

駆虫剤に関する研究 (第15報)

特にナフトールのプロモ誘導体並びに Bephenium 化合物体の
駆虫作用及びその一般薬理作用について

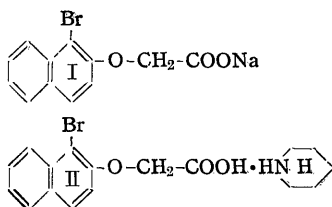
第3編 1-Bromo-2-naphthoxyacetic acid Salts の薬理作用について

金沢大学薬学部薬物学教室(主任 三浦浦孝次教授)
金沢大学寄生虫研究室

大 橋 冨 次

(昭和35年6月15日受付)

著者は前報¹⁾において1-ブromo-2-ナフトルオキシ酢酸 (BNA) のナトリウム塩 (I) (Na-BNA と略記する) 並びに ピペリジン塩 (II) (P-BNA と略記する) のマウス線虫駆除作用について報告した。



殊にこのピペリジン塩は皮下注射適用によつて可成のマウス線虫駆除作用を發揮するので余はこれが臨床的応用に供するの目的をもつて両塩について薬理学的検索を行った。因みにこの BNA 塩の薬理作用については今日迄何らの報告もない。よつて余は BNA 塩類の 1) 蛙についての一般作用, 2) 心臓に対する作用, 3) 血管に対する作用, 4) 家兎血圧及び呼吸に対する作用, 5) 腸管に対する作用, 6) 家兎角膜に対する作用, 7) 赤血球に対する作用, 8) マウスに対する毒性, ガマ線虫駆除作用について検索を行い, その薬理的諸性状を簡明したが, その成績を通覧し特に注目し得る特異的作用を認めることが出来なかつた。しかしながら本品が注射適用による応用研究において参考資料となるものと信じる。よつてここに得たる成績について報告する。

実験成績

1) 蛙についての一般作用:

Studies on Anthelmintics, Part XV. Anthelmintic and Pharmacological Action of Bromonaphthol- and Bephenium-Compounds. 3. Pharmacological Action of 1-Bromo-2-naphthoxyacetic acid Salts. Tomiji Oohashi, Department of pharmacology, College of Pharmacy, University of Kanazawa.

体重 30g 前後のトノサマ蛙の胸部淋巴腔へ被検薬物* (P-BNA) の各種量を注入し惹起する変化を観察した。即ち P-BNA は体重 20g に対し 10mg 投与にて蛙には何らの変化をも与えないが増量して 15mg 投与すれば軽度の薬理作用発現する。しかして更に大量である 20mg を投与すれば蛙は致死するに至る。即ち P-BNA は比較的蛙に対し毒性少なきものと認められる。Table 1 について見る通り本品は概ね鎮静的に作用し四肢の麻痺, 呼吸困難等を催起して蛙を致死せしめる。

Table 1

Weight & sex of frog (g)	Dosage pro 20g (mg)	Symptom
23 ♀	10	殆んど影響なし
29 ♂	15	薬物投与後20分にして全身の不活発, 麻痺症状等の経過をたどり後恢復する
27 ♂	20	薬物投与後10分にして外界の刺激に不鋭敏, 前肢による体位保持困難, 後漸時呼吸不規則, 20分後反射運動消失致死状となる。その際心臓はなお微弱に搏動する

*P-BNA は生理的食塩水によつて沈澱析出するによつて, 溜水によつて溶解し等張液とするか又は5%ブドウ糖液に溶解して用いた。

2) 蛙心に対する作用:

a) Engelman 法による露出蛙心に対する作用:

体重 30g のトノサマ蛙について型の如く心臓を露出しキモグラフィオンに心運動を描記せしめ蛙の大腿部淋巴腔中に各種濃度の P-BNA を注入し心運動の変化を観察した:

体重 30g ♂, 投与量 20mg/20g (P-BNA) の場合では薬物投与後心搏数, 振幅徐々に減少, 約1時間後に拡張期に停止する。即ち本品は心臓に対しては比較的毒性少ないと考えられる。

b) Straub 法による摘出蛙心に対する作用:

体重 32g ♂ のトノサマ蛙の摘出心臓に Na-BNA のリンゲル液の各種濃度を作用せしめ心運動の変化を観察した; 成績を表示すると Table 2 のようである。

