

## 102.

615.178-06:616-002.185, 616.381-002.1

## Azo 色素誘導體ニ關スル實驗的研究

岡山醫科大學藥理學教室 (主任奥島教授)

醫學士 小泉三郎

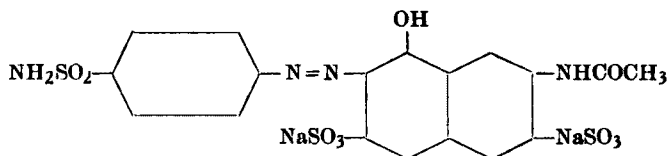
【昭和13年9月6日受稿】

## I 緒言

細菌性疾患ニ對スル化學療法ニ關シテハ1913年 Eisenbergニヨリ Azo 誘導體中鹽基性色素トシテ知ラレタル Chrysoidin(2, 4-Diaminoazobenzolノ鹽酸鹽)ノ強力ナル殺菌作用ヲ指摘サレタルモ、感染動物ニ對スル體內殺菌性ハ著シク微弱ナルコト報告セラレ、次イデ Acridin 誘導體タル Trypaflavin, Rivanol 等創製セラレ、次イデ水銀製劑ノ Mercurochrom, 更ニ Pyridin 誘導體ノ

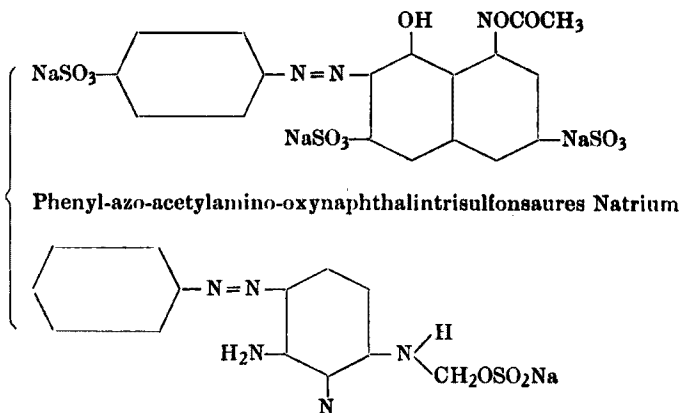
Neotropinノ發現ヲ觀タリ。最近敗血性諸疾患ノ生體內抗菌性特異化學療法劑トシテ再ビ Azo 誘導體タル Prontosil (Bayer), Aktisol (鹽野) 等ノ創製アリ。從來ノ殺菌劑ハ生體內ニ於ケルヨリモ寧ろ生體外ニ於テ其ノ作用ヲ發揮シ得タルニ比シ之等新 Azo 誘導體ハ生體內ニ於ケル殺菌力ハ極メテ強ク、敗血性感染ニ對シ卓越セル效果ヲ認メラレツアリ。今 Prontosil 並ニ Aktisolノ化學構造式ヲ擧グレバ次ノ如シ。

## 可溶性 Prontosil

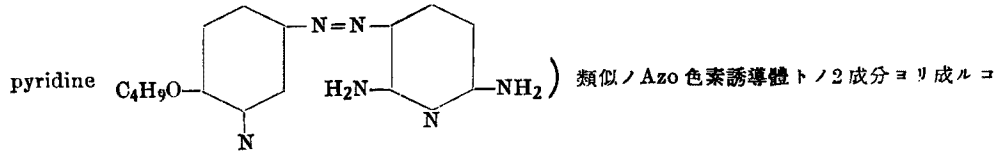


## 4' Sulfamidphenyl-azo-7-acetylamino-1-oxynaphthalin-3, 6-disulfonsaures Natrium

## Aktisol

 $\beta$ -phenol-azo- $\alpha, \alpha$ -diaminopyridinmethansulfonsaures Natrium

即チ兩物質ノ相違ハ Aktisol ハ可溶性 Prontosil ノ Sulfamid 基 ( $-\text{NH}_2\text{SO}_2$ ) ノ代リ = Sulfonsaures Natrium ガ入リタル物ト, Diaminopyridin 誘導體即チ Neotropin (2-Butyloxy-2', 6'-diamino-5, 5'-azo-



トナリ.

而シテ之等製劑ハ現今漸次臨牀上汎ク應用セラレ臨牀的治療報告ハ多數之ヲ觀ルモ, 實驗的研究報告ハ意外ニ尠ク寥々タルノ感アリ.

