

衛生試驗所彙報

第六十二號

厚生省衛生試驗所

昭和十九年一月

目 次

1. 嚮粟の採汁法並に種子の覆土に関する調査	若林榮四郎 平間好美	1
2. スルファミン誘導體の試験法	今野運治 大武徳之	9
3. 市販ビタミン B ₁ 製品(アンプル剤)の試験成績(其1)	小川俊太郎 近藤稔 田中登美子	13
4. 市販ビタミン B ₁ 製品(液剤)の試験成績(其2)	小川俊太郎 河内敬朝 田中登美子	31
5. 市販ビタミン B ₁ 製品(錠剤)の試験成績(其3)	小川俊太郎 田中登美子	38
6. 鍍泉の觸媒作用に関する研究 (第8報) 修善寺温泉の觸媒作用に就て	服部安藏 武田義道 松本泰三	48
Sulfanilamid 系化合物の Benzylsulfonsäure-Natrium 7. 誘導體に就て (實驗的化學療法研究 第12報)	秋葉朝一郎 長林江澤	58
チフス性疾患の化學療法に関する研究(其2) 8. 腸炎菌感染に對する Benzothiazol-, Benzyl-, Guanidin- 並に其他誘導體の效果に就て (秋葉及協力者: 實驗的化學療法研究 第13報)	長林江澤	63
チフス性疾患の化學療法に関する研究(其3) 9. チフス菌感染に對する Sulfanilamid-, Sulfon-, Benzothiazol 並に其他誘導體の效果に就て (秋葉及協力者: 實驗的化學療法研究 第14報)	長林江澤	72
醫藥品としてのアンチモン化合物の研究(第2報) 10. Fuadin (Natrium- antimon-bisbrenzcatechindisulfonsaures- Natrium) の製造に就て(補遺)	市川重春 伊藤美代子	89

衛生試験所彙報

第六十二號

罂粟の採汁法並に種子の覆土に関する調査

技師 若林榮四郎 技手 平間好美

戦時下阿片アルカロイドの需要増に鑑み原料阿片の國內生産に資せんが爲罂粟栽培、阿片製造に關して調査を行ひたり。

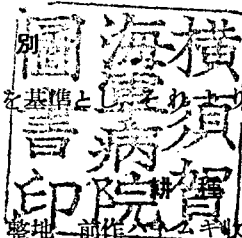
(1) 蒴果の熟度と阿片の收量品質との關係

本問題に關しては曩に三島種を用ひて行ひたる成績に付當所彙報藥用植物栽培試験報告第一號に報告せる處ありしも現時最も普通に栽培せらるゝ一貫種につき更に其成績を検討することとせり。

試 験

本調査に於ける蒴果の熟度は盛花日(5月15日)を基準とし、採汁着手日迄の日數によりて表はし下記の區別を設けたり。

試験區番號	蒴果の熟度	採汁期間
第1號	11日目	5月25日—31日
第2號	12日目	26日—6月1日
第3號	13日目	27日—2日
第4號	14日目	28日—3日
第5號	15日目	29日—4日



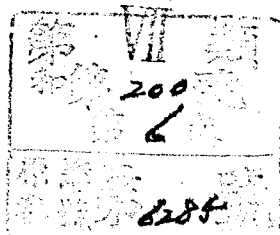
梗概
整地—前作—手刈—穫後耕起地均し畦は方向東西、畦間75糎、1條播平畦とし浅く播條を設く。
供試品種、一貫種
播種 昭和16年10月24日播條に播肥を施したる後株間15糎に點播し籾殼と灰の混合

物を被覆し軽く鎮壓す。10アール當播種用量約250瓦。

間引、除草 12月1日、2月14日、3月20日

中 耕 12月1日、3月20日、4月10日。(土寄)

施 肥



施用期日	肥料名	10a當 施用量(担)	備 考	腋芽摘取 各株主 軸の1果を残し腋芽は 幼少時に於て悉く摘去 せり。摘芽日 4(月)9 (日)5~12, 5~14, 5~ 16, 薬劑撒布 クボイ ド(350倍溶液, 10ア ール當1回用量約180l) 撒布 4月9日, 5月14
10月24日	人糞尿	212.0	播肥として4倍に稀釋施用 播種後復用とす 3倍に稀釋施用 配合施用	
	藁灰	37.5		
12月6日	人糞尿	282.0		
4月10日	堆肥	337.5		
	鯨 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		

上記の三要素量を概算せば窒素 12 担, 磷酸 8.3 担, 加里 9.7 担なり。

生 育 期 間 中 の 気 象 概 況

期 間	月 別	日数	温 度 (度)			雨量 m.m	天 氣 別 日 数									
			最高	最低	平均		晴	曇	雨	雪	晴曇	曇雨	晴雨	雨雪	曇風	曇風
播 種 期 間	自 10 月 23 日 至 10 月 31 日	9	21.5	6.9	14.4	1.6	8	1	0	0	0	0	0	0	0	0
發 芽 期 間	自 11 月 1 日 至 11 月 15 日	15	17.1	6.5	11.8	21.8	6	4	0	0	0	5	0	0	0	0
中耕・追肥・ 間引期間	第 1 回 自 11 月 16 日 至 12 月 31 日	46	13.2	3.1	8.1	148.9	25	9	6	0	1	2	1	1	1	1
	第 2 回 自 1 月 1 日 至 2 月 28 日	59	10.7	0.39	5.5	81.5	40	8	0	5	4	1	0	0	1	1
	第 3 回 自 3 月 1 日 至 3 月 31 日	31	15.3	3.4	9.3	82.5	16	3	4	0	3	2	2	0	1	1
止 肥 期 間	自 4 月 1 日 至 4 月 15 日	15	19.0	5.0	12.0	34.3	8	1	0	1	1	1	1	0	2	2
摘 芽 期 間	自 4 月 16 日 至 5 月 10 日	25	20.0	7.6	13.8	133.1	11	5	1	0	2	4	1	0	1	1
開 花 期 間	自 5 月 11 日 至 5 月 24 日	14	22.2	10.7	16.4	50.7	7	1	2	0	0	3	1	0	0	0
採 汁 期 間	第 1 號 自 5 月 25 日 至 5 月 31 日	7	27.1	13.5	20.4	0	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	第 2 號 自 5 月 26 日 至 6 月 1 日	7	27.6	14.0	20.8	0	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	第 3 號 自 5 月 27 日 至 6 月 2 日	7	28.0	13.3	20.7	0	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	第 4 號 自 5 月 28 日 至 6 月 3 日	7	28.0	12.3	20.1	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	第 5 號 自 5 月 29 日 至 6 月 4 日	7	27.6	12.9	20.4	9.0	6	0	1	0	0	0	0	0	0	0
果 計	自 5 月 23 日 至 6 月 4 日	225	23.0	9.7	16.3	563.4	126	35	14	6	13	18	6	1	6	6

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。

日、石灰倍量 1 石式ボルド液、10' アール當 1 回用量 180 l 1 回撒布 4 月 9 日。

採 汁 採汁は試験別により着手、果面を縦の隆起部を第 1 回は入江式二筋刀（初期用）を用ひ 2 條宛、第 2 回以後は三筋刀（後期用）を用ひ隔日 3 條宛に切傷し第 4 回迄續行、切傷は毎回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依る。

乳汁の始末 採汁完了後全乳汁を良く攪拌し陽乾 10 日の後火力（攝氏 80 度以下）を用ひて仕上を行ふ。

調 査 成 績

試験區 番 號	10a 當收量 (匁)		乳汁量より 阿片の 得量歩合 (%)	阿片量 比 率	モルヒネ 含有率 (%)	同 比	モルヒネ 絶對量 (瓦)	同 比	1 萬果當收量 (匁)	
	乳 汁 量	阿 片 量							乳 汁 量	阿 片 量
1	14,729	2,659	18.0	86.5	8.9	104.6	236.6	90.5	16,785	3,035
2	13,386	3,072	22.9	100.0	8.5	100.0	261.1	100.0	15,250	3,500
3	15,046	2,817	18.7	91.6	9.1	107.1	256.3	98.1	17,143	3,214
4	10,006	2,470	24.7	80.3	8.5	100.0	209.3	80.3	11,407	2,814
5	13,684	2,470	18.0	80.3	8.4	98.7	207.4	79.4	15,592	2,814

阿片のモルヒネ含有量は當所黒野技師氏のもとに於て分析せるものなり、此處に其勞を謝す。

成 績 の 摘 要

1. 阿片の收量は單位面積並單位果數何れの場合に於ても第 2 區最高を示し末熟なるもの過熟せるものは却て減少する傾向を表はす。
2. 阿片の品質に就ては着手時期との間に一定の關係を認められず。
3. モルヒネ絶對量の關係は阿片の收量の場合と略同し。

本調査の成績を綜合するに採汁着手時期の遅るゝに従ひ 阿片の收量は次第に減少するにより盛花日より數へて概ね 12 日目に採汁着手するを得策とす。

(2) 採汁期を失せる場合に於ける採汁法に就て

採汁着手の適期は前試験の成績により明かなりしも採汁期に於ける天候、勞力其他關係により時に採汁期間を失することなしとせず、斯る場合の對策として過熟果の採汁法につき調査を行へり。

供試果の熟度 採汁着手適期より 10 日間經過せるもの。

試 験 別

試験區番號	採 汁 法	備 考
第 1 號	隔 日 採 汁	第 1 回は初期用、第 2—3 回は後期用の入江式切傷刀を用ひ毎回 4 條宛、切取朝掻法に依る
第 2 號	連 日 採 汁	

耕 種 梗 概

整地、普通の如く耕起地均し畦間 55 厘、方向南北、1 條播平畦として淺く播條を設く。

供試品種 一貫種

播種 昭和 16 年 11 月 15 日播條に播肥を施した
 後株間 10 糎に點播し穀と灰の混合物を
 被覆し軽く鎮壓す. 10 アール當播種用量約 320 瓦
 間引, 除草 2 月 12 日, 3 月 28 日
 中耕 4 月 1 日, 5 月 1 日 (土寄)
 施肥 莢果の熟度試験に準ず,
 腋芽摘取 5 月 8 日, 5 月 13 日, 5 月 14 日.

採汁期間中の氣象概況

月	日	温 度. (度)			天 氣
		最 高	最 底	平 均	
6 月	9 日	27.5	19.0	22.2	晴
	10 日	26.0	17.0	23.2	雨
	11 日	29.0	16.0	22.5	晴
	12 日	31.0	17.5	24.2	晴
	13 日	32.5	19.0	25.7	晴

調 査 成 績

試験區 番 號	採 汁 順 位	採 汁 方 法	10a 當收量(瓦)		乳汁量より 阿片得 量歩合 (%)	阿片量 比 率	モルヒネ 含有率 (%)	モルヒネ 絶對量 (瓦)	同 比	モルヒネ絶對 量を百と せる各四の 割合 (%)	百果當收量(瓦)	
			乳汁量	阿片量							乳汁量	阿片量
1	1	切 取	5,031	1,164	23.1		16.70	194.3			279.5	64.7
		朝 搥	1,049	0.261	24.8		11.00	28.7			58.3	14.5
		計	6,080	1,425	23.4		15.64	223.0		72.4	337.8	79.2
	2	切 取	2,442	0,617	25.2		6.2	38.2			136.7	34.3
		朝 搥	3,664	0,955	26.0		4.9	46.7			203.6	53.1
		計	6,106	1,572	25.6		5.4	84.9			240.3	87.4
	1-2	果 計	12,186	2,997	24.5		10.27	307.9		27.5	678.1	166.6
	3	切 取	1,038	0,196	18.8		0	0			57.7	10.9
		朝 搥	1,859	0,223	11.9		0	0			103.3	12.4
		計	2,897	0,419	15.3		0	0		0	161.0	23.3
	1-3	果 計	15,083	3,416	22.6	100.0	9.01	307.9	100.0	100.0	839.1	189.9
2	1	切 取	4,498	1,168	25.9		17.3	202.0			249.9	64.9
		朝 搥	0,786	0,280	35.6		10.7	29.9			43.7	15.6
		計	5,284	1,448	30.7		16.01	231.9		72.3	293.6	80.5
	2	切 取	2,998	0,630	27.4		5.6	35.2			127.7	35.0
		朝 搥	2,100	1,069	50.8		4.4	47.0			116.7	59.4
		計	5,098	1,699	39.1		4.83	82.0			244.4	94.4
	1-2	果 計	10,382	3,147	33.1		9.98	314.1		25.6	538.0	174.9
	3	切 取	0,360	0,111	30.8		0	0			20.0	6.2
		朝 搥	1,575	0,334	21.2		1.9	6.3			87.5	18.6
		計	1,935	0,445	26.0		1.42	6.3		1.9	107.5	24.8
	1-3	果 計	12,317	3,592	29.1	105.1	8.64	320.4	104.0	100.0	645.5	199.7

成 績 の 摘 要

1. 阿片の收量は單位面積並單位果數何れの場合に於ても 連日採汁區は隔日採汁せるものより稍々多收なる傾向を有する, 之れ莢果の熟度進むによるものと思料せらる.

2. 阿片の品質に就ては阿片の収量の場合と相反し、採汁順位に就て見れば隔日、連日何れの場合も採汁重ねるに従ひ、又朝搔は切取より漸次品質低下の傾向を示す。
3. モルヒネ絶対量に就ては阿片の収量の場合と略同じ。

本調査の成績によれば隔日、連日何れによるも大差なきを以て此時の事情に應じ便宜の方法により採汁を行ふを可とす。尙採汁回数は 2 回程度に止むるを有利とす。

(3) 採汁時刻と阿片の収量との關係

採汁時刻が阿片の収量に如何なる影響を及ぼすものを明確ならしめんとす。

試 験 別

耕 種 梗 概

試験區番號	採汁時刻	莢果の熟度試験に準ず。
第 1 號	午前 6 時	供試果の選擇 開花期日を同じうせる莢果にして果の發育亦略相等しきものを選定し試験に供せり。
第 2 號	正 午	
第 3 號	午後 6 時	

採汁期間中の氣象概況

試験區番號	第 1 號		第 2 號		第 3 號		朝 搔 (午前 6 時)	
	温 度(度)	天 氣	温 度(度)	天 氣	温 度(度)	天 氣	温 度(度)	天 氣
採汁日								
5 月 25 日	16.0	曇	22.5	曇	21.0	晴	15.1	曇
27 日	18.5	曇	25.3	曇	20.0	雨 曇	14.0	晴
29 日	20.0	晴	25.0	晴	22.0	晴	13.0	晴
31 日	15.0	曇	22.0	曇	21.0	晴	16.0	曇
平 均	17.3	晴 1 曇 3	23.7	晴 1 曇 3	22.0	晴 3 曇 1 雨 1	14.5	晴 2 曇 2

備 考 (1), 温度は毎回採汁直前の気温を觀測せるものなり。

(2), 天氣は採汁中の概ねの天氣を觀察せるもの,

(3), 朝搔は各區共通なり。

調 査 成 績

試 験 區 番 號	採 汁 種 別	百 果 當 の 收 量 (瓦)						阿 片 量 阿片の得合 歩量 (%)	阿 片 量 比 率
		採 汁 別 乳 汁 量				計			
		第1回	第2回	第3回	第4回				
1	切 取	165	270	190	140	765			
	朝 搔	60	15	470	91	636			
	計	225	285	660	231	1401	328	22.6	70.0
2	切 取	215	250	154	115	734			
	朝 搔	355	180	470	121	1126			
	計	570	430	624	236	1860	467	25.0	100.0
3	切 取	152	330	225	220	927			
	朝 搔	166	32	335	276	809			
	計	318	362	560	496	1736	362	20.8	77.5

前表の成績によれば阿片の収量は午前 6 時區に比し正午區は 30.0%, 午後 6 時區は 22.5% 多收を示す。午前 6 時區の切取の場合の乳汁分泌量は良好なりしも朝搔に至りては極めて僅少な結果を得たり、之れ切取後日中傷口が乾燥膠着するによるものと思料せらる、以上の成績よりして 1 日中に於て最も高温なる時刻を見計ひ採汁するを得策とす。

(4) 土質別種子覆土の深淺が發芽竝越冬上に及ぼす影響

土質別に於ける覆土の深淺が發芽竝越冬上に如何なる影響を及ぼすかを驗知せんとす。

試 驗 別

耕土の深さ 1 尺 5 寸容土せる五種の土壤につき次の覆土厚さ別試験を行ひり。

土 質 別	pH	試 驗 區 番 號				
		第 1 號	第 2 號	第 3 號	第 4 號	第 5 號
壤 土	6.9	種子のかく れる程度	0.5 ^分	1 ^分	2 ^分	3 ^分
砂 質 壤 土	6.3	"	"	"	"	"
腐 植 質 埴 土	5.9	"	"	"	"	"
火 山 灰 質 埴 土	5.5	"	"	"	"	"
砂 土	6.4	"	"	"	"	"

材料及び調査方法

供試用種子は昭和 16 年度産の一貫種にしてウスプルン 250 倍を以て消毒したるものなり、栽培法は標準に倣ひ昭和 17 年 10 月 29 日播種せり。發芽數は隔日に調査し越冬に就ては一定時期に於ける苗數を調査せるものなり。

調査期間中の氣象概況

期 間	月 別	日數	溫 度 (度)			雨 量 (m.m)	毎 日 の 天 氣 日 數							
			最 高	最 低	平 均		晴	曇	雨	雪	晴雨	曇雨	晴曇	晴曇
發 芽 期 間	自 10 月 29 日 至 11 月 13 日	16	19.8	6.8	13.3	4.0	12	1	0	0	0	1	2	0
越 冬 期 間	自 11 月 14 日 至 1 月 31 日	79	11.6	0.7	6.2	94.2	62	3	3	0	4	4	3	0
果 計	自 10 月 29 日 至 1 月 31 日	95	15.7	3.8	9.7	98.2	74	4	3	0	4	5	5	0

調査成績本調査は厚生公司職員山田行夫氏助力になるものなり、此處に其勞を謝す。

成 績 の 摘 要

1. 発芽は各土質に於ては各區共略播種後 10 日前後にして發芽揃となりしも、砂土の第 1~3 區は何れも 22 日間を要せり、之れ發芽期間中の水分不足によるものと思料せらる、發芽歩合に於ては各土質共に覆土の厚くなる程度高くなる傾向を有するも第 5 區（覆土 3 分）以上となれば却て之り相反す、壤土、砂質壤土及び砂土に就て見れば第 4 區（覆土 2 分）、又腐植質埴土、火山灰質埴土に於ては第 3 區（覆土 1 分）が何れも最も發芽良好なるを示す。

2. 越冬に際しては各土質に於ては各區共漸次枯死株の發生を見たり、特に腐植質埴土、火山灰質埴土に於ては顯著なり、越冬歩合に就ては覆土の深淺との間に一定の關係を認めず、腐植質埴土、火山灰質埴土に於ては皆無となり、砂土の越冬せる苗は何れも尋常なる發育に非ず。

以上の成績を綜合するに播種期日を同じうせる場合に於ける 覆土の厚さは 1~2 分位が最も適當なるものと認む。

土質別、播種適期に就ては更に調査を行はんとす。

昭和 18 年 2 月 10 日

スルファミン誘導體の試験法

技 師 今 野 運 治 技 手 大 武 徳 之

昭和十六年彙報第 56 號以降スルファミン、二基スルホンアミド（局方ヂスルファミン）、アセチルスルファミン（局方アセトスルファミン）、スルファビリヂン並スルファメチルチアツオルの試験成績或は試験法を掲げたり。筆者等は引續き他のスルファミン誘導體の試験を調査の必要に迫られたるを以て其實験成績に基き試験法を立案せるものなり。

今回報告の藥品種は次の三種なり

スルファチアツオル $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{NS}$

アセトスルファミンナトリウム（溶性アセトスルファミン） $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NNa}\cdot\text{COCH}_3$

モノメチルヂスルファミン $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NHCH}_3$

以上三種の試験規格案並に成績は次の如し。

スルファチアツオル Sulfathiazol

（アミノフェニルスルファミノチアツオル） Aminophenylsulfaminothiazol

$\text{H}_2\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{NS}=255.2$

（1） スルファチアツオルは無色の結晶或は白色結晶性粉末にして殆ど臭味なく熱アルコール温稀鹽酸並約 3 倍容量の水を以て稀釋せるナトロン滴液に溶解し水、エーテル並クロロホルムに溶解し難し熔融點 $200^\circ\text{—}202^\circ$ 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 0.1g を水 10cc に鹽酸 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 滴を和すれば橙黄色の沈澱を生ず（實性反應）

（4） 本品 0.02g を水 3cc にアセトン並にアルコール各 1cc 及苛性ナトロン溶液（1+99）6 滴を添加したる液に加温して溶解し冷後之に硫酸銅溶液（1+99）5 滴を和すれば紫色の濁濁を生ず（實性反應）

（5） 本品 1g に水 20cc を加へて 1 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銀溶液に由て變化せず或は濁濁することあるも微蛋白石濁を起すに過ぎず又硝酸バリウム溶液に由て變化せ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べからず（鹽素、硫酸、磷酸）

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

（7） 本品 0.2g は硫酸 2cc に無色に溶解すべし（有機性夾雜物）

（8） 本品を 100° 於て乾燥するに其重量を減失すること 0.3% に過ぐべからず（水分）

（9） 本品 0.2g 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）

以上規格案中一項は性状にして熱アルコールに溶解は 1+20cc 温稀鹽酸は 1+5cc 稀釋ナトロン

滴液は 1+5 cc を以てする事最も適當なり、融點は 201°—201.5° を示す。二項は分解に由る質性反應、三項はアツオ色素生成の質性反應にして何れもスルファミン類のアミドに對する一般通有性なり。四項はスルファチアツオルの特異反應にして反應機構は未だ詳かにするを得ざるも他スルファミン系藥品には呈出せざるを以て此品の質性反應となしたるものなり。五項はスルファミンの場合と同様なる鹽素硫酸磷酸の夾雜試験にして以降の項も之に準ず。八項に於ける水分は市販實施品は 0.01—0.06% なり。

以上の試験規格に據つて市販品 3 種に就き施行するに一種は溫稀鹽酸に溶解するに微濁し稀釋ナトロン滴液に溶解するに微黃色を呈して微濁し合格品と認め難し、他は適合せり。

アセトスルファミンナトリウム(溶性アセトスルファミン) Acetosulfamin natrium

(アミノフェニルスルファセトアミドナトリウム) Aminophenylacetamid natrium



(1) アセトスルファミンナトリウムは無色の結晶或は白色結晶性粉末にして臭氣なく味苦鹹なり、水に容易に溶解し微にアルカリ性反應を徴し又、熱アルコールに溶解しアルコール並アセトンに溶解し難し(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(質性反應)

(3) 本品 0.1 g を水 10 cc に鹽酸 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 滴を和すれば橙黃色の沈澱を生ず(質性反應)

(4) 本品を熱灼して得たる固性物を無色の火焰中に熱すれば之を黃色に染む(質性反應)

(5) 本品 0.2 g を水 5 cc に溶解し醋酸 1 cc を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 183°—185° に於て熔融す(質性反應)

(6) 本品の水溶液(1+19)に硝酸を加へて酸性となしたるものは硝酸銀溶液に由て變化せず或は濁濁することあるも微蛋白石濁を起すに過ぎず又硝酸バリウム溶液に由て變化せず又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べからず(鹽素、硫酸、磷酸)

(7) 本品 1 g に水 1 cc 及ナトロン滴液 4 cc を加へて溫むるにアンモニアを發生すべからず(アンモニア鹽)

(8) 本品 0.2 g は硫酸 2 cc に無色に溶解すべし(有機性夾雜物)

(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% に過ぐべからず(水分)

(10) 本品 0.5 g を灰化し硫酸を以て濕し熱して硫酸を揮散せしめたる後熱灼するに白色の固性物 0.137—0.143 g を殘留せざるべからず(硫酸ナトリウム)

(11) 光を遮り貯ふべし

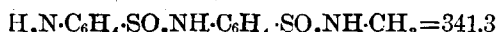
以上中一項目水に容易に溶解する性はスルファミン系藥品中最大なる特徴にして注射藥とするに適す、試験には 1+5 cc を以てすれども水の量は少量にて足る。熱アルコールに溶解は 0.5+5 cc にて適當なり。二項三項の質性反應は他品と同じ、四項ナトリウムの焰色質性反應亦他藥に準ず、五項は酸性となしスルファミンを析出せしめ其融點を検して證せり、六項以下九項は前條の藥品に準ず、本品の水分は市販品に見るに 0.07—0.12% なり、十項はナトリウムの定量にしてナトリウムを成分として有する他の類似藥品と同様硫酸ナトリウムとして測定したるものなれども理論數値に達するも

のなく實驗成績より見るに理論數 30% に對し 0.137 g の 27.5% より 0.143 g の 28.5% に至る範圍内にあり、依て此範圍を限定せり。十一項に於ける貯法は直射光に由て長時日に漸次變色する惧あるを以て遮光貯藏品となしたるものなり。

以上の試験規格に據つて市販品 3 種を検するに其一種は水、熱アルコールに溶解するに潤濁し不合格なれども他は抵觸せず。

モノメチルチスルファミン Monomethyldisulfamin

(アミノフェニルスルファミノフェニルスルモノメチルアミド Aminophenylsulfaminophenylsulf monomethylamid)



(1) モノメチルチスルファミンは無色の結晶或は白色結晶性粉末にして 臭氣なく微に苦味を有しアルコールに溶解し熱アルコール、アセトン並ナトロン滴液に容易に溶解し水に溶解し難し熔融點 $150^\circ\text{--}152^\circ$ なり (性狀)

(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 をアセトン 3 cc に溶解し之に稀鹽酸 5 滴を添加したる後亞硝酸ソーダ溶液 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を呈す (實性反應)

(4) 本品 0.1 g を取り稀鹽酸 3 cc を加へ加熱して溶解して之にホルマリン 1 cc を和するに白色の沈澱を生ず (實性反應)

(5) 本品 1 g に水 20 cc を加へて 1 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銀溶液に由て變化せず或は潤濁することあるも微蛋白石濁を起すに過ぎず 又硝酸バリウム溶液に由て變化せず 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べからず (鹽素、硫酸、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 (アンモニア鹽)

(7) 本品 0.2 g は硫酸 2 cc に無色に溶解すべし (有機性夾雜物)

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

(9) 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)

以上一項中アルコールに溶解は 0.5+9 cc 熱アルコール、アセトン並ナトロン滴液は各 1+5 cc を以てす、融點は $151^\circ\text{--}151.5^\circ$ を示せり、二項三項はスルファミンの場合と同様實性反應にして四項は本品の特徴にしてホルマリンに由る此反應はチスルファミンには何等の變化を與へず スルファミンに於ては本品と同様白色沈澱を生ずれども煮沸するにスルファミンに於ては淡赤色物析出に比し本品は赤色樹脂様の塊狀となるの差違あり、以て他品と區別する事を得るものなり、五項以降は他スルファミン系藥品と同様取扱の試験なり八項に於ける水分は實施成績 0.05—0.13% なり。

本品の市販品は未だ甚だしく僅に二種を實施せるに過ぎず上述の規格に何れも合格せり。

以上を以て本報告を終るものなれども昨年の本彙報第五十九號中に掲げたる市販 スルファミン誘導體の試験成績 (第二報) 中スルファピリヂン並スルファメチルチアツオルの實性反應の未完成に補正を加へ得る結果を得たるを以て次の項を追加す。

スルファピリヂン補正

第一項中「(約百分の熱湯に溶解)」は「(約百二十分の熱湯に溶解)」に改め 四項を次の如く加へ四項以降の項を順次繰下ぐ

(4) 本品 0.02 g を水 3 cc にアセトン並アルコール各 1 cc 及苛性ナトリウム溶液 (1+99) 6 滴を添加したる液に加温溶解し冷後之に硫酸銅溶液 (1+99) 5 滴を和すれば緑色を呈し後褐色に變じ濁濁す (實性反應)

以上反應機構は未だ詳にせざれども他のスルファミン系藥品と明かに區別するを得るものなり.

