

駆虫剤に関する研究

(第 3 報)

4-Bromo-1-naphthol のガマ線虫に対する作用

金沢大学薬学部薬物学教室 (主任: 三浦孝次教授)

三浦孝次 池田政男
大橋富次 川島緋紗子

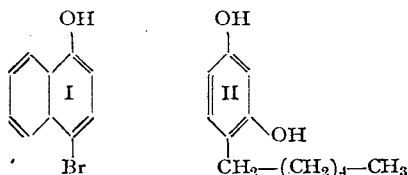
余等^{1),2)}は曩にナフタリン誘導体のミミズに対する殺虫作用を Hexylresorcinol と比較し, α -Naphthol の 4-トロ体が百万倍稀薄液に於いて優にミミズを殺滅し効力 Hexylresorcinol を遙かに凌駕することを報告した。しかるに其後本化合物を予試験的に生体内に投与したが何等の駆虫作用をも呈しないことがわかつた。

従来駆虫剤の研究に當つて効果の判定を試験管内に於ける虫自体に対する障害作用に重点を置いて來た。勿論駆虫剤は虫自体に対し強烈なる作用を發揮するものでなければならないことは言をまたないが、これのみをもつて価値を云々するは妥当ではない。即ち藥物の腸内寄生虫に対する作用は藥物の腸よりの吸収排泄に大いに影響せられるからである。従つて藥物の効力を判断するには生体内実験をもつてすべきであると思惟せられる。

1937年 Gros³⁾は蛙に藥物を投与し腸内に寄

生する吸虫を除去するの實驗を行い諸種条虫駆除藥の効力を檢定した。又 1939年山野上⁴⁾は Gros の研究に対し追試實驗を行つた。1951年武田, 玉村等⁵⁾はガマを用いて 29種の有機化合物のガマ腸内に寄生する線虫駆除實驗を行い、この方法が駆虫剤檢定に適していると報告した。

余等も亦ガマに経口的投与をもつて腸管内線虫に及ぼす諸種ナフタリン誘導体の影響について檢索し 4-Bromo-1-naphthol (I) が極めて優秀なる駆除作用を發揮し、効力に於いて Hexylresorcinol (II) を凌駕するところあるを認めた。依つて茲に得たる成績について報告する。



実験之部

I. ガマ線虫についての一般生物学的観察:

ガマ (*Bufo vulgaris japonica* Schlegel) の大腸上部に局在して寄生する (稀に小腸内に見出すこともある) 線虫 (*Rhabdias bufonis*) の成虫は形態的に 3 種に区別することが出来る。〔I 型〕両端尖り胴部やゝ太きもの: 体長は 10 m.m. 前後のものが最も多い。〔II 型〕細き糸状

をなせるもの: 全長約 18~20m.m., 〔III 型〕棍棒状のもの: 全長 11~13m.m.: 上記 3 種の線虫は夫々幼若なるものは体極めて微細である。腸内に見出される虫数は第 I 型のもの 80%, 第 II 型 20%, 第 III 型のもの稀に認められる。第 I 型の線虫は白色で形態極めて人蛔虫に類似している。

試験管内実験では線虫を 0.6% 生理的食塩水中に投入して観察するのであるが、この際線虫は活潑な運動を行う。しかし食塩水中では虫の生存日数は夏期は 3~4 日間、冬期は 7~10 日間を普通とする。1 匹のガマ腸内には凡そ 300~400 匹の線虫を見出すことが最も多い。余等が今日迄に剖検した 181 匹のガマ中線虫数が 1880 を数へたのが最大で最小のものは 5 であつた。線虫皆無のガマは 1 匹もいなかつた。又四季を通じてのガマ腸内線虫の数は殆んど変動がなかつた。ガマを一定の皿上に飼育するときには該して 5~7 日目に自然排便を行う。この自然

排便の中に線虫を見出すことがあるが極めて稀で自然排虫率は 1% を越えることはない。健康ガマを剖検して腸内の線虫を数うるに大部分は活潑に運動する時にその中に死虫をまじえることがある。しかしながらこの腸管内自然死虫の総虫に対する率は平均 2% を超えなかつた。

