

Problems of the combinations of two or more insecticides from the standpoint of insect toxicology. I. Seiroku SAKAI *Etoyu-Kagaku* 13: 42-52. 1949.

9. 昆虫毒物學に見た殺蟲劑組合せの諸問題 I. 酒井 清一六

1. 殺蟲劑の組合せの必要性

今日ある種の殺蟲劑は單用されているが色々の理由で混合する傾向に發展した。即ち殺蟲劑に補助劑を添加して毒力を充分に發揮させることはその願いの一つであり、可燃性、爆発性の燻蒸劑からその実用上の危険を低減又は消却するために他の藥劑を混合し、貯藏上殺蟲劑の品質變化を防止するため、又撒布時の主劑の藥効を持続させるために附着性のある補助劑を添加し、又遲効性藥劑の速効化、又はその逆の効果を促進するため、藥害を低下させるために、他の藥劑を混合し、2種以上の害虫又は害虫と病菌とを同時に驅除し勞力經濟上の負擔を低下させるために、或いは異つた又は同質の生理作用を持つ藥劑を組合せ、その協力作用を利用して効力を促進させる等殺蟲劑を改良する種々の目的の結果として既成又は新殺蟲劑を夫々混合する必然性が生じて來た。然し殺蟲劑を組合せることは広汎な物理化学的な要因、害虫及び寄主植物に対する生理的要因を包含している。その組合せの適合性を缺けば、毒力の低下及び物理化学的な妨害作用を齎らし、藥害を惹き起し、殺蟲劑使用に不利な結果を齎す。その組合せに當つて、如何なる物理性、化学性、生理性を重要視すべきかは考慮する價值がある。現在、色々の目的のために、農夫、園芸家、技術員、殺蟲劑販賣業者に使用させている様な無責任な殺蟲劑の混合適否はこれらの観点から再考する必要がある。殺蟲劑の組合せが如何なる現象を包含しているかを分析した資料は殆んど見当たらないが、唯 Gray (1914), Roark (1944)が論議しているに過ぎない。Roark は Physical, Chemical, Physiological incompatibility に区分して論議を進めている。殺蟲力の促進を計画するならば、殺蟲劑の藥理作用に有意な物理化学的性質、例へば滲透性、吸着現象、揮発性、溶解性、化学構造等を指標としたもの、更に進んでその藥理作用を考慮して有効な殺蟲劑の組合せを改良すべきである。これは現在の資料では困難である。

2. 連合作用 Joint Action

殺蟲劑の組合せはこの様に色々の理由があるが何れの場合も毒性に影響を及ぼす。Roark (1944) の前2者は何れも生体に作用する以前に起る物理化学的現象である。藥劑を混合する時、相互に化学反應が起り、新しい化

合物が形成される。その場合、害虫の藥効面からは、寧ろ混合前の2種の藥劑を考慮するよりもそこで生成された化合物に就いて藥理作用を考へた方が良い。藥劑が虫体に作用する以前に起る物理化学的現象でなく、虫体に附着乃至侵入した時、虫体に如何なる影響があるかを研究することが重要である。即ち Roark (1944) が指摘した生理的非相容性の問題である。この様に2種又はそれ以上の藥劑が内的に同時に虫体に Pharmacodynamic な影響を及ぼす作用を綜合して連合作用と言えよう。この意味で、殺蟲劑組合せの問題に於ける連合作用の地位は重要である。その基礎理論は個々の殺蟲劑の理論のみならず、殺菌劑、醫藥にも及んでいる。此處では、それらの理論中、重要と思われるものだけを論議したい。Horsfall (1945) が指摘した様に、この問題に関する知識及び理解は現在曖昧であり、Clark (1937), Bliss (1939), Swisher (1944) が言及している様に、一つの單純な藥劑の研究よりも2藥劑の同時作用の研究は遙かに複雑であり、困難なものである。然し、Jefferson (1943), Swisher (1944) が考える様に混合態の殺蟲劑の可能性は新しい又改良殺蟲劑発見の端緒をなす途であり、しかもその定量的研究は有望な分野に開發するであろう。

3. 連合作用の概念

連合作用を綜合したのは Bliss (1939) の功績である。これは拮抗作用 Antagonism と協力作用 Synergism との2概念から發展したものである。しかし、両作用の概念は学者により理解の程度を異にし、自ら連合作用の概念も明瞭を欠いている。Synergism は語源的にギリシヤ語の *Syn* = With, *Ergon* = Work から由來し、共に働くことを意味している。Antagonism は *Anti-Ergism* で反対作用を意味し、協力作用の反対作用を意味する。勿論正確な反対作用ではない。古く藥理学の領域では、Loewe (1927, 1928), Macht (1929), Zunz (1930) が藥劑の拮抗作用の一般問題に就いて論議している。Shepard (1933) は Macht (1929) の言葉を引用して、協力作用は2種又はそれ以上の藥劑の組合せによつて表わされる現象で、その混合物によつて起る Pharmacodynamic な影響は2種又はそれ以上の個々の成分によつて起る影響の簡單な累加ではない。斯様な組合せはその成分中の1藥劑の影響が他の藥劑より非常に高いか即ち優位であるか、他の

場合には、他の薬剤を越えてある薬剤の拮抗作用が示される様な説明出来ない特性の薬理的影響を生ずると述べた。Clark (1933, 1937) は動物の感受性に差異のあることを強調し、ある対をなす薬剤の影響は多少とも拮抗、協力作用、又はその中間作用のあることを述べ拮抗作用を3区分した。

#### a) 化学的拮抗 Chemical Antagonism

拮抗薬同志は相互に活動を減少させるものを形成して反応する。例えば、酸と塩基の様なもの、

#### b) 生理的拮抗 Physiological Antagonism

2 薬剤が反対に働き、細胞又は器官に独立的に影響する。例えば、K 塩と Ca 塩、アトロピンとモルヒネ、

#### c) 特殊拮抗 Specific Antagonism

1 薬剤が生体の細胞の受容器に対して働く他の薬剤の作用を抑制するか又は競争するかであり、薬剤間の反応は生体外では起らない。この分類は正確とは言い難いが多くの拮抗作用はこの中に入れられよう。Clark の考えは更に Bliss (1939) により改訂され、数量的に正確性を帯びて来た。その後、Jefferson (1943) が指摘した様に、Bliss (1939) の方法は繁雑なものであるが、連合作用の研究には見逃し得ない。Bliss (1939) も3作用型を假定したが、多分に Clark (1937) の作用型から暗示を受けてあると思われる。Bliss (1939) の概念は次の様である。

##### 1) Independent Joint Action

各々の毒物又は薬剤は独立的に作用して、異つた型の毒作用を持つ。1成分の罹害性は他の成分の罹害性と相関してゐるか、或いは相関していないかである。混合物の毒性は各の構成成分の薬剤を単独に使用した場合及び両薬剤の罹害性の相関による薬量-死亡率曲線より推測出来、その観察された毒性は両成分の割合の点から計算することが出来る。最も簡単な場合には、両成分が相互に独立して作用する。即ち夫々の薬剤は生体の異つた生活系を侵害し致死させる。然し、1成分の罹害性は多少とも他の成分の罹害性と相関していると考えられる。これは Clark の生理的拮抗の概念から由来すると考えられる。

##### 2) Similar Joint Action

各々の毒物又は薬剤は同様な影響を生ずる。その結果1成分は他成分の一定の割合を以て代行することが出来る。2成分の個々の罹害性の差異は完全に相関しているか、並行している。混合物の毒性はその成分間の比較的な割合が解つている場合には、その構成成分の割合から直接に推測される。両成分は動物内の同系列の受容器に作用する。これは Clark の化学的拮抗から由来したものと考えられる。

