抗生物質の体内消長に関する基礎的研究　第2編

1,2 抗生物質の体内分布に及ぼす 1,2 肝臓毒の影響について

中　川　辰　雄
広島大学医学部薬理学教室
（前主任：中塚正行教授*）
（現主任：竹屋範英教授）

（昭和 46 年 12 月 6 日受付）

I. 緒　言

先に第1報[1]において，健常マウスにおける抗生物質の体内分布について検討し，その結果は多くの先人のそれと一致していることを認めた。また，その際の体内分布を肝臓内濃度と血中濃度の最高値で比較すると，penicillin 系抗生物質群では 13.45～78.39%，glycoside 系抗生物質群では 0.253～1.49% ならびに tetracycline 系抗生物質では 195.89～449.86% であり，その物理化学的性状に由来するところが多いことを述べた。

つづいて，薬物の体内運命，とくに不活性化が主として肝臓において行なわれる[2~3]点から，抗生物質の体内消長に及ぼす1,2肝臓毒の影響を検討することにした。

まず代表的な肝臓毒としては，四塩化炭素および chloroform を選んだ。これらの薬物は古くから肝臓毒として知られているが，なかでも四塩化炭素の肝臓に対する作用[4~18,28,36,37]は phospholipid としての脂肪酸の移行障害，肝細胞の mitochondria 障害，つづいて，交感神経系の discharge による catecholamine 説が述べられているが，もつとも新しくは炭素と塩素の結合の開裂と lipid solvent としての有機化学的な level で論じられている。

また，hydrazine[19~26] は monoamineoxidase[1,27] 阻害剤として，また，vitamin B_6 代謝阻害[2]による痙攣剤として注目されているが，いつぽう，肝臓毒としても 1894[3]年に報告されており，さらに，glucose 代謝にも関与している。

Methanol[29,30] は ethanol[38] と同様に肝[4]において代謝され，それは動物の種により異なるが，ラットでは peroxydative 系により酸化されることが報告されている。そして，ethanol にくらべ肝臓毒作用の大きいことも述べられている。そこで，抗生物質の体内消長に及ぼす影響と肝臓毒の作用を検するにあたり上記の4つの薬物（四塩化炭素）(chloroform) (methanol) (hydrazine hydrochloride) を選んだ。

* 広島大学名誉教授，長崎大学長

II. 実験材料および実験方法

実験材料

1) 供試動物：体重 17 g 前後の健常 dd 系雄性マウスを同一条件のもとに，5日間飼育したもの1群 5～10匹とし実験に用いた。なお，体重の測定は早朝飼料などを与える前に行なつた。

2) 供試薬物：抗生物質としては penicillin G (PC-G)（日本化薬），streptomycin (SM)（明治製菓）および tetracycline (TC)（日本レダリー）ならびに肝臓毒としては四塩化炭素，chloroform，methanol および hydrazine hydrochloride を，要にのぞみ生理食塩水に溶解または懸濁液として用いた。なお，薬物は溶解または懸濁液とした後，12 時間を経過したものについては実験に用いなかつた。

3) 抗菌価測定用材料：第1報[1]と同じものを用いた。

実験方法

1) 薬物適用方法：抗生物質は第1報と同じように背部皮下に注射した。肝臓毒は体重測定後に経口投与し，飼料および水は自由に摂取させた。抗生物質と肝臓毒併用群では，肝臓毒を投与 24 時間後に抗生物質を背部皮下に注射した。

2) 採血および臓器摘出方法：抗生物質適用後 0.5 h，1 h，2 h および 4 h 後に無麻酔下に頸動脈を切断して採血後，肝臓および腎臓を摘出し，直ちに秤量し，第1報と同一方法により抗菌価の測定を行なつた。

3) 抗菌価測定方法：第1報と同じく，平板 cup 法で行なつた。

4) 血清蛋白量の測定：蛋白計（アタゴ製）で行なつた。

III. 実　験　成　績

予備実験

抗生物質の体内分布に及ぼす肝臓毒の影響を検討するのに先立ち，健常マウスの体重および血清蛋白量に及ぼす影響をうかがつた。表1にしめすように，体重 17 g 前後の雄性マウスに四塩化炭素-1 ml/kg，chloroform-

表 1 健常マウス体重に及ぼす1, 2肝臓の影響

	Pro kg	before (g)	24 h B. W (g)	24 h %	72 h B. W (g)	72 h %
Normal		17.6	18.7	106.0	19.3	109.66
CCl_4	1 ml	17.4	16.1	92.6	18.1	104.02
$CHCl_3$	1 ml	17.9	16.3	91.2	18.3	102.23
CH_3OH	25 ml	17.6	17.9	102.5	18.7	106.25
Hydrazine	200 mg	17.4	17.3	99.5	18.5	106.32

