

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 下 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-nitrofuryl)ethenyl]-1, 2, 4-triazine] 及 SD-AC [3-acetyl-amino-6-(5-nitrofuryl)ethenyl]-1, 2, 4-triazine]¹⁾は各種のグラム陽及び陰性の球桿菌に対して、細菌試験上又臨床上優れた抗菌作用を有することが報告され^{2,3)}、又その副作用も弱く、多くの薬理試験⁴⁾及び亜急性毒性試験⁵⁾の結果何らの異常所見を見出し得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 LD₅₀ 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。

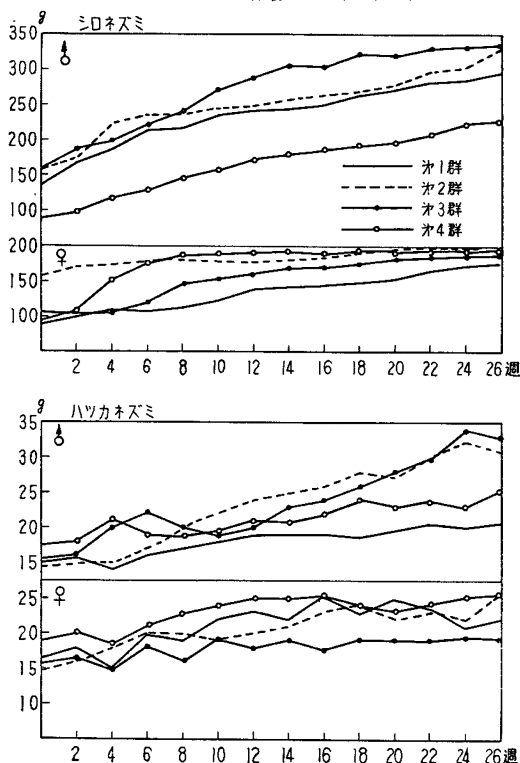
SD-AC 投与：SD 100-2 と同種同数のシロネズミ、ハツカネズミに 1,500 mg/kg/day を投与し、シロネズミは 20 日後に全例屠殺し、ハツカネズミは 1 例 12 日後に死亡、他は 20 日後に屠殺し同様の観察を行なった。

実験成績

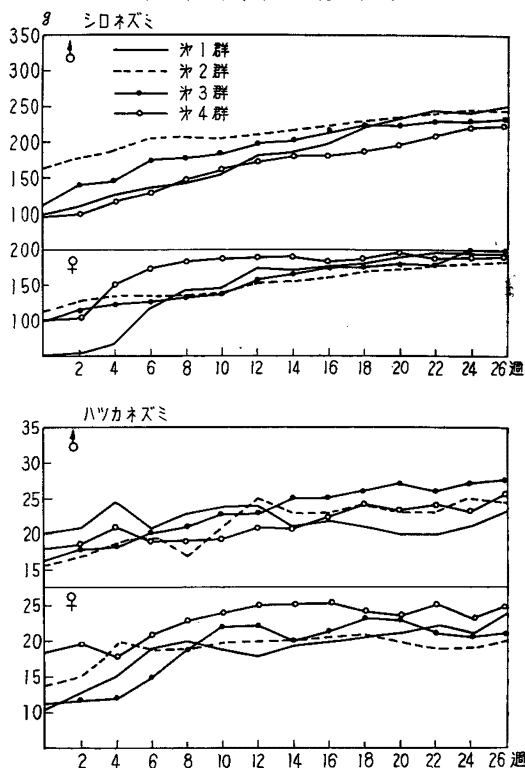
発育曲線について

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

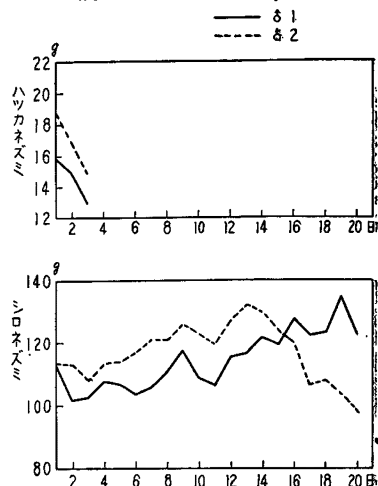
第1図. 平均発育曲線 (SD 100-2)



