日本微生物學雜誌 (第三十二卷) (第十號) (昭和十三年十月一日發行)

(原 著)

有機砒素化合物ノ毒力並ニ治効力ニ關スル研究

第2編 有機砒素化合物ノ再歸熱すびろ ヘーた感染まうすニ對スル治効 力ニ關スル研究

京都帝國大學醫學部微生物學教室 (主任 木村教授)

京都帝國大學化學研究所內野研究所 (主任 內野教授)

濱 田 逸 夫

Itsuo Hamada

(昭和13年5月16日受付)

【内 容 抄 録】

第1編毒力實驗ニ使用セシ有機砒素化合物誘導體ヲ使用シ、再歸熱すびろヘーた(以後再すト略ス)ヲ以テ一定感染セシメタルまうすニ就キ其ノ治効量ヲ觀察シ、且ツ其レガ一定化學構造乃至一定置換化學基ト如何ナル關係ヲ有スルモノナルカラ檢討セリ。

目 次

緒 言	第2章 實驗準備及實驗方法
第1章 實驗材料	第3章 實驗成績
A) 供試有機砒素化合物	第4章 實驗總括並ニ考案
B) 供試菌株	第5章 結 論
C) 試 獸	

緒 言

病原性すびろヘーたハ其種類頗ル多キモ、再す感染まうすが化學療法劑殊ニ砒素劑ノ治効力検査ニ用ヒラレシハ、近來ノ研究ニ依リテ、まうすが再すニ容易ニ感染シ、且ツ其ノ經過ハ規則正シク多數ノ比較實驗ヲ行フニ便ナルニ依ル⁽³⁸⁾。殊ニ鼠體ニ於ケル再すハ化學療法的ニ之レヲ撲滅スル事、最モ困難ニシテ、其ノ治効量ノ觀察ハ化學療法上實際ニ意義多キモ

ノナリ。第五改正藥局方ニモ再スヲ使用シテ其ノ治効量ヲ決定スルヲ規定セラレタリ。本研究
方法トシテ第五改正藥局方ヲ撰ビタル理由モ第1編ニ述ベタル所ナリ。

藥劑ノ治効力ニ關シ *Salvarsan* 發見當時 *Ehrlich*⁽³⁾ ハ一定傳染病ノ淨芽作用ハ一定量ノ
化學療法劑ニ依リテ達成シ得ルモノト考ヘシモ、他ノ研究者ハ使用時ノ藥液濃度ニ關係ス
(*Schlossberger*⁽³⁹⁾, *泰*⁽⁴⁰⁾, *Kroo u. mano*⁽⁴¹⁾) ト報告セリ。之レニ關シテ水口⁽⁴²⁾ ハ使用藥液濃
度ノ差異ハ治効上顯著ナル影響ヲ與ヘズト云フ。又治療時期ヲ論争シ (*Remesso*⁽⁴³⁾, *Billet-
greiner*⁽⁴⁴⁾, *Hauer*⁽⁴⁵⁾, *Walterkranz*⁽⁴⁶⁾) 或ハ菌株ニ依リ治効力ニ差異ヲ生ズト云フ (*Mühlens*
⁽⁴⁷⁾, *Kritschewski*⁽⁴⁸⁾)。感染度ニ依リ治効力ニ影響シ、即チ感染ノ進行ト共ニ一部藥液增量
ヲ要スト云ヒ (水口⁽⁴²⁾)、砒素含有量ニ依リテモ影響スト云フ (水口⁽⁴²⁾)。又 *Salvarsan* 類ノ
作用機轉ハ實驗動物ノ適否或ハ其ノ個性的差異ニ關係スト云フ者モアリ (*Kitschewski u. M-
eersohn*⁽⁷⁾)。斯クノ如ク *Salvarsan* 類ノ治効力検査ニハ複雑ナル因子ノ關係スルヲ考慮セザ
ルベカラズ。余ハ治効力検査ニ際シ、出來ル限り種々條件ヲ等シクシテ努力シタリ。

