

7. 日本住血吸虫病の治療に関する研究

Astiban (Antimony dimercaptosuccinate, sodium salt)

による治療について

大 田 秀 浄

日本住血吸虫(以下日住と省略)病の治療には、長時日を要し、且つ副作用のある Stibnal が使用されているが農民を主とする本病には、長時日、且つ副作用の点から短期間で副作用のない治療剤の出現が望まれている。

さきに余は、E. A. H. Friedheim により創製された TWsb (Antimony dimercaptosuccinate, potassium salt) による日住病に対する短期治療実験を報告したが、今回米国ロツシユ株式会社より、S. haematobium, S. mansoni に短期間、且つ副作用少く、治療効果のある Astiban (Antimony dimercaptosuccinate, sodium salt) の提供を受けたので、日住病の動物、人体治療効果について実験したので報告する。

溶液として、動物治療実験は、家兎に 1 回量 10, 20, 30 mg/kg を筋注した 5 日療法と、1 回量 5, 10, 15mg/kg を静注、又は筋注した 10 日療法を実施した。検便は MI FC 変法による集卵法により、治療後は 5 日隔に実施した。人体治療実験は、本所外来患者に 1 回量 5.2~8.5mg/kg を筋注 4~6 日療法と、1 回量 3.6~4.9mg/kg を静注又は筋注 7~10 日療法を実施した。検便は同様の集卵法にて、治療中は毎日、治療後 1, 2, 3 週間、1, 2, 3 カ月後に実施した。

実 験 成 績

動物治療実験の成績は 1 表の如く、5 日療法群は 1 回量 20mg/kg 以上は治療効果を認めた。10 日療法群は 1 回量 10mg/kg にて効果のあるものもあるが、余り期待出来ない。1 回量 15mg/kg にては効果を認めた。

実 験 方 法

Astiban は 1 vial 2g 入を滅菌蒸留水 20cc に溶解し、10%

1 表 Astiban による家兎治療実験

家兎 No	体 重 kg				セルカリ ア感染数 /kg	治療方法及び薬用量			治療後 排卵停 止日数	転帰	治療後剖 検までの 日数	虫体		
	感染時	治前	治后	剖検時		日数	静筋注	1 回 mg/kg					全量 mg/kg	全量 mg
156	3.0	3.0	3.0		50	5	連日筋注	10	50	150	+			
145	3.6	3.4	3.4	2.5	50	5	連日筋注	20	100	340	5日	剖検	103	♂6
146	3.2	3.2	3.2	2.0	50	5	連日筋注	20	100	320	15日	斃死	139	♂15 ♀1
147	3.2	2.8	2.8	2.2	50	5	連日筋注	30	150	400	10日	剖検	103	(-)
148	3.6	3.5	3.4	2.6	50	5	連日筋注	30	150	519	5日	剖検	164	(-)
149	2.9	2.8		2.4	50		対 象				+	剖検	170	抱合虫 体 55 ♂7
151	3.2	2.7	2.7		50	10	連日静注	5	50	135	60日+			
153	2.1	2.7	2.8		50	10	連日筋注	5	50	139.5	60日+			
154	2.2	2.2	2.0		50	10	連日静注	10	100	213	60日+			
155	2.4	2.8	2.7		50	10	連日筋注	10	100	285	60日+			
144	3.0	2.8	2.8		50	10	連日筋注	10	100	280	10日	剖検	139	♂6
158	3.0	3.1	3.1		50	10	連日静注	15	150	465	10日			
160	2.3	2.5			50		対 象				+			

