

綜 説

アルコール代謝速度に影響する諸物質

信州大学医学部薬理学教室

赤 羽 治 郎

Some Substances Influencing the Rate of Metabolism of Ethyl Alcohol

Jiro AKABANE

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shinshu University.

I. 血中アルコール濃度

血中アルコール濃度と中毒症状との相関性について、Widmark^①は約50%例が血中濃度121~140mg/dlにおいて酩酊症状を呈し、しかも個人差が大であることを述べている。また Jetter^②は1150名の急性中毒患者について、80%例は血中濃度150~300mg/dlにあつたが、なお50mg/dlですでに中毒症状を呈したものが約10%例あり、またあるものは400mg/dlで中毒したことを述べている (表1)。

これらの報告で知られるように、アルコール中毒の酩酊度を血中アルコール濃度を示標として論ずることは至当ではないが、なお一般にはこの方法が便宜であり、とくに法医学的に酩酊の有無を検証する必要がある場合には、他にこれに代る適當の方法が見当たらない。

生理的にも血中には3mg/dl程度のアルコールは存在する。アルコールを飲用すれば、すでに5分後には測定しうべき量が血中に出現する。アルコールの吸収は容易であり、飲用量の20%は胃壁より、その他は小腸粘膜より吸収される。もつともそのさい空腹時には容易であるが、満腹のさいは不良であり、また同時に摂取する食物の種類にも関係して、糖質のさいは比較的的良好であるが、肉食や脂肪食のさいは不良である。同じ量のアルコールを飲用するにしても、濃度の高いウイスキーのごとき飲料では吸収が迅速であり、日本酒のごとき濃度の低いものでは吸収がおそい。ビールはCO₂を共存するため胃からの吸収度が早い。これらのことは実際上もよく知られており、血中アルコール

濃度曲線の形からも証明される。

アルコールは他の食品と違って腸壁からそのままの形で吸収され、消化による変化を受けない。血中に入ったアルコールは体組織へ全般的に分布されるが、組織への分布度は一様でない^③。そのうち脳中および脳脊髄液中への分布がとくに問題となるが、その濃度は特に著しく高いというほどではない。しかしこれらの神経組織中の濃度曲線は他の組織中のそれに比して上昇度がおそく、また下降度もおそい傾向がみられる。

血中アルコール濃度は飲用後60mごろピークに達し、それから漸次下降するが、その下降速度はほとんど一定する。この時血中アルコール濃度時間曲線は直線形となる。これは Mellanby ならびに Widmark の実験以来ほとんど定期的に信ぜられてきたものである (これについては後に述べる)。

吸収速度には偏差が大であるが、吸収が終つて体液と組織との間に拡散平衡 (diffusions equilibrium) が成立してからは、血中濃度は漸次低下するにも拘わらず、血中からアルコールの消失する速度は一定する。従つてこのことはアルコールの体内における酸化速度が血中濃度の高低に係わらず、これと無関係に経過することを示す。もし飲用されたアルコールのうち酸化されないうち、そのまま体外に排泄される部分が大であれば、こうした結論を引きだすわけにはゆかないが、実際にアルコールはほとんど大部分 (95~98%) が体内で酸化されてしまうものであつて、尿中あるいは呼

表 1. 中毒の発現と血中アルコール濃度との関係

(Jetter による)

血中アルコール濃度	0.05%	0.10%	0.15%	0.20%	0.25%	0.30%	0.35%	0.40%	0.45%	0.50%
全 例	38	87	132	330	176	141	74	15	5	2
中 毒 例	4	16	61	276	158	133	71	14	5	2
中毒例の百分率	10.5	18.4	47.0	83.6	90.0	95.1	96.0	93.3	100	100

氣中に排泄される分は僅かに2~5%程度に過ぎなくて、よほど大量に飲用した場合か特別の場合にのみ10%位に上るに過ぎない。

II. アルコール酸化速度に関する Mellanby および Widmark の見解

血中アルコール濃度の推移が、アルコールの体内酸化を簡単に忠実に示すものに外ならないと考えるに至ったのは Mellanby^④ をもつて嚆矢とする。この結論が後には定則的となつてその後の研究はみなこの上に立脚している。Mellanby の実験は主にイヌを使つて行われたものであるが、イヌにおいてはそのアルコール酸化能力は注射されたアルコール量の大小に係わらずに一定しており、毎時間体重 kg 当りは 0.185cc (0.148g) であるという。