スルファメチルチアツオール補正

第一項中不溶劑 (エーテル, アセトン……) は (水, エーテル, アセトン……) に改め第四項五項を次の如く加へ四項以降の項を順次繰下ぐ

(4) 本品 0.1 g を取り稀鹽酸 3 cc を加へ加熱して溶解し之にホルマリン 1 cc を和するに白色の沈澱を生じ約 1 分間煮沸するに其沈澱橙黄色に變ず (實性反應)

(5) 本品 0.02 g を水 3 cc にアセトン並アルコール各 1 cc 及苛性ナトリウム溶液 (1+99) 6 滴を添加したる液に加温して溶解し冷後之に硫酸銅溶液 (1+99) 5 滴を和すれば帶緑白色を呈し濁濁す (實性反應)

以上反應はスルファピリヂンと同理由に基くものなれども呈色反應鮮明ならざるを以て二項目となしたるものなり.

市販ビタミン B₁ 製品 (アンプル剤) の試験成績 (其 1)

技 師 小川俊太郎 元技手 近 藤 稔 助 手 田中登美子

内 容 目 次

緒 言	第 2 節 豫 試 験 成 績
第 1 章 試験方針及試験方法	第 3 節 本 試 験 成 績
第 1 節 視察による試験	第 3 章 本試験成績其他に基く判定
第 2 節 豫 試 験	第 1 節 判 定 標 準
第 3 節 本 試 験	第 2 節 判定標準の根拠
第 2 章 試 験 成 績	第 3 節 判 定 成 績
第 1 節 視察による試験成績	結 言

緒 言

本試験は市販ビタミン B₁ 製品 (主として醫藥品として提供する目的を以て發賣したるものなるも其内容は新藥, 新製劑, 賣藥部外品等に互るものなり) 中の B₁ 含量を調査せむとの意圖の下に企劃されたるものなり。

第 1 章 試験方針及試験法

試験を実施するに際し余等の履踐せる方針次の如し。

- 1 視察による試験
- 2 豫 試 験
- 3 本 試 験

次に各試験の概容を説明すれば次の如し。

第 1 節 視察による試験

視察による試験に於ては試料の外包装, 容器 (硝子筒を收納せる外箱) 及硝子筒竝之等に添附せるレッテル, 使用説明書等に就き視察を行ひ次掲の各項目を調査検討す。

- (I) 商 品 名 (表の記載を略す)
- (II) 製造元 (製造者) の所在及名稱 (表の記載を略す)
- (III) 製造又は封緘年月日 (表の記載を略す)
- (IV) 提出府縣名稱 (表の記載を略す)
- (V) 原料製法, 組成
- (VI) 内容液量 (cc 單位)
- (VII) 硝子筒の外観
- (VIII) 試料中のビタミン B₁ 含有量 (含量標記)

(K) 備 考

本試験の実施方法は次の如し。

(I) 乃至 (V) 項の調査は主として現品に就き行へり、記載中 B_1 と記せるは總てビタミン B_1 鹽酸鹽（所謂ビタミン B_1 なり）を意味し生理的食鹽水溶液は生食溶液と略記せり。

(VI) 及 (VII) 項の調査は現品に就き行へり。

(VIII) 項は業者が商品上にビタミン B_1 含量を明示するを云ひ其表示方式は種々あるも茲には原文の儘記載することとせり。

第2節 強 試 験

豫試験に於ては B_1 含量を試験するに先立ち硝子筒を破摧し其内容液に就き次に掲ぐる各項に關し試験す。

- (I) 色 調
- (II) 澄 明 度
- (III) 臭 氣
- (IV) 味
- (V) 水素イオン濃度 (pH)
- (VI) 備 考

本試験の実施方法は次の如し。

- (I) 内容液の一部を時計皿上に採り白紙上に致して色調を検す。
- (II) 内容液の一部を時計皿上に採り白紙又は黒紙の上に致して澄明度を検す。
- (III) 内容液の一部に就き検臭す。
- (IV) 内容液の一部を舌頭に致し検味す、此際舌頭麻痺感の如き特異なる感覺をも併せて検す。
- (V) 内容液の一部に付東洋水素イオン濃度試験紙を使用して測定す。

第3節 本 試 験

本試験とは試料 1 cc 中のビタミン B_1 含有量を測定するを云ひ次掲の方法に従ひ之を行へり。

- (I) 純ビタミン B_1 結晶製品と稱する試料に對しては先づ其 1 箇に就き Slotta のヨード滴定法（後出）により含量を概測し次で他の 1 箇に就きチオクローム法に據り測定す。
- (II) 前項に該當せざる試料は其 1 箇に就きチオクローム法に據り測定す。
- (III) 前述 (I) 中兩試験の成績甚しく懸隔あるもの及 (I)(II) に於て標記含量と實測せる含量と大差ある試料に就ては必要と認めたる時更に別の 1 箇に就きパラアミノ・アセトフェノン法により含量を測定せり。

次に各本試験の実施法を詳述すべし。

Slotta のヨード滴定法

1.0~1.5 mg の B_1 を含有する中性乃至酸性の水溶液を褐色共栓コルベンに採り水を加へて全量を 10 cc とす、次に N/20 ヨード液 2 cc を加へ氷冷しつつ 2 N ナトロソ液を滴加しヨードの呈色消失するに及び更に 2 滴のナトロソ液を追加す。

本液を氷冷したる儘暗所に 1 時間半乃至 2 時間放置後氷冷しつつ 2 N 硫酸を滴加し液を酸性となし茲に析出せるヨードを氷冷しつつ 1/20 N 次亜硫酸ソーダ液にて還測しビタミン B_1 による

N/20 ヨード液の消費量を求む。

検液中のビタミン B₁ 量 (X mg) を算出する式次の如し。

$$X \text{ mg} = 2.81 \times 1/20 \text{ N ヨード液の消費量}$$

チオクローム法

硝子筒を切り注射液の 1 定量を採取し之をメスコルベン内に採り水を加へて一定量となす (此際本稀釋液 10 cc 以内に 0.5~2.0 γ のビタミン B₁ を含有する如くす)。

次で液の 1 定量 (10 cc 以内) を少くも 4 本の共栓比色試験管又は共栓遠心沈澱管内に取り水を加へて全量 10 cc とし次に 1:4 鹽酸 0.2 cc 及燒芒硝 3 g を添加して水浴内に 60~70°C に加温溶解せしめ冷後 2 本の試験管には 0.1% 赤血鹽溶液 0.1~0.2 cc 及 30% ナトロソ液 3 cc を順次に混和し又残り 2 本の試験管には 30% ナトロソ液のみ同量混和し何れも 2 分間放置したる後イソブタノール各 7 cc 宛を添加して栓塞し 2 分間以上激しく振盪す、次で静置若しくは遠心分離によりイソブタノール溶液層を分離せしめ各管よりピペットを用ひてイソブタノール溶液層 5 cc 宛を同型同大同質の試験管 4 本に採取す。此場合内の 2 本には B₁ より生じたるチオクロームが轉溶し來り之を紫外線下に到せば液は碧青色螢光を發するも他の 2 本は赤血鹽を省きし爲め螢光を發さず、依て別に用意したる標準チオクローム溶液を後者中に滴加しつつ其螢光を前者と比較し兩者螢光等しきに至らしむる爲めに後者中に加へたる標準チオクローム溶液の量 (cc) を決定す、茲に加へたる標準チオクローム溶液のビタミン B₁ 相當量は豫め決定し居るを以て次式に従ひ試験管中に採りたるビタミン B₁ 量 X γ を算出するを得べし。

$$\text{標準チオクローム溶液のビタミン B}_1 \text{ 相當量 (}\gamma \text{ 單位)} \times \text{滴定所要 cc 數} = X \gamma$$

而て X γ を得れば稀釋倍數及原注射液採取量既知なるを以て換算により原注射液 1 cc 中のビタミン B₁ 量 (γ 單位) を算出するを得べし。

注射液中にはビタミン B₂ (Riboflavin) 其他原料より移行し來る螢光性物質を時に含有することゝりて比螢光を困難ならしむること少しとせず、斯かる場合には芒硝添加後温に乗じてイソブタノール 5 cc を加へ軽く振盪混和すれば螢光性物質は大方イソブタノール中に轉溶し來る。依て此イソブタノール溶液を可及的完全に除去したる後前述の如く赤血鹽による酸化を行へば可なり。之をイソブタノール豫浸操作と云ふ。

又ビタミン C の如き還元性物質を併含する注射液には赤血鹽溶液の添加量を加減し最大螢光を發せしむる様調節す。

標準チオクローム溶液

用に臨みて約 0.2 mg のビタミン B₁ を含有する水溶液 (全量約 10 cc) を小型分液漏斗内に採り 0.1% 赤血鹽溶液 3 cc を加へて混和し次で 30% ナトロソ液 10 cc を加へて 2 分間振盪混和したる後 3 回各イソブタノール 30 cc と共に振盪し各回のイソブタノール溶液を合併し之は燒芒硝を加へて脱水したる後硝子製濾過器を用ひて壓濾し濾液をメスコルベン内に採り之にイソブタノールを追加して全量 200 cc とす。本液は褐色共栓壺中に容れ低温に於て保存すべし。

標準チオクローム溶液の B₁ 相當量測定法

純ビタミン B₁ 結晶 10 mg を秤取した水に溶解して全量 10 cc とし其 1 cc を採り再び水を加へて 100 cc とし該稀釋液 1 cc は 1 γ のビタミン B₁ に相當す、本液の 0.5 cc, 1 cc 及

1.5 cc を夫々 2 本宛の試験管内に採り水を加へて全量 10 cc としたる後前述の方法に準じチオクロームと成し同様イソブタノール溶液を得之に就き豫め製したる標準チオクローム溶液にて滴定を行ひ夫々の成績より標準チオクローム溶液 1 cc が何 γ の B_1 相當するやを知り其平均値を似て標準チオクローム溶液の B_1 相當量と定む。若し試験に於てイソブタノール豫浸操作を採用したる場合は本測定に於ても試験時と全く同様の條件の下にイソブタノール豫浸を行ひ上記 B_1 相當量を決定す。

標準チオクローム溶液は保存中多少の力價變動を來たす憂あるを以て週に 1 回力價を檢討す。

パラアミノ・アセトフェノン法

硝子筒を切り注射液の 1 定量をメスコルペン内に採り水を加へて 1 定量となす（此際本稀釋液 2 cc 中に 10~100 γ のビタミン B_1 を含有する如くす）

次に本液 2 cc を共栓比色試験管又は共栓遠心沈澱管 2 本に採り 0.5% フェノールアルコール溶液 2 cc を加へ之に試薬（後述）を順次に加へ混和後約 2 時間放置し次にキシロール 5 cc を添加し 2 分間強烈に振盪すれば B_1 存在する時キシロール層は美麗なる石竹色を呈す、依て遠心分離によりキシロール層を分ちビベットを用ひて其 1 部を比色計の比色液槽内に移し之をビタミン B_1 の標準比色液の呈色と比較し試験に供したる稀釋液中の B_1 量を算出し次で原料たる注射液 1 cc 中の B_1 量を算出す。

ビタミン B_1 標準比色液とは純結晶ビタミン B_1 10 mg を精秤し水に溶解して全量 200 cc としたるもの 1 cc を採り之に水 1 cc を加へたるものを試験液とし上述と同様に操作して得たる呈色液なり。本呈色液は密栓したる硝子壺内に容れ冷所に貯へ 2 週に少くも 1 回其呈色の變化なきやを検す。

本反應に使用する試薬の組成次の如し。

A 液 パラアミノ・アセトフェノン 0.7 g を鹽酸 11 cc に溶解し水を加へて全量 100 cc とす。

B 液 亞硝酸ソーダ 4.5 g を水に溶解して全量 100 cc とす。

C 液 苛性ナトロン 4.2 g 及重曹 6 g を水に溶解して全量 100 cc とす。

用に臨み A 液 0.1 cc, B 液 0.5 cc を採り之に水 4 cc を加へ次で C 液 4 cc を混和して直ちに試験液に加へ反應せしめむ。

本試験に關し注意すべき點次の如し。

1. ヨード滴定法、チオクローム法及パラアミノ・アセトフェノン法により試験せる試料は夫々硝子筒を異にす、依て嚴密に云はば 3 者による測定値は或程度異なるも怪しむに足らず、されど 1 包装中の各筒含量は本來大差あるべからざるにより筒の相異による測定差は考察に方りて考慮の外に置けり。

2. ヨード滴定法は明に結晶製品と自稱し居るものにして 1 筒の含量 1 mg 以上のもののみに就き實施せり。

3. 上掲 3 方法に依る測定値中ヨード滴定法と他の 2 法による値と合致せざる時は後 2 者による測定値を採用す。

第 2 章 試 験 成 績

次に各試料の各試験成績を表示せむ。

第1節 視察による試験成績

イ表は視察による試験成績中第(I)項乃至第(IV)項に関する成績を總括表示せり(略す)。

但右表の内容を少しく検討するに左の如し。

1. 製造元に就て

注射液の製造元を調査するに其状況次の如し。

第 1 表

1. 製造元の所在名称等を明示せるもの	172
2. 製造元所在の不明なるもの	8
3. 製造元名称の不明なるもの	2
計	182

2. 製造, 封緘年月日に就て

注射液の製造, 封緘年月日を調査するに其状況次の如し。

第 2 表

揭示し居るもの	121
揭示し居らざるもの	60
包装, 破損のため不明となりしもの	1
計	182

次に本表より製造及封緘年月日を年度別に大分すれば續表の如し。

第 3 表 續 表

1.	昭和 14 年度以前の製造, 封緘に係るもの	4	
2.	昭和 15 年度上半期	同	3
3.	昭和 15 年度下半期	同	5
4.	昭和 16 年度上半期	同	17
5.	昭和 16 年度下半期	同	38
6.	昭和 17 年度上半期	同	55
	計		122

本表中第 1 類に屬する試料の封緘製造年月日の詳細は次の如し。

製 造, 封 緘 年 月

昭和 14 年 11 月

昭和 14 年 3 月

昭和 13 年 5 月

昭和 14 年 3 月

敍上の各號は少くとも生産後約 3 ケ年を経過し居るが故に品質の變化を一應考慮し置く必要あら

ん。

ロ表は視察による試験成績中第(V)項乃至第(K)項に関する成績を總括表示せり(略す)。

次にロ表の内容を少しく検討すべし。

3. 原料製法並組成に就て

注射液の原料製法並組成を調査するに其状況次の如し。

第 4 表

組 成	内 容	合 計
結 晶	米糠よりの結晶 18、米胚芽よりの結晶 54、合成品 10、酵母よりの結晶 4、不明 39	125
非 胚 芽	米胚芽 34、胚芽の原料不明 4、(32, 42, 43, 134 の各號)	38
結 麥 酒 酵 母	66, 67, 68 の各號	3
晶 米 糠	19, 116, 138, 139 の各號	4
不 明	20, 21, 24, 30, 102, 103, 113, 114, 140, 141, 158, 169 の各號	12
合 計		182

4. 内容液量に就て

注射液の内容液量を調査するに其状況次の如し。

第 5 表

内容量	標記含量を有する試料			標記含量を有せざる試料			合 計	總 計
	結 晶	非結晶	小 計	結 晶	非結晶	小 計		
1 cc	80	11	91	0	4	4	95	182
2 cc	41	5	46	0	16	16	62	
3 cc	1	2	3	0	6	6	9	
5 cc	0	2	2	0	7	7	9	
其 他	3	0	3	0	4	4	7	

5. 硝子筒の色調に就て

注射液硝子筒の色調を調査するに其状況次の如し。

第 6 表

色 組 成	無色	褐色	青色	其他	合計
結 晶	104	15	6	0	125
非 結 晶	4	40	1	0	45
不 明	3	6	3	0	12
合 計	111	61	10	0	182

容器の色調は上記の如く無色、褐色及青色の三種なり。結晶製品に無色容器多きはビタミン B₁ が紫外線直射を忌む外光分解の虞少き點より考へ當然なり。着色容器は内容を透視するを難からしむ缺點ありと雖も非結晶製品の如く B₁ 以外の所謂 B₂ 複合體殊にビタミン B₂ (Riboflavin) を含有する注射液に在りて之等の光分解を防止するため使用するも宜ならん。

(附) 容器の破損及汚染に就て

其状況一般に良好なり、但し時に破損し内容の漏出したるものを認めたり。

6. 試料 1 cc 中のピクミン B₁ 含量(i) B₁ 含量の標記状態

注射液の B₁ 含量標記状態を調査するに其状況次の如し。

第 7 表

	標記含量提示品	同非提示品	計
結 晶	124	1	125
非 結 晶	18	27	45
不 明	3	9	12
合 計	145	37	182

(ii) ビタミン B₁ の含有量

次に含量を呈示し居る製品に就き如何なる含量の製品が存在するやを調査せり、主表中には 1 筒中の含量を續表中には 1 cc 當りの含量を表示せり。

注射液の 1 筒中の B₁ 含量を調査するに其状況次の如し。

第 8 表

	0.25 mg 以下	0.25 mg	0.5 mg	1.0 mg	2.0 mg	3.0 mg	4.0 mg	5.0 mg	10.0 mg	20.0 mg	合 計
1 cc 入	6	25	20	23	15	1	0	0	1	0	91
2 cc 入	2	1	2	2	5	10	8	11	4	1	46
以 外	6	1	0	0	0	0	0	0	1	0	8
合 計	14	27	22	25	20	11	8	11	6	1	145

次に含量と組成とを對照すれば續表の如し

第 9 表 (續 表)

1 cc 中の B₁ 含量に就いて

	結 晶	非 結 晶	不 明	合 計
0.25 mg 以下のもの	8	6	1	15
0.25 mg のもの	20	7	1	25
0.50 "	21	2	0	23
1.00 "	26	1	1	28
1.50 "	10	0	0	10
2.00 "	22	1	0	23
2.50 "	10	1	0	11
3.00 "	1	0	0	1
5.00 "	4	0	0	4
10.00 "	2	0	0	2
合 計	124	18	3	145

7. 單位表示方式に就て

注射液の単位表示方式を調査するに其状況次の如し。

第 10 表

mg (γを含む) 単位にて表示せしもの	132	} 145
国際単位にて表示せしもの	9	
鳩単位にて表示せしもの	4	

他の表示方式に據るもの甚だ少數なり

右の表示に関しては屢々誤謬あり今其若干例を下に示さん

(i). 1 国際単位を B₁ 結晶 1γ なり

とするもの 4 試料

(ii). 同じく 2γ なりとするもの 8 試料.

(iii). 国際単位は鳩単位と等しとするもの 3 試料.

此種の誤謬は全く製造又は販賣者の認識不足に基因するものたらんも 2. の如きはキンナスレーの報告に基きたるものの如く本換算値は国際聯盟標準品及單位の協定以前歐洲大陸に於て 通用せりと聞く。

上の外鳩單位の定義を説明書中に紹介し居り乍ら内容を誤解し或は諒解に苦しむが如き 自稱單位を掲げ恬然たるもの等を見出せり。

8. 試験實施の有無に就て

注射液の含量を製造販賣者側にて自己統御しつつありや否やに關し調査したるに其状況 次の如し

第 11 表

動物試験を實施しつつありと稱するもの	12 種
試験實施しつつありと漠然と自稱するもの	7 種

第 2 節 豫試験成績表

ハ表は豫試験の成績を總括表示したるものなり (略す)。

次にハ表の内容を少しく検討すべし

1. 著色状態に就て 注射液の著色状態を調査するに其状況次の如し。

第 12 表

	著色せざるもの	著色したるもの	合 計
結 晶 製 品	113	12	125
非 結 晶 製 品	19	26	45
不 明	7	5	12
合 計	139	43	182

2. 澄明度に就て

注射液の澄明度 (濁濁の有無) を調査したるに其状況次の如し。

第 13 表

	澄 明 な る も の	澄明ならざるもの	合 計
結 晶	120	5	125
非 結 晶	43	2	45
不 明	10	2	12
合 計	173	9	182

3. 臭氣に就て 注射液の臭氣を調査するに其狀況次の如し.

第 14 表

組 成	臭 氣	特 異 臭	無 臭	胚 芽 臭	フェノール臭	異 臭	合 計
結 晶		117	2	0	2	4	125
非 結 晶		5	15	24	1	0	45
不 明		2	4	2	1	3	12
合 計		124	21	26	4	7	182

4. 味に就て 注射液の味を調査するに其狀況次の如し.

第 15 表

組 成	味	鹹 味	胚芽味	甘 味	刺激味	苦 味	收斂味	カンフル 味	フェノール味	無 味	合 計
結 晶		118	0	2	0	11	1	0	0	0	134
非 結 晶		18	12	6	2	6	0	0	5	2	51
不 明		4	0	2	0	1	0	2	0	1	11
合 計		140	12	10	2	18	1	2	5	3	193

本表は種の味を併有するものを各 1 ケとして計上せり.

5. pH に就て 注射液の pH を調査する其狀況次の如し.

第 16 表

組 成	pH	4.0 以下	4.1~4.5	4.6~5.0	5.1~5.5	5.6~6.0	6.1 以上	合 計
結 晶		0	36	52	36	0	1	125
非 結 晶		0	11 (第 67, 68 號を含む)	11 (第 19, 21 及 66 號 103 を含む)	10 (第 30, 94 及 10, 140, 141, 119號 を含む) 6	8	5	45
不 明		1	0	0	0	0	1	12
合 計		1	47	67	52	3	7	182

第3節 本 試 験 成 績 (別表参照)

1. 本表第 1 欄は試料番號なり.
2. 本表第 2 欄は試料各 1 筒中のビタミン B₁ 量 (r 單位) なり

右以外の単位表示方式を採用したるものは次の如く r 単位に換算後表示す

1 I.E.=1 國際單位=3 r

1 T.E.=1 鳩單位=2.5 r

3. 本表第 3 欄はヨード滴定法に據る含量概測値を示す。

4. 本表第 4 欄はチオクローム法に據る含量測定値を示す。

5. 本表第 5 欄にはパラアミノアセトフェノン法に據る測定法成績を掲ぐ。

6. 本表の記載中 B_2 含量を微量と略記せるは 1 筒含量 10 r 未滿の試料を意味す。

7. 試料にして或種の定量を實施し得ず又は實施する必要を認めざるものに對しては 當該定量成績欄中の記載を省略す。

次に別表の内容を検討せむ。

1. ヨード滴定法による概測値は之を標記含量と比ぶるに屢々良く一致するも時に相互に異なるも甚しきことあり、然れ共其値は良く爾後の試験に資する所ありき。

2. チオクローム比螢光法による測定値は考察に當りて最も重サ (Weight) を附さる可き値にして判定に資する所大なり、本法による値はパラアミノ・アセトフェノン法による値と甚だ良く一致したるもヨード滴定法による概測値とは時に甚しく離隔せり、斯かる場合は須らく後者による値を揚棄すべし。恐らく製品の成分中ビタミン B_2 以外のヨードに對する反應性物質を混有するに基くべし。

3. パラアミノ・アセトフェノン法はチオクローム法による結果を再検討するの意味に於て甚だ重要なりき、兩成績が甚だ屢々近似せる事 (別表) に見るが如し。

4. 今各箇の成績に就き検討すべし。

イ. 標記含量とヨード滴定法による概測値の懸隔甚しき試料次の如し(7, 9, 10, 72, 73, 97, 98, 111, 170)。

右の内 7, 9, 10, 72, 73, 111, はヨード滴定法による値の遙に標記に及ばざりしもの、97, 98, 170 は逆に標記を超へたるものなり。

上記各結果をチオクローム法及パラアミノ・アセトフェノン法により再検討したるに 170 を除く全部が標記含量より遙に低き値なるを確め得斯くして 7, 9, 10, 72, 73, 111 はヨード滴定法概測値の殆んど正鵠を得たりし事を立證し又 97, 98 の兩試料は正に何等かの夾雜物に起因しヨード法による滴定は無効なりき、斯くして上記の各試料中撰拔せられしは僅に 170 號只一種のみなりき。

ロ. 標記含量とヨード滴定法による値に甚しき懸隔なきものは之とチオクローム法又はパラアミノ・アセトフェノン法の成績も善く一致せり。

ハ. ヨード滴定法を施行せず直ちにチオクローム法により定量したる試料の内標記含量と比べ著しき相違を見出したるものは次掲の 14 種なり。(11, 15, 22, 23, 27, 28, 29, 88, 89, 96, 97, 162, 163, 164)

何れもパラアミノ・アセトフェノン法に據る再検討の結果チオクローム法に據る 定量値正しきことを知れり。

第 3 章 本試験成績其他に基く判定

以上を以て定量値に對する一應の視察を了し次に之等の成績を基礎とし含量より見たる製品の良否に就き若干の判定を下さむとす。

第1節 判 定 標 準

判定に方り余等が優良品の具有すべき條件として本報告に於て採用したる判定標準次の如し

第1條件 - 優良品は B₁ 含量を標記し居らざる可からず (第2判定)。

第2條件 - パラアミノ・アセトフェノン法又はチオクローム法に據りて得たる實含量は標記含量の90%に達し居らざる可からず (第3判定)。

第3條件 - 1筒含量は少くとも500 γ に達し居らざる可からず (第1判定), 1筒容量は今之を問はずとするも本來は1ccと見做すべし。

第2節 判定標準の根據

次に判定標準の論據とする所以を一言せむ。

注射液は其用途に鑑みるに他の製品に比し B₁ 含量一段と高きを至當とす, 注射液にして其1筒含量500 γ たらんか1筒を以てしては辛うじて大人1日の所要量を滿すに過ぎず大人の B₁ の治療用量に及ぼさること屢々甚だし, 従つて注射液は須らく最低1筒 (其内容量は今之を問はずとするも) 500 γ 以上含有すべしと爲し判定に資せり。

注射液中其含量を標記せざるもの有るは本報中に詳述せる所にして斯かる製品はたとへ試験法未だ普及せざる今日と雖も敢へて江湖に薦むる能はず, 何んとなれば B₁ 製品の B₁ 含量を公示せずんば抑も何を以てか其品質の保證となす哉, 即ち標記含量を提示せざる製品を不可となすは何人も首肯する所ならむ, 茲に於てか第二判定を必要とす。

然りと雖も標記含量を有する者果して掲ぐる所の B₁ 量を含有し居るや含有し居らずとせば其程度如何の問題は次に當然識者の注目する所なるべし, 蓋し標記含量を掲ぐる共其實の含量之と相隔ること遠き場合には標記含量は夙に有名無實とならむ, 之第3判定の最重要なる所以たり。

而して此際の最低實含量を標記の90%に置きたる理由は結晶が幾分吸濕性にして此量最大5%に達することある事實及製品製造時に於ける滅菌其他の事由に基く損失等を顧慮し更に定量法に隨伴する誤差 (普通(±)5%内外と看做し得) を計上したる點にあり, 蓋し上述の製造時に於ける種々の損失は業者側に於て其責を負ふべきも定量誤差による實含量の過小評價は取締りに方る者の夙に考慮し置くべき點にして余等は暫定的に合計(-)10%の余白を設け甚だ寛なる判定を下さんと試みたるものなり。

第3節 判 定 成 績

次に各判定欄記載の方式は次の如し

第1判定に於ては上述の第3條件に合格したるものを可とし他を不可と記す。

第2判定に於ては上述の第1條件に合格したるものを可とし他を不可と記す。

第3判定に於ては上述の第2條件に合格したるものを可とし他を不可と記す。

各欄中記載を缺くは判定の採決不能なるを示す。

1. 判定成績を通覽するに先づ1筒500 γ を基準として全試料を二分したるに其結果次表を得たり。

第 17 表

製品別 判 定	結晶製品	非 結 晶 製 品	不明製品	計
可	87	10	2	09
不 可	38	35	10	83
計	125	45	12	182

本表を按ずるに全般を通じ可なるもの不可なるもの殆んど相半ばす。

製品の種類より觀れば結晶製品に於てのみ可なるもの多く他は之に反す。

2. 次に第 2 判定の成績は既に視察による試験の項に於て B₁ 含量の標記状態なる見出しの下に考察を了したるを以て茲に再録せざるも要之提

示したる製品は 182 試料中 145 試料約 80% に上れり。

3. 最後に第 3 判定に於ては左の如き狀況を得たり。

第 18 表

製品別 判 定	結晶製品	非 結 晶 製 品	不 明 品	計
可	78	8	1	87
不 可	46	10	2	58
計	124	18	3	145

本表を按ずるに全試料 145 種の 1/3 を超ゆる 58 種が本判定に不合格なりしは眞に吃驚す可き事實にして誠に遺憾の念を禁じ得ず

次に合格製品 87 種中 78 種即ち 90% は結晶製品として合格品は殆んど結晶製品により獨占すと云ふも過なからん、之余等が反覆指示し來りし如くに結晶製品に於ては正確に所要濃度の注射液

