

## Acetaldehyde の薬理作用に関する実験的研究

## 第 I 編 Acetaldehyde の循環系に及ぼす作用

昭和33年12月26日 受付

信州大学医学部薬理学教室 (主任: 赤羽治郎教授)

横 川 米 司

## Pharmacological Studies on the Acetaldehyde

## (1) Cardiovascular Actions of the Acetaldehyde

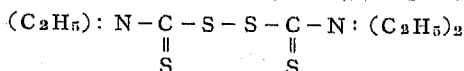
Yoneji Yokokawa

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. J. Akabane)

## I 緒 言

近年生体の Ethylalcohol (以下 Alcohol と略記) にたいする反応性を变化せしめる物質が注目されるようになった。Disulfiram (Tetraethyl thiumam disulfide, Antabus) はかゝる性質を有するものとし



て知られている。すなわち Disulfiram で前処置されたヒトが Alcohol を飲用するときは、顔面潮紅・ほてり感・心悸亢進・呼吸促迫・血圧下降等の症状を示し、少量の Alcohol 飲用にしかたへられない。このような性質を慢性アルコール中毒の治療に利用するようになって、この方面の多くの研究がなされ、Disulfiram は Alcohol 代謝に影響を及ぼし、血液中に Acetaldehyde の蓄積を生来することが明かにされた<sup>①②</sup>。石灰窒素の主成分である Cyanamide (CaCN<sub>2</sub>) も同様な性質を有することが注目され、赤羽<sup>③</sup>らは人体実験により上記症候群と全く同様な激しい Cyanamide-Alcohol 反応を認めた。さらにその後ウサギ・イヌを用いた実験で石灰窒素と Alcohol を併用すると、血中 Acetaldehyde の増量がおこることを認めた。Hald and Jacobsen<sup>④</sup>はウサギで、Warson<sup>⑤</sup>はマウスおよびラットで Cyanamide と Alcohol 併用投与により血中 Acetaldehyde の増量を来したことを報告している。また、Skelton<sup>⑥</sup>はウサギに Disulfiram と Cyanamide を同時投与せる後に Alcohol を与えて、血中 Acetaldehyde の著しい増量を認めたが、Cyanamide には Disulfiram の如き Acetaldehyde の酸化抑制作用はないと述べている。

これらの物質と Alcohol との併用症候群の発現は、Acetaldehyde 中毒によるものであろうとする Jacobsen<sup>④</sup>らおよび赤羽<sup>③</sup>らの説が有力であるが、この点についてはなお多くの論議がある。元来 Alcohol の正

常代謝物質として Acetaldehyde・醋酸等が知られていたが、これらの物質が Alcohol 急性中毒症状に如何に関与しているかということについては、いままで等閑視された感があった。Alcohol 飲用のさい血中 Alcohol 濃度が 50mg/dl 程度に達するさいには、0.1 mg/dl かそれ以下の血中 Acetaldehyde 濃度を伴うことが知られており、著者の行った大量飲酒実験においても、血中 Alcohol 濃度 140mg/dl 時の血中 Acetaldehyde 濃度は 0.5mg/dl に達した<sup>⑦</sup>。このような場合ふつう Alcohol 酩酊といわれている症状のなかには、Acetaldehyde の呈する症状がかくされていることを無視することはできないであろう。

Acetaldehyde の薬理作用についての研究は、古くは呼吸・循環系にたいする Acetaldehyde の刺戟作用を臨床的に応用した György の研究<sup>⑧</sup>、Acetaldehyde をイヌに静注して呼吸刺戟・脈搏および血圧の増加を見出した Handovsky の研究<sup>⑨</sup>がある。また Asmusen<sup>⑩</sup>は Acetaldehyde をヒトに静注して、呼吸・循環にたいする作用と血中濃度との関係について実験し、Disulfiram-Alcohol 症候群と近似した作用を作り出したことを報告している。Stotz<sup>⑪</sup>はラットに Acetaldehyde を投与して、脳における Acetylcholine の増量を、Child<sup>⑫</sup>はラットにおける Acetaldehyde 中毒と Disulfiram-Alcohol 症候群との比較について報告している。藤原<sup>⑬</sup>は Acetaldehyde の痙攣作用について報告し、和田<sup>⑭</sup>はウサギに Alcohol ならびに Acetaldehyde を注射して糖代謝に及ぼす影響を研究したが、そのさい Acetaldehyde の中毒症状は Alcohol 併用により痙攣の発現も多く、中毒症状も重いことを認めている。著者らもイヌ・ウサギ等に Acetaldehyde を静注して、その血中濃度時間曲線にたいする Disulfiram・石灰窒素等の影響について報告した<sup>⑮</sup>。しかし Acetaldehyde の薬理作用について

はなお説明すべき点が多く残されている。すなわち Disulfiram-Alcohol 症候群発現機序の解明のためにも、さらには急性 Alcohol 中毒の発生機転を考慮するためにも、Acetaldehyde の薬理作用はよりくわしく追及する必要があると思われる。著者はウサギ・Gamma等を用いて、循環系を中心とした Acetaldehyde の薬理作用について、Alcohol のそれと比較しつつ実験研究を行いここに報告する。

II 血管作用について

(A) ウサギ耳殻血管灌流実験

(1) 実験方法

Krawkow-Pissemski法に従つておこなつた。ウサギ耳殻は摘出後 Locke-Ringer 液に浸して、6°C の氷室に 24 時間保存したものを用いた。灌流液は Locke-Ringer 液を使用し、液温は Acetaldehyde の気化による濃度の変化を防ぐため 16°~18°C の範囲内でおこなつた。Acetaldehyde は純正化学社製の 80% Acetaldehyde 水溶液を再蒸溜して、純粋化したものをその当日に調製し、Alcohol は和光純薬社製 Ethyl-alcohol を使用した。両者とも比重から計算して所要濃度 (w/v%) となるように Locke-Ringer 液で希釈した。これらの薬物の一定量をカニューレの基部に接近して、なるべく一定部位に液圧の変化をさざるように注入した。1<sup>m</sup> 単位時間の流下滴数を正確に測定し、滴数の増減が薬物注入前の値の 50% を超えるものを強い拡張または収縮と判定し、50% から 15% の範囲内を弱い拡張または収縮と判定し、15% 以内のものを無作用と判定した。

(2) 実験成績

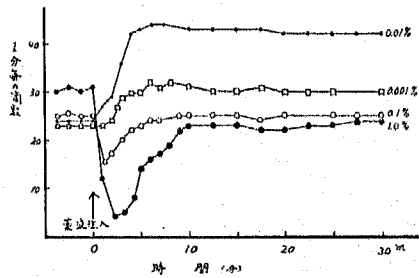
第 1 表 (表の上半部) に血管収縮または拡張あるいは無作用と判定した全実験例数を示した。

Acetaldehyde では 0.001% では弱い拡張を、0.01% では強い拡張を、0.1% では弱い収縮を、更に 1% では強い血管収縮を示した。これに反して Alcohol では無作用と判定したものが多く、著明な作用を認めなかつた。各濃度の Acetaldehyde 注入後の滴数増減の時間的経過について、その代表例を第 1 図に示した。Alcohol についてはこれを省略した。

(B) Gamma後肢血管灌流実験

(1) 実験方法

体重 200~250g の Gamma を使用し、Läwen-Trendelenburg 法に従つて実験した。薬物は Ringer 液に溶解してマリオット壺に入れ、別に Ringer 液のみを入れたマリオット壺と Y 字型管にて連結し、薬液と



