

駆虫剤に関する研究第4報

Naphthalene 並びに Thymol のハロゲン誘導体の のガマ線虫駆除作用について

金沢大学薬学部薬物学教室

三 浦 孝 次 池 田 政 男

Koji Mura

Misao Ikeda

大 橋 富 次 安 田 佐 智 子

Tomiji Ohashi

Sachiko Yasuda

(昭和28年4月27日受附)

緒 言

最近我国の蛔虫寄生率は低下の一途を辿っているが鉤虫（特に十二指腸虫）は寧ろ淫浸を極めていと称せられている。従つて国民保健上これが的確なる治療剤の出現が切望せられている。然るに鉤虫駆除剤としては古くから Naphthalene, Thymol が用いられているが、これについて何らの研究改良が加えられず今日に至つている。この両薬物は臨床家の所説によれば共に作用微弱であつて大量投与によらなければ効果は期待し得ないのみならず治療量において副作用強き欠点を有しているとされている。鉤虫駆除剤としてはこれ以外に β -Naphthol が用いられていたがこれ亦効果不十分でしかも恐るべき毒作用を呈する故に今日では殆んど用いられていない。なお今日四塩化エチレン、ヘノボヂ油、ヘキシルレゾルチノールが用いられているが、何れも副作用の点において未だ眞に満足し得べきものとされていない。

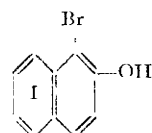
余等は効力的確にして副作用少なき薬物の発見を目標として1948年以來研究^{1), 2)}を継続して來た。

而して曩に(1950)³⁾ガマ線虫が十二指腸虫に近似の生態を有することに着眼し多数のナフタレン誘導体をガマに経口投与しガマ腸内に寄生

する線虫駆除実験を行い 4-Bromo- α -naphthol が顯著な作用を發揮するものなることを報告した。

その後大阪医科大学内科教室岩田繁雄教授等⁴⁾は本品を人体に應用し鉤虫駆除剤として効果あることを実証した。

本研究において余等は先ず既知の十二指腸虫駆除剤たる Naphthalene, Thymol 及び β -Naphthol のガマ線虫駆除作用について検討吟味し、その結果三者は何れも宿主に対する毒性強くしかも効力微弱なるものなることを認めた。次いで β -Naphthol 及び Thymol のハロゲン誘導体を製し線虫に対する作用及びマウスに対する毒性を検し、ハロゲン誘導体は何れも毒性の少ないこと、又線虫駆除作用の強力なることを認めた。殊に 1-Bromo- β -naphthol (I) は宿主に対する毒性最も少なく、駆虫作用は被検物質中最強のものなることを見出した。よつてここに得たる成績について報告する。



実験方法

1. 被検物質の化学的事項：
被検物質は何れも本教室において精製或いは製したものであつてそれらの融点を第7表に示した。

2. ガマ線虫駆除実験：
実験方法の詳細については第3報において述べた。即ち体重約200—300gの健康ガマを選び、これにトラ

ガカントゴム漿をもつて乳化した被検物質の一定量をゴム製ゾンデをもつて胃内に注入する、而して薬物投与日より排便排虫の状況を観察し、7日後屠殺し消化管に残存する線虫の生死を計算し所定の如くにして排虫率、駆虫率を算定して効力を比較する。その際消化管及び主要臓器の薬物による変化を観察する。

