

大、変形及び染色性の低下、更に Stress が高度となるに従つて糸粒体は減少し粗大顆粒が出現してくると云う。佐藤^⑧は専ら無蛋白食餌育家兎における肝細胞糸粒体の形態を追究し、低蛋白と云う一種の Stress により糸粒体は糸状乃至桿状の平静型より動的の顆粒状、棍棒状となり更には糸粒体の腫大、粗大顆粒が出現するが、これはその原因を除去することにより再び形態的にもそして機能的にも正常に復して行くという。著者の実験によれば、カクテル M₁ 投与後 6 乃至 8 時間においての副腎、肝、腎等各臓器における糸粒体の形態は変形、肥大、染色性の低下などが対照と比較して著しく、時間的経過に従つて軽度となつて行く。即ち副腎では 4 時間目においてステロイド陽性物質の却つて増加があり 6 時間目では束状層の肥大と共にステロイド陽性物質が減少している。これは生体が何等かの反応を示したためそれにより副腎皮質機能が亢進し、増量したステロイドは生体の需要に應ずるべく血中に排出されたためであろう。しかしやがてその変化は軽度となつてゆき、恐らく機能的にも正常像へ復して行くのであろう。副腎重量の増加は alarm-reaction において皮質主として束状層の肥大に起因するものであるとされている。ラツテにおけるそれは非常に小さく、周囲脂肪組織等の附着しているため実際には計量数値から必ずしもこれを信用できないが、著者の実験では殆ど差を見出すことはできなかった。次に肝臓における糸粒体の変化からも一過性にかなり高度の反応がうかがわれる。仮に生体が Stress を受けた場合下垂体副腎系による影響を、物質代謝の中核たる肝臓が敏感にこれを感得することは当然であろう。腎臓においても変化の起ることは推定せられるところであろう。脾臓に関してはラツテでは正常においても各々個体によりかなりの差が認められ、その組織像より必ずしも生体における変化を推論することは難しいが、著者の実験では対照群との間に著変を認めなかった。

クロルプロマジン投与のラツテ副腎皮質に及ぼす影響について、赤須^⑦は正常雌ラツテに体重 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg のクロルプロマジンを投与して 6 時間後に断頭屠殺し、Sudan III 及びヘマトキシリンエオジン染色を施して検鏡した結果リポイドは束状層に多く網状層には少く、クロルプロマジン投与量で大差が認められなかったが、ヘマトキシリンエオジン染色では 5 mg/kg で束状層細胞の肥大があり、10 mg/kg では出血、細胞の破壊などが見られ、20 mg/kg では高度の傷害像を示すと云っている。クロルプロマジンの肝臓にたいしての影響については、1954 年 Low^⑨に依り論ぜられている。その後も主として米国の文献^{⑩⑪⑫⑬}に見られるが、その組織学的検索の結果は多く肝管の閉塞像である^{⑬⑭}。副腎の場合も肝臓の場

合も何れも極めて大量に投与されているので当然斯様な器質的变化は予想される。クロルプロマジンが適量の投与量において果して細胞毒として肝臓に影響を及ぼすかどうかは、Laborit が肝障害時でも遮断カクテルは他の麻酔剤よりも温和であるのでこの様な手術患者にこそ使用する様主張していることよりすればむしろ杞憂とも云える。肝臓における変化はむしろ二次的に生体に起つた反応を示すものであろう。斯様に考えるときに、フェノチアジン系薬物の投与はそれによる一過性の自律神経機能失調とも云うべきある種の反応を生体に惹起させるものではなからうかと考えられ、著者の実験成績はある程度これを裏付けるものとも云えよう。

総括及び結論

ラツテにフェノチアジン系薬物を投与してその組織形態学的変化を追究観察して次の如き成績を得た。

1) 鉄ヘマトキシリンエオジン染色にて副腎、肝、腎等各臓器の糸粒体はカクテル M₁ 投与後 6 乃至 8 時間において明らかな変化を示し、時間の経過と共にその形態学的変化は漸次軽度となつた。

2) 副腎では特に Sudan III 染色によつて 6 時間頃束状層の肥大と共にステロイド陽性物質の減少が見られた。これは明らかに下垂体副腎系の機能亢進を示すものであろう。

3) ヘマトキシリンエオジン染色によつて主として病理学的変化を検索してみたが、一部を除き大部分に特に異常所見を認めなかった。

本論文の要旨は昭和三十三年九月第 5 回日本麻酔学会総会において発表した。

稿を終るにあたり御指導御校閲を賜つた星子教授、岩月助教授に深謝すると共に、有益な助言を与えられた第一解剖学教室尾持教授、第一病理学教室矢川助教授、第二外科教室浦野先生に感謝する。

文 献

- ①馬場：日大医誌。17：1193-1198, 1958.
- ②谷口：日新医学。20：311-344, 昭.5.
- ③佐藤：日組録。4：65-71, 159-165, 168-175, 昭.27. 日組録。5：43-48, 昭.28.
- ④古賀：福岡医科大学雑誌。20：923-972, 昭.2.
- ⑤北山：大阪医学誌。42：77-90, 昭.18.
- ⑥尾形：成医会雑誌。53：89-114, 昭.9.
- ⑦赤須：内分泌のつと。9：215-220, 昭.32.
- ⑧Low, F.: Anaesthetist. 3：145-147, 1954.
- ⑨Elkes, J., and Elkes, C. H.: Brit. M. J. II：560-565, 1954.
- ⑩Boardman, R. H.: Brit. M. J. II：579-579, 1954. Brit. M. J. II：581-582, 1954.
- ⑪Chesney, W. N.: Brit. M. J. II：591-591, 1954.
- ⑫Dundee, J. W.: Anaesthesia. 12：215-222, 1957.
- ⑬Haeger, K. H. M., u Ryd, H.: Chirurg. 27：33-37, 1956.
- ⑭Maier, C., u Rüttner, V. R.: Schweiz. med. Wschnschr. 1098-1098, 1955.

Alcohol 中毒動物の糖代謝に関する実験的研究

第1編 Alcohol 習慣動物の血中ブドウ糖・乳酸・ 焦性ブドウ酸値

昭和33年11月11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

1. Blood Sugar, Lactate and Pyruvate Levels in Alcohol-Habituated Animals

Tarō Wada

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

I. 緒 言

慢性 Alcohol 中毒症の予防および治療が現今各国の重要な社会問題として注目されていることは言を要しない。本症の発病経過が、体内における物質代謝の障碍と深い関係を有することは、多くの研究者により指摘されているところであるが、これらの物質代謝のうち、糖代謝はとくに本症と関係が深いものと考えられている。また一方実験的にも、ある種の栄養上の欠陥によつて体内の物質代謝、主として糖代謝の異常が起るときは、動物は Alcohol にたいする特別の嗜好を生じて、Alcohol をより多く摂取するようになり、その結果 Alcohol 中毒に陥ることが Mardones^{①②}その他によりラットにおいて実験されている。これらの知見にもとづいて、種々の治療法が提唱され、糖代謝異常の改善が本症の症状の軽減に、また Alcohol にたいする渴望の消失にある程度の効果をあげている。

