[¹⁴C]Urea の体内動態(第 1 報); 絶食ラットにおける 吸収, 分布, 代謝, 排泄

野村 成章, 松本 聡, 西村 由香, 寺内 嘉章, 藤井 敏彦
関 英昌*, 市毛 一美*, 佐久間智子*

Pharmacokinetic Studies of [¹⁴C]Urea (1); Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion after Single Administration of [¹⁴C]Urea in Fasted Rats

Naruaki NOMURA, Satoshi MATSUMOTO, Yuka NISHIMURA, Yoshiaki TERAUCHI, Toshihiko FUJII,
Hideaki SEKI*, Kazumi ICHIGE* and Tomoko SAKUMA*

Department of Pharmacokinetics, Developmental Research Laboratories, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka;
**Tokai Research Laboratories, Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd., Ibaragi*

Summary: Absorption, distribution, metabolism and excretion after a single intravenous and oral administration of [¹⁴C]urea at a dose of 2 mg/kg were investigated in fasted rats.

1. Both radioactivity levels in plasma after intravenous and oral administration of [¹⁴C]urea were decreased biphasically with $t_{1/2\alpha}$ of about 2.0 hr and $t_{1/2\beta}$ of about 3.5 hr. After oral administration, the plasma concentration reached $C_{\max}$ at 0.5 hr, suggesting rapid absorption of urea in the gastrointestinal tract.

2. Radioactivity levels in most tissues reached $C_{\max}$ at 0.5 hr after oral administration, similar to that observed in the plasma. Excluding the radioactivity present in the digestive tract where [¹⁴C]urea was administered, the concentrations in the kidney and urinary bladder were the highest in the examined tissues and were 3.2 and 2.5 times as high as that in plasma. The concentrations in other tissues were similar to, or lower than the plasma concentration. Subsequently, the concentrations in most tissues rapidly decreased in parallel with the plasma concentration.

3. In plasma at 0.5 hr and 8 hr after oral administration and in the urine collected for 24 hr after intravenous and oral administration, the major component of radioactivity was the unchanged drug and other metabolites were not observed. One may conclude that urea was almost not metabolized in fasted rats, considering the results of the excretion study, in which more than about 90% of dose radioactivity was excreted in urine as unchanged drug.

4. Within 96 hr, 91.1%, 0.3% and 4.7% of dosed radioactivity were excreted in urine, feces and expired air after intravenous administration, and 95.1%, 1.2% and 3.5% after oral administration, respectively. The bioavailability estimated from the ratio of urinary excretion of urea after oral administration to that after intravenous administration was almost 100%.

Key words: Urea, Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection, Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Fasted rats

緒 言

Helicobacter pylori (*H. Pylori*) 感染は, 胃炎, 消化性潰瘍, 胃癌等の消化器疾患との関連¹⁾ばかりでなく, 虚血性心疾患等種々の疾患と関連していることが明らかとなりつつあり²⁾, 現在, 米国や欧州等, 世界各国でその診断と治療のガイドラインが制定され, 日本においても

その整備が進められている³⁾. 感染の診断法に関しては, ¹³C または ¹⁴C 標識 urea (以下, [¹³C] または [¹⁴C]urea と記載)を用いた呼気試験(Urea Breath Test)が有用であることが見いだされ⁴⁻⁶⁾, 我が国においては, [¹³C]urea が診断薬として開発されつつある. 同試験⁷⁾は, *H. Pylori* 感染患者へ経口投与された urea が, 胃内に感染した *H. Pylori* の持つ高い urease 活性により重炭酸イオ

Fig. 1 Hydrolysis of urea
* : ^{13}C or ^{14}C labeled position

ン(HCO_3^-)とアンモニウムイオン(NH_4^+)に分解された後、炭酸ガス(CO_2)として呼気中へ排泄されるという原理を利用したものである(Fig. 1)。

