

# ニワトリにおける Diisopropyl fluorophosphate の吸収と体内分布

石 黒 茂・宮 尾 陟

(昭和 49 年 8 月 23 日受理)

## Absorption and Distribution of $^{32}\text{P}$ -labeled Diisopropyl fluorophosphate in the Laying Hens

Shigeru ISHIGURO and Noboru MIYAO

(Laboratory of Veterinary Pharmacology)

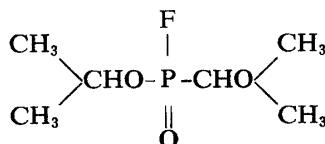
1937 年 G. Schrader により Diisopropyl fluorophosphate (以下 DFP) が見出されて以来, TEPP, EPN, parathion など多くの有機リン剤が開発された。これらの有機リン殺虫剤の殺虫作用は神経毒によるもので、著しく強力で速効性があり、すぐれた殺虫力を示す一方、この毒性は温血動物にも同様に作用するので、人畜にも強い毒性を示すものが多かった。1950 年 malathion が発見されてから低毒性有機リン時代に入り、その後 sumithion, baycid などが研究開発され実際面で使用されている。

しかしながら有機リン剤ばかりでなく、有機塩素剤その他のいろいろな農薬が広く使用されるようになって、農薬を食用作物や飼料作物に散布したものが、収穫物に残留し、それが人畜に摂取されて中毒をおこすいわゆる残留毒の問題が提起されるようになった。

本研究は農業および公害有毒物質などの畜産物への移行に関する総合研究の一環として有機リン殺虫剤をその対象としたものであるが、経済的な面で放射性有機リン化合物の入手可能なものが DFP のみであったので、やむなく DFP を用いた。すなわち経口的に投与された DFP が消化管内ですぐに破壊され、無機のリンと同じ経過で吸収され、体内分布するかどうかを知る目的で、DFP- $^{32}\text{P}$  と無機の  $\text{H}_3\text{PO}_4$ - $^{32}\text{P}$  を産卵鶏に経口投与した後の吸収、分布状態を比較検討したものである。

### 材料ならびに方法

DFP は  $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{FO}_3\text{P}$  で以下の構造のものである。



分子量 184.15 で、水には  $20^\circ\text{C}$  で 1.5% 溶解する、

植物油にはよく溶けるが、鉱物油には溶けがたい。

DFP は広範囲の害虫に接触的に作用し、その毒性はイエバエの局所施用による  $\text{LD}_{50}$  は  $15 \mu\text{g/g}$  であり、マウスに対する経口急性毒性  $\text{LD}_{50}$  は  $37 \text{mg/kg}$ 、皮下毒性  $\text{LD}_{50}$  は約  $5 \text{mg/kg}$  である。また DFP はコリン作働薬としてヒトの緑内障や筋無力症の治療薬としても用いられている。

本研究では英国 RCC 製の DFP- $^{32}\text{P}$  および  $\text{H}_3\text{PO}_4$ - $^{32}\text{P}$  を用いた。

供試動物：白色レグホン種 AA-26 の約 250 日令の体重 1.3~1.5 kg の産卵中のもを使用した。薬物の投与前 24 時間絶食させ、水だけは自由に給与した。また薬物投与 30 分後より自由採食とした。

薬物の投与：経口投与の際は  $100 \mu\text{Ci}$  の DFP- $^{32}\text{P}$  ならびに  $\text{H}_3\text{PO}_4$ - $^{32}\text{P}$  をカプセルにとり投与した。また静脈内投与は  $50 \mu\text{Ci}$  を翼下静脈より注入した。

採血：所定の時間後に翼下静脈より凝固防止にヘパリントナトリウムを用いて、2 ml の血液を乾燥注射器に採血し、スピッツグラスへ移して、遠心分離により血漿を分離した。

ヘマトクリット値の測定：毛細管法を用いて常法にしたがった。

なお血球中の  $^{32}\text{P}$  濃度は次式により計算によって求めた。

$$C = \frac{\text{WB} - \left( P \times \frac{100 - \text{Ht}}{100} \right)}{\frac{\text{Ht}}{100}}$$

C = 血球中の  $\text{cpm/ml}$

P = 血漿中の  $\text{cpm/ml}$

WB = 全血中の  $\text{cpm/ml}$

Ht = ヘマトクリット値 (%)

臓器の摘出：pentobarbital sodium で麻酔した後、頸動脈より放血致死せしめ、ただちに開腹して目的

の臓器を摘出した。1 gm 位の組織を正確に秤量して、マイクロケルダール用酸化フラスコにとり 70%  $\text{HClO}_4$  1 ml を加えて灰化した。灰化終了後飽和  $\text{NaOH}$  0.5 ml を加えて中和し、水で全量を 10 ml として供試液とした。

**腸管の摘出:** *in vitro* における  $^{32}\text{P}$  の取り込みをみるための腸管は、ニワトリを電殺 (100 V) して、ただちに開腹し、幽門部より 2 cm (以下幽門部と略す)、および卵黄盲憩室から口側へ 10 cm の部位 (以下卵黄盲憩室部と略す) それぞれより 3 cm の長さの腸管を切りとり 250~300 mg の切片とした。この切片を 0.05  $\mu\text{Ci}$  の  $^{32}\text{P}$  を含む medium [0.151 M  $\text{NaCl}$ , 0.004 M  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (pH 7.4), 0.02 M glucose,  $4 \times 10^{-4}$  M  $\text{CaCl}_2$ ]<sup>12)</sup> に入れ、気相を  $\text{O}_2$  で置換して 37°C で所定の時間振盪した。振盪終了後の組織は  $^{32}\text{P}$  を含まない上記 medium でよく洗った後、前述の方法で灰化し、組織および medium 中の  $^{32}\text{P}$  濃度を測定して、組織と medium 中の  $^{32}\text{P}$  濃度の比率から  $^{32}\text{P}$  の組織の蓄積程度を比較した。

