

駆蛔虫剤の *in vitro* test に関する研究

第6報, Alkylresorcinol による豚蛔虫 の致死時間の分布様式についての考察

伏見 純一

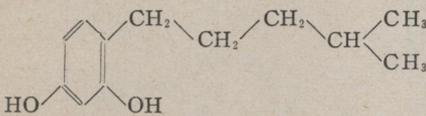
大阪大学微生物病研究所寄生虫原虫学部 (部長, 森下教授)

(昭和31年5月12日受領)

さきに私は cyclohexylchlororesorcinol に就ての実験観察により, hexylresorcinol による豚蛔虫の *in vitro* の致死時間に関する諸傾向は一般に alkylresorcinol 系薬物に適用されるものであろうことを知った。

之にて大体の傾向は判明したが, *in vitro* test の方法につき, 又実際の駆虫に際しての諸現象の解決につき考察するには, 今迄の如く致死時間を平均値としてのみ把握するのでは不充分であり, どうしても致死時間の分布状態を知らねばならないものと考えられる。そのためには, ある濃度のみならず相当多数の虫を用いて, 長期間に亘り致死時間を測定しなければならない。丁度 iso-hexylresorcinol が蛔虫駆除剤として検討されることとなり, その *in vitro* test を行うこととなつたので, この機会に上記の目的を果そうと思ひ, 例数は $1/2000$ のみにて約 370例をあつめ, 期間は約6カ月を費してこの問題を考察することとしたのである。

I) Isohexylresorcinol に就ての成績



iso-hexylresorcinol

iso-hexylresorcinol は上の如き化学構造式を有し, F Pは68~69°C, 38°Cの1%食塩水には約 $1/1500$ の溶解度を示す。38°Cでは hydrate 形成により水中の不溶分は油滴となる。 $1/2000$ では完全に溶解する。実験期間は1950年9月上旬より, 1951年2月に亘つてゐる。観察を行つ

Junichi Fushimi: Studies on in vitro test of ascaricides. The distribution of lethal time of pig ascaris under the influence of alkylresorcinols. (Department of Parasitology Research Institute for Microbial Diseases Osaka University.)

本報告の概要は昭和26年4月, 日本寄生虫学会総会にて報告された。

た日には, その日に得られた虫をすべて無撰択に使用した。但し一頭の豚より数十も得られた様な場合には, 条件が偏倚するのをさけるため, 一部分しか使用しなかつた。

こうして雌 220例, 雄 148例, 計 368例についての致死時間を測定した。第1表には性, 体長別致死時間の平均値を示したが, 諸種の点よりみても, 今迄に得られた一般的傾向と特に異なる点はみとめられなかつた。

Table. 1. $1/2000$ Isohexylresorcinol による
蛔虫の致死時間

Sex Body length L (cm)	♀				♂			
	N	M	Mx	Mm	N	M	Mx	Mm
5.0 ~ 9.9	4	40.0	50	35	3	38.0	50	35
10.0 ~ 14.9	8	41.8	60	28	12	42.5	70	25
15.0 ~ 19.9	31	70.5	150	25	97	40.0	110	20
20.0 ~ 24.9	65	51.2	155	22	30	31.0	80	20
25.0 ~ 29.9	75	37.5	96	22	6	28.0	35	20
30.0 ~ 34.9	31	35.2	50	22	0	—	—	—

N.....number of sample

M.....arithmetical mean (minute)

Mx.....maximum lethal time

Mm.....minimum lethal time

2) alkylresorcinol による豚蛔虫の致死時間の体長に関する確率密度分布様式

iso-hexylresorcinol の今回の例について, 各体長区内の致死時間がどの様に分布しているかを示したのが, 第2表であり, 之を図示したのが第1, 2図である。

更に hexylresorcinol 及び cyclohexyl-chlororesorcinol の場合, 特に比較的例数の多かつた hexylresorcinol の $1/6000$ の場合を参照にして alkylresorcinol による豚蛔虫の致死時間の体長についての密度分布を概略推定し, 之を等高線式に示したのが第3, 4図である。

Table 2. $1/2000$ Isohexylresorcinol による致死時間の度数分布

	Body length L (cm)	Distribution of frequency of lethal time (minute)																		N	
		10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	10	20	30	40	50	60	70	80		90
♀	5.0 ~ 9.9	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
	10.0 ~ 14.9	0	0	1	2	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8
	15.0 ~ 19.9	0	0	2	6	3	4	2	4	2	1	1	2	2	0	0	2	0	0	0	31
	20.0 ~ 24.9	0	0	6	26	10	9	6	1	1	0	1	0	1	0	1	3	0	0	0	65
	25.0 ~ 29.9	0	0	21	30	11	8	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	75
	30.0 ~ 34.9	0	0	12	12	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30
	35.0 ~ 39.9	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
♂	5.0 ~ 9.9	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
	10.0 ~ 14.9	0	0	1	4	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12
	15.0 ~ 19.9	0	0	24	24	15	12	9	8	4	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	97
	20.0 ~ 24.9	0	0	15	11	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30
	25.0 ~ 29.9	0	0	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
	Total	0	0	89	124	54	38	22	15	8	4	2	3	3	0	1	5	0	0	0	368