2表 Astibanによる治療方法

症例	氏名	年齢	姓	体重 (kg)	治療間隔	筋注 静注	各回注射量 (g)										回数	全量 (g)	全量 mg/kg	1回 mg/kg		
							1×	2×	3×	4×	5×	6×	7×	8×	9×	10×						
1	田	13	♂	36.5	連日	筋	0.15	0.2	0.25	0.3	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	5	1.2	33	6.6
2	古	13	♂	41.5	〃	〃	0.15	0.2	0.25	0.3	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	5	1.2	29	5.8
3	猪	32	♀	44.6	〃	〃	0.3	0.4	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	4	1.5	34	8.5
4	小○切	11	♂	32.0	4×連日 5~6×隔日	〃	0.15	0.25	0.2	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	6	1.2	38	6.3
5	高	35	♀	57.0	隔日	〃	0.4	0.3	〃	〃	0.2	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	5	1.5	26	5.2
6	山	54	♀	38.0	〃	〃	0.15	0.2	〃	〃	〃	〃	〃	〃	0.15	〃	〃	〃	7	1.3	34	4.9
7	上	41	♀	49.5	〃	〃	0.1	0.15	0.2	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	8	1.45	29	3.6
8	塩	42	♀	46.0	〃	〃	0.2	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	9	1.75	38	4.2
9	○田	33	♀	42.5	〃	〃	0.15	0.2	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	7	1.55	36	4.5
10	内	44	♀	48.5	〃	〃	0.1	0.2	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	9	1.7	35	3.9
11	柳	48	♀	44.5	〃	静	0.2	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	10	2.0	44	4.4
12	○本	41	♀	41.0	〃	〃	0.2	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	10	2.0	48	4.8
13	山	44	♂	51.5	〃	筋	0.2	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	10	2.0	39	3.9
14	山	44	♀	45.0	〃	静	0.2	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	10	2.0	44	4.4
15	○本	55	♀	41.0	連日 (再治療)	〃	0.2	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	10	2.0	49	4.9
16	○沢	14	♂	41.5	〃 (再治療)	〃	0.17	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	10	2.0	41	4.1

人体治療実験成績は16例に2表の如き要領で実施した。症例1~5例は1回量5.2~8.5mg/kg 4~6日療法を実施したが、副作用が強度であるので、他の11例は1回量3.6~4.9mg/kg 10日療法を実施した。しかし症例6~10例の5例は副作用のため、7~9日療法で中止した。

人体治療実験にて16例中2例は再治療者であるので、14例中日住病の既往者は7例。自他覚的所見は自覚症状を訴えるもの9例。肝肥大は8例(稍硬5例,硬3例),脾腫2例,(季肋下1例,2横指1例)。特に血色素量,赤血球数の減少せるものはなく,白血球数もほぼ正常,症例14の急性症は10500であった。好酸球数は6%以上増多は8例(1例は鉤虫混合寄生)であり,肝機能はB.S.P.,グロース反応,ルゴール反応,硫酸亜鉛試験,CCFRにて軽度の障害を認めるものはあつたが,治療後1週間に再検査し,特に増強したものは1名も認められなかつた。

副作用は3,4表の如くであつた。4~6日療法は5例の全例に嘔気,嘔吐を認め,症例2は尋麻疹様発疹ありてベナカルB₅cc静注により,軽快したが腹痛は3日間継続した。症例3は嘔吐強く,終了後にチオクタン100mgを静注したが,腹痛は6日間,食不振は1カ月間継続した。症例4は3回目よりチオクタン50mg宛を混注し,当日は副作用なく,4~6回までチオクタン50mg宛を混注し,嘔吐はなく,食不振,下痢があつた程度であ

る。症例5は初回より副作用強く,2回目はチオクタン100mgを混注し,前回より症状は軽減し,3~5回までチオクタン100mg宛を混注したが,嘔気,嘔吐を訴え,終了後嘔気,食不振,全身倦怠が4日間継続した。

10日療法も8例に嘔気,あるいは嘔吐を認め,症例6は4回目に嘔気,嘔吐あり,5回目よりチオクタン100mg宛を併用し,嘔気,嘔吐は軽減したが7回にて中止した。終了後食不振が7日間継続した。症例7も4回目に嘔気があつたが,5回目よりチオクタン50mg宛を併用し,嘔気は消失したが8回にて中止した。症例8は6回目よりチオクタン100mg宛を併用継続したが,9回目よりチオクタン50mgに減量し,嘔吐再び出現し,嘔気は終了後2日間継続したが,9回目よりチオクタン50mgに減量し,嘔吐再び出現し,嘔気は終了後2日間継続した。又食不振は6日間継続した。症例9は8回目の関節痛に対し,ケナコルト錠1錠を服薬せしめ発現しなかつたが,翌日関節痛を訴えた。8回にて嘔気,嘔吐等の副作用のため中止した。症例10は尋麻疹様発疹があり,次回よりベナカルB₅cc宛を静注し,2~5回の注射により発疹があつたが次第に少くなり,6回目より出現しなかつた。9回目に嘔吐ありて中止した。症例11は初回より食不振,嘔気,嘔吐があつたので,2回目よりチオクタン50mg宛を混注し,特別な副作用もなく10回終了した。

