

芳香族 Nitro- および Amino- 化合物の3異性体投与と 赤血球内 Heinz 小体出現との関係

岡山大学医学部法医学教室

(前主任：遠藤中節教授)
(現主任：三上芳雄教授)

重 信 幸 男

〔昭和31年6月1日受稿〕

緒 言

病的状態においては赤血球内に塩基性色素によりて染色されるいろいろの顆粒が出現することは古くから注目せられたところであるが、その形状あるいは性状には種々あり、従つてこれら顆粒についていろいろの名称が与えられている。すなわち、1890年 R. Heinz¹⁾ は phenyl-hydrazine あるいはその誘導体を温血動物(ウサギ、イヌおよびヒト)に投与すると、約24時間後において赤血球内に光をつよく屈折する顆粒があらわれ、該顆粒は飽和 methylviolet 0.6% 食塩水溶液により紫色につよく染り、またかかる顆粒は他の多くの血液毒によつてはあらわれず、ことに当該顆粒の methylviolet にたいする態度は phenylhydrazine およびその誘導体中毒における特徴であると報告した。ところがその翌年 Huber²⁾ は dinitrobenzene で中毒せしめたウサギおよびイヌの赤血球内に同様の顆粒を、Ehrlich および Lindenthal³⁾ は nitrobenzene 中毒患者の血液塗沫固定標本につき赤血球内に eosine 好染性斑点をみとめ、Ehrlich 等はこれを hemoglobinemic inclusion body (haemoglobinämische Innenkörper) と称し、その後 Friedstein および Pappenheim⁴⁾ 等は Heinz が methylviolet で染めた顆粒と Ehrlich および Lindenthal の hemoglobinemic inclusion body とは同一物なることをあきらかにし、さらに両氏は inclusion body の形成が芳香族 nitro- および amino-化合物による

中毒の重要な徴候であり、かつ inclusion body は生体内においてのみ形成されるものとしたが、その後の研究により芳香族 nitro- および amino- 化合物あるいは phenylhydrazine およびその誘導体以外のものによつても所謂 Heinz 小体(以下 H 小体と略記する)が形成せられ、また生体内のみならず試験管内においても出現することがみとめられた。

文献により現在 H 小体を形成する薬物として知られているものを列挙すると phenylhydrazine¹⁾⁵⁾⁶⁾¹⁹⁾, acetylphenylhydrazine¹⁾⁷⁾⁻¹¹⁾, dinitrobenzene²⁾¹²⁾, nitrobenzene³⁾⁴⁾, potassium cyanide, hydrogen peroxide, hydrosulfite, l-ascorbic acid⁵⁾, diacetylphenylhydrazine, acetylethylphenylhydrazine, monobenzoylphenylhydrazine, ethylenphenylhydrazine, methyl-phenylacetylhydrazine, acetylenphenylhydrazine, ethylenphenylhydrazine succinic acid, acetylphenylcarbazine, acetylphenylsulfocarbazine⁷⁾, toluylendiamine⁹⁾¹³⁾¹⁹⁾, anti-febrine¹⁵⁾¹⁶⁾³³⁾, metachloraniline¹⁶⁾, aniline¹²⁾¹⁷⁾¹⁸⁾, dinitrotoluene¹⁹⁾, trinitrotoluene²⁰⁾⁻²⁴⁾, phenyl-semicarbazid²⁵⁾, sulfapyridine²⁶⁾²⁷⁾, sulfamine²⁷⁾, dinitroglykol²⁸⁾, xylydine, monomethylaniline²⁹⁾, isonicotinic acid hydrazid³⁰⁾, nitrochlorbenzene³¹⁾, p-aminobenzoic acid³²⁾, hydroxylamine hydrochloride¹⁰⁾³³⁾, naphthalene³⁴⁾, phenothiazine³⁵⁾, thioacetazone (TB₁)³⁶⁾, stibine³⁷⁾, guajacol³⁸⁾, m-nitroaniline, 2-amino-4-nitro-toluene, 2-amino-4-nitro-phenol およびその alkyl ether 類(8

種)³⁹⁾, erythrol tetranitrate⁴⁰⁾ 等がある。

上記のごとく、多数の芳香族 nitro-および amino-化合物はH小体の形成に関係を有するものであるが、これらの化合物中には異性体を有するものがあり、いずれもH小体を形成するが、その間にはおのずから差異のあることが想像される。しかるに私の寡聞いまだこれに関する研究報告を知らない。よつて私は ortho-, meta- および para-3種の異性体を有する芳香族 nitro-および amino- 化合物である nitrotoluene, nitroaniline, nitrophenol, toluidine, aminophenol の各異性体で試獣を中毒せしめ、H小体含有赤血球の出現率、赤および白血球数(以下EおよびLと略記する)、色素量(以下Hbと略記する)ならびに体重の変化を比較観察し、血球にたいする作用、とくにH小体の形成が異性体によつて差異をきたすや否やについて若干の考察をこころみた。

実 験 方 法

o-, m- および p- の各異性体をそれぞれ5匹ずつの健常成熟ウサギに胃カテーテルによつて経口投与し(nitrotolueneは0.3g/kg, nitroanilineは0.15g/kg, nitrophenolは0.3g/kg, toluidineは0.1g/kg, aminophenolは0.6g/kg), その後24時間ごとに耳静脈から採血し、H小体の染色は1% methylviolet 0.6%食塩水溶液によつて超生体染色をおこない、E 500個を算してH小体含有赤血球数を百分率としてもとめ、E, LおよびHbは式のごとくThoma-Zeiss血球計算器ならびにSahli色素計を使用して測定した。

