結核化学療法剤の探求

第 12 報　PAS-Alkylester 及び -Arylester 類の試験管内結核菌発育阻止作用について

京都大学結核研究所　化学療法部（主任　教授　内藤　益一）

津久間 俊 次，中 西 通 泰，池 田 宣 昭
中 井 準，吉 原 宣 方

(38.9.3.　受付)

緒　言

結核化学療法に於ける一次薬剤として，PAS が重要な位置を占めていることは，疑問の余地がない。しかし大量投与に伴なう冒腸障害や，SM にまさる制菌力をもちながら著明な治療効果を示さぬことなど，なを二，三の問題を残している。

1950年に PAS の phenylester が極めて強い制菌作用を示すことが発見され，私どもも[1]，このものの制菌力が PAS の約10倍であることを認め，1952年にこの成績を報告した。その後共同研究者の藤川ら[2]は，PAS の alkylester, arylester, 及びその halogen 化物合計12種を合成し，吾々の研究室で試験管内制菌力を検討した処，(1)PAS の alkylester は却って制菌力が減弱するが，arylester は10〜20倍制菌力が増強される。(2)とくに p-methoxyphenylester の制菌力は極めて強い。(3) halogen 化しても制菌力は増強せず，むしる弱くなる等の傾向が明らかになり，その成績を薬学雑誌[3,4]，及び医学雑誌[5] に報告した。一方鈴木[6] も PAS-arylester 5種を合成，制菌力を検討し，その強大な制菌作用を認めている。

外国に於いても，PAS-phenylester に関して Broderson[7,8], Freire[9] 等の報告があり，いずれも PAS や SM にまさる試験管内制菌力を認めている。この中で Broderson は，鳥型菌を用いた動物実験では無効，人型菌を用いた治療実験では PAS より有効で SM に近い効果を認めたが，水に難溶のため毒性を正確に知り得なかったとのべている。

五味[10]は，血清蛋白との結合力が低い PAS 誘導体を求めて，o-Oxyphenyl-PAS を報告し，動物実験で PAS よりすぐれた治療効果を得た。研究室の谷[11]は，PAS-phenylester 及び -methoxyphenylester を経口投与したときの家兎血中制菌力持続時間を測定し，PAS-Ca 投与時に比してより長く持続することを証明し，恒村[12]も o-Oxyphenyl-PAS について同様の実験を行ない，PAS-Na 投与時よりも延長することを認めた。

臨床実験の報告は少く，Meyer[13] は PAS に耐えられぬ患者に PAS-phenylester が用いられると述べ，Balogh[14] は，20例は PAS 投与時とかわりなく，19例は却って poor tolerance であったと記載している。

以上の様に，PAS を phenylester 又はその誘導体とすることによって著しく制菌力が増強する点から，PAS-phenylester 類は PAS 誘導体の中で最も期待出来るものの一つであるが，水に難溶なために毒性や治療効果を正しく把握出来ないことが最大の難点となっている。

そこで私共は，PAS-phenylester 類の水溶性化を意図し，これらの NH_2 基にコハク酸，マレイン酸，又はフタル酸を結合させ[15]，以前に報告した PAS-ester 類と共に制菌力を検討

したので，その成績を報告する。本論文には既に薬学雑誌[16]に発表したものの一部を再検した成績が含まれている。

実験材料及び実験方法

詳細は第5報[18]記載の通りである。即ち10%牛血清加 Kirchner 培地を用いて検体稀釈列を作り，これに Tween-albumin 培地に10日前後培養した H37Rv 株培養液を10倍に稀釈して作成した菌液を駒込ピペットで1滴づゝ接種，37°C 4週間培養後判定した。1試験管当りの培地量は 2cc で，接種菌量は培地 1cc 当り約 0.01mg に相当する。検体は凡て Propylen-glycol で 1,000γ/cc に溶解，100°C，30分間蒸気滅菌したのち，蒸溜水で所要濃度まで稀釈した。対照の PAS-Na の溶解，滅菌には，70% Ethanol を用い

実　験　成　績

検体の化学名，構造式，発育阻止最低濃度(MIC)，及び PAS 比を表に示した。この中 PAS 比とは，対照の PAS-Na の MIC で検体の MIC を除した値で，この値が小さい程制菌作用が強いことを意味する。

No. 1〜5 までの PAS-alkylester 類の制菌力は，凡て対照の PAS-Na のそれよりも著しく弱いが，alkyl 基の炭素数が増加するに従って，この炭素数の範囲では，制菌作用の増大が認められた。cylohexylester の制菌力は弱い。これに反して No. 7〜12 の phenylester, tolyl-ester, 及び methoxphenylester は，PAS-Na の5〜20倍の制菌作用を示した。これらの aryl-ester 類に比して，o-Oxyphenylester の制菌力はやや弱いように思われる。

