Sulfonamid 劑 ト 其 ノ 作 用 機 轉

第 1 編 各種製劑ノ培養組織ノ發育ニ 及ボス影響ニ就テ

京都帝國大學醫學部微生物學教室 (主任 木村教授)
京都帝國大學醫學部耳鼻咽喉科教室 (主任 星野教授)

松 村 正 澄

Masazumi Matsumura

(昭和15年2月22日受付)

【内 容 抄 録】

Sulfonamid 劑ノ作用機轉ニ關シ、以下其ノ細菌ニ對スル直接作用組織細胞ニ對スル關係、細胞組織内被細胞ノ機能ニ對スル影響、等順次檢討ノ步ヲ進メント欲シ、先ヅ主要ナル數種ノ製劑ヲ選ビ、其ノ培養組織ノ發育ニ及ボス影響ニ就キ比較研究セリ。

目 次

第1章 緒 論	第4項 PB劑
第2章 實驗材料並實驗方法	第5項 T劑
第3章 實驗成績	第2節 動物實驗成績
第1節 培養組織ニ就テ	第1項 まうす致死量ニ就テ
第1項 P劑	第4章 總括並考按
第2項 A劑	第5章 結 論
第3項 G劑	

第 1 章 結 論

原蟲性疾患ニ於テハ Ehrlich 及秦ニヨルさるばるさんノ發見以後偉大ナル業績相次ギ今日ニ到レルニ拘ラズ、細菌性疾患ニ對シテハ諸學者ノ眞摯ナル研究發表アリシモ未ダ殆ド成功ノ域ニ到ラザリキ。

既ニ體表面組織ノ感染ニ應用セラルル有効ナル消毒殺菌劑ハ多數發見サレタルモ體內深部組織ノ感染ニ對シテハ、確實ナル効果ヲ擧ゲ得ル化學合成劑ノ出現ヲ見ザリキ。然レドモ斯道ノ研鑽ハ日一日ト隆々タル躍進ヲ示シツツアリ。例之肺炎双球菌ニ對スル Chinine 並其ノ誘導體 (Optochin, Vuzin)、膿瘍菌感染ニ對スルあくりちん系色素劑 (Trypaflavin, Rivanol 其他) 等ノ發見ヲ擧ゲ得ベシ。之等ハ何レモ治療界ニ竿頭一步ヲ進メタリト雖モ、直チニ以

テ化學療法ノ成功トハ稱スル能ハズ。而シテ獨ノ Domagk⁽¹⁾ (1935)ハ或種ノ AZO 色素ガ溶血性連鎖狀球菌感染ニ對シテ著明ナル治療効果ヲ有スルコトヲ發表シ學界ニ時ナラヌ衝動ヲ與ヘタリ。

ソノ反響ノ如何ニ大ナリシカ、各國競ツテ之ヲ追試シ、既ニ治療上其ノ眞價ヲ認メラレ、我國ニアリテモ白木⁽²⁾等ノ報告以來著シク多數ニ上レルヲ以テ知ルベシ。抑モ Prontosil 並 Sulfanilamid ノ發見ハ如何ナル 經過ヲタドリシカ、Domagk ハ Mietzsch und Kalarer⁽³⁾ ト共ニ Sulfonamid 基ヲ有スル AZO 色素體 4—Sulfonamid 2' 4'—diaminoajo-benzol—7—acetyl-amino—1—Oxynaphthalin—3—6—disulfonsäure (prontosil-Solubile) ヲ創造セリ。其ノ研究ニ刺戟セラレ佛ノ Trefouel⁽⁴⁾ ハ更ニ進ンデベンゾーニ核ニ Sulfonamid 基ヲ有スレバ AZO 化合物ナラズトモ有効ナリトスル明答ヲ與ヘ P-aminophenyl-Sulfonamid (Prontosil album) トシテ公ニセリ。本邦ニ於テモ之ノ種ノ製劑トシテ、Aktisol 並ニ Jherapol, Gerison Lusil, Aktisol album, Pronbal 其他簇出シ各々相當ノ治療効果ヲ擧ゲ其ノ眞價ハ一般ニ認メラルルニ至レリ。

