

11. 標識キノホルムの生体内分布, 代謝

緒方 正名, 友国 勝麿, 人見 硬, 吉良 澄子

(岡山大・医・公衆衛生)

大月 三郎, 渡辺 昌祐, 立石 潤, 黒田 重利

(岡山大・医・神経精神)

緒言

キノホルム (Iodochlorohydroxyquinoline) は、古くからアメーバ赤痢の特効薬や一般下痢症の治療薬として、広く用いられてきた薬剤である。然しその生体内の動態についての研究は比較的少い。

¹⁾ David 等は 1933 年すでに、キノホルムのアミーバ赤痢の効果について報告を行っている。その際、投与した患者の糞が緑色となることを認め、且つそれが患者に対するキノホルム投与の指標となることを述べている。またキノホルムを家兎に 10 日間、100 mg/kg 経口投与では、病変は見出されないが、250 mg/kg 1 回経口投与した家兎は死亡した。その際、肝臓に脂肪変性及び一部の壊死が認められたが、一方腎臓尿細管にも変化を認めている。このことはキノホルムの腸管吸収を推定させていると考える。

その後、動物を用いてキノホルムの吸収及び排泄を調べた研究が進められた。

³⁾ Haskins 等は 1953 年、Vioform を経口投与 (20~280 mg/kg / 1日・5日間) し、12.7~50.5% をグルクロン酸又は硫酸抱合体として回収した。その際、彼等はキノホルムの投与量の少ない (20 mg/kg) 時の尿中排泄量は 46% であって、多い時 (200 mg/kg) のそれ (14%) より明かに多い事を述べている。しかし、これらの知見、特に吸収量については後述の如く胆汁排泄の考慮が必要であると考えられる。

²⁾ 一方、人体におけるキノホルム経口投与後の吸収に関しては、David が 1945 年 diodoquine を投与後、血中の diodo 値が 45.6~432.75 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (正常値 5.3~18.02) であることより、キノホルムについても iod イオンの吸収があることを推定している。次いで、¹⁵⁾ Sönksen 等はキノホルム投与 (1日 500mg・2週間) 後、血清蛋白結合度 (P・B・I) の明かな上昇 (直後の値・118 $\mu\text{g}/\text{dl}$) を認めている。

¹²⁾ 次いで、Liewendahl 等 (1967 年) は正常者及び甲状腺機能亢進者に ¹²⁵I キノホルム を 0.1~1.0 mg/kg, 1 回経口投与後平均 43.6% が尿中に排泄されること、及びその吸収は速く、投与後 4 時間に血漿濃度が最高値になることを認めている。その血漿からの消失は初期の半減期が 0.3 日、末期のそれは 11 日であることを認めている。また甲状腺中に投与量の 0.4% の放射能値が 24 時間後にみいだされる事を述べている。

¹³⁾ 次いで、彼等は 1967 年に ¹²⁵I キノホルム 投与後 4 時間に血清中のキノホルムは主として遊離の

型であり、一部はグルクロン酸及び硫酸抱合物の型で存在することを述べている。その際、透析法により遊離キノホルムが血漿と結合することを述べている。また、尿中のキノホルムは主としてグルクロン酸、一部は硫酸抱合物の型で排泄されることを濾紙クロマトグラフで証明している。又その際、糞中に微量のグルクロン酸及び硫酸抱合物の存在を認め、腸肝循環の存在を推定している。

14) Berggren は1967年にキノホルムを4～6才の子供6名に経口投与して(0.25 g・1回) 10時間内に平均12.6%が、主としてグルクロン酸抱合型で尿中に排泄されることを過塩化鉄反応によつて証明している。

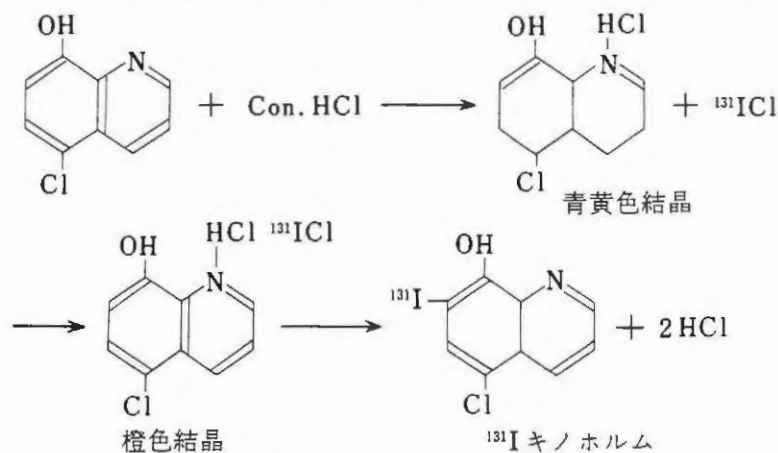
21) 一方、椿らが1971年にキノホルム中毒とS.M.O.N.の間に関係があることを報告して以来、キノホルムの生体内分布、代謝の研究が要請された。

しかしながら、腸管から吸収されたキノホルムについて、①血液中のCarrierは何か、②どのような臓器に蓄積しやすいか、③中枢神経において血液脳関門を通過するかいなか、④坐骨神経等の末梢神経系に分布するか否か、⑤胆汁に排泄され腸肝循環をするか、という事については明かでない。

22) 私共は1971年3月のスモン協議会において、キノホルムが坐骨神経に分布・蓄積することを証明し又、胆汁に排泄される事を予測した。その後1971～1972此点に関して一連の研究を報告した。これらの成績を中心として、キノホルムの生体内の動態についてその吸収・生体内分布、排泄、特に神経系への分布及び、腸肝循環を中心として研究を行つてその結果の一部をすでに発表した。その成績を総括してここに報告する。

材料及び方法

5) 材料：I) ^{131}I 及び ^{125}I 標識キノホルムの合成：Das & Mukherjiの合成法に準じて、5-chloro-8-hydroxy quinolineと ^{131}I iodine monochlorideより以下の反応を用いて、 ^{131}I 又は ^{125}I キノホルムを合成した。その純度は99%、収量は40%であった。



犬・ネコ等に用いた ^{131}I キノホルムは、第一化学製のものである。

II) ^{14}C キノホルムは、2・3・4- ^{14}C キノホルム(第一化学製、比放射能1.63 mc/mM)を用いた。純度は99%である。

III) 投与方法及び動物：実験の目的により、実験動物としてddNハツカネズミ(雌・体重約20g)

Wistar系ダイコクネズミ(雌・体重約200g)ネコ・雑犬・ビーグル犬を用いた。放射性キノホルムの投与方法としては、経口投与、腹腔内、尾静脈注射を用い、キノホルム剤の投与には水性懸濁液及び溶解液として、1/10~1/20 NaOH, CMC懸濁液を用いた。その概要を(表1)

表1. 放射性キノホルムの各種動物に対する投与条件

| 実験 | 動物 | 核種 | 溶媒 | 投与方法 | 投与量 |
|--------|---------------|----------------------------------|------------|----------|------------------------|
| 表・10・A | Wistarダイコクネズミ | $^{131}\text{I}, ^{125}\text{I}$ | 水・CMC | 静注・経口・腹腔 | 1.25~6.3 μC |
| 表 9 | Wistarダイコクネズミ | ^{131}I | 0.05N NaOH | 静注 | 12 μC |
| 表 5 | ddNハツカネズミ | ^{14}C | 0.05N NaOH | 静注 | 0.2 μC |
| 図 9 | Wistarダイコクネズミ | ^{131}I | 0.05N NaOH | 静注 | 12 μC |
| 表 11 | Wistarダイコクネズミ | ^{14}C | 0.10N NaOH | 腹腔 | 33 μC |
| 表 14 | ビーグル犬 | ^{14}C | 0.05N NaOH | 腹腔 | 250 μC |
| 表 12 | 雑犬(体重5kg) | ^{131}I | CMC | 腹腔 | 0.5mC |
| 表 15 | 雑犬(体重1.6kg) | ^{131}I | CMC | 経口 | 1.25mC |
| 表 16 | 雑犬(体重1.6kg) | ^{131}I | CMC | 経口 | 1.25mC |
| 表 13 | 雑犬(体重8.8kg) | ^{131}I | 0.05N NaOH | 腹腔 | 1.00mC |
| | ビーグル犬(体重10kg) | ^{131}I | 0.05N NaOH | 腹腔 | 1.00mC |
| | キノホルム服用ビーグル犬 | ^{131}I | 0.05N NaOH | 腹腔 | 1.00mC |
| 表 17 | ネコ(体重3kg) | ^{14}C | 0.10N NaOH | 腹腔 | 200 μC |

に示す。 ^{131}I 又は ^{125}I キノホルム投与実験においては、あらかじめ1%沃度加里水を実験1日前より飲料水として与え、甲状腺ブロックを行なった。

方法：I)資料の調整

A)臓器中の放射能値； ^{14}C キノホルムの放射能値の測定には、測定すべき臓器サンプルを秤量し(約20~40mg) Soluene 1.0 mlに溶解した後、Toluene-PP0-POPOP Systemにて測定した。B)クロロホルム可溶性成分の放射能値；臓器内遊離キノホルムを分離する目的でクロロホルムを用いた。即ち臓器の1に対して約5倍量のクロロホルムを加えて、ホモゲナイザーで約10分間攪拌後遠沈してクロロホルム分画を分離した。

II)放射能値の測定：A) ^{131}I 及び ^{125}I キノホルムの測定；日本無線製ウエル型シンチレーション放射能自動測定装置DBC-207型を用いて、測定した。試料の前後にバックグラウンドを測定しその平均値をバックグラウンドとした。各試料は、5分間~10分間、2回測定し、平均した。計算により ^{131}I の物理的減衰の影響を消去した。尚、放射能値測定資料の調整については、実験成績の項

に述べる。

B) ^{14}C キノホルムの測定; Packard Liquid Scintillation Spectrometer を用いた。

クロロホルム溶性分画の測定は臓器の湿重量を測定し、湿重量の30-50gを秤量し、ソルエン (Soluenne) 0.5 mlを加え加温し、その3倍の蒸留水を加えて Potter および Elvehjem 型の テフロン Homogenizer を用いて homogenate を作成した後に溶解し、3mlの chloroform を加えて再び homogenize した。遠心沈殿によって chloroform 層をカウント用バイアル 内にて通風蒸発乾固させた後、0.5 mlメタノール・ハイアミンに溶解した。ついで PPO, POPOP を含有した toluene 15 mlを加え、Liquid Scintillation Spectrometerに よって放射能値を測定した。全分画については湿重量10~15mgを秤量し、Soluenne 0.5 mlを 加え加温溶解後、PPO, POPOPを含有した toluene 15 mlを加え同様に放射能値を測定 した。クロロホルム不溶性分画の放射能値の測定についても、Soluenne 溶解法を用いた。

Ⅲ) 負荷動物への投与実験

A) 四塩化炭素負荷実験:

Wistar系ダイコクネズミ雌に、四塩化炭素1.5 ml/kgを胃管より屠殺72時間前に与え脂肪肝 をおこさせた。3日後、 ^{131}I キノホルム12 μC を尾静脈より投与し、24時間後の臓器内分布を調べ た。

B) アレルギー性腎炎負荷実験:

ダイコクネズミに、Seegalの方法⁴⁾に準じてアレルギー性腎炎を負荷した。すなわち、ダイコク ネズミの腎臓細片に4倍量の0.9% NaClを加え、同量の Freund adjuvantを加え、1回 3ml、週2回の割合にウサギに筋注した。4回の筋注後、ウサギ血清をダイコクネズミに2 ml/kgの割合 で3日間連続尾静脈注射した。3~4日後より著明な蛋白尿を認め又、組織学的にも腎炎を認めた。

^{131}I キノホルム静注後、1時間及び4時間で採血し、血中の全分画、クロロホルム可溶分画、同不 溶分画の減衰率を測定した。

成 績

I 定量法の検討

A ^{14}C キノホルムの定量

定量法については Soluenne 溶解法を用いているので、Sampleの Color quenching について、ことに血液、胆汁において問題となる。それ故、同一 Sampleを Oxidizer法による 測定成績と比較した。そして血球以外はほとんど一致した結果を得た(表2.A)ので試料のほとんどは Soluenne 溶解法を用いて放射能値を測定した。また、 ^{14}C キノホルムによって、キノホルムは血球 ¹²⁾ に吸着される量の少ない(約7%)事が認められ、Liewendahlら(3.15~5.70%)とほぼ一致 したので、 ^{14}C キノホルムの放射能値を測定し、標準とした。

B 中枢神経における分布濃度の算出

臓器内に含有される血液成分に由来する放射能を除去する事が、特に投与後短時間の測定で、血液キノホルム放射能の高い場合には必要である。それ故、犬および猫の実験および¹⁴Cキノホルムを用

表2 ¹⁴Cキノホルム投与ビーグル犬の組織内キノホルム及び遊離キノホルム定量法の検討
(250 μ Ci \cdot 50mgの¹⁴CキノホルムをCMC乳化後、5.8kgビーグル犬の腹腔内に注射)

表2.A Soluene 溶解法とOxidizer法の比較(dpm/ml)

| | Soluene 溶解法 | Oxidizer 法 |
|-----|-------------|------------|
| 血 清 | 9,625 | 9,455 |
| 胆 汁 | 5,080,286 | 5,051,720 |

表2.B 大脳におけるクロロホルム抽出率の変動
(4回抽出の計を100%とする。)

| | | |
|---------|---------------|-------------|
| 1 回 抽 出 | 5,016 (dpm/g) | 86.33% (比率) |
| 2 回 抽 出 | 543 | 9.35% |
| 3 回 抽 出 | 142 | 2.44% |
| 4 回 抽 出 | 109 | 1.88% |

表2.C クロロホルム抽出法とピリジンベンゼン抽出法の比較(dpm/g 湿重量)

| 臓 器 | 全抽出分画 | クロロホルム抽出分画 | ピリジンベンゼン抽出分画 |
|-------|-------|------------|--------------|
| 大 脳 | 0.416 | 0.166 | 0.152 |
| 腎 臓 | 5.90 | 1.29 | — |
| 胆 汁 | 1,453 | 22.1 | 12.1 |
| 小腸内容物 | — | 18.6 | 10.1 |

いたハツカネズミの実験成績については、Lajtha, Bosse⁷⁾の結果を参考として、組織内の血液含量を基礎とし、血液由来の放射能を差し引いた上で臓器内濃度を計算した。その他のものは差し引かぬものを記載した。

C 臓器内クロロホルムの回数にともなう抽出効果

大脳において、血液クロロホルムを4回くり返し抽出し、4回までの計を100%として各回の抽出率をみた(表2B)。第1回で86.3%, 第2回目9.4%, 第3回目2.4%, 第4回目1.9%が抽出された。一方小腸内容物については(表3), 少なくとも2回の抽出が必要である事がわかった。

表3 小腸内容物におけるクロロホルム抽出率(ハツカネズミ)
¹⁴C-キノホルム(1.63 mCi/mM)375 mgを尾静脈注射1時間後の小腸内容物

| クロロホルム抽出値 | | % |
|-----------|--------------|-------|
| 1 回 | 32,055 dpm/g | 5.46 |
| 2 回 | 23,923 | 4.08 |
| 3 回 | 13,329 | 2.27 |
| 4 回 | 14,854 | 2.53 |
| 総計 | 84,161 | 14.35 |
| 水層 | 502,501 | 85.65 |

遊離キノホルムは極めて難水溶性であるが、わずかに水に溶解する(Merk Index, 1968)。従って、微量の遊離キノホルムは、クロロホルム不溶分画(水溶分画および pellet)に残存していると思われるが、量的にはわずかであるので一応除外した。

D クロロホルム抽出法と他の溶剤による抽出法との比較

遊離キノホルムの抽出には、各種の抽出法が用いられている。熱アルコール(Merk Index)¹⁴⁾クロロホルム、¹⁷⁾に溶解し、³⁴⁾ピリジン、ベンゼン、クロロホルム、などに組織より溶出されることが試みられている。

ピリジン、ベンゼン抽出率と、クロロホルム抽出率を、大脳、腎臓、胆汁、小腸内容物について比較した(表2C)。いずれもクロロホルム抽出率がややすぐれていた。また¹⁴Cキノホルムでは抽出サンプルの color quenching がクロロホルム抽出に少なく、Solvene 溶解法による全分画の放射能測定と比較する場合には有利であると考えられる。但しキノホルムのグルクロン酸抱合物¹⁴⁾については Berggren, [1967]の文献があるが、硫酸抱合物の抽出については記載がないので、今後別に検討を必要とする。

II. キノホルムの吸収, 分布, 代謝

現在、遊離キノホルムの carrier についての明瞭な研究は行なわれていない。この点を明らかにするために以下の研究を行なった。

A) 生体内遊離キノホルムの carrier

1. 血液における研究

まず血液のうち赤血球との結合については¹⁴Cキノホルム投与ビーグル犬の Oxidizer 法によ

る放射能値の測定による値は、血液9,625 cpm/g 湿重量, 血漿9,455, 血球669であって前述の如く血球は約7%に過ぎなかった。それ故に血清における carrier について、以下の実験を行なった。

2. 血清における研究

a) in vivo study; ^{14}C キノホルムをマウスに注射し2日後、血清を分離して濾紙電気泳動〔緩衝液; Veronal, Veronal Na, ($\mu = 0.1$)〕を行ない radio activity を測定した。その結果放射能値は血清 Albumin に局存することが認められた(図1)。b) in vitro

