

# Alcohol 代謝速度に及ぼす諸種薬物の影響

## 第2編 Alcohol 代謝速度に及ぼす焦性ブドウ酸 及び Alanine の影響

昭和34年3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)

山 田 哲 郎

### Influence of Some Substances on the Metabolic Rate of Alcohol

#### 2. Effects of Pyruvate and Alanine on the Metabolic Rate of Alcohol

Teturo Yamada

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

#### I 緒 言

さきに Alcohol 代謝速度に及ぼす Insulin 及び Insulin-ブドウ糖併用の効果を報告したが、その効果は直接的なものではなく Insulin が糖質代謝に影響を与え、さらにその糖質中間代謝産物が組織中の Alcohol と反応することにより効果を生ずるものと考えられる可能性のあることが示唆される。こゝでとくに問題となるのは糖質の中間代謝産物の一つであり、さらに Insulin 様の効果をもつように見える焦性ブドウ酸である。

Le loir and Munoz<sup>①</sup>は肝スライスを使用して、*in vitro* で焦性ブドウ酸が Alcohol 酸化を促進することを観察し、さらにその酸化促進のメカニズムは「Alcohol・焦性ブドウ酸共軛酸化還元」であるとしているが、Westerfeld, Stotz and Berg<sup>②③</sup>はイヌを用いた *in vivo* の実験に於て、焦性ブドウ酸 0.5~1.0 g/kg 投与後、平均260%の Alcohol 代謝速度の増加を発見し、Alcohol と焦性ブドウ酸の著明な減少と、乳酸と Acetaldehyde の比較的な増加を認めた。そして Alcohol → Acetaldehyde の酸化第一段階が最も遅い反応であり、焦性ブドウ酸はこの反応に影響を与えるものとして、酸化促進のメカニズムは Le loir and Munoz<sup>①</sup>のいふ前記「Alcohol・焦性ブドウ酸共軛酸化還元」であることを追認している。

しかしながら Gregory, Ewing<sup>④</sup>らはイヌを使用せる実験で Alcohol 濃度曲線は焦性ブドウ酸の影響を受けなかつたと報告、上述の Westerfeld, Stotz and Berg らの実験結果は、Alcohol 吸収が彼等の対照期間では完全でなかつたために生じたものではないかと

いつている。この Gregory らの批判に対して、Greenberg<sup>⑤</sup>は Alcohol 静注により実験を繰返し、焦性ブドウ酸の促進効果を確認している。しかしながら焦性ブドウ酸の効果はすべての状況下に見られるものではないようである。

Hulpiou et al<sup>⑥⑦</sup>はウサギ及びイヌに焦性ブドウ酸を経口或は静注にて投与、いつれに於ても代謝速度に影響を与えなかつたといひ、また Bartlett and Barnet は radioactive C<sup>14</sup> ethylalcohol 1g/kg をラットに経口投与、組織スライスにて radioactive CO<sub>2</sub> の總計から測定した実験で、肝内の Alcohol 酸化は焦性ブドウ酸により刺激されなかつたのみならずむしろ阻げられたといつている。また Kinard<sup>⑧</sup>らも焦性ブドウ酸は Alcohol 消失速度に影響なしと報告している。Pietscher, Bernstein らはヒトに於て果糖が Alcohol の血中からの消失速度を69%増加することを認め、これは「Alcohol・焦性ブドウ酸共軛酸化還元」に負うものであるとしている。これに反し Holzer, Schneider<sup>⑨</sup>は果糖の Alcohol に対する酸化促進効果は水素受容体としての焦性ブドウ酸の有効性に負うものではなく、むしろ果糖代謝の間に生ずる Glycerinaldehyde の有効性に負うものではあるまいかといつている。また最近 Vitale, Hegsted<sup>⑩</sup>らはラットに20%の C<sup>14</sup> labeled ethylalcohol を腹腔内注射して、expired radioactivity を Alcohol 代謝の目標として行なつた実験では、焦性ブドウ酸は Alcohol の低濃度の際も高濃度の際も、いつれも Alcohol の代謝速度を遅延せしめたと報告している。しかしこの実験は expired radioactivity のみを目標としたところに間

