

1.2.4-Triazine 核を有する新規ニトロフラン誘導体に関する基礎的研究 (第2報)

木村 義民・甲斐原守夫・吉田 耕作・新井 義夫

高橋 昌己・栗山 一夫・宮永 嘉隆

日本医科大学細菌学教室

(昭和 38 年 1 月 12 日受付)

ま え が き

先に我々は 1.2.4-triazine 核を有する新規ニトロフラン誘導体 3-amino-6 (5'-nitrofuryl vinyl) triazine (1,2,4) hydrochloride 並に 3-acetylamino-6 (5'-nitrofuryl vinyl) triazine (1,2,4) の広汎な抗菌スペクトルと強力な抗菌作用について報告¹⁻⁴⁾したが、その後これに関連した誘導体について検討した成績を一括して報告する。

即ちこれら誘導体の試験管内抗菌力並に抗菌作用に及ぼす諸物質の影響について検討すると共に、感染症防禦効果並に生体投与後の血中或は尿中への吸収または排泄動態について検討した。

材 料

供試新規フラン誘導体：表1に示すような十数種の誘導体について検討したが、これらは何れも 5-nitrofuran 核と 1.2.4-aminotriazine 核が不飽和エチレン鎖によつて連結されたものである。

方法並に成績

(1) *in vitro* の抗菌作用

表2に示すように、グラム陽性並に陰性の球菌 13 種に対する *in vitro* に於ける菌の発育阻止最少濃度を検討した。抗菌力価の測定は、各種濃度薬剤含有寒天を用いる平板希釈法によつた。即ちブイヨン 18 時間培養菌の 1 白金耳を平板に割線培養し、72 時間後に於て接種菌が完全に発育を阻止された平板の最少薬剤濃度を以て完全発育阻止濃度とした。

本成績からみて 9 種の誘導体中 SD-201, SD-101, SD-S-1 の抗菌力は稍々劣るが、他の誘導体の間には左程の差異はなく、抗菌力の上からみて SD-100.2 が最も優れているように思われる。

(2) *in vitro* の抗菌作用に及ぼす血液添加の影響

本誘導体の *in vitro* の抗菌力に及ぼす血液添加の影響について検討した。即ち 2% 普通寒天に脱線維ウサギ血液を 10% に加えた血液平板寒天に前記誘導体を各段階希釈濃度に含有せしめ、ブドウ球菌及び大腸菌に対する完全発育阻止濃度を対照の血液非含有寒天培地に於けるそれと対比して検べた。

実験成績は表3に示す如く、血液加培地に於ける完全

表 2 Triazine 核を有する新規フラン誘導体の抗菌作用
陽・陰性菌に対する *in vitro* の最小発育阻止濃度

Strain	SD-	minimal inhibitory conc. (mcg/ml)								
		H	AC	100-2	1212	1312	1512	201	202	208 101
<i>Staphy. aureus</i> (209 P)		0.25	0.1	0.03	0.5	1	0.31	1	0.31	0.5 10
<i>Staphy. aureus</i> (Terashima)		0.25	0.1	0.06	0.8	0.5	0.31	1	0.31	0.25 10
<i>Bac. subtilis</i> (PCI)		0.5	1.0	0.06	0.05	0.5	0.15	2.5	0.15	2.5 1.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		1.0	1.0	0.12	0.5	0.5	0.3	2.5	0.62	0.5 10
<i>E. coli</i> (O-6)		0.3	0.3	0.03	0.15	1.0	0.07	1	0.31	0.12 0.6
<i>E. coli</i> (O-18)		0.05	0.1	0.03	0.15	0.25	1.25	0.5	0.15	0.5 0.6
<i>Proteus vulgaris</i>		1.0	1.0	0.25	1.0	2.5	1.25	2.5	0.62	1.0 10
<i>S. typhosa</i> (T-50)		0.1	0.1	0.12	0.4	1.25	0.15	1.2	0.31	2.5 10
<i>S. enteritidis</i>		0.05	0.1	0.06	0.4	0.12	0.15	0.5	0.15	0.06 1.25
<i>Shig. dysenteriae</i> (A-1)		0.1	0.5	0.06	0.19	0.25	0.39	0.5	0.62	1.0 2.5
<i>Shig. flexneri</i> (B-2 a)		0.1	0.5	0.06	0.15	0.12	0.31	0.12	0.62	0.5 0.62
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		20	20	5	20	20	10	20	20	20 20
<i>Pseudomonas enteritis</i>		0.025	0.1							

