

原 著

ラットにおける 3-¹⁴C-Doxapram hydrochloride の
吸収, 分布, 排泄

武 田 隆 幸
信州大学医学部薬理学教室

ABSORPTION, DISTRIBUTION AND EXCRETION OF
3-¹⁴C-DOXAPRAM HYDROCHLORIDE IN RATS

Takayuki TAKEDA

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine,
Shinshu University

Key words : ドキサプラム塩化水素 (Doxapram hydrochloride), 1-エチル-4-(2-モルフォリノエチル)-3-3-ジフェニル-2-ピロリジン-1-オン塩化水素 (1-ethyl-4-(2-morpholinoethyl)-3, 3-diphenyl-2-pyrrolidinone hydrochloride), 呼吸興奮剤 (Respiratory stimulant)

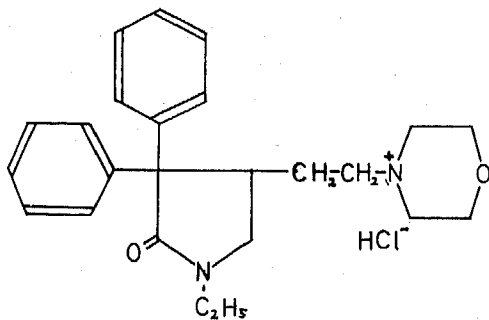
緒 言

Doxapram hydrochloride, 1-ethyl-4-(2-morpholinoethyl)-3, 3-diphenyl-2-pyrrolidinone hydrochloride (以下 Dop. HCl) は図 1 に示すような構造の物質であり, 動物^{1~6)} およびヒト^{7,8)}において顕著な呼吸興奮作用を示すことが報告されている。この呼吸興奮作用は一過性であり, イスにおいては 0.2mg/kg の静脈内注射で作用が発現し, 15min 程度作用が持続す

るにすぎない。ヒトにおいても 1mg/kg の静注で Pco₂ が減少するが, その作用持続は 15min 程度であるにすぎない。

この薬物の分布, 排泄, 代謝についてはさきに Bruce ら⁹⁾がイスをもちいて化学定量を中心におこなっているが, 著者の研究ではこの定量法は抽出過程に問題があり, アルカリ性でベンゼン抽出のみの場合, 胆汁中代謝物では 20% 前後, 尿中代謝物では 50% 程度抽出されるのみであった。そこで今回ラットについて 3-¹⁴C-Dop. HCl をもちいて Dop. HCl の腸管からの吸収, 腸肝循環, 生体内分布, 胎児移行, 腸管内排泄, 尿, 糞中排泄, 胆汁中排泄, 血中濃度の推移などについて研究した。

この薬物の生体内分布については Bruce ら⁹⁾の実験においては, たんに薬物投与後 4hrs においてのみ分布を検討している。今回の実験においてはラットをもちいて薬物投与後 15min~24hrs までの各時間における Dop. HCl の分布を検討した。さらに胆汁排泄物が糞中に排泄されるまでの腸管内輸送をみるため各時間の消化管内濃度を検討した。また Dop. HCl の呼吸興奮作用はこのものの呼吸中枢刺激によるとの報告^{10,11)}があるので, 脳内各部分への Dop. HCl のとりこみをも検討した。また妊娠末期のラットをもちい, 正常ラ



1-ethyl-4-(2-morpholinoethyl)-3, 3-diphenyl 2-pyrrolidinone hydrochloride (Doxapram hydrochloride, Dop. HCl)

Fig. 1. Chemical structure of doxapram hydrochloride.

ットにおけるこの薬物の分布ならびに代謝との相違を検討し、さらに胎児への移行の程度を検討した。

Dop. HCl の排泄については、Bruce ら⁹⁾のイヌにおける報告では薬物投与後 48hrs までの尿中排泄率が 33%、96hrs までの糞中排泄率は 38% で総排泄率は 71% であった。しかし胆汁中への排泄は 4hrs で 3% にすぎない。今回の実験においてイヌと対比し、ラットにおける尿糞中排泄、胆汁中排泄を検討した。

実験方法

1. 腸管吸収、再吸収および排泄実験

体重 300g 前後の Wistar 系雄ラットをエーテル麻醉下に開腹し、門脈に三方コック付カテーテルを挿入した。カテーテルはアロンアルファ（三共）で固定し、血液 0.5ml（対照用）をとったのち、 $3\text{-}^{14}\text{C}\text{-Dop. HCl}$ ($8.3\mu\text{Ci}/10\text{mg}/\text{ml}$) (A. H. Robins) を 0.3ml 十二指腸内に注入した。採血は薬物注入後 15 sec ~ 120 min までおこなった。1 回に 0.5ml 採取したのち、血液を補充する目的で、直ちに他のラットよりのヘパリン処理血液を同量三方コックの他方から注入した。0.1ml の血液をバイアルにとり Soluene (Packard) を 0.5ml 加えてとかし、30% H_2O_2 数滴で脱色し、氷酢酸 2 滴を加えて Soluene のアルカリを中和し、Cellosolve Scintillator (Toluene : Dioxane : Cellosolve : Naphthalene : DPO : POPOP = 400ml : 200ml : 400ml : 80g : 6g : 100mg) を 15ml 加え、Aloka Liquid Scintillation Counter (以下 L. S. C.) で測定した。

再吸収、および排泄実験については、体重 300g 前後の雄ラットに総胆管カニューレーションをおこない、 $3\text{-}^{14}\text{C}\text{-Dop. HCl}$ ($8.3\mu\text{Ci}/10\text{mg}/\text{ml}$) 1.0ml を大腿静脈よりゆっくりと注射して、24hrs までの胆汁をあつめた。胆汁は 40°C で減圧濃縮をおこない、 ^{14}C の放射能より換算して 0.873mg/0.3ml とし、これを別の体重 250g 前後の Wistar 系雄ラットに総胆管カニューレーションを施したものの十二指腸胆管開口部に 0.3ml 注入し、48hrs までの胆汁をあつめた。胆汁は 10 倍に希釈し、そのうち 0.5ml をバイアルにとって、Cellosolve Scintillator 15ml を加えて L. S. C. で測定した。