Widmark^⑤ の研究はこの Mellanby の基本的観察より出発しており、法医学的の目的をもっている。Widmark の結論を簡単に述べると、絶食させた被検動物にアルコールを飲用させると、飲用量の如何に拘わらず、血中アルコール量の変化は個体に特有な2つの恒数の函数である。第一の恒数 β は1分間の濃度の減少であり、それは曲線の傾斜度を決定し、濃度の如何に拘わらず、各個体について酸化速度恒数を示す。第二の恒数 γ は体重の換算を支配する因子であり、全体内のアルコールの濃度と血液内のそれとの比を示す。

被検動物により摂取されたアルコール量の未知の場合には、Widmark は次の式からこれを計算している。

$$A = \gamma \cdot P (Ct + \beta t)$$

酔倒したヒト(体重 P) の逮捕時における血中アルコール濃度 Ct をはかり、訊問により時間を知り、 β および γ は経験的にえられた平均値をもつて計算する。

Widmark がその研究により到達した結論を要約すると、1°) 酸化速度と血中アルコール濃度とは無関係である。

2°) 酸化速度は一個体について一定である。

3°) 酸化速度は個体により偏差が大であり、ヒトでは大なるものは少なるもの $\times 2$ 倍におよぶ。

4°) 全生体内のアルコール濃度と血中アルコール濃度との比は一個体について一定である。

III. アルコール代謝の速度に関する今日の見解

研究者によつては血中アルコール濃度時間曲線は直線形であることを示すことができずに、双曲線形をえているものも二三に止まらないが、こゝにはそれらの研究の詳細を述べる暇がないので Jacobsen^⑥ その他の文献を参照されたい。それらの成績においては、濃度の減少と \times に酸化速度も減退しており、一次反応

の式 $\frac{dx}{dt} = K(a-x)$ の曲線によく一致している。

この両者の結論は互に広くかけ離れていて、融和することが困難らしくみえる。同一種属の動物を使つた実験にもこの矛盾があつて、被検動物の種属の差とみるわけにもゆかない。実験方法で注意しなければならぬことの一つはアルコールの投与方法である^⑦。血中から組織内への拡散は一般に緩慢とみななければならなくて、動物の種属によつてはことにその拡散速度に大差がある。内服法ではたとえ絶食させても拡散がおそくて、平衡に達するのに長時間を要し、ラットでは60m, イヌでは60~90m, ヒトでは80mを要する。皮下注射法は吸収が不良で、また拡散も緩慢である。酸化速度の研究には静脈内あるいは腹腔内注射法によるのがよい。ラットでは静脈内では10m, 腹腔内では30mで平衡に達する。ウサギでは静脈内でも60~80mを要する。なお実験時間は十分長くして、拡散平衡に達するまでに要する時間を無視しうようにするのがよい。

アルコールの用量ならびに稀釈度も注意を要する。マウスやラットでは kg 当り 0.5~2.5g のアルコール量では酸化速度は一定する。モルモットやウサギではアルコール量が大きくなるほど酸化速度は速くなり、kg 当り 2.5g 以上になると却て酸化は不良となる。ここに動物種属による差がみられる。

投与方法の大きな変更としては持続注入法(infusion experiment)であり、アルコールを生理食塩水で稀釈して数時間にわたり一定速度で静脈内へ注入するものである。このさい高い血中濃度をうるためには注入速度を酸化による消失速度より速くすればよく、低い血中濃度をうるためには注入速度をおそくすればよい。Newman^⑧ とその一門の研究者はこうして血中濃度のレベルを数時間にわたつて、血中濃度の高低と無関係に、一定に保つことができたといつている。

生体内で酸化されたアルコール量の測定法には、二つの主な方法がある。Widmark は血中アルコール濃度曲線を描いて、この曲線よりある係数を使つて生体内のアルコール量を計算した。酸化されたアルコールの量とは、与えられたアルコール量と計算による残存アルコール量との差として求められる。この方法は間接法と呼ばれる。この方法では同一動物で繰り返し測定ができ、速かたでも骨が折れないので非常に便利であるが、計算法が仮定的前提に基いているから、その結果に正確さを期待できないという非難を免れない。

