

フラン誘導體の化學的並に實驗化學療法的的研究

第1報 特に水溶性誘導體 5-Nitro-2-furfurylidene aminoguanidine Hydrochloride の作用に就て

金澤醫科大學藥物學教室(主任石坂教授)

三 浦 孝 次

Miura Koji

湯 本 實

Yumoto Minoru

阪 東 芳 雄

Bando Yoshio

池 田 政 雄

Ikeda Masao

(昭和24年2月2日受附)

I) 緒言：表在性菌感染症に對する治療劑として 5-Nitro-2-furaldehyde - semicarbazone (Furacin) は1944年 Dodd 及び Stillman¹⁾の研究によつて實際に應用せられるに到つた。しかるに本物質は水に甚だ難溶性であるがため多少用途に制限を受くるは免がれない。従つて有効にしてしかも水に易溶性なる化合物の發見は諸家の求むるところであつた。

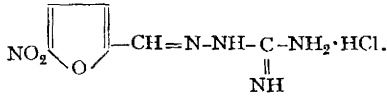
1947年 Stillman 及び Scott²⁾は 5-Nitro-furfural と硫酸アミノグアニジンとを縮合せしめ 1:750 に水に溶解する淡黄色の硫酸 5-Nitro-2-furfurylideneaminoguanidine を製し米國特許とした又西海枝は³⁾ 1948年藥學研究誌上に於いてニトロフルフロールの概説を試み 5-Nitro-2-furfurylideneaminoguanidine の化學構造を記し細菌試驗實施中と記した。同年富山化學工業株式會社は分解點 254°C の 5-Nitro-2-furfurylideneaminoguanidine の鹽酸鹽を製した。余等も偶々同系列化合物の合成を試み30餘種について抗菌性を檢索中であつたがこの物質について

化學的檢討を加へ余等の得たる同縮合體と物理的諸性狀に於いて略相一致し特に水に易溶性なることを認めた。

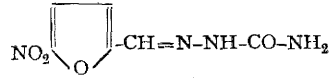
依つて余等はこの水溶性フラン誘導體なる鹽酸 5-Nitro-2-furfurylideneaminoguanidine の抗菌性について特に化學療法劑としての特異性について究明せんと欲し種々なる角度より檢討し本化合物が細菌特に溶連菌に對し強大なる抗菌性を發揮し保有せる高度な滲透性と相俟つて効果に於いて深達性消毒劑 Rivanol に數百倍するものであつて治療藥物として有望且興味あるものなることを認めた。因つて茲に得たる成績について報告せん。

II) 化學的事項*：本物質 5-Nitro-2-furfurylideneaminoguanidine·HCl [I] (鹽酸 5-ニトロ-2-フルフリリデンアミノグアニジン) (以下 Guanofuracin·HCl と略記する)は次式の化學構造を有するものであつて248°C に於いて分解し熔融する黄色の微細なる短柱狀晶である。冷水に 1:100 に溶解し苦味黄色の液となる。(PH=

6.5). この鹽酸鹽溶液にアルカリを加へると初め橙黄色となり後暫時にして煉瓦紅色の鹽基が析出して來る. この鹽基は 233°C にて分解熔融するプリズム様簇晶である. これに對し Fracin〔II〕は冷水に非常に難溶性であつて 1:1 0,000 に辛うじて溶解する.



〔I〕 Guanofuracin·HCl



〔II〕 Furacin

* 詳細な化學的研究に就ては追つて報告する豫定である.