2. 生体内分布、腸管内排泄、移動、および脳内分布

体重 250~300g の Wistar 系雄ラットを 1 群 3 匹として 8 グループ用意し、 $3\text{-}^{14}\text{C}\text{-Dop. HCl}$ ($8.3\mu\text{Ci}/10\text{mg}/\text{ml}$) をそれぞれ 10mg/kg 大腿静脈より投与し、15

min, 30min, 1hr, 2hrs, 4hrs, 8hrs, 16hrs, 24hrs 後の 7 回にわたり腹部大動脈より採血して殺し、辜丸脂肪、骨格筋、脾臓、膵臓、腎臓、肺臓、辜丸、副腎、心臓、肝臓、甲状腺、胸腺、脳下垂体を取り、消化管は胃、十二指腸、小腸、大腸、盲腸、をとった。また脳は大脳、小脳、延髄、および残部にわけてとった。それぞれの臓器、組織は直ちに秤量し、湿重量で 100mg 前後をバイアルにとり、Soluene 1.0ml を加えて 50°C の温水浴中でインキュベートしてとかした。呈色の強いものは 30% H_2O_2 を数滴加え、氷酢酸 2 滴加えて中和し、Cellosolve Scintillator 15ml を加え、L. S. C. で測定した。

3. 妊娠ラットにおける $3\text{-}^{14}\text{C}\text{-Dop. HCl}$ の分布

精子確認後 19~21 日目の Wistar 系ラットをエーテルで軽く麻醉し、背位に固定して $3\text{-}^{14}\text{C}\text{-Dop. HCl}$ ($8.3\mu\text{Ci}/10\text{mg}/\text{ml}$) 10mg/kg を大腿静脈より静注し、直ちに固定をとりてケージに移した。薬物投与後 5 min, 30min, 1hr, 2hrs, 4hrs, 8hrs, 24hrs 後腹部大動脈より採血して殺し、母体肝、子宮（胎児を含む）を採取した。母体肝は 100mg 前後を精秤し、Soluene 1.0ml を加えてとかし、また母体血液は 0.1ml を Soluene 0.5ml にとりとかした。子宮については、胎盤および胎児をとり出したのち、生理食塩水で洗浄し子宮体部、子宮頸部を別々に 100mg 前後精秤し、Soluene 1.0ml でとかした。羊水、漿液は 3 胎児よりそれぞれ 0.1ml づつバイアルにとり、Soluene 0.5ml を加えてとかし、胎盤は 1/4 程度を精秤し、Soluene 1.0ml を加えてとかした。羊膜、漿膜は生理食塩水で洗浄後、水をきってバイアルに秤量し、Soluene 0.5ml でとかし、胎児は水洗後肝臓をとり出しバイアルに秤量し、Soluene 1.0ml でとかした。それぞれの Soluene 溶液は着色の強いものは 30% H_2O_2 数滴で脱色し、氷酢酸 2 滴で中和後、Cellosolve Scintillator 15ml を加えて L. S. C. で測定した。

4. 排泄実験

体重 400g 前後の Wistar 系雄ラットを個別代謝ケージに入れ、2~3 日間固型飼料、水を与えて飼育し、馴れさせたのち大腿静脈より $3\text{-}^{14}\text{C}\text{-Dop. HCl}$ ($1\mu\text{Ci}/10\text{mg}/\text{ml}$) を 10mg/kg 静注した。薬物投与後も代謝ケージに飼育し、24hrs, 48hrs, 72hrs までの尿、糞を採取した。尿はそのまゝ一定量に希釈し、1.0ml をバイアルにとって Cellosolve Scintillator 15ml を加えて L. S. C. で測定した。糞については 100°C の定温庫

内で一昼夜乾燥し, 乳鉢で粉砕して全量を秤量し, そのうち50mg前後をバイアルに精秤して, Soluene 1.0 mlを加え, 50°Cで24hrsインキュベートしてとかし, 30% H₂O₂ 0.5ml, 氷酢酸2滴を加え Cellosolve Scintillator 15mlを加えて測定した。

胆汁中排泄は体重350~400gのWistar系雄ラットをエーテル麻酔し, 背位に固定して総胆管にカニューレーションをおこない, 1hrの対照用胆汁を集めたのち, 3-¹⁴C-Dop. HCl (1μCi/10mg/ml) 10mg/kgを大腿静脈より静注した。静注後直ちにボルマンケージに固定し, 固型飼料, 水を与えて6hrsまでは1hrごとに, 6hrs以後は24hrs, 48hrs, 72hrsにそれぞれ胆汁を採取した。採取した胆汁は約10倍に希釈し, そのうち0.5mlをバイアルにとり, Cellosolve Scintillator 15mlを加えて測定した。胆汁の直接測定にあたっては偽のカウントがでることがあるので, 調製したバイアル試料は4°Cの測定室内に一昼夜放置したのち, 光を遮断した状態で2回測定してカウントに差のないことを確かめ, また対照の胆汁を同様に測定してバックグラウンドとして差引いた。

5. 血中濃度の測定

体重340~380gのWistar系雄ラットをエーテル麻酔下に背位に固定し, 開腹したのち門脈あるいは下大静脈に三方コック付カテーテルを挿入し, アロンアルファ(三共)で固定し閉腹した。血液0.5ml(対照)を採取したのち, 他のラットよりのヘパリン処理血液を同量輸血した。3-¹⁴C-Dop. HCl (8.3μCi/10mg/ml)は10mg/kgを大腿静脈より静注した。採血は薬物投与後1minまでは15secごとに, 以後15minまで1minごとに採取し, その都度同量輸血した。採取した血液は0.1mlをバイアルにとり, Soluene 0.5mlを加えてとかし, 30% H₂O₂ 0.5mlで脱色して氷酢酸2滴加え, Cellosolve Scintillator 15mlを加えて測定した。

成績

3-¹⁴C-Dop. HClを十二指腸内に注入したさいの門脈血中濃度を図2に示した。¹⁴Cの血中濃度は6~15minに亘って上昇し20min以後120minまでは2μg/mlの範囲でほぼ一定した。

