

原 著

温浴の Imidazoline 化合物体内代謝に及ぼす影響

昭和35年4月30日受付

信州大学医学部薬理学教室

赤羽治郎 鈴木義政 中西颯央

The Effect of Warm Bath on the Metabolism of Some Imidazoline Compounds in the Body

Jiro Akabane, Yoshimasa Suzuki and Suehiro Nakanishi
Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shinshu University

緒 言

すでにわがくにおいては大島はじめ多くの諸学者により、高血圧症にたいする温泉療法についてのいくつかの基礎的ならびに臨床的研究が発表されている^{①-④}。著者らは血圧に著しい影響を及ぼす自律神経薬のうちから、体内でほとんど分解されることなくその大部分が尿中へ排出され、しかも作用の相反する二つの Imidazoline 化合物、Benzylimidazoline 及び Naphthylmethylimidazoline をえらび、それぞれの薬物投与後の体内分布が、温浴によつて如何なる影響をうけるかについて研究した。

1939年 Hartmann u. Isler^⑤によつて諸種 Imidazoline 誘導体の薬理作用と化学構造との関係が明らかにされ、多くの Imidazoline 化合物が臨床的に応用されている。Benzylimidazoline (Priscoline) は1949年 Nickerson, 1950年 Roch-Besser らによつてその薬理作用が研究され、主として Adrenergic blocking agent としての性質をもち、強い末梢血管拡張作用ならびに血圧下降作用があることが明らかになった。臨床的には主として末梢血管障害症、胃液分泌機能検査その他に応用されている^⑥。Brodie ら^⑦は Methyl orange 法を Imidazoline 化合物の定量に応用し、イヌおよびヒトに投与した Benzylimidazoline は24h 以内に大部分が尿中に排出され、体内においてはほとんど分解されないことを報告した。

また Naphthylmethylimidazoline (Naphazoline) は1941年 Meier and Muller によつてはじめて合成され、そのごの研究によつて Epinephrine 類似の Adrenergic agent としてとくにその末梢血管収縮作用は同量の Epinephrine よりはるかに強く、血圧上昇作用は Epinephrine より弱いことが明らかとなり^⑧、現在臨床的には眼科、歯科、耳鼻科方面におい

て血管収縮薬として、あるいは局所麻酔強化薬として応用されている。

著者ら^⑨はさきにラット、イヌおよびウサギについて Naphthylmethylimidazoline (Privine nitrate) 投与後の血中ならびに臓器内分布を研究し、報告したが、ウサギではその尿中排出量は48h で95~98%であり、Benzylimidazoline と同様ほとんど体内分解はうけないが、その排出時間は比較的遅いことを知つた。

実験動物および実験方法

i) Benzylimidazoline 血中濃度の実験：体重2~3kg の雌雄の成熟ウサギを用いた。Benzylimidazoline 20~40mg/kg を総量10ml の Ringer 溶液として耳介静脈より注射したのち、四肢をヒモでウサギ用固定台にしばりつけ、これを23°C または45°C の浴槽中に、上胸部まで温水につかるように斜位に位置して入浴せしめ、浴時間20m 後、浴槽よりだし、ウサギを固定台よりはずし、タオルでよく水をぬぐい、ストーブの近くにおいてひえないようにあたためた。薬物の血中からの消失速度を測定するために、薬物投与後30m, 1h, 2h, 3h, 4h および5h に心穿刺により2ml づつ採血し、各時間ごとの薬物の血中濃度を測定した。実験は同一ウサギについて、2W 以上の間隔をおいて行つた。温浴しない場合を対照とした。

ii) Benzylimidazoline の臓器内分布の実験：体重200g 前後の雄ラット (Wistar 系統系) を使用した。Benzylimidazoline 40mg/kg を尾静脈より注射したのち、ラット入浴用の金あみカゴにいれ、注射後30m して45°C または23°C の浴槽中に入浴せしめ、浴時間20m 後、浴槽より出し、ラットをカゴから出してタオルでよく水をふきとり、ストーブの近くにおいて、注射後1h で撲殺瀉血した。各臓器を摘出し、後

