

Alcohol 中毒動物の糖代謝に関する実験的研究

第 6 編 実験的肝障害動物の Alcohol 中毒時の糖代謝について

昭和34年3月12日 受付

信州大学医学部薬理学教室 (主任: 赤羽治郎教授)

和田 太郎

Experimental Studies on Carbohydrate Metabolism in Alcohol-Habituated Animals

6. On the Carbohydrate Metabolism in Alcohol-Intoxicated Animals with Experimental Liver Damages

Tarō Wada

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

I. 緒 言

Alcohol, 糖代謝が生体各組織のうち、とくに肝と関係の深いことはすでに多くの研究者の業績によりあきらかである。したがって肝機能の健否は、両者に大きな影響を及ぼすものと考えられ、肝障害動物における Alcohol 中毒時の糖代謝は健常動物におけるものと異つたものであろう。

慢性 Alcohol 中毒症には、糖代謝障害を伴う場合が多いことが指摘されているが、著者は第1, 2編^①の実験で、たんなる Alcohol 習慣だけでは糖代謝の障害は起らないことを認めた。しかし慢性 Alcohol 中毒には、多かれ少かれ肝障害等の種々の障害が合併するものと考えられているから、そのさいの糖代謝の様相はたんなる Alcohol 習慣動物におけると異つたものであろう。

これらの点を究明することは Alcohol 中毒研究上興味のあることと考えられるので、著者は以下述べるところにより実験を行つた。

II. 実 験

CCl₄, P はともに強力な肝臓毒として知られており、すでに数人の研究者によりこの両者による実験的肝障害動物での Alcohol 代謝が研究されている。CCl₄ の場合には P の場合とことなり、Alcohol 酸化速度はいちゞるしい影響を受けないとしている研究者が多い。ともに肝臓毒による肝障害でありながら、かくのごとき相違を来たすことは興味深い点である。この両者による肝障害動物の Alcohol 中毒時の糖代謝を調べ比較考察した。

1. 実験的 CCl₄ 肝障害動物における Alcohol 中毒時の糖代謝について

実験方法

実験動物: ウサギ 6 例にて各種肝機能検査を行い、肝機能の健常を確かめたのちに CCl₄ を投与して肝障害を起さしめて、健常時、CCl₄ 注射終了後 1 日、10 日、および 30 日に第 1 編の実験 1 に準じて Alcohol を注射して試験した。

投与方法: CCl₄ は 8.0% オリーブ油溶液とし、80 mg/kg づつ 3 日間筋肉内注射した。Alcohol 注射は第 1 編に準じた。

肝機能検査: 肝機能検査は各 Alcohol 注射試験に同時に行つた (検査のあるものは翌日行つた)。検査項目はつぎのとおりである。

- (1) Galactose 試験: 望月^②による静脈内負荷法を用い、体重 kg 当り Galactose の注射量はヒトの場合と同量とした。20^m 上昇値 20mg/dl 以上、同残留率 35% 以上、20^m ならびに 10^m 上昇値合計 30mg/dl 以上、同残留率合計 50% 以上を肝障害陽性とした。
- (2) 尿 Urobilinogen 検査法。
- (3) 宗、沢田氏昇汞反応。
- (4) 井上、雲氏血清 Cobalt 反応。
- (5) 尿 Millon 氏反応。
- (6) 血清高田氏反応 (Jetzler 変法)。
- (7) 赤血球沈降速度測定法。
- (8) 血液 Meulengracht 黄疸指数測定法。
- (9) Bromsulphalein 試験: 30^m, 5% 以上肝障害陽性とした。

採血および標品の処理: すべて第 1 編実験 1 に準じた。

一般状態の観察: 各検査時間には Alcohol による麻

第1表 CCl₄ 肝障害ウサギの肝機能検査成績

実験番号	検査時期	*ガラクトトーゼ試験	**尿ミロン氏反応	**血清高田氏反応	*昇汞反応	*コバルト反応	*B・S・P	**尿ウロビリノーゲン	モイレングラハト指数	赤血球沈降速度
1	対照期	-	-	-	-	-	-	+	3	2
	CCI ₄ 注射後 1日	+	+	+	+	-	+	++	8	4
	10日	+	-	-	-	-	+	++	7	3
2	対照期	-	-	-	-	-	-	+	3	2
	CCI ₄ 注射後 1日	+	+	+	++	-	++	++	13	4
	10日									
3	対照期	-	-	-	-	-	-	+	4	2
	CCI ₄ 注射後 1日	+	+	-	+	+	+	++	10	5
	10日	+	-	-	-	-	-	++	7	4
4	対照期	-	-	-	-	-	-	+	3	2
	CCI ₄ 注射後 1日	+	+	+	+	-	+	++	12	3
	10日									
5	対照期	-	-	-	-	-	-	+	2	6
	CCI ₄ 注射後 1日	+	+	+	+	-	+	++	12	3
	10日	+	-	-	-	-	+	++	5	3
6	対照期	-	-	-	-	-	-	+	2	2
	CCI ₄ 注射後 1日	+	+	+	+	-	+	++	10	4
	10日	+	-	-	-	-	-	++	7	5
7	対照期	-	-	-	-	-	-	+	2	3
	CCI ₄ 注射後 1日	+	+	+	+	-	+	++	19	4
	10日									
8	対照期	-	-	-	-	-	-	+	5	5
	CCI ₄ 注射後 1日	+	+	+	+	-	+	++	12	3
	10日	+	-	-	-	-	+	+	5	3
9	対照期	-	-	-	-	+	-	+	4	4
	CCI ₄ 注射後 1日	+	+	+	+	+	+	++	12	4
	10日									
10	対照期	-	-	-	-	-	-	+	3	4
	CCI ₄ 注射後 1日	+	+	+	+	+	+	++	15	4
	10日									

