

Di-(p-hydrazinophenyl)-sulfone の實驗的結核に及ぼす影響に就て

東京大学伝染病研究所第3研究部(部長教授 武田徳晴)

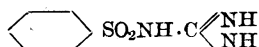
武田徳晴 岡野光雄
服部哲也 前島世志子
三浦幸夫

(本報告は昭和25年5月25日の伝研集談会に於て発表した。)

われわれは数回にわたつて報告した^{1)~7)} ように Ph₂enylhydrazine の Para の位置に Sulfonamide 基を挿入した p-Hydrazinophenylsulfonamide は「マウス」に対する致死量、「モルモット」に対する貧血作用を夫々約 1/3 に減少しているが、動物実験の成績では抗結核性が Phenylhydrazine に劣らない事実を認めた。そこでこの成績を基礎として Phenylhydrazine の結核の化学療法を新たな立場から研究することにした。

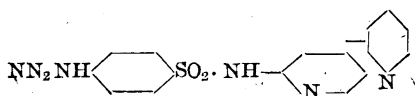
また前報告にも述べた¹⁾ ようにこれを化学構造から見ると、Sulfanilamide の N⁴ の NH₂ 基を NH₂·NH 基をもつて置換したことであつて、われわれは種種の Sulfanilamide 即ち Sulfaguanidine, Diaminodiphenylsulfone, Sulfathiazole, 及び Sulfadiazine を材料として夫々常法により Diazo 化更に還元を経て

(a) p-Hydrazinobenzenesulfoguanidine NH₂·NH



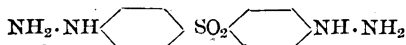
(淡黄色稜柱状結晶 Fp=191°C、武田、前島)

(b) 2-(p-Hydrazinobenzenesulfonamide)-pyridine



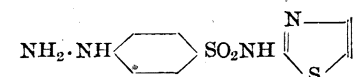
(淡黄色小葉状結晶 Fp=190°C)

(c) Di-(p-hydrazinophenyl)-sulfone



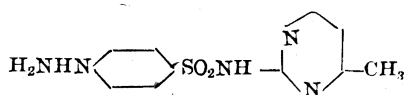
(無色針状結晶 Fp=191°C)

(d) 2-(p-hydrazinophenyl)-thiazole



(淡黄色小葉状結晶 Fp=210°C 武田・前島・栗塚)

(e) 2-(p-hydrazinobenzenesulfonamide)-4-methylpyrimidine



(淡黄色 鱗片状結晶 Fp=176°C、武田・前島) を合成した。そして (a) p-Hydrazinobenzenesulfoguanidine⁶⁾ 及び (b) 2-(p-hydrazinobenzenesulfonamide)-pyridine⁷⁾ に就ては結核「モルモット」に投与してその成績を、又 (d) 2-(p-hydrazinophenyl)-thiazole に就ては試験管内に於ける結核菌に対する抗菌性の成績を報告した⁸⁾。

p-Hydrazinobenzene sulfoguanidine 並びに

2-(p-hydrazinobenzene sulfonamide)-pyridine を結核動物に経口的投与した結果、前者は淋巴腺内臓共に結核形成阻止顕著であつたが特に認むべき副作用なく、貧血、脾の肥大は認められず⁶⁾ 又後者に就ては貧血作用をやゝ認めたが内臓特に脾臓の結核形成阻止を認めたりことは既に報告したところである。

今回は Di-(p-hydrazinophenyl)-sulfone に就て實驗的結核に及ぼす影響を検しその成績を得たのでここに報告したい。

抑々 Diaminodiphenylsulfone の誘導体に就ての結核の化学療法に就ての研究報告は多数^{9)~18)} あり特に代表的なるものとして Promin があることは周知のところである。之に関して岡野^{19)~21)} も3回にわたつて報告しており又岡野は近く之と類似の物質の實驗的結核に及ぼす影響に就て報告するので詳細は同論文に譲りたい。

併し之等は何れも Amino 基を基礎としたものであつてこれを Hydrazine としたものの實驗的結核に及ぼす影響に就ては我々の知見の範囲ではこれを知らないのどこに報告する次第である。

實驗成績

1. 使用した Di-(p-hydrazinophenyl)-sulfone に就

て。

本物質は我が研究室に於て自製したもので先に述べたように無色針状結晶で融点 191°C である。

2. 毒力試験

先ず実験の順序として「マウス」に対する致死量を檢した。「マウス」は 10g 前後のものを選び、物質は経口的に投与した。即ち本物質を澱粉加生理的含塩水にて泥

状となし 0.5cc 中に所要量を含有するようにし、小「カテテル」に「ツベルクリン」注射器を接続して 0.5cc づつ経口的に投与しその致死量を檢した。

その成績は表 I の如くであつて

Diaminodiphenylsulfone の毒性は最少致死量は大約 15mg であるが、2-(p-hydrazinophenyl)-sulfone は 25mg となつて毒性は減少している。