他の方法においてはアルコール注射後一定時間の後に、動物を殺してこれをピクリン酸中で挫砕し、体内に残存するアルコール量を蒸溜法により定量する。投

与アルコール量と残存アルコール量との差は体内で消失したアルコール量であり、これより排泄で失われた量を補正すれば、これが酸化量を示す。アルコール酸化係数は毎時間-毎kgの酸化量(mg数)として直接に求められる。この方法はNicloux^④の直接法と呼ばれ、Le Breton^②の広汎な研究はこの方式に基づくものであり、間接法に比較して、確実に信頼しうる結果を与えるものとされる。しかし人体に関する限り、この直接法は実施しえられないことはいうまでもなく、間接法によらざるをえない。

こゝで再び問題はもとにかえるが、アルコールの血中濃度時間曲線ないしは体内酸化速度が、血中アルコール濃度の函数となるや否やの問題については、各研究者の実験においてその使用した動物や研究方法がまちまちであるために、条件が著しくかけ離れていて、その結論を考察するのに基たし困難を提供する。これらの困難を考慮においても、なおかつ各研究者間におけるこの問題にたいする結論は対立的であり、融れしうる性質のものともみられない。

こゝに最近、Newman et al.^⑩の“Conditioning”現象が提供されて一層問題は複雑化した。同氏らの実験によると、アルコール代謝速度は体内アルコールの最初の量によつて決まるものであり、それによつてその後のアルコール消失速度は一定となるという。その成績の示すところによると、イヌにおいて体内アルコール濃度が高濃度で初まるときはその血中濃度曲線は急峻な直線形であり、他のイヌにおいて低濃度で初まつているときはゆるい傾斜の直線形である。この両者のイヌがちやうど同一濃度を示した点においてすら、両者の曲線は異つた傾斜のまゝで経過している。しかもイヌにはじめアルコールの大量を授与し、次いでこの第一量が酸化されてしまつたすぐあとで、第二の少量を授与すると、このときの酸化速度は第一の場合と同じ酸化速度で経過する。Newmanはこの現象をアルコールの高濃度がイヌを高速度に“conditioned”したのであると説明している。異なる実験条件において検討する要があり、なお解釈の困難な問題である。

アルコール代謝速度に関して今日われわれのもつているこれらの智識を整理するために、こゝにはJacobsen^⑨がアルコール代謝に関する綜説中において要約した結論を引用することゝしたい。1° 生体内のアルコール酸化速度は、アルコール濃度が増大するに従い若干速くなる。

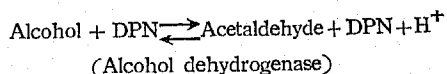
2° しかし生体内で可能な程度の濃度の範囲内では、この速度の増大はごく小さくて、一般にはその消失曲線は直線形である。そして實際上(とくに法医学的の目的には)、アルコールの消失曲線は直線形とみて差支えがない。

3° ある条件下(未だ決定されていないが)では、酸化速度はアルコール濃度の函数となりうると考えられ、このときは血中濃度曲線は直線形から偏差する(双曲線形)。

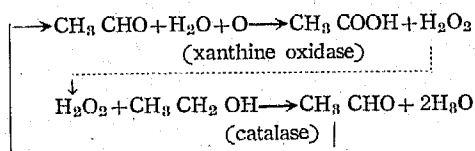
IV. アルコール酸化の酵素系

アルコールは体内で大部分が完全に酸化されてCO₂と水になるが、その酸化は階段的に進行して、中間代謝物としてacetaldehydeと酢酸が生成される。これらの酸化の各段階は生体内の酵素によつて触媒され進行するが、これについて詳説するのは紙面が許さないから文献^{⑥⑪}について参照されたい。

酸化第一段階(Alcohol→Acetaldehyde)の径路においては、2つの全く異なる酸化反応の可能性が論議されており、その一つはalcohol dehydrogenaseの触媒による酸化である。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、普通はそのプロセス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。



酸化第一段階における第二の酸化形式は catalase の触媒による H₂O₂ との反応である。Keilin and Hartree^⑫ は in vitro 実験で H₂O₂ を発生する酸化系(hypoxanthine + xanthine oxidase のごとき)へ、alcohol と純 catalase を加えると、alcohol は acetaldehyde に酸化され、同時に H₂O₂ は還元されて H₂O となることを証明した。そして catalase および酵素(xanthine oxidase 又はこれと同類の働きをもつもの)にたいする基質は、一般には生体内に十分量に存在しないが、唯一の除外例は acetaldehyde であり、生体内においても次のごとき“Cyclic oxidation”が成立する可能性があると言へた。

