

犬におけるDigoxinおよびDigitoxinの薬物動態と
実験的胆汁うっ滞の影響に関する研究

宮澤良道

犬における Digoxin および Digitoxin の
薬物動態と実験的胆汁うっ滞の影響に
関する研究

帝京大学第二内科学教室

宮澤 良道

1988

目 次

I	緒 言	1
II	対 象 な ら び に 方 法	5
	A Digoxin投与による薬物動態の検討	5
	B Digitoxin投与による薬物動態の検討 ..	7
	1 非標識 Digitoxin投与	7
	2 ³ H 標識 Digitoxin投与	8
	C 薬物動態の解析	10
	D 血液生化学検査および 肝病理組織学的検査	13
III	成 績	14
	A Digoxin投与による薬物動態の検討	14
	1 C群のDigoxin薬物動態	14
	2 L群のDigoxin薬物動態	16
	3 P群のDigoxin薬物動態	17
	4 血液生化学検査および 肝病理組織学的検査所見	18
	B Digitoxin投与による薬物動態の検討 ..	20
	1 非標識 Digitoxin投与	20
	(1) C群のDigitoxin薬物動態	20

	(2) L 群 の D i g i t o x i n 薬 物 動 態	-----	2 2
	(3) P 群 の D i g i t o x i n 薬 物 動 態	-----	2 3
	(4) 血 液 生 化 学 検 査 お よ び		
	肝 病 理 組 織 学 的 検 査 所 見	-----	2 5
	2 ³ H 標 識 D i g i t o x i n 投 与	-----	2 6
IV	考 察	-----	3 0
	A D i g o x i n の 薬 物 動 態	-----	3 0
	B D i g i t o x i n の 薬 物 動 態	-----	4 1
	C D i g o x i n お よ び D i g i t o x i n の 比 較	-----	5 4
V	結 語	-----	6 0
VI	総 括	-----	6 3
謝	辞	-----	7 4
文	献	-----	7 5
付	録: 図 お よ び 表	-----	8 5

1785年、William Witheringは「An Account of the Foxglove, and Some of its Medical Use: With Practical Remarks on Dropsy, and Other Diseases」と題する著書を公表し、ヒトにおけるジギタリスの有用性をはじめめて報告した⁴⁴⁾。その後、1841年にDelabere Blaineは腹水症の犬に対するジギタリスの治療効果を獣医臨床上をはじめめて紹介した^{23, 25)}。その後約200年経過した今日においても、ジギタリスはうっ血性心不全の治療や心房細動の心室拍数コントロール上、重要な地位を占めている。

近年、獣医臨床上、心疾患の診断・鑑別技術は著しく向上し、今後ジギタリス剤の使用も漸次増加するものと思われる。しかし、ジギタリス剤は有効治療レベルがきわめて狭く、個体差も大きく、副作用の発現に注意すべき代表的薬物の一つである。

獣医臨床上使用されているジギタリス剤には digoxin, digitoxin および ouabain など種々の薬剤がある。これら薬剤はそれぞれ長所および短所を有するが、薬物動態や治療効果に関する実験的ならびに臨床的検討は主として digoxin で行なわれ^{2, 3, 4, 1)}、これら薬剤の臨床的比較検討を行なった成績は少ない²⁾。

近年、臨床薬理学の進歩に伴ない、家畜におけるジギタリスの薬物動態に関する知見も蓄積されつつあるが^{5, 3)}、不明な点もなお少なくない。現在では digoxin の代謝・排泄が他剤と比較して最もよく説明されている。このものは主として腎臓を介して尿中へ排泄される^{2, 1, 3, 4, 2)}。Marcus ら^{5, 6)}は ³H 標識 digoxin を腎不全犬に投与し、血中ならびに各組織内濃度の上昇を観察している。Gierke ら^{3, 6)}は、対照期間に比して窒素血症期間の血漿 digoxin 半減期 ($t_{1/2\beta}$) が延長すること、腎クリアランス、総体クリアランス、さらに見かけの分布容量も減少することなどを観察した。これらの所

見から、digoxin投与に際し、腎障害合併時には血中濃度が上昇し、ジギタリス中毒をひき起こす危険性のあることがすでに指摘されている。またdigoxinは、強心作用を失った水溶性代謝産物に変化した後、尿と同時に胆汁中へも排泄される^{42, 56, 69)}。しかし、digoxinの代謝・排泄における肝臓の役割に関する知見はきわめて乏しい。さらに、肝障害合併時におけるdigoxinの薬物動態や投与方法変更の有無などに関する臨床的意義は不詳といわざるを得ない。

一方、化学構造上digoxinのステロイド核C-12位の水酸基(OH)を欠いたdigitoxin(Fig. 1)は極性が低く、高脂溶性である。このdigitoxinは薬物代謝の主要部位である肝臓で代謝を受けた後、胆汁ならびに尿中へ排泄される^{2, 13, 23, 45, 58)}。従って、digitoxin代謝・排泄上、肝臓の関与はdigoxinの場合よりも大きく、肝障害による影響も大きいと推測される。しかし本剤の代謝・排泄に対する肝障

害の影響は、digoxinと同様ほとんど検討されて
いない。

本研究では、実験的胆汁うっ滞時における
digoxinおよびdigitoxinの血漿中薬物動態を
調べ、両剤の代謝・排泄における肝臓の関与
について検討し、さらに両剤の薬物動態から、
臨床上的有用性を比較している。

II 対象ならびに方法

A Digoxin投与による薬物動態の検討

临床上健全な雑種成犬18頭を対象とした。7頭は pentobarbital-Na* 麻酔下で開腹し、総胆管を二重結紮し、急性胆汁うっ滞を作製した(L群)。3頭には肝臓のミクロゾーム薬物代謝酵素系の誘導剤として知られている phenobarbital** を 5 mg/kg/日、1日1回、2週間経口投与した後、L群と同様に総胆管結紮を行なった(P群)。残り8頭は開腹後、総胆管を確認し、結紮することなく、そのまま腹壁を縫合し、対照群とした(C群)。なお、

* Pentobarbital-Na: NEMBUTAL®、輸入販売元 大日本製薬㈱、大阪、Abbott Laboratories, North Chicago Ill, USA.

** Phenobarbital: 10% PHENOBAL POWDER、発売元 三共㈱、東京、製造元 藤永製薬㈱、東京。

各犬の膀胱内にはカテーテルを留置し、尿量を測定した。また、必要に応じて補液用留置針より pentobarbital-Na を追加投与した。

消化管吸収の差異による影響を除外するため、Digoxin* は静脈内に投与した。投与量は $25 \mu\text{g}/\text{kg}$ で、総胆管結紮 5～6 時間後に 1 回投与した。静脈内投与後 0.5、1、2、3、6、8、12、18、24、30、36 および 48 時間目にヘパリン採血し、遠心分離した後、その血漿を digoxin 濃度測定時まで凍結保存した。血漿 digoxin 濃度は radioimmunoassay 法 (DIGOXIN RIA KIT**) により、各サンプルについて二重測定し、その平均値を用いた。

* Digoxin: ジゴシン® 注、製造発売元 中外製薬㈱、東京。

** DIGOXIN RIA KIT: 輸入販売元 ㈱ミドリ十字、東京。CEA-IRE-SORIN association, Saluggia (Vercelli), ITALY.

B Digitoxin投与による薬物動態の検討

1 非標識 Digitoxin投与

臨床上健全な雑種成犬15頭を対象に、前述(Digoxin投与による薬物動態の検討)と同様の手技を用いて胆汁うっ滞を作成し、C群(N=3)、L群(N=6)およびP群(N=6)の3群を用いた。

Digoxinの場合と同様、消化管吸収の差異による影響を除外するため、digitoxin*は静脈内に投与した。Digitoxin溶液は、digitoxin pure 1mgをエタノール5mlに溶解して作成した。投与量は $20\mu\text{g}/\text{kg}$ で、総胆管結紮5~6時間後に1回投与した。静脈内投与後0.5、1、2、3、6、8、12、18、24時間、以降6時間間隔で72時間まで採血し、その血漿を濃度測定時まで凍結保存した。

* Digitoxin: Digitoxin pure, Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, West Germany.

血漿 digitoxin 濃度は radioimmunoassay 法
(DIGITOXIN RIA KIT*) により測定した。

2 ³H 標識 Digitoxin 投与

臨床上健全な雑種成犬 10 頭を対象とし、8 頭は前述と同様に C 群 (N = 2)、L 群 (N = 4)、P 群 (N = 2) の 3 群に分けた。残り 2 頭は胆管瘻を作成し F 群とした。³H 標識 digitoxin** 50 μ Ci / 14 kg、および非標識 digitoxin 20 μ g / kg の割合で、両溶液を混合した後、静脈内に 1 回投与した。採血は投与後 1、3、6、12 および 24 時間目に実施し、血漿を分離した。各サンプルは radioactivity 計測時まで凍結保

* DIGITOXIN RIA KIT: 輸入販売元 ㈱ ミドリ
十字、東京。CEA-IRE-SORIN association,
Saluggia (VerCELLI), ITALY.

** ³H 非標識 digitoxin: ³H (G) - Digitoxin
(10 Ci / mmol) New England Nuclear Corporation,
Boston Mass., U.S.A.

存した。

血漿、尿および胆汁中における

^3H -digitoxinの未変化化合物・脂溶性代謝産物および水溶性代謝産物を分けるため、抽出・分離操作を行なった。各サンプル1 mlおよびdichloromethane (CH_2Cl_2) 10 mlを分液漏斗に入れ、十分に攪拌した後、約30分間放置し、下層の CH_2Cl_2 相をフラスコに移した。この操作を2回くり返した後、フラスコ内の CH_2Cl_2 を真空乾燥させ、その残留物をメチルアルコール0.5 mlで溶解し、シンチレーションバイアルに移し入れた。メチルアルコールを蒸散させた後、シンチレーションカクテル10 mlを加え、 CH_2Cl_2 -溶性分画のradioactivityを計測した。一方、分液漏斗内に残っている水様相(CH_2Cl_2 -不溶性分画)に蒸留水2 mlを加え、攪拌後、その0.5 mlをシンチレーションカクテル10 mlの入っているバイアルに加え、 CH_2Cl_2 -不溶性分画のradioactivityを計測した。

シンチレーションカクテルの調整法は次のとおりである。

PP0 (2, 5 - d i p h e n y l o x a z o l e) 7 g

POP0P (2, 2' - p - P h e n y l e n - b i s -
[5 - p h e n y l o x a z o l e]) 0. 3 g

N a p h t h a l e n e 1 0 0 g

D i o x a n e を 加 え て 1 l に す る。

各サンプルにおける CH_2Cl_2 - 溶性ならびに不溶性分画の radioactivity は、液体シンチレーションカウンター (Aloka LSC - 653 型) を用いて計測した。

C 薬物動態の解析

Digoxin あるいは digitoxin 静脈内投与後の経過時間 (横軸、普通尺) に対して血漿中薬物濃度を縦軸に対数表示した。この片対数グラフにおいて、両剤の血漿中薬物濃度推移が直線分割法により 1 本の直線のみで表現される場合には 1 - compartment open model を適用した。また、2 本の直線に分割でき、分布相

および排泄相の2相に分けられ場合には2-compartment open modelを適用した(Fig. 2)。すなわち、血漿中薬物濃度-時間曲線はそれぞれのcompartment modelにより、以下の指数関数式として表現される。各々の指数関数式における各定数は最小自乗回帰分析により算出した(5.31.37.59)。

式① 1-compartment model (i.v.)の場合

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k \cdot t}$$

式② 2-compartment model (i.v.)の場合

$$C_t = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

C_t : 静注 t 時間後の血漿中薬物濃度

C_0 : $t=0$ での外挿血漿中薬物濃度(外挿Y軸交点)

A : 分布相における $t=0$ での外挿血漿中薬物濃度(外挿Y軸交点)

B : 排泄相における $t=0$ での外挿血漿中薬物濃度(外挿Y軸交点)

k : 1-compartment open model における消失速度定数

α : 分布相の消失速度定数

β : 排泄相の消失速度定数

e : 自然対数の底

また、薬物動態の各パラメーターはこれらの定数を用いて以下の式により算出した。

$$\begin{aligned} t_{1/2\kappa} &= (I n_{1/2}) / \kappa \\ t_{1/2\alpha} &= (I n_{1/2}) / \alpha \\ t_{1/2\beta} &= (I n_{1/2}) / \beta \end{aligned} \quad \left. \vphantom{\begin{aligned} t_{1/2\kappa} \\ t_{1/2\alpha} \\ t_{1/2\beta} \end{aligned}} \right\} : \text{血漿中薬物濃度消失半減期}$$

$$\begin{aligned} k_{21} &= (A \cdot \beta + B \cdot \alpha) / (A + B) \\ k_{e1} &= (\alpha \cdot \beta) / k_{21} \\ k_{12} &= \alpha + \beta - k_{21} - k_{e1} \end{aligned} \quad \left. \vphantom{\begin{aligned} k_{21} \\ k_{e1} \\ k_{12} \end{aligned}} \right\} : \text{コンパートメント間の移行速度定数}$$

$$AUC = C_0 / \kappa, \text{ または } (A / \alpha) + (B / \beta) : \text{血漿中薬物濃度曲線下面積}$$

$$V_{d\text{area}} = \text{投与量} / (AUC \cdot \beta) : \text{血漿中薬物濃度曲線下面積法による分布容量}$$

$$V_{d\text{central}} = \text{投与量} / (A + B) : \text{中央(血液)コンパートメントの分布容量}$$

$$V_{d\text{peripheral}} = V_{d\text{central}} \cdot k_{12} / k_{21}$$

: 末梢(組織)コンパートメントの分布容量

$$V_d = \text{投与量} / C_0, \text{ または } V_{d\text{central}} + V_{d\text{peripheral}} : \text{外挿法による分布容量}$$

$$TBCL = \text{投与量} / AUC : \text{総体クリアランス}$$

D 血液生化学検査および

肝病理組織学的検査

総胆管結紮前および、*digoxin*あるいは
*digitoxin*投与24、48および72時間後の血漿
を用いて肝機能検査（*T-Bil*、*ALP*、*GPT*）および
腎機能検査（*BUN*、クレアチニン）を実施した。
また、胆汁うっ滞の程度を確認するために、
実験終了後ただちに肝臓を摘出し、その一片
を10%ホルマリン溶液で固定、顕微鏡用組織標
本を作製した。

A Digoxin 投与による薬物動態の検討

1 C 群の Digoxin 薬物動態

Digoxin 静脈内投与後の平均血漿濃度推移を Fig. 3 に示した。各犬の血漿 digoxin 濃度推移は急速に減少する分布 (α) 相と投与 6~8 時間以降直線的に減少する排泄 (β) 相とに分けられ、2-compartment open model に一致した。

投与後 24 時間目の血漿 digoxin 濃度は 0.25~1.6 ng/ml (平均 0.90 ng/ml) で、体重 kg あたり投与量は同一であるにもかかわらず、血漿中薬物濃度の幅広い変化が認められた。

血漿中薬物濃度推移は 2 つの指数関数の和 (式 ②) として表現され、各定数の平均値とその範囲を Table 1 に示した。この指数関数式から得られた血漿 digoxin 理論濃度値は RIA 法による実測濃度値とよく一致し、相関係数 (r) は全例とも 0.99 以上であった。

分布 (α) 相における血漿 digoxin 濃度消失半減

期 ($t_{1/2\alpha}$) は 0.63 ~ 1.26 時間で、平均約 1 時間であった。また、排泄 (β) 相における消失半減期 ($t_{1/2\beta}$) は 12 ~ 30 時間、その平均値は約 20 時間であった。

薬物動態パラメーターの各平均値とその範囲を Table 2 に示した。コンパートメント間の移行速度定数において (Fig. 2)、中央 (血液) コンパートメントから末梢 (組織) コンパートメントへの移行速度定数 (k_{12}) は平均 0.463 hr⁻¹、末梢から中央コンパートメントへの移行速度定数 (k_{21}) は平均 0.147 hr⁻¹ であった。また、中央コンパートメントからの消失速度定数 (k_{e1}) は平均 0.226 hr⁻¹ であった。見かけの分布容量 (V_d) は外挿法によると平均 6.608 ± 0.769 (± S.E.) l/kg であり、そのうち中央コンパートメント ($V_{d\text{central}}$) は平均 1.480 l/kg、末梢コンパートメント ($V_{d\text{peripheral}}$) では平均 5.127 l/kg であった。また、血漿中薬物濃度曲線下面積法による見かけの分布容量 ($V_{d\text{area}}$) は 9.424 ± 1.571 l/kg

であった。単位時間あたり、体内から除去される分布容量の割合を表現する総体クリアランス (TBCL) は平均 $5.651 \pm 0.960 \text{ ml/min/kg}$ であった。

2 L 群の Digoxin 薬物動態

Digoxin 静脈内投与後の平均血漿薬物濃度推移を Fig. 4 に示した。各測定時間における血漿 digoxin 濃度は C 群のそれとの間に有意差を認めなかった。

分布 (α) 相の各パラメーター (A , α , $t_{1/2\alpha}$) の数値は、C 群のそれらとの間で有意差が認められなかった (Fig. 5)。しかし、排泄 (β) 相における β 値は C 群に比して有意に低値を示し、また、 $t_{1/2\beta}$ は 25.18 ± 1.53 (\pm S.E.) 時間に延長した (Fig. 6)。コンパートメント間の移行速度定数の比較では k_{12} が 0.692 hr^{-1} で、C 群より有意に大きかった (Fig. 7)。見かけの分布容量において、 $V_{d\text{area}}$ (10.383 ± 0.824 l/kg) は有意差が認められなかったが、 V_d (

8.446 ± 0.491 l/kg) および $Vd_{peripheral}$ (7.002 ± 0.549 l/kg) は C 群に比して増大した (Fig. 8)。TBCL は平均 4.837 ± 0.386 ml/min/kg で、C 群の値との間に有意差は認められなかったが、低値を示した。

3 P 群の Digoxin 薬物動態

Phenobarbital を前処置し、L 群と同様に総胆管結紮後 digoxin 投与した P 群の血漿 digoxin 濃度は、どの測定時においても C ならびに L 群との間で有意差を認めなかった (Fig. 4)。

分布 (α) 相の各パラメーター (A , α , $t_{1/2\alpha}$) の値も、C ならびに L 群のそれらとの間で有意差が認められなかった (Fig. 5)。排泄 (β) 相のパラメーターは L 群の場合と異なり、 β 値および $t_{1/2\beta}$ (14.64 ± 4.40 時間) はそれぞれ低下あるいは延長することなく、C 群とほぼ同一レベルであった (Fig. 6)。L 群との比較では $t_{1/2\beta}$ に有意差が認められた。コンパートメン

ト間の各移行速度定数もC群との間では有意差を認めなかった。しかし、L群と比較すると k_{e1} は、L群の 0.208 hr^{-1} に対してP群で 0.302 hr^{-1} と大きい値を示した (Fig. 7)。見かけの分布量においてもC群との間に有意差は認められなかった (Fig. 8)。しかし、L群と比較すると V_{darea} ($7.311 \pm 0.964 \text{ l/kg}$) は減少、 V_d ($5.414 \pm 0.716 \text{ l/kg}$) および $V_{dperipheral}$ ($4.118 \pm 0.905 \text{ l/kg}$) には有意差が認められ、P群の分布容量がL群より小さいことを示していた。一方、 $V_{dcentral}$ では群間に有意差が認められなかった。TBCLは平均 $6.465 \pm 1.162 \text{ ml/min/kg}$ で、CならびにL群との間で有意差を認めなかったが、高値を示した。

4 血液生化学検査および

肝病理組織学的検査所見

実験期間中、各犬の腎機能には変化がなく、正常範囲内を維持し、群間にも有意差を認めなかった。さらに、各群の体重 kg あたり尿量

にも有意差は認められなかった。

肝機能検査 (Fig. 9) では総胆管結紮後、L および P 群の T-Bil, ALP, GPT は C 群のそれらに比較して高値を示した。実験終了後、L および P 群の胆管および胆嚢を観察したところ、いずれも充満・拡張していた。肝臓表面、眼結膜、口腔内粘膜は黄染していた。また肝の組織病理学的検査では、L 群において、胆栓形成、細胞内ビリルビンの取り込みなど胆汁うっ滞の組織像が確認された。しかし、C 群ではうっ滞所見を認めなかった。P 群では L 群と同様の胆管閉塞所見と共に、phenobarbital 前処置による肝細胞の著しい肥大が観察され、肝ミクロゾーム薬物代謝酵素系の活性化を示唆する、いわゆる induction cell が認められた。

B Digitoxin投与による薬物動態の検討

1 非標識 Digitoxin投与

(1) C群の Digitoxin薬物動態

Digitoxin静脈内投与後の平均血漿中薬物濃度推移を Fig. 10 に示した。各犬の血漿 digitoxin濃度推移は digoxinと同様に分布 (α) 相および投与 6～8時間以降の排泄 (β) 相に分けられ、2-compartment open model に一致した。

血漿中薬物濃度推移は 2つの指数関数の和 (式 ②) として表現され、各定数の平均値とその範囲を Table 3 に示した。この指数関数式から得られた血漿 digitoxin理論濃度値は RIA 法による実測濃度値とよく一致し、相関係数 (r) は平均 0.996 であった。

分布 (α) 相における血漿 digitoxin消失半減期 ($t_{1/2\alpha}$) は 0.16～1.76 時間で、平均約 1 時間であった。排泄 (β) 相における digitoxinの消失はきわめて速く、投与後 48 時間以降、血漿 digitoxin濃度は RIA 法により測定できなかつた。従って、投与後 48 時間までの血漿中薬物

濃度値を用いて薬物動態パラメーターを算出した。消失半減期 ($t_{1/2\beta}$) は 5 ~ 10 時間で、その平均値は約 7.5 時間であった。

薬物動態パラメーターの各平均値とその範囲を Table 4 に示した。コンパートメント間の移行速度定数のうち (Fig. 2)、中央 (血液) コンパートメントから末梢 (組織) コンパートメントへの移行速度定数 (k_{12}) は平均 0.228 hr^{-1} 、末梢から中央コンパートメントへの移行速度定数 (k_{21}) は平均 0.640 hr^{-1} であった。また、中央コンパートメントからの消失速度定数 (k_{e1}) は平均 0.264 hr^{-1} であった。見かけの分布容量 (V_d) は外挿法において平均 0.807 ± 0.085 ($\pm \text{S.E.}$) l/kg であり、そのうち、中央コンパートメント ($V_{d\text{central}}$) は 0.404 l/kg 、末梢コンパートメント ($V_{d\text{peripheral}}$) では 0.403 l/kg であった。また、血漿中薬物濃度曲線下面積法による見かけの分布容量 ($V_{d\text{area}}$) は $0.905 \pm 0.093 \text{ l/kg}$ であった。体内からの除去を示す総体クリアランス (TBCL) は平均

