

黄疸出血性「スピロヘータ」病の實驗治療學的研究

(第 6 報)

黄疸出血性「スピロヘータ」に對する「ペニシリン」

作用の他藥物に依る増強に就て

金澤醫科大學日置内科教室(主任 日置教授)

北 村 豊 三 郎

Toyosamuro Kitamura

(昭和24年7月1日受附)

緒 言

曩に本研究の第3,5報に於て,野村¹⁾は4,4'-Diaminoarsenobenzol が本疾感染獸の生命を確かに延長し,又 Penicillin を極めて早期に用ふれば,獨り感染獸の生命を延長せしめ得るのみならず,間々之を救命せしめ得ることを確證した.併し後者としても,之に依る試獸の生存率は僅かに20%にしか達せず,吾々の希望とは遙かに遠いものがある.茲に於て著者は特定藥物に依る Penicillin 作用の増強を試み,以て治療成績の向上を期した.

Penicillin の作用が藥物の添加に依つて増強せられることに就ては,曩に吾教室に於ても岡部²⁾,佐々木³⁾,今井・田中⁴⁾,紺田⁵⁾,佐伯⁶⁾等に依つて種々報告せられてゐる.猶 Kolmer⁷⁾,Eagle⁸⁾等は實驗梅毒に對して, Penicillin と Mapharsen (Oxophenarsine hydrochloride) が協同的に作用すると述べてゐる.

黄疸出血性「スピロヘータ」に對する Penicillin 作用の増強物質に就ては,恐らく著者の本研究を以て嚆矢とする.

本研究に於ける被檢藥物は次に示すが如くである.

(1) o-Nitrophenol

(2) m-Nitrophenol

(3) p-Nitrophenol

(4) 2,4-Dibromo-6-nitrophenol

(5) o-Aminophenol

(6) Thymol

(7) Trioxybenzophenon

(8) 2,4-Dioxybenzophenon

(9) Mono-Br- α -resorcylic acid

(10) 5-Nitro- β -resorcylic acid

(11) Hydroquinone

(12) Resorcine

(13) Pyrokatechine

(14) β -Naphthohydroquinone

(15) 2-Methyl-1,4-naphthohydroquinone diacetate

(16) Pyrogallic acid

(17) Anilin

(18) Acetanilide

(19) o-Toluidine

(20) p-Aminobenzoic acid

(21) Phenacetin

(22) Diphenylamine

(23) Nitrobenzol

(24) Toluquinone

(25) Thymoquinone

(26) β -Naphthoquinone

(27) Phthiocol

(28) 2-Methyl-1,4-naphthoquinone

- (29) 2-Methyl-1, 4-naphthoquinone sodium bisulfite additionproduct
 (30) Anthraquinone
 (31) 1-Aminoanthraquinone
 (32) 1-Nitroanthraquinone
 (33) Quinizarin
 (34) Purpurin
 (35) Sodium alizarinsulfonicum
 (36) Anthron
 (37) 3,6-Diamino-10-methylacridine chloride
 (38) 3,6-Diamino-10-methylacridine iodide
 (39) 3,6-Diamino-10-methylacridine bromide
 (40) 2-Ethoxy-6,9-diaminoacridine lactate
 (41) Acetarsanic acid
 (42) Neoarsphenamine
 (43) Sulfanilamide
 (44) Acetsulfanilamide
 (45) Marphanil
 (46) Acetylhomosulfamine
 (47) Disulfamine
 (48) Sulfapyridine
 (49) Acetylsulfapyridine
 (50) Sulfaguanidine
 (51) Sulfadiazine
 (52) Acetylsulfadiazine
 (53) Sulfamerazine
 (54) Sulfathiazol
 (55) Dibromosulfathiazol
 (56) Dibromosulfathiazolglucoside
 (57) 4-Methylsulfathiazolglucoside
 (58) 2-Hydroxydiazooaminobenzene (2) -thiazolyl sulfonamide
 (59) Phthalylsulfathiazol
 (60) p-Methylbenzenethiazolsulfonamide
 (61) 4,6-Diethoxy-pyrimidyl-p-aminobenzene sulfonamide
 (62) Di-o-nitrophenyldisulfide
 (63) Promine
 (64) 4-Nitro,4'-dodecanoylamino-diphenylsulfone
 (65) 4-Amino,4'-dodecanoylamino-diphenylsulfone
 (66) 2-Amino-4,6-dioxypyrimidyl (5) -p-aminophenylsulfone
 (67) Pyrimisol
 (68) (2-Aminopyrimidyl(6)-p-aminophenylsulfone) 5'-azobenzene sulfonic sodium
 (69) 4-Methylthiazolyl(2)-4'-aminophenylsulfide
 (70) 4-Methylthiazolyl (2) -4'-laurylamino-phenylsulfone
 (71) 4-Methyl-5-nitrothiazolyl(2)-4'-acetylaminophenylsulfone
 (72) 2-Amino-4-chloropyrimidyl(6)-p-nitrophenylether
 (73) 2-Amino-4-chloropyrimidyl (6)-o,o'-dibromo-p-nitrophenylether
 (74) 2-Amino-4-chloropyrimidyl (6)-5-nitropyridyl(2)ether
 (75) 2-Amino-6-chloropyrimidyl(4)-4'-methylthiazolyl(2')ether
 (76) 4-Methylthiazolyl (2)-4'-nitrophenylether
 (77) 4-Methylcumarine
 (78) Ephedrinum hydrochloricum
 (79) Kojic acid

