

# Alcohol 中毒動物の糖代謝に関する実験的研究

## 第3編: Alcohol ならびに Acetaldehyde の 糖代謝に及ぼす影響

昭和34年1月19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

#### 3. Effects of Alcohol and Acetaldehyde on Carbohydrate Metabolism in Alcohol-Habituated Animals

Tarō Wada

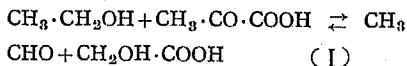
Department of Pharmacology, Faculty of Medicine,  
Shinshu University.

(Director: Prof. J. Akabane)

#### I. 緒 言

Acetaldehyde は健常動物の血中にも痕跡的に認められるものであるが、とくに Alcohol 体内酸化にあつては、その酸化第一段階の中間代謝物として最も重要な意義をもつものである。Acetaldehyde の酸化は非常に速やかであつて Alcohol 酸化の過程においても血中の値は一般に極めて低く、著明な増加は認められない。したがつて一般には血中 Acetaldehyde 値の上昇によつて Alcohol 代謝が阻碍されることはないと考えられる。最近慢性 Alcohol 中毒の嫌酒薬として使用される Disulfiram 投与にあつては、その Disulfiram-Alcohol 反応は血中 Acetaldehyde の異常蓄積によるものであることが指摘され、赤羽<sup>①</sup>、横川<sup>②</sup>により Acetaldehyde の薬理作用が注目されるに至つている。

著者は Alcohol 中毒動物の糖代謝を解明するために実験を行い、健常ならびに Alcohol 習慣ウサギにおいて、Alcohol 酸化にあつては血中焦性ブドウ酸値の低下、乳酸値の上昇が同時におこり、乳酸:焦性ブドウ酸比が上昇して、Leloir and Munōz<sup>③</sup>のいわゆる Alcohol-焦性ブドウ酸共軛酸化還元(1)が成立することを認め、前報(第1および第2編)<sup>④</sup>に報告した。



本反応系においては、Acetaldehyde は酸化により速やかに消失するので反応は右方へ進行するのであるが、本反応は可逆性であるから、何らかの理由によつて一時に多量の Acetaldehyde が附加されるならば

一時的にはあるが平衡が成立して、右への反応の進行がよよく妨げられて、血中焦性ブドウ酸値の低下、乳酸値の上昇は一時停止することがあらうと予想される。

本編の実験においては健常動物に Alcohol、果糖を注射し、一定時間後に Acetaldehyde を注射して、血中ブドウ糖・乳酸・焦性ブドウ酸値ならびに乳酸:焦性ブドウ酸比の推移を検査した。同時に Acetaldehyde 単独、または Alcohol と Acetaldehyde の同時注射の一般中毒症状も観察した。

#### II. 実 験

1. 健常動物の血中ブドウ糖・乳酸・焦性ブドウ酸値および乳酸:焦性ブドウ酸比に及ぼす Acetaldehyde 注射の影響

##### 実験方法

実験動物:第1編の実験に準じて飼育したウサギ16例に、20h 純食後果糖を注射し、30m 後に Acetaldehyde 注射を行った。

投与方法:果糖は各例とも0.8gを生理的食塩水20ccに溶解し腹腔内注射した。Acetaldehyde は25mg/kg または50mg/kg を5%生理的食塩水溶液として極めて徐々に静脈内注射した。薬物は実験のつと Hollmann<sup>⑤</sup>法により市販の Acetaldehyde を再蒸溜して用いた。

採血および標品の処理:検査時間は果糖注射前、Acetaldehyde 注射前、注射後15m、60m、3h 30m とし、採血定量等はすべて第1編の実験に準じた。

一般状態の観察:各検査時間に体温、心搏動数、呼吸数を測定し、また全身痙攣の有無、睡眠、眼症状、

運動失調等の一般中毒症状を観察した。

対照実験：上記実施中 Acetaldehyde 注射のみを省いた実験を行い、対照実験とした。

#### 実験成績

##### (1) Acetaldehyde 注射時中毒症状

果糖注射後 30<sup>m</sup> に、Acetaldehyde 50<sup>mg</sup>/kg を極めて徐々に静脈内注射したのであるが、軽重の相違はあつたが、多くの例で注射直後に軽い強直性全身痙攣を發した。しばらく床上にうずくまつているが、まもなく強い運動失調を示しながら歩きまわる。重症中毒のさいは注射直後はげいしい強直性全身痙攣を發し、1<sup>m</sup> 以内にはげいしい間代性痙攣に移行した。かゝるさいは眼結膜は充血し、眼球は強く突出し、しばしば眼球震とうを認め、苦悶状を呈し、叫声を發した。呼吸は静注直後、激しい苦悶状興奮を示し、全身痙攣を發するとともに、無呼吸状ついで間歇の大呼吸となり数分後だいに恢復したが、15<sup>m</sup> 後においてもなお呼吸数の減少しているものもあつた。心搏動は呼吸停止に一致して静止状となり、のち微弱搏動をつづけ、し

だいに恢復した。同量の Acetaldehyde でも注射速度をごくゆつくりとするときは、痙攣症状をす示ことなく、呼吸数は増加し、心搏動も増加した。

体温はすこし低下したものもあつたが多くの例では著しい低下を認めなかつた。

かゝる興奮状態は多くの場合数分間で終り、そのうちには睡眠状態に移行した。睡眠に入ると一般状態は鎮静し、睡眠の持続は最高 16<sup>m</sup> で多くは 5<sup>m</sup> 内外であつた。覚醒後は強い運動失調を示しながら歩きまわつた。