なお各化合物の投与量はつぎの根拠にもとづいて決定した。

Nitrotoluene . p-nitrotolueneをイヌに2~4g,あるいは5g投与しても死亡しないと称する文献⁴¹⁾⁴²⁾はあるが、nitrotolueneの致死量を明記した文献はみあたらない。而して今村²²⁾, 伊藤²³⁾および三木²⁴⁾等は nitrotoluene よりも毒性のつよい trinitrotoluene (致死量 2g⁴³⁾) をウサギに 0.1~1.0g/kg 経口投与してその

赤血球内にH小体の出現をみとめているので、私もこれに準拠して nitrotoluene の3異性体を各0.3g/kgづつウサギに経口投与し、赤血球内にH小体の出現をみたのでこの0.3g/kgを本実験の投与量とした。

Nitroaniline イヌにおける致死量は静注の場合、p-は0.04g/kg, o-は0.3g/kgとの文献⁴⁴⁾があるので、予備実験としてウサギに各異性体0.1g/kgを経口投与したところ、o-ではH小体含有赤血球がもつとも多く出現した投与2日後においても2.4%にすぎなかつた。0.2g/kgを投与すると p- では投与翌日および2日後ともに全赤血球にH小体は出現し、m-も90%以上の出現率を示したので、その中間をとつて0.15g/kgを本実験における投与量とした。

Nitrophenol : Gibbs および Hare⁴⁴⁾によると nitrophenol の致死量はシロネズミおよびモルモットでは p- が0.2g/kg, m- が0.5g/kg, o- が1.0g/kgである。またウサギにたいする致死量を0.6g/kgと記載した文献⁴⁵⁾もあるが、私は p-nitrophenol 0.35g/kgをウサギに経口投与したところ死亡し、0.3g/kgでは死亡しなかつたので0.3g/kgを本実験の投与量とした。

Toluidine : イヌにおける toluidine の致死量は o- が0.208g/kg, m- が0.125g/kg, p- が0.1g/kg⁴¹⁾であり、ウサギに p- を0.1g/kg 経口投与したところ死亡せずしてH小体を出現したので本実験の投与量を0.1g/kgとした。

Aminophenol . Hinsberg および Treupel⁴⁶⁾はウサギに p-aminophenol 3.5g/kg 経口投与してもなんら病的症状はあらわれないと報告しているが、私の予備実験における投与量0.75g/kg, 1.0g/kgでは m- および p- をあたえたウサギは死亡し、0.5g/kgでは死亡しないがH小体含有赤血球の出現が少数であつたので、0.6g/kgを本実験における投与量とした。

実験成績

各化合物の 3 異性体をもつてそれぞれ 5 匹のウサギを中毒せしめて得た成績は各異性体についていずれもほぼ同一の傾向を示したので、各異性体ごとに 5 匹の中毒ウサギについて得られた成績の平均値を挙げる。



表 1 のごとく、H 小体含有赤血球の出現率は各異性体ともに投与後 48 時間で最高値を示し、また全経過を通じて p- 投与例における出現率が最高であり、m-, o- の順に低下し

た、これを図示すると図 1 のごとくである。E はいずれの異性体投与例においても投与前の値より減少し、もつとも減少する時期は o- では投与後 3 ~ 4 日目、m- では 4 日目、p- では 5 日目であり、減少の程度は p- が最大で o- が最小であつた。L は各異性体投与例いずれも投与前の値よりも増加し、その程度は p- が最大であり、m-, o- の順に小となる。Hb は E と同様に投与前よりも減少し、減少の程度は p- が最大であり、o- が最小であつた。体重は各異性体投与例ともに軽度減少するが、その程度は血液像の変化にほぼ平行する。

表 1 Nitrotoluene 0.3g/kg 投与

検査項目	H (%)			E (10.000)			L (100)			Hb (%)			KG (g)		
	o-	m-	p-	o-	m-	p-	o-	m-	p-	o-	m-	p-	o-	m-	p-
異性体の種類															
日数															
投与 2 日前	0	0	0	540	568	536	105.0	96.0	108.0	70	71	73	2724	2729	2676
投与前日	0	0	0	555	553	522	99.0	90.4	101.6	71	70	74	2720	2738	2644
投与後 1 日	8.8	14.6	16.6	547	531	452	118.2	116.0	125.6	70	67	67	2690	2690	2621
" 2 "	14.3	19.0	22.7	530	527	412	128.4	108.4	129.6	68	67	66	2688	2679	2615
" 3 "	10.7	16.0	19.6	525	515	459	89.6	106.8	167.6	67	64	63	2681	2665	2590
" 4 "	9.8	9.4	19.5	525	487	417	104.0	133.6	147.6	67	64	63	2673	2660	2603
" 5 "	5.3	8.1	11.6	533	504	411	106.0	107.6	131.6	68	67	63	2675	2683	2630
" 6 "	3.7	5.5	6.2	536	520	431	113.0	109.6	120.8	69	66	64	2673	2643	2586
" 7 "	2.5	3.9	7.3	522	508	460	105.0	91.2	114.4	69	66	64	2668	2634	2581