しかしこれらの糖代謝障碍の詳細に関しては、いまだ諸家の見解は一致しているとはいへなく、認められたある障碍についても、あるひとはこれを本症の病因的症状と考え、またあるひとはその結果的症状と考えているありさまである。例えば本症における糖耐容力についていえば、空腹時血糖値の異常な低下を認めているひとのあいだでも、あるひとはこれを本症の低栄養状態の結果であるとし、またあるひとはこの低血糖状態がさきに存在して本症発生の原因となつている等の見解を述べている。さらに糖耐容力についてもその低下を主張している研究者もあり、またとくに異常はないと述べている研究者もあつて、本症における糖耐容力の低下は毎常のものでないことがうかがわれる。これらによつてみても本症における糖代謝障碍は

多くの因子の関係している複雑なものであることが予想される。

健常動物における糖ならびに Alcohol 両代謝のそれぞれについては、これまでの諸家の研究によりしだいに解明されつゝあるが、両者の関係については、やはり研究者のあいだで意見の一致をみない点が少ない。両者間に密接な関係のあることは、たがいに共通の中間代謝産物のある点からも十分予想されるところであるが、Jacobsen^③の指摘しているごとく、この両代謝が共通の酵素により代謝されること、または同じホルモン系によつて統制されることはありそうもないことであると考えられるから、この両代謝を関係づけるものとしては、それぞれの中間代謝物がたがいに他の代謝に影響を及ぼすことの可能性が予想される。

両代謝の関係を解明するに役立つ鍵として注目されているものに、焦性ブドウ酸がある。焦性ブドウ酸は動物体内で糖代謝の経過中出现する重要な中間産物であり、かつ乳酸とならんで糖代謝と他の蛋白質代謝及び脂肪代謝とを関係づける重要な役割りをもつものとして注目される。

焦性ブドウ酸の Alcohol 代謝における役割りに関しては、Leloir and Munõz^④が焦性ブドウ酸に Alcohol 酸化促進作用のあることを認め、さらにこの作用のモードは Alcohol-焦性ブドウ酸共酸化還元反応であると唱えている。しかしこれはすべての条件下で起るものではないとして、反対の所見を発表している研究者もある。Green^⑤らは焦性ブドウ酸は Acetaldehyde と反応して Acetoine を形成して Alcohol 酸化を促進する作用をいとなむことを主張している。いづれにしてもこの in vitro 実験で證明された Leloir and

Munõz のいわゆる Alcohol-焦性ブドウ酸共軛酸化還元反応が *in vivo* でも成立するや否や、またいかなる条件下で成立するかの決定は今後の研究にまっところであるとされる。

著者は本研究の第一編において健康動物及び Alcohol 習慣動物に Alcohol を注射して、糖代謝におよぼす影響を研究報告し、さらに第2編においては多くの研究者により Alcohol の酸化を促進し、Alcohol 中毒の症状を軽減する効果をもつと主張されている果糖の注射が Alcohol 中毒時の糖代謝におよぼす影響を報告する。また正常の Alcohol 酸化においては、Acetaldehyde は酸化が非常に速く、血中にはほとんど痕跡的にしか認められないものであるが、近時 Disulfiram が慢性 Alcohol 中毒の治療薬として用いられるようになってから、その Alcohol-Disulfiram 反応の本態は、Acetaldehyde 中毒であると主張されているので、第3編においては Acetaldehyde 中毒時の糖代謝について研究報告し、さらに第4編において Alcohol 中毒および Acetaldehyde 中毒に対するビタミンBの効果を糖代謝の面より研究報告する。また Alcohol 中毒の治療にあたり、近時 Chloromazine またはある種の麻酔剤が鎮静的に用いられることがすくなくないが、第5編においてはこれらの薬物の Alcohol 中毒時の糖代謝におよぼす影響を研究報告する。すでに多数の研究者により Alcohol 酸化は主として肝臓で行はれることが認められているが、第6編においては肝障害動物における Alcohol 中毒のさいの糖代謝についても併せて報告する。

II. 実験

1. 健康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 注射の影響

本編の実験においては、著者は健康動物および Alcohol 習慣時における糖代謝に及ぼす Alcohol の影響を調べるために、健康ウサギならびに習慣ウサギに Alcohol を注射して、注射後の血中ブドウ糖・乳酸・焦性ブドウ酸値ならびに乳酸：焦性ブドウ酸比の変動を検査して、(1)健康動物の血糖値に対する Alcohol の影響について考察し、(2)さらに血中乳酸・焦性ブドウ酸値及び乳酸：焦性ブドウ酸比の推移より、Leloir and Munõz の Alcohol-焦性ブドウ酸共軛酸化還元説が、*in vivo* においても成立するか否かを検討し、(3)さらに Alcohol の長期投与によつて動物に Alcohol 習慣が成立してゆくとともに、これらの数値がいかに変化するかを観察して、慢性 Alcohol 中毒における糖代謝障碍の状態を解明せんと試

みた。

実験方法

動物：体重2〜3kgのウサギ11例を使用し、飼料としてクロバ類および米糠1日量50gを2回に分けて与え、実験前20hは空腹とした。

Alcohol 投与方法：純 Alcohol として0.5g/kg〜2.0g/kgを20% Alcohol 生理的食塩水溶液となし、空腹時腹腔内注射により投与した。

採血および資料の処理：分析に用いる血液は Alcohol 注射直前、注射後30^m、1h30^m、3h30^m、5h30^mの5回にわたり心臓穿刺により採取、正確に2ccをとり直ちにあらかじめ氷で冷却した10% Trichlor 醋酸液10cc中に混和、充分に振とうしたのち、10^m間氷室中に放置してから、遠心分離して、その上澄液を乳酸および焦性ブドウ酸の定量検査に使用し、残りの血液を血糖検査用に供した。

定量検査法：血糖値は Hagedorn-Jensen^⑥に法より、血中乳酸値は上澄液2ccを用いて Barker-Sumerson^⑦法により、比色には Beckman 型分光光度計(DU型)を使用し、波長560mμを用いて測定した。血中焦性ブドウ酸値は上記上澄液8ccを用いて清水法(改良法)^⑧により、同じく比色法により波長420mμを用いて検査した。

対照実験：各ウサギとも Alcohol の代りに、同量の生理的食塩水を腹腔内注射して、本実験と同様の検査を行つた。

実験成績

Alcohol 0.5g/kg・1.0g/kg・2.0g/kg 注射の各場合について、各時間における血中ブドウ糖、乳酸、焦性ブドウ酸値ならびに乳酸：焦性ブドウ酸比を測定した。その各平均値を第1表として示した。第1図には平均値により注射後の変動の傾向を図示した。

(1) Alcohol 注射後の血糖値の変動

全例の平均値によれば、対照実験の生理的食塩水注射後においても、Alcohol 注射後においても、ほぼ同様に血糖値はわずかに上昇または下降しており、Alcohol の作用がとくに有意とは認められない。

0.5g/kg 注射の場合では、注射後30^mの血糖値は注射前の値に比しわずかに上昇を示している。しかし対照実験の生理的食塩水注射後の血糖値もわずかながら注射前の値に比して上昇しており、Alcohol 注射後の血糖値上昇が有意とは判定しえない。さらに個々の動物について、Alcohol 注射後の成績と対照の成績を比較検討してみても、増加・減少・不変の何れの場合もほぼ同数あつて一定の傾向を認めることができなかった。1.0g/kg 注射の場合も0.5g/kg注射の場合と同様

第1表: 健常ウサギにおける Alcohol 注射後血中ブドウ糖, 乳酸, 焦性ブドウ酸値および乳酸焦性ブドウ酸比の変動 (11例平均値)