實 験

實驗材料並に實驗方法

(1) 菌株：東京大學傳染病研究所より分典せるものを使用した。

(3) Penicillin; Penicillin-明治を使用す。

(3) 試験化合物：既に上掲せる薬物は一部吾教室に合成せられたもの、一部は吾教室の所蔵にかかるとある。

(4) 試験方法：先づ本病「スピロヘータ」(以下「スピロヘータ」を「スピ」と略記す)を5%家兎血液加「コ

ルトフ」培地中に飼育し、暗視野装置に依り、一視野に10~20條運動活潑なる「スピ」の發育した培地を得た。又別に被檢物質10mgを1cc又は10ccの溶媒に溶解し、夫々100倍又は1,000倍稀釋液を調製した。次いで滅菌小試験管を架列し、上記培地を第1本目に1.8cc以下順次に1cc宛分注し、前記被檢物質溶液を第1本目に0.2cc加へ、1000倍又は10,000倍稀釋液を作り、以下遞減的に倍々稀釋し、斯くして薬物を病

原菌に接觸せしめた試験管を 37°C の孵卵器中に納めて、24時間及び48時間後の「スピ」の運動を暗視野装置に依り檢した。表中浮游とあるは、「スピ」が完全に其の運動を停止した稀釋倍数を示し、活動制限とあるは多少藥物の影響を受け、運動の活潑さを缺く倍数を示したものである。

被檢物質中水に難溶性のものに就ては、溶媒として 96% Alcohol, (IN) NaOH, Pyridine 及び Dioxan を夫々用いた。即ち斯る豫備試験に依つて、被檢物質の抗菌價を知り、藥物作用を認めない最初の稀釋濃度より更に薄い稀釋倍数を以て、本試験に於ける稀釋倍数を決定した。今豫備試験に於て、80,000倍に活動制限を有する物質に於ては、本試験に於て 200,000 倍稀釋液を作り、之を用いた類である。猶溶媒としての Alcohol は20倍、Pyridine 及び Dioxan は各々 160倍迄抗菌力を有した。而して物質に依つて溶媒より抗菌力の小なるものに於ては、(一)を以て記し、前記同様に溶媒の影響を及ぼさない稀釋倍数を以て本試験を行

つた。

本試験に於ては、前記の如く決定せる稀釋液を、「スピ」の運動活潑なる培地中に溶解し、豫備試験に行つたと同様に小試験管に分注し、Penicillin を加へ之を順次に倍々稀釋し、各列の最後には Penicillin を加へない稀釋液のみを入れた試験管を立て、他方 Penicillin にて藥液を添加せざる培地を上記同様に倍々稀釋し、之等を對照として 37°C の孵卵器に納め、24時間及び48時間後暗視野装置に依り「スピ」の運動を檢した。表中(一)とは浮游を示し、(±)とは活動制限を示したものである。

最後に上記試験藥物中、特定のものに就き、菌の増殖阻止試験として、菌の運動抑制作用を檢せる前記諸試験管より24時間、48時間目に一部を新しい培地に移植し、「スピ」の尙増殖し得るや否やを檢した。表中増殖と記せる欄に(一)とあるは増殖しないもの(+)とあるは増殖したものである。

實 驗 成 績

(A) 「スピ」活動制限に関する諸藥物の Penicillin に對する協力

成績は第1表に一括した。物質の定められた濃度に於て(「作用濃度」なる欄に於て示してある)、之を混じ、如何に Penicillin の「スピ」活動制限力に影響を及ぼしたかを之に依つて略々知ることが出来る。

但し結果は、多いか寡いか Penicillin に積極的に協力し得たと見る可きものとして漸く Thymol, Hydroquinone, β -Naphthohydroquinone, 2-Methyl-1, 4-naphthohydroquinone diacetate, Pyrogalllic acid, Sulfamerazine, 4,6-Diethoxy-pyrimidyl-p-aminobenzenesulfonamide 及び 4-Methylthiazolyl (2)-4'-aminophenylsulfide (第1表 No. 6, 11, 14, 15, 16, 53, 61, 69.) を得たに止まる。