本實驗ニ使用セル有機砒素化合物誘導體ノ病原性すびろヘーニ對スル効力ニ關シテ散見
セル文献ニ就キテ總括記述ス可シ。p-Oxyphenylarsinsäure ハ廿日鼠類ノすびろヘーニ病ニ
働キ⁽⁴⁹⁾、又家兎微毒ニ効果アリ (*Neisser*⁽¹³⁾¹, *Fourneau*⁽¹³⁾², *York*⁽¹³⁾³、又 p-Aminophenyl-
arsinsäure ハ病原體ニ對スル作用稍々減弱スルモ、尙すびろヘーニ對シ作用ヲ發揮ス (*Th-
omas*⁽¹⁷⁾)。又本劑ハ鶏すびろヘーニ、まうすノ再歸熱すびろヘーニ (*Uhlenhuth-Gross*⁽⁵⁰⁾,
Uhlenhuth-Gross u. Biekel⁽¹⁹⁾, *Ehrlich-Hata*⁽¹³⁾, *Lehnhoff-wyld*⁽⁵¹⁾) 猿及ビ家兎ノ微毒ニ作用
アリトノ報告アリ (*Uhlenhuth-Hoffmann u. Roscher*⁽⁵²⁾)。Methylaminophenylarsinsäure ハ
p-Aminophenylarsinsäure ヨリ作用ガ弱ク⁽⁵³⁾、然シ m-Amino p-oxyphenylarsinsäure ハ p-
Aminophenylarsinsäure ト作用相比敵⁽⁵⁴⁾、尙本物質ハ家兎微毒 (*C. Levaditi u. A. Nav-
orro-martin*⁽⁵⁵⁾¹、人間微毒 (*E. Fourneau*⁽⁵⁵⁾²) 又まうす再歸熱すびろヘーニ作用アリト云
フ (*E. Fourneau*⁽⁵⁵⁾³ *Ehrlich-Hata*⁽¹²⁾)。又 m-Acetamino-p-oxyphenylarsinsäure ハ Acetyl
基ノナキモノヨリ作用弱ルモ⁽⁵⁶⁾、内服的ニモ有効ナル事一般ニ知ラルル所ナリ (*Levaditi*
⁽⁵⁷⁾) 從ツテ微毒ノ豫防又治療ニ用ヒラレ (*Pormaret*⁽⁵⁸⁾, *Heymann*⁽⁵⁹⁾, *Levaditi*⁽⁵⁷⁾) 又鶏すびろヘ
ーニモ作用スト云フ⁽⁶⁰⁾¹。Arseno 化合物ニ就キテ觀ルニ、3-3'-Diamino 4-4'-dioxarsen-
obenzol ハすびろヘーニ、とりばのぞーマニ依ル各種疾患ニ作用シ (*Ehrlich-Hata*⁽¹²⁾)、家
兎 (*Ehrlich-Hata*⁽¹²⁾)、人間微毒⁽⁶¹⁾ニ有効ナル事周知ニシテ、本物質ハ *Ehrlich-Hata* ニ依
リ化學療法指數最モ良好ナルモノトシテ世界的發見トナス。本物質ノ Amino 基被覆體ナル
3-3'-Diacetamino 4-4'-dioxarsenobenzol ハ置換前ノモノヨリ効力減少スルガ、再ス、又家兎
微毒ニ有効ナル事報告セラル (*Ehrlich-Hata*⁽¹²⁾)。又 3-3'-Dicarbamido 4-4'-dioxarsenobe-

nzol ハ置換前ノモノヨリ一般ニ効力減少スルモ、まうすノ再歸熱すびろへーたニ作用アリト云フ (Ehrlich-Hata⁽¹²⁾). 上述ノ如ク一定化學構造ノ差異ニ依リテすびろへーたニ對スル作用ニモ種々差異ヲ示スモノナリ. 余ハ第1編緒言ニ述ベシガ如キ理由ノモトニ、第五改正藥局方ニ依リ第1編ノ實驗ニ使用セル有機砒素化合物ニ就キテ、再歸熱すびろへーた感染まうすニ對スル治効量ヲ系統的ニ觀察シ、其ノ治効量ト一定化學構造乃至一定置換化學基トノ關係ヲ檢討シ、化學療法上ノ知見ヲ明ニセントスルモノナリ.

