

Bephenium 類縁 ion の hydroxynaphthoate 2 種の鉤虫駆虫効力について

森 下 薫

大阪大学

伏見 純一 西村 猛

柳井 富夫 李 玉 葉

大阪大学微生物病研究所寄生虫原虫学部

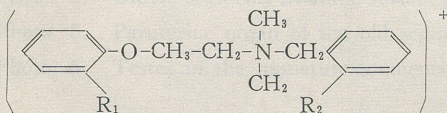
(昭和 36 年 11 月 25 日受領)

まえがき

1 昨年、外国において、bephenium hydroxynaphthoate (以下 B-H と略記) が鉤虫駆虫薬として、注目されはじめのやいなや、わが国の 1, 2 の製薬会社では、早速、bephenium ion に類似の ion をつくり、hydroxynaphthoic acid あるいは、その他のものを anion として、大学や研究所に *in vitro* test, 動物実験、さらにできれば、駆虫実験を依頼した (小林ら, 1959; 伊藤ら 1960; 岩田ら, 1961; 森下ら, 1961)。

エーザイ社が試製し、上記の試験を日本医大赤木教室 岐阜医大森下 (哲) 教室、大阪医大岩田教室に依頼した薬物は、bephenium を合成する場合、phenol から出発するところを他の phenol 系物質にかえたもの (したがって、N の 1 本の足についている ethyl の次の O を介して、phenyl でないものがついている) の halogenide および 1-hydroxynaphthoic acid (2) の塩等である。

上記の phenol 系化合物としては、1-bromonaphthol (2), thymol, guaiacol 等である。前 2 者は、それ自体が鉤虫駆虫薬として使われているものであるが、肝腎の phenol 性 OH がなくなってしまうわけであるから、bephenium の C 数 6 個の phenyl 基の代りに、C 数 10 個の芳香族炭化水素を入れたものというだけのものであり、後者は、Copp *et al.* (1958) が有効なものとして挙げている次の一般構造の R₁ の CH₃ の代りに methoxyl 基を入れたものというべきものである。



また、anion として、halogen を用いれば、水によく

とけるから、試験は、やりやすいであろうが、毒性、吸湿性が高いから、実用にはなりにくいであろう。なぜ、Burroughs Wellcome 社が hydroxynaphthoate をえらんで商品としたかを考えてみれば、このことは、いうまでもないことであろう。

結局、これらのものの中からは、効力、副作用その他の観点からみて、B-H に対抗できるものは、生まれなかつたようである。

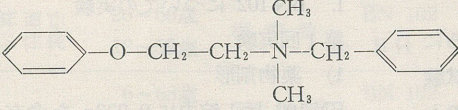
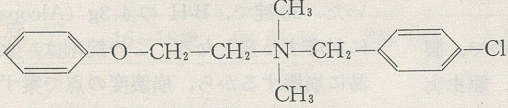
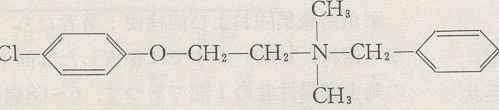
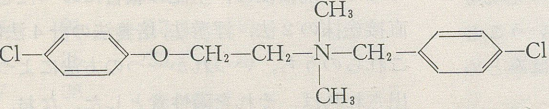
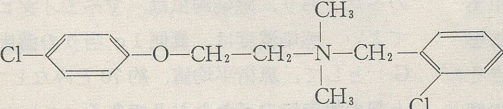
一方、日本新薬 K.K. が試製し、試験を著者たちに依頼したものは、bephenium の基本構造を一切いじらずに、bephenium の 2 個の phenyl 基のいずれか一方、あるいは双方へ Cl を、主として Copp *et al.* (1958) が効力がほとんどないとしている para 位に導入したものである。Anion は Alcopar と同一の 2-hydroxynaphthoic acid (3) を用いている。

上記のように、Copp *et al.* は、para 位に halogen 等を導入することは、効力をなくさせるといつているが Cl の付着位置のわずかの違いが、効力にそんなに大きく影響するとは、この系統の化合物については、ほとんど考えられない。

このような ion は、bephenium と基本的には、ほとんど変りのないものであるから、もし、これらのものの中に少しでもすぐれたものがあれば、駆虫薬として、bephenium に類似の効力のある物質を得ようという場合には、安直で手軽なところみといえるであろう。