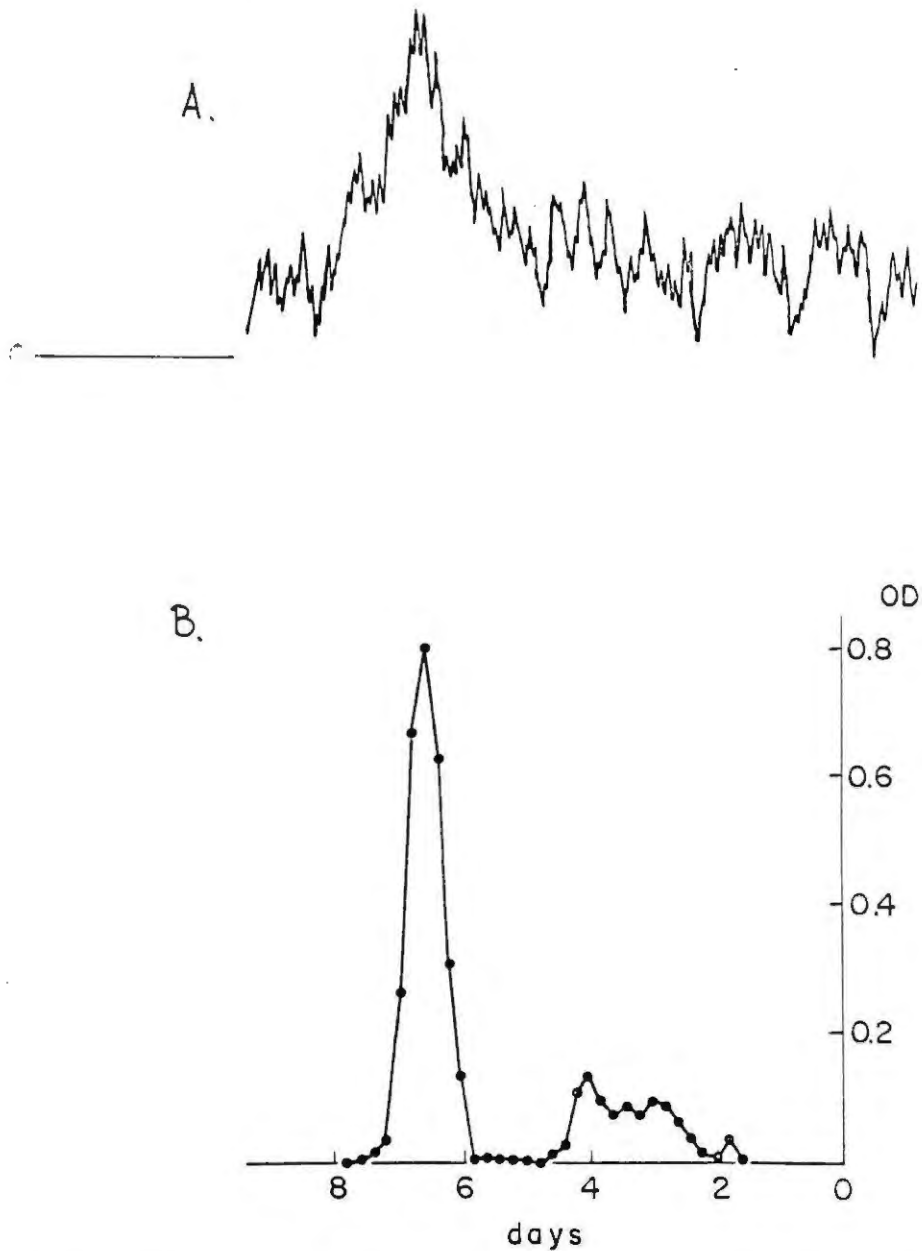


図1 ^{131}I キノホルム経口投与マウスの radio paperelectrophoresis

横軸：泳動距離

縦軸：A・放射能値 B・蛋白量

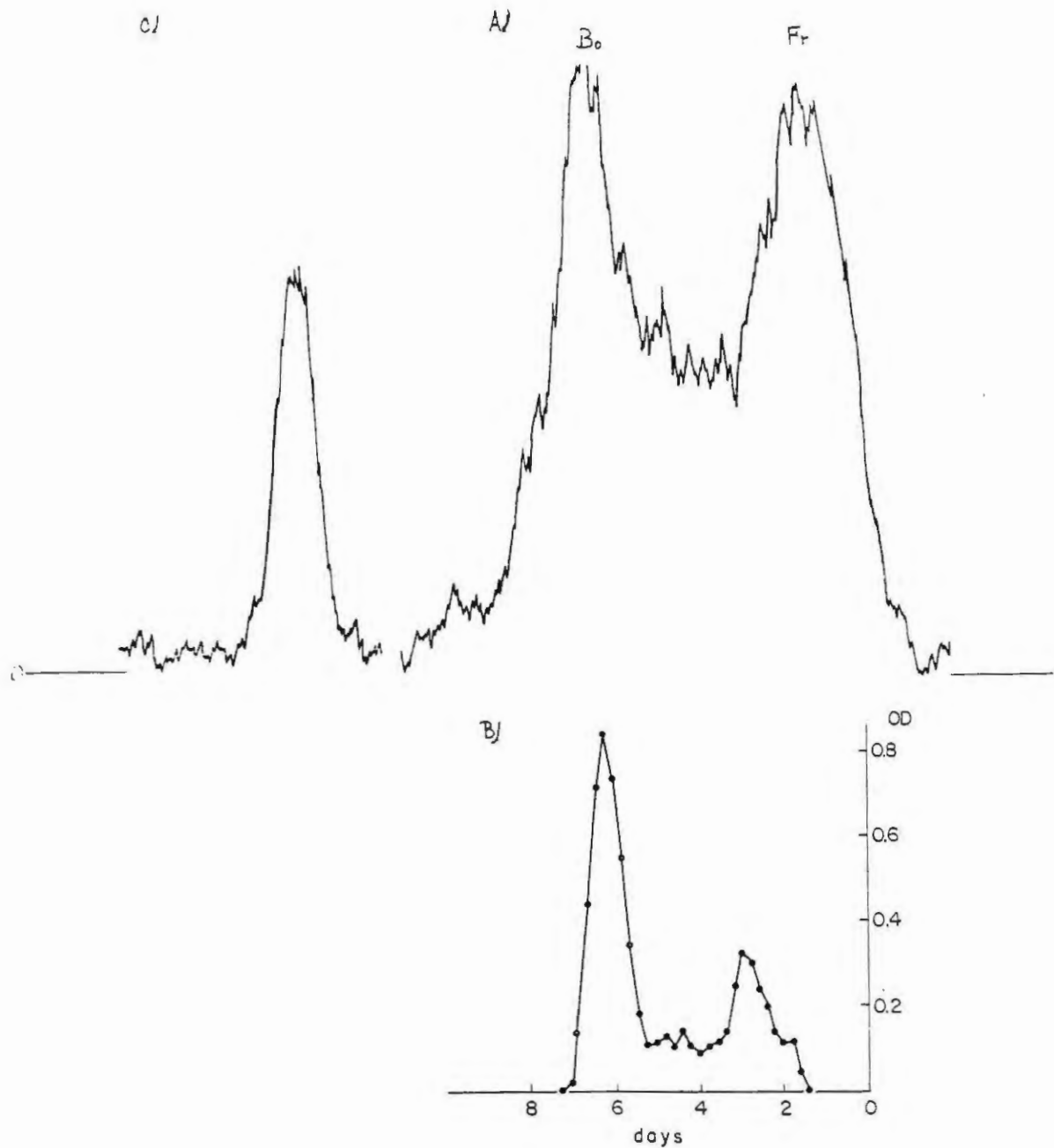


図2 マウス血清に遊離¹⁴Cキノホルム添加後の radio paperelectrophoresis

縦軸： A・放射能値 (B₀ は結合キノホルム・F_r は遊離キノホルム)
 B・蛋白量
 C・遊離キノホルム

study; mouse 血清に ^{14}C キノホルム ($0.04\ \mu\text{C}/\text{ml}$) を $1/2$ 量加えて、同じ条件で濾紙電気泳動を行なった。放射能値は血清 Albumin 及び原点に認められた。原点に放射能値が認められるが、遊離キノホルムによるものと同じ位置である(図2)。

以上総括して血清中の遊離キノホルムの carrier は血清 Albumin と考えられる。

B) 腸胆道(腸肝)循環

胆汁中の放射能値、またはそれより計算したキノホルム量(cpm/ml)または μg キノホルム/ ml 値は、血液(^{131}I キノホルム)、または血清(^{14}C キノホルム)中の $32\sim 500$ 倍に及んでいる。(表5, 11, 12, 13, 14, 15)(図14)。 ^{14}C キノホルム 静注ハツカネズミの十二指腸内容物の中にはクロロホルム溶性分画には放射能は全分画の 14.4% を示した(表3)^{注)}。 ^{14}C キノホルム 投与マウスの胆汁中のクロロホルム溶性分画には少量であったが β グルクロニダーゼ作用後増加した(表4)。次いで ^{14}C キノホルム 投与マウス及びビーグル犬の胆汁のペーパークロマトグラム($n\text{-butanol} : 0.5\ \text{M ammonia} : \text{ethanol} : \text{water} = 20 : 20 : 2 : 1\ \text{v/v}$)を行なった後

表4 ^{14}C キノホルム $1\ \mu\text{C}$ 尾静脈投与ハツカネズミ(1時間後、腸肝循環) $0.1\ \text{N}$ NaOH に溶解後投与

| | クロロホルム可溶 | 水溶分画 |
|-----------------------------|----------|-----------|
| 肝 臓 | 113,508 | 72,814 |
| 小 腸 | 34,560 | 41,232 |
| 大 便 | 396,203 | 4,293,438 |
| 胆 汁 (β -グルクロニダーゼ) | 37,588 | 47,941 |
| 胆 汁 (β -グルクロニダーゼ) | 11,353 | 73,000 |

dpm/g 湿重量

に、放射能値を測定した。マウス胆汁のクロマトグラムでは遊離キノホルムは front (前端) に存在する。胆汁の場合は微量にしか認められなかった(図3)。ビーグル犬では β -グルクロニダーゼ作用後のラジオペーパークロマトグラムは(図4)に示す如く $R_f = 0.33$ のピークは減少し、front の放射能値のピークが出現する。それ故に放射能値の主峯は、グルクロン酸抱合物の部に存在することが認められた(図4)。ついでマウスを用いた実験については、 ^{14}C キノホルム 投与後小腸内容物のクロロホルム溶性分画(遊離型)のキノホルムは全分画の 14% を示した(前述)^{注)}

以上を総括すれば、キノホルムは主としてグルクロン酸抱合物の形で胆汁に放出され、その一部は腸内細菌や腸粘膜で再び遊離の形となって吸収され、他の部は抱合物の形で再吸収されると思われる。

一方、 ^{131}I キノホルム 投与、 ^{14}C キノホルム 投与ハツカネズミの小腸に含まれる放射能値の半減期

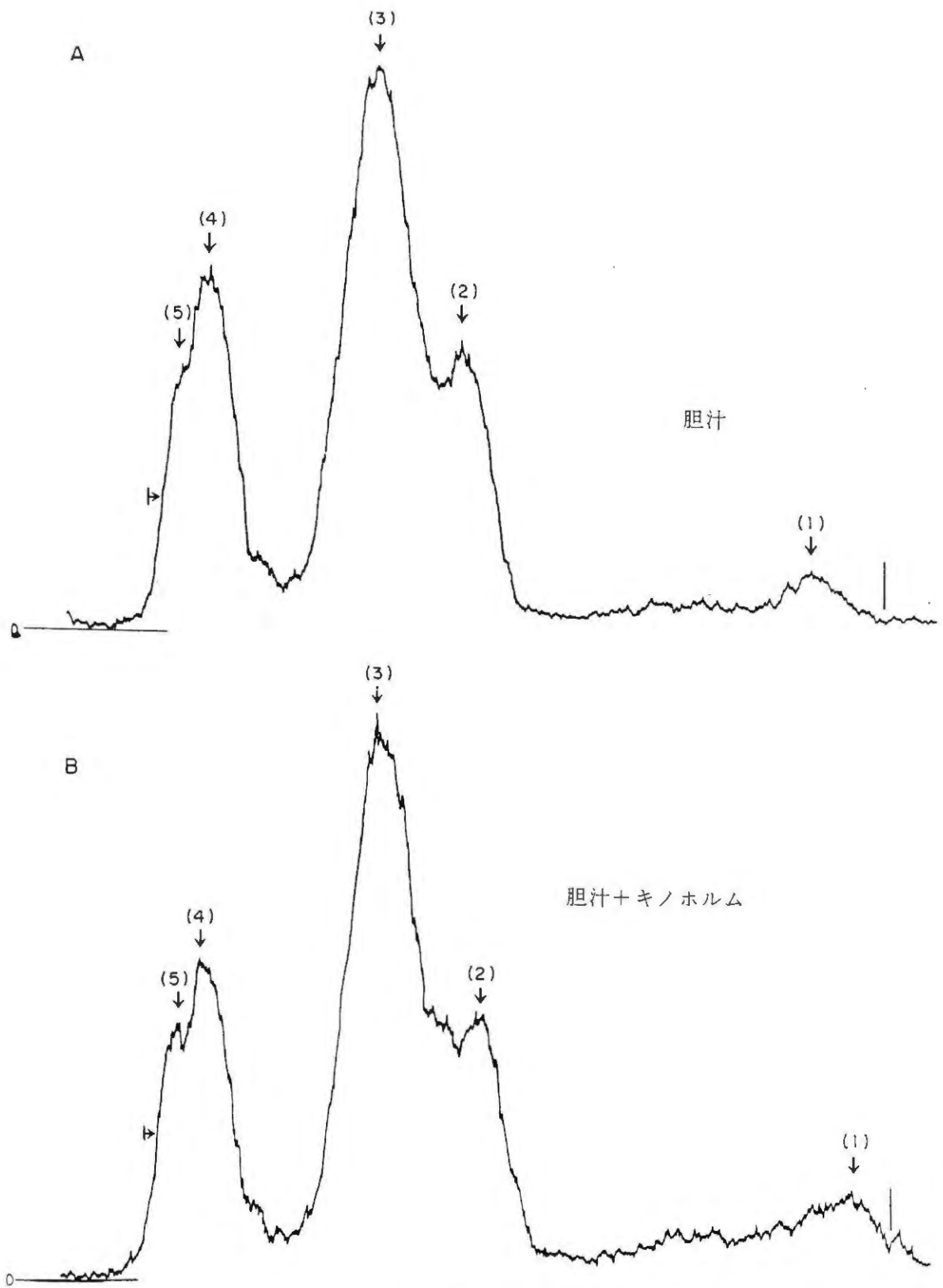


図3 ^{14}C キノホルム尾静脈注射1時間後のハツカネズミの胆汁中のradio paper chromatogram (注射量 $1\ \mu\text{C}$)

A: 遊離キノホルムの添加前

B: 添加後

縦軸: 放射能値

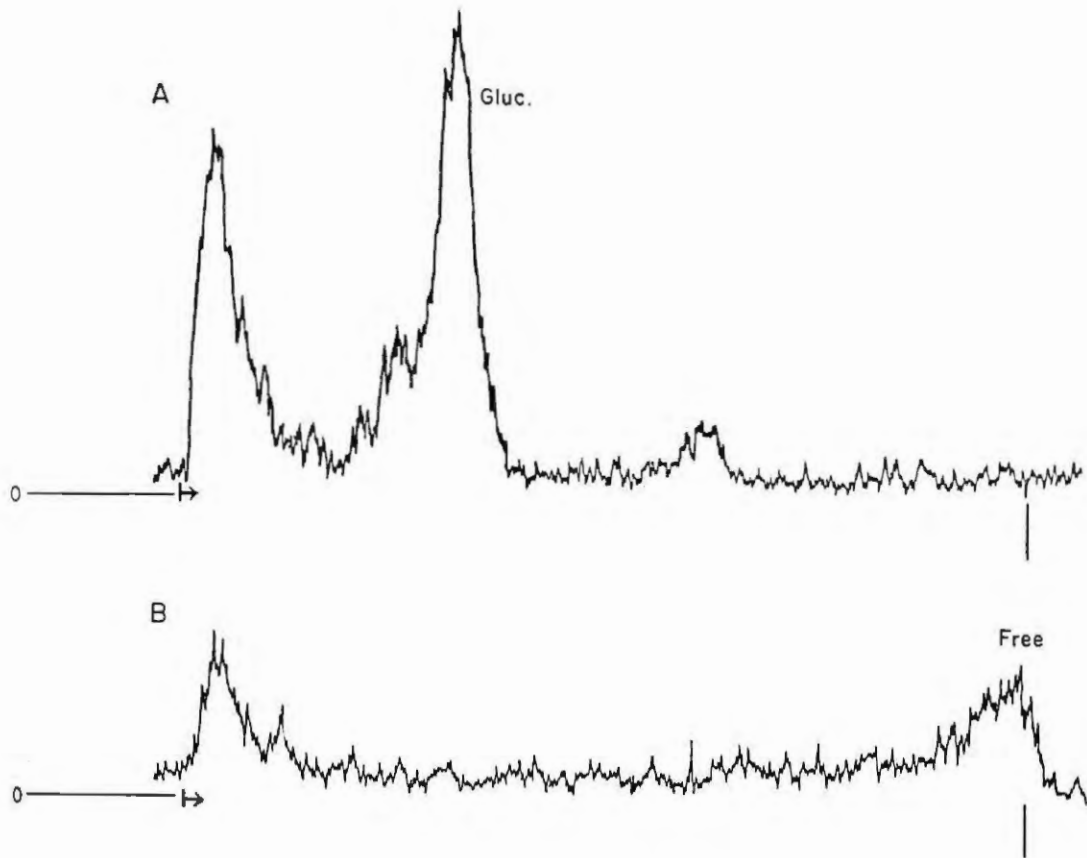


図4 ^{14}C キノホルム投与後のビーグル犬の胆汁の radio paper chromatogram (投与量図3に同じ・腹腔内注射)

A: β -グルクロニダーゼ作用前

B: β -グルクロニダーゼ作用後

(主峯が減少し先端の遊離キノホルムが増加している) Gluc=グルクロン酸抱合物

縦軸: 放射能値

は、全分画、クロロホルム溶性共に他臓器に比較して長い(後述)。この要因の一部としてキノホルムの再吸収が考えられる。なお、 ^{14}C キノホルム(1.6 mc/mM)を一匹当り375 μg を0.3 mlの0.05 N・NaOHに溶解して尾静脈に注射後の臓器分布を調べた(表5, 図6)。

(a) 1時間後の放射能値; 一般臓器: 湿重量当たりの放射能値は、腎臓・血液・肝臓・肺臓・脂肪・小腸・脾臓の順に高かった。小腸内容物にも放射能値は認められた。

神経系: 坐骨神経は、中枢神経より高い(1~3倍)値が認められ、特にクロロホルム可溶性分画に高かった。

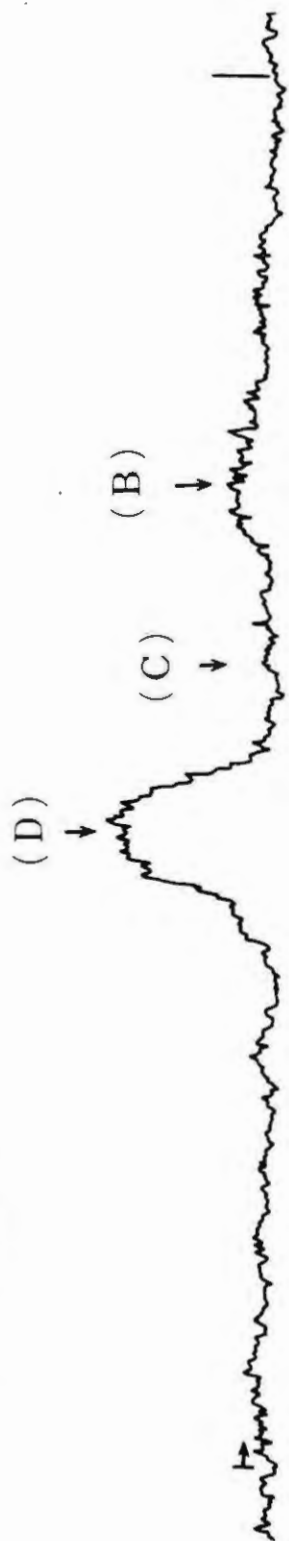
胆汁: 胆汁には1 g 当り血漿の約5.6倍の放射能値が認められた。小腸内容物中のクロロホルム抽出液(遊離キノホルムの指標)は全分画の14.3%であった^{注)}(表4, 前述)。

