

フラン誘導体の化学的並 実験化学療法的研究 (第10報)

5-Nitrofuraldoxime 並に 5-Nitrofurylacroleinoxime

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

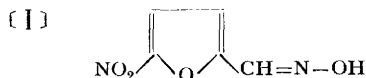
Minoru Yumoto

(昭和27年7月4日受付)

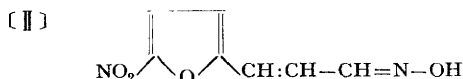
I. 緒 言

余は曩きにフラン誘導体なる 5-Nitro-furaldoxime [I] (以下 N. F. O と略記する) 並に 5-Nitro-furylacroleinoxime [II] (以下 N. F. A と略記する) は共に諸種細菌特にグラム陰性菌に対し強大なる消毒作用を発揮し、而も他方人型結核菌に対しては抗菌力に於てストレプトマイシンに比肩する処あることを見出した。本論文は両物質の人体への適用に資せんが為め夫々の薬理的性状について検索を行つて得た成績の報告である。

5-Nitrofuraldoxime (N. F. O)



5-Nitrofurylacroleinoxime (N. F. A)



因に 5-Nitrofuraldoxime は 1946年 R. F. Raffauf¹⁾ によつて合成せられてをり、同氏は本物質には二の幾何異性体があつて其の原因を >C=N- の分子配列の相違に帰せしめている。次で1948年には W. C. Ward, Jpprytherch and D. L. Cramer 等²⁾ は Cup 法によつて本物質の防黴作用を検してをり、又1949年には Samnel

Dreizen, Henzy I Greene and Thom D Spies 等³⁾ は齶蝕治療の目的をもつて本品が唾液の細菌を低濃度に於て消毒することを報告している。又同年 Otto Dam and Ernst F Möller 等⁴⁾ は多数の Furan 誘導体の抗菌性を検せる中に本物質についても言及しているが其の成績に關しての詳細なものを提示していない。1950年余等⁵⁾ は Nitrofuraldoxime が顕著な抗結核菌作用を発揮することを報告し、引続き1951年⁶⁾ 4月第24回日本薬理学会に於て 5-Nitrofuraldoxime 及び 5-Nitrofurylacroleinoxime の赤痢菌に対する抗菌作用について報告した。然し以上の報告は何れも抗菌性に関する報告であつて、フラン系物質の一般薬理的性状に關しては余が曩きに Guanofuracin HCl (5-Nitro-2-furfuryliden-eneaminoguanidine Hydrochloride) について行つた報告⁷⁾ の外は未だ殆んど見るべきものがないと云う現状である。

余は本研究に於て先ず 1) 蛙に於ける一般中毒作用を観察し、次いで順次 2) 摘出蛙心 3) 家兔血圧 4) 血管 5) 剔出腸管 6) 骨格筋 7) 赤血球等に対する作用關係の検索に移り、最後に、8) マウスに対する毒性試験を行つた。

Ⅱ. 被 検 物 質

a) α -5-Nitro-2-furaldoxime (N. F. O) : 本物質は Fp 157° の微黄色菱柱状晶であつて水に不溶である。然し分子当量の NaOH を加えることによつて容易に水に溶解する処から薬理実験には其のナトリウム塩状態の水溶液を用いた。

b) α -5-Nitro-2-furylacroleinoxime (N. F. A) : Fp 163° の橙黄色菱柱状晶で水に不溶、本

物質も亦分子当量の NaOH を加うることによつて容易に水に溶解するを以てナトリウム塩状態の水溶液を用いた。

何れも水溶液調製の当初は黄色乃至黄褐色を呈しているが光線に対して鋭敏であり、容易に変色して来る処から実験の都度原液を調製し而も此を暗所に置いた。

Ⅲ. 実 験 成 績

I) 蛙に於ける毒性試験 :

体重 30 g 前後のトノサマ蛙の胸部淋巴腔へ被検薬物——各投与量毎に少くとも10匹の蛙を使用——を注入し惹起する中毒現象を観察した。主なる所見を表示すれば次の如し。

