

# 合成駆虫薬の研究

## 第 3 篇

### Alkylresorcinols 及び Alkylchlororesorcinols の駆虫学的研究

岡山大学医学部薬理学教室 (主任 山崎教授)

足 利 三 明

〔昭和 29 年 4 月 15 日受稿〕

#### 緒 言

1930 年 Lamson ら<sup>1)</sup> がその強力な蛔虫駆除作用を発見して以来, Hexylresorcinol (以下 HR と略記) の駆虫薬としての位置が重要視されてきた。しかし, この薬物のもつかなり激しい局所戟刺的な性質はその利用に不便を与えるところが大きく, この故に氏ら<sup>2)</sup> はつゞいて多数の Alkylhydroxybenzene 類について広汎な研究を展開し, 更に優れた薬物の探究を企図して検索を進めたのであるが, 結局この薬物以上のものゝ発見には到達できないで終っている。ところで, これら一連の報告の中にみられる化合物についての氏らの検索は必しもすべてに充分でなく, なお今後の検討に委ねた余地のうかがわれるものもなしとしない。

四塩化炭素, Tetrachlorethylene をはじめクロールを有する多くの炭化水素に駆虫作用が知られているが, Phenol 類に Halogene 導入を行う場合, 殺菌力が増加するという Ehrlich & Bechhold<sup>3)</sup> の古い研究もある。Alkyl-R (以下 Resorcinol を R として略記する) に Monochlorine を導入した誘導体は消毒薬としての目的で既に合成されており (I. G. Farben Ind. Akt-Ges. 1934, etc.) それらの殺菌力が Alkyl 炭素 6 以上の場合 HR よりも強力なことが知られている (Read, Reddish & Burlingame<sup>4)</sup>). Lamson<sup>2)</sup> らの研究でも若干の Chlorophenols が取りあげられ, *in vitro* 殺蛔虫力がかなり認められているものもあるが, それ以上の検索は断念されて

いる。そして又, 肝腎の HR 及びその他の Alkyl-R のクロール誘導体に関しては全く言及されていない。

そこで, 私は京大薬学科富田教授, 上尾助教授 (現阪大教授) の合成上の御協力を願つて, HR を含む一連の Alkyl-R に就て再検討を行うとともに, それらの Halogene 化物特にクロール誘導体に就て検索を進めた。そして本研究の結果クロール導入が Alkyl-R の臨床駆虫効果を弱めることなくして毒性及び戟刺性を著しく減弱せしめる傾向をもつことを発見し, それらのうち一部のものは HR に比べてより優れた駆虫薬ではないかと考えられる成績をえた。薬理学的乃至中毒学的な検索内容については次篇にゆずり, 本篇では専ら駆虫効果を中心とした研究についてのべる。

#### 実験材料及び方法

**試験管内殺蛔虫効力試験** 既述<sup>5)</sup> の方法と同様の持続浸漬法により, 加熱反応停止をもつて致死時間を判定した。薬物はメジウムに Bunge 液を用い, 1%アカシヤゴムを加えて一様に懸濁液製法によつて検液を調製した。Phenol 系薬物はアルカリ性メジウムで徐々に赤色味を帯び, 効力を減弱する傾向がみられたので, いずれも実験開始の可及的直前に調製することにした。使用蛔虫は Santonine 駆除人蛔虫 (以下単に入蛔虫という) 及び豚蛔虫で, 何れも中等大の元気なものを雌雄を問わず実験に供した。

**人体蛔虫駆除効力試験** 主として岡山市内少

年の丘、一部善隣小学校（以上何れも養護児童收容所）及び自敷市外岡田更生館（生活困窮者收容所）の駆虫希望の蛔虫患者を対象とし、これらの寄宿舍に私及び実験協力者自ら合宿し、直接服薬を指導し、又服薬後10日間被検者の排便を細心の処置により残らず検査し、排虫状況を可及的厳密に観察するよう努めた。この他、各被検者の服薬前及び2～3週間後の Stoll 法蛔虫卵計算法<sup>7)</sup>（各回プレパラート2枚）を実施し、卵数計算法による効果判定を併用した。著者らの実施上の経験により体得した本法の効果判定法としての価値批判に就ては、山崎教授<sup>8)</sup>によつて別に詳細にのべられているので、茲では繰返さないが、排虫者率又は虫卵消失者率をもつてする効果標示に比らべ、本法による卵数減少率の方が、サンプルの感染量の相違による影響をうけることが少い点で、一層比較数値としての意義が大きいことが知られた。

薬物は原則として局方ゼラチンカプセルに入れて、早朝空腹時水で丸呑みさせ、以後4時間食物を禁じた。薬物の標準用量は数え年13才以上1.0g、8～12才0.8g、7才0.6gとしたが、時に0.1g程度多少の例もある。下剤は普通使用しなかつたが、用いたものもある。用量及び用法についてこの方法以外の試みも若干の薬物について行われたが、これらについては、当該のデータに附記した。