* ** 反応の陽性を + 陰性を - とした。
 肝障害があると判定される場合は + とし障害がないと判定される場合を - とした。

酔の程度、体温、心搏動数、呼吸数を測定し一般状態について観察を行った。

対照実験：健常時の Alcohol 注射試験の成績を対照の成績とした。

実験成績

6例のウサギで10回の肝障害実験を行った。同一ウサギで肝障害実験を2回行った場合には1ヶ月以上の間隔をおき、肝機能の完全な回復をまつて行った。

(1) CCl₄ 肝障害ウサギにおける肝機能

各例の健常時、CCl₄ 注射終了後1日、10日、30日の4回の肝機能検査の成績を第1表に表示した。

(i) 健常時：全検査項目について正常であつた。

(ii) CCl₄ 注射終了後1日：Galactose 試験、BSP 試験ともに肝障害陽性であり、尿 Millon 氏反応、血清高田氏反応、宗・沢田氏昇水反応は軽度～中等度の陽性を示し、尿 Urobilinogen 量や血液 Meulengracht 指数も軽度の上昇を示している。

これらの検査成績より各例ウサギは肝機能はほぼ全般にわたり障害されているものと考えられる。ことに肝の糖代謝機能を検する Galactose 試験の結果では、各例とも機能障害のあることが認められた。

(iii) CCl₄ 注射終了後10日：5例で5実験時のみに検査を行ったが、Galactose 試験でなお機能障害を認めた例が4例あり、BSP 試験で3例に肝障害が認められたほかはいづれの検査も正常となつている。この結果より各ウサギの肝機能は回復してきているが、なお糖代謝機能に幾分の障害があるものと判定される。

(iv) CCl₄ 注射終了後30日：10日の検査で Galactose 試験で肝障害のあつた例について実施したが、このさいはいづれの検査の結果も正常となつていた。注射前の成績と全く同様で、CCl₄ 注射による肝障害は全く回復したものと認められる。

(2) 肝障害ウサギにおける Alcohol 急性中毒時一般状態

健常時には各ウサギとも元気よく動きまはり、餌も十分に摂取していたが、CCl₄ 注射が始まるとともに元気がなくなり、餌の摂取量も減少した。しかし CCl₄ 注射後、日時の経過とともに次第に元気もよくなり、餌の摂取も増加し、健康の回復がうかゞはれた。これらの肝障害ウサギに Alcohol を注射したときの急性中毒症状は、Alcohol 麻酔の程度、体温、心搏

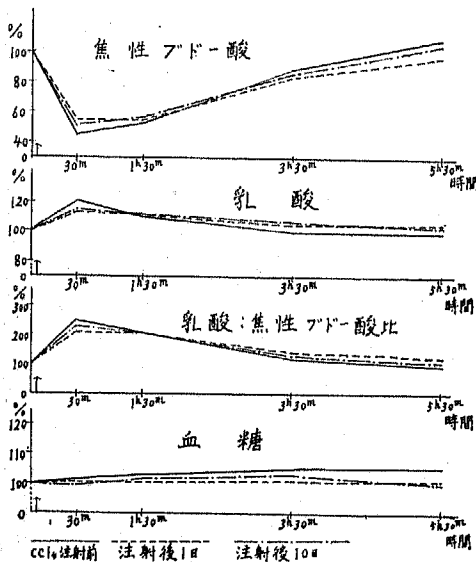
第2表 CCl₄ 肝障害ウサギの Alcohol 注射時血中ブドウ糖・乳酸・焦性ブドウ酸値および乳酸：焦性ブドウ酸比の変動 (10実験平均)

	検査時間	CCl ₄ 注射後			
		対照期	1日	10日	30日
焦性ブドウ酸値 (mg/dl)	Alcohol 注射前	2.35±0.12	2.24±0.28	2.38±0.32	2.33±0.23
	30 ^m	1.13±0.29	1.32±0.42	1.22±0.52	1.09±0.31
	1h 30 ^m	1.25±0.59	1.35±0.32	1.30±0.42	1.21±0.33
	3h 30 ^m	1.86±0.21	1.80±0.23	1.97±0.42	1.85±0.41
	5h 30 ^m	2.31±0.28	2.11±0.22	2.28±0.33	2.30±0.29
乳 酸 値 (mg/dl)	Alcohol 注射前	25.3± 2.0	26.2± 2.4	25.4± 3.9	24.9± 3.1
	30 ^m	30.1± 3.8	29.7± 5.8	29.5± 6.3	28.9± 5.6
	1h 30 ^m	27.8± 3.3	29.3± 5.6	28.5± 4.2	26.1± 3.3
	3h 30 ^m	25.4± 3.6	27.4± 7.0	27.5± 4.5	24.0± 3.1
	5h 30 ^m	24.9± 4.3	27.5± 4.1	27.0± 3.9	24.0± 3.3
乳酸：焦性ブドウ酸比	Alcohol 注射前	10.8± 0.3	10.8± 0.5	10.7± 0.4	10.7± 0.2
	30 ^m	26.6± 1.2	22.8± 2.2	24.2± 0.9	26.5± 1.1
	1h 30 ^m	22.2± 1.3	22.0± 2.8	22.0± 1.1	21.6± 1.3
	3h 30 ^m	13.6± 1.3	15.2± 1.3	13.3± 1.9	13.0± 1.3
	5h 30 ^m	10.8± 1.0	13.1± 1.3	11.8± 1.5	10.5± 1.0
血 糖 値 (mg/dl)	Alcohol 注射前	67.8± 8.8	95.5± 6.0	97.0± 4.0	98.0± 4.2
	30 ^m	99.1± 9.9	99.1± 8.4	97.0± 6.0	97.0± 5.1
	1h 30 ^m	100.6± 7.0	95.8± 6.7	99.0± 5.3	99.5± 4.4
	3h 30 ^m	103.1±11.0	96.7± 8.0	98.0± 6.0	101.3± 5.2
	5h 30 ^m	103.0±10.2	96.0± 8.5	98.5± 4.5	97.0± 3.9

