

健常者による Thymoxamine hydrochloride の 経静脈単一投与試験

—— 持続収縮期血圧計および深部温度計の応用 ——

中 島 光 好* 鈴 木 国 文* 橋 本 久 邦*

(受付：1979年2月1日)

Intravenous Single-Injection Study of Thymoxamine Hydrochloride
in Healthy Volunteers

Mitsuyoshi NAKASHIMA* Kunifumi SUZUKI*
and Hisakuni HASHIMOTO*

* Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of
Medicine

The pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of thymoxamine were studied in 3 healthy male subjects by intravenous injection of thymoxamine hydrochloride at doses of 2, 5 and 10 mg. Each subject received one dose at each level, the amount increasing with each week's injection.

Each subject rested in supine position on the examination bed while the following parameters were continuously monitored for 2-3 hours: systolic blood pressure; deep body temperature at the forehead, palm and sole; fingertip skin temperature; blood flow in the skin at the wrist; ECG; and respiratory rate.

Thymoxamine tended to lower the blood pressure and elevate the peripheral temperature. Some subjects had a warm feeling at the extremities and flushed feeling at the cheeks.

The ECG and the respiratory rate showed no significant change. The half time of this drug was found to be 83 min. The urinary excretion rate was 20.3% within 24 hours. The feces excretion rate was 2.0% within 72 hours. No side effect noted in laboratory tests were observed during this study.

Key Words : Thymoxamine hydrochloride, Continuous systolic blood pressure, Deep body temperature, Healthy volunteers

* 浜松医科大学医学部薬理学教室
〒431-31 浜松市半田町 3600

はじめに

Thymoxamine hydrochloride は、すでに欧州各国で高血圧、脳循環不全、気管支喘息、緑内障の治療にひろく使用されている薬剤である。

さきに、われわれは、thymoxamine hydrochloride の日本人健常者に対する単一経口投与試験¹⁾と5日間の連続経口投与試験²⁾を行い、その安全性と薬物動態について報告した。この薬剤は易水溶性であり、脳循環不全、末梢循環不全などに注射でも用いられ得る。そこで、注射時の安全性、薬物動態を検討すると共に、薬力学的作用を明らかにするため、収縮期血圧、深部温、末梢皮膚温、末梢皮膚血流、心電図、呼吸数などを連続記録し、種々の知見を得たのでここに報告する。

本試験は、昭和53年1月より53年2月までの期間、浜松医科大学の関連病院である県西部浜松医療センターにて行った。

対象および方法

1. 被験者の選択

健康な男子志願者に前回^{1,2)}と同様の検査を行い異常を認めなかった者より、本剤の性質・薬理作用・副作用、本試験の目的・方法・期間などを説明し、書面での同意を得た3名を被験者とした (Table 1)。

2. 試験スケジュール

各用量群とも Table 2 に示したスケジュールに従って行った。試験前日の夜より入院させ、翌朝問診、聴打診、ECG に異常のないことを確認してから、臨床検査用採血を行って後、本剤を注射した。投与量の増加は、入院中の検査データおよび投薬後 24 hr と5日目に実施した臨床検査成績

などから異常のないことを確認して決定した。同一被験者にて、2 mg, 10 mg と増加させた。投与間隔は7日とした。

3. 投与方法

Thymoxamine hydrochloride のそれぞれ 2 mg, 5 mg, 10 mg, を 20 ml の生理食塩液に溶解し 5 min かけて静注した。用量は外国での臨床用量³⁾を参考にして決定した。推定臨床用量は 5 mg, 推定耐薬量は 10 mg と設定した。

4. 自覚症状

前回^{1,2)}用いたと同じ円形調査表に被験者自身が記録するようにした。

5. 検査項目

1) 薬力学的検索

上腕血圧、口腔内体温、脈拍を注射終了後 5, 10, 20, 40, 60, 120, 180 min に測定した。同時に、ECG, 呼吸数, 収縮期血圧, 脈拍数, 前額・手掌・足蹠の深部温, 指尖腹部の皮膚温および手首の皮膚血流量を投与後 1 hr まで連続記録した。収縮期血圧および脈拍数は自動連続収縮期血圧記録器(島津製 SCS-501)を用いて指尖にて測定した。深部温, 皮膚温は, Finer Core Temp (テルモ製 DC-1)を用い、皮膚血流は、交差熱電対(ユニークメディカル製 UM-2000)を使用した。さらに、10 mg 投与時には、呼吸抵抗計(日本光電 MZR-4000)を用いて注射後 1 hr での呼吸抵抗を測定し、注射前値と比較した。また投与後 80 min の血小板凝集能も測定し、投与前と比較した。

2) 尿・血液および血液生化学検査

投与直前および投与後 24 hr に測定した。さらに5日後にも一部の検査を試行し、安全性を再確認した。

Table 1 Ages, Body Weights and Blood Pressures of Subjects

Case No. (Subject)	Age	Body weight (kg)	Blood pressure (mmHg)	Dose, i. v., single		
				2 mg	5 mg	10 mg
1. Y. T.	30	60	102/50	○	○	○
2. U. S.	27	48	128/82	○	○	○
3. T. M.	24	60	126/78	○	○	○

Table 2 Schedule of Single Intravenous Administration Study
2 mg, 5 mg, 10 mg, i. v., single

