

# アルコール中毒に関する研究

——所謂耐酒性とアルコール脱水素酵素活性について——

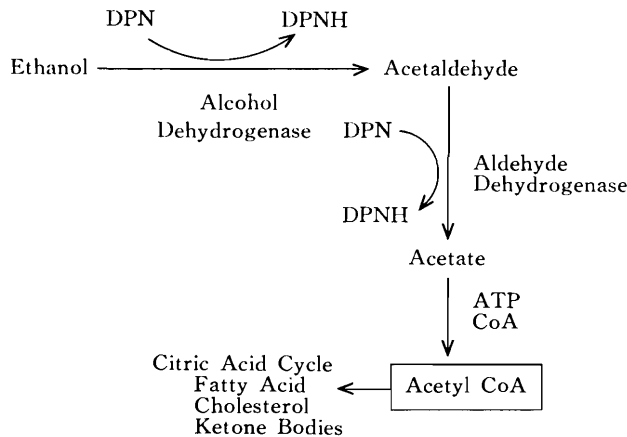
大 澤 征 昌

弘前大学医学部法医学教室（主任：村上教授）

## I. 緒 言

“酒精飲料”は、有史前より人類に親しまれて来ているが、これはアルコールによる所謂“酩酊”症状、即ち、アルコールの麻醉性が一時的に人間の精神状態を変容させ、人間生活を豊富にさせて来たことによるものである。しかし、多くの先進国では、近年、アルコール飲用が、社会的諸問題と密接に関係するとされ、その悪い側面のみが強調されて来ている。日本に於いても、アルコール飲用が非行、自他殺、交通事故等と深く関連し、交通災害に於いては、事故死の約10%は酩酊運転が原因していると言われ、又、県内の最近数年間の殺人事件の半数以上には飲酒が関連している等、アルコール飲用即ち飲酒の問題は、法医学領域に於いても、等閑視出来ない問題となっている。

摂取されたアルコールは吸収後、組織、臓器に配分され、



の経路で代謝されるが<sup>67)</sup>、大部分は肝臓で、DPN の存在の下にアルコール脱水素酵素により酸化されてアセトアルデハイドになり（第1代謝過程）、生成されたアセトアルデハイドは DPN 存在下にてアセトアルデハイド脱水素酵素の作用を受けて醋酸となり（第2代謝過程）、最後は炭酸ガス・水となり排泄される。このアルコール代謝過程中、所謂“酩酊”に大きく影響するものは、第1及び第2過程であると考えられているが、アルコールの心身に及ぼす影響についての研究は、<sup>3)4)5)6)10)</sup>多方面より成されているが、尚未解決の分野も少なくない。

Widmark (1922) が血中アルコールの微量定量法を発表し、血中アルコール濃度の動態に関与する代謝係数 $\beta$ 、分配係数 $\gamma$ を算出して以来、生体内アルコール代謝、殊に血中アルコール動態に関する知見は長足の進展をとげたが、最初の Widmark の報告した係数 $\beta \cdot \gamma$ は、<sup>7)11)12)</sup>条件により容易に変化し得るものであり、アルコール代謝は、単純ではなく多数の因子が関与し

ているとされている。しかし、法医学領域における、血中アルコール濃度よりの飲酒量の推定・飲酒量よりの或る時点の血中アルコール濃度の推定等の実際面には、未だ、この係数が使用されているが、その成績には、かなりの誤差の生ずることも知られている。

又、飲酒による酩酊症状には、大きな個人差があり、或る個人は、かなり多量のアルコールにも耐え得るか、或る個人は極めて少量のアルコールにも耐えがたい反応を生じ、極端な場合には、全く飲酒の不可能な“飲酒不耐症”もあり、所謂“酒の強さ”に大きな個人差のあることは良く知られている。<sup>1)2)3)9)14)15)</sup>この原因については、多くの業績があるが、<sup>61)62)63)</sup>1) 個体のアルコール処理能力の差、<sup>3)4)5)6)20)21)60)63)</sup>2) アルコールに対する自律神経の反応性の差、<sup>15)</sup>3) 脳細胞自体のアルコール感受性の差、等がその要因としてあげられている。しかし、実際には、これらの要因以外に、生体条件・生活習慣・社会慣習等の諸因子も強く影響することは経験的にも良く知られている。赤羽<sup>1)</sup>(1966)は、これについて、先天性の体質、飲酒習慣による耐性の増加の何れも考え得るとし、小沼<sup>2)</sup>(1963)は、極端に酒に弱い飲酒不耐症と極端に酒に強い大酒耐性とは共通の新陳代謝型を基盤とする同一の遺伝的素質であるとしている。又、各種内科疾患<sup>15)</sup>、或いは外傷性脳障害時に、アルコール処理能力が障害される等の事実が報告され、或いは飲用酒類の濃度・温度・飲用状態・消化管の内容状態等も酩酊状態に関与するとされている等、現在のところ、多くの因子が報告され、アルコール耐性の機序に対し、統一された見解は見出されていない。

これらの諸因子のうち、アルコール処理能力は、アルコール代謝の第1・第2過程が大部分を占めているが、この過程に関与するアルコール脱水素酵素(ADH)は、古く、1880年代にSchmiedbergにより、アルコール酸化過程を触媒的に進行させる酵素の存在が推定されていたが、Büchner et al (1906)により、同様の作用をなす酵素が細菌より発見され、Alcohol xylase と命名された。同様の作用をなす酵素は、酵母、各種細菌、植物等より発見され、Batelli & Stern (1909)が、肝よりアルコールを酸化する酵素を見出し、これをアルコール脱水素酵素(Alcoholdehydrogenase, ADH)と命名し、<sup>36)</sup>肝臓以外に腎臓にも少量存在するが、<sup>34)</sup>他臓器には存在しないとした。Negelein et al (1936)は酵母より、Bonnichsen (1948)は馬肝臓よりADHを結晶として抽出し、この両者のADHは、物理化学的性質に差があると報告し、Anderson & Lehman (1934)はADH作用にはDPNが必要であるとした。<sup>41)43)</sup>

動物のADHには種族或いは臓器により差があり、Schmidt et al (1958)は、ネズミ肝臓ADHは、アセトアルデハイドを基質とした場合には殆んど活性を示さないが、人肝臓ADHは著明な活性を示すとし、大谷<sup>15)</sup>(1959)は、ネズミ肝湿重量1g当りのADH<sup>16)</sup>活性値は、22,000単位であるが、マウスのそれは、12,200単位であるとなし、高杉(1961)は、家兎について活性を測定し、肝臓を100とした場合、脾臓6、腎臓4、脾臓3、脳・肺臓・骨格筋は各々1、血清0.03の比率であるとしている。小片<sup>18)</sup>(1961)は、人の殆んど全ての臓器にADHは存在していると報告しているが、何れにしても肝臓における活性の高いことに諸家の成績は一致している。人血清ADHについてSchmidt et al (1958)、Wolfson et al (1958)は、正常血清にADH活性は殆んど認められないとしているが、浜向<sup>17)</sup>(1961)は、27例の人血清について、 $3.7 \pm 2.5$ 単位の値を得たが、同時に活性“0”のものが、かなり存在すると報告している。何れにしても、人血清中のADH活性は、極めて低く、存在意義が少ないとの報告が多いが、臨床的には、一部の肝疾患との相関関係が報告されている。<sup>15)16)35)56)57)58)</sup>

血清ADH活性の測定には、活性が低いため、鋭敏な測定法が必要であるが、従来は、メチレンブルー還元法、検圧法等が、主として行なわれ良好な結果は得られていなかったようである。近年、Warburg et al (1935)の、アセトアルデハイドが還元されてエチルアルコールになる時、共軛して起るDPNHのDPNへの酸化を、波長340~360m $\mu$ に於ける吸光度減

少より測定する、所謂 DPNH 法が、考案され良い成績を得ている。その後、この方法は、Bonnichsen & Theorell (1951)<sup>28)</sup>、Bücher & Redetzki (1951)<sup>59)</sup> 等により、エタノール微量定量法に改変され、法医裁判化学領域では、優れた方法として一部に於いては実用に供されている。<sup>13)</sup>

私は、血清 ADH 活性測定法について吟味すると共に、地域住民の所謂、耐酒性と血清 ADH の関係について検討したので報告する。

## II. 実験材料

### 1. 被検対象

青森県某地区の部落住民より、採血時より12時間以内に全く飲酒せず、3時間以内に全く食事を摂っていない条件の男女 237 名を無選択的に抽出し、表 1 の如き設問に回答させて対象となした。対象の性別・年齢・体重・耐酒性・嗜好酒等の関係は表 2～8 の如くであり、耐酒性の分類は小沼 (1966)<sup>14)</sup> の方法を改変して用い、A～E の 5 群に分類した。A～D の 4 群は飲酒群で耐酒性の高い順であり、E 群は非飲酒群である。

### 2. 試料血清

対象者の肘静脈より約 5 ml 採血し、3 時間室温に放置後、2,000 r. p. m. 3 分間遠心し血清を分離。分離した血清は肉眼的に溶血のないことを確認後、 $-72^{\circ}\text{C}$  で急速凍結し、その後  $-20^{\circ}\text{C}$  に保存。使用時には  $25\sim 35^{\circ}\text{C}$  の温水中にて解凍して使用したが、最長凍結保存期間は 28 日である。

一般に ADH は器官・組織内に存在する場合の抵抗性は比較的強く、解剖屍においても尚十分な活性を有するとされているが、分離した場合の抵抗性は弱く、 $4^{\circ}\text{C}$  保存時の活性能減少率は 1 日後 8%，3 日後 34%，5 日後 80% であると報告されている。本実験においても、本条件の凍結保存の影響は 30 日保存にても殆んど認められなかったが (表 9) 反復する凍結解凍には抵抗が弱く、活性が著明に低下した。

