

合成駆虫薬の研究

第 4 編

Alkylresorcinols 及び Alkylchlororesorcinols の 毒性に関する研究

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

Hexylresorcinol（以下 HR と略称する）の毒性に関しては既に1935年までにかかなり豊富な研究が種々の動物及び人体について行われている（Leonard¹⁾, Wright, Bozicevich & Underwood²⁾, Anderson, David & Leake³⁾, Clapham⁴⁾, Christensen & Lynch⁵⁾, Ashford, Payne & Payne⁶⁾, Maplestone & Chopra⁷⁾, Lamson, Brown & Ward⁸⁾ etc.）。それらのうちには Christensen & Lynch⁵⁾ の如く毒性がかなり強いという例外的な報告もあるが、内服ではかなり大量又は長期間投与しても著明な中毒をみないという研究が多い。Lamson ら⁸⁾ は犬に毎日 1g ずつ200日間連続投与し、何らの病状をみず体重の増加を認めたといい、Leonard¹⁾ 及び Brown ら⁸⁾ は自ら長期に互つて服薬して安全性を実証している。病理組織学的な研究では一定以上の用量で胃粘膜の傷害のほか、肝及び腎の実質細胞に対する一定の変性を認めているものがある^{11), 12)}。しかし Lamson⁸⁾ が125頭の犬についての実験では長期反復投与の場合でもどの組織についても毎常病的所見をみるものではないとのべ、服薬後の人及び犬の尿中に蛋白を認めず、腎機能にも異常を来さなかつたとのべている。

HR の最大の欠点はその強い局所刺激性で、結晶のままでは口腔粘膜を白化し強い刺激を与え、内服に際しては、セラチン被覆の製剤を用いた場合でも、胃粘膜に一定の傷害を避けられないことである⁸⁾。この傷害は表在性

であつて、且つ一時的の変化に過ぎないといわれるにしても、この薬物にみられる副作用の主要な原因とみられるその軽減乃至除去が頗る要望されてきたことは Lamson 及びその共同者^{8), 9)} をはじめその他多数の研究者^{10), 11), 12)} が、HR ほどの効力を有しより刺激性の少ない薬物を目標として、多くの努力を注いだ事実の示すところである。

私は前報¹³⁾ の如く、Alkyl-R（R は Resorcinol の略、以下同様）のクロール化によつて駆虫効果の HR に遜色のない、又はむしろより強力とみられる若干の化合物を見出すことができ、しかもそれらのあるものは局所刺激性が比較的少ない事実に気付いた。そしてこれらのうち HR の加工によつてえられる Hexylchloro-R のほか、Cyclohexylchloro-R はその合成工程が極めて簡単であること、Octylchloro-R は原料のカプリル酸が石鹼工業の副産物として利用できるという利点からみても一層有望なものと思われた。一方又当時原料的に HR よりも手近であつた *n*-Amyl-R と *iso*-Amyl-R がいち早く試製され最初服部教授¹⁴⁾ により、つづいて諸家¹²⁾ による手ひろい臨床実験が行われた結果、相当効果が認められた上に、実地上その刺激性は HR に比らべて大差ないという見解を生ずるに到り、その一般応用に先立つて毒性に関する詳細な実験的研究が要望された。

このような事情から HR を対照として、これらの都合 5 種類の化合物に就て、その毒性ならびに局所刺激性を中心とし、比較的詳細

な検索を行つたので、これらの成績につきこゝに概括して報告する。なお、個々の詳細なデータに就ては文部省科学試験研究「蛔虫駆除剤の総合研究」西班報告¹²⁾で逐次既述したので、紙面の都合上こゝでは一部記載を簡略化したことを断つておく。

実験材料及び方法

本研究に用いた主な検体の融点と本論文で使用した略号は第1表の如くである。実験方

第 1 表

検 体 化 学 名	略 名	融 点 (C°)
4- <i>n</i> -Amylresorcinol	<i>n</i> -AR	72-73
4- <i>iso</i> Amylresorcinol	<i>iso</i> AR	70-72
4- <i>n</i> -Hexylresorcinol	HR	68-69
4-Cyclohexyl-6-chlororesorcinol	CHCR	86-88
4- <i>n</i> -Hexyl-6-chlororesorcinol	HCR	46-48
4- <i>n</i> -Octyl-6-chlororesorcinol	OCR	49-51.5

法は以下必要に応じてその条下で述べることにする。

実 験 成 績

I. 毒 性

1. マウスに対する毒性

すべて購入後2週間以上飼育した成熟雄マウスを用い、前夕より絶食したのち投薬し、以後6日間の経過を観察した。その間飼育容器の温度を18~20°Cに保つた。

a. 経胃投与

(1) 単独投与の場合 体重10g 当り0.5cc中に所要薬量を含む濃度のトラガント0.5%加懸濁液をマウス胃内に注入した。

急性中毒の症状はこれらの6種の薬物の間に質的な相違はみられず、その主体をなすものは後肢にはじまる上行性の運動麻痺であつた。たまに初期反射亢進、震顫のみられたこともあるが、PhenolやResorcinolにみる如き痙攣を欠いた。知覚麻痺は明瞭でない。大量では呼吸が強く侵され、尿失禁、体温下降著しく、Cyanose次で呼吸麻痺死に到つた。心搏動停止は常にそれより数分おくれた。中

毒死は普通72時間以内に起るのが例だがそれ以後の後発死をみたものもある。6日間観察

第2表 マウスに対する経胃毒性
(トラガント加懸濁液)

薬 物	LD50(mg/10g)		使用マウス数
	Behrens-Kärber法	van der Waerden法	
<i>n</i> -AR	4.42	4.19±0.36	39
<i>iso</i> AR	5.0	4.81±0.34	39
HR	5.7	5.55±0.29	47
CHCR	7.56	7.21±0.32	64
HCR	8.04	7.71±0.36	102
OCR	10.44	10.68±0.81	99

によつて判定したLD50は第2表の如くである。即ち、表の上の化合物より下方に向つて毒性の減弱がみられる。

病理組織学的所見：致死の用量ではいずれも肝細胞と腎細尿管上皮の涵濁腫脹から壊死に至る諸段階の変性及びその他多くの臓器の鬱血がみられ、時には漏出性の出血のみられるものもあつたが、肝、腎以外の臓器変性はそれほど著明でない。HRとHCRの各々1~3mg/10gの肝と腎に対する障害を数例づつて比較したところHRでは比較的明瞭にみられたものが多いのに対しHCRでは一層微弱か又は殆ど認められなかつた。

(2) 経胃投与の毒性に及ぼすオリブ油及びアルコールの影響 これらのうち(CHCRを代表とし、オリブ油及びアルコール添加の影響を観察した結果第3表にみるように、アルコール

