

ピペラヂン (ピペニン錠) の人体内蛔虫の生態に 及ぼす影響並に駆虫実態に就て

楨 殿 順

広島市広島物療専門学校々長, 臨床医学放射線学研究所所長

(昭和 31 年 8 月 25 日 受領)

献 言

周知の如く蛔虫駆除は駆虫剤の作用機序並にそれを適用して起る駆虫の実態を識らなければ目的を完うする事は出来ない。

1953年余がレ線診断を利用して人体内蛔虫の生態を系統的に追求してより薬物適用後の動態を人体内に於て眼のあたり追及する事が可能となつた。本法による各種駆虫剤適用後の蛔虫動態観察から駆虫に必要な基本的な問題は相次いで解決されたのである。茲に於て人口に膾炙される各種駆虫剤の得失を比較検討し、現段階に於てはサントニンと海人草製剤, 就中マクニンとの合剤が理想に近いという結論を得、之が適用法の考按によつて駆虫効果は近時著るしい向上をなしている事は周知の通りである。

然るに蟯虫駆除剤として近時その効果が宣伝されつつあるピペラヂンは又極めて顕著な蛔虫駆除効果を有すると吾が国の権威によつて相次いで報告されるに及び1955年余は直ちにレ線による観察方法によつてピペラヂンの人体内蛔虫に及ぼす影響を追及したのである。

その成績に於て蛔虫の動態は他の薬物適用時と著るしく異り、その作用機序並に駆虫の実態に対して充分説明するに足る所見を得ず、従つて余は駆虫薬効の判定基準を第二静止型の出現率において勘考したのでピペニンは優秀なる駆虫剤ではないと一応中間報告をなし更に再検討を待機したのである。

今や本年度蛔虫寄生期を迎え本問題について充分なる検討を加える機会を得、その観察結果は従来の薬物とは異なる幾多の興味ある知見を与え、従来の優秀なる駆虫薬に優るとも劣らざる成果を認め、更に完全排虫の考按を

Jun Makidono: The effect of piperasin on the physiology of Ascaris lumbricoides in human body and the mechanism of its anthelmintic effect. (Director, Hiroshima physico-therapeutic College, Hiroshima)

期待し得るに至つたので、この動態観察の結果より未だ東西古今の文献に見ざるその作用機序を推定考按し、併せて合理的なる本剤の適用に資せんと茲に之を報告する次第である。

文献並に考察

1949年ピペラヂン (ピペニン) は仏国の Mouriquand によりて蛔虫に対して最初の報告が行われ、従来のそれに比して遙かに優ると報告されたが、更に本剤は C. Fayard 及び G. Mouriquand によつて蛔虫患者に適用され、本剤は蛔虫の駆除に著効のある事実が R. H. R. White, H. W. Brown, M. M. Stermann, C. Swartzwelder, Goodwin, Standen 等によりて実証され、広く学会の注意を喚起するに至つたのである。

余は之等の文献を知るに及んでレ線による人体内蛔虫の生態研究に応用し第十一回日本寄生虫学会西日本支部大会 (1955年11月3日) に於て発表した。その際緒言の如く本剤によりては蛔虫が第二静止型をとらざる事実を報告し、虫体が薬物によつて弱体化されて下降する一般駆虫態勢とは異なる点を指摘し、更に虫体は弱体化によりてのみ下降するものと過信したる余の見解より本剤には今日広く宣伝され居るが如き特効なしと判定したが、他面その投与量等より考察し既にサントニン、海人草剤の優秀製剤のある今日敢て之を推賞するの要なしとして報告したのである。

然るに叙前の如き外国文献に次いで吾が国の権威松林、岩田教授をはじめ相次いで本剤が極めて優秀なる駆虫効果を有する事実を公表されるに及び余の考按を反省検討したのである。

即ち余は薬物投与量に於て或いは投与後の時間的因子に於て先づ再檢の余地を識り、更に若し第二静止型をとる事なく駆虫が行われるものとすれば如何なる姿態に於て行われるかは極めて興味ある問題として新らしい課題であり、本剤の動態観察等はその重要性を更に加えたのである。

