

# 腸「チフス」症に対する実験治療学的研究

## 第 6 報

### 腸「チフス」菌に對する —*Actinomyces griseoflavus* 株 産生の抗生物質製劑作用の藥物に依る増強に就て

金沢医科大学日置内科教室(主任 日置教授)

丹 保 司 平

*Shihci Tambo*

(昭和24年 6 月23日受附)

#### 緒 言

著者は本研究の第5報に於て、*Actinomyces griseoflavus* 株 (No. 4 株) の産生する抗生物質に関する腸「チフス」菌感染「マウス」の治療実験を行ひ、未だ之を治癒には導き得なかつたが、而も特異な作用を有することを述べた<sup>1)</sup>。本物質は可成強力な殺菌作用を有し乍ら該製劑の毒性によつて充分な治療効果を得しめなかつたのであつて、従つて有効な結果を得んが爲には毒力を除去するか、又は何等かの藥劑によつて之が力を補強し、抗生物質そのものの使用量を低減する等の方法を探らなければならない。然るに後者の可能性に就ては吾教室に於ても独自の観点から既に数多くの業績<sup>2) 3) 4) 5)</sup>が発表されつゝあるので、即本文に於て著者は先づ後者の方途を選んで研究を進めることとし、最初試験管内に於て No. 4 製劑と各種の藥劑との

併用を試み、斯様の目的に合致する藥物の発見に努めた。

斯くて供試せられた藥物は Sulfonamid 誘導體16種、Diphenylsulfon 誘導體4種、Diphenylsulfid 誘導體2種、Diphenylether 誘導體3種、Chinon 誘導體10種、Phenol 誘導體4種、Chinolin 誘導體2種、Acridin 誘導體3種、Phenthiazin 誘導體3種、その他16種、計63種に上り、その中今最も有効なるかの如く思はれたものには Trypaflavin, Hydrochinon, Brenzcatechin, p-Oxyphenylsulfonamid 等が存したが、無論之等藥物中には当初より実用に供し得ざるものもあり、然らざるものに於ても眞実の有効性は生体実験を通じて更めて検討しなければならない。

#### I 実験材料並に方法

1) 菌株 菌液調製、培養液に就ては凡て第5報に同じいので之が記載を省略する。

##### 2) 豫備試験

藥物そのものの殺菌力測定

試験物質の中水に可溶性のものは 1cc の滅菌蒸溜水に物質 10mg を溶解した 100 倍稀釋液を以て原液とした。蒸溜水に不溶のものは 70% Alkohol, Dioxan,

Pyridin を溶媒として夫々 1cc に 10mg を溶解した 100 倍原液を使用した。次で各原液を培養液を以て遞減的に倍々稀釋を行ひ、之に滅菌を添加してその發育阻止限界濃度を求めた。

##### 3) 本試験

次で本試験に移り、豫め培地に藥物を前記發育阻止限界濃度の 2 倍、4 倍に仕込む (原液を用ひその遞減

稀釋を行つて作製)。斯くて添加すべき薬物の濃度は殆ど毎常1萬乃至2萬倍と定められたが、薬物そのものの菌に対する作用が甚だ微弱であつた場合でも、矢張1萬倍内外に稀釋して之を添加することとした。要は薬物を凡て經驗上生體血液中に蓄積せしめ得る程度に含有せしむべく計つたのであつた。

斯くて薬物を添加せる培養液各々1ccを架列せる第2, 第3…の小試験管内に分注, 別に第1試験管にはNo. 4製劑を同培地中に160 T.E 含有せしめた。次で第2, 第3…の試験管に遞減的に倍々稀釋し, 之に菌液1滴宛を滴下, 37°C の孵卵器に納める。對照としては薬物を加へない培養液そのものによるNo. 4製劑倍々稀釋液を用意し, 同じく之に菌液を投ずる。薬物を加へないNo. 4製劑のみでは毎常「チフス」菌の發育阻止及び殺菌を第5試験管迄認めた。

