

抗真菌剤の研究第3報

 α -ブロム桂皮アルデヒド誘導体の抗菌、抗黴性

松田 明・石田秀弐・川村良夫・山中国夫

日本化薬株式会社 王子製薬工場

(昭和 35 年 1 月 7 日受付)

緒 言

前報において桂皮アルデヒド誘導体の抗菌、抗黴性について報告し、中でも α -ブロム桂皮アルデヒドは試験管内、動物実験共に白癬菌の発育を強力に阻止する事を認めた。 α -ブロム桂皮アルデヒドは 1.0%, 0.5% 軟膏を用いた実験白癬の治療に際して、試験創面に若干の発赤、腫張等の刺激が認められ、これは濃度を下げれば減少せしめられるが、これらの刺激の主たる要因は保護されないアルデヒド基である事が推定されるので抗菌、抗黴性に影響少く、刺激性を減ずる目的から、第2報の検討に基づいて $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{C}(\text{Br})\text{CH}(\text{OR})_2$ の如き一般式の各種アセタールについて、抗菌、抗黴性、実験白癬治療、毒性、刺激性等について検討を行なった。

I. α -ブロム桂皮アルデヒドアセタールの抗菌、抗黴性

実験方法：第1報と同様、寒天平板法。

実験結果：表1に一括した。

表に示す如く、 α -ブロム桂皮アルデヒドの各種アセタールは原型に比して一様に抗菌、抗黴力が減少し、特に No. 5~No. 8 の如き多価アルコールのアセタールは著しい低下を認めた。白癬菌を例にとつて抗黴力を比較すると、No. 2 のエチルアセタールは原型の 1/4, No. 4 のベンチルアセタールは 1/2, No. 3 のブチルアセタール、No. 5 のエチレングリコールアセタールは 1/32 の如くである。以上の成績から、抗黴力の原型に比して減少の程度の少ない No. 2 の α -ブロム桂皮アルデヒドジエチルアセタールを選び、更に検討を進めた。この化合物は

表 1 α -ブロム桂皮アルデヒドアセタールの抗黴性

	構 造	発育阻止最大稀釈倍数 $\times 10^4$									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH} : \text{CBrCH}(\text{OR})_2$										
1	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH} : \text{CBr} \cdot \text{CHO}$	128	64	512	16	32	16	4.0	64	64	
2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH} : \text{CBrCH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$	8.0	8.0	128	16	16	32	2.0	16	8.0	
3	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH} : \text{CBrCH}(\text{OC}_4\text{H}_9)_2$	1.0	0.2	16	1.0	0.5	1.0	< 0.2	0.2	0.5	
4	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH} : \text{CBrCH}(\text{OCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5)_2$	32	16	256	32	32	8.0	4.0	8.0	32	
5	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH} : \text{CBrCH} \begin{matrix} \text{O}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{O}-\text{CH}_2 \end{matrix}$	0.5	< 0.2	16	1.0	1.0	1.0	0.5	1.0	1.0	
6	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH} : \text{CBrCH} \begin{matrix} \text{O}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O}-\text{CH}_2 \end{matrix}$	< 0.2	< 0.2	16	0.5	1.0	0.5	0.2	1.0	1.0	
7	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH} : \text{CBrCH} \begin{matrix} \text{O}-\text{CHCH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{O}-\text{CH}_2 \end{matrix}$	1.0	0.5	16	1.0	1.0	1.0	0.2	1.0	1.0	
8	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH} : \text{CBrCH} \begin{matrix} \text{O}-\text{CHCH}_2\text{Cl} \\ \\ \text{O}-\text{CH}_2 \end{matrix}$	1.0	0.2	128	1.0	1.0	1.0	0.2	1.0	1.0	

被検菌 No. 1. \dots *Micrococcus pyo. aureus*, 2. \dots *Escherichia coli*, 3. \dots *Trichophyton mentagrophytes*, 4. \dots *Candida albicans*, 5. \dots *Willia anomala*, 6. \dots *Torula utilis*, 7. \dots *Aspergillus usami*, 8. \dots *Penicillium chrysog.* Q 176, 9. \dots *Saccharomyces sake*.

