p-Hydrazinobenzenesulfoguanidine の実験的結核の 化学療法に関する研究

武田 徳晴・岡野 光雄・前島世志子・三浦 幸夫

東京大学傳染病研究所第3研究部 (部長 教授 武田徳晴)

[受付: 6月1日, 1950年]

p-Hydrazinophenylsulfonamide を基礎とした結核の化学療法に関する研究は数次にわたり報告した通りであつて¹⁾²⁾, その誘導体の一つである

p-Glucohydrazonophenylsulfonamide

1-(p-Sulfamylphenyl)-semicarbazide

についてもその毒性の減退と抗菌性を主として報告した³⁾⁴⁾⁵⁾。

しかしこの二つはいずれも Hydrazino 基に Glucose 或は尿素を結合したもので、

p-Glucohydrazonophenylsulfonamide の如きは毒性の減退はあるが、抗菌性の減弱は避けることはできない。

1-(p-Sulfamylphenyl)-semicarbazide は全く無毒といつてよく、同じく Semicarbazide の誘導体である

m-Benzaminosemicarbazide (Cryogenin)

m-Tolylsemicarbazide (Maretin)

に見られた貧血作用は全然伴わないことを報告した。

よつて今回は Hydrazino 基をそのままとした p-Hydrazinobenzenesulfoguanidine

即ち Sulfaguanidine の N⁴-Amino 基を Hydrazino 基で置換せるものを合成し、それにつき実験的結核に及ぼす影響を検したところ、好影響を認めながらとくに挙ぐべき毒性を認めなかつたのでここに報告したい。

I. 使用せる p-Hydrazinobenzenesulfoguanidine について

本物質は当研究室にて合成したもので、融点 192°C,

稜柱状淡黄色結晶である。

合成方法については後日報告したい。

II. 毒力試験

まず実験の順序としてマウスに対する致死量を檢した。マウスは 10g 前後のものを選び、これに金属カテーテルをもつて経口的に澱粉加生理食塩水 0.5 cc 中 100 mg を含有する如く泥状としたものを投與したが、5 匹中 1 匹も斃死するものはなかつた。

次に同様の方法で 0.2 g, 0.1 g 及び 0.05 g の 3 段階に分けて、それぞれ 2 頭宛の、体重 300 g 以上のモルモットに連日 10 日間投與して毎日赤血球数と Hemoglobin 量を測定したが、表 I の示す如く、その間いづれのモルモットにも貧血らしきものは認めず、また何等の異状をも認めなかつた。No. 6 は誤嚥の爲に斃死せるもので毒性のためではない。

III. 実験的結核動物に対する実験

実験に使用したモルモットは 300 g 前後のものを選び、実験対照群とも共に 10 頭宛配し、感染用結核菌は人型 H₂ 株を滅菌生理食塩水 0.5 cc 中 0.1 mg を含有のものをモルモットの右下腹部皮下に接種した。実験期間は 70 日間観察し、その間適時赤血球数並に Hemoglobin 量を測定した。

本物質は菌接種の翌日より 1 週 3 回前記の澱粉加生理食塩水 2 cc 中所要量を含有する如く泥状としたものを注射器の先にカテーテルを接続し動物の胃中に浅く挿入して静かに投與した。投與量はまず 1 回量 50 mg より初め最高量 200 mg に至り実験期間中 1 頭宛総量 3.54 g を投與した。

(1) 体重の変化

TAKEDA, Yoshiharu, OKANO, Mitsuo, MAEJIMA, Yoshiko and MIURA, Yukio: Studies on the chemotherapeutical effect of p-Hydrazinobenzenesulfoguanidine on the experimental tuberculosis. Japan. J. Bact., 5(6): 339-342, 1950.

