

金澤醫科大學藥物學教室

(石坂教授指導)

「ヒナアルカロイド」特ニ「アポヒニ
ン系誘導體ノ肺炎双球菌ニ對スル
消毒作用ニ就テ (續報)

岡 本 肇
三 浦 孝 次
宗 玄 行 雄

(昭和8年8月10日受附)

目 次

第一節 緒 言	第三節 實驗成績
第二節 (イ) 實驗方法及ビ實驗材料	第四節 總 括
(ロ) 文獻並ニ化學的事項	參考文獻

第一節 緒 言

前回報告⁽¹⁾ノ續行試験トシテ其ノ後更ニ二、三ノ新誘導體ヲ得、之ニ從來記載セラレタル物質數種ヲ合セ、其等ノ肺炎双球菌ニ對スル消毒効果(試験管内)ヲ檢シタルヲ以テ、茲ニ其ノ成績ノ概略ヲ報告セント欲ス。

第二節 (イ) 實驗方法及ビ實驗材料

實驗方法ハ前報ノ試験管内消毒試験方法ノ項ニ於テ記セルト同様ナリ。但シ本消毒試験ニ於テハ多クノ場合菌發育阻止力ノミニ就テ觀察シ、殺菌試験ハ之ヲ行ハザリキ。之レ前回ノ實驗ノ經驗ニヨリ菌發育阻止力ト殺菌力トハ大體相並行シ、各藥物ニ就テ其等ノ消毒力ノ比較的關係ヲ知ル上ニハ發育阻止試験ヲ行フノミニテ足ルヲ知リタルヲ以テナリ。菌株ハ前報ニ於ケルト同様肺炎双球菌(I型)ナリ。實驗ニ供セシ物質ハ次ノ10種ニシテ、之等ハ何レモ中性鹽酸鹽トシテ使用セリ。

(1) 「クブレイン系(或ハ「ヒニン系)誘導體

- 1) Chinin (Methylcuprein).
- 2) Chitenin.
- 3) Monobromchinin.
- 4) Dehydrochinin.

(2) 「アポヒニヂン系誘導體 Aethylapochinidin.

(3) 「アポヒニン系誘導體

- 1) Aethylapochinin.

- 2) Aethylmonobromapochinin.
 - 3) Aethyldehydroapochinin.
- (4) 「ヒドロクブレイン系誘導體
- 1) Optochin:(Aethylhydrocuprein).
 - 2) 5-Amino-Optochin (5-Amino-Aethylhydrocuprein).

(ロ) 化學的事項並ニ文獻

- (a) 「モノブroomヒニン」 $C_{20}H_{23}BrN_2O_2$: 本物質ハ「ヒニン」ノ「ヱニール基ニ於ケル H 1 原子ガ Br ニテ置換 (-CBr=CH₂) セラレタルモノニシテ, 「ヒニン」ト同様ニ飽和性物質ナリ。
- (b) 「アヒドロヒニン」 $C_{20}H_{20}N_2O_2$: 本物質ハ「ヒニン」ノ「ヱニール基 (-CH=CH₂) ガ「アセチレン基 (-C≡CH) ニ變化セルモノナリ。(第 1 圖參照)

「モノブroomヒニン」並ニ「アヒドロヒニン」ノ藥理作用ニ就テハ巳ニ Schröder (2) ノ研究セル處ニシテ, 同氏ニヨレバ, (1) 滴虫並ニ「プラスモヂウム」ニ對スル毒性ハ「モノブroomヒニン」ハ「ヒニン」ヨリモ 2 倍強ク, 「アヒドロヒニン」ハ「ヒニン」ノ 2 分ノ 1 ニ相當ス。而シテ細菌(黃色葡萄狀球菌, 大腸菌, 「ビオチアネウス」及ビ「プロヂキネウス」)ニ對スル作用關係モ亦略之ト同様ナルモ, 其ノ作用力ハ滴虫「プラスモヂウム」ノ場合ニ比スレバ遙ニ微弱ナリ。

- (2) 蛙卵ニ對スル作用ニ於テモ又「モノブroomヒニン」ハ「ヒニン」ヨリモ遙ニ強大ナリ。
- (3) 摘出蛙心ニ對シテハ何レモ同等ノ作用ヲ呈ス。
- (4) 「ヒニン」, 「モノブroomヒニン」及ビ「アヒドロヒニン」ハ何レモ其瓦當量ニ於テ同等ノ解熱作用ヲ呈ス。

ト云フ。因ニ「モノブroomヒニン」ハ Comstock u. Koenig (3) ノ記載ニヨリ, 又「アヒドロヒニン」ハ Christensen (4) ノ記載ニヨリテ製セリ。

- (c) 「エチールアヒドロアボヒニン」 $C_{21}H_{24}N_2O_2$ ハ Christensen ガ「ヒニン」ヨリ「アヒドロヒニン」ヲ製シタル方法ヲ「アボヒニン系物質ニ應用シテ得タル物質ニシテ, 「アヒドロヒニン」ノ如ク其分子中ニ -C≡CH 側鎖ヲ具有ス, 而シテ巳報ノ如ク「エチールアボヒニン」ハ其ノ分子中ニ「ヒニン」ノ如ク 2 重結合 (-CH=CH₂) ヲ有スルモノナルヲ以テ「エチールアボヒニン」ト「エチールアヒドロアボヒニン」ノ關係ハ恰モ「ヒニン」ト「アヒドロヒニン」トノ關係ニ該當スル事自ラ明ナル處ナリトス。