Prontosil = 關シテハ Domagk<sup>1)</sup>ハ Sulfamido-1-phenyl-azo-4, 1'-diamino-2', 4'-benzene ガ連鎖狀球菌 = ヨル敗血症 = 對シ其ノ效果顯著ナルヲ認メ, 更ニ Nitti u. Boyet<sup>2), 3), 4)</sup>, Gailliot u. Mayer<sup>5)</sup> ハ Para-amino-phenylsulfamid ガ同様連鎖狀球菌性感染 = 特ニ有效ナルヲ實驗報告セリ. 又平田<sup>6)</sup> ハ Prontosil ノ連鎖狀球菌 = ヨル動物ノ敗血症竝ニ各種腐敗菌ノ増殖及ビ合種酵母菌ノ醱酵作用 = 對スル作用ヲ實驗的ニ研究シ, Prontosil ハ連鎖狀球菌 = ヨル敗血症 = 對シテハ著明ナル作用ヲ認ムルモ其ノ他ノ腐敗菌竝ニ酵母菌ノ増殖及ビ醱酵作用 = 對シテハ濃厚ナル溶液ニ於テノミ作用シ, 低濃度ニ於テハ何等作用ヲ呈セズト云ヘリ. Aktisol = 關シテモ同様ノ實驗報告ヲ觀ルモ, 殊ニ Pyridin 誘導體ハ 1926 年 Ostromistensky = ヨリ試験管内, 生体内何レニ於テモ強力ナル殺菌作用ヲ呈スルコトガ報ゼラレ現今尿路疾患 = 好ンデ用ヒラレツツアリ.

而シテ之等 Azo 色素誘導體ノ作用機轉竝ニ藥理作用 = 關シテハ今尙ホ不詳ニシテ, 詳細ナル報告ナキヲ以テ, 余ハ之等誘導體ノ藥理作用ノ検討竝ニ連鎖狀球菌ト共ニ重要ナル病原菌タル葡萄狀球菌及ビ大腸菌其ノ他 2—3 ノ細菌 = 對スル態度ヲ實驗的ニ研究シ, 得タル成績ヲ此處ニ發表セントス.

## II Prontosil 竝ニ Aktisol ノ藥理作用ニ就テ

兩物質ノ藥理作用ヲ種々ナル方面ニ互リテ檢シタルニ何レモ一般ニ認ムベキ顯著ナル作用ヲ呈セス. 以下之ヲ簡略ニ述ブ.

兩物質何レモ毒性甚ダ弱ク高田<sup>7)</sup> = 據レバ, Prontosil ハ普通藥用量ノ 50 倍ノ投與ニモ耐ヘ得ルト云ヘリ.

余モ亦「マウス」ヲ用ヒテ檢シタルニ Prontosil 又ハ Aktisol ヲ體重 10 g = 對シ 10 mg ノ如キ大量ヲ尾靜脈内ニ注射セシニ「マウス」ハ色素ノ爲メ全身紅赤色トナルモ尙ホ僅ニ呼吸ノ促進竝ニ運動稍々緩慢トナル他ニ著明ナル副作用ヲ認メズ.

循環器系統 = 對シテハ, 余ノ實驗 = 據レバ, 家兎ノ血壓 = 對シテハ pro kg 30 mg ヲ靜脈内注射ヘルモ何等影響ヲ及ボサズ, 時ニ輕度ノ血壓上昇ヲ觀ル場合アリ. 末梢血管 = 對シテハ家兎耳殼血管ヲ用ヒ, Krawkow<sup>8)</sup>-Pemski<sup>9)</sup> 氏法 = 據リテ灌流試驗ヲ行ヒタルニ, 1% ノ如キ高濃度ニ於テモ血管ノ擴張又ハ收縮作用ヲ認メズ. 心臟 = 對シテハ, 青蛙摘出心臟 = テ Straub 氏法 = 據リ檢シタルニ, 0.1% 以上ノ高濃度 = 至ルモ心臟收縮ノ強度竝ニ搏動數 = 殆ド影響ヲ認メズ.

次ニ滑平筋臟器 = 對スル作用ヲ Magnus 氏法 = 據リ檢シタルニ, 摘出家兎腸管竝ニ子宮 = 對シ 0.1% ノ濃度 = 及ブモ腸管竝ニ子宮ノ振子様運動及ビ緊張 = 何等ノ變化ヲ觀ズ.