第 1 図 ウサギ耳殻血管に及ぼす Acetaldehyde の影響

第 1 表 ウサギ耳殻および Gamma 後肢血管にたいする Acetaldehyde 並びに Alcohol の作用

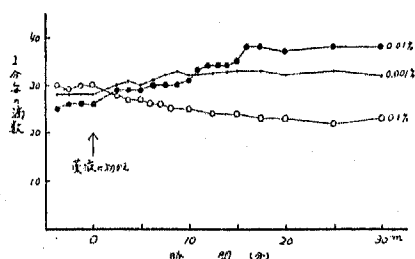
薬物濃度%				Acetaldehydd				Alcohol			
				0.001	0.01	0.1	1.0	0.01	0.1	1.0	5.0
兎耳殻血管灌流	収縮	強	0	0	0	2	0	0	0	0	
		弱	0	0	5	0	0	0	0	0	
	拡張	強	0	5	0	0	0	0	0	0	
		弱	3	0	0	0	0	1	2	0	
無作用				0	0	0	0	5	7	4	4
Gamma後肢血管灌流	収縮	強	0	0	0	1	0	0	0	0	
		弱	0	0	5	1	0	0	0	0	
	拡張	強	0	1	0	0	0	0	0	0	
		弱	2	3	0	0	0	5	0	0	
無作用				2	1	0	0	0	7	4	0

数字は実験例数を示す

Ringer 液とを適時交換しうるようにした。滴数の測定および効果の判定は、ウサギ耳殻血管のさいと同様である。

## (2) 実験成績

本実験においてもウサギ耳殻血管のさいの成績とおおむね一致した結果が得られたが(第1表), Acetaldehyde の作用はウサギ耳殻血管におけるより弱かつた。Alcohol については0.1% Alcohol 灌流で30<sup>m</sup>以上を経てから軽度滴数増加が少数例に認められた。第2図に Acetaldehyde の各濃度における血管反応の代表例を示した。



第2図 ガマ後肢血管に及ぼす Acetaldehyde の影響

## (C) 生体ウサギ耳殻血流量観察

### (1) 実験方法

堀本教授の考案になる光電効果を利用した血流量測定装置<sup>⑩</sup>を用いた。本装置は光源・光電管・増幅器および描画装置より成り、皮膚・筋肉または内臓壁等の血流量増減を、間接的にかつ自然のままに観察するのに便利にできている。ウサギを10% Urethane 10cc/kg 皮下注射により麻酔し、仰臥位に固定し、右耳殻の末端 $\frac{1}{8}$ の毛を剃り、この部分を狭んで光源ランプと光電管を装着した。薬物の注射は麻酔後約40<sup>m</sup>程経過して血流量曲線が安定してから、あらかじめ露出しておいた股静脈よりおこなった。注射速度はなるべく等速度で、全量を約2<sup>m</sup>くらいかけておこなった。それぞれの実験成績が比較できるために、同一の血流量増減が同一の振幅として、煤煙紙上に描画されるように装置を調節した。曲線の下降は血流量の増加を示す。

実験は3匹を1群とする次の4群にわけておこなった。

- i) Alcohol 単独静注
- ii) Acetaldehyde 単独静注
- iii) Disulfiram 前処置後 Alcohol 静注
- iv) 石灰窒素前処置後 Alcohol 静注

Alcohol は20v/v%, 3.12cc/kg (0.5g/kg) を、Acetaldehyde は0.5w/v%, 5.0cc/kg (25mg/kg)

を静注した。Disulfiram は大内新興化学工業製“Nocbin”を使用し、実験開始18<sup>m</sup>前に0.3g/kgを経口投与した。石灰窒素は昭和電工塩尻工場製(肥料用)のものを使用し、実験開始3<sup>m</sup>前に0.3g/kgを懸濁液として胃管により投与した。なおあらかじめ Ringer 液5cc/kg 静注が、血流量曲線に変化を及ぼさないことを確めた。

本装置は血流量の増減以外の透過光線量に変化をきたさしめる因子、例えばチアノーゼの如き血液性状の変化による影響のおそれも考慮しなくてはならず、これらにより成績の判定にはおのづからある限度があると思われる。

## (2) 実験成績

i) Alcohol 0.5g/kg 静注群: 注射後よりしだいに軽度の血流量の増加を示し、約30<sup>m</sup>以上持続した(第3図の(i))。注射速度のやゝ速かつたと思われた1例は、軽度ではあるが注射中から血流量の増加を示した。

ii) Acetaldehyde 25mg/kg 静注群: 各例とも注射中より血流量の減少を示し、ついで急速に増加し、Alcohol の場合と同程度あるいはそれ以上となり、15<sup>m</sup>~20<sup>m</sup>の持続のちに徐々に正常に復した。(第3図(ii))。

iii) Disulfiram 前処置後 Alcohol 0.5g/kg 静注群: 第3図(iii)の如く著明な血流量の増加を示した。これは前の2群に比してさらに強いもので30<sup>m</sup>~60<sup>m</sup>の持続をみた。

iv) 石灰窒素前処置後 Alcohol 0.5g/kg 静注群: Disulfiram-Alcohol のさいと同様に血流量は著しい増加を示し、30<sup>m</sup>~60<sup>m</sup>の持続をみた(第3図(iv))。

## III 心臓にたいする作用

### (A) ガマ摘出心臓にたいする作用

#### (1) 実験方法

200~250g のガマを使用し、八木式灌流法に従つておこなった。灌流液は Ringer 液を用い、液温および室温はおおむね14°~16°Cを保ち、心運動は等張性積杆を用いてキモグラフィオンの煤煙紙上に描記させた。摘出直後の心臓は緊張および振幅に変化が多いためおおむね30<sup>m</sup>~50<sup>m</sup>を経てこれが一定するのを待つて実験を行つた。カニューレに目盛を施し、つねに一定量の灌流液になるように調節し、理論値上求める濃度となるように薬液を注入した。

#### (2) 実験成績

Acetaldehyde 0.001%で振幅を増大せしめたが、搏動数は変化しなかつた。これ以下の濃度では全く変化を認めなかつた。Acetaldehyde 0.01%では搏動

数に変わりなく、一過性の振幅増大後漸次縮小した。60<sup>m</sup> 経過後 Ringer 液と交換すると、ほぼもとの値に回復した。Acetaldehyde 0.4% では急速に振幅を減じ、数分にしてブロックを生じ、7<sup>m</sup>~8<sup>m</sup> で心搏動は完全に停止した(第4図)。

Alcohol では稀薄濃度では全く変化を来さず、1.6%にしてやゝ振幅を減じ、3.2%では著明な振幅の縮小を示し、ブロックを生じたが、漸次回復し、Ringer 液に交換すると完全に復旧した(第5図)。

#### (B) カエル生体心臓にたいする作用

##### (1) 実験方法

Engelmann 法に従つておこなつた。20~25g のトノサマガエルをえらび、10% Urethane 0.5cc/10g リンパ嚢注射により麻酔し、呼吸運動停止後心臓部を開胸し実験した。Acetaldehyde および Alcohol は、Ringer 液に稀釈して大腿リンパ嚢に注射した。

