用するさいは20h空腹とし, 実験中もいつさい食餌を与えなかつた。同一ウサギを反復して

Guanidines	Diphenyl guanidine (DPG)	
	Orthotolyl biguanide (OTBG)	
Aldehydes	Acetaldehyde Ammonia (AC)	$\left[\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{NH}_2 \end{array} \right]_3$
	Acetaldehyde Aniline (AA)	Reaction product of acetaldehyde and aniline
	Aldol- α -naphthyl-amine (AN)	$\text{N} = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CHO} - \text{H} - \text{CH}_3$
Amines	Phenyl-beta-naphthyl-amine (PN)	
Thiazol	Cyclohexyl-benzthiazyl Sulfenamide (CHBTS)	
Quinone	p-Quinone dioxime (PQD)	$\text{OH} - \text{N} = \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle = \text{N} - \text{OH}$

薬物はそれぞれ 0.3g/kg を局方アラビアゴム液に懸濁して、Alcohol 注射の 20^h 前と 2^h 前とに 2 回にわたり胃管を用いて経口投与した。2^h 前に与えたのは、Cyanamide のごとく、TETD と異り作用の発現が比較的早くかつ作用の持続は数時間である^{⑦⑧}ものがあることから、スクリーニングにあたってこのような短かい持続時間を有する薬物を見落さないためである。

Alcohol は 1g/kg を 20V/v% Alcohol 生理食塩水溶液となし耳静脈に注射した。

採血法および資料の処理：あらかじめ冷しておいたツベルクリン用注射器を用いて、一定の時間ごと (15^m, 30^m, 1^h, 2^h および 3^h) に心臓から 2cc づつ採血し、2 等分してそれぞれ Alcohol および Acetaldehyde 定量に供した。

Alcohol 定量は Newman 法^⑨および一部 Harger 法^⑩により、Acetaldehyde 定量は Stotz 法^⑪により Beckman 型分光光度計を使用して行つた。とくに

Acetaldehyde は揮発性が著しいため主として冬期間を選んで実験したが、春秋の温暖時の定量では濾過その他の必要な操作はすべて冷蔵庫内で行い、不可能なものは氷水中に冷しつづつた。

成績

1) Alcohol 代謝に及ぼす影響：各薬物をもつて前処置したウサギへ Alcohol を静注し、その後時間ごとに血中 Alcohol ならびに Acetaldehyde 濃度を測定した。便宜上各実験ごとに 2~5 例の血中 Alcohol 値の平均値をまとめて第 2 表に示す (第 2 表参照)。血中 Alcohol 消失度は Alcohol 注射後 1^h30^m 値 (推測値) と 3^h 値とを結ぶ直線から求めた。その理由は、Alcohol 濃度時間曲線がある例においては高濃度または低濃度の両極端において双曲線型を示すものがあるので正確な消失度をとりにくいこと、また Le Breton^⑫によればウサギに Alcohol を静注した場合、Alcohol の拡散速度がしだいに減じて平衡に達するの

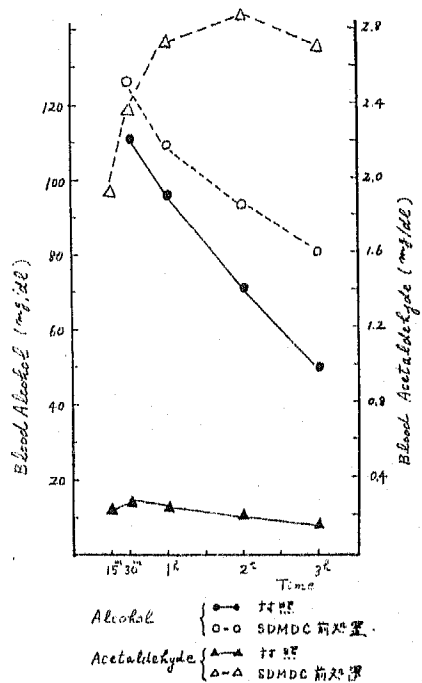
第2表 薬物前処置後 Alcohol 静注時の血中 Alcohol 値

薬物	血中 Alcohol 濃度 (mg/dl)				血中 Alcohol 消失度 (mg/dl/h)
	30m	1h	2h	3h	
対照	111	96	71	50	22
SDMDC	126	109	94	81	14
対照	107	93	70	48	22
CDEDC	134	113	100	92	10
対照	110	96	70	46	24
SDBDC	114	99	74	51	23
対照	106	89	59	38	24
NDBDC	105	90	63	40	24
対照	115	103	80	55	24
ZDBDC	111	98	73	51	23
対照	121	104	72	45	29
ZEPDC	120	101	73	46	27
対照	116	99	69	43	27
PPDC	120	105	78	53	25
対照	120	103	73	44	29
U	126	110	77	48	30
対照	125	110	85	58	26
ETU	125	111	83	58	25
対照	121	103	72	44	29
DPG	126	110	76	48	29
対照	116	102	73	48	26
OTBG	118	100	71	45	27
対照	110	94	64	36	28
AC	114	94	67	40	27
対照	106	92	69	45	24
AA	110	95	73	51	22
対照	104	91	66	47	21
AN	101	90	71	50	20
対照	115	101	81	61	20
PN	119	105	86	66	20
対照	105	89	62	43	20
CHBTS	105	93	69	48	20
対照	106	88	65	42	23
PQD	107	89	67	48	20