記のように処置して、薬物の臓器内含量を測定した。

iii) Naphthylmethylimidazoline の臓器内分布の実験: Benzylimidazoline の場合と同様にして実験した。Naphthylmethylimidazoline 8mg/kg をラット尾静脈に注射し、15^m後、23°C、39°C または 45°C の浴槽中に前記と同様にして 20^m 入浴させ、注射後 45^m で撲殺瀉血した。以上いずれの実験においても体温は薬物注射前、浴前、浴直後、撲殺直前(ウサギの場合は浴後 1^h 毎)に電子体温計で測定した。

iv) 血中及び臓器内薬物定量法: Benzylimidazoline も Naphthylmethylimidazoline も同一方法によつて定量した。すなわち Brodie⁷⁾ の Methyl orange 法変法により Beckman の Spectrophotometer D U 型を用い、波長 560m μ で測定した。本法は有機性塩基化合物をアルカリ pH で Chloroform その他の有機溶媒中に移行させ、Methyl orange complex を形成させて、これを硫酸酸性 Alcohol によつて発色せしめる方法で、その概略はつぎのごとくである。

各臓器を秤量し、冷 N/10HCl 約 8ml を加え、ホモジネートを調製する。全量 10ml となるように冷 HCl を追加し、この 5ml を遠沈管にとり、さらに 20g/dl の三塩化醋酸 5ml を加え、3000r.p.m. 5^m 遠沈、除蛋白をおこない、上澄 5ml を比色管にとり、10N NaOH 3ml を加え、Chloroform (1.5% Isoamyl alcohol 含有) 15ml を追加して 10^m 間振とうする。ついで遠沈管に移し、3000r.p.m. 5^m 遠沈し、分離した水相をピペットで吸引除去する。残った有機溶媒相 10ml を遠沈管にとり、Methyl orange 試薬(飽和硼酸と 0.5% Methyl orange 等量) 0.6ml を加え、6^m 間振とう、300r.p.m. 5^m 遠沈したのち、直ちに過剰の Methyl orange をピペットで吸引除去し、有機溶媒相 6ml を試験管にとり、2% 硫酸含有の純 Alcohol 1ml を加えて発色せしめ、10^m 後比色定量した。血漿については除蛋白を行わず、他は臓器の場合と同様におこなった。血中濃度は mg/dl、臓器内濃度は mg/100g 湿

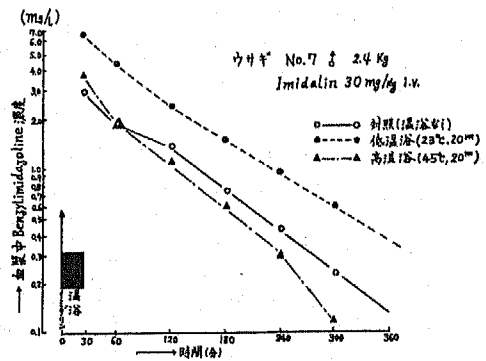
重量としてあらわした。

v) 使用薬物: Benzylimidazoline は山之内製薬の Imidalin 2% 注射液を、Naphthylmethylimidazoline は Ciba 製薬の Privine nitrate 純末を 0.2% Ringer 溶液として使用した(第1図)。

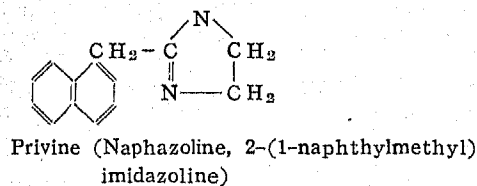
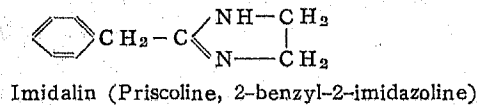
実験成績

I Benzylimidazoline のウサギ血漿中消長に及ぼす温浴の影響:

ウサギに Imidalin を 30mg/kg 静注しても外見上ほとんど正常と変るところなく、ときには浴中に暴れることもあるが、これは無処置の場合にもみられることで薬物による影響とはおもわれぬ。Benzylimidazoline の血漿中濃度時間曲線を求めて消失速度を検討した。ここにはその1例を図示した(第2図)。すなわち低温 23°C、20^m 浴では浴直後(注射後 30^m) の血漿中濃度ははなはだ高く、7mg/l 前後の値を示し、対照(3mg/l 前後)との差は有意であつた ($F_0=57 > F_{1/2}^2(0.05)$)。さらにそのごの消失速度も対照に比しきわめて遅く、5^h ごろの血中濃度も対照に比し高く、その差は有意であつた。

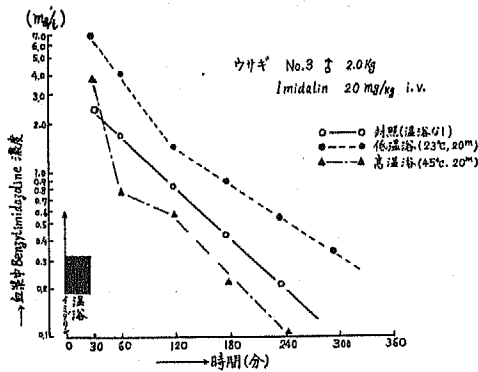


第2図 Benzylimidazoline の血中消失速度に及ぼす温浴の影響



第1図 Imidalin および Privine の構造式

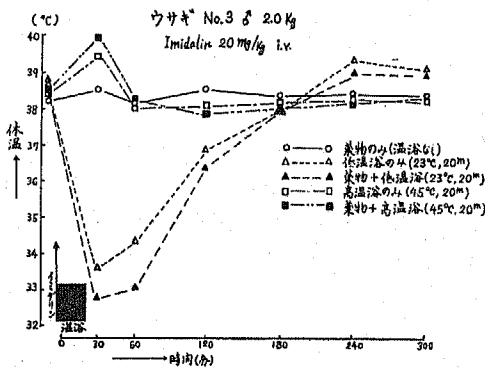
これにたいし高温 45°C、20^m 浴では浴直後(注射後 30^m) の血中濃度は約 4mg/l 前後で、対照に比し全例とも高いが、23°C、20^m 浴群よりは低い値を示すことが多かつた。対照との差は有意であつた ($F_0=19 > F_{1/2}^2(0.05)$)。しかしそのごの血中消失速度は一般に対照より大で、5^h ころには血中より全く消失することが多いが、差は有意ではなかつた。20mg/kg 静注の場合も 30mg/kg 静注とほとんど同様で、血中消失曲線の傾向は対照に比して明らかな差を示した(第3図)。すなわち 23°C、20^m 浴では浴直後(注射後 30^m) の



第3図 Benzylimidazole の血中消失速度に及ぼす温浴の影響

血漿中濃度は約 4~5mg/l で最も高く、対照(約 2mg/l)との差は有意であった ($F_0=19 > F_{1/2}^2(0.05)$)。さらにそのご 5h にわたる経過においてもつねに血中濃度は高く、4h 後の対照との差は有意であった ($F_0=24 > F_{1/2}^2(0.05)$)。

45°C, 20m 浴では浴直後(注射後 30m)の血漿中濃度は約 3mg/l で、対照よりつねに高く有意の差を示した ($F_0=25 > F_{1/2}^2(0.05)$)。しかしそのご急速に下降し、4h ころにはほとんど血中から消失し、血漿中濃度の対照との差は有意であった ($F_0=47 > F_{1/2}^2(0.05)$)。



第4図 ウサギ体温に及ぼす Benzylimidazole および温浴の影響

体温の変動については 20mg/kg 静注の 1 例を示した(第4図)。すなわち Imidalin 投与のみではほとんど変化なく、わずかに上昇する傾向を示すが、確かではない。23°C, 20m 浴では浴直後著明に体温下降を示すが(約 7°C 前後下降)、注射後 3h ころにはほとんど前値にもどつた。これと無処置時 23°C, 20m 浴の場合(約 4~5°C 下降)とを比較すると、やや下降度