CD-13(^{13}C urea)は、当社において開発された *H. Pylori* 感染診断薬である。本研究では urea の体内動態を明らかにすることを目的に、 ^{14}C urea を用いてラットにおける吸収、分布、代謝、排泄について検討した。また、本診断が経口投与された ^{13}C urea の胃内における代謝・分解に基づき実施されるという性質上、食餌の影響について検討することは重要であるものと考えられることから、絶食下および非絶食下における一連の体内動態試験を実施した。本報では、まず臨床で想定されている服用方法である絶食下における urea の体内動態を明らかにしたので報告する。

実験材料および方法

1. 標識化合物および化合物

市販の ^{14}C urea (Code CFA. 41, Batch 118, 120, 120A: Amersham International plc, Bucks, U.K.)を使用した(Fig. 1)。本標識化合物の比放射能は 32.2~35.2 MBq/mg であり、放射化学的純度はエタノール:蒸留水:25%アンモニア水=20/4/1(v/v/v)を展開溶媒とした薄層クロマトグラフィー(TLC plate: Silica gel 60F₂₅₄, No. 5714, 5715: E.Merck)による検定の結果、98%以上であった。なお実験には非標識 urea (生化学用 Code No. 215-00611, Lot. No. SKN7132 または Lot. No. WTR7383, 和光純薬株)で適宜希釈して用いた。その他の化学試薬および溶媒は全て市販特級品を用いた。

2. 実験動物および飼育条件

実験には7~8週齢、体重206~253gの雄性SD系ラット(日本クレア株)を用いた。ラットは照明12時間明暗サイクルの条件下、室温21~25℃および湿度45~65%、または室温20~26℃および湿度50~70%の飼育室で一週間前後予備飼育をした後各試験に供した。試験期間中は試験用ケージに収容し、上記と同条件下の試験室で飼育した。ラットは水を自由に摂取させたが、薬物投与の約15時間前より投与後8時間まで絶食させた。これ

以外の時間は飼料CE-2(日本クレア株)またはMF(オリエンタル酵母工業株)を自由に摂取させた。

3. 投与薬液の調製および投与方法

静脈内投与薬液は ^{14}C urea を滅菌生理食塩水(大塚製薬株)に溶解して調製し、注射器を用いて股静脈または尾静脈へ投与した。経口投与薬液は ^{14}C urea を滅菌注射用蒸留水(大塚製薬株)に溶解して調製し、経口ゾンデを用いて胃内へ投与した。各試験の用量は1.85~3.7 MBq/2 mg/mL/kg で実施した。

4. 血漿中放射能濃度の測定

絶食下、ラットに ^{14}C urea を2 mg/kg の用量で静脈内および経口投与後、5, 15, 30分, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24時間に、ラットの尾静脈をカミソリで切刺し、200~300 μL の血液をヘパリン処理したガラス製キャピラリーで採取した。その後切開部位は絆創膏で圧迫止血した。採取した血液はポリプロピレン製微量遠心チューブに回収した後、遠心分離(5,000 $\times$ g, 室温, 5分)して血漿を分取した。血漿より50 μL または100 μL をバイアルに採り、シンチレータカクテル Clear-sol I (ナカライテスク株)と混和した。

5. 臓器・組織中放射能濃度の測定

絶食下、ラットに ^{14}C urea を2 mg/kg の用量で経口投与後、30分, 4, 8, 24, 72時間に、エーテル麻酔下、ヘパリン処理した真空採血管(テルモ)で腹部大動脈より採血を行ない脱血死させた後、脳、松果体、下垂体、甲状腺、副腎、心臓、大動脈(胸部)、脾臓、胸腺、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、顎下腺、舌、肝臓、脾臓、胃、小腸、大腸、胃内容物、小腸内容物、大腸内容物、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精囊腺、前立腺、精巣上体、眼球、ハーダー腺、筋肉(大腿部)、脂肪、褐色脂肪、皮膚、骨(大腿部)、骨髄を採取した。採取した血液は一部を放射能測定用に、残りは遠心(1800 $\times$ g, 4℃, 15分)して血漿と赤血球に分離した。