実験成績

A) ナフタレン、チモール及びそれらのハロゲン誘導体のガマ線虫駆除作用：
1) Naphthalene 及び Thymol の作用：

被検の両物質を経口的に 100mg/kg 及び 200 mg/kg [試獣の体重 1kg に対して] (以下同様) を投与した成績は次の通りである。

第 1 表

被検物質	投与量 pro kg (per os) (mg)	番 号	ガマ体重 (g) 及び 性	体外排出虫 数 (7日間 における)			腸内残 留虫数			総 虫 数	排 虫 率 (%)	駆 虫 率 (%)	評 価 (%)
				生虫	死虫	計	生虫	死虫	計				
Naphthalene	200	1	285 ♀	0	2	2	136	5	141	143	1.4	4.9	} 排虫率 1.3 } 駆虫率 4.4
		2	285 ♂	0	3	3	231	6	237	240	1.2	3.8	
	100	3	215 ♂	0	0	0	63	1	64	64	0	1.5	} 排虫率 0 } 駆虫率 6.4
		4	210 ♂	0	0	0	219	28	247	247	0	11.3	
Thymol	200	5*	290 ♀	0	2	2	108	16	124	126	1.6	14.3	} 排虫率 0.8 } 駆虫率 8.3
		6*	285 ♂	0	0	0	514	12	526	526	0	2.3	
	100	7*	150 ♀	16	9	25	54	31	85	110	22.7	51.0	} 排虫率 7.6 } 駆虫率 24.1
		8*	285 ♀	0	0	0	139	21	160	160	0	13.2	
		9*	215 ♂	0	0	0	137	12	149	149	0	8.1	

* 試獣は7日間以内に中毒致死した。

Naphthalene は 250 mg/kg の投与では試獣を悉く致死せしめるが効果著明にあらわれ 64%の駆虫率を示す。又 200mg/kg, 100mg/kg では駆虫効果は頗る微弱であつて僅々 6.4~4.4%を示すに過ぎない。Thymol は毒性強く 100 mg/kg で既に試獣を致死せしめる。然れどもこの量において 24.1%の比較的高度の駆虫率を示す、Naphthalene 及び Thymol には明らかに線虫駆除能の存することが認められる。

2) β -Naphthol とそのハロゲン誘導体の作用：
被検の4物質の 400mg/kg, 200mg/kg を経

口的に投与した比較実験の成績は第2表の通りである。

第2表によつて知る如く β -Naphthol の 400 mg/kg は劇烈な中毒(持続性興奮、痙攣に移行)を起し試獣は投与後2日以内に悉く致死する、而してこの際全然駆虫効果が認められない。200mg/kg (ガマに対する最大耐量)では僅かに 1.4%の駆虫率を示すに過ぎない。即ち β -Naphthol それ自体は明白に駆虫作用を有するも毒性強きため大量投与をなし難く充分な効果をあげることが出来ない。これに対しハロゲ

第 2 表

被検物質	投与量 pro kg (per os) (mg)	番 号	ガマ体重 (g) 及び 性	体外排出虫 数 (7日間 における)			腸内残 留虫数			総 虫 数	排 虫 率 (%)	駆 虫 率 (%)	評 価 (%)
				生虫	死虫	計	生虫	死虫	計				
β-Naphthol	400	1*	350 ♂	0	0	0	206	0	206	206	0	0	} 排虫率 0 } 駆虫率 0
		2*	290 ♀	0	0	0	729	0	729	729	0	0	
	200	3*	230 ♂	0	0	0	135	3	138	138	0	2.1	} 排虫率 0 } 駆虫率 1.4
		4*	230 ♀	0	0	0	326	2	328	328	0	0.6	
1-Chloro-β-naphthol	400	5	340 ♀	40	1	41	24	0	24	65	63.1	63.1	} 排虫率81.5 } 駆虫率81.5
		6	270 ♂	1	49	50	0	0	0	50	100.0	100.0	
	200	7	230 ♂	0	0	0	347	0	347	347	0	0	} 排虫率 0 } 駆虫率 0
		8	230 ♀	0	0	0	3	0	3	3	0	0	
1-Bromo-β-naphthol	400	9	360 ♀	126	23	149	0	0	0	149	100.0	100.0	} 排虫率99.5 } 駆虫率99.5
		10	310 ♂	561	102	663	8	0	8	671	98.9	98.9	
	200	11	250 ♂	8	64	72	62	0	62	134	53.7	53.7	} 排虫率60.3 } 駆虫率60.3
		12	210 ♂	47	116	163	81	0	81	244	66.8	66.8	
1-Jodo-β-naphthol	400	13	340 ♀	47	205	252	13	0	13	265	95.1	95.1	} 排虫率85.6 } 駆虫率85.6
		14	240 ♂	4	389	393	123	1	124	517	76.0	76.1	
	200	15	220 ♂	18	84	102	78	13	91	193	52.8	59.6	} 排虫率26.4 } 駆虫率30.0
		16	230 ♀	0	0	0	506	2	508	508	0	0.4	

