

# 原 著

## Promin とその類似物質の実験的結核に及ぼす影響について (第 V 報)

Sulfanilamide ならびにその誘導体の実験的結核に及ぼす影響について

東京大学伝染病研究所第 3 研究部(部長 武田徳晴教授)

岡 野 光 雄

### 緒 言

私はこの研究の第 IV 報として『Diaminodiphenylsulfone の実験的結核に及ぼす影響』を報告した<sup>1)</sup>。

すなわち Promin の効果は、要するにこの Diaminodiphenylsulfone の作用に期待すべきであろうし、両者とも軽度の貧血を起す程度に投与しなければ結核形成阻止を起さないことを述べ、そして武田等<sup>2)</sup>の報告した Di-aminodiphenylsulfone の Amino 基を Hydrazine とした Di-(p-hydrazinophenyl)-sulfone の効果に及ばないのは主として Amino 基と Hydrazino 基との差によるものであらうと述べた。

また武田・岡野・前島<sup>3)</sup>は p-Hydrazinophenylsulfonamide HCl の実験的結核に及ぼす影響を報告したが、これは p-Amino benzenesulfonamide の Para の Amino 基を同様 Hydrazino 基で置換したものに相当するわけで、前述の Diaminodiphenylsulfone 及び Di-(p-hydrazinophenyl)-sulfone との関係に相当しているので p-Aminobenzenesulfonamide (NH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) の結核に及ぼす影響を検討する必要がある。

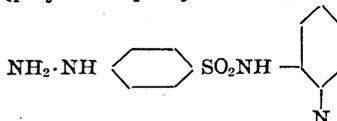
勿論以下文献を引用するように、Sulfanilamide の作用については多くの研究があるが、私がここに重ねて実験を行わんとするの意味は前述の理由に基くものである。

Sulfanilamide の結核の化学療法に関する研究として Rich & Follis<sup>4)</sup> は該剤を投与した実験群には肉眼的病変の形成はほとんど認めず、わずかに顕微鏡的検索において病的変化を認めたと過ぎなかつたと報告している。その後 Buttle & Parish<sup>5)</sup> Greedy, Campbell & Culley<sup>6)</sup>; Bullon & Guernon<sup>7)</sup> はさきの Rich & Follis の実験を追試しこれを確認している。

しかし、一方 Smithburn<sup>8)</sup>; Kolmer, Raiziss & Ruler<sup>9)</sup>; Dietrich<sup>10)</sup>, Corper, Cohn & Bower<sup>11)</sup>; Steinbach & Dillon<sup>12)</sup>; 須賀井, 大林, 野上<sup>13)</sup>; Fritz & Calloman<sup>14)</sup> の諸氏等はこれと反対の成績を報告している。

なお、武田・岡野・服部・前島・三浦等<sup>15)</sup>は

2-(p-hydrazinophenylsulfonamide)-pyridine



武田・岡野・前島・三浦等<sup>16)</sup>は

p-Hydrazinobenzenesulfoguanidine NH<sub>2</sub>NH

C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>NHC<NH<NH<sub>2</sub> の実験的結核に及ぼす影響

を報告し、p-Hydrazinophenylsulfonamide の Sulfonamide 基の水素を Pyridine 及び guanidine で置換すると、次第に毒性が減少しあるいは顕著な毒性を認めず、結核に及ぼす効果は左程に減少していないことを挙げており、2-(p-hydrazinophenyl)-thiazole についてはさしたる毒性を認めないが抗菌性のあることを報告し<sup>17)</sup>、目下動物実験を実施中である。

以上のように、武田・岡野・前島等は

p-Hydrazinophenylsulfonamide を基本型として、次に p-Hydrazinophenylsulfonamide の Sulfonamide 基の水素を Pyridine, guanidine, thiazole 等に置換したものを実験し、さらに Di-(p-hydrazinophenyl)-sulfone について研究した。

私もこれと比較対照する意味において p-Aminobenzenesulfonamide を選んだので、これと異なつた、すなわち柴田氏<sup>18)</sup>の Sulfanilamide の分類法による第二群 (Sulfamine の Sulfonamide 基の水素を種々の物質で置換したもの) の Sulfanilamide 剤の代表的なものとして、ここに

p-Aminobenzenesulfathiazole 及び Sulfathiazole に Glucose bisulfite sodium を N<sup>4</sup> 位に附加して Sulfathiazole の毒性を減じ、かつ水可溶性とした Sulfathiazole N<sup>4</sup>-glucose bisulfite sodium (これを Neopromin と呼称する) の二種類について実験的結核に及ぼす影響を調べることにした。