第3表 CHCRのマウス経胃毒性に及ぼすオリブ油及びアルコールの影響

CHCR	LD50* (mg/10g)	使用マウス数
普通トラガント懸濁剤 単独	7.56	64
全 + オリブ油 (10%)	9.58	42
全 + アルコール(5%)	5.75	36
全 + アルコール(15%)	<5.0	12

*Behrens-Kärber法

添加により毒性増強し、反之オリブ油により逆に減弱することが認められた。5%アルコ

ールは 0.025cc/10g=125cc/50kg であるから、人体換算では実際的な量である。

b. 皮下投与

経胃投与の場合と同様の薬物をマウス背部皮下に注射して、観察した毒性は第4表の如

第4表 マウス皮下注射の毒性
(死亡数/注射マウス数)

薬物 \ mg/10g	7	10	15	20	25
n-AR (懸)	2/3	3/3	3/3		
isoAR (〃)	2/3	3/3	3/3		
HR (〃)	1/3		3/6	5/6	6/6
CHCR (〃)			3/9	3/6	3/6
CHCR (油)	0/6	2/6	3/6	6/6	
HCR (懸)			0/6	1/3	3/6
OCR (〃)			0/3	1/6	1/6

註) 懸：トラガント加懸濁液、
油：オリーブ油溶液。

くで、概ねその序列は経胃投与の場合と同様だが、一般にそれよりも弱い。但し、この場合オリーブ油に溶解したものでは毒性が強くなっている。

2. 蛙に対する毒性

トノサマ蛙(2~3月)胸腹部リンパ囊内注入(0.5cc/10g トラガント加懸濁剤)の毒性は第5表の如くで、この場合も毒性の序列

第5表 蛙リンパ囊内注射の毒性
(死亡数/注射動物数)

薬物 \ mg/10g	10	15
n-AR	6/6	
isoAR	6/6	
HR	4/6	
CHCR	0/2	3/4
HCR	0/2	4/4
OCR	0/2	1/4

は概ね同様でクロール体の方が明らかに弱い。主要症状はやはり運動麻痺で、この動物でも Resorcinol 様の痙攣¹⁵⁾をみながつた。

3. 兎に対する毒性

n-AR, isoAR 及び HR の3種について経胃投与の一般症状及び胃腸粘膜に対する作用を比較観察した。前夕より絶食した兎都合6

頭にこれら薬物各々の毎日 0.2g/kg (5日間), 0.5g/kg (3日間)を、3%浮遊液として胃内投与した。

どの兎も投与開始2~5日後から食慾の減退が認められ、最終投与の72時間後剖検の行われるまでに多少の体重減少をみたものがある。HR 0.5g/kg 3日の例は第2日目から全く摂取せず、終日躰居しつづけ投与終了の2日目に死亡した。しかし、いずれも爾余の外見的症状はみられなかつた。

胃腸粘膜の剖検所見 各3薬物を通じ0.2g/kg 5日間の例では胃粘膜の充血、軽度の白色化、表面粗造の如き急性カタル像乃至その恢復期像を示し、胃底部に小数の糜爛をみたものもあるが、腸管には著変をみたものはない。これに対し0.5g/kg 3日間の例では胃粘膜の浮腫、偽膜性炎症像及び壊疽性変化(主に胃底及び胃体部)溢血点糜爛、一部のものには小潰瘍などの変化をみたものがあり、前者に比して明らかに強度であつた。HR 0.5g/kg の例では特に偽膜性並びに壊疽性変化が著しく、isoAR 0.5g/kg では大彎部に小潰瘍を認めた。

概してこれら3化合物の兎胃腸粘膜に対する傷害作用には強弱の差を認め難い。

4. 猫に対する毒性

先づ、オリーブ油剤を用いて、21頭の猫に胃ゾンデ投与した場合の毒性について観察した結果、第6表に摘記した如く6種の薬物の間にマウス及び蛙について示された段階に相当する毒性の差異をほぼ認めることができた。Mapleston & Chopra⁷⁾はHRの猫に対する致死量を0.325~0.520g/kgとし、Lamson⁸⁾らは0.36g/kgで3例中3例の死をのべているが、私の場合0.3~0.4g/kgがこれに相当するので、ほぼ一致している。このように他動物に比べて耐量の少ないのは、この動物の Phenol 性薬物に対する特異な過敏性¹⁶⁾に基因するものであろう。なお、中毒量で初期興奮の認められることも他の動物にては著明でないところである。

第 6 表 猫に対する経胃投与の毒性 (オリブ油剤使用)

薬 物	対kg用量 (g)	斃死数 投与例数	斃 死 時 間	主 要 症 状 の 発 現 時 間
<i>n</i> -AR	0.3	2/2	4.5, 8時	著明興奮 (15-20分の間), 歩行失調 (20-40分後), 横倒れ (30~60分後)
<i>iso</i> AR	0.3	3/3	5.5, 20, 40時	著明興奮 (20-30分の間), 歩行失調 (30-40分後), 横倒れ (60分後)
HR	0.1	0/1	36時 14時, 9, 12日 15, 40時, 4日	興奮 (30-90分の間), 歩行失調 (4-5時の間) 興奮 (20-60分の間), 歩行失調 (45分-8時の間)
	0.2	0/1		
	0.25	1/1		
	0.3	3/4		
	0.4	3/3		
CHCR	0.3	1/2	9日 (他25日以上生)	歩行失調 (1頭のみ3時後, 他例にはこれをみず)
HCR	0.3	0/2	(26日以上生)	歩行失調をみず, 体重増加
OCR	0.3	0/2	(26日以上生)	全 上

次に各薬物 0.05mg/kg を水性浮遊剤 (微細粒子にしたものを水を加えて振盪作製) 各 2 頭 (計 12 頭) の猫に同様投与した。この場合 3 つの Alkyl-R のうち *iso*AR の全 2 例と *n*-AR 及び HR の各 2 例中 1 例に運動麻痺を認めたほかは著明な歩行失調もみられなかった。しかし、これらのいずれもが、24 時間後なお食物をとらず、両 AR 例では胃液の嘔吐を反復したことは、HR のオリブ油剤 0.1~0.2g/kg の場合には摂取している (第 6 表参照) のに比らべ浮遊剤の方が胃刺激性の大きいことを示唆している。しかし、3 種の Alkylchloro-R では 24 時間後には普通に摂取した。

