

キノン及び其類縁化合物の抗菌性に就て

第2報 特に Phenanthrenequinone 誘導体に就て

金沢医科大学薬物学教室(主任石坂教授)

阪 東 芳 雄

Yoshio Bandô

(昭和24年7月2日受附)

〔I〕 緒 論

前報*に於て余は Quinone 系諸物質が肺炎菌並に化膿菌に対し試験管内に於て顕著な抗菌性を発揮し、特に Phenanthrenequinone は最強力な作用を呈するものなることを報告した。今回は Phenanthrenequinone より次の12の物質を合成誘導したるを以て、夫等の肺炎双球菌、溶

血レンサ球菌並にブドウ球菌に対する試験管内消毒作用、並に血液寒天平板によつて夫等の体成分含有寒天メヂウムへの滲透性の有無強弱に就て検索し頗る興味ある成績を得たるを以て茲に報告せんとす。

〔II〕 試験管内実験

余は先づ Phenanthrenequinone 並にその誘導体(12)の抗菌性を稀釈法によつて検索し、次の成績を得た。

A. 実験方法：

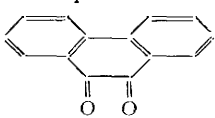
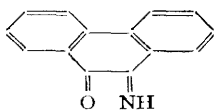
Medium：10%血清加-ブイヨン及び普通-ブイヨン
(pH：7.4~7.6)

使用菌株：肺炎双球菌〔I型〕 1株
溶血レンサ球菌 1株
黄色ブドウ球菌“寺島株”1株

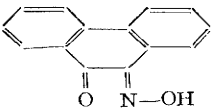
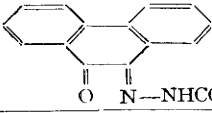
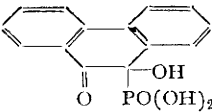
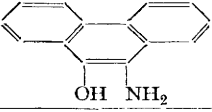
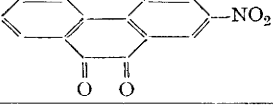
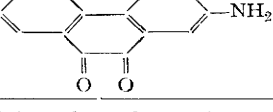
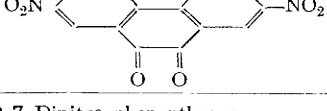
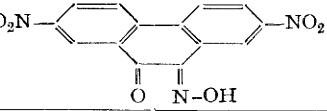
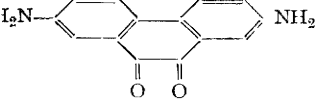
実験術式：前報*と全く同様

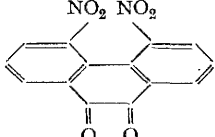
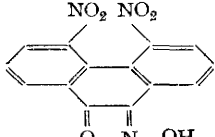
得たる成績を一括表示すると次の如くである。

第1表 Phenanthrenequinone 誘導体の試験管内消毒力
菌發育阻止濃度()内は殺菌濃度

物 質	融 點	Pneumococcus [Type I]	Streptococcus haemolyticus	Staphylococcus aureus
Phenanthrenequinone 	205°	1: 1,024,000 (")	1: 128,000 (")	1: 128,000 (")
Phenanthrenequinonemonoimide 	157°	1: 2,048,000 (1: 1,024,000)	1: 512,000 (")	1: 128,000 (1: 16,000)

* 阪東芳雄：本誌，第1報。

Phenanthrenequinonemonoxime 	153°	1: 512,000 (1: 128,000)	1: 256,000 (")	1: 64,000 (1: 32,000)
Phenanthrenequinonemonosemicarbazone 	215° (分解)	1: 256,000 (1: 32,000)	1: 128,000 (")	1: 4,000 で無効
Hydro-phenanthrenequinone-phosphinic acid 	101°	1: 64,000 (1: 16,000)	1: 16,000 (")	1: 8,000 (1: 4,000)
9-Hydroxy-10-aminophenanthrene 	300° 以上	1: 1,024,000 (1: 512,000)	1: 128,000 (")	1: 64,000 (1: 32,000)
2-Nitro-phenanthrenequinone 	276°	1: 2,048,000 (1: 512,000)	1: 256,000 (")	1: 128,000 (1: 32,000)
2-Amino-phenanthrenequinone 	300° 以上	1: 1,024,000 (1: 512,000)	1: 128,000 (")	1: 32,000 (1: 8,000)
2,7-Dinitro-phenanthrenequinone 	300°	1: 512,000 (1: 256,000)	1: 256,000 (")	1: 32,000 (1: 4,000) で無効
2,7-Dinitro-phenanthrenequinone-monoxime 	240°	1: 128,000 (1: 64,000)	1: 64,000 (1: 32,000)	1: 16,000 で無効
2,7-Diamino-phenanthrenequinone 	300° で不溶	1: 1,024,000 (1: 512,000)	1: 32,000 (")	1: 32,000 (1: 8,000)