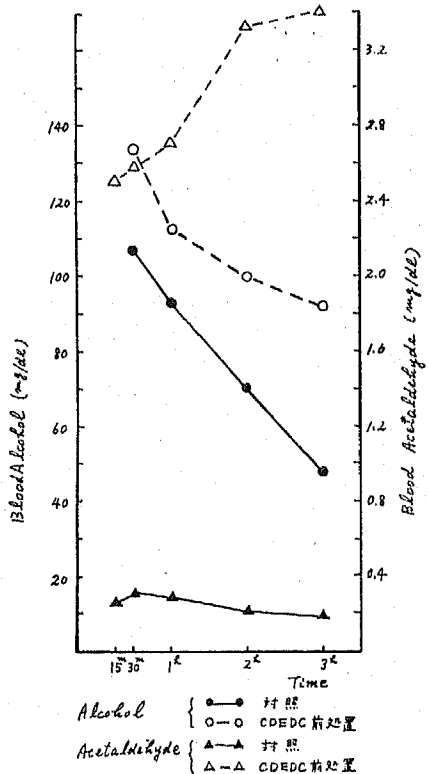
に60~80mを要するので、平均消失度を求めるのに1h30m以前の値は用いながつた。

実験薬物のうち SDMDC および CDEDC 前処置後の Alcohol 代謝をみると、対照に比べて各時間の血中 Alcohol 濃度は高位であり、消失速度は著しく小である。これらの濃度時間曲線は第1~7図に示すごとく対照は直線型であり、SDMDC および CDEDC 投与のそれはむしろ双曲線型である(第1~7図参照)。その他の薬物についても同様実験したが血中 Alcohol 濃度に限つてみれば、とくに明らかな影響は認められなかつた。

2) Acetaldehyde 代謝に及ぼす影響: 同じ実験において、Disulfiram 効果を比較するために血中 Acetaldehyde の平均値を第3表に示す(第3表参照)。薬物使用の影響が、血中 Acetaldehyde 濃度にたいし



第1図 SDMDC 前処置後 Alcohol 静注時の血中 Alcohol および Acetaldehyde 値



第2図 CDEDC 前処置後 Alcohol 静注時の血中 Alcohol および Acetaldehyde 値

第3表

薬物前処置後 Alcohol 静注時の血中 Acetaldehyde 値

薬物	血中 Acetaldehyde 濃度 (mg/dl)					有意差の検定	ピークの比 (薬物投与 対 対照)	Disulfiram 効果の強さ
	15m	30m	1h	2h	3h			
対照	0.25	0.29	0.27	0.21	0.17	$F_0 = 25.9$ $F_1^2(0.05) = 10.13$	9.97	卅
SDMDC	1.94	2.38	2.74	2.89	2.71			
対照	0.27	0.32	0.30	0.22	0.20	$F_0 = 101.3$ $F_1^2(0.01) = 98.49$	10.66	卅
CDEDC	2.51	2.59	2.72	3.33	3.41			
対照	0.36	0.37	0.26	0.26	0.23	*	1.03	-
SDBDC	0.38	0.34	0.31	0.27	0.25			
対照	0.27	0.28	0.25	0.22	0.23	*	1.11	-
NDBDC	0.31	0.29	0.30	0.23	0.21			
対照	0.35	0.31	0.30	0.27	0.24	*	1.03	-
ZDBDC	0.36	0.36	0.35	0.27	0.22			
対照	0.24	0.29	0.23	0.18	0.15	$F_0 = 7.55$ $F_1^2(0.05) = 7.71$	0.97	-
ZEPDC	0.27	0.28	0.28	0.21	0.18			
対照	0.27	0.31	0.26	0.26	0.26	*	0.94	-
PPDC	0.29	0.29	0.25	0.22	0.22			
対照	0.24	0.32	0.22	0.19	0.15	$F_0 = 7.44$ $F_1^2(0.05) = 7.71$	1.00	-
U	0.27	0.32	0.31	0.23	0.19			
対照	0.22	0.23	0.25	0.21	0.16	$F_0 = 4.73$ $F_1^2(0.05) = 7.71$	1.00	-
ETU	0.25	0.21	0.22	0.17	0.13			
対照	0.26	0.29	0.24	0.18	0.13	$F_0 = 8.02$ $F_1^2(0.05) = 7.71$	2.31	+
DPG	0.55	0.67	0.65	0.56	0.48			
対照	0.38	0.35	0.31	0.25	0.19	$F_0 = 11.9$ $F_1^2(0.05) = 7.71$	1.39	+
OTBG	0.48	0.46	0.53	0.44	0.35			
対照	0.33	0.35	0.27	0.25	0.19	*	1.43	+
AC	0.48	0.50	0.41	0.34	0.29			
対照	0.25	0.30	0.24	0.21	0.18	*	1.50	+
AA	0.45	0.44	0.37	0.32	0.27			
対照	0.23	0.22	0.17	0.12	0.10	*	1.13	-
AN	0.26	0.24	0.19	0.16	0.13			
対照	0.31	0.29	0.31	0.27	0.20	*	1.10	-
PN	0.29	0.34	0.32	0.26	0.18			
対照	0.35	0.31	0.28	0.25	0.20	*	1.00	-
CHBTS	0.35	0.25	0.32	0.24	0.18			
対照	0.33	0.34	0.29	0.23	0.19	$F_0 = 65.1$ $F_1^2(0.05) = 18.51$	4.12	卅
PQD	1.20	1.40	1.39	1.25	0.75			

