

# 海狸実験による新結核化学治療剤の探究

## 第2編 Quinazoline 系化合物に就いて

京都大学結核研究所化学療法部（主任：教授 内藤益一）

岡 村 景 隆

### 第1章 緒 論

第1編に於いて著者は新しい抗結核剤探究の意図の下に Quinoxaline 系薬剤7種に就いて、海狸の前眼部結核性病変或いは実験的結核性皮膚潰瘍を対象として単独並びに INH 或いは IHMS との併用の治療効果を検討する実験を行ない、その方法及び成績の概略を述べたが、本編に於いては第1編に於いて述べたと同様な着眼のもとに合成され、川合<sup>1)</sup>により試験管内検索の行なわれた Quinazoline 系薬剤即ち 4-Hydrazino-quinazoline (No. 969 と呼称)、4-Salicylidene-hydra-zinoquinazoline (No. 204) の2種に就いて動物実験を行いその治療効果を検討したのでその成績を述べたいと思う。これらの薬剤の試験管内結核菌発育阻止力は、川合<sup>1)</sup>によれば10%血清加 Kirchner 培地に於いて No. 969 が 6.25  $\gamma$ /cc, No. 204 が 3.13  $\gamma$ /cc である。

尚実験に当つては第1編と同様 Heise<sup>2)</sup>, G. B. Bietti<sup>3)</sup> 及び教室の前川<sup>4)</sup>, 日根野<sup>5)</sup> 等が提唱し更に河崎<sup>6)</sup>, 神頭<sup>7)</sup>, に依つて病変指数に

若干の修正を加えられた海狸の前眼部結核性病変を対象とする方法及び Sydney Rubbo 等<sup>8)</sup>が報告し教室の神頭<sup>9)</sup>に依り追試され松田<sup>10)</sup>が研究を進めた海狸の実験的皮膚潰瘍を対象とする方法の2法を利用した。本編に於いて実験に供した Quinazoline 系薬剤2種は表1の如きものである。之等も第1編に於けると同様に殊に抗結核性に関しては川合<sup>1)</sup>以前の文献未知の化合物である。唯 No. 969 については M.T. Derva<sup>11)</sup>の合成に関する文献があるのみである。

### 第2章 実験材料及び実験方法

第1編記載と同様であるので省略する。

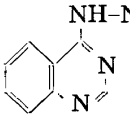
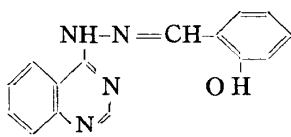
### 第3章 実験 成 績

#### I No. 969, IHMS 単独投与の前眼部結核性病変を対象とした動物実験

##### 1) 実験群の編成

前述の実験条件に適した海狸を選び各10匹を1群として4群を編成した。実験群を表示すれば表2の通りである。即ち第I群は No. 969, 1

表1 実験に供した Quinazoline 系薬剤

| 被 検 薬 物 名                                         | 化 学 構 造 式                                                                           | 分 子 式 量                                                   | 融 点 (mp)      | 毒 性 (LD50) | 発育阻止最低濃度          | 性 状                                     |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------|------------|-------------------|-----------------------------------------|
| 4-Hydrazino-quinazoline<br>(No. 969)              |  | C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> N <sub>5</sub><br>160.18    | 259°          | 135mg/kg   | 6.25 $\gamma$ /cc | 黄色針状結晶<br>水 — 難 溶<br>塩 酸 溶 解<br>熱ピリジン可溶 |
| 4-Salicylidene-hydrazino-quinazoline<br>(No. 204) |  | C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> ON <sub>4</sub><br>264.29 | 158°<br>(dec) | 400mg/kg   | 3.13 $\gamma$ /cc | 黄色針状結晶<br>水 — 難 溶<br>熱アルコール溶解<br>アルカリ溶解 |

表中毒性の検査は第一製薬にて実験されたものである

0 mg/kg, 第Ⅰ群は No. 969, 20 mg/kg, 第Ⅱ群 IHMS, 20 mg/kg を毎日経口投与する治療群とし第Ⅳ群を無処置の対照群とした。尚編成に際しては各群の治療開始時に於ける前眼部病変指数の平均値が可及的近似の値を取る様留意した。投与量の決定は試験管内抗菌力及びマウスに対する急性毒性の値を参考として決めたものである。

