ニトロフラゾン に関する研究紹介(續)

On the Nitrofurazon-Problems

日本醫科大學教授

八 田 貞 義

Hatta Sadayoshi

VI. 毒 性

(1) 急性中毒量と病理學的所見

NFの急性中毒量については、Doddは経口投與(マウス)による LD_{50} は 460~670mg/kg, Dowing はマウスの経口投與による LD_{50} は 580mg/kg, 皮下注射では 0.3g/kg, ラットの経口投與では 590mg/kg, 皮下では 0.3g/kg と述べている。しかし國內の報告にはかなり區々な結果がみられたので、まずこの點について検討を加えた。

NF を 10% アラビヤゴム浮游液とし、マウス(體重10g換算)に経口投與した場合の、致死量は 5mg, 耐量は 4mg である。腹腔内注射による致死量は NF が難溶性 (1:4200) のため加熱して mg/cc に溶解し最大量 0.5mg を投與したが、この範囲内での毒性は認められなかった。完全致死量 (10mg) 投與により斃死したマウスの肉眼的所見では肺、肝、腎、脾などの各臓器に特記すべき著變は認めなかったが、組織病理學的には肝及び腎に著變が認められ、これらの上皮細胞には顆粒狀、滴狀變性、空胞性變性及び脂肪變性がみられた。又肝臓グリソン氏皮鞘には圓型細胞浸潤を中等度に認めるものがあり、實質細胞の變性々變化がみられた。また肺には軽度ではあるが出血巢がみられ循環障礙も觀察された。

(2) 慢性中毒量と病理學的所見

急性中毒量以下の量でも長期にわたり投與すると藥劑は一定の臓器乃至組織に固着して生體に影響を及ぼして来る。したがつてわれらの提唱する藥物衛生の上からも長期服用に伴う慢性中毒現象の事實を追究する必要がある。

NF を致死量 (prokg 0.5g) の $1/2$, $1/3$, $1/5$, $1/10$, $1/25$, $1/50$, $1/100$ 及び $1/500$ 量を家兎及びラットに90日間連續投與し、この間一定日數ごとに撲殺(斃死したものも含めて)し、これの病理所見について觀察した。この結果(表9参照), NF は供試動物により病理學的にみた毒性に幾分の差異がみられたが、致死量 (pro kg 0.5g) の $1/10$ 量以上では長期連續投與により慢性中毒が、肝、腎、心筋などの實質細胞の變性或は肺の水腫及び出血等の循環障礙となつてあらわれ、それは肝臓に於て著明である。しかし肝臓に對する毒性は比較的大量を投與した場合にだけ認められ、致死量の $1/10$ 量以下の場合は30日間連續投與では全く著變を認めない。たとし60日間投與に及ぶと致死量の $1/25$ 量投與に至るまで特異的に腎臓に變性壞死障礙が觀察されるようになり更に 90 日間に至ると $1/500$ 量投與でも輕微な病變がみられるようになった。したがつて NF は長期投與により徐々に蓄積作用を現わし慢性中毒症の發現をみるようになる。

第9表 NF の長期投與がラットの發育に及ぼす影響並に病理所見

區 分	ラ ッ ト				病 理 學 的 所 見
	供 試 動 物		肉 眼 的 所 見		
	病 理 所 見				
	人體一回 投與量 (50kg)	人體投與 換算總量 (50kg)			
第一 群	致 死 量 (Pro kg 0.5g) 1/2 量 投 與	12.5(g)	87.5(g)	連續5〜7日間投與で斃死 體重は約20g減少した	5〜7日 間投與 強度なる肝臓、腎臓、心筋等の實質 細胞の變性並びに肺出血等の循環 障礙