したがって、著者たちとしては、試験を依頼された 4 種のこれらの ion の hydroxynaphthoate と chloride (計 8 種となる) とに、B-H に比肩しうるものを期待したわけではなかつた。上記の各種のことを考えれば、

第 1 表 供試薬物についての記載

Symbol	Chemical structure of cation	F. P. (°C)		LD ₅₀ mg/10g mouse (hydroxynaphthoate)
		dydroxy-naphthoate	chloride	
B-H		171~172°	130~131° (B-Cl)	24.5
BN 102		144~146°	—	27.0
BN 104		120~122°	—	13.5
BN 105		94~ 96°	—	25.5
BN 106		68~ 70°	—	14.0

当然のことであろう。

ただ、1~2個のClをphenyl基のpara位へ導入することによつて、B-Hのすぐれた特性がどこまで減じないでおれるかということに関心をもつた程度であつたが、こういう物質をB-Hとともに各種の試験に供することによつて、B-Hそのものの各種の特性がよりよくわかるであろうということには期待をかけていた。

こうして、著者たち(森下・伏見・李・近藤, 1961)は、まず、イヌ鉤虫 *Ancylostoma caninum* とブタ蛔虫 *Ascaris lumbricoides suum* とをつかつて、上記の4種のionのhydroxynaphthoateとbepheniumのchlorideとをB-Hと比較しつつ、その*in vitro*の抗線虫活性をscreening testとして、簡単にくらべてみた。

その結果は、第2表に示すとおりであつた。これにより、著者たちは、BN 106、BN 104(後者は鉤虫についてのみ)がB-Hより*in vitro*の抗線虫活性が大きいことを知り、これらのものに興味をもちだしたのであるが、同時に、これらの2種の物質は、毒性(経口急性毒性)がB-Hの2倍もあり、B-Hよりも溶解度が大きい

第2表 イヌ鉤虫とブタ蛔虫とに対する各薬物のC.V.A.比較

薬液	C. V. A.	
	イヌ鉤虫 に対して	ブタ蛔虫 に対して
B-H	1.00	1.00
B-Cl	1.08	0.95
BN 102	0.41	0.67
BN 104	1.38	0.98
BN 105	0.60	1.00
BN 106	1.22	1.70

C.V.A. は、活性比較値の略記号

という点より、人に用いた場合に、第1に、副作用のはげしいことが危惧された。

そこで著者たちは、次のような方針で実験をすすめることとした。

BN 104、BN 106については、イヌについて中毒症状、剖見所見その他をB-Hのそれらと比較して、くわ

しく知ることにつとめることとし、その間に、もつとも LD_{50} の大きい、*in vitro* の抗線虫活性のもつとも低い、そして、水溶性も低い（ということは、もつとも心配のいらぬ安全なものであるということの意味する）BN102 をもつて、人体駆虫実験を行つてみることにした。

この BN102 についての駆虫実験成績がわかるころには、BN104、BN106 についてのイヌに対する投与試験の成績もわかるから、後 2 者の人体駆虫実験は、そのときに考えることにした。

なお、BN106 は、Cl を 2 個入れねばならぬので、製造原価が高くつくという理由により会社の方で、駆虫実験に要する量の合成をも中止した。それで、BN104 が残つた。

BN104 のイヌについての試験は、大幡たち（私信）により、5 頭について、くわしく行われたが、中毒症状は、B-H と全く同質であり、ただ、少々、その発現時間が早いことと、症状の程度が少しはげしいということが違つてのみで、B-H とくらべて、大差はみとめられないとのことであつた。

そこで、BN102 について、BN104 による人体駆虫実験が行われたのであるが、これらの駆虫実験成績、ことにその駆虫効力は、*in vitro* の抗線虫活性の大きさその他から推定したものと、大きく異つており、その理由の不可解なものであつた。

第 3 表 BN102, BN104 の B-H に対する mol 対応量

a)	分 子 量		mol 対応量
	cation	salt	salt
B-H (A)	256.0	443.1	4.3g
BN 102 BN 104 (B)	290.5	477.6	4.7g
B/A	1.134	1.078	

b)

	$LD_{50}/10g$ mouse	
	mg	mol 対応量 (mg)
B-H	24.5	24.5
BN 102	27.0	25.0
BN 104	13.5	12.5