人体実験に用いられた薬物に就てはすべて、事前にマウス径胃投与実験又は私及び協力実験者自ら服用して一応の安全性を確かめたもので、これらのうち重要なものに就ての毒性に関する検索成績は次篇でのべる。

## 実 験 成 績

### 1. 試験管内殺蛔虫効力

被検化合物は Resorcinol 及び Alkyl-R とその誘導体、Alkyl-R の Monochloro 誘導体、同 Monobromo 誘導体及び同 Dichloro 誘導体合計27種で、それらの融点、水に対する溶解度（25°C）及び人及び豚蛔虫に対する致死時間（4～10実験の平均値）を第1表に示した。

これらの薬液に投げられた蛔虫は一般に当初興奮状態を示し、その度は致死時間の短かいものほど著明であつた。即ち、この場合蛔虫は頭部を液面上にもち上げてピーカー外に脱出を試み、あるいは全身を纏絡して蕨状又は毬状となり、強直的な静止状態に移行した。この場合虫体は筋収縮のため強く緊張し、体長にも若干の短縮がみられた。

Alkyl-R 系では致死時間は *n*-Hexyl がもつとも短かく Alkyl 炭素数のそれより速さがるほど、長くなることは Lamson ら<sup>2)</sup>の報告と一致し、又 *iso* の方が *normal* より長く、環状 Alkyl とみられる Cyclohexyl は

第1表 Alkylresorcinols 及びその Halogene 置換体の *in vitro* 殺蛔虫効力

被 検 化 合 物 名	融 点	溶解度概数 (25°C)	蛔 虫 致 死 時 間 (分)	
			人蛔虫 (1:1000)	豚蛔虫 (1:2000)
Alkylresorcinol				
Resorcinol	161°C		>24時	
4- <i>n</i> -Butylresorcinol	47-49	1: 150	295 ± 7.5	300 ± 42.4
4- <i>n</i> -Amylresorcinol	72-73	1: 600	23.0 ± 1.1	43.7 ± 3.0
4- <i>n</i> -Hexylresorcinol	68-69	1: 2,000	11.2 ± 1.4	24.0 ± 1.3
4- <i>n</i> -Heptylresorcinol	70.5-72	1: 6,100	26.3 ± 5.1	28.0 ± 2.2
4- <i>n</i> -Octylresorcinol	73-74	1: 11,000	70.0 ± 3.9	37.5 ± 1.8
4- <i>iso</i> Amylresorcinol	70-72	1: 450	27.5 ± 2.8	40.8 ± 1.5
4-Cyclohexylresorcinol	124	1: 2,000	51.9 ± 6.2	600
4-Phenylethylresorcinol	133		72.5 ± 5.3	
4- <i>n</i> -Hexylresorcinol dicarbamide	176		57.5 ± 8.8	

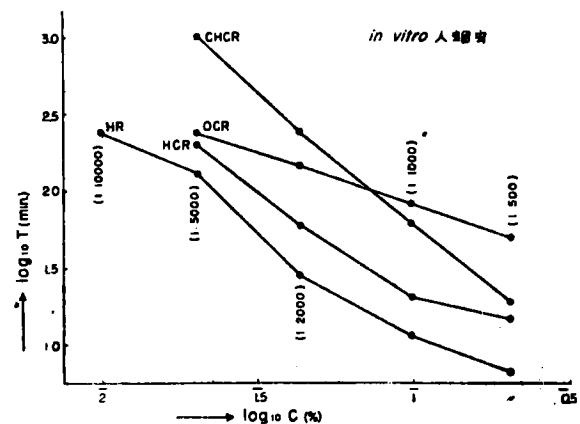
Alkylmonochlororesorcinol				
4-Chlororesorcinol	89		700 ± 211	
4- <i>n</i> -Propyl-6-chlororesorcinol	62-63.5		190 ± 14.1	300 ± 37.4
4- <i>n</i> -Butyl-6-chlororesorcinol	67-70	1 : 1,300	50.0 ± 7.9	180 ± 7.1
4- <i>n</i> -Amyl-6-chlororesorcinol	43-44	1 : 1,500	26.5 ± 1.0	27.7 ± 2.5
4- <i>n</i> -Hexyl-6-chlororesorcinol	46-48	1 : 22,000	20.2 ± 5.1	31.0 ± 2.3
4- <i>n</i> -Heptyl-6-chlororesorcinol	45-47	1 : 37,000	31.2 ± 1.6	34.6 ± 3.3
4- <i>n</i> -Octyl-6-chlororesorcinol*	49-51.5	1 : 56,000	90.0 ± 8.2	75.8 ± 7.8
4- <i>n</i> -Decyl-6-chlororesorcinol	61-62	不溶	> 2日	
4- <i>n</i> -Duodecyl-6-chlororesorcinol	63.5-65.5	不溶	> 3日	
4- <i>iso</i> Amyl-6-chlororesorcinol	37-41	1 : 850	41.3 ± 8.9	33.7 ± 1.1
4-Cyclohexyl-6-chlororesorcinol	86-88	1 : 6,000	59.3 ± 8.4	60.2 ± 9.4
Alkylmonobromoresorcinol				
4- <i>n</i> -Amyl-6-bromoresorcinol				240
4- <i>n</i> -Hexyl-6-bromoresorcinol			170	260 ± 30
4- <i>iso</i> Amyl-6-bromoresorcinol				155 ± 35
Alkyldichlororesorcinol				
4- <i>n</i> -Hexyl-2,6-dichlororesorcinol	132-3	殆不溶	5日	
4- <i>iso</i> Amyl-2,6-dichlororesorcinol	138-9	"		30時
4-Cyclohexyl-2,6-dichlororesorcinol	119-120	"	750 ± 110	