第二群	致死量 $\frac{1}{3}$ 量投與	8.3	99.6	初めは體重は増加したが (4~6日)後元氣消退、投 與9~12日で全頭斃死した	9~12日 間投與	實質細胞の變性並びに循環障碍
第三群	致死量 $\frac{1}{5}$ 量投與	5.0	150.0	肉眼的には何等の變化を 認めず、體重は日増に増 加し健常な發育を示した	30日間 投與	軽度なる肝臓、腎臓、心筋等の實質 細胞及び肺水腫等の循環障碍
第四群	致死量 $\frac{1}{10}$ 量投與	2.5	225.5	肉眼的には何等の變化を 認めず、體重は日増に増 加し健常な發育を示した	30日間 投與 60~90日 間投與	肝臓、腎臓、心筋、肺臓等に何等 のみるべき變化を認めない 腎臓に顯著な變性壞死性障碍が認 められる
第五群	致死量 $\frac{1}{25}$ 量投與	1.0	90.0	肉眼的には何等の變化を 認めず、體重は日増に増 加し健常な發育を示した	30日間 投與 60~90日 間投與	肝臓、腎臓、心筋、肺臓等には何 等のみるべき變化を認めない 腎臓の Malpighi 小體の變性及び 病變が中等度に認められる
第六群	致死量 $\frac{1}{50}$ 量投與	0.5	45.0	肉眼的には何等の變化を 認めず、體重は日増に増 加し健常な發育を示した	30日間 投與 60~90日 間投與	肝臓、腎臓、心筋、肺臓等に何等 のみるべき變化を認めない 腎臓 Bowman 氏囊外葉上皮の變 性剝離及び細尿管の石灰化竈がみ られる
第七群	致死量 $\frac{1}{100}$ 量投與	0.25	22.5	肉眼的には何等の變化を 認めず、體重は日増に増 加し健常な發育を示した	30日間 投與 60~90日 間投與	肝臓、腎臓、心筋、肺臓等には何 等のみるべき變化を認めない 腎臓の變性壞死性障碍が認められる
第八群	致死量 $\frac{1}{500}$ 量投與	0.05	4.5	肉眼的には何等の變化を 認めず、體重は日増に増 加し健常な發育を示した	30日間 投與 90日間 投與	肝臓、腎臓、心筋、肺臓等には何 等のみるべき變化を認めない 時として腎臓に軽度ながら幾分の 變性壞死性障碍が認められる
第九群	對 照			肉眼的には何等の變化を 認めず、體重は日増に増 加し健常な發育を示した	30~90日 後觀察	肝臓、腎臓、心筋、肺臓等の各臓 器に對して見るべき變化を認めな い

VII. NF による食品の新鮮保持に ついて

1) 飲食物に添加した場合の効果

食品の防腐、防霉劑は生體に對して無害であり、飲食品或は嗜好品としての價值を損耗させず、且つ細菌學的純性を保持することが必須事項である。NF は上の基礎的實驗の結果からこの種の目的をほぼ満足するにたることを知つたので、まず氷菓飲食品、生菓子類等に對してこれの防腐劑としての價值について検討を加えてみた。すなわち氷菓飲食品の應用には氷菓原料である澱粉、甘味劑等を加熱溶解させ、これを約 60°C 前後まで放冷した後、3 等分し、これに豫め熱水或は水に溶解させた NF 或は次亞鹽素酸ソーダを各別に加え、別に藥物を加えない對照との三通りのものをつくり、出來上りアイスキャンデーの融解水 1cc 中の細菌數(生菌數)について檢べた。

表10の如く、NF は24時間後に於ても良く菌の増殖を阻止するが、次亞鹽素酸ソーダはNFに比べてその阻止力は弱く特に牛乳などの蛋白を加えた時は著しくその効力は減損し、芽胞菌やそのほか次亞鹽素酸ソーダに抵抗性の強い菌の復活現象をみるようになる。したがつて NF は仕込と同時に加えて充分溶解するまで加熱すれば温度係數と殺菌作用とが相加して冷菓製造原料中の細菌數は急速に減じ、また二次汚染菌に對しても期待される効果が得られるであろう。なお實地應用上には5万分1の濃度に添加することが望まれる。

生菓子類の對照としては、きんつば、かのこと、どら焼、水羊羹及び六方焼など5種類について試みた。まず製造前日に原料である晒あん、つぶしあん等には甘味劑(サツカリン、蜂蜜)と共にNFを3万分の1濃度となるように加え、一方 NF を加えない對照とに分けて煮込んだ。これを翌

第 10 表 水果原液添加時の成績

採取時間(時)		調製終了時	1	3	24
区 分					
濃粉添加	添加剤を含まないもの……………	2.100	2.600	2.100	5.800
	NF 5 萬分の 1 含有……………	530	470	400	210
	次亜鹽素酸ソーダ (0.1ppm) ……	450	310	250	410
牛濃乳粉及添び加	添加剤を含まないもの……………	420×10^3	1.560×10^3	$1,810 \times 10^3$	340×10^5
	NF 5 萬分の 1 含有……………	371×10^3	256×10^3	211×10^3	840×10^4
	次亜鹽素酸ソーダ (0.1ppm)	314×10^3	432×10^3	258×10^3	151×10^5