##### (2) 実験成績

Acetaldehyde は 0.1% 0.5cc/10g (0.5mg/10) 以下の量では心運動に変化が認められず、0.5% 0.5cc/10g (2.5mg/10g) では振幅はやゝ増大したが、搏動数は漸次減少し、30<sup>m</sup> 後には半減した。Acetaldehyde 1% 0.5cc/10g (5mg/10g) でははじめ振幅を増大したが、6<sup>m</sup>~8<sup>m</sup> 後急にブロックを生じ、30<sup>m</sup> 後には1<sup>m</sup> 間に2回の搏動数となつた(第6図)。

Alcohol では 1% 1cc/10g, 10% 1cc/10g の注射でも著明な変化は認められず、10% Alcohol を心臓部に滴下すると振幅を稍々減少した(第7図)。

#### IV ウサギの心搏動・血圧・呼吸にたいする作用

##### (1) 実験方法

2kg 前後の白色家兎を使用し、Urethane 1g/kg (10%溶液) 皮下注射麻酔のもとに実験した。心搏動は Cushman の Myocardiograph を装用し、縦の方向の心室運動を描記せしめ、血圧は總頸動脈にカニューレを挿入し、水銀マンメーターに連結して圧の変化を描記せしめ、呼吸は気管にカニューレを挿入し、タンブールに連結してその運動を描記せしめた。Alcohol は20%に、Acetaldehyde は0.25%または0.5% (w/v%) になるように Ringer 液で稀釈して、耳殻血管より静注した。

ウサギの心搏動・血圧・呼吸にたいする Alcohol および Disulfiram-Alcohol の作用については、教室の伊古美が実験報告しているので、著者は次の4群に分けて実験した。すなわち、

##### i) Acetaldehyde 静注

##### ii) Disulfiram 前処置後 Acetaldehyde 静注

##### iii) 石灰窒素前処置後 Acetaldehyde 静注

##### iv) 石灰窒素前処置後 Alcohol 静注

#### (2) 実験成績

i) Acetaldehyde 静注: 60mg/kg を 2<sup>m</sup>~3<sup>m</sup> 間内で静注すると、激しい呼吸亢奮について突然全身の強直性痙攣を発し、無呼吸状態となり、数秒後に間代性痙攣に移行するとともに呼吸は間歇の大呼吸となり、数分で漸次回復した。心臓は呼吸停止と一致して拡張性静止状となり、かすかな搏動を続けながら呼吸とともに回復した。血圧は注射中より上昇し、約30mmHg 上昇したのち下降に移り、注射前値より 20mmHg の減少を示した(第8図)。

等量の Acetaldehyde を、5<sup>m</sup>~6<sup>m</sup> 間にわたりごくゆつくりと静注するとき、このような痙攣症状を示さなかつた。すなわち呼吸は数および振幅を増加し、心臓運動は一過性振幅減少後心搏数および振幅の増加を示し、血圧は初め 20mmHg 前後の上昇後注射前値より漸次 20mmHg の下降を示した。

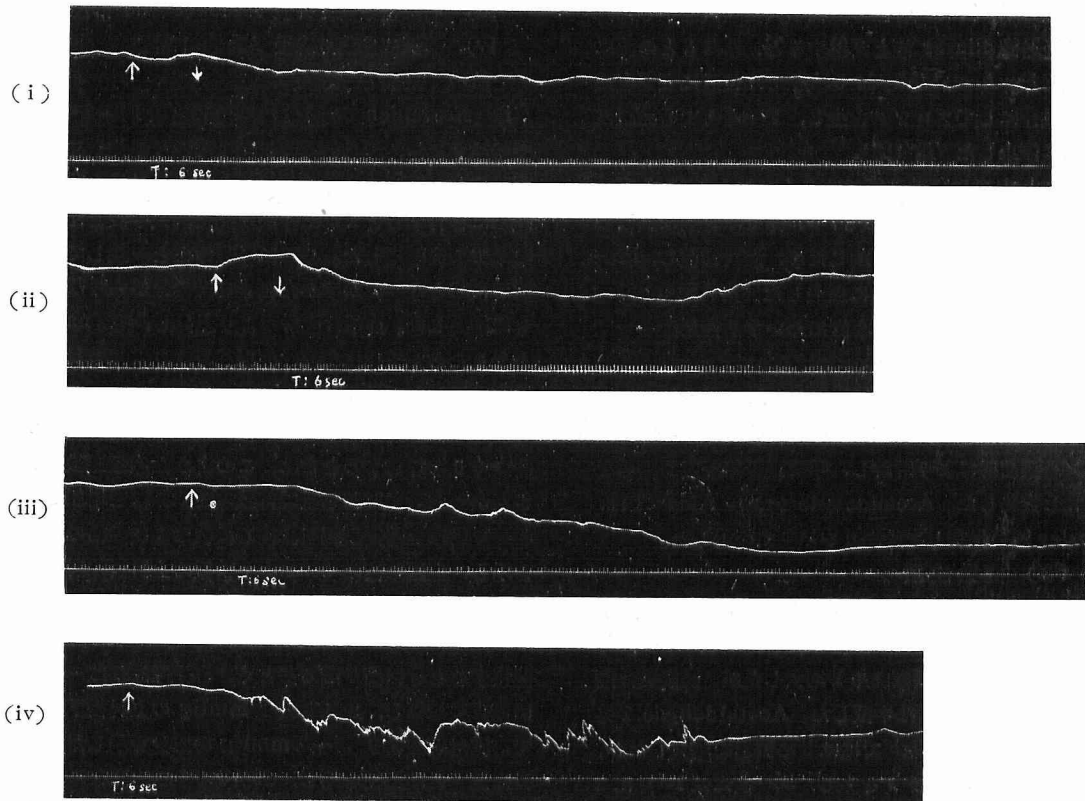
Acetaldehyde 10mg~20mg/kg を 2<sup>m</sup>~<sup>m</sup> 間内に静注するときは第9図のごとく、心臓運動幅は一過性に減少後増幅し、血圧も約 15mmHg の上昇後下降して、注射前値より 15~20mmHg の減少を示した。呼吸は数および振幅を増し、20<sup>m</sup>~30<sup>m</sup> の持続をみた。下降した血圧ははだいに上昇して 5<sup>m</sup>~7<sup>m</sup> で注射前の値にもどつた。

Acetaldehyde 10~20mg/kg を 15<sup>m</sup> の間隔で反覆注射するときは、心搏動・呼吸・血圧とも初回注射と同様の傾向を示したが、血圧は漸次下降して初回注射前 80mmHg の血圧は、3回以後 40mmHg となり回復をみなかつた。

ii) Disulfiram 前処置後 Acetaldehyde 静注: Acetaldehyde 10mg/kg を 3<sup>m</sup>~4<sup>m</sup> 間内に注射すると、血圧上昇は 3~4mmHg と軽度で、ついで約 20~25mmHg の血圧下降をみたが、これが回復は無処置の Acetaldehyde 注射例に比してより遅く、約 15<sup>m</sup>~20<sup>m</sup> を要した。呼吸・心搏動にたいしては無処置の場合と同様の傾向を示した(第10図)。

iii) 石灰窒素前処置後 Acetaldehyde 静注: Acetaldehyde 10mg/kg を 3<sup>m</sup>~4<sup>m</sup> 間内に注射すると、直後の血圧上昇は 3~4mmHg で、注射後 1<sup>m</sup> には 20mmHg の下降を示し、20<sup>m</sup>~30<sup>m</sup> 後には対照値に回復した。心搏動および呼吸における変化は、Disulfiram 前処置後 Acetaldehyde 静注のさいと同様であつた(第11図)。

iv) 石灰窒素前処置後 Alcohol 静注: Alcohol の 0.25~0.5g/kg 注射は、20~30mmHg の血圧下降と、



第3図 生体ウサギ耳殻血管血流量曲線に及ぼす Acetaldehyd および Alcohol の作用

- (i) Alcohol 0.5g/kg 静注
- (ii) Acetaldehyde 25mg/kg 静注
- (iii) Disulfiram 前処置後 Alcohol 0.5g/kg 静注
- (iv) 石灰窒素前処置後 Alcohol 0.5g/kg 静注

