

フラン誘導体の化学的並に実験化学療法的研究

(第7報)*

2-(5-Nitro)-furylacroleinamnoguanidine hydrochloride

の赤痢菌に対する作用に就いて

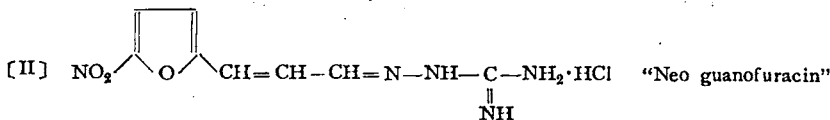
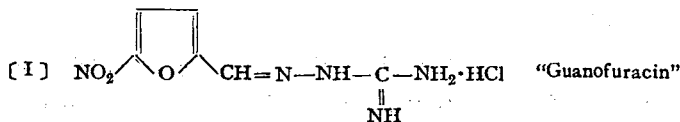
金沢大学薬学部薬物学教室

三浦孝次 池田政男
湯本実 五十嵐良子

細菌性赤痢症に対する化学療法についての研究は近時大いに進展し、有効物質として Sulfaguanidine, Sulfathiazol 並に Shlfaphthalidine が普く応用せられてゐる。又一方結核治療剤として周知の Streptomycin が赤痢菌に対し強力な抗菌性を保有してゐるので実際に利用せられ始めて来た。然しながらスルファミン系物質並に Streptomycin に対しては細菌が容易に耐性を獲得し長期間の使用に於いて効力の減退を來すことが報告せられてゐる。従つて何等か他に優秀治療薬の発見が要望せられてゐる現状である。余等は曩^{1), 2), 3), 4), 5)}にフラン誘導体 2-(5-Nitro)-furfurylideneaminoguanidine hydrochloride (Guanofuracin) (I) が赤痢菌に対し試験管内に於いて 1:64000 稀薄液に於い

てよく殺菌し、且つ又滲透性強大であつてこれが赤痢感染に対する治療剤たり得るの可能性について報告した。1950年金沢大学附属医院小兒科教室⁶⁾に於いて本化合物が臨床に應用せられ極めて有効なることが実証せられた。試験管内に於いて Guanofuracin は尙 Streptomycin に劣るところあるを以て余等は同系列化合物中より更に強力なる物質を獲得せんと企図し検索を進めて來た。

今回各種赤痢菌に対し 2-(5-Nitro)-furylacroleinaminoguanidine hydrochloride (II) (以下 Neo-guanofuracin と稱する) が極めて強大なる抗菌性を發揮するものであつて Streptomycin に優るとも劣らないものであることを見出した。因つて得たる成績について報告する。



実験之部

I. 化学的事項:

余等は 5-Nitro-furfurol と Acetaldehyde と

の縮合によつて得た 2-(5-Nitro)-furylacrolein

に水或はアルコールの存在のもとに Amino-

* 本研究の概略は昭和25年10月富山市にて開催の日本薬剤師協会学術大会に於いて発表した。

guanidine 塩を作用せしめて好得量に目的とする縮合体を得た。本品は橙黄色小針状結晶であつて水に易溶性 (1:100 可溶) であつて熔融分解点は 256°C である。この水溶液にアンモニアその他アルカリを加ふれば赤色の塩基析出する。1:100 液の pH=6.2 で苦味を有する。余等は同時に Semicarbazide, Thiosemicarbazide を

(1) 2-(5-Nitro)-furylacrolein	116-118°	a)
(2) 2-(5-Nitro)-furylacroleinsemicarbazone	231°	b)
(3) 2-(5-Nitro)-furylacroleinthiosemicarbazone	>250°	c)
(4) 2-(5-Nitro)-furylacroleinoxime	156-7°	
(5) 2-(5-Nitro)-furylacroleinaminoguanidine hydrochloride	256°	d)