本報告は昭和 25 年 4 月 20 日の傳染病研究所集談會・第 23 回日本細菌學會總會に於て發表した。

表 1

動物 番 號	動物 前 體 重 (g)	動物 最 終 時 體 重 (g)	投 與 量 (g)	實驗日目に於て赤血球數(萬) Hemoglobin 量(%)										投 與 量 總 量 (g)	脾 重 量 (g)
				第1日目	第2日目	第3日目	第4日目	第5日目	第6日目	第7日目	第8日目	第9日目	第10日目		
21	320	350	0.05	575 88	519 80	476 75	432 70	485 65	558 84	472 74	475 73	505 80	521 82	0.5	0.3
22	300	320	0.05	543 83	542 82	558 85	549 84	538 83	521 80	534 82	556 85	537 83	/	0.5	0.3
23	320	350	0.1	535 82	525 82	520 81	558 85	562 85	567 87	562 86	525 82	568 85	535 87	1.0	0.4
24	360	380	0.1	575 86	569 95	603 90	532 82	525 82	513 79	521 79	562 84	547 82	531 83	1.0	0.6
25	310	320	0.2	534 82	525 83	545 84	565 85	562 86	553 81	537 86	534 85	568 86	541 84	2.0	0.4
26	300	330	0.2	613 91	548 82	577 84	540 83	525 82	603 89	/	/	/	/	2.0	0.4

註 / は斃死せるもの

表 2

動物 番 號	實驗 前 體 重 (g)	最 終 時 體 重 (g)	赤血球數(萬) 並に Hemoglobin 量(%)						
			實驗前	第2週	第4週	第6週	第8週	最終週	
1	300	360	539 85	532 83	544 84	614 84	555 82	575 84	
2	260	380	542 81	498 75	567 84	552 83	571 83	534 84	
3	300	380	563 84	578 83	552 83	534 82	573 84	491 82	
4	320	420	547 85	539 82	584 86	581 86	504 76	545 84	
5	320	300	529 82	536 82	571 85	557 85	613 86	565 86	
6	300	400	531 83	512 81	523 82	544 84	589 86	480 78	
7	280	320	543 84	472 78	527 80	514 80	518 80	530 83	
8	320	380	545 86	514 86	510 73	545 82	590 86	432 75	
9	300	320	576 91	486 78	584 87	595 88	510 80	515 81	
10	230	460	610 91	628 88	529 81	599 89	620 90	599 90	

体重は毎週1回秤量して調べたが、實驗動物及び対照動物共に体重は増加しているが、対照群の方が幾分増加率が高い。

(2) 赤血球數と Hemoglobin 量の変化

表2に示す如く、實驗動物の赤血球數と Hemoglobin 量は實驗期間中ほとんど貧血らしき動搖を示さず、實驗

前と何等異るところがなかつた。

(3) 解剖成績

成績の判定は當研究室における從來の方法でまず感染局所の変化と皮下の各リンパ腺及び内臓の病変を肉眼的に詳細に観察し、その病變程度により符号を以て表わし、一括して表3に掲げた。

表3の示す如くリンパ腺の結核性腫脹は対照群のそれに比較して顯著な差異が認められ、一般的に点狀大から粟粒大の腫脹が多く、ことに感染部位の右腋腺の腫脹は明らかに対照群に比して約 $\frac{1}{2}$ 大である。

また内臓々器の結核病変はこれまた対照群に比して明らかに結核形成阻止的に働いており、とくに脾の結核病変は著しく輕度である。脾の肥大は全く認められず、重量は平均 0.4 g であつて、血球計算の結果とよく一致し、正常モルモットのそれと同様である。

なお対照群の脾の重量平均は 0.7 g である。

總括と考按

緒言においても述べた如く、我々は p-Hydrazinophenylsulfonamide の誘導体の一種として p-Hydrazinobenzenesulfoguanidine を合成し、

まずマウスにつき致死量を見たが、0.1 g の経口的投與では斃死しないばかりでなく、ほとんど何等の異狀を認めない。

これは Phenylhydrazine HCl では 2 mg、また p-Hydrazinophenylsulfonamide HCl では 7 mg の皮下注射で斃死せしめているので、格段の相違と見なければならぬ。

