

【京都大學理學部有機化學教室(主任教授 野津龍三郎)と京都大學結核研究所第4部
(主任 助教授 長石忠三)との共同研究】

結核の化学療法の研究

(第1報) o-Aminophenol の高級 Alkylether の合成並びに 結核菌に対する抗菌作用

野津龍三郎・渡辺 熙・岡信三郎・桑田 蕃

(京大理學部有機化学教室)

長石 忠三・寺松 孝・有馬弘毅・高亀正治・舞鶴 一 (京大結核第4部)

結核菌が他の細菌類と異なる点の中最も著しいものゝ一つは、結核菌が抗酸性菌で菌体の脂質含量が非常に多いという事である。従つて他の細菌に対して卓効を奏する薬剤でも結核菌には無力であるというのは、これ等の薬剤に脂溶性という性質がなく菌体中に浸透する事が出来ない爲であると考えられるのもあながち理由のない事ではない。事実この様な考え方に導かれて合成検討せられた化合物も少くはない。Chaulmoogra 酸及その類似化合物、4-Amino-4'-acylamino-diphenylsulfone、2-Alkoxy-5-aminopyridine 等は皆その例である。併し乍らこれ等の薬剤は試験管中では相当有効であるにも拘らず生体実験では殆んど効力を發揮しないといふ結果に終つてゐる。然るに一方 Streptomycin が水溶性であり乍ら既検物質中最も有効であるという事が発見されて以來、脂溶性という事は必ずしも抗結核剤としての必要條件ではないと考えられるに至り、菌体組成よりも寧ろ菌の生活体系に研究の拠点が置かれる様になり、遂に p-Aminosalicyl 酸の合成を見るに至つた。併し乍らこれ等 Aminophenol の誘導体と看做される水溶性化合物は、確かに生体中に於ても有効ではあるが、更に詳細に検討する時、結核性肺空洞或いは慢性増殖性結核病巣のあるものに対しては殆んど効果がないという事を知るのである。その理由が那邊にあるかを究めてこれ等の優秀な薬剤を改良する事は目下の緊急事であるとも考えられる。

既に B. L. Freedlander の指摘する如く、結核菌は生体内では必ずしも裸のまゝで存在するものではなく、脂質の多い、血管に乏しい、酵素に富んだ弱酸性の乾酪変性組織の中に潜む事が多いものである。従つて投與せられた薬剤はかかる組織内を通過して菌に到達して始めて試験管内に於けると同様の効果を挙げ得る訳であり、この点單に血液中の細菌に作用すれば事足りりとする他の種類の薬剤とは大いに趣を異にする事を考えねばならない。單に水に対する溶解度を増して血中濃度を大にしても必ずしも菌周辺の薬剤濃度が高くなるとは限らない。寧ろ薬剤に、菌周辺の脂質を容易に通過し得る性格を附與する事をも考えて見る必要がある。この様な物質は脂溶性薬剤である。然るにこの種の脂溶性薬剤は既に相当検索せられて居り、試験管中では有効なものも少くないが、生体中では殆んど効果がないという報告が多い。併し試験管中で有効なものを生体内に入れた場合、何故効果がなくなるかに就いては深く探索した報告は見受けられない。この点は恰もこの種の研究者に対する盲点であるかの如く、誰しも触れようとはしていないのであるが、これは先の水溶性化合物が乾酪変性病巣中の菌に無効である事の理由と同様に、深く省察し追求して行かねばならぬ点ではなからうか。

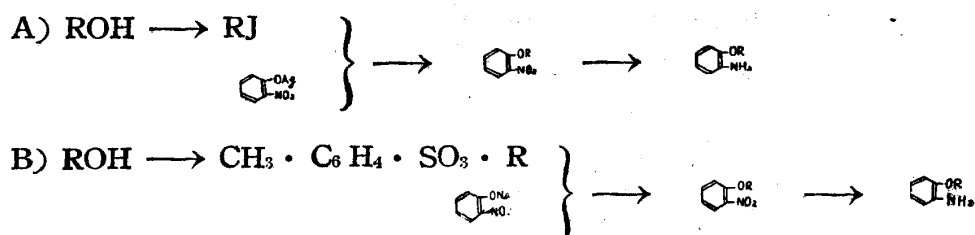
以上の如き見地から脂溶性といふ問題を中心とし、結核の化学療法剤というものを根本より再検討して見るべく企図されたものが、以下の諸実験である。

先づ脂溶性なる問題を取上げ、脂溶性化合物の結核菌に対する抗菌作用を系統的に調べて見る事に

し、脂溶性残基として Alkyl 基を選び、結合形式として比較的安定な Ether 結合を選び、結合母体として o-Aminophenol を選んで o-Aminophenol-alkyl-ether となし、結核菌と最も親和力の強い Alkyl 基の長さを探求する目的で、その抗菌力と炭素鎖との間の関係を検討した。

1. 薬剤の合成法並びに各薬剤の物理恒数

薬剤の合成法は次の如くである。



合成した薬剤の物理恒数は第1表の如くである。

第1表：o-Aminophenolalkylether $\left(\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{OR} \right)$ の物理恒数