表2 実験動物の編成

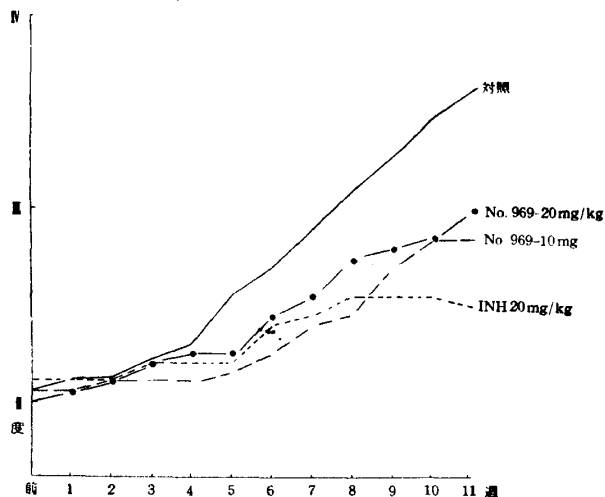
| 実験群 | 治療の種類及び投与量       | 使用動物数 |
|-----|------------------|-------|
| 第Ⅰ群 | No. 969 10 mg/kg | 10    |
| 第Ⅱ群 | No. 969 20 mg/kg | 10    |
| 第Ⅲ群 | IHMS 20 mg/kg    | 10    |
| 第Ⅳ群 | 無処置 (対 照)        | 10    |

## 2) 実験成績

## A) 前眼部結核性病変の経過

前房内に結核菌を接種して10日後より薬剤投与を開始したが其の時に於ける各群の前眼部病変は前述の病変指数値に従がつて平均略 2.1 度であり, 稍軽度の感があつたが, 虹彩の紋理不整, 充血腫脹, 血管拡張が明らかに認められた。之等の病変は無処置群に於いては経過と共に悪化し, 治療群と次第に明らかな差違を生じ, 漸次病変は進行して遂には高度の結核性実質性角膜炎を来たし, 中には壊死, 穿孔を来したものもある。これに反して治療群は無処置群に比し何れも明らかに結核性病変の抑制が認められた。治療効果に於いては IHMS 単独群が最も良く, No. 969, 10 mg 群と No. 969, 20 mg 群との間

図1 病変指数値の経過 (各群平均)

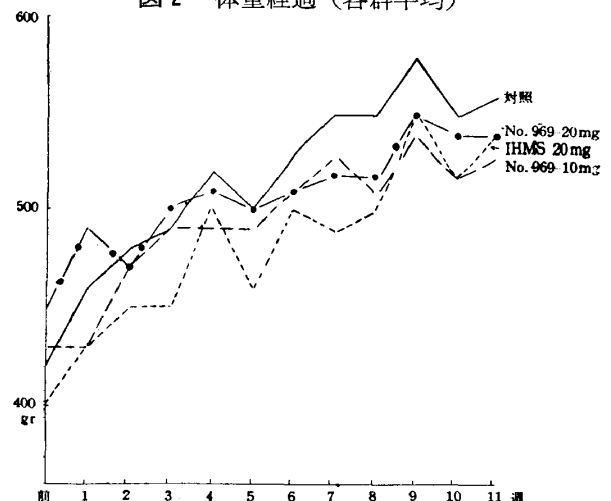


の治療効果の差は殆んど認められなかつた。以上を図示すると図1の如くである。

## B) 体重の経過

全身状態を知る為に観察した体重の経過は図2に示す通りである。即ち各群共に動揺を示しつつも増加し9週で最高を示し以後稍減少の傾向を示した。治療, 無処置各群間には大差はなかつたが, IHMS 投与群, 無処置群が同程度に増加を示し, No. 969 投与群がこれに次いだ。

図2 体重経過 (各群平均)



## C) 剖検及び臓器肉眼的所見

11週目の前眼部病変判定, 体重測定後3日後に各群より任意に選んだ5匹宛を剖検し, 肺, 肝, 脾, 淋巴腺の各臓器に就いて肉眼的所見を可及的詳細に調べた。対照である無処置群は肺, 肝, 脾に於て結核結節等を伴う, かなり高度の結核性病変を認めたのに比し, Quinazoline 系治療群 (No. 969, 10 mg/kg, No. 969, 20 mg/kg) では IHMS 治療群に比較すると劣るが, 何れも明らかにある程度病変が軽度であつた。No. 969, 10 mg/kg 群, No. 969, 20 mg/kg 群間には殆んど差は認められなかつた。尚淋巴腺に於ても無処置群は明らかに多数の病変を認めたのに比し, 各治療群に於いては病変が軽度であり又各治療群間には殆んど差が認められなかつた。その成績を表示すると表3の如くである。