を作り得る爲めに基くべし。

然りと雖も一面不合格品中にも結晶製品多數あり甚だ心外なる狀況を呈す。

要之標記含量の 90% を實含量として有するもののみを優秀品となさんか極めて寒心すべき状態に在り。

即ち此基準に基く含量標記の信頼度は結晶製品に於て約 63%, 非結晶製品に於て約 45%, 不製明品に於ては約 33%, 而て全標記試料に對しては 60% 程度に過ぎざるを知る。此事實は含量標記の意義を減却すること甚だしと云ふべし。

4. 最後に第 1 判定より第 3 判定を通じ全判定に合格せし試料の數及率を調査したるに次の如し。

第 1 判定合格試料數	99	約 55%
第 2 判定合格試料數	145	約 80%
第 3 判定合格試料數	87	約 48%
次に第 1 及第 2 兩判定合格試料數	94	約 52%
次に第 1 及第 2 並第 3 判定合格試料數	72	約 40%

即ち本節の冒頭に於て余等の掲げたる優良品の 3 條件に一應合格する試料は僅々 182 試料中の 72 試料なるを知るべし、72 種は實に全試料の 40% 弱に該當するのみ、(別表判定欄最後列參照)

5. 次に視察による試験の項に於て製造封緘年月日些か舊きに過ぎたるの故を以て注目を拂ひし試料の中 2 種は特に B₁ 含量減少の疑あるものとし嚴重に試験せるも實含量の點に於ては標記の 90% を超へたり、即ち良心的製品にして此試料の如く結晶製品なるときは相當の年月を閱みするも可成安定不變なるを實證したるものと云ふべし。但殘る 1 種は含量僅微なりき。

6. 同じく視察による試験に於ては製造販賣業者自らが何等かの含量計測を施行せりと自稱する製品 19 種ありき。而て余等は其の信頼性を確めんとし當該試料の含量を照合したるに次の成績を得たり。

先づ動物試験施行を標榜したる上含量標記をなしたる 6 試料は何れも實含量甚だ低劣にして只の 1 筒も優秀品なし。又動物試験を施行せりと稱しつつ含量標記を怠れる 6 試料中には第 1 判定のみを通過せし 1 種を残す外全試料同様に B₁ の微量を含量するに過ぎず。

次に漠然と試験済みの旨自稱したる 7 試料中優秀品の規格に合格したるは結晶製品に非らずやと思はるる三試料のみなり。

斯くては業者の自稱する試験済みの呼稱は只一片の空文に歸し殆んど全く信倚する余地なしと極言せらるるに致るべし。

7. 標記含量の掲示なきものは種々の稀釋度に於て特に嚴密に定量したるも含量低きもの實に 32 試料に上り、残れる 5 試料とても 1 筒 1mg (1000 γ) に上るものなく決して優良品なりとの稱を冠する能はず。要之含量標記なき試料は其爲め實含量に基く判定を免れたりと雖も結論として優秀品なし。

以上に於て得たる各結論及余等の前提を基礎として撰抜したる優秀品は B₁ 含量を繰りて決定したるものに過ぎず。若し夫視察による試験並豫試験各項の成績に照合し更に取捨せば更に難點ある製品多かるべしと豫想し得。

例へば余りに製造封緘時日の舊きものは一考の余地あるべく、又原料を明示せざるもの更に B₁ の單位量に誤記あるが如き何れも判定條件の項に於て優秀品なりと認定せられたる品にしては甚だ不満なり。之等判定條件以外の諸條件には茲に言及せざる可しと雖も斯かる品を萬全なる製品とは言ひ得ざるべし。

結 言

余等は本報告に於て得たる成績を通覽するに識者の意に副はざる所多々あるべきを感ず。抑々ビタミン B₁ 剤中に於て注射剤の占むべき地位の重要なは敢て多言を要せざる所にして余等は斯かる現状が關係各方面の盡力に俟ち速かに改善せられむことを衷心より希望して已ます。

余等は本報告を提出するに方り終始御懇篤なる御指導を賜はり重ねて本報告の御校閲を厚ふしたる松尾所長に深謝し併せて試料の蒐集並關係諸件の調査に絶大なる御援助を寄せられたる厚生省及各府縣關係官廳諸官に對し深甚なる謝意を表するものなり。

本試験成績表 (別表)

試料 番號	1 筒の B ₁ 含量 (γ 單位)	ヨード滴定 法による測 定値	チオクヨ ム法に據る 測定値	パラアミノ ・アセトフ エン法に據 る測定値	判定 1	判定 2	判定 3	全判定に合格したる 製品には * 印を附す
1	50	—	52	—	不可	可	可	
2	500	—	530	—	可	可	可	*
3	1000	1000	980	—	可	可	可	*

4	250	—	240	—	不可	可	可
5	250	—	170	170	不可	可	不可
6	500	—	280	330	不可	可	不可
7	3000	900	550	590	可	可	不可
8	2500	2200	2100	—	可	可	不可
9	5000	2040	2080	2100	可	可	不可
10	10000	6000	5800	—	可	可	不可
11	150	—	20	微量	不可	可	不可
12	呈示セズ	—	600	—	可	不可	—
13	500	—	400	—	不可	可	不可
14	50	—	45	—	不可	可	可
15	150	—	35	29	不可	可	不可
16	250	—	200	—	不可	可	不可
17	500	—	480	—	可	可	可
18	2000	1600	1830	—	可	可	可
19	750	—	600	—	可	可	不可
20	呈示セズ	—	900	—	可	不可	—
21	1000	1300	1310	1200	可	可	可
22	300	—	20	微量	不可	可	不可
23	450	—	微量	微量	不可	可	不可
24	呈示セズ	—	微量	微量	不可	不可	—
25	〃	—	微量	微量	不可	不可	—
26	〃	—	微量	微量	不可	不可	—
27	250	—	60	50	不可	可	不可
28	500	—	90	75	不可	可	不可
29	1000	滴定不能	200	150	不可	可	不可
30	呈示セズ	—	90	—	不可	不可	—
31	〃	—	30	—	不可	不可	—
32	〃	—	500	530	可	不可	—
33	〃	—	微量	微量	不可	不可	—
34	250	—	200	—	不可	可	不可
35	500	—	460	—	可	可	可
36	1000	940	930	—	可	可	可
37	2000	1940	1910	—	可	可	可
38	3000	2820	2850	—	可	可	可
39	4000	4200	4000	—	可	可	可
40	5000	4630	4560	—	可	可	可
41	呈示セズ	—	110	100	不可	不可	—

*
*

*

*
*
*
*
*

42	呈示セズ	—	560	560	可	不可	—	
43	〃	—	575	565	可	不可	—	
44	250	—	225	—	不可	可	可	
45	500	—	475	—	可	可	可	*
46	1000	900	910	—	可	可	可	*
47	2000	1980	1995	—	可	可	可	*
48	3000	2600	2740	—	可	可	可	*
49	4000	4000	4000	—	可	可	可	*
50	5000	4880	4890	—	可	可	可	*
51	10000	8700	9690	—	可	可	可	*
52	250	—	180	170	不可	可	不可	
53	500	—	310	330	不可	可	不可	
54	1000	1070	850	780	可	可	不可	
55	2000	1860	1680	1700	可	可	不可	
56	呈示セズ	—	微量	微量	不可	不可	—	
57	〃	—	微量	微量	不可	不可	—	
58	1000	1000	960	—	可	可	可	*
59	2000	2050	1960	—	可	可	可	*
60	3000	3090	2970	—	可	可	可	*
61	4000	4100	3900	—	可	可	可	*
62	5000	5100	4600	—	可	可	可	*
63	10000	10300	10540	—	可	可	可	*
64	20000	20600	20520	—	可	可	可	*
65	10000	10350	10260	—	可	可	可	*
66	1000	860	910	—	可	可	可	*
67	2000	2090	1830	—	可	可	可	*
68	5000	4860	4500	—	可	可	可	*
69	250	—	160	—	不可	可	不可	
70	500	—	290	330	不可	可	不可	
71	1000	800	820	940	可	可	可	*
72	2000	1480	1280	1120	可	可	不可	
73	3000	1880	1980	2000	可	可	不可	
74	250	—	230	—	不可	可	可	
75	500	—	500	—	可	可	可	*
76	1000	860	900	—	可	可	可	*
77	2000	1800	1950	—	可	可	可	*
78	3000	2980	2940	—	可	可	可	*
79	4000	4300	4120	—	可	可	可	*

80	5000	5200	5060	—	可	可	可	*
81	250	—	230	—	不可	可	可	
82	500	—	380	—	不可	可	不可	
83	1000	870	900	—	可	可	可	*
84	2000	1780	1720	—	可	可	不可	
85	3000	2660	3080	—	可	可	可	*
86	5000	5050	4560	4560	可	可	可	*
87	10000	9740	9200	—	可	可	可	*
88	250	—	30	20	不可	可	不可	
89	625	—	100	95	不可	可	不可	
90	呈示セズ	—	微量	微量	不可	不可	—	
91	" /	—	微量	微量	不可	不可	—	
92	"	—	微量	微量	不可	不可	—	
93	"	—	190	220	不可	不可	—	
94	250	—	200	—	不可	可	不可	
95	250	—	150	—	不可	可	不可	
96	500	—	235	200	不可	可	不可	
97	1000	2200	410	370	不可	可	不可	
98	2000	2220	1090	940	可	可	不可	
99	呈示セズ	—	微量	微量	不可	不可	—	
100	"	—	微量	微量	不可	不可	—	
101	"	—	35	—	不可	不可	—	
102	30	—	20	—	不可	可	不可	
103	300	—	250	—	不可	可	不可	
104	30	—	20	—	不可	可	不可	
105	30	—	20	—	不可	可	不可	
106	30	—	20	—	不可	可	不可	
107	1000	700	850	820	可	可	不可	
108	2000	1680	1680	1700	可	可	不可	
109	3000	2720	2400	2500	可	可	不可	
110	4000	4050	3920	—	可	可	可	*
111	5000	2540	3100	3500	可	可	不可	
112	呈示セズ	—	微量	微量	不可	不可	—	
113	"	—	60	—	不可	不可	—	
114	"	—	60	70	不可	不可	—	
115	500	—	460	—	可	可	可	*
116	呈示セズ	—	20	—	不可	不可	可	
117	300	—	300	—	不可	可	可	

118	250	—	235	250	不可	可	可	
119	500	—	480	—	可	可	可	*
120	100	—	90	—	不可	可	可	
121	300	—	300	—	不可	可	可	
122	呈示セズ	—	15	—	不可	不可	—	
123	250	—	200	—	不可	可	不可	
124	500	—	460	—	可	可	可	*
125	1000	860	900	—	可	可	可	*
126	2000	2000	1820	—	可	可	可	*
127	3000	2980	2700	—	可	可	可	*
128	4000	4360	3450	3790	可	可	可	*
129	5000	4520	4200	4200	可	可	不可	
130	250	—	250	—	不可	可	可	
131	500	—	400	—	不可	可	不可	
132	1000	—	860	—	可	可	不可	
133	2000	—	1710	—	可	可	不可	
134	呈示セズ	—	微量	微量	不可	不可	—	
135	250	—	235	—	不可	可	可	
136	500	—	390	340	不可	可	不可	
137	1000	820	740	505	可	可	不可	
138	呈示セズ	—	微量	微量	不可	不可	—	
139	〃	—	20	—	不可	不可	—	
140	〃	—	40	—	不可	不可	—	
141	〃	—	40	—	不可	不可	—	
142	〃	—	微量	微量	不可	不可	—	
143	〃	—	微量	微量	不可	不可	—	
144	250	—	200	—	不可	可	不可	
145	500	—	460	—	可	可	可	*
146	1000	1020	980	—	可	可	可	*
147	2000	1880	2050	—	可	可	可	*
148	3000	2870	3060	—	可	可	可	*
149	4000	3900	3800	—	可	可	可	*
150	5000	4840	4700	—	可	可	可	*
151	250	—	260	—	不可	可	可	
152	500	—	450	—	可	可	可	*
153	1000	—	940	—	可	可	可	*
154	2000	—	1850	—	可	可	可	*
155	3000	—	2580	—	可	可	不可	

156	4000	—	3700	—	可	可	可	*
157	5000	—	5000	—	可	可	可	*
158	呈示セズ	—	微量	微量	不可	不可	一	
159	250	—	240	—	不可	可	可	
160	500	—	500	—	可	可	可	*
161	1000	1050	1000	—	可	可	可	*
162	300	—	80	75	不可	可	不可	
163	900	—	280	290	不可	可	不可	
164	1800	—	540	510	可	可	不可	
165	1000	1030	1220	—	可	可	可	*
166	2000	2030	2010	—	可	可	可	*
167	10000	9720	10490	—	可	可	可	*
168	呈示セズ	—	微量	微量	不可	不可	一	
169	"	—	微量	微量	不可	不可	一	
170	1000	2180	930	1010	可	可	可	*
171	250	—	200	—	不可	可	不可	
172	500	—	470	—	可	可	可	*
173	1000	920	1010	—	可	可	可	*
174	2000	1620	1740	—	可	可	不可	
175	250	—	190	—	不可	可	不可	
176	500	—	480	—	可	可	可	*
177	1000	1040	900	—	可	可	可	*
178	2000	2300	1890	—	可	可	可	*
179	250	—	240	—	不可	可	可	
180	1000	950	1025	—	可	可	可	*
181	2000	2030	2050	—	可	可	可	*
182	呈示セズ	—	微量	微量	不可	不可	一	

*印を附したる試料は合計 72 種なり。

昭和 18 年 6 月

市販ビタミン B₁ 製品(液剤)の試験成績 (其 2)

技 師 小川俊太郎 技 手 河内 敬朝 助 手 田中登美子

内 容 目 次

第1章 試験方針及試験方法	第4章 考 察
第2章 試 験 成 績	第5章 總 括 並 結 言
第3章 本試験成績其他に基く判定	

本試験に於ては前報告アンプル剤に関する報告中に記載したる所に準據したる所 少からざるを以て斯かる部分を説述するに當りては極力之が再録を避くることとせり。

第1章 試験方針及試験方法

第2報に準じ次の如く試験方針を定めたり

1. 視察による試験に在りては試料の包装、容器、レツテル及説明書等に就き次の各項目に關し調査検討せり。

- (I) 商品名(試料名稱)
- (II) 製造元(製造者)の所在及名稱
- (III) 提 出 府 縣 名
- (IV) 製造又は封緘年月日
- (V) 原 料 及 成 分
- (VI) 使用説明書添付の有無
- (VII) 含量檢定施行の有無
- (VIII) 防腐劑の含不含
- (K) 試料のビタミン B₁ 含有量(含量標記)
- (X) 1 日最大用量(cc 數)

本試験の實施方法は次の如し。

各項の調査は主としては現品に就き之を行へり。

2. 豫試験に在りては各試料に就き次の各項に關し試験を施行せり。

- (I) 色 調
- (II) 澄 明 度
- (III) 臭 氣
- (IV) 味
- (V) 水素イオン濃度(pH)

本試験の實施方法は全く別報アンプル剤に關する試験に於けると同様なり。

3. 本試験に在りては試料 1cc 中のビタミン B₁ 量を次掲の方法により定量せり。

定 量 法

試料の一定量を採取し之をメスコルベン内に採り水を加へて一定量となす、此際本稀釋液 1cc 中に 0.5~2.0 r の B_1 を含有するが如く調節す。

次で本液 1cc を少く共 4 本の共栓比色管内に採り緩衝液 4cc 酵素液 1cc 及水を加へて全量 10cc とし、37°C の孵卵器中に 1 夜放置す（約 15 時間）、翌朝之に 1:4 鹽酸 0.2cc 及燒芒硝 3g を添加し水浴内に 60~70°C に加溫し芒硝を溶解せしめ溫に乗じてイソブタノール豫浸操作を行ひたる後第 1 報に於て述べたる如く操作して定量を行ふ、但し今回は 1% 赤血鹽溶液を使用し其用量は普通 0.2~0.3cc とす。

滴定結果より試料中の B_1 を算出する方法及標準テオクローム溶液の作製及 B_1 相當量測定法は全く前報の其れと同一なり。

余等は更にバラアミノ・アセトフェノン法に據り定量を施行したるも其結果は概ね前法よりの結果と一致したるを以て茲に再述するを省略せり。

第 2 章 試 験 成 績

次に各試料に就き得たる諸試験成績を表示せむ。

1. 視察による試験成績

第 1 表中に於ては視察による試験成績中 (I) 乃至 (III) 項に關するものを總括表示せり（略す）。製造元に關し調査したるに所在不詳のもの 2 種存在せり。

次に第 2 表は同試験中第 (V) 項より第 (X) 項に關する成績を總括表示せり（略す）。

製造封緘年月日を揭示せるもの 36

同 揭示せざるもの 7

總 計 43

次に年度別に區分すれば左の如し。

昭和 14 年度に製造封緘 1

同 15 同 0

同 16 同 22

同 17 同 13

總 計 36

此成績に據れば昭和 14 年度製造封緘の試料のみは陳舊品として注目に値すべし。

次は原料及成分等に關し觀れば次の如し。

原料及成分を明示せるもの 28

同 明示せざるもの 15

總 計 43

更に明示せるものの内容は左の如し

米 胚 芽 20

米 糠 5

其 他	3
總 計	28

即ち原料は殆んど米胚芽及米糠なるを知る。

次に試料中に使用説明書を缺除せるもの若干ありたり。

又液剤は微生物の繁殖に好適にして放置するは屢々變敗す、製品中は防腐劑(例之アルコール等)を添加したるものなるも他の防腐劑使用の旨明記したるものなし、防腐劑は將來之を規定する要あるべし。

次に B₁ 含量の標記状態は左の如し。

B ₁ 含有を標記せる試料	4
同上 標記せざる試料	39
總 計	43

上記の如く標記したる試料は甚だ僅少なり、之注射液と異りて結晶製品の存在せざるに基くべし、標記試料の内 2 種は γ 單位他の 2 種は鳩單位を以て表示しあり。

注射液は本來救急用なるを以て疾患の輕重に應じ其用量を異にすべきも液剤は之と少しく趣を異にするを以て其基準用量を示し居るもの多く今之を 1 日最大用量を以て表示したるが別表第 4 欄なり、之を總括するに次の如し。

1 日最大用量	10 cc 以内	2
	10 cc~20 cc	33
	20 cc 以上	5
	不 明	4
總 計		43

即ち最大用量は 10 cc 乃至 20 cc のもの最多數を占む。

2. 豫 試 験 成 績

豫試験の成績を検討せむに先づ色調は殆んど黄褐色乃至赤褐色又は之に類する色調を呈するは原料に基因するものと思推し得べきも無色なるもの只一種在りき。

沈澱、濁濁は此種製劑に往々存し殊に冬季に於て然るものにして敢て劣悪品なる證左には非ずとするも其状況左の如し。

透明なるもの	31
濁濁又は沈澱のありしもの	12
總 計	43

上の内微發生し居りたるもの一種、其他に之に類したる異狀を認めたるもの見當らざりき。

臭氣も原料に由來する胚芽臭を呈するもの大部を占めたり、特に異臭を發せしもの存在せず、味も其多くは胚芽味甘味にして特に不快なる味覺を與へたるものなし。

pH に關する状態左の如し。

4.0 以下	9
4.0~5.0	26
5.0~6.0	8

6.0 以上	1
總 計	43

pH の範圍は概ね 4.0 乃至 5.0 の間に在るを見る、内の一種は pH=1.6 にして強酸性を呈したり。

最後に試料の内には B_1 含量の検定を実施せりと自稱するもの八種あり。

生物學的試験實施の旨表示 6 種

化學的試験實施 1 種

單に試験實施 1 種

3. 本 試 験 成 績

別表は試料の B_1 含量を表示せるものなり。

第1 欄は試料番號なり、第 2 欄は標記含量 (r/cc) にして試料 1cc を假に 1g に等しと見做し一國際單位を $3r$ 同じく一鳩單位は $2.5r$ として算出せり。

第 3 欄は測定せる B_1 の實含量 (r/cc) を示し特に微量とは 1cc 當り $4r$ 未滿を意味す。

第 4 欄は既出の 1 日最大基準用量を示す。

先づ實含量を大別すれば次の如し。

微 量	14
$4r \sim 10r$	12
$10r \sim 20r$	9
$20r \sim 30r$	3
$30r$ 以上	5
總 計	43

本表に據れば微量含有のもの甚だ多く次で大多數は $10r/cc$ 未滿に屬し $30r/cc$ 以上に至りては僅に五種に止まる。

而して $10r$ 以上のものの總計は 26 種、試料の 60% 余を占む、余りに本成績は意外なり、液劑の B_1 含量は素より原料とする米胚芽中 B_1 含有量より推測するも其余りに高からざるは思推に難からずと雖も猶ほ含有量僅微のもの多數と云ふが如き事態は有り得べからざる所なり。

第 3 章 本試験成績其他に基く判定

別報に準じ液劑製品の良否に就き若干の判定を下さむとす、本報告に於て判定標準として採用したる條件左の如し。

1. 判 定 標 準

第 1 條件：優良品は B_1 含量 (r/cc 又は r/g) を標記し居らざる可からず (第 1 判定)。

第 2 條件：實含量は標記含量の 90% に達し居らざる可からず (第 2 判定)。

第 3 條件：1 日最大基準投與量 (cc 數) に 1cc 中の B_1 含量を乗じたる數値は $600r$ に達し居らざる可からず (第 3 判定)。

2. 判定標準の根據

第 1 條件は嚮に第 1 報に於て詳述したる如く凡そビタミン剤にして必掲の條件たる可く茲に縷言するの要なかるべし

第 2 條件も又第 1 報の相當條項に準じたるものにして總て此種製品に B₁ 含量標記を與ふるに際し製造者側の含量測定時に最も不利益なる如く配置されたる場合其合計が實含量の(一)10% 程度たるべきを豫想し設定したるものなり。

第 3 條件はビタミン B₁ 剤の 1 日最大基準投與量中には少く共 600 γ の B₁ を含ましむべしとの所見に由來するものにしてアンプル剤と異なり液剤は之を小兒に投與するに當りては大人に比し少量を使用するを常とするを以て基準を定むるに際しても大人 1 日最低所要量を 600 γ を基礎となし斯くは定めたるものなり、蓋し 1 日最大基準投與量中に 600 γ を含有せしむべしと爲すは甚だ寛に過ぎたるものにして 600 γ が最低量なる上は少く共此量を 1 日最少基準投與量中に求むべきに非らざるや之に關しては後述する所あらんとす

3. 判 定

以上第 1 より第 3 に至る判定標準に基き全試料を判定し各條項に合格したるものを可、然らざるを不可としたる結果は別表判定欄に示したる如し。

其成績を總括すれば先づ第 1 條件に就ては

可なるもの	4
不可なるもの	39
總 計	43

上表に據れば標記を行ひたるもの眞に寥々たり。

次に第 2 條件に就て觀れば

可なるもの	2
不可なるもの	2
採決不能のもの	39
總 計	43

次に第 3 條件に關しては

可なるもの	6
不可なるもの	34
採決不能のもの	3
總 計	43

第 2 及第 3 條件共不可なるもの大多數を占めたり。

然して第 1 條件より第 3 條件に至る總てに合格たしる製品を優品として採決せむか全試料 43 種中僅に 2 種にして其率實に 5% に達せざる有様なり (判定第 4 欄參照)。

第 4 章 考 察

1. 試料中の 1 種は昭和 14 年中の製造に係り舊きに過ぎたる感を與へしも其實含量に於て優れたる製品なり。

本結果は液剤に在りても相當の保存力を示すことを意味するものと云ふを得べし。

2. 試料中製造時に B_1 含量の検定を実施したりとなすもの 8 種存せり、此内 2 種は 30 γ /cc 以上の B_1 を含有し且其一つは實含量が標記の 90% に達し居るものにして一應は 検定施行の稱に適ふものと許容し得るも他の 6 種は論ずるに足らず、アンプル剤と同じく液剤に關しても含量試験済みの稱呼は只一片の空文たり。

3. 本報告の判定標準中には液剤 1cc 中の B_1 含量に關し何等規定する所なく含量に關する判定標準には 1 日最大基準投與量中の B_1 總量を以て充てたり、之液剤はアンプル剤と異り原料及製造工程等幾分異なるべきにより製劑單位量中の量を劃一には 猶ほ検討の要ありと認めたればなり。然りと雖も B_1 剤としての液剤に斯かる量に對し一應の基準を設け置く可きは極めて喫緊事なるべし。而して假りに該基準を當該製劑の 1 日最少基準用量に 600 γ の B_1 を含有する様限定するとせば今本報告の對照となれる 43 試料に就き頻出する 1 日最少基準投與量は概ね 10 cc (g) 程度なりと認定し得るを以て $600 \gamma \div 10 = 60 \gamma$ 即ち液剤の B_1 最低含量は 60 γ /cc なるべしと暫定するを得べし。

此判定標準を追加せむか之に合格する試料は 3 種に過ぎず。

第 5 章 總 括 並 結 言

余等の液剤に就き實施したる試験によれば液剤の B_1 含量は往々低劣にして其若干を除けば殆んど問題となすに足らず、他の判定は暫く擱くも此一點のみにて既に液剤の B_1 剤としての位置は低級視さるる余義なきに至るべし。

余等は本報告を提出するに方り終始御懇篤なる御指導を賜はり重ねて本稿の御校閲を辱ふしたる松尾所長に深謝し併せて試料の蒐集並關係諸件の調査に絶大なる御援助を寄せられたる 厚生省及各府縣關係官廳諸官に對し深甚なる謝意を表すものなり。

昭和 18 年 6 月

別 表 本 試 験 成 績

試料 番號	B_1 標記含 量 (γ /cc)	實 含 量 (γ /cc)	1 日最大 用量 (cc)	1 日最大 投與量 (γ)	判 定 欄			
					第 1	第 2	第 3	第 4
1	呈 示 セ ズ	18	10	180	不 可	—	不 可	
2	"	22	"	220	"	—	"	
3	"	17	"	170	"	—	"	
4	"	微量	20	80 以下	"	—	"	
5	"	"	"	"	"	—	"	
6	"	"	"	"	"	—	"	
7	"	"	30	120 以下	"	—	"	
8	"	"	5	20 以下	"	—	"	
9	"	"	5	"	"	—	"	

10	呈示セズ	17	15	255	不 可	—	不 可	
11	"	8	30	240	"	—	"	
12	"	微量	20	80 以下	"	—	"	
13	"	20	10	200	"	—	"	
14	"	"	15	300	"	—	"	
15	100	60	20	1200	可	不 可	可	
16	100	91	"	1820	"	可	"	可
17	呈示セズ	30	18	540	"	—	不 可	
18	"	48	20	960	"	—	可	
19	"	微量	15	60 以下	"	—	不 可	
20	"	10	"	150	"	—	"	
21	"	"	"	"	"	—	"	
22	"	12	"	180	"	—	"	
23	"	10	"	150	"	—	"	
24	"	微量	20	80 以下	"	—	"	
25	40	39	"	780	可	可	可	可
26	呈示セズ	30	"	600	不 可	—	"	
27	"	15	30	450	"	—	不 可	
28	"	微量	20	80 以下	"	—	"	
29	"	4	30	120	"	—	"	
30	"	"	15	60	"	—	"	
31	"	微量	60	240 以下	"	—	"	
32	"	200	5g宛1日数回	1000 以上	"	—	可	
33	"	5	20	100	"	—	不 可	
34	"	8	10	80	"	—	"	
35	"	微量	"	40 以下	"	—	"	
36	"	"	20	"	"	—	"	
37	"	5	10	50	"	—	"	
38	"	微量	20	80 以下	"	—	"	
39	25	6	呈示セズ	不 明	可	不 可	—	
40	呈示セズ	11	同	"	不 可	—	—	
41	"	12	同	"	"	—	—	
42	"	4	20	80	"	—	不 可	
43	"	8	"	160	"	—	"	