III) 抗菌性に就ての検索:

1) 溶血性連鎖狀球菌に對する作用:

a) 試験管内實驗:

第 1 實驗

1. 菌種: 溶血性連鎖狀球菌(以下連菌と記する)
2. メヂウム: 普通ブイオン及び10%血清ブイオン(本研究にてはブイオンのpHを總て7.4とした)
3. 菌量: 24時間血清ブイオン培養の5倍稀釋液1滴
4. 作用時間: 24時間
5. 後培養地: 普通ブイオン
6. 被檢藥物の原液: Furacin Dioxan 液*, Guanofuracin·HCl 水溶液及び Rivanol 水溶液各 1:400 稀釋液とした.
7. 實驗の操作並に判定: 藥液の遮下稀釋メヂウム 2c.c に用意された被檢菌液1滴を注加し混和し24時間 37°C の孵卵器内に收め, メヂウムの溷濁の有無によつて藥物の菌發育阻止力を檢し, 更に各メヂウム一白金耳を後培養地に移植し 37°C, 24時間後發見する後培養地の溷濁の有無によつて殺菌力を檢した.

被 檢 物 質	最小有効濃度 (普通ブイオン培地)		最小有効濃度 (10%血清ブイオン培地)	
	發育阻止	殺 菌	發育阻止	殺 菌
5-Nitrofurvaldehydesemicarbazone (Furacin)	1: 32.000	1: 16.000	1: 64.000	1: 16.000
5-Nitrofurfurylideneaminoguanidine·HCl (Guanofuracin·HCl)	1:512.000	1:256.000	1:256.000	1:128.000
Rivanol	1:128.000	1: 64.000	1: 64.000	1: 32.000

* 本研究では Furacin は水に不溶であるから原液は Dioxan を溶媒として用ひた. しかし Dioxan の抗菌力はいづれの菌に對しても微弱であつて實驗結果には殆んど影響はない.

上記三藥物の比較實驗の成績より見るに Guanofuracin·HCl は抗菌力に於いて斷然他を壓し普通ブイオン培地では Furacin より16倍 Rivanol より4倍強力に作用する. 又血清加ブイオンメ

ヂウムに於いても Guanofuracin·HCl は三者の中最大の抗菌力を發揮する.

b) 寒天平板法による實驗:

第 2 實驗

1. 菌 種: 連菌
2. メヂウム: 10%血液加寒天平板
3. 菌 移 植: 24時間血清ブイオン培養地の一白金耳を寒天平板上に格子狀に塗布した.
4. 作用時間: 24時間
5. 被檢藥物: Furacin, Guanofuracin·HCl, 及び Rivanol

6. 藥物の適用：亞鉛華オリーブ油(1:1)を以つて各藥物の1%及び10%軟膏を無菌的に作製し、直径7m.m.の圓形濾紙に薄く塗布し(可及的藥物の同量を) 37°C, 24時間の後發現する菌發育阻止暈の幅の平均をとり、抗菌性を比較した。この實驗の場合、1實驗ごとに藥物を含まない基質のみの對照を置いた。

被 驗 物 質	濃 度 (%)	菌發育阻止暈の幅 (mm)	溶 血 現 象
Furacin	10	10.0	卅
	1	7.0	卅
Guanofuracin·HCl	10	14.0	一
	1	11.0	十
Rivanol	10	0	卅
	1	0	卅
對 照	.	0	卅

卅. 殆んど平板の全部面に亘つて溶血現象の認められる場合
 一. 殆んど溶血が認められない場合
 卅. 卅. 十. は其の間

1% Guanofuracin·HCl の發現する菌發育阻止暈の幅は10%のFuracinのそれより稍大である。即ちGuanofuracin·HClは軟膏狀適用に於いてFuracinより10倍以上強大な作用を發揮するを知る。(附圖 Fig. 1, 2, 3, 4, 参照)こゝに特に注目し値するは試験管内試験に於いて可成の殺菌力を示すRivanolが10%軟膏適用の場合に於いては殆んど菌發育阻止暈を形成す

ることなく(附圖 Fig. 5 参照)二つのFuran核誘導體に比し甚だ作用劣弱であることである。即ちこのFuran誘導體は共に滲透性極めて強大なものがあり、その強度はRivanolと比較し得ない程大であることは甚だ興味あることと思ふ。