軽症の場合は実験終了後には何らの影響も認められなかつたが、重症の場合には衰弱が甚しく、数日間にもわたり元気を恢復せず、またそのまゝ死亡した例もあつた。

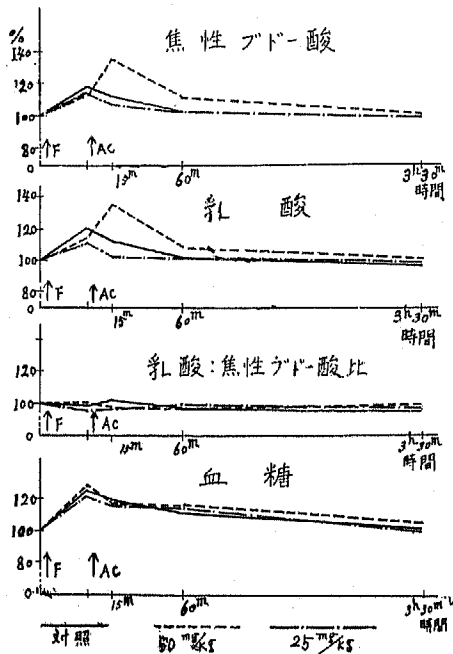
Acetaldehyde 25<sup>mg</sup>/kg 注射のさいは注射後の中毒症状は極めて軽く、直後苦悶状を呈し短時間呼吸、心搏動が激しく変動するのみで、運動失調の現はれる場合もあつたがごく軽度であつた。その他の中毒症状は出現しなかつた。実験終了後の衰弱もほとんど認め

第1表 果糖附加ウサギの Acetaldehyde 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 (16例平均)

	検査時間	対 照 *	Acetaldehyde 注射 (i. v.) **	
			50 mg/kg	25 mg/kg
焦性ブドウ酸 (mg/dl)	果糖注射前	2.76 ± 0.58	2.83 ± 0.66	2.18 ± 0.57
	Acetaldehyde 注射前	3.28 ± 0.77	3.22 ± 0.60	2.51 ± 0.83
	15 <sup>m</sup>	3.13 ± 0.64	3.88 ± 0.57	2.33 ± 0.77
	60 <sup>m</sup>	2.83 ± 0.66	3.21 ± 0.62	2.22 ± 0.61
	3h 30 <sup>m</sup>	2.74 ± 0.55	2.85 ± 0.33	2.17 ± 0.49
乳 酸 (mg/dl)	果糖注射前	31.4 ± 4.49	30.5 ± 8.00	24.0 ± 4.4
	Acetaldehyde 注射前	37.6 ± 5.80	35.0 ± 10.9	26.6 ± 10.2
	15 <sup>m</sup>	35.1 ± 6.7	41.5 ± 10.9	24.7 ± 9.3
	16 <sup>m</sup>	31.8 ± 4.9	33.3 ± 9.2	24.4 ± 9.3
	3h 30 <sup>m</sup>	30.8 ± 5.33	30.8 ± 7.0	23.6 ± 4.5
乳酸：焦性ブドウ酸	果糖注射前	11.5 ± 1.17	10.9 ± 1.31	11.0 ± 1.10
	Acetaldehyde 注射前	11.5 ± 1.9	11.0 ± 2.10	10.6 ± 1.77
	15 <sup>m</sup>	12.0 ± 1.55	10.7 ± 1.51	10.6 ± 1.50
	60 <sup>m</sup>	11.2 ± 2.11	10.7 ± 1.50	11.0 ± 1.59
	3h 30 <sup>m</sup>	11.2 ± 1.30	10.9 ± 1.27	10.8 ± 1.40
血 糖 (mg/dl)	果糖注射前	88.0 ± 6.0	96.6 ± 4.4	93 ± 4.7
	Acetaldehyde 注射前	110.7 ± 12.7	114.9 ± 10.3	111 ± 12.6
	15 <sup>m</sup>	105.4 ± 10.6	113.0 ± 9.0	110 ± 10.6
	60 <sup>m</sup>	98.3 ± 9.9	102.4 ± 8.3	100 ± 9.0
	3h 30 <sup>m</sup>	92.6 ± 5.0	96.8 ± 5.0	94 ± 4.5

\* 果糖 0.8g を注射した。

\*\* 果糖注射後 30<sup>m</sup> に Acetaldehyde を注射した。



第1図 果糖注射ウサギの Acetaldehyde 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の傾向  
縦軸: 果糖注射前値を100とし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。

られなかつた。体温・呼吸数・心搏動数の変化は 50 mg/kg の場合とは同様であつたが程度は軽度であつた。

(2) Acetaldehyde 注射時血中ブドウ糖・乳酸・焦性ブドウ酸値の変動

果糖注射の 30<sup>m</sup> 後、Acetaldehyde を注射し、各時間の血中ブドウ糖・乳酸・焦性ブドウ酸値を測定し、かつ乳酸:焦性ブドウ酸比を算出した。煩雑を避けるために全実験例の平均値をもつて第1表に表示し、併せて各値の変動の傾向を示すために第1図に図示した。

(i) Acetaldehyde 50mg/kg 注射時

乳酸および焦性ブドウ酸値の変動を図についてみると、対照実験(果糖注射のみ)では乳酸・焦性ブドウ酸値は注射後 30<sup>m</sup> でともに軽度に上昇、そののちは次第に低下しているが、Acetaldehyde 注射実験では注射後 15<sup>m</sup> に両値ともさらに上昇し、注射後 60<sup>m</sup> になり漸く低下し始める。

