

2-2-Methylene bis (3, 4, 6-trichlorophenoxy acetic acid) (MTPA)의 體內吸收 分布 및 排泄에 關한 研究

慶北大學校 醫科大學 藥理學教室

金 鍾 石 · 朴 駿 溁 · 金 裕 文

慶北大學校 文理科大學 物理學科

姜 榮 浩

=Abstract=

Studies on Absorption Distribution and Excretion of 2-2-Methylene bis (3, 4, 6-trichlorophenoxy acetic acid) (MTPA) in Rabbits

Chong Suk Kim, M.D., Ph.D. Joon Hyoung Pock, M.S. and Yu Moon Kim, M.D.

Department of Pharmacology, Kyungpook National University School of Medicine.

Yung-Ho Kang, Ph.D.

Department of Physics, College of Liberal Arts and Sciences

It has been reported previously that 2,2-methylene bis(3,4,6-trichlorophenoxy acetic acid) (MTPA) is effective treating for clonorchiasis and less toxic to the hosts.

In this studies the absorption, distribution and excretion of MTPA were observed.

For this purpose ¹⁴C-MTPA was synthesised from bis(2-hydroxy-3,5,6-trichlorophenoxy)l methane ¹⁴C and administered to the normal rabbit in a single dose of 10mg/kg IV or 20 mg/kg P.O. or to the Clonorchis infected rabbit in dose of 20 mg/kg/day for 6 days.

Radioactivity in blood, tissue, bile, urine, feces and tissue of the fluke was measured after the drug was given.

The concentration of MTPA in these samples were calculated from the radioactivity.

The result obtained as follows.

1. The increase in concentration of MTPA in blood and urine after oral administration of MTPA was so slow that the absorption of MTPA from the gastrointestinal tract appears very slow.
2. It is presumed that the excretion of MTPA also is slow because the reduction of MTPA concentration in blood after IV injection was very slow.
3. Large amount of MTPA was excreted from the bile.
4. During repeat dose of 20mg/kg/day for 6 days the concentration of MTPA in blood and tissue gradually increased.
5. The highest concentration of MTPA in the kidney and liver, heart, lung, spleen and muscle in decreasing order and the lowest concentration in the brain was noted.

6. During daily dose of 20 mg/kg of MTPA for 6 days of administration the concentration of MTPA gradually increased in urine and feces and the concentration of MTPA in feces was higher than of in urine.

It appears that MTPA take place enterophepatic circulation.

7. It is assumed that accumulation in large amount of MTPA in the liver and tissue of clonorchis, excretion of large amount from the bile is a favorable property of MTPA as a chemotherapeutic agent for clonorchiasis.

緒 論

2-2'-methylene bis(thichlorophenoxy acetic acid) (MTPA)를 肝디스토마 感染토끼 또는 感染人體에 經口投與하여 顯著한 治療效果를 나타내며, 토끼에서는 體重 kg 당 20 mg 을 1日 1回 6~7일간 繼續 投與하여 肝臟內에 있었던 거의 大部分의 虫體는 消滅되고¹⁾, 人體에서도 MTPA 를 經口投與하여 肝디스토마症에 顯著한 治療效果를 보였으며, T tube 를 總輸膽管內에 挿入한 肝디스토마 患者에서 1日 15 mg/kg 를 6日間 經口投與하여 T tube 로부터 많은 死滅된 虫體가 나오는 것을 볼 수 있었다고 報告되었고²⁾, MTPA 의 副作用 및 毒性에 關해서도 보고된 바 있었다^{2,3)}. 그러나 MTPA 를 投與한 後 이 藥의 體內吸收, 分布, 排泄 等에 關한 報告는 아직 없었다. 藥物의 效果 또는 副作用은 藥物의 血中 및 組織內의 濃度와 밀접한 關係가 있으며, 이들의 濃度는 藥物의 吸收 및 排泄의 機能도와도 밀접한 關係가 있다. 藥物의 適當한 效果를 유지하고 藥物의 連續投與에서 오는 축적작용을 防止하기 위하여서는 藥의 吸收, 血中濃度, 體內의 分布 및 排泄 등을 관찰함은 매우 意義있는 것이다.

著者들은 MTPA 의 體內吸收 治療量에서의 血中濃度, 體內分布, 축적 및 배설 등의 性質을 알기 위하여 ¹⁴C-MTPA 를 合成하여 이것을 肝디스토마 感染 및 非感染토끼에 經口 또는 靜注하고, 血液, 尿, 膽汁, 腦, 心臟, 肺臟, 腎臟, 肝臟, 筋肉等 組織 및 肝디스토마 虫體의 放射能을 測定하여 MTPA 量을 算出하여 그 成績을 報告하는 바이다.