元來本劑ハ溶血性連鎖狀球菌ニ選擇的ニ作用スルモノナルガ、葡萄狀球菌、大腸菌、肺炎双球菌、淋菌等ノ疾患ニモ偉効アリトシ應用範圍ハ本來ノ適應症以外ニ迄益々擴大セララルニ至レリ。然レドモ多數ノ臨床實驗ヲ一見スルニ亦種々ノ副作用ニツキテ報告セララル所アリ本劑ノ使用量ニ關シテハ Domagk 始メ Nitti 及 Bovel⁽⁵⁾ 又ハ Toulain 及 Barr⁽⁶⁾ ノ如キハ赤白色共ニ忍容性大ナリト云ヒ、尙可溶性 Prontosil 注射ニ於テモ大量ノ靜脈注射ヲ施スモ副作用ヲ認メズト。從ツテ疾患ノ初期ニ當リ大量使用ヲ推賞スルモノ多數ナリ (Long and Bliss, ⁽⁷⁾ 土屋⁽⁸⁾ 其他)。

元ヨリ Sulfanilamid 夫自體ハ毒性作用ヲ有セザルモ、難溶性ナルガ故ニ注射劑トシテハ、時ニ溶媒劑ノ如何ニ依リテ毒性ノ增強スル場合スラ絶對ニ之レ無シト保證スルコトヲ得ズ。從ツテ往々見ル副作用ノ一因モ亦ココニ存スルニアラズヤ。從來之ノ種ノ實驗的觀察ハ試ミラレシモ殆ド動物實驗法(まうすニ對スル DLM)ニ依レリ。而シテ本法ハ動物個性ノ差ニヨリ些細ナル實驗ニハ尙充分ナリト云ヒ得ズ。余ハ動物個々ノ著シキ個性ノ相違ヲ免レンガタメ組織培養法ヲ應用スルヲ最モ合理的の良法ナリト信ズ。組織培養法ニ於テハ周知ノ如ク組織發育ノ程度ヲ數字的ニ測定シ得ルヲ以テ藥劑ノ生體ニ及ボス影響モ亦微細ニ亙リテ觀察セラレ、此レガ單ナル動物實驗ニ優ル事數段ナルハ論ノ要ナシ、然レドモ比較實驗資料ヲラシメントシテ動物實驗ヲモ合セ以テ成績ノ正鵠ヲ期セントセリ。組織培養法ニヨリテハ本教室新川氏⁽⁹⁾等ノ Aktisol ニヨル影響ニ就テノ文献アルノミ。

依ツテ余ハ最近ノ化學療法劑(Sulfonamid 劑)ト其ノ作用機轉ニ關スル基礎的研究トシテ

先づ代表的製劑5種ヲ選ビ、ソノ毒性ヲ親ハントシ組織培養法ニヨリ鶏胎兒心臟組織ノ發育ニ及ボス影響ヲ觀察シソノ發育阻止(不良)作用濃度ニヨリ、ソノ毒性(毒力)ヲ判定セント企テ聊カ所期ノ成績ヲ得タルヲ以テ茲ニ報告セントス

第 2 章 實驗材料並實驗方法

Ⅰ) 試供 Sulfonamid 製劑ハ市場ニ販賣セラルル P 劑, A 劑, G 劑, PB 劑, T 劑ニシテ前二者ハ赤色 AZO 色素劑ニシテ後三者ハ白色 P-amino-pkeuylsulfamid ナル化學合成劑ニシテ何レモ注射液ヲ使用セリ。實驗ニハ各種製劑注射液ヲ細心ノ注意ノ下ニたいろード液ヲ以テ夫々原液ノ外 25, 50, 100, 200, 400, 800, 1600, 3200 及 6400 倍ニ稀釋使用セリ。

Ⅱ) 組織培養ニ使用セルふらすマハ生後1ケ年ノ家鶏ヨリ採血室中ニ保存シ胎兒ゑきす液ハ孵卵8—9日目ノ胎兒ヨリ得タル壓搾液ヲ遠心シソノ上清液ヲ原液トシテ使用セリ。培養組織ハ孵卵第8日目ノ鶏胎兒心臟組織ヲ約1mm平方大ニ切り1被覆硝子上ニ3個宛同一濃度ニツキ2被覆硝子宛即同一濃度ニツキ6個ノ組織ニツキ觀察セリ。組織培養術式ハ木村教授著(組織培養ノ研究術式)ニ準ジ被覆硝子法ニヨリふらすマ1滴ニたいろード2倍胎兒壓搾液及種々ノ濃度ニ稀釋セル藥劑各1滴トヲ、でつきぐらす上ニ速ニヨク混和シ其中ニ組織片ニ埋沒シ、ばらふいんヲ以テ封ジ、37°Cノ孵籠中ニ培養セリ。

