

合成駆虫薬の研究

第 2 篇

Phenothiazine 及び Phenothiazone 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

前篇¹⁾に於て検索された多数の化合物のうちで、*in vitro* 蛔虫殺滅力は微力ながら、相当稀濃度に於てさえ比較的短時間内にその自発運動を停止せしめる特徴を有する点に於て Phenothiazine が注意された。

この化合物は Diphenylamine を硫黄とともに熔融してえられる物質で Methylene blue その他の色素母体としても重要なものであるが、1934 年 Campbell ら²⁾によつて強力な殺仔剤として認められたことは著明である。その後果樹の蠹虫駆除薬として有効であることも知られ、農薬としての使途も拓かれたが、他方 Habermann & Harwood (1940)³⁾、Habermann, Harwood & Hunt (1941)⁴⁾によつて家畜の胃腸内寄生虫にも有効なことが知られていたことは、こゝでこの薬物を取り上げた今一つの重要な理由である。

Habermann らの報告に引きつづきこの方面に於ける多数の研究が行われた結果、現在畜産方面特に緬羊の駆虫薬として最も有用な用途をもつに到っている⁵⁾。又一方 Manson-Bahr (1940)⁶⁾らにより人体寄生虫についても試みられ批判をうけている。併し、こゝに記述する実験当時私の目をおしえた駆虫実験の文献はいずれも畜産関係のもののみであった。

Phenothiazine の生体内変化産物として尿中に認められている物質に Phenothiazone 及び Thionol ならびにそれらの Leucobase がある⁷⁾。これらの Phenothiazine 酸化物の

駆虫作用を想像しているものもある。

以下主として Phenothiazine、一部 Phenothiazone に就て検索した成績をとりまとめて報告する。

実験材料及び方法

使用 Phenothiazine は淡黄緑色の粉末で、融点 180°C、水にはとけない。僅かに苦味があり、疎水性である。普通これを乳鉢で微細末としたものを使用した。一部の臨床駆虫実験ではこれに逆性石鹼の Lazal の極微量（2%）を加えて親水性を賦与した錠剤（Ascarizin）を用いた。これらはいずれも日本薬品化成株式会社の提供によつた。使用した Phenothiazone は赤褐色粉末、水に難溶、微かに刺戟性あり、融点 159°C、塩野義研究所から提供されたものである。

前篇に記述しなかつた実験方法については必要に応じてのべる。

実 験 成 績

A. Phenothiazine

1. 試験管内毒性実験

蛔虫 Bunge 液メジウムで Santonine 駆除人蛔虫に対する Phenothiazine の作用を、二、三の従来蛔虫駆除薬を対照として検らべた成績は第 1 表の如くである。この表から（1）この物質の蛔虫に対する致死的な意味での毒性は強くはないが、自発運動の停止が比較的早く起ること、（2）この作用は稀釈による効果減衰の少いことが知られる。そのほか（3）Phenothiazine 致死蛔虫は、他剤の場合なお

緊張を保ち (Santonine, Macnin) 又は強直的 (Hexylresorcinol, Nematol) であるのに
対し、完全に弾力性を失い、細棒をもつてす

くい上げれば完全に2つ折れにたれ下る状態
をみた点にも特徴がある。

第1表 Phenothiazine 及び二、三蛔虫駆除薬の *in vitro* 人蛔虫に対する作用

薬 物	時間 濃度	前 直後 5 ^m 10 20 30 45 60 2 ^h 3 5 12 24 48															実 験 回 数	致 死 時 間
Phenothiazine	1. 100	++	+++	+++	++	+	±	±	-	-	-	-	-	-	-	3	48h	
	1: 1000	++	+++	+++	+++	++	+	+	±	-	-	-	-	-	-	7	57~72h	
	1. 10000	++	+++	+++	++	++	++	+	+	±	-	-	-	-	-	8	60~96h	
Santonine	1: 1000	++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+	+	±	-	-	3	72h	
Macnin	1. 100	++	+++	+++	++	++	++	++	++	++	+	+	+	±	-	3	77~86h	
	1: 1000	++	+++	+++	++	++	++	++	++	++	+	+	+	±	±	3	96~111h	
Hexylresorcinol	1. 1000	++	+++	± ×												2	7~8m	
	1. 10000	++	+++	++	++	++	+	±	±	-	-	×				2	5.5~6h	
	1: 100000	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	+	+	+	+	1	120h	
Nematol	1. 1000	++	++	- - - - ×												2	30m	
対 照		++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+	+	3	5 日 以上	

