

## 4-Iodothymol の鉤虫駆虫作用に関する実験的研究

福井 正信

東京大学伝染病研究所寄生虫研究部(指導 佐々学教授)

(昭和34年8月1日受領)

## まえがき

4-Iodothymol (4-Iodo-3-methyl-1-hydroxy-6-isopropylbenzene)は Mono-iodo-thymol とも称され、融点69°Cの白色の結晶である。水には難溶であり約0.01%の濃度迄しか溶け得ないがアルコール等の有機溶媒にはよくとける。この物質は林らの1948年よりの約200以上に及ぶ鉤虫駆虫剤のスクリーニングにより有望な物質として採り上げられ一連の研究が行われて来た。更に佐々らは林らとの連絡の下にこの新駆虫剤の鉤虫に対する効果に就き種々の角度より検討を加えて来た。この結果この薬剤は鉤虫に対する有効な駆虫剤の一つとして認められるにいたつた。

日本のみならず全世界に分布する寄生虫としてその害の大なること注目されて来た鉤虫はこれに対する駆虫剤として副作用の少ない有効な薬剤が乏しくこれが鉤虫対策の一つの隘路でもあつた。その駆虫の為に患者が入院する必要のあつたのは薬剤の副作用が大きく原因している。しかしながら4塩化エチレンが鉤虫駆虫剤として現れ、次いで1-Bromo-naphthol(2)(以下BNと称する)が用いられるにいたり副作用は軽微となり鉤虫症患者に対する集団駆虫が可能となつて来た。集団駆虫に際して必要とされる薬剤の性質として第1に副作用の殆んどないこと、第2に服用に便なる量及び形態であること、第3に駆虫効果の優れていることが望まれる。4-Iodothymol(以下ITと称する)はこれらの条件に見合うものとしてスクリーニングテストにより採り上げられたものである。筆者はITの鉤虫駆虫作用に関する二、三の実験を行い、その宿主に対する毒性、鉤虫に対する効果につき知見を得たのでここに報告する。対象鉤虫は *Ancylostoma caninum*(犬鉤虫) *A. duodenale*(ツビ=鉤虫) *Necator americanus*(アメリカ鉤虫)である。薬剤の形態としてはITの白色結晶のカプセルに容れたもの、糖衣顆粒、界面活性剤添加のもの等を用いた。又BNは結晶、顆粒を、4塩化エチレンは膠球入り

を、アスカリドール・サントニン合剤は錠剤を用いた。

## 毒性試験

本剤を人体に対し応用する前に実験動物を使用してその副作用を観察した。実験動物としてはマウス、犬、猫を使用した。

## マウスに対する毒性試験

IT結晶を所定量加えた3%澱粉溶液を乳鉢中にて充分磨碎攪拌、均等浮游液としマウスに0.3cc宛経口投与した。

マウス体重14g(±1g)に100mg, 30mg, 10mg宛1回投与し爾後の死亡状況を観察した。その結果、対照群10mg投与群がすべて生存したのに反して30mg, 100mg群は何れも24時間以内に死亡した。以上の斃死マウスをすべて解剖し肉眼的に病変を観察した結果、小腸、結腸の充血及び軽度の出血がみられた(第1表)。

次に同様体重14g(±1g)のマウスに対して10mg, 3mg, 1mg宛3回(3日間)連続投与して爾後の死亡状況を観察した結果、1mg, 3mg, 群は何れも異常なく10mg群では7頭中3頭が死亡した(第2表)。

続いて体重17g(±2.5g)のマウスを用いてITのLD<sub>50</sub>を求めた。同剤を体重10gに対し10mgより50.6mg迄5段階に亘り1回経口投与した。その結果LD<sub>50</sub>は2.6g/kgとなつた(第2表)。また4塩化エチレンの経口毒性試験では2,363mg/kgでは20頭中4頭, 3,686, 5,760mg/kgでは各20頭中12, 16頭の死亡をみた(第3表)。BNでも8g/kgで5頭中5頭死亡, 4, 2, 1g/kgでは、各々5頭中1頭死亡, 0.5g/kgでは5頭全頭生存した(第4表)。

## 犬に対する毒性試験

4頭の成犬に対してITを0.5g, 1g, 2g, 3g/kg宛1回経口投与し症状を観察した。3g投与のものは3時間後嘔吐したが翌日より正常状態となつた。2g投与以下の例では嘔吐はみられなかつた。2g投与例で1時間後より4時間迄やや沈鬱状態がみられたが1g, 0.5

第1表 4-Iodothymol 1回, 3回経口投与によるマウス毒性試験

A. 1回経口投与				
投薬量 mg/kg	供試動物数	累積死亡数		
		16時間後	24時間後	72時間後
100mg	5	5	5	5
30	5	0	5	5
10	5	0	0	0
対照	5	0	0	0

B. 3回経口投与

投薬量 mg/kg	供試動物数	累積死亡数		
		24時間後	48時間後	72時間後
10	7	0	3	3
3	5	0	0	0
1	6	0	0	0
対照	3	0	0	0

第2表 4-Iodothymol, Piperazine bis Iodothymolate のマウスに対する毒性の比較

投薬剤	投与量 g/kg	供試動物数	死亡数	LD <sub>50</sub> g/kg	信頼限界 (a: 95%)
IT	1	10	0	2.60	2.050~ 3.297
	1.5	10	1		
	2.25	10	3		
	3.38	10	8		
	5.06	10	10		
ITP	1.07	10	6	2.667	2.158~ 3.303
	1.5	10	1		
	2.1	10	3		
	2.94	10	6		
	4.11	10	8		
	5.76	10	10		

第3表 4塩化エチレンのマウスに対する経口毒性

薬量 mg/kg	供試動物	投与方法	死亡数
			(72時間後迄の累積数)
5,760	マウス♀ 18g±3g 20頭	経口0.3cc 1回投与	16
3,686	〃	〃	12
2,363	〃	〃	4
1,210	〃	〃	4

g例では全く何等の異常も認められなかった。以上の実験犬は3週間後に解剖したが内部臓器には薬剤によると思われる病変は認められなかった。これらは投与前の検

第4表 1-Bromo-naphthol (2) のマウスに対する経口毒性

薬量 mg/kg	供試動物	投与方法	死亡数
			(72時間後迄の累積数)
8,000	マウス♀ 18g±3g 5頭	経口0.3cc 1回投与	5
4,000	〃	〃	1
2,000	〃	〃	1
1,000	〃	〃	1
500	〃	〃	0

第5表 4-Iodothymol の犬に対する経口毒性試験

投与量 観察時間	3g/kg	2g/kg	1g/kg	0.5g/kg
	投与前	正 常	正 常	正 常
1時間	〃	やゝ沈鬱	〃	〃
2	〃	〃	〃	〃
3	嘔吐	〃	〃	〃
4	食欲絶 食慾正常 其他異常 なし	食欲絶 食慾正常 異常を認 めず	〃	〃
19	〃	〃	〃	〃
20	正 常	正 常	〃	〃
21	〃 *	〃	〃 *	〃 *

\* 供試犬3頭を解剖し薬物によると思われる肉眼的変化は認めなかった。

便により鉤虫卵陰性であり剖検によつても犬鉤虫の寄生は認めなかったが0.5g投与犬に10隻, 3g投与犬に17隻の犬鞭虫を認めた(第5表)。

猫に対する毒性試験

3頭の猫を使用して体重1kg当り4g, 2g, 1gのITを1回経口投与した。4g投与例においては2時間後より沈鬱となり4時間後より前肢運動麻痺, 5時間後より呼吸困難, 9時間後に死亡した。剖検の結果, 小腸粘膜の点状乃至斑状出血, 肝の鬱血があり盲腸, 結腸に著変なく他の臓器に肉眼的病変はみられなかった。2g投与例では投与4時間後に嘔吐を見, 後下痢と血尿をみたが翌日恢復した。1g投与例にては全く異常を認めなかった(第6表)。

考 察:

以上マウス, 犬, 猫に対するIT(及びITP)の毒性は何れもLD<sub>50</sub>約2g~3g/kg程度と推定された。宿主に対する毒性としては極めて低く服用に際して危険性の少ないことが確かめられた。

