

フラン誘導体の化学的並に実験化学療法的研究

(第 8 報)

フランオキシム体の結核菌發育阻止作用に就いて*

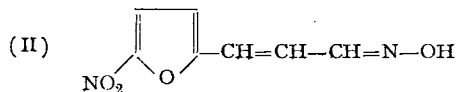
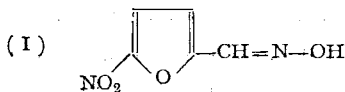
金沢大学薬学部薬物学教室 (主任：三浦孝次教授)

三 浦 孝 次 湯 本 実 池 田 政 男

フラン誘導体に関する化学療法的研究は1944年米国 Dodd 及び Stillman¹⁾ の Furacin の研究に於いて開始せられた。Furacin については最初表在性菌感染治療剤としての用途が見出されたもので従つて応用は主として外用であつてグラム陽性諸菌による疾患に限られて居つた。その後余等^{2),3)} は水溶性フラン誘導体グアノフランシンに関する研究に於いて大腸菌、赤痢菌等グラム陰性菌感染に対しフラン誘導体を内服及び注射による全身療法に應用するの道を開いた。翻つて結核の化学療法剤研究について見るに最近ストレプトマイシン、パラアミノサリチル酸、オルトアミノフェノール等の発見あり、且

又実験的には凡百の化合物の抗結核菌性が検討せられ有力なる發育阻止物質の報告せられているもの二、三に止まらない。しかしながら Furan 誘導体中よりは結核菌に対する強力作用物質は未だ発見されていない。

余等は1947年以來多数のフラン誘導体の結核菌に対する作用について検討し來つたところ今回 α -5-Nitro-2-furfuraldoxime (I) 並に α -5-Nitro-2-furylacroleinoxime (II) が試験管内に於いて顯著な抗結核菌性を發揮し、ストレプトマイシンを凌駕するものあるを見出した依つてこゝに報告する。



実 験 之 部

I. 化学的事項

被檢物質中 5-Nitro-2-furfuraldoxime 並に 5-Nitro-2-furylacrolein-oxime について述べんに 5-Nitro-furfural に常法に従つて塩酸 Hydroxylamin を作用せしむれば融点 119°~125°

の二つの結晶形を異にするものの混合物が得られる。余等は之より下記の二異性体を得た。1946年米国の Raffauf⁴⁾ も亦 5-Nitro-2-furfuraldoxime について二つの異性体を分離獲得し報告している。

* 本研究の要旨は昭和25年5月2日日本薬理学会に於いて報告した。

第 1 表

物質	性 狀	外 観	融 点
α -5-Nitro-2-furfuraldoxime		微黄色, 菱柱状晶	157° 159°~161° (Raffauf)
β -5-Nitro-2-furfuraldoxime		微黄色, 針状晶	139° 121° (Raffauf)
α -5-Nitro-2-furylacrolein oxime		橙黄色, 菱柱状晶	163°
β -5-Nitro-2-furylacrolein oxime		橙赤色, 簇 晶	156°

此の4被検物質は当分子量の苛性ソーダによつて良く水に可溶となる。之等化合物の化学的事項については追つて池田が之を詳細に報告する。

II. 実験方法

本試験管内実験は金沢大学結核研究所岡本肇教授の
が *o*-Aminophenol について行つた方法に準拠して行つた。

1) メヂウムは10%血清加キルシネル培養液を用いた。処方を示せば次の通りである。

Dinatrium phosphate	3.0
Monokalium phosphate	4.0
Magnesium sulfat	0.6
Natrium citrat	2.5
Asparagin	5.0
Glycerin	20.0
Aqua dest.	1000.0

の pH=6.7~6.8 液に家兔血清を無菌的に加え更に 56°C30分間加温処置した。

2) 被検薬物：

- α -5-Nitro-2-furfuraldoxime natrium.
- α -5-Nitro-2-furylacrolein-oxime natrium.
- 5-Nitro-2-furfurylideneaminoguanidine hydrochloride.
- 5-Nitro-2-furylacroleinaminoguanidine hydrochloride.
- Streptomycin.
- Phenol.