N...number of sample

Fig. 1. Distribution frequency of lethal time

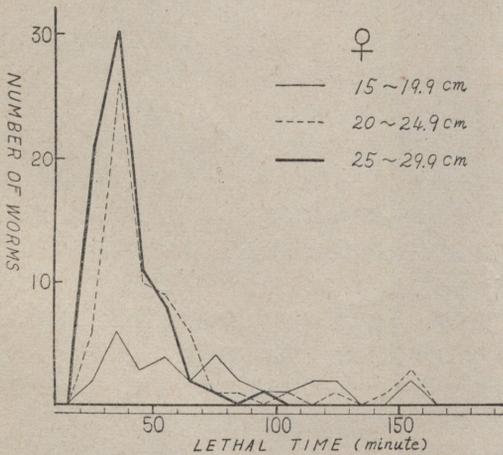
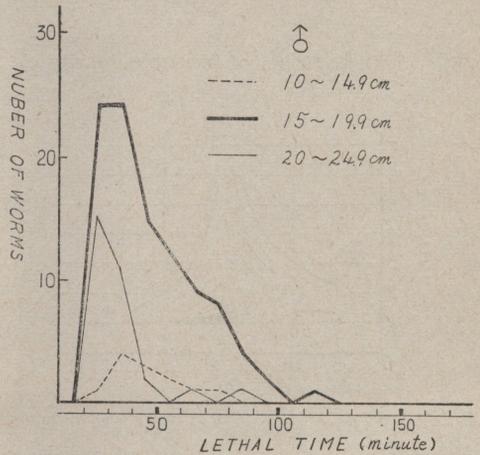


Fig. 2. Distribution frequency of lethal time



さて第1, 2図にみる様に, 豚蛔虫の致死時間の分布型は体長によって相違している様である。即ち雌雄共15 cm以上のものでは, 体長が長い区分に入るものほど, 分布密度の山が致死時間の短い方へ偏在する様になつてきている。この様に分布型が異なるということは, 結局致

死時間というものが確率的には, 成長するにつれて刻々変わるものと思うべきであろう。

即ち5 cmの区分内の分布型は, 多くの単位分布曲線の重複したものを示すものと見做されるのである。そしてその重複の仕方によつて, 図に示した様な異なる分布

曲線が得られるものと考えられる。しかし乍ら体長というものは、第2報にも一部のべた様に、成長度をそのまま現わすものではないのであるから、この5cm区分内の各々へ入る蛔虫の致死時間の母集団の分布曲線も、単純には各構成分布曲線に分解しうるものではなく、複雑なものと考えられる。

殊に第3節にのべる様に、致死時間は宿主たる豚の個体により大きく変るものゝ様であるので、蛔虫の致死時間の分布型というものは、非常に多くの要因が重なり関与しているものの如く、端的に云々はしにくいものといふべきであろう。

Fig. 3. Distribution of probable density of lethal time (females)

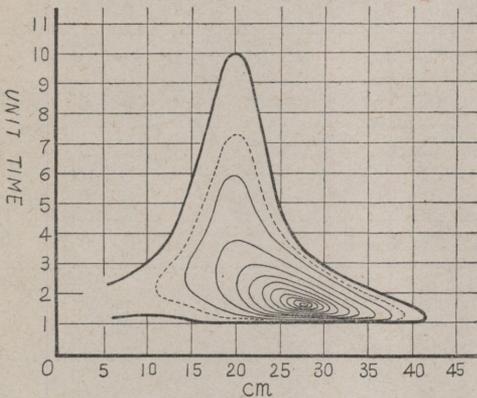
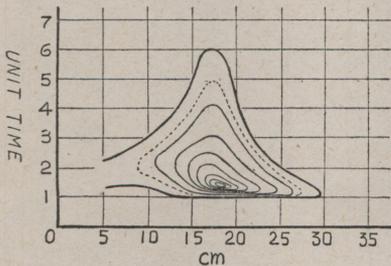


Fig. 4. Distribution of probable density of lethal time (males)



次に第3、4図であるが、之は共に縦軸には単位時間を取り、横軸には体長をとつてある。単位時間というのは、1を40分とすれば10は400分を示すということである。即ち雌では致死時間の最長のものは、最短のものの大体10倍であるというわけである。第3図は雌について、第4図は雄について示してある。勿論この確率密度の分布ということは、決して厳密な意味のものではな