而も其の中で最も強力なるものは Hydroquinone で、Penicillin の力を増大せしむること16倍に及び、之に次ぐものとして β -Naphthohydroquinone, 2-Methyl-1, 4-naphthohydroquinone diacetate, 4-Methylthiazolyl (2)-4'-aminophenyl

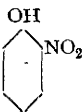
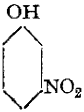

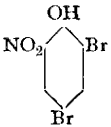
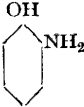
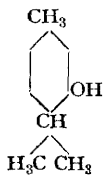
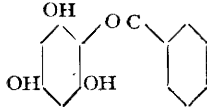
sulfide は4倍の増強作用を示した。又 Thymol, Pyrogalllic acid, Sulfamerazine 及び 4,6-Diethoxy-pyrimidyl-p-aminobenzenesulfonamide に於ては増強力2倍なる成績を示した。其の他 2-Methyl-1, 4-naphthoquinone, 2-Methyl-1, 4-naphthoquinone sodium bisulfite additionproduct, Neoarsphenamine 及び Acetylsulfadiazine (第1表 No. 28, 29, 42, 52.) は48時間試験に於て2倍の増強力を示した。

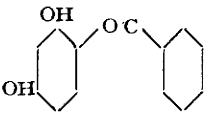
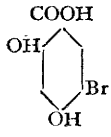
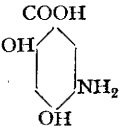

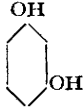
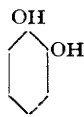
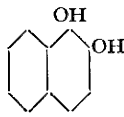
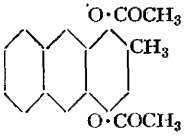
以上を通覽するに Hydroquinone, β -Naphthohydroquinone, 2-Methyl-1, 4-naphthohydroquinone diacetate 等 Hydroquinone 體が、此の場合 Penicillin 作用の増強に與つて力あるやに思はれる。

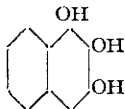

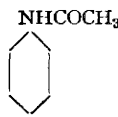
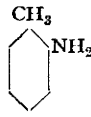
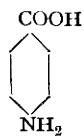
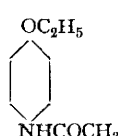
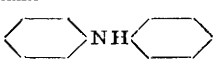

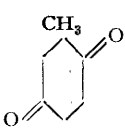
(B) 「スピ」増殖阻止に及ぼす諸藥物の Penicillin に對する協力

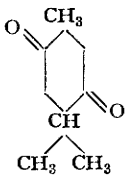
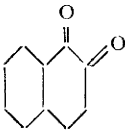
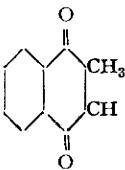
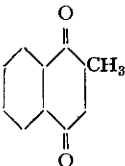
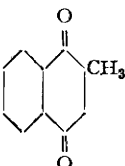
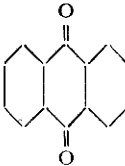
先ず Penicillin のみに就て此のものの影響が如何に「スピ」の増殖力に及ぶかを檢索した所、興味ある結果を得た(第2表)。即ち Penicillin の「スピ」の活動に及ぼす作用は、夫程強大ではないが、活動制限された「スピ」は、既に頗る

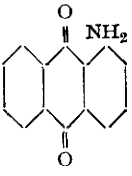
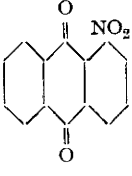
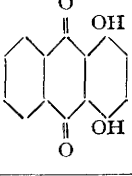
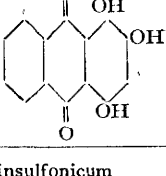
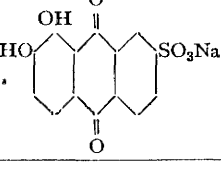
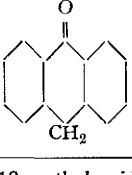
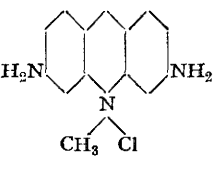
第 1 表

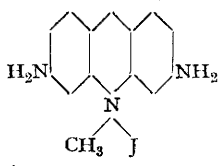
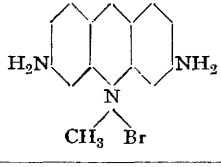
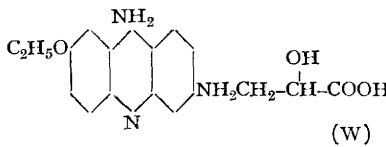
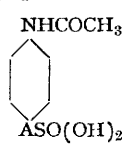
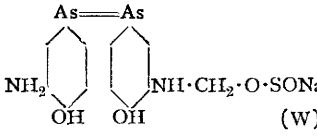
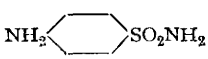
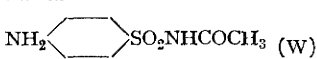