#### 4) 判 定

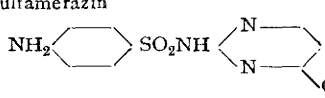
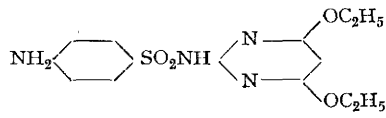
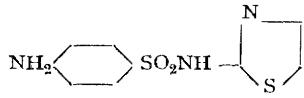
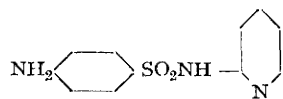
發育阻止作用は24時間及び48時間後その試験管の溷濁の有無を検して判定した。殺菌作用は發育阻止試験各管より1白金耳宛新しい培養液に移し, 同じく

37°C の孵卵器内に24時間納め菌増殖による溷濁の有無を検して判定した。斯くして相乗作用を検すべき試験管の發育阻止, 殺菌の最大稀釋濃度とNo. 4製劑のみ稀釋した對照試験管の夫とを比較して増強倍數を算出した。

註. 豫備試驗として發育阻止限界濃度を求めた際, 薬物による溷濁沈澱の爲發育阻止作用の判定不明なる時は殺菌作用のみを知ることとした。又 Alkohol, Dioxan, Pyridin を溶媒となした時は夫々各溶媒それ自身による發育阻止, 殺菌作用が出現するから, 豫め各溶媒の發育阻止, 殺菌力試験を行ひ, 各物質そのものの作用濃度の判定に誤なからしめた。即 Pyridin を用ひた場合はその24時間試験では發育阻止殺菌共160倍稀釋の第5試験管迄, 48時間後は第4試験管迄, Alkohol の場合は第1試験管のみ, Dioxan の場合は第3試験管迄豫め溶媒そのものの影響と解することが出来た。本試験に用ひられた薬物の濃度では溷濁沈澱の爲判定不明のものはなかつた。

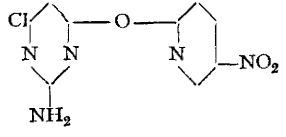
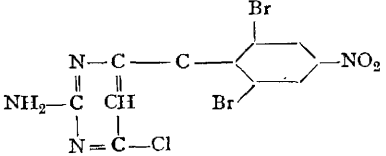
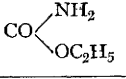
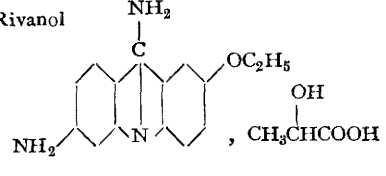
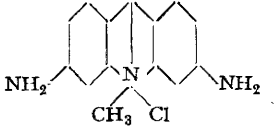
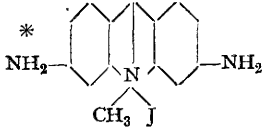
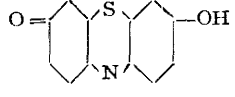
## II. 実 験 成 績

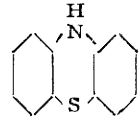
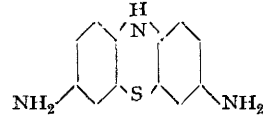
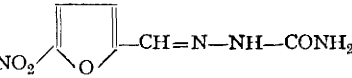
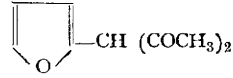

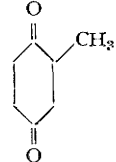
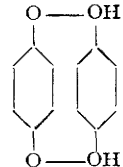
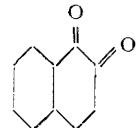
成績は之を一括次に表示する。

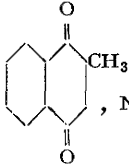
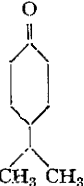
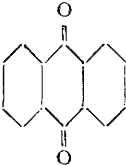
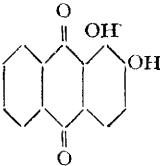
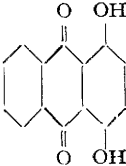