4,5-Dinitro-phenanthrenequinone 	210°	1: 256,000 (1: 16,000)	1: 16,000 (1: 8,000)	1: 8,000 で無効
4,5-Dinitro-phenanthrenequinone-monoxime 	121° (分解)	1: 128,000 (1: 64,000)	1: 32,000 (1: 16,000)	1: 16,000 (1: 8,000) で無効
Optochin “Zimmer”	•	1: 512,000 (1: 4,000)	1: 8,000 (〃)	1: 4,000 で無効
Rivanol “Höchst”	•	1: 128,000 (〃)	1: 256,000 (〃)	1: 32,000 (〃)

B. 実験成績の概括：

1. 肺炎双球菌に対する作用：被検薬物中 Phenanthrenequinone-monoimide 及び 2-Nitro-phenanthrenequinone は頗る強大なる作用を発揮し、この2化合物の肺炎菌に対する最小菌発育阻止濃度は 1: 1,024,000~2,048,000 であつて母体 Phenanthrenequinone より作用強力である。又殺菌力に就て見るに最小有効濃度は monoimide 体は 1: 512,000~1,024,000, Nitro 体は 1: 512,000 であつて母体 Phenanthrenequinone と殆んど同等の効果を呈する。又その他被検物質中 9-Hydroxy-10-amino-phenanthrene, 2-Aminophenanthrenequinone 及び 2,7-Diamino-phenanthrenequinone の3者は可成強力な作用を有し Phenanthrenequinone と作用略

と同等である。

2. 溶連菌に対する作用：溶連菌に対しては Phenanthrenequinone-monoimide は 1: 512,000 の稀釈法にて良く菌の発育を阻止し、その消毒力は Rivanol の2倍に相当する。又 Phenanthrenequinone-monoimide, 2-Nitro-phenanthrenequinone 及び 2,7-Dinitro-phenanthrenequinone は Rivanol と殆んど同等の抗菌性を保有して居る。

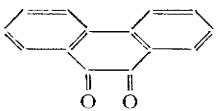
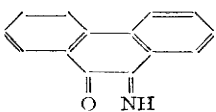
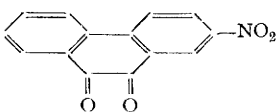
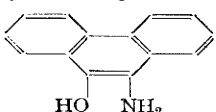
3. ブドウ球菌に対する作用：Quinone 誘導体中 Phenanthrenequinone-monoimide 及び 2-Nitro-phenanthrenequinone の両化合物は可成強力な菌発育阻止作用を発揮し、その最小有効濃度は共に 1: 128,000 で効力に於て深達性消毒剤 Rivanol に匹敵する。

〔III〕 動物試験

以上の試験管内試験の成績に基いて Phenanthrenequinone-monoimide 及び 2-Nitro-phenanthrenequinone の肺炎菌感染マウスに対する治

療作用に就て検索したところ、この両化合物は共に感染マウスを治癒せしめ得ないことが分つた。

第 2 表

物 質	肺炎菌〔I型〕 感染に對する 治療作用	毒性(内服)〔20g マウス〕	
		最小致死量 (mg.)	最大耐量 (mg.)
Phenanthrenequinone 	—	> 100	> 100
Phenanthrenequinonemonoimide 	—	20	10
2-Nitro-phenanthrenequinone 	—	> 60	> 60
9-Hydroxy-10-aminophenanthrene 	—	100	50
Sulfapyridine	卅	•	•

〔IV〕 寒天平板軟膏試験

A. 実験方法：

亜鉛華オレフ油(1:1)を基材として被検物質の10%軟膏を製し、之を直径約 6.5mm. の定型小圓型濾紙に可及的一定量に塗布し之を菌塗抹(肺炎菌、溶連菌の場合)、或は菌含有(ブドウ球菌の場合)寒天平板上

に貼布し24時間 37°C に培養する。この時有効物質の場合には發育阻止量形成せられる。この發育阻止量は被検薬物の菌自體に對する消毒作用と藥物の保有する滲透性によつて左右せられるものである。その成績を擧げれば次の如くである。

第3表 寒天平板軟膏試験法に於ける發育阻止量の大さ(幅)
(濃度10%)

物 質	Pneumococcus 〔Type I〕 (mm.)	Streptococcus haemolyticus (mm.)	Staphylococcus aureus (mm.)
Phenanthrenequinone	8.5	5.5	5
Phenanthrenequinonemonoimide	10	6	6
Phenanthrenequinonemonoxime	0	1	0
Phenanthrenequinonemonosemicarbazone	0	0.5	0
Hydro-phenanthrenequinonephosphinic acid	13	5.5	4