##### 3) Synergistic Action

混合物の効果は個々の効果からは推測出来ないが、ある割合で用いた時のその組合せた毒性から推測し得る。1成分は他の成分に協力するか、又は拮抗するかある混合物の構成成分が独立的に作用する時、その毒性はその成分間の割合によつて作用するのではなく、夫々の成分固有の優位性によつて作用する。生体に対して、両成分は恰も加重された毒性を示す単一の成分を形成する様に、生体組織に反応する。両成分が独立的に作用するときに、予想される毒性より弱い毒性の場合に拮抗作用は特徴付けられている。Synergistic Action は Clark が特殊拮抗で假定した作用型と同じ類型のものと考えられる。この様に作用型を分類し概念付けることは重要であるが、その現象そのものを把握することが肝要であろう。

Finney (1942) は Bliss (1939) を反駁し、その Similar, Synergistic Action を不適当とし、彼の独自の統計法を樹立し、Bliss の Derris 根の資料等に就き、各構成成分間の作用を再検討した。Finney は協力作用と拮抗作用とに概念付け、協力作用は正の値、拮抗作用は負の値を示し、Similar Action は零を示すものなることを提唱した。Jefferson (1943) は Bliss, Finney の定量的分析に注目し、重要な要因は最初の夫々の成分の薬量-死亡率曲線の傾斜の相違、及び供試昆虫の抵抗性に変化が起る可能性なることを指摘し、更に Bliss の方法を繁雑な分析とし、独自の見解を示した。Jefferson は協力拮抗作用の2概念で表はしている。即ち混合瓦斯の拮抗作用に就いて、第一に、混合瓦斯の曲線と毒性の弱い成分の曲線との間に意義ある差異が認められない時で、毒性の弱い成分の死亡率が同量の混合瓦斯と同様な死亡率を示す時である。第二は混合瓦斯の曲線が毒性の弱い成分の曲線より低下してゐる時で、毒性の弱い成分が同量の混合瓦斯より大きな死亡率を示す時である。協力作用も同様に、混合瓦斯の曲線と毒性の強い成分の曲線との間に意義ある差異がなかつた時、又は混合瓦斯の曲線が毒性の高い成分の曲線より上位にある時には協力作用が存在すると論じた。Swisher (1944) は Bliss の3作用型を見認し、混合物に就いて簡単に不正確に協力作用という言葉を使用することを戒めている。Swisher はその儘 Bliss の見解を支持し、漠然と混合した薬剤は大抵 Similar Joint Action で Independent Action であり、Synergistic Action は稀であると論議した。Horsfall (1945) は計画的に又は、突発的に混合した色々の成分の間には屢々相互作用が存在することを認め、この相互作用は協力、拮抗作用の2概念で生長発展したと記述した。更にこの相互作用を自己の見解に定議付け、その概念付けの困難さを語つた。協力作用は夫々

の成分間の総計より遙かに大きな協同作用 Cooperative Action を必要とするとし、更に協力作用を広義に解して、添加作用 Additive Action をも協力作用の 1 種と見做し、協力作用を次の様に概念付けた。

1) Synergism, A) Potentiated Synergism は Jefferson (1943) の見解と共通性を有する。即ち、第 1 の化合物が第 2 の化合物との合計以上の作用を促進することで、夫々異つた様式の毒作用を起して相互に反応する。夫々の毒物は異つた場合で作用するか、異つた機構の毒性で作用する場合である。B), Supplementary Synergism は所謂賦活剤 Activator—Inman (1929) の言うある毒物の作用を物理、化学的に改良する補助物質又は Haller et al. (1942) の言う毒物質を優れさせる比較的の不活性な成分——は嚴密には協力作用に包含し難いが、假に包含出来るとすれば、Potentiated Synergism から除外すべきである。依つて、Supplementary Synergism の概念に属すると考えられる。この Supplementary Synergism は 2 様相に区別する。a), 1 成分が他の成分作用を助長するために作用する。例えばある固定した毒性の作用中から更に有効薬量を増加促進させる。b), 両成分が同じ場所で Bliss (1939) の Similar Joint Action を行う。同様に拮抗作用も 2 様相で表わした。2), Antagonism A), Potentiated Antagonism は 1 成分が他成分に作用して、より低い毒性物質を生ずる場合に使用される。B), Subtractive Antagonism a), 1 成分が他の成分の有効薬量を減ずることに作用する。b), 低い方の毒性の成分が他の成分を毒力の働く場所から除外する。更に Horsfall は拮抗作用が Subtractive か Potentiated かを確定することの困難なことを述べ、協力作用や拮抗作用の機構が曖昧である故に簡単に協力作用や拮抗作用があると型付ける傾向を強くしない様に論じ、薬剤間の機情が不明なために、その作用を協力、又は拮抗作用の概念で説明することは結局これらの概念を益々不正確に規定することとなり、正確性を破壊する結果となる。時には、協力、拮抗作用が毒物質間の相互作用に限定される傾向があるが、これも比較的な問題である。然し、少なくとも単一の毒物質が包含されることは必要條件であろうと論述した。

これで大略連合作用に就いての概念を通覽したが、生体に及ぼす 2 種以上の組合せ薬剤の生理的な影響は明瞭でなく、その作用量の定量的測定が不可能なため、連合作用の概念は事実より假定又は推測に基礎付けられている傾向が強い。そのため、何れの著者の強調する概念も不正確で曖昧となつている。随つて、その現象の外部を確實に把握し、外部そのものの定量的分析を試みた後内

部の原因、機構と発展させて研究するか、又は兩者から攻勢するか何れかであろう。少くとも薬剤の連合作用は生体外で起る物理化学的反應でなく、2 種以上の薬剤が、“生体内部”で“生理的”に作用し、生体に何等かの変化を誘発させる現象であり、生体内で 2 種又はそれ以上の薬剤間に物理化学的に反應が起り、生体に対し 1 化合物が作用した様な様相を呈する場合も含まれる。

即ち化学反應が兩薬剤間に起り生体内で新化合物が生成された場合も連合作用に包含して良いと考えるが、生体外で反應が起り化合物が生成され、その新化合物が生体に影響を及ぼす時はもはや兩薬剤の連合作用とは言えないと考える。連合作用は殺虫剤の組合せの時には常に考慮すべきで寧ろ普通に存在する現象であり、特殊化された現象と考えることは尠くまで避け度い。

連合作用は“相互的”に作用する場合と“一方的”に作用する場合、或ひは全然作用しない場合が考えられ、兩薬剤が完全に相互的に作用する場合は完全協力である。

尙連合作用の研究にあたり、推定される假説、数量的分析、その理論を考察する必要がある。

#### 4 連合作用の理論及び數量分析

この作用は動的であり、その理論は広範である。此處では必要と考えるものだけに止め、殺虫剤領域に知られてないが、將來この領域で確立する必要ありと思われる理論は他の分野から導入した。

##### A), 個体薬理学的理論

薬剤を組合せて起る現象は薬剤の既知の物理化学的特性乃至薬理作用を考慮して、その複合した薬理作用を期待することが考えられる。その理論は個々の薬剤のそれに関聯類似する。従つて、単剤に対する昆虫毒物学的理論の紹介論議を先づすべきであるが、それは既に多数の殺虫剤に関する著書に論議されている。混合條件、又はその分析に應用される要因は物理化学的に、殺虫剤の溶解性、就中 Lipoid に対する溶解性又は Lipoid と水との分配係数、殺虫剤の濃度、吸収速度、浸透圧、吸着現象、電解現象、表面張力、粘度、水素イオン濃度、沸点、蒸氣圧、比重等や薬理学的に、側鎖説に依る選擇性、痲痺性、刺激性、癱瘓性、等と考えられる、此等の條件を考慮して殺虫剤を配伍した研究は昆虫毒物学の領域では殆んど未開拓で今後発展すべき新領域である。

##### 1). 拮抗作用の側鎖説的解釈

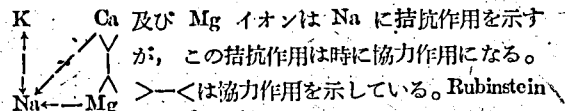
Clark (1933, 1937) は薬剤の拮抗作用に Ehrlich (1898) の側鎖説の理論を利用した。Warburg (1911, 1921) は血炭による酸化がシヤン化合物及び脂肪族麻酔薬により抑制されることを指摘し、細胞の酸素攝取が含鉄化合物の活性群の作用によることを見出し、含鉄化合物の作用