(註) 欄内の反応符号は第1報、第1表の説明参照。符号は最も多数例に於て認めた反応を示した。

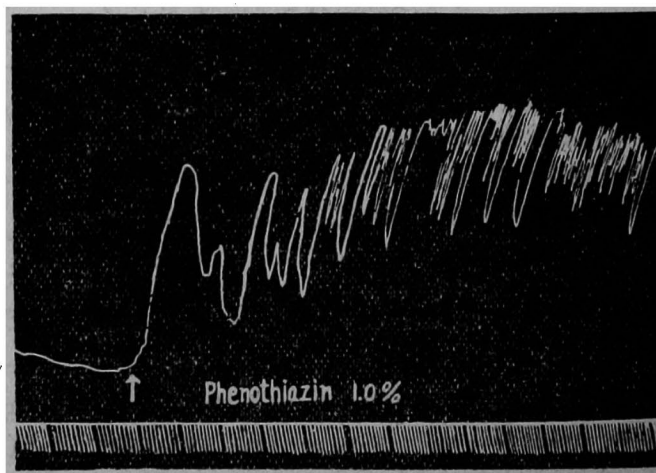
鈎虫仔虫 宇佐美¹⁰⁾の方法で患者糞便内卵
子より孵化培養した鈎虫仔虫は25°C 前後の
水道水中で3ヶ月以上生存することを確めた
ので、これに対する効果を平均50隻1組の
同仔虫で検らべた結果、致死時間 Phenothia-
zine 1:100 24~50時間、1:1000 6~9日、
これに対し Santonine 1:100 5~7日、
Macnin 1:100 10日以上、CCl₄ 1:1000 72~
100時間、Nematol 同72~96時間、β-Naphthol
同15~30分、Thymol 同9~14分、Hexyl-
resorcinol 同5~13分であつた。Pheno-
thiazine は本仔虫に対しては自発運動
停止を起しにくかつた。

ミミズ 同時に同一場所より採取し
た略々同大の普通ミミズ (*Pheretima*
communissima Goto et Hatai) 各5匹
を2%アカシヤゴム加水道水に懸濁
した Phenothiazine 及び Santonine
1:1000 液中に投じた結果、前者平均
致死4.9時間、後者3.3時間であつた。
この実験では両薬物の場合とも盛んに
粘液が排出され薬物粒子を纏絡して沈
澱されるがこの現象は特に Phenothia-

zine に著しくみられた。

2. ミミズ筋及び兔腸筋に対する作用

多くの駆虫薬が Straub 法によるミミズ筋
の緊張上昇乃至律動増加をきたす性質があ
り、又摘出兔腸管筋の運動抑制乃至弛緩をよ
ぶことが知られている¹¹⁾。普通ミミズの神経
除去筋について試みたところ Phenothiazine
0.1%以上で緊張を上昇し、1%以上ではか
なり著明な上昇と律動増加がみられた。この
作用は縦走筋に著しい(第1図)。これに対し



第1図 普通ミミズ神経除去縦走筋に対する
Phenothiazine の作用

Hexylresorcinol の作用は一層激しく且つ 0.01 % 以上に於て強直的であつた。尚、Phenothiazine のこの作用の特異な点は作用発現が遅発的で、低濃度の場合薬物添加後数分を経て作用の出現をみたことである。

Magnus 法で兔腸管筋に対し Phenothiazine 0.01~0.05% 以上で律動幅の短縮と緊張の低下がみられた。1% では殆ど律動を停止し、更に緊張消失し、弛緩伸展がみられた。この作用は BaCl_2 10^{-4} , Acetylcholine 5×10^{-6} の緊張を完全に除去し、又その作用下にこれらの薬物による腸管の収縮作用を無効にした。Hexylresorcinol の本剤との相違点は律動の停止をきたしても弛緩伸展をみない点であつた。