薬 物	菌發育阻止 限界濃度	作用濃度	増 強 倍 數		溶媒
			24時間 發阻殺 育止菌	48時間 發阻殺 育止菌	
1. Sulfamerazin 	< 2.000	1: 10.000 1: 20.000	0 0 0 0	0 0 0 0	A
2. ** 	< 32.000	1: 64.000 1: 128.000	0 0 0 0	0 0 0 0	P
3. Sulfathiazol 	230	1: 10.000 1: 20.000	2 0 0 0	0 0 0 0	A
4. Sulfapyridin 	< 2.000	1: 10.000 1: 20.000	0 0 0 0	0 0 0 0	A

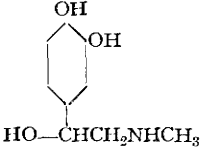
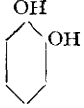
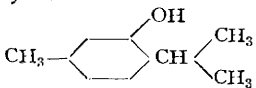
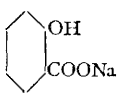


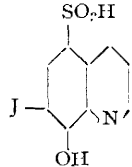
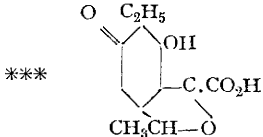
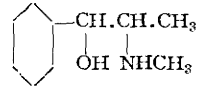
5. Marfanil <chem>NH2-H2C-C6H4-SO2NH2</chem>	500	1: 10.000 1: 20.000	2 2 2 0	2 2 0 0	A
6. Marfanil-Sulfathiazol $\left[ \text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NH}-\text{S} \right] \left[ \text{H}_2\text{NCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NH}_2 \right]^+$	1.500	1: 10.000 1: 20.000	0 0 0 0	2 0 2 0	A
7. Sulfaguandinin <chem>NH2-C6H4-SO2NH-C(=NH)NH2</chem>	< 100	1: 10.000 1: 20.000	2 0 0 0	0 0 0 0	Aq
8. Sulfamin <chem>NH2-C6H4-SO2NH2</chem>	< 2.000	1: 10.000 1: 20.000	0 0 0 0	0 0 0 0	A
9. Acetosulfamin <chem>NH2-C6H4-SO2NH.COCH3</chem>	< 2.000	1: 10.000 1: 20.000	2 2 0 0	2 0 0 0	A
10. N <sup>4</sup> -Acetylamino benzolsulfonamid <chem>CH3CONH-C6H4-SO2NH2</chem>	< 8.000	1: 10.000 1: 20.000	0 0 0 0	0 0 0 0	D
11. N <sup>4</sup> -Acetylamino benzolsulfonamid-Na <chem>CH3CONH-C6H4-SO2NHNa</chem>	< 1.000	1: 10.000 1: 20.000	0 0 0 0	0 0 0 0	Aq
12. N <sup>4</sup> -Acetylsulfapyridin <chem>CH3CONH-C6H4-SO2NH-C5H4N</chem>	< 8.000	1: 10.000 1: 20.000	0 0 0 0	0 0 0 0	D
13. N <sup>4</sup> -Acetylsulfathiazol <chem>CH3CONH-C6H4-SO2NH-C4H3NS</chem>	< 2.000	1: 10.000 1: 20.000	0 0 0 0	0 0 0 0	A
14. p-Oxyphenylsulfonamid * <chem>OH-C6H4-SO2NH2</chem>	< 1.000	1: 10.000 1: 20.000	8 4 2 2	4 2 2 2	Aq
15. 3-Nitro, 4-hydroxybenzolsulfonamid * <chem>NO2-C6H3(OH)-SO2NH2</chem>	< 1.000	1: 10.000 1: 20.000	0 0 0 0	0 0 0 0	Aq
16. p-Imino-aminomethylbenzolsulfonamid <chem>NH=C(NH2)-C6H4-SO2NH2</chem>	< 8.000	1: 10.000 1: 20.000	0 2 0 2	0 2 0 2	5% Hcl- lös.