實驗材料 및 實驗方法

1. 實驗材料

1) 供試藥品 : ¹⁴C-MTPA 는 Holland Philip 會社製를 bis (2-hydroxy-3, 5, 6, -thichloro-phenyl) methane ¹⁴C

을 材料로 하여 本 教室에서의 MTPA 合成法에 따라 specific activity 3.25 mc/mM 의 ¹⁴C-MTPA 를 合成하고, 이 放射能의 MTPA 의 1과 carrier MTPA 의 8의 比率로 混合하여 使用하였고, 用量은 1回 投藥群의 經口投與는 토끼를 24시간 絶食시킨 후 MTPA 1日 20 mg /kg 을 胃內에 直接 投與하였고, 靜脈注射는 MTPA 10~20 mg/kg 를 pH 8.0의 NaOH 용액 5 ml 에 용해하여 1回에 耳靜脈에 注射하였다. 連續 經口投與群은 MTPA 20 mg/kg 을 capsule 劑로 投與하였다.

2) 實驗動物 : 體重 2 kg 內外의 토끼를 雌雄의 區別 없이 使用하였고, 肝디스토마를 감염시킨 토끼와 非 감염 토끼를 使用하였다. 이들 토끼는 投藥方法에 따라 1回 投藥群 및 連續投藥群으로 區分하고, 이들을 다시 다음과 같이 區分하였다.

I. 1回 投藥群

1. 靜脈 注射群

1) 膽汁採取群 : 總輸膽管에 polyethylene 管을 挿入하여 膽汁을 體外로 流出시킨 群.

2) 膽汁非採取群 : 膽汁을 採取하지 않은 正常토끼

2. 經口 投與群

3) 膽汁採取群

4) 膽汁非採取群

II. 連續 經口投藥群(連續 投藥群) : 肝디스토마를 感染시킨 후 60日 경과한 토끼를 使用하였으며.

5) 3日 投與群 : MTPA 를 3日間 投與하였다.

6) 6日 投與群 : MTPA 를 6日間 投與하였다.

實驗한 各 群의 動物은 各各 6마리로 하였다.

2. 實驗方法

토끼는 MTPA 1回 投與한 群에서는 토끼를 固定臺에 背位로 固定하고, 頸動脈에 polyethylene 管을, 膀胱에는 catheter 를, 그리고 膽汁을 採取한 群에서 總輸膽管에 polyethylene 管을 挿入한 後, ¹⁴C-MTPA 를 各各 靜脈 또는 經口的으로 投與한 後에 經時的으로 血液, 尿 또는 膽汁을 投藥後 20分부터 360分까지 採取

하였다. 數日 連續 經口投與群에서는 토끼를 飼育箱에서 飼育하면서 1日 1回 ^{14}C -MTPA 를 經口 投與하고, 每 投藥 24時間 後에 耳靜脈에서 採혈을 하였고, 尿는 每日 投藥 直前에 集尿瓶에서, 大便은 사육장내에서 採集하였다.

1) 組織採集: 實驗 終了後 뇌, 심장, 肺臟, 筋肉, 脾臟, 肝臟을 恒常 一定 部位에서 一定量을 切取하여 試料로 하였다.

2) 試料調製: 血液은 0.5 ml 를, 組織은 500 mg 의 wet weight 를, 大便은 乾燥시켜 200 mg 를 各各 秤量하고 여기에 0.5 N ethanolic KOH 3 ml 를 注加하여 60°C 水槽內에서 가끔 흔들어서 組織을 消化시킨 後 冷却시키고 30% H_2O_2 로써 脫色하고, scintillator 를 加하여 總量이 20 ml 가 되게 하여 그 放射能을 測定하였다.

3) 放射能 測定: 試料中 ^{14}C -MTPA 의 放射能 測定은 Nuclear Chicago 會社製 Mark I 型 Liquid Scintillation Counting System 으로 하였고, 1分間의 放射能 測定值로써 MTPA 量을 換算하였다.

4) 藥物投與方法: 經口的으로 또는 耳靜脈에 直接 하였다.

放射能을 測定하기 위하여 사용된 溶液은 다음과 같다.

	Scintillator
Toluene	50 ml
Dioxane	500 ml
Methanol	300 ml
Naphthalene	104 ml
PPO	6.5 g
DMPOPP	0.13 g

實驗成績

I. 一回 投藥群

1. MTPA 의 血中濃度

MTPA 의 흡수 및 배설태도를 알기 위하여 MTPA 를 靜脈注射 또는 經口投與하고, 그 後 360分까지의 MTPA 의 血中濃度를 經時的으로 觀察하였던 바 第 1 表와 같다.