- (d) 「エチールモノブroomアボヒニン」 $C_{21}H_{23}BrN_2O_2$: ハ「エチールアボヒニン」ノ不飽和性原子團ノ H 1 原子ガ Br ニテ置換セラレタルモノニシテ, 「エチールアボヒニン」ト同様ニ飽和性物質ナリ。

- (e) 「ヒテニン」 $C_{19}H_{22}N_2O_4$ ハ「ヒニン」ヲ過マンガン酸加里ニテ酸化シ, 其ノ「ヱニール基 (-CH=CH₂)」ヲ「カルボキシル基 (-COOH)」ニ變化セシメタル物質ナリ (5)。(第 1 圖參照)

本物質ノ藥理作用ニ就テハ巳ニ Kerner (6) ハ「ヒテニン」ハ腐敗菌, 白血球, 植物細胞並ニ高等及ビ下等動物ニ對シ何等ノ生理的作用ヲモ呈セズ, 「ヒニン」ノ「ヱニール基 (-CH=CH₂)」ガ「カルボキシル基 (-COOH)」ニ變化スル事ニヨツテ「ヒニン」ノ作用ガ全然消失スルモノナル事ヲ實證シ, 且ツ「ヒニン」ハ生體內ニ於テ一部酸化セラレテ Dihydroxylchinin (本物質ハ「ヒニン」ヲ與ヘタル動物ノ尿中ニ證明セラレ, 試験管内ニ於テ「ヒニン」ヲ過マンガン酸加里ニテ酸化シテ得ル「ヒテニン」ト同一物ナリト云フモ, Schmitz (7) ハ尿中ニ Dihydroxylchinin ナルモノヲ證明シ得ザリシト云ヘリ)トナリテ

排泄セラル、ト云ヘリ。而シテ Giemsa u. Werner⁽⁸⁾モ又「ヒテニン」ハ「マラリヤ」ニ對シ殆ド全ク治療的効力ヲ有セザル事ヲ實證セリ。

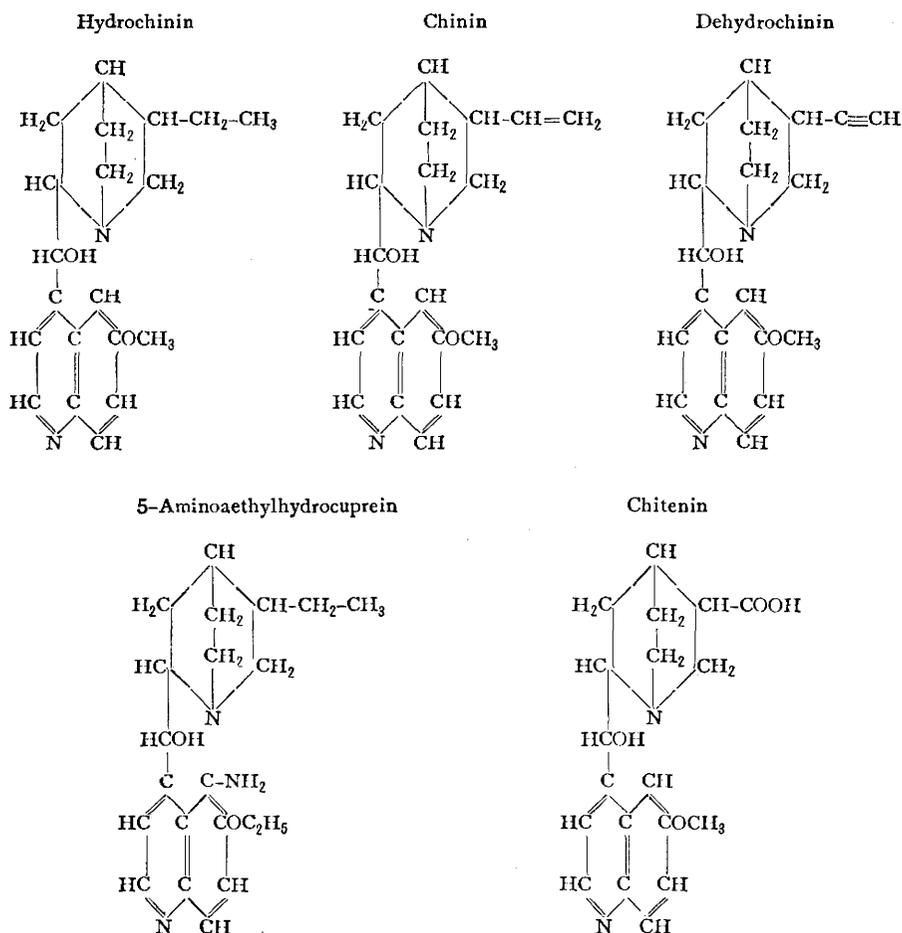
尙又前坊⁽⁹⁾ハ「ヒテニン」ハ殆ド生理的作用ヲ呈セザルモ(蛙, 「マウス」ニ對シテハ勿論糞出腸管並ニ植物原形質ノ酸化酵素及ピ滴虫, 「アメーバ」等ノ單細胞生體ニ對シテ全ク無影響)「ヒテニン」ノ「エチールエステル」ガ「ヒニン」ト同様ノ作用ヲ呈スルヲ實驗シ「ヒニン」ノ酸化物タル「ヒテニン」ノ生理作用ヲ缺如スルハ「グイニール基」ノ破壊ニ原因セズシテ遊離「カルボキシール基」ノ存在ニ因ルモノナルベシト推論セリ。

