

TETRAETHYLTHIURAMDISULFIDE 及びその 関係化合物の皮膚科的応用

第 V 編 TETRAETHYLTHIURAMDISULFIDE および その関係化合物の抗白癬菌作用ならびに実験的白癬 菌感染モルモットの治療効果について

昭和35年1月29日 受付

信州大学医学部薬理学教室 (主任: 赤羽治郎教授)

丹 羽 源 之 助

Experimental Studies on Dermatological Application of TETRAETHYLTHIURAMDISULFIDE and Its Related Compounds

V. Antitrichophytic Effects of TETRAETHYLTHIURAMDISULFIDE and Its Related Compounds and their Curative Effects on Experimental Trichophytiasis in Guinea Pigs

Gennosuke Niwa

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director; Prof. J. Akabane)

緒 言

皮膚疾患のうち白癬菌症は難治の疾患の一つであり、現在にいたるもなお満足すべき治療薬はみいだされていない。これまで有機水銀化合物その他の多種薬剤がひろく用いられているが、いまだいずれも理想的なものとはいいがたく、さいきんには内服治療薬の Griseofulvin^①が登場してきたのも白癬症の治療がいかに困難であるかを物語っているといえよう。著者は有機硫黄化合物のうち、Thiuram 系化合物ならびにそれに関連した Dithiocarbamate 類に着目し、その白癬菌症治療薬としての利用性について研究をこころみた。思うに、これまでの白癬菌症治療薬において、菌の耐性かく得という事実により、唯一にして完全治癒を期待しうるとき薬剤は皆無ともいふべき現状にあるため、数多くの新しい系統の薬剤を導入することが、わずかにこの困難をのぞくみちであると考えられるからである。

Thiuram 系化合物のうち Tetraethylthiuramdisulfide (以下 TETD と略記) は第二次世界大戦のころ、Hanmalskierde^② によつてカイ癬治療薬として、はじめて医薬に導入されたものであるが、元来ゴム工業における加硫促進剤としてひろく用いられてきたものである。またこれら化合物のうちでも Dimethyldiphenylene disulfide は Thiantol^③ と呼

ばれ、日本薬局方にも収載されて皮膚科領域で用いられているほか、Thiuram 系薬物、Dithiocarbamate 類のうちでもすでに皮膚科的疾患に応用されている薬物がいくつかある。TETD の ethyl 基を methyl 基に置換した Tetramethylthiuramdisulfide も加硫促進剤^④であるが、その Robertson^⑤はこれと石鹼との混和物をブドウのウドンコ病に応用したのをはじめとして、さいきんは一般消毒薬として石鹼に配合されて使用されており、このものの臨床応用についてはすでに樋口^⑥の報告があり、その効果についてもかなり有望であると述べられている。また著者^{⑦-⑨}らは前記 TETD の 5% Polyethylene glycol (以下 PEG と略記)-Propylene glycol (以下 PG と略記) 軟膏をヒトの白癬菌症に応用したところ、その有効率は 91.7%^⑩に達し、現在の抗白癬菌剤のうちでは A クラスに属することを認めて報告した。

さらに Tetraethylthiuram monosulfide^{⑪⑫}はノミ、シラミ、ダニの駆除剤としても、また体表寄生性のヒゼダニ症、キビダニ性カイ癬症にも有効とされ、また藤井^⑬らも同じ誘導体に属する N, N, bis-pentamethylenethiuram disulfide はトリコモナス原虫にたいし in vitro, in vivo において有効であるとの成績を報告している。Dithiocarbamate 誘導体^⑭のなかには農薬として種子殺菌剤として用いられているものもあり、また医薬としても高木・田中^⑮に

より Zinc diethylthiocarbamate がつくられ、多山ら¹⁶⁾、田沼ら¹⁷⁾によつて抗菌力と臨床試験が行われ、白癬菌症に有効であると報告された。このほかにもこの系の化合物には殺菌剤として、あるいは農薬の殺虫剤として応用されているものもすくなくない。

このように Thiuram 類薬物、Dithiocarbamate 類のなかには一般の抗生物質、化学療法剤ないしは Sulfamine 剤¹⁸⁾などとその作用、性質を異にして糸状菌、原虫あるいは吸血性昆虫にたいする発育阻止ないしは殺滅効果を有するものが少くない。しかもこのような化合物の作用機序として、これら化合物中の硫黄が下等生物の呼吸酵素のなかの銅に結合することにより、呼吸を阻害するのであらうと述べている学者もある。またこれら化合物のうちには、現在嫌菌剤として使用されている TETD (Disulfiram)²⁾¹⁹⁾～²²⁾をはじめとして、生体内 Alcohol 代謝に障害をきたす性質をもつ薬物が少くない。

TETD の Alcohol 代謝にたいする作用については Jacobsen²³⁾、赤羽²⁴⁾²⁵⁾、伊古美²⁷⁾、藤田ら²⁸⁾の報告があり、その関連誘導体についても伊古美・赤羽²⁹⁾、三谷³⁰⁾らの報告がある。これらの成績のうちひとしく認められることは、生体内 Alcohol 酸化の第2段階 (Alcohol-Acetaldehyde) を抑制して、Acetaldehyde の血中異常蓄積をみることである。かかる作用の発現機序も、おそらく生体内 Alcohol 酸化酵素とくに Acetaldehyde 分解酵素の抑制によると考えられ、事実このことは Aldehyde 分解酵素の一種である Xanthine oxidase にたいする抑制作用を実験的に示した Richertら³¹⁾、松岡・伊古美ら³²⁾の報告からもうかがわれる。このような面からみても、Thiuram 類化合物は生体にとって特異な性質を有する薬物であり、興味深いものがある。

著者は TETD ならびにその関係化合物について、その抗白癬菌剤としての利用性を検索するために、これらの in vitro の抗菌作用、軟膏剤としたときの安定性、皮膚刺激性および病原白癬菌の一種である星芒状菌感染モルモットにたいする治療効果について実験し、これを第Ⅰ～Ⅳ編^①～^④において報告した。これらの研究の一部として、本編においてはこれら TE TD 関係化合物である Thiuram 類、Carbamate および Dicarbamate 類化合物ならびに同じくゴム加硫促進作用をもつ Thiourea 類、Guanidine 類、Aldehyde 類および Thiazole 類の諸種化合物について白癬菌の発育阻止試験、殺菌力試験、抗菌力浸透および白癬菌感染モルモットにたいする治療効果につき比較実験した成績を報告する。

実験材料

被検薬：第1表に掲げたとき6類31種の化合物について実験した(第1表参照)。

被検菌ならびに培養基：第Ⅰ編における実験と同じものを使用した(第Ⅰ編参照)。

実験方法

Ⅰ 倍数稀釈法による発育阻止試験

実験方法：第Ⅰ編の実験Ⅲにおける操作とすべて同じ方法によつて行つた。成績は4例中全例菌苔を認めなかつたものを陰性(-)、対照と比較して著明に発育を阻止したものを(±)、全例菌苔を認め対照とほとんど同程度に発育を認めたものを陽性(+)で示した。

Ⅱ 殺菌力試験

実験方法：第Ⅰ編の実験Ⅳにおける方法とすべて同じ操作によつて実験した。

Ⅲ 抗菌力浸透試験

実験方法：第Ⅰ編実験Ⅴの2)の Paper 法と同じ方法で行つた。溶剤はいずれも Propylene glycol を10%相当に配合した、5% 被検薬-PG-PEG 軟膏を用いた。実験例は4例とし、その信頼限界は95%にて算出した。

Ⅳ 実験的白癬菌感染モルモットにたいする治療試験

実験方法：第Ⅲ編実験Ⅶに示す同じ方法によつて行つた。ただし実験例を7匹1群とし、おのおの6カ所に接種しうち2カ所を対照とした。

実験成績

Ⅰ 抗菌力試験

倍数稀釈法による発育阻止力試験および殺菌力試験の結果つぎに示す成績をえた。

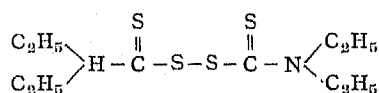
a) Thiuram 類化合物

Thiuram 類では TETD, TMTD, TMTM, DEDPTD および DMTD の5種の誘導体について発育阻止力および殺菌力試験を行い、その結果を第2表、第1図に示す(第2表、第1図)。発育阻止力、殺菌力の最高濃度は、TMTD の猩紅色菌におけるそれぞれ4,096,000倍、1,024,000倍であつた。また菌の発育を認めなかつた発育阻止濃度は、TMTD および TETD の猩紅色菌における1,024,000倍が最高であつた。つぎにもつとも低い濃度における薬物は DEDPTD, DMTD の T. fubrus における発育阻止力試験の2,000倍、殺菌力試験の1,000倍である。

