

Alcohol 代謝速度に及ぼす諸種薬物の影響

第3編 Chlorpromazine 及び塩酸 Promethazine の Alcohol 代謝に及ぼす影響

昭和34年5月16日 受付

信州大学医学部薬理学教室 (主任: 赤羽治郎教授)

山 田 哲 郎

Influence of Some Substances on the Metabolic Rate of Alcohol

3. Effects of Chlorpromazine and Promethazine Hydrochloride on the Metabolic Rate of Alcohol

Teturo Yamada

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

I 緒 言

Chlorpromazine はフランスの Rhône-Poulenc Specia でおこなわれた Phenothiazine 系の抗ヒスタミン剤の研究から1951年に発見されて以来、その多方面な薬理作用は日々その適応範囲を広めている。Chlorpromazine は Reilly 現象即ち植物神経の過度の刺激に基づく症候群を阻止抑制するに役立つ Labort^①のいう侵襲後の動揺の大なる生体反応の調節緩和に役立つという。したがつてはじめ人工冬眠療法の主剤として登場した Chlorpromazine は外科のみならずすべての科に於て広く応用されつゝある。

Chlorpromazine の薬理作用は副交感神経遮断、交感神経遮断、抗ヒスタミン作用、脳幹皮質遮断、脳幹抑制作用、条件反射阻害、さらに中枢性の睡眠、鎮静、鎮痙、制吐作用、下垂体抑制、体温、代謝低下等の作用が明らかにされている。Alcohol 中毒に対する Chlorpromazine の作用については既に数例の報告があるが、また Alcohol も Chlorpromazine と同様強化麻酔に使用されているのは周知の事実である。それ故 Chlorpromazine, Alcohol の併用に相乗或は相加作用を生ずるか、また Chlorpromazine は Alcohol 代謝にいかなる影響を興えるか、問題となる。

はじめ Sanguineti^②らは人工冬眠療法のテクニクを Delirium tremens に応用、即ち Largactil, Neoanthergan, Mefedina の複方を投与、鎮静、催眠、外的刺激にたいする反応低下を示し有効であつたと報告した。また Albert^③らは急性 Alcohol 中毒に Chlorpromazine を使用、治療経過は他の薬剤に比し特別短縮もされなかつたが神経系の抑あつなく、Al-

cohol との協力作用もなく、痙攣もなく良好な薬剤であると報告し、Mitchell^④もほぼ同様な結果を報告している。Cummius^⑤は Chlorpromazine と Disulfiram と併用、嘔吐や興奮を抑制し良い結果を得たが Chlorpromazine 単独ではあまり効なしという。Schulz^⑥らも興奮や嘔吐に良効ありという。Fazekas^⑦らは Chlorpromazine は脳の代謝には大した影響を与えないが著明な精神安穩効果を認め、また Alcohol-Chlorpromazine 併用では両者は相加的には作用せずという。

抗ヒスタミン剤と Alcohol との関係については、すでに数人の人によつて実験されている。即ち Reifenstein^⑧らは Amphetamine (Benzedrine) sulfate は急性 Alcohol 中毒を軽減するには効果的であつたが慢性 Alcohol 中毒の治療には不満足であつたと報告。Gotterfeld^⑨らは Benadryl を緊張、震せんを減ずる目的で Alcohol 患者に投与。Izikowitz^⑩は Alcohol 患者に Insulin, にブドウ糖, アスコルビン酸に抗ヒスタミン剤を併用効果を認めている。また Martensen-Larsen^⑪は Disulfiram, 塩化ナトリウムと抗ヒスタミン剤を併用したところ、塩酸 Promethazine は Disulfiram-Alcohol 反応の不本意なヒスタミン様心臓血管作用を防禦するように思われるといつている。反応中に生ずる鎮静効果が利用されるわけである。また彼の他の報告では^⑫、抗ヒスタミン剤は悪心嘔吐を89%において阻止したといつている。また Lergigan を塩化ナトリウムとともに125例に使用不安、不穩をなくし、あるいは軽減して成功であつたという報告^⑬もある。Stern^⑭は慢性 Alcohol 中毒に抗ヒスタミン