第1表 蛙に対する毒性試験

被検物質 投与量	N. F. O	N. F. A
1 mg	外觀殆んど変化なく24時間後生存	外觀殆んど変化なく24時間後生存
5 mg	一過性興奮惹起 +24°	一過性興奮惹起 +24°
10 mg	興奮惹起(反射興奮性亢進)後麻痺 +60'	興奮後麻痺 +60'
20 mg	興奮(反射興奮性亢進)後麻痺, 心搏停止 +45'	興奮後麻痺, 心搏停止 +23'

[註] +24° 等は試験の死及び時間を意味す。

即 N. F. O 並に N. F. A の蛙に対する致死量は 1~5 mg の間にあることが識られる。何れの場合に於ても蛙は致死量の薬物投与によつて興奮—麻痺—斃死の経過を示すのであるが、就中 N. F. O にあつては初期興奮の時には反射興奮性の顕著な亢進があり外界の刺激によつて容易に四肢強直、全身痙攣を起しその状恰もストリヒニン痙攣に類するものあることが見られた。

Ⅱ) 摘出蛙心に対する作用

Straub-Fühner 法によつて 30 g 前後のトノサマ蛙の摘出心臓に N. F. O 及び N. F. A のナトリウム塩溶液の各種濃度液を作用せしめ心運動(振幅, 搏数)の変化状況を観察した。

第2表 摘出蛙心に対する作用

被検液の濃度 \ 被検物質	N. F. O	N. F. A
1 : 1,000,000	変化なし	変化なし
1 : 100,000	変化なし	変化なし
1 : 10,000	殆んど変化なし	殆んど変化なし
1 : 5,000	振幅減少の微あり	僅かに振幅減少す
1 : 1,000	心運動一時停止, リンゲル液交新によつて再び運動を始む	振幅は薬液作用直後より急激に減少し, 心運動は一時停止するもリンゲル液の交新によつて回復す

第2表に示す如く N. F. O, N. F. A は共に摘出蛙心に対して麻痺的に作用するも、その作用力は微弱であつて、振幅減少を来さしむる最小作用濃度が何れの場合でも 1 : 5,000 と云う程度に過ぎない。

Ⅲ) 血圧に対する作用

体重約 3 kg の家兎(♂)を選び、N. F. O 或は N. F. A の静注による呼吸並に血圧の変化状況を煤紙描記によつて観察した。

第3表 N. F. O の血圧及び呼吸
に対する影響

投与量 N.F.O mg/3kg	作用	血 圧	呼 吸
2 mg		変化なし	変化なし
4 mg		変化なし	変化なし
10 mg		少々下降	少々異常
20 mg		下 降	頻 数

第4表 N. F. A の血圧及び呼吸
に対する影響

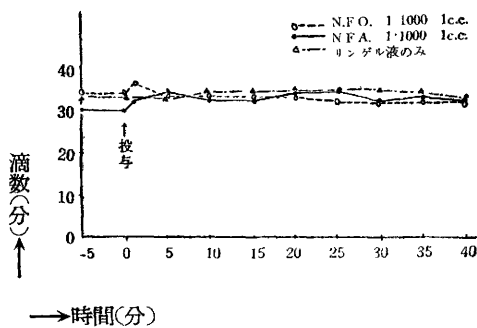
投与量 N.F.A mg/3kg	作用	血 圧	呼 吸
0.5 mg		稍下降	殆んど変化なし
2.5 mg		稍下降	僅かに強盛となる
5.0 mg		著明な下降を示す	明かに強盛となる、但一過性

N. F. O 並に N. F. A は共に血圧降下作用を呈し、就中 N. F. A は作用強力であつた。又呼吸に対しては一過性の亢進を惹起する。

IV) 血管に対する作用

蛙(♀, 35g 前後) の後肢血管を Lawen-Trendelenburg 法に従い Ringer 液をもつて灌流せしめ、灌流液量の変化状況を観察した。

第1図 灌流試験



第1図によつても知られる様に両薬物は蛙後肢血管に対し何等顕著な影響性をも有しないと

云う結果であつた。

V) 腸管に対する作用

体重 400 g 前後の海猿(♀)を撲殺し、その大腸片を Magnus 法に従い栄養液槽中に懸垂しその運動を描記せしめた。液槽内の栄養液は 50 cc なるが如くとり、之に酸素を通じ、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待つて一定濃度の被検液 1 cc を前記液槽中に注加する。即被検液は液槽内に於て更に50倍に稀釈せらる。

