

- exp. Path. Pharmacol. 80: 93, 1916. ②⑦久野: 京都医誌, 7: 206, 明治43. ②⑧Mc Dowal, R. J. S.: J. Pharmacol., 25: 289, 1925. ②⑨高橋: 日薬理誌, 1: 47, 1925. ③⑩Brooks, C.: J. A. M. A., 55: 372, 1910. ③⑪Loomis, T. A.: Quart. J. Stud. Alc., 13: 561, 1952. ③⑫Ikomi, F.: Med. J. Shinshu Univ., 1: 257, 1956. ③⑬Fingold, A.: Quart. J. Stud. Alc., 15: 373, 1954. ③⑭Christensen, J.: Quart. J. Stud. Alc., 12: 30, 1951. ③⑮赤羽・三谷・中西: 未発表. ③⑯垣田: 大坂医誌, 25: 12, 大正15. ③⑰丹羽: 日薬理誌, 7: 1, 1928. ③⑱Kurishita, Y.: Pap. J. Med. Sci. Trans IV. Pharmacol., 5: 117, 1931. ③⑲Galimini, A.: Atti. Accad. Lincei, Rend. ser VI., 6: 347, 1927. ④⑰Di Macco, G.: Riv. Pat. Sper., 8: 459, 1932. ④⑱Dainhardt, D.: Heft. 6, 1931. ④⑳Kionka, H., Haufe, M.: Arch. exp. Path., 128: 150, 1928. ④㉑Broustein, A.: Arch. exp. Path., 150: 47, 1930. ④㉒Murray, M. M.: J. Physiol., 76: 379, 1932. ④㉓Mosonyi, J.: Arch. exp. Path., 124: 73, 1927. 以上③⑰-④㉓は Handbuch Exp. Pharmacol., Bd. 2: 223, 1936. より引用. ④㉔Van Dyke, H. B., Ames, R. G.: Acta endocrinol., 7: 110, 1951. ④㉕Rubin, M. E., Kleeman, C. R., Landin, E.: J. Clin. Invest., 34: 439, 1955. ④㉖赤羽・伊古美・三谷・横川・中西: 日薬理誌, 53: 244\$, 1957. ④㉗Hald, 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^①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^{②③}、Rabe and Lauritzen^④、Norman and Dursinsky^⑤、Child ら^⑥、Markham ら^⑦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^⑧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^⑨。

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

ける ECG の変化と比較することにより、Acetaldehyde がこれらの各場合に如何なる役割をもつかを明かにしようとして本研究をおこなつた。

II 実験方法

実験動物として、2.0~2.5kg の雄性家兔を用いた。

ECG の測定：福田エレクトロ社製の全交流撮影式心電計 (FAC-2 型) を使用し、肢誘導により測定した。麻酔薬の影響を除外するために、ウサギを無麻酔のまま仰臥位に固定し、誘導電極として $1/4$ 皮下注射針を四肢の一定部位に刺入固定した。測定条件をなるべく一定にするために、1) 軀体にたいする四肢の緊縛固定の方向を一定にする。2) 実験前2h の絶食、3) 騒音刺激を避け、室温を $18^{\circ}\sim 20^{\circ}\text{C}$ に保つ、等の点に注意した。また ECG の振幅は、1mV が 10mm となるよう調節した。固定後 $10^{\text{m}}\sim 20^{\text{m}}$ を待ち、安静になってから薬物注射前の ECG を撮り、薬物注射後 5^m、15^m、30^m、60^m の ECG を撮つたが、必要によりこれ以外の時間にも測定した。

薬物の投与方法：つぎの4種に分類し、実験した。

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

Alcohol は和光純薬社製 Ethylalcohol を Ringer 液で 20v/v% 溶液として、6.25cc/kg (1g/kg) を緩かに耳殻脈に注射した。Acetaldehyde は純正化学社製 80% Acetaldehyde 水溶液を再蒸溜し、実験の当日に純粋化調製し、Ringer 液で 0.5w/v% 溶液として、その 10cc/kg (50mg/kg) を 5^m 間かゝつて緩かに静注した。Disulfiram は大内新興化学工業社製 "Nocbin" を用い、Alcohol 注射前 48h、18h の 2回 0.3g/kg づつ経口投与した。石灰窒素は、昭和電工塩尻工場製 (肥料用) を用い、Alcohol 注射前 18h、3h の 2回、0.3g/kg づつ懸濁液として胃管により投与した。