表 1 1,2,4-Triazine 核を有する新規ニトロフラン誘導体

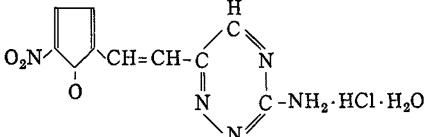
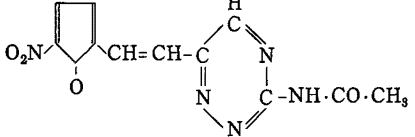
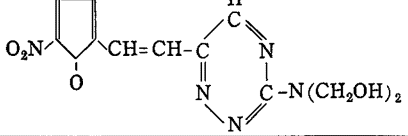
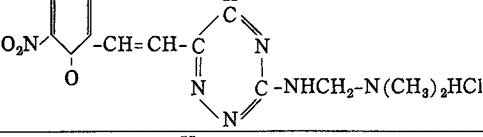
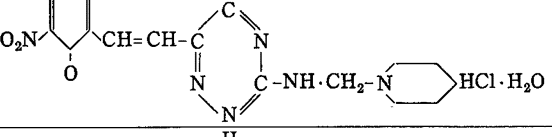
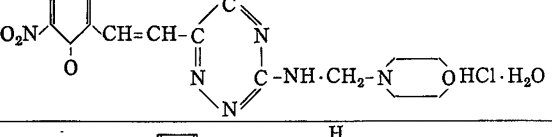
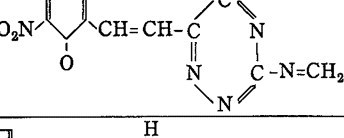
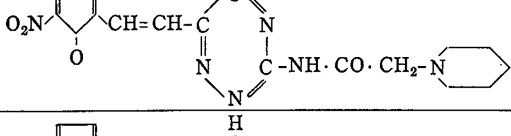
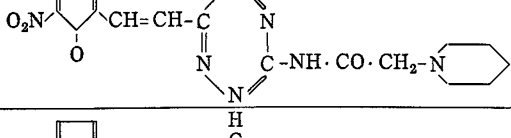
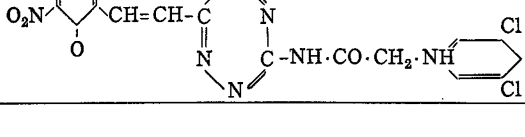
Laboratory No.	Chemical Structure	Chemical Name
SD-H		3-amino-6[(5-nitro-2-furyl) vinyl]-1,2,4-triazine hydrochloride
SD-AC		3-acetylamino-6[(5-nitro-2-furyl) vinyl]-1,2,4-triazine
SD-100-2		3-di(hydroxymethyl)amino-6[(5-nitro-2-furyl) vinyl]-1,2,4-triazine
SD-1212		3-(dimethylamino)-methylamino-6[(5-nitro-2-furyl) vinyl]-1,2,4-triazine hydrochloride
SD-1312		3-piperidinomethylamino-6[(5-nitro-2-furyl) vinyl]-1,2,4-triazine hydrochloride
SD-1512		3-morpholino methylamino-6[(5-nitro-2-furyl) vinyl]-1,2,4-triazine hydrochloride
SD-101		3-methyleneamino-6[(5-nitro-2-furyl) vinyl]-1,2,4-triazine
SD-201		3-piperidine acetylamino-6[(5-nitro-2-furyl) vinyl]-1,2,4-triazine
SD-202		3-morpholino acetylamino-6[(5-nitro-2-furyl) vinyl]-1,2,4-triazine
SD-208		3-(3,4-dichloroamino)-acetylamino-6[(5-nitro-2-furyl) vinyl]-1,2,4-triazine

表 3 *in vitro* の抗菌作用に及ぼす血液添加の影響

誘導体	最少発育阻止濃度 (mcg/ml)			
	<i>Staphy. aureus</i> (209 P)		<i>E. coli</i> (O-6)	
	普通寒天培地	10%血液加培地	普通寒天培地	10%血液加培地
SD-100.2	0.03	0.15	0.03	0.31
SD-1312	0.1	0.31	0.1	0.31
SD-1512	0.31	0.31	0.07	0.31
SD-202	0.31	0.31	0.31	0.31
SD-208	0.31	0.31	0.125	0.31

表 4 *in vitro* の抗菌作用に及ぼす胆汁酸及び desoxychol 酸添加の影響

誘導体	最小発育阻止濃度 (mcg/ml)		
	<i>E. coli</i> (O-6)		
	寒天培地	胆汁酸(10%)加培地	desoxychol 酸加培地
SD-100.2	0.03	0.625	0.625
SD-1312	1.0	1.25	1.25
SD-1512	0.07	0.625	0.15
SD-202	0.31	1.25	1.25
SD-208	0.125	1.25	0.625

発育阻止濃度は、何れの誘導体に於ても 0.15~0.31 mcg/ml であり、これは対照の寒天培地に於ける抗菌力に較べて 1/2~1/5 の抗菌活性の低下を示している。

(3) *in vitro* の抗菌作用に及ぼす胆汁酸及び desoxychol 酸の影響

胆汁酸を 10% 或は desoxychol 酸を 0.2% に含む普通寒天に各薬剤を段階稀釈に含有せしめ、*E. coli* の完全発育阻止濃度を対照の寒天培地に於けるそれと比較した。

実験成績は表 4 に示す如く、胆汁酸或は desoxychol 酸の添加によつて *in vitro* の抗菌力に若干の低下がみられるが、胆汁酸或は desoxychol 酸の存在下に於てもこれら誘導体の完全発育阻止濃度は 0.25~1.25 mcg/ml を示す。