## D) 臓器内結核菌定量培養

各臓器の肉眼的所見を検した後眼球, 肝及び脾に就いて前述の方法に依り臓器内結核菌定量培養を行い8週後その成績を判定した。この判

表3 各臓器の肉眼的結核性病変

| 実験群                 | 動物番号 | 肺 |   | 肝 |   | 脾   |     | 淋 巴 腺 |     |
|---------------------|------|---|---|---|---|-----|-----|-------|-----|
|                     |      | 右 | 左 | 肝 | 脾 | 右腋窩 | 右鼠蹊 | 左腋窩   | 左鼠蹊 |
| No. 969<br>10 mg/kg | 11   | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | —   | +   | —     | +   |
|                     | 8    | + | + | + | + | —   | —   | —     | —   |
|                     | 67   | + | + | + | — | —   | —   | —     | —   |
|                     | 76   | ÷ | ÷ | + | — | —   | —   | —     | —   |
|                     | 21   | — | — | + | — | —   | —   | —     | —   |
| No. 969<br>20 mg/kg | 57   | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | +   | +   | —     | +   |
|                     | 28   | + | + | + | + | —   | —   | —     | —   |
|                     | 49   | ÷ | + | — | + | —   | —   | —     | —   |
|                     | 96   | — | + | — | ÷ | —   | —   | —     | —   |
|                     | 17   | — | + | — | — | —   | —   | —     | —   |
| IHMS<br>20 mg/kg    | 68   | + | + | + | ÷ | +   | —   | +     | +   |
|                     | 12   | + | ÷ | — | ÷ | —   | —   | —     | —   |
|                     | 5    | — | — | — | — | —   | —   | —     | —   |
|                     | 42   | — | — | — | — | —   | —   | —     | —   |
|                     | 78   | — | — | — | — | —   | —   | —     | —   |
| 無処置<br>(対 照)        | 82   | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | +   | +   | +     | +   |
|                     | 14   | 卅 | 卅 | 卅 | 卅 | +   | +   | —     | +   |
|                     | 18   | + | 卅 | + | 卅 | +   | —   | —     | +   |
|                     | 47   | + | + | + | + | —   | —   | —     | —   |
|                     | 31   | — | — | — | + | —   | —   | —     | —   |

備考 一：肉眼的に病変のないもの

÷：結核性病変と思われるが明瞭でないもの

+：軽度乍ら明瞭に病変の認められるもの

卅：可成り広範囲に病変のあるもの

卅：臓器殆ど全部に病変のあるもの

定は厚生省結核療法研究協議会細菌学的研究科会に於て定められた基準に従った。

その結果は表4に示す如く各臓器共無処置の対照群に於いては相当著明な結核菌発育を見たのに比し、No. 969 投与群では IHMS 投与群に比較すれば劣るが何れもある程度無処置群よりは良好な成績を得た。然し No. 969, 20 mg/kg 群, No. 969, 10 mg/kg 群間には殆んど差を認めなかつた。

Ⅱ No. 204, INH 単独投与の皮膚潰瘍を対象とした動物実験

#### 1) 実験群の編成

前述の実験に適した海狸を撰び各動物共に菌量 1.0 mg 菌液量 0.1 cc の菌液を背部 4 個所（左右 2 個所）に皮内接種して 2 週後の痂皮が概ね 5 mm 以上の平均直径を示してより各群