剤を長期連用してある程度の効果はあつたが、決定的な効果は認められなかつたと報告している。

以上多くの人々の報告をみるに Chlorpromazine, Promethazine いずれも慢性中毒に対しては勿論、急性 Alcohol 中毒にも決定的な効果は認められないようである。単に症状を緩和するに役立つ程度で Alcohol 代謝そのものには重大な影響はないものゝようである。しかし他の薬剤との併用例が多く、また臨床例が大部分であり、Chlorpromazine, Promethazine の Alcohol, ことに Acetaldehyde 体内代謝にたいする効果についての実験が少いのかんがみ、この点を明らかにするため実験を行なつた。

I Chlorpromazine についての
実験

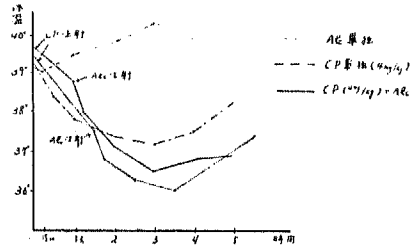
1. 実験方法

ウサギを12h以上空腹にして使用し、Chlorpromazine はウインタミン(塩野義製薬0.5%溶液)を使用した。投与量は 2mg/kg, 4mg/kg の2種としすべて静注した。Alcohol は20%生理的食塩水稀釈液とし、純 Alcohol にて 1g/kg を Chlorpromazine 投与の一定時間後に静注した。Alcohol 投与後 15^m, 1h, 2h, 3h, 4h に心臓穿刺により採血し、Alcohol, Acetaldehyde を定量した。Alcohol は Newman法¹⁶⁾, Acetaldehyde は Stotz の法¹⁷⁾にて定量し、Alcohol 単独投与例を対照として比較検討した。同時に呼吸、脈搏、体温をも測定し、対照と比較検討した。また同一ウサギにつき実験するときは4~5日以上の間隔をおいて行なつた。

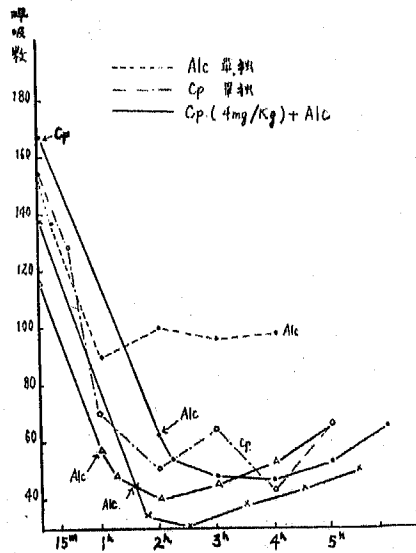
2. 実験成績

麻酔効果は Alcohol 単独の際は 5~10^m くらいで睡眠から醒めて歩行し出すが、Alcohol, Chlorpromazine 併用例にては 40~50^m 完全麻酔の状態となり、その後も嗜眠状態を続けるが刺激を与えると覚醒する。いわゆる昏迷の状態が 3~4h 続く。体温は Alcohol 単独投与の際は、低下は僅かで 0.5°C 以内で、1h 以内で再び上昇している。また Chlorpromazine 単独の際は甚しき低下を示し、最低 36.5°C 位迄下降し 1~3h の間に最低を示す。Alcohol, Chlorpromazine 併用の際は Chlorpromazine 単独の際よりもさらに甚しく、最低 35.8°C 位迄下降し Alcohol 投与後 1~2h にて最低に達し、それより徐々に恢復するも Alcohol 投与後 4~5h では未だ正常に復せず正常体温より 1~2°C 低い値を示している。第1図はその1例である。

呼吸数は Chlorpromazine 単独投与では最低 40~50/min まで減じ Chlorpromazine-Alcohol 併用では減少一層甚しく最低 30/min で、Alcohol 投与後 1h 以



