

# フラン誘導体の化学的並に実験化学療法的研究

## 第 4 報

### 5-Nitro-2-furfurylideneaminoguanidine Hydrochloride の グラム陰性菌特に大腸菌に対する作用に就いて

金沢大学医学部薬物学教室(主任 石坂伸吉教授)

金沢大学薬学部薬物学教室(主任 三浦孝次教授)

三 浦 孝 次

*Koji Miura*

湯 本 實

*Minoru Yumoto*

(昭和25年1月28日受附)

#### I. 緒 言:

膀胱炎, 腎盂炎等尿路感染症は葡萄状球菌, 連鎖状球菌, 大腸菌等によつて惹起せられるのであつて特に大腸菌による感染は頗る多く, 又しばしば慢性的経過をとり治癒困難なる場合ありとせられてゐる. 而して大腸菌性尿路感染に対しては従来殆んど的確なる治療剤なく一般にウワウルシ葉煎, ウロトロピン若くは Acriflavine の如き色素剤が使用せられて來たにすぎない. しかしながら最近 Sulfonamide 化合物のこの方面への應用開拓せられ今日 Sulfathiazol が可成有効なものであると報告せられてゐる. 又 Streptomycin が大腸菌に抗菌性を保有するの故を以つて, この方面の治療に應用せられ始めて來た.

余等は前報<sup>1) 2) 3)</sup>に於いて 5-Nitro-2-furfurylideneamino-guanidine Hydrochloride (以下 Guanofuracin Hydrochloride と略記する) が肺炎菌, 溶連菌並に葡萄状球菌に対し強大なる抗

菌性を保有すると共にグラム陰性菌(大腸菌)に対しても顯著な抗菌性を發揮するものであつて菌自体に対するその發育阻止力並に滲透抗菌力は Streptomycin に比肩するものあるを報告した.

今回は Guanofuracin Hydrochloride がグラム陰性諸菌特に大腸菌, 赤痢菌, チブス菌並に緑膿菌に対し如何なる作用態度を示すものなりやを Streptomycin 並に Acriflavine と比較し詳細なる検討を行ふと共にこれが尿路感染症に應用し得るや否やに就いて基礎的研究を行ひ, Guanofuracin Hydrochloride は大腸菌, 赤痢菌, チブス菌に対し強大なる抗菌力を發揮し Streptomycin に比肩し得るものなると共に之がマウスに適用することによつて尿に移行し試獸の尿をして高度な抗菌性を保持せしむるものなることを明かとしたるを以つて得たる成績に就いて報告せんとする.

## II. 鹽酸-Guanofuracin 並に諸種有機化合物のグラム

## 陰性菌に對する滲透抗菌性比較:

## A. 寒天平板軟膏法による実験:

## 1) 被檢菌:

- i 大腸菌 (学 生)
- ii 赤痢菌 (大原菌)
- iii 腸チブス菌 (A)
- iiii 綠膿菌 (神木)

## 2) 被檢物質:

- (a) フラン誘導體: 鹽酸-Guanofuracin, Furacin
- (b) スルファミン類: (b) Sulfanilamide Sulfathiazol. Irgafen.
- (c) ニトロ化合物: p.-Nitro-phenol, 4-Nitro- $\alpha$ -Naphthol, 2,4,-Dinitro-

 $\alpha$ -Naphthol

- (d) その他: Hydroquinone, Phenothiazin. Rivanol. Streptomycin

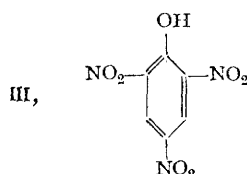
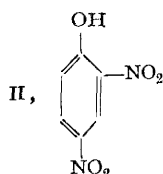
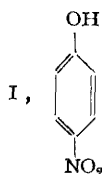
## 3) 試験方法:

寒天平板軟膏法をもつて被檢物質の滲透抗菌性を比較した。

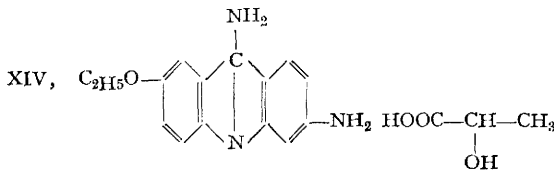
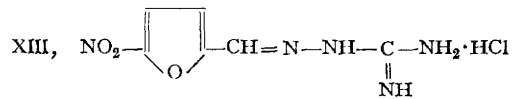
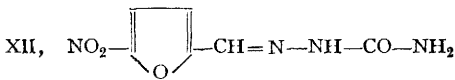
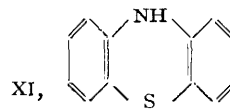
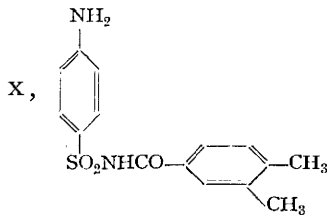
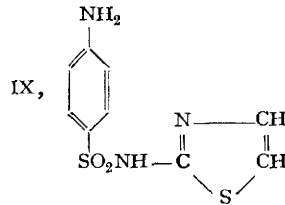
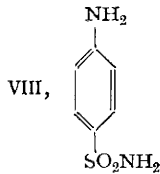
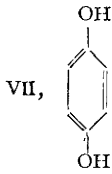
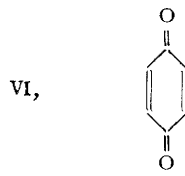
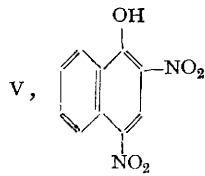
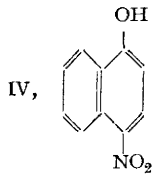
即ち7%に血液を加へた寒天平板 (ブイオンの pH 7.4) の中央に被檢物質の10%亜鉛華 オレフ 油軟膏を薄く塗布した径 7mm の圓形小濾紙を貼布し室温 (10~17°C) に20時間放置し被檢物質を寒天メヂウム中に擴散滲透せしめた後に被檢菌の24時間培養液の1小白金耳を採り濾紙の縁より四方に放射線狀に塗抹し20時間 37°C に培養し後発現する菌発育阻止距離の大小を測定して効力を比較した。

第 1 表

被 檢 物 質	菌發育阻止量の幅 (mm)			
	大腸菌	チブス菌	赤痢菌	綠膿菌
p-Nitrophenol (I)	6.0	10.0	6.5	6.5
2,4-Dinitrophenol (II)	0	0	0	0
Picric Acid (III)	0	0	0	0
4-Nitro- $\alpha$ -naphthol (IV)	4.0	11.0	6.0	4.6
2,4-Dinitro- $\alpha$ -naphthol (V)	0	4.0	0	0
Benzoquinon (VI)	0	0	2.0	0
Hydroquinon (VII)	0	0	10.0	0
Sulfanilamide (VIII)	0	0	0	0
Sulfathiazol (IX)	僅微	9.0	12.0	僅微
Irgafen (X)	0	0	0	0
Phenothiazin (XI)	0	0	0	0
Furacin (XII)	10.0	13.0	13.0	2.0
Guanofuracin Hydroehloride (XIII)	12.5	16.0	14.0	4.0
Rivnol (XIV)	0	0	0	0
Streptomycin	14.5	14.0	14.0	15.5



(本実験に使用したる被檢菌は金沢大学医学部細菌学教室谷教授の御厚意によつて御分談をいただいたものである。謹んで感謝の意を表する。)



1) 上表に就いて見るに、大腸菌に対する滲透抗菌力は塩酸 Guanofuracin と Streptomycin とは共に被検物質中最強であつて両者の効力略同等であり、Furacin はこれに亞いで強く尙可成の効果を發揮するを識る。p-Nitro-phenol 及び 4-Nitro-a-naphthol の 2 者は顯著な抗菌性を呈するも塩酸-Guanofuracin 並に Streptomycin に比し大に劣る。被検の他 10 物質は何れも殆んど大腸菌に対し滲透抗菌性を示さない。

2) チブス菌に対しては塩酸-Guanofuracin 断然最高であつて Streptomycin, Furacin これに次いで強力である。

3) 赤痢菌に対しては Streptomycin 塩酸-Guanofuracin 及び Furacin の効力相伯仲し、

Sulfathiazol これに亞ぐ、試験管内に於ける抗菌力微弱なる Sulfathiazol が寒天平板法による実験に於いて著明に赤痢菌に対し滲透抗菌性を示すは注目値する。これに対し Sulfanilamide は全く滲透抗菌性を示さない、又 Hydroquinone が可成有効なるは興味あることと思惟する。

