堀井善一, 亀谷哲治, 山村雄一: 抗菌性物質の研究 (第1報) イソニコチン酸
ヒドラチッド及びイソニコチニルグリシンヒドラチッドの抗菌作用

Zen-ichi Horii, Tetsuji Kametani* and Yuichi Yamamura**: Studies on
the Antibacterial Substances. I. Antibacterial Activities of Isonicotinic
Acid Hydrazide and Isonicotinyl-glycine Hydrazide.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University
of Osaka* and Toneyama Tuberculous Sanatorium.)

著者の一人が 9,10-dimethoxy-3-isonicotinyl-5,6-dihydrobenzoxalocoline の合成研究の際, isonicotinic acid (I) 及び isonicotinylglycine hydrazide (II)¹⁾ を合成原料として用いていたが, 最近アメリカで isonicotinic acid hydrazide が結核化学療法剤として注目されるに至つたため, 著者等の一人山村が各種結核菌について抗菌作用を検討した結果, 次表の如き結果が得られたので報告する。

注目せられる点は化合物 (I) は人型結核菌には奏効するが, 鳥型菌には無効であつた。また化合物 (II) はイソニコチン酸にアミノ酸の1種であるグリシンの結合せるカルボン酸のヒドラチッドであるから如何なる抗菌作用を有するか, 興味を有したが, *in vitro* で検討した結果, isonicotinic acid hydrazide (I) が 10,000,000 倍で発育阻止作用を有するに反して isonicotinyl glycine hydrazide (II) は 30,000~100,000 倍の発育阻止作用を有することが判明した。(但し 1 mg/cc を 1000 倍とする) 化合物 (II) はストレプトマイシンには及ばないがパスより抗菌性が強く, チビオンより更に抗菌性が強いようである。而して化合物 (I) が相当に副作用が強ければ isonicotinyl glycine hydrazide (II) も相当興味あるように思われるが, 現在のところ医薬品としての価値は少いように思われる。

10,000,000 倍で発育阻止

30,000~100,000 倍で発育阻止

次に Kirchner's non protein media (グルタミン酸ソーダ, クエン酸, グリセリン) を用いて *in vitro* で各種結核菌について抗菌作用を検討した結果は次表の如くである。なお次表において×1 は 10,000 倍, ×1,024 は 10,240,000 倍を表わす。またこれらの結果は植付より 2 週間後の結果である。

isonicotinic acid hydrazide の抗菌作用

濃度(単位万)		× 1	× 2	× 4	× 8	× 16	× 32	× 64	× 128	× 256	× 512	× 1024	対照
人型結核菌	H ₂ 株	—	—	—	—	—	/	—	—	—	—	—	卅
	高垣 //	—	—	—	—	—	/	—	—	—	—	+	卅
	H ₃₇ RV //	—	—	—	—	—	/	—	—	—	—	—	卅
	青山 B //	—	—	—	—	—	/	—	—	—	—	—	卅
牛型菌	R ₁₄ //	—	—	—	—	—	/	—	—	—	—	—	卅
鳥型菌	竹尾 //	卅	卅	卅	卅	卅	/	卅	卅	卅	—	卅	卅

上記の結果に依り isonicotinyl glycine hydrazide にも相当の抗菌作用があつたので, イソニコチン酸に各種のアミノ酸を結合せしめた化合物のヒドラチッドを合成し, その抗菌性を検討したい。

終りにのぞみ種々に御助言を賜つた東大教授菅沢先生に厚く感謝の意を表する。

大阪大学医学部薬学科, 国立刀根山結核療養所

* Hotarugaiké, Toyonaka, Osaka.

** Minamitoneyama, Toyonaka, Osaka.

1) 亀谷, 飯田: 本誌 71, 999 (1951).

Summary

Antibacterial activities of isonicotinic acid hydrazide and isonicotinylglycine hydrazide, *in vitro*, against tubercle bacilli (human, bovine and avian types) were tested. The former was found to inhibit the growth of bacilli at 10,000,000 dilutions, while the latter showed the same activities at 30,000~100,000 dilutions, both against human and bovine types. Both compounds were totally ineffective against avian tubercle bacilli.

(Received May 12, 1952)

渡辺 厚, 鎌田政喜: パス中のメタアミノフェノールの比色定量

Atsushi Watanabe and Masaki Kamada: Colorimetric determination of m-Aminophenol in Sodium p-Aminosalicylate.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.*)

パス (パラアミノサリチル酸ソーダ) は脱炭酸しやすく, 毒性あるメタアミノフェノール (以下マップと略称する) を生成するので, パス中のマップの正確な定量法が望まれている. 従来の方法はパス中のマップを溶媒で分離し, 例えばこれをジアゾ化して比色するのであるが, この方法では揮発性アミンであるマップが溶媒と一緒に留去したり熱のために失われるおそれがある. 著者等は 2,6-デクロルヒノクロイミドを試薬とするマップの新しい比色定量法を見出した. この方法はパスの共存で行えるので操作に抽出, 蒸留等が入らないから微量のマップでも正確に検出定量出来る.

定量操作法 試薬として (1) アンモニア水 27%, (2) ホルマリン 35%及び (3) 2,6-デクロルヒノクロイミドの 0.01%ブタノール溶液 (ヒノイミド試薬) を調製する.

検体がパスの粉末の場合はそのまま秤量し, 1 cc 中にパス 1 mg (又は 10 mg) を含む水溶液を調製し検液とする. 検体がパスの水溶液の場合は予めパスを定量した後, 同様に検液を調製する. 検液 1 cc をとり, アンモニア水 0.2 cc とホルマリン 0.6 cc を加え, 5 分間放置後ヒノイミド試薬 0.1 cc を加え, 水で全量を 5 cc とする. よくふりまぜ, 約 1 時間半放置後 590 m μ の吸光度を測定する. 別に新に精製したマップを含まないパス 1 mg とマップ 5~50 γ を用いパス中にマップを含む溶液を調製し前記検液の場合と同様の操作で呈色反応を行い, 590 m μ の吸光度を測定して検量線をつくる. 検体中のマップの量はこの検量線から求められる.

検体中のマップの量がパス 1 mg に対し 5 γ 以下の場合は 1 cc 中にパス 10 mg を含む検液を調製し上記と同様に定量操作を進める. この場合にはホルマリンの添加量を 1.4 cc とし, 検量線の作成は 1 cc 中パス 10 mg として同様に行う.

定量操作の検討

1) 試薬の添加量及び順序 この定量法はパスの存在でマップを定量する事が主眼である. ヒノイミド試薬は通常用いられているようにアルカリ性緩衝液又は単に水酸化ナトリウムと用いるとマップの呈色がパスの呈色と類似した赤い色になり分離定量が困難である. 著者等はアンモニアとホルマリンを併用する方法でマップの呈色を青色に移行させパスの呈色と分離することに成功した.

2) 呈色液の吸光度曲線 パス 1 mg 中マップ 5 γ を含む液を上記の操作で呈色させた場合の吸光度曲線は第 1 図に示される. 590 m μ の吸収極大はマップの呈色に基づくものである. 呈色の時間的変化は反応後 60~90 分が最大でかつ安定する.

3) 検量線 パス 1 mg 中マップ 5~80 γ 含む場合の検量線を試みにつくると第 2 図の通りである. 図からわ

* Juso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.