衛生化学
EISEI KAGAKU
26 (4) 192-195 (1980)

Kelthane の生体内運命に関する研究 (第1報)
³H-Kelthane のマウスにおける生体内分布と排泄¹⁾

金島弘恭, 奥井登代, 小川 廣,^{2a)} 山口智弘^{2b)}
北海道立衛生研究所,^{2a)} 北海道大学教育学部^{2b)}

Studies on the Biological Fate of Kelthane. I.
Distribution and Excretion of ³H-Kelthane in the Mice¹⁾

HIROYASU KANESHIMA, TOYO OKUI
HIROSHI OGAWA^{2a)} and TOMOHIRO YAMAGUCHI^{2b)}
Hokkaido Institute of Public Health^{2a)} and
Faculty of Education, Hokkaido University^{2b)}

(Received December 13, 1979)

Distribution and excretion of ³H-1,1-bis (4-chlorophenyl) 2,2,2-trichloroethanol (³H-kelthane) after oral dosage were studied in mice. In the distribution study of ³H-kelthane, its radioactivity was detected in various tissues, indicating extensive uptake of this compound. The radioactivity distributed in each organ in mice reached a maximum after 24-48 hr and rapidly decreased thereafter with the exception of body fat. In particular, high level of radioactivity and its prolonged retention were observed in the body fat in mice.

Approximately 60 % of the administered radioactivity was excreted in the urine (20 %) and feces (40 %) of mice within 96 hr, implying that fecal excretion is the major elimination route in the oral administration of kelthane.

Keywords—kelthane ; acaricide ; tissue distribution ; excretion ; radioactivity

Kelthane [1,1-bis (4-chlorophenyl)-2,2,2-trichloroethanol] (以下 Kel と略) は農業用殺ダニ剤としてわが国でも果樹園などで広く使用されている。Kel はすでにわが国で使用を禁止されている DDT と類似の化学構造を有し (Chart 1), 生体に対しても DDT と類似の作用を及ぼすことが懸念されるが, Kel の毒性評価に関する報告は少ない。^{3,4)}

著者らは Kel の生体影響を研究する一環として今回,

³H-Kel 一回投与後のマウスにおける生体内放射能分布と排泄について検討し, 若干の知見を得たので報告する。

実験の部

実験材料と方法

標識化合物 ³H-Kel は米国 New England Nuclear 社製のフェニル基を ³H で標識した *p,p'*-DDT から Grummitt ら⁵⁾ および Bergmann ら⁶⁾ の方法を多少改変して合成した (Chart 2)。すなわち, ³H-*p, p'*-DDT 8

- 1) 日本薬学会第98年会で発表, 岡山, 1978年4月。
- 2) Location: a) North 19, West 12, Kitaku, Sapporo, 060, Japan (060 札幌市北区北19条西12丁目); b) North 11, West 7, Kitaku, Sapporo, 060, Japan (060 札幌市北区北11条西7丁目)。
- 3) R.B. Smith, P.S. Larson, J.K. Finnegan, H.B. Haag, G.R. Hennigar, F. Cobey, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **1**, 119 (1959)。
- 4) H.G. Verschuuren, R. Kroes, E.M. Den Tokelaar, *Toxicol.*, **1**, 113 (1973)。
- 5) O. Grummitt, A. Buck, A. Jenkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 155 (1945)。
- 6) E.D. Bergmann, A. Kaluszyn, *J. Org. Chem.*, **23**, 1306 (1958)。

Chart 1. Structure of Kelthane

Chart 2. Synthesis of Tritium-labelled Kelthane

mg (1 mCi) を CHCl_3 20 ml に溶解し、触媒量の PCl_5 を加え、かきまぜながら Cl_2 ガスをおだやかに 5 hr 通じた。クロル化を促進するため、100 W の電球を反応容器から約 15 cm のところにおき、反応開始時より 5 分間照射した。反応終了後、減圧濃縮し、*n*-ヘキサン 50 ml に溶解、 H_2O で洗浄後、 Na_2SO_4 (無水) で乾燥し溶媒を留去し、1,1-di (*p*-chlorophenyl)-1,2,2,2-tetrachloroethane を得た。以下、アセトキシ化および加水分解は原報に準じて行い、最終的にシリカゲル・カラムクロマトグラフィーにより精製し、 ${}^3\text{H}$ -kelthane 5.6 mg を得た。

ヘキサン-酢酸エチル (96:4) を展開用溶媒とするシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより確認した放射化学的純度は 98% 以上、比放射能は 42.0 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ であった。動物への投与に際しては、投与量に応じて適宜非標識 Kel を添加して用いた。

実験動物および投与方法 体重約 20 g の NIH 系雄マウスを 3 匹一群として用いた。試料投与前日から水のみを与えて絶食させたのち、 ${}^3\text{H}$ -Kel (5 $\mu\text{Ci}/\text{animal}$, 25 mg/kg) を微量の EtOH に溶解し、ゴマ油に懸濁したものを経口ゾンデを用いて胃内に投与した。

血中レベルおよび臓器分布 ${}^3\text{H}$ -Kel を経口投与後、所定の時間ごとに頸動脈より採血し失血死させ、直ちに各臓器および体脂肪組織を摘出した。得られた血液および臓器の放射能を測定した。

尿および糞中排泄 ${}^3\text{H}$ -Kel を経口投与したマウスを代謝ケージ中で飼育し、投与後 96 時間まで 24 時間ごとに尿と糞を別々に採取し、放射能を測定した。

放射能測定 各臓器、血液および糞の各 100 mg、

尿 0.1 ml を counting vial に秤取し、Soluene-350TM (Packard) 1.0 ml を加え、50° で加温溶解した。着色の著しいものは 30% H_2O_2 1 滴を加え、50° で 20—30 分加温した。次にジオキサン系シンチレーター 10 ml を加え、液体シンチレーションカウンター (Aloka, LSC-651 型) を用いて放射能を測定した。シンチレーターの