### 3. 緩衝液

Bonnichsen (1962)<sup>32)</sup> の方法に準拠したピロリン酸ナトリウム加セミカルバジド緩衝液 (ピロリン酸ナトリウム 32.2 g, 塩酸セミカルバジド 8.3 g, グリシン 3.4 g, 2N-水酸化ナトリウム 34.0 ml を蒸留水 1,000 ml に溶解。pH 8.8) を使用した。

in vitro における ADH 反応の緩衝液には本緩衝液以外に Tris 緩衝液、磷酸緩衝液等、

表 1 酒 耐 性 群

A 群	
1.	晩酌 3 合、時に 1 升
2.	清酒 5 合
3.	1 升酒
4.	15 才頃より飲み、8 合位
5.	沢山、飲んだあとは何をしたか憶えていない
B 群	
1.	焼酎 1～1.5 合、時に 5 合
2.	晩酌 2 合、時に 4 合
3.	時に 3 合、大酒の時もある
4.	時々 5 合
C 群	
1.	ビール毎日 1 本
2.	まあまあ
3.	1 合位
4.	好きな方
D 群	
1.	時にビール半本
2.	小ジョッキ 1 杯
3.	飲むと苦しくなる
E 群	
1.	どうしても飲めない
2.	ほんの少量を口にしたらぐけでふらふらしたり、心臓が動悸うったりするので飲まない
3.	飲みたいとか、飲んでもいいという気持ちになれない
4.	その他

表 2 性・年令・体 重 分 布

年令(才) 性別		～20		21～25		26～30		31～40		41～50		51～60		61～70		71～	
		♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
81	～							1						1			
71	～			1		1		3	1			1		2		1	
61	～	2		7		11	2	7	2	5	5	7	3	2		6	1
51	～	5	2	6	10	6	5	7	9	6	7	8	7	6	11	2	1
41	～		2		10		6	1	15	1	5		9		7	2	1
	40						1							4			3
		7	4	14	20	17	15	19	27	12	17	15	20	11	24	9	6

表 3 酒 耐 性 群 と 年 令

年令(才) 性別		～20		21～25		26～30		31～40		41～50		51～60		61～70		71～	
		♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
A				1				3				2		1		1	
B		1		6		8		5		8		4		3			
C		5	4	6	6	4	1	8	5	2	2	4	1	1		1	
D				1	11	4	4	2	5			1	4		2		1
E		1		3	1	10		1	17	2	15	4	15	6	22	7	5

表 4 酒 耐 性 群 と 体 重

体重(kg) 性別		～ 40		41 ～ 50		51 ～ 60		61 ～ 70		71 ～ 80		81 ～	
		♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
A						2		6					
B						12		20		2		1	
C				3	7	17	11	8		3	1		
D		2		18	1	6	6			1	1		
E		6	1	30	18	35	2	14		2		1	

表 5 酒耐性群と飲酒開始年令

年令(才) 性別		～ 20		21 ～ 25		26 ～ 30		31 ～ 35		36 ～ 40		41 ～ 50		51 ～	
		♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
A		3		2		2		1							
B		24		7		1		3							
C		17	8	8	5	3	4	1		1	2	1			
D		3	10	3	6		3	1	2		2	1	1		3

表 6 酒耐性群と月間飲酒頻度

酒耐性群	飲酒頻度(回)		0~0.9		1~5		6~10		11~15		16~20		21~30	
	性別													
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
A					1		1		1				5	
B			1		9		7		1		2		15	
C			1	3	18	16	7		1				4	
D			4	14	3	10	1	1						2

表 7 酒耐性群と嗜好酒類

酒 類	酒耐性群		A		B		C		D	
	性別									
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
清 酒			5		26		11	6		7
ビ ー ル					6		19	12	8	19
ウィスキー又は、ブランデー			1		3		1	1		
焼 酎			2							
そ の 他										1

表 8 年 令 と 嗜 好 酒 類

酒 類	年令(才)		~20		21~25		26~30		31~40		41~50		51~60		61~70		71~	
	性別																	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
例 数	7	4	14	20	17	15	19	27	12	17	15	20	11	24	9	6		
清 酒	1	1	2	3	5	2	10	2	10	1	10	1	3	2	2	1		
ビ ー ル	3	3	10	13	11	3	6	7		1	1	4	2					
ウィスキー又は、ブランデー	2		2	1	1													
焼 酎							1											
そ の 他							1	1										

その目的により多様の緩衝液が使用されているが、本実験においては、生成されるアセトアルデハイドを除き、反応を促進させるために、ピロリン酸ナトリウム加セミカルバジド緩衝液を用いた。<sup>28)</sup>又 ADH の至適水素指数は pH 7.6 とされているが、微量のアルコール (J-500  $\mu$ H) に対する反応速度は pH 8.2, 平衡恒数は pH 9.2 で何れも最大であり、本実験にても pH の上昇と共に吸光度が増大するが、直

表 9 凍結前及び凍結後の血清 ADH 値

No.	凍結前	凍 結 後		各数値は unit で示したもの
		7 日	30 日	
1	3.07	3.10	3.09	
2	2.90	2.93	2.91	
3	3.10	2.96	2.98	
4	3.11	3.09	3.07	
5	2.96	2.90	2.93	
6	3.18	3.22	3.22	

線的増加を示す点で、pH 8.8 にて最適であった(図1)。諸家の報告をみても見山<sup>(29)</sup>は pH 7.6, Dotzauer (1952)<sup>(29)</sup>は pH 8.5, Bücher<sup>(59)</sup> (1951)は pH 8.6, Malmstadt (1962)<sup>(30)</sup>は pH 8.7, Bonnichsen et al (1951)<sup>(24)</sup>は pH 9.7 及び中森 (1969)<sup>(28)(31)</sup>は pH 9.6 において反応させている。

本緩衝液の緩衝能について Bonnichsen<sup>(32)</sup> (1962)は調整後1週間室温放置にても、測定値に影響はなかったとしているが、本実験にては、4°C 保存、調整後3日以内のものを使用した。

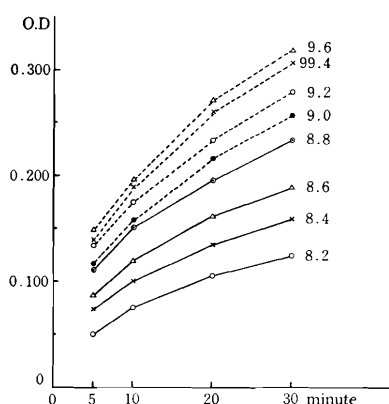


図1 pH と吸光度変動

#### 4. DPN (NAD) 溶液

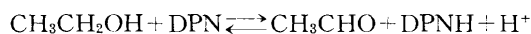
ADH 反応において使用される DPN (NAD) の濃度は、Bücher (1951)<sup>(59)</sup>, Dotzauer (1952)<sup>(29)</sup>等の報告者により種々であるが、これは DPN の製品の特性以外に、多くの報告者の目的がアルコール濃度測定であるため、比較的低濃度のものが用いられている。本実験は ADH 活性測定が目的であるため、Bonnichsen et al (1951)らと同じく、10 mg/ml H<sub>2</sub>O (生化学工業製)の濃度を使用した。測定波長に対する影響は認められなかった。本溶液も調整後、4°C 保存のものを3日以内に使用した。

#### 5. エチルアルコール濃度

本実験におけるエチルアルコールは、血清 ADH 反応の基質の作用をなすものであり、活性の低い血清 ADH に対する基質は低濃度であることが望ましいので、1,000倍稀釈液 (飽和エチルアルコール 1 ml を蒸留水にて稀釈し、1,000 ml とす) となして、調整後1週間内に4°C 保存のものを使用した。

### III. 実験方法

ADH 活性の測定法には、古くメチレンブルー還元法、検圧法、或いは、これらの改変法が使用されて来ているが、鋭敏性、手技の繁雑性、熟練度或いは反応自体の特異性等より、



の反応において生ずる DPNH を分光的に測定する方法に比較し、実際の値は劣るようである。本実験においては、還元生成される DPNH を波長 340 m $\mu$  における吸光度として、光電分光光度計 (日立 Epu-2 A型) により測定した。すなわち、ピロリン酸ナトリウム加セミカルバジド緩衝液 2.5 ml, DPN 溶液 (10 mg/ml H<sub>2</sub>O) 0.1 ml, エチルアルコール 1,000 倍稀釈溶液 0.1 ml, 血清 0.5 ml を石英セル中にて、混和反応させ、120分後に於ける吸光度増加を測定した。ADH の活性値には、DPNH の  $\mu$  mol/min/mg protein 量、又は  $\mu$  mol/ml min 量等として規定されているが、私は血清 1 ml 当り、1分間における吸光度0.001の増加をもって1単位と規定した。

#### 1. 血清量

本実験において、血清 1 ml を使用すると、3.5 ml セル中での反応系に軽度ではあるが混濁が生じ、0.1~0.2 ml においては、反応自体が減弱し測定を困難とするが、血清量 0.5 ml 前後においては比較的安定した値を得ることが可能であった（図 2）。それで本実験においては血清量 0.5 ml を使用した。

## 2. 測定温度

酵素反応速度は、一定温度域内においては温度に比例するが、ADH 反応系の至適温度域として Dotzauer (1952)<sup>29)</sup> は 19~26°C の温幅を提唱しているが、私の実験においては、22°C ~37°C 迄の温度について検討したところ 22°C が、至適であることを認めた（図 3）。本実験においては全て 22°C 恒温室内にて、22°C の恒温槽を使用した。

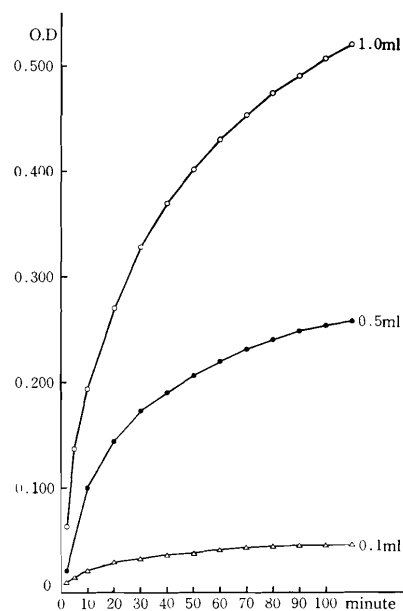


図 2 血清量と吸光度変動

## 3. 測定時間

ADH 反応系は基質アルコール濃度及び DPN 濃度が高くなるにつれて早期に平衡に達する傾向を示すが Bücher et al (1952)<sup>29)</sup>, Brink (1954)<sup>31)</sup> 等によれば、反応開始後 60~90 分間に吸光度を測定することを提唱している。私の実験において、反応系に血清を加えた場合、60 分には尚、平衡に達せず、大多数は 120 分以降において略平衡に達する成績を得たので、本実験においては 120 分値を測定値とした。

