犬における実験的胆汁うっ滞時の Digitoxin 薬物動態

宮 澤 良 道*

(昭和 61 年 10 月 17 日受理)

Pharmacokinetics of Digitoxin in Dogs with or without Cholestasis Experimentally
Induced by Common Bile Duct LigationYOSHIMICHI MIYAZAWA (Second Department of Internal Medicine, Teikyo
University School of Medicine, Itabashi-ku, Tokyo 173)

SUMMARY

An experiment was undertaken with dogs with experimental cholestasis to estimate the role of the liver in digitoxin metabolism and excretion. Fifteen dogs were divided into 3 groups: a control (C) group of sham-operated dogs, a common bile duct ligation (L) group, and a phenobarbital pretreatment (P) group given phenobarbital for 2 weeks followed by ligation of the common bile duct. Digitoxin was given as a single intravenous administration. Plasma digitoxin concentrations were measured by radioimmunoassay.

In the C group, the mean biological half-life of plasma digitoxin ($T_{1/2\beta}$) was 7.5 hours. The distribution volume, estimated by extrapolation, was 0.8 l/kg. Calculated by the area under the plasma concentration curve, the volume was 0.9 l/kg. The L group maintained a significantly higher plasma digitoxin concentration and had a significantly longer $T_{1/2\beta}$ than any other group. Phenobarbital pretreatment increased the activity of hepatic microsomal enzymes, decreased the plasma concentration and shortened $T_{1/2\beta}$. There were no significant differences in these parameters between the C and P groups. An experiment using ^3H -digitoxin indicated that the excretion of total radioactivity in urine and bile was 20 and 7%, respectively, of the dose administered in a 24-hour period. The greatest part of the radioactivity was a CH_2Cl_2 -insoluble fraction. In the P group, the urinary excretion of the CH_2Cl_2 -insoluble fraction was greater than in any other group. It was suggested that digoxin may be preferred to digitoxin for optimum digitalis therapy in dogs with cholestasis or some other hepatic disorder.

要 約

犬における実験的胆汁うっ滞時の血漿 digitoxin 動態の解析から, digitoxin の代謝・排泄に対する肝臓の関与について検討した。

健康犬 15 頭を対照群 (3 頭), 総胆管結紮群 (6 頭), phenobarbital 前処置後総胆管結紮群 (6 頭) の 3 群に分け, digitoxin 静注後経時的に血漿濃度を測定した。

対照群の血漿 digitoxin 排泄半減期は平均 7.5 時間, 分布容量は外挿法で 0.8 l/kg, 濃度曲線下面積法で 0.9 l/kg であった。総胆管結紮群の血漿 digitoxin 濃度は他の 2 群に比して高値を持続し, 排泄半減期も延長した。Phenobarbital を前処置すると, 総胆管結紮を施行しても, 血漿濃度は減少し, 排泄半減期は短縮した。 ^3H 標識 digitoxin を用いた検討から, 投与量の 20% が尿中へ, 7% が胆汁中へ 24 時間以内に排泄され, その 85% 以上が dichloromethane 不溶性の水溶性代謝産物であった。Phenobarbital 前処置により, 水溶性代謝産物の尿中排泄は増大した。

以上の成績より, 犬における digitoxin の薬物動態に対して, 肝臓は明らかな影響を及ぼすことが示唆され, digitoxin 投与時には肝機能状態に十分留意すべきである。Digoxin に比べて, digitoxin では実験的胆汁うっ滞による影響がより大である。临床上, 胆汁うっ滞あるいは他の肝障害合併時には digitoxin よりも digoxin 投与が好ましいことが結論される。

* 帝京大学医学部 (東京都板橋区加賀 2-11-1)

強心配糖体はうっ血性心不全の治療上、きわめて有用で、digoxin, digitoxin, ouabain などが使用されている。これらのうち、獣医臨床に、digoxin の使用が主流となりつつある^{10,12,17,18,31)}。その理由として、(1) 臨床的効果が十分であること^{8,11,14)}、(2) 経口および静脈内投与の両方が可能なこと⁹⁾、(3) 生体内運命が最も詳細に解明されていること^{8,10)}、(4) digitoxin 末の吸収が不定であること^{8,17)}、(5) digitoxin 投与法の検討が不十分なこと^{10,13,18)}、などが列挙されている。