が著しいほかは、ほとんど同様の傾向を示した。45°C, 20m 浴の場合も浴直後(約 2°C 上昇)上昇を示し、無処置時 45°C, 20m 浴(約 1°C 上昇)よりわずかに上昇の度合いが大きいといどあまり変るところはなかつた。30mg/kg 静注の場合も全く同様の経過を示した。

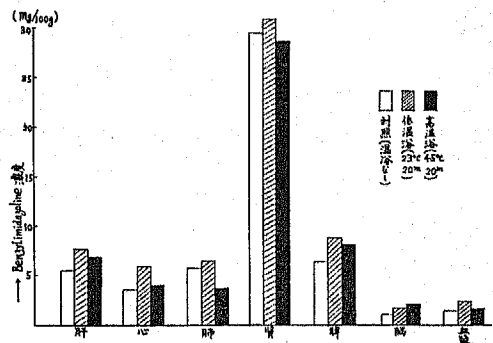
II Benzylimidazole のラット臓器内分布に及ぼす温浴の影響:

ラットに Imidalin 40mg/kg を尾静脈より注射すると、耳介血管の著明な拡張がみられるが、10m 前後ではほぼ正常にもどり、他の一般状態はウサギの場合と同様ほとんど正常と異なるところがなかつた。

第1表 Benzylimidazole のラット臓器内分布に及ぼす温浴の影響 (Imidalin 40mg/kg i.v.)

浴温 臓器	対 照 (温浴なし)	低温浴 (23°C, 20m)	高温浴 (45°C, 20m)
肝	5.4±1.2	7.4±2.0	6.9±0.8
肺	5.2±1.1	6.4±2.0	3.4±0.7
心	3.1±1.6	5.7±1.2	3.5±0.2
腎	29.8±3.3	30.6±5.7	28.2±3.1
脾	6.4±1.5	8.9±1.3	8.1±1.1
脳	0.9±0.4	1.5±0.3	1.7±0.4
血 漿	1.2±0.4	2.4±0.5	1.5±0.2

数値は mg/100g (湿重量) (危険率 5%)



第5図 Benzylimidazole のラット臓器内分布に及ぼす温浴の影響 (10例平均) Imidalin: 40mg/kg i.v.

臓器内分布を第1表および第5図に示した(10例平均値, 危険率 5%)。浴群・対照群とも腎に最も高く、約 30mg/100g の値を示し、他の諸臓器の 5~6 倍以上にも及んでいる。

また 23°C 浴群の臓器内分布量は対照に比し一般にやや大で、心・脾・脳および血漿中により多く分布し、対照に比して心を除いて他はいずれも有意の差を示した (脾 $F_0=8.0 > F_{18}^{18} (0.05)$, 脳 $F_0=7.85 > F_{18}^{18} (0.05)$, 血漿 $F_0=16.75 > F_{18}^{18} (0.05)$)。

45°C 浴群では 23°C 浴群に比し、一般に臓器内分布量はやや小で対照との比較では肝および脳に多く分布し、逆に肺では最も少なく、いずれも有意であつた (肝 $F_0=5.35 > F_{18}^{18} (0.05)$, 脳 $F_0=12.30 > F_{18}^{18} (0.05)$, 肺 $F_0=13.75 > F_{18}^{18} (0.05)$)。

体温の変動はウサギの場合とほとんど同様の傾向を示した。

III Naphthylmethylimidazole のラット臓器内分布に及ぼす温浴の影響:

5~8mg/kg 程度の Privine nitrate をラット尾静脈にきわめてゆつくりと注射しても、直後から耳介静脈は著明に収縮して蒼白となり、眼球突出、瞳孔散大、立毛、拳尾反応を示し、ときには跳躍してあばれ、やがて腹這いの姿勢をとり自発運動は減少した。呼吸ははじめ促進して不整となるが、のちに浅く、数は減少する。注射 5^m 後ころ叫声を発し、強直性けいれんをきたし、ときには鼻腔より血液を混じた泡状流体をだして死亡した例もあつた。しかし多くは 10^m 後ころから正常体位にもどり、浴後はさらに回復した。

浴温は 23°C, 39°C および 45°C とし、各群についてえられた成績を第 2 表および第 6 図に示した。前述のごとく Privine は毒性がかなり強く、ラットに大量の静注をおこなうことが不可能であり、ために対照と浴群との間に有意差がえられたものは少かつた。