(f) 「5-アミノ-オプトヒン」 $C_{21}H_{29}O_2N_3$ ハ C. F. Boehringer & Soehne 會社特許法⁽¹⁰⁾ニ準シテ製セルモノニシテ, 本物質ハ「オプトヒン」ノ「ヒノリン核」ノ5ノ位置ニ $-NH_2$ 基ノ入りタルモノナリ。

(第1圖参照)

(g) 「エチールアポヒニデン」 $C_{21}H_{26}O_2N_2$ ハ「ヒニン」ヨリ「エチールアポヒニン」ヲ製スルト同様ノ方法ニテ「ヒニデン」ヨリ製シタルモノニシテ, 本物質ト「エチールアポヒニン」トハ互ニ立體的異性體ナル關係ニアルヲ以テ, 此兩物質ノ生理作用ノ比較研究ハ特ニ興味アルモノトス。

第 1 圖



第三節 實 驗 成 績

第1表ニ示ス實驗例ハ「ヒニン」、「モノブroomsヒニン」、「デヒドロヒニン」及ビ「ヒテニン」ノ四物質ニ就テ、其等ノ肺炎双球菌ニ對スル消毒作用ヲ同一條件ノモトニ比較セル成績ナリ。

第 1 表 肺 炎 双 球 菌 (1 型)

- 1) 試驗藥物 : a) 鹽酸ヒニン.
 b) 鹽酸モノブroomsヒニン.
 c) 鹽酸デヒドロヒニン.
 d) 鹽酸ヒテニン.
- 2) 「メナウム」………10%血清アイオン.
- 3) 菌 量………24時間血清アイオン培養ノ2倍稀釋液ヲ1滴宛.
- 4) 觀察時間………24, 48, 72時間.

物 質	a			b			c			d		
	ヒ ニ ン			モノブroomsヒニン			デヒドロヒニン			ヒ テ ニ ン		
	血清アイオン			血清アイオン			血清アイオン			血清アイオン		
作用時間 (時)	24	48	72	24	48	72	24	48	72	24	48	72
稀釋倍數												
1 : 500	透明	透明	透明	透明	透明	透明	透明	透明	透明	濁濁	濁濁	濁濁
1 : 1,000	"	"	"	"	"	"	"	"	"	濁濁	濁濁	濁濁
1 : 2,000	"	"	"	"	"	"	"	"	"	濁濁	濁濁	濁濁
1 : 4,000	"	"	"	"	"	"	"	"	"	濁濁	濁濁	濁濁
1 : 8,000	"	"	"	"	"	"	"	"	"	濁濁	濁濁	濁濁
1 : 16,000	"	濁濁	濁濁	"	"	"	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁
1 : 32,000	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁
1 : 64,000	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁
1 : 128,000	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁
1 : 256,000	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁
對 照	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁

即チ上表ヲ通覽スルニ「ヒニン」、「モノブroomsヒニン」及ビ「デヒドロヒニン」ノ三物質ハ何レモ菌發育ニ對シ阻止的作用ヲ發揮セルモ「ヒテニン」ハ全く無作用ナルヲ認メ得ベシ。今作用24時間ノ成績ノミニ就テ觀察スルニ菌發育阻止ヲ來ス限界濃度ハ「ヒニン」及ビ「モノブroomsヒニン」ニアリテハ1:16,000液、「デヒドロヒニン」ニアリテハ1:8,000液ナルモ「ヒテニン」ニアリテハ其ノ1:500ノ濃厚液ニ於テモ尙全然作用ナキヲ見ル。

第2表ニ示ス實驗例ハ「エチールアボヒニン」、「エチールモノブroomsアボヒニン」及ビ「エチールアボヒニジン」ノ消毒作用ヲ比較セルモノニシテ、

第 2 表 肺炎双球菌

- 1) 試験薬物 : a) 鹽酸エチールモノブROOMアボヒニン.
 b) 鹽酸エチールアボヒニン.
 c) 鹽酸エチールアボヒニヂン.
 2) 「メヂウム」………7,0%血清アイオン.
 3) 菌 量………24時間血清アイオン培養ノ2倍稀釋液ヲ1滴宛.
 4) 觀察時間………24, 48, 72時間.