	Alcohol 注 射 後 時 間	対 照 (生理的食塩水)	Alcohol 注 射 量 (i. p.)		
			0.5g/kg	1.0g/kg	2.0g/kg
焦性ブドウ酸 (mg/dl)	注 射 前	3.20± 0.91	3.11± 0.67	3.64± 0.84	3.38± 0.56
	30 ^m	3.20± 0.88	1.63± 0.80	1.72± 0.57	1.43± 0.56
	1h 30 ^m	3.16± 0.79	2.03± 0.65	1.80± 0.61	1.25± 0.74
	3h 30 ^m	3.16± 0.81	2.74± 0.59	2.65± 0.74	1.08± 0.56
	5h 30 ^m	3.15± 0.76	2.95± 0.53	3.25± 0.67	2.68± 0.64
乳 酸 (mg/dl)	注 射 前	36.6 ±10.4	33.2 ±11.9	40.5 ± 9.70	37.0 ± 8.66
	30 ^m	37.1 ±10.2	42.5 ± 9.80	46.5 ± 9.9	45.5 ± 4.66
	1h 30 ^m	37.5 ±10.4	37.5 ± 8.45	45.5 ±10.7	40.8 ± 5.45
	3h 30 ^m	36.5 ±10.2	31.8 ± 5.6	42.0 ± 8.5	32.5 ± 5.00
	5h 30 ^m	37.0 ± 9.0	31.8 ± 8.40	39.5 ± 6.5	37.5 ± 5.00
乳酸: 焦性ブドウ酸比	注 射 前	11.4 ± 1.44	10.8 ± 2.7	11.1 ± 2.69	10.9 ± 1.26
	30 ^m	11.5 ± 1.42	26.0 ± 3.48	28.8 ± 4.80	33.2 ± 4.5
	1h 30 ^m	11.9 ± 1.17	18.5 ± 6.00	22.0 ± 4.30	32.6 ± 3.28
	3h 30 ^m	11.4 ± 1.40	11.6 ± 2.49	16.1 ± 8.60	17.75± 4.00
	5h 30 ^m	11.7 ± 1.85	10.8 ± 2.25	11.5 ± 3.76	15.5 ± 2.12
血 糖 (mg/dl)	注 射 前	86.3 ± 8.95	88.9 ± 7.95	85.0 ± 9.6	86.25± 4.15
	30 ^m	87.5 ±12.0	87.64± 6.45	86.2 ± 5.25	83.75± 4.15
	1h 30 ^m	86.2 ±11.7	85.38± 9.55	91.95± 6.35	85.00± 5.6
	3h 30 ^m	86.3 ±14.0	86.8 ±11.15	90.83± 7.06	88.7. ±10.5
	5h 30 ^m	86.2 ± 8.95	86.07±10.9	89.17± 7.06	88.75±10.6

に注射後血糖値の上昇を来すが、対照実験においても同様の上昇があり、さらに個々の動物の成績について検討しても、増減一定の傾向を認めることはできなかった。2.0g/kg 注射の場合は、実験の回数が少ないので一定の結論は出せなかった。すなわち本実験の成績からは、Alcohol 注射の血糖値に及ぼす影響には一定の傾向を結論することはできなかった。しかし不変化の場合の多いことは注目にあたいする。

(2) Alcohol 注射後の血中乳酸値の変動

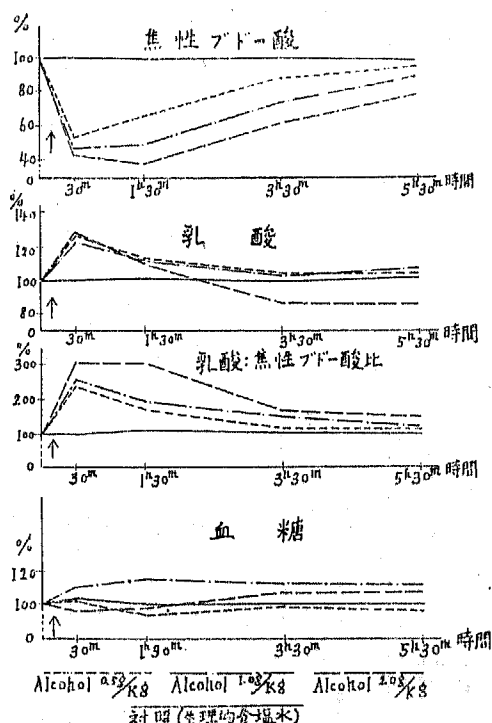
対照実験としての生理的食塩水注射の場合には、注射後の血中乳酸値の推移は全例の平均値についてみると、不規則な多少の変動は示しながらもほぼ一様の傾向を示している(第1図)。しかし Alcohol 注射後の血中乳酸値の推移を全例の平均についてみると、多少の変動があるにしても注射後30^m~1h30^mでは、注射前の値に比し軽度の上昇を示し、その後はしだいに低下して、注射前の値に近づく。Alcohol 0.5g/kg 注射の場合は第1表に示すごとく、注射後30^mで上昇し、その後はしだいに下降して、注射前の値に近づく傾向を示しているが、個別の例では平均値の傾向と

は逆に、注射後30^mで下降している場合も多くあり、一定の傾向を結論できなかった。しかし 1.0g/kg・2.0g/kg 注射の場合には、いずれの例においても注射後30^mの血中乳酸値は、程度の差はあるが一様に上昇を示している。そのうちの推移は区々であるが、多くは漸次低下して注射後5h30^mにはいずれも注射前の値には戻っている。これらの成績より、Alcohol 注射後に血中乳酸値が一時的に軽度上昇することが推定される。かつこの影響は注射 Alcohol 量が多くなるとともに強く現はれる傾向がうかがはれる。

(3) Alcohol 注射後の血中焦性ブドウ酸値の変動

対照実験としての生理的食塩水注射後の血中焦性ブドウ酸値は多少の変動はあるが、注射前の値とはほぼ同様の値で推移しており、その態度は第1図の対照曲線と同傾向であつた。これに反して Alcohol 注射後には、全実験の平均値について見るに、30^m, 1h30^mで著明に低下し、その後はしだいに上昇して、5h30^mでは注射前の値とほぼ同値となつている。

Alcohol 注射量 0.5g/kg の場合には、ほぼ全例で注



第1図: 健常ウサギにおける Alcohol 注射後の血中ブドウ糖, 乳酸, 焦性ブドウ酸値および乳酸: 焦性ブドウ酸比の変動 (11例平均)

縦軸: Alcohol 注射前の値を 100 とし, 注射後の変動を注射前値にたいする 100 分率をもつて示す

射後 30m, 1h30m の値は, 注射前の値の 50% にまで低下し, そのうちはいだいに上昇して, 5h30m の値は注射前の値に近い。しかし 30m でわずかに上昇し, 1h30m で著明に低下し始め 5h30m ではなお強く低下していた例が 1 例あった。この例においては注射後の血中乳酸値の推移も他の例とは異なっていた。

Alcohol 注射量 1.0g/kg・2.0g/kg の場合も, 血中焦性ブドウ酸値は注射後 30m, 1h30m で著明に (ほぼ 50%) 低下し, そのうちはいだいに上昇して 5h30m では注射前の値に近づくことは 0.5g/kg 注射の場合と同様であった。しかし 2.0g/kg 注射の場合には, 注射後の血中焦性ブドウ酸値の低下の程度が, 前二者の場合より著しく, かつ 5h30m にいたつてもなお上昇の程度は弱く, 注射前の値に遠いことが認められた。