次イデ呼吸作用 = 及ボス影響ヲ家兎 = 於テ檢シタルニ, Prontosil 又ハ Aktisol ノ大量 (50 mg 以上) ヲ投與スルモ呼吸深度 = ハ殆ド變化ナク呼吸

量並ニ呼吸數ノ輕微ナル増大ヲ來スノミニテ、顯著ナル作用ヲ認メズ。

以上ニ據リテ Azo 色素誘導體 Prontosil 並ニ Aktisol ハ著明ナル生理的作用ヲ有セザルコトヲ識レリ。

### III 實驗的敗血症並ニ腹膜炎ニ對スル

#### Prontosil 及ビ Aktisol ノ作用

平田ハ連鎖狀球菌ニヨル實驗的敗血症ニ對シ Prontosil ノ實驗的研究ヲ試ミ Prontosil ノ著效ヲ認メタリ。依リテ余ハ葡萄狀球菌ニヨル敗血症並ニ葡萄狀球菌及ビ大腸菌ニヨル腹膜炎ニ對スル兩物質ノ作用ヲ窺ヒタリ。

#### 實驗材料及ビ實驗方法

實驗動物ハ「マウス」ヲ用ヒ、體重ノ接近セルモノ5匹ヲ以テ1群トナシ、細菌學教室ニテ肉汁培養ニヨリ得タル葡萄狀球菌又ハ大腸菌ヲ靜脈内又ハ腹腔内ニ注入シテ實驗的ニ敗血症又ハ腹膜炎ヲ起サシメ、之ニ Prontosil 又ハ Aktisol ヲ皮下ニ注射シテ24時間及ビ48時間後ニ於テ動物ノ生死ヲ對照ト共ニ比較觀察セリ。

Prontosil 並ニ Aktisol ハ2.5%ノ注射液ヲ用ヒ、肉汁培養液靜脈内注射ハ尾靜脈ニ於テ行ヒ、藥液並ニ細菌培養液ハ體重10gニ對スル量ヲ以テ記載セリ。

#### 實驗成績

##### 1. 豫備實驗

先ヅ余ノ得タル葡萄狀球菌並ニ大腸菌ノ肉汁培養液ノ「マウス」ニ對スル致死量ヲ決定スルタメ次ノ實驗ヲ行ヘリ。葡萄狀球菌並ニ大腸菌ノ肉汁培養液ノ種々ノ量ヲ取り、何レモ生理的食鹽水ヲ以テ全量1.0ccトナシ、1群トセル5匹ニ各0.2cc靜脈又ハ腹腔内ニ注入シテ經過ヲ觀察シタルニ、第1表ニ示スガ如キ成績ヲ得タリ。注射液量ヲ一定ニシタルハ注射液其ノ物ニヨル影響ヲ一定ニセシタメナリ。

### 第 1 表

Staphylokokken 並ニ Colibazillen ノ肉汁培養液ノ Maus ニ對スル致死量

分母ハ實驗數ヲ分子ハ死亡數ヲ示ス。

以下之ニ倣フ。

時間 量cc	Staphylokokken		Colibazillen	
	靜脈内	腹腔内	腹腔内	
	24 48	24 48	24	48
0.005	0/5 1/5	0/5 0/5		
0.01	2/5 4/5	1/5 2/5		
0.02	5/5	2/5 3/5		
0.05		3/5 5/5	0/5	0/5
0.07		5/5	1/5	3/5
0.1			4/5	5/5
0.2			5/5	

仍リテ葡萄狀球菌肉汁培養液ノ「マウス」ニ對スル致死量ハ靜脈注射ニテ0.01—0.02ccノ腹腔内注入ノ場合ハ0.05—0.07ccニテ、大腸菌肉汁培養液ノ腹腔内注入ニテハ0.07—0.1ccナルコトヲ知レリ。

##### 2. 葡萄狀球菌感染ニ對スル作用

「マウス」ノ尾靜脈ニ葡萄狀球菌肉汁培養液ヲ0.01g注射シ、1時間後 Prontosil 又ハ Aktisol ヲ0.2g注射シ、又他ノ例ニテハ24時間後再ビ同量ノ藥液ヲ投與シテ經過ヲ觀察シタルニ、第2表ニ示スガ如キ結果ヲ得タリ。

##### 3. 大腸菌感染ニ對スル作用

「マウス」ノ腹腔内ニ大腸菌又ハ葡萄狀球菌ノ肉汁培養液ヲ夫々0.1g, 0.05g注入シテ後1時間ヲ經テ Prontosil 又ハ Aktisol 0.2gヲ注射シ、他ノ例ニ於テハ更ニ24時間後同量ノ藥液ヲ投與シテ藥物ノ作用ヲ檢シタルニ、第2表ニ示スガ如キ成績ヲ得タリ。

即チ第2表ニ示ス如ク、Prontosil 並ニ Aktisol ノ投與ニヨリ「マウス」ノ實驗的敗血症又ハ腹膜炎ニヨル死亡數ハ對照ニ比シ減少ノ傾向ヲ示シ、或程度ノ治療的効果ヲ確證シ得タリ。然レドモ、平