II. 被検物質の化学的性状:

被検のナフタリン誘導体を挙げれば次表の如くであつてことごとく本教室に於いて合成或は精製したものである。この一部は既に池田が報告している。

第 1 表

No.	被 検 薬 物	融 点
1	α -Naphthol	97°
2	β -Naphthol	122°
3	2-Chloro-1-naphthol	59°
4	4-Chloro-1-naphthol	120°
5	4-Bromo-1-naphthol	127°~8°
6	4-Amino-1-naphthol Hydrochloride	.
7	2-Nitro-1-naphthol	128°
8	4-Nitro-1-naphthol	164°
9	1,4-Naphthoquinone	124°
10	2-Methyl-1,4-naphthoquinone	107°
11	1,4-Dihydronaphthoquinone	195°~7°
12	2-Methyl-1,4-dihydronaphthoquinone	171°
13	4-Methoxy-1-naphthol	130°
14	4-Ethoxy-1-naphthol	103°~4°
15	4-Butyryl-1-naphthol	162°
16	1,4-Dihydronaphthoquinone diacetate	129°
17	4-Nitro-1-naphtholacetate	80°
18	2-Hydroxy-1-naphthaldehyde	81°
19	Hexylresorcinol	64°~7°

上記中の 4-Bromo-1-naphthol は Walter Militzer⁹⁾ の行つた合成法にならつて製したもので白色長針状晶でアルコール、エーテルに易溶、水には極めて難溶で 1:30,000 に辛うじて溶解する。又アルカリ液には容易に溶解する。本品のアセテートは融点 51° を示す。又対照として用ひた Hexylresorcinol は武田薬品工業株

式会社製ヘキシルレ・ゾルシン丸アムシンから分離した融点 64~67° を示す純品である。

III. 4-Bromo-1-naphthol のガマ線虫に対する作用:

(A). 生体内実験 (In vivo):

(1) 実験方法:

体重約 200~300g 前後のガマを選び胃ゴムソツデ

をもつて被検薬物の所要量を経口的に投与し7日間室温に飼育する。実験の経過中にガマは排便する。排便中に移行する線虫の数を生虫、死虫に分つて数へ7日目に中枢神経を破壊し殺戮直後消化管内に残留する線虫を0.6%生理的食塩水にて洗い出し、生虫、死虫に分つて数を数へる、これと同時に消化器系統及び重要臓器の中毒的変化を観察する。

(2) 効力の判定：

体外に排出した虫数と剖検によつて認めた腸内残留虫数中の死虫とより次に掲つて排虫率及び駆虫率を算出し、この%の大小をもつて効果

の有無強弱を決定する。

$$\text{排虫率} = \frac{\text{排虫数}}{\text{ガマ腸内総虫数}} \times 100$$

$$\text{駆虫率} = \frac{\text{排虫数} + \text{腸内残留死虫数}}{\text{ガマ腸内総虫数}} \times 100$$

(3) 実験成績：

4-Bromo-1-naphthol [以下 Br-体と略称する] 及び Hexylresorcinol をゴム漿をもつて乳化し試獣体重 1 kg に対し 300 mg を投与した実験の成績次の如し。

第2表 (In vivo 第1実験)

被検物質	No.	ガマ体重(g)及び性	体外排出虫数(7日間に於ける)			腸内残留虫数			総虫数	排出率	駆虫率	評 価
			生虫	死虫	計	生虫	死虫	計				
Hexylresorcinol 300mg. pro Kg. (per os)	1	175 ♂	13	2	15	36	0	36	51	29.4	29.4	排虫率 21.4% 駆虫率 28.3%
	2	240 ♀	105	30	135	127	0	127	262	50.9	50.9	
	3	260 ♂	0	0	0	297	25	322	322	0	7.8	
	4	312 ♀	0	0	0	24	22	46	46	0	47.8	
	5	295 ♀	0	0	0	174	0	174	174	0	0	
	6	287 ♀	165	2	167	17	0	17	184	90.8	90.8	
	7	283 ♀	0	0	0	678	0	678	678	0	0	
	8	275 ♀	0	0	0	364	0	364	364	0	0	
4-Bromo-1-naphthol 300mg. pro Kg. (per os)	1	125 ♂	26	565	591	10	66	76	667	88.6	98.5	排虫率 38.7% 駆虫率 56.8%
	2	324 ♀	0	4	4	70	295	365	369	1.1	81.0	
	3	290 ♀	12	12	24	82	7	89	113	21.2	27.4	
	4	283 ♀	73	5	78	24	10	34	112	69.6	78.6	
	5	280 ♀	0	0	0	128	0	128	128	0	0	
	6	270 ♂	144	20	164	144	13	157	321	51.9	55.1	