Ⅲ) 培養組織ノ發育計測法培養組織ノ面積測定ハ培養後24, 48, 72時間目毎ニ Edingers vertikaler Projektionsapparat ニテ描寫シ、Planimeter ニテ測定シ絕對成長價、比較成長價及成長係數ヲ算出シ發育阻止(不良)狀況ヲ觀察セリ。尙各稀釋濃度ノ被檢液ニツキ6個ノ組織ノ平均數値ヲ下記ノ公式ニヨリ算出セリ。

絕對成長價＝發育面積－原面積

比較成長價＝ $\frac{\text{發育面積} - \text{原面積}}{\text{原面積}}$

成長係數＝ $\frac{\text{實驗組織ノ比較成長價}}{\text{對照組織ノ比較成長價}}$

第 3 章 實驗成績

第 1 節 培養組織ニ就テ

第 1 項 P 劑

鶏胎兒心臟組織ノ發育ニ及ボス影響ハ、第1表第1圖ノ曲線ニ於テ明ラカナル如ク、原液、25倍溶液ニ於テハ培養24時間乃至72時間ニ至ル經過中何レノ時期ニ於テモ發育ハ不良ニシテ對照ノ發育ニ劣ル、尙50倍100倍200倍溶液ニ於テハ24時間乃至48時間ニテハ對照ノ發育ニ比シテ發育不良ナレドモ培養72時間ニ至レバ50倍100倍200倍溶液共、對照ヲ凌駕スル良好ナル發育ヲ示ス。特ニ400倍溶液ノ如キハ培養24時間ニ既ニ對照ト殆ンド同程度ニ發育シ、48時

間及び72時間至レハ組織ノ發育最モ旺盛ニ寧ロ刺激促進の濃度ト認めラル。尙稀釋度進ミ800倍1600倍3200倍6400倍ニ於テハ培養24時間ニ對照値ニ等シク發育ヲ示シ、時間的經過ト共ニ増殖ス。然レドモ400倍溶液ニハ到底及バズ本劑ハ鶏胎兒心臟組織ニ對シ400倍溶液ニ於テ組織發育最モ顯著ニシテ本劑ノ至適濃度タルヲ認め得タリ。

第1表 P 劑 PFI 7.2

培養經過	當 日		24 時 間		48 時 間		72 時 間	
	組織片數	平均原面積	比	係	比	係	比	係
原 液	6	0.6	0.33	0.22	0.96	0.32	1.32	0.23
25倍	6	0.8	0.50	0.33	1.50	0.50	5.00	0.87
50倍	6	0.8	0.75	0.50	1.87	0.62	6.12	1.07
100倍	6	0.8	1.15	0.76	2.76	0.92	6.75	1.18
200倍	6	0.9	1.36	0.90	2.83	0.94	7.01	1.22
400倍	6	0.6	1.48	0.98	3.30	1.10	9.16	1.60
800倍	6	0.8	1.50	1.00	3.09	1.03	7.70	1.35
1600倍	6	0.8	1.55	1.03	3.24	1.08	7.22	1.27
3200倍	6	0.9	1.59	1.06	3.00	1.00	7.44	1.30
6400倍	6	0.8	1.50	1.00	2.94	0.98	8.40	1.47
對 照	6	0.7	1.50	1.00	3.00	1.00	5.70	1.00

第2項 A 劑

前述ノP劑ニ類似セルAZO色素劑トシテ本邦ニ於ケル代表的製劑ナリ。之ガ鶏胎兒心臟組織ノ發育ニ及ボス影響ヲ觀察セルニ、第2表第2圖ニ示ス如ク原液ニ依ツテハ培養24時間ニ於テ組織ノ發育認めラレズ、48時間乃至72時間ニ僅カニ計測シ得ル程度ノ微々タル發育ヲ見タレド時間ノ經過ト共ニ障礙の作用シ顯微鏡下ニ觀察スレバ遂ニ壊死ニ陥ルヲ認めラル。次デ25, 50, 100, 400, 800, 1600倍溶液ニ於テハ培養24時間乃至48時

