

15mg/kgを21日間連続投与し、特記すべき副作用なく、一時便の性状は回復したが、再び粘血軟便が続き、投薬中多少虫卵数の増減はみられたが、剖検時まで排卵は続き、抱合虫体を認めた。30mg/kgを21日間連続投与し、便の性状は一時有形便となつたが、再び粘血便となり、服薬中3回にわたり嘔吐あり、食慾不振が続き斃死した。排卵数の減少は認めしたが、抱合虫体を認め、多少治療効果がある傾向は認めしたが完全殺虫に至らなかつた。45mg/kgを21日間連続投与し、嘔吐、食不振強く治療後斃死し、排卵数は多少減少を認めしたが、抱合虫体を認めた。S. mansoniの猿実験の倍量60mg/kgを3回に分服、21日間投与は、分服せしめた関係で45mg/kg投与例より嘔吐回数は少いが食不振があり、虫卵数も減少はしたが、完全殺虫に至らなかつた。

これら4例の実験犬により、15~60mg/kgを21日間投与により、排卵数の上からはやや減少を認めしたが、完全殺虫に至らなかつたことは、副作用の点から考察しても、S. japonicumには効果がないものと考えられる。

1960年小宮らは2-amino-d-glucose (Glucosamin)によりS. japonicumに治療実験を試み、全く効果ないことを報告しているが、S. mansoni, S. haematobiumに対してはほとんど副作用なく、高い治療効果を認めたことをLoughlinらは発表している。今回、余が使用したWin13820もS. mansoni, S. haematobiumに効果があつてS. japonicumに効果のないことは、本虫が他のSchistosoma属に比し、薬剤に対する抵抗性が強いのではないかと思考される。

10. 2, 3-Bisdehydroemetine (Ro 1-9334) による 日本住血吸虫病治療試験

小宮 義孝* 佐々木 孝** 飯島 利彦

序 論

日本住血吸虫病の治療を行うに当つて、現在用いられている治療剤は3価乃至5価のSb剤で、これ以外の薬剤では、それらが schistosomiasis haematobia あるいはs. mansoni等に対して効果が認められるといわれるものであつても本虫症に対して全く効果の認められないものがほとんどである。然しながらこのうちでEmetineは川村ら(1924)により本虫症に対し相当の治療効果をあらわすことが認められ、山梨県等において一時これが用いられたことがあつたが、その毒性が極めて強く相当

結 語

1. Win 13820(1-2-Ethyl-2-(2-hydroxy-2-methyl)propylamino ethylamino-4-methylthioxanthone hydrochloride)により日本住血吸虫病に対する治療実験を動物実験により試みた。

2. 動物実験は犬4例において15mg, 30mg, 45mg, 60mg/kgを21日間連続投与し、虫卵の陰転は認められず、30mg/kg以上になると食慾不振、嘔吐等の副作用を認めた。

3. Win 13820は日本住血吸虫に対して治果は認められない。

参 考 文 献

1. Winthrop Products Inc.(1959): A laboratory summary of the chemical, chemotherapeutic and pharmacological properties of Win 3637 and Win 13,820 new schistosomacides, Rept., 1~11.
2. 佐々木孝ら(1952): Nilodin(1-diethyl-amino-4-methylthioxanthone hydrochloride)の日本住血吸虫における効果試験, 日寄記, 21, 84~85.
3. 小宮義孝ら(1960): 2-amino-d-glucose (Glucosamine)による日本住血吸虫症治療試験, 寄生虫学雑誌, 9(2), 187~189.
4. Loughlin, E. H., William, C. G., & Mallin, G.(1958~1959): Glucosamine treatment of Schistosoma mansoni, Rept., New York, Med., Coll., 117~120.

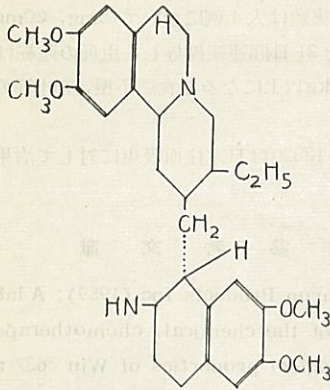
の弊害を伴つたため間もなく廃止されている(山梨県(1953)). Emetineの毒性を抑制した2, 3-Bisdehydroemetineはs. mansoniの治療効果が顕著であることがRoche社の研究室(1959)に依り報ぜられたので、筆者らはこれが日本住血吸虫病に対する効果の有無を犬によつて試みた。