いっぽう、数は少ないが digitoxin の長所を評価する報告も存在する。HAMLIN^{17,18)}によれば、(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、barbiturate)による影響は少なく、(4) 血中濃度は多くの例で至適範囲に入り、中毒頻度は少ない。したがって、digoxin よりも digitoxin の有用性が高いことを強調している。さらに、嘔吐などの消化器副作用が digoxin に比べて少ないことも指摘されている^{7,10)}。

両剤はそれぞれ長所および短所をもつものと思われるが、実験的ならびに臨床的検討は主として digoxin で行われ^{10,18)}、digitoxin に関する検討は少ない。Digitoxin の薬物動態に関する研究は両剤の有用性を比較する上で重要である。

Digitoxin は digoxin より極性が低く、代謝を受けた後、尿中や胆汁中に排泄される^{10,20)}。したがって、肝障害の影響は digoxin²²⁾よりも大きいものと思われる。しかし、本剤に対する肝臓の関与については検討がきわめて乏しい。

本研究では実験的胆汁うっ滞時の血漿 digitoxin 動態より、代謝・排泄における肝臓の関与について検討し、さらに digoxin²²⁾との比較を行った。

1. 材料および方法

1) 非標識 digitoxin 投与による検討

臨床上健全な雑種成犬 15 頭を対象とした。うち 6 頭を 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)。つぎの 6 頭には肝臓のミクロゾーム薬物代謝酵素系の誘導剤である 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った(P群)。残りの 3 頭は開腹後、総胆管を確認し、そのまま腹壁を縫合し、対照群とした(C群)。

実験期間中、各犬の膀胱内にカテーテルを留置し、尿量を測定した。必要に応じて補液用留置針から pentobarbital-Na を追加投与した。

吸収の差異による影響を除外するため、digitoxin は静脈内投与を行った。投与量は 0.020 mg/kg で、総胆管結紮 5～6 時間後に 1 回投与した。静注後 0.5, 1, 2, 3,

6, 8, 12, 18, 24 時間、以後 6 時間間隔で 72 時間までヘパリン採血を行い、血漿を分離し、digitoxin 濃度測定時まで凍結保存した。血漿濃度は radioimmunoassay (Digitoxin RIA kit, ミドリ十字)により、duplicate で測定し、その平均値を用いた。

2) ³H 標識 digitoxin 投与による検討

雑種成犬 10 頭を対象とし、8 頭を 1) の検討と同様に処置した C 群 (N=2), L 群 (N=4), P 群 (N=2) の 3 群に分けた。さらに、胆管瘻を作製した 2 頭 (F 群) を加え、計 4 群で検討を行った。

各犬に ³H 標識 digitoxin 50 μ ci/14 kg および非標識 digitoxin 0.020 mg/kg を静脈内投与した。採血は投与後 1, 3, 6, 12, 24 時間目に行い、尿および胆汁を 12 時間間隔で採集した。

1 ml の血漿、尿および胆汁を dichloromethane (CH₂Cl₂) 10 ml で 2 回抽出し、CH₂Cl₂ 溶性および不溶性分画に分けた後、それぞれの radioactivity を液体シンチレーションカウンタ (Aloka LSC-653 型) を用いて計測した。

【Digitoxin 薬物動態の解析】

血漿 digitoxin 濃度推移は 1- または 2- コンパートメントモデル (式①, ②) に一致し、前報²²⁾と同様に薬物動態の各パラメーターを算出した。

$$\text{式 ① } Ct = Co \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

$$\text{② } Ct = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

Ct: 静注 t 時間後の血漿濃度

Co, A, B: 定数 (外挿 Y 軸交点)

kel, α , β : 血漿排泄速度定数

【血液生化学検査および肝病理組織検査】

総胆管結紮前および digitoxin 投与 24, 48, 72 時間後の血漿について、ALP, T-Bil, GPT, BUN, クレアチンを測定した。また、胆汁うっ滞の程度を確認するため、実験終了後、ただちに肝臓を摘出し、光顕用組織標本を作製した。