番 號	物 質 名	浮 游	活 動 制 限	作 用 濃 度	時 間	抗 菌 價						增 強 倍 數
						10	20	40	80	160	320	
0	Penicillin 對 照	1:360	1:360		24 48	- -	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	
1	o-Nitrophenol  (W)	1:1,000	1:2,000	1:10,000	24 48	- -	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	
2	m-Nitrophenol  (W)	1:8,000	1:16,000	1:50,000	24 48	- -	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	
3	p-Nitrophenol  (W)	1:8,000	1:16,000	1:50,000	24 48	- -	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	
4	2,4-Dibromo-6-nitrophenol  (A)	1:8,000	1:16,000	1:50,000	24 84	- -	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	
5	o-Aminophenol  (W)	1:16,000	1:32,000	1:100,000	24 48	- -	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	
6	Thymol  (A)	1:8,000	1:16,000	1:50,000	24 48	- -	- +	+ +	+ +	+ +	+ +	×2
7	Trioxybenzophenon  (A)	1:8,000	1:16,000	1:50,000	24 48	- -	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	

8	2,4-Dioxybenzophenon  (A)	1:8,000	1:16,000	1:50,000	24	-	+	+	+	+	+	+	
					48	-	+	+	+	+	+	+	
9	Mono-Br-β-resorcylic acid  (A)	1:8,000	1:16,000	1:50,000	24	-	+	+	+	+	+	+	
					48	-	+	+	+	+	+	+	
10	5-Nitro-β-resorcylic acid  (A)	1:8,000	1:16,000	1:50,000	24	-	+	+	+	+	+	+	
					48	-	+	+	+	+	+	+	
11	Hydroquinone  (W)	1:40,000	1:80,000	1:200,000	24	-	-	-	-	-	±	+	×16
					48	-	-	-	-	-	-	+	
12	Resorcine  (W)	1:2,000	1:4,000	1:10,000	24	-	+	+	+	+	+	+	
					48	-	+	+	+	+	+	+	
13	Pyrokatechine  (W)	1:64,000	1:64,000	1:200,000	24	-	+	+	+	+	+	+	
					48	-	+	+	+	+	+	+	
14	β-Naphthohydroquinone  (A)	1:80,000	1:160,000	1:500,000	24	-	-	-	+	+	+	+	×4
					48	-	-	-	+	+	+	+	
15	2-Methyl-1,4-naphthohydroquinone diacetate  (A)	1:80,000	1:160,000	1:400,000	24	-	-	-	+	+	+	+	×4
					48	-	-	-	+	+	+	+	

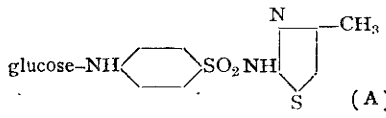
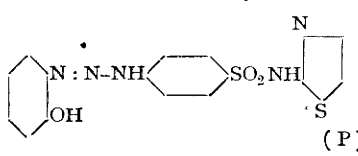
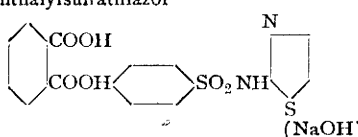
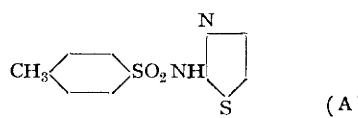
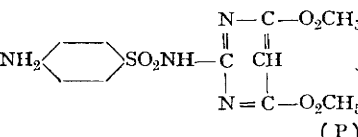
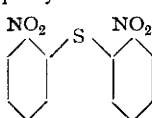
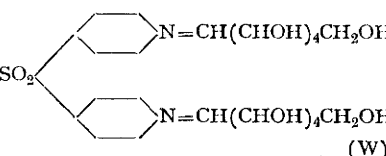
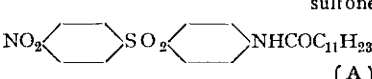
16	Pyrogalllic acid  (W)	1:2,000	1:4,000	1:10,000	24	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	×2
48					48	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	
17	Anilin 	1:320	1:640	1:10,000	24	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
48					48	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
18	Acetanilide  (D)	(-)	(-)	1:100,000	24	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
48					48	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
19	o-Toluidine 	1:2,560	1:2,560	1:10,000	24	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
48					48	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
20	p-Aminobenzoic acid  (A)	(-)	(-)	1:10,000	24	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
48					48	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
21	Phenacetin  (A)	(-)	(-)	1:10,000	24	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
48					48	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
22	Diphenylamin  (A)	1:16,000	1:32,000	1:100,000	24	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
48					48	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
23	Nitrobenzol 	1:10,240	1:10,240	1:50,000	24	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
48					48	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
24	Toluquinone  (A)	1:80,000	1:160,000	1:500,000	24	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
48					48	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