第 2 表

Staphylokokken 並 = Colibazillen = ヨル實驗的敗血症及ビ腹膜炎 = 對スル作用

	時間 量cc	Staphylokokken						Colibazillen		
		靜脈内 0.01cc			腹腔内 0.05cc			腹腔内 0.1cc		
		24	48	72	24	48	72	24	48	72
Prontosil	0.2	1/5	2/5	3/5	2/5	3/5	5/5	4/5	4/5	5/5
	0.2	2/5	2/5	2/5	3/5	3/5	4/5	3/5	4/5	5/5
	對 照	2/5	4/5	5/5	3/5	5/5		4/5	5/5	
Aktisol	0.2	2/5	3/5	4/5	3/5	3/5	4/5	3/5	5/5	
	0.2	2/5	2/5	3/5	2/5	3/5	4/5	3/5	4/5	5/5
	對 照	3/5	4/5	5/5	2/5	4/5	5/5	5/5		

田ノ報告 = ヨル Prontosil ノ連鎖狀球菌敗血症 = 對スル顯著ナル治癒的作用 = 比スレバ遙 = 劣ルモノノ如シ。之ハ Azo 色素誘導體ハ連鎖狀球菌 = 對シ特異的ノ選擇作用ヲ有シ、連鎖狀球菌感染 = 對シ特 = 能ク奏效スルモノナラント思惟ス。

Prontosil 又ハ Aktisol ノ注射 = ヨリテ「マウス」ハ 10 數分後全身紅赤色トナルモ著明ナル副作用ヲ認メズ、着色ハ 24 時間後 = 於テハ殆ド消退ス。

4. 肺炎菌感染 = 對スル作用

肺炎菌ノ血液寒天培養基ノ1白金耳ヲトリ 0.5cc ノ生理的食鹽水 = 混和シ、之ヲ「マウス」ノ腹腔内 = 注入シ、1 時間後 Prontosil 又ハ Aktisol ヲ注射シテ經過ヲ對照ト比較觀察セリ(第3表)。

第 3 表

Pneumokokken = 對スル作用

Pr. kokken 腹腔内注入

時間 藥物量cc	24	48	72
Pront. 0.2	4/5	4/5	5/5
對 照	4/5	5/5	
Aktis. 0.2	5/5		
對 照	4/5	5/5	

即チ第3表ノ成績ヲリ觀レバ Prontosil 並 = Aktisol ハ肺炎菌感染 = 對シテハ葡萄狀球菌感染

= 對スルヨリモ、更 = 效果少キモノノ如シ。

5. 「デフテリー菌」感染 = 對スル作用

實驗動物ハ體重 300g 内外ノ海猿ヲ使用シ「デフテリー菌」肉汁培養液ヲ各々 0.5g 宛皮下 = 注射シ、1 時間ヲ經テ Prontosil 又ハ Aktisol ヲ投與シテ經過ヲ觀察セリ(第4表)。

第 4 表

Dyphtheriebazillen = 對スル作用

(藥液量ハ動物體重對 100g = 對スル量)

時間 藥物量cc	24	48	72	96
Pront. 0.3	0/3	1/3	2/3	3/3
對 照	0/3	2/3	2/3	3/3
Aktis. 0.3	0/3	2/3	2/3	3/3
對 照	0/3	2/3	2/3	3/3

以上ノ成績 = 據レバ、Prontosil 並 = Aktisol ハ「デフテリー菌」感染 = 對シテハ前者ト同様特 = 認ムベキ效果ナキモノノ如シ。

IV 葡萄狀球菌並 = 大腸菌ノ培養試

驗 = 對スル作用

前述ノ如ク Azo 色素誘導體ハ生體實驗 = 於テハ葡萄狀球菌並 = 大腸菌 = 對シ或程度ノ殺菌作用ヲ呈シ、之等 = ヨル敗血症又ハ腹膜炎 = 對シ動物ノ死ヲ延長セシメ治療の效果ヲ示ス。仍ツテ余ハ

次 = 試験管内培養試験 = 於テハ Azo 色素誘導體  
ハ如何ナル態度ヲ取ルヤヲ檢セントス。

實驗方法：Prontosil 並 = Aktisol ヲ漸次稀  
釋シテ 1% ヨリ 0.001% 迄ノ種々ノ濃度ノ藥液ヲ  
作り、之ニ葡萄狀球菌又ハ大腸菌ノ肉汁培養液ノ