2) 葡萄狀球菌に對する作用：

a) 試験管内實驗：

第 3 實 驗

1. 菌 種：黃色葡萄狀球菌 (F. D. A 209P) (以下葡萄狀球菌と稱する)
2. メヂウム：普通ブイオン並に10%血清ブイオン
3. 菌 量：24時間血清ブイオン培養の5倍稀釋液1滴
4. 作用時間：24時間
5. 後培養地：普通ブイオン
6. 被檢藥物の原液：第1實驗の場合と同様
7. 成績判定及び操作：第1實驗の場合と同様

被 驗 物 質	最 小 有 効 濃 度 (普通ブイオン培地)		最 小 有 効 濃 度 (10%血清ブイオン培地)	
	發育阻止	殺 菌	發育阻止	殺 菌
Furacin	1:32,000	1:32,000	1:32,000	1:32,000
Guanofuracin·HCl	1:32,000	1:16,000	1:32,000	1:32,000
Rivanol	1:64,000	1:32,000	1:32,000	1:32,000

葡萄狀球菌に對してはGuanofuracin·HClはFuracinと略同等の抗菌性を發揮する。而して兩者はRivanolと比較するに同等か或は稍弱い。

葡萄狀球菌に對しては軟膏適用によつてGuanofuracinはFuracinと殆んど同等の抗菌性を發揮する。(附圖 Fig. 6, 7, 8, 9, 11 参照)これに對しRivanolは殆んど抗菌性を示さな

b) 寒天平板法による實驗

第 4 實 験

1. 菌 種 : 葡萄状球菌
2. メヂウム : ブイオン寒天平板
3. 菌 量 : 24時間ブイオン培養液 0.2c.c をブイオン寒天培地 20c.c に混和し, シヤーレに流入し, 菌寒天を作製した.
4. 作用時間 : 24時間
5. 薬物の適用 : 亜鉛華オリーブ油 (1:1) に各薬物の 1% 及び 10% 軟膏を無菌的に作製し, 1cm² のパラフィン紙に塗布し, 菌含有寒天平板の中央に貼布し, 37°C, 24時間後發現する圓形の菌發育阻止暈の直径を判定した.

被 検 物 質	濃 度 (%)	菌發育阻止暈の直径 (m.m)
Furacin	10	23
	1	16
Guanofuracin·HCl	10	23
	1	17
Rivanol	10	0
	1	0
對 照	.	0

い。(附圖 Fig. 10参照) Rivanol は試験管内試験に於いて 2 フラン誘導體に比し優るとも劣らない抗菌性を發揮するに拘らず本軟膏適用法に於いては連菌の場合に於いて見る様に全く作用力を示さない。即ち Rivanol は滲透性に於いて

兩フラン誘導體より顯著に劣弱であることを知る。

3) 肺炎双球菌 I 型菌に對する作用 :

試験管内實驗 :

Guanofuracin·HCl は肺炎菌に對し極めて強

第 5 實 験

1. 菌 種 : 肺炎双球菌 I 型 (以下肺炎菌と略記する)
2. メヂウム : 普通ブイオン並に 10% 血清ブイオン
3. 菌 量 : 24時間血清ブイオン培養の 5 倍稀釋液 1 滴
4. 作用時間 : 24時間
5. 後培養地 : 10% 血清ブイオン
6. 被檢薬物 : Furacin, Guanofuracin·HCl 及び鹽酸オプトヒン
7. 操作及び判定 : 第 1 實驗の場合と同様

被 検 物 質	最小有効濃度 (普通ブイオン培地)		最小有効濃度 (10%血清ブイオン培養)	
	發育阻止	殺 菌	發育阻止	殺 菌
Furacin	1: 32,000	1: 16,000	1: 32,000	1: 16,000
Guanofuracin·HCl	1: 256,000	1: 128,000	1: 256,000	1: 128,000
鹽酸オプトヒン	1: 256,000	1: 32,000	1: 64,000	1: 32,000