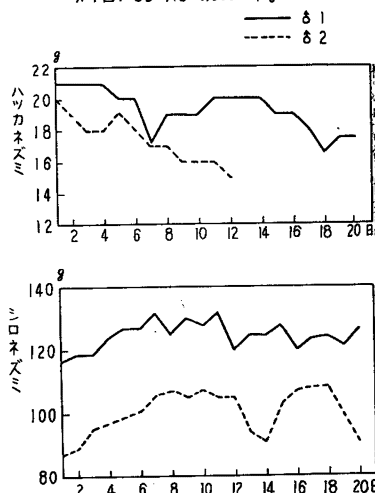
*2図. 平均発育曲線 (SD-AC)



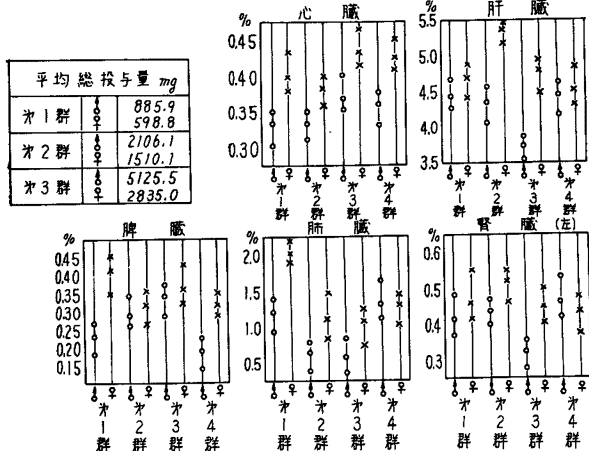
*3図. SD 100-2 (1200 mg/kg)



*4図. SD-AC (1500 mg/kg)



*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、

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った。

病理解剖組織学的所見

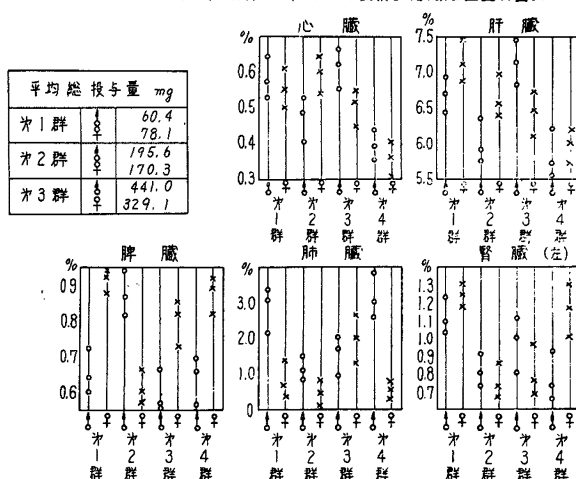
慢性毒性試験の臓器重量：SD 100-2 のシロネズミ (第5図) 及びハツカネズミ (第6図) の各臓器重量及びその体重比では全体として特定臓器の肥大或は萎縮を認めない。SD-AC (第7図, 第8図) でも両ネズミの各臓器の重量は各群別に顕著な差異が認められない。但し両薬物ともハツカネズミの心臓の重量対体重比がテスト群においてやや高い値を示した。

慢性毒性試験の組織学的所見

シロネズミ (第1表) のリンパ腺では、SD 100-2, SD-

AC 共に髄索内にプラズマ細胞の増生が強くリンパ濾胞の萎縮及び消失も又顕著であつた。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盂上皮下に円形細胞の可成り厚い浸潤を示すものが多かったが、それらの例の中には皮髄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、全般的変化ではない(写真 2)。肺臓では少数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。骨髓、心臓、脾臓には両薬物共特記すべき変化を見出し得なかつた。ハツカネズミでは(第 2 表)両薬物共一部淋巴腺に細胞網細胞の軽度の増殖を認めたが(写真 3)、シロネ

表 6 図. SD100-2 ハツ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	諸臓器の変化	淋巴腺		脾臓			心臓		腎臓		肝臓		肺臓		骨髓	
		濾胞	濾索	洞細網	多核白血球	白色髓濾胞	赤色髓細胞	心筋	糸球体	糸球体	尿管腔内	尿管腔内	尿管腔内	尿管腔内	尿管腔内	尿管腔内
		萎縮	萎縮	萎縮	萎縮	萎縮	萎縮	萎縮	萎縮	萎縮	萎縮	萎縮	萎縮	萎縮	萎縮	萎縮
		消失	消失	消失	消失	消失	消失	消失	消失	消失	消失	消失	消失	消失	消失	消失
SD 100-2	第 1 群	♂	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		♀	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	第 2 群	♂	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		♀	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	第 3 群	♂	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		♀	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	第 4 群	♂	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		♀	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
SD-A.C	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。