3. 毒性試験

a. マウス経胃毒性 トラガント加懸濁液 0.5 cc/10 g 液量で、Phenothiazine 75~200 mg/10g を空腹の胃内に注入した。3 週間内の斃死数は第 2 表の如くである。いずれも投薬当日は摂食せず、翌日より平常動作がみられるが口辺に軽度の Cyanose をみるものがあつた。特に死亡例 (7~8 日) ではこれが著しく、且つ体重の減少をみた。各例とも投

第 2 表 経胃投与 Phenothiazine の毒性 (マウス)

投与量 (mg/10g)	死亡数/動物数
75	0/5
100	0/8
150	1/5
200	1/5

薬後 2~3 日間の尿に赤紫色の着色をみた。

200 mg/10g 投与 7 日目屠殺した例では肉眼的に内蔵の異常はみられなかつたが、鏡検所見では心筋繊維のやゝ溷濁、肝静脈系鬱血、肝細胞原形質及び細尿管主部上皮の溷濁乃至腫脹、硝子様 Cylinder などがみられた。

b. 兎 0.2, 0.5 及び 0.1g/kg を 1 日 1 回 5 日間連続投与し、3~7 週間に互つて体重、一般状況及び血液所見 (赤血球、白血球数、Sahli 及び網状赤血球百分率) を各用量 2 例づつについて検索した。薬物は $\frac{1}{10}$ 量のトラガントを加えて懸濁液とし 20~30 cc 容量として胃ゾンデ投与し、その 3 時間後に採血を行った。

全例を通じ食思及び体重に障碍的影響をみず、Hb 及び赤血球数は用量に不拘多少の減少傾向がみられたが毎常ではない。代表例を

第 3 表 Phenothiazine の兎血液に及ぼす影響 0.5g×5日経口投与剤

採血日時	Sahli	赤血球数 (万)	白血球数	網状赤血球数 (%)	体重 (kg)
投与前 6~2 日	75~98	453~539	9000~11500	0.16~0.36	2.52~2.79
第 1 日投与 3 時間後	86	530	14100	0.79	2.55
第 2 日 "	83	439	10900	0.53	2.54
第 3 日 "	87	464	10300	1.57	2.54
第 4 日 "	89	453	18200	1.07	2.44
第 5 日 "	80	414	16700	1.15	2.54
7 日*	75	397	18800	4.57	2.76
9 日	78	422	15300	5.87	2.65
11 日	77	432	15400	6.94	2.64
13 日	80	434	14400	1.83	2.63
15 日	81	448	10800	1.33	2.64
17 日	85	445	8800	1.04	2.66
21 日	86	444	11100	0.36	2.69
28 日	85	440	10300	0.56	2.68
42 日	80	491	10100	0.50	2.74

* 投薬第 1 日より起算した日数。以下同様。

第3表に示したように、これらの値は最終投与日前後に最低に達し、以後緩慢に回復した。この変化と大体平行的に白血球及び網状赤血球の一時的な増加がみられるのは、De Eids, Stockton & Thomas¹²⁾により早く気付かされている溶血毒としての作用を推考させる。全例中 Methemoglobin 吸収線はみられなかった。

これらの兎の剖検例では薬物による病変を肉眼的にはみなかったが、鏡検所見(0.5g/kg以上)では肝実質細胞及び腎細尿管上皮の濁腫脹のほか、脾の腫大、鬱血及び Hemosiderin 沈着、大腸粘膜固有層の円形細胞浸潤などがみとめられた。

c. 犬 兎の場合と同様の方法で 2g/kg 1日1回5日間投与した結果投与前の赤血球 5610000, 白血球 6300, 血色素 92% (Zeiss-Hämometer) 血色素係数 0.82 は投与終了時夫々 4880000, 14700, 85%, 0.88 となり、投薬終了後30日目には 3750000, 4800, 60%, 0.9 となった。即ち中等度の貧血と一過性の白血球増多に次いで減少がみられる。血球像では赤血球に軽度の不同性と中嗜球の核の左方移動傾向をみた。

d. 人 15名の養護児童(8~15才)に毎日2~5g 1回づゝ3日間服用せしめ Sahli 値の変化を検らべたが、服薬終了3日までに10%をこえる減少を示したものは僅かに2.3に過ぎず、それらも間もなく回復した。この所見を薬物の作用とすべきか否かは確定的のものといえない。

