

## アルコール摂取による平衡機能障害に及ぼす $\beta$ 遮断薬の影響

水野 淳 宏\* 滝口 祥 令\* 板谷 武 彦\*  
宮沢 克 彦\* 佐藤 夏 樹\* 橋本 久 邦\*  
植松 俊 彦\* 中島 光 好\*

(受付: 1987年8月14日)

### Influence of Beta-Blocker on Equilibrium Disturbance after Alcohol Ingestion

Atsuhiko MIZUNO\* Yoshiharu TAKIGUCHI\* Takehiko ITAYA\*  
Katsuhiko MIYAZAWA\* Natsuki SATOH\* Hisakuni HASHIMOTO\*  
Toshihiko UEMATSU\* and Mitsuyoshi NAKASHIMA\*

\* Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine,  
3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-31, Japan

This study was undertaken to assess the interaction between alcohol and beta-blocker on the body equilibrium function. Six healthy male subjects ingested alcohol (1 ml/kg) within 10 min after administration of a beta-blocker. The equilibrium disturbance following ingestion of alcohol was evaluated as an increase in area of the center of gravity (ACG), because the ACG after alcohol ingestion had been shown to increase in parallel with the blood concentration of alcohol. Either treatment with metoprolol (40 mg) or pindolol (10 mg) augmented the increase in ACG by alcohol, but atenolol (50 mg) did not affect it. Alcohol induced decline in critical flicker fusion (CFF) threshold. The decline in CFF induced by alcohol was also augmented after administration of metoprolol and pindolol, but not atenolol. Each beta-blocker itself had no effect on ACG nor CFF. Blood levels of alcohol were unaffected by treatments with beta-blockers, though metoprolol tended to shorten the elimination of alcohol. These results indicated that lipophilic beta-blockers, metoprolol and pindolol, augmented the alcohol-induced equilibrium disturbance, conceivably by their interaction with alcohol at brain. In contrast, atenolol, a hydrophilic beta-blocker, did not influence the effect of alcohol on the central nervous system.

**Key words:** alcohol, beta-blocker, equilibrium function

#### はじめに

アルコール依存患者の多くは高血圧を合併しており、その治療に $\beta$ 遮断薬が広く一般に用いられ

\* 浜松医科大学薬理学教室  
〒431-31 浜松市半田町 3600

ている。ある種の  $\beta$  遮断薬は、薬物動態においてアルコールとの相互作用を示す。Propranolol は、アルコール摂取により血中からの消失がはやめられる<sup>1)</sup>。また、metoprolol とアルコールは同時摂取により、互いに消失半減期が短くなることが報告されている<sup>2)</sup>。 $\beta$  遮断薬は、副作用として、めまい、ふらつき、不眠などの中枢作用をもつこと<sup>3,4)</sup>から、アルコールの中枢神経系への効果に影響を及ぼすことが示唆される。今回われわれは、健康成人を対象にアルコールと3種の  $\beta$  遮断薬、 $\beta_1$  選択性で疎水性の metoprolol と親水性の atenolol および非選択性・疎水性の pindolol との中枢における相互作用について、平衡機能を指標に検討した。

従来より平衡機能検査には、定性試験である Romberg test, Mann .test などが用いられてきたが、近年重心動揺計を用いることにより、平衡機能を量的に評価することが可能となった。アルコールの平衡機能に及ぼす影響に関する研究においても、重心動揺計の使用が試みられてきた<sup>5,6)</sup>が、血中濃度と重心動揺との関係についてはまだ詳細に検討されていない。そこで本実験に先立ち、血中アルコール濃度と重心動揺の軌跡である重心図との関係についても検討した。

### 対象および方法

同程度の飲酒習慣（週2～3日）をもつ健康成人男子志願者6名を対象とした。年齢20～25歳（平均23歳）、体重58～88kg（平均66.7kg）であった。なお、被験者より書面にて試験参加の同意を得た。

被験者は、臥位にて十分安静にした後、午前9時、空腹にて placebo もしくは  $\beta$  遮断薬を服薬した。用量は metoprolol 40 mg, atenolol 50 mg, pindolol 10 mg と、それぞれ臨床用量を用いた。服薬50分後に VODKA 2 ml/kg（アルコール換算 1 ml/kg）を10分間で摂取させた。ただし、atenolol 服薬時では110分後とした。服薬前とアルコール摂取前（服薬後50分後あるいは110分後）および摂取後15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 300, 420分の各点において重心動揺、血圧（臥位）、脈拍数