胃腸粘膜の剖検所見 3 種の Alkyl-R の 0.3g/kg オリブ油剤投与例 (投与後 4 時間乃至 12 日後剖検) では胃粘膜の変化かなり強く、一般に充血 (特に大彎部) し、多くは大小彎部に互り皺襞上に粟粒大乃至帽針頭大の溢血点及び表面黒色化した糜爛散在又は多数配列し、又時には皺襞の乏しい幽門部にもこれが認められた。*iso*AR の 1 例 (23 時間後剖検) では傷害特に激しく、胃体部皺襞に一致してこれを消失し去つた著明な索状糜爛乃至潰瘍が数ヶ所認められた。しかし、一般に小腸の変化は少く十二指腸充血、粘膜下層血管の拡張をみる程度であつたが、HR の 1 例 (9 時間後剖検) では盲腸に粘膜下溢血散在し、穿孔しかけた潰瘍 1 個を認めた。

Alkylchloro-R (9~60 日後剖検) では CHCR の 2 例中 1 例に粟粒大の糜爛若干をみた

ほか HCR 及び OCR 同様全く傷害及びその痕跡を認めなかつた。

これらの実験に於ける Alkylchloro-R の傷害の軽度な理由が、剖検までの時日の経過に關係することが考えられたので、次に 0.05g/kg 浮遊液投与のもの (各薬物 1~2 例) を一律に投与 72 時間後に屠殺剖検を行つた。この場合にも Alkyl-R に於ては糜爛をみたもの多く、特に *iso*AR の 1 例ではこのほか既述の剖検で認めたと同様の著明な索状糜爛を認めたのに対し、Alkylchloro-R では HCR に僅かに数個の粟粒大糜爛をみたほかには CHCR 及び OCR には殆んど全く異常を認めなかつた。

これら猫のうち Alkyl-R 0.3g/kg オリブ油剤投与例中に斃死時の血液に Methemoglobin 吸収線をみたものがある。

病理組織学的所見 上述の 0.05g/kg 浮遊剤投与の各薬物 2 例計 12 頭に就て検索した。概して、肝、腎の障害は著明である。肝では実質細胞の濁濁、腫脹が種々程度でみられ、腺房周辺部或は中間帯に大小の空胞をみるもの多く、毛細血管の拡充をみる。星芒細胞腫大増殖、淡黄褐色色素 (多分 Hemosiderin) 沈着がある。腎では糸球体係蹄毛細血管ならびに髓質血管の充血が著明、細尿管曲部特に主部上皮の濁濁、腫脹著明で、空胞をも認められる。直部の変化は少い。心筋組織、肺及び脾では充血のほか変化は少い。脾では Malpighi 氏小体のやや腫大をみたものが多い。

薬物別では肝及び腎では最も著明なのは

n-AR で肝細胞は定型的潤濁腫脹で汚紫色調を帯び、空胞多く、細尿管上皮の腫脹も管腔の閉塞をみるほど強い。isoAR の変化は心もち強いが大体近似している。HR の肝、腎細胞の潤濁腫脹は中等度、充血も著明。CHCR と HCR も特に HR に比し弱いといえない。但し、OCRのみ肝細胞に腫脹がみられず、軽度の潤濁と充血のみで軽い。

要するに、猫ではこの量でも肝、腎の障害は著明で実質細胞の腫脹潤濁と充、鬱血が注目される。次述のようにこの用量では犬ではこれらの臓器所見の非常に軽いのに対比し、猫は一般中毒症状と同様臓器反応に於ても過敏であることが知られる。

5. 犬に対する毒性

投与量乃至投与方法を次の5種類に区分した。① 0.05g/kg 1回、② 0.1g/kg 1回、③ 0.1g/kg 毎日～隔日3回、④ 0.1g/kg 毎日60日間及び⑤ 0.2g/kg 週に3日づつ4～5週間。このうち③は Alkyl-R にのみ行った。①②③は薬物をカプセルに充填し朝空腹の胃内に水で流し込み、④と⑤は少量の米飯につつんで食わせた。これらの犬については期間中の一般状況のほか長期投与例④⑤では、血液、尿 (Sulfo, Urobilin, Urobilinogen, Nylander 反応) 及び心電図検査を行い、又全例投薬終了後剖検によつて消化管及びその他の内臓の肉眼的検査並びに胃諸部位、十二指腸、回腸、大腸、肝、腎、脾、膵、心、肺、副腎、大脳及び脊髄、リンパ腺、骨髄筋などに互つて病理組織学的検査を行った。

全身的な異常は全例に互つて殆ど認められず、Alkyl-R の 0.1g/kg 1回以上投与の場合食慾の減退をみたものがあつた程度である。3種の Alkyl-R では長期投与の場合尿に蛋白の弱陽性をみたが、他の検査は陰性、又心電図にも明瞭な病的反応を認められなかつた。服薬後の嘔吐が矢張り Alkyl-R の3者にのみ時折認められた。長期投与④⑤の全例6種の薬物とも体重の減少は殆んどみられず、Alkylchloro-R 類では著明に増加したものが

ある(血液所見は後述)。

剖検所見、特に胃腸粘膜所見 胃腸粘膜所見を第7表に概括した。充血は一般に胃底部皺襞の多い部分にみられやすく、粘膜下溢血点は粟粒乃至米粒大のものが幽門部に好発し、時には播種状に密生することもある。胃体部では皺襞上にできやすい。これらの変化が著しい場合糜爛性変化がみられるが、猫にみられる如き激しいものはない。表示のように全体的にみて胃粘膜変化の度は n -AR \approx isoAR $>$ HR $>$ CHCR \approx HCR $>$ OCR の傾向がかなり明瞭に認められる。前3者ではこのほか腸の充血乃至溢血が割合著明にみとめられているものが多い。興味深いのは変化が長期投与側に比較的少く、むしろ少量短期間投与の例に強いことである。この事実はおそらく最終投与から剖検までの時間が長期投与例では長かつた事情にも関連するものと思われるが、これらの傷害が治癒しやすく、又一面粘膜の順応的な抵抗増加の可能性のあることを示唆している。これらの犬の肝、心、肺、脾等の表面漿膜下に時々小溢血斑又は腸間膜リンパ腺の出血を肉眼的に認めたものがある。

病理組織学的所見 上述の犬に於て認められた諸臓器の病理組織学的所見は次の如きものである。胃底部粘膜の固有層はやゝ腫大、リンパ球、単球、プラズマ細胞、まれに変形核白血球の浸潤があり、又粘膜下に充血及び浮腫をみるものがある。肉眼的に充血をみて小腸粘膜に類似の浸潤がみられた。注目されるものは肝、腎の退行変性と充血で、一般には実質細胞の腫脹潤濁程度だが、大量の場合には部分的に壊死をみたものがある。脂肪変性は認めなかつた。細尿管では主部上皮の変化が強く、糸球体の腫大充血が著明。鬱血は肝にも著明で、又星芒細胞の腫大、Hemosiderin 沈着がみられる。これと関連して脾で網様組織の腫大と Hemosiderin 沈着をみたことは細網内皮系の刺戟を考えられる。その他の組織では実質性の変化は少いが、概して充鬱血が強く、且つ屢々漏出血がみられるものゝあることは、上の色素沈着とも関連す

