

フラン誘導体の化学的並実験化学療法的研究

(第 5 報)

5-Nitro-2-furfurylideneaminoguanidine Hydrochloride

(塩酸デアノフラシン) の薬理作用に就いて

金沢大学医学部薬物学教室(主任 石坂伸吉教授)

湯 本 實

Minoru Yumoto

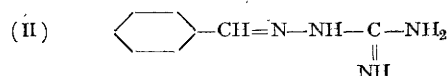
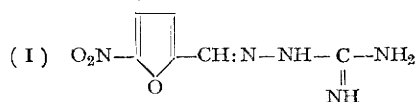
(昭和26年1月19日 受附)

I. 緒 言 :

曩きに余等¹⁾²⁾³⁾はフラン誘導体の実験化学療法的研究を遂行し、5-Nitro-2-furfurylideneaminoguanidine Hydrochloride (以下 G. F. と略記する) がグラム陽性菌に対し強力なる作用を發揮すると共に陰性菌に対しても亦顯著なる殺菌作用を呈するものであつて、而も高度な滲透性を保有し、寒天平板上に於ける滲透抗菌性試験によれば効果に於て所謂深達性消毒剤として知られてゐるリバノールを遙かに凌駕し且つトリパフラビンの優に数百倍に相当するものあるを見出し諸種伝染創に対し極めて有利なる化学療法剤たり得べきことを報告した。而して更に本化合物は唯に表在性菌感染症に対してのみならず大腸菌による尿路感染に対し有効なるの事実もその後の検索によつて判然するに至り、之が内科的応用の可能性も生ずるに至つた。依つて本物質の一般薬理的性状如何の問題は極めて重要となりたるを以て余は本研究を遂行し茲にその得たる成績に就いて報告せんとする。

扱て今茲に G. F. に関連せる化合物の薬理作用に関する研究に就いて見るに本化合物自体に就いては三浦、湯本等が化学療法的研究に附随してマウスに対する毒性を検したるものあるに

止まり、他に未だ何等の報告あること無し。本化合物は Aminoguanidine に Nitrofurfural を作用せしめて得られるものであつて、その分子中に Guanidine 核を保有してゐる。Guanidine 及びその誘導体に就いては先人の研究に徴するに生体に対し運動神経末端を刺戟して搐搦を惹起せしめるの特長を有し、又このアルキール誘導体は血糖降下作用を有し、その中 Synthalin は糖尿病治療薬として有名なるは周知のことである。而して又1910年に A. Jordan⁴⁾は Benzalaminoguanidine (II) [G. F. (I) と近似の化学構造を有してゐる] の薬理作用に就いて検索をなしてゐるが、この Schiff 塩基が温血動物に対し搐搦様痙攣を惹起し寧ろ Benzaldehyde に類似の薬理的性状を有し、Guanidine に於て見る如き蛙筋肉に対する特異的作用を欠除してゐると報告してゐる。



II. 被検物質：

実験には化学的純粹なる G. F. (Zp 254°) を使用した。本品は 1:100 の冷水に淡黄色を呈して溶解し (pH=5.6) 微に苦味を有する。余は実験の都度 1:100 液を調製し氷室中に保存し用に臨み稀釈して所要の濃度液を製した。

III. 実験の部：

A) 一般中毒現象：

1) 実験方法： 体重 41~43g の青蛙を選び被検薬物の 5mg, 10mg, 20mg 等各種の量を胸部淋巴腔中に注射し現はるゝ中毒症状を観察した。

2) 実験成績： 蛙は 5mg 適用にては 1 時間半にして漸く興奮状を呈し始め数時間の持続の後普通に復する。10mg では蛙は 15 分後劇しき間代性痙攣を惹起し、之と共に纖維性搐搦が現はれる。その状稍グアエヂン痙攣に類似して

ある。24 時間の後回復する。断頭によつて痙攣は止むが、この際の興奮は外界の刺戟に対しても稍敏感となつてゐる。20mg では 10 分時にして劇烈なる硬直性痙攣並纖維性搐搦を惹起し、15 分後致死する。この際心臓は尙運動停止を來してゐない。

