

## 肝障害ラットにおける tetrazole 基を有する cephem 系抗生物質の disulfiram-like reaction について

中 畑 久・平井 裕一・熊坂 義裕・宮沢 正  
中村 光男・今村 憲市・牧野 勲・武部 和夫  
弘前大学第三内科

(昭和 60 年 6 月 27 日受付)

分子構造上 tetrazole 基を有する cephem 系抗生物質の肝障害時の disulfiram-like reaction の様相を検討するため、正常および  $\text{CCl}_4$  による脂肪肝ラットに、Latamoxef (LMOX), Cefoperazone (CPZ) を 3 日間腹腔内投与後、翌日絶食にて 20% ethanol (2 g/kg) 胃内投与し、血中 ethanol, acetaldehyde 濃度を経時的に測定した。その結果正常肝に比べ、脂肪肝では、LMOX, CPZ 投与時血中 ethanol 濃度には変化のないものの、血中 acetaldehyde 濃度は著明な上昇を認めた。一方 tetrazole 基を有しない Ceftizoxime では、脂肪肝の影響は認めなかった。次いで上記現象の機序解明のため肝硬変ラットに CPZ 投与後、肝 acetaldehyde dehydrogenase 活性を測定した。その結果血中 ethanol と acetaldehyde 濃度は脂肪肝と同様の結果であり、肝 acetaldehyde dehydrogenase 活性は著明な低下を認め、特に Enzyme 1 型に著明であった。以上の事実より disulfiram-like reaction は、肝障害により増強され、肝 acetaldehyde dehydrogenase 活性 (特に Enzyme 1 型) の抑制に起因することが推察された。

Latamoxef (LMOX), Cefoperazone (CPZ) など methyltetrazolethiol を有する cephem 系抗生物質の臨床使用に伴い、アルコールとの相互作用による disulfiram-like reaction が各方面より注目されている<sup>1)~3)</sup>。本現象の発現は、disulfiram (Antabuse<sup>®</sup>) と同様、肝 acetaldehyde dehydrogenase 活性の抑制によると推察されていたが、最近著者ら<sup>4)</sup>は、これら薬剤投与時には本酵素活性が有意に低下していることを証明し報告した。一方、臨床でこれら薬剤を肝障害患者に投与する機会は少なくなく、そのような場合肝 acetaldehyde dehydrogenase 活性は、障肝害と上記薬剤の両者の影響が及ぶため、肝障害時の disulfiram-like reaction について追求することは重要と思われるが、この問題に関する報告は皆無に近い現状にある。したがって今回ラットに  $\text{CCl}_4$  を投与して、脂肪肝、肝硬変を作製し、肝障害における disulfiram-like reaction を正常肝と比較検討するとともに、肝硬変群では disulfiram-like reaction の機序解明に関して肝 acetaldehyde dehydrogenase 活性の面からも追求した。

### I. 対象および方法

#### 1. 実験材料

ラットはウィスター系雄 320 g を用い、抗生物質は分子構造上 tetrazole 基を有する LMOX, CPZ, それに对照として tetrazole 基を有しない Ceftizoxime (CZX)

を用いた。肝障害は  $\text{CCl}_4$  (オリーブ油加) 0.9 ml/kg を週 2 回、計 20 回、もしくは週 2 回、計 5 回臀部に皮下注射し、各々組織学的に核の大小不同、胆管の新生、リンパ球系細胞の軽度浸潤を伴った膠原線維の増殖、偽小葉の形成を認めたものを乙型肝炎 (Photo. 1)、小葉周辺に脂肪顆粒の集積を認めたものを脂肪肝 (Photo. 2) とし、2 群に分けた。