大な發育阻止力並に殺菌力を有し Furacin の約 8 倍である。又 Morgenroth のオプトヒンと比較するに殺菌力に於いて遙かに勝れてゐる。特に蛋白加メヂウムではオプトヒンは著しい作

用力の低下を來たすが Guanofuracin·HCl は依然頗る強大な抗菌力を發揮する。

4) 大腸菌, 赤痢菌及び腸チフス菌に對する作用 :

第 6 實 驗

1. 菌 株 : 大腸菌(學生), 赤痢菌(大原菌), 及び腸チフス菌(駒込A)
2. メヂウム : 普通ブイオン
3. 菌 量 : 各被檢菌の24時間ブイオン培養の5倍稀釋液1滴
4. 作用時間 : 24時間
5. 後培養地 : 普通ブイオン
6. 操作及び判定 : 第1實驗の場合と同様

被 檢 物 質	大 腸 菌		赤 痢 菌		チ フ ス 菌	
	發 育 阻 止 濃 度	殺菌濃度	發 育 阻 止 濃 度	殺菌濃度	發 育 阻 止 濃 度	殺菌濃度
Furacin	1:32,000	1:32,000	1:64,000	1:32,000	1:32,000 (-64,000)	
Guanofuracin·HCl	1:32,000	1:16,000	1:32,000	1:32,000	1:32,000	1:16,000
Rivanol	1:16,000	1:16,000	1:16,000	1:16,000	1:32,000	1:16,000

被檢のグラム陰性菌に對しては Guanofuracin·HCl は Furacin よりは優つてゐないが Rivanol とはいづれの菌に對しても略同等の抗菌力を示す。

健康なる獨逸種白色マウス(體重20瓦)に對し Guanofuracin·HCl の内服の場合及び背部皮下注射の場合に於ける毒性を Furacin と比較し次の結果を得た。

IV) マウスに對する毒性 :

即ち Guanofuracin·HCl は毒性 Furacin の $\frac{1}{2}$

第 7 實 驗

被 檢 物 質	内 服 (mg)		皮 下 注 射 (mg)	
	最小致死量	最大耐量	最小致死量	最大耐量
Guanofuracin·HCl	8	6	2	1
Furacin	5	3	•	•

因に Rivanol⁴⁾ は致死量 1.5mg (皮下注射)である

である。

V) 菌感染マウスに對する治療實驗 :

1) 溶連菌感染 :

溶連菌の24時間10%血清ブイオン培養液(毒力=1:1,000,000. 0.3cc. 腹腔内注射にて試獸を菌感染のもとに致死せしめる)の萬倍稀釋液(致死量の1000倍に相當する菌量)をマウスの腹腔内に注射感染せしめ Guanofuracin·HCl 1mg を背部皮下に注射した試獸は3日目にことごとく感染のもとに斃死した。これに對し Sulfamerazin (10mg 皮注)を以つて處理したものはことごとく治癒生存した。

2) 肺炎菌(I型)感染 :

溶連菌の場合と全く同様の方法によつて Guanofuracin·HCl(1mg 皮下)並に Furacin(1mg 内服)を以つて治療したるに試獸はことごとく感染のもとに斃死した。

即ち本 Guanofuracin·HCl は肺炎菌並に溶連菌感染に對し治効力を有しない。

VI) 刺戟作用 :

1% Guanofuracin·HCl の食鹽(0.9%)溶液を製り家兎 2.5kg 體重の眼を開瞼器を以つて上下の眼瞼を充分に開き深い結膜嚢を作り被檢藥液 5cc. をとり前記の結膜嚢内へ滴下し 5cc. が2分時間に流し終る程度に注入し角膜及び眼瞼に發する刺戟作用を觀察した。即ち眼分泌の昂進