* は2例, 他は3~5例の平均値

ピークの比は, 薬物投与後 Alcohol 静注時の血中 Acetaldehyde のピークの値を対照のピークの値で割った。

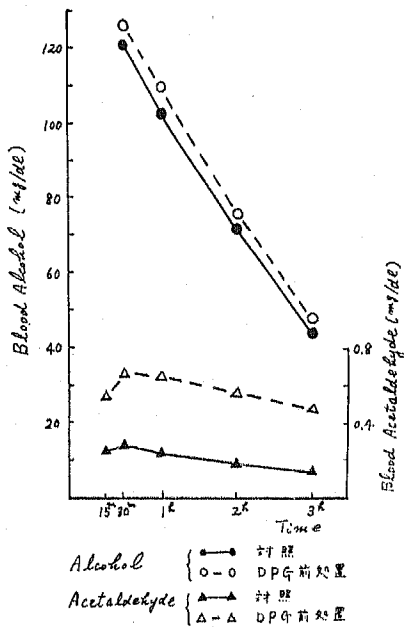
て対照とのあいだに有意の差があるか否かを検定するには, 血中 Acetaldehyde 濃度曲線のピークをもつてした。ピークが時間的に一致しないさいは対照のピークにあたる時間で行った。血中 Acetaldehyde 濃度時間曲線は直線型をとらないので血中からの消失速度を表現し難い。

Disulfiram 効果を示す薬物は SDMDC, CDEDC, DPG, OTBG, AC, AA, および PQD であり, とくに強い効果を示したものは SDMDC, CDEDC および PQD である。これを第1~7図に図示した(第1~7図参照)。Acetaldehyde 代謝を阻害するものは Alcohol 代謝にも影響を及ぼすこと, また阻害の程度に

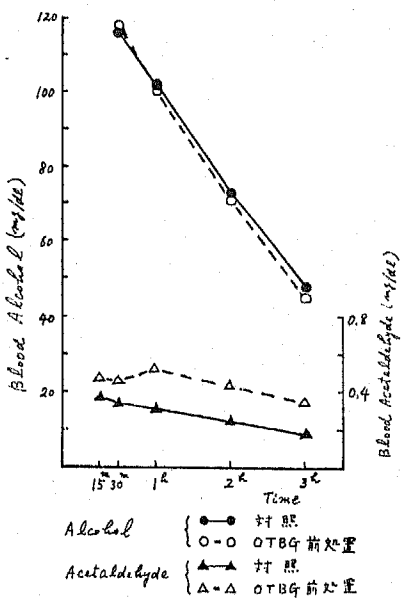
も両者関連があることがわかる。

II. Disulfiram 効果持続日数

Disulfiram 効果のスクリーニングの結果 SDMDC, CDEDC および PQD に著しい効果のあることが明らかになったので, 比較のためさらに TMTM および TETD を加えてこれらの効果持続日数について実験した。薬物はそれぞれウサギに 0.3g/kg 1回経口投与後1日, 5日, 8日, 12日に Alcohol 1g/kg を標準にして静注し, 30m, 1h, 3h, 5h, 7h に心臓から採血して血中 Alcohol および Acetaldehyde 濃度をスクリーニングのさいと同様に測定した。



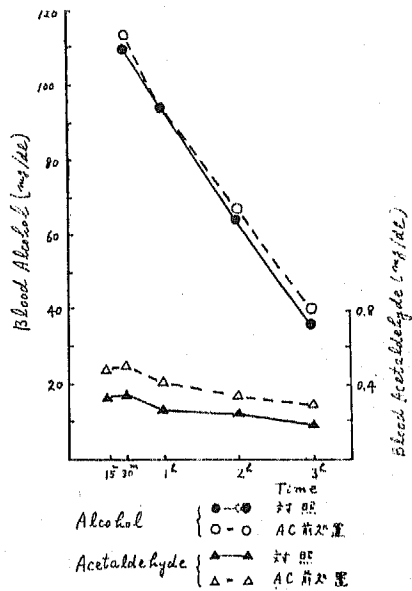
第3図 DPG 前処置後 Alcohol 静注時の血中 Alcohol および Acetaldehyde 値