脳、小腸および大腸は組織溶解剤 Soluene-350 (Packard Instrument Company, USA)を加えて加温溶解後トルエンで希釈し、その一部をバイアルに採り、シンチレータカクテル Hionic-Fluor (Packard) と混和した。骨は自動燃焼装置 ASC-113 (Aloka Co., Ltd.)で燃焼後、発生した $^{14}\text{CO}_2$ ガスを吸収剤 Oxisorb- CO_2 (Packard) で捕集し、シンチレータカクテル Oxiprep-2 (Packard) と混和した。肝臓および腎臓は生理食塩水を加えホモジナイズした後その一部を、その他の生体試料は全量またはその一部を直接バイアルに採り、Soluene-350 を加え加温溶解し、必要に応じて過酸化ベンゾイル飽和のベンゼン溶液を加えて脱色後、Hionic-

Fluor と混和した。

6. 尿、糞および呼吸中放射能排泄率の測定

絶食下, ラットに [^{14}C]urea を 2 mg/kg の用量で静脈内および経口投与後, 個別のガラス製代謝ケージ, メタボリカ MC-CO₂ (株式会社山元医理器) 内で飼育し試験を実施した。呼吸は, メタボリカ内の空気を外部設置ポンプを用いて吸引することによりトラップカラム(25% 2-アミノエタノール溶液)に導入し, 呼吸中に排泄された $^{14}\text{CO}_2$ を捕集した。投与後 4, 8, 24 時間ならびに以後 24 時間ごとに 96 時間までトラップ内の溶媒を回収し, その容量を測定した。尿および糞は, 投与後 24 時間ごとに 96 時間まで分別回収し, それぞれ容量および重量を測定した。糞はその重量の約 4~5 倍量の蒸留水を加えホモジナイズし, 糞重量と加えた蒸留水の容量の和を糞試料の総重量とした。投与後 96 時間でラットをエーテル吸入により麻酔死させた後, 体重を測定した。屍体を粗くミンスした後, その体重の約 4 倍量の 2N NaOH 溶液を加え約 2 時間還流加熱溶解した後, 総容量を測定した。

尿, 呼吸および屍体の各試料はその一定量をバイアルに採り, シンチレータカクテルと混和した(尿: Clearsol I, 呼吸: Ultima-Flo (Packard), 屍体: Hionic-Fluor)。糞はホモジネート試料の 200 mg 前後をバイアルに精秤し, Soluene-350 を加え加温溶解し, 30% 過酸化水素で脱色後 Hionic-Fluor と混和した。放射能の測定に供した残りの静脈内および経口投与後 24 時間までの尿は代謝物組成の検討に供した。

7. 血漿および尿中代謝物組成の検討

絶食下, ラットに [^{14}C]urea を 2 mg/kg の用量で経口投与後, 30 分と 8 時間にエーテル麻酔下, ヘパリン処理した注射器(テルモ)で腹部大動脈より全採血した。血液を遠心分離(950 × g, 4°C, 10 分)して血漿を分取し, 試験に供した。

血漿は氷冷下メタノールにより除タンパクした上清を減圧濃縮した後, 尿は遠心分離して混濁物を除去した後, 展開溶媒としてエタノール: 蒸留水: 25% アンモニア水 = 20/4/1 (v/v/v) を用いた薄層クロマトグラフィー(TLC plate; Kieselgel 60F₂₅₄, No. 5715; Merck)により分析した。TLC を展開後, Automatic TLC-Linear Analyzer (Laboratorium Berthold, Germany)でプレート上の各位置の放射能を測定した。標準物質として非標識 urea を各試料と同時に同一プレート上で展開し, それぞれの展開位置を確認した。放射性代謝物の存在比は放射能ピークのカウント比より求めた。

8. 放射能の測定

各試料中の放射能を液体シンチレーションカウンタ, Tri-Carb 2000CA, 2200CA, 2500TR (Packard) で測定した。なお, 計数効率 は外部線源標準法で補正した。放射能の測定信頼限界は試料の放射能計数値(cpm)の標準偏差が計数値の 5% に等しくなる場合とし, これを越える場合測定信頼限界未満とした。