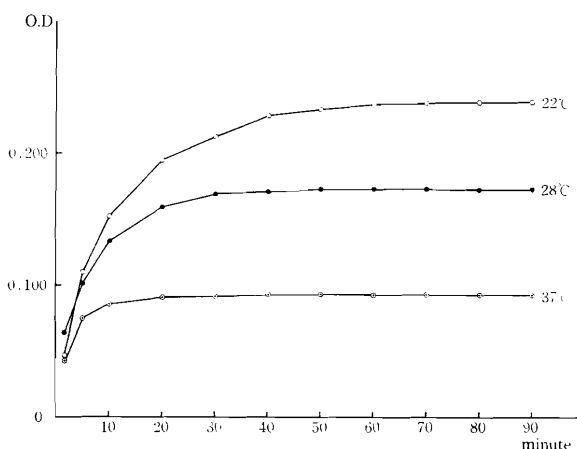


図 3 温度と吸光度変動

注： { ピロリン酸加セミカルバジドー緩衝液 2.5 ml  
 DPN (10mg/ml) 0.1 ml  
 ADH (mg/10ml ommo-Salpat-Buffer) 0.1 ml  
 EtOH (1/1000 cons) 0.1 ml  
 $\lambda=340\text{ m}\mu$   
 Slit : 0.25 mm

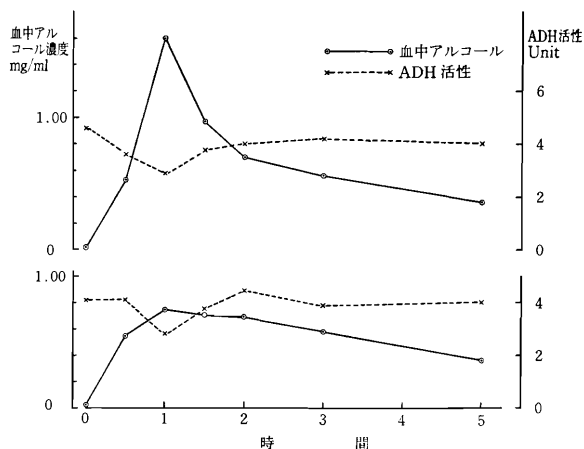


図 4 飲酒テストによる血中アルコール濃度と ADH 活性

#### 4. 特異性

DPN 或いは DPNH を用いて酵素活性を測定する方法は、他法に比し、多くの利点が存在するが、酵素の種類によっては、時に、その特異性が問題となる。<sup>27)(38)(39)(42)(43)(44)(49)</sup>私は、健康なる青年男子 9 名に飲酒させ、一定時間毎に採血し重クロム酸還元法により血中アルコール濃度を測定すると共に、同一試料より分離した血清の ADH 活性を測定し、両者の関係を検討したところ、図 4 の如き成績を得た。血中アルコール濃度は、従来の私共の教室の成績と、その推移は合致し、飲酒後約 1 時間前後で最高値となり、その後下降し、5 時間以降も尚血中にアルコールは存在している。ADH 活性は、これと対照的な推移をなし、血中アルコールの高値の時期には低値を示し、その後増加し、飲酒後、約 2～3 時間前後にて、飲酒前の値にもどるものが大部分であるが、一部には飲酒前より高い活性を示すものも認められた。血中アルコール濃度と血清 ADH 活性には、明らかに有意なる負の相関関係が存在している。即ち、私の実験方法においては明らかに、ADH 活性の測定を行っているものと考えられる。

### IV. 実験成績

#### 1. 飲酒実態について

対象は、男性 104 名 (44%)、女性 133 名 (56%)、年齢は 18～85 才に渉るが、男・女性とも 21～60 才迄の年齢層に、約 74% が含まれる (表 2)。体重は、36.5～84 kg の間に渉るが、平均体重は全対象  $55.7 \pm 0.66$  kg、男性  $60.9 \pm 0.69$  kg、女性  $51.7 \pm 0.66$  kg で、男性は 51～70 kg の範囲に、約 88%、女性は 41～60 kg の範囲に、約 80% のものが含まれる (表 2)。これらの対象を私の基準に従って耐酒性分類を行なうと次の如くなる。

	男	女	計
A 群	8 (8)		8 (3)
B 群	35 (34)		35 (15)
C 群	30 (29)	19 (14)	49 (21)
D 群	9 (9)	27 (20)	36 (15)
E 群	22 (21)	87 (65)	109 (46)
計	104	133	237

( ) 内は%



A群に属するものは全て男性で、全体の3%を占め、年齢25~72才、体重は54~68.5 kg、飲酒期間は7~47年間に涉っている。(表3・4)

B群に属するものも、全て男性で全体の15%を占め、年齢は18~69才、体重は53~70.2 kg、飲酒期間は3~45年間に涉っている。(表3・4)

C群に属するものは、全体の21%、男31名(62%)、女19名(38%)、年齢は男性18~76才、女性19~57才、体重は男性44~79.5 kg、女性42~62.5 kg、飲酒期間は男性1~54年、女性2~22年間に涉っている。(表3・4)

D群に属するものは、全体の15%で男性8名(23%)、女性27名(77%)、年齢は男性25~54才、女性21~82才に涉っているが、両性とも、低い年齢層が多い傾向にある。体重は男性53.5~71 kg、女性38~72.5 kg、飲酒期間は男性1~14年、女性1~47年に涉っている。(表3・4)

E群に属するものは、全体の46%で男性22名(20%、全男性比21%)、女性87名(80%、全女性比65%)、年齢は男性20~85才、女性24~74才に涉るも、概して高年齢層に多い傾向を示す。体重は男性49.7~81 kg、女性35~72.5 kg に涉っている。(表3・4)

A~D群(飲酒群)の飲酒開始年齢は表5の如く、25才以前に約75%、又約90%のものは35才前に飲酒を開始しており、20才以前にて、早くも51%のものが飲酒を開始している。月間の飲酒頻度は表6の如くで、約26%のものは1ヶ月の半分以上飲酒しており、その大部分は男性である。又飲酒群を強(A・B群)、弱(C・D群)に分類してみると、強い群の半数は2日に1回以上飲酒している。

主として飲用するものを、所謂愛好酒となし、それと耐酒性との関係は、表7の如く、清酒を愛好するものが43%、ビールを愛好するものが50%で、清酒・ビールが大半を占める。男性では、清酒>ビール、女性では、ビール>清酒であるが、弱い(C・D群)群では男性にても、女性と同様の傾向をとる。年齢との関係は表8の如く、30才代を境とし、前半では、ビール>清酒、高年齢では清酒>ビールとなり、所謂蒸溜酒の如きアルコール濃度の高いものは若年層に好まれ、しかも耐酒性の高い群において好まれる傾向にある。

## 2. 血清 ADH 活性について

全対象者の血清中には、ADH 活性が認められ、ADH を欠如するものは全く認められな

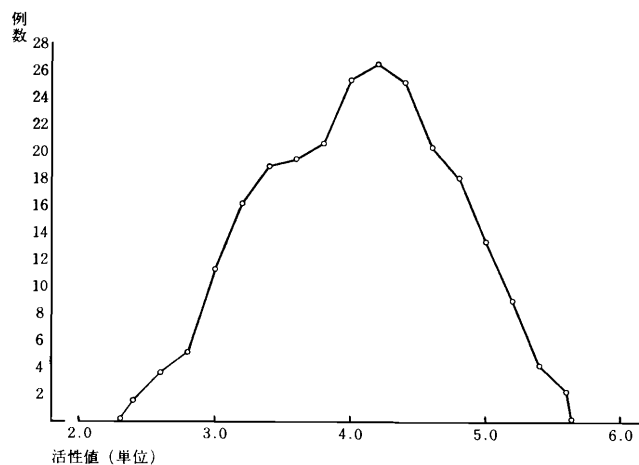


図 5 血清 ADH 活性値の分布

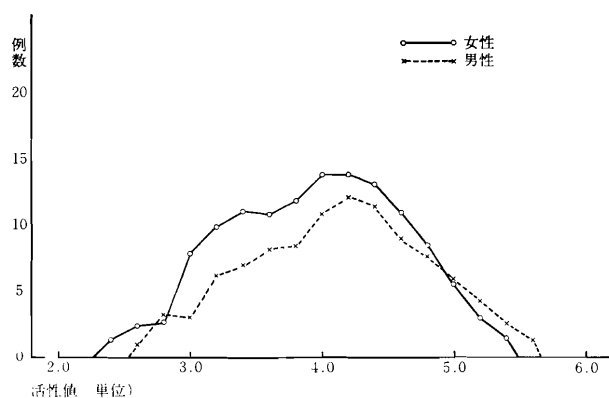


図 6 血清 ADH 活性値と性

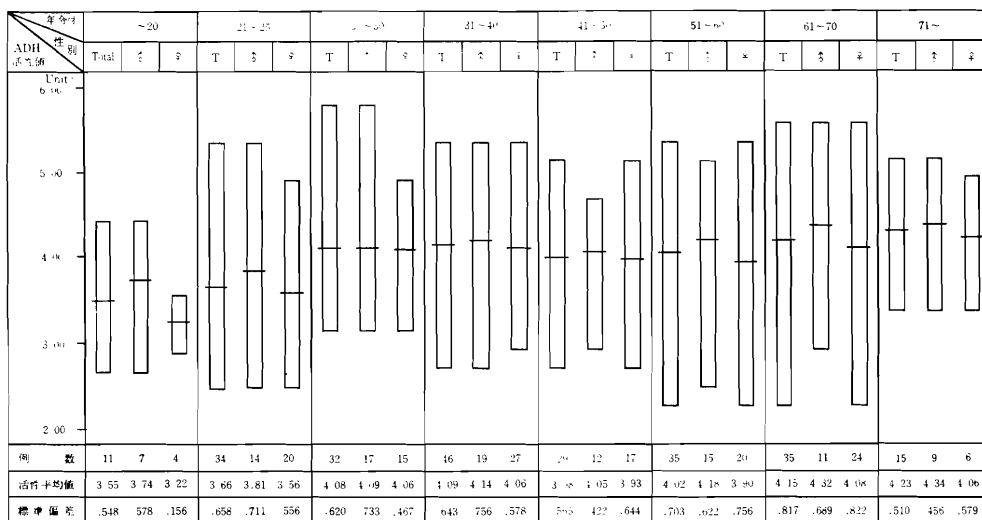


図 7 年齢と ADH 活性値

かった。ADH 活性は、2.31~5.62単位の間に分類する単峰性分布をなし、平均値 $3.93 \pm 0.015$ 単位、最頻値4.21単位である（図5）。

#### 1) 血清 ADH 活性と性

男性 ADH 活性の分布は図6の如く、2.53~5.62単位の間に分散する単峰性分布をなし、平均値 $4.09 \pm 0.065$ 単位、最頻値3.98単位。女性のそれは図6の如く、2.27~5.47単位の間に分散する単峰性分布をなし、平均値 $3.92 \pm 0.059$ 単位。両性間において、男性側の平均値は、やや高い傾向を有しており、アルコール飲用の影響のないE群においても、平均値は男性 $4.14 \pm 0.102$ 単位、女性 $4.04 \pm 0.066$ 単位で、男性が高い傾向を示すも、何れも両性間に有意の差は認められない（ $\alpha=0.01$ ）。