17. N <sup>4</sup> -Acetylaminobenzolsulfonsäure <chem>CC(=O)Nc1ccc(S(=O)(=O)O)cc1</chem>	< 1.000	1: 10.000 1: 20.000	0 0 0 0	0 0 0 0	Aq
18. 2-Amino-4-methylthiazol <chem>Cc1cnc(N)s1</chem>	< 1.000	1: 10.000 1: 20.000	0 0 0 0	0 0 0 0	Aq
19. 2-Amino-4-methylpyrimidin <chem>Cc1nc(N)ncn1</chem>	< 1.000	1: 10.000 1: 20.000	0 0 0 0	0 0 0 0	Aq
20. <chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)c2c(O)nnc2O)cc1</chem>	< 1.000	1: 10.000 1: 20.000	2 2 0 0	2 2 0 0	アルカリ水
21. Pyrimisol <chem>Nc1nc(N)nc(S(=O)(=O)c2ccc(N)cc2N=Nc3ccc(S(=O)(=O)O)cc3)cn1</chem>	< 2.000	1: 10.000 1: 20.000	0 0 0 0	0 0 0 0	A
22. Pyrimison <chem>Nc1nc(N)nc(S(=O)(=O)c2ccc(N)cc2)cn1</chem>	< 32.000	1: 32.000 1: 64.000	0 0 0 0	0 0 0 0	P
23. Diazon <chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)c2ccc(NC)cc2)cc1</chem>	< 1.000	1: 10.000 1: 20.000	0 0 0 0	0 0 0 0	Aq
24. 4-Nitro-4'-hydroxydiphenylsulfid <chem>Oc1ccc(Sc2ccc([N+](=O)[O-])cc2)cc1</chem>	< 2.000	1: 10.000 1: 20.000	2 2 0 0	2 2 0 0	A
25. <chem>Cc1cnc(S(=O)(=O)c2ccc(N)cc2)c1</chem>	< 32.000	1: 40.000 1: 80.000	0 2 0 0	2 0 0 0	P
26. <chem>Nc1cnc(S(=O)(=O)c2ccc(N)cc2)c1</chem>	< 32.000	1: 32.000 1: 64.000	0 0 0 0	0 0 0 0	P

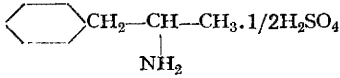
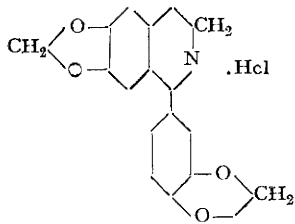
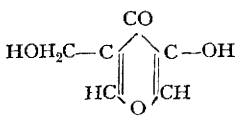
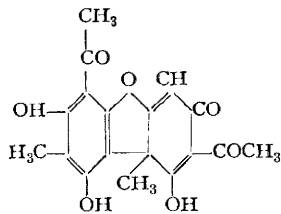
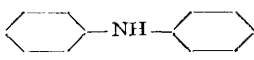
27. ** 	<32.000	1: 32.000 1: 64.000	0 0 0 0	2 0 0 0	P
28. ** 	<32.000	1: 32.000 1: 64.000	0 0 0 0	0 0 0 0	P
29. Harnstoff CO (NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	< 50	1: 10.000 1: 20.000	0 0 0 0	0 0 0 0	Aq
30. Urethan 	< 1.000	1: 10.000 I: 20.000	0 0 0 0	0 0 0 0	Aq
31. Rivanol 	16.000	1: 32.000 1: 64.000	0 0 0 0	0 0 0 0	Aq
32. Trypaflavin 	32.000	1: 64.000 1:128.000 1:256.000	64 64 32 32 16 16	64 64 32 32 16 16	Aq
33. Tuberflavin * 	16.000	1: 32.000 1: 64.000	0 0 0 0	0 0 0 0	Aq
34. Thionol * 	<32.000	1: 32.000 1: 64.000	0 0 0 0	0 0 0 0	P