1 白金耳ヲ取リテヨク混和シ、此儘 2 時間放置シ  
然ル後此混和液ノ各々ヲ 1 白金耳取リテ肉汁培養  
基ニ接種シテ孵卵器ニ入レ、24 時間、48 時間後ニ  
於テ培養状態ヲ比較觀察セリ (第 5 表)。

第 5 表  
Staphylokokken 並 = Colibazillen ノ試験管内培養試験ニ對スル作用

	時 間	% 藥 物	1	0.5	0.1	0.05	0.02	0.01	0.005
			Staph.	24	Pr.	—	—	—	±
		Ak.	—	—	—	—	—	±	++
	48	Pr.	—	—	±	+	++	+++	+++
		Ak.	—	—	±	±	+++	+++	+++
Coli.	24	Pr.	—	—	—	±	+	++	+++
		Ak.	—	—	—	±	±	++	+++
	48	Pr.	—	—	±	+	++	+++	+++
		Ak.	—	—	±	+	++	+++	+++

即チ第 5 表ニ示ス如ク 24 時間後ニ於ケル觀察  
ニテハ Prontosil ハ 2000 倍内外ニテ、Aktisol ハ  
10000 倍内外ニテ葡萄狀球菌並ニ大腸菌ノ何レモ  
試験管内培養ヲ抑制ス。然レドモ 48 時間後ニ於テ  
ハ葡萄狀球菌ニ對シテハ Prontosil ハ 500—1000  
倍、Aktisol ハ 1000—2000 倍、大腸菌ニ對シテ  
ハ何レモ 500—1000 倍迄ハ菌ノ發育ノ抑制ヲ觀ル  
モ、夫レ以下ノ濃度ニ於テハ何レモ發育ヲ抑止ス  
ルコト能ハズ。其ノ發育ノ程度ハ藥液ノ濃度ノ低  
下ニ從ヒ著明ニシテ、10000—20000 倍ノ濃度ニ於  
テハ對照ト殆ド同様ニシテ細菌發育抑制作用ナキ  
モノノ如シ。平田ハ連鎖狀球菌ノ培養試験ニ於テ  
100000 倍ノ稀釋度ニ於テモ尚ホ著明ニ菌ノ發育  
ヲ抑制セシムト報ゼルモ、葡萄狀球菌ニ對シテ  
ハ斯カル顯著ナル作用認メラズ、Prontosil ハ  
(Aktisol モ同様) 前述ノ如ク葡萄狀球菌ヨリ連鎖  
狀球菌ニ對シテ親和性ヲ有スルモノナラン。

以上ニ據リテ Prontosil 並 = Aktisol ノ葡萄狀  
球菌並ニ大腸菌ニ對スル殺菌作用ハ藥理學的見地  
ヨリ觀察スレバ、生體內ニ於テハ稍々著明ナルモ  
試験管内實驗ニ於テハ比較ニ微弱ナリ。

V 赤血球沈降反應ニ及ボス影響

本反應ハ疾患ノ輕重並ニ豫後判定ニ補助診斷ト  
シテ大ナル意義ヲ有スルモノニシテ現今汎ク應用  
セラルルモノナリ。本反應ニ對シ Azo 色素誘導體  
ガ如何ナル影響ヲ及ボスヤヲ檢セリ。

實驗方法並ニ實驗材料

實驗材料ハ白色雄性家兔ヲ用ヒ、Westergren  
氏法ニ據リ測定セリ。採血ハ早朝空腹時ヲ選ビ後  
耳殼靜脈ニテ行ヒ、試験管内實驗ニテハ採血後直  
チニ藥液ヲ滴加シテ測定セリ。藥物用量ハ動物體  
重對 1 kgニ就キ記載シ、藥物ハ皮下ニ注射セリ。

先ヅ正常健康家兔ノ赤血球沈降反應ヲ檢シタル  
ニ、30 分、1 時間、2 時間、3 時間、24 時間後ニ  
於テ平均夫々 0.6 mm, 1.1 mm, 1.9 mm, 2.8 mm,  
21.0 mmノ成績ヲ得タリ。

1. 正常家兔赤血球沈降反應ニ及ボス影響
  - a. 試験管内實驗

Prontosil 0.1% (Natriumcitrat ヲ添加セル血  
液量ニ對スル%)ニテハ著明ニ赤血球沈降速度ハ  
遲延シ、0.01%ニテハ多クノ場合同様ニ沈降速度  
ノ抑制ヲ觀ルモ左程顯著ナラズ。0.001%ニ至レバ