高橋, 西海枝等: a): 117~118°, b): 238~240°, c): >250°, d): 259~260°

II. 抗菌性試験:

A. 被検物質:

- (1) 2-(5-Nitro)-furylacrolein
- (2) 2-(5-Nitro)-furylacroleinaminoguanidine hydrochloride (Neo-guanofuracin)
- (3) 2-(5-Nitro)-furylacroleinsemicarbazone (Neo-furacin)
- (4) 2-(5-Nitro)-furylacroleinthiosemicarbazone
- (5) 2-(5-Nitro)-furylacroleinoxime ($\alpha+\beta$)
- (6) Furacin
- (7) Guanofuracin
- (8) Streptomycin
- (9) Acrinol (Rivanol)
- (10) Carbol

上記物質中 Furylacrolein 誘導体 5 は余等が本教室に於いて合成せるものであつてその他は市販品である。

B. 抗菌性試験:

(a) 稀釈法による抗菌試験:

2-(5-Nitro)-furylacrolein に作用せしめて夫々対応する 2-(5-Nitro)-furylacroleinsemicarbazone 及び 2-(5-Nitro)-furylacroleinthiosemicarbazone を製した。因に高橋, 西海枝^{7), 8)}等も本誘導体を合成し報告してゐる。

次に得たる物質の融点を表示する。

先づ Nitrofurylacrolein 誘導体の作用を Guanofuracin と比較し次の如き成績を得た。

(1) Nitrofurylacrolein 及びその誘導体の志賀赤痢菌に対する菌糸育阻止作用

(イ) 菌株: 赤痢菌 (志賀)* (以下志賀菌と略記する)

(ロ) メヂウム: 普通ブイオン (本研究にてはブイオンの pH を総て 7.2 とした)

(ハ) 菌量: 一試験管メヂウム 2c.c. に対し 24 時間普通ブイオン培養液の 100 倍稀釈液 2 滴を用ふ。

(ニ) 作用時間: 菌接種後 24, 48, 72 時間, 37°C

(ホ) 後培地: 普通ブイオン

(ヘ) 実験の操作及び判定: 薬液の通下稀釈メヂウム 2cc に菌液を注加し作用時間後メヂウムの潤濁の有無によつて発育阻止力を検する。

第 1 表

被 検 物 質	作 用 時 間		
	発 育 阻 止 濃 度		
	24°	48°	72°
2-(5-Nitro)-furylacrolein	1:256,000	1:128,000	1:128,000
2-(5-Nitro)-furylacroleinsemicarbazone	1: 64,000	1: 64,000	1: 64,000
2-(5-Nitro)-furylacroleinthiosemicarbazone	1:128,000	1:128,000	1: 64,000

* 被検菌は総て金沢大学医学部細菌学教室より分譲を賜つたものである。教室主任谷教授に対し深謝する。

2-(5-Nitro)-furylacroleinoxime ($\alpha+\beta$)	1:256,000	1:128,000	1:128,000
2-(5-Nitro)-furylacroleinaminoguanidine hydrochloride	1:128,000	1:128,000	1:128,000
Guanofuracin	1: 64,000	1: 64,000	1: 64,000
Acrinol	1: 32,000	1: 32,000	1: 32,000
Carbol	1: 500	1: 500	1: 500

上表について見るに Furylacrolein 自体は志賀菌に対し極めて強力なる抗菌性を保有してゐる。その菌発育阻止力は従来赤痢治療剤として知られてゐた Acrinol の4~8倍であり、又その Oxime 及び aminoguanidine 体 (Neo-guanofuracin) は殆んど母体に匹敵する作用力を具備してゐるを識る。

次に Neo-guanofuracin の抗菌性を Guano-

furacin 及び Streptomycin と比較し次の成績を得た。

(2) 赤痢菌属諸株に対する Neo-guanofuracin の作用

実験方法: 前表の実験の場合と同様にして行ふ。

被検赤痢菌株: 1) 志賀菌, 2) 駒込 BIII 菌, 3) 大原菌, 4) 川瀬菌

第 2 表

被 検 物 質	赤 痢 菌	発育阻止濃度 (作用時間)		
		24°	48°	72°
Guanofuracin	志 賀	1: 64,000	1: 64,000	1: 64,000
	駒込 BIII	1: 64,000	1: 64,000	1: 64,000
	大 原	1: 64,000	1: 64,000	1: 64,000
	川 瀬	1: 64,000	1: 64,000	1: 64,000
Neo-guanofuracin	志 賀	1:128,000	1:128,000	1:128,000
	駒込 BIII	1:128,000	1:128,000	1:128,000
	大 原	1: 64,000	1: 64,000	1: 64,000
	川 瀬	1: 64,000	1: 64,000	1: 64,000
Streptomycin	志 賀	1:128,000	1:128,000	1:128,000
	駒込 BIII	1:128,000	1:128,000	1:128,000
	大 原	1:256,000	1:128,000	1:128,000
	川 瀬	1:128,000	1:128,000	1:128,000