(4) *in vitro* の抗菌作用に及ぼす SH-系列の影響

SH-系剤として cystein, glutathion, cystin, チオ硫酸ソーダを用い、ブイヨン中 (pH 7.0) に 1/200~1/500 M になるように含有せしめた。供試菌としては *E. coli* 3 種, *Staphy. aureus* 2 種を用い、薬剤含有培地に於ける完全発育阻止濃度と SH 系剤含有培地に於けるそれとを比較した。本誘導体中、SD-H 及び SD-AC の 2 種薬剤について検べた結果は、表 5 に示す如くであつた。

本成績からみると、SD-H の場合 SH-系剤の共存殊に cystein 及び glutathion 添加による抗菌活性の低下は顕著であつた。SD-AC の場合には比較的 SH 系剤に

表 5 *in vitro* の抗菌作用に及ぼす SH 系化合物添加の影響

菌 種	培 地	最少発育阻止濃度(mcg/ml)	
		SD-H	SD-AC
<i>E. coli</i> (O-6)	ブイヨン (対照)	0.1	0.25
	cystein 加ブイヨン	0.5	0.25
	glutathion 加ブイヨン	0.5	0.25
	cystin 加ブイヨン	0.25	0.25
	チオ硫酸ソーダ加ブイヨン	0.25	—
<i>E. coli</i> (O-18)	ブイヨン (対照)	0.05	0.1
	cystein 加ブイヨン	0.5	0.5
	glutathion 加ブイヨン	0.5	0.25
<i>E. coli</i> (O-55)	ブイヨン (対照)	0.05	0.25
	cystein 加ブイヨン	0.25	0.25
	glutathion 加ブイヨン	0.5	0.25
	—	—	—
<i>Staphy. aureus</i> (209 P)	ブイヨン (対照)	0.25	0.1
	cystein 加ブイヨン	2.5	0.5
	glutathion 加ブイヨン	1	0.5
	cystin 加ブイヨン	0.25	—
	チオ硫酸ソーダ加ブイヨン	0.25	—
<i>Staphy. aureus</i> (寺島)	ブイヨン (対照)	0.5	—
	cystein 加ブイヨン	1	—
	glutathion 加ブイヨン	1	—

よる抗菌活性の低下は軽微であつたが、*Staphy. aureus* (209 P) の場合には cystein 及び glutathion の添加によつて抗菌力は矢張り 1/5 に低下した。

次に cystein による新規フラン系剤の抗菌力の低下が培地の pH によつて如何なる影響を受けるかについて検討した。即ち cystein を普通寒天に 1/20~1/160 M 濃度になるように含有せしめ、且つ培地の pH を 6.8~9.0 迄の 5 段階のものを作製し、供試菌 3 種 (*Shig. flexneri*, *Staphy. aureus*, *E. coli*) に対する完全発育阻止濃度を cystein 加培地並に対照培地に就て比較した。

実験成績は表 6 に示す如く、cystein 添加による抗菌活性の低下は培地 pH が 8.5~9.0 に於てより顕著であることが分つた。

更に培地内添加 cystein 量の相違による抗菌活性の阻害度について検討した成績は表 7 に示す如くである。即ち pH 8.5 の寒天培地に cystein を 1/10 M~1/320 M 濃度に含ませた場合の抗菌活性の阻害を検べたものであるが、cystein 濃度が 1/10~1/20 M の高濃度では阻害が著しく、cystein 濃度の低くなるに従つて抗菌活性の阻害は減少する。

(5) *in vitro* に於ける赤血球への吸着性について

洗滌ウマ血球の 50%, 25% 及び 12.5% 浮遊液中に本誘導体を 1 mcg/ml になるように含ましめ, 37°C 2 時間作用後遠心した上清中の薬剤活性度を濾紙法により測定した。濾紙法による薬剤活性濃度の測定法は我々が先に報告した方法⁵⁾に準拠した。

実験成績は表 8 に示すように, 供試薬剤の何れに於ても 20% 以下の吸着がみられたに過ぎない。

(6) *in vitro* に於ける血清蛋白への吸着性について

ウマ血清 5 ml を入れたセロファン・チューブを 50 ml 入りのコルペン中に入れ, pH 7.8 の 1/15 M 磷酸緩衝液 20 ml を加え, 液内薬剤濃度が 0.5~10 mcg/ml になるように被検薬剤を加える。4°C に 48 時間保ち, 外液 (緩衝液) 及びセロファン管内の薬剤の生物学的活性濃度を前項に同じく濾紙法によつて測定した。

実験成績は表 9 に示すように, 血清内と緩衝液内の濃度比が 1.66~3.3 を示し, 血清蛋白への吸着性が認められた。

(7) *in vitro* の抗菌作用に及ぼす胃内容物及び腸内容物の影響

健常モルモットの胃及び小腸 (小腸部位全部) を摘出し, 胃内容物は 5 ml, 小腸内容物は 15 ml の生理食塩水を以て充分洗滌し, 該液 1 ml に被検薬剤 0.25 ml を加え, 37°C 30 分作用後の該液中の薬剤活性濃度を濾紙