25	<p>Thymoquinone</p>  <p>(A)</p>	1:160,000	1:320,000	1:1,000,000	24 48	- -	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	
26	<p>β-Naphthoquinone</p>  <p>(A)</p>	1:80,000	1:320,000	1:1,000,000	24 48	- -	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	
27	<p>Phthiocol</p>  <p>(A)</p>	1:80,000	1:160,000	1:400,000	24 48	- -	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	
28	<p>2-Methyl-1,4-naphthoquinone</p>  <p>(A)</p>	1:80,000	1:160,000	1:400,000	24 48	- -	± -	+ +	+ +	+ +	+ +	
29	<p>2-Methyl-1,4-naphthoquinone sodium bisulfite additionproduct</p>  <p>(W)</p>	1:80,000	1:160,000	1:400,000	24 48	- -	± -	+ +	+ +	+ +	+ +	
30	<p>Anthraquinone</p>  <p>(D)</p>	(—)	(—)	1:100,000	24 48	- -	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	

31	1-Aminoanthraquinone  (D)	(-)	(-)	1:100,000	24 48	- -	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
32	1-Nitroanthraquinone  (D)	1:32,000	1,128,000	1:500,000	24 48	- -	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
33	Quinizarin  (A)	1:160,000	1:320,000	1:1,000,000	24 48	- -	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
34	Purpurin  (A)	1:40,000	1:180,000	1:200,000	24 48	- -	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
35	Sodium alizarinsulfonicum  (W)	1:2,000	1:4,000	1:10,000	24 48	- -	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
36	Anthron  (D)	(-)	(-)	1:100,000	24 48	- -	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
37	3,6-Diamino-10-methylacridine chloride (Trypaflavin)  (W)	1:128,000	1:256,000	1:1,000,000	24 48	- -	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +

38	3,6-Diamino-10-methylacridine iodide (Tuberflavin)		(W)	1:128,000	24	-	+	+	+	+	+	+
	1:256,000			48		-	+	+	+	+	+	+
39	3,6-Diamino-10-methylacridine bromide		(W)	1:128,000	24	-	+	+	+	+	+	+
	1:256,000			48		-	+	+	+	+	+	+
40	2-Ethoxy-6,9-diaminoacridine lactate (Rivanol)		(W)	1:128,000	24	-	+	+	+	+	+	+
	1:256,000			48		-	+	+	+	+	+	+
41	Acetarsanic acid		(A)	(-)	24	-	+	+	+	+	+	+
	(-)			48		-	+	+	+	+	+	+
42	Neoarsphenamine (Salvarsan)		(W)	1:128,000	24	-	±	+	+	+	+	+
	1:256,000			48		-	-	+	+	+	+	+
43	Sulfanilamide		(P)	(-)	24	-	+	+	+	+	+	+
	(-)			48		-	+	+	+	+	+	+
44	Acetsulfanilamide		(W)	(-)	24	-	+	+	+	+	+	+
	(-)			48		-	+	+	+	+	+	+
45	Marphanil		(A)	(-)	24	-	+	+	+	+	+	+
	(-)			48		-	+	+	+	+	+	+