Neo-guanofuracin の菌発育阻止力は志賀菌、駒込菌に対し有力であつて効力 Guanofuracin に倍してゐる。大原菌、川瀬菌に対しては2者同等である。又 Streptomycin に比するに Neo-guanofuracin は志賀、駒込両菌に対しては作用相伯仲してゐるが、大原菌、川瀬菌に対しては劣つてゐる。

(3) Neo-guanofuracin と Furacin との比較

実験方法: 第1表と同様である。

1) 作用24時間後菌発育阻止力を検して、しかる後各培地から1白金耳を採り後培地に移植し、それを更に24時間 37°C の孵卵器に納める。而して後培地の濁濁の有無によつて殺菌力を検する。

2) Neo-guanofuracin は水にて Furacin はアセトンにて 1:800 液を調製し原液とした。

3) 被検菌: 志賀菌

成績次の如し。

第 3 表

被検物質	Furacin				Neo-guanofuracin				Neo-furacin			
	24°		48°	72°	24°		48°	72°	24°		48°	72°
	阻止	殺菌	阻止	阻止	阻止	殺菌	阻止	阻止	阻止	殺菌	阻止	阻止
1: 8,000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1: 16,000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1: 32,000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1: 64,000	—	卅	卅	卅	—	—	—	—	—	—	—	—
1:128,000	卅	卅	卅	卅	—	—	—	—	—	卅	卅	卅
1:256,000	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
1:512,000	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
対 照	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

Furacin は24時間作用では 1:64,000 液にて菌の発育を阻止するが、48時間では 1:32,000 となり効力 $\frac{1}{2}$ に低下する。結局 1:32,000 液が菌発育阻止限界である。これに対し表に見る如く Neo-guanofuracin は 1:128,000 が阻止限界であるから前者は前者の作用4倍強大であることとなる。尙生垣^{9), 10)} は 2-(5-Nitro)-furylacroleinaminoguanidine hydrochloride について細菌学的検索を行い、本品の志賀赤痢菌に対する24時間発育阻止濃度は 1:100,000 であり、10gm 体重 $\frac{1}{2}$ 日鼠に対する致死量は 1.50mg と報告してゐる。

(b) 殺菌力試験:

実験方法: (イ) 作用濃度: 各被検薬物の普通ブイ

オン 1:100,000 稀釈液を用ふ。

(ロ) 被検菌: 志賀菌

(ハ) 菌 量: 24時間培養 1:100 液 2 滴

先づ各被検物質含有培養液に菌液を加へ混和の後 37°C 孵卵器中に納め各作用時間即ち 1, 2, 4……時間毎に各試験管より 1 白金耳を採り寒天平板上に塗抹する。然る後24時間培養にて菌コロニーの発現の有無を検し殺菌力を判定する。

(1) 2(5-Nitro)-furylacrolein の志賀菌に対する殺菌力について、得たる成績を表示するに次の如し。

第 4 表

被検物質	作用時間						完全殺菌 (時間)
	1°	2°	4°	7°	24°	78°	
2-(5-Nitro)-furylacrolein	卅	—	—	—	—	—	2
2-(5-Nitro)-furylacroinithiosemicarbazone	+	+	+	—	—	—	2~7
Furacin	卅	卅	卅	卅	卅	卅	•
Guanofuracin	卅	卅	卅	卅	卅	卅	•
Acrinol	卅	卅	卅	卅	卅	卅	•
Streptomycin	卅	卅	±	—	—	—	5~7
対 照	卅	卅	卅	卅	卅	卅	•

備考: —: 寒天平板上に全然菌コロニーを認め得ないもの。

卅, 卅: 菌コロニーの数無数にして数え得ない程度。

+: 明かにコロニーの認められるもの (大体 1~5 個のコロニーを認めるもの)