表4 各臓器内結核菌定量培養成績

| 実験群                 | 動物番号 | 眼 球 |    | 肝  |    | 脾 |    |
|---------------------|------|-----|----|----|----|---|----|
|                     |      | +   | +  | 卅  | 卅  | + | +  |
| No. 969<br>10 mg/kg | 11   | +   | +  | 卅  | 卅  | + | +  |
|                     | 8    | +   | +  | +  | —  | + | —  |
|                     | 67   | —   | —  | +  | +  | — | —  |
|                     | 76   | 1   | +  | —  | —  | 1 | 4  |
|                     | 21   | —   | —  | —  | —  | — | —  |
| No. 969<br>20 mg/kg | 57   | —   | +  | +  | +  | — | —  |
|                     | 28   | +   | +  | +  | —  | 6 | 5  |
|                     | 49   | —   | —  | —  | —  | + | 卅  |
|                     | 96   | +   | +  | 卅  | 卅  | — | —  |
|                     | 17   | —   | —  | —  | —  | — | —  |
| IHMS 20 mg/kg       | 68   | +   | +  | +  | —  | — | —  |
|                     | 12   | —   | —  | —  | —  | + | +  |
|                     | 5    | —   | —  | —  | —  | — | —  |
|                     | 42   | —   | —  | —  | —  | — | —  |
|                     | 78   | —   | —  | —  | —  | — | —  |
| 無 処 置<br>(対 照)      | 82   | 卅   | 卅  | 卅  | 卅  | 1 | +  |
|                     | 14   | 卅   | 卅  | 卅  | 8  | 2 | 5  |
|                     | 18   | 卅   | 80 | 18 | 22 | 6 | 17 |
|                     | 47   | 60  | 卅  | 3  | 7  | 卅 | 卅  |
|                     | 31   | —   | +  | —  | +  | + | +  |

備考 一：菌発育を認めず

+：培養以内に菌発育を認めるもの

卅：培地面積以上1/2以内に菌発育を認めるもの

卅：培地全面に菌発育を認めるもの

表中の数値は集落数を示す

表5 実験動物の編成

| 実験群 | 治療の種類及び投与量 |            | 使用動物数 |
|-----|------------|------------|-------|
| 第Ⅰ群 | No. 204    | 12.5 mg/kg | 5     |
| 第Ⅱ群 | No. 204    | 25 mg/kg   | 5     |
| 第Ⅲ群 | INAH       | 15 mg/kg   | 5     |
| 第Ⅳ群 | 無処置        | (対 照)      | 6     |

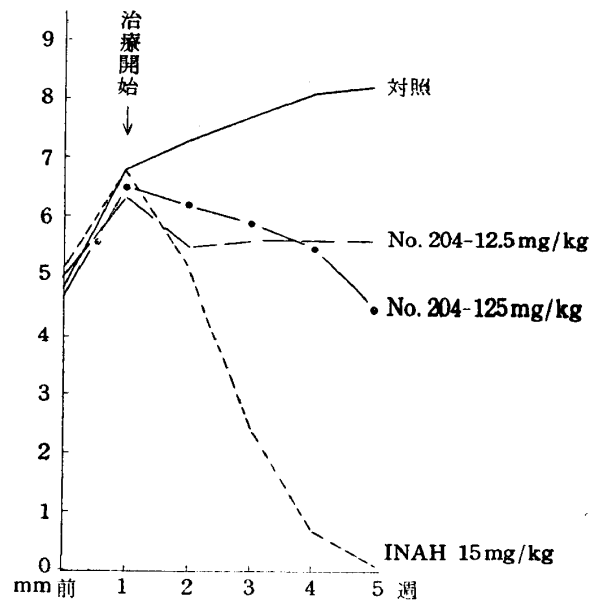
5～6匹を1群とし、第Ⅰ群 No. 204, 12.5 mg/kg, 第Ⅱ群 No. 204, 25 mg/kg, 第Ⅲ群 INH, 15 mg/kg を何れも連日経口投与を行う治療群とし第Ⅳ群は対照として無処置とした。以上を表示すると表5の如くである。実験群編成に際しては各群の痂皮の平均直径値が可及的近似の値をとる様にした。尚病変の観察方法は Rubbo 等の方法に依り痂皮のみ測定してその平均直径を算出し、経過を追って薬剤投与による影響を追求した。

## 2) 実験成績

## A) 実験的皮膚潰瘍の経過

治療実験は菌接種後3週目より開始したが、治療群に於いては週を追って痂皮が小さくなり且その周辺より求心性に白色健康上皮が拡大し、痂皮が甚しく不整形となり小点状となるものも見られた。即ち最も良効な成績を示したINH投与群に於いては4週にして20病変中18病変は直径1.0 mm 程度或はそれ以下の小点状の痂皮となり、5週では2病変にのみ痂皮を認めその他は桃赤色の肉芽組織となり全治に到った。その他の治療群即ち No. 204, 12.5mg/kg 並に 25mg/kg 投与群に於いても何れも無処置群に比し明らかに結核性病変の進行抑制が認められた。この No. 204 の投与量を変えた2群間には治効の上で大差は認めなかつたが幾分 25 mg/kg 群の方が良好であつた。之等に反して無処置群は治癒傾向が認められず依然として大きな痂皮が続いた。以上の経過を平均直径値を以て示せ