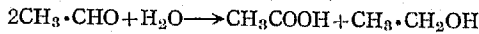


この catalase による peroxidative 反応形式は in vivo では確かめられていない。Jacobsen^⑬ は ethyl alcohol の $\frac{4}{5}$ は catalase により、その余は alcohol dehydrogenase によつて酸化されるとして、この両形式が並び行われると考えれば、さきに述べたアルコール濃度時間曲線の形に関する問題が解釈できようと考えた。即ち両形式の比率において、dehydrogenase 酸化が優るときは、同曲線は直線形となり、catalase 酸化が優る

ときは双曲線形となるのであろう。もしこの兩形式の酸化の比率が動物の種属により、あるいは各個体により、またその時々条件によつて変動しうるとすれば、一般には酸化速度が血中濃度に無関係であることを認めても、ときには関係することのあるのも理解できるであらうと述べている。

しかし catalase の peroxidative 反応が、in vivo において実際に重要性をもつや否やについては種々の異論があり、今後の研究によつて解決されなければならない。

酸化第二段階 (Acetaldehyde → 酢酸) の径路についても種々の異つた反応形式の可能性がある。その酵素としては flavoproteins と acetaldehyde dehydrogenase とがある。はじめ Battelli and Stern⁽¹⁴⁾ は生体内に次の Canizzaro 反応を触媒する一酵素の存在を唱えた。



Dixon and Lutwak-Man⁽¹⁵⁾ はこの acetaldehyde の dismutation は同一個体の酵素 aldehyde mutase によつて触媒されるものと考えていたが、Racker⁽¹⁶⁾ はこれが単一酵素ではなく、alcohol dehydrogenase との混合系であることを示した。

アルコール酸化に関与する諸種酵素は多く動物の肝を材料として作られる。また剔出肝の人工灌流実験でも alcohol および acetaldehyde の酸化の場所は肝であることが証明されている。これによつてみても肝がアルコール酸化の最重要組織であることには間違いない。

V. Acetaldehyde 酸化とその阻害物質

血中アルコール濃度が 200—300mg/dl のさい、血中 acetaldehyde 濃度は 1 mg/dl を超えることは稀であり、正常態では低濃度のアルコールの代謝時における血中の acetaldehyde の量はほとんど無視されてよい。Lubin and Westerfeld⁽¹⁷⁾ によると、血中からの acetaldehyde の消失速度は 100mg per kg が 10m—15m である。acetaldehyde の酸化速度は速い。なお acetaldehyde の酸化速度は組織中の acetaldehyde の濃度とは無関係ではないらしい。

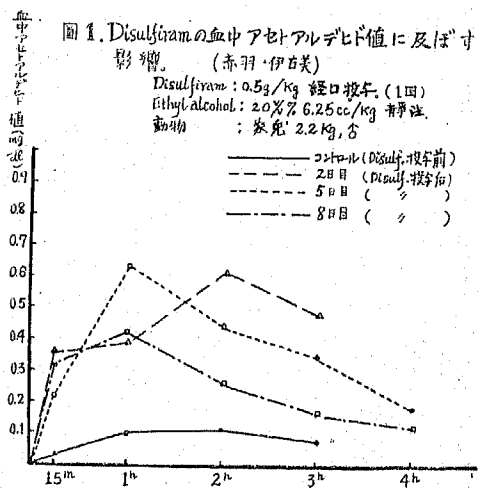
種々の実験成績よりみて、アルコール酸化の第二段階 (acetaldehyde → 酢酸) の酸化速度は、第一段階 (alcohol → acetaldehyde) のそれに比してはるかに迅速である。acetaldehyde の酸化が相当に抑制されても、全般的アルコール消失速度には影響がなく、従つてアルコールの酸化速度は主として第一段階の速さに係っている。

Disulfiram と Calcium cyanamide:

嫌酒薬として慢性アルコール中毒の薬物療法に応用

される Antabus (Disulfiram) の作用のメカニズムは Jacobsen, Hald らデンマーク学派のひとびとにより研究された。

ウサギに disulfiram とアルコールを投与すると、血中アルコール濃度はしばしば上昇あるいは横這いして、アルコールの酸化速度の低下するのを認めるが、しかしとくに上昇を認めない例もある。しかるに血中 acetaldehyde 濃度は対照に比してはるかに高く、血中の acetaldehyde の蓄積がみられる。この acetaldehyde の蓄積はアルコール酸化の第一段階の促進によるものではなく、第二段階の阻害遅延によるものと推測されている。Alcohol-disulfiram 反応として知られる症状は acetaldehyde の中毒症状と解されている (図 1)。



Disulfiram の作用の場は肝細胞であらうことは種々の実験により明かである。また disulfiram の酵素活性にたいする作用には、その化学構造中の -S-S-linkage が必要であらうと思われる。Disulfiram の薬理については別に論述したからこれを参照されたい⁽¹⁸⁾。

Calcium cyanamide (CaCN₂) は石灰窒素の主成分である。その構造が disulfiram と全く相似ないにも拘わらず、アルコール代謝にたいして同類の作用をもつことは、奇異の感すら与える。Calcium cyanamide も嫌酒薬的効果がつよい⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾。Hald and Jacobsen らは cyanamide により血中 acetaldehyde の増量をみている。

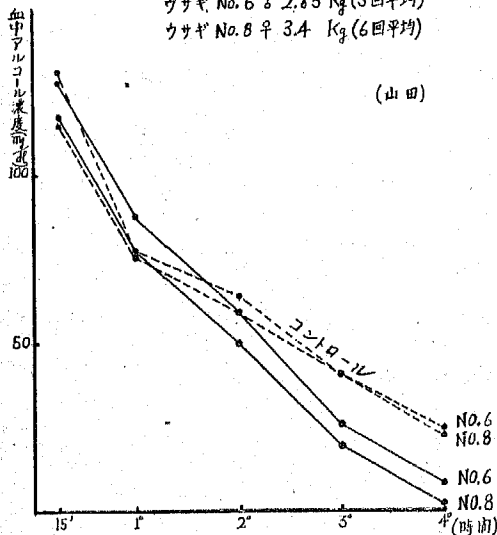
VI. アルコール代謝と糖代謝

アルコール代謝と糖代謝の間には密接な関係のあらうことは想像される。ことにアルコールの中間産物である酢酸は、糖質その他一般栄養素の中間代謝物として生成される酢酸と合併して、Krebs のサイクルの一環をなすことを考えても然りである。しかし糖質のアルコール酸化速度に及ぼす影響は必ずしも決定して

いない。飢餓時にはアルコール酸化はおそくなるが、正常食餌のさい十分ブドウ糖を与えてもとくに促進されることはない。アルコールをウサギに注射しても、とくに血糖値には影響がない。⁽²⁾

山田によるとウサギに insulin を注射するとき、痙攣発作をおこしたような場合には alcohol 酸化速度は著しく遅延するが、然らざる場合には促進することがあつたり、なかつたりして、いつも確かな促進がみられるとはいえない。Insulin にブドウ糖を併用すると、促進傾向がみられるが、これとても確実とはいえない(図2)。

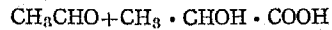
図2. 血中アルコール曲線
インスリン、ブドウ糖併用「代謝促進例」
ウサギ No. 6 ♂ 2.85 kg (3回平均)
ウサギ No. 8 ♀ 3.4 kg (6回平均)



Goldfarb, Bowman and Parker⁽²⁶⁾は臨床研究において、insulin とブドウ糖併用が急性アルコール中毒症状を恢復する良い効果のあることを報告している。