表 7 *in vitro* の抗菌作用に及ぼす cystein の影響
——cystein 濃度の関係

	培 地 内* cystein 濃 度	最少発育阻止濃度 (mcg/ml)		
		<i>Staphy. aureus</i> (209 P)	<i>E. coli</i> (O-6)	<i>Shigella dysente- riae</i> (B-1)
SD-H	普通寒天 (対照)	0.05	0.05	0.05
	cystein (1/10 M) 加培地	100	100	100
	" (1/20 M)	100	50	50
	" (1/40 M)	10	10	10
	" (1/80 M)	2.5	1	2.5
	" (1/160 M)	2.5	0.25	0.1
	" (1/320 M)	0.5	0.25	0.1

* 培地: 普通寒天 (pH 8.5) 使用

表 6 *in vitro* の抗菌作用に及ぼす cystein 添加の影響と
培地 pH の関係

誘導体	培地の pH	培 地	最少発育阻止濃度 (mcg/ml)		
			<i>Shig. flexneri</i>	<i>Staphy. aureus</i>	<i>E. coli</i> (O-6)
SD-100.2	6.8	普通寒天 (対照)	0.31	0.31	0.31
		cystein (1/160 M) 加培地	1.25	2.5	2.5
	7.5	普通寒天 (対照)	0.31	0.31	0.31
		cystein (1/160 M) 加培地	1.25	2.5	2.5
	8.0	普通寒天 (対照)	0.31	0.31	0.31
		cystein (1/160 M) 加培地	2.5	2.5	2.5
SD-AC	8.5	普通寒天 (対照)	0.31	0.31	0.31
		cystein (1/160 M) 加培地	2.5	2.5	2.5
	9.0	普通寒天 (対照)	0.62	0.31	0.62
		cystein (1/160 M) 加培地	2.5	2.5	5.0
	6.8	普通寒天 (対照)	0.31	0.31	0.31
		cystein (1/20 M) 加培地	10	10	10
"	7.5	普通寒天 (対照)	0.62	0.62	0.62
		cystein (1/20 M) 加培地	10	10	10
	8.0	普通寒天 (対照)	0.62	0.62	0.62
		cystein (1/20 M) 加培地	10	10	10
	8.5	普通寒天 (対照)	0.62	0.62	0.62
		cystein (1/20 M) 加培地	250	250	250
"	9.0	普通寒天 (対照)	0.62	0.31	0.62
		cystein (1/20 M) 加培地	250	250	250

法により測定した。

実験結果は表 10 に示すように, 何れに於ても抗菌力

表 8 赤血球への本誘導体の吸着能

	赤血球	濃度	阻止円の 径 (mm)	上清中の 濃度 (mcg/ml)	赤血球への 吸着率 (%)
SD-AC	ウマ赤血球	50%	25	0.8	20
	"	25	26	0.9	10
	"	12.5	28	1	0
	—	—	28	1	0
SD-100.2	ウマ赤血球	50	22	0.8	20
	"	25	22	0.8	20
	"	12.5	24	1	0
	—	—	24	1	0

表 9 血清蛋白への本誘導体の吸着能

誘 導 体	誘導体の活性濃度 (mcg/ml)			血清内/ 外液 (buffer) 内濃度比
	透析前の 外液濃度 (buffer)	48 時間透析後の		
		外 液 (buffer) 内 濃 度	血 清 内 濃 度	
SD-H	0.5	0.12	0.4	3.3
SD-AC	0.5	0.3	0.5	1.66
SD-100.2	0.5	0.2	0.55	2.75

の低下は殆ど認められなかつた。

(8) *in vitro* の抗菌作用に及ぼす臓器・組織ホモジネートの影響とその不活化の阻止

表 10 *in vitro* の抗菌作用に及ぼす胃液或は腸液の影響

誘導体	薬剤濃度 (mcg/ml)	胃又は腸液と処理 30 分後の活性濃度 (mcg/ml)	
		胃液	腸液
SD-H	0.5	0.5	0.5
SD-AC	0.6	0.5	0.4
SD-100.2	0.3	0.15	0.15
SD-6153	1.5	1.5	1.4

表 11 *in vitro* の抗菌作用は及ぼす臓器ホモジネートの影響

誘導体	薬剤濃度 (mcg/ml)	臓器ホモジネート処理後の活性濃度 (mcg/ml)						
		胃	小腸	大腸	肺	肝	腎	睾丸
SD-H	2	0.5	0.001	0.12	0.001	0.001	0.001	0.24
SD-AC	2	0.66	0.1	0.22	0.004	0.1	0.15	0.46
SD-100.2	2	1.9	0.02	0.4	0.001	0.05	0.001	1.25
SD-6153	2	0.17	0.001	0.13	0.08	0.02	0.05	1.7