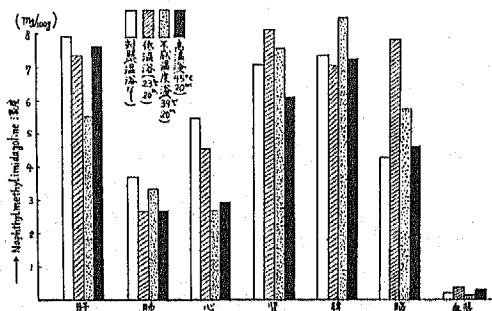
浴群, 対照群とも臓器内分布量は肝・腎および脾に多く、これは Benzylimidazole の場合と同様の傾向を示すが、いずれも 7mg/100g 前後で、とくに腎に多く分布することはなかつた。これは薬物の総投与量が、Benzylimidazole の 1/5 量という少量のためとおもわれる。

23°C 浴群では一般に各臓器内分布量が、やや高い傾向にあり、とくに心・脳および血漿中に多く、脳においては 8mg/100g 前後の値を示し、対照 (約 4mg/100g) との差は有意であつた ($F_0=13.3 > F_{18}^{18} (0.05)$)。これにたいし 45°C 浴群では逆に臓器内分布量は小で、とくに心・肺・脳および腎にすくないが、いずれも分散が大で確かとはいえず、心臓についてのみ差は有意であつた ($F_0=11.7 > F_{18}^{18} (0.05)$)。この点さらに実験を重ねて結論をだしたい。39°C 浴群はやや 45°C 浴群に近く、臓器内分布も一般に小のごとくおもわれた。とくに心臓においては、45°C 浴と同様対照に比し有

第 2 表 Naphthylmethylimidazole のラット臓器内分布に及ぼす温浴の影響 (Privine nitrate: 8mg/kg i. v.)

浴温 臓器	対 照 (温浴なし)	低温浴 (23°C, 20 ^m)	不感温度浴 (39°C, 20 ^m)	高温浴 (45°C, 20 ^m)
肝	7.9 ± 2.6	7.3 ± 1.9	5.4 ± 1.7	7.7 ± 2.4
肺	3.7 ± 1.7	2.7 ± 1.1	3.3 ± 0.6	2.7 ± 0.9
心	5.4 ± 1.2	4.4 ± 1.6	2.7 ± 1.1	2.9 ± 1.1
腎	7.1 ± 0.8	8.1 ± 1.9	7.6 ± 2.2	6.2 ± 1.3
脾	7.3 ± 0.6	7.0 ± 1.7	8.2 ± 2.2	7.2 ± 0.6
脳	4.1 ± 1.3	8.0 ± 2.1	5.7 ± 2.1	4.5 ± 0.2
血漿	1.45 ± 0.37	1.58 ± 0.71	0.98 ± 0.43	1.49 ± 0.31

数値は mg/100g (湿重量), ただし血漿では mg/l (危険率 5%)



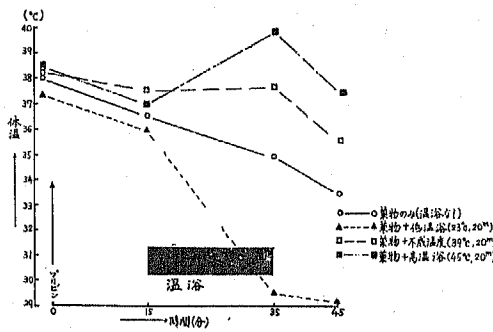
第 6 図 Naphthylmethylimidazole のラット臓器内分布に及ぼす温浴の影響 (Privine nitrate: 8mg/kg i. v.) 10例平均

意差を示した ($F_0=12.0 > F_{18}^{18} (0.05)$)。

なお各浴群相互間の比較についてはそれぞれ分散が大なるため、確かな結論はだしえなかつたが、低温 (23°C) 浴群は心・脳および血漿中に多く、高温 (45°C) 浴群では逆にこれらの臓器にすくない傾向がみられ、今後実験例数をませば、さらにはつきりとした結論をだしうるものとおもわれる。