#### 2) 血清 ADH 活性と年齢

年齢による ADH 活性の変化を図7の如き年齢階層に分類し検討すると、20才以下の平均

値 $3.55 \pm 0.17$ 単位より、71才以上の $4.23 \pm 0.13$ 単位迄、年齢の増加とともに ADH 活性は漸増するが、30才代迄は急増の傾向を有し、40才代ではやゝ減少傾向を示し、全体的には、逆 S 字形曲線をなす。この傾向は、男・女性とも同様であるが、女性の ADH 活性は、全世代において男性より低値の傾向を示すも、20才以下においてのみ両性間に有意の差が認められる ( $\alpha=0.01$ )。

全対象にては、61才以上と20才以下との間に有意の差が存するも ( $\alpha=0.01$ )、男性では、20才以下に対し、何れの年齢層の増加も有意性を示さず ( $\alpha=0.01$ )、女性においてのみ20才以下が、26才以上の各年代に対し増加の有意性を示した ( $\alpha=0.01$ )。しかし、21～25才の平均活性に対しては、各年代の増加は有意性を有してはいない ( $\alpha=0.01$ )。

又、全対象においては、40才代、男性40才代、女性40・50才代に ADH 活性の低下が認められるが、隣接年代と比較すると、その低下には有意性は認められない ( $\alpha=0.01$ )。各年代の全てに男・女性間に平均活性の差があり、最も差の大きいものは20才以下の0.52単位であり、差の最も小なるものは0.03単位であるが、全ての年代においても男・女性間の活性の差に有意性は見出し得なかった ( $\alpha=0.01$ )。

### 3) 血清 ADH 活性と体重

全対象の体重は35～84 kg に分散し、平均体重  $55.7 \pm 0.66$  kg、男性は44～84 kg に分散し、平均体重  $60.9 \pm 0.69$  kg、女性は35～72.5 kg に分散し、平均体重  $51.7 \pm 0.66$  kg であり、これらを 10 kg 毎に分類し、ADH 活性をみると図 8 の如くなる。全対象は、50 kg 以下の ADH 平均活性 $3.83 \pm 0.087$ 単位より 71 kg 以上の ADH 平均活性  $4.08 \pm 0.202$  単位と体重の増加と共に ADH 活性が軽度増加する傾向を示し、女性も又、50 kg 以下 $3.90 \pm 0.311$  単位より 71 kg 以上  $4.28 \pm 0.596$  単位と同様の傾向を示したが、各体重階級相互間の平均活性には有意の差は認められない ( $\alpha=0.01$ )。男性は逆に 50 kg 以下  $4.08 \pm 0.411$  単位より 71 kg 以上  $4.01 \pm 0.207$  単位と一応漸減の傾向が窺われるが、有意の差は認められない ( $\alpha=0.01$ )。

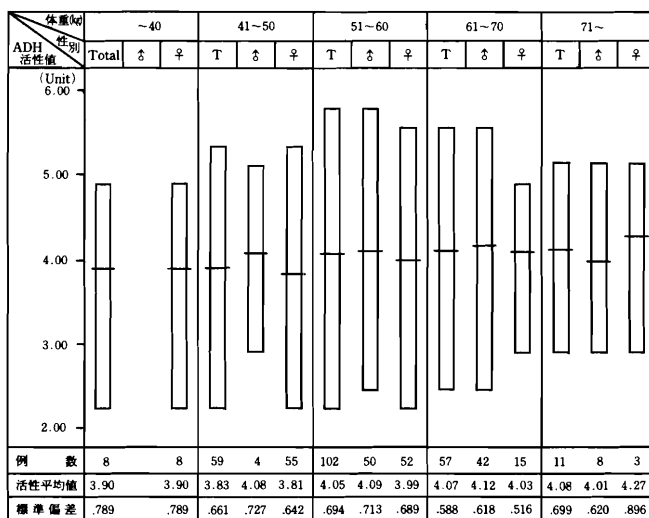


図 8 体重と ADH 活性値

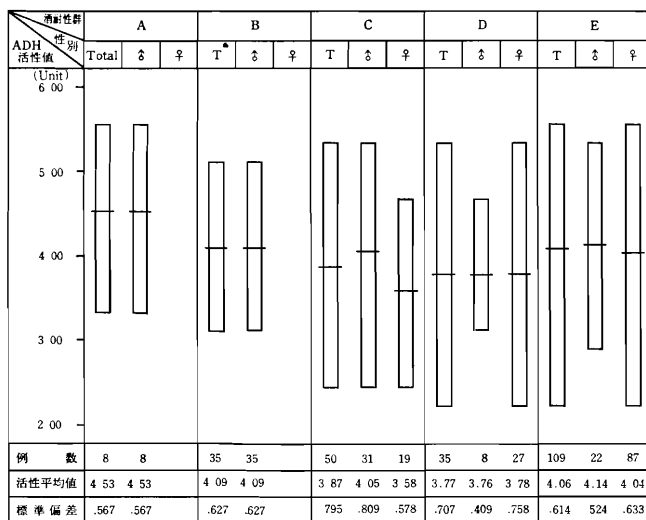


図 9 酒耐性群と ADH 活性値

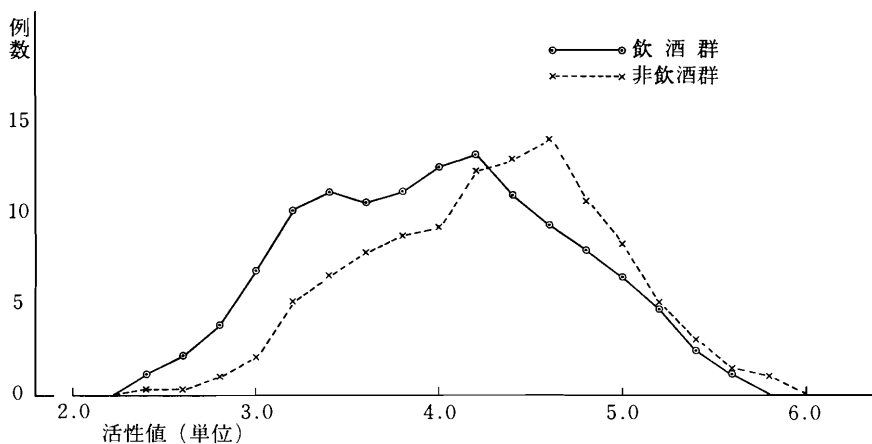


図 10 飲酒群及び非飲酒群と血清 ADH 活性値の分布

#### 4) 血清 ADH 活性と耐酒性

全対象は飲酒 A～D 群 128 名 (54%)、非飲酒 E 群 109 名 (46%) より構成されるが、更に飲酒群は強 (A + B 群) 43 名 (34%)、弱 (C + D 群) 85 名 (66%) となるが、“強”の範疇に属するものは男性のみである。

図 9 に示す如く、全対象、A 群の ADH 平均活性は  $4.53 \pm 0.227$  単位、同・B 群は  $4.09 \pm 0.108$  単位、同・C 群は  $3.87 \pm 0.107$  単位、同・D 群は  $3.77 \pm 0.120$  単位となり、耐酒性の高いものは平均活性が高い傾向を示すが、同・E 群 (非飲酒) は、 $4.06 \pm 0.102$  単位であり、C・D 群よりは高い平均活性を示している。

この飲酒・非飲酒両群の活性の分布をみると図 10 の如く、単峰性分布をなすことは全対象と同様であり、その分散は殆んど重複するも、非飲酒 E 群の峯がやや高値側に偏している。この両群 (A～D 群  $3.95 \pm 0.063$  単位、E 群  $4.06 \pm 0.059$  単位) 間には有意の差は認められない ( $\alpha=0.01$ )。

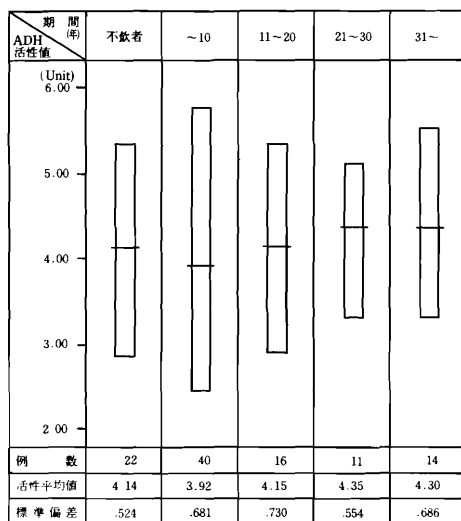


図11 飲酒期間と ADH 活性値 (男)