表 12 *in vitro* の臓器ホモジネートによる抗菌作用の不活化阻止に関する検討

本誘導体+腎ホモジネート+添加剤*			処置後の活性濃度 (mcg/ml)	
誘導体 (mcg/ml)	腎ホモジネート	添加薬剤	30分処置後	60分処置後
SD-100.2	腎ホモジネート	生食 (対照)	0.01	0.01
" 2.5	"	Antraquinon (2.5 mg/ml)	0.83	0.83
"	"	" (250 mcg/ml)	0.83	0.83
"	"	" (25 mcg/ml)	0.83	0.5
"	"	" (2.5 mcg/ml)	0.6	0.13
"	"	Vitamine K ₃ (25 mg/ml)	0.83	0.75
"	"	" (2.5 mg/ml)	0.83	0.2

* 腎ホモジネート (100 mg/ml) + Antraquinon 又は + 誘導体 (20 mcg/ml) (1 ml)
 Vitamine K₃ (SD-100.2) (0.5 ml) (0.5 ml)

誘導体	誘導体濃度 (mcg/ml)	30 分後の活性濃度 (mcg/ml)	
		処置後 (Antraquinon 無添加)*	処置後 (Antraquinon 添加)*
SD-H	5	0.001	0.006
SD-AC	5	0.06	0.2
SD-100.2	5	0.7	1
SD-6153	6.25	0.5	1.1

* 腎ホモジネート (100 mg/ml) + 誘導体 + 生食 (1 ml) (0.5 ml) (0.5 ml)

** 腎ホモジネート (100 mg/ml) + 誘導体 + Antraquinon (1 ml) (0.5 ml) (0.5 ml)

健常モルモットの各臓器を描出し、ガラス・ホモジナイザーで次の濃度になるように作製した。

胃 (9 ml/g), 小腸 (9 ml/g), 大腸 (10 ml/g), 肝臓 (9 ml/g), 肺 (9 ml/g), 腎 (4.5 ml/g), 睾丸 (10 ml/g)。

次いで各臓器ホモジネート (1 ml) と薬液 (0.25 ml) を試験管内で混合し、37°C 30 分作用後に於ける該液中の薬剤活性濃度を濾紙法により測定した。

実験結果は表 11 にみられる如くで、抗菌作用の不活化能の強いものは、腎、小腸、肺、肝で、次いで胃、大腸、睾丸の順に軽微となり、また誘導体の種類によつても不活化され易いものと比較的不活化され難いものとがみられた。

次にモルモット腎ホモジネート (100 mg/ml) に An-

traquinon 或は Vitamin K₃ を 0.5 ml (100 mcg/ml) 加え、10 分後に薬剤 0.5 ml を加え、37°C 30 分間作用後の該液中の抗菌活性を測定した。実験成績は表 12 に示すように Antraquinon または V-K₃ の添加によつて抗菌活性の低下が可成り阻止されることが分つた。

(9) 摘出腸管内に於ける抗菌活性の低下とその不活化阻止

健常モルモット小腸を摘出し、生理食塩水が数回洗滌、約 3 cm の腸片を作製し一方の腸管端を結紮し、腸管内に薬剤を注入、次いで一方の腸管の端も結紮し 37°C 30 分作用せしめた後、腸管内液の抗菌力を濾紙法により測定した。一方連続腸片について予め Antraquinon 10 mcg/ml 液で充分洗滌且つ該液中に 10 分間作用せしめた後、薬剤を注入し同様にして処理した腸管内の薬剤の抗菌活性を比較した。実験成績は表 13 に示すように本誘導体の抗菌活性は腸管内で著しく不活化するが、Antraquinon による腸管の前処理により可成り抗菌活性の低下が抑制されることを示している。

(10) マウスに対する急性毒性

本誘導体のマウスに対する急性毒性を検討した。本誘導体中我々は先に²⁾ SD-H 及び SD-AC のマウスに対する毒性について報告しているので、*in vitro* の抗菌試験に於て力価

の秀れていた SD-100.2, SD-1312, SD-1512 及び SD-1212 について検討した。実験成績は表 14 に示すように特に SD-100.2 の毒性は軽微で、経口投与による LD₅₀ は 2,690 mg/kg であった。

(11) 本誘導体のマウスに対する感染防禦効果

体重 10 g の雄性マウスに本誘導体を 20~160 mg/kg の割合で経口投与し、30 分後に菌感染（溶連菌、大腸菌、好塩菌、*Klebsiella pneumoniae*）を行ない、薬剤投与によるマウスの感染死防禦効果を判定した。

実験成績は表 15~17 に示す如くであつた。即ち溶連菌感染死に対する防禦効果を、本誘導体の ED₅₀ から比較すると、SD-100.2 では 40~80 mg/kg で最も優れ、対照として用いた ACM の 80~160 mg/kg を上回る。更に大腸菌感染に対しても 20 mg/kg、病原性好塩菌に対しても 40~80 mg/kg を示し、これらの値は SD-AC, SD-1212 の ED₅₀ を凌駕するのみならず、ACM のそれに劣らない。而かも本誘導体を先に述べた Antraquinon 或は KNO₃ と併用投与する場合は、一般に感染防禦効