a. 靜脈投與群: MTPA 를 10 mg/kg 를 靜脈內에 注射한 群들에서 MTPA 의 血中濃度는 注射後 20分에서 膽汁採取群에서는 5.54 $\mu\text{g/ml}$ 이었고, 膽汁非採取群에서는 6.08 $\mu\text{g/ml}$ 이었으며, 그 後부터는 시간이 경과함에 따라 兩群에서 모두 漸次 서서히 減少되어 360分 후에는 膽汁採取群에서 1.86 $\mu\text{g/ml}$ 및 膽汁非採取群에서 2.52 $\mu\text{g/ml}$ 이어서 이들 藥의 體內로부터의 消失時間이 늦음을 알 수 있었다. 그리고 이들 두 群의 血中濃度를 비교하면 膽汁을 採取한 群에서 消失이 빠름을 알 수 있었다.

b. 經口投與群: MTPA 20 $\mu\text{g/kg}$ 를 經口投與한 後의 MTPA 의 血中濃度는 投藥 20分 後에는 膽汁採取群에서 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 이었고 非採取群에서는 0.53 $\mu\text{g/ml}$ 이었고, 그 後는 두 群 모두 時間經過에 따라 MTPA 의 血中濃度는 서서히 증가되어 6시간 後까지도 계속 증가되었고 6시간 後에는 膽汁採取群에서는 0.63이며 膽汁非採取群에서는 1.87이었다. 이로써 膽汁을 體外로

Table 1. Blood concentration of MTPA in each group of rabbits following single oral and intravenous administration (Exp. No. 6)

Time after, Drug administ.	Blood concentration of MTPA			
	10 mg/kg IV		20 mg/kg PO	
	Bile collected	Bile noncollected	Bile collected	Bile noncollected
min	$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{g/ml}$
20	5.54±0.38	6.08±0.38	0.10±0.07	0.53±0.07
40	5.72±0.50	6.07±0.50	0.27±0.13	0.97±0.10
60	4.72±0.31	5.55±0.31	0.33±0.17	0.77±0.10
90	4.25±0.26	5.09±0.26	0.43±0.07	0.83±0.07
120	3.83±0.39	4.53±0.39	0.47±0.10	1.07±0.12
180	2.85±0.14	4.30±0.14	0.53±0.07	1.30±0.12
240	2.34±0.26	3.49±0.26	0.60±0.10	1.42±0.14
300	2.22±0.38	3.37±0.38	0.62±0.17	1.73±0.10
360	1.36±0.33	2.52±0.33	0.93±0.10	1.83±0.20

一金鍾石 外 3人 : 2-2-Methylene bis (3, 4, 6-trichlorophenoxy acetic acid) (MTPA)의 體內吸收 分布 및 排泄에 關한 研究—

Table 2. Excretion of MTPA in bile in rabbits following single oral and intravenous administration of MTPA

Time after drug admin.	MTPA in Bile			
	10 mg/kg IV group		20 mg/kg PO group	
min	$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{g}(\text{total})$	$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{g}(\text{total})$
20	47.5±15.9	100.2	0.60±0.90	0.94
40	201.3±41.1	502.8	3.19±0.60	5.08
60	333.9±6.39	853.3	6.14±1.13	13.82
90	262.4±64.7	1,239.5	8.64±0.91	24.78
120	205.9±52.5	1,564.3	10.93±0.79	41.13
180	152.6±31.7	1,844.1	11.39±1.40	61.67
240	121.6±25.7	2,070.7	14.60±1.36	87.21
300	97.6±21.5	2,233.9	17.43±1.01	113.49
360	85.3±17.6	2,395.2	21.30±0.50	145.95

Table 3. Concentration and amount of MTPA in rabbits urine after administration of MTPA in dose of 10 mg/kg IV and 20 mg/kg OP respectively

Time	MTPA concentration and amount in urine							
	10 mg/kg IV				20 mg/kg PO			
	Bile collected		Bile noncollected		Bile collected		Bile noncollected	
min	$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{g}(\text{total})$	$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{g}(\text{total})$	$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{g}(\text{total})$	$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{g}(\text{total})$
20	20.1±6.1	24.3	23.2±21.6	50.6	0.03±0.01	0.03	0.06±0.23	0.07
40	42.5±7.1	69.3	72.1±42.4	196.9	0.41±0.20	0.33	1.19±0.51	1.65
60	44.6±3.8	115.5	81.5±22.6	343.7	1.00±0.63	1.26	2.81±1.10	589
90	55.1±4.3	158.3	96.5±33.9	523.9	1.29±0.59	2.18	4.40±2.13	16.45
120	44.0±6.2	196.3	108.6±23.9	724.7	1.74±0.11	3.40	5.74±2.23	35.62
180	34.3±6.7	230.6	164.6±13.8	979.0	2.24±0.76	5.28	7.89±3.83	60.23
240	26.6±6.7	256.9	110.1±45.4	1146.6	2.85±0.89	7.62	8.47±3.10	88.57
300	25.6±6.0	281.0	105.8±20.1	1394.5	3.43±1.27	10.58	9.11±2.03	107.17
360	25.1±8.5	302.8	84.5±23.2	1269.2	5.45±2.85	15.10	11.10±1.94	139.42

流出시킨 群에서는 그렇지 않은 群에 비하여 血中濃度가 낮은 것을 볼 수 있으며, 이 약의 吸收가 대단히 늦음을 추측할 수 있다.