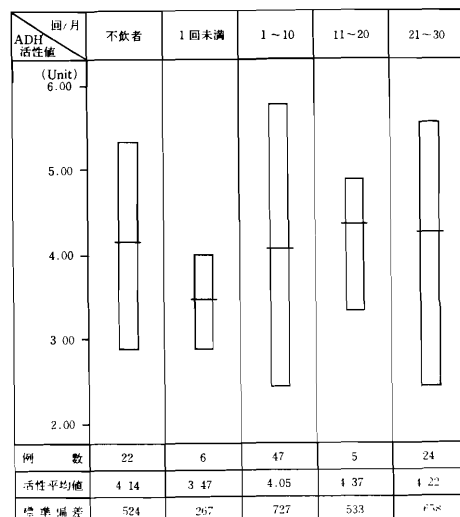


図12 飲酒頻度と ADH 活性値 (男)

男性においては、A群の平均値 $4.53 \pm 0.227$ 単位、同・B群は $4.09 \pm 0.108$ 単位、同・C群は $4.05 \pm 0.144$ 単位、同・D群は $3.76 \pm 0.141$ 単位であり、耐酒性の高いものほど平均活性も高い傾向を示しているが、非飲酒E群は $4.14 \pm 0.102$ 単位で、B、C、D群より高い活性を示している。女性は、A、B群に相当する対象は認められず、飲酒群中の弱い群であるC、D群のみであり、C群の活性平均は $3.58 \pm 0.124$ 単位、D群のそれは $3.78 \pm 0.150$ 単位で、耐酒性の低いものの方が、高い平均活性を示している。又、非飲酒E群は $4.04 \pm 0.066$ 単位であり、E群は飲酒群の何れよりも高い平均活性を有している。しかし、何れの対象においても、耐酒性の変化に伴う平均活性の変動には有意の差は認められない ( $\alpha=0.01$ )。

又、男性の飲酒群を強 (A・B群 $4.17 \pm 0.098$ 単位) と弱 (C・D群 $3.99 \pm 0.119$ 単位) の2群に分類すると、強飲酒群において平均活性の高い傾向が認められるも有意の差は認められない ( $\alpha=0.01$ )。

##### 5) 血清 ADH 活性と飲酒期間

主として飲酒を開始した時点より現在迄の期間を飲酒期間として検討すると、大約1~54年間に涉っており、全対象の平均は $12.4 \pm 1.23$ 年であり、男性は大約1~54年間平均 $15.2 \pm 1.28$ 年、女性は大約1~22年間平均 $7.5 \pm 0.89$ 年であるが、この飲酒期間を図11の如く、10年間隔に分類し、ADH 平均活性との関係をみると、全対象は、10年以下 $3.79 \pm 0.076$ 単位より31年以上 $4.28 \pm 0.179$ 単位迄、長期間側に向い ADH 活性が漸増する傾向を示すも、これらの相互間には有意差は見出し難い ( $\alpha=0.01$ )。男・女両性にも同様の傾向が存するも、有意性は存在しない ( $\alpha=0.01$ )。

##### 6) 血清 ADH 活性と飲酒頻度

男性の1ヶ月間に於ける飲酒回数も飲酒頻度として、これを1回未満より21回以上の4段階に分け、各段階と ADH 活性との関係をみると図12の如く、1回未満の $3.47 \pm 0.101$ 単位より21回以上の $4.22 \pm 0.134$ 単位迄、飲酒頻度の増加につれて ADH 活性は上昇する傾向を示す

も、1回未満に対し、全ての段階の平均活性は有意性の増加が認められる ( $\alpha=0.01$ )。不飲者及び10回未満に対しては、1回未満のみ有意性の差を認めるが、他はこれを認めない ( $\alpha=0.01$ )。

## V. 考 按

### 1. 飲酒状況等について

“飲酒”形態の質、量等は社会的環境に強く支配されていることは明らかであり、古代に於いては、宗教と密接に結びついてきたが、現在では、わずかにその痕跡を残しているに過ぎず、量も、アルコール生産が工業化するにつれて、飲酒量は増加して来ている。日本に於いても、戦前、戦中の酒類生産量低下により1人当りのアルコール消費量が減少し、生産量最低期の昭和22年には、国民1人当りのアルコール消費量は0.43lに迄低下した。戦後の経済復興により、酒類生産量が増加し、加えて国民所得が増加すると共に、昭和42年の1人当りのアルコール消費量は、約4.5lと増加し、20年間に約10倍の消費量となっている。これを清酒に換算すると大約1斗6升前後の消費量となる。この傾向は、国民所得の一層の増加が推算される昭和60年には1人当りのアルコール消費量が増加し、約8.3lになると推測されている。即ち、私達には飲酒する機会が更に多くなる事になり、アルコール消費量の増加が問題飲酒を生ずる事は多くの先例より考えられる。

本実験の対象における飲酒群、非飲酒群の比は、全体的に0.46:0.54 (1:1.17)であり、約半数近くは飲酒をしている。男性は更に多く、その比は0.79:0.21 (1:0.27)であり、飲酒する者が極めて多い。女性の比は0.34:0.66 (1:1.91)となり、男性とは逆の傾向を示しているが、この要因の1つに、社会的制約をあげている従来の考え方とも一致している。又、本対象が青森県の村落部の住民であり、高年層が多い(31才以上約70%, 41才以上50%)ことも原因すると考えられる。都市地域の若年層の女性において、その比率が変化しつつあることは、経験的にもよく知られている。

又、飲酒群を所謂“酒の強さ”等により、A—Dの4群に分類すると、男性は全群に渉るが、女性は耐酒性の高いA、B群に属するものは認められなかった。男・女性の飲酒・非飲酒の割合等は、従来の報告と大差はない様である。40才以下のみをみると、その総数123名、男性57名、女性66名であり、飲酒群の比率は何れも上昇するが、女性の比率は更に大となる。これらの事実は、飲酒形態に対し、年代の影響が強く存在するものと考えられる。

所謂愛好酒は、全対象において、清酒<ビール(43%:50%)の順であるが、男性では、清酒愛好者が多く(51%:40%)、女性は、ビール愛好者が多い傾向が認められる。しかも耐酒性の高いものに、清酒愛好者が多い。このことは、清酒消費が、ほぼ全国的傾向であり、青森県の1人あたりの清酒消費量が、日本において多い群に入っていること、或いは習慣以外に、含有アルコール濃度が比較的高いことにも原因していると考えられる。アルコール濃度の高い所謂蒸溜酒の愛好家が圧倒的に男性の耐酒性の高い群に多いことは、この事を物語るものと考えられる。

日本に於ける飲用酒類のアルコール濃度の平均は、戦前より昭和30年度頃迄は、大約14.5 vol %前後であったが、その後低下し、昭和39年には、10.4 vol %前後となり、その後横ばい状態であることの原因として、ビールの消費が挙げられているが、本対象に於いても、ビールの占める率が高く、女性の飲酒の大部分を占めている。この低濃度アルコールの酒類の消費の増加は、女性飲酒者の増加とも関係するようで、若年女性に於いては全般的にビール消費が、

のびていると言はれ、本調査に於いても女性のビール愛好者31名中30才以下は19名である。

飲酒形態には晩酌などの形で、殆んど毎日の如く飲酒する常習型と、何等かの機会に飲酒する機会型の2形に分類することが可能であるが、一般に、耐酒性の高いものは常習型に近い傾向にあるとされている。本対象において、月間11回以上飲酒するものを常習型、それ以下を機会型としてみると、機会型97例(76%)、常習型31例(24%)となり、常習型は比較的少ないようである。この常習型と耐酒性との関係は、耐酒性の高いA・B群に24名(77%)が含まれ、又、A・B群43名中24名(56%)が常習型であり、耐酒性の高いものに常習型が多い傾向がある。又、常習型は高年層に多い傾向もみられる。

一般に、体の大きいものは“酒に強い”と言われていたが、これは、アルコール配分率等との関係より一応は説明されているが、本対象には男性の耐酒性の高いA・B群43例中28例(65%)は平均体重以上であり、女性C群19例中12例(63%)は平均体重以上であり、何れも平均体重以上のものの占める比率が大きい傾向を示すが、著明とは言い難く、体重と耐酒性との間に直接的関係を積極的に認め得ないとも言える。又、耐酒性の一面については、一般に、長年にわたり多量に飲酒すると、“ウデがあがる”と言われ、飲酒年数が長いものは、耐酒性が高いと言われているが、耐酒性と飲酒開始年令との間には、早期に飲酒を開始したものに耐酒性が高い傾向があり、20才以前に飲酒を開始した男性は、A・B群43例中27例(63%)、女性は、C群19例中8例(42%)認められる。実際の飲酒年数は、1~54年に涉っているが、21年以上飲酒しているものは、男性A・B群43例中18例(42%)、女性C群19例中1例であり、これらのうち36才以上のみをみると男性A・B群では24例中19例(79%)となり、女性C群では5例中1例(20%)となり、その割合は更に上昇する。

以上を総括すると、青森県の村落部住民である本対象の男性約80%、女性の約35%は飲酒しているが、若年女性の飲酒傾向は高年層より高い。男性は清酒を、女性はビールをより好む傾向があるが、男性でも耐酒性の低いものは、ビールを好んでいる。高濃度アルコール含有酒を好むものは耐酒性の高い若年層である。耐酒性の高いものは、頻回に飲酒する常習形で、若年より飲酒を開始し、長年飲酒したものに多い傾向にあるが、体重とは、積極的な関係はないという成績を得たが、確度の高い飲酒状況調査としては、更に調査対象を増加する必要がある。

## 2. 血清 ADH について

アルコール代謝の第1過程に関係するADHは、1880年代にSchmiedberkにより、アルコール酸化過程を触媒的に行なう酵素として、その存在が推定されていたが、Büchner et al (1906)によりAlcoholxylaseとして細菌より、又、Batelli et al (1909)により、肝臓より、Alcoholdehydrogenase (ADH)として見出されている。その後、諸家により、酵母・細菌・各種動物よりも発見されているが、物理化学的性状等は、由来するものにより、かなりの差のあることも報告されている。動物由来のADH活性には、種属差・臓器差があり、Schmidt等(1958)<sup>46)</sup>は、アセトアルデハイドを基質とした場合に、人肝ADHは、高い活性を示すが、ラット肝ADHは、活性を殆んど示さないとなし、高杉(1961)<sup>16)</sup>は家兎について、肝ADH活性を100とした場合、脾臓6、腎臓4、脾臓3、心臓2、脳及び肺・骨格筋1、血清0.03になるとしている。人血清については、Schmidt等(1958)<sup>66)</sup>は7例について測定し、0.06 Büchner-E/ml以下の値を報告し、Wolfson等(1958)<sup>17)</sup>は、極く少数例について検討し、50~250 mμ moles/mlの値を得たとし、又、浜向(1961)は27例について、 $3.7 \pm 2.5$ 単位の平均値を得、0のものも、かなり存在したと報告している。肝湿重量1g当り平均63,800単位という大谷(1959)<sup>15)</sup>の肝ADH活性の成績に比較すれば、正常の血清ADH活性は極めて低い。