題があるのではないと思われる。

Whittlesy<sup>(14)</sup>らはイヌに焦性ブドウ酸 5mM/kg/h を経口投与、血中の Alcohol 消失速度の増加を報告、さらに焦性ブドウ酸の効果に関し種々反対の結果が出るのは焦性ブドウ酸の投与量が問題となるのではないかといつている。かくして糖質中間代謝産物としての焦性ブドウ酸が Alcohol 代謝に何らかの役目を演ずることはほとんど疑う余地はないが、そのメカニズム及び促進効果については末だに一致した見解に達していない。

Alanine の Alcohol 代謝速度に及ぼす影響についての問題はまづ Widmark<sup>(15)</sup>によつて提起された。Widmark はイヌを使用した、Le Breton<sup>(16)</sup>はウサギを、Eggleton<sup>(17)</sup>はネコを、Westerfeld<sup>(18)</sup>らはイヌをそれぞれ使用して、Alanine の Alcohol 代謝促進効果を確かしている。さらに Westerfeld らは Alanine の効果は、体内で脱アミノ作用により焦性ブドウ酸が生成され、その作用によるものであると結論している。また最近 Whittlesy<sup>(14)</sup>らは Alanine を 3 匹のイヌに与え、Alcohol の消失速度の増加を報告している。Alanine の効果が脱アミノ作用による焦性ブドウ酸生成によるものとする説は合理的で反論の余地の少ないものと考えられ、したがつて Alanine の Alcohol 代謝促進効果は焦性ブドウ酸の効果を前提としていることとなる。Alanine の促進効果を否定する報告は焦性ブドウ酸の Alcohol 代謝促進効果を否定する報告に比し非常に少ないのはその為かと考えられる。

Alcohol 代謝と糖質代謝の重要な関聯性を解く鍵と考えられる焦性ブドウ酸の意義を明らかにするために私は先人の実験を追試し、さらに焦性ブドウ酸の Alcohol 代謝に及ぼす新しい意味を明らかにするために血中 Acetaldehyde 濃度を測定してその消長を研究した。

## Ⅱ 焦性ブドウ酸の影響についての 実験

### 1. 実験方法

ウサギを 12h 以上空腹にして使用。Alcohol は 20% 生理的食塩水稀釈液とし、純 Alcohol にて 1g/kg を静注。Alcohol 投与後 45m, 1h45m の 2 回に焦性ブドウ酸 Na 塩 0.5g/kg を静注した。焦性ブドウ酸塩は生理的食塩水に 10% に溶解せるものを使用した。Alcohol 投与後 15m, 1h, 2h, 3.5h に心臓穿刺にて採血、Alcohol 及び Acetaldehyde を定量し、Alcohol 単独投与例を対照として比較検討した。血中 Alcohol は Newman 法<sup>(19)</sup>、Acetaldehyde は Stotz 法<sup>(20)</sup>にて定量した。

### 2. 実験成績

第 1 表はウサギ 9 例に於ける血中 Alcohol 濃度であり、対照は数回の実験の平均値である。いづれも Alcohol 曲線は対照に比しスローブは急になり、Alcohol 代謝速度は明らかに促進せられている。