体温は対照群 (温浴なし, 薬物投与のみ) では直後より下降し、注射後 45^m (撲殺時) まで回復する傾向はみられなかつた。温浴群では体温は浴温に影響され、45°C 浴群は浴直後 40°C 前後に上昇するが、まもなく下降し前値以下となる。39°C 浴群では浴直後の上昇はあまり著明でなく、以後の体温下降は著明であつた。23°C 浴群では浴直後の体温下降は著明で 30°C 以下 (下降度 8~10°C) となることが多かつた (第 7 図)。

なおウサギにおける Naphthylmethylimidazole の血中消失速度に及ぼす温浴の影響についての実験



第7図 ラット体温に及ぼす Naphthylmethylimidazole および温浴の影響
(各10例平均) Privine: 8mg/kg i.v.

は、前述のラットにおける場合以上に毒性が大で、8mg/kg 前後の Privine nitrate 静注で激しい中樞興奮症状を呈し、叫声を發し、けいれんをおこして死亡する例が多く、一方これ以下の量の静注ではほとんど血中濃度の定量が不可能のため今回は省略せざるをえなかった。

総括ならびに考察

循環系疾患とくに高血圧症の薬物療法と温泉療法との関係を追求する基礎的実験として、諸種血圧下降薬のうちから、Benzylimidazole をえらび、そのウサギ血中消失速度ならびにラット臓器内分布に及ぼす温浴の影響を研究し、同時に同じ Imidazole 化合物のなかから、Benzylimidazole と類似した構造をもちながら、しかもその末梢薬理作用においてはこれと逆の強い血管収縮作用、血圧上昇作用を有する Naphthylmethylimidazole についても同様の実験をおこなった。

Benzylimidazole の毒性は極めて小で、40mg/kg 程度の静注ではラットの耳介血管の拡張をみるほかは、ほとんど正常と変るところがなかった。

ウサギに Benzylimidazole を 20~30mg/kg 静注したのち、低温浴 (23°C, 20^m) では浴直後の血漿中濃度ははなはだ高く、さらにそのご 5^h にわたる経過においても高い値を示し、消失速度は対照よりつねに遅延した。高温 (45°C, 20^m) 浴では浴直後の血漿中濃度は対照より高いが、浴後 30^m には急に低下して、そのごの経過においては対照より低く、4^h ころには消失する例が多かった。

すなわち浴群はいずれもその血中消失速度が浴中遅延することは明らかで、浴後においては低温浴群ではなお遅延をつづけ、高温浴群では著しく促進される

ことがわかった。しかし Brodie ら^⑦によれば Benzylimidazole は体内でほとんど分解されることはないから、さらに血液と各臓器組織内との分布平衡ならびに尿中排出に及ぼす温浴の影響を研究しなければならない。

ラットの臓器内分布は注射後 1^h (浴後 10^m) で対照、浴群とも腎に著明に多かつた (他臓器の 5~6 倍以上)。Brodie らはイヌに Benzylimidazole を注射して 24^h 尿を分割採集し、分配向流法によるその時間的排出経過を検べ、3~5^h ころが最も高くなり、24^h 以内には 97% 以上が回収されることからこのものはほとんど体内で分解されず、そのままの形で排出されると結論している。本研究においてラットの注射後 1^h の臓器内分布でも、腎にもつとも多量に検出されるのはこのためであろうと考えられる。

低温浴群では対照に比して臓器内分布量は一般にやや大であり、とくに心・脾・脳および血漿中により多く分布した。高温浴群と対照との差はあまり明らかでなく、低温浴群に比し分布はやや小の傾向がうかがえた。対照に比して肝および脳に多く、肺はつねに小であつた。

今回の実験では、尿中排出の時間的経過をみていないので、必ずしも明らかではないが、以上の実験事実と、Brodie らの実験とを考えあわせて、低温浴下にあつては Benzylimidazole の体内代謝とくに排出は著しく遅延し、高温浴下にあつては浴後は排出が促進されるものごとくおもはれる。

