は逆条件づけをする方法で，生理的または化学的な方法を用いてこれを行なうものである。たとえば，吐剤などを併用することによってアルコール飲用時に不快感を与え，アルコールから遠ざけるものである。もう1つの型は，LSD を用いる心理的な逆条件づけである。

a. 抗酒剤による嫌酒療法

La Verne[25] によれば，今日まで，この目的のために用いられた薬剤には，次のものがあるという。apomorphine, emetine, disulfiram, calcium carbimide などである。これらのうち，今日最もしばしば用いられ，その有効性が確かめられているのは，disulfiram である。

1) disulfiram (Antabuse) disulfiram は Denmark の Jacobsen らによって 1948 年に偶然の機会からその抗酒性が発見された。その作用機序については別項で述べられるが，disulfiram-alcohol 反応がおこり，アルコールの酸化がおさえられ，アルコールの酸化物の1つの acetaldehyde がたまると不快感が生じるというのが一般的な説明である。また，disulfiram-alcohol の反応で四級アンモニウム化合物ができるためとする説もある[18]。最近は acetoaldehyde dehydrogenase 阻害作用のみではなく，dopamine β-hydroxylase 阻害作用もあるといわれている。disulfiram-alcohol 反応の症状は disulfiram を飲酒テスト前 3～12 時間に服用した場合で，飲酒後5～15分以内に現われる。顔面紅潮，発汗，心悸亢進，呼吸困難，深呼吸，頻脈，血圧下降，悪心，嘔吐などである。ついで傾眠状態となる。それらの反応は，どのアルコール飲料でもおこる。この薬剤自身の耐性増加は生じない。反応は，血中にアルコールが残る間数時間続く，disulfiramの排泄は遅い。disulfiram 服用を中止後，最高2週間作用が残ったという報告もある。本剤を使用しはじめた初期には，本剤を大量に服用後に大酒してショック死した例も報告された。現在の使用法は，本人納得の上で，0.5g を5日間くらい与え，維持量を 0.25g におとし継続する[39]。継続期間は月～年に及んでもさしつかえはない。しかし，日本人の場合はもう少し少量でよく，初回量 0.4g，維持量 0.2～0.25g で十分である。

disulfiram の副作用としては，疲労感，めまい，頭痛，胃腸障害，皮疹，味覚・嗅覚異常，性欲減退，時に軽度の脳波変化などがあるが，重篤なものはない。しかし，Glud[14] によれば，次の疾患には使用上十分な注意がいるとしている。(1) 心筋障害，冠状動脈疾患，(2) 肝硬変，(3) 慢性または急性腎炎，(4) てんかん，(5) 甲状腺腫，(6) 妊娠，(7) 薬物嗜癖，(8) パラアルデヒド服用時，(9) 糖尿病，(10) ぜんそく，(11) 血液疾患の 11 である。稀には精神病的反応が生じることがある。虚脱による死亡例の報告も過去にはあった。

disulfiram 服用中に飲酒試験を行なうことで，条件づけすることを高く評価する者もあるが，むしろ disulfiram についての知識を持たせることによって，心理的にアルコールに対する防衛心を維持させることに意義を見出すものもある[28]。Thimann[47], Hayman[17] らは，飲酒試験のような直接的方法を用いることの意義を主張している。しかし，Hoff[20] は，飲酒試験を行なったものと行なわなかったものの間で結果に差がなかったといっている。慢性アルコール中毒の治療に対する disulfiram の有効性の評価は，治療者によって異なるし，その目標によっても異なる。断酒の継続期間は無視できないが，他の健康と適応に関するパラメーターと

ともに見透すべきであると Pattison[36] は述べている。すなわち，対人関係，仕事の遂行性，日常生活態度なども含めて総合的に判断されるべきものとしている。また，治療の一定期間後の飲酒態度を見るより，治療前と治療後の飲酒態度の変化に判断の基準を置くという考え方もある。なお，患者によっては，disulfiram alcohol 反応をおそれ，治療から逃げてしまう例があり，disulfiram の効果の期待できない例も多い。

disulfiram と他の治療法との比較研究は Wallerstein[56] によってなされたが，conditional reflex therapy, hypnotherapy, milieu therapy の各群と disulfiram 治療群を2年にわたって比較検討したところ，すべての面(断酒期間，社会適応性などについて調査した）での改善率は disulfiram 53%, conditioned reflex 24%, hypnotherapy 36%, milieu therapy 26% であった。Bekeland ら[1]によると disulfiram 療法の奏効するのは，比較的高い年齢（平均 42.1 歳）で，飲酒歴も比較的長く（15.6 年）社会的には安定していて（既婚，家庭をもち，定職にある），動機づけをもち（Alcoholics Anonymous などにも出席する）抑うつ的でなく，disulfiram 療法開始前クリニックで比較的長く（9.3 月）観察されていたものであるという。教育程度が高く，動機づけがあっても，年齢層の低い，クリニックでの観察の短い者は治療から脱落しやすい。Rothstein ら[38] により disulfiram の単独治療の効果をさらに倍加させることが意図され，metronidazole との併用療法が試みられたが，効果はなく精神症状の副作用さえ生じるという。metronidazole はそれ自身で飲酒要求を減弱させると Semer ら[41], Lehmann ら[26] の報告があるが，これを否定する報告もある[27]。