No.14〜24 までは，No.1〜12（No.6 を除く）に対応するコハク酸化合物で，No.14〜19 までの alkylester 類のコハク酸化合物は制菌力の低下が著しく，No.20〜24 までの arylester 類のコハク酸化合物でも MIC は 0.5〜1.0γ/cc で，母体の arylester の MIC の30〜60倍，PAS-Na の3〜6倍であって，PASにかわり得る程すぐれたものはなかった。

No.25〜32 までは，マレイン酸化合物で，コハク酸化合物と同様に，母体の PAS-alkylester, -arylester に比べても，対照の PAS-Na に比べても，制菌力弱く，マレイン酸と結合したための制菌力の低下が目立った。

No.33〜42 までは，フタル酸化合物である。この中 No.33〜36 までの PAS-alkylester 類のフタル酸化合物は，制菌力弱く，注目すべきものはなかったが，No.37〜42 までの arylester 類のそれは，母体の PAS-arylester の制菌力より弱いとはいえ，PAS-Na とは同等又はそれ以上の制菌力を示した。とくに No.40 の 4-phthalsäure-monoamido-2-oxy-benzoesäure-p-tolylester 及び No.42 の 4-Phthalsäure-mono-amids-2-oxy-benzoesäure-p-methoxyphenyles-ter は PAS-Na の2〜4倍強い制菌力を示した。

総括並びに考按

以上の実験成績をみると，PAS の alkylester は，alkyl 基の炭素数の増加にともなって，制菌力も強くなる傾向が認められるが，母体の PAS-Na の制菌力に比べて著しく弱い。しかし PAS phenylester の類の制菌力は著しく強く，PAS の10〜20倍に及ぶものがあり，とくに-p-tolyl ester, -p-methoxyphenylester の制菌力がすぐれている。即ち先きに報告した私共の結論[3~5]を再確認したわけである。

しかしながら，水溶性化を目的として合成された，これら PAS-ester 類のコハク酸化合物，マレイン酸化合物，及びフタル酸化合物の制菌力は，いずれも母体の PAS-ester 類の制菌力よりも減弱した。この減弱の程度は，コハク酸化合物に最も著しく，フタル酸化合物で最も軽度であった。この為フタル酸化合物の中，arylester 類には PAS と同等又はそれ以上の制菌力を示したものがあった。とくに 4-Phthal-säure-monoamido-2-oxybenzoesäure-p-tolyle-ster 及び -p-methoxyphenylester の MIC は夫々 0.0313, 0.0625γ/cc で INH のそれに匹敵する。若しその分子量を考慮に入れるならば，PAS に比べて夫々12.8倍，6.6倍強い制菌力をもつことになる。したがってこれら2検体は，水溶性化し得る PAS-phenylester 誘導体として注目に値いする。しかし PAS に関しては，制菌力や

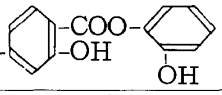
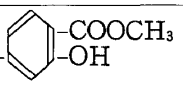
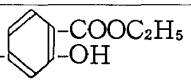
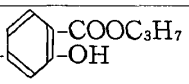
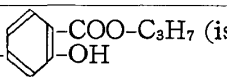
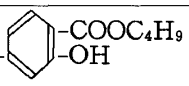
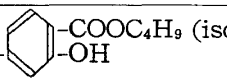
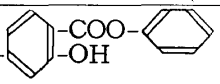
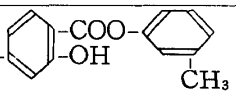
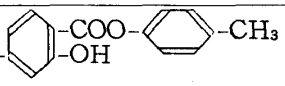
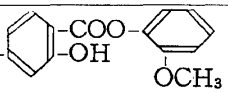
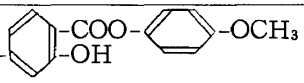
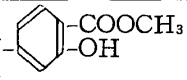
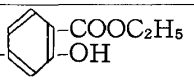
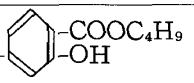
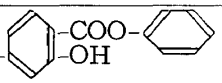
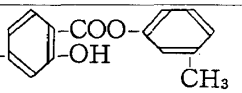
溶解性の他に，血清蛋白との結合性[10]，消化管内に於ける変化[17]，細胞親和性，血中濃度の持続性等の問題があり，これ等の点に充分な配慮が必要であろうと考えている。

