

二
67013



衛生試驗所彙報

第五十九號

厚生省衛生試驗所

昭和十七年三月

目 次

1. 日本薬局方溶性フェノバルビタールの試験法検討	今野 運 治 藤 本 磯 男	1
2. ヘキサピタールの製造研究 (其一)	近 藤 龍 築 山 源 雄	3
3. チモール・カルパクロール並に其のクロル化物の殺菌力試験	秋 葉 朝 一 郎 風 間 美 佐 雄	10
4. 罌粟の株間に關する調査	若 林 榮 四 郎 平 間 好 美	13
5. 阿片製造上乳汁の乾燥法特に乾燥温度とモルヒネ含有量との關係	若 林 榮 四 郎 藤 本 創 清 一 郎	17
6. 鹽酸エチルモルヒネ製造試験成績	山 本 允 秋 穴 澤 登 志	19
7. 装著せる銀冠の硫化物による浸蝕試験成績報告	服 部 安 藏 藤 井 清 次	23
8. 昭和十五年度樺太産麥角の効力に就て	寺 田 安 一 苗 村 德 次 郎	25
9. 齒科用金代用合金に就て	藤 井 正 道 長 谷 部 俊 彦	27
10. 4-アミノベンゾールスホン-3',5'-デブロムアニリド及び其誘導體 の一合成法に就て	板 井 孝 信 三 宅 ハ ル	59
11. 市販スルファミン誘導體の試験成績 (第二報)	今野 運 治 藤 本 磯 男	66
實驗的葡萄狀球菌感染の化學療法 12. Sulfonamid 誘導體, Sulfon 誘導體並に錫誘導體に就て 實驗的化學療法研究 (第六報)	秋 葉 朝 一 郎 風 間 美 佐 雄 長 林 江 澤	70
13. スルファミン誘導體の葡萄狀球菌感染に對する治效機序に就て (實驗的化學療法研究第七報)	秋 葉 朝 一 郎 風 間 美 佐 雄	75
14. スルフォンアミド劑の毒性に關する調査報告 第一報 スルフォンアミド劑の毒性に關する文獻的考察	寺 田 安 一	82
15. 漢藥常山の Malaria 病に對する効力に就て 第一報 常山の煎劑の効力	寺 田 安 一 須 崎 一 男 苗 村 德 次 郎 多 田 英 二 郎	130
16. タンニン酸フェナゾリンの製造に就て	清 水 二 郎 橋 本 勉 二 齋 藤 吉 雄	136
17. パラエトロ安息香酸の製造に就て	清 水 二 郎	144

衛生試験所彙報

第五十九號

日本薬局方溶性フェノバルビタールの試験法検討

技師 今野 運治 技手 藤本 磯男

日本薬局方溶性フェノバルビタールの試験條項に就きて検討するに實際取扱上改正を要する疑問の點有り以下記述し専門家の批判吟味に據つて一部改正されん事を希望するものなり。

(1) **第8項試験法** 本項は完全なる定量法の如くなれ共實驗に由て見るに稍々苛酷の試験法と思考さるゝものなり即ち試料の一定量 (0.2 g) を取り水に溶解し N/10 塩酸を以てアルカリを測定し (此場合アルカリはフェノバルビタールに結合せるもの及或は附着するやも測り難き遊離アルカリの總合) 其消費量の最高最低を定めたり而して酸の消費量より溶性フェノバルビタールの對應量を求め%に換算せば試量中 95.88—100.33% の溶性フェノバルビタールとなる。今試みに第8項の試験結果 98—100% のものに就き薬局方の規定なけれども水分の試験を施行したるに何れも 5% 以上の水分を検出したり。第8項の定量は乾燥品に就て行ひたるものに非ざるを以て此成績は理論上妥當ならず、思ふに此の不合理は水分の包含に由る純含量の低下を補ふに充分なる遊離アルカリの存在に由る結果と謂はざるべからず而して此不純アルカリは將來固結或は潮解等の態を以て分解作用を助長するものゝ如し、第8項は無水物に就ての試験と假定するも其含量最低限度は 95.88% にして許容不純度 4.12% に達する不合理に陥るべし。

(2) **乾燥減失量試験** 溶性フェノバルビタールは吸濕性強く且分解し易きものなれば其製造に際し水分の除去は相當困難なる操作にして最も注意深く減壓下に低温に於て行はるゝ場合多し、然して可及的完全に水分の驅逐を欲せば勢ひ減壓度を増強し温度の上昇を計らざるべからず是等の強化は第1項試験に於ける水に溶解の狀に影響を及ぼす等困難を伴ふものなり且上述の如く吸濕性強き爲め時日と共に水分の含有量は増大する傾きあり故に適當なる水分試験の一項は必要缺く可からざるものと思ふ。

(3) **アルコール溶解試験** 本品は上記の如く分解し易き藥品なるに是が分解の狀を試験する方法は現行試験法中特に規定なし只第1項試験中水に溶解の試験に由て之を判定せんのみ、然れ共溶性フェノバルビタールはアルコールに可溶性なれども分解物はアルコールに不溶性なり蓋し本品のナトリウムが分解してアルコールに不溶性の炭酸ソーダとなるを以てなるべし、故に分解變質を容易に檢索するを得るアルコール溶解規定を加ふるの要あるべし。

(4) 第2項の實性反應 本反應は容易に實施し得れ 共其操作に比較的長時間を要し且第3第4及第5項の實性反應に由て充分其目的を達し得べきを以て削除さるゝも支障なかるべし。

以上の諸點の理由に鑑み改正試案を記すれば次の如し。

第1項 溶性フェノバルビタールは白色結晶性の粉末にして味苦く1.2分の水並約17分のアルコールに溶解し水溶液は赤色リトマス紙を青變す。

第2項削除

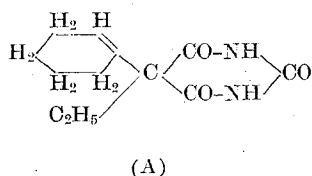
第8項 本品の100°に於て乾燥したるもの0.5gを内容約150ccの分液漏斗に取り水5ccを加へて溶解し之に稀塩酸10ccを和し4回各25ccのエーテルを加へ強く振盪しエーテル液を豫めエーテルを以て濕ほしたる濾紙を以て濾過しエーテル液を合しエーテルを蒸發し殘留物を100°に於て乾燥するに其重量少くも0.448g(理論數の98%)ならざるべからず又此殘留物は173°—175°(175°のもの多し)に於て熔融せざるべからず。

第9項 本品を100°に於て乾燥するに其重量を減失すること5.0%に過ぐべからず。
現第9項を第10項に操下ぐ。

ヘキサビタールの製造研究

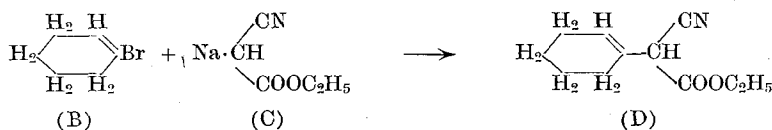
技 師 近 藤 龍 囑 託 築 山 源 雄

ヘキサビタール Hexabitalum は Cyclohexenyl-äthyl-barbitursäure (A) なる化學名を有する藥品の準薬局方名なり。本品は優秀なる催眠、鎮靜劑に屬し、その効力バルビタールとフェノバルビタールとの中間に位し、副作用なく、殊に覺醒時爽快なるを特長とす。未だ國產品なく、ファノドルム (錠) Phanodorm 或はファノドルムカルシウム Phanodorm Calcium (Bayer) なる市販名により最近我國への輸入額 18,491 圓なり。

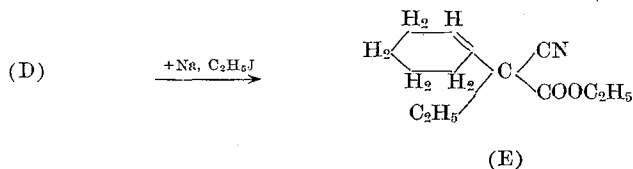


當所製藥部に於てはフェノバルビタール製造法の研究を完成せしを以て、引續きこれと類似構造を有する Cyclohexenyl-äthyl-barbitursäure の製造法に就て調査を開始せり。今回該調査研究の一部を整理し、次にこれを報告す。

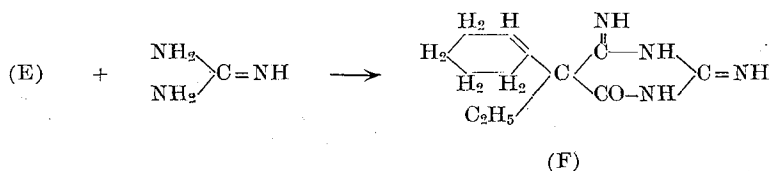
Cyclohexenyl-äthyl-barbitursäure の製造法として知られたるは次の如し。先づ Cyclohexanon に五臭化磷を作用せしめて得たる Monobromcyclohexen¹⁾ (B) に Natrium-cyan-essigsäureäthylester (C) を作用せしめて Cyclohexenyl-cyan-essigsäureäthylester (D) を合成し、



次でエチル化して Cyclohexenyl-äthyl-cyanessigsäure-äthylester (E) となし、



(E) を Natriumäthylat の共存の下に Guanidinsulfat と縮合せしめ Cyclohexenyl-äthyl-diiminobarbitursäure (F) に導き、



これを稀硫酸により加水分解し目的の Cyclohexenyl-äthyl-barbitursäure (A) となす。²⁾

著者等が本報告に於て發表する合成方法は、その大綱に於ては前述の方法に基けるものなれども、その各階梯に於ける諸方法を比較研究し尙若干變改を加へたところあり。

水を取除く。残留物は褐色粘稠の液にしてこの物を濃硫酸と純アルコールとにより Cyan-essigsäure-äthylester とする原料となす。

前記残留物に、金属ナトリウムを加へ蒸溜せる純アルコール 500 g と 12 cc の濃硫酸を加へ 4 時間水浴上に於て沸騰させ、又反應液をよく攪拌する。反應後液を 5~10 mm の減壓蒸溜に付しアルコールを除く。更に残留物に 400 g の純アルコールと濃硫酸 4 cc とを加へ 3 時間水浴上に於て沸騰させる。5~10 mm の減壓にてアルコールを除きたる後、10% 炭酸ソーダ溶液を加へて硫酸を中和する。上層に浮ぶエステルを分取し、更に水液を 3 回 300 cc のエーテルを加へよく振盪し水中に含まれたるエステルをエーテル中にとる。エステル分並に振出液を合し常壓にて大部分のエーテルを溜去後 10 mm の減壓にて 50° に加熱しアルコール、水、エーテルを除き然る後更に 10 mm の減壓に於て蒸溜するに 90~92° に於て溜液 380 g を得たり。理論的收得量に對し 66% に相當す。

B. Cyclohexenyl-cyan-essigsäureäthylester の製造

第 I 法

還流冷却器を附せる乾燥コルベンに Cyclohexanon 27 g, Cyanessigsäureester 28 g を容れこれに 10% メタノール性 Piperidin 溶液 20 g を注入する。水浴上に於て 80° に加熱する。初め溶液の pH 8.6, 無色澄明なりしも次第に黄色となり橙色に變ずる。2.5 時間加熱したる後 pH 7.4 となる。加熱を止め、冷後水 200 cc を加へよく攪拌したる後 エーテル 100 cc を加へて抽出し、エーテル溶液を最初 10% 塩酸 60 cc, 次に 50 cc の水を以て洗滌する、塩化カルシウムにて乾燥、1 夜放置、濾過し、溶媒を溜去後、5.5 mm の減壓にて蒸溜し 25 g の Cyclohexenyl-cyan-essigsäureester (Kp. 135~140°/5.50 mm) を得たり。Piperidin の量と加熱時間との變化により次の結果を得たり。

實驗番號	1	2	3	4	5
Cyanessigester	28 g	28	28	28	28
Cyclohexanon	27 g	27	27	27	27
10% メタノール性 Piperidin 液	20 g	20	15	40	30
反應時間	2.5 時間	5	2.5	5	2.5
收得量	25 g	28	23	28	26
收得率	58%	63	53	63	62

10% メタノール性 Piperidin 液の製造⁵⁾

60 g の Pyridin (Kp. 114~116°) を 500 g の純アルコールに溶解し、よく攪拌しつゝ金属ナトリウム 120 g を少しづつ投入溶解せしむ。次第に溶解速度を減少する、従つて水浴上に於て加熱する。Natriumäthylat を析出し始むるに至りて順次純アルコールを加へる。金属ナトリウムの全量を溶解せしむるに結局純アルコール 500 g を追加したり。完全にナトリウムの溶解したるを認め放冷する。次第に Natriumäthylat を析出し遂に全く固化するに至る。冷後 800 g の水を加へて溶解せしめ、水蒸氣蒸溜に附して Piperidin とアルコールを溜出せしむ。これを 10% 塩酸にて中和し、濃縮乾涸する。100 g の Piperidinchlorhydrat を得たり。

次にそれを 500 g の純メタノールに溶解し、この中に金属ナトリウム 20 g を投入し、ナトリウムの溶解後蒸溜に附し、300 g 溜出したる時更にコルベン中に 200 g の純メタノールを追加し蒸溜を續け全溜液に更に純メタノールを加へて全量を 700 g とする。

第 II 法⁶⁾

還流冷却器を附せる乾燥コルベンに純アルコール 70 g を容れ、金属ナトリウム 6 g を溶解せしめ、

冷後攪拌しつゝ Cyanessigsäureester 28 g をこの中に注入するに漸次白色の固りとなる。これを水浴上に於て加熱し沸騰せしむ。この中に Cyclohexanon 27 g を注入すれば白色の Natrium-cyan-essigsäureester の固まりは消失し液は次第に黄色より褐色に變ずる。1 時間加熱後これを止め、80 cc の冷水を注入すれば液は透明となる。これに 10% 塩酸を加ふれば褐色の油狀物質は上層に浮び二層となる。これにエーテル 40 cc, 次で 30 cc を加へ油狀物質を振出す。エーテル抽出液を塩化カルシウムにて乾燥、溶媒を溜去後更に減壓蒸溜に附すも目的の Kp. 135°/6 mm の液體は得られず。

故に前記エーテル溶液に水 30 cc 次で重炭酸ソーダを炭酸ガスの出なくなる迄加へる。この水液層を分取し塩酸にて酸性にするに再び綠色油狀物質を析出する。よつてエーテル 40 cc, 次で 30 cc と振盪し油狀物質をエーテル中にとる。エーテル振出液を合し塩化カルシウムにて乾燥、濾過、エーテルを溜去し、1 夜氷室に放置するに 35 g (計算量の 81% に當る) の結晶を得たり、Fp. 106~110°。これを Benzol より再結晶し Fp. 109~110° の結晶 25 g を得たり、58% に相當す。

尙原料 Cyclohexanon は市販品を蒸溜し 152~154° に溜出せる部分を使用せり。

次に還流冷却器を附せるコルベンを先づ充分に乾燥し、還流冷却器の先には塩化カルシウム管を附す。次で 50 cc の純アルコールを容れ、これに 13 g の Cyclohexenyl-cyan-essigsäure (Fp. 108~110°) を溶解せしめる。コルベンを水浴上に於て加温し液を沸騰せしめつつ 1 cc の濃硫酸を徐々に注入する。4 時間加熱を續けた後加熱を止め、10~5 mm の減壓にて 60° に水浴を温めアルコールを溜去する。残留物を 200 cc の水中に注入し、次で 200 cc のエーテルにて振盪抽出する。而してエーテル抽出液中より未反應の Cyclohexenyl-cyan-essigsäure を除くために 10% 炭酸ソーダ溶液 50 cc を加へ振盪する。エーテル溶液を 30 cc の水を用ひ 4 回水洗する。次に塩化カルシウムにてエーテル溶液を脱水し、濾過、エーテルを溜去して後 5~6 mm の減壓にて蒸溜に附し 130~135° の溜分 4 g を得たり。一方前記炭酸ソーダ溶液を 10% 塩酸にて中和し攪拌冷却するに Fp. 107~108° の結晶 7.5 g を得たり。以下同様に實驗し次の成績を得たり。

實 驗 番 號	1	2	3	4	5	6	7
Cyclohexenyl-cyan-essigsäure	13 g	13	13	13	13	13	13
純 アル コ ール	50 cc	50	50	50	50	50	50
濃 硫 酸	1.0 cc	2.5	3.5	5.0	4.0	4.0	4.0
加 熱 時 間	4 時間	4	4	4	4	4	4
Cyclohexenyl-cyan-essigsäure ester の收量	4.0 g	8.1	8.6	8.6	9.2	9.15	9.0
收 得 率	27%	54	57	57	61	61	60
Cyclohexenyl-cyan-essigsäure の回收量	7.5 g	3.0	2.4	1.5	1.6	1.6	1.7

第 III 法

a. Monochlorcyclohexen の製造

還流冷却器を附せるコルベンを外部より氷と塩とを以て冷却しつつコルベン中に Cyclohexanon 30 g (Kp. 152~154°), 無水エーテル 30 g を容れ、炭酸ガスを通じつゝ五塩化磷を少量づゝ投入する。而して反應液の溫度が 15° を上らぬ様に注意しつゝ 5.5 時間を要し全量 70 g の五塩化磷を溶解せしむることを得たり。

五塩化磷少量を残し液は赤褐色なり。これに氷片を投入攪拌すれば可なり猛烈なる反應熱を出すを以てその添加量に注意し 40° より上らぬ様にする。引續き小さき氷片を投入攪拌する、その都度液の温度が上昇しないことを確かめ、次に氷水 20 cc、及びエーテルを加へ振盪放置し、上層を分取し3回水洗し次にアルコール性 15% カリ滴液を以て微アルカリ性にする。暫くして 40° に 30 分間水浴上に加温する。1 夜放置したる後水洗し pH 7.2 なるを確認し、脱水芒硝を加へて脱水し溶媒を溜去後 9 mm の減壓にて蒸溜に附し 17 g の Monochlorocyclohexen (Kp. $28\sim 35^{\circ}/9$ mm) を得たり。強き芳香性の無色の液にして、分析結果次の如し。

物質	34.0 mg,	AgCl	54.5 mg,	Cl %	30.92
	C_6H_9Cl (Monochlorocyclohexen) として			Cl %	30.44

b. Monochlorocyclohexen と Cyanessigsäureäthylester との縮合

乾燥コルベンに純アルコール 60 g を容れ、金屬ナトリウム 4.3 g を溶解せしめ、冷後これに 22 g の Cyanessigsäureester を加へ攪拌すれば白色の結晶を生じ全液固化するに至る。こゝに生ぜる Natrium-cyanessigsäureester を水浴上に於て加熱し、23 g の Monochlorocyclohexen を注入する。液は次第に褐色を帯び粘稠となる。 60° 、3 時間加熱したる後、塩酸にて中和、アルコールを減壓にて溜去したる後、水を加へ、エーテルを以て抽出する。エーテル溶液を塩化カルシウムにて脱水、5 mm の減壓にて蒸溜に附し、 70° の溜液 15 cc を得たり。これは分解生成物にして所期の Cyclohexenyl-cyan-essigsäureester (Kp. $135\sim 140^{\circ}/5.5$ mm) は得ることを得ず。

C. Cyclohexenyl-äthyl-cyan-essigsäureäthylester の製造

よく乾燥せるコルベンに還流冷却器を附し、純アルコール 20 g を容れ、金屬ナトリウム 16 g を溶解せしめ、次に 10 g の Cyclohexenyl-cyan-essigsäureäthylester をこの中に注入せしむれば液は淡赤褐色透明となる。更にプロムエチル 8.6 g を注入徐々に水浴上に加温する。反應が進むに従つてプロムナトリウムの白色泥狀物を折出し器壁に附着する。尙一時加温したる後、加温を中止、冷後反應成績物を他のビーカーにとり、水 100 cc を加へ、エーテル 100 cc と振盪して油狀物質を抽出しこれを塩化カルシウムにて脱水、濾過、エーテルを溜去し次で 3.5 mm の減壓に於て蒸溜に附し 5.9 g の Cyclohexenyl-äthyl-cyan-essigsäureäthylester (Kp. $117\sim 125^{\circ}/3.5$ mm) を得たり、收得率 52.2% に相當す、尙 $90\sim 115^{\circ}/3.5$ mm にて溜出する無色の液體 3 g あり。實驗結果次の如し。

實驗番號	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Cyclohexenyl-cyan-essigsäure	10 g	10	10	10	10	10	10	10	10
純アルコール	20 g	20	20	20	20	20	20	20	20
金屬ナトリウム	1.2 g	1.2	1.15	1.15	1.15	1.15	1.15	1.15	1.15
プロムエチル	8.6 g	10.75	10.75	10.75	10.75	10.75	10.75	10.75	10.75
Cyclohexenyl-äthyl-cyanessigester の收量	5.9 g	7.5	8.4	8.1	8.5	8.3	8.1	8.5	9
理論的收得量	11.3	11.3	11.3	11.3	11.3	11.3	11.3	11.3	11.3
收得率	52.2%	66	74	71	75	73	71	75	80
$90\sim 115^{\circ}/3.5$ mm の溜液	3 g	2.5	14	1.5	1.5	1.3	1.6	1.4	1.5
收得率	26 %	22	12.4	14	14	11.5	15	12.4	14
反應時間	15時間	1.5	15	1.5	2/3	2/3	2/3	2/3	4

D. Cyclohexenyl-äthyl-barbitursäure の製造

還流冷却器を附したるコルベンを充分に乾燥し、純アルコール 27 g をこの中に容れ、金属ナトリウム 1.16 g を溶解せしめる。この Natriumäthylat 溶液中に乾燥せる尿素 4.3 g を常温に於て溶解せしめる。この中に Cyclohexenyl-äthyl-cyan-essigsäureäthylester 11.6 g を注入すれば透明緑色の液となる。これを水浴上に於て沸騰せしめつゝ 30 分程経過すれば白色泥状物質を次第に遊離し始める。4 時間にて加熱を中止し、結晶分を手早く濾取し、乾燥し、試みに白金板上に熱灼するに本品は無機物なること判明せり。これを水に溶かし塩酸を加ふるに炭酸ガスを放出せり、従つて本品は炭酸ソーダと推定す。濾液を減壓濃縮し、水 100 cc を加へ、醋酸酸性となしエーテル 100 cc にて抽出し、抽出液を塩化カルシウムにて脱水し、濾過、エーテルを溜去したるに淡褐色の液 10 g を得たるも本品は結晶せず、これ亦分解成績物と推定す。

而して前記加熱温度による反應液の變化状態を觀察し、55° に液温が上昇せし時炭酸ソーダの結晶が遊離し始めることを知り次の如く實驗せり。

金属ナトリウムを加へ蒸溜せし新製の純アルコール 17 g に金属ナトリウム 0.56 g を溶解せしめて Natriumäthylat を作り、冷後尿素 2.1 g をこの中に溶解せしめ、よく攪拌し乍ら Cyclohexenyl-äthyl-cyan-essigsäureäthylester 6 g を注入し暫時振盪するに淡緑色の液となる。水浴上に於て 55° を越へざる様注意し 1 時間加熱する。液は濁濁すれど結晶は析出せず、こゝにて加熱を中止、冷後 30° 以下にてアルコールを溜去す。残溜物に 100 cc の水を加へ塩酸酸性とすれば淡黄緑色油状物質を遊離する。これにエーテルを加へ一旦振盪後放置するに大部分溶解すれども一部白色の結晶を析出する。本品は Fp. 283~285°, 鱗片状結晶にして、その量 0.45 g、但しこれは所期のものならず。エーテルに移行したる部分を脱水芒硝を加へ 1 夜放置したる後エーテルを溜去し氷室に放置するに微細針状結晶 1.25 g を得たり。Fp. 148~152° なり。理論量の 22% に相當す。苛性ソーダ溶液に溶し、エーテルにて洗滌、次で液中に溶存せるエーテルを減壓下に溜去し、塩酸にて中和すれば白色の結晶を析出す。結晶を濾別し、塩化カルシウムエキシカートル中に 1 夜放置したる後、熔融點を測定するに 150~156°, これを熱湯より再結晶したるに融點 165~166° を示し、微細針状の輕き物質なり。實驗成績次の如し。

實驗 番 號	1	2	3	4	5	6	7
Cyclohexenyl-äthyl-cyan-essigsäureester	11.6 g	6	6	6	6	6	6
純アルコール	27 g	17	17	17	17	17	17
金属ナトリウム	1.16 g	0.56	0.56	0.56	0.56	0.56	0.56
尿 素	4.3 g	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1
反 應 温 度	80°	50~55	53	53	52	50~52	50~52
反 應 時 間	4時間	1	1	1.5	1.5	1.0	1.0
Cyclohexenyl-äthyl-barbitursäure の收量	—	1.1	1.25	1.15	1.5	1.5	1.25
同 收 得 率	—%	18	22	20	24	24	22

E. Cyclohexenyl-äthyl-barbitursäures Calcium の製造

5 g の Cyclohexenyl-äthyl-barbitursäure を 22 g の n- ナトロソ液中によく攪拌溶解せしむ。次に 6 分子の結晶水を有する塩化カルシウム 2.3 g を蒸溜水 8 g に溶解せしめて得たる塩化カルシウム溶液

を前記 Cyclohexenyl-äthyl-barbitursäure の溶液中に強く攪拌しつゝ徐々に注入すれば石灰塩は白色結晶となり析出する。これを濾取したる後、8 cc の蒸溜水にて洗滌し、80° 以下の温度にて乾燥し製品 3.5 g を得たり。

引用文献

- 1) W. Markownikoff: Ann. 302, 11 (1898); C. 1898, II, 972.
- 2) Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co.: E. P. 231150 (1925); C. 1926, I, 2843; I. G. Farbenindustrie Akt.-Ges. in Frankfurt a. M.: D. R. P. 442655 (1924); 尙 Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co.: D. R. P. 293163 (1916) 参照.
- 3) Victor John Harding, Walter Norman Haworth & William Henry Perkin, jun: Soc. 93, 1958 (1908).
- 4) W. Markownikoff: Ann. 302, 11 (1898); Al. Faworsky & W. Boshowsky: Ann. 390, 123 (1912).
- 5) Ann. 247, 51 (1888).
- 6) Harding, Haworth & Perkin: Soc. 93, 1956~1957 (1908).
- 7) I. G. Farbenindustrie Akt.-Ges.: D. R. P. 591938 (1931); E. P. 380841 (1931); 尙 D. R. P. 593065 (1931) 参照.

チモール、カルバクロール竝に其のクロル 化物の殺菌力試験

技 師 秋 葉 朝 一 郎 囑 託 風 間 美 佐 雄

Thymol, Carvacrol 並に其のクロル化物の使用法は、軟膏、クリーム、齒磨粉等に混和し或はアルコール溶液と爲すに止まり、之を水溶性と爲して其の殺菌力を利用せる製劑は殆ど皆無なり。蓋し、石鹼と混和して水溶性となすことを得ると雖も、クレゾールの如く適切なる製劑となすこと困難にして且多量のアルコールを必要とする等の缺點あるが爲なるべし。

Laubenheimer は Sulforizinolsaures Na 又は Dioxystearinsaures Na を媒劑として Thymol を水溶性となして其殺菌力を試験し、Kuhn は Thymol-, Carvacrol-oxacetsaures Na を媒劑として Thymol, Carvacrol 並に其のクロル化物を水溶性となし其殺菌力を試験して報告せり。

製藥部山本技師は、Kuhn の方法は實用的價值あるべしとの見地より、之を参照して次の製劑を試製し、其の殺菌力試験を余等に依頼せり。余等は之に就きて各種の性状を檢討中なるも、茲に得たる

成績の一部を報告せんとす。
製劑の組成左表の如し。

No. 1~4 の製劑は何れも
水に任意の比に溶解し、濃
厚液は乳濁液となるも或濃
度以下に於ては無色澄明の
溶液となる。Carvacrolox-

	検 體		Carvacroloxacet- saures Natrium	水
No. 1.	Thymol	1	9	90
No. 2.	Mono-chlor-thymol	1	9	90
No. 3.	Carvacrol	4	10	86
No. 4.	Mono-chlor-carvacrol	1	9	90
No. 5.			10	90

acetsaures Na 溶液は 10% 以上にても澄明、振盪すれば泡起性にして石鹼の性状を有す。

第 一 表 B. typhi に對する殺菌力

検 體	稀釋 倍數 作用 時間(分)	1000	2000	3000	4000	5000	8000	10,000
Thymol	2.5	—	—	+	+	+	+	+
	5.0	—	—	+	+	+	+	+
	10.0	—	—	+	+	+	+	+
	15.0	—	—	+	+	+	+	+
Mono-chlor-thymol	2.5	—	—	—	—	—	+	+
	5.0	—	—	—	—	—	+	+
	10.0	—	—	—	—	—	+	+
	15.0	—	—	—	—	—	±	+
Carvacrol	2.5	—	—	+	+	+	+	+
	5.0	—	—	+	+	+	+	+

Carvacrol	10.0	—	—	+	+	+	+	+
	15.0	—	—	+	+	+	+	+
Mono-chlor-carcvacrol	2.5	—	—	—	—	—	+	+
	5.0	—	—	—	—	—	+	+
	10.0	—	—	—	—	—	±	+
	15.0	—	—	—	—	—	±	+
	稀釋 倍數 作用 時間(分)	10	50	100				
Carvacrol- oxacetsaures Na	2.5	—	—	+				
	5.0	—	—	+				
	10.0	—	—	+				
	15.0	—	—	+				

第二表 Staphylococcus aureus に對する殺菌力

檢 體	稀釋 倍數 作用 時間(分)	1000	2000	3000	4000	5000	8000	10000	12000
Thymol	2.5	—	+	+	+	+	+	+	+
	5.0	—	+	+	+	+	+	+	+
	10.0	—	+	+	+	+	+	+	+
	15.0	—	+	+	+	+	+	+	+
Mono-chlor-thymol	2.5	—	—	—	—	—	+	+	+
	5.0	—	—	—	—	—	+	+	+
	10.0	—	—	—	—	—	+	+	+
	15.0	—	—	—	—	—	+	+	+
Carvacrol	2.5	—	+	+	+	+	+	+	+
	5.0	—	+	+	+	+	+	+	+
	10.0	—	—	+	+	+	+	+	+
	15.0	—	—	+	+	+	+	+	+
Mono-chlor-carcvacrol	2.5	—	—	—	—	—	+	+	+
	5.0	—	—	—	—	—	—	+	+
	10.0	—	—	—	—	—	—	—	+
	15.0	—	—	—	—	—	—	—	+
		10	50	100					
Carvacrol- oxacetsaures Na	2.5	+	+	+					
	5.0	+	+	+					
	10.0	+	+	+					
	15.0	—	+	+					

註 (—) は菌の死滅を示し (+) は菌の生存を示す。

(±) は菌が死滅せる場合と生存せる場合とあるを示す。

第三表 石炭酸の殺菌力

菌種 稀釋 倍數 作用 時間 (分)	B. typhi						Staphylococcus aureus			
	60	70	80	90	100	110	50	60	70	80
2.5	—	+	+	+	+	+	—	—	+	+
5.0	—	—	+	+	+	+	—	—	+	+
10.0	—	—	—	+	+	+	—	—	—	+
15.0	—	—	—	—	—	+	—	—	—	+

前記5種の製剤に就き、小島・中込法に準據し、チフス菌 (*B. typhi*) 並黄色葡萄狀球菌 (*Staphylococcus aureus*) に對する殺菌力試験を施行せるに其成績第1~2表の如し。

表中檢體の濃度 (稀釋倍數) は、Thymol, Carvacrol 等の物質の濃度を示すものにして、製剤の稀釋倍數を示すものに非ず。

Thymol と Carvacrol との殺菌力は略々等しく、石炭酸に約25倍する殺菌力を有す。

Chlorthymol と Chlorcarvacrol との殺菌力を亦略々同等にして、Thymol 及 Carvacrol の約2.5~5倍の殺菌力を示せり。

Carvacrol-oxacetsaures Na は殺菌力微弱にして、殺菌劑としての價値は無けれども、Thymol, Carvacrol 等を水溶性となす媒劑として石鹼に比し遙に優秀なる性能を有す。

上記の試験に於ては

檢體稀釋の間隔大なるを以て、正確なる數値に非ざるも、殺菌力比較の便宜上石炭酸係數を算出すれば次の如し

以上の成績は Thymol, Carvacrol 及其のクロル化物を水溶性

殺菌劑として利用することの可能性を示唆するものなるも、果して實際上適切なる殺菌劑と爲し得るや否やは更に各種の検討を重ねたる後報告すべし。

文 獻

Ph. Kuhn: Über die Desinfektionswirkung von Thymol- und Carvacrol-präparaten. Archiv für Hygiene 105, 17, 1931.

粟の株間に關する調査

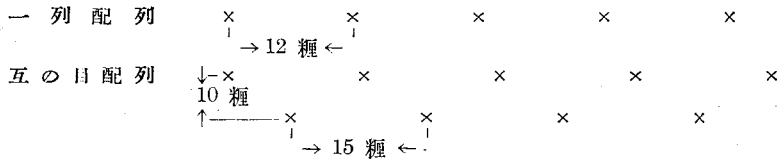
技師 若林榮四郎 囑託 平間好美

本問題に關して曩に當所彙報藥用植物栽培試驗報告第一號に報告せる處ありしも更に其成績を明確ならしむる爲次の試験別を設け反覆施行せり。

試験別

試験區番號	第1號	第2號	第3號	第4號	第5號	第6號	第7號	第8號	第9號
株間(種)	12	15	18	21	15	18	21	24	27
株の配列	1列	1列	1列	1列	互の目	互の目	互の目	互の目	互の目
苗の密度 (1アール當苗數)	1040	858	715	611	1716	1340	1222	1040	962

株の配列略圖 (各區共通)



耕種梗概

整地 前作山紫蘇收穫後直に深耕, 10月26日再び耕起して地均し畦間75種, 方向東西, 1條播平畦に淺く播條を設く。

供試品種 粕壁28號。

播種 昭和15年10月28日播種に先立ち播肥を施して直に試験種別により點播し粃殼と灰の混合

施用期日	肥料名	10a 當施 用量(kg)	備考
10月28日	人糞 尿	212.0	播肥として4倍に稀 釋施用 播種後被覆用とす 3倍に稀釋施用
	葉灰	37.5	
12月27日	人糞 尿	282.0	
4月8日	堆肥	337.5	配合施用
	鍊搾粕	22.5	
	豆粕	37.5	
	硫酸アンモニア	15.0	
	過磷酸石灰	22.5	
	硫酸加里	9.0	

物を被覆し輕く鎮壓す。10アール當播種用量約250瓦。

間引, 除草 第1回(12月10日), 第2回(1月20日), 第3回(3月26日)

中耕 12月1日, 12月10日, 1月20日, 3月26日, 4月8日(土寄)

施肥

腋芽摘取 5(月)9(日), 5~12, 5~15, 5~24, 5~26。

藥劑撒布 砒酸鉛液(砒酸鉛50瓦を水18lに溶きカゼイン石灰25瓦を加用, 10アール當1回用量約180l), 撒布日5(月)2(日), 5~12, 5~15, 5~23, 5~26, クボイド(クボイド80瓦を水18lに溶き, 10アール當1回用量約180l), 撒布日5月27日, 5月29日。

採汁 盛花日より12日目に着手(5月31切傷開始, 6月9日採汁完了). 入江式三筋刀を用ひ果面の縦の隆起部を毎回1條置きに2條宛隔日に切傷し第5回迄續行, 切傷は午後一時より着手し果の南面より右廻りに行ふ. 採汁は切取朝掻法による.

乳汁の始末 採汁完了後全乳汁を良く攪拌し陽乾8日の後火力(攝氏85度以下)を用ひて仕上を行ふ.

蒴果莖葉の始末 採汁終了後蒴果は果梗約30糎を附して刈取り40~60果宛を1束として陽乾す.

生育期間中の氣象概況

期 間		月 別	日數	溫 度(度)			天 氣 別 日 數										
				最高	最低	平均	晴	曇	雨	雪	晴曇	晴雨	晴雪	曇雪	曇雨	晴風	曇風
播 種 期 間		自10月23日 至11月5日	14	22.1	11.0	16.5	6	3	1	0	0	2	0	0	1	1	0
發 芽 期 間		自11月6日 至11月20日	15	16.6	7.5	12.0	4	6	1	0	2	1	0	0	1	0	0
間中耕・ 引・追肥・ 期間	第1回	自11月21日 至12月31日	41	12.9	2.0	7.4	22	1	1	1	4	1	0	0	10	1	0
	第2回	自1月1日 至2月28日	59	10.4	0.2	6.2	33	0	2	0	10	6	1	2	1	3	1
	第3回	自3月1日 至3月31日	31	12.8	2.1	7.4	11	2	3	0	4	2	0	0	7	1	1
止 肥 期 間		自4月1日 至4月15日	15	15.8	3.6	9.7	6	2	1	0	1	2	0	0	3	0	0
摘 芽 期 間		自4月16日 至5月10日	25	20.4	9.0	14.7	10	2	1	0	2	2	0	0	7	1	0
開 花 期 間		自5月11日 至5月25日	15	21.9	10.0	15.9	6	1	3	0	1	1	0	0	3	0	0
採 汁 期 間		自5月26日 至6月9日	15	24.2	13.4	18.8	7	0	0	0	1	2	0	0	3	0	2
果 計		自10月23日 至6月9日	230	17.4	6.5	11.9	105	17	13	1	25	19	1	2	36	7	4

備考 當場に於ては例年10月23日より播種するにより此の日より調査實施せるものなり.

調 査 成 績

第一表 生育に關する調査

試験區 番 號	草 丈 (糎)	同比	柱頭數	同比	植 物 體 總重(瓦)	同比	全植物體重 1a當(瓊)	同比	莖葉根重 (瓦)	同比	蒴果重 (瓦)	同比	一 個 當 蒴の大小 (cc)	同比
1	128.5	100.0	13.7	100.0	322	100.0	33.488	100.0	260	100.0	62	100.0	145.3	100.0
2	125.6	97.7	13.9	101.4	382	118.6	32.775	97.8	315	108.0	67	108.0	123.1	84.7
3	124.6	96.9	13.8	100.7	434	134.7	31.031	92.6	365	111.2	69	111.2	140.3	96.5
4	120.7	93.9	14.0	102.1	479	148.7	29.266	87.3	405	119.2	74	119.2	140.3	96.5
5	126.5	98.4	13.8	100.7	311	96.5	53.367	159.3	240	114.4	71	114.4	116.6	80.2
6	125.4	97.4	13.5	98.5	295	91.5	39.236	117.1	225	112.8	70	112.8	130.3	89.6
7	130.2	101.2	13.5	98.5	336	104.3	41.059	122.6	265	114.4	71	114.4	129.7	89.2
8	125.3	97.5	13.4	97.8	374	116.1	38.896	116.1	300	119.2	74	119.2	138.5	95.3
9	124.0	96.5	14.0	102.1	379	117.6	36.459	108.8	300	127.3	79	127.3	165.0	113.5

備考 1. 本調査は採汁終了後に行へるものなり.

2. 草丈は地際より果頂迄の高さなり.

3. 柱頭數は柱頭の周邊分裂數を示す.

4. 植物體總重は全草を拔取生重を秤量せるものなり.

5. 蒴果重は果梗約30糎を附して切取り生重を秤量せるものなり.

6. 莖葉根重は植物體總重より蒴果重を引きし殘量なり.

7. 蒴の大小は蒴果を水中に沒し排除せる水の容積をccを以て表したるものなり.

第二表 乳出中絶果數に關する調査

試験區 番 號	採汁順位と乳出中絶果數 (%)							
	第1回	第2回	第3回	第1~3回 累計	同 比	第4回	第5回	第1~5回 累計
1	0	5.2	4.8	10.0	100.0	18.0	42.0	70.0
2	0	1.5	18.9	20.4	204.0	22.1	6.7	49.2
3	0	7.0	42.0	49.0	490.0	14.3	21.9	85.2
4	0	1.5	21.5	23.0	230.0	9.5	20.0	52.5
5	0	3.4	5.9	9.3	93.0	21.6	65.0	95.9
6	0	2.2	7.4	9.6	96.0	22.1	56.8	88.5
7	0	2.4	3.3	5.7	57.0	13.2	70.3	89.2
8	0	2.5	5.3	7.8	78.0	21.0	52.5	81.3
9	0	9.8	12.6	22.3	223.0	8.3	43.1	73.7

備考 乳出中絶果とは中途より乳出全く止むに至れるものを云ふ。

第三表 罹病率に關する調査

試験區 番 號	罹 病 率 (%)	
	葉枯病	露菌病
1	3.7	10.0
2	2.1	7.8
3	7.2	23.6
4	4.2	27.6
5	0	12.8
6	2.0	16.0
7	2.0	15.0
8	2.1	2.1
9	2.5	26.2

備考 本調査は採汁終了日に於て一見明に病徴を認めたるものにつき株數を調査せるものなり。

第四表 阿片の收量・品質に關する調査

試 驗 區 番 號	10a 當收量 (匁) (第 1~3 回收)		乳汁量より 阿片の得量 歩合(%)	阿 片 量 率	モルヒネ 含有率(%)	同 比	モルヒネ 絶對量(瓦)	同 比
	乳 汁 量	阿 片 量						
1	6.916	1.534	22.1	100.0	17.10	100.0	262.3	100.0
2	6.177	1.482	23.9	96.5	20.71	121.0	306.9	116.9
3	6.169	1.341	21.7	87.4	17.62	103.0	236.2	90.0
4	5.529	1.298	23.4	84.6	17.31	101.2	241.9	92.0
5	7.249	1.801	24.8	117.6	17.92	104.7	322.7	123.0
6	7.296	1.790	24.5	116.6	19.92	116.4	356.5	135.8
7	7.097	1.730	24.3	112.7	17.17	100.3	297.0	113.2
8	5.934	1.521	25.6	99.1	19.37	113.2	294.6	112.3
9	5.728	1.535	26.7	100.0	9.95	58.1	152.7	58.2

試験區 番 號	一 萬 果 當 收 量 (匁)									
	(第 1~3 回收)					(第 4~5 回收)			(第 1~5 回收)	
	乳汁量	阿片量	同 比	モルヒネ 絶對量	同 比	乳汁量	阿片量	同 比	乳汁量	阿片量
1	6.650	1.478	100.0	252.7	100.0	1.587	0.282	100.0	8.237	1.760
2	7.368	1.727	116.8	357.6	141.5	2.050	0.575	203.8	9.418	2.302
3	8.629	1.876	126.9	330.5	130.7	0.591	0.286	101.4	9.220	2.162
4	9.050	2.125	143.7	367.8	145.5	0.800	0.492	174.4	9.850	2.617
5	4.224	1.049	70.9	187.9	74.3	0.942	0.161	57.0	5.160	1.216
6	5.102	1.251	84.6	249.1	98.5	1.588	0.217	76.9	6.690	1.468
7	5.808	1.416	95.7	243.1	96.1	1.746	0.226	80.1	6.554	1.642
8	5.725	1.462	98.9	283.1	112.0	2.912	0.348	123.4	8.637	1.810
9	5.954	1.596	107.9	158.8	62.8	2.804	0.472	167.3	8.758	2.068

阿片のモルヒネ含量は當所技手安井義一氏、助手徳山光子氏の分析せるものなり。此處に其勞を謝す。

第五表 採種量に關する調査

成績の摘要

試験區 番 號	採 種 量 (匁)			
	10a 當	同 比	一萬果當	同 比
1	36.400	100.0	35.000	100.0
2	23.166	63.6	27.000	77.1
3	21.807	59.9	30.500	87.1
4	21.385	58.7	35.000	100.0
5	68.640	188.5	40.000	114.2
6	56.950	156.4	42.500	121.4
7	56.212	154.4	46.000	131.4
8	44.720	122.8	43.000	122.8
9	42.328	116.7	44.000	125.7

1. 發芽後の生育概ね順調にして4月上旬迄は各區發育略一樣なりしも其後株間の大なるもの程葉色濃く莖葉良く繁茂するに至り開花期に亘りて其の傾向を持続せり。
2. 開花に就ては各區共5月20日を盛花期日とするも株間の大なるもの程開花齊一にして期間近し。
3. 草丈は株の配列を同じくする場合は株間の大なるもの程低し。
4. 柱頭數は各區殆んど差異を認めず。

5. 一個體當の植物體重に就て見る時は株間の大なるもの程重く發育良好なるを示す。蒴果重に就ても略同じ、1a 當に就ては之に相反す。
6. 蒴の發育は株間の大なるもの程良く肥大す。
7. 乳出中絶果數の割合は切傷第2~3 回に於ては一列は互の目より多く、第4~5 回に於ては反對に互の目に多き傾向を示すも株間との間に一定の關係を見ず。
8. 罹病率に就ては株間並に株の配列様式との間に一定の傾向を認めず、又被害の程度は輕微にして阿片の收穫には殆んど影響なかりしものゝ如し。
9. 阿片の收量は單位面積に就ては株の配列同一の場合は株間の小なるもの程多く、株の配列一列と互の目とを比較する時は株間の廣狹に係らず前者は後者に劣る、單位果數に就ては何れも之に相反す。
10. 阿片の品質に就ては株間並に株の配列様式との間に一定の關係を認められず。
11. モルヒネ絶對收量の關係は阿片の收量の場合と略同じ。
12. 採種量は單位面積に就ては阿片の收量の場合と同様なり。

本調査の成績を綜合するに採汁勞力費、其他の關係に於て株間15 匁程度、配列様式一列となすを適當と認む。以上は各區施肥量を同じうせる場合の成績にして單位苗數に對する施肥量の多少が其の發育、生産力の優劣に略一致する結果を示す。株間並に株の配列様式別による苗の密度と施肥用量との關係より見るに阿片の生産力に付ては更に調査を行はんとす。

昭和16年9月30日

阿片製造上乳汁の乾燥法特に乾燥温度と モルヒネ含有量との關係

技 師 若 林 榮 四 郎 技 手 藤 本 磯 男
助 手 弓 削 清 一 郎

農家は乳汁を乾燥するに陽乾法或は加熱乾燥法を採用す、陽乾法は從來廣く行はるる方法なるも乾燥に日數を要する事多く陰濕の天候に際して往々黴を生じ腐敗を來すことあるを以て主產地地方にては後法によるもの少なからず、而して日本藥局方にては 60° を超えざる溫を以て乾燥し阿片末となすと記載せらるるも此程度にても乾燥に尙多くの時間を要するにより實際農家は更に高温度にて乾燥を行ふもの多し、果して乾燥温度が阿片のモルヒネ含量に如何なる關係を有するものなるかを明かにし阿片製造上に資せんが爲に本調査を行ひたり。

檢 體 の 調 製

本調査に供せる乳汁は午後 3~4 時に蒴果を切傷し其儘放置し翌朝露の未だ乾かざる内に採集したるものにして乳汁は良く攪拌して均質たらしめ其一定量を取りて筍皮の背面(毛のある側)に略同じ厚さに塗附し乾燥に供せり。檢體は乳汁採集日別により次の三種とし乾燥法別により夫々四分せり檢體の水分含量は採汁の際に於ける露量其他により自ら差異あり。

檢體別	乳汁採集日	檢體用量 (1 區當瓦)	筍皮上乳汁 塗附面積 (平方糎)
a	6 月 4 日	46	119
b	6 月 5 日	41	118
c	6 月 7 日	30	110

備考 a 及 b は採汁順位第一回採集品、c は第二回採集品なり。

乾 燥 法

番號	乾燥法	備 考
1	陽 乾	通風を圖れる硝子室内にて乾かす、室内最高温度は晴天にては 37° 内外、雨天にては 26° 内外、全乾燥期間を通する最高は 41° を示せり。 蒸氣浴にて乾かす。
2	60° 以下	
3	80° 以下	
4	95° 以下	

乾燥期間中の氣象

月 日	天 氣	溫 度			濕 度	雨 量	室 溫
		最 高	最 底	現 在			
6 3	晴	25.5	15.8	23.3	69.0	3.0	21.8
4	晴	27.2	16.0	23.0	68.0	—	22.5
5	曇 晴	25.5	13.6	19.0	82.0	—	19.7
6	曇 雨	23.3	15.5	21.6	98.0	65.0	21.5
7	晴 風	24.2	16.3	24.0	46.0	0.5	21.5
8	晴	—	—	—	—	—	—
9	晴	25.2	10.5	22.5	63.0	—	20.4
10	曇 雨	26.3	14.8	23.5	68.0	—	22.2
11	曇 雨	26.0	12.5	21.3	92.0	0.7	21.7
12	曇 雨	22.5	15.3	19.3	100.0	28.4	20.2
13	曇 雨	20.5	15.5	19.0	90.0	15.1	20.2
14	雨	19.3	10.5	18.2	63.0	3.0	17.8

- 備考 1. 溫度, 最高及最低は前日午前 10 時より當日午前 10 時に至るもの。
 2. 其他は總て當日午前 10 時現在の觀測による。

調 査 成 績

檢 體 別	乾燥番號	乾 燥 法	乾燥所要日時	乳汁より阿片得量(%)	阿片の乾燥減失量(%)	モルヒネ含有率(%)	
						原 品 中	乾燥品中
a	1	陽乾	7 日間	34.0	14.31	15.33	17.89
	2	57~60°	19.0 時間	34.6	14.12	15.26	17.77
	3	72~78°	6.0 時間	32.3	14.08	15.33	17.84
	4	92~95°	4.5 時間	33.3	14.71	15.17	17.78
b	1	陽乾	6 日間	48.4	9.93	15.69	17.42
	2	57~60°	16.0 時間	48.7	10.15	15.76	17.54
	3	72~78°	12.0 時間	47.0	10.74	15.69	17.58
	4	92~95°	*2.0 時間	45.1	9.48	15.69	17.33
c	1	陽乾	8 日間	28.7	—	—	—
	2	57~60°	11.5 時間	28.3	—	—	—
	3	70~80°	8.0 時間	29.0	—	—	—
	4	92~95°	4.5 時間	29.0	—	—	—

備考 c-1 は陽乾 8 日間にして略乾燥を了せるも當時天候不良なりしたため未だ充分ならず、一旦貯藏し更に晴天半日陽乾せるものなり。

* b-4 は檢體を調製して 2 日間實驗室内に放置せる後乾燥せるものなり。

上表の成績によれば阿片のモルヒネ含有率は同一檢體にては 何れも略一樣にして乾燥法特に乾燥溫度によりて變化を來すことなきを示す。從て 60° を超ゆるも差支なく實用上 80~90° にて速に乾燥を終るを得策とす。

昭和 16 年 8 月 20 日

鹽酸エチルモルヒネ製造試験成績

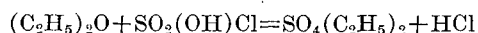
技 師 山 本 允 秋 助 手 穴 澤 登 志

鹽酸エチルモルヒネは 1882 年 Grimaux 氏に依り始めて製造せられ、後 1898 年以來「デオニン」なる登録名の下に E. Merck 會社より發賣せられたる藥品にして、其の作用「コデイン」に類似す。殊に其の鎮靜作用は呼吸中樞に習慣作用微弱なる長所を以て作用するが故に、慢性呼吸器疾患に鎮咳藥として廣く應用せられ、又眼科に於ては角膜溷濁、紅彩炎、其の他の症狀に點眼藥或は軟膏として適用する醫療上重要な藥品なり。

本品は製造方法に就ては既に石川氏等に依り（藥學雜誌、大正十一年、756 頁）研究せられ且つ當所に於て數年前より工業的製造に着手し、以て本邦に於ける需要に應じつゝあり。然れどもその方法は「プロムエチル」を使用するものなるを以て、現戰時下に於ては「プロム」の入手困難なる故その方法變更の己むを得ざるに至れり。依つて著者等は、その研究に着手し「プロムエチル」に代ふるに「ヂエチル」硫酸の使用を試みたり（Schwyzer 氏著 Die Fabrikation der Alkaloide 53 頁）。然るに市販「ヂエチル硫酸」は甚だ高價にして使用に堪へざるを以て、同じく同氏方法に依り比較的安價に製造して、共に良結果を得たるを以て茲に報告せんとす。

〔I〕「ヂエチル硫酸」の製造

「クロルスルホン酸」及び「エーテル」による製造次の如し。



但し使用せる「エーテル」は市販品を用ひ、單に「クロルカルチウム」にて脱水せるものなり。且つ「クロルスルホン酸」は實驗に依るに原料を充分に精製を行ふも、得量の異なる相異なきを認めたるを以て、市販品を精製することなくその儘用ひたり。

攪拌器檢溫器及び分液漏斗を裝置せる内容 500 cc の「三頸コルベン」の周圍を起寒劑にて冷却し、之に「無水エーテル」74 g を入れ斷へず攪拌しつゝ $-4^{\circ} \sim -8^{\circ}$ に於て「クロルスルホン酸」117 g を徐々に滴加し、滴加終了後更に 30 分間攪拌を持続す。次に内容物を還流冷却器を付せる「コルベン」に移し、水浴上に數時間加熱して鹽酸ガスを除きたる後冷却す。茲に得たる反應液を「ベンツォール」250 g と共に氷片 150 g を入れたる分液漏斗に注加して振盪し「ベンツォール」を分取す。更に「ベンツォール」150 g を以て同様の操作を行ふ。次に得たる「ベンツォール」分を氷水を以て 3~4 回振盪、酸分を洗滌して後乾燥硫酸銅を以て完全に脱水操作を行ひ濾過す。

次に濾液を蒸溜「ベンツォール」回收後の殘液は 5~10 mm に於いて減壓蒸溜することに依り「ヂエチル硫酸」は $89 \sim 92^{\circ}$ に於て溜出す。

第一表 「ヂエチル硫酸」製造試験成績

試 験 回 數	無水エーテル (g)	クロルスルホン酸 (g)	得 量 (g)	% (クロルスルホン酸に對し)
第 一 回	74	117	71	46
第 二 回	148	234	134	44
第 三 回	148	234	142	46

第 四 回	370	585	324	42
第 五 回	370	585	326	42
第 六 回	444	702	390	42
第 七 回	444	702	426	46
平 均				44