第 7 表 犬の胃腸粘膜に対する経口投与の刺戟作用

犬番号 性	体 重 (前 /後)	1回 用量 (g/ kg)	投与回数	投与 全量 (g)	最終投与 から剖検 までの時 間	主な胃粘膜所見			その他の胃腸粘膜 異常所見	備 考
						充血	点状 出血	露爛		
n-AR										
21♀	7.1/7.1	0.05	1	0.35	72時	+	±	+	胃腸より直腸にか けて溢血点(++) 回腸所々充血(+) 空腸に充血(+)と 点状出血(+) 回腸充血(+) 胃大彎や、白化粗 造、浮腫状、小腸下 部及び大腸充血(+)	尿Sulfo陽転 第1及び第10回目投 与後嘔吐
16♀	8.4/8.4	0.1	3(連)	2.5	72〃	±	+	-		
17♀	7.1/6.7	0.1	3(隔)	2.1	72〃	+	+	-		
12♀	5.6/6.2	0.1	60(連)	ca. 36	12日	±	+	-		
7♂	8.2/8.0	0.2	12(週3)	ca. 19	14〃	±	+	-		
isoAR										
23♀	5.4/5.7	0.05	1	0.27	72時	±	+	+	回腸の一部充血 (±), 直腸に点状 溢血(+)	6時間後嘔吐 翌日より食思なし 第1及び第3回投与 後嘔吐 第2及び第3回投与 後嘔吐 第16回目投与後嘔 吐, 期間中時折尿 Sulfo(±) 第1, 第4及び第12回 投与後嘔吐, 3日目 より尿Sulfo陽転
15♀	6.0/6.0	0.1	1	0.6	72〃	+	+	+		
19♂	9.2/8.7	0.1	3(連)	2.7	72〃	+	+	-		
18♀	5.1/5.0	0.1	3(隔)	1.5	72〃	+	+	+		
13♀	5.0/6.0	0.1	60(連)	ca. 31	12日	±	±	-		
6♀	5.2/5.1	0.2	12(週3)	ca. 12	13〃	±	+	-		
HR										
20♀	5.1/5.7	0.05	1	0.25	72時	+	±	-	胃腸に出血点(±) 十二指腸充血(+) 胃粗膜帯白粗造, 十二指腸充血(±) 胃粘膜帯白粗造, 十二指腸充血(±) 胃内粘膜液や、多 し	4時間後嘔吐 第12回投与後嘔吐 期間中1.2回 尿 Sulfo(±) 時折尿Sulfo(±)
30♂	7.5/7.8	0.1	1	0.75	72〃	+	±	-		
28♂	9.4/9.7	0.1	3(連)	2.8	72〃	+	±	+		
29♂	9.6/9.8	0.1	3(隔)	2.8	72〃	+	±	+		
11♀	6.0/6.3	0.1	60(連)	ca. 36	12日	±	±	-		
3♂	5.0/4.3	0.2	15(週3)	ca. 13.5	18〃	+	±	-		
CHCR										
26♂	5.2/5.8	0.05	1	0.25	72時	-	±	-	幽門部僅かに帯白 粗造	59日目より結膜充 血, 鼻分泌液増加, 食慾なく, 急速に 体重減少 (チステ ンパーか)
24♀	8.0/8.0	0.1	1	0.8	72〃	-	±	-		
8♂	3.2/2.5	0.1	60(連)	ca. 19	7日	±	-	-		
22♂	5.2/6.0	0.1	60(連)	ca. 33	17〃	-	-	-		
1♂	5.9/6.6	0.2	18(週3)	ca. 22	15〃	-	-	-		
HCR										
25♀	7.3/7.4	0.05	1	0.37	72時	±	±	-	十二指腸充血(±) 幽門部と胃底部の 一部帯白色粗造肥 厚, 十二指腸充血 (±)	
33♂	5.8/5.8	0.1	1	0.58	72〃	-	-	-		
102♂	2.9/5.3	0.1	60(連)	ca. 23	12日	-	-	-		
4♂	7.5/6.6	0.2	16(週3)	ca. 22	11〃	-	-	-		
OCR										
27♂	7.4/8.0	0.05	1	0.37	72時	-	-	-	幽門部僅かに帯白 色粗造	
10♀	3.3/4.6	0.1	60(連)	ca. 25	24日	-	-	-		
2♂	4.6/4.8	0.2	15(週3)	ca. 14	16〃	±	-	-		

註) 体重欄の数字は〔薬物投与開始前の体重/屠殺直前の体重〕を示す。投与回数欄の(連)は毎日1回連続, (隔)は隔日に1回, (週3)は毎週3日づつ, の意である。所見欄の符号(+)はかなり著明に認められる程度を表わし, (++)はその数乃至範囲の大なるもの, (±)は軽度, (-)は異常でない場合を示す。

るものとみられる。投与方法別では⑤と②、③が割合著明で、④がこれにつき、⑤では各薬物とも殆んど何らの病的変化を認め難い。薬物別の強弱は猫の場合ほど明瞭ではないが、やはり既述の毒性の強弱に従う傾向を認められる。

6. 犬の血液像に及ぼす影響

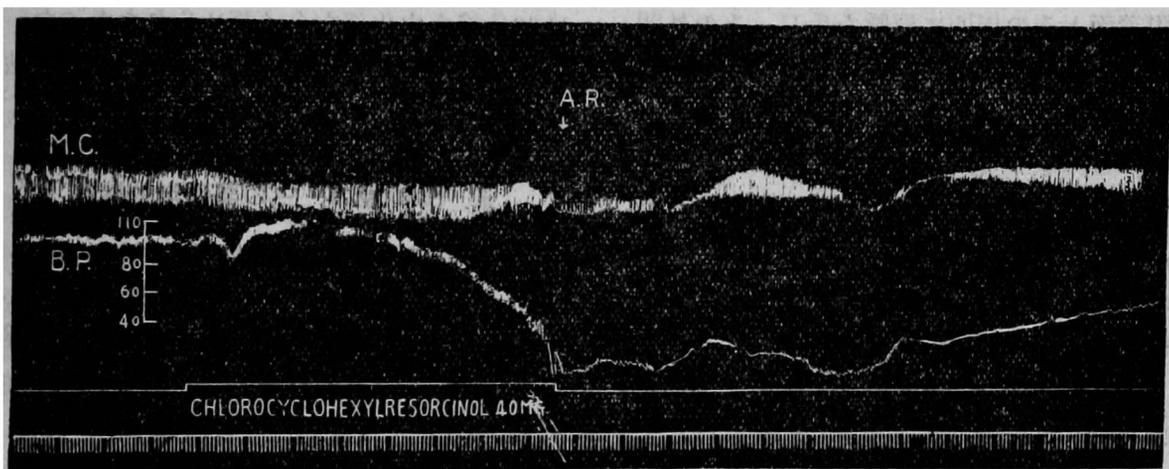
前章の各薬物長期投与例④、⑤について間歇的に同時刻に採血し、血液像の変化を検索した。