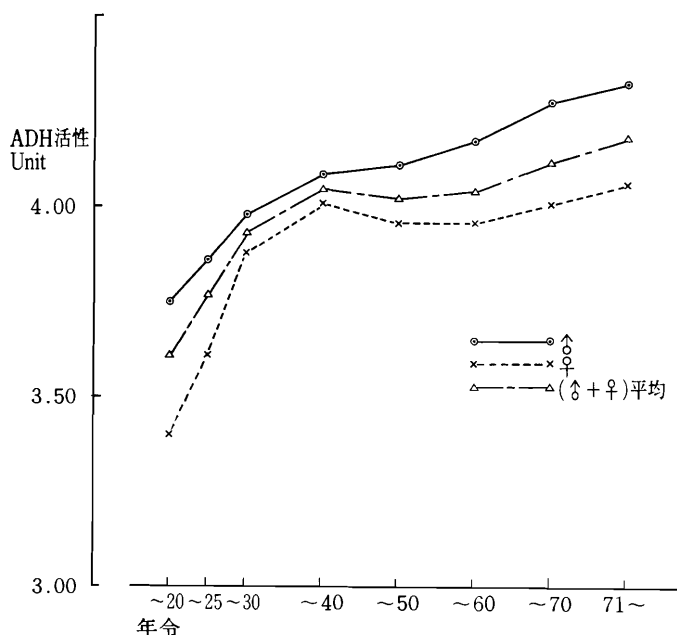


図 13 ADH 平均と年齢

しかし、一部の肝疾患に際しては著しい活性増加が認められており、浜向<sup>17)</sup>は、急性肝炎に於いて、200単位の上昇を認めた例について報告し、それらの平均活性は、35.5単位であったとしているが、何れにしろ、肝 ADH 活性に比較すれば、血清 ADH 活性は低いレベルにある。

私の成績は、図5の如くで、対象237例の全てに血清 ADH 活性を認め、分散は2.31単位～5.62単位、平均値 $3.93 \pm 0.015$ 単位、最頻値4.21単位の単峰性分布をなしており、浜向(1961)の報告した活性とは、大略一致するが活性0のものは全てに存在しなかった。このことは、私の測定法の感度が、従来法より高い点を考慮すれば、大差のある成績とは考え難い。男性、女性とも同一の分布形をなすが、男104例の分散は2.53～5.62単位、平均値 $4.09 \pm 0.065$ 単位、女133例の分散は2.27～5.47単位、平均値 $3.92 \pm 0.058$ 単位で、僅かではあるが男性の ADH 活性が高い傾向を示すが、対象の各構成因子が全て同一とは考え難い点より、統計学的に有意差を生じなかったのは当然であると考えられる。血清 ADH 活性の年齢的変動は、図13の如く、男性は20才以下 $3.74 \pm 0.232$ 単位より71才以上 $4.34 \pm 0.153$ 単位と上昇し、女性も20才以下 $3.22 \pm 0.063$ 単位より71才以上 $4.06 \pm 0.237$ 単位と漸増するが、何れも、40才迄の上昇は比較的急激であり、その後、緩徐に上昇する傾向を示し、女性の40才代より50才代の間に、僅かではあるが減少の傾向が窺われた。又、各年代とも、男性が全て高い活性傾向を示している。これらの傾向は、肝臓が、浜向(1961)等のいう様に、障害状態を軽度にも生じていれば、換言すれば、肝臓に加齢的变化が生じていれば、一応の説明が可能であるが、61才以上の本対象の ADH は2.27～5.47単位の間に、25才以下は2.53～5.31単位の間に分散しており、これらの平均活性の年代による変動、及び各年代による性差には有意の差を認め得ない。又、活性と年齢との間には、全対象  $r = 0.016$ 、男性  $r = 0.052$ 、女性  $r = 0.094$ の相関係数が算出されるが、有意の相関関係が存在するとは考え難い。

本対象の体重は35～84 kg の間に分散し、その平均値  $55.7 \pm 0.66$  kg、男性の分散は44～84



kg, 平均値 $60.9 \pm 0.69$  kg, 女性の分散は 35~72.5 kg, 平均値 $51.7 \pm 0.66$  kg であるが, この体重と血清 ADH 活性との関係は図 8 の如くで, 全対象は体重の増加と共に, 血清 ADH 活性が漸増する傾向にあるが, 男性, 女性とも 40 kg 以下及び 71 kg 以上の階層にやゝ隔絶した平均活性が得られているのみで 41 kg~70 kg の対象の大多数の占める範囲では有意の変化を見出し得なかった。

### 3. 耐酒性と血清 ADH 活性について

耐酒性即ち一般に言われている“酒の強さ”には, 多様の因子が関与していることは周知の事であり, その成因についても, 1) アルコール代謝能力の差, 2) アルコールの吸収・排泄能力の差, 3) 自律神経反応性の差, 4) 脳細胞の感受性の差等が挙げられ, それらの総合能力であるとの考えが, 現在支配的である。赤羽 (1966) は, 耐酒性は先天性体質と飲酒習慣による耐性増加による差異の 2 面性があると推論している。

飲用されたアルコールの大部分 (約 90~95%) はアルコール代謝系路の第 1, 2 過程を経て酸化されることより, 耐酒性は, アルコール処理能力に, より直接的に関係するものと考え易く, ひいては体内の ADH 活性の如何に影響され得るものと推論され易い。

詳細に体内のアルコールの消長を考究した Widmark (1922) は, 酩酊の度合は血中アルコール濃度に比例するが, 同一量のアルコール摂取の場合に於いても血中アルコール濃度に個体差の認められることは, 臓器組織に配分されるアルコールの割合及びアルコールの酸化される度合に個体差のあることが原因するとし, 前者を配合率 (分布係数)  $\gamma$ , 後者を減少率 (代謝係数)  $\beta$  となし, その値を算出している。これらの係数及び飲用酒の重量 (A), 飲用者の体重 (w), 血中アルコール濃度 (C), 時間 (t) の因子を附加して, 飲用後の一定時間に於ける血中アルコール濃度の推定及び血中アルコール濃度より一定時間前の飲用酒の量の推定をなす計算式,  $C = A / (w \times \gamma) - \beta t$  を設定している。

代謝係数  $\beta$  について, Widmark (1933) は, 血中アルコール濃度曲線は拡散平衡に達した点より消失する迄の時間は直線的であり, 代謝係数  $\beta$  は各個体に於いて一定であるとし, 男子 20 人の平均 0.15 (0.22~0.08) の値を報告し, Jungmichel (1933) は 29 人の男性に於いて 0.12 (0.17~0.09) の値を算出している。その後, この  $\beta$  は, 種々の条件により, 同一個体においてすら変動する事が報告されている。

これらと, 耐酒性との関係について, Schweisheimer (1913) は, 飲酒家の血中アルコール濃度曲線は, 緩い上昇率で上昇し, 早く下降期に移り, 大きい減少率で減少するとしており, 佐野 (1937) は飲酒家 5 人の  $\beta$  値を 0.16~0.14 g と報告し, 飲田 (1958) はアルコール習慣動物のアルコール酸化能は増加するとし, アルコール常用者の血中濃度は非常用者より低いとしており, 同様の成績が多く報告されている。しかし, これらの現象について, 1) 体内細胞のアルコール酸化能の増加, 2) 体内細胞のアルコール抵抗性の増加等により説明され, その各々に対し反対論も存在している。

最近, 赤羽 (1966) は, 飲酒に慣れた学生について実験し, 一般の飲酒学生 of アルコール代謝能力は, 1 時間当り約 7 g 程度であるが, 大酒家は 10 g 程度であるとし, 耐酒性の高いものの代謝能力の強い事を報告している。

しかし, この代謝能力と ADH との関係直接的に検討した成績は極めて少ない。小片 (1961) は, 組織内 ADH を染色法 (小片) で検討し, ADH が殆んど全ての臓器に分布することより, アルコール代謝は肝臓のみではなく, 他臓器においても行われるものとしている。又, アルコール習慣性となると肝以外の全ての臓器に於いても ADH が増加し, 大脳の増加

は特に著明であり、その他、消化管外層の筋組織、骨格筋、血管壁に於いても、ADH が増加し、これらの ADH 増加が、耐酒性を高める一つの大きな原因であるとしている。しかし、Wilson (1967)<sup>67)</sup> は、肝 ADH に大差のある、C3H, C57BL の 2 種の純系マウス各 10 匹を使用し、血中アルコール濃度減少率と肝 ADH 活性との関係を検討し、両者に有意差を認めなかったと報告している。即ち、現象面に於いては、耐酒性の高低により、アルコール代謝能力に差があることは認められているが、これらに關与する代謝因子については不明な点が多く、ADH 活性についても、相反した成績が存する様である。

対象を耐酒性の高い順に A、B、C、D 及び E (非飲酒群) に分類し、それらの血清 ADH 活性を検討した私の成績は、図 10 の如くで、飲酒群 (A—D 群) は、平均値  $3.95 \pm 0.063$  単位の単峰性分布、非飲酒群も平均値  $4.06 \pm 0.057$  単位の単峰性分布をなし、飲酒群・非飲酒群とも、その分散の大部分は、重複しているが、飲酒群の ADH 活性はやゝ低い傾向が存している。

各耐酒性群についてみると、女性は、A・B 群という高耐酒性群を欠いており、男性の様に、全体的に検討することは、やゝ困難であるが、C 群  $3.58 \pm 0.124$  単位、D 群  $3.78 \pm 0.150$  単位、E 群  $4.04 \pm 0.069$  単位となり、飲酒群にては、耐酒性の高いものの活性が低いが、何れも非飲酒群よりは低い活性を有する傾向を示す。男性は、A 群  $4.53 \pm 0.227$  単位、B 群  $4.09 \pm 0.108$  単位、C 群  $4.05 \pm 0.144$  単位、D 群  $3.76 \pm 0.141$  単位、E 群  $4.14 \pm 0.112$  単位となり、飲酒群では、耐酒性の高いものの活性が高い傾向を示しているが、A 群以外は非飲酒 E 群より活性が低い。男・女性に於いて、耐酒性に対する ADH 活性の態度は逆の傾向を示している。