1.566 ± 0.451 ml/min/kgであった。

(2) L群のDigitoxin薬物動態

Digitoxin静脈内投与後の平均血漿中薬物濃度推移をFig. 11に示した。各観察時間におけるL群の血漿digitoxin濃度はC群に比して有意に高値を示した。

本群6例中5例の血漿中薬物濃度推移は、C群と同様に2-compartment open model(式②)に適合した。残り1例のそれはdigitoxin静脈内投与にもかかわらず、分布(α)相において血漿中薬物濃度が上昇した。従って、この1例では排泄(β)相のみの解析を行なった。

分布(α)相の各パラメーター(A, α, $t_{1/2\alpha}$)の数値は、C群のそれらとの間で有意差を認めなかった(Fig. 12)。一方C群と比較して、外挿Y軸交点(B)は有意に高値を、またβ値は有意に低値を示した。 $t_{1/2\beta}$ は24.45 ± 3.40(±

S.E.)時間で、C群に比して有意に延長した(Fig. 13)。コンパートメント間の各移行速度

定数は、C群とくらべ明らかな差異が認められなかった。しかし k_{el} は $0.049 \pm 0.014 \text{ hr}^{-1}$ で、C群よりかなり低値を示した (Fig. 14)。見かけの分布容量のうち、 V_d および V_{darea} はそれぞれ $0.511 \pm 0.042 \text{ l/kg}$ 、 $0.521 \pm 0.042 \text{ l/kg}$ で、C群に比して有意に低値を示した (Fig. 15)。 $V_{dcentral}$ および $V_{dperipheral}$ はともにC群との間に有意差を認めなかったが、後者は著しく低い値を示した ($0.107 \pm 0.028 \text{ l/kg}$)。TBCLは平均 $0.266 \pm 0.031 \text{ ml/min/kg}$ で、C群と比較して低値を示した。

(3) P群の Digitoxin 薬物動態

Phenobarbitalを前処置し、L群と同様に総胆管結紮後 digitoxin投与したP群の血漿 digitoxin濃度はどの測定時間でもC群とほぼ同一レベルであった。L群と比較すると各測定時間において有意差が認められた (Fig. 11)。血漿 digitoxin濃度の推移は、6例中4例でC群と同様 2-compartment open modelに一致

した。残り 2 例では、digitoxin 投与直後より血漿中薬物濃度が指数関数的に減少し、分布 (α) 相および排泄 (β) 相に分けることができなかつた。従つて、1-compartment open model (式 ①) を適用し、解析を行なつた。

分布 (α) 相の各パラメーター (A , α , $t_{1/2\alpha}$) の数値は C ならびに L 群のそれとの間で有意差を認めなかつた (Fig. 12)。排泄 (β) 相における各パラメーター (B , β , $t_{1/2\beta}$) の値も C 群のそれらと有意差がなく、ほぼ同じ値を示した。

しかし L 群と比較すると外挿 Y 軸交点 (B) は有意に低値を、 β 値は有意に高値を示した。

また、 $t_{1/2\beta}$ は 7.77 ± 1.61 (\pm S.E.) 時間で、L 群に比して有意に短縮していた (Fig. 13)。コンパートメント間の各移行速度定数も C 群との間で有意差を認めなかつた。しかし、 k_{e1}

(0.202 ± 0.057 hr⁻¹) は L 群と比較して高値を示した (Fig. 14)。見かけの分布容量も C 群とくらべて有意差はなかつた (Fig. 15)。しかし L 群との間では、 Vd (1.103 ± 0.173 l/kg) および

Vd_{area} (1.220 ± 0.215 l/kg) に有意差が認められた。 $Vd_{peripheral}$ (0.662 ± 0.203 l/kg) は L 群のそれより増大したが、 $Vd_{central}$ には両群間に有意差が認められなかった。TBCL は平均 1.998 ± 0.256 ml/min/kg で、C 群のそれとの間で有意差を認めなかったが、L 群とくらべると有意に高値を示していた ($p \leq 0.01$)。

(4) 血液生化学検査および

肝病理組織学的検査所見

実験期間中、各犬の腎機能には変化がなく、正常範囲内を維持し、また、体重 kg あたり尿量も群間に有意差を認めなかった。

総胆管結紮後、T-Bil は P 群のみで高値を示した。ALP および GPT は L および P 群で高値を示し、胆管閉塞を示す成績が得られた (Fig. 16)。実験終了後、L および P 群の胆管および胆嚢を観察したところ、いずれも充満・拡張し、とくに P 群で著明であった。肝の組織病理学的検査では、T-Bil が高値を示さなかった

L群でも胆栓形成、細胞内ビリルビンの取り込みなど胆汁うっ滞の組織像が確認された。しかしC群ではこれら胆汁うっ滞所見を認めなかった。P群では、L群と同様の胆管閉塞所見と共に phenobarbital 前処置による肝細胞の著しい肥大が観察され、肝ミクロゾーム薬物代謝酵素系の活性化を示唆する、いわゆる induction cell が認められた。

2 ³H 標識 Digitoxin 投与

³H 標識 digitoxin 静脈内投与後の血漿 CH₂Cl₂-溶性分画 (digitoxin および強心作用を示す脂溶性代謝産物) の radioactivity 推移を Fig. 17 に示した。³H 標識 digitoxin 投与後6時間までは各群間に明らかな差異が認められなかった。12および24時間値ではC、FおよびP群に比してL群で高値を示し、RIA法による成績 (Fig. 11) と一致した。また、CH₂Cl₂-溶性分画における投与後6、12および24時間目の radioactivity を用いて算出した $\tau_{1/2\beta}$ はC、

F および P 群でそれぞれ、9.7、11.0 および 10.1 時間であった。一方、L 群の $t_{1/2\beta}$ は 15.4 時間で、他群より延長していた。

CH_2Cl_2 - 不溶性分画 (強心作用を失った水溶性代謝産物) の radioactivity は、各群とも時間の経過に伴って低下した。Radioactivity は L 群で最も高く、C 群で最も低く、F および P 群はその中間に位置した。

尿中における radioactivity を CH_2Cl_2 - 溶性分画ならびに不溶性分画に分けて Fig. 18 に示した。 ^3H 標識 digitoxin 投与後、24 時間尿における CH_2Cl_2 - 溶性分画の radioactivity は C、L、P および F 群でそれぞれ、投与量の 0.95、0.83、1.25 および 0.91% であった。前半の 12 時間尿で、L 群は投与量の 0.54% を排泄し、C および F 群 (それぞれ 0.59 および 0.56%) とほぼ同じであった。P 群ではこれらの群に比して多く、投与量の 0.91% を排泄した。後半の 12 時間では各群ともほぼ同じく、投与量の 0.30 ~ 0.35% を排泄した。

CH₂Cl₂ - 不溶性分画における24時間尿中 radioactivityはC、L、PおよびF群でそれぞれ、投与量の16.85、13.88、33.83および20.95%であった。前半の12時間、P群では投与量の23.83%を排泄し、C、LおよびF群(それぞれ9.54、6.93および10.33%)に比して著しく多かった。後半の12時間では各群ともほぼ同じで、投与量の7~11%を排泄した。

24時間尿中CH₂Cl₂ - 溶性分画のradioactivityの割合はC、L、PおよびF群でそれぞれ、全排泄量の5.3、5.6、3.6および4.1%であった。このことからdigitoxinおよび脂溶性代謝産物の尿中排泄量は少なく、代謝を受けて強心作用を失った水溶性代謝産物が主として尿中へ排泄されることがわかった。

F群では、投与したradioactivityの7.13%が投与後24時間で胆汁中に排泄された。このうち、CH₂Cl₂ - 溶性および不溶性分画はそれぞれ投与量の0.98%および6.15%で、両分画とも前半12時間の胆汁中排泄量が後半よりも

多かつた。 CH_2Cl_2 - 溶性分画の占める割合は
全排泄量の 13.7% であった。従って

digitoxin は、尿中排泄の場合と同様、主として
強心作用を失った水溶性代謝産物として胆汁
汁中へ排泄されることがわかった。

A Digoxinの薬物動態

犬に digoxin を投与した際の血中濃度推移は、2-または 3-compartment open model に一致することが知られている。本実験では digoxin 静脈内投与後、対数表示した血漿濃度は急速に組織へ移行する分布 (α) 相と、投与 6~8 時間以降、血液と組織との間で動的平行状態に達し、徐々に減少する排泄 (β) 相の 2 相に分けられ、2-compartment open model によく一致した。

すでに、Doherty ら²⁷⁾ および Kalman ら⁴⁶⁾ は犬において、digoxin 静脈内投与後の濃度推移が 2 つの指数関数の和により最もよく説明できることを報告している。一方、Button ら¹⁶⁾ は犬 6 頭中 3 頭において、血漿 digoxin 濃度推移は 2-compartment open model に一致することを示したが、残り 3 頭では分布相を急速および緩徐の 2 相に分けた 3-compartment open model に一致し、3 つの指数関数の和により説

明できるとしている。しかし、これらの相違は digoxin 分布状態の差異を必ずしも反映するものではなく、分布相におけるサンプル採取の時間や回数に依存することが指摘されている¹⁶⁾。

分布 (α) 相における血漿 digoxin 消失半減期 ($t_{1/2\alpha}$) は、Doherty ら²⁷⁾ の約 0.5 時間および Kalman ら⁴⁶⁾ の約 2.5 時間が報告されている。今回得られた $t_{1/2\alpha}$ は約 1 時間で、両報告の中間の値となった。

犬の血中 digoxin 消失半減期 ($t_{1/2\beta}$) に関する従来の報告を Table 5 に示した。平均値で見ると、20～30 時間とする短いものと^{6, 16-18, 24, 27, 33, 35, 36, 41, 42, 46, 79)}、40～60 時間とする長いもの^{14, 15)}に分けることができる。著者は digoxin 投与後 48 時間までの血漿濃度値を用いて $t_{1/2\beta}$ を算出したが、得られた値は約 20 時間で、Button ら¹⁶⁾、Doherty ら²⁷⁾、Gastauer ら³³⁾のそれにきわめてよく一致した。しかし、投与後 120 時間あるいは 216 時間まで

濃度測定を行った Breznock^{14, 15)}は、著者あるいは諸家の成績と比較して約2～3倍長い $t_{1/2\beta}$ を得ている。彼の研究では投与量が多くかつ長期間にわたり濃度測定しているという点が多く、報告と異なっているが、同様に長期間観察した Gierkeら³⁶⁾の $t_{1/2\beta}$ は平均28時間であり、単に投与量および観察期間のみでは十分に説明することができない。

Digoxin薬物動態は心疾患による血液循環動態などの変化により影響を受ける可能性が大である。心疾患犬における薬物動態の検討は少ないが、Breznock¹⁴⁾および Buttonら¹⁷⁾は、自然発症心疾患犬や実験的うっ血性心不全犬の $t_{1/2\beta}$ が正常犬とほぼ同じであることを報告している。

見かけの分布容量についてみると、今回の成績は Gibsonら³⁵⁾の 7.33 ± 2.61 l/kg や Gierkeら³⁶⁾の 9.46 ± 1.66 l/kgによく一致した。しかし、Buttonら¹⁶⁾($Vd(B) : 15.63$ l/kg、 $Vd_{area} : 12.43$ l/kg)や Wilkersonら

79) (約 19 ml/kg) はさらに大きな値を報告している。

総体クリアランス (TBCL) 値は、Buttonら (4.76 ml/min/kg)¹⁶⁾、Gibsonら (4.08 ± 0.67 ml/kg/min)³⁵⁾、Gierkeら (3.94 ± 0.67 ml/min/kg)³⁶⁾、Wilkinsonら (8.85 ml/min/kg)⁷⁹⁾ の値ときわめてよく一致した。

以上より、本研究において観察された C 群の digoxin 薬物動態はこれまでの報告と概ね一致する成績であった。

ヒトに投与された digoxin は、加水分解により糖 (digitoxose) が順次脱落して digoxigenin bis-digitoxoside、digoxigenin mono-digitoxoside、digoxigenin に変化し、抱合機転により強心作用のなくなった水溶性代謝産物へ代謝される (Fig. 19)^{29, 67)}。また、ラクトン環の還元により dihydrodigoxin あるいはその誘導体に代謝される経路も推察されている^{65, 75)}。

Digoxin とこれら脂溶性および水溶性代謝産物

は、主として腎臓を介して、投与量の20～30%が投与第1日目に、また、50～75%が6～10日間に尿中へ排泄される^{9, 28, 56, 67)}。そして、その尿中排泄量の90%以上が未変化のdigoxinであり、ほとんど代謝を受けることなく排泄される^{9, 22, 28-30, 56, 67)}。従って、ヒトでも腎機能障害合併時のdigoxin療法ではdigoxinそれ自体の排泄が障害され、血中および組織内濃度は上昇し、中毒の発現頻度が高くなる。クレアチニンあるいはクレアチニン-クリアランスなどを指標としたdigoxinの投与設計ノモグラムも作製されており⁷¹⁾、digoxin投与時には腎機能状態に十分留意し、腎機能低下症例では投与量を減量すべきことが指摘されている^{30, 56)}。

Digoxinおよびその代謝産物は胆汁中にも排泄される。Dohertyら²⁸⁾は、³H標識digoxin投与後第1日目に投与量の $5.2 \pm 2.1\%$ が胆汁中に排泄され、7日間の累積排泄量は $8.1 \pm 3.1\%$ になることを報告した。Klotzら⁴⁹⁾も投与後

第 1 日 目 に 8.8% が 胆 汁 中 に 排 泄 さ れ る こ と を 観 察 し て い る。 ま た、 B e e r m a n n ら¹⁹⁾ は 十 二 指 腸 内 容 物 を 回 収 し、 d i g o x i n の 胆 汁 中 排 泄 量 が 投 与 量 の 4 ~ 12% に 相 当 す る こ と を 報 告 し、 D o h e r t y ら の 報 告 を 支 持 し た。 一 方、 C a r r u t h e r s ら²¹⁾ は 胆 汁 中 排 泄 量 を 投 与 量 の 15 ~ 17% と 報 告 し て い る。 C a l d w e l l ら²⁰⁾ は、 投 与 後 4 時 間 で 投 与 量 の 13.7% が、 24 時 間 で 30.6% が 排 泄 さ れ る こ と を 示 し た。 D i g o x i n の 胆 汁 中 排 泄 量 に こ の よ う な 相 違 は 認 め ら れ る が、 排 泄 さ れ た 量 の 約 70²⁰⁾ ~ 90²⁸⁾% は d i g o x i n お よ び 強 心 作 用 を 有 す る 脂 溶 性 代 謝 産 物 (d i g o x i g e n i n b i s - d i g i t o x o s i d e、 d i g o x i g e n i n m o n o - d i g i t o x o s i d e、 d i g o x i g e n i n) と さ れ て い る。

こ の よ う に、 ヒ ト に 投 与 さ れ た d i g o x i n は 主 と し て 未 変 化 d i g o x i n お よ び 強 心 作 用 を 有 す る 脂 溶 性 代 謝 産 物 と し て 尿 中 お よ び 胆 汁 中 に、 排 泄 さ れ、 代 謝 を 受 け て 強 心 作 用 を 失 っ た 水 溶 性 代 謝 産 物 の 占 め る 割 合 は 少 な い。 ま た、

胆汁中への排泄量は尿中に比べて少ない。従って臨床上、肝硬変^{54, 55)}、急性肝炎^{72, 81)}、慢性肝炎⁵⁴⁾の患者における digoxin 血中濃度や尿中排泄量、また代謝産物の比率などは、正常者あるいは疾病回復者のそれらに比較して有意差が認められず、腎機能が正常であれば、肝機能障害による影響を考慮する必要はないと考えられている。

犬に投与された digoxin も、糖 (digitoxose) が順次脱落し、抱合機転により水溶性代謝産物に代謝される^{1, 56, 57)}。さらに、ラクトン環が還元された dihydrodigoxin が血中に存在することも報告されている¹⁾。従って、犬に投与した digoxin はヒトの場合とほぼ同様の過程を経て代謝されるものと思われる。

Digoxin およびその代謝産物は腎臓ならびに肝臓を介して排泄される。尿中排泄量は 4～7 日間で投与量の 45～50%^{36, 42)}、胆汁中排泄量は 4.5 日間で同じく 15.1% である⁴²⁾。胆汁中排泄量は 12 時間で投与量の 13.7% とする報

告も認められるが^{6,9)}、総じて犬における digoxin およびその代謝産物の尿中ならびに胆汁中排泄量はヒトと類似している。しかし、尿中に排泄される未変化の digoxin および強心作用を有する脂溶性代謝産物の占める割合は約 70% で^{4,2,5,6,56,57)}、ヒトの場合(約 90%) と比較して少ない。さらに、胆汁中では排泄量の 10~30% のみが digoxin とその脂溶性代謝産物で^{4,2,5,6)}、ヒトの 70% と比較して著しく少ない。すなわち、犬では digoxin の水溶性代謝産物の占める割合は多く、代謝・排泄過程において、ヒトよりも体内変化を多く受けた後、排泄されるものと推論されている^{4,5,57)}。

Digoxin の体内変化は主として肝臓で行なわれる^{1,3,23,26,45)}。Abel ら¹⁾は犬を用いて、門脈-後大静脈バイパスを作製し、肝動脈を結紮することにより、体循環系から肝臓を遮断した。その後 ³H-digoxin を投与したところ、血中 radioactivity は対照犬よりも高値を維持し、血中 digoxin 代謝産物の比率は低く、

digoxin代謝の遅延していることを明らかにした。また Lageら⁵²⁾は、各種動物の肝組織片を³H標識 digoxin含有基質中で5時間のインキュベーションを行なった。犬の肝臓では対照肝組織(3分間熱湯浸漬)の場合よりも水溶性分画の量が約4倍も多いことを示した。これらの所見は digoxinの代謝に対して、肝臓が明らかに関与していることを示唆する成績と考えられる。

Phenobarbitalは肝臓のミクロゾーム薬物代謝酵素系活性を誘導し、一方、chloramphenicolはこの酵素系活性を抑制することが知られている。Pedersoli^{62)・63)}は digoxin維持量投与中の犬にこれらの薬物をそれぞれ14日間あるいは10日間併用投与し、恒常状態における血清 digoxin濃度を測定した。そして薬物併用前および併用中の血清 digoxin濃度から考え、digoxin代謝・排泄における肝臓の関与はきわめて少ないと報告している。一方

Breznock¹⁵⁾は、phenobarbitalを14日間経口

投与した後、digoxinを静脈内に1回投与し、血清digoxin濃度を経時的に測定した。

Phenobarbital前処置前のdigoxin $t_{1/2\beta}$ は 55.9 ± 5.14 時間であったのに対し、薬物前処置後では 41.0 ± 3.92 時間で、 $t_{1/2\beta}$ が約30%短縮することを示した。同様に、Hamlin⁴¹⁾もbarbiturate投与によるdigoxin $t_{1/2\beta}$ の短縮を観察し、digoxin代謝・排泄に対する肝臓の関与を間接的に示唆している。さらに、Adams²⁾、Bohn¹³⁾、Jenkins⁴⁵⁾、Miller⁵⁸⁾もdigoxinが肝臓で代謝を受けると述べ、代謝・排泄上、肝臓の重要性を示唆している。

以上の如く、犬のdigoxin代謝・排泄に対する肝臓の関与はヒトの場合よりも大きいと考えられ、肝障害を合併していてもdigoxin薬物動態に影響がないとするヒトでの成績をそのまま犬に外挿することはきわめて危険と思われる。従って犬においては、肝障害合併時におけるdigoxin薬物動態の検討が臨床上きわめて重要と考えられる。

今回行なった総胆管結紮による実験的胆汁うっ滞時における digoxin 薬物動態の検討では組織への digoxin 分布は増大、血漿 digoxin 消失速度は有意に遅延、 $t_{1/2\beta}$ は約 25% 延長し、肝障害による影響が認められた。また、phenobarbital 前処置後の総胆管結紮では digoxin の分布容量の増大や $t_{1/2\beta}$ の延長は認められなかった。この所見は phenobarbital 投与による肝ミクロゾーム薬物代謝酵素系の活性化に起因するものと考えられ、digoxin 代謝・排泄に対する肝臓の関与を間接的に示唆する成績と思われる。

犬における digoxin 薬物動態に肝臓は明らかな影響をおよぼすことが示唆されたが、digoxin 静脈内 1 回投与後の血漿濃度は各群間で有意差が認められなかったことから、digoxin 代謝・排泄におよぼす肝臓の影響は主排泄経路としての腎臓よりも少ないことが推論される。今回の実験は digoxin 静脈内 1 回投与であったが、胆汁うっ滞や他の肝障害合併

時の digoxin 維持療法の際には、digoxin の血中および組織内濃度が有意に上昇すると推測される。従って、本剤使用時には腎機能とともに肝機能状態に十分留意すべきと結論される。

B Digitoxin の薬物動態

犬における血中 digitoxin 濃度の推移は 2-あるいは 3-compartment open model に一致することが知られている。本検討において、対数表示した血漿 digitoxin 濃度推移は直線分割法により 2 相 (α ・ β 相) が識別でき、2-compartment open model によく一致した。また、Petersら⁶⁴⁾も静脈内投与後の濃度推移が 2 つの指数関数から成り立つ式により説明できることを示している。一方、Bluschkeら¹⁰⁾および Shahら⁷⁰⁾は血中濃度推移を 3 つのコンパートメントに分けて解析している。Shahら⁷⁰⁾は分布相を急速・緩徐の 2 相に分けたが、5 頭中 4 頭において、digitoxin 投与後 6 時間まで

に、また残り1例でも投与後10時間までに組織への分布が完了し、それ以降は安定した排泄⁽⁹⁾相であると報告している。今回の実験でも投与後6~8時間以降は安定した排泄が観察され、Shahらと同様の所見を得た。Bluschkeら¹⁰⁾も3つのコンパートメントに分けて検討したが、投与後8時間まで血中濃度は指数関数的に減少し、分布^(α)相に相当することを示した。しかし、8時間以降でも血中からの消失速度は不定で、組織への分布はなおも不十分であり、投与後24時間以降でのみ一定した消失速度が得られることを指摘している。今回の場合、直線分割法による濃度推移は8時間以降48時間まで指数関数的に減少し、24時間前後で2相に分けることができず、Bluschkeらの成績と異なった。これらコンパートメント数の相違などはdigoxinの場合¹⁶⁾と同様に、digitoxin投与後のサンプル採取の時間や回数に依存する可能性も考えられる。

分布^(α)相における血漿digitoxin消失半減期

($t_{1/2\alpha}$) は約 1 時間で、Amalieら³⁾の報告(14-106分 : Md 60分)と一致した。また、分布相を2つに分けたBluschkeら¹⁰⁾は急速分布相の $t_{1/2\alpha}$ を 1.3 ± 0.6 時間、投与後8~24時間に相当する緩徐分布相を 9.3 ± 0.7 時間と報告しているが、著者の成績はその急速分布相の値と一致した。