近時蛔虫駆除は駆虫薬並に投与方法の研究、環境の改善によつて人体内蛔虫のレ線学的研究には聊か支障を来たす場合も尠くないと言う喜ぶべき現況である。従つて本年の蛔虫寄生期を待機して本研究を企図した事は敘前の通りである。

今回種々の要約を規定してレ線による動態観察に於ては特に慎重を期した事は論を待たない。

齧つて本剤の作用機序については未だ信憑するに足る業績は全くなく、卵検査法を主体とする臨床観察が東西の文献中に本剤の著効を実証しているのみであつて本剤の検討は将来に興味ある多くの課題を擁しているわけである。

ピペラチンによつて排出された虫体観察結果を文献に見れば C. Schwartzwelder は蛔虫は治療後もなお完全に生きていたが、不活潑で衰弱していたと云い、又収縮力を失ひ蠕動によつて排出されると云う。この状態は余もまた自ら経験したところであつて、この事実に基づけば本剤は神経毒の如くでもあり又弱い殺虫毒でもあるのではないかと思われる。近時順天堂大学医学部薬理学教室板東教授の業績はこの作用機序推定に一つの示唆を与えていると云えよう。同氏の研究によれば本剤が特殊な殺虫毒として作用する事を肯定しなければならないと思ふ。

観察に使用したピペラチンは「エイザイ」株式会社の供与による「ピペニン錠」を使用し、経口的投与によつた。

文献に挙げたる諸權威の成績を参照し、毎珪当り60~70珪を一回の投与量と定めた。平均十五錠を投与したが投与後副作用を訴えた者はない。

観察資料並に観察方法に就いて

レントゲン検査法は一般消化器診断の如く早朝空腹時に硫酸バリウム粥 150~200瓦を投与して予め蛔虫の寄生を確認し、詳さにその生態観察を行つてフィルム上にその姿態を撮み、次いでピペニン錠を一回に投与して以後時間的経過を追つてその動態観察をなしその姿を納む。

本観察法の詳細については余の原著「蛔虫のレントゲン診断法について」(広島医学第8巻10号及び「蛔虫駆除の理論と実際」(医学書院)に割愛し度いと思ふ。

観察成績

型の如く早朝空腹時に予め正常寄生姿態を確認したる7症例14虫体についてピペニン毎珪60~70珪を投与し、投与後三十分、一時間、一時間半、二時間の経過を追及

し、その動態観察を試み第一表の示す成績を得た。特に本観察に当りては既に文献考察に述べた如く過去の経験に徴して考按し、虫体は空腸上部(第一部位)寄生虫体のみを選定したが、この上部に於ける蛔虫体はその姿態の観察に便なるのみならず虫体の転移の実態を把握するに極めて便利であつて一石二鳥を狙つたのである。

観察成績は表より明らかなる如くピペニン投与によりて種々の姿態を示し、一時間目14.3%、一時間半に57.1%を、二時間目には71.4%下降転移を示し、明らかに顕著なる駆虫態勢をとる。茲に於て余は第一表について直ちに動態観察を行うに先立ち、駆虫の実態をより明らかにすべく第一観察と第二観察とに分け、第一観察は虫体を中心に観察することとして次の如く便宜上分ち、第三観察はピペニンの間接的影響として腸管に及ぼす影響を観察した。

第一観察(1)姿態観察(2)動態観察(1)に於ては種々の姿態を詳しく追及しその姿態から薬物の作用機序解明のヒントを得んと企て、(2)に於ては表に見る種々の数値を詳細に検討し駆虫の実態をより正確に把握せんと企図した。

(1) 姿態観察に就いて

ピペニン投与後如何なる姿態を示すかを観察するに、投与前正常寄生姿態にありし虫体にて適用後も第一静止型を示して終始何等の影響をうけざるもの、正常運動型を示すもの、異常運動型をとるもの、第二静止型を示すものの四種に区別することが出来る。

