

Nitrofuran 化合物の吸収, 分布および排泄

高井 明・中島良文・清水悦郎・寺島信雄

富山化学工業株式会社総合研究所

(昭和 48 年 12 月 15 日受付)

緒 言

Nitrofuran 化合物は, 現在臨床上重要な位置を占めているが, その生体内挙動についての研究は少ない。Nitrofuran 化合物は生体に取り込まれると, その *in vitro* で示される強力な抗菌力が低下することが知られている。そのため bioassay により nitrofuran 化合物の生体内挙動を検討することは困難であるので, われわれは Fig. 1 に示した 4 種の nitrofuran 化合物を ^{14}C で標識し, ラットに経口投与して, 血漿中濃度, 尿中, 胆汁中および糞中排泄, および組織内濃度について検討し

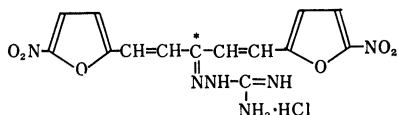
たので報告する。

実験材料および方法

(1) ^{14}C 標識 nitrofuran 化合物

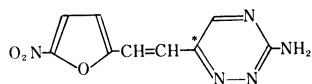
実験に使用した ^{14}C 標識 nitrofuran 化合物の構造式, 標識位置および比放射能を Fig. 1 に示した。 ^{14}C -PZ および ^{14}C -FT-H は第一化学薬品株式会社に合成依頼したものであり, ^{14}C -FT および ^{14}C -FT-Ac は高井^{1,2)}らの方法に準じて ^{14}C -FT-H から合成した。また, これらの標識化合物は, 薄層クロマトグラフィー (吸着層: Merck kieselgel HF₂₅₄ 厚さ 0.25 mm, 展開溶媒: クロロホルム; エチレングリコールモノメチルエーテル; ピリジン60:3:1) を行ない, 薄層クロマトグラムスキャナを用いて, 放射能のスポットを調べたところ, ただ 1 個のスポットが検出されただけであり (Rf 値: PZ 0.12, FT-H 0.48, FT 0.31, FT-Ac 0.39), またその相当する部分を削り取り, 放射能測定用バイアル瓶に移し, ジメチルホルムアミド 1 ml を加えて抽出し, トルエン系シンチレーター 10 ml を加えて放射能を測定したところ, どちらの化合物の場合も, 95~97%の放射能の回収率を示したので, どちらの標識化合物も, 95%以上の放射化学的純度を持つものとし実験に供した。

Fig. 1 Chemical structure of nitrofuran compounds. *: labeled position



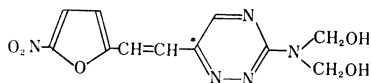
1,5-Bis(5-nitro-2-furyl)-1,4-pentadiene-3-one-amidinohydrazone hydrochloride (PZ)

^{14}C -PZ: S. A., 0.99 mCi/g



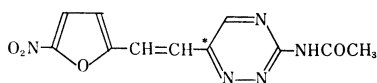
3-Amino-6-[2-(5-nitro-2-furyl) vinyl]-1,2,4-triazine (FT-H)

^{14}C -FT-H: S. A., 1.00 mCi/g



3-Di(hydroxymethyl) amino-6-[2-(5-nitro-2-furyl) vinyl]-1,2,4-triazine (FT)

^{14}C -FT: S. A., 0.807 mCi/g



3-Acetamido-6-[2-(5-nitro-2-furyl) vinyl]-1,2,4-triazine (FT-Ac)

^{14}C -FT-Ac: S. A., 1.20 mCi/g

(2) 実験動物

Wistar 系雌性ラット体重 200 g 前後のもが使用された。

(3) 薬物投与

薬物を 0.3% CMC 溶液で 1 mg/ml の濃度で用時懸濁して調製し, 胃ゾンデを用いて, 10 mg/kg を経口投与した。なお, ^{14}C -PZ を 100 mg/kg 経口投与した場合には, 10 mg/ml の懸濁液を調製した。また動物は薬物投与前 1 夜絶食させられた。

(4) 放射能の測定

放射能はすべて Aloka LSC 601 型液体シンチレーションカウンターで測定された。シンチレーターは, DPO 4 g および POPOP 0.1 g をトルエン 1 L に溶解したトルエン系シンチレーター, および DPO 4 g, POPOP 0.25 g およびナフタリン 112 g をジオキサン 1 L に溶解

Table 1 Distribution of ^{14}C in rat tissues after oral administration of ^{14}C -PZ

