

フラン誘導體の化學的並に實驗化學療法的研究

第2報 5-Nitro-2-furfurylideneaminoguanidine Hydrochloride

と市販創傷感染治療劑との効力比較

金澤醫科大學藥物學教室(主任石坂伸吉教授)

湯 本 實

Minoru Yumoto

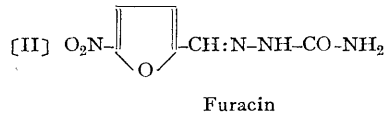
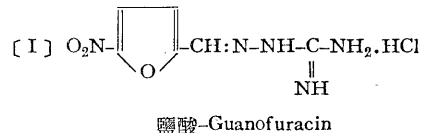
(昭和24年4月19日受附)

I. 緒 言

余は第1報¹⁾に於てフラン誘導體 5-Nitro-2-furfurylideneaminoguanidine Hydrochloride [I] (以下鹽酸-Guanofuracin と略記する)が Furacin [II] (5-Nitro-2-furaldehydesemicarbazone) と異り水に易溶性であると共に細菌特に溶連菌に對し強大なる抗菌性を發揮するものなることを報告した。即ち本品は試験管内では 1:256.000 の稀薄濃度に於てよく溶連菌を殺滅し、殺菌力に於て Furacin の16倍、Rivanol の4倍であり、又寒天平板上に於ける軟膏狀適用法(Agar plate ointment methode)によれば鹽酸-Guanofuracin は甚だ優秀であつて Furacin の10倍、Rivanol の數百倍の効力を發揮し、本化合物が血液加寒天メヂウムに於ける滲透性の頗る強大なるものあるを實證し得た。

今回は余は先づ前報に於て檢したる菌株以外の諸細菌に對し鹽酸-Guanofuracin が如何なる態度を示すものなりやを檢索し、次いで本品と

市販創傷治療劑特に Rivanol, Trypaflavin 及び最近登場し來つた Homosulfamin, Penicillin との抗菌性並に滲透性に就いて比較を行ひ、本水溶性フラン誘導體が如何なる點に於て特徴を有するや、又人工合成によつて製造せられる此の化學物質が化膿性疾患の最優秀治療劑なるペニシリン、黴の生産する天然品なるペニシリンに如何なる程度迄追従し得るやを詳細に検討した。依つて茲にその結果に就いて報告せんとす。



II. 鹽酸-Guanofuracin と Furacin との効力比較 (試験管内實驗)

余は前研究に於て鹽酸-Guanofuracin と Furacin との抗菌力比較を肺炎双球菌 I 型菌、溶血連鎖球菌、黃色葡萄球菌、大腸菌、腸チフス菌、赤痢菌に就いて實施し報告したが、今回は下記 8 菌株*に就いて比較を行ひ次の成績を得

た。

1) 實驗方法

被檢藥物の遞下稀釋メヂウム各 2c.c. に用意された被檢菌液 (24時間血清ブイオン或は普通ブイオン培養の 5 倍稀釋液) 1 滴を滴下し、混和し、24時間 37°C

培養の後各メヂウムの潤濁の有無によつて藥物の發育阻止力を檢し、更に各メヂウムの一白金耳量を後培養地に移植し、37°C、24時間後發現する潤濁の有無によつて殺菌力を檢した。