物 質 作用時間 (時) 稀釋倍数	a エチールモノブROOM アボヒニン			b エチールアボヒニン			c エチールアボヒニヂン		
	血清アイオン			血清アイオン			血清アイオン		
	24	48	72	24	48	72	24	48	72
1 : 4,000	透明	透明	透明	透明	透明	透明	透明	透明	透明
1 : 8,000	〃	〃	〃	〃	〃	〃	濁濁	濁濁	濁濁
1 : 16,000	〃	〃	〃	〃	〃	〃	濁濁	濁濁	濁濁
1 : 32,000	〃	〃	〃	〃	〃	〃	濁濁	濁濁	濁濁
1 : 64,000	〃	〃	〃	〃	〃	〃	濁濁	濁濁	濁濁
1 : 128,000	濁濁	濁濁	濁濁	〃	〃	〃	濁濁	濁濁	濁濁
1 : 256,000	濁濁	濁濁	濁濁	〃	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁
1 : 512,000	濁濁	濁濁	濁濁	〃	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁
1 : 1,024,000	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁
1 : 2,048,000	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁
對 照	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁

即チ「エチールアボヒニン」ノ消毒力ガ最モ強ク、之ニ比シ「エチールモノブROOMアボヒニン」ハ遙ニ弱ク、而シテ「エチールアボヒニヂン」ニ至リテハ更ニ消毒力ノ格段ニ微弱ナルヲ認ム。今作用48時間後ノ成績ニ就テ觀ルニ菌發育ヲ阻止スル限界濃度ハ「エチールアボヒニン」ニアリテハ1:256,000, 「エチールモノブROOMアボヒニン」ニアリテハ1:64,000, 而シテ「エチールアボヒニヂン」ハ實ニ1:4,000ニ相當ス即チ此ノ三物質ノ消毒力ハ恰モ64:16:1ノ比ヲナスヲ見ル。

第3表モ亦「エチールアボヒニン」, 「エチールモノブROOMアボヒニン」及ビ「エチールアボヒニヂン」ノ比較實驗例ナルガ、此ノ三物質ノ作用關係ハ略々第2表ノ實驗成績ニ一致ス。

第4表ハ「5-アミノ-オプトヒン」, 「オプトヒン」及ビ「エチールアボヒニン」ニ就テノ比較消毒試験ノ成績ニシテ、之ニ依ツテ觀ルニ「エチールアボヒニン」ノ消毒力ハ「オプトヒン」ヨリモ2乃至4倍強ク、「5-アミノ-オプトヒン」ノ消毒力ハ「オプトヒン」ノ約2分ノ1ニ相當スルヲ認ム。

第 3 表 肺 炎 双 球 菌

- 1) 試験藥物 : a) 鹽酸エチールモノブROOMアホヒニン.
 b) 鹽酸エチールアホヒニン.
 c) 鹽酸エチールアホヒニン.
 2) 「メヂウム」………10%血清ブイオン.
 3) 菌 量………24時間血清ブイオン培養ノ2倍稀釋液ヲ1滴宛.
 4) 觀察時間………24, 48, 72時間.

物 質 作用時間 (時) 稀釋倍数	a エチールモノブROOM アホヒニン			b エチールアホヒニン			c エチールアホヒニン		
	血清ブイオン			血清ブイオン			血清ブイオン		
	24	48	72	24	48	72	24	48	72
1 : 4,000	透明	透明	透明	透明	透明	透明	透明	透明	透明
1 : 8,000	〃	〃	〃	〃	〃	〃	微=濁濁	濁濁	濁濁
1 : 16,000	〃	〃	〃	〃	〃	〃	濁濁	濁濁	濁濁
1 : 32,000	〃	〃	〃	〃	〃	〃	濁濁	濁濁	濁濁
1 : 64,000	〃	〃	濁濁	〃	〃	〃	濁濁	濁濁	濁濁
1 : 128,000	〃	濁濁	濁濁	〃	〃	〃	濁濁	濁濁	濁濁
1 : 256,000	濁濁	濁濁	濁濁	〃	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁
1 : 512,000	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁
1 : 1,024,000	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁
1 : 2,048,000	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁
對 照	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁

第 4 表 肺 炎 双 球 菌

- 1) 試験藥物 : a) 鹽酸5-アミノ-オプトヒン.
 b) 鹽酸オプトヒン.
 c) 鹽酸エチールアホヒニン.
 2) 「メヂウム」………10%血清ブイオン.
 3) 菌 量………24時間血清ブイオン培養ノ2倍稀釋液ヲ1滴宛.
 4) 觀察時間………24, 48, 72時間.