に対し、脂肪族麻酔薬はシアン化合物の影響を妨害すること、含鉄化合物はシアン化物により不活性化されることを見出した。これらの作用は脂肪族麻酔薬が細胞表面を蔽い、シアン化物の細胞表面に起る過程を妨害するか、即ち、細胞表面上の吸着か、又はある特定の受容器に対する麻酔薬とシアン化物との選擇吸着によるかであり、麻酔薬の存在が細胞受容器の他薬の結合作用を妨害することによるかである。Kellin (1925) は Cytochrome に依る酸素攝取に対しシアン化物と麻酔薬との拮抗作用を研究した。これは脂肪族麻酔薬が Dehydrogenase の活動を抑制し、Cytochrome と結合した酸素の細胞への利用を妨害することで説明した。生体組織系に於ける 2 種薬剤の作用は実験的な無機系に於ける作用より遙かに複雑で、その説明は假説の域を脱し得ない程複雑化している。蛙の心臓の機械的反應は沃度醋酸により惹かれ、それはシアン化物によつて抑制されることが知られ、シアン化物が酸素攝取を妨害するからであることが言われている。Pickford (1927) はこれに就いてシアン化物と Alcohol との拮抗作用を研究し、 $\text{NaCN}$  の  $0.0003\text{mol} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  の  $0.2\text{mol}$ 、及び兩者の組合せの機械刺激抑制作用は夫々 21, 38, 47% なることを見出した。拮抗作用の側鎖説的解釈の典型は Haemoglobin に対する一酸化炭素  $\text{CO}$  と酸素  $\text{O}_2$  との拮抗作用である。兩者はその量に従つて相互に他を排斥し、Haemoglobin と結合しようとするが、 $\text{CO}$  の Haemoglobin との親和力は  $\text{O}_2$  の約 300 倍も強力である。Roughton (1931) に依れば、一酸化炭素 Haemoglobin の分離は酸化 Haemoglobin の分離より遙かに緩慢であることを見出した。生体内に於けるこの作用は非常に複雑であるが、実験的に水に稀釈した Haemoglobin 溶液に於ける  $\text{CO}$  と  $\text{O}_2$  との拮抗作用は人工的に簡単な模型で出来るため、定量測定が行われてゐる。この相互排斥は一應活性蛋白質と結合する 2 種の薬剤間の拮抗作用の簡単な模型として考えられるが、生体内に於ける細胞又は酵素溶液の薬剤間の拮抗作用は更に複雑で模型実験が直ちにこれらの拮抗作用の説明となり得ないことを忘却してはならない。この假説は細胞の發育促進物質たるアミノ安息香酸と阻止物質たるスルホンアミドとの拮抗作用、又 Shade (1945) が提唱した BHC 殺虫作用機序の生体内の Meta-inositol と  $\gamma$ -BHC との拮抗作用に用ひられている。又酵素毒の作用に対するある濃度の水素イオンと毒物質たる薬剤との拮抗作用にも利用されている。これらは Myrbäck (1926) の蔗糖分解酵素たる Saccharase に対する水素イオンと銀、銅、鉛、亜鉛、Cadmium 塩、Aniline、及びその誘導体との拮抗作用、Quastel & Yates (1936) の Invertase の毒作用に対する水素イオンと Safranine その他の塩基、酸との拮抗作

用に就いて研究されている。更に Quastel & Yates は拮抗物質間の濃度を変化させて研究することも連合作用研究に暗示を與えると論じた。

## 2) 薬剤間のイオン作用による拮抗現象

1 價と 2 價の陽イオンとの相互の拮抗作用は非常に興味あり、生活細胞及びその膠質系に及ぼす平衡作用と類似する。細胞のイオン作用による影響はその細胞表面の状態を変化する。Mg イオンは生体細胞を麻酔させることは知られている。Meltzer & Auer (1908) は種々の脊椎動物(猫、犬、兎、鼠、モルモット、鶏、蛙)の血液に塩化マグネシウムを注射し、一定量に達すると夫々の動物は麻酔し、更に痕跡的な塩化カルシウムを注射すると恢復することを観察した。Hirschfelder (1929), Tascano Rico (1931) に依れば、K イオンも Ca イオンの様に Mg イオンの麻酔作用を拮抗するがその影響は Ca イオン程でないと報じた。Ca イオンは K 及び Na イオンの毒作用を解毒する力がある。細胞原形質は一定のイオンを一定の比率に含有し、そのイオン比率又は平衡が破れると原形質に有害となる。Loeb (1902) によれば、魚の一種 Fundulus の胚は Na イオンの毒作用は Ca イオン及び Mg イオン及び多くの 2 價、3 價の金属イオンによつて拮抗されることを見出した。Höber (1926) による赤血球や筋内の観察にも見られている。多くのイオン拮抗作用は生体原形質のイオン平衡から説明されるがその例外も多く観察されている。Rubinstein (1927) は陽イオン間の協力、拮抗作用を次の型で提唱している。この表では K と Na は拮抗作用を示し、Ca



Ca K 及び Mg イオンは Na に拮抗作用を示すが、この拮抗作用は時に協力作用になる。Na ← Mg → は協力作用を示している。Rubinstein のこの説は殺虫剤連合作用に考慮すべきであろう。尚、滲透性、水素イオン濃度を考えるべきである。Lillie (1910) は陽イオン拮抗作用を滲透性で説明した。

Osterhout (1922) も同様な見解を持った。しかし Na イオンと K イオン及び Mg イオンと Ca イオンの拮抗作用は殆んど滲透性学説では説明出来なかつた。Höber (1926) はイオン拮抗作用を膠質化学的に説明しようと試みた。細胞の原形質は陽性に荷電した膠質の様な性質を持ち、多くの体液では、Mg 及び Ca イオンがその性質を作っている。此等兩イオンを移動させ、Na 及び K イオンを添加した場合はその性質は反対になる。細胞外層に於ける Ca イオンの凝固性は Na, K, 及び Mg イオンによつて拮抗される。原形質内部の一定量の遊離 Ca は細胞表面が破壊された時、細胞表面を凝固させ、この反應は痕跡的な Ca の存在でも起る。Mg イオンも

Ca イオンと同様な作用を有するがその影響は Ca の 100 倍の濃度が必要である。しかし細胞内に充分の Mg イオンが存在する時は Ca イオンの作用を妨害する。膠質化学的解釈はイオン拮抗作用を論議するに便利なばかりでなく、刺激性、麻醉性を説明するにも一考されるであらう。

3) 拮抗作用の選択吸着

拮抗作用が生体の異つた生活系で夫々相違しているとすれば、その影響の相違は生活系が作用する又は結合する部位の受容器の性質又は型が異つていると考えねばならない。Ergotoxine に対する Adrenaline の拮抗作用の強度は種々の組織によつて異つている。Langley (1905, 1914) は蛙の筋肉に対し、アメリカ矢毒 Curare が Nicotine の作用を拮抗することを見出し、縫匠筋の拮抗作用は Curare/Nicotine の比率が 1/50、直腹筋では、2.5/1 で起つた。脊椎動物及び若干の無脊椎動物の Acetyl choline の作用は Atropine で拮抗される。この種の研究は多数あるが、Gasser (1930) はその結果を綜合して、それらがある組織では拮抗されるが他の部位では拮抗されず、その部位には他の薬剤が拮抗する。それは又拮抗剤の濃度によつても異なる。今 Acetyl choline の拮抗作用に例証を挙げれば第 1 表の様になる。

第 1 表 Acetyl chorine の拮抗作用

	Atropine	Novacaine	Nicotine	Curarine
ヒルの筋肉	○	+	+	+
蛙の直腹筋	+	+	+	+
神経除去の哺乳動物の筋肉	○	+		
蛙の心臓	+	+	○	+
鶏の腸	+		○	○

同様なことが Nicotine の拮抗作用に就いて、Atropine, Curarine, Novacaine, に対して試験された。この種の研究は種々の組織、薬剤で比較証明出来よう。