* 国立予防衛生研究所寄生虫部

** 山梨県小笠原保健所

第1図 Ro 1-9334の構造式

2.3 Bisdehydroemetine Hydrochloride



方 法

本治療試験に用いた治療剤はRoche社の提供にかかる2, 3-Bisdehydroemetine (以下Ro 1-9334)であるが、本来本剤は赤痢アミーバの治療剤として製産されたものである。その構造式は第1図に示すごとくである。

実験に用いた犬は10頭で、このうちの日本住血吸虫感染犬はすべて人工感染を行つたものである。投与量は2 mg/kg (body weight: 以下同じ)及び1mg/kgで、いづれも10回投与をもつて1クールとした。2 mg/kg投与の場合は1例を除き非感染犬を用い、1 mg/kg投与の場合はすべて感染犬を用いた。

治療効果の判定に当つては、投与期間中及び投与終了

後第1ヶ月に至る間一定間隔をもつてMIFC法による糞便中の虫卵検査を行うと共に、最終的には孵化法をもつてmiracidiumの孵化状況を検した。又実験中に死亡したものについては剖検を行い宿主虫体数及び虫体の変化等の状況を検した。

成 績

Ro 1-9334の犬に対する2mg/kg投与の成績は第1表に示すごとくである。この場合において、第1例は感染犬を用いて之を行つたが、第3日に斃死した。これにより本剤はかなり毒性が強いことが看取されたので第2~5例は非感染犬を用い毒性を検したところ、これらは何れも10日以内の投与で斃死した。このうち最も早く死亡したのは第2例の2日間投与の場合であり、最長は第3例の10日間投与の場合であつた。この間において薬剤の副作用と認められたのは、5例のごとくが嘔吐を催し相当著しい食思不振を来たしたことであつた。

1mg/kg投与の成績は第2表及び第3表に示すごとくであるが、この場合最初に投与した5例のうち2頭は斃死し3頭が残存したので、これらについては約40日後に再び同量の投与を行つたところ又1例が斃死した。1mg/kg投与の場合においては、前述のごとく投与期間中及び投与終了後1ヶ月に亘りMIFC法に依る虫卵検査を行つたが、これは例外なく陽性を示し又投与終了後約1ヶ月後に行つた孵化法検査に依つても多数のmiracidiumの孵化が認められた。斃死した3例については剖検を行つた結果いづれも心及び胆嚢の顕著な拡張が見られた。虫体検索の結果では夫々腸間膜及び肝臓内に相当数の虫体が検出され且つこれらの虫体のあるものは抱合しほとんど薬剤の影響を受けた形跡は認められなかつた。本剤の1mg/kg投与の場合の副作用と目される症状は相当劇しい嘔吐及び食思不振であつた。

第1表 Ro 1-9334 2mg/kg. (Body Weight) 投与による日本住血吸虫治療試験 (犬)

| 番号 | 性別 | 投与開始時の体重 (kg) | Ro 1-9334の投与量 | | | 転帰 | 副作用 |
|----|----|---------------|------------------------|---------------------|--------------------------------|----|------------------|
| | | | 1回投与量 (mg) | 投与日数 | 投与総量 (mg) ()内はkg当り総量 | | |
| 1 | ♂ | 13 | 26 | 3 | 78 (6) | 死亡 | |
| 2 | ♂ | 8 | 16 | 2 | 32 (4) | " | 嘔吐, 食思不振 |
| 3 | ♀ | 3.9 | 7.8 | 10 | 78 (20) | " | 嘔吐劇烈, 食思不振 |
| 4 | ♀ | 4.5 | 9 | 5 | 45 (10) | " | " |
| 5 | ♂ | 7 | 14 } 6 } 12 } 32 | 3 } 1 } 5 } 9 | 42 } 6 } 60 } 108 (15.4) | " | 食思不振, 全身衰弱 嘔吐 |