2. 成績

1) 非標識 digitoxin 投与による検討

(1) C群における digitoxin 薬物動態: Digitoxin 静注後の平均血漿濃度推移を図 1 に示した。濃度推移は急速に減少する分布相と、投与 6～8 時間以降、指数関数的に減少する排泄相に分けられ、2 つの指数関数の和 (式②) として表現された。指数関数式の各定数における平均値と範囲を表 1 に示した。指数関数式から得られた血漿 digitoxin 理論値は実測値とよく一致し、相関係数 (r) は平均 0.996 であった。

血漿からの消失はきわめて速く、投与後 48 時間までの濃度値から算出した排泄半減期 ($T_{1/2\beta}$) は 5～10 時間、平均 7.5 時間であった。見かけの分布容量は外挿法 (Vd)

図1 対照群における血漿 Digitoxin 濃度推移
(N=3, Digitoxin: 0.020 mg/kg)

表1 Digitoxin 静脈内投与後の薬物動態
パラメーター (N=3)

パラメーター	平均値±SD	範囲	平均血漿濃度推移による値
A (ng/ml)	31.09±17.23	11.68~44.86	18.40
α (hr. ⁻¹)	1.844±2.117	0.392~4.274	0.632
T _{1/2α} (hr.)	0.909±0.806	0.162~1.764	1.095
B (ng/ml)	19.97±4.736	16.83~25.42	18.74
β (hr. ⁻¹)	0.099±0.034	0.066~0.135	0.085
T _{1/2β} (hr.)	7.572±2.724	5.110~10.49	8.070
r	0.996±0.005	0.989~0.999	0.998

注) $C_t = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t}$ Digitoxin: 0.020 mg/kg

で 0.80 ± 0.14 l/kg, 血漿濃度曲線下面積法 (Vd area) で 0.90 ± 0.16 (±SD) l/kg であった。

(2) L群における digitoxin 薬物動態: 3群における digitoxin 投与後の平均血漿濃度推移を図2に示した。L群の血漿濃度 (図2中の□印) はC群 (○印) に比べて有意に高値を持続した。

L群の血漿濃度曲線は6例中5例で, C群と同様に2-コンパートメントモデルに適合した。残り1例は分布相において濃度が上昇したため, 排泄相のみで解析を行った。血漿排泄相と比較すると, L群で血漿排泄速度定数 (β値) は有意に低値を示し, T_{1/2β} は 24.4 ± 8.3 時間に延長した (図3-A)。なお, 分布相の各パラメーターは3群間で有意差が認められなかった。本群の Vd および Vd area はそれぞれ 0.51 ± 0.10 , 0.52 ± 0.10 l/kg で, C群に比して有意に小さかった (図3-B)。

(3) P群における digitoxin 薬物動態: 投与後の血漿濃度推移は6例中4例で, 2-コンパートメントモデルに一致した。残り2例は投与直後より血漿濃度は指数関数的に減少し, 分布相と排泄相の2相に分けられなかった。そのため, 1-コンパートメントモデル (式①) を適用し, 解析を行った。

Phenobarbital を前処置した場合, たとえL群と同様に総胆管を結紮しても血漿濃度は低く, C群とほぼ同一レベルであった (図2)。β値, T_{1/2β}, 中央 (血液) コン

図2 3群の平均血漿 Digitoxin 濃度推移
(Digitoxin: 0.020 mg/kg)

図3 薬物動態パラメーターの比較

パートメントおよび末梢 (組織) コンパートメントの分布容量 (Vd central, Vd peripheral), Vd および Vd area もC群と有意差を認めなかった (図3-A・B)。

2) ³H 標識 digitoxin 投与による検討

CH₂Cl₂-溶性分画 (digitoxin および強心作用を示す脂溶性代謝産物) の血漿 radioactivity は投与後6時間まで各群間に明らかな差異は認められなかったが, 12および24時間値ではL群で高い傾向を示し, RIAの成績 (1)の (2) と同様であった。