第 11 表 生菓子添加時の成績

種類 経過 日数	きんつば		水羊羹		かのこ		ど ら 焼				六 方 焼			
	N.F 入 対 照		N.F 入 対 照		N.F 入 対 照		N.F 入		対 照		N.F 入		対 照	
	外皮	餡	外皮	餡	外皮	餡	外皮	餡	外皮	餡	外皮	餡	外皮	餡
1	正常 41×10^2	正常 23×10^3	正常 4×10^3	正常 13×10^4	正常 21×10^3 (0)	正常 6×10^4 (280)	正常 25×10^3 (0)	正常 31×10^3	正常 135×10^3 (90)	正常 145×10^3	正常 18×10^2	正常 6×10^2	正常 2×10^3	正常 4×10^3
2	正常 2×10^4	正常 600×10^4	正常 58×10^4	甚だしき腐敗臭 $1,076 \times 10^4$	微かな異臭 108×10^4	腐敗臭を有す 149×10^4	正常 81×10^4	正常 107×10^4	幾分粘稠性異臭 456×10^4	微かな異臭 235×10^4	正常 3×10^3	正常 2×10^3	正常 60×10^4	正常 87×10^4
3	正常 22×10^4	腐敗臭 $15,800 \times 10^4$	微かな異臭 $2,900 \times 10^4$	腐敗著明 $32,000 \times 10^4$	腐敗臭を有す $1,290 \times 10^4$	完全腐敗 $15,900 \times 10^4$	正常 184×10^4	正常 204×10^4	吸濕粘稠性腐敗臭有 $2,280 \times 10^4$	腐敗臭 $7,650 \times 10^4$	正常 12×10^3	正常 13×10^3	幾分臭あり 156×10^4	腐敗臭感す 765×10^4
4	微かな腐敗臭 600×10^4	完全腐敗 $51,600 \times 10^4$	腐敗著明 $29,000 \times 10^4$	完全腐敗 $61,700 \times 10^4$	完全腐敗 $11,300 \times 10^4$	問題外 ∞	腐敗臭粘稠性 700×10^4	腐敗臭 460×10^4	完全腐敗 $10,600 \times 10^4$	完全腐敗 $29,000 \times 10^4$	正常 24×10^3	正常 84×10^4	腐敗臭 $1,660 \times 10^4$	腐敗臭 $6,000 \times 10^4$
5	腐敗著明 $21,400 \times 10^4$	問題外 ∞	完全腐敗 $53,00 \times 10^4$	問題外 ∞	問題外 ∞		問題外 ∞	問題外 ∞	問題外 ∞	問題外 ∞	微かな腐敗臭 700×10^4	腐敗臭感す 460×10^4	問題外 ∞	問題外 ∞

朝加工して生菓みに製造後、これを30℃と10℃とに調節した恒温器内に放置し、毎日これの細菌数を plate 法により算定し同時に外觀、臭氣、味覺などの官能試験を施した。

生菓みに一定量の NF を添加すると明かに防腐効果を發揮する。しかしこれは作用温度條件（環境温度）によつて新鮮度の保持状態を異にする。即ち NF 添加キンツバ、及び水羊羹は對照に比べて 30℃ 放置で1日間、10℃ では2日間（水羊羹は1日）の腐敗防止を延長した。どら焼、六方焼等の比較的加熱操作の加えられているものは結果が良好で、3~4 日(10℃)の延長は可能である(表11参照)。すなわち NFは冷

菓類には5 萬分の1濃度に、生菓子類には3 萬分の1濃度に添加することにより、これらの食品の新鮮度を保持し得られる。

(2) 牛乳を試験基體とせる場合の NF の防腐効果

牛乳の如き栄養豊富なものを試験基體とした場合 NF の防腐効果が如何に發揮されるかを明かにすることは、新しい食品分野に應用する上の貴重な資料となるのでこの點について、細菌衛生學的な立場から検討を加えた。牛乳を基體培地として赤痢菌、腸チフス菌、大腸菌、葡萄球菌等の各種病原菌に對する力價をみると NFは牛乳中に於てもこれらの菌の發育を2.5~