動数, 呼吸数に関しては, Alcohol 注射前との間に相違は認められなかつた。また麻酔時間にもあきらかな相違は認められず, 中毒症状の回復にも相違は認められなかつた。この所見は CCl_4 注射終了後1日, 10日, 30日, のいづれの Alcohol 注射試験のさいにも共通であつた。

(3) CCl_4 肝障害ウサギの Alcohol 注射時血中ブドウ糖・乳酸・焦性ブドウ酸値および乳酸: 焦性ブドウ酸比の変動

対照(健常時)および肝障害時に行つた Alcohol 注射試験の各検査時間における各値の変動を平均値で第2表に表示し, 併せてその傾向を第1図に図示した。



第1図: CCl_4 肝障害ウサギの Alcohol 注射時血中ブドウ糖・乳酸・焦性ブドウ酸値および乳酸: 焦性ブドウ酸比の変動
縦軸: 注射前の値を100として注射後の各値の変動を注射前値にたいする百分率で図示した。

(i) 健常時: 図および表についてみるに Alcohol 注射後30mに焦性ブドウ酸値の著しい低下と乳酸値の軽度の上昇を来し, 乳酸: 焦性ブドウ酸比はつよく上昇するが, 1h30mよりしだいに各値とも上昇または下降して, 注射前の値に近づき, 5h30mでは注射前とほぼ同様であつた。血糖値には Alcohol 注射後著しい変動は認められなかつた。

(ii) CCl_4 注射終了後1日: 表にみるごとく, Alcohol 注射前の血糖値は, 健常時に比して軽度ではあるが, 低い値を示している。しかし Alcohol 注射後の

変動には, 図にみるごとく著しい変動は認められず, 健常時と差異は認められない。個々の成績についても Alcohol 注射後の血糖値の変動は増減区々で, かつ軽度であり, 健常時の成績との間に有意差は認められなかつた。

乳酸・焦性ブドウ酸値についてみるに, Alcohol 注射前値は健常時に比して軽度上昇している。乳酸: 焦性ブドウ酸比は健常時と略同様であつた。Alcohol 注射後30mには図にみるごとく, 焦性ブドウ酸値が低下し, 乳酸値が軽度上昇し, 乳酸: 焦性ブドウ酸比はつよく上昇しているが, 平均値にては健常時より軽度である。しかし個々の実験値ではその程度は区々であるが, おのおの対照より軽度である場合が多かつた。1h30mには焦性ブドウ酸値は上昇, 乳酸値は低下, 乳酸: 焦性ブドウ酸比は低下するが, その程度はいづれも軽度であつて, 低下の傾向は対照の健常時よりは弱いことが認められた。3h30m以後の成績についても同様の傾向であつた。個々の成績にても, 上昇した各値の低下の傾向は一様に認められ, その程度は区々であるが, おのおの対照よりは弱い場合が多いことが認められた。

(iii) CCl_4 注射終了10日: うえに述べたと同様に, Alcohol 注射後30mには焦性ブドウ酸値の低下と, 乳酸値の軽度の上昇および乳酸: 焦性ブドウ酸比のつよい上昇が認められる。その程度は平均値にては図および表にみるごとく, 健常時より弱く CCl_4 注射直後よりは強く, ほぼ中間にあるといえる。しかし1m30h以後各値はいづれも注射前の値に近づく傾向を示しているが, 健常時におけるよりその程度は幾分弱いようになりかゞはれる。平均値では空腹時の血糖値は(ii)の場合に比し上昇していることが認められるが, 個々の例では逆の場合もあり, 健常時の血糖値に復帰の傾向を断定することはできなかつた。

(iv) CCl_4 注射終了後30日: 表にみるごとく, Alcohol 注射後30mで焦性ブドウ酸値の著しい低下と乳酸値の上昇および乳酸: 焦性ブドウ酸比のつよい上昇が認められ, その程度も健常時の成績と同様である。また1h30m以後の各値の変動も同様であつた。空腹時血糖値もまた(i)の場合と同様にまで上昇していることが認められ, この傾向は個々の例でも認められた。この場合は(i)と同様であるので図示を省略した。