以上の結果より 0.5g/kg・1.0g/kg・2.0g/kg のいずれの場合も, Alcohol 注射後には, 血中焦性ブドウ酸値の低下をきたすことが確かめられた。Alcohol 量が大きいときは, 血中焦性ブドウ酸値の低下がいくぶん

著しく, かつそのうちの値の上昇の度が弱いように認められた。

(4) Alcohol 注射後の血中乳酸: 焦性ブドウ酸比の変動

対照実験としての生理的食塩水注射後の血中乳酸: 焦性ブドウ酸比は, 空腹時における値とほぼ同様であつて, 10.9~12.9 の間で軽度の変動を示しつつ推移していた (第1図)。

しかし Alcohol 注射後の血中乳酸: 焦性ブドウ酸比は, 全実験の平均値についてみるに, 第1図に示されているごとく注射後 30m, 1h30m で著明に増大し, そのうちはいだいに減少して, 3h30m と 5h30m では注射前の比に復している。0.5g/kg・1.0g/kg・2.0g/kg の各注射量のいずれの場合についても, この傾向は明らかに認められ, 注射 Alcohol 量が大のときは血中乳酸: 焦性ブドウ酸比の増大は著しくなる傾向がうかがえる。しかし個々の実験成績にては Alcohol 注射後の乳酸: 焦性ブドウ酸比の増大の程度は区々であつて, 必ずしも注射量と比の増大は平行せず偏差は大であつた。

小 括

健常ウサギに Alcohol を腹腔内注射すると, 血中焦性ブドウ酸値は著しく低下し血中乳酸値は軽度上昇して, 乳酸: 焦性ブドウ酸比は著しく増大した。しかしこれらの変化はいずれも一時的であつて, 3h5m のうちには各々注射前の値に近づく。かつこれらの変化は Alcohol 量が大のときは著しくなる傾向がうかがはれた。しかし少数の例ではこの傾向とは異つた成績も認められた。また Alcohol 注射後の血糖値の変化は増減区々で, 不変例も多数あつて, Alcohol 注射の血糖値にたいする一定の影響を確認することはできなかった。

2. Alcohol 習慣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 注射の影響

著者は従来の研究とは別の方面より Alcohol 習慣動物における糖代謝に関する知見を得るために, 枝^⑥の方法に準じてウサギに Alcohol を長期間にわたつて連日注射を行つて麻酔症状, その他の状態から習慣の成立状況を観察しながら, その間ときどき空腹時に Alcohol 注射試験を行い, 注射後の血中ブドウ糖・乳酸・焦性ブドウ酸および乳酸: 焦性ブドウ酸比の変動を調べ, 前述の健常動物において認められた所見と比較して, 習慣の成立およびその過程が糖代謝にいかなる影響を与えるかを検討した。ひと, ならびに動物で, Alcohol 連用により習慣が成立することは認められてい

るが、Alcohol 連用により習慣の成立する機構に関しては、研究者の間ではなお意見が一致していない。一般には Alcohol 習慣の成立にたいする糖代謝の関与は、十分明かにされていないが、慢性 Alcohol 中毒における Alcohol 喝望の発生に関しては、ある種の栄養上の欠陥により糖代謝に障害が起ることによつて、Alcohol 喝望が発生することが Verela⁽¹⁰⁾, Mardones により主張されている。慢性 Alcohol 中毒における糖代謝に関しては、糖耐能力・空腹時血糖値およびそれらと内分泌機能の障害との関連性について多く研究されているが、その見解は区々である。また血中乳酸、焦性ブドウ酸値、および乳酸：焦性ブドウ酸比に関しては研究はすくなく Wortis⁽¹¹⁾⁽¹²⁾らは、多発神経炎または Wernick 氏病を伴う慢性 Alcohol 中毒における焦性ブドウ酸値の変動に関して報告し、Lecoq⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾らは焦性ブドウ酸は Alcohol 中毒者の精神神経症の原因となる Alcohol 代謝中間産物であるとのべている。

著者は Alcohol 習慣動物の血中乳酸、焦性ブドウ酸値および乳酸：焦性ブドウ酸比の三者の変動を観察して、Leloir and Munoz のいわゆる Alcohol-焦性ブドウ酸共酸化還元が、Alcohol 習慣動物においても成立するや否やを検討する目的をもつて、Alcohol 習慣動物の糖代謝に関するつぎの実験を行った。

実験方法

実験 1 と同様の方法で健常ウサギに約 20h 絶食後、Alcohol 量が 1.0g/kg または 2.0g/kg となるよう 20% Alcohol 生理的食塩水溶液を腹腔内注射して、そのうちの血中ブドウ糖・乳酸・焦性ブドウ酸値および乳酸：焦性ブドウ酸比の変動を調べ、これを対照実験とした。

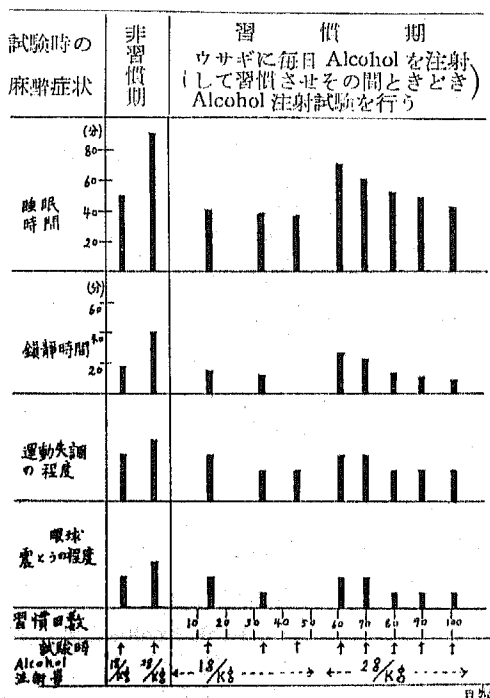
つぎに枝の方法に準じて、20%生理的食塩水溶液として Alcohol を 1 日量 0.5g/kg より漸次 2.0g/kg まで増量しながら、毎日腹腔内注射して Alcohol に習慣せしめた。このさい眼球振とう、睡眠、自発運動の消失、運動失調等の麻酔症状を観察して習慣の成立を確めた。

その間 1～3 週間ごとに絶食時に、1.0g/kg または 2.0g/kg の Alcohol を 20%生理的食塩水溶液として腹腔内注射して、血中ブドウ糖・乳酸・焦性ブドウ酸値の推移を調べた。採血法および資料の処理、定量法等はすべて前実験と同様である。この実験の期間は 2～4 カ月間におよんだ。

実験成績

本実験はウサギ 4 例について行つた。各々の例における Alcohol 毎日注射実施の詳細、およびその間に行つた Alcohol 注射実験のさいの麻酔症状のしだいに減

