



Acetaldehyde-mediated alcohol sensitivity and elevation of plasma catecholamine in man

足立, 順子

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1983-03-09

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙0829

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2000829>

※ 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 だち じゅん こ (兵庫県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博ろ第726号
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位授与の日付	昭和58年3月9日
学位論文題目	ACETALDEHYDE-MEDIATED ALCOHOL SENSITIVITY AND ELEVATION OF PLASMA CATECHOLAMINE IN MAN (アセトアルデヒドを介したアルコール感受性と血中カテコールアミン)
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

緒 言

アルコール (EtOH) 飲料を短期あるいは長期に摂取した場合に情動や行動上の変化或いは精神異常が起るが、それには生体アミンが関与していると考えられるので、多くの研究者により EtOH 飲用とカテコールアミン (CA) の生体内代謝及び分布の変動との関係が調べられてきた。又、日本人においては EtOH に対する反応とくに循環系の症状に個人差があることが見出され、その症状と CA との関係が研究されてきた。

EtOH は肝臓でアルコール脱水素酵素によりアセトアルデヒド (AcH) に、続いてアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) により酢酸に酸化される。心臓や血管系に対する作用は、EtOH よりも中間代謝物である AcH の方が著しいことがわかり、かつ、AcH は CA の遊離作用があることがわかっている。飲酒後に現われる循環系の症状は AcH に起因するのではないかと考えられてきた。一方、ヒト肝 ALDH には AcH に対して low km を示す ALDH I isozyme 及び high km を示す isozyme があり、両者を有する usual ALDH と low km isozyme を欠き high km isozyme のみを有する unusual ALDH に分類され、unusual ALDH を有する者が血中 AcH の上昇をきたすことが解った。

ところで、ヒトにおいて生体アミンは monoamine oxidase により対応するアルデヒドに、さらに ALDH によりカルボン酸に酸化されるのが主たる代謝経路である。飲酒時には、生体アミン由来のアルデヒドが、EtOH 由来の AcH と同じく ALDH により代謝されるので非飲酒時とは異なった代謝形態が予想される。これまで、血中 AcH、血漿中 CA 濃度及び CA 代謝物を

すべて測定し、その結果に基づいてEtOHに対する反応の個人差とCAの変動との間にどのような関係があるかを明らかにした研究は未だ行われていない。

今回私は多数の健康な被験者をALDH多型により2群に分類し、少量のEtOHを投与して血中EtOH、AcH濃度、血漿中CA、尿中CA及びCAの代謝物を測定し、それらの値と症状の個人差との関係について検討した。

実験方法

健康な男子56名に、空腹時にEtOH 0.4g/kg 相当量の清酒を10分間で飲ませた後安静を保たせた。別の日に飲酒実験と同条件下で飲酒量と同量の水を飲ませ対照とした。採血は、飲酒開始前、開始後30、45分、1、2、3、3.5及び4時間に行い、尿は30分、1、2、3、4、5時間に採取した。脈拍・血圧及び症状の変化を観察した。血中EtOH及びAcH濃度はガスクロマトグラフ（平衡気化法）、血漿中及び尿中CAは高速液体クロマトグラフ、尿中VMA及びMHPGは分光光度計をそれぞれ用いて測定した。頭髮の毛根を用い等電点分画を行いALDHの多型を分類した。

実験結果

被験者56名のうち36名に対してALDH多型の型判定を行い、ALDH Iを欠損する群(unusual群)は18名、非欠損群(usual群)18名であった。unusual群では飲酒後全員顔面紅潮が現われ、usual群では顔色が殆ど不変であった。尿中VMAとMHPGを測定した被験者20名のうち10名は顔面紅潮を呈したが、おそらくunusual群に属し、残り10名の顔色不変者はusual群に属することが推測された。

1. 血中EtOH及びAcH濃度

平均血中EtOH濃度の最高値は、飲酒開始後30分にunusual群は10.41 mM、usual群は10.02 mMでありほとんど差はなかった。平均血中AcH濃度はunusual群では著明に上昇し、飲酒後1時間に最高30.95 μ Mに達し漸次減少した。一方、usual群では最高2 μ Mにとどまった。