Table 2

Concentration of compounds tested	Symptom
1 : 10,000,000	変化なし
1 : 1,000,000	"
1 : 100,000	"
1 : 10,000	振幅僅かに縮小, 搏数変化なし
1 : 1,000	振幅 $\frac{1}{2}$ に縮小, 搏数 $\frac{1}{2}$ に減少, リンゲル液更新により振幅, 搏数共に恢復

上表に見るように Na-BNA の 1:1,000 稀薄液ではリンゲル液の更新によつて概ね恢復し得る程度の障害作用しか認められない。それより濃度稀薄となれば

殆んど無影響であつて, 本品は心臓に対し毒性少ないものと認められる。

3) 血管に対する作用:

Läwen-Trendelenburg 氏法に従い羆 (♂ 225g) の後肢血管をリンゲル液で灌流し各種量の薬物 (2mg/kg から 12mg/kg 迄の量) を投与し灌流液の排出量の変化を逐時的に観察した。Na-BNA 1:300 液 1cc (12mg/kg に相当する) を作用せしめたところ, かかる濃度においても殆んど何らの変化をも与えなかつた。

4) 家兎血圧及び呼吸に対する作用:

体重 2.6kg の健康家兎について型の如く処置し血圧及び呼吸を描記せしめ, しかる後静脈内へ P-BNA の各種量を注入し呼吸並びに血圧に及ぼす影響を観察した; 得た結果を要約すると Table 3 の通りである。

Table 3 の成績より大量 80mg/kg 投与にて血圧の著しい降下が認められるがこの際でも徐々に恢復する。呼吸はこの量で一過性の静止を來たす。P-BNA の血圧及び呼吸に及ぼす影響を検した曲線を示すと Fig. 1 のようであつて比較的循環系に対し障害作用は少ないようである。

5) 腸管に対する作用:

体重 320g の海獺の大腸片又は小腸片を Magnus 法に従い Tyrode 液槽中に懸垂しその運動を描記せしめ温度を 37°C に保持しつつこれに P-BNA を与えて腸運動の変化を観察した; 得たる実験成績次のようである。腸管は P-BNA の100万倍稀釈液では殆んど変化を与えない。1:10万倍稀釈液では腸の緊張を僅微

Fig. 1. Effect of P-BNA on Respiration and Blood Pressure in Rabbit

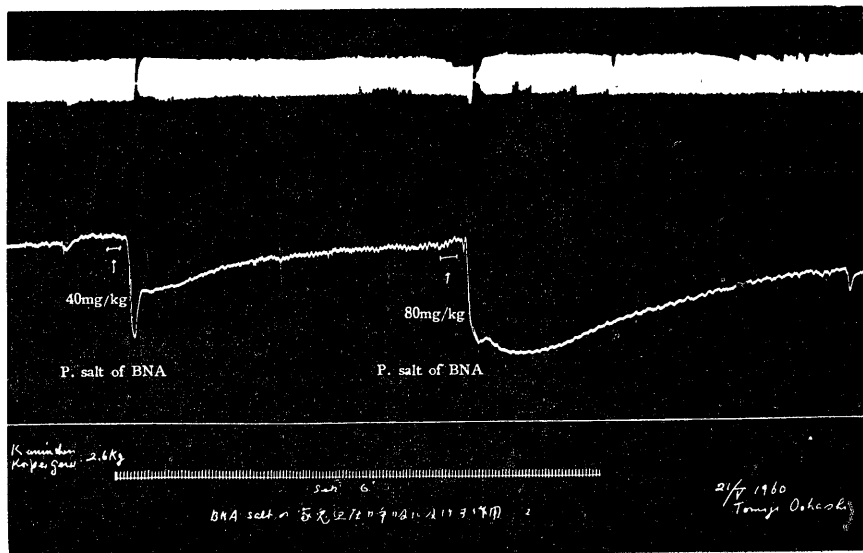
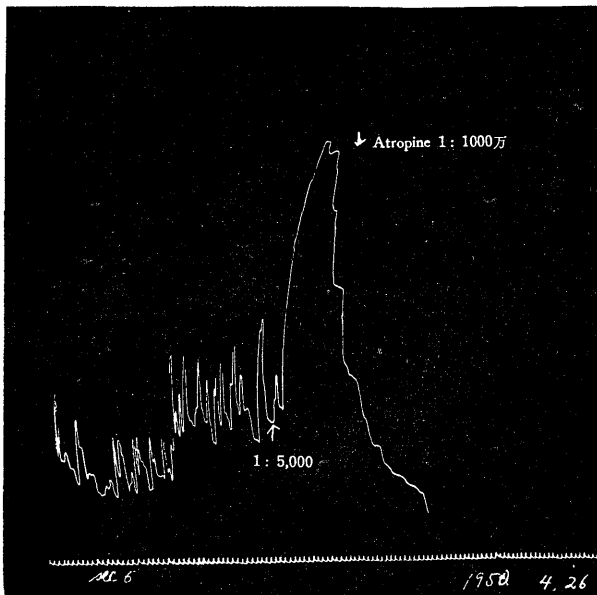