判定欄中第4欄に附したる可印は優良品を示す

市販ビタミン B₁ 製品 (錠剤) の試験成績 (其 3)

技 師 小 川 俊 太 郎 助 手 田 中 登 美 子

内 容 目 次

第1章 試験方針及試験方法	第4章 考 察
第2章 試 験 成 績	第5章 總 括 並 結 言
第3章 本試験成績其他に基く判定	

本試験に於てはアンプル剤及液剤に關する報告中に既述したる所は再録を避けたり。

第1章 試験方針及試験方法

前出各報に準じ次の如く試験方針を定む。

1. 視察による試験に在りては次の各項に關し調査す。

- (I) 商品名 (試料名稱)
- (II) 製造元 (製造者) の所在及名稱
- (III) 提 出 府 縣 名
- (IV) 製造又は封緘年月日
- (V) 原 料 及 成 分
- (VI) 使用説明書添附の有無
- (VII) 含量檢定施行の有無
- (VIII) 試料のビタミン B₁ 含有量 (含量標記)
- (K) 錠の直徑 (cm)
- (X) 錠の厚み (cm) (最大値)
- (XI) 錠剤・1 箇の平均重量 (g) 錠 20 箇に就き測定す。
- (XII) 1 日最大用量 (錠數)

本試験の實施方法全く前出各報に同じ, (第1表略第2表參照)。

2. 豫試験に在りては各試料に就き次の各項に關し調査す。

- (I) 色 調
- (II) 臭 氣
- (III) 味
- (IV) 備考, 引濕狀態其他を検す (第3表參照)

3. 本試験に在りては試料一錠中のビタミン B₁ 量を次掲の方法に據り定量せり。

定 量 法

試料錠剤 10~20 箇を取出し其重量を計測し之より錠 1 箇の平均重量を算出し次で試料を磨碎混

合し其一定量を秤取し之に n/25 鹽酸約 40 cc を加へ 80~85°C の重湯煎中に浸漬し 30 分間屢々振盪しつつ抽出を行ひ次で放冷後水を加へて全量 50 cc となし乾燥濾紙を用ひて濾過すべし、濾液各 1 cc 宛(此際本濾液 1 cc 中に 0.5~2.0 γ の B₁ を含有する如く調節す)を少くとも 4 本の共栓比色管内に採り醋酸緩衝液 4 cc、水 4 cc 及酵素液 1 cc を加へ次でトルオール 5 滴を滴加して 37°C の孵卵器内に 1 夜放置す。

少くとも 15 時間經過後各比色管に稀鹽酸 0.1 cc 宛を加へ次で燒芒硝 3 g を添加し 70°C を超へざる重湯煎内に浸漬し可及的速に芒硝を溶解せしめ溫に乗じてイソブタノール 5 cc 宛を用ひて 1 回豫浸を行ひイソブタノールを去り次で 1% 赤血鹽 0.1~0.3 cc を 2 本の比色管に加へ混和後 30% ナトロン滴液各 3 cc 宛を 4 本の比色管に加へ再び混和後約 2 分間放置し次でイソブタノール 7 cc 宛を加へて強烈に 2 分間振盪後遠心分離法によりイソブタノール層のみを分ち各比色管より夫々イソブタノール液 5 cc 宛を同型同大の試験管 4 本に採取す。

次で赤血鹽を添加したるものと添加せざるもの各比色管 1 本宛を組合せ添加せざるものの内に標準チオクローム溶液(第 1 報参照)を滴加し以下前出各報に掲ぐる如くして定量を行ふ。

但英局方既掲の Pulvis Vitamini B₁ (同局方 1936 年版参照)の如き吸着製品に在りては上掲の方法により被吸着 B₁ を抽出し得ざるを以て次の如く操作すべし。

即ち試料を均等粉末化したる後粉末一定量を秤量し之に一定量の燒芒硝を加へ充分混和後此混合粉末の一定量を各々 4 本の共栓比色管内に採り水 10 cc 及稀鹽酸 0.1 cc 宛を加へ更に當初に採りたる燒芒硝量を顧慮しつつ燒芒硝を追加し芒硝の全量を約 3 g ならしめ以下上の方法に従ひて定量す。此場合に在りては酵素分解を省略す。粉末試料燒芒硝の混和比率及混和物の秤取量は試料の B₁ 量如何によりて變化せしむべし。

今吸着製品の B₁ 含量を 50 γ /g と假定すれば先づ其 0.1 g を秤取し之に燒芒硝 2.5 g を良く混和し其 0.5 g 宛を比色管に採り定量に供す、此際定量に供されつつある B₁ 量は約 1 γ にして定量に好適なり、元來吸着品の B₁ 含量は相當大なる可きを豫想し得るを以て定量時比色管内に混入する原試料よりの吸着劑量は通常甚だ少量なり。

又 B₁ 結晶のみを原料としたる製品(例之 14 號)に對しては上の方法中酵素分解及イソブタノールに據る豫浸操作を省略し且赤血鹽溶液は 0.1% 溶液を同量使用するを常とす、即ち抽出濾液の 1 cc を共栓比色管内に採り直に水 9 cc、稀鹽酸 0.1 cc を加へ芒硝を添加溶解冷却後 0.1% 赤血鹽及ナトロン滴液による酸化を施しイソブタノールによるチオクロームの抽出に移る、此方式は結局注射液の夫れに準ずるものにして詳細は前各報に照合せられ度し。又滴定用チオクローム標準液の力價は必ず試料と同一の實驗操作を加へられたる結晶 B₁ 溶液を使用して標定せらるるを要し此點に關しても前出各報を参照せられ度きものなり。

第 2 章 試 驗 成 績

1. 第 1 表中に於ては視察による試験成績中 (I) 項乃至 (III) 項に關するものを總括表示せり、提出府縣名は略す。

製造元(者)の所在不明のもの 4 種ありたり。

次に第 2 表は同上第 (IV) 項乃至 (XII) 項に関する成績を總括呈示せり。

製造封緘年月日を掲示せるもの	18
同 掲示せざるもの	11
總 計	29

之を年度別に分類すれば次の如し

昭和 16 年度に製造封緘	9
昭和 17 年度に製造封緘	9
總 計	18

上によれば陳舊品なきが如し。

次に原料及成分等に関し觀れば次の如し。

原料及成分を明示せるもの	21
同	8
總 計	29

明示せるものの内譯を觀るに次の如し (但主要 B₁ 給源を示す)。

米 胚 芽	6
米 糠	3
酵 母 (種類は不明)	6
B ₁ の 結 晶	6
總 計	21

米胚芽, 酵母多きも B₁ 結晶のみを使用又は他と併用せるもの可成多し。

又使用説明書を缺くもの若干ありき。

次に錠の直徑及厚みに關し検討するに直徑及厚み共可成變動あるも直徑は概ね 0.65~1.0 cm を常とす。

0.8 cm 未滿	7
0.8~0.9 cm	7
0.91~1.0 cm	11
1.1 cm 以上	4
總 計	29

又厚みは直徑より幾分平均し 0.4~0.5 cm 最も多く 0.3~0.4 cm のもの之に次ぐ。

0.3 cm 未滿	1
0.3 cm~0.4 cm	9
0.4 cm~0.5 cm	17
0.5 cm 以上	2
總 計	29

次に B₁ 含量の標記狀態を調べたるに次の如し。

B ₁ 含量を標記せる試料	10
同 標記せざる試料	19

總 計

29

標記したるもの依然半ばに満たず且標記品中にはビタミン B₁ 結晶を使用したものに非ずやと疑はしむるものあり斯かる製品に於て含量標記をなし得るは蓋し當然ならむ。

次に液剤に倣ひ 1 日最大用量(錠數)を觀るに次の如し

10 粒以下	18 種
以上 20 粒迄	9 種
24 粒	3 種
40 粒	1 種
60 粒	3 種
呈示せざるもの	5 種
總 計	29 種

即ち約半數は 20 粒迄なるも 1 日數十粒を服用するが如き處方を指定するもの二、三あり。

次に錠 1 箇の平均重量を見るに次の如し。

0.1~0.2 g	7 種
0.21~0.3 g	12 種
0.31~0.4 g	9 種
0.41 g 以上	1 種
總 計	29 種

2. 豫 試 験 成 績

第 3 表に據り豫試験成績を検討するに錠剤の色調は概ね類褐色乃至類黄色又は白色を呈す、白色の製品は結晶製品なるべし。

臭氣は B₁ 特異臭、胚芽又は糠臭乃至は酵母臭等あり其原料記載と概ね一致す、又無臭のもの若干ありしが概ね結晶製品なる證左ならむ。

味は B₁ の特異味、糖又は胚芽味、酵母味、甘味、苦味、無味等ありき。

次に錠剤として破壊しやすきもの、甚しく濕潤したるも等二、三ありしが之等は共に製剤の價値を低減せしむる原因にして殊に引濕度の大的なるものは B₁ 含量の低落せるやを疑はしむべし。

最後に全試料中 1 種のみ漠然と效力測定施行の旨明示せり。

3. 本 試 験 成 績

第 4 表は試料の 1 錠當りの B₁ 含量を表示せるものなり。

第 1 欄は試料番號なり、第 2 欄は B₁ 標記含量、第 3 欄は測定の結果得たる B₁ の實含量、第 4 欄は 1 日最大用量錠數、第 5 欄は第 3 欄の測定値と第 4 欄の錠數との相乗積即ち 1 日最大投與量 (r 單位) なり。

先づ實含量を大別すれば次の如し。

10 r 未滿	9 種
以上 50 r 未滿	9 種
以上 100 r 未滿	6 種
以上 500 r 未滿	4 種

500 r 以上

1 種

にして 50 r 未満のもの總數の 60% を占む、本成績を觀るに錠劑の B_1 含量も又可成劣惡なるを思はしむれ共此點に關しては更に後述せむ。

第 3 章 本試験成績其他に基く判定

前出各報に準じ錠劑に於ても其良否に若干を判定を下さむとす。

1. 判 定 標 準

第 1 條件；・含量標記必須のことゝ前各報第 1 條件と同じ（第 1 判定）。

第 2 條件；實含量は標記含量の 9 割以上たること（第 2 判定）。

第 3 條件；1 日最大基準投與量（錠數）に 1 錠中の B_1 含量を乗じたる積は 600 r に達し居らざる可からず（第 3 判定）。

2. 判定標準の根據

第 1 條件及第 2 條件の必要性に關しては前出各報に詳述したる如し、第 3 條件も又前報に做らへたるものにして茲に再説の要なしと信ず。

3. 判 定

液劑に關する報告に準じ判定成績を一括するに次の如し

先づ第 1 條件に就ては

可なるもの	11
不可なるもの	18
總 計	29

合格率は約 38% なり。

次で第 2 條件に就ては

可なるもの	5
不可なるもの	6
採決不能のもの	18
總 計	29

合格率は約 17% 強に過ぎず。

次で第 3 條件に就ては

可なるもの	6
不可なるもの	17
採決不能のもの	6
總 計	29

合格率は約 17% 強なり。

而て總判定として第 1 條件より第 3 條件に至る總てに合格したる優良製品は實に 2 種（10 號及 17 號）にして合格率僅に 7% 強となる。

第4章 考

察

次に若干の考察を行はむ。

1. 第26號は含量檢定済みの旨自稱するも實含量及最大1日投與量の見地より見て其資格なき不合格品なりき。

2. 試料中第13號乃至16號の如き有名品にして實含量標記より隔たることや大なるものありき、其原因が製造途次に在りや將又製造後の損耗に在りやは窺知し得べからざるも若し後者に基くとせば錠剤中のビタミンB₁の安定性に關し幾分の疑惑を抱かざるを得ず。此點に就ては今後研討の必要あり。

3. 錠剤は表に見るが如く共1箇重量相當區々たるを以て1錠中のB₁含量を以て品質の優劣を論ずる時は些か意に満たざるものあり、依て第4表第3欄の値より錠剤を粉末となしたる場合のg當りB₁含量を算出し第6欄に總括することとせり。

本數値も一見甚だ動搖あり、即ち低きは數rより高き數1000rに及ぶ。

而て試料に標示したる原料及成分には前出第2表に掲ぐる如く米胚芽、糖及酵母等ありて今其B₁含量(r/g)を余等の經驗並びに文献に徴するに次の如し。

米胚芽(但藥用に供する原料品) 30~100

米 糖 (") 10~30

酵 母 (") 30~150

之等原料中のB₁量には勿論相當の動搖あり殊に酵母に至りては種と培養方法により其差異甚しきを見るべきも假りに今此値を採用し且試料の原料及成分に關する標示を正しとせむかg當り少くも20r以下の製品あるが如きは許容し得ざる所にして又恐らくg當り數百rと云ふが如き試料はB₁結晶の添加又は特殊のB₁濃縮操作を経て始めて製出し得べしと思推せらる(最近の文献によれば特殊培地に發育せしめたる酵母又甚だ多量のB₁を含有すと云はる)今第4表中の高含量試料を此觀點より再檢討するに次の如し。

試料番號	r/g	原 料 成 分
1	283	B ₁ の特殊濃縮操作により製す
11	580	B ₁ 結晶を使用す
13	280	
14	2680	
15	276	
10	273	酵 母
17	950	
3	2890	不 明
4	285	
29	1112	

上表中原料不詳の3及29の兩試料は明白にB₁結晶を利用し居り酵母を使用すと云ふ10及17試料も又結晶を添加し居るの疑あるものにして斯く上表の内容を總括すれば前述の推論は恐ら

く正鵠を得たるものと考へ得べし。

4. 第3判定は最大用量(錠數)中 600 γ の B₁ を含むべしとの所論に基きたるも合格するもの僅に6種を出でざりき、前報に既述せる如く 600 γ の B₁ は須らく最少用量中に確保すべきものにして上述の試料に關し此點再検討すれば第15號(1日3錠を最少とす)を除き合格品は5種となる。

5. 錠劑の大きさを均一化せば服用の便と資材の節減に對し必ずや資する所あるべし、勿論其決定に關しては異論少からざる可きも今回の試料中に於て服用に便なりと認められたるものは次の如し。

小型 直徑約 0.7 cm 厚み(最大值)約 0.4 cm (治療用錠劑として採用)

大型 直徑約 0.85 cm 厚み(最大值)約 0.45 cm (豫防用錠劑として採用)

第14號及第8號は各々其一例なり。

6. 錠の重量も相當動搖す、抑も錠の重量は大きさ及製劑原料の密度に關聯するものにして今其標準寸法を5.の如く定め之に本調査試料に於て最頻出する原料密度(計算に據れば1.0内外のものを最多とす、尤も此値は實際値より幾分小なるべし)を乗すれば標準重量は1箇に付小型約0.15g 大型約0.24g となる

7. 1日服用錠數は試料の處方に據るに之又甚だ變動し其値1日數錠より數十錠に及び後者の如き處方としての價値を疑はしむるに充分なり、余等としては1日最大服用錠數を普通錠程度に止めたと希望す。

8. 以上5.より7.に至る考察内容に準じ之より錠劑原料のビタミン B₁ 含量を算出せむ。即ち、

(I) 錠劑1箇の重量を0.15g及0.24gとす。

(II) 1日最大服用錠數を普通6錠とす。

(III) ビタミン B₁ の投與量を豫防用として600 γ /日、治療用として1~3mgと暫定す。

以上の3假定の下に算出を行へば次の如くなる。

$$\frac{600}{0.24 \times 6} \div 420 \gamma/g \quad \text{即ち} \quad \frac{600}{6} = 100 \gamma/\text{錠} \quad (\text{豫防用})$$

$$\frac{3000}{0.15 \times 6} \div 3330 \gamma/g \quad \text{即ち} \quad \frac{3000}{6} = 500 \gamma/\text{錠} \quad (\text{治療用})$$

而て其用法例は次の如くするを可とす。

豫防用 1日6錠

攝取量 600 γ

治療用 1日2~6錠

攝取量 1~3mg

即ち本錠劑の原料は豫防用として少く共 420 γ /g、治療用として少く共 3330 γ /g の B₁ を含有せずんば非ず。

9. 8.の結論に相當する治療用錠劑の實例は第3、第14の各試料にして何れも結晶製品なり、斯かる B₁ 含量を満足する爲には結晶に依らざるべからざるは夙に明白なり。

次に豫防用の基準に近きものには1、4、11、13、15及17號等あり、何れも天然 B₁ 給源に結晶を添加し又は特殊濃縮操作を施したる製品にして此種製品の B₁ 含量を保持せん爲めには上同様結晶添加又は濃縮操作の要あるを窺はしむ。

10. 9.に於て既に市販品中に B₁ 含量に關しては8.の結論を滿すものあるを知れるが之等製品は

更に上述の 5, 6, 及 7 の條件に照合するも概ね満足す可きものにして或は其 1 錠含量を高め又は 1 錠の大きさ, 重量, 1 日服用量を夫々調整する時各々の使用目的に充分適ふものたらしめ得べし。

第5章 總 括 並 結 言

本調査の成績に據れば錠劑中にはその B₁ 含量甚だ低劣なるものと可成優良なるものと兩々相存せり, 之を製劑技術方面より觀るに其原因は全く原料に在るものと見做し得, 依て B₁ 含量を高めんと欲せば B₁ 結晶の添加濃縮操作の實施等原料中の B₁ 量を向上せしむる方途を講ずる外なかるべし。

次に錠劑は其形狀, 處方量に於て甚だ雜多なり, 須らく之を是正し合理化するの必要を認め考察中に於て若干觸るる所ありたり。

何れにもせよ錠劑はビタミン B₁ 劑として最も大衆に親昵なるを以て將來此點より觀じ缺陷なき製品の製出に一層の考慮を拂はずんば非ず。

昭和 18 年 6 月

第 2 表

試料 番號	製造封緘 年月日	原 料 及 成 分	説明書の 有 無	含 量 檢 定 施行の有無	B ₁ 標記含 量(γ/錠)	錠の直径 (cm)	錠の厚み (cm)	平均重量 (g)	1 日用量 (錠)
1	呈示セズ	米胚芽よりの吸着品	有	無	呈示セズ	0.98	0.42	0.32	9
2	16, 11	米 糠 ?	"	"	"	1.1	0.54	0.53	6
3	呈示セズ	呈示セズ	無	"	1000	0.65	0.33	0.12	呈示セズ
4	"	"	"	"	呈示セズ	1.1	0.5	0.35	"
5	"	米胚芽 B ₁ 結晶	有	"	"	0.9	0.46	0.27	9
6	17, 1, 13	米胚芽	"	"	"	0.95	0.43	0.27	20
7	呈示セズ	米 糠	"	"	"	0.82	0.5	0.25	20~40
8	16, 5, 28	米胚芽	"	"	"	0.83	0.45	0.26	16~24
9	呈示セズ	酵 母	"	"	"	0.92	0.45	0.3	3~5
10	16, 12	"	"	"	60	0.85	0.5	0.25	9~15
11	16, 12, 20	B ₁ 結晶	"	"	135	0.83	0.4	0.25	呈示セズ
12	"	呈示セズ	無	"	呈示セズ	0.8	0.5	0.25	6~8
13	16, 3, 10	酵 母 B ₁ 結晶	有	"	125	1.0	0.5	0.35	6~12
14	17, 2, 19	B ₁ 結晶	"	"	500	0.68	0.4	0.16	2~6
15	17, 1, 5	酵 母 B ₁ 結晶	"	"	250	1.15	0.45	0.35	3~9
16	17, 1, 9	呈示セズ	無	"	1000	0.98	0.4	0.35	呈示セズ
17	呈示セズ	酵 母	有	"	100	0.75	0.28	0.11	10~20
18	"	呈示セズ	"	"	呈示セズ	0.92	0.45	0.31	15

19	呈示セス	酵 母	"	"	呈示セズ	0.8	0.4	0.25	12~24
20	"	米 胚 芽	"	"	"	0.65	0.33	0.12	30~60
21	17, 4, 5	B ₁ 結 晶	"	"	27	1.1	0.43	0.33	9~15
22	17, 4, 8	呈示セズ	無	"	100	1.0	0.5	0.30	3~9
23	17, 5, 26	酵 母	有	"	呈示セズ	0.7	0.35	0.12	30~60
24	17, 5, 28	"	"	"	"	0.7	0.33	0.12	30~60
25	17, 4, 8	植物胚芽	"	"	"	0.95	0.31	0.31	9~15
26	16, 1, 12	米 糠	"	施行ス	粉末 1g 中 250	1.0	0.42	0.26	15
27	16, 11, 15	呈示セズ	無	無	呈示セズ	0.96	0.5	0.33	12~18
28	16, 8, 20	米 胚 芽	有	"	"	0.85	0.54	0.22	12~24
29	16, 12, 20	呈示セズ	無	"	"	0.67	0.45	0.15	呈示セス

第 3 表

試料 番號	色 調	臭 氣	味	備 考
1	類 褐 色	糖、胚 芽 臭	甘 味	
2	灰 褐 色	酵 母 臭	酵母又ハ糖味	
3	白 色	無 臭	微 甘 味	
4	暗 褐 色	酵 母 臭	酵 母 味	濕氣ヲ帶ブ
5	白 色	胚 芽 臭	無 味	
6	類 褐 色	無 臭	苦 味	
7	灰 褐 色	糖 臭	無 味	
8	黄 褐 色	胚芽臭及糖臭	胚芽又ハ糖味	
9	灰 黄 色	酵 母 臭	酵 母 味	
10	灰 色	酵 母 臭	"	
11	白 色	無 臭	苦 味	
12	類 白 色	"	"	
13	灰 褐 色	芳 香 ア リ	酵 母 味	
14	白 色	B ₁ 臭	甘 味	
15	暗 褐 色	酵 母 臭	胚 芽 味	濕氣ヲ帶ブ
16	淡 黄 褐 色	無 臭	甘味且 B ₁ 味	
17	白 色	酵 母 臭	酵 母 味	
18	類 黄 色	無 臭	甘 味	
19	灰 黄 色	酵 母 臭	酵 母 味	
20	灰 褐 色	胚 芽 臭	甘 味	
21	黄 褐 色	芳 香 ア リ	"	壞レヤスシ
22	"	"	"	"

23	灰 褐 色	〃 (酵母様)	苦	味	
24	〃	〃 (酵母様)	〃	〃	
25	類 白 色	胚 芽 臭	甘	味	
26	黄 色	糠 臭	糠	味	
27	灰 黄 色	胚 芽 臭	苦	味	
28	褐 色	胚 芽 臭	〃	〃	壞レヤスシ
29	白 色	無 臭	微	味	郵送ノ場ハ破損

第 4 表

試料 番號	B ₁ 標記含 量(γ/錠)	實 含 量 (γ/錠)	1 日最大 用 量 (錠數)	1 日最大 投 與 量 (γ)	實 含 量 (γ/g)	判 定 數			總 判 定
						第 1	第 2	第 3	
1	呈示セズ	91	9	819	283	不 可	不 明	可	不 可
2	〃	73	6	438	140	〃	〃	不 可	〃
3	1000	995	呈示セズ	不明	2890	可	可	不 明	〃
4	呈示セズ	98	〃	〃	285	不 可	不 明	〃	〃
5	〃	11	9	99	40	〃	〃	不 可	〃
6	〃	1	20	20	3	〃	〃	〃	〃
7	〃	2	40	80	7	〃	〃	〃	〃
8	〃	14	24	336	52	〃	〃	〃	〃
9	〃	11	呈示セズ	不明	36	〃	〃	〃	〃
10	60	68	15	1020	273	可	可	可	可
11	125	145	呈示セズ	不明	580	〃	〃	不 明	不 可
12	呈示セズ	33	8	264	132	不 可	不 明	不 可	〃
13	125 以上	100	12	1200	280	可	不 可	可	〃
14	500	425	6	2550	2680	〃	〃	〃	〃
15	250	95	9	855	276	〃	〃	〃	〃
16	500	273	呈示セズ	不明	790	〃	〃	不 明	〃
17	100	104	20	2080	950	〃	可	可	可
18	呈示セズ	18	15	270	58	不 可	不 明	不 可	不 可
19	〃	0.5	24	12	2	〃	〃	〃	〃
20	〃	1	60	60	9	〃	〃	〃	〃
21	27	26	15	416	78	可	可	〃	〃
22	100	18	9	162	60	〃	不 可	〃	〃
23	呈示セズ	1	60	60	8	不 可	不 明	〃	〃
24	〃	1	60	60	8	〃	〃	〃	〃
25	〃	5	15	75	14	〃	〃	〃	〃
26	原粉未 1g 中 250	7	15	105	27	可	不 可	〃	〃
27	呈示セズ	4	13	72	11	不 可	不 明	〃	〃
28	〃	14	24	336	63	〃	〃	〃	〃
29	〃	166	呈示セズ	不明	1112	〃	〃	不 明	〃

余等は本報告を提出するに方り終始御懇篤なる御指導を賜はり、重ねて本稿の御校閲を辱ふしたる松尾所長と深謝し併せて試料の蒐集並關係諸件の調査に絶大なる御援助を寄せられたる厚生省及各府縣關係官廳諸官に對し深甚なる謝意を表するものなり。

鑛泉の觸媒作用に關する研究 (第 8 報)

修善寺温泉の觸媒作用に就て

技 師 服部 安藏 技 手 武田 義道 助 手 松本 泰三

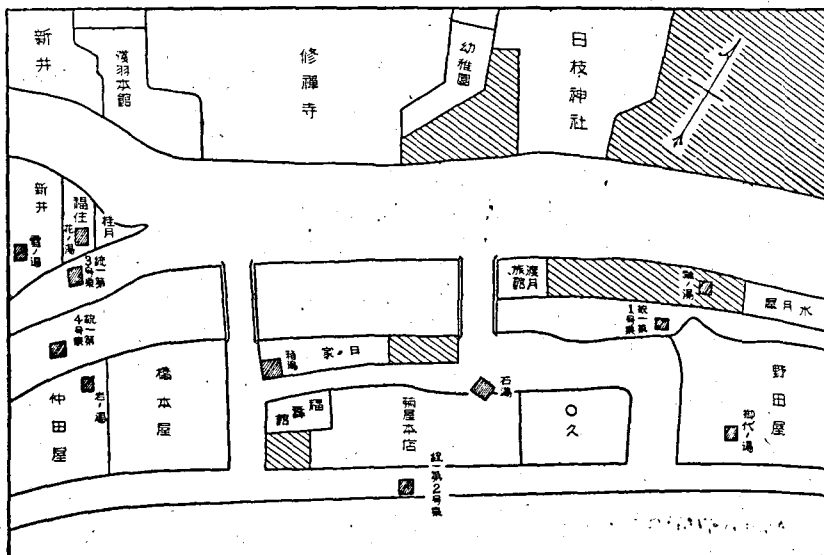
内 容 概 説

修善寺温泉の觸媒作用を試験の結果機械揚水泉は自然湧出泉に比し其の觸媒能力微弱なるを以て濫掘のため水位の低下による自然湧出泉の減少は直ちに當該源泉の觸媒能力の減弱を意味するを以て温泉の療養效果保持上自然湧出泉の保護の極めて重要視すべきを痛感せり

1. 緒 言

修善寺温泉は當所に於て明治 14 年以來約 8 ケ所の源泉に就きて施行せる分析成績存するも源泉に比較的著しき變遷ありて其の過半は湧出停止するに至れり 夫等の中に著名なるものを挙げれば河原の湯、眞湯、獨鈷の湯は廢湯となり稚子の湯は湧出量僅少にして殆ど使用に堪へず從來自然に湧出したる石湯及箱湯は近年機械揚水によりて使用に供せらるゝ状態なり 之等の源泉は從來の分析成績に徴すれば孰れも鑛水 1kg 中主成分として食鹽 0.5g 前後を含有し弱食鹽泉に屬す

余等は之等の源泉の觸媒作用を検するに當り其の選定條件として自然湧出泉たると共に 傳統的特效顯著なるもの及び大衆の利用に供せらるゝこと等の諸點に特に留意せり其の結果 自然湧出泉として現在完全なるものは瀧の湯 1 箇所にして其他御代の 湯は 自然湧出泉なるも水位低き爲め 1 馬力