* 試験は中毒致死した。

ン誘導体は何れも毒性僅微で、しかも顕著な駆虫作用を呈する、特に 1-Bromo-β-naphthol は被検物質中最大の駆虫作用を呈し駆虫剤としての優秀性が認められる。

3) Thymol のハロゲン誘導体の作用：

第3表に見る如く Thymol のハロゲン誘導体は何れも可成の効力を発揮するものである

第 3 表

被検物質	投与量 pro kg (mg)	番 号	中毒	駆虫率 (%)	平均 駆虫率 (%)
Chlorothymol	300	1	+1	1.4	38.7
		2	0	92.4	
		3	+2	25.6	
		4	0	47.6	
		5	0	26.4	
	200	6	0	4.2	17.3
		7	0	7.1	
		8	0	40.5	

Bromothymol	300	9	0	0	39.5
		10	0	3.3	
		11	+3	0.5	
		12	0	93.6	
	200	13	0	100.0	3.0
		14	0	7.4	
Jodothymol	300	17	0	90.0	68.0
		18	0	82.0	
		19	+1	94.0	
		20	+1	1.4	
		21	0	72.5	
	200	22	0	2.7	17.9
		23	0	39.5	
		24	0	11.6	

+1 : 薬物適用後1日目に斃死。

が、就中 4-Jodo-thymol が他品に比し優秀である。

4) 1-Bromo- β -naphthol と 4-Jodo-thymol の混合物の作用について :

1-Bromo- β -naphthol と 4-Jodothymol とは駆虫作用優秀であり、且つ両者混合物が低融点を示すので腸管内で拡散し易く効力の増大を來すやに思惟せられその作用を検したが両者間に

協同作用の存在を認めなかつた。

a) 試験管内実験 :

前報 (第3報参照) の試験管内実験方法に準拠しガマ線虫に対する被検物の (1) 1:1000 懸濁液の殺虫時間及び (2) 標準殺虫濃度を検し効力を比較した。

第 4 表

	被 検 物 質	mp.	殺虫時間 (分)	標準殺虫濃度 *
1	Naphthalene	81~2°	殺虫せず	不 明
2	Naphthalene+Thymol	35~64°	6~7	1 : 1,000~1 : 2,000
3	Thymol	51~2°	6~10	1 : 2,000
4	1-Bromo- β -naphthol	83~4°	21~31	1 : 8,000
5	1-Bromo- β -naphthol+4-Jodothymol	48.5~53°	5~6.5	1 : 8,000
6	4-Jodothymol	69°	20~23	1 : 1,000

* 稀薄なるもの程作用は強い。

第4表より次の事項が看取せられる。

1) Naphthalene, Thymol の両者を同時に作用せしめる場合試験管内では効力の累加は認められない。

2) 1-Bromo- β -naphthol と 4-Jodothymol とは両者間に僅微ながら相乘的効果が認められ

る。

b) 動物実験 :

第5表に見る如く 1-Bromo- β -naphthol は単独投与において平均 99.9% の駆虫率を示し 4-Jodothymol は 80.4% で両者の等分子量混合物では76.6%の駆虫率を示す〔投与量 300mg/kg〕

第 5 表

被 検 物 質	番 号	ガマの 体重 (g) 及び性	7日間経過中の排便回数 () : 排虫数						
			1日	2	3	4	5	6	7
1-Bromo- β -naphthol	1	305 ♂	0	0	1 (116)	0	0	0	0
	2	280 ♂	2 (203)	0	1 (11)	0	1 (17)	0	0
	3	255 ♀	0	0	0	0	2	0	1 (21)
	4	330 ♀	0	1 (17)	1 (452)	0	1 (162)	0	0
1-Bromo- β -naphthol+ 4-Jodothymol	5	310 ♀	0	0	0	1 (25)	1 (15)	1 (29)	
	6	290 ♂	1 (10)	0	0	1 (18)	1 (308)	0	0
	7	275 ♂	0	0	0	0	0	1 (275)	0
	8	225 ♀	0	0	0	1 (11)	0	0	0
4-Jodothymol	9	305 ♀	1 (134)	0	0	0	1 (68)	1 (30)	0
	10	280 ♂	0	1 (216)	0	0	0	0	+
	11	230 ♂	1 (7)	0	0	0	0	0	0
	12	210 ♂	0	0	0	0	0	0	0