第1章 實驗材料

A) 供試有機砒素化合物

第1編ニ述ベタル19種ノ有機砒素化合物誘導體ヲ使用ス.

B) 供試菌株

Spirochaeta recurrentis (あふりか株). 本株ハ水口ガ北里研究所ヨリ分譲セラレ、當教室保存ノモノナリ.

C) 試 獸

第1編毒力實驗ニ使用セシ條件ヲ有スルモノヲ使用ス.

第2章 實驗準備並ニ實驗方法

1) 實驗準備

A) 注射藥液、注射量及注射方法

注射藥液調製、注射量注射方法ハ第1編毒力検査ノ場合ニ同ジ.

B) 第五改正藥局方ノ條件ニ合フ再歸熱すびろへーた感染まうすヲ得ル爲メノ感染方法.

即チ殆ンド極期ニ近キ再感染まうすノ心血ヲ生理的食鹽水ヲ以テ稀釋シ、其ノ一定量ヲまうす腹腔ニ注射シ、翌日400倍擴大ノ暗視野顯微鏡ニテ検査シ、20視重中1—3個ノ病原體ヲ認メ得ル程度ニ感染セシメタルモノヲ用フ. 水口ノ記載ニ依リ大體所期ノ目的ヲ達シタルモ、尙治療開始前ニ々鏡檢感染度ヲ確メ使用セリ. 水口ニ依レバ、大凡一視野ニ1個宛ヲ認メ得ベキ再す食鹽水浮游液ノ0.15ccヲ注射スルモノナリ.

2) 實驗方法

第1編、第2章A)ニ記載セル如ク、供試藥品ヲ溶解シ、更ニ必要倍數ニ稀釋シタル溶液ヲ本編第2章B)ニ依リ感染セシメタルまうす3匹ニ體重20gニ就キ1.0ccノ割ニ注射ス. 注射後13日間、毎日400倍擴大暗視野顯微鏡ニテ尾端血液ヲ40視野検査シ、陰性ナルモノヲ治療トシ、當該使用藥品溶液倍數ヲ治療量トセリ. 而シテ斯ク陰性ヲ示セルモノハ更ニ移植試驗(水口⁽⁴²⁾)ヲ行ヒ其ノ成績ヲ確メタリ.

第 3 章 實 驗 成 績

實驗成績ハ之ヲ表ニ依リテ示セリ。第 1 表ヨリ第 12 表迄ハ Phenylarsinsäure 誘導體ナリ (第 1 表ヨリ第 4 表迄ハ p-Qxyphenylarsinsäure 及ビ p-Aminophenylarsinsäure 並ニ其ノ Qxy 基又 Amino 基水素置換體、第 5 表ヨリ第 9 表迄ハ m-Amio-p-Qxyphenylarsinsäure 及ビ其ノ Amino 基水素置換體、第 10 表ヨリ第 12 表迄ハ m-Amino-p-oxyphenylarsinsäure ノ Oxy 基並ニ Amino 基水素置換體ナリ)。

第 13 表ヨリ第 19 表迄ハ Arsenobenzol 誘導體ナリ (第 13 表ヨリ第 17 表迄ハ 3-3'-Diamino 4-4'-dioxyarsenobenzol 及ビ其ノ Amino 基水素置換體ナリ。第 19 表ハ Oxy 基水素置換體ナリ。第 18 表ハ p-Dimethylaminophenylarsinsäure ノ Arseno 化合體ナリ)。

實驗成績表ニハ次ノ略號ヲ使用ス。

即チ 一。ハ 40 視野中ニ 1 個モ病原體ヲ認メヌモノ。

十。ハ 40 視野中ニ 1—3 個ノ病原體ヲ認メルモノ。

卅。卅。ハ漸次其ノ數ヲ増スモノ。

∞。ハ其數多クシテ計算シ能ハザルモノ。

第 1 表 p-Phenylarsinsäure ノ實驗成績 (p-Oxyphenylarsinsäure)

