

フラン誘導体の実験的結核症に及ぼす影響

(第 1 報)

国立療養所古里保養園

上坂竹茂・脇坂悌治

金沢大学宮田病理教室

梶川欽一郎・福田正則

(昭和 27 年 6 月 5 日受付)

I 緒言

先に上坂はフラン誘導体中の 5-nitro-2-furfuryl-Liden Aminoguanidine hydrochloride (Guanofuracin) が試験管内実験において 256000 倍まで結核菌の発育を阻止することを認め、同物質の咽喉結核、慢性中耳炎及び結核性膿胸に及ぼす影響を報告したが、その後さらに同誘導体中 5-nitro-furaldoxim 及び 5-nitrofuryl acrolein oxim の強力物質を認め、これ等の結核動物に及ぼす影響を検したのでその大略を報告する。

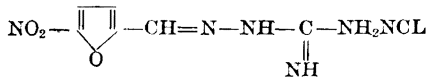
なおこれ等の貴重な試験薬品は金沢大学薬学部三浦教授より仰いだものにて御好意に深く感謝の意を捧ぐる次第である。

これ等の構造式は第 1 表の如くである。

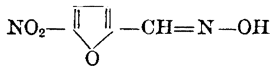
第 1 表

被検物質の構造式及び毒性

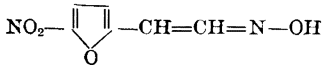
5-nitro-2-furfuryliden Aminoguanidine Hydrochloride



5-nitrofural doxim



5-nitrofuryl acroleinoxim



Pro 20 gr マウス

被 検 物 質	皮 下 mg	
	最小致死量	最大耐量
Guanofuracin	2	1
5-Nitrofural doxim	2	1

II 試験管内実験

(i) 試験方法

「キルヒネル液状培地を用いて試験薬品の 1000 倍よ

り 4096000 倍までの稀釈液を作り、これに充分上記培地に慣れしめた齢約 1 カ月の発育旺盛な人型菌を加えた。

(ii) 実験成績

実験に供した物質は次の 5 物質にて対照として Streptomycin を用いた。

- 1) 5-nitro-2-furfuryliden Aminoguanidine hydrochloride
- 2) 5-nitro fural doxim natrium
- 3) 5-nitrofural doxim
- 4) 5-nitro furyl acrolein oxim Natrium
- 5) 5-nitrofuryl acrolein oxim

以上のフラン誘導体及び Streptomycin の実験成績は第 2 表の如くである。

すなわち 5-nitro-2-furfuryliden aminoguanidine hydrochloride は 256000 倍、5-nitrofural doxim Natrium は 1024000 倍、5-nitrofural doxim 2048000 倍、5-nitrofuryl acrolein oxim Natrium 256000 倍、5-nitrofuryl acrolein oxim 512000 倍まで阻止する実験結果を得た。

第 2 表 Furan 誘導体の結核菌発育抑制作用

稀釈倍数	5-Nitro-fural doxim Natrium	5-Nitro-fural doxim	Guanofuracin	Streptomycin
1000	-	-	-	-
4000	-	-	-	-
8000	-	-	-	-
16000	-	-	-	-
32000	-	-	-	-
64000	-	-	-	-
128000	-	-	-	-
256000	-	-	-	-
512000	-	-	+	+
1024000	-	-	+	+
2048000	±	±	+	+
4096000	+	+	+	+
対 照	+	+	+	+

すなわち 5-nitrofurural doxim は同時に行つた Strepto mycin よりさらに強力である。

III 動物実験

(i) 実験方法

第1回実験においては16頭の健康雄性海狸を3群に分ち、一斉に人型菌 0.01 mg 宛を各動物の左下腹部皮下に接種し、3週間後よりA群は 5-nitrofurural doxim Natrium, B群は Guanofuracin を1日 1.5 mg 宛連日注射し、各動物斃死後直ちに剖検し、脾及び肺の 0.4 gr を磨砕し、遠心後滅菌蒸留水を加え 5 cc とし、各5本の鶏卵培養基に培養して集落を検した。なお同時にこれ等各臓器の病理組織学的検査を行つた。

(ii) 実験成績

同実験において 5-nitrofurural doxim Natrium 群に生存日数平均 91 日にて、Guanofuracin 群は 94.6 日、対照群は 89.2 日であつた。

斃死後の剖検成績は第3表の如く各群ともに臓器中脾及び肺の結核性病変最も著明にして、所見を総括するに対照群最も著明にて、5-nitrofurural doxim Natrium 群最も少なきものの如くであつた。

第3表 5-Nitrofurural doxim Natrium Guanofuracin の実験的結核症に及ぼす影響 (海狸試験)

