



アルコール摂取後の呼気中アセトアルデヒド濃度の測定について

朝倉, 哲

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1979-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲0284

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1000284>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	あさ　　くら　　さとし 朝　　倉　　哲　　(兵庫県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博い第276号
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
学位授与の日付	昭和54年3月31日
学位論文題目	アルコール摂取後の呼気中アセトアルデヒド濃度の測定について

審査委員	主査教授 溝井泰彦 教授 田中千賀子　教授 西塚泰美
------	-------------------------------

論文内容の要旨

研究目的

一般に、アルコール(以下EtOHと記す)は、少量では興奮作用を有し、全身の熱感、多幸感、多弁、興奮等の症状を呈し、さらに多量になると歩行その他の運動障害や意識障害等の麻痺症状が発現するに至る。しかしながら、比較的少量を摂取しても重い中毒症状を示すに至らない人もいれば、他方、少量のEtOHによって、顔面紅潮、心悸亢進、頭痛、嘔気、嘔吐等の不快な症状が容易に発現する人もいる。このような不快な症状は、EtOHの中間代謝産物であるアセトアルデヒド(以下AcHと記す)によって惹起されることは既に知られている。しかしながら、血中AcH濃度の測定方法に関しては、現在のところ種々の困難な問題があり、未だ確立されていない。さらに、血中AcHは体内循環中に、組織内においても代謝される可能性があるため、部位によって濃度が異なることもありうる。

肝臓で代謝生産されたAcHは、その殆んどは引続き分解されるが、一部は肝静脈に流出し、肺動脈を経て肺胞毛細血管に達する。AcHの沸点は約21℃であるので、肺胞における血中AcH濃度と気中AcH濃度との間には速やかに平衡関係が成立することが考えられる。すなわち、呼気中AcH濃度は、肝臓で代謝生産されるAcHの動態をよく反映していると思われる。

そこで、私は飲酒後の呼気に含まれるAcH濃度をガスクロマトグラフ(以下GCと記す)を用いて正確に測定する方法を考案し、多くの人が常用している程度の量を飲酒した場合の諸症状と呼気中AcH濃度との関係について検討を加え、あわせて血中AcH濃度との関係を検討するために以下の実験を行った。

実験方法

1. 呼気中 AcH 濃度の測定方法

呼気を容量 3 l のバッグに採取し、その一定量を水素炎イオン化検出器（以下 FID と記す）を具備した GC に注入する方法、ならびにバッグ中の呼気を 2.4 - dinitrophenylhydrazine（以下 DNP と記す）溶液に通じて、生成した AcH - 2.4 - dinitrophenylhydrazone（以下 AcH - DNPH と記す）を電子捕獲検出器（以下 ECD と記す）を具備した GC を使用して測定した。

2. 飲酒実験の方法

被験者は 20 ~ 41 才の健康な男女 39 名であり、空腹時に清酒またはウィスキーの希望量を飲ませ、飲酒後は安静を保たせた。飲酒開始後 30 分、1、2、3 及び 4 時間に血液及び呼気を採取して、血中 EtOH 及び AcH 濃度、呼気中 AcH 濃度を測定し、同時に脈拍数、指尖脈波、皮膚温等の検査を行った。

3. 動物実験の方法

体重 200 ~ 300 g の雄の Wister 系 albino rat を用い、30% EtOH 水溶液の 1 g/kg 及び 4 g/kg を胃内投与した。また、Disulfiram 150 mg/kg を 5 日間胃内投与したのち、EtOH 1 g/kg を胃内投与し、経時的に呼気中 AcH 濃度を測定した。

実験結果

1. 呼気中 AcH 濃度の測定

AcH は、FID 法では試料を GC 注入後約 1 分に単一の sharp なピークとして認められ、また、ECD 法では GC 注入後約 2 分にアルドリン（内部標準物質）に続いて AcH - DNPH のピークとして認められた。いずれも 0.66 ないし 22.98 $\mu\text{g}/\text{l}$ の濃度においてえた検量線は直線性を示した。