このことは、この種の薬物の作用機作に関係するところが多く、将来に問題を提供するものと考えられるのであえて、報告しておくこととする。

実験成績

I. BN102 についての実験

第 1 回実験

1) 薬物剤形

BN102 は 1 錠中に 0.233g を含有する錠剤として用いた。20 錠で、B-H の 4.3g (Alcopar として、5.0g) に対応する量となる。この錠剤は、水中に投ずると、容易に崩壊するから、崩壊度の点で案ずることはない。

2) 実験条件および方法

駆虫対象集団および前検便：著者たち（森下・伏見・李・西村、1960）がすでに報告した箕面市豊川地区住民の鉤虫卵陽性者の 1 部であつて、6~68 歳の男女 44 名からなる。前検便は、上記の報告にのべたとおりであつて直接塗抹の 2 法、浮游法、培養法の計 4 法によつて行い、これらのうち、いづれか一つの方法によつて、虫卵が検出されれば、それを陽性者とした。なお、上記の報告にのべたとおり、感染鉤虫は、すべて、ヅビニ鉤虫と考えてよい。感染濃度は、糞便 1g 当りの游出仔虫数 (L.P.G.) として、算術平均値、約 70 とみなしてよいことも、上記の報告にのべたとおりである。

投薬：1960 年 3 月、B-H の 4.3g (Alcopar として、標準量ともいうべき 5.0g) と mol 対応量である 4.7g (20 錠) 投与群と B-H の 3.0g (Alcopar として、標準量の 70% 用量である 3.5g) と mol 対応量である 3.2g (14 錠) 投与群とに分け、それぞれ、10:00~11:00 に 1 回投与した。食餌制限、下剤併用は、ともに行わない。

後検便：3 週後に、硫酸マグネシウム・塩化ナトリウム混合水溶液 (S.W. 1.32) による浮游法によつて行い、培養の可能であつた一部に培養法を併用して、L.P.G. を算定した。

3) 駆虫効力

虫卵陰転者率：同時に同一駆虫対象集団に対して投与した B-H の陰転者率と比較して示せば、第 4 表 a) のとおりである。

B-H の場合と等しく、BN102 においても、4.7g 群と 3.2g 群との間には、陰転者率に差異はみとめられず、ともに、B-H のその 30 数% である。

虫卵減少率：L.P.G. の減少率として算定しようとしたが、培養可能量の便の提出者が前後検便で喰い違つたものが多く、算定できたのは、わずかに 7 例にすぎなか

第4表 BN 102 によるヅビニ鉤虫駆虫実験成績

a) 用量と虫卵陰転者率

実験号	駆虫対象集団	年齢		薬物名	用量	服薬者数	陰転者数	陰転者率(%)	B-Hの陰転者率に対する比率
1	大阪府箕面市 豊川地区住民	26~66歳	標準量	BN 102	4.7g	25	7	28	34%
		12~59歳		B-H	4.3g	11	9	82	
	"	6~68歳	70%用量	BN 102	3.2g	19	6	32	32%
		12~80歳		B-H	3.0g	11	11	100	
2	大阪府立 四条畷高校生徒	16~18歳	標準量	BN 102	4.7g	8	2	25	—

b) 駆虫前後の L.P.G. 算定値

4.7g 群		3.2g 群	
前	後	前	後
95	48	26	14
94	91	13	13
206	36	33	16
37	28		

つた。一応、第4表bに示したが、もとより、これだけでは、ほとんど意味はない。

4) 副作用

調査票を投薬時に渡し、各自の自覚症状に該当する調査票記載の症状名にしるしをつけさせて、後検便提出時に回収するという方法により調査した。

ただ、残念なことには、この調査票には、嘔吐という症状名が印刷されてなく、bephenium 系薬物においては大切な副作用である嘔吐をしたものの数がわからなかつ

た。おそらく、嘔吐をしたものは、悪心(吐き気があつた)の項にしるしをつけたのであらうと思われる。

副作用全体としては、B-H とくらべて、とくに激しいとか発現率が高いとかということはないが、ただ下痢の発現率は、あきらかに、B-H よりも大きい。

第2回実験

1) 薬物剤形

第1回と同様である。

2) 実験条件および方法

駆虫対象集団および前検便：大阪府立四条畷高校生徒のうちの塗抹1枚による鉤虫卵陽性者8名であつて、B-H の蛔虫に対する駆虫実験の際に行つたものである。15~17歳の男女である。