犬の血中 digitoxin 消失半減期 ($t_{1/2\beta}$) に関する従来の報告を Table 6 に示した。平均値で見ると、 $t_{1/2\beta}$ は 6~14 時間とする短いもの(3.24.41.47.64.78)、40~50 時間とする長いもの(10.14.15)に分けることができる。著者は今回、digitoxin 投与後 48 時間までの血漿濃度値を用いて算出したが、得られた $t_{1/2\beta}$ は約 7.5 時間で、Hamlin⁴¹⁾、Peters⁶⁴⁾、Shah⁷⁰⁾らの報告ときわめてよく一致した。Bluschkeら¹⁰⁾は濃度推移を3相に分けているが、そのうち、緩徐分布相(投与後8~24時間に相当)の約9時間という消失半減期は今回の著者らの成績ならびにこれまで報告されている排泄(B)相の半減期と近似している。しかし、彼らは一定の

消失速度 (β) は投与後 24 時間以降でのみ得られるとし、犬の $t_{1/2\beta}$ を 49.6 ± 6.5 時間であると主張している。 $t_{1/2\beta}$ にこうした相違の生ずる原因として、観察期間の違いも一部関与することが指摘されている¹⁴⁾。しかし、犬において、これまで報告された digitoxin の $t_{1/2\beta}$ は長短いずれにしても、従来ヒトで報告されている半減期 (4 ~ 10 日)^{29, 30, 71, 76)} ほど長くはなく、臨床獣医師の再認識が必要と考えられる。

見かけの分布容量において、本成績は Shah ら⁷⁰⁾ の 0.81 ± 0.27 l/kg にきわめてよく一致した。しかし、Peters ら⁶⁴⁾ は 0.03 ± 0.03 l/kg、Amlie ら³⁾ は 1.5 l/kg ($0.8 \sim 2.4$ l/kg) と異なる値を報告している。

総体クリアランス (TBCL) 値は、Shah ら⁷⁰⁾ の報告値 27 ± 11 ml/min ($\cong 1.7$ ml/min/kg、著者換算) とよく一致した。しかし、Amlie ら³⁾ (3.4 ml/min/kg) や Peters ら⁶⁴⁾ (50 ml/kg/min) はもっと高い値を報告している。

以上述べたごとく、本研究において観察さ

れた C 群の digitoxin 薬物動態はこれまでの報告と概ね一致する成績であった。

ヒトにおける digitoxin の代謝・排泄に関する研究では Fig. 19 に示すように、digitoxin は加水分解により糖 (digitoxose) が順次脱落して digitoxigenin bis-digitoxoside, digitoxigenin mono-digitoxoside, digitoxigenin に変化し、抱合機転により、強心作用を失った水溶性代謝産物へ代謝される (29.67.75)。また、digoxin と同様に、この digitoxin でもラクトン環の還元により dihydrodigitoxin あるいはその誘導体に代謝される経路も推論されている (11.75)。さらに、一部の digitoxin では 12β -水酸化を受け (総量の約 8%)、digoxin に変化する過程も示されている (29.75)。

Digitoxin は極性が低く、血漿蛋白結合率が高いため腎臓からの排泄は制約を受け、digoxin よりも多く代謝を受けた後、肝臓および腎臓から排泄される。Beermann ら⁸⁾ は

digitoxin 静脈内投与後第1日目に投与量の5～10%が胆汁中に排泄されることを報告した。また、尿中排泄量では投与後第1日目に投与量の5～10%、7～8日間に20～30%、そして、20～21日間に投与量の30～45%と報告されている^{8, 78, 80, 82})。胆汁中に排泄された量の約50%が、また、尿中排泄量の10～30%は代謝を受けて強心作用を失った水溶性代謝産物である。

このように、ヒトのdigitoxin代謝・排泄において、digitoxinの体外への排泄はdigoxinよりも少ないが、代謝を受ける割合は多い。また、胆汁中へ排泄されても、digitoxinおよび強心作用を有する脂溶性代謝産物は再び消化管から吸収され、いわゆる腸肝循環が成立することにより^{19, 76})、digitoxinの体内からの消失速度はさらに遅くなる。ヒトのdigitoxin代謝部位として、肝臓は重要な役割を有する。しかし、臨床上、肝硬変^{39, 51, 66, 82})、急性肝炎⁸²)、慢性肝炎⁵¹)、肝外性

胆汁うっ滞⁸²⁾の患者では、正常者あるいは代償期にある患者と比較して、digitoxinの血中濃度や $T_{1/2\beta}$ 、また、尿中排泄量には有意差が認められないとする報告が多い^{12, 76)}。一方、Storstein⁷⁶⁾の報告では慢性活動性肝炎の症例において、digitoxinの代謝・排泄はむしろ亢進し、 $T_{1/2\beta}$ が短縮することさえも指摘されている。

犬ではdigitoxinの糖(digitoxose)が順次脱落し、抱合を受けて水溶性代謝産物へ代謝される⁴³⁾。また、digitoxinを投与した犬の尿中よりdigoxinが検出されているために⁴⁸⁾、digitoxinの一部はヒトと同様に 12β -水酸化を受け、digoxinへ転化される可能性も考慮されているが、その量はきわめて少ない。犬ではラクトン環が還元されたdihydrodigitoxigeninやその誘導体が確認されていないが、digitoxinの代謝経路はヒトの場合とほぼ同様と考えられる。

Digitoxinおよびその代謝産物は肝臓および

腎臓を介して排泄される。今回の実験で得られた胆汁中への排泄量は、投与量の7%であり、Geiling^{3,4)}の報告(11%/日)によく一致した。また、これらの報告と異なり、Katzungら^{4,7)}やRussellら^{6,9)}はさらに多くの量(38.67±7.30%/8hrs.、46.1±3.0%/12hrs.)を排泄すると報告している。しかしいずれの報告にしても、排泄された量の80%以上は強心作用を失った水溶性代謝産物である。今回得た排泄量の86.3%はCH₂Cl₂-不溶性分画で、従来の成績とよく一致した。

本実験における尿中への排泄量は投与量の18~22%/24hrs.であり、Geiling^{3,4)}やKatzungら^{4,7)}により報告された排泄量(41%/日、25.4±7.9%/8hrs.)よりも少なかった。St Georgeら^{7,3)}はdigitoxinおよび強心作用を有する脂溶性代謝産物のみの尿中排泄量を検討し、投与量の約1%と報告した。本実験におけるCH₂Cl₂-溶性分画の尿中排泄量は0.91~0.95%で、これときわめてよく一致した。

尿中排泄量は報告者により多少異なっているが、排泄された量の84%が水溶性代謝産物で、今回も尿中排泄量の約95%が CH_2Cl_2 -不溶性分画であった。

ヒトと比較すると、犬の digitoxin 胆汁中排泄量はほぼ同じかあるいはそれよりも多い。しかし、水溶性代謝産物の占める割合はヒトの約50%に比して80%以上と多い。また尿中排泄量も、ヒトより多く、それに占める水溶性代謝産物の割合もヒトの10~30%に比して、80~95%と著しく多い。これらの成績は、犬に投与された digitoxin がヒトよりも多く代謝を受け、その大半が強心作用を失った水溶性代謝産物として胆汁ならびに尿中へ排泄されることを示している。この成績を支持するものとして、ヒトや各種動物の肝組織切片を digitoxin 含有基質中でインキュベーションを行なった Herrmannら⁴³⁾の研究報告がある。彼らの研究によると、ヒトの肝臓にはインキュベーション1時間後でもクロロフォルム不溶性

の digitoxin 水溶性代謝産物が認められなかった。一方、犬では30分後に水溶性代謝産物が33%、1時間後44%、5時間後では67%と漸次増大し、肝臓における digitoxin 代謝能が著しく大きいことを示した。

このように、犬に投与された digitoxin は肝臓で代謝を受け、主として、強心作用を失った水溶性代謝産物として胆汁ならびに尿中へ排泄される。しかし、胆汁を介して消化管へ到達した digitoxin およびその代謝産物は再び消化管吸収を受け、いわゆる腸肝循環を行う。

Katzungら⁴⁷⁾は犬の digitoxin 薬物動態上、ヒトと同様にこの腸肝循環の重要性を強調した。

しかし Oliverら⁶¹⁾は、いちど強心作用を失った水溶性代謝産物が消化管内で強心作用を有する脂溶性物質あるいは digitoxin 自体に変化することはないと報告している。Digitoxin および脂溶性代謝産物がたとえ再吸収を受けたとしても、もともと胆汁中におけるこれら物質の占める割合は少ないのであるから、

digitoxinの薬物動態上、犬における腸肝循環の意義はヒトと異なりきわめて小さいと考えられる^{2, 45)}。

以上の如く、digitoxinの代謝・排泄、血中からの消失、腸肝循環などはヒトおよび犬において著しい種差が存在するため^{3, 45, 61, 76)}、ヒトの成績を犬に直接外挿することはきわめて危険と考えられる³⁸⁾。

従って犬のdigitoxin代謝・排泄においては肝障害の影響を十分に考慮しなくてはならない。Oliverら⁶⁰⁾は肝・胆嚢性機能障害(hepato-biliary dysfunction)によりdigitoxinの代謝・排泄が変化する可能性を報告した。しかし、St. Georgeら⁷⁴⁾は犬の肝葉切除(53%)後のdigitoxin薬物動態を検討し、各組織からのdigitoxin消失は不変であると報告した。また、Hamlin⁴¹⁾は、重症の肝疾患を合併した犬のdigitoxin $t_{1/2\beta}$ が延長しないことを観察した。さらに、薬物代謝の主役である肝ミクロゾーム薬物代謝酵素系を活性化する

phenobarbitalを併用投与した Breznock¹⁵⁾や Hamlin⁴¹⁾は、digitoxinの $t_{1/2\beta}$ が不変であることを観察し、digitoxin代謝・排泄に対する肝臓の関与がきわめて少ないことを推論した。このように、犬のdigitoxin薬物動態に対する肝臓の関与についての基礎的研究と臨床レベルでの研究成績とは相矛盾し、かつ、その検討方法も十分とはいえない。また一般に、薬物代謝の主要臓器は肝臓であり、従って、肝障害時のdigitoxin薬物動態の検討はきわめて重要である。

今回行なった総胆管結紮による実験的胆汁うっ滞時におけるdigitoxin薬物動態の検討ではその血漿濃度は高値を持続し、 $t_{1/2\beta}$ は約3倍に延長し、肝障害による著しい影響が認められた。Phenobarbital前処置後の総胆管結紮犬では血漿濃度の上昇や $t_{1/2\beta}$ の延長が認められず、 CH_2Cl_2 -不溶性代謝産物の尿中排泄量は増加した。この所見はphenobarbital投与による肝ミクロゾーム薬物代謝の亢進によるも

のと考えられ、digitoxin代謝・排泄に対する肝臓の関与を間接的に示唆する成績と思われる。

犬におけるdigitoxin薬物動態に対して、肝臓は明らかな影響をおよぼすことが示唆された。肝障害の種類や重症度により、

digitoxinの薬物動態におよぼす影響は異なる可能性もあるが^{6,8)}、臨床上、胆汁うっ滞や他の肝障害合併時のdigitoxin維持療法では血中および組織内濃度がさらに上昇し、副作用の発現が危惧される。従って、本剤使用時には肝機能状態に十分留意すべきと結論される。

C DigoxinおよびDigitoxinの比較

強心配糖体の基本的な化学構造はステロイド核(cyclopentanoperhydrophenanthrene nucleus)を母核として、C-3位に糖(digitoxose)が、C-17位に不飽和ラクトン環が結合している。Digoxinとdigitoxinの構造上の相違はステロイド核C環のC-12位における水酸(

OH)基の有無のみである (Fig. 1)。

Digoxinの場合、このC-12位にOH基が結合し、C-14位のOH基とともに2個のOH基がステロイド核に結合している。一方、digitoxinではC-12のOH基が欠如し、C-14位のOH基のみである。これらのOH基はその数により、強心配糖体の極性を決定している。この構造上のわずかな相違により、極性はOH基の多いdigoxinで高く、消化管の吸収率は脂溶性のdigitoxinで高く^{2, 12, 23)}、血漿蛋白結合率はdigoxin(10~30%^{4, 13, 14, 35, 41)})よりdigitoxin(90%^{4, 13, 14, 41)})で高い。

このように、digoxinおよびdigitoxinとの間で薬物の特性が異なり、特有の薬物動態を示すようになる。いくつかの薬物動態パラメータ—および臨床上的指標について、今回得られた成績も含め、これまでに報告されている類似点および相違点をTable 7に一覧とした。著者の用いた対照群における成績も基本的にはこれらと一致し、両剤における2、3

の薬物動態パラメーターに差異が認められた。犬における血漿からの消失半減期 $t_{1/2\beta}$ は両剤でほぼ同じとする報告も認められるが^{14, 15)}、digoxinの1～1.5日に対して、digitoxinでは6～14時間ときわめて短い。一方、ヒトにおける $t_{1/2\beta}$ は digoxinの1～2日に対して、digitoxinでは4～10日^{29, 30, 71, 76)}と著しく長いことが報告されており、犬の $t_{1/2\beta}$ における両剤の関係とは異なり、種差が認められる。見かけの分布容量 (V_d) も両剤間で異なり、digoxinの6～12 l/kgに対し、digitoxinでは0.8～1.5 l/kgで、 V_d は小さい。これはDigitoxinの血漿蛋白結合率が高いためかも知れない⁵⁾。総体クリアランス (TBCL) は digoxinで4～9 ml/min/kg、digitoxinでは1.5～4.0 ml/min/kgで、digitoxinが低値を示した。しかし、 V_d に対するそれぞれのTBCLの割合は digitoxinで大きく、体内から除去される量は digoxinより digitoxinの方が多いいことを示している⁵⁹⁾。

獣医臨床上、digitoxinよりもdigoxinの使用が主流となりつつある^{23, 26, 40, 41, 58, 77}。その理由として、(1) 臨床的効果が十分であること^{7, 25, 32}、(2) 経口投与および静脈内投与の両方が可能なこと⁷、(3) 体内運命が他剤と比較してより詳細に説明されていること^{7, 23}、(4) digitoxin末の吸収が不定であること^{14, 40}、などが挙げられている。

一方、少数ではあるが、digitoxinの長所を評価する報告も認められる。Hamlin^{40, 41}によると、(1) digoxinよりも心筋収縮力増強作用が急速かつ強力に発現し、(2) tinctureの吸収は迅速、完全で、(3) 他の因子(腎機能・肝機能・barbiturates)による影響は少なく、(4) 血中濃度は多くの例で治療範囲内に入り、中毒頻度も少なく、(5) 副作用を発現しても、 $t_{1/2\beta}$ が短いため、症状の消失が速い。従って、digoxinよりもdigitoxinの臨床的有用性が高いことを強調している。さらに、ジギタリス中毒の消化器症状(食欲不振・悪心・嘔吐・下

痢など)は digoxin 投与時と比較して少ないことも指摘されている (13, 23, 41, 58)。

犬において digoxin と digitoxin の薬物動態は異なり、それぞれ長所および短所を有するが、実験ならびに臨床的検討は主として digoxin で行なわれている。従って、両剤の臨床薬理学的な比較検討はジギタリスの臨床応用上きわめて重要である。本研究では両剤の薬物動態に対する肝臓の関与についても比較検討を試みた。総胆管結紮による実験的胆汁うっ滞時における digoxin および digitoxin の薬物動態は両剤とも肝障害による影響が認められた。しかし、その影響の程度は異なり、両剤の代謝・排泄に対する肝臓の関与の割合は相違することが推論された (Fig. 20)。実験的胆汁うっ滞時には血漿からの消失半減期 $t_{1/2\beta}$ は両剤とも延長し、肝ミクロゾーム薬物代謝酵素系の誘導剤である phenobarbital 前処置により短縮した。しかし、 $t_{1/2\beta}$ の延長割合は digoxin よりも digitoxin で大きかった。ま

た、血漿濃度は digitoxin のみで有意に高値を
持続した。従って、胆汁うっ滞の影響は
digitoxin でより大きいものと考えられる。脂
溶性が高く、血漿蛋白結合率も高い
digitoxin では肝障害による直接的な影響に加
えて、うっ血性心不全²⁶⁾や肝疾患^{68, 78)}の増
悪などに伴う低蛋白血症や腹水中への蛋白
移動により一段と複雑な薬物動態を示すもの
と推論される。これらの所見より、臨床上、
胆汁うっ滞あるいは他の肝障害合併時にはジ
ギタリス剤選択上、肝臓の関与がより大きい
digitoxin よりも digoxin の方が妥当と考えら
れる。

犬における digoxin ならびに digitoxin の薬
物動態はきわめて複雑で、また、前述の如く、
ヒトとの間に種差が認められ、ヒトの成績を
直接外挿することは問題がある。心疾患犬の
ジギタリス療法において、ジギタリス中毒の
発現を最少にして、最適な陽性変力性効果お
よび陰性変時効果を得るための血中および組

織内濃度は確立されていない²⁾。また、十分な研究計画のもとで実施した両剤の臨床薬理学的比較検討はきわめて少ない²⁾。従って、digoxinならびに digitoxin 両剤の比較検討も含めて、至適ジギタリス投与法を確立するうえで、正常状態下に加えて、心不全やそれに合併する種々の病的状態下における両剤の維持投与中の臨床薬理学的比較検討がさらに必要と考えられる。

V 結 語

うっ血性心不全の治療および心房細動の心室拍数コントロール上、ジギタリス、とくに digoxin および digitoxin は重要な地位を占めている。しかし、ジギタリス剤は有効治療域が極めて狭く、副作用の発現に留意すべき薬物であり、臨床薬理的検討が必要である。

本研究では犬における digoxin および digitoxin の薬物動態について検討し、さらに、薬物代謝・排泄上、重要な肝臓の関与について検討を行ない、以下の結論を得た。

- (1) Digoxin の血漿からの消失半減期 $t_{1/2\beta}$ は約 20 時間であった。
- (2) 総胆管結紮による実験的胆汁うっ滞の犬では血漿 digoxin 濃度は対照群と差異を認めなかった。しかし、血漿からの消失速度定数 β 値は有意に低値を示し、 $t_{1/2\beta}$ は延長 (25.2 時間) した。
- (3) Phenobarbital 前処置後の総胆管結紮犬

- では digoxin の $t_{1/2\beta}$ は延長することなく、
対照群とほぼ同じであった。
- (4) 犬における digoxin 代謝・排泄に対して、
肝臓は明らかな影響をおよぼすことが示
唆された。
- (5) Digoxin の血漿からの消失半減期 $t_{1/2\beta}$
は約 7.5 時間で、digoxin よりも短かった。
- (6) 実験的胆汁うっ滞の犬では血漿
digitoxin 濃度は対照群と比較して有意
に高値を持続し、血漿からの消失速度定
数 β 値は有意に低値を示し、 $t_{1/2\beta}$ も延長
(24.5 時間) した。
- (7) Phenobarbital 前処置後の総胆管結紮犬
では血漿 digitoxin 濃度は高値を示さず、
また、 $t_{1/2\beta}$ の延長も認められなかった。
- (8) 犬における digitoxin 代謝・排泄に対し
て、肝臓は明らかな影響をおよぼすこと
が示唆された。
- (9) Digoxin および digitoxin の薬物動態に対
する肝臓の関与を比較すると、脂溶性が

高く、血漿蛋白結合率の高い digitoxin
では胆汁うっ滞による影響が大きかった。

1785年、William Withering はヒト医学臨床において、また、1841年、Delabere Blaine は獣医臨床上、ジギタリスの治療効果をはじめて紹介した。以来、約200年経過した今日においても、ジギタリスはうっ血性心不全の治療や心房細動の心室拍数コントロール上、重要な地位を占めている。しかし、このジギタリスは有効治療域がきわめて狭く、副作用の発現に注意すべき薬物である。臨床薬理学の進歩に伴ない、家畜におけるジギタリスの薬物動態に関する知見は累積しつつあるが、実験的ならびに臨床的検討は digoxin で多く、他剤と比較して、その代謝・排泄が最もよく解明されている。しかし、ジギタリスの代謝・排泄について、不明な点も少なくない。ジギタリス薬物動態に対して、薬物代謝の主要部位である肝臓の関与に関する検討は少なく、肝障害時の薬物動態ならびに臨床的意義は不

詳である。

本研究では犬の実験的胆汁うっ滞時における digoxin および digitoxin の薬物動態より、両剤の代謝・排泄に対する肝臓の関与について検討し、さらに、両剤の臨床的有用性についても比較検討した。

A Digoxin 投与による薬物動態の検討

健康雑種成犬 18 頭を対照 (C) 群、総胆管結紮 (L) 群、phenobarbital 前処置後総胆管結紮 (P) 群の 3 群に分け、digoxin 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 回静脈内投与した。Digoxin 投与後、経時的に採血し、血漿 digoxin 濃度を radioimmunoassay (RIA) 法により測定した。

各群の血漿 digoxin 濃度推移は指数関数的に急速に減少する分布 (α) 相と静脈内投与 6~8 時間以降の排泄 (β) 相とに分けられ、2 つの指数関数式の和 ($C_t = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t}$) として表現された。指数関数式から得られた血漿 digoxin 理論濃度値は RIA 法による実測濃度値

とよく一致した。

C群の digoxin 薬物動態において、血漿消失半減期 ($t_{1/2\beta}$) は約 20 時間であった。外挿法により求めた見かけの分布容量 (V_d) は 6.608 l/kg 、血漿濃度曲線下面積法による見かけの分布容量 ($V_{d\text{area}}$) では 9.424 l/kg であった。総体クリアランス (TBCL) は 5.65 ml/min/kg であった。

L群において、血漿 digoxin 濃度は各時間で、他2群と有意差が認められなかった。C群と比較して、排泄 (β) 相における消失速度定数 β 値は有意に低値を、 $t_{1/2\beta}$ は約 25 時間に延長した。また、中央 (血液) コンパートメントから末梢 (組織) コンパートメントへの移行速度定数 k_{12} は有意に大きく、 V_d も増大した。TBCL は C群と有意差を認めなかったが、低値を示した。

P群では L群と同様に総胆管結紮を行なっても、 $t_{1/2\beta}$ の延長および V_d の増大は認められず、C群とほぼ同じ値であった。L群との比

較では $t_{1/2\beta}$ は短縮した。中央（血液）コンパートメントからの消失速度定数 k_{e1} は大きく、また、 V_d は有意に減少した。TBCL は C 群および L 群と有意差を認めなかったが、高値を示した。

以上の成績より、今回得られた健常犬における digoxin 薬物動態は従来 of 報告とほぼ一致した。総胆管結紮により digoxin の消失は遅延し、組織への digoxin 分布が増大した。また、phenobarbital 前処置後総胆管結紮では消失速度の遅延や分布容量の増大は認められず、phenobarbital 前処置による肝ミクロゾム薬物代謝酵素系活性に起因するものと推察され、digoxin 代謝・排泄に対する肝臓の関与を間接的に示唆する成績と思われた。Digoxin の代謝・排泄に対して、肝臓の関与はきわめて少ないとする報告も認められるが、本検討では肝臓は明らかな影響をおよぼすことが示唆された。しかし、各群の血漿 digoxin 濃度に有意差が認められないことより、肝臓の関与の程度

