

肺炎に對する實驗治療學的研究

第 1 報

Diphenylsulfon Diphenylæther に關する實驗

金澤醫科大學日置内科教室(主任日置教授)

前 川 知

Tomo Mackawa

(昭和22年11月10日受附)

緒 言

1935年 Domagk¹⁾が Prontosil を發見して以來肺炎双球菌に對する Sulfonamid 劑の效果に就て、各方面の學者が旺んに研究した爲に、その化學療法は著しい進歩を遂げた。就中 1938年イギリスの Whitby²⁾によつて、又之と時を同じうして本邦に於て津田・鈴木³⁾によつて、Sulfapyridin が「マウス」の肺炎双球菌感染實驗に於て驚くべき著効のあることを發表し肺炎の治療上劃期的な光明を齎したのであつた。而うして其後同劑は諸家により臨牀的にも著効のあることが明にされたのであつたが、本劑の大なる缺點として不愉快なる副作用が折々臨牀家によつて經驗せられた。然るに其後更に一轉して本邦の津田・鈴木³⁾は Sulfamethylthiazol を、アメリカの Fosbinder and Walter⁴⁾, Lott and Bergeim⁵⁾は Sulfamethylthiazol, Sulfathiazol を、スイスの Hartmann⁶⁾は Sulfathiazol を合成せるに、之等の肺炎に對する効果は Sulfapyridin に優るとも劣ることなく、而も副作用を著しく軽減せしめ得たのであつた。今日では更に進んで Sulfapyrimidin が一層卓越したものと推獎せられるに至つて居るが、之等の點に關し著者の得たる新知見に就ては著者は本研究の第2報に於て之を報告するであらう。

一方化學的に Sulfonamid と異なる物質であるところの Sulfon 誘導體に關しても旺んに研究される所があつた。1937年 Buttle 等⁷⁾は

4, 4'-Diaminodiphenylsulfon 竝に 4, 4'-Dinitrodiphenylsulfon がその毒性は大であるが、溶血性連鎖狀球菌に對し Sulfanilamid よりも効果一層著明なることを指摘し、同年 Fourneau 等⁸⁾は 4, 4'-Bisacetaminodiphenylsulfon が毒性極めて尠く、而も「マウス」の實驗的連鎖狀球菌感染に對し極めて有効であると報告して以來、種々の Sulfon 誘導體が創製され、之が肺炎双球菌感染に對する効果の有無及び他劑との比較研究も亦旺んに行はれた。之等の中肺炎菌感染に關し最も注目すべき業績としては、1940年 Raiziss 等⁹⁾が 4-Amino-4'-Cinnamalaminodiphenylsulfon に於て肺炎双球菌に對し Sulfapyridin に匹敵する効果があると報告したもので、三浦^{10), 11)}が 4-Amino-4'-nicotinylinodiphenylsulfon 竝に 4-Amino-4'-decanoylinodiphenylsulfon に於て同じく肺炎双球菌感染「マウス」に對し著効があることを認め、Sulfapyridin に優ると報告したものが擧げられる。

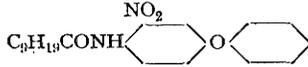
斯る處に吾日置内科教室に於ける結核の化學療法研究中、柳下¹²⁾(1946)が Diphenylæther 誘導體 中 3-Nitro-4-laurylinodiphenylæther に於て抗結核的作用の存することを報告する處があつた。其處で著者は Diphenylæther 誘導體中にも抗肺炎的作用を呈するものがないか一應検討を試むると共に、Diphenylsulfon 誘導體に關する成績と比較考察をなさんとするものが本

文をなすに至つた。

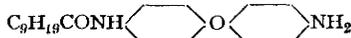
即本研究中供試藥物として選定せられたものは次の物質である。

Diphenylæther 誘導體

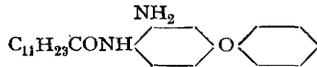
- 1) 3-Nitro-4'-decanoylamino-diphenylæther



- 2) 4-Amino-4'-decanoylamino-diphenylæther



- 3) 3-Amino-4'-laurylamino-diphenylæther



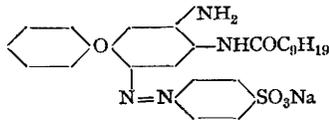
- 4) 4-Nitro-4'-laurylamino-diphenylæther



- 5) 4-Amino-4'-laurylamino-diphenylæther

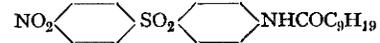


- 6) 3-Amino-4'-decanoylamino-diphenylæther-6-azo(1)-benzolsulfonsaures (6) Natrium "Lauer"