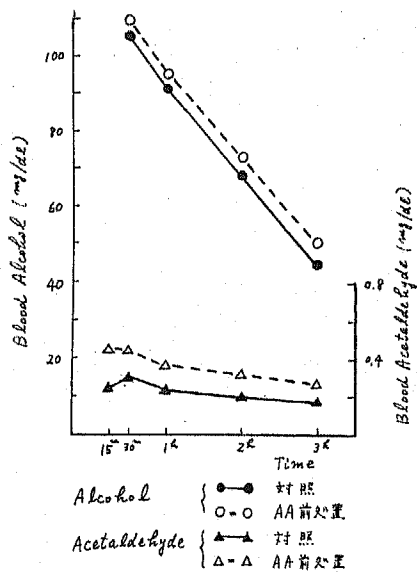
第4図 OTBG 前処置後 Alcohol 静注時の血中 Alcohol および Acetaldehyde 値

成績

結果を第4表に示す(第4表参照)。薬物投与後の Alcohol 静注実験を3~4日おきに行つたので、効果持続に関しては効果消失日をもって表現した。SDM



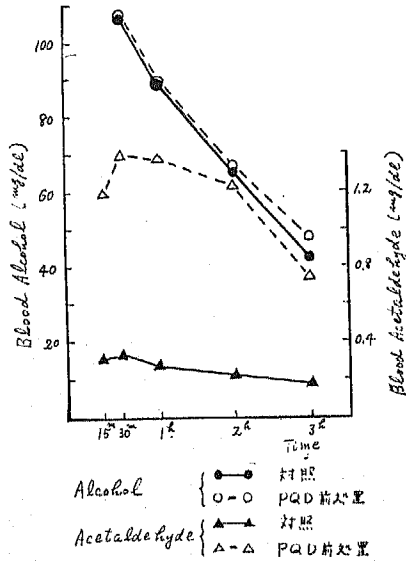
第5図 AC 前処置後 Alcohol 静注時の血中 Alcohol および Acetaldehyde 値



第6図 AA 前処置後 Alcohol 静注時の血中 Alcohol および Acetaldehyde 値

DC および CDEDC は作用が強すぎて死亡するものがあるので Alcohol 量を半減, TMTM は Alcohol 量を半減してもなお死亡するものがあるので薬物量も半減した。PQD のウサギ No.21例については Alcohol 量を半減しても有効で、ピークにおいて 0.45mg/dl に達した。TETD 0.3g/kg では無効のものが2例あつ

た。このさい薬物の長期間の放置による経時的变化も考えられたので、新しい TETD について実験をくりかえしてみたがやはり無効であつた。ウサギ No.36例



第7図 PQD 前処置後 Alcohol 静注時の血中 Alcohol および Acetaldehyde 値

は 0.3g/kg では無効で、0.6g/kg で有効であつたので以後はこの量を投与した。SDMDC投与のうちウサギ No.15を2回使用しているが、まえの効果消失日は8日であり、のちのは5日であるが、この2回の実験は27日間隔があるので、そのときの代謝機能の相違によるものであろうが明らかでない。

各薬物の効果持続実験の代表例を第8~12図に示す(第8~12図参照)。Acetaldehyde 蓄積が高いものはピークの出現がおくれ、消失曲線の勾配は急であり、Alcohol 曲線の高位および双曲線型がみられる。第13図に示すものは Acetaldehyde のピークがおくれた例でいずれも高度の蓄積を示す。死亡例を除いていずれも第2回以後の実験ではピークは 30^m~1^h にある(第13図参照)。

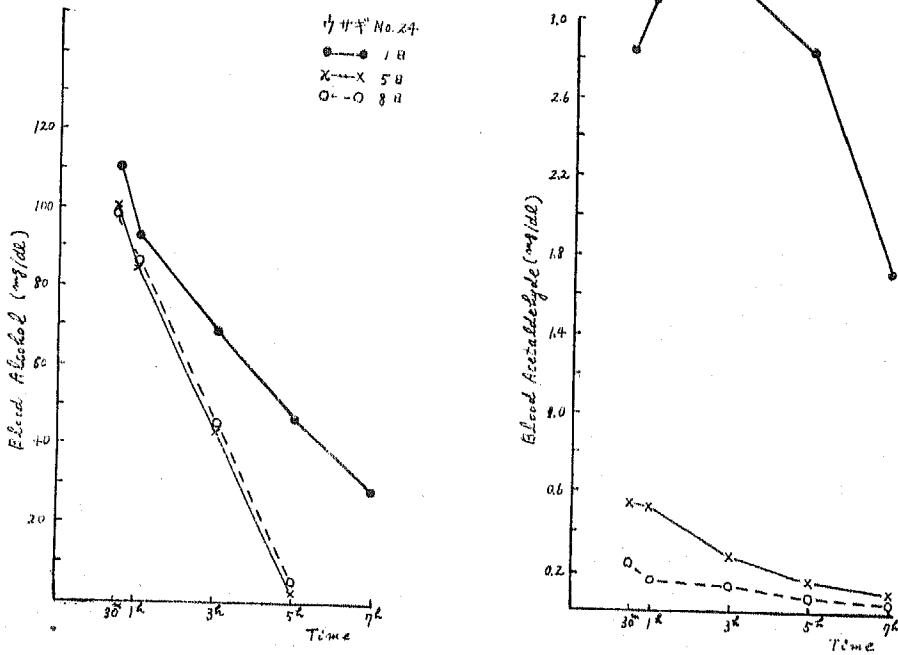
第3表および第1~13図から、薬物ならびに Alcoholの用量を考慮にいて、Disulfiram 効果の強さは TMTM, CDEDC, SDMDC, TETD の順であり、PQD は TETD と同程度である。効果持続日数は TMTM, SDMDC, PQD は TETD と同程度で5~8日であるが、CDEDC は最も長く12日前後である。