果がより増大されるという結果を示している。

(12) 本誘導体投与後の血中或は尿中への吸収或は排

表 15 新規フラン誘導体の感染防禦効果
マウスの溶連菌感染死防禦効果

誘 導 体	生存数/例数				
	経口投与量 (mg/kg)				ED ₅₀ (mg/kg)
	320	160	80	40	
SD-100.2	10/12	7/12	3/12	3/12	80~160
SD-100.2* (Antraquinon 1 mg KNO ₃ 5 mg)	7/8	5/8	4/8	3/8	80
SD-AC	7/8	5/8	3/8	1/8	80~160
SD-AC* (Antraquinon 1 mg KNO ₃ 5 mg)	4/4	3/4	2/4	0/4	80
SD-1212	2/4	1/4	0/4	0/4	320
ACM	4/4	4/4	0/4	0/4	80~160

註：1) 菌感染は *Streptococcus pyogenes*, group A type 6, S-43-M の Todd-Hewitt broth 24 時間培養菌の 10⁻⁸ 0.5 ml を腹腔内に行なう。薬剤は菌感染 30 分前に経口投与す。

2)* Antraquinon 1 mg 及び KNO₃ 5 mg をフラン誘導体の経口投与と同時にマウス 1 匹当りに投与す。

3) 薬剤無処置、菌感染対照は 10 例中全例死亡。

表 16 新規フラン誘導体の感染防禦効果
マウスの大腸菌感染死防禦効果

誘 導 体	生存数/例数					ED ₅₀ (mg/kg)
	経口投与量 (mg/kg)					
	320	160	80	40	20	
SD-100.2	4/4	4/4	3/4	3/4	2/4	20
SD-100.2* (AQ. KNO ₃) 100 mcg)	4/4	4/4	3/4	3/4	1/4	20~40
SD-1212	4/4	4/4	4/4	3/4	2/4	20
SD-1212* (AQ. KNO ₃) 100 mcg)	4/4	4/4	3/4	2/4	1/4	40
ACM	4/4	3/4	2/4	1/4	1/4	80

註：1) 菌感染は *E. coli* (O-55) の Heart-infusion broth 24 時間培養の 10⁻² 0.5 ml を腹腔内に注射、薬剤処置は菌感染 30 分前に経口投与す。

2) * は Antraquinon 及び KNO₃ の 100 mcg をフラン誘導体と同時にマウス 1 匹当りに投与す。

3) 薬剤無処置の菌感染対照マウスは 10 例中全例死亡す。

表 13 腸管内に於ける抗菌活性の低下とその不活化阻止に関する検討

誘 導 体	薬 剤 濃 度 (mcg/ml)	処理 30 分の活性濃度 (mcg/ml)	
		腸管（無処置 対照）内活性 濃度	腸管（Antraquinon 処理）内活性 濃度
SD-H	20	0.6	3
SD-AC	20	2	5
SD-100.2	20	2.4	3
SD-6153	25	5	5
SD-AC	5	0.04	—
SD-100.2	10	0.13	—
SD-6153	6.25	0.2	—

表 14 マウスに対する急性毒性（経口投与）

経口投与量 (マウス当り)	死亡数/例数			
	SD-100.2*	SD-1312*	SD-1512*	SD-1212**
32 mg	5/5	5/5	—	5/5
16 "	1/5	5/5	5/5	4/5
8 "	1/5	5/5	4/5	2/5
4 "	0/5	3/5	1/5	1/5
2 "	0/5	2/5	0/5	0/5
1 "	0/5	1/5	0/5	—
LD ₅₀ per mouse	26.9 mg	3.1 mg	6.2 mg	8.15 mg
LD ₅₀ per kg	2,690 mg/kg	310 mg/kg	620 mg/kg	543.3 mg/kg

註：* 10 g マウス使用

** 15 g マウス使用

図1 本誘導体(SD-100.2) 経口投与後(人体)の血中濃度

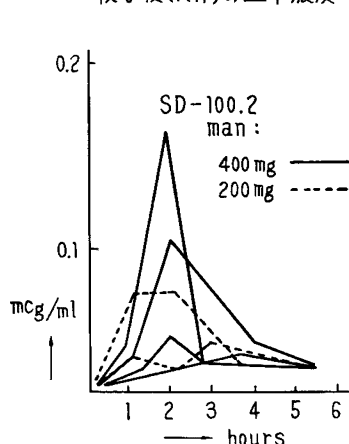
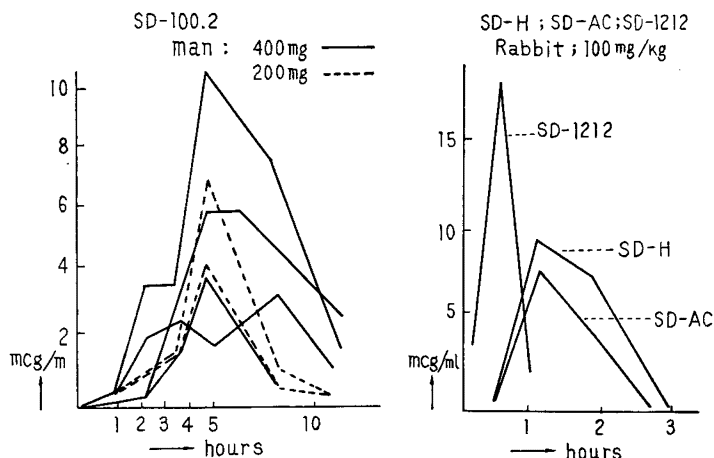