1 ml/kg, methanol-25 ml/kg および hydrazine-200 mg/kg を経口投与 24 h 後の体重は，対照群で 106% 増加するのに対し，四塩化炭素-92.6%，chloroform-91.2% とやや減少の傾向をしめしたが，methanol および hydrazine ではほとんど変化はないが，対照群よりもやや増加度は少なかつた。なお，72 h 後の体重はいずれも投与前よりも高値をしめし，回復の傾向があきらかであつた。その際の血清蛋白量は，表2にしめすように，対照群では 5.8 g% であるのに対し，四塩化炭素-5.08 g%，chloroform-4.93 g%，methanol-4.79 g% および hydrazine 4.93 g% とあきらかに減少した。なお，PC-G，SM および TC 100 mg/kg を皮下に適用する場合，血清蛋白量は 5.81～5.93 g% であり，ほとんど変化がないのにもかかわらず，四塩化炭素など肝臓毒に伍用した場合にはあきらかに血清蛋白量の減少は少なくなつた。

以上のように，1, 2 肝臓毒を単独で1回マウスに与えた場合，体重は chloroform>四塩化炭素>hydrazine>methanol の順に対照群よりも減少したが，その度は最大値をしめした chloroform でも 6.8% であり，またその際の血清蛋白量は methanol>chloroform=hydrazine>四塩化炭素の順に対照群よりも減少したが最大値をしめした methanol でも 19% であつた。なお，四塩化炭素-0.5 ml/kg, chloroform-0.5 ml/kg, methanol-10 ml/kg ならびに hydrazine 100 mg/kg では体重および蛋白量にほとんど影響はなかつた。

したがつて，これらの肝臓毒はあきらかに影響を与えるが，しかし，再生能をもつものであることを，その後

表 2 健常マウス血清蛋白量に及ぼす1, 2肝臓毒の影響

	Normal	CCl_4 1 ml/kg	$CHCl_3$ 1 ml/kg	CH_3OH 25 ml/kg	Hydrazine 200 mg/kg
hepatotoxic agent only	5.80	5.08	4.93	4.79	4.93
+ penicillin G 100 mg/kg	5.81	5.69	5.29	5.60	5.15
+ streptomycin 100 mg/kg	5.86	5.81	5.62	5.34	5.52
+ tetracycline 100 mg/kg	5.93	6.18	5.97	5.65	5.38

図1. Penicillin Gの体内分布に対する 1,2 肝臓毒の影響（マウス-100 mg/kg SC）

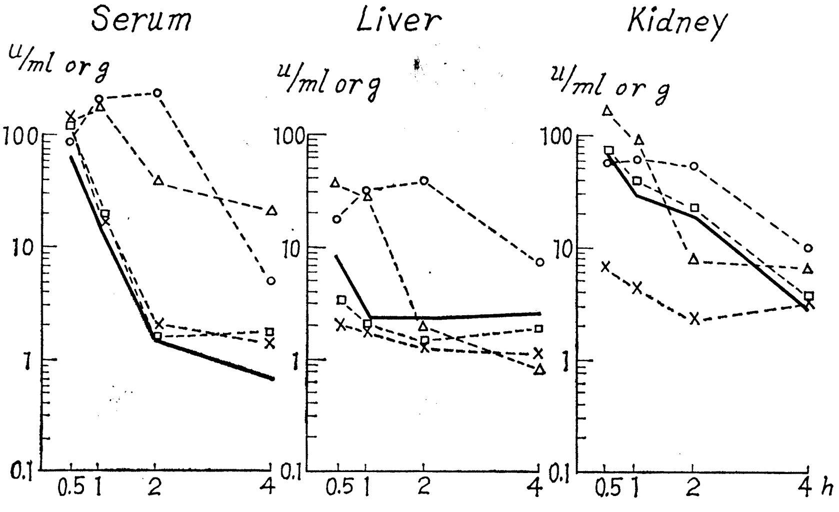


表 3 抗生物質の体内分布に及ぼす 1, 2 肝臓毒の影響 (マウス 100 mg/kg SC-0.5 h 値)

		Dose	Serum level (u·mcg/ml)	Liver/Serum (%)	Kidney/Serum (%)
Penicillin G	normal		58.30	14.2	137.1
	CCl_4	1.0	106.02	32.8	137.0
	$CHCl_3$	1.0	86.0	18.5	75.3
	CH_3OH	25	103.46	3.4	79.3
	hydrazine	200	115.56	3.68	11.0
Streptomycin	normal		123.1	2.1	40.5
	CCl_4	1.0	97.6	5.1	40.2
	$CHCl_3$	1.0	162.0	11.1	38.8
	CH_3OH	25	141.8	7.9	39.0
	hydrazine	200	130.0	3.19	16.9
Tetracycline	normal		16.4	138.8	86.6
	CCl_4	1.0	15.6	66.2	77.4
	$CHCl_3$	1.0	19.8	46.8	39.7
	CH_3OH	25	13.6	48.4	69.4
	hydrazine	200	19.4	34.8	82.9