後三者は更に腸内容並に腸管の緊張、蠕動の影響をうけて時間の経過に従つて明らかに下降転移する。従つて、

- (a) 無影響(第一静止型)
- (b) 正常運動型
- (c) 異常運動型
- (d) 第二静止型

に区別され更に之に加うるに転移の有無が重大なる観察目標となすのである。以上は姿態を全体として観察したのであるが、一々姿態を詳細に観察すると(b)正常運動型並に(d)第二静止型は従来の観察姿態と同様であつて特に解説を必要とする特別な点はない。

c) 異常運動型は廻旋、廻転、逆転等無秩序な運動をなし、頭部尾部の鑑別困難な姿態を示し、全体としての行動は従来の姿態と相違はないが、従来の運動型と明らかな相違点はその「モーション」である。即ち極めて緩慢にして恰も酔うが如く又疲労せるが如く不活潑であ

第1表 ビベニン適用後の蛔虫の動態に就いて

時	症 例	A	B	C	D	E	F	G	7 症例
		虫数	虫数	虫数	虫数	虫数	虫数	虫数	平均比率
投与 前	第一 静止	3	2	1	2	1	2	3	14虫体
	運動型	3	2	1	2	1	2	3	
三十分	第一 静止	3	1	1	1	1	1	1	64.3%
	運動型	3	1	1	1	1	1	1	14.3
一時間	第一 静止	1	1	1	1	1	1	1	35.7%
	運動型	2	1	1	1	1	1	2	35.7
一時間半	第一 静止	1	1	1	1	1	1	1	35.7%
	運動型	2	1	1	1	1	1	1	7.1
二時間	第一 静止	1	1	1	1	1	2	1	28.6
	運動型	1	1	1	1	1	1	1	28.6
二時間	第一 静止	1	1	1	1	1	2	2	28.6
	運動型	1	1	1	1	1	2	2	28.6
二時間	第一 静止	1	1	1	1	1	2	2	71.4
	運動型	1	1	1	1	1	2	2	71.4

る。併し乍ら之等の運動型を経て転移後の虫体は何れも第一静止型を示して腸管の全抵抗を避けている。

(2) 動態観察に就いて

第1表に於て前項に見たる以上の姿態を時間的に観察すると第2, 第3表の如くまとめる事が出来る。

先づ第2表に見るに正常運動型はビベニン投与によりて三十分にして14.3%, 一時間にては35.7%の高率を示すが、一時間半に於ては急に7.1%に減少した。

次に異常運動型を見るに投与後の時間的経過に従つてその出現率はかなりの径庭を示すも投与後三十分より毎観察時出現する。

以上の消長を個々の虫体に就いて見れば時間的経過に

従つて正常運動型より異常運動型に移行するもの五虫体、異常運動型を長く持続するもの四虫体を観る。

第二静止型にあつては一時間半に於て二虫体を見、二時間目に於ては四虫体に就いて動態観察を行へば一時間半に於ける二虫体は一つは異常運動型を経、一つは正常運動型より直ちに第二静止型に移行する。二時間目に於ては二虫体は異常運動型を経て第二静止型に移行したが、他は第一静止型を一時間半の長きに亘つて持続し、二時間目に至りて急に第二静止型をとりたるものである。

次に虫体の転移を見るに、第3表の如く明らかに虫体は下降転移の事実を確認した。

第2表 蛔虫姿態の推移

	投与前	30分	1時間	1時間30分	2時間
正常運動型	— —	2 14.3%	5 35.7%	1 7.1%	— —
異常運動型	— —	3 21.4%	4 28.6%	6 42.8%	4 28.6%
第二静止型	— —	— —	— —	2 14.3%	4 28.6%

第3表 蛔虫転移の状況

	転移前	30分	1時間	1時間30分	2時間
空腸第一部位	14 100%	14 100%	12 85.6%	6 42.3%	4 28.6%
〃 第二部位	— —	— —	1 7.1%	4 28.6%	5 35.7%
〃 第三部位	— —	— —	1 7.1%	4 28.6%	3 21.4%
廻腸	— —	— —	— —	— —	2 14.3%

第4表 ピペニンの腸管に及ぼす影響に就いて

症 状	症 例	14 (蛔虫症)		6 (正 常)	
		1時間	2時間	1時間	2時間
腸管緊張亢進		12 85.6%	13 92.8%	6 100%	4 66.6%
腸管蠕動亢進		12 85.6%	13 92.8%	6 100%	4 66.6%
内容進行促進		14 100%	14 100%	6 100%	6 100%
促進程度軽度		6 42.8%	8 57.1%	0	3 50%
促進程度中等		5 35.7%	5 35.7%	5 86.6%	3 50%
促進程度高度		3 21.3%	1 7.1%	1 13.4%	0