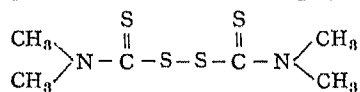
第1表 被検薬物名および構造式

THIURAM 類

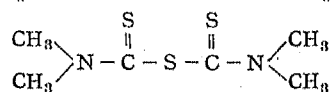
Tetraethylthiuramdisulfide (TETD)



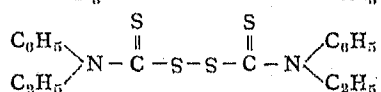
Tetramethylthiuramdisulfide (TMTD)



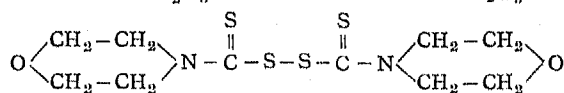
Tetramethylthiurammonosulfide (TMTM)



Diethyldiphenylthiuramdisulfide (DEDPTD)

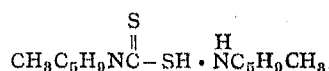


Dimorphonylthiuramdisulfide (DMTD)

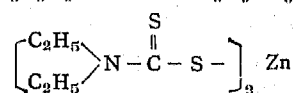


DITHIOCARBAMATE 類

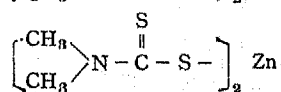
Pipicoline-pipecolyldithiocarbamate (PPDC)



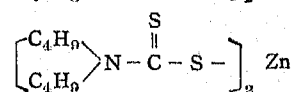
Zinc diethyldithiocarbamate (ZDEDC)



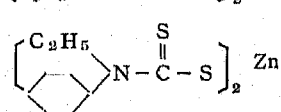
Zinc dimethyldithiocarbamate (ZDMDC)



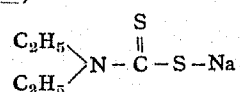
Zinc di-n-butyldithiocarbamate (ZDBDC)



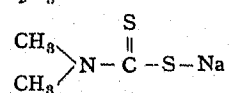
Zinc ethylphenyldithiocarbamate (ZEPDC)



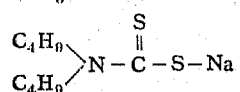
Sodium diethyldithiocarbamate (SDEDC)



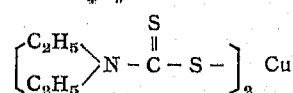
Sodium dimethyldithiocarbamate (SDMDC)



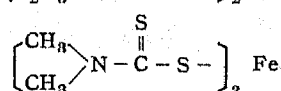
Sodium di-n-butyldithiocarbamate (SDBDC)



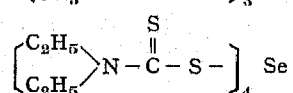
Copper diethyldithiocarbamate (CDEDC)



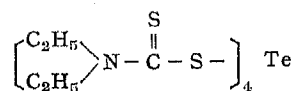
Ferric dimethyldithiocarbamate (FDMDC)



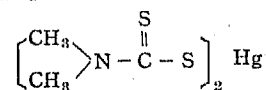
Selenium diethyldithiocarbamate (SeDEDC)



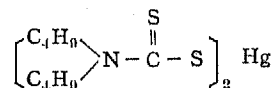
Tellurium diethyldithiocarbamate (TDEDC)



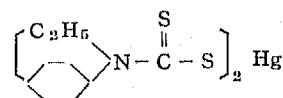
Mercury dimethyldithiocarbamate (MDMDC)



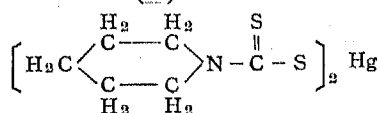
Mercury dibutyldithiocarbamate (MDBDC)



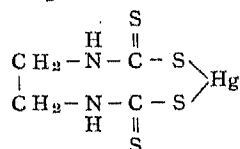
Mercury ethylphenyldithiocarbamate (MEPDC)



Mercury pentamethyldithiocarbamate (MPMDC)

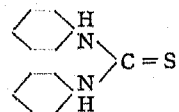


Mercury diethylen bis dithiocarbamate (MEBDC)

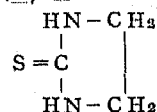


THIOUREA 類

Diphenylthiourea (DPTU)

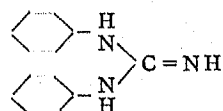


Ethylenethiourea (ETU)

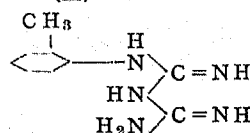


GUANIDINE 類

Diphenylguanidine (DPG)

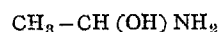


Orthotolyl biguanide (OTBG)



ALDEHYDE 類

Acetaldehyde ammonia (AC)

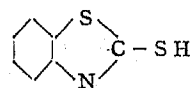


Aldehydeaniline (A.A.)

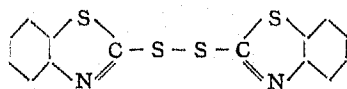
Reaction product of acetaldehyde and aniline

THIAZOLE 類

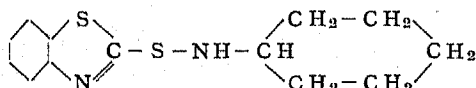
· Mercaptobenzothiazole (MBT)



Dibenzothiazylidysulfide (DBTD)



Cyclohexyl-benzthiazylsulfenimide (CHBTS)



第2表 Thiuram 類の抗菌作用

被検薬	菌種名	TETD				TMTD				TMTM				DEDPTD				DMTD			
	稀釈倍数	星芒状菌	趾間菌	猩紅色菌	T. fubrus	星芒状菌	趾間菌	猩紅色菌	T. fubrus	星芒状菌	趾間菌	猩紅色菌	T. fubrus	星芒状菌	趾間菌	猩紅色菌	T. fubrus	星芒状菌	趾間菌	猩紅色菌	T. fubrus
	1,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	±
	8,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
	16,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	-	-	±	-	-	-
	32,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-
	64,000	-	-	-	±	-	-	-	±	-	-	-	±	-	-	-	±	±	-	-	-
	128,000	±	-	-	+	-	-	-	+	-	±	-	+	-	-	-	±	±	-	-	-
	256,000	+	±	-	-	-	-	-	-	±	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
	512,000	-	+	-	-	±	±	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1,024,000	-	-	-	-	+	±	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	±	-
	2,048,000	-	-	-	-	+	±	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	+	-
	4,096,000	-	-	-	-	+	±	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	8,192,000	-	-	-	-	+	±	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(註) 黒ワクより上に記した(-)は殺菌作用の認められたこと、下の(-)は発育阻止作用の認められたことを示す。(+)は同上作用のないことを示す。

第3表 Thiuram 類の抗菌作用の TETD との比較

菌種名	試験方法	星芒状菌		趾間菌		猩紅色菌		T. fubrus		判定
	被検薬	I	II	I	II	I	II	I	II	
TMTD		+(2)	+(2)	+	+(2)	±	+	±	+	+
TMTM		+	+	-	-	-	±	±	+	±
DEDPTD		-(3)	-(2)	-(4)	-(3)	-(5)	-(4)	-(4)	-(4)	-
DMTD		-	±	-(4)	-(3)	-	±	-(5)	-(4)	-

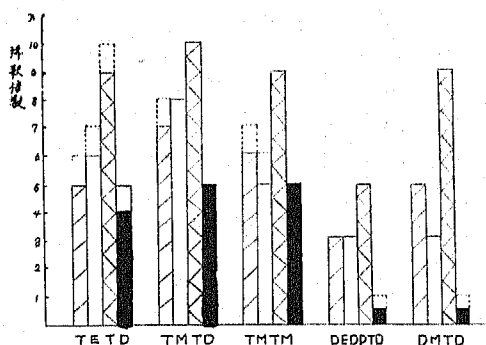
(註) I: 倍数稀釈法による発育阻止試験, II: 殺菌力試験

(-) : TETD より小さい稀釈倍数で抗菌作用を示す (すなわち抗菌作用小)