各群の男女を比較すると、C 群男 > 女、D 群男 < 女、E 群男 > 女となり、D 群のみ女性の活性が高い傾向にある。

本実験の対象の耐酒群の分類は、酒量を主としているが、飲酒期間を考慮した場合、耐酒性の高いものの大部分は、飲酒期間も長い傾向を示していることは、前述の如くである。この飲酒期間と血清 ADH 活性との男性に於ける関係は飲酒期間を 10 年間隔に階別すると、10 年以下 (平均 5.4 年)  $3.92 \pm 0.105$  単位、11~20 年 (平均 15.1 年)  $4.15 \pm 0.183$  単位、21~30 年 (平均 25.8 年)  $4.35 \pm 0.167$  単位、31 年以上 (平均 37.7 年)  $4.30 \pm 0.190$  単位となり、一応、飲酒期間の長いもののほど活性の高い傾向があり、20 年以下の期間のものは、非飲酒群のそれよりも、活性値が低い傾向を示す。

又、飲酒頻度より、飲酒型を、1) 機会に応じて飲酒する機会型、2) 晩酌の如き形態で、ほぼ常時飲酒する常習型の 2 型に分類した場合、私の耐酒性分類では、耐酒性の高いものに常習型が多い様である。この飲酒頻度と男性の血清 ADH 活性との関係は、1 回未満/月  $3.47 \pm 0.109$  単位、1~10 回/月  $4.05 \pm 0.106$  単位、11~20 回/月  $4.37 \pm 0.238$  単位、21~30 回/月  $4.22 \pm 0.134$  単位となり、一応頻度が多くなるにつれて、活性値が上昇するが、21 回以上の頻度では、やゝ減少している。

これらの成績を総括すると、各耐酒性群間には差が認められるが、男性は高耐酒性群に活性が高いが、女性は逆の傾向を示しており耐酒性群を高・低に分類し、非飲酒群と比較すると、ADH 活性は、高耐酒性群 > 非飲酒群 > 低耐酒性群の順となる。又、男性の飲酒期間、飲酒頻度と耐酒性との関係は、期間が長く、頻度の多いものは耐酒性が高く、ADH 活性も高い傾向が認められた。しかし、これらの耐酒性相互間の活性の変動の傾向の大部分には、統計学的有意性を認めなかった。一部に認められる有意性には規則的な傾向はなく、必然性の存在は疑わしく、例数も少ない等、その意義は認め難いものと考えざるを得ない。

以上の私の成績は、アルコール習慣性により ADH が増加するという小片 (1961)<sup>18)</sup> の成績

とは相反しているが、小片の実験は、動物にアルコール習慣性を付与するという、アルコールの生体に対する影響の大きい実験であり私の場合には、正常な生活を送っている集団、殊に、かなり耐酒性の低い者をも包含する集団であることより、動物実験よりは、アルコールの影響が少ないものと考えられる。又、小片の成績は、ブルー・テトラソリウム塩を使用して組織内の ADH を染色するという所謂組織化学的方法で、私の DPNH 法に比較すれば、特異性・精度の劣る方法であり且つ又、血清についての言及は成されていない。

Wilson (1967)<sup>67)</sup>の実験方法は、略私の方法と同様であるが、試料として肝が用いられている。この点は、極めて合理的な方法であり、且つ、ADH 活性が約 2 倍差に近い対象間の血中アルコール濃度変化に差の認められない点は、耐酒性と ADH 活性との間に有意差を見出し得なかった私の成績とは一致し得るものと考えられる。しかし、従来より血中アルコール濃度曲線を指標として行なわれて来た大酒家或いはアルコール常習者に、血中アルコール濃度曲線の上昇率の緩徐化、減少率の促進化、最高濃度の低下・移動が明らかに認められることより考察されたアルコール処理能力の増加とは一致しない成績である。

血清 ADH は肝疾患時に於いて変動し、特に肝細胞傷害の考えられる疾患において、血清 ADH 活性が著明に増加することも考慮すれば、血清 ADH は肝臓に由来するものとも考えられる。本実験において、アルコール処理の一翼を担う血清 ADH 活性が変動するという成績が得られなかったことは、長期に互る相当量の飲酒によっても、本実験の対象群の ADH 活性が、血清 ADH 活性の変動として認められるほど著明な変化はしないものと考えざるを得ない。しかし、実際の飲酒実験において（図 4）血中アルコール濃度曲線の変動と対照的に変動し、特に血中アルコール濃度の極期に血清 ADH 活性が最低をなすことは、*in vitro*と同様に生体においてもアルコール処理に関与していることは、否定出来ない事実である。これらの点より、生体内 ADH は、所謂適応酵素的反応を行なわない酵素であると推論され得る。従って、血中アルコール濃度及び飲酒量の推定の実際に於いては、係数  $\beta \cdot \gamma$  以外に ADH 活性を積極的に考慮する必要はないものとする。

## VI. 結 論

青森県内の村落部住民 237 名（男性 104 名、女性 133 名、年齢構成 18～85 才）を対象とし飲酒状況を調査すると共に、所謂耐酒性によって 5 群に分類し、それらの血清 ADH 活性を測定したところ、次の如き成績を得た。

1. 飲酒者率は、男 80%，女 51% で、女性には高耐酒性群は存在しなかった。
2. 飲酒開始は、35 才以前が大部分であり、20 才以前のものは 51% であった。
3. 男性飲酒群の愛好酒は清酒で、女性及び低耐酒性群の愛好酒はビールである。耐酒性の高いものは、高濃度アルコール含有酒を好む傾向が認められる。
4. 高耐酒群には、長期間、頻回に飲酒する傾向が認められる。
5. 耐酒性と年齢、体重とには積極的な関係は認められない。
6. 血清 ADH 活性は全例に認められ、平均値  $3.93 \pm 0.015$  単位の単峰性分布をなす。
7. 血清 ADH 活性には、年齢、体重、性の差は認められない。
8. 飲酒群、非飲酒群の血清 ADH 活性には差は認められない。
9. 耐酒性群の血清 ADH 活性は、A 群  $4.53 \pm 0.227$  単位、B 群  $4.09 \pm 0.108$  単位、C 群  $3.87 \pm 0.107$  単位、D 群  $3.77 \pm 0.120$  単位、E 群（非飲酒群） $4.06 \pm 0.102$  単位であるが、これらに有意差は認められない。

10. 男性の飲酒期間10年以下  $3.79 \pm 0.076$  単位, 31年以上  $4.28 \pm 0.179$  単位の血清 ADH 活性で, 活性の増加を示すも, これらに有意差は存在しない。
11. 月間飲酒頻度 1 回未満  $3.47 \pm 0.112$  単位, 1~10回  $4.05 \pm 0.106$  単位, 11~20回  $4.37 \pm 0.238$  単位, 21回以上  $4.22 \pm 0.134$  単位の血清 ADH 活性を示すも, これらに有意差は認められない。
12. 血中アルコール濃度及び飲酒量の推定の実際に於いては, ADH 活性を積極的に考慮する必要はないものとする。

稿を終えるにあたり, 御指導, 御校閲をいただいた弘前大学医学部法医学教室・村上利教授に深く感謝致します。また本稿に目を通し, 貴重なご助言, ご批判を下された弘前大学医学部神経精神医学教室・佐藤時治郎教授に心から感謝申し上げます。

又, ご指導, ご助言, 資料の提供をいただいた弘前大学医学部法医学教室, 清水三男講師に厚くお礼申し上げます。

## 文 献

- 1) 赤羽治郎：酒に強い人弱い人。日本医事新報, **2188** : 122, 1966.
- 2) 小沼十寸穂：シンポジウム「アルコール中毒と体質」中, 酩酊・酒精中毒症と体質の問題点。日本体質学雑誌, **27** : 142, 1963.
- 3) 戸田賀江：飲酒者の人格研究：ロールシャッハ・テストによる。精神経誌, **62** : 2147, 1960.
- 4) 高橋 宏：飲酒嗜癖者の研究。精神経誌, **62** : 592, 1960.
- 5) 新井尚賢, 戸田賀江, 上田はる：アルコール嗜癖者の酒歴と人格との関係。精神経誌, **62** : 792, 1960.
- 6) 米倉育男, 福智正士, 伊藤克彦, 木村明靖：飲酒嗜癖形成における社会文化的要因について。精神経誌, **63** : 405, 1961.
- 7) 森田 清：Alcohol 中毒の血液並びに臓器の銅の含量に関する研究。日法医誌, **17** : 239, 1963.
- 8) 赤羽治郎, 伊古美文雄, 中西頴央, 横川米司：アルコール悪酔の薬理学的考察：アセトアルデヒドの役割について。日本医事新報, **1852** : 22, 1959.
- 9) 溝井泰彦, 尾家伸雄：血中アルコール並びにアセトアルデヒド濃度より見た耐酒性についての一考察。日法医誌, **17** : 9, 1963.
- 10) 小片重男, 森田 清, 森田真佐利：急性アルコール中毒に関する研究：飲酒後のヒト血清遊離アミノ酸の消長。日法医誌, **16** : 159, 1962.
- 11) 細井武光, 佐治博夫, 犬飼光則, 森田 清, 森田真佐利, 太田 宏：急性アルコール中毒に関する研究：特に糖代謝との関連について。日法医誌, **16** : 158, 1962.
- 12) 小片重男, 崔 達俊, 長谷川正幸, 犬飼光則：Alcohol 分解過程における Catalase 関与に関する研究。日法医誌, **17** : 239, 1963.
- 13) 見山健次：特異性酵素によるエチルアルコール微量定量法の法医学的応用に関する研究。日法医誌, **11** : 737, 1957.
- 14) 小沼十寸穂：アルコール不堪に関する問題点。アルコール研究, **1** : 53, 1966.
- 15) 大谷隆雄：肝臓病時のアルコール代謝に関する研究。大阪医誌, **11** : 2529, 1959.
- 16) 高杉年雄：肝臓疾患の診断。日内誌, **50** : 527, 1961.
- 17) 浜向賢司：血清アルコール脱水素酵素活性についての実験的並びに臨床的研究。日消誌, **58** : 1297, 1961.
- 18) 小片重男：アルコール侵襲の生体反応に関する研究。日法医誌, **15** : 315, 1961.
- 19) 小沼十寸穂：アルコール中毒。金原出版, 東京, 1961.
- 20) 枝 将：アルコール習慣の原因に関する研究：第1編 アルコール習慣と血液アルコール濃度。日薬理誌, **45** : 20, 1949.
- 21) 仁村忠雄：慢性アルコール中毒のアルコール代謝。アルコール研究, **1** : 100, 1966.
- 22) 飲田正一：アルコールの嗜癖に関する実験的研究：アルコール欲求と糖代謝との関係。日薬理誌, **54** : 144, 1958.
- 23) 佐野 栄：医学研究, **11** : 289, 1937. (鹿大医誌, **10** : 220, 1985より引用)
- 24) 中森 宏, 江崎智代子, 島本雅典, 森山忠重, 伊藤 登：アルコール脱水素酵素の活性調節, アルコール研究, **3** : 86, 1968.