第1実験の成績では Br 体投与群の6匹中全然効果なかつたものは1例であつたが、他の5例は実験経過中排出し腸内に死虫を有していた。而して試獣6匹の平均排虫率は38.7%であり駆虫率は56.8%であつた。これに対し Hexylresorcinol では全然排虫せざりしもの8例中5例であつた。Hexylresorcinol の排虫率は21.4%、

駆虫率は28.3%を示した。

以上の実験成績より Br 体は明白に Hexylresorcinol より駆虫作用強きを識る。尙この量の投与に於いて Hexylresorcinol では胃壁並に腸管壁の所々に充血、溢血が認められたが、Br 体では殆んど局所刺戟作用を認め得なかつたことは注目に値する。

第3表 (In vivo 第2実験)

被検物質	No.	ガマ体 重 (g) 及び性	体外排出虫数 (7日間に於ける)			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				
Hexylresorcinol 300mg. pro Kg. (per os)	1	205 ♂	3	0	3	131	0	131	134	2.3	2.3	排虫率 7.8% 駆虫率 28.0%
	2*	285 ♂	0	0	0	0	5	5	5	0	100.0	
	3**	305 ♀	5	2	7	1028	2	1030	1037	0.7	0.8	
	4	360 ♀	22	2	24	350	2	352	376	6.4	7.0	
	5	485 ♀	41	12	53	130	0	130	183	30.0	30.0	
4-Brom-1 naphthol 300mg. pro Kg. (per os)	1	160 ♂	37	192	229	15	148	163	392	58.4	96.1	排虫率 60.7% 駆虫率 74.8%
	2	260 ♂	0	0	0	781	45	826	826	0	5.3	
	3	300 ♀	14 ⁽²⁾	72 ⁽²⁾	86	0	1	1	87	99.0	100.0	
	4	315 ♀	29 ⁽²⁾	203 ⁽²⁾	337	79	2	81	418	20.6	81.1	
	5	410 ♀	61	522	583	73	234	307	890	65.5	91.8	

* 5日目に吐血死。

** 脊部に潰瘍を生じ6日目斃死，剖検，胃壁充血，溢血又直腸内泥土にて閉塞。

() 内の数字は実験期間内2回の排便を行つたことを示す。

第2実験例について見るに Hexylresorcinol 300mg pro Kg 投与に於いては平均駆虫率 28.8%，排虫率は 7.8% であつたに対し Br 体は本実験では 74.8%の駆虫率，60.7%の排虫率を示した。本品のガマ線虫に対する駆虫力は明かに Hexylresorcinol を凌駕していることが識られる。

本実験に於いて特に注目されたるは両薬物の中毒作用であつて Hexylresorcinol 処置の試獣の一つは劇烈なる胃刺戟によつて吐血し剖検の結果胃壁は腐蝕出血し腸管も亦同様充血溢血が

認められた。又他の4例に於いても軽度ながら消化管壁の発赤溢血が認められた。これに対し Br 体作用試獣は殆んど異状，局所刺戟作用を認めなかつた。

今既述の2回の In vivo 実験を綜合して両薬物の効力を比較すると次表に於いて一見看取せられる様に Br 体は駆虫率，排虫率共に Hexylresorcinol に優つている。

即，Br-体の排虫率 49.7%，駆虫率 65.8%，Hexylresorcinol の排虫率 14.6%，駆虫率 28.2% である。

第 4 表

被検物質	%	10	20	30	40	50	60	70	
4-Brom-1-naphthol		[Bar chart showing high efficacy for 4-Brom-1-naphthol]							
Hexylresorcinol		[Bar chart showing lower efficacy for Hexylresorcinol]							

駆虫率
 排虫率

余等は更に Hexylresorcinol と Br-体とをガマに大量投与を行ひ 1) 毒性，2) 刺戟作用，

3) 駆虫能力について比較検索した。次に得た成績を一括表示する。

第 5 表 (In vivo 第3実験)