4) 薬剤の透過性及び溶解性と拮抗作用

生体細胞に対する透過性及び溶解性の相違する殺虫剤を組合せて協力作用を起させることは重要な問題である。この基礎理論は昆虫学領域に於いて、英国の Wigglesworth を中心とした Hurst, Webb, Green 等を含む一派によつて研究されつゝある。この問題は昆虫の皮膚の構造、機能に關聯する。昆虫の細胞透過性は Lipoid 溶解性、分子量が問題となるばかりでなく、化学構造、就中分子極性、荷電、表面張力、吸着、水素イオン濃度、細胞の物理的状態等が關聯する。Hurst (1940), Wigglesworth (1941) は不飽和化合物の毒性は無毒の Paraffins や Cycloparaffins を添加すると促進することから、電離度が低く、電媒常数の高い有極性分子の化合

物の毒性は電媒常数の低い無極性分子の化合物を添加すると促進することを見出し、有極性の分子は表皮の最外層を透過するが無極性の分子は透過しない。そこで、この両者を混合する時には、透過性が増大し、毒力が促進することを見出した。Wigglesworth (1941) はクロルリバへの 1 種 Calliphora erythrocephala の幼虫に対して、有極性分子の Ethylalcohol と無極性分子の Paraffin とを混合した溶液を使用した。表皮にこの混合液を使用すると、有極性分子の Alcohol は最外層の Chitin 層に透過し、更に Lipoid 層を通して昆虫内部に侵入する。その拡散の率は水のそれより優り、透過の方向は Chitin 層から Lipoid 層への方向がその逆の方向よりも優れていることを見出した。Hurst (1941) に依れば、有極性分子の透過は簡単な人工膜でも起ることを見出した。或る物質の透過が他の成分を添加することによつて変化するか否かを決定するためには、膜と透過物質との間の物理化学的な關係を見出すことが重要である。昆虫防除上の実用的な例証はクロルリバへに対する Ethylalcohol と Kerosene, オレイン酸及び蓖麻子油との混合液で試験され、Ethylalcohol に Kerosene を添加したものは非常に有毒であつたが他の 2 者は毒力が弱かつた。昆虫表皮は外層の嫌水 Lipoid 層と内層の好水蛋白—Chitin 複合体との協調による高度に不匀称な 2 層から出来ている。この不匀称は表皮の透過性に影響し、その両層の分布度合、又薬剤の溶解性に関して、昆虫は夫々異つている。それ故、昆虫によりその混合比率も相違する結果となる。Hurst (1943) は更に研究を進ませた。脂肪溶剤を添加させた薬剤は表皮、特に Epicuticle の透過を促進するが、その透過は可逆的である。永く脂肪溶剤に浸漬すると不可逆的に透過が促進し、Oil Carrier を用いた場合には更に増大する。Lipoid 構成層には脂肪溶剤が浸入するが、薬剤の透過は Lipoid の溶解性のみによつて決定されるのではないと結論した。Carrier Activity はそこに用いる Oil Carrier の物理性に非常に影響されるが、油の毒性に影響されるのではない。Lipoid 相に於ける反應量の増加は脂肪溶剤分子と好油性要素間の凝集の低下を來す表皮 Lipoid との間の無極相互作用によつて齊らされる。クロルリバへ幼虫の表皮は蛋白と Lipoid との異質的に入り混つた小片から構成され、好油性要素の凝集は蛋白分子の定位の変化にあづかる表皮のばらばらの Lipoid の小片の結合によるものである。第 2 番目の不可逆的作用は好油連鎖の不安定な結束要素の破壊に關聯している。その破壊は水の分子の可動性を増大させる。表皮の Lipoid が脂肪溶剤に長時間浸漬された時に、その破壊反應は脂肪溶解性の Alcohol の様な薬剤の透過を促進する。不安定な表皮成

分は不活性粉剤の作用による凝集を調節し、粉剤の作用は Epicuticle の体制の不可逆的な二次変化を起す。薬剤が混合薬剤組成の一部をなす時には、薬剤は表皮を通して透過し、一つの Carrier Action をなす。Alcohol が混合系中に含まれる時、その Carrier Activity は促進し、高級 Alcohol になるにつれて、その Activity は減少し、毛細管現象の活動力はずつと顯われる。Carrier Activity は酸類中ではあまり顯われない。表皮の構造は蛋白及び Lipoid 相との間の液体内の接触面の粘性可塑性と類似している。蛋白相は高度に粘性を持つている。表皮の薬剤の透過は作用接触面の二次元的拡散によるものである。その薬剤の透過は薬剤分子と蛋白成分間との有極相互作用及び炭水素連鎖と Lipoid 成分との無極作用及び接触面の粘性に制限される。高い Capillary Activity の物質が混合薬剤組成に存在する時は、接触面の選擇吸着は低い Capillary Activity の物質より高い方の物質の方が優れている。Alcohol 類の系列と脂肪酸の類似物が示すクロルリバへの毒性の相違は有極及び無極分子の相互作用の強度の差異によるものである。無極性の溶剤は Lipoid 相の作用粘度を低下させることによつて透過すると考えられる。中程度の Capillary Activity をする有極性の Carrier を混合液中に含んである時には、Lipoid 相の分散作用によつて増加した薬剤の可動性は接触面に於ける Carrier の吸着の反対の影響よりずつと重要なものである。薬剤溶液を Haemolymph 中に注射して得た結果は分子の相互作用によつて説明することが出来よう。即ち最初の相互作用は特殊の Lipoid 又は蛋白相で起り、特殊な酵素中心の相互作用は二次的に起る Lipo-蛋白協調作用の中に起るとゆう2仮定により説明出来よう。然し乍ら、拡散因子の影響が優勢で、薬剤攝取の相違が制限因子をなす時には、1連の薬剤の比較的生物活動は異つた生物系の実験では相違してくることが言われよう。分子活動の低い薬剤が混合液に含まれている時は、水分は Carrier Activity が明瞭でなく、すべての濃度の混合液はクロルリバへ幼虫に対し、比較的無毒である。分子活動の非常に高い Pyrethrin が混合液に含まれている時、最初の麻酔徴候に必要な Pyrethrin は混合液の水分の割合が増加するにつれて麻酔徴候が減少する。Hurst は表皮の透過は Cyclohexane の様な Cyclic Hydrocarbons の様な無極性脂肪溶剤や比較的單純な2硫化炭素の様な溶剤により最もよく行はれ、Capillary activity の漸進的な増加にあづかる効果を減少させる様な不飽和芳香族化合物では少ししか行われないと論じた。その後 Webb & Green (1945) は更に昆虫表皮に対する殺虫剤の透過性を研究し、急速な殺虫剤の透過はその溶剤の Carrier efficiency の高

度によつて異なることを見出した。溶剤の物理性は Carrier efficiency に影響される。溶剤の Carrier efficiency は Beewax と水分との間の partition coefficient 即ちある薬剤の水に溶解する濃度と Beewax に溶解する濃度との比率によつて計算される率と相関している。又透過には溶剤の揮発性及び殺虫剤の溶解性を制限因子である。夫々単独では、Carrier efficiency の低い2溶剤の混合液は時に単独の時より遙かに高い Carrier efficiency を示す。Epicuticle, Exocuticle, Endocuticle 及び Hypodermis の夫々の接触面の Diffusion Gradient を増加させることにより透過率を増加出来る」と指摘した。薬剤間の透過率の差異及びそれに関連する薬剤の毒性の相違を考慮して、連合作用を顯現する試みは非常に可能性を持ち、混合薬剤のみならず、薬剤の組合せを改良する基礎をなしている。実際には個々の重要薬剤に就いて、この方面の研究が出来ていないため、その透過性を推定することが困難なので、実際には透過の理論を利用して、組織的な混合をすることが不可能な状態にあるのは残念である。