は主要排泄経路である腎臓より少ないものと推論される。

B Digitoxin投与による薬物動態の検討

健全雑種成犬15頭を対照(C)群、総胆管結紮(L)群およびphenobarbital前処置後総胆管結紮(P)群の3群に分け、digitoxin 20 μ g/kgを1回静脈内投与した。投与後経時的に採血し、血漿digitoxin濃度をRIA法により測定した。さらに、雑種成犬10頭を対象とし、前述と同様に処置した3群と、胆管瘻を作製したF群の計4群に分けて、 3 H標識digitoxin 50 μ Ci/14kgおよび非標識digitoxin 20 μ g/kgを静脈内投与した。血漿、尿および胆汁中のradioactivityをdichloromethane(CH_2Cl_2)-溶性および不溶性分画に分けて計測した。

各群の血漿digitoxin濃度推移はdigoxinと同様に、2つの指数関数の和として表現され、その理論濃度値は実測濃度値とよく一致した。

C群のdigitoxin薬物動態において、血漿消

失半減期 ($t_{1/2\beta}$) は約 7.5 時間であった。見かけの分布容量 (V_d) は 0.807 l/kg , 血漿濃度曲線下面積法 (V_{darea}) は 0.905 l/kg であった。総体クリアランス (TBCL) は 1.56 ml/min/kg を示した。

L 群において、各時間での血漿 digitoxin 濃度は C 群および P 群より有意に高値を持続した。 $t_{1/2\beta}$ は約 24.5 時間に延長し、 V_d および V_{darea} も低値を示し、C 群と有意差を認められた。

k_{el} は低値を示したが、有意差は認められなかった。TBCL は C 群より低値を示した。

P 群の血漿濃度推移は一部の例において、投与直後より指数関数的に減少しつつ、1-compartment open model ($C_t = C_0 \cdot e^{-k \cdot t}$) に一致した。本群ではたとえ L 群と同様に総胆管結紮を行なっても、血漿濃度は高値を示さず、C 群とほぼ同一レベルであった。 $t_{1/2\beta}$ 、 V_d 、 V_{darea} および TBCL も C 群と有意差を認めなかった。しかし、L 群との比較ではこれらのパラメーターに有意差が認められた。

³H 標識 digitoxin 投与による検討では

CH₂Cl₂ - 溶性分画 (digitoxin および 強心作用を有する脂溶性代謝産物) の血漿 radioactivity は投与 12 および 24 時間後において、C、P、F 群より L 群で高値を示した。24 時間尿における radioactivity は C、L、F 群において、投与量の 15 ~ 20 % で、その 95 % が CH₂Cl₂ - 不溶性分画 (強心作用を失った水溶性代謝産物) であった。P 群の尿中排泄量は投与量の 35 % で、他群よりも多く、主として CH₂Cl₂ - 不溶性分画の増加に起因した。F 群における胆汁中の radioactivity は投与量の 7 % で、その約 85 % は CH₂Cl₂ - 不溶性分画であった。犬に投与した digitoxin はその大半が強心作用を失った水溶性代謝産物に変化したのち、尿中ならびに胆汁中に排泄された。

以上の成績より、今回得られた健常犬における digitoxin 薬物動態は従来の報告とほぼ一致した。総胆管結紮により digitoxin の血漿濃度は高値を維持し、消失はいちじるしく遅延した。また、phenobarbital 前処置後総胆管結

梨では血漿濃度の上昇や消失速度の遅延は認められず、また尿中への代謝産物の排泄は増加し、phenobarbital前処置による肝ミクロゾム薬物代謝酵素系活性に起因するものと推察され、digitoxin代謝・排泄に対する肝臓の関与を間接的に示唆する成績と思われる。

Digitoxinの代謝・排泄に対して、肝臓の関与はきわめて少ないとする報告も認められるが、本検討では肝臓は明らかな影響をおよぼすことが示唆された。

C DigoxinおよびDigitoxinの比較

Digoxinおよびdigitoxinの化学構造上の相違はステロイド核C環のC-12位における水酸基(OH)の有無のみである。このわずかな相違により、極性はC-12位にOHを有する

digoxinで高く、血漿蛋白結合率はdigoxinよりdigitoxinで高く、消化管からの吸収は脂溶性の高いdigitoxinで多くなる。

Digoxinおよびdigitoxinはこれら特性の相

違により、それぞれ特有の薬物動態を示す。

犬における $t_{1/2\beta}$ は digoxin の 1～1.5 日に対して、digitoxin では 6～14 時間と きわめて短い。本検討においても、同様に digitoxin で短かった。ヒトの場合、digoxin の $t_{1/2\beta}$ は 1～2 日で犬とほぼ同じであるが、digitoxin では 4～10 日と著しく長く、digitoxin 薬物動態上、犬とヒトとの間に種差が認められる。

本研究では両剤の薬物動態に対する肝臓の関与についても比較検討を試みた。今回行なった総胆管結紮による実験的胆汁うっ滞時の検討では digoxin および digitoxin の薬物動態は両剤とも消失速度定数 β 値は有意に低値を示し、 $t_{1/2\beta}$ は延長、phenobarbital 前処置により短縮した。しかし、その延長割合は digoxin よりも digitoxin で大きく、また、血漿濃度は digitoxin のみで有意に高値を持続し、その影響の程度は異なった。

以上より、digoxin および digitoxin の代謝・排泄上、肝臓は重要な部位であるが、ヒト

において、各種肝疾患（肝硬変、急性・慢性肝炎）により血中濃度、 712B および尿中排泄量などは影響を受けないとする報告が多い。しかし、犬において両剤はヒトよりも体内変化を多く受けた後、尿および胆汁中に排泄される。従って、犬における digoxin ならびに digitoxin の薬物動態は種差が存在し、ヒトの成績を直接外挿することは危険と思われる。

本検討において、犬の digoxin 712B は従来ヒトで報告されているほど長いものではなく、6-14時間程度である。また、両剤の薬物動態は総胆管結紮による胆汁うっ滞や phenobarbital 投与により影響を受け、肝臓の関与が示唆された。肝疾患の種類や重症度によりその影響が異なる可能性もあるが、ジギタリス維持療法に際して、胆汁うっ滞や他の肝障害合併時には血中および組織内濃度は上昇し、副作用の発現が危惧される。従って、digoxin および digitoxin 使用時には肝機能状態に十分留意すべきと結論される。また、胆

汁うっ滞による両剤の薬物動態の影響度合は異なり、digoxinよりdigitoxinでより大きいと考えられる。临床上、胆汁うっ滞あるいは他の肝障害合併時にはジギタリス剤選択上、肝臓の関与がより大きいdigitoxinよりもdigoxinが妥当と考えられる。

犬におけるジギタリスの薬物動態はきわめて複雑で、種差も存在することより、肝障害の種類や程度、また、種々の病的状態下に応じた適切なジギタリス療法を確立する上で、両剤の維持療法下における臨床薬理的比較検討がさらに必要と考えられる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、終始懇篤なご指導、ご校閲をいただいた帝京大学医学部第二内科学教室の宮下英夫主任教授および同教室の佐藤友英教授に深謝いたします。肝組織所見の判読に際し、同大学医学部第一内科学教室の山中正巳教授に御礼申し上げます。また、論文作製に際し、獣医学的見地より多大なご助言、ご指導を賜った麻布大学獣医学部内科学第二講座の小林好作教授、同獣医学部薬理学講座の赤堀文昭教授ならびに同獣医学部外科学第二講座の鈴木立雄教授に感謝いたします。実験実施にあたり、協力をいただいた臨床研究棟第二内科生理実験室の関係諸氏に御礼申し上げます。

文 献

- 1) Abel R.M., Luchi R.J., Peskin G.W., Conn H.L.Jr. and Miller L.D.: Metabolism of digoxin: Role of the liver in tritiated digoxin degradation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 150:463~468 (1965)
- 2) Adams H.R.: Digitalis and other inotropic agents. In *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Booth N.H. and McDonald L.E. editors, 5th ed. P435~457, The Iowa State University Press/AMES, Iowa (1982)
- 3) Amlie J.P., Storstein L. and Heldaas O.: Correlation between pharmacokinetics and inotropic and electrophysiologic responses to digitoxin in the intact dog. *J. Cardiovascu. Pharmacol.* 1:529~540 (1979)
- 4) Baggot J.D. and Davis L.E.: Plasma protein binding of digitoxin and digoxin in several mammalian species. *Res. Vet. Sci.* 15:81~87 (1973)
- 5) Baggot J.D.: Disposition and fate of drugs in the body. In *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Booth N.H. and McDonald L.E. editors, 5th ed. P36~69, The Iowa State University Press/AMES, Iowa (1982)
- 6) Barr I., Smith T.W., Klein M.D., Hagemeijer F. and Lown B.: Correlation of the electrophysiologic action of digoxin with serum digoxin concentration. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 180:710~722 (1972)
- 7) Beck A.M.: Digoxin therapy and toxicity in dogs. *Proc. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 36:23~30 (1969)
- 8) Beermann B., Hellström K. and Rosén A.: Fate of orally administered ^3H -digitoxin in man with special reference to the absorption. *Circulation* 43:852~862 (1971)
- 9) Beermann B., Hellström K. and Rosén A.: The absorption of orally administered [12α - ^3H] digoxin in man. *Clin. Sci.* 43:507~518 (1972)

- 10) Bluschke V. and Viana A.P.: Digitoxin plasma half-life in the dog after administration of toxic doses. *Arzneim.-Forsch.* 26:591~592 (1976)
- 11) Bodem G. and von Unruh E.: Dihydrodigitoxin, a metabolite of digitoxin in humans. In *Cardiac Glycosides*, Bodem G. and Dengler H.J. editors, P74~84, Springer-Verlag, Berlin (1978)
- 12) Bodem G., Ochs H.R. and Dengler H.J.: The effect of disease on cardiac glycoside pharmacokinetics. In *Handbook of Experimental Pharmacology Vol.56/II, Cardiac Glycosides Part II: Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology*. Greeff K. editor, P219~238, Springer-Verlag, Berlin (1981)
- 13) Bohn F.K.: Digitalis in der Kleintierpraxis. *Praktische Tierarztz.* 62:394~398 (1981)
- 14) Breznock E.M.: Application of canine plasma kinetics of digoxin and digitoxin to therapeutic digitalization in the dog. *Am. J. Vet. Res.* 34:993~999 (1973)
- 15) Breznock E.M.: Effects of phenobarbital on digitoxin and digoxin elimination in the dog. *Am. J. Vet. Res.* 36:371~373 (1975)
- 16) Button C., Gross D.R., Johnston J.T. and Yakatan G.J.: Pharmacokinetics, bioavailability, and dosage regimens of digoxin in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 41:1230~1237 (1980)
- 17) Button C., Gross D.R. and Allert J.A.: Application of individualized digoxin dosage regimens to canine therapeutic digitalization. *Am. J. Vet. Res.* 41:1238~1242 (1980)
- 18) Button C. and Gross D.R.: A pharmacokinetic basis for the administration of digoxin to puppies. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 3:209~215 (1980)

- 19) Caldwell J.H., Bush C.A. and Greenberger N.J.: Interruption of the entero-hepatic circulation of digitoxin by cholestyramine. *J. Clin. Invest.* 50:2638~2644 (1971)
- 20) Caldwell J.H. and Cline C.T.: Biliary excretion of digoxin in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 19:410~415 (1976)
- 21) Carruthers S.G. and Dujovne C.A.: Digoxin therapy during T-tube biliary drainage in man. *J. Am. Med. Assoc.* 240:2756~2757 (1978)
- 22) Clark D.R. and Kalman S.M.: Dihydrodigoxin: A common metabolite of digoxin in man. *Drug Metab. Dispos.* 2:148~150 (1974)
- 23) Dear M.G.: Agents acting on the cardiovascular system II. Clinical use in small animals. In *Pharmacological Basis of Small Animal Medicine*. Yoxall A.T. and Hird J.F.R. editors, P164~188, Blackwell Scientific Publications, Oxford (1979)
- 24) De Rick A., Belpaire F.M., Bogaert M.G. and Mattheeuws D.: Plasma concentrations of digoxin and digitoxin during digitalization of healthy dogs and dogs with cardiac failure. *Am. J. Vet. Res.* 39:811~815 (1978)
- 25) Detweiler D.K.: Cardiac glycosides in the treatment of congestive heart failure in dogs. *Animal Hospital* 1:29~34 (1965)
- 26) Detweiler D.K.: Cardiac drugs. In *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Jones L.M., Booth N.H. and McDonald L.E. editors, 4th ed. P496~542, AMES: The Iowa State University Press, Iowa (1977)
- 27) Doherty J.E. and Perkins W.H.: Tissue concentration and turnover of tritiated digoxin in dogs. *Am. J. Cardiol.* 17:47~52 (1966)

- 28) Doherty J.E., Flanigan W.J., Murphy M.L., Bulloch R.T., Dalrymple G.L., Beard O.W. and Perkins W.H.: Tritiated digoxin: XIV. Enterohepatic circulation, absorption, and excretion studies in human volunteers. *Circulation* 42:867~873 (1970)
- 29) Doherty J.E., De Soyza N., Kane J.J., Bissett J.K. and Murphy M.L.: Clinical pharmacokinetics of digitalis glycosides. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 21:141~158 (1978)
- 30) Doherty J.E.: Clinical use of digitalis glycosides. *Cardiology* 72:225~254 (1985)
- 31) Dvorchik B.H. and Vesell E.S.: Pharmacokinetic interpretation of data gathered during therapeutic drug monitoring. *Clin. Chem.* 22:868~878 (1976)
- 32) Ettinger S.: Therapeutic digitalization of the dog in congestive heart failure. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 148:525~531 (1966)
- 33) Gastauer R., Eltze M. und Pabst J.: Möglichkeit einer Geschlechtsabhängigkeit der Bioverfügbarkeit und Elimination verschiedener Digoxin-Zubereitungen beim Beagle. *Arzneim.-Forsch.* 29:754~757 (1979)
- 34) Geiling E.M.K.: Biosynthesis of radioactive medicinally important drugs with special reference to digitoxin. *Trans. Ass. Amer. Physicians* 63:191~195 (1950)
- 35) Gibson T.P. and Nelson H.A.: Digoxin alters quinidine and quinidine alters digoxin pharmacokinetics in dogs. *J. Lab. Clin. Med.* 95:417~428 (1980)
- 36) Gierke K.D., Perrier D., Mayersohn M. and Marcus F.I.: Digoxin disposition kinetics in dogs before and during azotemia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 205:459~464 (1978)
- 37) 後藤 茂: 臨床薬物速度論序説. 医歯薬出版(株) 東京 (1979)

- 38) Greeff K., Greven G., Osswald W. and Viana A.P.: Studies on the elimination of digitoxin and ouabain in the dog, using the tolerance test of repeated intravenous infusions. Arch. Int. Pharmacodyn. 179:326~335 (1969)
- 39) Hamamoto H., Takeda H., Katoh T., Tokuoka T., Kitamura K., Takanashi T. and Bamba M.: The metabolism of digitoxin in hepatic cirrhosis of human subjects Jpn. Cir. J. 42:893~900 (1978)
- 40) Hamlin R.L., Dutta S. and Smith C.R.: Effects of digoxin and digitoxin on ventricular function in normal dogs and dogs with heart failure. Am. J. Vet. Res. 32:1391~1398 (1971)
- 41) Hamlin R.L.: Basis for selection of a cardiac glycoside for dogs. Proc. 1st Symp. Vet. Pharmacol. Ther. P241~261 (1978)
- 42) Harrison C.E.Jr., Brandenburg R.O., Ongley P.A., Orvis A.L. and Owen C.A.Jr.: The distribution and excretion of tritiated substances in experimental animals following the administration of digoxin-³H. J. Lab. Clin. Med. 67:764~777 (1966)
- 43) Herrmann I. und Repke K.: Entgiftungsgeschwindigkeit und Kumulation von Digitoxin bei verschiedenen Species. Naunyn-Schmiedbergs Arch. Exp. Path. Pharmak. 247:19~34 (1964)
- 44) Hoffman B.F. and Bigger J.T.Jr.: Digitalis and allied cardiac glycosides. In Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Gilman A.G., Goodman L.S. and Gilman A. editors, 6th ed. P729~760. Macmillan Publishing Co., Inc., New York (1980)
- 45) Jenkins W.L. and Clark D.R.: A review of drugs affecting the heart. J. Am. Vet. Med. Assoc. 171:85~92 (1977)

- 46) Kalman S.M., Güllner H.-G., Gibson Th. A., Kuhn S., Stinson E.B., Miller R. and Halpern J.: A two-compartment model for digoxin disposition in dogs. *Arzneim.-Forsch.* 30:943~945 (1980)
- 47) Katzung B.G. and Meyers F.H.: Excretion of radioactive digitoxin by the dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 149:257~262 (1965)
- 48) Katzung B.G. and Mayers F.H.: Biotransformation of digitoxin in the dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 154:575~580 (1966)
- 49) Klotz U. and Antonin K.H.: Biliary excretion studies with digoxin in man. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 15:332~334 (1977)
- 50) Kuhlmann J., Rietbrock N. and Schnieders B.: Tissue distribution and elimination of digoxin and methyldigoxin after single and multiple doses in dogs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1:219~234 (1979)
- 51) Lahrtz Hg., Reinold H.M. und van Zwieten P.A.: Serumkonzentration und Ausscheidung von ³H-Digitoxin beim Menschen unter normalen und pathologischen Bedingungen. *Klin. Wschr.* 43:695~700 (1969)
- 52) Lage G.L. and Spratt J.L.: Species and sex variation in the hepatic metabolism of H³-digoxin in vitro. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 159:182~193 (1968)
- 53) Lehmann H.D.: Zur experimentellen und veterinär-klinischen Pharmakologie der Herzglykoside. *Praktische Tierarzt.* 61:579~588 (1980)
- 54) Malini P.L., Sarti F., Dal Monte P.R., Grepioni A., Boschi S. and Ambrosioni E.: Effects of chronic liver disease on plasma levels and metabolism of digoxin and beta-methyldigoxin. *Int. J. Clin. Pharm. Res.* 11:21~27 (1982)
- 55) Marcus F.I. and Kapadia G.G.: The metabolism of tritiated digoxin in cirrhotic patients. *Gastroenterology* 47:517~524 (1964)

- 56) Marcus F.I., Peterson A., Salel A., Scully J. and Kapadia G.G.: The metabolism of tritiated digoxin in renal insufficiency in dogs and man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 152:372~382 (1966)
- 57) Marcus F.I., Pavlovich J., Burkhalter L. and Cuccia C.: The metabolic fate of tritiated digoxin in the dog: A comparison of digitalis administration with and without a "Loading Dose". *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 156:548~556 (1967)
- 58) Miller M.S.: Digitalis: Current concepts and clinical usage in small animals. *Canine Practice* 12:6~16 (1985)
- 59) 小久江栄一・下田 実: 生体内動態解析法. 毒性試験ハンドブック, 白須泰彦・吐山豊秋 編, P417~442, 併フジ・テクノシステム, 東京 (1980)
- 60) Oliver G.C., Cooksey J., Witte C. and Witte M.: Absorption and transport of digitoxin in the dog. *Cir. Res.* 29:419~423 (1971)
- 61) Oliver G.C., Santini L.A., Griffin G. and Ruffy R.: Enterohepatic circulation of digitoxin metabolites in the dog. In *Cardiac Glycosides*, Bodem G. and Dengler H.J. editors, P85~92, Springer-Verlag, Berlin (1978)
- 62) Pedersoli W.M., Ganjam V.K. and Nachreiner R.F.: Serum digoxin concentrations in dogs before, during, and after concomitant treatment with phenobarbital. *Am. J. Vet. Res.* 41:1639~1642 (1980)
- 63) Pedersoli W.M.: Serum digoxin concentrations in dogs before and after concomitant treatment with chloramphenicol. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 16:839~844 (1980)
- 64) Peters D.N., Hamlin R.L. and Powers J.D.: Absence of pharmacokinetic interaction between digitoxin and quinidine in the dog. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 4:271~275 (1981)

- 65) Peters U., Falk L.C. and Kalman S.M.: Digoxin metabolism in patients. Arch. Intern. Med. 138:1074~1076, (1978)
- 66) Peters U., Fritsch W. -P. und Grabensee B.: Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Digitoxin bei Patienten mit Leberzirrhose. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 84:1465~1468 (1978)
- 67) Rietbrock N. and Woodcock B.G.: Pharmacokinetics of digoxin and derivatives. In Handbook of Experimental Pharmacology Vol.56/II, Cardiac Glycosides Part II: Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology, Greeff K. editor, P31~56, Springer-Verlag, Berlin (1981)
- 68) Rosenthal W.S., Cagin N., Somberg J.C., Pitchumoni C.S. and Levitt B.: The influence of liver injury on the distribution of digitoxin in the rat. Arch. Int. Pharmacodyn. 209:369~373 (1974)
- 69) Russell J.Q. and Klaassen C.D.: Biliary excretion of cardiac glycosides. J. Pharmacol. Exp. Ther. 186:455~462 (1973)
- 70) Shah G., Nelson H.A., Atkinson A.J.Jr., Okita G.T., Ivanovich P. and Gibson T.P.: Effect of hemoperfusion on the pharmacokinetics of digitoxin in dogs. J. Lab. Clin. Med. 93:370~380 (1979)
- 71) Smith T.W.: Pharmacokinetics, bioavailability and serum levels of cardiac glycosides. J. Am. Coll. Cardiol. 5:43A~50A (1985)
- 72) Somogyi G., Gostzonyi G., Gachályi B. and Ibrányi E.: Serumkonzentrationen von Digoxin und β -Methyl-Digoxin während und nach einer akuten Hepatitis. Therapiewoche. 28:3317~3321 (1978)
- 73) St. George S., Bine R.Jr., Friedman M. and Bland C.: Renal excretion of digitoxin in the rabbit and dog. Proc. Soc. Exp. Med. 78:504~505 (1951)
- 74) St. George S., Bine R.Jr. and Friedman M.: Role of the liver in excretion and destruction of digitoxin. Circulation 6:661~665 (1952)

- 75) Storstein L.: Studies on digitalis. VI. Digitoxin metabolism on a maintenance regimen and after a single dose. Clin. Pharmacol. Ther. 21:125~140 (1977)
- 76) Storstein L.: Pharmacokinetics of digitoxin. In Handbook of Experimental Pharmacology Vol.56/II, Cardiac Glycosides Part II: Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology. Greeff K. editor, P3~30, Springer-Verlag, Berlin (1981)
- 77) 内野富弥: 心疾患の内科的治療: 家畜の心疾患、澤崎 坦 監修、P232-251, 文永堂、東京 (1984)
- 78) Vöhringer H.F. and Rietbrok N.: Metabolism and excretion of digitoxin in man Clin. Pharmacol. Ther. 16:796~806 (1974)
- 79) Wilkerson R.D., Mockridge P.B. and Massing G.K.: Effects of selected drugs on serum digoxin concentration in dogs. Am. J. Cardiol. 45:1201~1210 (1980)
- 80) Wirth K.E., Frölich J.C., Hollifield J.W., Falkner F.C., Sweetmann B.S. and Oates J.A.: Metabolism of digitoxin in man and its modification by spironolactone. Europ. J. Clin. Pharmacol. 9:345~354 (1976)
- 81) Zilly W., Richter E. and Rietbrock N.: Pharmacokinetics and metabolism of digoxin- and β -methyl-digoxin- 12α - ^3H in patients with acute hepatitis. Clin. Pharmacol. Ther. 17:302~309 (1975)
- 82) Zilly W., Frank P., Richter E. und Rietbrock N.: Die Elimination von Digitoxin bei Leberkrankheiten. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82:1663~1666 (1976)