全実験例について Acetaldehyde 注射前、注射後 15<sup>m</sup> の変動を対照と比較、“Student” の t の計算による推計学的検定を行うと、乳酸値焦性ブドウ酸値は

それぞれ 5% および 1% の危険率でうえの差は有意であつた。

しかし、両値の上昇を来たしている場合には痙攣を伴つた場合が多く、痙攣による両値の上昇も考えられるので痙攣の有無と両値の増減の相関を Pearson の計算法により相関係数を計算し Fischer の T-test を行つて検定すると両値の上昇と痙攣との相関は有意であつたから、この両値の上昇が Acetaldehyde 注射による糖代謝の変化によるものとは断定できない。また痙攣のない場合のみの成績について、“Student” の t による推計学的検定を行うと、対照値との相違は有意でないことがわかる。したがつて Acetaldehyde 注射のさい痙攣を伴わない場合には、血中焦性ブドウ酸・乳酸値が上昇することはないものごとくである。

乳酸:焦性ブドウ酸比の変動をみるに对照実験(果糖のみ)ならびに Acetaldehyde 注射実験において、ともに 10~13 の間を不規則に増減しており、また Acetaldehyde 注射前後で比較しても何ら有意の差は認められない。

血糖値の変動をみるに对照実験(果糖のみ)にても、また Acetaldehyde 注射実験にても、全実験の平均値によつて比較すると、Acetaldehyde 注射は血糖値にはとくに影響しないものごとくである。すなわち Acetaldehyde 注射前、注射後 15<sup>m</sup> の血糖値について、前項におけると同様に推計学的検定を行うと、有意の差は認められなかつた。したがつて Acetaldehyde 注射は血糖値にはなんら影響を与えないものと認められる。

(ii) Acetaldehyde 25mg/kg 注射時

Acetaldehyde 25mg/kg 注射による同様の実験における各成績については、これをその平均値について第1表に表示した。これにみるごとく Acetaldehyde 注射前注射後 15<sup>m</sup> の変動は対照との間にとくに有意の差を認めなかつた。

小 括

健常ウサギに果糖 0.8g を腹腔内注射をして、30<sup>m</sup> 後に Acetaldehyde 50mg/kg を徐々に静脈内注射を行つたところ、つぎの結果がえられた。

1) 静注速度が速いときには、激しい強直ついで間代性痙攣を發した。呼吸は静注後直困難状興奮を示し、痙攣ともに無呼吸、ついで間歇的大呼吸となり、のちしだいに恢復した。心搏動は呼吸停止に一致して一時微弱となり、のち恢復した。注射速度をごくゆつくりにすると、全身痙攣を發することなく、呼吸ならびに心搏動の亢進を示した。眼結膜充血・眼球震とう・運動失調その他の中毒症状があり、のち睡眠状態に

入った。

2) 血中焦性ブドウ酸・乳酸値は一時上昇する。しかしこの両値の上昇と痙攣との間には高度の相関々係が認められるから、この成績より直ちにAcetaldehyde注射により血中焦性ブドウ酸・乳酸値が上昇するとは断定できない。乳酸：焦性ブドウ酸比には変動は認められない。血糖値にもとくに変動を認めなかつた。

3) Acetaldehyde 25mg/kg 静脈内注射による同様の実験では中毒症状は軽微であり、全身痙攣を起すことはない。血中ブドウ糖・焦性ブドウ酸・乳酸値および乳酸焦：性ブドウ酸比は対照値と比較し有意の差を示さなかつた。

2. 健常動物の血中ブドウ糖・乳酸・焦性ブドウ酸値および乳酸：焦性ブドウ酸比に及ぼす Alcohol-Acetaldehyde 注射の影響

実験方法

実験動物：実験1に準じて、ウサギ8例に、約20h絶食後 Alcohol-果糖注射を行い、30m後に Acetaldehyde 注射した。

投与方法：Alcohol-果糖注射は第2編実験1に準じた。Acetaldehyde 注射は実験1に準じた。

採血および血液標品の処理：実験1に準じた。

一般状態の観察：実験1に準じた。

対照実験：うえの実施のうち Acetaldehyde 注射を省略した実験を行い、対照実験とした。

実験成績

(1) Alcohol-Acetaldehyde 注射後中毒症状

Alcohol-果糖-Acetaldehyde 50mg/kg 注射時には、実験1におけるとほぼ同様の中毒症状が認められたが、軽症の場合が多いようにはかゞはれた。体温下降は対照の Alcohol-果糖注射実験におけるとほぼ同様であつた。心搏動は実験1におけるとほぼ同様で、Acetaldehyde 注射直後一時静止状となるが、直に亢進し、やがて正常にもどる。呼吸も実験1におけるとほぼ同様で、注射直後困難状を呈するが、痙攣とも無呼吸、ついで間歇状大呼吸となり、呼吸数減少は60m後にも認められた。

Acetaldehyde 25mg/kg 注射時には、注射直後苦悶状を呈し、呼吸は激しくなる。全身痙攣、睡眠は全く起らず中毒症状は極めて軽度であつた。

(2) Alcohol-Acetaldehyde 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

Alcohol-果糖注射後 Acetaldehyde 注射実験および対照実験の各時間における血中ブドウ糖・乳酸・焦性ブドウ酸値を測定し、かつ乳酸：焦性ブドウ酸比を