±: 十と卅との中間にて大体 5~20 個のコロニーを認めるもの。

上表成績を観るに被検物質中 2-(5-Nitro)-furylacrolein 最も強力であつて10万倍の稀釈液に於いて菌接種後僅か2時間にて完全に殺菌する。効力 Streptomycin に優り 2-(5-Nitro)-furylacrolein thiosemicarbazone も可成の効力を發揮することを識る。Furacin, Guanofuracin HCl

及びアクリノールは殆んど10万倍液にては殺菌作用を呈しない。

(2) 駒込 B₁₁ 菌に対する Neo-guanofuracin の殺菌力について。

実験結果次の如し。

第 5 表

被 検 物 質	作用濃度	作用時間後の菌発育状況									
		30'	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	24°
Neo-guanofuracin	1:100,000	+++	++	-	-	-	-	-	-	-	-
	1:10,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Guanofuracin	1:100,000	+++	+++	+++	++	++	+	±	±	+	++
Streptomycin	1:100,000	+++	+++	+++	+	-	-	-	-	-	-
Acrinol	1:100,000	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
対 照		+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

上表より注目すべき事項を摘記するに次の如し。

(イ) 薬物を含まない(対照)場合には菌接種後30分で菌発育は旺盛となる。

(ロ) Neo-guanofuracin の 1:10,000 作用では作用後30分で既に菌は完全に殺滅せられてゐる。

又 1:100,000 液では2時間で完全に殺菌する。

(ハ) これに対し Streptomycin では 1:100,000 液の完全殺菌時間は4時間である。

(ニ) アクリノールは 1:10,000 液では最早完全殺菌能力なし。

(ホ) Neo-guanofuracin は駒込菌に対しては Streptomycin に比しやゝ強力である。

(c) 滲透抗菌性試験:

(1) Neo-guanofuracin, Streptomycin 及び Acrinol の効果を寒天平板カップ法によつて檢索した。

実験方法: 被検菌志賀菌の24時間培養液を寒天培地に 1:200,000 に和し寒天平板を作製しその中央にペニシリン検定用カップを置き被検薬液をこれに注入し 37°C の孵卵器中に納め24時間培養する。24時間後カップの周辺に生ずる菌発育阻止量の巾を測定しその大

小によつて滲透抗菌性を檢する。得たる成績次の如し。

第 6 表

被検物質	作用濃度		
	1:100	1:1,000	1:10,000
Neo-guanofuracin	11	7	2
Streptomycin	10	5	2
Acrinol	0	0	0

上表について見る如く Neo-guanofuracin と Streptomycin とは略同等の滲透抗菌性を發揮するを識る。

III. 毒性試験:

2-(5-Nitro)-furylacroleinaminoguanidine HCl (Neo-guanofuracin) のマウスに対する毒性を Guanofuracin と比檢し、次の如き成績を得た。

実験方法: 被検物質 Neo-guanofuracin は水溶液となし所要量を胃内に適用する。Nitrofurylacrolein は水に不溶であるから先づ 0.02g を秤量し 珪藻乳鉢で研摩微粉とし 1c.c のトラガカントゴム漿を和し研和し乳濁液とする。これに更に清水 1c.c を加へて 1:10⁰ 液を調製する。必要あれば更に稀釈した液で所要量をゾンデを用ひて胃内に注入する。マウスは体重 15~

20g の健康なるものを撰び体重 20g に対する最小致死量及び最大耐量を求める。

次表はその結果である。

第 7 表

被 検 物 質	経口投與 (mg)		皮下注射 (mg)		靜脈内注射	
	最小致死量	最大耐量	最小致死量	最大耐量	最小致死量	最大耐量
2-(5-Nitro)-furylacrolein	2.0	1.0
Neo-guanofuracin	8.0	7.0	2.0	1.0	2.0	1.0
Guanofuracin	8.0	6.0	2.0	1.0	.	.