(±) : TETD と同等の稀釈倍数で抗菌作用を示す (すなわち抗菌作用同等)

(+) : TETD より大きい稀釈倍数で抗菌作用を示す (すなわち抗菌作用大)

() 内の数字は TETD より抗菌作用の小, または大なるものの程度を示す。



斜線: 星芒状菌, 横線: 趾間菌, 縦線: 猩紅色菌,
 黒: T. fubrus 稀釈倍数=1,000×2ⁿ
 白: 発育阻止作用, 黒: 殺菌作用

第1図 Thiuram 類の抗菌作用

さらに TETD との比較を第3表にて示す (第3表)。TETD よりすぐれた抗菌力を示した被検薬は TMTD で、発育阻止力は猩紅色菌, T. fubrus においては TETD と同程度, その他の菌種においてはいずれも TETD よりやや高い抗菌作用を示した。また TMTM は趾間菌のみに TETD より低い値を示したが, そのほかの菌種には TETD と同等もしくはややすぐれた抗菌力を示した。その他はいずれも TETD より弱く, DMTD, DEDPTD の順に弱い抗菌作用を示した。

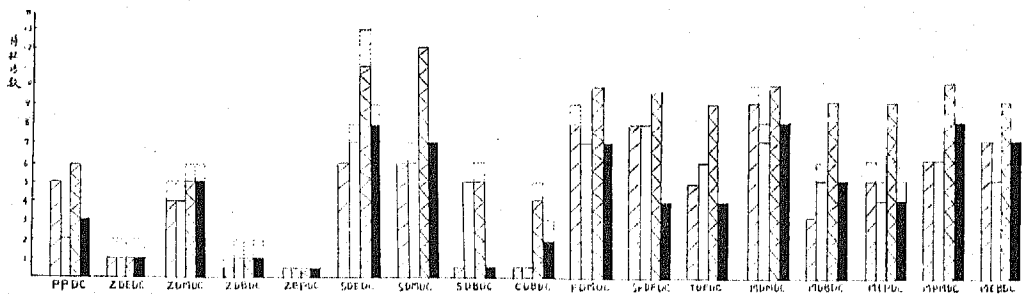
b) Dithiocarbamate 類化合物

被検薬を大別すると, Na, Zn, Cu, Fe, Hg および Se, Te などの諸種塩類からなっている。

なお化合物の塩の種類について抗菌作用をみると Na 塩がもつとも抗菌作用つよく、Hg 塩も比較的平均してつよく、Fe 塩、Se 塩もつよい抗菌作用を示したが、Zn、Cu 塩はきわめてよわかつた。菌種にたいする抗菌作用をみると、Thiuram 類と同様猩紅色菌にたいしもつとも有効性を示し、星芒状菌、趾間菌および *T. fubrus* には多少の差異は認められるがほぼ同程度であつた。つぎにこれら化合物の抗菌作用を TETD と比較してみると、同等もしくはよりすぐれた抗菌作用を示した薬物は第5表に示されるごとく、SDEDC、SDMDC、FDMDC、SeDEDC、MDMDC、MPMDC および MEBCD の7種の化合物であつた(第5表)。このうち MPMDC と MEBCD は、TETD の趾間菌にたいする発育阻止作用よりはやや劣るが、MPMDC は殺菌力においては TETD よりすぐれていた。

第4表 Dithiocarbamate 類の抗菌作用 その1

[illegible]



第2図 Dithiocarbamate 類の抗菌作用
 斜線: 星芒状菌, 白: 趾間菌, 点線: 猩紅色菌, 黒: T. fubrus 稀釈倍数=1,000×2ⁿ
 斜線: 発育阻止作用, 白: 殺菌作用

第2図 Dithiocarbamate 類の抗菌作用

第5表 Dithiocarbamate 類の抗菌作用の TETD との比較

被検薬	菌種名 試験方法	星芒状菌		趾間菌		猩紅色菌		T. fubrus		判定
		I	II	I	II	I	II	I	II	
PPDC		-	±	-(5)	-(4)	-(4)	-(3)	-(2)	-	-
ZDEDC		-(4)	-(4)	-(5)	-(5)	-(8)	-(8)	-(3)	-(3)	-
ZDMDC		-	-	-(2)	-(2)	-(4)	-(4)	+	+	-
ZDBDC		-(5)	-(5)	-(5)	-(5)	-(8)	-(8)	-(3)	-(3)	-
ZEPDC		-(7)	-(6)	-(8)	-(8)	-(11)	-(11)	-(6)	-(5)	-
SDEDC		±	+	+	+	+(3)	+(2)	+(4)	+(3)	+
SDMDC		±	+	±	±	+(2)	+(3)	+(2)	+(3)	+
SDBDC		-(7)	-(6)	-(2)	-	-(4)	-(4)	-(7)	-(6)	-
CDEDC		-(7)	-(6)	-(8)	-(7)	-(5)	-(5)	-(2)	-(2)	-
FDMDC		+(3)	+(3)	±	±	±	+	+(2)	+(3)	+
SeDEDC		+(2)	+(3)	+	+(2)	±	+	-	±	+
TDEDC		-	±	-	±	-	±	-	±	±
MDMDC		+(4)	+(4)	+	+	±	+	+(3)	+(4)	+
MDBDC		-(3)	-(2)	-	-	-	±	±	-	-
MEPC		-	±	-(3)	+(2)	-	±	-	±	±
MPMDC		±	+	-	±	±	+	+(3)	+(4)	+
MEBC		+	+(2)	-(2)	-	-	±	+(2)	+(3)	±

(註) I: 倍数稀釈法による発育阻止試験, II: 殺菌力試験

(-): TETD より小さい稀釈倍数で抗菌作用を示す (すなわち抗菌作用小)

(±): TETD と同等の稀釈倍数で抗菌作用を示す (すなわち抗菌作用同等)

(+): TETD より大きい稀釈倍数で抗菌作用を示す (すなわち抗菌作用大)

() 内の数字は TETD より抗菌作用の小, または大なるものの程度を示す。

AC, AA の2種における抗菌作用は第8表, 第5図に示す (第8表, 第5図)。TETD と比較し, AC が猩紅色菌にたいして同等の発育阻止力を示したが, 殺菌力はいずれの菌にたいしても極めて低く, AC の星芒状菌に, AA の T. fubrus にたいする1,000倍では殺菌作用を認めなかった。菌種については猩紅色菌にたいしては共通に高い抗菌作用を示しているが, そ

他の菌種には AC, AA によつて異なる抗菌作用を示した。

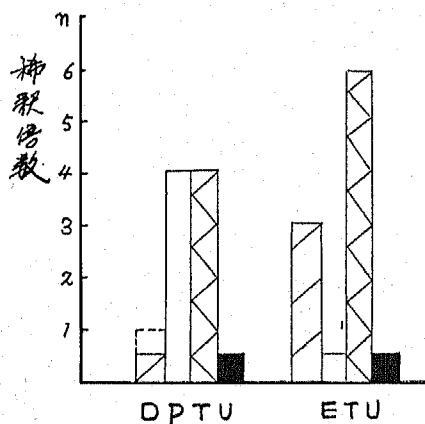
f) Thiazole 類化合物

MBT, DBTD, CHBTS の3種の誘導体について抗菌作用を実験した結果第9表, 第6図に示す成績をえた (第9表, 第6図)。これら3種の被検薬はいずれも, 猩紅色菌にすぐれた抗菌力を示した。MBT の

第6表 Thiourea 類の抗菌作用

被検薬 菌種名 稀釈倍数	DPTU				ETU			
	星芒状菌	趾間菌	猩紅色菌	T. fubrus	星芒状菌	趾間菌	猩紅色菌	T. fubrus
1,000	—	—	—	+	—	+	—	+
2,000	—	—	—		—		—	
4,000	±	—	—		—		—	
8,000	+	—	—		—		—	
16,000		—	—		±		—	
32,000		±	±		+		—	
64,000		±	±				—	
128,000		+	+				±	
256,000							±	
512,000							±	
1,024,000							+	