##### 5) その他の随伴理論

炭酸瓦斯添加に依る燻蒸剤電力の促進は古くから行われている。昆虫の呼吸系統を刺戟し、呼吸機能を促進させることにより毒物攝取を旺盛にする。炭酸瓦斯の影響は初期の刺戟効果と作用後に現われる麻痺作用の2面がある。人類やその他の温血動物に対する炭酸瓦斯の影響は古くから研究され、その瓦斯量に應じて、呼吸中樞を刺戟し、麻痺又は窒息的に作用することが知られている。この問題に就いては次の機会に譲る。化学構造と薬理作用との關係に対して、Clark (1937) が指摘した様に、一般的法則を見出すことは困難であり、ある場合には、構造と關係がある様に考慮されるときと然らざる時とがある。然し、新合成殺虫剤を生成するために、構造上の經驗を生ずことは考えるべきことである。Stedman & Stedman (1931) に拠れば、拮抗作用をなす薬剤間の構造に関連した類似の構造を持つ薬剤間にもやはり、拮抗作用が見られると指摘した。しかしこの仮説には未だ研究の余地がある。この方面は細胞内の必須代謝物質の拮抗作用に関する文献を綜合批判した Roblin (1946) が詳説している。又 Acetyl choline と拮抗する薬剤に就いて、Clark (1927), Andrus (1924), Davis (1931) Raventos (1937) 等が研究した。Gunderson (1940) はコクヌストモドキの1種 Tribolium confusum の成虫に対し、30°C, 2時間燻蒸を2硫化炭素, 4塩化炭素, 醋酸エチル, Ether, の単独及び夫々の Ether 添加の混合瓦斯で実験した。その結果, Ether, と4塩化炭素及び2硫化

炭素との混合瓦斯は協合作用が認められた。この場合、Ether は他の化合物より早く揮発し、昆虫の神経系統や他の組織細胞に作用し、防護麻酔 protective Stupcfaction を起し、その後、重い瓦斯の醋酸エチルが遅く揮発するため、昆虫の抵抗性が增大すると考えられる。これは薬剤間の揮発性の差異を利用した1例の拮抗作用に過ぎないが、薬理的には麻酔性の遅速の差異を考慮したものである。Swisher (1944) は連合作用の研究として、亜硫酸瓦斯と Acetone, 亜硫酸瓦斯と Ethylene oxide との混合物に就いて、25°C, 5時間曝露で *T.confusum* の老熟成虫で実験した。亜硫酸瓦斯は速効性燻蒸剤であり、Acetone は麻酔性の効果を持っている。この組合せは重量比で 1 : 10, 20, 30, 40, 50を用い、混合瓦斯の死亡率は非常に顯著で第2表の通りである。

第2表 25°C, 5時間燻蒸 *T.confusum*の死亡率

薬量 (Mg/L)			死亡率		
SO <sub>2</sub>	Acetone	混合瓦斯	SO <sub>2</sub>	Acetone	混合瓦斯
4.0	120.0	124.0	5.4	4.1	19.5
4.2	126.0	130.2	8.4	6.9	93.1
4.3	129.1	133.4	10.2	8.6	94.5
3.6	108.0	111.6	1.8	1.15	77.8
3.7	111.1	114.8	2.4	1.7	81.5

速効性薬剤と麻酔性の薬剤との組合せのすべてがこの様な効果を挙げ得るか否かは検討の余地があるが、何れにしても、以上述べた様な薬理作用の異なる薬剤間の組合せは有効なことが考えられる。この研究は今後残された有望な面である。

B) 数量的理論

前述の理論は昆虫が小動物であること、多数の個体に就いてその結果を望み難いこと、推定でなく、直接に実測し難いこと等の困難を伴う。然し、昆虫の様に、材料を豊富に得られる便宜のあるものでは統計的な分析によりその困難さをある程度除くことが出来る。Haemoglobin は薬剤の定量的研究に又とないもので、一酸化炭素が酸素と拮抗し、瓦斯の一分子が Haemoglobin の一つの受容器と結合すると仮定して、この2瓦斯の Haemoglobin 中に於ける分布は簡単な式で現わされる。HbCO + HbO<sub>2</sub> として、PCO/PO = K<sub>2</sub>x/(100-x) 又は K<sub>2</sub>Press. CO/Press. O<sub>2</sub> = P.C. COHb/P.C. O<sub>2</sub>Hb この場合、x は一酸化炭素と結合した Haemoglobin の%で、x のある特殊の値に対して PCO/PO<sub>2</sub> の比は一定である。Quastel & Yates (1936) は Invertase の活動力を50%抑制する水素イオン濃度と Safranin の Mol 濃度との関係を公式化した。Safranin の Mol 濃度 [D]

と Percentage Action [y] との関係は  $K [D] = y / (100 - y)$  が成立し、水素イオン濃度と Safranin の Mol 濃度との関係は  $\text{PH} \log \frac{1}{[D]} = K$

変形して  $[H] / [D] = K$  で説明し、更に實測値と適合する関係式は  $K_1 [D] = 1 + K_2 [H]^n$   $n=1.4$  である。この関係は第3表の通りである。

第3表 Invertase 活動の50%抑制作用

log [H]	-5.67	-4.02	-4.35	-4.73	-5.32
観察値	-2.11	-2.60	-3.07	-3.55	-4.02
計算値 (H)/[D]=K=0.05より	-2.37	-2.72	-3.05	-3.43	-4.02
計算値 K <sub>1</sub> [D]=1+K <sub>2</sub> より	-2.10	-2.58	-3.02	-3.49	-4.03

斯様に、薬剤の濃度を種々変化させて酵素の活動力を抑制する研究は前述の様に薬剤間の連合作用に暗示を與えるものである。Clark (1923) は種々の濃度の Atropine に対する Acetyl choline との拮抗作用に就き、蛙の心臓、直腹筋の反応を測定した。ある程度の拮抗作用を起す Atropine [AT] の Mol 濃度と Acetyl choline の Mol 濃度 [Ac] との関係は質量作用の法則を当て嵌めて、 $[Ac] / [AT] = K$  で現わされるがこの式は低濃度のときはよく適合しないので、Clark (1933) は更に改正し、次の様な形を提唱した。 $([AC_2] - [AC_1]) / [AT] = K$  この場合 AC<sub>1</sub> は Acetyl choline の Mol 濃度 AC<sub>2</sub> は Acetyl choline と Atropine との相加 Mol 濃度、AT は Atropine Mol 濃度である。

Gaddum (1937) は拮抗作用の強度を表わす関係式を提唱した。Atropine が存在しない時は  $K_1 [AC] = y / (100 - y)$  で、y は percentage Action である。Atropine が存在する時は  $K_2 [AC] = y / (100 - y)$  であり、更に前述の  $[AC_2]$  と  $[AT]$  との関係を表わす  $[AC_2] - [AC_1] / [AT] = K$  では不十分であると強調した。

Gaddum に依れば、2薬剤が同一受容器に作用し、薬剤 [B] が薬剤 [A] に対し拮抗するとし、y と z とを夫々薬剤 A と B に依つて占有する受容器の%とすれば、自由受容器数は  $100 - (y + z)$  である。薬剤の作用は濃度及び受容器数に比例し、その作用率は作用量薬量又は薬剤によつて占有される受容器数に比例する。従つて  $K_1 [A] = y / (100 - y - z)$  と  $K_2 [B] = z / (100 - y - z)$  である。1受容器に1分子の薬剤が結合する場合に、広範囲に適用出来る関係式は  $K_1 [A] = (1 + K_2 [B]^n) \cdot y / (100 - y)$  で表わされ、更に簡単な式として、 $K_1 [A] = 1 + K_2 [B]^n$  とし  $K_2 / K_1$  を拮抗作用の強度を指示するものとした。K<sub>2</sub>/K<sub>1</sub> を提唱した点は Gaddum の関係式の優れた点であり、今後殺虫剤領域にも広く用いるべきである。Gaddum (1936) の拮抗作用の定量的研究は Mendez (1928) 及び



Nanda (1930) の Adrenaline—Ergotoxine の拮抗作用に就いて連続され、 $[Ad_2] - [Ad_1] = K(ET)^n$ 、 $K \cdot (Ad) = (1 + K_2(ET)^n) \cdot y / (100 - y)$  を用いて研究され、その結果は第4表の通りである。典型的な拮抗作用は2薬剤が