動物番號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
體 重 (g)	16	15	14.5	15	14.5	16	17	16.5	15	15.5	15	15
雌 雄 ノ 別	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂
注射量 ^{1cc pro 20.0g} 宛	1 : 100			1 : 125			1 : 150			1 : 200		
注射後第 1 日	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+
〃 2 日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
〃 3 日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
〃 4 日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
〃 5 日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	卅
〃 6 日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	卅
〃 7 日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	+	∞
〃 8 日	-	-	-	+	-	-	-	+	-	卅	卅	死
〃 9 日	-	-	-	+	-	+	-	+	-	∞	卅	
〃 10 日	-	-	-	-	-	+	-	卅	-	死	∞	
〃 11 日	-	-	-	-	-	卅	-	卅	+		死	
〃 12 日	-	-	-	+	-	-	-	∞	卅			
〃 13 日	-	-	-	卅	-	-	-	死	卅			

第 2 表 p-Anisolarsinsäure ノ實驗成績 (省略)

本劑ノ耐過量 150 倍溶液ヲ以テ治療實驗ヲナスモ總テ再發シ極期トナリ斃死セリ。

第 3 表 p-Arsanilsäure ノ實驗成績 (p-Aminophenylarsinsäure)

動物番號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
體重 (g)	15	16	15	15.5	15	14.5	15	16	16.5	16	15	15
雌雄ノ別	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂
注射量 $\left(\frac{1.0\text{cc}}{\text{pro. } 20.0\text{g}}\right)$ 宛	1 : 100			1 : 125			1 : 150			1 : 200		
注射後第1日	—	—	—	—	+	—	—	+	—	—	—	—
“ 2日	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—
“ 3日	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
“ 4日	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+	+	+
“ 5日	—	—	—	—	—	—	+	—	—	∞	∞	+
“ 6日	—	—	—	—	—	—	+	+	—	死	死	∞
“ 7日	—	死	—	—	—	—	+	+	—			死
“ 8日	—		—	—	—	—	+	死	+			
“ 9日	—		—	—	—	—	死		+			
“ 10日	—		—	—	—	—			+			
“ 11日	—		—	—	+	—			+			
“ 12日	—		—	—	+	—			死			
“ 13日	—		—	—	+	—						

第 4 表 p-Dimethylaminophenylarsinsäure ノ實驗成績 (省略)

本劑ノ耐過量ナル9500倍ヲ以テ治療實驗ヲナスモ總テ再發シ極期トナリ斃死セリ。

第 5 表 m-Amino-p-oxylphenylarsinsäure ノ實驗成績

動物番號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
體重 (g)	15	14.5	16	15	15.5	16	14.5	15	16	16	15	15.5
雌雄ノ別	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂
注射量 $\left(\frac{1.0\text{cc}}{\text{pro. } 20.0\text{g}}\right)$ 宛	1 : 60			1 : 70			1 : 80			1 : 90		
注射後第1日	—	—	—	+	+	—	+	+	+	+	+	+
“ 2日	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
“ 3日	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
“ 4日	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
“ 5日	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
“ 6日	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
“ 7日	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
“ 8日	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+	+	—
“ 9日	—	—	—	+	—	—	+	+	—	+	+	—
“ 10日	—	—	—	+	+	—	+	+	+	∞	∞	+
“ 11日	—	—	—	—	+	—	+	+	+	死	死	+
“ 12日	—	—	—	—	+	—	—	∞	+			
“ 13日	—	—	—	+	+	—	—	死	∞			

第 6 表 m-Acetaminop-oxyphenylarsinsäure ノ實驗成績

動物番號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
體重 (g)	15	14.5	16	15	14.5	16	15	14.5	15.5	16	15	14.5
雌雄ノ別	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂
注射量 $\left(\frac{1.0\text{cc}}{\text{pro. } 20.0\text{g}}\right)$ 宛	1 : 40			1 : 50			1 : 60			1 : 70		
注射後第1日	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	-
〃 2日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
〃 3日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
〃 4日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
〃 5日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
〃 6日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
〃 7日	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
〃 8日	-	-	-	-	-	-	+	-	+	∞	死	+
〃 9日	-	-	-	-	-	-	+	-	+	死		+
〃 10日	-	-	-	-	+	-	+	+	+			-
〃 11日	-	-	-	-	+	-	死	+	∞			-
〃 12日	-	-	死	-	+	-		+	死			-
〃 13日	-	-		-	∞	-		+				-