Tissues	Dose		10 mg/kg		100 mg/kg	
	Time (hr)					
		2	4	2	4	
Plasma	0.06	0.14	0.59	0.61		
Pancreas	0.05	0.14	0.30	0.25		
Spleen	0.13	0.20	0.29	0.58		
Adrenal	0.12	0.19	0.51	0.51		
Kidney	0.36	1.06	2.73	4.54		
Liver	0.18	0.44	1.10	1.64		
Heart	0.10	0.09	0.43	0.16		
Lung	0.17	0.23	0.39	0.46		
Stomach	0.69	0.41	3.52	9.96		
Intestine	0.17	0.56	3.74	4.24		
Bladder	0.10	0.17	2.23	1.12		
Testis	0.04	0.04	0.02	0.08		
Fat	0.05	0.05	0.13	0.45		
Muscle	0.07	0.10	0.15	0.19		
Brain	0.04	0.14	0.14	0.33		
Eye ball	0.05	0.10	0.16	0.33		

Results are expressed as μg equivalents of PZ per g or ml, and represents the mean of three experiments.

Table 2 Distribution of ^{14}C in rat tissues after the oral administration of 10 mg/kg of ^{14}C -FT-H

Tissues	Time (hr)					
		1	2	4	6	24
Plasma	0.63	0.46	0.25	0.28	0.06	
Pancreas	0.73	0.57	0.12	0.21	0.02	
Spleen	0.58	0.35	0.27	0.22	0.16	
Adrenal	0.63	0.94	0.14	0.47	0.10	
Kidney	11.07	7.18	2.41	2.69	0.78	
Liver	6.02	5.78	1.57	1.44	0.41	
Heart	0.46	0.55	0.47	0.18	0.03	
Lung	0.89	0.59	0.22	0.57	0.05	
Stomach	9.11	4.45	0.57	0.33	0.28	
Intestine	6.10	5.49	0.87	0.94	0.22	
Bladder	2.59	0.89	0.42	1.45	0.20	
Testis	0.26	0.21	0.07	0.09	0.02	
Fat	0.34	0.36	0.09	0.09	0.00	
Muscle	0.21	0.26	0.08	0.20	0.04	
Brain	0.13	0.18	0.05	0.08	0.02	
Eye ball	0.25	0.25	0.07	0.06	0.05	

Results are expressed as μg equivalents of FT-H per g or ml, and represents the mean of three experiments.

Table 3 Distribution of ^{14}C in rat tissues after the oral administration of 10 mg/kg of ^{14}C -FT

Tissues	Time (hr)							
		1/2	1	2	4	6	24	48
Plasma		1.17	1.11	1.35	0.47	0.30	0.13	0.11
Pancreas		0.24	0.46	0.50	0.23	0.26	0.09	0.27
Spleen		0.44	0.52	0.48	0.38	0.35	0.39	0.29
Adrenal		0.54	0.63	0.64	0.36	0.39	0.36	0.20
Kidney		10.82	8.91	9.02	5.60	3.47	1.66	0.89
Liver		6.83	7.37	6.53	2.89	2.38	0.84	0.61
Heart		0.46	0.35	0.49	0.24	0.24	0.17	0.10
Lung		0.78	0.80	0.78	0.44	0.31	0.22	0.20
Stomach		60.31	27.16	2.91	3.89	0.79	0.30	0.24
Intestine		33.80	10.95	3.82	7.03	0.89	0.44	0.41
Bladder		1.59	2.72	3.97	0.65	0.47	0.27	0.15
Testis		0.13	0.20	0.20	0.13	0.14	0.08	0.07
Fat		0.16	0.31	0.25	0.13	0.12	0.04	0.06
Muscle		0.26	0.22	0.27	0.15	0.14	0.08	0.05
Brain		0.10	0.10	0.14	0.10	0.08	0.11	0.06
Eye ball		0.21	0.19	0.22	0.17	0.13	0.20	0.13

Results are expressed as μg equivalents of FT per g or ml, and represents the mean of three experiments.