#### 2. 実験操作

肝硬変群、脂肪肝群では、肝障害作製後 4 日目に抗生物質 (500 mg/kg) を 3 日間連続腹腔内投与し下記の群

Photo. 1 A histological finding of cirrhosis in rat, Azan.  $\times 100$

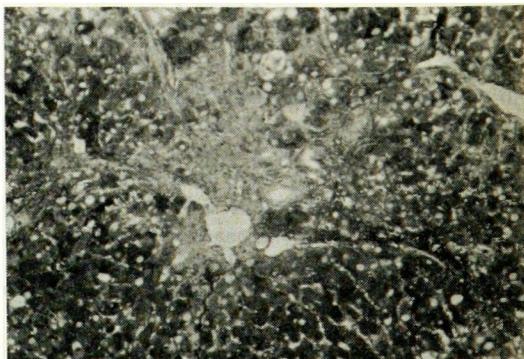
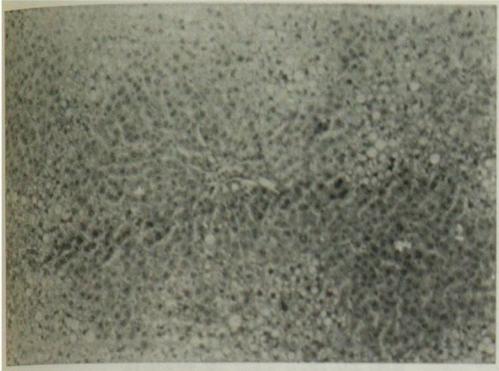


Photo. 2 A histological finding of fatty liver  
in rat, H. E.  $\times 100$



を設定した。

- 1) 肝硬変-CPZ 群 (6 匹)
- 2) 脂肪肝-LMOX 群 (6 匹)
- 3) 脂肪肝-CPZ 群 (6 匹)
- 4) 脂肪肝-CZX 群 (5 匹)

さらに正常ラットに各々抗生物質を同量投与した。

- 5) LMOX 単独群 (5 匹)
- 6) CPZ 単独群 (5 匹)
- 7) CZX 単独群 (5 匹)

また対照として生理食塩水を投与した

- 8) 肝硬変群 (5 匹)
- 9) 脂肪肝群 (6 匹)
- 10) 正常対照群 (5 匹)

に分け、抗生物質または生理食塩水最終投与翌日絶食下に胃ゾンデを使用し、20% (2g/kg) を胃内投与した。血液試料は、投与 1, 2, 4 時間後に尾静脈より採血し、血中 ethanol 濃度は COOPER らの方法<sup>9)</sup> (内部標準 *n*-pro-

Table 1 Serum GOT and GPT in control and fatty liver rats treated with CPZ, LMOX, and CZX

Groups	GOT	GPT
CPZ+Fatty liver (N=6)	223.7± 80.0	64.3± 35.0
LMOX+Fatty liver(N=6)	164.7±108.6	81.2± 67.0
CZX+Fatty liver (N=5)	170.5±124.5	89.2±114.8
Fatty liver (N=6)	185.9± 69.0	50.9± 15.7
Control (N=5)	42.2± 5.0	28.3± 6.7

(Mean±S.D., K.U.)

panol)にて、血中 acetaldehyde 濃度は ERIKSSON らの方法<sup>10)</sup> (内部標準 *n*-propanol) に準じて gas chromatography にて迅速に測定した。

肝組織は採血終了後に断頭脱血し開腹にて肝の一部を採取し、 $-70^{\circ}\text{C}$  にて凍結、後日肝acetaldehyde dehydrogenase 活性測定を行なった。その測定手順は、肝 1g に 0.25 M Sucrose-5 mM Tris HCl-0.5 mM EDTA (Ph 7.2 Sucrose medium) 4 ml を加え、800 rpm 2 分間 homogenize し、次いでこれを二重にした晒にて処理した後、Sucrose medium にて 10 ml に調整したものを試料として、TOTTAMAR らの方法<sup>11)</sup>により Enzyme 1, 2 の活性を測定した。肝タンパクの定量は LOWRY 法にて測定した。血中 transaminase はビルビン酸オキシダーゼ-カクロールフエノール発色法にて測定した。