は殆んど認められず唯結膜並に眼瞼に軽度の充血發赤を認めたに過ぎない。即ち Guanofuracin·HClの局所刺戟作用は極めて輕微なものである。

VII) 結語：

1) Furacinが殆んど水に不溶性であるに對し鹽酸鹽なる Guanofuracin は水に易溶性である點は最も注目に値する。

2) Guanofuracin·HCl は溶連菌に對し強大な抗菌力を發揮するものであつてその効力 Furacin の8—16倍に相當する。且又深達性消毒劑 Rivanol よりも遙かに優秀である。殊に本品の特長とするところは血液寒天培地に於いて秀れた滲透性を發揮することである。

3) 肺炎双球菌に對しては之亦強大なる殺菌力を發揮し、Furacin の8倍でモルゲンロートの鹽酸オプトヒンをも遙かに凌駕するものである。

4) 葡萄狀球菌に對しては Furacin と殆んど同様の抗菌力を發揮する。特に寒天平板試験法に於いて Rivanol と比較するに Guanofuracin

·HCl は遙かに抗菌性大である。

5) Guanofuracin·HCl はグラム陰性菌(大腸菌、赤痢菌、チフス菌)に對しては Furacin と殆んど同等の効力を有し、Rivanol より約2倍大である。

6) Guanofuracin·HCl はマウスに對する毒性 Furacin の約 $\frac{1}{2}$ である。

7) Guanofuracin·HCl は刺戟作用極めて微弱なものである。

8) 本物質は肺炎菌並に溶連菌感染マウスを治癒せしめ得ない。

要之本物質の眞價に就ては勿論今後の臨床的檢索の結果に俟つて決せられねばならないが、以上の實驗成績を綜合して少くとも Guanofuracin·HCl は Furacin 並に Rivanol よりも遙かに有利な創傷感染治療劑たり得る化合物なりと推せざるを得ない。

稿を終るに臨み菌株分譲を賜りたる細菌學教室谷教授に對し感謝し且つ大量の Guanofuracin·HCl を供與せられた富山化學工業株式會社に對し深謝する。

文

1) Dodd, M. C. and Stillman, W. B. : J. Pharmacol. Exptl. Therap., 82, 11—18, (1944). 2) Stillman, W. B. and Scot.

獻

A. B. : C. A. 41, 3488, (1947). 3) 西海枝東雄 : 藥學研究, 第20卷, 2號, 25, (1948). 4) Oesterlin : "Chemotherapie" 346.

エリザ顯微鏡

ES型 600倍
900倍
EH型 1,500倍

立型10枚入染色壺

其他各種附屬品

カバースライドガラス

チエテル油環

ELIZA



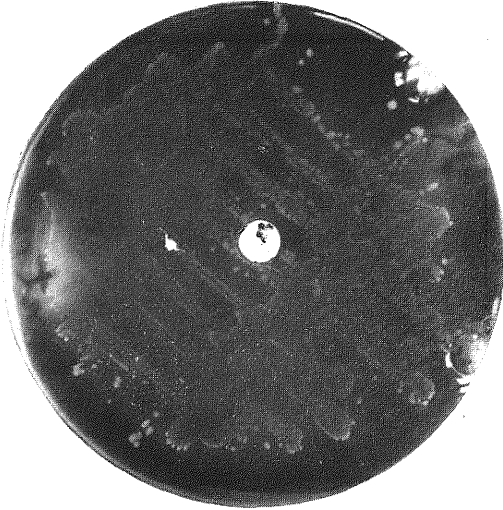

理化学器械と硝子のデパート

ヤマト科學器械株式會社

東京都中央区日本橋本町2の9

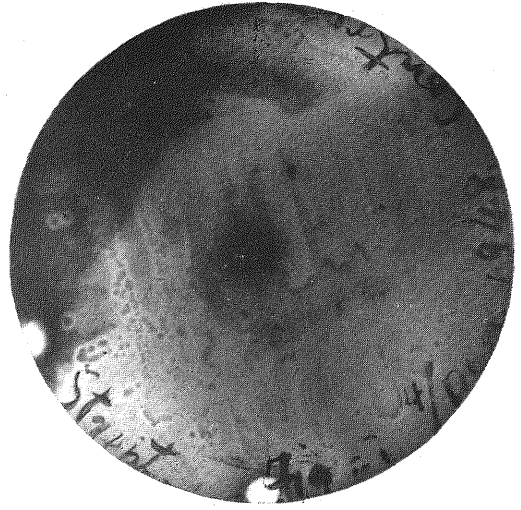
三浦・湯本・阪東・池田論文附圖 (1)