物 質 作用時間 (時) 稀釋倍数	a 5-アミノ-オプトヒン			b オプトヒン			c エチールアホヒニン		
	血清ブイオン			血清ブイオン			血清ブイオン		
	24	48	72	24	48	72	24	48	72
1 : 4,000	透明	透明	透明	透明	透明	透明	透明	透明	透明
1 : 8,000	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
1 : 16,000	〃	濁濁	濁濁	〃	〃	〃	〃	〃	〃
1 : 32,000	〃	濁濁	濁濁	〃	〃	〃	〃	〃	〃
1 : 64,000	濁濁	濁濁	濁濁	〃	〃	濁濁	〃	〃	〃
1 : 128,000	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	〃	〃	濁濁
1 : 256,000	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	〃	濁濁	濁濁
1 : 512,000	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁
1 : 1,024,000	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁
對 照	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁

第 5 表 肺 炎 双 球 菌

- 1) 試験薬物 : a) 鹽酸 5-アミノ-オプトヒン.
 b) 鹽酸 オプトヒン.
 c) 鹽酸 エチールデヒドロアボヒニン.
 d) 鹽酸 エチールアボヒニン.
 2) 「メヂウム」………10%血清ブイオン.
 3) 菌 量………24時間血清ブイオン培養ノ 2 倍稀釋液ヲ 1 滴宛.
 4) 後 培 養 地………10%血液寒天平板.
 5) 観 察 時 間……… 2, 24, 48, 72時間

物 質	a 5-アミノ-オプトヒン					b オ プ ト ヒ ン					c エチールデヒドロアボヒニン					d エチールアボヒニン				
	血液寒天		血清ブイオン			血液寒天		血清ブイオン			血液寒天		血清ブイオン			血液寒天		血清ブイオン		
	2	24	24	48	72	2	24	24	48	72	2	24	24	48	72	2	24	24	48	72
1 : 4,000	卍	0	透明	透明	透明	卍	十 ³	透明	透明	透明	•	0	透明	透明	透明	十 ³⁵	0	透明	透明	透明
1 : 8,000	卍	十 ¹⁴	〃	〃	〃	卍	十 ¹³	〃	〃	〃	•	十 ⁴⁴	〃	〃	〃	十 ⁵⁰	十 ¹⁴	〃	〃	〃
1 : 16,000	卍	卍	〃	〃	〃	卍	卍	〃	〃	〃	•	十 ³²	〃	〃	〃	卍	十 ¹⁸	〃	〃	〃
1 : 32,000	卍	十 ²³	〃	僅微 = 潤濁	僅微 = 潤濁	卍	十 ⁵	〃	〃	〃	•	十 ¹	〃	〃	〃	卍	0	〃	〃	〃
1 : 64,000	卍	卍	〃	潤濁	潤濁	卍	十 ¹⁸	〃	稍潤濁	潤濁	•	卍	〃	稍潤濁	稍潤濁	卍	十 ⁸	〃	〃	〃
1 : 128,000	卍	卍	潤濁	潤濁	潤濁	卍	卍	潤濁	潤濁	潤濁	•	卍	〃	潤濁	潤濁	卍	十 ⁵⁰	〃	〃	〃
1 : 256,000	•	卍	潤濁	潤濁	潤濁	•	卍	潤濁	潤濁	潤濁	•	卍	潤濁	潤濁	潤濁	•	十 ⁵¹	〃	〃	〃
1 : 512,000	•	卍	潤濁	潤濁	潤濁	•	卍	潤濁	潤濁	潤濁	•	卍	潤濁	潤濁	潤濁	•	卍	〃	潤濁	潤濁
1 : 1,024,000	•	卍	潤濁	潤濁	潤濁	•	卍	潤濁	潤濁	潤濁	•	卍	潤濁	潤濁	潤濁	•	卍	潤濁	潤濁	潤濁
1 : 2,048,000	•	卍	潤濁	潤濁	潤濁	•	卍	潤濁	潤濁	潤濁	•	卍	潤濁	潤濁	潤濁	•	卍	潤濁	潤濁	潤濁
對 照	卍	卍	潤濁	潤濁	潤濁	卍	卍	潤濁	潤濁	潤濁	•	卍	潤濁	潤濁	潤濁	卍	卍	潤濁	潤濁	潤濁

【 28 】

而シテ第5表ハ「5-アミノ-アプトヒン」, 「オプトヒン」, 「エチールデヒドロアボヒニン」及ビ「エチールアボヒニン」ヲ以テセル試験成績ナルガ, 本表ニ於テ特ニ注目スベキハ「エチールデヒドロアボヒニン」ノ消毒力ガ「エチールアボヒニン」ヨリモ微弱ニシテ, 其ノ比ハ恰モ1對4(作用24時間目)ニ相當スル事ナリ.

「5-アミノ-オプトヒン」ガ「オプトヒン」ヨリモ消毒力稍弱キ事尙第4表ニ於ケルガ如シ.

又第6表ニ就テ觀ルニ「エチールデヒドロアボヒニン」ト「オプトヒン」トハ消毒力同等ニシテ何レモ1:32,000(作用24時間目)―1:16,000(作用48時間目)液迄菌發育ニ對シ阻止ニ作用セルヲ見ルモ, 「エチールアボヒニン」ニアリテハ其ノ消毒力ハ此ノ兩者ニ比シ遙ニ強大ニシテ1:256,000(作用24時間目)―1:128,000(作用48時間目)ノ稀薄液ニヨリテモ尙菌發育ノ完全ニ阻止セラル、ヲ認ム.