投薬：1960年5月、B-H の4.3g に mol 対応量である4.7g を9:30~10:00に1回投与した。食餌制限、下剤併用は、ともに行つていない。

後検便：3週後に、硫酸マグネシウム・塩化ナトリウ

第5表 BN 102 投与による副作用発現率

副作用	標準量				70%用量			
	BN 102		B-H		BN 102		B-H	
	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
被検人員 何らかの症状を うつたえたもの	26		11		18		12	
	25	96	10	91	14	78	7	58
食思不振	6	23	0	0	0	0	0	0
悪心	7	27	1	9	0	0	2	17
腹痛	10	38	4	36	4	22	1	8
下痢	24	92	6	55	14	78	4	33
眩暈	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	5	19	2	18	2	1	1	8

ム混合水溶液(S. W. 1, 32)による浮游法によつて行う。

3) 駆虫効力

虫卵陰転者率：第4表aに示すとおりであつた。

4) 副作用

8名という少数者群なので、とくに調査しなかつた。

II. BN 104 についての実験

BN 102 についての前記の成績が判明し、それが、効力、副作用ともに *in vitro* の実験成績から推定されるものと大きな矛盾はなかつたので、*in vitro* で、B-H よりも高い活性のみとめられた BN 104 は、B-H と同等以上の駆虫効力を示すであろうという予想が得られるに到つた。

また、イヌについての実験成績によつても、副作用は B-H よりは、はげしいであろうが、とくに心配するほどのものではないという推定もたて得られたので、一種の期待をもつて、BN 104 の駆虫実験を行うこととなつた。

第1回実験

1) 薬物剤形

BN 102 同様、1錠中に 0.233g を含有する錠剤として用いた。用量における B-H との関係は、BN 102 と同じである。

この錠剤は、黄色外皮で、内容が堅く固結し、水中に投じて、崩壊が困難であつた。したがつて、このため BN 104 の本来の効力が充分に發揮されないのではないかと案ぜられたが、同時に、副作用は、相当軽減せられるのではないかと考えられた。

2) 実験条件および方法

駆虫対象集団および前検便：著者たち(森下・伏見・西村・柳井、投稿中)の報じた、大阪府河内長野市天見地区住民のセロファン厚層塗抹標本1枚による鉤虫卵陽性者のうち、鉤虫虫種の判別を行わなかつたものの一部である。年齢は、22~47歳にわたり、男7、女7の計14名からなる。

この地区の住民の感染鉤虫は、上記の報告にもとのべたとおり、アメリカ鉤虫が60%余を占めているものと考えられる。

投薬：1961年2月、同時に駆虫実験を行つた B-H の用量である 2.6g (Alcopar として、標準量の60%用量)と mol 対応量である 2.8g (12錠)を 9:30~10:00 に1回のみ投与した。

食餌制限、下剤投与は、ともに、これを行わない。

後検便：3週後に、セロファン厚層塗抹1~3枚法に

より行う。1~3枚法とは、1枚を検査して、陰性であつたときは、さらに1~2枚を検査するという方式である。この方式による虫卵検出率は、飽和塩化ナトリウム水溶液浮游法と同等のものと考えてよい。

3) 駆虫効力

虫卵陰転者率：4/14……29%

この際、同時に駆虫実験を行つた他の薬物の虫卵陰転者率は、次のとおりである。

a) B-H：2.9g 1回投与 21/32……69%

内訳

ヅビニ鉤虫について	9/11……82%
アメリカ鉤虫について	5/12……42%
虫種不明群について	9/11……82%

総計例数が34になるはずなのに、32となつてるのは、ヅビニ・アメリカ兩種重複感染者2名(ともに陰転)をヅビニ鉤虫についての2例、アメリカ鉤虫についての2例とみなして、それぞれの単独感染者の例数に加えてあるからである。

b) 1-bromonaphthol(2)：1日に4gを1時間間隔で2回投与し、これを2日つづける。合計投与量16g(Wormin として、24g)。69/79……87%

c) 4-iodothyrol：1日に2.5gを1時間間隔で、2回投与し、これを2日つづける。合計投与量、10g(Thymolan として、20g)、19/67……28%

d) tetrachloroethylene：1日に2.1gと2.4gとを1時間間隔で投与し、これを2日つづける、合計投与量9g(Tetlen として、30球)7/17……41%

