基の炭素数が C_{12} 及び C_4 であるにも拘らず、その間に何等の差異も認められない。この事は先に我々が得た o-Aminophenol-alkylether の陽性の NH_2 を陰性の OH で置換すれば効果がなくなるという結果とよく一致する。

以上を綜合して次の結論が導かれる。

結 論

- 1) \bigcirc 型の化合物に於てはRが Alkyl 基である場合、Rの炭素鎖を長くすれば、Xが NH_2 , $NHC \bigcirc_{NH_2}^{NH}$ の如き陽性の基である時には抗菌力が現はれ、OH, $NHCH_2$ COO, $NHCH_2$ SO_3 の如き陰性の基である時には抗菌力は現われない。(但し、Rは飽和直鎖炭素数偶数)
- 2) 抗菌力が現われる場合、Rの炭素数と抗菌力との間には一定の関係があり、炭素数12附近で最大値をとる。

para-Metoxy-benzaldehydthiosemicarbazone (TB II)

の結核菌発育阻止作用 (第1報)

澁 谷 謙 吉

Thiosemicarbazone 誘導体、特に para-Acetylamino-benzaldehyd-thiosemicarbazone (TB I) に就ては先に Domagk が廣範な研究を発表して以來、 我國に於ても多くの追試がなされているが、その副作用、特に肝障碍によつて臨床的應用に難点があると言われている。

そこで我々は同じ誘導体の一つである benza-Metoxy-para-Idehyd-thiosemicarbazone (TBII) の 結核症に及ぼす影響に就て実験的並びに臨床的研究を行つた。

以下現在までに得た成績を略述する。

化学構造式並に性狀

TBIIは Constitute なる構造を有する白色針狀の結晶で、融点 173°C, 苦味を有し水には殆ど不溶、Alkhol にも難溶であるが、 Ethylenglycol 及び Propylenglykol 等には加温する事によつて比較的によく溶解する。

【試驗管內實驗】

我々は試験管内実験として S. C. C. 及び Kirchner 培地によるものを併用したが、以下 まづ S. C. C. によるものに就て述べる。

使用菌株

岡・片倉培地上で1乃至2週間培養した鳥型菌を使用した。

菌液調製法。 該菌を 10 mg 程度 硝子玉入り コルベン に取り振盪して充分菌塊を細控し、これに Kirchner 原液 10 cc を注加、更に充分振盪した後、2000回轉、2 分遠沈し、その上清をとつて染色、 検鏡し、菌が遊離された狀況を確めた後、使用する。

被檢藥液の調製。 TBI, TBII を Ethylenglykol 又は Propylenglykol に溶解し、先づ 200倍

乃至250倍溶液を作り、同溶媒を以て倍数稀釈を行う。

実施法。 先づ減菌シャーレに脱繊維素山羊血液 2 滴を毛管ビベットを以て取り、次にこれに菌浮遊液 1 滴を加え、次に被檢藥液を 1 滴加え、充分混和した後、予め 2 枚組合せて減菌した載物硝子 1 枚の上に、この混和液を毛管ビベットにより滴下し、他の一枚の載物硝子を覆ひ、 周囲をパラフィンで封じ、 35°C の孵卵器内で、 1 週間培養する。 その後パラフィンを除去し室温で乾燥した後、 0.5% 醋酸加 10% Formalin 水で 1 時間固定し水洗の後 Ziehl-Neelsen 氏染色を行つて檢鏡する。

判定基準は大体次の如くした。

(一):結核菌が個々に散在するもの

 $(-): 2\sim 5$ ケ宛松葉狀になつた菌群を認めるもの

(土):6~10ケの小聚落を認めるもの

(+):11~20ケの聚落を認めるもの

(艹):21~50ケの聚落を認めるもの

(冊):50以上の無数の大聚落を認めるもの

実験成績。 Domagk は卵培地上の実験によつて30万倍迄発育阻止作用を認めているが、 我々は TBI, TBII の何れに於ても数回の実験で25万倍程度の発育阻止作用を認めた。

第1表 S.C.C. (25.9.) 使用菌種 鳥型結核菌,培地 脱纖維素山羊血液,培養期間 10日間

			I	I	H	Ш	V	V <u>I</u>	VI	VIII	К	K	K	GK	GK	GK
	稀釈倍数 聚 落		8,000 ×	16,000 ×	32,000 ×	64,000 ×	128, 000 ×		512, 000 ×	1,024, 000 ×	対		照	Ethy	ylengl	ykol
твІ	1	單孤菌	散在	散在	散在	散在	散在	散在	散在	散在	散在	散在				
	2	2 - 5	0	2	0	3	4	3	6	2						
	3	6 -10	0	0	0	0	0	2	3	2						
	4	11-20	0	0	0	0	0	0	2	0	5			3	8	1
	5	21-50	0	0	0	0	0	0	0	1	2		2	4	1	2
	6	51-∞	0	0	0	0	0	0	0	0		1	1			
	刿	定	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(+)	(#)	#	##	##	++	#	#
<u> </u>	備	考														
	1	單弧菌	散在	散在	散在	散在	散在	散在	散在	散在						
	2	2 - 5	2	3	0	1	0	4	3	2						
	3	6 -10	0	0	0	0	0	0	10	2						
TBI	4	11-20	0	0	1	0	0	0	0	5						
	5	21-50	0	0	0	0	0	0	0	0						
	6	51 – ∞	0	0	0	0	0	0	0	0						
	刿	定	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(#)						
	備	考														