表 I

物 質	投 与 量	斃 死 数 (分子=斃死数 分母=実験動物数)
$\left[\text{NH}_2 \cdot \text{NH} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \end{array} \right]_2 \text{SO}_2$	30mg	3/3
	25 "	3/3
	20 "	0/3
	15 "	0/3
$\left[\text{NH}_2 \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{SO}_2 \right]_2$	20mg	3/3
	15 "	3/3
	10 "	1/3
	8 "	0/3

尚本剤の毒性はさきの 2-(p-hydrazinobenzenesulfonamide)-pyridine とほぼ同程度である。

3. 実験的結核動物に対する成績

実験方法は当研究室従来の方法と同じである¹⁾。即ち結核感染は人型 H₂ 株の 0.1mg の皮下接種、本物質の投与は菌接種の翌日より開始した。

まず第 I 週は 1 頭宛 6.0mg を 2 回にかけて内服させ、第 II 週は 100mg を同様 2 回にかけて内服させたが実験第 II 週末に於ける血球計算の結果貧血が稍認められたので (表 II 参照) 投与量を減量し第 III 週 20mg、第 IV 週 40mg、第 V 週 40mg、第 VI 週 40mg、を同様 2 回に分けて与え貧血の恢復するのを待つて第 VII 週以後は漸次増量して 100mg 宛を 2 回に分けて投与し実験期間中 1 頭宛総量 0.7g を経口投与した。観察期間は 10 週間でその間適時赤血球数、Hemoglobin 量を測定し常に貧血の状態に留意した。

(1) 体重の変化、実験・対照共に体重は増加しているが、実験群は幾分対照群に劣つている。

(2) 赤血球数並に Hemoglobin 量の変化、表 II に示すように実験動物の実験前赤血球数は大約 10 題平均 550 万で、Hemoglobin 量は 85% であるが実験第 II

週末に於て赤血球数は 384 万、Hemoglobin 量は 61% となり、第 V 週に於ては夫々 470 万、71% 程度で、最終週は第 V 週と殆んど変化なく赤血球数 480 万、Hemoglobin 量 70% で軽度の貧血を示した。

(3) 解剖成績 実験動物は 10 週後なお残存したものは体重秤量後「エーテル」麻醉の方法で殺し感染局所、皮下淋巴腺並に内臓々器を肉眼的に詳細に観察した。

その結果の記載は表 III に示すように、淋巴腺はそら豆大結核性腫脹を(卅)、豌豆大結核性腫脹を(卅)、大豆大乃至小豆大結核性腫脹を(卅)、米粒大乃至粟粒大結核性腫脹を(+), 腺腫並に肉眼的に結核性病変を認めないものを(-)とした。

内臓に於ては結核結節甚だ多数を(卅)、結核節多数を(卅)、結核節稍多多数を(卅)、結核節少数を(+), 結核性病変を認めないものを(-)とした。

表 III に示した実験・対照両群の淋巴腺の病変程度を比較すると、実験群の結核性腫脹は対照群より僅かに軽度であるが、内臓々器の結核特に脾臓に於ては結核形成が少数で結核形成阻止が著明に認められた。なお脾臓にはさしたる肥大は認められないが暗紫色を呈している No.

表 II

動物番号	実験前体重(g)	最終時体重(g)	赤血球数(万)及び Hemoglobin 量(%)			
			実験前	実験Ⅱ週	実験Ⅴ週	実験Ⅹ週
61	320	430	544 86	345 59	484 75	511 73
62	320	300	552 86	391 60	507 75	505 73
65	340	490	526 84	429 62	463 62	444 64
66	360	440	538 85	375 61	425 61	507 73
67	300	360	535 84	334 61	481 77	465 65
68	300	320	565 86	402 62	458 75	443 64
69	300	430	582 87	414 62	478 76	488 76