図2 本誘導体経口投与後の尿中濃度



マウスに 6~60 mg/kg の割合で経口投与後も、血清或は尿中に表に示すような活性濃度が証明された。

次に SD-100.2 を主として行なつた人体に経口投与後の血清或は尿中に出現する活性濃度について検討した成績は図1及び図2に示す通りであつた。供試剤は粉末、トローチ(1錠中 50 mg 含有)、及びカプセル(200 mg 含有)によつた。投薬後血清或は尿について経時的に検べた結果、血清中には比較的低濃度ではあるが、1~6 時間に亘つて 0.1~0.01 mcg/ml の活性濃度が検出された。尿中には 3~4 時間をピークとして 1~8 時間に亘つて可成りの活性濃度に於て検出された。

但し動物実験及び人体投与例に於て Antraquinon 或は硝酸カリの併用による顕著な差異は見られなかつた。

総括並に考按

先に我々は 1,2,4-triazine 核を有する新規ニトロフラン誘導体の 2, 3 について *in vitro* の抗菌力を比較し、従来のフラン系剤のそれを遙に凌ぐのみでなく抗生剤の何れにも優る広汎な抗菌スペクトルと抗菌乃至殺菌作用を有することを報告した^{1~4)}。

今回はその後富山化学研究部に於て作られた数十種の誘導体中、特に *in vitro* で抗菌力の優れた十種余りの誘導体について抗菌作用を検討すると共に、その抗菌作用に及ぼす諸物質の影響を検討した。

実験成績は本文中に示したように、本誘導体は広くグラム陽・陰性の球・桿菌に強力な抗菌作用を示すのみならず、真菌類にも或る程度の抗菌作用を示した⁵⁾。中でも SD-100.2: 3-di (hydroxy methyl) amino-6 (5-nitrofuryl vinyl)-1,2,4-triazine の抗菌力が優れていた。

先ずこれら誘導体の血液、胆汁或は desoxychol 酸等による抗菌力の阻害について検討したが、これらの添加

による抗菌力の低下は 1/2~1/5 程度に認められる場合があるが、左程著しくはない。次に SH-系剤による阻害をみるため、SD-H 及び SD-AC について cystein, glutathion, cystin, チオ硫酸ソーダ添加による影響を検べたが、cystein 及び glutathion による抗菌力の低下が可成り顕著であつた。この事実は他のフラン系剤についても指摘されている⁷⁾ 所で、本誘導体の抗菌機作の 1 つが SH-奪取に関連していることを示唆するものであろう。更に cystein 添加による本誘導体の抗菌作用が培地 pH によつて如何なる影響を受けるか、また添加 cystein 濃度と如何なる関係にあるかを検討した所、培地内 pH がアルカリ側 (pH 8.5~9.0) に於て抗菌作用の低下が著明であり、また添加 cystein 濃度が 1/20 M 濃度以上であると抗菌作用に対する阻害が特に著しくなる事実が分つた。

本誘導体の赤血球に対する吸着能について検べた所、認む可き影響なく、血清蛋白への吸着能をセロファン濾法⁸⁾ によつて検べた所、蛋白への吸着が可成り認められた。

次に本誘導体の体液或は諸臓器組織による影響をみるため検討した結果、胃液或は腸内容液によつて抗菌力は影響を受けないが、種々な臓器組織のホモジネートによつて抗菌作用の不活化が認められた。これについては先に ROGERS⁹⁾ ら (1956) が Furazolidon が臓器組織片によつて容易に不活化される事実を指摘している所であるが、本誘導体に於ても臓器ホモジネートと *in vitro* で作用せしめることにより抗菌活性の低下が認められた。この不活化の機序を検討し併せて体内に於ける不活化阻止を計る目的でキノン誘導体 (antraquinon) 及び硫酸カリで臓器ホモジネートを処置することにより、抗菌活性の低下が阻止されないと考え検討した所、*in*

in vitro の実験では或る程度抗菌活性の低下を阻止し得ることが実証された。

供試誘導体中、特に抗菌力その他からみて優秀と考えられる数種の誘導体の毒性をマウスについて検討した所、SD-100.2 の経口投与による LD_{50} は 2,690 mg/kg で最も少く、次いで SD-1512, SD-1212 の順であつた。

次いで本誘導体のマウスに対する感染防禦効果を ACM を対照において比較した。即ち溶連菌、大腸菌或は病原性好塩菌感染に対する本誘導体の感染防禦効果を ED_{50} から推察すると、SD-100.2 の防禦効果が最も優れ、ACM のそれと同等若しくは凌駕し得る結果が示された。

最後に本誘導体投与後、血中或は尿中に出現する活性濃度について動物(ウサギ・マウス)及び人体例について検討したが、供試剤の中では SD-100.2 が血清中或は尿中に認められる活性濃度が高く且つ長時間持続することが認められた。

