

ヘキシールレゾルシン竝に四塩化エチレンの 作用機轉に関する実験的研究

第一 報

犬 鉤 虫 の 腸 管 内 外 に 於 け る 実 験

岡山大学医学部北山内科教室 (主任教授 北山加一郎)

医学士 桐 野 明 夫

本研究は文部省の補助になりその概要は北山教授により昭和25年
日本内科学会宿題報告に発表された。

第一章 緒 言

一汎に駆虫剤の作用機轉に関しては尙明確
を缺ぐ所が尠くない。

ヘキシールレゾルシン (以下「ヘ.レ」)
に就いては Lamson (1935)¹⁾ は本剤は蛔虫の
体表面に作用しクチクラに水泡形成を来し、
更に壊死を起し死滅せしめるもので真の意味
の殺虫剤であると言ふ。赤木²⁾ も本剤は体壁
を犯すと言ふ。岩田³⁾ は之に対し、本剤を蛔
虫の種々の部位に直接作用せしめた結果、本
剤は蛔虫の頭部に働き全身の痙攣強直を惹起
して死滅せしめる。即ち口器附近の神経輪に
作用し神経系統に毒作用を及ぼすものではな
いかと言っている。中尾⁴⁾ は外皮に若干の変
化はあるが、むしろ筋層に変化が著明で筋細
胞は稍萎縮状で其の高さは減ずると言ふ。

四塩化エチレン (以下「四.エ」) に就い
ては赤木⁵⁾ は其の駆虫作用はクロロフォルム
に似て麻痺に働くものであるが、実際には始
め虫体を刺戟し後麻痺すると言っている。

余は先づ鉤虫罹患犬を使用し、腸管内外で
虫体に「四.エ」及び種々濃度の「ヘ.レ」液
を作用させて其の反応を観察し、他方面剤を
服用させて一定時間後に撲殺して開腹し其の
作用状況を観察した。

第二章 実験方法竝に実験成績

実験 1

鉤虫罹患犬を開腹し生きた犬鉤虫 10 双に
「ヘ.レ」1.0%液 (「ヘ.レ」1.0g に水を
加へ 100cc とし振盪して使用する)、0.5%液、
0.1%液竝に「四.エ」原液をピペットで滴
下して其の反応を観察した。

成績

| 「ヘ.レ」 | | 「四.エ」 | |
|-------|---|-------|--|
| 濃度 | 反応 | 濃度 | 反応 |
| 1% | 30" で体を左右 前後にのたうち 廻し、平均 2'45" で強直、不動と なる。頭部は腸 壁より離脱しな い。37°C~40°C の微温生理的食 塩水に入れても 蘇生しない。 | 原液 | 3' 後より運動緩 慢となるが死滅 しない。犬の腸 粘膜は 30' 後 にも肉眼的に変化 はない。 |
| 0.5% | 30' を経ても強 直は起らず尙生 存す。且移動せ ず。腸粘膜は黄 白色の苔を呈す に至る。 | | |
| 0.1% | 全 上 | | |

実験2

次に腸をクレンメで7糞の距離で狭んで袋状とし一端よりピペットでその中に「四.エ」原液 0.5cc を注入し、12分後に腸を開けて見ると虫体は全部(11双)死滅し、頭部は咬着部位より離れていた。腸粘膜には肉眼的に変化はない。

同じ要領で場所を変へて3分後に開けて見ると10双中2双死滅し、何れも腸壁より離脱していた。残りの8双は生存していたが、その中2双は腸壁より離脱していた。

「へ.レ」0.1%液 0.5cc を同様に注入し、10分後の虫体は何れも生存していた。

実験3

シャーレ内で体温に温めた両剤中に直接犬鉤虫5双を浸した。

成績

| 「へ.レ」 | 「四.エ」 |
|--------------------------------------|----------------------|
| 濃度 | 濃度 |
| 1.0% 5'後より全身を激しく動かし始め45'で強直死滅。 | 原液 活潑な運動を起さず12'後に死滅。 |
| 0.5% 5'後より同様の運動を始め1'で強直死滅。 | |
| 0.1% 5'後より前者程ではないが活潑な運動を起し5'に至り強直死滅。 | |

反応

| | | |
|--|--|---|
| (イ) シャーレが曇つて不透明になり始めてから50'で全部不動となり2'後に蓋を開けて検するに、死滅は5双中1双、他は運動緩慢。 | (ロ) 虫体を取換へて同様に操作すると1'で不動となり始め2'で全部不動。5'後に蓋を開けて検すると1双死滅、他は運動緩慢。 | (ハ) 虫体を取換へて同様に操作。1'で全部不動。10'後に蓋を開けると全部死滅。 |
|--|--|---|