被検物質	試獣 の No.	試獣の 体重及 び性	一回の 投与量 (proKg) (mg)	7日間経過中の排便回数 () 内排虫数							体外排出虫数			腸内残留虫数			総 虫 数	排 虫 率	駆 虫 率	剖 検 の 所 見
				1	2	3	4	5	6	7 (日)	生虫	死虫	計	生虫	死虫	計				
4-Bromo-1-naphthol	1	235 ♀	400	0	0	0	0	1	0	0	0	110	110	26	0	26	136	80.8	80.8	{ 胃腸排泄腔全域に何等の異常を認めない、
	2	258 ♂	500	0	0	1 (48)	1 (168)	0	0	0	152	64	216	0	1	1	217	99.9	100.0	同 上
	3	279 ♀	600	0	1 (18)	1 (21)	1 (4)	1 (48)	0	0	32	59	91	531	8	539	630	14.4	15.7	* 薬物胃内に停頓 同 上
	4	306 ♀	700	0	1 (127)	1 (27)	1 (19)	1 (12)	0	0	25	160	185	0	0	0	185	100.0	100.0	同 上
	5	327 ♀	800	0	1 (3)	1 (27)	1 (8)	0	1 (3)	0	0	38	38	0	0	0	38	100.0	100.0	同 上
	6	265 ♀	1000	0	+	0	0	0	144	39	183	183	0	21.4	{ * 中毒死, 薬物腸管に達しないしこり、 胃壁腸上部発赤充血 胃壁腸上部炎症, 粘膜剝離, 延々充血溢血, 大腸部異状なし
	7	330 ♀	1200	0	0	1 (251)	1 (69)	0	0	+	74	246	320	0	0	0	320	100.0	100.0	{ 胃壁糜爛, 出血見られる
	8	435 ♀	1500	0	+	0	0	0	5	761	766	766	0	99.3	
Hexylresorcinol	1	232 ♀	400	0	0	0	0	0	0	0	0	0	140	11	151	151	0	7.3	胃出血, 消化管全域凝血充滿	
	2	259 ♀	500	0	0	0	+	.	.	.	0	0	0	35	8	43	43	0	18.6	消化管全域充血, 出血 粘膜剝離
	3	293 ♀	600	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	58	130	188	188	0	69.1	同 上
	4	309 ♂	700	0	0	0	+	.	.	.	0	0	0	1074	39	1103	1103	0	3.5	同 上
	5	319 ♀	800	+	0	0	0	9	32	32	32	0	72.9	同上. 薬物投与後吐血

() : 内の数は排虫数. + : 薬物による中毒死.

上表を通覧して次に重要事項を摘記する。

1) Hexylresorcinol は 500 mg 投与にて γ は中毒死する、これに対し Br-体の致死量は 1000mg である。Br-体の γ に対する毒性は Hexylresorcinol の $\frac{1}{2}$ に当る。

2) Hexylresorcinol の大量投与では発赤、溢血、出血、粘膜の剝離等の劇烈なる局所刺戟作用は消化管の全域に亘つて認められる。これに対し Br-体では致死量の投与に於いてすら胃底部、小腸に軽度の発赤充血を認めるのみである。

3) γ 線虫の駆除作用については Hexylresorcinol は致死量に近き大量にて中等程度の作用を発揮するが、Br 体は 700—800mg 投与に於いては腸管内全線虫を排泄せしめる。

4) 又試験の個性によつては薬物の胃腸内移行が極めて遅い場合がある。

行が極めて遅い場合がある。

Br-体の大量投与によつて γ 線虫を 100% に完全に駆除し得るは頗る興味あることと思惟する。

(B). 試験管内実験 (In vitro) :

被検の 2 薬物の試験管内殺虫力を比較するため両薬物の標準殺虫濃度を求めた。

1) 実験方法 :

a) 被検物質の 1:1000, 1:10000 の乳液を作製し、0.6c.c. 液中へ活潑に運動せる線虫 4 匹を投入し死滅にいたる時間を測定する。

b) 標準殺虫濃度 : 線虫 4 匹を各種濃度の薬液 4c.c. に 30 分間浸し、後清水にて虫体を洗い清浄なる 0.6% 生理的食塩水に入れ 24 時間放置し、試虫 4 匹共斃死する最小濃度を以つてする。

2) 試験成績 :