本薬物は中枢神経を刺戟興奮せしめると同時に筋收縮を惹起するものと想像せらる。

B) 摘出蛙心に対する作用：

1) 実験方法： Straub-Fühner 法に據つて青蛙 (♂ 30g 前後) の摘出心臓を懸垂し心運動を煤紙上に描記せしめカニューレ内に各種濃度の薬液を入れ心運動の変化を観察した。

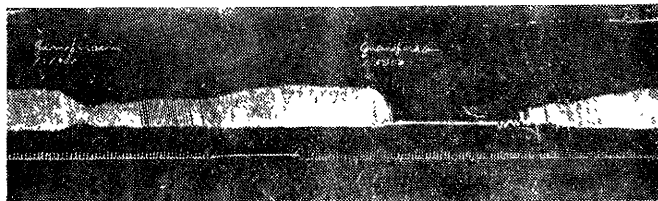
2) 実験成績： 得たる成績を表示すれば次の如し。

第 1 表

作用濃度	作 用	
	強 度	備 考
1: 100,000	—	変化なし
1: 50,000	—	変化なし
1: 10,000	±	軽微なる心幅の縮小を來す
1: 5,000	+	明白に縮小す
1: 2,000	卍	振幅縮小顯著
1: 1,000	卍	同上
1: 500	卍	振幅縮小、心運動一時停止。リンゲル液にてカニューレ内容液を交新することによつて恢復する

〔註〕 —：全く無作用，卍：心幅減少し心運動殆んど停止，±，+，卍：—と卍との中間。

第 1 図



即ち G. F. は摘出蛙心に対し麻痺的作用を呈するもその作用は極く微弱なものであつて、振幅縮小を來さしむる最小濃度は 1:10,000 液程度なるを知る。(第 1 図参照)

C) 家兎血圧並呼吸に及ぼす影響：

1) 実験方法： 体重 2~3kg の家兎 (♂) を選び両側迷走神経の切断，気管カニューレの挿入，静脈カニューレの挿入等の諸処置を行ひたる後被検薬物を

静脈カニューレより徐々に注入し惹起する呼吸並血圧の変化を煤紙上に描記せしめた。

2) 実験成績： 被検薬物の各種量に於ける作用を表示すれば次の如し。

第 2 表

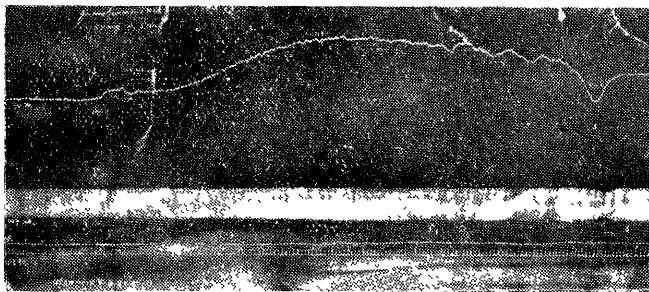
投与量	血 圧	呼 吸
5mg	全然無作用	変化なし
10mg	殆んど無作用	"
20mg	軽度の上昇を見る	"
50mg	注射後9分時にして21mmの上昇	殆んど変化なし
100mg	22mmの上昇	一過性呼吸興奮後呼吸は一時麻痺を惹起するも尙斃死せず
150mg	始め軽度の血圧降下後28mmの上昇	緊迫, 困難, 停止

上表に於て見る如く 50mg (20.8mg prokg) を直接外頸静脈に挿入せるカニューレより注射する場合には注射後9分にして血圧は上昇し始め最高 21mm に達し可成りの持続的 (約11分間) 上昇を見た。呼吸は 50mg 投与にては殆んど影響なく、100mg (41.6mg prokg) 投与にて一過性の呼吸興奮状態を惹起する。150mg (62.4