間ニ至ルモ對照ノ發育程度ニ遙ニ劣リ、漸ク72時間ニ至リ800倍1600倍溶液ニ於テノミ對照ヨリ僅カニ良好ナリ、尙8200倍6400倍溶液ニ於テハ組織發育ニ對シヤヤ、促進の片鱗ヲ示セドモ之レ又漸進の増殖ヲ認め得ズ。前者 P劑ニ比シテ AZO 色素系ナルモ何レノ濃度、何レノ時間ニ於テモ遙ニ爲害の發育阻止著明ナルコトヲ認めタリ。

第 2 表 A 劑 PH 7.0

培養經過 稀釋倍數	當 日		24 時 間		48 時 間		72 時 間	
	組織片數	平均原面積	比	係	比	係	比	係
原 液	6	0.8	—	—	0.25	0.08	0.55	0.10
25倍	6	0.9	0.33	0.22	0.92	0.30	2.22	0.38
50倍	6	0.8	0.50	0.33	1.25	0.48	2.75	0.48
100倍	6	0.9	0.60	0.40	1.11	0.33	2.77	0.48
200倍	6	0.5	0.90	0.60	1.60	0.53	5.20	0.91
400倍	6	0.8	1.20	0.80	1.50	0.50	5.42	0.94
800倍	6	0.8	1.25	0.83	2.20	0.73	6.12	1.07
1600倍	6	0.8	1.40	0.93	2.24	0.74	6.00	1.05
3200倍	6	0.5	1.53	1.02	2.42	0.80	6.55	1.14
6400倍	6	0.7	1.59	1.06	2.94	0.98	6.80	1.19
對 照	6	0.7	1.50	1.00	3.00	1.00	5.70	1.00

第 2 圖 A 劑

第 3 項 G 劑

本劑ハ P-Aminobenjolsulfa-
mid 白色芳香性注射液ニシテ廣
ク賞用セラル。G劑ノ鶏胎兒心
臟組織ノ發育ニ及ボス影響ハ、
第 3 表第 3 圖ニ示ス如ク原液ノ
場合培養24時間ヨリ72時間ニ於
テモ剛毛様狀發育ニ始終シテ面
積測定不可能ナリ、25, 50, 100
200倍溶液ニ於テハ、組織發育
ニ對シ何レノ時間ニ於テモ抑制
的ニ作用シ對照ノ發育ニ劣リ、
400, 800倍溶液ハ48時間培養以

後對照ニ等シキカ或ハヤヤ良好ナル發育ヲ示ス。800, 1600, 3200, 6400倍溶液ノ稀釋濃度ニ於テハ、培養24時間ニ於テ、ヤヤ促進的ニ作用シ發育モ對照ニ比シ良好ナリ。換言スレバ

本劑ハA劑ヨリ障碍作用輕度ニシテP劑ニ近似セル結果ヲ認メ得タリ。

第 3 表 G 劑 HP 6.6

培養經過	當 日		24 時 間		48 時 間		72 時 間	
	組織片數	平均原面積	比	係	比	係	比	係
原 液	6	0.7						
25倍	6	0.7	0.44	0.29	1.20	0.40	2.77	0.48
50倍	6	0.9	0.57	0.38	1.11	0.37	4.20	0.70
100倍	6	0.8	0.75	0.50	2.12	0.70	3.00	0.87
200倍	6	0.7	1.14	0.81	2.70	0.90	5.20	0.91
400倍	6	0.6	1.25	0.83	3.00	1.00	6.16	1.08
800倍	6	0.7	1.41	0.94	3.28	1.09	6.55	1.14
1600倍	6	0.6	1.55	1.03	3.50	1.16	6.80	1.19
3200倍	6	0.6	1.59	1.06	3.09	1.03	7.70	1.35
6400倍	6	0.8	1.48	0.99	3.00	1.00	7.50	1.31
對 照	6	0.8	1.50	1.00	3.00	1.00	5.70	1.00

第 3 圖 G 劑

第 4 項 PB劑

前者ト構造式ヲ同ジスル化學合成劑 PB ノ組織ニ對スル影響ハ(第 4 表第 4 圖)原液ニ於テハ2.3ノ組織片ノミ僅カニ細胞ノ游走ヲ認メラルレドモ其ノ他ノ組織片ハ全ク發育セズ。25, 50倍溶液ニ於テハ培養24時間ニテハ顯著ナル發育阻止作用ヲ認メラレ時間的經過ト共ニ増殖ノ傾向アリ。100, 200, 400, 800倍溶液ニ於テハ24時間ニシテ可成發育良好ナレド、培養48時間ニハ、ヤヤ抑制的ニ沈靜狀態ヲ保