一般に Alkyl-R 3 者の傾向としては投与回数が増加につれて赤血球数及び Sahli 値に極く軽度ながら漸進的な減少（最大30%まで）がみられるが、多くは投薬終了とともに比較的速かに恢復にむかう。白血球数の変化は必

ずしも一定せず、時に減少の例もあるがむしろ僅かに増加を辿るものが多く、この場合分類的には中嗜球特に桿状核の百分率増加に負うようである。CHCR にも④⑤の両投与方法で最大8~12%までの赤血球減少がみられたが、HCR 及び OCR では殆んど一定の変化を認めなかつた。

7. 兎及び犬における静脈内注射の急性毒性

Urethan 麻醉兎（2~3kg）の静脈内に HR 及び CHCR の 5mg を 2 分間内に注射した場合血圧及び呼吸の変化をみない。20mg、3~4 分注入で一過性の呼吸幅の減少と軽度の血圧下降をみる。40~50mg、8~10 分で注射後 1~2 分間に呼吸停止し、5~10 分後心搏動の停止がおこつた。この様子は前述のマウス



第1図 兎 3.4kg ♀, Urethane 麻醉 CHCR 40mg (0.5% 8cc, 7分) 耳静脈内注射。
M.C. : 心室運動, B.P. : 頸動脈血圧, ↓A.R. : 人工呼吸開始,

に経胃投与した場合の急性死の所見と一致しており、急激な吸収中毒の場合には循環よりも呼吸系の障害が強度に現われるものとみられる。このことは、この用量では呼吸停止後、人工呼吸により蘇生させうることによつても知ることができる（第1図）。但し、用量20mg 以下に分割され数分の間に注入される場合、50mg を遙かに越える用量に堪えた。

4.5kg の犬に 15~40分間隔で HR, CHCR, *n*-AR, *iso*AR 及び HCR の 5 種を各 25mg、10分づつで反覆注射した結果各注射毎及び全注射（合計 125mg）終了後にも血圧と呼吸の状態は注射前と変らなかつた。

II. 局所刺激性

1. 人の舌に対する刺激性 既報¹⁶⁾の方法によつて 6 種の薬物について検した刺激味の強度を比較すると第 8 表の如くである。刺激強度の順は毒性のそれとよく一致し、溶解度との関係が美麗に示されている。難溶のものほど刺激感が弱く、その発現に時間を要した。

2. 兎の結膜に対する刺激作用 HR, CHCR, HCR 及び OCR の 4 者について 1:500 濃度液点眼（方法既述）¹⁶⁾ による反応を比較した結果こゝに記載の順次に弱まることを認めた。

3. 兎の皮膚に対する刺激作用 これらの薬物の約 15mg を略々同量のアカシャゴムと適量

第 8 表 舌で検べた刺戟作用の比較

薬 物 名	溶解度概数 (25°C)	1 : 1,000	1 : 500	1 : 250	1 : 100	1 : 50
<i>n</i> -AR	1 : 600	+	+	++	+++	
<i>iso</i> AR	1 : 450	±	+	+	++	+++
HR	1 : 2,000	-	±	+	++	+++
CHCR	1 : 6,000	-	-	±	+	++
HCR	1 : 22,000	-	-	-	-	+
OCR	1 : 56,000	-	-	-	-	±

註) - : 5人の被検者いずれも刺戟味を感じない,
 ± : 感ずるものと感ずらないものがある,
 + : 何れも感ずる,
 ++ : かなり強く感ずる, +++ : 刺痛感甚し.

の水を加えて pasta 状とし、除毛した白色兎の背部皮膚面に塗布し、経過を観察した。3つの Alkyl-R ではいずれも数時間内に薬物の附着面とその周囲に浮腫を生じ、その外圍に著明な発赤をみ、やがて附着面に痂皮を形成した。これの脱落后発毛をみることが多いが、一部癬痕を形成したものもある。上の3者間には著差をみられぬが、CHCR はやゝ軽く、HCR では痂皮形成にいたらず、OCR では殆んど変化をみなかつた。

4. 犬の抽出小腸粘膜に対する作用 撲殺直後の犬の回腸を開き Ringer 液でよく洗つた粘膜面に約 5mg の薬物を均等な面積に附着させ、30及び60分後 Ringer 液でよく洗い落し

て、拡大鏡か絨毛上皮の白化度とそのひろがりの程度を検した結果、 n -AR \approx *iso*AR \approx HR > CHCR \geq HCR > OCR の順に弱まり、OCR では60分後も白化部を全く認められなかつた。

以上の所見はすべて、既述の犬、猫の胃粘膜傷害に関する知見と一致している。

III. その他二、三の薬理学的性質

1. 血液に対する作用、特に溶血、Methemoglobin 形成及び血液凝固に対する作用

a. 溶血作用 1%兎血液 0.9%食塩水浮遊液 1cc にこれら薬物の食塩水溶液同量を加えて、37°C、2時間保温した後氷室におき、24時間後の溶血状態を観察した。第9表にみ

第 9 表 溶 血 作 用 (24時間後)

薬物名	稀釈倍数	2,500	5,000	10,000	25,000	50,000	100,000	250,000	500,000	1,000,000
Resorcinol		+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>iso</i> AR		+	+	+	-	-	-	-	-	-
<i>n</i> -AR		+	+	+	±	-	-	-	-	-
HR		+	+	+	±	-	-	-	-	-
CHCR		+	+	+	±	±	-	-	-	-
HCR		+	+	+	+	+	±	-	-	-
OCR		+	+	+	+	+	+	+	±	-
Saponine		+	+	+	+	+	+	+	±	±

るように、いずれもその作用 Resorcinol より強く、その度は Alkyl 側鎖の長さに比較し、且つクロール導入により増加の傾向がみられた。

b. Methemoglobin 形成作用 薬物水溶

液 2cc に兎血液 4 滴を加え、37°C 24時間保温後、分光器で Methemoglobin 吸収線を検らべた。第10表の成績にみるように、この作用は溶血作用とは逆に HR、CHCR とも Resorcinol より弱い。

第 10 表 Methemoglobin 形成作用 (24時間後)