10mg%の稀釋濃度で完全に抑制した。そこで牛乳にNFを添加し新鮮の保持の状態をNF1万分の15, 万分の1, 10万分の1及び50万分の1濃度に加えたものとNFを全く加えないものとに分けて比較してみた。これは15°C(搾乳後40時間経過した乳を用いた)と37°C(搾乳後3時間を経過した新鮮乳)とに別々に保存し、腐敗の進行の状態を菌数の計算とpH測定をもつて追究した。その結果、NFの1万, 5万, 及び10万分の1濃度に加えたものでは明かに菌の増殖を抑制したが、50万分の1濃度加ではその効果は認められなかった。しかし48時間後になると大體みな腐敗して菌数算定は不能となりpHも6.2のものが6.0~4.8と低下した。NFの牛乳添加はこれの腐敗の防止は出来ないが新鮮度の保持にはある程度役立つものであることが推察出来る(表12参照)。

第12表 牛乳の腐敗に及ぼすN.Fの影響

N.F 稀釋 算定 時間	10	50	100	500	對照
1時間	302×10^6	295×10^6	238×10^6	258×10^6	390×10^6
6 "	270×10^6	116×10^7	479×10^7	92×10^8	121×10^8
24 "	390×10^7	280×10^7	280×10^7	76×10^9	98×10^9
48 "	∞	∞	∞	∞	∞

註 放置温度 (15°C)

數値 $N \times 1000$ が實測値を示す

(3) 蛋白煉製品に對する防腐効果

NFには牛乳の如き蛋白性物質に対しても防腐効果が期待出来たので、更に蛋白煉製品であるかまぼこ、はんぺんなどの水産食品及びこの加工品の新鮮度保持について檢べた。

檢體は4種類よりなつており、かまぼこ原料は、きぐち35%。しろぐち35%。りす30%その他原料1貫目につき、鹽約25匁、澱粉120匁、味の素5匁、砂糖300匁を含有している。この原料に對してNFを5万分の1, 3万分の1及び2万分の1量に加えて作つたかまぼこ及びNFを加えずに作つたかまぼこについて行つた。これらの檢體を恒温(30°C)恒濕(80%)器肉に納めて一定時間毎に官能試験を行う一方、細菌及び化學的基礎實驗を試みた。

NF添加かまぼこは明かにNFを添加しない無處置のものに比し、ネト發生及び腐敗が遅延し、NFが2万分の1~5万分の1濃度に煉込の場合は製造2日目迄は防腐が可能で、この期間中は檢體表面のネト或は糸狀菌の發生は認めない。しかし生菌數は日數の経過と共に増加している。3日目になると徐々に腐敗は進行し僅かにネトの發生及び點在的に *Aspergillus*, *Penicillium* などの糸狀菌及び枯草菌、馬鈴薯菌などの分裂菌の發育がみられた。更に檢體を表層部と内部とに分けて生菌數を調査してみると兩者の間にかなりの差異がみられた。

第13表 檢出生菌數(その1)

日數	添加量	(A) N.F ¹ /20,000 含有	(B) N.F ¹ /30,000 含有	(C) N.F ¹ /50,000 含有	(D) 對照(N.F含有せず)
第一日		正 常 26×10	正 常 25×10	正 常 29×10	正 常 18×10^2
第二日		著變を認めず 52×10^3	著變を認めず 66×10^3	著變を認めず 80×10^3	腐敗臭は顯著表層部に無数の細菌(<i>Bac subtilis</i> , <i>Bac mesentericus</i> 等)及び糸狀菌(<i>Penicillium</i> 等)が發生し表層部内部共に指壓により崩壊し弾力性はない、腐敗顯著である 26×10^5
第三日		弾力性を有し腐敗臭はないが表層部に糸狀菌(<i>Aspergillus</i>)が點在的に發育しネトの產生もみられた 内部には著變なし 表層部 21×10^6 内部 13×10^5	腐敗臭は感知されず、弾力性を有し、ネト及び糸狀菌(<i>Penicillium</i> , <i>Fun-illium Fungi hyphomycetales</i>), の發生をみる 内部に著變なし 表層部 11×10^7 内部 29×10^6	弾力性はあるが點在的にネト及び糸狀菌(<i>Penicillium</i> 等)の發生を見た腐敗臭はない 内部における著變はみられない 表層部 83×10^7 内部 11×10^7	問題外 表層部 19×10^8 内部 87×10^7