第4表 Adrenaline—Ergotoxine 拮抗作用

運動反應 (Mendez 1928)	n	K <sub>1</sub>	K <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> /K <sub>1</sub>
兔の子宮	1	5.6 × 10 <sup>5</sup>	2.7 × 10 <sup>7</sup>	48
モルモットの輸精管	0.48	5 × 10 <sup>4</sup>	7 × 10 <sup>3</sup>	0.14
抑制反應 (Nanda 1931)	n	K <sub>1</sub>	K <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> /K <sub>1</sub>
兔の廻腸	1	8 × 10 <sup>6</sup>	3.8 × 10 <sup>7</sup>	4.8
十二指腸	1	2 × 10 <sup>7</sup>	10 <sup>8</sup>	5.5
結腸	0.25	10 <sup>7</sup>	10 <sup>10</sup>	0.00001

倍も1酸化炭素と酸素とが Haemoglobin の作用基に結合し合う場合と同様な方法で受容器に対し結合し合うという仮定に立脚したとき、Gaddum (1937) の式で定量的な表現を行うことが出来る。Clark (1937) が指摘した様に、細胞に対する薬剤間の拮抗作用は Acetyl choline と Atropine の拮抗作用が完全に説明されない様に、更に複雑なものである。Gaddum (1937) の関係式は拮抗作用が基本的には比較的簡単な物理化学的過程に拠るとゆう仮定に基いているが、現在 Gaddum (1937) の関係式より優れたものは見渡らない。

Bliss (1939) は薬剤間の相互作用を評價するために、Gaddum (1937) Clark (1937) の方法より発展して相互作用を薬剤濃度と死亡率との関係に於いて定量分析を試みた。最も簡単な関係は  $Y = a' + b \log D$  で表わされ、Y は Probits の期待される死亡率、D はある與えられた薬量で a', b は実験資料から得られる恒数で b は Regression Coefficient であり、1/b は薬剤に対する抵抗性の標準偏差である。薬剤を混合した場合には、薬剤間に Independent, Similar Joint Action 又は Synergistic Action が起り、その程度により関係式の適合も変化してくる。以下3項に区分して分析する。1) Independent Joint Action: 2種の薬剤が混合された時、その組合せの各々の成分の薬量を夫々A, Bとし、各個の薬剤の等量を単独に作用させた時の死亡率を夫々PA, PBとする。薬剤AとBとの間に虫体の感受性に相関がない即ち協調がない時、その協調率 Coefficient of Association,  $\gamma$  は零に等しくなる。即ち  $PC = PA + PB - PA \cdot PB$  で表わされる。今AとBとを組合せた時の死亡率をPCとする時、協調率がない時は  $PA \cdot PB$  は零になる。今組合せられる2薬剤の感受性が完全に平行であるとされる時は  $\gamma = 1$  である。この場合、感受性の強い薬剤は弱い薬剤を打消し、その結果  $PC = PA$  となる。

今薬剤Aは薬剤Bより遙かに有花な成分であるとき、 $PA > PB$  となり、協調率  $\gamma$  は0から1の間にある。この関係は最も簡単には、 $PC = PA + PB(1 - PA)(1 - \gamma)$  で表わされ、混合物の薬量、構成百分率に構らず、この式で以て評價されるものは Independent Joint Action の範疇に分類される。協調率  $\gamma$  は実験結果から求めて混合物の協調作用を評價する指標とする。実験は各個の薬剤、その混合物の薬量—死亡率曲線を求め、その混合比率は薬剤AのLD50に対しての薬剤BのLD50の Equitoxic な比率を以てする。各薬剤のLD50は単独で実験した時の曲線より求められる。協調率  $\gamma$  は  $PC = PA + PB(1 - PA)(1 - \gamma)$  を変形して、 $\gamma = 3 - 4PC$  より計算出来る。Bliss は Equitoxic な比率で 1/5A + 4/5B, 2/5A + 3/5B, 3/5A + 2/5B, 4/5A + 1/5B の4混合物を仮定して、その毒性を考察している。もし薬剤Aと薬剤Bとが Probit-Log 型の薬量—死亡率直線に於いて、その傾斜が相違し、虫体に独立的に作用する場合、その混合物の曲線はAとBとの混合比率、各個の薬剤の傾斜の相違によつて分岐点を生ずる。しかし傾斜が並行的な時には、分岐点を観察することは出来ない。混合物の曲線は分岐の存否により毒物学的な意義を持つている。Bliss の混合比率はLD50の割合で行つているが混合する薬剤の薬量—死亡率曲線の傾斜が相違している場合、LD50の点では、Equitoxic であるとしても、曲線の端部では Equitoxic となり得ない。混合薬剤間のすべての死亡率の点に於いて Equitoxic な組合せが望ましい。又 Bliss は独立的に虫体に作用する傾斜の異なる薬剤を混合した時、その薬量—死亡率曲線に分岐点が出来ると仮定しているが、これは充分検討の余地がある。2) Similar Joint Action: 混合物の各個の成分は動物の同じ受容器に働き、薬剤Aと薬剤Bとの混合物の薬量—死亡率曲線は単独の時の関係式と同様で、 $YC = a' + b \log (DA + K \cdot DB)$  で、YC は混合物の Probit の死亡率、DA, DB は夫々A, Bの薬量、K は各個の成分の毒性の比率である。Ratio K は Potencies M の Logarithum Ratio で、Mの逆対数と計算上一致する。 $M = x_A - \bar{x}_3 [ + (\bar{y}_B - \bar{y}_A) / bc ]$  この場合、 $\bar{x}_A, \bar{x}_B$  は薬剤A, Bの夫々のすべての対数薬量  $\log \cdot \text{dosage}$  の平均で、 $\bar{y}_A, \bar{y}_B$  は薬剤A, Bの夫々のすべての Probit の死亡率の平均で、bc は薬剤Aと薬剤Bとの組合せ傾斜である。即ちAのb × Bのbで、bは  $Y = a' + b \log D$  のbの値である。特定の毒性を持つある混合物の薬量DCは同じ死亡率を生ずる混合物の1成分Aの薬量DAから評價し得る。 $DC = DA / [Q + K(1 - Q)]$  で表わされる。Qは  $DA = K \cdot DB$  で、混合物中の薬剤Aの割合である。このKは相異つた2混合物から計算する。均等な個体群



では、各個の成分、及びすべての混合物の薬量—死亡率曲線は並行であるべきである。3) Synergistic Action: Joint Action の第3型の協力作用は夫々の各個の構成成分で予期された以上に、混合物は顕著な毒性を示し、夫々の薬剤の優位性及び傾斜が異つている場合、ある混合物の薬量—死亡率曲線は単独な毒物の時の様な曲線を示す。然し、傾斜の変化は各個の成分の曲線から予期することは出来ない。協力作用も Clark (1937) が綜説した拮抗作用の定量的研究の様に、複雑なもので、一般的に一律性を示すことは困難であるが、ある限界に於いてその曲線は直線関係を示している。この範囲では、混合物を構成する成分を Equitoxic な割合で前述の様に变化させる。その場合に、 $\log DC + i' \log Q' = L$  で DC はある一定の死亡率 (例えば LD50) を生ずる混合物 (A+B) の薬量で、 $Q'$  は混合物中の More Active な成分の対数の Percentage である。 $i'$  は傾斜を表わす  $Y = a' + b \log D$  の  $b$  に相当する。L はこの式を適用するために用いた時の死亡率水準 Level of Mortality による恒数である。例えば一定の死亡率を LD50 とした場合、又は LD98 と置いた場合に於ける上式の恒数である。この表現を更に混合物を構成する3成分又はそれ以上の成分に就いて適用する場合には、