備考

1) 本表に表示した数値は各異性体で夫々 5 匹のウサギを中毒せしめて得られた成績の平均値である。

2) H: 赤血球数 500 中の Heinz 小体出現赤血球数百分率 E 赤血球数 L 白血球数 Hb: 血色素量 KG: 体重 o-: ortho m-: meta p-: para

図 1 Nitrotoluene 0.3g/kg 投与ウサギ
H 小体含有赤血球出現率

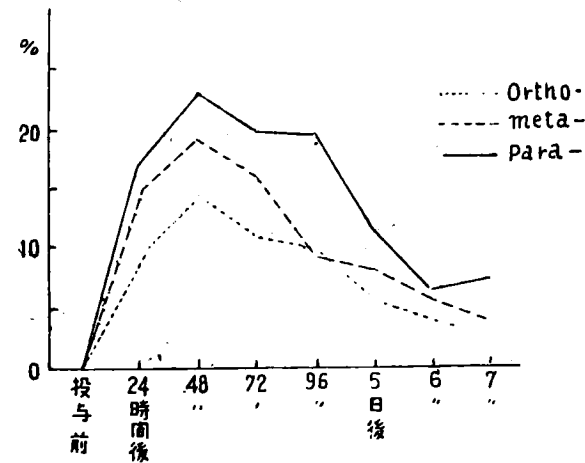


表 2 のごとく、H 小体含有赤血球の出現率は 3 異性体投与例いずれも投与後 48 時間で最高値を示し、以後次第に減少するが全経過を通じて p- 投与例における出現率は m- および o- 投与例よりもはるかに大であり、m- がこれにつぎ、o- がもつとも小であつた (図 2 参照)。E は p- および m- 投与例ではいずれも投与前の値よりも減少し、m- は投与後 4 日目、p- は 5 日目においてももつとも減少しているが、減少程度は p- の方が m- よりもつよく、o- のみは投与前の値に比し投与後も

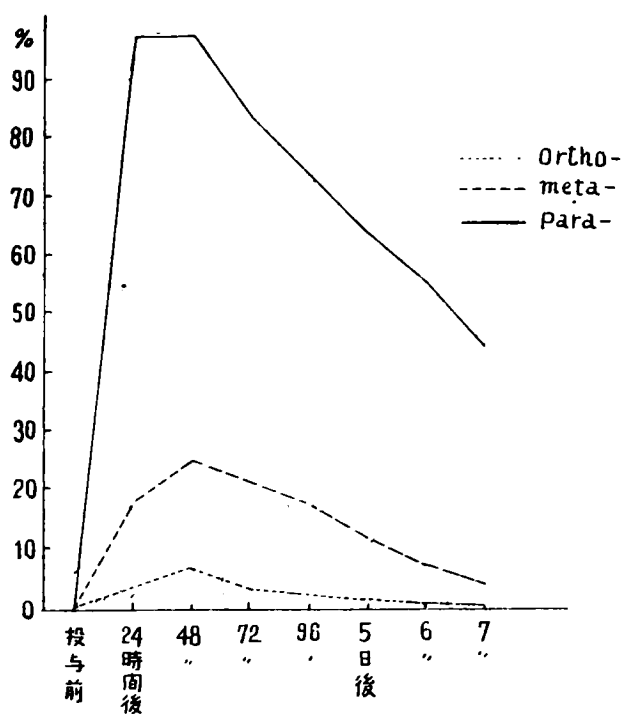
著変をみとめなかつた。L は o- および p- 投与例では投与前よりも増加するが、p- においてその程度がつよく、m- 投与例ではわずかに減少を示した。Hb は o-, m- および p-

投与例ともに投与前よりも減少し、その程度はやはり p- が最大であり、o- が最小であつた。体重は各異性体投与例ともにわずかに減少し、その程度は p->m->o- の順であつた。

表 2 Nitroaniline 0.15g/kg 投 与

検査項目 異性体の種類 日数	H (%)			E (10,000)			L (100)			Hb (%)			KG (g)		
	o-	m-	p-	o-	m-	p-	o-	m-	p-	o-	m-	p-	o-	m-	p-
投与2日前	0	0	0	548	500	516	88.4	96.0	104.8	63	60	59	2559	2689	2908
投与前日	0	0	0	551	504	518	88.4	98.8	107.2	63	60	59	2584	2698	2917
投与後1日	4.0	17.4	97.0	552	500	456	102.0	99.4	138.4	62	59	57	2535	2665	2759
" 2 "	6.7	25.0	97.3	525	465	419	112.0	93.2	192.0	61	58	48	2546	2720	2810
" 3 "	3.7	21.5	83.2	543	434	380	98.8	82.8	184.0	61	54	45	2590	2720	2769
" 4 "	2.4	17.8	73.8	566	431	343	86.4	82.4	117.2	62	55	43	2593	2704	2725
" 5 "	1.5	12.1	63.6	570	446	328	90.0	92.4	111.6	62	57	42	2605	2687	2720
" 6 "	1.1	7.5	55.7	565	471	339	95.6	85.2	127.2	62	57	44	2576	2660	2725
" 7 "	0.8	4.7	43.9	552	492	342	91.2	99.2	118.8	63	57	46	2565	2675	2739