く、ある程度の確率のある範囲という漠然とした意味のものである。例えば今迄の約1500例中 hexylresorcinol の $\frac{1}{6000}$ に於て、25~30cmの雌の中で2隻のみが、この図の9~10単位時間のところに来たことがあつたが、こういう例は考慮に容れていないのである。

なお今迄の致死時間測定は蛔虫一隻当り約40ccの薬液量として行つて来たものであるから、薬物の虫体内透入による薬液の濃度減少のため、致死時間の伸長はさげがたいものと考えねばならない。従つて致死時間の確率密度分布曲線は時間の長い方へある程度は伸びているものとする必要がある。

さて図に見る如く豚蛔虫の雌では10~15cmの間より致死時間の分布上限界は急に伸長し、20cm前後に於て最長点に達し、又短縮して25cm位からゆるやかに短くなる、大体40cm附近が体長の最長の様である。

一方下限界は図の如き態度をとり、15cm位より一定値となり、以後体長が長くなつても変わらない様である。

一方この分布範囲内の分布密度は、第1、2図に見る如く、体長が短い間はその範囲内に亘り丘陵状にゆるやかな分布を示し、その密度の山が特に一方に偏することはない。ところが15~20cmの区間、殊に20cm附近よりその密度は致死時間の短い方へ偏する様になる。一方それにつれて上述の如く致死時間の上限界も短縮して来る。

雄でもこの傾向は大体同様である、只分布の上限界が短かく、且全体として分布限界、分布密度の形が雌よりも体長の短い方へ移動、縮小した恰好となつてゐる。致死時間の上限界は、雌の10に対して大体6位で、体長の方は雌の $\frac{3}{4}$ 位になつてゐる。雄の入手度数の多い区間は15~20cmであるが之は体長と成長度との関係よりみて、雌の18~28cm位に当るものと思われるが、図の致死時間の最長点のある体長と最も入手密度の多い点の関係からみても、このことはうなずくことができよう。

元来標本分布より母集団の分布型を推定するには、本例の如き場合には、まず虫の孵化後の日数を知り、一定成長度のものについて無作為標本をとり、それを一定時間宛薬液に浸して、各浸漬時間毎の致死率（又は生存率）をとり、それから一定の計算方法により推定するわけである。ところが豚蛔虫では、一定成長度のものを無作為的にとるということがすでに不可能なのである。その上本例では連続浸漬法をとり、階段的浸漬法ではないのであるから、厳密な意味に於ける母集団の分布型の推定ということとはできない。たゞ便宜的にこういう場合に

はどうなるかということにすぎない。

とにかくこうして得られた致死時間の大体の分布型は、上述の如く、体長によつて異つており、且多く入手しうる比較的体長の長い虫ではその分布型は対数正規型に近いものであることがわかる。

私は本観察開始に当り、母集団の型が不明であつたから、之を正規型と見做して観察値の処理を行つて来たのであるが、雌の25cm以上のものでは、大体にせよ母集団の分布型は対数正規型に近いものであるということがわかつたから、今後は平均値をとるときには、対数平均値をとるべきであると考ええる。

3) 宿主個体の相違と豚蛔虫の致死時間との関係

今迄に数多くの豚蛔虫について alkylresorcinol による致死時間を測定してきたが、その間に気のついたことは、豚の同一個体に寄生する蛔虫は外観的諸形質並びに致死時間が大体等しいということであつた。そして致死時間を支配するもつとも大きな要因はその豚蛔虫の宿主の如何である様に考えられて来たのである。

そこでこの点を少しでもあきらかにするために iso-hexylresorcinol についての観察を行つている間に、あきらかに一頭の豚から得られたということがわかつている多数の蛔虫が得られた場合に、その一部分を isohexylresorcinol の $1/2000$ にて致死時間を測定すると共に、残

りのものを以て宿主別による致死時間の分散の大きさをみるため、致死時間の長い hexylresorcinol の $1/6000$ にて致死時間を測定してみた。

例は 4 例であつて、第 1 例は一頭の豚より 40 隻 (♀は 30 隻)、第 2 例は 45 隻 (♀ 29 隻)、第 3 例は 32 隻 (♀は 19 隻)、第 4 例は 18 隻 (♀は 10 隻) であり、第 1 例、第 2 例、の虫はすべて帯微橙淡肉紅色を呈し、第 3 例、第 4 例は大体肉紅色乃至帯褐肉紅色を呈していた。

体長の短いものはなく、雌では 19cm 乃至 33cm、雄では 16cm 乃至 26cm であつた。

致死時間の測定は、雌では任意に 10 隻、雄では 5 隻をえらんで行つた。致死時間が長いので、5 分以下の時間間隔ではくわしいことはわからないが、大体の時間を示した。体長は 1 例、2 例では ♀は 20~28cm、♂は 16~22cm、3 例、4 例では ♀は 25~30cm、♂は 16~24cm であつた。