チツツ、72時間目ニ至レバ對照値ニ近接或ハ同程度ノ發育ヲ示ス。1600, 3200倍稀釋濃度ハ對照ヲ凌駕シ6400倍溶液以上ニ及ベバ對照發育ヨリ下降スルノミナラズ、發育不活潑ノ傾向ヲ認ムル場合アリ。

第 4 表 P B 劑 PH 6.8

培養經過	當 日		24 時 間		48 時 間		72 時 間	
稀 釋 倍 數	組織片數	平均原面積	比	係	比	係	比	係
原 液	6	0.6						
25倍	6	0.9	0.30	0.20	0.88	0.29	3.31	0.58
50倍	6	0.6	0.54	0.36	1.33	0.44	3.66	0.64
100倍	6	0.6	1.08	0.72	1.50	0.50	4.22	0.74
200倍	6	0.6	1.20	0.82	1.87	0.62	5.00	0.87
400倍	6	0.6	1.35	0.90	2.28	0.76	5.17	0.90
800倍	6	0.8	1.38	0.92	2.00	0.62	5.83	1.02
1600倍	6	0.7	1.55	1.00	2.70	0.90	6.16	1.08
3200倍	6	0.6	1.55	1.03	3.10	1.03	6.71	1.17
6400倍	6	0.6	1.50	1.00	3.16	1.05	5.40	0.95
對 照	6	0.7	1.50	1.00	3.00	1.00	5.70	1.00

第 4 圖 P B 劑

第 5 項 T 劑

前二者 = 等シキ本劑ノ鶏兒心
臟組織(第5表第5圖)ノ發育 =
對スル影響ヲ見ルニ、原液 = 於
テハG劑及ビPB劑ト殆ンド等シ
ク障礙的作用著シク組織片ノ周
圍 = 數ヶ所ノ剛毛狀發育ヲ認メ
ルノミナリ。25, 50, 100, 200
400倍溶液共組織發育 = 障礙的
並 = 抑制的 = 作用スル經過ハ前
者ト同様ナレドモ、其程度ハ遙
 = 顯著 = シテソノ差大ナリ。800
1600倍溶液 = 於テモ初メ稍々促

進的發育ヲ見受ケラレル = 拘ラス静止狀態ヨリ對照値 = 一步ヲ進ムルノミ、3200, 6400倍溶
液ノ場合ハ對照値 = 勝ルヲ認メラルガ之又加速度的増殖ヲ認メルコト能ハズ。既述ノ實驗
成績ヨリ、假令組成ヲ同ジウスル化學合成劑 = 於テモ組織發育 = 及ボス促進或ハ抑制障礙的
作用 = 相當ノ差異アルヲ認メ得タルハ注目スベキ事實ナラン。

第 5 表 T 劑 PH 5.6

培養經過	當 日		24 時 間		48 時 間		72 時 間	
	組織片數	平均原面積	比	係	比	係	比	係
原 液	6							
25倍	6	0.6	0.33	0.22	0.66	0.22	2.00	0.35
50倍	6	0.6	0.67	0.45	1.29	0.43	3.50	0.61
100倍	6	0.9	0.78	0.52	1.33	0.44	2.77	0.48
200倍	6	0.6	1.00	0.66	1.50	0.50	3.66	0.64
400倍	6	0.9	1.11	0.74	1.77	0.59	4.22	0.74
800倍	6	0.6	1.33	0.88	1.95	0.65	5.22	0.91
1600倍	6	0.9	1.32	0.88	2.34	0.78	5.64	0.98
3200倍	6	0.8	1.50	1.00	2.52	0.84	6.00	1.05
6400倍	6	0.8	1.75	1.16	2.75	0.92	6.50	1.14
對 照	6	0.7	1.50	1.00	3.00	1.00	5.70	1.00

第 5 圖 T 劑

第 2 節 動物實驗成績

第 1 項 まうす致死

量ニ就テ

健康ナル白色まうすヲ選ビ體
量 15gr ト限定シ無菌的ニ藥液ヲ
1/4 注射針ヲ以テ腹腔内注射法ヲ
行ヘリ。而シテ藥劑含有量ヲ夫
々 0.08cc, 0.1cc, 0.2cc, 0.8cc ノ
4 種ニ生理的食鹽水ヲ以テ稀釋
シ、注射量ハ各々 0.5cc ツツニ一
定セリ。尙注射量 0.5cc 以上ヲ要
スル場合ハ原液ノママ使用セリ