たゞ Alcohol については著者ら^⑧のヒト飲酒温浴実験では尿中排出は温浴によりほとんど影響をうけないことがわかっているの、これら Imidazole 化合物についてもさらに今後の研究によつて確かめねばならない。同時に薬物の血中一細胞膜間移行に対する温浴の影響についてもさらに今後の詳細な研究を続行する必要があるとおもう。

Naphthylmethylimidazole は Epinephrine 類似の交感神経作働薬であり、Goodman and Gilman によれば、毒性は同量の Epinephrine よりは弱い、Benzylimidazole に比してかなり強く、その大量中毒症状は主として血圧上昇・徐脈・中樞興奮のち麻痺ならびに体温下降をきたすという。

著者ら^⑧はさきに Naphthylmethylimidazole 7~10mg/kg をラット、ウサギおよびイヌに腹腔内あるいは静脈内に投与し、その臓器内分布と血中濃度の時間的消長について研究し、その成績を報告したが、そのさいも今回と同様に動物は激しい中樞興奮症状を呈し、のち麻痺に移行してしばしば死亡したが、実験

を重ねてほぼその血中ならびに臓器内分布の状況を知つた。すなわちウサギ臓器内分布もラットの場合とほとんど同様で、肝・腎・脾に多く肺・心・脳および血漿中に少なく、いずれも今回の実験対照群と一致した傾向を示し、また血漿中濃度は時間とともに双曲線形に消失するのたいし、赤血球中濃度は逆に漸増し、6~10h ころまで上昇した。臓器内分布量も赤血球中濃度と並行して6~10h ころが最も高く、尿中排出量はさらに遅延して10~15h ころ最高に達し、48h 以内で98%前後が回収された。すなわち Benzylimidazole と同様 Naphthylmethylimidazole もまた体内においてはほとんど分解されないことが知られ、またその排出時間は Benzylimidazole に比しやや遅いことが知られた。

今回のウサギについての Naphthylmethylimidazole の実験は 7~8mg/kg 静注で、注射後まもなく激しい興奮症状の結果死亡したり、あるいは入浴中死亡した例が多く確実な成績がえられなかつた。注射量を減量すると定量が不可能 (Brodie 法の鋭敏度は 5r 前後) ため実験時期、動物の種類その他を考慮して今後改めて実験したい。

ラット臓器内分布量は低温浴 (23°C, 20^m) 群では他のいずれの群と比較しても一般にやや大であり、対照に比しとくに脳・心および血漿中に多く、Benzylimidazole の場合と一致している。不感温度浴 (39°C, 20^m) 群では対照群の場合よりもむしろ 45°C, 20^m 浴の場合に類似した傾向を示し、一般に臓器内分布は低い値を示した。とくに心臓における分布量はきわめて小で、本実験中有意差を示したきわめて少ない臓器の1つであつたことは注目される。高温浴 (45°C, 20^m) では 39°C, 20^m の場合より対照に比し、さらに低い値を示している。各実験群を通じて腎分布量が Benzylimidazole の場合ほど著明に高くないのは、この薬物の総投与量が、小量 (Benzylimidazole の $\frac{1}{5}$ 量) であり、また前回の実験から考えて、この薬物の臓器分布が注射後 6~10h ころ最高に達し、尿中排出も Benzylimidazole の場合に比べかなり遅延することなどのためとおもわれる。なお Naphthylmethylimidazole の場合は、前述のごとくウサギについての血中濃度をしらべることができず、一方ラットの実験ではえられた血漿量がきわめて少ないので、この場合の血漿中濃度はあまり信頼できず、したがって血液-臓器組織分布平衡についての考察はさしひかえたい。

以上の Naphthylmethylimidazole と Benzylimidazole についての実験結果を総合して、化学構造

が類似し、薬理作用の相反したこれら2つの薬物が、低温浴下で同一臓器内に多く分布する理由は不明であるが、いずれにしても、低温浴下では一般に各臓器内分布量は他の浴群または対照と比較してやや高い値を示し、また血中消失速度は遅延している。すなわち 23°C という異常低温浴下にあつては体内の体謝過程は著しく阻害され、とくに排出が遅延することを示唆するものである。