Fig. 1 a 被檢菌：溶連菌



對照：菌發育阻止暈：0

Fig. 1 b 被檢菌：溶連菌



對照：溶血現象：卅

Fig. 2 被檢菌：溶連菌



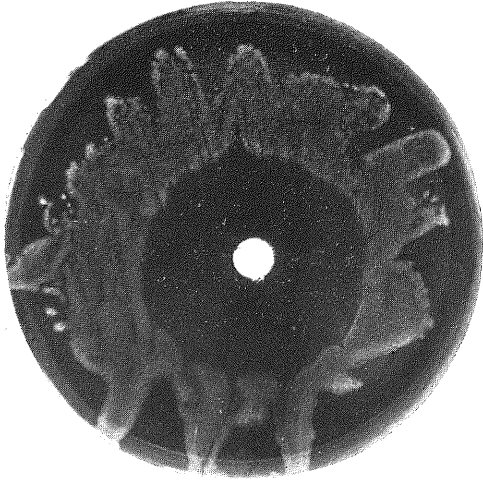
10%-Furacin 軟膏適用，菌發育阻止暈：10mm

Fig. 3 被檢菌：溶連菌



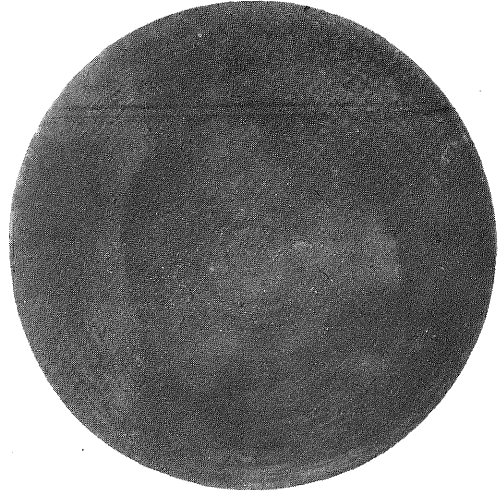
1%-Guanofuracin 軟膏適用，菌發育阻止暈：11mm

Fig. 4 a 被檢菌：溶連菌



10%-Guanofuracin 軟膏適用, 菌發育阻止暈: 15mm

Fig. 4 b 被檢菌：溶連菌



10%-Guanofuracin軟膏, 溶血現象: -

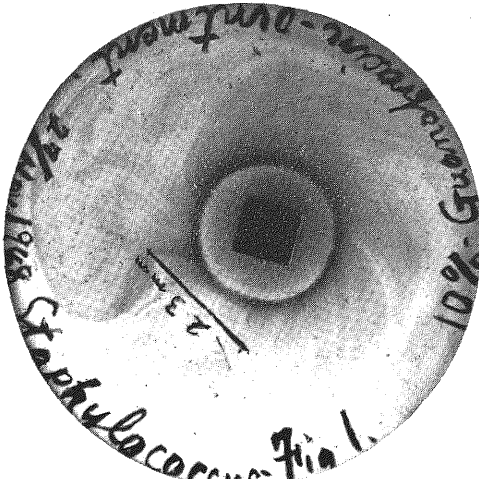
Fig. 5 被檢菌：溶連菌



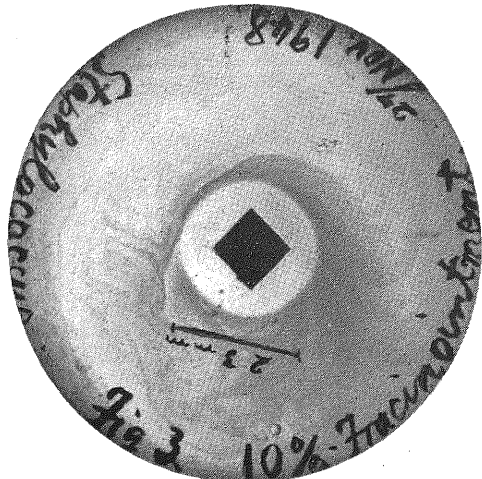