III. 中毒症状および麻酔時間

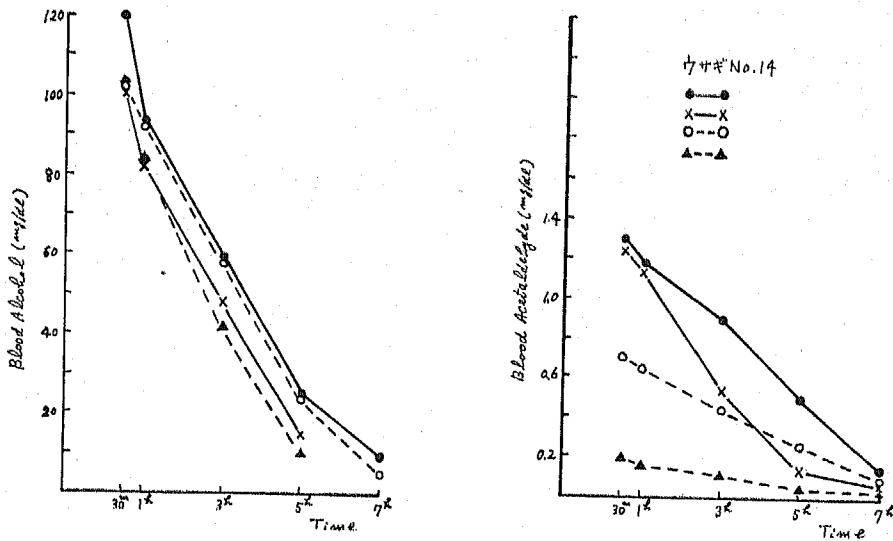
前記実験で Alcohol 静注後に麻酔がおこるが、刺

第4表 薬物の Disulfiram 効果持続日数

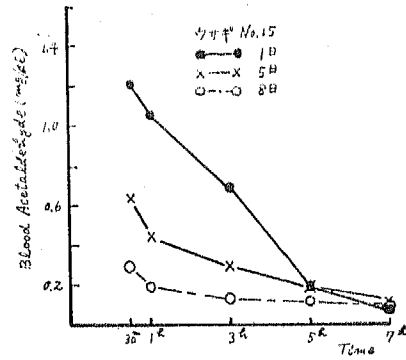
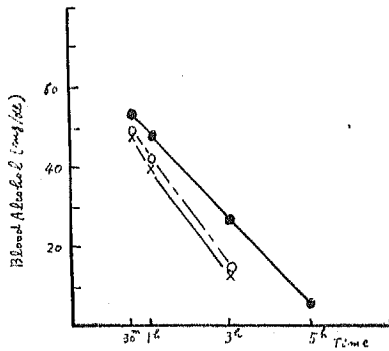
実験動物 (ウサギ)番号	薬物用量 (g/kg, oral)	Alcohol 用量 (g/kg, i.v.)	効果消失日
No. 24	TMTM 0.3	1.0	8
No. 25	0.15	0.5	5
No. 33	0.15	0.5	5
No. 22	TETD 0.3	1.0	5
No. 35	0.3	1.0	(無効)
No. 36	0.3	1.0	(無効)
No. 36	0.6	1.0	5
No. 26	0.6	1.0	5
No. 14	0.6	1.0	12
No. 4	SDMDC 0.3	0.5	5
No. 15	0.3	0.5	8
No. 15	0.3	0.5	5
No. 22	CDEDC 0.3	0.5	>12
No. 30	0.3	0.5	>12
No. 35	0.3	0.5	12
No. 7	PQD 0.3	1.0	5
No. 8	0.3	1.0	5
No. 21	0.3	0.5	5



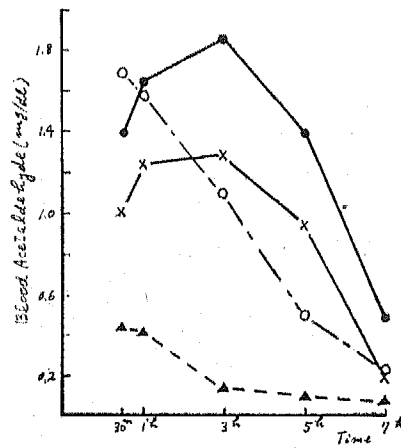
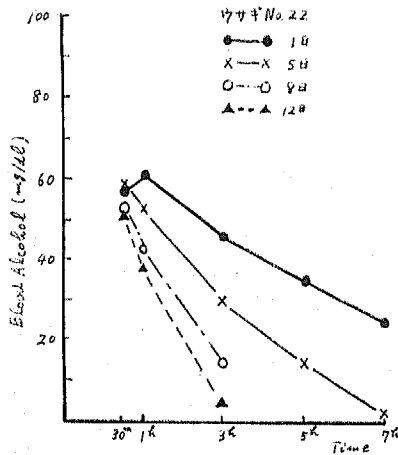
第8図 TMTM の Disulfiram 効果持続日数
TMTM 0.3g/kg 投与後日数を経過して、Alcohol 1g/kg を静注したときの
血中 Alcohol および Acetaldehyde 値