9. データの処理

1) 濃度の算出

各放射能濃度は投与薬液中の [^{14}C]urea の比放射能で除し, urea 当量濃度に換算して表示した。

2) 薬動学的パラメーターの算出

薬動学的パラメーターは 3 例の濃度の平均値を用いて算出した。すなわち, 各群の平均血漿中放射能濃度を時間に対し片対数プロットし, 直線部分の傾きを最小自乗法で計算してみかけの消失半減期($t_{1/2}$)を求めた。また無限時間までの濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-∞})は, 濃度実測時間内においては台形法で, それ以後の時間は最終相を無限時間まで外挿して計算した。静脈内投与後の最初の測定時点までの AUC_{0-5 min} は, α 相を 5 分値より 0 時間へ外挿して同様に求めた。経口投与後の血漿中放射能濃度に関して各群の平均濃度の最高値を $C_{\max}$ とし, $C_{\max}$ が得られた時間を最高濃度到達時間($T_{\max}$)とした。

3) 試験成績の表示

特に断りのない限り, 試験成績は 3 例の平均値と標準偏差(S.D.)で示した。

結 果

1. 血漿中放射能濃度

絶食下, ラットに [^{14}C]urea を 2 mg/kg の用量で静脈内および経口投与後の血漿中放射能濃度推移を Fig. 2 に, それらより算出した薬動学的パラメーターを Table I に示す。静脈内投与後, 血漿中放射能濃度は二相性に速やかに減少し, $t_{1/2}$ は α 相で 2.0 時間($t_{1/2\alpha}$), β 相で 3.5 時間($t_{1/2\beta}$)であった。経口投与後, 血漿中放射能濃度は投与後 30 分で $C_{\max}$ 1.96 $\mu\text{g eq.}/\text{mL}$ に達した。以後 $t_{1/2\alpha}$ 2.1 時間, $t_{1/2\beta}$ 3.4 時間で二相性に減少し, 静脈内投与後とはほぼ同様に推移した。

2. 臓器・組織中放射能濃度

絶食下, ラットに [^{14}C]urea を 2 mg/kg の用量で経口投与後の組織中放射能濃度および組織/血漿中放射能濃度比を Table II に示す。脳および眼球中放射能濃度は投与後 4 時間で最高値を示したが, ほとんどの組織中放射能濃度は血漿中放射能濃度の最高値(1675 ng eq./mL)である 30 分において最も高かった。この時点で

は、薬物投与部位である消化管を除くと、腎臓および膀胱にそれぞれ血漿中濃度の 3.2 倍および 2.5 倍と最も高い濃度が認められ、ついで腸間膜リンパ節、肝臓、脾臓、顎下リンパ節、肺、骨髄中濃度が血漿中濃度の 0.9 ~0.8 倍であった。その他の組織中濃度は血漿中濃度よりも低かった。脳および脂肪中濃度は低く、血漿中濃度の 0.1 倍であった。投与後 4 時間では腎臓および膀胱に高い放射能濃度が認められ、血漿中濃度 (811 ng eq./mL) のそれぞれ 3.3 倍および 2.4 倍を示した。精巣、骨髄、腸間膜リンパ節、前立腺、精囊腺、肺、脾臓、舌、眼球、脳中濃度は血漿中濃度の 1.0~0.8 倍と血漿とほぼ同程度であり、その他の組織中濃度は血漿中濃度より

Fig. 2 Plasma radioactivity concentration after intravenous and oral administration of $[^{14}\text{C}]$ urea in fasted rats (Dose: 2 mg/kg)
Each point represents the mean $\pm$ S.D. of 3 rats.
Open circle: Intravenous administration, Closed circle; Oral administration

も低かった。最高濃度到達時間以後、消化管、脳、膀胱を除く各組織中濃度は血漿中濃度とはほぼ平行して減少した。膀胱中濃度は 8 時間まで血漿中濃度よりも 2.4~10.1 倍高い濃度で推移した。投与後 24 時間では、大腸およびハーダー腺にそれぞれ最高濃度の 6%および 2%の濃度が認められた以外はすべて測定信頼限界未満に低下した。投与後 72 時間ではこれらの組織も含め、すべての組織中濃度は信頼限界未満に低下した。なお、松果体は測定したいずれの時点においても測定信頼限界未満であった。

