

## 4 ニトロチアゾール誘導体 (CIBA 32644-Ba) による日本住血吸虫病治療試験 (予報)

横川 宗雄 辻 守康 荒木 国興  
(千葉大学医学部寄生虫学教室)

飯島 利彦 伊藤 洋一  
(山梨県立衛生研究所)

佐々木 孝  
(県予防課)

辻 守昭  
(辻保順医院)

日本においては、日本住血吸虫病患者の治療には専らスチブナール (Sodium antimony tartrate) が使用されているが、この薬剤は多量に用いても常に有効とは限らず、副作用も強い。このため、より効果的で投薬期間が短かく、また毒性の少ない経口治療薬の開発が望まれていた。

最近になって LAMBERT (1964) が非アンチモン剤である新合成剤ニトロチアゾール誘導体 (CIBA 32644-Ba) がマンソン住血吸虫に対して強力な駆虫効果のあることを報告している。

ゆえに筆者らは、日本住血吸虫に対する駆虫効果を知るため、日本における日本住血吸虫病有病地内において同病患者にニトロチアゾール誘導体による治療を行なった。現在はまだ治療後1ヶ月までの駆虫効果しか調査が

行なわれていないが、予報としてここに報告する。

### 方 法

CIBA32644-Ba (1,5-nitro-2-thiazolyl-2-imidazolidinone) による治療試験を日本における日本住血吸虫病濃厚感染地区の一つである山梨県中巨摩郡敷島町でおこなった。

対象は同地区の日本住血吸虫感染者のうち、心電図で何ら異常の認められなかった者19名 (男6名, 女13名) で、年齢層では24才から61才にわたり、全てが農耕従事者であった。

そのうち、13名は20才台から同病に感染したことがあり、かつてアンチモン剤による治療をうけた経験がある。

(Table 1).

TABLE 1

*History and present conditions of the schistosomiasis cases*

Case No.	Age	Sex	Years after last infection and treatment	Physical signs in abdomen
1	54	M.	20 years, Stibnal	
2	64	M.	—	
3	36	M.	—	
4	52	F.	10 years, Stibnal	
5	54	M.	2 years, Stibnal	liver palpable
6	51	F.	6 years, Stibnal	
7	43	F.	—	
8	45	M.	2 years	liver palpable
9	24	F.	5 years, Stibnal	liver palpable
10	53	F.	8 years, Stibnal	
11	30	F.	2 years	liver palpable
12	41	F.	10 years, 2 years, Stibnal	liver palpable
13	42	M.	3 years, Stibnal	liver palpable
14	39	F.	—	
15	26	F.	—	
16	49	F.	15 years	
17	36	F.	2 years, Stibnal	
18	32	F.	7 years, Stibnal	liver palpable
19	34	F.	2 years, Stibnal	

Stibnal: 0.3% sodium antimony tartrate (20-26 injections).

投薬量は1日15mg/kg, 朝食後及び夕食後2回分服で, 5~7日間経口投与した. 治療対象者は毎日指定された場所に集め, その日の夕食後及び翌日朝食後の薬剤を渡し, 同時に薬による副作用の影響をきいた.

治療前, 治療開始直後, 治療開始後1週間および3週間後に, 対象者全員の尿蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 血圧, 肝機能検査を実施した. また糞便検査はMIFC法およびミラシジウム孵化法を併用し, 治療完了後毎週2回これを行なった.

## 結 果

### a) 治療効果

糞便検査は治療開始後35日迄毎週2回行なった. その結果は表2に示すとおりである.

治療開始後第7日目には虫卵の減少が認められ, 第14日目には19人中7名が陰性を示した. 更に第21日, 第28日, 第35日目には正常卵は全く認められなかった. 但し治療後第21日目に6名, 第28日目に3名に変性卵が認められた.

### b) 主な副作用

対象者全員に対し, 治療開始直後から終了までの間薬剤投与の副作用の間診をおこなった.

