radical scavenger, 油脂の酸化防止剤などが共存する場合の照射結果については次報にゆずる。なお電子線照射の場合もガスクロマトグラフィーでしらべた結果は ^{60}Co ガンマー線照射の場合と全く差異は認められなかった。これは ^{60}Co ガンマー線では普通の軽元素からできている有機化合物に対してはコンプトン効果だけを考えれば十分であり、この場合コンプトン電子の平均エネルギーは約 0.6 MeV でこの高エネルギー電子が実際のイオン化にあずかるから、したがって放射線化学的には電子線と等価で差がないものと考えられる。

実 験 の 部

試 料 methyl oleate, methyl linoleate, methyl linolenate はいずれも Applied Science Laboratories のもので純度 99%。

ガスクロマトグラフィー装置 コタキ GU-21 型, カラム充填剤 succinate polyester, 60~80 mesh, カラムの長さ 2.4 m., 内径 4 mm. カラム温度 222°, 試料注入温度 300°, 試料注入量 1~2 μl , carrier gas: He, 流速 60 ml./min.

赤外分光光度計 日本分光 DS-301 型 liquid film.

終わりに臨み本研究に際し IR 測定の方をとりられた本学部薬品分析学教室 田中由紀子氏ならびに絶大な御援助を賜った日本無線医理学研究所 持田社長, 日本原子力研究所大学共同利用開放研究室 高橋, 渡辺の両氏に厚く御礼申し上げます。なお研究費の一部は科学技術庁の原子力平和利用研究費によったことを併記し, 謝意を表します。

熊本大学薬学部

〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
85 (10) 905 ~ 908 (1965)

UDC 615-092.25 : 547.584

137. 星 昭夫, 榑谷和男: テレフタル酸の代謝 (第1報)

テレフタル酸の尿への排泄

Akio Hoshi*¹ and Kazuo Kureitani*¹: Metabolism of Terephthalic Acid. I. Excretion of Terephthalic Acid in Urine.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Chiba*¹)

Absorption of terephthalic acid through the digestive tract and its excretion in urine of rats were examined.

Terephthalic acid suspension was administered orally in dose of a 200 mg./kg. body weight. About 55% of administered terephthalic acid was excreted in urine and about 30% in feces within 24 hours after the administration.

To eliminate a possible influence of absorption of terephthalic acid through the digestive tract, (200 mg./kg. body weight was given by injection (i.p.) and most of terephthalic acid was recovered quantitatively in urine. This result indicates that the amount of terephthalic acid excreted in urine was influenced by its absorption through the digestive tract.

When rats were fed with a diet added with 0.5% terephthalic acid (about 330 mg./kg. body weight per day), 78~85% of added terephthalic acid was excreted in urine.

A part of orally administered terephthalic acid was absorbed through the digestive tract and the rest excreted in feces. Almost all of injected terephthalic acid was excreted in urine within 24 hours after administration.

(Received April 8, 1965)

テレフタル酸 (TPA) にはテトラサイクリン類抗生物質 (TC) と同時に投与すれば TC の血中濃度を高め,

*¹ Yahagi-cho, Chiba.

現在国立がんセンター研究所. Present Address: National Cancer Center Research Institute (Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo).

効力を増強する作用がある。¹⁻³⁾ それにもかかわらず、医薬品として使用されていないのは、TPA の定量法がないために、動物に投与した場合の代謝の様相がわからなかったためと、それにともない組織内蓄積の有無が不明であったためである。³⁾

われわれは尿中 TPA を定量できる半微量定量法を確立した⁴⁾ ので、シロネズミを使用して、投与法を種々かえて、消化管からの吸収および尿中への排泄の様相を明らかにしようと試みた。その結果、TPA は消化管からは徐々に吸収され、体内でほとんど変化をうけないで、尿中にすみやかに排泄されることがわかった。

実 験 の 部

使用動物 シロネズミは Wistar-King-A 系の雄、体重 400 g. 前後のものを使用し、飼料は実中研繁殖用飼料 CA-1 を与え、実験中も水、飼料を自由に与えた。