の電動機を用ひて揚水し雪の湯は 1 馬力箱湯岩の湯花の湯及石湯は孰れも 1/4 馬力の電動機を用ひて揚水し浴用に使用せり

叙上の源泉を傳説的特效の點より看るに瀧の湯及岩湯は胃腸病に 箱湯は腫物胃腸病及神經痛に又石湯は神經痛疝氣に特效あり御代の湯は溫まりの湯と稱せらる之等の源泉中石湯は現存する 唯一の古き歴史的共同浴場なり。

各源泉の配置圖を示せば前記の如し。

2. 試 験 成 績

觸媒作用の定性的鑑識法としては既報の方法に基き直接源泉にて採酌せる新鮮鑛水に就き フェノールフタリン反應、ホルムアルドオキシム反應、クレンケ反應を検し次でカメレオン滴定法による觸媒性物質の H_2O_2 分解能力を試験せり。尚ほ源泉に就き觸媒作用に直接關係を有する pH, Fe^{++} Mn^{++} 及 CO_2 を試験し之を附記せり。其成績次の如し。

泉 名	フェノールフタリン反應		ホルムアルドオキシム反應	マンチゲン反應	クレンケ反應	pH	Fe^{++}	Mn^{++}	CO_2
	オキシダゼ反應	パーオキシダーゼ反應							
瀧 の 湯	—	+(極微)	+(極微)	—	—	7.50	0.000448	0.00011	0.00176
御 代 の 湯	—	+(同上)	—	—	—	7.35	0.000448	—	0.00264
石 の 湯	—	+(同上)	+(極微)	—	—	7.30	0.000448	0.00022	0.00352
花 の 湯	—	+(同上)	—	—	—	7.30	0.001344	—	0.00352
岩 の 湯	—	+(同上)	—	—	—	7.30	0.000448	—	0.00352
箱 の 湯	—	+(同上)	—	—	—	7.30	0.000448	—	0.00352
雪 の 湯	—	+(同上)	—	—	—	7.30	0.000448	—	0.00352

採酌直後の檢水に就きて施行せるカメレオン滴定法に依る H_2O_2 分解能力試験成績次の如し

泉 名	泉 温	試験着手後の経過時間(分) (t)	H_2O_2 分 解 能 力 試 験					
			最 初 の H_2O_2 量 (a)	t 時間後の残存 H_2O_2 量 (a-x)	同 左 の % 量	t 時間中に分解せる H_2O_2 % 量	t 時間中に分解せる H_2O_2 % 量	一次反應速度 恒 數 (K10 ³)
瀧 の 湯	62.8°	0	17.80	17.80	100.00	0	0	0
		30		17.80	100.00	0	0	0
		60		17.10	96.07	3.93	3.93	0.290
		120		16.70	93.82	2.25	6.18	0.231
		180		16.30	91.57	2.25	8.43	0.212
		240		16.10	90.45	1.12	9.55	0.182

御代の湯	51.5°	0	17.70	17.70	100.00	0	0	0
		30		17.60	99.44	0.56	0.56	0.083
		60		17.50	98.87	0.57	1.13	0.083
		120		16.90	95.48	3.39	4.52	0.168
		180		16.49	93.16	2.32	6.84	0.171
		240		16.14	91.19	1.97	8.81	0.172
石湯	54.0°	0	17.30	17.30	100.00	0	0	0
		30		17.20	99.42	0.58	0.58	0.083
		60		17.20	99.42	0	0.58	0.042
		120		16.70	96.53	2.89	3.47	0.128
		180		16.50	95.38	1.15	4.62	0.114
		240		16.26	93.99	1.39	6.01	0.112
花の湯	51.0°	0	17.40	17.40	100.00	0	0	0
		30		17.20	98.85	1.15	1.15	0.167
		60		16.90	97.13	1.72	2.87	0.210
		120		16.60	95.40	1.73	4.60	0.170
		180		16.40	94.25	1.15	5.75	0.143
		240		16.30	93.68	0.57	6.32	0.118
岩の湯	51.2°	0	17.50	17.50	100.00	0	0	0
		30		17.40	99.43	0.57	0.57	0.083
		60		17.40	99.43	0	0.57	0.042
		120		17.00	97.14	2.29	2.86	0.105
		180		16.80	96.00	1.14	4.00	0.098
		240		16.70	95.42	0.58	4.58	0.085
箱湯	57.5°	0	17.10	17.10	100.00	0	0	0
		30		17.10	100.00	0	0	0
		60		17.00	99.42	0.58	0.58	0.043
		120		16.70	97.66	1.76	2.34	0.086
		180		16.50	96.49	1.17	3.51	0.086
		240		16.40	95.51	0.58	4.09	0.076
雪の湯	63.2°	0	17.80	17.80	100.00	0	0	0
		30		17.70	99.44	0.56	0.56	0.08
		60		17.70	99.44	0.56	0.56	0.04
		120		17.70	99.44	0.56	0.56	0

次に近年新に掘鑿せられたる 4 箇の鑛泉の定量試験を施行し其の觸媒作用試験に著手し僅に呈色反應試験の完了を見たるのみにして揚水機械の故障の爲め H_2O_2 分解能力の試験不可能に陥り爾來電力節約等のため遂に再試の機會を失し遂に無期延期の罷むを得ざるに到りたるを以て其の完結を他日に期し茲に現在迄の成績を取纏めて一應報告することとせり

3. 鑛泉に就きて施行せる定量試験成績

源泉に就き現地に於て施行せる定量試験成績次の如し

	統 一 第 1 號 泉
源 泉 位 置	静岡縣田方郡修善寺町修善寺字温泉場 918 番地の 2 の 1
鑛 泉 の 深 さ	128 間
揚水能力 (24 時間)	約 1555 hl
泉 温	48.5° (29.5°)
性 状	蛋白石濁, 微弱アルカリ性
比 重 (15°)	1.0
pH (比 色 法)	7.80
比 電 導 度 (18°)	0.002137
氷 點	-0.06°

イオン表

鑛水中の成分並分量

	カチオン			
	グ ラ ム	イオン濃度 %	ミリバル (ミリモル)	ミリバル %
K ⁺	0.004502	0.80	0.1151	1.27
Na ⁺	0.1515	26.79	6.587	72.61
Ca ⁺⁺	0.03507	6.20	1.750	19.29
Mg ⁺⁺	0.005492	0.97	0.4516	4.98
Fe ⁺⁺	0.000448	0.08	0.01605	0.18
Mn ⁺⁺	—	—	—	—
Al ⁺⁺⁺	0.001368	0.24	0.1514 9.071	1.67 100.00

アニオン

NO ₃ [']	—	—	—	—
Cl [']	0.1950	34.45	5.499	60.64
SO ₄ ^{''}	0.1688	29.84	3.514	38.72
HCO ₃ [']	0.003548	0.63	0.05815	0.64
	0.5657	100.00	9.071	100.00
HBO ₂	0.0030	—	0.06846	—
H ₂ SiO ₃	0.06494	—	0.8318	—
	0.6336	—	0.9003	—
CO ₂	痕 跡	—	—	—

鹽類表

KCl	0.008582			
NaCl	0.3141			
Na ₂ SO ₄	0.08547			
CaSO ₄	0.1191			
MgSO ₄	0.02465			
Ca(HCO ₃) ₂	—			
Mg(HCO ₃) ₂	0.00308			
Fe(HCO ₃) ₂	0.001427			
Mn(HCO ₃) ₂	—			
Al ₂ (SO ₄) ₃	0.00864			
HBO ₂	0.0030			
H ₂ SiO ₃	0.06494			
	0.6336			
CO ₂	—			
泉 質	單 純 溫 泉	(緩和性低張溫泉)		

	統 一 第 2 號 泉
源 泉 位 置	静岡県田方郡修善寺町修善寺宇温泉場 924 番地の 1
鑿 泉 の 深 さ	60 間
揚水能力 (24 時間)	約 3110 hl
泉 温	67.8° (30.5°)
性 状	殆ど無色澄明, 微弱アルカリ性
比 重 (15°)	1.0
pH (比 色 法)	7.80
比 電 導 度 (18°)	0.002868
水 點	-0.09°

イオン表 録水 1 kg 中の成分分量

	グラム	イオン濃度 %	ミリバル (ミリモル)	ミリバル %
K ⁺	0.01093	1.13	0.2795	1.83
Na ⁺	0.2534	26.24	11.02	72.25
Ca ⁺⁺	0.0565	5.85	2.820	18.49
Mg ⁺⁺	0.008336	0.86	0.6855	4.49
Fe ⁺⁺	0.000224	0.02	0.008023	0.05
Mn ⁺⁺	—	—	—	—
Al ⁺⁺⁺	0.003977	0.003977	0.4403	2.89
			15.25	100.00

アニオン

NO ₃ '	痕 跡	—	—	—
Cl'	0.3174	32.87	8.951	58.67
SO ₄ ''	0.2576	26.68	5.363	35.17
HCO ₃ '	0.05731	5.94	0.9393	6.16
	<u>0.9657</u>	<u>100.00</u>	<u>15.25</u>	<u>100.00</u>
HBO ₂	0.0060	—	0.1369	—
H ₂ SiO ₃	0.1112	—	1.424	—
	<u>1.083</u>	—	<u>1.561</u>	—
CO ₂	痕 跡	—	—	—

鹽 類 表

KCl	0.2080			
NaCl	0.5069			
Na ₂ SO ₄	0.1668			
CaSO ₄	0.1752			
MgSO ₄	—			
Ca(HCO ₃) ₂	0.01192			
Mg(HCO ₃) ₂	0.05016			
Fe(HCO ₃) ₂	0.000713			
Mn(HCO ₃) ₂	—			
Al ₂ (SO ₄) ₃	0.02513			
HBO ₂	0.0060			
H ₂ SiO ₃	0.1112			
	<u>1.083</u>			
CO ₂	—			
泉 質	弱 食 鹽 泉	(緩和性低張温泉)		

	統 一 第 3 號 泉
源 泉 位 置	静岡縣田方部修善寺町修善寺字温泉場 973 番地の 2
鑿 泉 の 深 さ	49 間
揚水能力 (24 時間)	約 3654 hl
泉 温	68.8° (21.5°)
性 状	淡黄色, 微濁, 微弱アルカリ性
比 重 (15°)	1.0
pH (比 色 法)	7.20
比 電 導 度 (18°)	0.002795
氷 點	-0.09°

イオン表

鍍水 1 kg 中の成分並分量

カチオン				
	グラム	イオン濃度 %	ミリバール (ミリモル)	ミリバール %
K ⁺	0.01608	1.56	0.4113	2.58
Na ⁺	0.2775	27.00	12.07	75.78
Ca ⁺⁺	0.04722	4.59	2.357	14.79
Mg ⁺⁺	0.01009	0.98	0.8298	5.21
Fe ⁺⁺	0.00224	0.22	0.08023	0.50
Mn ⁺⁺	0.00011	0.01	0.004005	0.03
Al ⁺⁺⁺	0.0016	0.16	0.1771	1.11
			15.93	100.00

アニオン

	痕 跡	—	—	—
NO ₃ ⁻	0.3156	30.69	8.90	55.88
Cl ⁻	0.2634	25.62	5.484	34.42
SO ₄ ⁼⁼	0.09429	9.17	1.545	9.70
HCO ₃ ⁻	1.028	100.00	15.93	100.00
HBO ₂	0.0080	—	0.1826	—
H ₂ SiO ₃	0.09428	—	1.208	—
CO ₂	1.130	—	1.391	—
	0.009558	—	0.2171	—
	1.140	—	1.608	—

鹽類表

KCl	0.03067			
NaCl	0.4962			
Na ₂ SO ₄	0.2544			
CaSO ₄	0.1175			
MgSO ₄	—			
Ca(HCO ₃) ₂	0.05117			
Mg(HCO ₃) ₂	0.06072			
Fe(HCO ₃) ₂	0.007135			
Mn(HCO ₃) ₂	0.000354			
Al ₂ (SO ₄) ₃	0.01011			
HBO ₂	0.0080			
H ₂ SiO ₃	0.09428			
	1.130			
CO ₂	0.009558			
	1.140			

泉 質 弱 食 鹽 泉 (緩和性低張温泉)

統 一 第 4 號 泉	
源 泉 位 置	静岡県田方郡修善寺町修善寺字温泉場 970 番地
鑿 泉 の 深 さ	39 間
揚水能力 (24 時間)	約 7776 hl
泉 温	70.5° (21.5°)
性 状	蛋白石濁, 微弱アルカリ性
比 重 (15°)	1.0
pH (比 色 法)	7.40
比 電 導 度 (18°)	0.002946
氷 點	-0.09°

イオン表

鍍水 1 kg 中の成分分量

	カチオン グ ラ ム	イオン濃度		
		%	ミリバル (ミリモル)	ミリバル %
K ⁺	0.01544	1.64	0.3949	2.38
Na ⁺	0.2776	26.30	12.07	72.91
Ca ⁺⁺	0.05507	5.22	2.749	16.60
Mg ⁺⁺	0.01009	0.96	0.8298	5.01
Fe ⁺⁺	0.000896	0.08	0.3209	0.19
Mn ⁺⁺	0.00044	0.04	0.01602	0.10
Al ⁺⁺	0.00421	0.40	0.4661	2.81
			16.56	100.00

アニオン

NO ₃ [']	痕 跡	—	—	—
Cl [']	0.3369	31.91	9.501	57.38
SO ₄ [']	0.2799	26.52	5.827	35.19
HCO ₃ [']	0.07504	7.11	1.236	7.43
	1.056	100.00	16.56	100.00
HBO ₂	0.0080	—	0.1826	—
H ₂ S ₂ O ₃	0.1114	—	1.427	—
	1.175	—	1.610	—
CO ₂	0.003823	—	0.08689	—
	1.179	—	1.697	—

鹽 類 表

KCl	0.02944			
NaCl	0.5323			
Na ₂ SO ₄	0.2106			

CaSO ₄	0.1632			
MgSO ₄	—			
Ca(HCO ₃) ₂	0.02853			
Mg(HCO ₃) ₂	0.06072			
Fe(HCO ₃) ₂	0.002854			
Mn(HCO ₃) ₂	0.001417			
Al ₂ (SO ₄) ₃	0.0266			
HBO ₂	0.0080			
H ₂ SiO ₃	0.1114			
	1.175			
CO ₂	0.003823			
	1.179			

泉 質 弱 食 鹽 泉 (緩和性低張温泉)

前記試験成績を看るに統一第 1 號泉は固形成分總量 0.6336 g にして單純温泉に屬し從來の分析成績に於ける食鹽泉に徴し異例と認むべく其他第 2, 第 3 及第 4 號泉は固形成分總量大約 1.083 g 乃至 1.179 g の範囲内に在りて弱食鹽泉に屬し其泉質は大體に於て夫々相類似するも仔細に之を觀察するときは第 1 號泉より第 4 號泉に至る順序に成分的に濃厚となる傾向を示し特に觸媒作用に密接なる關係を有する Mn⁺⁺ に於ては第 1 號及第 2 號泉に於ては之を検出し得ざる第 3 號泉に在りては重碳酸亞酸化マンガンとして檢水 1 kg 中 0.354 mg 又第 4 號泉に在りては 1.417 mg を示せり次に遊離炭酸に於ても第 1 號泉及第 2 號泉は痕跡程度に過ぎず共に pH 7.80 なるに對し第 3 號泉は遊離炭酸の含量特に大にして檢水 1 kg 中 9.558 mg, pH 7.20 を示し第 4 號泉は遊離炭酸の含量 3.823 mg にして pH 7.40 を示せり。

尙ほ第 3 號泉は Fe⁺⁺ の含量特に多くして檢水 1 kg 中重碳酸亞酸化鐵として 7.135 mg に達し其他の 3 泉は孰れも 2 mg 以下なり

前述の如く第 1 號泉より第 4 號泉に到る順序に成分の濃度を増大する原因に關しては輕々に結論を下すことは困難なるも外的條件として認めらる點は鑿泉の深さと濃度とは互に相反比例する事實にして甚だ興味ある現象を示せり。

4. 鑿泉の呈色反應試験成績

4 箇の鑿泉に就き施行せる呈色反應試験成績を一括して表示すれば次の如し。

泉 名	フェノールフタ リ ン 反 應		ホルムア ルドオキ シム反應	ベンチ ゲン反 應	クレン ケ反應	pH	Fe ⁺⁺	Mn ⁺⁺	CO ₂
	オキシダ ーゼ反應	パーオキシ ダーゼ反應							
統一第 1 號泉	+(極微)	—	—	—	—	7.80	0.000448	—	±
統一第 2 號泉	+(微)	—	—	—	—	7.80	0.000224	—	±
統一第 3 號泉	+(同上)	—	+(極微)	—	—	7.20	0.000224	0.00011	0.009558
統一第 4 號泉	+(同上)	—	+(同上)	—	—	7.40	0.000896	0.00044	0.003823

5. 試験成績に對する考察

前記試験成績に就きて考察するに呈色反應に於ては 4 種の鑿泉はフェノールフタリン反應中オキシダーゼ反應は共に陽性を示しホルムアルドオキシム反應は第 3 號泉及第 4 號泉共に陽性を示せり又其他のものに於てはフェノールフタリン反應中パーオキシダーゼ反應は孰れも陽性を示し 前記鑿泉に於て 4 種共オキシダーゼ反應陽性なるに對し反對の現象を呈せり、又ホルムアルドオキシム反應は Mn^{++} を含む第 3 號泉、第 4 號泉、瀧の湯及石湯は陽性を示し其他は全部陰性にしてベンチデン反應及クレンケ反應は共に陰性を示せり。

次に H_2O_2 分解能力試験成績を看るに自然湧出泉に屬する瀧の湯は最も強烈にして 240 分間に 9.55% の H_2O_2 を分解せり蓋し其の作用はアルカリ性に於ける Fe^{++} 及 Mn^{++} の共同作用に依るものと認め得べし又御代の湯は 240 分間に 8.81% の H_2O_2 を分解し其作用は主として Fe^{++} に依るものと認め得べし其他花の湯の 6.32%、岩の湯の 4.58% 及箱湯の 4.09% は其作用孰れも Fe^{++} に依るものと認め得べし。

雪の湯は Fe^{++} 、pH、 CO_2 の含量等の點より考ふれば箱湯及岩の湯等と略同等又は夫れ以上の作用を示すべき筈なるも事實に於ては 60 分間に僅に 0.56% の H_2O_2 を分解せるに過ぎず恐らくその原因は揚水機の構造上の缺陷或は源泉と浴槽との距離等に直接關係するものと思はれる。更にこの點は石湯に於ては一層痛切に感ぜらるゝところなり即ち本泉は Mn^{++} 及 Fe^{++} の含量等の外的條件或は從來の自然湧出狀態下に於ける傳説的特效等の點より類推するに最良の成績を示すべき理なるも事實は之に反し 240 分間に於ける H_2O_2 分解量は 6.01% にして花の湯にも稍々劣る成績を示したるはこれ亦機械揚水により觸媒性物質の破壊せられたることに原因するものと推定し得べし。

以上の成績を總覽するに伊豆地方の温泉の觸媒作用は 2, 3 のものを除きては比較的微弱にして 240 分間に於ける H_2O_2 分解量 2—3% 以下のもの大部分を占むるを以て修善寺温泉は全體として伊豆地方に於ける他の温泉群に比較して寧ろ優秀なる觸媒能力を有するものと見て可なるべし 尙ほ今次の試験に於て認められたるが如く鑿泉に依る水位低下のため自然湧出泉が次第に減少し機械揚水泉増加の傾向は伊豆地方の温泉に共通の現象にしてそのために今回の試験に於けるが如く明に觸媒能力の低下を認め得るのみならず瓦斯成分ラドンの逸散等に依りて所謂温泉の處女性を損し其効果を減損すること少からざるべきを以て自然湧出泉保護の爲め鑿泉濫掘防止對策を講ずることは刻下焦眉の急務と信するものなり。

本研究の費用は日本温泉協會學術部委員會援助金を以て支辦したり附記して謝意を表す。

引用文獻

- 1) 衛生試験所彙報 第 58 號, 73 頁, 昭和 17 年
 - 2) 同 上 第 53 號, 1 頁, 昭和 15 年
 - 3) 同 上 第 58 號, 93 頁, 昭和 17 年
- 昭和 18 年 7 月

Sulfanilamid 系化合物の Benzylsulfonsäure-Natrium

誘導體に就て

(實驗的化學療法研究 第12報)

技師 秋葉朝一郎 囑託 長 林 江 澤

1. 緒 論

Sulfanilamid 誘導體は一般に難溶性なり。之を水溶性になすと共に效果原化合物に劣らざるものを得んとする研究は 1937 年來各國に於て廣く試みられつゝある處なり。而して現在水溶性誘導體として市販化されたるものに、Dinatriumsalz der 4'-Sulfamidophenyl-1'-2-azo-7-acetylamino-1-oxynaphthalin-3-6-disulfonsäure 及 Dinatrium der p-(γ -Phenylpropylamino)-benzolsulfonamid- α - γ -disulfonsäure 並びに Natriumsalz der p-Aminobenzolsulfonacetamid の3種あるに過ぎず。

次に實驗報告として Rosenthal 等 (1937) は Sodium formaldehyde sulfoxylate を $-\text{NH}_2$ に結合したる Sodium sulfanilamide formaldehyde sulfoxylate が水溶性となるも效果は微弱なりと報告せり。

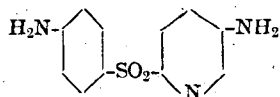
秋葉及風間²⁾ (昭 15) は Sulfanilamid を Formaldehyd 及 酸性亞硫酸「ソーダ」と縮合して $-\text{NH}_2$ に Methansulfonsäure-Na を導入せる化合物、即ち p-Sulfonamidbenzolaminomethansulfonsäure-Na 及び p-Sulfonamidbenzolaminodimethansulfonsäure-Na が水溶性となるも、溶連菌に對する效果は著しく減弱する事を報告せり。

余等は曩に Diaminophenylpyridylsulfon を Benzaldehyd 及び酸性亞硫酸「ソーダ」と縮合して $-\text{NH}_2$ に Benzylsulfonsäure-Na を導入せる化合物は水溶性となり、且つ肺炎双球菌並びに溶連菌に對する効果が殆んど減弱せざる事を報告せり。

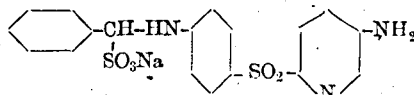
かくの如く Sulfanilamid に Sodium formaldehyde sulfoxylate 及び Methansulfonsäure-Na を導入せる化合物は、所期の目的を達成し得ざるに反し、Diaminophenylpyridylsulfon に Benzylsulfonsäure-Na を導入せる化合物のみが所期の目的を達成し得たるを以て、同様に Sulfanilamid 及び Sulfapyridin 等に Benzylsulfonsäure-Na を導入せば水溶性となり、且つ效果著しく減弱せざるならんかと思ひ、之を検討せんが爲本實驗を試みたり。

II. 検 體

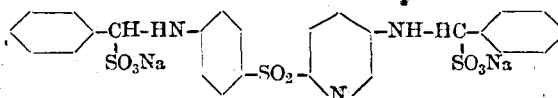
No. 1 4-Aminophenyl-5'-amino-2'-pyridylsulfon : (Diaminophenylpyridylsulfon 又は Py と略す)



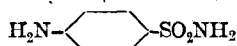
- No. 2 4-Aminophenyl-5'-amino-2'-pyridylsulfon-N⁴-monobenzylsulfonsäure-Na : (Py-mono' enzy-sulfonsäure-Na)



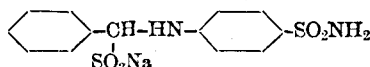
- No. 3 4-Aminophenyl-5'-amino-2'-pyridylsulfon-N⁴-N^{5'}-dibenzylsulfonsäure-Na : (Py-dibenzylsulfonsäure-Na)



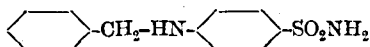
- No. 4 p-Aminobenzolsulfonamid : (Sulfanilamid)



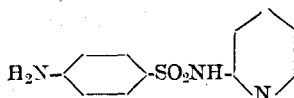
- No. 5 p-Aminobenzolsulfonamid-N⁴-benzylsulfonsäure-Na : (Sulfabenzylsulfonsäure-Na)



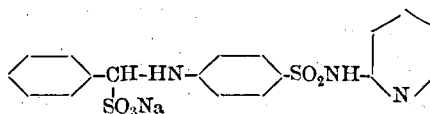
- No. 6 p-Benzylaminobenzolsulfonamid : (Benzylsulfanilamid)



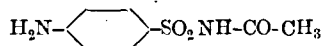
- No. 7 2-(p-Aminobenzolsulfonamid)-pyridin : (Sulfapyridin)



- No. 8 2-(p-Aminobenzolsulfonamid)-pyridin-N^{4'}-benzylsulfonsäure-Na : (Sulfapyridinbenzylsulfonsäure-Na)



- No. 9 p-Aminobenzolsulfonacetamid : (Sulfanilacetamid)



Diaminophenylpyridylsulfon, Py-monobenzylsulfonsäure-Na, Py-dibenzylsulfonsäure-Na, Sulfanilamid, Sulfabenzylsulfonsäure-Na, Benzylsulfanilamid, 及び Sulfapyridinbenzylsulfonsäure-Na は試製品, Sulfapyridin 及び Sulfanilacetamid は市販品を使用せり。

Ⅱ. 毒性試験

Α) 實驗方法

難溶性なる Diaminophenylpyridylsulfon, Sulfanilamid, Sulfapyridin 及び Sulfapyridinbenzylsulfonsäure-Na は 15% アラビヤゴム溶液にて乳劑となし, 其他の Benzylsulfonsäure-Na 誘導體は水溶性なるを以て水溶液となして, 生後 2—2½ ヶ月の成熟雄マウス體重 15 g のものを選びて, 経口 1 回投與により 10 日間その生死を観察して, マウス 1 群各 6—12 匹を使用し, 2/3 以上耐過生存せる最大量を耐量, 2/3 以上斃死せる最大量を致死量として測定せり。

B) 實驗成績

毒性試験の成績第 1 表の如し

第 1 表 マウス経口投與の毒性

檢 體	経口回投與量 mg pro 15 g Maus	致 死 量	耐 量
Py-Diaminophenylpyridylsulfon		40	20
Py-monobenzylsulfonsäure-Na		60	40
Py-dibenzylsulfonsäure-Na		100	80
Sulfanilamid		60	40
Sulfabenzylsulfonsäure-Na		80	60
Benzylsulfanilamid		>200	—
Sulfapyridin		>200	—
Sulfapyridin-benzylsulfonsäure-Na		40	20

Diaminophenylpyridylsulfon 及び其 Benzylsulfonsäure-Na 誘導體に就て見るに, 原化合物の致死量及耐量は夫々 40 mg 及 20 mg なるに對し, Py-monobenzylsulfonsäure-Na はやや毒性減じて 60 mg 及 40 mg となり, Benzylsulfonsäure-Na を 2 基導入せる Py-dibenzylsulfonsäure-Na は更に減弱して 100 mg, 80 mg なり。即ち Diaminophenylpyridylsulfon に Benzylsulfonsäure-Na を導入せる化合物の毒性減弱の度合は原化合物の約 1/1.5—1/4 なり。

Sulfanilamid と其 Benzylsulfonsäure-Na 化合物に於ては, 致死量及び耐量は夫々 Sulfanilamid は 60 mg 及 40 mg なるも Sulfabenzylsulfonsäure-Na は 80 mg 及 60 mg となりて約 1/1.5 に減弱し, 而して Benzylsulfanilamid は難溶性にして吸収不良なるため 200 mg 以上によく耐え一見毒性少きが如きも, 之れ眞の毒性を示すものと云ふことを得ず。

Sulfapyridin 及び Sulfapyridin-benzylsulfonsäure-Na に就ては, Sulfapyridin は 200 mg 以上に耐えるも, Sulfapyridinbenzylsulfonsäure-Na の致死量及耐量は夫々 40 mg, 20 mg なり。本 Sulfapyridinbenzylsulfonsäure-Na は 5% 以上の透明水溶液となすを得ざるも, 原化合物に比し著しく水溶性となり, 吸収良好となるため致死量及び耐量は原化合物に比し著しく小なり。