Sulfathiazole の実験的結核に関しては Fritz & Calloman<sup>14)</sup> は評価しうる効果は、ほとんどないと報告し、金沢・高橋<sup>19)</sup>は Sulfamethylthiazole にわずか



対 照 群	11		卅	卅	+	+	+	+	+	+	卅	+	+	+	0.7	-
	12		卅	+	+	+	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	0.9	-
	14		卅	卅	+	-	+	+	卅	卅	卅	卅	+	卅	0.8	-
	15		卅	卅	卅	+	+	+	卅	卅	卅	卅	+	卅	0.8	-
	17		卅	卅	卅	+	+	+	卅	卅	卅	卅	+	卅	0.9	-
	18		卅	+	+	+	+	+	卅	+	卅	卅	+	卅	0.8	-
	19		卅	卅	+	+	+	+	+	卅	卅	-	-	-	1.2	-
	20		卅	+	+	+	+	+	+	+	卅	+	+	+	1.0	-
平均															0.9	

註 淋 巴 腺 の 部 (ソラ豆大結核性腫大 (卅) 内臓の部 (卅) 結核結節甚だ多数 (卅) 碗豆大 " " (卅) " "多数 (卅) 大豆大乃至小豆大 " (卅) " "稍々多数 (卅) 米粒大乃至粟粒大 " (+) " "少数 (+) 結核性腫大を認めないもの (-) 肉眼的に認めないもの (-)

差異はほとんど認められない。

## 第2章 Sulfathiazole について

本物質は難溶性のため実験動物に対しては経口の投与方法をもつて実験を行った。

投与に際しては本物質の毒性の有無を検するため赤血球数、Hemoglobin 量の測定を行いつつ投与量を増減することなく一定の量を経口的投与した。投与方法は第IV報の Diaminodiphenylsulfone の場合と同様で、投与量は 0.1g を毎週2回、全実験期間中 20 回、1頭宛総量 2.0g を投与した。

### 実験成績

#### 1) 体重の変化

実験群は実験開始前と実験最終時との間にほとんど体重の増減はなく、対照群はわずかに増加した。斃死数は実験群に3頭、対照群に2頭あつた。実験群の斃死数の多かつたのは経口の投与の際における誤嚥のためによるものが多かつた。

#### 2) 血球の変化

表Ⅲに示すように実験動物の赤血球数及び Hemoglobin 量の変化は、実験第V週においては最も減少を示した例は 69 万で他は 10 万ないし 30 万前後で、Hemoglobin 量もこれに相当して5%ないし 17%の減少に留まつており、最終週においても、第V週と大差なく幾分実験前の成績に近づいておる。

表 Ⅲ

動物番号	実体重(前)(g)	実終重(時)(g) 最体	赤血球数(万), 並びに Hemoglobin量(%)		
			実験前	実験第IV週	実験最終週
22	280	335	558 86	552 86	532 83
23	325	330	529 83	500 76	496 77
24	345	360	547 85	530 82	542 85
27	370	350	536 84	505 79	524 84
28	375	425	571 88	569 83	571 85
29	380	370	543 86	476 69	453 73
30	365	370	556 88	537 84	533 85

註 欄中、上段は赤血球数、下段は Hemoglobin 量を示す

#### 3) 解剖成績

表Ⅳに示すようにリンパ腺は局所のリンパ腺を初め一般的に対照群に比して結核性腫大はやゝ軽度である。

内臓臓器の結核病変は生存した実験動物7頭中1例を

表 Ⅳ

動物番号	局所潰瘍	直径(cm)	淋 巴 結 節									内 臓					
			右膝腺	左膝腺	右ソケイ腺	左ソケイ腺	右腋腺	左腋腺	後腹膜腺	門脈腺	気管支腺	肺	肝	脾	脾重量(g)	腎	
22			卅	+	+	+	+	+	+	+	卅	+	+	-	-	0.7	-
23			卅	+	+	+	+	+	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	1.6	-
24			卅	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	0.5	-
27			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	0.5	-
28			+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	卅	卅	0.5	-
29			卅	卅	+	-	+	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	2.0	-
30			卅	卅	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	0.8	-



