

4. 考 按

渋沢^⑧によると、術後の死腔内への出血は、外出血量の約30%と言われ、Forsee等^⑨は35~50%と言っているから、手術による出血を補うため、外出血量に30%を加算したものを大量輸血例として選択した。術後の蛋白消耗を考えると、更に大量の輸血も必要と思われたが、種々の事情から上記の条件を最低として選んだ。

永島等^⑩は、術後の重要な蛋白欠乏の因子は、手術に伴う出血と共に、術後の窒素代謝亢進による損失が加わり、術中に出血量を補った例では、負の程度が軽く、正となる日数が短縮されると言っている。手術に伴う出血は蛋白の面から観察すると22~23 gm/dl^⑪の蛋白損失と言われるから、出血量を凌駕した輸血例に於ては、蛋白損失は術後の窒素代謝亢進による損失

のみと言う事が出来、亦注入された蛋白は、その $1/30$ が血漿蛋白の欠乏の回復に利用され、残りは組織蛋白の補充に廻されると言われるから^⑫、従つて貯蔵蛋白の減少度も、少量輸血例に比すれば軽度である事は当然であろう。

Leveen & Fishman^⑬及び杉江^⑭の研究によると大量の血漿輸注により、肝臓の可動蛋白の増加が認められているのも、之を説明するに有力な証拠と言う事が出来よう。

5. 結 論

11の生理的食塩水の静注により、動員される蛋白量より判定される貯蔵蛋白量は、術後の大量輸血例においては、少量輸血例に比して、その消耗の程度が遙かに少い。

文献は最終編に掲載す。

Tetraethylthiuram Disulfide (Antabus) による 慢性アルコール中毒の治療

昭和28年6月20日受付

信州大学医学部薬理学教室

赤 羽 治 郎 河 野 元

Treatment of Alcoholism with Antabus

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shinshu University.

Jiro Akabane and Tsukasa Kono

Tetraethylthiuram disulfide (Antabus) used in our study is prepared by OUCHI SHINKO Chemical Industrial Co. Ltd.

In this paper, two cases of chronic alcoholism treated in our clinic are reported.

One of them presented the typical symptoms of alcoholism when he visited our clinic. He was given Antabus 4.5g. during initial seven days, and then 0.2g. a day for five months. The symptoms were improved gradually and after five months even the smelling the odor of SAKE became uncomfortable for him. At present, after one and a half years from the beginning of the treatment, he completely abstains from drinking.

The other case had little symptoms of alcoholism. But he had been much quarrelsome in his cups. He was given Antabus 0.5g. a day for six days and then 0.2g. four months. Following two weeks, he did not take Antabus and then he was pressed to drink two cups of beer by his drinking companion. It was not unpleasant for him as before. Next day, he returned to the former condition and quarreled with his wife after drinking. So the drug was given again, after twenty days from the last administration. Now, after ten months from beginning, he is giving up drinking.

結 言

慢性アルコール中毒患者にアルコールを禁断させる

方法としては、従来エメチン、アポモルヒネの如き催吐剤を使用したこともある。石灰窒素の主成分カルシ

ウムシアナミドの少量をアルコールと併用すると顔面潮紅、心悸亢進、嘔吐その他ののはげしい急性症状をおこして、当分の間は酒が不味くなり酒盃を見るのもいやになる(赤羽)①。

最近(1948)デンマークのヤコブセン博士②はゴム硫化促進剤の Tetraethylthiuram disulfide をアルコールと併用すると上記とほぼ同様のはげしい急性症状をおこすことを発見して、之をアンタブス (Antabus) と命名、アルコール禁断の目的に応用した。

同博士③の説によると、体内においてアルコールがアセトアルデヒド、酢酸をへて、炭酸ガスと水に分解する酸化過程のうち、アンタブスはアセトアルデヒド→酢酸の分解過程をことに強く阻止するため、アセトアルデヒドの蓄積による急性中毒が発現するのである。既にスカンデナビア、欧米の各国では、数万の患者が本療法により治療されて良い成績が得られて居り④、アメリカでは1951年10月、医師の処方の下に市販が許可された⑤。

我が国では大内新興化学工業株式会社で試作され、当教室において動物実験を終つて去る昭和27年12月厚生省薬事審議会で製造許可の決定を見⑥、田辺製薬株式会社より“ノックピン”の名称で本年6月より市販の運びとなつた。