第 7 表 m-Benzoylamino-p-oxyphenylarsinsäure ノ實驗成績 (省略)

本劑ノ耐過量1100倍ヲ以テ治療實驗ヲナスモ總テ再發シ極期トナリ斃死セリ。

第 8 表 m-Carabamidop-oxyphenylarsinsäure ノ實驗成績

動物番號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
體重 (g)	16	15	14.5	15	15	16	16.5	15	15.5	16	15	14.5
雌雄ノ別	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂
注射量 $\left(\frac{1.0\text{cc}}{\text{pro. } 20.0\text{g}}\right)$ 宛	1 : 40			1 : 50			1 : 60			1 : 70		
注射後第1日	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	-
〃 2日	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
〃 3日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
〃 4日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
〃 5日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
〃 6日	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+
〃 7日	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-
〃 8日	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	死	-
〃 9日	-	-	-	-	+	-	+	∞	+	死		-
〃 10日	-	-	-	-	+	-	死	死	+			-
〃 11日	-	-	-	-	+	-			∞			-
〃 12日	-	-	-	-	死	-			死			-
〃 13日	-	-	-	-		-						-

第 9 表 m-Dimethylamino-p-oxyphenylarsinsäure ノ實驗成績 (省略)

本劑ノ耐過量ナル30倍ヲ以テ治療實驗ヲナスモ總テ再發シ極期トナリ斃死セリ。

第 10 表 m-Aminop-methoxyphenylarsinsäure ノ實驗成績

動物番號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
體重 (g)	15	16	15	16.5	15	15	16	16.5	15	14.5	15	16
雌雄ノ別	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂
注射量 $\left(\frac{1.0\text{cc}}{\text{pro.}}\right)$ 宛	1 : 50			1 : 60			1 : 70			1:80		
注射後第1日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
〃 2日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
〃 3日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
〃 4日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
〃 5日	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	++
〃 6日	-	-	-	+	-	-	+	+	-	++	++	+++
〃 7日	-	-	-	+	-	-	+	++	-	++	++	死
〃 8日	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	∞	
〃 9日	-	-	-	-	-	-	-	死	-	-	死	
〃 10日	-	-	-	-	-	-	死		-	-		
〃 11日	-	-	-	-	-	-			+	-		
〃 12日	-	-	-	+	-	-			++	+		
〃 13日	-	-	-	++	-	-			++	++		

第 11 表 m Acetamino p-oxyssigsäurephenylarsinsäure ノ實驗成績

動物番號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
體重 (g)	14.5	15	16	15.5	16.5	15	16	14.5	16	15.5	15	15
雌雄ノ別	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂
注射量 $\left(\frac{1.0\text{cc}}{\text{pro.}}\right)$ 宛	1 : 50			1 : 60			1 : 70			1 : 80		
注射後第1日	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+
〃 2日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
〃 3日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
〃 4日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
〃 5日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
〃 6日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
〃 7日	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
〃 8日	-	-	-	-	+	-	-	+	+	++	+	-
〃 9日	-	-	-	-	+	+	-	+	++	++	++	-
〃 10日	-	-	-	-	-	+	-	++	-	∞	++	+
〃 11日	-	-	-	-	-	++	-	++	-	死	∞	+
〃 12日	-	-	-	-	+	-	-	∞	-		死	-
〃 13日	-	-	-	-	++	-	-	死	-			-

第 12 表 m-Dimethylaminop-Methoxyphenylarsinsäure ノ實驗成績 (省略)