2. 実験的P肝障害ウサギにおける Alcohol 中毒時の糖代謝について

実験方法

実験動物: ウサギ10例に実験1に準じて, Pを投与

して肝障害を起さしめ、健常時、P投与後3日、14日、30日にAlcohol注射試験を行った。

投与方法：Pは10%オリーブ油懸濁液として、0.1g/kgを1回筋肉内注射した。Alcohol注射は1に準じた。

肝機能検査：1に準じた。

採血および標品の処理：1に準じた。

一般状態の観察：1に準じた。

実験成績

10例のP肝障害ウサギで15回実験した。同一ウサギで2回実験した場合には、約1ヶ月の間隔をおき、肝機能の充分に回復するのをまつて行った。

(1) P肝障害ウサギにおける肝機能

各例の健常時、P注射後3日、14日、30日の4回の肝機能検査の結果は第3表に示すとおりであった。

(i) 健常時：全検査の成績は正常であった。

(ii) P注射後3日：このさいの検査の成績は表にみるごとく、赤血球沈降速度以外はいづれも肝障害の発生していることを示している。ことに血液 Meulengracht 指数、尿 Urobilinogen 量がつよく増加し、Galactose 試験では著しい肝障害が認められ、昇汞反応、BSR 試験でも肝障害があきらかである。また Millon 氏反応、高田氏反応もほぼ全例で陽性であり、数例では強陽性であった。この成績より、P注射後は大部分のウサギの肝機能は、糖代謝機能を中心としてほぼ全機能がつよく障害されたものと認められる。

(iii) P注射後14日：7例中3例では健常時と同成績であったが、他の4例では9検査のうち2～8項でなお障害が認められている。Galactose 試験、BSP 試験では、いづれの例も障害が認められ、Meulengracht 指数もなお高値で、肝障害がつよいことを示している。

(iv) P注射後30日：注射後14日の検査でなお肝障害を認めた例について、30日後に再び肝機能検査を行ったが、いづれの検査の結果も肝機能は正常になったことを示していた。

(2) P肝障害ウサギのAlcohol急性中毒時の一般状態

P注射後は、多くの例で餌の摂取が著しく減少し、かつ毛の艶を失い、元気もなくなった。またAlcoholによる麻酔は著しく強化された。各検査時期の麻酔時間を第4表に各例別に表示した。肝障害のもつともつよいP注射後3日では全例で対照実験のさいより著しくながなくなっており、35分までに及んでいる。麻酔のつよい例では、その後元気が回復せず死亡したものがあつた。P注射後14日で麻酔時間の短いものうちNo.1, No.7は肝障害はみとめられず、No.5もGalactose

試験のみで障害があつただけで、他の検査は正常であつた。他の3例は肝障害がつよく、麻酔時間も延長していた。肝機能の回復した注射後30日では、麻酔時間は健常時と同様になっている。すなはちP注射後時がたつて肝障害が軽度になると、麻酔時間が短くなることが考えられる。麻酔からさめてからも、長時間元気がなく、餌の食べ方も少く、また試験終了後まもなく、またはその後死亡した例もあつて、Alcohol中毒のはげしいことがうかゞはれた。生き残つた例でも回復は遅々であつた。Alcohol注射後の体温低下も対照に比し強い例があつた。心搏動数呼吸数ではとくにあきらかな相違は認められなかつた。

(3) P肝障害ウサギのAlcohol注射時血中ブドウ糖・乳酸・焦性ブドウ酸値および乳酸：焦性ブドウ酸比の変動

肝障害ウサギの各検査時期における各値の変動を、全実験の平均値をもつて、第5表に表示し、併せてその傾向を第2図に図示した。

(i) 健常時：図についてみるに、対照の健常時には、Alcohol注射後30分で焦性ブドウ酸値がつよく低下し、乳酸値が軽度上昇して、乳酸：焦性ブドウ酸比はつよく上昇するが、1h30分より各値とも上昇または低下して、注射前の値に近づく傾向が認められる。血糖値にはあきらかな変動は認められなかつた。

(ii) P注射後3日：空腹時血糖値は対照の健常時の空腹時血糖値に比して幾分低値のようにかゞはれるが、その差は少くあり、かつ個々の例においては区々であるので、たしかではない。またAlcohol注射後の血糖値の変動は、図でみるごとく平均値においては、対照の場合とほぼ同様の変動であつた。個々の成績においても増減区々で一定した傾向を認めなかつた。Alcohol注射前の乳酸・焦性ブドウ酸値は健常時の値に比して軽度ではあるが上昇している。乳酸：焦性ブドウ酸比には相違はなかつた。つぎに乳酸・焦性ブドウ酸値の変動についてみるに、平均値にては図にみるごとく、Alcohol注射30分で軽度の焦性ブドウ酸値の低下と、軽度の乳酸値の上昇が認められ、乳酸：焦性ブドウ酸比は軽度の上昇を来しており、各値の変動は対照の健常時における変動と同一の傾向ではあるが、その程度は著しく軽度であることが認められる。その後各値とも変動なく、注射後1h30分の値は注射後30分の成績とほとんど同様である。注射後3h30分には乳酸値、乳酸：焦性ブドウ酸比は軽度の低下を来すが、焦性ブドウ酸値は低下したままであつた。その後各値とも注射前の値に近づく傾向が認められる。

(iii) P注射後14日：この時期においては、(1)

