U. D. C. 615.778-092.21 : 576.852.211-095.18

有田隆一：チオアセタゾーンの体内変化に関する研究（第8報*）

チオアセタゾーンの体内分解産物の抗菌力について

Takaichi Arita: Studies on the Change of Thioacetazone *in vivo*. VIII.On the Tuberculostatic Effects of the Decomposition
Products of Thioacetazone.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto**)

Antibacterial action of chief decomposition products of thioacetazone was examined with human type tubercule bacilli H 37 Rv strain. As shown in Table I, *p*-aminobenzaldehyde thiosemicarbazone alone was found to have about the same antibacterial action as that of thioacetazone. A 10 : 1 mixture of thioacetazone and its biological decomposition products was examined similarly and none of the decomposition products seemed to affect the antibacterial action of thioacetazone. In spite of the fact that the blood level of thioacetazone is low and tissue level is said to be generally lower than its blood level, thioacetazone is effective for various kinds of tubercular diseases and it is thought that an indirect action of thioacetazone, besides the direct action on the bacilli, cannot be disregarded.

(Received March 26, 1956)

チオアセタゾーンの血中濃度は従来の文献によれば一般に可成り低い値を示しており^{1) 4)} 1日100mg前後の常用量を内服するときはその血中濃度は Domagk⁵⁾の発表した結核菌に対する試験管内発育阻止有効濃度にも達しない。組織中の濃度も有馬氏⁶⁾によれば血中濃度よりも低いことが報告されている。それにもかかわらずチオアセタゾーンの投与が多くの結核症に有効な結果を与えることが知られているのでチオアセタゾーンの体内分解物中にチオアセタゾンより強力な抗菌力を有するものが存在するのではないかと、或いはこれ等分解物がチオアセタゾンと共存するとき強力な抗菌性を現わすのではないかと考えられる。従つて著者はチオアセタゾーンの主な体内分解物の抗菌力及びチオアセタゾンとこれ等分解物との混合時の抗菌力を人型結核菌 H 37 Rv 株を用いて試験管内結核菌発育阻止濃度の測定により検討した。これ等分解物中には既に抗菌力の知られているものもあるが、チオアセタゾーンの抗菌力と比較する必要のあるため同時にその抗菌力をも測定した。*p*-アミノ安息香酸については Domagk はチオアセタゾーンの抗菌力に影響を与えず、従つてチオアセタゾンに対して拮抗性はないことを報告しているが著者の実験においても同様に *p*-アミノ安息香酸の添加による抗菌力の低下は認められなかつた。著者の検出した分解物中では *p*-アミノベンズアルデヒドチオセミカルバゾンがチオアセタゾンと同程度の抗菌力を示した以外は抗菌力を有すると思われるものは認められなかつた。またこれ等体内分解物をチオアセタゾンと混合したときもチオアセタゾーンの抗菌力に影響を及ぼすと認められるものは存在しなかつた。従つてチオアセタゾーンを内服するときのチオアセタゾーンの有する抗菌力にはその体内分解物による影響はないものとする。

Table I. Bacteriostatic Activity of the Decomposition Products of Thioacetazone

Decomposition product	1 : 10000	1 : 20000	1 : 40000	1 : 80000	1 : 160000
Thioacetazone	—	—	+	+	+
<i>p</i> -Aminobenzaldehyde thiosemicarbazone	—	—	+	+	+
<i>p</i> -Acetaminobenzaldehyde	—	+	+	+	+
<i>p</i> -Acetaminobenzoic acid	+	+	+	+	+

* 第7報：本誌 76, 999(1956).

** Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) Heilmeyer: Arch. exptl. Path. Pharmacol. 210, 422(1950).

2) Simmons: Am. Rev. Tuberc. 62, 128(1950). 3) 光井：臨床と研究 29, 24(1952).

4) 掛見, 有田：薬剤部長会年報 13, 98(1954).

5) Domagk: Am. Rev. Tuberc. 61, 8(1950).

6) 有馬：鹿児島医大紀要 4, 1(1953).

<i>p</i> -Aminobenzoic acid	++	+++	+++	+++	+++
Thiosemicarbazide	+++	+++	+++	+++	+++
Glucose thiosemicarbazone	+++	+++	+++	+++	+++
Glucuronolactone thiosemicarbazone	+++	+++	+++	+++	+++
Thioacetazone + Decomposition products (10:1)					
<i>p</i> -Aminobenzaldehyde thiosemicarbazone	—	—	+	++	++
<i>p</i> -Acetaminobenzaldehyde	—	—	++	++	++
<i>p</i> -Acetaminobenzoic acid	—	—	—	++	++
<i>p</i> -Aminobenzoic acid	—	—	—	++	++
Thiosemicarbazide	—	—	+	++	++
Glucose thiosemicarbazone	—	—	+	++	++
Glucuronolactone thiosemicarbazide	—	—	+	++	++
— 肉眼的に発育を認めないもの			+	管底にのみ菌の発育を認めるもの	
++ 管底, 液面共に菌の発育を認めるもの			+++	管壁にまで菌の増殖進展を認めるもの	

チオアセタゾンは種々の結核症に有効であり、またチオアセタゾンを内服する患者の血清には結核菌発育阻止力があるといわれているにもかかわらず、その血中濃度は低く結核菌発育阻止有効濃度以下で、またその体内分解物中にもチオアセタゾンの抗菌力を増強せしめるようなものも認められなかつたこと等より考えるときチオアセタゾンの作用は直接に菌に作用するという以外に間接的因子をも無視すべきではないと考える。

本実験に際し御指導を戴いた京都大学薬学科掛見教授、宇野助教授に深く感謝すると共に本実験に御協力を戴いた京都大学結核研究所渡辺林造博士に厚く感謝する。

実 験 の 部

検体溶液の調製 検体 10 mg を蒸留水またはプロピレングリコール 5 cc に溶解。100° で 15 分間滅菌、チオアセタゾーンとの混合検体はチオアセタゾーン 10 mg をプロピレングリコール 4 cc に溶かし、これに混合すべき検体 10 mg を水またはプロピレングリコール 10 cc に溶解した液 1 cc を合して 5 cc となし検体溶液とした。

抗菌試験 Table I に記載の化合物につき、人型結核菌 H 37 Rv 株に対する抗菌作用を、10% 山羊血清加 Kirchner 培地により検した。但し培地中でのプロピレングリコールの濃度は 5% 以下で盲検の結果殆んど菌発育に影響していない。菌浮游液の調製：Kirchner 培地 6 cc に小硝子球を入れ Sauton 培地より H 37 Rv 株 1 白金耳を移植し 3~4 週間培養、これに生理食塩水 2 cc を加えよくふりまぜて菌塊を破碎し 20 分放置後上部の乳濁部 1 cc を別の滅菌試験管にとり生理食塩水 4 cc を加える。実験方法：倍数希釈法により行つた。成績判定：4 週間後に各試験管を肉眼的に検し菌の集落発生の有無強弱により判定した。

京都大学医学部薬学科