第6表 猫に対する 4-Iodothymol 経口毒性試験

観察時間	供試動物 No. 1 BW: 1.45kg 投与量 4g/kg	観察時間	供試動物 No. 2 BW: 2.0kg 投与量 2g/kg	観察時間	供試動物 No. 3 BW: 1.15kg 投与量 1g/kg
投与前	眼賦少量排出可視粘 膜や貧血、便正常	投与前	被毛粗剛, 栄養や 不良, 食慾正常	投与前	左結膜浮腫, 眼賦多 量排出 (左側) 其他正常
投与後1時間	異常なし	投与後4時間半	嘔吐数回, やや軟便	投与後1時間	特に異常を認めず
2	やや沈鬱	5	嘔吐数回	2	〃
3	〃	7	沈鬱, 食慾廢絶	3	〃
4	後軀運動麻痺	22	〃 〃	4	食慾正常
5	後軀運動障碍著明, 呼吸促進	25	血尿, 下痢	5	正常
6	前軀運動障碍	27	糞便失禁, 食慾廢絶	6	〃
7	食慾廢絶 (嘔吐下痢認めず)	31	同上	7	〃
9	死 亡*	34	同上	20	〃
		46	食慾恢復 其他正常	44	〃
				48	〃

\* 斃死後14時間で解剖 小腸: 軽度の点状出血 肝: 軽度の鬱血

#### 犬鉤虫を用いた基礎実験

IT及び其他の駆虫剤の人体寄生のツビニ、アメリカ駆虫作用を知る為ニ犬鉤虫を用いて基礎実験を行った。

犬鉤虫駆虫実験に先立ち先ず犬鉤虫自然感染犬に就きその虫卵排泄状況の観察の為に浮游法, 稀釈虫卵算定法, 濾紙培養法を用いて検査を行った。浮游法については飽和食塩水を使用し, 便2g, 1g, 0.5gを小型試験管に各々とりこれを充分攪拌混和し30分放置後液表面にうかんだ卵をカバーグラスにとりスライドグラス上で鏡検し虫卵総数を算えた。この結果2g, 1g共にその算定虫卵数に0.5gに往々劣る結果を示した。これは試験管に比し便量が多すぎ結果において0.5gの程度に攪拌混和が充分されない為と思われる。NaOH N/10液による便稀釈液の稀釈虫卵算定法(所謂 Stoll 法)では2gの便を上記 NaOH 液で総量30ccとなしこの0.15ccをとり虫卵数を算定した。これは5回繰り返してを行った。他法との比較の為にこの値を0.5g中の虫卵数(Egg per 0.5g=E.P. G/2)に換えた。又毎日の全排泄卵数(Egg per day=E.P.D.)も求めた(第7表)。

培養法は中型試験管での濾紙による培養を行った。即ち濾紙に2g, 1g, 0.5gの各便量をなるべくうすく塗布し, これを予め水3ccを入れた中型試験管に入れ水が蒸発しない様に管口をポリエチレンにて掩い25°Cの恒温

室にて約10日間以上保存しこれをアンキロスコープにて観察しながら管底に現れた仔虫をピペットにて採取, 鏡検してその数を算定した。塗布便量は2gでは培養試験管内の水がしばしば汚染し, また游出する仔虫数が大きく劣り, 1gでは前者に比しやや游出仔虫数が多いがその成績はやや不安定であり, 0.5gでは最も多い游出数を示した(第7表)。又その仔虫検査適期をみる為に培養開始後毎日又は隔日に観察をくりかえし, 游出仔虫はピペットにて全数採集, 顕微鏡下で算定した。游出は極少数は4~5日にみられるが6~7日に1時に多数の游出がみられ, 2・3日間で大部分は游出し終り, 以後は極少数が紙続的に游出するが大体8~10日以後は游出仔虫累積数のカーブは横這いになる結果をみた(第8表)。

白坂(1959)のツビニ鉤虫, アメリカ鉤虫に関する濾紙培養法の条件検討の中で37°C培養と25°C培養との間に游出仔虫数は25°Cが優れまた游出仔虫は4日よりみられ6~8日で最高であり12日以後は殆んどみられない(2.7%)との報告がみられるが犬鉤虫に関する実験と併行する成績である。

培養法と稀釈虫卵算定法では仔虫及び虫卵数が大体平均してみられたがこれに反して浮游法の信頼限界は広く(ばらつきが大きく), また同量の便(0.5g)での3法の比較では最も検出虫卵数が少なく3法中最も劣る結果

第7表 A. 犬 鉤 虫 自 然 感 染 犬 の

採 便 日	第1日	2日	3日	4日	6日	7日	
便 量 (g)	59	22	70	79	92	9	
稀 积 虫 卵	1	88	76	21	61	33	88
算 定 法	2	39	32	23	53	35	95
	3	23	40	35	46	42	90
	4	29	49	17	22	33	113
	5	14	48	11	58	33	73
	平均	38.6	49	21.4	48	35.2	91.8
E. P. G./2		1930	2450	1070	2400	1760	4590
信 頼 限 界	+	2522	3464.5	1623.5	2706	2002	5148.5
	-	1338	1435.5	516.5	2094	1518	4001.5
E. P. D.		227740	107804	149800	379200	323840	82620
信 頼 限 界	+	297596	152438	227920	427548	368368	92673
	-	157884	63162	7230	330852	279312	72027
培 養 法	2g	750	0	31	5	209	2
	1g	1403	898	1113	1269	1196	164
	0.5g	1392	2226	2135	3147	1002	4364
	"	1298	2067	1836	3994	865	4322
	"	1370	1559	1792	2398	1220	4972
	"	2234	1136	1602	2859	1500	3381
	"	1304	3038	1664	2301	1338	4630
	0.5g平均	1520.2	2005.2	1805.8	2939.8	1185	4333.8
信 頼 限 界	+	2011.92	2904.95	2062.63	3787.25	1497.95	4853.99
	-	1028.48	1105.45	1548.97	2092.35	872.05	3813.61
浮 游 法	2g	97	151	113	231	62	699
	1g	83	403	317	142	46	
	0.5g	312	558	172	367	165	
	"	584	668	464	205	226	
	"	671	621	298	107	285	
	"	514	484	413	168	419	
	"	285	504	119	127	28	
	0.5g平均	473.2	567	293.2	194.8	224.6	
信 頼 限 界	+	709.42	662.25	477.99	323.25	634.24	
	-	236.98	471.75	108.41	66.35	0	
排 虫	-	-	-	-	-	-	-

## 虫卵排泄状況の3法による観察

8日	9日	10日	11日	13日	14日	15日	16日	17日
69	62	22	23	95	43	13	95	54
39	50	46	37	37	11	121	60	34
48	63	46	26	26	17	150	49	23
18	45	54	34	37	29	126	61	27
37	64	30	30	31	30	94	59	17
40	63	25	25	32	42	78	59	11
36.7	57	30.4	30.4	32.6	25.8	113.2	51.6	22.4
1820	3490	2420	1520	1630	1290	5660	2880	1120
2509	4000	2844.5	1826	1916.5	2042	7472	3182.5	1648.5
1131	2940	1995.5	1214	1343.5	538	3846	2547.5	560.2
251160	353400	106480	69920	309700	110940	147160	547200	120960
346242	496000	125158	83996	364135	175612	194272	604675	178038
156078	182208	87802	55844	255265	46268	99996	484025	60501
23	2024		674	693	75	345	687	26
4035	2182		1647	3018	1043	2931	2563	2615
5532	1635		1221	1476	2762	2119	2981	4183
4774	1944		1816	837	2238	1820	2148	4788
4288	2091		1988	1507	1363	1825	2143	3689
1539	1873		1531	665	3039		1708	3671
1214	1913		1891	831	2602		2290	2283
3469.4	1891.2		1690.4	1055.4	2402.8	1921.3	2254	3722.8
5908.65	2097.12		2076.21	2025.39	3340.68	2154.28	826.93	4870.51
1030.15	1685.28		1304.59	85.41	1464.92	1688.12	1681.07	2575.09
129	410	230	286	227	235	454	327	1170
483	653	263	186	598	374	616	439	2441
276	409		262	412	687	339	378	1044
505	157		476	448	890	544	248	2183
743	198		239	633	1100	532	308	640
524	439		498	912	772	755	321	589
134	199		625	448	1192	798	280	1669
436.4	280.4		420	570.6	928.2	593.6	307	1225
729.96	445.06		624.95	830.82	1193.90	825.04	367.56	1812.18
142.84	115.74		215.05	310.38	662.50	362.16	246.44	637.82
—	—	—	—	—	—	—	—	—