付 録： 図 お よ び 表

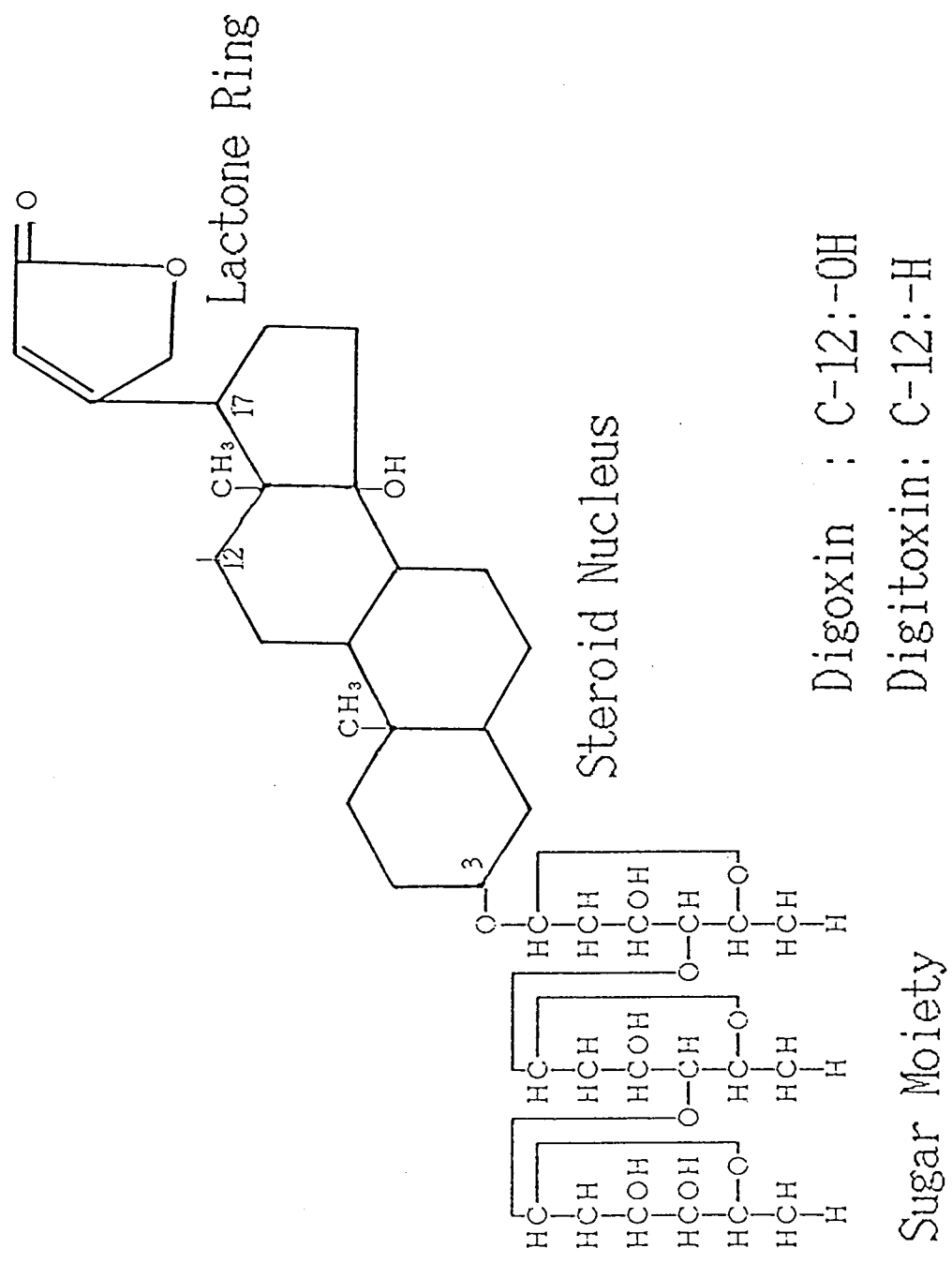
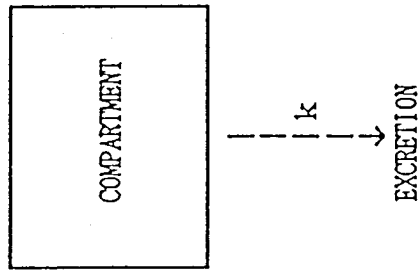


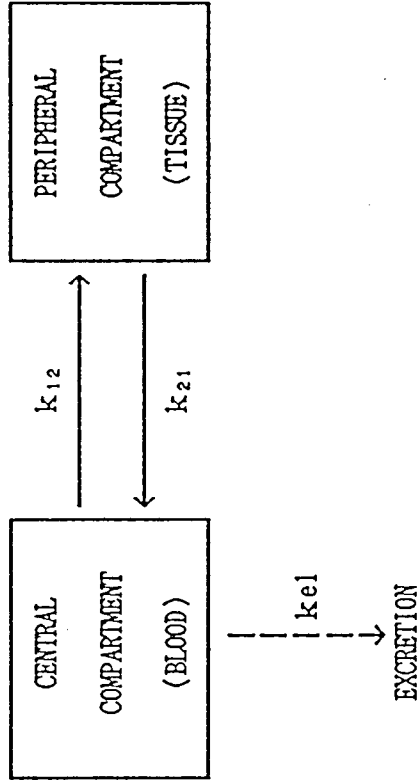
Fig. 1. Molecular Structure of Digoxin and Digitoxin

One-Compartment Open Model



$$[Ct = C_0 \cdot e^{-k \cdot t}]$$

Two-Compartment Open Model



$$[Ct = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t}]$$

Ct = The concentration of the drug at any time t .

C_0 = The concentration of the drug at time 0.

A = Y -axis intercept of the extrapolated distribution phase.

B = Y -axis intercept of the extrapolated elimination phase.

α = The distribution phase rate constant.

β = The elimination phase rate constant.

k = The rate constant for the overall elimination of the drug.

k_{12} = The distribution rate constant (from the central into the peripheral compartment).

k_{21} = The distribution rate constant (from the peripheral into the central compartment).

k_{el} = The elimination rate constant (from the central compartment).

Fig. 2. Compartment Pharmacokinetic Model

(Single Intravascular Dose)

Digoxin: 25 μ g/kg

N : 8 Dogs

$\bar{x} \pm$: Mean \pm S.E.

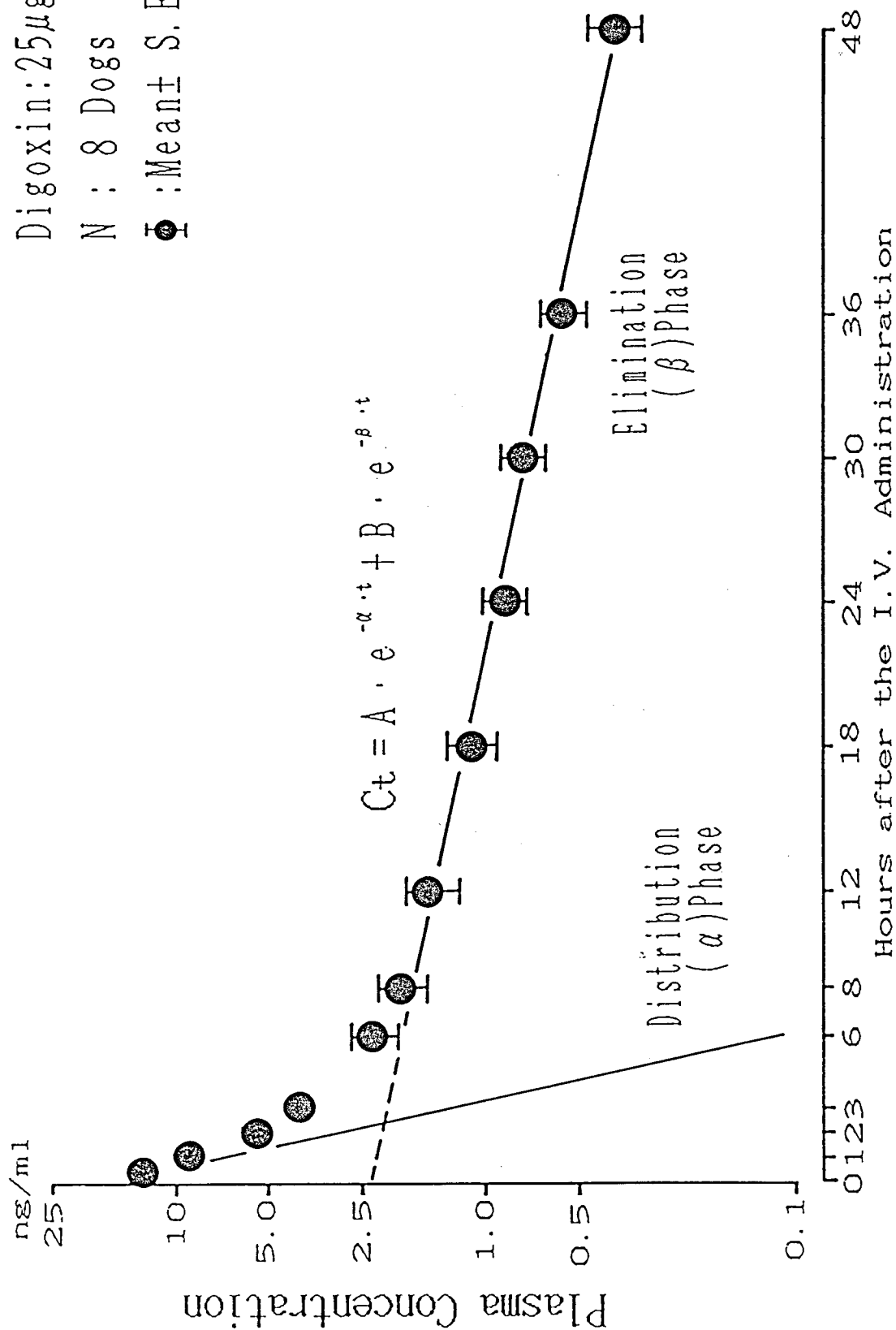


Fig. 3. Mean Plasma Digoxin Concentration of the Control Group

after the I.V. Administration of Digoxin

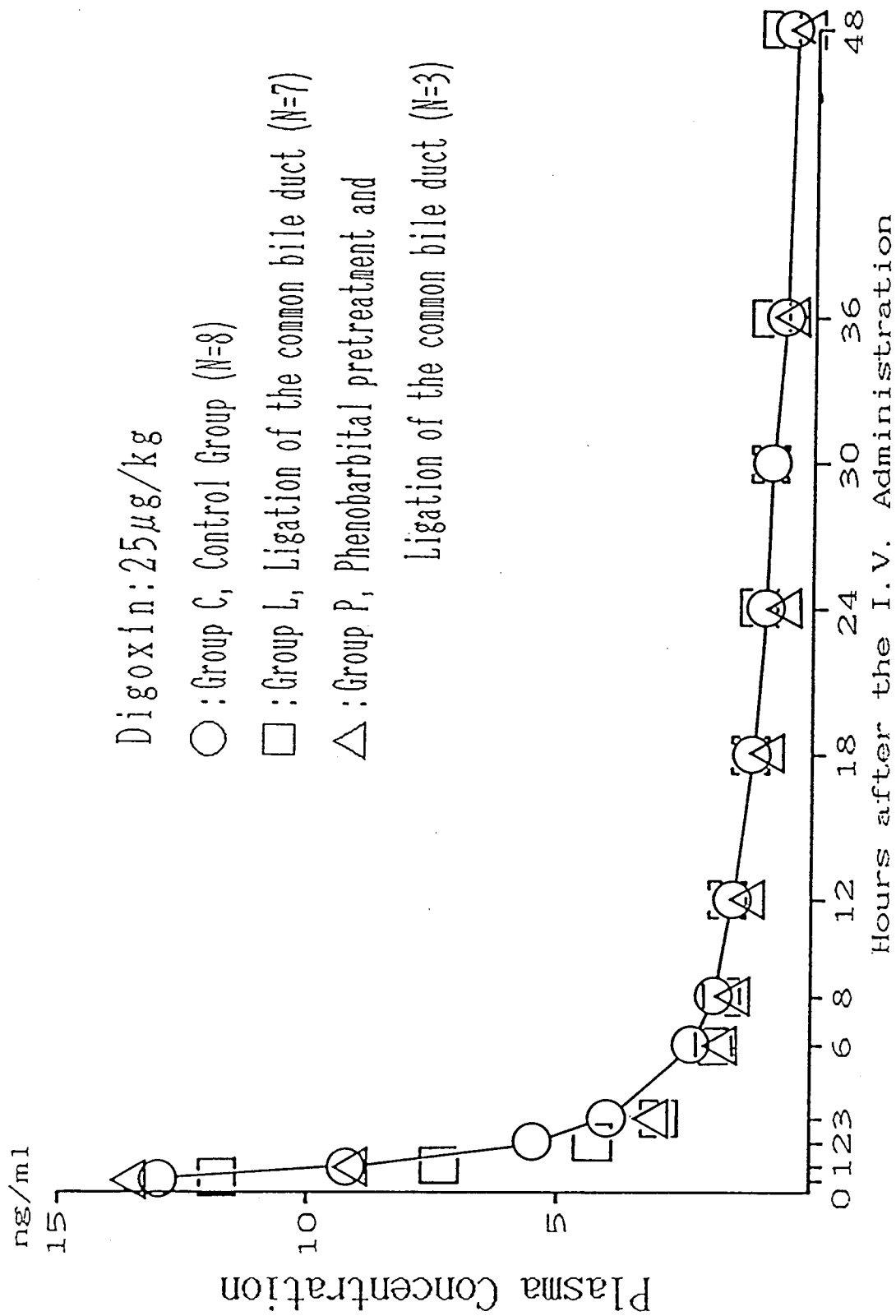


Fig. 4. Plasma Digoxin Concentration-Time Curves after the I.V. Administration of Digoxin

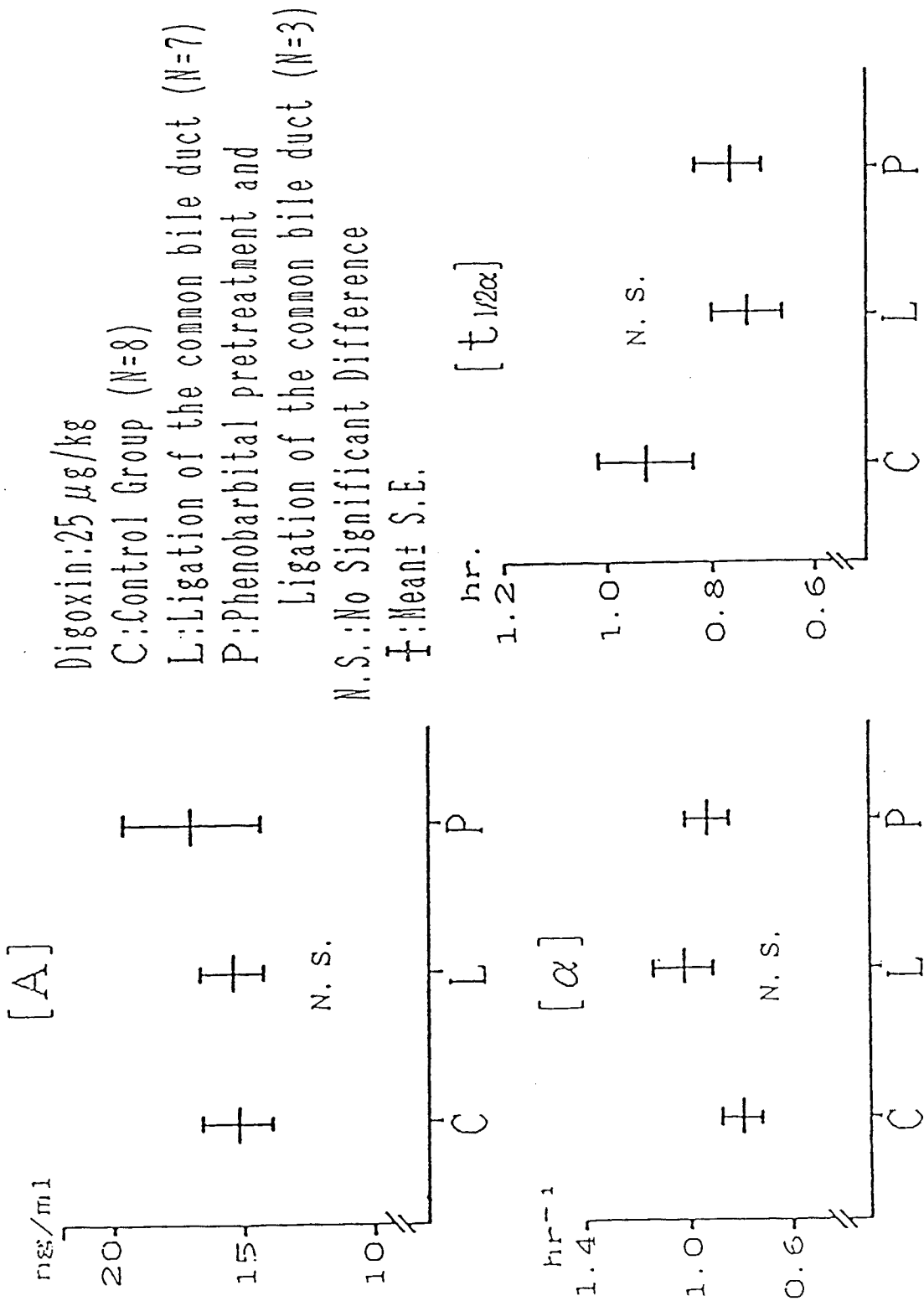
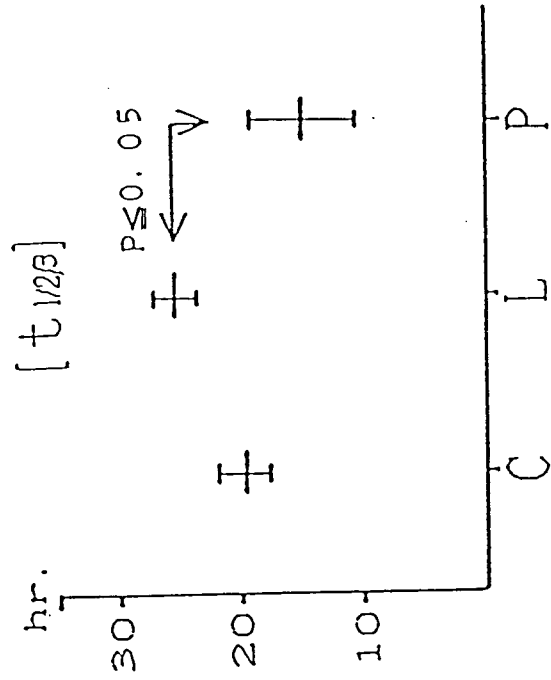
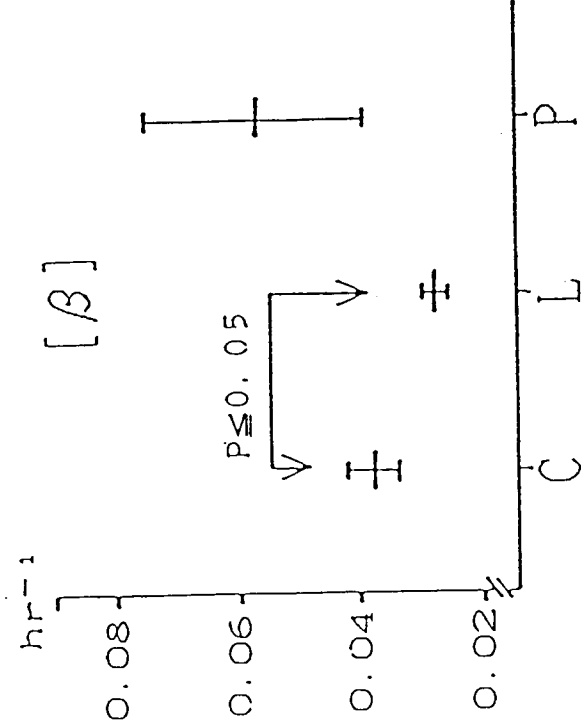
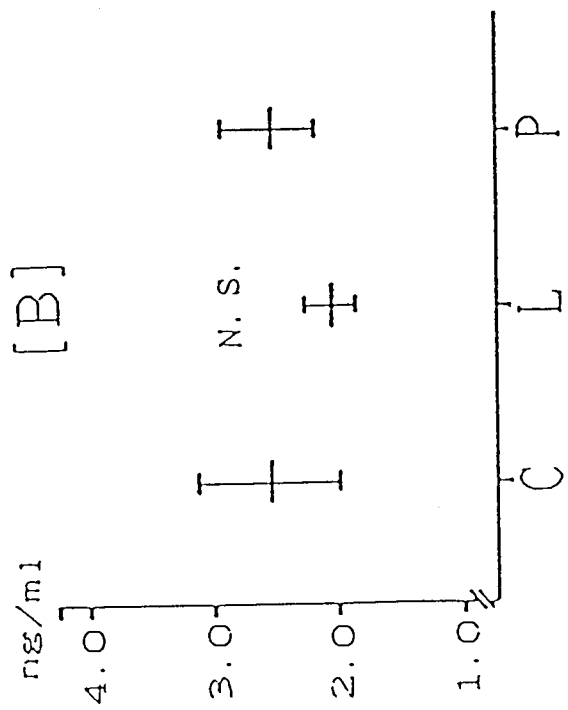


Fig. 5. Comparison of the Pharmacokinetic Parameters between Three Groups -Distribution Phase-



Digoxin: 25 μg/kg

C: Control Group (N=8)

L: Ligation of the common bile duct (N=7)

P: Phenobarbital pretreatment and
Ligation of the common bile duct (N=3)

N.S.: No Significant Difference

±: Meant S.E.

Fig. 6. Comparison of the Pharmacokinetic Parameters between Three Groups - Elimination Phase-

Digoxin: 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$
 C: Control Group (N=8)
 L: Ligation of the common bile duct (N=7)
 P: Phenobarbital pretreatment and
 Ligation of the common bile duct (N=3)
 N.S.: No Significant Difference
 \bar{x} : Mean \pm S.E.