実験6

前日の夕食時より絶食させた6匹の鉤虫羅患犬に3匹は「へ.レ」1.0g、他の3匹は「四.エ」4.0g を水 100cc と共に夫々ゾンデ

実験4

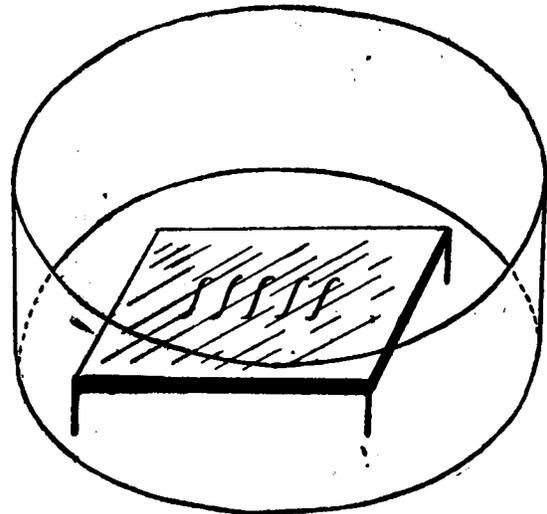
部分的検査として「へ.レ」液中に虫体の頭部前 $\frac{1}{8}$ と尾部 $\frac{3}{8}$ を浸漬して其の反応を観察した。

成績

| 濃度 | 浸漬部位 | 反応 |
|------|-------------------|---|
| 1.0% | 頭部前 $\frac{1}{8}$ | 直ちに頭部を各方向に振り動かし「へ.レ」液より離脱しようとするが、1'後に強直死滅す。 |
| 1.0% | 尾部 $\frac{3}{8}$ | 10'後尚死滅しないで頭部は依然運動す。尾部は強直不動となり体表面は白色に混濁し不透明となる。 |

実験5

シャーレの底に2ccの「四.エ」原液を入れ予め作成して居いた図の如き台を入れ、その上に微温湯に浸したガーゼを敷いて犬鉤虫5双をおき密閉した後、約50°Cの重湯煎で暖めた。



により胃に注入。24時間後に開腹して両剤の作用状況を観察した。

尙下剤は何れも不与。

成績(数字は何れも平均値)

| [四, エ] | | | [ヘ, レ] | | |
|--------|----|--|--------|----|---|
| 量 | 時間 | 反応 | 量 | 時間 | 反応 |
| 4.0g | 24 | 十二指腸起始部 ↓ 10 双生 3 双死 ↓ 80cm ↓ 28 双生 5 双死 ↓ 160cm ↓ 8 双生 4 双死 ↓ 盲腸 ↓ 3 双生 2 双死 ↓ 肛門 | 1.0g | 24 | 十二指腸起始部 ↓ 17 双生 3 双死 ↓ 80cm ↓ 以下全部生存 |

尙「四. エ」服用犬では胃, 十二指腸起始部の粘膜に何ら肉眼的変化は認められなかつたが, 「ヘ. レ」服用犬では幽門部に近い胃体部に何れも 2-3 ケ所, 幽門部に 1-2 ケ所糜爛と出血の跡を認めた。

又「四. エ」で死滅した虫体は大部分吸着部位より離れて死滅し, 生存虫の中にも離脱しているものが多く, 且吸着している虫体も容易に挿子で狭み離脱さす事が出来る状態にあつた。是に反し「ヘ. レ」で死滅した虫体は頭部を吸着させた儘死滅しており, 生存虫体に挿子で狭みとる時正常時の場合と同様の抵抗を示した。

第三章 総括並に考按

「四. エ」は米国に於ては既に 1925 年鉤虫駆除薬として使用され, Hall and Shillinger (1925)⁵⁾, Schlingman (1925)⁶⁾, Lambert (1925)⁷⁾, Louis Schapiro and Stoll (1927)⁸⁾, Lamson, Robbins and Ward (1929)⁹⁾ 等の報告がある。駆虫率の高い事, 副作用の少い事等のため米国では専ら本剤が鉤虫の駆除薬として使用されて来た。我が国では昭和 22 年頃より漸く使用され始め, 永井 (1948)¹⁰⁾ 遠城寺, 浦 (1948)¹¹⁾, 山田 (1950)¹²⁾ 等の報告がある。余も曩に (1950)¹³⁾ 鉤虫症患者 50 名に本剤を使用し, 虫卵減少率 97% (Stoll 氏法に依る), 完全駆虫率 74% と言ふ良い成績

を得た。

「四. エ」は $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CCl}_2$ の構造式を有し, 分子量は 165.85, 99%乃至 99.5%の C_2Cl_4 を含有し残余はアルコールである。無色透明の液体で比重は 1.6, 水に難溶でエーテル臭があり可燃性はない。