\* a : 0.05 以下同様

第8表 濾紙培養法における犬鉤虫仔虫遊出数の経時的觀察 培養温度：25°C 塗布便量：0.5g

採便番号	培養経過日数	日															計
		2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日	11日	12日	13日	14日	15日	16日	
第1日	1				0		2089		527	126	40	79	166	59		64	3147
	2				0		2181		967	324	193	245	53	19		12	3994
	3				0		728		662	312	243	254	91	55		53	2398
	4				0		1794		429	140	174	146	56	40		80	2859
	5				0		140		680	420	122	267	377	139		161	2301
第6日	1				0		387	339	138	77	8	4		49			1002
	2				0		589	127	63	46	13	9		18			865
	3				0		350	581	179	28	17	19		46			1220
	4				0		41	177	740	453	57	5		27			1500
	5				0		923	301	70	33	4	4		3			1338
第7日	1			0		1991	1050	288	393	84	76		454			28	4364
	2			0		912	1320	555	419	61	157		802			96	4322
	3			0		1787	1379	509	1042	174	35		25			11	4972
	4			0		1479	580	169	181	85	304		538			45	3381
	5			0		1757	819	699	370	105	110		655			115	4635
第8日	1		0		0	790	2865	1239	543	29		62			4		5532
	2		0		1	2406	1532	706	75	4		48			2		4774
	3		0		0	1435	1196	1130	200	172		140			15		4288
	4		0		0	0	481	888	56	52		31			31		1539
	5		0		0	136	804	245	19	3		4			3		1214
第9日	1	0	0	0	270	777	435	36	26	61				27		3	1635
	2	0	0	15	219	1186	480	27	8	16				0		8	1959
	3	0	0	0	276	1173	489	85	32	25				6		5	2091
	4	0	0	0	229	989	546	54	18	27				6		4	1873
	5	0	0	0	1349	384	92	6	15	50				7		10	1913
第11日	1		0	0	909	134	33		24			75		22		24	1221
	2		0	0	685	572	183		42			131		153		50	1816
	3		0	15	1824	49	37		43			13		2		5	1988
	4		0	0	1003	317	105		70			16		0		25	1536
	5		0	0	1549	259	43		23			9		5		3	1891
第13日	1	0	0	0	5	760				691		12		7		1	1476
	2	0	0	1	10	387				417		11		5		6	837
	3	1	6	5	17	1136				303		13		21		5	1507
	4	1	11	14	12	277				293		36		19		2	665
	5	0	9	8	13	51				687		43		19		1	831
第14日	1			0		2252			469		25		11		5		2762
	2			0		1236			849		60		58		35		2238
	3			0		966			378		19		0		0		1363
	4			0		1987			962		70		20		0		3039
	5			0		1520			1052		14		16		0		2602

第9表 稀釈虫卵算定法、濾紙培養法、浮遊法の3法による便0.5g中の犬蛔虫検出虫卵数の比較

便採集日 検査法 検査番号	第1日			第2日			第3日			第4日			第5日			第7日			第8日			
	算稀 定虫 法卵	浮 游 法	培 養 法																			
1	{4400	1392	312	3800	2226	558	1050	2135	172	3050	3147	367	1650	1002	165	4400	4364	5532	1450	276	532	19.0
		31.6	7.0	58.5	14.6	203.3	16.3	103.1	12.0	60.7	10.0	99.1	10.0	60.7	10.0	381.5	99.1	381.5	99.1	381.5	99.1	381.5
2	{1950	1298	584	1600	2057	668	1150	1836	464	2650	3994	205	1750	865	226	4750	4322	4774	2400	505	4774	505
		66.5	29.9	129.1	41.7	159.6	40.3	150.7	7.7	49.4	12.9	90.9	12.9	49.4	12.9	198.9	90.9	198.9	90.9	198.9	90.9	198.9
3	{1150	1370	671	2000	1559	621	1250	1792	298	2300	2398	107	2400	1220	285	4500	4972	4288	900	743	4288	743
		119.1	58.3	77.9	31.0	143.3	23.8	104.2	4.6	50.8	11.8	110.4	11.8	50.8	11.8	476.4	110.4	476.4	110.4	476.4	110.4	476.4
4	{1450	2234	514	2450	1136	484	1350	1602	413	1100	2859	168	1650	1500	419	5650	3381	1539	1850	524	1539	524
		154.0	35.4	46.3	19.7	118.6	30.5	259.9	15.2	90.9	25.3	59.8	15.2	90.9	25.3	83.1	59.8	83.1	2000	134	83.1	28.3
5	{700	1304	285	2400	3038	504	1050	1664	119	2900	2301	127	1650	1338	28	3650	4630	1214	2000	134	1214	134
		186.2	40.7	126.5	21.0	158.4	11.3	79.3	4.3	81.0	1.6	126.8	1.6	81.0	1.6	60.7	126.8	60.7	1820	436.4	60.7	6.7
平均	{1930	1520.2	473.2	2450	2005.2	567	1070	1805.8	293.2	2400	2939.8	194.8	1760	1185	224.6	4590	4333.8	3469.4	1820	436.4	3469.4	436.4
		48.7	24.5	81.8	23.1	168.7	27.4	122.4	8.1	67.3	12.7	94.4	12.7	67.3	12.7	190.6	94.4	190.6	190.6	23.9	190.6	23.9

  

便採集日 検査法 検査番号	第9日			第11日			第13日			第14日			第15日			第16日			第17日			
	算稀 定虫 法卵	浮 游 法	培 養 法																			
1	{2500	1635	409	1850	1221	262	1850	1476	412	550	2762	687	6050	2119	339	3000	2981	4183	378	1700	4183	1044
		65.4	16.3	66.0	14.1	22.2	79.7	502.1	124.9	5.6	99.3	12.6	35.0	5.6	35.0	12.6	246.0	61.4	12.6	12.6	246.0	61.4
2	{3150	1944	157	1300	1816	476	1300	837	448	850	2238	890	7500	1820	544	2450	2148	4788	248	1150	4788	2183
		61.7	4.9	139.6	36.6	64.3	34.4	263.2	104.7	7.2	87.6	10.1	24.2	7.2	87.6	10.1	416.3	189.8	248	1150	416.3	189.8
3	{2250	2091	198	1700	1988	239	1850	1507	638	1450	1363	1100	6300	1825	532	3050	2143	3689	308	1350	3689	640
		92.9	8.8	116.9	14.0	34.3	81.4	94.0	75.8	8.4	70.2	10.0	28.9	8.4	70.2	10.0	273.2	47.4	10.0	10.0	273.2	47.4
4	{3200	1873	439	1500	1531	498	1550	665	912	1500	3039	772	4700	755	2450	1708	3671	589	321	850	3671	589
		58.5	13.7	102.0	33.2	42.9	58.8	202.6	51.4	16.0	69.7	13.1	16.0	16.0	69.7	13.1	431.8	69.2	13.1	13.1	431.8	69.2
5	{3150	1913	199	1250	1891	625	1600	831	448	2100	2602	1192	3900	798	2450	2290	2283	1669	280	550	2283	1669
		60.7	6.3	151.2	50.0	28.0	51.9	123.9	56.7	20.4	93.4	11.4	20.4	20.4	93.4	11.4	415.0	303.4	11.4	11.4	415.0	303.4
平均	{3490	1891.2	280.4	1520	1690.4	420	1630	1055.4	570.6	1270	2402.8	928.2	5660	1921.3	593.6	2880	2254	3722.8	309	1120	3722.8	1225
		54.1	8.0	111.2	27.6	64.7	35.0	186.2	71.9	33.9	78.2	10.6	33.9	33.9	78.2	10.6	332.3	109.3	10.6	10.6	332.3	109.3

○上段の数字は検出虫卵(仔虫)数 ○下段の数字は対応する稀釈虫卵算定法による0.5g中の算出虫卵数に対する比率(%)

を得た。稀釈虫卵算定法と培養法の間には殆んどの場合有意差はみられなかった。即ち稀釈虫卵算定法により便0.5g中の推定虫卵数に対する濾紙培養法及び浮游法による検出仔虫・虫卵数の比率(%)は第9表の如くである。各法とも5回繰り返しの各々につき対応する3法の比較と平均値の比較を行った結果、浮游法は平均値において3例を除き8%より35%迄の間の検出率であつたのに対して濾紙培養法は59%より332%の検出率を示した。

E.P.D. 即ち1日全排出虫卵数は毎日の排便量が全くまちまちな為一定した値は得られなかったが2万前後の値が多く示された。

**IT による犬鉤虫駆虫試験**

実験 1. 鉤虫保有犬に対するIT 1回投与後の鉤虫卵の消長をみる為次に次の実験を行った。先ず犬鉤虫卵陽性の体重7.4kgより13kg迄の成犬6頭を択び各々約140mg/kgより220mg/kg迄の割にIT結晶をカプセルに入れて1回投与した。次で10日後と14日後の虫卵を検便によりたしかめた。10日後には塗抹法では全く見当らず浮游法では4頭が陽性であり、培養法の成績では総てが陽性結果となつた。14日後4頭に就いて検便を行い、浮游法で内1頭陽性、培養法では1頭に陽性、総合結果として2頭に陽性結果をみた。投薬時、及び以後の観察期間において副作用は全く認められなかった(第10表)。