図3 実験的皮膚病変の経過（痂皮の平均直径値）



ば図3の如くなる。

## B) 体重の経過

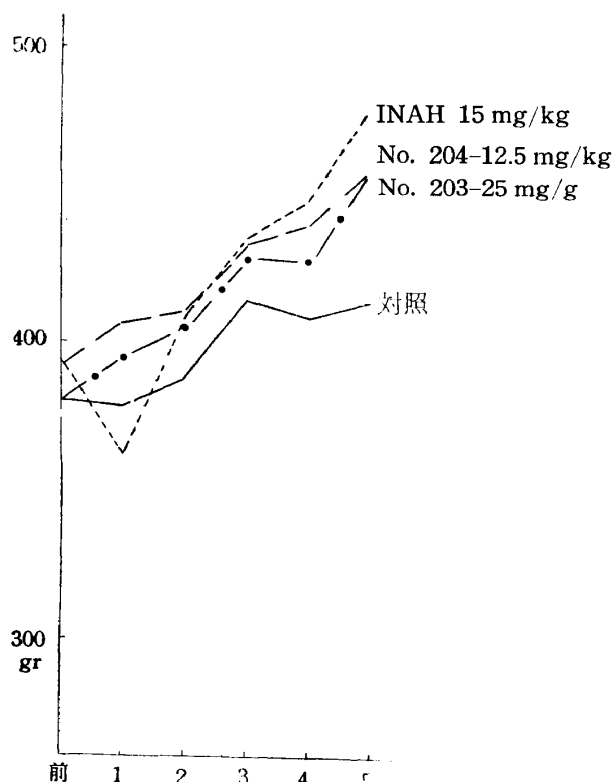
全身状態を知る為に観察した体重の経過は図4に示す通りである。即ち各群共に次第に体重

表6 各臓器の肉眼的結核性病変

| 実験群                | 動物番号 | 肺 |   | 肝    |     | 脾    |     | 淋 巴 腺 |     |     |     |
|--------------------|------|---|---|------|-----|------|-----|-------|-----|-----|-----|
|                    |      | 右 | 左 | 重量   | 剖 検 | 重量   | 剖 検 | 右腋窩   | 右鼠蹊 | 左腋窩 | 左鼠蹊 |
| No. 204 12.5 mg/kg | 234  | + | + | 33.0 | 卅   | 7.0  | 卅   | +     | +   | —   | +   |
|                    | 191  | 卅 | 卅 | 27.0 | 卅   | 2.0  | 卅   | +     | +   | —   | —   |
|                    | 219  | + | + | 21.0 | 卅   | 7.0  | 卅   | +     | +   | +   | +   |
|                    | 247  | 卅 | 卅 | 40.0 | 卅   | 4.0  | 卅   | +     | +   | +   | +   |
|                    | 173  | — | — | 38.0 | 卅   | 1.0  | +   | —     | +   | +   | 卅   |
| No. 204 25 mg/kg   | 253  | ÷ | ÷ | 20.0 | ÷   | 1.0  | —   | +     | +   | —   | —   |
|                    | 167  | — | — | 27.0 | 卅   | 1.4  | ÷   | +     | —   | +   | —   |
|                    | 186  | 卅 | + | 27.0 | 卅   | 1.8  | —   | +     | +   | +   | +   |
|                    | 291  | 卅 | 卅 | 28.0 | 卅   | 1.9  | —   | —     | +   | —   | +   |
|                    | 288  | 卅 | 卅 | 84.0 | 卅   | 3.0  | +   | +     | +   | —   | +   |
| INH 15 mg/kg       | 190  | — | — | 18.0 | —   | 1.3  | +   | —     | —   | —   | —   |
|                    | 240  | ÷ | — | 23.0 | —   | 1.0  | +   | —     | —   | —   | —   |
|                    | 252  | + | — | 17.0 | —   | 0.7  | —   | —     | —   | —   | —   |
|                    | 184  | + | + | 23.0 | —   | 1.0  | ÷   | —     | —   | —   | —   |
|                    | 241  | + | + | 22.0 | +   | 1.2  | ÷   | —     | —   | —   | —   |
| 無 処 置 (対 照)        | 236  | 卅 | 卅 | 30.0 | 卅   | 6.0  | 卅   | +     | 卅   | +   | 卅   |
|                    | 178  | 卅 | 卅 | 38.0 | 卅   | 13.0 | 卅   | 卅     | +   | 卅   | +   |
|                    | 207  | 卅 | 卅 | 36.0 | 卅   | 10.0 | 卅   | 卅     | 卅   | +   | 卅   |
|                    | 296  | 卅 | 卅 | 35.0 | 卅   | 9.0  | 卅   | 卅     | +   | 卅   | +   |
|                    | 209  | 卅 | 卅 | 30.0 | 卅   | 2.0  | ÷   | +     | 卅   | 卅   | 卅   |