表 VI

動物番号	局所潰瘍	直徑 (cm)	淋 巴 結 節								内 臓								
			右膝腺	左膝腺	右ソケイ腺	左ソケイ腺	右腋腺	左腋腺	後腹膜腺	門脈腺	気支管腺	肺	肝	脾	脾重量 (g)	腎			
実験群	51		+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	冊	0.4	-		
	52		冊	+	+	+	-	-	+	冊	+	-	-	冊	冊	0.7	-		
	53		冊	+	+	+	-	-	+	冊	+	+	-	冊	冊	0.5	-		
	54		冊	+	+	+	+	+	冊	冊	+	-	冊	冊	冊	0.7	-		
	55		冊	+	冊	-	+	+	+	冊	+	-	+	冊	冊	0.7	-		
	56		冊	+	冊	+	+	+	+	冊	+	+	冊	冊	冊	1.0	-		
	57		冊	+	+	-	+	-	+	冊	+	-	-	-	-	0.5	-		
	58		冊	+	+	-	+	+	+	冊	+	-	-	+	冊	0.8	-		
平均																0.6			
対照群	61	0.1	+	+	+	+	+	+	-	冊	冊	冊	-	-	冊	0.7	-		
	62		冊	+	+	+	+	+	+	冊	冊	-	+	冊	冊	0.7	-		
	63		冊	-	+	-	+	+	+	冊	冊	+	-	-	冊	冊	0.4	-	
	64		冊	+	+	+	-	+	+	冊	冊	+	-	冊	冊	冊	0.8	-	
	65		冊	+	+	-	+	+	+	冊	冊	+	-	-	冊	冊	0.8	-	
	66		冊	-	冊	-	-	+	+	-	冊	冊	-	-	冊	冊	0.5	-	
	67		冊	+	+	+	-	+	+	冊	冊	冊	-	+	-	冊	冊	0.5	-
	68		冊	冊	冊	+	-	+	+	冊	冊	冊	冊	-	-	冊	冊	0.7	-
	69		冊	冊	冊	+	-	+	-	冊	冊	冊	-	-	冊	冊	0.7	-	
	70		冊	冊	冊	-	+	+	+	冊	冊	冊	-	+	冊	冊	1.0	-	
平均																0.7			

註 淋巴腺の部 大豆大結核性腫大 (冊) 内臓の部 結核結節甚だ多数 (冊) 碗豆大 " " (冊) " "多数 (冊) 大豆大乃至小豆大 " (冊) " "稍々多数 (冊) 米粒大乃至粟粒大 " (冊) " "少数 (冊) 結核性腫大を認めないもの (-) 肉眼的に認めないもの (-)

表VIIに示すように、実験動物の赤血球数ならびに Hemoglobin 量は実験第V週においては実験に比して減少を示し、生存した6頭についてみると、赤血球数は25万乃至50万程度の減少がみられ、Hemoglobin量も3%ないし10%の減少で大なる変化は認められないが、最終週においては赤血球数は20万ないし90万の減少を示し、Hemoglobin量も8%ないし17%の減少となっている。

3) 解剖成績

表VIIIに示すように、実験・対照両群間の淋巴腺の結核性腫大病変は実験群の方がやゝ軽度であるが、内臓臓器の結核病変には、ある程度の差異が認められる。肝の結核病変は実験群の6頭に全く結節は認められず、対照との差は最も顕著である。肺・脾ともに実験群において結核は少ない。脾の重量平均は実験群の0.7gに対し、対照のそれは1.1gである。

総括ならびに考察

緒言において述べた意図のもとに本実験を始めたがこれを総括すると次のようになる。

すなわち Sulfanilamide の基本型である p-Amino-

表 VII

動物番号	実体重 (g) 前	実終重 (g) 最体	赤血球数(万)並びに Hemoglobin量(%)		
			実験前	実験第V週	実験最終週
72	240	380	531 82	482 77	474 72
74	250	320	527 83	502 80	509 75
75	265	320	544 84	499 77	469 67
78	305	395	531 81	486 75	445 70
79	310	240	511 80	458 71	422 68
80	320	355	538 83	489 73	505 74