## II. 結 果

### 1. 脂肪肝

#### (1) 肝機能検査

対照群、脂肪肝群、脂肪肝-LMOX 群、脂肪肝-CPZ 群、脂肪肝-CZX 群の GOT, GPT の結果を Table 1

Table 2 Changes of blood ethanol levels during oral ethanol loading test (2g/kg) in fatty liver rats, after the treatment of each antibiotics(500mg/kg) for 3 days

Groups	Sampling time (hours)		
	1	2	4
CPZ+Fatty liver (N=6)	122.6± 59.8	179.4± 39.4	146.3± 26.7
CPZ (N=5)	148.0± 29.8	192.0± 33.7	138.3± 28.5
LMOX+Fatty liver(N=6)	260.0±102.9	252.9±104.7	231.3±135.7
LMOX (N=5)	208.5± 66.9	211.0± 44.8	151.5± 81.7
CZX+Fatty liver (N=5)	152.5± 57.4	183.3± 70.6	168.6± 31.1
CZX (N=5)	152.5± 51.3	136.4± 63.8	83.7± 50.9
Fatty liver (N=6)	182.8± 23.9	171.1± 36.8	89.2± 9.0*
Control (N=5)	188.9± 30.2	167.1± 26.7	115.2± 12.7

(Mean±S.D., mg/dl)

\*P<0.001(significantly different from control)

Table 3 Changes of acetaldehyde levels during oral ethanol loading test(2g/kg) in rats, after the treatment of each antibiotics(500mg/kg) for 3 days

Groups	Sampling time (hours)		
	1	2	4
CPZ+Fatty liver (N=6)	6.05±2.21*	6.58±2.20*	5.72±2.22*
CPZ (N=5)	2.41±0.74*	2.77±0.61*	1.57±0.84 <sup>d</sup>
LMOX+Fatty liver(N=6)	5.72±2.83*	4.44±2.56**	3.52±1.86**
LMOX (N=5)	1.68±0.53*	1.75±0.67 <sup>b</sup>	1.43±0.63 <sup>b</sup>
CZX+Fatty liver (N=5)	0.72±0.08	0.64±0.18	0.57±0.02
CZX (N=5)	0.53±0.27	0.57±0.28	0.31±0.16
Fatty liver (N=6)	0.70±0.26*	0.74±0.42	0.23±0.09 <sup>c</sup>
Control (N=5)	0.31±0.26	0.47±0.19	0.40±0.12

(Mean±S.D., µg/ml)

\*P<0.001, <sup>b</sup>P<0.01, <sup>c</sup>P<0.02, <sup>d</sup>P<0.05(significantly different from control)

\*P&lt;0.01, \*\*P&lt;0.05(significantly different from normal rats treated by each antibiotics)

に示した。GOT, GPT (各々 K. U.) は、脂肪肝群で各々 185.9±69.0, 50.9±15.7 (各々 Mean±S. D.), 脂肪肝-LMOX 群 164.7±108.6, 81.2±67.0, 脂肪肝-CPZ 群 223.7±80.0, 64.3±35.0, 脂肪肝-CZX 群 170.5±124.5, 89.2±114.8 対照群に比べ著明な上昇を認めたが、各群間における GOT, GPT はともに有意差は認めなかった。

### (2) 血中 ethanol 濃度

対照群, 脂肪肝群, LMOX 群, CPZ 群, CZX 群, 脂肪肝-LMOX 群, 脂肪肝-CPZ 群, 脂肪肝-CZX 群の ethanol 負荷後の血中 ethanol 濃度を Table 2 に示した。対照群に比べ、脂肪肝群の 4 時間値に低下 (P<0.001) を認めたが、他の群では有意差を認めなかった。また LMOX 群と脂肪肝-LMOX 群, CPZ 群と脂肪肝-CPZ 群, CZX 群と脂肪肝-CZX 群の間にも有意差を認めなかった。