\* こゝに使用された Octylchloro-R はその後の研究により蒸溜時に生じた少量の Octyl-R を含有していること (山崎・万波・高岡<sup>9)</sup>, 上尾・矢島<sup>10)</sup>), 純度の充分に高い m. p. 53°C 以上のものでは殺蛔虫力及び臨床駆虫効果はこれよりも却つて弱いこと (山崎・万波・前田<sup>11)</sup>) が知られた。

*n*-Hexyl に比らば致死時間が著明に延長している。

ところで, Monochloroalkyl-R 系では, この規則はそのまゝ保たれながら全体的にみて致死時間は上のクロール不含の対応化合物に比らべて長くなっている。これらの規則的な段階は豚蛔虫よりも人蛔虫の実験で美麗に示されている。

既に二, 三の人たち<sup>12-15)</sup> によつて気づかれているように, 溶解度の相違する駆虫薬の蛔虫致死効果の比較強度 (致死時間長短の相対関係) は薬物の飽和以上の濃度液に就て試験される場合, 試験濃度によつて相違を主するのが理論的にも当然考えられるところで, 私の実験でも特に難溶性の Octylchloro-R が稀釈度の大きい場合には割合に効力の強い事実がみられる (第1図)。従つて, 第1表の比較効力は示された濃度に就てのものである。なお, この問題については阪大徴研の伏見<sup>14)</sup>



第1図 人蛔虫致死時間と薬液濃度との関係  
T: 致死時間 (分), C: 薬物濃度 (%),  
HR: 4-*n*-Hexyl-R, HCR: 4-*n*-Hexyl-6-chloro-R, OCR: 4-*n*-Octyl-6-chloro-R, CHCR: 4-Cyclohexyl-6-chloro-R.

が最近詳細に論じているので参照されたい。  
Monobromoalkyl- 及び特に Dichloroalkyl-R 系のものは殺蛔虫力は微弱であつた。  
尚, この系統の薬物の殺蛔虫効力がメジウ

第2表 Cyclohexylchloro-R の *in vitro* 豚  
 蛔虫殺滅効力に及ぼす二、三有機物質の  
 影響 (薬物濃度 1 : 1000, 1%アカシヤゴ  
 ム加 0.9%食塩水乳剤)

薬物名	メジウム	致死 (加温刺戟反 応停止) 時間(分)	
Cyclohexylchloro-R	—	31.6 ± 2.7	
	澱粉	5%	50.0 ± 7.1
		10%	75.0 ± 7.1
	ゼラチン	2%	68.3 ± 8.9
		5%	95.0 ± 21.2
	オリブ油	0.5%	105 ± 9.4
		1%	295 ± 67
		2%	2520 ± 120
		5%	2960 ± 113
		0.9%食塩水	

ムに有機物質の含有される場合、どの程度影響をうけるかという点を、澱粉、ゼラチン及びオリブ油について、Cyclohexylchloro-Rを用いて検らべたところ、第2表の如く澱粉の影響は比較的僅少だが、後2者殊に油類の抑制効果の甚しいことが知られた。

## 2. 人体蛔虫駆除効果

上述の化合物のうち14種のものが、合計299名の蛔虫患者について既述の方法でもって厳密に駆虫効果を検討された。他の24名にSantonineを用いて比較に資した。これらのうち重要視された化合物については同じ実験を感染度、その他の条件の違つた2~3群について行い、あるいは食間投与、用量の増減など投与方法の影響についても検討を加えた。第3表はこれらの成績をとりまとめたものである。