の体重および血清蛋白量からたしかめ得たので，以下の実験にはこれらの量を用いた。

本実験

1. Penicillin G の場合

Penicillin G 100 mg/kg をマウスの皮下に適用に先立ち，四塩化炭素 1 ml/kg，chloroform-1 ml/kg，methanol-25 ml/kg および hydrazine-200 mg/kg を 24 h 前に投与した場合の血清，肝および腎内濃度の消長は，図1にしめすように，対照群にくらべ，血清内濃度は 0.5 h 値ではいずれも高値をしめし，四塩化炭素では 1 h-124 u/ml，2 h-42 u/ml および 4 h-19.5 u/ml，ならびに chloroform では 1 h-150 u/ml，2 h-170 u/ml および 4 h-48 u/ml であり，その作用がとくにあきらかであつた。

Methanol および hydrazine の場合には 1～2 h の間は対照群とほぼ同一傾向であつたが，4 h 値ではほぼ 2 u/ml とやや高値であつた。

つぎに，肝臓内濃度は対照群にくらべ，四塩化炭素および chloroform では 0.5～4 h の間であきらかに下まわつていた。いつぽう，腎臓内濃度は hydrazine を除き対照群よりもやや上まわつていた。

いま 0.5 h での血清内濃度との比をもつてこれらの結果をみると，表 3 にしめすように，肝臓内濃度との比は四塩化炭素および chloroform で増加し，他のものでは減少した。

したがつて，このような結果は単なる排泄などによる体内分布の変化とは考えられない。

以上のように，PC-G の体内分布に対し，四塩化炭素および chloroform はあきらかに血清内および肝臓内濃度を亢めるばかりでなく，持続性とした。

2. Streptomycin の場合

SM 100 mg/kg をマウスの皮下に適用するに先立ち，PC-G の項で述べた同じ肝臓毒を前処置した際の血清，肝臓および腎臓内濃度の消長は，図 2 にしめすように，対照群にくらべ血清内濃度は 0.5 h 値では四塩化炭素を除きやや高値をしめし，その後，時間の経過とともに下降するが，対照群にくらべ高値をしめし chloroform

図2. Streptomycin の体内分布に対する 1, 2 肝臓毒の影響 (マウス-100 mg/kg SC)

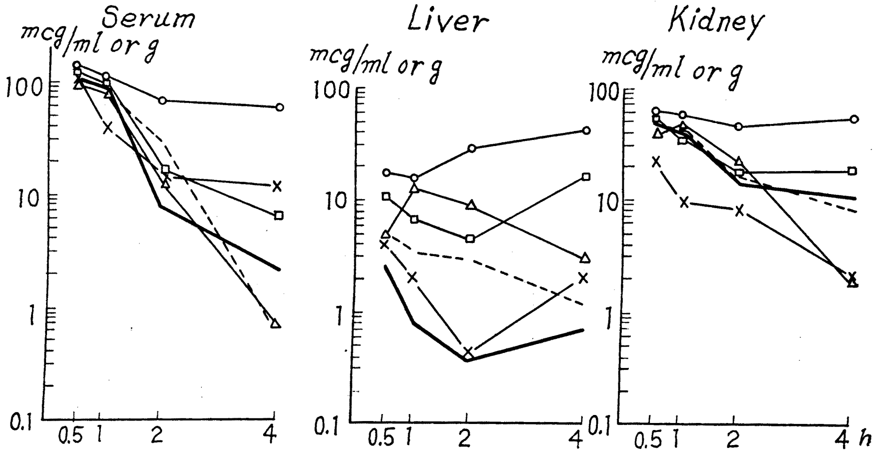
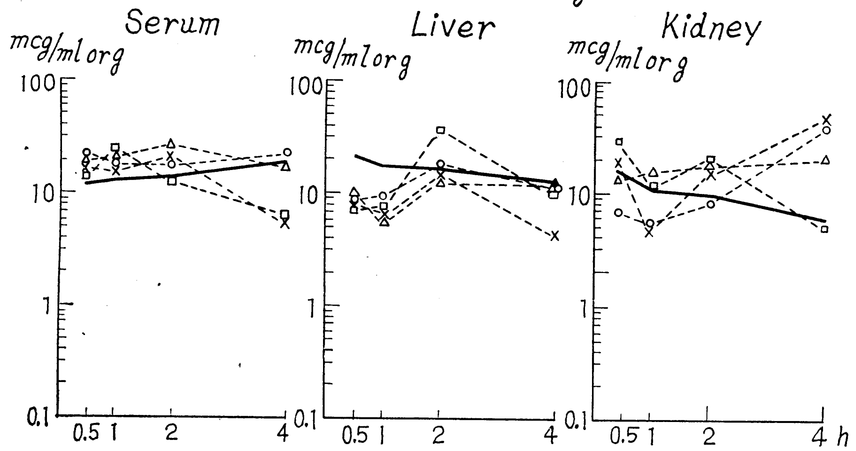