第二表 「ジエチル硫酸」500 g を製造するに要する薬品価格

品 名	使用数量 (回収量) (g)	単價 (1 kg に付き) (圓)	價 格 (圓)
エーテル	546.0	1.80	0.983
鹽化カルシウム	6.6	0.90	0.006
クロルスルホン酸	863.0	0.75	0.647
ベンツォール	2950.0 (2790.0)	0.37	0.059
硫酸銅	118.0 (107.0)	1.90	0.021
計			1.716 圓

〔II〕 粗製「エチルモルヒネ」の製造

原料は當所工場より持参せるものにして「モルヒネ」純分 79.968% を含有す。

攪拌器、檢溫器及び分液漏斗を装せる内容 1 L の三頸コルベンに「熔融カリ」24 g 及び「96% アルコール」158 cc を入れ、湯浴中にて加熱完全に溶解せしめたる後 40° まで冷却す。次に之に充分乾燥せる原料モルヒネ 100 g (純分として) 及び「96% アルコール」50 cc を補充なし、70~80° に於いて「アルコール」110 g 及び「ジエチル硫酸」54 g の混液を約 1~1.5 時間を要して滴加す。滴加終了後更に「エチル化」を完全になさん爲、約 1 時間同温に於て攪拌し後放冷すべし。

而して其の反應液を約 300 cc の蒸留水を以て稀釋し、減壓蒸溜を行ひて「アルコール分」を除去之を回收なし、殘液は冷却後 25% 苛性ソーダ溶液約 120 cc を加へて暫時放置なせば「エチルモルヒネ」の結晶析出す。然る後之を母液と共に分液漏斗に移し「ベンツォール」毎回 350 cc を以て充分振盪之を 3 回反覆す。次に母液と分離せる「ベンツォール」層は更に硫酸 (1:10) 400 cc と共に振盪し「エチルモルヒネ」を水に移行せしめ、之に活性炭 1.5 g を加へ 90° に於て 30 分間加熱し脱色を行ひ、吸引濾過液及び洗液合併して冷却すべし。次に「エチルモルヒネ」を「ナトロン濾液」を以て結晶せしむ。茲に注意すべきは「ナトロン液」を一時に多量注加する時は石川氏等に依り既に發表せられたる如く「エチルモルヒネ」は樹脂狀となりて後の操作に困難を來すべし。即ち充分冷却したる濾液を攪拌しつゝ 25% 苛性ソーダを少量づゝ注加し、溶消せざる白濁を生するに至り、苛性ソーダ液の注加を中止し、器壁を摩擦して「エチルモルヒネ」の結晶を析出せしむべし。然る後更に苛性ソーダ液を注加して白濁消失するに至りて終了す。25% 苛性ソーダ溶液の使用量約 180 cc なり。此處に生ずる結晶は吸引濾過充分に水分を除去して風乾す。又濾過廢液中に猶少量のエチルモルヒネ溶存するが故に之を保存し置き、本操作數回の後更に「ベンツォール」約 250 cc を用ひて振盪、硫酸 (1:10) 約 80 cc に移行して以後前記と同様なる操作に依り結晶せしめ、先に得たる結晶に合併す。

未反應モルヒネの回收方法

前段に記せし如く「ベンツォール」溶液と共に振盪して「エチルモルヒネ」を採取せる殘液中には未反應「モルヒネ」鹽基を溶存するが故に多量の鹽酸を以て酸性となし、吸引濾過し得たる濾液を「アンモニヤ水」にて「アルカリ性」となすに及び「モルヒネ鹽基」は沈降す。

第三表 粗製エチルモルヒネ製造試験成績

試験回数	モルヒネ (g)	熔融カリ (g)	96% アルコール (g)	ジエチル硫酸 (g)	收得量 (g)	%	未反應 モルヒネ (g)	廢液中より採取せる 「エチルモルヒネ」 (g)
第一回	100	24	279	54	104	94.7	38.5	23.0
第二回	100	24	279	54	104.4	95.06		
第三回	100	24	279	54	100	91.05		
第四回	100	24	279	54	95.2	86.68		
第五回	100	24	279	54	105	95.61	7.7	4.6
平均	100	24	279	54	101.7	92.62		

本法は「ナトリウムエチラート」を使用するも略、同一の成績を得るものなれば、参考の爲少數の成績を附記すべし。

但し「ナトリウムエチラート」は次の如くして溶解せしめたり。即ち還流冷却器を附せる「コルベン」に 96%「アルコール」400 g を入れ 33 g の「ナトリウム」の薄片を除々に投入溶解せしむ。然して此の時の温度 50° を越ゆるべからず。

第四表 「ナトリウムエチラート」使用に依る「エチルモルヒネ」製造試験成績

試験回数	モルヒネ (g)	ナトリウムエチラート (g)	96% アルコール (g)	ジエチル硫酸 (g)	收得量 (g)	%
第一回	100	108	279	54	101	91.97
第二回	100	108	279	54	104	94.70
第三回	100	108	279	54	103	93.79
平均			279		102.7	93.49

〔III〕「鹽酸エチルモルヒネ」の製造

「鹽酸エチルモルヒネ」の製造は石川氏等に依り（前出）發表せられたる方法に依り概ね操作す。即ち次の如し。

前記の如き方法に依り得たる「エチルモルヒネ」100 g を「ベッヘル」に入れ、之に熱湯 112 g を加へ更に鹽酸（局方）35 g を攪拌しつゝ注加すれば「エチルモルヒネ」全溶す。茲に於て更に攪拌しつゝ冷却し、結晶せしめて吸引濾過す。母液は數回分を纏めて更に濃縮結晶せしめ、再結晶に依りて精製すべし。茲に得たる結晶に 0.7 分の熱湯を加へ溶解せしめ、約 3.8 g の脱色炭を加へて加熱し、濾過して母液を放冷結晶せしめ吸引濾過す。更に此の母液を濃縮結晶せしめ 0.7 分の熱湯に溶解して再結晶を行ひ精製すべし。

以上の如くして得たる結晶は、更に仕上げ操作として 0.7 分の熱湯に溶解再結晶を行ひて吸引濾過、充分水分を除去せしめ結晶を約 150 cc の「アセトン」にて浸漬密栓をなして一夜放置す。之は製品を良好ならしめると共に乾燥極めて容易なる利あり。然して吸引濾過にて結晶分離、之を平皿内に擴布して風乾せしめ後篩過するに及び茲に於て日本藥局方の條文に適する「鹽酸エチルモルヒネ」を得べし。

以上の製品を採取せし後の母液に尙「鹽酸エチルモルヒネ」を含有するが故に、吸引濾過にて得たる「アセトン」母液より「アセトン」を回收更に前段仕上げ操作の再結晶母液と共に濃縮適宜精製を行ふべし。

第五表 「鹽酸エチルモルヒネ」製造試験成績

試験回数	粗製エチルモルヒネ (g)	局 方 適 品 (g)	母液よりの結晶 (g)
第一回	104.0	80.0	136
第二回	104.4	84.6	
第三回	100.0	79.0	
第四回	95.2	63.0	
第五回	128.0	105.0	
計	531.6	411.6	

第五表に示す如く粗製「エチルモルヒネ」531.6gより日本薬局方に適合すべき「鹽酸エチルモルヒネ」411.6gを得たり。而して更に母液よりの結晶136gを尙少量の活性炭にて脱色し「アセトン」を用ひて結晶せしめ108.8gを得たるを以て日本薬局方に合格すべき「鹽酸エチルモルヒネ」の得量 520.4gとなる。残餘の母液は數回分を纏め更

に「鹽酸エチルモルヒネ」を採取精製を行ふ。

粗製エチルモルヒネ 531.6gに對し79.75%の得量を示す。

以上試験の結果より考ふるに「鹽酸エチルモルヒネ」1kgを製造するに要する藥品價格は 717 圓 36.3 錢なり。

而して本法は「プロムエチル」を使用する方法に比較すれば次の如し。

1. デエチル硫酸は「プロムエチル」の如く沸點低からず。従つて滴下時間は甚だ短縮するを得たり。

2. 高價なる輸入「プロム」を用ひる必要なし。

3. 得量も亦「プロムエチル」を使用する方法に比較して劣らず。

第六表 鹽酸エチルモルヒネ 520.4g を製造するに要する原料藥品の價格

品 名	數量 (回收量) (g)	單價 (1kgに付き) (圓)	價 格 (圓)
原 料 モ ル ヒ ネ	500 (38.5)	800.000	369.200
苛 性 カ リ	136	1.800	0.245
96%アルコール	1396 (623)	2.500	1.933
アンモニヤ水	88	0.760	0.067
デエチル硫酸	270	3.432	0.927
苛 性 ソ ー ダ	384	0.500	0.192
ベンツォール	4840 (4130)	0.370	0.263
硫 酸	197	0.100	0.020
脱 色 炭	27.5	3.000	0.083
鹽 酸	830.0	0.300	0.249
ア セ ト ン	846.0 (773)	1.870	0.137
計			373.316

装著せる銀冠の硫化物による浸蝕試験成績報告

技 師 服 部 安 藏 技 手 藤 井 清 次

内 容 概 説

本報告は衛生局大西囑託より提供せられたる装著せる銀冠に對し、口腔内に於て自然に生成する硫化物によりて浸蝕せらるゝ程度を試験したるものにして、其の結果に徴すれば銀冠は口腔内に生成せる硫化物の作用により相當著明に浸蝕せられ、其の著しきものに於ては装著後 31~36 年にて全部浸蝕せらるゝを以て、實際には装著後數年にして銀冠として使用に堪へざるに至るべきを思惟せしめたり。

1. 緒 言

齒科材料規格調査委員會規定の金代用非鑄造用合金の化學的試験條項中の硫化ソーダ溶液による變色は極めて顯著に生起するを以て、其の適否判定上の重要試験項目たるの觀あり。惟ふに本試験は銀合金を銀冠として装著せる場合、口腔内に於て黒變し次第に浸蝕せらるゝ原因は硫化物の作用によるものなりとの前提のもとに案出せられたるものなるべし。然れども酸化銀も亦褐黑色を呈するを以て、單に黒變を以て硫化銀の生起を斷定する能はず、依つて口腔内に於て果して自然に硫化銀を化成するものなりや否やを檢し、若し生成するものなりとせば其の程度を究明することは、銀合金の齒科材料としての適否判定上極めて重要事に屬す。故に余等は今回上司の命により、厚生省衛生局大西囑託によりて提供せられたる試料 4 種に就き試験を施行し次の成績を得たるを以て之を報告す。

2. 供 試 材 料

各供試品は何れも昭和 16 年 10 月 20 日装著し、同 30 日除去せるものにして其の參考事項を示せば次の如し。

- 第 1 號品 重 量 0.4285 g 外觀 銀冠の周圍均等に暗褐黑色を呈す
 装著者 ○○○○子 (女) 17 歳
 装著期間中に攝取せる主なる副食物
 牛肉 攝取せず 魚肉 10 回攝取す 鶏卵 約 3 回攝取す
 蜜柑 1 回攝取す 林檎 3 回攝取す
 其他茶隨時攝取す、煙草喫煙せず。
- 第 2 號品 重 量 0.38 g 外觀 銀冠の周圍斑點狀に淡褐黑色を呈す
 装著者 ○○○○子 (女) 20 歳
 装著期間中に攝取せる主なる副食物
 牛肉 攝取せず 魚肉 連日攝取す 鶏卵 1 回攝取す
 蜜柑 5~6 箇攝取す 林檎 2 箇攝取す
 其他茶每食後に攝取す、煙草喫煙せず。
- 第 3 號品 重 量 0.476 g 外觀 銀冠の周圍均等に淡褐黑色を呈す
 装著者 ○○○○子 (女) 30 歳

装著期間中に攝取せる主なる副食物

牛肉 2 回攝取す 魚肉 3 回攝取す 鶏卵 1 回攝取す

蜜柑, 林檎 約 10 回攝取す

其他茶毎食後に攝取す, 煙草喫煙せず.

第 4 號品 重 量 0.48 g 外觀 銀冠の全面暗褐色を呈し, 殊に周圍著しく黒變し, 剝離し易き皮膜を形成せり 装著者 ○○○○○ (男) 28 歳

装著期間中に攝取せる主なる副食物

牛肉 2 回攝取す 魚肉 連日攝取す 鶏卵 攝取せず

蜜柑 5 箇攝取す 林檎 2 箇攝取す

其他茶毎食後に攝取す, 煙草喫煙す.

3. 試 験 方 法

アスベスト板に穴を穿ち白金坩堝を挿入し, 之に試料を容れ, 無水炭酸ソーダ及硝酸カリ混合融劑 (12+1) 5 g にて覆ひ徐々に加熱熔融せしめたる後冷却し, 溫湯を用ひて浸出し浸液を鹽酸々性となし, 常法に従ひ硫酸バリウムとして沈澱せしめ之を秤量せり. 尙ほ豫め試薬に就き盲驗を施せり.

4. 試 験 成 績

前記試験法に基きて施行せる成績次の如し.

	硫酸バリウム (BaSO_4) として (g)	硫化銀 (Ag_2S) として		銀 (Ag) として	
		(g)	(%)	(g)	(%)
第 1 號品	0.00035	0.000372	0.0868	0.000324	0.07557
第 2 號品	沈澱微量にして秤量し得ず				
第 3 號品					
第 4 號品	0.00045	0.000478	0.08671	0.000416	0.0996

5. 試 験 成 績 に 對 する 考 察

前記成績を看るに, 口腔内に於ては相當著量の硫化物の生起によりて銀の浸蝕せらるゝこと明瞭にして; 其の程度は攝取せる食物には殆ど無關係にして, 口腔内に於ける特殊の狀況によりて左右せらるゝものゝ如し.

前記成績中浸蝕最も甚しき 1 號品及 4 號品の成績より 銀冠の耐久力を算出すれば, 第 1 號品に在りては 0.4285 g の銀冠は 10 日間に銀として 0.000324 g 宛浸蝕せらるゝを以て装著後約 36.2 年にして全部浸蝕せられ, 又 第 4 號品に在りては 0.48 g の銀冠は 10 日間に銀として 0.000416 g 宛浸蝕せらるゝを以て装著後 31.6 年にして全部浸蝕せらるゝに至るべし. 然れ共實際には機械的研磨作用等により之より著しく速に損傷磨滅し, 凡そ装著後數年にして銀冠として使用に堪へざるに至るものと想像し得べし.

昭和 16 年 12 月

昭和十五年度樺太産麥角の効力に就て

技 師 寺 田 安 一 囑 託 苗 村 徳 次 郎

吾人は試農第二一九條を以つて 樺太廳中央試験所より依頼せられたる 昭和十五年度産 テンキ草麥角並ライ麥麥角の効力に就き試験したれば、茲に報告す。

1. 緒 言

前回前記試験所は昭和十四年度産の同種麥角の効力試験を依頼し來りたり。依りて之が試験成績を昭和十五年三月九日付驗發七〇號にて報告せり。今回も亦前回同様の方法を用ひて試験せり。但し局方合格の外國産麥角を得る能はざりし爲、効力優秀にして大體局方規定に合格せし前年度のテンキ草麥角を比較對照物とせり。

2. 試 料

1. テンキ草麥角

(イ) 昭和十四年度産 一年間貯藏したる爲、稍新鮮味を失ひ居たれども、コルヌチン反應は尙陽性なり。

(ロ) 昭和十五年度産 新鮮にして、コルヌチン反應陽性なり。成熟品は長さ 10~25mm, 直径 2~4mm なりしも、未成熟品(樺太では二番なり或は三番なりと云ふ)は長さ 10mm 以下, 直径 1mm 前後にして局方規定に合格せず。而して斯る品が約等分混合し居れり。依りて試みに篩を以て大小に二分し、別々に其効力を檢したり。コルヌチン反應は其何れも陽性なり。

2. ライ麥麥角

前年度品は全く陳舊品の如き狀を呈し、コルヌチン反應陰性なりき。本年度品も亦全く同様なり。

3. 試 験 成 績

今回は Houghton の記載法に倣ひたり。即ち鶏冠の前部・中部・後部を別々に觀察し、其變色の程度を次の如く分つ。0 は無變化, 1 は稍暗黒色或は黃褐色, 2 は中等度暗黒色, 3 は強度暗黒色を意味する事とす。從ひて 0. 1. 2. なれば、前部は無變化, 中部は稍暗黒色, 後部は中等度に暗黒色となりたるを意味す。其成績次の如し。

第一表 テンキ草麥角の作用其の一

實 驗 番 號	體 重 (g) () の數字は 10 日後の體重	昭和十四年度産麥角エキスを 鶏 1 kg に付き 0.5 cc 注射す	10 日後
			昭和 14 年度産(大)麥角エキスを 鶏 1 kg に付き 0.5 cc 注射す
1	1380 (1550)	1. 1. 1.	1. 1. 1.
2	1800 (2130)	1. 2. 2.	1. 1. 2.
3	1980 (2000)	1. 2. 3.	1. 2. 3.

第二表 テンキ草麥角の作用其の二

實 驗 番 號	體 重 (g) () 内の數字は 10 日後の體重	昭和 15 年度産(大)麥角エキスを鶏 1 kg に付き 0.5 cc 注射す	10 日後昭和 14 年度産麥角エキスを鶏 1 kg に付き 0.5 cc 注射す
4	1500 (1590)	1. 1. 1.	1. 1. 1.
5	2050 (2000)	1. 2. 2.	1. 1. 2.
6	1900 (1950)	0. 2. 3.	0. 2. 3.

第三表 テンキ草麥角の作用其の三

實 驗 番 號	體 重 (g) () 内の數字は 10 日後の體重	昭和 14 年度産麥角エキスを鶏 1 kg に付き 0.5 cc 注射す	昭和 15 年度産(小) 麥角エキスを鶏 1 kg に就き 0.5 cc 注射す
7	2200 (2200)	1. 1. 3.	1. 2. 3.
8	2100 (2100)	1. 1. 2.	1. 1. 2.
9	2000 (2140)	1. 1. 1.	1. 1. 1.

第四表 テンキ草麥角の作用其の四

實 驗 番 號	體 重 (g) () 内の數字は 10 日後の體重	昭和 15 年度産(小)麥角エキスを鶏 1 kg に付き 0.5 cc 注射す	前年度麥角エキスを鶏 1 kg に付き 0.5 cc 注射す
10	1950 (1950)	2. 2. 3.	2. 2. 3.
11	1750 (1800)	1. 1. 2.	1. 1. 2.
12	1860 (1980)	1. 2. 3.	1. 1. 2.

以上四表の成績に依りて、吾人は昭和十五年度産テンキ草麥角が前年度産同種麥角と同一程度の作用を有する事を知りたり。而して更に其形態の大小或は其成熟程度の相異は其作用と關係なき事をも知りたり。従ひて局方に合格せざる如き小さき麥角と雖其鶏冠に對する作用は合格品と同じ。

次いでライ麥麥角の作用を検せしに第五表に於ける如く、本品は前年度品同様鶏 1 kg に就き 5.0 cc にても作用せざる事を知りたり。

第五表 ライ麥麥角の作用

實驗番號	體 重 (g)	ライ麥麥角エキスを鶏 1 kg に付き注射せる量(cc)	症 狀
13	2300	2.0	0. 0. 0.
14	1600	5.0	0. 0. 0.

即ち (1) 鶏冠作用を有するテンキ草麥角は犬子

宮にも作用す。(2) 鶏冠作用なきライ麥麥角は犬子宮にも作用せず。斯る見地より、テンキ草麥角が臨牀的に効力を有するものと信じ、之が増産を期待するものなり。

4. 結 論

昭和十五年度樺太産テンキ草並ライ麥麥角は其作用前年度産のものと同じ。

文 獻

- 1) J. H. Burn: Biologische Auswertungsmethoden. 1937.
- 2) 第五改正日本藥局方
- 3) Houghtov: Ther. Gaz. 14, 433. 1898.
- 4) 熊谷洋: 第十四回日本藥理會記事 116 頁 昭 15.
- 5) Pharmacopoeia of the United States of America XI, 148. 1936.
- 6) 寺田・苗村: 驗發 70 號, 並日本醫學及健康保健第 3203 號 昭 15.

昭 和 十 六 年 二 月

歯科用金代用合金に就て

技師 藤 井 正 道 技手 長 谷 部 俊 彦

内 容 目 次

緒 言

第一章 日本齒科材料協會齒科材料規格の概要

第一節 化學的性質

第二節 機械的性質

第三節 試験方法

(イ). 化學的性質の試験法

(ロ). 機械的性質の試験法

第二章 第一回試験成績

第一節 化學的性質の試験成績

(イ). 舊規格に據る試験成績

(ロ). 1% 乳酸浸液に對する再試験成績

(ハ). 0.5% 乳酸浸液に對する試験成績

(ニ). 1% 乳酸溶液, 1% 醋酸溶液, 0.05% 鹽
化水素溶液に對する試験成績

(ホ). 試験成績に對する考察

第三章 第二回試験成績

第一節 化學的性質の試験成績

(イ). 新規格に據る試験成績

(ロ). 0.05% 鹽化水素溶液に對する試験成績

(ハ). 試験成績に對する考察

第二節 機械的性質の試験成績

(イ). 非鑄造用合金規格に據る機械的性質の試
験成績

(ロ). 試験成績に對する考察

第四章 總括並考察

第五章 結 論

文 獻

緒 言

金及其合金の使用制限により或はパラジウムの輸入杜絶による銀パラジウム合金の製造停止に伴ひ齒科醫療上殊に健康保險に於ては金合金及銀パラジウム合金を指定し居りし爲め支障を來し居ると言はれるも現下の非常時局に際しては假令金、パラジウム及其合金が口腔衛生材料として必要缺くべからざるものとは言へ可及的に之が使用を制限し之等の金屬及合金に代るべき良質の合金を以て齒科醫療に當るべきは當然の事である。然るに數年來市場に現はれたるが如き其等の合金に對する所謂代用合金も現今は各種金屬の統制により或種の物は其の製造販賣困難となるに至りたり。然るにも拘はらず市場に於ては猶ほ種々の代用合金なるものが存在し齒科醫療上多大の不便を生じ居るのみならず中には其合金の成分金屬により或は技工上の操作困難に據る缺陷よりして口腔衛生的見地から之が使用を禁止すべきに非ずや等の問題を生ずるに至りたり。此時に於て日本齒科醫師會が金代用合金規格を定め之に據つてかゝる世上の憂慮、問題等を一掃せんとしたる事は誠に當然の事なり。

即余等は昭和十六年七月十五日日齒社發第三四七號を以て猶ほ衛生局よりも同年七月二十五日資第七二六號及十月三十日資第一號を以て金代用鑄造用及非鑄造用合金規格に關する日本齒科材料協會齒科材料規格に就き再調査の依頼に接したり。

資料は衛生局より送付せられたるものにして第一回は非鑄造用並鑄造用銀合金、第二回は非鑄造用並鑄造用銀合金及ニッケルクロム合金なり。

第一章 日本歯科材料協會歯科材料規格の概要

日本歯科材料協會歯科材料規格調査委員會に於て規定せられたる金代用合金の規格は第四號非鐵著金鈎代用合金(蒸和牀用金鈎代用合金)規格, 第八號金合金代用非鑄造用合金規格, 第九號金合金代用インレー鑄造用合金規格, 第十號金合金代用鈎鑄造用合金規格及第十一號金合金代用義齒牀鑄造用合金規格にして此等の規格は最近改正せられ第四號非鐵著金鈎代用合金規格, 第八號非鑄造用合金規格及第九號鑄造用合金規格の三規格に成りたり。

第一節 化學的性質

齒科醫療材料としての金代用合金に對して要求せられる化學的性質としては之が口腔内に於て腐蝕され難き事である。即口腔内に於ける腐蝕作用に對しては空氣の作用, 唾液並飲食物の作用及咬合其他に據る機械的磨耗作用による腐蝕損耗を考へるべきである。之等の作用により腐蝕され之が原因となつて局所的に口腔粘膜を刺戟して炎症を起さしむるとか或は之により口腔内及體内に於て可溶性の化合物が形成せられ絶えず身體中に吸収されて健康上害を及ぼさざる事が要求されるのである。

然れども口腔内に於て如何なる程度の腐蝕作用が行はれるや又如何なる金屬或は合金が如何なる程度の腐蝕に據つて人體に局所的に或は嚥下により全身的に爲害作用を呈するや否やを測定する事は事實非常に困難な事である。

次に口腔内で固有の色澤を失はず變色しない事が要求される。此の變色に對しては腐蝕による變色特に硫化による變色及有機物並他種金屬の附著による變色等が考へられる。

此等酸化及硫化作用或は電氣的に口腔内に於て起る變色に對して如何なる程度各種金屬及合金が耐え得るやを決定する事も非常に困難な事である。

次に又技工操作中に起る各種の作用即化學藥品, 熱, 鐵著及和硫等による變質を考慮する必要があるのである。

即茲に於て齒科醫療上に於ける上記の如き各種の事柄に對する解説に適用し得る如き化學的試験を樹立する事は困難且重大なる問題となるのである。

以上の如き見地からして日本歯科材料協會歯科材料規格調査委員會に於て樹立規定せられたる金代用合金に對する化學的性質に關する規定は次の如し。

一. 本品は鹽化水素溶液, 乳酸溶液, 硫化ソーダ溶液並食鹽溶液中に約 37°C に於て3日間(舊規格に於ては7日間)浸漬するも固有の色澤を保ち且液を著色すべからず。但し金又は白金族元素を含有せざる銀合金にありては硫化ソーダ試験に於て變色することあるも褐色に止まるべし。

二. 前項乳酸浸漬溶液は硫化水素水に由て呈色することあるも極め僅微に止まるべし。之にアンモニア水を追加するも亦然り。但し砒素及鉛の反應を徴すべからず。

三. 本品は之を褐色牀用ゴムと共に和硫するに著しく黒變すべからず。

以上の如く化學的性質に於ては原品及其鐵著せるものに就て規定せり。

第二節 機械的性質

齒科醫療用材料として金代用合金に對して要求せられる機械的性質としては之が齒科技工上に於ける各種の操作に適する事及之が口腔内に於て咬合其他による機械的磨耗作用に耐へ或は之が逆に口腔諸組織に過重の負擔を生ぜしめ之が原因となつて害を及ぼさざる事である。勿論技工上の操作が困難なる場合は口腔内に適合性に富める補綴物を作製し得ず之が原因となつて口腔諸組織に害を及

ばすものである。かゝる諸條件に對して總べて之を満足し得る如き機械的試験の方針を樹立する事は殆ど不可能なる事にして日本齒科材料協會齒科材料規格調査委員會に於て樹立規定せられたる試験もこの見地よりすれば猶ほ不備の點が存するものである。しかし現在の金代用合金の成分金屬の種類よりして或は其形態よりして或は規格と言ふ見地よりして之を見るならばこの規格に適合するものは機械的性質に關しては齒科材料として齒科醫療上使用に耐えるものと認めて可なるものである。

日本齒科材料協會齒科材料規格調査委員會に於て樹立規定せられたる金代用合金に對する機械的性質に關する規定に次の如し。

第四號 非鐵著金鈎代用合金

- 一、抗張力 1 mm^2 に付 60 kg 以上ならざるべからず。
- 二、伸張度 15% 以上ならざるべからず。
- 三、屈曲回數 16 回以上ならざるべからず。

第八號 非鑄造用合金

金冠及其他に使用するもの

軟化せる場合

- 一、抗張力 1 mm^2 に付 50 kg 以下ならざるべからず。(但し壓印牀用のものにありては 1 mm^2 に付 40—70 kg ならざるべからず。

- 二、伸張度 15% 以上ならざるべからず。

鈎に使用するもの

軟化せる場合

- 一、抗張力 1 mm^2 に付 70 mm 以下ならざるべからず。
- 二、伸張度 15% 以上ならざるべからず。
- 三、屈曲回數 16 回以上ならざるべからず。

硬化せる場合

- 一、抗張力 1 mm^2 に付 70 kg 以上ならざるべからず。
- 二、伸張度 8% 以上ならざるべからず。
- 三、屈曲回數 2 回以上ならざるべからず。

鐵著せるもの、性質

引張試験を行ふに鐵著部剝離すべからず。

第九號 鑄造用合金

インレーに使用するもの

硬度 ブリネル硬度 30—150 ならざるべからず。

鈎に使用するもの

硬化せる場合

- 一、硬度 ブリネル硬度 100 以上ならざるべからず。
- 二、抗張力 1 mm^2 に付 50 kg 以上ならざるべからず。
- 三、伸張度 4% 以上ならざるべからず。

義齒牀に使用するもの

- 一、抗張力 1 mm^2 に付 40 kg 以上ならざるべからず。
- 二、伸張度 4% 以上ならざるべからず。

鐵著せるもの、性質

引張試験を行ふに鐵著部剝離すべからず。

猶ほ舊規格に於ては鑄造用合金は金合金代用インレー鑄造用合金、金合金代用鈎鑄造用合金及金合金代用義齒牀鑄造用合金の三部に分けて規定しあるもその機械的性質に關する規定は新規格と等し。

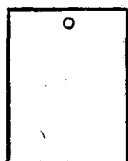
第三節 試 験 方 法

日本齒科材料協會齒科材料規格調査委員會に於て規定せられたる試験方法次の如し。

(イ). 化學的性質の試験方法

一. 浸漬試験

試験片は圖示せる形態となし其全面を零號紙鏢を以て善く研磨し作製すべし
鐵著せざるもの



長さ 20 mm
幅 15 mm
厚さ 0.5 mm

鐵著せるもの



長さ 20 mm
幅 15 mm
厚さ 0.5 mm
鐵著部の重ね 1 mm
鐵の使用量約 0.1 g

0.05% 鹽化水素溶液, 1% 乳酸溶液(日本藥局法乳酸 1.3 分, 水 98.7 分), 0.1% 硫化ソーダ溶液並 1% 食鹽溶液 50 cc を夫々内容約 100 cc の硝子壺に容れ之に試験片の約半ばを浸漬し軽く栓塞し 37°C に於て 3 日間(舊規格に於ては 7 日間) 放置したる後試験片の色澤及浸漬溶液の液色を検し各液無色の場合は更に其乳酸溶液に就き次の試験を行ふべし。

檢液 5 cc を試験管に取り之に硫化水素水 2 滴を混和して液色を検し此際呈色せざる時はアンモニア水 3 滴を追加し更に液色を検すべし。

二. 和 硫 試 験

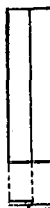
試験片は圖示せる形態となし其全面を零號紙鏢を以て善く研磨し作製すべし。

鐵著せざるもの



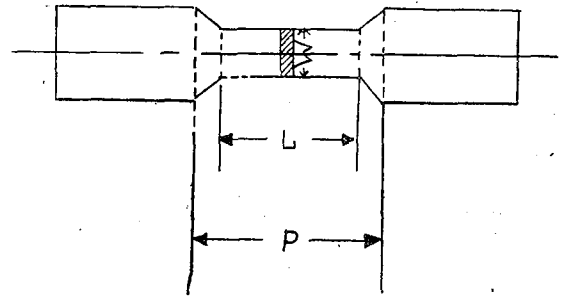
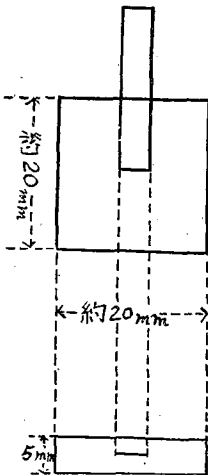
長さ 20 mm
幅 5 mm
厚さ 0.5 mm

鐵著せるもの



長さ 20 mm
幅 5 mm
厚さ 0.5 mm
鐵著部の重ね 1 mm
鐵の使用量 0.1 g

試験片を褐色牀用ゴム中に圖示せる如く其半ばを埋め之を和硫したる後ゴムより分離し其表面を検すべし。



標點距離 $L = 8\sqrt{A}$

(A は試験片の斷面積)

厚は原厚のままとす。

(ロ). 機械的性質の試験方法

一. 抗張力試験

引張試験機を用ひて之を行ふべし。

試験片は JES 日本標準規格金属材料抗張

試験片第六號により次の如く作製すべし。

試験片は之を試験機に固定し靜かに引張し其切斷に至る迄の最高荷重を測定し之より原試験片の横斷單位面積に對する圧数を求め之を以て抗張力となすべし。

本試験に於て標點間の中心より標點距離の四分ノ一以外に於て試験片切斷したるときは之を無効とし再試験を行ふべし。

二. 伸張度試験

引試験機を用ひて之を行ふべし。

抗張力試験と同様に之を行ひ試験片の切斷後に於ける標點距離を測定し其伸張せる長さの原標點距離に對する % を求め之を以て伸張度となすべし。

三. 硬度試験

ブリネル硬度計又はマイクロブリネル硬度計を用ひて之を行ふべし。

試験片は其上下兩面を平垣且平行となし之を試験機の臺上に置き其上面に鋼球を當て靜かに加壓し一定時間經過の後試験片に生じたる凹みの直径を測定し之よりブリネル硬度数を求むべし。

四. 屈曲試験

屈曲試験機を用ひて之を行ふべし。

試験片は次の如く作製すべし。

幅 5 mm, 厚さ 0.5 mm, 長さ 適當

試験片を試験機に固定し之を左右に屈曲せしめ切斷するに至る迄の回数を測定すべし。屈曲回数は各 90 度の屈曲を以て 1 回とす。試験片の固定に用ふる腮チャックの曲率半径は 1 mm とす。

五. 鐵著部の剝離試験

試験片は圖示せる形態となし抗張力試験に準じ引張試験を行ふべし。

試験法の厚	幅 W	平行部の長 P (約)
1 未満	15	35
1 以上 2.3 以下	25	70
2.3 を超へ 6 以上	25	110

第 1 表 (其の一)

試験材料		鑄 造 及 非 鑄 造 用				
番 號	用 途	0.05 % 鹽化水素溶液		1 % 乳 酸 溶 液		0.1 硫化ソ
		液面下の状態	液 色	液面下の状態	液 色	液面下の状態
1	鋳	殆ど變化なし	著色せず	殆ど變化なし	著色せず	黒色を呈す
2	"	僅に黒色を呈す	"	"	"	"
3	"	殆ど變化なし	"	"	"	"
4	"	境界線黒色を呈す 其他は殆ど變化なし	"	"	"	"
5	"	殆ど變化なし	"	"	"	黒鋳色を呈す
6	"	境界線黄褐色を呈す 其他は僅に黄色を呈す	"	"	"	紫黒色を呈す
7	鑄造	黒色を呈す	"	"	"	黒色を呈す
8	"	"	極微に綠色を呈す	僅に光澤を失ふ	極微に綠色を呈す	黒片剝離す
9	"	赤色を呈す	綠青色を呈す	境界線白色を呈す 其他は光澤を失ふ	綠青色を呈す	"
10	"	黒色を呈す	極微に綠色を呈す	"	極微に綠色を呈す	"
11	"	"	著色せず	殆ど變化なし	著色せず	"
12	"	僅に光澤を失ふ	"	境界線灰白色を呈す 其他は光澤を失ふ	"	黒色を呈す
13	"	境界線赤紫色を呈す 其他は光澤を失ふ	綠青色を呈す	"	綠青色を呈す	黒片剝離す
14	"	僅に光澤を失ふ	著色せず	殆ど變化なし	著色せず	褐色を呈す
15	"	"	"	"	"	"
16	"	紫赤色を呈す	青色を呈す多量の 白色沈澱を生ず	黒褐色を呈す	青色を呈す	黒片剝離す
17	"	光澤を失ふ	著色せず多量の 白色沈澱を生ず	黄褐色を呈す	蛋白石濁を呈す多 量の白色沈澱を生 ず	黒色を呈す
18	"	"	"	"	蛋白石濁を呈す少 量の白色沈澱を生 ず	褐色を呈す
19	"	紫赤色を呈す	淡青色を呈す 白色沈澱を生ず	光澤を失ふ	青色を呈す	黒片剝離す
20	"	"	微に綠色を呈す多 量の白色沈澱を生 ず	境界線紫赤色を呈 す其他は光澤を失 ふ	淡青色を呈す	"
21	"	境界線白色を呈す 其他は光澤を失ふ	殆ど著色せず	"	青色を呈す	"
22	鋳 (銅合金)	濃赤紫色を呈す	綠色を呈す多量の 綠白色沈澱を生ず	境界線赤紫色を呈 す其他は橙色を呈 す	淡青色を呈す	"
23	"	殆ど變化なし	極微に綠色を呈す	境界線赤色を呈す 其他は光澤を失ふ	極微に綠色を呈す	黄綠色を呈す
24	鋳 (ニッケル-ク ロム合金)	"	著色せず	殆ど變化なし	著色せず	殆ど變化なし
25	"	白色を呈す	僅に綠色を呈す	白色を呈す	綠色を呈す	"
26	鋳 (鐵-ニッケル合金)	殆ど變化なし	著色せず	殆ど變化なし	微に綠色を呈す	變化なし
27	鋳 (銀-パラジウム合金)	變化なし	"	變化なし	著色せず	"
28	鋳 (純銀)	殆ど變化なし	"	殆ど變化なし	"	黒色を呈す
29	鋳 (22 K 金合金)	變化なし	"	變化なし	"	變化なし

第 1 表 (其の二)

銀 合 金 の 浸 漬 試 験							和硫試験
一ダ溶液	1% 食 鹽 溶 液		1% 乳酸浸液に對する試験				
液 色	液面下の状態	液 色	硫化水素水に對する反應	硫化水素水アンモニア水に對する反應	砒素及鉛の試験		
著色せず	境界線黒色を呈す 其他殆ど變化なし	著色せず	—	—	—	著しく黒變す	
"	殆ど變化なし	"	—	±	—	"	
僅に褐色を呈す	"	"	—	—	—	"	
著化せず	"	"	—	—	—	"	
"	"	"	—	—	—	"	
"	"	"	—	—	—	"	
"	"	蛋白石濁を呈す	+	+	—	"	
"	境界線褐色を呈す 其他は光澤を失ふ	著色せず白色沈澱を生ず	+	+	—	"	
僅に褐色を呈し濁濁す	褐色を呈す	"	+	+	—	"	
著色せず	"	"	+	+	—	"	
"	光澤を失ふ	"	+	+	—	"	
微に褐色を呈す	灰白色を呈す	"	—	—	—	"	
微に濁濁す	"	著色せず多量の白色沈澱を生ず	+	+	—	"	
著色せず	殆ど變化なし	著色せず	—	+	—	僅に黒變す	
"	白色を呈す	"	—	+	—	"	
"	紫赤色を呈す	僅に青色を呈す多量の白色沈澱を生ず	+	+	—	著しく黒變す	
微に褐色を呈す	白色を呈す	蛋白石濁を呈す多量の白色沈澱を生ず	+	+	±(鉛)	僅に黒變す	
著色せず	"	"	+	+	—	"	
著色せず 白色沈澱を生ず	紫赤色を呈す	僅青色を呈す多量の白色沈澱を生ず	+	+	—	著しく黒變す	
著色せず	境界線褐色を呈す 其他は光澤を失ふ	極微に青色を呈す少量の白色沈澱を生ず	+	+	—	"	
"	境界線褐色を呈す 其他は白色を呈す	極微に青色を呈す多量の白色沈澱を生ず	+	+	—	"	
僅に濁濁す	赤紫色を呈す	著色せず多量の白色沈澱を生ず	+	+	—	"	
著色せず	光澤を失ひ黄褐色の斑點を生ず	"	+	+	±(鉛)	"	
"	變化なし	著色せず	—	—	—	僅に黒變す	
"	"	"	—	+	—	黒變す	
"	"	"	—	+	—	僅に黒變す	
"	"	"	—	—	—	"	
"	殆ど變化なし	"	—	—	—	著しく黒變す	
"	變化なし	"	—	—	—	殆ど變化なし	

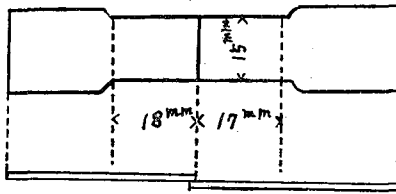
第 2 表 (其の一)

試験材料		鑄 造 及 非 鑄 造 用 合 金 の 1 %						
番 號	用 途	一 日 目					三 日 目	
		液面下の状態	液 色	硫化水素 水に對する 反應	砒素水素水 アンモニア 水に對する 反應	砒素及鉛 の試験	液面下の状態	液 色
1	鋳	殆ど變化なし	著色せず	—	—	—	殆ど變化なし	著色せず
2	"	"	"	—	—	—	"	"
3	"	"	"	—	—	—	"	"
4	"	"	"	—	—	—	"	"
5	"	"	"	—	—	—	"	"
6	"	"	"	—	—	—	"	"
7	鑄造	"	"	±	+	—	"	"
8	"	"	"	±	+	—	僅に光澤を失ふ	"
9	"	境界線白色を呈す 其他は光澤を失ふ	極微に綠色を呈す	±	±	—	境界線白色を呈す 其他は光澤を失ふ	僅に綠色を呈す
10	"	殆ど變化なし	著色せず	—	+	—	"	極微に綠色を呈す
11	"	"	"	—	+	—	殆ど變化なし	著色せず
12	"	"	"	—	—	—	僅に光澤を失ふ	"
13	"	"	極微に綠色を呈す	±	±	—	境界線白色を呈す 其他は光澤を失ふ	僅に綠色を呈す
14	"	"	著色せず	—	+	—	殆ど變化なし	著色せず
15	"	"	"	—	±	—	"	"
16	"	灰黑色を呈す	極微に綠色を呈す	±	±	—	灰黑色を呈す	綠青色を呈す
17	"	殆ど變化なし	著色せず	±	+	—	境界線灰白色を呈す 其他は光澤を失ふ	蛋白石濁を呈す
18	"	境界線微褐色を呈す 其他は光澤を失ふ	殆ど著色せず	—	+	—	"	"
19	"	殆ど變化なし	極微に綠色を呈す	±	±	—	"	綠青色を呈す
20	"	境界線微褐色を呈す 其他は光澤を失ふ	殆ど著色せず	±	±	—	"	僅に綠色を呈す
21	"	"	極微に綠色を呈す	±	±	—	境界線褐色を呈す 其他は光澤を失ふ 境界線僅に赤紫色を呈す其他は橙色を呈す	"
22	鋳 (銅合金)	光澤を失ふ	"	±	±	—	"	淡青色を呈す
23	"	"	著色せず	+	+	—	"	極微に綠色を呈す
24	鋳 (ニッケル・クロム合金)	變化なし	"	—	—	—	殆ど變化なし	著色せず
25	"	殆ど變化なし	"	—	±	—	白色を呈す	極微に綠色を呈す
26	鋳 (ニッケル合金)	變化なし	"	—	—	—	殆ど變化なし	"
27	鋳 (銀パラジウム合金)	"	"	—	—	—	變化なし	著色せず
28	鋳 (純銀)	"	"	—	—	—	殆ど變化なし	"
29	鋳 (22K金合金)	"	"	—	—	—	變化なし	"

第 2 表 (其の二)

乳 酸 溶 液 に 對 する 浸 漬 試 験

目			一 週 間 目				
硫化水素 水に對する 反應	硫化水素水、ア ンモニヤ水に對 する反應	砒素及鉛 の試験	液面下の状態	液 色	硫化水素 水に對する 反應	硫化水素水、ア ンモニヤ水に對 する反應	砒素及鉛 の試験
—	—	—	殆ど變化なし	著色せず	—	—	—
—	±	—	"	"	—	±	—
—	—	—	"	"	—	—	—
—	—	—	"	"	—	—	—
—	—	—	"	"	—	—	—
—	—	—	"	"	—	—	—
—	+	—	"	"	+	+	—
+	#	—	僅に光澤を失ふ	極微に緑色を呈す	#	#	—
卅	卅	—	境界線白色を呈す 其他は光澤を失ふ	綠青色を呈す	卅	卅	—
+	卅	—	"	極微に緑色を呈す	#	#	—
+	#	—	殆ど變化なし	著色せず	+	卅	—
—	—	—	境界線灰白色を呈す 其他は光澤を失ふ	"	—	—	—
卅	卅	—	"	綠青色を呈す	卅	卅	—
—	#	—	殆ど變化なし	著色せず	—	#	—
—	±	—	"	"	—	+	—
卅	卅	—	黒褐色を呈す	青色を呈す	卅	卅	—
+	+	±(鉛)	黄褐色を呈す	蛋白石濁を呈す 多量の白色沈澱を生ず	+	+	±(鉛)
+	+	—	"	蛋白石濁を呈す 少量の白色沈澱を生ず	+	+	—
卅	卅	—	光澤を失ふ	青色を呈す	卅	卅	—
卅	卅	—	境界線紫赤色を呈す 其他は光澤を失ふ	淡青色を呈す	卅	卅	—
卅	卅	—	"	青色を呈す	卅	卅	—
卅	卅	—	境界線赤紫色を呈す 其他は橙赤色を呈す	淡青色を呈す	卅	卅	—
#	#	±(鉛)	境界線赤色を呈す 其他は光澤を失ふ	極微に緑色を呈す	卅	卅	±(鉛)
—	—	—	殆ど變化なし	著色せず	—	—	—
—	卅	—	白色を呈す	緑色を呈す	—	—	—
—	—	—	殆ど變化なし	微に緑色を呈す	—	—	—
—	—	—	變化なし	著色せず	—	—	—
—	—	—	殆ど變化なし	"	—	—	—
—	—	—	變化なし	"	—	—	—



平行部の長さ	約 35 mm
平行部の幅	約 15 mm
厚さ	約 0.5 mm
鑲若部の重ね	約 1 mm
鑲の使用量	約 0.05 g

大體以上の如き試験方法を規定せり。但し化學的性質の試験に於て砒素及鉛の試験に關しては委員會に於て決定せざる點あるを以て余等の試験に於ては日本藥局法に準據して之を施行したり。

第二章 第一回試験成績

第一回試験に於て供用せる試験材料は昭和十六年七月二十五日付を以て衛生局より送付せられたる鑄造用並非鑄造用銀合金及製造會社より呈出されたる其他數種の金代用合金なり之に就き化學的性質の試験を施行したり。

第一節 化學的性質の試験成績

(イ). 舊規格に據る試験成績金

金代用合金に對する日本齒科材料協會齒科材料規格中化學的性質の試験は舊規格に於ては試験片を藥液中に浸漬する期間は7日である。先づ此の舊規格に據て鑲著せざる原品に就き試験を施行したるにその成績次の如し。

上表に於て1號より21號迄は銀合金、22號より29號迄は比較の爲めとりたる銀合金以外の合金なり。この成績に據れば本試験に適合するものは非鑄造用銀合金6種中5號品1種にして鑄造用銀合金に於ては15種中適合するもの無し。即21種の銀合金中規格に適合するもの1種と言ふ不良なる成績を得たるも本試験を顧みるに硫化ソーダに對する試験は口腔内に於ける變色に對するものであり、鹽化水素に對する試験は金屬の耐久性を檢査せんとする單なる耐蝕試験である。食鹽及乳酸に對する試験特に後者が衛生的見地より資料の適否を判定せんとするものなるが故にこの乳酸に對する試験に重點を置き更に浸漬期間も之を短縮し得るものならば試験を施行する上に於て便なれば之を短縮すべしとの見地よりして次の如き試験を施行したり。

(ロ). 1% 乳酸浸液に對する再試験成績

1% 乳酸溶液に就き浸漬期間を1日、3日、1週間としたる場合の試験を施行したるにその成績第2表及第3表の如し。

上表の成績に據れば銀合金に於てもニツケルークロム合金に於ても3日後の成績と1週間後の成績とは全く相等しく浸漬期間は1週間を要せず3日にて充分なりと思惟す。

(ハ). 0.5% 乳酸浸液に對する試験成績

乳酸浸漬試験に於て1% 乳酸溶液を供用せるは主として齒科醫師團體有志の意向を徴したる後規格調査委員會に於て決定したるものなるが余等の施行したる次に示す如き試験成績に據れば即二、三の食品に就き之をよく咀嚼し泥狀となしたる後37°Cにて保温し1日、3日、1週間後に於ける酸の濃度を乳酸として測定したるに其結果は第4表に示す如し。

即0.5% 乳酸溶液を使用するも差支へ無しと思惟せられたるによりこれに就き試験を施行したるに成績次の如し。

第5表の成績に據れば乳酸溶液は1%の場合も0.5%の場合もその成績は全く相等し。又同様にニツケルークロム合金に就きて行ひたる結果第三表に於けると全く相等しき成績を得たり。次に所謂

第 3 表

ニ ツ ケ ル ク ロ ム 合 金 の 1 % 乳 酸 溶 液 に 對 す る 浸 漬 試 験									
試験材料		一 日 目		三 日 目		一 週 間 目		一 週 間 目	
番 號	用 途	液 色	液面下の状態	液 色	液面下の状態	液 色	液面下の状態	液 色	液面下の状態
1	飯	著色せず	光澤を失ふ	著色せず	光澤を失ふ	+	白色を呈す	+	白色を呈す
2	"	"	"	"	"	-	光澤を失ふ	-	光澤を失ふ
3	"	"	"	"	"	+	白色を呈す	+	白色を呈す
4	"	"	變化なし	著色せず	始と變化なし	-	始と變化なし	-	始と變化なし
5	"	"	"	"	"	-	"	-	"
6	"	"	光澤を失ふ	始と著色せず	光澤を失ふ	+	光澤を失ふ	+	光澤を失ふ
7	"	"	"	"	"	-	白色を呈す	-	白色を呈す
8	"	"	白色を呈す	微に綠色を呈す	灰白色を呈す	+	微に綠色を呈す	+	微に綠色を呈す
9	"	"	"	"	"	-	"	-	"

第 4 表

ニ ツ ケ ル ク ロ ム 合 金 の 1 % 乳 酸 溶 液 に 對 す る 浸 漬 試 験				一 週 間 目			
試験材料		一 日 目		三 日 目		一 週 間 目	
食品の種類		酸の濃度 (%)	pH	酸の濃度 (%)	pH	酸の濃度 (%)	pH
米	飯	0.23~0.35	3.9~3.7	0.34~0.62	3.9~3.7	0.46~0.82	3.9~3.7
食	パン	0.25~0.45	4.3~4.1	0.38~0.92	4.3~3.9	0.50~1.66	4.1~3.6
茹	で 卵	0.25~0.58	5.7~5.3	0.38~0.80	5.7~5.3	0.64~1.19	5.7~5.3
羊	羹	0.18~0.19	5.0	0.30~0.46	4.6~4.3	0.63~1.7	4.2~3.8

梅 干
夏 密 柑
ネーブル
パイナップル
櫻 桃

pH
2.4
3.4
4.0
3.7
4.0

第 5 表 (其の一)

試験材料		鑄 造 用 及 非 鑄 造 用 合 金 の 0.5 %					
		一 日 目					
番 號	用 途	液面下の状態	液 色	硫化水素 水に對する 反應	砒素 水に對する 反應	砒素及鉛 の試験	液面下ノ状態
1	鋳	殆ど變化なし	著色せず	—	—	—	殆ど變化なし
2	"	"	"	—	—	—	"
3	"	"	"	—	—	—	"
4	"	"	"	—	—	—	"
5	"	"	"	—	—	—	"
6	"	"	"	—	—	—	"
7	鑄造	"	"	±	+	—	"
8	"	"	"	±	+	—	僅に光澤を失ふ
9	"	境界線白色を呈す 其他は光澤を失ふ	極微に綠色を呈す	+	+	—	境界線白色を呈す 其他は光澤を失ふ
10	"	殆ど變化なし	著色せず	—	+	—	"
11	"	"	"	—	+	—	殆ど變化なし
12	"	"	"	—	—	—	"
13	"	"	極微に綠色を呈す	+	+	—	境界線白色を呈す 其他は光澤を失ふ
14	"	"	著色せず	—	+	—	殆ど變化なし
15	"	"	"	—	±	—	"
16	"	灰黑色を呈す	極微に綠色を呈す	+	+	—	灰黑色を呈す
17	"	殆ど變化なし	著色せず	±	+	—	境界線白色を呈す 其他は光澤を失ふ
18	"	境界線微褐色を呈す 其他は光澤を失ふ	殆ど著色せず	—	+	—	"
19	"	殆ど變化なし	極微に綠色を呈す	+	+	—	"
20	"	境界線の微褐色を呈す 其他は光澤を失ふ	殆ど著色せず	+	+	—	"
21	"	"	極微に綠色を呈す	+	+	—	境界線褐色を呈す 其他は光澤を失ふ
22	鋳 (銅合金)	光澤を失ふ	"	+	+	—	境界線僅に赤紫色を呈 す其他は橙色を呈す
23	"	"	著色せず	+	+	—	"
24	鋳 (ニッケル・クロ ム合金)	變化なし	"	—	—	—	殆ど變化なし
25	"	殆ど變化なし	"	—	+	—	白色を呈す
26	鋳 (鐵・ニッケル合 金)	變化なし	"	—	—	—	殆ど變化なし
27	鋳 (銀・パラジウム合 金)	"	"	—	—	—	變化なし
28	鋳 (純銀)	"	"	—	—	—	殆ど變化なし
29	鋳 (22 K 金合金)	"	"	—	—	—	變化なし

第 5 表 (其の二)

乳 酸 溶 液 に 對 する 浸 漬 試 験

三 日 目				一 週 間 目				
液 色	硫化水素 水に對する 反應	硫化水素水 アンモニア 水に對する 反應	砒素及鉛 の試験	液面下の状態	液 色	硫化水素 水に對する 反應	硫化水素水 アンモニア 水に對する 反應	砒素及鉛 の試験
著色せず	—	—	—	殆ど變化なし	著色せず	—	—	—
"	—	±	—	"	"	—	—	—
"	—	—	—	極微に光澤を失ふ	"	—	—	—
"	—	—	—	殆ど變化なし	"	—	—	—
"	—	—	—	"	"	—	—	—
"	—	—	—	極微に光澤を失ふ	"	—	—	—
"	+	+	—	殆ど變化なし	"	+	+	—
"	+	#	—	僅に光澤を失ふ	極微に綠色を呈す	#	#	—
僅に綠色を呈す	卅	卅	—	境界線白色を呈す 其他は光澤を失ふ	綠青色を呈す	卅	卅	—
極微に綠色を呈す	+	卅	—	"	極微に綠色を呈す	#	#	—
著色せず	+	#	—	殆ど變化なし	著色せず	+	+	—
"	—	—	—	"	"	—	—	—
僅に綠色を呈す	卅	卅	—	境界線白色を呈す 其他は光澤を失ふ	綠青色を呈す	卅	卅	—
著色せず	—	#	—	殆ど變化なし	著色せず	—	—	—
"	—	±	—	"	"	—	—	—
綠青色を呈す	卅	卅	—	黒褐色を呈す	青色を呈す	卅	卅	—
蛋白石濁を呈す	+	+	±(鉛)	黄褐色を呈す	蛋白石濁を呈す多量 の白色沈澱を生ず	+	+	±(鉛)
"	+	+	—	灰色を呈す	蛋白石濁を呈す少量 の白色沈澱を生ず	+	+	—
綠青色を呈す	卅	卅	—	灰褐色を呈す	青色を呈す	卅	卅	—
僅に綠色を呈す	卅	卅	—	光澤を失ふ	淡青色を呈す	卅	卅	—
"	卅	卅	—	"	青色を呈す	卅	卅	—
淡青色を呈す	卅	卅	—	境界線褐色を呈す 其他は黄褐色を呈す	淡青色を呈す	卅	卅	—
極微に綠色を呈す	#	#	±(鉛)	"	極微に綠色を呈す	卅	卅	±(鉛)
著色せず	—	—	—	殆ど變化なし	著色せず	—	—	—
極微に綠色を呈す	—	卅	—	白色を呈す	綠色を呈す	—	—	—
"	—	—	—	殆ど變化なし	微に綠色を呈す	—	—	—
著色せず	—	—	—	變化なし	著色せず	—	—	—
"	—	—	—	殆ど變化なし	"	—	—	—
"	—	—	—	變化なし	"	—	—	—

第 6 表

試験材料		非鑄造用銅合金の鑄後 0.5 及 1% 乳酸溶液に對する浸漬試験 (鑄は 18 K 金鑄)				
		三 日 目				
番號	用途	液面下の状態	液 色	硫化水素水に對する反應	硫化水素水, アンモニヤ水に對する反應	砒素及鉛の試験
1	飯	飯, 褐色を呈す 鑄, 殆ど變化なし	微に綠色を呈す	卅	卅	—
2	"	飯, 黄褐色を呈す 鑄, 殆ど變化なし	極微に綠色を呈す	卅	卅	—
3	"	"	微に綠色を呈す	卅	卅	—
4	"	"	極微に綠色を呈す	卅	卅	—
5	"	"	"	卅	卅	—
6	"	"	微に綠色を呈す	卅	卅	—
7	"	"	"	卅	卅	—
8	"	飯, 褐色を呈す 鑄, 殆ど變化なし	"	卅	卅	—

黄色代用合金即銅合金に於ても全く相等しく 3 日後の試験成績を掲ぐれば第 6 表に示す如し

(=). 1% 乳酸溶液, 1% 醋酸溶液, 0.05% 鹽化水素溶液に對する試験成績

有機酸として乳酸以外に我々の日常飲食物に關係深き醋酸に就て浸漬試験を施行し金屬の浸漬中に溶出する程度を試験せるに成績次の如し 但し本試験に於ては 1% 醋酸溶液を使用せり (第 7 表). 0.05% 鹽化水素溶液に 3 日間浸漬したる場合の成績第 8 表に示す如し.