此事實は Sulfapyridin の眞の毒性は Sulfanilamid よりも強き事を示すものなり。

以上總體的に見るに Benzylsulfonsäure-Na を導入せる化合物は原化合物に比し幾分毒性減弱するものなりと云ふを得べし。

IV. 治療實驗

A) 實驗方法

肺炎双球菌 I 型 (當研究室保存株) 及び溶血性連鎖狀球菌 (當研究室保存株) を馬血清 Bouillon に 37°C 18 時間培養し, 之を普通 Bouillon にて肺炎菌は 100 萬倍 (10 M.L.D.), 溶連菌は 1 萬倍 (10 M.L.D.) に稀釋し, 其 0.2 c.c. を 體重 15—20 g の生後 2—2½ ヶ月成熟健康雄マウス

の腹腔内に接種感染せしめ、葡萄球菌は血液寒天斜面に 37°C 18 時間培養の菌を同じく普通 Bouillon にて稀釋し 1/500 mg (5 M.L.D. 0.2 c.c. 中に含有) をマウスの尾静脈内に接種感染せしめて、各菌とも感染 1 時間後に毒性試験の際と同じ檢體調製法により藥劑を第 1 回經口投與し、爾後毎日 1 回計 5 回 5 日間に亙りて投與を完了し、其生死を肺炎菌及溶連菌は 10 日間、葡萄菌は 20 日間觀察し夫々檢鏡又は培養に依り感染死なりや否やを検し、觀察終了後耐過生存せるマウス亦同じく菌の有無を検索せり。

治療効果の判定は主として余等の治效率に依れり。(小數點以下四捨五入)

B) 實驗成績

治療實驗の成績は夫々第 2, 3, 4 表に表示せり。

1) Diaminophenylpyridylsulfon 及其 Benzylsulfonsäure-Na 誘導體の肺炎菌 I 型に對する効果は、Diaminophenylpyridylsulfon 5 mg (治效率 77%) Monobenzylsulfonsäure-Na 化合物 10 mg (治效率 92%) Dibenzylsulfonsäure-Na 化合物 20 mg (治效率 83%) が夫々の最小治療量にして、毒性減弱の程度に應じて有效量増大するも何れも有效なり。

第 2 表 肺炎双球菌 I 型に對する効果

檢 體	經口 1 回投與量×回数 判定標準			20 mg×5			10 mg×5			5 mg×5		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
Py-Diaminophenylpyridylsulfon	—	—	—	19/20	4.0	96	5/10	6.3	77			
Py-monobenzylsulfonsäure-Na	9/10	6.5	96	7/10	7.7	92	0/10	2.5	11			
Py-dibenzylsulfonsäure-Na	7/10	5.3	83	1/10	3.3	28	—	—	—			
Sulfapyridin	7/10	3.0	75	9/10	4.0	93	1/10	3.6	31			
Sulfapyridinbenzylsulfonsäure-Na	—	—	—	9/10	1.0	90	1/10	2.9	24			
對 照				0/25	1.6	0						

註: 1) 肺炎菌 I 型 100 萬倍 (10 M.L.D.) 0.2 c.c. 腹腔内感染

2) 觀察期間 10 日間、耐過生存せるマウスには心血及腹腔液に菌を認めず。

3) a = $\frac{\text{生存獸數}}{\text{試獸總數}}$ b = 斃死獸平均生存日數 c = 治效率 (%)

第 3 表 溶血性連鎖狀球菌に對する効果

檢 體	經口 1 回投與量×回数 判定標準			20 mg×5			10 mg×5			5 mg×5		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
Sulfanilamid	9/10	1.0	90	10/10	—	100	5/5	—	100			
Sulfabenzylsulfonsäure-Na	10/10	—	100	10/10	—	100	6/10	8.5	93			
Benzylsulfanilamid	9/10	6.0	95	10/10	—	100	9/10	3.0	92			
對 照				0/20	1.5	0						

註: 1) 溶連菌 1 萬倍 (10 M.L.D.) 0.2 c.c. 腹腔内接種感染

2) 觀察期間 10 日間、耐過生存せるマウスの心血腹腔液より菌を認めず

3) a. b. c. 第 1 表に同じ

2) Sulfapyridin 及び其 Benzylsulfonsäure-Na 誘導體の肺炎菌 I 型に對する効果は第 2 表の如く、夫々 10 mg 投與にて治効率 93% 及び 90% なり。效果殆ど同等なりと稱すべし。

3) 溶連菌に對する Sulfanilamid, Sulfabenzylsulfonsäure-Na 及び Benzylsulfanilamid の効果は第 3 表の如く、いづれも顯著なる效果を示し、奏効度は殆んど同等なり。(5 mg にて治効率何れも 90% 以上)

4) 葡萄菌に對する Sulfanilamid 類は溶連菌に對する程の著効なきは既に幾多の文献あり。Sulfanilamid 及び其 Benzylsulfonsäure-Na 化合物並びに Sulfanilacetamid に就き、經口及皮下注射によりて其の效果を比較するに、各 3 者とも大差なきも Sulfanilacetamid はむしろ他 2 者に比し劣るが如し。(第 4 表參照)

第 4 表 葡萄狀球菌に對する效果

檢 體	藥劑投與法			經 口 投 與			皮 下 注 射		
	1 回投與量×回数			20 mg×5			10 mg×5		
	判定標準			a	b	c	a	b	c
Sulfanilamid	3/15	6.0	34	4/15	7.3	45	—	—	—
Sulfanilacetamid	3/15	5.2	30	1/15	4.0	12	2/15	3.9	18
Sulfabenzylsulfonsäure-Na	3/15	6.3	36	2/10	5.3	31	2/15	3.5	16
對 照				0/15	3.0	0			

註：1) 葡萄菌 1/500 mg (5 M.L.D) マウス尾靜脈内接種感染

2) 觀察期間 20 日間、

3) a. b. c. 第 1 表に同じ

V. 結 論

以上余等は Sulfanilamid, Sulfapyridin 及び Diaminophenylpyridylsulfon の Benzylsulfonsäure-Na 誘導體を以てマウス經口投與による毒性比較、並びに肺炎菌 I 型、溶連菌、葡萄菌感染マウスに對する治療效果を比較せるに、難溶性の原化合物に Benzylsulfonsäure-Na を導入する事に依り水溶性となす事を得、且つ其 Benzylsulfonsäure-Na 誘導體は夫々の原化合物に比し毒性は若干減弱し、而も治療效果に於ては殆んど減弱する事なく同等なり。

故に -NH₂ 基を有する難溶性の化學療法劑を水溶性となし、而も毒性は若干減弱するも治療效果の減弱せざる化合物を得んが爲には Benzylsulfonsäure-Na を -NH₂ 基に導入する事は合成化學上試むべき一方法ならんかと思ふ。

文 献

- 1) Rosenthal, Bauer a. Branham; Pub. Health Repts., 52 662, 1937.
- 2) 秋葉・風間; 衛生試験所彙報, 55, 59, 昭 15.
- 3) 秋葉・長林; 衛生試験所彙報, 60, 96, 昭 18.
- 4) 秋葉・長林; 衛生試験所彙報, 60, 101, 昭 18.

チフス性疾患の化學療法に關する研究 (其 2)

腸炎菌感染に對する Benzothiazol-, Benzyl-, Guanidin 竝に其他誘導體の效果に就て

(秋葉及協力者：實驗的化學療法研究 第13報)

囑託長 林 江 澤

I. 緒 論

曩に余等は腸炎菌 (*S. enteritidis*) 感染マウスに對する・Sulfanilamid 誘導體 11 種、即 Sulfanilamid, Sulfanilacetamid, Disulfanildimethylamid, Sulfapyridin, Sulfamethylthiazol, Sulfathiazol, Sulfaguanidin, Sulfamethyloxypyrimidin, Sulfadibrombenzol, Sulfatrichlorbenzol 及び Sulfathiocyanbenzol に就き治療效果を検討し、各檢體間に多少の優劣あるも、總體的に無處置對照群に比し感染マウスの死期を若干延長せしめ得たるのみにして、其感染死を救助し得ざりし事を報告せるが、其の後引續き系統的に種々の誘導體につき實驗せり。本報に於て Benzothiazol 誘導體 5 種、Benzyl 誘導體 6 種、Guanidin 誘導體 5 種、Thiuram 誘導體 2 種、Benzoyl 及び有機砒素化合物各 1 種、其他 2 種を合せて效果を検討せしを以て其概要を報告せんとす。

腸チフスの化學療法の實驗的研究に腸炎菌又はチフス菌を研究對象とする二方途あり。而して上記 2 種の菌の中いづれを研究對象とせる方法が、臨床的效果を推定するに妥當なりやは今後更に研究さるべき問題ならん。九大戸田教授は人癩の化學療法研究の目的に鼠癩の用ひ得べし事を提唱し、慶應小林教授は「感染と發症」の問題より腸炎菌によるマウスのチフス性疾患に主眼をおく意見の如し。傳研小島教授も同一見解のもの如く、其研究室より福見及平山²⁾の腸炎菌感染を以てするチフス性疾患の化學療法に關する業績あり。

Muir, Shamleffer & Jones (1940)⁵⁾ は約 1,000,000 個の腸炎菌をマウス腹腔内に注射して 7 日間に廿日鼠を斃す程度の感染に對し、Sulfamethylthiazol の經投與により其生存期間を相當延長せしめ得たりと稱し、Bornstein & Strauss (1941)⁴⁾ は Sulfaguanidin の *Salmonella* 屬菌各型に對する選擇的治效作用につき報告し、本劑は *S. typhi*, *S. paratyphi* A, *S. cholerae* suis には著明な發育阻止力あるも、*S. paratyphi* C, *S. abortus equi*, *S. sendai*, *S. gallinarum*, *S. muenster*, *S. newington* の發育阻止力は極めて僅微にして、更に *S. newport*, *S. paratyphi* B, *S. typhi* murium, *S. enteritidis* に對しては發育阻止力を認めずと稱し、且つかゝる *in vitro* の實驗に平行して動物實驗に依り效果の選擇性を檢せし所、*S. cholerae* suis 感染に對しては治效あるも、*S. typhi* murium, *S. enteritidis* 感染に對しては無効なるのみならずむしろ有害作用ありと報告せり。

本邦に於ては土屋及福見⁵⁾ (昭 14) は腸炎菌 10 M.L.D. 感染マウスに對し Therapol 及び Disepal は無効なりと稱し、福見及平山²⁾ (昭 17) は Sulfanilamid, Disulfanildimethylamid, Sulfapyridin, Sulfathiazol 及び Sulfaguanidin の 5 種につき實驗し、いづれも多少の死期延長あるのみにして殆ど無効なりと報告せり。

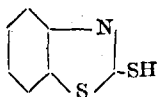
Ⅱ. 検 體

實驗に供せし化合物は下記の 22 種なり。其化學名竝に化學構造次の如し。

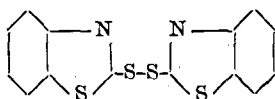
括弧内は慣用名又は略名を示す。

A) Benzothiazol 誘導體

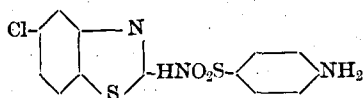
No. 1 Mercaptobenzothiazol : ゴム工業の加硫促進劑にして製品を再精製して供試。



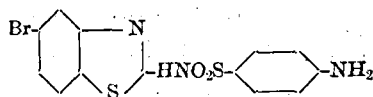
No. 2 Dibenzothiazoldisulfid : 同上再精製品供試。



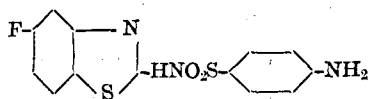
No. 3 2 (4'-Aminobenzolsulfonamid)-5-chlorbenzothiazol : (Sulfa-Cl-benzothiazol) 理研小山氏
試製品供試。



No. 4 2 (4'-Aminobenzolsulfonamid)-5-brombenzothiazol : (Sulfa-Br-benzothiazol) 理研小山氏
試製品供試。

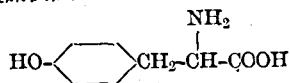


No. 5 2 (4'-Aminobenzolsulfonamid)-5-fluorbenzothiazol : (Sulfa-F-benzothiazol) 理研小山氏
製品供試。

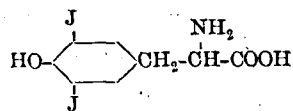


B) Benzyl 誘導體

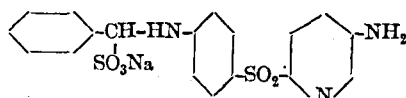
No. 6 Tyrosin : 武田化學製品供試。



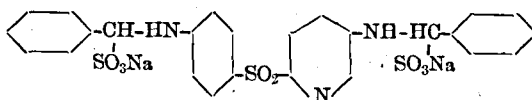
No. 7 Dijodtyrosin : 市販品供試。



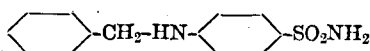
No. 8 4-Aminophenyl-5'-amino-2'-pyridylsulfon-N'-benzylsulfonsäure-Na : (Py-monobenzylsulfo-
nsäure-Na) 森澤博士試製品供試。



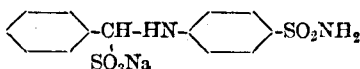
- No. 9 4-Aminophenyl-5'-amino-2'-pyridylsulfon-N⁴-N^{5'}-dibenzylsulfonsäure-Na : (Py-dibenzylsulfonsäure-Na) 森澤博士試製品.



- No.10 4-Benzylaminobenzolsulfonamid : (Benzylsulfanilamid) 試製品供試.

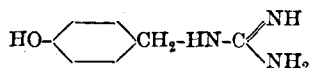


- No.11 4-Aminobenzolsulfonamid-N⁴-benzylsulfonsäure-Na : (Sulfabenzylsulfonsäure-Na) 試製品供試.

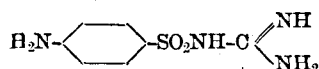


C) Guanidin 誘導體

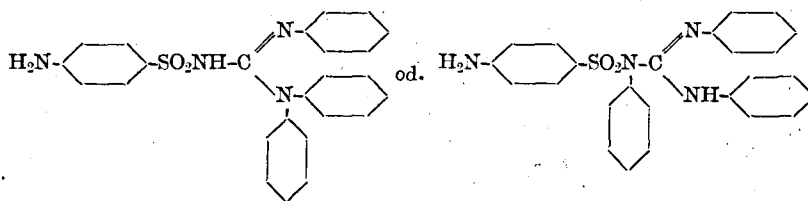
- No.12 4-Oxybenzylguanidin : 岡山醫大奥島教授より分與. 其鹽酸鹽を供試.



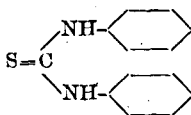
- No.13 4-Aminobenzolsulfonguanidin : (Sulfaguanidin) 市販品供試.



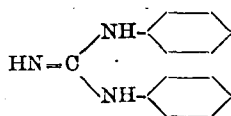
- No.14 4-Aminobenzolsulfontriphenylguanidin : (Sulfatriphenylguanidin) 慈大堀内博士試製品供試.



- No.15 Diphenylthioharnstoff : 加硫促進劑を再精製して供試.

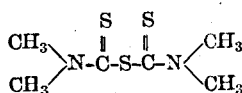


- No.16 Diphenylguanidin : 同上再精製品供試.

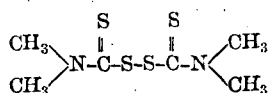


D) Thiuram, Benzyl- 其他の誘導體

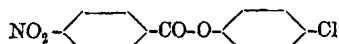
No.17 Tetramethylthiurammonosulfid: 同上



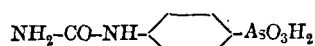
No.18 Tetramethylthiuramdisulfid: 同上.



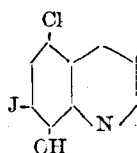
No.19 4-Nitrobenzoyl-4'-chlorphenol: (Nitrobenzoyl-Cl-phenol) 板井技師試製品供試.



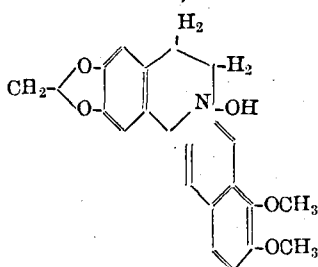
No.20 4-Carbaminobenzolarsinsäure: (Carbamisin) 市販品供試.



No.21 5-Chlor-7-jod-8-oxychinolin: (Chinofomium)



No.22 Berberin: 鹽酸鹽供試.



Ⅲ. 毒性試験

A. 實驗方法

- 1) 實驗動物は凡て體重 15g 生後約2ヶ月成熟雄健康マウスを選んで使用せり.
- 2) 檢體作成法; 水溶性の Py-monobenzylsulfonsäure-Na, Py-dibenzylsulfonsäure-Na, Sulfaben. yl-sulfonsäure-Na 及び p-Oxybenzylguanidin の4種は水溶液として, 其他の難溶性化合物は 10% 局方アラビヤゴム溶液に所要量を混じ, 充分乳鉢内にて研磨して 乳劑となしたり. 而して投與量を

可成り 0.2~0.5 c.c. に含まれる如く適當稀釋度の乳劑を作成せり。已むを得ざる場合のみ最大容量 1.0 c.c. を投與せり。20%以上の乳劑を作成するときは化合物速かに沈降するため、投與量不正確となるを以て 20% 1.0 c.c. を最大限となし、此量にて斃死せざるときは致死量又は耐量を 200 mg 以上 (>200 mg) となしたり。上記の原則を嚴守せるを以て 個々の化合物の稀釋度及投與量は省略す。

3) 上記水溶液又は乳劑を胃ゾンデにて マウス胃内に深く注入し、その經口 1 回投與にて急性中毒症状の有無及び生死を 10 日間觀察し、2/3 以上耐過生存せし最大量を耐量とし、2/3 以上斃死せる最小量を致死量と判定せり。

4) 投與量の間隔は比較的大量に耐ゆる場合は 10~20 mg となし、小量にて斃死するが如き化合物に就ては 1~5 mg 間隔となし致死量及び耐量を檢せり。

5) 各群のマウス数は毎回 3 匹とし、其成績を見て投與量を増減し、致死量及び耐量決定のために 2 回以上即ち 6 匹以上使用して其合算値をとれり。

第 1 表 マウス經口投與の毒性

番 號	檢 査 体	經口 1 回投與量mg 生存数/試獸數				致 死 量		耐 量	
						mg/15g マウス	mg/g	mg/15g マウス	mg/g
No. 1	Mercapto-benzothiazol	50 $\frac{1}{6}$	30 $\frac{2}{6}$	20 $\frac{4}{6}$	10 $\frac{6}{6}$	30	2.0	20	1.3
No. 2	Dibenzothiazol-disulfid	200 $\frac{5}{6}$	180 $\frac{6}{6}$	160 $\frac{6}{6}$	140 $\frac{3}{3}$	>200	>13.3	—	—
No. 3	Sulfa-Cl-benzothiazol	—	—	120 $\frac{3}{6}$	100 $\frac{4}{6}$	$\geq 120?$	$\geq 8.0?$	—	—
No. 4	Sulfa-Br-benzothiazol	—	—	150 $\frac{6}{6}$	100 $\frac{6}{6}$	>150?	>10.0?	—	—
No. 5	Sulfa-F-benzothiazol	—	—	50 $\frac{6}{6}$	30 $\frac{6}{6}$	> 50?	> 3.3?	—	—
No. 6	Tyrosin	200 $\frac{6}{6}$	180 $\frac{6}{6}$	160 $\frac{6}{6}$	140 $\frac{3}{3}$	>200	>13.3	—	—
No. 7	Dijodtyrosin	200 $\frac{5}{6}$	180 $\frac{6}{6}$	160 $\frac{6}{6}$	140 $\frac{3}{3}$	>200	>13.3	—	—
No. 8	Py-monobenzyl-sulfonsäure-Na	80 $\frac{0}{6}$	60 $\frac{0}{6}$	40 $\frac{5}{6}$	30 $\frac{6}{6}$	60	4.0	40	2.7
No. 9	Py-dibenzyl-sulfonsäure-Na	120 $\frac{0}{6}$	100 $\frac{2}{6}$	80 $\frac{6}{9}$	60 $\frac{5}{6}$	80	5.3	60	4.0
No. 10	Benzylsulfanilamid	200 $\frac{4}{6}$	180 $\frac{6}{6}$	160 $\frac{3}{3}$	—	>200	>13.3	—	—
No. 11	Sulfabenzyl-sulfonsäure-Na	100 $\frac{0}{6}$	80 $\frac{0}{6}$	60 $\frac{5}{6}$	40 $\frac{6}{6}$	80	5.3	60	4.0
No. 12	Oxybenzyl-guanidin	30 $\frac{0}{6}$	20 $\frac{4}{9}$	15 $\frac{5}{6}$	10 $\frac{6}{6}$	30~20	2.0~1.3	15	1.0
No. 13	Sulfaguanidin	200 $\frac{5}{6}$	180 $\frac{6}{6}$	160 $\frac{3}{3}$	—	>200	>13.3	—	—
No. 14	Sulfatriphenyl-guanidin	200 $\frac{5}{6}$	180 $\frac{6}{6}$	160 $\frac{3}{3}$	—	>200	>13.3	—	—
No. 15	Diphenyl-thioharnstoff	30 $\frac{0}{6}$	20 $\frac{4}{9}$	10 $\frac{4}{6}$	5 $\frac{5}{6}$	30~20	2.0~1.3	10	7.0
No. 16	Diphenylguanidin	10 $\frac{0}{6}$	5 $\frac{0}{6}$	2 $\frac{1}{6}$	1 $\frac{6}{6}$	2	0.1	1	0.07
No. 17	Thiurammono-sulfid	50 $\frac{0}{6}$	30 $\frac{0}{6}$	20 $\frac{0}{6}$	10 $\frac{4}{6}$	20	1.3	10	0.7
No. 18	Thiuramdisulfid	50 $\frac{0}{6}$	30 $\frac{1}{6}$	20 $\frac{4}{6}$	10 $\frac{5}{6}$	30	2.0	20	1.3

No.19 Nitrobenzoyl-chlorphenol	$\frac{200}{6}$	$\frac{180}{6}$	$\frac{160}{6}$	$\frac{140}{6}$	200	13.3	180	12.0
No.20 Carbamisin	$\frac{140}{6}$	$\frac{120}{6}$	$\frac{100}{6}$	$\frac{80}{3}$	120	8.0	100	6.7
No.21 Chinoform	$\frac{20}{6}$	$\frac{10}{8}$	$\frac{5}{3}$	$\frac{3}{3}$	10	0.7	5~3	0.3~0.2
No.22 Berberin	—	—	$\frac{100}{3}$	$\frac{80}{3}$	$\geq 100?$	$\geq 6.7?$	—	—

B) 實驗成績

マウスに対する経口1回投與の致死量及び耐量の成績を第1表に一括表示せり。中毒による一般症状に就ては後日報告する所あるべし。本報は之を省略せり。

Sulfa-Cl-benzothiazol, Sulfa-Br-benzothiazol, Sulfa-F-benzothiazol 及び Berberin の4種は檢體少量なるため致死量を決定し得ずして、夫々 ≥ 120 mg?, > 150 mg?, > 50 mg?, ≥ 100 mg? となしたり。

各檢體の経口毒性の致死量及び耐量表の如し。

IV. 治療實驗

A. 實驗方法

- 1) 實驗動物は凡て 17~20 g の生後約 2 $\frac{1}{2}$ ヶ月の成熟健康雄マウスを選んで供試せり。
- 2) 感染接種菌は當研究室保存の S. enteritidis 石地株を使用し、之を 37° 18~20 時間 3% 普通寒天斜面に培養せしものを、普通 Bouillon (pH 7.0~7.2) にて 10 M.L.D. 即ち 1/100,000 mg を 0.2 c.c. に含む如く稀釋作成し、之をマウス腹腔内に接種感染せしめたり。
- 3) 檢體は毒性試験の際と同一調製法にて、すべて 0.2 c.c. 又は 0.1 c.c. に所要投與量を含む如く作成し、之を接種 1~3 時間後に第1回、爾後第2日、第3日、第4日、第5日に毎日1回5日間計5回経口投與をなしたり。
- 4) 觀察期間は 25 日とせり。即ち無處置對照群は 10 日以内に全部斃死し、其平均生存日数は 5.0 日なり。治療群も大多數は 10 日以内に、一部は 11~15 日間に斃死し、15 日以後は斃死せず。従つて 25 日間觀察するを妥當と認めたり。
- 5) 觀察期間中の斃死マウスにつき各臓器即ち心血、肝、脾、腎の切片を Brilliantgrun 寒天平板培養基面上に直接濃厚塗布培養して感染死なりや否やを確め、又觀察終了後耐過生存マウスを「クロロホルム」にて致死せしめ、各臓器より同様に同上培養基に培養して菌消失せしや否やを検せり。
- 6) 檢體投與量は前記経口1回毒性試験を検せる後、更に連續5日5回投與試験を施行し、該量の連續投與にて中毒又は斃死せざる事を確め、大體に於て其安全量以下を投與せり。
- 7) 治療効果の判定法は余等の第9報の治效率に依れり、即 60% 以上を有效と認めたり。但し小数點以下四捨五入せり。

B) 實驗成績

治療實驗成績の總括を第2表に表示せり。

各化合物とも殆ど全部斃死して観察終了後まで耐過生存せしは、僅かに Nitrobenzoylchlorphenol 10 mg 投與群の 1 匹あるのみにして、該マウスは致死培養の結果は 菌を尙保有し居れり。總體的に見て各化合物は若干死期の延長を認めたるのみにして、表の如く 22 種のいづれも有效なりと認められるものなし。尙経過日數別斃死マウス數を第 3 表に掲示せり。

第 2 表 治療實驗成績總括

番 號	檢 體	投與量 × 回數	生存數 試獸數	斃死獸 平均生 存日數	治效率 %	投與量 × 回數	生存數 試獸數	斃死獸 平均生 存日數	治效率 %
No. 1	Mercapto- benzothiazol	5 mg×5	0/10	5.8	4	2.5 mg×5	0/5	7.2	11
No. 2	Dibenzothiazol- disulfid	20 mg×5	0/10	8.0	15	10 mg×5	0/5	6.0	5
No. 3	Sulfa-Cl- benzothiazol	"	0/5	6.4	7	"	0/10	6.9	10
No. 4	Sulfa-Br- benzothiazol	"	0/5	5.2	1	"	0/10	6.0	5
No. 5	Sulfa-F-benzothiazol	10 mg×5	0/5	6.4	7	5 mg×5	0/10	7.4	12
No. 6	Tyrosin	20 mg×5	0/10	7.7	14	10 mg×5	0/5	7.8	14
No. 7	Dijodtyrosin	"	0/5	7.0	10	"	0/5	5.4	2
No. 8	Py-monobenzyl- sulfonsäure-Na	"	0/10	7.1	11	"	0/5	7.8	14
No. 9	Py-dibenzyl- sulfonsäure-Na	"	0/5	7.6	13	"	0/5	6.6	8
No. 10	Benzylsulfanllamid	"	0/10	8.3	16	"	0/5	9.8	24
No. 11	Sulfabenzyl- sulfonsäure-Na	"	0/10	7.0	10	"	0/5	13.0	40
No. 12	Oxybenzylguanidin	5 mg×5	0/10	8.0	15	2.5 mg×5	0/5	7.8	14
No. 13	Sulfaguanidin	20 mg×5	0/10	7.1	11	10 mg×5	0/5	5.2	1
No. 14	Sulfatriphenyl- guanidin	"	0/10	5.3	2	"	0/5	8.4	17
No. 15	Diphenylthio- harnstoff	2 mg×5	0/10	6.7	9	1 mg×5	0/5	6.2	6
No. 16	Diphenylguanidin	0.5 mg×5	0/5	7.0	10	0.25 mg×5	0/5	7.4	12
No. 17	Thiurammonosulfid	2 mg×5	0/10	3.2	— 9	1 mg×5	0/5	5.4	2
No. 18	Thiuramdisulfid	"	0/10	4.8	— 1	"	0/5	5.8	4
No. 19	Nitrobenzoyl- chlorphenol	20 mg×5	0/5	5.8	4	10 mg×5	1/10	6.0	15
No. 20	Carbamisin	"	0/5	6.0	5	"	0/5	6.4	7
No. 21	Chinoform	0.5 mg×5	0/5	7.8	14	0.25 mg×5	0/5	6.2	6
No. 22	Berberin	10 mg×5	0/5	8.4	17	5 mg×5	0/5	5.8	4
對 照			0/15	5.0	0				

