

ニトロフラン誘導体 SD 100-2 及び SD-AC の急性及び慢性毒性に関する研究（第 2 報）

助教授 太田 五六

助手 土井 健治

金沢大学医学部医動物学教室

教授 北川 晴雄

助教授 岩城 利一郎

富山大学薬学部薬物学教室

(昭和 38 年 9 月 2 日受付)

ニトロフラン誘導体 SD 100-2 [3-Di(hydroxymethyl)amino-6-(5-nitrofurylideny)-1, 2, 4-triazine] 及び SD-AC [3-acetylamino-6-(5-nitrofurylideny)-1, 2, 4-triazine]<sup>1)</sup> は各種のグラム陽及び陰性の球桿菌に対して、細菌試験上又臨床に優れた抗菌作用を有することが報告され<sup>2, 3)</sup>、又その副作用も弱く、多くの薬理試験<sup>4)</sup>及び亜急性毒性試験<sup>5)</sup>の結果何らの異常所見を見出しえなかつたことが報ぜられた。今回は薬用量とそれの 5 倍量、中間量を 6 カ月間連日投与して、慢性毒性の有無を検討し、更に LD<sub>50</sub> の 1/2 及び 1/3 の大量を投与して急性毒性を観察した。

#### 実験方法

##### 慢性毒性試験

SD 100-2 の 6 カ月投与実験：シロネズミ 24 匹（雄 12 匹、雌 12 匹）及びハツカネズミ 24 匹（雄 12 匹、雌 12 匹）をそれぞれ 4 群に分け、第 1 群には 20 mg/kg/day 投与、第 2 群には 44.72 mg/kg/day 投与、第 3 群には 100 mg/kg/day 投与、第 4 群を対照群とし、N.M.F. 固形飼料と水道水を与えて、6 カ月間飼育した。薬物は 0.2%～1.0% の CMC 懸濁液としてシロネズミに、又 0.08%～0.4% CMC 懸濁液としてハツカネズミに強制経口投与した。

SD-AC の 6 カ月投与実験：シロネズミ 24 匹（雌雄同数）、ハツカネズミ 24 匹（雌雄同数）を同じく 4 群に分けて、SD 100-2 の場合と同量の CMC 懸濁液を強制経口投与した。体重は毎朝測定し、6 カ月後にエーテル麻酔死を施して病理解剖に附し、心、肝、腎、脾、肺臓の重量を測定し、それら及び腹腔淋巴巴腺の一部を 10% ホルマリン固定、パラフィン切片、HE 染色、PAS 染色を施して観察した。

##### 大量投与による急性毒性試験

SD 100-2 投与：Wister 系幼若シロネズミ雄 2 匹、DD 系幼若ハツカネズミ雄 2 匹に 1,200 mg/kg/day を、CMC 懸濁液として強制経口投与した。シロネズミは 20

日後に全例屠殺し、ハツカネズミは 3 日後に何れも死亡、その間慢性毒性試験と同様の体重測定、病理解剖、組織学的検索を施した。

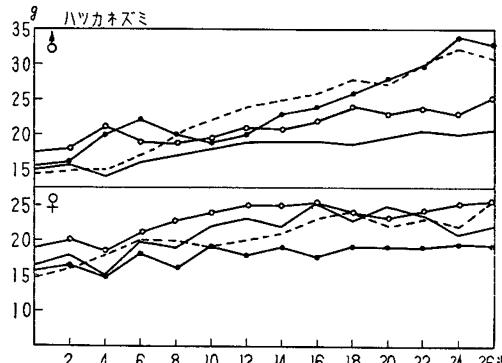
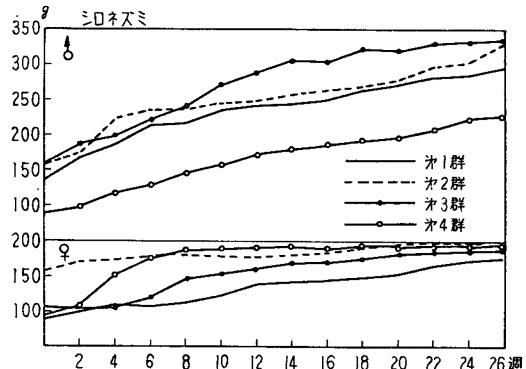
SD-AC 投与：SD 100-2 と同種同数のシロネズミ、ハツカネズミに 1,500 mg/kg/day を投与し、シロネズミは 20 日後に全例屠殺し、ハツカネズミは 1 例 12 日後に死亡、他は 20 日後に屠殺し同様の観察を行なつた。