弱する模様を 1 例 (ウサギ No. 4) について、第 2 図に示した。他の例もこれとほぼ同様であるので図示を省略した。



第2図: Alcohol 習慣ウサギ (No. 4) における Alcohol 注射試験時の麻酔症状

対照期 (非習慣期) および Alcohol 連用の初期には、Alcohol 注射後まもなくウサギは運動失調をきたし、横臥し、疼痛刺激にも反応なくなり、眼球振とうが現はれ、睡眠に入り急速に麻酔状態に陥る。10^分～20^分で睡眠状態より脱して身動きし始めまもなく強い運動失調を示しながら歩き廻つたり、またうずくまつたりする状態がながくつゞいて、しだいに恢復してゆく。麻酔症状が完全に消失するまでには約 1h (1.0g/kg の場合) ないし 2h (2.0g/kg の場合) を要した。しかし連日 Alcohol 注射がつけられて、Alcohol 注射試験も第 1, 第 2, 第 3 回と回を重ねるにしたがい、習慣が成立して中毒症状および麻酔症状も弱まり、また麻酔持続時間も短くなる。Alcohol 注射試験の Alcohol 注射量を 1.0g/kg より 2.0g/kg と増加したときは、一時症状が強くなるが、対照期の 2.0g/kg 注射の場合よりははるかに弱い。さらに Alcohol の連日注射がつけられるに従い、一時強くなつた Alcohol 注射試験時の麻酔症状もまたしだいに弱くなつてゆき、習慣の成立してゆくことがうかがはれた。以上の経過は各例

において多少の相違はあつたが、ほぼ同様に認められた。つぎに Alcohol 習慣の成立経過中に行つた、Alcohol 注射試験のさいの血中ブドウ糖・乳酸・焦性ブドウ酸値の変動を第1例(ウサギ No. 4)について第2表に表示した。なお習慣成立のほぼ中間期と考えられる Alcohol 連日注射第9週目の Alcohol (2.0g/kg) 注射試験と、習慣の極期と考えられる第13週目の Alcohol (2.0g/kg) 注射試験の二者の成績を対照期と比較検討するためにその値の変動の傾向を第3図に図示した。

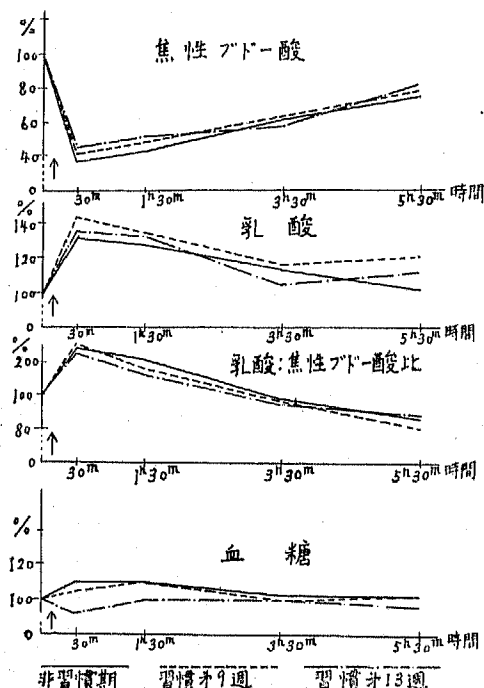
第3図にみるとく血糖値はこれらの期のいずれに於ても、Alcohol 注射後30^mには軽度の上昇をきたしており、そのまちは増減区々であるが、二者の間には特別の差異は認められない。つぎに血中乳酸値は二期のいずれにおいても、Alcohol 注射後30^mで注射前の値に比して軽度の上昇をきたし、そののちの値の変動

の多少の相違はあるが二者ほぼ同様に経過しており、いづれも実験1で得られた健常ウサギにおける成績と一致している。つぎに血中焦性ブドウ酸値についても同様で、二期いづれの成績も、Alcohol 注射後30^m~1h30^mでは著明に低下して、そののちの値の変動も二者ほぼ同様でいづれもしだいに増加して、5h30^mでは注射前の値に近くなつてゐる。したがつて血中乳酸：焦性ブドウ酸比の変動もまた二者同様の傾向で、Alcohol 注射後30^m~1h30^mで著明に増加し、そののちはしだいに減少して注射前の値に近づいてゐる。これらの値の変動の傾向は、いづれも実験1の健常ウサギに Alcohol を注射したのちの血中糖・乳酸・焦性ブドウ酸値の変動の傾向と同一である。対照期に比し中間期、ならびに極期のいずれの成績も同一傾向で、これら値の変動の程度も同程度であり、二者のあいだにとくに著しい差異は認められない。健常動物で認められ

第2表：Alcohol 習慣ウサギ (No. 4) における Alcohol 注射試験時の血中ブドウ糖、乳酸、焦性ブドウ酸値および乳酸：焦性ブドウ酸比の変動

	Alcohol 注射後 時 間	Alcohol 注 射 量 (i. p.)										
		$\leftarrow \frac{1g}{kg} \rightarrow \leftarrow \frac{2g}{kg} \rightarrow \leftarrow \dots \frac{1g}{kg} \rightarrow \leftarrow \dots \frac{1g}{kg} \rightarrow$										
		対 照 期 (非習慣期)		Alcohol 習慣 期								
焦性ブドウ酸 (mg/dl)	注 射 前	2.1	2.08	2.17	2.4	2.06	2.61	3.08	2.04	2.32	2.22	
	30 ^m	1.06	0.80	1.04	1.30	1.05	1.06	1.28	0.92	1.14	0.94	
	1h 30 ^m	1.36	0.89	1.37	1.4	1.44	1.38	1.52	1.32	1.46	1.12	
	3h 30 ^m	2.07	1.27	2.31	1.8	1.95	1.80	1.93	2.12	1.80	1.30	
	5h 30 ^m	2.20	1.60	2.64	2.43	1.94	2.90	2.40	2.14	1.93	1.86	
乳 酸 (mg/dl)	注 射 前	22.0	23.7	22.0	23.4	28.0	25.4	29.0	19.5	22.8	21.5	
	30 ^m	30.0	31.0	30.8	32.4	30.0	34.0	42.1	30.6	36.0	29.0	
	1h 30 ^m	28.0	30.4	27.6	29.0	25.0	31.5	39.0	30.6	35.0	28.4	
	3h 30 ^m	27.2	27.0	40.4	23.0	23.2	29.0	33.0	21.0	26.5	22.5	
	5h 30 ^m	28.2	24.0	36.4	23.1	20.5	30.4	35.0	20.8	26.0	24.3	
乳酸：焦性ブドウ酸比	注 射 前	10.9	11.4	10.1	9.8	10.2	7.9	6.4	9.6	9.4	9.7	
	30 ^m	28.3	38.8	29.6	25.0	28.6	32.1	33.0	33.3	31.9	32.3	
	1h 30 ^m	20.6	34.2	20.2	20.7	17.4	22.8	25.7	23.2	24.0	25.3	
	3h 30 ^m	13.1	21.2	17.4	12.8	11.9	16.1	17.1	17.2	14.7	17.3	
	5h 30 ^m	18.8	15.0	13.8	9.5	9.5	14.5	14.6	9.7	13.5	13.2	
血 糖 (mg/dl)	注 射 前	89.0	85.0	83.0	80.0	86.0	87.0	81.0	89.0	88.0	86.0	
	30 ^m	98.0	89.0	85.0	83.3	88.0	87.0	83.0	86.0	83.0	82.0	
	1h 30 ^m	98.0	89.9	85.0	81.0	90.0	92.0	85.0	84.0	83.0	86.0	
	3h 30 ^m		86.0	85.0	79.0	90.0	90.0	81.0	87.0	79.0	86.0	
	5h 30 ^m	96.0	86.0	85.0	80.0	88.0	90.0	82.0	91.0	79.0	83.0	