薬物投与方法および採尿 経口投与例、腹腔内投与例とも、TPA を 0.5% CMC 液に 10% の割合で懸濁したもの (100 mg./ml.) を、体重 1 kg. 当たり 200 mg. 投与した。尿は代謝用ケージで糞と分離し、尿の腐敗を防ぐため、あらかじめ 20% 過塩素酸 1~2 ml. を入れたフラスコに採集した。それぞれ 24 hr. ごとに尿を集めて分析試料とした。飼料に混合して投与したものは、飼料粉末に TPA を 0.5% の割合に混合し、自由にたべさせた。毎日一定時刻に飼料重量を秤量し、減少量を摂食量とし、摂取 TPA 量を算出した。TPA 混合飼料を 3 日間与え、4 日目は TPA を含まない飼料を与えた。24 hr. ごとに尿を集めて分析試料とした。

TPA の定置 われわれの確立した半微量定量法⁴⁾ を用いた。

実験結果

経口投与時尿中排泄率 200 mg./kg. の TPA を、胃ゾンデを用いて一時に投与し、24 hr. ごとに排泄量をしらべ、排泄率を算出した。Table I のごとく、大部分の TPA が 24 hr. までに排泄され、48 hr. 以後は排泄

TABLE I. Excretion of Terephthalic Acid (TPA) in Urine and Feces on Oral Administration

No.	Body weight (g.)	Dose ^{a)} (mg./body)	Time after administration (hr.)	Excreted TPA (in urine)	
				(mg./day)	(%)
1	400	80.0	24	42.9	53.5
			48	0.8	1.0
			72	0	0
2	404	80.8	24	45.0	55.7
			48	0	0
3	402	80.4	24	44.0	54.8
			48	0.8	1.0
			72	0	0
4	405	81.0	24	44.7	55.2
			48	0	0
(in feces)					
1			24	24.0	30.0
			48	0	0
2			24	11.5	14.4
			48	0	0
3			24	35.2	43.8
			48	0	0
4			24	20.3	25.1
			48	0	0

a) Corresponding to 200 mg./kg. body weight

- 1) E. H. Peterson, *et al.* : Poultry Science, 38, 235 (1959).
- 2) K. E. Price, Z. Zolli Jr. : Avian Diseases, 3, 157 (1959).
- 3) R. F. Elliott : American Cyanamid Company, 10th Animal Feed Symposium, 15 (1959).
- 4) 星, 樽谷 : 本誌, 85, 939 (1965).

がみられなかった。排泄率は約 55% でかなり一定した値を示した。投与量の半分以上が、尿中に排泄されることがわかった。

経口投与時糞中排泄率 尿中 TPA を測定すると同時に糞中 TPA を測定し、未吸収のものが存在するかどうかをしらべた。その結果 Table I のごとく 14~44% が排泄されていることを知った。この値は動物により、かなりばらつき、尿中排泄率のように一定にならなかったが、その原因は糞に定量阻害物質が多く、この量の変動が定量値に影響したと思われる。しかし TPA が検出されることは、TPA の消化管からの吸収は不完全であり、未吸収のものが糞中に排泄されるものと思われる。

腹腔内投与時尿中排泄率 前述のごとく TPA の消化管からの吸収が完全ではないので、この影響を除くために腹腔内に投与し、尿中排泄量をしらべた。Table II のごとく排泄率は 94~101% となり、体内にはいった TPA はすみやかに、ほとんど変化をうけず尿中に排泄されていることがわかった。この排泄は 24 hr. 以内に行なわれている。

TABLE II. Excretion of Injected Terephthalic Acid (i.p.) in Urine

No.	Body weight (g.)	Dose ^{a)} (mg./boby)	Time after administration (hr.)	Excreted TPA in urine	
				(mg./day)	(%)
1	417	83.0	24	84.0	101
			48	0	
2	435	87.0	24	82.0	94.2
			48	0	
3	450	90.0	24	90.0	100
			48	0	
4	430	87.0	24	85.0	97.8
			48	0	

a) Corresponding to 200 mg./kg. body weight

飼料混合投与時尿中排泄率 一時に投与された TPA は消化管から吸収される部分と、糞中に排泄される部分があることがわかったが、実際に動物に与える場合には飼料に混合することが多い。そこで 0.5% の割合に

TABLE III. Excretion of Terephthalic Acid in Urine on Administration of Terephthalic Acid Contained Diet