#### 実験成績

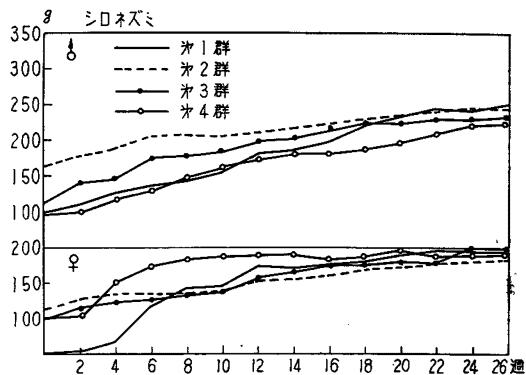
##### 発育曲線について

慢性毒性試験：シロネズミでは SD 100-2（第 1 図）、SD-AC（第 2 図）共に、終始順調な発育をとげ、高投与

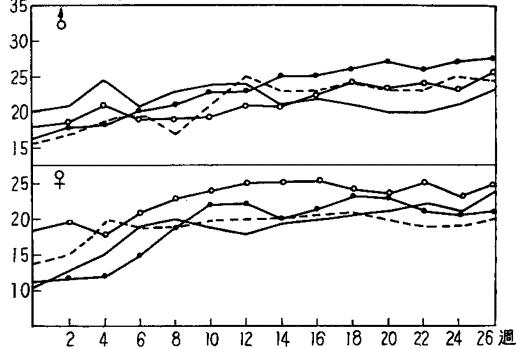
第 1 図 平均発育曲線 (SD 100-2)



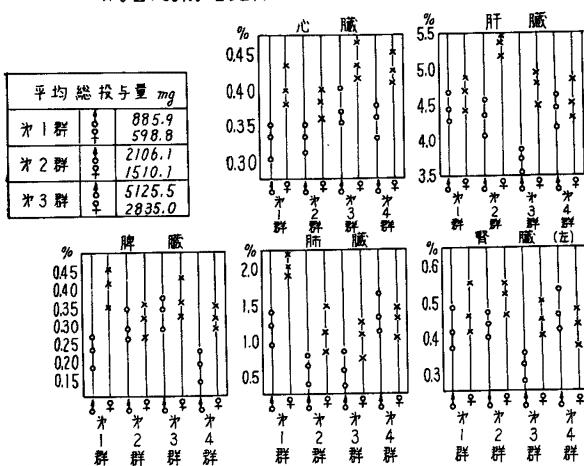
第2図 平均発育曲線 (SD-AC)



ハツカネズミ



第5図 SD100-2 シロネズミの平均総投与量及び諸臓器重量/体重比

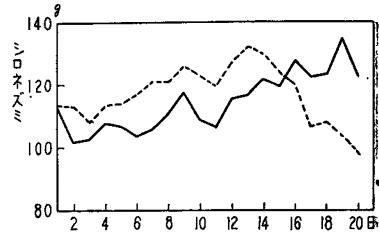
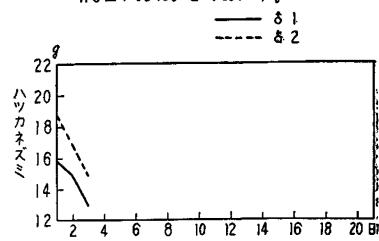


量と低投与量との間に発育状態の差異は認められない。

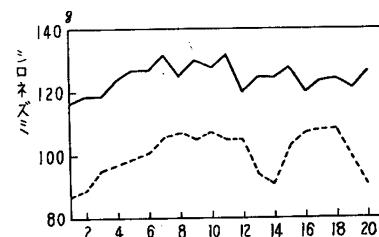
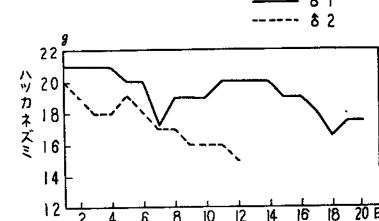
雄は雌に比して、体重の増加が著しいが、これは生理的現象である。ハツカネズミでは体重の増加傾向がシロネズミに比して緩慢で、且つ曲線に凸凹があるが、対照群でも同様である。恐らく実験開始時のネズミの成熟度の相違、飼育条件、室温等による影響かと思われる。