3. 代謝物組成

1) 血 漿

絶食下、ラットに $[^{14}\text{C}]$ urea を 2 mg/kg の用量で経口投与後、30 分 (T_{max}) および 8 時間における血漿のメタノール抽出成分のラジオクロマトグラムを Fig. 3 に示す。投与後の時間にかかわらずメタノール抽出成分中にはほぼ未変化体のみが認められた。なお、血漿中放射能のメタノール抽出率はいずれの時間においてもほぼ 100%であった (Table III)。

2) 尿

絶食下、ラットに $[^{14}\text{C}]$ urea を 2 mg/kg の用量で静脈内および経口投与後、24 時間までの尿のラジオクロマトグラムを Fig. 4 に示す。尿中にはいずれの投与経路においてもほぼ未変化体のみが認められた。

4. 尿、糞および呼気中放射能排泄

絶食下、ラットに $[^{14}\text{C}]$ urea を 2 mg/kg の用量で静脈内および経口投与後の尿、糞、呼気中放射能排泄率および屍体中放射能残存率を Table IV 示す。投与後 96 時間までの放射能排泄率は、静脈内投与後では尿中に投与量の 91.1%, 糞中に 0.3%, 呼気中に 4.7%, 経口投与後ではそれぞれ 95.1%, 1.2%および 3.5%であり、投与経路間で各排泄率に大きな差はなかった。また、いずれの投与経路においても屍体中に放射能は認められなかった。静脈内投与後に対する経口投与後 96 時間まで

Table I Apparent pharmacokinetic parameters for plasma concentrations of radioactivity after administration of $[^{14}\text{C}]$ urea in fasted rats

Administration Route	Dose (mg/kg)	C_{max} ($\mu\text{g eq.}/\text{mL}$)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$		$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g eq.}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
				α (hr)	β (hr)	
Intravenous	2			2.0 (5 min–10 hr)	3.5 (10–24 hr)	8.06
Oral	2	1.96 $\pm$ 0.17	0.5	2.1 (0.5–10 hr)	3.4 (10–24 hr)	7.43

Values were calculated from the mean plasma concentrations of three animals, except for C_{max} .
The values of C_{max} are expressed as the mean $\pm$ S.D. of 3 rats.
The figures in parentheses show time periods used for calculation of $t_{1/2}$.

Table II Tissue concentrations of radioactivity after oral administration of $[^{14}\text{C}]$ urea (2 mg/kg) in fasted rats