2. MTPA의 排泄

藥物의 主要 排泄路로 알려져 있는 尿 및 膽汁을 통하여 MTPA의 排泄量을 관찰하였던 바 第2 및 3表와 같다.

1) MTPA의 膽汁으로의 排泄 :

膽管에 polythylen管을 삽입하고, 膽汁을 採取하면서 MTPA를 經口 또는 靜脈으로 投與한 後 360분까지 膽汁內의 MTPA의 濃度を 測定하였다.

a. 靜脈投與群 : MTPA를 10 mg/kg 靜脈內에 注入한 20分 後의 膽汁內의 MTPA의 濃度は 47.56 $\mu\text{g/ml}$ 이며, 60分 後까지는 濃도가 增加되었으며, 이때

의 濃度は 333.90 $\mu\text{g/ml}$ 로서 最高에 達했으나 그後부터는 점차 減少되며, 360分 後에는 85.28 $\mu\text{g/ml}$ 이며 360분까지의 總排泄量은 2,395 μg 이었다.

d. 經口投與群 : 經口投與 20分後 膽汁內 MTPA의 濃度は 0.60 $\mu\text{g/ml}$ 로서 微量이 나타났으나 時間經過에 따라 濃度 및 排泄量이 增加되어 360分에서는 21.30 $\mu\text{g/ml}$ 이었으며, 總排泄量은 148 μg 이 되었다.

2) MTPA의 尿中排泄量

a. 靜脈投與群 : MTPA를 10 mg/kg 을 靜脈注射한 群들에서 膽汁 非採取群에서 注射 20分後의 MTPA의 尿中 濃度は 23.23 $\mu\text{g/ml}$ 이었으며, 時間經過에 따라 그 濃度は 增加되었으며, 180分에는 1,646. mg/ml 로써 最高에 達하였고, 그 後부터 濃度は 감소되어 360分에는 84.5 $\mu\text{g/ml}$ 이었다.

360분까지의 총배출량은 1,629.2 μg 이었다. 담즙採取群에서는 投藥後 20分の 尿中 MTPA 의 濃度는 20 $\mu\text{g/ml}$ 이며 時間經過에 따라 漸次 그 濃度가 增加되어 90分에는 55 $\mu\text{g/ml}$ 로써 最高에 達하였고, 그 後부터 漸次 감소되어 360分에는 25 $\mu\text{g/ml}$ 가 되었으며 排泄總量은 302.8 μg 이었다.

以上 두 靜脈投與群을 比較하면, MTPA 의 濃度에 있어서나 總量에 있어, 담즙採取群에서는 非採取群에 比하여 尿中 排泄量이 대단히 적음을 알 수 있었다 이것은 MTPA 가 많은 量이 담즙으로 排泄되기 때문에 생각된다.

b. 經口投與群: MTPA 20 mg/kg 을 1회 經口投藥群에서 MTPA 의 尿中排泄는 담즙非採取群은 投藥 20分 後에 0.06 $\mu\text{g/ml}$ 이었으며, 時間經過에 따라 그 濃度는 增加되어 360分後에는 11.10 $\mu\text{g/ml}$ 이며, 總排泄量은 139.4 μg 이다.

담즙採取群에서는 投藥 20分後의 MTPA 의 尿中濃度는 0.03 $\mu\text{g/ml}$ 이며 時間經過에 따라 增加되어 投藥 360分後에는 5.45 $\mu\text{g/ml}$ 이며 담즙非採取群에 比하면 增加率이 낮다. 그리고 尿量도 減少되어 360分까지의 總排泄量이 현저히 적어 15.1 μg 이었다.

3. 組織內的 MTPA 의 濃度

MTPA 을 投與하고 一定한 時間이 經過한 後 肝臟, 腎臟, 腦, 心臟, 肺, 筋肉, 脾 및 膽管에서 採取한 肝 디스도마虫 등의 MTPA 의 濃度を 觀察한 바 第4表와 같다.

a. 靜脈 投與群: MTPA 를 靜脈內에 注射한 群들에서 注射 360分 後에 組織 1g 中の MTPA 의 含量을 腎에서 4.32 μg 로써 가장 많고 다음에 肝에 4.00 μg 이고, 心臟에는 2.72 μg , 肺에는 2.69 μg , 脾에는 2.26

μg , 筋肉에는 1.74 μg 의 順位로 漸次 적어지고, 腦에는 1.74 μg 로써 가장 적었다. 담즙非採取群에서는 腎에는 13.37 μg 로써 가장 많았고, 肝臟이 11.00 μg 으로 다음이며, 心臟 5.08 μg , 肺가 4.77 μg , 脾가 3.38 μg , 筋肉이 1.93 μg 의 順位로 漸次 적었으며, 腦는 1.84 μg 로써 가장 적었다.