第 1 表 焦性ブドウ酸投与時の血中 Alcohol 濃度

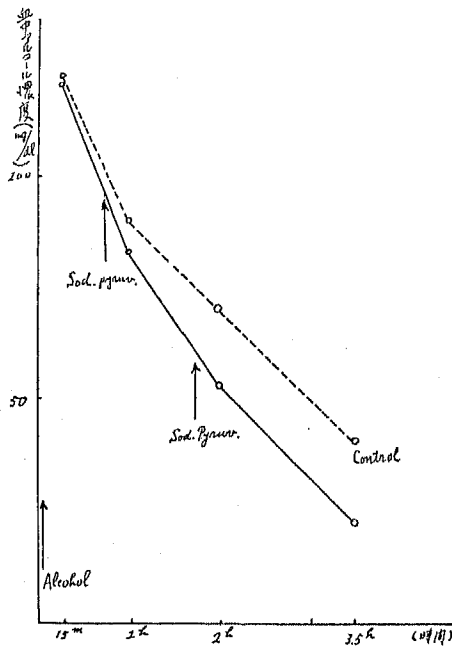
ウサギ	焦性ブドウ酸投与時				対 照			
	血中 Alcohol 濃度 (mg/dl)				血中 Alcohol 濃度 (mg/dl)			
	15m	1h	2h	3.5h	15m	1h	2h	3.5h
No.22 ♂ 3.1kg	118	72	49	26	114	87	68	37
	115	75	58	29				
	121	75	52	17				
No.26 ♀ 2.8kg	129	78	55	20	118	91	74	48
	118	75	52	23				
	104	86	58	23				
No.33 ♂ 2.6kg	118	81	46	23	116	81	61	40
	132	86	46	17				
No.34 ♂ 2.6kg	115	83	52	29	110	88	69	36
No.35 ♂ 3.5kg	121	98	69	35	133	104	85	45
	132	92	63	29				
No.37 ♂ 3.2kg	115	78	52	23	129	92	76	58
	121	75	46	17				
No.38 ♂ 2.9kg	115	81	52	17	124	104	70	41
	109	69	35	3				
	124	89	58	23				
No.39 ♀ 2.8kg	121	86	52	23	141	98	84	55
	109	69	35	6				
	124	75	52	23				
No.40 ♀ 3.0kg	132	92	58	32	135	99	76	48
	132	98	63	35				
	121	98	63	32				

第 1 図は全例の平均値のカーブである。

血中 Acetaldehyde 濃度は第 2 表に見られるように各実験毎に偏差大にて確実な効果は認められない。第 2 図は 5 例の平均値の濃度時間曲線であるが、総じて対照に比し Acetaldehyde は低濃度を示しているが、とくに代謝速度の促進はみられない。したがつて焦性ブドウ酸は Alcohol 酸化の第 1 段階を促進することは明らかであるが、第 2 段階については確実な結果が得られなかつた。

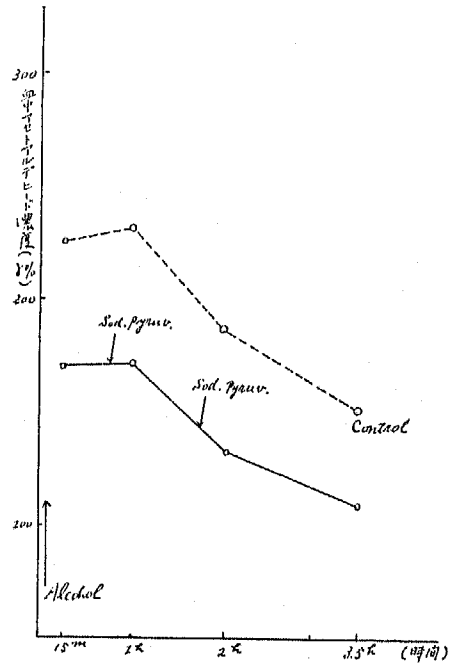
## Ⅲ Alanine の影響についての実験

### 1. 実験方法



第1図：焦性ブドウ酸投与時の血中 Alcohol 曲線

Sod. Pyruvate (0.5g/kg i.v.) は Alcohol 投与後 45<sup>m</sup>, 1<sup>h</sup>45<sup>m</sup> に投与 (ウサギ 9 例 22 回平均)



第2図：焦性ブドウ酸投与時の血中 Acetaldehyde 曲線

Sod. Pyruvate (0.5g/kg i.v.) は Alcohol 投与後 45<sup>m</sup>, 1<sup>h</sup>45<sup>m</sup> に投与 (ウサギ 5 例 16 回平均)

第2表 焦性ブドウ酸投与時の血中 Acetaldehyde 濃度

ウサギ	焦性ブドウ酸投与				対照			
	血中 Acetaldehyde 濃度 (r%)				血中 Acetaldehyde 濃度 (r%)			
	15 <sup>m</sup>	1h	2h	3.5h	15 <sup>m</sup>	1h	2h	3.5h
No.23 ♂ 3.1kg	165	155	133	101	155	275	208	136
	178	171	150	150				
No.26 ♂ 2.8kg	131	162	135	109	300	226	201	210
	158	171	188	123				
No.31 ♂ 3.1kg	159	165	92	67	308	264	178	158
	311	138	60	81				
	190	173	178	119				
No.32 ♀ 1.8kg	168	171	171	108	121	154	123	67
	112	146	93	93				
	209	342	132	136				
No.33 ♂ 2.6kg	152	113	143	113	244	243	255	183
	148	179	105	89				