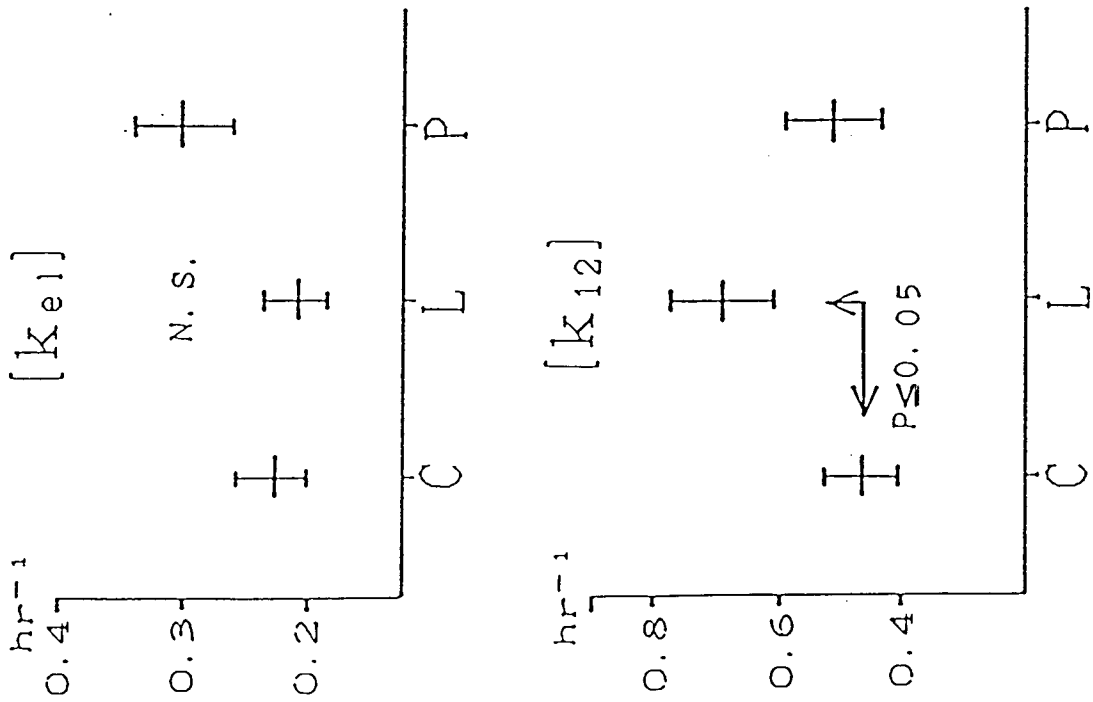


Fig. 7. Comparison of the Pharmacokinetic Parameters between Three Groups - Rate Constants-

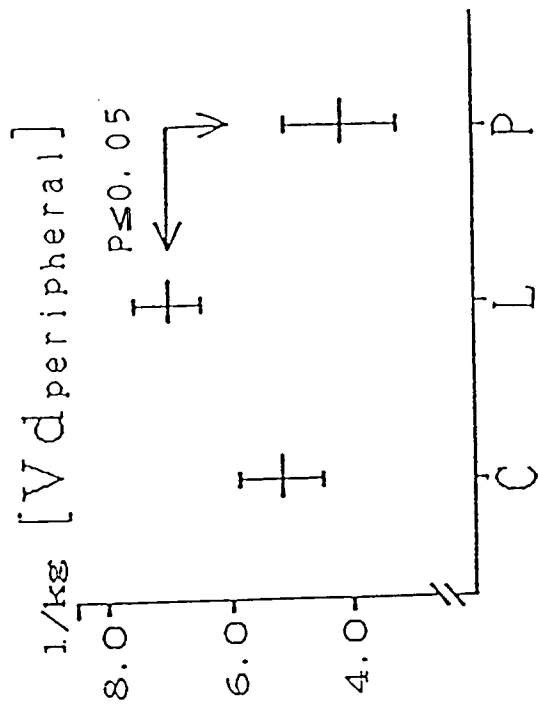
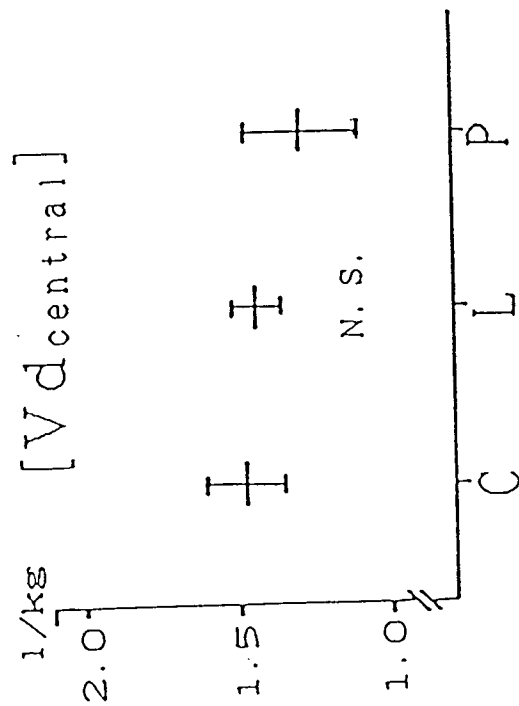
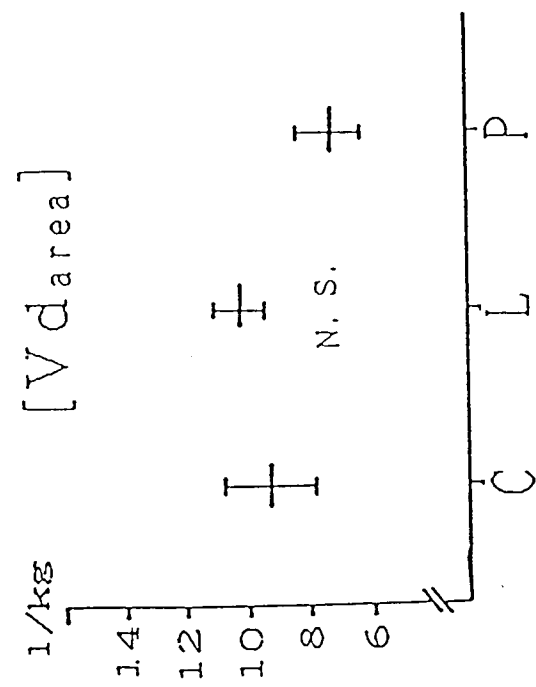
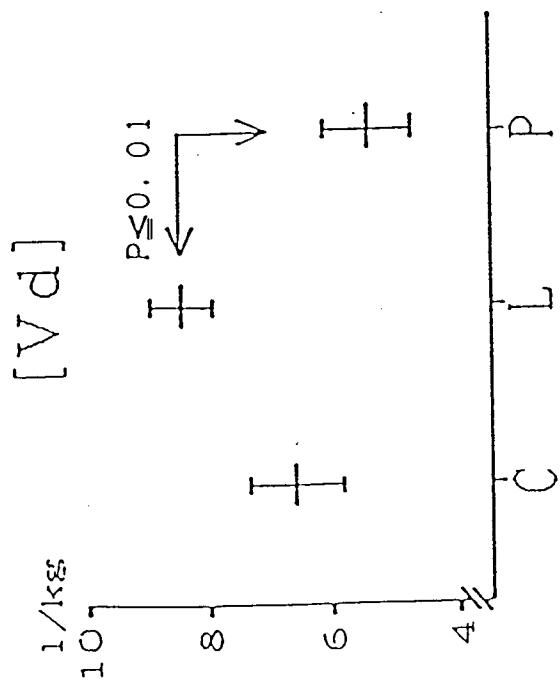


Fig. 8. Comparison of the Pharmacokinetic Parameters between Three Groups - Distribution Volume-

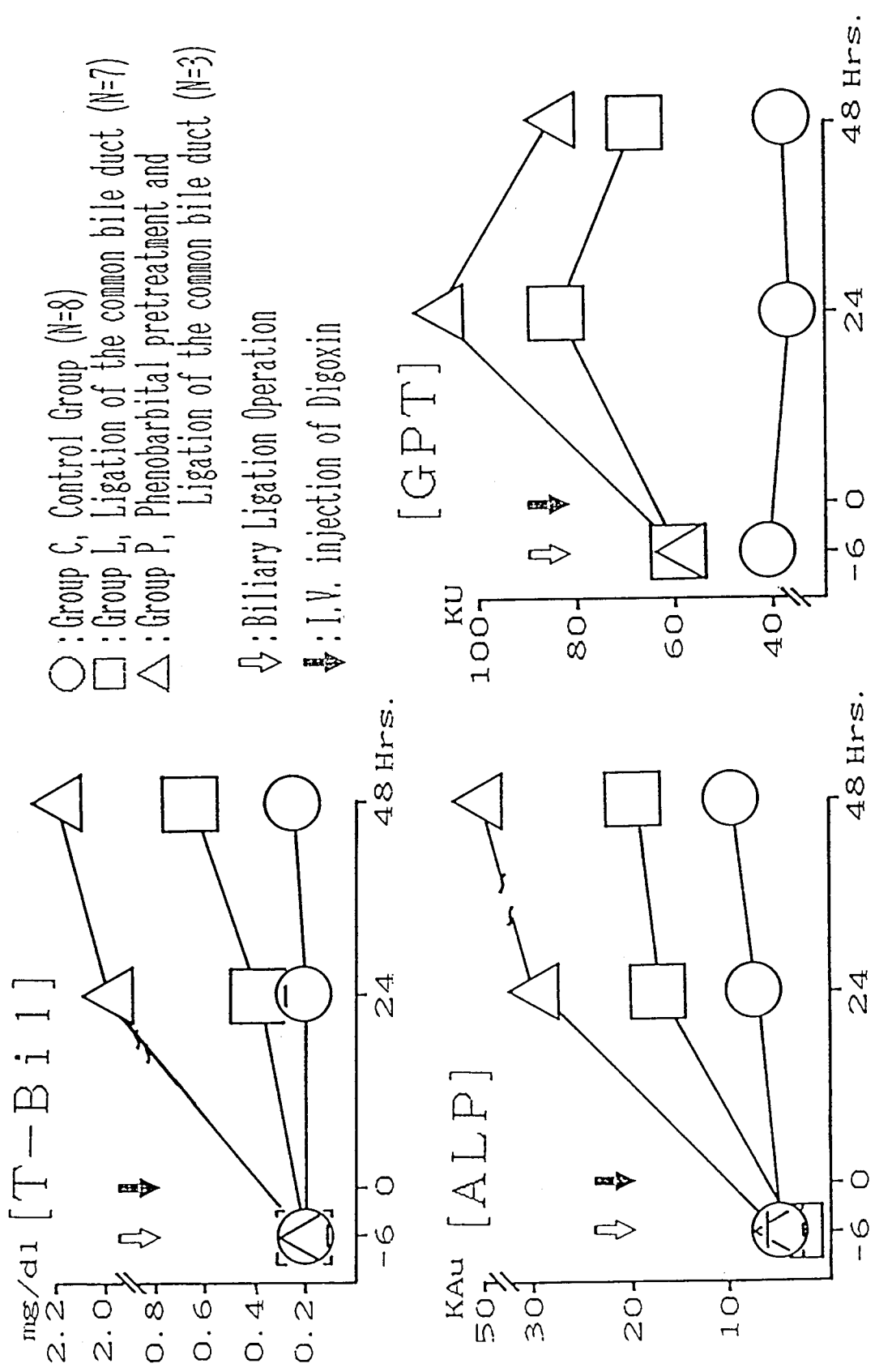


Fig. 9. Liver Function Tests post the Biliary Ligation

Digitoxin: 20 μg/kg

N : 3 Dogs

⊖ : Mean ± S.E.

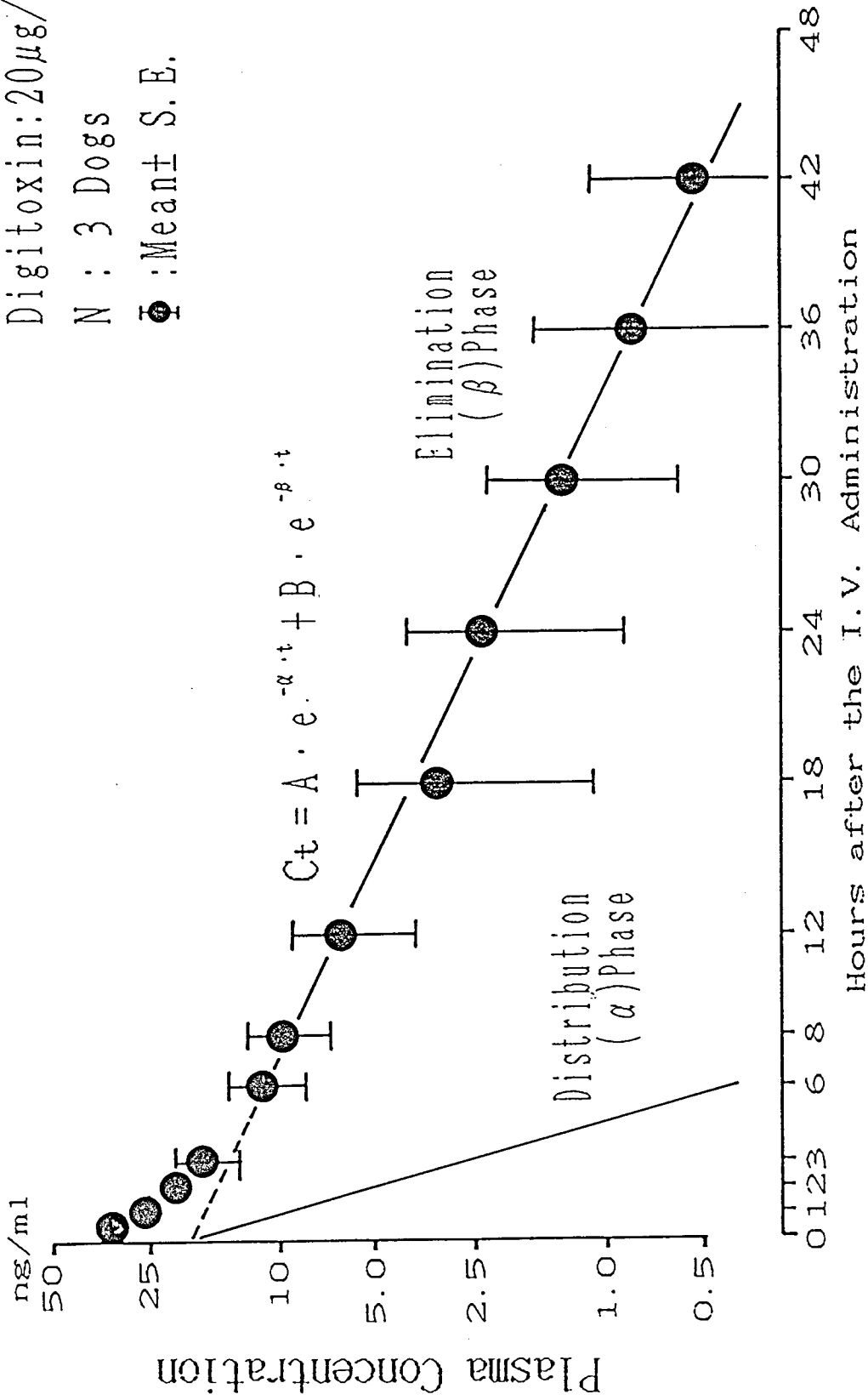


Fig. 10. Mean Plasma Digitoxin Concentration of the Control Group after the I.V. Administration of Digitoxin

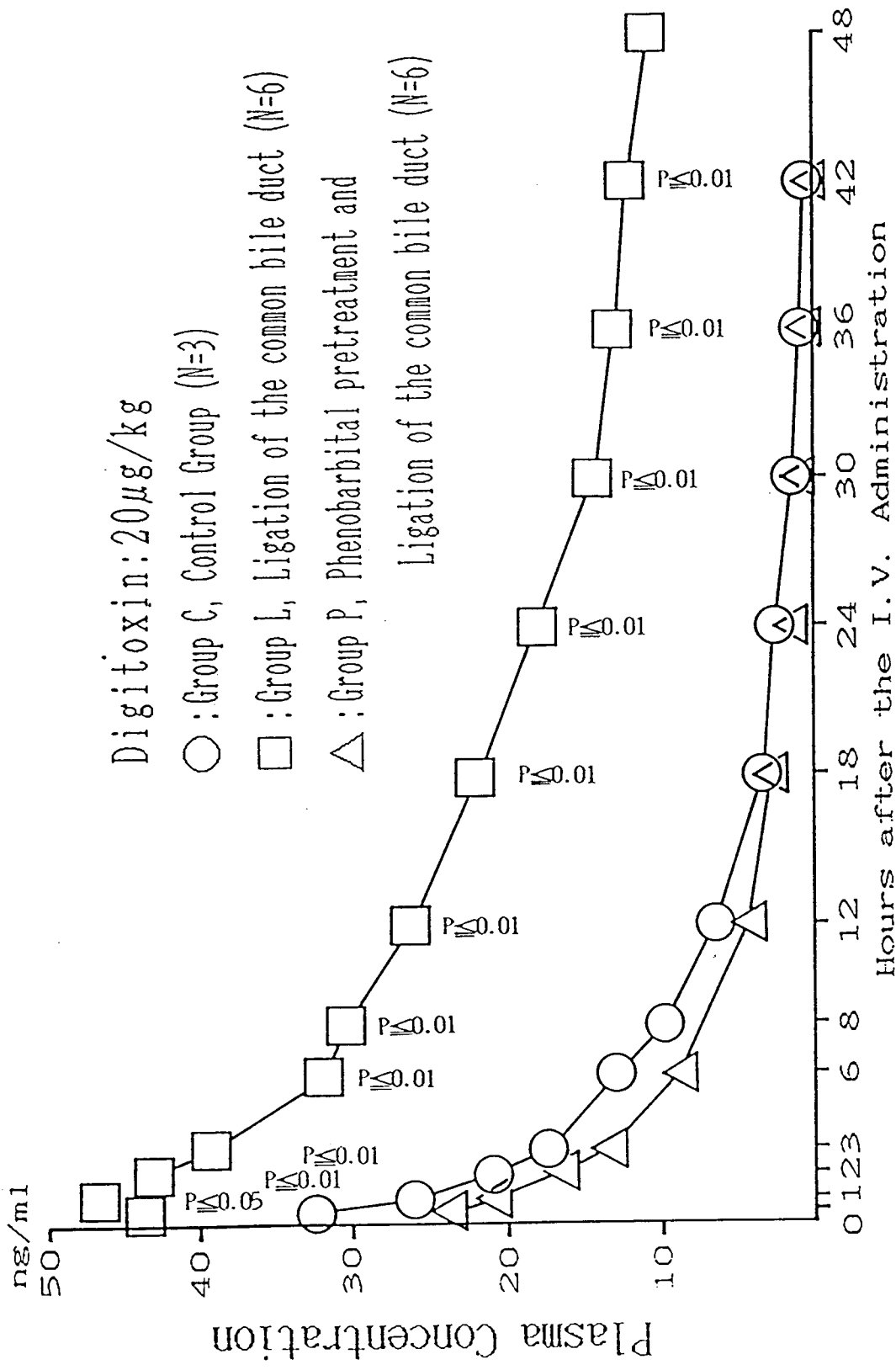


Fig. 11. Plasma Digitoxin Concentration-Time Curves after the I.V. Administration of Digitoxin

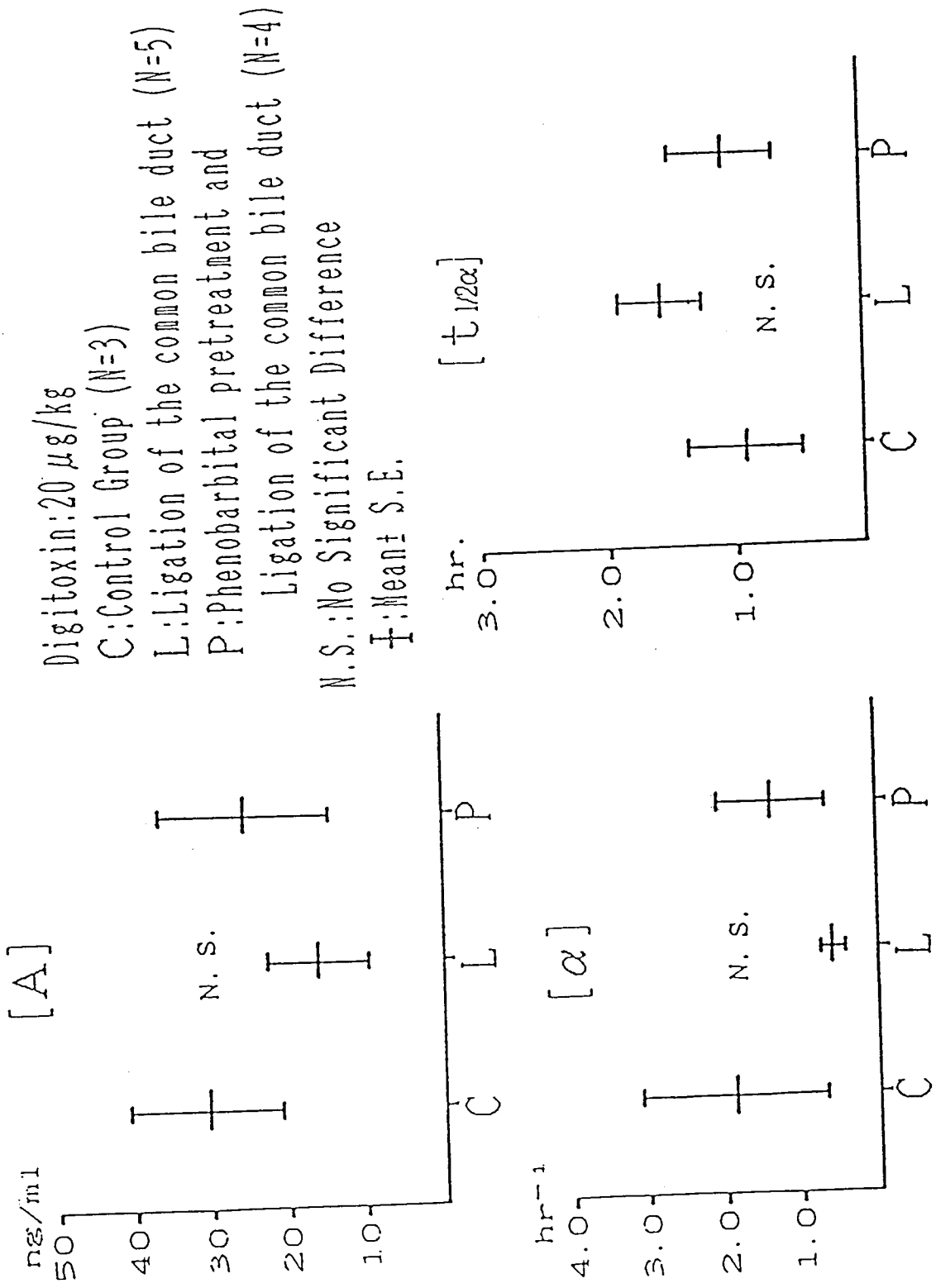


Fig. 12. Comparison of the Pharmacokinetic Parameters between Three Groups -Distribution Phase-