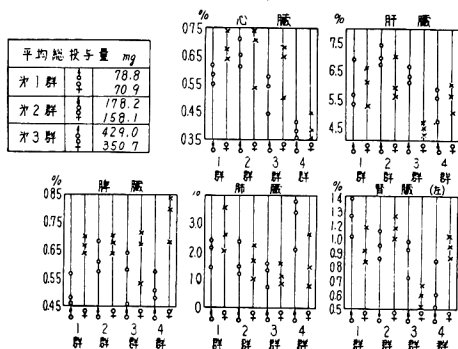
** 赤血球系の造成やや優位。

實驗動物群			諸臓器の変化	淋 巴 腺		脾 臓			心 臓		腎 臓		肝 臓		肺 臓		骨 髓																
				濾胞萎縮消失	髓索細網細胞増殖	洞細網細胞増殖	多核白血球浸潤	白色髓濾胞萎縮消失	赤 色 髓		心筋萎縮変性	心内膜及び外膜の異常	血管壁の肥厚	糸球体の細胞増加	尿管腔内蛋白内柱	尿管腔内細胞浸潤	腎盂細胞浸潤	間質内細胞浸潤	實質細胞浸潤	肝細胞の空胞変性又は水腫変性	肝細胞の大小不同性	胆管の増殖と線維増殖	グ氏鞘内細胞浸潤	氣管枝肺炎	氣管枝肺炎	肺胞壁の細胞性肥厚	浮腫	ウツ	細胞配列の疎化	脂肪球の出現	赤対白血球造成比の異常		
									ウツ	細網細胞増殖																						ヘモヂデリン沈着	
																																	細網細胞増殖
S D 100 - 2	第1群	♂ ♀	- +	- +	- -	- -	- -	- -	- +	- -	- -	- -	- -	- -	- +	- ±	- -	- -	- -	- -	- +	++ +	++ +	++ +	++ +	- +	- -	- -	- -	- -	- -	- -	
	第2群	♂ ♀	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	± ±	- ±	- -	- -	- -	- -	++ +	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	
	第3群	♂ ♀	- +	- +	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	± +	- +	± -	- -	- +	- +	- -	- +	- -	- +	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	
	第4群	♂ ♀	- -	- +	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- +	- +	- +	++ +	- +	- +	- +	- +	- -	- -	- -	- +	- -	- -	- -	- -	- -	- -	
S D - A C	第1群	♂ ♀	- -	- -	- -	- -	- -	- +	- +	- -	- -	- -	- -	- -	++ +	++ +	++ +	- +	- +	- -	- +	- +	++ +	++ +	++ +	++ +	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
	第2群	♂ ♀	- -	- -	- -	- -	- -	- -	++ +	- -	- -	- -	- -	- -	- -	++ +	++ +	++ +	- +	- +	- +	++ +	++ +	++ +	++ +	- +	- -	- -	- -	- -	- -	- -	
	第3群	♂ ♀	- -	++ +	- -	± +	- +	- -	++ -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	± +	++ +	++ +	- -	- -	- +	- -	- -	- -	- -	- -	- +	- -	- -	- -	- -	- -
	第4群	♂ ♀	- -	++ -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- +	- +	- +	++ +	- +	- +	- +	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- +	- -	- -	- -	- -	- -

第3表 各臓器の組織学的所見

諸臓器の変化 実験動物群		淋 巴 腺				脾 臓			心 臓		腎 臓					肝 臓				辜 丸			
		濾胞萎縮消失	髓索細網細胞増殖	洞内細網細胞増殖	多核白血球浸潤	白色髓濾胞萎縮消失	赤色髓		心筋萎縮変性	心内膜及び外膜の異常	血管壁の肥厚	糸球体の細胞増加	尿管腔内蛋白円柱	尿管腔内細胞浸潤	間質内細胞浸潤	ウツ血	実質細胞浸潤	肝細胞の顆粒状変性	肝細胞の再生	胆管の増殖と腺維増殖	グ氏鞘内細胞浸潤	ウツ血	濾胞の異常
							ウツ	異常色素沈着															
SD 100-2 シロネズミ ♂-1	卅	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—
SD 100-2 シロネズミ ♂-2	卅	—	—	—	卅	—	—	—	—	—	—	卅	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—
SD-AC ハツカネズミ ♂-1	卅	—	—	—	+	卅	—	—	+	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	卅	—
SD-AC ハツカネズミ ♂-2	+	—	—	—	+	卅	—	—	+	—	—	+	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—
SD-AC シロネズミ ♂-1	卅	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—
SD-AC シロネズミ ♂-2	卅	—	—	—	卅	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—