尿中 radioactivity (CH₂Cl₂-溶性および CH₂Cl₂-不溶性分画) の24時間排泄量はC群+F群, L群でそれぞれ投与量の19.8%, 14.7% であった。いっぽう, P群

の排泄量は 35% であり、他の群に比べてきわめて大であった。CH₂Cl₂- 溶性分画の占める割合は C 群 + F 群, L 群, P 群でそれぞれ 4.7%, 5.6%, 3.6% と少なく、強心作用のない水溶性代謝産物が大多数であった。P 群における尿中排泄量の増加は水溶性代謝産物の増加に依存した。

F 群の胆汁への radioactivity 排泄量は投与量の 7.1% であった。排泄量の 86.3% は CH₂Cl₂- 不溶性分画であり、したがって、digitoxin は主として水溶性代謝産物に変化し、胆汁中に排泄されることが判明した。

3) 血液生化学検査および肝病理組織検査所見

実験期間中、各犬の腎機能検査の結果は正常範囲内を維持し、群間にも有意差は認められなかった。体重 kg 当たりの尿量にも有意差は存在しなかった。肝機能検査上、L 群および P 群は胆管閉塞に一致する成績を示した。肝光顕組織検査上も前報²²⁾と同様に、胆管結紮による胆汁うっ滞像や、phenobarbital による induction cell が認められた。

3. 考 察

表 2 に犬の digitoxin 排泄半減期 ($T_{1/2\beta}$) に関する従来の報告をまとめた。平均値でみると、37.91~52.51 時間の長い報告^{5,8,9)}と 5.7~14 時間の短い報告^{1,13,16,18,21,25,29)}に分けられる。今回の検討における投与後 48 時間までの濃度推移より、 $T_{1/2\beta}$ は平均 7.5 時間であり、従来の短い報告とほぼ一致した。これらの相違は観察期間のちがいが一因であることが指摘されている⁹⁾。しかし、長短いずれにしても犬における $T_{1/2\beta}$ は、従来ヒトで報告 (5~10 日)³⁰⁾ されているほど長くない。Digoxin とほぼ同じか⁹⁾、あるいはそれよりもむしろ短かい。

Digitoxin とその代謝産物の胆汁中への排泄量は投与量の 7% であり、GEILING¹⁵⁾ の報告によく一致した。胆汁中の排泄が多い報告 (39%/8 時間, 46%/12 時間)^{21,28)} も認められるが、いずれにせよその 80% 以上の大多数は強心作用を失った水溶性代謝産物であり、今回の成績とよく一致した。彼らの報告によれば、尿中に投与量の 25~41% が 8~24 時間以内に排泄され^{15,21)}、その 84%¹⁵⁾ が水溶性代謝産物であったが、本検討では投与量の 19.8% が尿中へ排泄され、その 95% が代謝産物であった。

ヒトにおける digitoxin の代謝・排泄に関する検討をみると、静注後第 1 日目に、胆汁および尿中にそれぞれ投与量の 5~10%⁴⁾、4~7%³²⁻³⁴⁾ が排泄される。水溶性代謝産物の占める割合は胆汁中で排泄量の約 50%、尿中では 10~30% であり、犬と比較してきわめて少ない。HERRMAN ら¹⁹⁾ はヒトや各種動物の肝組織片を digitoxin を含むクレブス溶液中でインキュベーションを行った。ヒトではインキュベーション 1 時間後でも、digitoxin の水溶性代謝産物は認められなかったが、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、犬の肝臓における digitoxin 代謝能は著しく大きいことが判明した。犬に投与された digitoxin は肝臓で代謝を受け、主として水溶性代謝産物として尿中¹⁵⁾や胆汁中^{21,28)}へ排泄されるものと考えられる。ヒトの場合、digitoxin の血中濃度や $T_{1/2\beta}$ などは、肝硬変、急性肝炎、慢性肝炎などには影響されないという報告が多い^{6,26,30,34)}。慢性活動性肝炎ではむしろ digitoxin の代謝・排泄が亢進し、 $T_{1/2\beta}$ は短縮することさえも指摘されている³⁰⁾。したがって、ヒトの成績を犬に外挿することはきわめて危険と考えられる。

