

長期保存に依るアルゼノベンゾール ナトリウムの毒性變化に就て

荻 生 研 究 室

醫學博士 吉 岡 政 七

醫 學 士 大 谷 進

下 井 一 之

緒 言

Arsenobenzol 劑はその化學構造上製造に種々なる困難があると共に空氣中では容易に酸化されるが故にその製造に當つては常に同一の製品を得る事は容易ではない。従つてその毒性について見ても製造工程、安定劑の相違並にその混和量、引いては毒性検査に使用する動物の種類及びその個性等の問題等多岐多様の影響があつて従來行はれた生物學的検査の成績も屢々動搖ある結果が發表されてをる。然るに1972年第2回國際衛生會議に於て初めて、Salvarsan 劑の物理化學的性質、並に動物検査に關する協定が制定せられ、我邦に於ても亦察及びその門下¹⁾⁻³⁾の人々の努力によつて昭和7年改正第5版日本藥局方に Arsenobenzol, Arsenobenzolnatrium, Neoarsenobenzol 及び Neoarsenobenzolfortius の4種が收載せられて茲に漸く本邦産 Salvarsan 劑の一定規準が明示せられるに至つたのである。

然しながらこれを生體內に適用する場合、尙遺憾の點がある。これは一つにその不安定即ち囊にも述べた如く本劑が非常に酸化され易いこと、關係すること少くない。そして本劑の酸化による毒性乃至は效力變化の問題に就ては、既に幾多の報告を觀、最近我教室に於ても亦、近藤⁴⁾⁻⁶⁾、董⁷⁾⁻⁸⁾によつて本劑の酸化物質に關する詳細な検討が行はれた。如此本劑の酸化が毒性乃至は效力に大きな影響を與ふるとすれば、其合成後の保存に際して毒性に變化を惹起するや否やは當然問題となる。もとより之が保存に際しては其方法に充分な注意が加へられ、従つて一定期間内に著しい變化が來るとは思はれぬ。然し尙 Arsenobenzol 劑の長期間保存による毒性の變化、特にその安定性に就ての検討は決して無意義ではない。然も余等の寡聞未如此報告のあるを知らない。

幸に吾が研究室に於て合成され、且つ實際に臨床治療界に提供された Saviolnatrium (藥局方名 Arsenobenzolnatrium) に就き、遮光常溫の下に貯藏された過去 15 年間の製品、即ち大正 15 年 5 月 26 日の製造による No. 457 より昭和 15 年 4 月 4 日製造の No. 1375 に至るものについて嚴密に砒素量を基準としてその毒性検査を施行し、長期保存に對する本劑の毒性の變化を窺ふ事が出来たので茲に報告する次第である。

實驗材料及び實驗方法

實驗動物としては、體重 15—16 瓦内外のフランスマウスを使用し實驗に先立ち、一週間以上同一實驗室で一定の飼料を以て飼育した健康マウスを實驗に供した。検査時の季節及び溫度が試獸の毒物に對する抵抗に影響を及ぼす事は先人諸氏^{9)~11)}の報告に視る如くであるので特にこの點にも充分なる考慮を拂ひ、夏季、嚴寒、竝に梅雨期の實驗は中止した。

供試藥物は本所に於て合成し、製造當時毒性竝に治效力檢定の上、臨床上に使用せられた Saviolnatrium で何れも含有砒素量 18.5—20.5 % を有するものである。勿論此等の製品は嚴密なる注意の下に完全に窒素瓦斯を滿した Ampulle 中に密封され遮光、常溫の下に保存されたものである。

藥物の使用量は各藥物に就きその含有砒素量を再定量し、又余等¹²⁾が囊に行つた各種砒素化合物に就ての毒性試験と同一條件に従つてその含有砒素量を基準として、各投與藥物を 0.85% 生理的滅菌食鹽水に溶解し其の溶液は何れも日本藥局方に準じ調製した。その注射の pH は何れも 11.5—12.4 でマウス體重當 10 瓦、砒素量 0.1 mg 0.2 mg 0.3 mg 0.4 mg 0.5 mg 0.6 mg 0.7 mg 0.8 mg 0.9 mg 1.0 mg をマウス脊髂部皮下竝に尾靜脈内に注射を行つた。皮下注射の場合にはマウス 6 匹を一群とし、靜脈内實驗に於ては 10 匹を一群とし注射後一週間に互り試獸の斃死状態を觀察し反復數回に互る實驗成績の平均死亡率を以て判定に資した。

實驗成績

今第 1 表及び第 2 表は夫々皮下及び靜脈注射の場合に於て 6 匹—10 匹を一群として、實驗を反復行つた結果得られた注射後 24 時間、72 時間及 168 時間後に於ける全く死を來たさぬ最大量、33% (30%) 以下の死亡率を示す砒素量の最大量 (耐過量) 及び 100% の死亡率を呈する最小量を示した。

第1表 對體重 10 g 砒素 mg 數(皮下注射の場合)