なお，その他の嫌酒法としては，吐剤による方法（apomorphin 療法などのことで，これによりアルコールを嗅ぐだけで嘔吐作用をおこす)。また，succinylcoline の静注による瞬間的な呼吸抑制の方法などがあるが，いずれも治療法としての効果は疑問である。

さて，嫌酒法の最終目的は，永久的断酒にあるが，その理由は慢性アルコール暴露によって不可逆的な生化学的，生理学的変化がおこるという説に基づく（アルコール中毒の生物学的基礎参照)。しかし，Jacobsen のいうように“アルコール中毒の理想的治療法は，中毒者から飲酒の楽しみを奪うのではなく，通常の飲酒家にひきもどすことで，これがアルコール中毒者たちの夢でもある。しかし，不幸にしてその手段は現在まで発見されておらず，今日唯一の可能な方法は，絶対的断酒を生涯つづけさせることである”としている。はたしてアルコール中毒者は通常の飲酒家に引きもどし得ないであろうか？ この目的に沿うものの1つとして次に述べる石灰窒素が浮び上がってくる。

2）石灰窒素 lime nitrogen 本剤の抗酒性については，Hald & Jacobsen[16] が，disulfiram の発表と同時に報告しているが，これは，その後薄葉[49]，Ferguson[9] により臨床的に用いられるようになった。石灰窒素は主成分は calcium cyanamide ($CaCN_2$) であるが，不純物も含まれ，また，cyanamide (H_2NCN) も含まれている。石灰窒素の作用は alcohol-dehydrogenase に対する抑制作用であるが，disulfiram のように aldehydase にまで強い阻害作用をもたないので，抗酒作用の発現は急速であるが，作用時間は短い。

Ferguson[9] は石灰窒素から純化した calcium cyanamide を得て，これにクエン酸を加えた citrated calcium carbimide (Temposil) をつくり，これを臨床に用いた。本剤については，わが国の白橋[44]，和田[55] の追試があるが，副作用が少なく，心血管系への影響や胃腸障害は disulfiram よりはるかに少ないという。

和田らによれば，テンポジール（日本レダリーK. K.）は，服用後 30 分～1 時間で作用が最も著明になる。1 回投与量は 100mg（テンポジール錠 2 錠）で効果が期待できるが，500mg くらいまで増量可能である。本剤の特徴は，disulfiram alcohol 反応のような苦痛は少なく，不快感が主である。また，極度の血圧降下はない。本剤は少量投与であれば，服薬中に酒を飲んでも少量の酒で酩酊感が出現するし，また，しだいに酒の味の変化が出現し，“すっぱい”“苦い”などと訴えられるに至る。このことから，しだいに断酒に至るものとされている。しかし，本剤は disulfiram に比べれば作用が弱いので，単独使用よりも disulfiram の補助剤としての使用に意味があるとされている。

向笠[33] は，これとは別に石灰窒素から calcium cyanamide の精製を試みている過程で calcium cy が加水分解すると Ca (HNCN)$_2$ となり，これが消化管からの吸収に際して H_2NCN の形となることに着目し，H_2NCN—すなわち cyanamide—を臨床に応用した。本剤も強い抗酒作用をもつが，向笠によれば disulfiram やテンポジールと異なって水溶液として用いうること，副作用がほとんどないこと，本剤服用によって酒の味が変化しないことの特徴があるという。

cyanamide は最低血圧を著しく低下させ（0mmHg まで下る）るが，最高血圧には影響は少ない。cy-alcohol 反応時に脳波は徐波化するが，その他の危険な徴候は出現しない。顔面紅潮，灼熱感，脈拍増加，皮膚温度の上昇などの身体的酩酊感が強く出現する。

cyanamide の投与量は，100～500mg で十分な効果を示すが，少量投与（10～60mg）でもかなりの効果を示し，かつ少量では酩酊感がはやく出現するためにいわゆる“節酒”が可能となるという。そこで，向笠はこれを“節酒療法”と名づけ，大酒家の酒量をしだいに低下させる治療効果を期待できるとしている。また，水溶液（1% 液ヨシトミ製薬）を用いることで特殊療法（本人に秘密で投与すること）が可能である点で disulfiram や石灰窒素と異なる長所があると述べている。

最近，小片[34] は dopamine-β-hydroxylase 阻害剤の fusaric acid を用い飲酒試験を行なったところ，disulfiram より反応は弱いが，類似の酩酊感を生じたことを報じている。これは disulfiram の抗酒作用の作用機序の解明にも通ずる所見として注目される。

付．LSD 療法

LSD による体験を利用して，制御不能の飲酒行動の病的状態を打破ることが考えられた。この療法の重要な治療的な観点は，前述した抗酒剤によるやや懲罰的な方法ではなくて，医師と患者の間の劇的な調停であるといわれる。本法は 1950～1960 年初頭にかけて，主としてカナダおよびアメリカで行なわれた。LSD 療法は患者が素面のときに行ない，また，その素面の状態をつづけることが目的である。したがって，本法は嫌酒法というよりは，酒から遠ざか