最初検討したのはHRであるが、卵減率平均84.2%でLamsonらの成績と大同小異であるが、卵消失者率平均25.3%は氏らの多くの実験例に比らべて低い。これは恐らくE. P. G. 平均値の示すようにLamsonらの場合よりも被検者の感染度が大きいためであろう。しかし、私の場合、他の薬物についてもこの程度の感染量のものが用いられている。4-n-Amyl-Rの卵減率は78.5%、卵消失者率22.2%、HRに比らべ遜色が認められる。4-n-Heptyl-Rは卵減率52.5%、卵消失者

率17.2%で更に効果が少い。4-Cyclohexyl-Rでは更に弱効である。即ち、これらの化合物の臨床効果では既述の*in vitro* 蛔虫殺滅時間の長短とほぼ平行している。

Monochlor 誘導体の最初に検討されたのは4-n-Hexyl-6-chloro-Rである。標準用量によつて卵減率平均94.7%、卵消失者率平均23.4%、即ちHRをやゝ上回る良好果を認められたのは、*in vitro* 殺蛔虫時間がHRよりも長い事実から予想できなかつた所見であつた。それ故、更にこの系統の他の化合物についても上述の*in vitro* 効果にこだわらず実地に通りの駆虫実験を行うことにした。

4-n-Propyl-及び4-n-Butyl-6-chloro-Rでは著効はみられなかつたが、4-n-Amyl-, 4-n-Heptyl-及び4-n-Octyl-6-chloro-Rにはいずれも、4-n-Hexyl-6-chloro-Rを更に上まわる顕著な効果が認められ、更に4-Cyclohexyl-6-chloro-Rにも同程度の著効がみられた。即ち、これらのすべてが卵減率95%以上、卵消失者率50%以上でHRに比しては勿論強力な効果であつた。しかし、4-isoAmyl-6-chloro-Rの効果は、*in vitro* の場合と同様4-n-Amyl-6-chloro-Rに遜色を示した。4-n-Decyl-及び4-n-Duodecyl-6-chloro-Rは殆ど無効である。Monochlor化合物の駆虫効果がこのように必しも*in vitro* 殺蛔虫効果と平行しないのは興味がある。

これら化合物のあるものでは24時間後硫酸マグネシヤ20g(平均)を与えたが、概して全体的な効果の上に影響はみられていない。しかし、食後2~3時間内に投与されたものでは多小の程度で効果の減弱をみた。4-n-Hexyl-6-chloro-Rについて用量の増減について検討した知見では、増量の効果増大よりも減量による効果の低下が明瞭にみられた。

以上は専ら、卵数計算法による効果判定の結果についてのべたが、排虫計算法のデータに於ても、概ねこれと一致し、上述の強力なMonochlor 誘導体ではHRを上まわる排虫者率を示した。只、これらの効果数値は被検