4) 副作用

BN 102 についての第1回実験の際と同様にして調査する。結果は、同時に駆虫実験を行つた B-H の副作用発現率と比較して、第6表に示した。

第2回実験

1) 薬物剤形

第1回実験の成績が予想を裏切り、副作用は案外軽かつた代りに、駆虫効力が非常に低かつたので、これはあるいは、錠剤の崩壊度が非常に悪くて、薬物が充分に作用しなかつたためではなからうかと考え、錠剤を崩壊しやすいものにかえた。1錠中の薬物含量は、やはり、0.233g である。

2) 実験条件および方法

駆虫対象集団および前検便：第1回実験と同様に、河内長野市天見地区住民の鉤虫卵陽性者であるが、今回は前検便に、セロファン厚層塗抹1~3枚法と試験管濾紙

第6表 BN104 投与による副作用発現率

副作用	60% 用量 1 回投与				60% 用量 2 回投与			
	BN 104 錠*		B-H		BN 104 錠*		B-H	
	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
被検人員 何らかの症状を うったえたもの	15		38		6		14	
	8	53	18	55	6	100	11	76
食思不振	0	0	4	12	1	17	3	21
悪心	2	13	4	12	3	50	4	29
腹痛	2	13	6	18	1	17	6	43
下痢	8	53	10	30	6	100	10	71
眩暈	0	0	4	12	0	0	2	14
頭痛	2	13	4	12	2	33	5	36
調査票の回収率	100%		100%		40%		43%	

*……1回投与の場合と2回投与の場合とは、錠剤の剤形が違っている。

培養法とを併用し、後者により、感染鉤虫の虫種判別を行った。そして、ゾビニ鉤虫感染者6名、アメリカ鉤虫感染者9名、計15名を駆虫対象集団とした。この15名は26~84歳の12名の外、5~9歳の3名からなっている。

投薬：1961年7月前回同様、B-Hの2.6gに対応する2.8g(12錠)を用いたが、今回は、駆虫対象集団の60%がアメリカ鉤虫感染者であるので、アメリカ鉤虫感染者に対するB-Hの用法に準じて、上記用量を1日1回投与し、これを2日つけた。

なお、9歳の小児には、1回用量を10錠とし、5歳の小児と84歳の老人には、8錠とした。

後検便：2週間後に、セロフテン厚層塗抹1~3枚法と濾紙培養法とで行い、後者により、虫種を判別した。

3) 駆虫効力

虫卵陰転者率：

ゾビニ鉤虫について	0/3……0%
アメリカ鉤虫について	0/6……0%
両種鉤虫重複群について	0/2……0%

結局、全員陰転を示さなかつた。

残存鉤虫は、前検便時と同種であつたが、ただ、2名には、他種鉤虫が見出された。そのため、前検便時にはなかつた重複感染者群ができたことになる。

なお、同時に駆虫実験を行ったB-Hの2回投与群についての成績は、次のとおりであつた。

アメリカ鉤虫について	3/8……38%
両種鉤虫重複群について	3/4……75%
虫種不明群について	8/13……62%

上記のように、この際のB-Hの2回投与の成績は、どういふわけか、非常に悪く、アメリカ鉤虫について、1回投与では、6/13(46%)であつたのに対し、上記のように3/8(38%)にしか達しなかつた。

これがどういふ理由によるものかわからないが、BN104の0%という陰転者率を評価する際の1資料となるであろう。

4) 副作用

第6表にB-Hの2回投与例の副作用調査成績と比較して示してあるが、表にみるとおり、調査票の回収率が40%ほどしかなく、統計数値としてあつかうことは、妥当ではない。一応、得られた数値をかかげたのみである。

著者たちの観察によれば、副作用は、相当にはげしく投薬を1回のみで中止したのも2例あつた。症状は、もちろん、悪心、嘔吐、下痢であるが、小児の中には、薬剤過敏症的のショックと思われる症状を呈したのものもある。実用としては、限度に近い副作用の程度であろうと思われた。もちろん、B-H同様それらは、1過性であり、治療を要するほどのものではなかつた。

考 案

ゾビニ鉤虫感染者群について、BN102の陰転者率が4.7gも3.2gもともに等しく、かつ、B-Hのそれの約30%あまりであつたことは、*in vitro*のC.V.A.から考えても、物理的諸性質から考えても大体、妥当なことと考えられる。