### (3) 血中 acetaldehyde 濃度

対照群, 脂肪肝群, LMOX 群, CPZ 群, CZX 群, 脂肪肝-LMOX 群, 脂肪肝-CPZ 群, 脂肪肝-CZX 群の ethanol 負荷後の血中 acetaldehyde 濃度を Table 3 に示した。対照群と CZX 群の間にはすべての時間で有意差は認めなかったが、一方 LMOX 群, CPZ 群では、対照群に比べすべての時間で 3~8 倍の上昇 (LMOX 群: 1 時間値 P<0.001, 2, 4 時間値 P<0.01, CPZ 群: 1, 2 時間値 P<0.001, 4 時間値 P<0.05) を認めた。また脂肪肝では対照群に比べ 1, 2 時間値で 1.6~2.3 倍の軽度上昇, 4 時間値で ethanol 濃度の場合と同様低下 (P<0.001) を認めた。次いで、抗生物質投与に脂肪肝が加わった場合、脂肪肝-CZX 群では、脂肪肝群

の 1, 2 時間値と同程度の上昇を示したが、脂肪肝-LMOX 群では、脂肪肝群の 1, 2 時間値に比べ 7~8 倍の上昇, LMOX 群に比べすべての時間で 2.5~3.4 倍の有意な上昇 (1 時間値 P<0.01, 2, 4 時間値 P<0.05) を、脂肪肝-CPZ 群でも、脂肪肝群の 1, 2 時間値に比べ 8~9 倍の上昇, CPZ 群に比べすべての時間で 2.4~3.6 倍の有意な上昇 (1, 2, 4 時間値 P<0.01) を認めた。

## 2. 肝硬変

### (1) 肝機能検査

対照群, 肝硬変群, 肝硬変-CPZ 群の GOT, GPT の結果を Table 4 に示した。GOT, GPT はともに肝硬変群で各々 430.0±53.0, 199.5±45.2, 肝硬変-CPZ 群で 429.0±107.6, 253.6±30.0 と対照群に比べ著明な上昇を認めたが、肝硬変群と肝硬変-CPZ 群の間に有意差を認めなかった。

### (2) 血中 ethanol 濃度

対照群, 肝硬変群, CPZ 群, 肝硬変-CPZ 群の ethanol 負荷後の血中 ethanol 濃度を Table 5 に示した。すべての時間において血中 ethanol 濃度は各群間に有意差を認めなかった。

Table 4 Serum GOT and GPT in control and fatty liver rats treated with CPZ

Groups	GOT	GPT
CPZ+Cirrhosis(N=6)	429.0±107.6	253.6±30.0
Cirrhosis (N=5)	430.8±53.0	199.5±45.2
Control (N=5)	42.2±5.0	28.3±6.7

(Mean±S.D., K.U.)

Table 5 Changes of blood ethanol levels during oral ethanol loading test (2 g/kg) in liver cirrhosis rats, after the treatment of cefoperazone (500mg/kg) for 3 days

Groups	Sampling time (hours)		
	1	2	4
CPZ+Cirrhosis(N=6)	147.1±44.7	194.7±49.5	139.1±35.7
CPZ (N=5)	148.0±29.8	192.0±33.7	138.3±28.5
Cirrhosis (N=5)	202.4±49.8	214.7±46.4	113.5±24.8
Control (N=5)	188.9±30.2	167.1±26.7	115.2±12.7

(Mean±S.D., mg/dl)

Table 6 Changes of blood acetaldehyde levels during oral ethanol loading test (2 g/kg) in liver cirrhosis rats, after the treatment of cefoperazone (500mg/kg) for 3 days.