本劑ノ耐過量ナル20倍ヲ以テ治療實驗ヲナスモ總テ再發シ、極期トナリ斃死セリ。

第 13 表 3-3'-Diamino 4-4'-dioxyarsenobenzol ノ實驗成績

動物番號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
體重 (g)	15	16	15.5	14.5	15	15	16	15	14.5	16	15	15
雌雄ノ別	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂
注射量 ^(1.0cc pro. 20.0g) 宛	1 : 600			1 : 700			1 : 800			1 : 900		
注射後第1日	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-
// 2日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
// 3日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
// 4日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
// 5日	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-
// 6日	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	-
// 7日	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
// 8日	-	-	-	-	+	-	死	+	-	死	死	+
// 9日	-	-	-	-	+	+		+	-			+
// 10日	-	-	-	-	+	-		+	-			-
// 11日	-	-	-	-	-	-		-	-			-
// 12日	-	-	-	-	-	+		-	+			-
// 13日	-	-	-	-	-	-		-	+			+

第 14 表 3-3'-Diacetamino 4-4'-dioxyarsenobenzol ノ實驗成績

動物番號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
體重 (g)	15	16	15.5	15	15	15	14.5	16	15	16	15	15
雌雄ノ別	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂
注射量 ^(1.0cc pro. 20.0g) 宛	1 : 700			1 : 800			1 : 900			1 : 1000		
注射後第1日	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
// 2日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
// 3日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
// 4日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
// 5日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
// 6日	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-
// 7日	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-
// 8日	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	死	-
// 9日	-	-	-	-	-	+	-	死	-	死		-
// 10日	-	-	-	-	+	+	-		-			-
// 11日	-	-	-	-	+	+	-		-			-
// 12日	-	-	-	-	-	-	+		-			-
// 13日	-	-	-	-	-	-	+		-			-

第 15 表 3-3'-Dibenzoylamino 4-4'-dioxyarsenobenzol ノ實驗成績

動物番號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
體重 (g)	15	16	15.5	15	15.5	16	14.5	16	15	15	14.5	15
雌雄ノ別	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂
注射量 ^(1.0cc) _{pro.} 20.0g)宛	1 : 1000			1 : 1500			1 : 2000			1 : 2500		
注射後第1日	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+
// 2日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
// 3日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
// 4日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
// 5日	-	死	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
// 6日	-		-	-	-	-	-	-	-	++	++	-
// 7日	-		-	-	-	-	-	-	+	+++	+++	+
// 8日	-		-	-	-	-	+	-	-	∞	死	-
// 9日	-		-	-	-	-	+	+	-	死		-
// 10日	-		-	-	-	-	+	++	-			-
// 11日	-		-	-	-	-	++	+++	-			-
// 12日	-		-	-	-	-	死	∞	-			+
// 13日	-		-	-	-	-		死	-			++

第 16 表 3-3'-Dicarbamido 4-4'-dioxyarsenobenzol ノ實驗成績

動物番號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
體重 (g)	16	16	15	15	16	14.5	15.5	15	15	15.5	16	15
雌雄ノ別	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂
注射量 ^(1.0cc) _{pro.} 20.0g)宛	1 : 600			1 : 700			1 : 800			1 : 900		
注射後第1日	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
// 2日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
// 3日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
// 4日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
// 5日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
// 6日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++
// 7日	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+++	+++
// 8日	-	-	-	-	-	-	++	-	++	+	死	∞
// 9日	-	-	-	+	-	-	++	-	+++	+		死
// 10日	-	-	-	+	-	+	-	+	∞	++		
// 11日	-	-	-	-	-	+	-	++	死	死		
// 12日	-	-	-	-	-	+	-	+++				
// 13日	-	-	-	+	-	++	+	∞				

第 17 表 3-3'-Bisdimethylamino 4-4'-dioxyarsenobenzol ノ實驗成績 (省略)

本劑ノ耐過量1500倍ヲ以テ治療實驗ヲナスモ總テ再發シ極期トナリ斃死セリ。

第 18 表 4-4'-Bisdimethylaminoarsenobenylol ノ實驗成績 (省略)

本劑ノ耐過量4000倍ヲ以テ治療實驗ヲナスモ總テ再發シ極期トナリ斃死セリ。

第 19 表 3-3'-Diamino 4-4'-dimethoxyarsenobenzol ノ實驗成績 (省略)