第3表

P 肝 障 碍 ウ サ ギ の

実験番号	検査時期	*ガラクトリーゼ試験	**尿ミロン氏反応	**血清高田氏反応	*昇 汞 反 応	*コバルト反応	*B・P・S	*尿ウロビリノーゲン	モイレングラハト指数	赤血球沈降速度
1	対 照 期	-	-	-	-	-	-	+	3	4
	P 注射後 3 日	+	+	+	+	+	+	++	10	6
	14 日	-	-	-	-	-	-	+	4	3
2	対 照 期	-	-	-	-	-	-	+	4	3
	P 注射後 3 日	++	+	+	++	+	+	++	13	4
	14 日									
3	対 照 期	-	-	-	-	-	-	+	4	5
	P 注射後 3 日	++	+	+	++	+	+	++	15	5
	14 日									
4	対 照 期	-	-	-	-	-	-	+	5	4
	P 注射後 3 日	++	+	+	++	-	+	++	15	3
	14 日									
5	対 照 期	-	-	-	-	-	-	+	3	4
	P 注射後 3 日	++	+	-	++	-	+	++	13	4
	14 日	+	-	-	-	-	+	+	4	3
6	対 照 期	-	-	-	-	-	-	+	3	4
	P 注射後 3 日	+	+	+	+	+	+	++	14	3
	14 日									
7	対 照 期	-	-	-	-	-	-	+	3	3
	P 注射後 3 日	++	+	-	+	-	+	++	10	3
	14 日	-	-	-	-	-	-	+	6	4
8	対 照 期	-	-	-	-	-	-	+	4	5
	P 注射後 3 日	+	+	+	++	+	+	++	12	3
	14 日									
	30 日									

の項で述べたごとく、数例においてはすでに肝機能検査の成績は正常となり、肝障害は回復していたので、Alcohol 注射時の各値の変動を、肝障害群での成績と、肝障害回復群での成績とにわけて考察した。(第5表、P注射14日の欄参照)。肝障害群での成績は表および図にみるごとく、Alcohol 注射30^mには前値の場合と同様に焦性ブドウ酸値低下、乳酸値上昇、乳

酸：焦性ブドウ酸比の上昇を来たすが、その程度は(i)の健康時の成績よりは弱く、(ii)の注射後3日の成績に近いものであつた。しかし肝障害回復群では、Alcohol 注射後の各値の変動は、実験例数が少く確実ではないが、表にみるごとく対照の健康時の成績と全く同一であつた。空腹時血糖値は肝障害群では(ii)の場合と同様でありまた肝障害回復群では小

肝機能検査成績

実験番号	検査時期	*ガラクトーゼ試験	**尿ミロン氏反応	**血清高田氏反応	*昇汞反応	*コバルト反応	*B・P・S	*尿ウロビリノーゲン	モイレングラハト指数	赤血球沈降速度
9	対照期	-	-	-	-	-	-	+	6	3
	P注射後3日	++	+	+	++	-	+	卅	18	2
	14日									
	30日									
10	対照期	=	-	-	-	-	-	+	4	4
	P注射後3日	+	++	+	++	+	+	++	17	3
	14日									
	30日									
11	対照期	-	-	-	-	-	-	+	6	4
	P注射後3日	+	++	+	++	+	+	++	16	4
	14日	+	+	++	++	+	+	++	15	2
	30日	-	-	-	-	-	-	-	6	4
12	対照期	-	-	-	-	-	-	+	6	4
	P注射後3日	+	++	++	++	+	+	++	20	3
	14日									
	30日									
13	対照期	-	-	-	-	-	-	+	5	3
	P注射後3日	+	++	++	++	+	+	++	18	3
	14日	+	+	-	+	-	+	++	12	3
	30日	-	-	-	-	-	-	+	6	3
14	対照期	-	-	-	-	-	-	+	6	3
	P注射後3日	+	++	++	++	++	+	++	19	2
	14日									
	30日									
15	対照期	-	-	-	-	-	-	+	4	3
	P注射後3日	+	++	++	++	+	+	++	15	4
	14日	+	+	+	-	+	+	+	10	3
	30日									

* ** 反応の陽性を + 陰性を - とした。肝障害があると判定される場合は + とし、障害がないと判定される場合を - とした。

例で確実ではないが、上昇して健常時の値に近づいている。Alcohol注射後の変動については、健常時およびP注射後3日の成績と同様であった。

(iv) P注射後30日: P注射後14日に尚肝障害の認められた例について検査したのであるが、Alcohol注射後の各値の変動は、平均値では表にみるごとく健常時の成績とほぼ同一であった。

Ⅲ. 考 按

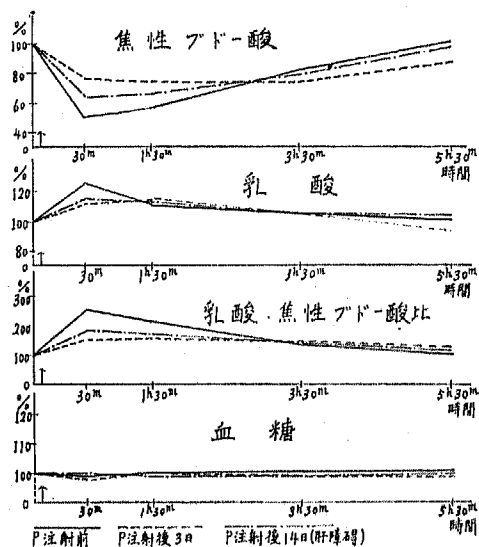
すでに緒論でのべたとおり、肝とAlcohol代謝の関係は深いものであつて、肝がAlcohol酸化の最重要組織であることは多数の研究者の業績によりほぼ間違いないところで(赤羽^③, Jacobsen^④) AlcohollよりAcetaldehydeへの酸化の段階もAcetaldehydeより酢酸への酸化の段階も、反応の大部分が肝で行はれる