Groups	Sampling time (hours)		
	1	2	4
CPZ+Cirrhosis(N=6)	6.16±1.38 <sup>a*</sup>	6.25±1.07 <sup>a*</sup>	4.53±1.78 <sup>a**</sup>
CPZ (N=5)	2.41±0.74 <sup>a</sup>	2.77±0.61 <sup>a</sup>	1.57±0.84 <sup>a</sup>
Cirrhosis (N=5)	0.89±0.41	0.63±0.15	0.63±0.22 <sup>c</sup>
Control (N=5)	0.31±0.26	0.47±0.19	0.40±0.12

(Mean±S.D., μg/ml)

<sup>a</sup>P<0.001, <sup>c</sup>P<0.05(significantly different from control)

<sup>a\*</sup>P<0.001, <sup>\*\*</sup>P<0.01(significantly different from normal rats treated by CPZ)

Table 7 Specific activity of rat liver acetaldehyde dehydrogenase

Groups	Aldehyde dehydrogenase	
	Enzyme 1	Enzyme 2
CPZ+Cirrhosis(N=6)	1.0±0.2 <sup>a*</sup>	5.2±0.4 <sup>a*</sup>
CPZ (N=5)	3.6±0.3 <sup>a</sup>	14.1±0.5 <sup>b</sup>
Cirrhosis (N=5)	4.0±0.2 <sup>a</sup>	6.8±0.4 <sup>a</sup>
Control (N=5)	9.1±0.5	15.5±0.7

(M±S.D., Specific activity is n mol NADH formed/min./mg protein)

(Antibiotics : 500mg/kg/day)

<sup>a</sup>P<0.001, <sup>b</sup>P<0.01(significantly different from control)

<sup>a\*</sup>P<0.001(significantly different from normal rats treated by CPZ)

### (3) 血中 acetaldehyde 濃度

対照群, 肝硬変群, CPZ 群, 肝硬変-CPZ 群の ethanol 負荷後の血中 acetaldehyde 濃度を Table 6 に示した。対照群に比べ, 肝硬変群では 4 時間値のみで有意な上昇 (P<0.05), CPZ 群でも全経過で有意な上昇 (1, 2, 4 時間値 P<0.001) を認めたが, 肝硬変-CPZ 群では, 全時間以上の著しい上昇 (1, 2, 4 時間値 P<0.001) を認めた。この場合肝硬変-CPZ 群では, CPZ 群に比べず

べての時間で 2.3~2.9 倍の有意な上昇 (1, 2 時間値 P<0.001, 4 時間値 P<0.01) を認め, 脂肪肝の場合と同様, 肝硬変でも基を有する抗生物質の disulfiram-like reaction は増強されることが判明した。

### (4) 肝 acetaldehyde dehydrogenase 活性

対照群, 肝硬変群, CPZ 群, 肝硬変-CPZ 群の肝 acetaldehyde dehydrogenase 活性値 (Enzyme 1, 2) を Table 7 に示した。対照群の Enzyme 1, 2 活性値 (n

mol NADH formed/min./mg protein) が、各々  $9.1 \pm 0.5$ ,  $15.1 \pm 0.7$  (各々 Mean  $\pm$  S. D.) であるの比へ、肝硬変群で各々  $4.0 \pm 0.2$ ,  $6.8 \pm 0.4$  と有意な減少 (Enzyme 1, 2  $P < 0.001$ ) を認めた。また CPZ 群でも各々  $3.6 \pm 0.3$ ,  $14.1 \pm 0.5$ , 肝硬変-CPZ 群でも  $1.0 \pm 0.2$ ,  $5.2 \pm 0.4$  といずれも有意な減少 (CPZ 群: Enzyme 1  $P < 0.001$ , Enzyme 2  $P < 0.01$ , 肝硬変-CPZ 群: Enzyme 1, 2  $P < 0.001$ ) を認めたが、とりわけ ethanol 負荷時 acetaldehyde 代謝の主酵素である Enzyme 1 型に減少が著明であった。一方、肝硬変-CPZ 群における Enzyme 1 型活性の減少は CPZ 群に比べ有意 ( $P < 0.001$ ) であり、肝硬変の場合、CPZ の肝 acetaldehyde dehydrogenase 活性抑制作用は、正常肝のそれよりも著明であることが判明した。