第6表 肺炎双球菌

- 1) 試験藥物 : a) 鹽酸エチールデヒドロアボヒニン.
b) 鹽酸エチールアボヒニン.
c) 鹽酸オプトヒン.
- 2) 「メザウム」………10%血清ブイオン.
- 3) 菌 量………24時間血清ブイオン培養ノ3倍稀釋ヲ2滴宛.
- 4) 後 培 養 地………10%血液寒天平板.
- 5) 觀 察 時 間………2, 24, 48時間.

物 質	a エチールデヒドロ アボヒニン				b エチールアボヒニン				c オ プ ト ヒ ン			
	血液寒天		血清ブイオン		血液寒天		血清ブイオン		血液寒天		血清ブイオン	
	2	24	24	48	2	24	24	48	2	24	24	48
稀釋倍數	2	24	24	48	2	24	24	48	2	24	24	48
1 : 4,000	卍	0	透明	透明	+35	0	透明	透明	+38	+13	透明	透明
1 : 8,000	卍	+56	"	"	+27	+5	"	"	卍	+53	"	"
1 : 16,000	卍	+28	"	"	卍	+14	"	"	卍	+57	"	"
1 : 32,000	卍	+30	"	輕微濁	卍	+24	"	"	卍	+62	"	濁濁
1 : 64,000	•	卍	稍濁	濁濁	•	+15	"	"	•	卍	濁濁	濁濁
1 : 128,000	•	卍	濁濁	濁濁	•	+10	"	"	•	卍	濁濁	濁濁
1 : 256,000	•	卍	濁濁	濁濁	•	卍	"	濁濁	•	卍	濁濁	濁濁
1 : 512,000	•	卍	濁濁	濁濁	•	卍	濁濁	濁濁	•	卍	濁濁	濁濁
1 : 1,024,000	•	卍	濁濁	濁濁	•	卍	濁濁	濁濁	•	卍	濁濁	濁濁
1 : 2,048,000	•	•	濁濁	濁濁	•	•	濁濁	濁濁	•	•	濁濁	濁濁
對 照	卍	卍	濁濁	濁濁	卍	卍	濁濁	濁濁	卍	卍	濁濁	濁濁

更ニ又第7表ニ示ス「エチールアボヒニン」ト「オプトヒン」トノ比較成績ニ就テ觀ルモ「エチールアボヒニン」ノ消毒力ハ遙ニ「オプトヒン」ヲ凌駕セルヲ認ム.

又第8表ハ「ヒニン」, 「オプトヒン」(「チンメル會社製品ヲ其ノマ、)及ビ「エチールアボヒニン」ヲ以テセル比較試験成績ナルガ

第7表 肺炎双球菌

- 1) 試験薬物 : a) 鹽酸エチールヒドロクプレイン.
 b) 鹽酸エチールアボヒニン.
 2) 「メヂウム」……………10%血清ブイオン.
 3) 菌 量……………24時間血清ブイオン培養ノ3倍稀釋液ヲ2滴宛.
 4) 觀察時間……………24, 48, 72, 96時間.

物 質 作用時間 (時) 稀釋倍数	a エチールヒドロクプレイン				b エチールアボヒニン			
	血清ブイオン				血清ブイオン			
	24	48	72	96	24	48	72	96
1 : 4,000	透明	透明	透明	透明	透明	透明	透明	透明
1 : 8,000	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
1 : 16,000	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
1 : 32,000	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
1 : 64,000	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
1 : 128,000	〃	濁濁	濁濁	濁濁	〃	〃	〃	〃
1 : 256,000	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	〃	〃	〃	〃
1 : 512,000	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	〃	〃	〃	〃
1 : 1,024,000	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	〃	濁濁	濁濁	濁濁
1 : 2,048,000	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁
對 照	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁	濁濁

第8表 肺炎双球菌

- 1) 試験薬物 : a) 鹽酸エチールアボヒニン.
 b) 鹽酸オプトヒン.
 c) 鹽酸ヒニン.
 2) 「メヂウム」……………10%血清ブイオン.
 3) 菌 量……………24時間血清ブイオン培養ノ3倍稀釋液ヲ2滴宛.
 4) 觀察時間……………48時間.

物 質 作用時間 (時) 稀釋倍数	a エチールア ボヒニン	b オプトヒン	c ヒ ニ ン
	血清ブイオン		
	48	48	48
1 : 4,000	透明	透明	透明
1 : 8,000	〃	〃	〃
1 : 16,000	〃	〃	〃
1 : 32,000	〃	〃	濁濁
1 : 64,000	〃	〃	濁濁
1 : 128,000	〃	〃	濁濁
1 : 256,000	〃	濁濁	濁濁
1 : 512,000	〃	濁濁	濁濁
1 : 1,024,000	〃	濁濁	濁濁
1 : 2,048,000	濁濁	濁濁	濁濁
對 照	濁濁	濁濁	濁濁

之ニ依ツテ見ルニ菌發育阻止限界濃度ハ「ヒニン」ニアリテハ 1:16,000 ノ大サナルモ, 「オプトヒン」ニアリテハ 1:128,000 而シテ「エチールアボヒニン」ニアリテハ其ノ濃度僅ニ 1:1.0 24,000 ニ相當ス, 即チ其ノ三物質ノ消毒力ハ 1:8:64 ノ比ヲナスヲ認ム。