mg prokg) にて血圧に対しては始め軽度の降下を來し、次で高度な上昇を催起するも呼吸は興奮の後著明な障碍現はれ須臾にして呼吸停止を以て被検動物は致死する。

尙 50mg 投与の場合に於ける作用を煤紙上に描記したる例を示せば次の如し。

第 2 図



D) 血管に対する作用：

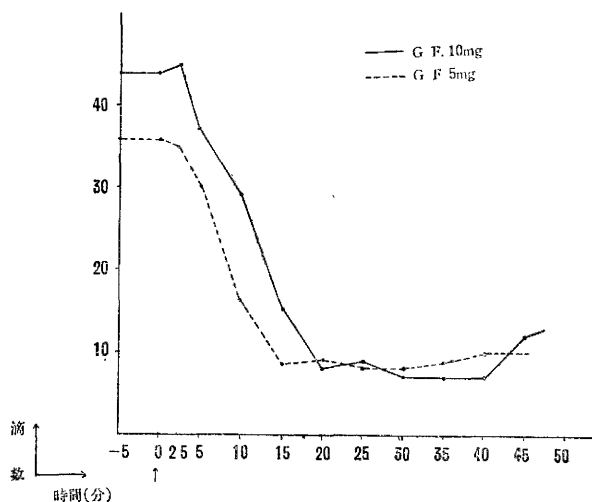
1) 実験方法： G. F. の血管に対する作用を窺はんとし青蛙 (♀ 50g 前後) の後肢血管を L.äwen-Trendelenburg 氏法に従ひ水圧 15cm の下に Ringer 液を以て灌流せしめ、灌流液量は滴数測定装置を介して煤紙上に描記せしめた。毎分40滴前後を以て始め被検液を注入した。

2) 実験成績： G. F. 10mg 並 5mg を適用した場合には灌流液量は減少 (19~20滴の減少)

を來した。之に対し対照リンゲル液のみを灌流したる場合には常に僅かに数滴の減少を來し、明白に本化合物は血管に対し收縮的に作用するものなるを認めた。

即ち第3図に於て見る如く薬物適用後5~10分時より漸減し20~30分後には減少最高に達し、而して正常量近くに回復するには数時間を要する。

第 3 図



E) 摘出腸管並子宮に対する作用：

(a) 摘出海豚腸管に及ぼす影響：

1) 実験方法：本実験に於ては G. F. は蒸溜水にて 1:100 に溶解し、用に臨み Tyrode 液にて稀釈して用いた。体重 250g 前後の海豚(♀)を撲殺し、其の大腸片を Magnus 法に従ひ栄養液槽中に懸垂し其の運動を描記せしめた。液槽内の栄養液は毎常 50cc. なるが如くとり、之に絶えず酸素を通じ且つ液槽温度を 39°C に保持せしめた。腸運動の大体恒定するを持つて一定濃度の G. F. 液 1cc. を前記液槽中に注加した。即ち G. F. 液は液槽内に於て更に 50 倍に稀釈せられる。

2) 実験成績：正常の腸運動を営める大腸に対し G. F. 1:100,000 液の作用は何等認むべき異常を惹起しない。1:50,000 液の作用によつて軽度の緊張を來すが、1:5,000 液にては大腸片の緊張を緩解する。

(b) 摘出家兎腸管に及ぼす影響：

1) 実験方法：家兎は 2500g 前後(♀)を用ひ、前同様の方法に據つた。

2) 実験成績：家兎腸管に対しても作用海豚の場合と殆んど同様の結果が得られた。第 4 図に於てその作用状況を窺知することが出来る。

(c) 摘出海豚子宮に及ぼす影響：

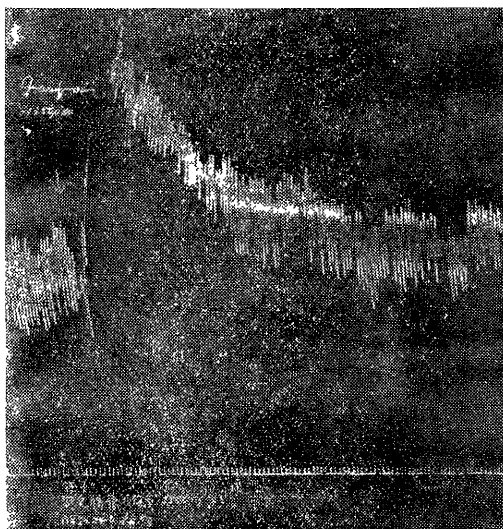
1) 実験方法：前述腸管試験の場合と殆んど同様の実験装置によつて海豚子宮に対する作用を検した。