上表に観るに Neo-guanofuracin は致死量並に耐量に於いて Gnanofuracin と殆んど同等で

あり, Nitrofurylacrolein は前 2 者に比し毒性強烈なること 4 倍であることを識る。

結 語

余等は曩に 2-(5-Nitro)-furfurylideneamino-guanidine hydrochloride (Guanofuracin) が赤痢菌に対し顕著な抗菌性を保有し、従来赤痢疾患に応用せられて来た「アクリノール」と比し格段の効力を發揮することを報告した。続いて 1950 年夏金沢大学附属医院小兒科教室に於いて始めてこれを実地に応用し顕著な治療成績を得、本物質の治療剤としての有効性を実証した。今回余等は 2-(5-Nitro)-furylacrolein 誘導体の若干を製し、夫等について抗菌性特に赤痢菌に対する抗菌性を Guanofuracin, Streptomycin と比較検討し、2-(5Nitro)-furylacroleinamino-guanidine hydrochloride (Neo-guanofuracin)

が被検物中最強の作用を發揮し、その効力 Guanofuracin を凌ぎ且つ Streptomycin に優るとも劣らざるものであることを実証した。斯く本化合物が顕著な殺菌性並に強大な滲透性を保有するのみならず水に易溶性であり、且つ毒性比較的僅少であつて Guanofuracin と略同等である等の諸点から、本物質は赤痢治療剤とし実際に応用し得るものと思惟する。然しながら果して臨床上有効な化学療法剤たり得るや否やの問題については今後の研究によつて決せらるべきものと信ずる。

(昭和 26 年 3 月 20 日受理)

文 献

- 1) 三浦孝次, 湯本実, 阪東芳雄, 池田政男: 十全医学会雑誌, 51 卷, 273~278 (1948).
- 2) 湯本実: 十全医学会雑誌, 52 卷, 198~203 (1950).
- 3) 三浦孝次, 湯本実, 五十嵐良子: 十全医学会雑誌, 52 卷, 204~210 (1950).
- 4) 三浦孝次, 湯本実, 五十嵐良子: 十全医学会雑誌, 53 卷, 133~139 (1951).
- 5) 湯本実: 十全医学会雑誌, 目下印刷中.
- 6) 泉仙助, 高橋久雄,

- 7) 吉田清三等: 日本小兒科学会富山地方会, (30, July, 1950).
- 8) 高橋西蔵, 西海枝東雄等: 薬学雑誌, Vol, 69 No 6~10 (1949).
- 9) 西海枝東雄等: 薬学研究, 第 22 卷, 第 6 号, 33 (1950).
- 10) 生垣賢: 薬学研究, 第 22 卷, 第 4 号, 25 (1950).
- 11) 生垣賢: 薬学研究, 第 22 卷, 第 7 号, 18 (1950).

Chemical and chemotherapeutical studies on the furanderivatives. Part 7. The bactericidal action of 2-(5-nitro)-furylacroleinaminoguanidine hydrochloride on *Shigella dysenteriae*. By Koji Miura, Masao Ikeda, Minoru Yumoto and Yoshiko Igarashi.

Summary

Antibacterial action of 5 compounds of furanderivatives was tested against *Shigella dysenteriae*

compare with streptomycin, acrinol and carbol. Results are given in following Table:

Compounds tested	Minimum growth Inhibiting Concentration	M. L. D. for 20 gm mouse (per os)
2-(5-Nitro)-furylacrolein	1:128,000	2.0
2-(5-Nitro)-furylacroleinsemicarbazone	1: 64,000	.
2-(5-Nitro)-furylacroleinthiosemicarbazone	1: 64,000	.
2-(5-Nitro)-furylacroleinaminogunidine hydrochloride	1:128,000	8.0
2-(5-Nitro)-furfurylideneaminoguanidine hydrochloride	1: 64,000	8.0
Streptomycin	1:128,000	.
Acrinol	1: 32,000	.
Carbol	1: 500	.

Results show that (1) 2-(5-nitro)-furylacroleinaminoguanidine hydrochloride, its Parent substance (furylacrolein) and streptomycin are most powerful in the compounds tested.

(2) By mouth 7.0 mgm of 2-(5-nitro)-furylacroleinaminoguanidine hydrochloride is tolerated and 8.0 mgm is lethal for 20gm. mice and it is less toxic than the Parent compound.