茲に於てその転移距離並に時間的關係をより明確に把握するために囊に述べたる如く特に本研究に當つては空腸上部寄生の虫体のみを観察研究に供したのである。此の際空腸を解剖学的部位に従つて便宜上三区分けし、空腸上部を第一部位、中部を第二部位、下部を第三部位と名付けた。

斯様にして第一部位から移動下行する虫体が絛上の下部腸管に転移する実態を究めんと予め絛上の如き綿密なる計画のもとに観察を行った。

第3表を見るに、

投与後30分に於ては全く虫体の移動なきも、一時間目に至りては14.3%、一時間半に至りては57.1%、二時間に於ては71.4%の下降転移を示す。之等の移動は凡そ60糎以上即ち第一部位より第二部位に至る距離以上の下降を転移と判定し、空腸第一部位内に於ける小移動は之を除外した。

転移の距離並に時間的關係は各症例に於て又個々の虫体により多少の変動はあるが、第3表に一目瞭然であつ

て、全く影響を受ける事なく第1部位に第1静止型をもつて終始寄生した虫体はD症例の一虫体のみであつた。

第二観察 ピペニンの腸管に及ぼす影響

予め正常寄生状態を決定するために投与したる硫酸バリウム粥の腸管内に於ける進行状態に於て腸の緊張、蠕動の状態を充分観察しておき、次いでピペニンを投与して腸の緊張蠕動内容の進行に及ぼす影響を観察し、第四表の成績を得た。

観察症例は20症例にして14症例は絛上のピペニンの虫体に及ぼす動態観察症例に於て追求し、他の6症例は正常人と診断する症例に於て観察したのである。

表より明らかなる如く腸管の緊張蠕動並に内容の進行等腸管の機能は全般的に著明な影響を受く。之を一括すれば

- (1) 腸の緊張を昇進せしむ。
- (2) 腸の蠕動を昇進せしむ。
- (3) 腸の内容物進行を促進せしむ。
- (4) 之等の影響は内容進行と共に腸全体に及ぶ。

第 1 図



(a)

第 1 表 A 症例の二虫体、空腸第一部位に第一静止型にて寄生ビベニン投与前の姿態



(b)

以上の二虫体が投与後一時間異常運動型にて空腸第二部に下降転移す。



(c)

以上の二虫体は更に一時間半にて異常運動型のまま下降を続け硫酸バリウム粥又大腸に進む。



(d)

2 時間後二虫体廻腸に達す。投与後十五時間に完全排虫を見る。

第 2 図



(a)

第 1 表 B 症例に於ける投与前の寄生姿態にて第一静止型をとる。



(b)

2 時間半第二静止型をとりて下降転移を始む。



(a)

第1表F症例投与前第一静止型。

第3図



(b)

投与後2時間第二静止型にて空腸第三部に下降転移。



(a)

ピペニン投与後2時間腸管緊張度昂進し、虫体は腸壁間に締めらる。

第4図



(b)

ピペニン投与後2時間腸管蠕動昂進す。虫体第一静止型をとる。



(a)

ピペニン投与後2時間虫体下降転移し、第一静止型をとる。茲に於てサントニン、マクニン合剤投与し動態観察を始む。

第5図



(b)

サントニン、マクニン投与後一時間第二静止型をとりて下降す。

余は更に常習便秘者十名を選定しピペニンを下剤の如く投与観察するに明らかに80%に於て下剤としての作用を持つ事を確認した。

総括並に考按

余はピペニン錠の人体内蛔虫に及ぼす影響をレ線による観察方法により追及し絛上の観察成績を得た。

即ち正常寄生状態にある虫体はピペニン投与後時間の経過に従つて明らかに影響をうけ、正常或いは異常の運動型をとりて下降転移する事を確認した。

この姿態は薬物の作用機序並に駆虫の実態と緊密なる関係があり、本剤の駆虫効果を合理的に解説する根拠として重大なる意義を有する事は論を俟たない。

ピペニン投与後の姿態は絛上の如く全く区々して他の駆虫前の如く一見之を統一して観察する事は不可能の如くであるが、之等の姿態は先づ 100%に近くピペニンによる影響を肯定せしめ、全く無反応虫体は極く僅かである。絛上の如き極めて不統一なる姿態の解明より薬効の作用機序を推考するには一旦躊躇せざるを得なかつた如き感があつたが、之を駆虫の全体より観て下降転移を追及すれば統一して解明し得る極めて興味ある事実を見出す事が出来る。