今得たる成績を表示するに次の如し。

第 6 表

被検物質	濃度		標準殺虫濃度
	殺虫時間 (分)		
	1 : 1,000	1 : 10,000	
Hexylresorcinol	1—2	45	1 : 4,000
4-Bromo-1-naphthol	30	90	1 : 5,000

上表の成績について見る如く Hexylresorcinol は Br 体より短時間内に線虫を致死せしめ作用極めて強烈なるを思はしめる。しかしながらその標準殺虫濃度では反つて Br 体がより稀薄液にて有効なるを見る。即ち両者の 1:5000 液中へ線虫 30 分間浸漬する場合には Hexylresorcinol では速かに試虫は中毒し恰も致死するかの如く見ゆれども 24 時間 0.6% 生理的食塩水中に放置する時は終に蘇生する。これに対し Br 体は中

毒緩和の如く見ゆれども 30 分作用後放置するに 24 時間後生還するものなし。この両者の著しい作用の差違は局所作用の強弱によつて惹起せらるゝものと思惟せられる。

(C). マウスに対する毒性試験:

Br-体及び Hexylresorcinol を体重約 20g のマウスに経口的に投与し致死量及び耐量を檢した。その成績を一括表示すれば次の如し。

第 7 表

被 検 物 質	投与量に於けるマウスの生死						
	30	25	20	15	10	5	2.5 (mg)
4-Bromo-1-naphthol	2/2	2/2	4/6	0/2	0/1	•	•
Hexylresorcinol	•	•	2/2	3/4	4/6	0/2	0/2

表中の分母は試獣数，分子は薬物により斃死した数。

Br-体の最小致死量 20mg, 最大耐量 15mg であるに対し Hexylresorcinol は最小致死量 10 mg, 最大耐量 5 mg を示し Br-体のマウスに対する毒性は Hexylresorcinol の約 $\frac{1}{2}$ に相当する。

(D). 刺戟作用 :

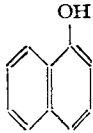
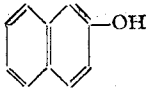
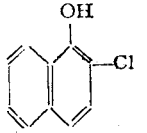
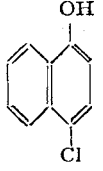
Br-体の純結晶を舌上に置くと全然刺戟作用を呈しない。又10%乳液について検するも全く

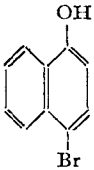
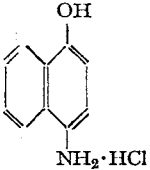
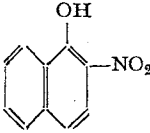
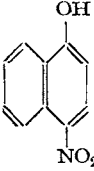
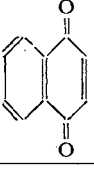
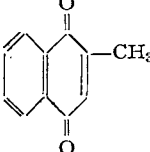
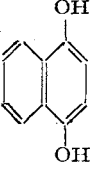
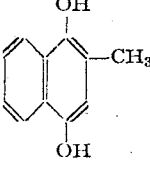
同様局所刺戟作用なし。本品はこの点内服薬物として極めて有利であると思惟せられる。

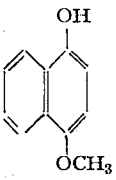
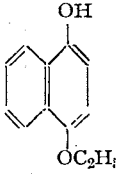
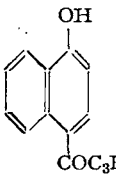
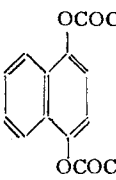
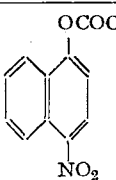
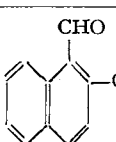
IV. 諸種ナフタリン誘導体のガマ線虫に対する作用 :

次いで余等は下記の18ナフタリン誘導体についてガマ線虫の殺虫時間並に標準殺虫濃度を In vitro に於いて検し次表の如き成績を得た。

第 8 表

被 検 物 質	化 学 構 造	1:1000 液 による致死 時間 (分)	標準殺虫濃度
α -Naphthol		10	1 : 4,000
β -Naphthol		9	1 : 4,000
2-Chloro-1-naphthol		10	1: 10,000
4-Chloro-1-naphthol		5	1: 10,000