Antabus の用法

1. 使用薬品：本教室では昭和25年秋以来前記大内新興化学工業株式会社より試作品を提供され、これを実験並びに治療試験に使用した。

本品は淡黄色の殆んど無味無臭の結晶性粉末で水に難溶性である。

2. 当教室における用法：初め1日量 0.4~0.6g. を分2包として6日分与へ、朝夕の空腹時に内服させる。

第7日目に飲酒テストを行ふ。清酒を盃1杯ごくゆつくり飲ませて反応を試験する。反応がなければ10分後さらに同量を飲ませる。反応は数分後から始り、顔面潮紅、温感、脈搏増加、悪心等の不快な悪酔の如き症状がおこり、20~30分続く。酒の味は不味く飲み度い気がおこらなくなる。この様にして患者はアルコールに対する耐性低下を自覚し、不快症状を体験して、いはば条件反射的に酒を禁ずる様になる。

飲酒テストの後には維持量として1回量 0.2g. を毎朝洗面時に習慣的に服用させ、その後も出来る限り長期間継続させる。第60日頃第2回飲酒テストを行つて、効果を確実にするがよい。服薬を中止すれば漸次約10日の後には効果がなくなる。

Antabus による治験例

当教室における臨床治験例のうち、こゝにはその成

功した例と失敗した例の各1例を報告する。

第1例、患者 S. T. 53歳、男。製本業。

診断：慢性アルコール中毒

初診：昭和26年9月21日

飲酒歴及び既往歴：25年前より毎年春秋に腎石発作があり、その疼痛を忘れるために医師も焼酎の飲用を奨めた。その後漸次飲酒量増加し、最近朝昼晩時を撰ばず1日に8合~1升飲む。仕事をせず家業は怠り、2年前からは酒がさめると手足の震へが高度で歩行出来ず、健忘症があり客の注文を忘れ、全身の発汗、掻痒感、蟻走感があり、殊に著明な病状として、小鳥や小虫が見えたり悪口が聞えて来る如き幻視、幻聴がある。睡眠不良、食慾も不振。

その他の既往歴には特記すべき事はない。

家族歴：父は酒量は中等量で、中毒症状はなく、母方に酒に強い伯母が1人ある。

初診時所見：脈搏数68、整、緊張良。血圧 $108/64$ 。心濁音界は上界第Ⅱ肋骨、左界左乳線外1½横指、右界胸骨右縁。肺肝界は第Ⅵ肋間。心音純。その他の聴診所見は特記すべきことはない。腹部では右季肋下に肝が2½横指触知し、辺縁平滑稍鈍、硬度正常である。腹水は証明せず。下肢に浮腫証明せず。膝蓋腱反射や亢進。表面知覚、深部感覚共に正常。手指震顫高度。

血清高田反応(-)。ヘパトサルファレイン試験正常値。尿検査では蛋白(-)、ウロビリソ、ウロビリノーゲン(±)、ビリルビン(-)。

処置：アンタブスを初め2日間1g(分2包)、次いで5日間0.5g、以後持続量として0.2g. 投与。

経過：最初の1週間は副作用として倦怠感、嗜眠感があつたが、食慾、睡眠は特に良好となる。服薬4日目、他の飲酒者の呼気を嗅いだ処悪心があつた。

1ヶ月後酒の話も嫌ひになり、手指震顫は軽快した。血圧 $140/80$ 。

50日後、屋過ぎに試みに盃1杯の酒を飲んだ処、味が悪く20分後に顔面潮紅し、嘔気、冷汗、眩暈あり、赴坐に耐えず次いで引込まれる如く入眠し、覚醒後夜は平常通り睡眠した。この頃には記憶力も回復し気分も明るく楽しく家庭内も平和になつた。飲酒当時の仕事を見ると杜撰で恥しい。手指震顫なし。血圧 $104/60$ 。

80日後、食慾、睡眠良好で好調に経過している。アンタブス 0.1g. に減量。

5ヶ月後、自発的に服薬を廃止した。

1年後、血圧 $142/90$ 。心濁音界正常化し、肝は1横指触知するのみとなる。

高田反応(-)。ヘパトサルファレイン試験正常値。赤血球 524万、白血球 5300、Hb 94% (Sahli)。白血球種類は病的所見なし。

尿検査ではウロビリソ(—), ウロビリノーゲン(—)。震蕩, 幻覚なく記憶力良く食欲その他の一般状態も好調である。従来春秋にあつた腎石発作も見ない。粕汁の香さへ嫌ひになり, 酒をやめる自信が出来たと云つてゐる。