TABLE 2

Results of stool examinations before, during and after treatment with CIBA 32644-Ba

Case No	Age	Sex	Total dosage (g)	Daily dose (15mg/kg)	Days of treatment	Before treatment	Days after the first day of treatment					
							3	7	14	21	28	35
1	54	M.	5.04	0.72g	7	+	+	+	-	-	-	-
2	61	M.	5.32	0.76g	7	+	+	+	-	-	(2) <sup>1</sup>	(2) <sup>1</sup>
3	36	M.	5.95	0.85g	7	+++	+++	++	-	(1) <sup>1</sup>	-	(1) <sup>1</sup>
4	52	F.	4.41	0.63g	7	+	+	+	-	-	-	-
5	54	M.	5.39	0.77g	7	+	+	+	+	(4) <sup>1</sup>	(1) <sup>1</sup>	-
6	51	F.	5.81	0.83g	7	+	++	+	+	-	-	-
7	43	F.	5.25	0.75g	7	+	++	+	+	-	-	-
8	45	M.	5.25	0.75g	7	+	+	+	+	-	-	-
9	24	F.	7.00	1.00g	7	+	++	+	-	-	-	-
10	53	F.	4.76	0.68g	7	+	+	+	-	(2) <sup>1</sup>	-	-
11	30	F.	4.69	0.67g	7	+	++	+	+	(2) <sup>1</sup>	(1) <sup>1</sup>	-
12	41	F.	4.69	0.67g	7	+	+	+	+	-	-	-
13	42	M.	5.28	0.88g	6	+	+	-	-	(2) <sup>1</sup>	-	-
14	39	F.	4.32	0.72g	6	+	-	+	+	(1) <sup>1</sup>	-	-
15	26	F.	4.32	0.72g	6	++	++	++	+	-	-	-
16	49	F.	4.20	0.70g	6	+	+	+	+	-	-	-
17	36	F.	4.50	0.75g	6	+	+	++	+	-	-	(1) <sup>1</sup>
18	32	F.	3.65	0.73g	5	++	++	++	+	-	-	-
19	34	F.	4.30	0.86g	5	+	+	-	-	-	-	(1) <sup>1</sup>

+ = EPG 1-9; ++ = EPG 10-49; +++ = EPG 50-99.

( ) = No. of degenerated eggs; <sup>1</sup> living eggs were not found.

TABLE 3

Number of patients with given side effects during treatment with CIBA 32644-Ba

Side effects	0	1	Days after the first day of treatment									
			2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Headache		11	9	14	12	11	9	9	6	1	1	
Nausea			4	3	4	3	1					
Vomiting		1		2	1		2					
Fatigue		4	4	6	6	7	11	10	9	5	2	
Heavy feeling in the stomach			2		1	1		1	1	1		
Anorexia			3	8	8	7	7	7	3	2		
Loose stools					1							
Urticaria									2	2	2	
Number of persons complaining	0	11	11	16	16	16	16	14	9	5	2	0
Number examined	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19

主な症状は頭痛、倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐、胃重であった (Table 3)。また治療終了後第2日目に全身にじん麻疹状発疹の現われた例を2名に認め、この発疹は赤い丘疹型をなしかゆみはなく、3日後には消失した。この発疹が薬の影響によるものであるか否かは不明である。

上述の症状は、発疹を除いて、投薬量に比例して増加するようである。嘔吐、悪心、食欲不振のため臥床した例は2名のみであったが、他の対象者も投薬開始後第5～7日目にはかなり疲労したようであった。しかしこれらの症状は治療終了後短期間でおさまり、終了後第3～4日目には全ての対象者が正常にもどった。治療開始から終了まで何ら症状を示さない例も2例あった。

#### c) 肝機能

肝機能検査としてTP (total protein), A/G比, TT T (thymol turbidity test), ZST (Kunkel's test), T.Ch (total Cholesterol), GOT (glutamic oxalacetic transaminase), GPT (glutamic pyruvic transaminase) が行われた。