「四. エ」の作用機転に関しては緒言で述べた外余り報告はない。

扱実験 1 の如く本剤は大氣中に露出した場合では効加がなく, 密閉された腸(実験 2)及び同じく密閉されたシャーレ内(実験 5)で而も後者では直接「四. エ」液と接触しない位置にありながら死滅する点からして, 本剤は気化した瓦斯体として作用すると考へざるを得ない。其の場合死滅に要する時間は 3 分乃至 10 分である。又腸管内で死滅した虫体は何れも腸壁より離脱しており, 尙生存しているものでは容易に挿子で狭みとる事が出来る状態である。シャーレ内では死滅する前に特別の運動を起さずその儘不動となつて死滅する。

要するに本剤は密閉された中で気化した瓦斯体の形で虫体に作用するものと考へられ, 従つて本剤を服用した時は体温に温められて気化し瓦斯の形となつて腸管内に充満し, 虫体の表面より作用し之を麻痺し死滅せしめる様である。死滅に至らないものは麻痺のため弱力化され下剤と共に排出される様である。

「ヘ. レ」は白色針状, 板状の結晶で水に

は難溶。Robbins に依れば約 70 % は吸収されずにその儘排出され 30 % が吸収されて尿中に排出されると言ふ。

本剤は元来消毒薬で最初 Leonard (1924)¹⁵⁾ が尿路消毒薬として使用し、其の後 Lamson (1931)¹³⁾ 等は蛔虫の駆除に卓効のある事を報告した。我が国では服部¹⁶⁾、三好¹⁷⁾、松林¹⁸⁾、立野¹⁹⁾ 等により蛔虫に驚くべき効果のある事が報告された。

鉤虫症に対しては Lamson (1931)¹³⁾ が 24 例中完全駆虫率 41 %、虫卵減少率 80 % の成績を報告したが、我が国では本症に対しては本格的に使用されておらず僅かに北海道大の立野¹⁹⁾ が少数例に使用して無効であると言つた程度である。余¹⁴⁾ は 1949 年 50 名の鉤虫症患者に本剤を使用し完全駆虫率 50 %、虫卵減少率 85 % と云ふ好成績を得た。

本剤の作用機転については既述の如く色々の説があるが以上の犬鉤虫について行つた本実験の成績から本剤は虫体の外皮より頭部附近の神経系統に働き、全身痙攣、強直を起して死滅せしめ、他方体蛋白を凝固し、二次的に死に至らしめる様である。又実験 1, 3 の通り濃い程よく作用し、特に腸内では 0.5 % 以下の濃度では効果がない。之は頭部を腸壁深く突込んで吸着しているため、頭部に本剤が働き難いための様である。

この事は本剤を頭部と尾部に分けて作用させた実験 4 及び本剤を経口的に投与して後開腹し観察した実験 6 で明らかである。

実験 6 では「四. エ」と本剤との作用の仕

方の著しい相違をよくあらはしている。即ち前者は腸全体に亘り均等に作用しているに反し、本剤は腸の上部にのみ作用する。之は「四. エ」は腸内で瓦斯体の形で作用するに反し、本剤は液体（エマルジョン）の形で、作用するため末端に行くに従ひ、腸粘膜と結合したり、或は消化液のため薄められて効力がなくなるのであろう。

死滅する時の状態は「へ. レ」では実験 1, 3, 4 の如く痙攣強直を起して死滅するが、「四. エ」では実験 1, 3, 5 の如く痙攣、強直は起らない。又「四. エ」では大部分腸壁より離脱するが、「へ. レ」では吸着した儘のが多い。

第四章 結 語

「四. エ」及び「へ. レ」の作用機転を明らかにするため鉤虫罹患犬を使用し、腸管内外で種々の実験を行ひ次の成績を得た。

1) 「四. エ」は腸管内で体温に温められて一部気化し瓦斯の形となつて腸管内に充満し、虫体の体表面より作用して虫体を麻痺し死滅せしめる様である。死滅に至らないものは麻痺のため弱力化され下剤と共に体外に排出される様である。

2) 「へ. レ」はエマルジョンの形で虫体の外皮より頭部附近の神経系統に働き全身痙攣強直を起して死滅せしめ、他方体蛋白を凝固し二次的に死に至らしめる様である。

稿を終るに当り御懇篤なる御指導を賜つた恩師北山教授に深甚の謝意を表す。

文 献

1) P. D. Lamson, H. W. Brown & C. B. Ward: Anthelmintic studies on Alkylhydroxybenzens. J. of Pharm. & Exp. Therap. 1935. 53. 198. 2) 赤木勝雄: 駆虫剤の作用と使用法。治療, 31 巻, 11 号, 昭和 24 年. 3) 岩田繁雄: ヘキシールレゾルシンの薬効について。日本臨牀, 7 巻, 4 号, 昭和 24 年. 4) 中尾 健, 中村悦郎: Alkylresorcinol (AIR) 特に Hexylresorcinol (H. R.) の薬理に就いて。東京医事新誌, 66 巻, 7 号, 昭和 24 年. 5) Hall, M. C. and Shillinger, J.