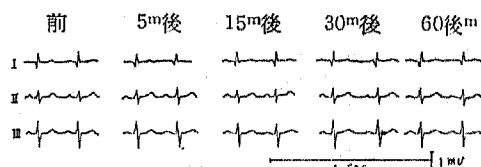
ECG はウサギにより多少の個体差があるために、同一ウサギの ECG が比較しうるように、4匹のウサギの各々にこの4種類の薬物投与を行つて ECG を測定したが、実験の間隔は、薬物の影響が完全に消失するのを待つて行つた。Disulfiram は投与後約2週間、石灰窒素は約1週間後その影響が消失するといわれている。このため各動物は全実験期間約1ヶ月前後を要し、その間注意深く飼育する必要があつたので、当初より多少体重の変動がみられたことはやむをえないものとした。

4匹のウサギをそれぞれ、No.1, No.2, No.3, No.4 の記号で示した。

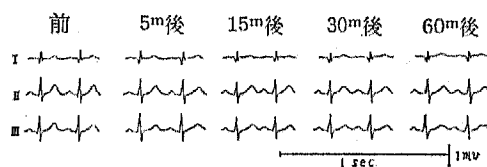
III 実験成績

1) Alcohol 1g/kg 静注

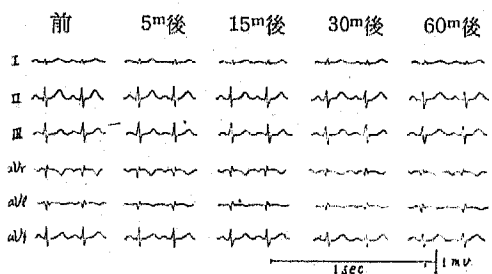
各実験例 (No.1, 2, 3, 4.) の ECG の変化を第1~4図にとりまとめてしめた。注射の前後の ECG を比較すると、各例においてとくに変化を認めなかつた。R-R 間隔の測定結果は、15^m後にやゝ短縮し、30^mおよび60^mではやゝ延長する傾向がみられた。T波高の測定結果を第5図に示したが、No.2 および No.3 の II 誘導において、0.1mV 以内の軽度低下を



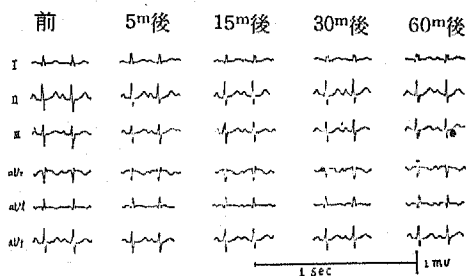
第1図 ウサギ No.1 ♂ 2.3kg
Alcohol 単独静注時の ECG



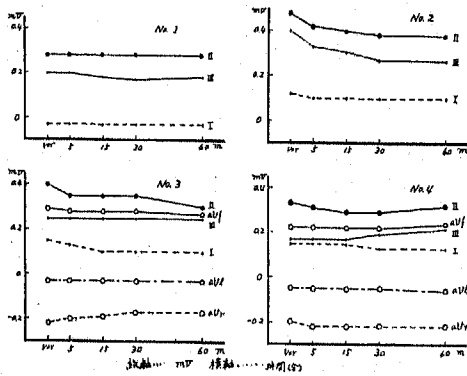
第2図 ウサギ No.2 ♂ 2.2kg
Alcohol 単独静注時の ECG



第3図 ウサギ No.3 ♂ 2.4kg
Alcohol 単独静注時の ECG



第4図 ウサギ No.4 ♂ 2.3kg
Alcohol 単独静注時の ECG



第5図 ウサギ ECG の T 波高に及ぼす Alcohol の作用 (1g/kg 静注)