綠膿菌に対しては Streptomycin 独り有力であつて塩酸-Guanofuracin 及び Furacin は遙かに劣つてゐる。

B) 寒天平板カップ法による比較実験:

上述の実験に用ひた被検物中に水溶性のものを選びカップ法によつて滲透抗菌性を比較した。

1) 被検物質: 塩酸-Guanofuracin

Streptomycin 及び Acriflavine (Isravin Takeda) 各薬物を 1:100 液として検定した。

2) 実験方法: 前報に於いて詳述した様に薬液の適用にはペニシリン検定用カップを用いた。得たる成績次の如し。

第 2 表  
 透過時室温 (7°-12°C)

被 検 物 質	菌発育阻止量の幅 (mm)			
	大腸菌	チブス菌	赤痢菌	緑膿菌
鹽酸-Guanofuracin	19.0	21.0	20.0	14.5
Streptomycin	18.0	15.0	15.0	17.0
Acriflavine	6.0	15.0	6.0	3.0

上表の成績に就いて見るに、水溶液適用実験に於いては鹽酸-Guanofuracin は大腸菌、チブ

ス菌、赤痢菌に対する効力はやゝ Streptomycin に優つてゐる。緑膿菌に対して Streptomycin 最も強く Acriflavine はチブス菌に対し可成優秀な成績を示してゐる。

C) 稀釈法による比較実験:

鹽酸-Guanofuracin, Streptomycin 及び Acriflavine の試験管内抗菌力を比較し次の成績を得た。

1) 菌量: 各被検菌24時間培養液 1:100 液の 2 滴を各種濃度培養液に加ふ。これを 24 時間培養し菌発育阻止力を、又更に各液より一白金耳をとり移植し 24 時間培養の後殺菌力を検した。

2) 培地: 普通ブイオン pH 7.4

第 3 表

被 検 菌	鹽酸-Guanofuracin		Streptomycin		Acriflavine	
	発育阻止	殺 菌	発育阻止	殺 菌	発育阻止	殺 菌
大 腸 菌	1:16,000 (-32,000)	1:16,000	1:16,000	1:16,000	1: 8,000	1: 8,000
赤 痢 菌	1:32,000	1:32,000	1: 8,000	1: 8,000	1: 8,000	1: 8,000
チブス菌	1:32,000	1:16,000	1:32,000	1:32,000	1:256,000	1:64,000
緑 膿 菌	1: 8,000	1: 8,000	1:64,000	1:64,000	無効 (1: 1000)	無効 (1: 1000)

上表の 3 被検物質の菌自体に対する作用に就いて見るに、大腸菌に対しては鹽酸 Guanofuracin と Streptomycin とは殆んど同等であつて両者は Acrifuravin に 2 倍してゐる。

赤痢菌に対しては鹽酸-Guanofuracin は最強であつて他 2 者より 4 倍強力である。

チブス菌に対しては Acriflavine 最も強く鹽酸-Guanofuracin はその 1/8-1/4 に過ぎない。し

かしながら前述の如く透過抗菌性に於いては鹽酸-Guanofuracin の方秀れてゐる。この事實はニトロフラン化合物が透過力に於いて優越してゐるの左証と看做さなければならぬ。

緑膿菌に対しては Streptomycin 断然有力であつて鹽酸-Guanofuracin の 8 倍に相当してゐる。

III. 鹽酸-Guanofuracin の大腸菌に對する殺菌作用特に時間的關係:

既述の如く大腸菌に対して鹽酸-Guanofuracin は 1:32,000~1:16,000 稀薄液にて菌の発育を阻止し 1:16,000 溶液 24 時間作用にて確實に殺菌する。しからば本品の濃厚溶液を適用する場合の殺菌に要する時間如何を視はんがた

め本品と Streptomycin とに就いて比較検索した。

実験方法:

先づ各種濃度の薬物含有の普通ブイオン液 (pH=7.4) を調製しこれに 24 時間培養の大腸菌液 100 倍液 2

滴を加へ 37°C の孵卵器内に納める次いで所要の時間 各に 1 白金耳を採り寒天平板に塗抹し 24 時間培養し 生育する菌のコロニーの状況によつて作用状況を覗つ