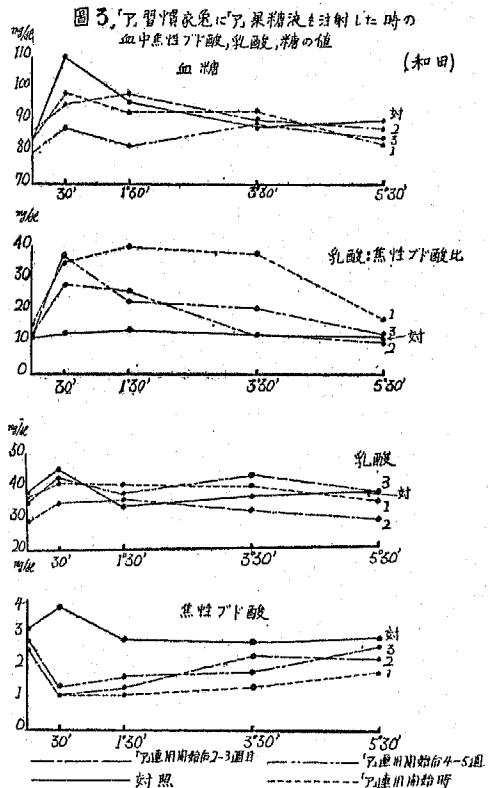
Leloir and Munoz⁽²⁷⁾ は in vitro で焦性ブドウ酸がアルコール酸化を促進することのみ、Westerfeld ら⁽²⁷⁾もこれを追認している。しかしこれはすべての条件下でおこることではないらしく、これを否認する研究者もある。

Westerfeld らは焦性ブドウ酸にアルコール酸化促進効果がありとすれば、その考えられる唯一のメカニズムは Leloir and Munoz のいう "Coupled oxidation-reduction of alcohol and pyruvate" (アルコールと焦性ブドウ酸の酸化還元共軛反応) であるとしている。即ち in vitro において、アルコール・肝スライス液中へ焦性ブドウ酸を加えるとき、アルコールは酸化されて acetaldehyde となり、焦性ブドウ酸は還元されて乳酸となる。



Gregory⁽²⁸⁾によると insulin はアルコール代謝へ直接影響するものでなく、insulin が糖代謝へ影響して中間産物を生じ、これがアルコール酸化に関係するのではないかと考察している。そして種々の糖質中間代謝産物のうち、そのメカニズムよりみて今日のところアルコール酸化に関係あろうと思われる唯一のものがこの焦性ブドウ酸である。Leloir and Munoz の説は in vitro では証明されているが、これが in vivo でも成立するや否やは興味のあるところである。

和田⁽²⁹⁾はウサギへ、種々の条件下でアルコールを注射して糖代謝に及ぼす影響を実験したが、血中焦性ブドウ酸値は著明に減少し、乳酸が増加して、両者の比が上昇することを認めた。そして in vivo においても「アルコールと焦性ブドウ酸の酸化還元」が成立することを論じている。(図3)。



Ⅶ. アルコール酸化に影響するその他の物質

前節に述べた種々の物質の他にもアルコール代謝に影響する薬物がある。*o*-Dinitrophenol や Dinitro-*o*-cresol はつよい促進効果をもつものとして知られているが⁽³⁰⁾、これをもつてアルコール酸化を増進して中毒の治療に応用しようとする目的には使用できない。毒性が強い。その効果もむしろ一般物質代謝促進によつて呼吸や発汗が盛になるためと考えられる。

Alanine もアルコール酸化を促進するものとして知られているが、²⁰⁾ これは体内で alanine より脱アミノ作用により焦性ブドウ酸が生成され、その作用によるものゝごとくである²⁰⁾。

さきにアルコール酸化における酵素系について述べたが、こゝに興味あることはアルコールもしくは acetaldehyde の代謝に必須な補酵素中にはビタミン B 群中の少くとも 2 つ、即ちニコチン酸が DPN の、また riboflavin が flavoprotein のそれぞれ構成成分とし活動していることである。Theorell and Bonnichsen²¹⁾ によると動物あるいはヒトの肝中には、日常実際に酸化するアルコール量を十分に酸化するに足だけの alcohol dehydrogenase を含有すると推定しているが、しかりとすればアルコール酸化速度を促進して、中毒を回復しようとする目的には、むしろ生体内の濃度が低いと考えられる補酵素、ことにこれらビタミン B 群が対象となりはしないか。真崎・森下²²⁾ がビタミン B₂ がアルコール酸化を促進することを認めたのは興味が深い。

ビタミン B₁ 欠乏食で飼育したイヌおよびハトでは、とくにアルコール酸化速度に影響が認められなかつた²³⁾。慢性アルコール中毒患者にみられる B₁ 欠乏症状はおそらく不適食餌のためであろう。和田は thiamine あるいは lactoflavin の投与がアルコール・糖代謝にとくに影響を与えなかつたことをみている。