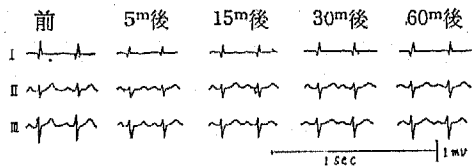
示したのみで、その他にはほとんど著しい変動を認めなかつた。

2) Acetaldehyde 50mg/kg 静注

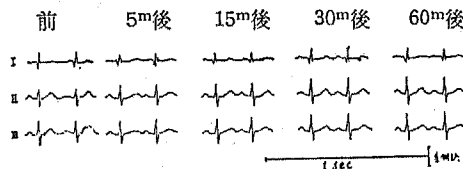
各実験例 (No. 1, 2, 3, 4.) とも注射後 5^m に最も著明な変化を示した。すなわち T 波高の 0.1~0.2mV にわたる低下である。これは速かに回復して、15^m~30^m ではほぼ注射前値まで回復したが、No. 1 および No. 3 ではやゝこれが遅延した (第 6~10 図)。R-R 間隔は 5^m 後にやゝ短縮した。Acetaldehyde 注射後は、しばしば筋電流の混入が認められたが、ECG の測定に支障を来たすことはなかつた。

3) Disulfiram 前処置後 Alcohol 1g/kg 静注

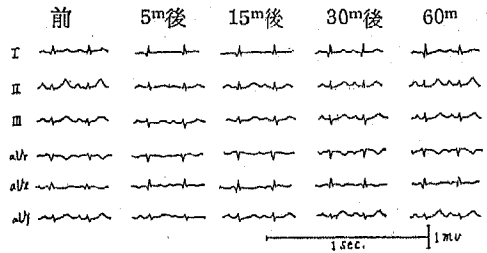
各実験例 (No. 1, 2, 3, 4.) とも T 波高は漸次低下し、注射後 30^m および 60^m に最も著明で、120^m 後にもなお回復しないものもあつた。また No. 2 の III 誘



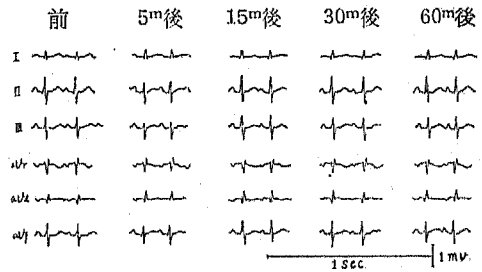
第6図 ウサギ No. 1 ♂ 2.3kg Acetaldehyde 静注時の ECG



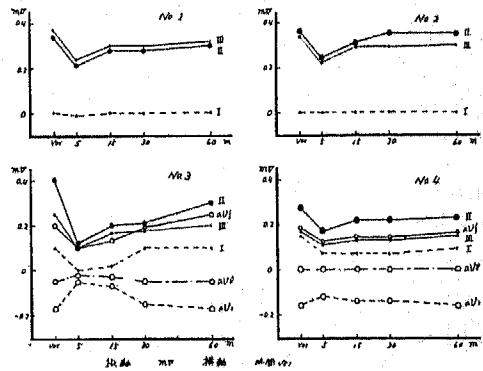
第7図 ウサギ No. 2 ♂ 2.4kg Acetaldehyde 静注時の ECG



第8図 ウサギ No. 3 ♂ 2.2kg Acetaldehyde 静注時の ECG

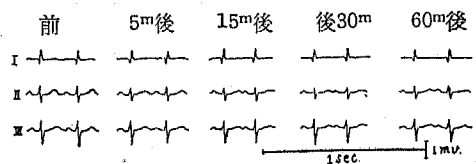


第9図 ウサギ No. 4 ♂ 2.3kg Acetaldehyde 静注時の ECG

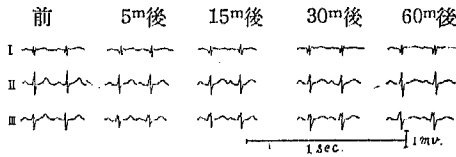


第10図 ウサギ ECG の T 波高に及ぼす Acetaldehyde の作用 (Acetaldehyd 50mg/kg 静注)

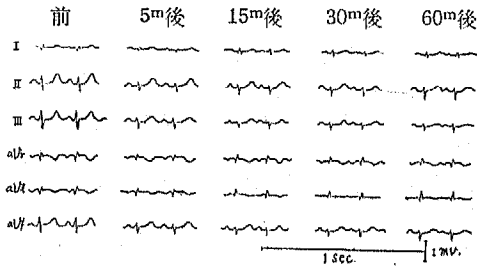
導において、R の分棘が認められた。R-R 間隔は注射後いづれも短縮の傾向を示したが、著明な変化は認められなかつた (第 11~15 図)。