第 7 表及第 8 表を第 2 表と比較検討するに醋酸, 乳酸, 鹽化水素の順に腐蝕力強き事を知る.

(ホ). 試験成績に對する考察

上記の諸成績を總括し之に考察を加ふれば其結果次の如し.

1. 日本齒科材料協會齒科材料規格調査委員會に於て規定せられたる金代用合金に對する化學的性質の試験に於ける浸漬試験に於て余等の特に重點を置きたる乳酸浸漬試験に於てはその濃度を 0.5% とするも 1% の場合と全く相等し故に齒科醫師團體有志の意向による 1% 乳酸溶液を試験に供用する事は妥當にして浸漬期間は 1 週間を要せず 3 日にて充分なりと思惟す.

2. 乳酸以外に日常飲食物に關係深き醋酸を用ふるもその成績は乳酸の場合と殆ど相等しくその腐蝕作用乳酸より稍弱し.

3. 鹽化水素溶液は 0.05% なるもその腐蝕作用最も強し. この鹽化水素溶液による試験成績は直接衛生的見地より資料を判定せんとする趣旨とは少しく異なるものなるも金屬の耐蝕性を比較検討する上に於て鑄金の代表として試験に供用せられたるものなり.

4. 硫化ソーダ溶液に對しては銀合金は總べて變色するもその程度に於て褐色に或は黒褐色に止まるものあり. その變色の移行を観察するに 3 日後に於て止まり以後殆ど變化なし.

5. 食鹽溶液に對して銀合金には作用されざるものあり作用されるものゝ大部分は 3 日にしてその表面灰色となり或種のものに於ては液は蛋白石濁を呈し或は白色沈澱を生ず.

即化學的性質の試験に於ける浸漬試験期間は 3 日にて可なり.

6. 和硫試験に於ては銀合金は總べて黒變するもその程度著しきものあり. 程度著しきものに於ては銀合金に接する部分の義齒牀用ゴムは和硫完全ならず赤色未和硫の状態を呈し爲めに和硫ゴムに

第 7 表

第 8 表

試験材料		鑄造用及非鑄造用合金の 1% 醋酸浸液に對する試験					
		一 日 目		三 日 目		一 週 間 目	
		硫化水素水に對する反應	硫化水素水アンモニヤ水に對する反應	硫化水素水に對する反應	硫化水素水アンモニヤ水に對する反應	硫化水素水に對する反應	硫化水素水アンモニヤ水に對する反應
1	鈹	—	—	—	—	—	—
2	"	—	—	—	±	—	±
3	"	—	—	—	—	—	—
4	"	—	—	—	—	—	—
5	"	—	—	—	—	—	—
6	"	—	—	—	—	—	—
7	鑄造	±	+	+	+	+	+
8	"	±	+	+	#	#	#
9	"	++	++	+++	+++	+++	+++
10	"	—	+	+	+++	#	+++
11	"	—	+	+	#	+	+++
12	"	—	—	—	—	—	—
13	"	++	++	+++	+++	+++	+++
14	"	—	+	—	#	—	#
15	"	—	±	—	±	—	+
16	"	++	++	+++	+++	+++	+++
17	"	±	+	+	+	+	+
18	"	—	+	+	+	+	+
19	"	++	++	+++	+++	+++	+++
20	"	++	++	+++	+++	+++	+++
21	"	++	++	+++	+++	+++	+++
22	鈹 (鈷合金)	++	++	+++	+++	+++	+++
23	"	+	+	++	#	+++	+++
24	鈹 (ニツケルークロム合金)	—	—	—	—	—	—
25	"	—	++	—	+++	—	+++
26	鈹 (鎳ニツケル合金)	—	—	—	—	—	—
27	鈹 (銀パラジウム合金)	—	—	—	—	—	—
28	鈹 (純銀)	—	—	—	—	—	—
29	鈹 (22K金合金)	—	—	—	—	—	—

試験材料	鑄造及非鑄造用合金の浸漬試験 0.05% 鹽化水素溶液に對する試験	
	硫化水素水に對する反應	硫化水素水アンモニヤ水に對する反應
1	—	—
2	—	±
3	—	—
4	—	—
5	—	—
6	—	—
7	+	+
8	#	#
9	+++	+++
10	#	+++
11	#	+++
12	—	—
13	+++	+++
14	+	+++
15	+	+
16	+++	+++
17	+	+
18	+	+
19	+++	+++
20	+++	+++
21	+++	+++
22	+++	+++
23	+++	+++
24	—	+
25	—	#
26	—	+
27	—	—
28	—	—
29	—	—

第 9 表 (其の二)

試験材料		非 鑄 造 用 銀 合 金 の 浸 漬 試 験					和硫試験					
		0.05% 鹽化水素溶液		1% 乳酸溶液		0.1% 硫化ソーダ溶液						
		液 色	液面下の状態	液 色	液面下の状態	液 色		液面下の状態				
番 號	用 途	液 色	液面下の状態	液 色	液面下の状態	液 色	液面下の状態	1% 食 鹽 溶 液	液 色	1% 乳酸溶液に 對する試験	硫化水素水に 對する試験	砒素及 鉍の試 験
2	鈹	著色せず	灰色を呈す	著色せず	殆ど變化なし	著色せず	黒色を呈す	灰黑色を呈す	著色せず	+	+	—
4	"	"	殆ど變化なし	"	變化なし	黒褐色を呈す	黒褐色を呈す	殆ど變化なし	"	—	—	—
"	"	"	鈹, 殆ど變化なし	"	鈹, 變化なし	鈹, 黒褐色を呈す	鈹, 黒褐色を呈す	鈹, 殆ど變化なし	"	—	—	—
13	"	"	殆ど變化なし	"	變化なし	黒色を呈す	黒色を呈す	鈹, 灰色を呈す	"	—	—	—
"	"	"	鈹, 殆ど變化なし	"	鈹, 變化なし	鈹, 黒色を呈す	鈹, 黒色を呈す	鈹, 灰色を呈す	"	—	—	—
16	"	"	變化なし	"	變化なし	黒褐色を呈す	黒褐色を呈す	殆ど變化なし	"	—	—	—
"	"	"	鈹, 殆ど變化なし	"	鈹, 變化なし	鈹, 黒色を呈す	鈹, 黒色を呈す	鈹, 殆ど變化なし	"	—	—	—
18	"	"	殆ど變化なし	"	變化なし	褐色を呈す	褐色を呈す	殆ど變化なし	"	—	—	—
"	"	"	鈹, 黒褐色を呈す	"	鈹, 變化なし	鈹, 褐色を呈す	鈹, 褐色を呈す	鈹, 灰色を呈す	"	—	—	—
23	"	僅に緑色 を呈す	光澤を失ふ	微に緑色 を呈す	鈹, 光澤を失ふ	褐色を呈す	褐色を呈す	赤褐色を呈す	蛋白石濁を呈し 白色沈澱を生ず	±	±	—
"	"	"	鈹, 光澤を失ふ	"	鈹, 光澤を失ふ	鈹, 褐色を呈す	鈹, 褐色を呈す	鈹, 赤褐色を呈す	"	±	±	—
28	"	著色せず	殆ど變化なし	著色せず	殆ど變化なし	黒色を呈す	黒色を呈す	殆ど變化なし	著色せず	—	—	—
"	"	"	鈹, 灰黑色を呈す	"	鈹, 變化なし	鈹, 黒色を呈す	鈹, 黒色を呈す	鈹, 殆ど變化なし	著色せず少量の 白色沈澱を生ず	+	+	—
"	"	"	鈹, 灰色を呈す	"	鈹, 殆ど變化なし	黒色を呈す	黒色を呈す	殆ど變化なし	殆ど變化なし	—	—	—
29	"	"	殆ど變化なし	"	變化なし	褐色を呈す	褐色を呈す	殆ど變化なし	殆ど變化なし	—	—	—
30	"	"	"	"	"	褐色を呈す	褐色を呈す	灰色を呈す	"	—	—	—
"	"	極微に緑 色を呈す	鈹, 殆ど變化なし	極微に緑 色を呈す	鈹, 變化なし	鈹, 褐色を呈す	鈹, 褐色を呈す	鈹, 灰色を呈す	"	+	+	—
38	"	著色せず	殆ど變化なし	著色せず	變化なし	褐色を呈す	褐色を呈す	灰色を呈す	"	—	—	—
40. (1)	"	灰色を呈す	微に光澤を失ふ	僅に緑色 を呈す	微に光澤を失ふ	褐色を呈す	褐色を呈す	褐色を呈す	著色せず少量の 白色沈澱を生ず	—	—	—
40. (2)	"	赤褐色を呈す	光澤を失ふ	淡綠色を 呈す	光澤を失ふ	"	"	"	著色せず白色沈 澱を生ず	±	±	—

第 6 表 (二) 第 1 次

[illegible]

第 10 表

試験材料	鑄造	合金			浸漬の液			試験液	和硫試験	
		0.05% 鹽化水素溶液	1% 乳酸溶液	0.1% 酸化ソーダ溶液	1% 食鹽	1% 乳酸溶液に對する試験				
番号	用途	液色	液面下の状態	液色	液面下の状態	液色	液面下の状態	液色	1% 乳酸溶液に對する試験結果 鹽化水素溶液中、硫の試液に對するアレンとモル比を以て表す	
1	鑄造	極微に綠色を呈す	殆ど變化なし	微に綠色を呈す	黒褐色を呈す	著色せず	殆ど變化なし	著色せず	+	黒變す
9	"	著色せず	"	著色せず	黒色を呈す	"	"	"	-	著しく黒變す
14	"	蛋白石濁を呈す	"	"	殆ど變化なし	"	"	蛋白石濁を呈す	+	黒變す
"	"	銀、鐵、	銀、鐵、	銀、鐵、	銀、褐色を呈す	銀、鐵、	銀、鐵、	蛋白石濁を呈す	+	黒變す
19	"	著色せず	殆ど變化なし	"	褐色を呈す	"	灰色を呈す	蛋白石濁を呈す	+	"
20	"	"	"	"	紫黒色を呈す	"	殆ど變化なし	著色せず	+	"
"	"	銀、鐵、	銀、鐵、	銀、鐵、	紫黒色を呈す	銀、鐵、	殆ど變化なし	"	+	"
22	"	微に綠色を呈す	殆ど變化なし	極微に綠色を呈す	黒片剝離す	"	僅に褐色の曇を生ず	"	+	著しく黒變す
"	"	"	"	微に綠色を呈す	銀、黒片剝離す	銀、鐵、	僅に褐色の曇を生ず	著色せず	+	"
25	"	蛋白石濁を呈す	灰色を呈す	僅に綠色を呈す	褐色を呈す	"	褐色を呈す	蛋白石濁を呈す	+	"
27	"	境界線赤褐色を呈す 其他は殆ど變化なし	微に綠色を呈す	微に綠色を呈す	黒片剝離す	"	褐色の曇を生ず	少量の白色沈澱を生ず	+	"
33	"	著色せず	黒色を呈す	著色せず	"	"	褐色の曇を生ず	微に白色沈澱を生ず	+	"
"	"	銀、鐵、	銀、鐵、	銀、鐵、	黒片剝離す	銀、鐵、	褐色の曇を生ず	蛋白石濁を呈す	+	"
37	"	銀、鐵、	銀、鐵、	銀、鐵、	褐色を呈す	"	殆ど變化なし	少量の白色沈澱を生ず	+	"
"	"	灰色を呈す	殆ど變化なし	"	褐色を呈す	"	殆ど變化なし	著色せず	+	"
39	"	殆ど變化なし	殆ど變化なし	"	褐色を呈す	"	殆ど變化なし	少量の白色沈澱を生ず	+	黒變す
42	"	境界線赤褐色を呈す 其他は殆ど變化なし	僅に綠色を呈す	微に綠色を呈す	黒片剝離す	"	褐色を呈す	著色せず	+	著しく黒變す
63	"	殆ど變化なし	殆ど變化なし	著色せず	"	"	殆ど變化なし	微に白色沈澱を生ず	+	"

第 11 表 (其の一)

番 号	ニ ツ ケ ル ー ク ロ ム 合 金 の 浸 漬 試 験				和硫 試験
	0.05% 鹽化水素溶液	1% 乳 酸 溶 液	0.1% 硫化ソーダ溶液	1% 食 鹽 溶 液	1% 乳酸は液に對する試験 酸化が著しく、酸化水素が、配素及水に對する試験
	液面下の状態 液 色	液面下の状態 液 色	液面下の状態 液 色	液面下の状態 液 色	
51	灰色を呈す	淡綠色を呈す	殆ど變化なし	變化なし	著色せず
"	銀、銅、鉛、灰色を呈す	銀、銅、鉛、灰色を呈す	銀、銅、鉛、灰色を呈す	銀、銅、鉛、灰色を呈す	著色せず 微に白色沈澱を生ず
53	灰色を呈す	僅に綠色を呈す	殆ど變化なし	變化なし	著色せず
55	"	"	"	"	"
"	銀、銅、鉛、灰色を呈す	微に綠色を呈す	銀、銅、鉛、灰色を呈す	銀、銅、鉛、赤褐色を呈す	"
57	灰色を呈す	僅に綠色を呈す	殆ど變化なし	變化なし	"
"	銀、銅、鉛、灰色を呈す	淡綠色を呈す	銀、銅、鉛、灰色を呈す	銀、銅、鉛、黄褐色を呈す	"
59	灰色を呈す	僅に綠色を呈す	殆ど變化なし	變化なし	"
"	銀、銅、鉛、灰色を呈す	淡綠色を呈す	銀、銅、鉛、灰色を呈す	銀、銅、鉛、褐色を呈す	"
61	灰白色を呈す	微に綠色を呈す	殆ど變化なし	變化なし	"
"	銀、銅、鉛、灰色を呈す	僅に綠色を呈す	銀、銅、鉛、灰色を呈す	銀、銅、鉛、褐色を呈す	"
63	灰色を呈す	僅に綠色を呈す	殆ど變化なし	變化なし	"
"	銀、銅、鉛、灰色を呈す	微に綠色を呈す	銀、銅、鉛、灰色を呈す	銀、銅、鉛、褐色を呈す	"

第 11 表 (其の二)

	灰色を呈す	微に緑色を呈す	灰色を呈す	著色せず	殆ど變化なし	著色せず	變化なし	著色せず	—	+	—	黒變す
65	灰色を呈す	微に緑色を呈す	灰色を呈す	著色せず	殆ど變化なし	著色せず	變化なし	著色せず	—	+	—	—
"	鈹、灰色を呈す	微に緑色を呈す	鈹、僅に灰色を呈す	極微に綠色を呈す	鈹、殆ど變化なし	"	鈹、變化なし	"	—	+	—	"
67	黒灰色を呈す	"	灰色を呈す	僅に綠色を呈す	殆ど變化なし	"	變化なし	"	—	+	—	"
"	鈹、灰色を呈す	"	僅に灰色を呈す	"	鈹、殆ど變化なし	"	鈹、變化なし	"	+	+	—	"
69	黒灰色を呈す	"	灰色を呈す	微に綠色を呈す	殆ど變化なし	"	變化なし	"	—	+	—	"
"	鈹、灰色を呈す	微に緑色を呈す	鈹、殆ど變化なし	"	鈹、殆ど變化なし	"	鈹、變化なし	"	+	—	—	"
71	灰色を呈す	微に緑色を呈す	灰色を呈す	"	殆ど變化なし	"	變化なし	"	—	+	—	"
"	鈹、灰色を呈す	微に緑色を呈す	鈹、灰色を呈す	"	鈹、殆ど變化なし	"	鈹、變化なし	"	—	+	—	"
73	灰色を呈す	微に緑色を呈す	灰色を呈す	"	殆ど變化なし	"	變化なし	"	—	+	—	"
"	鈹、灰色を呈す	"	鈹、灰色を呈す	微に綠色を呈す	鈹、殆ど變化なし	"	鈹、變化なし	"	—	+	—	"
75	灰色を呈す	"	灰色を呈す	"	殆ど變化なし	"	變化なし	"	—	+	—	"
"	鈹、灰色を呈す	"	鈹、灰色を呈す	微に綠色を呈す	鈹、殆ど變化なし	"	鈹、變化なし	"	—	+	—	"
77	灰色を呈す	"	灰色を呈す	"	殆ど變化なし	"	變化なし	"	—	+	—	"
"	鈹、灰色を呈す	"	鈹、僅に灰色を呈す	"	鈹、殆ど變化なし	"	鈹、變化なし	"	—	+	—	"
78	殆ど變化なし	著色せず	灰色を呈す	著色せず	殆ど變化なし	"	變化なし	"	—	+	—	"
81	灰色を呈す	極微に綠色を呈す	灰色を呈す	極微に綠色を呈す	殆ど變化なし	"	變化なし	"	—	+	—	"

對する固著不完全にして引張れば容易に抜く事を得。即かゝる銀合金は生ゴム中の硫黄により著しく硫化し爲めにその部分のゴムは硫黄不足し完全なる和硫を爲さざるなり。和硫試験成績に於て著しく黒變すと判定し規格不適合とせるはかゝる程度のもなり。

7. 砒素及鉛の試験に於ては殆ど合金より1% 乳酸溶液に對して溶出されざるを以て衛生的見地より之が害を考慮する必要無しと思惟す。而して所謂黃色代用合金即主として銅一亜鉛合金に於ては少量の鉛を入れる事により化學的及機械的性質を改善せんとする事あるも銀合金、ニツケルークロム合金に於てはかゝる事殆ど無く故意に鉛を入れる事無きものなり。

第三章 第二回試験成績

第二回試験に於て供用せる試験材料は昭和十六年十月三十日付を以て衛生局より送付せられたる鑄造用並非鑄造用銀合金及ニツケルークロム合金なり。

第一節 化學的性質の試験成績

(イ). 新規格に據る試験成績

金代用合金に對する日本齒科材料協會齒科材料規格中化學的性質の試験法に準據して試験を施行したるに第9表、第10表及第11表に示す如き成績を得たり。

上表の成績に據れば非鑄造用銀合金及鑄造兼用非鑄造用銀合金に於ては原銀並鐵著品共に規格に適合するものは4號品及41號品2種にして原銀のみ適合するものは6號、7號、16號、18號、30號、35號、38號及A號品の8種なり。鑄造専用銀合金に於ては適合するものは19號品1種なるも本品には鐵無く鐵著後の成績は知るを得ず。

ニツケルークロム合金に於ては適合するもの78號品1種なるも本品には鐵無く鐵著後の成績は知るを得ず。

(ロ). 0.05% 鹽化水素溶液に對する試験成績

0.05% 鹽化水素溶液に對する浸漬試験に於て金屬の浸漬中に溶出する程度を試験せるに成績次の如し。

第 12 表

非鑄造用銀合金の浸漬試験			非鑄造用銀合金の浸漬試験		
0.05% 鹽化水素溶液に對する試験			0.05% 鹽化水素溶液に對する試験		
試 驗 材 料			試 驗 材 料		
番 號	硫化水素に對する反應	硫化水素水、アンモニヤ水に對する反應	番 號	硫化水素に對する反應	硫化水素水、アンモニヤ水の對する反應
2	+	+	28	—	—
4	—	—	"	+	+
"	+	+	29	—	—
13	—	—	30	—	—
"	+	+	"	+	+
16	—	—	38	—	—
"	—	+	40. (1)	+	+
18	—	—	40. (2)	+	+
"	+	+	40. (3)	+	+
23	+	+	40. (4)	+	+
"	+	+	40. (5)	+	+

40. (6)	卅	卅	6	+	+
40. (7)	卅	卅	7	-	-
40. (8)	±	+	8	-	-
40. (9)	-	-	"	+	+
41	-	-	10	-	-
"	-	-	"	卅	卅
A	-	-	35	-	-
"	-	+	"	-	-
5	+	+	43	-	-
6	-	-	"	-	-

第 13 表

試 験 材 料	鑄造用銀合金の浸漬試験		試 験 材 料	鑄造用銀合金の浸漬試験	
	0.05% 鹽化水素溶液に對する試験			0.05% 鹽化水素溶液に對する試験	
番 應	硫化水素に對する反應	硫化水素水, アンモニヤ水に對する反應	番 號	硫化水素水に對する反應	硫化水素水, アンモニヤ水に對する反應
1	—	+	25	卅	卅
9	—	—	27	卅	卅
14	+	+	33	+	+
"	卅	卅	"	卅	卅
19	—	—	37	—	—
20	—	+	"	+	+
"	+	+	39	—	+
22	卅	卅	42	卅	卅
"	卅	卅	63	—	+

第 14 表

試 験 材 料	ニッケルクロム合金の浸漬試験		材 料 試 験	ニッケルクロム合金の浸漬試験	
	0.05% 鹽化水素溶液に對する試験			0.05% 鹽化水素溶液に對する試験	
番 號	硫化水素水に對する反應	硫化水素水, アンモニア水に對する反應	番 號	硫化水素水に對する反應	硫化水素水, アンモニア水に對する反應
51	—	卅	65	—	卅
"	—	卅	67	—	卅
53	—	卅	"	+	卅
55	—	卅	69	—	卅
"	+	卅	"	±	卅
57	—	卅	71	—	卅
"	—	卅	"	±	卅
59	—	卅	73*	+	卅
"	—	卅	"	+	卅
61	—	卅	75	+	卅
"	—	卅	"	±	卅
63	—	卅	77	+	卅
"	—	卅	78	—	+
65	—	卅	81	—	+

上表の成績に據れば 0.05% 鹽化水素溶液の腐蝕作用 1% 乳酸溶液より強く特にニツケルークロム合金に於て著し。

(ハ). 試験成績に對する考察

上記の諸成績を總括し之に考察を加ふれば其結果次の如し。

1. 銀合金に於ては非鑄造用銀合金は鑄造用銀合金よりも化學的性質遙に優る。此の點に關し世上屢鑄造用銀合金は非鑄造用銀合金に比較して銀の含有量少く爲めに化學的性質に於て硫化變色に對しては抵抗力強きも酸に對する抵抗力乏しと言はれる。然るに純銀は第1表に示す如く硫化に對しては抵抗力無きも他の浸漬試薬に對しては強く抵抗する故銀合金に於ける銀の含有量が化學的性質を左右するものに非ずやとも考へられる故此等の銀合金に於ける銀の含有量を鹽化銀として重量法により測定したるに成績次の如し。

第 15 表

非 鑄 造 用 銀 合 金 の 銀 の 含 有 量					
番 號	銀 %	番 號	銀 %	番 號	銀 %
2	—	40(1)	49.73	A	69.81
4	70.49	40(2)	39.85		
13	79.66	40(3)	31.93	5	88.6
16	83.35	40(4)	39.78	6	76.18
18	78.09	40(5)	34.52	7	—
23	39.36	40(6)	29.84	8	94.94
28	92.95	40(7)	40.01	10	97.51
29	84.57	40(8)	86.17	35	81.24
30	77.95	40(9)	84.86	43	84.07
38	84.59	41	97.24		

第 16 表

鑄造用銀合金の銀の含有量				鑄造用銀合金の銀の含有量			
番號	銀 %	番號	銀 %	番號	銀 %	番號	銀 %
1	65.3	27	96.31	20	83.21	42	72.84
9	88.24	33	92.63	22	80.69	63	80.
14	64.81	37	80.23	25	29.01		
19	—	39	76.54				

上表の成績に據れば鑄造用銀合金必ずしも銀の含有量少からず非鑄造用銀合金に於て可成銀の含有量少きものあり。又これを第9表及第10表の化學的性質の試験成績と比較検討するに銀の含有量少きものは概して化學的性質惡きも必ずしも化學的性質は銀の含有量に比例せず。

一般にこの種の合金銀に於ては亞鉛、カドミウム、銅、アンチモン等を主として銀と合金せしむるものなるが故にこれ等の金屬の選び方、配合の割合、合金方法及加工法等に據つて化學的性質に著しき差異を生ずるものと思惟す。しかしながら銀の含有量 70% 以下のものに於ては規格に適合するもの無し。

2. ニツケルークロム合金に於ては總べてのものが鹽化水素溶液に對して適合せず。鑄後には鑄の影響により化學的性質は原品より劣る。

3. 1% 乳酸浸漬試験に於てはその液色殆ど著色せざるにも拘らず浸液中に金属の溶出するものあり特にニッケル・クロム合金に於てこの例多し。日本歯科材料協會歯科材料規格調査委員會に於て口腔衛生上安全を期する爲めに浸液中の金属の有無試験を追加したるは即この理由に基くものなり。しかしながら金属の腐蝕量をかくの如く浸液中の金属の有無溶出量測定試験に據るべきか或は金属の腐蝕減量測定試験に據るべきか、もしもこの兩者の成績が全く一致せざるに於ては何れに據りて判定すべきかは重大な問題である。茲に於て試験片の秤量に據る腐蝕減量測定試験を施行したり。即1% 乳酸浸漬試験終了後試験片を靜かに水にて洗滌し110°Cにて乾燥し冷後秤量し之と原試験片との重量差を測定せるに次の成績を得たり。但し鑑著後の試験成績は試験片全體としての減量なり。

表 17

非鑄造用銀合金の1% 乳酸溶液に3日間浸漬したる場合に於ける減量				非鑄造用銀合金の1% 乳酸溶液に3日間浸漬したる場合に於ける減量			
番 號	用途	原 品 (mg/cm ²)	鑑 著 後 (mg)	番 號	用途	原 品 (mg/cm ²)	鑑 著 後 (mg)
2	鈑	0.77		40(5)	"	2.47	
4	"	0.0	0.2	40(6)	"	2.53	
13	"	"	0.3	40(7)	"	2.67	
16	"	"	0.0	40(8)	"	0.13	
18	"	"	0.8	40(9)	"	0.03	
23	"	2.67	7.7	41	"	0.0	0.1
28	"	0.0	1.5	A	"	0.1	2.0
29	"	"		5	鈑, 鑄 造兼用	0.13	
30	"	"	1.3	6	"	0.0	0.9
38	"	"		7	"	"	
40(1)	"	2.17		8	"	"	1.6
40(2)	"	2.33		10	"	"	2.2
40(3)	"	2.43		35	"	0.03	0.0
40(4)	"	2.27		43	"	0.0	0.2

表 18

鑄造用銀合金の1% 乳酸溶液に3日間浸漬したる場合に於ける減量			鑄造用銀合金の1% 乳酸溶液に3日間浸漬したる場合に於ける減量		
番 號	原品(鑄造試験片) (mg/cm ²)	鑑 著 後 (mg)	番 號	原品(鑄造試験片) (mg/cm ²)	鑑 著 後 (mg)
1	1.7		27	2.8	
9	0.03		33	0.53	1.4
14	2.2	3.37	37	0.13	1.33
19	0.0		39	0.73	
20	0.33	1.43	42	1.87	
22	1.87	1.93	63	0.07	
25	3.83				

第 19 表

ニッケル-クロム合金の 1% 乳酸溶液に 3 日間浸漬したる場合に於ける減量			ニッケル-クロム合金の 1% 乳酸溶液に 3 日間浸漬したる場合に於ける減量		
番 號	原 品 (mg/cm ²)	鑢 著 後 (mg)	番 號	原 品 (mg/cm ²)	鑢 著 後 (mg)
51	2.4	6.8	67	0.93	2.7
53	1.67	—	69	0.87	0.9
55	0.3	1.0	71	1.03	2.1
57	0.03	0.8	73	0.37	1.8
59	2.67	5.0	75	1.13	2.9
61	0.67	0.7	77	0.97	
63	0.47	0.9	78	0.03	
65	0.6	0.9	81	0.87	

上表の成績に據れば規格に於ける浸液中の金屬の有無及溶出量測定試験成績は腐蝕減量測定試験と全く平行するが故に上記の如き懸念は全く無し。

4. 鑢著後は原品と比較して化學的性質劣る。即原品其物は規格に適合するも鑢著後は適合せざるものあり。その主なる原因は使用する鑢にあり。而して銀合金に於てもニッケル-クロム合金に於ても鑢は總べて銀鑢なり。一般に鑢に對する要求の第一は熔融點低き事及流れ易き事なり。此等の要求を満足せしむる爲めに銀鑢に於ては可成多量の銅、亜鉛及カドミウム等を合金せしむるものである。茲に市販 25 種の銀鑢に就て 1% 乳酸溶液に對する浸漬試験成績を示せば第 20 表の如し。

即 3 日後に於ては著しく腐蝕されるものである。勿論鑢著操作により熔融されたる鑢は酸化により一部ガス體となつて揮散する事により或は被鑢著合金と合金される事によつて鑢著後の組成は原組成とは異なるも被鑢著合金の組成とは異なる故に鑢著後は鑢に原因して化學的性質に差異を生ずるものである。

第二節 機械的性質の試験成績

金代用合金に對する日本齒科材料協會齒科材料規格中機械的性質の試験法に準據して試験を施行したるに次の成績を得たり。

(イ). 非鑄造用合金規格に據る機械的性質の試験成績

第 20 表

試 材	驗 料	銀鑢の 1% 乳酸溶液に對する浸漬試験									
		一 日 目					三 日 目				
番號	用途	液面下の状態	液 色	硫化水素水に對する反應	硫化水素水・アンモニヤ水に對する反應	砒素及鉛の試験	液面下の状態	液 色	硫化水素水に對する反應	硫化水素水・アンモニヤ水に對する反應	砒素及鉛の試験
1	鑢	殆ど變化なし	著色せず	+	+	—	微に光澤を失ふ	淡青色を呈す	卅	卅	—
2	"	微に光澤を失ふ	"	—	+	—	光澤を失ふ	青色を呈す	卅	卅	—
3	"	"	"	+	+	—	"	淡青色を呈す	卅	卅	—
4	"	光澤を失ふ	"	+	+	—	"	青色を呈す	卅	卅	—

5	"	"	極微に緑色を呈す	+	+	-	"	淡青色を呈す	冊	冊	-
6	"	"	著色せず	+	+	-	灰色を呈す	青色を呈す	冊	冊	-
7	"	微に光澤を失ふ	"	+	+	-	光澤を失ふ	極微に緑色を呈す	+	冊	-
8	"	殆ど變化なし	"	-	-	-	殆ど變化なし	著色せず	-	-	-
9	"	微に光澤を失ふ	"	+	+	-	微に光澤を失ふ	僅に緑色を呈す	冊	冊	-
10	"	"	"	+	+	-	光澤を失ふ	淡青色を呈す	冊	冊	-
11	"	"	微に緑色を呈す	+	+	-	微に光澤を失ふ	"	冊	冊	-
12	"	灰色を呈す	"	+	+	-	灰色を呈す	青色を呈す	冊	冊	-
13	"	微に光澤を失ふ	"	+	+	-	光澤を失ふ	"	冊	冊	-
14	"	"	著色せず	+	+	-	"	"	冊	冊	-
15	"	"	"	+	+	-	"	"	冊	冊	-
16	"	灰色を呈す	"	+	+	-	灰色を呈す	"	冊	冊	-
17	"	殆ど變化なし	極微に緑色を呈す	+	+	-	微に光澤を失ふ	僅に緑色を呈す	+	冊	-
18	"	"	著色せず	-	±	-	殆ど變化なし	極微に緑色を呈す	-	+	-
19	"	光澤を失ふ	"	+	+	-	光澤を失ふ	淡青色を呈す	冊	冊	-
20	"	微に光澤を失ふ	極微に緑色を呈す	+	+	-	微に光澤を失ふ	"	冊	冊	-
21	"	"	著色せず	±	+	-	"	僅に緑色を呈す	+	冊	-
22	"	殆ど變化なし	"	±	+	-	"	"	+	冊	-
23	"	"	極微に緑色を呈す	±	+	-	"	"	+	冊	-
24	"	微に光澤を失ふ	著色せず	+	+	-	光澤を失ふ	淡青色を呈す	冊	冊	-
25	"	"	"	+	+	-	"	青色を呈す	冊	冊	-

第 21 表

番 號	用 途	非 鑄 造 用 銀 合 金 の 機 械 的 性 質				
		原 品		鑄 著 後		
		抗 張 力 (kg/mm ²)	伸 張 度 (%)	抗 張 力 (kg/mm ²)	伸 張 度 (%)	引 張 試 驗
2	鈹					
4	"	27.8	60.	26.3	37.5	鑄著部剝離せず
13	"	30.6	43.3	21.5	10.	"
16	"					
18	"	30.	57.5	23.8	28.	"
23	"	64.4	4.7	42.8	9.7	"

28	"					
29	"	25.8	40.			
30	"	28.2	46.7	27.8	29.3	"
38	"	45.5	0.8			
40 (1)	"	67.1	0.7			
40 (2)	"	61.6	0.4			
40 (3)	"	55.6	16.7			
40 (4)	"	61.8	11.7			
40 (5)	"	67.1	1.7			
40 (6)	"	63.2	7.3			
40 (7)	"	60.1	2.7			
40 (8)	"	42.5	0.3			
40 (9)	"	45.8	0.8			
41	"	47.4	2.5	12.9	2.5	"
A	"	32.2	21.	22.9	25.	"
5	鋳, 鑄造兼用					
6	"	31.7	36.5	13.2	11	"
7	"					
8	"	35.6	34.3	31.6	15.3	"
10	"					
35	"	27.7	51.	25.2	26.7	"
43	"	33.6	42.5	19.7	24.	"

第 22 表

ニ ッ ケ ル ク ロ ム 合 金 の 機 械 的 性 質

番 號	原 品		鍛 著 後		
	抗 張 力 (kg/mm ²)	伸 張 度 (%)	抗 張 力 (kg/mm ²)	伸 張 度 (%)	引 張 試 験
51	50.8	35.	54.	20.	鍛著部剥離せず
53	40.2	19.3	—	—	"
55	53.2	25.8	42.2	10.	"
57	61.4	34.3	61.4	25.	"
59	71.3	23.3	67.5	21.7	"
61	60.9	36.	57.1	32.3	"
63	52.9	31.7	44.4	20.3	"
65	57.7	33.3	40.9	15.	"
67	49.4	12.7	49.	13.7	"
69	54.1	28.8	43.7	20.	"
71	48.4	27.6	40.9	26.	"
73	50.6	21.3	50.6	22.3	"
75	50.2	26.	40.7	28.	"
77	45.5	28.6	—	—	—
78					
81					

上表の成績に據れば銀合金に於て金冠及其他に使用するものに對する機械的性質の規定に適合するものは4號, 13號, 18號, 29號, 30號, A號, 6號, 8號, 35號及43號品の10種なり. 壓印牀用に對する機械的性質の規定に適するもの無し.

ニツケルクロム合金に於ては金冠及其他に使用するものに對する機械的性質の規定に適合するものは53號, 71號及77號品の3種にして51號, 55號, 63號, 67號, 73號及75號品中特に51號, 67號, 73號及75號品等は考慮すべきである. 而して殆ど全部のものが壓印牀用に對する機械的性質の規定に適合す.

(ロ). 試験成績に對する考察

上記の諸成績を總括し之に考察を加ふれば其結果次の如し.

1. 銀合金に於てはその抗張力は 30 kg/mm^2 前後にして伸張度はかゝるものに於ては一般に大にして中には60%に達するものあり. 之を次に示す金合金の機械的性質と比較するに此等銀合金は抗張力に於て916金即22K金合金に相當するも伸張度はこれと比較すればより大なるもの多し.

第 23 表

金 合 金 の 機 械 的 性 質				金 合 金 の 機 械 的 性 質			
品位	Ag: Cu	抵抗 力 (kg/mm^2)	伸 張 度 (%)	品位	Ag: Cu	抗 張 力 (kg/cm^2)	伸 張 度 (%)
916	0: Cu	38	41	750	0: Cu	53	42
"	1: 3	32	35	"	1: 6	49	42
"	3: 1	26	38	"	1: 2	49	47
"	Ag: 0	16	40	"	1: 1	48	45
833	0: Cu	49	50	"	2: 1	55	19
"	1: 1	44	43	"	6: 1	34	39
"	Ag: 0	19	39	"	Ag: 0	19	36

この事よりしてかゝる銀合金は技工操作は金合金同様容易なるも伸張による型狂ひを生じ易きに非ずやと思惟す.

2. 銀合金に於て壓印牀用に對する機械的性質の規定に適合するもの無く又鉤に使用するものに對する機械的性質の規定に對しては軟化及硬化法不明なりし爲め試験を施行し得ざりしも上記の成績よりして考察すれば之に適合するもの無かるべし.

3. 銀—亜鉛, 銀—亜鉛—カドミウム, 銀—カドミウム等の合金に於て銀の含有量70%以上のものゝ抗張力は大體 $30\text{—}35 \text{ kg/mm}^2$ にして伸張度 $30\text{—}55\%$ なり. この成績よりして考察するに上記銀合金の大部分はかゝる種類のものなるべし. かゝる銀合金に於ける焼鈍後の硬度はブリネル硬度 $32\text{—}50$ なるが故に此等は鑄造用合金規格に於けるインレーに使用するものに對する機械的性質の規定に適合するものと思惟す.

4. ニツケルクロム合金に於ては抗張力 50 kg/mm^2 前後にして之を金合金の機械的性質と比較するに750金即18K金合金に相當す. 伸張度は30%前後にして之を18K金合金の伸張度約40%に比較するにやゝ小なり. この事よりしてかゝるニツケルクロム合金の技工操作は金合金及銀合金に比較して困難なり.

5. ニツケルクロム合金は之を壓印牀用として使用すれば可なり.

6. 鉤に使用するものに對する機械的性質の規定に對しては一般にニツケルクロム合金は主成分

はニツケルにして8%前後のクロムを含有するものなり。かゝるニツケルクロム合金は加工によつてのみ硬化し熱処理による硬化は望み難きものなる故第四號非鐵著金鈎代用合金（蒸和牀用金鈎代用合金）規格に對する機械的性質の規定に適合するものを望む事は可能なるも第八號非鐵鑄造用合金規格に於ける鈎に使用するものゝ機械的性質の規定に適合するものを望む事は目下の所不可能なり。

7. ニツケルクロム合金の熔融温度は一般に高く之を鑄造用合金として齒科技工上使用する事不可能にして第九號鑄造用合金規格に於ける物理的性質の規定に適合せず。故にその機械的性質の試験は施行し得ず。

第四章 總括並考察

前上の諸成績を總括し之に考察を加ふれば次の如し。

1. 0.05% 鹽化水素溶液を浸漬試験に供用せる場合に於ける腐蝕試験成績は銀合金に於ては1% 乳酸溶液の場合と殆ど平行しその腐蝕作用乳酸より稍強し。然るにニツケルクロム合金に於ては1% 乳酸溶液の場合と大體に於て平行するもその腐蝕作用遙に強くその點銀合金の場合と全く趣を異にす。勿論この試験に據りて合金の耐蝕力の相違は明に區別し得るもこの鹽化水素溶液に對して規格に適合せざるものにして1% 乳酸溶液に對しては規格に適合するもの例へば第11表に於けるニツケルクロム合金57號品の如きものが口腔衛生的見地よりして齒科醫療上之が使用を憂慮すべきや否やと言ふ事は甚だ疑問なり。この點に關しては再検討を要するものである。

2. 1% 乳酸溶液を浸漬試験に供用せる場合に於ける腐蝕試験成績は銀合金に於ては銀の含有量にも關係あり銀70%以下のものは殆ど耐蝕性無く以上のものは大體耐蝕性を有す。しかし70%以上のものに於ても銀に合金さすべき他の金屬の種類、配合の割合、合金方法及加工方法等により耐蝕性に差異を生ずるものなり。しかし概して銀の含有量の大きなものは乳酸に對しても鹽化水素に對しても強き耐蝕性を有す。ニツケルクロム合金に於ては殆ど大部分のものが腐蝕され耐蝕性を有するもの少し而して本試験に於て耐蝕性乏しく金屬を溶出するものに於てはその溶出金屬の何たるかを問はず口腔衛生的見地よりして一應その使用を考慮すべきものである。

3. 硫化ソーダ溶液を浸漬試験に供用せる場合に於ける腐蝕試験成績は銀合金に於ては殆ど總べてのものが變色するもニツケルクロム合金は殆ど變色せず。この點後者は前者より遙にその性質が優るものなり。故にニツケルクロム合金に於ては本試験は全く問題無けれども銀合金に於ては總べて變色するものなが故に齒科醫師團體有志及製造者の意向を徴したる後變色することあるも褐色に止

第 24 表

非鑄造用銀合金の各種試験液に3日間浸漬したる場合に於ける減量

試験材料 番號	0.05% 鹽化水素溶液 (mg/cm ²)	1% 乳酸溶液 (mg/cm ²)	0.1 硫化ソーダ溶液 (mg/cm ²)	1% 食鹽溶液 (mg/cm ²)
13	0.0	0.0	+0.2	+0.07
18	"	"	+0.03	0.0
29	"	"	+0.23	"
35	0.03	0.03	+0.1	"
43	0.0	0.0	+0.37	+0.1
A	0.1	0.1	+0.07	0.0
齒牙	—	127.2	+1.2	+0.3

まるべしと規定したるなり。又色調に據らず秤量により硫化變色後の増量を測定し之より規格を定むる事も一方法なり。茲に數種の銀合金の硫化による増量を測定せる成績を掲ぐれば第 24 表の如し。

かく硫化變色をその増量の測定に據り規定する方法或は又試験片作製に於て使用する零號紙鍍の條痕の殘存せるや否やに據り規定する方法は色調検査に據る規定よりも一見正確に思はれるも猶ほ幾多の研究を要するものなり。

4. 1% 食鹽溶液を浸漬試験に供用せる場合に於ける腐蝕試験成績は乳酸溶液の場合と同様に銀合金に於ては銀の含有量少きものに於ては耐蝕性弱く特に錫を含有するものに於てはその浸液は蛋白石濁を呈し甚だしきは白色沈澱を生ず。銅を多量に含有せるものに於ては金屬面赤褐色を呈す。一般に銀合金は本試験に於て金屬面灰色を呈す。然るにニツケルークロム合金は殆ど總べてのものが耐蝕性を有す。猶ほ銀合金に於て灰色を呈せるものは第 24 表に於て示す如く増量せり。本試験に於ても硫化ソーダ溶液の場合と同様に變色後の増減量に據り規格を定むる方法が考へられるもこの方法に關しては目下研究中なり。

5. 鐵著後の化學的性質の原品の化學的性質より劣る原因の一つは鐵にあるなり。即鐵はその使用上の要求よりして銀の含有量概して少く亞鉛、カドミウム及銅等の含有量比較的多きものなり。それ故に耐酸性乏しく爲めに鐵著後の化學的性質は概して悪くなるなり。又次に被鐵著原銀の鐵著操作中に起る加熱による酸化其他に據る金屬表面の變質も亦原因の一つである。大體に於て上記銀合金の熔融點はその液相點 800°C 前後にして鐵の熔融點はその液相點 700°C 前後なり。而して銀合金の固相點と鐵の液相點との差は $50^{\circ}\sim 100^{\circ}\text{C}$ なり。故に鐵著操作は可成困難にして注意せざれば共に熔融せしめる事あり。然るに銀合金の熱處理溫度は大體に於て 600°C 前後のものなるが故に鐵著操作中に行はれる加熱は銀合金に對しては實に非道なる熱處理と云ふべきなり。かゝる非道なる熱處理が金屬の質を變化せしめる事は當然なり。故に鐵著操作は最善の注意を要す。ニツケルークロム合金に於ては熔融點高き爲め鐵著操作に據る變質は銀合金程に非ずと思はれるも表面の酸化により化學的性質に變化を來すものである。しかしながら概してニツケルークロム合金に於ては鐵による影響大なり。

6. 和硫試験成績はニツケルークロム合金は遙に銀合金に優る。銀合金は總べて黑變し大部分のものがその程度著し。即銀合金に於ては金或は白金族元素を含有せざる限りこの和硫による硫化黑變は避難きものなり。

7. 機械的性質に於ては銀合金は 22 K 金合金に類似しニツケルークロム合金は 18 K 金合金に類似す。即銀合金は概して非鑄造用合金規格に於ける金冠及其他に使用するもの、性質の規定に適合し、ニツケルークロム合金は同規格に於ける壓印牀用の性質の規定に適合す。

8. 鐵著後の機械的性質に於ては銀合金もニツケルークロム合金も共に引張試験に於て鐵著部剝離せず規格に適合するも鐵著後は抗張力及伸張度共に原品に劣り銀合金に於ては共に半減し抗張力 20 kg/mm^2 前後伸張度 15% 以下に減ずるものありかゝる銀合金が齒科技工操作に適するや或は口腔内の咬合其他に據る機械的な力及磨耗作用に耐之得るや否やは疑問なり。然るにニツケルークロム合金に於ては抗張力 40 kg/mm^2 前後伸張度 20% 前後となり齒科技工操作上は金合金より困難ならんも機械的性質に於ては銀合金よりも遙に強し。

第 五 章 結 論

本試験は銀合金及ニツケルークロム合金等所謂金代用合金に對し之が齒科醫療上衛生材料としての適否を鑑定し且つ日本齒科材料協會齒科材料規格調査委員會に於て規定せられたる金代用合金

規格を再検討せんとするものなり。然るに齒科技工上並臨床上の環境に近接せる條件を具備して實驗する事は殆ど不可能なるが故に日本齒科材料協會齒科材料規格調査委員會に於て規定せられたる規格を再検討しつゝ之に準據して化學的及機械的性質の試験を行ひたるものなれば既往の試験に比し稍合理的なる成績を獲得せるものと信ず。茲に前記の如き歸結に準據し本試験に關する事項に對し結論すれば次の如き見解を得るものなり。

1. 日本齒科材料協會齒科材料規格調査委員會に於て規定せられたる金代用合金に對する規格中化學的性質に關する規定に於て 1% 乳酸溶液に對する浸漬試験のみ定量的に規定しあるは特に本試験に重點を置きたるが爲めなり。本試験に於て銀合金及ニツケルークロム合金鍍の表面積 1cm^2 に付 8 日間に 2 mg 以上腐蝕されるものあり。勿論この全部を嚥下したとて人體に對する毒性反應は發現するに至るや疑問なるも本來之等金屬材料は口腔生理の支配下に在るべきものなればその環境は複雑微妙なるものにして人爲的腐蝕試験の追従し難きものなれば乳酸試験に於てかくの如く多量に溶出するものを除き可及的溶出せざる合金を使用すべき事は口腔衛生的見地よりして可なりと信ず。本試験に於てニツケルークロム合金の適合するもの殆ど無く銀合金に於ては銀の含有量多きものは比較的適合するもの多し。銅合金は全く耐蝕性無く其使用は齒科醫療上排棄すべきである。

2. 硫化ソーダ溶液に對しては單に定性的に金屬面の變色及浸液の液色の變化のみを判定する如く規定せり。本試験に於て増減量の測定に據るときはアルカリに對する耐蝕試験を伴ふものなればむしろ本規格の如く色調の判定に據る方が本來の趣旨に適する如く考へられるもこの點に關しては目下研究中なり。本試験に於て銀合金は總べて變色し褐色乃至黑色を呈す。この點ニツケルークロム合金は殆ど變色せず銀合金より遙に優秀なり。事實口腔内に於てかゝる銀合金は全く耐色性無く黑色或は褐色に變色する爲めに其用途は限局的ならざるを得ず。もしも齒科醫療上かゝる變色は之を無視して差支へ無きものならば規格に於ても亦硫化ソーダ試験は除外し得べき性質のものなり。

3. 食鹽溶液及鹽化水素溶液に對してはなほ今後の研究を要する點多し。而してニツケルークロム合金は鹽化水素溶液に對しては殆ど總べて腐蝕され本規格に適合するもの殆ど無し。世上屢この鹽化水素溶液による浸液試験は酷なりと言はるゝは此れが爲めなり。

4. 鐵著後の化學的性質の試験に於ては鐵著操作が可成影響するものであるが故に細心の注意を要するなり。而して特に非鑄造用合金は齒科技工上殆ど總べて鐵著操作を施されるものなるが故に原品の化學的性質よりもその鐵著後の化學的性質の方に重點を置くべきである。もしもかゝる合金が必ず鐵著操作を施されるものならば規格に於て原品そのものゝ化學的性質の條項は省略すべきものに非ずや。

5. 機械的性質に於て銀合金はニツケルークロム合金よりも 22 K 金合金に近くこの點銀合金は金代用合金と言ふべきもその用途は主として金冠用及インレー用として適するものなれば完全なる金代用合金とは言ひ難し。ニツケルークロム合金は 18 K 金合金に近くその用途は主として壓印牀用及非鐵著金鈎代用合金に適するものと思惟す。

文 献

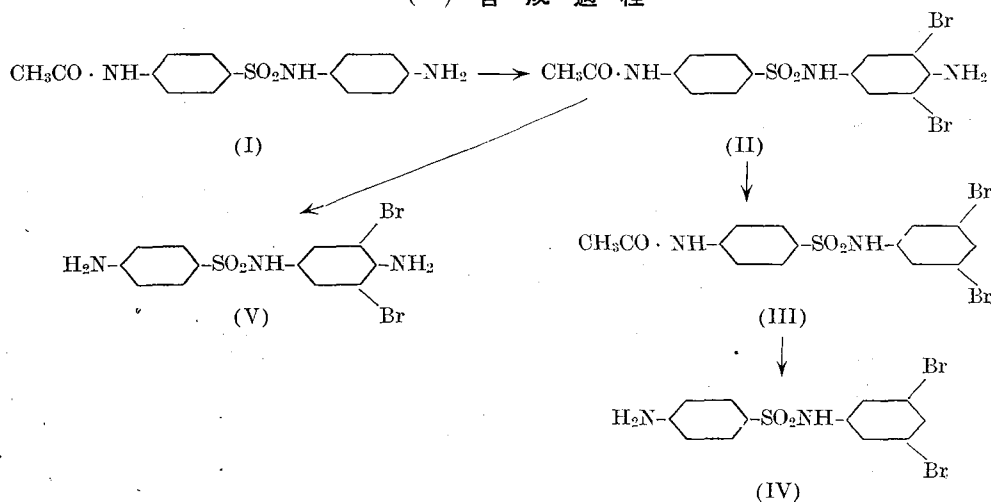
- 1) Friebe: Dents. Zahnheilkunde 45, 1 (1921).
- 2) Weikart: Dents. Zahnheilkunde 45, 41 (1921).
- 3) Choulant: Zts. Metallkunde 24, 263 (1923).
- 4) Paffenbarger, J. A. D. A. 19: 2061-2086 (1932).
- 5) Taylor, Paffenbarger, Sweeney J. A. D. A. 19: 36-53 (1932).
- 6) Falk, Dents. Z. W: S. 1007 (1934).
- 7) Souder, Wilmer, J. A. D. A. 22: 1873-1878 (1935).
- 8) Schaenbeck: Dents. Z. W. S. 1061 (1938).
- 9) Tammann: Metallography.
- 10) Hansen: Der Aufbau der Zweistafflegierungen.
- 11) Skinner: The Science of Dental Materials.
- 12) 奥村及中井: 齒科學報, 31 卷, 9 號.
- 13) 花澤鼎: 齒科學報, 44 卷 1, 2, 3 號
- 14) 日本齒科材料協會齒科材料規格.
- 15) 石尾: 衛生試驗所彙報, 53 號.
- 16) 服部: 衛生試驗所彙報, 56 號.
- 17) 齒科金屬規格調查會研究報告 1, 2, 3, 4 號.
- 18) 商工省: 日本標準規格.