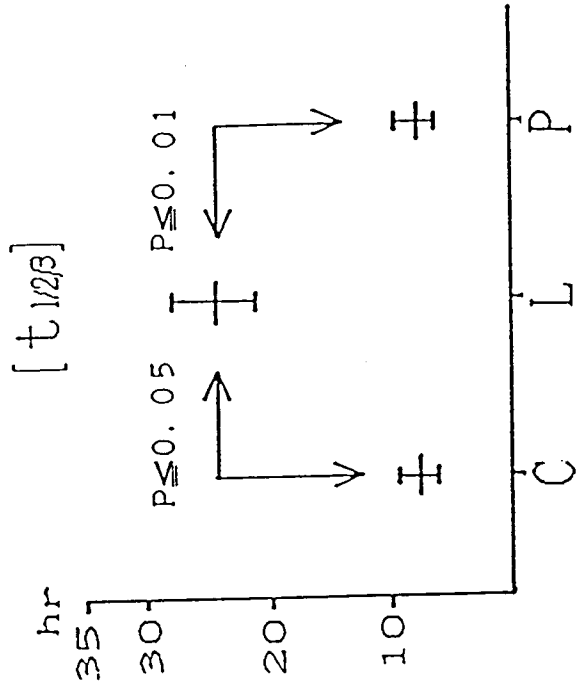
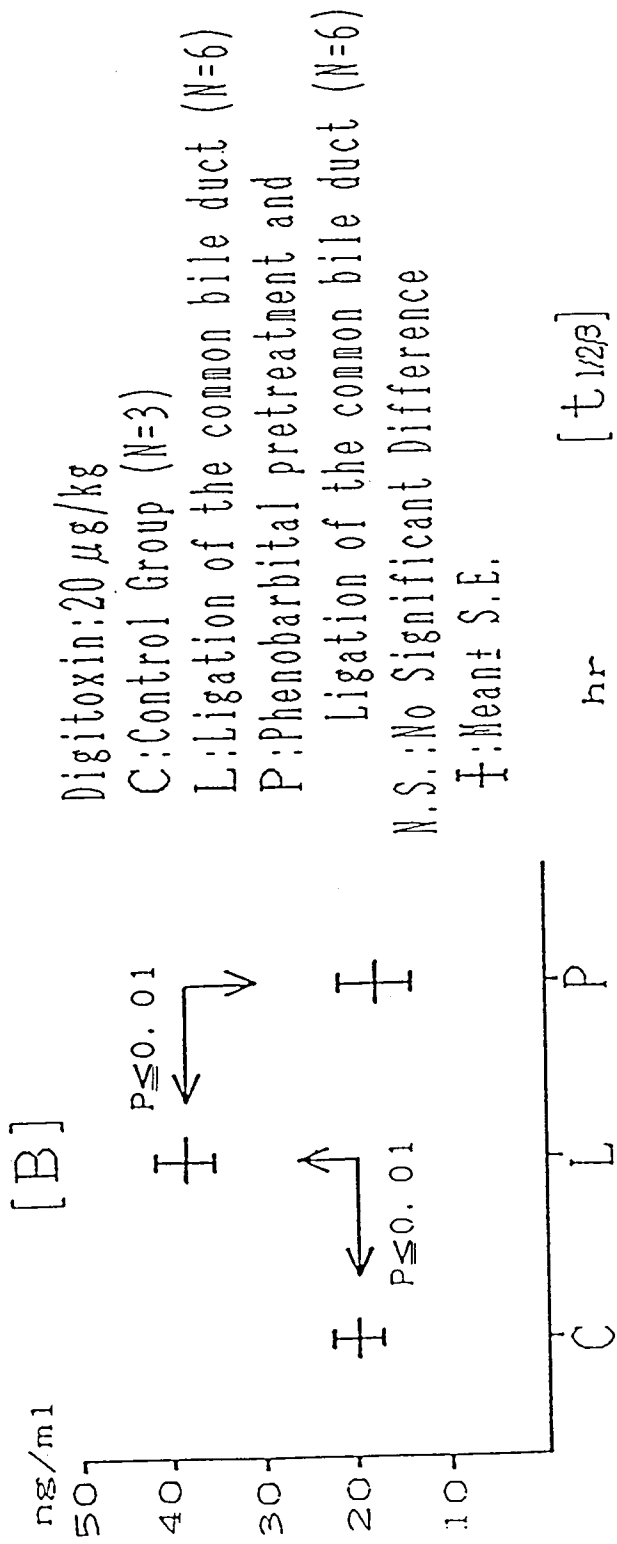


Fig. 13. Comparison of the Pharmacokinetic Parameters between Three Groups - Elimination Phase-

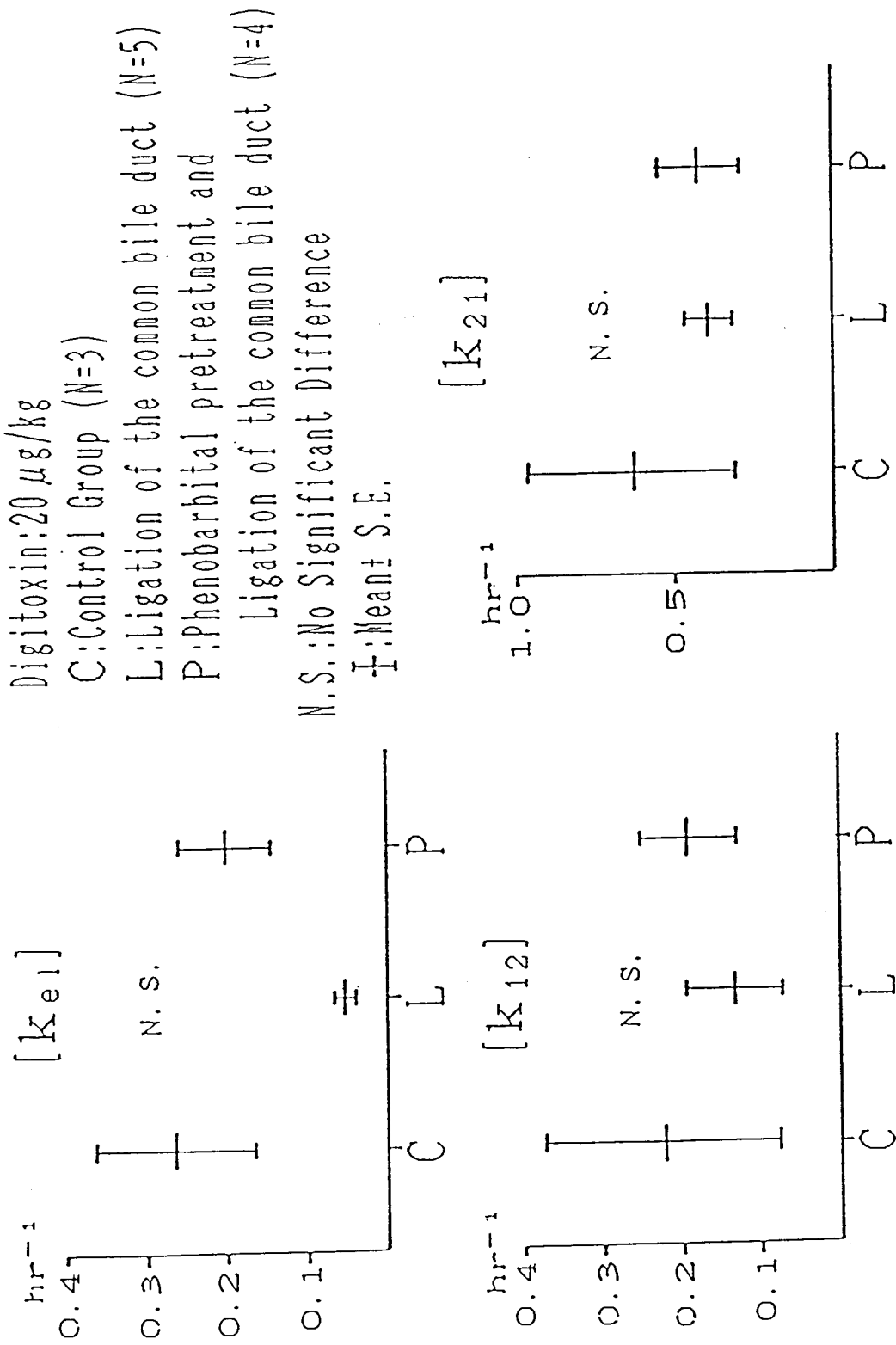


Fig. 14. Comparison of the Pharmacokinetic Parameters between Three Groups. -Rate Constants-

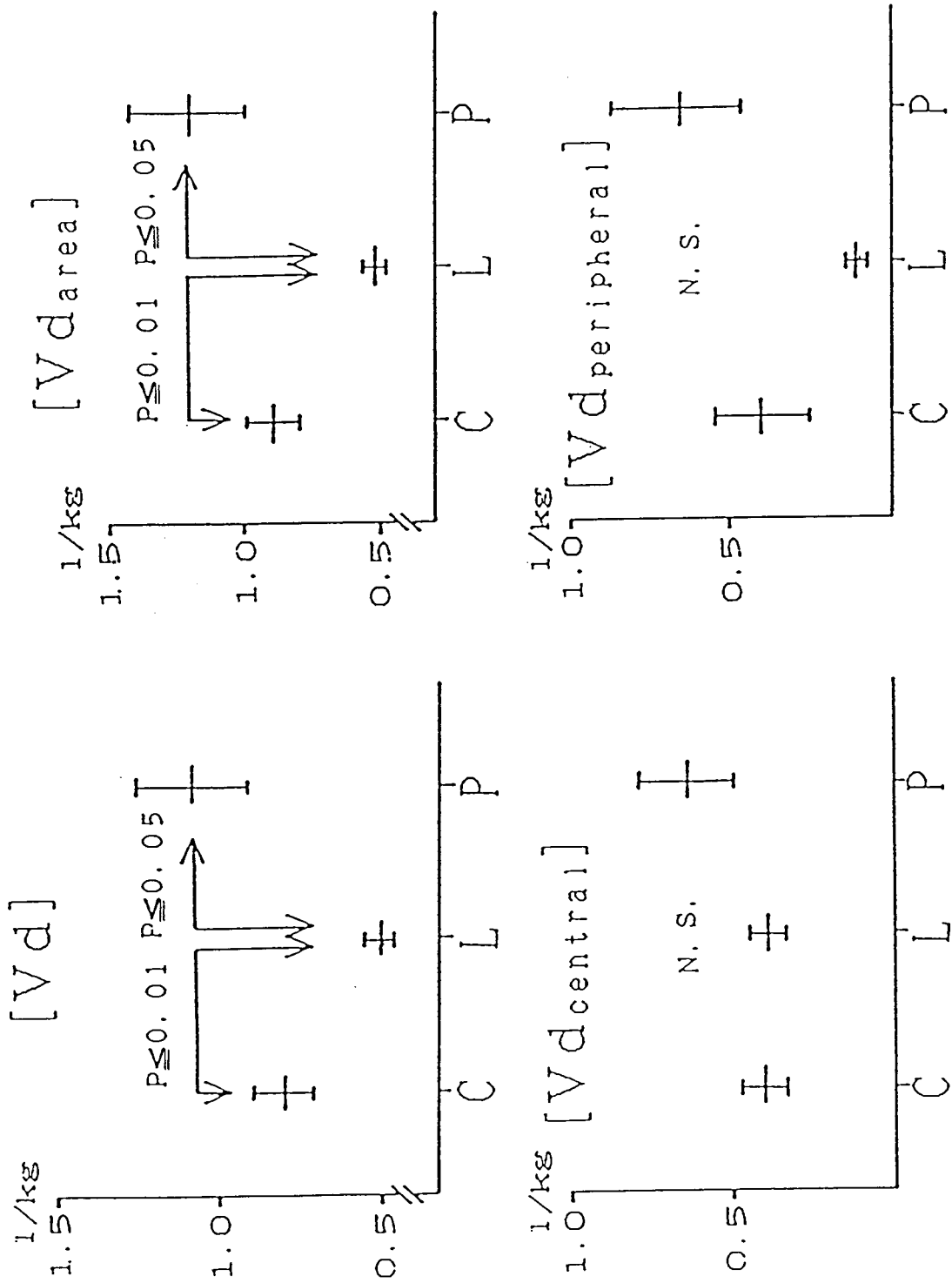


Fig. 15. Comparison of the Pharmacokinetic Parameters between Three Groups -Distribution Volume-

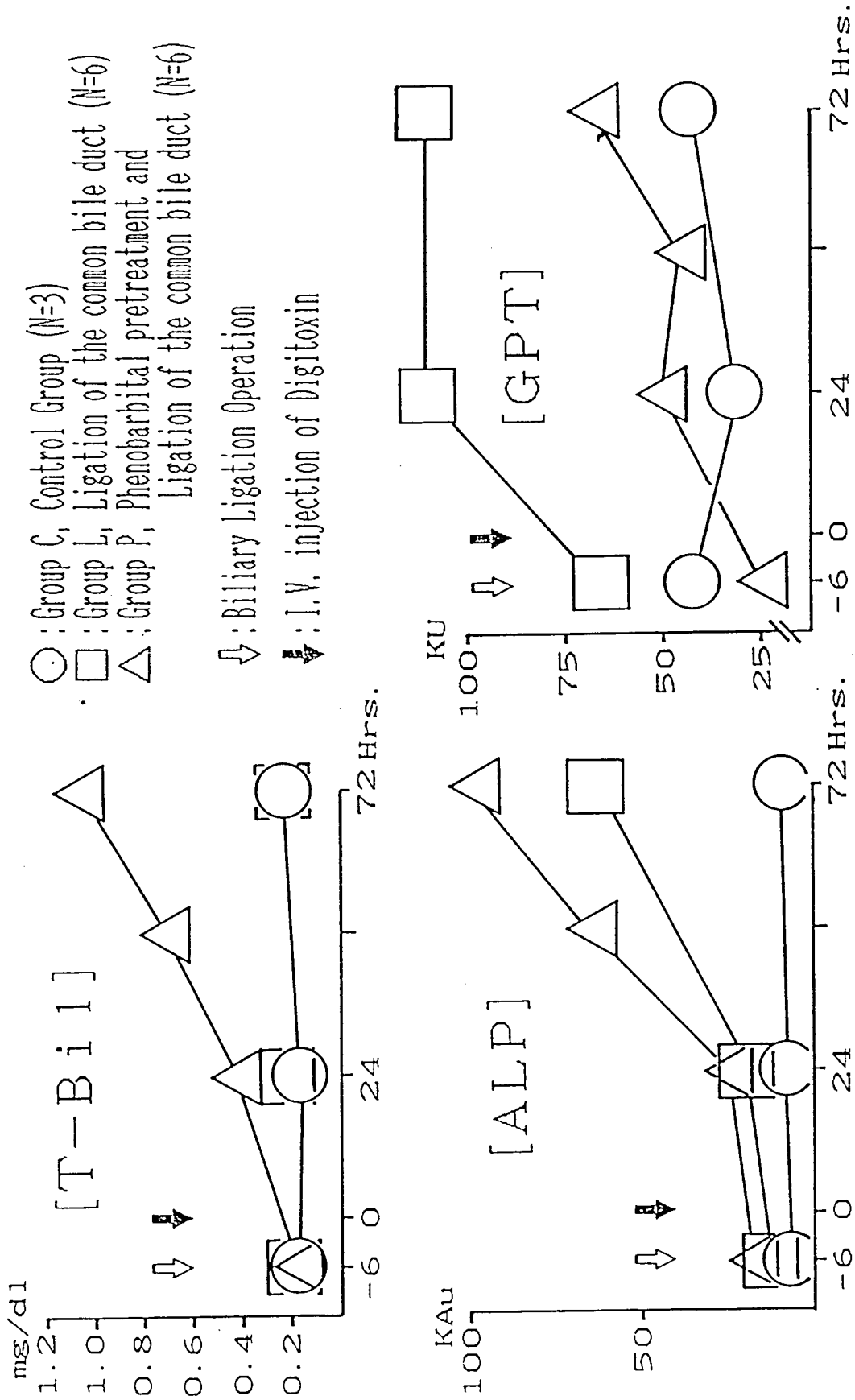


Fig. 16. Liver Function Tests post the Biliary Ligation

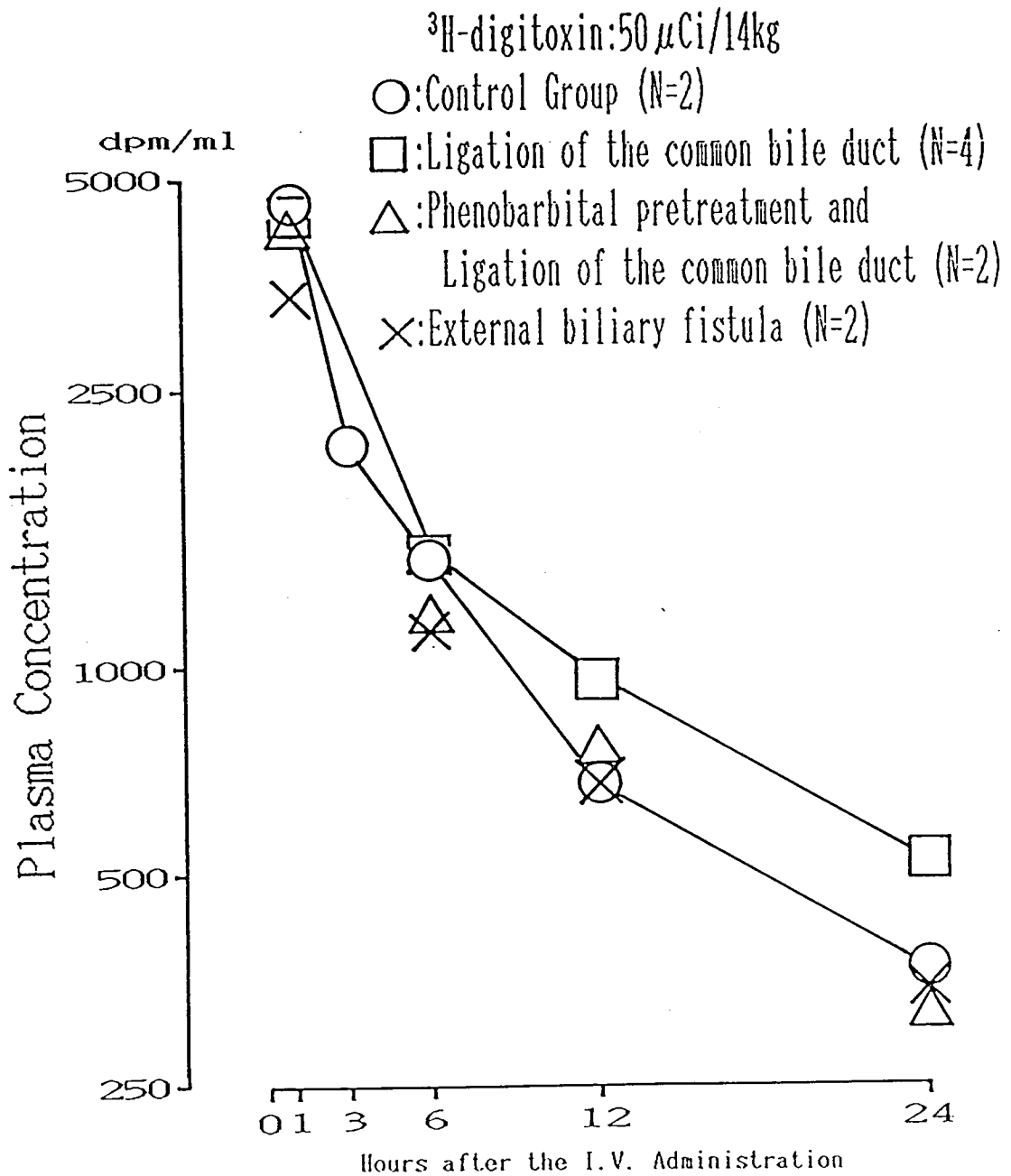
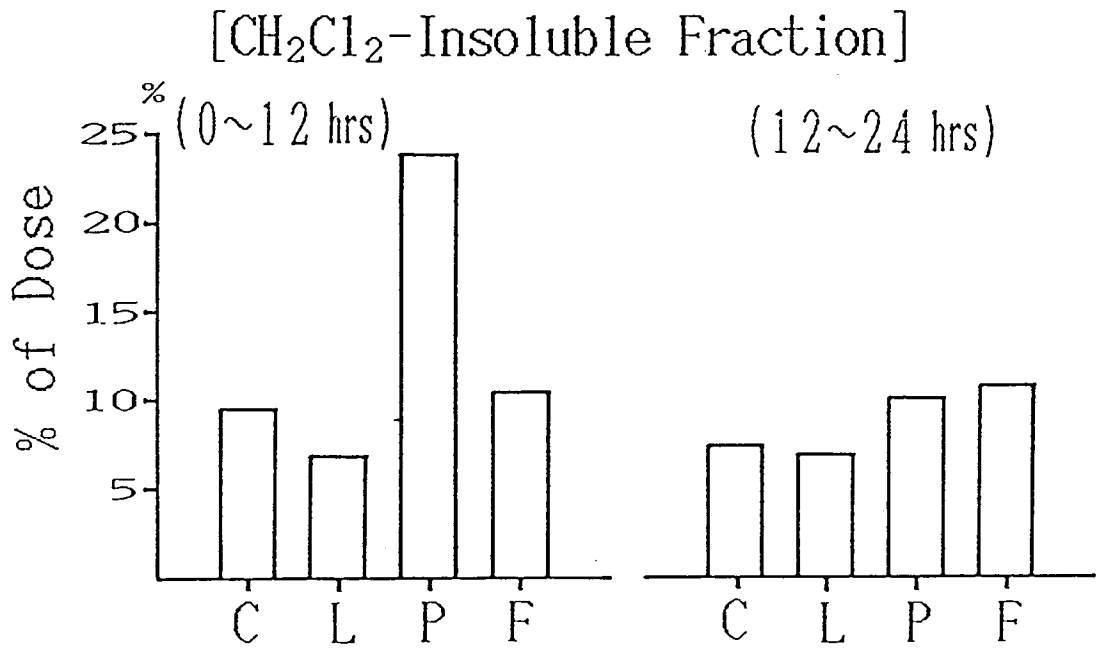
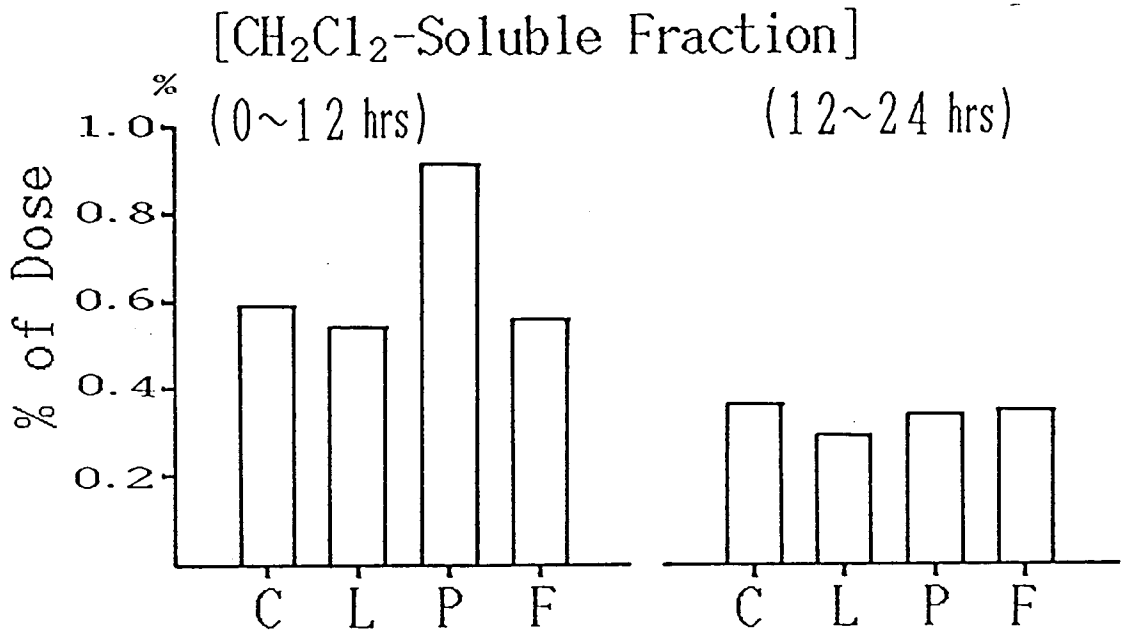