Table 3

Dosage pro kg (mg)	Blood pressure	Respiration
4	変化なし	変化なし
10	一過性の僅微な降下の後直ちに上昇恢復	〃
15	〃	〃
40	〃	一過性の静止を見る
80	顕著な降下後徐々に上昇恢復	〃

* Weight of Rabbit 2.6kg ♂

Fig. 2. Effect of P-BNA on Isolated Intestin (by Magnus' Method)



に亢進せしめる。1: 1 万倍液では顕著な緊張を示し、1: 5,000 液では強き緊張を催起する。本品の腸に対する作用は刺激性であつて腸の緊張をたかめる。而して P-BNA の 1: 5,000 稀釈液による腸管緊張に対し、硫酸アトロピンはよくこれに拮抗し、アトロピンの 1 億倍稀釈液では拮抗作用は表われないが、1000万倍液作用では腸の緊張は直ちに緩解し、顕著な拮抗作用を呈することは Fig. 2 に示すようである。即ち本品はコリン性刺激作用 (副交感神経刺激) 或いはアドレナリン性遮断作用 (交感神経麻痺) を呈するものかと思惟せられる。この作用点の究明は今後の研究によつて解明したいと考える。しかしながら P-BNA はアト

ロピンに対して濃度的には 1/1,000 程度の拮抗力しかもたない。

6) 家兎角膜に対する局所麻酔作用並びに刺激作用:

家兎角膜に対し常法に従つて P-BNA の 1: 1,000、及び 1:100 液を適用 (0.5cc 1 分時間接触せしめる) し作用の有無を検したが、局所麻痺作用は全然認められず、又刺激作用も殆んどなく眼瞼角膜に何らの異常も認められらい。

7) 溶血作用:

Na-BNA の生理食塩水による各種稀釈液 1cc に対し 1% 家兎赤血球浮游液 1cc 宛を加え 2 時間 37°C フラン器中に静置し後 24 時間後の観察にて溶血作用の有無を検した。Na-BNA には溶血作用が全然見られない。

8) マウスに対する毒性:

P-BNA (5% ブドウ糖液) の各量をマウスの尾静脈から 5 秒間に注入する如く静注を行い、又マウスの背部皮下に注射し惹起する中毒症状並びにマウスの生死を観察した。

a) 静脈注射 得た成績は Table 4 の通りである。

即ち 4mg/20g, 5mg/20g, 6mg/20g, 7mg/20g の各投与群 5 匹の試獣の生死により Behrens Kärber 法により LD₅₀ を算出すれば Table 5 の結果となる。

b) 皮下注射 (Table 6)

5mg/20g, 6mg/20g, 7mg/20g 体重の各投与量 3 匹の試獣群より Behrens Kärber 法により LD₅₀ を算出すれば Table 7 の如くとなる。

結 語

余は上述の如く BNA ピペリジン並びにナトリウム両塩の薬理作用について検索し次の成績を得た。BNA 塩は

1) 蛙に対して概して鎮静乃至麻痺的に作用し最小致死量は蛙体重 20g に対し 20mg である。

2) 露出蛙心は致死量投与にて長時間後拡張期停止を来し、摘出蛙心では高濃度でも弱い心運動抑制作用を呈するに過ぎない。而してその抑制作用はリンゲル液更新にて恢復し得る程度のものである。