備 考 表 1 に 同 じ

図 2 Nitroaniline 0.15g/kg 投与ウサギ
H小体含有赤血球出現率

3. Nitrophenol C_6H_4 $\begin{matrix} \text{OH} \\ \text{NO}_2 \end{matrix}$

Nitrophenol 対 kg 0.3g の経口投与では 3 異性体いずれの投与例においても表 3 に示す

ごとく血液像の変化は著明でなかつたが、H小体含有赤血球出現率は投与後72時間において最高となり、全経過を通じて p- 投与例における出現率が最大であり、m-, o- の順に小となる (図 3 参照)。E は p- および m- 投与例では投与前の値に比しきわめて軽度の減少がみとめられ、両者とも投与後4日目にもつとも減少するが、o- では投与前の値に比しほとんど変動がなかつた。L もまた p-, m- および o- とともに投与前の値より減少するが、o- ではわずかに減少の傾向がみとめられるという程度にすぎず、p- と m- とでは p- の方が減少程度がやや大であつた。Hb も同様に減少し、その程度は p->m->o- の順であり、体重の変化は前記 2 実験の場合と同様であつた。

4. Toluidine C_6H_4 $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$

表 4 のごとく、H小体含有赤血球の出現率は 3 異性体いずれも投与後24時間において最高値を示し、その他の点では前記 3 実験の場合と同じく (図 4 参照)、E はいずれも投与前

表 3 Nitrophenol 0.3g/kg 投与

検査項目 異性体の種類 日数	H (%)			E (10.000)			L (100)			Hb (%)			KG (g)		
	o-	m-	p-	o-	m-	p-	o-	m-	p-	o-	m-	p-	o-	m-	p-
投与2日前	0	0	0	570	589	561	96.4	103.2	108.8	67	68	65	2594	2585	2735
投与前日	0	0	0	572	590	561	100.4	106.4	107.2	67	68	65	2603	2588	2765
投与後1日	0.7	1.7	4.7	582	576	550	92.4	101.2	88.0	66	67	63	2581	2544	2670
" 2 "	1.8	2.7	5.7	557	548	551	94.0	97.2	78.0	65	65	62	2609	2495	2659
" 3 "	3.8	5.5	9.6	580	566	519	98.8	88.4	82.8	64	65	58	2581	2521	2588
" 4 "	1.8	3.6	8.8	556	555	490	87.2	88.8	75.2	64	64	57	2581	2527	2528
" 5 "	1.0	2.2	4.8	574	587	540	95.2	91.6	79.6	65	66	60	2578	2525	2506
" 6 "	0.9	1.8	3.2	588	585	559	102.0	100.4	81.6	67	67	62	2585	2529	2531
" 7 "	0.2	1.1	2.2	570	582	557	98.0	99.2	84.4	67	67	62	2552	2529	2543

備考 表 1 に 同 じ

図 3 Nitrophenol 0.3g/kg 投与ウサギ
H 小体含有赤血球出現率

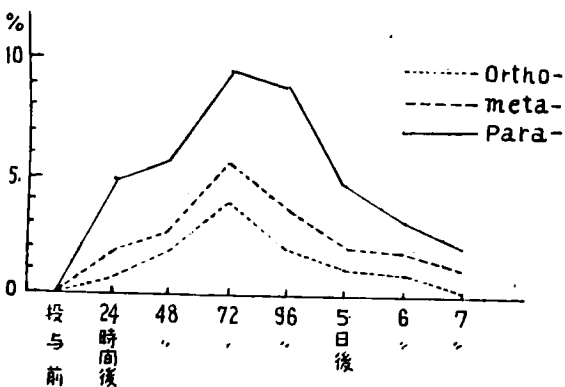


図 4 Toluidine 0.1g/kg 投与ウサギ
H 小体含有赤血球出現率

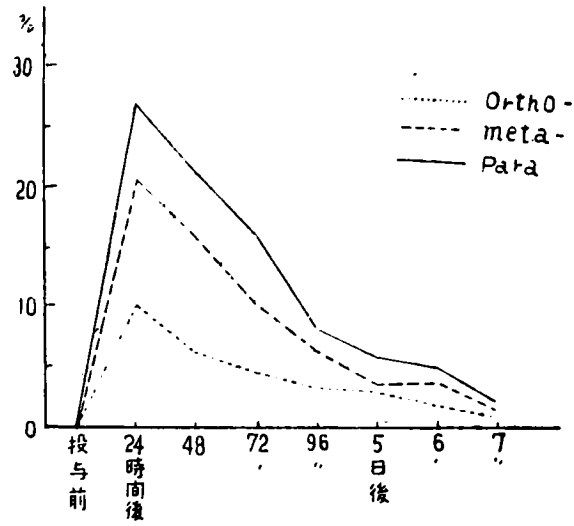


表 4 Toluidine 0.1g/kg 投与

検査項目 異性体の種類 日数	H (%)			E (10.000)			L (100)			Hb (%)			KG (g)		
	o-	m-	p-	o-	m-	p-	o-	m-	p-	o-	m-	p-	o-	m-	p-
投与2日前	0	0	0	564	576	557	84.0	89.0	85.0	75	74	74	2785	2680	2578
投与前日	0	0	0	578	560	562	88.6	80.4	82.2	76	74	74	2798	2703	2595
投与後1日	10.0	20.8	27.0	522	509	529	97.2	87.6	93.4	74	70	70	2765	2605	2560
" 2 "	6.3	15.6	21.0	564	534	533	105.8	89.8	100.8	74	68	69	2765	2610	2490
" 3 "	4.5	10.1	15.8	557	518	514	105.2	111.4	115.8	74	68	66	2765	2595	2523
" 4 "	3.1	6.3	8.0	562	525	537	93.0	92.8	104.2	75	69	67	2755	2610	2515
" 5 "	2.8	3.2	5.6	560	536	537	91.0	85.2	91.8	73	70	68	2745	2600	2535
" 6 "	1.7	3.5	4.6	572	522	535	94.4	80.6	102.8	75	70	67	2865	2605	2520
" 7 "	0.8	1.1	2.0	572	530	521	95.2	78.0	101.8	77	70	67	2773	2630	2505

