

Title	〔第2編〕SOMの急性毒性について(結核化学療法剤としてのオルトアミノフェノール・メタン sulfonate (SOM) に関する生体実験)
Author(s)	久世, 文幸
Citation	京都大学結核研究所紀要 (1964), 13(1): 69-73
Issue Date	1964-09
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/51856">http://hdl.handle.net/2433/51856</a>
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

# 結核化学療法剤としての オルトアミノフェノール・ メタンスルホン酸ソーダ(SOM)に関する生体実験

## 〔第2編〕 SOMの急性毒性について

京都大学結核研究所内科学第1 (教授 内藤 益一)

副 手 久 世 文 幸

(昭和39年8月3日受付)

### 第1章 緒 言

結核化学療法剤としての オルトアミノフェノール・メタンスルホン酸ソーダ(SOM)に関する基礎的研究の一環として、既に当研究室の田中<sup>1,2,3)</sup>は、その試験管内実験の成績を報告した。これに引続き著者<sup>4)</sup>は、SOMの生体実験を志し、第1篇に於てその一部をすでに報告した。

本篇では、マウスを用いた SOMの急性毒性実験の結果を報告する。又、同時に オルトアミノフェノール(OM)の急性毒性も比較検討したのでこれについても報告したい。

### 第2章 実験材料及び実験方法

被検動物は均一系 dd 雌性マウスで体重15g前後のものを使用した。マウスは購入後1週間固型飼料を与え体重の減少のないことを確かめた後に実験に供した。SOMは純末を滅菌蒸留水に溶解し、又、同時に検討した OMは、水に難溶のため、少量の Tween 80 溶液(0.05%)を加え乳鉢でよく磨砕した後、同様滅菌蒸留水で懸濁液として使用した。被検薬液の濃度は、マウス1匹当りの当与量が0.2cc乃至0.4ccになる如くに作成した。又、投与量は予備実験に於て上下の量を定め、以下に述べる如き各段階についてマウスを8匹乃至10匹使用した。経口投与では、1cc「ツベルクリン」用注射器にマウス用ゾンデを着用し胃内に所定量の被検薬液を注入した。又、腹腔内投与では同様1cc「ツベルクリン」用注射器に1/3皮下針をつけ、腹腔内に所定量の被検薬液を注入した。

実験は可及的に1群ごとに早急に行い、時刻を記入

して観察開始の時刻とした。被検動物は被検薬液投与後5時間の間、底面に藁を敷いたガラス製観察箱に入れてその状態を観察した。被検薬液投与後、48時間後に各群の死亡数を数え、Litchfield and Wilcoxon法<sup>5)</sup>により被検薬物のLD<sub>50</sub>を算出した。

### 第3章 実験成績

#### (1) 腹腔内投与による OM と SOM との急性毒性

前述の実験方法により、腹腔内投与による SOM と OM との急性毒性を各群8匹のマウスを用いて検討した成績は表1及び表2の如くで、5%の危険率でLD<sub>50</sub>を算出すれば、OMは500mg/kgでその信頼限界が424~590mg/kg、SOMは5200mg/kgでその信頼限界は4727~5720mg/kgであった。即ちSOMの毒性はOMの毒性に比べてはるかに弱く約1/10であった。

#### (2) 腹腔内投与と経口投与による急性毒性の比較

(1)と同様の方法により、経口投与による SOM と OM との急性毒性を各群10匹のマウスを用いて検討すると共に、同時に腹腔内投与による急性毒性を再検討した。成績は表3、表4、表5及び表6に示した。即ちOMのLD<sub>50</sub>は5%の危険率で、経口投与では、480mg/kgでその信頼限界が414~557mg/kgであり、腹腔内投与では625mg/kgでその信頼限界が543~

表 1 OM のマウスに対する急性毒性 (腹腔内投与, 第1回)