第1図: Chlorpromazine-Alcohol 併用時
体温
ウサギ (No.27), ♂ 2.5kg



第2図: Chlorpromazine-Alcohol 併用時
呼吸数
ウサギ (No.26), ♀ 2.7kg

内に多くの場合最低となつている。また呼吸数が減少するにしたがい呼吸は大きくなつている。第2図はその1例である。

脈搏は Alcohol 単独ではあまり変化がないが Chlorpromazine 単独, Chlorpromazine-Alcohol 併用のいずれの際も激減し、最低 90/min を示し、1h 以内に最低を示すものが多い。しかし Chlorpromazine 単独と Chlorpromazine-Alcohol 併用の際の差は明らかではなかつた。

Alcohol 血中濃度は第1表の通りである。

Chlorpromazine 投与例においては著しく対照例より高濃度を示し、Alcohol 代謝速度は明らかに遅延している。また Chlorpromazine 投与後 Alcohol 投与までの時間が短い程 Alcohol 投与後 15^m における血中

第 1 表 Chlorpromazine 投与時血中 Alcohol 濃度

ウ サ ギ	Chlorpromazine 投与時							対 照				
	C P 投 与 時 間	C P 投与量	血中 Alcohol 濃度 (mg/dl)					血中 Alcohol 濃度 (mg/dl)				
			15 ^m	1 ^h	2 ^h	3 ^h	4 ^h	15 ^m	1 ^h	2 ^h	3 ^h	4 ^h
No.19 ♂ 2.5kg	10 ^m	2mg/kg	141	143	89	60	37	124	84	58	38	18
	"	"	149	115	89	69	52					
	1.5 ^h	"	141	109	83	60	37					
	"	"	135	105	81	61	42					
No.21 ♀ 2.5kg	10 ^m	2mg/kg	198	132	95	58	35	124	83	60	37	14
	"	"	161	116	82	45	26					
	30 ^m	4mg/kg	175	144	80	75	58					
	"	"	164	118	83	83	55					
	1.5 ^h	"	138	104	81	60	40					
"	"	127	96	76	58	39						
No.23 ♂ 2.5kg	1.5 ^h	4mg/kg	155	127	92	75	52	127	81	58	55	17
	"	"	138	104	92	81	69					
	"	"	121	98	75	52	35					
	"	"	132	101	75	58	40					
No.26 ♀ 2.7kg	1.5 ^h	4mg/kg	138	115	86	69	52	115	81	55	35	17
	"	"	141	112	89	75	60					
	"	"	118	101	75	49	32					
	"	"	124	98	69	49	35					
No.27 ♂ 2.5kg	1.5 ^h	4mg/kg	155	115	81	63	46	104	78	58	40	23
	"	"	124	89	69	55	40					
	"	"	121	81	58	40	23					
	"	"	132	99	72	53	38					

註: CP 投与時間とは Chlorpromazine 投与后 Alcohol 投与迄の時間を示す

Alcohol 濃度は高くなる傾向がある。第 3 図は Chlorpromazine 4mg/kg 投与後 1.5h に Alcohol を投与せる 4 例の平均値の曲線である。

Acetaldehyde の血中濃度は第 2 表の通りである。Chlorpromazine 投与例に於ては対照に比し一般に低濃度を示している。第 4 図は Chlorpromazine 2mg/kg 投与後 30^m に Alcohol を投与せる例の平均値の曲線である。また 2mg/kg 投与例と 4mg/kg 投与例の差は明らかではない。

したがって Chlorpromazine は Alcohol 酸化の第一段階を抑制するのではないかと推定される。

Ⅲ 塩酸 Promethazine について の実験

塩酸 Promethazine は Chlorpromazine と同様 Phenothiazine の誘導体で人工冬眠過程に於ける遮断カクテルの重要成分をなすもので、大体 Chlorpromazine と同一の作用を有するが Chlorpromazine のよう