実験 2. 実験 1 において犬鉤虫に対するITの効果が一応確かめられたので更にその駆虫作用を詳細に観察する為薬剤投与前後の糞便中の虫卵数の変動、培養法に

よる仔虫游出状況の観察、排虫の観察を目的として実験を行った。先ず予め虫卵数を測定した鉤虫保有犬に対してIT結晶を200mg/kgの割に投与し2日後迄の便を観察した。これ迄に排虫を確認し得なかつた為次に次で4日目より9日目迄6回に亘り毎日200mg/kgの割にITを投与した。連続投与第1日目の便中に♂3, ♀4隻の犬鉤虫排泄を認め以後7日目迄毎日排虫がみられ、9日、12日、15日及びそれ以後にもみられた。しかしながら糞便中の虫卵数は1時的に減少したが完全に陰転せず第50

第10表 犬鉤虫保有犬に対する4-Iodothymol 1回投与後の鉤虫卵(及び鞭虫卵)の陰転状況

No.	体重 (kg)	投与量 (mg/kg)	前 検 便	後 検 便 (10日後)			後 検 便 (14日後)		
				塗 抹 法	浮 游 法	培 養 法	塗 抹 法	浮 游 法	培 養 法
1	11	1.5 (136.3mg/kg)	A.c.* T.v.**	++ +	- -	++ +	- -	++ +	
2	9.1	2.0 (217.5mg/kg)	A.c. T.v.	+	-	++	-	+	
3	7.4	1.5 (202.7mg/kg)	A.c. T.v.	++ -	- -	++	-	+	
4	8.4	1.5 (178.5mg/kg)	A.c. T.v.	++ ++	- +	++	-	++	
5	13	2.5 (190.2mg/kg)	A.c. T.v.	+	-	++	-	-	
6	10	2.0 (200mg/kg)	A.c. T.v.	+	+	++	++	++	

\* 犬鉤虫 *Ancylostoma caninum*  
\*\* 犬鞭虫 *Trichuris vulpis*

第11表 鉤虫保有犬に対する4-Iodothymol 連続投与前後の虫卵数及び排虫の消長

経過日数	投与第													
	6日前	5日	4日	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日	12日	
投与量 (g/kg)				0.2			0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2		
便 量 (g)	29	53	34	58	13	26	56	61	30	12	17	45	56	
E. P. G.	1000	4266	4666	133	1400	16866	13066	3666	27800	18866				
培 養 成 績	++	++	++	-	+	++	-							
排 虫	-	-	-	-	-	-	♂3 ♀4	♂2 ♀1	♀1	♀1	-	♂1 ♀1	♀2	
経過日数	13日	15日	17日	18日	23日	26日	29日	30日	35日	37日	40日	43日	46日	47日
投与量 (g/kg)														
便 量 (g)	21	62	68	170	17	28	41	79	37	36	77	69	7	9
E. P. G.	9733				15680			8880		10440		5760		
培 養 成 績					++			++		++		++		
排 虫	-	♀1	♀1	♀2	-	♀3	♀1	-	♂2 ♀3	-	♀4	-	♀1	♀3

備考：49日後の解剖により *Ancylostoma caninum* (以下 A.c. と略す) ♀5 ♂2を得る。

第12表 4塩化エチレン1回投与による犬鉤虫駆虫試験

経過日数		前7日	前6日	前5日	第1日	2日	3日	8日	24日	31日
薬剤投与量 (mg/kg)					4塩・エ 200mg					
便量 (g)		37	20	40	48	41	24	38	36	32
稀釈虫卵 算定法	1	54	52	32		13	14	27	13	7
	2	37	43	21		19	13	22	10	10
	3	44	49	38		13	11	15	12	11
	4	36	43	17		19	14	19	12	6
	5		41	21		14	14	14	15	12
	平均	42.75	45.6	25.8		15.6	13.2	19.4	12.4	9.2
E.P.G./2		2137.5	2280	1290		780	620	970	620	460
信頼限界	+	2709.5	2569.5	1834		974.5	911	1300.5	946.5	648
	-	1565.5	1990.5	743		390	409	639.5	263.5	272
E. P. D.		158175	91200	103200		63960	29760	73720	45880	29440
信頼限界	+	200503	102780	146720		79909	43728	98838	68148	41470
	-	115847	79620	59440		31980	19632	48602	13702	17408
培養法	1g	++	++	++		++	+	++	+	++
	//	++	++	++		++	-	++	+	++
	//	++	++	++		++	-	++	+	+
	0.5g		++	++						
	//		++	++						
	//		++	++						
排虫		-	-	♀1	-	♀4	-	-	-	-

備考：33日後解剖 A. c. (♀16 ♂7) 22隻を得る。

第13表 1-Bromo-naphthol (2) 1回投与による犬鉤虫駆虫試験

経過日数		前1日	第1日	第4日
薬剤投与量 (mg/kg)		-	BN 200	-
便量 (g)		7	15	23
稀釈虫卵 算定法	1	6	3	0
	2	3	0	0
	3	5	4	0
	4	1	0	0
	5	7	1	0
	平均	4.4	1.6	0
E.P.G./2		220	80	0
信頼限界	+	369.5	197.5	
	-	70.5	0	
E. P. D.		3080	2400	0
信頼限界	+	5173	5925	
	-	987	0	
培養成績		++	-	-
排虫		-	-	-

備考：第5日解剖 A. c. ♀2を得る。

日に解剖した結果♀5, ♂2隻の犬鉤虫の生存咬着するのをみた(第11表)。

実験3. 前回の実験においてITの鉤虫排出作用が確められたので従来鉤虫症治療に用いられて来た4塩化エチレン剤をこれと比較する意味で採り上げ1回経口投与200mg/kgの割合に与えた。投与後第2日に便中に♀4隻の排出を認めたが31日後迄虫卵の完全陰転はみられず、また排虫も記録されなかつた(第12表)。

実験4. 更にBN剤を1頭の幼犬に投与した。薬量は200mg/kgを1回投与し爾後の排虫を観察したが確認出来なかつた。虫卵の陰転をみたが5日目の解剖による小腸壁の検索で鉤虫虫体を得ている(第13表)。

実験5. 以上の各薬剤の4回連続経口投与による駆虫効果を調査した。鉤虫保有犬各2頭宛IT顆粒, BN顆粒を200mg/kgの割合に1日1回4日連続投与し虫卵数, 游出仔虫数, 排出虫体数を観察した。その結果, IT投与犬2頭は何れも鉤虫排出を確認し虫卵陰転を確認し得たが, BNでは排虫は記録し得なかつた。また1頭は虫卵陰転をみなかつた。13日後の解剖の結果BN投与犬中1頭に鉤虫♂1♀3隻の寄生を認めた(第14~15表)。

第14表 4-Iodothymol 4日連続投与による犬鉤虫駆虫試験 A.

経過日数	前3日	前2日	第1日	2日	3日	4日	5日	9日	11日	12日	13日
薬剤投与量 (mg/kg)			IT 200	IT 200	IT 200	IT 200					
稀釈虫卵	1	1	1	0	0	0		0	0	0	0
算定法	2	0	2	1	0	1		0	0	0	0
	3	2	0	0	0	0		0	0	0	0
	4	4	1	0	0	0		0	0	0	0
	5	2	0	0	0	0		0	0	0	0
平均		1.8	0.8	0.2	0	0.2		0	0	0	0
E.P.G./2		90	40	10	0	10		0	0	0	0
信頼限界	+	175	91.5	67		67					
	-	5	0	0		0					
培養法	2g	—	—	0	—	0	—	—	0	0	0
	1g	72	—	109	22	0	—	—	0	0	0
	0.5g	52	85	90	4	0	0	0	0	0	0
浮游法	2g	32	19	1	3	0	0	0	0	0	0
	1g	45	23	5	2	1	0	0	0	0	0
	0.5g	37	26	10	1	0	0	0	0	0	0
排虫	—	—	—	—	—	♂ 1	—	—	—	—	—

第16日解剖, A.c. 認めず

第15表 4-Iodothymol 4日連続投与による犬鉤虫駆虫試験 B.

経過日数	前3日	前2日	第1日	2日	3日	4日	6日	9日	11日	12日	13日
薬剤投与量 (mg/kg)			IT 200	IT 200	IT 200	IT 200					
稀釈虫卵	1	10	42	11	0	0		0	0	0	0
算定法	2	8	14	7	0	0		0	0	0	0
	3	7	17	25	0	0		0	0	0	0
	4	8	22	20	0	0		0	0	0	0
	5	11	23	15	0	0		0	0	0	0
平均		8.8	23.6	15.6	0	0		0	0	0	0
E.P.G./2		440	1180	780	0	0		0	0	0	0
信頼限界	+	762.5	1856	1222.5							
	-	117.5	502	337.5							
培養法	2g	53	0	1780		0	0	0	0	0	0
	1g	666	385	1450	0	0	0	0	0	0	0
	0.5g	444	268	2290	0	0	0	0	76	0	0
浮游法	2g	152	19	17	164	0	0	0	0	0	0
	1g	138	60	54	85	0	0	0	0	0	0
	0.5g	274	20	352	318	0	0	0	0	0	0
排虫	—	—	—	♂ 6 ♀ 2	—	—	—	—	—	—	—

備考: 第16日解剖, A.c. 認めず.