(註) 黒ワクより上に記した(—)は殺菌作用の認められたこと、下の(—)は発育阻止作用の認められたことを示す。(+)は同上作用のないことを示す。



▨: 星芒状菌, □: 趾間菌, ▩: 猩紅色菌,
■: T. fubrus 稀釈倍数=1,000×2ⁿ
□: 発育阻止作用, □: 殺菌作用

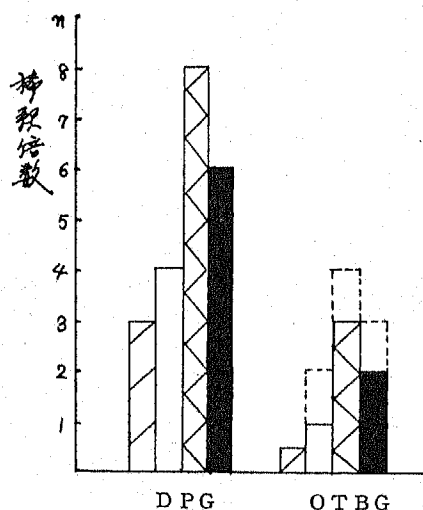
第3図 Thiourea 類の抗菌作用

みいずれの白癬菌にもすぐれており、発育阻止、殺菌の両作用の試験において、TETD よりつよい抗菌力を示した。その抗菌力は猩紅色菌、T. fubrus に16,384,000倍で発育阻止力、4,096,000倍で殺菌力を示した。抗菌作用はMBT, DBTD, および CHBTS の順によわく、DBTD の T. fubrus に、CHBTS の星芒状菌、趾間菌には1,000倍において発育阻止作用を認められず、CHBTS は1,000倍においても T.

第7表 Guanidine 類の抗菌作用

被検薬 菌種名 稀釈倍数	DPG				OTBG			
	星芒状菌	趾間菌	猩紅色菌	T. fubrus	星芒状菌	趾間菌	猩紅色菌	T. fubrus
1,000	—	—	—	—	+	—	—	—
2,000	—	—	—	—		—	—	—
4,000	—	—	—	—		—	—	—
8,000	—	—	—	—		±	—	—
16,000	±	—	—	—		±	—	±
32,000	+	±	—	—		+	±	+
64,000		+	—	—			±	
128,000			—	±			±	
256,000			—	±			+	
512,000				±				
1,024,000				±				
2,048,000				±				
4,096,000				±				
8,192,000				+				

(註) 黒ワクより上に記した(—)は殺菌作用の認められたこと、下の(—)は発育阻止作用の認められたことを示す。(+)は同上作用のないことを示す。



▨: 星芒状菌, □: 趾間菌, ▩: 猩紅色菌,
■: T. fubrus 稀釈倍数=1,009×2ⁿ
□: 発育阻止作用, □: 殺菌作用

第4図 Guanidine 類の抗菌作用

fubrus にたいして殺菌作用を示さなかつた。

II 抗菌力浸透試験

a) Thiuram 類化合物

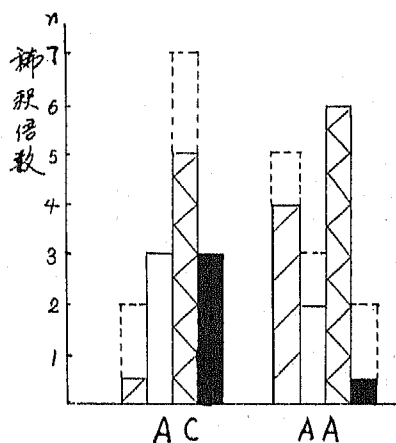
抗菌力浸透の結果を第10表、第7図に示す(第10

第8表 Aldehyde 類の抗菌作用

被検薬 菌種名 稀釈倍数	AC				AA			
	星 芒 状 菌	趾 間 菌	猩 紅 色 菌	T. fubrus	星 芒 状 菌	趾 間 菌	猩 紅 色 菌	T. fubrus
1,000	—	—	—	—	—	—	—	—
2,000	—	—	—	—	—	—	—	—
4,000	—	—	—	—	—	—	—	—
8,000	±	—	—	—	—	—	—	±
16,000	±	±	—	±	—	±	—	+
32,000	+	+	—	+	—	+	—	—
64,000	—	—	—	—	±	—	—	—
128,000	—	—	—	—	+	—	±	—
256,000	—	—	±	—	—	—	±	—
512,000	—	—	±	—	—	—	±	—
1,024,000	—	—	±	—	—	—	+	—
2,048,000	—	—	±	—	—	—	—	—
4,096,000	—	—	+	—	—	—	—	—

(註) 黒ワクより上に記した(—)は殺菌作用の認められたこと、下の(—)は発育阻止作用の認められたことを示す。(+)は同上作用のないことを示す。

表, 第7図)。TETD に比してとくにすぐれた抗菌力浸透を示した薬物はない。被検薬のうちもつとも高い浸透力値を示した薬物は猩紅色菌にたいする TMTD



▨: 星芒状菌, □: 趾間菌, ▩: 猩紅色菌,
■: T. fubrus 稀釈倍数 = 1,000 × 2ⁿ
▨, ▩: 発育阻止作用, □, ■: 殺菌作用

第5図 Aldehyde 類の抗菌作用

第9表 Thiazole 類の抗菌作用

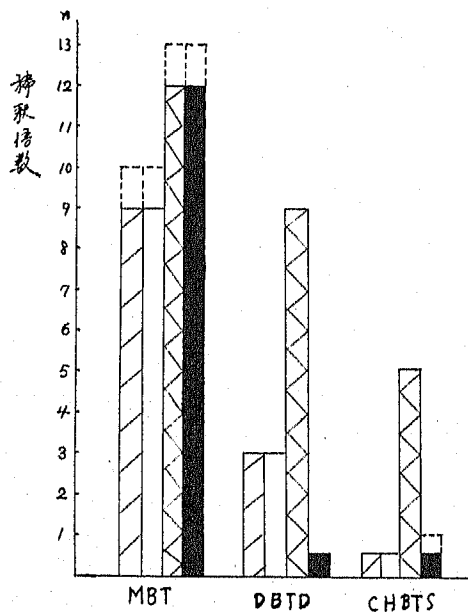
被検薬 菌種名 稀釈倍数	MBT				DBTD				CHBTS			
	星 芒 状 菌	趾 間 菌	猩 紅 色 菌	T. fubrus	星 芒 状 菌	趾 間 菌	猩 紅 色 菌	T. fubrus	星 芒 状 菌	趾 間 菌	猩 紅 色 菌	T. fubrus
1,000	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	—	—
2,000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4,000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±
8,000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
16,000	—	—	—	—	±	±	—	—	—	—	—	—
32,000	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—	—	—
64,000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	±
128,000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	±
256,000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
512,000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1,024,000	—	—	—	—	—	—	—	±	—	—	—	—
2,048,000	±	±	—	—	—	—	—	±	—	—	—	—
4,096,000	+	+	—	—	—	—	—	±	—	—	—	—
8,192,000	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—
16,384,000	—	—	±	±	—	—	—	—	—	—	—	—
32,768,000	—	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—

(註) 黒ワクより上に記した(—)は殺菌作用の認められたこと、下の(—)は発育阻止作用の認められたことを示す。(+)は同上作用のないことを示す。

第10表 Thiuram 類の抗菌力浸透

被検薬 菌種名	TETD	TMTD	TMTM	DEDPTD	DMTD
星芒状菌	15.3 ± 0.1	14.2 ± 2.7	24.1 ± 1.7	10.9 ± 1.5	14.2 ± 1.2
趾間菌	22.4 ± 2.1	24.3 ± 0.3	23.1 ± 9.0	10.9 ± 1.2	15.1 ± 1.0
猩紅色菌	25.2 ± 0.7	30.2 ± 1.4	20.5 ± 1.1	12.1 ± 1.2	15.1 ± 1.0
T. fubrus	13.9 ± 0.8	21.5 ± 0.9	18.0 ± 4.2	9.4 ± 0.4	8.7 ± 1.1