の測定ならびに採血（ヘパリン添加下 5 ml）を行った。重心動揺の測定は Gravicorder SG-1（アニマ製）を用い、閉眼開脚60秒間の条件で2回繰り返し行い、それぞれの重心移動軌跡を記録した。また服薬前とアルコール摂取前および摂取60分後に、デジタル式フリッカー値測定装置（柴田化学機器工業製）をもちいて Critical Flicker Fusion (CFF) 値を測定した。血中アルコールおよびアセトアルデヒド濃度は、ガスクロマトグラフ（島津 GC-9A）を用いて head-space 法<sup>7)</sup>により測定した。

本試験は、single blind にて行い、第1日目に placebo を、以後1週間間隔にて3種の  $\beta$  遮断薬を同一被験者に服薬させた。

なお、本試験は浜松医科大学応用生理研究室にて行った。

データ解析は、二元配置分散分析および paired Student's t-test にて行った。

## 結 果

### 1. 血中アルコール濃度と重心動揺

血中アルコール濃度のアルコール摂取後の経時的变化を Fig. 1 に示した。血中アルコール濃度は摂取後すみやかに上昇し、60分後に最高血中濃度  $0.84 \pm 0.03$  mg/ml に達した。その後徐々に消失し、消失半減期は  $1.54 \pm 0.29$  hr であった。一

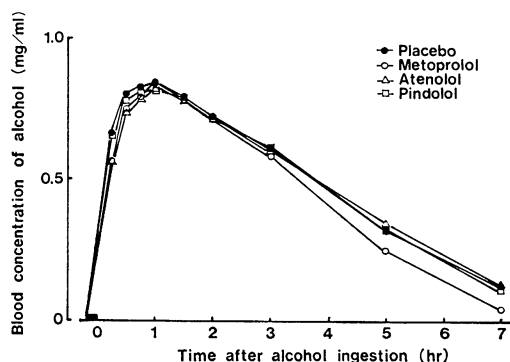


Fig. 1 Time course of blood concentration of alcohol after ingestion of alcohol (1ml/kg, within 10 min). Metoprolol, pindolol, and placebo were administered 50 min before. Atenolol was taken 110 min before. Each point represents the mean of 6 subjects.

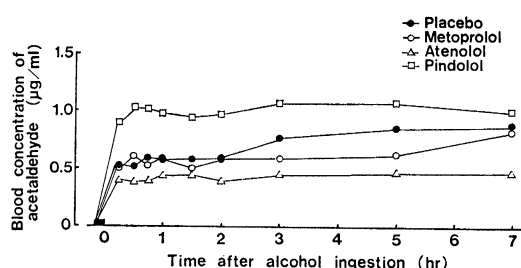


Fig. 2 Time course of blood concentration of acetaldehyde after ingestion of alcohol. Each drug was administered as described in Fig. 1. Each point is expressed as mean of 6 subjects.

方、血中アセトアルデヒド濃度はいずれの被験者においても低く、摂取後 60 分で  $0.55 \pm 0.22 \mu\text{g/ml}$  であった (Fig. 2).

Fig. 3 にアルコール摂取後の重心動揺面積および重心移動距離の変化を示した。重心動揺面積の時間的推移は、血中アルコール濃度の推移とはほぼ一致しており、投与後 60 分で最大の増加を示した。Fig. 4 に 1 例の血中アルコール濃度と重心動揺面積との関係を示した。重心動揺面積は、ある血中アルコール濃度 (約  $0.7 \text{ mg/ml}$ ) を境にして急激に増加した。他の被験者においても同様にある濃度を境に急激な重心動揺面積の増加がみられた。一方、アルコール摂取後、重心移動距離には顕著な変化がみられず、血中濃度推移とのあいだに相関がみられなかった (Fig. 3)。

重心点および動揺波形パターンには、アルコール摂取後変化はみられなかった。

## 2. $\beta$ 遮断薬の影響について

### (1) 血中アルコール・アセトアルデヒド濃度

Metoprolol 群、atenolol 群、pindolol 群のいずれにおいても placebo 群と同様、血中アルコール濃度は摂取後 60 分後に最高血中濃度 ( $C_{\max}$ ) に達した (Fig. 1)。 $C_{\max}$  はそれぞれ  $0.84$ ,  $0.81$ ,  $0.81 \text{ mg/ml}$  で placebo 群  $0.84 \text{ mg/ml}$  と比べ差はなかった。一方、消失半減期は metoprolol 群で  $1.14 \pm 0.31 \text{ hr}$  と placebo 群  $1.54 \pm 0.29 \text{ hr}$  に比べ短い傾向にあった。Atenolol, pindolol 群では placebo 群と差はなかった。