2. ヒトにおける飲酒実験の成績

被験者を飲酒後にみられた顔面紅潮の程度によって紅潮群と非紅潮群の 2 群に分けて比較検討を行った。その内訳は紅潮群 19 例、非紅潮群 20 例である。

(1) 血中 EtOH 濃度について

平均血中 EtOH 濃度の最高値は、0.4 g/kg 投与の場合、飲酒開始後 30 分に紅潮群 0.47 mg/ml、非紅潮群 0.51 mg/ml であり、0.8 g/kg 投与の場合、飲酒開始後 1 時間に紅潮群 0.97 mg/ml、非紅潮群 0.99 mg/ml であり、いずれも両群間に差を認めなかった。また、測定値から計算によって求めた r 値（アルコール体内分布係数）及びアルコール酸化係数について両群の比較を行ったが、いずれも差を認めなかった。

(2) 呼気中 AcH 濃度の比較について

飲酒後の呼気中 AcH 濃度について、FID を用いた測定値と ECD を用いた測定値とを比較すると、両測定値の間に著しい差は認められなかった。

(3) 呼気中及び血中 AcH 濃度について

EtOH 0.4 g/kg 投与例では、紅潮群の呼気中 AcH 濃度は非紅潮群に比していずれの時間帯でも高濃度であり、なかでも、顔面紅潮が高度である飲酒後 30 分及び 1 時間の濃度は著明に高

くなっている。0.8 g/kg投与例においては両群間の差がさらに顕著となった。血中AcH濃度についても呼気中AcH濃度と同様に紅潮群の方が非紅潮群に比して著明に高い値を示した。

次に、血中AcH濃度と呼気中AcH濃度とを比較すると、紅潮群及び非紅潮群の両群ともに1%の有意水準で相関々係が認められた。血中AcH濃度と呼気中AcH濃度との比を求めると、紅潮群では 57.42 ± 40.12 、非紅潮群では 112.70 ± 84.47 であった。

3. 皮膚温について

顔面の正面及び側面の皮膚温をサーモグラフを用いて測定した値は、紅潮例では顔面紅潮が高度となる飲酒後30分及び1時間に著明な上昇を示したが、非紅潮例では殆んど変化はなかった。

4. 脈拍数及び指尖脈波について

脈拍数は、飲酒によりほぼ全例に増加がみられたが、飲酒前と比較した飲酒開始後30分における脈拍増加率は、紅潮群では約39%、非紅潮群では約13%となり、両群間に明らかな差を認めた。

指尖脈波については、紅潮群のほぼ全例に特徴的な波形の変化がみられた。すなわち、呼気中及び血中AcH濃度の推移にほぼ平行して、飲酒開始後30分に著明な切痕の低下が発現し、以後漸次上昇した。一方、非紅潮群では殆んど変化がみられなかった。

5. ラットにおける実験の成績

Control (Disulfiram非処理)ラットにおいて、EtOH投与後10分間隔で採取した呼気中AcH濃度は、EtOH 1g/kg投与では投与後30分に $4.92 \mu\text{g}/10 \text{ min}$ を示し、4g/kg投与では60分後に $10.12 \mu\text{g}/10 \text{ min}$ を示した。また、Disulfiram前処理ラットにEtOH 1g/kgを投与すると、controlに比べて明らかな上昇がみられ、最高濃度は10分後に $11.1 \mu\text{g}/10 \text{ min}$ であった。

結 論

1. ガスクロマトグラフの検出器にFID及びECDを用いて、EtOH飲用者の呼気中AcH濃度を測定する方法を考案した。

いずれの方法も再現性がよく、呼気中AcH濃度の測定が可能である。

2. 健康成人について飲酒実験を行い、飲酒後の諸症状の呼気中AcH濃度、血中AcH及びEtOH濃度との関係を調べ、以下の結果をえた。

i) FID及びECDを用いた方法で測定した呼気中AcH濃度の間には、1%の有意水準で相関関係が認められた。

ii) 被験者を飲酒後顔面紅潮の有無によって紅潮群と非紅潮群とに分けると、両群の間には、血中EtOH濃度に差がみられなかったが、呼気中及び血中AcH濃度は、非紅潮群に比して紅潮群の方が著しく高い値を示した。

iii) 紅潮群における血中AcH濃度と呼気中AcH濃度の上昇の時間的経過は一致し、血中濃度と呼気中濃度の比は 57.42 ± 40.12 であった。

iv) 紅潮群では、呼気中及び血中AcH濃度の上昇に伴って、指尖脈波の特徴的な変化と脈拍の増加ならびに顔面皮膚温の上昇を認めたが、非紅潮群ではこれらの変化は認められなかった。

