

フラン誘導体の化学的並 実験化学療法的研究

(第6報)

塩酸グアノフラシンとストレプトマイシン との諸種細菌に対する抗菌力比較

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

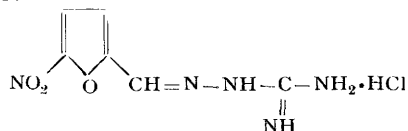
(昭和26年11月5日受付)

1 緒 言

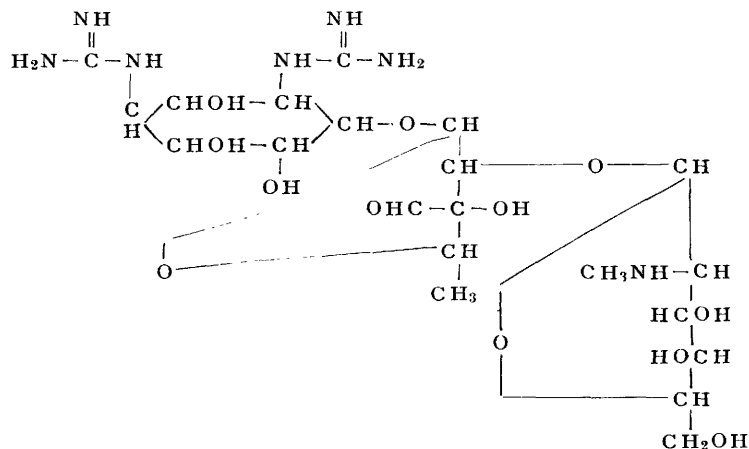
余は 1^D, 2^D 報に於て水溶性フラン誘導体 5-Nitro-2-furfurylideneaminoguanidine (塩酸グアノフラシン) (I) の諸種細菌特に溶血レンサ球菌, 黄色ブドウ球菌に対する作用について報告し, 本塩酸グアノフラシンが滲透抗菌性に於て優れた性状をもつていることを指摘した。擬て結核治療剤ストレプトマイシン (II) も亦諸種細菌に対し抗菌性を發揮するものであり, 且つその分子中にグアニジン核を保有しているものであつてグアノフラシンとは著しく化学構

造に於て相違しているが分子中にグアニジン基を保有することに於て類似性をもつている余はこの両物質が抗菌性に於て類似性なきやとの考案によつて両者の作用を試験管内, 寒天平板法によつて抗菌力を比較検討した。依つてその成績について報告する。

(I)



(II)



2 実験方法

A) 試験管内実験

- i) 術式：稀釈法(第1, 2報に於て述べたと同様)
- ii) 菌株：次の17菌株*を供用した。肺炎双球菌 I 型, 同 II 型, 同 III 型, 溶血レンサ球菌, 黄色ブドウ球菌 (F. D. A 209-P 株), 同 (寺島株) 白色ブドウ球菌, 脾脱疽菌, 枯草菌, 緑膿菌, 赤痢菌(大原株)腸チブス菌(K. A.), 大腸菌(学生), 歯牙溶解菌(N2株), デフテリ-菌, 瓦斯孳疽菌(ヴェルシー), 結核菌(河上),
- iii) 菌量：何れの被検菌にても ブイオン培地の

24時間培養のものをブイオンにて5倍に稀釈しその1滴を定口径ピペットを用いて加えた。但し瓦斯孳疽に於てのみは培養液そのものから1滴をとつて被検液中に加えた。結核菌に対する抗菌力試験法はその条に於て記述する。