Tissue	Concentration (ng eq./mL or g) (T/P)				
	30 min	4 hr	8 hr	24 hr	72 hr
Plasma	1675 ± 938 (1.0)	811 ± 130 (1.0)	190 ± 32 (1.0)	— (—)	— (—)
Blood	1520 ± 853 (0.9)	739 ± 131 (0.9)	161 ± 27 (0.9)	— (—)	— (—)
Red blood cells	1243 ± 697 (0.7)	619 ± 112 (0.8)	127 ± 28 (0.7)	— (—)	— (—)
Brain	263 ± 182 (0.1)	645 ± 81 (0.8)	257 ± 39 (1.4)	— (—)	— (—)
Pineal body	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)
Hypophysis	1164 ± 665 (0.7)	644 ± 263 (0.8)	— (—)	— (—)	— (—)
Thyroid	1207 ± 569 (0.8)	645 ± 241 (0.8)	161 ± 36 (0.8)	— (—)	— (—)
Adrenal	1156 ± 544 (0.7)	579 ± 21 (0.7)	157 ± 23 (0.8)	— (—)	— (—)
Heart	1270 ± 705 (0.8)	597 ± 55 (0.7)	140 ± 24 (0.7)	— (—)	— (—)
Aorta	866 ± 491 (0.5)	384 ± 76 (0.5)	76 ± 31 (0.4)	— (—)	— (—)
Spleen	1410 ± 802 (0.8)	625 ± 85 (0.8)	150 ± 14 (0.8)	— (—)	— (—)
Thymus	1273 ± 714 (0.8)	629 ± 125 (0.8)	137 ± 19 (0.7)	— (—)	— (—)
Mesenteric lymph node	1403 ± 793 (0.9)	716 ± 76 (0.9)	168 ± 17 (0.9)	— (—)	— (—)
Submaxillary lymph node	1373 ± 751 (0.8)	588 ± 48 (0.7)	159 ± 21 (0.8)	— (—)	— (—)
Submaxillary gland	1288 ± 717 (0.8)	630 ± 40 (0.8)	167 ± 3 (0.9)	— (—)	— (—)
Tongue	1340 ± 803 (0.8)	652 ± 92 (0.8)	152 ± 33 (0.8)	— (—)	— (—)
Liver	1339 ± 625 (0.9)	621 ± 81 (0.8)	161 ± 13 (0.9)	— (—)	— (—)
Pancreas	1258 ± 707 (0.8)	656 ± 64 (0.8)	159 ± 21 (0.8)	— (—)	— (—)
Stomach	19806 ± 28112(30.5)	617 ± 87 (0.8)	143 ± 28 (0.8)	— (—)	— (—)
Small intestine	1239 ± 176 (1.0)	436 ± 34 (0.5)	100 ± 11 (0.5)	— (—)	— (—)
Large intestine	826 ± 421 (0.5)	436 ± 93 (0.5)	122 ± 15 (0.6)	47 ± 51 (—)	— (—)
Trachea	715 ± 367 (0.5)	252 ± 48 (0.3)	78 ± 38 (0.4)	— (—)	— (—)
Lung	1363 ± 751 (0.8)	669 ± 97 (0.8)	146 ± 31 (0.8)	— (—)	— (—)
Kidney	5843 ± 4017 (3.2)	2642 ± 786 (3.3)	726 ± 221 (3.8)	— (—)	— (—)
Urinary bladder	4821 ± 6336 (2.5)	1879 ± 826 (2.4)	2003 ± 1247(10.1)	— (—)	— (—)
Testicle	1177 ± 801 (0.6)	805 ± 124 (1.0)	184 ± 25 (1.0)	— (—)	— (—)
Epididymis	1163 ± 740 (0.7)	613 ± 17 (0.8)	143 ± 21 (0.8)	— (—)	— (—)
Prostate	1307 ± 865 (0.7)	707 ± 39 (0.9)	258 ± 182 (1.3)	— (—)	— (—)
Seminal vesicle	1251 ± 859 (0.7)	681 ± 124 (0.8)	179 ± 46 (0.9)	— (—)	— (—)
Eye ball	613 ± 422 (0.3)	652 ± 66 (0.8)	191 ± 23 (1.0)	— (—)	— (—)
Harderian gland	985 ± 609 (0.6)	435 ± 50 (0.5)	151 ± 12 (0.8)	15 ± 6 (—)	— (—)
Muscle	1137 ± 729 (0.6)	619 ± 108 (0.8)	137 ± 30 (0.7)	— (—)	— (—)
Fat	225 ± 138 (0.1)	111 ± 25 (0.1)	23 ± 3 (0.1)	— (—)	— (—)
Brown fat	756 ± 488 (0.4)	299 ± 31 (0.4)	83 ± 18 (0.4)	— (—)	— (—)
Skin	1121 ± 684 (0.6)	560 ± 36 (0.7)	135 ± 27 (0.7)	— (—)	— (—)
Bone	657 ± 408 (0.4)	230 ± 51 (0.3)	92 ± 17 (0.5)	— (—)	— (—)
Bone marrow	1354 ± 784 (0.8)	751 ± 161 (0.9)	184 ± 22 (1.0)	— (—)	— (—)

Values are expressed as the mean ± S.D. of 3 rats.

Dashes show that data were below the reliable limit of measurement.

The values in parentheses show the ratios of radioactivity concentration in tissue relative to that in plasma(T/P).