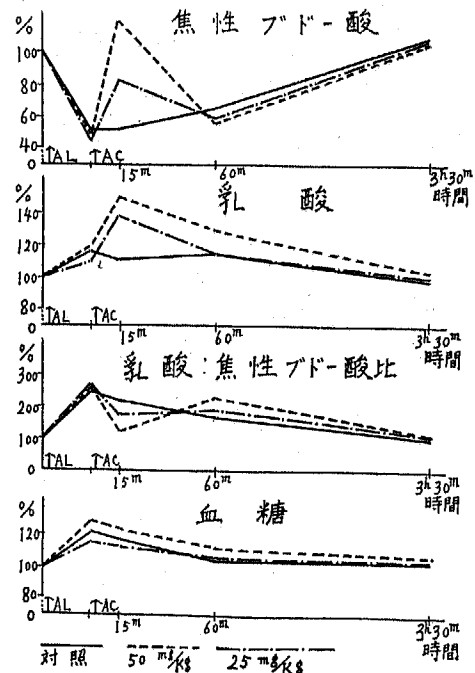
算出した。煩雑を避けるため、全実験例の平均値をもつて第2表に表示し、併せて各値の変動の傾向を示すために第2図に図示した。

(i) Acetaldehyde 50mg/kg 注射時

乳酸・焦性ブドウ酸値の変動を図についてみるに、対照実験にては Alcohol-果糖注射後 30m で焦性ブドウ酸値の著しい低下、乳酸値の上昇を来し、Acetaldehyde 注射後 15m では焦性ブドウ酸値は軽度上昇し、乳酸値は軽度に低下し、その後はしだいに (Alcohol) 注射前の値に近づいている。Acetaldehyde 注射実験においては Acetaldehyde 注射後 15m で乳酸値は対照とは逆にかえつて上昇し、焦性ブドウ酸値もまたつよく上昇している。60m には、乳酸・焦性ブドウ酸値とも著しく低下し 3h 30m には両値とも Alcohol-果糖注射前の値に近づいている。

Acetaldehyde 注射前、注射後 15m, 60m の乳酸値および焦性ブドウ酸値の変動は対照との間に有意の差が認められた。

乳酸：焦性ブドウ酸比の変動は図にみるごとく対照実験にては Alcohol-果糖注射後 30m で著しく上昇



第2図 Alcohol-果糖注射ウサギの Acetaldehyde 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の傾向  
縦軸：Alcohol-果糖注射前値を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にして図示した。

第2表 Alcohol-果糖附加ウサギの Acetaldehyde 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（8例平均）

	検査時間	対 照 *	Acetaldehyde 注射 (i. v.) **	
			50 mg/kg	25 mg/kg
焦性ブドウ酸 (mg/dl)	Alcohol-果糖注射前	2.75 ± 0.41	3.03 ± 0.33	2.99 ± 0.38
	Acetaldehyde 注射前	1.41 ± 0.69	1.44 ± 0.58	1.39 ± 0.61
	15m	1.45 ± 0.60	3.60 ± 0.69	2.46 ± 0.85
	60m	1.80 ± 0.53	1.74 ± 0.66	1.76 ± 0.55
	3h 30m	2.70 ± 0.44	2.90 ± 0.31	2.90 ± 0.35
乳 酸 (mg/dl)	Alcohol-果糖注射前	31.5 ± 3.9	33.4 ± 2.8	34.6 ± 4.1
	Acetaldehyde 注射前	36.8 ± 8.7	39.5 ± 7.0	38.0 ± 8.8
	15m	35.1 ± 5.8	50.4 ± 9.2	47.3 ± 8.1
	60m	35.5 ± 5.2	42.6 ± 8.3	38.7 ± 6.3
	3h 30m	30.8 ± 4.1	34.5 ± 2.9	34.4 ± 4.0
乳酸：焦性ブドウ酸比	Alcohol-果糖注射前	11.4 ± 1.3	10.9 ± 1.2	11.7 ± 1.5
	Acetaldehyde 注射前	28.4 ± 2.9	27.7 ± 2.6	28.1 ± 2.2
	15m	24.2 ± 2.1	14.0 ± 3.1	19.4 ± 3.0
	60m	19.7 ± 2.1	24.5 ± 2.9	22.0 ± 3.0
	3h 30m	11.4 ± 1.2	11.9 ± 1.3	11.9 ± 1.7
血 糖 (mg/dl)	Alcohol-果糖注射前	88.1 ± 6.0	89.1 ± 5.2	96.5 ± 4.1
	Acetaldehyde 注射前	108.0 ± 10.2	114.6 ± 9.0	112.5 ± 8.8
	15m	103.0 ± 8.8	110.6 ± 8.0	109.2 ± 6.1
	60m	93.6 ± 6.1	100.4 ± 7.1	102 ± 6.2
	3h 30m	89.1 ± 6.0	89.5 ± 4.2	97.2 ± 3.9

\* Alcohol-果糖注射をした。

\*\* Alcohol-果糖注射後 30m に Acetaldehyde 注射をした。

し、その後はしだいに低下して 3h 30m には注射前値に復している。Acetaldehyde 注射実験においては Alcohol-果糖注射後 30m には対照と同様に著しく上昇しているが、Acetaldehyde 注射後 15m には急激に低下し、60m では軽度上昇して、その後はしだいに低下して、3h 30m では Alcohol-果糖注射前値にほぼ復している。Acetaldehyde 注射前、注射後 15m、60m の比の変動は対照との間に有意の差が認められた。