ところが、C.V.A. が B-H よりも大きい BN 104 がその第 1 回実験において、対象鉤虫の虫種が不明であったとはいえ、わずかに 29% の陰転者率しか示さなかつたことは、相当意外な結果であつた。しかしながら、動物実験の結果や物理的性質等から予測された B-H 以上のはげしい副作用もまたみられなかつたことから、この第 1 回実験の成績の意外さは、錠剤中の薬物がたたく粘結しており、非常に崩壊しにくかつたことが主な要因として働き、その上に、対象群の感染鉤虫がほとんどアメリカ鉤虫であつたということも副次的要因として働いていたのではないかと考えた。少くとも、これらの要因を除外しなければ、BN 104 の鉤虫駆虫効力が B-H に大きく劣ると断ずることはできないと考えたのである。

そこで、第 2 回実験に際しては、崩壊しやすい錠剤を作るよう会社に話して、それを用いるようにするとともに、少数例ずつとはいえ、ツビニ鉤虫単独感染者群とアメリカ鉤虫単独感染者群とをえらび、駆虫対象集団とした。その上、どうしても効かざるを得ないように、1 日 1 回投与、2 日連用ということとした。

ところが、こういう処置にもかかわらず、前記のとおり、陰転者率がほとんど 0% という成績しか得られずであつたことは、全く、困却に値する結果というべきであつた。しかも、錠剤の崩壊度のよいせいもあつて、副作用は、非常にはげしく発現しているのであるから、薬物は充分に虫に作用しているものと考えねばならないのである。

ただ、これも前記のように、この時の 2 回投与の駆虫効力は、B-H においても意外にわるかつたのであるから 0% という値にこだわるべきではないが、少くとも第 1 回実験の成績を上廻るものであつたとはいえないのである。

以上のことからいえることは、1,000 倍稀釈における *in vitro* のイヌ鉤虫に対する殺虫活性の大きさと溶解度その他の物理的性質とを総合して判断し、充分に B-H 以上の駆虫効力を有するものと推定された BN 104 は、その推定を全く裏切る駆虫効力しか発揮しなかつたということであり、副作用の程度と発現率とは、充分、推定に合致したということである。

このように、効力についての推定が大きく外れると、BN 102 の効力が推定に合致したということも、単なる偶然であろうということになる。

BN 106 は、ブタ蛔虫、イヌ鉤虫双方に対して、B-H よりも高い活性がみとめられたのであるが、BN 104 は、

イヌ鉤虫についてのみであり、ブタ蛔虫に対しては、B-H と同等であつた。したがつて、BN 104 が B-H 以上によく効くということは、期待できなかつたことかも知れないが、それでも、B-H と同等の効力はあつてもよい筈である。

また、BN 104 の水に対する溶解度は、B-H よりも大きいから、それだけ、*in vitro* の活性は高くであるが、不溶粒子が少いから、腸内における広範囲におよぶ濃度の維持が困難で、そのため、駆虫効力は、かえつて劣るのだということも考えられる。しかし、溶解度は、B-H の 1/4,800 に対し、1/3,000 であつて、大きくは違わないから、こういうことも今回の成績の説明にはならない。しかも、こういうことは、効力の推定のときに、充分考慮に入れていたことである。

結局、効力のみに関しては、*in vitro* の活性の測定に用いた目安が間違つていたというしかないことになる。すなわち、bephenium 系の salt の線虫に対する活性の測定には、著者たちの用いた目安ではない、他の何かの目安を用いるべきではないかということにならざるを得ない。

つぎに、副作用であるが、BN 102 は、B-H にくらべて、大きくは違わないが、やはり、相当副作用が強い(第 5 表)。ことに、下痢の程度と発現率とが大きい。このことは、BN 102 の水に対する溶解度が 1/6,000 で B-H のそれよりも小さいということも少しは影響しているものと考えられる。つまり、腸管のより下部まで作用を示すことになるからである。しかし、これも、B-H の 1/4,800 に対して、1/6,000 であるから、ほとんど問題とはならないもののようにも考えられるので、BN 102 が下痢をよく起させるということも、その理由は、未だ不明という外はない。