第 4 表 塩酸-Guanofuracin の大腸菌に対する殺菌作用

作用濃度	大腸菌の發育状況 (作用時間)						完 全 殺菌時間
	1°	2°	3°	5°	8°	12 時	
1: 200	++	-, (±)	-	-	-	-	1-2°
1: 2000	++	+	+	-	-	-	3°-5°
1: 20000	+++	+++	++(+)	+	+	+	•
對 照	+++	+++	+++	•	•	•	•

備考： +++，寒天全面に密にコロニーの發生せる場合(對照と同様)  
 ++，+： 明かに對照よりコロニー數の動き場合  
 +： コロニーの 1-5 個程度認めらるゝもの  
 ±： コロニーの存在を確認し得ず疑はしき場合  
 -： 全然なき場合

第 5 表

被物 檢質	作用濃度	大腸菌の發育状況 (作用時間)							完 全 殺 菌
		30'	1°	2°	4°	5°	7°	12°	
フ ラ グ シ ア ン ノ	1: 100	++	++	-	-	-	-	-	1°-2°
	1: 1000	+++	++	+	+, ±	-	-	-	4°-5°
	1: 10000	+++	+++	++	+	+	+	+	•
ス マ ト イ レ シ ブ ン ト	1: 100	++	-	-	-	-	-	-	30-'10
	1: 1000	++	-	-	-	-	-	-	30-'10
	1: 1000	+++	+++	+++	+	+	+	+	•

上表にて識る如く塩酸-Guanofuracin の 1:200 液は約 1 時間にして大腸菌を完全に死滅せしめる。又 1:2000 液にては 3 時間にして完全に殺菌する。これに対し Streptomycin は塩酸 Guanofuracin よりやゝ短時間内に殺菌するを見る。

IV. 鹽酸 -Guanofuracin の尿移行に就いての實驗:

余等はマウスを用ひて塩酸 -Guanofuracin を内服並に注射した場合に於ける尿への移行を観察した。

- 1) 試驗動物: 体重約 23g の健康な白色マウス。
- 2) 抗菌力檢定: 寒天平板ペーパー法

- 3) 實驗手技: 先づ所要の薬物量を試獸の胃内若しくは脊部, 皮下, 尾靜脈内に適用しその直後 15 分後更に所要の時間後に試獸の尿の一滴を円形濾紙にとり過剰分はこれを捨て予め用意した大腸菌含有 10% 血清加平板 (24 時間普通培養液の 1:100 稀釈液の 0.2cc をとり 20cc の

寒天中に混和したるもの) に貼布し 24 時間, 37°C に培養し 発現する 菌発育阻止量の大小有無によつて被検尿の抗菌性を検定し 同時に行ふ 塩酸 -Guanofuracin 溶液のペーパー法による 対照実験と照合し被検物質の尿移行状況を観察した。試獣は何れも 実験後何等異常なく 生存した。

得たる成績を一括表示すれば次の如し。

第 6 表 大腸菌に対する塩酸 -Guanofuracin の透過抗菌性

被 検 物 質	作用濃度	菌発育阻止量の幅 (mm)
鹽酸-Guanofuracin	1: 100	4.0
	1: 200	2.0
	1: 400	僅 微
	1: 800	0

検定法：寒天平板ペーパー法

第 7 表 塩酸-Guanofuracin の尿移行 試獣：23g マウス

適 用	投與量 (mg)	菌 發 育 阻 止 量 の 幅 (mm)							
		直後	15'	30'	1°	2°	3°	4°	5°
靜 脈 内 注 射	1	0	2.0	2.0	僅微	0	0	0	0
皮 下 注 射	1	0	2.0	1.5	0	0	0	0	0
内 服	4	0	0	0	1.0	0	0	0	0

塩酸 -Guanofuracin 1mg を靜脈内及び皮下に注射する場合は 大体類似の 尿移行状況を示す。即ち適用後 15 分にして既に尿中に排泄せられ尿は明白に強大なる 菌発育阻止量を形成する能力を有する 1 時間後の尿は尚微弱ながら量形成をなし 2 時間後は全く量形成能力を欠くを見る。又内服の場合には尿中移行は靜脈内注射に比し著しく遅れる。第 7 表に就いて特に注意しなければならないのは尿の発育阻止量形成なき場合と雖も必しも被検物質が尿へ移行してゐないとなることが出来ないことである。即ち本ペーパー法による実験では第 6 表に於いて見る如く薬物が 1:800 の稀釈液にては量形成をなし得ないからである。