이상 두 群을 比較하면 담즙을 採取한 群에서 非採取群보다 MTPA 의 含量이 높았다. 이것으로도 MTPA 는 담즙으로도 많이 排泄됨을 알았다.

b. 經口投藥群: MTPA 를 經口로 投藥한 群에서 投藥 360分後의 組織 1g 當의 MTPA 의 含量은 담즙採取群에서는 腎에 1.47 μg 로 가장 많고, 肝에 1.12 μg , 心臟에서 0.85 μg , 肺 및 脾에서 各各 0.76 μg , 筋肉 및 腦에서 各各 0.65 μg 의 順位이다.

담즙非採取群에서는 腎에는 3.35 μg 로써 가장 많고 다음이 肝으로 3.11 μg , 肺가 2.22 μg , 心臟이 2.10 μg , 脾와 筋肉에서 各各 1.54 및 1.51이며 腦에서는 1.33 이었다.

以上 담즙採取群과 非採取群을 比較하면 非採取群에서 MTPA 의 組織內 含量이 높으며, 靜脈注射群과 經口投與群을 比較하면 經口投與한 藥의 用量이 많음에도 不拘하고 組織內的 MTPA 의 含量은 靜脈注射群에서 높은 것으로 보아 MTPA 의 腸管으로부터의 吸收 및 排泄이 늦다는 것을 알 수 있었다.

II. 連續投藥群

MTPA 를 1회 投與하여 그 吸收 및 排泄이 大端히 늦으며, 血中 및 組織內的 濃도가 낮은 것을 볼 수 있었다. 그러므로 MTPA 를 治療의 目的으로 使用하였던 20 mg/kg 을 6日間 連續經口投與했을 때의 血中濃

Table 4. Concentration of MTPA in rabbit tissue in each group after MTPA administration

tissue	group	10 mg/kg IV		20 mg/kg PO			
		Bile collected	bile noncollected	Bile collected	Bile noncollected	Ropeated dose	
						3 days	6 days
		$\mu\text{g/g}$	$\mu\text{g/g}$	$\mu\text{g/g}$	$\mu\text{g/g}$	$\mu\text{g/g}$	$\mu\text{g/g}$
Liver		4.00 \pm 4.09	11.00 \pm 1.47	1.12 \pm 0.23	3.11 \pm 0.32	20.61 \pm 3.65	25.42 \pm 0.22
Kidney		4.32 \pm 0.65	13.75 \pm 1.45	1.47 \pm 0.31	3.35 \pm 0.32	22.06 \pm 3.40	28.18 \pm 0.57
Broin		1.74 \pm 0.27	1.84 \pm 0.13	0.65 \pm 0.05	1.33 \pm 0.12	1.65 \pm 0.11	2.02 \pm 0.07
Heart		2.72 \pm 0.15	5.08 \pm 0.27	0.85 \pm 0.11	2.10 \pm 0.18	5.92 \pm 1.28	9.89 \pm 0.42
Lung		2.69 \pm 0.20	4.77 \pm 0.49	0.76 \pm 0.08	2.22 \pm 0.18	7.38 \pm 0.42	10.27 \pm 0.27
Muscle		1.78 \pm 0.18	1.93 \pm 0.96	0.65 \pm 0.04	1.51 \pm 0.06	2.69 \pm 0.38	3.06 \pm 0.97
Spleen		2.26 \pm 0.15	3.38 \pm 0.05	0.76 \pm 0.06	1.54 \pm 0.16	3.89 \pm 0.38	4.03 \pm 0.10
C.S.						40	

Table 5. Blood and urine concentration of MTPA and its amount in urine and feces in rabbit after administration of MTPA in dose of 20 mg/kg/day for 6 days

days of Drug Administ.	Concentration of MTPA		Amount of MTPA in 24 hours Samples	
	Blood	urine	in urine	infeces
	$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{g/ml}$	μg	μg
1	8.27±2.67	25.29±1.96	2933±186	6003±173
2	10.13±4.17	64.97±4.64	4973±357	6003±173
3	11.60±3.22	108.50±12.11	7561±736	14007±823
4	11.78±4.83	138.26±14.63	11576±1007	14007±823
5	11.85±4.13	141.07±22.06	11763±1023	30453±2746
6	11.90±2.97	154.61±19.64	11953±1040	30453±2746

度組織 및 虫體內的 蓄積, 大便 및 小便으로의 排泄量 등을 觀察한 것이다.