の尿中放射能排泄率の比は 1.04 であり, 経口吸収率はほぼ 100%と推定された。

考 察

絶食下, ラットに $[^{14}\text{C}]$ urea を 2 mg/kg の用量で静脈内投与後, 血漿中放射能濃度は二相性に速やかに減少し, $t_{1/2}$ は 2~3 時間であった。経口投与後は $T_{\max}$ 30 分で速やかに吸収され, 以後静脈内投与後とほぼ同様に

推移した。大部分の組織中放射能濃度は, 血漿中濃度と同様に投与後 30 分で $T_{\max}$ に達した。投与部位である消化管組織を除くと, 腎臓および膀胱に血漿中濃度よりも高い濃度が認められたほかはいずれも血漿中濃度と同等かそれよりも低い濃度を示した。腎臓および膀胱中濃度が高かったのは主排泄経路が尿中排泄であることに対応しているものと考えられる。このことから, 経口投与後 urea は各組織に速やかに分布するものの, 特定の組

Fig. 3 Thin layer radiochromatograms of plasma at 30 min and 8 hr after oral administration of [^{14}C]urea (2 mg/kg) in fasted rats

TLC plate, Silica gel 60F₂₅₄ (E.Merck)

Solvent system, Ethanol/Distilled water/25% Ammonia water = 20/4/1

Fig. 4 Thin layer radiochromatograms of 24 hr-urine after intravenous and oral administration of [^{14}C]urea (2 mg/kg) in fasted rats

TLC plate, Silica gel 60F₂₅₄ (E.Merck)

Solvent system, Ethanol/Distilled water/25% Ammonia water = 20/4/1

Table III Composition ratio of urea in plasma after oral administration of [^{14}C]urea (2 mg/kg) in fasted rats

Time after dose	Recovery of extraction by methanol (% of specimens)	Urea (% of total radioactivity in plasma)
30 min	100.6 $\pm$ 4.6	99.5 $\pm$ 4.8
8 hr	99.5 $\pm$ 0.8	98.2 $\pm$ 1.0

Values are expressed as the mean $\pm$ S.D. of 3 rats.

織に高く分布する傾向はないものと推察される。また、各組織中濃度は血漿中濃度にほぼ平行して速やかに減少し、投与後 24 時間ではほとんどの組織中濃度が測定信頼限界未満となったことから、urea が特定の組織に長期に渡って残留する可能性は低いものと考えられる。

投与経路にかかわらず投与量の 90% 以上は尿中を介

して排泄され、経口/静脈内投与後の尿中放射能排泄率比より算出した経口吸収率はほぼ 100% と推定された。

いずれの投与経路においても尿中には未変化体のみが認められており、放射能の尿中排泄率は未変化体の尿中排泄率とほぼみなせることから、本経口吸収率は生物学的利用率(BA)に相当する。したがって urea の BA はほぼ 100% と推定され、絶食下において経口投与後、urea は初回通過代謝・分解を受けないことが示唆された。また、静脈内および経口投与いずれの投与経路においても、[^{14}C]urea の $^{14}\text{CO}_2$ への代謝・分解に起因する呼気中への放射能排泄がほとんど認められなかったこと、投与量の 90% 以上は尿中を介して排泄され、その尿中の放射性成分はほぼ未変化体のみであったこと、血漿中にも未変化体のみが認められたことから、絶食下において urea が代謝・分解される割合は極めて低いものと考えられる。

Table IV Excretion of radioactivity in urine, feces and expired air after administration of [¹⁴C]urea (2 mg/kg) in fasted rats

Administration route	Time period (hr)	Recovery of radioactivity (% of dose)			
		Urine	Feces	Expired air	Carcass ^{*1}
Intravenous	0-4			2.4±1.2	
	4-8			0.6±0.1	
	8-24			1.6±1.4	
	0-24	90.8±3.6	0.3±0.2	4.6±2.6	
	24-48	0.2±0.1	—	0.1±0.1	
	48-72	0.1±0.1	—	—	
	72-96	0.0±0.0	—	—	
	Washing ^{*2}	—			
	0-96	91.1±3.6	0.3±0.2	4.7±2.7	—
Oral	0-4			1.8±0.4	
	4-8			0.6±0.1	
	8-24			1.1±1.4	
	0-24	94.9±6.0	1.2±1.0	3.5±0.8	
	24-48	0.2±0.0	—	—	
	48-72	0.0±0.0	—	—	
	72-96	0.0±0.0	—	—	
	Washing ^{*2}	—			
	0-96	95.1±6.0	1.2±1.0	3.5±0.8	—

Values are expressed as the mean±S.D. of 3 rats.