檢	體	投與量 ×回數	經過日數																									
			0	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
No. 1 Mercaptobenzothiazol		5 mg×5	0	0	0	2	3	1	1	1	0	1	0	0	0	1												
		2,5 mg×5	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1														
No. 2 Dibenzothiazoldisulfid		20 mg×5	0	0	1	0	0	1	0	3	2	1	0	0	1	0	0	1										
		10 mg×5	0	0	1	0	0	0	2	1	0	1																
No. 3 Sulfä-CI-benzothiazol		20 mg×5	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1															
		10 mg×5	0	0	1	3	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	2											
No. 4 Sulfä-Br-benzothiazol		20 mg×5	0	0	1	1	0	0	0	3																		
		10 mg×5	0	0	2	1	2	0	0	2	0	2	0	0	0	1												
No. 5 Sulfä-F-benzothiazol		10 mg×5	0	0	0	1	1	0	0	0	2	1																
		5 mg×5	0	0	1	0	0	1	2	1	2	1	1	0	0	1												
No. 6 Tyrosin		20 mg×5	0	0	0	0	0	1	2	2	3	0	1	0	1													
		10 mg×5	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1																
No. 7 Dijodtyrosin		20 mg×5	0	0	0	0	0	1	0	2	2																	
		10 mg×5	0	0	1	0	0	0	3	1																		
No. 8 Py-monobenzyl-sulfonsäure-Na		20 mg×5	0	0	1	0	0	1	3	1	2	0	0	1	1													
		10 mg×5	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	2													
No. 9 P,-dibenzyl-sulfonsäure-Na		30 mg×5	0	0	0	0	0	0	1	1	2	1																
		20 mg×5	0	0	0	0	0	1	2	1	0	1																
No.10 Benzylsulfanilamid		20 mg×5	0	0	0	1	0	0	2	1	2	0	2	1	0	0	1											
		10 mg×5	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	3													
No.11 Sulfabenzyl-sulfonsäure-Na		20 mg×5	0	0	0	0	1	0	1	6	1	0	1															
		10 mg×5	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
No.12 Oxybenzylguanidin		5 mg×5	0	0	1	0	0	1	1	4	0	0	0	1	0	0	2											
		2,5 mg×5	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	1															
No.13 Sulfaguanidin		20 mg×5	0	0	0	0	0	0	2	2	1	4	0	1														
		10 mg×5	0	0	2	0	0	1	1	0	0	0	0	1														
No.14 Sulfatriphenyl-guanidin		20 mg×5	0	0	0	1	0	6	2	0	1																	
		10 mg×5	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1													
No.15 Diaphenylthiohar stoff		2 mg×5	0	0	1	0	0	1	0	3	2	0	1	1														
		1 mg×5	0	0	1	0	0	1	0	2	0	0	1															
No.16 Diphenylguanidin		0,5 mg×5	0	0	0	0	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1											
		0,25 mg×5	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1														
No.17 Tetramet yi- C i rammono-ulfide		2 mg×5	0	0	6	2	1	0	0	0	0	0	1															
		1 mg×5	0	0	0	1	0	1	2	1																		
No.18 Tetramethyl- thiuramdisulfide		2 mg×5	0	0	5	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1													
		1 mg×5	0	0	2	0	0	0	1	0	0	1	1															
No.19 No ₂ -Benzoyl-chlorphenol		20 mg×5	0	0	2	1	0	0	3	1	1	2																
		10 mg×5	0	0	2	0	1	0	2	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
No.20 Carbamisin		20 mg×5	0	0	0	0	1	0	2	2																		
		10 mg×5	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	1															
No.21 Chinofom		0,5 mg×5	0	0	0	0	0	0	0	1	4																	
		0,25 mg×5	0	0	0	0	0	1	1	0	2	1																
No.22 HCl-Berberin		10 mg×5	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	0	1												
		5 mg×5	0	0	0	0	1	2	0	1	1																	
對	照	1/10万 mg (10 M.L.D.)	0	0	3	0	2	7	0	0	2	0	1	1														

V. 結 論

余は Benzothiazol 誘導體 5 種, Benzyl 誘導體 6 種, Guanidin 誘導體 5 種, Thiuram 誘導體 2 種 Benzoyl 及砒素有機化合物體其他 4 種につき, マウスに對する經口投與による毒性を検したる後, 共 5 回連續投與安全量以下を投與して *S. enteritidis* 10 M.L.D 感染マウスに對する治療効果を検討せしに, 各檢體とも感染マウスの死期を無處置對照群に比し, 若干延長せしめるのみにして, 其感染死を救助し得ざりしを以て, 22 種とも有效なりと稱すべきものなし.

文 献

- 1) 秋葉及長林; 衛生試驗所彙報, 60, 113, 昭18.
- 2) 福見及平山; 實驗醫學雜誌, 26, 653, 昭17.
- 3) Muir, Shamleffer & Jones; Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 45, 31, 1940.
- 4) Bornstein & Strauss; Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 47, 112, 1941.
- 5) 土屋及福見; 日本醫事新報, 894, 昭 14.
- 6) 秋葉及長林; 衛生試驗所彙報, 60, 101, 昭18.

チフス性疾患の化學療法に關する研究 (其 3)

チフス菌感染に對する Sulfanilamid-, Sulfon-,
Benzothiazol- 並に其他誘導體の效果に就て

(秋葉及協力者：實驗的化學療法研究 第14報)

囑 託 長 林 江 澤

目 次

第1章 緒 論	第2節 治 效 成 績
第2章 檢 體 に 就 て	第3節 經過日數別斃死マウス數
第3章 毒 性 試 驗	第4節 耐過生存マウスの各臟器培養所見
第1節 實 驗 方 法	第5章 免 疫 性 試 驗
第2節 實 驗 成 績	第6章 總括並に考察
第4章 治 療 實 驗	第7章 結 論
第1節 實 驗 方 法	

第1章 緒 論

曩に余等は第1報として Sulfanilamid¹⁾ 誘導體 11 種、第2報として Benzothiazol²⁾, Benzyl, Benzoyl, Guanidin 及び Thiuram 誘導體その他 22 種に就て、腸炎菌 (*S. enteritidis*) 感染マウスに對する治療効果を検討せしに、いづれも無處置對照群に比し僅かに 死期延長せしのみにして、感染死を救助し得ざりし事を報告せり。

從來マウスによるチフスの實驗的化學療法研究に於て、研究對象菌として腸炎菌を用ふる者あり、又チフス菌を使用する者あり。腸炎菌はチフス菌と同じく *Salmonella* 屬にして其抗原構造が近似し、且實驗動物たるマウスに對し人體に於けるチフス性疾患と殆ど同一の病變を惹起せしめ得るため、腸炎菌感染マウスのチフス性疾疾病を治療しうる藥劑は、人體の腸チフスをも治療しうるならんとの推定³⁾の下に、腸炎菌を對象としてチフス化學療法を研究せし報告として、Muir, Shamleffer & Jones⁴⁾; Bornstein & Stranss⁵⁾; 土屋及福見⁶⁾, 福見及平山等⁷⁾の業績あり。

他方チフス菌を研究對象とする者は、チフス菌はマウスにチフス性疾患を惹起する事なきも、敗血症を起して斃死せしめ得るを以て其感染死を救助し得るならば、人體の腸チフスの化學療法は可能ならんとの推定に立脚するものなり。而してチフス菌を研究對象とせし報告に Buttle, Parish, McLeod & Stephenson⁸⁾; Kalmer & Rule⁹⁾; Fisk¹⁰⁾ 及奥島教授其他の諸氏の業績あり。

上述の如く同一疾病の治療を目的とする基礎的研究に於て、2 種の研究對象菌の中臨床腸チフスとの關聯を考慮するとき、いづれの菌を用ふるが適當なりやは今後更に研究すべき問題なるも、余はチフス性疾患の實驗的化學療法として、最初より腸炎菌及びチフス菌を併行的に検討する豫定にて、當研究室保存の兩菌種十數株に就きマウスに對する病原性を試験せしに、遺憾乍らチフス菌に

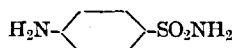
於ては毒力の高い菌株を検出し得ざりしを以て、先づ腸炎菌を研究対象として各種化合物の効果を検討せり。其後東大徴菌學教室の好意により、マウスに對して毒力高い菌株を入手し得たるを以て、更にチフス菌感染マウスに對する各種化合物の効果を試験せり。茲に其實験成績の概要につき報告せんとす。

尙上記諸氏の動物による實驗的研究の外に、若干の臨床的研究あり。即 Schmidt (1936)¹¹⁾ はチフスに對し Prontosil が臨床上有效なりと稱し、Harkelroad (1938)¹²⁾ は Sulfanilamid が有効と云ひ、Diefenbach & Yuskis (1938)¹³⁾, Harries (1939)¹⁴⁾ 等も同様に Sulfanilamid が臨床上腸チフスに有效なりと報告せり、反之 Baxin (1938)¹⁵⁾ は Sulfanilamid をパラチフス保菌者治療並びに急性パラチフスの治療に試用して無効なりと報告し、Long & Bliss¹⁶⁾ はその著 "The Clinical and Experimental Use of Sulfanilamide, Sulfapyridine and allied Compounds" 中に腸チフスの経過は Sulfanilamid の強力治療によりても別に影響を蒙らずと稱せり。

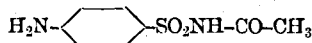
第2章 檢體に就て

本報に於て供試せし化合物は 21 種にして、其化學名並に化學構造は下記の如し。括弧内は慣用名、慣用名なき新化合物については著者が適當と思はるゝ略名を記入し、簡略にするため本文に於てはすべてこの慣用名又は略名を使用せり。

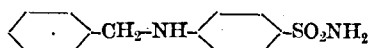
No. 1 4-Aminobenzolsulfonamid (Sulfanilamid) 局方名スルフアミン、當所製藥部板井技師試製品供試。



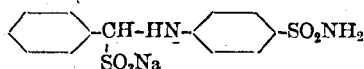
No. 2 4-Aminobenzolsulfonacetamid: (Sulfanilacetamid) 局方名アセトスルフアミン、市販品供試。



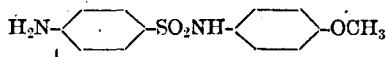
No. 3 4-Benzylaminobenzolsulfonamid: (Benzylsulfanilamid) 難溶性、試製品供試。



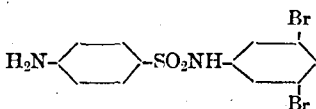
No. 4 4-Aminobenzolsulfonamid-N'-benzylsulfonsäure-Na: (Sulfabenzylsulfonsäure-Na) 水溶性、試製品供試。



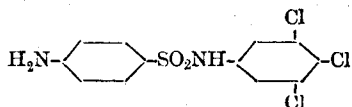
No. 5 4-Aminobenzolsulfonamid-4'-methoxybenzol: (Sulfamethoxybenzol) 當所板井技師試製品供試。



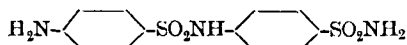
No. 6 4-Aminobenzolsulfonamid-3'-5'-dibrombenzol: (Sulfadibrombenzol) 板井技師試製品供試。



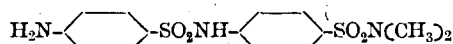
- No. 7 4-Aminobenzolsulfonamid-3'-4'-5'-trichlorbenzol: (Sulfatrichlorbenzol) 理研小山氏試製品供試.



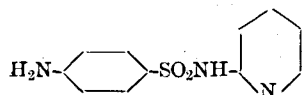
- No. 8 4(4'-Aminobenzolsulfonamid) benzolsulfonamid: (Disulfanilamid) 試製品供試.



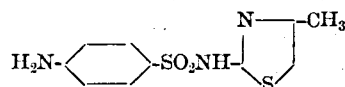
- No. 9 4(4'-Aminobenzolsulfonamid) benzoldimethylamid (Disulfanildimethylamid) 市販品供試.



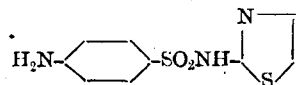
- No.10 2(4'-Aminobenzolsulfonamid)pyridin: (Sulfapyridin) 市販品供試.



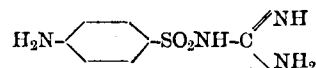
- No.11 2(4'-Aminobenzolsulfonamid) 4-methylthiazol: (Sulfamethylthiazol) 市販品供試.



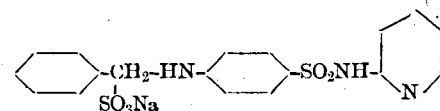
- No.12 2(4'-Aminobenzolsulfonamid)-thiazol: (Sulfathiazol) 市販品供試.



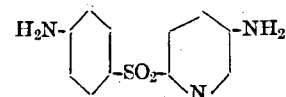
- No.13 4-Aminobenzolsulfonguanidin: (Sulfaguanidin) 試製品供試.



- No.14 2(4'-Aminobenzolsulfonamid)-pyridin-N'-benzylsulfonsäure-Na: (Sulfapyridinbenzylsulfonsäure-Na) 試製品供試.

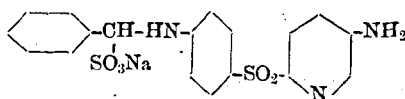


- No.15 4-Aminophenyl-5'-amino-2'-pyridylsulfon: (Diaminophenylpyridylsulfon=Py) 森澤博士試製品供試.

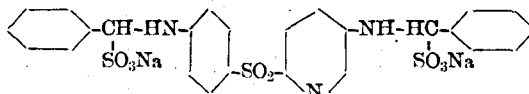


- No.16 4-Aminophenyl-5'-amino-2'-pyridylsulfon-N'-benzylsulfonsäure-Na: (No. 15 の前化合物を特に Py と略して本化合物を Py-monobenzylsulfonsäure-Na と略名す) 森澤博士試製品, 水

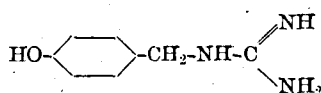
溶性.



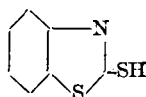
- No.17 4-Aminophenyl-5'-amino-2'-pyridylsulfon-N⁴-N^{5'}-dibenzylsulfonsäure-Na: (Py-dibenzylsulfonsäure-Na) 森澤博士試製品, 水溶性.



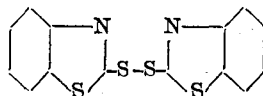
- No.18 4-Oxybenzylguanidin: 岡山醫大奥島教授より分與. 實驗に供せしは 其鹽酸鹽にして水溶性なり.



- No.19 Mercaptobenzothiazol: 大内新興化学工業會社河野氏の分與せし製品 (ゴム工業に用ふ加硫促進劑) を當所佐藤氏精製せしものを實驗に供せり.



- No.20 Dibenzoethiazoldisulfide: 大内新興化学工業會社河野氏の分與せし製品を當所佐藤氏精製せしものを實驗に供せり.



- No.21 4-Nitrobenzoyl-4'-chlorphenol: (Nitrobe: zoylchlorphenol) 當所板井技師試製品.

第3章 毒性試験

第1節 實驗方法

- 1) 實驗動物は凡て體重 15 g 生後約 2 ヶ月の成熟健康雄マウスを選んで供試せり.
- 2) 檢體調製法: 水溶性の Sulfabenzylsulfonsäure-Na, Py-monobenzylsulfonsäure-Na, Py-dibenzylsulfonsäure-Na 及び Oxybenzylguanidin の4種は水溶液となし, 其他檢體は難溶性なるを以て 10% 局方アラビヤゴム溶液に所要量の檢體を混じ, 充分研磨して 5~20%乳劑となし, 其所要投與容量を可成く 0.2~0.5 c.c. 中に含む如く適當濃度乳劑を作成し已むを得ざる場合のみ 20% 1.0 c.c. を最大投與容量となしたり. 20%以上の乳劑に於ては化合體速かに沈降して其の投與量を不正確ならしむるを以て, 20%以上の乳劑を作成せず. 又其投與容量が 1.0 c.c. 以上を越ゆるときは, マウ

スに對する機械的障礙を考慮せざるべからざるを以て 1.0 c.c. 以上を投與せず、從つて 20% 1.0 c.c. 卽ち 200 mg にて尙斃死せざるときは測定不可能として、其經口投與の毒性の致死量又は耐量を 200 mg 以上 (>200 mg) と表示せり。

3) 檢體投與法はすべて經口投與法を採用せり。一群のマウス數を 6~12 匹とし、適當稀釋液の適當量を胃ゾンデにてマウス胃内に深く注入して、其急性中毒症狀の有無及び生死を 10 日間觀察し、2/3 以上耐過生存せし最大量を耐量、2/3 以上斃死せる最小量を致死量と判定せり。

第1表 マウス經口投與の毒性

番 號	檢 體	致 死 量		耐 量	
		mg/15g マウス	mg/g	mg/15g マウス	mg/g
No. 1	Sulfanilamid	60	4.0	40	2.7
No. 2	Sulfanilacetamid	200	13.3	180	12.0
No. 3	Benzylsulfanilamid	> 200	> 13.3	—	—
No. 4	Sulfabenzylsulfonsäure-Na	80	5.3	60	4.0
No. 5	Sulfamethoxybenzol	> 200	> 13.3	—	—
No. 6	Sulfadibrombenzol	40	2.7	30	2.0
No. 7	Sulfatrichlorbenzol	200	13.3	180	12.0
No. 8	Disulfanilamid	> 200	> 13.3	—	—
No. 9	Disulfanildimethylamid	> 200	> 13.3	—	—
No. 10	Sulfapyridin	> 200	> 13.3	—	—
No. 11	Sulfamethylthiazol	> 200	> 13.3	—	—
No. 12	Sulfathiazol	160	10.6	140	9.3
No. 13	Sulfaguanidin	> 200	> 13.3	—	—
No. 14	Sulfapyridinbenzylsulfonsäure-Na	40	2.7	20	1.3
No. 15	Diaminophenylpyridylsulfon	40	2.7	20	1.3
No. 16	Py-monobenzylsulfonsäure-Na	60	4.0	40	2.7
No. 17	Py-dibenzylsulfonsäure-Na	100	6.7	80	5.3
No. 18	Oxybenzylguanidin	30~20	2.0~1.3	15	1.0
No. 19	Mercaptobenzothiazol	30	2.0	20	1.3
No. 20	Dibenzothiazoldisulfid	> 200	> 13.3	—	—
No. 21	Nitrobenzoylchlorphenol	200	13.3	180	12.0

第2節 實 驗 成 績

毒性試験の成績は之を一括して第1表に揭示せり。

藥物の毒性試験法として經口投與、皮下、腹腔内及び靜脉内注射等の方法あり。眞性の毒性は靜脉内注射を以て最も正確とするも、藥物の難溶性なるときは之を採用出來ざる場合あり。而して余の實驗に於ては、毒性研究が主目的に非ずして爾後の治療實驗に於ける適當投與量測定を主眼とするものなるため、經口投與法のみを採用せり。毒性に就てはいづれ別報にて報告する所あるべし。

第4章 治療實驗

第1節 實驗方法

1) 實驗動物は凡て 17~20 g の生後約 2 ヶ月乃至 2 ヶ月半の成熟健康雄マウスを選んで使用せり。

2) 接種感染せしチフス菌は東大微菌學教室の厚意に依り分與せられし宮川株を供試せり。本宮川株は Vi 抗原を有する V 型菌にして、十數回のマウス體內通過に依り其毒力増強し、腹腔内接種にて 15~20 g マウスに對し、2/3 以上を斃死せしめる最小致死量 M.L.D. は 1/300 mg 程度なり。この程度の毒力を有する菌を治療實驗に使用せり。

3) 治療實驗に於ては 3 % 普通寒天斜面に 37° 18~20 時間培養せしチフス菌を、普通ブイヨンにて稀釋し 1/100 mg (3 M.L.D.) を 0.2 c.c. 中に含有せしむる如く菌液を作成し、之をマウス腹腔内に接種感染せしめたり。

4) 檢體の中水溶性のものは水溶液となし、難溶性のものは 10 % 局方アラビヤゴム溶液を以て乳劑となし、所要投與量を 0.2 c.c. 又は 0.1 c.c. に含有せしむる如く作成せり。之を感染 1~3 時間後に第 1 回投與を開始し、第 2 日、第 3 日、第 4 日、第 5 日の 5 日間毎日 1 回計 5 回連續經口投與を行ひたり。檢體中 p-Oxybenzylguanidin のみは 0.3 % 水溶液を作成し、その 0.3 c.c. 又は 0.2 c.c. を腹腔内に注射せり。

5) 觀察期間は 15 日間とせり。蓋し第 4 表に示すが如く、感染後 2 日間全斃死マウス數の約 88 %, 3~5 日間に約 7 %, 6~10 日間に約 5 %, 11~15 日間に約 2 % 弱が斃死し、15 日乃至 20 日間には斃死獸なきを以て、對照マウスの平均生存日數 1.0 日を考慮して、短きにすぎるよりはやゝ長き方が斃死すべきマウスを治療群に加算するの誤りより免れ得べしとの見地より觀察期間を 15 日となしたるものなり。而して觀察期間中の斃死マウスは其直後、耐過生存せしマウスはクロロホルムにて致死して、同じく Brilliantgreen 寒天平板培養基を使用して各臓器に於けるチフス菌の有無を検索せり。

6) 判定方法は主として余の第 9 報¹⁷⁾の治效率に依れり。即ち治效率 60 % 以上を有効と認めたり。但し小數點以下四捨五入せり。

第2節 治療成績

治療實驗成績の總括は第 2 表に記載せるも、特に有效なりと認めらるゝ化合物に就ては更に投與量を減量して、同一條件に於て相互の效果の優劣を比較し其の成績は第 3 表に掲示せり。

A) 先づ第 2 表を觀るに、

1) 所謂一基スルファミン誘導體に於ては Sulfanilamid 最も優秀にして 20 mg 及 10 mg 投與群

とも治効率 80 % 以上を示したるも, Sulfanilacetamid, Benzylsulfanilamid, Sulfabenzylsulfonsäure-Na 及び Sulfamethoxybenzol に至ると有効度 60 % に達せずして僅かに 20~30 % 前後なり. 尙 Sulfadibrombenzol 及び Sulfatrichlorbenzol に於ては更に効果低下し 10 % 以下にして無効なり.

第2表 治療實驗成績總括

番 號	檢 體	投與量×回数	A	B	C	投與量×回数	A	B	C
No. 1	Sulfanilamid	20 mg×5	10/15	8.2	84	10 mg×5	12/15	2.0	81
No. 2	Sulfanilacetamid	"	4/15	2.8	36	"	1/10	1.7	15
No. 3	Benzylsulfanilamid	"	1/10	1.7	15	"	0/10	1.6	4
No. 4	Sulfabenzylsulfonsäure-Na	"	3/10	1.9	35	"	2/10	1.3	22
No. 5	Sulfamethoxybenzol	"	2/10	1.6	23	"	1/5	1.8	25
No. 6	Sulfadibrombenzol	10 mg×5	0/10	1.3	2	5 mg×5	0/10	1.2	1
No. 7	Sulfatrichlorbenzol	20 mg×5	0/10	1.4	3	10 mg×5	0/5	2.2	9
No. 8	Disulfanilamid	"	8/10	2.0	81	"	5/10	3.6	59
No. 9	Disulfanildimethylamid	"	3/10	3.1	41	"	2/10	3.1	32
No.10	Sulfapyridin	"	14/15	10.0	98	"	14/15	5.0	95
No.11	Sulfamethylthiazol	"	13/15	2.5	88	"	13/15	1.0	87
No.12	Sulfathiazol	"	11/15	5.0	81	"	14/15	1.0	93
No.13	Sulfaguanidin	"	1/15	2.8	19	"	1/10	1.4	13
No.14	Sulfapyridin-benzylsulfonsäure-Na	"	7/10	4.0	76	"	5/10	7.4	73
No.15	Diaminophenylpyridylsulfon	10 mg×5	2/10	1.9	25	5 mg×5	3/10	2.0	35
No.16	Py-monobenzylsulfonsäure-Na	20 mg×5	2/10	2.0	26	10 mg×5	0/5	2.4	10
No.17	Py-dibenzylsulfonsäure-Na	"	2/10	2.5	29	"	1/5	2.0	26
No.18	Oxybenzylguanidin	0.9 mg×5	1/15	1.4	10	0.6 mg×5	0/10	1.5	4
No.19	Mercaptobenzothiazol	5 mg×5	2/10	1.6	23	2.5 mg×5	0/5	1.4	3
No.20	Dibenzothiazoldisulfid	20 mg×5	1/10	1.6	14	10 mg×5	0/5	2.0	7
No.21	Nitrobenzoylchlorphenol	"	0/8	1.6	4	"	0/8	1.6	4
	對 照	(3 M.L.D.)	0/20	1.0	0	"	—	—	—

註: A = $\frac{\text{生存數}}{\text{試験數}}$ B = 斃死マウスの平均生存日數 C = 治効率 (%)

2) 所謂二基スルファミンたる Disulfanilamid 及び Disulfanildimethylamid に於ては, CH₃ 基なき Disulfanilamid はその 20 mg 投與群に於て治効率 81 % にして有効, 10 mg 投與群にては 59 % なり. 然るに CH₃ 基の 2 個導入せる Disulfanildimethylamid にては効果低減して 30~40 %

前後なり。CH₃ 基を導入することはチフス菌に対する限り不良なる影響を及ぼすが如し。是を兩劑の Streptococcus 感染マウスに對する效果に就て見るに、Disulfanildimethylamid がむしろ Disulfanilamid よりも優る事實と考へ合せて興味ある知見なるべし。

3) Sulfanilamid の異項誘導體たる Sulfapyridin, Sulfamethylthiazol 及び Sulfathiazol はいづれも極めて優秀なる効果をあげ得たり。即ち 20 mg 及び 10 mg 投與群とも 81~98% の治效率を示せり。Sulfabenzylsulfonsäure-Na は Sulfanilamid に比し治效率 1/2 以下に減弱せるにも拘らず、Sulfapyridinbenzylsulfonsäure-Na は Sulfapyridin に比し幾分效果減弱せるも左程著しからず、10~20 mg 投與の治效率は 73~76% にして有效なり。

4) Sulfaguanidin は Marshall 一派により赤痢に有效なるべしと稱せられ、臨床上或程度有效なるも其の效果は長岐氏等の臨床實驗によれば Sulfapyridin, Sulfamethylthiazol 及び Sulfathiazol に劣ると報告されたり。余のチフス菌感染實驗に於ては本劑はチフス菌に對し有效なりとは認められず。Marshall 等が本劑をチフス患者に試用せし經驗において無効に終れりと稱せり。

5) Sulfon 誘導體たる Diaminophenylpyridylsulfon 及びその Benzylsulfonsäure-Na 化合物は、秋葉氏等の報告によれば肺炎双球菌並に溶血性連鎖球菌感染に對し、顯著なる效果を示せる點において Sulfapyridin に匹敵するも、チフス菌感染死の救助率においては Sulfapyridin 程に著しからず、僅かに 20~30% 内外の治效率を示せり。

6) p-Oxybenzylguanidin に就いては奥島教授等によれば、其最適注射量は 0.3~0.5 mg pro 10 g マウスにおいて最も良效なりと稱し、氏等は尾静脈内に確實致死菌量接種の治療實驗(後處置)における3日間觀察の成績は、皮下注射にて6匹中1匹生存し、腹腔内注射にては6匹中4匹生存せり。然るに余の實驗においては、0.9 mg 注射群にて15匹中1匹生存、0.6 mg 注射群にては10匹とも斃死せり。かゝる成績の相違は菌株又は接種法の相違等に基因するものなりや否や未だ判明せず。

7) Benzothiazol 誘導體たる Mercaptobenzothiazol 及び Dibenzothiazoldisulfid はゴム工業の優秀な

第3表 チフス菌感染に對する效果比較

1 回經口投與量×回数 判定標準 檢體	20 mg×5			10 mg×5			5 mg×5			2.5 mg×5		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Sulfanilamid	10/15	8.2	84	12/15	2.0	81	6/15	2.0	44	3/15	2.5	29
Sulfapyridin	14/15	10.0	98	14/15	5.0	95	13/15	8.5	94	13/15	2.5	88
Sulfamethylthiazol	13/15	2.5	88	13/15	1.0	87	13/15	2.0	88	9/15	3.2	65
Sulfathiazol	11/15	5.0	81	14/15	1.0	93	12/15	6.0	87	9/15	3.0	64
對 照				0/15	1.0	0						

註 1) 宮川株 3 M.L.D. (1/100 mg) 腹腔内感染

2) 觀察 15 日間

3) A, B, C 第2表に同じ

尙 Nitrobenzoylchlorbenzol も無効に終れり.