※本菌株は總て本學細菌學教室谷教授の御好意によつて御分讓を頂いたものである。

2) 實驗成績

得たる成績を一括表示すれば次の如し。

次表によつてみるに鹽酸-Guanofuracin は被檢菌中デフテリー菌に就いてのみ Furacin に優るが、他菌に就いては稍劣るを識る。

第 1 表

被 檢 菌 株	メヂウム PH=7.4	鹽酸 Guanofuracin		Furacin ※	
		發育阻止濃度	殺菌濃度	發育阻止濃度	殺菌濃度
肺炎双球菌 1型	血清ブイオン	1:160.000	1:80.000	1: 40.000	1: 20.000
〃 II型	〃	1: 40.000	1:40.000	1: 10.000	1: 10.000
〃 III型	〃	1: 80.000	1:40.000	1: 10.000	1: 10.000
脾 脫 疽 菌	普通ブイオン	1: 10.000	1:10.000	1: 20.000	1: 20.000
デフテリー菌	〃	1: 40.000	1:40.000	1: 20.000	1: 20.000
枯 草 菌	〃	1: 40.000	1:40.000	1:160.000	1:160.000
綠 膿 菌	〃	1: 10.000	1:10.000	1: 20.000	1: 20.000
齒 牙 溶 解 菌	糖ブイオン	1: 10.000	1:10.000	1: 40.000	1: 40.000

※ Furacin は水に難溶性である爲め Dioxan を溶媒として 1:500 の原液をつくり、これよりブイオンにて2倍遞下稀釋して實驗を行つた、Dioxan は 1:20 にて被檢菌に對し發育阻止的に作用するを以て本表の成績にはこの影響はないものと看做すことが出来る。

III. 鹽酸-Guanofuracin と諸種創傷治療劑との効力比較

余は先づ被檢物質の試験管内に於ける抗菌性を比較し、次に寒天平板軟膏適用法によつて滲透抗菌性を檢し、而して此の2實驗成績から各藥物の血液加寒天メヂウムに於ける滲透性の大小を推斷した。

創傷治療劑は實際に水溶液として適用せられる場合と軟膏として適用せられる場合とあり、治療効果の大なる藥物は單に抗菌性に於て強大なることが要望せられるのみならず効果が組織への滲透性の大小如何によつても左右せられるものなる故滲透性大なるを要するは明白である。即ち余等が考案した寒天平板法に於ては藥物の滲透性に就いて可成實際に即した成績が得られる。余は實際の場合軟膏又は水溶液として適用せられるを考慮し軟膏適用法並に水溶液適用法(ペーパー法)を併用して効力檢定を行つ

た。

被檢藥物次の如し。

- 1) Furacin *
- 2) 鹽酸-Guanofuracin **
- 3) Rivanol-Bayer
- 4) Trypaflavin-Bayer
- 5) Homosulfamin-和光
- 6) Penicillin-G-明治

*、** 兩物質は富山化學工業株式會社並に本教室に於て試製せられた純品である。

A. 溶連菌に就いての比較實驗

1. 試験管内實驗：

試験方法及び効力決定は既述の方法によつた。此の場合のメヂウムとして10%血清ブイオンを用ひた。

得たる成績次表の如し。

第 2 表

被 検 薬 物	溶 連 菌 に 對 する	
	發 育 阻 止 濃 度	殺 菌 濃 度
鹽酸 Guanofuracin	1:160.000	1: 80,000
Trypaflavin	1:320.000	1.320.000
Rivanol	1: 80.000	1: 20.000
Homosulfamin	無効(1:10.000)	無効(1:10.000)
Penicillin-G (カリウム鹽) (1650 o.u./mg)	1:32.000.000	1:32.000.000

上表によつて見る如く、溶連菌に對し試験管内に於ては鹽酸-Guanofuracin は Rivanol より強いが、Trypaflavin より弱きを識る。而して Penicillin-G は斷然強力にして鹽酸-Guanofuracin は殺菌力に於て $\frac{1}{400}$ に過ぎない。Homosulfamin は 1:10.000 液に於て無効である。

2. 寒天平板法による比較實驗：

a) 軟膏適用法：

i) 被檢軟膏の調製：亞鉛華・オレフ油(1:1)基礎劑に種々の濃度に被檢物質（豫め玻璃乳鉢を以て微粉となし置きたるもの）を加へ充分に研和する。此の際の操作は無菌的に行ふ。

第3表 軟膏適用法

- (1) 被檢菌：溶連菌
(2) 3%血液寒天(PH=7.4)