図3. Tetracyclineの体内分布に対する1,2肝臓毒の影響 (マウス−100mg/kg SC)



でその傾向があきらかであつた。

つぎに，肝臓内濃度は対照群にくらべ，0.5〜4 h のいずれにおいても高値をしめし，血清内濃度にはほとんど影響を与えなかつた四塩化炭素でも，肝臓では著明な増加がみられ，chloroform と methanol では 4 h 後に最高値となつていた。

いま 0.5 h 値での血清内濃度との比でこれらの結果をみると，表3にしめすように，肝臓内濃度との比はいずれの肝臓毒の場合でも増加し，その度は chloroform>methanol>四塩化炭素>hydrazine の順となり，腎臓内濃度の場合には hydrazine で減少した他はほとんど変化はない。このように，体内分布で異なる態度をしめす PC-G と SM とは，ある種の肝臓毒による影響が異なつていることがうかがわれた。

以上のように SM の体内分布に対し，いずれの肝臓毒でも血清内および肝臓内濃度を亢め，しかも持続性とした。なかでも四塩化炭素および chloroform では著明であつた。

3. Tetracycline の場合

TC 100 mg/kg をマウスの皮下に適用するに先立ち，PC-G や SM の場合と同様に，2, 3 肝臓毒を前処置した際の血清，肝臓および腎臓内濃度の消長は，図3にしめすように，対照群にくらべ，血清内濃度は 0.5〜2 h の間で肝臓毒適用群では高値をしめし，4 h 後には methanol および hydrazine では低値となつた。

つぎに，肝臓内濃度は対照群にくらべ，methanol を除き低値をしめし，なかでも 0.5〜1 h の間は著明であつた。いつぽう，腎臓内濃度は各肝臓毒により必ずしも同一態度をしめさないものもあるが，四塩化炭素，

表 4　1, 2 抗生物質の体内分布に及ぼす四塩化炭素の影響

	CCl_4 (ml/kg)	Serum (u・mcg/ml)	Liver/Serum (%)	Kidney/Serum (%)
Penicillin G	normal	71.6	19.2	223.5
	24 h	172.6	34.5	78.8
	48	47.6	80.1	325.7
	72	53.6	10.1	426.0
Streptomycin	normal	122.0	1.9	24.2
	24 h	72.1	3.9	33.4
	48	94.6	2.8	50.0
	72	98.2	2.7	19.7
Tetracycline	normal	17.2	162.0	93.9
	24 h	19.7	44.8	67.4
	48	26.5	42.8	46.5
	72	22.5	46.8	85.7

methanol および hydrazine では増加の傾向，chloroform では減少の傾向がみられた。いま 0.5 h 値での血清内濃度との比をもつて，これらの結果をみると，表3にしめすように，肝臓内濃度との比は各肝臓毒で減少し，PC-G や SM と態度が異なるが，その度は hydrazine>chloroform>methanol>四塩化炭素の順となり，腎臓内濃度では chloroform と methanol ではやや減少するが，その他のものではほとんど変化はなかつた。

以上のように，TC の体内分布に対し，肝臓毒は血清内濃度を亢めるが，肝臓内濃度ではむしろ低下する傾向があり，上述の PC-G や SM とやや態度が異なつていた。

4. 四塩化炭素前処置による体内分布の変化

四塩化炭素 1 ml/kg をマウスに適用後 24, 48 および 72 h 後に PC-G, SM および TC 100 mg/kg を皮下適用 0.5 h 後の血清，肝臓および腎臓内濃度は，表4にしめすように，PC-G では 24 h で血清内濃度が約2倍となるが，48～72 h 後にはほぼ回復の傾向がみられたが，肝臓内濃度との比では 24 h で約2倍，48 h で約4倍と増加し，つづいて 72 h 後にはほぼ回復した。腎臓内濃度との比は 24 h で約 1/3 となるが，48～72 h ではほぼ回復した。このように四塩化炭素による影響は肝臓でもつとも著明であつた。

SM では 24 h で血清内濃度は約 1/2 となり，48～72 h 後には回復の傾向がみられた。

つぎに肝臓内濃度との比は 24 h 後には約2倍，つづいて 48～72 h 後にも約 1.5 倍であつた。腎臓内濃度との比は 24 h で約 1.5 倍，48 h では約2倍となるが，72 h 後にはほぼ回復した。このように四塩化炭素による影響は肝および腎でみられた。TC では血清内濃度は 48 h で約 1.5 倍となり，72 h 後にはやや回復の傾向がみられた。肝臓内濃度との比は 24～72 h 後に約 1/4 となり，また，腎臓内濃度との比は 48 h で約 1/2 となり，72 h 後にはほぼ回復した。このように四塩化炭素による影響は肝においてもつとも著明であつた。