被 検 物 質	番 号	ガマの 体重 (g) 及び性	体外排虫数			腸内残留虫数			総 虫数	排 虫率 (%)	駆 虫率 (%)
			生虫	死虫	計	生虫	死虫	計			
1-Bromo-β-naphthol	1	305 ♂	116	0	116	0	49	49	165	70.3	100.0
	2	280 ♂	218	13	231	0	0	0	231	100.0	100.0
	3	255 ♀	0	546	546	5	332	337	883	61.8	99.4
	4	330 ♀	0	631	631	0	146	146	777	81.2	100.0
1-Bromo-β-naphthol + 4-Jodothymol	5	310 ♀	44	25	69	65	57	122	191	36.1	65.9
	6	290 ♂	287	49	336	72	9	81	417	80.6	82.7
	7	275 ♂	118	157	275	145	0	145	420	65.4	65.4
	8	225 ♀	9	2	11	1	1	2	13	84.6	92.3
4-Jodothymol	9	305 ♀	194	38	232	0	0	0	232	100.0	100.0
	10	280 ♂	8	208	216	124	97	221	437	49.4	71.6
	11	230 ♂	0	7	7	0	0	0	7	100.0	100.0
	12	210 ♂	0	0	0	1	1	2	2	0	50.0

、即ち両者間には in vivo で相乗作用は認め得られない。

B) 毒性及び刺戟作用：

1) マウスに対する毒性：

前報において詳述したと同様に健康な約20g 体重のドイツ種マウスを選び4匹を1群とし同一量を経口的に与え、マウスに対する最小致死量及び最大耐量を求めた、得たる成績を一括表示

第 6 表

被 検 物 質	毒性 (経口的投与) 投与量 pro 20gM.						最小致死量 (pro 20gM) mg
	40.0	20.0	10.0	5.0	2.0	1.0mg	
Naphthalene	•	4/4	1/8	0/4	•	•	20.0
β-Naphthol	•	•	•	4/4	4/4	0/4	2.0
1-Chloro-β-naphthol	4/4	4/4	0/4	0/4	•	•	20.0
1-Bromo-β-naphthol	3/4	0/4	0/4	•	•	•	40.0
1-Jodo-β-naphthol	4/4	0/4	0/4	•	•	•	40.0
Thymol	•	4/4	4/4	0/4	•	•	10.0
4-Chloro-thymol	4/4	4/4	1/4	0/4	•	•	20.0
4-Bromo-thymol	•	4/4	2/4	0/4	•	•	20.0
4-Jodo-thymol	3/4	0/8	0/4	•	•	•	40.0

註： 分母は試験数で分子は中毒死した数。

すれば第6表の如し。

Naphthalene 核の β- 位を —OH が占める時は毒性 (致死量) において約10倍強大となる。而して β-Naphthol の α- 位にハロゲンを導入する時は毒性著しく低下し Bromo- 体及び Jodo-

体は母体の 1/20 となる。又 Thymol は Naphthalene の毒性の2倍であるが、これ亦ハロゲンの導入によつて毒力微弱となる！ここに被検物の刺戟作用について一言せん β-Naphthol の微粉を舌上にいたすに直後より刺戟作用を感受す

る。これに対し 1-Bromo-β-naphthol は刺激性を有するも母体より明らかに微弱である。

総括及び考察

以上の実験成績を一括第 7 表に示す。性より被検薬物の優劣について一言するに、被検の 10 化合物のガンマ線虫駆除作用並びに毒 1) ナフタレン誘導体において 1-Bromo-β-