第 6 表ニ示ス如ク赤色 P 劑並

A 劑共ニ 1.0cc 以上ノ注射量ニ耐エ得タリ然レドモ白色 Sulfonamid 劑 G 劑ハ 0.2cc P 劑ハ
0.1cc T 劑ハ 0.1cc ノ最少量ノ注射ニテ直チニ假死狀態ニ陥リ數時間乃至 24 時間以内ニ斃死セ
リ。

第 6 表 まうす致死量

製劑	時間	24 時 間			48 時 間			72 時 間		
	含有量									
P 劑	1. 0cc	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0. 5cc	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0. 8cc	—	—	—	—	—	—	—	—	—
A 劑	1. 0cc	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0. 5cc	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0. 3cc	—	—	—	—	—	—	—	—	—
G 劑	0. 3cc	+	+	+						
	0. 2cc	+	+	+						
	0. 1cc	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0.08cc	—	—	—	—	—	—	—	—	—
P B 劑	0. 3cc	+	+	+						
	0. 2cc	+	+	+						
	0. 1cc	+	+	+						
	0.08cc	—	—	—	—	—	—	—	—	—
T 劑	0. 3cc	+	+	+						
	0. 2cc	+	+	+						
	0. 1cc	+	+	+						
	0.08cc	+	—	—	—	—		—	—	

註 +ハ死 —ハ生存ヲ示ス

第 4 章 總 括 並 考 按

抑々最近臨床治療ニ燎原ノ火ノ如ク卷起リタル化學療法劑即チ **Prontosil** 類並 **Sulfonamid** 劑ノ應用ハ1935年 **Domagk** 發表以來夙ニ溶血性連鎖狀球菌ノミナラス、所謂細菌性疾患ニ對スル特效的藥劑(體內消毒劑)トマデ云ハルルニ及ビ、ソノ需要ノ急激ニ伴ヒ、雨後ノ筍ノ如ク類似製品ノ簇出シツツアル現狀ナリ。而シテ勢ノ進ムトコロ本劑ノ治効力過信或ハ適應症以外ニ迄濫用サルルニ至リ憂フベキ副作用(中毒作用)モ亦次デ報告セラルルモノ多數アルハ洵ニ遺憾トスル所ナリ、ソノ主ナルモノヲ略記スレバ(1)、眩暈、倦怠、惡心、嘔吐、下痢(主ニ内服ノ場合)(2)、腎刺激(蛋白尿、血尿)(3)、ちあのーぜ、めとへもぐろびん、硫化へもぐろびん生成(4)、あぐらぬろちとーぜ其他灼熱感乃至疼痛等之等副作用ノ因子トシテ個人體性即チ特異體質或ハ過敏性ヲ主トシ第2ニ使用方法(例ヘバ硫化へもぐろびんハ硫酸まぐねしうむノ如キモノヲ同時ニ使セル場合)或ハ量的關係ヲモ考慮セザルベカラズ。而シテ余ハ又製劑ソノモノノ有害作用即チ毒性ヲモ重要ナル因子ノ一トシテ考ヘザルヲ得ズ。

依テ諸種製劑ノ毒性ヲ探究スルハ有意義ナラント信ジ、ソノ毒性測定術式トシテ組織培養

法ヲ應用シ本實驗ヲ行ヘリ。尙動物實驗ヲモ併セ行ヒテ批判ヲ試ミントス。實驗ニ供シタル製劑ハ赤色 AZO 色素系 2 種ト白色 Sulfonamid 劑 3 種ヲ選ビ、ソノ諸種製劑ノ各種稀釋溶液ノ鶏胎兒心臟組織ノ發育ニ及ボス影響ヲ詳細ニ觀察測定シタル成績ハ逐次精細ニ既述セリ。依ツテ茲ニハ各種製劑ノ組織發育ニ對スル影響ヲ、培養 24 時間、48 時間並ニ 72 時間ニ於ケル成長係數比較表(第 7—9 表)ヲ以テ、換言スレバ組織發育ノ對照値ニ到達セル、各種製劑稀釋溶液濃度ト培養時間トノ關係ヲ以テ總括セントス。即チ前二者 AZO 色素劑ノ成長係數ヨリ觀察スレバ、培養 24 時間ニ於テ P 劑ハ 800 倍溶液、A 劑ハ 3200 倍溶液ニシテ、培養 48 時間