4. 人体駆虫実験

第1回実験 以上の実験により Phenothiazine の毒性は主に血液に対するものとみられるが、上記の人体試用用量範囲では一先づ安全性に就ての目安がえられたので、先づ本学耳鼻科及び眼科入院中の内科的疾患を有しない駆虫希望の中等度に蛔虫卵を有する14名(21~81才)について蛔虫駆除実験を行つた。1日量 2g (分3) を3日間投与、毎日最終投薬後 Bisatin 0.01g を同時に服用せしめた。この実験では服薬第1日から5~8日間ではあつたが、所定の白タイル水洗便所で行われ

た排便を実験者が検査した。この実験により全員中排虫者9名(65%)、総排虫15隻の成績が認められた。次で6名(6~73才)に1日量 4g を早朝及び就寝前の2回に分服せしめ2日間全量 8g 投与、最終服薬時に Bisatin 0.03g を与えた。排虫者5名(83%) 総虫数8隻の成績をえた。全服薬者に格別の副作用を認めなかった。この実験を通じて排泄蛔虫が Santonine によるものと異り殆ど運動能力を喪失し麻痺状態であつたことは *in vitro* の所見と一致していた。

第2回実験 赤磐郡高月村小学校の学童中蛔虫罹患患者178名を各学年が平均して含まれる11群と6年生のみの2群に区分し、第4表に示した用量について Santonine を対照として Phenothiazine の効果を、主として Stoll 氏稀釈卵数計算法を服薬前及び終了2週間後に適用して判定した。この方法については山崎¹³⁾が別に詳述しているので省略する。最大全服用量 12g の実験には6年生の2群を当てた。服薬は1日3回の場合は9, 15, 及び20時、1回だけの場合は10時とし、立会のもとで正確に行わせ、服薬終了時に Phenovalin 0.3g を与えた。使用した Phenothiazine は逆性石鹼 Lazal の少量を加えた 0.2g 錠である。成績は第4表に示した如くで、効果の大きさは服用全量の大きさによく平行している。効果に対する用法の影響をこの実験から厳密に論ずるのは困難だが、どちらかといえば同じ1日量を分割するよりも1回量を大きく、且つこれを2日以上に亘つて用いるのが効果的とみられる。しかし、いずれにしても以上の用量範囲では本剤の蛔虫に対する効果は Santonine 0.05g × 2日に比べて多少の遜色を否定しえない。

第3回実験 427名の小学児童(岡山市伊島小学校)について蛔虫及び蟯虫に対する効果を検討した。薬物は既述の製剤 Ascarizin を用い、3年以下には1日2gづゝ3日(6g)、4~6年には1日4gづゝ3日計9gを食間に投与し、便秘した10名に Phenovalin を与えた他下剤の併用は行わなかった。この実験で

第4表 Phenothiazine の臨床蛔虫駆除効果

薬物名	用法	服薬全量	人員数	E. P. G.*		卵減率 (%)	卵陰転者率 (%)
				前	2週間後		
Phenothiazine	g 同日 0.4×3×3	3.6	13	7123.1	5057.7	29.0	15.4
	1.2×1×3	"	"	19730.7	8834.7	55.2	23.1
	1.2×3×1	"	"	6161.5	4615.9	30.4	23.1
	3.6×1×1	"	9	21283.3	11438.8	46.3	11.1
	0.4×3×5	6.0	11	17527.2	9340.9	46.7	18.2
	1.2×1×5	"	"	3972.7	1459.1	63.3	26.4
	0.8×3×3	7.2	13	23376.9	11307.7	51.6	0
	1.2×3×2	"	10	10820.0	5190.0	52.1	50.0
	2.4×1×3	"	"	11930.0	4060.0	66.0	20.0
	3.6×1×2	"	9	3166.7	1372.2	56.7	44.4
	0.8×3×5	12.0	11	4659.1	2000.0	57.1	45.5
	2.4×1×5	"	10	17185.0	6890.0	59.9	20.0
平 均			133	12378.5	6053.4	51.1	24.8
Santonine	0.05×1×2	0.1	16	6031.3	1406.3	76.7	56.3

* 糞便 1g 中の蛔虫卵数 (個人平均)