備考 表 1 に 同 じ

の値よりわずかに減少するが、3 異性体間にはほとんど差なく、Lは3 異性体いずれも投与前より軽度増加し、Eと同様3 異性体間に著明な差異はないが、p-において増加の程度がわずかにつよい。Hb はいずれの投与例も投与前の値よりわずかに減少し、僅少の差ではあるが p- 投与例の減少度をもつともつよく、o-においてもつともよわい。体重の変化は前記3 実験の場合と同様であつた。

5. Aminophenol C_6H_4 $\begin{matrix} \text{OH} \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$

表5のごとく、H小体含有赤血球の出現率

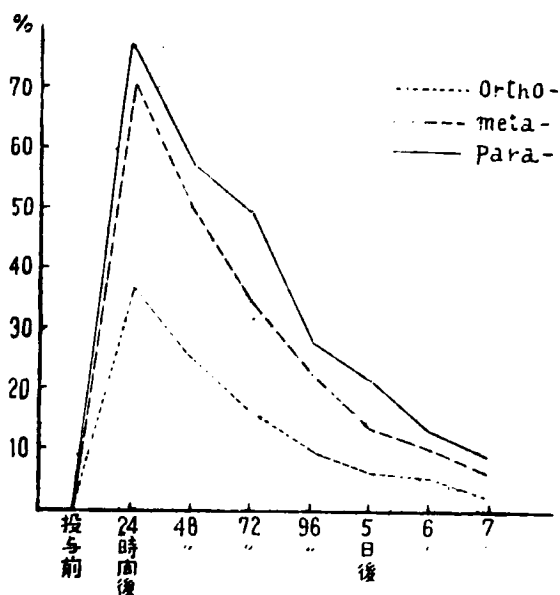
は3 異性体投与例いずれも投与後24時間で最高となり、図5のごとく、全経過を通じてp-投与例における出現率が最高であり、m-はこれよりわずかにひくく、o- 投与例の出現率は p- および m- に比して可成りひくい。Eはいずれも投与前の値より減少し、もつとも減少した時期は3 異性体投与の各例いずれも投与後4日目であり、減少の程度は p->m->o-の順に小となり、Lは全例が投与前の値よりも増加し、その程度はやはり p->m->o- となり、HbはEとほぼ同様の消長を示した。体重の変化は前記4 実験と同様であつた。

表 5 Aminophenol 0.6g/kg 投 与

検査項目	H (%)			E (10.000)			L (100)			Hb (%)			KG (g)		
	o-	m-	p-	o-	m-	p-	o-	m-	p-	o-	m-	p-	o-	m-	p-
異性体の種類															
日数															
投与2日前	0	0	0	582	570	568	100.4	92.4	107.6	74	72	69	2827	2809	2707
投与前日	0	0	0	582	572	570	102.8	97.2	111.6	74	72	69	2850	2755	2725
投与後1日	37.7	72.0	77.6	509	471	480	118.4	146.0	138.0	67	60	57	2621	2728	2629
“ 2 “	25.5	50.6	57.3	443	387	310	135.2	150.8	185.2	60	46	40	2764	2703	2590
“ 3 “	16.8	34.1	49.4	321	264	199	184.8	189.2	257.2	56	39	30	2745	2692	2420
“ 4 “	10.2	22.4	28.6	317	192	161	160.0	248.4	384.8	55	33	22	2741	2695	2533
“ 5 “	6.9	13.4	21.8	371	213	202	142.0	246.8	305.6	58	35	26	2744	2716	2569
“ 6 “	5.3	10.2	13.8	440	262	222	127.6	219.6	270.4	61	38	31	2735	2738	2583
“ 7 “	2.6	6.0	9.3	491	317	266	103.6	169.2	222.4	62	44	35	2740	2729	2585

備 考 表 1 に 同 じ

図5 Aminophenol 0.6g/kg 投与ウサギ
H小体含有赤血球出現率



総括ならびに考按

以上実験成績の示すごとく、nitrotoluene, nitroaniline, nitrophenol, toluidine および aminophenol の各3 異性体で中毒せしめたウサギの血液像の変化は p- 投与例においてもつとも大であり、m-, o- の順に軽減した。

前記5種の芳香族 nitro- および amino- 化合物の o-, m- および p- 異性体の毒性について文献的考察をこころみると、nitrotoluene については Jaffe⁴⁷⁾ が中枢神経系統にたいする o-, m- および p- 異性体の作用力を系統的に比較し、o- 化合物の作用が p- 化合物の作用よりもつよいと称しているが、反対に p->o- とする文献⁴⁸⁾ もみられる。nitroaniline および nitrophenol の3 異性体の動物にたい