4 表 Astibanの副作用

注回 症例	1、X	2 X	3 X	4 X	5 X	6 X	7 X	8 X	9 X	10 X	
9	—	—	—	—	—	—	肩膝関節痛(±) 嘔気(+) → 1日 食不振(+) 嘔吐1×(+) 関節痛(+) 頭重(+) → 2日間 食不振	—	—	—	
10	尋麻疹様発疹(+) 食不振(+) → 1日 食不振(+) 嘔吐3×(+) 関節痛(+) → 2日間 食不振	頭重(+) → 1日 食不振(+) 嘔吐3×(+) 関節痛(+) → 2日間 食不振	下肢倦怠(+) → 1日 食不振(+) 嘔吐3×(+) 関節痛(+) → 2日間 食不振	膝関節痛(+) → 1日 食不振(+) 嘔吐3×(+) 関節痛(+) → 2日間 食不振	—	—	—	—	—	—	—
11	食不振(+) → 1日 嘔吐(+) → 1日 嘔吐1×(+) → 1日 食不振(+) → 1日 嘔吐3×(+) → 1日 関節痛(+) → 1日 頭重(+) → 1日	食不振(+) → 1日 嘔吐(+) → 1日 嘔吐1×(+) → 1日 食不振(+) → 1日 嘔吐3×(+) → 1日 関節痛(+) → 1日 頭重(+) → 1日	食不振(+) → 1日 嘔吐(+) → 1日 嘔吐1×(+) → 1日 食不振(+) → 1日 嘔吐3×(+) → 1日 関節痛(+) → 1日 頭重(+) → 1日	食不振(+) → 1日 嘔吐(+) → 1日 嘔吐1×(+) → 1日 食不振(+) → 1日 嘔吐3×(+) → 1日 関節痛(+) → 1日 頭重(+) → 1日	—	—	—	—	—	—	—
12	食不振(+) → 1日 嘔吐(+) → 1日 嘔吐1×(+) → 1日 食不振(+) → 1日 嘔吐3×(+) → 1日 関節痛(+) → 1日 頭重(+) → 1日	食不振(+) → 1日 嘔吐(+) → 1日 嘔吐1×(+) → 1日 食不振(+) → 1日 嘔吐3×(+) → 1日 関節痛(+) → 1日 頭重(+) → 1日	食不振(+) → 1日 嘔吐(+) → 1日 嘔吐1×(+) → 1日 食不振(+) → 1日 嘔吐3×(+) → 1日 関節痛(+) → 1日 頭重(+) → 1日	食不振(+) → 1日 嘔吐(+) → 1日 嘔吐1×(+) → 1日 食不振(+) → 1日 嘔吐3×(+) → 1日 関節痛(+) → 1日 頭重(+) → 1日	—	—	—	—	—	—	—
13	—	—	食不振(±)	—	—	—	食不振(±) 嘔気(+) → 1日 食不振(+) → 1日 嘔吐3×(+) → 1日 関節痛(+) → 1日 頭重(+) → 1日	—	—	—	
14	—	—	—	—	—	—	悪感(+) → 1日 発熱(+) → 1日 食不振(+) → 1日 嘔気(+) → 1日 嘔吐4×(+) → 1日	—	—	—	
15	嘔気(±)	—	—	嘔気(±)	—	—	—	—	—	—	
16	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

(注) ……は注射終了を示す。

症例12も初回より食不振、嘔気があつたので、2回目よりチオクタン50mg宛を混注し、7回目より食不振、嘔気等があつたが、特に増強せず10回終了した。症例13は特に他の薬剤を使用せず、本剤単独にて食不振、筋肉痛、腰痛が軽度にあつたのみで10回を終了した。症例14は治療6日前より発熱(36.5~40.8°C)続き、急性日住症の症状ありて、初回にはチオクタン25mg、2回目よりチオクタン50mg宛を混注し、次第に下熱し平熱となつたが7回の注射により悪感、発熱(39.6°C)があつた。又8回目は発熱(38°C)、次回より平熱となり10回終了した。症例15は症例6が不完全治療であつたため、再治療し、7回目に嘔気、嘔吐があつたので、8回目よりチオクタン50mgを混注し、8、9回は食不振、嘔気のみであつたが、10回目に再び嘔吐があり、終了後2日間食不振が継続した。症例16も症例1が不完全治療であつたため、再治療し、他の薬剤を使用せず副作用は全くなかつた。本例は全量41mg/kgであつた。