Alanine は dl-a-alanine (和光純薬) を使用し、10%水溶液として静脈注射した。1回量はすべて原末

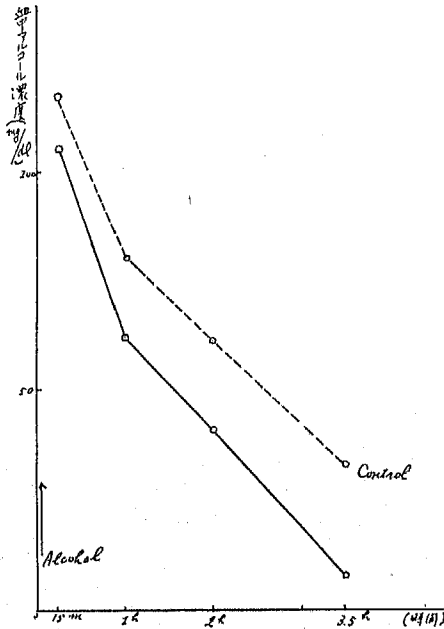
第3表 Alanine 投与時の血中 Alcohol 濃度

ウサギ	投回数 与数	Alanine 投与時				対照			
		血中 Alcohol 濃度 (mg/dl)				血中 Alcohol 濃度 (mg/dl)			
		15 <sup>m</sup>	1h	2h	3.5h	15 <sup>m</sup>	1h	2h	3.5h
No.35 ♀ 3.3kg	1	98	65	34	6	122	90	63	28
	1	109	81	49	6				
	2	103	72	47	7				
No.37 ♂ 3.2kg	1	104	60	40	6	117	80	61	33
	1	106	63	41	9				
No.39 ♀ 3.1kg	1	115	69	46	12	133	90	73	44
	1	106	63	40	9				
	2	112	67	30	5				
No.43 ♂ 2.4kg	1	104	58	35	3	111	71	42	19
	1	110	63	37	6				

投与回数 1 とは Alcohol 投与 5<sup>m</sup> 前 1 回の意  
投与回数 2 とは Alcohol 投与 45<sup>m</sup>, 1<sup>h</sup>45<sup>m</sup> の 2 回の意

にて 0.2g/kg の割合で投与した。Alcohol 投与前 5<sup>m</sup> に 1 回投与せる場合と、Alcohol 投与後 45<sup>m</sup>, 1<sup>h</sup>45<sup>m</sup>

の2回に投与せる場合との2種類とした。Alcohol 定量と Acetaldehyde 定量は1回の採血にて同時に行つた。他はすべて前実験と同様にして行つた。



第3図: Alanine 投与時の血中 Alcohol 曲線  
Alcohol 投与5<sup>m</sup>前 Alanine (0.2g/kg i. v.) 投与  
ウサギ No.37 ♂ 3.2kg