被検の二の Aldoxime 体は Natrium 化合物なる時は水に可溶なるをもつて Aldoxime に当分子量の苛性

ソーダを加えて水に溶解せしめた。(即ち物質 20mg に対し $\frac{n}{10}$ NaOH 1.4cc. を加ふ。此の時 (a) の場合は橙黄色又 (b) の場合は橙赤色の pH 7.8 の液として得られる。) その他の被検物質は容易に水に溶解するをもつて無菌水をもつて所要の濃度に溶解した。

3) 被検菌：人型結核菌(河上株)*

4) 菌浮游液被：

検菌液の調製は次の如くにして行つた。先づ予め 7~9 個の小硝子球を入れた径 2 cm の滅菌試験管に培養液の 6cc. を注入し、之にキルシネル液に発育せしめた結核菌の白金耳を移植し綿栓しその上を蠟封によつて気密となし、内容を混和した後 37°C の孵器器中に納め、培養 3~4 週後生長した小菌塊を 5 分間振盪し可及的菌塊を破碎し、之に 0.85% 滅菌食塩水 2cc. を追加し、更に充分振盪したる後 20 分間静置せしめ得たる微白濁液より駒込ピペットにて 2cc. をとり 0.85% 滅菌食塩水 4cc. 入の試験管に注加浮游せしむ。此の淡き乳白色の液の 1 滴を 2cc. の被検物質の 2 倍過減稀液及び 1 本のメヂウムのみの対照の各メヂウム中に滴下し綿栓後蠟封し全管を振盪し孵器器中に納めた。

5) 成績の判定：

試験施行の日より 1 週, 2 週, 3 週, 4 週目毎に菌の発育状況を観察した。被検物質の入らざる対照にあつては 1 週に就いて既に管底に於いて菌聚落の形成が認められ薬物有効なる場合には全然菌聚落が発生しない。而して 4 週目に至れば対照に於いては塊状の菌聚落は無数となり薄膜をも形成するに至る。

* 本菌株は金沢大学結核研究所より御分譲を賜つたものである。記して感謝の意を表する。

III. 実験成績

1) 先づ 5-Nitro-2-furfurylideneaminoguanidine hydrochloride (Guanafuracin) 及び 5-Nitro-2-furylacroleinaminoguanidine hydrochloride (Neo-guanafuracin) の人型結核菌に対する試験管内菌発育阻止作用を Phenol 及び Streptomycin の作用と比較した。下表の実験例につ

いて観る如く被検の両 Furan 誘導体は可成り顕著な作用を呈し Guanofuracin は Phenol の 32倍又 Neo-guanofuracin は64倍である。しかし両者は Streptomycin に比するに尙遙かに及ばないこと。又 Neo-guanofuracin は Guanofuracin の 2 倍強力なることが認められた。

第 2 表

物 質	Phenol				Guanofuracin HCl				Neo-guanofuracin HCl				Streptomycin			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
作用時間(週)																
稀釈倍数																
1 : 1,000	—	—	—	—	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
1 : 2,000	—	—	—	—	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
1 : 4,000	±	++	++	++	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
1 : 8,000	++	++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 16,000	++	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 32,000	++	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 64,000	++	+++	+++	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 128,000	•	•	•	•	—	—	±	+	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 256,000	•	•	•	•	+	+	+	+++	—	—	±	+	—	—	—	—
1 : 512,000	•	•	•	•	++	++	+++	+++	±	+	++	+++	—	—	—	—
1 : 1,024,000	•	•	•	•	++	++	+++	+++	+	++	+++	+++	—	—	—	—
1 : 2,048,000	•	•	•	•	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	±	+	++	+++
対 照	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++
菌 発 育 阻 止 濃 度	1 : 2,000				1 : 64,000				1 : 128,000				1 : 1,024,000			

〔註〕 冊：管底に菌聚落塊状となり又薄膜を形成し、発育、対照と同程度のもの。

+++
++：十と冊との中間の発育を示すもの。

±：管底に僅微なるも明かに聚落を認め得るもの。

•：発育痕跡のもの。

—：全然菌聚落を認め得ないもの。(完全発育阻止)

} (不完全発育阻止)