備考：ウサギに毎日 Alcohol を注射して習慣せしめ、その間ときどき Alcohol (1g/kg または 2g/kg) を腹腔内注射して、その前後の向値を定量した。



第3図: Alcohol 習慣ウサギ (No. 4) における Alcohol 注射試験時の血中ブドウ糖、乳酸、焦性ブドウ酸値および乳酸:焦性ブドウ酸比の変動

Alcohol: 2g/kg

縦軸: Alcohol 注射前の値を100とし注射後の変動を注射前値にたいする100分率をもって示す

た Alcohol 注射の糖代謝にたいする影響としては、血糖値には一定の影響はおよぼさず、乳酸値が上昇して焦性ブドウ酸値が低下したが、本例のごとき習慣動物においても、健常動物におけるとはほぼ同様の変動が認められ、Alcohol 習慣の成立によつてとくに認むべき著しい影響もうけなかつたことが推測される。第1例で認められたと同様の傾向が他の3例においても認めることができたが煩雑を避けるため、個別のデータを省略し、各例平均値の表のみを示した(第3表)。

小 括

以上4例のウサギにおける実験の成績をまとめるとウサギにおいては Alcohol 習慣が成立しても、Alcohol 注射後の血中ブドウ糖・乳酸・焦性ブドウ酸値の変動および乳酸:焦性ブドウ酸比の変動は健常ウサギに Alcohol を注射したさいの変動と同一傾向であることが認められた。

Ⅲ. 考 按

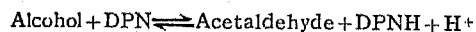
緒言において述べたごとく、Alcohol の血糖値にお

よぼす影響に関する研究者の見解は一致していない。Gojcher⁽¹⁶⁾ら、Tennent⁽¹⁶⁾ら、Newman⁽¹⁷⁾ら、松本⁽¹⁸⁾、Connon⁽¹⁹⁾、は肝のグリコーゲン量が豊富であるときは、Alcohol を投与すれば肝グリコーゲンが減少して血糖の増加をきたすとのべているが、Eger⁽²⁰⁾らはその作用は動物によつて異差があることを認めている。しかし Koehler⁽²¹⁾ら、Pansini and Casaula⁽²²⁾、Nitzuleczu⁽²³⁾ら、Smith⁽²⁴⁾、Neves⁽²⁵⁾、Pansini⁽²⁶⁾らは Alcohol 投与は血糖値の減少をきたすと報告している。さらに松永⁽²⁶⁾、Saviano⁽²⁶⁾らは投与 Alcohol 量により、または Alcohol 投与後時間とともに増減が変つてくることを認めている。また Loomis⁽²⁷⁾らは特別の影響を示さないと主張している。

Alcohol 習慣動物における Alcohol の血糖値にたいする影響について、Connon はウサギにおいて糖耐容能力が増加して血糖値の低下をきたすことを認めている。また慢性 Alcohol 中毒症における空腹時血糖値に関する研究においても、研究者の見解は区々であつて、Lisausky⁽²⁸⁾ら、Lolli⁽²⁹⁾、Karlen⁽³⁰⁾ら、Tintera⁽³¹⁾らのごとく糖耐容能力増大を主張する研究者もあり、またその減少を認めている研究者もすくなくない(Bowman⁽³²⁾ら、Voegtlin⁽³³⁾ら)。また Verela ら、Gojcher らは糖耐容能力には異常はないとのべている。

著者の今回の実験においては、健常動物においても、また習慣動物においても、Alcohol 注射が血糖値に特別の影響をおよぼすことを確めることができなかった。これは前記 Loomis らの主張と一致するものである。著者の習慣動物における実験では、空腹時血糖値より推測するに、本実験の程度の習慣では、Connon の主張するとき糖耐容能力の上昇は認めることができず、この成績はむしろ Verela ら、Gojcher らの主張と一致するものと考えらる。

緒言において述べたごとく、Leloir and munōz は Alcohol の酸化にあたり、Alcohol-焦性ブドウ酸共両酸化還元が生起することを主張している。生体内 Alcohol 酸化にあつては、まず第1段階として、Alcohol → Acetaldehyde の酸化がおこる。この第1段階の酸化について Alcohol 脱水素酵素の働きが重要視されている。この酵素の働きは水素を Alcohol より補酵素 DPN (Diphosphopyridine nucleotide) へ転移させる。



この反応は可逆性であるが、ふつうは左から右へ進行する。これは Acetaldehyde がごく迅速に酸化されて、平衡から除かれるためである。還元性 DPN はその水素を別の水素受容体に移して、自らは酸化型とな

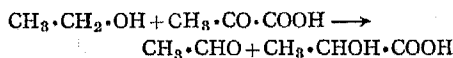
第3表: Alcohol 習慣ウサギにおける Alcohol 注射試験時の血中ブドウ糖, 乳酸, 焦性ブドウ酸値および乳酸焦性ブドウ酸比の変動 (4例平均)

		Alcohol 注 射 量 (i. p.)							
		$\leftarrow \frac{1F}{kF} \rightarrow \leftarrow \frac{2F}{kF} \rightarrow \leftarrow \dots \frac{1F}{kF} \rightarrow \leftarrow \dots \frac{2F}{kF} \rightarrow$							
		対 照 期		Alcohol 習 慣 期					
		(非習慣期)		2~3週	4~6週	7~8週	9~10週	11~13週	
焦性ブドウ酸 (mg/dl)	注 射 前	2.70	2.55	2.84	2.48	2.56	2.97	2.56	
	30m	1.49	1.00	1.30	1.10	1.09	1.29	1.08	
	1h 30m	1.84	0.95	1.87	1.58	1.14	1.28	1.17	
	3h 30m	2.31	1.68	2.34	1.85	1.84	2.03	2.05	
	5h 30m	2.79	2.19	2.75	2.49	2.61	2.59	2.51	
乳 酸 (mg/dl)	注 射 前	31.8	27.6	32.6	24.9	26.0	32.3	26.0	
	30m	38.8	31.4	37.7	29.7	38.5	39.5	33.6	
	1h 30m	34.4	31.8	35.0	35.0	29.9	35.7	33.0	
	3h 30m	33.6	28.2	37.3	26.6	28.0	33.2	28.6	
	5h 30m	32.8	29.8	33.7	24.4	26.6	30.8	29.4	
乳酸: 焦性ブドウ酸比	注 射 前	11.7	10.8	11.5	10.0	10.4	10.9	10.2	
	30m	26.0	31.4	29.0	27.0	30.8	30.8	31.2	
	1h 30m	18.4	33.5	18.7	19.4	17.7	30.2	28.3	
	3h 30m	14.5	16.8	15.4	14.4	15.2	16.3	14.0	
	5h 30m	11.8	12.2	12.2	11.0	10.0	12.3	11.7	
血 糖 (mg/dl)	注 射 前	84.8	85.3	82.8	86.7	86.5	85.7	91.2	
	30m	85.5	87.0	83.8	85.8	88.5	84.0	92.0	
	1h 30m	88.5	89.3	85.3	88.7	86.0	86.3	91.0	
	3h 30m	85.7	87.7	87.0	89.0	88.0	84.7	90.3	
	5h 3. m	90.0	86.7	85.3	88.3	98.3	81.3	88.7	