- 25) Jungmichel : Dtsch. Z. gerichtl. Med., **22** : 153, 1933. (法医学の実際と研究IV, P. P. 31, 1957より引用)
- 26) Schweisheimer : Dtsch. Arch. Klin. Med., **109** : 271, 1913. (法医学の実際と研究 IV, P. P. 31, 1957より引用)
- 27) Stotz, E. : A colorimetric determination of acetaldehyde in blood. J. Biol. Chem., **148** : 585, 1943.
- 28) Bonnichsen, R. K. & Theorell, H. : An enzymatic method for the microdetermination of ethanol. Scand. J. Clin. Lab. Invest., **3** : 58, 1951.
- 29) Dotzauer, G., Redetzki, H. & Johannsmeier, K. : Erprobung einer spezifischen Fermentmethode zur Mikrobestimmung von Äthylalkohol. Dtsch. Z. gerichtl. Med., **41** : 15, 1952.
- 30) Malmstadt, H. V. & Hadjioannou, T. P. : Specific enzymatic determination of alcohol in blood by an automatic spectrophotometric reaction rate method. Anal. Chem., **34** : 455, 1962.
- 31) Brink, N. G., Bonnichsen, R. K. & Theorell, H. : A modified method for the enzymatic microdetermination for ethanol. Acta Pharmacol. et Toxicol., **10** : 223, 1954.
- 32) Bonnichsen, R. : Athanol Bestimmung mit Alkohol-Dehydrogenase und DPN. Methoden der enzymatischer Analyse (herausgegeben von Bergmeyer, H. U.). Verlag Chemie, p. p. 285-287, 1962.
- 33) Hayman, M. : Alcoholism : Mechanism and Management. Charles, C. Thomas, Springfield, p. p. 93-94, 1966.
- 34) Bonnichsen, R. K. & Wassen, A. M. : Crystalline alcohol-dehydrogenase from horse liver. Arch. Biochem., **18** : 361, 1948.
- 35) Ehrenberg, A. & Dalziel, K. : The molecular weight of horse liver alcohol dehydrogenase. Acta Chem. Scand., **12** : 465, 1958.
- 36) Negelein, E. & Wulff, H. J. : Kristallisation des Proteins der Acetaldehydreduktase. Biochem. Z., **289** : 436, 1936.
- 37) Racker, E. : Crystalline alcohol dehydrogenase from baker's yeast. J. Biol. Chem., **184** : 313, 1950.
- 38) Hayes, J. E. & Velick, S. F. : Yeast alcohol dehydrogenase ; Molecular weight, coenzyme binding, and reaction equilibria. J. Biol. Chem., **207** : 225, 1954.
- 39) Wartburg, J. P., Bethune, J. L. & Vallee, B. L. : Human liver-alcohol dehydrogenase ; Kinetic and physicochemical properties. Biochemistry, **3** : 1775, 1964.
- 40) Mourad, N. & Woronick, C. L. : Crystallization of human liver alcohol dehydrogenase. Arch. Biochem. Biophys., **121** : 431, 1967.
- 41) Lehmann, J. : Aktivierung von Hefealkoholdehydrogenase durch CO-Enzyme. Biochem. Z., **272** : 95, 1934.
- 42) Nygaard, A. P. & Theorell, H. : The reaction mechanism of yeast alcohol dehydrogenase (ADH), studied by overall reaction velocities. Acta Chem. Scand., **9** : 1300, 1955.
- 43) Wallenfels, K. & Sund, H. : Über den Mechanismus der Wasserstoffübertragung mit Pyridinenucleatiden. Biochem. Z., **329** : 17, 1957.
- 44) Dickinson, F. M. & Dalziel, K. : The specificities and configuration of ternary complexes of yeast and liver alcohol dehydrogenases. Biochem. J., **104** : 165, 1967.
- 45) Greenberger, N. J., Cohen, R. B. & Isselbacher, K. J. : The effect of chronic ethanol administration on liver alcohol dehydrogenase activity in the rat. Lab. invest., **14** : 264, 1965.
- 46) Schmidt, E., Schmidt, F. W. & Wildhirt, E. : Vergleichende Aktivitäts-Bestimmungen von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels in der menschlichen und in der Rattenleber. Klin. Wschr., **36** : 172, 1958.
- 47) Kühnel, W. & Wrabel, K. H. : Dis Histotopik von Aldolase und Alkohol-Dehydrogenase in der Hadderschen Drüse des Kaninchens. Histochemie, **7** : 245, 1966.
- 48) Lutwak-mann, C. : Alcohol dehydrogenase of animal tissues. Biochem. J., **32** : 1364, 1938.
- 49) Theorell, H. & Chance, B. : Studies on liver alcohol dehydrogenase ; II. The kinetics of the compound of horse liver alcohol dehydrogenase and reduced diphosphopyridine nucleotide. Acta Chem. Scand., **5** : 1127, 1951.
- 50) Theorell, H. & Chance, B. : Studies on liver alcohol dehydrogenase ; III. The influence of pH and some anions on the reaction velocity constants. Acta Chem. Scand., **9** : 1148,

1955.

- 51) Dalziel, K. : The assay and specific activity of crystalline alcohol dehydrogenase of horse liver. *Acta Chem. Scand.*, **11** : 397, 1957.
- 52) Dalziel, K. : On the purification of liver alcohol dehydrogenase. *Acta Chem. Scand.*, **12** : 459, 1958.
- 53) Dalziel, K. & Dickinson, F. M. : The kinetics and mechanism of liver alcohol dehydrogenase with primary and secondary alcohols as substrates. *Biochem. J.*, **100** : 34, 1966.
- 54) Theorell, H. : Effect of crystallization upon the reactivity of horse liver alcohol dehydrogenase. *J. Mol. Biol.*, **17** : 513, 1966.
- 55) Schmidt, E., Schmidt, F. W. & Wildhirt, E. : Aktivitäts-Bestimmungen von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels in der menschlichen Leber bei der akuten Hepatitis und ihren Ausheilungszuständen ; Ferment-Aktivitäts-Bestimmungen in der menschlichen Leber. II. *Klin. Wschr.*, **36** : 227, 1958.
- 56) Schmidt, E., Schmidt, F. W. & Wildhirt, E. : Aktivitäts-Bestimmungen von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels im menschlichen Serum und in Leberpunktaten bei Lebererkrankungen ; Ferment-Aktivitäts-Bestimmungen in der menschlichen Leber. III. *Klin. Wschr.*, **36** : 280, 1958.
- 57) Schmidt, E., Schmidt, F. W. & Wildhirt, E. : Aktivitäts-Bestimmungen von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels bei chronischen Leber-Entzündungen ; Ferment-Aktivitäts-Bestimmungen in der menschlichen Leber. IV. *Klin. Wschr.*, **36** : 611, 1958.
- 58) Kalk, H., Schmidt, E. & Schmidt, F. W. : Über die posthepatitische Hyperbilirubinämie ; Ferment-Aktivitäts Bestimmungen in der menschlichen Leber. V. *Klin. Wschr.*, **36** : 657, 1958.
- 59) Büchcr, T. & Redetzki, H. : Eine spezifischen photometrische Bestimmung von Äthylalkohol auf fermentativem Wege. *Klin. Wschr.*, **29** : 615, 1951.
- 60) Troshima, A. E. : On the mechaism of habituation of the organism to alcohol. *Sborn. Trud. ryuzansk. med. Inst.*, **4** : 1, 1957. (Quoted, Quart, J. Stud. Alc., **20** : 783, 1959.)
- 61) Heise, H. A., Bogen, E. & Hanger, R. : Tolerance to alcohol. *J. Amer. Med. Ass.*, **180** : 638, 1962.
- 62) Muehlberger, C. W. & Lausing, M. : The physiological action of alcohol. *J. Amer. Med. Ass.*, **167** : 1842, 1958.
- 63) Thompson, G. N. : Alcoholism. Charles, C. Thomas, Springfield, p. p. 128-152, 1956. (Quoted, Japan. J. Stud. Alcoh., **1** : 100, 1966.)
- 64) Jellinek, E. M. : The disease concept of alcoholism. Hillhouse press, Connecticut, p. p. 1-44, 1962. (Quoted, Japan, J. Stud. Alcohol., **1** : 100, 1966.)
- 65) Hayman, M. : Alcoholism : Mechanism and management. Charles, C. Thomas, Springfield, p. p. 13, 1966.
- 66) Wolfson, S. K., Spencer, J. J & Sterkel, R. L. : Clinical and experimental studies on serum pyridine nucleotide-linked dehydrogenase in liver damage. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **75** : 260, 1958.
- 67) Wilson, E. G. : Ethanol metabolism in mice with different levels of hepatic alcohol dehydrogenase. In *Biochemical factors in alcoholism* (ed. Maickel, R. P.). Pergamon Press, PP. 115.
- 68) Widmark, E. M. : Die Maximalgrenzen der Alkoholkonsumption. *Biochem. Z.*, **259** : 285 1933.