表5 ハツカネズミ(各6匹)に¹⁴Cキノホルム尾静脈注射後の臓器分布〔1.63mc/mMを(約0.2μc, 375μg)投与〕

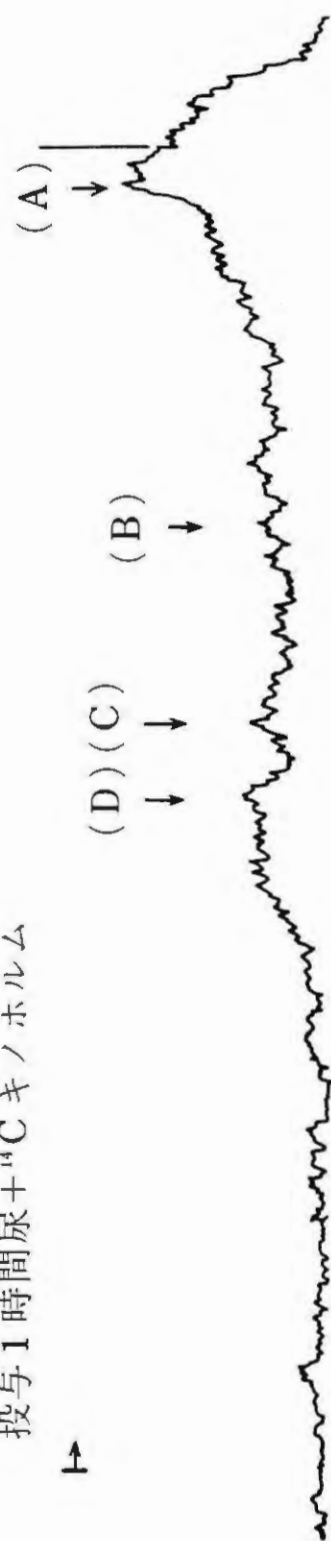
| 臓器 | 時間 | 1 時 間 後 | | | 3 時 間 後 | | | 8 時 間 後 | | |
|---------|----|------------|---------------|---------------|-----------|---------------|---------------|----------|---------------|---------------|
| | | 全カウント | クロロホルム 可 溶 | クロロホルム 不 溶 | 全カウント | クロロホルム 可 溶 | クロロホルム 不 溶 | 全カウント | クロロホルム 可 溶 | クロロホルム 不 溶 |
| 血 液 | | 40.3± 8.3 | | | 10.6± 3.3 | | | 8.8±5.8 | | |
| 大 脳 | | 2.9± 1.2 | 11.3± 0.5 | 1.1± 0.3 | 1.3± 0.6 | 0.5± 0.2 | 0.4±0.3 | 0.6 | 0.2±0.1 | 0.4±0.1 |
| 小 脳 | | 2.6± 0.5 | 1.4± 0.3 | 1.0± 0.2 | 1.0± 0.6 | 0.6± 0.4 | 0.5±0.4 | 1.0 | 0.4±0.2 | 0.9±0.7 |
| 脳 幹 | | 2.4± 0.7 | 2.0± 0.3 | 1.3± 0.9 | 1.1± 0.7 | 0.7± 0.4 | 0.6±0.3 | 0.8±0.3 | 0.3±0.1 | 0.3±0.2 |
| 腰 骨 髄 | | 2.5± 0.4 | 1.7± 0.5 | 0.8± 0.2 | 1.7± 0.9 | 1.0± 0.9 | 0.6±0.5 | 0.9±0.4 | 0.5±0.3 | 0.4±0.3 |
| 坐 骨 神 経 | | 2.4± 0.5 | 2.7± 2.5 | 1.5± 0.7 | 2.3± 1.4 | 1.6± 2.3 | 1.8±2.1 | 2.4 | 1.4±1.2 | 1.2±0.5 |
| 肝 臓 | | 36.9±10.8 | 12.8± 4.6 | 28.8± 10.5 | 18.2 | 6.3± 2.4 | 12.4±7.7 | 10.8±3.1 | 2.4±1.5 | 10.4±4.6 |
| 腎 臓 | | 169.0±70.2 | 99.6±48.6 | 286.8±142.9 | 66.6±59.2 | 28.7±26.8 | | 53.3 | 12.4±9.8 | |
| 脂 肪 | | 14.5± 4.4 | 10.9± 9.0 | 6.6± 1.8 | 5.5± 4.9 | 3.4± 2.4 | 2.0±1.1 | 2.7±2.1 | 0.8±0.3 | 1.6±0.7 |
| 肺 臓 | | 33.3± 9.1 | 14.5± 5.8 | 15.9± 6.3 | 13.4 | 6.7± 3.1 | 5.6±2.6 | 8.0±1.6 | 3.2±1.8 | 4.5±1.6 |
| 小 腸 | | 12.7± 7.8 | 4.5± 1.9 | 13.4± 10.8 | 11.1± 5.2 | 3.9± 2.5 | | 6.7 | 1.7±1.5 | 1.7±0.8 |
| 脾 臓 | | 8.8± 2.3 | 5.4± 1.5 | 5.1± 0.6 | 5.3± 1.8 | 2.3± 1.1 | 2.7±1.3 | 2.3 | 0.8±0.3 | 1.3±0.2 |
| 胆 汁 | | 2270.1 | | | 1248.6 | | | 1492.9 | | |

(各時間6匹使用)全分画は各分画のμg/臓器湿重量g(m±σ)

投与1時間尿



投与1時間尿+¹⁴Cキノホルム



正常尿+¹⁴Cキノホルム



図5. ¹⁴Cキノホルム投与1時間後のハツカネズミの尿のradio paper-chromatogram(投与量図3に準じ、静脈内注射)注;尿は胆汁と異りfreeのキノホルムは殆んど存在しない。
縦軸：放射能値

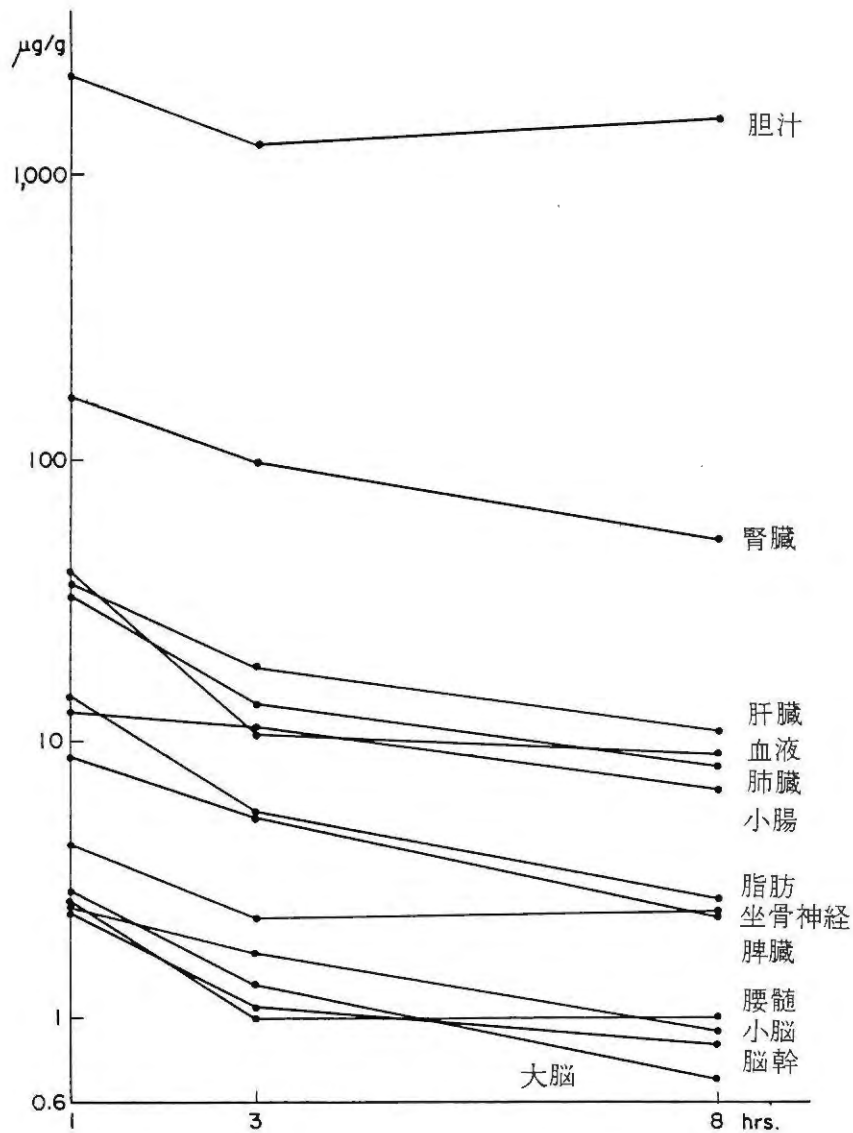


図6 ハツカネズミに¹⁴Cキノホルム尾静脈注射後の臓器分布(µg/g湿重量)

(b) 半減期；一般に各臓器の減少度の差は少ないが，小腸の半減期が長い傾向が認められた。クロロホルム溶性分画においても同じ傾向があった。この事実は，キノホルムの胆汁に排泄後の再吸収に関係があると推定される。

(c) クロロホルム溶性分画；全分画に対するクロロホルム分画の比率は，一般臓器よりも中枢および末梢神経系に高く，脂肪に富む臓器に遊離キノホルムが入りやすい事が推定され，この事はp-amino馬尿酸等は脳関門を通りにくいという報告と一致する。またすべての臓器に於て時間と共に遊離キノホルムの比率は減少するので遊離キノホルムが結合キノホルムに変化していることが考えられる

(表5)。この成績は血漿を透析した場合、透析され得るキノホルム抱合物全分画に対する比率が注射後の時間と共に増加するという Liewendahl¹²⁾ の成績と一致する。

表6 ^{14}C キノホルム経口投与によるハツカネズミ(4匹)臓器内分布
(1.5 mgを0.15 mg CMC添加, 胃ゾンデにより投与)

| | | |
|-------|-----|--------------|
| 大 | 脳 | 0.61 ± 0.10 |
| 小 | 脳 | 0.87 ± 0.07 |
| | 脳 幹 | 0.94 ± 0.22 |
| 頸 | 髄 | 1.06 ± 1.02 |
| 腰 | 髄 | 0.89 ± 0.31 |
| 坐 骨 | 神 経 | 1.12 ± 0.43 |
| 肝 | 臓 | 13.55 ± 1.88 |
| 腎 | 臓 | 24.39 ± 3.18 |
| 十 二 指 | 腸 | 20.06 ± 5.64 |
| 結 | 腸 | 5.64 ± 2.07 |
| 脾 | 臓 | 2.87 ± 0.79 |
| 肪 | 肪 | 2.21 ± 0.57 |
| 肺 | 臓 | 4.40 ± 1.68 |
| 血 | 漿 | 8.10 ± 2.34 |

($m \pm \sigma$) $\mu\text{g}/\text{湿重量}$

2) ^{14}C キノホルムのハツカネズミ経口投与(3時間後)(表6)

ハツカネズミ(20g)4匹に ^{14}C キノホルムを一匹あたり1.5mgをC・M・C・0.15mgに加えて蒸留水0.375mlに溶かして経口投与し、3時間後に瀉血致死せしめた。

一般臓器;放射能値は、腎臓・十二指腸・肝臓・血漿・結腸・肺臓・脾臓・脂肪の順に高かった。

神経系;神経系にも放射能値の分布が認められたが、坐骨神経は、中枢神経系よりやや高かった。分布量と投与量との注射法との比較については後述する。

3) ^{131}I キノホルム経口投与ハツカネズミの生体内及び臓器内放射能値(1~8日の経過)

経口投与は放射性キノホルムに非放射性キノホルムを加え、体重約20gのd d N系ハツカネズミに2.0mg/kg(12.5 $\mu\text{C}/\text{kg}$)の割合に希釈し、胃ゾンデを用いて投与した。

a) 1回投与時;放射能値の対数値は投与後の時間に対して、直線関係を示しながら減衰する。投与24時間後の全身の放射能値は38%で、48時間後には1.1%の残留しか認めなかった(図7)。

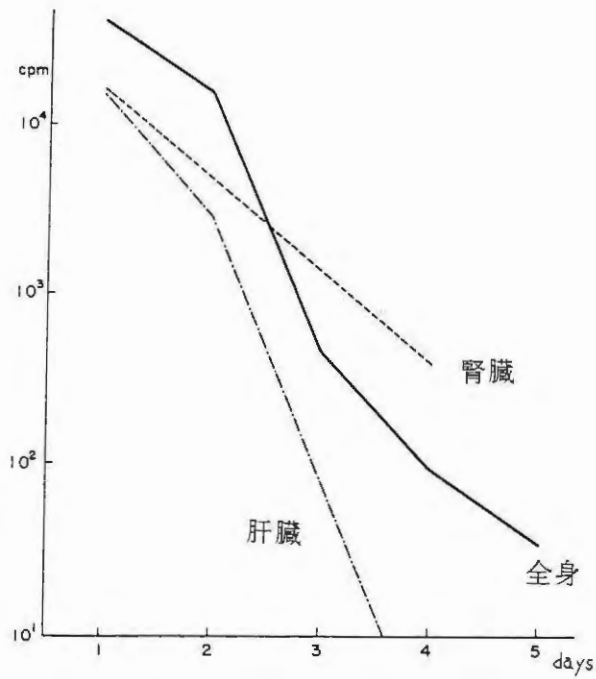


図7 ^{131}I キノホルムをハツカネズミに経口投与後の放射能値の経日変動

————— 全身放射能値
 - - - - - 肝臓放射能値
 - · - · - 腎臓放射能値

その半減期は第1日17時間・第2日5時間であった。第1日には腸管残留キノホルムのため半減期の半減期・10時間は、肝臓のそれ(第1日の半減期・14時間)よりもすみやかであり、キノホルムが腎臓に集積して尿中に排泄される経過が推定された。なお、 $1.25\mu\text{C}$ 腹腔内投与時にも全分面

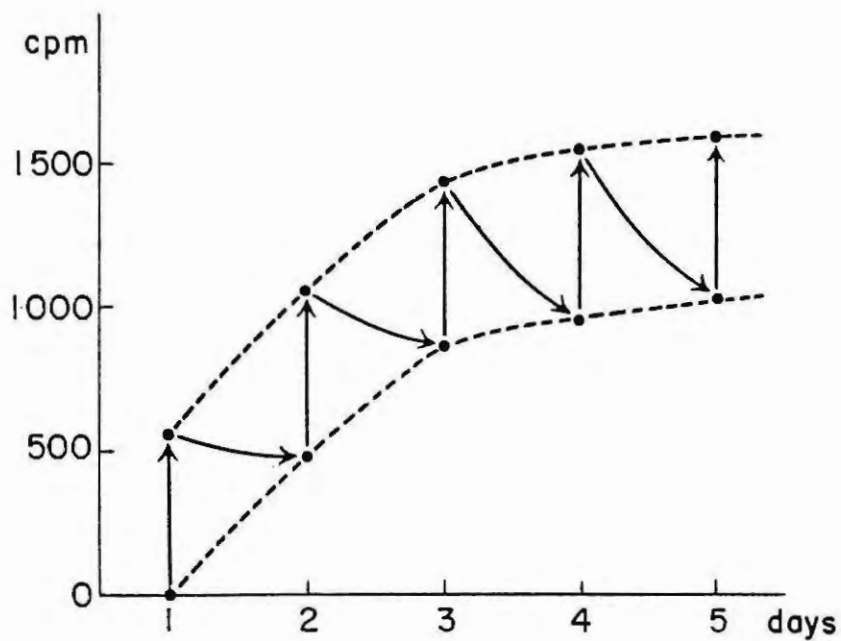


図8 ^{131}I キノホルム連続(1日1回)経口投与後のハツカネズミの全身計数

表 7 Roach の理論による計算値 (腸管内)

(Cは投与量)

| 吸収率 | 吸収時間 | 投与間隔 | 半減期 | 投与前後 | 1回 | 2回 | 3回 | 4回 | 5回 | 6回 | 7回 | 8回 | 9回 | 10回 | 11回 |
|-----|------|--------------|-----|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 20% | 4h | 24h | 12h | 前 | 0 | 0.119C | 0.148C | 0.156C | 0.158C | 0.158C | | | | | |
| | | | | 後 | 0.307C | 0.384C | 0.403C | 0.407C | 0.409C | | | | | | |
| 20% | 4h | 8h (1日3回) | 12h | 前 | 0 | 0.09C | 0.148C | 0.184C | 0.207C | 0.221C | 0.230C | 0.235C | 0.239C | 0.241C | 0.243C |
| | | | | 後 | 0.123C | 0.201C | 0.250C | 0.281C | 0.300C | 0.312C | 0.320C | 0.325C | 0.328C | 0.329C | 0.330C |
| 20% | 12h | 24h | 12h | 前 | 0 | 0.043C | 0.054C | 0.056C | 0.057C | 0.057C | | | | | |
| | | | | 後 | 0.108C | 0.135C | 0.142C | 0.144C | 0.144C | | | | | | |
| 15% | 4h | 24h | 12h | 前 | 0 | 0.089C | 0.111C | 0.117C | 0.118C | 0.119C | | | | | |
| | | | | 後 | 0.23C | 0.288C | 0.302C | 0.306C | 0.307C | | | | | | |
| 15% | 4h | 8h (1日3回) | 12h | 前 | 0 | 0.068C | 0.111C | 0.138C | 0.155C | 0.166C | 0.173C | 0.177C | 0.179C | 0.181C | 0.182C |
| | | | | 後 | 0.092C | 0.151C | 0.188C | 0.211C | 0.225C | 0.234C | 0.240C | 0.244C | 0.246C | 0.247C | 0.248C |
| 15% | 12h | 24h | 12h | 前 | 0 | 0.032C | 0.040C | 0.042C | 0.043C | 0.043C | | | | | |
| | | | | 後 | 0.081C | 0.101C | 0.107C | 0.108C | 0.108C | | | | | | |
| 40% | 4h | 24h | 12h | 前 | 0 | 0.283C | 0.366C | 0.394C | 0.402C | 0.404C | | | | | |
| | | | | 後 | 0.639C | 0.832C | 0.890C | 0.907C | 0.912C | | | | | | |
| 40% | 4h | 8h (1日3回) | 12h | 前 | 0 | 0.192C | 0.320C | 0.406C | 0.464C | 0.502C | 0.528C | | | | |
| | | | | 後 | 0.25C | 0.418C | 0.530C | 0.605C | 0.658C | 0.690C | | | | | |

及びクロロホルム溶性分画において、坐骨神経に高い分布が認められた。又胆汁には1g当り血液の8倍の放射能値が認められた。

b) 連日経口投与時；ハツカネズミに¹³¹Iキノホルム(20mg/kg, 250μc/kg)を毎日連続投与し、体内に残留する放射能値を全身計数法により測定した(図8)。その成績は体内蓄積量の増加にしたがって排泄量も増加するために、第5日目には計数はほぼ平衡状態に達することがわかった。またその際の各回投与前の体内蓄積量は、5日後では1回投与の約2倍であることが認められた。Roach¹¹⁾の理論によるキノホルムの推定計算値は〔表7〕に示す。

表8 ¹²⁵Iキノホルムをハツカネズミに3μc静注1日後の臓器分布(放射能値, cpm)

| 動物 | | 血液/g | 胆汁/g | 小腸/g | 眼球/g | 尿/1日量 (0.5 ml) |
|----|----------------|------|-------|-------|-------|-------------------|
| 1 | クロロホルム 可溶成分 | — | ≐ 0 | — | 40 | — |
| | 全分画 | 646 | 4,540 | 775 | 4,820 | — |
| 2 | クロロホルム 可溶成分 | — | 220 | — | ≐ 0 | 94,950 |
| | 全分画 | 725 | 4,820 | 1,170 | 2,760 | 645,150 |

4) ¹²⁵Iキノホルムのハツカネズミへの静脈注射後の臓器内分布(表8)

3μcの¹²⁵Iキノホルムをハツカネズミの尾静脈に注射し、24時間後の放射能値を測定した。特に注目すべきことは、胆汁中に1g当り血液の6.6-7.0倍の放射能値が認められ、かつ、その放射能値はクロロホルム不溶で、水に可溶性の成分に多く存在することであり、キノホルムの一部は肝臓で抱合され、胆汁中に放出されることを結論づけている。そして、小腸にはかなりの放射能値が認められる。この結果、キノホルムの一部は腸肝循環を行なうことが推定される。放射能値の存在は眼球にも認められるが、その成分は主として、クロロホルムに不溶性で、水に可溶性の分画であった。又、坐骨神経には中枢神経の2-5倍の放射能値の分布を、全分画及びクロロホルム溶性分画に認められた。