分類	番号	生存日数	平均	注射日数	肉眼的結核病変程度							脾重量	平均
					脾	肝	肺	腎	淋巴腺	胸水	腹水		
A 試験群	1	92	91.0	71	±	+	+	-	+	-	+	3.9	6.3
	2	125		104	+	+	+	-	+	+	-	6.7	
	3	125		104	+	+	+	-	+	+	-	4.2	
	4	52		31	+	+	+	±	+	-	+	15.7	
	5	100		79	±	-	+	-	+	-	-	2.0	
	6	52		31	+	+	+	±	+	-	-	5.9	
B 試験群	1	115	94.6	94	+	+	+	-	+	-	+	20.6	16.3
	2	80		59	+	+	+	±	+	+	+	12.6	
	3	129		118	+	+	+	-	+	+	-	11.0	
	4	51		30	+	+	+	-	+	+	-	21.8	
	5	118		97	+	+	+	-	+	-	+	13.2	
	6	75		54	+	+	+	-	+	-	+	18.9	
C 対照群	1	76	89.2		+	+	+	-	+	+	-	6.5	7.1
	2	58			+	+	+	±	+	-	+	8.9	
	3	85			+	+	+	±	+	-	+	9.7	
	4	138			+	-	+	-	+	+	-	3.2	

各動物の脾及び肺の培養成績は第4表の如く脾及び肺ともに対照群は集落最も多く Guanofuracin 群はその次にして、5-nitrofurural doxim Natrium 群は最も集落少く、なおこの成績は集落余りに多きため面積比率によつた。

次に同実験における実験動物の病理組織学的所見は第5表の如く、肺臓は組織の壊死、軟化の傾向はA, B群が多少高度のようであり、結核菌はA, B群はC群に比してやや多い。併し結合組織の増殖の程度は僅かにA, B群が大なる如き感あるも著明でない。

脾臓の所見は壊死、軟化はB群は最も著明にて、A, C群には大差はない。

結核菌もB群に比較的著明に証明された。

結合組織の増殖はB群はA, C群に比して弱いようである。

肝臓所見は各群ともに特に大きな差異はない。

淋巴節は各群ともかなり繊維化の傾向が強い、B群に比してA, C群が少しくその度が大きいようである。

要するに組織像の上ではA, B, C群の間に著明な差異を見出し難く、又組織内の結核菌はA, B群がC群に比して少しく多く証明される傾向にあるが如きも各臓中最も病変多き部分のみを標本としたため明かな差異を把握し難く、引き続き第2回の実験を行つた。

IV 結論

(i) フラン誘導体中 5-nitrofurural doxim は2048000

倍、5-nitrofurural acrolein oxim は512000倍、5-nitro-2-furfuryliden aminoguanidine hydrochloride は256倍にてそれぞれ結核菌の発育を阻止する。

(ii) 結核海狸に 5-nitrofurural doxim Natrium, 及びGuanofuracinを1日 1.5 mg 宛連日注射せしに生存日数 5-nitrofurural doxim Natrium 群 91日, Guanofuracin 群 94.6日, 対照群 89.2日を示した。

(iii) 同実験における肺臓及脾臓の結核菌培養成績は 5-nitrofurural doxim Natrium 群が最も集落が僅少であつた。

(iv) 同実験において各臓器の結核性病変は Nitrofurural doxim Natrium 群最も少きが如きも組織学

的所見にて著明な差異を示さなかつた。

(文献 後掲)

第 4 表

5-Nitrofurural doxim Natrium 及び Guanofuracin の実験的結核症に及ぼす影響

臓器内結核菌培養成績 (海狸試験面積比)

生存 日数	5-Nitrofurural doxim Natrium					Guanofuracin					対 照				
	動物 番号	肺		脾		動物 番号	肺		脾		動物 番号	肺		脾	
		集落	平均	集落	平均		集落	平均	集落	平均		集落	平均	集落	平均
六 〇 日 迄	4	50		25		4	20		0		4	100		100	
		50	33	25	21		0	7	0	0		100	100	100	100
		0		14			0		0			100		100	
	6	18	39	0	0										
	平均	0		0								100		100	
九 〇 日 迄						2	50		30		2	50		50	
							80	54	50	37		33	55	100	61
							33		30			80		33	
						6	66		66			100		100	
						50	52	66	66	5	100	100	100	100	
	平均					40		66			100		100		80
							53		51			77			
一 二 〇 日 迄	1	50		66		1	100		100						
		66	45	33	39		100	100	100	100					
		20		20			100		100						
	5	50		66		5	100		66						
						100	100	50	72						
	平均	50		33	49		100		86						
一 五 〇 日 迄	2	66		100		3	100		100		3	100		100	66
		50	49	100	100		100	100	100	100		100	100	50	
		33		100			100		100			100		50	
	3	100		100	100										
	平均	100	100	100	100							100			66
		74			100			100	100			100			66
総 平均	6	53.5		52.5		6	68.8		62.5		4	88.7		81.7	

第 5 表 第 1 回 フラノン誘導体の実験的結核症に及ぼす影響 (病理組織学的所見)

A群 5-Nitrofurural doxim Natrium 注射

B群 Guanofuracin 注射

C群 対照

病変	臓器群			臓			脾			臓			肝			臓			淋巴節 (腸間膜)																							
	肺			臓			脾			臓			肝			臓			淋巴節 (腸間膜)																							
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C																					
No.	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
病変の大きさ	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
乾酪	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
軟化	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
充血	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
出血	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
巨細胞	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
類上皮細胞	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
纖維細胞	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
淋巴球	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
大單核細胞	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
多核白血球	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
膠原纖維	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
好銀纖維	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
結核菌	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+