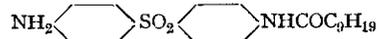


Diphenylsulfon 誘導體

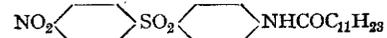
- 1) 4-Nitro-4'-decanoylamino-diphenylsulfon



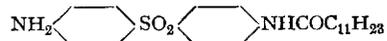
- 2) 4-Amino-4'-decanoylamino-diphenylsulfon



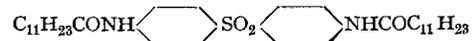
- 3) 4-Nitro-4'-laurylamino-diphenylsulfon



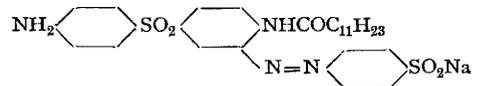
- 4) 4-Amino-4'-laurylamino-diphenylsulfon



- 5) 4,4'-Dilaurylamino-diphenylsulfon



- 6) 4-Amino,4'-laurylamino-diphenylsulfon-3'-azo(1)-benzolsulfonsaures (4) Natrium "Lausal"



被檢物質は凡て當教室に於て合成せられた。

實驗方法

1) 試獸 使用「マウス」は體重14—18瓦を有し、雄性で發育良好なるものを選用了た。

2) 菌株 使用菌株は本學細菌學教室より分譲された肺炎双球菌第I型に屬する。即「マウス」を數代通過し毒力を高めた後、10%血清「ブイオン」(PH 7.6)にて37°Cに於て24時間培養し、その「ブイオン」100萬倍稀釋液0.5ccを腹腔内に注射するに、48時間以内に「マウス」を確實に斃死せしめ得た(最小致死量の1000—10000倍に相當す)。而してかゝる強力なる毒力の保持は、菌を毎日新たなる血清「ブイオン」培地に移植培養し、且つ1週間目毎に1回「マウス」を通過せしめることによつて可能であつた。

3) 藥物投與 藥物の投與には經口的に投與した場合と、皮下に注射した場合とがある。經口投與の場合には被檢藥物の所要量を夫々10%「ゴム」漿0.2—0.4cc中に含有せしめたるものを金屬性ゾンデを以て食道内

深く注入した。投與回数は1回投與では菌接種後1時間を経て與へ、連續投與では同じく菌接種後1時間を経て第1回を投與し爾後毎日1回同一量を與へ3日間の投與に止めた。藥物を此量に於て1回投與し生命の延長を認め得なかつたものは無論全然無効である。連續投與試験は1回投與後尙生存せるものを見出し得た藥物に就てのみ行はれたのである。注射の場合には夫々所要量を尾部皮下に注射し、その投與に際しては第1日に於ては菌接種後1時間目に第1回を、その後6時間を経て第2回を投與し爾後毎日1回第1回と同一量投與し3日間之を繼續した。

4) 効果の判定 感染後の生存頭數と平均生存日數とを以て効果判定の基準とした。斃死せるものはその心血の塗抹標本を作つて檢鏡し、或は培養によつて敗血症による死であるか否かを確めた。

實驗成績

a) Diphenylaether 誘導體に關する實驗(第 I 表)

3-Nitro-4-decanoylamino-diphenylaether, 4-Amino-4'-decanoylamino-diphenylaether, 3-Amino-4-laurylamino-diphenylaether, 4-Nitro-4'-laurylamino-diphenylaether, 4-Amino-4'-laurylamino-diphenylaether, 3-Amino-4-decanoyl-

aminodiphenylaether-6-<azo (1)>benzolsulfonsäures(6)Natrium 何れを投與せる場合も既に對照動物と同じく第 2 日中に死亡し, 更に藥物を投與するの違あらしめない. 言ひ換へれば之等藥物には殆んど治効作用を認め得ないのであつて, 肺炎双球菌感染に對しては結核動物に對すると全く趣が異なるものと見做し得る.

第 I 表

檢 體	投與量 (mg)	投與方法	試獸數	經過日別斃死マウス數							生存數	百分率	平均生存日數 (觀察十日間)
				1	2	3	4	5	6-10				
3-Nitro-4-decanoylamino-diphenylaether	20	徑口	4	0	4						0	0	2
4-Amino-4'-decanoylamino-diphenylaether	15	徑口	4	0	4						0	0	2
對 照	/	/	5	0	5						0	0	2
3-Amino-4-laurylamino-diphenylaether	15	徑口	5	0	5						0	0	2
4-Nitro-4'-laurylamino-diphenylaether	15	徑口	5	0	5						0	0	2
4-Amino-4'-laurylamino-diphenylaether	15	徑口	3	0	3						0	0	2
對 照	/	/	5	0	5						0	0	2