多クハ殆ド沈降反應 = 無影響 = シテ、時 = 輕微ナガラ抑制又ハ促進スルヲ觀ル。

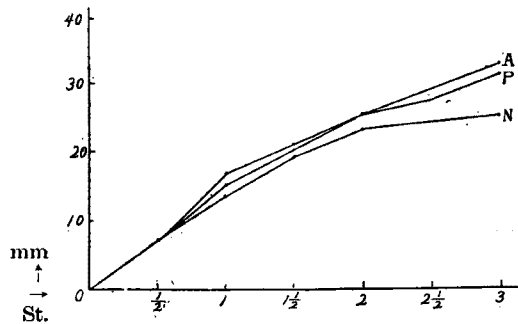
b. 生體實驗

Prontosil 10 mg 投與 = テハ殆ド赤血球沈降速度 = ハ變化ナク、20 mg = 至レバ試験管内實驗ノ

場合ト反對 = 輕微ナガラ沈降反應促進ノ來ス場合多ク、30 mg = 於テモ多クノ場合促進セラルルモ顯著ナラス。之以上ノ量 = 於テモ左程顯著ナル影響ヲ及ボサズ(第1圖)。

第 1 圖

Prontosil 並 = Aktisol ノ正常家兎赤血球沈降反應 = 及ボス影響



N = Normal → nach 24 St N = 160 mm  
 P = Prontosil 20 mg → " P = 210 mm  
 A = Aktisol 20 mg → " A = 230 mm

即チ Prontosil ハ正常家兎赤血球沈降反應 = 對シ試験管内實驗 = テハ大量 = テハ抑制的 = 作用シ、中等量以下 = テハ殆ド無影響ナルモ、生體實驗 = 於テハ一般 = 輕微ナガラ之ヲ促進セシム傾向アリ。Aktisol = 於テモ Prontosil ト殆ド同様ノ成績ヲ得タリ。

2. 實驗的 = 敗血症並 = 腹膜炎ヲ起サシメタル家兎ノ赤血球沈降反應 = 及ボス影響

a. 試験管内實驗

後述スル生體實驗 = 於ケルガ如キ操作 = ヨリ家兎 = 實驗的 = 敗血症並 = 腹膜炎ヲ起サシメ、採血シ得タル血液 = 藥液ヲ添加シテ赤血球沈降速度ヲ測定シ對照ト比較觀察セリ。

實驗 = 據レバ、Prontosil 又ハ Aktisol ノ 0.1% = テハ顯著ナル沈降速度ノ遲延ヲ來シ、0.01% = テハ時 = 沈降速度ハ抑制セラルルモ多クノ場合無作用ナリ。0.001% = 至レバ殆ド變化ヲ認メズ。

b. 生體實驗

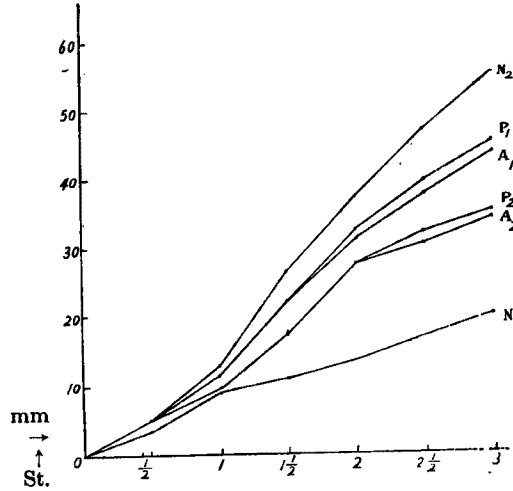
先ヅ家兎ノ赤血球沈降速度ヲ豫メ測定シ、次 = 家兎 = 實驗的 = 敗血症又ハ腹膜炎ヲ起サシムベク、葡萄狀球菌肉汁培養液 3 cc ヲ靜脈内 =、他ノ家兎 = 大腸菌肉汁培養液 5 cc ヲ腹腔内 = 注入シ 15—20 時間後再ビ赤血球沈降速度ヲ檢シ、直チ = Prontosil 又ハ Aktisol 20 mg ヲ夫々注射シテ 24 時間、48 時間後 = 沈降反應ヲ測定シテ對照ト比較觀察セリ(第2圖)。

即チ第2圖 = 示スガ如ク Prontosil 並 = Aktisol ハ實驗的 = 敗血症又ハ腹膜炎ヲ起サシメテ赤血球沈降反應ノ促進ヲ來セル場合、試験管内實驗 = テハ中等量 = テ左程顯著ナル影響ヲ及ボサザルモ、生體實驗 = 於テハ稍々顯著 = 之ヲ抑制シ殊 = 敗血症ノ場合著明ナリ。腹膜炎 = 於テハ第1回注射 = テハ之ヲ抑制スルモ第2回注射 = 於テ時 = 増進スルヲ觀ルモ、多クノ場合或程度遲延セリ。