	100	1,000	10,000	100,000	1,000,000	10,000,000
Hydroquinone	+ 混濁(茶褐色)	+ やゝ混濁	+ 同 左	+ 同 左	+	±
Quinone		+ 混濁(茶褐色)	+ 同左(褐色)	+	±	-
Resorcinol	+ 混濁(灰白沈澱)	+	+	+	±	-
HR	+ 混濁(灰白沈澱)	+ 同 左	+ 同 左	±	-	-
CHCR	+ 灰 白 沈 澱	+ 混濁(灰褐色)	± 同(灰白色)	- やゝ混濁	-	-

c. 血液凝固に対する作用 n-AR, HR 及び CHCR の各につき 2g/kg (カプセル) 経口投与前及び後 (1, 3, 5, 10, 24, 48, 72時間) の血液凝固時間を Szabuniewicz¹⁷⁾ の毛細管法 (25°C) で測定したが、いずれの場合にも一定の明瞭な変化を認めえなかつた。

2. 蛙の神経筋標本に就ての実験

HR 1・10,000 (Ringer 液) 以上の濃度では蛙腓腸筋線維の短縮が起り、筋は電気刺戟に反応しない。1・20,000 では僅かに収縮するがよく刺戟に反応する。青蛙坐骨神経筋標本を 1:20,000 及び 1:40,000 濃度 Ringer 液に 1 時間浸漬後 2.3V 電源で、2 次コイル巻軸距離をもつて彎縮刺戟閾値及び疲労曲線

を対照と比較したところ、直接刺戟及び間接刺戟 (この場合薬液は 0.01% Curare 添加) の場合のいずれに於ても閾値の上昇を著明には認められず、疲労曲線のみ僅かに短縮が認められた。従つて、この薬物の骨筋作用は主として筋組織への直接作用とみられる。

3. 末梢血管に対する作用

Krawkow-Pissemski 法兔耳灌流により、薬液含有 Ringer 液との切り換えによつて流出滴数の変化を測定した。各薬物各濃度に毎 2~4 例の実験を行いその対照滴数に対する最大増減率 (平均) を切り換え後 40 分までの変化について示すと第 11 表の如くである。即ち、単純 Ringer 液 メジウム の場合には表示化

第 11 表 兔耳殻血管に対する作用 (数字は流出滴数最大増減の切換前滴数に対する百分率平均値)

薬 物	メジウム	灌 流 薬 物 濃 度					
		1:300,000	1:200,000	1:150,000	1:100,000	1:50,000	1:10,000
HR	R			-3.7	-9.6	-27.5	-99.1
	R+S	+2.1	+37.7	+31.2	+35.7	+4.7	
CHCR	R				0	-30.4	-62.2
	R+S	+10.3	+53.2		+84.0	+25.6	-12.8
HCR	R	-3.4	-25.7		-38.3	-41.8	-57.3
	R+S	+9.9	-2.1		+63.6	+111.2	-27.9→+9.9
OCR	R		-21.8		-28.5	-31.6	-56.9
	R+S		-2.5		+6.8	+7.2	

註) R: Ringer液, R+S: Ringer液+兔血清(2%), -: 減少, +: 増加

合物はいずれも血管収縮的に作用し、下段の 2 化合物 (HCR, OCR) は上段の 2 化合物 (HR, CHCR) よりも稀濃度に於てこの作用が強い。Ringer 液に兔血清を 2% の割合に添加したものを使用した場合、滴数増加 (血管

拡張) 作用に転ずる傾向がみられるが、この作用は上とは反対に HR 及び CHCR の方が稀濃度に於て著明に認められる。本実験では薬液の表面張力の変化の影響を考慮し、流出液量の計測を併せ行つたが、変化の傾向に相

違を認めなかつた。

4. 摘出兔腸管に対する作用

これらの薬物は Magnus 法摘出兔回腸に対し強力な筋性麻痺作用を示し、自動運動を停止し、時に緊張の弛緩をみることがあつた。その強度に就ては既に久本¹⁸⁾によつて充分検討された結果、刺戟性の大きな化合物に強く、OCRではもつとも弱いことが知られているが、私の実験でもこの傾向を認めた。

総括及び考察

1) マウス、猫及び蛙についてこれら薬物の致死的な用量で観取された急性中毒の最も顕著な症状は運動麻痺である。猫ではこれに先立つて一時興奮がみられたが、痙攣と称すべきものではない。この点著明な痙攣を發する Resorcinol その他多くの Phenol 類とは相違しており、化学構造における長鎖 Alkyl の導入による薬理作用の一つの顕著な変化とみられる。神経筋標本による検索の成績からみて、麻痺の成因の一部は筋組織に対する直接作用の関与にあるものと推考されるが、麻痺の様子やその進行が上行的な傾向をみる点からしても、中枢性の原因を考うべきであろう。直接の急性死因は呼吸麻痺であつて、循環系作用の障碍はそれに続発する部分が大い。それ故、人工呼吸の継続によつて、呼吸障碍のみでなく血圧下降を回復させることができるのである。マウスと猫で屢々後発死を認めたのは、實質臓器に認められた病理学的変化による代謝障碍の進行に関連するものであろう。

2) 急性吸収中毒の強さは経胃投与の方が皮下注射の場合より大である。この一見異様な事実は皮下組織に於て薬物が組織蛋白と結合し、吸収速度に遲滞をきたす可能性をもつて推考できる。油に溶解した場合皮下注射の毒性が増強するのもこの推論の証左とみられる。反之、内服時では油剤の方が毒性が少い。これは植物油が HR の吸収率を低下させるという Robbins らの研究と一致する所見である。一方アルコールはこれら薬物の内服毒

性を増強することが確められた。その理由については吸収率の増加が予想されるが、これについての実験的証明はまだ行われていない。

3) 致死量及び中毒症状の強さから判定された毒性の強さはマウス、猫及び蛙について経胃投与ならびに皮下注射のいずれの場合でも 6 種の化合物について $n\text{-AR} > iso\text{AR} > HR > CHCR > HCR > OCR$ の順位であることが明確にされた。

4) 兎と犬では致死量の投与を行へなかつたが、猫やマウスで症状のみられる用量に於て外見的な動作の異常を認めず、兎ではマウスの致死量によく堪えた。これに反し、猫ではこれらの動物のいずれよりも少い用量(対重比)で著明な麻痺をきたしてたおれた。この猫の異常な感受性は他の Phenol 誘導體についても観察されているところである。犬では 0.1g/kg 60日間(全投与量 23~36g)、0.2g/kg 毎週3回4~5週(全投与量 12~22g)投与により3種の Alkyl-R 類に時に嘔吐、尿中に蛋白弱陽性化、軽度の一時的貧血をみとめた程度でその他の病的症状はみられず、特に Alkylchloro-R ではそれらの異常をも認められなかつた。この成績は HR の犬についての Christensen & Lynch の報告とは一致せず、むしろ少くとも外見的な所見の上では Lamson らのいうところに一致している。