Dop. HClの胆汁中排泄物を十二指腸内に注入した

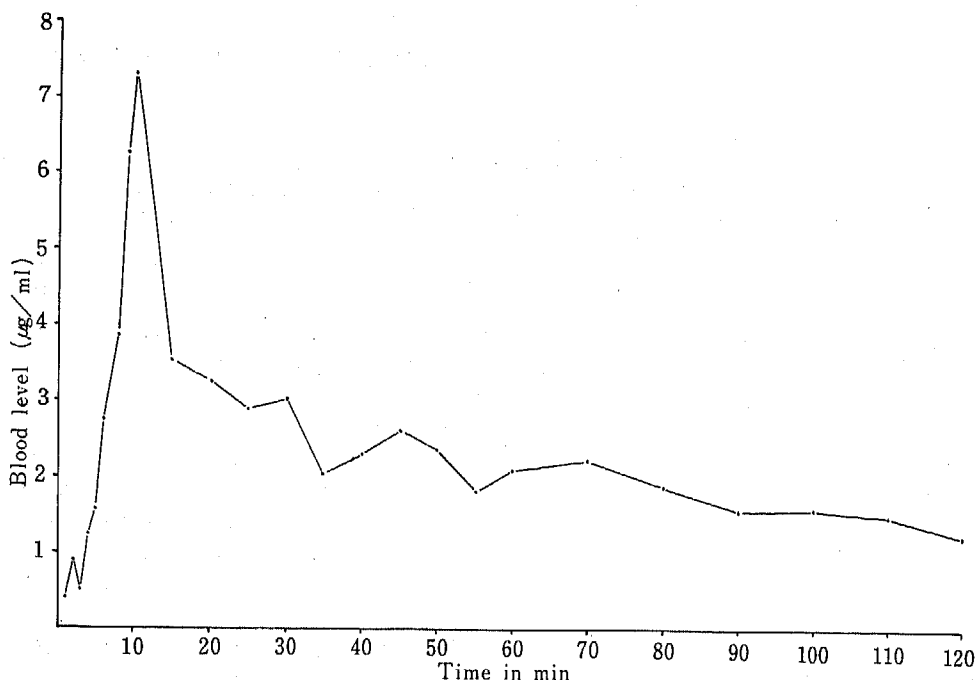


Fig. 2. Dop. HCl levels in the portal vein.

Blood specimens were taken from the portal vein after administration of ¹⁴C-Dop. HCl (8.3μCi/10mg, 10mg/kg) into the duodenum of rats.

さい、再び胆汁中へ排泄される放射能の投与放射能に対する比率を表1に示した。表に示すごとく投与排泄物放射能の60%以上が48hrs以内に再び胆汁中に排泄された。

³⁻¹⁴C-Dop. HCl 静注後各臓器、組織内の放射能より Dop. HCl 量に換算した分布についての成績を表2に示した(表2)。表に示すごとく15min~24hrsに亘って比較的高いレベルにあったのは肝臓、腎臓、肺臓、脾臓、膵臓、であり、また脳下垂体、副腎、甲状腺などの腺組織も高い値を示した。しかし脂肪組織への分布は、睾丸や心臓、筋肉とならびむしろ低いレベ

ルのグループにはいった。

消化管への分布については、図3に示すように胃、十二指腸、小腸において薬物投与後1hrで最高値となり、大腸、盲腸では8hrsで最高値となった(図3)。脳内分布については図4に示すように各部分でほとんど差が認められなかった(図4)。またその濃度は他の臓器の1/10程度であった。

妊娠ラットにおける分布は図5には母体の肝、血液、子宮各部、胎盤における薬物投与後各時間における³⁻¹⁴C-Dop. HCl 由来の放射能より Dop. HCl 量に換算したそれぞれのレベルを示し、また6図には、母体の血中濃度と胎児側の羊膜、漿膜、羊水、漿水、胎児肝臓のレベルを示した(図5-6)。図から明らかなように胎児肝のレベルは胎盤や子宮壁のレベルとほとんど差がない。また羊水、漿水においては母体肝よりは低いがかなり高い濃度が持続していた。これらのことから Dop. HCl を妊娠ラットに投与したさい胎児への移行にはまったくBarrierのないことがわかった。いずれにしても母体、胎児をとわず薬物投与後24hrsには大部分の臓器、組織で5μg/g湿重量(放射能から換算)のレベルに低下したが、母体肝および羊水、漿水中では多少高い濃度を示した。

排泄実験においては投与全放射能に対する排泄全放射能の比率を排泄率として示した。

Table 1. Enterohepatic circulation of Dop. HCl in rats.

¹⁴C-Dop. HCl (8.3μCi/10mg, 10mg/kg) was administered intravenously to rats and bile was collected. The bile was administered intraduodenally to another rats and then bile specimens were collected.

Rat#	Collection time	Excretion (percent)	Total excretion (percent)
1	0 - 24hrs	51.37	-
	24 - 48hrs	12.64	64.01
2	0 - 24hrs	62.00	-
	24 - 48hrs	2.63	64.63

Table 2. Distribution of Dop. HCl in rats.

Rats were sacrificed at definite time intervals after single intravenous administration of ¹⁴C-Dop. HCl (8.3μCi/10mg) in a dose of 10mg/kg.

	15 min	30 min	1 hr	2 hrs	4 hrs	8 hrs	16 hrs	24 hrs
Fat (testis)	7.16	6.10	5.25	5.81	2.88	1.89	0.298	0.523
Fat (abdominal cavity)		6.20	10.90	8.52	2.89	0.964		
Spleen	16.00	10.04	8.78	8.47	6.19	3.06	0.723	1.24
Pancreas	14.73	8.82	9.96	6.82	5.25	1.39	0.315	0.588
Kidney	22.14	17.26	16.58	9.69	7.16	3.17	1.23	1.49
Lung	23.53	14.82	12.80	13.95	9.89	5.37	1.05	0.076
Heart	9.45	6.22	4.35	3.21	2.03	1.81	0.439	0.916
Liver	47.66	38.33	38.57	24.57	11.62	7.22	2.33	2.59
Testis	4.54	3.83	1.56	0.952	0.920	1.29	0.756	0.779
Suprarenal body	26.43	18.51	14.73	8.74	4.55	3.61	0.699	1.87
Thymus	11.06	7.65	4.81	3.46	2.60	1.62	0.318	0.704
Pituitary body	33.18	17.60	9.82	10.70	8.38	4.90	1.74	
Muscle	7.17	3.74	2.82	2.11	2.56	0.947	0.209	0.575
Thyroid gland	17.07	17.22	9.36	8.86	7.49	5.17	3.34	8.59
Blood level	3.96	4.13	1.85	1.02	2.13	1.53	0.316	0.107