犬における肝疾患時の digitoxin 薬物動態に関して、

表 2 犬の Digitoxin 排泄半減期に関する報告

報 告 者	頭数	投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	投与 経路	濃度測定 期間 (hr)	半減期 $T_{1/2\beta}$ (hr)		測定法	備 考
					平 均 値	範 囲		
1965 KATZUNG, B.G., et al.	4	20~50	iv	8	14		³ H	体内残存量
1969 GREEF, K., et al.		300	iv		10			acetylstrophanthidin 耐性試験
1973 BREZNOCK, E.M.	6	44	iv	120	48.67 $\pm$ 7.24		³ H	
	6	50	po	216	49.40 $\pm$ 6.32		³ H	
	3	50	po	216	52.51 $\pm$ 6.88		³ H	心疾患犬
1975 BREZNOCK, E.M.	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 $\mu\text{g/kg/min}$
				24~96	49.6 $\pm$ 6.5			
1978 DE RICK, A., et al.	4		po	30	13.7	9.5~19.0	RIA	100 $\mu\text{g/kg/12hr} \times 2$ 日
	4		po	30	12.6	9.0~15.5	RIA	30~60 $\mu\text{g/kg/12hr} \times 17$ 日
1978 HAMLIN, R.L.					8	7~12	RIA	
1979 AMLIE, J.P., et al.	8		iv	24	5.7	3.8~7.4	RIA	2,000 $\mu\text{g/頭}$
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	1,000 $\mu\text{g/頭}$

注) iv: 静脈内投与 po: 経口投与 ³H: Tritium Radioactivity 計測 RIA: Radioimmunoassay

OLIVER ら²³⁾ は肝・胆嚢性機能障害 (hepatobiliary dysfunction) により digitoxin の代謝・排泄が影響を受ける可能性を示唆した。いっぽう, HAMLIN¹⁸⁾ は重症の肝疾患を合併しても $T_{1/2\beta}$ は延長しないことを指摘した。このように digitoxin の薬物動態に関する成績は相矛盾し、かつ十分とはいえない。薬物代謝の主要臓器は肝臓であり、肝疾患時の検討はきわめて重要である。今回の検討から、実験的胆汁うっ滞時には digitoxin の血漿濃度は高値を持続し、 $T_{1/2\beta}$ は約 3 倍に延長した。肝疾患の種類や重症度によって digitoxin の薬物動態に対する影響が異なる可能性も指摘されており²⁷⁾、さらに詳細な検討が必要であろう。

薬物代謝の主役は肝ミクロゾームに存在する薬物代謝酵素系である。Phenobarbital はこの酵素系の誘導を生じ、薬物の代謝・排泄を亢進することが知られている。しかし、BREZNOCK⁹⁾ や HAMLIN¹⁸⁾ は phenobarbital を投与しても、digitoxin の $T_{1/2\beta}$ は不変であり、digitoxin の代謝・排泄に対する肝臓の関与は少ないことを推論した。しかし、本検討においては、彼らの成績と異なり、digitoxin の血漿濃度は低下し、 $T_{1/2\beta}$ は短縮した。さらに、水溶性代謝産物の尿中排泄量は増加し、digitoxin の代謝・排泄上、肝臓の関与を無視することはできなかった。

Digitoxin と digoxin²²⁾ を比較すると、胆汁うっ滞時には両剤とも $T_{1/2\beta}$ は延長するが、血漿濃度は digitoxin のみが有意に高値を持続した。胆汁うっ滞の影響は脂溶性の高い digitoxin でより大である。血漿蛋白結合率の高い digitoxin (約 90%^{2,7,8,18)}) では、肝疾患の増悪などに伴う低蛋白血症により一段と複雑な薬物動態を示すものと思われる^{27,32)}。したがって、臨床上、胆汁うっ滞や他の肝障害合併時にはジギタリス剤の選択上、digitoxin よりも digoxin が妥当と考えられる。