	Before	0	5	10	20	40	60	80	120	160 (min)	4	12	24	48	72 (hr)
Administration		○													
Collection of blood	○		○ ^{a)}	○ ^{a)}	○ ^{a)}	○ ^{a)}		○ ^{a)}		○ ^{a)}					
Urination															
Collection of urine	○								○ ^{a)}		○ ^{a)}	○ ^{a)}	○ ^{a)}	○ ^{a)}	
Blood pressure															
Pulse rate	○		○	○	○	○	○		○	○					
Body temperature															
Systolic blood pressure ^{b)}															
Pulse rate															
Skin } temperature		→													
Core } temperature		→													
Skin blood flow															
Respiratory rate															
ECG	○								○	○					
Respiratory resistance	○ ^{a)}							○ ^{a)}							
Platelet aggregation	○ ^{a)}							○ ^{a)}							
Collection of feces													○ ^{a)}	○ ^{a)}	○ ^{a)}

^{a)} : 10 mg thymoxamine i. v. administered group only

^{b)} : continuous recording

6. 薬物動態の検索

10 mg 投与時, 血中濃度測定のために, 注射前, 注射終了後 5, 10, 20, 40, 80, 160 min の計 7 回採血を行った。尿は, Table 2 に示したスケジュールで 48 hr 後まで採取し, 便は, 3 日後まで採集し分析に供した。定量は富士臓器製薬株式会社研究所にて行った。測定対象とされたのは deacetylthymoxamine (DAM) と demethylthymoxamine (Met-X) である¹⁾。未変化の thymoxamine は血中ですみやかに分解され, 上記代謝物となるため測定不能であった。

試験結果

1. 自覚症状

延 9 名中 5 名に手足が暖かくなるという訴えが

あった。10 mg 投与時 2 名は軽度顔面紅潮を訴えた。1 名は投与 20 min 後の採血直後に腹部熱感, 蠕動, 冷汗を訴えたが 2~3 min でほぼ回復した。

2. 薬力学的変化

1) ECG: 各用量とも変化は認められなかった。

2) 間歇的に測定された上腕血圧・脈拍数・体温の変化: 2 mg, 5 mg, 10 mg 各投与量での測定値を Table 3 に示す。また, 各投与群での 3 名の平均値をグラフに示す (Fig. 1,2,3)。2 mg 群では, 注射後 1 hr まで収縮期血圧, 拡張期血圧ともやや低下したが, 同一被験者でも 5 mg では, 拡張期のみ低下傾向を示した。体温, 脈拍数には著変はなかった。10 mg 投与群では, 全般的に収縮期血圧, 拡張期血圧の低下と脈拍数の増加が認められた。

Table 3a Influence of Intravenous Single Administration of Thymoxamine on Blood Pressure, Pulse Rate and Body Temperature

Dose	Case No. (Subject)	Items	Before	Minutes after administration						
				5	10	20	40	60	120	180
2 mg, i. v., single	1. (Y.T.)	B. P.	126/64	127/64	128/58	118/54	126/70	120/70	118/60	120/58
		P. R.	72	73	70	67	71	74	66	66
		B. Temp.	36.6	36.5	36.5	36.5	36.4	36.4	36.5	36.6
	2. (U.S.)	B. P.	120/70	100/56	100/58	104/58	110/38	108/60	106/50	105/54
		P. R.	77	80	76	80	75	74	76	77
		B. Temp.	36.6	36.5	36.6	36.8	36.8	36.6	36.6	36.6
	3. (T.M.)	B. P.	111/63	108/62	108/58	102/56	100/52	100/65	116/60	110/50
		P. R.	53	62	55	49	53	55	63	57
		B. Temp.	36.3	36.2	36.3	36.1	36.1	36.2	36.3	36.1
	Mean±S.D.	B. P.	$\frac{119 \pm 7.5}{66 \pm 3.8}$	$\frac{112 \pm 13.9}{61 \pm 4.2}$	$\frac{112 \pm 14.4}{58 \pm 0.0}$	$\frac{108 \pm 8.7}{56 \pm 2.0}$	$\frac{112 \pm 13.1}{53 \pm 16.7}$	$\frac{109 \pm 10.1}{65 \pm 5.0}$	$\frac{113 \pm 6.4}{57 \pm 5.8}$	$\frac{112 \pm 7.6}{54 \pm 4.0}$
		P. R.	67 ± 13	72 ± 9	67 ± 11	65 ± 16	66 ± 12	68 ± 11	68 ± 7	67 ± 10
		B. Temp.	36.5 ± 0.2	36.4 ± 0.2	36.5 ± 0.2	36.5 ± 0.4	36.4 ± 0.4	36.4 ± 0.2	36.5 ± 0.2	36.4 ± 0.3

Table 3b Influence of Intravenous Single Administration of Thymoxamine on Blood Pressure, Pulse Rate and Body Temperature