註欄中、上段は赤血球数、下段は Hemoglobin 量

表 III

動物番号	局所潰瘍(cm)	淋 巴 結 節										内 臓				
		右膝腺	右ソケイ腺	左膝腺	左ソケイ腺	右腋腺	左腋腺	後腹腺	門脈腺	気管支腺	肺	肝	脾	脾重量(g)	腎	
実 験	61	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	1.7	-	
	62	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	0.5	-	
	65	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	0.5	-	
	66	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	0.4	-	
	67	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	0.6	-	
	68	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-	+	0.8	-	
	69	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	0.7	-	
	平均														0.7	
	対 照	71	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	0.3	-
72		+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	0.4	-	
73		+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	0.3	-	
74		+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	+	0.4	-	
75		+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	0.8	-	
76		+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	0.7	-	
77		+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	0.4	-	
78		+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	+	0.4	-	
79		+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	0.4	-	
80		+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	0.4	-	
平均															0.5	

61のみは脾臓の肥大が他の「モルモット」に比して稍々著明であつた。その重要平均は実験群の 0.7g に対し対照群のそれは 0.5g である。

なおこの実験に於て感染菌 H_2 株の毒力が減弱して、結核形成が顕著に現われず対照群の脾臓に於ては点状の結核が多数見られるのであるが充分發育した結節となつていないため脾臓の重量の増加が著明でなかつた。但しかかる場合も表示には(卅)として示した。

結 論

1. Diaminodiphenylsulfone の para の位置の Amino 基を Hydrazine とした Di-(p-hydrazinophenyl)-sulfone を合成し、「マウス」に対する毒性を見たが、経口の投与に依りその最少致死量は 25mg であつて Diaminodiphenylsulfone よりも毒性は減少している。

2. 実験的結核に及ぼす影響は軽度の貧血を起す程度の範囲では脾臓に特別な肥大を伴わずして相当著明に結核形成阻止を認め、淋巴腺も対照に比しやや結核形成が軽度である。

終りに臨み本剤の原料とした Diaminodiphenylsulfone は吉富製薬研究部より分与されたものでここに厚く謝意を表す。

文 献

- 1) 武田・岡野・前島 日本細菌学雑誌(第1報) 4 (3) 131—133 1949
- 2) 同上 同上 (第2報) 4 (3) 135—137 1949
- 3) 同上 同上 (第1報) 5

(1) 35—37 1950

- 4) 武田・栗塚・前島 総合医学 6(19) 4 1949
- 5) 武田・岡野・栗塚・前島 生体の科学 1(6) 33—34 1950
- 6) 武田・岡野・前島・三浦 日本細菌学雑誌 目下印刷中
- 7) 武田・岡野・服部・前島・三浦 予防医学 目下投稿中
- 8) 武田・前島・岡野 伝染病研究所昭25年5月集談会総合医学投稿中
- 9) Feldman, Hinshow. J.A.M.A. 117 1066 1941
- 10) Fritz, Calloman Ame.Rev. Tbc. 47: 97. 1943
- 11) Feldman, Hinshow. mann Ame. Rev. Tbc. 50: 418 1944
- 12) Smith, Mcelosky. Ame. Ame. Rev. Tbc. 52: 1945
- 13) Sweany, Sher, Klock Ame. Rev. Tbc. 53: 254 1946
- 14) Calloman, Raiziss. Ame. Rev. Tbc. 53 : 324 1947
- 15) Smith, Mcelosky, Jackson Ame. Rev. Tbc. 55:366 1947
- 16) 日置・中源 金沢医大結研年報第3年 17 1945 107 1945
- 17) 加納 同 上 169 1945
- 18) 中野 金沢医大結研年報第3年 179 1945
- 19) 岡野 医学と生物学 11: (5)320—324 1947
- 20) 岡野 日本細菌学雑誌 3: (2)49—50 1943
- 21) 岡野 同 上 4: (1) 43—44 1949

喀 痰 の 血 清 学 的 研 究

(其の1) 肺結核空洞内容物の抗原性に就て

広島医科大学和田内科教室(主任 和田直教授)

森 岡 大 三

I. 鱗 言

喀痰の血清学的研究は既に諸学者に依り行われて居り、Karwacki¹⁾、Riticaein²⁾、Phannenstiel³⁾、Phaginolie⁴⁾、Dmochowski⁵⁾、芳賀⁶⁾、坂本⁷⁾、日置⁸⁾、陳⁹⁾、伊藤¹⁰⁾の諸氏に依つてその抗原性が認められている。

之等文献の詳細に就ては広島医学第3巻11号の拙著を参照されたいが、Riticaein, Phannenstiel, Phaginolie等は喀痰浸出液と肺結核患者血清との間の沈降反応を、芳賀は肺結核喀痰を抗体原として肺結核喀痰濃液の抗原性を補体結合反応に依り、陳は抗喀痰粉末免疫家兎血清と喀痰との間の補体結合反応を、又 Dmochowski は乾