第4表 P肝障害ウサギの Alcohol 注射時麻酔(睡眠) 時間

実験番号	対照期	P注射後3日	14日* (肝障害) (回復)	30日 (肝障害) (回復)
1	5	15	6	6
2	5	16		
3	7	19	死	
4	6	17.5	死	
5	5	12	7	5
6	5	15		
7	10	15	7	5
8	7	14		
9	8	20	死	
10	9	20	死	
11	9	23	28	6
12	6	35	死	
13	7	25	16	9
14	9	27		
15	14	24	20	
平均	7.1±2.31	22.4±11.6	*21.3 *6.3	6.6±1.54

* P注射後14日には肝障害著しき例と肝障害の回復した例があり、成績に著しき相違が認められたのでわけて検討した。例数が少いのので、標準偏差は算出しなかつた。

ことが in vivo, in vitro 実験で証明されている。したがってなんらかの原因で、肝実質細胞が障害され、機能不全を来たすときは、Alcoholの酸化が障害をうけることは予想されるところである。このことについては、すでに、実験的にも As, CHCl₃, Sb 等による肝障害動物で Alcohol 酸化の遅延が認められ、また肝の部分切除^{⑥⑦}のさい、または臨床的にも流行性肝炎、肝硬化^{⑦⑧}等の肝疾患時には Alcohol 酸化速度がおおくなるのが証明されている。Bauer^⑨は Alcohol 投与後の血中 Alcohol 濃度の消長は肝機能の敏感な指標であるとさき述べている。一方肝は一般糖代謝とも深い関係をもち、血中ブドウ糖・乳酸・焦性ブドウ酸値および乳酸：焦性ブドウ酸比の推移は肝機能とも深い関係があるものと考えられる。肝実質細胞の障害のあるときは、その程度に応じてこれらの機能も影響を受け、上記各値にもなんらかの影響の現はれることが推測される。



第2図：P肝障害ウサギの Alcohol 注射時血中ブドウ糖・乳酸・焦性ブドウ酸値および乳酸：焦性ブドウ酸比の変動
縦軸：注射前の値を100とし注射後の各値の変動を注射前の値にたいする百分率で図示した
P注射後14日(肝障害群)：P注射後14日の成績のうち肝障害を認めた例のみ
の成績による

以上の諸点を考慮すれば、肝障害動物での Alcohol 酸化時の糖代謝の様相、ことに血中ブドウ糖・乳酸・焦性ブドウ酸値および乳酸：焦性ブドウ酸比の変動は、肝障害の糖代謝に及ぼす直接作用と、肝障害により変化を受けた Alcohol 酸化の糖代謝に及ぼす影響との、二つの作用を併せ受けて、健常動物での Alcohol 酸化時の糖代謝とは、種々の点で相違していることが推測される。著者は in vivo 実験で、Alcohol 中毒時の糖代謝、とくに Alcohol 糖両代謝の共通の中間代謝産物である焦性ブドウ酸、およびこれに関連して乳酸、ブドウ糖の血中濃度の消長に注意を持って研究を行い、Alcoholの酸化に当つては Alcohol-焦性ブドウ酸共酸化還元 (Leloir and Munoz^⑩) が生起することを認め、乳酸：焦性ブドウ酸比の上昇は、その時期におけるこの共酸化還元反応の強さ、すなわち Alcohol 酸化の強さを現はすものとみなすことができようとして推論した。

本編の実験は、Pまたは CCl₄ で肝障害されたウサギにおいては、この Alcohol 酸化時の共酸化還元がいかなる影響をうけるかを検するものであるが、実験成績にみるごとく、P, CCl₄ の別により変動の程度

第 5 表 P 肝障害ウサギの Alcohol 注射時血中ブドウ糖・乳酸・焦性ブドウ酸値および
乳酸：焦性ブドウ酸比の変動 (15 実験平均)

	検査時間	対照期	P 注射後		14 日**	14 日**	30 日
			3 日	(肝障害)	(肝障害 恢復)	(肝障害 恢復)	
焦性ブドウ酸値 (mg/dl)	Alcohol 注射前	2.30±0.37	2.45±0.48	2.35±0.16	2.33*	2.29±0.23	
	30 ^m	1.16±0.38	1.87±0.65	1.50±0.38	1.11	1.15±0.31	
	1h 30 ^m	1.28±0.34	1.79±0.45	1.53±0.35	1.26	1.26±0.22	
	3h 30 ^m	1.85±0.27	1.79±0.68	1.64±0.32	1.86	1.88±0.19	
	5h 30 ^m	2.29±0.28	1.90±0.66	2.28±0.21	2.32	2.29±0.13	
乳 酸 値 (mg/dl)	Alcohol 注射前	24.6± 3.3	25.8± 2.4	25.0± 3.2	24.8	24.6± 3.1	
	30 ^m	30.6± 5.0	28.9± 4.2	28.4± 2.4	29.8	29.0± 2.8	
	1h 30 ^m	29.0± 4.7	29.2± 4.8	28.2± 1.5	29.2	27.6± 3.4	
	3h 30 ^m	25.8± 3.7	26.8± 6.0	26.0± 2.4	26.2	25.8± 3.0	
	5h 30 ^m	24.5± 3.6	24.0± 5.3	25.8± 3.0	24.3	24.7± 2.6	
乳酸：焦性ブドウ酸比	Alcohol 注射前	10.7± 0.9	10.6± 1.8	10.7± 0.8	10.6	10.7± 0.5	
	30 ^m	26.7± 2.1	15.5± 2.9	19.0± 2.1	24.0	25.2± 1.2	
	1h 30 ^m	22.4± 1.9	16.4± 3.1	18.4± 1.9	23.8	21.9± 2.1	
	3h 30 ^m	13.7± 1.3	15.0± 2.1	14.2± 2.2	14.1	13.7± 1.9	
	5h 30 ^m	10.7± 0.8	12.6± 1.0	11.3± 1.9	10.7	10.8± 1.1	
血 糖 値 (mg/dl)	Alcohol 注射前	97.0± 6.1	96.0± 6.8	97.5± 5.1	93.5	64.5± 4.8	
	30 ^m	95.6± 5.8	93.3± 7.1	97.5± 5.9	99.5	95.0± 6.6	
	1h 30 ^m	97.1± 6.6	9.65± 6.3	96.0± 7.3	96.5	98.0± 6.1	
	3h 30 ^m	97.6± 5.6	94.1± 5.5	96.1± 5.0	97.0	96.0± 5.0	
	5h 30 ^m	98.0± 6.8	93.3± 5.1	96.1± 5.0	99.5	95.5± 5.3	