2. 血漿中CA濃度及び尿中CA排泄量

対照実験において両群の間に差は見られなかった。

(1) 血漿中ノルエピネフリン (NE)

unusual群では飲酒前の403 pg/mlから飲酒後45分に801 pg/mlとなり2倍に増加し、3.5時間においても716 pg/mlであり依然高い値にとどまっていた。一方、usual群では飲酒後ほとんど増加がなかった。

(2) 血漿中エピネフリン (E)

unusual群では飲酒前の125 pg/mlから飲酒後45分で220 pg/mlに上昇し、3.5時間においても189 pg/mlを示し依然高い値にとどまった。一方、usual群では飲酒後ほとんど増加を示さなかった。

(3) 尿中NE

unusual 群では飲酒開始後1時間で有意に増加し、2時間で4.58 $\mu\text{g/hr}$ となり対照実験の2.17 $\mu\text{g/hr}$ の2倍以上に達し、以後4時間まで高い値を示した。一方、usual 群では飲酒後ほとんど増加が見られなかった。

(4) 尿中E

unusual 群では飲酒開始後1時間で1.37 $\mu\text{g/hr}$ となり対照実験の0.57 $\mu\text{g/hr}$ の2倍以上に増加し、以後4時間まで高い値を示した。一方、usual 群では、飲酒後ほとんど増加が見られなかった。

(5) 尿中ドーパミン (DA)

両群ともに軽度の増加を示したが、対照実験値に比して有意差を認めるには至らなかった。

3. 尿中VMA及びMHPG排泄量

対照実験におけるVMA及びMHPGの排泄量は経時変化が著しくなく、かつ、両群の間に差は見られなかった。

(1) 尿中VMA

顔色不変群では飲酒開始後30分に262 $\mu\text{g/hr}$ となり減少し始め、2時間後に97 $\mu\text{g/hr}$ であり対照の $\frac{1}{3}$ まで著しく減少するが、その後血中EtOH濃度が0に近づくとともに漸次飲酒前値に戻った。顔面紅潮群においても飲酒開始1時間に212 $\mu\text{g/hr}$ となり減少し、2時間では149 $\mu\text{g/hr}$ となり対照の $\frac{1}{2}$ まで減少するがその後漸次飲酒前値に戻った。

(2) 尿中MHPG

紅潮群では飲酒開始後2時間に197 $\mu\text{g/hr}$ 、3時間に206 $\mu\text{g/hr}$ であり、共に対照実験の約2倍に増加するが、不変群では4時間に144 $\mu\text{g/hr}$ であり対照実験の40%増にとどまった。

4. 脈拍及び血圧

対照実験において両群の間に差はなく、経時変化もあまり見られなかった。

(1) 脈 拍

unusual 群では飲酒開始後30分に33%、1時間に36%の著明な増加を示し、4時間後においても25%の増加を認めた。一方、usual 群では飲酒後増加を認めなかった。

(2) 血 圧

両群とも飲酒後収縮期血圧には変化が見られなかった。unusual 群では飲酒後拡張期血圧が有意に減少した。飲酒開始後30分及び1時間では31%及び38%の著明な減少を示し、3時間でも14%の減少が見られた。一方、usual 群では飲酒後明らかな変化が見られなかった。

結 論

(1) unusual 群においては飲酒後全員顔面紅潮が見られ、usual 群では殆ど顔色は不変であった。

(2) 血中EtOH濃度は、飲酒開始後30分でピークに達し紅潮群 (unusual 群)では10.4 mM、不変群 (usual 群)では10.0 mMとなり4時間ではほとんど飲酒前値に戻った。

(3) 血中AcH濃度の最高値はunusual 群では8.51~124.1 μM 、usual 群では0.66~5.47 μM

であり両群間に著しい差が見られた。

(4) NE は血中及び尿中ともunusual 群では飲酒後有意に増加したが、usual 群では変化が見られなかった。

(5) E は、血中及び尿中ともunusual 群では飲酒後有意に増加したが、usual 群では増加が見られなかった。

(6) 尿中DA は、両群とも飲酒後変動が見られなかった。

(7) 尿中VMA は飲酒後2時間に紅潮群では対照の $\frac{1}{2}$ まで、不変群では $\frac{1}{3}$ まで著しく減少したが、血中EtOHが消失するとともに漸次飲酒前値に戻った。一方、MHPGは紅潮群では対照の2倍に増加するが、不変群では40%増にとどまった。