に交感神経遮断作用はなく、ヒスタミン分解作用を有し抗ヒスタミンの一種と考えられている。

1. 実験方法

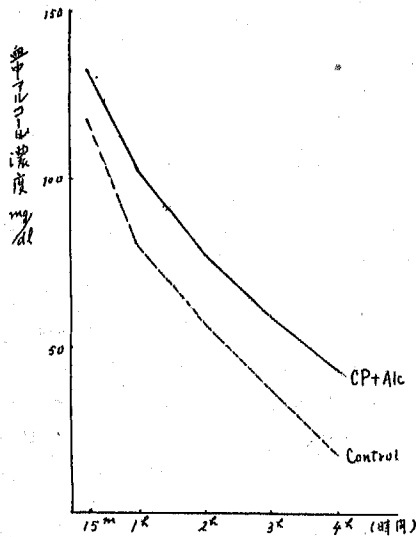
ウサギを 12h 以上空腹にして使用、Chlorpromazine と同様に実験した。Promethazine はピレチアジン(塩野義製薬 0.5% 溶液)を使用した。Promethazine はすべて Alcohol 注射前 30^m に静注した。使用量は 2mg/kg, 4mg/kg の 2 種とした。

2. 実験成績

麻酔効果は Alcohol 単独使用の際とあまり差異を認めなかつた。呼吸は Chlorpromazine 同様激減する。最低 40/min にて呼吸は大となる。しかし Promethazine-Alcohol 併用と Promethazine 単独使用の際との差異は認められない。第 5 図はその一例である。脈膊ははつきりした変化が認められなかつた。体温はわずかに下降するも Promethazine 単独、Alcohol 併用のいづれにおいても 38°C 以下になることは少く、

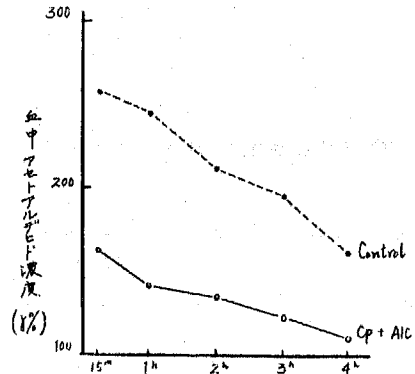
第2表 Chlorpromazine 投与時血中 Acetaldehyde 濃度

ウ	サ	ギ	Chlorpromazine 投与時					対 照					
			C P 投与量	血中 Acetaldehyde 濃度 (r%)					血中 Acetaldehyde 濃度 (r%)				
				15 ^m	1 ^h	2 ^h	3 ^h	4 ^h	15 ^m	1 ^h	2 ^h	3 ^h	4 ^h
No.23	♂	2.9kg	2mg/kg	77	117	150	125	107	156	276	209	137	135
			#	102	90	60	67	90					
			//	215	141	158	93	81					
			4mg/kg	151	197	93	105	114					
No.26	♀	2.8kg	2mg/kg	193	158	129	109		300	226	201	235	186
			#	182	301	266	285	266					
			//	140	129	68	73	45					
			4mg/kg	148	174	174	236	128					
No.27	♂	2.5kg	2mg/kg	264	263	292	353	222	235	251	242	121	165
No.29	♀	2.8kg	2mg/kg	167	103	112	103	84	317	253	238	250	170
			4mg/kg	197	182	218	176	167					
No.30	♀	3.3kg	2mg/kg	206	164	153	142	136	211	209	238	179	173
			//	76	76	149	76	62					
No.31	♀	3.3kg	2mg/kg	240	200	140	150	136	309	264	179	170	146
			#	143	130	130	123	98					
			//	214	162	119	168	111					



第3図: Chlorpromazine の血中 Alcohol 濃度曲線に及ぼす影響
Chlorpromazine (4mg/kg i. v.) 投与后 1.5h に Alcohol 投与
(ウサギ 4 例平均)

また両者の差異も認められなかつた。第6図はその一例である。



第4図: Chlorpromazine の血中 Acetaldehyde 濃度曲線に及ぼす影響
Chlorpromazine (2mg/kg i. v.)、投与后 30^m に Alcohol 投与