またこれと逆に高温浴下の臓器内分布量は比較的小で、Benzylimidazole の場合の血中消失速度が促進されているなどのことから、高温浴下においては体内代謝過程が促進され、とくに排出が促進されることがうかがえる。今後は尿中排出量についても実験しさらに明確な結論をだしたいとおもつている。

体温変化は Benzylimidazole の場合は 40mg/kg での静注では対照群にはほとんど変動がみられず、浴群では浴温に影響されて変動するが、浴後時間とともに回復した。しかし Naphthylmethylimidazole の場合は、対照群も注射直後から体温は下降しはじめ、撲殺時 (注射後 45^m) まで下降を続け、Goodman and Gilman の記述と一致して、その中毒作用がかなり激しいことを物語るものとおもわれた。

以上の実験事実をただちに、高血圧症の薬物療法に伴う温浴の効果に結びつけて考えることはあまりに飛躍にすぎるが、これらの薬物の体内代謝の面からいえば、薬物療法をおこなうにあつては、異常低温浴下においては薬物の分解排出は遅延し、高温浴下においては、促進されるということを考慮に入れておかなければならないとおもう。

要 約

ウサギおよびラットについて、Imidazole 化合物のうち Benzylimidazole ならびに Naphthylmethylimidazole の血漿中濃度ならびに臓器内分布量におよぼす温浴の影響について研究した。

1) ウサギに Benzylimidazole を 20~30mg/kg 静注したさいの血漿中濃度は直後が最も高く、以後時間とともに双曲線形をなして下降し、5~6h で血中より消失する。ラットに 40mg/kg 静注したさいの臓器内分布は腎に最も多く、肝・脾がこれについてやや多く、脳および血漿中には最も少なかつた。体温にはほとんど影響がなかつた。

Naphthylmethylimidazole をラットに 8mg/kg 静注したさいの臓器内分布は肝・腎および脾に最も多く、肺・脳および血漿中に少なかつた。体温は注射直後から下降し、撲殺時まで回復する傾向はみられな

つた。

2) Benzylimidazoline のウサギ血漿中濃度は低温浴 (23°C, 20^m) では終始高く経過し, 体内代謝は遅延した。Benzylimidazoline および Naphthylmethylimidazoline のラット臓器内分布は低温浴では一般に大で, とくに脳・心および血漿中により多く分布した。

3) Benzylimidazoline のウサギ血漿中濃度は高温浴 (45°C, 20^m) では低く経過し, 体内代謝は促進した。ラット臓器内分布量は対照に比し肝および脳に多く, 肺にはつねに小であつた。

Naphthylmethylimidazoline のラット臓器内分布量は高温浴 (45°C, 20^m) では対照より一般にやや小で, とくに脳において小であつた。不感温度浴 (39°C, 20^m) では高温浴群にほぼ近かつた。

本論文の要旨は, 第12回日本温泉科学会 (昭和34年) で演説発表した。

文 献

- ①代表者大島良雄: 文部省総合研究報告集録 (医学および薬学編), 昭31~33年度. ②Co-operative Research on the Balneotherapeutic Effects (I). Effects on Blood Pressure and Disorders of Circulation: J. Jap. Balneo-Climatol. Ass., 20:318-351, 1957. ③The Same Article (2). Ibid., 21: 293-336, 1958. ④The Same Article (3). Especially Effect on Hypertension: Ibid., 23:90-131, 1959. ⑤Hartmann, M. & Isler, H.: Arch. exper. Pathol. Pharmacol., 192: 141-154, 1939. ⑥Goodman, L. S. & Gilman, A.: Pharmacol. Basis of Therap., 2nd Ed., Macmillan. Co., New York, 1955. ⑦Brodie, B. B., Aronow, L. and Axelrod, J.: J. Pharmacol. & Exper. Therap. 106: 200-207, 1952. ⑧赤羽治郎・大島居健・中西穎央: 日薬理誌, 54: 38, 1958. ⑨赤羽治郎・三谷千里・中西穎央: 日温泉会誌, 22: 89, 1958.