46	Acetylhomosulfamine <chem>CC(=O)NCC1=CC=CC=C1S(=O)(=O)N</chem> (D)	(-)(-)	1:100,000	24	-	+	+	+	+	+	+
				48	-	±	+	+	+	+	+
47	Disulfamine <chem>NCC1=CC=CC=C1S(=O)(=O)NCC2=CC=CC=C2S(=O)(=O)N(C)C</chem> (A)	(-)(-)	1:10,000	24	-	+	+	+	+	+	+
				48	-	+	+	+	+	+	+
48	Sulfapyridine <chem>NCC1=CC=CC=C1S(=O)(=O)Nc2ccncc2</chem> (P)	(-)(-)	1:100,000	24	-	+	+	+	+	+	+
				48	-	+	+	+	+	+	+
49	Acetylsulfapyridine <chem>CC(=O)NCC1=CC=CC=C1S(=O)(=O)Nc2ccncc2</chem> (D)	(-)(-)	1:100,000	24	-	+	+	+	+	+	+
				48	-	±	+	+	+	+	+
50	Sulfaguandine <chem>NCC1=CC=CC=C1S(=O)(=O)NC(=O)N</chem> (A)	(-)(-)	1:10,000	24	-	+	+	+	+	+	+
				48	-	+	+	+	+	+	+
51	Sulfadiazine <chem>NCC1=CC=CC=C1S(=O)(=O)Nc2ccncc2</chem> (P)	(-)(-)	1:100,000	24	-	+	+	+	+	+	+
				48	-	+	+	+	+	+	+
52	Acetylsulfadiazine <chem>CC(=O)NCC1=CC=CC=C1S(=O)(=O)Nc2ccncc2</chem> (D)	(-)(-)	1:100,000	24	-	±	+	+	+	+	+
				48	-	-	+	+	+	+	+
53	Sulfamerazine <chem>NCC1=CC=CC=C1S(=O)(=O)Nc2cc(C)ncc2</chem> (P)	(-)(-)	1:100,000	24	-	-	+	+	+	+	+
				48	-	-	+	+	+	+	+
54	Sulfathiazol <chem>NCC1=CC=CC=C1S(=O)(=O)Nc2ccsc2</chem> (A)	(-)(-)	1:10,000	24	-	+	+	+	+	+	+
				48	-	+	+	+	+	+	+
55	Dibromosulfathiazol <chem>NCC1=CC(Br)=CC(Br)=C1S(=O)(=O)Nc2ccsc2</chem> (A)	(-)(-)	1:10,000	24	-	+	+	+	+	+	+
				48	-	+	+	+	+	+	+
56	Dibromosulfathiazolglucoside <chem>OC[C@H]1O[C@@H](NCC2=CC(Br)=CC(Br)=C2S(=O)(=O)Nc3ccsc3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem> (P)	(-)(-)	1:100,000	24	-	+	+	+	+	+	+
				48	-	+	+	+	+	+	+

57	4-Methylsulfathiazolglucoside  (A)	(-)	(-)	1:10,000	24	-	+	+	+	+	+	+	
					48	-	+	+	+	+	+	+	
58	2-Hydroxydiazaminobenzene(2)-thiazolysulfonamide  (P)	(-)	(-)	1:100,000	24	-	+	+	+	+	+	+	
					48	-	+	+	+	+	+	+	
59	Phthalylsulfathiazol  (NaOH)	(-)	(-)	1:10,000	24	-	+	+	+	+	+	+	
					48	-	+	+	+	+	+	+	
60	p-Methylbenzenethiazolsulfonamide  (A)	(-)	(-)	1:10,000	24	-	+	+	+	+	+	+	
					48	-	+	+	+	+	+	+	
61	4,6-Diethoxy-pyrimidyl-p-aminobenzene sulfonamide  (P)	(-)	(-)	1:100,000	24	-	-	+	+	+	+	+	×2
					48	-	-	+	+	+	+	+	
62	Di-o-nitrophenyl disulfide  (P)	1:32,000	1:32,000	1:100,000	24	-	+	+	+	+	+	+	
					48	-	+	+	+	+	+	+	
63	Promine  (W)	<1,000	<1,000	1:10,000	24	-	+	+	+	+	+	+	
					48	-	+	+	+	+	+	+	
64	4-Nitro,4'-dodecanoylamino diphenyl-sulfone  (A)	(-)	(-)	1:10,000	24	-	+	+	+	+	+	+	
					48	-	+	+	+	+	+	+	

65	4-Amino,4'-dodecanoylamino-diphenyl-sulfone <chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)c2ccc(NC(=O)C11H23)cc2)cc1</chem> (A)	(-)	(-)	1:10,000	24	-	+	+	+	+	+	+	
					48	-	+	+	+	+	+	+	
66	2-Amino-4,6-dioxypyrimidyl(5)-p-aminophenylsulfone <chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)c2c(=O)c(=O)n(c2)N)cc1</chem> (NaOH)	1:1,000	1:1,000	1:10,000	24	-	+	+	+	+	+	+	
					48	-	+	+	+	+	+	+	
67	Pyrimisol <chem>Oc1ccc(CN(S(=O)(=O)[Na])c2nc3c(ncn3)S(=O)(=O)c4ccc(O)cc4)cc1</chem> (W)			1:2,000 1:4,000 1:10,000	24	-	+	+	+	+	+	+	
					48	-	+	+	+	+	+	+	
68	(2-Aminopyrimidyl(6)-p-aminophenyl sulfone) 5'-azobenzene sulfonicsodium <chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)c2nc3c(ncn3)S(=O)(=O)c4ccc(N)cc4)cc1</chem> (NaOH)	1:4,000	1:4,000	1:10,000	24	-	+	+	+	+	+	+	
					48	-	+	+	+	+	+	+	
69	4-Methylthiazolyl(2)-4'-aminophenyl-sulfide <chem>Cc1csc(n1)S(=O)(=O)c2ccc(N)cc2</chem> (P)	(-)	(-)	1:100,000	24	-	-	-	+	+	+	+	×4
					48	-	-	-	+	+	+	+	
70	4-Methylthiazolyl(2)-4'-laurylamino-phenylsulfone <chem>Cc1csc(n1)S(=O)(=O)c2ccc(NC(=O)C11H23)cc2</chem> (P)	(-)	(-)	1:100,000	24	-	+	+	+	+	+	+	
					48	-	+	+	+	+	+	+	
71	4-Methyl-5-nitrothiazolyl(2)-4'-acetyl-aminophenylsulfone <chem>Cc1c(s(n1)C(=O)N)S(=O)(=O)c2ccc(NC(=O)C)cc2</chem> (P)	(-)	(-)	1:100,000	24	-	+	+	+	+	+	+	
					48	-	+	+	+	+	+	+	
72	2-Amino-4-chloropyrimidyl(6)-p-nitrophenylether <chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)c2c(=O)c(=O)n(c2)N)cc1</chem> (P)	(-)	(-)	1:100,000	24	-	+	+	+	+	+	+	
					48	-	+	+	+	+	+	+	