備考: ウサギに毎日 Alcohol を注射して習慣せしめ, その間ときどき Alcohol (1.0g/kg または 2.0g/kg) を腹腔内注射して, その前後の各値を定量した

り, すぐに他の Alcohol より水素を受けて還元型となる。

この別の水素受容体として Leloir and Muzōz は焦性ブドウ酸をあげている。すなわち彼らの説明によると次式に示すとき Alcohol-焦性ブドウ酸共酸化還元 "Coupled oxidation-reduction of alcohol and pyruvate" がおこり, Alcohol 1 分子は酸化されて Acetaldehyde 1 分子が発生し, 同時に焦性ブドウ酸 1 分子は還元されて乳酸 1 分子が発生するのである。



肝切片を用いた in vitro 実験で證明されている Leloir and Munōz の主張は, in vivo では詳しく研究されていない。Westerfeld⁽⁹⁷⁾ら, Berg⁽⁹⁸⁾らは犬に経口的に焦性ブドウ酸を与えて, Alcohol 代謝の促進されること, 同時に乳酸生成の増加を認めており,

また Alcohol 酸化のさいに血中焦性ブドウ酸値の低下を認めている。さらに Greenberg⁽⁹⁹⁾は Alcohol が静脈内注射された場合にも, 焦性ブドウ酸投与は Alcohol 代謝を促進する働きのあることを確めている。Pansini and Notaristefano⁽¹⁰⁾は Alcohol 投与後の血中焦性ブドウ酸値低下を認め, Koppányi⁽⁴⁰⁾も焦性ブドウ酸の Alcohol 代謝促進効果を認めている。さらに Himwitch⁽⁴¹⁾ら, Newman らは Alcohol 酸化にあたり血中乳酸値の上昇することを認めている。また山田⁽⁴²⁾はウサギにおいて焦性ブドウ酸投与後に Alcohol の血中よりの消失が促進されて, 血中 Acetaldehyde 値の上昇することを明らかにしている。しかしこれらの知見にたいして, Hulpieu⁽⁴³⁾ら, Gregory⁽⁴⁴⁾らの実験によると焦性ブドウ酸の Alcohol 酸化促進作用は認められず, Hulpieu は Westerfeld らの実験は対照実験が不完全であると主張している。また Bartlett and

Barnett⁽⁴⁾はラットにおける C¹⁴-Labeled Alcohol 実験より、焦性ブドウ酸の Alcohol 酸化促進作用を否定し、むしろ遅延作用があると主張している。Vitale⁽⁵⁾ら、Kinard⁽⁶⁾らも焦性ブドウ酸の Alcohol 酸化促進作用を否定している。しかし Bartlett and Barnett の知見は、焦性ブドウ酸が Alcohol の酸化の第1段階を促進することを認めている所見とは相反するものではなく、醋酸の酸化の遅延により説明できるものと考えられている。

いづれにしても Leloir and Munõz の Alcohol-焦性ブドウ酸共酸化還元説には異論がすくなくない。著者は実験1において健康動物に Alcohol 注射後、血中焦性ブドウ酸値下および血中乳酸値上昇が一時的にあり、乳酸：焦性ブドウ酸比が一時的に著しく増加することを認めたが、この所見はそのさい、いわゆる Alcohol-焦性ブドウ酸共酸化還元が生じたものとして解釈することが可能と考えている。したがって著者は本実験の成績はウサギ体内でも、Alcohol 酸化にあたって本反応が生起すること証明するものと考えたい。Westerfeld らは犬における実験成績で同様の結論を出しているが、Alcohol が経口的に投与されているため、吸収が不確実であると云う非難を免れない。著者の実験ではその点を考慮して腹腔内注射によつて投与した。これによれば Alcohol は 30^m後には完全に吸収されて、静脈内注射によるとほぼ同じ速さで体内での拡散が完成すると Marshall and Owens⁽⁷⁾は主張している。かつ腹腔血管の分布より考えて、腹膜より吸収された Alcohol の大部分は門脈系を通じて肝を経ると考えても差支えないから、腹腔内投与 Alcohol は、経口投与と同様の变化を体内で受けるものと考えられる。本実験の成績において、血中乳酸値の上昇が血中焦性ブドウ酸値の低下のごとく著明に出現しなかつた理由は、この実験成績からは説明できない。しかし正常の糖代謝の行はれているときは、血中では乳酸 \rightleftharpoons 焦性ブドウ酸の平衡関係が保たれ、その比がほぼ1前後であるが、もし Alcohol 酸化のさい血中焦性ブドウ酸値が低下し、この比が20~30に増大するとき、この反応は右へ急激に進行して、血中乳酸値のある程度の減少がおこることが推測される。したがって Alcohol 酸化による血中乳酸値の上昇が抑制されるのではなからうか。

また本実験における血中乳酸および焦性ブドウ酸値の変動は Alcohol 注射後 5^h 後にはば注射前の状態に復すが、この所要時間は注射された Alcohol の大部分が血中から消失するに要する時間とほぼ一致している。かつこれらの値の変動が Alcohol 注射後 30^m~1^h

30^mで最も著明で、そののちはしだいに弱まつてゆくことは、Alcohol 酸化の程度が弱まることを示すものと解することができる。この事實は血中 Alcohol 濃度時間曲線が一般には直線的であつても、ごく高濃度または低濃度の場合には双曲線型をとることがあるという意見と一致するものである。

以上の諸点を考慮すれば Alcohol 酸化の第一段階においては、糖代謝にたいしては血糖の段階においてもまたそののちの段階にたいしてもただ乳酸：焦性ブドウ酸比を一時的に増大させる以外は特別の影響を与えないのではないかと考えたい。もし影響ありとすれば、第二段階以下の Acetaldehyde の酸化より酢酸を生じ、他の経路よりの酢酸と合して Krebs の Cycle に入つてゆく点ではないかと考える。

Alcohol 習慣動物の糖代謝能力は、非習慣動物に比べるとくに差異がないことが多く研究者により主張されているが、著者の習慣動物における実験(実験2)においても、Alcohol 注射後の血中ブドウ糖・乳酸・焦性ブドウ酸値の変動は、非習慣動物の場合に比して同様の変動傾向が認められ、著明な相違は認められなかつた。従つて習慣動物の体内においても、非習慣動物に比べると同様に Alcohol 酸化の第一段階においては、Leloir and Munõz のいわゆる Alcohol 焦性ブドウ酸共酸化還元が生起することを証明するものである。また Alcohol 注射後の血中乳酸、焦性ブドウ酸値の変動の推移が習慣ならびに非習慣動物で時間的にほとんど一致していることは、習慣動物においても Alcohol 酸化速度は変わらないという見解を間接的に支持するものと考えたい。

これらの点を考慮すれば、Alcohol 習慣が成立しても糖代謝においては他に特別の条件がなければ、とくに著明な異常が発生しないであろうことを推論する。慢性 Alcohol 中毒のさいには、Alcohol 習慣のほかに種々の因子が加はつて、その臨症像が出来上るものであるから、そのさいの糖代謝の障害は Alcohol 習慣以外の因子から発生することが推測される。

IV. 総 括

Alcohol 習慣動物の糖代謝を研究するために、健康非習慣ならびに Alcohol 習慣ウサギに Alcohol の腹腔内注射を行い、注射後の血中ブドウ糖・乳酸・焦性ブドウ酸値の変動を研究してつぎの結果を得た。