(註) 数値は発育阻止帯の巾, 単位 mm



斜線: 星芒状菌, 白: 趾間菌, 斜線: 猩紅色菌,
 黒: T. fubrus 稀釈倍数 = 1,000 × 2¹¹

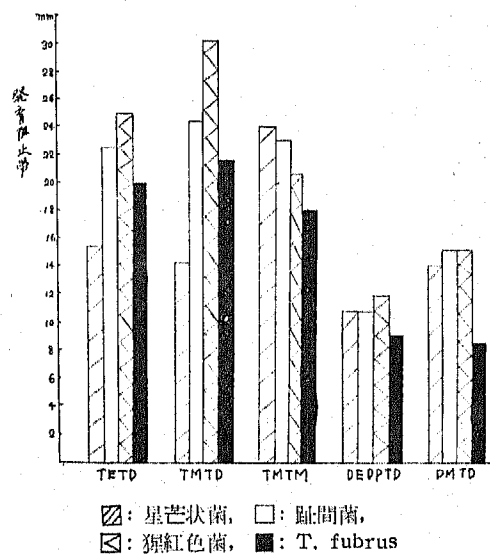
□: 発育阻止作用, □: 殺菌作用

第6図 Thiazole 類の抗菌作用

の30.2mmであり, 最低の浸透力値はDMTDのT. fubrusにたいする8.7mmであつた。第11表に示すようにTMTDは, 星芒状菌, 趾間菌には同程度で猩紅色菌, T. fubrusにはややすぐれた抗菌力浸透を示した。そのほかTMTMはほぼ同程度かやや劣る作用を示した。DEDPTD, DMTDの被検薬はTETDと比較しかなり劣っている(第11表)。

b) Dithiocarbamate 類化合物

抗菌力浸透値は第12表, 第8図に示すごとくである(第12表, 第8図)。もつとも高い値を示した被検薬は, T. fubrusにたいするMDMDCの35.5mmであり, 猩紅色菌, 趾間菌ではSDMDCの30.2mm, 29.0mm, 星芒状菌ではMEBDCとFDMDCの31.1mm, 30.8mmであつた。またもつとも低い値は, CDEDC



第7図 Thiuram 類の抗菌力浸透

第11表 Thiuram 類の抗菌力浸透の TETD との比較

被検薬	星芒状菌	趾間菌	猩紅色菌	T.fubrus	判定
TMTD	±	±	+	+	+
TMTM	+	±	-	±	±
DEDPTD	-	-	-	-	-
DMTD	±	-	-	-	-

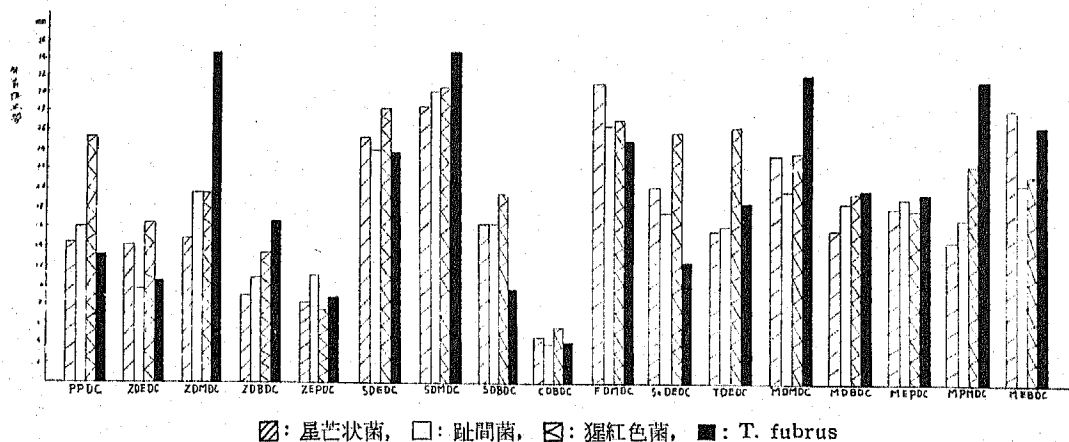
(註) (-): TETD より小さい抗菌力浸透
 (±): TETD と同等の抗菌力浸透
 (+): TETD より大きい抗菌力浸透

の4種の白黴菌にたいする作用である。TETD に比較すると第13表のごとくである(第13表)。SDMDCはTETDと比較すると4種の白黴菌にたいしすぐれた抗菌作用を示しその浸透力は最高である。FDMDCは猩紅色菌にはTETDと同程度で, その他の3種の菌にはよりすぐれた抗菌作用を示した。つぎにSDEDC, SeDEDC, MDMDCおよびMEBDCの4種の

第12表 Dithiocarbamate 類の抗菌力浸透

菌種名 被検薬	星芒状菌	趾間菌	猩紅色菌	T. fubrus
PPDC	14.3±3.1	15.9±0.8	24.8±0.6	13.1±1.9
ZDEDC	14.3±1.1	9.5±0.7	16.5±1.9	10.7±1.9
ZDMDC	14.7±2.4	19.5±0.9	19.6±1.7	34.3±1.4
ZDBDC	9.2±0.6	10.9±1.5	13.8±1.7	16.8±1.7
ZEPDC	8.5±0.8	11.3±3.1	7.7±1.8	8.8±1.5
SDEDC	24.8±2.1	24.1±2.0	28.0±4.0	23.4±1.3
SDMDC	28.6±1.3	29.0±0.7	30.2±0.7	33.8±3.5
SDBDC	16.3±3.4	16.3±5.3	19.6±1.3	9.6±1.6
CDEDC	4.6±2.9	4.0±2.5	6.0±0.8	4.4±1.0
FDMDC	30.8±2.0	26.7±1.7	26.9±0.4	25.2±3.3
SeDEDC	20.4±3.4	17.7±1.3	25.8±4.2	12.6±2.8
TDEDC	15.6±2.2	16.2±1.0	26.6±4.1	18.6±2.4
MDMDC	24.5±4.1	20.5±0.6	25.0±2.1	35.5±1.1
MDRDC	16.1±2.2	19.2±1.0	20.0±4.1	20.3±2.4
MEPDC	18.7±0.6	19.7±3.7	18.4±2.9	20.2±1.1
MPMDC	15.4±0.8	17.4±2.0	23.7±1.0	34.5±1.1
MEBDC	31.1±1.3	21.3±1.7	22.6±2.0	28.9±3.2

(註) 数値は発育阻止帯の中, 単位 mm



第8図 Dithiocarbamate 類の抗菌力浸透

薬物は菌種により異なるが, TETD に比し同程度もしくはやや高い抗菌作用が認められた。そのほかはやや劣る。

c) Thiourea 類化合物

DPTU と ETU の抗菌力浸透は第14表, 第9図に示すごとく, いずれも TETD より低く, ETU の猩紅色菌にたいする 12.5mm の抗菌力浸透が最高である。その他は各菌種にほとんど差異がなく, わずかに ETU の方が DPTU よりすぐれている程度である(第14表, 第9図)。

d) Guanidine 類化合物

第15表, 第10図に示すごとく DPG が OTBG より浸透力がすぐれていることを認めた。しかし TETD に比し, DPG の T. fubrus にたいする抗菌力浸透がわずかにすぐれているが, その抗菌力は, 27.7mm で最高である(第15表, 第10図)。その他の各菌種にたいする DPG, OTBG の抗菌力は TETD の抗菌力より低い値を示している。

e) Aldehyde 類化合物

AC と AA の抗菌力浸透は第16表, 第11図に示す

第13表 Dithiocarbamate 類の抗菌力浸透の
TETD との比較

被検薬	菌種名	星芒状菌	趾間菌	猩紅色菌	T. fubrus	判定
PPDC		±	—	±	±	—
ZDEDC		±	—	—	±	—
ZDMDC		±	±	—	+	—
ZDBDC		—	—	—	±	—
ZEPDC		—	—	—	—	—
SDEDC		+	±	±	+	+
SDMDC		+	+	+	+	+
SDBDC		±	—	—	±	—
CDEDC		—	—	—	—	—
FDMDC		+	+	±	±	+
SeDEDC		+	±	±	±	+
TDEDC		±	—	±	±	—
MDMDC		+	±	±	+	+
MDBDC		±	±	—	+	±
MEPDC		±	±	±	+	+
MPMDC		±	±	±	+	+
MEBDC		+	±	±	+	+