C-2 ダイコクネズミ

1) ¹³¹Iキノホルム、ダイコクネズミ尾静脈注射(1-24時間後)

ダイコクネズミ(約200g, 雌)各群6匹に、¹³¹Iキノホルム12mμcを尾静脈に注射後の臓器分布を調べた〔表9・図9〕

一般臓器；注射後1時間においては、腎臓・肝臓、肺臓・脂肪・血液・小腸の順である。

末梢神経系；坐骨神経に高い蓄積が認められた。そしてその値は中枢神経系の3-4倍を示した。

中枢神経系；腰髄・脳幹・小脳・大脳の順であって、腰髄が大脳・小脳にくらべてやや高かった。

表9 ^{131}I キノホルム尾静脈注射ダイコクネズミ(12 μC)の臓器内放射能値分布(cpm)

| | 1 時 間 後 | | | 3. 5 時 間 後 | | | 2 4 時 間 後 | | |
|------|-------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|--------------|----------------|
| | 全測定 | クロロホルム可溶分画 | クロロホルム不溶分画 | 全測定 | クロロホルム可溶分画 | クロロホルム不溶分画 | 全測定 | クロロホルム可溶分画 | クロロホルム不溶分画 |
| 血液 | 7,772 (701) | 1,008 (117) | 3,151 (1,029) | 3,094 (271) | 186 (63) | 2,800 (334) | 2,657 (-) | 13 (5) | 1,359 (461) |
| 大 腦 | 1,105 (292) | 527 (145) | 579 (147) | 277 (75) | 162 (37) | 143 (46) | 167 (52) | 21 (12) | 145 (43) |
| 小 腦 | 1,391 (414) | 1,056 (348) | 335 (69) | 218 13(31) | 76 (29) | 143 (24) | 111 (22) | 0 | 111 (22) |
| 脳 幹 | 1,469 (527) | 739 (253) | 730 (724) | 558 (190) | 461 (164) | 123 (33) | 112 (21) | 19 (10) | 92 (23) |
| 腰 髓 | 1,601 (405) | 1,392 (439) | 209 (36) | 630 (333) | 392 (195) | 238 (142) | 182 (34) | 69 (56) | 113 (37) |
| 坐骨神経 | 4,365 (1,527) | 2,681 (895) | 1,686 (632) | 2,613 (802) | 1,688 (473) | 924 (335) | 996 (274) | 257 (107) | 739 (355) |
| 眼 球 | 605 | - | - | 472 (4) | - | - | - | - | - |
| 肝 臓 | 14,961 (4,535) | 4,628 (1,582) | 5,484 (1,337) | 8,010 (1,220) | 1,812 (365) | 4,894 (650) | 4,016 (484) | 495 (142) | 3,066 (488) |
| 腎 臓 | 16,807 (2,222) | 5,299 (1,208) | 9,947 (1,739) | 9,619 (1,641) | 1,592 (119) | 9,458 (649) | 6,764 (635) | 513 (23) | 3,437 (390) |
| 脾 臓 | 3,416 (1,023) | - | - | 3,909 (327) | - | - | 2,632 (539) | - | - |
| 脂 肪 | 9,336 (3,107) | - | - | 6,344 (1,798) | - | - | - | - | - |
| 小 腸 | 6,922 (139) | - | - | 1,832 (192) | - | - | 1,538 (595) | - | - |
| 肺 臓 | 11,347 (3,028) | - | - | 8,884 (1,850) | - | - | 4,879 (-) | - | - |

()内は平均誤差

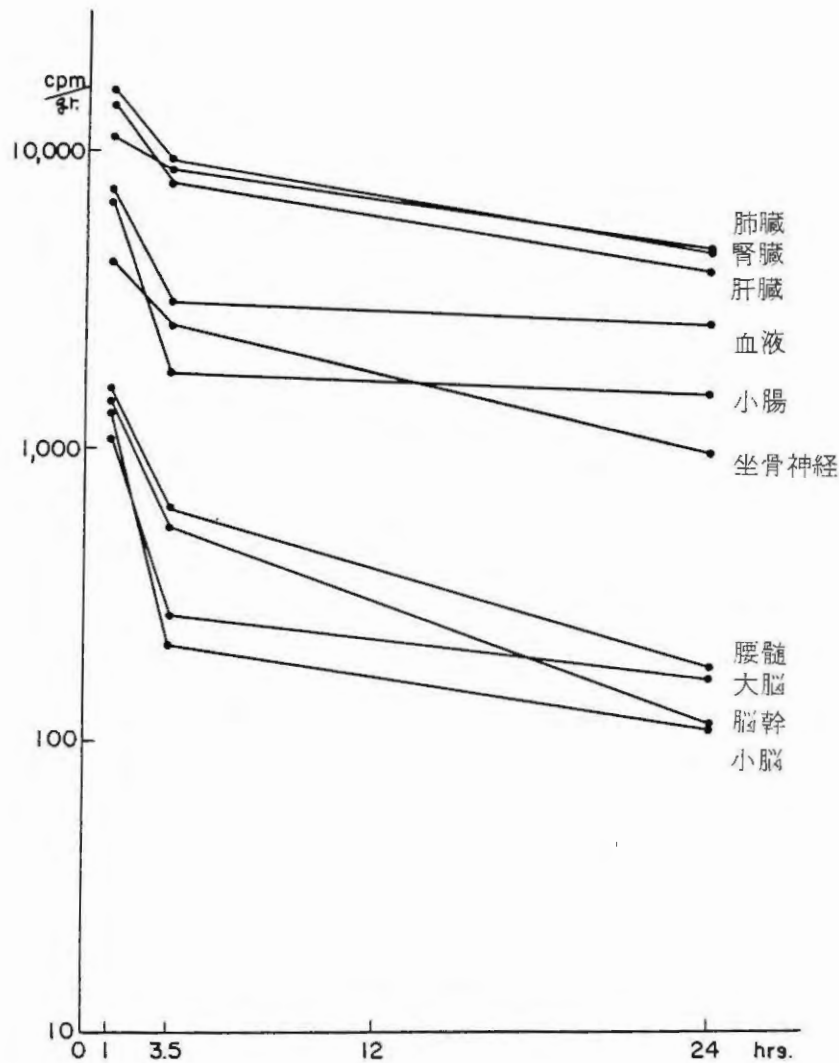


図9 ^{131}I キノホルム 静脈注射ダイコクネズミの各臓器における放射能値の時間的変動
(縦軸 cpm / gr 湿重量)

クロロホルム 溶性分画；1時間後一般臓器では全放射能値の約 $1/4$ を示したが、神経系では高く $1/2$ 以上を示した。そして、時間の経過とともに減少し、遊離キノホルムが減少し、抱合キノホルムに変化することが推定された。

半減期；一般臓器では大差がないが、肺臓及び小腸の半減期が比較的長い。後者はキノホルムの再吸収と関係ある事実と推定される。また、神経系では坐骨神経の半減期が明かに長く、但つ、クロロホルム 溶性分画の残留量が多い。この事実はダイコクネズミに、キノホルム投与で、坐骨神経炎を発症させるという小口の報告との関係を推定させるものである。²⁹⁾

2) ^{131}I キノホルムのダイコクネズミ経口投与(比較的長期の経口・8日後)

経口投与は放射性キノホルムに非放射性キノホルムを加え、体重1kg当り20mgの割合に希釈し、胃ゾンデを用いて投与した(表10、図10)。

表 10 沃度標識キノホルムの生体内分布 (ダイコクネズミ, 日数単位の変動)

表 A ^{131}I キノホルムの神経組織への移行 (cpm/g)

| 投与方法 | 1 日 後 | | | | | | | | 2 日後 | | 4 日後 | | 8 日後 | |
|--------------------------------|----------------------------|-------------|------------------------------|--|--|--|-------------|--|----------------------------|-------------|----------------------------|-------------|----------------------------|--|
| | 経口 (6.3 μC) | | 腹腔内 (1.25 μC) | | 静脈内 [☆] (4.0 μC) | | | | 経口 (6.3 μC) | | 経口 (6.3 μC) | | 経口 (6.3 μC) | |
| | I | II | VIII | | IX | | X | | III | IV | V | VI | VII | |
| 実験番号 | 全 分 画 | 全 分 画 | 全 分 画 | ク ロ ロ ホ ル ム 可 溶 分 画 | 全 分 画 | ク ロ ロ ホ ル ム 可 溶 分 画 | 全 分 画 | ク ロ ロ ホ ル ム 可 溶 分 画 | 全 分 画 | 全 分 画 | 全 分 画 | 全 分 画 | 全 分 画 | ク ロ ロ ホ ル ム 可 溶 分 画 |
| 大 脳 | 95 | 100 | 26 | 0 | 24 | 15 | 23 | 0 | - | 84 | 90 | 0 | 0 | 7 |
| 小 脳 | 400 | 90 | 68 | 0 | 7 | 0 | 86 | 0 | 261 | - | 0 | 0 | 0 | 17 |
| 脳 幹 | 194 | 77 | 0 | - | 95 | 50 | 200 | 64 | 241 | 97 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頸 髄 | 125 | 96 | 0 | 0 | 95 | 0 | 293 | 0 | 335 | 360 | 40 | 0 | 0 | 0 |
| 腰 髄 | | | | | 95 | 0 | 271 | 125 | | 390 | | | 16 | 0 |
| 坐骨神経 | 1,013 | 813 | 1,052 | | 562 | 350 | 466 | 26 | 783 | 551 | 350 | - | 261 | 127 |
| 血 液 | 872 | 538 | 102 | | 2,230 | | 848 | | 124 | 692 | 73 | 43 | 62 | |
| アイソトープ 投与量(μC) | 6.3 | 6.3 | 1.25 | | 4.0 | | 1.2 | | 6.3 | 6.3 | 6.3 | 6.3 | | |

☆ ^{125}I キノホルム

表 B ^{125}I キノホルム投与ラットの臓器内分布 (9 μC をCMC添加後経口投与3回)
(毎日投与1日後, cpm/g湿重量)

| | | 肝 | 腎 | 脾 | 血漿 | 血球 | 脂肪 | 坐骨神経 |
|----------------|----------------|-------|-------|-----|-------|-----|-----|------|
| キノホルム 投与ラット | クロロホルム 可溶成分 | 165 | 94 | 61 | 73 | 254 | 80 | 45 |
| | 全分画 | 1,655 | 1,160 | 463 | 2,442 | 686 | 240 | 283 |

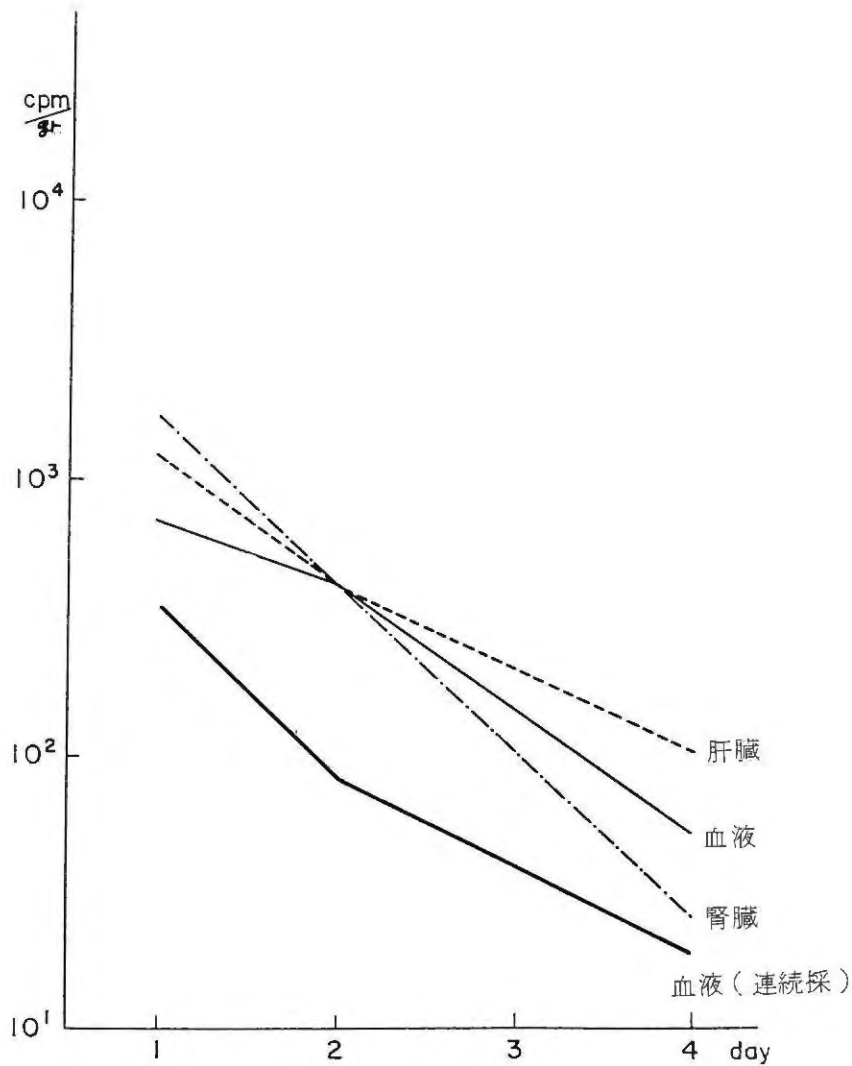


図 10 ^{131}I キノホルム経口投与ダイコクネズミの血液及び臓器放射能値の経日変動
(縦軸, cpm/g 湿重量)

- a) 血液；血液中の放射能値は速かに減少し，48時間後に24時間値の24%，72時間後には3%であり，減衰の半減期は12時間であった。
- b) 腎臓；腎臓の放射能値は対照の血液よりはるかに高く，かつ，速かに減少し，半減期は12時間を示した。
- c) 肝臓；肝臓においても血液より高い放射能値が認められ，その半減期は14時間であった。
- d) 肝細胞分画；肝細胞分画中では上清(98.5 cpm/mg)，マイクロゾーム(67.2 cpm/mg)，及びミトコンドリア(14.0 cpm/mg)，核(10.4 cpm/mg)の順に放射能値が検出された。
- e) 末梢神経系；坐骨神経系における分布量が高く，但つ，蓄積の傾向を示しその半減期は約3.2日を示すことは重要な所見と考えられる。なおアクリルアミド中毒の際分布の特異性は長期放置後に明確²⁸⁾になると言われる。
- f) 中枢神経系；その分布量は，末梢神経系に比べて低かったが，血液残留量測定量(中枢神経系の

11) 1%)を差引いても、なおその残留が認められた。

g) 尿中の放射能値；ダイコクネズミに¹³¹Iキノホルムを経口投与後の1日目における尿中の放射能値は247,413cpm/ml, 2日目66,979cpm/ml, 3日目3,071cpm/mlであった。7日間の放射能値より投与キノホルム放射能値を除して算出した吸収比はほぼ10~13%であった。この値は胆汁排泄値が含まれないので常用量20mg/kgを1回与えた際の最少の吸収値と考えられる。

又¹²⁵Iキノホルム3回経口投与後の成績においても坐骨神経に高い分布が認められた。(表10B)

3) ¹⁴Cキノホルムのダイコクネズミ腹腔内注射(1.5時間後)

¹⁴Cキノホルム33μc ≒ 6.67mg/1匹(体重200g)を腹腔内注射1.5時間後に瀉血致死せしめ、臓器放射能を測定した(表11)。

表11 ¹⁴Cキノホルムのダイコクネズミ生体内臓器分布
(1時間30分敢, 33μc O I N Na OH 溶解腹腔内注射法で投与)

| 臓 器 | | * μg/g 湿重量 |
|-----------------|---|--------------|
| | | キノホルム量* |
| 血 | 漿 | 486.6 |
| 前 頭 | 葉 | 14.19(2.92) |
| 小 脳 | 脳 | 25.66 |
| 頸 髄 | 髄 | 32.82 |
| 腰 髄 | 髄 | 24.50 |
| 視 神 経 | 経 | 51.69 |
| 頸 部 後 根 神 経 節 | 節 | 23.79 |
| 上 腕 神 経 | 経 | 31.85 |
| 坐 骨 神 経 (近 位) | | 28.96 |
| 肺 | 臓 | 35.25(7.24) |
| 肝 | 臓 | 61.50 |
| 脾 | 臓 | 247.3(50.82) |
| 膵 | 臓 | 517.3 |
| 小 腸 | 壁 | 307.0 |
| 小 腸 内 容 物 | | 1,765 |
| 腎 | 臓 | 4,632 |
| 脂 肪 組 織 | 織 | 509.3(104.7) |
| 顎 下 腺 | 腺 | 202.1 |
| | | 31.65 |

括弧内は血漿に対する比率(百分率)

一般臓器；脾臓・腎臓・膵臓・肝臓・小腸壁・肺臓の順で小腸内容物に特に高く、脂肪組織にも導入される。

末梢神経系；坐骨神経・頸部後根神経節・上腕神経・視神経の順であって、中枢神経系の1～2倍程度である。

中枢神経系；腰髄・脳幹・小脳・頸髄・前頭葉の順に分布する。

なお、¹⁴Cキノホルムのダイコクネズミの生体内代謝に関して高橋等³⁶⁾は遊離キノホルムが組織のクロロホルム不溶性分画に存在することを証明している。同時にキノホルムはグルクロン酸抱合物として尿中に排泄されることを薄層クロマトグラムで証明している。

C-3 犬

1) 雑犬およびキノホルム服用犬に¹³¹Iキノホルム腹腔内注射(3時間後)(表12)

表12 ¹³¹Iキノホルム投与3時間後、健康イヌ及びキノホルム慢性投与イヌの臓器別分布(0.5mcをほぼ体重の等しい雑犬に腹腔内投与した)

| | キノホルム服用犬 | | | 健康犬 | | |
|-------|-----------|------------|------------|---------|------------|------------|
| | 全分画 | クロロホルム可溶分画 | クロロホルム不溶分画 | 全分画 | クロロホルム可溶分画 | クロロホルム不溶分画 |
| 血液 | 6,901 | - | - | 11,442 | - | - |
| 脳脊髄液 | - | - | - | 42 | - | - |
| 前頭葉 | 736 | 241 | 409 | 438 | 181 | 182 |
| 海馬 | 612 | - | - | 518 | - | - |
| 中脳 | 189 | - | - | 498 | - | - |
| 小脳 | 790 | 320 | 402 | 468 | 100 | 258 |
| 脳下垂体 | - | - | - | 2,438 | - | - |
| 頸髄 | 1,420 | 399 | 720 | 745 | 460 | 100 |
| 胸髄 | 103 | - | - | - | - | - |
| 腰髄 | 2,455 | 1,066 | 557 | 833 | 294 | 348 |
| 視神経 | 3,247 | - | - | 1,378 | - | - |
| 坐骨神経 | 4,124 | 1,649 | 1,738 | 1,125 | 288 | 937 |
| 後根神経節 | 2,890 | 800 | 2,392 | 2,773 | - | 168 |
| 胆汁 | 2,004,732 | - | - | 114,084 | 400 | 113,680 |