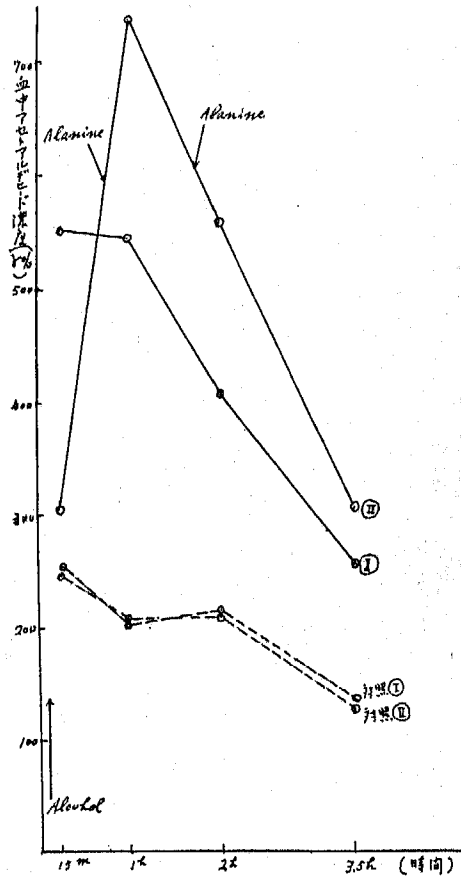
第4表 Alanine 投与時の血中 Acetaldehyde 濃度

ウサギ	投回数	Alanine 投与時				対 照			
		血中 Acetaldehyde 濃度 (r%)				血中 Acetaldehyde 濃度 (r%)			
		与数	15 <sup>m</sup>	1h	2h	3.5h	15 <sup>m</sup>	1h	2h
No.35 ♀	1	628	655	443	276	211	168	202	112
	1	570	702	428	223				
3.3kg	2	308	839	551	365				
No.37 ♂	1	556	597	372	230	287	192	224	168
	1	568	417	403	246				
No.39 ♀	1	585	515	487	314	282	245	218	147
	1	622	438	392	312				
3.1kg	2	306	635	562	247				
No.43 ♂	1	556	650	446	192	257	206	212	115
	1	327	365	347	237				

投与回数1とは Alcohol 投与5<sup>m</sup>前1回の意  
投与回数2とは Alcohol 投与后45<sup>m</sup>, 1<sup>h</sup>45<sup>m</sup>の2回の意

2. 実験成績

Alanine 投与時血中 Alcohol 濃度は第3表の如くである。対照はすべて数回の実験の平均値である。表に於て明らかな如く全例に於て Alcohol 代謝速度の促進を認める。第3図はその1例である。Alcohol 投与5<sup>m</sup>前 Alanine 1回投与例と、Alcohol 注射後45<sup>m</sup>, 1<sup>h</sup>45<sup>m</sup>の2回投与例の Alcohol 曲線の相異は明らかでなかつた。また Alanine 1回投与例、即ち Alcohol 投与前5<sup>m</sup>に1回だけ Alanine を投与した例の15<sup>m</sup>における Alcohol 濃度は対照に比して大差なく、Alanine を投与しても20<sup>m</sup>の間には効果が明らかでないようである。Acetaldehyde 濃度は第4表の如くである。明



第4図: Alanine 投与時の血中 Acetaldehyde 曲線

- ① は Alcohol 投与5<sup>m</sup>前 Alcohol (0.2 g/kg) 1回投与4例8回の平均
- ② は Alcohol 投与后45<sup>m</sup>, 1<sup>h</sup>45<sup>m</sup> Alanine (0.2g/kg宛) 2回投与2例2回の平均
- 対照①②は各4例2例の平均

らかに全例に於て対照に比して高濃度を示している。  
第4図はその平均値の濃度時間曲線である。

#### IV 総括並びに考按

ウサギに焦性ブドウ酸を投与すると Alcohol の血中濃度は低下し、Alcohol 酸化の第一段階に促進せられる。しかし血中 Acetaldehyde の濃度は低下するも促進の傾向はみられない。したがって Alcohol 酸化の第二段階については明らかでない。Alanine 投与の際も同様に Alcohol 酸化速度の促進がみられるが、血中 Acetaldehyde は全例に於て高濃度を示し、Alanine 投与により Alcohol の減少と Acetaldehyde の増加を認めた。焦性ブドウ酸及び Alanine が Alcohol 酸化の第一段階を促進したことは Le loir and Munöz<sup>①</sup>, Westerfeld<sup>②③</sup>や Greenberg<sup>④</sup>らの説を支持するものであり、Le loir and Munöz の提唱した「Alcohol・焦性ブドウ酸共軛酸化還元」説を支持せざるをえない結果となつた。また焦性ブドウ酸投与によりウサギ9例全部に於て Alcohol の酸化促進効果を認めていることは、その効果に大なる個体差があるとは思われない。同様にウサギを使用して効果を認めなかつた Hulpieu et al<sup>⑤⑦</sup>の説と相反する結果となつた。しかしながら Acetaldehyde の濃度が焦性ブドウ酸では増加せずむしろ減少し、Alanine では増加していることは疑問であり、当然焦性ブドウ酸投与の際も増加すべきではないかと思われるがこの点説明がつかない。Alanine の効果が脱アミノ作用による焦性ブドウ酸生成によるものとすれば当然同一の効果が期待されねばならないからである。

