

肺炎に對する實驗治療學的研究

第 4 報

Pyridyl-phenylsulfon, Dipyridylsulfon

誘導體に關する實驗

金澤醫科大學日置内科教室(主任日置教授)

前 川 知

Tomo Maekawa

(昭和23年3月15日受附)

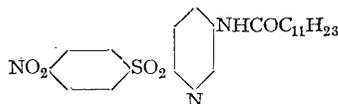
緒 言

1937年 Buttle¹⁾ 及び Fourneau²⁾ が 4, 4'-Diaminodiphenylsulfon 並 4, 4'-Dinitrodiphenylsulfon が溶血性連鎖状球菌に對して顯著なる効果があると報告したことに示唆を得て、本邦の森澤は數種の異項環系スルホン誘導體を合成した。秋葉・風間³⁾ はその中 4-Aminophenyl-5'-amino-2'-pyridylsulfon が肺炎双球菌感染「マウス」に對し Sulfapyridin に優る効果のあることを發表して居る。翌1941年には米國の Roblin, Williams and Anderson⁴⁾ が 4, 4'-Diaminodiphenylsulfon を母體とする16種の Sulfon 誘導體に就て試験を行へる中 2-Sulfanyl-4, 4'-diaminophenylsulfon 及び 4-Aminophenyl-5'-amino-2'-pyridylsulfon が溶血性連鎖状球菌並肺炎双球菌感染「マウス」に對し顯著なる効力を有し、而も 4, 4'-Diaminodiphenylsulfon よりも毒性の少いと云ふことを報告して居る。更に其後森澤が 4-Aminophenyl-5'-amino-2'-pyridylsulfon (以下略稱 Py) の水溶性誘導體を合成し、秋葉・長林⁵⁾ がその肺炎菌並連鎖状球菌感染「マウス」に對する効果を檢した。その成績に依ると Py-dibenzylsulfonsaures-Na 及び Py-monobenzylsulfonsaures-Na に効力が認められ、特に後者に於て肺炎に對し Sulfapyridin と略同等の効力があると報告せられて居る。一方 1941年三浦⁶⁾ は

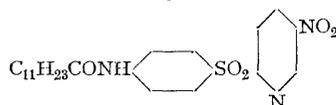
4-Amino-4'-acylamino-diphenylsulfon 體に研究の歩を進め、毒力少く効力増強せる點に於て 4-Amino-4'-decanoylamino-diphenylsulfon, 4-Amino-4'-nicotinylamino-diphenylsulfon 等の肺炎菌に對し甚だ優秀なることを擧げた。而うして余等も亦一應追試して之を認めるに吝かでないことは本研究の第1報にも示した如くである。其處で 4-Aminopyridyl-4'-acylamino-phenylsulfon, 4-Acyloaminopyridyl-4'-aminophenylsulfon, 4-Amino-4'-acylamino-dipyridylsulfon 等の形に於てその生物學的作用は如何なるであらうか、之が著者今回の研究の主題をなす所のものであつた。

今回余の實驗を行へる Pyridylphenylsulfon, Dipyridylsulfon 誘導體は次の6種であつて、何れも當教室に於て合成せられたものである⁷⁾。凡て從來檢定せられたることなき物質に屬する。

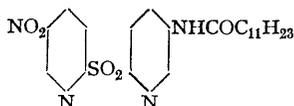
1. 5-Laurylamino-pyridyl-(2)-4'-nitrophenylsulfon



2. 5-Nitropyridyl-(2)-4'-laurylamino-phenylsulfon

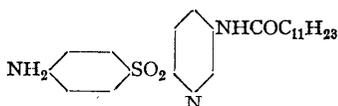


3. 5-Nitro-(2)-5'-laurylamindipyridylsulfon

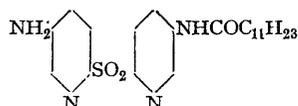


4. 5-Laurylamino-pyridyl-(2)-4'-

aminophenylsulfon

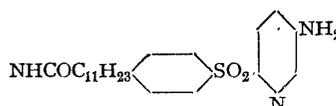


5. 5-Amino-(2)-5'-laurylamindipyridylsulfon



6. 5-Aminopyridyl-(2)-4'-

laurylamino-phenylsulfon



實 験

實 験 方 法

試 獣 健常なる體重15-16互雄性「マウス」を使用した。

菌 株 本學細菌學教室より分譲された肺炎双球菌 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「ブイヨン」(PH7.6)にて37°Cに於て24時間培養し、その「ブイヨン」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)。