以上のように，四塩化炭素を投与し，その際 PC-G および SM の肝臓内濃度が増加し，TC ではむしろ減少するが，このような傾向は四塩化炭素投与後の時間の経過とともに漸次回復したので，四塩化炭素による障害の回復に由来するものと考えられる。

IV 小　括

第1報にひきつづき，抗生物質の体内分布を四塩化炭素など4種の肝臓毒前処置群について検討し，上述の成績を得た。

まず本実験を行なうに先立ち，四塩化炭素他3種の薬物の単独適用時のマウスの体重および血清蛋白量を検討し，それぞれ体重の減少および血清蛋白量を低下させる作用があることをたしかめ得た。

水溶性抗生物質である PC-G および SM と，脂溶性抗生物質である TC とをそれぞれ 100 mg/kg 皮下適用マウスの血清内濃度，肝臓内濃度および腎臓内濃度の消長を四塩化炭素，chloroform, methanol および hydrazine を前処置後 24 h 後に検討した。

PC-G では血清内および肝臓内濃度は四塩化炭素，chloroform ではあきらかに高値をしめし，持続性であり，腎内濃度はやや増加の傾向をみとめるに過ぎなかつた。SM では血清内濃度は各肝臓毒でやや持続性となる傾向をしめしたが，肝臓内濃度はあきらかに高値をしめし，しかも持続性となつた。いつぽう，腎ではそのような傾向はほとんどみられなかつた。

TC では各肝臓毒により血清内濃度はやや高値をしめしたが，肝臓内濃度ではむしろ低値をしめし，腎臓内濃度ではやや高値をしめすものが多かつた。

以上のように，肝臓毒により水溶性抗生物質では対照群にくらべ肝臓内濃度および血清内濃度は高値で，しかも持続性となり，いつぽう，脂溶性抗生物質では血清内濃度が高値をしめすのに対し，肝臓内濃度はむしろ低値をしめし，水溶性抗生物質と脂溶性抗生物質とでは，肝臓内濃度に対する肝臓毒の影響においてあきらかな差がみられた。

いま排泄の問題がもつとも少ないと思われる 0.5 h 値について，血清内濃度および肝または腎/血清内濃度比を正常群と肝臓毒前処置群とで比較すると，PC-G の場合，血中濃度は四塩化炭素-192%，chloroform-148%，methanol-178% および hydrazine-199% であり，1.5 倍～2倍になつているが，肝/血清比は四塩化炭素-232% および chloroform-146% と増加し，血清内濃度とともに肝臓内濃度も増加するが methanol および hydrazine では血清内濃度は増加するのにもかかわらずその比は減少した。いつぽう，腎/血清比は四塩化炭素で変化のない他は減少したが，chloroform と methanol では血清内濃度の増加による減少であり，濃度はほぼ同一程度であつた。

しかし hydrazine ではあきらかに減少している。

SM の場合には，血清内濃度は四塩化炭素-70%，chloroform-132%，methanol-115% および hydrazine-106% であり，PC-G にくらべその変化の度は少ない。

肝/血清比では四塩化炭素-243%，chloroform-530%，methanol-376% および hydrazine-152% であり，各肝臓毒であきらかに増加した。いつぽう，腎/血清比は hydrazine を除きほとんど変化はみられなかつた。

以上のように，同じ水溶性抗生物質でも，pKa など物理化学的性状の異なる PC-G と SM では，その体内消長がやや異なつていた。そして，肝臓毒による影響は血清内濃度が増加し，肝臓内濃度が増加の傾向をしめす点では同一傾向であるが，PC-G での肝臓内濃度の上昇は四塩化炭素と chloroform がもつとも大であるのに対し，SM では chloroform, 四塩化炭素および methanol で著明であり，肝臓毒による差もみられた。

つぎに，TC では対照群にくらべ，血清内濃度は chloroform-120% および hydrazine-118% と増加するのに対し，四塩化炭素-95% および methanol-83% と減少したが，いずれもその度は著明ではない。肝/血清比は四塩化炭素-48%，chloroform-34%，methanol-35

% および hydrazine-25% と減少し，いつぽう，腎/血清比は減少の傾向をしめしたが，methanol で 46% と減少した他は著明ではなかつた。

このように，水溶性抗生物質では肝臓内濃度が肝臓毒により増加するのに対し，脂溶性抗生物質ではむしろ減少したことは，その体内分布が抗生物質の物理化学的性状に由来すると同様に，肝臓毒による影響でもあきらかとなつた。