[本論文の要旨は第 97 回日本獣医学会において発表した。]

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 2 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。

引用文献

- 1) AMLIE, J. P., STORSTEIN, L. and HELDAAS, O.: *J. Cardiovas. Pharmacol.*, 1, 529~540 (1979).
- 2) BAGGOT, J. D. and DAVIS, L. E.: *Res. Vet. Sci.*, 15, 81~87 (1973).
- 3) BECK, A. M.: *Proc. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 36, 23~30 (1969).
- 4) BEERMANN, B., HELLSTROM, K. and ROSEN, A.: *Circulation*, 43, 852~862 (1971).
- 5) BLUSCHKE, V. and VIANA, A. P.: *Arzneim.-Forsch.*, 26, 591~592 (1976).
- 6) BODEM, G., OCHS, H. R. and DENGLE, H. J.: *In Handb. Exp. Pharm.*, 56-II, GREEFF, K. editor, 219~238, Springer-Verlag, Berlin (1981).
- 7) BOHN, F. K.: *Praktische Tierarztz.*, 62, 394~398 (1981).
- 8) BREZNOCK, E. M.: *Am. J. Vet. Res.*, 34, 993~999 (1973).
- 9) BREZNOCK, E. M.: *Am. J. Vet. Res.*, 36, 371~373 (1975).
- 10) DEAR, M. G.: *In Pharmacological Basis of Small Animal Medicine*, YOXALL, A. T. and HIRD, J. F. R. editors, 164~188, Blackwell Scientific Publications, Oxford (1979).
- 11) DETWEILER, D. K.: *Animal Hosp.*, 1, 29~34 (1965).
- 12) DETWEILER, D. K.: *In Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, JONES, L. M., BOOTH, H. N. and McDONALD, L. E. editors, 4th ed., 469~542, Ames, The Iowa State University Press, Iowa (1977).
- 13) DE RICK, A., BELPAIRE, F. M., BOGAERT, M. G., et al.: *Am. J. Vet. Res.*, 39, 811~815 (1978).
- 14) ETTINGER, S.: *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 148, 525~531 (1966).
- 15) GEILING, E. M. K.: *Trans. Ass. Amer. Physicians*, 63, 191~195 (1950).
- 16) GREEFF, K., GREVEN, G., OSSWALD, W., et al.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 179, 326~335 (1969).
- 17) HAMLIN, R. L., DUTTA, S. and SMITH, C. R.: *Am. J. Vet. Res.*, 32, 1391~1398 (1971).
- 18) HAMLIN, R. L.: *Proc. 1st Symp. Vet. Pharmacol. Ther.*, 241~261 (1978).
- 19) HERRMAN, I. and REPKE, K.: *Naunyn-Schmiedberg's Arch. Exp. Path. Pharmk.*, 247, 19~34 (1964).
- 20) JENKINS, W. L. and CLARK, D. R.: *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 171, 85~92 (1977).
- 21) KATZUNG, B. G. and MEYERS, F. H.: *Pharmacol. Exp. Ther.*, 149, 257~262 (1965).
- 22) 宮澤良道: 日獣会誌, 39, 623~627 (1986).
- 23) OLIVER, G. C., COOKSEY, J., WITTE, C., et al.: *Cir. Res.*, 29, 419~423 (1971).
- 24) OLIVER, G. C., SANTINI, L. A., GRIFFIN, G., et al.: *In Cardiac Glycosides*, BODEM, G. and DENGLE, H. J. editors, 85~92, Springer-Verlag, Berlin (1978).
- 25) PETERS, D. N., HAMLIN, R. L. and POWERS, J. D.: *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 4, 271~275 (1981).
- 26) PETERS, U., FRITSCH, W. P. und GRABENSEE, B.: *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.*, 84, 1465~1468 (1978).
- 27) ROSENTHAL, W. S., CAGIN, N., SOMBERG, J. C., et al.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 209, 369~373 (1974).
- 28) RUSSELL, J. Q. and KLAASSEN, C. D.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 186, 455~462 (1973).
- 29) SHAH, G., NELSON, H. A., ATKINSON, A. J. Jr., et al.: *J. Lab. Clin. Med.*, 93, 370~380 (1979).
- 30) STORSTEIN, L.: *In Handb. Exp. Pharm.*, 56-II, GREEFF, K. editor, 3~30, Springer-Verlag, Berlin