する作用について Gibbs および Hare⁴⁴⁾ が研究したところによると nitroaniline の 3 異性体では p- 化合物は o- 化合物の約 5 倍, m- 化合物は o- 化合物の約 2 倍作用がつよく, nitrophenol では p- 化合物は o- 化合物よりも約 10 倍毒性がつよく, m- 化合物はその中間であるとのことである。toluidine の 3 異性体相互間の毒性のつよさの差異については Hammerbacher⁴⁹⁾ あるいは Babel⁵⁰⁾ 等は p- > m- > o- の順であると称している。aminophenol の 3 異性体の毒性について比較した研究はみあたらずであるが, Weigel⁵¹⁾, Siebel⁵²⁾ および Mering⁵³⁾ 等がおこなった実験成績を比較総合すると o- > m- > p- の順となるが, methemoglobin (以下 Met-Hb と略記する) の試験管内形成を aminophenol の 3 異性体について検した Heubner⁵⁴⁾ は o- 化合物がもつともはやく Met-Hb を形成し, p- はよりおそく, m- はさらにおくれて Met-Hb を形成することを観察している。さらに同氏の動物実験成績によると Met-Hb の吸収線をもとめるまでに要する時間は in vitro の場合と同様であるが, Met-Hb の吸収線がもつともつよくあらわれるのは静脈内注入あるいは経口投与のいずれにおいても p- 投与の場合であり, m- と o- とは静注および経口投与において成績がことなり, すなわち静注では m- において Met-Hb の吸収線がややつよくあらわれるが, o- の場合にはあらわれず, また経口投与では m- と o- との関係が静注の場合と逆になつている。すなわち氏の動物実験では血液にたいする作用は p- においてもつともつよく, m- および o- 相互間の差はあまりあきらかでないが, 静注の場合の成績を考慮すると m- の方が o- より作用がややつよいごとく考えられる。

いま H 小体含有赤血球出現率, 赤および白血球数, 血色素量等が使用した薬物の毒性に関連するものと考察すると, 本実験に使用した 5 種の nitro- および amino- 化合物の 3 異性体相互間の毒力はおおむね p- > m- > o- となり, とくに本実験において観察した H 小体

含有赤血球の出現率はいずれの化合物も p- 型の投与例において最大を示し, m- がこれに次ぎ, o- が最小である。

そもそも H 小体の形成機構については従来種々の説明がある。たとえば最初 Heinz は該小体を赤血球原形質の壊死であると称し, Friedstein および Pappenheim⁴⁾ は本小体が生体内においてのみ形成されるものとしたが, Schwarbe および Solley¹³⁾ は H 小体を血小板と同様に考え, Schilling⁵⁵⁾ は赤血球の内部構造を研究して正常赤血球は Glaskörper, Kapselkörper, Zentralkörperchengruppe, Blutplättchenkern 等を内小体として含有し, H 小体はこの Kapselkörper から病的に生じたものであるとのべた。近年 Heubner⁵⁶⁾ は H 小体は危害をくわえられた赤血球の原形質から発生すると報告し, Jung⁵⁷⁾ は電子顕微鏡により H 小体が赤血球膜 (Stromatin なる蛋白質からなる) の部分的凝固によつて生成することを発見し, Webster⁵⁸⁾ は赤血球膜の蛋白質と毒性物質あるいは中間代謝物との不可逆的な反応によつて成熟赤血球にできるとのべ, 青木⁵⁾ は赤血球膜蛋白質の酸化変化が根本条件と考え, 赤堀³⁹⁾ は m-nitroaniline 誘導体による H 小体出現率は被還元性の大きなものほどたかいと報告している。

以上諸氏の H 小体の化学的性質ならびに形成機構に関する文献的考察をこころみたら, 結局今日の段階では H 小体の化学的性質も形成機構もいまだほとんど未解決と称してよい状況である。

而して Pauling 等は 1942 年以來「簡単な化合物の血清学的性質」なる標題のもとに一連の研究を発表しているが, その第 4⁵⁹⁾, 5⁶⁰⁾ および 8 報⁶¹⁾ において血清沈降反応の抑制現象について検討し, 抗原として p-azophenylarsonic acid ($-\text{NN}=\text{AsO}_3\text{H}_2$), p-(p-azophenylazo)-phenylarsonic acid ($-\text{NN}(\text{O})\text{NN}(\text{O})\text{AsO}_3\text{H}_2$) および phenylcarbonyl-p-arsonic acid ($-\text{CONH}(\text{O})\text{AsO}_3\text{H}_2$) を haptenic group としてもつ azoprotein を, 抗体 (抗血清) として上記の azoprotein で免疫したウサギ血清

を各使用し, hapten として phenylarsonic acid およびその nitro-, amino-, methyl-誘導体其他合計 24 種の化合物を使用し, hapten の沈降反応抑制力, 換言すれば hapten と抗体との結合力 (以下 K' と略記する) を比較観察し, K' と hapten の分子構造との関係をあきらかにしている. すなわち, phenylarsonic acid の benzene 環にはいつている種々の置換基により K' は変化し, この効果は置換基の位置とその性質によつて左右されるが, 置換基の位置についてみると一般に o -置換 phenylarsonic acid がもつとも結合力のよわい hapten であり, m -置換体は o -型よりいくらか有効であり, p -型はさらに有効となる. o -, m - および p -置換体相互間において K' に差の生ずる原因は nitro-, amino- および methyl- 基が o - あるいは m - 位置に存在すると位置障害 (steric hindrance) がおこるためであり, 抗体は p -azophenylarsonic acid 基に適合するようなポケットをもち, p -置換体であるとよく適合し, o - や m - 位置に水素原子よりも大なる原子や基があるとそれをうけいれるだけの余地をもたないと考えた.