血中アセトアルデヒド濃度はいずれの群におい

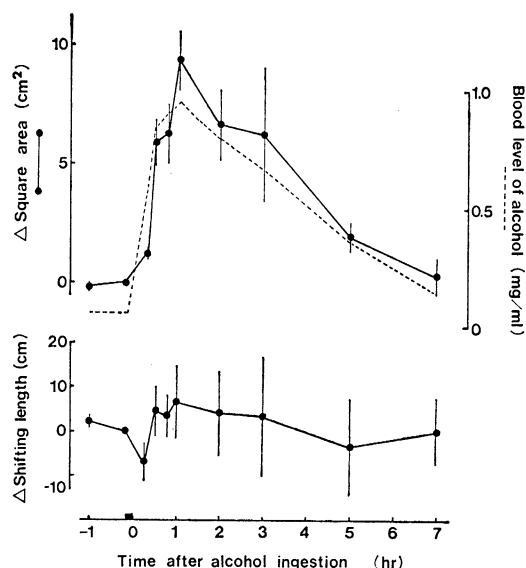


Fig. 3 Changes in square area and shifting length of the center of gravity after alcohol ingestion. Values represent the mean increase  $\pm$  S. E. M. ( $n=6$ ) from the value before alcohol ingestion. Dotted line represents the mean blood concentration of alcohol.

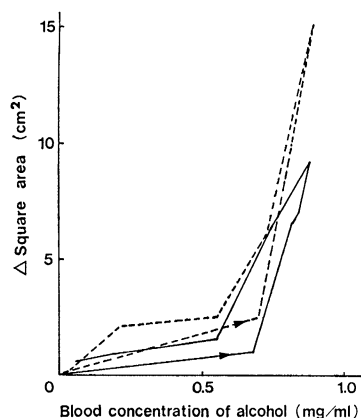


Fig. 4 Relation of blood concentration of alcohol to square area of the center of gravity after ingestion of alcohol. The value of square area is represented as increase in area from before ingestion. Solid and dotted lines represent placebo and metoprolol treatments, respectively (25 yr old, male).

でも placebo 群と同様低かった (Fig. 2).

## (2) 血圧・脈拍数

安静時臥位での血圧, 脈拍数におよぼすアルコールの影響を Tab. 1 に示した. アルコール摂取後, 収縮期, 拡張期血圧, 脈拍数ともにそれぞれ有意な低下がみられた. 各  $\beta$  遮断薬服薬時においても, アルコール摂取後血圧の低下, 脈拍数の減少がみられ, 最大作用がみられた摂取後 60 分ではいずれの群も placebo 群と比べ差はなかった.

なお, atenolol 群ではアルコール摂取前 (服薬後 110 分) で, 有意な血圧の低下と脈拍数の減少がみられ, metoprolol 群では脈拍数の減少がみられた.

## (3) 重心動揺

重心動揺面積の増加はいずれの群においても placebo 群同様, 血中アルコール濃度の推移とはほぼ一致しており, 最大増加は摂取後 60 分でみられた. 各群におけるアルコール摂取後 60 分での重心動揺面積の増加を Fig. 5 に示した. Meto-

prolol, pindolol 服薬時では, placebo 群に比べアルコール摂取後の重心動揺面積の増加が有意に増大していた. しかし, Fig. 4 に示すように  $\beta$  遮断薬服薬時においても重心動揺面積の急激な増加は, placebo 群と同じ血中濃度値を境にみられた. 一方, atenolol 群では placebo 群と同程度の動揺面積の増加であった.

なお, アルコール摂取前の重心動揺面積には, 各群で差はなかった (placebo 群  $3.6 \pm 0.3$ , metoprolol 群  $3.9 \pm 0.8$ , atenolol 群  $3.1 \pm 0.5$ , pindolol 群  $3.7 \pm 0.4 \text{ cm}^2$ ).