- (1981).
- 31) 内野富弥: 家畜の心疾患, 沢崎 坦 監修, 232~251, 文永堂, 東京 (1984).
- 32) VÖHRINGER, H. F. and RIETBROCK, N.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 16, 796~806 (1974).
- 33) WIRTH, K. E., FRÖLICH, J. C., HOLLIFIELD, J. W., et al.: *Euro. J. Clin. Pharmacol.*, 9, 345~354 (1976).
- 34) ZILLY, W., FRANK, P., RICHTER, E., et al.: *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.*, 82, 1663~1666 (1976).

小動物用集中治療装置

ショーライン

ICUドアー

ショーラインの標準ケージのドアーをこのドアーに取りかえ
酸素・麻酔ガス・噴霧などの供給源に接続し IV スタンドを
取り付け 電球をつなげば ICU となり 集中治療と
患者監視ができます

特殊シリコンガセットで気密が保たれ 各種装置を
備え コントロールパネルで 簡単に操作できます

空気ろ過・換気装置 酸素・麻酔ガス・噴霧の取入れ
供給装置 酸素流量計・コントロール装置 ケージ内温
度表示装置 自動温度調整装置 ケージ内湿度計 ケー
ジ内とコントロールパネル照明装置 プレキシガラス監
視まど IV スタンド取り付け部を備えています

FHK 富士平工業株式会社 東京都文京区本郷6丁目11番6号
電話 東京 (03) 812-2271 代表

小動物臨床家のための総合雑誌

1987年3月号 (No.29) 好評発売中

- 年間予約購読料(6冊分) 25~30号 12,400円(送共)
●バックナンバー
1~6号	11,800円(送共)
7~12号	11,800円(送共)
13~18号	11,800円(送共)
19~24号	12,400円(送共)
- 創刊号よりお求めになれます

特別寄稿 眼薬理学 I

Art J. Quinn, D.V.M., Diplomate A.C.V.O.
(オクラホマ州立大学獣医学部準教授)

症例報告/腎腫瘍の猫にみられた赤血球増多症	前田 祐司
臨床ノート/①パーソナルデータベース	
“DANSHAKU”登場	川又 哲
■猫の壺形吸虫症	深瀬 徹
●臨床血液生化学の現状と将来の方向①	友田 勇
斯界の専門家による好評連載中のシリーズ	
●外科手術ノート	
犬の仙腸関節脱臼の整復固定術	熊谷 丑二
●外科手術の基本手技(9) 骨移植	若尾 義人
〈図譜〉小動物のX線造影トレーニング	菅沼 常德

4. 心疾患の読み方と考え方 C. 犬糸状虫症	
〈カラー〉犬・猫の皮膚科臨床のポイント	小方 宗次
6. アレルギー性皮膚炎 ②接触性アレルギー性皮膚炎 ③餌性アレルギー性皮膚炎	
〈カラー〉塗抹標本による細胞診入門	後藤 直彰
乳腺腫瘍⑤	
〈カラー〉犬・猫の骨髓吸引生検法	鷺巣 月美
○動物病院と税務対策 税務調査と獣医科病院	清水 保寛
○犬の生物学 発生と成長⑬	及川 弘
○確定診断のための臨床病理検査	小林 好作
■小動物における腎疾患の基礎と臨床	渡辺 俊文

※年間予約購読申込受付中!! 詳細は下記まで。

購読申込先

株式会社 山水書房

東京都豊島区高田3-5-17-415
〒171 グローリア初穂高田馬場

☎(03) 980-8568(代)
■郵便振替 東京4-73630