被 検 物 質	濃 度	發 育 阻 止 量 の 幅 (mm)
鹽酸-Guanofuracin	1:10	19
	1:100	13
	1:200	11
	1:1000	7
	1:10000	1
Trypaflavin	1:10	9
	1:100	4
Homosulfamin	1:10	10
	1:100	4
Penicillin-G (カリウム鹽)	1:1000	16
	1:1500	12
	1:10000	0
Rivanol	1:10	1

ii) 實驗方法及び効力決定：豫め滅菌した直径7mmの圓形良質濾紙に被檢軟膏を可及的の一定量に薄く塗布し、別に24時間培養溶連菌液の三白金耳量を探り格子狀に塗布したる3%血液加寒天平板を作製し、此の中央に濾紙を貼布し37°C、24時間孵卵器中に放置する。菌發育は濾紙の周縁に於て圓形の發育阻止量を形成する。此の量の幅（濾紙の一縁より量の外側迄）を「ノギス」を用ひて大體4箇所を測定しその平均を求めて發育阻止量の大きさを測定する。

iii) 實驗成績：

得たる成績を表示すれば第3表の如くである。

3表によつて鹽酸-Guanofuracin 1:100 軟膏は Penicillin 1:1500 と略同程度の發育阻止量を發現するを識る。

(附圖參照 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,)

b) 水溶液適用法(ペーパー法)：

i) 被檢液の調製：種々の濃度の水溶液。

ii) 實驗方法及び決定：豫め滅菌した直径7mm

第4表 ペーパー法

- (1) 被檢菌：溶連菌
(2) 3%血液寒天 PH=7.4

被 検 物 質	濃 度	發 育 阻 止 量 の 幅 (m.m)
鹽酸-Guanofuracin	1: 1.000	9.0
	1: 10.000	1.5
	1:100.000	0
Penicillin-G (カリウム鹽)	1: 1.000	17.0
	1: 10.000	12.0
	1:100.000	9.0
Trypaflavin	1: 100	7.0
	1: 1.000	5.0
	1: 10.000	0

の圓形濾紙に調製液を滴下し過剰の液分を除き前述の如く用意された溶連菌塗抹後の3%血液加寒天平板上*に貼布する。以下同前。

* 本實驗に使用する寒天平板に含有する血液量の多寡によつて被檢物質の發現する發育阻止量の大きさは殆ど變動を受けない。

3. 實驗成績の概括：

上述の3實驗成績を綜合し被檢物質の溶連菌に對する主なる作用に就いて記すれば次の如し。

(1) 鹽酸-Guanofuracinは試験管内に於てその發育阻止力は Trypaflavin の $\frac{1}{2}$, Rivanol の2倍に相當するが、軟膏適用法にては表に於て見る如く鹽酸-Guanofuracin の効果は Trypaflavin の50倍, Rivanol の1000倍に當る。此の試験管内成績に比し寒天平板上に於ける効力強大なるの事實は鹽酸-Guanofuracin の滲透性他に比し頗る優秀なるを思はしむ。

(2) 鹽酸-Guanofuracin と Penicillin との比較に就いて見るに試験管内にては前者は後者の

$\frac{1}{400}$ に過ぎないが、軟膏適用法に於ては $\frac{1}{15}$ に相當し鹽酸-Guanofuracin の滲透性が Penicillin よりも優るものと推せられる。

(3) ペーパー法にては鹽酸-Guanofuracin は Trypaflavin の20倍, Penicillin の $\frac{1}{100}$ の發育阻止力を示す。かく試験管内に於ての鹽酸-Guanofuracin が Trypaflavinより抗菌力弱きにも拘らず寒天平板法に於て斷然強力なるは鹽酸-Guanofuracin が寒天平板法に於ける滲透性の優秀なること水溶液適用に於ても同様なることを示すものと思惟せられる。

寒天平板上に於ける効力は藥物の抗菌性と滲透性ととの積と考へることが出来るから被檢4物質の滲透性の強弱比は大凡第5表に示すが如きものと推し得る。

即ち5表の寒天平板上に於ける滲透抗菌性比率は幅約5~10m.m.の發育阻止量を發現する各藥物の最小有効量の比較であつて Trypaflavin を1としたものである。