第2表 Ro 1-9334 1ma/kg. (body weight) 投与による日本住血吸虫病治療試験(犬)(その1)

| 番号 | 性別 | 投与開始時の体重(kg) | Ro 1-9334の投与量 | | 転起 | 後検便成績()は全視野卵(MIFC法) | 副作用 | 剖検所見 | |
|----|----|--------------|---------------|------|----|----------------------|------------|---------------------|-------|
| | | | 1回投与量(mg) | 投与日数 | | | | 投与総量(mg) ()はkg当り総量 | 一般所見 |
| 1 | ♀ | 4.5 | 4.5 | 10 | | + | 嘔吐 食思不振 | 心胆のう 拡張顕著 | |
| 2 | ♀ | 7 | 7 | 10 | 死亡 | | 〃 | | 20 49 |
| 3 | ♀ | 6.5 | 6.5 | 10 | | + | 〃 | 心胆のう 拡張顕著 | |
| 4 | ♀ | 6 | 6 | 8 | 死亡 | | 〃 | | 8 25 |
| 5 | ♀ | 5 | 5 | 10 | | + | 〃 | 心胆のう 拡張顕著 | |

第3表 Ro 1-9334 1mg/kg. (body weight) 療与による日本住血吸虫病治療試験(犬)(その2)

| 番号 | 性別 | 投与開始時の体重(kg) | Ro 1-9334の投与量 | | 転起 | 後検便成績()は全視野卵(MIFC法) | 副作用 | 剖検所見 | |
|----|----|--------------|---------------|------|----|----------------------|------------|---------------------|---------|
| | | | 1回の投与量(mg) | 投与日数 | | | | 投与総量(mg) ()はkg当り総量 | 一般所見 |
| 1 | ♀ | 5.5 | 5.5 | 10 | | + | 嘔吐 食思不振 | | |
| 3 | ♀ | 8 | 8 | 10 | | + | 〃 | | |
| 5 | ♀ | 6.5 | 6.5 | 9 | 死亡 | | 〃 | 心胆のう 拡張顕著 | 133 201 |

考 察

以上の成績に依つて之を按ずるに、本剤は犬において2mg/kg投与の場合には相当強い副作用を伴い且つ大部分のものが短期間に斃死するに至る。de Cossio (1959)は人体に対し2mg/kg投与でほとんど見るべき副作用はないと述べているが、筆者らの試験からは2mg/kgでは人体に対しても相当大きな危険が予想される。殊に第5例においては当初3回投与で劇烈な嘔吐と食思不振と共に全身衰弱を認めたので一旦投与を中止し、その完全回復を待つて再び投与を開始したところ第6日(通算第9日)に斃死した。これはあきらかに本剤の毒性の強いことを示唆している。

1mg/kg投与の場合においても、当初に行つた5例中2例が、次いで3例中1例が斃死した。これらの剖検所見は例外なく心臓及び胆嚢の顕著な拡張が認められ、いわゆるEmetineの毒性の特徴が看取された。これらにより本剤の犬における許容量は1mg/kg以下と推定され、この場合人体の対しても又相当の障害を与るおそれも予想される。一方1mg/kg投与を行つた結果の治療効果に関しては、虫卵検査成績は終始陽性を示し且死亡したものの剖検所見の結果検出された虫体数も各例につき相当多く、これら虫体が薬剤の影響を受けた形跡は全く認められなかつた。即ち日本住血吸虫病に対しては本剤の1mg/kg投与はほとんど効果は期待出来ない。元來日本住血

吸虫はSchistosoma haematobiumあるいはS. mansoni等に対し薬剤に対する抵抗性が強い傾向を示すもののように(佐々木ら(1924)), (小宮ら(1960)), これらを併せ考えるとRo 1-9334は副作用の関係と相まつて日本住血吸虫病の治療剤としては、これに期待し難いものと思考される。

要 約

2. 3-Bishydroemetine (Ro 1-9334) による日本住血吸虫病の治療試験を犬について試みた。
- 2mg/kg投与5例についてはそのことごとくが死亡した。
- 1mg/kg投与では中1回5例中2例が、残余の3頭に対する第2回投与でうち1例が死亡した。
- 1mg/kg投与では虫卵検査成績はすべて陽性を示し、死亡例の剖検結果は殊に腸間膜、肝臓静脈内に相当数の虫体を認めた。
- Ro 1-9334はその許容量内においては、日本住血吸虫病の治療果を期待することは出来ない。

文 献

- 川村麟也他(1924): 日本住血吸虫病治療法に就て, 細菌学雑誌 336, 655-720.
- 山梨県(1953): 山梨県における日本住血吸虫病

(山梨地方病)の概観, 単行版.

3) Roche. (1959): Clinical data sheet on Ro 1-9334, unpublished.

4) de Cossio, A.G. (1959): Electrocardiographic changes under therapy with Ro 1-9334, a synthetic racemic 2-Dehydroemetine, unpublished.