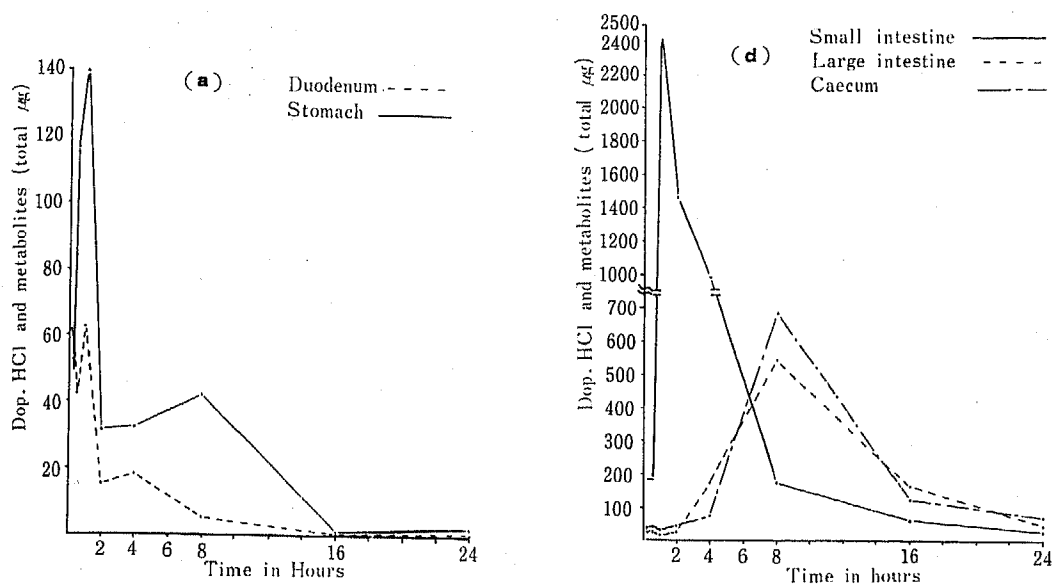


Fig. 3— a and b. Distribution of Dop.HCl in digestive organs of rats. Rats were sacrificed at each time following a single administration of ¹⁴C-Dop.HCl (8.3 $\mu\text{Ci}/10\text{mg}$, 10 mg/kg). Each line shows the total of Dop.HCl and its metabolites calculated from radio activity in each organ.

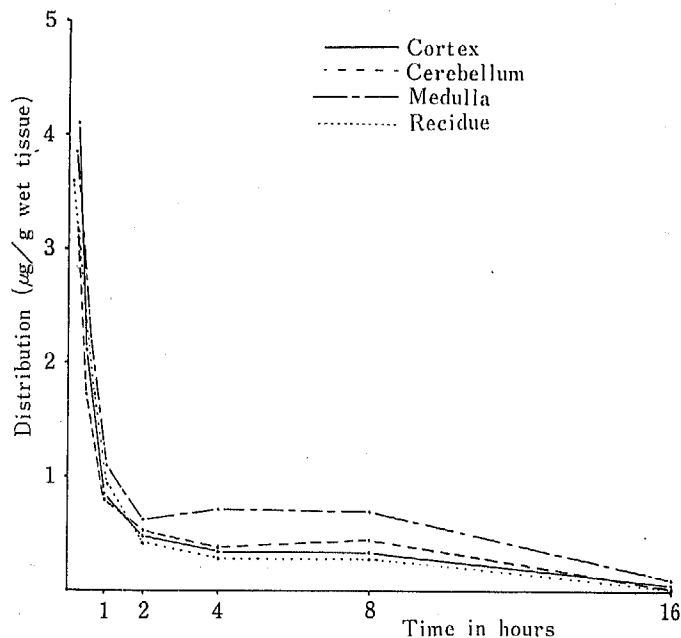


Fig. 4. Distribution of Dop.HCl in rats brain. Rats were sacrificed at definite time intervals following a single intravenous administration of ¹⁴C-Dop.HCl (8.3 $\mu\text{Ci}/10\text{mg}$, 10 mg/kg). Each line shows the level of Dop.HCl and its metabolites calculated from radio activity in each part of rats brain.

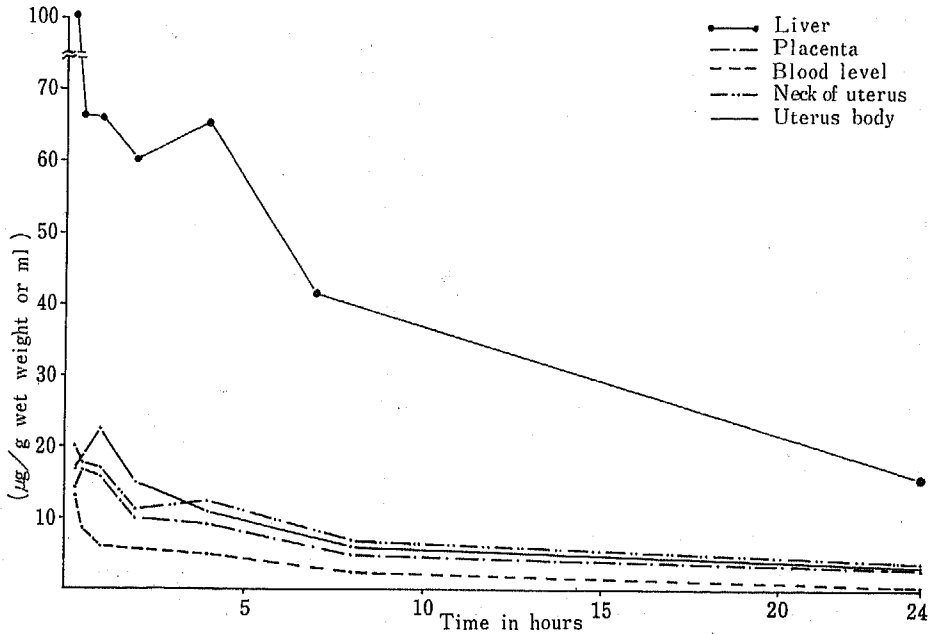


Fig. 5. Distribution of Dop.HCl in pregnant rats.