薬物投與 試供物質の中 5-Amino-(2)-5'-laurylamindipyridylsulfon は「ゴム」漿に混和し得ざるを以て、之を局方「ゴマ油」0.2ccに所定量を混じ乳劑と

なして「マウス」の背部皮下に注射した。爾餘の物質は凡て10%「ゴム」漿0.4ccに夫々所定量を混じ「ゾンデ」を以て食道内深く注入した。何れの場合も菌接種後1時間を経て投與した。投與回數は1回投與した場合と連續投與した場合とがある。連續投與は所定量の1回投與により生命の延長を明かに認めた藥物に就てのみ行はれ、同量を4日間に涉り投與することにした。

効果判定 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製して檢鏡し、敗血症による死なることを確めた。

實 験 成 績

a) Nitro 體を有する Pyridyl-phenylsulfon, Dipyridylsulfon 誘導體に關する實驗

被檢藥物の毒性：

5-Laurylamino-pyridyl-(2)-4'-nitrophenylsulfon,

5-Nitropyridyl-(2)-4'-laurylamino-phenylsulfon, 5-Nitro-(2)-5'-laurylamindipyridylsulfon の何れも20mg 1回經口投與に依つては毒性は認められない。(第I表參照)

第 I 表 毒 性 試 験 (1回投與)

物 質	投與方法	濃 度	量 (mg)	マウス體重	試 獣 數	生(觀察存10日數間)
5-Laurylamino-pyridyl-(2)-4'-nitrophenylsulfon	經口	100mg./1cc	20	15g~16g	2	2
5-Nitropyridyl-(2)-4'-laurylamino-phenylsulfon	經口	100mg./1cc	20	15g~16g	2	2
5-Nitro-(2)-5'-laurylamindipyridylsulfon	經口	100mg./1cc	20	15g~16g	2	2

治効作用：
 5-Laurylaminopyridyl-(2)-4'-nitrophenylsulfon,
 5-Nitropyridyl-(2)-4'-laurylaminophenylsulfon,
 5-Nitro-(2)-5'-laurylaminodipyridylsulfon 1回

投與試験によりその何れに於ても肺炎に對し治効作用を有し得ないことが窺はれる。
 (第II表参照)

第 II 表

物 質	投與方法	投與量 (mg)	試 獸 數	経過日別斃死マウス數							生 存 數	百 分 率	平均生存日數 (觀察10日間)
				1	2	3	4	5	6	7			
5-Laurylaminopyridyl-(2)-4'-nitrophenylsulfon	經口	20	5	1	4	0	0	1.8
5-Nitropyridyl-(2)-4'-laurylaminophenylsulfon	經口	15	4	0	4	0	0	2.0
5-Nitro-(2)-5'-laurylaminodipyridylsulfon	經口	15	4	0	4	0	0	2.0
對 照	/	/	5	1	4	0	0	1.8

b) Amino 體を有する Pyridyl-phenylsulfon, Dipyridylsulfon 誘導體に關する實驗
 5-Amino-(2)-5'-laurylaminodipyridylsulfon 及び 5-Aminopyridyl-(2)-4'-laurylaminophenylsulfon に抗肺炎菌的作用を認め得ないことは凡

そ其1回投與試験で略判明する。5-Laurylaminopyridyl-(2)-4'-aminophenylsulfon では1回投與試験により僅か乍ら試供動物の生命の延長を明かに認める。(第III表参照)