投与量 (mg/kg)	死亡数 使用動物数	死亡率 (%) (観察値)	死亡率 (%) (期望値)	観察値- 期望値 (絶対値)	$\chi^2$ の Contribution
400	0/8	0 (2.9)	9.0	6.1	0.048
500	4/8	50.0	50.0	0	0
600	7/8	87.5	87.5	0	0
700	8/8	100.0 (99.3)	98.4	0.9	0.005
薬剤投与の数 $K=4, N'=8$ $LD_{84}=580\text{mg/kg}$ $LD_{50}=500\text{mg/kg}$ $LD_{16}=420\text{mg/kg}$ $S=1.18$ $fLD_{50}=S^{2.77/\sqrt{N'}}=1.18$					計 0.053 直線の $\chi^2: 0.053 \times 8 = 0.424$ $\chi^2_t: 5.99$ (自由度 $n=2$ ) $\chi^2 < \chi^2_t$ ゆえにデータは有意の差を示さない
$LD_{50}=500$ (424~590)mg/kg $S=1.18$ (1.03~1.36) (危険率: 0.05)					$R=700/400=1.75$ $A=1.055$ $fS=A^{10(K-1)/K\sqrt{N'}}=1.15$

表 2 SOM のマウスに対する急性毒性 (腹腔内投与, 第1回)

投与量 (mg/kg)	死亡数 使用動物数	死亡率 (%) (観察値)	死亡率 (%) (期望値)	観察値- 期望値 (絶対値)	$\chi^2$ の Contribution
4,000	0/8	0 (1.3)	4.0	2.7	0.018
5,000	3/8	37.5	40.0	2.5	0.0025
6,000	7/8	87.5	84.0	3.5	0.009
7,000	8/8	100.0 (99.3)	98.0	1.3	0.009
薬剤投与の数 $K=4, N'=32$ $LD_{84}=6000\text{mg/kg}$ $LD_{50}=5200\text{mg/kg}$ $LD_{16}=4500\text{mg/kg}$ $S=1.15$ $fLD_{50}=S^{2.77/\sqrt{N'}}=1.10$					計 0.0385 直線の $\chi^2: 0.0385 \times 8 = 0.3080$ $\chi^2_t: 5.99$ (自由度 $n=2$ ) $\chi^2 < \chi^2_t$ ゆえにデータは有意の差を示さない
$LD_{50}=5200$ (4727~5720)mg/kg $S=1.15$ (1.07~1.23) (危険率: 0.05)					$R=7000/4000=1.75$ $A=1.04$ $fS=A^{10(K-1)/K\sqrt{N'}}=1.07$

注: S=slope function

$N'$ =期望値で16~84%を示すもの間に使用された動物数の総和

R=最大投量と最小投量の比

A=SとRから求められる値

$fLD_{50}, fS$ はそれぞれ  $LD_{50}, S$  の factor である。

以下各表おなじ

719mg/kg であった。一方 SOM の  $LD_{50}$  は、経口投与では 6800mg/kg でその信頼限界が 6061~7630mg/kg, 腹腔内投与では 6200mg/kg で信頼限界は 5150~7465mg/kg であった。

以上の成績をみると、OM と SOM とはいずれも腹腔内投与と経口投与との両方で急性毒性発現の機作に殆ど差異がないことが明らかになった。又、両投与方法共、SOM の急性毒性は OM

表 3 OM のマウスに対する急性毒性 (経口投与)

投与量 (mg/kg)	死亡数 使用動物数	死亡率 (%) (観察値)	死亡率 (%) (期望値)	観察値— 期望値 (絶対値)	$\chi^2$ の Contribution
200	0/10	0	0.01	0.01	0
400	2/10	20.0	20.0	0	0
600	8/10	80.0	80.0	0	0
800	10/10	100.0 (99.3)	98.0	1.3	0.009
薬剤投与の数 K=4, N'=20 LD <sub>84</sub> =620mg/kg LD <sub>50</sub> =480mg/kg LD <sub>16</sub> =380mg/kg S=1.27 fLD <sub>50</sub> =S <sup>2.77/√N'</sup> =1.16					計 0.009 直線の $\chi^2$ : 0.009×10=0.09 $\chi^2_t$ : 5.99 (自由度 n=2) $\chi^2 < \chi^2_t$ ゆえにデータは有意の差を示さない
LD <sub>50</sub> =480 (414~557)mg/kg S=1.27 (1.18~1.37)					R=800/200=4 A=1.047 fS=A <sup>10(K-1)/K√N'</sup> =1.08

表 4 OM のマウスに対する急性毒性 (腹腔内投与, 第2回)