靜脈内注射の場合には投與後 15 分にして尿は薬物の 1:200 液に相当する抗菌性を保有しこの状態は約 1 時間に亘つて持続し次いで薬物の尿移行は漸次減少し行くを認める。

前條に於いて述べた如く塩酸 Guanofuracin の大腸菌に対する殺菌力は 1:16,000 が最小有

効濃度である故靜脈内注射の場合には薬物適用後 15 分にして尿は大腸菌に対する最小殺菌濃度の 80 倍に相当する 抗菌性を獲得することとなる。又塩酸 -Guanofuracin の 1:200 液は 1~2 時間内に完全に大腸菌を殺滅するの事実に徴するに本化合物の適用によつて大腸菌を速かに排除し得るものと推せざるを得ない。

V. ペーパー法による水銀 並に銀製劑の作用：

各被検物質の 1:100 液を用ひた。

第 8 表 寒天平板ペーパー法

被 検 物 質 作用濃度 1:100	菌發育阻止量の幅 (mm)
鹽酸-Guanofuracin	4.0
Streptomycin	6.0
Acriflavin	1.0
Mercuric Oxycyanide	12.0
Mercuric acetate	3.5
Silber Nitrate	3.0

VI. 無効物質:

下記の諸物質は寒天平板軟膏法によつて10%軟膏として檢したが何れも大腸菌に対し全然無効であつた.

- 1) Neotropin 2) Phenothiazin 3) 塩酸 Vuzin  
4) Sulfamerazin 5) Balsam Copaiva

- 6) Extract UvaUrsi 7) Urotropin  
8) Homosulfamin (Amino methyl benzene-sulfonamide) 9) Methylene Blue  
10) Pyridium 11) Arbutin  
12) Hydroquinone 13) Benzoquinone

VII. 結 語

以上の実験成績中より主なる事項を摘記すれば次の如し.

1) (a) 塩酸-Guanofuracin は大腸菌に対し極めて強大なる殺菌力を發揮し被檢物質中有機化合物では Streptomycin を除き他に比肩するものがない.

(b) 本品の濃厚液 (1:200 液) は極めて短時間の内に大腸菌を殺滅する.

(c) 本品をマウスに投與するに尿中に移行する.

2) 塩酸-Guanofuracin は赤痢菌, チブス菌に対しても顯著な抗菌性を呈する. 特に赤痢菌に対しては Streptomycin に4倍する殺菌力を有する.

3) 無機化合物中 オキシチアン水銀最も強大なる滲透抗菌性を發揮する. その効力は塩酸-Guanofuracin を遙かに凌駕する. 硝酸銀は尙作用甚だ劣る.

本研究に助力せられた五十嵐良子嬢に対し深謝する.

4) 赤痢菌に対しては Hydroquinone, 及び Sulfathiazol は可成強い滲透抗菌性を發揮する試験管内普通ブイオン中にては見るべき抗菌性を示さない. Sulfathiazol が寒天平板上 (ブイオンを含有する) にて強い抗菌性を示すは甚だ興味あることと信ずる.

余等は前報に於いて塩酸-5-NNatro-2-furfurylideneaminoguanidine (塩酸-Guanofuracin) が高度な滲透性を有すると共に溶血性連鎖球菌並に葡萄狀球菌に対し顯著な抗菌性を發揮するものなることを報告したが, 今回の研究によつてグラム陰性菌に対しても亦強大なる殺菌作用を呈するものなることを確認した. 又余等は Guanofuracin は水溶性なるを以つて速かに吸收せられ易く且つ速かに尿に排泄せらるゝものなることを実証し得た. これ本品が尿路感染治療剤として應用せられ得る可能性を示すものとしてその意義甚大なるものありと信ずる.

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, 51卷, 273-278 (1948). 2)  
湯本實: 十全医学会雑誌, 52卷, (1949). 3)

三浦孝次, 湯本實, 五十嵐良子: 十全医学会雑誌, 52卷, (1949).