2) 実験成績：本実験に於ては G. F. 1:5,000 液に於ては子宮筋の緊張を來さしめる。

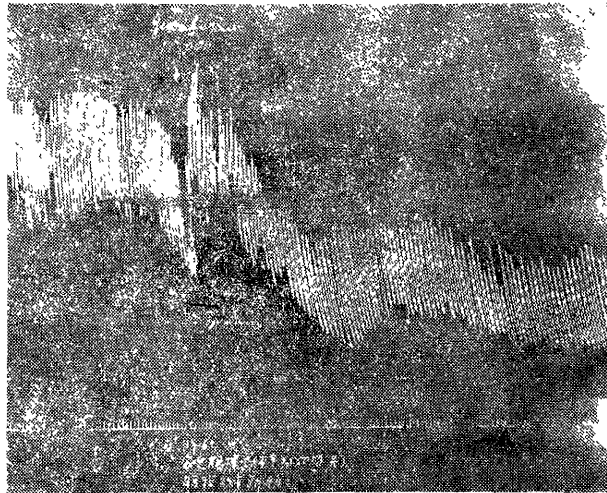
(d) 摘出家兎子宮に及ぼす影響：

1) 実験方法：体重 2500g 前後の家兎子宮に対する作用を前記同様の装置によつて検した。

第 4 図 (A)



第 4 図 (B)



2) 実験成績 : G. F. 1:50,000 液及び 1:100,000 液の作用はなく, 1:5,000 液の作用によつて子宮筋の中等度の緊張を來さしめる.

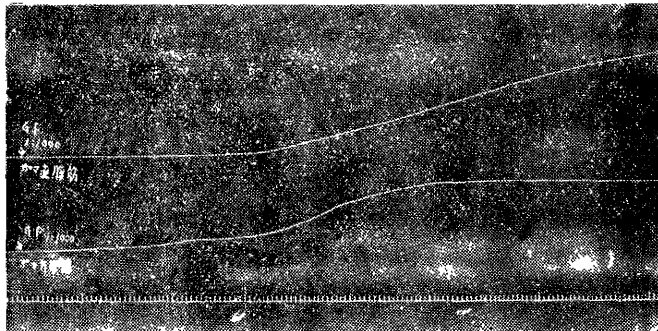
F) 家兎角膜並眼結膜に対する刺戟作用 :

1) 実験方法 : 家兎の眼を開眼器を以て充分開き, G. F. 1%溶液 5cc. を約3分間に渡りこの角膜囊中に注入し, 作用せしめ, 然る後眼瞼並角膜を消

息子を以て摩擦することによつて麻痺の有無, 発赤並流涙等の状況を観察して本物質の呈する刺戟作用の有無を検した.

2) 実験成績 : 本物質は眼角膜に対し何等の局所麻酔作用を呈さない. 又眼結膜並眼瞼に対し僅微な発赤を生ぜしむるのみにて殆んど刺戟作用と認むべきもの無し.

第 5 図 (A)



第 5 図 (B)



G) 筋標本に及ぼす影響：

1) 実験方法： 青蛙及び蟾より縫匠筋及び直腹筋標本を常法に従つて作製し常温に於て小器中に懸垂し、リンゲル液に浸し、先づ種々なる濃度の G.F. リンゲル液を以て交新し、其の際に於ける筋の運動状況を煤紙上に描記せしめた。

2) 実験成績： 本物質の 1:1,000 液に於ては作用後暫時にして筋は徐々に収縮する。同様の方法によつて炭酸グアニジン (1:5,000 液) の作用を検したるに作用後 3 分にして徐々に作用現はれ、5 分時には著明な攣縮 (Zuckung) を催起しその作用は長く持続する。即ち本 G.F. の作用は 1:500 液に於て特に蟾の直腹筋並縫匠筋に於て共に著しい緊張度亢進 (Tonussteigerung) を呈せしむるが、炭酸グアニジンの如く攣縮を催起し得ない。(第 5 図参照)