## (4) CFF 値

いずれの群においてもアルコール摂取後 CFF 値が低下したが, その程度は metoprolol, pindolol 群のほうが placebo 群に比べ有意に大きかった (Fig. 5). Atenolol 群は placebo 群と同程度であった. なお, アルコール摂取前の CFF 値は, metoprolol 群  $43.5 \pm 2.4$ , pindolol 群  $43.6 \pm 4.0$ , atenolol 群  $42.6 \pm 2.5$ , placebo 群  $42.1 \pm 2.3 \text{ Hz}$

**Tab. 1** Chages in Blood Pressure (BP) and Pulse Rate (PR) after Oral Administration of  $\beta$ -Blockers and after Alcohol Ingestion

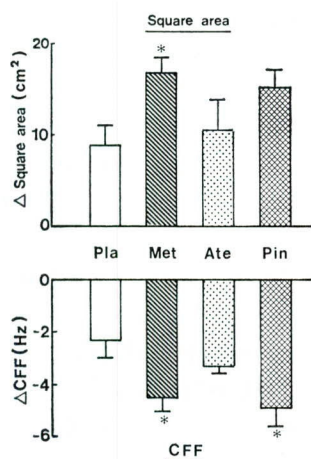
Treatment	Before	Time after alcohol ingestion	
		− 10 min	60 min
Systolic BP			
Placebo	121.8±4.7	122.8±4.8	108.7±3.3***#
Metoprolol	129.7±3.8	120.5±3.6	104.5±2.6***#
Pindolol	120.5±4.6	112.3±4.3	105.3±3.2**
Atenolol	114.4±2.8	100.0±4.5*\$	95.4±3.3**
Diastolic BP			
Placebo	59.5±2.0	64.0±3.2	56.5±2.3#
Metoprolol	62.2±1.8	61.0±4.1	52.3±1.9*
Pindolol	66.7±3.3	60.3±2.5	55.3±2.5**
Atenolol	61.0±1.3	54.6±1.9*\$	48.6±3.0*
PR			
Placebo	68.8±2.9	67.7±3.9	58.3±2.6***#
Metoprolol	60.7±1.3\$	55.5±2.3\$	53.2±3.5
Pindolol	67.0±4.6	64.2±3.8	58.3±2.8#
Atenolol	58.6±2.3\$	52.8±3.0\$	56.0±2.6#

The value of -10 min after alcohol ingestion represents the value of 50 min (110 min in the case of atenolol) after drug administration. Each value represents the mean  $\pm$  S. E. M. of 6 subjects.

\*,\*\* Significant difference from "Before" value ( $P < 0.05, 0.01$ ).

#,## Significant difference from the value "-10 min after alcohol ingestion" ( $P < 0.05, 0.01$ ).

$\$$  Significant difference from placebo group ( $P < 0.05$ ).



**Fig. 5** Influence of  $\beta$ -blockers on CNS-effect of alcohol. Upper panel shows the increase in square area of the center of gravity 60 min after alcohol ingestion. Lower panel shows the decline in critical flicker fusion (CFF) threshold 60 min after ingestion. Pla: Placebo; Met: Metoprolol; Ate: Atenolol; Pin: Pindolol. Values are expressed as mean  $\pm$  S. E. M. (n=6). \*: Significant difference from placebo ( $P < 0.10, 0.05$ ).

であり、 $\beta$ 遮断薬服薬による CFF 値の低下は認められなかった。

## 考 察

アルコールの平衡機能に及ぼす影響の評価法としての重心動揺計の有用性について健康人を対象に検討した。

重心図の解析にあたっては、一般に重心動揺面積、重心移動距離、動揺波形パターン、重心点などが用いられている。重心動揺は、運動反射系の調節能を表現している。この運動反射は、錐体外路系をはじめとする多くの系が干渉しあって運動調節を行っている。そのため、障害部位により、重心図上に特徴的な変化が現れることがある。したがって、重心図を分析する上で何を指標に用いればよいのかをその目的に応じて検討する必要がある<sup>8)</sup>。