Dashes shown that data were below the reliable limit of measurement.

Empty columns show "not examined".

^{*1}: Recovery at 96 hr after administration.

^{*2}: Metabolism cage was washed by distilled water at 96 hr after administration.

要 旨

絶食下, [¹⁴C]urea を 2 mg/kg の用量でラットに単回静脈内および経口投与後の血漿中放射能濃度, 分布, 代謝, 排泄について検討した。

1. 静脈内および経口投与後の血漿中放射能濃度はいずれも $t_{1/2\alpha}$ 約 2 時間, $t_{1/2\beta}$ 約 3.5 時間でほぼ同様に二相性に減少した。経口投与後は 30 分で $C_{\max}$ に達し, 放射能は速やかに吸収されることが示唆された。

2. 経口投与後 30 分において, 大部分の組織中放射能濃度は血漿中放射能濃度に対応して最高値を示した。薬物投与部位である消化管を除くと, 放射能濃度は腎臓および膀胱で血漿のそれぞれ 3.2 倍および 2.5 倍と最も高く, その他の組織は血漿と同程度かそれ以下であっ

た。以後, 大部分の組織中濃度は血漿とほぼ平行して速やかに減少した。

3. 経口投与後 30 分および 8 時間における血漿中, 静脈内および経口投与後 24 時間までの尿中には未変化体のみが認められた。排泄試験の結果を考慮すると, 投与量の約 90% 以上は未変化体のまま尿中に排泄されることから, urea はほとんど代謝・分解されないことが示唆された。

4. 投与後 96 時間までの放射能排泄率は, 静脈内投与後では尿中に投与量の 91.1%, 糞中に 0.3%, 呼気中に 4.7% であり, 経口投与後ではそれぞれ 95.1%, 1.2% および 3.5% であった。静脈内投与後と経口投与後の尿中未変化体排泄率の比より, BA はほぼ 100% と推定された。

文 献

- 1) Sugiyama, A.: *Helicobacter pylori* infection enhances *N*-methyl *N*-nitrosourea-induced stomach carcinogenesis in the Mongolian gerbil. *Cancer Res.*, **58**: 2067-2069 (1998).
- 2) Pasceri, V.: Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. *Circulation*, **97**(17): 1675-1679 (1998).
- 3) 加藤元嗣, 穂刈 格, 中川宗一, 河原崎暢, 大平浩司, 大泉聡史, 岩崎 毅, 加賀谷英俊, 武田宏司, 杉山敏郎, 浅香正博: 8. 日本ヘリコバクター学会ガイドライン. 化学療法の領域, **17**(3): 494-501 (2001).
- 4) Pathak, C. M., Bhasin, D. K., Panigrahi, D. and Goel, R. C.: Evaluation of ¹⁴C-urinary excretion and its comparison with ¹⁴CO₂ in breath after ¹⁴C-urea administration in *Helicobacter pylori* infection. *Am. J. Gastroenterology*, **89**(5): 734-738 (1994).
- 5) Thijs, W. J., Thijs, J. C., Kleibeuker, J. H., Elzinga, H. and Stelaard, F.: Evaluation of clinical and home performance of the ¹³C-urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori*. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **7**(7): 603-607 (1995).
- 6) Munster, D. J., Chapman, B. A., Burt, M. J., Dobbs, B. R., Allardyce, R. A., Bagshaw, P. F., Troughton, W. D. and Cook, H. B.: The fate of ingested ¹⁴C-urea in the urea breath test for *Helicobacter pylori* infection. *Scand. J. Gastroenterol.*, **28**: 661-666 (1993).
- 7) 谷口友志, 川田浩, 佐藤貴一, 蘇原宏光, 木平 健, 木村健, 梶原正宏, 高取和彦, 飯田克巳: ¹³C-尿素呼気試験, 竹本忠良(監), 日本消化器学会(編) *Helicobacter pylori* の最新知見. 中山書店, p 181-186 (1995).