血中 Alcohol 濃度は第3表の通りである。2mg/kg, 4mg/kg 使用のいずれの際も対照に比してあまり変化がない。第7図は4例の平均値の曲線である。

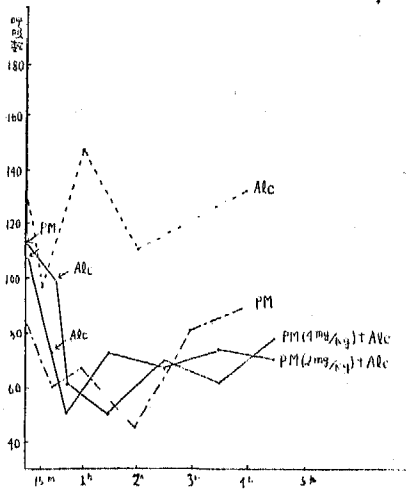
しかし血中 Acetaldehyde 濃度は対照に比して一般に低濃度を示した。(第4表) しかしウサギ No.32 は例外にて、これは体重 1.3kg の幼若ウサギの値にて他の例とは区別されるべきものと思われる。第8図は4

第 3 表 Promethazine 投与時血中 Alcohol 濃度

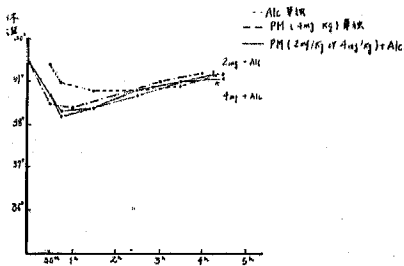
ウ サ ギ	Promethazine 投与時					対 照					
	PM投与量	血中 Alcohol 濃度 (mg/dl)					血中 Alcohol 濃度 (mg/dl)				
		15 ^m	1h	2h	3h	4h	15 ^m	1h	2h	3h	4h
No.28 ♀ 2.5kg	2mg/kg	115	86	63	43	23	121	92	63	40	17
	"	109	83	52	35	12					
	"	117	89	66	45	22					
	4mg/kg	98	78	58	37	20					
	"	104	83	63	35	12					
	"	112	87	65	40	22					
No.29 ♀ 2.3kg	2mg/kg	98	69	46	32	12	106	81	58	40	23
	"	118	82	53	36	15					
	4mg/kg	106	72	60	43	20					
	"	104	81	63	46	26					
	"	110	78	65	43	22					
No.30 ♀ 2.8kg	2mg/kg	115	81	52	29	12	115	75	49	29	9
	"	127	81	58	35	14					
	"	121	79	55	34	15					
	4mg/kg	109	86	58	35	12					
	"	115	95	69	40	29					
	"	113	91	63	37	21					
No.31 ♂ 2.9kg	2mg/kg	115	95	69	46	23	109	86	63	43	23
	"	117	93	71	45	22					
	4mg/kg	106	83	60	43	26					
	"	104	83	66	46	26					
	"	110	87	67	48	28					

第 4 表 Promethazine 投与時血中 Acetaldehyde 濃度

ウ サ ギ	Promethazine 投与時					対 照					
	PM投与量	血中 Acetaldehyde 濃度 (r%)					血中 Acetaldehyde 濃度 (r%)				
		15 ^m	1h	2h	3h	4h	15 ^m	1h	2h	3h	4h
No.23 ♂ 2.9kg	2mg/kg	195	197	195	122	131	156	276	209	137	135
	"	170	168	137	132	125					
No.26 ♀ 2.8kg	2mg/kg	137	108	143	130	128	300	226	201	235	186
	"	180	180	165	148	144					
No.31 ♂ 3.3kg	2mg/kg	265	185	152	149	108	309	264	179	170	146
	"	180	139	148	130	163					
No.32 ♀ 1.3kg	2mg/kg	155	141	146	135	112	121	154	123	93	42
	"	205	105	111	145	78					
No.33 ♂ 2.5kg	2mg/kg	155	109	117	103	98	244	243	225	202	165
	"	163	141	106	115	103					
	"	102	185	71	86	57					