(1) 健康非習慣ウサギでは Alcohol 注射後 30^m~1^h30^mに一時的に血中乳酸値が軽度上昇し、血中焦性ブドウ酸値は著く低下した。乳酸：焦性ブドウ酸比は一時的に増大した。これらの変化はしだいに注射前の値に近づく傾向を示し、注射後 5^h30^mではば前の値

に復した。血糖値には特定の変化を認めることができなかった。

(2) Alcohol 習慣ウサギに Alcohol 注射を行つた場合も、健康非習慣ウサギで得られたと同様の所見が得られた。

(3) 以上の成績にもとづき、つぎの如き推論を行つた。すなわち Leloir and Munoz のいわゆる Alcohol-焦性ブドウ酸共酸化還元は健康非習慣動物の体内でも、また習慣動物の体内でも同様に生起する可能性がある。また他に特別の条件がなければ、Alcohol 習慣のみによつては糖代謝にとくに異常の生ずることはないであろう。

文 献

- ①Mardones, R. J. and Onfray, B. E.: *Rev. Chil. Hig. Med. Prev.*, 4: 293, 1942. ②Mardones, R. J.: *Q. J. Stud. Alc.*, 12: 563, 1951. ③Jacoben, E.: *Pharmacol. R.*, 4: 107, 1952. ④Leloir, L. F. and Munoz, J. M.: *Biochem. J.*, 32: 299, 1938. ⑤Green, D. E., Westerfeld, W. W., Vennesland, B. and Knox, W. F.: *J. Biol. Chem.*, 140: 683, 1941. ⑥Hagedorn and Jansen: *Biocem. Z.*, 135: 469, 1923 (吉川: 臨床医化学, II: 87, 協同医書出版社より引用). ⑦Barker, S. B. and Summer-son, W. H.: *J. Biol. Chem.*, 133: 535, 1941. ⑧清水: 生化学, 22: 3, 1950. ⑨枝: 日薬理誌, 44: 81, 45: 20, 45: 95, 1950. ⑩Verela, A., Penna, A., Alcaïno, F., Johnson, E. and Mardones, R. J.: *Q. J. Stud. Alc.*, 14: 174, 1953. ⑪Wortis' H., Bueding, E., Stein, M. H. and Jolliffe, N.: *Arch. Neurol. Psychiat.*, Chicago, 47: 215, (Quoted from *Q. J. Stud. Alc.*, 3: 143, 1942). ⑫Wortis, H., Bueding, E. and Jolliffe, N.: *New Engl. J. Med.*, 226: 376, 1942. ⑬Lecoq, R.: *C. R. Acad. Sci., Paris*, 232: 1017, 1951. (Quoted from *Q. J. stud. Alc.*, 12: 623, 1951). ⑭Lecoq, R., Chauchard, P. and Mazoue, H.: *C. R. Soc. Biol.*, 145: 521, 1951 (Quoted from *Q. J. stud. Alc.*, 13: 518, 1952). ⑮Gojcher, B. F., Weiland Taruopolkaja, M., F.: *Acta. Med. Scand.*, 79: 563, 1933. ⑯Tennent, D. M.: *Q. J. stud. Alc.*, 2: 263, 1941. ⑰Newman, H. W., Van Winkel, W., Jr., Kennedy, N. K. and Mortor, M. C.: *J. Pharmacol. and Exp. Therap.*, 68: 194, 1940. ⑱松本: 日薬理誌, 47: 2, 58, 1951-1953. ⑲Connors, C. L.: *Q. J. stud. Alc.*, 1: 195, 1940. ⑳Eger, W. and Otten-smeier, H.: *Med. Wschr., Stuttgart*, 8: 85, 1954. (Quoted from *Q. J. stud. Alc.*, 16: 338, 1955). ㉑Koehler, A. E., Hill, F. and Bittenwieser, E.: *Fed. Proc.*, 3: 59, 1944. (Quoted from *Q. J. stud. Alc.*, 5: 341, 1944-1945). ㉒Pansini, R. and Casaula, A.: *Bul. Soc. ital. Biol. sper.*, 27: 910, 1951. (Quoted from *Q. J. stud. Alc.*, 13: 517, 1952). ㉓Nitzuleczu, J., Zosin, C. and Ionescu, M.: *Rev. Med-chir, Paris*, 59: 68, 1948. (Quoted from *Q. J. stud. Alc.*, 13: 131, 1952). ㉔Smith, J. J.: *Q. J. stud. Alc.*, 10: 251, 1949. ㉕Neves, D. P., Faria, C. V. and Fusioka, T.: *Rev. Hosp. Clin. S. paulo*, 5: 115, 1956. (Quoted from *Q. J. stud. Alc.*, 12: 637, 1951). ㉖Pansini, R. and Casaula, A.: *Bul. Soc. ital. Biol. sper.*, 29: 913, 1951. ㉗Pansini, R. and Casula, A.: *Omnia Med.*, 30: 93, 1952. (Quoted from *Q. J. stud. Alc.*, 14: 494, 1953). ㉘松永: *Tohoku J. exp. Med.*, 4: 1, 2. ㉙Saviano, M. and Vacca, C.: *Bul. Soc. ital. Biol. sper.*, 24: 539, 1948. (Quoted from *Q. J. stud. Alc.*, 10: 350, 1941). ㉚Loomis, J. A.: *Q. J. stud. Alc.*, 11: 527, 1950. ㉛Lisauksy, E. S., Golder, G. R. N. and Lolli, G.: *Q. J. stud. Alc.*, 15: 555, 1954. ㉜Lolli, G.: *Q. J. stud. Alc.*, 7: 193, 1945. ㉝Karlen, S. C. and Cohn, C.: *Amer. J. Psychiat.*, 103: 247, 1946. (Quoted from *Q. J. stud. Alc.*, 7: 601, 1946-1947). ㉞Tintera, J. W. and Lovell, H. W.: *Geriatrics*, 4: 274, 1945. (Quoted from *Q. J. stud. Alc.*, 11: 145-146, 1950). ㉟Bowman, K. M., Wortis, J., Orenstein, L. L. and Goldfarb, W.: *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 42: 37, 1939. ㊱Vögtlein, W. L., OHollaren, P. and OHollaren, H.: *Q. J. stud. Alc.*, 4: 163, 1943. ㊲Westerfeld, W. W., Stotz, E. and Berg, R. L.: *J. Biol. Chem.*, 144: 657, 1942. ㊳Westerfeld, W., W., Stotz, E. and Berg, R. L.: *J. Biol. Chem.*, 149: 237, 1943. ㊴Berg, R. L., Stotz, E. and Westerfeld, W. W.: *J. Biol. Chem.*, 152: 51, 1944. ㊵Greenberg, L. A.: *Q. J. stud. Alc.*, 3: 347, 1942. ㊶Pansini, R. and Notaristefano, M.: *Bull. Soc. ital. Biol. sper.*, 28: 1471, 1952 (Quoted from *Q. J. stud. Alc.*, 15: 124, 1954). ㊷Koppányi, T.: *Anat. Rec.*, 94: 377, 1946. (Quoted from: *Q. J. Stud. Alc.* 7: 308, 1947). ㊸Himwich, H. E., Nahum, L. H., Pakieten, N., Fazekas, J. F., Du Bois, D. and Gildea, E. F.: *J. Amer. Med. Ass.*, 100: 651, 1933.