No.	Body weight (g.)	Date	Fed TPA ^{a)} (mg.)	Excreted TPA in urine	
				(mg./day)	(%) ^{c)}
1	420	1	150	109	85.5
		2	100	105	
		3	175	125	
		4	0	23	
			[425] ^{b)}	[362] ^{b)}	
2	455	1	175	103	84.0
		2	185	154	
		3	135	138	
		4	0	19	
			[495]	[414]	
3	440	1	145	107	78.3
		2	120	95	
		3	150	106	
		4	0	17	
			[415]	[325]	

a) Calculating from weight of fed diet

b) [] meaning total amount of TPA for 4 days

c) Excretion rate for 4 days experiments

TPA を混合した飼料を与え、尿中排泄率をしらべた。飼料とともに少量ずつ摂取されると、吸収される TPA 量が増加し、尿中排泄率も増加するものと考えられる。事実尿中排泄率は Table III に示すように 78~85% に増加している。この時の TPA 平均一日摂取量を算出してみると 314~360 mg./kg. となっている。

考 察

TPA の吸収、排泄の問題は 1908 年に Porcher⁵⁾ によりしらべられただけで、他の報告はみられない。Porcher は犬に TPA ナトリウム塩を 1 日 1 回約 150 mg./kg. 体重を 8 日間毎朝投与し、尿全量を濃縮し、沈殿を集め再結晶を行ない精製して重量を秤量しているのである。重量法での定量は尿などに適用したのでは回収率も悪く精度も悪いと思われる。事実尿からは 75% を検出しているが、糞からは検出されていない。そのために 25% は体内で消費燃焼されてしまうとの結論を得ている。しかし、この方法でも尿中に投与量の 75% が検出されていることは、われわれの知見のように、TPA の尿中排泄率が高いことを示している。

TPA 以外の芳香族ジカルボン酸の代謝に関しても報告は少ない。イソフタル酸のナトリウム塩の尿中排泄率は Porcher⁵⁾ により、犬で約 72% とされている。フタル酸は同様に投与したところ尿中に検出されていない。しかし投与法をかえて注射すると、Pohl¹²⁾ は犬で、Shemiakin⁶⁾ はヒトで、尿中に定量的に検出したといわれている。またサリチル酸製造時の副産物である 4-ヒドロキシイソフタル酸は Robinson⁶⁾ によりシロネズミにおける代謝がしらべられている。10 mg. を経口投与すると、30~40% が尿中に排泄され、20~30% が糞中に検出されている。また腹腔内投与では 70~90% が尿に検出されている。化合物としてはフェノール性-OH があるので、TPA と同様には考えられないが、その排泄の様相をみると、われわれの TPA で得た知見と非常に類似しているのである。

TPA の排泄の様相をみると、一時経口投与時に約 55% が尿中に排泄されたが、糞中の TPA を考えに入れ、総排泄率とすると、投与量の 70~100% となり、体内にはいった TPA の大部分は 24 時間以内に、体外に排泄されていることになる。さらに腹腔内投与により消化管からの吸収の影響を除くと 94~101% 尿中に排泄される。このことから消化管より吸収されて体液内にはいった TPA はほとんど尿中に排泄されるものと思われる。すなわち 200 mg./kg. の一時経口投与時には約 55% が消化管より吸収され、0.5% 飼料に混合した時には 78~85% が吸収されるものと思われる。

このように TPA が消化管から徐々に吸収され、体内変化をほとんどうけずに尿中に排泄されることがわかった。われわれがニワトリを TPA 添加飼料で飼育した後、その臓器を分析した際、⁷⁾ TPA が検出されなかった理由もここにあると思われ、その理由を明確に示していると考えられる。

結 論

シロネズミに TPA を種々の投与法で与え、その代謝の様相をしらべた結果、200 mg./kg. の経口投与では 55% が尿中に排泄され、糞に 14~44% が検出され、総排泄率として 70~100% であることがわかった。

消化管からの吸収率の影響をなくするために、腹腔内投与してみると、94~101% が尿中に排泄された。その結果 TPA の尿への排泄は、消化管からの吸収に大きく影響されること、体液内にはいった TPA は、ほとんど尿中に排泄されることがわかった。さらに飼料に 0.5% 混合して、少量ずつ与えると 78~85% が尿中に排泄されることがわかった。

以上をまとめると、TPA は消化管より徐々に吸収され、体液内にはいった TPA は、ほとんど定量的に、24 時間以内に尿中に排泄されるという結論を得た。

本研究にあたり、テレフタル酸を提供して下さった西沢 佑氏 (帝人株式会社) に感謝します。

千葉大学薬学部

5) M. C. Porcher: Biochem. Z., 14, 351 (1908).

6) R. T. Williams: "Detoxication Mechanisms" 373 (1959) Chapman & Hall Ltd.

7) 星, 高木, 樽谷: 日畜会報, 投稿中