$\log D_c + i_A \log Q'_A + i_B \log Q'_B = L$  で表わされる。その場合、 $D_c$  は混合物の薬量であり、 $Q'_A$  及  $Q'_B$  は二つの More Active な成分の対数に於ける構成百分率である。 $i_A$  及び  $i_B$  は対数の A, B 成分の構成百分率と混合物の総計薬量との関係に於ける前述の部分的な傾斜を表わす  $b$  に相当する Regression Coefficient である。 $i' \log Q'$  がすべての薬量に於いて一定であり、夫々の  $\log D_c$  に付け加えられた恒数である時には、混合物の薬量—死亡率曲線はその傾斜を變ずることなく平行に、移動する。この様な場合には、 $Y = a' + b (\log D_c + i' \log Q')$  が成立し、 $a'$  は  $a' = \bar{y} - bL$  から計算され、 $\bar{y}$  は平均の Probit に於ける死亡率から計算出来る。總計の Active な薬剤 (A+B) 及び More Active な成分 A との間の関係は  $(A+B) A' = L'$  で表わされる。その場合、 $i = i' / (1 - i')$  で、 $L'$  は  $L / (1 - i')$  の逆対数である。この假定に於いて、協力的に作用するある組合せの2毒物は強力な成分のある力の作用によつて混合物の毒性が増大した結果と考える。假りに、混合物の薬量—死亡率曲線が直線の場合には、 $\log B + i \log A = \log J$  となり、A、及び B はある混合物の組合せのある一定の毒力を表わす薬量、 $i$  は直線の傾斜で、J は式に適合するある死亡率の時の恒数である。この式は  $\log D_c + i' \log Q' = L$  とは平衡なものではない。假りに、薬剤

がある混合物の割合が0に近接する様な More Active な成分ならば、 $\log (A+K) + i \log B = \log J$  が成立し、この式は  $(1 + k_1 A) B^i = k_2$  に変形出来る。 $k_1$  は  $1/K$ 、 $k_2$  は  $J/K$  で、この型の式は Gaddum (1937) が薬剤の拮抗作用で提出したもつから暗示されている。この式は各々の混合物の Equitoxic な薬量に対して、1成分 A と他の含有成分 B との関係をも完全に満足させるもので、その恒数は実験資料から計算する。露数  $i$  は1に等しく、他の恒数を決定し、Gaddum が拮抗作用の強度を  $K_2/K_1$  で表現した様に、Bliss は上式より協力作用の強度を  $k_1 \cdot k_2$  で表現することを提唱した。混合物の薬量と死亡率との関係に就いての Bliss (1939) の研究は飽くまで統計的な推測であり、Synergistic Action の場合の様な一連の混合物の薬量—死亡率曲線が傾斜を同じにして、並行になり得るかどうかが実測の場合疑問があり、Bliss の提唱した式が満足された状態で適用されるのは困難である。然し、LD50 の Equitoxic な割合を提唱した点はすべての混合物の薬量の割合に満足な方法でないとしても、混合物の研究に、“Equitoxic” ということ強調した点は價値があり、Jefferson (1943) が指摘した様に、複雑な一連の混合物の実験を必要とするとしても、混合物の成分間の対数に於ける濃度の割合を併立的に変化させることに注目した点はその後 Horsfall (1945) によつて検討されている。又、死亡率水準を設けて特定の死亡率に於ける薬剤間の相互作用を研究することを試み、協力作用の強度を  $k_1 \cdot k_2$  で表現して、協力作用の指標を作成したことは優れていると考える。結局 Bliss の研究は飽くまで、多数の実測値より案出された関係式でない点は致命的であり、研究者にその繁雑さと不適合性を感じさせる。実際方法としては、 $PC = PA + PB - (1 - PA)(1 - PB)$  の  $\gamma$  を求めること、 $DC = DA / [Q + K(1 - Q)]$  の  $Q$  を求めて恒数  $K$  を求めること、 $(1 + k_1 A) B = k_2$  の  $k_1, k_2$  を求め、その相乗積  $k_1 \cdot k_2$  を求めることに依つて、薬剤間の相互作用を表現し、その定量研究を發展させることである。その後 Finney (1942) や Plackett & Hewlett (1948) は Bliss (1939) の統計的研究を検討した。Horsfall (1945) は連合作用を定量的に研究するには、化学者の滴定技術と同様な考えを導入すべきであると指摘し、単独の薬量—死亡率曲線を吟味すると同時に成分間の割合を併立的に変動させることを主張した。即ち1成分の90%+他成分の10%を取り、更に80%+20%, 60%+40%, 40%+60%, 20%+80%, 及び10%+90%を採用する。実験結果はY軸には死亡率を、X軸には成分間の割合を與える。成分間の割合は左に1成分、右に他の成分を単独のものを取り、その2等分点

は夫々の50%:50%の点とする。假りに、両薬剤間に拮抗、協力的な作用が存在しない場合はすべての点を結んだ曲線は直線となる。拮抗作用が存在すれば、中間部は谷となり、協力作用が存在すれば山型の Mode を生ずると言う。この曲線の型により拮抗、協力作用の判定をする。この Horsfall (1945) の考えは混合物の夫々の薬剤の曲線の傾斜が等しく、すべての割合に於いて、Equitoxic な比率が用いられ、薬剤間の連合作用は完全相互的拮抗、又は協力作用の時には曲線型も單純に把握出来るが、傾斜が異つた場合、Equitoxic な割合でない場合、一方的拮抗又は協力作用の場合には、その曲線の中間部 (50:50) に移行するにつれて、不正確に、複雑になつてくる。然し、x 軸に成分間の割合を與えた点はこの研究の分析に一つの暗示を與えている。宮崎(1948)は人体の藥物の組合せに就いて極めて簡単な算術式を提唱している。即ち、藥物Aが生体に a, b, c, d の4作用を表わし、a が治療上の有効作用で、b, c, d が副作用と假定し、更に藥物Bが a, b, 藥物cが a, c, の作用を有すると假定する。A, B, C, D の藥物をその薬用量の1/4量宛混合すると、その配合薬の効果は(A+B+C+D)/4 = [(a+b+c+d) + (a+b) + (a+c) + (a+d)]/4 = a +  $\frac{b+c+d}{2}$  となり、主作用を保存し、副作用に減少させるという。更に薬剤配合に際し、主薬の主作用に補助薬が協力的に、主薬の副作用に、補助薬が拮抗的に作用するものが良い。今主薬Aがa, bの作用を有し、補助薬Cがa, cの作用を有し、而かもcはbに拮抗的作用 c = -b である場合、A + B = (a

+ b) + (a + c) = 2a となるという。しかし、この假定は実際には不適當である。先ず薬剤の作用を a, b, c, d の様に区分することは殆んど不可能であり、又他薬の作用が a + b だけであることも考えられず、a + b + c + d + e + ... + n の場合が多いと假定されることもあるし、A薬のbとB薬のbとが完全に一致することも考え難く、実際には b, b' b'' の様に假定される。それ故、その作用が  $a + \frac{b+c+d}{2}$  の様に簡單に作用するとは考えられない。同様に c = -b は完全相互的拮抗であるが、実際にはその作用が完全な c = -b とはなり難い。又 a, b, c, d の作用は時には夫々が独立的作用と考えられるが、a, b, c, d 又は ab, cd は相関した作用である場合も考えられ、更に濃度、曲線の傾斜等を考えれば 2a となることは不可能であろう。以上不完全な数量分析を論じたが、何れも不満足であり、僅かに Giddum (1937) の拮抗式、Bliss (1939) の3作用式、Bliss, Horsfall (1945) の Equitoxic な薬量の百分率割合を考慮して、実際の仕事を進める外はなく、その定量分析は將來の課題である。尙最近に於ける燻蒸剤相互の組合せ、就中、炭酸瓦斯、4塩化炭素添加の燻蒸剤との組合せ、接触剤相互の組合せ特に除虫薬剤の協力剤、接觸剤と毒剤との組合せ、毒剤相互の組合せ等の實際的例証に就いては次の機会に綜説する。擧筆するに當り、御校閲の勞をとられた内田俊郎教授の御指導を感謝すると共に安江安直、石井象二郎、河野達郎、長澤純夫その他の諸氏の御教示を謝す。