註 今以上ノ實驗成績ヲ通覽スルニ「エチールアボヒニン」ト「オプトヒン」ノ消毒力ノ比ハ第 4 表ニ於テハ 1 對 2 乃至 4 ニシテ, 此ノ比ハ恰モ余等ノ前回ノ報告ト一致スルモ第 5, 6, 7, 8 ノ各表ニ於テハ此ノ比ハ更ニ大ニシテ何レモ 1 對 8 ヲ示ス。即チ「エチールアボヒニン」ノ消毒力ハ「オプトヒン」ニ比シ正ニ 8 倍ノ強サニ相當ス, 斯ノ如ク兩者ノ消毒力ノ比ハ常ニ必シモ一致セル大サヲ示サザリシモ余等ノ得タル多數ノ實驗成績ヨリ通算シテ「エチールアボヒニン」ノ消毒力ハ「オプトヒン」ニ對シテ 4—5 倍程度ノ強サヲ有スルモノト見做シテ略々誤リナキカト思惟セラル。

第四節 總 括

以上肺炎双球菌ニ就テノ試験管内消毒試験ノ成績ヲ概括シ各藥物ノ作用ヲ比較セバ第 9 表ニ示スガ如シ。

第 9 表 試験管内消毒試験

菌 種 「メヂウム」	肺炎双球菌 (I型)	
	10% 血清 ブイオン	
試 験 物 質	菌發育阻止濃度	比較値
ヒニン	1:4,000	1
ヒテニン	作用ナシ	・
モノブROOM-ヒニン	1:4,000	1
デヒドロ-ヒニン	1:2,000	½
エチールアボヒニン	1:320,000	80
エチールアボヒニゲン	1:4,000	1
エチール-モノブROOM-アボヒニン	1:128,000	32
エチール-デヒドロ-アボヒニン	1:64,000	16
オプトヒン	1:64,000	16
5-アミノ-オプトヒン	1:32,000	8

比較値ハ「ヒニン」ノ消毒力ヲ 1 トセリ。

即チ

- 肺炎双球菌ニ對シ「エチールアボヒニン」ハ最大ノ消毒力ヲ示ス, 而シテ其ノ強サハ「オプトヒン」ノ約 4—5 倍ニ相當ス。
- 「ヒテニン」ハ肺炎双球菌ニ對シ殆ド消毒的効力ヲ發揮セズ, 即チ「カルボキシル基」ハ「ヒニン」ノ消毒力ヲ殆ド全ク消失セシム。
- 「デヒドロヒニン」ハ「ヒニン」ヨリモ其ノ作用稍弱シ (1 對 2), 即チ「ヒナアルカロイド」ノ「ヒスクリヂン核」ニ於ケル側鎖ガ $-C\equiv CH$ («デヒドロヒニン») ナル場合ヨリモ

—CH=CH₂(「ヒニン」)ナル方が作用強シ、即チ此ノ事實ハ化學構造上飽和度ノ増進ト共ニ却テ消毒作用ノ減弱ヲ來ス事或ハ逆ニ飽和度ノ増進ハ作用ノ増強ヲ來ス事ヲ意味ス。

全ク同様ノ關係ハ亦「アボヒニン系物質」ニ於テモ認メラル、即チ

4. 三重結合ヲ有スル「エチールデヒドロアボヒニン」ハ二重結合ヲ有スル「エチールアボヒニン」ヨリモ消毒力弱シ。此ノ事實ト相俟ツテ特ニ興味アルハ既ニ「モルゲンロード」モ亦「エチールクブレイン」ニ比シ其ノ加水素體タル「エチールヒドロクブレイン」(即チ「オプトヒン」)ガ「マウス」ノ肺炎双球菌感染ニ對スル治療的効果ノ遙ニ強大ナル事ヲ實證シ Hydrirung ガ治療的ニ有利ニ導クモノナル事ヲ指摘セル事實ナリトス⁽¹¹⁾。但シ「モルゲンロード」ノ試用セシ「エチールクブレイン」ハ頗ル不純ナリシモノ、如ク從ツテ其ノ實驗成績ニハ無條件ニ信ヲ措キ難キ點ナシトセズ。

今以上ノ化學構造の考察ヲ「アボヒニン系諸誘導體」ニ適用スレバ飽和度ノ最大ナル「デヒドロアボヒニン體(-C≡CH)ハ其ノ作用最モ弱ク、又飽和度ノ最大ナル「ヒドロアボヒニン系物質(-CH₂-CH₃側鎖ヲ有スルモノ、即チ「アボヒニン體」ノ加水素體ト見做スベキ未知ノ物質)ハ其ノ作用最モ強カルベク而シテ「アボヒニン體(-CH=CH₂)ノ消毒作用ハ正ニ兩者ノ中間ニ位スルモノナル事ハ容易ニ想察シ得ベキ處ナリ、從ツテ肺炎双球菌ニ對シ現在最強ノ消毒力ヲ有スル「エチールアボヒニン」ヨリ、其ノ水素加ニヨリテ更ニ一層強力ナル「エチールヒドロアボヒニン」ニ到達シ得ン事ハ蓋シ不合理ナル豫想ニアラザルベシ、此ノ豫想ノ果シテ適中スルヤ否ヤ即チ此ノ「ヒドロアボヒニン」ト「アボヒニン」諸誘導體ノ比較研究ハ吾人ノ將來ニ殘サレタル興味アル問題ナリトス。但シ實地應用上ニ於ケル治療劑トシテノ優劣ハ單ニ作用ノ強弱ヨリモ寧ろ副作用ノ如何ヲ重視セザルベカラザルハ勿論ナリトス。