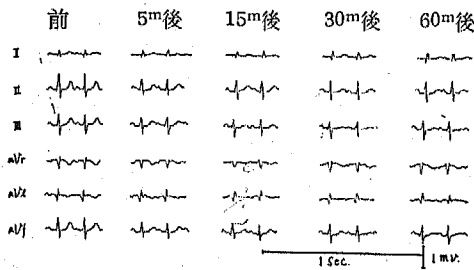
第11図 ウサギ No. 1 ♂ 2.3kg Disulfiram 前処置後 Alcohol 静注時の ECG



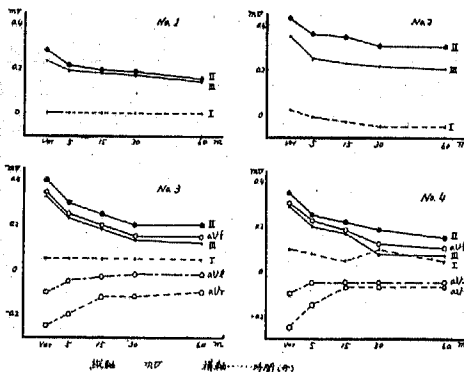
第12図 ウサギ No.2 ♂ 2.4kg
Disulfiram 前処置後 Alcohol 静注時の ECG



第13図 ウサギ No.3 ♂ 2.2kg
Disulfiram 前処置後 Alcohol 静注時の ECG



第14図 ウサギ No.4 ♂ 2.4kg
Disulfiram 前処置後 Alcohol 静注時の ECG



第15図 Disulfiram-Alcohol 時の
ウサギ ECG の T 波高

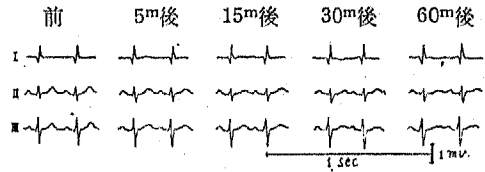
4) 石灰窒素前処置後 Alcohol 1g/kg 静注

Disulfiram-Alcohol 併用投与のさいと同様な成績
が得られた。すなわち T 波高は漸次低下し、30^mおよ

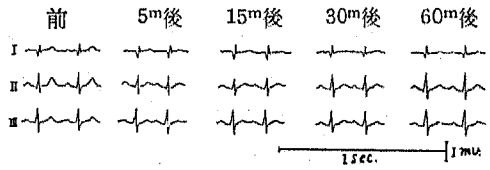
び 60^m後に最も著明であつた。しかし No.2 では 5^m
後に最低となつた。R-R 間隔は注射後各例において
短縮し、心搏数の増加を証明した (第16~20図)。

考 案

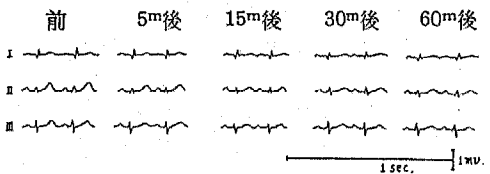
Alcohol の循環系にたいする薬理作用は一般に弱い
ものであることが知られており、ECG については中
等量の Alcohol によつては著しい変化を生じないとい
われている。Raby は 16^②人の患者に種々の量の Al-
cohol を投与して、僅か数例に T 波の軽度低下を認めた
にすぎなかつた。Loomis^⑩はイヌにおける実験で、
ECG に著明な変化をきたした血中 Alcohol 量は、



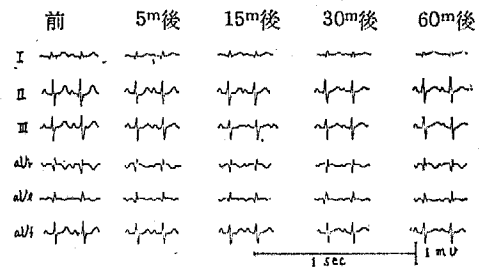
第16図 ウサギ No.1 ♂ 2.3kg
石灰窒素前処置後 Alcohol 静注時の ECG