者の感染量に関係し、感染量の大きいグループでは、その小さいグループに比べて卵消失者率は小、排虫者率及び平均排虫数は大きく出る傾向があるので、第3表のデータに

就てもこの考慮を要する。

尚これらの薬物によつて排出された蛔虫の多くは自発運動を行わず、角皮の白化損傷を有するものが多い点、HR との作用の類似性

第3表 Alkylresorcinol 及び Alkylchlororesorcinol 類の人体蛔虫駆除効果

用量 (g) と 用法	年齢	例数	糞便 1g 蛔虫卵数 (E. P. G.)		卵数減少率 (%)	卵消失者率 (%)	排虫者率 (%)	平均 1 人 排虫数
			服薬前 (1人平均)	服薬2~3 週間後				
<b>4-n-Amylresorcinol</b>								
0.8-1.0 (24時間後 M20)	11-14	9	167,500 (18,611)	36,000	78.5	22.2	88.9	8.0
<b>4-n-Hexylresorcinol</b>								
0.8	8-12	18	632,400 (35,133)	102,500	83.8	11.1	94.4	15.3
0.8-1.0	10-19	16	203,000 (12,689)	26,200	87.1	25.0	87.5	12.3
0.8-1.0	8-28	5	51,250 (10,254)	9,900	80.7	40.0		
<b>4-n-Heptylresorcinol</b>								
1.0	18-61	10	63,550 (6,355)	45,400	28.6	20.0		
0.8-1.0 (24時間後 M20)	10-14	7	139,450 (27,636)	35,450	74.6	14.3	85.7	15.4
<b>4-Cyclohexylresorcinol</b>								
0.8-1.0 (同時に P0.3)	9-17	9	144,300 (16,036)	112,900	21.8	0	55.6	1.8
2.0 (朝食後 2-3時頓用 2名, 全1.0×2日2名)	9-13	4	70,000 (17,500)			0	75.0	2.3
<b>4-n-Propyl-6-chlororesorcinol</b>								
1.0 (24時間後 M20)	14-15	5	117,150 (23,430)	52,050	55.7	0	100.0	2.4
<b>4-n-Butyl-6-chlororesorcinol</b>								
0.8-1.0	12-15	7	131,450 (18,774)	45,900	65.1	14.3	28.6	1.3
<b>4-n-Amyl-6-chlororesorcinol</b>								
0.8-1.0	12-17	10	133,200 (13,320)	1,600	98.8	60.0	100.0	14.3
0.8-1.0 (朝食2時間後)	11-15	5	65,400 (13,080)	7,950	87.8	40.0		
<b>4-n-Hexyl-6-chlororesorcinol*</b>								
1.0	10-18	11	165,550 (15,050)	13,750	91.7	18.2	90.9	9.2
0.6-1.0 (24時間後 M20)	7-15	7	175,900 (25,129)	3,000	98.3	28.6	100.0	6.1
1.2-1.5	11-16	11	216,000 (19,636)	8,800	95.9	27.3	100.0	16.5
1.6-2.0 (0.8-1.0×2日)	10-16	13	310,500 (23,885)	26,700	91.4	30.8	100.0	24.6
2.0 (72日隔て, 1.0×2)	10-18	11	165,550 (15,050)	9,050	94.5	45.4	90.9	13.1
0.6-0.8	12-14	8	123,650 (15,456)	31,000	74.9	0	87.5	13.6
1.0 (朝食 2時間後)	12-16	6	86,350 (14,391)	26,750	69.0	50.0	100.0	9.8
1.0 ( " )	22-61	4	27,100 (6,725)	8,100	70.1	25.0		
<b>4-n-Heptyl-6-chlororesorcinol</b>								
0.8-1.0*	11-17	12	184,700 (15,392)	7,100	96.2	58.3	91.7	20.5
0.8-1.0 (24時間後 M20)	11-18	9	172,200 (19,133)	4,350	97.5	44.4	88.9	11.2
0.8-1.0 (朝食2時間後)	10-15	5	190,450 (38,090)	44,450	76.7	20.0	20.0	2.0

4- <i>n</i> -Octyl-6-chlororesorcinol								
0.8-1.0	10-15	12	85,900 (7,158)	550	99.4	83.3	91.7	1.9
0.8-1.0	9-18	12	311,250 (25,938)	2,400	99.2	66.7	100.0	12.1
1.2-1.5	8-17	12	189,550 (15,792)	400	99.8	75.0	100.0	13.1
4- <i>n</i> -Decyl-6-chlororesorcinol								
0.8-1.0	8-20	3	33,650 (11,217)	12,000	64.3	0	33.3	0.3
4- <i>n</i> -Duodecyl-6-chlororesorcinol								
0.8	8	1	32,850	14,200		0	0	0
4- <i>iso</i> Amyl-6-chlororesorcinol								
0.8-1.0	11-18	12	157,100 (13,092)	32,100	79.6	16.7	100.0	16.7
4-Cyclohexyl-6-chlororesorcinol								
0.8-1.0	8-15	11	77,150 (7,014)	2,800	96.3	72.7	81.4	4.0
0.8-1.0	8-17	11	277,650 (25,241)	3,350	98.8	81.8	90.9	15.4
0.8-1.0 (24時間後 M20)	12-15	5	173,000 (34,600)	1,250	99.5	80.0	80.0	4.2
1.2-1.5	10-17	12	137,150 (11,429)	200	99.9	83.3	100.0	11.8
0.8-1.0 (朝食2-3時間後)	8-13	6	42,700 (7,116)	1,550	96.4	83.3	83.3	5.3
Santonine								
0.1-0.14 (0.05-0.07×2日食間)	11-15	7	97,725 (13,961)	41,800	57.2	0	85.7	9.7
0.2 (0.1×2日食間)	13-18	8	93,750 (11,719)	33,550	64.2	0	87.5	4.5
0.2 (0.1×2日朝空腹時)	7-15	9	82,150 (9,128)	15,400	81.3	22.2	66.7	2.6

註) 用法欄に服薬の時期を記載してないものはいずれも早朝空腹時に与え朝食をぬいたものである。

\* 印のものは結晶のまま与え、その他のものは局方セラチンカプセルを用いた。用法欄のMは硫酸マグネシヤ、Pは Phenovalin の略である。

が窮われた。

Santonine 0.1~0.2g の効果は HR の標準量に比らべ明らかに弱い。

### 3. 副作用

こゝで駆虫実験に使用された化合物の舌に対する刺戟の強度はおよそ、Propylchloro-R > Butylchloro-R ≒ *n*-Amyl-R ≒ *n*-Amylchloro-R ≒ HR ≒ *iso*Amylchloro-R > *n*-Heptyl-R ≒ Cyclohexyl-R > *n*-Heptylchloro-R ≒ Cyclohexylchloro-R > *n*-Hexylchloro-R > *n*-Octylchloro-R > *n*-Decylchloro-R ≒ *n*-Duodecylchloro-R の順で、最後の2化合物は殆ど全く刺戟感を与えない。<sup>1)</sup>