本実験の成績によると, H 小体含有赤血球の出現率が 5 種の芳香族 nitro- および amino- 化合物の各 3 異性体間では p -置換体を投与したウサギにおいて最大であり, o -置換体投与ウサギにおいて最小を示し, m -置換体を投与した例は前 2 者のほぼ中間の値を示しており, 各化合物の 3 種の異性体のうちでは o -置換体が benzene 環にはいつている 2 個の基, すなわち NO_2 - あるいは NH_2 - 基と CH_3 - あるいは OH - 基とがすぐとなりあつて存在するので位置障害がもつともつよく, これに比すれば m -置換体の位置障害はよわく, p -置換体では 2 個の基が 3 置換体中でもつとも遠くはなれているので位置障害はもつとも軽度と考えられる.

文

- 1) Heinz, R. Virchow Arch. 122, 112, 1890.
- 2) Huber, A. ibid. 126, 240, 1891.

本実験に使用した 5 種の nitro- および amino- 化合物と赤血球膜の蛋白質とが反応して H 小体が生ずるものとすれば, benzene 環に附着する NO_2 - あるいは NH_2 - 基と蛋白質のごとき大なる分子とが結合する場合, NO_2 - あるいは NH_2 - 基のとなりに水素原子以上に大なる基や原子があると結合をさまたげる結果になる. この観点よりすれば, o -置換体は蛋白質ともつとも結合しにくい型であり, p -置換体がもつとも結合しやすく; 従つて p -置換体の場合において H 小体の形成がもつとも容易であり, m -型はこれにすぎ, o -型は H 小体形成のもつとも困難な型であると推考することができるものである.

結 語

以上の実験からつぎのごとく結論する.

1. ウサギに nitrotoluene, nitroaniline, nitrophenol, toluidine および aminophenol の各 3 異性体を経口投与すると, H 小体含有赤血球の出現率はいずれも p -化合物を投与した場合において最高値を示し, m -化合物がこれにすぎ, o -化合物を投与した場合が最低である.
2. 赤および白血球数, 血色素量ならびに体重の変化は H 小体含有赤血球出現率と同様に p -化合物を投与した場合において最大であり, o -化合物を投与した場合がもつとも小さく, m -化合物はほぼその中間である.
3. o -, m - および p - 3 異性体によりそれぞれ H 小体含有赤血球出現率に差異を生ずるのは分子の立体障害にもとづくものと推考される.

本研究に関し遠藤名誉教授の御指導ならびに三上教授の御校閲を深謝いたします. また本研究は昭和 30 年 4 月第 39 次, 昭和 31 年 4 月第 40 次日本法医学学会総会および昭和 30 年 11 月第 65 回岡山医学会総会においてそれぞれ部分的に報告した.

献

- 3) Ehrlich, K., u. Lindenthal, O. Z. Klin. Med. 30, 426, 1896.