4-Bromo-1-naphthol		30	1 : 5,000
4-Amino-1-naphthol·HCl		60	1 : 5,000
2-Nitro-1-naphthol		>120	>1 : 250
4-Nitro-1-naphthol		20	1 : 5,000
1,4-Naphthoquinone		15	1: 10,000
2-Methyl-1,4-naphthoquinone		.	1 : 4,000
1,4-Dihydronaphthoquinone		20	1: 10,000
2-Methyl-1,4-hydronaphthoquinone		30	1: 10,000

4-Methoxy-1-naphthol		120	>1 : 250
4-Ethoxy-1-naphthol		120	>1 : 250
4-Butyryl-1-naphthol		120	.
1,4-Dihydronaphtho-quinonediacetate		120	>1 : 250
4-Nitro-1-naphthol-acetate		>120	>1 : 250
2-Oxy-1-naphthaldehyde		10	1 : 2,000

> : より濃厚液を要することを示す。

上表より注目すべき事項を摘記すれば次の如し。

1) α 及び β -Naphthol は共に同程度の殺虫力を示す。

2) α -Naphthol のハロゲン誘導體について見るに 4 及び 2-Chloro-1-naphthol は強烈なる作用を呈する。4-Bromo 体は In vitro に於いては効力 Chloro 体の $\frac{1}{2}$ である。しかしながら

Bromo 体は作用直後試虫をして顕著な興奮に陥らしめるの特性をもっている。

3) Naphthoquinone, Dihydronaphthoquinone, Dihydromethylnaphthoquinone (Vitamin K のビドロ体) は作用 α -naphthol の Chloro 体に次いで強い。

4) 又 α -naphthol の 4-Nitro 体及び 4-Amino 体は作用これに亞ぐ。

余等は被検物質中の 4-Chloro-1-naphthol, Dihydromethylnaphthoquinone, 4-Nitro-1-naphthol, Vitamin K について In vivo 実験を行ったがいづれも毒性強き爲め, 100mg pro Kg を投与し得ず且つ中毒量に於いても殆んど駆虫作用を認め得なかつた。

V. 結 語 :

余等はこの研究によつて 4-Bromo-1-naphthol がガマ腸内に寄生する線虫の駆除力に於いて Hexylresorcinol に勝つてゐることを実証した。又本品は Hexylresorcinol に比し毒性尠く且つ局所刺戟作用なきをもつて駆虫剤として極めて

注目すべきものなりと思惟する。尙ガマを用いての生体実験の結果をもつて直ちに人体に於ける効力を予想することは今のところいさゝか至難と思はるゝが, 余等は本物質の駆虫剤として人体に應用し得るや否やの問題については將來の研究を俟つて決せんと思ふ。

この研究は文部省科学研究費の補助を得て行つたものである。

尚擧げするにあつて本研究に協力せられた安田佐智子, 五十嵐良子の両嬢並に金沢大学学生青木正一君に対し深謝する。

文

- 1) 三浦孝次・阪東芳雄・池田政男・湯本実 : 十全医学会雑誌, 第52巻, 第4,5,6合併, 228, (1950).
- 2) 池田政男 : 十全医学会雑誌, 第52巻, 第4,5,6合併, 240, (1950).
- 3) O. Gros : Archw. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 187, 100 (1937).
- 4) 山野上牧夫 : 日本薬物学雑誌, 28, 第13回,

献

- 5) 日本薬理学会記事, 31, (昭和15年).
- 武田健一・玉村幸治郎・峰下鎮雄・村上晴・廣瀬勝己 : 日本薬理学雑誌, 47, 86, (昭和26年).
- 6) Walter Militzer : J. Amer. Chem. Soc. Vol. 60, 257 (1938)

(昭和27年3月31日受付)

Studies on anthelmintics. Part 3.

Anthelmintic power of 4-bromo-1-naphthol on toad worms, *Rhabdias bufonis*.

Koji Miura, Masao Ikeda, Tomiji Oohashi and Hisako Kawashima,

Summary

Numerous organic compounds were tested by the method using toad worms, *Rhabdias bufonis*.

we found that 4-bromo-1-naphthol is more

effective than hexylresorcinol in vitro and in vivo examination on toad worms. In this vivo experiment the drugs tested were given to toad per os. After six days numbers of excreted worms from the toads were observed and the effect of the drug were valued by the ratio of excreted worms to the all in intestine. And it is noticeable that 4-bromo-1-naphthol is less toxic compare with hexylresorcinol.