注) 胆汁の放射能値が高い

^{131}I キノホルム 0.5 ml を健康犬とキノホルム服用犬に腹腔内注射投与した。

非服用犬

一般臓器；胆汁には血液の10倍の分布が認められる。健康犬の腎臓は放射能 6,775 cpm/g, また、脾臓とリンパ腺に放射能が認められた。

末梢神経系；後根神経節と視神経，坐骨神経の順に分布が認められる。

中枢神経系；大脳，中脳，小脳よりも，頸髄腰髄の分布が高い。一方，脳下垂体に高い分布が認められる。

キノホルム服用犬

中枢神経系；脊髄は一般に大脳より高い。

末梢神経系；坐骨神経，視神経，後根神経節に分布する。

又胆汁には血液の30倍の分布の認められるのは注目すべきである。

キノホルム投与のために血中の放射能値は，非投与群の1/2に下がっている。キノホルム投与の有無にかかわらず，胆汁の比率が特に後者に高いことは，肝臓の抱合酵素の induction に関係があるのかもしれない。

2) 犬を用いる実験

(a) 雑犬 ^{131}I キノホルム腹腔注射 (1.5時間後)

^{131}I キノホルム 1 mc (比放射能 3 mc / 26 mg) を 1/10 N · NaOH に溶解後，腹腔注射麻酔で 1.5時間後瀉血致死せしめ，臓器を摘出した(表13)。

一般臓器；腎・肝・十二指腸・脂肪・結腸・肺・脾・顎下線の順の濃度 (cpm/g 湿重量) で分布が認められる(表13)。この成績はほぼ Keberle⁴⁹⁾らの成績と一致する。

末梢神経系；半月神経節，坐骨神経，後根神経，腓骨神経，視神経，上腕神経の順で濃度が認められ，その値は中枢神経系の約2倍であって，中枢神経系では脊髄の高い例以外は濃度差は認められない。それ故に，後根神経節は腰髄よりやや濃度は高く，網膜は視神経よりやや濃度は高い。

(b) ビーグル犬の ^{131}I キノホルム腹腔注射の健康雑犬との比較； ^{131}I キノホルム 1 mc · 比放射能 3 mc / 26 mg を 1/10 N NaOH に溶解後腹腔注射麻酔下で 1.5時間後瀉血致死せしめ，臓器を摘出した(表13)。

一般臓器；腎・肝に特に高く，その血液に対する比率は雑犬より高い。ついで結腸・脾・十二指腸・肺・脾・舌筋・顎下線の順の濃度である。舌筋，顎下線の比較的高い分布は，SMON^{18~20)}の緑舌と関係があるのかもしれない。血液に対する肝臓の濃度は特に高い。また，十二指腸内容物の放射能値の高いことは腸肝循環と関係があると考えられる。

末梢神経系；上腕および坐骨神経に特に高く後根神経節，腓骨神経，半月神経節の順に高い。視神経は比較的低い。一方，網膜と下垂体には高い分布が認められる。その約50%はクロロホルム溶性成分である。

表 13 犬に¹³¹Iキノホルムを腹腔内投与1.5時間後の臓器中の放射能値(cpm/g臓器湿重量)
(S.A. 3mc/26mgのもの1mc投与)

| 臓器 | 犬 | 健康犬(雑犬) | | | ビーグル健康犬 | | | ビーグル [キ服用犬] |
|-------|---|-----------|--------------|--------------|------------------|------------------|--------------|----------------|
| | | 全カウント | クロロホルム 可溶 | クロロホルム 不溶 | 全カウント | クロロホルム 可溶 | クロロホルム 不溶 | |
| 血液 | | 63,412 | | | 51,651 | | | 1,374 |
| 髄液 | | 712 | | | 453 | | | 19 |
| 大脳 | | 10,271 | 5,321 | 2,027 | 6,046 | 4,430 | 1,671 | 635 |
| 海馬 | | 9,354 | 5,721 | 2,052 | { 7,795 5,394 | { 6,696 3,737 | | 115 |
| 下垂体 | | 33,971 | | | 26,541 | | | 752 |
| 小脳 | | 9,882 | 5,881 | 1,066 | 6,114 | 4,389 | 1,626 | 70 |
| 頸髄 | | 12,737 | 8,908 | 651 | 6,237 | 5,634 | 696 | 142 |
| 胸髄 | | | 8,872 | 771 | 6,586 | 6,123 | 787 | 171 |
| 腰髄 | | 13,159 | 10,506 | 595 | 6,626 | | | 136 |
| 視神経 | | 21,176 | | | 7,200 | | | 588 |
| 網膜 | | 23,541 | | | 21,071 | | | 405 |
| 水晶体 | | 2,835 | | | ,337 | | | 218 |
| 後根神経節 | | 23,369 | | | 22,205 | | | 707 |
| 半月神経節 | | 32,409 | | | 17,975 | 8,740 | 5,499 | 276 |
| 坐骨神経 | | 29,187 | 16,897 | 9,947 | 37,146 | 26,164 | 8,427 | |
| 腓骨神経 | | 22,632 | 13,800 | 6,990 | 21,258 | 15,006 | 5,910 | |
| 筋肉 | | 11,342 | | | 8,850 | | | 502 |
| 上腕神経 | | 20,408 | 17,342 | 2,543 | 42,512 | 8,679 | 23,966 | 644 |
| 尿 | | 4,592,006 | | | 2,288,564 | | | 71,234 |
| 胆汁 | | 2,058,914 | | | 1,711,388 | | | 78,357 |
| 腎臓 | | 216,199 | | | 193,781 | | | |
| 肝臓 | | 117,071 | | | 170,557 | | | |
| 脾臓 | | 28,754 | | | 25,994 | | | 292 |
| 肺臓 | | 39,212 | | | 29,894 | | | 385 |
| 脾臓 | | | | | 47,576 | | | 490 |
| 十二指腸 | | 71,809 | | | 29,899 | | | |
| 結腸 | | 52,649 | | | 128,456 | | | |
| 舌筋 | | | | | 21,006 | | | |
| 腸内容物 | | | | | | | | 396,872 |
| 脂肪 | | 64,982 | | | | | | |
| 顎下腺 | | 24,945 | | | 17,546 | | | |

表14 ビーグル犬に¹⁴C及び¹³¹Iキノホルム投与後の組織内分布
 (¹⁴Cは250μCiを5.8kgの犬に腹腔内投与)

| 臓器 | 血液に対する比率% | | ¹⁴ Cキノホルム | ¹³¹ Iキノホルム |
|---------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| | ¹⁴ Cキノホルム | ¹³¹ Iキノホルム | μg/g湿重量 | cpm/g湿重量 |
| 血液 | 100.0 | 100.0 | 2,753 | 51,651 |
| 髄液 | 21.0 | — | 0.058 | — |
| 前頭葉 | 15.1 | 11.7 | 0.416 | 6,046 |
| 側頭葉 | 9.8 | — | 0.271 | — |
| 小脳 | 12.3 | 11.8 | 0.340 | 6,114 |
| 中脳 | 15.2 | — | 0.418 | — |
| 下垂体 | 41.1 | 51.4 | 1.131 | 26,541 |
| 頸髄 | — | 12.1 | — | 6,237 |
| 胸髄 | 17.2 | 12.8 | 0.473 | 6,586 |
| 腰髄 | 18.2 | 12.8 | 0.502 | 6,626 |
| 後根神経節 | 36.9 | 43.0 | 1.016 | 22,205 |
| 坐骨神経 | 31.9 | 70.0 | 0.878 | 37,146 |
| 腓骨神経 | 22.3 | 41.2 | 0.614 | 21,258 |
| 硝子体 | 2.0 | — | 0.056 | — |
| 水晶体 | 0.8 | — | 0.023 | — |
| 網膜 | — | 40.8 | — | 21,071 |
| 視神経 | 17.6 | 15.9 | 0.485 | 7,200 |
| 上腕神経 | 45.5 | 82.3 | 1.252 | 42,512 |
| 半月神経節 | 19.5 | 34.8 | 0.536 | 17,975 |
| 胆汁 | 52,742 | 3,313 | 1,452.96 | 1,711,388 |
| 尿 | 9,629 | 4,330 | 265.27 | 2,288,564 |
| 肝臓 | 444.8 | 330.3 | 12.254 | 170,557 |
| 副腎 | 346.7 | — | 9.55 | — |
| 腎臓 | 214.3 | 375.2 | 5.903 | 193,781 |
| 十二指腸内容物 | 6,773.6 | 57.9 | 186.6 | 29,899 |
| 脾臓 | 48.5 | 50.3 | 1.336 | 25,994 |
| 肺臓 | 58.8 | 57.9 | 1.619 | 29,894 |
| 小腸壁 | 34.9 | — | 0.960 | — |
| 脾臓 | 477 | 92.1 | 13.145 | 47,576 |
| 卵巣 | 87.3 | — | 2.406 | — |
| 唾液腺 | 24.6 | 34.0 | 0.678 | 17,546 |
| 舌筋 | 35.6 | 40.7 | 0.981 | 21,006 |
| 脛骨筋 | 15.5 | — | 0.421 | — |

中枢神経；大脳・小脳・延髄は雑犬に比べて低く、そして脊髄の分布はやや高い。髄液には放射能値はほとんど認められない。

キノホルム服用犬；腹腔や血液中に残存する非放射性キノホルムの影響により、投与した放射性キノホルムの比放射能の低下等によって、各臓器への放射能の導入が低かった。臓器相互の比較では、神経系において後根神経節、上腕神経、視神経における放射能値が高い。また下垂体は高い傾向があり、非服用犬に比べて臓器分布のスペクトルの差は認められなかった。

3) ビーグル犬の¹⁴Cキノホルム腹腔内投与

体重 5.8 kg に¹⁴Cキノホルム 250 μc, 50.0 mg を C・M・C で乳化後、腹腔内注射投与した。

¹⁴Cキノホルム投与ビーグル犬の分布は、¹³¹Iキノホルムの成績とほぼ等しい(表 14)。

一般臓器；脾・肝・副腎・腎・血漿・卵巣・肺・脾・舌筋・小腸・小腸壁・唾液の順である。そして卵巣の高い分布は注目すべきであると思われる。

末梢神経系；上腕神経・後根神経節・坐骨神経・腓骨神経・半月神経節・視神経の順である。すなわち、腓骨神経は坐骨神経よりやや低い。一方、下垂体に高い濃度の分布が認められる。

中枢神経系；いずれも末梢神経の 1/2 ~ 1/3 を示す。また、脊髄は大脳、小脳よりやや高い傾向がある。

4) 雑犬¹³¹Iキノホルム経口投与；投与条件；雑犬 2 匹に¹³¹Iキノホルム 1.25 mc, 90 mg を C・M・C で乳化経口投与し、3 時間後に瀉血致死せしめた(表 15)。

経口投与の場合は、腹腔内注射法に比べて腎・肝投与量に対する比率は低い(後述)。

一般臓器；分布の順位は、腹腔内注射法のそれと大差は認められないが、腎・肝・血液・脂肪・十二指腸・肺・舌下腺・脾・脾・筋肉の順の濃度で放射能値は比較的高い。

末梢神経系；坐骨神経、上腕神経、半月神経節、後根神経節の順に放射能がみられる。末梢神経系の放射能値は中枢神経系の 6 ~ 10 倍の値を示し、腹腔内投与法より差が大である。なお、網膜にも末梢神経よりやや高い濃度の分布が認められる。

中枢神経系；脊髄では頸髄がより高いが、脊髄の濃度は大脳・小脳よりやや高い。クロロホルム可溶性分画の全分画に対する比率は、腹腔内注射法に比べて著しく低く、腹腔内注射法、経口投与法の比率について、前頭葉では、(72.4% : 7.2%)、坐骨神経では(62.9% : 26.3%)の値が得られた(表 13, 表 15)。即ち経口投与法の方が遊離キノホルムは少い。

C-4 ネコ；

1) ¹⁴Cキノホルムの腹腔内注射、1.5 時間後ネコ(体重 0.75 kg)に 200 μc を腹腔内注射後 1.5 時間の生体内分布を使用した。

一般臓器；肺・脾・肝・小腸・脂肪・副腎・腎・血漿・顎下腺・筋肉・脾臓の順を示した。副腎に対する作用は不明である。

表 15 雑犬に ^{131}I キノホルム経口投与後の組織内分布 1.25mc, 90mg を CMC 乳
 化後 1.6kg の同腹仔に投与 (総キノホルム量, cpm/g 臓器湿重量)

| 臓器 | average | case 1 | case 2 |
|---------|-----------|-----------|-----------|
| 血液 | 52,634 | 53,485 | 51,783 |
| 髄液 | 946 | 11,374 | 517 |
| 前頭葉 | 2,811 | 2,701 | 2,919 |
| 海馬 | 2,841 | 2,740 | 2,942 |
| 小脳 | 3,003 | 2,794 | 3,212 |
| 脳幹 | 3,993 | 3,645 | 4,340 |
| 頸髄 | 4,575 | 5,049 | 4,101 |
| 胸髄 | 4,182 | 5,147 | 3,217 |
| 腰髄 | 4,060 | 4,144 | 3,976 |
| 坐骨神経 | 23,378 | 27,366 | 19,389 |
| 後根神経節 | 15,109 | 21,047 | 9,170 |
| 半月神経節 | 16,588 | 21,878 | 11,297 |
| 上腕神経 | 22,206 | 27,230 | 17,181 |
| 網膜 | 26,272 | 27,879 | 24,664 |
| 硝子体 | 11,318 | 14,177 | 8,459 |
| 水晶体 | 2,193 | 1,489 | 2,896 |
| 筋肉 | 11,115 | 12,201 | 10,029 |
| 尿 | 1,874,431 | 1,874,431 | 2,690,884 |
| 胆汁 | 778,319 | 778,319 | 698,995 |
| 肝 | 58,756 | 58,756 | 62,352 |
| 腎 | 61,215 | 61,215 | 72,651 |
| 脂肪 | 36,929 | 36,929 | 30,214 |
| 脾 | 16,688 | 16,688 | 15,116 |
| 十二指腸 | 27,061 | 27,061 | 35,399 |
| 十二指腸内容物 | 870,356 | 870,356 | 1,665,002 |
| 肺 | 25,920 | 25,920 | 25,571 |
| 脾 | 15,347 | 15,347 | 10,784 |
| 舌下腺 | 19,660 | 19,660 | 22,587 |

末梢神経系；上腕神経・坐骨神経（近位は遠位よりやや高い），頸部後根神経節・半月神経節・馬尾・視神経の順を示した。

中枢神経系；中枢神経組織では，橋・中脳・海馬・小脳の順に高かった。頸髄においては，前索・側索・後索・灰白質に分けて分布をみたが病理所見のみられる後索に，特に高い濃度の分布はみられなかった。

胆汁；胆汁中には，血液の約500倍のキノホルムが認められ，ビーグル犬とともに他の動物にくらべて著しく高かった（表16）。

表16 クロロホルム溶性分画と全分画との関係
（ ）は腹腔内注射，経口投与，cpm/g 臓器湿重量

| | 全分画 | クロロホルム 溶性分画 | クロロホルム 不溶性分画 | 溶性分画比 | |
|--------|--------|----------------|-----------------|-------|---------|
| 血 1 | 53,485 | 2,344 | 51,141 | 4.3% | |
| 2 | 51,983 | 2,149 | 49,834 | | |
| 液 平均 | 52,634 | 2,247 | 50,488 | | |
| 前 1 | 2,701 | ,110 | 1,504 | 7.2% | (72.4%) |
| 頭 2 | 2,921 | ,149 | 1,840 | | |
| 葉 平均 | 2,811 | ,130 | 1,672 | | |
| 坐 1 | 27,366 | 6,921 | 19,466 | 26.3% | (62.9%) |
| 骨 2 | 19,389 | 4,904 | 13,762 | | |
| 神 経 平均 | 23,378 | 5,913 | 16,604 | | |
| 肝 1 | 55,159 | 17,817 | 34,873 | 34.5% | |
| 2 | 62,352 | 21,100 | 39,134 | | |
| 臓 平均 | 58,756 | 19,459 | 37,004 | | |
| 腎 1 | 49,779 | 8,030 | 39,100 | 17.9% | |
| 2 | 72,651 | 12,378 | 54,273 | | |
| 臓 平均 | 61,215 | 10,204 | 46,687 | | |

¹³¹I キノホルム経口投与（表15の犬）の成績と腹腔内注射（表13の雑犬をクロロホルム可溶性，不溶性成分比より算出）の成績との比較

表 17 ^{14}C キノホルム腹腔内投与ネコの生体内臓器分布とその小動物との比較
(1時間30分後)

| | | | ネ コ | ハツカネズミ | ダイコクネズミ |
|---|-------|--------|----------------|--------------|--------------|
| | | | I.P. | I.P.(1時間) | I.P. |
| 血 | | 清 | 15.14 | 46.3 ± 8.3 | 486.6 |
| 前 | 頭 | 葉 | 0.549(0.62) | 2.9 ± 1.2 | 14.19(2.92) |
| 海 | | 馬 | 2.810 | — | — |
| 小 | | 脳 | 1.380 | 12.6 ± 0.5 | 25.66 |
| 中 | | 脳 | 4.200(27.74) | — | — |
| | | 橋 | 6.457 | 2.4 ± 0.7 | 32.82 |
| 下 | 垂 | 体 | 8.253 | — | — |
| 頸 | 髓(全体) | | — | — | 24.50 |
| " | 前 | 索 | 4.647 | — | — |
| " | 側 | 索 | 6.861 | — | — |
| " | 後 | 索 | 5.082 | — | — |
| " | 灰 | 白質 | 6.082 | — | — |
| 胸 | | 髓 | 6.991 | — | — |
| 腰 | | 髓 | 6.736 | 2.5 ± 0.4 | 51.69 |
| 視 | 神 | 経 | 6.603 | — | 23.79 |
| 半 | 月 | 神経節 | 10.53 | — | — |
| 頸 | 部 | 後根神経節 | 10.62 | — | 31.85 |
| 馬 | | 尾 | 9.081 | — | — |
| 上 | 腕 | 神経 | 24.42 | — | 28.96 |
| 坐 | 骨 | 神経(近位) | 18.49(122.13) | 4.2 ± 0.5 | 32.25(7.24) |
| " | | (遠位) | 15.95 | — | — |
| 硝 | 子 | 体 | 0.42 | — | — |
| レ | ン | ズ | 0.52 | — | — |
| | 肺 | | 249.6 | 33.3 ± 9.1 | 61.50 |
| 肝 | | 臓 | 172.7(1,140.7) | 36.9 ± 10.8 | 247.3(50.82) |
| 脾 | | 臓 | 191.4 | 8.8 ± 2.3 | 517.3 |
| 膵 | | 臓 | 20.06 | — | 307.0 |
| 小 | 腸 | 壁 | 162.5 | — | 6,765 |
| 小 | 腸 | 内容物 | 1,028 | — | 4,632 |
| 膵 | | 臓 | 40.39(266.7) | 169.0 ± 70.2 | 509.3(104.7) |
| 副 | | 腎 | 43.77 | — | — |
| 脂 | 肪 | 組 | 135.1 | 14.5 ± 4.4 | 202.1 |
| 筋 | | 肉 | 1.586 | — | — |
| 顎 | 下 | 腺 | 26.65 | — | 31.65 |
| 胆 | | 汁 | 7,498(49,524) | 2270.1 | — |
| | 尿 | | 1,409 | — | — |