### III. 考 案

分子構造上 3 位に methyltetrazolethiol 基を有する cephem 系抗生物質には、副作用として disulfiram-like reaction が報告されているが、本抗生物質が肝障害時における ethanol 代謝に及ぼす影響に関しては知見がほとんど得られていない。最近著者は、本現象の発現は TOTMAR らのいう acetaldehyde 代謝の主酵素である Low  $K_m$  値の肝 acetaldehyde dehydrogenase Enzyme 1 型活性抑制に起因し、disulfiram と同様の作用機序であることを報告したが<sup>8)</sup>、今回肝障害が加わることによる acetaldehyde 代謝様相の変化を検討するため、脂肪肝ラットをモデルにし、LMOX, CPZ の disulfiram-like reaction を検討した。その結果 LMOX, CPZ による血中 acetaldehyde 濃度の上昇は、脂肪肝の場合正常の 2.4~3.6 倍増強されることを見出し、おそらく肝障害時には、これら抗生物質の disulfiram-like reaction が著しいことを推測させた。

次に肝障害のより重篤な肝硬変ラットをモデルとして、CPZ の disulfiram-like reaction を肝 acetaldehyde dehydrogenase 活性の面からも検討した。肝硬変でも脂肪肝と同様に血中 acetaldehyde 濃度は、CPZ 投与時正常肝に比べ著しい上昇を認め、さらに acetaldehyde 代謝の主酵素である肝 acetaldehyde dehydrogenase Enzyme 1 型が対照群に比べ肝硬変群で 56% の減少を示しているものの、CPZ 投与が加わった肝硬変-CPZ 群では、89% の驚異的な減少を認めた。またこの数値は、正常ラットに CPZ を投与すると主酵素活性が 64% 減少することを有意に上回るものであった。

以上の事実は、methyltetrazolethiol を有する cephem 系抗生物質は、肝 acetaldehyde dehydrogenase 活性特に Enzyme 1 型活性を抑制し、血中 acetaldehyde 濃度を上昇させるが、さらに肝障害が加わると抗生物質の酵

素抑制に、肝障害による抑制が加味され、血中 acetaldehyde 濃度の異常高値が惹起されることを示唆している。

一方アルコール性肝障害患者では、Low  $K_m$  値の肝細胞 mitochondria 内 acetaldehyde dehydrogenase 活性の障害も知られており<sup>12)</sup>、また最近の知見として、Low  $K_m$  値の酵素の局在が人では、肝細胞の細胞質内と mitochondria 内、ラットでは mitochondria 内と異なるものの、disulfiram に対する感受性は、むしろ細胞質内酵素がより強いなどの報告もある<sup>13)</sup>。

さらにこれら抗生物質の体内動態から考察するに LMOX, CPZ の主たる排泄経路は各々腎排泄、肝排泄と異なるものの、LMOX でさえ胆汁中には充分量の移行が認められており、谷村ら<sup>14)</sup>の胆汁中では、3位の methyltetrazolethiol 基が解離し時間とともに急増し disulfiram-like reaction の原因にもなりうるとの報告とも考えあわせ、今後 acetaldehyde dehydrogenase に関するより詳細な生体での検討、血中遊離 tetrazole 基などの biotransformation や、肝障害時の腸管循環の影響を加味した臨床薬理学的な検討が必要と思われる。