(註) (—): TETD より小さい抗菌力浸透
 (±): TETD と同等の抗菌力浸透
 (+): TETD より大きい抗菌力浸透

第14表 Thiourea 類の抗菌力浸透

被検薬	菌種名	DPTU	ETU
星芒状菌		9.5 ± 0.3	9.4 ± 0.3
趾間菌		9.7 ± 0.3	10.4 ± 0.8
猩紅色菌		9.9 ± 0.7	12.5 ± 0.8
T. fubrus		9.2 ± 0.2	9.1 ± 0.8

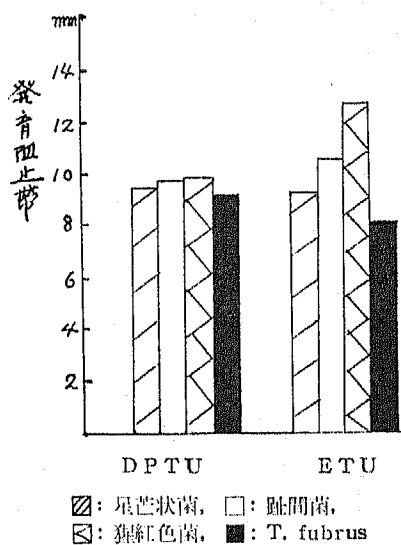
(註) 数値は発育阻止帯の巾, 単位 mm

第15表 Guanidine 類の抗菌力浸透

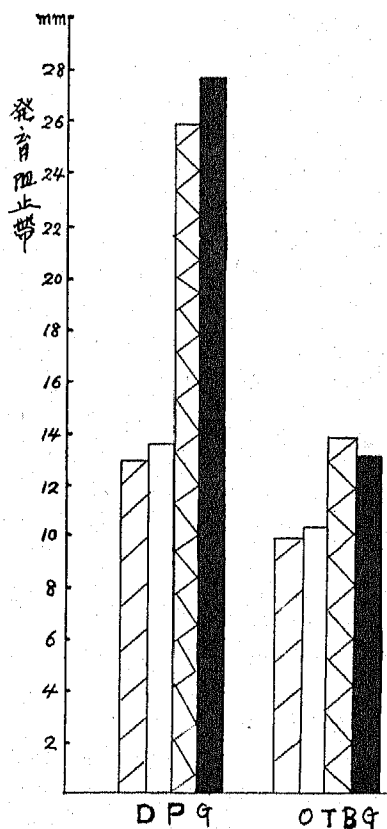
被検薬	菌種名	DPG	OTBG
星芒状菌		13.0 ± 1.2	9.9 ± 0.2
趾間菌		13.8 ± 0.6	10.2 ± 0.5
猩紅色菌		25.9 ± 0.4	14.0 ± 1.6
T. fubrus		27.7 ± 3.6	13.3 ± 0.5

(註) 数値は発育阻止帯の巾, 単位 mm

ごとく, 前者はいずれの菌種にもすぐれており, とくに AC の星芒状菌にたいする 3.15mm の抗菌力浸透は TETD よりすぐれている (第16表, 第11図)。しかし他の菌種にたいする抗菌力はいずれも低い値を示している。



第9図 Thiourea 類の抗菌力浸透

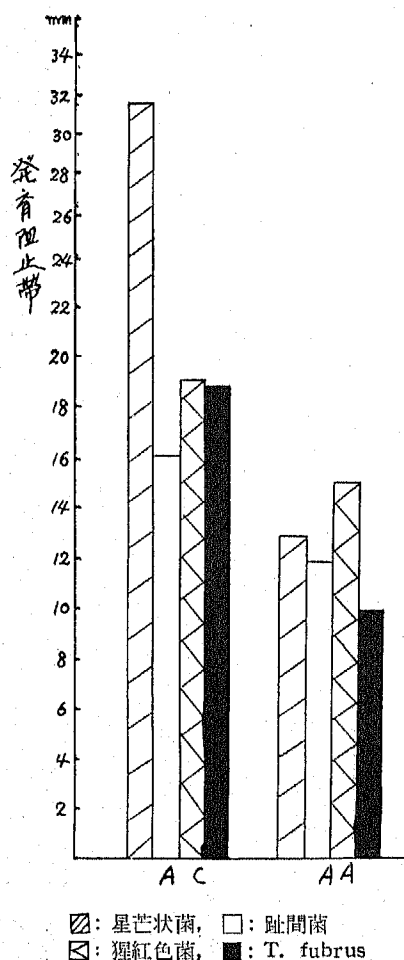


第10図 Guanidine 類の抗菌力浸透

第16表 Aldehyde 類の抗菌力浸透

被検薬	A C	A A
菌種名		
星芒状菌	31.5 ± 3.0	13.0 ± 0.5
趾間菌	16.3 ± 3.1	12.0 ± 1.7
猩紅色菌	18.8 ± 3.8	15.2 ± 1.3
T. fubrus	18.7 ± 1.6	10.0 ± 0.6

(註) 数値は発育阻止帯の巾, 単位 mm



第11図 Aldehyde 類の抗菌力浸透

f) Thiazole 類化合物

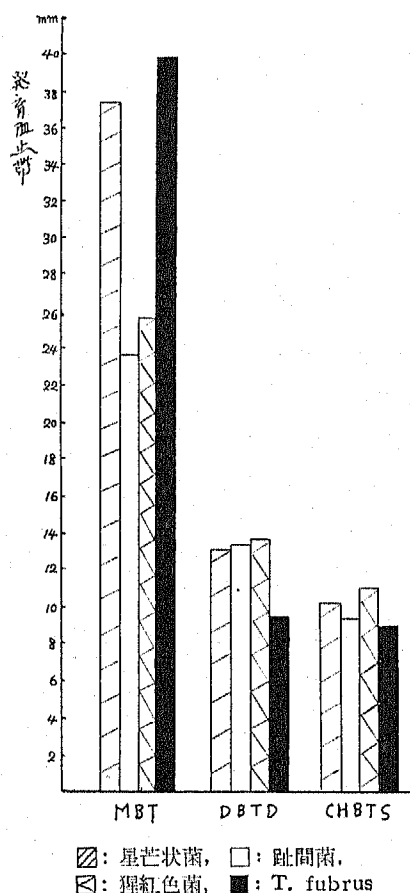
第17表, 第12図に示すごとく3種の化合物のうち MBT が各白癬菌に共通してきわめて高い抗菌力浸透を示した(第17表, 第12図)。この MBT の抗菌力を TETD と比較してみると, 各白癬菌にたいしてはるかに高い抗菌力浸透を示している。最高の抗菌力浸透を示した MBT の T. fubrus, 星芒状菌にたいする

値は, それぞれ 38.9mm, 37.5mm の高い阻止値であった。しかし DPTD, CHBTS の2者の抗菌力は各菌種に低い値を示した。

第17表 Thiazole 類の抗菌力浸透

被検薬	MBT	D BTD	CHBTS
菌種名			
星芒状菌	37.5±4.2	12.9±0.4	10.2±0.2
趾間菌	23.7±0.7	13.2±0.4	9.4±0.3
猩紅色菌	25.8±4.6	13.6±0.3	10.9±2.9
T. fubrus	38.9±0.3	9.5±0.5	9.1±0.5

(註) 数値は発育阻止帯の巾, 単位 mm



第12図 Thiazole 類の抗菌力浸透

Ⅲ 実験的白癬菌感染モデルモットにたいする
治療試験

各被検薬のうち in vitro の各基礎実験において, すぐれた抗菌作用を示した7種の薬物と, また化学構造上興味のある薬物の3種を含めて10種をえらび, そ

第18表 5%被検薬PEG軟膏の実験的星芒状菌感染モルモットにたいする治療成績

被 検 薬	TETE	TMTD	ZDEDS	ZDMDC	SEDEC	SDMDC	FDMDC	MDMDC	MDBDC	MBT
治 療 例	5/7	6/7	4/7	5/7	4/7	5/7	6/7	6/7	5/7	5/7
治療率(%)	71.4	85.7	57.1	71.4	57.1	71.4	85.7	85.7	71.4	71.4

れぞれをPEG軟膏と5%に混和した被検薬を塗布、星芒状菌感染モルモットの患部の治療実験を行った。実験方法は第Ⅱ編実験Ⅵにおいて述べたごとくである。また治療成績におけるTETDと常用抗白癬菌剤の比較も前述せるごとくである。被検薬10種の治療効果を示すと第18表に掲げるとくである。