Table 4 Distribution of ^{14}C in rat tissues after the oral administration of 10 mg/kg of ^{14}C -FT-Ac

Tissues	Time (hr)	1	2	4	6	24
Plasma		0.30	0.56	0.46	0.36	0.09
Pancreas		0.23	0.26	0.52	0.32	0.17
Spleen		0.18	0.32	0.47	0.50	0.25
Adrenal		0.32	0.45	0.61	0.59	0.32
Kidney		1.96	4.91	5.98	4.59	1.25
Liver		1.09	2.61	1.98	2.34	0.50
Heart		0.19	0.29	0.30	0.27	0.11
Lung		0.23	0.37	0.52	0.37	0.12
Stomach		0.94	1.07	0.68	0.74	0.15
Intestine		0.62	1.17	0.65	0.45	0.09
Bladder		0.57	1.29	1.67	0.93	0.25
Testis		0.09	0.10	0.13	0.14	0.08
Fat		0.13	0.21	0.34	0.20	0.16
Muscle		0.11	0.17	0.28	0.18	0.09
Brain		0.08	0.11	0.16	0.11	0.08
Eye ball		0.11	0.12	0.25	0.15	0.09

Results are expressed as μg equivalents of FT-Ac per g or ml, and represents the mean of three experiments.

Fig. 2 Plasma levels of ^{14}C , as expressed as μg equivalents of each nitrofurantoin compound per ml plasma, in rats as function of time after the oral administration of 10 mg/kg of ^{14}C -nitrofurantoin compounds.

Each point represents the mean of three experiments.

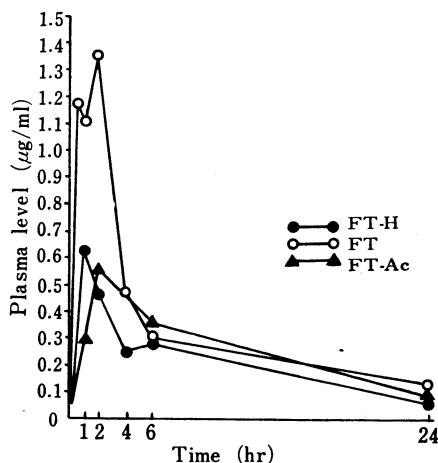


Table 5 Percent recovery of radioactivity in urine and feces of rats after the oral administration of 10 mg/kg of ^{14}C -nitrofurantoin compounds

Time (hr)	Drug		PZ		FT-H		FT		FT-Ac	
	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces
0~24	1.55	88.24	28.64	49.67	27.44	56.98	14.05	77.55		
24~48	0.17	7.59	1.39	8.37	0.47	5.70	0.15	2.49		
48~72	0.09	0.98	0.32	0.33	0.24	0.17	0.20	0.54		
72~120	0.07	0.09	0.12	0.12	0.24	0.20	0.11	0.17		
Total	1.88	96.90	30.47	58.49	28.39	63.05	14.51	80.75		
	99.78		88.96		91.34		94.26			

Results are expressed percentage of dose and represents the mean of three experiments.

したジオキサン系シンチレーターの種類が用いられ、クエンチングの補正は外部標準法および内部標準法が併用された。

(5) 血漿中および組織内濃度の測定

^{14}C 標識 nitrofurantoin 化合物投与後、各測定時間ごとに3匹のラットを頸動脈から採血して殺し、脾臓、膵臓、副腎、腎臓、肝臓、心臓、肺、胃、小腸(空腸部)、膀胱、睪丸、脂肪(腎臓周辺)、筋肉(大腿筋)、脳(大

脳) および眼球を摘出し、生理食塩水で洗浄した後、濾紙で水分を拭き取り秤量し、その約 0.1 g を正確に放射能測定用 vial に取り、Soluen-100 1 ml を加え、50°C で5~10時間加温して組織を完全に溶解させた後、必要ならば30%過酸化水素水1滴を加えて脱色し、トルエン系シンチレーター 15 ml を加えてその放射能を測定した。血漿は採取した血液を 3000 rpm で10分間遠沈しその上澄 0.1 ml を vial に取り組織の場合と同様に処理

Table 6 Percent recovery of radioactivity in bile of rats after the oral administration of 10 mg/kg of ^{14}C -nitrofurans compounds

Time (hr)	Drug	PZ	FT-H	FT	FT-Ac
0~1		0.05	2.24	6.68	0.16
1~2		0.06	3.15	3.69	0.43
2~3		0.04	2.80	2.17	0.53
3~5		0.07	4.53	2.00	1.19
5~24		0.36	5.67	2.56	7.36
Total		0.58	18.39	17.12	9.67

Results are expressed as percentage of dose, and represents the mean of two or three experiments.