73	<p>2-Amino-4-chloropyrimidyl(6)-o,o'-dibromo-p-nitrophenylether</p> <p>(P)</p>	(-)	(-)	1:100,000	24	-	+	+	+	+	+	+	+	+
74	<p>2-Amino-4-chloropyrimidyl(6)-5-nitropyridyl(2)ether</p> <p>(P)</p>	(-)	(-)	1:100,000	24	-	+	+	+	+	+	+	+	+
75	<p>2-Amino-6-chloropyrimidyl(4)-4'-methylthiazolyl(2')ether</p> <p>(P)</p>	1:64,000	1:64,000	1:200,000	24	-	+	+	+	+	+	+	+	+
76	<p>4-Methylthiazolyl(2)-4'-nitrophenylether</p> <p>(P)</p>	(-)	(-)	1:100,000	24	-	+	+	+	+	+	+	+	+
77	<p>4-Methylcumarin</p> <p>(A)</p>	1:16,000	1:32,000	1:100,000	24	-	+	+	+	+	+	+	+	+
78	<p>Ephedrinum hydrochloricum</p> <p>(W)</p>	1:1,000	1:1,000	1:10,000	24	-	+	+	+	+	+	+	+	+
79	<p>Kojic acid</p> <p>(W)</p>	1:1,000	1:1,000	1:10,000	24	-	+	+	+	+	+	+	+	+

註: (1) 物質名欄中(W),(A),(P),(D),(NaOH)は夫々水,「アルコール」,「ピリジン」,「ジオキサン」(IN) 毒性曹達を意味し溶媒の種類を示す。

(2) 使用せる精製「ペニシリン」は稀釋法に依り抗菌價10倍を示す様に水に溶解し,此れを原液として實驗を行つた。

その増殖力を奪はれてゐる事が判明したのである。此の事は Dunham, Rake⁹⁾等が行つた

Penicillin の梅毒「スピ」に對する知見と一致するものである。

第 2 表 Penicillin そのものの増殖阻止試験

時間		抗 菌 價															對 照	
		10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	10240	20480	40960	81920	163840		327680
24	抑 制	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	増 菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
48	抑 制	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	増 菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+

即ち「スピ」の 360 倍活動制限を有するものが、約 180,000 倍増殖阻止力を有することになる。
今此の様な意味で本「スピ」に對し、比較的強

力に活動制限力を示した Neoarsphenamine (第 3 表), 3,6-Diamino-10-methylacridine chloride (第 4 表)に就て再検討して見ると、此等のものには Penicillin に見るが如き特異な作用を認め

第 3 表 Neoarsphenamine 増殖阻止試験

時間		抗 菌 價										對 照	
		1,000	2,000	4,000	8,000	16,000	32,000	64,000	128,000	256,000	512,000		1,024,000
24	抑 制	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	増 菌	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
42	抑 制	-	-	-	-	-	-	-	-	±	+	+	+
	増 菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+

第 4 表 3,6-Diamino-10-methylacridine chloride 増殖阻止試験

時間		抗 菌 價										對 照	
		1,000	2,000	4,000	8,000	16,000	32,000	64,000	128,000	256,000	512,000		1,024,000
24	抑 制	-	-	-	-	-	-	-	-	±	+	+	+
	増 菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
48	抑 制	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
	増 菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+

ない。

即ち Penicillin は活動制限力に於ては、Neoarsphenamine 及び 3,6-Diamino-10-methylacridine chloride に比すれば甚だ微弱であるが、増殖阻止力に就ては略々匹敵する力を有するも