Dose	Case No. (Subject)	Items	Before	Minutes after administration						
				5	10	20	40	60	120	180
5 mg, i. v., single	1. (Y.T.)	B. P.	110/62	108/60	108/62	120/60	116/62	112/62	100/36	106/78
		P. R.	64	61	67	63	61	61	64	58
		B. Temp.	36.4	36.3	36.2	36.1	36.3	36.2	36.4	36.4
	2. (U.S.)	B. P.	102/50	104/48	110/42	108/38	110/44	108/48	114/60	120/42
		P. R.	65	69	70	73	67	67	66	77
		B. Temp.	36.5	36.4	36.4	36.4	36.4	36.4	36.0	36.3
	3. (T.M.)	B. P.	100/58	98/50	102/48	100/50	106/64	104/50	106/56	116/48
		P. R.	42	51	45	44	49	54	51	54
		B. Temp.	36.3	36.1	36.1	36.0	36.0	36.0	36.5	36.7
	Mean±S.D.	B. P.	$\frac{104 \pm 5.3}{57 \pm 6.1}$	$\frac{103 \pm 5.0}{53 \pm 6.4}$	$\frac{107 \pm 4.2}{51 \pm 10.3}$	$\frac{109 \pm 10.1}{47 \pm 11.0}$	$\frac{111 \pm 5.0}{57 \pm 11.0}$	$\frac{108 \pm 4.0}{53 \pm 7.6}$	$\frac{107 \pm 7.0}{51 \pm 12.9}$	$\frac{114 \pm 7.2}{46 \pm 3.5}$
		P. R.	57 ± 13	60 ± 9	61 ± 14	60 ± 15	59 ± 9	61 ± 7	60 ± 8	63 ± 13
		B. Temp.	36.4 ± 0.1	36.3 ± 0.2	36.2 ± 0.2	36.2 ± 0.2	36.2 ± 0.2	36.3 ± 0.2	36.3 ± 0.3	36.5 ± 0.2

Table 3c Influence of Intravenous Single Administration of Thymoxamine on Blood Pressure, Pulse Rate and Body Temperature

Dose	Case No. (Subject)	Items	Before	Minutes after administration							
				5	10	20	40	60	120	180	
10 mg, i. v., single	1. (Y.T.)	B. P.	102/50	104/36	80/34	100/38	104/36	104/40	107/41	109/43	
		P. R.	64	70	74	80	74	75	71	73	
		B. Temp.	35.3	35.2	35.3	35.7	35.4	35.4	35.6	35.6	
	2. (U.S.)	B. P.	104/60	102/50	102/48	100/44	106/58	108/60	105/50	102/40	
		P. R.	76	75	75	73	66	71	71	75	
		B. Temp.	36.7	36.6	36.6	36.6	36.2	35.9	36.0	36.1	
	3. (T.M.)	B. P.	110/58	100/44	98/40	100/40	106/50	108/47	114/40	104/50	
		P. R.	50	60	62	57	51	52	57	56	
		B. Temp.	36.6	36.3	36.2	36.2	36.3	36.3	36.5	36.6	
	Mean±S.D.	B. P.		105±4.2	102±2.0	93±11.7	100±0.0	105±1.2	107±2.3	109±4.7	105±3.6
				56±5.3	43±7.0	41±7.0	41±3.1	48±11.1	49±10.1	44±5.5	44±5.1
		P. R.	63±13	68±8	70±7	70±12	64±12	66±12	66±8	68±10	
B. Temp.		36.2±0.8	36.0±0.7	36.0±0.7	36.2±0.5	36.0±0.5	35.9±0.5	36.0±0.5	36.1±0.5		

被験者 No. 1 は、投与前血圧が 102/50 であったのが、投与 10 min 後に血圧は 80/34 と低下した。この際自覚症状は伴わなかった。これはすみやかに回復し、20 min 後には 100/38 となったが、採血直後に腹部熱感、蠕動、冷汗を訴え、血圧は再び低下し、22 min 後には 80/20 となり脈拍数は 64 から 80 へと増加した。24 min 後には自然に回復し、血圧は 110/60 となり脈拍数も前値に復した。

3) 連続記録による ECG・収縮期血圧・脈拍数・深部温・皮膚温・皮膚血流・呼吸数の変化：ECG において不整脈などの異常所見は全例に認められなかった。

収縮期血圧は、2 mg, 5 mg では著変はなかったが、10 mg ではやや低下した。Fig. 4 にその 1 例を示す。特に上記被験者 No.1 では、投薬後 20 min の採血後に、収縮期血圧が著明に低下し、回復は徐々に約 50 min を要した。脈拍数は血圧低下に伴い上昇したが、2~3 min で低下しその後は投薬前値よりやや低めに経過した (Fig. 5)。

一般に、注射後足蹠・手掌の深部温、手指の皮膚温は上昇傾向を示した。Fig. 4-B にその一例を

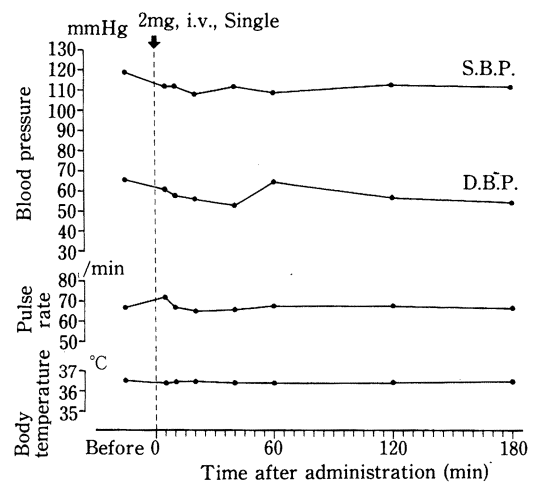


Fig. 1 Changes in blood pressure, pulse rate and body temperature of three subjects after intravenous administration of 2 mg thymoxamine.
S. B. P.; Systolic blood pressure
D. B. P.; Diastolic blood pressure