第 7 表 培養 24 時間ニ於ケル成長係數比較

稀釋度	原液	25倍	50倍	100倍	200倍	400倍	800倍	1600倍	3200倍	6400倍	對照
P 劑	0.22	0.33	0.50	0.76	0.90	0.98	1.00	1.03	1.06	1.00	1.00
A 劑		0.22	0.33	0.40	0.60	0.80	0.83	0.93	1.02	1.06	1.00
G 劑		0.29	0.38	0.50	0.81	0.83	0.91	1.03	1.06	0.99	1.00
P B 劑		0.20	0.36	0.72	0.82	0.90	0.92	1.00	1.03	1.00	1.00
T 劑		0.22	0.45	0.52	0.66	0.74	0.88	0.88	1.00	1.16	1.00

第 8 表 培養 48 時間ニ於ケル成長係數比較

稀釋度	原液	25倍	50倍	100倍	200倍	400倍	800倍	1600倍	3200倍	6400倍	對照
P 劑	0.32	0.50	0.62	0.92	0.94	1.10	1.03	1.08	1.00	0.98	1.00
A 劑	0.08	0.30	0.48	0.33	0.53	0.50	0.73	0.74	0.80	0.98	1.00
G 劑		0.40	0.37	0.70	0.90	1.00	1.09	1.16	1.03	1.00	1.00
P B 劑		0.29	0.44	0.50	0.62	0.76	0.62	0.90	1.03	1.05	1.00
T 劑		0.22	0.43	0.44	0.50	0.59	0.65	0.78	0.84	0.92	1.00

第 9 表 培養 72 時間ニ於ケル成長係數比較

稀釋度	原液	25倍	50倍	100倍	200倍	400倍	800倍	1600倍	3200倍	6400倍	對照
P 劑	0.23	0.87	1.07	1.18	1.22	1.60	1.35	1.27	1.30	1.47	1.00
A 劑	0.10	0.38	0.48	0.48	0.91	0.94	1.07	1.05	1.14	1.19	1.00
G 劑		0.48	0.70	0.87	0.91	1.08	1.14	1.19	1.35	1.31	1.00
P B 劑		0.58	0.64	0.74	0.87	0.90	1.02	1.08	1.17	0.95	1.00
T 劑		0.35	0.61	0.48	0.64	0.74	0.91	0.98	1.05	1.14	1.00

ニ於テハ P 劑ハ 400 倍溶液ニシテ對照値ニ達スルモ、A 劑ハ 6400 倍溶液ニテモ漸ク近接セルノミナリ。尙培養 72 時間ニ至レバ P 劑ハ 50 倍溶液ニテ遙ニ對照値ヲ凌駕シ、他種ノ追從ヲ許サザル良好ナル發育ヲ示セリ、然ルニ A 劑ハ 800 倍溶液ニ於テ到達セリ。

次ニ白色 Sulfonamid G 劑ト P B 劑トハ培養24時間ノ場合1800倍溶液ニシテ、對照値ニ達スルモ、T 劑ハ3200倍溶液ナリ。培養48時間ニ於テハ G 劑ハ400倍溶液ト上昇シタルモ P B 劑ハ寧ろ3200倍溶液ト沈滯狀態ヲ呈シ、T 劑ハ遂ニ對照値ニ達スルヲ得ズ。次デ72時間培養ニ於テハ G 劑ハ同一濃度ニ經過シ、P B 劑ハ800倍、T 劑ハ3200倍溶液ニ於テ對照値ニ等シキ増殖ヲ示セリ。