Pregnant rats were sacrificed at each time following a single intravenous administration of ^{14}C -Dop.HCl ($8.3\mu\text{Ci}/10\text{mg}$, $10\text{mg}/\text{kg}$). Each line shows the level of Dop.HCl and its metabolites calculated from radio activity.

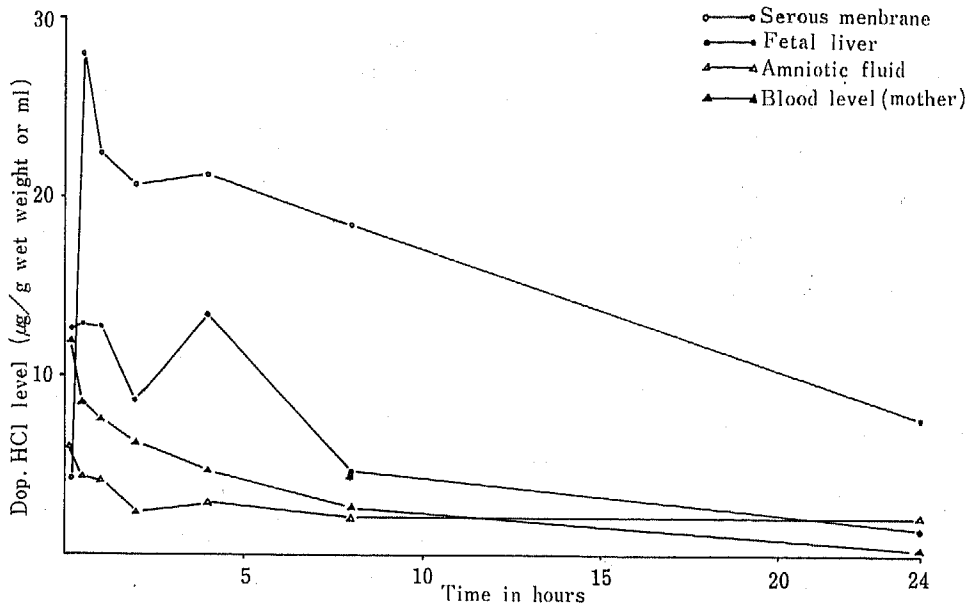


Fig. 6. Permeability of Dop.HCl through the placenta barrier in rats.

Pregnant rats were sacrificed at each time following a single intravenous administration of ^{14}C -Dop.HCl ($8.3\mu\text{Ci}/10\text{mg}$, $10\text{mg}/\text{kg}$). Each line shows the level of Dop.HCl and its metabolites calculated from radio activity.

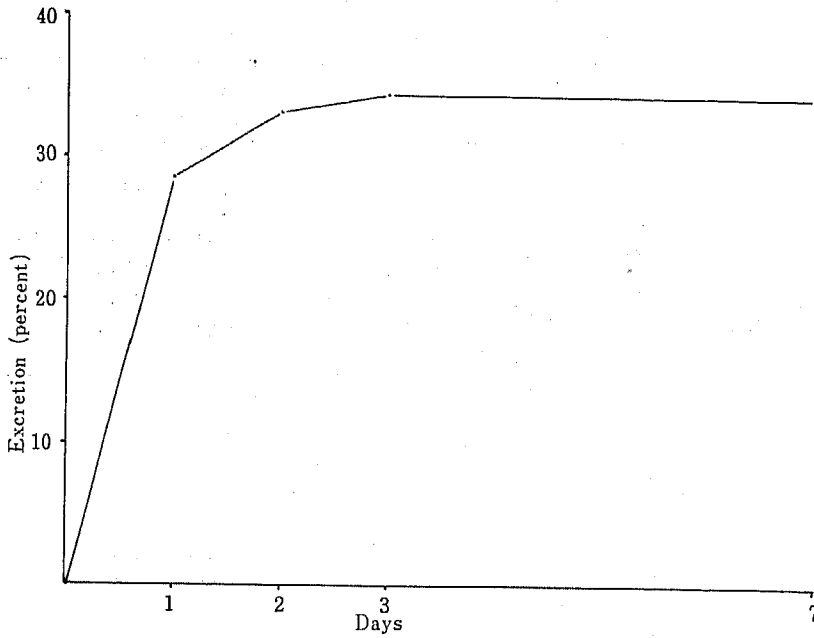


Fig. 7 Urinary excretion of Dop. HCl in rats. Urine specimens were taken at definite time intervals following a single intravenous administration of ¹⁴C-Dop. HCl ($1\mu\text{Ci}/10\text{mg}$, $10\text{ng}/\text{kg}$).

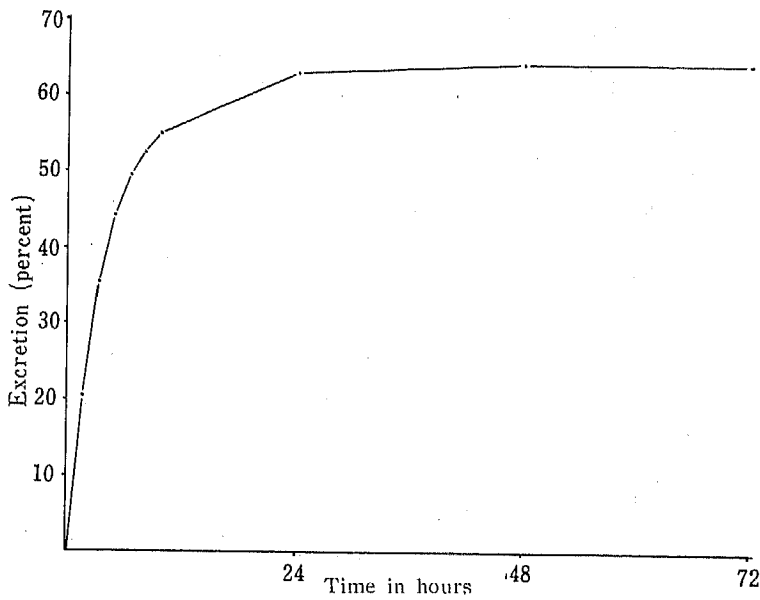


Fig. 8. Biliary excretion of Dop.HCl in rats. Bile specimens were taken for analysis at definite time intervals following a single intravenous administration of ¹⁴C-Dop. HCl ($1\mu\text{Ci}/10\text{mg}$, $10\text{ng}/\text{kg}$).