示すが、手掌は、一過性の低下後上昇し、足蹠深部温は、ただちに上昇している。前額深部温はほとんど変化しない。10 mg 投与における著明な血

圧低下の一例では、血圧低下に伴い、足蹠、手掌、手指温はそれぞれ約 0.2, 0.4, 0.7°C 下降した。前額深部温も徐々に約 0.3°C 低下した。回復時間は約 15 min, 前額部深部温は約 50 min を要した (Fig. 6)。皮膚血流は一定の傾向を示さなかったが、急性血圧降下例では低下を示した。呼吸数には著明な変化は認められなかった。

4) 呼吸抵抗: 10 mg 投与時において測定した呼吸抵抗は Table 4 に示した。3 名とも上昇傾向

を示している。

5) 血小板凝集能: 血小板凝集能は投与前後で一定の変化は認められなかった (Table 5)。

3. 臨床検査成績

1) 血液学的検査: 異常所見は認められなかった (Table 6)。

2) 血液生化学的検査: Table 6 にその結果を示すが、異常値を示したものはなかった。

3) 尿検査: 被験者 No.2 (U. S.) は 2 mg 投与

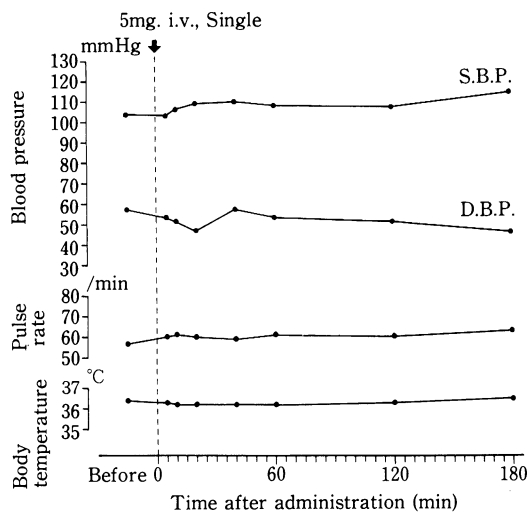


Fig. 2 Changes in blood pressure, pulse rate and body temperature of three subjects after intravenous administration of 5 mg thymoxamine.

S. B. P.; Systolic blood pressure
D. B. P.; Diastolic blood pressure

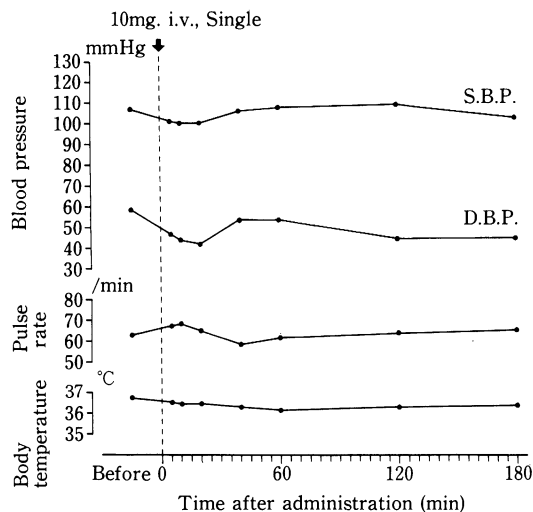


Fig. 3 Changes in blood pressure, pulse rate and body temperature of three subjects after intravenous administration of 10 mg thymoxamine.

S. B. P.; Systolic blood pressure
D. B. P.; Diastolic blood pressure

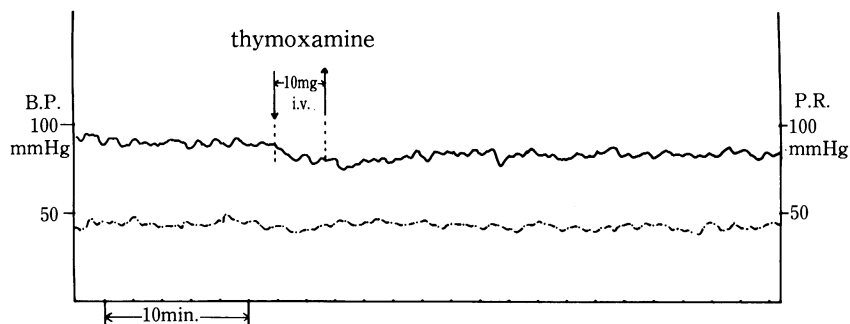


Fig. 4-A Influence of thymoxamine 10 mg i. v. on systolic blood pressure and pulse rate. —Systolic blood pressure - - - - Pulse rate

後 24 hr で尿蛋白陽性を示したが、他の検査に何ら異常所見はなく、5 mg, 10 mg 投与時には尿蛋白陰性であり、他にも異常所見は認められなかった (Table 6).

4. 薬物動態

1) 血中濃度: 10 mg 投与時の DAM と Met-X の血中濃度は Table 7 と Fig. 7 に示したが、その半減期は約 83 min である。

2) 尿中排泄: 24 hr 以内に投与量の 20.3% が排泄される。24-28 hr の排泄はごく少量であった

(Table 8, Fig.8).

3) 便中排泄: 3日目まで便中に DAM と Met-X が認められたが、総排泄量は 2.0% にすぎない (Table 8).