投与量 (mg/kg)	死亡数 使用動物数	死亡率 (%) (観察値)	死亡率 (%) (期望値)	観察値— 期望値 (絶対値)	$\chi^2$ の Contribution
400	0/8	0 (0.38)	1.2	0.82	0.0056
500	1/8	12.5	12.5	0	0
600	2/8	25.0	41.0	16.0	0.105
700	8/8	100.0 (91.7)	70.0	21.7	0.220
薬剤投与の数 K=4, N'=16 LD <sub>84</sub> =770mg/kg LD <sub>50</sub> =625mg/kg LD <sub>16</sub> =515mg/kg S=1.22 fLD <sub>50</sub> =S <sup>2.77/√N'</sup> =1.15					計 0.3306 直線の $\chi^2$ : 0.3306×8=2.65 $\chi^2_t$ : 5.99 (自由度 n=2) $\chi^2 < \chi^2_t$ ゆえにデータは有意の差を示さない
LD <sub>50</sub> =625 (543~719)mg/kg S=1.22 (1.05~1.425)					R=700/400=1.75 A=1.085 fS=A <sup>10(K-1)/K√N'</sup> =1.165

の急性毒性の約1/10であった。

(3) OM と SOM との中毒作用発現とその症状

OM も SOM も両者共、腹腔内投与では約3分後、経口投与では約5分後に不安状態、立毛が観察され、更に数分後に全身硬直し、けいれんを伴い、次第にその程度が強まりそのまま死亡した。死亡例の経過時間は、OM は腹腔内投与例で約半時間、経口投与例で約1時間であり、SOM は腹腔内投与例では約1時間、経口投与

例では約1時間半であった。

OM と SOM とは両者共、死亡例の観察からすると、腹腔内投与の方が経過時間が短く、又 OM と SOM を比較すると、OM の方が経過時間がやや短かった。

第4章 総括及び考按

本篇で著者は SOM を動物実験的に検討する最初の段階として、その急性毒性をマウスを用いて検討した。

表 5 SOM のマウスに対する急性毒性 (経口投与)

投与量 (mg/kg)	死亡数 使用動物数	死亡率 (%) (観察値)	死亡率 (%) (期望値)	観察値— 期望値 (絶対値)	x <sup>2</sup> の Contribution
4,000	0/10	0 (0.3)	1.2	0.9	0.0065
5,000	1/10	10.0	9.0	1.0	0.0012
6,000	2/10	20.0	30.0	10.0	0.048
7,000	6/10	60.0	56.0	4.0	0.065
8,000	8/10	80.0	76.0	4.0	0.009
9,000	9/10	90.0	89.0	1.0	0.001
10,000	10/10	100.0 (98.4)	95.0	3.4	0.023
薬剤投与の数 K=7, N'=30 LD <sub>84</sub> =8600mg/kg LD <sub>50</sub> =6800mg/kg LD <sub>16</sub> =5400mg/kg S=1.26 fLD <sub>50</sub> =S <sup>2.77</sup> /√N'=1.122					計 0.1537 直線の X <sup>2</sup> : 0.1537×10=1.537 X <sup>2</sup> t: 11.1 (自由度 n=5) X <sup>2</sup> <X <sup>2</sup> t ゆえにデータは有意の差を示さない
LD <sub>50</sub> =6800 (6061~7630)mg/kg S=1.26 (1.13~1.40)					R=10000/4000=2.5 A=1.07 fS=A <sup>10(K-1)/K√N'</sup> =1.11

表 6 SOM のマウスに対する急性毒性 (腹腔内投与, 第2回)

投与量 (mg/kg)	死亡数 使用動物数	死亡率 (%) (観察値)	死亡率 (%) (期望値)	観察値— 期望値 (絶対値)	x <sup>2</sup> の Contribution
4,000	0/8	0 (1.3)	1.0	0.7	0.005
5,000	1/8	12.5	12.5	0	0
6,000	8/8	100.0 (10.1)	42.0	31.9	0.42
薬剤投与の数 K=3, N'=24 LD <sub>84</sub> =7600mg/kg LD <sub>50</sub> =6200mg/kg LD <sub>16</sub> =5200mg/kg S=1.209 fLD <sub>50</sub> =S <sup>2.77</sup> /√N'=1.204					計 0.425 直線の X <sup>2</sup> : 0.425×8=3.4 X <sup>2</sup> t: 3.84 (自由度 n=1) X <sup>2</sup> <X <sup>2</sup> t ゆえにデータは有意の差を示さない
LD <sub>50</sub> =6200 (5150~7465)mg/kg S=1.209 (0.966~1.514)					R=6000/4000=1.5 A=1.10 fS=A <sup>10-(K-1)/K√N'</sup> =1.252