## 5 文 献

- Andrus, E. C. (1924) : J. Physiol. 59, 361. Bliss, C. I. (1939) : Ann. Appl. Biol. 26, 585—615. Clark, A. J. (1926) : J. Physiol. 61, 547. — (1933) : The Mode of Action of Drugs on cells. — (1937) : General Pharmacology, 176—190. Davis, E. (1931) : J. Physiol. 71, 431. Finney, D. J. (1942) : Ann. Appl. Biol. 29 (1), 82—94, 330—332. Giddum, J. H. (1937) : J. Physiol. 89, 7p. Casser, H. S. (1930) : Physiologic. Rev. 10, 35. Gray, G. P. (1914) : Calif. Comm. Hort. Monthly Bul. 3 (7), 265—75. Bitter Fruit 9 (2), 35—42. Gunderson, H. (1940) : Iowa Sta. Col. J. Sci. 14 (4), 405—417. Haller, E. R., E. R. McGovran, L. D. Goodhue & W. N. Sullivan, (1942) : J. Org. Chem. 7 (2), 183—184. Hirschfelder (1929) : J. Pharm. & Exp. Therap. 37, 399. Höber, R. (1920) : Pflüger's Arch. 132, 104. — (1926) : Physikalische Chemie der Zell und der Gewebe. Horsfall, J. G. (1945) : Fungicides and their action. Hurst, H. (1941) : Nature. 147 (3726), 388—389. — (1943) : Trans. Faraday Soc. 39 (12), 390—411. Inman, M. T. (1929) : Ind. & Eng. Chem. 21, 542—543. Jefferson, R. N. (1943) : J. Econ. Ent. 36 (2), 253—259. Kellin, D. (1925) : Proc. roy. Soc. B. 98, 312—39. Külz, F. (1923) : Arch. f. Exp. Path. 98, 339. Langley, J. N. (1905) : J. Physiol. 33, 374, 380. — (1914) : J. Physiol. 48, 73. Lillie, R. S. (1910) : Amer. J. Physiol. 26, 106. Loeb, J. (1902) : Amer. J. Physiol. 6, 411. Loewe, S. (1927) : Klin. Wochr. 6, 1077. — (1928) : Erg. Physiol. 27, 47. Mocht, D. I. (1929) : Proc. Nat. Acad. Sci. 15 : 63—70. Meltzer & Auer (1908) : Amer. J. Physiol. 21, 409. Mendez, R. (1923) : J. Pharmacol.

- Baltimore, 32, 451. 宮崎三郎 (1948) : 薬効分析. Myrbäck, K. (1926) : Hoppe-Seylers Z. 158, 160.  
 Nanda, T. C. (1930) : J. Pharmacol. Baltimore, 42, 9. Osterhout, W. J. (1922) : Injury, Recovery, and Death in Relation to Conductivity and Permeability, Pickford, L. M. (1927) : J. Physiol. 63, 19.  
 Plackett, R. L. & P. S. Hewlett (1948) : Ann. Appl. Biol. 35 (3), 347—358. Quastel, J. H. & E. D. Yates, (1933) : Enzymologia, 1, 60. Raventos, J. (1937) : Quart. J. Exp. Physiol. 26.  
 Roark, R. C. (1944) : J. Econ. Ent. 37 (2), 302. Roblin, R. O. Jr. (1946) : Chem. Rev. 38, 235, (津田 et al. (1949) : 薬學特別号, 1.) Roughton, F. J. (1934) : Proc. roy. Soc. B. 115, 473.  
 Rubinstein, H. (1927) : Biochem. Zeitschr. 182, 50. Shepard, H. H. (1933) : The Chemistry and Toxicology of insecticides. Slade, R. E. (1945) : Chem. & Ind. 40, 314—19. Stedman, E. & E. Stedman, (1931) : J. Biochem. 25, 1147. Swisher, E. M. (1944) : J. Econ. Ent. 37 (5), 690—697.  
 Toscano Rico, (1931) : Comp. Rend. Soc. Biol. 108, 210—212. Warburg, O. (1911) : Hoppe-Seylers Z. 76, 331. — (1921) : Biochem. Z. 119, 134. Webb, J. E. & R. A. Green, (1945) : J. Exp. Biol. 22. (1—2), 8—20. Wigglesworth, V. B. (1941) : Nature, 145 (3717), 116. Zunz, E. (1930) : Eléments de Pharmacodynamie Générale.

A Second Digest and List of Publications on Benzene Hexachloride. Masayuki HAMADA, Arikiko YAMAMOTO, *Botyū-Kagaku* 13, : 52—54 (1949)

10. BHC文献の抄録. II. 浜田昌之 山本有彦

我々は先にBHCに関する文献を抄録紹介したが,\* 茲に其の後発表せられた研究を集録するに当つて先づその主なものについて簡単にその内容を紹介する。尙本篇は化学関係に限り生物学関係は省略した。

製造法に関しては反応に当つて  $\text{CCl}_4$  等の溶媒を用いる特許が三件発表された (28, 30, 32)。又不透明な熔融シリカ製の反応塔内で氯化した benzene と塩素とを少量の水及び酸化触媒 (窒素の酸化物の如きもの) の存在で反応させる方法も見られた (13)。不透明熔融シリカを用いたのは  $\alpha$ -及び  $\beta$ -BHC の生成を助ける紫外線を避ける爲である云う。又暗所に於て benzene に塩素を溶解せしめこの溶液を石英管中に導いてそこで水銀燈で照射反応させる。この溶液は循環させて塩素の溶解と反応とを繰返し BHC がある濃度迄生成すれば反応物を取り出し benzene を溜去する方法 (前文献集 323\*\*) もある。又 benzene を薄膜状に流下しこれと塩素とを交流反応させる方法を簡単に実施する方法として硝子製の連球状反応管を用いて行つた実験成績も発表された (45)。BHC の製造に当つて  $\gamma$ -体の収量を高める方法としては塩素化の際に benzene に少量 diphenyldisulfide, dibenzylidysulfide 等を混合反応させる方法 (9), 或は chloroform 等の多塩素化脂肪属化合物を用いる方法 (40) が

提案されて居る。BHC の特異な臭は各方面で可成り問題となつているが、これに関しては溶媒を使用して精製する方法 (6), 及び水蒸気蒸溜又は酸化剤に依る脱臭法 (8, 39) が提案されて居る。

BHC 中の  $\gamma$ -体の定量については其後赤外線スペクトルに依る方法とポーログラフに依る方法とについて検討されて居る。赤外線法では混在する他の物質に依る影響を避ける爲に重水素からなる  $\gamma$ -BHC (deuterio gamma benzene hexachloride) の純品の一定量を試料に加へ、その混合物から再結晶に依つて  $\gamma$ -BHC を単離しその赤外線スペクトルから普通の  $\gamma$ -BHC と D- $\gamma$ -BHC の比率を求め、初め加へた D- $\gamma$ -BHC の量から計算して試料中の  $\gamma$ -BHC の量を知る方法 (42) が発表された。ポーログラフ法でも  $\gamma$ -BHC 以外の物質の影響を顧慮しそれ等の影響を避けて正確に定量する爲に電解液、温度等に対して新しい規定が提案された (25)。これ等  $\gamma$ -BHC の定量に影響を及ぼす物質就中副反応生成物については製造条件を考える際にも問題になるが、 $\gamma$ -及び  $\alpha$ -BHC が塩素の作用に依つて容易に hepta-及び octachlorocyclohexane になる事が指摘された (17, 22)。又  $\alpha$ -及び  $\gamma$ -heptachlorocyclohexane が夫々ポーログラフ波を示す事が見出された (25, 38)。

BHC 異性体及び heptachlorocyclohexane のアルカリに対する挙動についても発表され (24, 25, 37)  $\gamma$ -及び  $\beta$ -BHC についてはそのアルカリに依る分解中間生成物である pentachlorocyclohexene ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_5$ ) も単離確認

\* 防虫科学, 11 24—29 (1949)

\*\* 前回は内容が不明であつたが今回須賀藤七氏の御厚意に依り詳細を知り得たので茲に紹介した。茲に須賀氏に厚く感謝の意を表する。