組成は PPO: 4 g, POPOP: 0.05 g, ナフタレン: 120 g, ジオキサン 1 l であった。クエンチングの補正は外部標準法で行った。

実験結果

1. マウスにおける体内分布

雄マウスに ${}^3\text{H}$ -Kel を経口投与したのちの放射能の血中および組織内濃度の推移を Fig. 1 に示した。

数値は組織湿重量 1 g 当りの放射能濃度を投与量に対する百分率で表わした。なお、各数値は 3 匹の平均値を示している。投与後 24—48 時間で各組織の放射能濃度はピークを示し、脂肪組織では最も高い放射能 (10%/g) が認められ、ついで肝、腎、肺、心、血漿、脳、全血、脾の順を示した。脂肪組織、全血および血漿では投与後 48 時間に放射能濃度のピークが認められたが、これらを除く他の組織では投与後 24 時間に最高放射能濃度が認められた。また、投与後 96 時間ではほとんどの組織内放射能濃度は著しい減少を示したが、脂肪組織のみは、かなりの残留 (8%/g) が認められた。

2. マウス尿および糞中排泄

${}^3\text{H}$ -Kel を経口投与した雄マウスの尿および糞中に排泄された放射能の累積曲線を Fig. 2 に示した。投与後 24 時間で尿に 4%、糞に 12%、96 時間までには合わせて 59.8% が排泄され、尿、糞への排泄比は 1:2 と糞中排泄がより多く認められた。

考 察

本実験において ${}^3\text{H}$ -Kel を経口投与されたマウスの血中および諸臓器の放射能は 24—48 時間にピークを示し、脂肪組織では 48 時間で最高放射能濃度を示した。吉岡ら⁷⁾は ${}^{14}\text{C}$ -DDT (2 μCi , 29.9 μg) をマウスに経口投与

7) 吉岡洋子, 原 昭則, 名和英明, 吉岡博夫, 岩崎一郎, 医学のあゆみ, **80**, 811 (1972).

Fig. 1. Distribution of Radioactivity in the Organ of Male Mice at Various Times after Oral Administration of ^3H -Kelthane

Each value $\left(\frac{\text{the measured radioactivity of each tissue (dpm/g)}}{\text{ ^3H -kelthane dosed (dpm/animal)}} \times 100 \right)$ represents the mean of three mice.

Δ, spleen; ○, plasma; ●, blood; ▲, heart; ■, brain; ▼, fat; ▽, liver; □, lung; ●, kidney.

Fig. 2. Cumulative Excretions of Radioactivity in the Urine and Feces of the Male Mice after Oral Administration of ^3H -Kelthane ($5 \mu\text{Ci}$, 25 mg/kg)

Each point represents the mean of three mice.

Δ, total; ●, feces; ○, urine.

した実験で、各臓器における放射能は48時間後に最高値に達し、肝および脂肪組織への取り込みが著明であり、特に脂肪組織への放射能の取り込みおよびその残留性が顕著であることを報告している。

また、DDTがマウス以外の動物の脂肪組織にも蓄積する傾向があることは McCully ら⁸⁾および Woodard ら⁹⁾のラット、モルモット、ウサギ、ヒツジ、イヌを用いての DDT の経口、腹腔および筋肉内投与の実験においても認められている。

本実験において Kel が DDT とよく類似した体内分布を示し、特に有機塩素系農薬の特徴である脂肪組織への残留性を顕著に示したことは、DDT と同様に Kel が高い脂溶性を有することから、脂肪組織への移行性および親和性が大きいことに起因するものと推測される。

Gingell ら¹⁰⁾はマウスに ^{14}C -DDT を 250 mg/kg 投与し、72時間で尿に投与量の 5—8 %、糞に 54—59 %、総量で 61—63 % の放射能が排泄されたが、 $1/10$ 量の 25 mg/kg 投与では、72時間で尿に 10—14 %、糞に 29—34 %、総量で 39—48 % と糞中に対する尿中排泄の比率が高まることを示した。このことは DDT をマウスに 1 回投

8) K.A. McCully, W.P. McKinley, W.E.J. Phillips, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, **51**, 1050 (1968).

9) G. Woodard, R.R. Ofner, C.M. Montgomery, *Science*, **102**, 139 (1969).

10) R. Gingell, L. Wallcave, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **28**, 385 (1974).

与した場合、投与量により尿および糞中排泄の比率が異なり、投与量が大きいと腸管で吸収されない DDT がそのままの形で糞中により多く排泄される傾向があることを示唆している。

本実験で Gingell らの ^{14}C -DDT と同量の ^3H -Kel (25 mg/kg) をマウスに経口投与したとき、72時間で尿に18%, 糞に37%, 総量で55%と Gingell らとよく類似した尿, 糞中排泄率が得られたことは Kel の生体内運命を DDT と比較して検討する上で興味深いことと考えるので、投与量を変えて尿, 糞中排泄率の変動について検討

中である。

なお著者らはラットの尿, 糞中代謝物として 1,1-bis (*p*-chlorophenyl)-2,2-dichloroethanol など 2, 3 の代謝物の分離, 同定を行っている.¹¹⁾

Kel が DDT の関連化合物であり, しかも本実験結果から DDT と類似した体内分布, 特に脂肪組織への放射能の残留が認められたことから Kel およびその代謝物の同定とともに, それらの毒性を解明することが今後の重要な課題と考え, 現在研究を進めている。

11) H. Kaneshima, T. Yamaguchi, Asian Journal of Pharmacy, 7th. Asian Congress of Pharmaceutical Sciences, Manila, Nov. 1978, p. 34.