

四塩化炭素肝障害ラットにおけるQuinidineの 体内挙動

杉原成美, 喜多典子, 古野浩二, 村上照夫*, 矢田 登

J. Pharmacobio-Dyn., 15, 167-174 (1992)

Distribution of Quinidine in Rats with Carbon Tetrachloride-Intoxicated Hepatic Disease

Narumi SUGIHARA, Koji FURUNO, Noriko KITA,
Teruo MURAKAMI*, Noboru YATA*

ABSTRACT The disposition of quinidine was investigated in rats with experimental hepatic disease caused by an intraperitoneal injection of CCl_4 . The plasma disappearance of quinidine after a 12.5 mg/kg i.v. bolus injection was analyzed by a two-compartment open model in both control and CCl_4 -intoxicated rats. In the CCl_4 -intoxicated rats, plasma total body clearance (CL_{tot}), elimination rate constant of the central compartment (K_{el}) and the volume of distribution (V_{dss}) of quinidine were decreased by 73, 51 and 36%, respectively, compared to those in the control rats. At a steady state of quinidine plasma concentration of 1 $\mu\text{g/ml}$, tissue-to-plasma partition coefficient ($K_{\text{p,vivo}}$) of the drug in the lung, heart, kidney and liver in the CCl_4 -intoxicated rats were decreased ranging from 32 to 42% compared to those in the control rats. The plasma free fraction of quinidine in the intoxicated rats was decreased by 34% of that in the control rats. Neither tissue binding of quinidine *in vitro*, nor plasma pH was altered in the intoxicated rats. Thus, the decrease in V_{dss} and $K_{\text{p,vivo}}$ for quinidine in the intoxicated rats seems likely to be due to an increase in plasma protein binding of the drug. Metabolic activity in the liver, the hepatic extraction ratio for quinidine, and the hepatic blood flow in the CCl_4 -intoxicated rats were decreased by 84, 57 and 47%, respectively, compared to those in the control rats. The decrease in CL_{tot} and K_{el} in the intoxicated rats is considered to be attributed to both the reduction of liver functions and the increase in the plasma protein binding of the

drug.

四塩化炭素肝障害ラットに弱塩基性薬物である quinidine を静注したところ、薬物の血中からの消失は control 群に比べ著しく遅延した。四塩化炭素肝障害群における quiniding の全身クリアランス、消失速度定数及び分析容積は control 群の値に比べてそれぞれ、73、51及び36%減少し、その結果 AUC は、266%増加した。

肝障害時における quinidine の組織分布を検討するため、血漿中薬物濃度 $1 \mu\text{g/ml}$ の定常状態で、各組織の K_p 値及び R_b 値を求めた。肝障害群では、肺臓、脾臓、心臓、腎臓及び肝臓の K_p 値が、control 群値に比べそれぞれ、32、33、34、39及び42%減少した。また、肝障害群の R_b 値は20%減少した。従って、肝障害群における V_{dss} の低下は組織における K_p 値と R_b 値の低下によることが明らかになった。

肝血流量及び、定常状態における quinidine の肝抽出率は、四塩化炭素肝障害においては、control 群の値に比べそれぞれ、47及び57%減少した。肝固有クリアランス (CL_{int}) を算出したところ、control 群と四塩化炭素かんぞ生障害群の CL_{int} は、それぞれ229と44ml/min/kgであり、肝障害群の CL_{int} はcontrol 群値に比べ、81%低下した。肝homogenateを用いて、肝の薬物代謝能を測定したところ、肝障害群の quiniding 代謝能は、control 群に比べ84%低下した。以上の結果から、四塩化炭素肝障害群における quiniding の全身クリアランスの低下は、肝血流量及び肝代謝能等の肝機能の低下によることが明らかとなった。

* *Hiroshims University School of Medicine* 広島大・総合薬*