以上の如く嘔気、嘔吐が発現してから、次回の注射時にチオクタン50~100mgを併用することにより嘔気、嘔吐は軽減された。

検便成績は5表の如くであり、症例1~5の5~6日療法は2例に3カ月后虫卵陽性であり、症例4は注射3、4回目に多数の虫卵を排卵したが3カ月后虫卵陰性であつた。症例6~10の7~9日療法は症例6の7日療法のみ

が2カ月后より虫卵陽性であつたが、他の4例は3カ月后虫卵陰性であつた。症例11~16の10日療法は全例3カ月后虫卵陰性であつた。

考 按

さきに大田はTWsb (Antimony diercaptosuccinate, potassium salt) の日住病の家兎治療実験により、1回量20mg/kg、全量100mg/kg 5日療法にて殺虫効果を認めた。又人体治療実験により、4例に1日量6~8.7mg/kg、全量30~53mg/kg、5~7日療法にて3週間后全例虫卵陰転したが副作用が強度であつた。その後更に1回量7~8.7mg/kg、全量21~35mg/kg、3~4日療法は3日療法にて2例中1例、4日療法は5例中2例が3カ月后虫卵陰転したが、副作用が強度であつたことを報告した。今回Astibanによる家兎治療実験では、1回量20mg/kg以上5日療法は殺虫効果を認め、1回量15mg/kg10日療法にて殺虫効果が認められた。

人体治療実験は外来患者に16例の内5例は1回量5.2~8.5mg/kg、全量26~38mg/kg、4~6日療法にて3カ月后2例に虫卵陽性であり、副作用は強度であつたので、11例に1回量を減量し、10日療法を実施したが、11例中5例は1回量3.6~4.5mg/kg、全量29~38mg/kg、7~9日療法にて副作用の為に中止したが、他の6例は1回量3.9~4.9mg/kg、全量39~49mg/kg、10日療法を実施

5 表 Astibanの治療による糞便中の日本住血吸虫卵

症例	治療前	注 射 中										終 了 後							
		1 ×	2 ×	3 ×	4 ×	5 ×	6 ×	7 ×	8 ×	9 ×	10 ×	1 w	2 w	3 w	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月		
1	住 ₁	/	(-)	(-)	(-)	(-)	∴	(-)					(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	住 ₁	
2	住 ₁	/	/	住 ₁	/	/	∴	住 ₁					住 ₂	(変性)	(-)	(-)	(-)	(-)	住 ₃
3	住 ₁	/	住 ₁	住 ₁	住 ₁	∴	(-)	/					(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
4	住 ₄	/	/	住 ₄₇₆	住 ₅₉	住 ₂	/	∴					(-)	/	/	(-)	(-)	(-)	
5	住 ₃	/	住 ₁	(-)	/	住 ₂	∴	/					(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
6	住 ₂	/	住 ₁	(-)	住 ₁	(-)	(-)	(-)	∴				(-)	(-)	(-)	(-)	住 ₁	住 ₁	
7	住 ₁	/	住 ₁	住 ₁	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	∴			(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
8	住 ₂	/	住 ₂	/	(-)	住 ₁	(-)	(-)	(-)	/	∴		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
9	住 ₁	/	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	∴			(-)	/	/	(-)	(-)	(-)	
10	住 ₁	/	住 ₁₇	住 ₂	住 ₄	(-)	住 ₁₅	住 ₈	住 ₅	(-)	∴	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
11	住 ₁	/	/	/	住 ₁	/	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	∴	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
12	住 ₁	/	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	∴	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
13	住 ₁	/	住 ₁	(-)	(-)	(-)	(-)	/	(-)	/	(-)	∴	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
14	住 ₁	/	(-)	(-)	(-)	(-)	/	(-)	/	/	(-)	∴	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
15	住 ₁	/	住 ₄	/	住 ₄	/	住 ₁	/	住 ₁	(-)	住 ₁	∴	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
16	住 ₁	/	/	/	/	/	(-)	/	/	/	(-)	∴	/	/	(-)	(-)	(-)	(-)	