して放射能を測定した。

(6) 尿中および糞中排泄率の測定

薬物投与後ラットを代謝ケージに入れ、尿および糞を別々に採取し、尿は水で一定量に希釈し、その1~2 mlを正確に vial に取り、ジオキサン系シンチレーター-15 ml を加えて、また、糞は水約 100 ml およびジメチルホルムアミド約 50 ml を加えて、硝子製ホモジナイザーを用いてホモジナイズした後、200 ml のメスフラスコに移し水を加えて正確に 200 ml とし、その 1.0 ml を vial に取り、ジメチルホルムアミド 1 ml を加え、50°C で 30 分間加温した後、ジオキサン系シンチレーター 15 ml を加えて、それぞれ放射能を測定した。

(7) 胆汁中排泄率の測定

ラットを背位に固定し、エーテル麻酔下で開腹し、総胆管にカニューレションして胆汁を体外に導き、開腹部を縫合し、麻酔がさめてから薬物を経口投与して 24 時間、経時的に胆汁を採取した。胆汁中の放射能は尿の場合とどのような方法で測定された。

結 果

(1) 血漿中および組織内濃度の経時変化

薬物投与後、経時的に動物を殺し、血漿中および組織内の放射能濃度を測定した結果を Fig. 2 および Table 1~4 に示した。

^{14}C -PZ を除く各 nitrofurans 化合物は比較的速やかに血漿中に移行し、血漿中濃度の最高値は、 ^{14}C -FT-H では投与後 1 時間で FT-H 相当量約 0.63 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 ^{14}C -FT では投与後 2 時間で FT 相当量約 1.35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および ^{14}C -FT-Ac では投与後 2 時間で FT-Ac 相当量約 0.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。また組織内への放射能の移行

も速やかで短時間で各組織に分布し、腎臓、肝臓、膀胱および消化管に比較的高濃度に分布していることが認められた。また、どちらの薬物においても、投与後 24 時間では血漿中および組織内濃度は非常に低く、放射能の消失も速やかであった。 ^{14}C -PZ の場合、投与量が 10 mg/kg では他の薬物に比べて血漿中および組織内濃度が非常に低かった。投与量を 100 mg/kg とした場合、分布量は若干増加したがやはり低値であった。

(2) 尿中および糞中排泄

^{14}C -Nitrofurans 化合物 10 mg/kg をラットに経口投与した場合の尿中および糞中排泄率を Table 5 に示した。経口投与された nitrofurans 化合物の排泄は速く、主に糞中から排泄され、投与後 120 時間までに、尿中および糞中にほぼ完全に排泄された。

(3) 胆汁中排泄

^{14}C -Nitrofurans 化合物 10 mg/kg をラットに経口投与し、投与後 24 時間までの胆汁中排泄率を Table 6 に示した。24 時間までに ^{14}C -PZ では投与した放射能の約 0.6%、 ^{14}C -FT-H および ^{14}C -FT では 17~18% および ^{14}C -FT-Ac では約 10% が胆汁中に排泄された。

考 察

^{14}C -Nitrofurans 化合物をラットに 10 mg/kg 経口投与した場合、それぞれ異なった生体内挙動を示した。 ^{14}C -PZ では体内に分布する放射能は非常に少なく、また、尿中および胆汁中から排泄される放射能がわずかであることなどから、PZ は消化管からほとんど吸収されない薬物であると思われる。 ^{14}C -FT-H および ^{14}C -FT については、尿中および胆汁中排泄率がほぼ等しいので消化管からの吸収率はほぼ等しいものと推察できる。しかし、Fig. 2 に示した血漿中濃度を比較すると、 ^{14}C -FT のほうがはるかに高い値に到達している。これは、 ^{14}C -FT を経口投与した場合、投与直後に消化管壁に非常に高濃度に取り込まれること、および胆汁中排泄が投与直後 ^{14}C -FT-H の場合に比較して多いことなどから、投与直後の消化管からの吸収は ^{14}C -FT のほうがかなり速いことが推察され、血漿中濃度が高くなったものと思われる。また、 ^{14}C -FT-Ac の場合、排泄率から予想される吸収量は ^{14}C -FT-H の約半分であるにもかかわらず、血漿中濃度は ^{14}C -FT-H とほぼ等しい。このことは尿中および胆汁中排泄が遅いことを考慮すれば納得できる結果である。このように、それぞれ構造が類似している nitrofurans 化合物であつても生体内挙動に大きな相異があり、興味あることである。

標識化合物を用いた尿中、糞中および胆汁中排泄率の結果から、それぞれの nitrofurans 化合物 10 mg/kg を

ラットに経口投与した場合の消化管からの吸収率を推定すると、PZ では2~4%, FT-H および FT では40~50%, FT-Ac では約20%である。

また、吸収された薬物は、腎臓、肝臓、膀胱および消化管に他の組織に比較して高濃度に分布し、投与された薬物は120時間までに、ほぼ完全に体外に排泄され、これらの nitrofuran 化合物には蓄積性がないものと思われる。