は10日間の全便を持参せしめ、これを精査する方法によつて虫体を計算し、蛔虫について

は2週間後の検卵をも行つた。成績の要は第5表の如くである。

第5表 Ascarizin による蛔虫及び蟯虫駆除成績

服用量 (g)	服薬者数	蛔 虫			蟯 虫	
		排虫者率 (%)	1人当り排出数	卵陰転者率 (%)	排虫者率 (%)	1人当り排出数
6(2×3日)	257	16.7	2.2	24.2	22.6	50.3
9(3×3日)	170	44.1	2.5	29.8	8.2	56.0
合 計	427	27.6	2.4	26.5	17.1	51.5

この表によると蛔虫に対する効果はその陰転率からみて、前回の成績と大体近似している。全量 9g の方が 6g の場合よりよい。この実験はもともと蛔虫に対する第2回実験の検討を更に多人数に押しひろめる意図で行われたのであつて、被検者はすべて蛔虫卵陽性を条件としたのみで、蟯虫罹患の有無については未明のものであつたが、意外に多数のものに蟯虫排出をみたことは注目すべきである。用量の少い下級生に却つて排虫の多いのは蟯虫罹患率の相違によるものであろう。〔本回の実験は岡山市立衛生科学研究所大西永次郎及び大川富雄両氏の御協力によるもので、要旨は別に既報¹⁴⁾されている。両氏に謹謝する。〕

副作用 第1回実験合計 20 名中副作用の訴えはなかつたが、第2回実験に於てカード式記入法によつて調査した結果、調査人員 153 名中服薬中乃至終了翌日までのものとして腹痛 10、頭痛 3、倦怠感 2、発熱 1、嘔吐 1、それ以後に 2～3 名の腹痛及び頭痛の記入があつた。但し、いずれも一時的のもので、このうち腹痛は Santonine 服用者にも 3 名を数えたことや、出現の時間的關係についての調査により下剤の影響を考へべきものが多い。第3回実験に於ける副作用調査は問診によつたところ、全員 (427 名) 中僅かに腹痛及び頭痛各 2 名、嘔吐、下痢、微熱各 1 名にすぎず、その後にも薬物に基因すると思はるべ

き症状を発したものはなかった。只、第3回実験に際し便秘に傾きそのため下剤を要求したものが10名あつたが、薬物の制瀉作用によるか否かに就ては明言し難い。

B. Phenothiazone

この化合物を提供された塩野義研究所 峰下・村上¹⁶⁾ 両氏の実験によると蟯線虫 *Rhabdias bufonis* をその 1:1000 濃度で 30 分～4 時間で麻痺し、5～6 時間で死滅させ、又蟯に内服せしめた場合の駆虫率は比較された Phenothiazine の効果を凌駕し 100 mg/kg 84%, 200 mg/kg 92% の高率を示すと云う。

試験管内蛔虫に対する作用 Phenothiazone 1:1000 Bunge 液懸濁液中に投じた Santonine 駆除人蛔虫は自発運動停止に 12～48 時間以上を要し、48 時間以内に機械的刺戟反応停止をみたものは 11 例中 3 例に過ぎなかった。1:100 では 3～8 時間で自発運動停止、56 時間機械的刺戟反応停止、3 例何れも 72 時間で死滅した。従つて、Phenothiazine よりも蛔虫静止、致死時両作用とも劣る。

毒性 峰下氏らによりラット経口最小致死量 3 g/kg, 最小中毒量 0.5 g/kg, マウス皮下最小致死量 2 g/kg, 最小中毒量 0.2～0.3 g/kg, ラット経口 1 g/kg 以下投与の場合は剖検所見は全く異状を認めずとの報告をえた。

猫に 0.2 g/kg をトラガント懸濁液として経口投与するに悪心、嘔吐 (5～10 分 2 回)、歩行失調、後肢麻痺横臥 2～3 時間後に間代性痙攣、4 時間後呼吸麻痺死した。剖検上胃腸粘膜その他の臓器表面に肉眼的異常はみられず、Methemoglobin 形成もみられぬ。犬に同量セラチンカプセルで投与した結果 24 時間に亘つて全く異常なく平常どおりの食慾を示した。更に 0.5 g/kg カプセル投与を行つた結果 2～3 時間後より悪心あり、6 時間後嘔吐したがその後は全く平常と相違なかった。