表 2 α-ブロム桂皮アルデヒドアセタールの性状

構造式 分子量		$C_{13}H_{17}O_2Br=285.18$ B. P. 144—149. 5/5 mm
性状	特異臭を有する淡黄色又は黄色の液体で光を強く屈折するアルコール、ベンゼン等有機溶媒によく混和し、水には殆んど溶けない。	
確認反応	1) 本品約 0.1 cc に無アルデヒドアルコール 5 cc を加え溶かし 2.4 ジニトロフェニルヒドラジン試薬 1 cc を加え、水浴中で加温する時、赤橙色の沈澱を生ずる。 2) 本品約 0.1 cc に N/2 アルコール性水酸化カリウム液 5 cc を加えて水浴中で加熱し冷却後硝酸々性となした液に硝酸銀試薬を加えると黄白色の沈澱を生ずる。	

表 3 α-ブロム桂皮アルデヒド誘導体の病原真菌に対する抗黴性

被検菌	検体	α-ブロム桂皮アルデヒド	α-ブロム桂皮アルデヒドアセタール
		×10 ⁴	×10 ⁴
<i>Candida albicans</i>		16	4.0
<i>Candida tropicalis</i>		16	4.0
<i>Candida pseudotropicalis</i>		32	8.0
<i>Candida krusei</i>		16	8.0
<i>Candida parakrusei</i>		8.0	2.0
<i>Candida stellatoidea</i>		32	16
<i>Candida guillemondi</i>		4.0	8.0
<i>Cryptococcus neoformans</i>		64	16
<i>Nocardia asteroides</i>		16	16
<i>Blastomyces dermatitidis</i>		1,024	1,024
<i>Geotrichum sp.</i>		8.0	2.0
<i>Sporotrichum schenkii</i>		32	16
<i>Hormodendrum pedrosoi</i>		128	128
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>		256	128
<i>Trichophyton tonsurans</i>		1,024	1,024
<i>Microsporum audouini</i>		2,048	2,048
<i>Microsporum canis</i>		512	256
<i>Epidermophyton inguinale</i>		512	512
<i>Aspergillus fumigatus</i>		4.0	4.0

(Duke 大学株, 寒天平板法)

表 2 に示す如き性状を持つている。

II. α-ブロム桂皮アルデヒドアセタールの病原真菌に対する抗黴力

実験方法：4% グルコース加サブロー寒天培地を用いる寒天平板法(第 1 報参照)。発育のおそい菌種は 12 日～14 日目迄培養して抗黴力を求めた。

実験結果：表 3 に一括した。表に示す如く、両化合物共に *Trichophyton*, *Microsporum*, *Blastomyces*, *Cryptococcus* 等に高い抗黴力を示し、*Candida*, *Aspergillus*, *Geotrichum* 等には上記菌種に比し劣った。

III. α-ブロム桂皮アルデヒドアセタールを用いる実験的白癬症の治療

α-ブロム桂皮アルデヒドアセタールを次の如き製剤に調製し、実験的白癬症に対する治療効果を検討した。

実験方法：第 2 報と同様

検体：

水剤 I	α-ブロム桂皮アルデヒドアセタール	0.5%
	Tween 80	12.0
	蒸留水を加えて	100.0
水剤 II	α-ブロム桂皮アルデヒドアセタール	0.5%
	Benzalkonium-chloride	0.2
	Tween 80	12.0
	蒸留水を加えて	100.0
軟膏	α-ブロム桂皮アルデヒドアセタール	0.5%
	軟膏基剤 (ワセリン 95.0 (エマルゲン 106 5.0))	99.5

実験結果：表 4 に一括した。表に示す如く、水剤 I, 水剤 II 共に治療開始後 9 日前後から菌の陰性化が認められた。試験皮膚における刺激性は α-ブロム桂皮アルデヒドに見られた発赤、腫張等が認められず、水剤は軟膏に比して創面の正常化の促進が認められた。軟膏の成績を省略したが水剤と同様の陰性化が認められた。

IV. α-ブロム桂皮アルデヒドアセタールの刺激性¹⁾

a) 皮膚刺激性

α-ブロム桂皮アルデヒドアセタール及びアルデヒドの 1% 親水軟膏を実験者 5 人の左右両腕内側に塗布保持して刺激性を検討した。

塗布後 1 時間経過より両者共に熱感を併う発赤を認め、アルデヒドはアセタールに比し強度で 5 時間の貼布によつて腫張の認められた例もあつた。濃度を 0.5% に減ずると刺激も減じアセタール軟膏は 1 日 7 時間連続 10 日間塗布によつても刺激を示す例はなかつた。