5mg に減量するとき Sulfanilamid のみ効果減弱して 15 匹中 6 匹生存し、其治効率 44% にして若干有効の程度なるに反し、Sulfapyridin, Sulfamethylthiazol 及び Sulfathiazol の 3 種はいづれも尚 87% 以上の治効率を示し、15 匹中 12~13 匹の生存マウスあり。

而して各投與量における各群の効果を綜合考察して、4 種を比較するとき Sulfanilamid が最も効果劣り、Sulfapyridin Sulfamethylthiazol 及び Sulfathiazol の3種は殆んど同等の効果を示したるも、Sulfapyridin が若干優れるの感あり。

第3節 経過日數別斃死マウス數

無處置對照獸 20 匹中 2 匹は 12 時間以内に、16 匹 (80%) は 1 日に、2 匹は 2 日に斃死して其平均生存日數は 1.0 日なり。

而して薬剤投与群に於ては感染後 12 時間以内に斃死せるものなく、大多數は 1 日又は 2 日に斃死す。治療群の全體を通じて 0~2 日間に於ける斃死マウス數は 斃死マウス總數の約 88% にして大多數を占め、3~5 日間の斃死數は約 7%, 6~10 日間に於ては約 5%, 11~15 日間の斃死マウス數は僅かに約 2% に滿たす。

第4表 經過日數別斃死マウス數

[illegible]

註：1) 経過目数上の・印は検體経過投與日を示す。

殊に有効薬剤例へば Sulfanilamid, Sulfapyridin, Sulfamethylthiazol, Sulfathiazol 等において相當に生存日数の延長を認めたり。

第4節 耐過生存マウスの各臓器培養所見

治療實驗に於ける各治療群の耐過生存せしマウスを觀察終了後 7~24 日間に適宜クロロホルムにて致死せしめ、心血、脾、肝、膽汁及腎の切片を Brilliantgrun 寒天平板培養基面上に直接濃厚塗布し、之を 37° 24 時間培養して發生する集落の有無及其數を計算し、以てチフス菌消滅せしや否やを検索せり。2 匹以上はその所見の平均をとれり。其培養所見の成績は一括して第5表に揭示せり。今各檢體別に其培養所見を記せば次の如し。

第5表 耐過生存マウスの各臓器培養所見

檢 體	投與量 mg	致死日 (日)	心 血	脾	肝	膽 汁	腎	マウス數
No. 1 Sulfanilamid	20	11	+	##	##	##	##	1
	"	15	+	##	##	##	##	3
	10	24	±	##	—	##	##	2
	5	16	—	+	—	+	##	1
	"	17	±	##	+	±	##	2
	2,5	16	—	—	—	—	±	1
No. 2 Sulfanilacetamid	20	7	±	+	±	—	+	"
	"	9	—	±	—	+	±	"
	"	10	##	##	##	##	##	"
	10	11	+	##	##	##	##	"
No. 3 Benzylsulfanilamid	20	"	##	##	+	##	##	"
No. 4 Sulfabenzylsulfonsäure-Na	"	9	##	##	##	##	##	"
	"	16	—	##	±	—	##	2
No. 5 Sulfamethoxybenzol	20	10	±	+	—	+	±	"
	"	15	—	+	—	—	—	"
	10	11	±	+	±	+	+	"
No. 8 Disulfanilamid	20	15	+	##	±	+	##	2
	"	16	±	##	±	±	##	3
	10	"	—	+	+	±	—	1
No. 9 Disulfanildimethylamid	20	15	—	##	—	±	##	2
No.10 Sulfapyridin	20	11	##	##	+	##	##	1
	"	15	±	##	+	##	##	6
	"	16	—	##	±	—	±	1
	10	24	—	+	—	±	##	2
	5	15	±	##	+	##	+	"
	"	16	+	##	—	±	+	"
	"	17	±	##	±	—	##	"

	2,5	15	-	+	+	-	+	1
	"	16	+	+	±	+	+	2
	"	17	±	+	±	+	+	"
	"	23	±	±	-	±	±	4
No.11 Sulfamethylthiazol	20	11	±	+	+	+	-	1
	"	15	±	+	+	+	+	4
	10	24	±	+	±	-	+	2
	5	15	+	+	±	-	+	1
	"	16	+	+	+	+	+	3
	"	17	±	+	±	+	+	2
	2.5	15	+	+	+	+	+	1
	"	16	+	+	+	+	+	"
	"	17	-	-	-	-	-	"
	"	23	-	+	±	-	+	3
No.12 Sulfathiazol	20	9	+	+	+	+	+	1
	"	11	-	±	±	+	+	"
	"	15	±	+	±	±	+	3
	10	7	+	+	+	+	+	1
	"	9	+	+	+	+	+	"
	"	16	±	+	±	±	±	2
	"	24	+	+	+	+	+	1
	5	16	±	+	+	+	+	"
	"	17	+	+	+	+	+	"
	2,5	16	+	+	+	+	+	"
No.14 Sulfapyridin-benzylsulfonsäure-Na	20	15	±	+	+	+	+	2
	"	16	±	+	+	±	+	5
	10	10	+	+	±	+	+	1
No.15 Diaminophenyl-pyridylsulfon	10	11	+	+	+	+	+	2
	5	15	-	±	-	-	±	3
No.16 Py-monobenzyl-sulfonsäure-Na	20	10	-	-	-	-	-	1
	"	15	-	+	-	-	-	"
No.17 Py-dibenzyl-sulfonsäure-Na	20	10	-	+	-	-	-	"
	"	15	-	-	-	-	-	"
	10	10	+	+	-	-	+	"
No.13 Sulfaguanidin	20	10	+	+	-	+	+	"
	"	15	-	+	-	±	+	"
No.18 Oxybenzylguanidin	0.9	10	-	-	-	±	-	"
No.19 Mercaptobenzothiazol	5	15	-	+	-	-	±	"

No.20	Dibenzothiazoldisulfid	20	15	-	+	-	-	-	1
對	照		1~2死	冊	冊	冊	冊	冊	

註：集落数の表示法

一…集落ナシ 一…1~3 個の集落 士…4~10 個の集落 +…11~50 個の集落
 卅…51~200の集落 卅…201~500 〃 冊…密集集落

1) Sulfanilamid: 第5表の如く 20~2.5 mg 各投與群につき、其致死培養日を 11~24 日の間に適宜行ひたる所見にては菌完全消滅せしものなし。即ち 20 mg 投與群又は 24 日目致死せしマウスに於ても菌尙消滅せずして保菌の状態にあり。唯 2.5 mg 投與群に於て 16 日目致死マウスは腎に 9 個の集落を認めたるのみにて他の各臓器は菌消失せるものあるも、此所見は全體より考察して其マウスの個性に依るものならんかと思ふ。

次に Sulfanilacetamid の 20 mg 及び 10 mg 投與群は 7~11 日間に致死培養せしに同様保菌の状態にあり。

Benzylsulfanilamid, Sulfabenzylsulfonsäure-Na 及び Sulfamethoxybenzol も同様保菌の状態なり。

2) 2 基スルファミン誘導體たる Disulfanilamid 及び Disulfanildimethylamid も同様 15~16 日目に於て保菌の状態にあり。

3) Sulfapyridin: 本剤は 20~2.5 mg 投與群計 25 匹を 11~24 日間に致死培養せしに、20 mg 15 日目致死 6 匹中の 1 匹及び 10 mg 24 日目致死 2 匹中 1 匹に於て菌完全消滅せしを認めたるも之を同量同日致死の他のマウスに於ける培養所見と平均すれば表の如く保菌の成績を示せり。即ち全體的に考察して保菌の状態に在り。本剤の如くよく感染死を救助しうる薬剤に於ても尙肺炎菌並に溶連菌に對するが如く完全治癒に至らしむることを得ざるものなり。

4) Sulfamethylthiazol に於ては菌の完全に消滅せしマウスなく、僅かに極小数の菌を検出せしもの 2 匹あるのみにして他はすべて保菌状態なり。

5) Sulfathiazol 及び Sulfapyridintenzylsulfonsäure-Na は菌完全に消滅せしマウスを認めず。

6) Sulfon 誘導體たる Diaminophenylpyridylsulfon に於ては、感染死救助率は Sulfapyridin 及び Thiazol 體に劣るも、其耐過生存せしマウスは表の如く 11 日目迄は 2 匹とも菌を保有し居るも、15 日目に至ると 3 匹中 2 匹は完全に菌消滅し、1 匹は脾に 2 個、腎に 15 個の集落あるのみにして他の臓器には之を認めず。其平均成績は表の如し。

Py-monobenzylsulfonsäure-Na は 2 匹中 1 匹は完全に菌消滅し、他の 1 匹も脾に 13 個の集落あるのみなり。

Py-dibenzylsulfonsäure-Na は 20 mg 投與群 2 匹中 15 日目致死の 1 匹は菌消失し、他の 10 日目致死の 1 匹も脾に 47 個の集落あるのみ。10 mg 投與の 10 日目致死の 1 匹は保菌状態にあり。

上記の如く本系 3 種化合物の全體を通覽考察すれば、10 匹中 4 匹即 40 % に於て菌完全消失を見、保菌マウスは主として 10~11 日の比較的早期に致死せるものなり。即ち本系 3 種化合物は Sulfapyridin 等の如く良好なる感染死救助率を示さるも、其耐過生存せしマウスは他剤に比し菌完全消滅せしもの多し。興味ある知見なるべし。

7) 爾餘の薬剤治療群は耐過生存せしマウスも極めて少く且つそのいづれも保菌状態にあるも、唯 p-Oxybenzylguanidin は治療實驗 25 匹中 1 匹生存せしマウスに於て、胆汁に 2 個の集落を検せしのみにして他の臓器には菌を認めず。

以上の如く全化合物につき總體的に觀て、チフス菌感染マウスは Sulfanilamid 及びその Pyridin 並に Thiazol 誘導體は、前述の如く感染死をよく救助し得るも、耐過生存せしマウスの各臓器培養所見は完全に菌消滅せしもの極めて少し。唯 Sulfon 誘導體の Diaminophenylpyridylsulfon 及びその Benzylsulfonsäure-Na 化合物は他檢體に比し、比較的保菌マウス少し。此事實は興味ある知見なるにつき更に検討を加へて後日報告する所あるべし。

第5章 免疫性試験

Sulfanilamid, Sulfapyridin, Sulfamethylthiazol 及び Sulfathiazol の4種を用ひたる治療實驗の耐過生存マウスの一部を以て、初感染後 14~28 日間に 30~3 M.L.D. の再感染を行ひたり。各群のマウスを 6~20 匹使用し、再感染より其生死を 10 日間觀察せり。其成績第6表の如し。

第6表 免疫性試験

再 感 染 菌 量	初感染より再感染 までの経過日数	生存数/試験数	生存率%	備 考
30 M.L.D.	14 日	19/20	95	1/10 mg 菌量, 宮川株
15 M.L.D.	14 日	19/20	95	1/20 mg "
9 M.L.D.	21 日	15/15	100	3/100 mg "
	28 日	6/6	100	
6 M.L.D.	28 日	5/6	83	1/50 mg "
3 M.L.D.	15 日	20/20	100	1/100 mg "
對 照	—	0/25	0	1/10 mg~1/100 mg 菌量各 5 匹宛

30 M.L.D. 再感染群は上記4種各 20 mg 投與治療群各 5 匹宛計 20 匹に初感染より 14 日目に 30 M.L.D. (1/100 mg 菌量) を再感染せしに Sulfathiazol 投與群が再感染より 7 日目に 1 匹斃死せるのみにして他は全生存し異常を認めず。生存率 95% なり。

15 M.L.D. 再感染群は同 5 mg 投與治療群各 5 匹計 20 匹に初感染より 14 日目に 15 M.L.D. (1/20 mg 菌量) を感染せしに Sulfapyridin 投與群が再感染より 3 日目に 1 匹斃死せるのみにして他は全部生存し、生存率 95% なり。

9 M.L.D. 再感染群は初感染より 21 日目に Sulfapyridin, Sulfamethylthiazol, Sulfathiazol の各 5 mg 投與群各 5 匹宛計 15 匹に、又初感染より 28 日目に Sulfapyridin 及 Sulfathiazol の 10 mg 投與群各 3 匹宛計 6 匹に 9 M.L.D. (3/100 mg 菌量) を再感染せしに、各群ともすべて異常なく全部生存せり。生存率 100% なり。

6 M.L.D. 再感染群は Sulfanilamid 及 Sulfamethylthiazol の各 10 mg 投與群の各 3 匹宛計 6 匹に 28 日目に 6 M.L.D. (1/50 mg 菌量) を再感染せしに、Sulfanilamid 投與群が 2 日目に 1 匹斃死

せしのみにして生存率 83 % なり。

3 M.L.D. 再感染群は上記 4 種各 10 mg 投與群の各 5 匹宛計 20 匹に 15 日目に 3 M.L.D. (1/100 mg 菌量) を再感染せしに、全部異常なく生存し、其生存率 100 % なり。

治療實驗に於ては菌感染より 1~2 日迄は衰弱し、其後耐過生存マウスは元氣恢復するを通常とす。然るに再感染群に於てはかゝる一時衰弱の状態を全く認めず、大量 30 M.L.D. 再感染を行ふとも衰弱せず、全く異常を認めず且つ殆ど全部がよく耐過生存せり。

而して其の一部にしつき再感染より 11~17 日目に致死して各臓器の培養所見を観るに、該時期に於ける治療實驗耐過生存せしマウスの培養所見に比較し、再感染群に於て寧ろ菌検出率少し。

(表省略)

以上の實驗により藥劑投與によりて敗血症死を免れて耐過生存せし保菌マウスには高度の免疫の成立し居る事を確め得たるも、第 2 回接種後致死マウスに於て體内の保菌數の減少せしは、第 2 回接種の作用によるものなりや、或は自然經過によりて減少せしものなりやは本實驗によりては斷定し得ず。後日更に追究する所あるべし。

第 6 章 總括竝に考察

チフス性疾患の化學療法に關する基礎的研究に於て、其研究對象菌に腸炎菌を用ふる場合とチフス菌を用ふる場合とあり。前者は腸炎菌によるマウスのチフス性疾病の治療に主眼をおき、後者は生體內におけるチフス菌の絶滅乃至敗血症死救助を主眼とする點に相違あり。いづれの方法が基礎的研究として妥當なりやは、動物實驗に於て有效なりと認められし藥劑の臨床實驗上の效果吟味によりて初めて斷定され得るものなり。然れども化學療法上の立場より疾病の治療よりも、疾病の根源除去を第一義とすべきなりとの見地よりすれば、腸炎菌よりもむしろチフス菌を研究對象とする方が、人體腸チフス治療の Modelversuch として好適に非ざるやと思ふ。

Buttle, Parish, McLeod & Stephenson (1937) はチフス又はパラチフス菌感染マウスを Sulfanilamid の經口 1 回投與又は分與により其感染死を防止し得且治療効果ありと云ひ、而して感染治療後外觀上健康となれるマウス血中よりチフス菌を分離し得たりと報告せり。この知見は余の Sulfanilamid 實驗における良好な感染死救助の效果と其耐過生存マウスが保菌状態にある事實と一致せり。

Kalmer & Rule (1939) は約 48 時間にてマウスを斃すに足るチフス菌量を腹腔内に接種する 6 時間前に、pro kg 0.16 g の Sulfanilamid を 2 回注射し、更に菌液注射後 6 時間々隔にて本劑を注射したる場合には、明らかにマウスの生存日數延長せりと稱し、而して菌接種後に本劑の同量皮下注射し且 6 時間々隔にて注射を持續したる場合には、あまり效果無かりしと報告せり。由來本系誘導體は皮下注射よりも經口投與の方が效果優ることは肺炎菌、並に溶連菌感染において秋葉氏等の屢々報告せし所なるを以て、本劑が良好なる效果なかりしは恐らくその藥劑適用法が皮下注射によりし爲ならん。藥劑の效果がその適用法の適不適によりかなり左右されることに注目すべし。

更に Fisk (1941) は同様チフス菌感染マウスの實驗において、Sulfanilamid, Sulfapyridin, Neoprontosil, Sulfamethylthiazol 及其他 1, 2 につき試験せしに其藥劑投與法を經口投與によりしため、Buttle 等同様 Sulfanilamid 及 Sulfapyridin 等が效果ありと認め、Sulfapyridin 及 Sulfamethylthiazol が最も良效にして、之に次いで Sulfanilamid がよく、Neoprontosil が殆ど無効なりと報

告せり。而して上記藥劑はよくその感染死を救助し得るも 膽汁及脾よりチフス菌を證明し、菌絶滅は困難なりと稱せり。

上述 Buttle 等及び Fisk の知見はその藥劑適用法が、余と同じく經口投與によりしたため感染死救助率は良好なるも、チフス菌絶滅の困難なる事實は余の實驗成績と安全に一致す。特に Fisk が Sulfapyridin 及び Sulfamethylthiazol が5種の中最良の効果ありと認めたることも余の成績と同一なり。

奥島教授等はマウス尾靜脈内に確實致死菌量のチフス菌感染後に、p-Oxybenzylguanidin を皮下注射せしときはあまり効果なかりしも、腹腔内に注射せしときは相當效果ありと認め、0.3~0.5 mg pro 10 g マウスの注射量が佳良の成績を示せり。然るに余は菌の腹腔内接種 1~3 時間後に 0.9 mg 及 0.6 mg (17~18 g マウス) を腹腔内に注射せし2群につき實驗せしに、0.9 mg 注射群に於て 15 匹中 1 匹生存せしのみなり。かゝる相違は實驗方法の相違に基因するものなりや否やは目下不明なるを以て今後更に検討すべし。

チフス菌感染による化學療法は余の文献涉獵の不充分によりし爲かあまり多からず、其研究も系統的に多種の化合物につき検討せし者殆んどなく僅かに數種につき實驗せしのみなり。而して Sulfanilamid, Sulfapyridin 及 Sulfamethylthiazol を有効と認むる者 (經口投與)と、あまり效果なし (皮下注射)とする者とあり。

余は前記の實驗條件において Sulfapyridin, Sulfamethylthiazol, Sulfathiazol 及び Sulfanilamid の有効性を認め、21 種の中感染死救助の點に於て上記4種が最も效果あり、其中 Sulfapyridin, Sulfamethylthiazol 及び Sulfathiazol の3種は Sulfanilamid より良效にして、就中 Sulfapyridin がやゝ優れるが如く、Sulfamethylthiazol と Sulfathiazol は殆ど優劣なし。

次に2基スルファミン誘導體中 Disulfanilamid も有効にして、CH₃基2個導入せる Disulfanildimethylamid は效果劣り若干有効の程度なり。

Sulfon 誘導體についてチフス菌感染につき未だ研究せし報告なく、本系誘導體の Diaminophenylpyridylsulfon 及びその Benzylsulfonsäure-Na 化合物たる Py-monobenzylsulfonsäure-Na 及び Py-dibenzylsulfonsäure-Na の3種は、チフス菌感染マウスの感染死救助率は Sulfanilamid 及びその Pyridin 並に Thiazol 體に比し劣るも、救助せしマウスの生体内における菌は比較的よく絶滅されしが如く見ゆ、注目すべき事實ならん。

その他 Benzothiazol, Benzoyl 及び Sulfanilamid の Acyl 誘導體並に Guanidin 化合物について、本報において余の検討せし化合物中に有效なりと認めらるゝものなし。

第7章 結 論

余はチフス菌 3 M.L.D. 感染マウスに對し Sulfanilamid の Acyl 並に異項環誘導體、Disulfanilamid, Sulfon 誘導體、Benzothiazol 及び其の他化合物合計 21 種につき治療効果を検討せしに、Sulfanilamid, Sulfapyridin, Sulfamethylthiazol, Sulfathiazol, Disulfanilamid 及び Sulfapyridinbenzylsulfonsäure-Na の6種がよく其感染死を救助し得る點において有效なりと認めたるも、其治療により耐過生存せしマウスの各臓器におけるチフス菌培養所見に於て菌が完全に絶滅されしもの少く、大多數は保菌の状態に在ることを認めたり。

而して治療に依り耐過生存せしマウスは高度の免疫性を獲得せしことを確認し得たり。

文 献

- 1) 秋葉及長林; 衛生試験所彙報; 60, 113, 昭 18
- 2) 長林; 衛生試験所彙報; 62, 63, 昭 18
- 3) Muir, ShamJeffer & Jones; Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 45, 31, 1940
- 4) Bornstein & Strauss; Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 47, 112, 1941
- 5) 土屋及福見; 日本醫事新報; 894, 昭 14
- 6) 福見及平山; 實驗醫學雜誌; 26, 653, 昭 17
- 7) Buttle, Parish, McLeod & Stephenson; Lancet, I, 681, 1937
- 8) Kalmer & Rule; Proc. Soc. Exp. Biol. Med; 40, 615, 1939
- 9) Fisk; J. Inf. Dis. 68, 20, 1941
- 10) 奥島及片山; 日本藥物學誌; 36, 463, 昭 17
- 11) Schmidt; München Med. Wehnschr., 83, 2122, 1936
- 12) Harkelroad; West Virginia M. J., 34, 549, 146, 1938
- 13) Diefenbach & Yuskis; California & West, Med; 49, 146, 1938
- 14) Harries; Lancet, 6041, 1321, 1939
- 15) Baxin; Canad. M. J. A. J. 38, 559, 1938
- 16) Long & Bliss; The Clinical and Exp. Use of Sulfanilamide, Sulfapyridine and allied Comp; (單行本)
1939 年版. (No. 7~13, No. 15, 16 は本書より引用)
- 17) 秋葉及長林; 衛生試験所彙報; 60, 101, 昭 18
- 18) Marshall, Bratton, White & Litchfield; Bull. Johns Hopkin's Hospital., 67, 163, 1940
- 19) 長岐・知久・施及蔡等; 醫事公論; 1540, 1542, 1547 1582, 1583, 1589 昭 17~18
- 20) Marshall, Bratton Edwards & Walker; Bull. Johns Hopkin's Hospital; 68, 94, 1941
- 21) 秋葉及風間; 衛生試験所彙報; 56, 12, 昭 16
- 22) 秋葉及長林; 同上 60, 96, 昭 18

醫藥品としてのアンチモン化合物の研究 (第2報)

Fuadin (Natrium-antimon-bisbrenzcatechindisulfonsäures Natrium) の製造に就て (補遺)

技手 市川重春 助手 伊藤美代子

余等は曩に醫藥品としての多數のアンチモン化合物中臨床的實驗の結果其效力の卓越せるを立證せられし Fuadin (Antimonyl-brenzcatechindisulfonsäurenatrium) の一製造試験成績に就き第1報として報告せるが該製造工程に依り收得せる粗製 Fuadin は無機鹽(芒硝約29%)を含有し、之が分離は溶解度の差に依りては到達なるを認め比較的難溶性の Barium-antimonbisbrenzcatechindisulfonsäures-Barium となし單離し各成分の定量分析を施行しその純度を決定せり。

爾來引續き他の精製法に依る純 Fuadin の單離に就き研究せる結果芒硝の完全なる除去法に成功せるを以て以下その試験成績に就きて報告すべし。

純 Fuadin の製造

第1報記述の製造法に依り收得せる粗製 Fuadin の不純物は主として芒硝なるが粗製 Fuadin の性狀無機性なるため溶解度の差に依る芒硝の分離は不可能なるも、粗製 Fuadin を比較的難溶性なる Ba 鹽類となし單離したる後、此のBa 鹽の水溶液に計算量の Na_2SO_4 溶液を添加し生成せる純 Fuadin 溶液を低温にて蒸發濃縮晶化せしむる方法に依れば純 Fuadin を收得するを得べし。

實驗の部

1. Barium-Antimon-bisbrenzcatechindisulfonsäures-Barium の製造

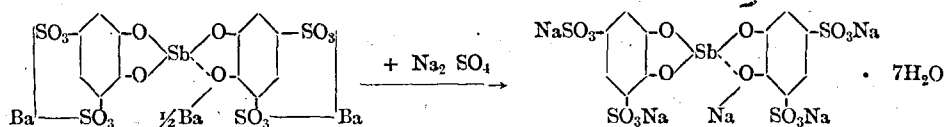
粗製 Fuadin 3g を水 10cc に溶解し、之に $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 約 4g の飽和溶液を加へ、直ちに析出せる BaSO_4 は暫時水溶上にて加温したる後濾別し濾液は更に遠心分離機に依り完全に分離を行ひ得たる淡褐色の澄明濾液は約 1/2 容量に減壓濃縮すれば絹絲狀光輝ある純白色細微の Ba 鹽を析出す。依つて結晶を濾別後 Cl^- の反應の消失する迄冷水にて洗滌し硫酸除濕器中にて乾燥す。收得量 1.5g

2. Barium-Antimon-bisbrenzcatechindisulfonsäures Barium より純 Natrium-Antimon-bisbrenzcatechindisulfonsäures Natrium の製造。

1. の處理法に依り得たる Fuadin-Ba 2g を大約 60 倍の水に溶解し (pH 5.2), 之に 10% Na_2SO_4 溶液 (1cc 中 Na_2SO_4 の 0.1147g を含有す) 計算量 6.2cc を NaOH 液にて pH 6.8* となしたるものを除々に添加し最早遊離の Ba^{++} 及び SO_4^{--} の存在を認められなくなるを度とし、生成せる BaSO_4 を濾別し (洗滌完全なる際略々理論量を得べし) たる後濾液を 50° 以下に於て減壓濃縮晶化せしむ。

收得量 1.3g 收得率 90%

* 置換反應は可及的中性附近に於て行ふ事必要なり。



3. 純 Fuadin の Sb 定量.

2. 於て收得せる純 Fuadin を 170° にて恒量となせる乾燥試料に就き定量分析を施行せるに次の結果を得たり.

試料 0.2315 g 検出せる Sb_2S_3 量 0.0495 g

$\text{C}_{12}\text{H}_4\text{O}_4(\text{SO}_3)_4 \cdot \text{Sb} \cdot \text{Na}_5 : \text{Sb}$

理論値 15.84 實驗値 15.30

4. 純 Fuadin の水分に就て.

純 Fuadin の乾燥水分減失量は理論上 14% なるも減壓除濕器中にて濕化せしむる際に放置時間に依り結晶水の一部を消失するものと如し.

本研究は製藥部長近藤龍博士の御指導に依るものなり.

引用文献

- 1 市川, 伊藤: 當所彙報 61, 9 (昭和18)

昭和 18 年 7 月

昭和十九年一月十日印刷

昭和十九年一月十五日發行

衛生試驗所彙報

第六十二號

◎ 正價金參圓貳拾錢

厚生省東京衛生試驗所內

編輯兼
發行者

互 惠 會

東京都神田區和泉町一番地

印刷者

(東京3221) 鈴木 豐 吉

東京都神田區三崎町一丁目八番地

印刷所

民友社印刷所

東京都神田區三崎町一丁目八番地

發賣所

株式會社

南 江 堂

本店

支店

東京都本郷區赤木町三丁目

京都市中區寺町通御地南

電話小石川 (88) 3510・3918・3919

電 話 上 2 0 3 0

振替口座東京 1 4 9

振替口座京都 5 0 5 0