表 3

	動物 No.	淋巴結節									内臓				
		右 膝腺	右 ソケイ 腺	左 膝腺	左 ソケイ 腺	右 腋腺	左 腋腺	後 腹膜 腺	門 脈腺	氣 管支 腺	肺	肝	脾	脾重量 (g)	腎
實 験 群	1	+	—	+	—	+	+	—	+	+	—	—	—	0.5	—
	2	++	—	+	—	—	+	—	+	+	+	—	—	0.3	—
	3	+	—	+	—	—	—	+	+	++	—	—	+	0.4	—
	4	+	—	+	—	—	—	+	+	+	—	—	—	0.4	—
	5	++	—	+	—	+	+	+	—	+	+	—	++	0.5	—
	6	+	—	—	—	—	+	+	—	++	—	—	+	0.5	—
	7	+	+	+	—	+	+	+	+	+	—	—	—	0.3	—
	8	++	—	+	—	—	+	+	—	+	—	—	+	0.5	—
	9	+	+	+	—	+	+	—	—	+	+	—	—	0.4	—
	10	+	—	+	—	+	—	+	+	+	+	—	—	0.5	—
平 均														0.4	
對 照 群	11	++	+	+	+	+	+	+	++	++	—	—	++	0.4	—
	13	+	+	+	+	+	+	+	++	++	—	—	++	1.0	—
	14	++	+	+	—	+	+	+	++	++	—	—	+++	0.5	—
	15	++	—	++	+	++	+	+	++	++	—	—	+++	0.9	—
	16	+++	+	++	—	+	+	+	++	++	—	—	+++	0.7	—
	18	+	—	+	—	—	—	+	++	++	+	—	+++	0.9	—
	19	++	+	+	—	+	+	+	+	++	+	—	+++	0.7	—
	20	++	+	+	+	+	+	++	++	+	+	+	+++	0.7	—
平 均														0.7	

また本物質は1日 0.2g の経口投與でもモルモットに少しも貧血を起さないで、p-Hydrazinophenylsulfonamide HCl がなお貧血作用を持つていると比較すれば注目すべき所見である。

即ち我々は Hydrazino 基をそのままとしながら毒性も貧血も除去しえたことは、緒言にも述べたように、研究目的の一部を達成したことになる。

なお実験的結核に及ぼす影響については、リンパ腺及び内臓共に対照と比較して顯著なる相違を認めるのである。

のみならず Phenylhydrazine HCl 或は p-Hydrazinophenylsulfonamide HCl の場合においては同様結核形成は実験群が極めて軽度であつたが、この場合は貧血を伴い、p-Hydrazinophenylsulfonamide HCl の場合においてもなおある程度の脾腫を認めるのであるが、p-Hydrazinobenzenesulfoguanidine を投與した本実験においては全然脾腫を認めず、脾臓の重量は 0.4g で正常と異

るところがないという好成績を挙げている。

もちろん本実験成績はなお繰返し実験を重ねつゝあるが、また病理組織学的検討もさらに引続き研究中であるので、続報をもつて報告したい。

結 論

(1) p-Hydrazinobenzenesulfoguanidine を合成し、これを 10g 前後のマウスに経口投與により 1回 100mg を投與しても何等の異状を認めない。

(2) 同様の方法によりモルモットに 0.2g, 0.1g 及び 0.05g の 3段階に分ち 10日間連続投與して赤血球数と Hemoglobin 量を測定したが、いずれの実験群においても貧血らしきものを認めなかつた。

(3) 実験的結核に及ぼす影響はリンパ腺及び内臓共に対照に比し顯著な結核形成阻止を認め感染局所リンパ腺並に脾の結核性腫脹及び結核病変はとくに軽度である。

終りに臨み本物質の化学的分析は本研究所第7研究部の諸氏を煩わしたここに厚く謝意を表したい。

文 獻

- 1) 武田, 岡野, 前島: 日本細菌學雜誌. 4(3). 131-133, 1949. (第1報)
- 2) 武田, 岡野, 前島: 日本細菌學雜誌. 4(3). 135-137, 1949. (第2報)
- 3) 武田, 前島, 栗塚: 綜合醫學. 6(19). 1000-1001, 1949.
- 4) 武田, 岡野, 前島: 日本細菌學雜誌. 5(1). 26-28, 1950.
- 5) 武田, 岡野, 前島, 栗塚: 生體の科學. 1(6). 1950.