### 文 献

- REEVES, D. S. & A. J. DAVIES: Antabuse effect with cephalosporins. *Lancet* 2: 540, 1980
- PORTIER, H.; J. M. CHALOPIN, M. FREYSZ, et al.: Interaction between cephalosporins and alcohol. *Lancet* 2: 263, 1980
- NEU, H. C. & A. S. PRINCE: Interaction between moxalactam and alcohol. *Lancet* 1: 1422, 1980
- MCMAHON, E. G.: Disulfiram-like reaction to a cephalosporine. *JAMA* 243: 2397, 1980
- KEMMERICH, B. & H. LODE, Another cephalosporin associated with a disulfiram type alcohol incompatibility. *Infection* 9: 110, 1981
- ELENBAAS, R. M.; J. L. RYAN, W. A. ROBINSON, et al.: On the disulfiram-like activity of moxalactam. *Clin. Pharmacol. Ther.* 32: 347~355, 1983
- BROWN, K. R.; B. J. GUGLIELMO, V. G. PONS, et al.: Theophylline elixir, moxalactam, and a disulfiram reaction. *Ann. Intern. Med.* 97: 621~622, 1982
- 中畑 久, 平井裕一, 熊坂義裕, 他: Tetrazole 基を有する cephem 系抗生物質の disulfiram-like reaction について—特に肝 acetaldehyde dehydrogenase 活性の検討—。 *Chemotherapy* 33: 984~987, 1985)
- COOPER, J. D. H.: Determination of blood ethanol by gas chromatography. *Clin. Chim. Acta.* 33: 483~485, 1971
- ERIKSSON, C. J. P.; H. W. SIPPLE & O. A.

- FORSANDER: The determination of acetaldehyde in biological samples by head-space gas chromatography. *Anal. Biochem.* 80: 116~124, 1977
- 11) TOTTMAR, S. O. C.; H. PETTERSON & K. H. KIESSLING: The subcellular distribution and properties of aldehyde dehydrogenases in rat liver. *Biochem. J.* 135: 577~586, 1973
- 12) VON WARTBURG, J. P. & R. BUHLER: *Biology of Disease. Alcoholism and Aldehydism: New Biomedical Concepts. Laboratory Investigation.* Vol. 50, No. 1: 5~15, 1984
- 13) 谷村 弘: シンポジウム(I), 肝・胆道感染症と抗生物質 1. 抗生物質の胆汁移行。 *Chemotherapy* 31: 998~999, 1983

## DISULFIRAM-LIKE REACTIONS RESULTING FROM ADMINISTRATION OF CEPHEMS WITH METHYLTETRAZOLETHIOL IN THE RATS WITH LIVER DYSFUNCTION

HISASHI NAKAHATA, YUICHI HIRAI, YOSHIHIRO KUMASAKA,  
TADASHI MIYAZAWA, TERUO NAKAMURA, KENICHI IMAMURA,  
ISAO MAKINO and KAZUO TAKEBE

The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki Univ. Schl. (Hirosaki)

The influence of liver dysfunction on the disulfiram-like reactions due to cepheids with methyltetrazolethiol was studied.

The rats with fatty liver and cirrhosis were made by the administration of  $\text{CCl}_4$ . Normal, fatty liver, and cirrhosis rats were injected intraperitoneally with these cepheids (500 mg/kg) for three days. After overnight fasting blood samples were obtained after 20% ethanol loading (2 g/kg). Then, blood ethanol and acetaldehyde concentrations were determined.

After the administration of latamoxef and cefoperazone with methyltetrazolethiol blood acetaldehyde concentration in fatty liver groups increased more remarkably than that in control groups. But after the administration of ceftizoxime without methyltetrazolethiol these findings were not observed.

To investigate this mechanism, in cirrhosis rats liver acetaldehyde dehydrogenase activity was determined after the administration of cefoperazone. The activity (especially enzyme 1 which mainly metabolized acetaldehyde) was inhibited more strongly in cirrhosis groups than that in control groups. Based on these data, it is concluded that the degree of disulfiram-like reactions could be enhanced under the conditions of liver dysfunction.