血糖値の変動は Acetaldehyde 注射後は注射前値に比較しても、また対照実験における変動に比較しても、推計学的になんら有意の差は認められなかつた。

この実験においては Acetaldehyde 50mg/kg 静脈内注射によつて多くの場合は激しい全身痙攣を伴うために痙攣による筋肉活動が乳酸、焦性ブドウ酸値上昇に重大な因子として影響することが予想された。よつて全身痙攣とこの両値の変動との相関表をつくり検定すると、焦性ブドウ酸値では相関係数は算出できな

いが、乳酸値においてはその上昇と全身痙攣とは大なる相関があることが認められるから Acetaldehyde 注射によつて直ちに血中乳酸値が上昇するとは一概には断定できない。

#### (ii) Acetaldehyde 25mg/kg 注射時

Acetaldehyde 25mg/kg の注射による同様実験の各成績をその平均値をもつて第2表に表示した。その傾向を第2図に図示してある。Acetaldehyde 注射後一時的に乳酸・焦性ブドウ酸値が上昇し乳酸：焦性ブドウ酸比が低下することは 50mg/kg の場合と同様であるが、そのさいよりは程度がよわく、血糖値も同様に Acetaldehyde 注射の影響うけなかつた。

#### 小 括

健常ウサギに果糖 0.8g と Alcohol 1g/kg の混合溶液を腹腔内注射し、30m 後に Acetaldehyde 50mg/kg を静脈内注射して、つぎの結果がえられた。

1) Alcohol-Acetaldehyde 注射時の一般中毒症状は前実験の Acetaldehyde のみの注射のさいとほぼ

同様か、またはそのさいより軽微であつた。

2) Acetaldehyde 注射後焦性ブドウ酸値は著しく上昇し、また乳酸値も上昇して乳酸：焦性ブドウ酸比はそれに応じて低下したが、これらの変化は一時的で、再び焦性ブドウ酸、乳酸値はともに低下し、乳酸：焦性ブドウ酸比は上昇して、その後いづれも Alcohol-果糖注射前値に復した。また乳酸値の上昇は全身痙攣と深い相関を有するもので、筋肉活動による乳酸値の上昇もこれに加つていることが考えられる。血糖値にはとくに変化が認められなかつた。

Acetaldehyde 25mg/kg 注射の場合は、

1) 一般中毒症状は軽微で全身痙攣は認められない。

2) 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 50mg/kg 注射量の場合と同様であるが、そのさいよりは軽度であつた。

3. Thiobarbiturate 麻醉動物の血中ブドウ糖・乳酸・焦性ブドウ酸値および乳酸：焦性ブドウ酸比に及ぼす Alcohol-Acetaldehyde 注射の影響

前実験において述べたごとく、Acetaldehyde 50 mg/kg を静脈内注射すると、激しい全身痙攣を発し、かつ衰弱が甚しく、そのうちの実験を続けることが困難であつた。また糖代謝に関しても痙攣時の筋肉活動による血中乳酸・焦性ブドウ酸値の変化が深く関係することが明かになつたので、ウサギを Thiobarbiturate 麻醉のもとに痙攣を抑圧しながら同様の実験を行つた。

#### 実験方法

実験動物：ウサギ 4 例に実験 2 に準じて Alcohol-果糖注射して、30<sup>m</sup> 後に Sodium 5-ethyl-5 (1-methyl-butyl)-2 thiobarbiturate (Ravonal 大阪田辺) を注射し、その 5~8<sup>m</sup> 後に Acetaldehyde 注射を行つた。

投与方法：Alcohol-果糖注射は実験 2 に準じた。Acetaldehyde 50mg/kg とし、実験 2 に準じて注射した。Ravonal は 50mg/kg を 5% 水溶液として静脈内注射した。

採血および血液標品の処理：実験 2 に準じた。

一般状態の観察：実験 2 に準じた。

対照実験：うえの実験中 Acetaldehydy 注射を省略した実験を行い、対照実験とした。

#### 実験成績

1) Alcohol-Acetaldehyde 注射時中毒症状

対照実験では Ravonal 注射後、直に深い睡眠に入る。心搏動は不変またはわずかに増加し、呼吸数は著しく減少する。Ravonal 麻醉下に Acetaldehyde の注

射をすると、全身痙攣は全く出現しなかつたが、他の中毒症状は Ravonal 麻醉を行はなさいよりむしろ重篤であつた。呼吸は注射直後困難状に激しくなり、ついで一時ほとんど無呼吸となり、注射 15<sup>m</sup> 後にもなお呼吸数は著しく減少している。そのうちも Ravonal 麻醉による呼吸鎮静状態が続き、60<sup>m</sup> 後まで及んだ。心搏動および体温は前実験と同様であつた。Ravonal 注射による睡眠時間は Acetaldehyde 注射により延長された (第 3 表)。実験後の衰弱は甚しく、無麻醉下で行つた場合と比して何ら軽減の徴は認められなかつた。

第 3 表 Thiobarbiturate 麻醉の睡眠時間に及ぼす Acetaldehyde 注射の影響 (ウサギ)

動物番号	睡眠時間 (分)	
	Ravonal 麻醉時	Acetaldehyde 加 Ravonal 麻醉時
No. 1	24, 29, 25, 30	42, 19, 60, 60
No. 2	33, 40, 42, 30	40, 40, 35, 60
No. 3	48, 41, 35, 44	60, 60, 39, 45
No. 4	45, 41, 43, 43	50, 40, 33, 45
平均	37 ± 7.16	45.38 ± 11.45

Ravonal: 50mg/kg を 5.0% 水溶液とし静脈内注射  
Acetaldehyde: 50mg/kg 10% 生理的食塩水溶液  
とし Ravonal 注射後 5~8<sup>m</sup> に静脈内注射した。