Fig. 17. Plasma Concentration of ^3H -Digitoxin (CH₂Cl₂-Soluble Fraction)



C : Control Group (N=2)
 L : Ligation of the common bile duct (N=4)
 P : Phenobarbital pretreatment and
 Ligation of the common bile duct (N=2)
 F : External biliary fistula (N=2)

Fig. 18. Urinary Excretion of ³H-Digitoxin

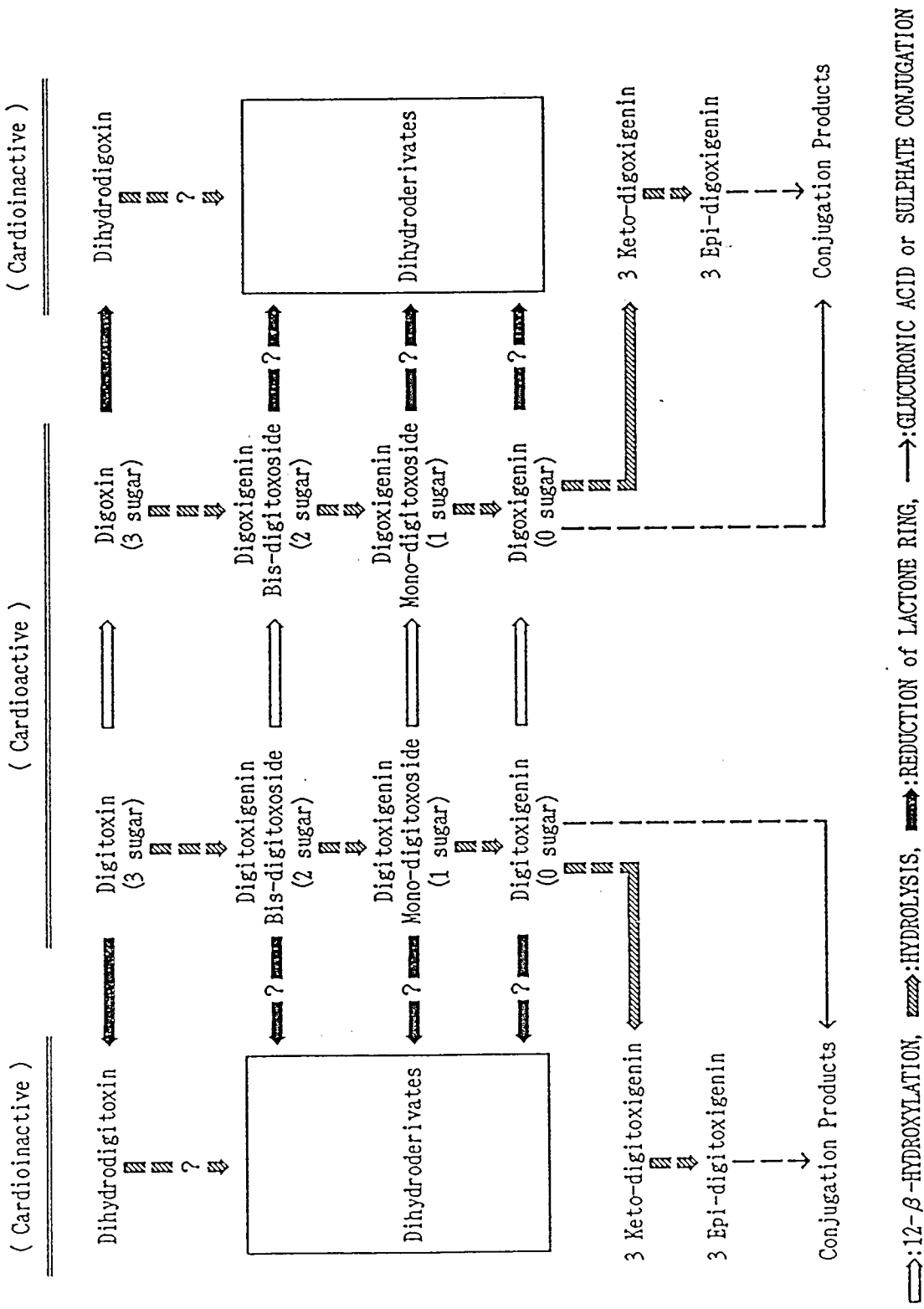
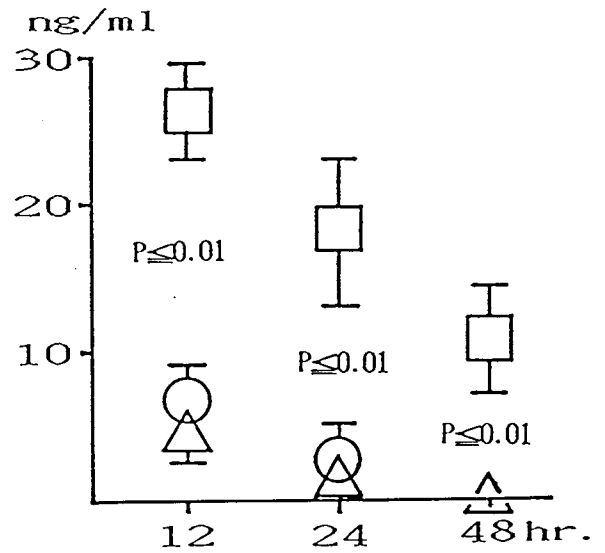
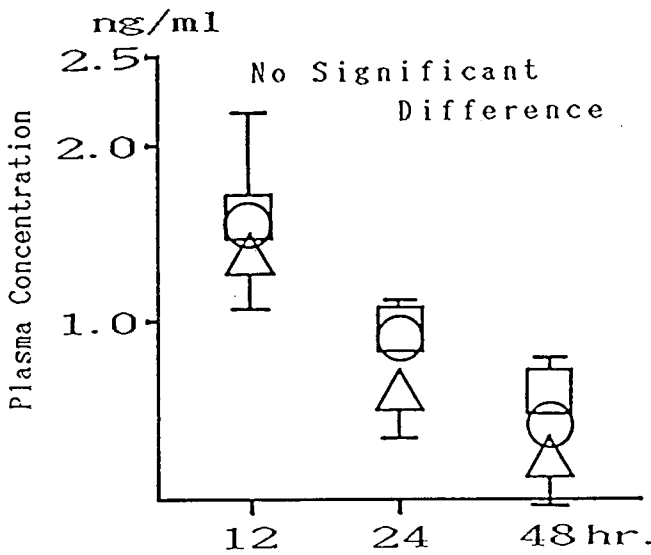
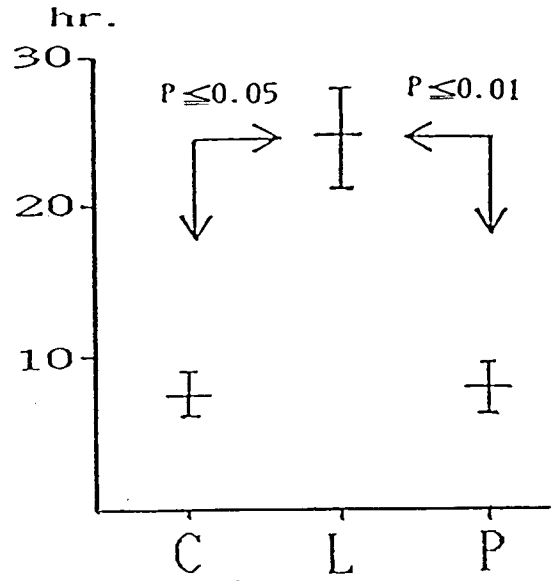
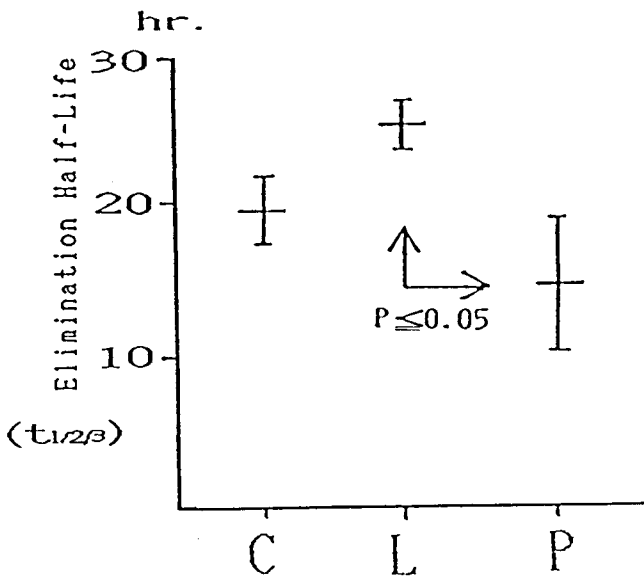


Fig. 19. Metabolism of Digoxin and Digitoxin in Humans

[DIGOXIN]
(25 $\mu\text{g}/\text{kg}$)

[DIGITOXIN]
(20 $\mu\text{g}/\text{kg}$)



○: Control Group (C)
 □: Ligation of the common bile duct (L)
 △: Phenobarbital pretreatment and
 Ligation of the common bile duct (P)
 †: Mean \pm S.E.

Fig. 20. Comparison of the Influence of Cholestasis on the Two Digitalis Glycosides

Table 1. Pharmacokinetic Parameters for the Control Group of Dogs after the I. V. Administration of Digoxin

Parameters	Arithmetic Mean of the Individual Dogs (N=8)		Value from the Mean Plasma Concentration
	Mean \pm S.E.	Range	
A (ng/ml)	15.29 \pm 1.356	11.05 ~ 20.54	15.52
α (hr ⁻¹)	0.799 \pm 0.075	0.548 ~ 1.095	0.785
t _{1/2α} (hr)	0.928 \pm 0.094	0.632 ~ 1.263	0.882
B (ng/ml)	2.567 \pm 0.577	0.667 ~ 5.413	2.414
β (hr ⁻¹)	0.038 \pm 0.004	0.022 ~ 0.059	0.038
t _{1/2β} (hr)	19.56 \pm 2.162	11.72 ~ 30.47	18.14
r	0.997 \pm 0.001	0.991 ~ 0.999	0.999

$$Ct = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}, \text{ Digoxin Dose: } 2.5 \mu\text{g/kg.}$$

Ct: The concentration of the drug at any time t.

t_{1/2 α} : Distribution phase half-life.

t_{1/2 β} : Elimination phase half-life.

r: The correlation coefficient between the assayed using RIA and the calculated value.

Table 2. Pharmacokinetic Parameters for the Control Group of Dogs after the I.V. Administration of Digoxin

Parameters	Arithmetic Mean of the Individual Dogs (N=8)		Range	Value from the Mean Plasma Concentration
	Mean ± S.E.			
k_{12} (hr ⁻¹)	0. 463 ± 0. 063	0. 215 ~ 0. 675	0. 468	
k_{21} (hr ⁻¹)	0. 147 ± 0. 025	0. 060 ~ 0. 267	0. 138	
k_{e1} (hr ⁻¹)	0. 226 ± 0. 025	0. 137 ~ 0. 324	0. 216	
$V_{d_{central}}$ (l/kg)	1. 480 ± 0. 132	0. 963 ~ 2. 131	1. 393	
$V_{d_{peripheral}}$ (l/kg)	5. 127 ± 0. 704	1. 981 ~ 7. 288	4. 705	
V_d (l/kg)	6. 608 ± 0. 769	3. 395 ~ 8. 727	6. 099	
$V_{d_{area}}$ (l/kg)	9. 424 ± 1. 571	3. 944 ~ 17. 37	7. 887	
TBCL (ml/min/kg)	5. 651 ± 0. 960	3. 242 ~ 11. 53	5. 022	

k_{12} : The distribution rate constant from the central into the peripheral compartment.

k_{21} : The distribution rate constant from the peripheral into the central compartment.

k_{e1} : The elimination rate constant from the central compartment.

$V_{d_{central}}$: The volume of the central compartment.

$V_{d_{peripheral}}$: The volume of the peripheral compartment.

V_d : The total volume of the distribution.

$V_{d_{area}}$: The total volume of the distribution using the area method.

TBCL: The total body clearance.

Table 3. Pharmacokinetic Parameters for the Control Group of Dogs after the I.V. Administration of Digitoxin

Parameters	Arithmetic Mean of the Individual Dogs (N=3)		Value from the Mean Plasma Concentration
	Mean \pm S.E.	Range	
A (ng/ml)	31.06 \pm 9.978	11.68 ~ 44.86	18.40
α (hr ⁻¹)	1.844 \pm 1.222	0.392 ~ 4.274	0.632
t _{1/2α} (hr)	0.909 \pm 0.465	0.162 ~ 1.764	1.095
B (ng/ml)	19.97 \pm 2.734	16.83 ~ 25.42	18.74
β (hr ⁻¹)	0.099 \pm 0.020	0.066 ~ 0.135	0.085
t _{1/2β} (hr)	7.572 \pm 1.752	5.110 ~ 10.49	8.070
r	0.996 \pm 0.003	0.989 ~ 0.999	0.998

$$Ct = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t}, \text{ Digitoxin Dose: } 2.0 \mu\text{g/kg.}$$

Ct: The concentration of the drug at any time t.

t_{1/2 α} : Distribution phase half-life.

t_{1/2 β} : Elimination phase half-life.

r: The correlation coefficient between the assayed using RIA and the calculated value.

Table 4. Pharmacokinetic Parameters for the Control Group of Dogs after the I. V. Administration of Digitoxin

Parameters	Arithmetic Mean of the Individual Dogs (N=3)		Value from the Mean Plasma Concentration
	Mean ± S.E.	Range	
k_{12} (hr ⁻¹)	0. 228 ± 0. 149	0. 079 ~ 0. 377	0. 206
k_{21} (hr ⁻¹)	0. 640 ± 0. 332	0. 289 ~ 1. 304	0. 361
k_{e1} (hr ⁻¹)	0. 264 ± 0. 102	0. 089 ~ 0. 444	0. 150
$V_{d_{central}}$ (l/kg)	0. 404 ± 0. 068	0. 319 ~ 0. 539	0. 538
$V_{d_{peripheral}}$ (l/kg)	0. 403 ± 0. 145	0. 147 ~ 0. 652	0. 307
V_d (l/kg)	0. 807 ± 0. 085	0. 686 ~ 0. 972	0. 845
$V_{d_{area}}$ (l/kg)	0. 905 ± 0. 093	0. 730 ~ 1. 047	0. 941
TBC L (ml/min/kg)	1. 566 ± 0. 451	0. 804 ~ 2. 368	1. 347

k_{12} :The distribution rate constant from the central into the peripheral compartment.

k_{21} :The distribution rate constant from the peripheral into the central compartment.

k_{e1} :The elimination rate constant from the central compartment.

$V_{d_{central}}$:The volume of the central compartment.

$V_{d_{peripheral}}$:The volume of the peripheral compartment.

V_d :The total volume of the distribution.

$V_{d_{area}}$:The total volume of the distribution using the area method.

TBC L: The total body clearance.

Table 5. Biological Half-Life of Digoxin in Dogs

Authors	Number of Animals	Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Route of Administration	Duration of Observation (hr)	Half-life $t_{1/2}$ (hr)		Analytical Method	Note	
					Mean	Range			
1966 Doherty J.E.	34		iv	48	23		^3H	500 $\mu\text{g}/\text{head}$	
1966 Harrison C.E. Jr. et al.	2	100	iv	92	25	15 & 35	^3H	Cumulative excretion in urine	
1972 Barr I. et al.	12	100	iv	32	26.9		RIA	Infusion (10 min)	
1973 Breznock E.M.	4	44	iv	120	54.46 \pm 17.15		^3H	Tincture	
	6	50	po	216	59.53 \pm 13.07		^3H	Powder	
	3	50	po	216	55.55 \pm 8.82		^3H	Heart disease	
1975 Breznock E.M.	6	44	iv	120	38.98 \pm 11.03		RIA	Tincture	
	6	50	po	168	40.50 \pm 8.86		RIA	Tincture	
	6	50	po	168	37.67 \pm 9.82		RIA	Powder	
	6	50	po	168	41.99 \pm 10.84		RIA	Tablet	
	2	44	iv	120	41.78 \pm 5.48		RIA	Tincture, Heart disease	
	2	50	po	168	48.73 \pm 3.13		RIA	Tincture, Heart disease	
1978 Haalim B.L.	2	50	po	168	40.73 \pm 6.03		RIA	Powder, Heart disease	
	2	50	po	168	38.79 \pm 0.76		RIA	Tablet, Heart disease	
	2	50	po	168			RIA	Tincture	
	6	44	iv	144	55.90 \pm 5.14	38.1 - 72.3	RIA	Tincture	
	7	50	iv	144	36	20-40	RIA		
	8	50	po	70	28.0 \pm 4.0	25.2 - 32.7	RIA		
	2		po	48	31.3 \pm 12.2	14.4 - 46.5	RIA	10 $\mu\text{g}/\text{kg}/12\text{hr} \times 13\text{days}$	
	2		po	48	20.86 \pm 7.75	8.66-34.65	RIA	Male dog, 250 $\mu\text{g}/\text{head}$, Four preparations	
1979 Gastauer R. et al.	2		po	48	3.66 \pm 2.10	0.49- 6.93	RIA	Female dog, 250 $\mu\text{g}/\text{head}$, Four preparations	
	4		im	70	32	27-42	^3H	20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day} \times 5\text{days}$, 100 $\mu\text{ci}/\text{head} \times \text{last } 3\text{ days}$	
	8	60	iv	24	27.4 \pm 8.9	15.1 - 41.0	RIA	Infusion (2 min)	
	5	30	iv	72, 75	22.7	13.86-30.13	RIA	Puppy (15 days old, body weight 0.41-0.95 kg)	
	6	30	iv	60	30.13	21.0 - 33.0	RIA	Elixir	
	1980 Button C. et al.	6	30	po	60	20.38	15.2 - 30.7	RIA	Elixir
		3	30	po	60	24.00	8.6 - 31.9	RIA	Tablet
		3	30	iv	72	29.87	27.18-31.79	RIA	Experimental congestive right heart failure
	1980 Milikerson R.D. et al.	9		iv	72	31.94	29.11-34.13	RIA	Ascitic fluid
						25.4 \pm 2.3		RIA	1000 $\mu\text{g}/\text{head}$

iv: Intravenous po: per os im: Intramuscular ^3H : tritium radioactivity RIA: radioimmunoassay

Table 6. Biological Half-life of Digitoxin in Dogs

Authors	Number of		Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Route of Administration	Duration of Observation (hr)	Half-life $t_{1/2}$ s (hr)		Analytical Method	Note
	Animals					Mean	Range		
1965 Katzung B.G. et al.	4		20-50	iv	8	14		^3H	Amount remaining in body
1973 Breznock E.H.	6		44	iv	120	48.67 \pm 7.24		^3H	
	6		50	po	216	49.40 \pm 6.32		^3H	
	3		50	po	216	52.51 \pm 6.88		^3H	Heart disease
1975 Breznock E.H.	6		44	iv	72	37.91 \pm 3.48	25.5-47.5	RIA	
1976 Bluschke V. et al.	4		388 \pm 13	iv	8-24	9.3 \pm 0.7		RIA	4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
					24-96	49.6 \pm 6.5			
1978 De Rick A. et al.	4			po	30	13.7	9.5-19.0	RIA	100 $\mu\text{g}/\text{kg}/12\text{hr} \times 2\text{days}$
	4			po	30	12.6	9.0-15.5	RIA	30-60 $\mu\text{g}/\text{kg}/12\text{hr} \times 17\text{days}$
1978 Hamline R.L.						8	7-12	RIA	
1979 Amille J.P. et al.	8			iv	24	5.7	3.8-7.4	RIA	2000 $\mu\text{g}/\text{head}$
1979 Shah G. et al.	5		150	iv	34	6.69 \pm 1.97	4.67-9.33	RIA	
1981 Peters D.N. et al.	5			iv	24	8.17 \pm 3.40	4.23-11.27	RIA	1000 $\mu\text{g}/\text{head}$

iv:intravenous po:per os ^3H :tritium radioactivity RIA:radioimmunoassay

Table 7. Pharmacokinetic Differences
between Digoxin and Digitoxin

Characteristics	Digoxin	Digitoxin
Polarity	Polar	Non polar
Fat Solubility	Lipid soluble	More lipid soluble
Absorption	60~80 %	90~100 %
Protein-Binding	10~30 %	90 %
Half-Life $t_{1/2\alpha}$	0.14~2.5 hr	0.23~1.8 hr
$t_{1/2\beta}$	1~1.5 days	6~14 hr
Distribution Volume	6~12 l/kg	0.8~1.5 l/kg
Total Body Clearance	4~9 ml/min/kg	1.5~4.0 ml/min/kg
Metabolism	Liver	Liver
Excretion	Kidney·Liver	Kidney·Liver
Entero Hepatic Circulation	± (?)	± (?)
Toxic Signs		
Gastrointestinal Signs	+ (early)	±
Arrhythmias	+ (late)	+
Toxic Duration	Long	Short

$t_{1/2\alpha}$: Distribution phase half-life.

$t_{1/2\beta}$: Elimination phase half-life.