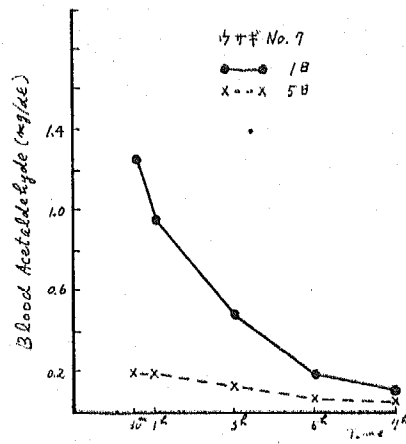
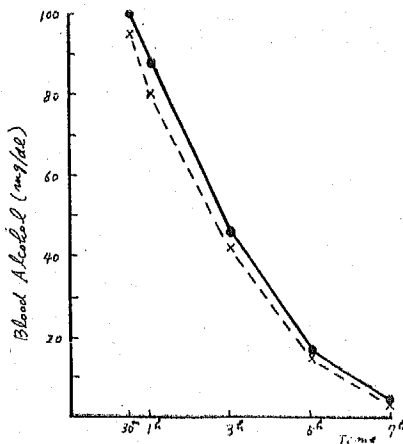
第9図 TETD の効果持続日数
TETD 0.6g/kg 投与後日数を経過して、Alcohol 1g/kg を静注したときの
血中 Alcohol および Acetaldehyde 値



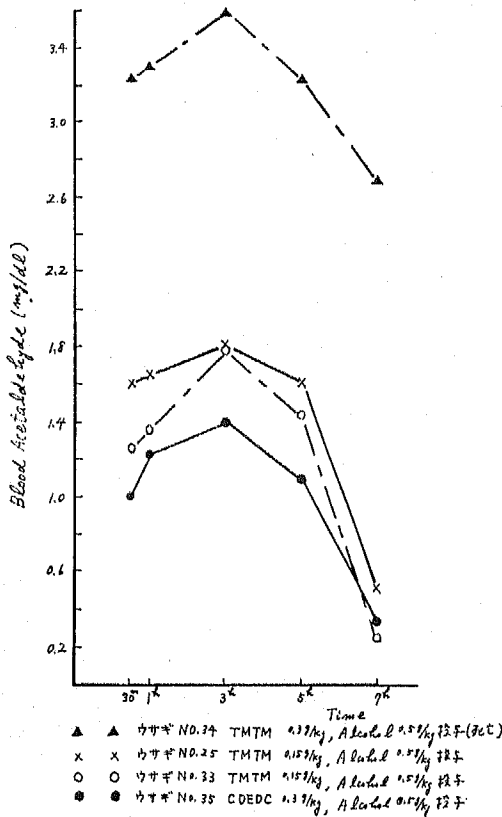
第10図 SDMDC の Disulfiram 効果持続日数
SDMDC 0.3g/kg 投与後日数を経過して、Alcohol 0.5g/kg を静注したときの
血中 Alcohol および Acetaldehyde 値



第11図 CDEDC の Disulfiram 効果持続日数
CDEDC 0.3g/kg 投与後日数を経過して、Alcohol 0.5g/kg を静注したときの
血中 Alcohol および Acetaldehyde 値



第12図 PQD の Disulfiram 効果持続日数
PQD 0.3g/kg 投与後日数を経過して、Alcohol 1g/kg を静注したときの血中
Alcohol および Acetaldehyde 値



第13図 血中 Acetaldehyde 蓄積が高度で、ピークが移動した例

激に応じて横位から腹位に起き直る時間を測定すると、Alcohol のみを静注した場合 0.5g/kg では横臥にいたらず、1g/kg では横位になつても 30 前後で起き直る。Disulfiram 効果を有する薬物を前処置したさいは、Alcohol 0.5g/kg で麻酔して横臥し 55° ~ 5°25° 麻酔時間が延長する傾向が認められた。

Acetaldehyde 蓄積がそれほど高くないときの中毒症状は、Alcohol 単独静注時にくらべて、麻酔時間の延長のほかとくにあげるべきものがない。Acetaldehyde 蓄積が著しく高く、Alcohol 投与後 29~37h で死亡したものが、TMTM, CEDEC, SDMDC 投与例にみられたが、その症状は無力状態で横位をとり、体温下降、呼吸興奮、流涙、鼻汁分泌、多尿、下痢を現わし、奇妙な叫声を発し、間代性痙攣を起こした(痙攣が強いときは巣箱に激突した後肢を骨折したものがあつた)。実験終了後も食餌をとらず、急速にやせて死亡し、あるいは死亡しないものでも体重の減少が著明であつた。