(注) 住の数字は糞便約1g中の虫卵数。……は注射終了を示す。

し、チオクタン等の他薬剤を使用したためもあり、やや副作用は軽減した。且つ10日療法の内、副作用のため7日にて中止した1例のみ2カ月后より虫卵陽性であつたのみで、他の10例は3カ月后まで全例虫卵陰性であつた。

以上の実験により4~5日療法より、1回量を4 mg/kg前後とし、10日療法の方がやや副作用は軽減し、5日以后におこる傾向があるので、チオクト酸等の肝庇護剤を使用し、副作用を軽減しながら実施した方が良いと思はれる。

S. mansoni, *S. haematobium* に対しては25~35kgは4~5日間療法、1回量0.3g, 36~50kgは4~5日療法、1回量0.4g, 50kg以上は3日療法、1回量0.5gとしているが、余の日住病の治療実験では、1回量が多過ぎ、副作用が強度であるので、減量し、治療期間を少し延長した方が、副作用、治療効果の点からも好結果を得ると考える。

結 語

1. Astiban (Antimony dimercaptosuccinate, sodium salt) により日本住血吸虫病の家兎、及び人体治療実験を実施した。

2. 動物治療実験にては、本剤1回量20mg/kg, 全量100mg/kgの5日療法、又1回量15mg/kg, 全量150mg/kgの10日療法にて治療効果を認めた。

3. 人体治療実験は、5例に1回量5.2~8.5mg/kg, 全量26~38mg/kgの筋注、4~6日量療法と、11例に1回量36~49mg/kg全量29~49mg/kg, 7~10日療法の静注、又は筋注を実施した。

4. 副作用は4~6日療法の5例に嘔気、嘔吐あり、その他食欲不振、腹痛、頭痛、頭重、倦怠感、下痢、発疹、熱感等を認めた。10日療法の11例は8例に嘔気、あるいは嘔吐あり、その他10例に食欲不振、腹痛、頭痛、頭重、倦怠感、下痢、発疹、熱感、関節痛等を認め、11例中5例は副作用のため7~9日療法にて中止した。

5. 治療後の検便は、4~6日療法の5例は、2例に3カ

月后虫卵陽性、7~9日療法の5例は、1例に2カ月后より虫卵陽性、10日療法の6例は、全例3カ月后虫卵陰性であつた。

6. チオクト酸100mgの併用は嘔気、嘔吐に対し、一時的に効果を認める。

7. Astibanによる人体の日本住血吸虫病治療に41.0~51.5kgに全量39~49mg/kgの10日療法で、副作用は認めるが治療効果がある。

稿を終るに当り、Astibanを提供された、米国、日本ロツシユ株式会社に感謝する。

本論文の要旨は第30回日本寄生虫学会総会にて発表した。

主 要 文 献

1. Friedheim, E. A. H. etc. (1954): Treatment of schistosomiasis mansoni with antimony-a, a-dimercapto-potassium succinate (TWSb). *Am. J. of Trop. and Hyg.*, 3 (4), 714~727.

2. 大田秀浄 (1959): 日本住血吸虫症の治療に関する研究, Antimony-a, a-dimercapto-potassium succinate (TWSb) による治療実験, 山梨県医学研究所報, 2号, 65~67.

3. 大田秀浄 (1960): 日本住血吸虫症の治療に関する研究, Triostam, TWSbによる治療実験統報, 山梨県衛生研究所報, 3号, 50~55.

4. F. Hoffmann-LA Roche & Co. (1960): Review of antimony preparation TWSb (Astiban) in the treatment of schistosomiasis, personal communication, 1~12.

5. F. Hoffmann-LA Roche & Co. (1960): Data sheet on Astiban, Antimony preparation TWSb/6=Ro4-1544/6 drug for treatment of schistosomiasis. Personal communication. 1~8.

8. 日本住血吸虫症の治療に関する研究

Astiban (Antimony dimercaptosuccinate, sodium salt) による集団治療について

大 田 秀 浄

日本住血吸虫 (以下日住と省略) 病の治療には、長時間を要し、且つ副作用のあるStibnal (Trivalent sod. antimonyl tartarate) が使用されているが、農民を主

とする本病には、長時日、且つ副作用の点から、短期間で副作用ない治療剤の出現が望まれている。

さきに、余はE. A. H. Friedheimにより創製された