以上我々は先に報告した 3-amino-6 (5'-nitrofuryl vinyl) triazine (1,2,4) hydrochloride 並に 3-acetyl-amino-6(5'-nitrofuryl vinyl) triazine (1,2,4) に関する基礎実験報告¹⁻⁴⁾に次いで、1,2,4-triazine 核を有する新規ニトロフラン誘導体の抗菌作用、抗菌機作並にその抗菌作用に及ぼす諸因子の影響等にないて検討したものであるが、今回の供試誘導体の中では、SD-100.2 : 3-di (hydroxy methyl) amino-6 (5'-nitrofuryl vinyl)-1,2,4-triazine が種々な観点からみて最も優れていることが分つた。

結 論

1. 1,2,4-triazine 核を有する新規ニトロフラン誘導体の *in vitro* のグラム陽・陰性の球・桿菌に対する抗菌力は極めて優れており、就中 3-di (hydroxy methyl) amino-6(5'-nitrofuryl vinyl)-1,2,4-triazine の抗菌力が優れている。

2. 本誘導体は血液添加によつて抗菌力に軽度の低下をみるが、その程度は軽微である。

3. 本誘導体の胆汁酸或は desoxychol 酸添加による抗菌力の低下は軽度である。

4. 本誘導体は SH-系剤、就中 cystein 或は glutathion の添加により抗菌力の低下をみる。特に培地のアルカリ側に於てこの阻害が顕著であり、培地内の cystein 量について言えば、培地内濃度にして 1/20 M 以上では著しく抗菌活性が低下する。

5. 本誘導体の *in vitro* に於て赤血球に吸着される率は極めて少い。

6. 本誘導体は血清蛋白に比較的吸着され易いように思われる。

7. 本誘導体は胃液及び腸液により抗菌力に影響を受けないが、臓器ホモジネートにより *in vitro* で可成りの活性低下をみる。

8. 本誘導体の *in vitro* に於ける臓器ホモジネートによる活性の低下は、Antraquinon 及び硝酸カリの処理により可成り抑制される。

9. 本誘導体はモルモットの摘出腸管内に於て活性を低下するが、Antraquinon の処理により抗菌活性の低下が或る程度抑制される。

10. 本誘導体のマウスに対する毒性は比較的軽度で、特に 3-di (hydroxy methyl) amino-6 (5'-nitrofuryl vinyl)-1,2,4-triazine のマウスに対する経口投与による LD_{50} は 2,690 mg/kg で毒性は極めて低い。

11. マウスに対する溶連菌、大腸菌及び病原性好塩菌による感染防禦効果を検討した所、3-di (hydroxy methyl) amino-6(5'-nitrofuryl vinyl)-1,2,4-triazine の防禦効果が最も優れ、ACM のそれに比敵し得る。

12. 本誘導体投与後の血中、尿中並に胆汁中に出現する活性濃度について検討したが、3-di (hydroxy methyl) amino-6(5'-nitrofuryl vinyl)-1,2,4-triazine は、実験動物及び人体例に於て可成り投与後長時間に亘り検出され得た。

主 要 文 献

- 1) 木村義民, 甲斐原守夫: 1,2,4-トリアチン核を有する新規ニトロフラン誘導体に関する基礎的研究(第1報)強力な抗菌作用とその生物学的意義. 第14回日本薬学会大会講演 21, July 1961.
- 2) 木村義民, 甲斐原守夫, 他: 1,2,4-triazine 核を有する新規ニトロフラン誘導体に関する基礎的研究(第1報). Chemotherapy 10 (1), 68~74, 1962.
- 3) 児玉 寛, 高井 明, 才川 勇, 前田豊男, 高道郁子: 1,2,4-トリアチン誘導体の合成研究(第1報) Bis-(5-nitrofurfurylidene)-acetone guanyl hydrazone およびその類似化合物の閉環及び熱分解反応. 第14回日本薬学会大会講演 20, July 1961.
- 4) 木村義民, 甲斐原守夫, 高橋昌己: 1,2,4-triazine 核を有する新規ニトロフラン誘導体に関する研究(第2報). 日本伝染病学会東日本支部例会, 1961.
- 5) 新井義夫, 木村義民: 濾紙法による体液内微量活性濃度の測定法. 日本化学療法学会東日本支部総会, 11 月, 1961.
- 6) 宮崎順一, 児玉 寛, 甲斐原守夫: 新規ニトロフラン誘導体の外用薬としての基礎的研究(第1報). 第15回日本薬学会大会, 昭 37.4.
- 7) 根岸 清, 坂本行男, 坂本成男, 平井正晴: フラン誘導体の作用機作, 特に各種薬品との関係について. 総合医学 9(8), 436, 1952.
- 8) ROGERS, G. S., BELOFF, G. B., PAUL, M. F., YURCHENCO, J. A. & GENER, G.: Furazolidone, a new antimicrobial Nitrofurane. Antibiotics & Chemotherapy 6, 231~242, 1956.