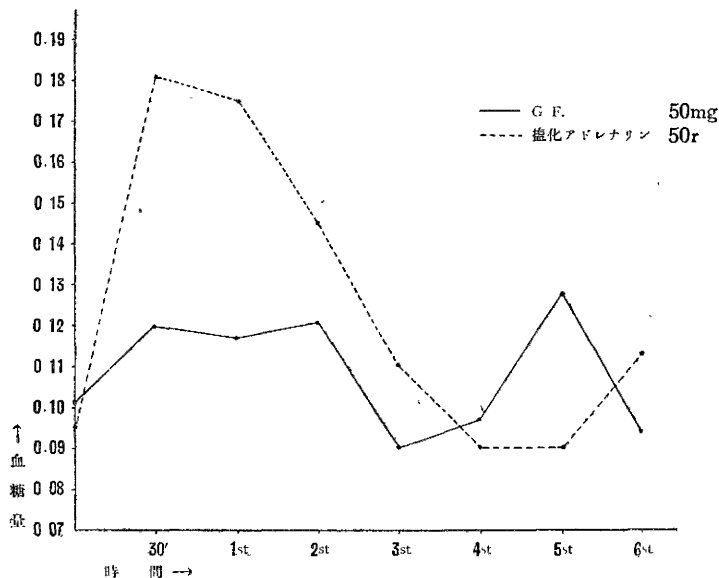
H) 家兎血糖に及ぼす影響：

1) 実験方法： 1 週間草頭のみにて飼育した

健康なる体重 2500g 前後の家兎を選び、実験前日より実験中絶食せしめ置き、G.F. の生理的食塩水溶液 50mg (1% 溶液 5cc.) を耳静脈に注射し、反対側耳静脈より採血し、Hagedorn Jensen 法によつて血糖量を測定した。

2) 実験成績： 第 6 図に示す如く注射後 30 分頃より血糖量増加し大体 4~5 時間に血糖量上昇を來し、6 時間にして注射前に復する。その後は血糖量の変化は認められない。又対照として同一家兎に 1 週間の間隔を置いて塩化アドレナリン (1:20,000 液 1cc.³⁾) の食塩水溶液を耳静脈に注射し血糖量を測定するに、注射後 30 分で最高値を示し爾後次第に漸減し 4 時間にして常態に復する。而して数回の実験の結果明白に本物質は家兎血糖量の増加を來さしむるの性を有するものなることを認めた。然し乍らその作用は塩化アドレナリンの夫れに比し頗る僅微なるものである。

第 6 図



I) 赤血球に対する溶血作用：

1) 実験方法： 種々なる濃度の G.F. 生理的食塩水に一定量の家兎赤血球を加へ、24時間 37°C 孵籠中に放置し溶血の有無を検した。

2) 実験成績： 家兎血球に対しては本物質は高濃度液に於ても全く溶血作用を呈さない。

J) 蚯蚓に対する作用：

1) 実験方法： 試験虫として普通みづず (体重

5g) のものを用ひ、20cc. の薬液に浸漬して試虫の中毒症状を観察した。

2) 実験成績 : G. F. 1:1,000 液中に試虫を入れる時は試虫は著明な興奮を惹起し器より逃れんとする。1:100 液に於ては試虫は始め劇烈なる痙攣様興奮の状を呈するも暫時にして鎮靜する。又試虫を 120 分間本液に入れた後清水にて良く洗滌し、清水中に放置するに 24 時間目に悉く死滅することを認めた。即ち 120 分作用にして完全にみえずを致死せしめ得らる。然し乍ら 60 分間浸漬の場合では試虫を致死せしめ得ない。

本 G.F. は蚯蚓に対し始め興奮、後麻痺的に作用する。

K) 毒性試験 :

G. F. の毒性に就いては曩きにマウスに就いてのみ報告した。今回は更に海狸並家兎に就いて行ひ次の如くであつた。

次表に見る如く G.F. の毒性は比較的強く、

IV. 結 語 :

余は塩酸グアノフラシンの薬理作用に就いて検索し上述の如き結果を得た。今その作用を一

第 4 表

投与方法	被検動物	致死量 (mg)	最大耐量 (mg)	Pro 体重
経 胃	マウス	8	6	Pro 20g
皮下(注)	マウス	2	1	"
皮下(注)	海 狸	25	20	Pro 200
経 胃	家 兎	330	300	Pro 1000
静脈(注)	家 兎	70	50	Pro 1000