今回アルコール摂取後、これら指標の経時的変化と血中アルコール濃度との関係を検討した結果、血中濃度の推移にほぼ一致して重心動揺面積

の増加がみられた。一方、重心移動距離、重心点、動揺波形パターンにはアルコール摂取後変化はみられなかった。したがって、アルコールの平衡機能に及ぼす影響を評価する際、重心動揺面積を指標に用いるのが適当であることが示唆された。血中アルコール濃度と重心動揺面積の増加との関係を見ると、Fig. 4 に示したように、ある血中濃度を境にして急激な動揺面積の増加がみられた。従来より、アルコールの生体に及ぼす影響は個人差はあるが、いずれの人においてもある限度(閾値)を越えると非常に大きく現れることが知られている<sup>5)</sup>。すなわち、Fig. 4 でみられた境界値(0.7mg/ml)が本例における“閾値”を示している。また一般に、アルコールの急性効果はアルコール自体によるもので、代謝産物であるアセトアルデヒドの関与は少ないとされている<sup>9)</sup>。本実においても、被験者の血中アセトアルデヒド濃度がきわめて低いにもかかわらず動揺面積の増加がみられ、両者の間に相関がみられなかった。

アルコールの中枢神経系に対する急性効果は Kalant<sup>10)</sup> によると、1) 大脳皮質抑制に働く網様体賦活系の初期抑制による皮質活性の二次的な亢進、2) 脳局所に対する直接的刺激効果、3) カテコールアミンを含む神経伝達物質に対する間接的効果に分類され、アルコールの中枢作用に及ぼす $\beta$ 遮断薬の影響が示唆される。Munoz と Guivernan<sup>11)</sup> はマウスを用いた実験でアルコール誘起性睡眠時間が $\beta$ 遮断薬投与により短縮したことを報告している。今回、健康人を対象にアルコール摂取時の平衡機能障害に及ぼす3種の $\beta$ 遮断薬 metoprolol, atenolol, pindolol の影響について検討した結果、疎水性の $\beta$ 遮断薬 metoprolol と pindolol 服薬時ではアルコール摂取後の重心動揺面積の増加が大きく、アルコールの平衡機能に及ぼす影響が増大していた。他の中枢作用の指標として用いたフリッカー試験<sup>12)</sup>でも、アルコール摂取後にみられた CFF 値の低下の程度が両薬剤服薬時でより大きく認められた。このことより metoprolol と pindolol はアルコールの中枢作用を高めたことが示唆された。一方、Fig. 4 に示すように被験者個々のアルコールに対する“閾値”に

は、 $\beta$  遮断薬服薬時でも変化はなかった。両薬剤のこのような作用の機序については明らかではない。Koella<sup>13)</sup> によると、 $\beta$  遮断薬の中枢性の副作用は、中枢神経系における非アドレナリン性神経系の  $\beta$  受容体もしくはセロトニン受容体に対する拮抗作用などによる。また、Street と Walsh<sup>14)</sup> は、神経シナプスにおける noradrenaline uptake 阻害作用と関係があると推察している。このような  $\beta$  遮断薬の作用は、薬剤の物理化学的性質（脂質/水 分配係数）に依存しており、疎水性の薬剤ほどこの作用が強い。また、疎水性薬剤ほど脳内移行性も高い<sup>15)</sup>。Metoprolol と pindolol は疎水性の  $\beta$  遮断薬であることから、アルコールの中枢におけるカテコールアミン修飾作用をこのような機序により増強した可能性がある。このことは、親水性  $\beta$  遮断薬 atenolol 服薬時ではアルコールの平衡機能および CFF 値に及ぼす影響に変化がみられなかったことから示唆された。また選択的  $\beta$  遮断薬 metoprolol と非選択的  $\beta$  遮断薬 pindolol ではアルコールの重心動揺や CFF に与える影響に差がなかったことから、 $\beta$  遮断薬の一つの特性である臓器特異性はこの作用には関与しないものと思われる。一方、循環器系に対するアルコールの作用は  $\beta$  遮断薬によって影響を受けなかった。アルコール摂取後のふらつきについては中枢作用だけでなく、末梢カテコールアミン遊離による心拍数の増大、 $\beta_2$  刺激による tremor 様運動の関与などが考えられるが、今回の実験結果ではこのような末梢性作用の関与はないものと思われる。

Metoprolol は、アルコールの血中からの消失をはやめる傾向がみられたが、この結果は Kirch ら<sup>2)</sup> の報告と一致している。Metoprolol は肝臓で代謝される薬剤であるため、肝臓でのアルコール代謝に影響を与えた結果によると思われる。

今回の試験は単回投与であり、metoprolol および pindolol 服薬による中枢性副作用がみられなかったが、同薬剤を連用した場合、作用が発現しやすくなり、アルコールとの相互作用がより強く現れる可能性がある。