第16表 1-Bromo-naphthol (2) 4日連続投与による犬鉤虫駆虫試験 A.

経過日数	前3日	前2日	第1日	2日	3日	4日	6日	7日	9日	11日	13日
薬剤投与量 (mg/kg)			BN 200	BN 200	BN 200	BN 200					
稀釈虫卵	1	0	0	0	0	0		0	0	0	0
算定法	2	0	0	0	0	0		0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0		0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0		0	0	0	0
	5	1	0	0	0	0		0	0	0	0
平均	0.2	0	0	0	0	0		0	0	0	0
E.P.G./2	10	0	0	0	0	0		0	0	0	0
信頼限界	+	37									
	-	0									
培養法	2g		0		0	0		0		0	
	1g	0	25		0	0		0	0	0	
	0.5g	0	10	0	0	0		0	0	0	
浮游法	2g	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	1g	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.5g	11	0	0	1	0	0	0	0	0	0
排虫	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

備考：第13日解剖。A.c. 認めず。

第17表 1-Bromo-naphthol (2) 4日連続投与による犬鉤虫駆虫試験 B.

経過日数	前3日	前2日	第1日	2日	3日	4日	6日	7日	9日	11日	12日	13日	
薬剤投与量 (mg/kg)			BN 200	BN 200	BN 200	BN 200							
稀釈虫卵	1	0	19	3	4	0		4	3	1	5	1	
算定法	2	2	13	12	4	2		2	1	1	0	2	
	3	6	12	6	10	1		6	5	2	2	0	
	4	6	15	11	8	0		1	2	3	2	1	
	5	5	8	11	5	8		4	4	1	1	1	
平均		3.8	13.4	8.6	6.2	0.8		3.4	2.4	1.6	2	1	
E.P.G./2		140	670	430	310	40		170	120	80	100	50	
信頼限界	+	351.5	904.5	657	484	204		291	226.5	250.5	216	93.5	
	-	23.5	435.5	203	136	0		49	13	0	0	6.5	
培養法	2g		276		0				0	31	99		
	1g	0	35	464	0		0		0	171	43		
	0.5g	0	246	352	0	4	13	86	0	172	49		
浮游法	2g	9	184	105	19	40	4	82	19	7	12	53	4
	1g	22	34	21	18	38	28	29	17	9	0	83	1
	0.5g	14	124	85	115	79	85	12	13	11	7	14	35
排虫	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

備考：第13日解剖，A.c. ♀ 3 ♂ 1を得る。

第18表 4-Iodothymol 4日連続投

経過日数	前7日	前4日	第1日	2日	3日	4日	10日	11日	12日	13日
薬剤投与量 (mg/kg)			IT 200	IT 200	IT 200	IT 200				
便量 (g)					79	20	67	77	39	91
稀釈虫卵 算定法	1	8	4	8	12	0	4	3	4	3
	2	7	2	12	17	6	3	2	3	0
	3	7	1	9	11	5	3	6	4	4
	4	4	1	16	12	3	2	4	4	0
	5	5	1	7	14	2	3	1	4	4
平均	6.2	1.8	10.4		13.2	5.2	3	3.2	3.8	2.2
E.P.G./2	310	90.0	520		660	260	150	160	190	110
信頼限界	+	412	170.5	779.5		818	370	193.5	279	237.5
	-	208	9.5	260.5		520	150	106.5	41	142.5
E. P. D.					104280	10400	20100	24640	14820	20020
信頼限界	+				129244	14800	25929	42966	18525	43134
	-				79316	6000	14271	6314	1115	0
培養法	2g	293	154	923	—	—	138	130	399	58
	1g	161	312	603	0	0	—	150	381	—
	0.5g	160	97	549	0	0	123	159	187	90
	"					0	167	113	140	72
	"					0	159	142	225	44
	"					0	208	179	186	77
	"					0	108	73	126	124
0.5g平均	160	97	549		0	0	151.8	133.2	172.8	81.4
信頼限界	+						201.46	184.67	185.94	117.56
	-						102.14	81.73	159.66	45.24
浮游法	2g	29	50	288		32	121	19	35	15
	1g	20	23	167		68	179	14	32	13
	0.5g	8	36	254		96	50	28	35	77
	"						129	32	31	49
	"						592	5	32	71
	"						187	10	44	57
	"						320	15	47	58
0.5g平均	8	36	254		96	255.6	18	37.8	62.4	3.8
信頼限界	+						533.85	32.4	46.81	76.49
	-						0	3.6	28.79	48.31
排虫	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

## 与による犬鉤虫駆虫試験C

15日	19日	23日	24日	26日	27日	29日	30日	31日	33日	34日
79	40	56	11	50	65	44	77	37	51	75
5	4	2	0	0	3	4	5	1	4	2
4	0	1	0	0	0	0	1	1	4	2
4	2	1	0	0	0	3	3	0	4	3
3	0	0	0	0	0	1	0	1	6	1
4	2	1	0	0	0	6	1	2	4	1
4	1.6	1	0	0	0.6	2.8	2	1	4.4	1.8
200	80	50	0	0	30	140	100	50	220	90
243.5	183.2	93.5			113	301	202	93.5	275.5	141.5
151.5	23.5	6.5			0	21	0	7.5	164.9	33.5
31600	6400	5600	0	0	3900	12320	15400	3700	22440	13500
38473	14680	10472			1469	26488	31108	6919	27999	21225
23937	1880	728			0	1848	0	555	168198	5025
61	301	32	65	6	—	195	72	84	266	—
—	192	197	35	62	67	79	100	398	118	—
0	198	91	2	111	54	128	149	147	222	35
0	121	110	5	137	67	305	46	105	227	34
9	92	110	3	86	92	222	73	120	139	39
0	126	65	4	60	80	145	71	89	247	32
4	103	75	4	27	44	153	122	191	102	8
2.6	128	90.2	3.6	84.2	67.4	190.6	92.2	130.4	187.4	29.6
7.22	179.47	115.42	5.65	137.49	91.37	281.67	144.39	180.15	265.17	44.91
0	76.53	64.98	1.55	30.91	43.43	99.53	40.01	80.65	109.631	14.29
4	7	18	16	162	2	7	11	3	25	2
7	203	7	40	124	10	9	10	16	46	11
9	52	4	40	59	18	11	13	6	41	2
5	85	6	21	81	42	19	3	6	14	3
16	35	19	26	56	64	43	11	52	46	9
4	115	2	22	102	19	28	7	45	84	6
2	81	2	33	20	33	10	8	14	90	4
7.2	73.6	6.6	28.4	63.6	35.2	22.2	8.4	24.6	55	4.8
14.07	112.16	14.83	35.41	101.66	58.74	39.21	88.78	27.35	94.38	8.24
0.33	35.04	0	21.39	25.54	11.66	5.19	79.22	21.84	15.62	1.36
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

実験6, 実験5に引続きIT, BN, 及び4塩化エチレン剤1日各200mg/kg宛各1頭づつ計3頭の犬に4日間連続投与(計800mg/kg)した。これによりBN, 4塩化エチレンでは虫体の確認は出来なかつたが虫卵は第5, 6日より陰転し, 17日後の解剖の結果小腸壁に鉤虫を全く認めなかつた。しかしながらIT投与犬は虫卵数の減少はみられたが完全陰転はみられなかつた。又57日後の解剖でも1♀1隻を得た(第18~20表)。

#### 考察:

以上ITの1回経口投与により第1回の実験では10日後陰転例なく, 14日後2頭中2頭の陰転例を得た(第10表)。また実験2では第1回の1回経口投与では排虫, 虫卵陰転はみられなかつた為に連続投与にきりかえその第1日目に排虫をみた(第11表)。同様に1回経口投与の例をとると4塩化エチレンでは排虫はみられたが虫卵は陰転せず, BNでは虫卵は第4日に稀釈虫卵算定法, 培養法共に陰転したが第5日の解剖で腸管内に生存虫体を得た。但しBN投与例は排出虫卵数が少なく処置前(第1日便)後(第4日便)の虫卵数の有意差はみられない(第12~13)。