5) 佐々木孝他 (1924): Nilodin (1-diethylamino-4-mehyethioxantone hydrochloride)の日本住血吸虫における効果試験, 寄生虫学雑誌, 21, 84~85 (記).

6) 小宮義孝他 (1960): 2-amino-d-glucose (Gluco-samine) による日本住血吸虫症治療試験, 寄生虫学雑誌, 9 (2), 63~65.

11. ジチアザニン錠 (スミレ錠) による鞭虫駆虫実験

大 田 秀 淨

山梨県下における鞭虫寄生率は, 昭和23年度厚生省の報告によれば29.4%にて, 全国一の寄生率であり. 昭和34年度も, なお, 26.9%である. 他の寄生虫は激減をみているが, 鞭虫のみは取りのこされた状態にある. これも適切な駆虫剤が欠如していたことが重要な要素である. 甲府市内の一部の学校でさえ, 小学校において87.2%, 中学校90.2%の高率寄生を示し, 農村における成人は, ほとんどといつてもよい程, 鞭虫寄生者である.

最近, 腸管内蠕虫の駆虫剤として, Dithiazanine (3-ethyl-2-[5-(3-ethyl-2-benzothiazolinyliidene-1, 3-pentadienyl) benzothiazolium iodide] が注目され, 余はエーザイKK提供の本剤 (Smiray 1錠中成分50mg) を用いて鞭虫駆虫効果について実験したので報告する.

実験対象及び方法

対象は, 甲府市塚原町相川小学校生徒520名を, 昭和35年11月に3枚塗抹法にて集団検便をなし, 鞭虫寄生者372名 (71.5%) を検出した. その内, 4学年60名, 5学年59名の鞭虫寄生者に服薬せしめた.

服薬量及び方法は, 4学年の20名に1日量100mg, 20名に1日量200mg, 20名に1日量300mgを4日間連用せしめ, 5学年の20名に1日量100mg, 19名に1日量200mg, 20名に1日量300mgを5日間連用せしめた.

服薬は, 学校保健室にて, 1齊に1日量を登校後と中食直後の2回に分服投与し, 食事其の他特別な制限は行わなかつた. しかし, 平素身体虚弱なるもの, 頭痛, 腹痛などを訴える生徒は除外した.

副作用については, 翌朝1回目の服薬時に各個人について毎日問診した. 副作用の強度は, 十…勉強にさしつかえない, 廿…勉強にさしつかえた, 卅…治療したとそれぞれ分けて記録した.

駆虫効果判定のための後検便は, 最終服薬日より2週間後にMIFC変法による集卵法によつた.

実験成績

1. 駆虫効果

駆虫成績は1表の如き結果を得た. すなわち, 4日間連用群は100mg, 25.0%, 200mg, 40.0%, 300mg, 20.0%の虫卵陰転率で, 合計28.3% (60名中17名) の虫卵陰転率であつた. 又, 5日間連用群は100mg, 15.0%, 200mg, 36.8%, 300mg, 20.0%の虫卵陰転率で, 合計23.7% (59名中14名) の虫卵陰転率であつた.

1表 駆虫成績

| 学年別 | 服用量 | 服薬日数 | 駆虫者 | 虫卵陰転者 | 虫卵陰転率 |
|------|-------|------|-----|-------|-------|
| 4 学年 | 100mg | 4 日 | 20 | 5 | 25.0 |
| | 200mg | 4 日 | 20 | 8 | 40.0 |
| | 300mg | 4 日 | 20 | 4 | 20.0 |
| 小計 | | | 60 | 17 | 28.3 |
| 5 学年 | 100mg | 5 日 | 20 | 3 | 15.0 |
| | 200mg | 5 日 | 19 | 7 | 36.8 |
| | 300mg | 5 日 | 20 | 4 | 20.0 |
| 小計 | | | 59 | 14 | 23.7 |
| 合計 | | | 119 | 31 | 26.1 |

2. 副作用

副作用の発現状態は, 2・3表の如くであり, 4日間連用群にて, 何らかの副作用を訴えたものは, 100mg群は20名中6名 (30.0%), 200mg群は20名中9名 (45.0%), 300mg群は20名中10名 (50.0%) であり, 合計60名中25名 (41.7%) に副作用を訴えた. 又, 5日間連用群は, 100mg群は20名中6名 (30.0%), 200mg群は19名中11名 (57.9%), 300mg群は20名中5名 (25.0%) であり,