単位: $\mu\text{g}/\text{g}$ 湿重量

表 18 各種動物にキノホルム投与後臓器中の放射能値の血漿¹⁴C, 血液¹³¹Iのそれに対する比率(%)

| 核 種 | ¹⁴ C | | | | | ¹³¹ I | | | |
|-----------|---------------------------|----------------------------|---------------------|---------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|------|
| | 投与動物 | ビーグル犬 | ネ コ | ダイコクネズミ | ハツカネズミ | ハツカネズミ | ビーグル犬 | 雑 犬 | 雑 犬 |
| 投 与 法 | 腹腔内 | 腹腔内 | 腹腔内 | 尾静脈 | 経 口 | 腹腔内 | 腹腔内 | 経 口 | 尾静脈 |
| 投 与 量 | 250 μ C 50mg/5.8kg | 200 μ C 40mg/0.75kg | 33 μ C 6.6mg | 0.2 μ C*** 0.375mg | 1.5mg+0.15 mg(CMC) | 1mc(8.8kg) SA(3mc/26mg) | 1mc(同種同) SA(3mc/26mg) | 1.25mc 90mg +CMC/1.6kg | 12mc |
| 投 与 時 間 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.0 | 3.0 | 1.5 | 1.5 | 3.0 | 1.0 |
| 前 頭 葉* | 15.1 | 3.8 | 2.9 | 7.2 | 7.5 | 11.7 | 16.2 | 5.3 | 14.2 |
| 小 脳 | 12.3 | 8.7 | 5.3 | 6.5 | 14.2 | 11.8 | 15.6 | 5.7 | 17.9 |
| 脳 幹 | 15.1 | 42.4 | 6.7 | 6.0 | 11.6 | 15.1 | 15.3 | 7.6 | 18.9 |
| 下 垂 体 | 41.0 | 54.5 | | | | 51.4 | ****53.6 | | |
| 頸 髄 | | 28.0 | | | | 12.1 | 20.6 | 8.7 | |
| 胸 髄 | 17.2 | 46.0 | | | | 12.8 | | 8.0 | |
| 腰 髄 | 18.2 | 44.5 | 10.6 | 6.2 | 11 | 12.3 | 20.8 | 7.7 | 20.6 |
| 網 膜 | | | | | | 40.8 | 37.1 | | |
| 視 神 経 | 17.6 | 43.6 | 4.9 | | | 13.9 | 33.4 | | |
| 半 月 神 経 系 | 19.5 | 70.0 | | | | 34.8 | 51.4 | | |
| 後 根 神 経 系 | 36.9 | 70.1 | 6.5 | | | 43.0 | 37.6 | 28.7 | |
| 坐 骨 神 経 | 32 | 122 | 7.2 | 10.4 | 13.8 | 70.0 | 46.0 | 44.4 | 56.2 |
| 肝 臓 | 445 | 1,140 | 51.0 | 92.0 | 167 | 330 | 185 | 112 | 193 |
| 腎 臓 | 214 | 267 | 105 | 419 | 301 | 375 | 341 | 116 | 217 |
| 脾 臓 | 477 | 133 | 63.0 | | | 92.1 | | 29.0 | |
| 脂 肪 | | 135 | | 36.0 | 27.0 | | 103 | 70.0 | 120 |
| 胆 汁 | 52,742 | 49,524 | | 5,632 | | 3,313 | 3,247 | 1,479 | |
| 腸 内 容 物 | 4,773 | 1,028 | 952 | | | 57.9 | | | |
| 十 二 指 腸 | 34.9 | 1,073.3 | 362.7 | 31.5 | 247.7 | | 113.2 | 51.4 | 89.1 |
| 尿 | 9,629 | 1,409 | 952 | | | | 7,242 | | |

* ダイコクネズミ, ハツカネズミは大脳中頭頂葉を含む ** 主として十二指腸 *** (SAは1.63mc/mMで他動物と異なる) **** 海馬 注) ダイコクネズミ 200g
ハツカネズミ 20g

D 動物における臓器分布の比較(表 17, 18)

投与方法及び核種に分けて比較した。注射法は一般に腹腔内注射 1.5 時間後を用いた。そしてダイコクネズミ, ハツカネズミの静脈内注射 1 時間後を加えた。経口投与方法(ハツカネズミ, 雑犬)は投与後 3 時間のものを用いた。

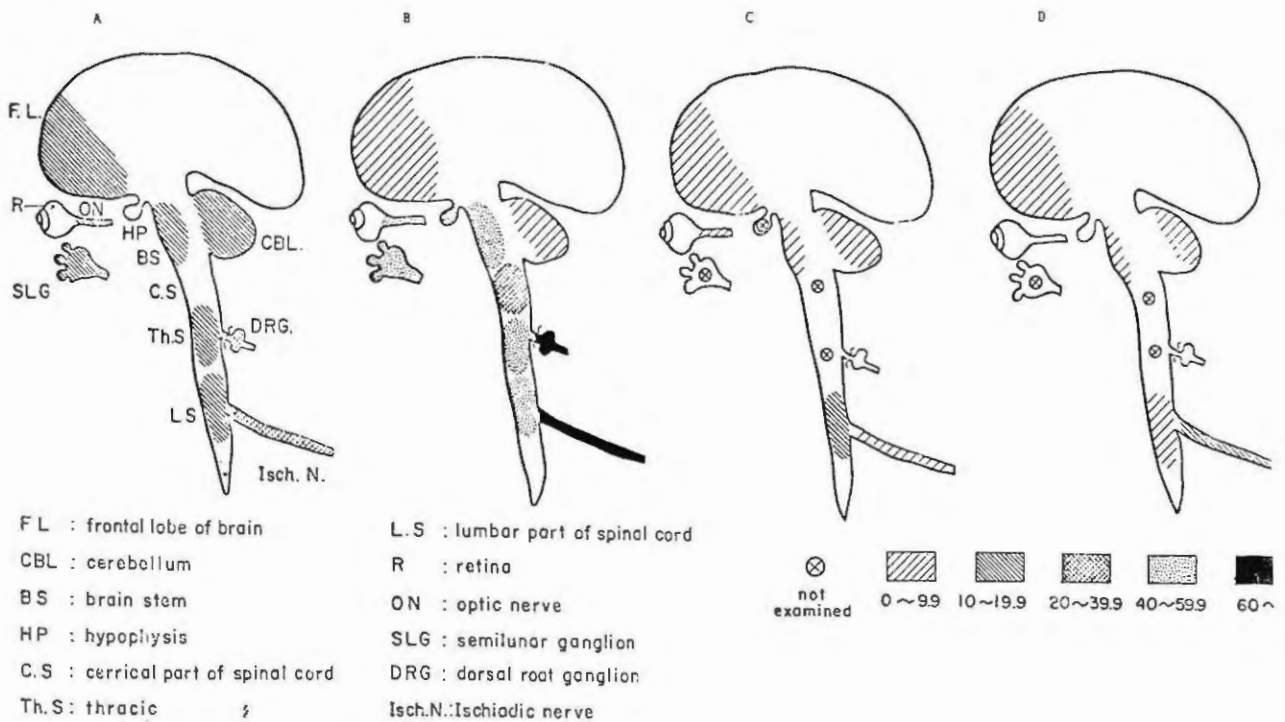


図 1 1 各種動物に ^{14}C キノホルム投与後の神経系における放射能値の分布(血漿のそれとの比で表はす)

A ビーグル犬 B ネコ C ダイコクネズミ D ハツカネズミ
 A, B, C, は腹腔内注射, D は尾静脈注射

1) 腹腔内及び静脈内注射

a) ^{14}C キノホルム投与(図 1 1, 表 1 8) [ビーグル犬, ネコ, ダイコクネズミ, ハツカネズミ]

中枢神経系: 前頭葉, 小脳; (血漿比 3~15%), ビーグル犬, ネコ, ハツカネズミ, ダイコクネズミの順に高い。脳幹; (6~42%), ネコに高い。腰髄; (6~45%), ネコ, ビーグル犬, ダイコクネズミ, ハツカネズミの順である。脳幹及び脊髄; ネコが特に高く, ビーグル犬も腰髄では小動物の約 2 倍である。

末梢神経系: 坐骨神経; (7~122%) 何れの動物でも中枢神経に比べて大である。(1.5~15倍)がネコ, ビーグル犬は小動物より大である。後根神経節; (7~70%) ネコ(頸髄のもの)ビーグル犬に高く, ダイコクネズミに低い。中枢神経の(1.5~10倍)を示す。半月神経節; (20~70%); ネコ次でビーグル犬の順に高い。視神経(5~44%); ネコに高く次でビーグル犬である。ハツカネズミは低い。下垂体; (41~55%) ネコ, ビーグル犬何れも高い値を示した。

一般臓器: 脂肪; (36~135%) ネコに高く, ハツカネズミに低い。肝臓; (0.5~1.1倍),

ネコ，ビーグル犬に高く，ハツカネズミ，ダイコクネズミに低い。腎臓；（10～50倍）ハツカネズミ，大動物，ダイコクネズミの順に高い。胆汁；（50～527倍）ビーグル犬，ネコに特に高く，ハツカネズミに低い。腸内容物；（9～48倍）ビーグル犬に高く，ネコ，ダイコクネズミはこれ等より低い。尿；（9～96倍）ビーグル犬に特に高く，ネコ，ダイコクネズミに低い。

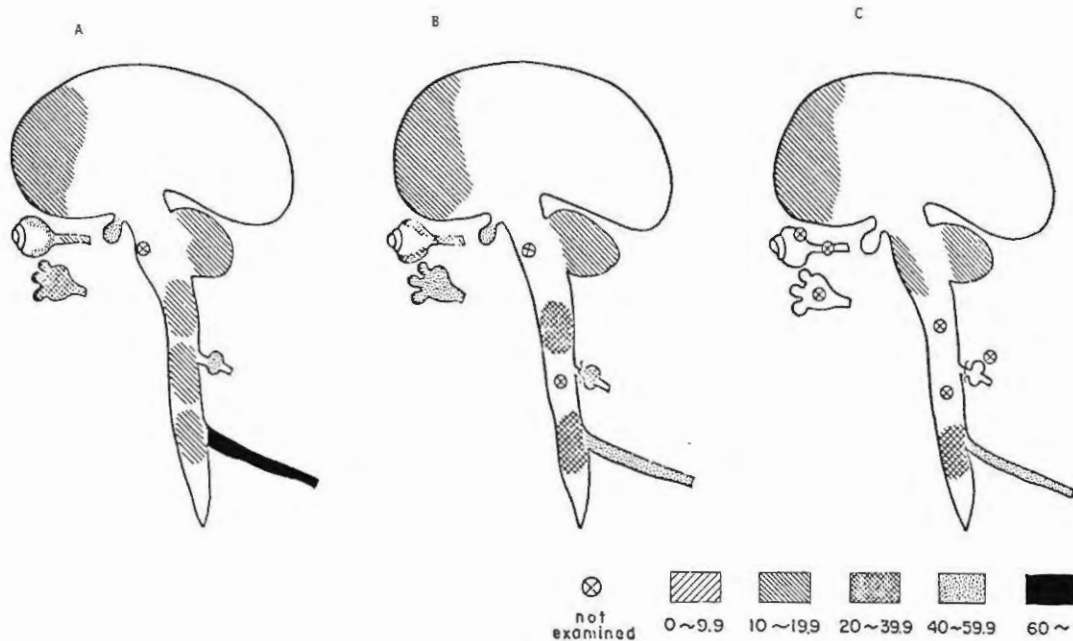


図12 各種動物に¹³¹I キノホルム投与後の神経系における放射能値の分布（血液のそれとの比で表はす）

Aビーグル犬 B雑犬 Cダイコクネズミ

A, Bは腹腔内注射, Cは尾静脈内注射

b) ¹³¹Iキノホルム投与（ビーグル犬，雑犬，ダイコクネズミ）（図12，表18）

中枢神経系；大脳，小脳（血液比12～18%）：何れの動物も大差はない。脳幹（7.6～19%）ダイコクネズミが高い。脊髄：（12～21%）雑犬はビーグル犬より高い。ハツカネズミの腰髄も比較的高い。

末梢神経系；坐骨神経：（46～70%）中枢神経系の3～5倍の濃度が何れの動物にも認められる。ビーグル犬が雑犬，ダイコクネズミよりやや高かった。後根神経節（29～43%），ビーグル犬，雑犬何れも高い濃度が認められた。半月神経節（35～51%）雑犬，ビーグル犬何れも高かった。網膜（37～41%）ビーグル犬，雑犬何れも高い値が認められた。視神経（14～33%）雑犬はビーグル犬より高い値であった。視神経の値は網膜より低い。

一般臓器；肝臓は（1.9～3.3倍）ビーグル犬に高かった。腎臓（22～37%）ビーグル犬，雑犬はダイコクネズミより高かった。胆汁（32～33倍）ビーグル犬，雑犬では殆んど等しかった。

尚 ¹⁴Cキノホルムによる分布と¹³¹Iキノホルムによるそれとの比較では，¹⁴Cの場合は測定の上，血漿に対する値で¹³¹Iの場合は血液に対するそれである。血球の放射能値は血液の約7%であ

る。それ故に ^{131}I では約 50% の値となるので、臓器に対する比率は ^{14}C の約 2 倍 となって示されている。それ故 50% を乗じて ^{14}C と比較すべきであろう。尙前述の如くビーグル犬では分布の比率の差異は少ないが、ダイコクネズミでは差異が認められる。例数の問題もあるが注射法の差異の影響かもしれない。一方において1つの臓器で比較した際に ^{14}C キノホルムの分布の濃度が ^{131}I キノホルムより高いことは、キノホルムより沃度の遊離したもの、微量の存在を推定せしめるものである。

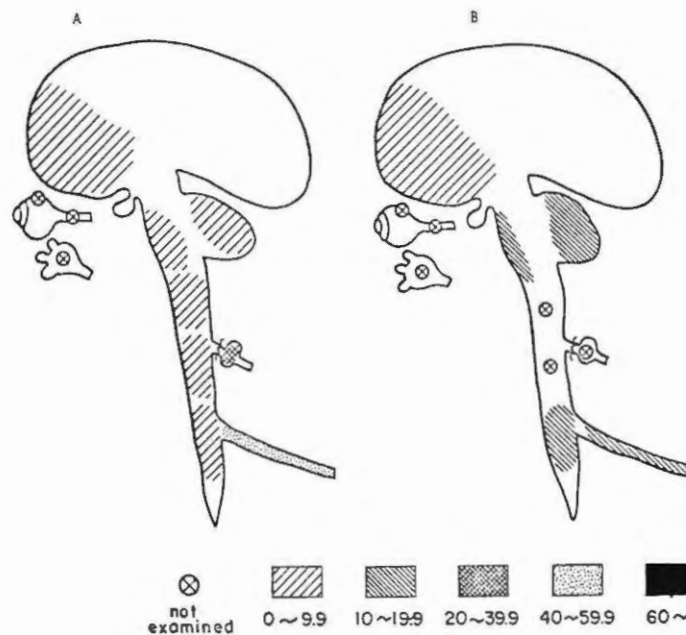


図 13 雑犬及びハツカネズミに標識キノホルム経口投与後の神経系の分布（雑犬は ^{131}I キノホルム投与で、血液に対する比率で表はし、ハツカネズミは ^{14}C キノホルム投与で血漿に対する比率で表はす。）

2) 経口投与法

1. 臓器分布 (図 13)

^{14}C キノホルム経口投与のハツカネズミの分布を静脈注射の例と比較した。坐骨神経の濃度のやや低かった他には、その分布は静脈注射に比べて特別の差異は認められない (図 13 と図 11 の比較)

^{131}I キノホルムを雑犬に経口投与した場合の濃度は (表 18) の如く、中枢神経系より坐骨神経及び後根神経節に高く、その分布は、腹腔内注射法に比べて特別の差異は認められない (図 13 と図 12 の比較)。

2. 投与量について

^{14}C キノホルムは静脈注射法では、ハツカネズミに 0.375 mg 投与で血漿濃度は、1 時間後 $4.03\mu\text{g/g}$ 湿重量、3 時間後 $10.6\mu\text{g/g}$ 湿重量を示した。経口投与法では 1.5 mg 投与で 3 時間後 $8.1\mu\text{g/g}$ 湿重量である。即ち、4 倍の量を投与して 1 時間後 1/5、3 時間後 4/5 の値を示している。

^{131}I キノホルムは腹腔内注射法で、雑犬 (6.4 kg) 8.7 mg/mc 投与で 1.5 時間後、血液中 63,412

cpm / g 湿重量であり、比放射能の測定をすると、551, 684mg×cpm/mc×g である。経口投与方法では、雑犬(1.6kg) 90mg / 1.25mc 投与で 52, 634 cpm / g 湿重量である。同様の測定をすると、3, 789, 648mg×cpm/mc×g である。即ち、約10倍投与し、1/4体重の犬で7倍の濃度を示していた。

以上の計算は時間で異なるが一般にキノホルムの吸収投与等でことなり13~51%³⁾である事と対応を示している。

経口投与の場合には、クロロホルム溶性分画のキノホルム量が、尾静脈注射法に比べて少なく、遊離キノホルムに比べてグルクロン酸抱合物の多いことが認められた (前述)。

E 負荷動物への投与実験

放射性キノホルムは大部分がグルクロン酸抱合後、速やかに尿中に排泄されることが明らかになった。したがってキノホルム中毒を発生しやすくする条件として肝臓でのグルクロン酸抱合能の低下、腎臓における排泄障害が考えられる。それ故肝臓および腎臓の障害動物におけるキノホルム代謝を調べた。

表 19 ¹³¹Iキノホルムを四塩化炭素負荷群ダイコクネズミに静注2時間後の臓器内分布

| 臓器 | 四塩化炭素負荷群 (3) | | | | | | 正常群 (3) | | | | | |
|------|--------------|------|------|------------|-------|------|------------|------|------|------------|------|------|
| | クロロホルム可溶分画 | | | クロロホルム不溶分画 | | | クロロホルム可溶分画 | | | クロロホルム不溶分画 | | |
| | 算術平均 | 平均誤差 | 百分率 | 算術平均 | 平均誤差 | 百分率 | 算術平均 | 平均誤差 | 百分率 | 算術平均 | 平均誤差 | 百分率 |
| 大脳 | 31 | 12 | 35.1 | 57 | 29 | 64.9 | 23 | 13 | 12.8 | 159 | 47 | 87.2 |
| 小脳 | 118 | 56 | 57.2 | 88 | 36 | 42.8 | 0 | 0 | 0 | 121 | 24 | 100 |
| 脳幹 | 44 | 31 | 46.3 | 51 | 21 | 53.7 | 21 | 18 | 17.3 | 101 | 25 | 82.7 |
| 腰髄 | 51 | 42 | 31.4 | 112 | 56 | 68.6 | 75 | 62 | 38.0 | 123 | 40 | 62.0 |
| 坐骨神経 | 631 | 386 | 40.6 | 924 | 254 | 59.4 | 280 | 117 | 25.8 | 807 | 87 | 74.0 |
| 肝臓 | 356 | 99 | 23.4 | 1,163 | 457 | 76.6 | 540 | 90 | 13.9 | 3,345 | 534 | 86.1 |
| 腎臓 | 788 | 401 | 22.1 | 2,772 | 1,191 | 77.9 | 560 | 25 | 13.0 | 3,749 | 425 | 87.0 |

単位は dpm / g 湿重量 () は例数

1) 四塩化炭素負荷ダイコクネズミ；(表19)で示す如く大脳，小脳，脳幹，坐骨神経，腎臓のいずれの臓器においても，対照動物より放射能値が高かった。この傾向は小脳，脳幹，坐骨神経で特に著明であった。

次に，クロロホルム可溶性分画の全分画に対する比率を求めると，中枢神経(大脳，小脳，脳幹)および坐骨神経，肝臓，腎臓のいずれにおいても，¹³¹Iキノホルムは対照より著明に高かった。