考 察

薬物の化学構造と Disulfiram 効果(血中 Acetaldehyde 蓄積作用)との関連性を考察するに、第3表に示すごとく Thiuram 類の Methyl および Ethyl 基を有するものは Monosulfide および Disulfide ともに有効で、Methyl 基を有するもののほうがより強い。Thiuramdisulfide が半分に分れた型の Dithiocarbamate では Methyl~Ethyl 基を有するものがともに強く、他は無効である。

Thiuram 類および Dithiocarbamate 類のみについてみると、Hald ら⁽⁷⁾、Barnes⁽⁸⁾、Kirchheim⁽⁹⁾、赤羽ら⁽¹⁰⁾の成績を綜合するに、Methyl 基を有するものが最も強く、Ethyl 基から Propyl 基、Butyl 基へと急速に弱くなる。さいぎん丹羽がこれら薬物の抗白黴菌作用について実験したところ、同様順序に抗菌力が弱まることが知られた。Thiuram 類の Butyl 基を有するものは Barnes は有効であるといい、Hald は Propyl~Butyl 基を有するものは僅かに有効もしくは無効であるという。著者の実験では、Butyl 基をもつ Dithiocarbamate はみな無効であつた。Cu を含む CEDEC が赤羽らの報告した Diethyldithiocarbamate に比しては著しく強い効果を見つたのは興味深い。これは Cu の特殊な作用が加わつたためと解釈したい。ちなみに Le Breton⁽¹¹⁾は Alcohol+脱水素酵素+補酵素+Flavin 酵素+Methylen 青なる系は Cu 塩によつて妨害されるとのべている。

Dithiocarbamate がこれに対応する Thiuram 類と同程度の作用がある事実は、Thiuram 類が Dithiocarbamate に分解されて有効に作用することを示唆する。Eldjarn⁽¹²⁾は TETD 投与後、血液および組織から Diethyldithiocarbamate のみが証明されたと報告している。また Staub⁽¹³⁾は Thiuram 類とこれに対応する Dithiocarbamate とが、動物の O₂ 消費について質的に一致すること、および Dithiocarbamate も Acetaldehyde 蓄積効果を有することから、Disulfiram-Alcohol 反応は Dithiocarbamate が生ずることにより起こるのであろうと推論している。これに反して Kjeldgaard⁽¹⁴⁾は in vitro で還元型 TETD は高濃度でも Acetaldehyde 酸化抑制作用がないことから、Disulfiram の化学構造上抑制作用をなすのは -S-S-linkage の部であろうとのべている。

赤羽らによれば、in vitro で Tetramethylthiuramdisulfide は Alcohol, Acetaldehyde いずれの基質のさいも脱水素酵素作用を阻害したが、Sodium diethyldithiocarbamate は両基質の場合ともに脱水素酵素作用は促進した。また動物実験で、Sodium di-

ethylthiocarbamate の作用が、これに対応する Disulfide である TETD にくらべて、かなり弱いことを観察している。Hald ら^⑦によれば Diethylthiocarbamate は投与後 6~7h では有効であるが、1~3h および 24~25h では無効であるという成績をえた。TETD は 24~25h 後でも有効であるが、これら投与後の有効時間の相違は、Thiuram 類が Dithiocarbamate に分解されて有効に作用するという推定と必ずしも矛盾しない。TETD から Dithiocarbamate への分解が長時間にわたると考えうるからである。しかしながら第1表の Thiuramdisulfide が Dithiocarbamate に分解して作用を現わすことは考えられるが、Thiurammonosulfide は Dithiocarbamate に分解されることができないにもかかわらず有効であることは、分解して作用するという説と矛盾する。また -S-S-linkage をもたぬ Monosulfide や Dithiocarbamate が有効であることから、Kjeldgaard の説明するような -S-S-構造が作用するとは考えられない。

Hald らの成績によれば、N をもたない Dixanthogen ($C_2H_5-O-C(:S)-S-S-C(:S)-O-C_2H_5$)、および Alkyl 基をもたない Thiuramdisulfide ($NH_2-C(:S)-S-S-C(:S)-NH_2$) がともに無効であることから、作用を現わすためには $N \cdot (C_nH_{2n+1})$ が必要であると考えられる。なお強い効果を現わすには Alkyl 基の n が 1~2 の低級なものでなければならない。

Propyl~Butyl 基をもつ Thiuram 類についてはすでにのべたが、Phenyl 基を有するものすなわち Dimethyldiphenylthiuramdisulfide^⑧、Diethyldiphenylthiuramdisulfide^{⑨⑩}は無効である。Alkyl 基より複雑な基をもつものでは、Dicyclohexyldiethylthiurammonosulfide^⑪および Dimorpholynylthiuramdisulfide^⑫は弱く有効であり、Dipiperidylthiuramdisulfide^⑬は無効である。