9-Hydroxy-10-aminophenanthrene	9	4	2
2-Nitro-phenanthrenequinone	4	1.5	2
2-Amino-phenanthrenequinone	6	2	2
2,7-Dinitro-phenanthrenequinone-monoxime	1.5	1	0
2,7-Diamino-phenanthrenequinone	0.5	2	1
4,5-Dinitro-phenanthrenequinone	1.5	2	1
4,5-Dinitro-phenanthrenequinone-monoxime	1	1	0
Optochin	14	•	•
Rivanol	•	1.5	0

B. 実験成績の概括：

1. 肺炎双球菌〔I型〕に対する作用：被検薬物中作用強大で寒天平板法によつて発現する発育阻止量の大なるものを挙げば Phenanthrenequinone (8.5mm.), Phenanthrenequinone-monoimide (10mm.), Hydro-phenanthrenequinone-phosphinic acid (13mm.)並に 9-Hydroxy-10-aminophenanthrene (9mm.)であつて、比較実験によつて得らるゝ Optochin の発育阻止量は 14mm.であつてこの成績により Phenanthrenequinone 誘導体は肺炎菌に対する作用強大であつて、肺炎特効剤として知られて居る Optochin に比肩し得るものなることが認め得られる。

2. 溶血レンサ球菌に対する作用：溶連菌に対しては Phenanthrenequinone (5.5mm.), Phenanthrenequinone-monoimide (6mm.)並に Hydro-phenanthrenequinone-phosphinic acid(5.5

mm.) の3者は高度な抗菌性並に滲透性を保有し居り、深達性消毒剤 Rivanol (1.5mm.)に比較して約4倍大なるは興味あることゝ信ずる。(附図1—4参照)

3. ブドウ球菌に対する作用：ブドウ球菌に対しては被検薬物中 Phenanthrenequinone (5mm.), Phenanthrenequinone-monoimide (6mm.) 及び Hydro-phenanthrenequinone-phosphinic acid (4mm.)は何れも顕著な作用を現はし、Rivanol の殆んど無効であるに比較するに、この被検の3薬物の試験管内に於ける消毒力(即ち菌自体に対する作用)は Rivanol と殆んど同等であるに拘らず寒天平板試験によつて発現する発育阻止量は遙かに大であり、Rivanol より勝つて居る。この点より推し3薬物は滲透性に於て Rivanol を凌駕するものと断ぜなければならない。(附図5—8参照)

〔V〕 結 語

以上の実験によつて余は肺炎菌、溶連菌並にブドウ球菌に対する Phenanthrenequinone 誘導体、就中 Phenanthrenequinone-monoimide が抗菌性に於て顕著なものがあると共に組織への滲透性に於ても可成優秀であると推せられ、この点 Rivanol を遙かに凌駕するものなることを認めた。即ち余は本研究によつて従来化学療

法剤として全く注目されて居なかつた Phenanthrenequinone 体が優れた抗菌性並に強大な滲透性を保有し居るものなることを実証し得たりと信ずる。

終りに臨み御指導を賜つた教室主任石坂教授並に終始御鞭撻を賜つた三浦助教授に對し衷心より感謝の意を表する。

第 1 図



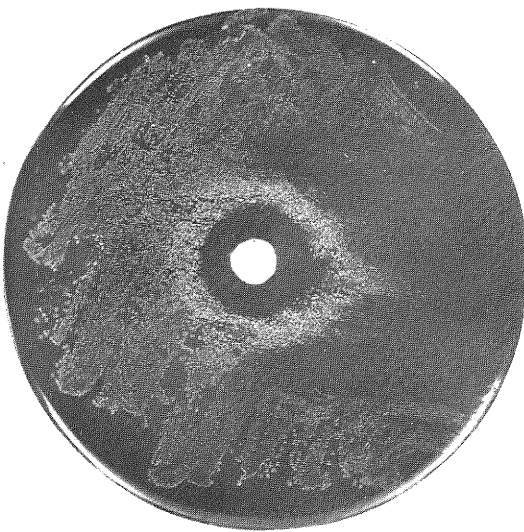
被 検 菌 : 溶連菌 (塗沫)
被 検 薬 物 : 対照 (薬物を含まない軟膏のみの投分)
発育阻止量の巾 : 0 mm.

第 2 図



被 検 菌 : 溶連菌 (塗沫)
被 検 薬 物 : 10%-Rivanol 軟膏塗布
発育阻止量の巾 : 1.5 mm.