**放射能測定:** 血液、血漿は 0.2 ml、組織灰化溶液は 0.1 ml をそれぞれステンレス製試料皿に均一になるようにとり、赤外線ランプで乾燥後、日本無線医理学研究所製ガスフローカウンター JDC-103 型で放射能を測定した。

## 実験結果

### 1. 全血、血漿中の $^{32}\text{P}$

$\text{DFP-}^{32}\text{P}$  ならびに  $\text{H}_3\text{PO}_4\text{-}^{32}\text{P}$  のそれぞれ 100  $\mu\text{Ci}$  を経口投与した後、3 時間より 24 時間までの全血および血漿中の  $^{32}\text{P}$  濃度を Fig. 1, 2 に示した。3 羽の産卵鶏について同一の実験を 2 回くり返し各回 3 羽の平均値を図示してある。

全血、血漿いずれも、DFP は最初の観察時間である投与 3 時間後をピークとして以後時間経過とともにその  $^{32}\text{P}$  濃度は漸減している。一方  $\text{H}_3\text{PO}_4$  は投与 9~12 時間をピークとした  $^{32}\text{P}$  濃度を示した。この結果は DFP が  $\text{H}_3\text{PO}_4$  に比べて腸管からの吸収あるいは血中よりの消失が速かであることを示唆している。つぎに  $\text{DFP-}^{32}\text{P}$  ならびに  $\text{H}_3\text{PO}_4\text{-}^{32}\text{P}$  のそれぞれ 100  $\mu\text{Ci}$  を経口投与して、投与 30 分後より 180 分後までの全血、血漿中の  $^{32}\text{P}$  濃度を測定した。その結果は Fig. 3, 4 に示した通りで、全血、血漿ともほぼ同様な傾向を示し、DFP の全血、血漿中でのピークは投与 1 時間後に認められた。以後時間経過とともに漸減している。一方  $\text{H}_3\text{PO}_4$  は経口投与 30 分後か

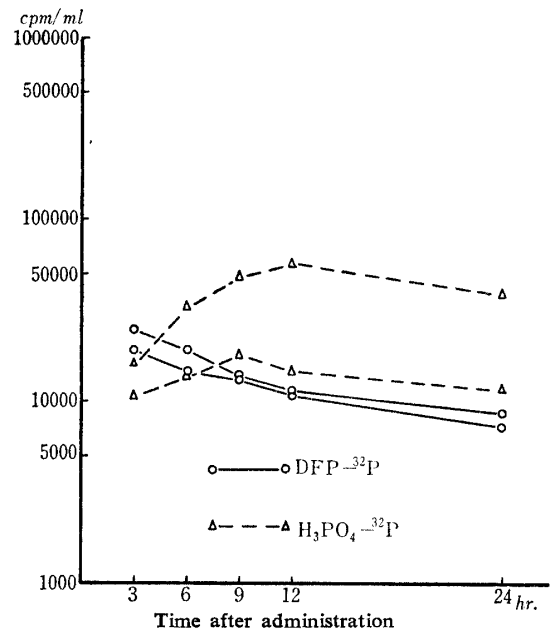


Fig. 1. Radioactivity in laying hens' whole blood at various hours after the oral administration of 100  $\mu\text{Ci}$   $\text{DF}^{32}\text{P}$  and  $\text{H}_3^{32}\text{PO}_4$ .

The same experiment is exercised two times and points are the means of three examples.

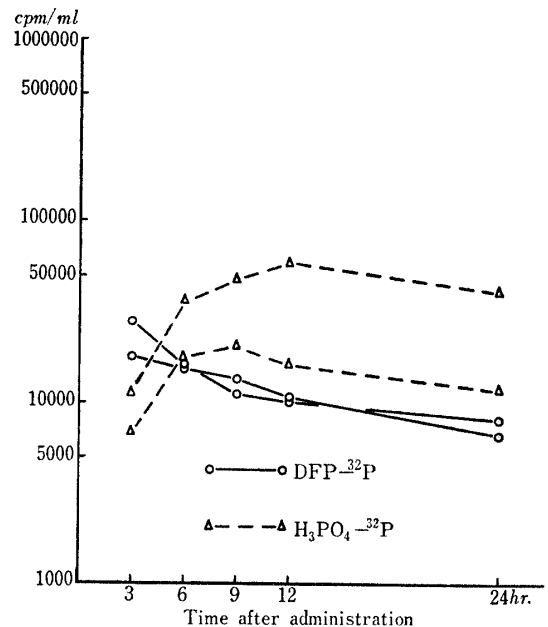


Fig. 2. Radioactivity in laying hens' plasma at various hours after the oral administration of 100  $\mu\text{Ci}$   $\text{DF}^{32}\text{P}$  and  $\text{H}_3^{32}\text{PO}_4$ .

The same experiment is exercised two times and points are the means of three examples.