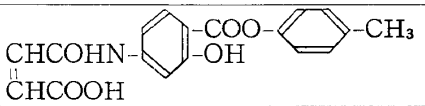
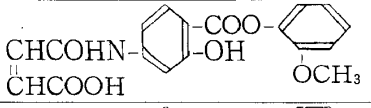
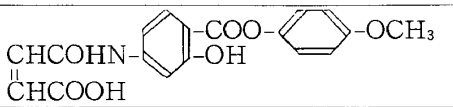
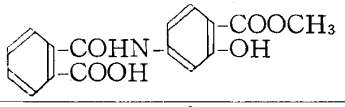
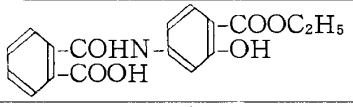
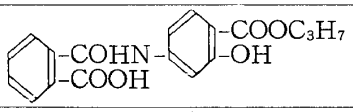
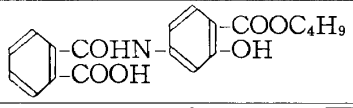
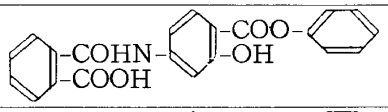
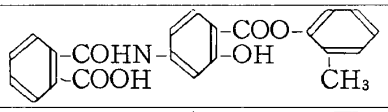
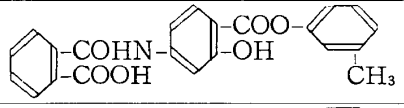
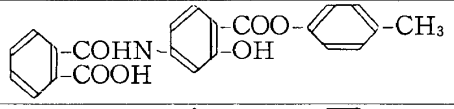
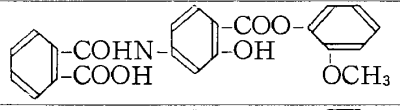
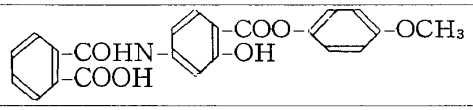
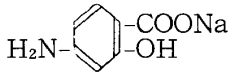
結　　論

PAS-alkylester, -arylester, 及びこれらを水溶性化する目的で合成された PAS-ester 類の NH_2 基とコハク酸，マレイン酸，又はフタル酸と結合させた化合物合計41種の PAS 誘導体について，H37Rv 株に対する制菌作用を検討し，これらの酸塩では制菌力の低下が著しいが，4-Phthalsäure-monoamido-2-oxy-benzoesäure-p-tolyester 及び 4-Phthalsäure-monoamido-2-oxy-benzoesäure-p-methoxy-phenylester が対照の PAS-Na よりすぐれた制菌力を示すことを認めた。

終りにのぞみ，検体を合成された京都薬科大学藤川福二郎教授並びに平井邦夫助教授に深謝すると共に，実験にあたって協力頂いた研究室宮崎晃一氏に謝意を表する。

検体番号	化学名	化学構造式	MIC	PAS 比*
1	p-Amino-salicylsäure-methylester	H_2N-C$_6$H$_3$(-OH)-$COOCH_3$	25	160
2	p-Amino-salicylsäure-ethylester	H_2N-C$_6$H$_3$(-OH)-$COOC_2H_5$	25	160
3	p-Amino-salicylsäure-propylester	H_2N-C$_6$H$_3$(-OH)-$COOC_3H_7$	12.5	80
4	p-Amino-salicylsäure-isopropylester	H_2N-C$_6$H$_3$(-OH)-$COOC_3H_7$ (iso)	12.5	80
5	p-Amino-salicylsäure-isobutylester	H_2N-C$_6$H$_3$(-OH)-$COOC_4H_9$ (iso)	5.0	32
6	p-Amino-salicylsäure-cyclohexylester	H_2N-C$_6$H$_3$(-OH)-COO-CH(CH_2-CH_2)(CH_2-CH_2)-CH_2	>20	>128
7	p-Amino-salicylsäure-phenylester	H_2N-C$_6$H$_3$(-OH)-COO-C$_6$H$_5$	0.0156	0.1
8	p-Amino-salicylsäure-o-tolylester	H_2N-C$_6$H$_3$(-OH)-COO-C$_6$H$_4$-CH_3 (o)	0.0313	0.2
9	p-Amino-salicylsäure-m-tolylester	H_2N-C$_6$H$_3$(-OH)-COO-C$_6$H$_4$-CH_3 (m)	0.0313	0.2
10	p-Amino-salicylsäure-p-tolylester	H_2N-C$_6$H$_3$(-OH)-COO-C$_6$H$_4$-CH_3 (p)	0.0078	0.05
11	p-Amino-salicylsäure-o-methoxyphenylester	H_2N-C$_6$H$_3$(-OH)-COO-C$_6$H$_4$-OCH_3 (o)	0.0156	0.1
12	p-Amino-salicylsäure-p-methoxyphenylester	H_2N-C$_6$H$_3$(-OH)-COO-C$_6$H$_4$-OCH_3 (p)	0.0156	0.1