b) Diphenylsulfon 誘導體に關する實驗

その成績は第 II, III 表に示す如くである. 先 4-Amino-4'-decanoylamino-diphenylsulfon, 4-Nitro-4'-decanoylamino-diphenylsulfon の 1 回投與により夫々感染動物の死期延長を見ることが出来る. 其處で 4-Nitro-4'-decanoylamino-diphenylsulfon 及 4-Amino-4'-decanoylamino-

diphenylsulfon に就てその連續投與を試みた處によると, 本誘導體の Nitro 體では結局生存し得たものなく, Amino 體に於て 100%の生存率を得た. 之は三浦の成績を全く肯定する處のものであつて, 甚だ優秀な成績と言ひ得る. 尙 4,4'-Dilaurylamino-diphenylsulfon に於て全く無効であつた.

第 II 表

檢 體	投與量 (mg)	投與方法	試獸數	經過日別斃死マウス數							生存數	百分率	平均生存日數 (觀察十日間)
				1	2	3	4	5	6-10				
4-Nitro-4'-decanoylamino-diphenylsulfon	20	徑口	5	0	2	1	2				0	0	3
4-Amino-4'-decanoylamino-diphenylsulfon	20	徑口	4	0	0	2	1	0	0		1	20	5
對 照	/	/	5	0	5						0	0	2
4-Nitro-4'-laurylamino-diphenylsulfon	20	徑口	5	0	5						0	0	2
4-Amino-4'-laurylamino-diphenylsulfon	20	徑口	5	0	0	2	1	2			0	0	4
4,4'-Dilaurylamino-diphenylsulfon	20	徑口	5	0	5						0	0	2
對 照	/	/	5	0	5						0	0	2

第 III 表

檢 體	一投 回興 の量 (mg)	投 興 方 法	投 興 回 數	試 獸 數	經過日別斃死マウス數					生 存 數	百 分 率	平均生存日數 (觀察十日間)
					1	2	3	4	5-10			
4-Nitro-4'-decanoylamino-diphenylsulfon	15	徑口	3	5	0	2	2	1		0	0	3
4-Amino-4'-decanoylamino-diphenylsulfon	15	徑口	3	5	0	0	0	0	0	5	100	10
對 照	/	/	/	5	0	5				0	0	2

c) Lausul, Lauer に関する實驗

著者の上記 Diphenylsulfon 誘導體に関する實驗からも、又三浦等の成績に鑑みても概して 4-Amino-4'-acylamino-diphenylsulfon は肺炎に對し顯著なる治効作用を有する。然らば該物質の水溶性誘導體に於ては効如何、其處で著者達の教室に於て別個の目的の爲に豫て作製せられて居た 4-Amino-4'-laurylamino-diphenylsulfon-3'-<azo(1)>-benzolsulfonsäures(4)Natrium に就て實驗を行つたのであるが、第 IV 表に示す

が如く確かに感染動物の生命を延長せしめては居るが遺憾乍ら結局動物をして生存せしめ得ず、その効は認められなかつた。尙同時に Diphenyläther 誘導體は前述の如く元々陽性の成績を得なかつたが、今その中の 3-Amino-4-decanoylamino-diphenyläther に就き同様 azo 化合物 3-Amino-4-decanoylamino-diphenyläther-6-<azo(1)>-benzolsulfonsäures(6)Natrium を作製して試みられた處では矢張り何等の効用を認めなかつた。

第 IV 表

檢 體	一投 回興 の量 (mg)	投 興 方 法	投 興 回 數	試 獸 數	經過日別斃死マウス數					生 存 數	百 分 率	平均生存日數 (觀察十日間)	
					1	2	3	4	5-10				
Lausul	4	皮注	4	5	0	0	4			1	20	4	
Lauer	4	皮注	2	5	0	5				0	0	2	
對 照	/	/	/	5	0	5				0	0	2	
薬の効力のみ	Lausul	4	皮注	4	2	0	0	0	0	0	2	100	10
	Lauer	4	皮注	2	2	0	0	0	0	0	2	100	10

因に本實驗に於て使用せられた薬液量は次の如くであつた。

- 4-Amino-4'-laurylamino-diphenylsulfon-3'-<azo(1)>-benzolsulfonsäures(4)Natrium.
- 2%生理食鹽水溶液各頭 0.2cc 宛皮下に注射

- 3-Amino-4'-decanoylamino-diphenyläther-6-<azo(1)>-benzolsulfonsäures(6)Natrium.
- 1%生理食鹽水溶液各頭 0.4cc 宛皮下に注射