そこで，肝臓毒として代表的である四塩化炭素について，このような抗生物質の体内分布に及ぼす影響の時間的経過による推移を 24～72 h について検討したところ，PC-G では血清内濃度は 24 h，肝/血清比は 48 h を peak として，72 h 後にはほぼ回復の傾向がみられた。SM では血清内濃度および肝/血清比はいずれも 24 h を peak として回復の傾向がみられた。TC では血清内濃度-48 h および肝/血清比では 72h を peak としており，72h 後に回復の傾向はみられず，むしろ四塩化炭素の影響は持続性であつた。なお，以上のような肝/血清比の変化ならびにその回復は，腎/血清比と関係があるとは考えられなかつた。

先に緒言で述べたように，四塩化炭素他 3 種類の肝臓毒はその作用機序[4~30]においてやや態度が異なり，四塩化炭素や chloroform は脂肪肝および肝 necrose をひき起し，その機序として phospholipid, mitochondria および catecholamine 説などが報告されている。なかでも，四塩化炭素により肝血管の抵抗は増加し，24 h で peak となり 5 日後に回復したと RICE[8] らは述べているが，この事実は著者の行なつた抗生物質の肝臓内移行に及ぼす四塩化炭素の影響とほぼ同一傾向である。しかしながら，このような循環系の変化が肝の形態的変化よりも遅れて現われることから，抗生物質の消長を肝血流の変化のみでは解釈することが困難であり，四塩化炭素による水溶性抗生物質で肝臓内濃度が亢まることは肝における薬物の不活性能が低下するものと考えるほうが妥当であろう。いつぽう，脂溶性抗生物質で肝臓内濃度が低下することは，四塩化炭素により phospholipid の変化による脂肪肝がひき起されているので，1つの考え方としては，lipid 易溶性である TC の貯留が増加するものと推測されるにもかかわらず，得られた結果が反対であつた。このことは phospholipid 説[13]あるいは mitochondria 説を引用すると，膜を通過することが困難となり，肝臓 lipid 内に移行することが少なくなり，加えて，catecholamine[14,15,17] の discharge による肝血流量の低下はこの傾向を助長すると考えられる。

つぎに，hydrazine 適用群では，多くの場合，四塩化炭素などにくらべ作用度が少なかつた。この点に関しては肝障害をひき起すばかりでなく腎毒性[21,31]もあり，また血糖値[19,20,22,24]を低下させ血中 FFA を上昇するなどの諸作用が報告されている。このような hydrazine の作用の多面性が抗生物質の体内消長，とくに肝臓内濃度の変化として現われたものと考えられる。

つぎに，methanol では四塩化炭素などよりもその影響は少ないが，methanol それ自身肝臓内で代謝されることおよび肝臓に障害[29,30]を与えることの他に，有機溶媒としての役割も想像される。

ところで，四塩化炭素や chloroform は pentobarbital の sleeping time を延長し，それは肝 microsome による pentobarbital[12,32,33,36,38] の酵素的分解を阻害[34]することによると報告されている。

四塩化炭素障害が副腎剔出[14]，中枢切断[6]および adrenalblocking agents [13,14,18] や MAO 阻害剤により拮抗される点から考え，抗生物質の肝臓内動態に対する四塩化炭素などの影響も複雑であると推測されたが，水溶性と脂溶性のいわゆる物理的性状による分類があてはめられた。

以上の諸事実から，抗生物質の体内分布における肝臓の役割はきわめて大であることが四塩化炭素他肝臓毒適用によりあきらかとなつた。そして，肝における抗生物質の運命は抗生物質の物理化学的性状に由来するところも大であることがうかがわれた。

V. 結 言

Penicillin G, streptomycin および tetracycline の体内消長に及ぼす四塩化炭素など 4 種類の肝臓毒の影響を検討し，つぎの結論を得た。

1) PC-G の血清内濃度および肝臓内濃度は四塩化炭素および chloroform により，持続性の高値をしめした。肝/血清 (0.5 h 値) では四塩化炭素-232% および chloroform-146% となつた。

2) SM の血清内濃度は四塩化炭素など肝臓毒でやや高くなり，肝臓内濃度はあきらかに高値をしめした。肝/血清 (0.5 h 値) は四塩化炭素-243%，chloroform-530%，methanol-376% および hydrazine-152% となつた。

3) TC では，血清内濃度は肝臓毒によりやや高値となつたが，肝臓内濃度は低値をしめした。肝/血清 (0.5 h 値)では四塩化炭素-48%，chloroform-34%，methanol-35% および hydrazine 25% となつた。