大量投与による急性毒性試験：シロネズミ全例生存し、その間 SD 100-2 (第3図) では3週間までは体重漸減し、以後増加して1例は12週後で再び急激に低下、

第3図 SD 100-2 (1200 mg/kg)



第4図 SD-AC (1500 mg/kg)



他の1例は4週以後から増減を繰返しながら全体として、漸増傾向を示している。ハツカネズミは、何れも3日後に死亡。SD-AC (第4図) ではシロネズミの初期体重減少がなく、体重の増減を繰返しながら大略緩慢な増加傾向を示し、ハツカネズミではSD 100-2より長い生存日数を示しているが、体重は漸減の方向にあつた。

#### 病理理解部組織学的所見

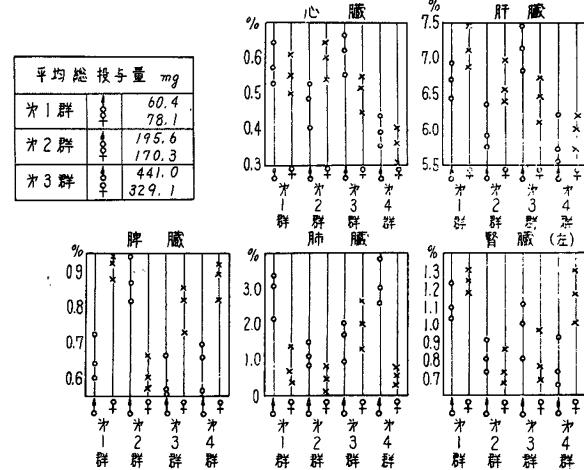
慢性毒性試験の臓器重量：SD 100-2 のシロネズミ (第5図) 及びハツカネズミ (第6図) の各臓器重量及びその体重比では全体として特定臓器の肥大或は萎縮を認めない。SD-AC (第7図、第8図) でも両ネズミの各臓器の重量は各群別に顕著な差異が認められない。但し両薬物ともハツカネズミの心臓の重量対体重比がテスト群においてやや高い値を示した。

#### 慢性毒性試験の組織学的所見

シロネズミ (第1表) の淋バ腺では、SD 100-2、SD-

AC 共に髄索内にプラスマ細胞の増生が強く、リンパ濾胞の萎縮及び消失も又頗著であつた。しかし対照群にも略同一の所見を得ている。腎臓では両薬物共に腎孟上皮下に円形細胞の可成り厚い浸潤を示すものが多かつたが、それらの例の中には皮髓質内の間質に小円形細胞浸潤巣が少数散見された(写真 1)。この腎臓の変化も対照例に認められた。肝細胞の変化は両薬物テスト群に1例づつ軽度のものが見出されたが、全般的な変化ではない(写真 2)。肺臓では少數テスト例に慢性気管枝炎と、SD 100-2 の一部に肺胞壁の細胞性肥厚を認めた。骨髄、心臓、脾臓には両薬物共特記すべき変化を見出しえなかつた。ハッカネズミでは(第2表)両薬物共一部淋巴腺に細網細胞の軽度の増殖を認めたが(写真 3)、シロネ

第6図 SD100-2ハッカネズミの平均総投与量及び諸臓器重量/体重比



第1表 シロネズミの諸臓器の組織学的所見

実験動物群	淋巴腺		脾臓		心臓		腎臓		肝臓		肺臓		骨髄	
	諸臓器の変化													
SD 100-2	濾胞	髓索	洞細胞	多核	白	赤色	髓	心	心	系球	系	肝	氣	脂
	萎縮	細胞	細胞	核	白	色	細胞	内	血	尿細管	尿細管	肝細胞	気管	細胞
	消失	網	網	多	細胞	細胞	網	内	管	腎盂	腎盂	細胞の空胞変性	肺管	脂肪
	増殖	細胞	細胞	核	白	白	細胞	外	筋	間質	内細胞	細胞の増殖	管	球の出現
	増殖	球	球	核	細胞	細胞	細胞	外	管	内細胞	細胞	と線維増殖	管	球造成比の異常
	浸潤	細胞	細胞	多	細胞	細胞	細胞	内	管	細胞	細胞	浸潤	管	の疎化
	消失	増殖	増殖	核	細胞	細胞	細胞	外	管	蛋胞	蛋胞	肥厚	管	*
	失	失	失	消	失	失	失	消	失	沈着	沈着	不	管	-
SD-A.C	第1群	♂	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
	♀	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
	第2群	♂	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	♀	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-
	第3群	♂	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	♀	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
	第4群	♂	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-
	♀	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	第1群	♂	++	++	-	-	+	-	-	-	-	-	-	**
	♀	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-
	第2群	♂	++	++	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	♀	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	第3群	♂	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	♀	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	第4群	♂	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	♀	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-