著者の成績から Urea 類には効果がなく、Guanidine 類には弱いながら効果があることは、 $\overset{N}{\parallel}C=N$ -構造に関係があると思はれる。また Aldehyde 類の AC と AA に弱い効果があることは、これらが体内で Aldehyde 反応の物質を遊離するためであろう。Naphthylamine 類には作用がなく、Thiazol 系の CHBTS にも作用がない。

Thiuram 類とは構造を異にする p-Quinone dioxime が強い作用を有することは興味あることである。またやはり構造の異なる Cyanamide ($NH_2 \cdot C : N$) にもかなり強い作用が知られている^{⑭⑮}。しかしこれらの構造のいずれが作用に関係するかについては明らかでない。

著者の実験せる薬物は本来ゴム工業に使用されるものであるが、Disulfiram 効果を示すものはいずれも加硫促進剤であり、加硫促進の強さと Disulfiram 効果の強さとのあいだに著明な関連性が認められた。

総 括

下記19種類の薬物を、それぞれウサギに経口投与後、Alcohol を静注して、その血中 Alcohol および Acetaldehyde 濃度を測定した。

1) 血中 Acetaldehyde 蓄積効果の強いものは Tetramethylthiurammonosulfide, Tetraethylthiuramdisulfide, Sodium dimethyldithiocarbamate, Copper diethylthiocarbamate および p-Quinone dioxime であり、弱いものは Diphenylguanidine, Orthotolylbiguanide, Acetaldehyde ammonia および Acetaldehyde aniline であり、効果のないものは Sodium di-n-butylthiocarbamate, Nickel di-n-butylthiocarbamate, Zinc di-n-butylthiocarbamate, Zinc ethylphenylthiocarbamate, Pipecolinpipecolylthiocarbamate, Urea, Ethylenethiourea, Aldol- α -naphthylamine, Phenyl- β -naphthylamine および Cyclohexylbenzthiazylsulfenamide であつた。

2) 薬物投与後 Alcohol を静注して、血中 Acetaldehyde 蓄積が高度のさいには、血中 Alcohol 酸化速度も抑制された。

3) 血中 Acetaldehyde 蓄積効果の強い薬物について、1回投与後の効果持続日数を調べた。Copper diethylthiocarbamate では持続日数は最も長く、Tetramethylthiurammonosulfide, Sodium dimethyldithiocarbamate, p-Quinone dioxime では Disulfiram と同程度であつた。

4) 薬物の化学構造と作用との関連についても論及した。

文 献

- ①Voegtlin, W. L. and Lenere, F.,: Quart. J. Stud. Alc., 2: 717, 1942 ⑧Hald, J. and Jacobsen, E.,: Acta pharmacol. et toxicol., 4: 305, 1948
⑨赤羽羽郎・河野 元: 信州医誌, 2: 186, 1953
⑩赤羽・三谷・横川・薄井: 信州医誌, 8: 786, 1959
⑪Hald, J., Jacobsen, E., and Larsen, V.,: Arch. Mal. Prof. Paris, 10: 232, 1949, abst. Quart. J. Stud. Alc., 10: 518, 1949 ⑫Warson, B. A., Ferguson, J. K. W.,: Quart. J. Stud. Alc., 16: 607, 1955 ⑬Hald, J., Jacobsen, E., and Larsen, V.,:

- Acta pharmacol. et toxicol., 8: 329, 1952 ⑥藤田繁雄: 日薬理誌, 51: 7, 1955 ⑦赤羽・伊古美・河野・河村: 日薬理誌, 48: 203§ 1952 ⑧Ikomi, F.,: Med. J. Shinshu Univ., 1: 233, 257, 263, 1956 ⑨Akabane, J., and Ikomi, F.,: Med. J. Shinshu Univ., 3: 345, 1958 ⑩Newman, H. W.,: J. Pharmacol. Exp. Therap., 56: 288, 1936 ⑪Harger, R N.,: J. Laborat. Clin. Med., 20:746, 1935 ⑫Stotz, E.,: J. Biol. Chem., 148: 585, 1943 ⑬Le Breton: 生理化学研究, (江上不二夫訳) 1938 ⑭Barnes, B. A., and Fox, L. E.,: J. Amer. pharm. Ass., Sci. Ed. 44: 756, 1955, abst. Quart. J. Stud. Alc., 18: 676, 1957 ⑮Kirchheim, D.,: Arch, Exp. Path. Pharmac, Berlin, 214: 59, 1951, abst. Quart. J. Stud. Alc., 13: 297, 1952 ⑯Eldjarn, L.,: Scand. J. Clin. lab. Invest., 2: 202, 1950, abst. Quart. J. Stud. Alc., 12: 300, 1951 ⑰Staub, H.,: Helv. physiol. Acta, 13: 121, 1955, abst. Quart. J. Stud. Alc., 17: 326, 1956 ⑱Kjeldgaard, N. O.,: Acta pharmacol. et toxicol., 5: 397, 1949, abst. Quart. J. Stud. Alc., 12: 300, 1951