考 察

本剤は α 受容体遮断剤であり⁴⁾⁻⁶⁾、静脈内投与によって、末梢血管、血圧に影響をおよぼすことが予想される。外国での 10 mg 静脈内投与の治験例においては、下肢の有意の血流増大作用が報告³⁾されている。そこで、本薬剤を静脈内に投与するにあたって、被験者の安全を確保し、血行動態

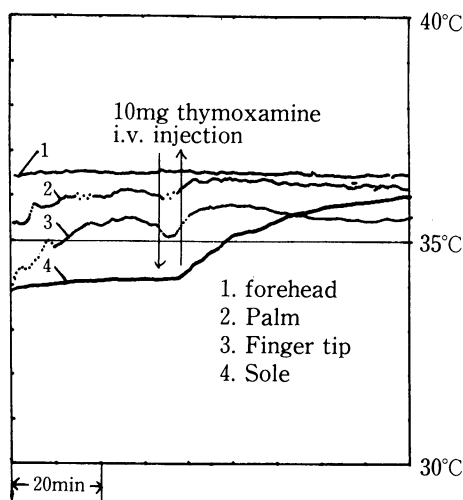


Fig. 4-B Influence of thymoxamine 10 mg i. v. on body temperature.

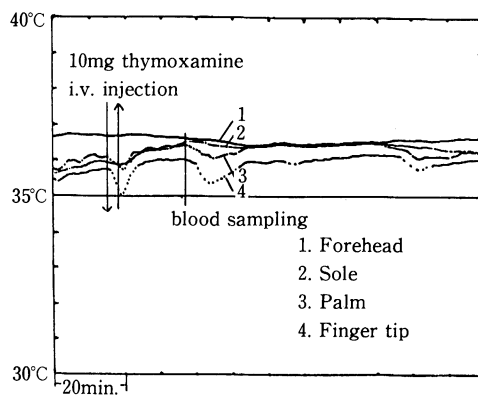


Fig. 6 Influence of intravenous administration of 10 mg thymoxamine on body temperature.

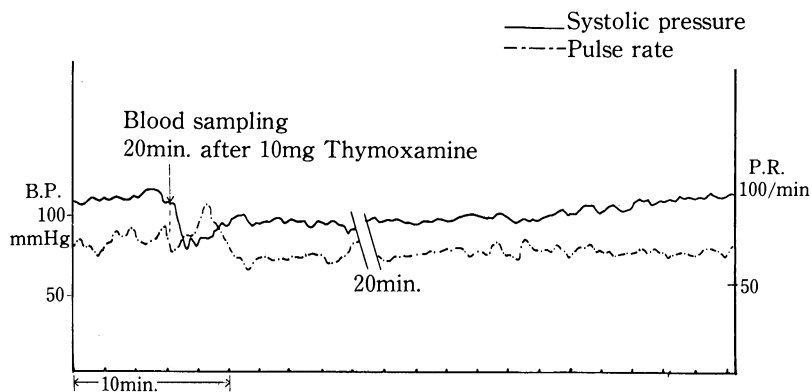


Fig. 5 "Acute hypotension" observed after intravenous administration of 10 mg thymoxamine.

Table 4 Influence of Thymoxamine on Respiratory Resistance
10 mg, i. v., single (cmH₂ 0/1/sec)

Case No. (Subject)	Height	10 mg	
		Before	After
1. (Y. T.)	177 cm	2.20	2.40
2. (V. S.)	162 cm	2.20	2.90
3. (T. M.)	174 cm	2.40	2.50

Table 5 Influence of Thymoxamine on Platelets Aggregation
10 mg, i. v., single

Case No. (Subject)	before (%)	after (%)
1. (Y. T.)	75	87
2. (U. S.)	81	66
3. (T. M.)	80	82

Table 6 Values of Laboratory Tests

Dose	Case No. (Subject)	WBC (/mm ³)		RBC ($\times 10^4$ /mm ³)		Hemoglobin (g/dl)		Hematocrit (%)		Platelet ($\times 10^4$ /mm ³)	
		before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
2mg, i.v. single	1. (Y. T.)	8300	7800	487	473	14.9	14.6	43.4	42.0	17.3	16.9
	2. (U. S.)	8200	7100	487	470	15.0	14.7	43.2	41.0	24.6	31.9
	3. (T. M.)	7000	5900	499	487	16.2	15.9	45.8	44.9	25.9	16.3
5mg, i.v. single	1. (Y. T.)	7100	8000	444	494	13.7	15.1	39.3	43.7	21.5	16.4
	2. (U. S.)	7900	7100	462	451	14.1	14.0	40.5	39.0	30.0	36.1
	3. (T. M.)	5800	6400	453	473	15.1	15.5	41.7	43.2	34.1	26.3
10mg, i.v. single	1. (Y. T.)	7000	7800	448	450	13.8	13.8	39.7	39.1	27.0	17.3
	2. (U. S.)	8100	8900	479	474	14.7	14.4	42.2	41.2	36.3	27.3
	3. (T. M.)	6100	7300	476	486	15.4	15.7	43.3	44.0	33.5	32.9