連続投与実験として以上の薬剤の数日間に亘る経口投与(何れも薬剤量は200mg/kg)では実験2で6日間行い多数虫体の排出をみたが, この例では完全虫卵陰転はみられなかつた。

4日連続投与(実験5)では処理前の排出虫卵数が内1例でやや少なかつたが何れも排虫を記録し且つ虫卵陰転は6日, 3日目より各々みられ第16日の解剖の結果虫体を認めなかつた(第14~15表)。BNの2例では1例は処理前の虫卵数が極度に少なくBN投与により直ちに虫卵陰転したが排虫は確め得なかつた。他の1例では虫卵数はIT投与例と大体同様であつたが13日迄虫卵は陰転しなかつた。第13日解剖の結果生存虫体を得ている(第16~17表)。

同様の実験でIT4日連続投与1例では虫卵の減少は認められたが完全陰転は認められなかつた。BN連続投与1例では処理前の虫卵数が極度に少なく第5日より陰転した。4塩化エチレン連続投与例も虫卵陰転は第6日よりみられたがこの場合も処理前排出虫卵数は比較的少なかつた。

ITの以上の成績は4塩化エチレン, BNに比して劣るところがなかつた。虫卵の陰転は何れの薬剤も(BNの1例=第17表=を除き)少数寄生例では完全であり完

全陰転を望み得なかつたのは多数寄生に限られた。

以上の全駆虫試験に際し食欲廃絶, 嘔吐其他の副作用を示したものは全く認められなかつた。

### 4-Iodothymol の犬鉤虫虫卵孵化 阻止作用に関する実験

以上の実験及び人体寄生の鉤虫に対する駆虫試験に際してIT投与後濾紙培養法による仔虫游出がしばしば陰性となる結果を得たのでこの薬剤の鉤虫虫卵孵化阻止作用を確かめる為に次の一連の実験を試みた。

#### 実験材料及び方法

先ずIT及びITに少量の界面活性剤を添加した結晶をとり上げこれにBN結晶をも実験対象薬剤とした。薬剤の作用時期及び作用方法として, 同一実験犬の便中に排出された虫卵の濾紙培養に当り培養期間の後期, 及びその全期間培養液を各濃度の薬剤とし, また培養終了後の游出仔虫をとりこれに対して薬剤を作用させた。以下順を追つて説明する,

先ず第一に法の如く0.5g宛濾紙塗布した虫卵を高濃度に含有する犬の便にピペットで0.5cc宛上記薬剤の各濃度(1,000, 3,000, 10,000, 30,000, 100,000, 300,000, 1,000,000倍液いずれもAlkoholに溶解後水にて稀釈=)を投じ2ccの水を入れた中型試験管で25°Cの恒温室内にて6日間保存後游出仔虫数を算定した。

第二の方法として前記の濾紙培養法の要領で4日間経過した薬剤非接触の犬鉤虫含有便に対し, 少量の仔虫游出を確認後直ちに培養液の水2ccと各濃度の薬液2ccと交換し24時間及び48時間後迄同様の25°Cの恒温室で保存後游出仔虫数を観察算定した。

第三に濾紙培養に際し培養液を最初より各種濃度の薬液2ccとし, これで培養の全期間をすこし第一実験と同時日経過後即ち6日後その游出仔虫数を算定した。

第四に既に濾紙培養により游出した全く薬剤に接触していない犬鉤虫仔虫を各種薬液2ccに浸漬し一定時間経過後の仔虫の生死を確認した。

#### 実験結果:

培養の初期より薬液を作用させた場合の成績

濾紙に薬剤滴下後水にて培養の場合(6日後)培養6日後の仔虫游出状況をみるとIT及びITに界面活性剤添加(ITS)共に1,000倍濃度迄即ち最も高濃度のもの迄仔虫游出を認めたがその数は同濃度のBNに比してやや少なかつた(第21表)。

培養液を各種度の薬液とした場合(6日後)IT, I

第19表 1-Bromo-naphthol (2) 4日連続投与による犬鉤虫試験 C.

経過日数		前 7日	前 5日	第 1日	2日	3日	4日	5日	6日	8日	10日	11日	12日	13日	15日
薬剤投与量 (mg/kg)				BN 200	BN 200	BN 200	BN 200								
便量 (g)					55		81	86	93	284	61	136	18	64	234
稀釈虫卵	1	0	0	1	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
算定法	2	0	4	2	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	1	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	2	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	5	1	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
平均		0	2.4	0.8	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
E.P.G./2		0	120	40	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
信頼限界	+		246.5	91.5											
	-		0	0											
培養法	2g	0	0		0		0			0	0	0	0	0	0
	1g	0	0	1	0		0		0	0	0	0	0	0	0
	0.5g	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
	"				0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
	"				0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
	"				0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
	"				0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
	"				0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮游法	2g	0	0	1	0		1	0	0	0	0	0	0	0	0
	1g	0	0	0	0		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.5g	0	0	1	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
	"						0	0	0	0	0	0	0	0	0
	"						0	0	0	0	0	0	0	0	0
	"						0	0	0	0	0	0	0	0	0
	"						3	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5g平均		0	0	1	0		0.6	0	0	0	0	0	0	0	0
信頼限界	+						2.23								
	-						0								
排虫		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

備考：第17日解剖，A.c. 認めず。

第20表 4塩化エチレン4日連続投与による犬鉤虫駆虫試験

		経過日数															
		前6日	前5日	前4日	第1日	2日	3日	4日	5日	6日	8日	9日	10日	11日	12日	15日	
薬剤投与量 (mg/kg)						4塩エ 200	// 200	// 200	// 200								
便 量(g)						131				38	124	43	30	54	31	26	58
稀釈虫卵	1	2	1	16	13	1				0	0	0	0	0	0	0	0
算定法	2	6	2	8	20	0				0	0	0	0	0	0	0	0
	3	8	4	9	6	1				0	0	0	0	0	0	0	0
	4	2	2	4	17	2				0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	4	7	7	0				0	0	0	0	0	0	0	0
	平均	3.6	2.6	8.8	12.6	0.8				0	0	0	0	0	0	0	0
E.P.G./2		180	130	440	630	40				0	0	0	0	0	0	0	0
信頼限界	+	38.4	213.5	715.2	993.5	91.5											
	-	0	46.5	164.5	262.5	0											
培養法	2g	178	4	138	—	—				6	0	0	0	0	0	0	0
	1g	365	—	490	832	258				0	0	0	0	0	0	0	0
	0.5g	47	74	200	368	15				0	0	0	0	0	0	0	0
	//					213				0	0	0	0	0	0	0	0
	//					503				1	0	0	0	0	0	0	0
	//					362				0	0	0	0	0	0	0	0
	//					270				0	0	0	0	0	0	0	0
	0.5g平均	47	74	200	368	272.6				0.2	0	0	0	0	0	0	0
信頼限界	+					497.31				1.64							
	-					47.89				0							
浮游法	2g	15	4	24	1	0				1	0	0	0	0	0	0	0
	1g	5	26	28	0	107				0	0	0	0	0	0	0	0
	0.5g	24	2	53	1	90				0	0	0	0	0	0	0	0
	//					71				0	0	0	0	0	0	0	0
	//					84				0	0	0	0	0	0	0	0
	//					122				1	0	0	0	0	0	0	0
	//					138				0	0	0	0	0	0	0	0
	0.5g平均	24	2	53	1	101				0.2	0	0	0	0	0	0	0
信頼限界	+					135.68				1.64							
	-					66.32				0							
排 虫		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

備考：17日後解剖，A.c. 認めず。

TS, BN共に1000倍の段階では全く仔虫の游出が認められなかったが3000倍では游出を認めた。この場合活潑に運動しているものは少数で大部分は観察時既に斃死していた(第22表)。

培養の末期に各種濃度の薬液を培養液とした場合の成績(交換後48時間)

24時間後の成績では1万倍以下に少数の游出仔虫を認めただけであったが48時間では1,000倍ではITSの2例を除きBN, IT共に仔虫を認めず3,000倍で死亡仔虫体を何れも確認し, 3万倍では生存仔虫を多数認めた(第23表)。

仔虫に対するITの殺虫効果

1,000倍より1,000,000倍迄の各濃度のITを作用させた結果第24表の如くである。即ち25°Cで6時間後にIT及びITに界面活性剤添加のもの(ITS)共に1万倍液迄全数死亡, 10万倍以下では殆んど全数生存の成績が得られた。BNは3,000倍迄全数死亡, 1万倍でやや生存仔虫がみられ, 3万倍以下で殆んど生存した。24時間後の観察ではIT, ITS共に3万倍液での死亡数がやや増加した。BNでは殆んど変化がなかった。

考 察:

以上の結果, 仔虫に対してはIT, ITS共にBNよりも約3倍の効力を示したが, 虫卵の孵化阻止作用としては3実験の結果孵化直前のものに作用させても仔虫の

游出はみられ, BN, IT, ITS間に差はなくむしろ

ITSの游出成績がやや高かった。培養初期より卵に作用させた2つの実験の結果では濾紙に0.5cc薬液添加の場合は培養液を薬液とした場合に比して仔虫の游出が遙かに多く1,000倍の段階でもみられたがこれは作用薬剤量の差に依るものと思われる。またBNはIT, ITSに比して游出数が多く孵化阻止作用はIT, ITSの方がやや高いと思われた。培養液を薬液とした場合は1,000倍では全く何れも仔虫を認めないが3,000倍で認め3者に差がみられない。結局虫卵の孵化阻止作用は *in vitro* の以上の実験でIT及びITSはBNと大体同様であり一部にやや優れた成績をみせた。

人体集団駆虫試験

ITを用いての集団駆虫試験は埼玉県大里郡江南村において行なった。

第1回駆虫試験として同村小江川部落 499名に対し塗抹・浮游・培養の3法併用に依る検便を実施した結果, 陽性者蛔虫 375名(75.2%), 鞭虫58名(11.6%), 鉤虫 255名(51.1%)を得た。以上に対して蛔虫陽性者にはPiperazine bis iodothymolate(以下ITPと称す), 鉤虫陽性者で且つ蛔虫陰性者にはITを3g朝晩2回計6g, (15歳以下のものに対しては体重1kg当り総量100mgの割合で2回に分服)カプセルにて経口投与した。

第21表 培養初期濾紙上に各濃度薬剤を処理後培養6日目の仔虫游出数

薬 劑	BN			IT			ITS		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
1,000	1640	1490	241	161	142	130	42	106	146
	220	190	0	18	1	8	2	6	9
3,000	1350	890	1370	930	204	146	146	393	314
	100	130	100	220	24	5	10	21	6
10,000	1830	1500	1110	380	250	820	138	280	950
	340	250	15	4	22	0	16	1	90
30,000	1740	1430	410	104	272	177	175	665	164
	190	90	1280	11	6	4	8	120	6
100,000	1500	920	1690	970	1040	1530	243	145	135
	50	210	370	100	110	290	0	12	0
300,000	120	75	331	1270	1500	1070	179	112	213
	10	7	200	140	410	180	8	0	0
1,000,000	168	24	880	1350	1330	1480	342	166	110
	25	0	210	210	220	160	0	34	3

上段の数字は生存虫体, 下 // 死亡虫体

第22表 各種濃度の薬剤を培養液とした場合の培養6日目の仔虫游出数

稀釈倍数	薬剤	BN			IT			ITS		
		A	B	C	A	B	C	A	B	C
1,000	{	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0	0	0
3,000	{	0	10	20	0	71	90	194	0	10
		0	1940	63	0	1600	200	1210	0	12
10,000	{	1770	1490	230	650	111	1160	132	127	121
		40	270	1540	280	222	550	1100	1030	1580
30,000	{	1420	2000	1040	1210	1500	1480	1600	1480	1340
		90	50	1190	470	98	130	110	1020	320
100,000	{	1590	2210	1640	1340	1760	1630	1135	2690	1570
		160	200	60	350	70	120	100	370	510
300,000	{	1750	2060	920	1070	2160	1600	2180	1670	2320
		260	130	2090	270	160	150	390	750	140
1,000,000	{	2060	2040	3030	1850	1085	2050	1600	1930	1510
		180	230	220	100	210	0	0	140	450

第23表 培養4日目各濃度薬液を培養液とし48時間後の仔虫游出状況

稀釈倍数	薬剤	BN			IT			ITS		
		A	B	C	A	B	C	A	B	C
1,000	{	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		0	0	0	0	0	0	0	1	7
3,000	{	0	1	0	0	0	0	139	15	3
		105	30	1	22	0	26	250	223	417
10,000	{	53	152	201	20	21	3	23	15	15
		146	66	104	127	164	34	103	46	202
30,000	{	151	155	52	117	74	226	100	230	107
		99	17	54	39	0	16	16	116	9
100,000	{	271	421	264	66	173	329	115	194	62
		199	53	64	39	65	5	74	13	20
300,000	{	1560	245	99	278	188	83	254	310	169
		830	160	82	74	7	0	19	0	30
1,000,000	{	16	276	304	162	163	109	277	260	310
		16	145	80	126	28	1	17	0	18

上段数字 生存虫体  
下 // 死亡 //

何れの場合も下剤は用いていない。

投与3週間後の後検便によりIT 127例中鉤虫卵陰転者は塗抹法91例(71.8%),浮游法69例(54.2%),培養法111例(87.4%)総合結果51例(40.2%)となった。ITP投与106例についてみるとこの内の鉤虫陰転者は塗抹法75.6%,浮游法53%,培養法80.1%;総合結果41.5%となりIT,ITP間に有意の差はみられなかった。

何れの場合も培養法の成績が陰転率高く虫卵孵化率の低

下も推定された(第25表)。

第2回駆虫試験としてITPS(界面活性剤添加ITP)を投与した。またBN及びアスカリドール・サントニン合剤も同時に用いてその比較を行った。即ち鉤虫単独寄生者に対しては上記3剤を各々一部落宛与え、鉤、蛔虫混合寄生者に対してはすべてITPSを与えた。

投与法はITPSは食前1時間、朝晩2回分服で6歳

第24表 犬鉤虫仔虫に対する 4-Iodothymol の殺虫効果

積稀倍数	薬 劑 浸漬時間	BN				IT				ITS							
		生存仔虫数	死亡仔虫数														
1,000	6時間	0	31	0	30	0	11	0	10	0	19	0	39	0	33	0	46
	24 "	0	31	0	30	0	11	0	10	0	19	0	39	0	33	0	46
3,000	6 "	0	25	0	15	0	47	0	37	0	34	0	27	0	44	0	63
	24 "	0	25	0	15	0	47	0	37	0	34	0	27	0	44	0	63
10,000	6 "	9	24	15	15	10	47	0	44	0	56	0	26	0	47	0	64
	24 "	8	25	15	15	9	47	0	44	0	56	0	26	0	47	0	64
3,000	6 "	61	2	47	3	39	39	11	52	11	30	4	10	9	60	14	28
	24 "	61	2	47	5	19	25	25	33	30	24	10	4	15	36	38	19
100,000	6 "	55	2	51	0	26	52	0	67	2	37	0	61	2	67	1	64
	24 "	55	2	51	0	22	57	5	67	2	33	4	57	6	67	1	62
300,000	6 "	70	0	52	0	26	89	0	65	0	37	0	53	0	99	0	68
	24 "	70	0	52	0	26	89	0	65	0	34	3	53	0	99	0	68
1,000,000	6 "	46	0	54	0	44	74	0	64	0	50	0	51	0	47	0	55
	24 "	46	0	54	0	44	74	0	64	0	50	0	51	0	47	0	55

以下1.05g (3カプセル), 7~11歳 2.1g (6カプセル), 12~15歳 3.5g (10カプセル) 16歳以上 5.6g (15カプセル) を投与し絶食, 下剤投与等は一切行わなかつた。アスカリドール・サントニン合剤においては朝食前2時間1回投与で7~11歳3錠, 12~15歳4錠, 16歳以上5錠 (1錠中アスカリドール6mg, サントニン6mg) とした。

BNは16歳以上6gを食前1回に投与した。12~15歳は4.5g, 7~11歳3gとした。

3週間後の後検便によるアメリカ鉤虫駆虫効果を塗抹, 浮游, 培養3法総合成績でみたところ, アスカリド

ール・サントニン合剤の陰転率24%, BN27.6%に対しITPSは30.3%となつた。猶ITPSによる蛔虫駆虫駆虫成績は成沢地区54.9%, 板井地区51.7%, 上押切地区26.5%, 計53.5%の陰転率を示した (塗抹2枚法の結果に依る) (第26, 27表)。

副作用

第1回駆虫試験に際し同時に行なつたアンケートに依る自覚症状を調査した結果, IT 129例, ITP 213例に就き回答が得られた。全く異常のないものIT53%, ITP20%, であり, 副作用の主なるものは食欲不振, 嘔吐, 嘔気, 腹痛等消化器障碍であつた。頭痛はIT6%, ITP19%にみられたが以上何れも軽症であり重篤な症状を示したものは全くみられなかつた (第28表)。

第25表 4-Iodothymol 及び Piperazine bis 4-iodothymolate 投与による3週間後の検査法別陰転率

虫 種	鉤 虫			
	IT	ITP	ITP	
便用薬劑				
被検査数	127	106	191	
陰び 陰 転者 数 及 率	塗抹法	91 (71.8%)	80 (75.6%)	71 (37.1%)
	浮游法	69 (54.2%)	56 (53.0%)	84 (44.0%)
	培養法	111 (84.7%)	85 (80.1%)	—
	綜 合 判 定	51 (40.2%)	44 (41.5%)	59 (30.9%)