第 III 表

物 質	投與方法	投與量 (mg)	試 獸 數	経過日別斃死マウス數							生 存 數	百 分 率	平均生存日數 (觀察10日間)
				1	2	3	4	5	6	7			
5-Amino-(2)-5'-laurylaminodipyridylsulfon	皮下	4	5	0	5	0	0	2.0
5-Aminopyridyl-(2)-4'-laurylaminophenylsulfon	經口	20	5	0	5	0	0	2.0
對 照	/	/	5	0	5	0	0	2.0
5-Laurylaminopyridyl-(2)-4'-aminophenylsulfon	經口	20	4	0	4	0	0	2.0
對 照	/	/	4	4	0	0	1.0

其處で 5-Laurylaminopyridyl-(2)-4'-aminophenylsulfon に就てのみ連続投與を試みたものが第IV表の成績である。即藥物投與群では生存百分率25%平均生存日數4日を示し、對照の生存百分率0%、平均生存日數2日に對し明かに好結果が認められた。

併しその結果たるや今日の兩餘の肺炎感染に對する特效劑、殊に著者⁸⁾も亦曩に報告せる

Sulfamerazin, 三浦氏⁹⁾の4-Amino-4'-decanolaminodiphenylsulfon 等に比して甚だ劣弱なることを遺憾乍ら認めざるを得ない。

要之 Acylaminopyridylphenylsulfon 體の肺炎に對する効果は Acylaminodiphenylsulfon による優秀なる成績に比すれば頗る微弱で、Phenyl基を Pyridyl 基と置換へることは餘り意味がないことが知られる。但此際 Acyl 基を Pyridin

第 IV 表 連続投與試験

物 質	投與方法	投與量 (my)	投與回数	試獸數	経過日別斃死マウス數							生存數	百分率	平均生存日數 (觀察10日間)	
					1	2	3	4	5	6	7-10				
5-Laurylaminopyridyl-(2)-4'-aminophenylsulfon	經口	20 15 15 15	4	4	0	2	1	0	0	0	0	0	1	25	4.0
對 照	/	/	/	4	0	4	0	0	2.0

核の方に導入したものであれば僅かにその作用を保留することは化学療法研究上何等かの意味

を藏し、又資料を提供するものとなすことが出来る。

結 論

1. 著者は今回新たに報告せられたところの Pyridyl-phenylsulfon, Dipyridylsulfon 誘導體次記 6 種に就き、肺炎菌感染「マウス」に對する作用を検した。

- 5-Laurylaminopyridyl-(2)-4'-aminophenylsulfon
 5-Nitropyridyl-(2)-4'-laurylaminophenylsulfon
 5-Nitro-(2)-5'-laurylaminodipyridylsulfon
 5-Laurylaminopyridyl-(2)-4'-aminophenylsulfon
 5-Amino-(2)-5'-laurylaminodipyridylsulfon

5-Amino-(2)-4'-laurylaminophenylsulfon

2. その中肺炎菌感染に稍々 治効作用を有するものを 5-Laurylaminopyridyl-(2)-4'-aminophenylsulfon に見出すことが出来たが、夫にしても肺炎菌に對する特殊化学療法劑殊に Sulfamerazin, 三浦氏の 4-Amino-4'-decanoylamino-diphenylsulfon に比すれば問題とするに足りない。

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閥に對して衷心より感謝の意を捧げる。

文 獻

- 1). Buttle, G. A. H., Stephanson, O., Smith, S., Dewing, T., and Foster, G. E.: Lancet, 232, 1331, 1937. 2). Fourneau, Tréfouel, J., Tréfouel, mme, J., Nitti, F., et Bovet, D.: Bull. I. Acad. Med., 118, 210, 1937. 3) 秋葉・風間: 衛生試験所彙報, 56, 12, 1941. 4). R. O. Roblin, J. H.

- Williams, and G. W. Anderson: J. Am. Chem. Soc., 63, 1930, 1941. 5) 秋葉・長林: 衛生試験所彙報, 60, 97, 1943. 6) 三浦: 日本藥物學雜誌, 33, 400, 1941. 7) 三浦: 日本藥物學雜誌, 40, 3, 27 1944. 8) 井出: 金大結研年報, 5, 57, 1947. 9) 前川: 十全會雜誌, 前掲。