表8 回 SD-AC ハツカネズミの平均総投与量及び諸臓器重量比



細胞の顆粒状変性である。

考察及び結び

ートロフラン誘導体 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 LD₅₀ 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、対照群に見出し得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、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⁶⁾。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

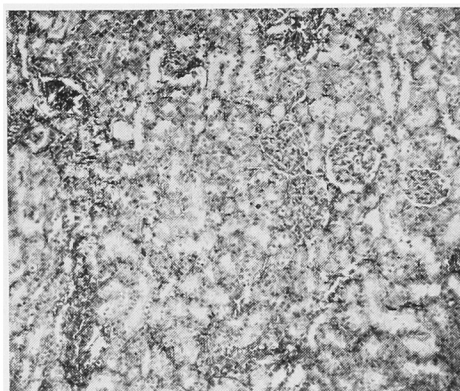


Fig. 1 シロネズミの腎臓：SD-AC 44.72 mg 6 カ月投与，H.E. 染色，100 倍，間質の細胞浸潤と正常な糸球体。

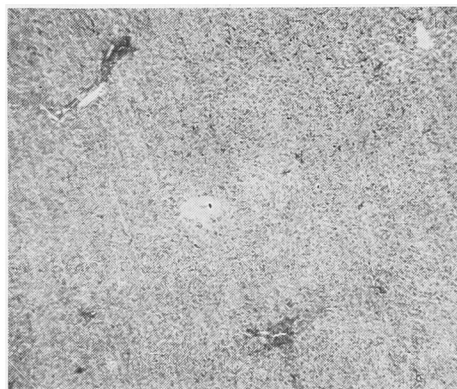


Fig. 2 シロネズミの肝臓：SD-AC 44.72 mg 6 カ月投与，H.E. 染色，50 倍，異常なし。

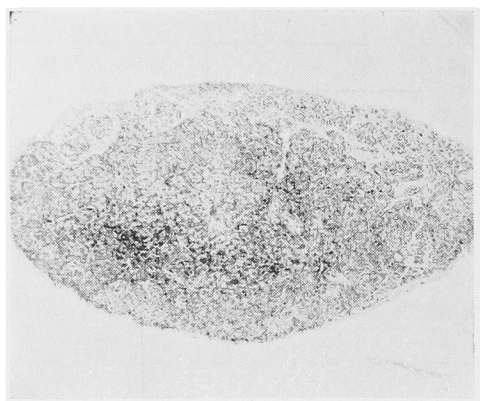


Fig. 3 ハツカネズミ♀のリンパ腺：SD-AC 20 mg
6ヵ月投与，H.E. 染色，66倍，濾胞の萎縮と消失。

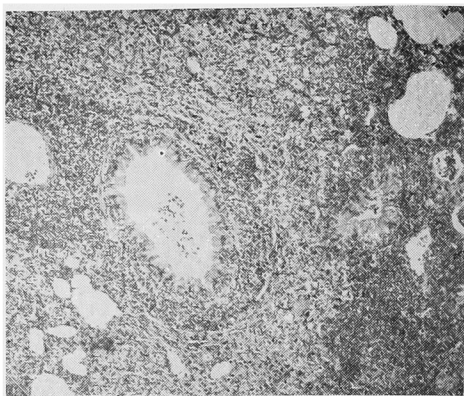


Fig. 4 ハツカネズミ♀の肺臓：SD 100-2 20 mg
6ヵ月投与，H.E. 染色，100倍，気管枝肺炎



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

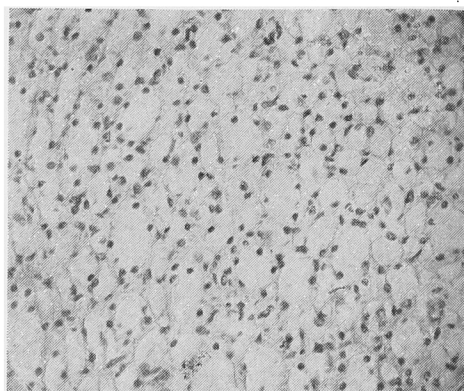


Fig. 6 シロネズミ♂の腎臓：SD-AC 1,500 mg 20日間投与，H.E. 染色，300倍，集合管の萎縮。

く軽度の慢性腎盂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った。

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LD₅₀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得なかつた。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LD₅₀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，吉田祐一：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。