致死量投与の場合は試獣は数分乃至数十分後全身の痙攣を惹起し斃死する。

2 頭の家兎に毎日 12.5mg (致死量の半量) を皮下注射によつて連続投与するに試獣は 1 日平均 5g の体重の減少を來し、羸瘦の爲め第 16 日目に斃死す。剖検によつて肝臓の一部に灰白色の変性を認めたが、他に特記すべき変化は認め得ない。尙家兎に毎日 10mg の静注を施し 4 週間連続するも体重の減少 (毎日約 10g) の外何等の変化も現はれない。

括表示すれば次の如くである。

第 5 表

実 験 (動 物)	作 用
一般中毒現象 (金線蛙)	興奮, 痙攣催起 (5~20mg/40g)
剔出心臓 (蛙)	麻 痺 (振幅縮小)
末梢血管 (蛙後肢灌流)	收 縮 (持続的) (5~10mg)
血 圧 (家兎)	上 昇 (持続的) (50~100mg/2~3kg)
呼 吸 (家兎)	興奮後麻痺 (一過性) (100mg)
剔出腸管並剔出子宮 (家兎並海狸)	運動亢進 (1: 50,000)
筋標本 (直腹筋, 縫匠筋) (蟻)	" 抑制 (1: 5,000)
眼及角膜 (家兎)	緊張亢進 (收縮) (1: 1,000)
赤 血 球 (家兎)	刺戟作用僅微 局所麻酔作用無 (1: 100)
血 糖 (家兎)	溶血作用なし (1: 100)
虫 (蚯蚓)	血糖上昇 (50mg)
	運動亢進, 致死 (1: 100, 120分)

即ち余は本研究に於て新化学療法剤 5-Nitro-2-furfurylideneaminoguanidine の薬理作用を究明し、次の如き重要事項に到達した。

(1) 本 G.F. は痙攣毒であると同時に筋の收縮を催起する作用を有する。然れどもグアニチンが末梢刺戟によつて攣縮を惹起せしむるに對

しこの場合はその作用状況はグアニチンの場合と著しく趣を異にしてゐる。

(2) 本薬物は末梢血管を収縮せしむると共に血圧上昇作用を有する。

(3) 本化合物はグアニチン誘導体なるを以てかのヂンタリンに於て見る如く血糖降下作用を有すべきかに思はるゝも反つてその程度に於ては甚だ弱くアドレナリンに比すべくもないが、家兎血糖上昇作用を有するは頗る興味あることである。

(4) 先に詳述したるが如く、本品は創傷治療剤たり得るの点よりし、見るべき局所刺戟作用

なく且つ赤血球に対して溶血作用殆んど認められない点は治療剤として本薬物が頗る有利なるものなることを示すものとして興味あることゝ思惟する。

尙余は本 G.F. の自律神経系に対する侵襲点如何を究明せんとし目下研索中であるからその結果に関しては次の機会に報告したいと思ふ。

擧筆するに当り御指導御校閲を賜りたる教室主任石坂伸吉教授並薬学部三浦孝次教授に深甚なる謝意を表すと共に実験に御助力下された本教室阪東芳雄助教、池田政男氏、饗庭いづ子嬢並生理学教室大井成之博士に感謝の意を表す。

文 献

- 1) 三浦孝次・湯本実・阪東芳雄・池田政男：十全医学会雑誌，51巻，10，11，12合併号，(1949).
 2) 湯本実：十全医学会雑誌，52巻，4，5，6合併号，(1950).
 3) 三浦孝次・湯本実・五十嵐

- 良子：十全医学会雑誌，52巻，4，5，6合併号，(1950).
 4) A. Jordan：Biochem. Zeitschr. 25, 270 (1910).
 5) 森本誉愛：大阪医学会雑誌，34巻，10号，(1935).