第 4 日	幾分腐敗臭を有するが指 壓により表層部内部共に 弾力性を有す 表面のネット産生並に糸状 菌發育の増多がみられた 表層部 32×10^7 内部 18×10^6	弾力性はやゝ減じネット及 び糸状菌の増加を認め腐 敗臭を有す 表層部 114×10^7 内部 70×10^6	腐敗臭を有し弾力性減じ ネット及び糸状菌の増多を 認める 表層部 60×10^8 内部 28×10^8
-------	--	--	---

第 13 表 酸度及びアミノ態窒素量 (その 2)

<div> <div>試験項目</div> <div>N.F 含有率</div> <div>経過日数</div> </div>	酸 度				ア ミ ノ 態 窒 素			
	$1/20,000$	$1/30,000$	$1/50,000$	對 照	$1/20,000$	$1/30,000$	$1/50,000$	對 照
第 1 日	2.47	2.36	2.56	2.81	59.9	63.4	64.4	64.9
第 2 日	2.56	2.48	2.98	3.71	60.2	63.8	65.7	65.1
第 3 日	2.66	3.46	4.26	15.83	60.2	63.7	66.0	66.5
第 4 日	8.15	8.79	10.32	24.62	60.0	64.8	66.5	66.2
第 5 日	12.17	12.12	16.59	31.41	60.8	65.1	66.5	66.6
第 6 日	21.80	25.26	33.07	—	—	—	—	—

註 1. 酸度とは検體 10g より得た水浸液を中和するに要した N/2 KOH 液の c.c. 数を示す

2. アミノ態窒素欄の数字は検體 100g 中の mg 数を示す

化学試験としては水素イオン濃度、メチレンブルー(M.B)脱色試験、酸度、アミノ態窒素、アンモニア量等より観察した。検體は経過日数に伴つて一般に酸性に移行し、pH 及び酸度は増加した。この間 NF 添加と無添加のものとでは明瞭な差異が認められ、MB 脱色時間にも影響を與えていた。

上の成績を要約すると NF を含有しない検體は製造 2 日目(翌日)で完全に腐敗したが NF 含有の検體は製造 2 日目で著變なく腐敗感知は 3 日目以後であつた。NF 濃度差による悪化速度は殆んど差異を認め難かつた(表 13 その 1. その 2. 参照)。したがつて、食品の防腐剤としても効果のあることが明かとなつたわけで、この方面の應用に期待がもてる。

IX. む す び

われらはニトロフラゾーンの病原非病原性細菌に對する抗菌像をあきらかにすると共に、外科治療剤としての他に食品防腐剤、傳染性腸内疾患治療薬としての應用價值を確かめるべく、その基礎實驗を In vitro 並に In vivo の兩面について數多くの検討を加えた。その結果ニト

ロフラゾーンは食品防腐剤としての用途は勿論サルファ剤との併用により水溶性を高めると共に抗菌價も増強されるので、赤痢などの腸内限局性疾患に對しても甚だすぐれた治療剤たり得るであろうことを明らかにした。

本研究は文部省科學研究費によつた。

稿を終るに際し本研究を助成された鹽田學長先生並に國立衛生試験所長近藤龍博士に感謝すると共に青山好作氏を始めとする教職員各位の努力を深謝する、なお研究資料は上野製藥製フラスキンを用いた。同社の河西博士等に深謝する。

文 献

- (1) Dodd, M. C., and Stillman, W. B: The in vitro bacteriostatic action of some simple furan derivatives. J.P.E.T., 82. 11~18. 1944.
- (2) Cramer, D.L., and Dodd, M.C.: The mode of action of nitro furan compounds. I. action versus staphylococcus aureus. J. Bact. 51 (3). 293. 1946
- (3) Dodd, M.C.: Chemotherapeutic properties of 5-nitro-2-furaldehyde semicarbazone (Furacin) J.P.E.T., 86. 311~323. 1946.
- (4) 木村: 化学療法の趨向, 藥學研究 20 (2). 1. 1948.