5) 犬、猫及び兎のいずれに於ても認められた、明瞭な障碍は主に胃粘膜、一部大小腸粘膜に対する傷害である。これの著しいのは猫で、兎及び犬では遙かに軽度である。猫では3種の Alkyl-R 0.05g/kg で既に粘膜下出血点や糜爛のみならず、潰瘍をみるに到つたものがあり、病変は必しも表在性といえぬ程度である。犬の場合潰瘍をみたものはないが、やはり充血や小数の糜爛と出血点はみられている。しかし、重要なことは、これらの変化が 0.1~0.2g/kg を長期反復投与された例に於て必しも強く見られなかつた点で、一般にこれらの表在性の傷害の治癒が速やかに行われる事実のほか、粘膜の刺戟に対する耐性の増加ということも示唆されるものがある。

今1つの重要な事実は、これら胃粘膜に対する傷害作用の強度が、上述の毒性の序列とよく一致していること（但し *n*-AR と *iso*AR とでは殆んど差異はみられぬ）で、Alkyl-chloro-R系のもものでは変化が少く、殊にOCRでは犬、猫のいずれに於ても試験されたすべての場合に殆んど全く異常を認めなかつたのである。この粘膜傷害作用の強弱は、舌に対する感覚、兎結膜、犬の皮膚及び小腸粘膜に対して観察された序列ともよく一致しておるが、又一方薬物の水に対する溶解度とよく平行し、その難溶なものの程作用の弱いことは、これらの性質ならびに毒性の強弱に関する物理的要約の意義に改めて注意させられるところである。Alkyl-Rの多くの例で小腸のみでなく、大腸にも充血乃至溢血の所見をみたものゝあることは、これらの刺戟性の強いものでは可及的速かに排泄することの望ましいことを示唆する。

6) 病理組織学的検査の所見ではマウス、猫及び犬のいずれでも、肝臓及び腎臓の実質細胞の変性と充血が共通してみられたが、その程度は矢張り猫に於て著明で 0.05g/kg に於て既に相当著しいのに対し、犬では各薬物ともこの用量ではこれらの臓器になんらの病変を認められず、0.1g/kg 以上でみられた。一般的な変化は肝では細胞の腫脹溷濁、空胞形成（猫では壊死性変化をみたものもある）のほか、星芒細胞の肥大及び充血で、腎では主部上皮に最も顕著な細尿管細胞の溷濁腫脹、空胞、一部壊死性の変化があり、糸球体毛細管の充血が強く、出血をみるものもある。他の臓器では著変をみることは稀であるが、充血は共通する知見であり又、脾網状組織が、星芒細胞と同じく肥大し、Hemosiderin 沈着をみることも細網内皮系組織の一連の反応像として注意される。このほか、剖検に際し肉眼的に諸臓器の漿膜下出血点又は斑がみられたことは、組織学的な充血像に関連して、この系統の薬物中毒が出血に傾向することを注意させるものである。6種の薬物のこれらの組織学的障碍からみた作用強弱は犬よりも猫

に於て段階が判りやすく、矢張り既述の毒性の序列にほぼ符合するものとみられた。

7) Feigl¹⁹⁾は人間の Resorcinol 中毒時に血液中に Methemoglobin ならびに Hematin を証明しているが、これらの薬物でも Methemoglobin 形成を試験管内で認めたのみならず、猫の重篤中毒例 (Alkyl-R) に於て証明できた。又これらの薬物は著明な溶血作用を示したが、その作用は Alkyl 側鎖の増大及びクロールの導入によつて増加したため、毒性の場合と逆に OCR に最も強くみられた。この事実は薬物の表面活性との関係を示唆するものである。血液に対するこれらの直接作用は組織における Hemosiderin 沈着や赤血球の一時的減少作用の一原因ではないかとみられるが、これらの組織像が OCR に強くみられないのは吸収率の低い²⁰⁾ためであろうか。

8) 末梢血管に対する拡張作用が血清添加 Ringer 液灌流に際して一部の化合物ではかなり稀濃度で認められたが、組織学的にみられる細血管の充血をこれだけで説明できるかどうかには尚精細な研究が必要と思う。摘出腸管筋についてみられた抑制作用は久本¹⁸⁾実験の示すように粘膜面からの作用としては案外に意義が少いとすれば、むしろ吸収後の作用として考慮されるべきかも知れない。

結 論

4-*n*-Amylresorcinol, 4-*iso*Amylresorcinol, 4-*n*-Hexylresorcinol, 4-Cyclohexyl-6-chlororesorcinol, 4-*n*-Hexyl-6-chlororesorcinol 及び 4-*n*-Octyl-6-chlororesorcinol の毒性及び局所刺戟性に就て詳細な検索を行い、これらの性質がここに記載した順序に減少することを明らかにした。

本篇の内容要旨は第22回日本薬理学会 (1949)²¹⁾、岡山医学会第59回総会 (1949)²²⁾ 及び文部省科学試験研究「蛔虫駆除剤の総合研究」西班報告会 (1949)¹²⁾ で発表した。

本篇の研究は文部省科学試験研究及び科学研究費の補助に負うところが大きい。ここに記して感謝する。

最後に全篇の攷筆に当り、終始御懇切なる御指導を頂いた恩師山崎英正教授に衷心より感涙を捧げる。又、第1、第3及び第4篇の研究を通じて検体の合成及び提供を頂いた京都大学医学部薬学科富田真雄教授ならびに大阪大学医学部薬学科上尾庄次郎

教授、又病理組織学的検査について多大の御協力を賜った本学浜崎幸雄教授に対し心から謹謝申上げる。尙又これらの研究に多大の援助を頂いた万波忠三郎講師及び正田順蔵技官にもこの機会に厚く御礼申上げる。