R	沸点(°C) (mmHg)	融点 (°C)	屈折率 n_D^t	比重 d_4^t	塩酸塩 融点(°C)	R	沸点(°C) (mmHg)	融点(°C)	屈折率 n_D^t	比重 d_4^t	塩酸塩 融点(°C)
CH ₃	119 (21)				223-5 (分解)	n-C ₁₀ H ₂₁	177-180 (6)	24.5-6.5	—	—	139.5- 140.5
C ₂ H ₅	120-1 (18)				202-3	n-C ₁₂ H ₂₅	約195 (1)	36.5-7.5	—	—	143-4
n-C ₄ H ₉	129 (11)				154-5	n-C ₁₄ H ₂₉	約241 (9)	47-47.5	—	—	137-8
n-C ₆ H ₁₃	164-6 (16)	—	$n_{20} 1.5213$	$d_4^{20} 0.972$	168.5- 170.5	n-C ₁₆ H ₃₃	約220 (5)	49-50.5	—	—	134-5
n-C ₈ H ₁₇	147-8 (4)	—	$n_{25} 1.5122$	$d_4^{25} 0.951$	142-3	Benzyl	186-7 (13)	低 温 針 状 晶			202-4

2. 抗菌試験

使用菌株：強毒人型菌F株

薬 剤：各 Amine の塩酸塩。高級のものは水に難溶性であるので凡て Alcohol 溶液となし、倍数稀釈は凡て Alcohol で行った。但 Blanc test の結果 Alcohol の濃度は菌発育に影響はない程度とした。対照薬剤は Salicyl 酸でこの 1:2,000 を基準とした。

培 地：試験管内実験は Kirchner 氏培地、S.C.C. は山羊繊維血液

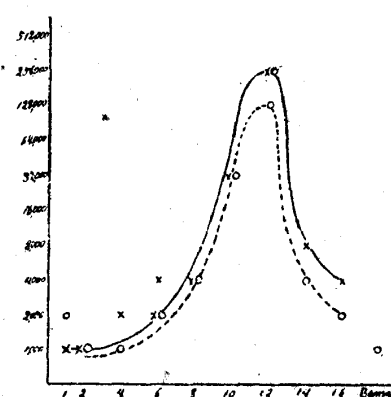
実験結果は第1図に示す。図で×印は Kirchner の結果を、○印は S.C.C. 結結果を示す。

3. 結 論

第1図に見る如く各点を結べば一つの最大値を有する曲線が

第1図：o-Aminophenolalkylether 塩酸塩

$\left(\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{OR} \right)$ の結核菌発育阻止濃度



得られる。これより次の結論が得られる。

o-Aminophenol alkylether の結核菌に対する抗菌力は、Alkyl 基が飽和直鎖で炭素数偶数の場合には、Alkyl 基の炭素数との間に一定の関係があり、12迄は炭素数と共に増大し、12で最大値約100,000~200,000倍の値をとり、12を越えれば再び減少する。

但し、この曲線が滑らかな連続曲線になるか否か、又果して12が最大値であるか否かに就ては奇数炭素数のものを検討する必要がある。更に又この結果がそのまま他の系統の化合物に適應し得るか否かに就ても疑問がある。

結核の化学療法の研究

第2報 o-Aminophenol-n-dodecylether の毒性並びに動物体内分布

野津龍三郎・渡辺 熙・岡信三郎・桑田 蕃

(京大理学部有機化学教室)

長石 忠三・寺松 孝・有馬弘毅・高亀正治・舞鶴 一

(京大結研第4部)

第1報に於て o-Aminophenol-n-dodecylether が S. C. C. で略 Streptomycin と同等の抗菌力を示したので毒性実験並びに二十日鼠に対する Screening test を行つた所、毒性は非常に小であつたが筋肉内に3日毎に0.05g注射した結果では対照と余り大差を認めなかつた。そこでその原因を追求すべくこの薬剤の体内分布を検索して見た。その方法の大要は動物に薬剤を皮下注射し、一定時間後、各臓器を剔出して一定量の Alcohol で浸出し、 NaNO_2 で Diazo 化した後 β -Naphthol の Alkali 溶液を加え、該 Amine が存在する場合に朱赤色に呈色乃至沈澱する反應を觀るのである。

実験結果は次の如くである。

1. 毒性実験

使用動物：家兎、モルモット、二十日鼠

投與方法：腹腔内注射

結果：1) 家兎は per Kilo. 4g にて死亡せず。2) モルモットは Per Kilo 3g にて半数死亡。Per Kilo 1.5g では全部生存。3) 二十日鼠は Per Kilo 25g で全部死亡。Per Kilo 5g で全部生存。

2. 体内分布

第2表： Nc1ccccc1OC12CCCCCCCCCCC12 のモルモット体内分布

量	時 間	血 液	肝 臓	肺 臓	脾 臓	腎 臓	脳	注 射 部
1g	4	—	—	—	—	—	—	+
	13	—	—	—	—	—	—	+
	27	—	—	—	—	—	—	+
2g	4	—	—	—	—	—	—	+
	※13	+	+	+	+	+	—	+
	27	—	—	—	—	—	—	+