第2例。患者 A. O. 45歳, 男。鍛冶工。

診断: 病的酩酊。

初診: 昭和27年3月2日。

飲酒歴及び既往歴: 25歳頃から所謂 1升酒を飲み, 数年前からは乱酔泥酔するまで飲まなければ堪へせず, 且屢々乱暴を働いて為に刑務所に入つたことも再三でない。平常は極めて温和である。精神科的及び身体的にはとくに中毒症候はない。その他の既往歴及び家族歴には特記すべきことがない。

初診時所見: 血圧 $110/68$ 。胸部, 腹部共に特別の所見がない。

高田反応(—)。ヘパトサルファレイン試験正常値。尿検査では蛋白(—), ウロビリソ(—), ウロビリノーゲン(±), ビルルビン(—)。PSP による腎排泄力は正常。

処置: アンタブスを初め6日間 0.5g, 以後持続量として 0.2g. を投与した。

経過: 服薬7日目に飲酒試験を行つた処, 酒が不味く 20cc. (約盃1杯) 飲用 5分後顔面に潮紅, 温感を来し, 40cc. で潮紅高度となり動悸あり, 1時間後に軽快した。

50日後, 花見に行き奨められて盃 2杯飲んだ処前記同様の症状が劇しく起り頭痛がして約4時間苦しんだ。その後は之にこりて盃をもたず一般状態も好調に経過していた。毎日の仕事にも張合ひが出て来たと言ふ。

2ヶ月後, 血圧 $112/60$, 尿蛋白(—), ウロビリソ(—), ウロビリノーゲン(+).

5ヶ月後, 8月8日まで服薬していたが, 都合わるく投薬を受けに來られずに休薬していた。休薬後14日目(8月22日)に商談の際友人より無理に奨められてビール 2杯を飲んだが, この時は味も良く苦痛もなかつた。

翌日は治療前と同様の状態にかへりビール数本を飲んで乱暴もした。それ以来酒を飲み始め晝眠食欲も不振となる。一方失敗を恐れて早く服薬したい気持も強かつた様である。

8月26日再診。アンタブス 0.2g. 投与, 治療を再開した。以後2ヶ月間服薬し, その後は自発的に服薬を廃している。

12月末日, 好調であり, 酒を飲んでいないことを知らせて來ている。

Antabus 療法の治療方針

1. 当教室の治療方針について: 1) 患者のみならず家人にもアンタブスの特殊な薬理作用を十分に説明して理解してもらひ, 出来るだけ長期に涉つて服薬させる。2) 家族及び友人からは患者の監督及び連絡を常時怠らぬ様にしてもらふ。然らざれば最初堅い決心をもつて訪れた患者でも或る時期, 即ち 2~3 日目頃になると治療に倦怠してつひ服薬を怠り易く, 服薬を怠ればそのうちに薬物の効果は消失して, 再び酒盃を手にするに至る。3) 宴会等の酒席にはなるべく出席を避けること。もし出席しても友人, 知人に対して患者が治療中であることを強く宣言するがよい。失敗の最も多い動機は酒席で日常ありがちな“酒の無理強ひ, 悪強ひ”である。4) 飲酒に代る日常の楽しみを与へ, 禁酒後の生活に明るい希望をもたせる様に導いてやる。5) 最も大切なことは患者に, アルコール中毒が悪徳ではなく一つの病氣であり, 且治療が可能であることを信頼させることである。6) 本治療において中途に挫折失敗しても, 尙失望することなく, 何回にても治療を繰返して遂に成功に導く様に努力することである。

2. 上述臨床例について治療の成功或は失敗の条件を検討してみると, 第1例は心身及び家業が破滅の瀬戸際に追ひつめられ, せつぱつまつて訪れたので自発的な決心が非常に強かつたこと, 家族は勿論友人の同情協力を得たこと, 主治医が近隣に居り常に監視したこと, 家業の性質上戸外に出る必要が少く, 又商売の不振を取り戻すことに希望をもつたこと等が良い結果を得た条件と考へられる。

第2例は商売上外交等で無理に奨められる機会が多く, 最初の決心が薄らく時期にたまたま服薬を廃して居り, 加之無理に奨められて一杯の酒を口にすることが失敗である。

Antabus 療法の副作用, 禁忌症及び急劇症状の処置について

副作用: 他に特別の疾患のない患者では, アンタブスそれのみでは副作用はごく少い。倦怠感, 嗜眠感, 食欲不振等を訴へるものがあるが軽い。

禁忌症: 心筋障害, 冠状動脈疾患は禁忌である。甲状腺肥大, 肝硬変症, 腎炎, 糖尿病, 妊娠, 癩癩等の場合はとくに注意を要する。住居不定者, 孤独者, 自殺傾向のある人, その他精神病的性格の患者は入院の上行ふ④。