人体駆虫実験 蛔虫罹患児 (8～13 才) 1 名に 0.5 g, 4 名に 1.0 g カプセル剤とし朝食抜きで早朝投与、2 時間後 Phenovalin 又は硫酸マグネシヤを投与し、7 日間の全排便を検

査したが、何れも全く蛔虫排出をみとめなかった。又格別の副作用の訴えもなかった。

考 察

以上の実験により Phenothiazine が人体蛔虫駆除に対し、ある程度の効果をもつことが明らかにされたが、この作用は蛔虫に対し弛緩性麻痺を比較的速やかに招来しうる *in vitro* の作用に関連するものと想像される。ミミズ筋の収縮乃至律動の増加や摘出兎腸筋の弛緩を招く作用をこの薬物も亦諸他の駆虫薬と同様にそなえてはいる。しかし、このような作用をもつ薬物のすべてに駆虫効果が認められえない事実のしめすようにその駆虫的意義には疑義がある。この薬物が蟯虫の駆除にかなり顕著な効果をもつことを示唆した私の上述の駆虫実験成績はその後海外文献をみる機会をえるに到り、Manson-Bahr⁶⁾, Kuitunen-Ekbaum⁷⁾ が同様の観察をしていることを知り改めて注目された。この作用はこの薬物が家畜に対しても小腸よりも大腸寄生のものに効果の大きいという事実と関連するよう思う。鉤仔虫に対する *in vitro* の微弱作用からみてこの寄生虫には多くの期待はもてないと感じられたが、Manson-Bahr⁶⁾ は鉤虫に対する無効を報じている。

この薬物の蛔虫駆除効果は全量 12 g 以下の用量については Santonine 0.1 g 以上のものを期待できない。しかし、これ以上の用量増加はその嵩だかさのみでなく、毒性に就ての懸念に於て制約を避けられない。この薬物の尿防腐薬としての利用を試みた DeEds, Stockton & Thomas¹²⁾ が被検者の一部に注意した溶血性貧血毒としての副作用はその後、Hubble¹⁶⁾, Humphreys¹⁷⁾, Johnstone¹⁸⁾, Sisk¹⁹⁾, Bercovitz *et al.*²⁰⁾ によつても経験され、Hubble は全量 8.5 g を 5 日間にとつた 1 少女の不幸な中毒死を報告している。彼及び Johnstone は又中毒性肝炎をもみている。この薬物の中毒作用の問題については Davey & Innes²¹⁾, Edwards²²⁾ 及び Findlay⁶⁾ によつて取りまとめられているので、詳細は省略

するが、私の動物実験に於ても兎及び犬の血液像に於て少量ではあるが明らかにその傾向を認めたことは注意すべきである。

Phenothiazone は Thionol とともに Phenothiazine の尿中排泄時の着色物質であるが、DeEds & Thomas⁸⁾ は Thionol の駆虫的意義をといっており、又 Collier⁹⁾ は Thionol, Leucothionol のほか Leucophenothiazone が Phenothiazine の有しない哺乳動物性 Catalase 及び Cytochrome Oxidase 系酵素に対する強度の抑制効果から、その駆虫的意義を論じている。しかし、私の実験では Gordon & Lipson²³⁾ が羊で実験した結果と一致し、人体でも蛔虫駆除効果を証明できなかった。

総 括

1. Phenothiazine は蛔虫に対する致死の毒性は微弱だが、比較的稀濃度でもこれを弛緩性に麻痺させる効果をもっている。しかし、

鉤虫(仔虫)に対してはこの効果は遙かに弱い。

2. 625 名の蛔虫患者について、Phenothiazine 全量 12g 以下の用量を種々の方法で 1～5 日間に服用させ、その効果を卵数計算法及び虫体検査法によつて精査した。この結果蛔虫及び蟯虫に対し明らかに駆除効果を認めえた。しかし、蛔虫に対する以上の用量の効果は Santonine 0.1g (0.05g×2) を凌駕しえなかつた。

