



Title	抗結核剤の研究(第20報) : o-アミノフェノール類の動物試験
Author(s)	山本, 健一; YAMAMOTO, Ken-ichi; 幸務, 啓子 他
Citation	結核の研究, 21-22, 1-2
Issue Date	1965-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26751
Type	departmental bulletin paper
File Information	21_22_P1-2.pdf



抗結核剤の研究 (第20報)¹⁾

o-アミノフェノール類の動物試験

山本 健一・宰務 啓子²⁾・柿本 七郎

(北海道大学結核研究所)³⁾

(昭和39年11月1日受付)

o-aminophenol (以下 OAP) 及びその誘導体については、早くに岡本等⁴⁾が多数の研究をおこなっている。これ等の化合物は近時殆んど臨床には使用されていない。しかし試験管内の抗菌試験においては、多くの臨床で使用されている薬剤に対して近時耐性出現の問題をもかんがみ、著者等の化学構造と耐性出現との関係について前報¹⁾に於て指適した如く、OAP 類は注目される可き薬剤である。従って、この薬剤に対する動物実験を更に検討する必要があると考え、実施した結果を報告する。

実験薬剤としてはOAP及び試験管内に於てはOAPより有効であった o-(4-pyridyl methyl)-aminophenol (以下 PAP) を使用した。又同時に 2-ethyl-pyridin-4-carbothionamid (1314Th) も実験に供した。

動物は均一系マウスCF1の体重15~20gのものを

次にマウスの実験的結核症に対する効果を見るため、36匹のマウスに小川培地3週培養菌苔より型の如く蒸留水菌液とした牛型結核菌 Ravenel 0.1mg (生菌数 2×10^5) を尾静脈内に接種。感染と同時にこれ等マウスを4群に分け、各群に夫々 OAP, PAP および 1314 Th の治療を開始し、残り1群を無処置対照とした。各薬剤の投与方法は固型飼料(オリエンタル醸酵製)を粉砕、1日量約5gの飼料中に薬剤をマウス体重1kg当り40mg 含まれるように加え再び成型乾燥して連日与えた。

その結果は第1表に示したように無処置対照群のマウスは感染後50日の観察期間中27日目より死亡しはじめ50%死亡迄の日数は35日で2匹が生存した。これに対し PAP では50%死亡の日数はやや延長し40日であったが、観察期間終了時には2匹しか生存していなかつ

第 1 表

実験群	感染後の死亡までの日数, Sは生存									47日までの生存数 / 9匹	50%死亡までの日数
OAP	25	47	S	S	S	S	S	S	S	7 / 9	
PAP	27	36	36	39	41	45	46	S	S	2 / 9	40
1314 Th	S	S	S	S	S	S	S	S	S	9 / 9	
Control	27	28	32	34	36	37	40	S	S	2 / 9	35

使用した。

急性毒性試験として各薬剤を25%プロピレングリコール水溶液に溶解、夫々3匹のマウスに4mg宛、腹腔内に投与した。48時間後に観察したが全例生存していた。

又 OAP 群では7匹が生存、1314Th 群では全部生存していた。この結果、1314Th の著効は勿論、OAP にもある程度の効果が見られた。

さて、上記の実験では感染菌量が少量であったことは対照群が全例死亡しなかったことから明らかである。

1) 前報 結核の研究 19,1 (1963)

2) 札幌市北1条西9丁目 第一製薬株式会社札幌支店

3) 札幌市北11条西5丁目 北海道大学結核研究所

4) 岡本及共同研究者：金沢結核研究所年報 1943年より1947年にわたり多数の論文あり。

そこで感染菌量を増大した際の治療効果をしらべ、且つ薬剤投与方法の再検討も兼ねて次の実験を重ねておこなった。即ち、第1実験に使用した各薬剤を微粉末として、1%アラビヤゴム蒸溜水でかなり安定な浮遊液を得た。これをツベルクリン注射器に接続させたポリエチレン管(外径 1.2 mm)によって直接胃内に注入した。薬剤の投与量はマウス体重 1 kg につき 1 日 40 mg とし

更に水に浮遊させて飼料と混合せしめて投与したのに対し、第2実験では薬剤を微粉末としてアラビヤゴム蒸溜水でかなり安定な浮遊液として直接胃中に投与しているにもかかわらず、却って吸収が前者に比して劣っていたのであろうか。

水に微量しか溶解しない薬剤を経口的に投与しても果して投与した薬剤の全量が胃液、腸液あるいは体液で

第 2 表

実験群	感染後の死亡までの日数, Sは生存										50%死亡までの日数
OAP	20	24	24	24	24	24	24	24	26	26	24
PAP	18	21	22	22	23	23	23	24	26	27	23
1314 Th	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Control	21	21	21	23	23	23	23	24	24	24	23

て、2.5 mg/ml の薬剤浮遊液を1匹につき 0.25 ml 宛、感染と同時に連日投与した。感染には牛型結核菌 Ravenel 0.75 mg (生菌数 21×10^5) を尾静脈内に注射、これら 40 匹の感染マウスを各群 10 匹宛に分け、上記の如く、夫々 OAP, PAP および 1314 Th を残りの1群は対照群として1%アラビヤゴム蒸溜水のみを投与した。

その結果は第2表の如く、対照群は感染後21日目から死亡しはじめ、24日までに全部死亡した。OAP および PAP の両群も略々同様にしてそれぞれ 26, 27 日目までに全部死亡した。これに対し 1314 Th 群のみは観察期間 40 日までは全部生存していた。本実験でも 1314 Th は著効を示した。

以上の2回の実験結果から OAP の効果に2つの実験で差違が見られた。これは両実験における感染菌量の差違によるものであろう。即ち OAP は感染菌量の少い第1実験の如き結核症に対してはある程度の治療効果を示すが、感染菌量が大きく対照群の全マウスが大略3週間で死亡するような場合には全く効果が見られない。また薬剤の投与方法の差違も関与しているかも知れない。第1実験では予め薬剤をプロピレングリコールで溶解、

溶解吸収されて効果を發揮し得るかどうかは疑わしい。我々の経験でも、水以外の溶媒に溶解して *in vitro* の実験に供して極めて微量で結核菌の発育を阻止しているにもかかわらず、*in vivo* の実験で水に浮遊させて腹腔内に投与して全く効果のないいくつかの薬剤があることを認めている。しかしマウスに毒性の少ない適当な溶媒が見出せないため今回も上述のような投与方法を止むなく用いたのである。ところで賀来⁵⁾は水に難溶の薬剤 4,4'-diisoamyloxythio carbanilid を 25% セラチン溶液に懸濁大量を経口投与して *in vitro* で弱い抗結核菌力しか示さないこのものが、マウスでは強い抗結核性を示すことを報じている。一方金井等⁶⁾はやはり経口投与方法でこの薬剤をモルモットで試験をすると殆んど抗結核性のない事を報告している。

以上の実験及賀来等の実験等より一口に動物実験といっても、動物の種類、薬剤の投与方法等々によって真に人に有効なる薬剤を発見するには実に多くのファクターを考慮しなければならず、また既存の現在使用されている抗結核剤にしても、患者の個体差まで考慮に入れ動力学的研究もされなければならない事を痛感する。

5) 賀来: 結核 38, 67 (1963)

6) 金井他: 結核 38, 470 (1963)