註 欄中上段は赤血球数、下段は Hemoglobin 量を示す

benzenesulfonamide (5% Gerison) の結核動物に対する結核形成阻止はほとんど認め難い結果となつておる。



結核形成阻止がどれだけ増強されるかは興味ある問題である。

Promin にしても, Sulfathiazole-N<sup>4</sup>-glucose bisulfite sodium にしても構造上 Glucoside の型をとつたことは毒性の減少と水可溶性となつた利点はあるがそれだけ効力の低下を惹起しており(特に皮下注射投与の場合), 基本体である Diaminodiphenylsulfone あるいは Sulfathiazole によつて, ある程度の貧血が起る量に相当する中毒量を投与しなければ, 同様の効力を示しておらないので実際には大量投与となることは免れない。

そして, この量は Promin にしても Sulfathiazole N<sup>4</sup>-glucose bisulfite sodium にしても相当の量に達するのは注射されたものの大部分は速やかに排泄される結果であろう。

勿論, 非分解の Promin あるいは Sulfathiazole N<sup>4</sup>-glucose bisulfite sodium それ自身も弱度ながらの作用は期待できる訳であつて, ここにこれらの試験管内の抗菌性の比較が必要となつてくるので目下実験中である。

### 結 論

(1) p-Aminobenzenesulfonamide (5% Gerison) は実験的結核動物に対する効果はほとんど認められない。

p-Hydrazinophenylsulfonamide HCl の結核形成阻止は主として Hydrazino 基に基づくものである。

(2) Sulfathiazole は軽度の貧血を起す程度の投与ではやや結核形成阻止を認める。

(3) Sulfathiazole N<sup>4</sup>-glucose bisulfite sodium は, ある程度の貧血を惹起せしめる程度に用いると(腹腔内注射) 実験的結核に対して良好なる影響を与えているが, 貧血を起さしめない程度では(皮下注射) 対照群とほとんど大差ない。

この関係は Promin の場合と似ている。そしてこの作用は主として基本体の Sulfathiazole の作用に基づくものであろうし, この関係も Promin と Diaminodiphenylsulfone との関係に似ている。

稿をおわるに臨み, 本問題を御提案下され終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師武田教授に衷心感謝

し, また種々薬品を御分与下された東大薬学科分析化学教室石鎗守三教授ならびに山本有一学士に感謝し, 多大の御援助を下さつた教室の各位に謝意を表する。

### 文 献

- 1) 岡野光雄 「結核」 投稿中(昭26年2月号の予定)
- 2) 武田・岡野・服部・前島・三浦 「結核」 同上(同上)
- 3) 武田・岡野・前島 「日本細菌学雑誌」 4 (3)131-137, 1949
- 4) Rich & Follis Bull. Johns Hop. Hosp. 62, 77, 1938
- 5) Buttle & Parish Brit. Med. J. 15, 776, 1935
- 6) Greey, Campbell & Culley Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 39 : 22, 1938
- 7) Bullon & Guernon J. thorac Surg. 8 : 184, 1938
- 8) Smithburn Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 38 ; 574, 1938
- 9) Kolmer, Raiziss & Rule 同 上 39 : 581, 1939
- 10) Dietrich Ame. Rev. Tbc. 38 : 388, 1938
- 11) Corper, Cohn & Bower 同 上 40: 452, 1939
- 12) Steinbach & Dillon Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 41 : 613, 1939
- 13) 須賀井・大林・野上 実験医学雑誌 24 : (10) 1561, 1940
- 14) Fritz & Calloman Ame. Rev. Tbc. 47 : 97, 1943
- 15) 武田・岡野・服部・前島・三浦 日本細菌学雑誌 投稿中
- 16) 武田・岡野・前島・三浦 同 上 同 上
- 17) 武田・岡野・前島 伝研集談会口述 昭25.5
- 18) 柴田経一郎 診療と経験 6(8), 1942
- 19) 金沢・高橋 日本鉄道医学会雑誌 28 : 8, 1942
- 20) 岡野光雄 医学と生物学 11 : (5)320-324, 1947
- 21) " 日本細菌学雑誌 3 : (2) 49-50, 1948
- 22) " 同 上 4 : (1) 43-44, 1949

## 結核菌の全血内培養法による臨床的研究

### 生体防衛反応機序に関する研究(第1報)

東大沖中内科 本 間 日 臣

### 緒 言

結核菌の全血内培養法は A. E. Wright が 1923 年<sup>1</sup>及び 1924<sup>2</sup>年 Slide Cell Culture なる簡便法を発表

して以来注目せられ, 1926年以後主として今村教授指導の下に佐藤<sup>3</sup>, 伊藤<sup>4</sup>, 高橋, 芦村<sup>5</sup>, その他によつて改良が加えられ現在一般に使用されている方法となつた。