備考 表中重量の数値は何れも互単位である。

図4 体重経過 (各群平均)



増加が見られた。中でも各治療群はともに良好な成績を得、その間に大差は認め得なかつた。

#### C) 剖検及び臓器肉眼的所見

5週の治療終了後4日目に各群一斉に剖検し、肝、脾の重量測定とともに肺、肝、脾及び腋窩竝に鼠蹊淋巴腺の肉眼的所見を観察した。その結果は表6に示す通りである。即ち無処置群は肺、肝、脾、淋巴腺に於いて極めて高度の結核性病変を認めた。治療群に於いてはINH投与群が最も良好な成績を示し、又No. 204投与群も無処置群に比較すれば明らかに良好な成績を示している。尚No. 204投与群の投与量に依る差は余り顕著ではないが、25mg群の方が幾分良好であつた。

#### 第4章 総括及び考按

以上の実験を総括するに、実験に供したQuinazoline系薬剤前述2種の単独投与の効果に就いて述べると、第1の実験に於ける前眼部結核性病変の経過、剖検所見及び定量培養の成績に於いてはNo. 969, 10mg/kg 竝に 20mg/kg 投与群はIHMS, 20 mg/kg 投与群には劣るが無

処置の対照群に比して明らかに一応の治療効果を認めた。尚No. 969投与群の投与量に依る差は殆んど認められなかつた。又体重の経過に於いては実験全群何れも大差は無かつた。次に第2の実験に於ける実験的皮膚潰瘍の病変経過、剖検所見の成績に於いてはNo. 204, 12.5mg/kg 竝に 25 mg/kg 投与群はINH, 15 mg/kg 投与群には劣るが無処置の対照群に比して明らかに治療効果を認めた。尚No. 204投与群の投与量に依る差は殆んど認められないが、強いて云えば25 mg/kg群の方が僅かに良好であつた。更に大量の本剤が投与可能であるかどうかは、本剤の溶解度、急性毒性等の面から尚検討を要すると考えられる。又体重の経過に於いても同様な成績を得た。

以上の実験効果より考察し之等Quinazoline系薬剤に就ては作用機序及び副作用の探究と共に其れ等の適正量の決定が今後に残された重大な問題と考えられる。

#### 第5章 結 語

海狸の前眼部結核症竝に皮膚潰瘍病変を対象としてQuinazoline系薬剤の単独投与の化学療法効果を検索し、併せて体重測定、臓器肉眼的所見及び結核菌定量培養(第1実験のみ)を行なつた結果、前眼部竝に皮膚病変経過及び臓器剖検投見竝に定量培養の成績に於いてはQuinazoline系投与群はINH及びIHMS投与群には劣るも共に対照群に比較して明らかに一応良好な治療効果を示した。尚Quinazoline系薬剤2種間の差は各々実験方法が異なるので充分なことは論じ得ないが大差なきものと考えられる。体重の経過は実験全群間に大差はなかつた。尚実験期間中明らかに毒性に依ると思われる死亡例は見なかつた。

(摺筆に臨み前川助教授並びに研究員各位の御援助に対し深甚の謝意を表する。尚検体は総て第一製薬より提供を受けた事を附記する。)

#### 文 献

- 1) 川合：未発表
- 2) Steenken, Wolinsky and Heise : Amer. Rev. Tub., 53, 175, 1946.

- 3) G.B. Bietti : Arch. Oph., 43, 431, 1950.
- 4) 前川 : 京大結研紀要, 1, 1, 1953.
- 5) 日根野 : 京大結研紀要, 4, 1, 1955.
- 6) 河崎 : 京大結研紀要5, 2, 1957.
- 7) 神頭 : 胸部疾患, 1, 6, 1957.
- 8) Rubbo and Pierson : Amer. Rev. Tub., 68, 4  
8, 1953.
- 9) 神頭 : 胸部疾患, 1, 7, 1957.
- 10) 松田 : 京大研究紀要
- 11) M.J. Dervar : J. Chem. Soc., 615, 1944.