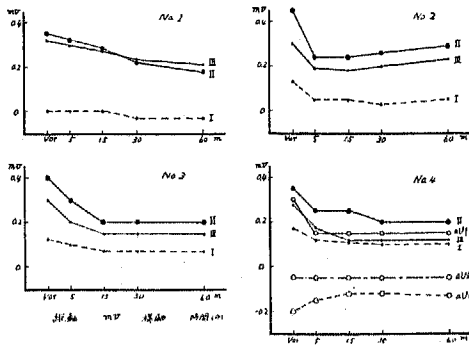
第17図 ウサギ No.2 ♂ 2.4kg
石灰窒素前処置後 Alcohol 静注時の ECG



第18図 ウサギ No.3 ♂ 2.2kg
石灰窒素前処置後 Alcohol 静注時の ECG



第19図 ウサギ No.4 ♂ 2.3kg
石灰窒素前処置後 Alcohol 静注時の ECG



第20図 石灰窒素-Alcohol 時のウサギ ECG の T 波高

500mg/kg 以上という致死量に近いほどの大量であり、このさいの変化は不定であるが、搏動の不整、QRS 電圧の低下、T 波の増高、期外収縮等が認められたと報告した。著者らがヒトでおこなった大量飲酒時の ECG 測定成績では、T 波の低下と R R 間隔の短縮が認められた^⑪。本研究においては、No. 2 および No. 3 で軽度 T 低下が認められたのみで、Alcohol 1 g/kg の静注によつては、ECG に著明な変化を生じないことが確められた。

Disulfiram 前処置動物に Alcohol を授与したさいには、循環呼吸系に著明な臨床反応を呈することをすでに述べたが、ECG にたいしても T 波の低下、ST 部下降を伴う T 波低下、R-R 短縮等の変化が一過性に生ずることが多くの研究者により報告された。著者らの行った人体実験においても、T 波の低下、R-R の短縮が認められた^⑪。藤田^⑫は石灰窒素前処置後 Alcohol 飲用したヒトの ECG について実験し、T 波に同様の变化を観察した。本研究においても、Disulfiram または石灰窒素前処置後 Alcohol 静注により 30m~60m 後に最も著しい T 波の低下、R-R の短縮を認め、ヒトで行われたこれまでの報告と一致した成績をえた。

T 波にかゝる変化を生ぜしめる機序についてはいまだ充分明らかではないが、Kirk ら^⑬は嘔気嘔吐を、Lujng^⑭は心理的影響を、Thompson^⑮は血液のアルカロージスをあげている。しかし Barker ら^⑯、Scherf ら^⑰はアルカロージスと ECG の関係を否定している。Raby はヒトにおける Disulfiram-Alcohol 反応時の ECG について実験し、血圧・脈搏の変化および嘔気と T 波低下との間に有意の関係を否定した。さらに同氏は血中 Acetaldehyde 濃度と ECG 変化との相関について、Acetaldehyde で濃度の増加と比例して

ECG 変化の著しいことを認めながら、これは決定的な関係ではなく、このさいみられる低カリウム血症が原因であろうと述べている。

本研究における Acetaldehyde 単独授与のさいの主な ECG 変化は、注射後 5m にみられる著しい T 波の低下と R-R の短縮である。これを血中 Acetaldehyde 濃度の面から考察すると別の実験^⑱で得られた Acetaldehyde 授与時の血中濃度時間曲線は、注射後 5m に最高を示し、そののち急速に代謝されて 30m 後にはきわめて低値であつたことを思うと、これらの ECG 変化の程度は血中 Acetaldehyde 濃度の多少に相応しているといふことができよう。