1. 血中 MTPA 의 濃度

MTPA 를 連日投藥했을 때의 MTPA 의 血中濃度の 變化는 第5表에서와 같이 投藥 1日 後는 8.27 $\mu\text{g/ml}$ 이며, 連日 投藥함에 따라 血中濃度は 漸次增加되었는데, 처음 投藥數日間은 增加가 많았으나 3日 以後부터는 徐徐히 增加되어 3日後에는 11.60 $\mu\text{g/ml}$ 이었던 것이 6日에도 11.90 $\mu\text{g/ml}$ 이었다.

2. MTPA 의 排泄

a. 大便中の 排泄 : 本實驗中 토끼의 大便을 每日 採集할 수 없는 例가 있어 2日分의 大便을 採集하여 MTPA 의 量을 測定하고, 이것을 等分하여 1日의 排泄量으로 하였다.

그 成績은 第5表와 같이 처음 投藥 1 및 2日은 6,003 μg 이며, 3日 및 4日은 14,007 μg 이며 5 및 6日은 30,453 μg 으로서 投藥을 거듭함에 따라 排泄量이 增加되었다.

b. MTPA 의 尿中排泄 : MTPA 를 每日 20 mg/kg 를 投與하면서 血中 및 尿中 MTPA 의 濃度を 관찰하였던 바, 第5表와 같이 처음 24時間 後에는 尿中 MTPA 의 濃度は 25 $\mu\text{g/ml}$ 이며 排泄量은 2,433 μg 이었으며, 投藥 4日後에는 尿中 濃度は 135 $\mu\text{g/ml}$ 이며 1日間 排泄量은 1,157 μg 으로서 처음에 比하면 顯著히 增加되나 投藥 6日後의 尿中濃度は 154 $\mu\text{g/ml}$ 이며 1日間 排泄量은 11,953 μg 이었다.

3. MTPA 의 組織 및 虫體內的 蓄積

MTPA 를 1日 1回 20 mg/kg 를 3日 및 6日間 經口 投與하고, 各 組織 1g 內의 MTPA 의 含量은 第4表

와 같이 3日 投與群에서 腎臟은 22.06 μg 로서 가장 많고, 肝이 20.61 μg , 肺에서 7.38 μg , 心臟에서 5.92 μg 脾에는 3.89 μg , 筋肉 및 腦에는 各各 2.69 μg 및 1.65 μg 이었다. 이때 膽道內에 生存한 肝디스토마虫體 1g 體에는 40 μg 이었다.

6日 投與群에는 腎에 28.18 μg 로서 가장 많고, 肝에 25.42 μg 로서 다음이며, 肺에 10.27 μg , 心臟에 9.89 μg , 脾에 4.03 μg , 그리고 腦에는 2.02 μg 로서 가장 적었다.

連續投與群의 MTPA 의 組織內 分布를 1回 投與群과 比較하면 그 分布樣相은 비슷하나 含量은 連續投與群에서 顯著히 많아져서 1回 投與群에서는 經口投與群에서 보다 靜脈投與群에서 많았으나 連續投與群에서는 그보다 더 많았다. 그리고 各 組織內의 含量의 差異는 甚해져서 肝 및 腎에는 1回 投與群의 그것보다 顯著히 많았으나 腦에는 그렇게 많아지지 않았다.

以上の 結果로서 MTPA 는 吸收, 排泄이 늦은 것을 알 수 있으며, 連日 投藥할 때는 體內에 相當量 蓄積되는 것으로 생각된다.

考 察

金等⁴⁾은 1960年 Hexachlorophen 이 實驗 肝디스토마 感染 토끼에 顯著한 效果가 있어 20 mg/kg 식 6日間 投與한 後 肝臟內에 肝디스토마 虫體가 完全消滅됨을 發見하였으나 人體에서는 毒性이 強하여 使用할 수 없었다⁵⁾. 그러므로 毒性이 적은 肝디스토마 藥의 發見을 企圖하였다. 肝디스토마에 有効하기 위해서는 藥이 肝디스토마 虫을 殺滅할 수 있어야 하며 人體에 害가 적고 될 수 있으면 다른 重要한 臟器에는 적게 蓄積되고 肝臟에 많이 蓄積되고, 肝디스토마虫이 棲息하는

膽管으로 많이 排泄되어 肝디스토마虫에 많이 접촉하므로서 虫을 死滅시킬 수 있는 것이 좋은 條件으로 生覺되었다.

