2,4,6-Trihydroxypropiophenone の代謝に関する研究*

木下健策, 藤田 孟, 河部 靖, 馬場茂雄†

エーザイ株式会社薬理研究所; 東京都文京区小石川

†東京薬科大学薬品物理化学教室; 東京都新宿区柏木

1968年12月23日 受理

1. 序 論

2,4,6-trihydroxypropiophenone (THPP) は消化器系の平滑筋, とくに Oddi 氏筋に鎮痙作用¹⁾を示すため, 消化器系の疼痛, 嘔気および膨満感を取り, また一方消化機能を高めることが知られている^{2), 3)}。その薬理作用は, THPP が catechol-O-methyl transferase を阻害し⁴⁾, アドレナリン作動性機構⁵⁾により Oddi 氏括約筋を弛緩すると考えられる。したがって, THPP は消化管平滑筋, とくに胆道²⁾や, 尿路平滑筋に対して特異的に鎮痙作用を示す。

このような薬理作用を示す THPP が生体内にどのように吸収され, 分布と排泄を示すかは, きわめて興味ある問題である。そこで本報では, ¹⁴C-THPP をラットに経口投与したときの血中濃度の推移, 尿および糞中の排泄量, さらに組織内への取込みについて検討したので報告する。

2. 実験方法

2・1 2,4,6-trihydroxypropiophenone-1'-¹⁴C の合成

2,4,6-trihydroxypropiophenone-1'-¹⁴C 合成の反応経路はつぎのとおりである。

まず, $K^{14}CN$ (10.0 mCi/mol) 3 mCi (19.3 mg) を KCN 305.5 mg の 5 M 水溶液に加え, これをビペッ

トにて反応アンブルに移す。このアンブルをドライアイス-アセトンのトラップに接続して減圧乾燥する。乾燥, 結晶化した KCN に ethylbromide 0.83 ml (7 mmol) および triethylene glycol 1.5 ml を加えて反応アンブルを密封し, 100℃の油浴にて6時間加熱反応させる。反応後エーテル 3 ml 加えてかくはんし, さらに少量の水を添加してかきまぜたのち, 水層をビベットにて分取する。この水洗操作を3回繰り返したのち, 得られた propionitrile-1-¹⁴C のエーテル溶液は Na_2SO_4 (無水)で乾燥する。

つぎに反応容器に, phloroglucinol (無水物) 0.8 g (5 mmol) と氷冷した propionitrile-1-¹⁴C のエーテル溶液を入れ, さらに乾燥 $ZnCl_2$, 約 0.6 g を加える。これに乾燥 HCl ガスを流入し, 約2時間かきまぜたのち一夜放置する。析出した ketimine·HCl の暗褐色油状物をエーテルにて4回洗浄し, ついでこの油状物に約10倍量の水を加え90℃の水浴上で24時間加水分解を行なった。室温まで冷却後, 反応液にエーテルを加えてかくはん, 生成した ¹⁴C-THPP を抽出し, そのエーテル溶液を水にて3回洗浄する (このエーテル液をⅠ液とする)。さらにこの水洗液に非放射性 THPP 89.3 mg を carrier として加え, エーテルにて2回抽出した (このエーテル液をⅡ液とする)。

Ⅰ液とⅡ液を合し, 減圧で蒸発乾固して粗結晶を得る。ついでこの¹⁴C-THPP粗結晶を4倍量の水から再結晶した。収量は82.6mg(放射化学的収率1.02%**), 比放射能は 8.2×10^5 dpm/mg (1.49×10^8 dpm/mmol)

* Studies on Metabolism of 2,4,6-Trihydroxypropiophenone in Rats, K. KINOSHITA, T. FUJITA, K. KAWABE, S. BABA†, Eisai Research Laboratories; Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo. †Tokyo College of Pharmacy; Kashiwagi, Shinjuku-ku, Tokyo.

** 収率が低い理由として, ethylbromide と KCN の反応が不完全であったことおよび ketimine·HCl の加水分解が不十分であったことによると考える。

であった。逆希釈分析により比放射能の低下がまったくみとめられなかったことから ^{14}C -THPP は放射化学的に純品とみとめた。

2・2 動物実験

実験動物には体重 200 ± 10 g の Wistar 系雄性ラットを1群4匹ずつ用い、薬物投与前24時間絶食した。

2・2・1 血中濃度の測定

比放射能 3.84×10^5 dpm/mg の ^{14}C -THPP を50 mg/kg 経口投与し、1, 2, 3, 5, 8, 24 および 48 時間目にそれぞれ尾静脈より血液0.02 ml を採取した。これを口紙にしみこませたのち風乾し、馬場らの方法⁶⁾にしたがって燃焼後、シンチレータ20 ml (toluene: ethylcellosolve : ethanolamine=48:40:12, dimethyl PPO 6 g/l, POPOP 0.3 g/l) に溶解し、日本無線医理学研究所製 Liquid Scintillation Counter LSC-501 型で測定した。

2・2・2 組織内濃度の測定

投与48時間後のラットを放血と殺し、摘出した各組織を減圧乾燥後粉末となし、その一定量を取り燃焼して組織内濃度を求めた。またラット3匹に比放射能 7.13×10^5 dpm/mg の ^{14}C -THPP 50 mg/kg 経口投与し、2時間後に放血と殺して同様に測定した。