ら 180 分後まで全血、血漿中の両者とも  $^{32}\text{P}$  濃度は漸増した。

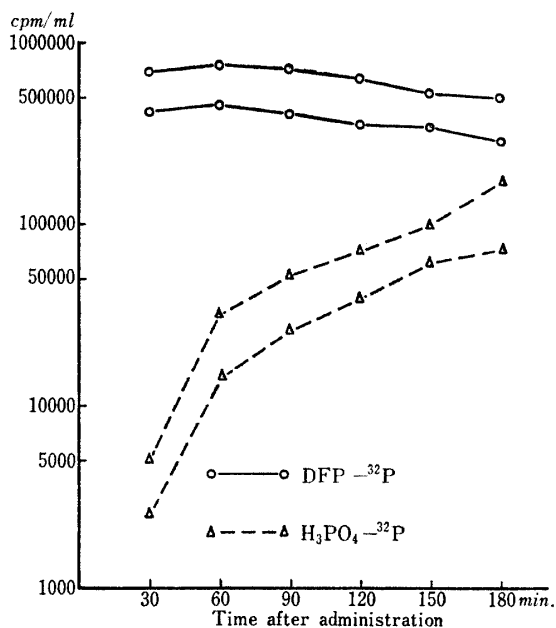


Fig. 3. Radioactivity in laying hens' whole blood at various minutes after the oral administration of  $100\mu\text{Ci DF}^{32}\text{P}$  and  $\text{H}_3^{32}\text{PO}_4$ . The same experiment is exercised two times and points are the means of three examples.

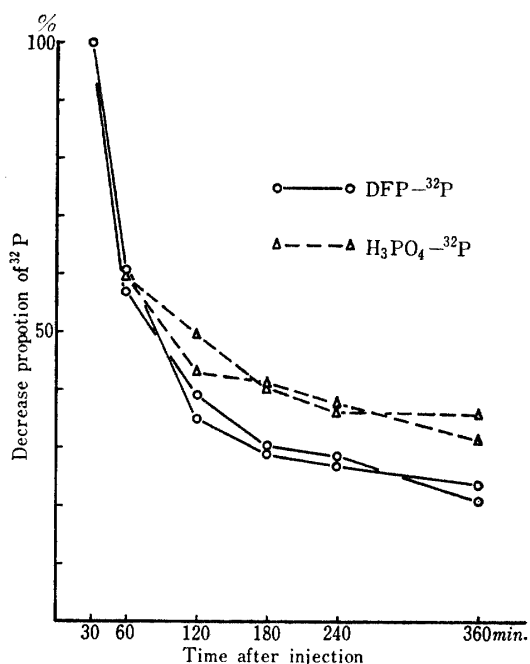


Fig. 5. Decreased rate of  $^{32}\text{P}$  in laying hens' whole blood at various minutes after the intravenous injection of  $50\mu\text{Ci DF}^{32}\text{P}$  and  $\text{H}_3^{32}\text{PO}_4$ . The same experiment is exercised two times and points are the means of three examples.

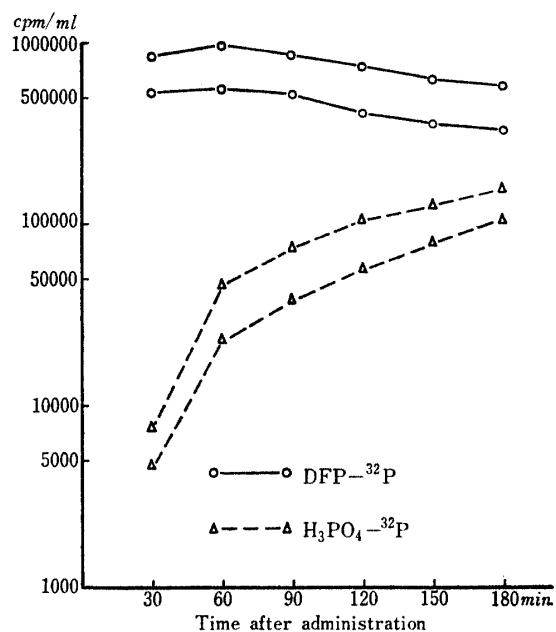


Fig. 4. Radioactivity in laying hens' plasma at various minutes after the oral administration of  $100\mu\text{Ci DF}^{32}\text{P}$  and  $\text{H}_3^{32}\text{PO}_4$ . The same experiment is exercised two times and points are the means of three examples.

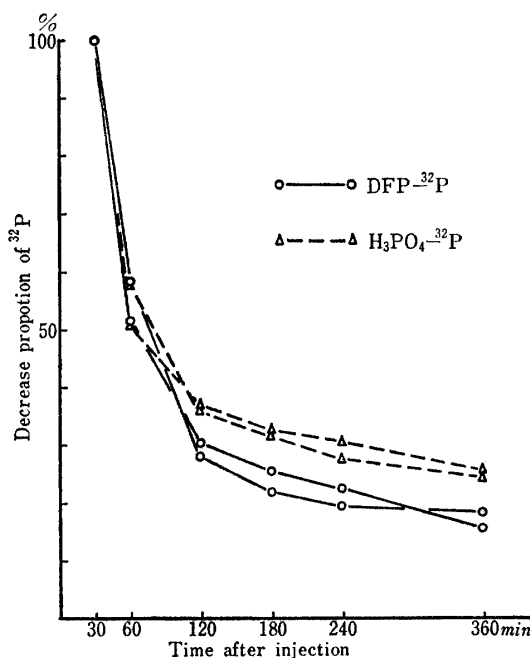


Fig. 6. Decrease rate of  $^{32}\text{P}$  in laying hens' plasma at various minutes after the intravenous injection of  $50\mu\text{Ci DF}^{32}\text{P}$  and  $\text{H}_3^{32}\text{PO}_4$ . The same experiment is exercised two times and points are the means of three examples.