		I	<u>I</u>	I	Ш	V	VI	VII	VIII	IX	X	К	K	K	GK	GK	GK
	稀釈 倍数 聚落	1,000 ×	2,000 ×	4,000 ×	8,000	16,000	32,000	64,000	128, 000	25 6 , 000	512, 000						
	單 1	多数	多数	散在	散在	散在	多数	多数	多数	多数	多数		:				
	2-5 2	0	0	1	6ケ	1	1	2	5ケ	6ケ	2ケ						
	6-10 3	0	0	0	0	0	0	0	2	5	1		 				
TDI	11-20 4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3				-		
TBI	21-50 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	-					
	51-∞ 6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
	判 定	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(+)	(#)						
	備考																
	單 1	散在	散在	散在	散在	散在	散在	散在	多数	散在	散在						
	2-5 2	0	2	3	2	2	5	2	5	1	2						
	6-10 3	0	1	0	1	O	0	0	2	2	1						
	11-20 4	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0						
TBI	21-50 5	0	0	0	. 0	0	0	0	0	0	1						
	51-∞ 6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						<u>-</u>
	判 定	(-)	(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(+)	(++)						
	備考								·								,

第2表 S.C.C. (25.10.) 使用菌株 鳥型結核菌,培地 脫纖維素山羊血液,培養期間 10日間

尚 Kirchner 培地による試驗管內実驗に就ては時を改めて次に発表する予定である。

【動物体内に於ける結核発育阻止作用】

試験管内実験のみではその実験條件が生体内の條件と異る所から、 その成績が動物実験と必しも平行しない事及び試験管内実験の中でも その方法によりその成績が区々である事は 從來認められている所である。我々は定量培養法を用いて TBI, TBII の発育阻止作用を檢査中であるが、以下その大要を述べる。

実験方法:体重 20 gm 程度の 二十日鼠 の尾靜脈內に岡・片倉培地上で 4 週間培養した人型結核菌 Frankfurt 株 0.1mg を注入感染せしめ、翌日より TBI, TBII を種々の量で投與し一定日数後これを殺し、肺肝脾を無菌的に取出し、これを減菌乳鉢ですりつぶし、各臓器の20倍量の 1% NaOHを加え、充分混和した後、その 0.1cc宛を各 3 本の 1% 苛性加量加、岡・片倉培地の表面に均等に流し、24時間 水平に保つた後封蠟し、37°C で培養し、4 週後培地上の聚落の数を計算する。又別に組織標本を作りその所見を参考とする。

第3表 定量培養 (25-10-19)

人型菌 F 株						твІ		т в Т				
F 株 0.1 mg 尾靜脈		対	FR .	体重	<u>t</u> 24	.5gm 投與量	投與量 1.8mg		.5gm	投與量	2.2mg	
	重肉眼所見	組 織 所 見	聚浴数	重量	肉眼所見	組 織 所 見	聚 落 数	重 肉眼所見	組織所見		聚落数	
牌	稍 200腫 mg大 す	充血像所々 耳態細胞を認 める	1. 500以上 2. 100 凝結水乾燥 3. 500以上	400	著変なし	1. 結核性変 化なし	1.4 2.4	著 200 変 mg な し	,	核性変	1.70ケ 22.5ケ	
肺	著 200変 mgな し	間質性浸潤を 認む 主として白血 球でモノチウ テンをも含む	1. 500以上 2. 500以上 3. 500以上	200	著変なし	1. 結核性 変 化なし	1.67ケ 2.60ケ	著 200 変 mg な し	ļ	i核性 変 なし	1.0ケ 2.9ケ	
居下	著 850変 mgな し	所々に小細胞 浸潤あり	1. 2 2. 43 3. 24	1200	著変なし	1. 脂肪変性 像を認む 2. 結核性 変 化なし	1.07 2.17	著 700 変 mg な し	1	i核性 変 なし	1.27 2.07	

実験成績:第3表に示す様に TBI 及び TBII では対照と比較して遙に聚落数が少く、薬物投與量は TBI 1.8mg, TBII 2.2mg で何れも極めて少量である。

今後投與量及び投與法を変化する事によつて培養成績が如何様に変つて行くかを観察する事は極めて興味ある問題である。

尚組織像に就ては今回の実驗では対照動物と投與群との間に著明な差を認める事が出來なかつた。

[本研究に對しては日本曹達株式會社から種々御支援を頂いた。 附記して深甚の謝意を表する。]

附記 TB I に関してはアメリカでは Robert Behnisch 等による薬剤名の記載と、M. Maxim Steinbach 等の 試験管内及び動物実験があるが、我國では未だ本剤に関する報告を見ない。

Steinbach 等の報告では、 TB は試験管内実験では $1\mu g$ %の濃度で結核菌の発育を阻止し、動物実験でも優秀な成績を示すという事である。

〔文 献〕

- 1) R. Behniseh etc: Amer. Rev. Tbc. Vol. 61. 1
- 2) M. M. Steinbach: Proc. Soc. Exp. Biol. and Medic. Vol. 73, No. 3. July. 1950