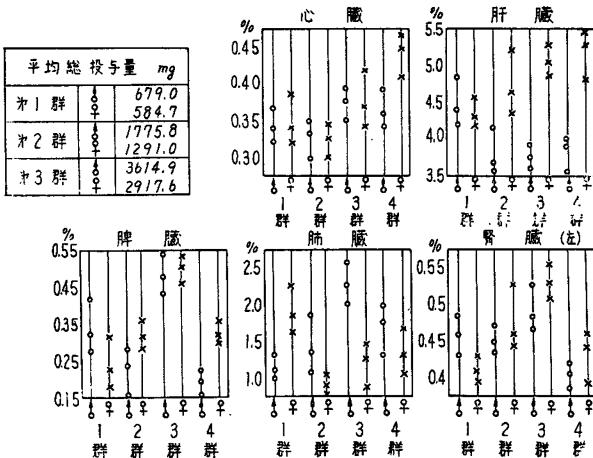
\* 肉芽腫形成と気管枝拡張有り。

\*\* 赤血球系の造成やや優位。

ズミの如きプラスマ細胞増生を殆ど認めなかつた。

この変化は対照例にも見出された。腎臓では、SD-AC

カ7図 SD-AC 汗ネズミの平均総投与量及び諸臓器重量体重比



第2表 ハツカネズミの諸臓器の組織学的所見

実験動物群	諸臓器の変化	淋 巴 腺		脾 腺		心 臍		腎 腺		肝 腺		肺 腺		骨 髓				
		濾胞	萎縮	洞	多核	白	赤色	心	心	血	糸	尿	尿	腎	肝	肺	浮	ウ
SD-AC	第1群	♂	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
	第1群	♀	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	第2群	♂	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	第2群	♀	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	第3群	♂	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	第3群	♀	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	第4群	♂	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	第4群	♀	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

例に間質の限局性円形細胞浸潤巣を認めたが、対照例に

もあつた。肝臓は実質内の小円形細胞浸潤巣の少数散在。

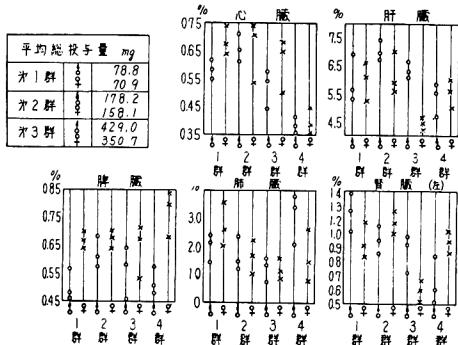
肝細胞の軽度の水腫変性、グ氏鞘内細胞浸潤、肝細胞の大小不同化等多彩な所見に富んでいるが、対照にも略同一程度の変化を示すものがあつた。肺臓では気管枝肺炎及び気管枝炎と肺胞壁の細胞性肥厚を示すものがあり（写真4），これ等の変化は対照例には認められなかつた。又骨髓で赤血球系の造成が白血球系に比して旺盛なものが一部に見出された。脾臓には変化を認めなかつた（写真5）。

大量投与による急性毒性試験の組織学的所見：組織学的検索に供したのは20日間生存したシロネズミの全例4匹とハツカネズミの2匹である。主な所見（第3表）は全臓器の萎縮と実質臓器の変性であつた。即ちリンパ腺及び脾臓の濾胞の萎縮と細網織の疎化、腎臓の集合管の高度の萎縮（写真6）と肝