以上 = 據リテ、Prontosil 並 = Aktisol ガ或程度敗血症及ビ腹膜炎 = 治療的 = 作用セシモノナラント推定ス。

第 2 圖

實驗的=敗血症ヲ起サシメタル家兎赤血球沈降反應=及ボス Prontosil 並 = Aktisol ノ影響



N <sub>1</sub> = Normal	→ nach 24 St	N <sub>1</sub> = 150 mm
N <sub>2</sub> = nach Staphy. Inj.	→ "	N <sub>2</sub> = 650 mm
P <sub>1</sub> = Prontosil I th Inj.	→ "	P <sub>1</sub> = 600 mm
A <sub>1</sub> = Aktisol I th Inj.	→ "	A <sub>1</sub> = 590 mm
P <sub>2</sub> = Prontosil II th Inj.	→ "	P <sub>2</sub> = 480 mm
A <sub>2</sub> = Aktisol II th Inj.	→ "	A <sub>2</sub> = 460 mm

VI 總括及ビ考按

以上ノ諸實驗=據レバ Azo 色素誘導體 Prontosil 並 = Aktisol ハ顯著ナル藥理作用ヲ有セザルモ、葡萄狀球菌=ヨル實驗的敗血症並=大腸菌又ハ葡萄狀球菌=ヨル實驗的腹膜炎=對シ動物ノ死ヲ遲延セシメ、又ハ死亡率ヲ減少セシメ、又之等疾患=ヨル赤血球沈降速度ノ増進ヲ或程度抑制スル點ヨリ觀レバ、之等誘導體ハ敗血症並=腹膜炎=治療的=奏效スルモノノ如シ、是レ現今臨牀上=モ一般=其ノ效果ヲ認メラレツツアル事實ト一致ス。而シテ斯カル Azo 色素誘導體ノ作用機轉=關シテハ今尙ホ明カナラズ。Trefouel ハ Prontosil ノ有效作用ヲ Sulfamid (—NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>) = 歸シタルモ、Sulfamid 基ヲ有セザル Aktisol = 於テモ著明ナル作用アルヲ觀タリ。又 Anilin 並 = Acridin 色素誘導體ト同様 Azo 色素誘導體モ色素劑ノ通性トシテ網狀織内被細胞系統ヲ介シテ

部殺菌ノ效ヲ奏スル=非ザルヤト思惟セラルモ、連鎖狀球菌=ヨル敗血症疾患=特=顯著=シテ葡萄狀球菌=由ルモノ=對シテ次=有效ナル作用ヲ呈スルハ、Spirocheta = 對スル Salvarsan ノ如ク一部之等物質ノ連鎖狀球菌次イデ葡萄狀球菌=對スル選擇作用又ハ親和性=因ルトモ考ヘラル。尙ホ Prontosil 並 = Aktisol ハ余ノ實驗=據レバ生體內=於テハ相當強力ナル殺菌作用ヲ有スルモ、試験管内=於テハ可成高濃度=於テ殺菌作用ヲ呈スルノミナル事實ヨリ、之等物質ハ生體內=於テ化學變化ヲ受ケ有效因子ヲ遊離スル=非ザルヤトモ想像セラル、最近此見地ヨリ敗血症、化膿性諸疾患ノ化學療法劑トシテ Prontosil-Weiss, Gerison (P-aminophenylsulfonamid) 等ノ發現アリ。之ハ Azo 色素ヲ有セズ、Azo 色素誘導體ノ殺菌作用ノ主體ハ生體內=於テ分解セラレタル P-aminophenylsulfonamid ナリトノ見解ノ下=

創製セラレタルモノナルガ、余ノ前述ノ諸見モ之ト符合ス。何レニモ Azo 色素誘導體ノ的確ナル作用機轉ハ今尙ホ不詳ニシテ將來ノ研究ニ俟タントス。

## VII 結論

1. Azo 色素誘導體 Prontosil 並ニ Aktisol ハ顯著ナル藥理作用ヲ有セズ。
2. 之等物質ハ葡萄狀球菌及ビ大腸菌ニヨル實驗ノ敗血症並ニ腹膜炎ニ對シ治療的ニ奏效シ、之等疾患ニヨル動物ノ死ヲ或程度遲延セシ、又ハ死亡率ヲ減少セシム。就中葡萄狀球菌ノ方ヘ多少強ク利ケドモ、文獻ニ見ル連鎖狀球菌ニ因ルモノニ比スレバ甚ダ效果少シ。又腹膜炎ノ場合ヨリモ敗