Prothrombin time (sec)		Total protein (g/dl)		A/G-ratio		Direct bilirubin (mg/dl)		Total bilirubin (mg/dl)		GOT (Karmen-U)	
before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
28.8(34.6)	30.8(32.1)	7.2	7.4	1.6	1.7	0.11	0.10	0.21	0.43	29	35
26.8(34.6)	31.9(32.1)	6.6	6.6	1.5	1.6	0.03	0.08	0.24	0.25	27	23
28.1(34.6)	28.9(32.1)	7.0	7.1	1.4	1.7	0.08	0.13	0.19	0.76	23	22
26.9(32.4)	31.1(32.5)	6.8	7.0	1.5	1.5	0.13	0.05	0.69	0.38	17	24
26.9(32.4)	29.0(32.5)	6.2	6.6	1.6	1.5	0.13	0.03	0.61	0.30	17	29
28.6(32.4)	33.0(32.5)	6.4	7.1	1.4	1.7	0.13	0.05	0.69	0.19	17	28
25.8(33.6)	29.8(30.8)	7.1	6.8	1.5	1.5	0.16	0.05	0.45	0.27	21	19
27.8(33.6)	31.2(30.8)	6.8	6.6	1.7	1.5	0.19	0.11	0.54	0.56	29	33
27.6(33.6)	28.8(30.8)	7.0	7.0	1.7	1.6	0.16	0.08	0.65	0.53	16	21

GPT (Karmen-U)		LDH (U)		Al-P (U)		Ch-E (Δ pH/hr)		LAP (U)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
23	33	63	72	47	48	0.8	0.8	14	14	15	18	0.9	1.0
16	18	63	58	37	39	0.9	1.0	16	16	18	19	1.0	1.0
15	17	54	54	55	56	1.1	1.1	16	16	9	15	1.0	1.0
16	18	72	67	45	48	0.8	0.8	14	16	15	16	1.0	0.9
13	20	63	54	35	37	0.9	1.1	16	17	14	18	1.0	0.9
11	16	54	54	55	59	1.1	1.1	16	16	12	15	1.0	1.0
15	11	63	54	47	48	1.0	0.8	16	17	13	13	1.0	1.0
21	18	63	63	39	40	1.1	0.8	17	16	11	13	1.9	1.0
15	10	67	67	55	55	1.1	1.1	19	17	10	8	1.0	0.9

Table 6 のつづき

Total cholesterol (mg/dl)		Triglycerid (mg/dl)		Na ⁺ (mEq/l)		K ⁺ (mEq/l)		Cl ⁻ (mEq/l)		MAO		γ-GTP (U)	
before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
168	169	158	117	139	144	4.6	4.5	107.3	105.4	24.1	28.0	20	19
148	163	74	106	148	143	4.9	4.5	104.8	106.2	28.3	31.8	24	26
160	165	98	72	146	147	4.6	4.1	104.5	104.9	31.4	34.6	16	16
161	149	87	78	143	140	4.3	3.8	105.9	105.1	26.0	23.2	21	28
152	155	69	67	145	142	4.5	4.2	105.3	106.2	28.6	31.4	18	31
137	127	73	67	144	144	4.8	3.9	103.3	104.5	29.5	28.9	10	21
139	140	75	65	144	143	4.4	4.6	102.3	105.3	26.5	26.8	23	21
157	156	76	57	141	140	4.0	4.1	102.5	102.7	34.2	32.6	25	24
141	143	71	64	144	141	4.0	4.4	101.7	101.4	37.7	32.3	16	13

Glucose (mg/dl)		Urine pH		Urine protein (mg/dl)		Urine sugar (mg/dl)		Urine urobilinogen		Urine occult blood	
before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
89	75	6.0	6.5	-	-	-	-	±	±	-	-
98	96	6.0	6.0	-	+(57)	-	-	±	±	-	-
90	86	5.5	6.0	-	-	-	-	±	±	-	-
101	93	6.5	6.0	-	-	-	-	±	±	-	-
71	86	6.0	6.0	-	-	-	-	±	±	-	-
88	79	6.0	6.0	-	-	-	-	±	±	-	-
85	99	5.5	6.0	-	-	-	-	±	±	-	-
81	79	6.0	6.5	-	-	-	-	±	±	-	-
86	90	6.0	5.5	-	-	-	-	±	±	-	-

Table 7 Plasma Levels of Thymoxamine and its Metabolites in Subjects after Intravenous Single Administration of Thymoxamine

10 mg, i. v., single

Case No. (Subject)		Plasma level (μg/ml)						t 1/2 (min)
		Time after administration (min)						
		5	10	20	40	80	160	
1. (T. M.)	DAM	0.63	0.40	0.25	0.20	0.20	0.10	83
	Met-X	0.12	0.10	0.05	0.05	0.05	0.05	
	DAM+Met-X	0.75	0.50	0.30	0.25	0.25	0.15	
2. (Y. T.)	DAM	0.55	0.30	0.20	0.20	0.10	0.05	
	Met-X	0.10	0.10	0.15	0.05	0.10	0.05	
	DAM+Met-X	0.65	0.40	0.35	0.25	0.20	0.10	
3. (U. S.)	DAM	0.60	0.30	0.20	0.15	0.10	0.05	
	Met-X	0.15	0.07	0.10	0.15	0.10	0.03	
	DAM+Met-X	0.75	0.37	0.30	0.30	0.20	0.08	
Mean ±S. D.	DAM	0.59 ±0.04	0.33 ±0.06	0.22 ±0.03	0.18 ±0.03	0.13 ±0.06	0.07 ±0.03	
	Met-X	0.12 ±0.03	0.09 ±0.02	0.10 ±0.05	0.08 ±0.06	0.08 ±0.03	0.04 ±0.01	
	DAM+Met-X	0.72 ±0.06	0.42 ±0.07	0.32 ±0.03	0.27 ±0.03	0.22 ±0.03	0.11 ±0.04	