35. *Phenthiazin 	$< 32.000$	1: 32.000	0 0	0 0	P
		1: 64.000	0 0	0 0	
36. 3-6-Diaminophenthiazin 	$< 32.000$	1: 32.000	0 0	0 0	P
		1: 64.000	0 0	0 0	
37. Nitrofurazon 	80.000	1: 160.000	0 0	0 0	Aq
		1: 320.000	0 0	0 0	
38. Furfuraldiacetat 	$< 1.000$	1: 10.000	0 0	0 0	Aq
		1: 20.000	0 0	0 0	
39. p-Benzochinon 	$< 8.000$	1: 16.000	2 2	2 2	D
		1: 32.000	0 0	0 0	
40. Tuluchinon 	16.000	1: 32.000	0 0	0 0	D
		1: 64.000	0 0	0 0	
41. Chinchydon 	$< 8.000$	1: 10.000	0 0	0 0	D
		1: 20.000	0 0	0 0	
42. $\beta$ -Naphthochinon 	16.000	1: 32.000	0 0	0 0	D
		1: 64.000	0 0	0 0	

<p>43. Kativ</p>  <p>, NaHSO<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O</p>	< 2.000	<p>1: 10.000</p> <p>1: 20.000</p>	<p>0 0</p> <p>0 0</p>	<p>0 0</p> <p>0 0</p>	Aq
<p>44. Thymochinon</p> 	< 8.000	<p>1: 16.000</p> <p>1: 32.000</p> <p>1: 64.000</p>	<p>2 2</p> <p>2 2</p> <p>0 0</p>	<p>2 2</p> <p>2 2</p> <p>0 0</p>	D
<p>45. Anthron</p> 	< 8.000	<p>1: 10.000</p> <p>1: 20.000</p>	<p>0 0</p> <p>0 ½</p>	<p>0 0</p> <p>0 ½</p>	D
<p>46. *Purpurin</p> 	< 8.000	<p>1: 10.000</p> <p>1: 20.000</p>	<p>0 0</p> <p>0 ½</p>	<p>0 0</p> <p>0 ½</p>	D
<p>47. Chinizarin</p> 	< 8.000	<p>1: 10.000</p> <p>1: 20.000</p>	<p>0 0</p> <p>0 ½</p>	<p>0 0</p> <p>0 ½</p>	D
<p>48. Hydrochinon</p> 	8.000	<p>1: 16.000</p> <p>1: 32.000</p> <p>1: 64.000</p>	<p>8 8</p> <p>4 4</p> <p>2 2</p>	<p>8 8</p> <p>4 4</p> <p>2 2</p>	Aq
<p>49. Brenzcatechin</p> 	8.000	<p>1: 16.000</p> <p>1: 32.000</p>	<p>4 4</p> <p>2 2</p>	<p>4 4</p> <p>2 2</p>	Aq

<p>50. Adrenalin</p> 	<p>5.000</p>	<p>1: 10.000</p>	<p>0 0</p>	<p>0 0</p>	<p>Aq</p>
<p>51. Resorcin</p> 	<p>&lt; 1.000</p>	<p>1: 10.000</p>	<p>0 0</p>	<p>0 0</p>	<p>Aq</p>
<p>52. Thymol</p> 	<p>8.000</p>	<p>1: 16.000</p>	<p>2 2</p>	<p>2 2</p>	<p>A</p>
<p>53. Salicylsäure-Na.</p> 	<p>&lt; 1.000</p>	<p>1: 10.000</p>	<p>0 0</p>	<p>0 0</p>	<p>Aq</p>
<p>54. Jodsalicylsäure</p> 	<p>&lt; 2.000</p>	<p>1: 10.000</p>	<p>0 0</p>	<p>0 0</p>	<p>A</p>
<p>55. Oxychinolin</p> 	<p>40.000</p>	<p>1: 60.000</p>	<p>8 4</p>	<p>4 4</p>	<p>A</p>
<p>56. Yatrein</p> 	<p>600</p>	<p>1: 10.000</p>	<p>0 0</p>	<p>0 0</p>	<p>Aq</p>
<p>57. Citrinin</p>  <p>***</p>	<p>&lt; 2.000</p>	<p>1: 10.000</p>	<p>2 0</p>	<p>0 0</p>	<p>N/10 アルカリ水</p>
<p>58. Ephedrin</p> 	<p>&lt; 500</p>	<p>1: 10.000</p>	<p>0 0</p>	<p>0 0</p>	<p>Aq</p>