軽度の呼吸亢奮ならびに心搏動の数および振幅の増加をきたした。これらの血圧下降は、30<sup>m</sup>~60<sup>m</sup>の持続をみた(第12図)。

#### V ウサギの尿量に及ぼす作用

##### (1) 実験方法

2.5~3.0kgの白色成熟家兎を用い、輸尿管カニューレ法により実験した。Urethane 1g/kg皮下注射による麻酔のもとに左右の輸尿管にカニューレを挿入し、両側の尿を合流せしめて一ヶ所より滴下するように装置した。3<sup>m</sup>間毎の流下滴数を測定し、おおむね20<sup>m</sup>を経て滴数が一定してから、薬液を耳静脈に注射した。Alcoholは0.5g/kgをRinger液にて20ccとし、またAcetaldehydeは25mg/kgまたは40mg/kgをRinger液にて全量20ccして、ゆとつくりと静注した。各々の実験はUrethane注射後2<sup>h</sup>以内に終了できた。予備実験として、Ringer液20ccの静注により尿量に変動の生じないことを確めた。

##### (2) 実験成績

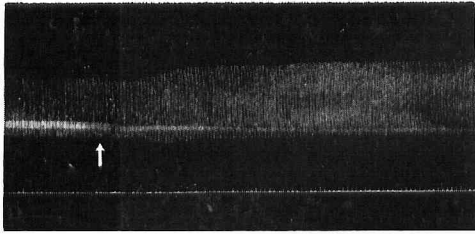
Alcohol 0.5g/kgでは、軽度の滴数増加をみたがすべて注射後30<sup>m</sup>~60<sup>m</sup>において認められた。

Acetaldehyde 25mg/dgでは注射後10<sup>m</sup>より滴数増加し、最高約2倍となり約20<sup>m</sup>間の持続をみた。

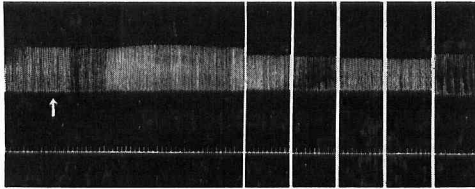
Acetaldehyde 40mg/kgでは滴数の増加はさらに著しく、最高3倍となり、この変動は約30<sup>m</sup>間持続した。第13図は6匹のウサギについて実験した利尿作用の代表例を示した。この成績はAlcoholに較べてAcetaldehydeは早期より一過性のより強い利尿作用を有することを示した。

#### VI 考案

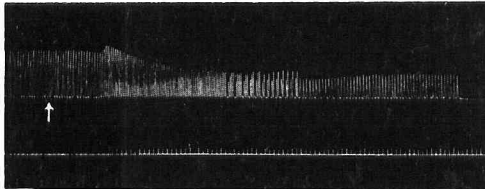
血管作用に関して：Alcohol飲用時におけるヒトの表在血管拡張は等しく観察されるところである。摘出臓器血管にたいするAlcoholの同作用に関しては、Dixon<sup>(16)</sup>、GotelおよびMennicke<sup>(17)</sup>は稀薄液では拡張的に、また濃厚なときは収縮的に作用すると述べて