本劑ノ耐過量3000倍ヲ以テ治療實驗ヲナスモ總テ再發シ極期トナリ斃死セリ。

第 4 章 實驗總括並ニ考案

1) p-Oxyphenylarsinsäure 及ビ p-Aminophenylarsinsäure 並ニ其ノ誘導體ニテハ、p-Oxyphenylarsinsäure ハ治効量100倍ニテ、其ノ耐過量ニ相當ス。其ノ Oxy 基水素ノ Methyl 基置換體ナル p-Methoxyphenylarsinsäure ハ効力消失ス。p-Aminophenylarsinsäure ハ治効量100倍ニテ、之レ其ノ耐過量ニ相當ス。其ノ Amino 基水素ノ Methyl 基置換體ナル p-Dimethyl-aminophenylarsinsäure ハ効力消失セリ。此等ノ成績ヨリ考ヘルニ p-Oxyphenylarsinsäure 又 p-Aminophenylarsinsäure ノ Oxy 基又 Amino 基水素ヲ置換スルト、効力消失スルモノト云フ可シ。

2) m Amino p-oxyphenylarsinsäure 及ビ其ノ置換體ニ就キテ觀察スルニ、先ヅ m-Amino p-oxyphenylarsinsäure ハ治効量60倍ナリ。其ノ Amino 基水素ヲ Acetyl 基、Carbamido 基 Benzoyl 基又 Methyl 基ニテ置換スルニ、効力ハ低下或ハ消失ス。即チ Acetyl 基又 Carbamido 基ニテ置換セル際ハ、共ニ治効量ハ40倍ニテ、之レノ耐過量ニ相當ス。然ルニ Benzoyl 基又 Methyl 基ニテ置換セルモノハ、共ニ効力消失ス。此等ノ成績ヨリ考フニ、Amino 基、殊ニ游離 Amino 基ノ存在ガ再ズニ對スル作用上意義アルモノト云フ可シ。若シ游離 Amino 基ガ斯クノ如キ意義ヲ有スルモノトスレバ、m-Acetamino p-oxyphenylarsinsäure ノ効力發生ニ關シテハ動物體內ノ酵素作用ニ依リテ游離 Amino 基ノ生ズル可能性ヲ考慮ス可キモノトナス。m-Dimethylamino p-oxyphenylarsinsäure ノ場合ハ、之レヲ分解スル體內酵素無キガ如シ。動物體內ニハ Methylierung 又 Demethylierung ノ現象ハ一般ニ認メラルル所ナルガ、本物質ニ對スル斯カル酵素作用ノ態度ハ今後ノ研究ニ待ツモノナリ。次ニ Oxy 基水素ヲ Methyl 基ニテ置換スルモ、治効量50倍ニシテ、Oxy 基ヲ置換スル事ハ、治効力ニ著シキ影響無キモノノ如シ。Amino 基水素ヲ Acethyl 基ニテ又 Oxy 基水素ヲ Essigsäure 基ニテ置換スルニ、治効量ハ50倍ニシテ、Oxy 基水素ノミガ置換サレタル場合ニ等シ。Oxy 基並ニ Amino 基水素全部ヲ Methyl 基ニテ置換スルニ効力全ク消失セリ。

3) 3-3'-Diamino 4-4'-dioxyarsenobenzol 及ビ其ノ置換體ニ於テ觀察スルニ、先ヅ 3-3'-Diamino 4-4'-dioxyarsenobenzol ハ治効量600倍ニテ、其ノ母體 Arsin 酸ニ比シ約10倍効力