59. Zedrin 	< 1.000	1: 10.000 1: 20.000	0 0 0 0	0 0 0 0	Aq
60. Neuspasberin 	< 300	1: 10.000 1: 20.000	0 0 0 0	0 0 0 0	Aq
61. 麴 酸 *** 	< 1.000	1: 10.000 1: 20.000	0 0 0 0	0 0 0 0	Aq
62. Usninsäure *** 	< 1.000	1: 10.000 1: 20.000	0 0 0 0	0 0 0 0	IN アルカリ水
63. Diphenylamin 	16.000	1: 32.000 1: 64.000	0 0 0 0	2 2 2 2	D

註 ① 溶媒欄中 A は Alkohol, D は Dioxan, Aq は Aq. destillata, P は Pyridin を示す

② \* 印は本教室合成 \*\* 印は本教室新合成品 \*\*\* 印は本教室抽出

### 総 括

著者は Sulfonamid 誘導体16種, Diphenyl-sulfon 誘導体4種, Diphenylsulfid 誘導体2種, Diphenylether 誘導体3種, Chinon 誘導体10種, Phenol 誘導体4種, Chinolin 誘導体2種, Akridin 誘導体3種, Phentiazin 誘導体3種, その他16種, 計63種と No. 4 製剤との併用による「チフス」菌に対する試験管内発育阻止並に殺菌作用を検し, 次の結果を得た.

A) 多少共相乗作用を示したものは次の如くである.

- |                                                           | 發育阻止     | 殺菌 |
|-----------------------------------------------------------|----------|----|
| 1) Sulfathiazol                                           | [×1, ×2] |    |
| 2) Marfanil                                               | [×2, ×0] |    |
| 3) Marfanil-Sulfathiazol                                  | [×0, ×2] |    |
| 4) Sulfaguanidin                                          | [×2, ×0] |    |
| 5) Acetosulfamin                                          | [×2, ×2] |    |
| 6) p-Imido-aminomethylbenzolsulfonamid                    | [×2, ×2] |    |
| 7) 2-Amino-4, 6-hydroxypyrimidyl (5)-4'-aminophenylsulfon | [×2, ×2] |    |
| 8) 4-Nitro-4'-hydroxy-diphenylsulfid                      |          |    |

- 9) 4-Methylthiazolyl(2)-4'-aminophenylsulfid  $[\times 2, \times 2]$   
 10) p-Benzochinon  $[\times 2, \times 2]$   
 11) Thymoquinon  $[\times 2, \times 2]$   
 12) Thymol  $[\times 2, \times 2]$   
 13) Citrinin  $[\times 2, \times 0]$   
 14) Diphenylamin  $[\times 0, \times 2]$
- B) 比較的強力な相乗作用を示したものは次

の如くである。

- 1) p-Oxyphenylsulfonamid  $[\times 8, \times 4]$   
 2) Trypaflavin  $[\times 64, \times 64]$   
 3) Hydrochinon  $[\times 8, \times 8]$   
 4) Brenzcatechin  $[\times 4, \times 4]$   
 5) o-Oxychinolin  $[\times 8, \times 4]$

註 [ ] 内の數字は24時間後に於ける發育阻止及び殺菌倍數を示す。

### 結 論

著者は—*Actinomyces griseoflavus* 株 (No. 4 株) の產生せる抗生物質の「チフス」菌に対する作用を増強する物質を求めて試験管内實驗に於て多少強力なるものとして次のものを得た。

p-Oxyphenylsulfonamid, Trypaflavin, Hydrochinon, Brenzcatechin, o-Oxychinolin 之等藥物と No. 4 製剤との相乗作用は無論生体實驗に於て更に検討されることを要する。

### 文 献

- 1) 丹保: 腸「チフス」症に対する實驗治療學的研究, 第5報. 2) 岡部: 金結研年報, 6, 107, 1948. 3) 佐々木: 金結研年報, 6, 129, 1948. 4) 紺田: 金結研年報, 7, 85, 1948. 5) 佐

- 伯: 金結研年報, 7, 103, 1948. 6) 岡部: 金結研年報, 8, 1949. 7) 紺田: 金結研年報, 8, 1949. 8) 佐伯: 金結研年報, 8, 1949.