水剤 I, II は上記の如き実験によつて何等の刺激をも発現しなかつた。

b) 家兎眼結膜に対する刺激性

a) において α-ブロム桂皮アルデヒドアセタールは水剤の場合、刺激が非常に少ない事を認めたが更に粘膜

表 4 α -ブロム桂皮アルデヒドアセタールを用いる実験的白癬症の治療

治療日数	0.5% 水 剤 I					0.5% 水 剤 II					対 照 無 処 置
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	
治療前日	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
治療第1日	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
" 2 "	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
" 3 "	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
" 4 "	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
" 5 "	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
" 6 "	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
" 7 "	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
" 8 "	±	±	±	+	±	-	-	±	+	-	+
" 9 "	-	-	±	±	-	-	-	-	±	-	+
" 10 "	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+

表 5 α -ブロム桂皮アルデヒドアセタールの家兎眼結膜に対する刺激性

判定	α -ブロム桂皮アルデヒドアセタール水剤 I	α -ブロム桂皮アルデヒドアセタール水剤 II	桂皮アルデヒド水剤 (0.5%)	α -ブロム桂皮アルデヒド水剤 (0.5%)	昇 汞 水 (0.5%)	Tween 80 (15%)
判定	±	±	±	+	+	-

表 6 α -ブロム桂皮アルデヒドアセタールの毒性

検 体	投与方法	LD ₅₀ (Behrens Kaerber 法)
α -ブロム桂皮アルデヒドアセタール	皮下 腹腔	1,450 mg/kg 580 mg/kg
α -ブロム桂皮アルデヒド	皮下	950 mg/kg

刺激を家兎を用いて検討した。検体はアセタール水剤 I, II, 刺激の対照として桂皮アルデヒド, α -ブロム桂皮アルデヒド及び昇汞の各 0.5% 水剤を用いた。

(判定基準)

〔卅〕 点眼後数時間閉眼, 結膜腫張, 充血強度, 流涙多量のもの。

〔卅〕 点眼後暫時閉眼, 結膜充血流涙やや著明なもの

〔十〕 点眼後直ちに開眼流涙殆どなく充血軽度なるも 1~2 日持続する。

〔±〕 点眼後僅かに充血するも一過性にして翌朝は平常に復するもの。

〔-〕 全く異状を示さぬもの。

実験結果を表 5 に一括した。

表に示す如く, アセタール水剤 I, II は α -ブロム桂皮アルデヒドの刺激に比して少く, 点眼後わずかに充血したが翌朝は平常に復した。 α -ブロム桂皮アルデヒドは軽度の充血と流涙をともない, これが平常に復するには 2~3 日を要した。以上の実験からも, α -ブロム桂皮アルデヒドのアセタール誘導体は原体に比して刺激性を明

かに減じている事を認めた。

V. α -ブロム桂皮アルデヒドアセタールの毒性

α -ブロム桂皮アルデヒドアセタールは原体に比して刺激性を減少したが, 更に毒性について検討した。その成績は表 6 に一括した。表に示す如く, α -ブロム桂皮アルデヒドはアセタール化によつて原体に比して約 2/3 程度に毒性低減が認められ, LD₅₀(皮下投与) 1,450 mg/kg LD₅₀(腹腔内投与) 580 mg/kg であつた。

結 論

1. α -ブロム桂皮アルデヒドのアセタール化により抗黴力を保持して刺激性, 毒性の少ない化合物を得た。
2. α -ブロム桂皮アルデヒドアセタールの病原真菌に対する抗黴力を求め, *Trichophyton*, *Cryptococcus* 等に高い抗黴力を認めた。
3. α -ブロム桂皮アルデヒドアセタールは実験白癬の治療において, 0.5% 水剤軟膏を用いて有効であつた。
4. α -ブロム桂皮アルデヒドはアセタール化により刺激性を減少した。
5. α -ブロム桂皮アルデヒドはアセタール化により毒性を減少した。

本研究に当り, 御懇篤なる御指導を賜つた秋葉教授, 岩田助教授に心から感謝いたします。

文 献

- 1) DAVIDOW, B.: Drug & Cosmetic Industry 80, 608 (1957).