金等²⁰은 Hexachlorophen 誘導體에서 毒性이 적은 誘導體를 얻기 爲하여 hexachlorophen의 phenol성 OH의 H를 methyl, ethyl 또는 ethylene 등으로 置換하였더니 毒性은 많이 減少되었으나 效果가 거의 없었다. 이로부터 金等은 다시 hexachlorophen의 H를 置換한 誘導體에서 膽管으로 多量 排泄될 可能性이 있는 化學構造를 檢討하였던 바 cholic acid, bilirubin, 그리고 iodine을 含有한 많은 膽囊造形劑들이 膽管으로 많이 排泄되며, 이들은 거의 모두가 有機酸基를 所有한 것에⁷⁻¹¹ 督眼하여 hexachlorophen의 OH의 H基는 acetic acid基로 置換하여 2', 2'-methylene bis trichlorophenoxy acetic acid (MTPA)를 合成하였고, 이 化合物을 實驗 肝디스토마 토끼에 投與하여 肝臟內의 肝디스토마虫이 消失됨을 觀察했고¹¹, 나아가서 金 및 姜¹²은 治療 2개월 후의 토끼 肝臟은 肝디스토마虫에 依한 硬變症 變化가 消失됨을 組織學的으로 觀察했고, 鄭¹³은 組織學的 改善과 더불어 生化學的으로 惡化되었던 肝機能이 正常으로 恢復됨을 觀察하였다.

金等²⁰은 다시 人體에서 肝디스토마 患者에 MTPA를 投與하여 顯著한 治療效果가 있음을 觀察하였고, 특히 總輸膽管內에 T tube를 挿入한 肝디스토마 患者에서 MTPA를 服用한 後 第3日에 T tube로부터 1,500마리 以上の 肝디스토마의 死虫이 流出됨을 觀察하였다.

이들 患者에서 副作用은 極히 輕微하였다. 또 金等¹⁴은 MTPA는 實驗動物에서도 3日 以內 投與時에는 效果가 不充分하였다. 著者들은 MTPA를 投與하고 血中濃度, 排泄量, 組織內의 蓄積 等の 性質을 觀察하므로서 ① MTPA를 合成할 때의 推測이 正當한 것인지 ② 藥物의 組織內의 蓄積態度, ③ 나아가서 特히 肝臟에 많이 蓄積되는 것인지, ④ 膽道로 많이 排泄되는 것인지, ⑤ 有効血中濃度, ⑥ 蓄積作用의 可能性 等を 檢討하기 爲하여 本 實驗을 施行한 것이다. 實驗結果를 종합하면 MTPA는 腸管으로 大端히 徐徐히 吸收되며, 連日 投與에 依해서 많은 量이 體內에 蓄積되며, 特히 腎臟을 除外하면 肝臟에 많은 量이 蓄積되고 排泄에서 MTPA는 膽道로 많이 排泄됨을 알 수 있었고 尿中으로도 많이 排泄되며, 大便으로도 많이 排泄된다. 이로써 MTPA는 腸管으로 吸收되었다가 膽道로 排泄되고, 이것은 다시 腸管으로 吸收되고 所謂 腸肝循環이 이루어지고 있는 것으로 생각된다.

MTPA의 吸收에서 토끼의 腸管이 人體의 그것에 比해서 構造上 많은 差異가 있기 때문에 이것이 人體에서도 이처럼 徐徐히 일어날 것인지는 알기 어려우며 蓄積, 排泄 等도 人體에서도 이와 類似型을 取할 것인지는 더 研究되어야 될 것이다. 그리고 MTPA가 肝臟內에 多量의 蓄積이 肝의 組織學的 變化에 어떠한 影響을 줄 수 있을 것인지는 興味있는 事實로서 金等²⁰은 黃疸, 肝臟肥大 等이 있었던 肝디스토마 患者에 MTPA를 投與하여 黃疸, 肝臟肥大 等이 治癒 및 肥大肝의 縮少를 보았는데, 이것은 肝디스토마 治癒에 依한 二次的인 效果인지 MTPA가 그 治癒轉에 有利한 效果 또는 反對로 有害한 影響을 주었는지는 더 究明될 必要가 있다고 生覺된다. 그리고 MTPA는 連日 投藥에 있어서 組織內에 漸次로 蓄積되므로 連用하면 蓄積作用이 있을 可能性은 排除하기 어려우므로 連用할 때는 投藥中 一定休藥期間이 必要할 것으로 생각된다.

金等은 MTPA의 投藥에 있어 動物의 治療量을 參考로 하여³⁰ 人體에 投與할 때는 15 mg/kg를 6日 投與하는 것을 1治療期間으로 定하였고, 數治療期 使用할 때는 各 治療期 사이에는 約 6~10日의 休藥期를 두었으며, 이렇게 使用하면 蓄積作用을 보지 않는다고 한다²¹. 이러한 治療法이 最善의 것인지는 앞으로 더 追究해 볼 必要가 있을 것이다.