図7に示すごとく尿中排泄は24hrsで28%に達し48hrsまでに33%排泄された。以後72hrsまでにさらに1%排泄され以後7日目までにさらに0.5%排泄された(図7)。このように静注後の尿中への排泄は最初の24hrsに排泄されるべきものは排泄され、以後1週間までに数%追加排泄されるのみであった。糞中排泄については表3に示すごとく、24hrsまでに糞のないものが半数もありその量も一定ではなかった(表3)。しかし72hrsまでの排泄を合計すると各ラットとも大差なく平均60%の排泄率を示した。胆汁中排泄は図8に示すように薬物投与後6hrsで55%に達し24hrsまでに63%排泄されたが、それ以後72hrsまでに1.5%増加したのみであった(図8)。

Table 3. Excretion of Dop.HCl into feces in rats.

Feces specimens for analysis were taken at definite time intervals following a single intravenous administration of ^{14}C -Dop.HCl ($1\mu\text{Ci}/10\text{mg}$, $10\text{mg}/\text{kg}$).

Rat#	24hrs	48hrs	72hrs	total
Rat 1	1.66	18.86	19.54	40.06
Rat 2		66.28		66.28
Rat 2		39.54	17.44	56.98
Rat 4	26.62	34.74	13.54	74.90
Average±S. E.			59.56±7.46	

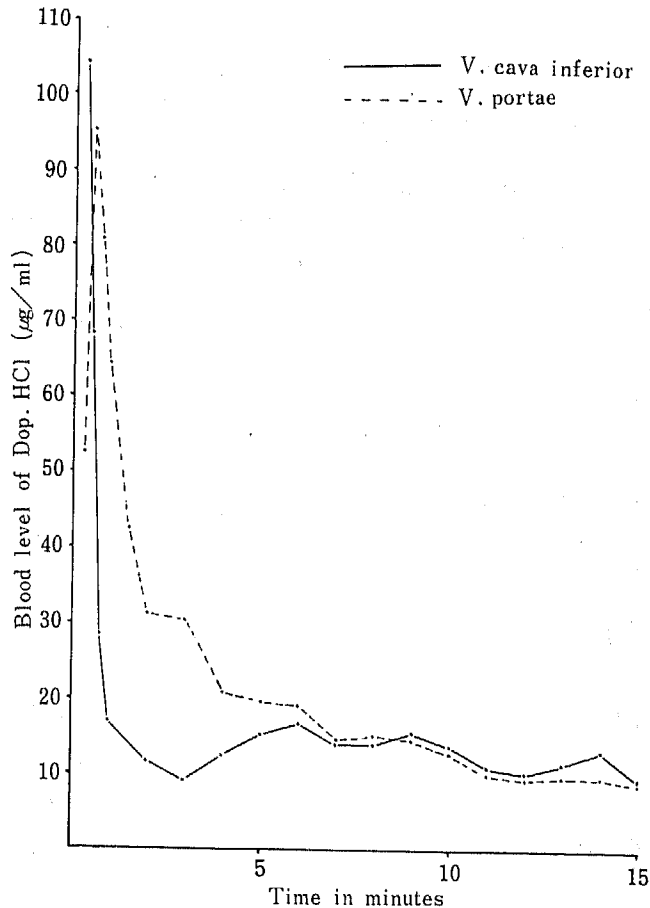


Fig. 9. Blood levels of Dop.HCl in rats. Blood specimens were taken at definite time intervals after intravenous administration of ^{14}C -Dop.HCl ($8.3\mu\text{Ci}/10\text{mg}$, $10\text{mg}/\text{kg}$).

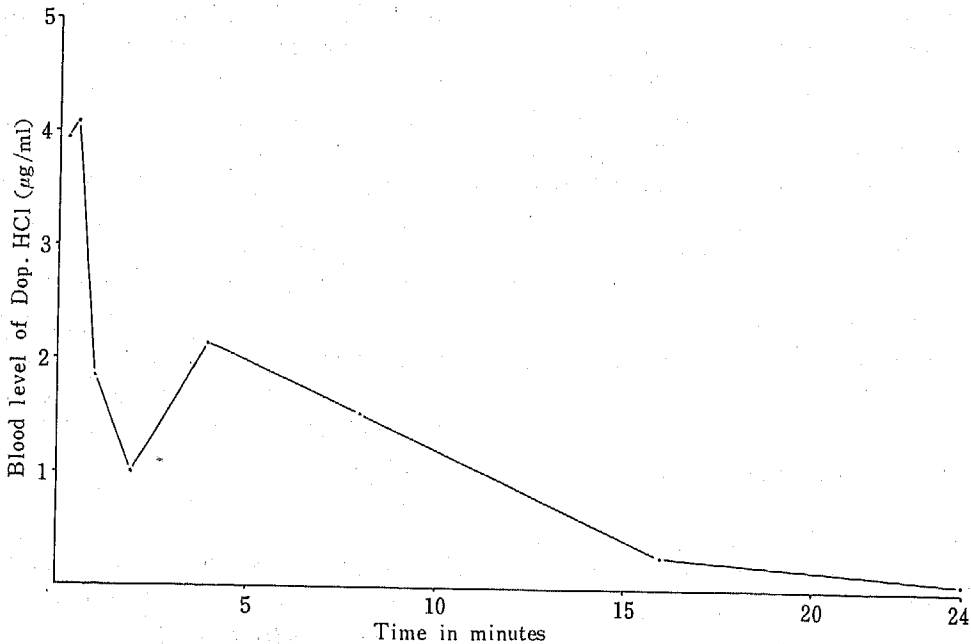


Fig. 10. Blood levels of Dop. HCl in rats. Blood specimens were taken at definite time intervals after intravenous administration of ¹⁴C-Dop. HCl (8.3 µCi/10mg, 10mg/kg).