第5表によつて見るに鹽酸-Guanofuracin 最

第 5 表

被 檢 物 質	發 育 阻 止 力 比 率 Trypaflavin=1			滲 透 性 比 率 $\left(\frac{a}{b}\right)$ Trypaflavin=1	
	試 驗 管 内 (a)	寒 天 平 板 (b)		水 溶 液 用	軟 膏 適 用
		水 溶 液 用	軟 膏 適 用		
Trypaflavin	1	1	1	1	1
鹽酸 Guanofuracin	0.5	20	50	40	100
Rivanol	0.25	•	0.05	•	0.2
Penicillin-G (カリウム鹽)	100	2000	750	20	7.5

も有力で Penicillin これに亞ぎ Trypaflavin, Rivanol の順に弱し。Trypaflavin は蛋白メヂウムに於て沈澱を形成する傾向顯著である。

抑々創傷治療劑の効果は藥物自身の持つ抗菌力と同時に組織に對する滲透性の如何によつて決せられるものであつて、又此の滲透性は藥物と組織蛋白との結合性、藥物の組織液への溶解性等物理的諸性状によつて左右せらるものと思惟せられる。本鹽酸-Guanofuracin の場合滲透

性の優秀なるは本品の鹽酸鹽は水溶性であるがアルカリ性蛋白メヂウムに逢ひ水に不溶、組織液に可溶の遊離鹽基に變じて滲透性を獲得するものと思惟せられる。

(4) Homosulfamin は試験管内効力極めて劣弱であるが、寒天平板法に於ては Trypaflavin に匹敵する効果を發揮するは興味あることと考へる。

B. 葡萄状球菌に就いての實驗

1. 試験管内試験：

a) 被検菌：黄色葡萄状球菌 209-P 株

b) メヂウム：普通ブイヨン PH=7.4

c) 試験方法及び効力決定：第1表實驗に準じて行つた。

第 6 表

被 検 物 質	葡 萄 状 球 菌		殺菌力の比率 (Trypaflavin=1)
	發育阻止濃度	殺 菌 濃 度	
鹽酸-Guanofuracin	1:20.000	1:20.000	1
Trypaflavin	1:40.000	1:20.000	1
Rivanol	1:40.000	1:20.000	1
Homosulfamin	無効(1:10.000)	無効(1:10.000)	。
Penicillin-G (カリウム鹽)	1:8.000.000	1:4.000.000	200

即ち被検物質中鹽酸-Guanofuracin の黄色葡萄球菌に對する殺菌力は Trypaflavin, Rivanol と同等であつて、Penicillin の 1/200 に相當する。Homosulfamin は 1:10000 液で全く無効である。

2. 寒天平板試験：

a) 軟膏適用法：

i) 被検軟膏の調製：溶連菌についての實驗の條と同様。

ii) 實驗方法及び効力決定：この場合 20c.c. に 24

時間培養液 0.2c.c. を充分に混和し、これをシャーレ内に流入し固化せしめて菌平板を作製し、これに前條と同様にして調製したる被検藥物の定形濾紙に塗布した軟膏を貼布し 37°C, 24時間後發現する發育阻止量の大きさによつて効力を檢した。

成績上表の如し。

鹽酸-Guanofuracin 1:10 と Penicillin 1:4000 とが略々同等の發育阻止量を發現するを識る。

(附圖參照 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15,)

b) 水溶液適用法：

i) 被検液の調製：第4表實驗に同じ。

ii) 實驗方法及び効力決定：第4表實驗と異なる所は菌混和普通寒天を用ひたる點のみである。

第7表 軟膏適用法

被検菌：葡萄球菌
寒天平板 PH=7.4

被 検 物 質	濃 度	發育阻止量の幅 (m.m)
鹽酸 Guanofuracin	1: 10	7.0
	1: 100	3.5
	1: 1.000	僅 微
	1:10.000	0
Homosulfamin	1: 10	暈の境界線不明瞭 (阻止作用あり)
	1: 100	0
Trypaflavin	1: 10	3.0
	1: 100	1.0
Penicillin-G (カリウム鹽)	1: 1.000	14.0
	1: 4.000	9.0
	1: 5.000	0
	1:10.000	0
Rivanol	1: 10	1