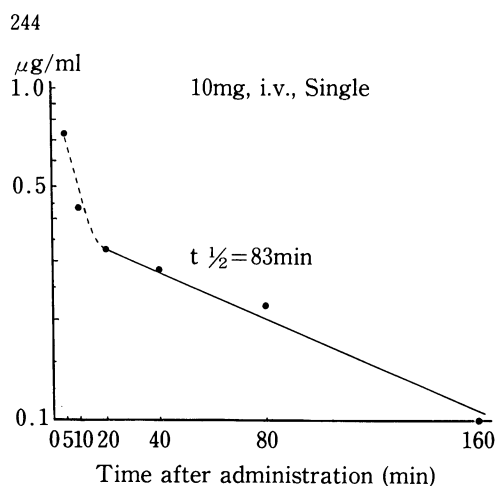


Fig. 7 Plasma level of thymoxamine and its metabolites after intravenous single administration of thymoxamine.

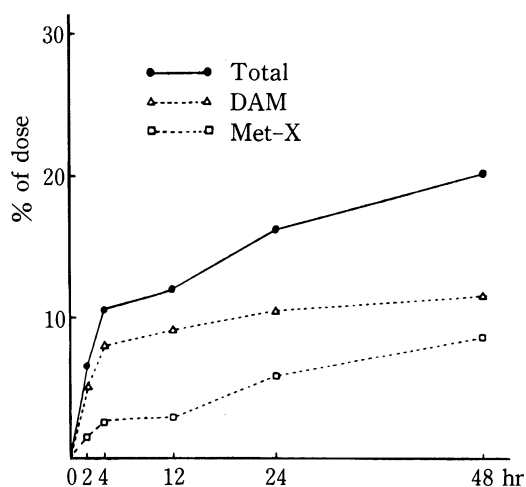


Fig. 8 Cumulative excretion ratio of thymoxamine and its metabolites in urine after intravenous administration of 10 mg of thymoxamine.

Table 8 Comparison of Urinary and Fecal Excretion of Thymoxamine and its Metabolites in Subjects after Intravenous Administration of 10 mg of Thymoxamine

10 mg, i. v., single			Urinary and fecal excretion (Dose %)			
			Time after administration (hr)			Total
			0 — 24	24 — 48	48 — 72	
1. (U. S.)	Urine	DAM	11.2	0.9		12.1
		Met-X	10.4	0.3		10.7
		DAM+Met-X	21.6	1.2		22.8
	Feces	DAM	0.3	0.2	0.1	0.6
		Met-X	0.5	0.3	0.4	1.2
		DAM+Met-X	0.8	0.5	0.5	1.8
2. (Y. T.)	Urine	DAM	8.6	1.6		10.2
		Met-X	3.2	—		3.2
		DAM+Met-X	11.8	1.6		13.4
	Feces	DAM	0.3	0.2	0.3	0.8
		Met-X	0.6	0.5	0.3	1.4
		DAM+Met-X	0.9	0.7	0.6	2.2
3. (T. M.)	Urine	DAM	11.5	1.4		12.9
		Met-X	4.1	7.9		12.0
		DAM+Met-X	15.6	9.3		24.9
	Feces	DAM	0.3	0.3	0.2	0.8
		Met-X	0.6	0.4	0.3	1.3
		DAM+Met-X	0.9	0.7	0.5	2.1
Mean	Urine	DAM	10.4	1.3		11.7
		Met-X	5.9	2.7		8.6
		DAM+Met-X	16.3	4.0		20.3
	Feces	DAM	0.3	0.2	0.2	0.7
		Met-X	0.6	0.4	0.3	1.3
		DAM+Met-X	0.9	0.6	0.5	2.0

の変化をできるだけ詳細に観察するために、間歇的でなく連続記録出来る機器を使用することとした。しかし、被験者にほとんど侵襲を加えない方法であることが望ましい。そこで上記のモニターを採用した。

その中で、自動連続収縮期血圧計は、耳介または指尖で連続的に収縮期血圧を測定できる非観血的測定器である⁷⁾。今回は指尖での測定を行ったが、上腕血圧よりやや低い値をとる。しかし相対的变化をみる場合には問題はない。拡張期血圧は測定できないため、従来のマンシエットによる上腕血圧の測定も併用した。深部温度計は、室温にあまり影響されず、痛みや苦痛なく数時間の深部温の測定が可能である。これは、英国の R. H. Rox および A. J. Solman⁸⁾によって考案され、戸川⁹⁾により改良されたものであるが、現在いろいろな臨床応用が試みられている。前額深部温は直腸温より $0.9 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$ 低いといわれるが、両者はよく相関し、前額深部温は直腸温の代用とされ得る。これを中心温として、末梢四肢の深部温変化を経時的に監視することにより、血行動態の監視が血圧の変化に先行して可能になる。すなわち、血液は熱の carrier であるので、深部温は測定部周辺の組織の血流量をよく反映する¹⁰⁾。

生理的食塩液の注射によっても、指尖皮膚温、手掌・足蹠深部温は一過性に低下する。注射後一過性に認められた温度低下は、薬物によるものでなく、注射行為による緊張、痛みの影響と考えられ、それに続く変化が薬の影響である。Thymoxamine は、末梢血管を拡張させて血圧低下を起こすことを示唆する。注射後訴えられた、手足の暖まるような感じとか、軽度の顔面紅潮は、末梢血管の拡張を裏づける。