B) 寒天平板軟膏法

- i) 術式：第1, 2報と全く同じ
- ii) パスタ・亜鉛華オレフ油(1:1)パスタに被検薬物を10%の割合に加えよく煉合して均質パスタを製し用いた。

3 実験成績

A) 試験管内実験

- 1) 被検の各菌に対する Guanofuracin HCl,

Streptomycin 及び Acrifravin の作用を比検し次の成績を得た。

第 1 表

被 検 菌	被検物質 发育阻止並殺菌濃度 メヂウム	塩酸グアノフラシン		ストレプトマイシン (メルグ)		トリパフラビン (バイエル)	
		发育阻止濃度	殺菌濃度	发育阻止濃度	殺菌濃度	发育阻止濃度	殺菌濃度
		肺炎双球菌 I 型	血清 ブイオン	1: 160,000	1: 80,000	1: 20,000	1: 10,000
II 型	〃	1: 40,000	1: 40,000	1: 40,000	1: 20,000	1: 160,000	1: 40,000
III 型	〃	1: 80,000	1: 40,000	1: 40,000	1: 20,000	1: 10,000	1: 10,000
溶血レンサ球菌	〃	1: 160,000	1: 80,000	1: 10,000	1: 10,000	1: 320,000	1: 320,000
黄色ブドウ球菌 (FDA 209-P)	普通 ブイオン	1: 20,000	1: 20,000	1: 40,000	1: 20,000	1: 40,000	1: 20,000
〃 (寺島)	〃	1: 40,000	1: 40,000	1: 80,000	1: 20,000	1: 160,000	1: 160,000
白色ブドウ球菌	〃	1: 20,000	1: 20,000	1: 80,000	1: 40,000	1: 160,000	1: 80,000
脾脱疽菌	〃	1: 10,000	1: 10,000	1: 80,000	1: 40,000	無効 (1:10,000)	無効 (1:10,000)
枯草菌	〃	1: 40,000	1: 40,000	1: 640,000	1: 640,000	1: 80,000	1: 80,000
緑膿菌	〃	1: 10,000	1: 10,000	1: 80,000	1: 80,000	無効 (1:10,000)	無効 (1:10,000)
赤痢菌(大原)	〃	1: 40,000	1: 10,000	1: 20,000	1: 20,000	1: 10,000	1: 10,000
腸チブス菌(KA)	〃	1: 40,000	1: 40,000	1: 40,000	1: 40,000	1: 160,000	1: 40,000
大腸菌(学生)	〃	1: 40,000	1: 20,000	1: 20,000	1: 20,000	1: 10,000	1: 10,000
歯牙溶解菌(N ₂)	糖 ブイオン	1: 10,000	1: 10,000	1: 80,000	1: 40,000	無効 (1:10,000)	無効 (1:10,000)
デフテリ-菌	普通ブイオン	1: 40,000	1: 40,000	1: 40,000	1: 40,000	1: 320,000	1: 320,000
瓦斯孳疽菌 (ヴェルシー)	肝ブイオン寒天	1: 32,000	・	1: 2,000	・	1: 32,000	・
結核菌(河上)	キルヒネル培地	1: 40,000	・	1: 320,000	・	1: 160,000	・

上記第1表に於て見る如く塩酸グアノフラシンは

1) 溶血レンサ球菌に卓効を示しストレプトマイシンの夫れに比して著しく強力である。溶

血レンサ球菌に対しては被検の3者の内トリパフラビン最も有力である。

2) 肺炎 I 型菌では塩酸グアノフラシンはストレプトマイシンの8倍強力であるが, II 型菌

* 何れも金沢大学医学部細菌学教室より分与さる

並びにⅢ型菌に対してはⅠ型菌に対するが如き著しい懸隔はない。トリパフラビンはⅢ型菌に対しては作用劣るがⅠ型菌には塩酸グアノフラシンと効力殆んど同等である。

3) 塩酸グアノフラシンは概括的に云えばストレプトマイシンに比し脾脱疽菌、緑膿菌、歯牙溶解菌には作用弱きも赤痢菌、チフス菌には稍強力である。ジフテリー菌に対しては両者は殆んど同時の抗菌力を有する。ストレプトマイシンは枯草菌に対して特に強大なる作用を發揮し効力塩酸グアノフラシンの16倍に相当する。

4) 瓦斯壊疽菌に対しては塩酸グアノフラシンはストレプトマイシンに勝りトリパフラビン

と殆んど同等である。

5) 尙被検菌中歯牙溶解菌 N2 は諸薬物に対し極めて抵抗性大にして従来治療剤として見る可き化合物なく根管治療に於ての適切なる消毒剤の発見が極めて重大なる問題となつている。塩酸グアノフラシンは表に見る如く該菌に対し可成りの發育阻止力、殺菌力を呈するがこれに対しストレプトマイシンが更に強力な作用を發揮し本実験に於ては塩酸グアノフラシンの8倍に相当する發育阻止力が見られるのは頗る興味あることと信ずる。

Ⅱ) 結核菌に対する薬物の作用を検するには金沢大学結核研究所に於てオルトアミノフェノール研究に於て報告³⁾せられている試験管内消

第 2 表

菌 株 人型結核菌 河上株
 メヂウム 10%血清加キルヒネル培地
 (P.H=6.8)

被検物質 作用時間(週) 稀釈倍数	塩酸グアノフラシン				ストレプトマイシン				トリパフラビン			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1 : 10,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 20,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 40,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 80,000	-	卍	卍	卍	-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 160,000	+	卍	卍	卍	-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 320,000	+	卍	卍	卍	-	-	-	-	-	-	-	-
1 : 640,000	+	卍	卍	卍	-	-	-	-	-	-	±	卍
1 : 1,280,000	++	卍	卍	卍	±	+	++	卍	+	++	卍	卍
1 : 2,560,000	++	卍	卍	卍	+	++	卍	卍	++	卍	卍	卍
1 : 5,120,000	++	卍	卍	卍	+	卍	卍	卍	++	卍	卍	卍
対 照	++	卍	卍	卍	++	卍	卍	卍	++	卍	卍	卍
菌 発 育 阻 止 限 界 濃 度	1 : 40,000				1 : 640,000				1 : 160,000			

(註) 卍 } 菌聚落は塊状又は薄膜として発生し、その程度対照と同等なるもの
 卍 }
 卍 } 菌發育程度+と卍との中間を示す } 發育阻止不全
 ++ }
 + } 僅かに菌聚落を認めるもの
 ± } 菌發育痕跡
 - } 菌聚落を認め得ないもの (完全發育阻止)