0.001% Acetaldehyde

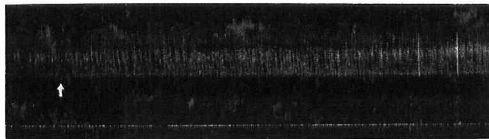


0.01% Acetaldehyde 15' 30' 45' 60' Ringer液に交換

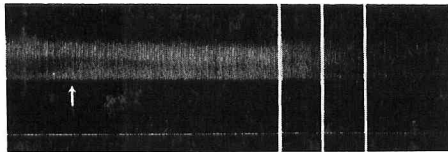


0.04% Acetaldehyde T: 6 sec

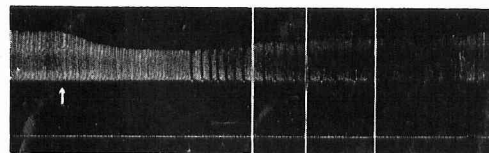
第4図 ガマの摘出心臓にたいする Acetaldehyde の作用



0.4% Alcohol

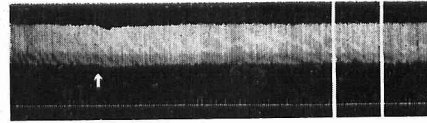


1.6% Alcohol 20' 30' Ringer液に交換

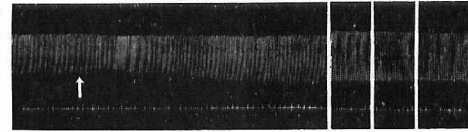


3.2% Alcohol T: 6sec 20' 30' Ringer液に交換

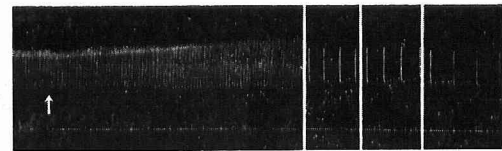
第5図 ガマの摘出心臓にたいする Alcohol の作用



0.1% Acetaldehyde 15' 30'  
0.5cc/10g

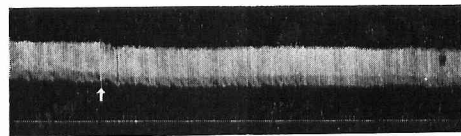


0.5% Acetaldehyde 10' 20' 30'  
0.5cc/10g

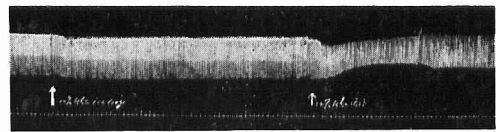


1% Acetaldehyde 10' 20' 30'  
0.5cc/10g T: 6 sec

第6図 カエルの生体心臓にたいする Acetaldehyde の作用



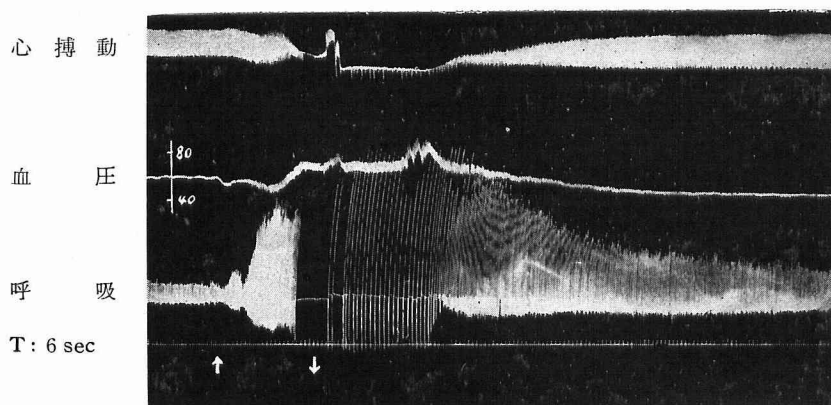
1% Alcohol 1cc/10g 注



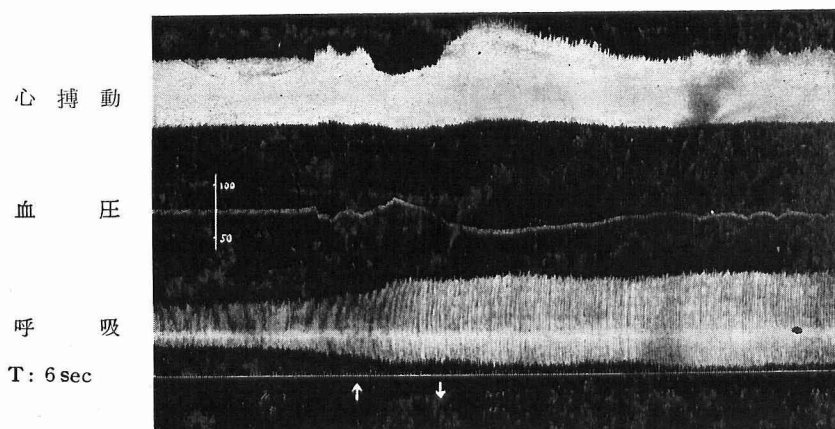
10% Alcohol T: 6 sec 10% Alcohol  
1cc/10g 注 心臓部滴下

第7図 カエルの生体心臓にたいする Alcohol の作用

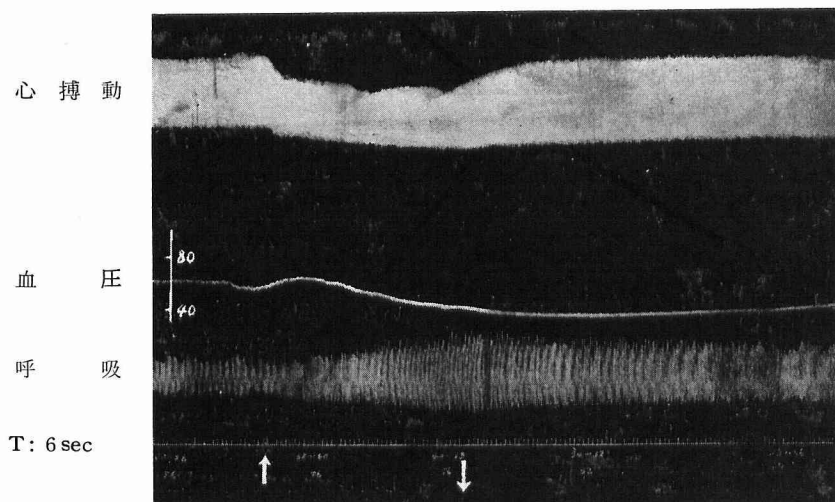
いる。Heide および Schilf<sup>18)</sup> はイヌの肢血管で同様な成績を報告している。また小野ら<sup>19)</sup> はモルモットの結膜および耳殻血管で、Alcohol が血管内腔の拡大をきたすと述べている。一方、Siverzev<sup>20)</sup> はカエルの種々の血管領域における Alcohol の作用について実験し明らかな作用を認めなかつた。Guttman<sup>21)</sup> によれば、Alcohol の血管にたいする直接作用はほとんど認められないので、これらの血管拡張は血管運動中枢の機能低下の結果生来されるものであらうと思はれると



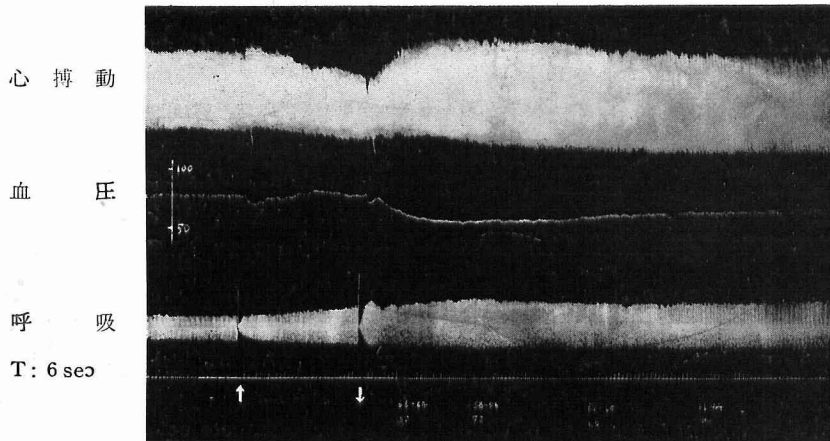
第 8 図 Acetaldehyde 静注によるウサギの心搏動・血圧・呼吸に及ぼす作用  
Acetaldehyde 60mg/kg 静注



第 9 図 Acetaldehyde 静注によるウサギの心搏動・血圧・呼吸に及ぼす作用  
Acetaldehyd 10mg/kg 静注

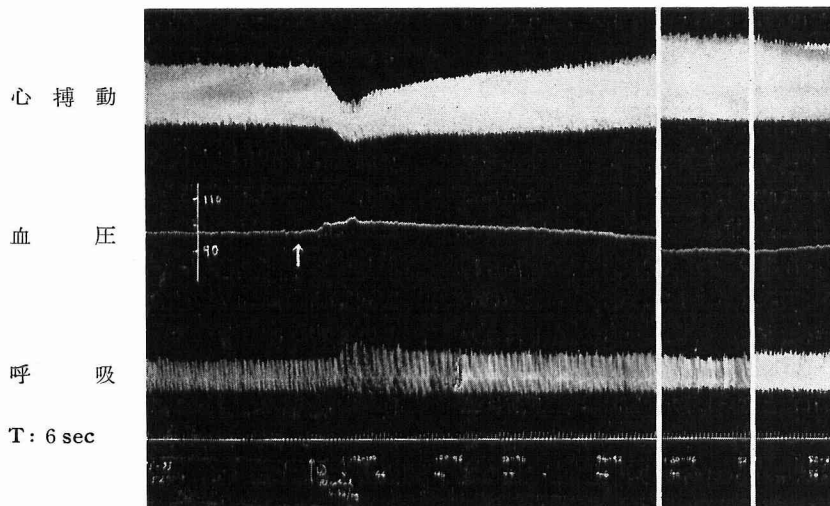


第 10 図 Disulfiram 前処置後 Acetaldehyde 静注によるウサギの心搏動・血  
圧・呼吸に及ぼす作用  
Disulfiram 0.3g/kg 2回経口投与, Acetaldehyde 10mg/kg 静注



第11図 石灰窒素前処置後 Acetaldehyde 静注によるウサギの心搏動・血圧・呼吸に及ぼす作用

石灰窒素 0.3g/kg を懸濁液として胃管により投与  
Acetaldehyde 10mg/kg 静注



第12図 石灰窒素前処置後 Alcohol 静注によるウサギの心搏動・血圧・呼吸に及ぼす作用

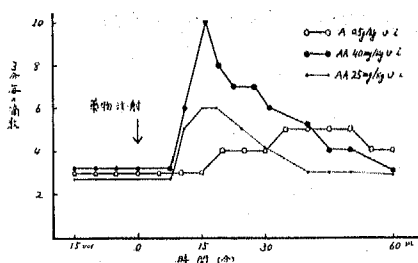
石灰窒素 0.3g/kg を懸濁液として胃管により投与  
Alcohol 0.5g/kg 静注

いつている。本実験においては、Alcohol は軽度拡張を示した例もあるが、Acetaldehyde と同程度の稀薄濃度においては何らの著しい作用を認めなかつた。