HR 投与の場合、悪心、嘔吐、腹痛及び頭痛、倦怠感などの副作用がみられ、嘔吐は比較的少数であつたが腹痛はやゝ多数にみられる一般的なものであつた。通常服薬後2~3時間前後のものが多く単なる不快程度のもの

から、稀ではあるがかなり苦痛に感じられるものまで種々の程度でみられたが、しかし、殆ど一過性であつて、医療を要するものではなかつた。他の薬物についても特にこれと症状に質的な相違はみられなかつたが、その頻度及び程度は、正確な比較は被検者の環境その他の相違に関連して困難ではあるが、概して刺戟性の弱いものほど少い傾向がみられ、私の実験例中4-*n*-Hexyl-, 4-Cyclohexyl-及び4-*n*-Octyl-6-chloro-R のいずれに於ても嘔吐を来したものは殆どなく、腹痛は若干例にみられたが激しい例には遭遇しなかつた。一般的にみて Chloro 誘導体では瀉下に傾くことが多く、それに先行する腸の蠕動亢進を思わせる腹痛をみたものが多い。この瀉下は大概一過性で、腹痛をのこさず、全身的に殆ど不快感を与えないのが特徴で、この際排虫が促進された例がある。この成因に関して行わ

れた教室の久本<sup>16)</sup>の研究によると腸粘膜に対する彌蔓性の刺戟による反射性蠕動の亢進のためとみられるので、刺戟の強度よりもむしろその難溶性の如き物理的性質に関連するものであるから、組織傷害の結果ではない。刺戟性の強い HR にこの作用が比較的少ないのもこの理由によると考えられる。

### 考 察

蛔虫駆除のために必要な薬物の作用は腸の蠕動に抗してそこに滞住する蛔虫の運動の自由乃至自主性を剥奪するにあつて、必しもその生命を奪うことを要するものでない。既報のように Santonine 駆除蛔虫が長く生存しうる<sup>17)</sup>のはこれを裏書きするものである。しかし、かような作用の程度が一つの系列の化合物に於てはその致死効果と平行的な関係で示されるものがある。上述の Alkyl-R 系化合物では Hexyl を最も強力とし、Alkyl 炭素数のこれを遠ざかる程効力の弱まる関係が *in vitro* の殺蛔虫性及び臨床駆虫作用の両者間によく平行してみられたのは、このような種類の薬物であることを示すものであろう。即ち、HR はクチクラを通じて容易に蛔虫体内に透入し (Trim<sup>17)</sup>) 主として虫筋に作用して強直をきたし (板東<sup>18)</sup>) あるいは、頭部神経をも強く刺戟する (岩田<sup>19)</sup>、桐野<sup>20)</sup>) といわれるが、これらの作用はこの系列のものでは蛔虫殺滅効力の尺度で測りうるのである。

ところで、Chloroalkyl-R 系では而く簡単ではない。(1) *in vitro* 蛔虫致死時間が Hexyl を最短とし、その前後次第に延長する様子はクロール不含の場合と同様だが、おしなべて後者の対応化合物よりも致死時間が長い。しかし、それにもかゝらず臨床駆虫効力はクロール不含のものより強い。又 (2) Alkyl 炭素 5~8 までの化合物では *in vitro* の殺蛔虫時間の長短と関係なしにいずれも強い駆虫効果を示したことも両種の効果の関係を複雑にするものである。これらの事情はこ

の系列のものが Alkyl-R と生理的な作用機序に於て根本的な相違があるとは考えられないから、虫体に透入する以前の侵襲過程が *in vitro* と腸管内で著明な差を生じうる如き理由によるものであつて、おそらく薬物の物理化学的性質が Alkyl-R の場合とのかゝる相違の原因をなすものであろうと考えられる。Chloro 化合物は概して対応 Alkyl-R に比し刺戟性が少ないのは、腸内有機物質との親和による効力の減殺がより少ない可能性を示唆している。又 Chloro 化合物の概して難溶性性質は既述の理由 (第 1 図参照) によつて稀濃度の場合の効果が比較的強力であることを暗示するものである。換言すれば、HR の作用が強烈に一時的に作用するのに対し、Chloro 化合物では稀濃度で比較的緩慢に作用しうべき性質をもっているものと考えられる。