2) Alcohol-Acetaldehyde 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

Ravonal 麻醉ウサギの Alcohol-Acetaldehyde 注射時の各時間の各値の変動を全実験例の平均値をもつて第 4 表に表示し、かつその変動の傾向を第 3 図に図示した。

図にみる如く、対照実験では乳酸：焦性ブドウ酸値ともに Acetaldehyde 注射後 15<sup>m</sup> 値は注射前よりさらに低下しているが、60<sup>m</sup> でもともに上昇している。3h 30<sup>m</sup> では両値とも Alcohol-果糖注射前値より著しく低値であつた。Acetaldehyde 注射実験では、Acetaldehyde 注射後 15<sup>m</sup> に実験 2 におけると同様に両値とも一時上昇、60<sup>m</sup> で低下している。

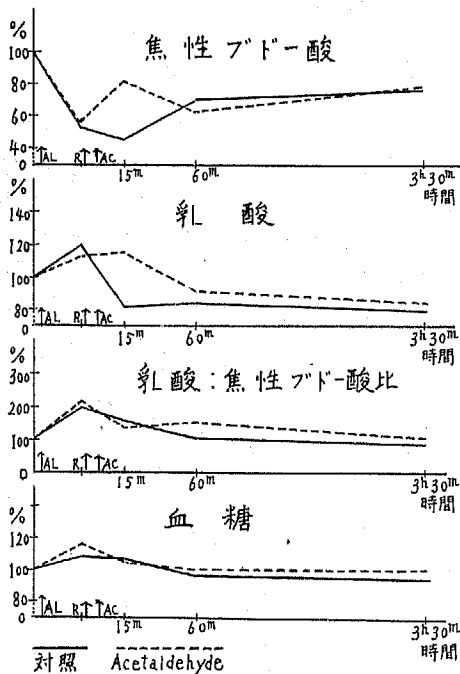
3h 30<sup>m</sup> 値は両値とも対照におけると同様に Alcohol-果糖注射前値より著しく低値であつた。乳酸：焦性ブドウ酸比は注射後 15<sup>m</sup> で一時著しく低下するが、その後上昇し、やがて再びだいに低下する。これらの成績は実験例による偏差が大であつたが、Ravonal-Acetaldehyde 注射前、注射後 15<sup>m</sup>、60<sup>m</sup> の各

第4表 Alcohol-果糖附加 Thiobarbiturate 麻醉ウサギの Acetaldehyde 50mg/kg 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 (4例平均)

	検査時間	対照*	Acetaldehyde <sup>**</sup> 注射
焦性ブドウ酸 (mg/dl)	Alcohol-果糖注射前	2.68 ± 0.33	2.69 ± 0.39
	Ravonal-Acetaldehyde 注射前	1.45 ± 0.58	1.47 ± 0.61
	15 <sup>m</sup>	1.25 ± 0.54	2.16 ± 0.66
	60 <sup>m</sup>	1.87 ± 0.42	1.71 ± 0.53
	3h 30 <sup>m</sup>	2.07 ± 0.39	2.12 ± 0.44
乳 酸 (mg/dl)	Alcohol-果糖注射前	30.0 ± 4.7	29.8 ± 4.0
	Ravonal-Acetaldehyde 注射前	36.3 ± 7.1	34.4 ± 7.8
	15 <sup>m</sup>	25.0 ± 7.0	34.6 ± 8.8
	60 <sup>m</sup>	25.5 ± 5.1	27.6 ± 7.2
	3h 30 <sup>m</sup>	23.9 ± 4.3	25.3 ± 5.1
乳酸：焦性ブドウ酸比	Alcohol-果糖注射前	12.7 ± 1.2	11.0 ± 1.3
	Ravonal-Acetaldehyde 注射前	25.3 ± 3.1	24.0 ± 2.6
	15 <sup>m</sup>	20.0 ± 2.8	16.0 ± 2.6
	60 <sup>m</sup>	13.6 ± 2.8	16.8 ± 2.2
	3h 30 <sup>m</sup>	11.7 ± 2.1	11.9 ± 1.5
血 糖 (mg/dl)	Alcohol-果糖注射前	107.0 ± 5.0	100.1 ± 5.6
	Ravonal-Acetaldehyde 注射前	116.2 ± 8.9	110.0 ± 9.2
	15 <sup>m</sup>	114.5 ± 7.0	104.0 ± 8.0
	60 <sup>m</sup>	104.7 ± 7.0	100.5 ± 8.0
	3h 30 <sup>m</sup>	104.7 ± 4.2	100.7 ± 5.8

\* Alcohol-果糖注射して、30<sup>m</sup>後に Rauonal を注射した。

\*\* Alcohol-果糖注射後 30<sup>m</sup>に Rauonal 注射を行い、その5~8<sup>m</sup>後に Acetaldehyde を注射した。



第3図 Alcohol-果糖注射 Ravonal 麻醉ウサギの Acetaldehyde 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の傾向

縦軸：Alcohol-果糖注射前値を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により図示した。

値の変動を対照と比較検討したところ推計学的に有意の差が認められた。血糖値については対照実験の成績とのあいだにとくに有意の差は認められなかった。

小 括

Alcohol-果糖腹腔内注射後のウサギに Ravonal 50 mg/kg を静注し、5~8<sup>m</sup>後に Acetaldehyde 50mg/kg 静注したところつぎの成績をえた。

1) 全身痙攣は発現しなかつたが、一般中毒症状はむしろ激しく、麻酔時間は延長した。

2) 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健常ウサギに Alcohol-Acetaldehyde を注射した場合と同様であつた。血糖値にはとくに変動