Acetaldehyde の血管作用に関する報告は少いが、山内<sup>22)</sup>は循環障碍ある小児赤痢患者に Acetaldehyde を投与して、直ちに体表末梢血管拡張とチアノーゼの消失等を認めたことを報告している。本実験における

Acetaldehyde の灌流は、稀薄溶液では拡張し、やゝ濃厚液では血管収縮を明かに示した。また生体ウサギ耳殻血管の観察においても Acetaldehyde の注射は一過性の血流量減少後明かな増加を示した。Disulfiram または石灰窒素前処置後 Alcohol 注射のさいにはさらに著しい血流量の増加をきたしたが、Alcohol 単独注射ではこれは軽度であつた。前二者の場合には、血





第13図 家兔利尿に及ぼす Alcohol および Acetaldehyde の影響 (輸尿管カテーテル法による)

中に Acetaldehyde の生成蓄積があると考へられるから、その血流量増加は主として Acetaldehyde によると思はれ、後者の場合はに Alcohol による血流量増加の軽少であることを思はせる。Asmussen 氏<sup>⑩</sup>も Acetaldehyde をヒトに徐々に静脈注射して、強い顔面潮紅を観察しているが、このさいの Acetaldehyde 血中濃度は Disulfiram-Alcohol のさいのそれとほぼ同一であつたと述べている。

このように Acetaldehyde の血管作用実験において、ウサギ耳殻血管およびガマ後肢血管においては濃厚溶液では収縮し、稀薄濃度では拡張したこと、またウサギ生体耳殻血流量観察においては注射初期には血流量減少し、ついで急速に増加して二相性を呈したことは、後述する血圧作用の二相性と併せ考へて同様の関連を有するものと思はれる。すなわち、注射後 Acetaldehyde が一時濃厚な状態で血流中に存在したと考へられる時期には、血管は収縮したが全血管領域にひろがりやすめられたと考へられる時期には、血管は拡張したものと解釈される。もし Acetaldehyde の注射が、Alcohol 飲用時 Acetaldehyde 生成と同様の濃度時間的経過によつて投与されたならば、Acetaldehyde の血管作用は主としてその血管拡張のみが表現されたであろうと想像する。以上文献にみる諸氏の成績ならびに本実験よりして、Acetaldehyde が末梢血管拡張作用を有することは明かである。血管灌流実験においては、Alcohol 著明な作用を示さなかつたのに較べて、Acetaldehyde はより低濃度で著明な拡張作用を示したことは、Acetaldehyde が少くとも直接血管に働いて、血管拡張作用を現はしたといふことができると思う。しかし Acetaldehyde の血管作用の本態に関しては、さらに詳しい実験を行う必要が残されている。

ガマおよびカエルの心臓にたいする作用に関して：幾多先人の研究によれば、Alcohol は心臓にたいして

つねに弱い抑制薬として作用したことが述べられている。冷血動物の心臓で実験した Toyoshima<sup>⑪</sup>, Radni<sup>⑫</sup>, またウサギ摘出心臓で実験した Chistoni<sup>⑬</sup>, Fischer<sup>⑭</sup>, 久野<sup>⑮</sup>は Alcohol がつねに麻痺作用を呈したことを報告している。一方 Acetaldehyde の心臓作用についての実験は甚だ稀で、著者の調査したところではこれに関する報告例を探すことがきわめて困難であつた。本実験の成績において Alcohol の心臓作用は、1%のごとき高濃度にしてはじめて麻痺的に作用し、心臓の増強作用はこれを認めることはできなかつた。しかし Acetaldehyde は、0.001% で心運動の振幅を増加せしめ、0.01% 以上では強い麻痺作用を示した。すなわち Acetaldehyde は Alcohol に比して、100倍以上の心臓麻痺作用を有することが明かである。カエルの生体心臓にたいしても、Acetaldehyde は Alcohol に比して、きわめて強い作用を示し、ブロックと心臓運動停止を生ぜしめた。なお、Acetaldehyde は 21°C の沸点を有するため、温血動物摘出心臓灌流実験は装置に一層の工夫を要し、今後の課題として残さざるを得なかつた。

ウサギの心搏動・血圧・呼吸作用に関して：Mc Dowal<sup>⑯</sup>はネコに 50% Alcohol 1~2.5cc 静注して、血圧・心搏出力に変化なく、静脈圧の減少を認めた。高橋<sup>⑰</sup>はウサギに 50% Alcohol 1.5cc を静注して、軽度の血圧上昇後下降と心臓振幅の増加を認めた。しかしイヌに中等量の Alcohol を静注した Brooks<sup>⑱</sup>の実験では、血圧下降が一過性に認められる程度で、著しい変化を生じないと報告し、むしろ Alcohol 飲用のさいの口腔・咽頭粘膜にたいする直接刺激による反射作用を重視した。Loomis<sup>⑲</sup>もイヌで実験し Alcohol が心臓運動や呼吸を障碍するのは致死量に近いほどの大量であると述べて、Alcohol の作用の弱いことを報告している。伊古美<sup>⑳</sup>は、ウサギに Disulfiram 投与後 Alcohol 1g/kg (20% 溶液) を静注して、著しい血圧下降・呼吸亢奮・心臓振幅の一過性減少後増加を認めたのに較べて、無処置ウサギに同量の Alcohol を静注して、これらの変化はきはめて軽度であつたことを認めている。

Handovsky<sup>㉑</sup>はイヌを用いた実験で、Acetaldehyde が血圧上昇・呼吸亢奮・心搏数の増加をきたすことを認め、この呼吸亢奮は頸動脈体の chemoreceptors によるものであるといつている。Pingold<sup>㉒</sup>, Christensen<sup>㉓</sup>らはイヌにおける実験で、Acetaldehyde 静注後血圧は二相性の変化(上昇後下降)を示すことを見出し、さらに Disulfiram がこの血圧下降をより大きくかつ長びかせると報告した。

本研究においても, Acetaldehyde は血圧上昇後下降・呼吸亢奮・心搏数および振幅の増加をきたすことが明かに認められた。しかし注射速度がある程度以上に速いときは, 全身痙攣と呼吸停止・心搏動拡張性静止等が一過性に生ずる激しい作用を示したことから, Acetaldehyde の投与にさいしては, 溶液の濃度・注射速度が慎重に考慮されねばならない。Asmussen も Acetaldehyde の静注時に腕・肩甲部等の強い筋痛を訴へたことを報告している。Fingold らが述べたごとく, 本研究においても Disulfiram 投与後 Acetaldehyde を注射すると, 血圧下降はより著しくかつ長びいた。また石灰窒素投与後 Acetaldehyde 注射のさいにも, これと同じ結果が得られたことは, Acetaldehyde の作用にたいし石灰窒素も Disulfiram と同様の影響を及ぼすことを示すものであり, これが機序については未だ充分明かではないが, 両物質がともに Acetaldehyde 代謝を抑制するためであろうと推察される。

石灰窒素投与後 Alcohol の注射では, 伊古美の Disulfiram-Alcohol のさいにみられたと同様な血圧下降・呼吸亢奮・心搏数および振幅の増加が認められた。これら Disulfiram または石灰窒素後 Alcohol 注射によりひき起こされた諸症状は, Acetaldehyde 注射のさいにみられたものと本質的には同一のものであると思はれる。