静注後の血中濃度については血中放射能より Dop. HCl の量に換算して図9に示した(図9)。3-¹⁴C-Dop. HCl (8.3 µCi/10mg) 10mg/kg を大腿静脈に静注した後、15sec で下大静脈で 100µg/ml となっているが、3min 後には 10µg/ml 前後のレベルまで低下している。また門脈血の場合には、15sec で 50µg/ml であるが、30sec に至って 100µg/ml となり、以後下大静脈血の場合と同様急激に低下している。15min 以後については図10に示した(図10)。これは腹部大動脈から全血採取した血液についてえた結果であるが 1hr までは緩やかに低下し、以後 8hrs まで 1~2µg/ml を維持しさらに 16~24hrs に至ってほとんど消失した。

考 察

今回の実験において、ラットにこのものを静注したさい速やかに胆汁中に排泄されることがわかり、その量は投与した ¹⁴C-Dop. HCl の放射能の60%以上に達した。そこでさらに胆汁排泄物の再吸収、排泄を検討し、腸肝循環を確かめた。またあわせて腸管よりの Dop. HCl の吸収を検討した。その結果胆汁排泄物を投与したさい、投与した放射能の60%以上が再び胆汁中に排泄され、静注したさいの胆汁中排泄とほぼ同

じか、あるいはそれ以上であることがわかった。今後の研究では胆汁中排泄物の化学構造を明らかにしてゆくことが必要と思われるが、代謝物については現在ラット胆汁、尿中代謝物について研究中である。Dop. HCl の腸管からの吸収はかなり高いレベルにあり、門脈血中の最高濃度は同量を静注したさいの 15min 後の体循環血中濃度に等しい。

以上の結果はすべて ¹⁴C の放射能についておこなったものであり、分布実験においても正確には ¹⁴C の分布である。しかし 3-¹⁴C-Dop. HCl の代謝物を含む胆汁あるいは肝抽出物を KMnO₄ 酸化法⁹⁾で Benzophenone としたさい、相当量の放射能が Benzophenone 抽出分画にみとめられることから、少なくとも 3-3-Diphenyl pyrrolidinone 環の存在は示唆される。現段階においては分布放射能の化学構造をすべて明らかにすることは非常に困難であるが、標識部位が十分安定な標識化合物を用いれば、そのもの、あるいはその代謝物の臓器内蓄積傾向を明らかにすることができるであろう。

3-¹⁴C-Dop. HCl 静注後各時間における ¹⁴C-放射能の生体内分布をみると、肝、腎および腺組織において比較的高い値を示し心臓、筋肉、脂肪などは低い濃度

にあった。さらに脳では、いづれの部分も上記低レベルのグループに比較してさき、その $1/10$ のレベルであった。肝、腎における高い分布は胆汁、尿への排泄の大きさから考えてうなづけるが、腺組織に多い理由については不明である。とくに下垂体、副腎に高濃度に分布している事実は興味深く、今後の研究で検討してゆきたい。Ward¹²⁾や Branham¹³⁾らの報告では Dop. HCl の大量 (50~100mg/kg) を雌ラットの腹腔内に投与したさい、8~16hrs 後に肝の中性脂肪が2~3倍に上昇したのち24hrs でもとのレベルに戻ることが報告されている。この機序について下垂体や副腎のホルモンが関係していることが示唆されている。Bruce ら⁹⁾がイヌを用いた実験で報告している脂肪組織への高濃度分布は、ラットにおいてはみられず、むしろ他の臓器に比較して低い値を示した。これは種による代謝系の相異に原因しているかと思われるが、代謝物そのものの相異については現在研究中である。しかし排泄実験にみられるように、ラットにおける胆汁中排泄は60%以上にも達するのち、Bruce ら⁹⁾のおこなったイヌでの実験では胆汁排泄は3%程度であった。さらに尿中排泄についてはラットで33%、イヌで40%以上であった。これら排泄率の相違からも代謝系の相異が示唆される。脳内各部の分布についてはまったく差がみとめられなかった。

妊娠ラットにおける Dop. HCl の分布実験は特殊な状態における Dop. HCl の代謝と分布を知り、また胎児への移行を検討する目的でおこなったものであるが、やはり妊娠状態では肝中や血中の濃度低下が遅延した。また胎児への移行については、特別の Barrier はなく羊水や漿水中にはむしろ高濃度に分布し持続するという結果をえた。以上今回の成績で妊娠状態の母体への投与は、胎児への移行が明らかとなったので、今後の研究では催奇性および一般薬理実験の成績を加味し十分注意して行う必要がある。

排泄については生体内分布、蓄積の問題と大いに関連があるが、72hrs までの尿、糞中排泄をあわせると、投与した $3\text{-}^{14}\text{C}$ -Dop. HCl 放射能の90%以上が何らかの形で排泄された。また胆汁中へは24hrs で60%以上が排泄された。注目すべきことに糞中排泄率と胆汁中排泄率がほぼ同じ値をとっていることである。静注された薬物は胆汁中へ排泄され腸管から再吸収されることをさきに示したが、この血中へ吸収された物質が、静注の場合と同一の割合で尿へ30%、胆汁へ60%排泄されるものとすれば糞中排泄は再吸収が起こるご

とに胆汁中排泄より低くなるはずである。しかし今回の成績においてこの両者の値がほぼ同値であったということは、再吸収を受けて血中へ入った物質は再びすべて消化管へ分泌、排泄され、最終的に糞中へ排泄されるとみてよいであろう。