検体番号	化学名	化学構造式	MIC	PAS 比*
13	p-Amino-salicylsäure-o-oxyphenylester	H_2N- 	0.313	2.0
14	4-Bernsteinsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-methylester	CH_2COHN-  CH_2COOH	>20	>128
15	4-Bernsteinsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-ethylester	CH_2COHN-  CH_2COOH	>20	>128
16	4-Bernsteinsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-propylester	CH_2COHN-  CH_2COOH	>20	>128
17	4-Bernsteinsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-iso-propylester	CH_2COHN-  CH_2COOH	>20	>128
18	4-Bernsteinsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-n-butylester	CH_2COHN-  CH_2COOH	>20	>128
19	4-Bernsteinsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-iso-butylester	CH_2COHN-  CH_2COOH	>20	>128
20	4-Bernsteinsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-phenylester	CH_2COHN-  CH_2COOH	0.5	3.2
21	4-Bernsteinsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-m-tolylester	CH_2COHN-  CH_2COOH	0.5	3.2
22	4-Bernsteinsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-p-tolylester	CH_2COHN-  CH_2COOH	0.5	3.2
23	4-Bernsteinsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-o-methoxyphenylester	CH_2COHN-  CH_2COOH	1.0	6.4
24	4-Bernsteinsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-p-methoxphenylester	CH_2COHN-  CH_2COOH	1.0	6.4
25	4-Maleinsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-methylester	$CHCOHN$-  $CHCOOH$	>20	>128
26	4-Maleinsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-ethylester	$CHCOHN$-  $CHCOOH$	>20	>128
27	4-Maleinsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-n-butylester	$CHCOHN$-  $CHCOOH$	20	128
28	4-Maleinsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-phenylester	$CHCOHN$-  $CHCOOH$	0.25	1.3
29	4-Maleinsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-m-tolylester	$CHCOHN$-  $CHOOH$	0.125	0.8

検体番号	化学名	化学構造式	MIC	PAS 比*
30	4-Maleinsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-p-tolylester		**	
31	4-Maleinsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-o-methoxyphenylester		1.0	6.4
32	4-Maleinsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-p-methoxyphenylester		0.25	1.3
33	4-Phthalsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-methylester		>1.0	>6.4
34	4-Phthalsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-ethylester		>1.0	>6.4
35	4-Phthalsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-propylester		>1.0	>6.4
36	4-Phthalsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-butylester		>1.0	>6.4
37	4-Phthalsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-phenylester		0.125	0.8
38	4-Phthalsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-o-tolylester		0.25	1.3
39	4-Phthalsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-m-tolylester		0.25	1.3
40	4-Phthalsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-p-tolylester		0.0313	0.2
41	4-Phthalsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-o-methoxyphenylester		0.125	0.8
42	4-Phthalsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-p-methoxyphenylester		0.0625	0.4
対照	PAS-Na		0.156	1.0

* PAS 比 検体の MIC/対照 PAS-Na の MIC　　** Propylen- glycol に難溶のため不検

文　献

1) 内藤益一，ほか：薬学雑誌，72：1047，(1952)
2) 藤川福二郎，ほか：薬学雑誌，74：1155，(1954)
3) 内藤益一，ほか：薬学雑誌，73：433，(1953)
4) 内藤益一，ほか：薬学雑誌，73：911，(1953)
5) 吉村百助：胸部疾患，2：359，(1958)
6) 鈴木信：薬学雑誌，74：703，(1954)
7) Broderson, R., et al: Acta Pharmacol. Toxicol., 9: 297, (1953), Chem. Abst., 50: 5923, (1956) より引用
8) Broderson, R., et al: Acta Pharmacol. Toxicol., 11: 307, (1955), Chem. Abst., 50:

2847, (1956) より引用
9) Freire, S. A., Compt. rend., 231: 729, (1950) Chem. Abst., 45: 3457, (1951) より引用
10) Gomi, J.: Ann. Rept. Jap. Assoc. Tuberc., No.3: 1, (1958)
11) 谷辰二：京大結研紀要，5：100, (1956)
12) 恒村俊郎：京大結研紀要，7：3号増刊3，342, (1959)
13) Meyer, H. C.: Antibiotics Ann., 1957-1958: 614, Chem. Abst., 52: 14002, (1958) より引用
14) Balogh, A., et al: Med. Klin., 53:1561, (1958), Chem. Abst., 52: 18863, (1958) より引用
15) 藤川福二郎，ほか：薬学雑誌，76：1324, (1956)
16) 内藤益一，ほか：薬学雑誌，78：682, (1958)
17) Frederiksen, E., et al: Acta Pharmacol, Toxicol., 14: 58, (1957), Chem. Abst. 53: 18284, (1959) より引用
18) 津久間俊次，ほか：胸部疾患，2：448, (1958)