がみとめられなかつた。

### III 考 案

Acetaldehyde の中毒症状については、Child<sup>⑥</sup>ら Stotz<sup>⑦</sup>, McLeod<sup>⑧</sup>, Lester and Greenberg<sup>⑨</sup>および藤原<sup>⑩</sup>, 横川らの報告がある。本実験においては、50mg/kg 静注後多くの例で全身痙攣が発現した。Hald<sup>⑪</sup>らは血中に Alcohol, Acetaldehyde がともに存在するときは生体にたいする Acetaldehyde 作用が弱められることも認めているが、著者の実験においても Alcohol-Acetaldehyde 併用注射の場合には中毒症状は Acetaldehyde 単独注射の場合より幾分弱いものゝごとくうかがはれた。Acetaldehyde の中毒症状は急激に発現し、すぐに死なゝい限り恢復も早いと McLeod は述べているが著者の実験でも同様であつた。しかしときには長時間恢復しないものもあり、ことに Ravonal 麻酔下において多かつた。体温には著しい下降はなく、心搏動は注射直後時激しくなり、呼吸は困難状を呈し呼吸数も減少し McLeod の認めた呼吸停止や徐脈も著明ではないが認められた。そのほか眼球震とう、眼結膜の充血、眼裂開大、眼球突出等の眼症状もしばしばみられたが、これは上記の呼吸困難の所見とゝもに、Christensen<sup>⑫</sup>, Nelson<sup>⑬</sup>のいう Acetaldehyde の Epinephrine 様交感神経刺激作用を示すものかも知れない。25mg/kg 静注の場合は、軽い苦悶状を呈したのみで、その他の症状には著しいものはなかつた。

実験 2 および 3 は、Alcohol 投与のうちに、その Alcohol 酸化の進行中に、一時に大量の Acetaldehyde が附加された条件において行われたものであるが、かゝる状態は正常時にはほとんど起ることがない。しかし近時 Disulfiram が慢性 Alcohol 中毒の治療薬として使用されており、そのさいには血中 Acetaldehyde 値の異常な上昇があることが認められているから、本実験の条件と一致する点がすくなくないことが考えられる。Disulfiram 服用中不用意に Alcohol を飲用すれば、重篤な中毒症状が起ることがあり、危険視されている。この Alcohol-Disulfiram 反応の機序については Hald and Jacobsen<sup>⑭</sup>, Jacobsen<sup>⑮</sup>, Asmussen<sup>⑯</sup>, 赤羽らは、Disulfiram は Alcohol 酸化の第 2 段階即ち Acetaldehyde の酸化を阻碍して血中 Acetaldehyde 値の上昇を来たすものであり、この血中 Acetaldehyde 値上昇による急性 Acetaldehyde 中毒が本反応の主軸をなすものであると述べている。しかしこの主張には異論もあつて症状と血中 Acetaldehyde 値とが平行せぬ点とうが指摘されている (Heine<sup>⑰</sup>, Newman and Petzold<sup>⑱</sup>, Childb,

Lester and Greendberg<sup>⑲</sup>, Lecoq<sup>⑳</sup>)。いづれにしても Alcohol Disulfiram 併用投与時に血中 Acetaldehyde 値の上昇は確かで、最近伊古美<sup>㉑</sup>もウサギでこれを証明している。したがつて本実験はまた Alcohol-Disulfiram 反応における糖代謝を一面から検索しているものとみなすことができるであろう。

本実験 1 の成績を検討するに、健常ウサギに Acetaldehyde を注射しても、血中乳酸および焦性ブドウ酸値の上昇は起らない。しかしあらかじめ Alcohol を投与して、体内の Alcohol 酸化が進行している時に、大量の Acetaldehyde を注射すると、実験 2 によつて示されるごとく、低下していた血中焦性ブドウ酸値は上昇し、乳酸値は増減不定であるが、乳酸：焦性ブドウ酸比は明らかに低下する。しかしその後焦性ブドウ酸値は再び低下するために、乳酸：焦性ブドウ酸比は上昇する。乳酸値はやはり低下するが、対照実験におけるよりは高値を示し、低下の程度が弱い。この事実は全身痙攣の伴わない場合においても認められる。この成績は著者が緒言において試みた予想とよく一致するものであり、Leloir and Munoz のいわゆる Alcohol-焦性ブドウ酸共酸化還元により説明できる所見である。すなわち Acetaldehyde は迅速に酸化されるため、反応が右辺へ進行しているとき、一時に大量の Acetaldehyde を附加することにより、一時的に平衡状態が成立して、反応の右辺への進行がとまり、従つて血中焦性ブドウ酸値の低下、乳酸値の上昇が一時停止したと考えることができる。しかしこの Acetaldehyde はそのうち迅速に酸化されて、反応系より除去されるとすれば、うゑに述べた変化が短時間しか持続しなかつたことを説明することができよう。たゞし本実験においては血中 Acetaldehyde 値の変化を測定していないので、それについては論證できないが、Neman and Petzold は、Disulfiram は Acetaldehyde の酸化を阻碍して血中 Acetaldehyde 値を上昇させることにより、Alcohol 酸化第一段階の Alcohol → Acetaldehyde をも阻碍すると述べているが、本実験の成績はこれを他面より裏書するものといえよう。すなわち Alcohol 酸化の進行中に、この反応系に一時に大量の Acetaldehyde が附加されるときは、Alcohol の酸化が一時阻碍されて、同時に焦性ブドウ酸の還元も停止すると推論して差支えあるまいと考える。