蓄積に関しては排泄率も90%以上と高い値であり、特異的に高濃度になる臓器、組織もないことからみて、まず蓄積は起らないと結論される。

一般に薬物作用の持続と血中濃度とは密接な関係がある。前述のごとく Dop. HCl の作用は一過性である。このことを今回の実験成績から考察してみると、Dop. HCl を大腿静脈に注入直後に門脈ならびに下大静脈血中濃度は15secの時間的ずれはあるがそれぞれ $100\mu\text{g}/\text{ml}$ のレベルに達し、以後3min 後にはそれぞれ約 $1/10$ のレベルに低下し、静注後5~6min で同じレベルとなる。この時点が大腿静脈静注後血中での濃度が均一となる時点であり、また臓器、組織細胞と血液との間に薬物濃度の平衡が成立した時点でもある。Bruce ら⁹⁾のイヌをもちいた実験では、薬物投与後15min でも血中濃度は%に低下しているのみで、ラットの場合にくらべてかなり遅延している。一般薬理作用についての実験をラットでおこなった報告はないが、著者が $10\text{mg}/\text{kg}$ 大腿静脈より静注したさい呼吸興奮はせいぜい3min 程度持続するのみであった。従って種属による作用の相異は血中濃度の低下の差をそのまま反映しているといえる。

以上 $3\text{-}^{14}\text{C}$ -Dop. HCl をもちいたラットにおける吸収、分布、排泄を検討し、それぞれについて論じてきたが、それらの結果を総合してみると、Dop. HCl を静注した後の生体内運命は、静注後直ちに肝で代謝され速やかに胆汁中へ排泄される。また一部は腎より尿中へ排泄される。胆汁中排泄物は十二指腸、小腸で再吸収をうけ血中へはいり、尿へは排泄されず、そのまま消化管へ排泄される。また血中から各臓器、組織へとりこまれた Dop. HCl あるいはその代謝物は8hrs までに再び血中へはいり、胆汁あるいは尿へ排泄される。胆汁とともに消化管へ排泄されたものは一部再吸収、排泄をくりかえしながら糞中へ排泄される。この過程に要する時間はラットでは個体差が大きいが、72hrs の採取でほぼ同程度の排泄がみとめられる。このように Dop. HCl はラットに静注した場合、特異的な蓄積は認められず、速やかに尿、糞中へ排泄された。

結 語

- 1 Dop. HCl を十二指腸内に注入したさいの門脈血中濃度は, 同量の Dop. HCl 静注 15min 後と同じレベルに達した。
- 2 Dop. HCl の胆汁排泄物を十二指腸内に注入したさい。再度胆汁へ排泄された放射能は, 注入した放射能の60%以上に達した。
- 3 Dop. HCl を静注したさい, 肝, 腎, 腺組織に比較的多量に分布するが, 薬物投与後 8hrs で初期濃度の $\frac{1}{5}$ ~ $\frac{1}{10}$ に低下した。
- 4 Dop. HCl を静注したさいの脳内の分布は他の臓器, 組織の $\frac{1}{10}$ のレベルであり, また脳各部において濃度差は認められなかった。
- 5 Dop. HCl を静注したさいの尿中排泄は 24hrs で 28%排泄され, 48hrs で33%となり以後1週間までほとんど増加しなかった。糞中排泄は 72hrs で平均 60%以上の排泄率となった。また胆汁排泄は 24hrs で60%以上に達し 72hrs までの糞中排泄と一致した。
- 6 Dop. HCl を静注した後の血中濃度の変化は, 3 min 後に 15sec 後のレベルの $\frac{1}{10}$ に低下し, 16hrs 後にはほぼ消失した。

文 献

- 1) Lunsford, C. D., Cale, A. D., Ward, J. W., Franko, B. V. and Jenkino, H. : 4-(β -Substituted ethyl)-3, 3-diphenyl-2-pyrrolidinones. A new series of CNS stimulants. J. med. Chem., 7 : 302-310, 1964
- 2) Ward, J. W. and Franko, B. V. : A new centrally acting agent (AHR-619) with marked respiratory stimulating, pressor, and "awakening" effects. Fed. Proc. 21 : 325, 1962
- 3) Funderburk, W. H. and Alphin, R. S. : Electrical changes in the CNS produced by a new respiratory stimulant, ARH-619. Fed. Proc. 21 : 324, 1962
- 4) Klemm, W. R. : Physiologic responses of equivalent doses of Doxapram and various analeptic combinations in acute barbiturate narcosis in dogs. Toxicol. appl. Pharmacol. 8 : 505-511, 1966
- 5) William, K. H., Revero, J. and Holder, B. S. : Respiratory-stimulating effect of Doxapram

hydrochloride in drug-induced respiratory depression. Curr. Res. Anesth. 46 : 614-617, 1967

- 6) Soma, L. R. and Kenney R. : Respiratory cardiovascular, metabolic, and electroencephalographic effects of Doxapram hydrochloride in the dog. Amer. J. vet. Res. 28 : 191-198, 1967
- 7) Wasserman, A. J. and Richardson, D. W. : Human cardiopulmonary effects of doxapram, a respiratory stimulant. Clin. Pharmacol. Ther. 4 : 321-325, 1963
- 8) Canter, H. G. : Comparative study of three respiratory stimulants in chronic obstructive emphysema. Amer. Rev. resp. Dis. 87 : 830-835, 1963
- 9) Bruce, R. B., Pitis, J. E., Pinchbeck, F. and Newman, J. : Excretion, distribution and metabolism of Doxapram hydrochloride. J. med. Chem. 8 : 157-164, 1965
- 10) Kato, H. and Buckley, J. P. : Possible sites of action of the respiratory stimulant effect of Doxapram hydrochloride. J. Pharmacol. exp. Therap. 144 : 260-264, 1964
- 11) Funderburg, W. H., Oliver, K. L. and Ward, J. W. : Electrophysiologic analysis of the site of action of Doxapram hydrochloride. J. Pharmacol. exp. Therap. 151 : 360-368, 1966
- 12) Ward, J. W., Gilbert, D. L., Franko, B. V., Woodard, G. and Mann, G. T. : Toxicologic studies of Doxapram hydrochloride. Toxicol. appl. Pharmacol. 13 : 242-250, 1968
- 13) Branham, G. W. and Wooles, W. R. : Hepatic lipid alterations produced by Doxapram. Toxicol. appl. Pharmacol. 9 : 347-355, 1966

(1973. 5. 22 受稿)