以上経口投与後 24 時間までの  $^{32}\text{P}$  濃度の推移をみると DFP- $^{32}\text{P}$  のピークは投与後 1 時間であり、 $\text{H}_3\text{PO}_4$ - $^{32}\text{P}$  のピークは投与後 9~12 時間であることをはっきり示している。

## 2. $^{32}\text{P}$ の全血、血漿中よりの消失

DFP- $^{32}\text{P}$  ならびに  $\text{H}_3\text{PO}_4$ - $^{32}\text{P}$  のそれぞれ  $50\mu\text{Ci}$  を翼下静脈より注入し、投与 30 分後より 360 分後まで、全血ならびに血漿中の  $^{32}\text{P}$  濃度を静脈投与 30 分後を 100% として示したのが Fig. 5, 6 である。

投与 60 分後まではその減少率は DFP,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  とほぼ同じで、約 60% に減少しているが、投与 2 時間後の減少率は、全血、血漿いずれも  $\text{H}_3\text{PO}_4$  に比べて DFP の方が大きく、投与 6 時間後の全血では、DFP の  $^{32}\text{P}$  濃度は 30 分値の 23% 程度に減少し、 $\text{H}_3\text{PO}_4$  は 33% 程度に減少した。また血漿においては DFP の  $^{32}\text{P}$  濃度は 17% 程度に、 $\text{H}_3\text{PO}_4$  は 25% 程度に減少した。

以上の結果は DFP,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  とも投与 60 分後までは急速に血中より消失するが、以後は DFP の消失が  $\text{H}_3\text{PO}_4$  より大きいことを示すものである。

## 3. 血球中の $^{32}\text{P}$

Fig. 7 は DFP- $^{32}\text{P}$  ならびに  $\text{H}_3\text{PO}_4$ - $^{32}\text{P}$  のそれぞれ  $50\mu\text{Ci}$  を静脈内投与後の種々の時間における血

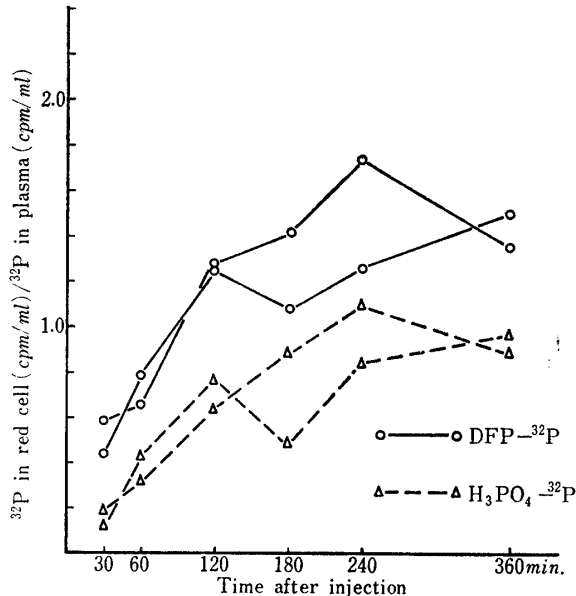


Fig. 7. Radioactivity in laying hens' red cell at various injection minutes after the intravenous injection of  $50\mu\text{Ci}$  DFP- $^{32}\text{P}$  and  $\text{H}_3^{32}\text{PO}_4$ .

Radioactivity in the red cell is calculated as described in the text. Activity expressed as the ratio of  $^{32}\text{P}$  in red cell to  $^{32}\text{P}$  in plasma.

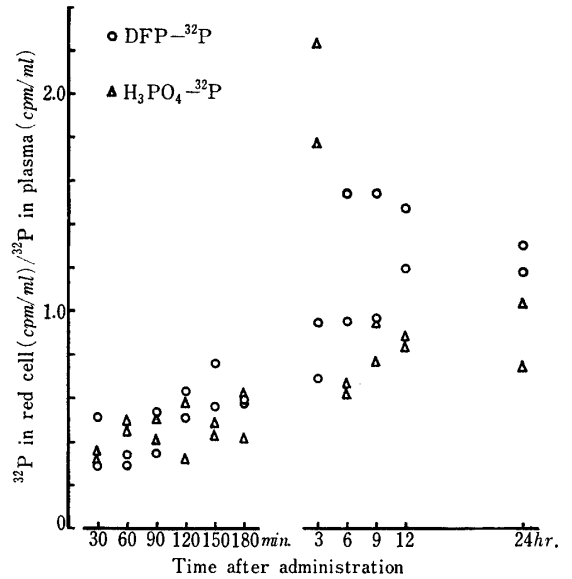


Fig. 8. Radioactivity in laying hens' red cell at various time after the oral administration of  $100\mu\text{Ci}$  DFP- $^{32}\text{P}$  and  $\text{H}_3^{32}\text{PO}_4$ .

Radioactivity in the red cell is calculated as described in the text. Activity expressed as the ratio of  $^{32}\text{P}$  in red cell to  $^{32}\text{P}$  in plasma.

球中の  $^{32}\text{P}$  濃度を血漿中の  $^{32}\text{P}$  濃度との比率で示したものである。また Fig. 8 は前述の経口投与実験におけるニワトリについて、血球中の  $^{32}\text{P}$  濃度を同様な比率で示した結果である。

静脈内投与後の各時間における血球中の  $^{32}\text{P}$  濃度は、DFP の方が  $\text{H}_3\text{PO}_4$  に比較すると高く、またそのピークは DFP,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  いずれも 240 分後、ないしそれより少し後にあることを示している、一方経口投与の場合には静脈内投与の場合のような一定した傾向は観察できなかった。

## 4. *in vitro* における $^{32}\text{P}$ の組織蓄積

Fig. 9 に摘出幽門部小腸片を用い、*in vitro* での  $^{32}\text{P}$  の組織への蓄積率を DFP- $^{32}\text{P}$  3 例、 $\text{H}_3\text{PO}_4$ - $^{32}\text{P}$  2 例について示した。Fig. 10 は卵黄盲憩室部小腸片についての同様な結果である。

両部位への  $^{32}\text{P}$  の蓄積率は振盪開始後、20, 40, 60, 120 分の各時間ともに、 $\text{H}_3\text{PO}_4$  に比較して DFP の方がかなり高い蓄積を示した。また幽門部と卵黄盲憩室部とを比較した場合には卵黄盲憩室部が蓄積率は高くなっている。