茲ニ於テ全實驗成績ヲ通覽スレバ、各種製劑ノ鶏胎兒心臟組織ノ發育ニ對スル、比較成長價或ハ成長係數ヨリ製劑間ニ優劣ノ差ノ存スルヲ明ラカニ認メラル。本實驗ニ於ケル如ク、或種ノ藥劑ガ或ル濃度ニ於テハ發育ヲ抑制シ、又或ル濃度ニ於テハ却ツテ發育ヲ促進スル作用ヲ有スルハ如何ナル機轉ニ依ルモノナリヤニ就キ種々考按サル所ナリ。生體ニ對シ或ル藥劑ヲ過剰ニ投與セン場合ニ於テモ其ノ影響ハ輕微ニシテ障礙作用ヲ呈セズ、且組織學的ニモ何等ノ變化ヲ起サズ過剰ノ藥劑ハ容易ニ排出セラル、然ルニ組織培養法ニ於ケル如ク容器内ニアル組織ニ於テハ、生體ト大イニ其ノ趣ヲ異ニシ組織ノ生活上排泄作用ヲ缺キ、生體ニ於ケル如ク過剰分ノ排泄不可能ナルハ首肯セラルルヲ以テ組織生活狀態ニ對シソノヨツテ來ル變調モ考ヘラルルハ勿論ナリ。然レドモ前述 P 劑ニ於ケル如ク或ル一定濃度(400倍溶液ノ如キ)ニ於テ特ニ組織ノ發育ニ對シ顯著ナル促進的刺戟作用ヲ有スルハ、從來ノ藥劑乃至消毒殺菌劑ト趣ヲ異ニスルト考ヘザルヲ得ズ。固リ複雑ナル生活體內ノ現象ハ、俄ニコレヲ即斷シ能ハズト雖モ、余ハ少クトモ彼ノ所謂化學療法劑(Sulfonamid)劑ノ生活體內ニ於ケル作用機轉ノ本態モ茲ニ存スルモノナランカト推察ス。

次ニまうすニ對スル DLM ノ觀察ニ依ツテモ相當強力ナル毒性ヲ有シ P 劑並 A 劑ハ1.0cc 以上ノ注射ニ耐エ得ルモ G 劑ハ0.2cc P B 劑ハ0.1cc T 劑ハ0.1cc ノ注射ニヨリ直チニ假死狀態ニ陥リ數時間乃至24時間以内ニ斃死ス。如斯、動物實驗ニ於テモ示表ニミラルル如ク製劑間ノ毒性ノ相違ヲ大略測定シ得ラルト雖モ、實驗動物個々ノ大サ、性別、感受性ニヨリテモ其ノ結果ハ左右セラルルノミナラズ、微量測定ニ對シテハ本實驗ハ正確ヲ期シ難ク之等ノ缺點ヲ除去セシメントメ茲ニ組織培養法ニヨル測定ヲ推賞スル所以ナリ。

要スルニ化學療法劑即チ Prontosil 類並 Sulfonamid 製劑間ニ於テ明ラカニ優劣ノ差ヲ認メ得タリ、然レドモ之等優劣云々ガ直チニ臨床治療上招來スル副作用ノ唯一無二ノ原因ナリト考ヘザルハ既述セルトコロナレドモ、各種製劑ハ其ノ毒性ヨリ觀テ臨床ニ無批判的濫用ヲ慎ムベキモノト信ズルノミナラズ選擇吟味ニヨツテ幾分タリトモ忌ムベキ副作用ヲ免ルルモノナランカ、敢テ大方ノ叱正ヲ希フモノナリ。

第 5 章 結 論

各種製劑ノ鶏胎兒心臟組織ノ發育ニ及ボス影響ヲ觀察セシニ其ノ稀釋度ニ隨ヒ、或ハ抑制

的ニ或ハ促進的ニ作用シ其ノ至適濃度ニ差異ヲ認ム。即チ培養時間ト成長係長トノ相互關係ヲ示セバ、培養24時間ニ於テハ P 劑ハ800倍、G 劑ト P B 劑ハ1600倍、A 劑ト T 劑トハ3200倍溶液ニテ對照値ニ達シ、培素48時間ニ及ベバ、P 劑並ニ G 劑ハ400倍 P B 劑ハ3200倍、A 劑並ニ T 劑トハ6400倍ニ於テ對照ノ發育ニ接シ、培養72時間ニ至レバ P 劑ハ斷然50倍ニテ G 劑ハ400倍、A 劑及ビ P B 劑ハ800倍 T 劑ハ1600倍溶液ニ於テ對照ヲ凌駕スル發育ヲ呈セリ。

終リニ臨ミ御懇篤ナル御指導ト御校閱ヲ賜リタル恩師木村教授並星野教授ニ謹ンデ深謝ノ意ヲ表ス、尙植田助教授始メ教室員ノ御助言ヲ感謝ス。

文 献 後 出