なお今回報告した生体内濃度の値は、木村ら⁸⁾がウサギおよびマウスを用いて、FT-H, FT および FT-Ac を経口投与した場合の血漿中、尿中および胆汁中濃度を bioassay で求めた値に比較すると非常に大きい。これは nitrofuran 化合物が生体に取り込まれた場合、不活性化を受けることによるものと考えられるので、今後代謝について検討を行なう予定である。

要 約

4種の nitrofuran 化合物を¹⁴Cで標識し、ラットに経口投与し、吸収、分布および排泄を検討し、以下に示した知見を得た。

(1) 実験に使用した nitrofuran 化合物 10 mg/kg をラットに経口投与した場合の吸収率は、PZ では2~4%, FT-H および FT では40~50%, FT-Ac では約20%である。

(2) 血漿中濃度の最高値は、¹⁴C-FT-H では投与後1時間で FT-H 相当量約 0.63 μg/ml, ¹⁴C-FT では投与

後2時間で FT 相当量約 1.35 μg/ml および ¹⁴C-FT-Ac では投与後2時間で FT-Ac 相当量約 0.56 μg/ml であつた。また、これらの nitrofuran 化合物は血漿中より速やかに消失した。

(3) 投与されたこれらの nitrofuran 化合物は腎臓、肝臓、胃、腸および膀胱に比較的高濃度に、脾臓、脾臓、副腎、心臓、肺、睾丸、脂肪、筋肉、脳および眼球には比較的低濃度に分布し、投与後24時間では各組織中の放射能は非常に少なくなつた。

(4) 経口投与された nitrofuran 化合物は、投与後120時間までにほとんど体外へ排泄され、蓄積は認められなかつた。

文 献

- 1) 高井明, 才川勇: ニトロフラン系化合物の薬学的研究 (第2報), 1, 5-Bis(5-nitro-2-furyl)-1, 4-pentadiene-3-one amidinohydrazone およびその閉環成環体の加水分解反応について。薬学雑誌 84: 9, 1964
- 2) 高井明, 才川勇: ニトロフラン系化合物の薬学的研究 (第3報), 3-Amino-1, 2, 4-triazine 誘導体の合成ならびに抗菌性について。薬学雑誌 84: 16, 1964
- 3) 木村義民, 甲斐原守夫, 吉田耕作, 新井義夫, 高橋昌巳, 栗山一夫, 宮永嘉隆: 1, 2, 4-Triazine 核を有する新規ニトロフラン誘導体に関する基礎的研究 (第2報)。Chemotherapy 11: 238, 1963

ABSORPTION, DISTRIBUTION AND EXCRETION OF NITROFURAN COMPOUNDS

AKIRA TAKAI, YOSHIFUMI NAKASHIMA, ETSURO SIMIZU and NOBUO TERASHIMA
Research Laboratory of Toyama Chemical Co., Ltd.

Absorption, distribution and excretion of four nitrofuran compounds were studied in rats, using ^{14}C -labeled materials.

(1) When 10 mg/kg of these nitrofuran compounds were administered orally to rats, expected absorption percentage were as follows, 1,5-bis (5-nitro-2-furyl)-1,4-pentadiene-3-one amidinohydrazone hydrochloride (PZ) : 2~4%, 3-amino-6-(2-(5-nitro-2-furyl) vinyl)-1,2,4-triazine (FT-H) and 3-di (hydroxymethyl) amino-6-(2-(5-nitro-2-furyl) vinyl)-1,2,4-triazine (FT) : 40~50%, and 3-acetamido-6-(2-(5-nitro-2-furyl) vinyl)-1,2,4-triazine (FT-Ac) : about 20%.

(2) The plasma level of radioactivity reached maximum within 1 hour for ^{14}C -FT-H or 2 hours for ^{14}C -FT and ^{14}C -FT-Ac after oral administration, and then disappeared rapidly.

(3) The distribution of ^{14}C -labeled nitrofuran compounds in rats tissues showed comparatively higher levels in kidney, liver, bladder, stomach and intestine, and lower in pancreas, spleen, adrenal, heart, lung, testis, fat, muscle, brain and eye ball, and most of them were found to be practically negligible at 24 hours after oral administration.

(4) Excretion studies showed that the radioactivity of these ^{14}C -labeled nitrofuran compounds were excreted completely within 120 hours after oral administration.