(8) 飲酒後脈拍はunusual 群では有意に増加し、4時間まで増加を認めたがusual 群においてはいずれの時間においても変化は認められなかった。又、unusual 群では拡張期血圧が飲酒後3時間まで有意に減少したが、usual 群では飲酒後変化は認められなかった。

(9) ALDH I の欠損者では飲酒後血中AcHの上昇が起り、それにより顔面紅潮、脈拍増加及び拡張期血圧の低下等飲酒後に見られる症状に個人差をひきおこし、血中及び尿中CAの上昇が起ることがわかった。

論文審査の結果の要旨

エタノール (EtOH) とカテコールアミン (CA) との関係についての最近の研究は、おおむね次の2つに大別される。一つはEtOHを投与したヒトや動物の血中又は尿中CA濃度の変化から、身体症状や情動ないし行動上の変化の分析を行なおうとするものであり、他の一つはEtOHによるCA代謝の変化に関連してEtOHの身体依存や精神依存が形成される機序の解明を意図した研究である。ところで、CAの代謝とEtOH代謝とは関係があるので、これらのいずれの研究もEtOHの中間代謝物であるアセトアルデヒド (AcH) を考慮にいれずには進められないことが漸次明らかとなった。申請者は、申請者の属する研究グループが血中AcH濃度測定法の開発に成功し、日本人に血中AcH濃度の上昇を来す者と然らざる者があり、それにともなってアルコール過敏症状に個人差があることを見出したので、これを土台として血中AcH濃度及び過敏症状と血中CA濃度の変化との関係を明らかにし、又、EtOHによるCA代謝の変化について検討するためにこの研究を企画している。

健康男子被験者36名をAcHに対して低kmを呈するアルデヒド脱水素酵素ALDH Iアイソザイムの欠損者18名 (unusual 群) と非欠損者18名 (usual 群) の2群に分け、全員に0.4 g/kgのEtOHを飲ませたところ、両群の血中EtOH濃度には差がなかったが、血中AcH濃度はusual 群では上昇が見られずunusual 群では著しい上昇が見られた。又、usual群では顔面紅潮及び脈拍増加は起らず、血圧の変化も示さなかったが、unusual 群では顔面紅潮とともに脈拍の著明な増加があり、拡張期血圧の有意な低下を示すことを見出した。一方、血漿中CA濃度を測定すると、ノルエピネフリン (NE) 及びエピネフリン (E) のいずれもusual群では変化は起

こらずunusual 群では著明な上昇が見られ、尿中NE 及びE排泄量についても同様な結果を得、尿中のDAについては両群とも変化を認めていない。

次に、CA代謝は、CAからモノアミンオキシダーゼにより生ずるアルデヒドの分解過程に於て、EtOH由来AcHの酸化との間にALDH競合を起こす可能性があることを明確にするために、20名の被験者に0.4g/kgのEtOHを与えて、尿中VMA及びMHPG排泄量を測定したところ酸化経路の最終代謝産物であるVMAが減少して還元経路の最終代謝産物であるMHPGが増加し、いわゆる代謝の交替現象が起こるが、VMA減少の程度は顔面紅潮群よりも顔色不変群に於てやや著明で、MHPG増加は紅潮群の方がやや著しく、これらの経時変化からは、CA代謝経路の変化が起る主要な原因はEtOH代謝に基づくNADH/NAD比の上昇であるとの結論を得た。

CAに対するEtOHの影響に関する従来報告は、尿中CA排泄量から推測されたものであり、その結果は報告者によりまちまちであり、その差の原因は不明であった。申請者は血中AcHとCA濃度を測定して両者を比較した結果、血中CAに対するEtOHの影響には著明な個人差があること、その原因はALDH I欠損に基づく血中AcH濃度上昇によるものであり、それにとまなう脈拍及び血圧の変化とCAとの関係を明らかにすることに成功した。又、少量のEtOH投与によってもCA代謝の交替現象が起こることも明らかにした。申請者の行ったこれらの研究はアルコール依存形成がCA代謝と関係をもつ可能性について活発な論議が展開されつつある現況に於て、アルコール医学研究の今後の方向に示唆を与えるものと考えられ、価値ある集積であると認められる。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。