- 4) Friedstein, D., u. Pappenheim, A. Fol. haemat. (D.) 42, 299, 1911.
- 5) 青木：日新医学 41, 136, 1954.
- 6) 清水：新潟医学会雑誌 67, 1150, 1953.
- 7) Heinz, R.: Berl. Klin. Wschr. 27, 47, 1890.
- 8) Schmauch, G.: Virchow Arch. 156, 201, 1899.
- 9) Suzuki, T.: Fol. haemat. (D.) 13, 225, 1912.
- 10) 高橋 児科雑誌 345, 336, 1929.
- 11) Curz, W.O.: Amer. J. med. Sci. 202, 781, 1941.
- 12) Holstein, E.: Arch. Gewerbepath. 13, 522, 1945.
- 13) Schwarbe, E., u. Solley, J. B. Virchow Arch. 168, 399, 1902.
- 14) Schilling, V.: Z. klin. Med. 108, 709, 1928.
- 15) Zadek, J., u. Burg, K.: Fol. haemat. (D.) 41, 333, 1930.
- 16) Genkin, s., u. Raschewskaja, A.: Zbl. Gewerbehyg. usw. 20, 29, 1933.
- 17) Hughes, J. P., & Treon, J. F.: Arch. Indust. Hyg. & Occup. Med. 10, 192, 1954.
- 18) Schilling, V.: Dtsch. med. Wschr. 47, 825, 1921.
- 19) Freiferd, F., Schilwa, A., u. Ludwinowsky, R.: Fol. haemat. (D.) 56, 333, 1937.
- 20) Horecker, B. L.: J. industr. Hyg. & Toxicol. 27, 85, 1945. [Hughes, J. P. 17) より引用]
- 21) Sievers, R. F., Lawton, A. H. et al.: Pub. Health Bull. 291, 48, 1945. [上代：日本医事新報 1584, 3705, 1954, より引用]
- 22) 今村：岡山医学会雑誌 63, 別 5, 73, 1951.
- 23) 伊藤：ibid. 64, 別 29, 1952.
- 24) 三木：ibid. 65, 別 54, 1953.
- 25) Ungricht, M.: Fol. haemat. (D.) 60, 145, 1938.
- 26) Moeschlin, S.: Schweiz. med. Wschr. 70, 786, 1940.
- 27) 堺：北海道医学雑誌 22, 351, 1944.
- 28) Gross, E., Bock, M., & Hellung, F.: Arch. exper. Path. (D.) 200, 271, 1942.
- 29) Treon, J. F., Deichmann, W. B., Sigmon, H. E. et al.: J. industr. Hyg. & Toxicol. 31, 1, 1949 及 Arch. Industr. Hyg. & Occup. Med. 1, 506, 1950. [Hughes, J. P., & Treon, J. F. 17) より引用]
- 30) 下村, 橋本：京都府立医科大学雑誌 53, 80, 1953.
- 31) 石津 日本血液学会雑誌 18, 342, 1955.
- 32) Figge, F. H. J., Fertman, M. H., & Doan, C. A.: Blood 3, 349, 1948. [上代：日本医事新報 1584, 3705, 1954, より引用]
- 33) Friedstein, D.: Fol. haemat. (D.) 12, 239, 1911.
- 34) Zuelzer, W. W., & Apt, L.: J. amer. med. Assoc. 141, 185, 1949.
- 35) Friedrich, E.: Med. Klin. 49, 1222, 1954.
- 36) 下村：京都府立医科大学雑誌 51, 210, 1952.
- 37) Webster, S. H., Liljegren, E. J., & Zimmer, D. J.: J. Pharmacol. (Am.) 95, 201, 1949.
- 38) Willi, H.: Ann. Paediatr. (Schwz.) 159, 282, 1942. [上代：日本医事新報, 1584, 3705, 1954, より引用]
- 39) 赤堀(和) 日本法医学雑誌 5, 319, 1942.
- 40) Fertman, M. H., & Doan, C. A.: Blood 3, 349, 1943. [上代：日本医事新報 1584, 3705, 1954, より引用]
- 41) 高瀬：化学構造と生理作用 410, 1925.
- 42) Heffter, A.: Handbuch der experimentellen Pharmakologie 1, 1041, 1923.
- 43) Heffter, A.: ibid. 1, 1045, 1923.
- 44) Gibbs, W., u. Hare, H. A.: Arch. physiol. 1889, Suppl., 271.
- 45) Heffter, A.: Handbuch der experimentellen Pharmakologie 1, 1046, 1923.
- 46) Hinsberg, O., u. Treupel, G.: Arch. exper. Path. (D.) 33, 216, 1894.
- 47) Jaffe, M.: Ber. dtsch. chem. Ges. 7, 1673, 1875 及 Z. physiol. Chem. 2, 47, 1878.
- 48) Fränkel, S.: Arzneimittelsynthese 6, Aufl. 132, 1927.
- 49) Hammerbacher, F.: Pflügers Arch. 33, 94, 1884.
- 50) Babel, A.: 高瀬, 化学構造と生理作用 415, 1925より引用.
- 51) Weigel, E.: Inaug.-Diss. Würzburg (1890) [高瀬 化学構造と生理作用 732, 1925, より引用]
- 52) Siebel, B.: Therap. Monatschr. 6, 31, 1892.
- 53) Mering, J.: ibid. 7, 577, 1893.
- 54) Heubner, W.: Arch. exper. Path. (D.) 72, 241, 1913.
- 55) Schilling, V.: Fol. haemat. (D.) 14, 95,

1912.
56) Heubner, S. H.: *Klin. Wschr.* **20**, 137, 1941
及 *Fol. haemat. (D.)* **67**, 323, 1923.
57) Jung, F.: *Klin. Wschr.* **24/25**, 459, 1947.
58) Webster, S. H.: *Blood* **4**, 479, 1949. [Hughes,
J. P., & Treon, J. F. 17) より引用]
59) Pressman, D., Brown, D. H., & Pauling,
L.: *J. Am. Chem. Soc.* **64**, 3015, 1942.
60) Pressman, D., Maynard, J. T., Grossberg,
A. L., & Pauling, L.: *ibid.* **65**, 728, 1943.
61) Pressman, D., Swingle, S. M., Grossberg,
A. L., & Pauling, L.: *ibid.* **66**, 1731, 1944.

Department of Forensic Medicine, The Medical School
OKAYAMA UNIVERSITY, OKAYAMA, JAPAN

RELATION OF THE APPEARANCE OF HEINZ'S BODIES IN ERYTHROCYTES WITH THE ADMINISTRATION OF THREE ISO- MERS OF AROMATIC NITRO- OR AMINO-COMPOUNDS

By

Yukio SHIGENOBU, M. D.

The study on determination of the number of erythrocytes containing Heinz's bodies was attempted by having poisoned the rabbits with the three Isomers (o-, m-, p-) of Nitrotoluene, Nitroaniline, Nitrophenol, Toluidine and Aminophenol respectively.

It was revealed that the number of erythrocytes containing Heinz's bodies were lesser in those cases in which the o-compounds have been administered, however, with m-compounds, there were relative increase compared with the former, but, the further increase have been noted when the p-compounds were administered. It is reasonably assumed that the difference in the action of the three Isomers would likely be due to steric hindrance of the molecules of the chemical substances.