アルコール摂取の習慣性のある症例に  $\beta$  遮断剤を適用する場合には、中枢作用の強弱を考慮した

薬の選択を考慮すべきであろう。

## 結 論

アルコール摂取時の平衡機能障害に及ぼす metoprolol (40 mg), atenolol (50 mg) および pindolol (10 mg) の影響について健常人を対象に検討した。

1) 血中アルコール濃度の推移と重心動揺面積の増加とがよく一致しており、アルコールの平衡機能に及ぼす影響の評価の指標として、重心動揺面積を用いるのが適当である。

2) Metoprolol および pindolol 服薬時では、アルコール摂取後にみられる重心動揺面積の増加が有意に増大したが、atenolol の影響は認められなかった。

3) アルコール摂取後にみられる CFF 値の低下も、metoprolol, pindolol 服薬時のほうがより大きかった。

4) 循環器系へのアルコールの作用は、いずれの  $\beta$  遮断薬によっても影響を受けなかった。

5) アルコールの血中からの消失が metoprolol 服薬時ではやまる傾向にあった。

以上のことから、疎水性  $\beta$  遮断薬 metoprolol および pindolol はアルコールによる平衡機能障害を増幅することが明らかとなり、この作用は中枢での相互作用によると思われる。一方、親水性の atenolol はアルコールの中枢作用に影響を与えなかった。

## 文 献

- 1) Sotaniemi, P.O., Antilla, M., Rautio, A. et al.: Propranolol and sotalol metabolism after a drinking party. Clin. Pharmacol. Ther., 29: 705-710 (1981).
- 2) Kirch, W., Sphan, H., Hutt, H.J. et al.: Interaction between alcohol and metoprolol or atenolol in social drinking. Drugs, 25: 152 (1983).
- 3) Fraser, H.S. and Carr, A.C.: Propranolol psychosis. Br. J. Psychiatry, 129: 508-509 (1976).
- 4) Fleminger, R.: Visual hallucinations and illusion with propranolol. Br. Med. J., 1: 1182 (1978).
- 5) 菅野久信, 武谷 力, 稲永和豊ほか: アルコールの平行機能におよぼす影響—アルコールと重心計. アルコール研究, 3: 94 (1968).
- 6) 小片 基, 真田博志, 寺岡政敏: 健康成人のアルコ

- ール酪酐における平行感覚機能. 医学と生物学, **84**: 273-277 (1972).
- 7) Matsubara, T., Otsubo, S., Ogawa, A. et al.: A comparative study on the effects of disulfiram and  $\beta$ -lactam antibiotics on the acetaldehyde-metabolizing system in rats. *Jpn. J. Pharmacol.*, **42**: 333-343 (1986).
  - 8) 大久保仁: 重心動揺計. 検査と技術, **10**: 187-192 (1982).
  - 9) Lieber, C. S.: 石井裕正, 岡崎 勲, 松崎松平 (監訳): アルコールと臓器障害, 医歯薬出版, 東京 (1985). (Lieber, C. S.: *Medical Disorders of Alcoholism*, W. B. Saunders Company, Philadelphia (1982).)
  - 10) Kalant, H.: Direct effects of ethanol on the nervous system. *Fed. Proc.*, **34**: 1930-1941 (1975).
  - 11) Munoz, C. and Guivernan, M.: Influence of adrenergic  $\beta$ -blocking drugs on CNS effects of ethanol in mice. *Proceedings of 7th International Congress of Pharmacology*, Paris, Pergamon Press Ltd., July (1978).
  - 12) Hill, S. Y., Powell, B. and Goodwin, D. W.: Critical flicker fusion: Objective measure of alcohol tolerance. *J. Nerv. Ment. Dis.*, **161**: 343-344 (1975).
  - 13) Koella, W. P.: CNS-Related (Side-) effects of  $\beta$ -blockers with special reference to mechanism of action. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **28** (Suppl): 55-63 (1985).
  - 14) Street, J. A. and Walsh, A.: Inhibition of synaptosomal [ $^3$ H]-noradrenaline uptake by  $\beta$ -adrenoceptor blocking drugs: Influence of lipophilicity. *Eur. J. Pharmacol.*, **102**: 315-324 (1984).
  - 15) Cruickshank, J. M. and Neil-Dwyer, G.:  $\beta$ -Blocker brain concentration in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **28** (Suppl): 21-23 (1985).