E.: Tetrachlorethylene, a new anthelmintic for worms in dogs. N. Amer. Vet., 6. No. 9. 1925. 41-52. 6) Schlingman, A. S.: Miscellaneous tests of tetrachlorethylene, a new Anthelmintic. Jour. Amer. Vet. Med. Assn., 68. N. S. 24 No. 6. 1926. 7) Lambert, S. M.: Tests with Tetrachlorethylene. Reprint. Med. Jour. Austria, December 19, 1925. 8) Louis Schapiro and Stoll, N. R.: Preliminary note on the Anthelmintic value of tetrachlorethylene based on egg

counts before and after one treatment Amer. Jour. Trop. Med. Vol. 7. No.3. 1927. 193.
 9) Lamson, P. D., Robbins, B. H. and Ward, C. B.: The pharmacology and toxicology of tetrachlorethylene. Amer. Jour. Hyg. Vol. II. 1929. 430. 10) 永井秀夫: 四塩化エチレンに依る十二指腸虫駆虫成績. 医学, 5巻, 5号, 昭和23年.
 II) 遠城寺宗徳, 浦順一: 十二指腸虫駆虫剤としての四塩化エチレンの効果. 臨牀と研究, 25巻, 6号, 昭和23年. 12) 山田英幸: テトレンに依る鉤虫を主とする駆虫効果に就いて. 臨牀内科小児科, 5巻, 2号, 昭和25年. 13) Lamson, P. D., Brown, H. W., Robbins, B. H. and Ward, C. B. Fieldtreats of Ascariasis, ankylostomiasis

and Trichuriasis with Hexylresorcinol. Amer. Jour. Hyg. Vol. 13. 1931. 14) 北山加一郎: 鉤虫症の最近の治療剤について. 日本臨牀, 8巻, 4号, 昭和25年. 15) Leonard, V: Hexylresorcinol. J. Urol. 12. 585, 1924. 16) 服部峻次郎: 蛔虫駆除薬特にアルキールレゾルシンの臨牀実験. 日本臨牀, 6巻, 2号, 昭和23年. 17) 三好秋馬: ヘキシールレゾルシンの臨牀観察. 最新医学, 3巻, 4号, 昭和23年. 18) 松林久吉: 駆虫薬ヘキシールレゾルシンについて. 日本医師会雑誌, 22巻, 8号, 昭和23年9月. 19) 立野誠吾: ノルマルアミノレゾルシンの駆虫効果. 総合医学, 6巻, 8号, 昭和24年. 20) 北山加一郎: 鉤虫症の臨牀. 日本内科学会雑誌, 39巻, 8号, 昭和25年.

ヘキシールレゾルシン並に四塩化エチレンの作用機転に関する実験的研究

第二報

犬鉤虫の死滅時の Myogramm.

岡山大学医学部北山内科教室 (主任教授 北山加一郎)

医学士 桐野明夫

第一章 緒言

余は第一報で駆虫剤の作用機転としてヘキシールレゾルシン (以下「ヘ.レ」と略記す) は溶液或はエミュルジョンの形で虫体の外皮より頭部附近の神経に働き全身痙攣, 強直を起して死滅せしめ, 他方体蛋白を凝固し二次的に死に至らしめるであらうと言つた. 又四塩化エチレン (以下「四.エ」) は腸管内で体温に温められ瓦斯体となつて虫体に作用し, 之を麻痺し死滅せしめ, 死滅に至らないものは弱体化されて下剤と共に体外に排出されると述べた.

之は何れも両剤を腸管内外で直接虫体に作用させた肉眼的所見に基づくものであるが, 余

は更に両剤によつて死滅する際の虫体の運動曲線を Myogramm で追求せんとして本実験を行つた.

第二章 実験方法

I) 「ヘ.レ」の場合

犬鉤虫の頭部は固定されたセルフインで, 尾部は描記槓杆に連結したセルフインで挟み, 次に 20c.c の栄養管の中に 0.9% の生理的食塩水を入れて之を水槽中に吊し, プンゼン燈で 37°C になる様に調節しこの中に前記虫体を静かに沈め虫体の緊張が一定するのを待つて種々の濃度の「ヘ.レ」液を細き注射器にて静かに流注し, 全体の「ヘ.レ」液が各 1.0%, 0.5%, 0.25%, 0.1% になる