保存期間 年	0 % (最 大 量)			33 % (最 大 量)			100 % (最 小 量)		
	24時間	72時間	168時間	24時間	72時間	168時間	24時間	72時間	168時間
1	0.4	0.4	0.4	0.6	0.6	0.5	0.8	0.8	0.7
2	0.4	0.4	0.4	0.6	0.6	0.5	0.8	0.8	0.8
3	0.4	0.4	0.4	0.6	0.6	0.5	0.8	0.8	0.7
4	0.5	0.4	0.4	0.6	0.6	0.5	0.8	0.8	0.7
5	0.4	0.4	0.4	0.6	0.5	0.5	0.8	0.8	0.8
6	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.8	0.8	0.8
7	0.4	0.3	0.3	0.6	0.5	0.5	0.8	0.7	0.7
8	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.8	0.7	0.7
9	0.4	0.4	0.3	0.6	0.6	0.5	0.8	0.7	0.7
10	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.8	0.7	0.7
11	0.4	0.4	0.3	0.6	0.5	0.5	0.8	0.7	0.7
12	0.4	0.4	0.4	0.6	0.6	0.5	0.8	0.8	0.8
13	0.4	0.3	0.3	0.6	0.5	0.5	0.8	0.7	0.7
14	0.4	0.3	0.3	0.6	0.5	0.5	0.8	0.7	0.7
15	0.4	0.3	0.3	0.6	0.5	0.5	0.8	0.8	0.8

第2表 對體重 10 g 砒素 mg 數(靜脈注射の場合)

保存期間 年	0 % (最 大 量)			30 % (最 大 量)			100 % (最 小 量)		
	24時間	72時間	168時間	24時間	72時間	168時間	24時間	72時間	168時間
1	0.4	0.4	0.4	0.6	0.6	0.5	0.8	0.8	0.8
2	0.4	0.3	0.3	0.6	0.5	0.5	0.8	0.8	0.7
3	0.4	0.4	0.4	0.6	0.6	0.5	0.8	0.8	0.8
4	0.4	0.3	0.3	0.6	0.5	0.5	0.8	0.8	0.7
5	0.4	0.4	0.4	0.6	0.5	0.5	0.8	0.8	0.8
6	0.4	0.3	0.3	0.6	0.5	0.5	0.8	0.8	0.8
7	0.4	0.3	0.3	0.6	0.5	0.5	0.8	0.8	0.8
8	0.4	0.3	0.3	0.6	0.5	0.5	0.8	0.7	0.7
9	0.3	0.3	0.3	0.6	0.5	0.5	0.8	0.7	0.7
10	0.3	0.3	0.3	0.5	0.5	0.5	0.8	0.7	0.7
11	0.3	0.3	0.3	0.6	0.5	0.5	0.8	0.7	0.7
12	0.4	0.3	0.3	0.6	0.5	0.5	0.8	0.8	0.8
13	0.3	0.3	0.3	0.6	0.5	0.5	0.8	0.7	0.7
14	0.4	0.3	0.3	0.6	0.5	0.5	0.8	0.8	0.8
15	0.4	0.3	0.3	0.6	0.5	0.5	0.8	0.8	0.8

製劑によつては短時間内に、少量によつて比較的死亡率の多かつたもの又は長時間後に多數の動物の死を招來する量が稍、小さいものもあつて各製劑の間の成績が詳細に互り全部一致してをるとは云へないけれど、上記の如く砒素量を基準とし諸種の方面から死亡の割合を觀察した結果はこれら各製劑の間に特記するに足る毒力の變化がないことは明らかに首肯出来るのである。同様の成績は靜脈内注射の場合に就ても得られた。換言すれば *Arsenobenzolnatrium* は一定の安定劑の混和により貯藏宜しきを得れば極めて長年月に互るも著しい毒力の變化はないものと斷言し得るのである。

文 獻

- 1) 秦, 平野: 細菌學雜誌 **244**, 321 (大正 5 年).
- 2) 秦, 小松: 東京醫事新誌 **2504**, 78 (昭和 2 年).
- 3) 小松, 筑波: 細菌學雜誌 **377**, 368 (昭和 2 年).
- 4) 近藤: 日本藥物學雜誌 **27**, 235 (昭和 14 年).
- 5) 近藤: 同誌 **27**, 324 (昭和 14 年).
- 6) 近藤: 同誌 **28**, 98 (昭和 15 年).
- 7) 董: 同誌 **28**, 95 (昭和 15 年).
- 8) 董: 同誌 **33**, 161 (昭和 16 年).
- 9) 野垣: 愛知醫學會雜誌 **33**, 983 (大正 13 年).
- 10) 山本(俊): 皮膚科紀要 **12**, 361 (昭和 3 年).
- 11) 山本(成): 細菌學雜誌 **491**, 1 (昭和 12 年).
- 12) 吉岡, 大谷, 下井: 化學研究所講演集 **13**, 25 (昭和 18 年).