2) 次に α-5-Nitro-2-furfuraldoxime 及び α-5-Nitro-2-furylacrolein-oxime の作用を Streptomycin と比較した成績を示せば第3表の通りである。表によつて見るに被検の二 Oxime 体は極めて強力なる作用を發揮し、菌発育阻止限界濃度について見るに α-5-Nitro-2-furylacrolein

oxime 体は最も強大であつて阻止力他二者に倍加するを識る。α-5-Nitro-2-furfuraldoxime は 4 週間目の観察に於いては発育阻止力 Streptomycin と同等であるが、1~2 週の早期に於いての阻止作用は Streptomycin に比し遙かに強大であることが認められた。

第 3 表

物 質	Streptomycin				α -5-Nitro-2-furfuraldoxime (Na)				α -5-Nitro-2-furylacrolein oxime (Na)			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1 : 8,000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 16,000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 32,000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 64,000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 128,000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 256,000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 512,000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 1,024,000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 2,048,000	+	++	+++	+++	—	—	±	+	—	—	—	—
1 : 4,096,000	++	++	+++	+++	—	—	+	+	—	—	+	+
1 : 8,192,000	++	+++	+++	+++	—	—	+	++	±	++	+++	+++
対 照	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++
菌発育阻止限界濃度	1:1,024,000				1:1,024,000				1:2,048,000			

以上の実験結果より被検の6物質の人型結核菌に対する発育阻止作用を強さの順に示せば次の如し。

α -5-Nitro-2-furylacroleinoxime > α -5-Nitro-2-furfuraldoxime > Streptomycin > 5-Nitro-2-furylacroleinaminoguanidine > 5-Nitro-2-furylideneaminoguanidine > Phenol

IV. 結 語

Furan 誘導体中より人型結核菌に対する強力

作用物質は未だ見出されていなかったが、余等は本研究によつて新たに α -5-Nitro-2-furfuraldoxime、並に α -5-Nitro-2-furylacrolein-oxime の両物質が試験管内に於いて前者は100万倍、後者は200万倍の稀薄濃度をもつて完全に菌発育を阻止することを見出した。此の2物質が果して実際の応用に適し得るものなりや否やの問題については今後の研究に俟つて決せられねばならない。

文

- 1) Dodd, M. C. and Stillman, W. B. : J. Pharmacol. Exptl. Therap., 82, 11~18 (1944). 2) 三浦孝次・湯本実等 : 十全医学会雑誌, 第51巻, 273, (昭和24年8月). 3) 三浦孝次・湯本実等 : 十全医学会雑誌, 第53巻, 133, (昭和26年4月). 4) 三浦孝次・湯本実等 : 日

献

- 本薬理誌, 第46巻, 第2号, 120, (昭和25年8月). 5) Raffauf, R. F. : J. of the Amer. Chem. Soc. 68, 1765 (1946). 6) 岡本壁・松田研齋 : 金沢医科大学結核研究所年報, 第2年, 93, (昭和19年3月).

(昭和27年3月31日受付)

Chemical and Chemotherapeutical Studies on the Furanderivatives.

Part 8, Growth inhibitory effect of oximes of furan series upon tubercle bacilli.

By Koji Miura, Minoru Yumoto and Masao Ikeda.

Summery.

To study the chemotherapeutic effect of furan compounds, several of them were synthesized by us. They were tested compar with streptomycin and guanofuracin. Results are given in following table. Name of compounds teated : Melting point, Minimum Growth Inhibiting Concentration upon tubercle bacilli.

[I] α -5-Nitro-2-furfuraldoxime : 157°, 1 : 1,024,000. [II] α -5-Nitro-2-furylacroleinoxime : 139°, 1:2,048,000. [III] 5-Nitro-2-furfurylidenaminoguanidine hydrochloride :., 1 : 64,000. [IV] 5-Nitro-2-furylacroleinaminoguanidine hydrochloride : 256°, 1:128,000. [V] Streptomycin :., 1 : 1,024,000. [VI] Phenol: ., 1:2,000.

It is noticeable that 5-Nitro-2-furfuraldoxime and 5-Nitro-2-furylacroleinoxime inhibit growth of tubercle bacteri in dils. of 1 : 1,024,000 to 1:2,048,000. 5-Nitro-2-furfurylideneamino-guanidine hydrochloride (Guanofuracin) is active only up to 1 : 64,000.