第 3 図



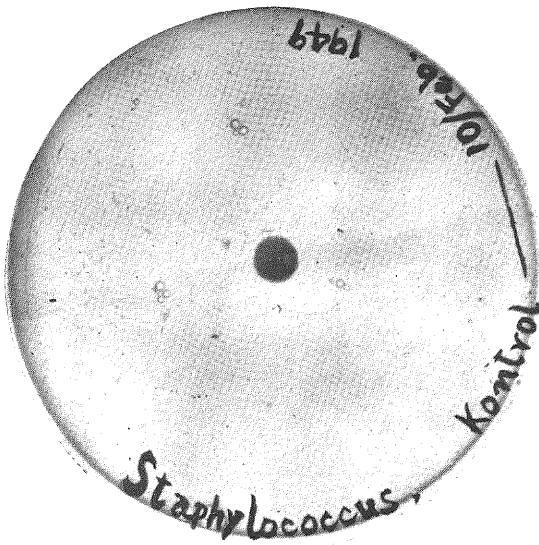
被 検 菌 : 溶連菌 (塗沫)
被 検 薬 物 : 10%-Phenanthrenequinone
軟膏塗布
発育阻止量の巾 : 5.5 mm.

第 4 図



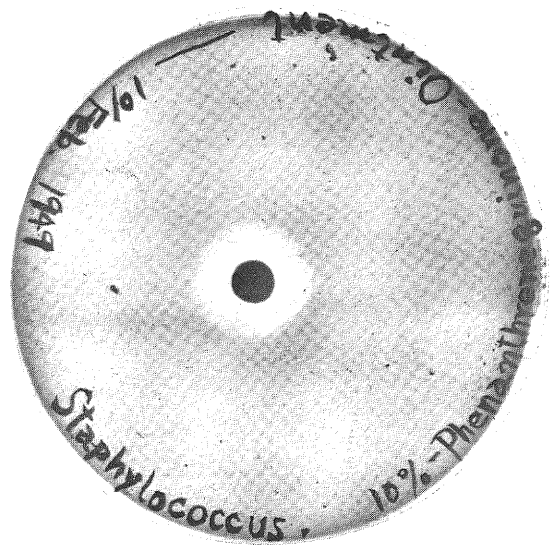
被 検 菌 : 溶連菌 (塗沫)
被 検 薬 物 : 10%-Phenanthrenequinone-
monoimide 軟膏塗布
発育阻止量の巾 : 6 mm.

第 5 図



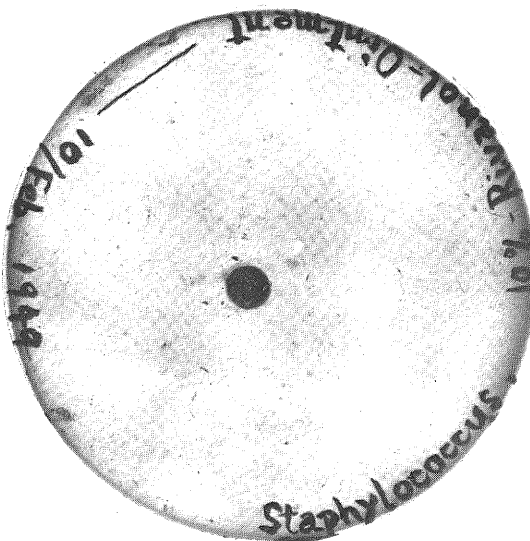
被 検 菌 : 黄色葡萄球菌 (混合)
 被 検 薬 物 : 対照 (薬物を含まない軟膏のみの投分)
 発育阻止量の巾 : 0 mm.

第 6 図



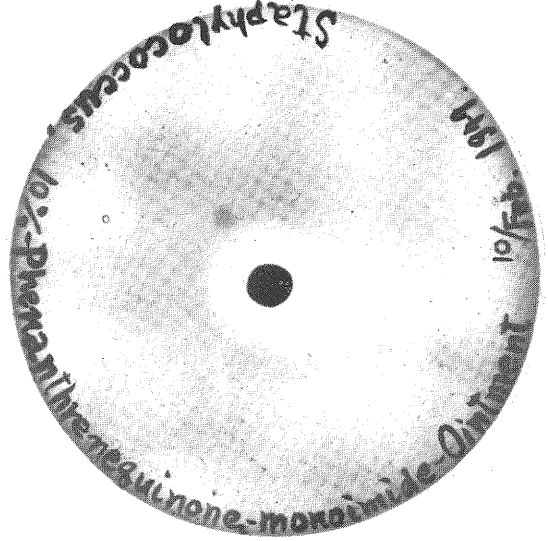
被 検 菌 : 黄色葡萄球菌 (混合)
 被 検 薬 物 : 10%-Riuanol 軟膏塗布
 発育阻止量の巾 : 0 mm.

第 7 図



被 検 菌 : 黄色葡萄球菌 (混合)
 被 検 薬 物 : 10%-Phenanthrenequinone 軟膏塗布
 発育阻止量の巾 : 5 mm.

第 8 図



被 検 菌 : 黄色葡萄球菌 (混合)
 被 検 薬 物 : 10%-Phenanthrenequinone-monoimide 軟膏塗布
 発育阻止量の巾 : 6 mm.