臨床上にはビタミン C が急性アルコール中毒に効果があるといわれている。赤羽・伊古美²⁴⁾ は C 欠乏モルモットにおいては、アルコール中毒症状が重くなること、及びそのアルコール酸化速度が障害されることを

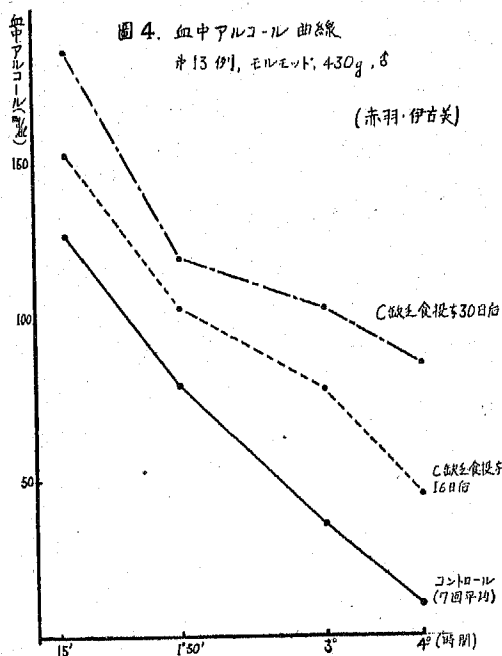
報告した(図 4)。

ビタミン C のアルコール代謝における役割りについては未だ明かでない。マウスの組織呼吸は disulfiram 添加によつて著明に抑制されるが、こゝへ ascorbic acid を加えると disulfiram の抑制効果は逆転される²⁵⁾。

内分泌腺もアルコール酸化に影響することは容易に想像できるが、この方面の研究は数少ない。Insulin の効果についてはさきに述べた。Adrenaline はアルコール酸化には直接影響することはない²⁶⁾。水姓²⁷⁾ は甲状腺剝出ウサギにおいては、アルコール酸化係数が減少しており、こゝへ thyroxin を投与すると正常に復するという。下垂体ホルモン (ACTH) や副腎皮質ホルモン (Cortisone) についても研究されているが直接の効果は著しいことはないらしい。

文 献

- ①Widmark, E., quoted from Kochman, M.: Heffters Handb. exper. Pharmacol. Ergänzungswerk, 2, 202, 1936. ②Jetter, W. W., quoted from Goodman, L. and Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 116, The Macmillan Company, New York, 1949. ③Carpenter, T., quoted from Kochman, M.: Heffters Handb. exper. Pharmacol. Ergänzungswerk, 2, 196, 1936. ④Mellanby, E.: 下記 Le Breton, E. 著 (江上訳) p. 67 より引用 ⑤Widmark, E.: 全じく p.127 より引用 ⑥Jacobsen, E.: Pharmacol. Revs., 4, 107-135, 1952. ⑦Le Breton, E. (江上訳): 生理化学研究 (アルコールの生機的作用を中心にして), 東京裳華房, 昭14年. ⑧Newman, H. W.: Quart. J. Stud. Alc., 8, 337-384, 1947. ⑨Nicloux, M.: 上記 Le Breton, E. 著. (江上訳), p. 63 より引用 ⑩Newman, H. W., Lehman, J. and Cutting, W. C.: J. Pharmacol. & Exper. Therap., 61, 58-61, 1937. ⑪赤羽治郎: 生体の科学, 5, 273-278, 1954. ⑫Keilin, D. and Hartree, E. F.: Biochem. J., 39, 293-301, 1954. ⑬Jacobsen, E.: Nature, 169, 645-647, 1952. ⑭Battelli, and Stern, L.: Biochem. Z., 29, 130, 1910. ⑮Dixon, M. and Lutwak-Man, C.: Biochem. J., 81, 1347, 1937. ⑯Racker, E.: J. Biol. Chem., 177, 883-892, 1949. ⑰Lubin, M. and Westerfeld, W. W., quoted from Jacobsen, E.: Pharmacol. Revs., 4, 107-135, 1952. ⑱赤羽治郎: 生体の科学, 6, 218-224, 1955. ⑲赤羽, 伊古美, 河村, 河野, 丹羽: 信州大学紀要, 4, 157, 1954. ⑳藤田繁雄: 日薬理誌, 48, 226§, 1952. ㉑飯田正一: 生体の科学, 6, 160-165, 1955 ㉒中江,