表20A 腎炎負荷群の血液放射能(cpm/ml,血液)の経時変動

| 群 | 番号 | 1 時 間 | | | 4 時 間 | | |
|-------------|-----|--------|-----------|-------------|--------|-----------|-------------|
| | | 全分画 | クロロホルム可溶性 | クロロホルム不溶性分画 | 全分画 | クロロホルム可溶性 | クロロホルム不溶性分画 |
| 正 常 群 | 1 | 12,960 | 720 | 9,310 | 2,490 | 260 | 1,800 |
| | 2 | 29,580 | 1,550 | 26,120 | 11,270 | 90 | 10,160 |
| | 平均値 | 21,665 | 1,135 | 17,715 | 6,875 | 175 | 5,980 |
| 腎 炎 群 | 1 | 12,870 | 700 | 8,180 | 6,560 | 310 | 4,790 |
| | 2 | 17,910 | 1,020 | 13,950 | 14,460 | 260 | 12,270 |
| | 平均値 | 15,390 | 860 | 11,070 | 0,510 | 285 | 8,530 |

2) 腎炎ダイコクネズミ；(表20A)に示すごとく，血液中の減衰は1時間の放射能値を100%とすれば，68.3%であり，対照群の32.3%より著しく減衰が遅延していた。これをクロロホルム不溶性分画について調べても，同様に対照群より著しく減衰の遅延が認められた。

2 腎炎負荷動物は，対照群にくらべて，肝臓，腎臓，脂肪，肺臓の放射能の蓄積が高く，特に腎臓では，全分画で正常例のその約30倍，クロロホルム可溶性分画では約30倍クロロホルム不溶性分画では50倍の値を示した(表20B)。中枢神経においても腎炎群は正常群より幾分高い濃度を示し，腰髄においてその差は大であった。坐骨神経では腎炎負荷群に約1.5倍の貯留が認められた。

考 按

I ¹³¹Iキノホルムと¹⁴Cキノホルムによる分布の差異

¹³¹Iキノホルムは生体内において，一部¹³¹Iが遊離し，かつそれによる放射能値が誤差となると言われている。それ故，正確な測定には¹⁴Cを用いることが望ましい。しかし，犬においては¹³¹Iキノホルムの生体内分布と¹⁴Cキノホルムのそれとの間には本質的な差異は認められない。¹³¹Iキノホルム法は¹⁴Cキノホルムの第1近似として用いられる。

表 20 B 腎炎負荷及び正常群(ダイコクネズミ)における ^{131}I キノホルム臓器分布の比較(4時間)

| 臓器 | 全 分 面 | | クロロホルム可溶分面 | | クロロホルム不溶分面 | |
|------|----------------|-------------|---------------|-----------|----------------|-----------|
| | 腎炎群 | 正常群 | 腎炎群 | 正常群 | 腎炎群 | 正常群 |
| 血液 | 10,460± 3,948 | 3,094± 271 | 286± 29 | 186± 63 | 8,528± 3,743 | 2,800±334 |
| 大脳 | 274± 113 | 277± 75 | | | | |
| 小脳 | 297± 100 | 218± 31 | | | | |
| 脳幹 | 720± 441 | 558± 190 | | | | |
| 腰髄 | 1,266± 115 | 630± 333 | | | | |
| 坐骨神経 | 4,283± 353 | 2,613± 802 | | | | |
| 眼球 | 986± 91 | 552± 4 | | | | |
| 肝臓 | 9,548± 1,514 | 8,010±1,220 | 2,361± 599 | 1,812±365 | 7,187± 671 | 4,890±650 |
| 腎臓 | 305,108±76,343 | 9,619±1,641 | 48,755±10,183 | 1,592±119 | 256,353±53,409 | 4,956±659 |
| 脾臓 | 12,554± 9,175 | 3,909± 327 | | | | |
| 脂肪 | 4,169± 241 | 6,344±1,798 | | | | |
| 小腸 | 7,500± 689 | 1,832± 192 | | | | |
| 肺臓 | 7,868± 1,248 | 8,784±1,850 | | | | |

単位 cpm/g 湿重量

II 遊離キノホルムの定量

臓器におけるキノホルムの毒性は、遊離キノホルムによって代表される。それ故に、臓器内分布では特に、遊離キノホルムの測定が必要である。遊離キノホルムの測定には、薄層又は濾紙クロマトグラムによる分離後の測定が必要である。しかし、その操作はかなり煩雑で多数の材料の処理は不可能である。それ故に、クロロホルム溶性分面の放射能をもって遊離キノホルムの近似推定値として使用した。又、 ^{131}I キノホルム投与の際イオン化した沃素はクロロホルムに溶解しないので、遊離キノホルムを測定するクロロホルム溶性分面には遊離沃素は存在しない。

III Carrier

キノホルムは約7%以外は赤血球と結合しないので、キノホルムの carrier としては血漿の成分が考えられる。一般には多くの薬品や色素の carrier として、血清アルブミン等が考えられている。標識キノホルムについても、同様にそれをハツカネズミに *in vivo* に投与し、又はハツカ

ネズミの血清に *in vitro* に添加した際の放射能値は、血清アルブミン分画に見出される。それ故に、キノホルムの carrier は明かに血清アルブミンであると考えられる (図 1, 2)。

IV 腸胆道循環

胆汁中の 1 ml 当りの放射能値は、注射後では血清のそれの約 30~500 倍に及んでいる。一方において胆汁の分泌量は、犬では 50~60 ml / 日の値が報告されている。一方、第 1 日の尿中の分泌濃度は、血液の約 30 倍である。そして抱合キノホルムは腸内細菌や腸管壁の β グルクロニダーゼによって遊離の形となり、この一部の遊離キノホルムは抱合キノホルムに加わって吸収され得ると考えられる (表 3, 図 3)。なお、図 14 はキノホルムの生体内動態を総括一覧したものである。

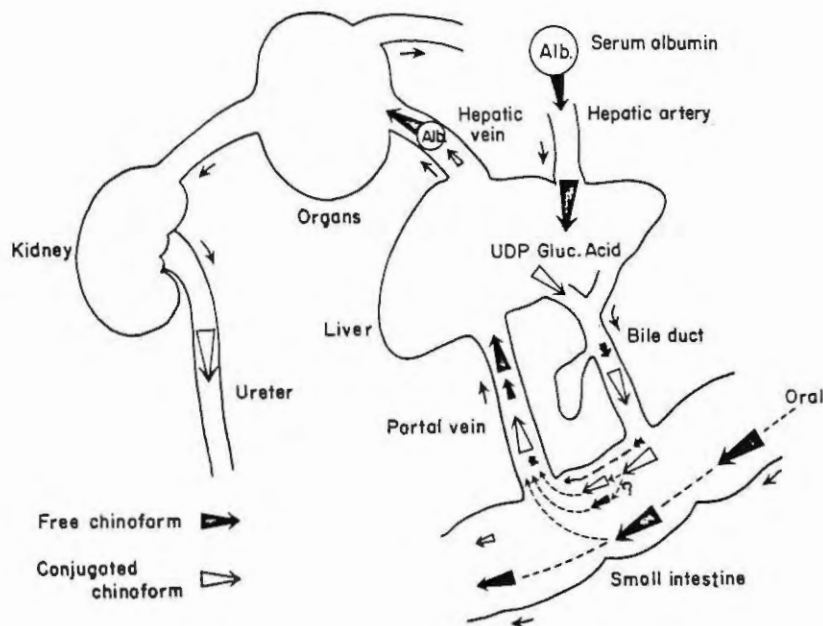


図 14 キノホルムの吸収排泄及び腸肝循環

経口投与による遊離キノホルムは門脈より吸収される。血液中では遊離キノホルムは主に血清アルブミンと結合し、結合キノホルムはそのまゝの形で臓器に移行する。結合キノホルムは腎より排泄されるが一部は胆汁中に排泄される。そしてその一部は細菌および腸管粘膜注)により遊離型となり再吸収される。微量の遊離型も胆汁に排泄される。

V 1 回及び連続経口投与の影響

すべての物質はそれが生体内に吸収された場合にその吸収される物質を a とし、吸収比を k_1 とする。その際吸収される量は $K_1 a$ である。一方において、生体より排泄される量は生体内の蓄積量 x に比例する。この比例常数を k_2 とする。そして時間 t に従う増加率を $\frac{dx}{dt}$ とすれば、 $\frac{dx}{dt} = k_1 a - k_2 x$ であらわされる。Roach の理論を用いて種々の条件における投与回数による蓄積値は表 7 に示した。(図 8)。

VI 臓器列分布

^{131}I ・一部 ^{125}I 又は ^{14}C キノホルムを用いて、ハツカネズミ (表 4, 5, 6, 8, 17) ダイコクネズミ (表 9, 10, 11, 17), ビーグル犬 (表 13, 14), 健康犬 (表 12, 13, 15), ネコ (表 17) の各臓器より、キノホルム分布を調べた。いずれの動物においても調べたすべての臓器組織に分布していることが判った。以下各臓器について述べる (表 18, 19, 21)。

1) 腎臓; 体内に入ったキノホルムは、先ず肝臓と腎臓に強く集積していることがわかる。特に腎臓においては集積が高いことはキノホルムの排泄臓器であることから当然であり、尿中でも高い放射能が貯えられている。尿中のキノホルムはすべてが抱合型 (可溶物) である (図 5) が、腎臓におけるキノホルムの約 3 分の 1 はクロロホルム溶性で遊離キノホルム (表 5, 9) であった。このことは遊離キノホルムにその毒性を認められている所から、腎臓に存在する遊離キノホルムにより腎機能障害が加わり、キノホルムの腎排泄を阻害する可能性が考えられる。事実、アレルギー腎炎を負荷した動物では対照群とくらべて著しく高い腎臓への蓄積がみられている (表 8)。マイクロオートラジオグラムによる腎臓内でのキノホルムは主として、近位尿細管上皮細胞でのとり込みがみられ、キノホルムは glomerus で排泄されて尿細管で再吸収されていると考えられる。腎臓内キノホルムの蓄積は、大体血液の減衰曲線に平行して速かに減衰する (図 7・B) が、血液に対する濃度比は、一般臓器の中では最も高く保たれている。一方グルクロン酸抱合物は尿細管で排泄される説もある⁹⁾。

2) 肝臓; 肝臓におけるキノホルムの蓄積は、腎臓と共に高く、いづれの動物においても共通していた。そのうちクロロホルム溶性分画の占める割合は約 34.5% で、遊離キノホルムが臓器の $1/3 \sim 1/2$ を占めていることがわかった。しかし時間経過につれて遊離キノホルムの占める割合は減少し、24 時間後には約 12% になる (表 9)。そして抱合後は血中及び胆道に放出されると考える。

3) 十二指腸; 十二指腸壁のキノホルム濃度は、ネコ・ダイコクネズミ (表 17, 9) において高い。減衰率が低く坐骨神経とともに、他臓器よりも半減期が長かった。クロロホルム溶性分画にも同じ傾向が認められた (表 9)。このことは、腸肝循環による再吸収と何らかの関連をもつものかもしれない。

4) 十二指腸内容物; 十二指腸内容物においては、極めて高いキノホルムの集積がみられた。ハツカネズミではその 14.4% はクロロホルム抽出のできる遊離キノホルムで腸肝循環の可能性を示している^{注)}。

5) 脂肪; 脂肪組織においては、尾静脈注射法による場合には (表 5, 9), 肝臓・腎臓について高い濃度の蓄積があり、クロロホルム溶性でも比較的多かった (表 5 等)。経口投与の場合には幾分低い濃度分布を示した。又、半減期は比較的長く、体内キノホルム停留の場所となり得ると考える。

6) 血液; 血液中のキノホルムはほとんどすべてアルブミン結合していることをすでに示した (図 1, 図 2) が、時間と共に減衰していることがわかる。表 9 のダイコクネズミの実験で明かなように、1 ~ 3.5 時間における第 1 相の減少度が強く、次の第 2 相 (3.5 - 24 時間) の減少度が少い。この 2 相において、血液の半減期を計算すると、第 1 相で 1 時間 50 分であった。このうちクロロホルム可溶分画のそれは、第 1 相・1 時間、第 2 相・14 時間、クロロホルム不溶分画では、第 1 相・14 時間、

第2相・19時間30分であった。静脈注射後1時間ではクロロホルム可溶分画が約1/4を占めているが、3.5時間後にはほとんど抱合しているものと考えられる。

7) 脾臓；ダイコクネズミ及び犬において脾臓に(表11, 13, 14)も脾臓・肺臓に等しいほどの放射能がみられている。又、ラジオオートグラフでは脾臓のβ細胞に分布することが明かになった³⁷。又、下垂体には末梢神経とほぼ同レベルの蓄積がみられる(表18)。このことは、実験的糖尿病をキノホルムによって、起さしめうる³¹⁾ことが調らべられており、その作用機序の解明に役立つであろう。その際、脾臓と下垂体と両組織の関与が考えられる。

8) 淋巴腺における分布はキノホルムの抗体産生抑制作用³⁰⁾と関係があるかも知れない。

9) 中枢神経組織；キノホルムの中枢神経組織侵入程度は他臓器にくらべて最も少く、血液脳関門に保護されていることを示しているが、犬、ネコ、ハツカネズミ、ダイコクネズミ何れも脳組織に含まれる血液成分に由来する放射能を差し引いても明かに有意の侵入は認められている。クロロホルム溶出分画比の血液又は血漿より高い事もこの事実を指している。

9-a) 大脳・海馬・小脳・脳幹及び脳下垂体；ビーグル犬及び雑犬(表12, 13, 15),ネコ(表17)などの大動物を用いて、中枢神経組織中での部位別濃度を調べた。大脳・海馬・小脳・脳幹での有意差はほとんど認められていないが、脳幹においてやや高い濃度(表15, 17)を示した。一方、ハツカネズミには大脳のアンモン角に病変が認められるという報告がある。

中枢神経系において脳血液関門の機能の低い比較的入りやすい部位として、1. pineal 2. area postrema 3. posterior pituitary 4. supraoptic crest 5. inter columnar tubercleなどが知られており、上述した下垂体において高い濃度が認められた結果と一致している。網膜には末梢神経とほぼ同一レベルのとり込みがみられた。視神経及び網膜の分布はキノホルム中毒時の視神経の⁸⁾障害と関係があるかも知れない。

9-b) 脊髄；脊髄におけるキノホルムの分布はすべての動物において、大脳・小脳・脳幹に比べてやや高い傾向が認められる。

ネコにおいて(表17)頸髄の前索・側索・後索・灰白質での分布濃度差をみたが、ほぼ homogeneousな分布をしていることがわかった。キノホルム中毒における脊髄は後索に限局した特異的変性が認められているが、その部位におけるキノホルム分布には特異性はなく、この点については病変部位とキノホルム分布の不一致点である(この点の詳細については後述する)。

10) 末梢神経系；末梢神経では、いづれの部分も中枢神経の5~10倍の濃度が認められ、このことはいづれの動物にも共通していた。又、半減期は長かった。

10-a) 視神経；脊髄程度の分布がみられたが、雑犬とビーグル犬において、網膜の濃度と視神経のキノホルム分布濃度を比較すると明かに網膜が高かった(表18)。それ故、網膜の神経節細胞の機能が失われることによるSMON犬における実験的キノホルム中毒の変性が考えられるが、顕微鏡下の変性研究と比較が必要である(脳神経であるがこの項に入れた)。

10-b) 後根神経節；脊椎レベルに比べると、ビーグル犬（腰髄）、雑犬（腰髄）、ネコ（頸髄）、ダイコクネズミ（腰髄）に比べて高い濃度が認められた。その値は脊椎より高い。それ故、末梢神経の導入に加うるに、イソニコチン酸ヒドラジッド中毒の例のように神経節細胞の機能が失われ、一方の末端である側索の変性と、他方の末端である坐骨神経の変性が生ずることが推定される。即ち、dying back disease の形で病変を生じ得ると考える。後根神経節のミトコンドリアの変性と関係ある事実かもしれない。

10-c) 半月神経節；後根神経節と同程度の強い放射能濃度がみられている。

10-d) 坐骨神経；中枢神経の5-10倍の濃度が、いづれの動物でも認められ、その半減期も著しく長い。ダイコクネズミの静脈投与実験（表9）で、1・3.5時間後の残存放射能から計算した半減期は3時間20分で第2相（3.5, 24時間）では14時間30分であった。又、ハツカネズミに1回投与した¹³¹Iキノホルムが、8時間後にも坐骨神経にのみ認められている（表9）。

ネコで、坐骨神経に比較的近位・遠位の濃度差をみたが有意差はなかった（表19）。なお、腓骨神経は坐骨神経よりやや低かった。このことから、末梢神経における axonal flow の役割は少いと考えられる。

10-e) 上腕神経；キノホルム中毒の際、病変の比較的少ない上腕神経にもやや低い放射能の分布が認められる。坐骨神経との差異について今後研究を行いたいと考えている。

Ⅶ 臓器内分布の総括

A) キノホルム臓器分布の動物差の総括

後根神経節への侵入率が高く、血液脳関門の働きが弱いことが、実験動物に発病させやすい事実を説明するかも知れない。キノホルム投与後1~1.5時間の血漿又は血液キノホルム濃度に対する臓器濃度の比率(%)を比較すると（表18, 21）、次の点が注目される。

1. 後根神経節では、ネコが最高、ビーグル犬及び雑犬がこれに次いでおり、病変をおこしにくいダイコクネズミは明かに低かった。
2. 腰髄は¹⁴Cキノホルムでは、ネコが最も高く、小動物では低い。又その分布は後根神経節より低い。
3. 坐骨神経の分布は中枢神経系より高く、ネコ、雑犬、ビーグル犬に高い。小動物では¹³¹Iキノホルム注射ダイコクネズミの分布が高かった。
4. 網膜は血液の37-41%（¹³¹Iキノホルム）で視神経より高い。
5. 視神経の分布はダイコクネズミでは少く（5%）、犬、ネコでは18~44%と高い（¹⁴Cキノホルム）。
6. 胆汁は、ビーグル犬、ネコでは血漿の500倍で特に高かった（¹⁴Cキノホルム）。
7. 尿中には血漿の9~96倍の放射能値がみいだされた（¹⁴Cキノホルム）。
8. 小腸内容物の放射能はビーグル犬では48倍で最も高く、ダイコクネズミ、ネコでは約9.5倍を