表 7 OM 及び SOM の急性毒性 (LD<sub>50</sub>, mg/kg)

	経口投与	腹腔内投与 (第1回)	腹腔内投与 (第2回)
OM	480	500	625
SOM	6800	5200	6200

実験成績は表 7 に総括表示したが、OM も SOM も両者共、LD<sub>50</sub>で比較すると、腹腔内投与と経口投与との間に、殆ど差異なく、又、急性

毒性発現の状態からみても殆ど差異を認めず、ただ腹腔内投与の方が経口投与に比べて中毒症状の発現がわずかに早く、死亡例の経過時間もやや短いことが認められたに過ぎない。このことから OM も SOM も両者共、腸管吸収の面ではかなり良好な薬剤であると想像しても、さして誤りではないと思われる。

OM と SOM との LD<sub>50</sub>を比較すると、腹腔、

経口両投与法共、SOM の急性毒性は OM の急性毒性の約 1/10 であることが明らかになった。即ち、OM の誘導体の中で出来るだけ副作用の少ないものを探するという所期の目的にかなり近づいた訳である。即ち前篇<sup>4)</sup>の緒言にも述べた様に、人体内環境に比較的近いと思われる高濃度血清含有培地に於ては、OM と SOM との MIC の差が極めて小さくなることが明らかになっているので、もし SOM の大量投与が可能になれば、SOM の抗結核作用を OM 以上に高める可能性も生じて来た訳である。

OM の毒性に関しては、岡本・松田<sup>6)</sup>が腹腔内注射でマウス及びモルモットに対する最少致死量を報告し、マウスでは4及至5mg、即ちkg当り約200~250mg、又、モルモットでは最少致死量が約670mg/kgと報告している。マウスに於ける腹腔内投与による最少致死量は著者の実験では、400mg/kg 前後の投与量であり、岡本等の成績に比べて少し高い価を示している。これは主として実験方法の差によるものと著者は考えている。

## 第5章 結 論

オルトアミノフェノール (OM) の一誘導体であるオルトアミノフェノール・メタン sulfon 酸ソーダ (SOM) が試験管内実験で比較的すぐれた抗結核菌作用を示し、又、家兎及び健常人に於て血中制菌力を示すことが明らかになったので、本篇ではマウスを使用して急性毒性実験を行い次の結果を得た。

(1) 腹腔内投与では、OM も SOM も2回づつ実験を繰り返しているが、LD<sub>50</sub>はOMではそれぞれ500mg/kg (信頼限界は424~590mg/kg) と625mg/kg (信頼限界は543~719mg/kg) であり、SOM はそれぞれ5200mg/kg (信頼限界は4727~5720mg/kg) と6200mg/kg (信頼限界は5150~7465mg/kg) であった。

(2) 経口投与では、LD<sub>50</sub>がOMでは480mg/kg (信頼限界は414~557mg/kg) であり、SOM は6800mg/kg (信頼限界は6061~7630mg/kg) であった。

(3) OM も SOM も両者共、腹腔内投与と経口投与で急性毒性の差は殆どなく、又、両投与法共 SOM の LD<sub>50</sub>は OM の LD<sub>50</sub>の約10倍であった。即ち SOM の急性毒性は OM の凡そ1/10であった。

欄筆にあたり終始御指導を頂きました前川暢夫助教授、吉田敏郎博士、津久間俊次博士をはじめ当研究室の各位に深謝いたしますと共に、薬剤の合成を受け持たれた京都薬科大学藤川福二郎教授、平井邦夫助教授、並びに本研究に御協力下さいました住友化学工業株式会社の方々に深甚の謝意を捧げます。

## 文 献

- 1) 田中：京大結研紀要，13 (1)：13，昭和39年
- 2) 田中：京大結研紀要，13 (1)：20，昭和39年
- 3) 田中：京大結研紀要，13 (1)：35，昭和39年
- 4) 久世：京大結研紀要，13 (1)：60，昭和39年
- 5) Litchfield, J. T. and Wilcoxon, F. : J. Pharmacol., 96: 99, 1949
- 6) 岡本他：金沢医大結研年報，2：93，1944