第 7 表

被検物質	mp	投与量 (pro/kg) (mg)	駆虫率 (γ線虫駆除実験)				備考	pro20gMaus (最小致死量) (mg)	
			%	20	40	60			80
Naphthalene	80°	250	63.9	██████████████████████████████				中毒惹起	20.0
		200	4.1	██████					
β-Naphthol	122°	400	0	██████████████████████████████				中毒劇烈 (致死)	2.0
		200	1.4	██████					
1-Chloro-β-naphthol	70°	400	81.5	██████████████████████████████				.	20.0
		200	0	██████████████████████████████					
1-Bromo-β-naphthol	84°	400	99.5	██████████████████████████████				.	40.0
		300	98.6	██████████████████████████████					
		200	60.3	██████████████████████████					
1-Jodo-β-naphthol	95°	400	85.6	██████████████████████████████				.	40.0
		200	30.0	██████████████████████████					
Thymol	51°	200	8.3	██████				中毒劇烈	10.0
		100	24.1	████████					
4-Chloro-thymol	61°	300	38.7	██████████████████████████				中毒惹起	20.0
		200	17.3	████████					
4-Bromo-thymol	55-6°	300	39.5	██████████████████████████				中毒惹起	20.0
		200	3.0	██████					
4-Jodo-thymol	69°	300	68.0	██████████████████████████████				.	40.0
		200	17.9	████████					
4-Bromo-α-naphthol	127-8°	300	65.8	██████████████████████████████				.	20.0
Hexyl-resorcinol	64-7°	300	28.2	████████				刺激性顕著	10.0

naphthol の駆虫作用最も強大であつて他品を凌駕している。即ち本品は 200mg/kg 投与にて既に顕著な作用を呈し 400mg/kg では殆んど 100%の駆虫率を示し腸管内線虫は悉く排除せられる。又本品の宿主に対する毒性僅微であつて Naphthlene の 1/2, 母体 β-Naphthol の 1/20 に過ぎない。

2) β-Naphthol のハロゲン誘導体中 Chloro-体, Jodo-体は作用において Bromo-体に劣つてゐる。

3) Thymol はハロゲン化によつて毒性減弱し大量の投与可能となる。従つてハロゲン誘導体は可成の作用を呈するに至る。

ここに余等は本研究において行つてゐるガンマ

線虫駆除実験が人間の十二指腸虫駆除剤研究の動物実験として利用し得るものなりや否やについて一言する。既述の如く十二指腸虫駆除剤として用いられているナフタレン、チモール、 β -ナフトール³の3薬物のガンマ線虫駆除能力は従来行われている臨床効果と略々相合致する

こと並びに本研究に関連して行われている岩田等のナフタレン誘導体の十二指腸虫症に対する臨床成績と余等の動物実験成績と併行するところあるを以て余等は今のところ本実験を十二指腸虫駆除剤研究の一手段と見做し得るやに考えている。

結 語

余等は本研究遂行によつて新たに 1-Bromo- β -naphthol が優秀なるガンマ線虫駆除作用を發揮するものなることを認めたが、果して本品が

人の鉤虫症に対し有効なる治療剤たり得るや否やの問題は今後の研究を俟つて決すべきものと信ずる。

引 用 書 目

- | | | | |
|--|---------------------------------|--|------------------------|
| 1) 三浦・阪東・池田・湯本： 十全医誌, 52, 4, 5, 6 (1950) | 2) 池田： 十全医誌, 52, 4, 5, 6 (1950) | 3) 三浦・池田・大橋・川島： 金沢大学薬研報, Vol. 2, 56 (1952) | 4) 岩田・中村・三浦・緒形： 目下印刷中。 |
|--|---------------------------------|--|------------------------|

Studies on Anthelmintics Part 4.

Anthelmintic Efficacy of Halogenated Naphthalene Compounds

for the Worm in the Toad. By Koji Miura, Masao

Ikeda, Tomiji Oohashi and Sachiko Yasuda

Naphthalene and thymol, to be extensively employed for combating with hookworm disease, have now become to be used for the treatment of human beings. Despite their wide use, few critical tests on their powers of removing hookworms, have so far been made.

For further medical improvement on naphthalene and thymol we have studied on the anthelmintic action of their various halogenderivatives on the Toad worms (*Rhabdias bufonis*).

As a result we found that 1-Bromo- β -naphthol is less toxic than β -naphthol and Thymol but more effective in removing worms from Toad. Recently Iwata and his coworker introduced 1-Bromo- β -naphthol, as a result of finding that it successfully removed from human beings.

Department of Materia Medica and Pharmacology, Kanazawa University School of Pharmacy, Kanazawa.