表 2 1 各種動物による臓器別分布の総括 (腹腔内注射の場合, ハツカネズミのみ静注)

| | ビーグル犬 ¹³¹ I | 健康雑犬 ¹³¹ I | ネ コ ¹⁴ C | ダイコクネズミ ¹⁴ C | ハツカネズミ ¹⁴ C | ビーグル犬 ¹⁴ C |
|-------------------------|--|---|---|--|---|--|
| 中枢神経 | 血液濃度の 1/8~1/10 で雑犬にくらべてやや低い ²⁾ | 血液濃度の 1/5 ~1/6 ²⁾ 脊髓の導入がや や高い | 血漿濃度の 1/3~1/30 脊髓・前索・側索・後 索・灰白質での分布に 濃淡はない | 血漿濃度の 1/8~2/17 半減期(時間) 3 0 分 | 血漿濃度の 1/7~ 1/14 半減期(時 間) 2 時間 4 3 分 | 血漿濃度の 1/6 ~1/8 でネコよ り高い。脳幹は ネコより低い |
| | オートラジオグラムでの 神経細胞への侵入が少い | | | | | |
| 末梢神経 | 血液の 1/2~2/3 中枢神経の 2~8 倍 | 血液の 1/2 視神経・半月神 経節がビーグル よりやや高い | 血漿の 1~2 倍, 中枢 神経の 2~5 倍, 坐骨 神経で近位・遠位の差 はない | 血漿の 1/10~2/3 坐骨神経の半減期 3 時 間 2 0 分, 1 回投与で 8 日後にも放射能がみ られる | 血漿の 1/10 半減期 2 時間 4 7 分 | 血漿濃度の 1/3 ~1/5, 視神経・ 後根神経節・半 月神経節・坐骨 神経何れもネコ より低い |
| | 上腕神経・坐骨神経・半月神経節・後根神経節・視神経にキノホルムの高い移行がみられるが, 坐骨神経への侵入はオートラジオグラムで証明しにくい | | | | | |
| 肝 臓 | 血液濃度の 3 倍で雑犬よ り高く, オートラジオグ ラムの所見と一致する | 血液濃度の 2 倍 | 血漿濃度の 10 倍以上 で他の動物より高い | 血漿濃度の 1/2~2 倍 | 血漿濃度以下 | ネコより低い 血漿の 4 倍 |
| 腎 臓 | 血液濃度の 2~4 倍 | 血液濃度の 1~ 3 倍 | 血漿濃度の 2~3 倍 | 血漿濃度の 1~3 倍 | 血漿濃度の 4 倍 | 血漿の 2 倍でネ コよりやや低い |
| いづれの動物も近位尿管上皮細胞にとり込みが多い | | | | | | |
| 胆 汁 | 胆汁移行が血液の 30 倍 を示している | 血液濃度の 30 倍 ビーグルと ¹³¹ I ではひとしい ¹²⁾ | 血漿濃度の 500 倍 | | 血漿濃度の 50 倍 | 血漿の 500 倍 でネコと等しい |
| 血 液 そ の 他 | 発症までの投与量が雑犬 の 3~4 倍 1 日量 350 ~450mg/kg 総投与量 13008±3506 mg/kg (大月, 立石他) | 発症をおこしや すい 1 日投与量 60~145mg/kg 総投与量 4161± 1984mg/ kg (大月, 立石) | 血液より臓器に速かに 移行 発症を雑犬と同程度に おこしやすい (大月, 立石他) | 半減期 1 時間 5 0 分 一般に病変がおこりに くく 1000 mg/kg 投与で 坐骨神経の電顕病変の み(小口) | 半減期 1 時間 | |

示した(¹⁴Cキノホルム)。

しかし詳細に観察すれば¹³¹Iキノホルムの例のみであり、尾静脈注射法であるので明確ではないが、未検である。後根神経節、半月神経節、網膜、視神経を除いてはダイコクネズミのそれが雑犬と大差のない場合がある。投与方法による差異も考えられるが、一方動物による神経細胞のキノホルム感受性の差異も否定出来ない。

B) 各種動物において共通した分布の総括

1. キノホルムの神経分布に、血液脳関門の機能の弱い部分に入りやすい。即ち、末梢神経(坐骨、後根神経、半月神経節)には、中枢神経の約5~10倍の濃度が認められる。坐骨神経節の半減期は長い。そして坐骨神経の附着の他に dying back による神経病変の発生形式が仮定される。
2. 中枢神経では、脊髄における分布がやや高い他は濃度差は認められない。且つ脊髄では後索・側索・灰白質・前索の濃度差は比較的少い。
3. 下垂体、網膜に高い濃度分布がみられる(犬および猫の一部)。
4. 一般臓器では、ほぼ腎臓・肝臓・脾臓・小腸・脂肪・肺臓・脾臓の順に分布し、すべての臓器に分布している。日数単位の半減期では、放射能値の高い腎臓が短く、腎に集積後の排泄が予測される。
5. クロロホルム溶性分画/全分画比より推定される遊離キノホルム/総キノホルム比は①血中では時間と共に減少する ②中枢神経系に高い ③経口投与方法は注射法より低い傾向がある。

C) 犬の病変との関係

感覚神経系; 後索の変性; 後根神経節細胞及び末梢知覚神経の放射能値の高いことより末梢神経の附着の他に dying back disease として説明され得るであろう。視神経に関しては網膜より説明は可能であろうが、網膜の神経細胞のミクログラフイ及び、鏡検像との詳しい対比が必要である。

運動神経系; 頭頂葉を含む大脳のとりこみが①1%含有と計算されている血液中の放射能値を差引いてもなお存在すること。②〔クロロホルム溶性分画/全分画〕比が大脳は血液より高いこと。より、その可能性は存在するが、一方その値は後根神経節細胞、末梢神経より低い。それ故、側索の変性を分布のみより説明することは現在では困難である。今後研究を行い度いと考えている。

VIII 負荷実験の考察(表19, 20)

四塩化炭素負荷により脂肪肝を起させた動物では、対照群にくらべて、生体内に分布する全キノホルムに対する遊離キノホルムの割合が増加することが明らかになった(表19)。これは、四塩化炭素肝障害による活性グルクロン酸、および活性硫酸の減少が主たる原因であると考えられるが、一方、肝臓のβ-グルクロナダーゼ活性が四塩化炭素で増加するとの報告⁶⁾もあり、その一因となり得ると考えられる。いづれにせよ肝障害負荷により遊離キノホルムの神経組織内の貯留が増加し、キノホルム中毒を発症しやすくすることが考えられる。又、腎臓の排泄能力を減少させると、血液中の放射性キノホルムの半減期が延長し、体外への排泄量が低下することがキノホルム中毒を起させやすくすると

考えられる。事実、臓器分布でも腎炎負荷群ではすべての臓器において増加していた。ことに、クロロホルム可溶分画についても同様に腎炎負荷により、また、腎炎負荷ダイコクネズミでは、腎臓においては著明なキノホルムの蓄積が認められ(表20)、このことはオートラジオグラムでも確認され³⁷⁾た。腎においては上位尿細管に集中し、腎盂には認められなかった。このことから、キノホルムの腎からの排泄は尿細管を経由するものと考えられる。アレルギー性腎炎により何らかの影響が尿細管におよび、尿細管の排泄能力の低下があつて、キノホルムが、血清及び臓器に蓄積されると考えられる。ことにクロロホルム可溶キノホルムの増加が認められることは、腎の病変を悪化させる可能性をもっており、このことがキノホルム中毒を増悪させる荷重因子となって悪循環をおこす可能性が考えられる。^{41,43)} S M O N と腎障碍の関係についてのキノホルムの果す役割については今後の詳しい検討を必要とする。一方において血清中の遊離キノホルムの半減期が延長することは、キノホルムの毒性が遊離キノホルムによると考えられている所から意義がある。

結 論

- 1) 生体内キノホルム投与後、および添加後試験管内の血清の radio-paper-electrophoresis によって、キノホルムの carrier は血清アルブミンであると考えられる。
- 2) キノホルムは腸・肝・胆道循環を行なう。また胆汁に血液の約30~500倍に及ぶ濃度が存在する。胆汁中に遊離キノホルムは極めて少なく、主としてグルクロン酸抱合物として存在する事が radio paper-chromatograph で証明された。腸内細菌及び腸粘膜によって、一部は遊離キノホルム型となる(14.4%)^{注)}。そして、小腸のクロロホルム溶性分画の半減期が長いので、小腸より吸収されると考えられる。
- 3) キノホルムの神経組織への分布は、血液脳関門の少く移行しやすい部に多い。a:末梢神経(坐骨神経、後根神経節、半月神経節)に入る。後根神経節の神経細胞に対する導入の成績よりは、dying back neuropathy による形式が考えられる。坐骨神経の半減期は長い。b:中枢神経(大脳、小脳、脊髄)には、脊髄にやや高いが放射能値には大差がない。その血液含量を1%として、血液放射能値を除外してもなお、放射能の存在が認められる。脊髄では一例であるが後索、側索、灰白質、前索の著明な濃度差は認められなかった。c:脳下垂体には高い分布が認められる。d:網膜にその分布は高い。
- 4) 一般臓器分布;腎臓・肝臓・脾臓・小腸・脂肪・肺・脾臓の順序に分布する。腎では半減期が短く、排泄が速い。脂肪に分布することはそれが体内蓄積の原因となりうると考えられる。
- 5) 臓器分布の動物差;イヌ・ネコはダイコクネズミ、ハツカネズミに比べて中枢神経系や、後根に対する放射能値が高く、その中毒の発生しやすい点と対応する。¹³¹Iキノホルムの尾静脈投与ではダイコクネズミの中枢神経の分布はやや高かった。犬のうちではビーグル犬は雑犬に比べて、前頭葉・小脳・脊髄に対する放射能値がやや低い。
- 6) 頻回投与の影響;5回目の経口投与で、whole body の放射能値は平衡に達し、その量は1

回投与の約2倍量である。

7) 四塩化炭素負荷; ダイコクネズミでは中枢および末梢神経系の遊離キノホルムによる放射能値が高く, 馬杉腎炎を発生させたダイコクネズミではキノホルムの血中濃度の減少が少なく, 腎臓および肝臓に蓄積される事が見い出された。

文 献

- 1) David, N.A., Johonstone, H.G., Reed, A.C. & Leake, C.D.; The treatment of amebiasis with iodochlorohydroxyquinoline (Vioform, N.N.R.), J. Amer. Med. Ass., 100;1658-1669, 1933
- 2) David, N.A.; Uncontrolled use of oral amebicides, J. Amer. Med. Ass. 129, 572, 1945
- 3) Haskins, W.T. & Luttermoser, G.W.; Urinary Excretion of Vioform and Diiodoquin. J. Pharmacol. Exp. Ther. 109, 201-205, 1953
- 4) Seegal, B.C., Harson, M., Gaynor, E.C. and Rothenberg, M.S.; Glomerulonephritis produced in dogs by specific antisera. The course of the disease resulting from injection of rabbit antidogplacenta serum or rabbit antidogkidney serum; J. Exp. Med. 102, 789-805, 1955
- 5) Das, A. & Mukherji S.L.; a new approach to synthesis of dihalogenated 8-quinolinol derivatives. J. Org. Chem. 22, 1111-1112, 1957
- 6) 河田肇, 小泉岳夫, 伊丹淳一, 和田竜七, 志水洋二; グルクロン酸抱合に関する実験的研究, Reports on Guronsan 中外製薬株式会社 東京. 56-61, 1957
- 7) Lajtha, A., Furst, S., Gerstein, A. & Waelsch, H.; Amino acid and protein metabolism of the brain: Turnover of free and protein bound lysine in brain and other organs. J. Neurochem. I, 289-300, 1957
- 8) Hobbs, H.E., Sorby, A. & Freedman, A.; Retinopathy following chloroquine therapy. Lancet II, 478-480, 1959
- 9) Ganong, W.F.; Review of Medical physiology. 4, p531 Lange Medical Publications, Canada 1963
- 10) Roeach, E., Roeach, A. & Haffter, D.; Polyneuropathie durch 5-nitro-8-hydroxychinoline in Tierexperimenten. Arch Toxikol 20, 313-322, 1965
- 11) Roeach, S.A.; A more rational basis for air sampling programs. Amer Industr Hyg. Ass. J. 27, 1-12, 1966
- 12) Liwendahl, K. & Lamberg, B.A.; Metabolism of ¹²⁵Iodochloroxyquinoline in man. I. Absorption binding and excretion. Nuclearmedizin 6, 20-31, 1967
- 13) Liwendahl, K. & Lamberg, B.A.; Metabolism of ¹²⁵Iodochloroxyquinoline in man. II. Absorption binding and excretion, Nuclearmedizin, 6, 32-43, 1967
- 14) Berggren, L. & Hansson, O.; Absorption of intestinal anti-

- septics derived from 8-hydroxyquinolines. Clin. Pharmacol. Ther. 9, 67-70, 1968
- 15) Sönksen, P.H., Ekins, R.P., Stevens, H.G., Williams, E.S. & Narbarro, J.D.N.; Serum-levels of protein-bound iodide and thyroxine after a course of Cloiquinol, Lancet II, 425-426, 1968
- 16) Bosse, J.A. & Wasserman, O.; On the blood content of guinea-pig tissues, Pharmacology (Basel) 4, 273-277, 1970
- 17) 井形昭弘, 豊倉康夫; キノホルムによる神経系障害に関する研究-キノホルム静注家兎における末梢神経障害. 医学のあゆみ 75, 309-310, 1970
- 18) 祖父江逸郎, 安藤一也; 腹部症状を伴う Myeloneuropathy (SMON) についてのこれまでの展望と問題点, 最新医学 24, 2390-2402, 1970
- 19) 高須俊明, 井形昭弘, 豊倉康夫; SMON患者にみられる緑毛舌, 神経症状とキノホルムの関連, 日本医事新報 2427, 24-32, 1970
- 20) 田村善臈; 生体試料からの非抱合型キノホルムの微量分析, スモン調査研究協議会研究報告書 No 3, 176-178, 1970
- 21) 椿忠雄, 本間義章, 星充; SMONの原因-キノホルムとの関連について, 臨床神経学 11, 126, 1971
- 22) 緒方正名, 友国勝磨, 本並一二三, 島田宣浩, 小坂淳夫, 安東醇, 渡辺昌祐, 大月三郎; ^{131}I キノホルムの生体内代謝, スモン調査研究協議会, 1971(3月), 東京
- 23) 大月三郎, 池田久男, 渡辺昌祐, 立石潤, 斉藤章, 黒田重利; イヌにおけるキノホルム慢性経口投与実験ならびに ^{131}I キノホルムの Autoradiography, スモン調査研究協議会キノホルム部会第一回研究会, 1971(7月), 東京
- 24) 大月三郎, 渡辺昌祐, 立石潤, 黒田重利, 緒方正名, 友国勝磨, 林澄子; 四塩化炭素及びアレルギー性腎炎負荷ラットにおける ^{131}I キノホルムの代謝・臓器別分布, 同上
- 25) 緒方正名, 友国勝磨, 林澄子, 大月三郎, 渡辺昌祐, 立石潤, 黒田重利; ^{131}I ・ ^{125}I ・ ^{14}C キノホルム生体内分布の時間経過, 同上
- 26) 緒方正名, 林澄子, 大月三郎, 渡辺昌祐, 立石潤, 黒田重利; ^{131}I ・ ^{14}C キノホルム生体内分布の時間経過(続報), 同上
- 27) 大月三郎, 池田久男, 渡辺昌祐, 立石潤, 斉藤章, 黒田重利; 犬・猫におけるキノホルム投与実験(続報) I キノホルム慢性経口投与実験 II 放射性キノホルムの microautoradiography, 同上
- 28) 橋本和夫, 安藤剛; アクリルアミドによる神経障害作用の研究, 第44回日本産業医学会講演集 東京, 228, 1971
- 29) 小口喜三夫, 佐藤猛, 椿忠雄; キノホルム投与ラットの末梢神経の電顕学的研究, スモン調査研究協議会研究報告会抄録集 55, 1971
- 30) 松橋直等; スモン調査研究協議会研究報告追加討論, 1971
- 31) 三村和夫, 大音康郎, 中野益弘他; キノホルムによる実験的糖尿病, 四国医誌 27, 169-170, 1971
- 32) 難波昌弘, 篠井格, 藤井靖久, 谷崎勝郎, 三好勇夫, 谷崎一郎; 腎不全に続発したSMONの2症例, 臨床神経学 11, 154, 1971
- 33) 緒方正名, 友国勝磨, 林澄子, 渡辺昌祐, 立石潤, 黒田重利, 大月三郎, 安藤醇; 放射性キノホルムのハツカネズミ, ダイコクネズミにおける蓄積および排泄, 医学と生物学 83(1), 9-14,

1971

- 34) 緒方正名, 渡辺昌祐, 立石潤, 黒田重利, 大月三郎; ^{14}C キノホルムのハツカネズミ生体内分布, 医学と生物学 83(2), 79-82, 1971
- 35) 緒方正名, 渡辺昌祐, 立石潤, 黒田重利, 林澄子, 大月三郎; ^{131}I キノホルムの静脈内注射後のダイコクネズミ臓器内蓄積量の時間経過, 医学と生物学 83(4), 197-201, 1971
- 36) 高橋康夫, 荒木一明 生体内におけるキノホルムの運命とその作用, 第74回日本神経学会抄録, 134-137, 1971
- 37) 立石潤, 池田久男; キノホルム経口投与による犬の慢性中毒症状について, 医学のあゆみ 76, 611, 1971
- 38) 立石潤, 池田久男, 齊藤章, 黒田重利, 早原敏之, 大月三郎; SMONと同一の脊髄後索変性を示した慢性キノホルム中毒犬, 医学のあゆみ 77, 205-206, 1971
- 39) 立石潤, 黒田重利, 渡辺昌祐, 齊藤章, 大月三郎, 緒方正名; ^{131}I キノホルム投与犬のラジオ・オートグラフィ, 医学と生物学 83(3), 91-96, 1971
- 40) 立石潤, 池田久男, 齊藤章, 早原敏之, 黒田重利; 慢性キノホルム中毒犬の病理所見, 第12回日本神経病理学会で発表
- 41) 丹羽豊郎, 松井正二; 急性腎盂炎に続発した腹部症状を伴う脳脊髄炎の一剖検例, 臨床神経学 11, 26, 1971
- 42) 山田英智, 東浅英夫; 実験的キノホルム中毒の神経病理, スモン調査研究協議会キノホルム部会第2回研究プログラム 19-20, 1971
- 43) 梅原千治, 室生勝, 今井竜雄; 急性腎不全で死亡せる急性脊髄炎(スモン?)の二症例, 臨床神経学 11, 26, 1971
- 44) 渡辺昌祐, 立石潤, 黒田重利, 大月三郎, 緒方正名, 友国勝磨, 安藤醇; 放射能キノホルムの神経組織への移行, 医学と生物学 83(1), 15-19, 1971
- 45) 渡辺昌祐, 立石潤, 黒田重利, 大月三郎, 緒方正名, 友国勝磨; 四塩化炭素中毒ダイコクネズミにおける ^{131}I キノホルムの代謝, 医学と生物学 83(2), 81-83, 1971
- 46) 緒方正名, 大月三郎, 渡辺昌祐, 立石潤, 黒田重利; 標識キノホルム生体内分布・代謝(ネコ, ラット及び動物差について), スモン調査研究協議会キノホルム部会第3回研究会, 1972(3月), 東京
- 47) 緒方正名, 入見硬, 大月三郎, 渡辺昌祐, 立石潤, 黒田重利; 標識キノホルムの生体内分布・代謝(犬による実験成績), 同上
- 48) 大月三郎, 渡辺昌祐, 立石潤, 齊藤章, 黒田重利, 緒方正名; 放射性キノホルムの micro-autoradiography(その3), 同上
- 49) H. Keberle, K. Schmid, Hp. Egger; Vioform Resorption, Verteilung und Ausscheidung beim Tier, Personal Communication, 1972
- 50) 高垣玄吉郎; 脳関門系 裕田裕三篇, 脳の生化学 p92-101 朝倉書店 東京 1969
- 51) Retzlaff, K; Z. exper. Med, 34, 133, 1923
- 52) Qka, T; Tohoku J. exp. med., 6, 489, 1925
- 53) 町田, 長崎医学会雑誌, 14(8), 昭和11.

(注)

キノホルムが胆汁に排泄され種差はあるがその大部分は抱合型、一部分は遊離型である。それらが何れも腸管より再吸収される。一方、キノホルムの抱合物が遊離の形になりうるか、否かについて、そのモデルとして考えうるビリルビンについては、腸管内で腸管内諸物質及び腸管上皮により吸収に際して遊離型になると云うRetzlaff⁵¹⁾の文献、及びこれに対し遊離型になり難く、動物差が存在すると述べている岡⁵²⁾、町田⁵³⁾などの文献があるので、腸管における遊離型えの変換については今後の詳細な検討を必要とする。腸内細菌群の差も考えられる。