駆虫薬の溶解度と効果との関係を考察するに、殆どの駆虫薬は優れた脂溶性を有しており、同時に難溶性である。換言すれば大きな分配係数をもっており、このことは物質の透過に対してリポイド層としての態度をとるクチクラ (Trim<sup>17)</sup>) の障壁を通過するのに都合のよい性質である。しかし、消化管内の水性メチウムに全く不溶では虫体に接解するに必要な分散をなしえないので、この分配係数の可及的大であるのと同時に水溶度もよいことが望ましい。しかし、この両性質は両立しえないものであるから、結局水に対する溶解度はある範囲内に制限される。Lamson らは多数の Alkylhydroxybenzenes について検らべた結果、有効なものは 1:1000~1:35000 範囲の溶解度のものであつたといつている。氏らのこの数字は主として *in vitro* の効果についてのべたものであるが、私の上述の実験では *in vitro* 効力及び臨床効果を目標とする場合 4-isoAmyl-R\*\* の 1:450 と 4-n-Octyl-6-chloro-R の 1:56000 がその限界を示しており、Lamson らの範囲より広くなつ

\*\* 4-iso Amyl-R が臨床的にもある程度著明な蛔虫駆除効果をもつことが服部<sup>21)</sup>、森下<sup>22)</sup>、井上<sup>23)</sup>、福島<sup>24)</sup>らにより知られている。

ている。

Lamson らの検索した前述の化合物の有効なものは何れも融点 75°C 以下であつたが、氏らはこれら薬物が腸内で一定の有機物質に遭遇した場合更に低い温度で溶融し、虫体を襲いやすい液状の形として作用する可能性を指摘している。私の場合も有効であつたものはこの融点以下であり、殊に *n*-Butyl をのぞけば、すべて Monochloro 誘導体の融点がクロール不含の対応化合物に比して低い事実をこの意味で注目される。

この実験によつて HR に比し一層強力な効果の認められた Chloro 化合物のうち、4-*n*-Hexyl-6-chloro-R は HR のクロール化により、又 4-Cyclohexyl-6-chloro-R はその母体が Resorcinol と Cyclohexanol の縮合によつて一挙に合成できるため<sup>20)</sup>、生産費が安価であり、又 4-*n*-Oetyl-6-chloro-R は原料の Capryl 酸が石鹼工業の副産物として利用できるというそれぞれの理由と、いずれも HR よりも刺激性及び毒性(次篇参照)の少い利点をもつ点において注目されるものである。

### 総括及び結論

1. Alkylresorcinol, Alkylmonochlororesorcinol, Alkylmonobromoresorcinol 及び Alkyldichlororesorcinol, 合計 27 種のものについて *in vitro* 蛔虫殺滅効力を持続的浸漬

法 (1:1000~1:2000) で致死時間によつて検し、その結果にもとずき、Alkylresorcinol 系及び Alkylmonochlororesorcinol 系のもの合計14種につき卵数計算法及び排虫計算法を併用して厳密な人体蛔虫駆除効果を検索した。

2. Alkylresorcinol 及びその Monochloro 誘導体では *in vitro* の効力は Hexylresorcinol を最強とし、Alkyl 炭素数のこれを遠ざかるにつれて弱まるが、対応化合物の比較では前者の方の作用が強くみられる。

3. Alkylresorcinol では人体蛔虫駆除効果も亦 Hexyl を最強とし、*n*-Amyl 及び *n*-Heptyl はそれより弱く、又 Cyclohexylresorcinol は頗る弱効であつたが、Monochloro 誘導体では人体蛔虫駆除効果は *in vitro* の順位に従わず、*n*-Amyl, *n*-Hexyl-, *n*-Heptyl- 及び *n*-Oetyl-chlororesorcinol のほか、Cyclohexylchlororesorcinol がいずれも Hexylresorcinol を凌駕する強効力を示した。