結 論

- 1) 著者は本篇に於て Diphenyläther 誘導體 6種、Diphenylsulfon 誘導體 6種の肺炎双球菌に對する作用を檢した。
- 2) Diphenyläther 誘導體 3-Nitro-4-decano-

ylamino-diphenyläther, 4-Amino-4'-decanoylamino-diphenyläther, 3-Amino-4-laurylamino-diphenyläther, 4-Nitro-4'-laurylamino-diphenyläther, 4-Amino-4'-laurylamino-diphenyläther,

3-Amino-4-decanoylamino-diphenyl-ether-6-
<azo(1)>benzolsulfonsaures(6)Natrium は何れ
も治効作用を呈しない。

3) Diphenylsulfon 誘導體中最も優秀なるは
三浦の報告にあるが如く、4-Amino-4'-decano-
ylaminodiphenylsulfon に指を屈する。本誘導體
の Nitro 體たる 4-Nitro-4'-decanoylamino-di-
phenylsulfon にも若干有効性を認めないでない
が、その作用は遙かに弱く探るに足りない。

4-Amino-4'-laurylamino-diphenylsulfon の水溶性
誘導體たる 4-Amino-4'-laurylamino-diphenylsul-
fon-3'-<azo(1)>benzolsulfonsaures(4)Natrium
に効果を期待したが、斯る型に於ける Azo 化
合體では効力は大いに減弱する。

稿を終るに臨み、恩師日置教授の御懇篤なる御指導
と御校閲に對して衷心より感謝し、尙菌株分譲の勞を
賜はりし細菌學教室谷教授に深謝す。

文

- 1) Domagk, G.; Dtsch. Med. Wochr., 61, 250, (1935). 2) Whitby, L. E. H.; Lancet, 1, 1210, (1938). 3) 津田恭介, 鈴木寛一; 藥學雜誌, 59, 204, (1939). 4) Fosbinder, R. J., and Walter, L. A.; J. Am. Chem. Soc., 61, 2, 2032, (1939). 5) Lott, W. A., and Bergeim, F. H.; J. Am. Chem. Soc., 61, 2, 3593, (1939). 6) Hartmann, M.; Schw. Med. Wschr., 16, 339, (1940). 7) Buttle, G. A. H., Stephenson, D., Smith,

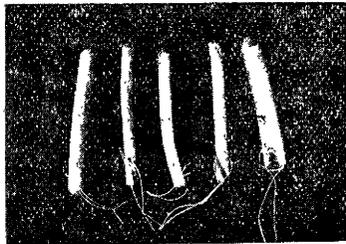
獻

- S., Dewing, T., and Foster, G. E.; Lancet, June 5, 1331, (1937). 8) Fourneau, E., Tréfouel, J., Tréfouel, Mme, J., Nitti, F. et Bovet, D.; Bull. I. Aced. Med., 118, 210, (1937). 9) Raiziss, G. W., Kormer, J. A., and Rule A. M.; J. of Infect. Dis., 66, 138, (1940). 10) 三浦孝次; 日本藥物學雜誌, 33, 400, (1941). 11) 三浦孝次; 日本藥物學雜誌, 40, 27, (1944). 12) 柳下晃; 金結核研年報, 4, 125, (1946).

ラミナリヤ桿ハ十二時間前後ニテ約三倍ノ太
サニ膨脹シ、而モ膨脹ノ状態ハ各部平等ニテ、
表面滑澤技容易ナリ、臨床實驗ノ結果何等
ノ有害ナル副作用ヲ認めズ。

ラミナリヤブジー

子宮頸管擴張桿



五本入 貳百圓
卅三十箱迄 七拾圓

人工流産術ノ如ク頸管尙狹小ナル
場合、或ハ又他ノ擴張法ヲ施ス準備ト
シテ適用スルニハラミナリヤ桿挿置法
ヲ理想トス。
擴大部ニ裂傷ヲ生ズル事ナク且患者ニ
何等ノ苦痛ヲ感ゼシムル事ナシ。
子宮頸管内ニラミナリヤ桿ヲ挿置スル
時ハ組織ヨリ水分ヲ吸收シテ膨脹シ頸
管ヲ擴大セシム、而シテ此現象ハ十二
時間ヲ要ス。
斯ノ如ク除々ニ庇護的ニ作用スルト同
時ニ子宮頸部ヲ柔軟ナラシメ爾后ノ擴
大操作ヲ容易ナラシム特長アリ。

東京都文京區春木町三ノ五

いわしや 壺井合名會社

電話 小石川 (85) 3622・3957・3958・4946

振替東京 79473番