10%-Rivanol-膏軟適用, 菌發育阻止暈: 0

Fig. 6 被檢菌：葡萄狀菌

Fig. 7 被檢菌：葡萄狀菌

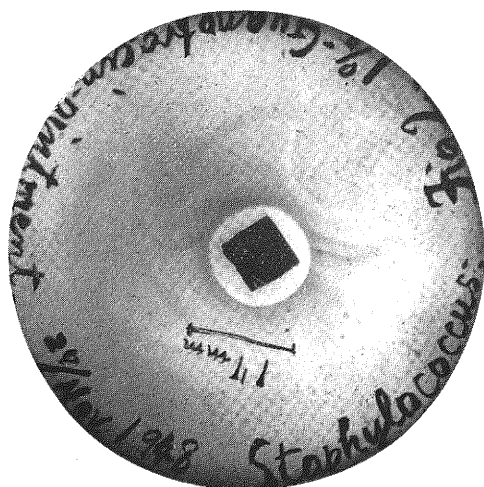


10%-Guanofuracin 軟膏, 菌發育阻止圓の直徑: 23mm



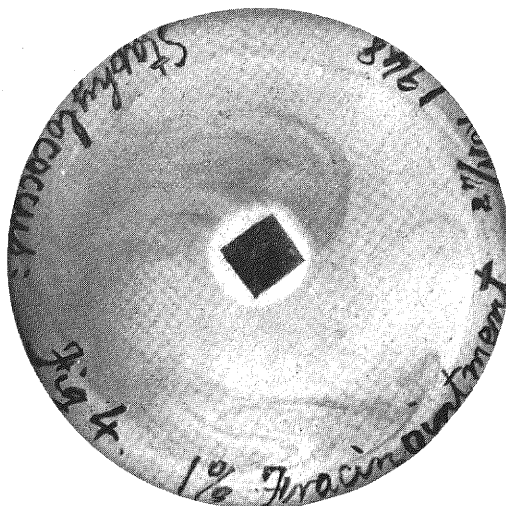
10%-Furacin軟膏, 菌發育阻止圓の直徑: 23mm

Fig. 8 被檢菌：葡萄狀菌



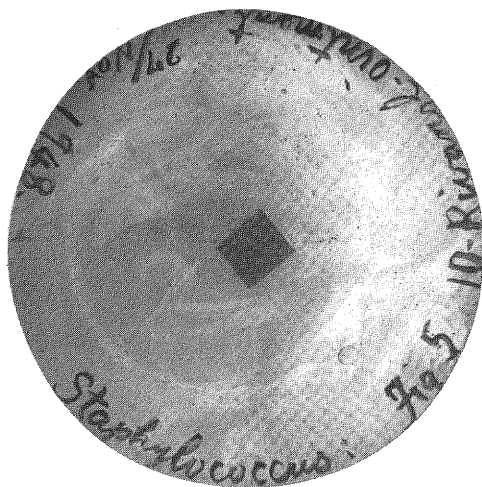
1%-Guanofuracin 軟膏，菌發育阻止圓の直徑：17mm

Fig. 9 被檢菌：葡萄狀菌



1%-Furacin軟膏，菌發育阻止圓の直徑：16mm

Fig. 10 被檢菌：葡萄狀菌



10%-Rivanol-軟膏，菌發育阻止圓の直徑：0

Fig. 11 被檢菌：葡萄狀菌



對照：菌發育阻止圓の直徑：0