4. Monobromo 及び Dichloro の導入により Alkylresorcinol の殺蛔虫力は低下した。

本論文の内容要旨は 1948~1950 年に亘つて報告された<sup>26-30)</sup>。本研究は文部省科学研究費の補助を受けて行われた。

本研究のうち困難な合宿験虫実験作業に生田啓吉、難波達治、久米田克哉、正田順蔵の諸氏が協力されたことを附記し衷心から感謝の意を表す。

### 引用文献

- 1) Lamson, P. D., Ward, C. B. & Brown, H. W.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. **27**, 1017 (1930)
- 2) Lamson, P. D. *et al.* J. Pharmacol. & Exper. Therap. **53**, 198, 218, 227, 234, 239. (1935), *Ibid.* **56**, 50, 60, 63 (1936)
- 3) Bechhold, H. & Ehrlich, P. Ztschr. physiol. Chem. **47**, 173 (1906)
- 4) Read, R. R., Reddish, G. F. & Burlingame, E. M. J. Am. Chem. Soc. **56**, I, 1377 (1934)
- 5) 足利三明: 岡山医学会雑誌, **66** (5) 965 (1954)
- 6) 足利三明 日本薬理学雑誌. **44** (1) 27 (1948)
- 7) Stoll, N. R. . Am. J. Hyg. **3**, 59 (1922) なお山崎英正<sup>8)</sup> 参照。
- 8) 山崎英正: 駆虫薬の臨床薬理, D-4~D-10; 臨床医薬輯覧日本加除出版 東京 (1953).
- 9) 山崎英正, 万波忠三郎, 高岡健男: 日本薬理学雑誌, **49**, 133 (1953)
- 10) 上尾庄次郎, 矢島治朗 薬学雑誌, **73**, 371 (1953)
- 11) Yamasaki, H., Mannami, C. & Mayeda H.: Jap. J. Pharmacol. **1**, 63 (1951)
- 12) Trim, A. R. : Parasitol. **30**, 281 (1949)
- 13) 板東丈夫: 日本薬理学雑誌, **45** (2) 74-122 § (1949)



- 14) 伏見純一：文部省科学試験研究，蛔虫駆除剤の総合研究，(西班)報告 8, 11 (1951)
- 15) 万波忠三郎：岡山医学会雑誌，64 (6) 1271 (1952)
- 16) 久本一与：岡山医学会雑誌，64, 1200 (1952)
- 17) Trim, A. R. . Parasitol. 35, 209 (1944)
- 18) 板東丈夫：東京医学雑誌，59 (1) 39 (1950)
- 19) 岩田繁雄：日本臨牀，7, 239 (1949)
- 20) 桐野明夫：岡山医学会雑誌，64, 47-55 (1952)
- 21) 服部峻治郎，ほか5氏：文部省科学試験研究，蛔虫駆除剤の総合研究(西班)報告 1, 63 (1948)
- 22) 森下 薫：同誌，1, 34 (1948)
- 23) 井上 硬，三好秋馬：同誌，1, 42 (1948)
- 24) 福島寛四，ほか3氏：同誌，1, 57 (1948)
- 25) 富田真雄，上尾庄次郎，小泉淳二，小林 茂，丹下吾一：薬学雑誌，69, 151 (1949)
- 26) 山崎英正，足利三明：日本薬理学雑誌，44 (1) 29 § (1948)，同誌，44 (3) 30 § (1948)
- 27) 山崎英正，足利三明 岡山医学会雑誌，61 (5) 155 (1949)
- 28) 山崎英正：薬学研究，20 (5) 6 (1948)，岡山医学会雑誌，60 (3) 95 (1948)
- 29) 山崎英正，足利三明：公衆衛生学雑誌，5, 319 (1949)
- 30) 山崎英正，足利三明：最新医学，5 (12) 1 (1950)

From the Department of Pharmacology, Okayama University Medical School  
(Director: Prof. H. Yamasaki)

## Studies on Synthetic Anthelmintics

### Part 3.

## Anthelmintic Studies on Alkylresorcinols and Alkylchlororesorcinols

By

Mitsuaki Ashikaga

1. Anthelmintic effect *in vitro* against human and hog ascaris was examined with a total of 27 kinds of 4-alkyl-, 4-alkyl-6-chloro-, 4-alkyl-6-bromo-, and 4-alkyl-2, 6-dichlororesorcinols in 1 : 1,000 to 1 : 2,000 dilutions. Based on the results thereby obtained, 14 kinds of compounds of alkylresorcinol and alkylmonochlororesorcinol series were submitted to anthelmintic treatment in man and their effect was examined by the egg-counting and worm-counting methods.

2. The *in vitro* effect of alkylresorcinols and their monochloro derivatives was found to be the strongest in hexylresorcinol and became weaker with a larger or smaller number of carbon atoms in the alkyl group. Comparison of the corresponding compounds showed that the alkylresorcinols generally possessed a stronger action than their monochloro derivatives.

3. Anthelmintic effect of alkylresorcinols in man was also the strongest in the hexyl compound, followed by amyl- and heptyl-resorcinols. In the monochloro derivatives, their anthelmintic effect did not follow the order of their *in vitro* effect, effect stronger than hexylresorcinol (m. p. 68-69°) being shown by amyl- (m. p. 43-44°), hexyl- (m. p. 46-48°), heptyl- (m. p. 45-47°), and octyl-chlororesorcinols (m. p. 49-51.5°), as well as by cyclohexylchlororesorcinol (m. p. 86-88°), whose non-chlorinated compound was totally ineffective.

4. Ascaridical effect of alkylresorcinols decreased by the introduction of one bromine or two chlorine atoms.

(Author's abstract)