TMTD, FDMDC および MDMDC の3種は7例中6例(85.7%)において、4カ所の患部のすべてにたいし菌の発育を認めなかつた(第18表)。この3種の薬物の試験部位にたいする成績はTMTDが最高で、28部位中26部位の治療効果を示した。FDMDCは28部位中24部位、MDMDCは28部位中25部位とそれぞれ高い抗白癬菌作用を示した。TETD, ZDMDC, SDMDC, MDBDC および MBT の5種の化合物は7例中5例の71.4%の治療率を示し、試験部位の成績は、TETDは28部位中24部位、ZDMDC, SDMDCは28部位中22部位、MDBDCは28部位中21部位、MBTは28部位中23部位の成績を示した。さらにTETDより低い薬物はZDEDC, SEDECの2種で7例中4例の57.1%であり、前者は28部位中21部位、後者は28部位中20部位であつた。

考 察

TETDとその関係化合物のin vitroにおける各種白癬菌にたいする抗菌作用、さらに白癬菌感染モルモットにたいする治療効果を探索した。

1) 倍数稀釈法による発育阻止、殺菌力試験のin vitroの成績は、被検薬により異なるが、発育阻止力と殺菌力値とはだいたい平行しており、もちろん前者のほうが、2~3倍高い濃度で示される。ただし2, 3の薬物によつては発育阻止作用値と殺菌力値とは差異のないものも認めた。

外用薬物とくに軟膏薬物の抗菌作用を検する方法としては、抗菌力浸透試験が簡易でよいといわれているので、著者^⑥はもつともすぐれた拡散性を有するPEG基剤を用いて同実験を行った。

in vitroの実験で比較的高い抗菌作用を示した7種の薬物と、さらに化学構造上比較を要するためにZDEDC, ZDMDC および MDBDC の3種を含めた10種類の化合物について抗菌作用を検索した。以上の各試験の結果、TETDに比してすぐれた抗菌作用を示

した薬物は、発育阻止試験ではTMTD, SEDEC, SDMDC, SeDEC, FDMDC, MDMDC および MBT の7種の薬物であつた。しかし4種の白癬菌に共通してすぐれた抗菌作用を示した薬物はすくなく、MBT, MDMDC の2種の化合物であつた。殺菌力試験においても上記7種類の被検薬がすぐれた抗菌力を示した。抗菌力浸透ではMBTがもつとも高い抗菌力を示し、SDMDC, FDMDC, MDMDC, SEDEC, SeDEC および MEBDC の6種の化合物の順に示された。

さらに感染モルモットにたいする治療効果の結果ではTMTD, FDMDC および MDMDC がTETDよりすぐれており、その他はTETDと同程度かあるいはややよい作用を示した。

これらの各実験の結果をまとめ、TETDよりすぐれた作用を示した薬物をみるとつぎの3種、Thiuram類のTMTD, Dithiocarbamate類のFDMDC および MDMDCである。TMTDは発育阻止作用つよく、星芒状菌、趾間菌にはとくにTETDよりすぐれた作用を示し、抗菌力浸透でも猩紅色菌、T. fabrusにすぐれた効果を示した。またモルモットの治療効果の試験においては7例中6例、85.7%の高い効果を示した。FDMDCとMDMDCの2種は各菌種を通じて、TETDあるいはTMTDよりすぐれた抗菌作用を示した。またモルモットの治療効果の試験においては、両者とも7例中6例、85.7%の効果を示した。

以上の3種の薬物以外は、各個の試験成績においてはTETDの抗菌力よりすぐれていても、各試験共通してすぐれた作用を示したものは少かつた。しかしThiazole類のMBTはin vitroの各試験において、前記3種の薬物よりいずれの菌種にたいしても共通してすぐれた抗菌作用を示したが、in vivoのモルモットの治療効果の試験においてはやや劣り、7例中5例、71.4%の治療効果を示した。その他SEDEC, SDMDCも同じようにin vitroでは高い抗菌作用を示したが、in vivoにおいては、in vitroにおけるほどの作用でなかつた。しかしSDMDCはMBTとほぼ同等程度の治療効果を示した。

2) つぎに化合物の化学構造と抗菌力との関係について。化合物のうち比較的高い抗菌力のすぐれたのを見ると、構造上からはThiuram類, Dithiocarbamate

類および Thiazole 類の3群に属するものが多い。これらはそれぞれの塩により異なるが、だいたいにおいてはほぼ同じ程度に作用している。Thiuram 類, Dithiocarbamate 類の2群にはおよばないが Thiourea 類, Aldehyde 類はほぼ同程度であり, Guanidine 類はよい。Thiazole 類は一般的にはよいが、化合物によつてはすぐれた作用を示すものがあり、とくに MBT がもつとも強力な作用で、in vitro では被検薬のうち最高の抗菌力を示した。

つぎに塩類についての抗菌作用は、Dithiocarbamate 類のうち、Na, Hg および Fe, Se などの各塩は比較的高い作用を示した。Na 塩の抗菌力が高いことは、薬物にたいする溶解性であるため作用面積が大きくなるためと考えられる。Hg 塩の抗菌作用が他の塩類に比して平均した作用を示し、とくに各被検薬の作用のよい T. furus にたいし、高い抗菌作用を示していることは Hg 化合物の常用されている点からも考えられることである。また Hg 塩化合物は抗菌作用のよい ethyl, butyl の基を有する化合物に結合しても高い抗菌力を示している⁽⁹⁾。また Fe, Se 塩が比較的高い作用を示しており、とくに Fe 塩の抗菌作用のよいことは、Fermate⁽¹⁰⁾の名称で農業領域においても有望な有機殺菌剤として取扱われている点からもうなずけることである。Zn 塩は発育阻止力、殺菌力の試験ならびに抗菌力浸透においては、さきのにべた塩類におよばないが、しかし in vivo のモルモットの治療効果において比較的高い作用を示した。とくに感染動物の治療効果において、作用の高い Na 塩、SDED C と SDMD C の示す効果が認められた。つまり ZDED C は 57.1%, ZMD C は 71.4% の治療効果を示している。そのほか Ag, Pb も有効な塩として報告⁽⁹⁾されているが、今回の被検薬のうちにはこれらの塩は試験しなかつた。

つぎに CH_3 基, C_2H_5 基, C_4H_9 基および C_6H_5 基などの側鎖の種類について抗菌作用をみると、炭素数のすくない Radical ほど抗菌作用のよいことを各試験が示している。すなわち TETD と TMTD, あるいは ZDED C と ZMD C との比較において、いずれも後者の CH_3 基を有する化合物のほうが強力である。しかし SDED C と SDMD C のみは、発育阻止作用はやや前者がすぐれていたが、殺菌作用、モルモットの治療効果の試験ではやはり後者の CH_3 基をもつもののほうがすぐれている。また C_2H_5 基と C_4H_9 基についてみると、ZDED C と ZDBDC, SDED C と SDBDC においてやはり前者の C_2H_5 基をもつもののほうがわずかによい。また MDMD C と MDBDC

が示す作用においても、 CH_3 基の強力な抗菌力が認められる。さらに CH_3 基をもつものと、 C_6H_5 基をもつものとを比較してみても同じことがいわれる。すなわち TMTD と DEDPTD, ZMD C と ZEPDC, MDMD C と MEPDC における抗菌作用においても、前者のほうがいずれもつよい抗菌力を示している。

この抗菌作用の成績を、これら薬物の Alcohol 代謝第2段階阻害作用と比較検討すると、松岡・伊古美⁽¹¹⁾, 三谷⁽¹²⁾らの成績とよく一致する結果がみられる。つまり Acetaldehyde 蓄積作用の大きな値を示す, TE TD, TMTD, TMTM, SDMD C などは抗菌作用においても大きい値を示している。とくに抗菌作用においてすぐれた効力を示した CH_3 基をもつ化合物が、Alcohol 代謝にたいする阻害作用もつよいことが証明されている。また in vitro において抗菌作用のよい MBT が in vivo において低い作用を示したが、これは Acetaldehyde 蓄積作用についての成績がよわかつたことと一致している。このように抗菌作用と Acetaldehyde 蓄積作用とのあいだにはだいたい平行する点が認められた。