5. 「モノブroomヒニン」ノ消毒力ハ大略「ヒニン」ノソレニ等シ。
6. 「エチールモノブroomアボヒニン」ハ「エチールアボヒニン」ヨリモ作用著シク微弱ナリ。
7. 理論上特ニ興味アルハ「エチールアボヒニン」ト化學的ニ單ニ光學的異性體ノ關係ニアル「エチールアボヒニデン」ノ消毒力ガ著シク微弱ニシテ「エチールアボヒニン」ノ僅々60分ノ1ニモ及バザルノ事實ナリトス。即チ單ニ「ヒドロクブレイン系若クハ「アボヒニン系」ノ誘導體ニ就テノミ觀察スル時ハ肺炎双球菌ニ對スル作用ノ強弱ハ獨リ「ヒノリン核」ニ於ケル「アルコオキシ基」ノ種類(-OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OC₄H₉, -OC₅H₁₁etc.)ノ如何ニヨリテノミ左右セラレ、-OC₂H₅ガ此ノ場合特殊ノ意義ヲ有スルモノナルガ如ク思惟セラル、モ、他方「エチールアボヒニン」ト「エチールアボヒニデン」ノ消毒力ニ著シキ懸隔アル事實ヨリ觀ル時ハ「ヒナルカロイド」ノ特種消毒性ノ發現ニハ單ニ「ヒノリン核」ニ於ケル-OC₂H₅ノミテ決セラルベキニアラズ、同時ニ其ノ分子ノ立體的ノ配列狀態(Sterische Konfiguration)如何モ亦極メテ重大ナル意義ヲ有スルモノナル事ヲ

モ推知シ得バシ。從ツテ「エチールアボヒニン」ト「オプトヒン」トノ消毒力ニ格段ノ差異アル事モ亦其ノ原因ガ主トシテ分子ノ立體的配列ノ相違ニ歸スベキモノニシテ、既ニ前報ニ於テ述ベタル如ク、其ノ側鎖ノ不飽和性ナルト飽和性ナルトハ寧ロ治療劑トシテ副作用ノ方面ニ重大ナル意義ヲ有スルモノ、如ク、「ヒニン」ト同様其ノ分子中ニ不飽和性原子團ヲ具有スル「エチールアボヒニン」ハ「オプトヒン」ト異リ視神經障ヲ惹起スルノ性質ハ遙ニ微弱ナルベキヲ思ハシム。

8. 「5-アミノ-オプトヒン」ハ「オプトヒン」ヨリモ消毒力弱シ(1對2)。

(附) Giemsa u. Werner⁽¹²⁾ハ「エチールクブレイン」(Chinathylin)ハ「マラリヤ」ニ對シ「ヒニン」ヨリモ治療の效果遙ニ優ルト報セシガ、然ラバ「エチールクブレイン」ノ異性體ナル「エチールアボヒニン」ガ「マラリヤ」ニ對シ果シテ如何ナル作用ヲ呈スルヤ(?)是又興味アル研究問題ナリト思惟ス。

欄筆スルニ當リ恩師石坂教授ノ御指導ニ深甚ノ謝意ヲ表ス。

参 考 文 獻

- 1) 岡本肇, 金澤醫科大學十全會雜誌, 第36卷, 第2號, 308頁, 昭和6年.
- 2) Schröder : Archv. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 72, S. 361, 1913.
- 3) Comstock u. Koenig : Berichte d. deutsch. chem. Gesellschaft. Jg. 25, 1, 1892, S. 1539.
- 4) Christensen : Journal f. prakt. Chemie. neue Erfolge, Bd. 69, S. 217, 1904.
- 5) Skraup : Ann. Chem. Pharm. 199, 348, 1879.
- 6) Kerner : Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. 3, S. 117, 1870.
- 7) Schmitz : Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 56, S. 301, 1907.
- 8) Giemsa u. Werner : Archiv f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 16, 1912, Heft. 4., S. 65.
- 9) 前坊, 京都醫學雜誌, 第19卷, 1頁, 大正11年.
- 10) D. R. P. Nr. 338738 u. Nr. 339947. Houben : Fortschritte d. Heilstoffchemie, erste Abteilung, V. Bd. S. 296, u. S. 315.
- 11) Morgenroth u. Kaufmann : Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 29, S. 217, 1920. (II. Mitt.).
- 12) Giemsa u. Werner : Archiv f. Schiffs- u. Tropenhygiene. Bd. 18, S. 18, 1914.