## 5. 臓器分布

DFP- $^{32}\text{P}$  ならびに  $\text{H}_3\text{PO}_4$ - $^{32}\text{P}$  を経口投与 3, 24 時間、1 週間後の各組織に分布している  $^{32}\text{P}$  濃度を測

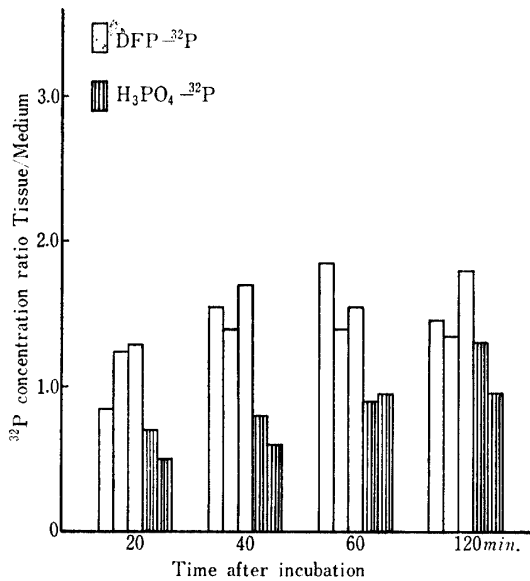


Fig. 9. Accumulation of <sup>32</sup>P in slices of laying hens' proximal duodena at various minutes after the incubation.

The experimental method is described in the text. Three and two experiments were performed on DFP and H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, respectively.

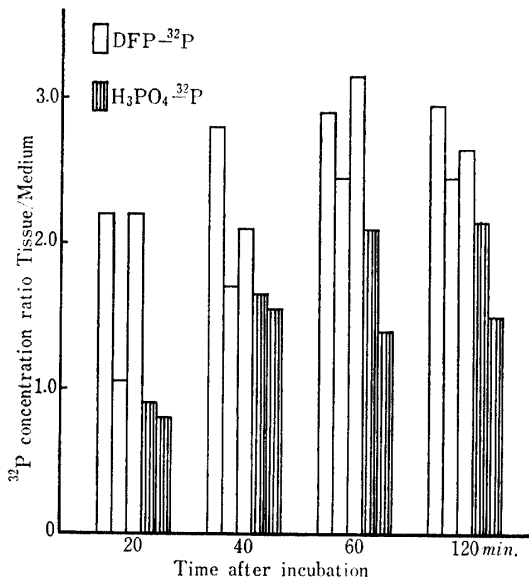


Fig. 10. Accumulation of <sup>32</sup>P in slices of laying hens' small intestine near diverticulum caeci vitelli at various minutes after the incubation. The experimental method is described in the text. Three and two experiments were performed on DFP and H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, respectively.

投与後3時間の DFP は嚙嚢が最高で以下腎, 十二指腸, 肝, 骨髄, 大腿骨と胸骨, 腺胃, 心, 脾, 卵巣と肺, 脾, 筋胃, 脳と筋肉であり, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> は十二指腸が最高で以下骨髄, 嚙嚢, 肝, 大腿骨と腎, 心, 胸骨, 腺胃, 脾, 脾, 卵巣, 筋胃, 肺, 筋肉, 脳であった. 24時間後の DFP は嚙嚢がやはり最高で以下, 肝, 十二指腸, 腎, 骨髄, 腺胃, 大腿骨, 胸骨, 脾, 脾, 心, 卵巣, 筋胃, 肺, 筋肉, 脳の順であり, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> は骨髄が最高で以下十二指腸, 胸骨, 大腿骨, 肝, 腎, 脾, 筋胃, 嚙嚢, 心, 腺胃, 脾, 卵巣, 肺と筋肉, 脳の順であった. 結局 24 時間までの <sup>32</sup>P についてみると, DFP は嚙嚢, 肝, 腎, 十二指腸などがとくに多い組織であり, 筋肉, 脳がとくに少ない組織といえる. また H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> については, DFP の場合と同様な組織の他に, 骨髄, 骨が多い組織とみられ, 少ない組織としては筋肉, 脳の他に肺も加えられる.

1 週間後においても相当量の <sup>32</sup>P が残存しており, DFP は骨髄が最高で以下大腿骨, 嚙嚢, 腺胃, 脾, 脾, 腎, 肝, 肺, 心と十二指腸, 筋胃, 卵巣, 筋肉, 脳の順で, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> は骨髄が最高で以下大腿骨, 腺胃, 脾, 脾, 肝, 筋肉, 腎, 卵巣, 十二指腸, 肺, 嚙嚢, 筋胃, 心, 脳の順であった.

したがって DFP, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> に共通していえることは,

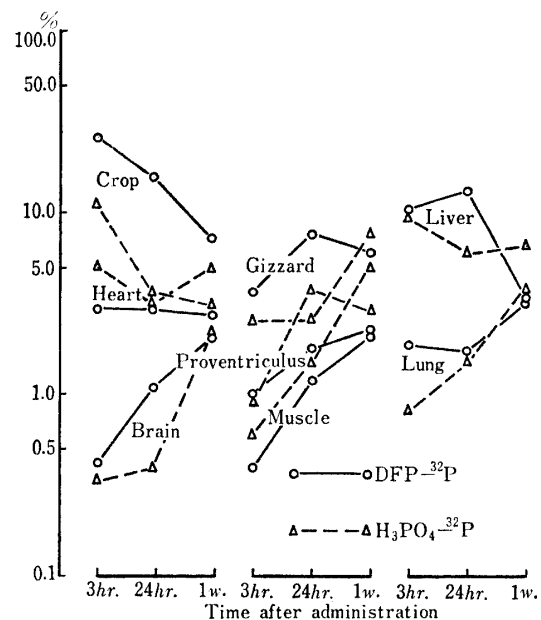


Fig. 11-1. <sup>32</sup>P concentration in laying hens' tissues after the oral administration of 100 μCi DF<sup>32</sup>P and H<sub>3</sub><sup>32</sup>PO<sub>4</sub>.