治療開始前にTP値で正常値より高い値を示した者が2名 (9.0g/ml以上), 低い値を示した者5名 (6.08g/ml以下) に認められた。治療終了直後には開始前に低い値を示した者5名中2名はまだ正常にもどらなかったが、残りの全員は正常にもどった。更に投薬終了後2週間目の検査ではTP値は全員正常で、異状な者は認められなかった。

GOT値では異常値を示した者が、治療開始前及び直後に2名認められたが、治療後2週間の検査では全員正常値を示した。

A/G比, TTT, T.Ch, GPT値については、検査の期間中異常値を示した例は皆無であった。

上述の結果から、この薬剤により何ら肝機能障害を引き起こさず、また治療前に異状値を示した対象者が治療後2週間目には正常値に復したことは興味ある事実である。さらにまた、対象者の多くが長期間にわたり日本住血吸虫による感染を受けてきたにもかかわらず、住血吸虫による肝機能障害を受けている者がそれほど多くないことも非常に興味のあることである。

#### d) 体重、血液像及び尿検査

体重、血色素量、赤血球、白血球数の検査を肝機能検査と同時にこなしたが、一部の対象者で、治療開始前と治療終了直後及び2週間目との間で体重のわずかな減少を認め、それ以外は異状な徴候を示す事柄はなかった。

また尿検査でも、投薬中及び終了後24～48時間の間尿が褐色になったが、尿検査での異状は認められなかった。

#### e) 心電図

治療後心電図に認められた主な変化は、T波がわずかに平らになった例が10名に、ST部のわずかな低下が2名 (うち1名は治療前にも同様の変化が認められた) にR波の振幅減少が1名に認められた。T波の異状例10名中6名及びR波異常例は治療後2週間目の検査でもまだ完全に正常にもどっていなかった。

また、血圧については検査の期間中何ら異常は認められなかった。

### 考 察

本試験で、CIBA 32644-Ea 15mg/kgを7日間連続投与を受けた者は12名で、残りの7名は嘔吐のため7日間連続投与を受けられず、うち5名は6日間、2名は5日間の投与を受けたにとどまった。

いずれの場合にも投薬量とは無関係に治療終了後第21～35日目には糞便中に正常卵を認めることができなかった。

しかし、このことから日本住血吸虫に対する本薬剤の効果を言及することは、治療後どの位の期間後検査が必要であるかがまだ明らかにされていないので、困難のように思われる。

副作用については、頭痛、倦怠、食欲不振、悪心、嘔吐が19名中17名 (89.4%) に認められた。これらの副作用の多くは嘔吐のため臥床した2名を除いて、それほどはげしいものではなかった。本試験の対象者の中で、以前にアンチモン剤で治療を受けたことのある者は、本薬剤による副作用の方がずっと楽であるといっていた。しかし、それでもこの薬剤を与した際の副作用については十分な注意を払う必要がある。特にじん麻疹状発疹が投薬完了後2～3日の間に2名の対象者の全身にあらわれたことは、この症状が薬剤によるものであるか否かについて更に追求の要がある。

心電図における変化が治療直後の調査で10名に認められた。そのうち3名は1週間後には正常にもどったが、残りの7名については、2週間後の検査でもまだ変化が記録された。しかし、この変化と症状との間に関連があるとは考えられない。

以上の結果から、治療後の検査を充分長く行なっていないが、現在のところではこの薬剤は他の日本住血吸虫治療薬によって得られた結果を比較して秀れているといえる。筆者らは5～7日間連続経口投与で治療が完了するということは、一つの大きな利点であると思える。

### 要 約 及 び 結 論

山梨県敷島町の日本住血吸虫病患者19名にニトロチアゾール誘導体 (CIBA32644-Ba) を経口投与し、日本住血吸虫病の集団治療を行なった。投薬量は15mg/kgで、

12名には7日間、5名には6日間、2名には5日間連続投与した。治療開始後5週間目迄の糞便検査の結果は、全ての対象者で顕著な好結果が示され、治療開始後第21～35日目での糞便検査では生きたミラシジウムを内蔵している卵はいずれの場合にも検出されず、若干の場合に変性卵が検出されたにすぎなかった。また孵化法によるミラシジウムの検出も皆無であった。後検査は現在もまだ継続実施中である。