引 用 文 献

- 1) Leonard, V. . J. Urol. **12**, 585 (1924)
- 2) Wright, W. H., Bozicevich, J. & Underwood, P. C. . Am. Vet. **12**, 27 (1931)
- 3) Anderson, H. H., David, N. A & Leake, C. D. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. **27**, 609 (1931).
- 4) Clapham, P. A. : J. Helminth. **10**, 195 (1932)
- 5) Christensen, B. V. & Lynch, H. J. . J. Pharmacol. & Exper. Therap. **48**, 311 (1933)
- 6) Ashford, B. K., Payne, G. C. & Payne, F. : Puerto Rico J. Publ. Health & Trop. Med. **9**, 97 (1933) Cited by Lamson *et al.*⁸⁾
- 7) Maplestone, P. A. & Chopra, R. N. Indian J. Med. Res. **21**, 519 (1934)
- 8) Lamson, P. D., Brown, H. W. & Ward, C. B. J. Pharmacol. & Exper. Terap. **53**, 198 (1935)
- 9) Lamson, P. D. *et al.* . Ibid. **53**, 218, 227, 234, 239 (1935) , **56**, 50, 60, 63 (1936)
- 10) Findlay, G. M. Recent advances in chemotherapy, 3rd ed. **1**, (1950) Churchill, London.
- 11) Oelkers, H. A. Pharmakol. Grundl. d. Behandl. von Wurmkrankh. 3. Aufl. (1950) Hirzel, Leipzig.
- 12) 文部省科学試験研究「蛔虫駆除剤の総合研究」東班報告 **1**, (1949), **2**, (1950); 西班報告 **1**, (1948), **2**, **3** (1949), **4**, **5**, **6** (1950), **7**, **8** (1951), **9** (1952)
- 13) 足利三明：岡山医学会雑誌, **66** (5) 985(1954)
- 14) 服部峻治郎, 岡崎英彦, 笹井忠夫：日本臨牀, **6** (2) 71 (1948)
- 15) Ellinger, A. Heffter's Hdb. **1**, 871 (1919)
- 16) 足利三明：岡山医学会雑誌, **66** (5) 965(1954)
- 17) Szabuniewicz, B. . Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **187**, 497 (1937)
- 18) 久本一与．岡山医学会雑誌, **64** (6), 1200 (1952)
- 19) Feigl, J. . Biochem. Ztschr. **85**, 171 (1918) cited by Ellinger, A.¹⁵⁾
- 20) 大橋茂, 伊藤隆太, 竹内節彌：生体の科学, **1** (2) 34 (1949)
- 21) 足利三明：日本薬理学雑誌, **44** (3) 23 § (1946)
- 22) 山崎英正, 足利三明：岡山医学会雑誌 **61** (5) 154 (1949)

From the Department of Pharmacology, Okayama University Medical School
(Director : Prof. H. Yamasaki)

Studies on Synthetic Anthelmintics

Part 4.

Toxicologic Studies on Alkylresorcinols and Alkylchlororesorcinols

By

Mitsuaki Ashikaga

1. Comparative studies of the pharmacological action, especially the toxicity and local irritant properties, was carried out on six compounds which showed marked anthelmintic

effect in the foregoing experiments, i. e., 4-*n*-amylresorcinol (AR), 4-*iso*amylresorcinol (*iso*AR), 4-*n*-hexylresorcinol (HR), 4-*n*-hexyl-6-chlororesorcinol (HCR), 4-*n*-octyl-6-chlororesorcinol (OCR), and 4-cyclohexyl-6-chlororesorcinol (CHCR).

2. Oral toxicity in mice, administered as an aqueous suspension, of these compounds were found to be in the order of AR > *iso*AR > HR > CHCR > HCR > OCR, which agrees with the order of their solubility in water. Principal acute symptom is motor paralysis, and impairment of respiration was the direct cause of death. At times, however, delayed death occurred several days after administration. Oral toxicity was found to be weakened by the addition of olive oil to the chemical. Lethal dose by subcutaneous injection was found to be greater than that of oral administration but the order of LD50 was unchanged. Toxicity on injection into the lymph sac of a frog was in the same order.

3. Slow intravenous injection of CHCR in a rabbit of 2—3 kgm. weight showed that in a dose below 20 mgm./kgm., there were no change in blood pressure or respiration but in 40—50 mgm./kgm. dose, respiration ceased followed by the stoppage of heart beat about 5 minutes later. Artificial respiration administered just before heart failure was successful in reviving the animal.

4. Local irritant action of the six compounds was tested with human tongue, rabbit conjunctiva, shaved skin of a rabbit, and the mucous membrane of the excised dog intestine, and the order of the strength of local irritation agreed well with the foregoing order of toxicity.

5. Administration of 0.2gm./kgm. of the three alkylresorcinols in rabbit for five consecutive days failed to give any marked injuries to the gastric membrane but administration of 0.5gm./kgm. of any of these compounds for three days caused erosion, ulceration, and necrosis.

6. Administration of HR as an olive oil solution into the cat stomach with a tube caused death in all three cats tested at 0.3—0.4gm./kgm. dose. The toxicity of other five compounds were greater or lesser than HR, in the same order as in the case of the mouse. The toxic symptom was an ascending paralysis beginning with the hind leg, with a marked restlessness and excitement in the initial period. Acute death was caused by respiration failure and delayed death was more often observed than in the case of the mouse. In acute death, methemoglobin absorption line was seen in the blood of some animals. Toxicity of the aqueous suspension was greater than that of the oil solution. Injuries to the mucous membrane of a cat stomach were reddening, petechial hemorrhage, erosion, and ulceration, in varied degree. The most strongest injury appeared in largest frequencies in alkylresorcinols, and OCR, which had the weakest irritating properties, caused no such injuries even in the same dose as those of the other compounds.

7. Administration of 0.2gm./kgm. in a dog, three times a week for 4—5 weeks, or 0.1gm./kgm. of crystals for 60 consecutive days caused transitory vomiting, loss of appetite, albuminuria, or slight anemia in some animals during the period of administration but no abnormalities were encountered in the others. These symptoms were also more frequent in the two amylresorcinols (AR and *iso*AR) and were more rarer in the chlorinated derivatives than in HR. Superficial lesion of gastric membrane was observed by 1—3 administrations of 0.05—0.1gm./kgm., but the degree of such injury was much lighter than in the case of a cat. Gastric injuries caused by a long period administration were not necessarily stronger than that caused by a short use. Intestinal injuries chiefly appeared in the duodenum and the large intestines, but in lesser degree than those in the stomach. OCR failed to cause

any gastrointestinal injuries by any method of administration.

8. Patho-histological examinations showed cloudy swelling, vacuolisation, capillary congestion, and hemosiderin deposit in the liver and kidney to be the characteristic general change, while no marked change other than congestion was found in other organs. Such damages were found to be more marked in cats than in dogs, and the difference in the degree of damage by various chemicals was well detected, the order being the same as that of general toxicity. The damage was the most marked in the dog when 0.2gm./kgm. was administered over a long period, no abnormality being observed by the single administration of 0.05gm./kgm. dose of any of the chemicals.

9. These chemicals caused methemoglobin formation *in vitro*, though in a much weaker degree than that of resorcinol while they showed far stronger hemolytic power than resorcinol. The hemolytic properties were contrary to the order of toxicity of these chemicals, OCR being the strongest and AR being the weakest.

(Author's abstract)