3) ガマの下肢末梢血管に対しては可成りの大量においても殆んど影響を与えない。

4) 家兎血圧に対しては 80mg/kg 投与にて一過性の血圧降下を示すが徐々に恢復正常にもどる。

Table 4 (Intravenous)

Dosage pro 20g mouse (mg)	Weight of mouse (g)	Living or death	Dead mice / Total	Symptom
10	20	+	5/5	注射後数秒にして呼吸頻数, 悶絶運動不能, 横臥, 死
	20	+		
	19	+		
	18	+		
7	17	+	5/5	注射後数分にして呼吸頻数, 苦悶, 横臥, 10分後に死
	19	+		
	19	+		
	18	+		
6	18	+	3/5	注射後呼吸頻数, 不安の状を呈し, 横臥後恢復す
	18	+		
	18	0		
	19	0		
5	19	+	1/5	注射後一過性の中毒症状を呈するも短時間内に恢復す
	19	0		
	19	0		
	18	0		
4	19	0	0/5	注射後不安の状を呈するも直ちに恢復する
	19	0		
	19	0		
	18	0		

+: death 0: living

Table 5

Dosage pro 20g mouse (mg)	4	5	6	7
Number of dead mouse	0/5	1/5	3/5	5/5
Total of mouse tested				

LD₅₀=5.7mg/20g mouse

Table 6 (Subcutaneous)

Dosage pro 20g mouse (mg)	Symptom
20	注射後徐々に中毒症状を呈し呼吸頻数, 悶絶, 四肢伸長, 死
10	注射後徐々に中毒症状を呈し呼吸頻数, 悶絶, 四肢伸長, 死
5	殆んど正常である

Table 7

Dosage pro 20g mouse (mg)	6	7	8
Number of dead mouse	0/3	1/3	3/3
Total of mouse tested			

LD₅₀=7.13mg/20g mouse

5) 呼吸に対しては 80mg/kg 投与にて一時停止を来たすが短時間内に恢復する。

6) 腸管に対しては 1:10,000 液で腸管の緊張を惹起しこの緊張は硫酸アトロピン 1:1,000 万液にて緩解し両者間に拮抗現象が見られる。

7) 赤血球に対しては無作用である。

8) マウスに対する毒性は静注は LD₅₀ = 5.7mg/20g mouse であり, 皮下注射では LD₅₀ = 7.3mg/20g mouse である。因みに β-ナフトールは Bechhold³⁾ によればマウスに対し pro. kg 0.1~0.15g, 20g 体重に換算すると 2mg~3mg 致死量を示す。又三浦⁴⁾ によれば経口投与にて MLD はマウス体重 20g に対し 2mg とされている。本品はその母体 β-ナフトールに比し遙かに毒性は少ないものと考えられる。

以上の成績を 通覧するに 1-プロモ-2-ナフチルオキシ酢酸ナトリウム塩 (Na-BNA) 及びピペリジン塩 (P-BNA) は毒性少なきものであつて, これを母体である β-ナフトールと比較すると遙かに少ない。而して又臓器に対しても劇烈なる作用を呈するものとはいえない。なお本品は水溶性であり, 刺激性なくよく非経口的にマウス線虫を駆除する能力を有するをもつて, 本品の非経口的駆虫剤としての応用は頗る興味あるものと思惟せられる。

執筆するにあたり本研究に対し御指導, 御鞭撻をいただいた当薬物学教室主任三浦孝次教授, 池田助教並びに五十嵐良子氏に感謝の意を表する。

文 献

- 1) 大橋富次: 十全医会誌, 65, 328 (1960).
- 2) 三浦孝次・池田政男・大橋富次・川島耕紗子: 金沢大学薬研報, 2, 56 (1952).
- 3) 池田良雄: 薬物致死量集, 130頁: 南山堂, 4版.
- 4) 三浦孝次: Jap. J. Med. Sci. & Biol. 7, 265 (1954).

Abstract

A pharmacological experiment was carried out on the piperidine salt and sodium salt of 1-bromo-2-naphthyloxyacetic acid (BNA). It was proved that:

(1) Two salts of BNA have a little toxicity but are far less toxic as compared with β -naphthol, and have properties that are not irritating to internal organs.

(2) Both salts of BNA are readily soluble in water and have no irritating properties, and when these salts were injected into mice they had an anthelmintic effect upon them.