第5表 腸管に対する作用

被検薬物濃度	N. F. O	N. F. A
1 : 1,000,000	変化なし	変化なし
1 : 500,000	殆んど変化なし	僅かに緊張亢進
1 : 100,000	僅かに緊張亢進	緊張亢進
1 : 50,000	緊張亢進	一時弛緩の兆を示すが、間もなく正常に復帰す
1 : 25,000	顕著に緊張亢進する	弛緩後運動停止

第5表提示の如く N. F. O にあつては 1 : 100,000液より緊張亢進の作用現われ、更に濃度の大(1 : 50,000~1 : 25,000)となるに従つて緊張亢進の作用も亦顕著に現われる。他方 N. F. A にあつてはその腸管に対する作用は N. F. O とは稍趣が異つており、1 : 500,000~1 : 100,000 液では緊張の亢進が見られるが、これ以上の濃度では麻痺的作用のみが現われ緊張亢進の兆は見られず 1 : 25,000 液に於ては作用直後腸管は高度に弛緩し間もなく運動停止するに至る。

VI) 骨格筋に対する作用

トノサマ蛙(♂, 約 30g)の直腹筋並に腓腸筋標本を常法に従い作製し、リングル液を充滿した小器中に懸垂し煤紙描記に装置す。次で一定濃度の被検薬物含有せしめたリングル液をもつて交換して、該薬物の筋に対する影響関係

如何を検した。

1 : 1,000~1 : 100,000 等各種濃度にて検したが N. F. O, N. F. A の何れもが認むべき変化を呈する処がなかつた。

Ⅶ) 溶血試験

被検薬物のナトリウム塩としての生理的食塩水による通下稀釈液 1 cc に対し 1%家兎赤血球浮游液 1 cc 宛を加え 24 時間 37°C 孵卵器中に静置し、溶血の有無を検した。

この溶血試験条件下では N. F. O 及び N. F. A 何れをもつてした実験に於ても 1 : 6,400 液迄完全溶血が起ると云う結果が得られたのである。然し単に試験薬物に対する当量の NaOH について行つた対照実験に於ても亦大体 1 : 3,200~1:6,400 迄溶血作用が見られたのであるから前者の結果をもつて直ちに N. F. O, N.

F. A 自体による溶血であるとは容易に断じ難きものがあり、寧ろ N. F. O 及び N. F. A は溶血性でなく、アルカリ作用の顕現にほかならないと解した方が妥当であろうか。

Ⅷ) マウスに於ける毒性試験

N. F. O 並に N. F. A のマウスに対する致死量を皮下注射法によつて検した処第 6 表提示の如く N. F. A の毒性は N. F. O の夫れの 1/2 程度であることを識つた。

第 6 表 マウスに対する毒性試験 (Pro 20 g 体重)

被検物質 \ 作用	最小致死量	最大耐量
N. F. O	2 mg	1 mg
N. F. A	5 mg	2 mg

IV. 結

以上の考査範囲では 5-Nitrofuraldoxime 及び 5-Nitrofurylacroleinoxime は何れも動物並に其の臓器に対し特別顕著な薬理学的活性を有する物質でないと断じ得るかと存ずる次第であ

語

る。

撰筆するに当り御校閲を賜りたる教室主任石坂伸吉教授、並に御指導を賜りたる薬学部三浦孝次教授に厚く感謝の意を表す。

文

1) Raffauf : J. Amer. chem. Soc. 68, 1765-6 (1946) 2) Ward, Jpprytherch and Cramer : J. Amer. Pham. Asso. Sci., Bd 37, 317-9 (1948) 3) Dreizen, Greene and Spies : J. Dental Research 28, 288-297 (1947) 4) Dam and

献

Möller : Chem. Ber. 82, 76-92 (1949) 5) 三浦, 湯本 : 日本薬理学雑誌 46, 2, 121(1950) 6) 三浦, 湯本 : 日本薬理学雑誌 47, 2, 95 (1951) 7) 湯本 : 十全医学会雑誌 54, (1952)