第5図: Promethazine-Alcohol 併用時呼吸数
ウサギ (No.28), ♂ 2.5kg

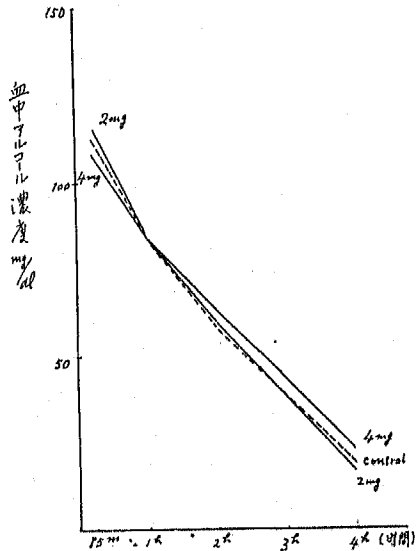


第6図: Promethazine-Alcohol 併用時体温
ウサギ (No.31), ♂ 2.9kg

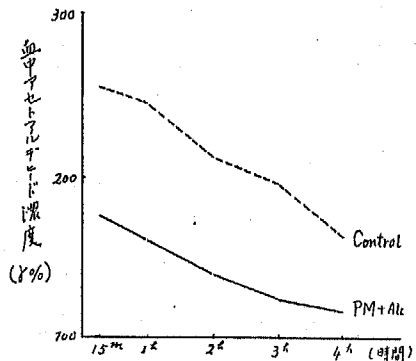
例の平均値の曲線である。

IV 総括並びに考按

以上の成績を総括するに, Alcohol と Chlorpromazine 併用では麻酔効果は強くなり, 体温は相加的に低下, 呼吸数も Chlorpromazine 単独よりも Alcohol-Chlorpromazine 併用で一層減少し, 脈膊の減少も顕著である。血中 Alcohol 濃度は Chlorpromazine 併用により著しく高くなり, 逆に Acetaldehyde は低濃度を示している。よつて Chlorpromazine は Alcohol 酸化の第1段階を抑制するものと思われる。したがつて Chlorpromazine は急性 Alcohol 中毒にさいして血中 Alcohol 濃度を低下させて症状緩和をはかろうとするのには好結果を期待できないのではないかとと思われる。また Acetaldehyde 濃度低下のメカニズムは Alcohol 酸化の第2段階の促進ということも考えられないことはないが, むしろ Alcohol 濃度



第7図: Promethazine の血中 Alcohol 濃度曲線に及ぼす影響
Promethazine (2mg/kg or 4mg/kg i. v.) 投与后30mに Alcohol 投与 (ウサギ4例平均)



第8図: Promethazine の血中 Acetaldehyde 濃度曲線に及ぼす影響
Promethazine (2mg/kg) 投与后30mに Alcohol 投与 (ウサギ5例平均)

高く, 酸化遅延するために, Acetaldehyde 生産が除々に行なわれるから蓄積が少ないためかと想像され, 第2段階の促進ではあるまいと思われる。いづれにせよ Alcohol 酸化が進んで Acetaldehyde 値の高い中毒症状, 即ち後期中毒症状を緩和するには役立つかと想像される。即ち Alcohol 悪酔の症状治療には役立つかとと思われる。

Promethazine の麻酔動果は Alcohol 単独のさいと

余り差異はなく、呼吸は Chlorpromazine 同様に激減するが Alcohol 併用と Promethazine 単独使用の差異は明らかではない。体温は Chlorpromazine 使用のさいほど低下せず、38°C 以下になることは少く、Promethazine 単独、Alcohol 併用の差は認められなかった。即ち Promethazine は Alcohol との併用で呼吸、脈搏、体温には相加的には作用しないと思われる。Alcohol 代謝にたいしては Promethazine は血中 Alcohol 濃度を Chlorpromazine のごとく高位に保つことなく、血中 Acetaldehyde 濃度を低下せしめた。この点からみると Promethazine は急性 Alcohol 中毒の後期症状にたいして効果を期待してよいのではないかと思われる。Reifenstein⁽⁶⁾、Gotterfeld⁽⁹⁾、Franz⁽¹¹⁾、Martensen-Larsen⁽¹²⁾⁽¹³⁾らが臨床的に良好ありというもすべて急性中毒症状の一部を軽減する程度で劃期的な効果は報告されていない。臨床的にどの程度の効果があるかは今後の実験にまたねばならない。