第3表 各臓器の組織学的所見

諸臓器の変化	淋 巴 腺				脾 腺		心 臓			腎 腺				肝 腺			臓 丸			
	濾胞	髓索	洞内	多核	白	赤色髓	心筋	心内膜	血管	糸球体	尿細管	尿孟	間質	ウ	実質	肝細胞	胆管	グ氏鞘	ウ	
萎縮	細網	細網	細網	細網	白色髓	異常	萎縮	管腔	細管内	細胞	細管内	細胞	内	ツ	細胞	細胞	の増殖と腺維増殖	細胞	内細胞	ツ
消失	細胞増殖	細胞増殖	細胞浸潤	細胞浸潤	白色髓消失	異常性	細胞増殖	細胞増殖	細胞浸潤	細胞浸潤	細胞浸潤	細胞浸潤	細胞肥厚	ツ	細胞浸潤	細胞浸潤	胆管の増殖と腺維増殖	細胞浸潤	細胞の再生	血
実験動物群																				
SD 100-2	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
シロネズミ ♂-1	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SD 100-2	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
シロネズミ ♂-2	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SD-AC	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
ハツカネズミ ♂-1	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
SD-AC	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ハツカネズミ ♂-2	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SD-AC	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
シロネズミ ♂-1	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SD-AC	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
シロネズミ ♂-2	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Fig. 8 図 SD-AC ハツカネズミの平均総投与量及び諸臓器重量体重比



細胞の顆粒状変性である。

#### 考 察 及 び 結 び

トロフラン誘導体 SD 100-2 と SD-AC とは薬理学的病理組織学的に障害作用が弱く、SD 100-2 の LD<sub>50</sub> が 2,400 mg, SD-AC では 4,500 mg と報告されている。今回の慢性毒性試験の結果、対照群に見出しえなかつた異常所見としては、両薬物共両種ネズミの肺臓の consolidation を見出すのみである。即ちシロネズミでは一部の肺臓に慢性気管枝炎が、又ハツカネズミでは多数の肺臓に慢性気管枝肺炎の像を見出した。周知のようには、ネズミは肺炎、気管枝炎に罹患し易い動物で、個体の抵抗性が弱まると、一層罹患し易いものと考えられている<sup>6)</sup>。その他の臓器では少数例にのみ軽度の異常、例えば肝細胞の変性、腎糸球体の細胞増加を認めたに過ぎない。シロネズミのリンパ腺プラスマ細胞の増加と、極