Activity expressed as the percentage of total radioactivity in all tissues examined.

定した成績が Fig. 11-1, 2 である. 単位は測定全組織中の総放射能に対する割合で示した.

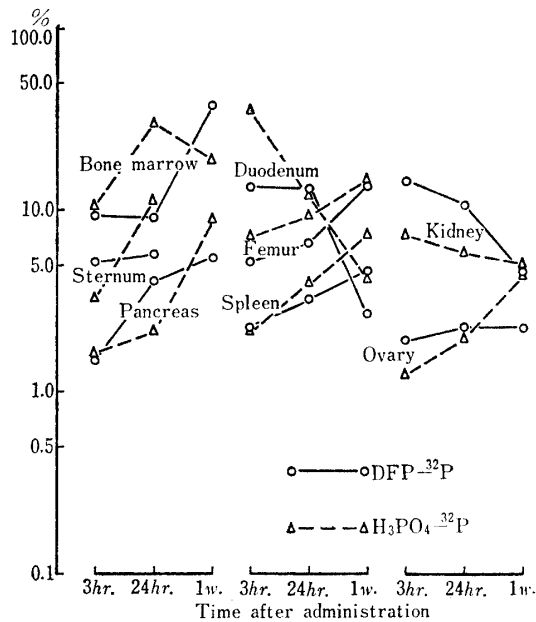


Fig. 11-2.  $^{32}\text{P}$  concentration in laying hens' tissues after the oral administration of  $100\mu\text{Ci}$   $\text{DFP}^{32}\text{P}$  and  $\text{H}_3^{32}\text{PO}_4$ .

Activity expressed as the percentage of total radioactivity in all tissues examined.

肝、腎などの実質臓器より、骨髓、骨に分布が多いこと、両者とも脳は、やはり最低であることなどといえよう。なお産卵後の卵および解剖時体内に認められた卵の $^{32}\text{P}$ 濃度も測定したが、測定値はきわめて変動が大きく一定の傾向はつかめなかった。

## 考 察

有機リン化合物の吸収、運命など代謝に関する研究は、そのコリンエステラーゼに対する作用に関連した毒性に関する研究に比べて比較的少ない。

家畜についての代謝に関する研究としては、ウシを対象とした Robbins ら<sup>10)</sup> による dipterex, Robbins ら<sup>11)</sup> による diazinon, March ら<sup>6)</sup> による malathion, Pankaskie ら<sup>8)</sup> による parathion, Dauterman ら<sup>2)</sup> による dimethoate についての報告、山羊を対象とした Vigne ら<sup>13)</sup> による diazinon, ニワトリを対象とした March ら<sup>5)</sup> による malathion についての報告が見られる程度である。

DFP についての研究もその多くが中毒作用、コリンエステラーゼに対する作用、コリンエステラーゼ阻害後の生合成などを観察したものであり、代謝的研究としては Jandorf ら<sup>3)</sup> が家兎について、Ramachandran<sup>9)</sup> がマウスで、河合ら<sup>4)</sup> がラットについて DFP

の分布を調べ、Cohen ら<sup>1)</sup> がヒトでその運命ならびに血漿、血球における turn over を観察している程度である。

今回著者らは放射性 DFP を使用して、産卵鶏におけるその吸収、分布が無機 $^{32}\text{P}$ と全く同じであるかどうかを観察したものであるが、まず経口投与後の血中の $^{32}\text{P}$ は、 $\text{H}_3\text{PO}_4$ が投与後9~12時間でピークを示すのに対し、DFPは投与後1時間でピークを示し、これは全血 (Fig. 1, 3)、血漿 (Fig. 2, 4) とも同様であった。野崎ら<sup>7)</sup>もニワトリに無機 $^{32}\text{P}$ を経口投与後、 $^{32}\text{P}$ が血中にピークとして出現するのに約6時間以上を要することを観察しており、無機 $^{32}\text{P}$ については著者らの観察とよく一致している。

経口投与後の血中におけるこのピークのちがいは、DFPが $\text{H}_3\text{PO}_4$ に比べて消化管よりの吸収が速く、組織への移行も速いことが考えられる。

まず組織への移行について比較するため、DFP- $^{32}\text{P}$ 、 $\text{H}_3\text{PO}_4$ - $^{32}\text{P}$ を静脈内注射した後の血中からの $^{32}\text{P}$ の消失速度を調べてみると、全血、血漿とも明らかにDFPの消失が $\text{H}_3\text{PO}_4$ の消失より速かであった (Fig. 5, 6)。静脈内注射されたDFPはまだ全く分解されていないはずであり、以上の結果は、DFPがイオン性の $\text{H}_3\text{PO}_4$ に比べて、種々の組織細胞に速く取り込まれるものと考えられる。

この見地からすると静脈内注射後のDFPは、赤血球にも $\text{H}_3\text{PO}_4$ より速く取り込まれるはずであり、赤血球中の $^{32}\text{P}$ を比較してみると、明らかに投与30分後からDFP- $^{32}\text{P}$ の取り込みは、 $\text{H}_3\text{PO}_4$ - $^{32}\text{P}$ の取り込みに比べて大であった (Fig. 7)、ところが経口投与後の $^{32}\text{P}$ については両者の間で一定の傾向がつかめなかった (Fig. 8)。