* 例数が少ないので算術平均のみを算出し標準偏差は算出せず。

** P 注射14日の成績では、肝障害の著しい例と肝障害の恢復したものとの間で、著しい成績の相違があるので2群に分つた。

には差があるが健常ウサギにおけると同様に Alcohol 注射後には焦性ブドウ酸値が低下し、乳酸値が上昇して、乳酸：焦性ブドウ酸比が上昇することが認められた。これは肝障害動物においても、Alcohol 酸化時には Alcohol-焦性ブドウ酸共軛酸化還元を起すことを示すものである。

実験2のP肝障害ウサギでの実験では上記の如き成績がえられ、肝障害のもつとも激しいP注射後3日では、Alcohol 注射後の焦性ブドウ酸値低下、乳酸値上昇、乳酸：焦性ブドウ酸比上昇の程度は健常時に比して著しく弱く、かつ変動が長時間持続していることが認められた。前述の推論に従ふと、この所見は Alcohol-焦性ブドウ酸共軛酸化還元が健常時におけるより著しく弱く、かつながく持続していることを意味するもので、従つて Alcohol の酸化は著しく遅延していることを示唆するものと解してよいであろう。肝障害または肝の損傷による Alcohol 酸化の障害を指摘してい

る前記各報告や、またP肝障害において Alcohol 酸化時のβ値の有意の減少を認めている Sirnes^④の報告を併せ考えるときは、実験2に得られた所見はPにより肝機能が障害されたために Alcohol 酸化が抑制されて生じたものと解してよいであろう。またP注射後3日の Alcohol 注射試験における空腹時の乳酸・焦性ブドウ酸値は健常時より上昇していたが、その後の値の変動の傾向より考えると、このさいの乳酸・焦性ブドウ酸値の変動は肝障害による直接の影響よりは、むしろ肝障害により障害された Alcohol 酸化の影響を受けて変動したものと解したい。

P注射後、日を経るとともに、肝機能の恢復することは注射後14日、30日の肝機能検査の成績によりあきらかであるが、これらのさいに行つた Alcohol 注射試験における各値の変動は、肝機能の恢復とともに、健常時の所見に近づくことが認められる。Alcohol 注射試験の所見と肝機能検査の所見を対比してみると、両

者に深い関連性のあることが認められる。ことにP注射後日の成績では第5表にみるごとく、肝障害恢復群では健常時にはどひとしい所見が得られ、肝障害群ではなおP注射後3日の成績に近い所見がえられている。この点は前述の Bauer の見解とよく一致するもので Alcohol 酸化における肝の重要性をよくものがたるものである。

実験1の CCl₄ 肝障害ウサギの成績をみるに、肝障害のもつとも激しい注射終了後1日の成績では前述のごとき各値の変動がみられ、その程度は健常時の所見に比して幾分弱く、かつそれらの変動が幾分ながく続く傾向のあることが認められた。この所見はPの場合と同様に Alcohol-焦性ブドウ酸共酸化還元は健常時におけるより弱く、かつながく続いていることを示唆するものと解してよいであろう。しかしPの場合とことなり、その程度はごく弱いものと考えられる。CCl₄ 肝障害においても、注射後日を経るときは肝機能の恢復することが Sirnes により指摘されており、また本実験においても注射後10日、30日の肝機能検査の成績よりあきらかであるが、肝機能の恢復とともに、Alcohol 注射時の各値の変動も健常時の所見に近づくことが認められ、Alcohol 酸化における肝機能の役割りの大きなことを示唆している。

かくの如くP肝障害と CCl₄ 肝障害とでは Alcohol 注射時の上記各値の変動においても著しい相違が認められるがこれはP、CCl₄ により障害される肝実質の部位の相違に基づくものと考えられる。P、CCl₄ による肝障害はともに肝小葉の障害であるが、CCl₄ では主として小葉の中心部であり (Sirnes, Moore¹⁰)、P では主として小葉周辺部の壊死を来たす (Sirnes) ことと関連しているのであろう。Alcohol 酸化は主として小葉周辺部で行はれるらしく、P肝障害では Alcohol 酸化のβ値は激減するが (Sirnes) CCl₄ 肝障害時には著しい変化は受けない (Sirnes, Michelazzi¹¹) と考えられているから、本実験においてP肝障害と CCl₄ 肝障害で異つた所見の得られたことも当然のことであろう。