4-アミノベンゾールスルホン-3,5'-ジブロム- アニリド及び其誘導體の一合成法に就て

技 師 板 井 孝 信 助 手 三 宅 は る

標題に掲げたる化合物は I. G. 會社が昭和 15 年に獲得せる「ベンゾールスルホン」酸誘導體なる日本特許中に含まるゝものにして其クロル化合物と共に鳥類マラリアに對して顯著なる抗マラリア作用を現はす。之はスルホンアミド化合物中抗マラリア作用を有するものの最初のものなり。著者等は本化合物及び其誘導體の一新合成法を研究したるに依り之を報告する次第なり。

(一) 合 成 過 程

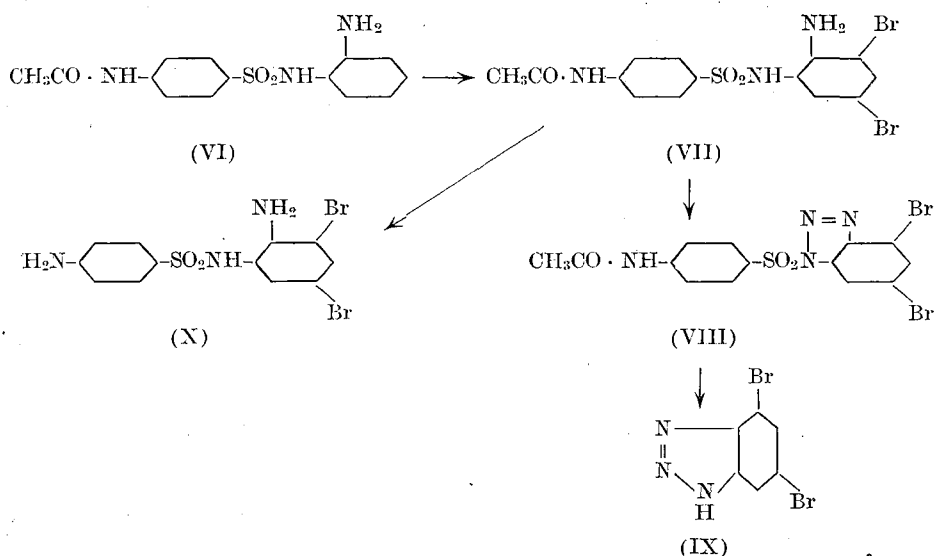


即 4-アセチルアミノベンゾールスルホン-4'-アミノアニリド (合成法は後述) を氷醋酸溶液とし之にブロムの氷醋酸溶液を滴加してブロム化を行ふ。其成績體は不鮮明に熔融分解する結晶にしてアルコールより再結晶すれば融點 238.5° のジブロム體を多量及び融點 211.8~212.0° なる舟形結晶の少量を得。此ジブロム體は純アルコール中濃硫酸+亞硝酸ソーダにてデアゾ化し更に加溫煮沸せしめて窒素をとばせば融點 244.0~4.5° の脱アミノ化合物を得。之を濃鹽酸+アルコール溶液として煮沸すれば脱アセチル化せられ融點 153.0~3.5° の無色鱗片晶を得。之は *p*-アセチルアミノベンゾールスルホクロリドと 3,5-ジブロムアニリンと縮合せしめ、後脱アセチル化して作りたる 4-アミノベンゾールスルホン 3,5'-ジブロムアニリドと混融して融點の降下を見ず。又前述せる融點 211.8~212.5° の結晶はブロムの含量がモノブロム體とジブロム體の中間に存し確定し得ず。此物質の證明は今回行はず。

此合成法に於てはブロム化に際し幾分の副産物を生ずる事、脱アミノ化に際し多量仕込にありては粗成績體の融點の低き事を經驗したるも更に適當の條件を探究する時は此缺點は拂拭せらるゝもの

と考ふ。又 (II) なるアセチル體を濃鹽酸+アルコール混液と煮沸して脱アセチル化すれば (V) なる 4-アミノベンゾールスルホン-4'-アミノ-3', 5'-ジブロムアニリドを得られ融點 176.3~177.0° の無色長針晶なり。

2'-アミノアニリドに於てもそのアミノ基の +T 効果に依り同様の位置にブロムが導入せらる可く考へられたるを以て 4-アセチルアミノベンゾールスルホン-2'-アミノアニリドを同前の條件にてブロム化したるにジブロム化合物を得たり。本品は六角柱晶 融點 238.0~239.0°



(熔融發泡) なり。然るに苛性ソーダに溶解後酸にて析出せしむる時は無色粉末となり融點 249.2~9.80° を示す。之をアルコールより再結晶すれば六角柱晶の他に長針晶を析出し長時間の放置により

て長針晶は消失す。此異性體に就て考うるにスルホンアミド基は $\begin{array}{c} \text{O} \\ \uparrow \\ \text{S} - \text{NH} - \\ \downarrow \\ \text{O} \end{array}$ の如き構造と考へらるる

故に此間に互變異性が起るとは考へられず。又此以外には之を説明する事に思ひ至らざる故、此處には單に事實の記載に止む。

同様の事が本報告中の他の物質に起るや否やは特に實驗を行はざりき。

アルコール中に濃硫酸+亞硝酸ソーダにて (VII) なる化合物をジアゾ化すれば無色長針晶を生じ煮沸すれば幾分溶解す。然るに反應終了後アセチルデヒドの臭氣殆どなく 168° 附近に於て半ば、208° にて全熔融する無色長針晶と 273~274° にて熔融分解する無色長針晶の 2 者を生ず。

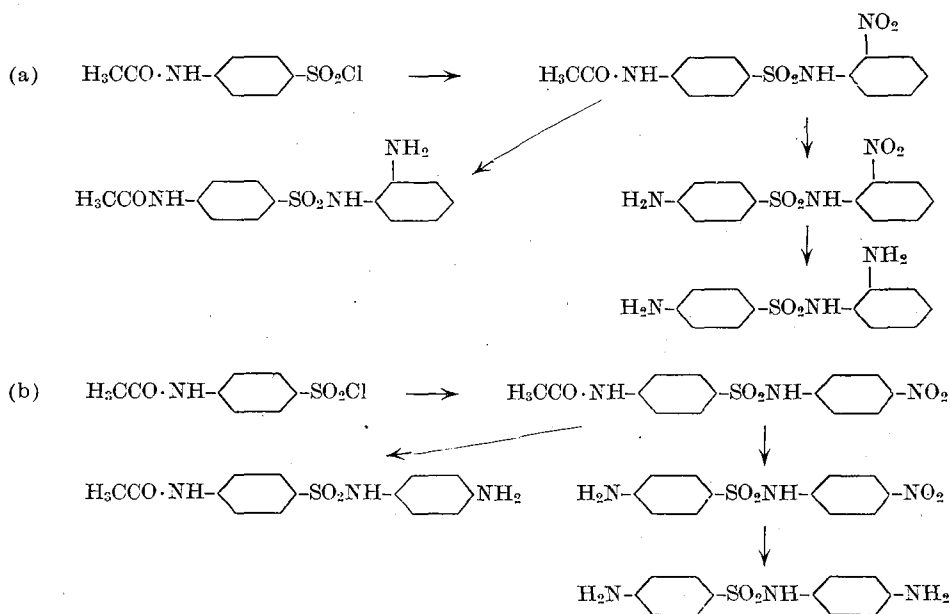
前者は苛性ソーダに不溶、後者は溶解し醋酸にて析出。前者のブロムの分析値は $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_4\text{Br}_2\text{S}$ に一致し、後者は $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{Br}_2$ に相當す。即ちジアゾ化にて先づジアゾイミド化合物を生じアルコール性硫酸と加熱したる爲鹼化が行はれて 4, 6-ジブロムベンツォトリアゾールを生じたるものなる可し。斯の如く脱アミノ化不能に付き簡単にブロムの位置を證明し得ざりしも大體 3', 5'-位置と考へて誤なからん。

(VII) のアセチル化合物を濃鹽酸+アルコール混液と煮沸して脱アセチル化すれば (X) なるアミ

ノ化合物を得。融點 202.2~3.2° の無色長針晶なり。

(二) 4-アセチルアミノベンゾールスルホンアミノアニリド類の合成に就て

本化合物は著者の一人が五十嵐吉久元囑託と合成して昭和 13 年の日本藥學會總會に報告せるものにして今回當時の成績を報告する次第なり。又之と無關係に G. L. Webster 氏等²⁾の報告あり。



ニトロアニリンとスルホクロリドの反應はニトロアニリンの鹽基性弱き爲か Schotten-Baumann 法、スルホクロリドに對し 2 分子のアミンを用ひアルコール中に加温する方法は何れも收得率悪く唯 2 分子のアミンとスルホクロリド 1 分子を混合したるものを短時間熔融加熱する時のみ 70% 附近の收得率を擧ぐるを得たり。還元はパラジウム活性炭を觸媒とする接觸還元、脱アセチル化は濃鹽酸+アルコール混液と煮沸する事によりて行ひたり。

4-アセチルアミノベンゾールスルホン-4'-ニトロアニリドに於ては實驗の部に詳述せる如く 2 種の融點を示すものあり。即淡黃色針晶、融點 232.0~2.5° のものと淡黃色結晶性粉末、融點 238.5~239.0° のものなり。此各を還元したるものは反應直後に於ては融點 237.5~8.0°, 230.0~2.0° のものと 2 種ある如く思はれたれども前者を放置したるに 230.0~232.0° となり之は最早苛性アルカリに溶解したる後も融點に變化なく既述せる 4-アセチルアミノベンゾールスルホン-2'-アミノ-3',5'-ジプロムアニリド、又は 4'-ニトロアニリドの融點の 2 種あるものとは事情異なるものゝ如し。その他の 4-アミノ-4'-ニトロ又はアミノと置換體には融點の異なるものを發見し得ず。4-アセチルアミノベンゾールスルホン-4'-ニトロアニリドの異性體はスルホンアミド基の水素とニトロ基の間の互變異性と考へ恐らく誤なかる可し。又 4-アセチルアミノベンゾール-4'-アミノアニリドは此外アルコールより再結晶の際急冷と放冷とによりて砂狀晶と針晶を析出するものなり。

實 験 の 部

4-アセチルアミノベンゾールスルホン-3',5'-ジブロム-4'-アミノアニリド (II):— 4-アセチルアミノベンゾールスルホン-4'-アミノアニリド 3.0 g を氷醋酸 20 cc, 局方鹽酸 3.0 cc の混液に懸濁し氷醋酸 7.0 cc, ブロム 3.2 g の溶液を 20 分間に滴加すれば液は微に發熱しつゝ結晶溶消し次いで多くの小針晶を析出す。更に 30 分放置せる後吸濾氷醋酸にて洗滌、之を 5% 苛性ソーダに溶解濾過稀醋酸にて酸性にすれば淡紅色沈澱析出す。210° より徐々に收縮 231~232° で黒褐色に熔融す。4.0 g (87.7% d. Th.) 之を數回アルコール又はアセトンに溶解活性炭脱色後水を加へて放置すれば極微に着色せる針晶又は柱晶、融點 238.5° (225° より徐々に收縮、黒褐色に熔融)。

分析: 檢體 25.3 mg, AgBr 20.4 mg, Br: 34.31%

$C_{14}H_{13}O_3N_3Br_2S$ の理論數 34.51%

73.4 g のアミノアニリドを同様の比にて反應せしむ。ブロムを加へ終りたる後 1 夜放置、氷醋酸液を 5 倍容の水に投じ 10% 苛性ソーダで pH 4 附近となし析出せる結晶を濾取乾燥、融點 230~35°, 102.5 g (92.5% d. Th.)。アルコール 2800 cc より再結晶 (活性炭脱色)、融點 234.0~5.0°, 59.0 g (精製率 57.3%)。尚母液より更に融點 226~9° の結晶 20.8 g を得。

4-アセチルアミノベンゾールスルホン-3',5'-ジブロムアニリド (III):— 4-アミノアニリド 0.5 g を純アルコール 10 cc, 濃硫酸 0.2 g に加へれば一部無色針晶に變ず。亞硝酸ソーダ溶液 (亞硝酸ソーダ 0.7 g を水 2.1 cc に溶解せるもの) 0.3 cc を 3~5° に保ちたる反應液中に滴下 (10 分) 更に 20 分振盪す。次いで次第に室温とし水浴上に加温煮沸すること 15 分發泡を完了せしめたる後水を加へて結晶を析出せしむ。

橙色結晶、融點 244.0~244.5°, 0.4 g (83.2% d. Th.) 其まゝ次に用ゐたり。

上記同様の處方に依り原料 20.0 g 仕込みたる時は粗成績體の融點 209.5~241°, 粗收得率 95.8%, 精製率 83.2% なり。

4-アミノベンゾールスルホン-3',5'-ジブロムアニリド (IV):— アセチル體 0.3 g を濃鹽酸 2.0 g, アルコール 2.0 g の混液に加へ煮沸還流せしむ (直火金網上に)。3 分にして結晶全溶、20 分にて加熱中止、活性炭を加へて脱色後水を加へて 20 cc 位となせば淡紅色鱗片晶を析出す。融點 149.5~151.8°, 0.2 g (74.2% d. Th.) 稀アルコールより再結晶して無色鱗片晶、融點 153.0~153.5°。

上記と同様にして 20.0 g を仕込たる實驗の粗成績體は融點 145~150°, 收得率 85.7%, 精製率 82.5% なり。

4-アミノベンゾールスルホン-3',5'-ジブロム-4'-アミノアニリド (V):— 4-アセチルアミノベンゾールスルホン-3',5'-ジブロム-4'-アミノアニリド 0.2 g を局方鹽酸 2.0 cc, 局方アルコール 1.0 cc の混液と金網上直火で加熱す。10 分で全溶し 20 分で加熱中止、10% 苛性ソーダを加へて未だ微に酸性なるに止めれば淡紅紫色針晶析出す。0.2 g, 融點 167° より收縮 174.2~175.0°。之を活性炭で脱色アルコールより再結晶す。無色長針晶 176.3~177.0° の融點を示す。

分析: 檢體 28.8 mg, AgBr 25.9 mg, Br: 38.27%

$C_{12}H_{11}O_2N_3Br_2S$ の理論數 37.96%

4-アセチルアミノベンゾール-2'-アミノ-3',5'-ジブロムアニリド (VII):— 4-アセチルアミノベンゾールスルホン-2'-アミノアニリド 3.0 g を氷醋酸 20 cc, 局方鹽酸 3.0 cc に溶解せしめ、ブロム 3.4 g を氷醋酸 5.0 cc に溶解せるものを一時に加へて振盪すれば 40° 附近迄發熱し徐々に結晶析出

1 夜放置後濾過, 苛性ソーダに溶解醋酸にて析出せしむ. 淡橙色粉末, 融點 247.0~248.5° (237° 附近より收縮黑色に熔融發泡), 3.85 g (82.8% d. Th.) アルコールより數回結晶. 無色六角柱晶, 融點 238.0~39.0° (220° 附近より收縮).

分析: 檢體 29.4 mg, AgBr 23.8 mg, Br: 34.45%

$C_{14}H_{13}O_3N_3Br_2S$ の理論數 34.51%

本品 0.1 g を取り 2% 苛性ソーダ 2 cc に溶解, 稀鹽酸で弱酸性とす. 無色粉末, 融點 249.2~9.8°, 之を 10 cc のアルコールに溫時溶解水を少し加うれば六角柱晶及び後より無色長針晶を析出す. 此混合物は 223° より徐々に濕潤し 238.5~239.5° で黑色に熔融發泡, 此混合物をアルコール溶液に放置すれば數日後長針晶消失. 又此混合物を再結晶する際急冷若しくは放冷するも同じく六角柱晶を析出したる後針晶を析出, 放置により針晶は消失す.

4-アセチルアミノベンゾールスルホン-2'-アミノ-3',5'-ジブロムアニリドの脱アミノ化反應:— 本品 0.5 g を濃硫酸 0.2 g, 純アルコール 10.0 g 中に懸濁し亞硝酸ソーダ溶液 (亞硝酸ソーダ 0.575 g を水に溶解して 2.0 cc とさせるもの) 0.5 cc を 3~5° の溫度を保ちつつ 3 分間に滴加 1 時間振盪す.

初めの結晶消失し長針晶を多量析出 (亞硝酸の反應陽性), 水浴上に加溫沸騰せしむること 30 分, 冷却したる後水を加へて結晶を析出せしむ. 無色長針晶, 0.36 g, 2% 苛性ソーダを加へて不溶物を濾取, 0.08 g アルコールより再結晶, 融點 163~173° で半融 208° 附近で全熔融發泡する無色長針晶 0.04 g. 本品はアルコールに非常に難溶なり.

分析: 檢體 34.5 mg, AgBr 27.1 mg, Br: 33.43%

$C_{14}H_{10}O_3N_4Br_2S$ の理論數 33.72%

前述の苛性ソーダ溶液は稀醋酸で酸性にすれば無晶形沈澱析出す. 之をアルコールより再結晶すれば融點 273.0~274.0° の無色長針晶を 0.25 g を得. 急激に加熱すれば爆發的に分解して白色粉末となる.

分析: 檢體 28.6 mg, CO_2 27.7 mg, H_2O 3.0 mg, C: 26.43%, H: 1.18%

" 21.6 21.0 1.9 26.53 0.98

$C_6H_3N_3Br_2$ の理論數 26.00 1.09

檢體 31.1 mg, AgBr 42.2 mg, Br: 57.74%

$C_6H_3N_3Br_2$ の理論數 57.73%

4-アミノベンゾールスルホン-2'-アミノ-3',5'-ジブロムアニリド (X):— 4-アセチルアミノ體 0.3 g を局方鹽酸 3.0 cc, アルコール 2.0 cc に和するに溶解後結晶析出す. 更にアルコール 2.0 cc を追加煮沸還流せしむれば 7 分で結晶全溶 20 分で加熱中止. 活性炭を加へて脱色後水で稀釋すれば殆無色針晶を析出す. 融點 202.0~3.0°, 0.2 g. アルコールより再結晶. 無色長柱晶, 融點 202.2~3.2° (190° 附近より徐々に收縮).

分析: 檢體 21.1 mg, AgBr 19.0 mg, Br: 38.12%

$C_{12}H_{11}O_2N_3Br_2S$ の理論數 37.96%

4-アセチルアミノベンゾールスルホン-2'-ニトロアニリド:— 新に作りたる融點 142° の粗製 4-アセチルアミノベンゾールスルホクロリド 41.5 g 及び 0-ニトロアニリン 50 g を乳鉢中によく研磨混合し 130~150° の油浴中に約 20 分浸し反應せしむれば, 先づ熔融し次いで固化して少量の白色鱗片晶を昇華す. 放冷後融塊を碎き 5% 苛性ソーダ 400 cc と數時間攪拌せる後エーテル 1 l を 3 回に

分ちて未反應の *o*-ニトロアニリンを抽出す。水溶液には冷却しつつ 10% 鹽酸を注加中和し析出したる結晶を吸濾減壓乾燥す。融點 150~165°, 42.5 g (71.6% d. Th.). 之をアルコール 20 倍容を用ゐて再結晶すれば, 融點 203.0~3.5° の鮮黄色塊晶を得。

分析: 檢體 24.9 mg, CO₂ 46.1 mg, H₂O 8.8 mg, C: 50.58%, H: 3.96%
 $C_{14}H_{13}O_5N_3S$ の理論數 51.11%, 3.91%

4-アミノベンゾールスルホン-2'-ニトロアニリド:— 4-アセチルアミノ體 84 g を 30% 鹽酸 20 cc, アルコール 100 cc と混じ 1 時間半靜かに煮沸還流せしむ。後アルコールを溜去し其殘渣に水 400 cc を加へ 10% 炭酸ソーダにて中和す。析出したる黄色粉末は減壓乾燥し 29.6 g (99.5% d. Th.), 融點 169~171°, アルコールより再結晶して融點 177.5~8.0° の鮮黄色柱晶となる。

分析: 檢體 24.4 mg, CO₂ 44.1 mg, H₂O 8.3 mg, C: 49.32%, H: 3.80%
 $C_{12}H_{11}O_4N_3S$ の理論數 49.12%, 3.78%

4-アミノベンゾールスルホン-2'-アミノアニリド:— ニトロ體 18 g をアルコール 400 cc に溶解, パラジウム-活性炭 (2% 鹽化パラジウム 10 cc+活性炭 5.0 g) を加へ 30~40° にて接觸還元すれば 3 分子の水素を吸収して飽和す。加温して析出したる結晶を溶解後觸媒を濾去し冷却すれば無色針晶 4.8 g を析出, 融點 205~5.5°。母液及び觸媒を浸出したる液より幾分着色せるもの 11.3 g を得。融點 205~5.5°, アルコールより再結晶して同様 205~5.5° なり。本品は空氣中に於ては非常に酸化され易し。

分析: 檢體 25.6 mg, CO₂ 51.3 mg, H₂O 11.4 mg, C: 54.69%, H: 4.98%
 $C_{12}H_{13}O_2N_3S$ の理論數 54.71%, 5.00%

4-アセチルアミノベンゾールスルホン-2'-アミノアニリド:— 2'-ニトロ體 15.7 g をパラジウム-活性炭 (2% 鹽化パラジウム 9.0 cc+活性炭 5.0 g) 脱水メタノール 200 cc と混じ 30~40° に加温しつつ接觸還元を行ふ。3 分子の水素に相當するだけ吸収して飽和するを以て温メタノールを用ゐて觸媒を洗ひつつ濾過, 溶液は約半量に濃縮後急冷すれば微小なる板晶を析出す。6.7 g, 融點 222~3°, 母液よりの融點 180~95° のもの 7.8 g, アルコールより再結晶すれば 228~9.5° の微に着色したる板晶となる。

分析: 檢體 22.5 mg, CO₂ 45.2 mg, H₂O 10.0 mg, C: 54.72%, H: 4.98%
 $C_{14}H_{15}O_3N_3S$ の理論數 55.05%, 4.95%

4-アセチルアミノベンゾールスルホン-4-ニトロアニリド:— 新に作りたる 融點 135° の 4-アセチルアミノベンゾールスルホクロリド 35 g 及び *p*-ニトロアニリン 42 g を乳鉢中によく研磨混合し 120~130° の油浴中に浸す。2~3 分にて熔融し固化するを以て 5 分間にて取出し, 放冷後内容を粉末とし 10% 苛性ソーダ溶液 200 cc, 水 500 cc と 7 時間攪拌す。不溶の *p*-ニトロアニリンを濾去, 更にエーテル 1 l を數回に分ち水溶液を振盪 *p*-ニトロアニリンを抽出除去し, 水溶液は 1 度濾過後冷却しつつ 30% 鹽酸を加へて酸性にすれば淡褐色結晶末は沈澱す。之を濾取減壓乾燥, 收得量 36 g (71.8% d. Th.), 融點 228°, 之を 30 倍容のアルコールより活性炭を用ひ脱色再結晶すれば融點 232.0~2.5° の淡黄色針晶を得。

分析: 檢體 21.4 mg, CO₂ 39.4 mg, H₂O 8.0 mg, C: 50.24%, H: 4.18%
 $C_{14}H_{13}O_5N_3S$ の理論數 51.11%, 3.91%

本品 0.5 g を 2% 苛性ソーダ 4 cc に溶解 10% 鹽酸で析出せしむ。淡黄色結晶性粉末, 融點 238.5~

239.0°, 之を局方アルコールより再結晶すれば微黄色針晶融點 232.0°.

分析: 檢體 23.4 mg, CO₂ 43.2 mg, H₂O 8.7 mg, C: 50.38%, H: 4.16%

C₁₄H₁₃O₅N₃S の理論數 51.11%, 3.91%

4-アセチルアミノベンゾールスルホン-4'-アミノアニリド:— (a) 4'-ニトロアニリド 6 g (Fp. 232.0~2.5°) を 2% 鹽化パラジウム 4 cc, 活性炭 2 g, 10% 鹽酸 10 cc, アルコール 36 cc, 水 20 cc と混じ接觸還元す. 水素飽和後觸媒を濾去, 水 200 cc を加へ稀釋冷却しつつ 10% ソーダ灰で中和すれば白色結晶粉末を析出す. 濾取減壓乾燥す. 4.65 g (85% d. Th.), 融點 225~6°, 之を 40 倍容のアルコールより活性炭を用ひて再結晶, 融點 237.5~8.0° の無色針晶, 之は放置することにより融點 230.0~2.0° の無色針晶となり, アルカリに溶解醋酸で析出せしめ, 又はアルコールで再結晶することにより融點の變化なし.

分析: 檢體 21.9 mg, CO₂ 44.3 mg, H₂O 9.8 mg, C: 55.20%, H: 5.01%

C₁₄H₁₅O₃N₃S の理論數 55.05%, 4.95%

(b) 4'-ニトロアニリド (融點 238.5~9.0°) を同様接觸還元したるものは融點 230.0~2.0° の無色針晶, 前者と混融して融點降下なし. 此二者共アルコールよりの再結晶に際し急冷すれば無色砂状晶を析出, それを徐々に冷却すれば針晶を析出す. 融點は二者同じく 230.0~2.0° 砂状晶は溶液中に放置する事により極めて徐々に針晶に變るものの如し.

分析: 檢體 23.3 mg, CO₂ 46.6 mg, H₂O 10.2 mg, C: 54.58%, H: 4.90%

C₁₄H₁₅O₃N₃S の理論數 55.05%, 4.95%

4-アミノベンゾールスルホン-4'-ニトロアニリド:— 4-アセチルアミノ體 (融點 238.5~39.0°) 23 g を 30% 鹽酸 20 cc, アルコール 100 cc と共に直火上に加熱靜かに煮沸すること 1 時間, 内容全溶し透明となる. 更に 30 分繼續後アルコールを減壓溜去し, 冷水水 10% ソーダ灰を加へて中和すれば黄色結晶末析出す. 吸濾水洗減壓乾燥 19.7 g (98% d. Th.), 融點 166° (僅かに 232° 迄熔け残るものあり), 之を 40 倍容のアルコールより再結晶淡黄色板晶融點 165.4~166.4°.

分析: 檢體 21.2 mg, CO₂ 38.3 mg, H₂O 7.6 mg, C: 49.30%, H: 4.01%

C₁₂H₁₁O₄N₃S の理論數 49.12%, 3.78%

4-アセチルアミノ體 (融點 232.0~2.5°) のものも同様に脱アセチル化して同じ成績體を得たり. アルカリ, 醋酸處理にても融點の變化なし.

4-アミノベンゾールスルホン-4'-アミノアニリド:— 4'-ニトロアニリド (融點 165.4~166.4°) 0.8 g, 2% 鹽化パラジウム 2 cc, 活性炭約 0.1 g, 10% 鹽酸 2 cc, アルコール 6 cc, 水 5 cc を混じ接觸還元に付す. 反應終れば觸媒を吸濾水を加へて 10% ソーダ灰で中和析出したる沈澱を濾取水洗減壓乾燥 0.7 g (97.5% d. Th.), 融點 137~170°, アルコールより活性炭を用ひて再結晶. 微に着色せる針晶. 融點 154.8~156.0° 苛性アルカリ, 醋酸處理にても融點變化せず.

分析: 檢體 24.6 mg, CO₂ 49.1 mg, H₂O 11.1 mg, C: 54.47%, H: 5.05%

C₁₂H₁₃O₂N₃S の理論數 54.71%, 5.00%

引用文獻

- 1) I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft: 日本特許 140698 (昭和 15 年).
- 2) G. L. Webster & L. D. Powers: J. Am. Chem. Soc. 60, 1553~55 (1938).

市販スルファミン誘導體の試験成績 (第二報)

技師 今野 運 治 技手 藤 本 磯 男

昨年の彙報第 56 號に市販スルファミンの試験成績並二基スルホンアミド劑の試験法を掲げたり。筆者等は更にスルホンアミド誘導體の試験を繼續調査中の所衛生局に於て市販スルファミド劑の毒性調査の爲め試料を蒐集したり。依て是等藥品の純度並夾雜物の有無等試験の必要を認め實驗したる成績を報告し昨年の第 1 報に關聯して誘導體として第二報となす。

試 料

本試験に供したる試料は次の如し。

スルファミン	$[H_2N \cdot C_6H_4 \cdot SO_2NH_2]$	4 種
二基スルホンアミド	$[H_2N \cdot C_6H_4 \cdot SO_2NH \cdot C_6H_4 \cdot SO_2N(CH_3)_2]$	3 種
アセチルスルファミン	$[H_2N \cdot C_6H_4 \cdot SO_2NH \cdot COCH_3]$	2 種
スルファピリジン	$[H_2N \cdot C_6H_4 \cdot SO_2NH \cdot C_5H_4N]$	2 種
スルファミチルチアツオール	$[H_2N \cdot C_6H_4 \cdot SO_2NH \cdot C_3HNS \cdot CH_3]$	1 種
四基スルホンアミド	$\left[\begin{array}{c} H_2N \cdot C_6H_4 \cdot SO_2NH \cdot C_6H_4 \cdot SO_2NH \\ H_2N \cdot C_6H_4 \cdot SO_2NH \cdot C_6H_4 \cdot SO_2NH \end{array} \right] CO$	1 種

試 験 法

スルファミンの試験は日本藥局方に據る。

二基スルホンアミドの試験は昨年の當彙報第 56 號の試験規格案に據る。

アセチルスルファミン、スルファピリジン及スルファミチルチアツオールの試験は筆者等の立案せる試験規格案に據る。

四基スルホンアミドの試験は此物が單純物質にあらずるを以て試験規格を立案するを得ず、單純物質未だ入手するを得ざる爲め茲に報告せず。

試 験 成 績

スルファミン 4 種の藥局方第 1 項 (外觀, 臭味, 溶解の狀及熔融點) 試験成績次の如し。

第 一 表

番號	外 觀	臭 味	溶 解 の 狀									熔融點
			200 分 の 水	熱湯	アルコ ール	熱アル コール	アセトン	稀塩酸	カリ滴液	クロロホルム 溶分%	エーテル 溶分%	
1	白色結 晶性粉末	異狀なし	良	良	良	良	良	良	良	0.2	1.2	165°
2	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
3	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
4	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"

其他藥局方各項の試験に抵觸する所なし。

二基スルホンアミド 3 種の試験規格案第 1 項 (外観, 臭味, 溶解の状及熔融點) 試験成績次の如し。

第 二 表

番 號	外 觀	臭 味	溶 解 の 状					熔 融 點
			アセトン	熱アルコール	稀ナトロン 滴 液	エーテル 溶分(%)	クロロホルム 溶分(%)	
1	白色針狀結晶	異狀なし	殆ど澄明	澄 明	殆ど澄明	殆どなし	殆どなし	194°
2	"	"	"	"	"	"	"	"
3	"	"	澄 明	"	澄 明	"	"	"

其他規格案各項の試験に抵觸する所なし。

アセチルスルファミンの試験規格案は次の如し。

アセチルスルファミン試験規格案

アセチルスルファミン 4-Aminobenzolsulfonacetamid



(1) 本品は無色の結晶或は白色結晶性粉末にして臭氣なく微に酸味を有し微苦味を遣す。約百五十分の水に溶解し酸性の反應を徴す 熱湯並ナトロン滴液に容易に溶解しアルコール並アセトンに溶解しエーテルに溶解し難し 熔融點 183°~185° なり (性状)。

(2) 本品を苛性カリと熔融するにアンモニアを發生す (實性反應)。

(3) 本品 0.1 g を水 10 cc に塩酸 5 滴を添加したる液に溶解し之に亞硝酸ソーダ溶液 5 滴並ベタナフトールナトロン溶液 2 滴を和すれば橙赤色の沈澱を生ず (實性反應)。

(4) 本品 0.5 g に稀硫酸 5 cc を和し二、三分間煮沸しアルコール 5~6 滴を加へ温むれば醋酸エチルの香氣を發す冷後ナトロン滴液を加へて殆ど中和すれば白色の沈澱を生ず此沈澱を水を以て洗滌し乾燥したるものは 163°~165° に於て熔融す (實性反應)。

(5) 本品 1 g に水 20 cc を加へて一分間振盪し濾過して得たる液に硝酸を加へて酸性となしたるものは硝酸バリウム溶液に由て變化せず又硝酸銀溶液に由て微蛋白石觸を起すに過くへからず又同濾液にアンモニア水を加へてアルカリ性となしたるものは同容量のマグネシア混液に由て變化すへからず (硫酸, クロル, 磷酸)。

(6) 本品 1 g に水 1 cc 及ナトロン滴液 4 cc を加へて温むるにアンモニアを發生すべからず (アンモニウム塩)。

(7) 本品 0.2 g は硫酸 2 cc に無色に溶解すへし (有機不純物)。

(8) 本品 1 g をアルコール 15 cc に溶解したるものを中和するには二分定規カリ液 9.3~9.4 cc を費さるへからず (標示薬フェノールフタレイン溶液) (定量)。

(9) 本品を 100° に於て乾燥するに其重量を減失すること 0.3% に過くへからず (水分)。

(10) 本品 0.2 g を燃化するに秤定し得へき固性物を殘留すへからず (灰分)。

アセチルスルファミン 2 種の 本試験規格案第 1 項 (外観, 臭味, 溶解の状, 液性及熔融點) 試験成績第 3 表の如し。

其他規格案各項の試験に抵觸する所なし。

スルファピリジンの試験規格案は次の如し。

第 三 表

番 號	外 觀	臭 味	溶 解 の 状						液 性	熔融點
			水	熱 湯	ナトロン滴液	アルコール	アセトン	エーテル 溶分(%)		
1	白色結晶性粉末	異状なし	良	澄 明	澄 明	澄 明	澄 明	3.5	酸 性	183°
2	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"

スルファピリチン試験規格案

スルファピリチン 2-(4-Aminobenzolsulfonamid) Pyridin



(1) 本品は無色の結晶或は結晶性粉末にして臭味なし約百分の熱湯並三十五分の熱アルコールに溶解し稀塩酸並カリ滴液に容易に溶解す熔融點 191°~193° なり (性状)

(2) 本品を苛性カリと共に熔融するにアンモニアを發生す (實性反應)。

(3) 本品 0.1 g を水 10 cc に塩酸 5 滴を添加したる液に溶解し之に亞硝酸ソーダ溶液 5 滴を加ふるに黄色を呈し更に之にベタナフトールナトロン溶液 3 滴を和すれば橙赤色の沈澱を生ず (實性反應なれども未完成なるを以て目下繼續調査中なり)。

(4) 本品 1 g に水 20 cc を加へて一分間振盪して得たる液に硝酸を加へて酸性となしたるものは硝酸バリウム溶液に由て變化せず又硝酸銀溶液に由て微蛋白石濁を起すに過くべからず又同濾液にアンモニア水を加へてアルカリ性となしたるものは同容量のマグネシア混液に由て變化すへからず (硫酸、クロル及磷酸)

(5) 本品 1 g に水 1 cc 及ナトロン滴液 4 cc を加へて温むるにアンモニアを發生すべからず (アンモニウム塩)。

(6) 本品 0.2 g は硫酸 2 cc に無色に溶解すへし (有機不純物)。

(7) 本品を 100° に於て乾燥するに其重量を減失すること 0.3% に過くへからず (水分)。

(8) 本品 0.2 g を燃化するに秤定し得へき固性物を殘留すべからず。

スルファピリチン 2 種の本試験規格案第 1 項 (外觀, 臭味, 溶解の状並熔融點) 試験成績次の如し。

第 四 表

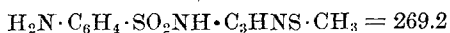
番 號	外 觀	臭 味	溶 解 の 状				熔 融 點
			熱 湯	熱アルコール	稀 塩 酸	カリ滴液	
1	殆ど白色の結晶性粉末	異状なし	殆ど澄明	澄 明	僅微黄色	僅微黄色微濁	191°
2	微に類黄色を帶る結晶性粉末	"	"	殆ど澄明	微黄色微濁	微黄色澄明	"

其他規格案中第 5 項アンモニウム塩夾雜反應第 2 號に於て發生し且第 6 項硫酸に溶解するに類黄色を呈す。其他の項に抵觸する所なし。

スルファメチルチアツオールの試験規格案は次の如し。

スルファメチルチアツオール試験規格案

スルファメチルチアツオール 2-(4-aminobenzolsulfonamid) 4-methyl thiazol



(1) 本品は白色結晶性粉末にして殆ど臭味なく約 40 分の熱アルコールに溶解しナトロン滴液並熱稀塩酸に容易に溶解しエーテル、アセトン、クロロホルム並ベンゾールに溶解し難し熔融點 238° ~ 241° なり (性状)。

(2) 本品を苛性カリと共に熔融するにアンモニアを發生す (實性反應)。

(3) 本品 0.1 g を水 10 cc 及塩酸 1 cc の混液に溶解し之に昇汞溶液 5 cc を和し放置するに結晶性沈澱を生ず此沈澱を濾過して得たる液 5 cc に亞硝酸ソーダ溶液 5 滴及ベタナフトールナトロン溶液 3 滴を和するに橙黄色の沈澱を生ず (實性反應なれども未完成なるを以て目下繼續調査中なり)。

(4) 本品 1 g に水 20 cc を加へて一分間振盪し濾過して得たる液に硝酸を加へて酸性となしたるものは硝酸バリウム溶液に由て變化せず又硝酸銀溶液に由て微蛋白石濁を起すに過ぎず又同濾液にアンモニア水を加へてアルカリ性となしたるものは同容量のマグネシア混液に由て變化すへからず (硫酸、クロル、磷酸)。

(5) 本品 1 g に水 1 cc 及ナトロン滴液 4 cc を加へて温むるにアンモニアを發生すべからず (アンモニウム塩)。

(6) 本品 0.2 g は硫酸 2 cc に無色に溶解すべし (有機不純物)。

(7) 本品を 100° に於て乾燥するに其重量を減失すること 0.3% に過くべからず (水分)。

(8) 本品 0.2 g を燃化するに秤定し得べき固性物を殘留すべからず (灰分)。

スルファミルチアツオール 1 種の本試験規格案第 1 項 (外觀, 臭味, 溶解の狀並熔融點) 試験成績次の如し。

第 五 表

番 號	外 觀	臭 味	溶 解 の 狀							熔融點
			熱アルコ ール	ナトロン滴液	熱稀塩酸	エーテル	アセトン	クロロホ ルム	ベンゾール	
1	殆ど白色結 晶性の粉末	異狀なし	澄 明	僅微の類黄 色を帶び殆 ど澄明	澄 明	殆ど不溶	殆ど不溶	殆ど不溶	殆ど不溶	238°

其他規格案中第 7 項水分の含量 0.31% なる外抵觸する所なし。

總 括

スルファミン 4 種は何れも日本薬局方適合品なり、昨年當彙報にて報告の際の不適率 57% に比し製品著しく向上せるは自他共に満足すべきも僅かに 4 種に過ぎざる試料を以て全般を推すは尙早計ならん。

二基スルホンアミドは何れも規格試案適合品なり。

アセチルスルファミン 2 種も規格試案に適合せり。

スルファピリヂン 2 種は規格試案に無條件適合とは謂ふを得ざれ共 1 號品は 2 號品に比して優良なるを認め得べく 1 號品はカリ滴液に溶解するに稍々難色あり 2 號品は外觀色相劣り稀鹽酸の溶解稍々思はしからずアンモニウム塩の夾雜反應を呈し且硫酸の溶解に類黄色を呈する等難點多く共に適品とはなし難きも 1 號品は適不適の限界程度と見做して可ならんか。

スルファミルチアツオールはナトロン滴液の溶解並乾燥減重量に於て適不適の限界程度と見做さるべき品質なるべし。

實驗的葡萄狀球菌感染の化學療法

Sulfonamid 誘導體, Sulfon 誘導體並に錫誘導體に就て

(實驗的化學療法研究 第六報)

技師 秋葉朝一郎 嘱託 風間美佐雄

助手 長林江澤

緒 言

葡萄狀球菌感染の化學療法に關する過去の研究を顧るに、Sulfonamid 劑の發見以前に於ては殆ど有效と認むべき製劑なかりしものと云ふべし。既に此の時期に於て連鎖狀球菌感染に對しては、金製劑 (例 Solganal), Chinin 誘導體 (例 Optochin, Chineron), Acridin 誘導體 (例 Trypaflavin, Rivanol) 等の有效なること立證せられおりしも、しかも此の種誘導體と雖も葡萄感染に對しては無効なり。僅に錫製劑が臨床上有效なりとして若干利用せられつゝありしに止まる。

Prontosil の發見以來葡萄感染に對し實驗的に有效性を確證し得る誘導體が逐次發見せられつゝあるも、尙ほ其の効果は連菌、肺炎双球菌其の他の球菌に對する程顯著ならず。以上の事實に徴し葡萄が球菌中特に藥劑に對し抵抗強き事實を知るべし。

Domagk¹⁾²⁾ (1935) は Prontosil 及び Prontosil soluble が家兎の葡萄感染に對して治療的效果を有するも、しかし確實なるものに非ずと報告せるに對し、Levaditi et Vaisman³⁾ (1935) は之を追試して葡萄感染に對する Prontosil の効果を確證し得ずと報告せり。

次で 1937 年に至り Buttle⁴⁾ 等は p-Aminobenzolsulfonamid (Sulfanilamid) が葡萄感染に對し奏效することを報告し、Parish⁵⁾ 之を追證せり。

Domagk⁶⁾ (1937) は Diseptal A, B, C は葡萄感染に對し等く有效なるも、Diseptal A (Uliron, Sulfanilylsulfanildimethylamid) 及 Diseptal B (Neouliron, monomethylamid) が Diseptal C (Sulfanilylsulfanilamid) よりも有效なるが如しと報告せり。Mellon 及び其の協同者⁷⁾ (1937) の研究によれば、Diseptal C は有效なるも Diseptal A 及び Sulfanilamid は無効なりとし、Long⁸⁾ 等 (1938) の成績も之に一致し、共に Buttle 或は Domagk 等の成績に反する結果を呈示せり。

土屋・福見⁹⁾ (1939) は Sulfanilamid 及び Diseptal A は共に葡萄感染に對し有效なるも、Diseptal A は前者に優ると報告し、且つ福見¹⁰⁾ (1940) は Neuziron (di-(p-Aminobenzolsulfonamidbenzolsulfo)-harnstoff) も Diseptal A と同様の效果ありと報告せり。

Sulfapyridin に關しては Whitby¹¹⁾ (1938) がマウスの葡萄感染に對して有效なる事を指摘し、Long 等 (1938) も之を追認せり。

更に Sulfathiazol 及び Sulfamethylthiazol の葡萄感染に對する效果に關しては、Barlow and Hamburger¹²⁾ (1939), Rake and McKee¹³⁾ (1940), Bliss and Otto¹⁴⁾ (1940) 等は Sulfapyridin に優るものなりと報告し、Macdonald¹⁵⁾ (1940) は Sulfapyridin と Sulfamethylthiazol との葡萄に對する效果は略々同様な成績を揭示せり。

要之、Sulfonamid 誘導體中葡萄感染に對して有效なりと各研究者の等く認むるは Sulfapyridin,

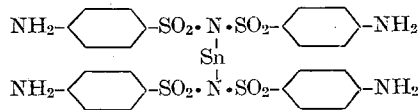
Sulfathiazol 及び Sulfamethylthiazol にして, Diseptal A 及び Sulfanilamid に於ては若干有效なりと認むるものと無効なりとするものとあり。

次に Sulfon 誘導體に關する報告を見るに, Nitti, Bovet et Hamon¹⁶⁾ (1938) によれば di-(p-formylaminophenyl) sulfon, di-(p-butylaminophenyl)sulfon が若干奏效すると云ふ。

検 體

現在本邦に於て廣く常用されつゝある Sulfonamid 誘導體 5 種を選び之に Sulfon 誘導體 3 種と錫製劑 2 種を加へ計 10 種に就て效力を比較検討せり。金屬錫 (例, エタインキシル) は臨床上葡萄菌感染に對して有效なりとして利用せらるゝも、之を立證する確たる實驗報告無きに鑑みて之を追試せんとしたるものにして、又錫の Disulfanilamid 誘導體は Crossley, Northey and Hultquist¹⁷⁾ (1938) の Disulfanilamid の金屬誘導體に關する報告に示唆を得て試製したもののなり。

Sn-bis (disulfanilamid)



1. p-Aminobenzolsulfonamid (Sulfanilamide, (局) Sulfamin)
2. p-Aminobenzolsulfonacetamid (例. Region', Albucid)
3. Sulfanilylsulfanildimethylamid (例. Diseptal A, Uliron, Albasil)
4. Sulfapyridin (例. Trianon)
5. Sulfamethylthiazol (例. Neo-diseptal)
6. p, p'-Diacetylaminodiphenylsulfon (例. Rodilon)
7. 5-Nitropyridyl-(2)-4'-nitrophenylsulfon (Dinitropyridylphenylsulfon)
8. 5-Aminopyridyl-(2)-4'-aminophenylsulfon (Diaminopyridylphenylsulfon)
9. 金屬錫 (例. エタインキシル)
10. Sn-bis(disulfanilamid)

實 驗 方 法

葡萄狀球菌感染マウスに就て試験する場合には感染方法に注意を拂ふ必要あり。

余等は、マウスに腹腔内感染を試みたる場合に於ては檢體の有效性を確實且つ恒常的に立證する成績を得ざりき。是れ腹腔内感染に於ては葡萄菌の毒力弱きが爲比較的多量の菌量 (1/100 mg, 1 M. L. D) を接種するが故ならんと推定し、次に 5% Mucin 液に葡萄菌を浮游して毒力を高め 1/10,000 mg (10 M. L. D) を腹腔内に接種して檢したるも前同様檢體の効果を確實に立證する成績を示さず。

茲に於て、靜脈内接種を試み、1/500 mg (5 M. L. D) を接種したるマウスに檢體を投與せるに初めて規則正しき成績を示し檢體の有效性を確認するを得たり。かゝる相違を示す理由を考ふるに、腹腔内接種にありては確實致死量を注射する時は概ね接種後 20 時間以内に斃死するに對し、靜脈内接種に於ては 2~4 日の間に斃死す。即ち腹腔内接種にありては極て急激なる感染經過を取るに反し靜脈内注射に於ては比較的緩徐なる感染經過を取るが爲なるべしと推測す。

諸家の文獻に徴するに、腹腔内接種によりても Sulfonamid 劑の効果を確認せるものあるを以て、菌

株の性状によつて必しも静脈内接種を必要とはせざるべきも 静脈内接種を使用する者多きは如上の理由に基くべし。

實驗方法次の如し。

人體化膿菌より分離せる溶血性 *Staphylococcus aureus* (關根) の血液寒天斜面上 18 時間培養の菌 1/500 mg (5 M. L. D) (普通ブイヨン 0.2 cc 中に浮游) を 16~18 g 雄マウスの尾静脈内に接種す。接種マウスは概ね 2~4 日平均 3 日間に全部斃死す。

接種後 1 時間目に、15% アラビアゴム液を以て乳劑となし其の 0.2 cc 中に所要量を含有せしめたる檢體を経口的に投與し、爾後毎日 1 回と同一量を投與す。(計 5 回投與)。接種後 20 日間觀察し、此の間に斃死せるものは解剖して化膿菌の有無を検し、同時に心血、肺、肝、脾、腎等より菌培養を行ひて感染死を確む。

又 20 日以上生存せるマウスは、之をクロロホルムを以て殺し剖檢と菌培養とを施行せり。

20 日乃至 40 日生存したるマウスの剖檢並に菌培養所見に徴するに、之等のマウスは外見元氣にして全く感染治癒せるが如く見ゆるに拘らず、その大多數に於て腎、肝、胸骨、腹壁等に化膿菌を認め又腎、肝、脾、心血等(主として腎)より菌を検出するものにして、剖檢並に培養上眞に感染治癒せりと認めらるマウスは約 17% に過ぎず。即ち生存マウスの大多數は Bazillenträger の状態にあるものにして、かゝる現象は連菌感染、肺炎菌感染治療實驗に於ては認められざるものなり。此の現象の考察に就ては別報に述べべし。

實 驗 成 績

一括して第 1 表に掲示せり。之を説明せば次の如し。

第 一 表 感染後 20 日生存マウス数と斃死マウスの平均生存日数

1 回の經口投與量 → 檢 體	20 mg		10 mg		5 mg		2 mg	
	生存數 試獸數	平均生 存日數	生存數 試獸數	平均生 存日數	生存數 試獸數	平均生 存日數	生存數 試獸數	平均生 存日數
p-Aminobenzolsulfonamid	3/15	6.1	4/15	7.3	1/15	4.9		
p-Aminobenzolsulfacetamid (例 Albucid)	3/14	5.2	1/15	4.1				
Sulfanilylsulfanildimethylamid (例 Uliron)	0/15	8.2	2/15	6.2	1/15	5.0		
Sulfapyridin (例 Trianon)	4/15	8.6	5/15	8.7	4/14	8.1	0/15	5.9
Sulfamethylthiazol (例 Neo-disseptal)	2/15	8.6	9/15	9.8	3/15	8.3	1/15	5.6
p, p'-Diacetylamino-diphenylsulfon (例 Rodilon)	1/15	5.0	1/15	5.6				
Dinitropyridylphenylsulfon	0/15	3.6	0/10	2.3				
Diaminopyridylphenylsulfon			0/15	3.1	0/15	3.2		
金屬錫 (例 Etainoxyl)	0/10	2.2						
Sn-bis (disulfanilamid)	1/15	3.5						
對 照 (藥劑無投與)			0/50	3.1				

註 1. 上記の檢體量投與非接種マウスは異常を示さず。

但し、感染マウスに於ては p-Aminobenzolsulfonamid 20 mg 投與により中毒症狀を呈して斃死するものあり。

2. 接種は $\frac{1}{500}$ mg 静脈内注射、檢體は接種後 1 時間、第 2、第 3、第 4、第 5 日の 5 回經口投與

3. 生存マウスの約 80% は Bazillenträger なり。

1. Sulfonamid 誘導體たる p-Aminobenzolsulfonamid (局. Sulfamin), p-Aminobenzolsulfonacetamid (例. Region, Albucid), Sulfanilysulfanildimethylamid (例. Diseptal A, Uliron, Albasil), Sulfapyridin (例. Trianon), Sulfamethylthiazol (例. Neo-diseptal) は何れも葡萄菌感染に對して奏效す。但しその程度は連菌感染に對する效果に比すれば微弱なり。
2. Sulfon 誘導體の效果は Sulfonamid 誘導體に比すれば一層劣弱にして, p, p'-Diacetylaminodiphenylsulfon (例. Rodilon) が僅に有效なるを認むるも, Dinitropyridylphenylsulfon 及び Diaminopyridylphenylsulfon は全然無效なり。上記 3 種の Sulfon¹⁸⁾ 誘導體が連菌感染に對して Sulfanilamid よりも一層強力に作用し, 又 Diaminopyridylphenylsulfon が肺炎菌感染に對し Sulfapyridin に優る效果を示すに拘らず, 葡萄菌感染に對して無效なるは注目すべき事實なり。誘導體の理化學的性狀乃至化學構造と作用菌種の 聯關性を考究する 上に於て重要なる 足場となる事實ならんと思ふ。
3. 金屬錫 (エタインキシル) 及び錫の Disulfanilamid 誘導體は無効なり。
4. 前記 5 種 Sulfonamid 劑の葡萄菌感染に對する治效力を比較するに Sulfamethylthiazol が Sulfapyridin に若干優り, Sulfanilamid と Diseptal A とが略々同等にして Sulfapyridin に次ぎ, p-Aminobenzolsulfonacetamid (例. Albucid, Region) の效力は其の母體たる Sulfanilamid に少しく劣る。p-Aminobenzolsulfonamid の $-SO_2NH_2$ を錯化する事により毒性が著減すると同時に連菌に對する作用も若干減弱するは余等¹⁹⁾ の嘗て報告せる處にして, 葡萄菌に對しても同様な事實を再認せるものなり。
5. 次に既往の報告に見る成績と余等の結果とを比較考察するに, Sulfanilamid を有效なりとする點に於て Buttle 及び協同者, Parish, 福見・土屋等の報告に一致し, 無効なりとする Mellon 等, Long 等の成績に一致せず。Diseptal A (例. Uliron, Albasil) に就ては之を有效なりとする Domagk, 福見・土屋等の成績に一致し無効なりとする Mellon 等, Long 等の報告に一致せず。

かくの如く Sulfanilamid 及び Diseptal A に就て諸家の成績の一致せざる理由を考ふるに, 此の種製劑の葡萄菌感染に對する作用が劣弱なる爲, 強力な感染を行ひたる場合或は急激なる經過の下に斃死する腹腔内感染等を施行したるが如き場合には無效の結果を示す事あるべし。Sulfapyridin 及び Sulfamethylthiazol に就ては既往の報告は何れも有效なりとするものなるも, 只充分に一致せざる處は Sulfapyridin と Sulfamethylthiazol と何れが一層有效なりやに關する點なり。

Sulfamethylthiazol が Sulfapyridin よりも著しく有效なりとするものに, Barlow and Homburger, Rake and McKee, Bliss and Otto 等の報告あり。之に對して Macdonald は兩者略々同様なりと報告し, 而して余等の成績に於ては經口 10 mg 投與にありては Sulfamethylthiazol は Sulfapyridin に著く優る效果を示したるも, 20mg 及び 5mg 投與に於ては略々同等にして, 従つて Sulfamethylthiazol が必しも Sulfapyridin に優るとは云ひ難し。

かくの如く諸家の成績が若干の相違を示せし理由を案ずるに, Rake and McKee, Bliss and Ott 等は檢體を飼料に混じて常時隨意に攝取せしむるの方法を取り Barlow and Homburger 及び Macdonald は 1 日 2 回經口投與の方法に據れり。之に對し余等は 1 日 1 回投與の方法なり。従つて若し兩製劑の體內よりの排泄速度が異なる (Sulfamethylthiazol は Sulfapyridin よりも排泄速なり) とせば, かかる投與方法の差が成績の上に當然反映すべきを以て, 兩劑の作用の優劣は投與法によつて相違を來たすことあるべし。