3. ラットに1g/kgのEtOHを経口投与し、ECD法を用いて呼気中AcH濃度を経時的に測定することができた。また、EtOH投与前にDisulfiramを150mg/kg、5日間投与すると、呼気中AcH濃度が約2倍に増加した。
4. 飲酒後の諸症状の個人差を調べる上で、呼気中AcH濃度が非常に重要であること、また、呼気中AcH濃度が血中AcH濃度の消長に一致することがわかった。

論文審査の結果の要旨

アルコール摂取後の症状には個人差があり、とくに呼吸及び循環系に起る反応に於て著しいが、これは、アルコール自身よりは、むしろ中間代謝産物であるアセトアルデヒド(AcH)による影響が大きいことが、近年明らかとなってきた。その原因はAcHそのものの作用であるのか、又はカテコールアミン遊離を介するのかは未だ明らかではないが、それはともかくとして、一定量の飲酒によって血中にAcHの出現を見る人と見ない人がいることは確かであり、かつ、前者は著しい顔面紅潮を来たすが、後者は顔色が変わらないことが、これまでの教室の仕事で明らかとなって来た。その他、アルコール依存形成にもAcHの関与がある可能性も論じられており、これらのことが、証明されるためには、血中AcH濃度が正確に測定されることが必要であるが、アルコールが共存する血液では測定操作の間にアルコールからAcHが生成されるという厄介な問題をともなっていること、一方、呼気に含まれるAcHは肝臓におけるアルコール代謝をよく反映しているなどのことが考えられるので、申請者は、現在一応満足すべき値を得ている方法で血中AcH濃度を測定すると同時に、呼気中AcH濃度を測定することを企画して本研究を行ったものである。

申請者が検討した方法は2つに大別される。一つは呼気を一定容量のビニールバックに採取し、その内容の一定量を水素炎イオン化検出器(FID)を備えたガスクロマトグラフ(GC)に注入する方法であり、他の一つはバッグに採取した呼気を2,4-dinitrophenylhydrazine溶液に通し、生成したAcH-2,4-dinitrophenylhydrazoneを電子捕獲検出器(ECD)を備えたGCにより分析する方法である。いずれの方法もよい再現性が得られる条件を見つけ出すことに成功したが、FID法は操作が簡単であるが検量線作製にやや困難性があり、ECD法は感度に於て優れているので微量のAcH測定の場合には有利である等の特徴を見出している。

次に、39名の健康人を用いて、飲酒実験を行い、上記2方法による呼気中AcH濃度測定のほか、血中アルコール及びAcH濃度測定、脈拍数測定、指尖脈波の記録及びサーモグラフを用いた皮膚温測定を行い、これらの測定値と症状の経過との関係を観察した。その結果、顔面紅潮群と非紅潮群との間には、血中アルコール濃度には有意差を認めないが、血中及び呼気中AcH濃度は非紅潮群に於ては上昇がなく、一方、紅潮群では明らかな上昇が認められ、かつ、脈拍数増加、皮膚温上昇、指尖脈波における拡張波出現、著しい循環系の変化を示し、かつ、これらの症状の経過と血中及び呼気中AcH濃度の消長とは極めてよく一致した。すなわち、この実験により呼気中AcHと血中AcHの経時的变化はほぼ平衡な関係があること、血中AcH濃度には経時的变化があること、及び血中のA

cHが症状の個人差に著しく関与することが確かめられ、又、血中と呼気中AcH濃度の比は約60であること等の多くの新知見が得られた。さらに、ラットにおけるAantabuse-alcohol反応にともなう呼気中AcH濃度の上昇を測定することにも成功した。

本研究の結果はアルコール医学の研究の上で重要なアルコール中間代謝物による影響を明らかにしたものであり、従来見出されていない幾つかの新知見を提示した点に於て優れた業績であるとみなされる。よって、本研究者は、医学博士の学位を得る資格があると認める。