その結果は第 3 表に示した通りであつて、第 3 例の一隻を除いては、各例の虫は大体よく一致した致死時間を示していることがわかる。体長も相当違うものもあるのであるが、殆んど変わらない時間を示していることは注目されるべきであらう。たゞ第 3 例で 285 分を示したものは、特に異なる点はみられないので、何故この様に特異的に長いのかということとはわからない。

Table 3. 宿主個体別による豚蛔虫の致死時間の分散の大きさ
On the $1/6000$ Solution of Hexylresorcinol

	I		II		III		IV	
	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
1	125	120	130	130	95	100	65	70
2	125	120	130	130	95	100	65	70
3	125	125	130	130	95	100	65	70
4	125	125	130	135	95	100	70	75
5	125	125	135	135	100	120	70	75
6	128		135		100		70	
7	128		135		100		70	
8	128		140		105		75	
9	128		140		105		75	
10	130		140		285		80	
M	126.7	123.0	134.5	132.0	117.5	104.0	70.5	72.0
U ²	3.6	7.5	19.2	7.5	34079.6	82.5	26.9	7.5

Unit is minute M...arithmetical mean
 U²...unbiased estimate of distribution
 Latin letters indicate the number of host pig.

この成績を第3報にてのべた hexylesorcinol の $1/6000$ の場合の成績と較べてみると、豚の同一個体より得られた虫が如何に致死時間について均質なものであるかということがよくわかることと思う。

之だけの例からたゞちに豚蛔虫の外観的諸形質並びに致死時間を左右するもつとも大きな要因は宿主の如何であるとは断言できなくとも、そういう推定は非常に大きな確率をもっているとは云えるであろう。in vitro test に於て二薬物の致死時間を比較する場合には、こういう豚の同一個体より得られた蛔虫について行うのがもつとも合理的であるということが云えそうであるが、たゞ残念なことにこの様に数多く得られることは少いし、その時期が予測し得ないので、実用上には大きな期待はおきにくい。たゞそういう機会は大いに利用すべきであると考えられる。又こういう現象は人間に於ても見られるものとすれば、駆虫薬の効力について種々の問題を提出するものと云うべきであろう。

ま と め

1) 第1報～第5報に亘つては、2, 3の alkylresorcinol について、諸種の外観形質と致死時間の算術平均値との間の関係をのべて来たのであるが、本報では更に各体長区分内に於ける分布様式という見地より之を考察し、既往の諸知見を総括した。

2) alkylresorcinol による豚蛔虫の致死時間の分布型は体長、性別により異つており、一概には云えない。しかしもつとも度数分布の多い雌の25～30cmの虫については、大体対数正規型に近いものと見做しうる様である。

3) もつとも致死時間の長い虫は、雌では20cm前後、雄では15～20cmの体長のものの中にある。但し致死時間のもつとも短いものは体長、性別に殆んど拘りない。

4) これらの観察の期間(約1カ年)に於て、豚の同一個体に寄生する蛔虫は、体色等の外観的形質並びに致死時間が殆んど等しい様だということに気がついたが、之を簡単ながらあらためて検討してみた。その結果蛔虫

の致死時間の変異には、宿主たる豚の個体の如何という条件が大きく関与しているものであろうということが考えられるに到つた。

擧筆するに当り、御指導御鞭撻を賜つた森下教授に謝意を表す。

文 献

- 伏見純一：駆虫薬剤の in vitro test に関する研究。
 第1報(1950)：阪大医誌, 2(4), 51-58.
 第2報(1950)：阪大医誌, 2(5), 49-55.
 第3報(1951)：阪大医誌, 3(2), 65-72.
 第4報(1951)：阪大医誌, 3(3), 56-61.
 第5報(1951)：阪大医誌, 3(5), 58-62.

Summary

Following the investigations reported before, an observation was made in order to know the distribution of lethal time of pig ascaris affected by alkylresorcinol.

A large number of worms (368) and half an year were devoted to the observation which was carried out with a concentration, $1/2000$, of iso-hexylresorcinol. (Table 2)

Basing on the criticism of the results obtained by the present as well as previous observations, the mode of general distribution of the lethal time was estimated, as are shown in Figs. 3 and 4, in which the contour-like lines mean the isofrequency lines.

From these observations it was cleared up that the distribution curves of lethal time differ according to the sex and the length of the worms, and in the case of female worm, 25-30 cm. in length, it shows nearly the logarithmic normal distribution. (Fig. 2)

It has also been known that in large number of cases the worms obtained from a individual host show a very small variance in the lethal time and body colour, inspite of the difference in their length, in contrast to the cases consisted of the worms from many different sources. Four examples are shown in Tab. 3.