さらに化合物中 -S-, -S-S- linkage をもつ化合物についての成績をみると、これらの linkage をもつものもつとも殺菌力のつよいという Marsh and Butter ら⁽¹³⁾や Moore⁽¹⁴⁾の報告とだいたい同じ結果を示し、これら linkage をもたないものは抗菌作用がよわかつた。また Moore⁽¹⁴⁾のいう mono- と di- の Sulfide においては、後者のほうがつよい殺菌作用を示すという報告と、本実験の成績とは同じ結果をえた。とくに TMTD は30余種類の化合物のうち、もつともすぐれた抗菌作用を示したものの一つである。これは Vinoson ら⁽¹⁵⁾の研究による種々の成績、とくに Paper-disk-method における抗菌作用、また Cade 法にもとづいて行つた Pellet Halo Test による殺菌効果、石鹼中に配合した場合の除菌率の高いなどの点とよく一致するものであり、TMTD が一応有効性のある薬物であることを考えさせる。

これらここに報告した種々の実験の結果、TETD よりすぐれた作用、ないしすくなくとも同程度の効果を望める有望な薬物としては TMTD, FMD C, MDMD C そして SDMD C, ZMD C, MBT の6種の化合物であると考えられる。これらの化合物は TETD の臨床効果から察して、TETD と同程度もしくはより以上の効果を示すのであろうと推察されるが、TE TD において行つたと同様安定度、人体・動物にたいする刺激性その他の性質を検査する必要がある。いずれも難溶性であるが、これは適用方法によつては必ずず

しもそれほど不利にはならないと思われる。また刺激性についても、TETD からみると、これらの薬物はそれほどつよい刺激性を有することは考えられないし、もし多少の刺激性はあつても、防止薬の配合によつて防ぐことも不可能ではあるまいと思う。つぎに FDMDC のように、黒褐色粉末であるために、多少患部あるいは衣服を染めるようなおそれのあるものがあるが、これはとくに使用を禁ずるほど著しい欠点とは思われない。

総 括

Tetraethylthiuramdisulfide (TETD) およそその関係化合物 Thiuram 類, Dithiocarbamate 類, Thiourea 類, Guanidine 類, Aldehyde 類および Thiazole 類に属する 6 群, 31 種類の化合物について, in vitro における抗菌作用を実験し, さらにそのうち抗菌作用のつよい 7 種の化合物, ならびに化学構造上興味のある 3 種の化合物, 計 10 種について, 星芒状菌感染モルモットにたいする治療効果を実験した。

1) 倍数稀釈法による発育阻止力ならびに殺菌力試験の結果,

Tetramethylthiuramdisulfide (TMTD)

Sodium diethyldithiocarbamate (SDEDC)

Sodium dimethyldithiocarbamate (SDMDC)

Mercury dimethyldithiocarbamate (MDMDC)

Mercury pentamethylenedithiocarbamate (MPMDC)

Mercury ethylene bis dithiocarbamate (MEBDC)

Ferric dimethyldithiocarbamate (FDMDC)

Selenium diethyldithiocarbamate (SeDEDC) および Mercaptobenzothiazole (MBT)

などが TETD よりすぐれた抗菌作用を示した。

2) 抗菌力浸透においては, TMTD, SDMDC, FDMDC, SDEDC, MEBDC, MDMDC および MBT がそれぞれ TETD よりすぐれた作用を示した。

3) 実験的星芒状菌感染モルモットにたいする治療実験において, TETD よりすぐれた効果を示したものは TMTD, FDMDC, MDMDC の 85.7% を最高に, TETD と同等の効果を示すものとして SDMDC, Zinc dimethyldithiocarbamate (ZDMDC) Mercury dibutyldithiocarbamate (MDBDC) および MBT の 4 種の 71.4% であつた。

4) 実験によつてもつとも抗菌作用がつよく, 臨床上利用性の高いものとして認められたものは TMTD, FDMDC および MDMDC の 3 種, つづいて TETD

と同程度の作用を示した SDMDC, ZDMDC および MBT の 3 種である。

5) 各化合物の化学構造と抗菌作用との関係について考察した。

本論文の要旨は第 6 回日本薬学会 (昭和 28 年 4 月 7 日), 第 7 回日本薬学会 (昭和 29 年 4 月 5 日), 第 8 回日本薬学会 (昭和 30 年 4 月 11 日), 第 14 回日本薬理学会関東部会 (昭和 31 年 6 月 30 日), 第 30 回日本薬理学会 (昭和 32 年 4 月 6 日) においてそれぞれ講演発表した。ただし第 IV 編のみ未発表。

終りにあたり, ご指導校閲を賜つた赤羽治郎教授に感謝します。またご援助を賜つた国立御母家療養所古幡所長, 信州大学医学部皮膚科教室谷奥教授, 中平助教授, 同病理学教室那須教授, 永原助教授, 同細菌学教室田崎教授, 楠瀬薬局長ならびに大島居助教授, 伊古美講師に感謝します。なお薬品を提供された大内新興化学工業株式会社, 東京田辺製薬株式会社に感謝します。

参 考 文 献

- ①Williams, D. I.; Lancet., 2: 1212, 1958
- ②Jacobsen, E.; British. J. Addiction., 47: 26, 1950
- ③日本薬局方; 379, 南江堂, 昭和 28 年 9 月
- ④Vinson, L. J.; Soap. Sanit. Chem., 30: 44, 1954
- ⑤樋口謙太郎; 化学療法, 17: 18, 1958
- ⑥丹羽源之助; 信州医誌., 9: 45, 1960
- ⑦丹羽源之助; 信州医誌., 9: 58, 1960
- ⑧丹羽源之助; 信州医誌., 9: 65, 1960
- ⑨丹羽源之助; 信州医誌., 9: 71, 1960
- ⑩中平・斉田・丹羽; 臨床皮泌., 11: 92, 昭和 32 年
- ⑪平山・重勝; 薬学大全書補遺, 1: 252, 非凡閣, 昭和 26 年 3 月
- ⑫明日山秀文; 農業, 1: 7, 1947
- ⑬藤井・荏原・松谷; 化学療法, 7: 11, 1955
- ⑭平山・重勝; 薬学大全書補遺, 1: 246, 非凡閣, 昭和 26 年 3 月
- ⑮山本; 薬学雑誌, 69: 6~10 合併号, 昭和 23 年
- ⑯多山・井上; 皮と泌., 19: 80, 昭和 32 年
- ⑰田沼・檜山; 臨床皮泌., 11: 445, 1957
- ⑱Koch, H.; Arch. f. Klin. u. exper. Dermat., 205: 1, 1957
- ⑲Hald, J. et al; Acta Pharmacol. et Toxicol., 5: 179, 1947
- ⑳Hald, J. et al; Ibid., 4: 305, 1948
- ㉑Jacobsen, E.; J. A. M. A., 139: 198, 1949
- ㉒Child, G. et al; Amer. J. Psychiat., 107: 714, 1951
- ㉓Jacobsen, E. and Martensen-Larsen, O.; J. Amer. Med. Asso., 139: 918, 1949
- ㉔赤羽治郎; 生体の科学, 6: 218, 昭和 30 年
- ㉕赤羽治郎; 「Tetraethylthiuramdisulfide (Antabuse) に関する薬理学的研究」, 厚生省薬事審議会, 提出報告書, 昭和 27 年 7 月
- ㉖赤羽・伊古美・中西・横川; 日本医事新報, 1852: 22, 昭和 34 年 10 月

②⑦IKOMI, F.; Med. J. Shinshu Univ., 1:91, 1955
②⑧藤田繁雄;日薬理誌., 51:7, 昭和30年 ②⑨伊古美・
赤羽;日薬理誌., 52:§170, 昭和31年 ③⑩三谷千
里;信州医誌., 9:90, 1960 ③⑪Richert, D. A.,
Vanderlinde, R., and Westerfeld, W. W.; J. Biol.
Chem., 182: 261, 1950 ③⑫松岡・伊古美;日薬理

誌., 55: §123, 1959 ③⑬平山・重勝;薬学大全書補
遺, 1: 248, 非凡閣, 昭和26年3月 ③⑭Marsh and
Butter; Ind. Eng. Chem., 38: 701, 1946 ③⑮平
山・重勝;薬学大全書補遺, 1: 253, より引用, 非凡閣,
昭和26年3月