4) 四塩化炭素の上述のような作用は PC-G では 72 h, SM では 48 h および TC では 72 h 後には大略回復の傾向がみられた。

以上の諸事実から，抗生物質の体内消長，とくに肝における運命は肝臓毒により影響されるが，その際，抗生物

質の物理化学的性状に由来するところも多いことがわかつた。

（稿を終るに臨み，御懇篤な御指導および御校閲を賜わつた恩師 中塚教授ならびに御懇切なる御助言を頂いた荒谷助教授に衷心より感謝の意を表します。）

引 用 文 献

1) 中川辰雄：1, 2 抗生物質の体内消長に関する基礎的研究，第1編，1, 2 抗生物質の体内分布について。Chemotherapy 20 : 496～511, 1972
2) 加藤隆一：薬の代謝と薬効。中外医学双書，1965
3) 赤木満州雄：薬物代謝の生化学。南山堂，1965
4) WONG, L. C. K. & DISTEFENO, V. : Changes in renal and plasma lipid. J. Pharmacol. Exp. Ther. 162 : 127, 1968
5) STERN, P. H. & BRODY, T. M. : Catecholamine excretion following carbon tetrachloride administration. J. Pharmacol. Exp. Ther. 157 : 65～73, 1963
6) LARSON, R. E., PLAA, G. L. & CREEVS, L. M. : The effect of spinal cord transection on carbon tetrachloride hepatoxicity. Toxicology and Applied Pharmacology 6 : 154～162, 1964
7) WONG, L. C. K. & DISTEFANO, V. : Rapid accumulation of renal fat in cats after single inhalations of carbon tetrachloride. Toxicology & Pharmacology 9 : 485～494, 1966
8) RICE, A. J., ROBERTS, R. J. & PLAA, G. L. : The effect of carbon tetrachloride administered *in vivo* on the hemodynamics of the isolated perfused rat liver. Toxicology & Applied Pharmacology 11 : 422～431, 1967
9) KLASSEN, C. D. & PLAA, G. L. : Effect of carbon tetrachloride on the metabolism, storage, and excretion of sulfobromophthalein. Toxicology & Applied Pharmacology 11 : 422～431, 1968
10) HEIMBERG, M. & WEINSTEIN, I. : A mechanism for the induction by carbon tetrachloride of fatty liver in the rat. Biochem. Pharmacol. 10 : 163～164, 1962
11) WEINSTEIN, I., DISHMON, G. & HEIMBERG, M. : Hepatic lipid metabolism in carbon tetrachloride poisoning. Incorporation of palmitate-1-C 14 into lipid of the liver and of the serum lipoprotein. Biochem. Pharmacol. 15: 1093～1104, 1966
12) SLATER, T. F., SAWYER, B. C. & STRWLI, U. D. : Liver NADP and NADPH 2 in liver necrosis induced by carbon tetrachloride : The modifying action of protective agents. Biochem. Pharmacol. 15 : 1273～1278, 1966
13) RECKNOGEL, R. O. : Carbon tetrachloride hepatotoxicity. Pharmacol. Rev. 19 : 145～208, 1967
14) BRODY, T. M., CALVERT, D. N. & SCHNEIDER, A. F. : Alteration of carbon tetrachloride induced pathologic changes in the rat by spinal transection, adrenalectomy and adrenergic blocking agents. Brit. J. Pharmacol. & Chemother. 131 : 341～345, 1961
15) STERN, P. H. & BRODY, T. M. : Catecholamine excretion following carbon tetrachloride administration. Brit. J. Pharmacol. & Chemother. - 141 : 65～73, 1963
16) HEIMBERG, M., WATKINS, M. L. & TOOKER, R. : Carbon tetrachloride hepatoxicity : The direct action of Cc 14 on the liver. Brit. J. Pharmacol. & Chemother. 147 : 103～111, 1964
17) LARSON, R. E. & PLAA, G. L. : A correlation of the effects of cervical corhypothermia, and catecholamine on carbon tetrachloride induced hepatic necrosis. J. Pharmacol. Exp. Therap. 147 : 103～111, 1965
18) VILLELA, G. G. : Biochemical aspects of carbon tetrachloride poisoning. Biochem. Pharmacol. 13 : 665～676, 1964
19) BRIEN, R. D. O., KIRKPATRICK, M. & MILLER, P. S. : Poisoning of the rat by hydrazine and alkylhydrazines. Toxicology & Applied Pharmacology 6 : 371～377, 1964
20) FORTNEY, S. R., CLARK, D. A. & STEIN, E. : Inhibition of gluconeogenesis by hydrazine administration in rats. Brit. J. Pharmacol. & Chemother. 156 : 277～284, 1967
21) WONG, E. T. : Renal functional response to hydrazine and 1, 1-dimethylhydrazine. Toxicology & Applied Pharmacology 8 : 51～56, 1966
22) FORTNEY, S. R. : Effect of hydrazine on liver glycogen, arterial glucose, lactate, pyruvate and acid-base balance in the anesthetized dog. Brit. J. Pharmacol. & Chemother. 153 : 562～568. 1966
23) AMENTA, J. S. & DOMINGUEZ, A. M. : The effect of hydrazine and congeners on C 14 02 respiratory pattern of various metabolic substrates. Toxicology & Applied Pharmacology 7 : 96～102, 1965
24) TROUT, D. L. : Effect of hydrazine on plasma free acid transport. Biochem. Pharmacol. 14: 813～821, 1965
25) MECKEMMIS, H., WEATHERBY, J. H. Jr. & WITKIN, L. B. : Studies on the excretion of hydrazine and metabolites. Brit. J. Pharmacol. & Chemother. 114 : 385～390, 1955
26) MEDINA, M. A. : The *in vivo* effects of hydrazines and vitamine B 6 on the metabolism of gamma-aminobutyric acid. Brit. J. Pharmacol. & Chemother. 140 : 133～137, 1963
27) 小林竜男：Hydrazine 誘導体と Catecholamine, serotonine との関係。臨床薬理学大系 3 : 58～65, 1963