アンタブス・アルコール併用の急劇症状について: 慢性アルコール中毒の治療には精神医学的の特殊な注意が必要であり, 本法においては家人の同意と協力を得るほかに, 患者自身にも本法を承知してもらひ自発的に服薬させるにとがぜひ必要である。さもないと, それと知らずに巷間大酒するときには不測の災を生ずる

Antabuse 治療後の飲酒状況

	I 0~3ヶ月	II 3~6ヶ月	III 6~9ヶ月	IV 9~12ヶ月	V 12~15ヶ月	VI 15~18ヶ月	VII 18~21ヶ月
A) 飲酒皆無	9	5	8	4	4	1	0
B) 量頻度減少	74	41	37	38	19	14	3
C) 社会的治療	10	16	17	20	15	10	2
D) 元の状態に戻った	7	38	38	38	16	7	1
合計	100	100	100	100	54	32	6

(註) 本表において、IV群は第II期より第IV期までは同数であるが、これらは全部が同じ患者であるとは限らない。A)は治療後最初の飲酒試験を除いては全然飲酒せぬもの、B)は皆無ではないが治療前に比べれば飲酒の回数も激減しているもの、C)は酒量、頻度は治療前と大差なくなつても、暴言暴行など泥酔による反社会的行為はなくなつたもの、D)は治療前の状態に全く戻つたものである。

惧れがある。かゝる場合には顔面蒼白、悪心嘔吐、血圧の著しい下降等のはげしい症状をおこし、時には人事不省に陥りごく稀には不幸な事態を生ずることもなしとしない。しかし通常はよほどはげしい時も3時間で回復する。対症的には高張葡萄糖液の静注、強心剤(アンナカまたはビタカンフル)、血圧下降の著しい時は塩酸エフェドリンの皮下又は静注。ビタミンB₁及びCの静注、ことにCの大量が有効である⑦。

患者は、せつぱつまつて酒をやめなければ心身ともに破滅の瀬戸際に至り、しかもどうしてもアルコール禁断が出来ないときに、アンタブスの服用を継続する堅い決心がつき実行さへすれば、遂には必ずアルコール禁断に成功すると信じてよい。

治療成績について

当教室における臨床例は尙少数であるので統計的な報告は次回にゆずることとする。参考として最近発表された笠松、高橋(東大神経科)⑧の報告中より、治療後の飲酒状態を3ヶ月毎に区分した数値を引用して掲げる。

総括

1) 使用したアンタブスは内新興化学工業株式会社より提供された同会社の試作品である。

2) 当教室で扱つた臨床例のうち、2例について述べた。そのうち1例は慢性アルコール中毒患者であつたが、アンタブスにより好成績を収めた。他の1例は病的酩酊であつたが、中途に服用を中止し改めて治療を再開した例である。

当教室に於ける用法、使用上の注意等について述べた。

本論文要旨はさきに日本薬理学会(昭和27年5月、熊本)における演題中の一部として口演発表した。

最後に本研究にあつて試料を提供されまた研究費

を支援された大内興化学工業株式会社に対し感謝の意を表するものである。

参考文献

- 1) 赤羽治郎, 伊古美文雄, 河野 元: カルシウムシアナミド急性中毒の研究, ことにアルコール併用による中毒症状について, 第24回日本薬理学会總會演説, 昭26,4. 2) Jacobsen E. and Martensen-Larsen O.: Treatment of Alcoholism with Tetraethylthiuram Disulfide (Antabus), J.A.M.A., 139, 14: p. 918, Apr. 2, 1949. 3) Hald J. and Jacobsen E.: A Drug Sensitising the Organism to Ethylalcohol, Lancet, 2, 1001, 1948. 4) Larimer R. C.: Treatment of Alcoholism with Antabuse, J. A. M. A., 150, 2: p. 79-83, 1952. 5) Time, Oct, 29, 1951. 6) 薬事日報, 1648, 昭28,1,31. 7) Macklin E. A., Sokolow M., Simon A. L. and Schort Staedt W.: アルコール中毒のアンタブスによる心血管障病, J. A. M. A. (日本語版), 7, 6: 1951. 8) 笠松章, 高橋宏: アルコール嗜癖に対する新しい治療剤の経験, 日本医事新報, 1941, 昭27,11,22.