BN 104 については、前記のように、第 1 回実験では錠剤の崩壊度が悪かつたのであり、第 2 回実験では、調査票の回収率が小さいので、量的にはいえないが、崩壊度のよい錠剤を用いた第 2 回実験では、あきらかに副作用は激烈であつた。下痢はもとより、悪心も多く発現しかつ、程度も高いものであつた。このことは、やはり、本薬物の溶解分の生物学的活性が高いということを示すものであり、*in vitro* の活性と矛盾はみとめられないのである。

それにもかかわらず、駆虫効力が非常に低いものであつたということは、何としても、不思議であり、解決のつかぬ問題である。

要するに、BN 102, BN 104 の両薬物の鉤虫駆虫実験により、われわれは、B-H におよぶような薬物を見出すことはできなかつたし、両薬物ともに低い効力の持主にしかすぎぬことがわかつたのであるが、同時に、われわれは、bephenium 系の salt の生物学的活性について多くの疑問点のあることをあらためて痛感した次第である。

Bephenium 系の salt の生物学的活性についての研究は、今後解決されなければならぬものが非常に多いということ強調する外はない。

なお、BN 102 については、著者たちの外に横川ら (1961) がアメリカ鉤虫感染者群について、5.0g にて 6/36 (17%) という陰転者率を得ているが、このとき、B-H は、3.5~4.3g にて、26/84 (29%) の陰転者率であり、BN 102 の陰転者率は、B-H のその 59% である。一言、付言しておく。

ま と め

1) 著者たちは、鉤虫駆虫薬として、最近注目されている bephenium hydroxynaphthoate (B-H と略記) の cation である bephenium の 2 つの phenyl 基のいずれか片方、あるいは双方へ Cl を 1 個入れた ion の hydroxynaphthoate 4 種について、さきに、イヌ鉤虫とブタ蛔虫とに対する *in vitro* の作用活性を測定したが、その際、マウスに対する経口急性毒性 (LD_{50}) は、B-H と同等であるが、*in vitro* の活性のもつとも低い BN 102 (仮称薬物名、化学構造は、第 1 図参照) と、 LD_{50} は B-H の約 50% であるが、*in vitro* の活性が B-H よりも大きい BN 104 との 2 薬物の鉤虫に対する駆虫効力を B-H を対照として実験した。

2) BN 102 は、ヅビニ鉤虫感染者群について、B-H の 4.3g (Alcopar として、5.0g) と 3.0g とに、それぞれ mol 対応量である 4.7g と 3.2g とを用い、1 回だけ投与したところ、それぞれ、7/25 (28%)、6/19 (32%) の虫卵陰転者率を得た。これらの値は、ともに対照である B-H の陰転者率の 30 数%にあたる。

また、単独に、4.7g を高校生徒に投与したところ、2/8 (25%) の陰転者率を得た。

3) BN 104 は、ヅビニ・アメリカ両種鉤虫の混合感染者群について、B-H の 2.6g (Alcopar として、3.0g) に mol 対応量である 2.8g の 1 回投与により、4/14 (29%) の陰転者率を得た。

この値は、B-H のアメリカ鉤虫感染者群についての 5/12 (42%) という陰転者率よりも大きく低いものであ

り、4-iodothymol の両種鉤虫感染者群についての 10g (1日 5g 2日連用) 投与時の効力とほぼ同程度であつた。

4) BN 104 をヅビニ鉤虫単独感染者群とアメリカ鉤虫単独感染者群との合計 11 例に対し、2.8g を 1日 1回 2日投与すると、それぞれの鉤虫の単独感染者群について、いずれも、陰転者率は全く 0%であつた、すなわち 0/11 (0%) ということになる。

このとき、B-H は、やはり、2.6g 2回で、アメリカ鉤虫に対し、3/8 (38%) の陰転者率しか示さず、1回投与の場合のアメリカ鉤虫に対する 6/13 (46%) という値よりも低いという不思議な現象がみられているから、BN 104 の 0% という陰転者率も、本来はもう少し高いものと思うべきであろう。

5) BN 104 についての上記の 3)、4) の成績は、*in vitro* の作用活性その他よりは、どうしても説明のつきかねるものである。このことは、ひいては、*in vitro* の作用活性測定の際の活性の大きさの目安について、疑問をおこさせるものである。