結 論

1. Sulfonamid 劑 (5種) は葡萄菌感染マウスに對し何れも治療効果を示すも、其の程度は連菌感染に對するに比すれば劣弱なり。
2. Sulfon 誘導體 (3種) は連菌感染に對しては極て顯著なる効果を有するに拘らず、葡萄菌感染に對しては殆ど無効なり。
3. 金屬錫及び錫 -Disulfanilamid 誘導體は無効なり。
4. Sulfonamid 劑 5種の葡萄菌感染に對する效力の強さの順位は次の如し。

Sulfamethylthiazol > Sulfapyridin > Sulfanilamid = Disseptal A > p-Aminobenzolsulfonacetamid

文 獻

- | | |
|---|--|
| 1) Domagk, G.: Deut. med. Wschr. 61, 250, 1935 | 10) 福見: 東京醫事新誌 3186 號, 1113 頁, 昭 15. |
| 2) Domagk, G.: Angew. Chemie 48, 657, 1935 | 11) Whitby, L. E. H.: Lancet II, 1095, 1938 |
| 3) Levaditi, C. et Vaisman, A.: C. r. Soc. Biol. 119, 946, 1935 | 12) Barlow, O. W. and Homburger, E.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 42, 792, 1939 |
| 4) Buttle, G. A. H., Parish, H. J., McLeod, M. and Stephenson, D.: Lancet I, 681, 1937 | 13) Rake, G. and McKee, C. M.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 43, 561, 1940 |
| 5) Parish, H. J.: Brit. Med. Jour. II, 335, 1937 | 14) Bliss, E. A. and Ott, E.: Ebenda 706, 1940 |
| 6) Domagk G.: Klin. Wschr. 16, 1412, 1937 | 15) McDonaId: Lancet I, 1157, 1940 |
| 7) Mellon, R. R., Shinn, L. E. and McBroom, J.: Broc. Soc. Exper. Biol. and Med. 37, 563, 1937 | 16) Nitti, Bovet et Hamon: C. r. Soc. Biol. 128 26, 1938 |
| 8) Feinstone, W. H., Bliss, E. A., Ott, E. and Long, P. H.: Bull. Johns Hopkins Hosp. 62, 565, 1938 | 17) Crossley, M. L., Northey, E. H. and Hultquist, M. E.: J. Amer. Chem. Soc. 60, 2222, 1938 |
| 9) 土屋・福見: 日本醫事新報 894 號, 昭 14. | 18) 秋葉・風間: 東京醫事新誌 3187 號, 1154 頁, 昭 15. |
| | 19) 秋葉・風間: 東京醫事新誌 3195 號, 1519 頁, 昭 15. |

スルファミン誘導體の葡萄狀球菌感染に對する

治效機序に就て（實驗的化學療法研究第七報）

技 師 秋 葉 朝 一 郎 囑 託 風 間 美 佐 雄

第 一 章 藥劑投與量と效果との關係

余等は前報に於て、スルファミン誘導體の葡萄狀球菌感染に對する效果は 概して劣弱なるも、同種誘導體中比較的良く奏效するは Sulfamethylthiazol 及 Sulfapyridin なることを報告せり。

而して該誘導體と雖も試獸の $\frac{1}{3} \sim \frac{1}{2}$ を救助生存せしむるに過ぎず、しかも生存マウスの大多數は完全治癒に非ずして Bazillenträger の状態にあり（後述）。

かくの如くスルファミン誘導體の效果は微弱なりと雖も、感染初期に大量を投與し若しくは感染後長期に亘つて投與すること等によつて救助率を高め且完全治癒を圖り得るものに非ざるやを尙一應検討するの必要あり。

イ. 有效量の測定

前報と同様の方法により、葡萄 5 致死量をマウスの尾靜脈内に注射し、接種後 1 時間、24 時間、2 日、3 日、4 日の 5 回藥劑を経口的に投與し、1 回の投與量を 1~20 mg とにして、有效量を検討するに第 1 表の如し。

第 一 表 有 效 量 の 測 定

1 回の投與量 檢 體	20 mg		10 mg		5 mg		2 mg		1 mg	
	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
Sulfapyridin	4/15	8.6	5/15	8.7	4/15	8.1	0/15	5.9	0/15	5.2
Sulfamethylthiazol	2/15	8.6	9/15	9.8	3/15	8.3	1/15	5.6	1/15	6.0
對 照 (無 處 置)	0/30 3.5									

註 經口投與は 5 回、 $a = \frac{\text{生存數}}{\text{試獸數}}$ $b = \text{斃死マウスの平均生存日數}$

即ち 1~2 mg の投與により生存日數を若干延長し得るも、有效と稱し得るは 5 mg 以上にして且 5, 10, 20 mg 投與の奏效度は投與量に比例せずして殆ど同様なり。此點は連鎖狀球菌、肺炎双球菌感染に對する場合と著しく異なる。

ロ. 感染初期に於ける大量投與の效果

感染初期に大量を投與して血中濃度を可及的高むれば、生體内の葡萄菌を完全に滅殺し得るに非ざるやを検せんとし、接種 1 時間前に 20 mg を經口的に投與し、接種後 4 時間目に 20 mg を投與し、第 2 及 3 日は 1 日 2 回（間隔 6 時間）、第 4 及 5 日は 1 日 1 回 20 mg を投與せり。

其の成績第 2 表の如し。

第 2 表 感染初期大量投與の効果

検 體		5 日間の 投 與 量	經 過 日 数 別 斃 死 マ ウ ス 数																生存數 試験數	斃死マウスの平均 生存日數	
			0:	1:	2:	3:	4:	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15			20
Sulfamethylthiazol		20 mg×8	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	0	1					1/10	7.0	
Sulfapyridin		20 mg×8	0	0	0	0	0	0	0	1	2	6	1	0					0/10	8.6	
對 照	Sulfamethylthiazol	5 mg×5	0	0	0	1	0	0	1	3	2	3	0	0	0	1	1	0	0	3/15	8.3
	Sulfapyridin	5 mg×5	0	0	0	0	0	1	1	1	2	2	0	0	0	0	1	2	0	4/14	8.1
無 處 置			0	2	6	6	1												0/15	2.4	

第 2 表には 20 mg 8 回投與群の對照として 5 mg 5 回投與群の成績を併示せるも、之によりて見るに 20 mg×8 = 160 mg 投與の効果は 5 mg×5 = 25 mg 投與の効果に劣り、藥劑の毒性の負荷を思はしむるものあり。而して 20 mg 8 回投與群に於ける斃死マウスを剖檢並菌培養に附するに明に菌感染死にして、かくの如く感染初期に投與可能なる最大量と與ふるも尙感染を防禦し得ざるものなり。

之を要するに Sulfamethylthiazol 及 Sulfapyridin を以てしては、生體内に侵入せる菌を一舉に撲滅する所謂 Therapia magna sterilisance は到底不可能なりと云ふべく、單に菌の増殖を抑止し居るに過ぎざるものなり。

ハ、有效量長期投與の効果

第 2 表に示す如く 5~20 mg を 5 回經口投與するに、藥劑投與期間中は斃死するもの殆ど皆無なるも投與を中止すれば、中止後 2~4 日（感染後 6~10 日）の間に斃死マウス續出し、あたかも無投與群に於けるが如し。而して此間に斃死せざるものは 20 日以上生存するもの多し。

茲に於て、若し感染後 10~15 日間の長期投與を行ひ、此間生體内の菌の増殖を抑止し置かば、生體の免疫の發生乃至は菌の病原性の低下等の要因によつて、生存率を高め且完全治癒を來たすに非ざるやを想像せしむるものあり。

よつて、有效量 5~20 mg を毎日 1 回づつ 10~15 日間の長期經口投與を試みたるに、其の成績第 3 表の如し。

第 3 表 有效量長期投與の効果

検 體	1 回の 投與量 mg	投 與 日 数	生存數 試験數	斃死マウスの 平均生存日數
Sulfapyridin	20	15	0/14	9.9
	〃	10	0/15	10.1
	10	10	5/15	4.8
	5	10	5/15	4.8
	10	5	5/15	8.7
	5	5	4/14	8.1
Sulfamethylthiazol	20	15	0/15	13.2
	〃	10	0/13	10.0
	10	10	1/10	10.9
	〃	5	9/15	9.8
對 照	/	/	0/45	3.0

之によれば有効量 10~15 回投與の効果は 5 回投與と同様なるか若くは之に劣る成績を示せり。而して 10~15 回投與群の 20 日以上生存マウスを剖檢並菌培養に附するに、菌檢出の陰性なるは僅に $\frac{1}{5}$ にして他は Bazillenträger なり。

即ち投與日數を 2~3 倍に延長するも救助率を毫も高め得ざる事實は、藥劑の葡萄菌に對する直接的障礙作用微弱にして、單に體內に於ける菌の増殖を阻止しおるに止まり菌の滅殺乃至は病原性の喪失等を招來し得ざる事を示し、又一方 10~15 日の間に於ける免疫の發生を全マウスに期待し得ざる事を示すものなり。従つて、治療群中の生存マウスは生來防禦機能或は免疫發生能力が勝れたる素質を有する爲に、微弱なる藥劑の協力を以てしても能く感染死を免れ得たるものと云ふべし。

以上本章の實驗結果を綜合するに、感染初期に大量投與を行ふも或は長期投與を行ふも Sulfapyridin, Sulfamethylthiazol 等のスルファミン誘導體は葡萄菌感染に對しては、連菌或は肺炎菌感染に對するが如き優秀なる治療效果は決して擧げ得ざるものなりと云はざるべからず。

第二章 Bazillenträger の成立に就て

葡萄菌 5 致死量の感染を行ひ之に Sulfapyridin 又は Sulfamethylthiazol の有効量を 5 回投與して 20 日以上生存せるマウスを、殺して剖檢に附し且各臓器より菌培養を試み其成績の一部を示せば次の如し。

感染後剖檢 送の日數	マウス數	全治マ ウス數	保菌マ ウス數
21	10	2	8
34	2	1	1
40	8	1	7
	20	4	16

體內に化膿竈を全然認めず且腎、肝、脾、心血等より菌を検出せずして全治と認め得るものは、20 匹中 4 匹 (20%) にして 16 匹 (80%) よりは菌を検出せり。此の中化膿竈を肉眼的に認めずして腎より菌を検出せるは僅に 2 匹にして、他の 14 匹にありては主として腎次いで胸骨、肋骨、肝、腹壁等に化膿

竈を認めたり。菌は腎より全數に於て多量に檢出し、肝及脾に於ては陰性なるか或は檢出するも少量、又稀に心血に證明せるものあり。

かくの如く、全治せずして外見上健康なる所謂 Bazillenträger に移行する機構に就て考察するに、元來生存マウスは斃死マウスに比し防禦機能の優れたる素質を有するものなりと雖も、藥劑の菌障礙作用が微弱なる爲體內の菌を絶滅せしむには至らざるも、しかし菌の増殖を抑止する爲全身感染は成立せずして抵抗の比較的弱き部位 (腎の如き) に限局性感染竈が成立するに至り、又一方局所感染の成立と共に全身免疫の發生を見、茲に於て生體と菌との間に平衡狀態を來たし、菌を體內に保有しつつも全身感染を惹起するに至らざる所謂 Bazillenträger の成立を見るならんかと考へらる。しかしながら又一方、生體内の菌が藥劑と免疫體との障礙作用とによつて病原性の低下を來たして、生體と菌との平衡狀態に達する場合も考へざるべからず。

茲に於て、效力不十分なる藥劑投與による Bazillenträger 成立の機構を解明する爲には、保菌マウスに於ける免疫發生如何と保菌マウスより分離せる葡萄菌の Virulenz を検討せざるべからず。

イ. 免疫の發生の有無

感染後藥劑の有効量を投與して 20 日以上生存したるマウスに、初感染と同様 5 致死量の葡萄菌を注射して 2 週間觀察せり。再感染に使用せるマウスは初感染後 21 日を経たるもの 8 匹、28 日を経たるもの 7 匹、41 日を経たるもの 4 匹計 19 匹なり。

再感染群の生存率及斃死マウスの平均生存日數を、對照として同時に施行せる初感染群の夫れと比

較するに、明に再感染群に於て免疫の發生し居たる事實を認むる事を得（第4表參照）。

第 四 表 免疫發生の有無試験

	生存数 試験数	生存率	斃死マウスの 平均生存日数
感染治療後再感染群	5/19	26.3%	6.1
對 照 群(初感染群)	0/10	0	2.6

マウスの尾靜脈内に注射し、又對照として原菌株の同一條件培養の $1/1000$ 白金耳を注射し、以て兩者の斃死率及斃死マウスの平均生存日数を比較せり。

分離菌株の個々に就て見るときは、毒力低下せりと思はるゝもの及減弱せずと認めらるゝものありて一定せずと雖も、11株の總數に就て見るときは次表に示す如く分離株接種マウスの斃死率は 81.8%にして、原菌株接種マウスの斃死率 97.1% に比較すれば、軽度ながら菌の毒力の減弱を示すもの

第 五 表 分離株の毒力

	斃死数 試験数	斃死率	斃死マウスの 平均生存日数
分離株	45/55	81.8%	3.9
原菌株	68/70	97.1%	3.1

註 分離株は各株につきマウス 5 匹を使用せり。

と思考す。

以上イ及ロの實驗結果を綜合して考察するに、效力不充分なる藥劑投與による Bazillenträger の成立は、主として免疫の發生に基因するも同時に菌の毒性の低下も亦其 1 因子を爲すものと思考す。

第 三 章 葡萄狀球菌のマウス體内に於ける消長より見たる作用機序の考察

葡萄菌の $1/10$ 致死量を靜脈内に注射せるマウス群と 5 致死量を注射せるマウス群とに就き、接種後 1 時間、3 時間、5 時間、24 時間、2 日、3 日、4 日後にクロロホルムを以てマウスを殺し、肉眼的に化膿竈の有無を検し且心血は其 1 白金耳量を以て、肺、肝、脾、腎等は其剖面を以て平板培養基面に塗抹して培養し、菌の消長を検せり。

イ. $1/10$ 致死量 ($\frac{1}{50,000}$ 白金耳量) 靜脈内接種の場合

第 6 表に示せる如く、接種後 1 時間以内に流血中の菌は殆ど全部肝、脾の如き網狀織内被細胞系器

第 六 表 $1/10$ 致死量接種マウス體内の菌の消長

自 接 種 至 屠 殺 經 過 時 間	感 染 非 成 立 マ ウ ス							感 染 成 立 マ ウ ス						
	健康 状態	マウス 匹 数	心血	肺	肝	脾	腎	健康 状態	マウス 匹 数	心血	肺	肝	脾	腎
1 時間	良	5	±	±	+	+	—							
5 "	良	5	—	±	+	+	—							
24 "	良	4	—	—	±	+	—	良	1	—	±	+	+	±
2 日	良	4	—	±	±	±	—	良	1	—	—	±	+	±
4 "	良	5	—	—	—	±	—							
6 "	良	5	—	—	—	—	—							

註 ±……平均集落數 0.2~2 +……平均集落數 10~50 ±……平均集落數 200~500
 ±……" 數個 +……" 60~200 ±……密集集落

官に抑留され心血、肺、腎には菌を殆ど檢出せず、而して肝及脾中の菌は 5 時間後に於て増加も減少も示さず略々現状維持の状態に在り。24 時間後には、大多數のマウスにありては肝、脾中の菌は減少し、2~4 日後には體内より菌全部消失して感染を免かれたるを示すも、極少數のマウスにありて

は、24～48 時間後に肝、脾に於て菌減少せざるのみならず腎に於て著しき増殖を示し感染の成立を認む。

ロ. 5 致死量 ($1/1000$ 白金耳量) 静脈内接種の場合

45 匹のマウスに就て觀察するに 24 時間後に於ては僅に 2 匹斃死したるのみにて他は元氣なるも 2 日後には總體に元氣不良となり、3 日後には重症の狀を示し斃死するもの續出す。経過時間毎に、生存せるマウスを屠殺せるものと斃死又は頻死マウスとに就て施行せる剖檢所見並菌培養所見を表示するに第 7 表の如し。

第 7 表 5 致死量接種マウス體内の菌の消長

接種後の 経過時間	屠 殺 マ ウ ス									斃 死 マ ウ ス							
	健 状	康 態	マ ウ ス 数	膿 瘍	心 血	肺	肝	脾	腎	マ ウ ス 数	膿 瘍	心 血	肺	肝	脾	腎	
1 時間		良	5	—	±	±	冊	冊	±								
3 ”		良	5	—	±	+	冊	冊	+								
5 ”		良	5	—	±	+	冊	冊	+								
24 ”		良	5	—	±	±	±	冊	冊	2	—	冊	冊	冊	冊	冊	
2 日	稍々不良	不良	5	+(N)	±	±	+	冊	冊	4	+(N)	冊	冊	冊	冊	冊	
3 ”		不良	3	+(N)	±	±	+	冊	冊	6	+(N)	冊	冊	冊	冊	冊	
4 ”		不良	1	+(N)	—	—	—	—	冊	2	+(N)	冊	冊	冊	冊	冊	

膿瘍の項中 (N) は膿瘍が腎にのみ認められたるを示す。

(イ) の場合の 50 倍量の菌を接種せる今回の場合に於ては、接種後 5 時間迄流血中に少數の菌を検出し又肺及腎にも少數検出するも、多量に存在するは肝及脾なり。

屠殺マウスにつきて見るに、24 時間後には肝及脾に於ては菌が減少するに反し腎に於ては明に菌の増殖を示す。2 日後には腎に於ける増殖は一層顯著となるも肝及脾に於ては増加を見ず。3 日後に重症の狀態にあるものを屠殺するに、腎肝脾肺心血等に多量の菌を検出し、全身感染の成立せるを示し、斃死マウスと同様なり。

之に依りて見るに、静脈内に接種されたる葡萄菌は、肝及脾に於ては増殖せず抵抗力の弱き腎に於て先づ限局性感染を惹起して増殖し、次で全身感染を惹起するものならんと思考す。

ハ. 5 致死量接種後 Sulfamethylthiazol を投與せる場合

1 群のマウスに 5 致死量を接種し、1 時間後に Sulfamethylthiazol 20 mg を経口的に投與し、爾後毎日 1 回 4 日間計 5 回の投與を試み、該マウス群の 1 部を接種後 1 時間、5 時間 (第 1 回投與 4 時間後)、24 時間 (第 2 回投與前)、2 日、4 日、6 日、9 日、11 日毎に屠殺して菌培養を施行せり。

其成績は第 8 表に掲示せるも、同表には比較の便宜上既述の $1/10$ 致死量及 5 致死量感染マウスに於ける所見をも摘録併示せり。

之に就て見るに治療群の所見に於て特異なるは、接種 5 時間後 (藥劑投與 4 時間後) の肝及脾に於ける菌數が非治療群 (對照群 I) に比し著しく減少せる點にして、 $1/10$ 致死量接種群 (對照 II) よりも寧ろ少數なる事實なり。

之 Sulfamethylthiazol の作用なりとせざるべからず。然らば Sulfamethylthiazol の殺菌作用に因るものなりや。

殺菌作用に因るものとせば、最初より菌數の少なる心血、肺、腎等に於ける菌の消滅は肝及脾より

第 八 表 感染治療群と非治療群との菌の消長比較表

接種後の経過時間	5 致死量接種・治療群					對 照 I 5 致死 量 接 種 群					對 照 II 1/10 致死量接種群				
	心血	肺	肝	脾	腎	心血	肺	肝	脾	腎	心血	肺	肝	脾	腎
・ (1) 時間	±	±	卅	卅	±	±	±	卅	卅	±	±	±	+	卅	—
5 ”	±	±	+	+	+	±	+	卅	卅	+	—	±	+	卅	—
・ 24 ”	±	±	+	+	±	±	±	±	卅	卅	—	—	±	+	—
・ 2 日	±	±	±	±	±	±	±	+	卅	卅	—	—	±	±	—
・ 4 日	±	±	±	±	±	卅	卅	卅	卅	卅	—	—	—	—	—
6 日	±	—	±	±	±	感 染 死					非 感 染				
9~11 日	—	—	—	—	—	→ 全治 ⁽²⁾ (6%)									
	±	±	+	卅	卅	→ 斃死 ⁽²⁾ (68%)									
	—	—	—	—	卅	→ Bazillenträger ⁽²⁾ (26%)									

註 (1) Sulfamethylthiazol 20 mg を投與せる日を示す (5 回).

(2) 有効量 5~20 mg×5 投與の平均.

も一層顯著なるべき筈なるも事實は然らずして、肝及脾に於てのみ菌數の減少を認む。従つて、肝及脾に於ける顯著なる菌の減少は、Sulfamethylthiazol と肝、脾の喰菌機能との協同作用にありと推定するを妥當とすべし。然りとせば Sulfamethylthiazol が網狀織内被細胞の機能を賦活せしめて喰菌現象 (Phagocytose) を増強せるものなりや或は菌に障害を與へて喰菌せられ易からしめて Phagocytose を顯著ならしめたるものなりや。

Sulfonamid 劑の喰菌現象増進に關する諸家の報告に徴するに、網狀織内被細胞の賦活を主張する研究報告も若干認めらるゝも、大多數の研究者 (Domagk, Schlossberger, Heubner, Neufeld u. Bär 等) は Sulfonamid 劑の菌に及ぼす直接的障害作用を本態と爲せり。余等も又同様の見解を懷くものなり。

上記の如く、5 時間後に於て肝脾中の菌の顯著なる減少を認めたる後、藥劑投與期間中及投與中止後 2 日迄は全器官中の菌は漸次減少し、かくて致死量以下接種群に見る如く全治するに至るやを思はしむるも、藥劑投與中止後 5 日となり體內の藥劑消失すると共に、殘存せる菌は漸次復活し來たり主として腎に於て増殖顯著となり又肝、脾、肺、心血等にも多數に證明せるゝに至り、遂に全身感染の下に斃死するもの大多數なり (5~20 mg×5 投與の平均斃死率は 68%)。而して約 32% のマウスは感染後 20~40 日間生存し、之を屠殺して剖檢並菌培養を行ふに、其大多數 (26%) は腎、肝、骨等に膿瘍を認め且腎、肝等より菌を検出し (Bazillenträger)、全治せるものは約 6% (生存マウスの約 20%) に過ぎず。

以上本章の實驗により、Sulfamethylthiazol の菌増殖阻止作用と喰菌現象増進作用とを生體內に於て立證し得たり。

結 論

1. 菌感染に對しスルファミン誘導體中最有效なる Sulfapyridin 及 Sulfamethylthiazol を用ひ、之を感染初期に大量を投與し或は有効量を比較的長時日 (10~15 日) 投與し、以て治効率を高め得るやを検したるも、菌感染に對しては到底優秀なる効果を擧ぐる事能はず。従つて特效藥の出現は今後の研究に俟たざるべからず。

2. Sulfamethylthiazol 及 Sulfapyridin の有効量を以て治療したる際、菌感染マウスの $\frac{1}{3}$ ~ $\frac{1}{2}$

は斃死を免かるゝも其の大多數(80%)は Bazillenträger にして全治せるものは僅少なり。茲に於て、效果不充分なる藥劑投與に因る Bazillenträger 成生の機構を検討し全身性免疫の發生(主要因)と限局性感染竈内の菌の病原性の低下(弱度)と相俟つて生體と菌との平衡狀態に達し、體内に菌を保有しつゝも全身感染を免かるゝに至るものなりとの所見に達せり。

3. 葡萄菌感染後 Sulfamethylthiazol を投與せる治療群と非治療群とに就き、經過時間別に一部のマウスを屠殺して各器官より菌培養を行ひてマウス體内に於ける葡萄菌の消長を検し、Sulfamethylthiazol の菌増殖阻止作用と喰菌現象増進作用とを生體内に於て立證し得たり。

スルフォンアミド剤の毒性に関する調査報告

第一報 スルフォンアミド剤の毒性に関する文獻的考察

技 師 寺 田 安 一

昭和十六年二月十三日附衛發第二九號を以て衛生局よりスルフォンアミド剤の毒性に關し照會あり。尙口頭を以て文獻調査報告をも要求せられしを以て、本報告を二報に分ち、第一報をスルフォンアミド剤の毒性に関する文獻的考察とし、第二報をスルフォンアミド剤の毒性に関する實驗報告とす。

第 一 報 目 次

第一章 緒 言(文獻其一)

第二章 實驗動物に對する致死量(文獻其二)

第三章 本剤の毒作用に就て

第一節 神經障害

第一項 動物實驗

第二項 臨牀報告

一 頭 痛

二 耳 鳴

三 倦 怠

四 眩 暈

五 神經興奮

六 精神沈鬱

七 視神經障害

八 精神障害

九 末梢神經障害

小 括

第二節 胃腸障害

第一項 動物實驗

第二項 臨牀報告

第三節 體溫障害

第一項 體溫下降及解熱作用

一 動物實驗

二 臨牀報告

第二項 發熱作用

第四節 皮膚障害

第五節 血液障害

第一項 チアノーゼ

第二項 スルフヘモグロビン血症

第三項 メトヘモグロビン血症

第四項 ヘマトボルフィリン

第五項 赤血球障害

第六項 白血球障害

小 括

第六節 肝臓障害

第七節 腎臓障害

第八節 其 他

第一項 アチドージス

第二項 精蟲形成障害

第三項 循環器障害

第四項 呼吸器障害

第四章 總括並外國の取扱態度に就て

文 獻 其 三

第 一 章 緒 言

本剤は今世紀の所産物にして一九〇八年 Gelmo がパラアミノベンツオールスルフォンアミド即ちスルファニールアミドを合成報告し、續いて翌一九〇九年 Hörlein, Dressel 及 Kothe が I. G 色素工場でスルフォンアミド及び其置換體を有するアツオ色素化合物を合成發表せし時に其發展の歴史が始まりたり。

然れども當時に於ては、尙其醫學的價値を認めらるるに至らずして、アツオ化合物のみ其染色能力の優秀さに依りて染色業界の寵兒となりたり。

其後一九一三年に至りて Eisenberg がクリソイデン (2・4・ジアミノアツオベンツオール)の殺菌作

用を認め、翌一九一四年 Tchichibabin & Zeide がピリジン (フェニール 2・6・ジアミノピリジン) を合成し、Ostromyslensky が該薬品の尿路殺菌作用を認め、一九一七年 Jacobs 及び Heidelberger が Gelmo に倣ひてパラアミノベンツオールスルフォンアミドを作り、一九一九年に至りてヒドロクプレインとヒドロクプレイジンを持てるアツオ色素の一群を作り、Martha は試験管内實驗にて其等化合物の殺菌作用を認めたり。斯くの如く本剤の細菌學的作用が漸次認めらるるに至りて後、一九二〇年 I. G. 色素工場が 2・4・ジアミノアツオベンツオール 4' スルフォンアミド (現在の赤色プロントジール) の英國特許を獲得し、更にドイツ國が I. G. 會社の Fritz Mietzsch Joseph Klarer に一九三二年十二月二十五日付を以て 4' スルフォンアミド・2・4・ジアミノアツオベンツオールの鹽酸鹽の特許を與へ、一九三五年一月二日之を公表す。又之が臨牀報告に就ては一九三三年五月十七日 Düsseldorf に於ける皮膚科學會の席上 Förster が現在の赤色プロントジールをストレプトツォンなる名を用ひて發表せるを最初とす。其後 Grütz, Veil, Püschel 及び Gmelin 等の報告出でて漸次臨牀家の注視する處となり、而して後一九三五年二月十五日付のドイツ醫學週報誌上に掲載されたる Gehard Domagk の細菌學的研究報告に依りて赤色プロントジールの効力が明瞭となりて、世界の醫學界を驚嘆せしめ、醫家の研究は此一點に集中され、遂に現在の如きスルフォンアミド劑時代が出現するに至る。

今其後の發展の跡を述べれば次の如し。

A. Girard がルピアツオールの合成に成功し、一九三四年六月二十一日付を以て佛國特許を獲得す。而して Levaditi et Vaisman が此細菌學的作用を一九三五年五月六日の科學會に於て報告す。

又 Domagk は前記赤色プロントジールの難溶性を可溶性とすべく研究し、遂に水溶性プロントジールの合成に成功し、之を一九三五年七月四日ケーニツヒスベルグにて發表す。

更に同年の終り頃 Tréfouëls, Nitti et Bovet は此アツオ化合物が體內にてパラアミノベンツオールスルフォンアミド (スルファニールアミド) に分解する事を證明し、Fourneau が其鹽酸鹽の治療効力の大きな事を發表してより、俄然本劑研究上一大轉換を招來し、茲に一九〇八年 Gelmo 發見以來顧られざりしスルファニールアミドが再登場し、而も其特許品たらざる事が幸して、忽ち世界醫學界並に製藥界を風靡し、其市販名たるや記憶に暇なき状態なり。即ち吾人の知る範圍に於いても、外國名プロンチリン・ストレプトチツド・白色プロントジール・リソコツチン・プロンタルビン・日本名テラボール・ゲリゾン・ルジール・白色アクチゾール・ボンヂール・プロセプチン・プレニン等にして我藥局方名はスルファミン、米國にてはスルファニールアミドと云はれ一般に此名を以て通稱とさる。

而して其後發表されし新藥は總て該劑の置換誘導體にして、一九三六年に Goissedet 等がセプタジン或はプロセプタチンと稱するパラベンチールアミノベンツオールスルフォンアミドを合成し、其効力はスルファニールアミドに匹敵すと發表し、續いて彼等はゾルセプタジンと稱する可溶性物質を合成發表せり。

一九三七年に至りては米國の Rosenthal がヂスルファニールアミド及びジアミノヂフェニールスルフォンのフォルムアルデヒドスルフォキシール酸ナトリウムの合成を發表す。前者はヂズロンとして販賣せられ日本名をアルバジール C と稱す。Domagk は更に此ヂズロンをヂセプタール C と稱し、其一メー置換體をヂセプタール B と稱し、更に二メチル置換體をヂセプタール A と稱して其効力を發表す。此ヂセプタール A こそ有名なるウリロン (ウレロン) にして日本にてはアルバジール・ウリノーゲン・ユーロン・ヂセプタール・ネオアドロンとして販賣さる。又ヂセプタール B は外國名ネオウリロン、日本名アナビオンと稱さる。以後便宜上外國名を以て記載すべし。更に佛國にてはバステール研究所の Fourneau, Tréfouël, Nitti et Bovet がロデロンと稱する 4・ヂアセチールアミノヂフ

エニールスルフォンを發表し、英國の Buttle 等はジアミノデフェニールズルフォン及びデニトロデフェニールズルフォンの効力を報告せり。

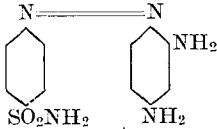
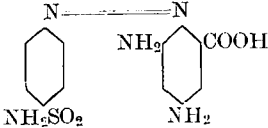
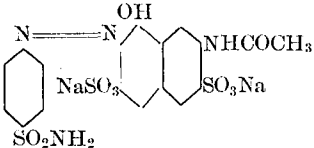
又一九三八年には英國の Whitby が有名なるスルファピリヂン即ち 2(パラミノベンツオールスルフォンアミド)ピリヂンを發表し、M 及び B 六九三、或はデヂナンとして販賣し、ドイツ國にてはオイバジンとして販賣す。我國に於ては全然獨自の研究に依りて、津田・鈴木兩氏が昭和十四年之が合成並研究を發表し、現在アヂプロン及びトリアノンとして販賣さる。又ドイツの M. Dohrn u. P. Diedrich がアルブチツドと稱するパラミノベンツオールスルフォンアセチルアミドを發表す。本品はスルフォンアミド劑中最優秀品と云はるるものにして、日本にてはネオボレオン・レギオンとして販賣さる。

更に一九三九年に至りて津田鈴木兩氏がスルファメチールチアゾールの効力を報告し、ネオヂセブタールとして販賣す。ハンガリーに於ても Fischer の報告ありて同劑を同年夏よりウルトラセブチールとして販賣せる由なり。又同年十一月には米國の McKee, Rake, Greep and Dyke 等がスルファチアゾールの研究を發表す。

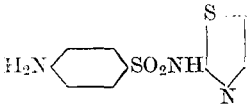
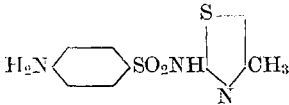
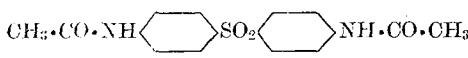
其他本邦に於てはホノカジール又はナルロンと稱する四基のスルフォンアミド劑、及びネオボンジールと稱するヘキソーゼとスルファニールアミドとの結合體が市販に出づ。

以上の如く毎年新藥が續々發表さる。現在に於ても尙小官の知らざる新藥の發表があるものと考ふるも之を以て便宜上一區劃とし、之が毒性に關する文獻を集録せり。尙第一表にて以上を總括表示し參考に供す。尙其排列順序は化學構造式に従ふ。

第 一 表 スルフォンアミド劑一覽表

化學名並化學構造式	販 賣 名		合 成 者 氏 名	同 左 發 表 年 月 日	研 究 報 告 者 氏 名	同 左 年 月 日
	外 國 名	日 本 名				
4'-Sulfamido-2,4-diaminoazobenzol (Sulfamidochrysoidin) 	Prontosil		Fritz Mietzsch u. Joseph Klarer	1920	Foerster	1933
	Prontosil rubrum				Gerhord Domagk	1935 2.15
4'-Sulfamido-2,4-diamino-6-carboxy-azobenzol 	Rubiazol		A. Girard		Levaditi et Vaisman	1935 5.6
Dinatriumsalz der 4'-sulfamidophenyl-2-azo-7-acetylamino-1-oxynaphthalin-3,6-disulfonsäure 	Neoprontosil				Gerhard Domagk	1935 7.4
	Prontosil Soluble					

P-Aminobenzolsulfonamid(Sulfanilamid)	Prontylin Streptocide Prontosil Album Lysococcine Prontalbin 1162 F	テラボール ゲリゾン ルジール 白色アクチ ーゾール ボンデール プロセプチ ン ブレニン	Gelmo	1908	Tréfontès Nitti Bo- vetet Four- enean	1935
Sulfanilamid-glucosid $C_6H_{11}O_5 \cdot NH \text{---} SO_2NH_2$		ネオボンジ ール			市川篤二 峰永六郎	昭和 14年
P-Benzylaminobenzolsulfonamid $\text{---} CH_2 \text{---} HN \text{---} SO_2NH_2$	Septazine Prosepta- zine				Goissedet, P. Despois, R. Gailliot, P. et Mayer, R.	1936
Dinatriumsalz der P-r.Phenylpropylamino) benzolsulfonamido α , r-disulfonsäure $\text{---} CH \text{---} CH_2 \text{---} CH \text{---} HN \text{---} SO_2NH_2$ $SO_3Na \quad SO_3Na$	Solusepta- sin				Goissedet, P. et Des- pois, R.	1936
4-(4'-Aminobenzolsulfonamid)benzolsulfon- amid (Sulfanilysulfanilamid) $H_2N \text{---} SO_2NH \text{---} SO_2NH_2$	Disulon	アルバジ ールC			Rosenthal Gerhard Domagk (Disseptal C と云ふ)	1937 1937
4-(4'-Aminobenzolsulfonamid) benzolsulfon- monomethylamid $H_2N \text{---} SO_2NH \text{---} SO_2NH \cdot CH_3$	Neouliron	アナビオン			(Disseptal B と云ふ) Gehard Domagk	1937
4-(4'-aminobenzolsulfonamid) benzolsulfon- dimethylamid $H_2N \text{---} SO_2NH \text{---} SO_2N(CH_3)_2$	Uliron (Uleron)	アルバジ ール ウリノーゲ ン ユーロン ボレオン デセプター ル ネオアドロ ン			Disseptal A と云ふ Gehard Domagk	1937
Di-4-(4'-Aminobenzolsulfonamid) benzol sulfoharnstoff $H_2N \text{---} SO_2NH \text{---} SO_2NH \text{---} CO$ $H_2N \text{---} SO_2NH \text{---} SO_2NH$		ホノカジル ナルロン			秋葉朝一郎 並 風間美佐雄	昭和 14
P-Aminobenzolsulfonacetylamid $H_2N \text{---} SO_2NH \cdot CO \cdot CH_3$	Albucid	ネオボレオ ン レギオン			M. Dohrn P. Diedrich	1938
2-(P-aminobenzolsulfonamid) Pyridin (Sulfapyridin, Sulfanilamidpyridin) $H_2N \text{---} SO_2NH \text{---} \text{Pyridin}$	Dagenan (M. & B. 693) Eubasin	アデプロン トリアノン			Whitby 津田, 鈴木	1938 昭和 14

2-Sulfanilamidthiazol (Sulfathiazol)					Mc. kee, Bake, Greep et Dyke	1939 11
						
2-Sulfanilamid-4-methylthiazol (Sulfamethylthiazol)	Ultraseptyl	ネオダセブ ダール			津田, 鈴木	昭14 3
						
4,4'-Diacetylaminodiphenylsulfon	Rodilone				Fourneau- Tréfouël, Nitti Bovet	1937
						

文 献 其 一

- 1) 秋葉朝一郎・風間美佐雄・東京醫事新誌 第3161
號12昭和14年11月。
- 2) Bauer, H., & Rosenthal, S.M.: U. S. Pub.
Health Reports, 53, 40, 1938.
- 3) Buttle, G. A. H., Stephenson, D., Smith,
S., Dewing, T. & Forster, G.F.: Lancet I
1331, 1937.
- 4) Dohrn, M. & Diedrich, P.: München
Med. Wchnschr. 85Jg. 2017, 1938.
- 5) Domagk, G.: Deutsche Med. Wchnschr.
61. 250, 1935.
- 6) Domagk.: Angewandte Chem. 48, 657,
1935.
- 7) Domagk, G.: Klin. Wschr. 16Jg. 1412,
1937.
- 8) Eisenberg, P.: Zentralbl. f. Bakt. Abt.
71, 420, 1913.
- 9) Fischer: Schweiz Med. Wschr. 666, 1940.
- 10) Förster: Zentralbl. f. Haut u. Gesch-
lechtskr. 45, 549, 1933.
- 11) Fourneau, E., Tréfouël, J., Tréfouël, Mme.
J., Nitti, F., et Bovet, D.: Compt. rend.
Acad. Sc. 205, 299, 1937.
- 12) Gelmo, P.: J. Prakt. Chem. 77, 369, 1908.
- 13) Gmelin L.: München Med. Wchnschr.
82, 221, 1935.
- 14) Goissedet, P., Despois, R., Gailliot, P., et
Mayer, R.: Compt. rend. Soc. de biol.
121, 1082, 1936.
- 15) Goissedet, P., et Despois, R.: Ibid. I.
- 16) Grütz, O.: Zentralbl. f. Haut u. Gesch-
lechtskr. 49, 300, 1934.
- 17) Grütz, O.: Med. Klin. 30, 52, 1934.
- 18) Heidelberger, M. & Jacobs, W. A.: J. A.
Chem. Soc. 41, 2131, 1919.
- 19) Hörlein, H., Dressel, O. & Kothe, H.:
Deutsches Reichpatent, 226, 230, 235, 239,
240, 594, 775, 1909-10.
- 20) 市川篤二・峰永六郎・體性26卷10號昭和14年。
- 21) Jacobs, W. A. & Heidelberger, M.: J. A.
Chem. Soc. 39, 2418, 1917.
- 22) Levaditi, C. & Vaisman, A.: Compt. red.
Acad. de Sc. 200, 1694, 1935.
- 23) McKee, Rake, Greep & Dyke: Proc. Soc.
exp. Biol. & Med. 42, 417, 1939.
- 24) Ostromyslensky, I. I.: The Scientific
Basis of Chemotherapy. New York,
Inter-American Publishing Co. 1926, Pt. 7.
- 25) Puschel, E.: Fortschr. d. Therap. No. 20,
96, 1935.
- 26) Rosenthal, S. M., Bauer, H., & Branham,
S. E.: U.S. Pub. Health Reports, 52, 662,
1937.
- 27) Tchichibabin, A.E. & Zeide, O.A.: J. Russ.

- Physiol. chem. Soc. 46, 1216, 1914. 年3月.
- 28) Tréfouël, J., Tréfouël, Mme. J., Nitti, F., 30) Veil, W. H.: Therap. d. Gegenw. 75, 212, et Bovet, D.: Compt. rend. Soc. de Biol., 1934.
- 120, 756, 1936. 31) Whitby, L. E. H.: Lancet I. 1210, 1938.
- 29) 津田恭介・鈴木寛一・藥學誌第59卷3號昭和14

第二章 實驗動物に對する致死量

元來藥物の毒性の總てを動物實驗に依りて知るは不可能事にして、只其一端を知り、全般を推察するに過ぎざるなり。特にスルフォンアミド剤は其二・三を除く大部分が水に難溶性なるに因り、其毒性を同ふは益々困難なり。從ひて茲に述ぶる各藥劑の致死量に依りて其毒性を判斷せんとせば大なる誤謬に陥るべき事を豫め認識せられ度し。

赤色プロントジール

Domagk⁽¹⁾ は本劑の大量を實驗動物に經口投與せば、動物が吐出するを以て其致死量を決定し得ざるに依り、本劑は比較的無毒なりと考へたれども、Buttle⁽²⁾ 等はマウスの體重 1 kg に就き 1.25 g を經口投與せば其 $\frac{2}{3}$ を致死せしむるを以て、此量をマウスに對する致死量なりと考へ、Halpern⁽³⁾ も亦之に賛成し、更にラツテはマウスより感受性弱く、犬は4倍強く、モルモットはマウスと同じと報告せり。又秋葉氏⁽⁴⁾ は體重 18~20 g のマウスに對する經口的致死量を 20 mg と報告し、此アルカリ溶液を皮下注射するも吸収されざるに依りて、其致死量を決定し得ずと云ふ。

即ち本劑は經口的致死量のみ測定され、其量は大體マウス體重 20 g に就き 20~25 mg なり。

水溶性プロントジール

Domagk⁽⁵⁾ は本劑の毒性を餘り記載せざれども、Raiziss⁽⁸⁾ 等は家兎ラツテに對し無害なりと云ひ、Feinstone⁽⁹⁾ 等も亦之を認めたるも Barlow⁽⁶⁾ は皮下注射に依る 50% 致死量をマウス體重 1 kg に就き 5 g 以上なりと報告す。秋葉氏⁽⁴⁾ 等は 18~20 g のマウスに對する致死量(皮下注射)を 100 mg とし、寺坂氏⁽⁷⁾ 等はマウス體重 10 g に就き 55 mg なりと云ひて大體同じ結果を得たり。尙同氏等はカナリヤ(體重 10 g 前後)に對する致死量(皮下注射)は 75 mg なりと云ふ。

以上に依りて皮下注射に依る本劑のマウス(體重約 20 g)に對する致死量は約 100 mg なる事を知れり。

スルフェニールアミド

本劑の致死量に關する研究結果は各學者に依り區々たり。Buttle⁽²⁾ 等は之をアラビヤゴムに依りて乳劑とし、マウスに經口投與せば、其 50% 致死量は體重 1 kg に就き 5 g 以上なりと報告し、Halpern⁽³⁾, Barlow⁽⁶⁾ & Molitor⁽¹⁰⁾ 等も亦之に賛同す。然るに Dyke⁽¹¹⁾, Marshall⁽¹²⁾ & Feinstone⁽⁹⁾ 等はマウス體重 1 kg に就き 3~4 g なりと云ひ。秋葉氏⁽⁴⁾ 等は 18~20 g のマウスに對し 200 mg なりと報告し、土屋氏⁽¹³⁾ 等は 80 mg (マウス體重 20 g) なりと報告す。

又之を酸に溶解せしめ皮下注射せる場合には、秋葉氏⁽⁴⁾ は 100 mg (マウス體重 18~20 g) と云ひ、寺坂氏⁽⁷⁾ は體重 10 g に就き 20 mg なりと云ふ。又辻氏⁽¹⁴⁾ は 10 g のマウスに對する致死量を 33.8 mg なりと報告す。

更に又橋本氏⁽³⁰⁾ 等は 20 g のマウスを用ひ其腹腔内注射に依る致死量を 10 mg、靜脈内注射に依る致死量を 9 mg と報告す。

元來藥物の毒性の強度は種々なる條件に左右さるるものにして、一般に非經口投與の場合は經口投

與の場合よりも毒性強く、腹腔内注射の場合は皮下投與の場合よりも其毒性強し。(辻氏⁽¹⁴⁾). 溶劑の相異(アラビヤゴム乳劑・オリーブ油乳劑・酸及びアルカリ溶液・並に水溶液其他)に依りても亦各毒性を異にする事あるべし。又使用せし藥劑は同一名なりとも雖も、其化學的純度は同一ならざるべく、特に其注射藥と稱するものの製造法には大なる相異あるものの如し。更に又使用せし動物の發育狀態並に實驗時期等に依る動物の抵抗力の相異等に依りて其結果が相異す⁽¹⁰⁾。斯く考ふれば上述の如き致死量の相異は當然なり。

茲に特記すべき問題は、市販注射藥中に其溶劑としてデエチーレングリコール及びエチーレングリコール等が含有さる事にして(業者は之を明言す)。本溶劑は後述の如く((17), (18) 並に第4章参照) 米國に於て多數の人命を奪ひたる恐るべき毒物にして、辻氏⁽¹⁴⁾ は市販テラボール注射の毒性を自家製品と比較せしに約5倍にして、其毒性は大體前述の溶劑の毒性なりと考へ得らると云ふ。從ひて本邦に於ても亦諸外國同様速かに禁止さるべきものなりと考ふ。

尙 Halpern⁽³⁾, Molitor⁽¹⁰⁾, Marshall⁽¹²⁾ & Raiziss⁽¹⁵⁾ 等は家兎はマウスよりも感受性強しと云ひ、Molitor⁽¹⁰⁾ & Murayama⁽¹⁶⁾ 等はラッテはマウス及び家兎よりも抵抗力強しと云ふ。又 Halpern⁽³⁾ はモルモットは家兎と其感受性を同じくし、犬も大體同様なりと報ず。

ベンチールスルフェニールアミド

本劑は頗る難溶性なる故、Halpern⁽³⁾, Raiziss⁽⁸⁾, Feinstone⁽⁹⁾, Molitor⁽¹⁰⁾ & Goissedet⁽¹⁹⁾ 等はマウス・ラッテ・モルモット・犬に經口投與するも害なしと云ふ。但し Molitor & Robinson⁽¹⁰⁾ は本劑の浮游液をマウス腹腔内に投與せば、其 50% 致死量は體重 1 kg に就き 15 g にして、ラッテに對しては 9 g なりと云ふ。

デセプタール類

本劑も亦水に難溶なるに依りて、Barlow⁽⁶⁾, Feinstone⁽⁹⁾ & Domagk⁽²⁰⁾ 等はマウス體重 1 kg に就き 32.5 g を經口投與するも尙害作用を認めずと云ひ、Raiziss⁽⁸⁾ 等は家兎體重 1 kg に就き 10 g 經口投與するも害なしと報告す。從ひて Domagk⁽²⁰⁾ はウリロンはラッテ・家兎・猫・犬に比較的無害なりと考へたり。秋葉氏⁽⁴⁾ も亦經口投與に依る致死量測定不可能なるを認めしが、只デズロンのみ可能にして、18~20 g のマウスに對する其致死量は 200 mg なりと云ふ。然るに土屋氏⁽¹³⁾ はウリロンの致死量をマウス 1 kg に就き 6 g なりと報告す。然れども大勢よりして之を考ふれば土屋氏の斯る報告に聊か疑問を懷くものにして、其經口的致死量測定は不可能なるべし。

之に反して之をアルカリ溶液とし、皮下に注射せばウリロンのマウス(18~20 g)に對する致死量は 20 mg, 他は(デズロン及びネオウリロン)各々 50 mg なりと秋葉氏⁽⁴⁾ は云ひ、寺坂氏⁽⁷⁾ はウリロンの致死量を 30 mg と云ひて大體一致す。

斯くの如く溶解性と毒性との關係の大なるを留意され度し。

尙寺坂氏等はカナリヤ(體重 10 g 前後)に對するウリロンの致死量は皮下注射にて 20 mg なりと報告す。

ホノカヂール

本劑に關する實驗報告は少し。吾人の知り得る範圍にては秋葉氏⁽⁴⁾ の報告のみ。同氏等に依れば 18~20 g のマウスに對する致死量は經口皮下注射共 200 mg なり。

アルプチッド

Max Dohrn u. P. Diedrich⁽²¹⁾ に依れば本劑は水に易溶性にして其毒性極めて弱く、且藥効顯著なる理想的藥劑にして 20 g のマウスに 90 mg 投與するも害なく、100 mg 投與せば輕度の副作用現

はる由なり。諸學者も亦之を認む。從ひて秋葉氏⁽²²⁾ は本品の經口的致死量を求むを得ずと云ふ。然れども之を皮下注射せば 18~20 g のマウスは 200 mg にて死す由なり。寺坂氏⁽⁷⁾ 等も亦同方法に依るマウスに對する致死量を 10 g に就き 70 mg なりと云ふ。

スルファピリジン

Wien⁽²³⁾ は本劑の經口的 50% 致死量をマウス 1 kg に就き 16.6 g, ラット 1 kg に就き 15 g にして、其毒性はスルフェニールアミドの $\frac{1}{4}$ なりと報告し、秋葉氏⁽⁴⁾⁽²⁴⁾ は 20 g のマウスに 200 mg 經口投與するも致死せしめ得ざれども之をアルカリ溶液として皮下注射せば 20 mg, 靜脈内注射せば 10 mg にて致死せしむと云ふ。依りて以て其溶解性と毒性の關係を察知され度し。寺坂氏⁽⁷⁾ も之に賛同す。斯る事實を發見せし最初の人ハ Marshall⁽²⁵⁾ にして、彼は此ナトリウム鹽を作り、其毒性を検せし處、其毒性はスルフェニールアミドと同様なりと云ふ。

スルファチアゾール類

本劑も亦難溶なるを以て、之を乳劑として經口投與するも其毒性を伺ひ得ず。從ひて Barlow & Homburger⁽²⁶⁾ 及び Fischer⁽²⁷⁾ は之をナトリウム鹽としてマウスに對する經口的致死量を測定せり。前者⁽²⁶⁾ はスルファチアゾールのナトリウム鹽の致死量をマウス體重 1 kg に就き 7 g, スルファメチルチアゾールのナトリウム鹽の其れを 6~7 g なりと云ひ、後者⁽²⁷⁾ はスルファメチルチアゾールのナトリウム鹽の其れを 3 g なりと云ふ。然るに McKee Rake, Greep & Dyke⁽²⁸⁾ に依れば斯るナトリウム鹽は胃中にて凝塊を形成し數日間停滯する事ある由なり。從ひて本劑の毒性は皮下注射に依りて初めて現はるものと云ふべく、彼等はスルファチアゾールのナトリウム鹽の皮下注射に依る 50% 致死量をマウス體重 1 kg に就き 1.45 g なりとし、Long⁽²⁹⁾ はスルファメチルチアゾールのナトリウム鹽の其れを 1~1.5 g なりと報告す。秋葉氏⁽²⁴⁾ はスルファメチルチアゾールのアルカリ溶液を皮下或は靜脈内に注射せば、其マウス (體重 15~18 g) に對する致死量は共に 10 mg なりと報告す。

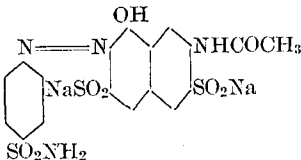
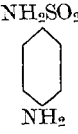
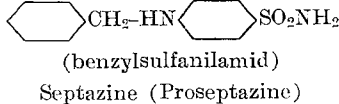
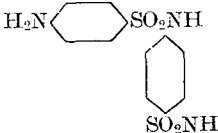
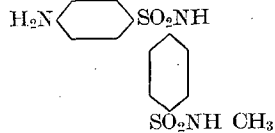
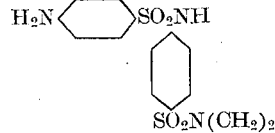
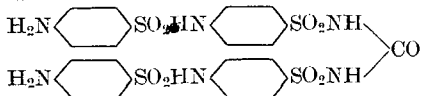
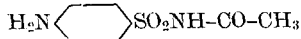
其 他

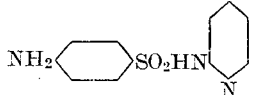
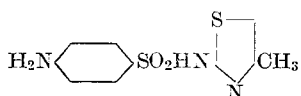
其他ルビアツオール・ネオボンジール・ゾルセプタデン等の文獻は少く、小官は寡聞にして未だ其實驗報告を知らず。

以上に依りて吾人はスルフォンアミド劑の致死量を略記載し得たるものと信ず。茲に之を一括表示して参考に供せん。但しマウスに對する致死量のみとし且簡潔を期すべく大體マウスの體重 20 g に對する藥劑の致死量を換算表示せしも、20~15 g の如き體重差を無視す。又同一致死量の中に 50% 致死量もあり、100% 致死量もありて一定せざるを以て數學的正確さを期し得ず。單に参考に止まるのみ。

第 二 表 マウスに對するスルフォンアミド劑の致死量 (マウスの體重 20 g に對する藥劑 mg を示す又 () 内の數字は論文番號)

藥物の種類	藥物投與方法	經 口	注 射 皮 下	腹腔内注射	靜脈内注射
$\begin{array}{c} \text{N}=\text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_4 \quad \text{C}_6\text{H}_4 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{SO}_2\text{NH}_2 \quad \text{NH}_2 \end{array}$ Prontosil rub. (Prontosil)		25⁽²⁾⁽³⁾ 20⁽⁴⁾			