本実験においては、Acetaldehyde のみの注射後もまた Alcohol と Acetaldehyde 併用注射後も、血糖値については対照実験に対しては有意の差を認めなかつた。Alcohol の血糖値に及ぼす影響については従来



の研究者の業績においても一致した結論がなく、著者もまた前報の実験において、Alcohol 注射後の血糖値に一定の変化を認めることができず、他に重要な因子があるであろうと推論しておいたが、本実験の Acetaldehyde 注射の血糖値におよぼす影響についても同様のことが結論される。

### Ⅲ 総 括

健常ウサギまたは Alcohol-果糖注射ウサギに Acetaldehyde を除々に静脈内注射して、中毒症状ならびに糖代謝に及ぼす影響を実験した。

1) Acetaldehyde の 50mg/kg 静注において注射速度が速い場合には激しい強直性痙攣を發した。呼吸は困難状を呈し、ついで間歇の大呼吸がづいた。呼吸困難とともにも心搏動は微弱となつた。その他眼結膜充血、眼球震とう、運動失調等の中毒症状を呈し、のち睡眠に入つた。ごくゆっくり注射するときはかゝる痙攣を發しない。Acetaldehyde のみの注射に比し、Alcohol-Acetaldehyde 併用注射のさいは、中毒症状が幾分軽微であるようにかゞはれた。

2) Acetaldehyde 注射後血中焦性ブドウ酸値は上昇し、乳酸値も上昇した。乳酸：焦性ブドウ酸比には変動はなかつた。Alcohol 注射ウサギにおいては Acetaldehyde 注射後乳酸：焦性ブドウ酸比は低下した。これらの変化は一時的で、そのうち焦性ブドウ酸値は再び低下し、乳酸値もすこし低下した。乳酸：焦性ブドウ酸比は再び上昇した。血糖値には著しい変動を認めなかつた。

3) 乳酸・焦性ブドウ酸値ことに乳酸値の上昇は痙攣との間に相関々係が認められた。

4) Thiobarbiturate 麻酔によつて Acetaldehyde の痙攣を防止しながら同様の実験を行つた。中毒症状はかえつて重く、血中乳酸・焦性ブドウ酸値ならびに乳酸：焦性ブドウ酸比の変化の傾向はうたとほゞ同様であることが確められた。

5) Acetaldehyde 量を 25mg/kg として同様の実験を行つた。中毒症状はごく軽微であつたが血中乳酸・焦性ブドウ酸値ならびに乳酸：焦性ブドウ酸比の変化は Acetaldehyde 量 50mg/kg の場合と同様の傾向を示した。

6) Alcohol 投与後 Acetaldehyde を大量注射した場合、Leloir and Munoz のいわゆる Alcohol-焦性ブドウ酸共酸化還元は一時的に平衡に達して、Alcohol 酸化の進行が停止することを推論した。

7) 本実験はまた Alcohol-Disulfiram 反応時における糖代謝の一面を示すものであろうと推論した。

### 文 献

- ①赤羽, 横川: 日薬理誌, 54: 839, 1958. ②横川米司: 本誌, 8: 255, 1959. ③Leloir, L. F. and Munoz, J. M.: Biochem. J., 32: 299, 1938. ④和田太郎: 本誌, 8: 50, 8: 60, 1959. ⑤Hollmann, R.: Z. physiol. Chem., 43: 131, 1903. ⑥Child, G. P., Crump, M. and Leonaod, P.: Quart. J. Stud. Alc., 13: 571, 1952. ⑦Stotz, E., Westerfeld, W. W. and Berg, R. L.: J. Biol. Chem., 152: 41, 1944. ⑧McLeod, L. D.: Quart. J. Stud. Alc., 11: 385, 1950. ⑨Lester, D. and Greenberg, L. A.: Quart. J. Stud. Alc., 13: 444, 13: 553, 1952. ⑩藤原栄一: 日薬理誌: 49: 370, 1953. Acta Med. et Biol., 1: 61 1953. ⑪Hald, J., Jacobsen, E. and Larsen, V.: Acta pharmacol. et toxicol., 8: 164, 1952. ⑫Christensen, J. A.: Quart. J. Stud. Alc., 12: 30 1951. ⑬Nelson, E. E.: Proc. Soc. exp. Biol., N. Y., 52: 23, 1943. ⑭Hald, J. and Jacobsen, E.: Lancet, 255: 1001, 1948. Acta pharmacol. et toxicol., 4: 305, 1948. (Quoted from Quart. J. Stud. Alc., 10: 137, 1949.) ⑮Jacobson, E.: Brit. J. Addiction, 47: 26, 1950. ⑯Asmussen, E., Hald, J. and Larsen, V.: Acta pharmacol. et toxicol., 4: 311, 1948. ⑰Hine, C. H., Anderson, H. H., Macklin, E. A., Burbidge, T. N., Simon, A. and Bowman, K. M.: J. Pharmacol. 98: 13, 1950. (Quoted from Quart. J. Stud. Alc., 11: 331, 1950.) ⑱Newman, H. W. and Petzold, H. V.: Quart. J. Stud. Alc., 12: 40, 1951. ⑲Lester, D. and Greenberg, L. A.: Quart. J. Stud. Alc., 11: 391, 1951. ⑳Lecoq, R.: Therapie 4: 177, 1949. (Quoted from Quart. J. Stud. Alc., 11: 493, 1951.) ㉑Ikomi, F.: Med. J. Shinshu Univ., 1: 263, 1956.