毒試験の方法に準拠して行つた。

第 3 表

即ち

パスタ 10%亜鉛華, オレフ油軟膏
 培地 各菌は24時間培養のもの2白金耳量を格子状に塗抹

1) 菌株は人型結核菌(河上株)を用い, 2) 「メヂウム」は10%血清加キルヒネル培養液とした。3) 被検菌を型の如く小硝子球入試験管中にて発育せしめ, 生じた聚落を振盪粉碎し静置せしめ得られる濁濁菌浮游液を更に 0.85% 滅菌食塩水にて3倍に稀釈しその1滴を被検薬物含有の 2c.c. キルヒネル培養液に加え接種した。4) 試験施行日より1週, 2週, 3週, 4週目毎に菌発育状況を観察した。対照に於ては4週目に多量の菌塊を生ずるとき全然菌聚落の認め得ないものを完全発育阻止せりとなし, 而して各薬物の菌発育阻止限界濃度をもつて効力を比較した。

得たる成績第2表の如し。

以上の成績についてみるに塩酸グアノフランシにも可成りの抗結核菌性を保有し1:40,000稀釈液にてよく発育を阻止する。然れどもこれをストレプトマイシンに比するに尙甚だ劣る。トリパフラビンの効力は丁度両者の中間に位する。

以上の如く

1) 塩酸グアノフランシはストレプトマイシンに比し赤痢菌, 大腸菌に対し有利であることは注目に値することと信ずる。

2) ストレプトマイシンは肺炎双球菌, 溶血レンサ球菌には効力は少ないが枯草菌に対しては断然他を押し優秀なる抗菌力を発揮する。

3) 結核菌に対しては塩酸グアノフランシに於てかなりの抗菌性を見出すことは本系統化合物中より結核菌に対する強力作用物質を獲得し得ることを暗示するものと意思せられる。

B) 寒天平板軟膏法による実験

被検の3物質に於いて寒天平板軟膏法を用いて透過抗菌性を検した成績次の如し。

溶血レンサ球菌に対して塩酸グアノフランシはトリパフラシンの約50倍の透過抗菌性を示すことは既に第2報²⁾に於いて述べた。

被 検 菌	被 検 物 質	塩酸グアノフランシ発育阻止量の幅 (mm)	ストレプトマイシン発育阻止量の幅 (mm)	トリパフラビン発育阻止量の幅 (mm)
黄色ブドウ球菌 (F.D.A209-P)		9.5	9.5	7.0
黄色ブドウ球菌 (寺島)		12.0	16.0	9.5
白色ブドウ球菌		12.0	9.0	5.0
脾脱疽菌		8.0	9.0	3.0
枯草菌		11.0	11.5	4.0
緑膿菌		5.5	9.0	2.0
赤痢菌(大原)		10.0	9.5	2.0
腸チフス菌 (KA)		14.5	11.0	12.0
大腸菌(学生)		7.5	7.0	1.0
歯牙溶解菌 (N2)		3.0	6.0	0

上表の成績について見るに黄色ブドウ球菌に対しては塩酸グアノフランシはストレプトマイシンと略同様の効力を示すが白色ブドウ球菌に対しては遙かにストレプトマイシンを凌駕している。

又脾脱疽菌, 枯草菌に対しての塩酸グアノフランシの作用, 殺菌力は試験管内ではストレプトマイシンの $\frac{1}{8}$ 又は $\frac{1}{16}$ であるが, 本法による成績は両者は略同等の発育阻止量を示すを見る。トリパフラビンは本実験法により総ての被検菌に対する透過抗菌性少なく, 腸チフス菌に対して例外的に大なる作用を示すを見る。しかしこれとて塩酸グアノフランシには及ばない。

以上の実験成績により塩酸グアノフランシは

1) 稀釈法による試験管内実験に於ては肺炎双球菌, 溶血レンサ球菌に対し著しき効力を示す。

2) 寒天平板軟膏法に於て腸チフス菌に対し特に強力な透過抗菌性を発揮する。

3) ストレプトマイシンは試験管内消毒試験

にて枯草菌に対して特異的に強力に作用するが、寒天平板軟膏法による滲透抗菌性は黄ブ菌（寺島株）を除きその他の菌に対しては特に注目すべき効力を示さない。

即ち塩酸グアノフラシンはグラム陰性菌中赤

痢菌並に大腸菌に対し顕著な効力を示しストレプトマイシンのそれに優るの事実は極めて興味あるものにして従来難治とせられているこれ等疾患に対し有効に作用しうるやに思意せられる。

文 献

1) 三浦孝次，湯本實，阪東芳雄，池田政男：十全医学会雑誌，第51巻 8, 9, 10 合併号 1949年 2) 湯本實：十全医学会雑誌，第52巻 4, 5, 6 合併号，1950年 3) 岡本肇，松田研齋：金沢医科大学結核研究所年報第2年，93，1944年
稿を終るに臨み御懇篤なる御指導御校閲を賜りたる

教室主任石坂伸吉教授並に金沢大学薬学部三浦孝次教授に対し深甚なる謝意を表す，又彼検菌株を御分譲賜りたる金沢大学医学部細菌学教室主任谷友次教授，金沢大学結核研究所薬理部主任岡本肇教授並種々御援助を賜りたる阪東芳雄助教授に対し心から感謝の意を表す。