増加セリ。其ノ Amino 基水素ヲ Acetyl 基ニテ置換スルニ、治効量700倍ニテ稍々効力増進スルヤノ感アリ。Ehrlich-Hata⁽¹²⁾ ノ行ヘルまうすノ皮下注射實驗ニ依レバ再す感染まうすニ對スル治効量ハ、Acetyl 基ニテ置換セザルモノヨリ大量ヲ要シ効力低下ヲ示セリ。Amino 基水素ヲ Carbamido 基ニテ置換スルニ、治効量600倍ニテ、置換前ノモノニ比シ差異ヲ認メズ。Ehrlich-Hata⁽¹²⁾ ノまうすノ皮下注射實驗ニテハ、再す感染まうすニ對スル治効量ハ置換前ノモノヨリ大量ヲ要シ効力低下ヲ示セリ。上記 Amino 基水素置換體ノ成績ヨリ考フニ Phenyarsinsäure ノ場合ニハ治効力ニ一定ノ影響ヲ認メシモ、Arseno 化合物ニ於テハ治効力上ニ著シキ差異ヲ證明セズ。尙 Amino 基水素ヲ Benzoyl 基ニテ置換スルニ、治効量ハ1500倍ニテ、効力ハ増進セル結果ヲ認ム。其ノ母體 Arsin 酸ハ効力無カリシモ Arseno 化合物ニ於キテ初メテ効力發揮ヲ認メタルハ甚ダ興味アリ。但シ其ノ毒力モ強度ノモノニシテ其ノ治効率ハ比較的小値ノモノナリ。Amino 基水素ヲ Methyl 基ニテ置換スルニ、Arsin 酸ノ場合ト同ジク再すニ對シ効力無シ。Oxy 基水素ノ Methyl 置換體ハ其ノ母體 Arsin 酸ハ効力アリシモ、Arseno 化合物ニテハ効力消失ス。

4) p-Dimethylphenylarsinsäure ハ Arseno 化合物ニナルモ効力無シ。但シ其ノ母體 Arsin 酸ノ場合ニモ効力ヲ認メザリキ。

如斯化學構造ノ差異ニ依リ、或ハ置換化學基ノ差異ニ依リテ、其ノ治効力ノ上ニ一定ノ差異ヲ示スモノナルヲ觀察セリ。然シ現ニ第2編緒言ニ述ベシガ如ク其ノ治効力ノ問題ニ關シテハ、之レニ影響ヲ與フル動物個性又環境種々ノ因子ニ依リ、或ハ藥物ノ理化學的條件ニ依リ、其ノ藥物ノ治効力ノ上ニ種々差異ヲ示ス事モ考慮セザル可カラザル所ナルモ、化學構造ト化學的治療作用トノ關係ハ、上記種々ノ實驗的研究ノ結果肯定ス可キモノト信ズ。

第 5 章 結 論

余ハ第1編供試有機砒素化合物ノ部ニ述ベタル19種ノ藥品ヲ使用シ、再す感染まうすニ對スル治効量ヲ檢シ、化學構造乃至一定置換化學基トノ關係ヲ檢討セリ。

1) p-Oxyphenylarsinsäure 及ビ p-Aminophenylarsinsäure ニ於テハ其ノ治効量ハ略々一致セリ。此等ノ Oxy 基、又 Amino 基水素ヲ置換スルニ効力消失ス。

2) m-Amino p-oxyphenylarsinsäure ハ治効量60倍ナリ。其ノ Amino 基水素ヲ置換スル場合効力低下或ハ消失ス。

a) 其ノ Oxy 基水素置換體ハ効力ニ對シ影響無シ。

b) 其ノ Oxy 基又 Amino 基水素ヲ同時ニ置換スルニ効力ニ大差ナシ。但シ Oxy 基水素ト Amino 基水素2個ヲ置換スル場合効力消失ス。

3) 3-3'-Diamino 4-4'-dioxyarsenobenzol ハ治効量600倍ナリ。本物質ノ Amino 基水素

置換體ノ効力ハ、其ノ置換基ニ依リテ種々ノ結果ヲ示スモノナリ。即チ Acetyl 基又 Carb-amido 基置換體ニテハ大差無キモ、Benzoyl 基置換體ハ効力増加ヲ示シ（但シ前述ノ如ク毒力モ増強ス）、methyl 基置換體ハ効力消失ス。

4) p-Dimethylaminophenylarsinsäure ノ Arseno 化合體ハ効力無シ。

（攔筆ニ臨ミ恩師木村教授並ニ内野教授ノ御懇篤ナル御指導ト御校閲トニ對シ深謝シ、種々御助力ヲ賜ハレル化研、仲井及ビ萩原講師ニ謝ス）。

（文 献 後 出）