3. Phneothiazine は兎及び犬に対し 0.2g×5 日以上の経口投与により赤血球数及び Hb 量の一時的減少、白血球及び網状赤血球の一過性増加をきたす。

4. Phenothiazone は Phenothiazine に比し、*in vitro* 蛔虫静止作用及び人体蛔虫駆除作用とも微弱である。

本論文の概要は 1948 年山崎教授の総合講演²⁴⁾によつて予報された。

本研究には文部省科学研究費の補助が与えられた。

引 用 文 献

- 1) 足利三明：岡山医学会雑誌，66 (6) 965 (1954)
- 2) Campbell, F. L., Sullivan, W. N., Smith, L. E. & Haller, H. L. : J. econ. Ent., 27, 1176 (1937)
- 3) Habermann, R. T. & Harwood, P. D. : Vet. Med., 35, 24 (1940)
- 4) Habermann, R. T., Harwood, P. D. & Hunt, W. H. : N. Am. Vet. 22, 85 (1941)
- 5) Findlay, C. M. : Recent Advances in Chemotherapy, Vol. 1, 124—150, Churchill Ltd. London (1950)
- 6) Manson-Bahr, P. : Lancet ii, 808 (1940)
- 7) Kuitunen-Ekbaum, E. : Canad. publ. Hlth. J. 32, 308 (1941)
- 8) DeEds, F. & Thomas, J. O. : J. Parasitol. 27, 143 (1941)
- 9) Collier, H. B. : Canad. J. Res. Sect. B. 18, 345 (1940)
- 10) 宇佐美鍵一：中央医学会雑誌，26, 569 (1919)
- 11) 田辺恒義：北海道医学雑誌，19, 2242 (1941)
- 12) DeEds, F., Stockton, A. B. & Thomas, J. O. : J. Pharmacol. & Exper. Therap. 65, 353 (1939)
- 13) 山崎英正：臨床医薬輯覽 1, D-6, 日本加除出版，東京 (1953)
- 14) 大西永次郎，大川富雄，足利三明：岡山医学会雑誌，60 (4), 150 (1948)
- 15) 峰下鎮雄，村上 靖：私 信 (1948)
- 16) Hubble, D. : Lancet ii, 600 (1941)
- 17) Humphreys, D. R. : Ibid. ii, 39 (1942)
- 18) Johnstone, R. D. C. : Brit. med. J. i, 259 (1942)
- 19) Sisk, W. N. : J. A. M. A. 122, 357 (1943)
- 20) Bercovitz, Z., Page, R. O. & De Beer, E. J. : Ibid. 122, 1006 (1943)
- 21) Davey, D. G. & Innes, J. R. M. : Vet. Bull. 12, R. 7 Aug. (1942)
- 22) Edwards, J. T. : Imp. Agric. Bureaux. Joint Publication No. 12. Weybridge (1947) cit. by Findlay⁵⁾.
- 23) Gordon, H. M. & Lipson, M. : J. Coun. sci. industr. Res. Aust. 13, 173 (1940)
- 24) 山崎英正：薬学研究，20 (5) 100 (1948)

From the Department of Pharmacology, Okayama University Medical School

(Director : Prof. *H. Yamasaki*)

Studies on Synthetic Anthelmintics

Part 2.

Anthelmintic Studies on Phenothiazine and Phenothiazone

By

Mitsuaki Ashikaga

1. Phenothiazine does not possess ascaricidal effect *in vitro* but was found to effect paralysis of ascaris in a motionless state, in a comparatively dilute solution. These observations have prompted further detailed anthelmintic studies.

2. A total of up to 12 gm. of phenothiazine was administered to 625 ascariasis patients for 1—5 days in various doses and their anthelmintic effect was examined in detail by the egg-counting and also worm-counting methods. It was thereby found that the chemical possessed anthelmintic effect against ascaris and pin-worm but in the dose used, the effect was not superior to that of 0.1 gm. (0.05gm. $\times$ 2) of santonine against the former.

3. • Oral administration of 0.2 gm./kgm. of phenothiazine to rabbits and dogs for over 5 consecutive days caused temporary decrease of erythrocytes and hemoglobin content, and transitory increase of leucocytes and reticulocytes.

4. Effect of phenothiazone in causing motionless state of ascaris *in vitro* and anthelmintic effect in man were far weaker than those of phenothiazine.

(Author's abstract)