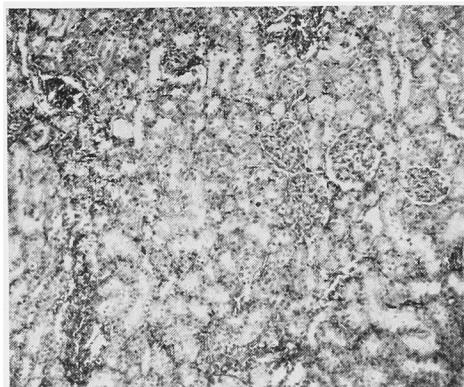


Fig. 1 シロネズミの腎臓：SD-AC 44.72 mg 6 カ月投与、H.E. 染色、100 倍、間質の細胞浸潤と正常な糸球体。

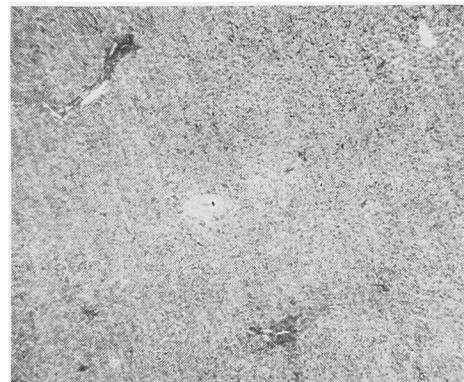


Fig. 2 シロネズミの肝臓：SD-AC 44.72 mg 6 カ月投与、H.E. 染色、50 倍、異常なし。

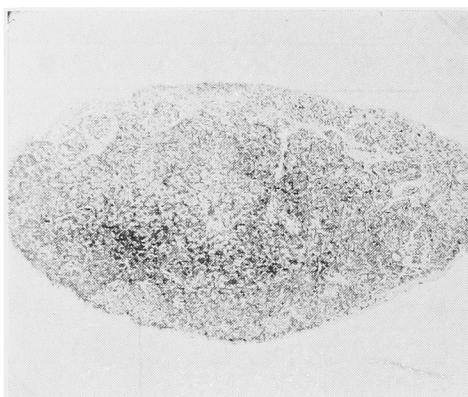


Fig. 3 ハツカネズミ♀の淋巴腺：SD-AC 20 mg  
6 カ月投与, H.E. 染色, 66 倍, 濾胞の萎縮と消失。



Fig. 5 ハツカネズミ♂の脾臓：SD 100-2 200 mg  
6 カ月投与, H.E. 染色, 50 倍, 異常なし。

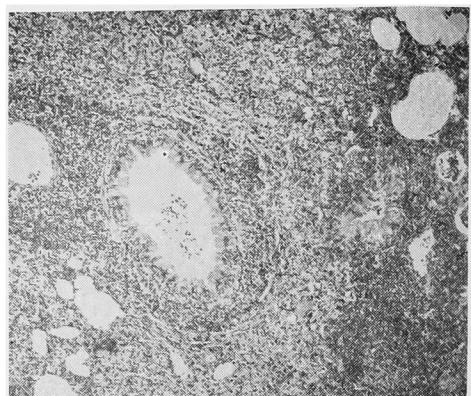


Fig. 4 ハツカネズミ♀の肺臓：SD 100-2 20 mg  
6 カ月投与, H.E. 染色, 100 倍, 気管枝  
肺炎

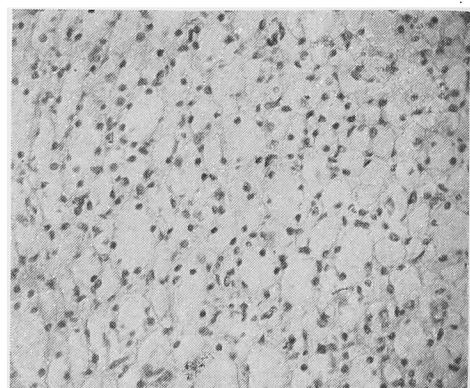


Fig. 6 シロネズミ♂の腎臓 SD-AC 1,500mg 20  
日間投与, H.E. 染色, 300 倍, 集合管の  
萎縮。

く軽度の慢性腎孟腎炎及びハツカネズミの慢性肝炎は投与薬物とは無関係に飼育途中の自然感染に基づく反応と考えられる。一方発育曲線と臓器重量の面からみると特別の異常には接しなかつた。

大量投与による急性毒性実験をみると、動物の発育は完全に阻害され、各臓器の萎縮変性が顕著であつた。しかし用いた1日の投与量はSD 100-2ではLD<sub>50</sub>の1/2を、SD-ACでは1/3量である。これ程の大量を連日与えても尚且シロネズミの全例とハツカネズミの一部が20日間以上生存し、組織学的には特定臓器の特異的障害作用を見出しえなかつた。以上、SD 100-2及びSD-ACの慢性毒性をシロネズミ、ハツカネズミについて検索した結果、終始略順調な体重増加傾向にあり形態学的にはその経過中に気管枝炎が発生し易い以外に特記すべき異常がなかつた。又 LD<sub>50</sub>の半量又は1/3量の大量投与においては発育阻害を認めたが、特定臓器の特異的障害作用を認めなかつた。

#### 文 献

- 1) 高井 明, 才川 勇: ニトロフラン系化合物の薬理学的研究(第1報, 第2報, 第3報)。薬学雑誌, 投稿中
- 2) 木村義民, 甲斐原守夫, 吉田耕作, 新井義夫, 高橋昌己, 富永嘉隆: 1, 2, 4-triazine 核を有する新規ニトロフラン誘導体に関する基礎的研究(第1報)。Chemotherapy 10(1): 68~74, 1962.
- 3) 木村義民, 甲斐原守夫, 吉田耕作, 新井義夫, 高橋昌己, 栗山一夫, 富永嘉隆: 1, 2, 4-triazine 核を有する新規ニトロフラン誘導体に関する基礎的研究(第2報)。Chemotherapy 11 (4): 238~246, 1963.
- 4) 北川晴雄, 岩城利一郎: ニトロフラン誘導体の薬理学的研究。薬理学会雑誌 59: 137~146, 1963.
- 5) 太田五六, 佐々木博也, 北川晴雄, 岩城利一郎, 吉田祚一: ニトロフラン誘導体 SD 100-2 及び SD-AC の亜急性毒性に関する研究(第1報)。Chemotherapy 11 (6): 361~373, 1963.
- 6) 池田良雄: 食品添加物の慢性毒性試験について。食衛誌 2(4): 23~28, 昭36年。