すなわち組織細胞への取り込みと同様、静脈内に直接投与されたDFPは $\text{H}_3\text{PO}_4$ に比較して赤血球膜を透過しやすく、容易に赤血球内へ取り込まれるものと思われる。一方経口投与されたDFPは吸収の後、門脈を経て肝臓にはいり、肝臓で破壊された後に血行にはいるものと考えられるので、経口投与後の赤血球膜の透過性はDFPと $\text{H}_3\text{PO}_4$ の間で差異がなくなるものと考えられる。

しかしCohen ら<sup>1)</sup>はヒトにDFP- $^{32}\text{P}$ を筋肉注射により投与した実験で、DFPは体内で自発的に、大部分は肝臓、腎臓に存在する fluorophosphatase によって分解され、F基が離れて Diisopropyl phosphate (DIP) となって体内タンパク質と結合し、freeのDIPはそのままの形で排泄されるとしている。DIP

以上にこわれないとすれば、経口投与の際の血球  $^{32}\text{P}$  量も DFP の投与の方が  $\text{H}_3\text{PO}_4$  の投与の場合より高くても思われ、Cohen ら<sup>11</sup> の見解と矛盾する点も考えられるので、この点については今後さらに検討するつもりである。

In vitro における DFP- $^{32}\text{P}$ 、 $\text{H}_3\text{PO}_4$ - $^{32}\text{P}$  の小腸片への  $^{32}\text{P}$  の取り込みを比較した結果も、幽門部 (Fig. 9)、卵黄盲憩室部 (Fig. 10) とともに、 $\text{H}_3\text{PO}_4$  に比べて DFP の蓄積率の方が大であった。すなわちこの場合も赤血球膜におけると同様のことが考えられ、有機の形の DFP は無機の  $\text{H}_3\text{PO}_4$  に比べて小腸粘膜細胞の膜を透過しやすく、吸収が速く、かつ大きいことが予想される。一般に P は無機リン酸の形で吸収するといわれているが、少なくとも DFP は小腸内で破壊されずに、そのままの形でリン酸よりむしろ速く吸収されるものと思われる。

次に DFP の体内分布については、著者らのように多数の組織について観察したものはなく、河合ら<sup>4</sup> が皮下注射後のラットで脳、肝、腎、脾、肺、大小腸、筋肉、骨への分布を、Jandorf ら<sup>3</sup> が静脈内注射後の家兎で肝、腎、肺、脳、筋肉への分布を、Ramachandran<sup>9</sup> が皮下注射後のマウスで肝、腎、肺、脳への分布をみている程度である。

河合ら<sup>4</sup> は投与 4 時間後の DFP 量を肝>腎>肺>腸>骨>脾>筋肉>脳としており、Jandorf ら<sup>3</sup> は肝あるいは腎 (肝が最高の場合と、腎が最高の場合がある)>肺>筋肉>脳、また Ramachandran<sup>9</sup> は肝>腎>肺>脳の順であったと報告している。著者らの結果 (Fig. 11-1, 2) でも、肝、腎に多く、脳、筋肉に少ないことは、これら文献例と一致しているが、ただ肺における分布量は必ずしも多くなく、この点だけがとくに異なっているところであり、これが投与方法のちがいでよるものか、ニワトリという哺乳類とは異なる構造上の差異によるものかは現在のところ不明である。

次に DFP と  $\text{H}_3\text{PO}_4$  の分布の異同をみると、まず、経口投与後 3 時間後の十二指腸の DFP が、 $\text{H}_3\text{PO}_4$  より少ないことは経口投与された DFP が腸管内では破壊されず、そのままの形で腸管より吸収されることを示唆しているものと考えられ、in vitro 実験の所で考察した結果の 1 つの証拠といえよう。

3 時間、24 時間の筋肉、脳への分布については、DFP と  $\text{H}_3\text{PO}_4$  で全く同じ態度を示しており、どちらも濃度が非常に少ないことは、前述のように DFP が肝で破壊された後に血行に入るものと考えれば、

DFP、 $\text{H}_3\text{PO}_4$  の間で差異がないことは当然と思われる。

また 24 時間後でも嚔囊の DFP 分布が最高であることは、DFP は  $\text{H}_3\text{PO}_4$  に比べて嚔囊に止まる時間が長いことが予想される。

1 週間後の DFP、 $\text{H}_3\text{PO}_4$  の分布がほぼ似た傾向を示していることは、DFP の P が体内で完全に離れていないことを示すものであり、この点も前述の Cohen ら<sup>11</sup> の見解を否定し得る証拠の 1 つではないかと考えられる。

以上著者らの研究では、経口投与された DFP は、消化管内では破壊されず、そのままの形で  $\text{H}_3\text{PO}_4$  より速かに吸収され、肝臓で大部分こわれて P を離し全身に分布することをうらづける結果が得られた。この点は Cohen ら<sup>11</sup> の DIP のままで排泄されるとする観察を否定するものであって、今後さらに考究の予定である。

## 要 約

有機リン剤殺虫剤の畜産物への移行に関する総合研究の一環として、DFP- $^{32}\text{P}$  を産卵中のニワトリへ経口投与し、その吸収と体内分布を、 $\text{H}_3\text{PO}_4$  と比較検討して次の結果を得た。

1. 経口投与された  $\text{H}_3\text{PO}_4$ - $^{32}\text{P}$  の血中の  $^{32}\text{P}$  濃度のピークは投与 9~12 時間後であったが、DFP- $^{32}\text{P}$  は投与 30 分後にはかなりの高濃度が観察され、そのピークは投与 1 時間後であった。以後時間経過と共に漸減し、 $\text{H}_3\text{PO}_4$  とは全く異なった推移を示した。