投与方法: 3g 2回内服 試験地: 埼玉県大里郡江南村

結 論

以上新鉤虫駆虫剤としてのITを種々の角度より検討した結果, ITはマウス, 犬, 猫等に対する動物実験により毒性の低いことが確められた。更に犬を用いての鉤虫駆虫作用の観察によりこの薬剤は犬鉤虫に対して下剤を用いずに投与した場合, 何等の副作用を示さずに高い駆虫成績を示した。又人の鉤虫寄生者の集団駆虫に当り既存の他の薬剤と共に投与し比較を行い副作用も軽度で (その大部分は消化器障害であり神経障害のものは全く見当らなかつた) あり下剤も用いる要なく陰転率も他の

第26表 各薬剤に依る鉤虫駆虫成績 (江南村)

投与薬剤	投与地区	3週後検便		計
		虫卵陰転数 (陰転率)	虫卵陽性数	
アスカリドール サントニン合剤	上押切	23 (24.21%)	72	95
B N	板井	29 (27.61%)	76	105
ITPS	成沢	37 (30.32%)	85	122

第27表 ITPS に依る回虫駆虫成績 (江南村)

投与地区	成沢	板井	上押切	計
陰転数 (陰転率=%)	28 (54.90)	46 (51.68)	35 (56.45)	108 (53.46)
陽性数	23	43	27	93
計	51	89	62	202

第28表 4-Iodothymol, Piperazine bis iodothymolate の主要副作用出現率

薬 剤	4-Iodothymol		Piperazine-bis Iodothymolate	
	被調査人員	45名	被調査人員	129名
症 状	発症人員	発症率(%)	発症人員	発症率(%)
異常なし	24	53.3	26	20.2
食欲不振	1	2.2	40	31.0
嘔気	2	4.5	42	32.6
嘔吐	0	0	3	2.3
腹痛	14	37.8	41	31.8
下痢	6	13.4	62	48.0
頭痛	3	6.7	25	19.4
発疹	0	0	1	0.8
重症	0	0	0	0

ものに比して劣らなかつた。

鉤虫駆虫剤としての3つの条件、副作用なく、服用に便で、駆虫効果のあることを満たす薬剤の一つとして採り上げ得るものと思われる。

### 要 約

1) 筆者は鉤虫駆虫剤として林らのスクリーニング・テストの結果とりあげられた 4-Iodothymol (Mono iodothymol=IT) 及び Piperazine bis iodothymolate

(ITP) の宿主に対する毒性、鉤虫に対する駆虫試験を行った。

2) 動物試験として、マウス、犬、猫に対して経口毒性試験を行いマウスの LD<sub>50</sub> 2.6g/kg、犬は 2g/kg 投与で軽度の中毒、猫は 2g/kg 投与で中等度の中毒症状を呈し、4g/kg 投与で死亡する結果を得た。何れも中毒量は高い。

3) 犬鉤虫自然感染犬の便中に排泄される虫卵につき継続的に観察を行った。即ち稀釈虫卵算定法、培養法、浮游法の各々の検討及びこれらの3法の比較を行い、また培養法の検査適期の検討を行った。その結果濾紙培養法は虫卵算定法により予想された数に近い仔虫游出数を示した。飽和食塩水による浮游法での検出虫卵数は前二者を遙かに下廻る成績を示した。

4) 犬鉤虫感染犬に対し IT 200mg/kg を連続投与、1回投与による虫卵陰転を観察した。また従来鉤虫駆虫剤として使用されて来た 4 塩化エチレン及び 1-Bromonaphthol (2) (BN) も同様、連続投与または1回投与を行いその結果を観察した。

5) 更に人体寄生のツビニ・アメリカ鉤虫に対する集団駆虫を行った。この結果既存のアスカリドール・サントニン剤、BN 剤等に比して劣らない駆虫成績を示した。また ITP は蛔虫に対しても応用し平均 53.5% の陰転率を得た。これと併行して IT 及び ITP の投与時の副作用の調査も行い軽い消化器障害の外、重篤な副作用を示すものはみられなかつた。

本研究に当り終始御指導を戴き且つ論文を校閲頂いた当研究部長佐々学教授に深甚の感謝の意を表する。また貴重なる御助言を戴いた本研究部林滋生博士、御協力頂いた松尾互孝、佐藤金作、白坂竜藏、矢沢庄三、田中英文の諸氏に感謝の意を表する。又文献を御分与頂いた静岡薬科大学林栄一教授及び国立予防衛生研究所安羅岡一男博士、実験に御援助頂いた埼玉県小原療養所吉田文香博士、薬剤を提供頂いた中外製薬株式会社研究所、富山化学株式会社の各位に厚く御礼申し上げる。

### 文 献

- 1) 中馬康男・伊地和季治・村岡久敏・奥野馨・原田逸郎・若松親憲・宮田誠 (1957): オーミン (1-ブロム・2-ナフトール) による鉤虫駆除成績と肝機能について、新薬と臨床 6 (9), 819-826.
- 2) 林栄一 (1948): 駆虫薬に関する基礎的研究, 第1報, 金医大結核研, 第7年報51-58.
- 3) 林栄一・石田敏雄・藤田繁松 (1951): 駆虫薬に

- 関する基礎的研究 第2報, 金医大結核研, 第10年報, 10-15.
- 4) 林栄一・石田敏雄 (1951): 駆虫薬に関する基礎的研究第3報, 金医大結核研第10年報, 16-18.
- 5) 林栄一・石田敏雄 (1951): 駆虫薬に関する基礎的研究, 第4報, 金医大結核研, 第10年報, 19-29.
- 6) 石田敏雄 (1952): 駆虫薬に関する基礎的研究, 第5報 金医大結核研, 第10年報, 295-311.
- 7) 林栄一・高村省三・山添寛・杉山富彦・杉山熊男 石塚博 (1959): 駆虫薬に関する基礎的研究, 第6報, 薬雜, 79 (1), 38-42.
- 8) 林栄一 (1958): 駆虫薬に関する実験的研究, 静薬大開学五週年記念論文集, 96-113.
- 9) 齊藤哲治・楠昭恵 (1958): 駆虫薬 (4-Iodo-3-methyl-1-oxy-6-isopropyl benzene) を経口的に投与せるマウス諸臓器の病理組織学的検索, 十全医雜, 60 (10), 1623-1626.
- 10) 佐々学・白坂竜曠・福井正信・林滋生・三浦昭子 佐藤孝慈・藤岡万雄・吉田文香・平島信子・魚谷和彦・西田弘平・中山大門 (1958): 4-ヨードチモール及びそのピペラジン塩の駆虫効果に関する研究 (初報) 東医新誌, 7 (9), 541-646.
- 11) 白坂竜曠 (1956): 寄生線虫類感染幼虫の生態に関する研究 (2) 寄生虫誌 8(1), 62-68.
- 12) 安羅岡一男 (1957): 鉤仔・成虫を用いての鉤虫駆虫剤の効果判定に関する実験的研究, (3), 寄生虫誌, 6 (5), 401-413.

## EXPERIMENTAL STUDIES ON 4-IODOTHYMOL AS THE ANTHELMINTICS FOR CANINE AND HUMAN HOOKWORM INFECTIONS

MASANOBU FUKUI

(*Department of Parasitology, Institute for Infectious Diseases, University of Tokyo, Japan*)

4-Iodothymol (IT) as well as piperazine bis iodo- thymolate (ITP) are the chemicals as the most promising anthelmintics for hookworm infection after screening tests of some 200 compounds made by Hayashi (1948'-59).

The author made experimental studies on the effects of these chemicals on both canine and human hook- worm infections, and has obtained satisfactory results as one of the safe and effective drugs applicable for this purpose. (1) Toxicity: LD<sub>50</sub> was estimated 2.6 g/kg in mice. Dogs tolerated the dose of 2 g/kg after slight signs of intoxication. A cat survived after administration of 2 g/kg, but another cat died by that of 4 g/kg. (2) Basic studies on the efficacy of Stoll' egg-count technic, floatation with saturated saline solution and test-tube cultivation method for estimating the grade of hookworm infections with fecal samples were made to find out the proper method of evaluating the anthelmintic effects. (3) Comparative experimental studies on the effects of 4-Iodothymol on both canine and human hookworm infections with that of the previously known drugs, such as tetrachloroethylene and bromonaphthol, suggest that it is less toxic and as effective, and would obviously be one of the choice drugs for the treatment of hookworm infections.