利尿作用に関して: Alcohol が動物に利尿的に作用することは, すでに定説となつている。本教室でも, ヒトにおける Alcohol 飲用実験で, 1<sup>h</sup>~2<sup>h</sup> 後著明な利尿効果を認めた<sup>65</sup>。埴田<sup>66</sup>はウサギで, 10% Alcohol 20cc を胃内に, または 10cc を静注して, 1<sup>h</sup>~2<sup>h</sup> 後尿量増加を認め, 丹羽<sup>67</sup>も同様な利尿作用を観察し, 前者は血圧・腎容積の変化を伴はざるゆえ, 腎血行とは関係なく直接腎細胞を刺激するものとし, 後者は腎外作用を肯定しつつ Alcohol が直接腎糸球体に作用するためと述べている。Kurishita<sup>68</sup>はウサギで, Alcohol 投与量に比例した尿量増加を観察した。Galamini<sup>69</sup>はヒトで, 0.5g/kg 前後の Alcohol 投与により軽度の利尿作用を認め, Di Macco<sup>70</sup>はヒトおよびイヌで, Alcohol 利尿を実験し, これは Alcohol が腎に何らかの障害を及ぼすためと考えた。Dainhardt<sup>71</sup>は大量の Alcohol 投与が著明な尿量増加と組織液の減少および口渇感を生ぜしめたが, 少量の Alcohol では著しい作用を認めなかつた。これら Alcohol 利尿の本態について, Kionka<sup>72</sup>および Bronstein<sup>73</sup>は腎の分泌機能亢進をあげ, Murray<sup>74</sup>は生理的範囲内の腎の滲透性亢進を, また Mossony<sup>75</sup>は Alcohol

の血漿コロイド的影響による利尿であると報告した。Van Dyke<sup>76</sup>らはイヌにごく少量の Alcohol (12~50 mg/kg) を頸動脈内に注射して利尿作用をきたしたことから, Alcohol が抗利尿ホルモンの作用を抑制するための利尿であろうと報告し, Rubin<sup>77</sup>はヒトにおいて著しい Alcohol 性利尿とともに, 尿中電解質 Na・Cl・P の排泄減少を認め, これは Alcohol が supraoptico hypophyseal system の抑制による利尿であろうと結論している。一方 Acetaldehyde の利尿作用に関する研究については, その実験例は甚だ稀で, 今日まで何らの報告も見当たらない。本研究においては, Alcohol 0.5g/kg, Acetaldehyde 25mg/kg, 40mg/kg の各注射量についてのみ実験したが, Alcohol に較べて Acetaldehyde では, 早期より一過性のより強い利尿作用を示したことが認められた。Acetaldehyde のこのような利尿作用の機序に関しては, なお今後の研究にまたねばならない。

本研究におけるこれら Acetaldehyde の薬理作用の考察には, 当然血中濃度の測定が裏付けされねばならない。著者らはすでにウサギ・イヌ等を用いて, Acetaldehyde 投与実験を行い, Acetaldehyde 血中濃度時間曲線について報告した<sup>65</sup>。また本実験中も随時血中 Acetaldehyde または Alcohol の測定を行つた。それによると Acetaldehyde 50mg/kg 静注後, 5<sup>m</sup>, 15<sup>m</sup>, 30<sup>m</sup>, 60<sup>m</sup> の血中 Acetaldehyde 濃度は平均それぞれ 0.5mg/dl, 0.4mg/dl, 0.2mg/dl, 0.2mg/dl, の程度であつた。またこれを Alcohol 投与時の Alcohol 代謝過程に生じた血中 Acetaldehyde 濃度と比較すると, 著者らのえた成績では, ウサギで Disulfiram-Alcohol (1g/kg) または石灰窒素-Alcohol (1g/kg) 投与実験においては, 血中 Acetaldehyde 濃度は通例 0.4~0.7mg/dl 程度であることが認められた。Hald and Jacobsen<sup>78</sup>もヒトで, Disulfiram-Alcohol 投与において 0.3~0.5mg/dl の血中 Acetaldehyde を測定したと述べている。また一方著者の行つたヒトの飲酒実験における血中濃度の最高値は, 焼酎 580cc 飲用後 Acetaldehyde 0.5mg/dl, Alcohol 140mg/dl であつた。本研究において投与した量は, 一二の例外を除いて多くは 50mg/kg 以下の量であり, このさいの血中 Acetaldehyde 濃度は上記 Alcohol 代謝過程に生じた血中 Acetaldehyde 濃度比して同程度あるいはそれ以下の量であるといつて差支えないと考える。

本研究により確められた Acetaldehyde の薬理作用は, Alcohol 飲用後 Alcohol 代謝過程に生じた Acetaldehyde においても当然発現されるものと考へ

られるところであり、とくに Disulfiram-Alcohol, 石灰窒素-Alcohol のさいの著明な血管拡張・血圧下降・心搏亢進・呼吸亢奮は、Acetaldehyde の作用が大いに関与していると考えられることは妥当と思はれる。しかしながらこれらのさいは血中に Acetaldehyde とともに Alcohol が共存しており、Alcohol の作用と Acetaldehyde のそれが互に合して発現したものと考へねばならない。大量飲酒のさいに 0.5mg/dl の Acetaldehyde が測定されたことも、Alcohol 酩酊状態中には Acetaldehyde による症状が併せ含まれていることを考慮しなければならないことを指摘したい。

### VII 総括

著者は Alcohol 飲用時の Alcohol 中間代謝産物としての Acetaldehyde の意義を明かにするために、かつ Disulfiram または石灰窒素-Alcohol 反応における Acetaldehyde の役割を明かにするため、Acetaldehyde への薬理作用とくに循環系にたいする作用を実験的に研究してつぎの結論をえた。

1) Acetaldehyde は摘出ウサギ耳殻ならびにgamma後肢血管灌流実験において、稀薄濃度では拡張し、やゝ高濃度では収縮した。Alcohol はこれらと同濃度では何らの作用を示さず、より高濃度でも明らかな作用を示さなかつた。

2) Acetaldehyde は生体ウサギ耳殻血管にたいし、一過性血管収縮後明かな拡張作用を示した。Disulfiram または石灰窒素の前処置後 Alcohol 併用投与では、著しい血管拡張を示した。Alcohol は軽度拡張を示した。

3) Acetaldehyde はgamma摘出心臓およびカエル生体心臓にたいし、Alcohol よりはるかに低濃度でより強い麻痺作用を示した。

4) ウサギの心搏動・血圧呼吸にたいして、Acetaldehyde は心搏数の増加・心臓振幅の増大・血圧の一過性上昇後下降をきたし、呼吸を著しく亢進せしめた。Disulfiram または石灰窒素の前処置により、Acetaldehyde による血圧下降はより著しく、かつ長びいた。

5) 石灰窒素前処置後 Alcohol 投与により、血圧の著明な下降、呼吸ならびに心運動の軽度亢進を示した。

6) ウサギの利尿作用実験において、Acetaldehyde は Alcohol より強い一過性利尿作用を示した。

7) Acetaldehyde 投与後の血中 Acetaldehyde 濃度と、Alcohol 投与後 Alcohol 代謝中の血中 Acetaldehyde 濃度について論及し、Alcohol 飲用のさいに Alcohol 中間代謝産物として生じた Acetaldehyde

が末梢血管拡張作用・血圧下降・心搏亢進・呼吸促進等の諸症状発現に与ることの可能性の大であることについて論じ、さらに Alcohol 酩酊状態中には Acetaldehyde による症状が併せ含まれていることを指摘した。