第8表 ペーパー法

被 検 物 質	濃 度	發育阻止量の幅 (m.m)
鹽酸-Guanofuracin	1: 100	6.0
	1: 1.000	0
Penicillin-G (カリウム鹽)	1: 10.000	13.0
	1: 100.000	5.5
	1:1.000.000	1.5
Trypaflavin	1: 100	2.0
	1: 1.000	0

以上の黄色葡萄球菌に就いての3實驗の成績を通覽するに鹽酸-Guanofuracin は試験管内に於ては Rivanol, Trypaflavin と同等の殺菌力を示すが、寒天平板上に於ては兩藥物より遙か

湯本論文附圖 (1)

第 1 圖

0.1% 鹽酸-Guanofuracin 軟膏



被檢菌：溶連菌 發育阻止暈：7 mm

第 2 圖

0.01% 鹽酸-Guanofuracin 軟膏



被檢菌：溶連菌 發育阻止暈：1 mm

第 3 圖

0.1% Penicillin-G 軟膏



被檢菌：溶連菌 發育阻止暈：16mm

第 4 圖

0.01% Penicillin-G 軟膏

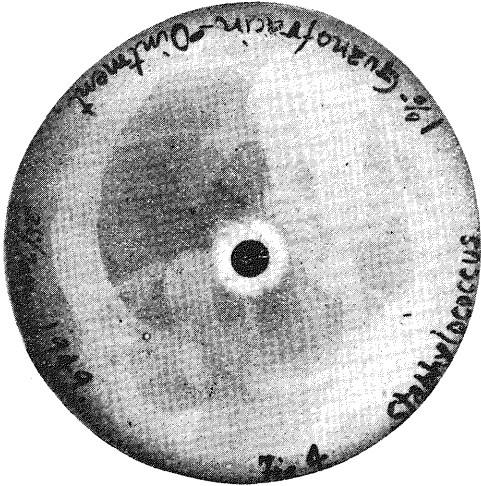


被檢菌：溶連菌 發育阻止暈：0 mm

湯本論文附圖 (2)