薄葉：石灰窒素によるアルコール中毒の治療，中江病院研究所，1955。 ㉓和田太郎：日薬理誌，50，252§，1954。 ㉔山田哲郎：日薬理誌，50，252§，1954， ㉕Goldfarb, W., Bowman, K. M. and Parker, S., quoted from Goodman, L. and Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 125, The Macmillan Company, New York, 1949。 ㉖Leloir, L. E. and Munoz, J. M.: Biochem. J. 32, 299~307, 1938。 ㉗Westerfeld, W. W., Stotz, E. and Berg, R. L.: J. Biol. Chem., 144, 657~665, 1942。 ㉘Gregory, Ewing and Duff-White, quoted from Newman,: Quart. J. Stud. Alc., 8, 377~384, 1947。

㉙Harger, R. W. and Halpieu, H. R.: J. Pharmacol. & Exp. Therap., 54, 154, 1953。 ㉚Eggelton, M. G.: J. Physiol., 98, 239~254, 1940。 ㉛Theorell, H. and Bonnichsen, R., quoted from Jacobsen, E.: Pharmaeol. Revs., 4, 107~135, 1952。 ㉜真崎，森下：北海道医学雑誌，19年，1823，1949， ㉝Berg, R. L., Stotz, E. and Westerfeld, W. W.: J. Biol. Chem. 152, 51~58, 1944 ㉞赤羽，伊古美，日薬理誌，50，253§，1954。 ㉟赤羽，河村：日薬理誌，49，149§，1953。 ㊱水姓龍夫：日薬理誌，44，26，31，59，1941。

乳 癌 の 放 射 線 治 療

特 に 前 照 射 の 検 討

信州大学教授 金 田 弘
渡 辺 研
唐 木 靖 雄

1. 緒 言

乳癌の治療方針として，現在我国に於いては所謂，腋窩淋巴腺の廓清を伴う乳房切断術と，レ線又はラヂウムによる後照射療法が主として行はれている。然しその5年治癒率は全体として30~40%であつて，必ずしも良好とは言へない。従つて乳癌の放射線療法そのものに対して，厳しい批判がないではない。この様な乳癌の放射線療法に対する批判は，主として米国に於いて，殊に Haagensen一派^{①②}により強く主張されている。その根拠は初期乳癌にありては，放射線療法を併用したもの，或は放射線のみによる治療に比し，手術のみによる5年治癒が，却つて高率であるとの結果に依るものである。彼等の成績を見るに，確かに乳癌の外科手術そのものが，著しき進歩をなしたことを認めなければならぬ。それと共に，放射線療法に見るべき展開のなかつた事をも指摘せざるを得ない。即ち放射線療法が，その照射技術の面に於いて劣つてゐるのではないかとの印象を強く受けるのである。そのため放射線療法による治癒成績が，手術成績に比して極めて悪く，茲に放射線無用論の醸成される原因があると推測されるのである。

他方独逸にありては，後照射療法は手術のみの成績に比し，5年治癒率が10%上昇し，又前照射を行うことにより，更に10%の上昇が認められている。Kohler^③は前照射により63%の5年治癒率，30%の10年治癒率を得て居り，この成績は後照射を行つたものに比し，

5年治癒率に於いて14%高い。

私は茲に，乳癌の放射線療法に対する批判に就いて，若干の考察を行うと共に，乳癌のレ線療法との傾向を述べ，前照射に就いて検討を加へたいと思ふ。

2. 外科手術の進歩と放射線療法

Haagensen, Stout^④によれば，乳癌の根治的手術を行つたものゝ5年治癒率は，放射線療法を併用したものより成績がよい。これには先づ乳癌根治的手術の進歩を挙げねばならぬ。彼等の報告によれば，第1度の乳癌は，過去25年間に手術のみによる5年治癒率は25.6%より52.5%に上昇し，局所の再発は25%より11%に減少している。(第1表)

第1表 乳癌第1度，根治手術による成績

	5年間の再発	5年 治 癒
1915 — 1919	25 %	26.6%
1920 — 1924	18.9	29.1
1925 — 1929	26.3	33.1
1930 — 1934	21.3	47.1
1935 — 1939	14.0	46.6
1940 — 1942	11.0	52.5

(Haagensen, Stout)

同様に Miller, Pendergrass^⑤の報告も亦，過去15年間に手術のみによる治癒率は32%より60%に向上して