28) 三輪清三：急性薬物中毒。日本臨床 22：1108～1112, 1964
29) 勝又一夫, 山田弘三, 山中直樹, 小沢高将, 勝又義直：Alcohol と肝 Mitochondria に関する研究。肝臓 10：206～214, 1969
30) MANNERING, G. J., MAKER, A., VAN-HARKEN, D. R. & TEPHLY, T. R. : A species difference in the oxidation of methanol. Abstracts: Fourth Annual Meeting 490, 1965
31) COE, F. L. & KORTY, P. R. : The effect of hydrazine upon renal excretion of sodium, potassium and water. J. Pharmacol. Exp. Ther. 161 : 183～190, 1968
32) MAGGIO, M. B. & FUJIMOTO, J. M. : Effect of carbon tetrachloride on distribution of sulfobromophthalein in plasma and liver of mice. Toxicology & Applied Pharmacology 9 : 309～318, 1966
33) PLAA, G. L., EVANS, E. A. & HINE, C. H. : Relative hepatotoxicity of seven halogenated hydrocarbons. J. Pharmacol. Exp. Ther. 123: 224～229, 1958
34) REYNOLDS, E. S. : Liver parenchymal cell injury. IV. Pattern of incorporation of carbon and chlorine from carbon tetrachloride into chemical constituents of liver *in vivo*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 155 : 117～126, 1967
35) PLATT, D. S. & COCKRILL, B. L. : Liver enlargement and hepatotoxicity: an investigation into the effects of several agents on liver enzyme activities. Biochem. Pharmacol. 16: 2257～2270, 1967
36) WEI, E., WONG, L. C. K. & HINE, C. H. : Potentiation of carbon tetrachloride ethanol and cold. Toxicol. Appl. Pharmacology 18 : 329～334, 1971
37) CAWTHORNE, M. A., PALMER, E. D., BUNYAN, J. & GREEN, J. : *In vivo* effects of carbon tetrachloride and chloroform on liver and kidney glucose-6-phosphate in mice. Biochem. Pharmacology 20 : 494～496, 1971
38) MEZEY, E. : Effect of phenobarbital administration on ethanol oxidizing enzymes and on rates of ethanol degradation. Biochem. Pharmacology 20:508～510, 1971

FUNDAMENTAL STUDIES ON THE DISTRIBUTION OF ANTIBIOTICS. PART 2. EFFECTS OF SOME HEPATIC POISONS ON THE DISTRIBUTION OF SEVERAL ANTIBIOTICS

TATSUO NAKAGAWA
Department of Pharmacology, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima
(Former director : Prof. MASAYUKI NAKATSUKA*)
(Director : Prof. NORIHIDE TAKEYA)

Effects of carbon tetrachloride and 3 other hepatic poisons on the distribution of penicillin G, streptomycin and tetracycline were investigated.

Long-lasting rise of blood and liver levels of penicillin G was produced by application of carbon tetrachloride and chloroform. The ratio of the level in liver to that in blood at half hour later was 232% for carbon tetrachloride and 146% for chloroform.

The blood level of streptomycin slightly rised by application of the hepatic poisons and its liver level was tremendously higher than control. The ratios of the level in liver to that in blood at half hour later were 243% for carbon tetrachloride, 530% for chloroform, 376% for methanol and 152% for hydrazine

The blood level of tetracycline was slightly elevated by application of hepatic poisons, but its liver level was lower than the blood level unlike control. The ratios of the level in liver to that in blood at half hour later were 48% for carbon tetrachloride, 34% for chloroform, 35% for methanol and 25% for hydrazine. These effects of carbon tetrachloride tended to recover within 72 hours.

* Present address : Professor Emeritus of Hiroshima University and President of Nagasaki University, Nagasaki.