結 論

2'-2'-methylene bis (3, 4, 6 trichlorophenoxy acetic acid) (MTPA)가 肝디스토마症에 顯著한 治療效果가 있으므로 著者들은 ¹⁴C-MTPA를 合成하여 이것을 肝디스토마感染 및 非感染토끼에 經口 또는 靜脈投與하고, 經時的 또는 經日的으로 血液, 膽汁, 尿, 大便, 各重要臟器組織 및 肝디스토마虫體 等の 放射能을 測定하고 그 測定値로부터 MTPA의 量을 換算하므로써 이 藥의 吸收, 血中濃度, 各 組織內分布 및 蓄積, 肝디스토마虫體內의 蓄積, 그리고 膽汁, 尿 및 大便中으로의 排泄 等を 觀察하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. MTPA를 經口投與한 後에 이 藥의 血中 및 尿中濃度는 徐徐히 增加되므로 이 藥은 腸管으로부터의 吸收는 늦은 것 같이 보였다.
2. MTPA를 靜脈注射後의 血中濃度는 徐徐히 減少되어 이 藥의 排泄이 늦음을 알 수 있었다.
3. 靜脈 또는 經口投與한 MTPA는 많은 量이 膽汁으로 排泄되었다.

—金鍾石 外 3人 : 2-2-Methylene bis (3,4,6-trichlorophenoxy acetic acid) (MTPA)의 體內吸收 分布 및 排泄에 關한 研究—

4. 20 mg/kg MTPA를 連日 反復投與할 때는 血中 濃度 및 組織內의 蓄積量이 增加되는 것 같다.

5. 組織內 濃度は 腎臟에서 가장 많고, 肝, 心, 肺, 脾, 筋肉等の 順序로 적으며 腦에는 가장 적다. 虫體의 蓄積量은 腎臟에서 보다 더 많다.

6. 20 mg/kg MTPA를 連日 反復 投與할 때는 尿中 濃度も 增加되나 特히 大便中の 量이 더욱 增加되므로 많은 量이 大便으로 排泄됨을 알 수 있으며, 그 藥은 腸肝循環이 이루어지는 것으로 보였다.

7. MTPA는 肝에 많이 蓄積되고 膽汁으로 많이 排泄되며, 肝디스토마 虫體에 高濃度로 蓄積되며, 이 藥이 腸肝循環을 한다면 이 모든 것은 이 藥이 肝디스토마 治療藥으로서 좋은 條件으로 生覺된다.

參 考 文 獻

- 1) 金鍾石 · 金兌洙 · 安志烈 · 許 瑾 : 2,2'-methylene bis (3,4,6-Trichlorophenoxy acetic acid)의 肝디스토마 治療效果에 關한 實驗的 研究. 慶北醫大雜誌, 7:109, 1966.
- 2) 金鍾石 · 金和雄 · 金重暎 : 2,2'-Methylene bis (3,4,6-Trichlorophenoxy acetic acid) (MTPA)의 肝디스토마症의 治療效果 (第 1 報). 慶北醫大雜誌, 13:387, 1972.
- 3) 安志烈 · 金鍾石 : 2,2'-Methylene bis (3,4,6-Trichlorophenoxy acetic acid) (MTPA)의 藥理作用에 關한 研究 (第 2 編). 一般藥理作用, 抗菌作用에 關한 研究. 慶北醫大雜誌, 7:181, 1966.
- 4) 金鍾石 · 金重暎 : Hexachlorophene의 肝디스토마症 治療效果에 關한 實驗的 研究. 대한의학협회지, 7:847, 1964.
- 5) 金鍾石 · 金重暎 · 金和雄 · 朴永春 : Hexachlorophene, Hexachlorophene-N-ethyl pyridinate, 및 Hexachlorophene Priperazine의 肝디스토마症의 治療效果. 대한의학협회지, 7:855, 1964.
- 6) 金鍾石 · 金重暎 · 許 瑾 · 李大秀 · 呂壽東 : Phenol 誘導體 및 Methylene bis phenol 化合物의 肝디스토마症에 對한 效果에 關한 研究. 慶北醫大雜誌, 5:265, 1964.
- 7) Knoefel, P.K.: Padiopaque Diagnostic agents. Chales C. Thomas, Springfield, Ill., 1961.
- 8) Morgan, L.A. and R.E. Parks: Double blind Study of oral Cholecystographic Mediology, 75:436, 1960.
- 9) Saltzman, G.F.: Preliminary experiences with peroral Cholegraphy. Acta Radid., 52:282, 1959.
- 10) White, W.W. and H.W. Fisher: A double blind Study of Oragrafin and Telepaque. Am. J. Roentgenol., 87:745, 1962.
- 11) Whitehouse, W.M. and H.E. Fink, Jr.: A controlled Comparativestatistical study of Orabilex and Telepaque in Cholecystography. Univ. Michigan M. Bull., 25:238, 1959.
- 12) 姜信完 · 金鍾石 : 肝디스토마症 治療藥投與後 肝臟變化에 關한 實驗的 研究. 대한약리학잡지, 2:3, 1966.
- 13) 鄭東奎 : 肝吸虫症에 關한 實驗的 研究. 慶北醫大雜誌, 10:247, 1969.