2・2・3 尿中および糞中排泄量の測定

比放射能 3.84×10^5 dpm/mg の THPP 10 mg/rat を経口投与し、代謝ケージにて24, 48, 72時間ごとの尿および糞を採取した。尿は定容に蒸留水で希釈後そのままシンチレータに加え、また糞は減圧乾燥後燃焼してそれぞれ測定に供した。

なお、 ^{14}C -THPP は 2.5 mg/ml の濃度になるように 5%NaHCO₃ 水溶液に溶解してラットに投与した。また血中濃度、組織内濃度および排泄量はいずれも THPP として換算した値により示した。

3. 実験結果

3・1 血中 THPP 濃度

Fig. 1 からわかるように THPP の 血中濃度は投与1～2時間後で最高値23 γ /ml に達する。それ以後急速に低下し24時間後にはほとんど血中から消失する。

3・2 THPP の尿中ならびに糞中排泄量

Table 1 からわかるように THPP は投与72時間で全投与量の約80%が排泄され、そのうち尿に50～60%、糞中に20%程度が排泄される。いずれも投与24時間でその大部分が排泄された。

Fig. 1 Blood level of THPP in rats following oral administration of 50 mg/kg.

Each point is the mean of 4 determinations.

Vertical lines at each point represent $\pm$ standard error.

Table 1 Urinary and fecal excretion of THPP in rats 0~72 hrs after oral administration of 10 mg/rat

Time in hours	% of ingested radioactivity excreted in urine or feces	
	Urinary excretion	Fecal excretion
0~24	53 $\pm$ 6	18 $\pm$ 4
24~48	2 $\pm$ 0.4	3 $\pm$ 0.6
48~72	0.5 $\pm$ 0.1	0.4 $\pm$ 0.1
Total excretion	56 $\pm$ 5	21 $\pm$ 4

Figures are the mean of 4 determination $\pm$ S.E.

Table 2 Tissue content of THPP in rats at 2 and 48 hrs after oral administration of 50 mg/kg

Tissues	(γ/g wet weight of tissue)	
	2 hours (N=3)	48 hours (N=4)
Liver	11.64 $\pm$ 0.13	1.27 $\pm$ 0.13
Kidney	18.48 $\pm$ 2.25	1.00 $\pm$ 0.03
Spleen	2.11 $\pm$ 0.14	0.72 $\pm$ 0.08
Heart	3.23 $\pm$ 0.13	0.59 $\pm$ 0.06
Lung	6.62 $\pm$ 0.61	0.78 $\pm$ 0.11
Brain	0.66 $\pm$ 0.11	0.26 $\pm$ 0.06
Testicle	1.83 $\pm$ 0.14	0.65 $\pm$ 0.08
Muscle	1.61 $\pm$ 0.17	0.40 $\pm$ 0.08
Small intestine	21.97 $\pm$ 1.36	0.46 $\pm$ 0.04
Adrenal	7.46 $\pm$ 2.36	1.37 $\pm$ 0.05
Adipose tissue	1.23 $\pm$ 0.27	0.41 $\pm$ 0.14

mean $\pm$ S.E.

3・3 THPP の組織内濃度

Table 2 よりわかるように THPP の組織内濃度は、腎、肝にもっとも多く、ついで副腎、肺に高い。投与2時間後小腸に高いのは、経口投与後あまり時間を経っていないため当然であろう。投与48時間後には、組織中からほとんど消失する。

4. 考察ならびに結論

ラットを用いた吸収実験から、THPP は投与1～2時間で最高血中濃度に達し、24時間でほとんど血中から消失する。また投与24時間でその大部分が尿中および糞中に排泄され、尿中には約50%が排泄される。組織内のとりこみは、腎、肝に最も高く、ついで肺、副腎に高いが、脳、脂肪組織中にはきわめて少なかった。また投与48時間後には ^{14}C -THPP の放射活性はいずれの組織からもほとんど検出されなかった。これらの結果から THPP はすみやかに吸収され、またその排泄も速く体内蓄積はほとんどないと考えられる。

終りに実験にあたってご鞭達いただいた当社研究本部長田辺普博士および当社薬理研究所長宮尾興平博士に感謝する。

文 献

- 1) Debray, Ch., Hardouin, J.P. and Vaille, [Ch.: *Thérapie*, **16**, 978 (1961)]
- 2) 近藤忠亮, 河合利夫, 高木明一郎, 名和 伸, 糸島達也, 山本武彦, 平塚 仁: 日消会誌, **64**, 702 (1967)
- 3) 亀田治男, 原田 尚: 診療と保険, **9**, 143 (1967)
- 4) 藤原元始, 井上俊一, 服部圭佑, 加藤淑子: 現代の臨床, **1**, 429 (1967)
- 5) 島本暉朗, 井上俊一, 石井 実: 現代の臨床, **1**, 764 (1967)
- 6) 馬場茂雄, 岩原滋利, 松田暁忠: 薬学雑誌, **87**, 830 (1967)