 (Prontosil sol. (Neoprontosil))		>100 ⁽⁶⁾ 110 ⁽⁷⁾	100 ⁽⁴⁾		
 Sulfanilamid (Sulfamin)	>100 ⁽²⁾⁽⁶⁾⁽¹⁰⁾⁽³⁾ 60~80 ⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽⁹⁾ 200 ⁽⁴⁾ 80 ⁽¹³⁾	100 ⁽⁴⁾ 67.6 ⁽¹⁴⁾ 12.6 ⁽¹⁴⁾	40 ⁽⁷⁾	51.6 ⁽¹⁴⁾ 10 ⁽³⁰⁾	9 ⁽³⁰⁾ 9 ⁽¹⁴⁾
 (benzylsulfanilamid) Septazine (Proseptazine)				300 ⁽¹⁰⁾	
 Disulon アルバジール C (Diseptal C)	200 ⁽⁴⁾ >800 ⁽⁶⁾ >650 ⁽⁹⁾⁽²⁰⁾	50 ⁽⁴⁾			
 Neouliron アナビオン (Diseptal B)	>200 ⁽⁴⁾	50 ⁽⁴⁾			
 Uliron アルバジール (Diseptal A)	>200 ⁽⁴⁾ >400 ⁽⁹⁾ >120 ⁽¹³⁾	20 ⁽⁴⁾ 30 ⁽⁷⁾			
 ホノカジール ナルロン	200 ⁽⁴⁾	200 ⁽⁴⁾			
 Albucid ネオボレオン レギオン	>200 ⁽²²⁾	200 ⁽²²⁾ 140 ⁽⁷⁾			

 Sulfapyridin	332 ⁽²³⁾ >200 ⁽⁴⁾	20 ⁽⁴⁾⁽⁷⁾	10 ⁽²⁴⁾
 Ultraseptyl ネオヂセプタール		10 ⁽²⁴⁾	10 ⁽²⁴⁾

文 献 其 二

- Domagk, G.: Deutsche Med. Wschr. 61, 250, 1935.
- Buttle, G.A.H., Gray, W.H. & Stephenson, D.: Lancet I 1286, 1936.
- Halpern, B.N.: Biol. Méd. Supplément 27 35, 1937.
- 秋葉朝一郎・風間美佐雄・東京醫事新誌第 3161 號, 2872, 昭和 14 年 11 月.
- Domagk, G.: Angew. Chem. 48, 657, 1935.
- Barlow, O.W.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 37, 315, 1937.
- 寺坂源雄・杉本利雄・木下長義・日本藥物誌 31 卷 2 號, 180, 昭和 16 年 2 月.
- Raiziss, G.W., Severac, M. Moetsch, J.D., & Clemence, L. W.: J.—Chemotherapy. 14, 91, 1938.
- Feinstone, W. H., Bliss, E.A., Ott, E. & Long, P.H.: Bull. Johns Hopkins Hosp. 62, 565, 1938.
- Molitor, H., & Robinson, H.: in Press.
- Dyke, W.J.D.: Quart. J. Pharm. & Pharmacol. 10, 319, 1937.
- Marshall, E. k., Jr. Cutting, W. C. & Emerson, k. Jr.: J.A.M.A.—110, 252, 1938.
- 土屋三司・福見秀雄・東京醫事新誌 894 號, 昭和 14 年.
- 辻靜子・東京女醫會誌 11 卷 1 號 54, 昭和 16 年.
- Raiziss, G. W., Severac, M. & Moetsch, J. C.: J. Chemotherapy 14, 1, 1937.
- Murayama, F., & Leake, C.: J. Pharmacol. & exper. Therap. 63, 29, 1938.
- Perrin, H., Long, M. D. & Eleanor A. Bliss, Sc. D.: The Clinical and Exp. Use of Sulfanilamide, Sulfapyridine and Allied Compd 1939, 289.
- Geiling, E.M.K., & Cannon, P.R.: J.A.M. A. 111, 919, 1938
- Goissedet, P., Despois, R., Gailliot, P., & Mayer, R.: Compt. rend. Soc. de biol. 121, 1082, 1936.
- Domagk, G.: Klin. Wehnschr. 16, 1412, 1937.
- Max, Dohrn u. Paul Diedrich: Münch. Med. Wschr. 85Jg, 2017, 1938.
- 秋葉朝一郎・東京醫事新誌第 3195 號, 1519, 昭和 15 年.
- Wien, R.: Quart. J. Pharm. & Pharmacol, 11, 217, 1938.
- 秋葉朝一郎・風間美佐雄・厚生省東京衛生試験所彙報 56 號, 24, 昭和 16 年.
- Marshall, E. K., Jr.: Personal Communication.
- Barlow & Homburger: Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 43, 317, 1940.
- Fischer: Schweiz. Med. Wsch. 666, 1940.
- McKee, Rake Greep and Dyke: Biol. Soc. exp. Biol. & Med. 43, 561, 1940.
- Long, Haviland and Edward: Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 43, 323, 1940.
- 橋本喬・小山征助・竹内仁幸・體性 25 卷 6 號, 25 昭和 13 年

第三章 本劑の毒作用に就て

前記の如く本劑は殆ど全部水に難溶性なるを以て、動物に對する致死量は大にして、致死量決定不可能なるものも亦多し。然るに之を臨牀上に應用せば、全く趣を異にして實に種々雜多なる副作用を呈し生命をも危険ならしむ。從ひて斯る臨牀報告は雨後の茸の如く叢出して吾人をして枚舉に暇なからしむ。然りと雖未だ研究途上にあるものと云ふべく、各人の意見は區々にて且つ斷片的なり。依りて之が總括に困難を感じずれども、幸にして斯界の權威者 Long の著書を入手するに及びて聊か自信を以て報告するを得たり。但し彼は一九三九年初期までの歐米諸國の趨勢を傳ふるに適ぎざれば、吾人は出來得る限り最新の論文を追加記載し、以て昭和十六年現在の歐米並に日本の趨勢を傳へんと欲す。

第一節 神 經 障 害

第一項 動物實驗

Halpern 等 Molitor 等 Marshall 等 Long 等 Hawking, Hageman 及び Custer 等に依ればスルフアニールアミドは其致死量にて動物（マウス・ラツテ・家兎・モルモット・及び犬）の中樞神經系に作用して運動失調・目的なき運動・アテトーゼ様運動・後弓反張・強直性間代性痙攣及び硬直を惹起せしめ、次いで昏睡致死せしむるものなり。其病理解剖所見として Hawking は大腦並中腦皮質及脊髓神經前根の神經細胞に於て核破壊の如き退行變性を認めしが、Custer は斯る變性は本劑に因る腦水腫の爲生じたる第二次的變化ならんと云ふ。次にヂゼブタール類に就きて Domagk は神經作用なしと云ひしも、Rosenthal は家兎末梢神經炎を惹起せしむと云ひ、Hüllstrung & Krause も亦鳩實驗に依りてネオウリロンの毒作用を認めしが、ウリロンは無害なりと云ふ。然るに Engelhardt & Birkenmaier はネオウリロンを鳩體重 1 kg に就き 0.5~1.0 g, ウリロンを 1.5 g 宛毎日投與せば其大多數が 3~21 日にして麻痺性症狀を呈せりと云ひて Rosenthal に賛同し、荒木氏も亦水溶性プロントジール・アクチゾール（アゾ化合物の邦産市販名）・アルバジール（ウリロンの邦産市販名）を鳩に一定量宛注射して、末梢神經端の萎縮を認め、且其毒性は水溶性プロントジール最も強く、アクチゾール之に次ぎ、アルバジール最も弱しと報告せり。荒木氏の斯る論文は臨牀報告と比較する際、甚だ興味深きものあり。特に水溶性プロントジールの毒性最強なるは教ふる所大なり。其他 Molitor & Robinson はセプタデンをマウスの腹腔内に大量投與して、軽い痙攣を惹起せしめ得たりと報告す。

第二項 臨 牀 報 告

以上の動物實驗に於ては主として他覺症狀のみを觀察するに止り、頭痛・倦怠・耳鳴・眩暈等の自覺症狀を知り得ざりしも臨牀的には斯る症狀も亦重要な副作用として報告さる。以下逐次之を記載せん。

一. 頭 痛

本症狀は他の重篤なる副作用（發熱・血液病・皮膚炎・肝臓炎・及び腎臓炎）の前驅症狀として臨牀家に注視さる。之が報告例を次に記載せん。

スルフアニールアミド使用の際

山本氏は本劑 3 g と精製沈降硫黃 2 g を併用し、安部氏は一回注射後 14~24 時間にて、又岡本氏

は九十三例中八例に於て之を経験せり。

ウリロン使用の際：鈴木氏等は毎日注射薬二筒宛七日間連用し、土屋氏等は毎日 5 g 宛三日間連用せる二十四例中一例に於て、長島氏等はボレオン 2~3 g を毎日連用し、大澤氏は 4 g 宛五日間連用し、赤岡氏は一三五例中五例、山崎氏はスルファニールアミド・ヂセプタール A・B・C 及びホノカジールを用ひ、北川氏はスルファニールアミド及びウリロンを用ひ、花圃氏等は毎日ユーロン 1.5~3 g 宛内服せしめし三九例中二例に於て、之を経験せりと報告し、Edger Euler も亦之を報告す。

ホノカジール使用の際：齋藤氏等は毎日 6 g を九日間連用せし爲發現せりと報告し、山崎氏も亦前述の如く報告す。

アルブチツド使用の際：Nagell は毎日 4.5 g 宛七日間連用せる一〇〇例中三例、岩下氏等は毎日 8 g 服用せしめたる六例中四例、或は又六十三例に注射して二例發現せりと報告す。

スルファピリヂン使用の際：Batchelor は一〇例矢田氏等は毎日 2~4 g 宛四日間連用せる二〇例中七例、市川氏等は二十六例中九例、外塚氏等は十八例中七例に於て乏を経験せりと。

其他頭重感の報告もあり。即ち詹氏はウリロンを服用せる六例中三例、花圃氏は同劑服用の三十九例中一例を報告し、矢田氏等はスルファピリヂンを毎日 2~4 g 宛四日間連用せしめたる二〇例中、二例、市川氏も亦同劑服用の二十六例中十一例を報告す。

二. 耳 鳴

本症状も亦前驅症状として多發すべしと考ふるも、只僅かに矢田氏等のスルファピリヂン治療患者二〇例(毎日 2~4 g 四日間連用)中一例の報告あるのみ。

三. 倦 怠

本症状(も亦前驅症状の)一として當然生ずべく、從ひて報告例多からんと考ふるも、重視されざる爲か、案外少し。

スルファニールアミド使用の際：吉川氏の報告あるのみ。

ウリロン使用の際：鈴木氏・赤岡氏・詹氏・土屋氏等の報告あり。

アルブチツド使用の際：Ullrich、岩下氏(毎日 5 g 三〇例中一例)等の報告あり。

スルファピリヂン使用の際：Batchelor、等の四例、矢田氏等の五例、市川氏等の二十六例中四例、外塚氏等の十八例中六例及び土屋氏等の報告あり。

四. 眩 暈

Long、に依れば本劑に依る眩暈はアルコール中毒の如き或は又舟酔の如きものにして、本症状の發現は外來患者に多く、就牀患者に少し。又アルコールは該作用を増強す。次に其報告例を記載せん。

スルファニールアミド使用の際 岡本氏は九三例中二例、Long は僅か 0.3 g 服用後、北川氏も亦之を報告す。

ウリロン使用の際：赤岡・戸澤・詹・北川氏等之を報告す。

アルブチツド使用の際：Nagell は一日 4.5 g 七日間服用せしめし一〇〇例中二例に於て経験せりと報ず。

スルファピリヂン使用の際：Batchelor は三例、矢田氏等は二〇例(毎日 2~4 g 宛四日間内服)中二例、市川氏等は二十六例中一例、外塚氏は十八例(毎日 3 g 宛 四~五日連用)中三例、而して土屋氏も亦之を報告す。尙市川氏に依れば斯る症状發現は量に比例せざる由なり。

五. 神 經 興 奮

岡本氏等はスルファニールアミド使用の際、赤岡氏はウリロン使用の際、Ulrich はアルブチツド使用の際、不眠症状が惹起せられたりと云ひ、早川氏は小児にスルファピリデン使用の際不安興奮症状が發現せりと云ふ。

六. 精 神 沈 鬱

本症状に就ては Long (スルファニールアミド使用)、平井及び土屋氏等 (スルファピリデン使用) の報告あり。

七. 視 神 經 障 害

本剤中特にスルファニールアミド使用に依りて視神経障害症状が惹起せられたる報告多し。注目に値す。

即ち Bucy はスルファニールアミドにて一女子の骨髓炎治療の際、患者が中毒性視神経炎を惹起して其視力減退せしを報告し、加藤氏は同剤 10g を内服せしめし患者中一過性近視性亂視及近視を惹起せる二例を経験し、堀内氏は同剤にて腺窩性扁桃腺炎治療中一過性調節性近視を認め、田中氏は同剤の大量投與に依りて 1. 視力低下、一過性近視及び亂視。2. 外眼部並に眼底に他覺的變化なし。3. 調節衰弱ありて計測回数を重ねるに従ひ、近點距離遠かる。4. 視野の求心性狭小・マリオツト暗點周圍に比較的暗點を認む。5. 暗調節機能低下等を報告す。朝日向氏も亦急性淋病治療中同剤の全量 45g 内服の爲一過性近視を認めたり。

尙 St. Wolfram はウリロン使用に依り視力障害を惹起せりと云ふ。

八. 精 神 障 害

本症状も亦注目すべき症状にして、Long に依れば本剤の爲吾人の總括批判力及指南力が喪失し、或は又躁病の發現さへあるものの如し。従ひて Hogan & McNamara は之を本剤に依る中毒性精神病と記載す。又 Danziger はスルファニールアミド(四日間連用)に依る精神混亂と拒絶症の二例を報告し、戸澤氏はウリロンに依る軽度の精神症状を報告す。

九. 末 梢 神 經 障 害

スルファニールアミド剤中特にスルファニールアミドとウリロンは動物實驗に依りても明かなる如く末梢神経炎を惹起せしむるものにして、臨牀的には第三表の如く軽度のものにありては知覺異常程度に過ぎざるも、更に進めば多發性神経炎を惹起せしめ運動筋不完全麻痺に陥らしめ、歩行困難を生ぜしめたる報告さへありて相當不愉快なる藥品なり。

本症發現時期は治療後約 10~12 日なるも、服用中止後一週間以上經過して發現する場合もあり。其罹病期間は區々にして一定せず。

罹患部位も亦一定せず。或は局部的なる場合あり、或は又全身に及ぶ事あり。

其豫後は概して良好にして完全に治癒するも、Long は十八ヶ月経過すと雖も尙治癒せざる一例を経験せりと報告す。

又量的關係に就て、Long は之を否定すれども、荒木氏は投與量に比例すと云ひ、又小量を長期間投與せば大量を短期間投與せし場合よりも其作用強しと云ふ。

第三表 スルフォンアミド劑の末梢神經障害臨牀報告例

發表者名	藥品名	投 與 量			末梢神經障害	頻 度	備 考
		1 日量	期 間	全 量			
Ornsteen 等	スルファニールアミド 注	大量	35 日		筋肉柔弱麻痺 筋不全麻痺 下肢運動部分 的消失		
岡本さかき					筋肉痛	$\frac{2}{93}$	
吉川 伸					"		
緒方			21 日	4200	足背シビレ感		
岡 田		0.9 g	3 日		四肢シビレ感	$\frac{1}{826}$	
Buttle	ウ リ ロ ン スルファミン デセブタール A " B " C ホノカジル スルファミン ウリロン ダズロン ネオウリロン アル ブ チ ッ ド						毒性 スル ファニールアミ ドより弱し
Wolfram					四肢麻痺	3 例	
Tietze Schreus Demme					末梢神經 麻 痺		
松 見		1.5 g			四肢シビレ感	$\frac{1}{40}$	
三 浦 等		9 錠	5~6日		腓腸筋痛 下肢筋萎縮 歩行困難		
赤岡英彦				30 g	關節痛筋肉痛	$\frac{1}{135}$	
山 崎		3 g			シビレ感		
北 過 正 惇					指端シビレ感		
Van Valkenburg等				16 g	多發性神經炎 筋退行		
大 澤・山 本		4 g	5 日		關節痛 筋肉痛		
Wighton 等					多發性神經炎 筋障害		
眞喜屋實一					アレルギー様 症狀		
Felke					眞性過敏症		
Ullrich	アル ブ チ ッ ド				知覺異常		
岩 下					シビレ感	$\frac{1}{83}$	
Nagell		4.5 g	7 日		肋間神經痛	$\frac{1}{100}$	

小 括

以上の神経障害中、軽度のものは大體他の重篤なる中毒症状の前駆症たる事多く、而して其報告例は殆ど全製品に及ぶも、比較的重篤なる視神経障害・精神障害及び末梢神経障害は主としてスルファニールアミド及びウリロンに限定さる如き感を呈す。然れども斯る神経障害作用は、荒木氏及び其他の人々の報告に依りて、スルフォンアミド剤の通有性なりと推察するに難くなし。

尙之が詳細なる實驗報告に就きては第二報にて述べん。

第二節 胃 腸 障 害

本症状はスルフォンアミド剤の副作用中最も頻發する症状の一にして、從ひて世人の常識をさへ構成するに至れり。患者は先づ食欲不振・胃部膨滿不快感・悪心及び嘔氣等を訴へ、更に重篤とならば嘔吐・下痢等を惹起し、其際胃痛及び腹痛を訴へ、發熱をさへ伴ふ事あるべし。

第一項 動物 實驗

神経症状に於けると同様動物實驗に依りて其他覺症状を觀察するに止る。即ち Armstrong は 620 g のモルモットにスルファニールアミドを 200 mg 投與して二十三時間後軽度のチアノーゼと食欲不振を認め、Navone は實驗動物に同剤の大量を繰返し投與して體重減少と食欲不振を認めたり。

又植村氏は 2.5 kg の家兎にスルファピリヂンを毎日 4~8 g 宛七日間投與して體重減少を認めた。

第二項 臨 牀 報 告

本症状發現の臨牀報告は甚だ多數なるを以て、茲に之を一括して第四表に示さん。

第四表 スルフォンアミド剤に依る胃腸障害臨牀報告例

發表者氏名	使用せし薬剤	投 與 量 (g)			胃 腸 障 害 (頻度)	備 考
		1 日量	日 數	全 量		
L. Gmelin	赤色プロント ジ ー ル 注				乳 兒 に 嘔 吐	
稻 本・井 尻		5cc	7 回		食 慾 不 振	
Alpert u. Forbes	ス ル フ ア ニ ー ル ア ミ ド (注)	2.5			惡 心	
山 本・谷 奥		3			食慾不振胃部不快	精 製 沈 降 硫 黄 2g 併 用
安 部			1 回		嘔 氣	14~20時間内に 生ず
石 渡				9-2/6 12-72cc	下 痢 ^{2/0} 食慾不振胃部不快 ^{1/10}	
森 川・中 野		4.5	12	54	胃 腸 障 害 ^{1/6}	
吉 川					食 慾 不 振 嘔 吐	硫 苦 併 用
藤 本		3	8		食 慾 不 振 嘔 氣	
岡 田		0.9	3		胃 部 不 快 ^{5/326} 胃 痛 ^{1/326} 下腹緊滿疼痛 ^{1/326} 下 痢 ^{3/326}	

					胃痛下痢 ^{1/326} 嘔氣食慾不振 ^{2/326} 舌の荒れ ^{1/326} 口 渴 ^{1/326}	
岡 本					食慾缺損 ^{7/93} 嘔氣嘔吐 ^{5/93} 下痢 ^{4/93} 胃痛・腹痛 ^{3/93}	
北 川		大 量			食慾不振・腹痛嘔氣	
市 川・峯 永	ネオポンジール	5	5		輕度の食慾不振 ^{1/25}	
H. Edgar, Euler	注				惡心嘔吐刺戟	
鈴 木・奥 野	ウ リ ロ ン	2cc	7		食慾不振1例	
松 見		1.5		30	胃痛發熱 ^{2/40} 下痢 ^{1/40}	
土 屋・佐 藤					胃腸障害	スルファニール アミドよりも弱し
長 島・荒 木		2-3			食慾不振・下痢	
池 田					胃腸害 ^{2/9}	
赤 岡					過性胃腸障害 ^{32/135} 嘔吐・下痢	
谷 村・西 村		2-3	4-5		食慾不振	
詹		6錠			食慾不振 ^{1/12}	
花岡・内田・蛇島		1.5-3			胃部膨滿感 ^{1/39} 胃腸障害 ^{1/39}	
北 川		大 量			食慾不振・嘔氣	
齋藤・落合・谷野	ホノカジール	6	9		食慾不振・胃痛	
Loos	(ネオ ボン ジール の アル ブチ ツド)	6錠	3		嘔吐 ^{1/60}	
Wilhelm Reindel		3	14以上		食慾不振 ^{5/100}	
岩 下・安 田		5 8 20cc			惡心・輕下痢・食慾不振 胃部膨滿感食慾不振 ^{5/6} 輕い惡心 ^{2/63}	内服すれば胃腸障 害出るも靜注すれ ば出ない
平 井・ 巽		3-6			惡心嘔吐	
Elippin, Look- wood 等					嘔氣嘔吐下痢 ^{66/100}	
Batchelor, Less 等					惡心 8 嘔吐 2 下痢 1 饑 餓 1	毒性スルファニール アミドよりも強 し

矢 田・富 田	ス ル フ ア ビ リ デ ン	2-4	4		食慾不振・悪心・嘔吐 $\frac{9}{20}$	
市 川・峯 永					胃 痛 $\frac{2}{26}$ 胸 や け $\frac{7}{26}$ 腹 痛 $\frac{9}{26}$ 嘔 吐 $\frac{2}{26}$ 下 痢 $\frac{6}{26}$ 食 慾 不 振 $\frac{5}{26}$ 胃 部 膨 満 感 $\frac{2}{26}$	副作用の強さは量 に比例せず、効力 大なるに非ざるに 副作用のみ頗る強 し
外 塚		3	4-5		食 慾 不 振 $\frac{7}{18}$ 嘔 吐・悪 心 $\frac{2}{18}$ 胃 痛 $\frac{1}{18}$ 胃 部 膨 満 感 $\frac{1}{18}$	
土 屋・佐 藤					食慾不振・悪心・嘔吐	
志 村					小 兒 嘔 吐	
平 田・高 橋					胃 障 害 $\frac{4}{15}$	
柴 田・佐 藤					吃 逆・嘔 吐・下 痢	
福 井					小 兒 惡 心・嘔 吐	
村 瀬					惡 心・嘔 吐	經口の場合副作用 強し
生 澤					嘔 吐 $\frac{17}{35}$ 下 痢 $\frac{2}{35}$	
坂 本		初め體重 1 kg に就き 0.2 次に 0.1			小 兒 嘔 吐	重曹併用
松 原					吐 心 $\frac{6}{40}$	
貴 田					惡心・嘔吐・食慾不振	
谷村・西村・細田		3	2-3		惡 心・嘔 吐 1 例	
早 川		0.1-1.0		5-18	小兒嘔氣・嘔吐・最多 煩渴・食慾不振あり	
内 村					嘔吐・嘔氣・食慾不振	重曹を與ふれば消 失
矢 沼					嘔 氣・嘔 吐	重曹で防ぎ得ず
Romoke 等				22 g	下 痢 $\frac{2}{342}$	

本表に依りて知る如く本症状はスルフォンアミド剤全般の通有性なりと考へて可なるべきも、一般にスルフェニールアミド・ウリロン及びスルファピリジンの作用は最も強きものと云はれ、又最も多く報告さる。

成因論 成因に就きての定見なけれども、安宅氏はスルファピリジンに就き研究せる結果、一度吸収されし本剤が再び胃内に排泄され、其際胃粘膜を刺戟して遊離鹽酸分泌を促進し、以て胃腸障害を惹起せしむるものなりと云ふ。然るに鈴木氏はビタミン B の缺亡に歸せんとし、永田氏は血液 O 型の人に多發すべしと云ひて體質論を提唱す。

體質に關係ある事は事實ならんも、一般に本剤直接の局所刺戟を以て成因と考ふるもの多く、從ひて之が防止策として重曹併用及び非經口的投與等を唱導さる。之に對し種々なる異論あれども之を略す（井坂・坂本・矢治）。

第三節 體 溫 障 害

本剤の體溫に及す影響には二種類あり。一は體溫下降及び解熱作用にして、他は發熱作用なり。前者は比較的良好なる副作用にして、特に有熱患者には寧ろ歡迎さるべき性質のものなれども、反つて病勢の判斷を誤る事ありて不都合なりと云ふ人あり。後者は他の重篤なる副作用（發疹・血液病・肝臓炎・腎臓炎等）の前驅症狀にして、從ひて臨牀家の最も恐れ且警戒する症狀なり。

第一項 體溫下降及び解熱作用

一. 動物實驗

Supniewski & Hano はラッテにスルフェニールアミドの鹽化物を皮下注射して體溫下降を認め、Molitor 等はスルフェニールアミドの大量をラッテに與へて體溫下降を報告す。Halpern も同様之を認め、Domagk はウリロンの大量を家兎及猫に與へ、ネオウリロンを猫に與へたる所、他の副作用を伴はずして本作用のみ發現せしを認めたり。最近 Beeson は、1. スルフェニールアミド及びスルファチアゾールは家兎體溫を僅かに下降せしむのみ、2. スルファピリジンは可成下降せしむるもアミドピリジンに及ばず、3. スルファチアゾールは發熱せる家兎を僅かに解熱せしむ、4. スルファピリジンは解熱作用顯著なりと報告す。

二. 臨牀報告

以上の實驗報告は斷片的なれども一般にスルフォンアミド剤の解熱作用を推察するに難くなく、從ひて臨牀上にも發現すべく思考し得れども、實際上臨牀醫家は之を本剤の第一義的解熱作用なりと斷定し得ざる場合多きものの如し。之に對し Beeson は粟粒結核患者にスルファピリジンを與ふれば、直に一時的解熱作用發現せし事實を指摘して之を臨牀的に立證せり。Ellis・志村・Major 等も亦同様該剤の解熱作用を報告す。又 Ellipin はスルファピリジンとスルファチアゾールの作用を比較して曰く、兩剤は終局に於いては同一なるも最初の二十四乃至四十八時間に於ける解熱作用を比較せばスルファピリジンが遙かに勝るものなりと。

其他アルブチドの解熱作用に就て、Wilhelm Reindel, Nagell, Ullrich 等の報告あり。W. Reindel の如きは本剤が斯る作用に依りて發熱性尿路疾患に對し著効を奏すと云ふ。又 Nagell は其作用出現率 5% なりきと報告す。

成因論 Beeson は動物實驗に依りてスルファピリジンの體溫放散促進作用を認め、之を其一因と云ひ、Ellis は同劑の血液内殺菌作用を以て一因と云ふ。

第二項 發熱作用

本作用に關する動物實驗報告は無けれども、之が臨牀報告は多し。其個々の報告例に就ては他の項にて前驅症或は隨伴症として記載すべし。

本症狀出現率に就て Long は水溶性プロントジール・スルファニールアミド・ベンチールスルファニールアミド・チセブタール類及びスルファピリジン共に同じなりと云ふ。而してスルファニールアミドに依る出現率に就て Hageman & Blake は 15.6% なりと云ひ、Long 等は大人 9%、子供 3% なりと云ふ。其發現時日に就て Hageman 等は 2~10 日なりと云ひ Long 等は 2 時間乃至 21 日なりと云ふ。

豫後は一般に良好にして之を中止せば直に解熱す。但し一度之を経験せる患者は頗る過敏となりて、再び同一藥劑或は他の「Z」劑を内服せば、少量と雖も一時間以内に再發するものなりと云はる (Long, Dalimier.)

第四節 皮膚障害

本症狀も亦最も多發する副作用の一にして、主として發疹の病狀を以て發現す。其形狀は、一。麻疹様、二。猩紅熱様、三。蕁麻疹様、四。丹毒様、五。剝脱性、六。紅斑様、七。出血斑様、八。紫斑病様、九。小膿疱様、十。濕疹様、十一。血管神經性浮腫、十二。ペラグラ様、十三。脂漏性、十四。毛囊性等にして、其中麻疹様發疹が最も多發し、蕁麻疹様及猩紅熱様發疹等之に次ぐ。又同一患者に數種併發する事もあり。

本症は一般に輕度にして一過性のもの多く、服用後數時間にして發現するものあり、數日を要するものあり。部位は不定にして限局性のものあり、全身に及ぶものもあり、又癢痒感を伴ふものあり、伴はざるものあり。重篤例にては發熱及び其隨伴症を伴ひ、全身は恰も袋の如く脱皮し、爲に死の轉歸を取りたる報告あり (Edgar Euler, Long.)

本症は又他の重篤なる症狀の前驅或は隨伴症として發現する事も多し。

第五表に依れば其報告數はスルファニールアミドに於て最も多く、ウリロン・スルファピリジン之に次ぎ、他は少し。但し其頻度は Long に依ればスルファニールアミドとスルファピリジン共に同程度なりと。

成因論 Frank は本劑に依り感光度増大するを以て成因とし、Neuman 等も亦スルファニールアミドは感光作用物なりと云ふ。Brunsting は本患者の尿中にボルフィリンを發見し Rimington も亦之を確めたれども、日光に晒さるる事が必要條件にして、感光色素が組織中に出現する爲なりと云ふ。又體質論者も多く、Rogers はプロカイン其他の局所麻醉藥に敏感なる人が本症を發生し易き事を認め、永田氏等は血液 A 型の人にのみ發生すと云ふ。從ひて Schwentker 等は豫備試驗的に 0.3 g を内服せしめ、二十四時間以内に本症が發生せざるを確めて後治療を施行すべしと云ふ。

其他の皮膚炎 其他口邊、口腔、及び眼結膜炎或は白癬發生等の報告もあり。又 Navone はスルファニールアミドに依る家兎の脱毛症を報告す。

第五表 スルフォンアミド剤に依る皮膚障害臨牀例

発表者氏名	使用せし薬剤	投 與 量 (g)			皮 膚 疾 患	頻 度	備 考
		1 日量	日 数	全 量			
Snodgrass等	赤色プロント ジル 注				發疹		
稻本・井尻		5cc	7		猩紅熱様紅斑口 腔及び眼結膜炎		發熱頭痛食慾不振眩暈 を伴ふ
Schwentker Gelman	ス ル フ ォ ニ ー ル ア ミ ド		4-17		麻疹様發疹	6%	全身に服用後 12 時間 にて出る・發熱不快感 を伴ふ 痒痒感異常感なし、8- 12日間最多發し中止後 72時間にて消失す 血 液變化なし
Hageman. u. Blake					麻疹様 發疹	6.7%	
Long 等					"	成人 3.0% 子供 1.0%	
Frank					"		} 強烈にして限局性
Newman 等					"		
Brunsting					"		Porphyrinurie
Rimington					"		"
Menville 等					"	4 例	烈痒あり
Schonberg					蕁麻疹様發疹後紫斑 病となる		1 ヶ月後 0.3 g を與へ しに 4 時間にして猩紅 熱様發疹となる 發熱 喉頭炎を伴ふ
Goodman					出血性皮膚炎	1 例	
Long 等					點狀出血性或紫斑病 性發疹	5 例	
Salvin	ス ル フ ォ ニ ー ル ア ミ ド				血管神經性 浮腫及蕁麻 疹様發疹		眼瞼・口唇・陰囊・耳 ・肘膝に出る
Rogers 等		1.6			浮腫・紅斑		烈痒あり 數時間にて 發現す
Noun			28		蕁麻疹様發 疹口邊潰瘍		

Long 等	ス ル フ ァ ミ ド 注	0.3			大尋麻疹様發疹		喘息・肺氣腫となり36時間にて死す
Myers 等			28 日 以上		浮腫・紫斑 剝脱性皮膚炎		發熱白血球増加 Aci dosis 黄疸を伴ふ
Garvin					剝脱性皮膚炎		肝臓炎を伴ふ
Long 等		0.6			浮腫后・小膿 疱性發疹		發熱呼吸困難を伴ふ 遂に脱皮す
緒方 周一			21	42cc	紅斑		癢痒感あり
高田 博		5		30	發疹口内炎		發熱あり・顆粒細胞減 少
山本 日南田		1.8-2	10		發疹		
三枝 玄一				19	麻疹様發疹 出血斑	1 例	發熱・白血球減少 腎 臓炎
吉川 伸					尋麻疹様發疹 咽喉炎・齒齦炎		
加納・惣津		1.2 1	4 6		麻疹様・猩紅 熱様發疹	1 例	癢痒感あり・頭顔以外 の全身に及ぶ
藤本 眞		3	8	24	薔薇色尋麻疹 様紅斑	1 例	鹽酸リモナーデ併用發 熱・胃腸障害を伴ふ・ 癢痒感なし
早川 久也					尋麻疹様發疹	1/4	
岡田 侃三		0.9	3		麻疹様發疹 紫斑	4/328 1/326	
堅山 磐		1			結膜炎	1 例	
今 勝 海		5			發疹	2/12	
荒木 護郎		1.8 0.9	10 2-3		麻疹様發疹 紅色疹腫脹		顔以外の全身
岡本 さかき					發疹	2/43	
Young			18	54	"		顆粒細胞減少症となり 死
Shecket 等			15	64	"		"
李 ・ 尹			28	46.9	"		顆粒細胞減少症とな る
花 岡			10以上	20以上	"		白血球減少
中 島			15		"		"
小笠原・三澤			29	45cc	"		發熱顆粒細胞〇となる

ト 部			26	33.9	"		(血液變化あり) 貧血・發熱
山 崎 孝		3			"		發熱を伴ふ
北 川 正 惇		大量			"		顆粒細胞減少を伴ふ
Snodgass 等	セブタチン				發疹		
St. Wolfram	ウ リ ロ ン				麻疹様發疹 蕁麻疹様發疹	1.6% 3.8%	
H Edgar Euler				36	麻疹様・猩紅熱様・ 蕁麻疹様發疹	1 例	發熱腎臓炎 血球減少 骨髓障害
尾 關・泰					ペラグラ様發疹 麻疹様發疹	4/114 1/114	を伴ひ全 身の皮膚 炎症の爲 死す
鈴木・奥野				22	發疹	10%	
大澤・山本		4	5		全身丘疹・紅斑紫斑・ 口腔・鼻粘膜出血	2 例	發熱・關節痛筋肉痛頭 痛を伴ふ
松 見 一 男		1.5		30	猩紅熱様發疹 斑點狀發疹 蕁麻疹様發疹 脂漏性發疹 紅斑	4/84 2/84 1/84 1/84 1/40	少量を續けると増悪淋 巴球中等度増加
H. Felke					猩紅熱様發疹 麻疹様・限局性濕疹 様發疹		
土 屋・佐藤		5	3	30-73	發疹	2/24	
新 藤 信					全身點狀皮下溢血	1 例	熱高白血球減少を伴ふ
赤 岡 英 彦					發疹		發熱・癢疹を伴ふ
谷 村・西村		2-3	4-5		蕁麻疹様發疹		重曹を併用す
荒 木 護 郎		2	10		粟粒大紅斑 猩紅熱様發疹		發熱を伴ふ
山 崎 孝		3			發疹		Disseptal B.C を用ふ
Wigton 等	デセプタールC				發疹	4 例	
一番ヶ瀬久	ウ リ ロ ン				"	3/20	
花 岡 等		1.5 3			"	2/39	

北川 正惇	ウ リ ロ ン	大量			"		
正 司 等		3	4-10		紫斑性發疹	$1/14$	
Grütz					發疹		デセプタールA.C.を用ふ
Döllken					"		"
Löhe					"		"
Schubert					"		
Koch					"		
内田 五郎	ホノカジル				"	$1/8$	
山崎 孝					"		
Vonkennel 等	アル ブ チ ッ ド	5-7.5 10-	7 20%	85-92.5 ザルベ	濕疹 白癬	$2/128$	
Loos		6錠	3		蕁麻疹様發疹	$2/60$	發汗不良性
Reindel		4	5		"	$23/100$	靜注すれば出ない
St. Wolfram					"	0.27%	
H Nagell		4.5	7		發疹	$1/100$	
岩下・安田	注 内	10cc 5	7		毛嚢性發疹	$1/63$	
平井・巽	ス ル フ ッ ビ リ ヂ ン			25-63	麻疹様發疹 猩紅熱様發疹		手袋の如く或は靴下の 如く脱皮發熱を伴ふ
Elippin 等					發疹	$1/100$	
Batchelor等					"	6 例	
土屋・佐藤					皮膚炎・口腔炎		
二宮・緒方				18	初め麻疹様 次に猩紅熱様發疹	1 例	後顆粒細胞減少症とな る
鄭					蕁麻疹様發疹	1 例	
早川 俊		0.1-1.0		5-18	麻疹様發疹 蕁麻疹様發疹	$3/20$ $1/20$	小児の場合
Römcke 等				22 g	發疹	$7/342$	中3例發熱を伴ふ

第五節 血液障害

本障害も亦頻發す、其中チアノーゼ等は比較的輕症なれども、急性溶血性貧血及顆粒細胞減少症は本劑の副作用中最も重篤なる症狀にして、後述する如く本劑に因る致死例の 74.3% は本障害に歸因す。(第 11 表參照)。

第一項 チアノーゼ

本症は主として口邊に生じ、血液は黒褐色を呈し、酸素を補足すと雖も回復せず。然るに服用を中止せば簡単に三十六時間以内に治癒するものにして、Long は警戒すべき中毒症狀に非ずと云ふ。又本症は服用量に比例せず。小量（赤色プロントジールを三日間に 4g, スルファニールアミド一日量 0.6 g）と雖も發現し、逆に大量と雖も尙發現せざる事あるべし。

本症發現は第六表の如く動物實驗的にも證明され、臨牀的にはスルファニールアミド最も多數報告さる。然れども Richardson 等は動物實驗に依りてスルファピリデンはスルファニールアミドの一倍半、デズロンは二倍強烈なりと報告す。

成因論

本症成因に關しても亦定説なけれども次の説あり。

スルフヘモグロビン血症説

Colebrook & Kenny 初め諸學者は本劑に依るチアノーゼ患者の血液中にスルフヘモグロビンを發見し、之を以て成因とす。

メトヘモグロビン血症説

Hartman 等は本劑に依るチアノーゼ患者の血液中に常にメトヘモグロビンを發見せりと云ひ、之を成因とす。

後述の如く本劑に依り血液中にスルフヘモグロビン及びメトヘモグロビンが發現する事あるを疑ふ余地なけれども、本劑に依るチアノーゼ患者に必發するものなりと考ふる事は危險にして、兩物質發現せずしてチアノーゼのみ生じ得るものの如く、且スルフヘモグロビン血症の發現率は低きものの如し。然るに該二説を主張する人々は之を検査法の不備に歸せんとす。

色素説

Marshall 等は本劑が血液中にて酸化せられて生じたる色素に原因すと主張し、Ottenberg 等はスルファニールアミドの稀薄溶液は紫外線に晒さるれば紫色を呈するを以て之が赤血球に吸收さる爲なりと云ふ。

ヘモグロビン還元説

Mull & Smith は本劑がヘモグロビンを還元するに因るべしと云ふ。

體質論

永田氏は血液 O 型のものに多發すると云ふ。

以上の諸説に對し、Long はメトヘモグロビン血症がチアノーゼ患者の 1/4 に發現せし事實を指摘してメトヘモグロビン血症説を支持し、少くも成因の一なりと主張す。

第二項 スルフヘモグロビン血症

Hoppe & Seyler が 1863 年に初めて硫化水素に因る本症の發現を報告してより、諸家に依り確認され、Erich Meyer は之を硫化水素中毒症と記載し、試験管内實驗にも成功せり。

其後更に敗血症 (De Ruyter)、長期便秘 (Hijmans)、フェナセチン中毒及び肝臟病 (Snapper) 及びピリデン中毒 (Van den Bergh & Revers) の際にも發現するものなりと報告さるるに至れるを以て Colebrook & kenny は赤色プロントジール中毒の際にも亦發現すべしと推定し、遂に本症を發見し、現在に於てはスルフォンアミド劑中毒症狀の一と考へらるるに至れり。従ひて本劑使用の際、特に硫黃劑（硫苦沈降精製硫黃等）併用を禁すべきものとさる。

第六表 チアノーゼ・スルフヘモグロビン血症並にメトヘモグロビン血症報告例

発表者名	薬 劑	投 與 量 (g)			チ ア ノ ー ゼ (出 現 率)	ス ル フ ヘ モ グ ロ ビ ン 血 症 (出 現 率)	メ ト ヘ モ グ ロ ビ ン 血 症 (出 現 率)	硫 苦 併 用	備 考
		1 日量	日数	全量					
Hedwig	赤 色 プロントジル	0.1~0.3				+	+		主として MHb ラツテ 實驗
Colebrookn. Kenny	赤 色 プロントジル 水溶性プロントジル		3	4	3/38	3/38		併用	
Frost	可溶性プロントジル プロセブタジン	5 cc 2 6 錠		10cc 12錠	+	+		—	死 亡 例
Richardson	ス ル フ ヘ モ グ ロ ビ ン 血 症 に 對 す る チ ア ノ ー ゼ の 治 療 に 關 し て の 報 告 例				+		+		小鶏實驗
Armstrong 等		0.2g			+				モルモット實驗
Richadson 等					+				マウス實驗
Higgins 等		1 g	10		+				ラツテ實驗
Molitor 等		1-2g/kg 1 kg			+				〃
Hedwing						+	+		〃
Hering					+				子供の場合
安 部 公 男		1 回			+	+			14~20 時間後
松 下 良 司					+				
吉 川 伸					+			併用	
Wendel 等					+		+		メチーレンブラウにて 消失す
Bensely 等							2/200	53/200	
Discombe		1.8 g		41.4 g	3/8	6/8		併用	
岡 本 さ か き					5/93				
山 本・谷 奥		3 g			+	+	+	硫黄 2 g	
Marshall 等					+				
Paton 等				12-86	6/12 3/12 1/12		4/12 3/12 —	— 併用 —	
		King 等	大量		+				酸素を飽和させても不可
		Mull 等	1 g		+	—	—		
安 宅 辰 之 助					+		+		
井 口・江 口				3 回	+				
Harris 等		スルファミン } ダズロン }	3				37/476	277/476	子供に多い

Colebrook & Purdie	スルファニールアミド				13	13	-	-	
					24	-	24	-	
					8	8	8	-	
					13	-	-	-	
Hartmann 等	スルファニールアミド	0.1g/kg			+		+		メチレンブラウニテ消失す
Watson					10例	1例	9例		メチレンブラウニテ消失す。SHbのときは消失せず
Egon Bruens	ウリロン				+				初生児に必發
Ullrich					+				
Felke					+		+		
Richadson 等	デズロン				+				スルファニールアミドより2倍強し
Buttle							+		猿 實 驛
Egon Bruens	アルブチッド	1.5~0.75g			+				初生児に限る
Richardson 等	スルファニールアミド				+				スルファニールアミドより1.5倍強し
Garvin					+				
平井・巽		3~6g			+				
Batchelor 等					2例				スルファニールアミドより弱い
Barnett 等					+		+		
市川・峯永					1/26				
土屋・佐藤					+		+		
Fox 等					+	+	+		
Campbell 等					+	+	+		MHb はメチレンブラウにより消失す
Soulié 等	ロデロン		4	7.5g	+		+		

第三項 メトヘモグロビン血症

本症は鹽素酸カリ・アニリン・アンチフェブリン・フェナセチン中毒の際發現するものにして、安宅氏はスルフォン基及びアミノ基を有する薬品の通有性なりと云ふ。若し而りとせば、此兩基を併有するスルフォンアミド劑が本症を發生せしむる事は明にして、第六表の如く多數報告さる。

尙本症はメチレンブラウに依りて簡単に退消するものの如し (Wendel, Watson, Hartmann, Campbell). 但し其機構に就ての論説なし。

第四項 ヘマトポルフィリン

本物質は鐵分を含有せざるヘモグロビンの誘導體にして、健康者の尿中にも微量宛排泄さるるも、鉛中毒・スルフォナール及びトルオナール中毒、或は又肝臓病・重篤なる腸疝痛・腸癌・内臓變性等の疾病の際には尿中に多量排泄され、爲に尿は赤色或は黄色のポートワイン色を呈するに至る。

而してスルフォンアミド剤使用の際にも亦排泄さるるとの報告あり。即ち動物實驗的には Rimington & Hemmings (水溶性プロントジール・スルファニールアミド・スルファピリジン使用), Richardson, A.P. (スルファニールアミド使用) 等の報告あり。臨牀的には前述の如く Rimington, Brunsting, L.A. 等の發疹と併發せし報告あり。又谷村氏はスルファピリジンに依る發生を報告す。

第五項 赤血球障害

本障害は主として急性溶血性貧血の病狀を以て現はれ、ヘモグロビン及赤血球の急減、網狀織細胞増加幼若型及び退行型血球出現、造血器機能減退及退化並に黄疸併發等の症狀を呈す。之に就き Wood (スルファニールアミド使用) Mergelsberg & Grümers (ウリロン使用) Long (デズロン使用) Scheidigger McLeod (スルファピリジン使用) 等の報告ありて、其中 Wood Scheidigger 等及び Mergelsberg 等は本症に因る致死例を報告す。

其出現率は、Wood の統計に依ればスルファニールアミド使用の際大人にて 2.4 % 子供にて 8.3 % なる由。

其成因に就きての論説なし

第六項 白血球障害

本障害は白血球中主として顆粒細胞の減少する所謂アグスロチトーゼ (顆粒細胞減少症) の病狀を以て發現するものなり。

第七表 健康者の血液 1 cmm 中の白血球數平均値並各種白血球百分率平均 (小宮氏に據る)

内 譯		白血球數 7000			
顆 粒 細 胞	中性嗜好顆粒細胞	中性嗜好分葉核細胞	49.0%	53.5%	57 %
		中性嗜好桿狀核細胞	4.5%		
	エオチン嗜好顆粒細胞			3.0%	
	鹽基嗜好顆粒細胞			0.5%	
淋 巴 球					38 %
單 核 細 胞					5 %

本症は性の別なく、又年齢に關係なく、治療中發熱・皮疹・黄疸・嚥下痛・アンギーナ・ウロビリニン及ウロビリノーゲン尿排泄等種々なる症狀を隨伴し、或は之を伴はずして突如として發現し、急激なる經過を取りて患者をして不歸の客たらしむ事多く、從ひて醫師の監督下に於ても尙且死を脱し得ざりし場合あり。又患者が醫師に秘して内服せし爲、危機に瀕したる報告もあり、從ひて致死率は高くして、其報告は吾人の蒐集せる轉歸明瞭なる報告 48 例中 22 例に及ぶ。

而して之はスルフォンアミド剤に依る總致死例報告の 62.9 % に該當するものにして、依りて以て其重篤症狀たるを推察されたし。

其發現時期は服用後 6-35 日なりと云はれ、二週間以上連用せば量の如何に關せず又原疾患の如何に關せず發現し易きものの如し。

其血液所見として一般の赤血球の變化少く、白血球は激減し、特に顆粒細胞は皆無となる事多しと云はる。

第八表 白血球障害報告例

発表者名	薬 劑	投 與 量			血液變化	頻度	轉歸	備 考 (併發症其他)
		1 日量	日數	全量				
Borst	赤色プロントジール		39	60 g	白血球 960 顆粒 1% 淋巴 87% 單 12%	1 例	死	發熱咽喉發赤嚔下困難發病後4日目死す
稻本・井尻		5 cc	7回		白血球減少 ウロビリノーゲン(+)	"	恢復	
Johnston	赤色プロントジル及スルファミン		20	61.3	白血球 1520 顆粒 0	"	"	發熱 貧血
			22	68.5	白血球 3500 顆粒 41%	"	"	"
Brown	可溶性プロントジル スルファミン		17	78.5	白血球 450 顆粒 0	1 例	死	發熱 皮疹
小山田敬雄	アツオ劑 他スルフォン劑				假性顆粒細胞増 淋巴球減後増			家兎實驗
藤田善吾	ス ル 小兒 フ ア ニ ル ア ミ ド	0.03g/kg	6		1 過性顆粒増			"
全克烈		1 g 1.5 g	36 20		顆粒細胞減少症	1/4	死	"
Plumer			33	46	投藥中止後3日目 赤白血球 358萬 白血球 400 顆粒 0	1 例	死	壞疽性アンギーナ發病後2日
Mitchel Tracester		大量	長期		白血球減少	1 例	死	重症性貧血, 壞疽性口内炎
Young			16	54	白血球 7800 顆粒 73% 中止後4日目 白血球 1800 顆粒 0	1 例	死	發熱 皮疹
Berstein			28	16	顆粒細胞 0	"	死	黃疸
Jennings 等			21	94.5	白血球 444 顆粒 0	"	恢復	發熱アンギーナ貧血
Allen 等			19	18	白血球 2400 顆粒 0 淋巴 48% 單 39%	"	"	
O Connell			7	25	白血球 650 顆粒 0	"	死	自家療法の失敗
Schwartz 等			21	56.6	白血球 800 顆粒 0	"	死	發熱咽喉潰瘍黃疸肝肥大
Berg 等				38	白血球 1600 顆粒 1%	"	死	發熱咽喉潰瘍大動脈口騒音
McGuire 等			31	33	白血球 450 顆粒 0	"	恢復	發熱咽喉潰瘍
Alpert 等			7	12.2	白血球 200 顆粒 0	"	"	發熱
Shecket 等		内服及注射	15	64	白血球 1900 顆粒 12% 淋巴 82% 單 4%	"	死	チアノーゼ, 呼吸困難皮疹, 黃疸

Corr 等			15	35	赤血球 312萬 ヘモグロビン 68% 白血球 800 顆粒淋巴 8% 90%	1例	死	自家療法の失敗、發熱、嘔吐、アンギーナ
McNab 等			15	76	白血球 1400 顆粒淋巴 8.1 單 73 18	"	恢復	發熱皮疹
Gayus 等	ス		17	39.5	白血球 850 顆粒淋巴 0 單 90% 10%	1例	死	皮 疹
李 並 尹	ル		28	46.9	赤血球 320萬 白血球 6000 顆粒 12.5% 單 12.5% ウロビリリン(+) (+) ウロビリノーゲン(+)	"	恢復	發熱、黃疸、肝肥大、アンギーナ
堀 口	フ	内注	24	45 g 8 cc	白血球 500 顆 0	"	"	發熱皮疹、黃疸、咽喉痛
岩 淵	ア				赤血球 432萬 ヘモグロビン 64 白血球 3000 顆粒淋巴 21% 單 69% 6%	"	"	チアノーゼノミ
小笠原三澤	ニ	注内	29	45 cc 44.4	顆粒細胞 0	"	"	發熱皮疹、咽喉痛
花 岡	I			10以上 20以上	白血球 300	"	"	皮 疹
酒 井					白血球 2200 顆 5%	"	"	發熱アンギーナ
中 島	ル		6		白血球 300	"	"	發熱アンギーナ
"			15		白血球 200	"	死	皮疹、發熱、咽喉痛
朝日向吉信	ア			45	白血球 5900 顆粒淋巴 28.5% 單 60% 8%	"	恢復	視力障害、頭痛惡心倦怠感
岡本さかき	ミ	内注	15 13	57.2g 58 cc	顆粒淋巴 0 單 70% 30%	1/93	死	アンギーナ、急性黃色肝萎縮、自家内服を秘す
ト 部			20	33.9	赤血球 251萬 白血球 2900 顆粒 34% 單 15%		恢復	發熱、貧血、發疹
三 枝	ド		10	19	赤血球 473萬 ヘモグロビン 64 白血球 2200 顆粒淋巴 32% 單 20% 18%	1例	恢復	發熱、皮疹、不全型
佐 藤			23	31	赤血球 278萬 白血球 3800 顆粒淋巴 47.5% 單 41.5% 3.5%		"	發熱、不全型

山本・谷 奥	スルファミン	蒼鉛剤 2 回 ネオスピ ラルゼン 1 回 3	3	10g	赤血球 240萬 白血球 55% 血小板 1600 白顆粒 3% 淋 巴 71.5% 單 24% ウロビリン + ウロビリノーゲン +	1 例	恢復	チアノーゼ, 亞黃疸, 發熱, アンギーナ, 肝 肥大, 輕度の呼吸困 難
高 田 博	ス				顆粒細胞減少 大單核細胞増		"	咽喉壞疽
Bigler 等	ル				白血球減少 顆粒細胞不變		恢復	
Britton					白血球減少 中性細胞減少	16/50 23/50	"	
Long	水溶性プロ ントジル スルファミ ールアミド				顆粒細胞減少症	1 %		
Jones 等	ア				顆粒細胞中性細 胞減少			
Schwentker	ニ				顆粒細胞減少症 經驗患者に與へ て輕い白血球減少			
小笠原・橋 詰	1 ル				白血球 増減し 赤血球 沈 遅 中止後 球 減 白赤顆粒 減 淋淋粒 増 單單粒 増 中中粒 減 性性 減			
樋口謙太郎	ア				顆粒細胞減少症			サルバルサン併用
今 勝 海	ミ	5g			中性核白血球増 少 移行型増加 淋淋球増加 淋淋球減少 エオジノ不變	3/12 5/12 6/12 5/12 3/12		
桑 讓 治	フ				白血球 200	1 例	死	咽頭痛
野津悦造	テラボール トリアノン		14	18cc 57g	顆粒細胞減少症 敗血 症			
松木幹三郎		3	14		顆粒細胞減少症		死	
北川正惇	スルファミ ンウリロン	大 量			"			
Model	プロセプ タデン		18	54g	中止 3 日目 赤血球 280萬 白血球 45% 血小板 300 白顆粒 0		死	