6) 副作用については、BN 102 は、B-H のそれとほとんど差がないが、ただ、下痢の程度と発現率が少し大きい。

一方、BN 104 は、動物実験、*in vitro* の作用活性等より推定されるとおりの、B-H よりもあきらかに大きな率と程度とで、副作用が発現した。主要症状は、B-H と同様に、悪心、嘔吐、下痢である。

これら副作用の程度と率とについては、*in vitro* の作用活性値や薬物の物理的性質等よりの推定に合致した。

以上一連の実験に当り、大阪府予防課及び実験地所管の池田保健所、富田林保健所の関係諸氏の与えられた便宜と援助とに感謝し、作業に協力せられた大阪府箕面市河内長野市衛生当局並びに婦人会諸姉の好意に深甚なる謝意を表する。

文 献

- 1) Copp, F. C., Standen, O. D., Scarnell, J., Rawes, D. A. & Burrows, R. B. (1958): A new series of anthelmintics. Nature, No. 4603, January 18, 183.
- 2) 伊東 亨・大村益一・河野 靖 (1960): 新鉤虫駆虫薬 Bephenium 塩およびその誘導体による鉤虫駆除について。新薬と臨床, Jan., 29-34.
- 3) Iwata, S. & Kageyama, T. (1961): Studies on the effects of bephenium salts against the hook-

- worm. Bull. O. M. S., 7 (1), 31-40.
- 4) 小林 明・飯田正雄・国井洋一・堀田恭平・国枝篤郎・高橋 孜・永瀬典子・今井田二三子(1959): 新駆虫薬 Bephenium (エーザイ提供) の駆虫効果について. 岐阜医大紀要, 7 (4), 1118-1123.
- 5) 森下 薫・伏見純一・李 玉葉・西村 猛(1960): Bephenium hydroxynaphthoate の鉤虫駆虫効力について (第2報). 診療, 13 (9), 1150-1156.
- 6) 森下 薫・伏見純一・李 玉葉・近藤力王至(1961): 数種の bephenium 類縁イオンのイヌ鉤虫及びブタ鉤虫に対する *in vitro* の作用活性について. 公衆衛生, 25 (2), 106-113.
- 7) 森下 薫・伏見純一・西村 猛・柳井富夫(1962): Bephenium hydroxynaphthoate の鉤虫駆虫効力について (第3報), とくに, 鉤虫の種による効力の差異について. 診療, 投稿中.
- 8) 横川宗雄・大倉俊彦・辻 守康・稲坂信好・西三郎・木畑美知江 (1961): Bephenium hydroxynaphthoate (Alcopar) による鉤虫の集団駆虫成績. 週刊「医学通信」第16年, 第649号.

CLINICAL TRIALS WITH THE TWO KINDS OF HYDROXYNAPHTHOATES OF THE ANALOGOUS IONS OF BEPHENIUM AGAINST HUMAN HOOKWORM

KAORU MORISHITA

(Osaka University)

JUNICHI FUSHIMI, TAKESHI NISHIMURA, TOMIO YANAI & LEE OK YOB

(Department of Parasitology, Research Institute for Microbial Diseases,
Osaka University, Osaka, Japan)

As the next stage of the assessment of the *in vitro* anthelmintic activities of the hydroxynaphthoates of several analogous ions of bephenium reported before, the clinical trials against hookworm with the two kinds of salts out of the tested salts have been carried out by authors in order to examine a relationship between the *in vitro* and clinical activities.

One of the two salts named BN-104 indicates the highest activity and the other named BN-102 indicates the lowest activity *in vitro* in the tested salts including bephenium hydroxynaphthoate (B-H).

Clinical trials with BN-102 have been carried out against *Ancylostoma duodenale* and the effects of two kinds of doses have been compared. That is 4.6 g and 3.2 g (salt) for the adults corresponding to 4.3 g and 3.0 g of B-H respectively.

According to the results of the trials on 52 cases, the clinical effect assessed by the negative turn rate of eggs in feces are 25-32%, about 1/3 of that of B-H and the difference in the effect by the each dose is not found.

Treatments with BN-104 have been carried out on 25 cases against both *Ancylostoma duodenale* and *Necator americanus* and one or two doses each of 2.8 g corresponding to 2.6 g of B-H were given one dose a day for the adults.

The results of the trials show that the clinical effects of BN-104 are no more than 1/2.5 of that of B-H even at the most effective case.

The latter results are quite different from the estimated clinical effect basing on the *in vitro* activity and the reason why such a difference appears is not clear at present.