Chlorpromazine、Promethazine が Alcohol 酸化速度に変化を与えることは以上の成績より明らかなるも、そのメカニズムについては多くの推論がなされるものと思われるが、いづれも二次的なもので直接的な効果は考慮外においてもよいのではないかと考えられる。

V 結 論

ウサギを使用して、Chlorpromazine、Promethazine の Alcohol 代謝に及ぼす影響を、血中 Alcohol、血中 Acetaldehyde 定量により実験、検討して次の結論を得た。

1. Chlorpromazine は体温低下、呼吸数減少にたいしては Alcohol と相加的に作用する。脈搏については明らかではない。

2. Chlorpromazine は Alcohol 代謝速度を遅延せしめる。即ち Chlorpromazine 投与により血中 Alcohol 濃度は対照に比し著しく高くなる。しかし血中 Acetaldehyde の濃度は逆に低下する。それゆえ Alcohol 悪酔の治療には有効かとも思われる。

3. Promethazine は呼吸脈搏体温にたいして Alcohol と相加的には作用しない。

4. Promethazine は血中 Alcohol 濃度には影響を与えないが血中 Acetaldehyde 値を低下せしめる。

文 献

- ①Laborit, H. and Huguenard, P.: Pratique de L' Hibernothérapie, 1954. (内閣訳) 金芳堂, 1955.
②Sanguineti, I. and Laricehia, R.: Minerva med.,

- Torino 44²: 1467~1493, 1953. abstr. in Quart. J. Stud. Alco., 15: 513, 1954. ③Albert, S. N., Rea, G. L., Duverney, C. A., Shea, J. and Fazekas, J. F.: Med. ann. D. C., 23: 245~247, 1954. abstr. in Quart. J. Stud. Alc., 16 (1): 196, 1955. ④Mitchell, E. H.: Amer. J. Med. S., 229: 363~367, 1955. abstr. in Quart. J. Stud. Alc., 16: 588~589, 1955. ⑤Cummius, J. F. and Friend, D. G.: Ames. J. Med. Sci., 227: 561~564, 1954. abstr. in Quart. J. Stud. Alc., 16 (2): 355~356, 1955. ⑥Schulzy, J. D., Rea, E. L., Fazekas, J. F. and Shea, J. C.: Quart. J. Stud. Alc., 16: 245~250, 1955. ⑦Fazekas, J. F., Albert, S. N. And Alman, R. W.: Amer. J. Med. Sci., 230: 128~132, 1955. abstr. in Quart. J. Stud. Alc., 16: 743, 1955. ⑧Reifenstein, E. G., JR. and Davidoff, E.: N. Y. St. Med., 40: 247~254, 1940. abstr. in Quart. J. Stud. Alc., 1 (1): 199, 1940. ⑨Gotterfeld, B. H., Mann, N. and Conway, E.: Conn. St. Med. J., 15: 678~81, 1951. abstr. in Quart. J. Stud. Alc., 13: 143, 1952. ⑩Izikowitz, (S.): Brux. Méd., 32: 1751~1758, 1952. abstr. in Quart. J. Stud. Alc., 14: 319~320, 1953. ⑪Martensen-Larsen, O.: Quart. J. Stud. Alc., 14: 408, 1952. ⑫Martensen-Larsen, O.: Therapie Woche Z., 102~105, 1951. abstr. in Quart. J. Stud. Alc., 14: 652, 1952. ⑬Foreign Letters Sweden: J. Amer. Med. Ass., 155: 1520, 1954. abstr. in Quart. J. Stud. Alc., 16: 196~197, 1955. ⑭Stern, M. M.: J. Nerv. Ment. Dis., 122: 198~199, 1955. abstr. in Quart. J. Stud. Alc., 17: 693, 1956. ⑮Newman, H. W.: J. Pharmacol. & Exper. Therap., 56: 278, 1936. ⑯Stotz, E.: J. Biol. Chem., 148: 585, 1943.