#### V 結 論

ウサギを使用して、焦性ブドウ酸および Alanine の Alcohol 代謝に及ぼす影響を実験して、つぎの結果をえた。

1. ウサギに焦性ブドウ酸 Na 塩 0.5g/kg を Alcohol 投与後 45<sup>m</sup>, 1<sup>h</sup>45<sup>m</sup> の2回投与したところ、血中 Alcohol 濃度は低下し、Alcohol 代謝速度の促進を認めた。
2. Alanine 0.2g/kg を1~2回投与しても同様に Alcohol 代謝速度の促進を認めた。
3. 血中 Acetaldehyde 濃度は焦性ブドウ酸投与の際はむしろ低下したが、促進効果は認められなかつた。しかし Alanine 投与では血中 Acetaldehyde 値は一様に増加を示した。

#### 文 献

- ①Le loir, L. E. and Munöz, J. M.: *Biochem. J.* 32:299~307, 1938. ②Westerfeld, W. W., Stotz, E. and Berg, R. L.: *J. Biol. Chem.*, 144: 657~

- 665, 1942. ③Westerfeld, W. W., Stotz, E. and Berg, R. L.: *J. Biol. Chem.* 149: 237~43, 1943. ④Gregory, R., Ewing, P. L., Duff-White, V. and Thomas, D.: *Proc. Soc. Exp. Biol.*, N. Y., 51:209~211, 1943. ⑤Greenberg, L. A.: *Quart. J. Stud. Alc.*, 3: 347, 1942. ⑥Hulpieu, H. R. and Cole, V. V.: *Fed. Proc.*, 6: 340, 1947. abstr in *Quart. J. Stud. Alc.*, 8: 506, 1948. ⑦Hulpieu, H. R., Cole, V. V. and Smolenski, u.: *Quart. J. Stud. Alc.*, 8: 553~568, 1948. ⑧Bartlett, G. R. and Barnet, H. N.: *Quart. J. Stud. Alc.*, 10:381~397, 1949. ⑨Kinard, F. W., Mc Cord, M. and Aull, J. C.: *Quart. J. Stud. Alc.*, 12: 179, 1951. ⑩Pletscher, A., Bernstein, A. and Staub, H.: *Experientia*, 8: 307~308, 1952. abstr. in *Quart. J. Stud. Alc.*, 14: 312, 1953. ⑪Pletscher, A.: *Helv. Med. Acta.*, 20:100~156, 1953 abstr. in *Quart. J. Stud. Alc.*, 15: 117~118, 1954. ⑫Holzer, H. and Schneider, S.: *Klin. Wschr.*, 33: 1006~1009, 1955. abstr. in *Quart. J. Stud. Alc.*, 17: 681, 1956. ⑬Vitale, J. J., Hegsted, D. M., Mc Grath, H., Grable, E. and Zamcheck, N. J.: *Biol. Chem.*, 210: 753~759, 1954. abstr. in *Quart. J. Stud. Alc.*, 16: 336, 1955. ⑭Whittlesey, P. and Hopk. B. J.: *Hosp.*, 96: 20~28, 1955. abstr. in *Quart. J. Stud. Alc.*, 17: 515, 1956. ⑮Widmark, E.: *B. Z.*, 282; 79~84, 1935. ⑯Le Breton, E.: *Soc. Biol.*, 117: 709~712, 1934. Quoted from Jacobson, E.: *Pharmacol. Revs.*, 4: 107~135, 1952. ⑰Eggleton, M. G.: *J. Physiol.*, 98: 239~254, 1940. Quoted from Jacobson, E.: *Pharmacol. Revs.*, 4: 107~135, 1952. ⑱Newman, H. W.: *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 56: 278, 1936. ⑲Stotz, E.: *J. Biol. Chem.*, 148: 585, 1943.