血症ニ於テ效力ヨリ顯著ナリ。以上ニ反シ肺炎菌並ニ「デフテリー菌」感染ニ對シテハ著明ナル效果ヲ認メ得ズ。

3. 之等物質ハ葡萄狀球菌並ニ大腸菌ノ試験管内培養試験ニ於テハ高濃度ニ於テノミ殺菌作用ヲ呈ス。
4. Prontosil 並ニ Aktisol ノ生体内輸入ハ赤血球沈降反應ニ對シ健康家兎ニ於テハ之ヲ促進セシムル傾向アルモ、實驗ノ敗血症並ニ腹膜炎ニヨル赤血球沈降速度ノ増進ノ場合ニハ或程度迄沈降速度ヲ遲延ス。然ルニカカル血液ニ對シテモ試験管内ニテ之等物質ヲ作用セシムル時ハ甚ダ高濃度ニ於テ始メテ沈降速度ヲ遲延セシムルノミ。

## 文 獻

- 1) Domagk, Deutsche med. Wochenschr., 61, S. 250, 1935.
- 2) Nitti u. Bovet, C. R. Societe de Biol., 120, P. 755, 1935.
- 3) Nitti u. Bovet, Der-selbe, 202, P. 1221, 1936.
- 4) Nitti u. Bovet, C. r. de la Soc. de biol., Nr. 18, P. 259, 1936.
- 5) Gailliot u. Mayer, C. r. de la Soc. de biol., Nr. 121, P. 1082, 1936.
- 6) 平田, 未發表.
- 7) 高田, 日獨治療, 第12年, 第5號, 第6號, 第7號, 第8號.
- 8) Krawkow, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 27, S. 127, Bd. 34, S. 279, 1923.
- 9) Pissemski, Pflüger's Arch., Bd. 156, S. 426, 1914.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Medizinischen Fakultät Okayama  
(Vorstand: Prof. Dr. K. Okushima).

## Experimentelle Untersuchung über die Azofarbstoffderivate.

Von

Dr. Saburo Koizumi.

Eingegangen am 6. September 1938.

Über klinische Beobachtungen über Präparate von Azofarbstoffderivaten, welche als chemotherapeutische Mittel gegen bakterielle Erkrankungen in der letzten Zeit erfunden worden sind, liegen zahlreiche Mitteilungen vor, Abgaben über experimentelle Unter-



suchungen sind jedoch äusserst spärlich. Darm hat Verfasser experimentelle Untersuchungen vorgenommen und kam dabei zu den folgenden Ergebnissen :

1) Azofarbstoffderivate wie Prontosil und Aktisol zeigen keine auffallende pharmakologische Wirkungen.

2) Sie wirken therapeutisch gegen experimentelle durch Staphylokokken und Colibazillen verursachte Sepsis und Peritonitis, denn sie ziehen in einem gewissen Graden durch diese Erkrankungen veranlassten Tod des Tieres hinaus oder sie vermindern auch die Mortalität. Sie sind viel wirksamer gegen Staphylokokken als gegen Colibazillen, sind aber weniger wirksam als gegen Streptokokken wie es in der Literatur angegeben wird. Ferner wirken sie stärker gegen Sepsis als gegen Peritonitis. Dagegen kann man bei experimentellen Infektionen durch Pneumokokken und Diphtheriebazillen keinen auffallenden Erfolg feststellen.

3) Die genannten Mittel zeigen ihre sterilisierende Wirkung gegen die Kulturprüfung von Staphylokokken und Colibazillen im Probierglas nur in hohen Konzentrationen.

4) Einführung von Prontosil und Aktisol in den Körper des normalen Kaninchens zeigt Neigung zur Beförderung der Blutsenkungsgeschwindigkeit. Die fördernde Blutsenkungsgeschwindigkeit bei experimenteller Sepsis und Peritonitis wird aber in einem gewissen Grad verzögert. Wenn man in einem solchen Fall die Wirkung dieser Präparate im Probierglas prüft, so zeigen sie, wie bei der sterilisierende Wirkung, die verzögernde Wirkung auf die Blutsenkungsgeschwindigkeit nur in sehr hohen Konzentrationen.

(Autoreferat)

---

## 103.

612.017.3

### 過敏症抗体變動ニ關スル研究

(第 2 報)

「ベンツオール」ト抗体量トニ就テ

岡山醫科大學柿沼内科教室

醫學士 横山 丈夫

[昭和 13 年 8 月 19 日受稿]