10 mg 投与後発生した急性血圧低下例については、薬物の作用により末梢血管拡張状態にあるところへ、採血がトリガーとなって血圧の急激な低下が起きたと考えられる。上腕での血圧は 2~3 min で回復したが、深部温や手指での収縮期血圧の回復がそれぞれ 15 min, 50 min と遅延を示したのは、この血圧低下が決して一過性でないこと

を示唆している。これは上腕血圧だけでは得られない新たな情報を提供している。

一般に血圧は、収縮期圧より拡張期圧の低下が著明であり、この点 Arbab¹¹⁾らの報告と一致する。

血液学的検査、尿検査、血液生化学的検査とも、ほとんど正常範囲内の変動であり、一定の傾向もなく、異常なしと判定した。

呼吸抵抗は3名とも上昇傾向であるが、動物実験成績では、直接気管支筋を収縮する¹²⁾ともいわれるので、ヒトでも気導抵抗を上昇させるかもしれない。外国での臨床例では、気管支喘息発作に用いて有効であること¹³⁾や、運動後誘発される喘息を抑えること¹⁴⁾が報告されている。したがって、喘息患者と正常者では反応が異なるものと考えられる。

血小板凝集抑制作用は、今回は全く認められなかった。抑制効果は *in vitro* では認められている¹²⁾が、より高濃度であり臨床用量では認めにくいと考えられる。

臨床用量としては、外国では1回 10 mg が用いられているが、今回の結果より日本人には 5 mg の注射が安全と考えられる。

まとめ

1) Thymoxamine の静脈試験を3名の健常者を対象に一週間隔で 2 mg から 5, 10 mg と漸増して行い、その安全性、薬物動態、薬力学的作用を検討した。

2) 注射後 24 hr 以上入院監視下におき、ECG、呼吸数、収縮期血圧、脈拍数、深部温、皮膚温、皮膚血流を注射後 1 hr まで連続記録し、その変化を観察するとともに安全性をチェックした。これとは別に、間歇的に上腕血圧、脈拍数、口腔内温度を測定した。

3) 血圧は低下傾向を示したが、特に拡張期血圧の低下が著しかった。

4) 臨床検査値には、24 hr 後、5 日後とも異常は認められなかった。

5) 10 mg 投与時、3 名中 1 名は冷汗、腹部蠕

動を訴え急激な血圧低下を示した。数 min で自然に回復したが、深部温、手指血圧の回復はさらに遅延した。

6) 自覚症状として手足の暖まる感じ、頬部の紅潮感があり、手足の深部温、皮膚温の増加より、これらは本剤の血管拡張作用のためと考えられる。

7) 血中濃度の半減期は 83 min であり、24 hr 尿中排泄率は 20.3% であり、72 hr 便中排泄率は 2.0% である。

8) 持続収縮期血圧計および深部温度計を循環系モニターとして使用することにより、間歇的測定では得られない情報が得られた。

謝 辞

終りに、本試験を行うにあたり、協力いただいた県西部浜松医療センター循環器科西嶋憲治博士、臨床検査科岡本一也博士はじめ検査科の方々、薬剤の提供、血中濃度、尿中・便中排泄の測定を行われた富士臓器製薬中央研究所の関係各位へ深謝の意を表します。

文 献

- 1) 中島光好ほか：Thymoxamine hydrochloride の健常者による経口単一投与試験。薬理と治療，7：395-412 (1979)。
- 2) 中島光好ほか：Thymoxamine hydrochloride の健常者による経口連続投与試験。薬理と治療，7：585-603 (1979)。
- 3) Myers, K. A. et al. : Haemodynamic action of thymoxamine in occlusive peripheral arterial disease. *Cardiovascul. Res.*, 4 : 360-366 (1968)。
- 4) Birmingham, A. T. et al. : Competitive blockade of adrenergic α -receptors and histamine receptors by thymoxamine. *J. Pharm. Pharmacol.*, 17 : 449-458 (1965)。
- 5) Brownlee, G. : The use and abuse of vasodilator drugs. *Angiology*, 17 : 186-191 (1966)。
- 6) Birmingham, A. T. et al. : A quantitative analysis of antagonism of intravenous noradrenaline by thymoxamine or phentolamine on the blood pressure of the conscious cat. *J. Pharm. Pharmacol.*, 19 : 137-145 (1967)。
- 7) 万井正人ほか：島津テレメータ式最高血圧自動連続測定装置 SCS-501。島津評論，34：81-86 (1973)。
- 8) Fox, R. H. et al. : A new method for monitoring the deep body temperature from the skin surface. *Clinical Science*, 44 : 81-86 (1973)。
- 9) 戸川達男：深部体温計。(I) —基礎—。電子医学，11：41-53 (1976)。
- 10) Kobayashi, T. et al. : Analysis of the deep body thermometer for man. *Ann. Biomed. Engng.*, 3 : 181-188 (1975)。
- 11) Arbab, A. G. et al. : Effects of oral thymoxamine on blood pressure and pupillary response in normal subjects. *J. Pharm. Pharmacol.* 22 : 532-533 (1970)。
- 12) 平山八彦ほか(富士臓器製薬中央研究所)：Thymoxamine 薬理学的検索(未発表)。
- 13) Airaksinen, M. M. et al. : Alpha-adrenoceptor-blocking drugs in asthma. *Brit. med. J.*, 1 : 394-395 (1975)。
- 14) Bianco, J. P. et al. : Prevention of exercise-induced asthma by indramin. *Brit. med. J.*, 4 : 18-20 (1974)。