Disulfiram-Alcohol または石灰窒素-Alcohol 併用授与時の ECG の変化と Acetaldehyde 授与時の ECG の変化を比較すると、いずれも T 波の低下と R-R の短縮であるが、前二者は注射後 30m~60m に最も著しく、Acetaldehyde 授与時では 5m 後にもつとも著しい点異なる。Disulfiram または石灰窒素-Alcohol 併用授与時の血中 Acetaldehyde 濃度は漸次上昇して 30m~60m 後に最も高値を示すことがすでに明かにされている^⑱。この場合においても、ECG 変化の程度は血中 Acetaldehyde 濃度の増加につれて著しくなつたといふことができる。しかしこの場合血中には同時に Alcohol が存在していることを考慮しなくてはならない。Alcohol 単独授与においては ECG に著しい変化を示さなかつたとはいえ、Disulfiram または石灰窒素-Alcohol 反応時においては、Alcohol と Acetaldehyde が互に併合してより複雑な影響を及ぼすものと考えねばならない。いずれにしても、このような血中 Acetaldehyde 濃度に応じた ECG 変化のみられることは、Disulfiram または石灰窒素-Alcohol 反応時の ECG 変化において、Acetaldehyde が大きな役割をもつことを想像させるに足るものであり、また Alcohol 大量授与のさいにも、血中 Alcohol とともに血中 Acetaldehyde が著しく増量するときは、これら Disulfiram-Alcohol 反応時と同様な ECG 変化を示すことが期待される。Raby のいう低カリウム血症に関しては、本研究では何も触れることはできないので、この点については今後の研究にまたねばならない。また本研究はすべてウサギによる実験であるため、この結果をたゞちにヒトに適用することはできないと思はれるが、Disulfiram-Alcohol 反応時の ECG 変化がヒトの場合と一致した結果をえたことは、ヒトの ECG にたいする Acetaldehyde の影響もほぼ同様な変化を示すであろうことがうかがい知れると思はれる。

著者は Alcohol 飲用時の Alcohol 中間代謝産物として Acetaldehyde の意義を明かにするため、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に、Acetaldehyde の心電図に及ぼす作用を実験的に研究した。

1) 無麻酔のウサギに、それぞれ Alcohol 単独、Acetaldehyde 単独および Disulfiram または石灰窒素前処置後 Alcohol 併用投与して、ECG を測定し比較した。

2) Alcohol 投与後 ECG には著明な変化を認めなかつた。

3) Acetaldehyde 投与後は、注射後5^mにT波の著明な低下、R-Rの短縮を認めた。

4) Disulfiram または石灰窒素前処置後 Alcohol 併用投与では、30^m~60^mに最も著しい変化を示し、T波の低下、R-Rの短縮を認めた。

5) Disulfiram または石灰窒素-Alcohol 反応時の ECG 変化は、血中 Acetaldehyde の増量が主要な原因的關係を有するものと推論した。

本論文の要旨は第31回日本薬理学会において発表した。

稿を終るにあたり、御指導と御校閲を賜った赤羽教授に深く感謝の意を捧げます。

文 献

①Linden, L.: *Sevenska Läkartiden*, 45: 2459,

1948. *Quart. J. Stud. Alc.*, 14: 567, 1953. より引用.

②Raby, K.: *Quart. J. Stud. Alc.*, 14: 557, 1953.

③Raby, K.: *Quart. J. Stud. Alc.*, 15: 21, 1954.

④Raby, K., Lauritzen, E.: *Nord. Med.*, 42: 1693, 1949.

⑤Norman, V. P., Drusinsky, F.: *S. Afr. med. J.*, 24: 152. 1950. *Quart. J. Stud. Alc.*, 14:

567, 1953. より引用.

⑥Child, G. P., Osinski, W., Bennett, R. E., Davidoff, E. *Amer. J. Psychiat.*, 107: 774, 1951.

⑦Markham: *J. A. M. A.*, 152: 1597, 1953.

⑧藤田: *日薬理誌*, 51: 7, 1955.

⑨Raby, K.: *Acta pharmacol.*, 8: 85, 1952.

⑩Loomis, T. A.: *Quart. J. Stud. Alc.*, 13: 561, 1952.

⑪赤羽・横川: *日薬理誌*, 54: 140§, 1958.

⑫Kirk, E., Miller, A. V.: *Nord. Med.*, 20: 1659, 1943. *Quart. J. Stud. Alc.*, 14: 567, 1953.

⑬Ljung, O.: *Acta med. scand.*, 141: 221, 1951.

Quart. J. Stud. Alc., 14: 567, 1953. より引用.

⑭Thompson, W. P.: *Amer. Heart. J.*, 25: 372, 1943.

⑮Barker, P. S., Schrader, E. L., Lanzoni, E.: *Amer. Heart. J.*, 17: 169, 1939.

⑯Scherf, D., Scheachman, M.: *Amer. J. med. Sci.*, 213: 342, 1947.

⑰赤羽・伊古美・三谷・横川・中西: *日薬理誌*, 53: 244§, 1957.

⑱赤羽・信州医誌, 4: 179, 1955.