Rotter	ウ		9	21 g	白血球 3900 顆粒 6% 淋巴 63%	1 例	恢復	發熱 皮疹
Edgar Eular	リ			36 g	白血球減少		死	骨髓障害あり
尾關 彌一郎氏 秦 正	ロ				顆粒細胞減少症	1/114		
新 藤 信	ン				白血球減少			全身點狀皮下溢血 發熱
赤岡 英彦					顆粒細胞減少			咽頭痛あり
小山・田 中弘 小松・吉 弘	アルブ注 チツド内 スルファミン スルファピリヂン	5 cc (30%) 3 g 3 g			中性細胞減少 淋巴増 エオジノ細胞増			
Johnston	ス ル フ ア ビ リ ヂ ン		11	54 g	白血球 2400 顆粒 0.5%	1 例	死	發熱
Coxon 等			17	54 g	白血球 100 顆粒 0	"	恢復	發熱, アンギーナ
Barnett 等			17	80.9	白血球 75 顆粒 0	1 例	恢復	壊疽性アンギーナ
Tzanok 等			8	20	赤白血球 258萬 白血球 1000 顆粒 0 單 5%	"	死	發熱
Sutherland			13	54	白血球 1500 顆粒 0		恢復	
Rosenthal 等		小一 兒歳	7	8	赤白血球 520萬 白血球 1100 顆粒 8% 淋巴 30%		"	血液像により發見
"		小十 供歳	15	95	白血球 700 顆粒 0 淋巴 100%		死	發熱, 發見後 6 日目 死
Rosenthal		小四 兒歳	7 6	20 18	白血球 1100 淋巴 99%		"	血液像にて發見 8 日 目に死す
Elippin 等					白血球減少 顆粒 "	1/100		
平井・巽			3~6 g	71 g	顆粒細胞減少			
土屋・佐藤	ヂ ン				"			
高橋・早川			2~3		白血球減少 ヂアツオ(+)	14/15		
二宮・緒方				18 g	顆粒細胞減少症			發熱, 發疹, 咽頭痛
Horace L. Hodes 等					"			致命的ならず
Römcke 等				22 g	白血球減少 顆粒細胞減少症 22C3 白血球 2% 單淋巴 98% 顆粒 0	11/342 1/342		

本症發現率は前症より更に低く、Wood は 0.19 % (522 名中 1 名) と云ひ、Lockwood は 0.8 %, 尾關氏は 0.87 %, Long Elippin 岡本氏等は約 1 % なりと云ふ。

病理解剖所見

Borst は期待に反して臓器變化を見ずと云ひ、Young は骨髓に骨髓性要素の形成不全、有核赤血球發現を認めしが他の變化を見ずと云ひ、Schwartz 等は骨髓に成熟多核白血球及び骨髓細胞の消失を認め、且又肺・肝・脾臓充血して鐵反應を呈する色素沈着を認めたり。更に又 Shecket 等は骨髓の細胞形成停止及び顆粒細胞減滅、肝・脾臓のヘモデリン沈着を報告す。

成 因 論

本症成因に就き

過敏現象説

特異體質説

等あれども一般に定説なし。

誘因劑或併用禁忌劑

本症は元來サルバルサン中毒症として注視されしものにして、其他アミノピリン劑も亦本症を惹起せしむ。従ひて斯る藥劑を併用する事を避くべきものとする。

小 括

以上に依りてスルフォンアミド劑は又血液毒なりと斷じ得べく、臨牀家の最も恐れ且警戒する副作用にして、諸外國にて毒物取扱となりたる一因と考へられ、日本に於ても亦劇藥取扱とすべく盛に強調する所以の一たる事を想到されし。

第六節 肝 臓 障 害

本症状は單獨に發現する場合もあれども、他症状と併發する場合も亦多くして致死例さへ報告さる。依りて臨牀的に黄疸の發現を知れば、危険信號なりとして充分注意するを要す。

本劑に依る肝臓變化は主として急性黄色肝萎縮なりとする。

其發現率は低きものの如し。

第九表 スルファンアミド劑に依る肝臓障害

發表者名	藥 劑	投 與 量			肝 臓 障 害	頻 度	轉 歸	備 考
		1 日量	日數	全量				
小山田 敬 雄	アツオ劑 他のスルフォ オン劑				肝小葉の中心 にて退行變性 (脂肪變性ならず)			動物實驗
Gertler	赤 色 ブ ロ ン ト ジ ル		6 ヶ月	72 g	亞急性黄色肝 退化・肝硬變			
Buckreus		小量			重篤肝實質障害 黄疸			
Garvili	ス ル ニ ア フ ロ ミ ド				肝臓炎			
山 本 欽三郎		4 g	4		黄 疸			

堅山 磐	スルファニールアミド	内注	1 g 1cc	3 回		黄 疸			
岡本 さかき				15 13	57.2 g 58cc	急性黄色肝變性		死	顆粒細胞減少 症と共に併發
Bannick 等						一時的黄痘	數例	2 例 死	
Saphirstein				17		急性肝臓炎			剥脱性發疹を 合併
Cline						カタル性黄痘 急性黄色肝變性		死	
Snodgrass 等						黄 疸			
Hageman						"			
堀 口		内注		24	45 g 8cc	黄 疸		恢復	顆粒細胞減少 症と併發
Janet						"			
Bürger						"			
Schubert	乳 兒					黄 疸			
Schmidt						"			
Berstein				28	16	"		死	顆粒細胞減少 痘と併發
Schwartz Grwin 等				21	56.6	肝臓肥大 黄 疸		死	"
Shecket 等		内注		15	64	黄 疸 肝臓肥大		死	"
李 ・ 尹				26	46.9	黄 疸 肝臓肥大		恢復	"
Long 等						肝臓作用減退			
Linienthal		ウリロン ネオウリロン				急性黄色肝變性			動物實驗
Wancek		ウリ ロン				肝臓作用減退	2/8		
Mergelsberg 等					27.5g	黄 疸 肝臓炎		死	血尿と紫斑性 出血を伴ふ
Wolfram						黄 疸	2 例		
Samu						膽囊炎			
Loos	アル チ ブ ッド					亞黄痘			
Buckreus						肝臓炎 黄 疸			
外塚岩太郎	スヒ リ フ アン	子 供				黄 疸	1/18		
Scheidegger				2	6	黄痘・肝肥大		死	出血性腎炎を 併合す

第七節 腎 臓 障 害

スルフォンアミド劑は腎臓に直接作用する事あらんも、寧ろ主として尿中に排出の際腎臓内に結石を作り、之が機械的障害に依りて間接的に作用する事を動物實驗的にも臨牀的にも證明せられ、且又之が完全なる尿閉を招來せしめ、致死せしめたる報告もあり、從つて臨牀家は之を本劑の最重篤症狀の一として警戒す。

第十表 スルフォンアミド劑に依る腎臓障害

發表者名	藥品名	投 與 量			腎 臓 障 害 並 尿 所 見	頻數	轉歸	備 考
		1 日量	期間	全量				
Domagk	赤色プロントジル 溶性プロントジル				變化なし			家兎實驗
Oakley	赤色プロントジル				細尿管内閉塞及 擴大		死	マウス實驗
Marshall 等	赤色プロントジル				變化なし			動物實驗
Colebrook 等	赤色 " 溶性 "				輕い血尿			臨牀報告
Molitor 等	ス ル フ ア ニ ー ル ア ミ ド				尿減少、回旋様 細尿管に顆粒狀 褐色素あり			ラツテ實驗
Hawking Hageman Rimington					變化なし			動物實驗
三 枝 玄 一				19 g	腎 臓 炎			臨牀報告
Long	プロセフタジン				變化なし			動物實驗
Edgar, Euler	ウ リ ロ ン アナビオン				腎 痛、膀胱痛 蛋白尿血尿			臨牀報告
松 見 一 男		1.5 g		30	尿道痛	1/40		"
池 田 次 男					蛋白尿	2/0		"
赤 岡 英 彦					"			"
土 屋・大 森		2g/1kg 1g/1kg 0.5g/1kg 0.25g/1kg			腎臓結石	100%		{ラツテ 家 兎} 實驗
Ullrich	アルブチッド					30~ 45%		
Loos		6 錠	3		蛋白尿	1/133		臨牀報告
土 屋・大 森	ス ル フ ア ビ リ ヂ ン	2g/1kg 1g/1kg 0.5g/1kg 0.25g/1kg			ネフローゼ	2/60		
Wien					腎臓結石	67.4%		{ラツテ家兎實驗
Molitor					變化ナシ			動物實驗
					結 石		數例 死	家兎實驗

Antopol 等	ス ル フ ア ビ リ ヂ ン	子 供			針狀結晶出づ 腎盂出血性	2/300		ラツテ 家 兎 } 實驗 猿	
Gross 等			1g/1kg		結 石	21/39	數例 死	ラツテ實驗結石中に 6.4% スルファビリヂ ン, 64.1% アセチル スルファビリヂン	
土 屋・佐 藤					尿路結石 血 尿 肝肺脾腸出血	50% 15% 30%		} ラツテ 20 例實驗	
"					尿路結石 血 尿 痙攣發作				
山 本 欽 三 郎					腎臓結石	3/36		膀胱痛, 排尿終末時 痛, 腹痛, 惡心裏急 後重あり	
"					無症性結晶排出 アルカリ併 用 の 場 合 "	60% 42.1%		臨牀報告	
Scheidegger				2	6 g	溶血性 糸球體腎炎		死	肝臓炎併發
柴 田・佐 藤						血尿, 腎臓炎			
村 瀬						血 尿	1		
生 澤 長 次						血 尿	2/35		
坂 本 陽			0.2g/1kg 0.1g/1kg			一時的血尿	2 例		重曹併用ス
室 田 三 郎						尿量減少, 血尿			
貴 田 丈 夫				四子 歳供	3.3 g	腹痛, 血尿, 嘔吐			内服後 8 時間にて出 現す
田 中 萬 龜						血 尿	2/294		
郷 東 圭						腰痛, 腹痛, 血尿			
永 山 徳 郎				八小 歳供		下腹痛, 血尿			
早 川 優			1 回 0.1~1 g	小兒	5~ 18 g	血尿並腎臓炎	1/20		
Nissen 等						血 尿 腎痙攣無尿	15/41 2/41		
平 井・巽			3~6 g			血 尿			
Licyd, Erskine 等						腎臓刺戟			
Southworth 等						腎臓結石 血尿輸尿管痛	4 例		
外 塚 岩 太 郎			3 g	4~5		血 尿	1/18		
Graham 等						血 尿			
Horace L, Hodes 等						結 石 血 尿	3/17	2 例 死	砂利狀結石の刺戟に より血尿出ず
Bratton						結 石			中にアセチルスル ファビリヂンが85%含 有さる

MacLeod	ス ル フ ア ミ ド 子 供				腎痛, 血尿			投薬中止後生ず
Tsao, Mary 等					血 尿	5/40	死 1 例	尿閉塞の爲死す
Toomey					針狀の矢車狀結 晶, 腎孟炎とな る			
Gertenberger					血 尿	5/27		
山田・館・五十嵐		1 g	6	5.5 g	顔面浮腫 尿 濁 白 (+) 蛋 白 (+) 赤 血 球 (+)		恢 復 ス	
Backhouse		5 g			血尿結石 下 腹 痛 嘔 吐 尿は強酸性	1/9		24 時間後出現
"		5 g			血尿, 結石	13/109		ニューギニアの例 3~4日で出現す腰痛 腹痛あり
McCann			14	29.5 g	血 尿	6/10 29/65		
Robertson		2 回注	5	30 g	血尿のみ	1 例		
Hanssen		10 g		43 g	血 尿	1/6		
Adalja	ウ リ ロ ン ス ル フ ア ミ ド				血尿のみ			4 日目に出る
Barford					血 尿	2 例		
Buttle					英國にはなし			
Römcke 等				22	血 尿	2/342		
Smith				8	無 尿 急性腎炎	1/50	死	

臨 牀 症 状

一般に臨牀的には血尿・痙痛發作・結石排出等の外, 腰痛・膀胱痛・尿意頻繁等の症状をも隨伴するものなるが, 斯る症状を缺如して只結石のみ排出する場合も多し。

尿 所 見

赤血球排泄に就て

血尿排泄の際尿は赤褐色チョコレート色を呈し, 強度に濁濁して中に乳白色結石を混入す。之を靜置せば三層に分れ底に灰色ペンキを塗布せる如き結晶塊の沈澱を見る。然れども無症性結石排出の際は赤血球の混在少くして, 尿は清澄にして, 中に恰もアスピリン粉末を混入せし如き狀を呈す。之を靜置せば二層に分る, 尙山本氏は針狀結晶發現の際に於てのみ血尿現ると云ふ。

結石の性状

山本氏に依れば, 結石の大きさは半米粒大以下の凝塊にして, 色は白色又は灰白色にして光澤なく, 形は不規則にして硫黃噴出孔端に附着する湯花に類す。小さきものは砂狀或はアスピリン粉末様にして, 腎盂内壁にセメント様薄層をなして沈着せる由なり之を顯微鏡的に觀察せば針狀・帶束狀・矢車形・レンズ形・橢圓形・菱形・材木の積重形・方解石形・片レンズ形・牡蠣殻形・破皮無定形並に微塵型結晶等に

して同一尿中に數種混在する事もあり、又毎日變形する場合もあり。其中レンズ型が最も頻發する形狀にして、且該結晶は尿の PH 5.6 前後の際に見出さる事多く、 PH 7.0 以上の際は橢圓形結晶多きものの如し。

本結石構成成分は主として本劑のアセチル化合物にして Gross の實驗に依ればスルファピリデン結石中アセチル化合物は 64.1 % なりし由。Brotton は更に 85 % なりとさへ報告す。

本結石は又 10 % 苛性曹達に簡単に溶解する性質あり。従ひて現在本結石症の豫防法として盛にアルカリ劑（重曹）併用を唱導さる。

蛋白質尿

本物質は比較的重篤なる場合に於てのみ現るるものにして結石排出との關係は不明なり。

其他は全部陰性なり。

本症發現時期並持續期間

本症は内服後 24 時間以内に發現する事多きも投藥中止後數週間にして出現せし場合もあり。其持續期間は全體 1 日位のものにして、8-12 日に及ぶものもあり。

本症發現率

本症の發現率は區々なるを以て斷言し得ざるも、山本氏はスルファピリデン使用の際の典型的症狀の出現率は 10 % 前後なりと云ふ。然るに無症性結石排出率は頗る高くして同氏は約 60 %、重曹を併用すると雖も尙約 41 % に及びたりと報告す。

各製品間の作用比較

第 10 表に依りても知り得る如く、一般にスルファピリデンは腎臟結石構成藥品なりとさへ云はる程多數報告さるれども、其強度は土屋氏等に依ればウリロンが一層大なる由。之に反してアツオ化合物・スルファニールアミド及びアルブチッド等の作用は弱きものの如し。斯る原因として考へらるる所は尿中に排出するアセチル化合物の溶解性の多寡に因るなるべし。従ひて各藥品間に相當の差が生ずべし。

成因論

體中にて製成されたるアセチル化合物が血液中に溶解し、尿中に排出の際不溶性となりて沈澱し、以て結石を構成する事は定説なるも、其不溶性たらしむ誘因として考へらるる處は

一、尿の酸性なる事

二、藥劑の尿酸性增強作用

三、氣候に依る尿の濃縮

四、體質論

等ありて一定せず。

第八節 其他

以下述ぶる副作用は輕微なるもの多く、且報告數も少くして重視されざるを以て、其他の副作用として一括記載せん。

第 1 項 アチドージス

Marshall 等は犬にスルファニールアミドの大量を投與して、アルカリ缺乏の爲の一過性アチドージ

スを経験せりと報告し、Long 等は之を臨牀的に立證し、Southworth は之を血漿の炭酸ガス含有力減退に歸因せしめ、Strauss 等及び Beckmann は之をナトリウム排泄増加アンモニア排泄の減退・尿のアルカリ性上昇、血漿の炭酸ガス含有力減退及び血清中のナトリウム鹽減少等に歸因せしむ。Towsley も亦之を實驗的に立證せり。従ひて Long は重曹を用ひて之を防止し得べしと云ふ。

之に反し Hartmann は之を説明してアルカロージスの過新陳代謝型なりと云ふ。従ひてアルカリを與投せば益々危険なりと云ひて乳酸ナトリウム併用を唱導せり。

尙 Long 等及び Batchelor 等はスルファピリジンに依るアチドージスを否定す。

第 2 項 精虫形成障害

1938 年 Jaubert 等が淋病患者 23 例に對しスルファニールアミド療法を行ひたる所、精虫に影響なきもの 38.13 %、精虫減少せるもの 60.6 % にして、其中特に著く減少せるもの半數に及びたりと報告し、更に斯る障害は治療開始後直に發現せりと報告して以來、本症狀が注視さるるに至りたるものにして勿論淋病に因る精虫障害をも考慮すべき問題なれども、其障害率は 16.5 % なる由なればスルファニールアミドに依る本障害を認むべきならん。Marion 等 Palazzoli 等 Levaditi 等も亦之を實驗的に立證せり。Vigoni は更に精虫缺亡症の二例を報告す。

然れどもアルブチドは斯る作用を有せざる由にして (Vonkennel 等及び Ferrar), 土屋氏等はウリロンにて性亢進例をさへ經驗せし由なれば斯る作用はスルファニールアミドの特性ならんか。

其作用機轉は不明なり。

其他女子卵巢障害を報告せるものなく、僅かに岡本氏のスルファニールアミドに因る子宮出血及乳汁分泌減退例あるのみ。

第 3 項 循環器障害

小山田氏は實驗動物にスルフォンアミド劑の大量を投與して (内服或は靜脈内注射) 心筋萎縮並硝子様變性を認め、荒木氏は之を摘出蛙心臟に作用せしめて收縮並に擴張力減退を認め、Dozzi は臨牀的にスルファニールアミドの大量にて心臟性不整脈、心筋退行變性及び結節性搏調を経験し、吉川氏は硫苦併用に依りて血壓下降、脈搏不整、心臟收縮期雜音等を認む。

其他心悸亢進、心臟部壓迫感等の報告あり。

第 4 項 呼吸器障害

小山田氏は本劑の大量を實驗動物に投與して肺炎像を認め、藤田氏は家兎にスルファニールアミド (體重 1 kg に就き 0.05 g 靜脈注射) を投與して、一過性呼吸速迫及び不整を認め、Marshall 等は犬に同劑の大量を投與して呼吸頻數を認め Cline は同劑に依る致死患者の剖割に依りて肺氣腫を認め、赤岡氏と Batchelor 等はウリロンに依る臨牀的呼吸困難を報告せり。

第四章 總括並に諸外國の取扱態度に就て

以上の如くスルフォンアミド劑は動物に對する致死量大にして、致死量決定不可能なるものさへあれども、其副作用は多様にして生命を奪ふ如き重篤なるものも亦多し。今吾人の蒐集したる範圍にて之が致死例報告を一括せば第十一表の如し。

第十一表 スルフォンアミド剤に因る致死例一覽表

病 名		薬 品 名	致 死 例 数		比 率	
神 經 障 害 胃 腸 障 害 體 溫 障 害		—	0		0	
		—	0		0	
		—	0		0	
發 疹		スルファニールアミド	1	2	5.7%	
		ウリロン	1			
血 液 障 害	急性溶血性貧血	スルファニールアミド	1		26	74.3%
		スルファピリヂン	1			
		ウリロン	1			
	チアノーゼ及ス ルフヘモグロビ ン血症	水溶性プロントジル	1			
		赤色プロントジル	1	22 (62.9%)		
	顆粒細胞減少症	水溶性プロントジル	1			
		スルファニールアミド	14			
		プロセプタジン	1			
		ウリロン	1			
		スルファピリヂン	4			
	急性黄色肝變性	スルファニールアミド	1			
ウリロン		1				
スルファピリヂン		1				
腎 臓 炎		スルファピリヂン	4		11.4%	
計			35			

依りて以て其毒性を判斷せられ度し。

諸外國の取扱態度に就て

世界の趨勢は大體ドイツ學派と佛・英・米學派とに分れ、前者は主としてウリロン及びアルブチッド等を用ひ、後者は主としてスルファニールアミド及びスルファピリヂン等を用ふ。其投與方法に就て、前者は大量を短期間（4-5日）投與して一定期間（3-4日）中止する所謂衝激療法を用ひ、後者は初め大量を投與して速に血液含有濃度を飽和せしめ、次いで之を保持する程度の小量を長期間投與する所謂飽和療法を用ふ。從ひて副作用出現率に相異を來すは當然の事にして、副作用は前者に少く、後者に多く報告さる。

以上の如き理由に依りて各國其取扱に相異あり。即ちドイツはウリロンのみを、米國は主としてスルファニールアミド及びスルファピリヂンを、更に英國は本劑の全部を毒物として扱ふ。ドイツがウリロンのみを毒物扱ひせし理由は特に其神經障害作用を軍事的見地より重視せる結果なる由。即ち航

空兵にウリロン療法を行ひて、其生命とも考へらるべき指南力及び總括批判力喪失、更に又眩暈等を惹起せしむれば、其結果たるや言を俟たざるなり。アルブチッドは現在最も毒性少くして効力大なりと考へらるるものなれば、之を毒物扱ひせざりしならん。

今之が公表事項を翻譯せば次の如し。

ドイツ國公表

今日の備忘録

Münch. Med. Wchschr. 85Jg. Nr. 37, 1464, 1938.

1938年6月30日付を以て内務大臣の警察規則が公布され、ウリロンは醫師・齒科醫師及び獸醫師の處方箋ある場合に限り販賣さる事となりたり。

イギリスの公表

藥局と毒物條例

1938年改正規則及び目録

Brit. Med. J. 11 1379. 31/x 1938

スルファニールアミド及び其誘導體は毒物表の一部即ち毒物規則の第一表及び第四表に包含される。

毒物表に於ける提案變化

Lancet 11 647, 1938.

1938年に藥局及び毒物條例として發表せられし毒物表順序改正草稿はスルファニールアミドを毒物表中に加へんとするものなりき。本劑は醫師・齒科醫・獸醫の處方箋なくては供給されざる物質の第四表に加へらる。從ひてアミドピリン・バルビタル酸・二硝酸クレゾール及スルファニール等と同様に取扱はるる事となれり。スルファニールアミドのみならず其他の誘導體も同様此範圍内に入る。之を一括して市販名にて列擧せば次の如し。

Colsulanyde, P. A. B. S, Prontosil album. (Prontylin), Streptocide, Sulphonamide, P, Prontosil rubrum (Septoson), Sulphonamide Emulsion, Prontosil soluble, Proseptasine (M. & B. 125), Rodilone, Rubiazol, Soluseptasine and Uliron.

之は要するにスルホンアミド劑の惡用を防止する爲なり。斯る處置を取るに至りたる理由は約一年前スルファニールアミドチンキと稱し Massengill より販賣せる藥品がたまたま其溶劑としてデエチーレングリコール 72%, 水 25% を混入せし爲、73名の中毒死者を出だせるに因る。

スルピリジン及びスルファニールは處方箋に依るのみ

Lancet 1,722, 1940.

1940年、毒物規則及毒物表順序が改正され、4月1日より實施さる。

其主なる目的はスルピリジンを毒物表中に入れ、毒物規則の第四表に所屬せしむるにあり。此結果本劑は、處方箋に依りてのみ供給さる事となりたり。

スルファニールアミド及び其他全スルホンアミド劑に就ても同じ。

スルファニールも亦第一表に編入さる事となりたり。

アメリカの公表

アリゾナスルファニールアミド法

J. A. Pharmac. A. Vol. 27 No. 1, 83, 1938.

藥局方委員は今回制定せられたる規定を説明して曰く、スルファニールアミドの處方を再び調合す

る場合は醫師が常に立合ふべきなり。斯る用心は病氣と藥劑中毒とを同時に防止する爲なりと。

規定は次の如し。

アリゾナ州に於ける、スルファニールアミドとして知らるる化合物及び其含有物販賣業者は總て醫師の處方箋なしに販賣するを得ず。但し本規定は其卸賣業者には適用されず。

本規定に違犯せし際は、一九三六年アリゾナ追加改正法第 25389 條に従ひ、販賣業者の免許證を取消す事あるべし。 藥局方調査委員會

醫師には興味ある州議會に依りて考へられたる法律

J.A.M.A. Vol. 112, 636, 1939.

Massachusetts に於て採用せられし決議に依りて特別委員會が創設せられ、醫師の處方箋なしにアミノスルファミドベンゼン・デニトロフェノール或はスルファニールアミドを販賣せしめざる規則を審査する事となれり。同委員會は又溶劑としてエチーレングリコール・デエチーレングリコール及其誘導體を含む藥劑の販賣禁止法律を審査する事をも要求せられたり。何故ならば斯る藥品は例へ小量と雖も死を招く恐れあればなり。

スルファニールアミドの小賣販賣が制限さる——ニューヨーク

J.A.M.A. Vol. 114 No. 14, 1381, 1940.

州の藥局方調査委員會がスルファニールアミド・スルファピリジン及び其誘導體並に其混合物は醫師の處方箋によりてのみ販賣さるべきものと云ふ新規則を公布せり。

而して處方箋は之を綴込みとして藥局に保存さるべきものにして、若し醫師に依りて快癒せりと認めらるれば、再調合すべからず。以上。

其他ベルギー國も亦同様取扱ひ居る由なるも、吾人は未だ之が報告に接せず。

日本の動向

日本に於ても亦前述の諸外國と同様の處置を取るべしとの聲高きも、之に就き次の如き説をなす人あり。注目に値す。

即ち成人に經口投與せし際は、1g 以下にて生命を奪ふ如き藥物を毒藥と云ひ、比較的小量にて中毒せしめ且用量範圍狹小にして 1-5 g にて死を來す如きものを劇藥と云ふ(高瀬氏)とせば、本劑は斯る範圍に包含さるべき藥物ならず。又勿論普通藥にも該當せず。依りて劇藥の定義を改正するか、然らずんば普通藥と劇藥との中間物たる醫師特別取扱藥品なる部類を新設し、以て本劑を此中に包含すべしと。

尙本劑毒性の實證試験成績及び各製劑間の毒性比較試験に就いては第二報に於いて之を報告す。

文 獻 其 三

- | | |
|---|--|
| 1) 安部公男・大阪醫事新誌 10 卷 7 號 788 頁昭和 14 年 7 月 | 5) Alpert & Forbes: Ref. aus J. Pediatr. 12, 605, 1938. |
| 2) Adalja, K.V.: Brit. Med. J. 1, 643, 1939. | 6) Antopol & Robinson: Proc. Soc. exp. Biol. & M. No. 40, 428, 1939. |
| 3) 赤岡英彦・東京醫事新誌 3168 號 145 頁昭和 15 年 1 月 | 7) 荒木護郎・皮膚科泌尿器科誌 46 卷 4 號 373 頁昭和 14 年 10 月 |
| 4) Allen, J.G. & Short, C.L.: New England J. Med. 219, 6, 1938. | 8) 荒木正哉・福島喜好・日本病理學會誌 30 卷 635 |

- 頁 昭和15年9月
- 9) 荒木千代吉・千葉醫會誌 18卷3號22頁 昭和15年3月
- 10) Archer, H.E. & Discombe, G.: Lancet 11, 432, 1937.
- 11) Armstrong, Arthur Riley, & J. Lyndon Thompson: J. Labor. & clin. Med. 24, 1203, 1939.
- 12) 朝日向吉信・眼科臨牀醫報 34卷10號985頁 昭和14年10月
- 13) 安宅辰之助・北越醫會誌 53年12號1659頁 昭和13年11月
- 14) 安宅辰之助・グレンツゲビート 13年2號198頁 昭和14年2月
- 15) 安宅辰之助・北越醫會誌第56年4號362頁 昭和16年4月
- 16) Backhouse, T.C.: Lancet 11 736, 1939.
- 17) Bannick, E.G. Brown, A.E. & Foster, F.P.: J.A.M.A. 111, 770, 1938.
- 18) Barber, H.W.: Brit. M.J. 11, 774, 1937.
- 19) Barford: Lancet 11, 959, 1939.
- 20) Barnett, Hartman, Pexley & Ronhoff: J.A.M.A. Vol. 112, No. 6, 518, 1939.
- 21) Batchelor, Less, Murrell & Braine: Brit. Med. J. 11, 1142, 1938.
- 22) Beckmann, W.W.: J. clin. Investigation 17, 537, 1938.
- 23) Beckmann, W.W. & Bauer, W.: Personal Communication.
- 24) Bensley, E.H., & Ross, J.B.: Canad. M.A.J. 37, 62, 1937.
- 25) Bensley & Wilien: Canad. M.A.J. 41. 61. Ref. J.A.M. A. Vol. 113, No. 9, 886, 1939.
- 26) Berg, S. & Holtzman, M.: J.A.M.A. 110, 370, 1938.
- 27) Bigler, J.A., Clifton, W.M. & Werner, M.: J.A.M.A. 110, 343, 1938.
- 28) Borst, J.G.G.: Lancet I, 1519, 1937.
- 29) Briton & Hawkins, J.: Lancet 11, 718, 1938.
- 30) Brown: Brit. Med. J. I, 320, 1939.
- 31) Brunsting, L.A.: Proc. Mayo. Clin. 12, 614, 1938.
- 32) Bucy, P.C.: J.A.M.A. 109, 1007, 1937.
- 33) Bürger: Dtsch. Med. Wschr. 64Jg. Nr. 2, 709, 1938.
- 34) Buttle, G.A.H., Stephenson, D., Smith, S., Dewing, T. & Foster, G.E.: Lancet 1 1331 1937.
- 35) Buttle, G.A.H.: Lancet 11 908, 1939.
- 36) Buttle, G.A.H.: Lancet Vol. 236, No. 6034, P. 1441, 1939.
- 37) Calvin Bratton: Personal Communication.
- 38) Campbell & Morgan: Lancet 11, 123, 1939.
- 39) Chesley, L.C.: J. Clin. Investigation 17, 445, 1938.
- 40) Cline, E.W.: J.A.M.A. 111, 2384, 1938.
- 41) Colebrook, L. & Kenney, M.: Lancet, 1, 1279, 1936.
- 42) Colebrook & Purie: Lancet 11 1291 1937.
- 43) Colin, M. MacLeod.: J.A.M.A. Vol. 113, No. 15, 1405, 1939.
- 44) Corr & Root: J.A.M.A. 112, 191, 1939.
- 45) Coxon, R.V., & Forbes, J.R.: Lancet 11, 1412, 1938.
- 46) Custer, R.P., Forster, H.W., Lamotte, W. O., Patton, D.M. & Phinney, J.D.: Arch. Path. 26, 904, 1938.
- 47) Dalimier, R.: Bull. Mém. Soc. de Méd. Paris Jan. 14, 1938.
- 48) Danziger, L.: Bull. Johns Hopkins Hosp. 63, 340, 1938.
- 49) De Ruyter: Ther. Mh. 393. 1888.
- 50) Discombe, G.: Lancet 1 626, 1937.
- 51) Döllken, H.: Dermat. Wehnschr. 107, 1273, 1938.
- 52) Domagk, G.: Klin. Wehnschr. 16, 1412, 1937.
- 53) Dozzi, D.L.: A.J.M. Sc. 195, 771, 1938.
- 54) 桑讓治・東京誌事新誌 3168號143頁 昭和15年1月
- 55) Edgar Euler: Münch. Med. Wschr. 85Jg. 623, 1938.
- 56) Egon Bruens: Münch. Med. Wschrft. 87 Jg. 1213. 1939.
- 57) Elippin, Lockwood, Pepper & Schwarty:

- A.J.M. Sc. 196, 509, 1938.
- 58) Elippin, H.F., Schwartz, L. & Rose, S.B.: Ann. Int. Med. 13, 2038, 1940.
 - 59) Ellis, G.R.: Lancet 11 1521 1938.
 - 60) Engelhardt, W. & Birkenmaier, O.: Klin. Wchschr. 17, 1325, 1938.
 - 61) Erich Meyer: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 41, 325, 1898.
 - 62) Feinstone, W.H., Bliss, E.A., Ott, E. & Long, P.H.: Bull. Johns Hopkins Hosp. 62, 565, 1938.
 - 63) Felke, H.: Münch. Med. Wschr. 84Jg. 1867, 1937.
 - 64) Ferrär, A.V.: Dermatosifilografo No. 5 1939.
 - 65) Finney, J.O.: J.A.M.A. 109, 1982, 1937.
 - 66) Foster, G.E.: Lancet 1 1331, 1937.
 - 67) Foulis & Barr: Brit. Med. J. I, 445, 1937.
 - 68) Fox Jr. Charles, L. & James E. Cline: J. Clin. Invest. 19, 123, 1940.
 - 69) Frank, L.J.: J.A.M.A. 109, 1011, 1937.
 - 70) Freusberg, O.: Deutsche Med. Wchschr. 64, 776, 1938.
 - 71) Fritz Buckreus: Münch. Med. Wschrft. 87Jg. 351, 1940.
 - 72) Fritz Jung: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Bd. 192, 464, 1939.
 - 73) Fritz Jung: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Bd. 194, 16, 1939.
 - 74) Frost, L.D.B.: Lancet 1, 510, 1937.
 - 75) Fuhs, H., & Volavsek, W.: Dermat. Wchschr. 107, 1057, 1938.
 - 76) Garvin, C.F.: J.A.M.A. 111, 2233, 1938.
 - 77) Gerd Gelinsky: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Bd. 195, 460, 1940.
 - 78) Gertenberger: Tr. Am. Pediat. Soc. April, 1939.
 - 79) Gertler: Derm. Wschr. 108, 725, 1939.
 - 80) Gmelin, L.: Münch. Med. Wschr. 82, 221, 1935.
 - 81) Goodman, M.H., & Levy, C.S.: J. A. M. A. 109, 1009, 1937.
 - 82) Graham, Duncan, Warner, W.P., Pamp-hinee, J.A., & Dickson, R.C.: Canad. M.A.J. 40, 325, 1939.
 - 83) Greenberg, D.: New York State J. Med. 38, 1394, 1938.
 - 84) Grosjean, W.A.: J.A.M.A. 109, 1382 1937.
 - 85) Gross, Cooper & Luvis: Proc. Soc. exp. Biol. Med. No. 40, 448, 1939.
 - 86) Grütz, O.: Münch. Med. Wchschr. 84, 1201, 1937.
 - 87) Hageman, P.O.: Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 37, 119, 1937.
 - 88) Hageman, P.O. & Blake, F.G.: J. A. M. A. 109, 642, 1937.
 - 89) Halpern, B.N.: Biol. Méd. Supplement. 27, 35, 1937.
 - 90) Halpern, B.N. Mayer, R.L.: Presse Méd. 45, 747, 1937.
 - 91) 花岡美也雄・内田五郎・蛇島一登・朝鮮醫會誌 29 卷 5 號 881 昭和 14 年 5 月
 - 92) Hanssen, P.: Lancet 1 61 1939.
 - 93) Harris, J.S. & H.O. Michel: J. Clin. Invest. 43, 507, 1939.
 - 94) Hartmann, A.F., Perley, A.M. & Barnett, H.L.: J. Clin. Investigation 17, 669, 1938. Ref. J. A.M.A. Vol. 111, No. 27, 2517, 1938.
 - 95) Hartmann, A.F., Perlep, A.M. & Barnett: J. Pediat. 13, 939, 1938.
 - 96) Hartung, J.: Münch. Med. Wchschr. 85, 1899, 1938.
 - 97) Harvey, A.M., & Janeway, C.A.: J.A.M.A. 109, 12, 1937.
 - 98) Hawking, F.: Lancet 11, 1019, 1937.
 - 99) 早川久也・産科と婦人科 8 卷 7 號 487 昭和 15 年 7 月
 - 100) 早川優・兒科診療 6 卷 3 號 145 昭和 15 年 3 月
 - 101) Hering: Ref. n. Kinder arztl. Prax. 11Jg. H. 7, 238, 1940.
 - 102) Higgins George M. and Thomas E. Machella: Anat. Rec. 75, 529, 1939.
 - 103) 樋口謙太郎・治療及處方 228 號 611 昭和 14 年 2 月
 - 104) Hijmans van den Bergh u. Engelkes: Klin. Wschr. 1922, 1932.

- 105) 平井理・巽福・日本醫學及健康保險 212 號 29 昭和 15 年
- 106) 平田梅治・高橋不二彦・治療學誌 10 卷 7 號 748 昭和 15 年 7 月
- 107) Hofmann, E.: Dermat. Wehnschr. 106, 101, 1938.
- 108) Hogan, B.W., & McNamara P.J.: U.S. Nav. M. Bull. 36, 60, 1938.
- 109) Hoppe u. Seylor: Zbl. Med. Wiss. 1 433, 1863.
- 110) Horace L. Hodes, Harry S. Gimbel & George W. Burnett: J.A.M.A. Vol. 113 No. 18, 1614, 1939.
- 111) 堀口・耳鼻咽喉科誌 昭和 14 年 2 月
- 112) 堀内俊彦・實驗眼科誌 223 號 128 昭和 15 年 6 月
- 113) 福井正雄・兒科誌 46 卷 6 號 727 昭和 15 年 6 月
- 114) Hüllstrung, H., & Krause, Fr.: Deutsche med. Wehnschr. 64 114, 1938.
- 115) Humphry, G.P.; Brit. M.J. 11. 680, 1937.
- 116) 藤本眞・醫人 4 年 3 號 31 昭和 14 年 3 月
- 117) 藤田善吾・體性 26 卷 2 號 24 昭和 14 年
- 118) 池田次男・九州醫會誌 39 回 462. 昭和 14 年 10 月
- 119) 生澤長次・兒科誌 6 卷 6 號 733 昭和 15 年 6 月
- 120) 稻本三郎・井尻武逸・皮膚科紀要 34 卷 6 號 343 昭和 14 年 12 月
- 121) 井口隆・江口勇・治療及處方 228 號 618 昭和 14 年 2 月
- 122) 井坂吉二・石田啓・皮膚科泌尿科誌 47 卷 5 號 464 昭和 15 年 5 月
- 123) 石渡宜郎・臨牀醫學 26 年 12 號 1627 昭和 13 年 12 月
- 124) 一番ヶ瀬久・皮膚科泌尿器科誌 47 卷 3 號 258 昭和 15 年 3 月
- 125) 市川篤二・峰永六郎・體性 27 卷 4 號 404 昭和 15 年
- 126) Ivens & Van Vollenhoven: Ned. Tsch. Geneesk. 69, 447, 1925.
- 127) 岩淵・東北醫會誌 昭和 14 年 6 月
- 128) 岩下健三・安田利顯・體性 27 卷 1 號 23 昭和 15 年
- 129) 岩下健三・安田利顯・體性 27 卷 5 號 491 昭和 15 年
- 130) Janet: Annales des Mel. Vener. Bd. 33, Nr. 1, 1938.
- 131) Janney Smith & Robert. J. Needles: A.J.A. Sc. Vol. 198, No. 1, 19, 1939.
- 132) Jaubert, A. & Motz, C.: Presse Med. 46, 237, 1938.
- 133) Jennings, G.H. & Southwell Sander, G.: Lancet 11 893, 1937.
- 134) John A. Toomey: J.A.M.A. Vol. 113, No. 3 250, 1939.
- 135) Johnston, F.D.: Lancet 11 1044, 1938.
- 136) Johnston, F.D.: Lancet 11 1200, 1938.
- 137) Jones, H.W. & Miller, C.P.: J. Lab. & Clin. Med. 24, 121, 1938.
- 138) 堅山磐・同仁會醫會誌 14 卷 5 號 381 昭和 15 年 5 月
- 139) 加藤靜一・眼科臨牀醫報 35 卷 2 號 137 昭和 15 年 2 月
- 140) Kaufmann, S. u. J. Rosenthal: Ebenda 4, 181, 1866.
- 141) 貴田丈夫・兒科診療 6 卷 5 號 296 昭和 15 年 5 月
- 142) 貴田哲夫・診斷と治療 27 卷 7 號 812 昭和 15 年 7 月
- 143) 吉川伸・治療及び處方 228 號 558 昭和 14 年 2 月
- 144) King & Leslie: J.A.M.A. Vol. 110, No. 25, 2069, 1938.
- 145) 北川正博・治療藥報 446 號 9 昭和 14 年 4 月
- 146) Koch, W.: Dermat. Wehnschr. 106, 103, 1938.
- 147) Cohn, S.E.: J.A.M.A. 109, 1005, 1937.
- 148) 小宮悦造・古庄乙彦・臨牀血液圖説 39 頁 昭和 12 年 4 月
- 149) 今勝海・皮膚科泌尿器科誌 46 卷 5 號 472 昭和 14 年 11 月
- 150) Levaditi, C. & Vaisman, A.: Compt. rend. Soc. de Biol. 128, 352, 1938.
- 151) Linienthal: Derm. Wschr. 107, 833, 1938.
- 152) Lloyd Erskine & Johnson: Lancet 1 1306, 1938.
- 153) Lloyd Erskine & Johnson: Lancet 11

- 1160, 1938.
- 154) Läche, H., Schötzke, k., & Zürn, O.: Med. Klin. 34, 11, 1938.
- 155) Long, P.H. & Bliss, E.A.: Arch. Surg. 34, 351, 1937.
- 156) Long, P.H., & Bliss, E.A.: J. A. M. A. 108, 32, 1937.
- 157) Loos: Derm. Wschr. 108, 509, 1938.
- 158) Mainzer, F.S.: Pennsylvania M.J. 41, 386, 1938.
- 159) Major, R.H.: A.J.M. Sc. 199, 759, 199, 759, 1940.
- 160) 眞喜屋實一・皮膚科紀要 36 卷 1 號 34 昭和 15 年 7 月
- 161) Marion, Barbellion & Torres: Bull. Soc. Frand. urol. May 16, 1938.
- 162) Marshall, E.K. Jr. & Walzl, E.M.: Bull. Johns Hopkins Hosp. 61, 140, 1937.
- 163) Marshall, E.K., Jr. Cutting, W.C., & Emerson, K., Jr.: J.A.M.A. 110, 252, 1938.
- 164) Marshall, Jr.: Personal Communication.
- 165) 松原謹一・兒科誌 46 卷 7 號 86 昭和 15 年 7 月
- 166) 松木幹三郎・海軍々醫會誌 29 卷 9 號 664 昭和 15 年 9 月
- 167) 松見一男・皮膚科紀要 35 卷 4 號 213 昭和 15 年 4 月
- 168) 松見一男・皮膚科紀要 36 卷 1 號 25 昭和 15 年 7 月
- 169) 松下良司・實驗醫報 292 號 487 昭和 14 年 2 月
- 170) McCann: Lancet 11 100, 1939.
- 171) McGuire, P.R., & McGuire, J.P.: Illinois M.J. 73, 425, 1938.
- 172) McLeod, C.: Personal Communication.
- 173) McNab. & Parry: Brit. Med. J. 11 565, 1939.
- 174) Menville, J.G., & Archinard, J.J.: J.A.M.A. 109, 1008, 1937.
- 175) Mergelsberg & Grümer: Dermat. Wehnschr. 107, 840, 1938.
- 176) 三枝玄一・臨牀の日本 7 卷 12 冊 1419 昭和 14 年 2 月
- 177) 三浦倍榮・眞弓篤・精神神經學誌 43 卷 10 號 777 昭和 14 年
- 178) Molitor, H., & Robinson, H.: in Press.
- 179) Molitor, H.: Personal Communication.
- 180) 森川高弘・中野巖・體性 25 卷 12 號 14 昭和 13 年
- 181) Mull, J.W., & Smith, J.T.: J.A.M.A. 110, 439, 1938.
- 182) 村瀬溥太郎・兒科誌 46 卷 732 昭和 15 年
- 183) 室田三郎・兒科誌 46 卷 6 號 733 昭和 15 年 6 月
- 184) Myers, G. B. von der Heide, E. C., & Balcerski, M.: J.A.M.A. 109 1983, 1937.
- 185) 長島次男・荒木武雄・臨牀の皮膚泌尿と其境域 4 卷 10 號 894 昭和 4 年
- 186) 永田正夫・佃治作・臨牀の皮膚泌尿と其境域 4 卷 11 號 972 昭和 14 年
- 187) 永山徳郎・兒科診療 6 卷 3 號 139 昭和 15 年 3 月
- 188) Nagell: Die Med. Welt 221, 1939.
- 189) 中島・臨牀醫學 昭和 14 年 10 月
- 190) Navone Massimo: Pediatr. Prat. 14, 713, 1939.
- 191) Nelson, E.L. & Scott Young, M.: Med. J. Australia 1, 626, 1938.
- 192) Newman, B.A., & Sharlit, H.: J.A.M.A. 109, 1036, 1937.
- 193) 二宮秀夫・緒方盛雄・臨牀内科 6 卷 6 號 542 昭和 15 年 6 月
- 194) Nissen, N.I. u. Chr. R. Roesgaard: Nord. med. 2461, 1939. u. engl. Zusammenfassung 2465.
- 195) 野津悦造・海軍々醫會誌 29 卷 9 號 658 昭和 15 年 9 月
- 196) Noun, M.H.: Arch. Dermat. & Syph. 37, 1045, 1938.
- 197) Oakley, C.L.: Biochem. J. 31, 729, 1937.
- 198) O'Connell, J.T.: S. Nav. Med. Bull. 36, 61, 1938.
- 199) 小笠原三澤・皮膚科泌尿器科誌 昭和 14 年 6 月
- 200) 小笠原仁一郎・橋詰常博・皮膚科泌尿器科誌 47 卷 2 號 147 昭和 15 年 2 月
- 201) 緒方周一・内外治療 14 年 4 號 260 昭和 14 年 4 月

- 202) 岡本さかき・産科婦人科紀要 22 卷 11 號 1500
昭和 14 年 10 月
- 203) 岡田侃三・皮膚科紀要 35 卷 4 號 213 昭和 15
年 4 月
- 204) Olaf Römecke & Erich Vogt: Lancet 11
778, 1939.
- 205) Ornsteen, A.M. & Furst. W.: J. A. M. A.
111 2103, 1938.
- 206) 大澤光男・山本春海・皮膚科泌尿器科誌 48 卷 2
號 159 昭和 15 年 8 月
- 207) 尾關彌一郎・秦正氏・體性 27 卷 1 號 64 昭和 15
年
- 208) Ottenberg, R. & Fox. C.L. Jr.: Proc. Soc.
exp. Biol. & Med. 38, 479, 1938.
- 209) 小山田敬雄・兒科誌 45 卷 10 號 1353 昭和 14 年
10 月
- 210) 小山田敬雄・北海道醫會誌 18 年 9 號 1792 昭
和 15 年 9 月
- 211) 小山征助・田中宏・小松丙三・吉弘 一郎・皮膚科
泌尿器科誌 47 卷 5 號 462 昭和 15 年 5 月
- 212) Palazzoli, M., Nitti, F., Bovet, D., &
Levinson M.: Compt. rend. Soc. de biol.
128, 261, 1938.
- 213) Paton J.P.J. & Eaton, J.C.: Lancet I 1159,
1937.
- 214) Paul, B., Beeson, M.D. & Charles A. Jane-
way, M.D.: A.J.M. Sc. 200, 632, 1940.
- 215) Payne, S.: J. Pharmacol. exp. Therap. 43,
401, 1935.
- 216) Perrin H. Long. M.D.: The Clinical &
experimental Use of Sulfanilamid, Sulf-
apyridine & Allied Compounds 1939.
- 217) Peters, J. P. & Van Slyke, D. D.: Qu-
antitative clinical chemistry, Baltimore,
Williams & Wilkens Co. Vol. 2 663, 1932.
- 218) Phinney, J.D.: Arch. Path. 26 904, 1938.
- 219) Plumer, H.E.: New England J. Med. 216
711, 1937.
- 220) Powell, H.M. & K.K. Chen: J. Pharmacol.
67 76, 1939.
- 221) Price & Meyers: J. A. M. A. 112 11 1021,
1939.
- 222) Probst, E.: Münch. Med. Wchnschr. 85,
1551, 1938.
- 223) Putkonen, T.: Acta dermat. Venereol. 19,
161, 1938.
- 224) Richardson: Bull. Hopkins Hosp. Baltim.
LXV. 445 1939.
- 225) Richardson, Arthur P.: J. Pharmacol. 67
429 1939.
- 226) 李鶴松・尹裕喜・體性 26 卷 2 號 59 昭和 14 年
- 227) Rimington, C.: Lancet II 770 1938.
- 228) Robertson K.: Lancet II 728 1938.
- 229) Rogers, E.B.: J.A.M.A. III 2290 1938.
- 230) Rosenblum, P., & Rosenblum, A.H.: Arch.
Pediat. 55, 511, 1938.
- 231) Rosenthal, S.M.: Personal Communication.
- 232) Rosenthal & Vogel: J.A.M.A. 113, 7, 584,
1939.
- 233) Rost J: Monatschr. f. Psychiat. u. Neurol.
100, 92, 1938.
- 234) Rotter: Derm. Wschr. 107, 28, 850, 1938.
- 235) 齋藤弘徳・落合原一郎・谷野博・體性 26 卷 8 號
41 昭和 14 年
- 236) 酒井・醫人 昭和 14 年 10 月
- 237) 坂本陽・兒科誌 46 卷 7 號 862 昭和 15 年 7 月
- 238) Salvin, M.: J.A.M.A. 109 1038, 1937.
- 239) Samu: Derm. Wschr. Bd. 106 Nr. 4, 105,
1938.
- 240) Saphirstein, H.: Urol. & Cutan. Rev. 42,
101, 1938.
- 241) S. Scheidigger: Sammlung von Verg-
iftungsfällen von B. Behrens Bd. II 7/8,
195, 1941.
- 242) Schmidt: Med. Klin. Nr. 26, 879 1938.
- 243) Schonberg, I.L.: J.A.M.A. 109 1035. 1937.
- 244) Schreus: Med. Welt. Nr. 1 1938.
- 245) Schubert, M.: Dermat. Wchnschr. 105,
1549, 1937.
- 246) Schubert: Derm. Wschr. Bd. 107, Nr. 27,
807, 1938.
- 247) Schwarts, W.F., Garwin, C.F. & Koletsky,
S.: J.A.M.A. 110 368, 1938.
- 248) Schwentker, F.F.: Personal Commun-
ication.
- 249) Schwentker, F.F., & Gelman, S.: Bull,

- Johns Hopkin's Hosp. 61, 136, 1937.
- 250) 詹晨訓・皮膚科泌尿器科誌 45 卷 4 號 351 昭和 14 年 4 月
- 251) Shecket & Price: J.A.M.A. 112, 9, 823, 1939.
- 252) 柴田經一郎・佐藤善達・治療及處方 21 卷 7 冊 1576 昭和 15 年 10 月
- 253) 新藤信・海軍軍醫會誌 29 卷 8 號 593 昭和 15 年 8 月
- 254) 志村治郎・日本鐵道協會誌 26 卷 9 號 558 昭和 15 年 9 月
- 255) Snapper: Ned. Tijdschr. Geneesk. 66, 2941, 1922.
- 256) Snapper: Dtsch. Med. Wschr. 648, 1925.
- 257) Snodgrass, W.R., Anderson, T., & Rennie, J.L.: Brit. M.J. 11, 399, 1938.
- 258) 外塚岩太郎・體性 27 卷 6 號 610 昭和 15 年
- 259) Soulie et Moret: J.A.M.A. Vol. 110, No. 20, 1683, 1938.
- 260) Southworth, H.: Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 36, 58, 1937.
- 261) Southworth & Cooke: J.A.M.A. Vol. 112, No. 18, 1820, 1939.
- 262) Strasser, A., & Singer, K.: Med. Klin. 34, 58, 1938.
- 263) Strauss, M.B. & Southworth, H.: Bull. Johns Hopkins Hosp. 63, 41, 1938.
- 264) Stümpke, G.: Deutsche Med. Wchnschr. 64, 785, 1938.
- 265) Supniewski, & Hano, J.: Bull. Acad. Polonaise. Sci & Let, March-April 99, 1936.
- 266) 鈴木滋・奥野義康・體性 27 卷 3 號 224 昭和 15 年
- 267) 正司義中・正木平藏・松本公平・豐永信之・臨牀の皮膚泌尿と其境域 4 卷 8 號 689 昭和 14 年 8 月
- 268) 高田博・東北醫學誌 23 卷 6 號 650 昭和 14 年
- 269) 高橋次郎・早川優・治療及處方 21 卷 7 冊 1318 昭和 15 年 8 月
- 270) 高瀬豐吉・化學者と藥學者の藥理學 305 昭和 15 年 2 月 11 日
- 271) 田中萬龜・東京醫事新誌 3195 號 1538 昭和 15 年 7 月
- 272) 田中強・海軍軍醫會誌 29 卷 8 號 589 昭和 15 年 8 月
- 273) 谷村忠保・西村幾夫・治療學誌 9 號 11 號 1249 昭和 14 年 11 月
- 274) 谷村忠保・西村幾夫・細田壽郎・大阪醫事新誌 11 卷 4 號 398 昭和 15 年 4 月
- 275) 鄭東圭・臨牀內科學 8 卷 2 號 92 昭和 15 年 5 月
- 276) Tietze, A.: München Med. Wchnschr. 85, 332, 1938.
- 277) 戸澤雄三・東西醫學 6 卷 7 號 815 昭和 14 年 7 月
- 278) Towsley, H.A. & Engelfried, J.J.: J. Pediat. 13, 939, 1938.
- 279) Tsao, Mary, E., McCracken, Chen, P.T. Kno & C.J. Dale: J.A.M.A. Vol. 113, No. 14, 1316, 1939.
- 280) 土屋文雄・佐藤正市・臨牀の皮膚泌尿と其境域 4 卷 9 號 771 昭和 14 年
- 281) 土屋文雄・佐藤正市・體性 25 卷 10 號 25 昭和 13 年
- 282) 土屋文雄・大森清一・日本泌尿器科誌 29 卷 2 號 117 昭和 15 年 2 月
- 283) 内田五郎・滿鮮之醫界 224 號 50 昭和 14 年 11 月
- 284) 内村良二・兒科診療 6 卷 2 號 95 昭和 15 年 2 月
- 285) 植村敏彦・東京醫事新誌 24 昭和 14 年
- 286) Ullrich: Ref. n. Klin. Mbl. Augenhk. Bd. 103 245 1939.
- 287) Ullrich R.: Dermat. Wschr. Bd. 109, Nr. 33, 967, 1939.
- 288) 卜部・實驗醫報 昭和 13 年 10 月
- 289) Van den Bergh, A. A. H. & Revers, F.E.: Dtsch. Med. Wschr. 57, 706, 1931.
- 290) Van Valkenberg, C.T., & Borne, G.A.K.: Lancet 11 889 1938.
- 291) Vigoni, M.: J. belge d'urolog 11 375 1938.
- 292) Vonkennel u. Korth.: Münch. Med. Wschr. 85Jg. 2018 1938.
- 293) Wancek, H.: Derm. Wschr. 107, 1020, 1938.
- 294) Watson, Virwin & Spink: Proc. exp. Biol. & Med. 40 547 1939.
- 295) Wendell, W.R.: J.A.M.A. 1 1054 1933.
- 296) Wendell, W.R.: Pharmacol & exp. therap.