のである。

茲に於て更に前記「スピ」活動力制限に關し、Penicillin の作用を増強すると知られた藥物中 Hydroquinone, 2-Methyl-1,4-naphthohydroquinone diacetate, 4-Methylthiazolyl(2)-4'-ami-

第 5 表 Hydroquinone の Penicillin 作用増殖阻止試験

作用濃度	時間			抗 菌 價													増強倍數					
				10	20	40	80	160	320	640	1,280	2,560	5,120	10,240	20,480	40,960		81,920	163,840	對照		
1:200,000	24	抑 増	制 菌	-	-	-	-	-	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	×16 ×4
	48	抑 増	制 菌	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	×32 ×4
1:400,000	24	抑 増	制 菌	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	×4 ×2
	48	抑 増	制 菌	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	×4 ×2

第 6 表 2-Methyl-1,4-naphthohydroquinone diacetate の Penicillin 作用増殖阻止試験

作用濃度	時間			抗 菌 價													増強倍數					
				10	20	40	80	160	320	640	1,280	2,560	5,120	10,240	20,480	40,960		81,920	163,840	對照		
1:400,000	24	抑 増	制 菌	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	×4 0
	48	抑 増	制 菌	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	×4 ×2
1:800,000	24	抑 増	制 菌	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	×2 0
	48	抑 増	制 菌	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	×2 ×2

第 7 表 4-Methylthiazolyl(2)-4'-aminophenylsulfide の Penicillin 作用増殖阻止試験

作用濃度	時間			抗 菌 價													増強倍數					
				10	20	40	80	160	320	640	1,280	2,560	5,120	10,240	20,480	40,960		81,920	163,840	對照		
1:100,000	24	抑 増	制 菌	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	×4 0
	48	抑 増	制 菌	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	×4 0
1:200,000	24	抑 増	制 菌	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	×2 0
	48	抑 増	制 菌	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	×2 0

第 8 表 Neorsphenamine の Penicillin 作用増殖阻止作用

作用濃度	時 間		抗 菌 價														増強倍數		
			10	20	40	80	160	320	640	1,280	2,560	5,120	10,240	20,480	40,960	81,920		163,840	對 照
1:1,000,000	24	抑 制	-	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0
		増 菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
1:1,000,000	48	抑 制	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	× 2
		増 菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
1:2,000,000	24	抑 制	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0
		増 菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
1:2,000,000	48	抑 制	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0
		増 菌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0

nophenylsulfide 及び Neorsphenamine に就き果して斯る Penicillin の増殖阻止作用にも協力するか如何か検する。

實驗方法は先に述べた。その成績は第 5, 6, 7, 8 表に示すが如くである。

以上の如く Hydroquinone は 200,000 倍稀釋液に於て 4 倍, 400,000 倍稀釋にても 2 倍, 亦

2-Methyl-1,4-naphthohydroquinone diacetate は夫々の上記作用濃度に於て, 「スピ」に對し増殖阻止的に 2 倍の増強作用を呈し得るのである。斯る意味に於ても, 此兩藥物と Penicillin の併用は, 本「スピ」感染獸に對する治療試験に於て, 必ずや成績の向上に役立ち得るであらうことを思はしむるものがある。

結 論

著者は黄疸出血性「スピロヘータ」に對する Penicillin と他藥物との協同作用を検し, 次の結果を得た。

(1) Hydroquinone, β-Naphthohydroquinone, 2-Methyl-1,4-naphthohydroquinone diacetate 及び 4-Methylthiazolyl (2)-4'-aminophenylsulfide には, Penicillin の「スピ」運動抑制力を増大する作用がある。而も夫は Hydroquinone に於て

最も強力なるを認める。

(2) 但し Penicillin に依る「スピ」増殖阻止力は被檢範圍内に於て獨り Hydroquinone, 2-Methyl-1,4-naphthohydroquinone diacetate に依つてのみ増強せられる。

擧筆するに當り恩師日置教授の御懇篤なる御指導と御校閲とを深く感謝す。

文 獻

1) 野村: 未發表, 2) 岡部: 金結研年報, 6, 107, 1948. 3) 佐々木: 金結研年報, 6, 129, 1948. 4) 今井・田中: 金結研年報, 7, (1), 13, 1948. 5) 紺田: 金結研年報, 7, (1), 85, 1948. 6) 佐伯: 金結研年報, 7, (1), 103,

1948. 7) Kolmer, : Am. Journ. of Med. Scie., 215, (2), 136, 1948. 8) Eagle: 同上より引用. 9) Dunham & Rake: Am. Med., 1, (1), 4, 1946. より引用.