2. 静脈内投与後の全血ならびに血漿中の DFP、 $\text{H}_3\text{PO}_4$  の減少は、投与 60 分後まではほぼ同じで、30 分値の約 60% に減少した。それ以後の DFP の減少率は  $\text{H}_3\text{PO}_4$  の減少率に比べて大きく、6 時間後の全血および血漿中の DFP は、それぞれ 30 分値の 23%、17% に、 $\text{H}_3\text{PO}_4$  は 33%、25% に減少した。

3. 静脈内投与後 30 分から 6 時間にわたる血球中の  $^{32}\text{P}$  濃度は、 $\text{H}_3\text{PO}_4$  に比べて DFP の方が高かったが、経口投与後のそれは一定の傾向がつかめなかった。

4. in vitro における小腸片への DFP ならびに  $\text{H}_3\text{PO}_4$  の蓄積率は、幽門部、卵黄盲憩室部の両者とも DFP の方が高く、また両部位では卵黄盲憩室部が高くなっていた。

5. 経口投与後 3 時間、24 時間で、DFP の多い組織は嚔囊、肝、腎、十二指腸等であり、少ない組織は筋肉、脳であった。 $\text{H}_3\text{PO}_4$  の場合、嚔囊、肝、腎、

十二指腸の他、骨髄、骨にも多く、筋肉、脳、肺では少なかった。経口投与後 1 週目の組織では DFP,  $H_3PO_4$  とも肝、腎より骨髄、骨に多く、脳は最小で、ほぼ類似した傾向を示した。

#### 文 献

- 1) Cohen, J. A. and Warringa, MIA G. P. J.: *J. Clin. Invest.*, **33**, 459-467 (1954).
- 2) Dauterman, W. C., Casida, J. E., Knaak, J. B. and Kowalczyk, T.: *J. Agric. Food Chem.*, **7**, 188-193 (1959).
- 3) Jandorf, B. J. and Mcnamara, P. D.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **98**, 77-84 (1950).
- 4) 河合正計, 小西善四郎, 乃万 正, 久保田雅之, 宮沢貞吉: 防衛衛生, **16**, 445-450 (1960).
- 5) March, R. B., Fukuto, T. R., Metcalf, R. L. and Maxon, M. G.: *J. Econ. Ent.*, **49**, 185-195 (1956).
- 6) March, R. B., Metcalf, R. L., Fukuto, T. R. and Gunther, F. A.: *J. Econ. Ent.*, **49**, 679-682 (1956).
- 7) 野崎 博, 牧野憲二, 鈴木美探, 大島正尚: 農技研報, **G16**, 49-54 (1959).
- 8) Pankaskie, J. E., Foutaine, F. C. and Dahm, P. A.: *J. Econ. Ent.*, **45**, 51-60 (1952).
- 9) Ramachandran, B.V.: *Biochem. Pharmacol.*, **15**, 169-177 (1966).
- 10) Robbins, W. E., Hopkins, T. L. and Eddy, G. W.: *J. Econ. Ent.*, **49**, 801-806 (1956).
- 11) Robbins, W. E., Hopkins, T. L. and Gaines, W. E.: *J. Agric. Food Chem.*, **5**, 509-513 (1957).
- 12) Schachter, D., Dowdle, E. B. and Schenker, H.: *Am. J. Physiol.*, **198**, 263-268 (1960).
- 13) Vigne, J. P., Chouteau, J.-Tabau, R.-L., Rancien, P. and Karamian, A.: *Bull. Acad. vét. Fra.*, **30**, 85-92 (1957).

#### Summary

$^{32}P$  labeled diisopropyl fluorophosphate (DFP) was administered to laying hens and the absorption and distribution of  $DF^{32}P$  were compared with those of  $H_3^{32}PO_4$ .

1. In whole blood and plasma, radioactivity of  $DF^{32}P$  reached its maximum in 1 hour after the oral administration of  $100 \mu Ci$  and thereafter it was gradually decreased. That of  $H_3^{32}PO_4$ , however, reached its maximum in 9 to 12 hours after the oral administration.

2. The rate of disappearance of the radioactivity in whole blood and plasma was nearly the same between  $DF^{32}P$  and  $H_3^{32}PO_4$  until 60 minutes after the intravenous injection of  $50 \mu Ci$ , that is, both radioactivities decreased to about 60 per cent of those observable in 30 minutes. The rate of disappearance of  $DF^{32}P$  since then was larger than that of  $H_3^{32}PO_4$ , and in 6 hours after the injection the radioactivity of  $DF^{32}P$  in whole blood and plasma decreased to 23 and 17 per cent of that observable in 30 minutes, respectively, and that of  $H_3^{32}PO_4$  to 33 and 25 per cent, respectively.

3. From 30 minutes to 6 hours after the intravenous injection, in red cell, radioactivity of  $DF^{32}P$  was higher than that of  $H_3^{32}PO_4$ , but no constant tendency was found in red cell after the oral administration.

4. In the accumulation rate of  $DF^{32}P$  or  $H_3^{32}PO_4$  into slices of the small intestine in vitro, the higher radioactivity of DFP was found in both of the proximal and diverticular small intestines.

5. More DFP-derived  $^{32}P$  was retained in crop, liver, kidney, and duodenum while less in muscle and brain in 3 or 24 hours after the oral administration. In the case of  $H_3^{32}PO_4$ , more  $^{32}P$  was found in crop, liver, kidney, duodenum, bone marrow, and bone while less in muscle, brain and lung at the same time after the administration.

In one week after the oral administration of  $DF^{32}P$  or  $H_3^{32}PO_4$ , more  $^{32}P$  was found in bone marrow and bone than in liver and kidney, however  $^{32}P$  in brain was the least, that is, the trend shown between  $DF^{32}P$  and  $H_3^{32}PO_4$  was similar.