- (5) 木村: ニトロフラン誘導體の抗菌作用, 最新醫學 5(4). 60. 1950.
- (6) 西海技, 吉名, 平城, 八田: セミカルバチット類及び5-ニトロフルフラール誘導體の合成 日本藥劑師協會臨時總會口演 1949.
- (7) 西海技: ニトロフルフロール概説, 藥學研究 20(2). 2. 1948.
- (8) 西海技, 佐々木, 鈴木: 2-(5-ニトロ)フラン, スルホン酸誘導體の合成, 日本藥劑師協會臨時總會口演 1949.
- (9) 關澤, 鮫内, 河田: フラシンの製法研究 (第1報) 藥學研究 20(2). 5. 1948.
- (10) 館: ニトロフラン誘導體のポーラログラフイー, 藥學研究 20(2). 16. 1948.
- (11) 高木, 宇野: 5-ニトロフラン誘導體の分析 藥學研究 20(2). 6. 1948.
- (12) 藤井: ニトロフラゾーンの定性並定量試験法未發表
- (13) 久保, 山邊: ニトロソ化合物の抗菌性に関する研究 (1) 日本藥劑師協會臨時總會口演 1949.
- (14) 藤野, 中田, 西野, 關都: 抗菌性を持つフラン誘導體について, 大阪醫學雜誌 42.10.1950
- (15) 藤野, 高木, 中田, 西野, 中村: 5-Nitro-2-furaldehyde semicarbazone と 5-Nitro-2-furylacrylic acid 誘導體の抗菌力について 日本細菌學雜誌 5(5). 305. 1950.
- (16) 井本: 抗菌性あるフラン誘導體の合成に関する研究(プリント)
- (17) 東, 五井, 西海技: ニトロフルフロール誘導體の抗菌作用. 藥學研究 20(2). 8. 1148.
- (18) 八田, 青山, 丹治: ニトロフラゾーンの抗菌力に関する研究, 衛生試験所報告, 第69號掲載豫定
- (19) 柳澤, 中村: 邦製フラシンの抗酸性菌に対する作用 綜合醫學, 7(17). 33. 1950.
- (20) 鈴木, 中野: 牛乳由来ブドウ球菌の2~3抗菌性物質に対する態度について, 綜合醫學7(18) 33. 1950.
- (21) 小野: フラシン耐性菌に関する研究, ペニシリンその他抗生物質 3(13). 882. 1950.
- (22) 柴田; Furacin の研究, 抗菌物質研究, 2 (12) 152. 1950.
- (23) 木村, 東, 五井, 高橋, 西海技; ニトロフルフロール誘導體の抗菌性, 第7報, ペニシリン, 2(1). 62. 1948.
- (24) 柴田; 新抗菌物質 Furacin に就いて I ペニシリン, 2(1), 60. 1948.
- (25) 増山: 一次元擴散を利用する定量法とその基礎公式, 科學, 17(6). 158. 1947.
- (26) 川上: Methylenblue を標示藥とする重層法に就て, ペニシリン, 1(7), 445. 1948.
- (27) 平野: 迅速重層檢定法, ペニシリン, 2(6). 368 1949.
- (28) 柴田: Furacin の研究, 第3報, ペニシリン, 2(9). 69. 1949.
- (29) 柳田: Penicillin の生物學的新定量法について, ペニシリン. 1(1). 42. 1947.
- (30) Wolinesky. E. Wetzell. V. and Steenken. W: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 70 483. 1949.
- (31) 宮本, 越沼, 柳町, 大谷: スルフォンアミド耐性株に対するニトロフラゾーン (邦製フラシン) の作用, 衛生試験所報告, 第67號, 177 1950.
- (32) 柴田: Furacin の研究 V. Furacin 獲得耐性菌と Furacin の細菌による破壊, ペニシリン. 2(12). 848. 1949.
- (33) 西郡, 小田柿: ニトロフラン誘導體の抗菌作用について, ペニシリン. 2(12). 850 1949.
- (34) 小野: フラシン耐性菌に関する研究, ペニシリンその他抗生物質. 3(13). 882. 1950.
- (35) 柴田: Furacin の研究 (第2報). 抗菌性物質研究. 2(2). 152. 1948.
- (36) 八田, 青山, 丹治: ニトロフラゾーン (邦製フラスキん) とスルフォンアミド劑との協同作用並にその機作について, 東京醫事新誌 66(9). 8. 1949.
- (37) 八田, 青山, 丹治: ニトロフラゾーンの殺菌力と各種スルフォンアミド劑との併用時に於ける殺菌効果について, 實驗治療. 251. 24. 1950.
- (38) 春日: フラシン(ニトロフラゾーン)療法の基礎的研究(第三報). フラシンの作用機作及びフラシンとスルフォンアミド劑との併用効果に関する動物實驗, 日本醫科大學雜誌. 17. (7). 429. 1950.
- (39) 春日: 體液中のフラシンの定量について, 日本醫科大學雜誌. 17(7). 42. 1950.
- (40) John Goodwin. Dowing. Millard, C. Hadson & Marion Lamb: Use of 5-nitro-2-furaldehydesemicarbazone in dermatology. J.A.M.A. 1. 133. 299. 1947.
- (41) 八田, 青山, 丹治, 春日: 病理學的に見たニトロフラゾーンの毒性について, 綜合醫學, 7 (12). 25. 1950.
- (42) 八田, 青山: 化學療法劑の化學構造と臟器新和性並に毒性との關連, 第一報ニトロフラゾーンの急慢性中毒症の病理學的觀察 綜合醫學. 8(4). 7. 1951.
- (43) 相磯, 柳澤, 藤原, 鷺田, 柴田, 松山, 平松池, 赤塚, 佐野, 竹内, 宮木, 佐竹: ニトロフラゾーン(邦製カネフラゾン並にフラスキん)を應用せる日常食品の腐敗防止に関する研究, 腐敗研究報告, 3. 37. 1950.
- (44) 荻生, 本多, 長澤, 山田, 青山, 丹治: 食品の新鮮保持に関する研究, 日本醫科大學雜誌 18(3). 1. 1951.
- (45) 福士, 市販アイスキャンデーの衛生學的研究 第4回日本公衆衛生學會口演. 1950.