第 5 圖

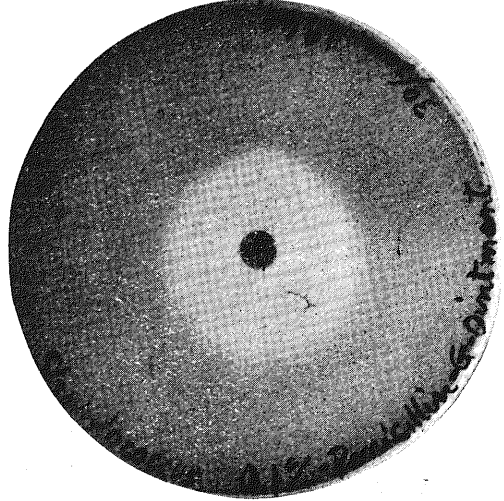
1% 鹽酸-Guanofuracin 軟膏



被檢菌：黃色葡萄狀球菌 發育阻止暈：3.5mm

第 6 圖

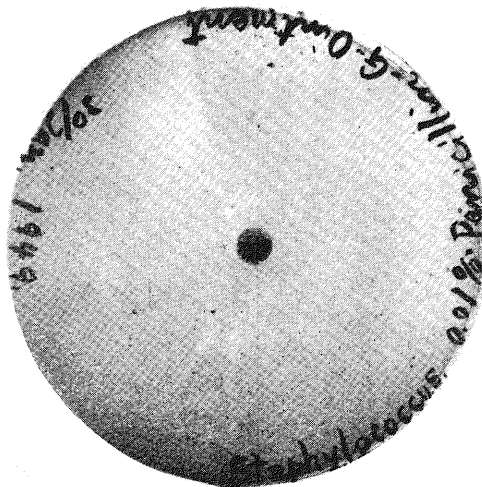
0.1% Penicillin-G 軟膏



被檢菌：黃色葡萄狀球菌 發育阻止暈：14mm

第 7 圖

0.01% Penicillin-G 軟膏



被檢菌：黃色葡萄狀球菌 發育阻止暈：0 mm

に強大なる効力を發揮するものなるを識る。

C. グラム陰性菌に對する鹽酸-Guanofuracin と Penicillin との對比：

Penicillin がグラム陰性菌に對し抗菌性弱き

ことは周知のことであるが、茲に鹽酸-Guanofuracin と試験管内に於ける効力を比較し次の成績を得た。

實驗方法は第1表に示されたと同様の方法

第9表 メデウム=普通ブイヨン pH7.4

被 檢 菌 株	鹽酸-Guanofuracin		Penicillin-G (カリウム鹽)	
	發育阻止濃度	殺菌濃度	發育阻止濃度	殺菌濃度
大腸菌	1:40.000	1:20.000	無効(1:10.000)	無効(1:10.000)
赤痢菌	1:40.000	1:40.000	1:10.000	無効(1:10.000)
腸チフス菌	1:40.000	1:40.000	1:20.000	1:20.000

によつて行つた。

上表により Penicillin は大腸菌に對し 10000 で全く發育阻止作用を示さないが、鹽酸-Guanofuracin は 1:20000 の稀薄液に於て完全に殺菌力を發揮するを識る。又赤痢菌、腸チフス菌に

對しても鹽酸-Guanofuracin の効力は Penicillin の 2~4 倍強大である。

かく鹽酸-Guanofuracin が Penicillin の無効なるグラム陰性諸菌に對し顯著な効力を發揮するは頗る興味あることと思惟する。

IV. 結

以上の實驗成績を要約するに 5-Nitro-2-furfurylideneaminoguanidine Hydrochloride は溶連菌並に葡萄球菌に對し Trypaflavin, Rivanol より遙かに優秀な効力を發揮するものであつて、特に Trypaflavin に比し抗菌力(試験管内消毒力)に於て寧ろ微弱であるに拘らず本物質が持つ顯著な滲透性によつて綜合的効果優絶せるは頗る興味あることと思ふ。又寒天平板軟膏法に於て鹽酸-Guanofuracin は溶連菌に對し Penicillin の約 $\frac{1}{15}$ に相當するの効力を發揮するは頗る注目に値する。

表在性菌感染症に卓効ある Furacin は水に難溶性であつてその用途に制限を受けるは免れない。依つて有効にして水溶性なる誘導體の獲得は諸家の要望するところであつた。

語

余は本研究の遂行によつて水溶性フラン誘導體鹽酸-Guanofuracin が化膿菌に對する効果に於て深達性消毒劑 Rivanol, Trypaflavin, Furacin を凌駕するものがあり Penicillin には尙劣るところあるもその牙城に迫るものあるを實證し得た。

尙鹽酸-Guanofuracin は Penicillin の無効なるグラム陰性菌に對して有効なるは注目に値することと思ふ。

擧筆するに當り御校閱を賜りたる石坂伸吉教授に對し並に終始御懇篤なる御指導を賜りたる三浦孝次博士に對し衷心より感謝の意を表す。且つ各種菌株を御分譲賜りたる細菌學教室谷友次教授並に種々御援助を賜りたる阪東芳雄氏池田政男氏に謝意を表す。

文 獻

1) 三浦孝次, 湯本實, 阪東芳雄, 池田政男：十全醫學會雜誌 第51巻第10, 11, 12合併號, 昭和

24年8月。