- 54, 283, 1935.
- 297) Wendell, W.R.: J.A.M.A. 109 1216 1937.
- 298) Wendell, W.R.: J. clin. Investigation in Press.
- 299) Wendell, W.R.: J. Lab. & Clin. Med. 24, 96, 1938.
- 300) Wendel, W.B. Nannette M. Wendel & W.W. Cox.: J. biol. chem. 131, 177, 1939.
- 301) West, E.J.: Rhode Island M.J. 21, 166, 1938.
- 302) Wien, R.: Quart. J. Pharm. & Pharmacol. 11 217 1938.
- 303) Wighton, R.S., & Johnson, S.H.: J.A.M.A. 111 1641 1938.
- 304) Wilhelm Reindel: Münch. Wschr. 86Jg. 1115, 1939.
- 305) Wolfram, St.: Wien Kl. Wschr. Nr. 10, 244, 1939.
- 306) Wood, H.: South. Med. J. 31 646, 1938.
- 307) Wood. W.B. Jr.: J.A.M.A. 111 1916 1938.
- 308) Wood Clarke & Hurtle: J. Physiol. 36, 62, 1907.
- 309) Wyman, W.H.: South. Med. & Surg. 100, 15, 1938.
- 310) 矢田興久・富田正・東京醫事新誌 3166 號 26 昭和 14 年
- 311) 山田義孝・館孔三・五十嵐壽彦・臨牀小兒科誌 14 年 1 號 52 昭和 15 年
- 312) 山本欽三郎・日南田謙一郎・體性 25 卷 9 號 1 昭和 13 年
- 313) 山本欽三郎・皮膚科泌尿器科誌 46 卷 1 號 8 昭和 14 年 7 月
- 314) 山本欽三郎・體性 26 卷 9 號 17 昭和 14 年
- 315) 山本欽三郎・谷奥喜平・體性 27 卷 2 號 124 昭和 15 年
- 316) 山本欽三郎・體性 27 卷 6 號 589 昭和 15 年
- 317) 山崎孝・臨牀の皮膚泌尿と其境域 5 卷 4 號 341 昭和 15 年 4 月
- 318) 矢沼喜八郎・兒科診療 6 卷 2 號 102 昭和 15 年 2 月
- 319) Young, C.J.: Brit. M.J. 11 105 1937.
- 320) 全克烈・日本藥物學誌 31 卷 2 號 59 昭和 16 年 2 月

了

擧筆するに臨み絶えず指導並に文獻を呈供下さりたる秋葉技師及び東京警察病院皮膚科部長山本欽三郎博士其他多數の諸賢に深謝す。

昭和 16 年 10 月 6 日

漢藥常山の Malaria 病に對する効力に就て

第一報 常山の煎劑の効力

技師 寺田 安一 技手 須崎 一男

囑託 苗村 徳次郎 囑託 多田 英二郎

目 次

第1章 緒 言

第2章 常山の鑑別法

第1節 植物學的鑑別

第2節 化學的鑑別

第3節 藥理學的鑑別

第3章 常山煎劑の鳥 Malaria に對する効力

第4章 常山煎劑の解熱作用

第5章 結 論

文 獻

第一章 緒 言

現代醫學を學んだ吾人は Malaria 藥と聞けば直ちに Chinin を想起するが、京城帝大杉原教授⁽¹⁾の説に依ると支那では此の原料たる規邦皮（金雞勒と云ふ）は餘り重んぜられないで、寧ろ常山や柴胡が多く用ひられ、特に常山は最も好んで用ひられて居た様である。従つて之に科學的「メス」を加へる事は現代に於ては特に有意義であつて、現に杉原教授指導の下で曹⁽²⁾氏が作年度藥理學會に於て此の研究を發表した。其の發表に依ると不幸にして彼は良結果を得なかつたのである。大體斯かる生藥の研究に際しては其の物の眞偽の鑑定が最も大切であつて而も最も 六ヶ敷イ仕事である。Eykmann⁽³⁾ は偽物は常山に就いて研究して大變な誤りを演じたのであつて、彼は明治 16 年に常山中に Berberin が含有せられて居る事を報告したが、實は此の植物は「メギ」科の「メギ」*Berberis Thunbergii*, D. C. か或は「ナンテン」*Nandina domestica* Tunb. の類であると木村⁽⁴⁾氏は云つて居る。而も眞物の常山は斯かる Berberin を含有して居ないのである。⁽⁴⁾

然らば眞物の常山とは如何なるものか、如何にして眞偽を鑑別すべきものか、以下私共の知り得る範圍の鑑別法を掲げ私共の入手した物品の眞偽を確め、以てその Malaria 病に對する効力を研究して見よう。

第二章 常山の鑑別法

第一節 植物學的鑑別法

木村⁽⁴⁾氏に依れば常山は學名を *Dichroa febrifuga* Lour. と云ひ、印度・交趾支那・四川・雲南等に産して市場には薄片或は細片となつた根、根に近い莖及び枝根が賣出されて居る。其の原植物は莖が 1.5 cm 内外、髓がよく發達して直徑の 1/2 以上に達するものあり。根には髓なし。材は帶褐黃白色で比較的緻密であるが軽く、年輪は明らかでない。白く顯はれる髓線は根では細かく細胞は 2-3 列で高さも十數層位であるが、莖では第 1 期のものは幅數列で高さは不明、抱皮は淡灰褐色で軟く、剝離し易

い。皮部は灰黄白色で木部に接する部分は灰褐色である。但し葉と共に用ひられる若い莖は剥ぎ易い部分を取去られると灰綠色である。若い莖も殆ど其の上皮は不完全に認められるので毛茸の有無を判定し難いが、黒褐色を呈する葉は、之を適當の方法で廣げ檢すれば、披針形鋸齒縁で短毛が密生して居る。

私共の入手した常山も亦木村氏の鑑定に依つて眞物である事が判明した。

第二節 化學的鑑別法

以上の植物學的鑑別法で十分なのであるが、木村⁽⁴⁾氏は又眞物の常山は Berberin を含有せずと云つて居るから、消極的な見地から、逆に Berberin 反應の有無に依つて眞偽の鑑定の一助として見たい。

本品の細片 10 g を取り 10% 醋酸水 100 cc で 1 時間浸出すると黄褐色の水溶液となるが、之を濾過して水浴上に濃縮して 10 cc とし、1) 其の 1 cc を試験管に取つて 10% Jodkali 溶液を滴加するも黄色沈澱を見ない。又 2) 別に其の 1 cc を取り Kalilauge を以て Alkali 性とし Aceton を加へて放置しても汚黄色の沈澱を見ない。

従つて本品は Berberin 反應陰性である。即ち本品は眞物と同じく Berberin を含有して居ない。

第三節 藥理學的鑑別法

中華民國 22 年から 26 年にかけて山西省太原の中醫改進研究會で發行した審査徵集驗方の中に、又瘧疾方俟發過土八次後服

常山錢半酒煮晒乾、檳榔錢半、丁香_{7分}、烏梅_{1個}、黄酒一盅半、蒸三四滾取起、露一夜次早瘧將發時服之、得吐而愈。

と記載して居るので、杉原教授⁽¹⁾が嘔吐作用を有する常山が眞物だと考へ、斯かる見地から鑑定すれば如何と提案されたので、斯かる鑑定法を私共の入手した常山に就いて試みたのである。實驗方法として私共は 4 匹の犬を使ひ、經口並びに皮下の二様式で藥劑を投與した。而して私共が常山の 20% 煎劑を體重 1 kg に就いて 5 cc 宛經口投與した處、下記の如く 4 匹中 3 匹が投與後 30-35 分で前驅症狀殆どなくして、唯 1 回胃内容物を吐出して後不快感を残さず恢復した。

第 一 表

性	體 重 kg	投 與 量 cc	嘔吐の有無並びに其の時間
♀	5.2	26	嘔吐せず
"	5.2	26	35分後嘔吐す
"	5.1	25.5	30分後 "
"	1.5	7.5	30分後 "

第 二 表

性	體 重 kg	注 射 量 cc	嘔吐の有無並びに其の時間
♀	5.2	26	22分後嘔吐す
"	5.2	26	21分後 "
"	5.1	25.5	20分後 "
"	1.5	7.5	30分後 "

次いで翌日同じ犬に第 1 表と同じ濃度の常山を同量宛皮下注射した處、第 2 表の如く 4 匹共全部 22-30 分で嘔吐したので、經口投與よりも其の作用確實で、且稍々作用出現時間が短縮した事を知り得たが、症狀は大して相違なし。

従つて兎に角常山は立派に嘔吐作用を有する事を知り、私共は益々本品が眞物なるものと信ずるに至つたのである。

第三章 常山の煎劑の鳥 Malaria に對する効力

本品は前述の如く古來支那の Malaria 藥の第 1 位を占めて居て、現在でも使用せられて居るから、其の Malaria 病に對する効力を實驗的に確める事は一番大切であり興味のある問題である。私共は先づ第一に其の煎劑に就いて研究して見た。

Malaria の實驗研究には從來主として Kanaria 間に感染する Plasmodium praecox を使用して居る。私共は傳染病研究所の佐藤教授（現上海自然科學研究所長）の指導を受け Plasmodium (praecox でないが同一と見て可なる由) を Kanaria に感染せしめて Giemsa,⁽⁵⁾ Roehl⁽⁶⁾ 及び仲俣⁽⁷⁾氏等に倣つて實驗した。

之に簡単に説明すれば、感染後 1000 倍の擴大顯鏡下で赤血球數 200 前後に對し菌數 10 個前後出現した時期を見計つて、此の血液を 2% 枸橼酸曹達生理食鹽水で約 15 倍に稀釋し、此の混合液 0.1 cc を Kanaria の胸筋内に注射し、次いで試藥を 6 日間連續投與して毎日一定時（午前 9-10 時）に採血検査した。而して私共は經口的には本劑の 50% 濃縮煎劑 1 cc を Sonde を用ひて注入し、他方 10% 煎劑 0.3 cc と 50% 濃縮煎劑 0.3 cc を各々皮下注射したのである。但し 50% 濃縮溶液には浮游物多く、從つて投與は不正確となる。特に皮下注射は無理である。然し斯かる無理をして初めて毒性が現れたので、私共は此の量を 6 日間連續投與して全部（3 例）之を斃死せしめ得たのである。然し動物が果して常山の毒性のみによつて斃死したかどうかを斷言する自信はない。注射局部は炎症を

鳥 Malaria に對する常山の効力試験

實驗條件	對 照			鹽酸「キネ ネ」1% 溶 液 0.2 cc を皮下注射		常山 50% 煎劑 1 cc を經口投與				常山 10% 煎 劑 0.3 cc を 皮下注射			常山 50% 煎 劑 0.3 cc を 皮下注射		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1 日 投藥	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
2 日 "	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3 日 "	○	+ w	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
4 日 "	+ w	+	○	○	○	○	○	+ w	○	+ w	○	+ w	○	○	死
5 日 "	+	++	○	○	○	○	○	+	+ w	+	+ w	++	死	○	
6 日 "	+	++	+ w	○	○	+ w	+	+	+	+	+	++		+ w	
7 日 "	++	++	++	○	○	+	+	++	+	++	++	++		死	
8 日 "	++	++	++	○	○	++	++	++	++	++	++	++			
9 日 "	++	++	++	○	○	++	++	++	++	++	++	++			
10 日 "	++	++	++	○	○	死	++	++	++	++	++	++			
11 日 "	++	++	++	○	○		++	++	+	++	++	++			
12 日 "	++	++	++	○	+ w		++	++	+	++	++	++			
13 日 "	++	++	++	○	+		++	++	+	++	++	++			
14 日 "	++	++	++	○	++		死	++	+ w	++	++	++			
15 日 "	++	++	++	○	++			死	○	++	++	死			
16 日 "	++	++	+	○ w	++				○	++	++				

記 號 說 明

○ = 視野中に菌體を見ず。

+w = 100-20 視野中に菌體を 1 個見る。

++ = 20 視野中に菌體を 1 個見る。

各視野は 1000 倍擴にして赤血球數 100-200 の程度の濃度なり。

++ = 各視野に菌體を 1-2 個見る。

++ = 各視野に菌體を 2 個以上見る。

++ = 赤血球數の約半數の菌體を見る。

起さない。更に對照として使用した鹽酸 Chinin の量を私共は文獻⁽⁵⁾に従つて 1% 0.2 cc として皮下注射した。然し注射局部は炎症を起し後膿疽となるが、動物は死なない。

斯くて上表の様な成績を得たのである。

即ち Kanaria は感染後何等の處置を受けないと、大體 3-5 日で其の血液中に蟲體が出現し始めるのである。今若し鹽酸 Chinin 療法を施されると、蟲體出現は對照よりも 10 日前後遅れるのである。従つて Malaria に効果ありとすれば此の程度に出現が遅れる筈である。少くも Roehl⁽⁶⁾ の云ふ如く最少限對照よりも 5 日位遅れなければならない。然るに常山の 50% 煎劑 1 cc を經口投與しても、投與中既に蟲體が出現する状態であつて、而も比量は私共の與へ得た最大量なので經口的には常山の煎劑が Malaria に効力ある事を認める事が出来ない。更に 10% 煎劑 0.3 cc を皮下に投與しても同様効果が出ない。更に 50% 煎劑を不正確ながら皮下投與すると No. 15 は 4 日目に、No. 13 は 5 日目に蟲體出現前に死し、No. 14 は 6 日目に蟲體が出現し始め、7 日目に死んだ。此の事實から想像すれば Kanaria の致死量を投與しても Malaria 菌の發育には影響しない様である。即ち本劑は Malaria 病には原因的治療藥となり得ないと思ふ。

但し常山の Alkohol Extrakt 或は其の精製物を作り同様試験を試みるならば、或は Malaria に對し原因的効果を認め得る事あるやも知れず。更に研究を續けて見たい。

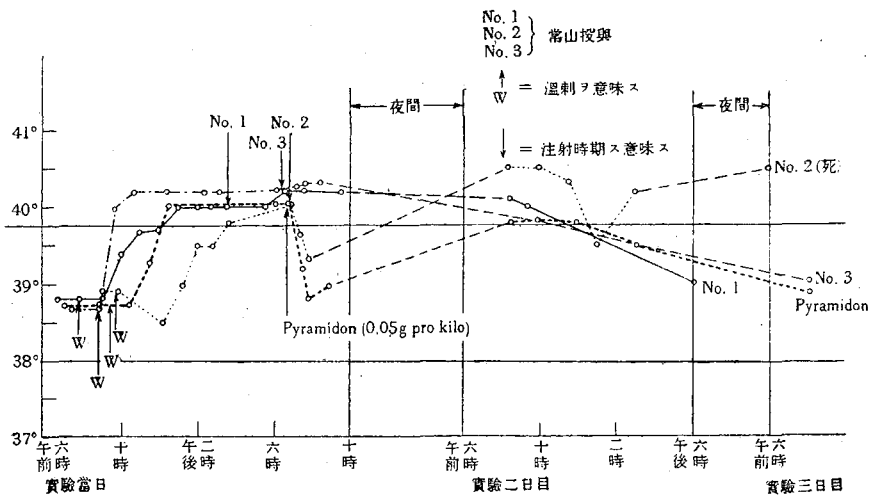
第四章 常山の煎劑の解熱作用に就いて

本劑は支那では専ら Malaria 藥として用ひられて來た様であるが、Kirtikar 及び Basu⁽⁸⁾ に依ると Nepalese (ネパール人) は本劑を解熱藥として用ひて居る由である。

従つて本劑が若し解熱作用を有するとすれば Malaria 病に對しては對症治療藥となる譯である。

そこで吾々は 2000-2500 g の健康家兎に型の如く溫刺を行つて體溫上昇期に本劑を經口或は皮下投與したのである。經口的には吾々は家兎體重 1 kg に就き 10% 煎劑 30 cc を投與したのであるが明確な作用を見る事が出来なかつた。是恐らく吸収が遅いか又は不良の爲作用が弱く判然としないのであらうと思ふ。それで之を皮下注射して見た所私共は明確な解熱作用を見る事が出来たのである。

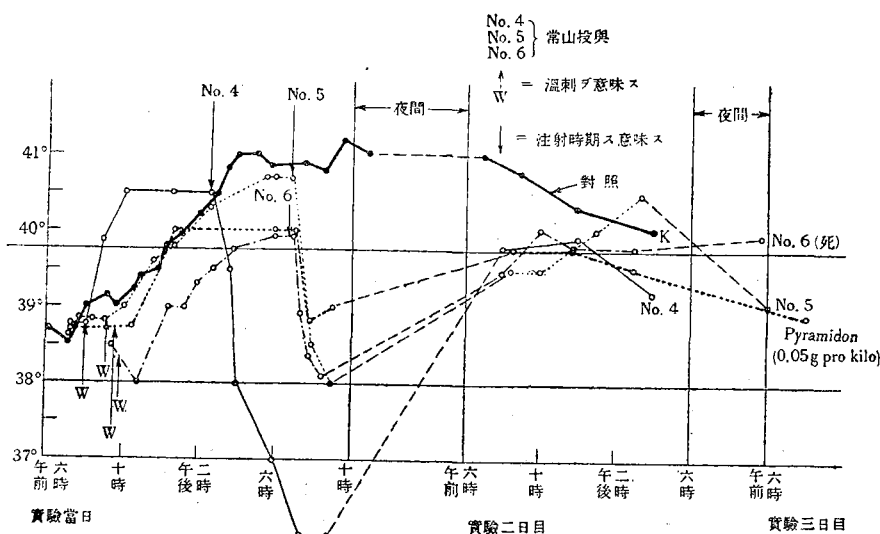
第一圖 常山 10% 煎劑を溫刺せる家兎體重 1 kg に就いて 10 cc 皮下注射せる場合



先づ家兎體重 1 kg に就いて本劑の 10% 煎劑 10 cc を皮下注射した所、3 例中 2 例は其の作用不明であるが、No. 2 のみは注射後 1 時間で 40°C から 39.3°C に下降し、翌日再び 40.5°C となつて恢復に向ふ。其の傾向は Pyramidon の解熱作用に似てゐる (第 1 圖参照)。

更に家兎體重 1 kg に就いて 10% 煎劑 20 cc を注射すれば第 2 圖の如く 3 例共全部解熱したのである。特に No. 4 は其の作用最も著明であつて注射後 4 時間で 40.5°C から 36°C に下つたのである。而も一様に翌日は再び體溫上昇して後 3 日目に恢復するか死の轉歸を取る。斯かる死の轉歸は藥劑の毒性に原因するのでなくて餘りに高熱なる爲である事を小林⁽⁹⁾氏も記載して居る。以上の如き解熱作用は Pyramidon と其の傾向を同じくするのであるから私共は常山の解熱作用を信ずるものである。

第二圖 常山の 10% 煎劑を溫刺せる家兎體重 1 kg に就いて 20 cc 皮下注射せる場合



私共は斯かる實驗に際して一度も常山の副作用らしきものを見なかつた事を明記したい。唯經口投與の際は餘りに多量の水分を投與したので軟便になつたのを見ただけである。

第五章 結 論

1. 常山の煎劑は鳥 Malaria に對する細菌學的効力なし。
2. 常山の煎劑は解熱作用を有す。
3. 常山の煎劑は犬に對して前驅症狀を殆ど伴はない嘔吐作用を有す。

擧筆するに當り貴重な材斯を提供下さつた 石福少將並びに 刈米教授及び 種々御指導下さつた佐藤教・投杉原教授並びに 木村助教授に厚く御禮を申します。

文 獻

- 1). 杉原德行・黒田朝太郎：第14回日本藥理學會記事，65，昭和15年。
- 2). 曹圭瓚：日藥物誌，第31卷，第2號，114，昭和16年。
- 3). J. F. Eykmann：大學紀要，第10卷，40頁，明治16年。
- 4). 木村康一：藥學誌，第48卷，884，昭和3年。
- 5). G. Giemsa, W. Weise und C. Tropp：Arch. Schiffs u. Trop. Hyg. Bd. 30, 334, 1926.
- 6). W. Roehl：Arch. Schiffs u. Trop. Hyg. Bd. 30, Beihefte 311, 1926.
- 7). 仲俣謹一郎：福岡醫會誌，第28卷，第9號，30，昭和10年。
- 8). Kirtikar and Basu：Indian Med. Plants Pl. 402.
- 9). 小林芳人：藥理學實習講義，52頁，昭和10年。

タンニン酸フェナゾリンの製造に就て

技 手 清 水 二 郎 囑 託 橋 本 勉 二

助 手 齋 藤 吉 雄

1889 年 Paal 氏初めて「フェニルヒドロキナゾリン」の鹽酸鹽を製し、1890 年 Penoldt 氏之を「オレキシシ」稱しては醫藥に供したり。即ち刺激性食慾増進劑にして Kalle 會社より發賣せるものにして、その化學的集成は 3N-フェニル 3,4-ジヒドロヒナツォリンのタンニン酸鹽にして、白色或は帶黄白色の粉末にして殆ど臭味なく、日本藥局方に收載せられざる輸入醫藥品なり。是が製造研究に就ては己に本衛生試驗所に於て、藤岡、醍醐、河田、近、板井、尾島等の諸氏の研究發表あり。然るに支那事變發生以來國際的状況の變轉により輸入醫藥品に及ぼす影響又大となり、是れが國內需要の目的を以つて命により製造に着手し現在に至り、ここに國產品として發賣するに至る。その製造方法を今回發表するものであるが、大體に於て板井、尾島兩氏の製造研究を基礎となしその追試として發表するものなり。從來文獻に記載ある製造方法は次の通りなり。

(1) o-トロベンゼールクロリドより出發する方法

(a) C. paal u. m Busch 法

(b) D. R. P. 51712

(c) D. R. P. 52647

(2) o-アミノベンゼールアルコールより出發する方法

(a) D. R. P. 113163

(3) アントラニル酸より出發する方法

(a) V. Kulische 法

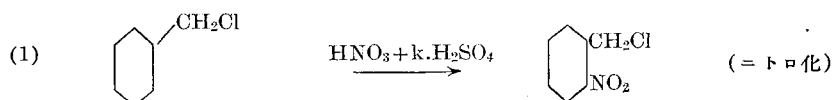
(b) 河田、近法

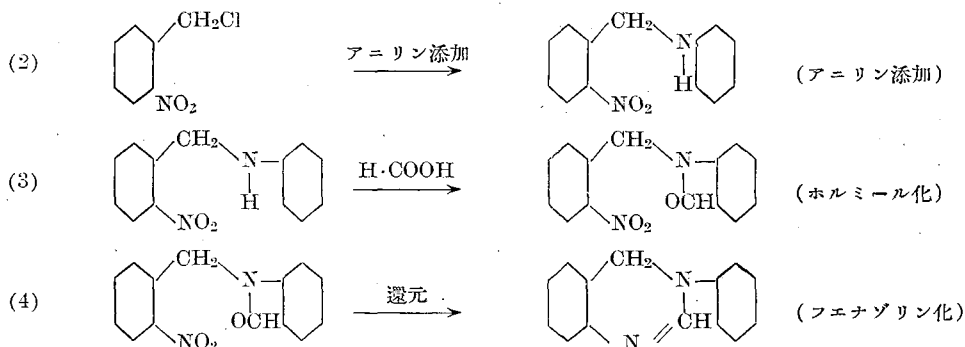
(4) o-トロベンズアルデヒドより出發する方法

(a) D. R. P. 174941

是等諸方法の追試研究の結果によれば (3) 方法はフェナゾリンを得ざる事確かなり。(1) (2) 方法に就き追試の結果 (1) 方法最も良く他は多く失敗に歸したり。即ち o-トロベンゼールクロリドより出發する方法を最良となすと記載あるを以つて製造原料ベンゼールクロリドによる方法を採れり。製造中の最大難點は純 o-トロベンゼールクロリドを製することにあり、文獻記載によればベンゼールクロリドを硝化する際 p-55%, o-40% を最能率と記載あれどもその分離方法に就いては不明なり。是れが分離に就いては未だ満足なる結果を得ず尙研究續行中なるものにして、今回は不純 o-トロベンゼールクロリドを原料としての「オレキシシ」の製造方法を發表するものにして、從つて其の收得量は決定的のものに非ず、

製造行程を化學式にて示せば次の如し。





以下 (5) 項目反應行程に就いて發表するものである。尙本製造に當り、藤岡、板井兩技師の御指導に對し厚く感謝の意を表す。

(一) O-ニトロベンヂルクロリドの製造に就て

(クロルベンヂールを發煙硝酸によりニトロ化する方法)

(操作) 攪拌器、驗溫計、及び投入分液漏斗を裝備せる三頸コルベンにクロルベンヂール 252 瓦を注加し、外側を氷水にて充分に冷却し之れに硝酸 ($d=1.52$) 134 g 及濃硫酸 (Be 66°) 201 g の混合液を少量宛注加、反應溫度をそれぞれ 19~31° の間に於て反應せしめ、硫硝酸投入後平均 22~23°C に保持し 1~1.5 時間攪拌をなす。反應進行に従ひ黃色塊狀となり析出固定する場合あり、かかる時は外溫 35~40°C に保温するとき溶解するを以つて、之れを氷片中に注加充分水洗後 O. P. の分離操作をなす。分離方法は溶媒を使用せざる溫度による劃溫分離方法を採用し。即ち水洗固結せるニトロ化合物を平均 29~10°C の間に於て處理するときは、融點 70~69°C の P-ニトロ化合物を得る。

次にその濾液を 2~5°C に放冷するとき再び結晶析出し、融點 30~45°C の O. P. ニトロ化合物を得る。残りは結晶析出困難なる油狀物質なり。恐らく P. O. M. Di ニトロ化合物の混融物質なると推考せられ、これが分離方法は研究續行中なり。今實驗例を示せば次の通りなり。

番 號	原 料 使用量	硝 酸 ($d=1.52$)	硫 酸 (Be 66°)	投入溫度 C	使用時間	投入後 の溫度 C	攪 拌 時 間	粗物質	收得率
1	252 g	139 g	(2X) 278 g	28—31	2	34~37	2	342 g	99.70%
2	252	139 (理論數)	(2X) 278 (1.5X)	22—27	2	35	2	338	98.54
3	252	134 (理論數 r_{100})	201 (2X)	22—27	2	22—32	1.5	340	99.15
4	252	139	278	19—20	4	20—25	1.0	348	100.

以上の實驗によりて得し粗ニトロ化合物を劃溫分離による成績は次の如し。

P-ニトロベンヂルクロリド

粗ニトロ 化合物	29°C	25°C	20°C	15°C	10°C	融點	計
342 g	76 g	—	—	23 g	—	68—72°C	130 g
338	95.6	—	1.8	27.	—	68—72	124.4
340	83.	13	1	22	6.7	73—64	125.7
348	105	—	—	21	12	68—72	138

O. P. ニトロベンヂルクロリド

粗ニトロ 化合物	5—8°C	5°C	2°C	計	融點	油狀
342 g	97 g	18 g	2 g	117 g	33—49°C	95 g
338	41.8	45.1	23.2	109	33—49	104
340	70.6	64.3	—	134.8	33—45	79
348	62.0	40.7	—	102.7	33—45	108

即ちベンゼールクロリド 252 g をニトロ化せるその成績を一括して表に示せば次の如し。

番 號	原 料 (ベンゼールクロリド)	粗ニトロ 化合物	P- ニトロベンゼ ールクロリド	融 點 C	收得率 %	O-P ニトロベンゼ ールクロリド	融 點 C	得量	油狀	收得率 %
1	252 g	342 g	130 g	68-72	38	117 g	33-49	34.21 g	95 g	27.77
2	252	338	124.4	"	36.37	109	"	31.87	104	31.76
3	252	340	125.7	"	36.75	134.8	"	39.41	79	23.84
4	252	348	138	"	40.35	102.7	"	30.	108	29.65

實驗の結果 P-ニトロベンゼールクロリド平均 37.87% O-P-ニトロベンゼールクロリド平均 38.87%, 油狀平均, 28.51% となる。勿論この油狀物質中に O. P. ニトロ化合物が混融せることは疑ひなきことにて, これを原料としてホルミール化合物を作り, 還元することにより少量の「フェナジリン」を得ることを以つても明らかなり, 之より, O. P. M. Di 各々のニトロ化合物を分離採取する方法は未だ不完全にして次の機會に發表するものなり, 之に得し O-ニトロ化合物も融點に示す如く 33~49°C にして純 O-ニトロベンゼールクロリドに非ざること確かにして之より純 O-ニトロベンゼールクロリドを得るにはさらに劃溫分離を繼續するか或は溶媒により分離操作をなし, メタノールにて再結晶せしむるとき融點 49~50°C の純 O-ニトロベンゼールクロリドを得るが未だ工業的操作としては完成せず。硫酸法によるニトロ化條件は殆ど計算量の硝酸を使用し, 硫酸量は使用硝酸の 1.5 倍又は 2 倍を要し投入溫度は 19~21°C を最適とし, 之れより高温なる時又低温なるときは P 及 M 及 Di Nitro 化合物の生成大なりと認む。従つて硝化反應の要點は投入溫度により, O. P. の生成量左右せらるるものと推考せられる。次に投入後の溫度及攪拌反應時間に就いては 25°C 附近に於て 1~2 時間を以つて足れりとなし, それ以上の攪拌は必要なきと思はれる。硝酸の濃度に就いては, 硝酸 d=1.4 の場合は P-化合物多量に生成し従つて O-化合物の生成少なく。硝酸濃度は d=1.4 以上にて d=1.50 → d=1.52 を最適となす。

(二) O-ニトロベンゼールアニリンの製造に就て

O-ニトロベンゼールアニリンの製法に就ては D. R. P. 51712 に依る方法即ちアニリンの計算量にアルコールを溶媒とし還流冷却器を附して沸騰水浴上にて 2 時間加溫して製造するか又は板井, 尾島氏の方法による, O-ニトロベンゼールクロリドに對して 3 倍量のアニリンを使用して溶媒を使用せざる方法がある, 工業的には可級的溶媒を使用せざる方法を可となすを以つて次の如き方法によれり。即ち原料に對して 3 倍量のアニリンを添加攪拌溶解せしめ反應溫度を初期に於て 40~50°C に保持せしめ, 反應熱低下後水浴上にて, 60~70°C 1 時間加溫後, 計算量の鹽酸を加へて餘分のアニリンを鹽酸アニリンとして溶解除去せしめ, 反應物質を溫水にて水洗後, 分液漏斗によりて分離せしむる。アニリン添加せる物質は赤透色又は赤褐色油狀にして結晶せず, 長く冷所に放置せるとき結晶となりて析出するも, その油狀のまま次のホルミール化の原料となす, 實驗例を示せば次の如し。

番 號	O-ニトロ ベンゼール クロリド	アニリン	倍 數	反 應 溫 度	反 應 時 間	鹽 酸 (38%)	苛 性 ソーダ	回收 アニリン	理論 回收量	O-ニトロ ベンゼール アニリン	收得率 %
1	34 g	56 g	3	40°	2	20 g	16 g	40 g	37.2 g	41.5 g	91
2	34	56	3	90-120	1	20	16	57	"	36.	78.95
3	34	56	3	35-50	2	20	16	44	"	40	87.72
4	34	56	3	61	2	20	16	34	"	44	96.49
5	34	56	3	85	2	20	16	44	"	40	87.72

以上實驗例に示す如く反應温度高温なるとき其の收得量悪しく 40~65°C 附近の反應温度を最適となす、その收得量は平均 90% を以つて O-ニトロホルミールアニリンを製造される。回收アニリンは脱水後減壓蒸溜により平均 80~85% を以つて回収し得るものなり。

(三) O-ニトロベンヂールホルミールアニリンの製造に就て

O-ニトロベンヂールアニリンを 95~100% の蟻酸を以つて冷却器を附し靜かに 2 時間煮沸することによりその目的を達し得る使用蟻酸の量は理論量の 3 倍を取るとき最も收得率良し而るに 95~100% 蟻酸は實際には入手困難のため 80% 蟻酸にて反應せしめたる結果は次の如し。即ち理論量の 3 倍量を探り攪拌しつつ煮沸 4 時間後冷後冷水中に注ぎ餘分の蟻酸を流去し、充分に水洗後冷所に放置するとき黄色結晶性粉末となりて析出し來る。融點 45~60°C にしてメタノールより再結晶すれば融點 60~65°C の物質を得、純 O-ニトロベンヂールホルミールアニリンの融點 76~77°C それに比すれば約 10°C の差異あり、之は P. M. の化合物混融のためと思はれる。

番 號	ニトロベンヂールアニリン	蟻 酸 80%	反應温度 C	反應時間	粗ニトロベンヂール ホルミールアニリン	乾燥後 得 量	F. P	收得率
1	41.5 g	31 g	120	4	55 g	44 g	45—60	93.3%
2	36	27	"	"	46	36	"	94.74
3	40	30.5	"	"	46	42	"	93.33
4	47	34.	"	"	53	52	"	98.
5	40	30	"	3	46	42	"	93.33

以上平均 94.52% を以つて製造し得る之れをメタノールより再結晶すればその平均 80~85% を以つて 50~65°C の粗 O-ニトロベンヂールホルミールアニリンを得る。

(四) 還元就いて (3-N. フェニル, 3,4 デヒドロヒナツオリンの製造)

O-ニトロベンヂールホルミールアニリンを還元縮合してフェナゾリンとなす還元期には主として、醋酸と亞鉛末、錫とアルコールと鹽酸等比較的緩慢なる還元方法が採用せられてをる。これは 3-N-フェニル-3,4-デヒドロヒナツオリンより テトラヒナツオリンへの推進を防ぐためと思はれ、従つて文獻上には最も安價なる鐵と鹽酸による一般還元法に就いては記載あらず醋酸と亞鉛末を使用する場合はその使用量多量にして、實驗室に於ては可能なるも工業化にはすこぶる能率悪きものなり、是等は大量生産に當り資源及原價低率よりして、鐵と鹽酸とによる還元方法を試みたる結果殆ど醋酸及亞鉛末と同一收得率を以つて「フェナゾリン」を得たり。又電解還元によるときも「フェナゾリン」を得たるを以つて以下醋酸及亞鉛末の場合、鐵と鹽酸の場合、電解還元の場合の各々に就き實驗結果を發表するもなり。

(一) 醋酸と亞鉛末とによる場合

板井、尾島氏方法によれば亞鉛末 (理論量の 2 倍) と氷醋酸 (被還元體の 10 倍量) とを用ひ温度 50~60°C を最適とし 8~10 時間攪拌後亞鉛末を濾去水洗し約 2~3 倍の水を加へ 10% 苛性ソーダにてアルカリ性となし、生じたる油狀物質をエーテルにて抽出し之を一度 10% 鹽酸に轉溶せしめ再びアルカリ性にしエーテルにて抽出するとあり。予等は多少抽出操作を改良して左の如く處理せり。即

ち原料に對して亞鉛末（理論量の 1.5 倍）と 77% 醋酸（被還元體の約 5 倍）を用ひ温度 50~60°C にて大約 5 時間攪拌後之れを放冷、醋酸亞鉛の結晶を可級的析出せしめ吸引濾別し、濾液に倍量の水を加へて靜かに振盪稀釋し析出樹脂狀物質をトリクレンにて溶解除去後トリクレン層を分取し、醋酸々性反應液を炭酸ソーダにて中和再び析出油狀物質をトリクレンにて處理移行せしめトリクレン層を水洗後 15% 鹽酸にて振盪轉溶せしめこれを放冷せるとき着色せる柱晶となり析出、融點 79~80°C を示し結晶水含有の鹽酸鹽に一致す、又之れをソーダにて中和エーテル抽出放冷すれば類白色結晶析出融點 88.5~90°C を示しフェナゾリンそれと一致す、即ち以上の操作により不純 O-ニトロベンゼールホルミールアニリンよりフェナゾリン抽出に成功せり。以下實驗例を示せば次の如し。

番 號	ニトロベンゼール ホルミールアニリン	水醋酸	48% 醋酸	亞鉛末	温 度	反應 時間	トリク レン	炭酸 ソーダ g	トリ クレン cc	15% 鹽酸 cc	鹽 酸 フェナ ゾリン	融 點	收得率
1	33.5 g	140 g	128 g	34 g	55—60	6	65cc	200	150	30	14.1 g	76—78	47.8%
2	68	156	312	83	55—60	6	156	187	281	70	31.2	77—79	45.6
3	110	230	460	122	55—60	6	230	276	325	103	47.7	77—79	47.0
4	124	265	530	141	55—60	7	265	318	370	120	48.7	77—80	42.2

尙操作の際初期に於て處理せるトリクレンを水洗後 15% 鹽酸に處理轉溶せしめ冷所放置せるも殆ど鹽酸フェナゾリンの結晶を見ず、又之の鹽酸溶液をソーダにて中和後エーテルにて抽出をなすにエーテル不溶の油狀物質を生じ又エーテル抽出殘渣は油狀にして結晶せず、之れに計算量の鹽酸を加へるも結晶析出せず、是等より推量するに、初期のトリクレン中には目的物質は殆ど溶解せざること確なり。他の不純物質の轉溶を示すものにして、この操作により、除去出来るものと考へられる。以上の方法によるときは大約使用原料に對して平均 45.63% の收得率を以つて鹽酸フェナゾリンを製造することを得。從つて原料中の O-ニトロベンゼールクロリドの純度の割合によりその收得量は左右せらるるものにしてニトロ化合物の分離析出の順位によりてその還元收得率に差異あり。總括的に原料クロルベンゼール 252 g をニトロ化により上述記載せる方法により分離せる、粗 O-ニトロベンゼールクロリドより得し鹽酸フェナゾリンの收得量の割合を示せば次の通りなり。

鹽化ベンゼール	硫 酸	硝 酸	P-ニトロ	O-ニトロ	油 狀	計
252 g	277 g	139 g	130 g	117 g	95 g	342 g
252	277	139	124.4	109.1	104	337.5
252	201	134	125.7	134.85	79	339.55
252	277	139	138	102.7	108	348.77

O-ニトロ	鹽酸フェナ ゾリン得量 g	O-ニトロに對 して收得率%	油 狀 物 質	全鹽酸 フェナゾリン	油狀に對して の收得率%	鹽酸フェナ ゾリン計 g
117 g	40.6 g	21.2	95 g	9.5 g	6.0 g	50.1 g
109.1	52.4	29.3	104	14.5	8.5	66.9
134.85	62.0 2.5	28.1 1.1/29.2	79	11.8	9.1	73.8 2.5
102.7	64.3 1.95	38.3 1.1/39.4	108	6.2	3.5	70.5 1.95
	64.5					76.3
	66.25					72.4

以上 39.4% の鹽酸フェナゾリンを得る原料 102.7 g 即ち、ベンゼールクロリド 252 g より 30% 得ることになる。

(二) 鐵粉と鹽酸による場合に就て

(操作) 攪拌器、驗溫計及冷却兼投入口を有する三頸コルベンに理論量の2倍の鐵粉を入れ水を加へて攪拌しつゝこれに30%鹽酸5ccを注加溫度50~55°Cに保持し15~30分攪拌後O-ニトロベンゼールホルミールアニリンを鐵粉と混和せるものを少量宛投入口より投下し投下完了後30%鹽酸2.2ccを注意して注加し55~60°Cに保持せしめ3~5時間反應後以後固形炭酸ソーダ約2gを加へ後トリクレン70ccを加へて攪拌振盪せしめ後吸引濾別により鐵粉を除去し、トリクレン層を分取し1回水洗後15%鹽酸に轉溶せしめ放冷するとき黃色結晶性となり析出。之れが融點は64~74°Cを示す、尙一回倍量の水より再結晶すれば融點77~80°Cを示し、既定鹽酸フェナゾリンと混合融點をなすも低下せず即ち鹽酸フェナゾリンそれと一致す。實驗例を示せば次の如し。

番號	O-ニトロベンゼールホルミールアニリン g	鐵粉	倍量	鹽酸30%	理論量に對する割合	水cc	反應溫度C	反應時間	粗鹽酸フェナゾリン	再結晶フェナゾリン	融點	得量%
1	13	16.8g	2	7.4g	1/5	75	55-60	5	10g	5.5g	78-79	39.28
2	13	16.8	2	7.4	"	"	"	3	8	5.9	78-79	42.14
3	13	12.6	(1.5)	7.4	"	"	"	5	6.5	4.5	78-79	32.86
4	13	12.6	(.5)	7.4	"	"	"	3	8.5	5.9	78-79	42.14
5	13	16.8	2	7.4	"	"	8-5	3	7.7	5.4	74-77	38.57
6	39	37.8	1.5	22.2	"	225	55-60	3	28.2	18.06	77-78	43
7	39	50.4	2	22.2	"	200	60-65	4	26.0	18.06	77-78	43

以上の實驗結果より推して其の收得率に於て醋酸と亞鉛末の場合46.53%を示し、鐵と鹽酸による場合は43%を示すも使用原料に多少の純度の差異あるを以つて正確に判定し難し、大體に於て同一結果を得るものなり。之れが工業化には總ての點に於て便利なるものにして、その抽出操作も優かに簡單にして、その使用原料醋酸及炭酸ソーダの量に於ても優かに僅少にて足り従つて反應容器に就ても、その酸に對する心配もなく、生産價格も低率となることは明らかなり。之れを原料としてタンニン酸と添加せしむるときタンニン酸を鐵による着色の心配あれども水より再結晶することにより完全に除去され、一回水より再結晶せる融點77~79°Cの鹽酸フェナゾリンを使用するときは局方タンニン酸フェナゾリンを製造し得る。

(五) 電解還元 に就て

先に鐵及鹽酸による還元を試みたる結果「フェナゾリン」の鹽酸鹽を得るを以つて、通常による電解還元を試みたる結果之亦鹽酸フェナゾリンを得るを以つて報告す。

實驗を行ふ装置は素焼圓筒を隔膜とする通常の電解装置にして、7.5%鹽酸325ccに13gのO-ニトロベンゼールホルミールアニリンを加へたるものを陰極となし100qcmの錫板を陰極と素焼圓筒の内部を陰極室となし攪拌す外部陽極として鉛板を使用し5%硫酸液を陽極液として、4アンペアの電流を通じ、反應溫度を50~55°Cに保持し4時間平均2.6ボルトの電流を通じたる後電解を中止す、電解反應液は透黃色にして原料は全部溶解してをる。之れを一度濾別後濾液に炭酸ソーダ35gにて中和するとき樹脂狀物質析出。之れをトリクレンに轉溶せしめたる後15%鹽酸にて處理轉溶せしめ放冷するとき黃色結晶析出。之れが融點は77°Cにして水より再結晶すれば融點79~80°Cにして、鹽酸フェナゾリンそれと一致し又之の鹽酸鹽をソーダにて中和エーテル抽出をなすものは類

白色結晶となり融點 90~91°C にして「フェナゾリン」それと一致す。今實驗例を示せば次の如し。

原料	陰極材料	陰極液	陽極材料	陽極液	電流	電圧	時間	溫度	粗鹽酸フェナゾリン	再結晶フェナゾリン	融點	收得率 %
13 g	Sn _{qcm} 100	7.5% HCl 325 cc	Pb ₃₀₀ qcm	5% H ₂ SO ₄ 300 cc	Amp 4	2.6	4	55-50	6.5 g	4.5 g	78-79	32.86
26	"	"	"	"	4	3.2	5	50-55	7.5	6.0	78-79	
13	"	"	"	"	4	2.6	4	50-55	6.5	4.5	78-77	32.86
13	"	"	"	"	4	2.6	4	50-55	5.5	4.5	77-78	32.86

以上の實驗結果より推して、電解液の濃度及び種類と電流能率との關係、電極材料と電流能率との關係、電極及び隔膜反覆使用の關係等に就いては、後日報告するものにして今回は特に電解還元によるフェナゾリンの製造可能なることを發表するものなり。以上粗=トロベンヂールホルミールアニリンを醋酸及亞鉛末、鐵粉と鹽酸又は電解還元いずれの方法によるも鹽酸フェナゾリンを得ること確かにして、工業的方法としては鐵粉及鹽酸による方法最も良法たることは論をまたざる所なり。

(六) タンニン酸添加に就て

一般にタンニン酸と有機化合物の鹽類とを結合させる場合還元行程より生成せる有機化合物の鹽酸鹽中の微量の無機物質を除去することは相當困難なる仕事にして殊にタンニン酸と結合せしめ局方品となす場合多くの場合微量無機物質はタンニン酸とその複鹽を構成してアルコール不溶となり、局方試驗アルコール溶解の條に於て不適となる、タンニン酸フェナゾリンの製造に於ても又この例外にもれず常法による場合、即ち鹽酸フェナゾリンを炭酸ソーダにて中和後エーテルにて抽出之れを再び N.HCl の計算量を加へて鹽酸鹽となせるものを原料として之れにタンニン酸を添加し醋酸ソーダにて處理する方法なり。之の場合エーテルによる處理は工業的に不便なるを以つて、次の如く改良せり、即ち、鹽酸フェナゾリンとタンニン酸との混和液に一般無機酸特に濃鹽酸を注加するとき兩者の結合物質は沈澱となり析出する之れを 30~25 倍の水に溶解後、醋酸ソーダにて處理析出タンニン酸フェナゾリンは容易に局方品となるものなり。之の方法によるときは粗鹽酸フェナゾリンを一度水より再結晶することにより、充分に局方品製造の原料となるものなり。今その實驗例を示す。

(1) 原料鹽酸鹽をエーテル抽出によるもの。

タンニン酸 20 g を水 100 cc に溶解後之れに原料鹽酸フェナゾリン 11 g を加へ溶解後濾別し濾液に醋酸ソーダ 12 g を水 40 cc に溶解せるものを注加處理、乾燥タンニン酸フェナゾリン 22 g を得局方適品なり。

(2) 原料鹽酸鹽をエーテル抽出せざるもの。

鹽酸フェナゾリン 12 g を水 200 cc に溶解後濾別し透明濾液にタンニン酸 20 g を添加後一旦濾過し濾液に醋酸ソーダ 12 g を水 100 cc に溶解せるものにて處理、乾燥タンニン酸フェナゾリン 21 g を得局方アルコール試驗不適なり。

(3) 實驗例 (2) と同一原料 (濃鹽酸にて處理す)

原料鹽酸フェナゾリン 27 g 水 270 cc を加へて溶解濾別し濾液にタンニン酸 40 g を水 400 cc に溶解せるものを注加混合せしめ之に 38% 鹽酸 100 cc を注加するとき樹脂狀物質析出沈積す。上澄液を除去後析出樹脂狀物質を 500 cc の水に溶解後濾別し澄明濾液に醋酸ソーダ 30 g を水 300 cc に溶解せるものを注加處理をなす。乾燥タンニン酸フェナゾリン 45 g なり。局方適品なり。

以上不適タンニン酸フェナゾリンも同方法によるときは局方適品となすこと得。

總 括

精製不完全なる原料 O-ニトロベンヂールクロリドを使用して、局方「タンニン酸フェナゾリン」を製造するに當り。

(1) ベンヂールクロリドのニトロ化は 38.87% の收得率を以つてその原料を得。アニリン添加、90% ホルミール化 80~85% の收得率を以つて粗、O-ニトロベンヂールホルミールアニリンを得。

(2) 還元方法は鐵及鹽酸による方法により、テトラヒドロヒナツオリンの生成なく、3-N-フェニール-3,4-デヒドロヒナツオリンを原料に對して、40~35% の收得率を以つて製造し得。

(3) タンニン酸添加は濃鹽酸にて處理する方法により、粗鹽酸フェナゾリンより簡単に之が局方製品を得。

以上 (完)

(昭和 17 年 1 月 30 日)

パラニトロ安息香酸の製造に就て

技 手 清 水 二 郎

タンニン酸フェナゾリンの製造に於てその原料ベンチールクロリドをニトロ化する際副産物として p-ニトロベンチールクロリドを多量に得る。このものは簡単に o, m-ニトロ化合物中より純粹に p-ニトロ化合物を分離することが出来、その融點は 70~71°C なり。このものはそれ自體刺激性強く、貯蔵取扱ひに不便なるものにして之れが利用方法としてはアネステジンの製造原料となることは明らかなり、この目的を以つて之れが酸化を實驗せる結果満足なる結果を得たるを以つてこゝに報告するものなり。之れが酸化方法としては、

- (1) パラニトロトルオールを濃硝酸と共に煮沸する方法
- (2) クロム酸及硫酸にて煮沸する方法
- (3) 過マンガン酸加里にて煮沸する方法
- (4) 電解酸化方法

以上 (4) 方法あり。之等に就いては本試驗所彙報第 42 號に於て河田氏による。アミノ安息香酸エチルの電解的製法に就てに詳細に發表あり。予は操作中最も簡單なる硝酸と煮沸する方法により實驗を試みたる結果に就き以下報告するものなり。

實 驗 之 部

硝酸による酸化に就て。

- (1) 硝酸の濃度と收得率の關係
- (2) 硝酸使用量と收得率の關係
- (3) 酸化時間と收得率の關係
- (4) 硝酸廢液反覆使用と收得率の關係

(一) 硝酸の濃度と收得率の關係

原料パラニトロベンチールクロリドは 5 倍量のメタノールより再結晶せる融點 71~72°C の物質を使用す。

冷却器附屬スリ合せコルベンに原料 18 g を秤り之れに比重 1.4 硝酸 100 g を添加して砂上にて直火にて 8 時間煮沸反應せしめ冷後吸引濾別析出粗物質を 5% 炭酸ソーダにて處理し末反應パラ

原料 使用量	硝 酸 使用量	硝 酸 比 重	反 應 時 間	生 成 物 質	收得率
18 g	100 g	1.4	8	17 g	95%
18	200	1.198	8	11	61
18	200	1.198	12	11	61
18	100	1.4	12	17	95

ニトロベンチールクロリドを分離し澄明濾液を鹽酸にて中和析出パラニトロ安息香酸を採取す。融點 235°, パラニトロ安息香酸それと一致す。

以上實驗の結果硝酸濃度 1.198% 即ち 32.5% 程度の硝酸を使用するときはその收得率は 61% にして、硝酸比重 1.4 即ち 65% 程度を使用

するときは 95% の收得率を示す。尙反應時間に就いては大差を認めず。従つて實驗の結果硝酸濃度稀薄なる場合は酸化能率悪し。

(二) 反應時間と收得率の關係

原 料	硝 酸	濃 度	反 應 時 間	生 成 物	收 得 率
18 g	100 g	1.4	4	14 g	79%
18	100	1.4	8	17	95
18	100	1.4	12	17	95

以上比較實驗の結果反應時間は 8~10 時間を最適とす。

(三) 硝酸使用量と收得率の關係

原 料	硝 酸	比 重	反應時間	粗 物 質	炭 酸 ソーダ	未 反 應	廢液比重	生 成 物	收得率
34 g	200 g	1.369	8	40.0 g	20 g	0.5 g	1.347	32 g	96.97%
34	200	1.369	8	32.5	20	0	1.315	32	96.97
34	200	1.369	8	32.0	20	0	1.310	32	96.97
24	100	1.367	8	42.0	20	5.0	1.340	29	87.87
34	100	1.367	8	32.0	20	3.0	1.281	28	84.84
34	100	1.367	8	33.0	20	4.0	1.251	25	75.75

以上比較實驗により、硝酸 200 g 使用の場合は平均 97% 硝酸 100 g 使用の場合は平均 82.82%

となる。次に硝酸濃度と物質收得率との關係に就いては次の如し。

硝酸比重	硝酸濃度	物質收得率
1.379	61.07%	95%
1.340	54.07	99
1.238	47.49~49	83.3
1.180	29.33	61

即ち比重が 1.379~1.238 (61%~50%) の間に於ては、反應時間 8~12 時間に於て平均 92.5% の收得率を以つて p-ニトロ安息香酸を製造し得る。従つて以上の實驗の結果使用硝酸濃度が比重 1.238 度に稀澤せらるるまでは 83.3% の收得率を以つて反覆酸化可能を意味するものにして之れが實驗をなす。

(四) 反覆反應液使用と收得率の關係

原 料	反覆回数	硝酸使用量	濃 度	反 應 時 間	生 成 物	廢液比重	收 得 率
18 g	0	100 g	1.4	8	17 g	1.379	95%
18	1	20	"	8	18	1.340	100
18	2	20	"	8	16	1.238	88.8
18	3	20	"	8	15	1.238	83.3
18	4	20	"	8	15	1.238	83.3

以上實驗に示す如く最初は 95% の得量を示し、その廢液に 1.4 硝酸 20 g を添加し反覆繼續せる結果第 1 回目に於ては 100% 第 2 回目に於ては 88.8% 第 3 回目、第 4 回目に於ては 83.3% の得量を以つて反應繼續せらる。反覆の際廢液に計算量の硝酸を添加するのみにて足れり。

原 料	硝 酸	比 重	反應時間	粗物質	炭酸ソーダ	30% HCl	生成物	廢液比重	收得率
90 g	500 g	1.376	10	87 g	50 g	120	85 g	1.330	96.6 %
90	100	1.330	10	87	50	120	86	1.238	97.729

結 論

p-ニトロクロルベンヂールを 硝酸を以つて 酸化するに 當り原料に對して理論量の 5 倍の硝酸を使用しその濃度は 1.379 (61%) にして 反應時間 8~10 時間直火にて 煮沸し、冷却後炭酸ソーダにて 處理する。反應廢液は反覆使用に供しその際原料に對する理論量の硝酸を加へ反覆使用する。その比重 1.238 (50%) に至るまでは平均 92.5% の收得率を以つてパラ-ニトロ安息香酸を製造することを得。尙之れを原料として常法によりエステル化をなし、電解還元又は鐵粉と鹽酸による還元によりアミノ安息香酸エチールエステルとなすことを得。

(完)

昭和 17 年 1 月 31 日

昭和十七年三月二十八日印刷

昭和十七年三月三十日發行

著 作 者

厚生省東京衛生試験所

東京市王子區神谷町一ノ四八二

印 刷 者

吉 田 了 太

東京市王子區神谷町一ノ四八二

印 刷 所

東京印刷株式會社