また、この薬による副作用を特に注意深く調査したが従来のアンチモン剤によっておこるような重い症状は認められなかった。

臨床検査の結果でも、心電図に若干の変化が認められ

た以外には、特に病理学上の所見は認められなかった。

まだ、後検査が完了はしていないが、この薬剤を更に発展させることにより、日本住血吸虫病の治療に大きな進歩が期待され得るものと考えられる。

〔記〕 本論文は次に記載する論文の日本語訳である。

M. Yokogawa, M. Tsuji, K. Araki, T. Iijima, Y. Ito, T. Sasaki & M. Tsuji(1996): Preriminary report of clinical observations on the treatment of *Schistosoma japonicum* with the nitrothiazole derivative CIBA 32644-Ba. Acta Tropica, Symposium de Lisbonne, 2 au 4 Juin 1965.

## 5 Thiabendazole (MK-360) の駆虫効果に関する研究 (3) 錠剤及び pamoate 錠の効果の比較

石 崎 達

国立予防衛生研究所寄生虫部

飯 島 利 彦

伊 藤 洋 一

私達はすでに2回にわたり Thiabendazole 人体寄生虫に対する効果を発表して(石崎ら, 1963, 1965), その結果蛔虫, 鉤虫, 鞭虫などに程度の差はあるが, 有効であることがわかってきた。

これは海外の研究者 FRANZ (1963), HUNG *et al.* (1963) PAPASARATHORN (1964) などの所見でも同一である。そこで今回は Merck Sharp & Dohme社より提供された chewable tablet (口内でとけ易い錠剤) 及び腸から人体内への吸収をさまたげるために工夫された P-pamoate錠 (同じく chewable tablet) を入手したので, その駆虫効果及び副作用発現状況を比較して検討した結果を発表する。

### 対象及び研究方法

対象:

昭和40年1月及4月の2回にわたり, 山梨県南部山間住民に厚層塗抹法 (60～70mg) 及び飽和食塩水浮遊法を用いて検便し, 各種腸管寄生虫 (回虫, 鉤虫, 鞭虫, 東洋毛様線虫) 保有者202名 (大部分が2種以上の混合感染であった) を発見し, これらに chewable tablet 及び pamoate tablet を投与した。対象の性別年齢構成は主として20才～60才の青壮年に小中学校生徒を加えたもので男女略同数である。

投薬方法:

Thiabendazole chewable tablet (1錠中 Thiaben-

dazole 250mg 又は 500mg含有) 及び pamoate chewable tablet (1錠中 Thiadendazole として250mg 又は 500mg含有) をすくなくとも食後2時間以上たつた空腹時に服薬させ, 服薬期間中は酒, 油物, てんぷら等を禁じ労働も休めた。

投薬方法及び投薬量は次のとおりである。即ち体重計により個人体重を測定し, 体重相当の投与量を換算し, 1) 25mg/kg, 朝1回投与群, 2) 25mg/kg 朝夕2回投与群 (計50mg/kg), 3) 25mg/kg 朝夕2回2日間連続投与群 (計100mg/kg) に分けて実施した。下剤は一切使用しなかった。

効果判定法:

投薬後14日及び21日に採便し, 厚層塗抹法及び飽和塩浮遊法で虫卵除転率をしらべた。又 Stoll 氏法により E.P.G を算定し, 駆虫前後の虫卵減少率をしらべた。副作用は第1回目は公会堂や役場における集団服薬なので著者等が問診時に対症処置を行って確認し第2回以後服薬は予め用意した質問表を与えてあとから記入のさせ, これを集計した。

### 研究成績並に考按

#### 1. 対象の感染濃度別分布

駆虫薬の検討には対象の感染濃度が問題になるので E.P.G. によってその分布をしらべると第1表の如くである。投薬区分別, 虫種別に記載した。

投薬区分別に各虫種とも若干の差異をみとめるが, す