血糖値については、肝障害時には肝の血糖調節機能が低下し、糖耐容力の低下を来たすので、一時に大量の糖を附加すれば過血糖がながく続くことが知られているが、本実験においても肝障害時には Galactose 試験のさいの血糖値の上昇および糖の残留率の増強があきらかであつた。一方また肝障害時には低血糖を来し易く、長時間にわたる空腹時とうにはしばしば低血糖がみられるが、本実験においても、たしかではないがその傾向が認められた。すなはち肝障害時には血糖値

はなんらかの変動的要因の作用を受けるときは、その影響が健常時に比してより強く現はれることが期待されるのであるが、本実験においてP、CCl₄ 肝障害ウサギの Alcohol 注射時血糖値の変動が増減区々で一定の傾向を認めることができなかつたことは、このさい血糖値には増加または減少的に働く要因が作用しなかつたことも示唆するものと解してよいであろう。この所見は第1編の健常ウサギまたは Alcohol 習慣ウサギにおける所見とおなじである。以上の所見を総合すると慢性 Alcohol 中毒症に往々みられる血糖値の異常は、たんなる習慣または肝障害の単一の原因に基づくものではなくて、それらの要因に他の種々の欠乏症等が合併して発するものと解せられる。

以上の乳酸・焦性ブドウ酸値の変動に関する所見と一致した所見が、Alcohol 急性中毒の一般状態の観察からも得られた。CCl₄ 肝障害動物では Alcohol 注射直後の麻酔の状態も、またその後の恢復の状態も、健常動物におけるとはおなじであるが、P肝障害動物では麻酔はあきらかに延長され、また恢復は除々であつた。これは Alcohol の酸化がおくれ Alcohol 中毒のながびいたためと解したい。Alcohol 酸化により生じた Acetaldehyde の作用も考えられるが、研究においてはこの Acetaldehyde 値については検査してないから論及できない。また心搏動数呼吸数では、P、CCl₄ 肝障害ではつきりした相違はなく、また健常動物とも同じであつた。体温低下はP肝障害動物で幾分強いように認められたが、確かではない。

IV. 総括

CCl₄ またはPによる肝障害ウサギにおける Alcohol 注射時の血中ブドウ糖・乳酸・焦性ブドウ酸値および乳酸：焦性ブドウ酸比の変動および一般状態について検査を行い、つぎの所見を得た。

1) P肝障害ウサギでは、Alcohol 注射時、健常ウサギにおけると同様に、乳酸値上昇、焦性ブドウ酸値低下、乳酸：焦性ブドウ酸比の上昇が起るが、その程度は著しく弱く、その後注射前の状態に復する傾向が弱いことが認められ。

2) CCl₄ 肝障害ウサギでも同様の結果が、ごく軽度におこることが認められた。

3) 血糖値はP、CCl₄ いずれによる肝障害ウサギにおいても、健常ウサギにおけると同様に一定した変化を認めることが出来なかつた。

4) Alcohol 中毒時の一般状態の悪化は、うえの所見と一致して、P肝障害ウサギでもつとも強く認められたが、CCl₄ 肝障害ウサギではとくに著しいことはなかつた。

本論文の要旨は昭和29年4月6日第27回日本薬理学会総会，昭和30年7月3日第12回日本薬理学会関東部会，昭和30年10月23日第13回日本薬理学会関東部会において発表した。

稿を終るに臨み，終始懇篤なる御指導校閲を賜った赤羽治郎教授にたいし深甚なる感謝の意をさしげるとともに，御協力下された教室員各位に深く感謝の意を表す。

文 献

①和田太郎：信州医誌，8：50，8：60，1959。②望月：満州医誌，29：799，昭和13。（金井 泉 臨床検査法提要改訂第13版，XI-6pより引用）。③Jacobsen, E.: Pharmacol. Revs., 4: 107, 1952。④赤羽治郎：生体の科学，5：273，1954。⑤Loomis, T. A.: Qurt. J. Stud. Alc., 11:527, 1950。⑥Mirsky, I. A. and Nelson, N.: Amer. J. Physiol., 126:587, 1939. 127: 308, 1939. (Quoted from Jellinek, E. M. and Jolliffe, N: Qurt. J. Stud. Alc., 1: 110,

1940.) ⑦Danapoulos, E., Maratos, K. and Logothetopoulos, J.: Acta. Med. Scand., 148:485, 1954. (Quoted from Qurt. J. Stud. Alc., 16:337, 1955.) ⑧Staub, H. and Peyer, E.: Helv. Med. Acta, 12:613, 1945. (Quoted from Qurt. J. Stud. Alc., 7: 309, 1946-7.) ⑨Bauer, H. A.: Gastroenterologia, Basel, 74:341, 1948-1949. (Quoted from Qurt. J. Stud. Alc., 12: 518, 1951.) ⑩Leloir, L. F. and Munoz, J. M.: Biochem. J., 32: 299, 1938。⑪Sirnes, T. B.: Qurt. J. Stud. Alc., 13: 189, 1952. 14: 3, 1953。⑫Moore, M.: New. Engl. J. Med., 221:489, 1939. (Quoted from Jellinek, E. M. and Jolliffe, N: Qurt. J. Stud. Alc., 1: 110, 1940.) ⑬Michelazzi, L: Arch. Sci. biol. Napoli, 31: 196, 1946. (Quoted from Qurt. J. Stud. Alc., 10: 350, 1949.)