本論文の要旨は第31回日本薬理学会において発表した。

### 文 献

- ①Hald, J., Jacobsen, E., Larsen, V.: Acta pharmacol., 5: 179, 1949. ②Hald, J., Jacobsen, E.: Acta pharmacol., 4: 305, 1948. ③赤羽・伊古美・河野・丹羽: 信州大学紀要, 4: 157, 1954. ④Hald, J., Jacobsen, E., Larsen, V.: Arch. des Meladies Professionnelles Paris, 10: 231, 1949. Abst. in Quart. J. Stud. Alc., 10: 518, 1949. ⑤Warson, M. D., Fergusson, J. K. W.: Quart. J. Stud. Alc., 16: 607, 1955. ⑥Skelton, F. R., Mc Conkey, H. M., Grant, G. A.: Cand. J. Med. Sci., 30: 151, 1952. Abst. in Quart. J. Stud. Alc., 13: 643, 1952. ⑦赤羽・横川: 日薬理誌, 54: 140\$, 1958. ⑧György: Klin. Wchnschr. II: 227, 1932. Acta pharmacol., 4: 311, 1948. より引用. ⑨Handovsky, H.: C. R. Soc. biol., 117: 238, 1943., 123: 1242, 1936. Quart. J. Stud. Alc., 15: 21, 1954. ⑩Asmussen, E., Hald, J., Larsen, V.: Acta pharmacol., 4: 311, 1948. ⑪Berry, J. F., Stotz, E.: Quart. J. Stud. Alc., 17: 190, 1956. ⑫Child, G. P., Crumd, M., Leonard, P.: Quart. J. Stud. Alc., 13: 571, 1952. ⑬藤原: 日薬理誌, 49: 370, 1953. ⑭和田: 信州医誌, 掲載中 ⑮梶本: 徳島医誌, 1: 1, 1950. ⑯Dixon, W. E.: J. Physiol., 35: 346, 1907. ⑰Gatl, Menniche.: Z. exp. Med., 32: 281, 1933. ⑱Heide, Schilf.: Z. Kreislaufforsch., 21: 673, 1934. Handbuch d. Exp. Pharmakol., Bd. 2: 219, 1936. より引用. ⑲小野・潘世: 日病理誌, 27: 655, 1937. ⑳Siverzev, I.: Z. eksper. noj. Biol. Med., 8: 142, 1927. Handbuch d. Exp. Pharmakol., Bd. 2: 219, 1936. より引用. ㉑Goodman, L. S., Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1955. より引用. ㉒山内: 日伝染病学会誌, 7: 9, 1933. 7: 838, 1933. ㉓Toyoshima, J.: Fol. Pharmacol. Jap., 8: 12, 1928. ㉔Radnai, P.: Orv. Hetil. 424, 1934. Handbuch d. Exp. Pharmakol., Bd., 2: 220, 1936. より引用. ㉕Chistoni: Arch. int physiol., 41: 174, 1898, 日薬理誌, 1: 47, 1925, より引用. ㉖Fischer: Arch.

- exp. Path. Pharmacol. 80: 93, 1916. ⑳久野: 京都医誌, 7: 206, 明治43. ㉑Mc Dowal, R. J. S.: J. Pharmacol., 25: 289, 1925. ㉒高橋: 日薬理誌, 1: 47, 1925. ㉓Brooks, C.: J. A. M. A., 55: 372, 1910. ㉔Loomis, T. A.: Quart. J. Stud. Alc., 13: 561, 1952. ㉕Ikomi, F.: Med. J. Shinshu Univ., 1: 257, 1956. ㉖Fingold, A.: Quart. J. Stud. Alc., 15: 373, 1954. ㉗Christensen, J.: Quart. J. Stud. Alc., 12: 30, 1951. ㉘赤羽・三谷・中西: 未発表. ㉙垣田: 大坂医誌, 25: 12, 大正15. ㉚丹羽: 日薬理誌, 7: 1, 1928. ㉛Kurishita, Y.: Pap. J. Med. Sci. Trans IV. Pharmacol., 5: 117, 1931. ㉜Galimini, A.: Atti. Accad. Lincei, Rend. ser VI., 6: 347, 1927. ㉝Di Macco, G.: Riv. Pat. Sper., 8: 459, 1932. ㉞Dainhardt, D.: Heft. 6, 1931. ㉟Kionka, H., Haufe, M.: Arch. exp. Path., 128: 150, 1928. ㊱Broustein, A.: Arch. exp. Path., 150: 47, 1930. ㊲Murray, M. M.: J. Physiol., 76: 379, 1932. ㊳Mosonyi, J.: Arch. exp. Path., 124: 73, 1927. 以上㊴-㊵は Handbuch Exp. Pharmacol., Bd. 2: 223, 1936. より引用. ㊶Van Dyke, H. B., Ames, R. G.: Acta endocrinol., 7: 110, 1951. ㊷Rubin, M. E., Kleeman, C. R., Landin, E.: J. Clin. Invest., 34: 439, 1955. ㊸赤羽・伊古美・三谷・横川・中西: 日薬理誌, 53: 244\$, 1957. ㊹Hald, J., Jacobsen, E., Larsen, V.: Acta pharmacol., 4: 285, 1948.

## Acetaldehyde の薬理作用に関する実験的研究

### 第 II 編 Acetaldehyde のウサギ心電図に及ぼす作用

昭和33年12月26日 受付

信州大学医学部薬理学教室 (主任: 赤羽治郎教授)

横 川 米 司

#### Pharmacological Studies on the Acetaldehyde

#### (2) Effects of Acetaldehyde on the Electrocardiogram of Rabbits

Yoneji Yokokawa

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. J. Akabane)

#### I 緒 言

著者は本研究の第 I 編において、循環系にたいする作用を中心とした Acetaldehyde の薬理作用について報告したが、さらにこれに関連して、Acetaldehyde の ECG にたいする作用について実験を行った。

Disulfiram-Alcohol 症候群における ECG の変化については多くの研究報告があり、Linden<sup>①</sup>はヒトの Disulfiram-Alcohol 併用時に心房フラッターを生じた 1 例を観察したことを報じた。Raby<sup>②③</sup>、Rabe and Lauritzen<sup>④</sup>、Norman and Dursinsky<sup>⑤</sup>、Child ら<sup>⑥</sup>、Markham ら<sup>⑦</sup>のヒトにおける Disulfiram-Alcohol 反応時の ECG についての研究報告によると、1) T波の扁平化、2) T波の扁平化とともに ST 部の下降を伴う、の 2 者を定形的変化としている。藤田<sup>⑧</sup>はヒトの石灰窒素-Alcohol 反応時の ECG について実験し、一過性の ST 波の異常を認めたことを報告

している。このような変化の原因として、Raby は血中カリウム濃度の低下を示唆したが、この際血中に高値に見出された Acetaldehyde を原因として考えることには否定的であつた<sup>⑨</sup>。

Disulfiram または石灰窒素投与後 Alcohol 飲用により、血中 Acetaldehyde が著しく増量することはすでに明かにされている。第 I 編において報告したごとく、Acetaldehyde は循環系に著しい影響をあたえることから、ECG にたいしても何らかの変化を及ぼすであろうことが当然想像される。しかし何故か Acetaldehyde を単独に動物に投与したさいの ECG の変化については、これまで多くの研究者に看過されており、ほとんどその報告に接しない。著者は Acetaldehyde をウサギに投与して、その ECG の変化を追及するとともに、これを Alcohol 単独投与、Disulfiram-Alcohol、石灰窒素-Alcohol 併用投与等の各実験にお