- (46) 小林, 高澤, 池村, 横山, 本間, 植木: 市販
フラスキン錠の殺菌性について, 第4回日本
公衆衛生學會口演 1950.
- (47) 大阪府立細菌検査所: フラスキン含有アイス
キャンデー中の細菌検査成績
- (48) 相磯, 柳澤, 藤原, 鷺田, 柴田, 松山, 平松
池, 赤塚, 佐野, 竹内, 宮木, 佐竹: ニトロ
クラゾーン (邦製カネフラゾン並にフラスキ
ン) を應用せる日常食品の腐敗防止に關する
研究. 3.1.1950.
- (49) 照井, 芝崎: 醗酵及び食品に對するフラン誘
導體の應用, 生産と技術, 2(7), 32.1950.
- (50) 宮本, 依田, 中尾, 柳町, 越沼: 食品の新鮮
保持に關する研究(2). 牛乳を試験基體とせる
場合のニトロフラゾーン (邦製フラスキン)
の防腐効果, 日本衛生學雜誌, 4(4), 14. 1950.
- (51) 八田, 青山, 丹治, 林, 中島, 小澤, 藤井,
林, 原田: 食品の新鮮保持に關する研究, ニ
トロフラゾーンの蛋白煉製品に對する防腐効
果について, 日本衛生學雜誌掲載豫定
- (52) 相磯, 鷺田: 水産煉製品の防腐實驗 (フラシ
ンの効果について), 第6回厚生科學會研究總
會口演, 1949
- (53) 相磯, 鷺田: フラシンを使用した水産煉製品
米飯食餌等の防腐實驗, 日本衛生學會總會口
演 1950.
- (54) 相磯, 藤原: フラシンの毒性と飲食物防腐劑
としての價值, 日本衛生學會總會口演 1950.
- (55) 柳澤, 仲村: ニトロフラゾーンに依る食餌の
防腐と細菌性中毒の豫防效果に就て, 第21回
日本衛生學會總會口演 1951.

麥角製劑の効力は新鮮度が大きなファクターです

麥角

日本薬局方

待望の **新鮮な**

輸入は不要です

中村龍は日本で始めて人工接種による
麥角の栽培に成功しました。弊社
農場のライ麥畑で機械化接種システ
ムによる麥角の大量生産を行ってい
ますので輸入はもう不要です

製造 中村龍製藥株式會社
販賣 中村龍商店 東京日本橋本町

麥角流エキス

包裝 25g 500g

麥角注射液 **タキエルゴン**

新鮮な麥角より抽出精製した麥角總アルカロイドの製品
包裝 1cc×10AP 皮下注

麥角末・錠 **タキエルゴン**

近日發賣