余は茲に於て聊か考按を試みて本剤の作用機序解明に資せし併せて駆虫の本態を究明し度いと思う。

さて観察成績に於て先づ正常運動型がピペニン適用後に於ては吾々が正常態で遭遇する頻度を遙かに凌駕して出現する事実が目立ち、且つ其の消長は適用後間もなく高率に出現して漸次減少する。而してこの減少の35.3%は異常運動型に移行するのを観る。異常運動姿態は曩に余の各種駆虫薬の人体内蛔虫に及ぼす影響の動態観察時の如く異常運動型としての「モツレ」の姿即ち廻旋、廻転、逆転等種々の変化を次々に示しつつ動くが、その「モーション」は既に詳細に追及したる如く極めて緩慢にして従来の如き強烈な反応としては解く難く、その姿態は薬効の発現と共に運動を開始し上方に向つては堰止められた如くに恰も流れに逆う小舟の如く流れに抗して廻転し、廻旋し下降し行く姿を彷彿せしめる。而してこの間の姿態の変化は細長き糸状のために自由を失うか一見酔えるが如くよろめくが如き姿でもある。

而して個々の症例に於ける虫体の姿態の推移より正常運動型に次いで異常運動型に移行するを基本型と解するに足る。而して虫体は運動しつつ押し流されて下降する姿態が常であつて第二静止型は1時間半 14.3% 2時間 28.7%と極めて低率にて不注意に之を観察したる場合に

於ては恰も第一静止型のまま下降転移せるやに誤解したる場合にも屢々遭遇し、改めて詳細に追及してこの転移の姿の実相を究め得たのである。

故に駆虫の実態に於てその下降転移の高率なるに拘らず第二静止型としてその移動過程を把握し得ざる虫体の多き事実は以上によりて自ら明らかであると思う。

然るに今ピペニンによる駆虫の実相を斯の如くに限定して理解すれば仮令低率に出現するとしても第二静止型をもつて転移したる虫体の反応の姿を如何に説明するやに聊か反論なきを得ないのである。余がピペニンによる下降態勢を第二静止型によるのを原則と推論せざる所以は本剤適用後の第二静止型は極めて不安定且つ不確実にて従来の姿と相違する印象を常に強く受けたからである。茲に於てこの第二静止型の出現に対する解明こそピペニンの作用機序解明の鍵を握るものと云えよう。

ピペニンは今日までの観察結果では殺虫毒ではない。併し乍ら神経毒と之を肯定する根拠もない。今少しく茲に於て作用機序を考察して見ることにしよう。

先づ余はピペニンを投与し明らかに下降転移するも第二静止型をとらざる虫体に直ちにサントニン及びカイニン酸を投与して観察したのである。その結果は投与後全くサントニン等単独使用時と同様な時間的關係に於て第二静止型によりて下降態勢を示すのを確認した。この事実はピペニンによりて下降する虫体も中枢神経は明らかに神経毒に反応し、之等の神経毒と異なることを示すものである。C. Swartzwelder はピペラチンの十倍稀釈液に元氣なる蛔虫を浸せば急速に運動を失ひ不活潑となる。この作用は可逆的であり不活潑なる虫体を水につけると再び活動力を恢復すると、又同人等は本剤によりて蛔虫は不活潑となり従つて蛔虫の移動による害はないと。

以上の Swartzwelder の観察を引用すれば蛔虫体の不活潑化は夙に余が指摘する第二静止型の發生因子である。即ち第二静止型は虫体の弱力化による普遍的な姿態であると云う観点に一致するものであるから、ピペニンによる第二静止型の出現は当然であると思う。

併し乍ら Swartzwelder の論拠は極めて簡單なる実験に基づいての類推であつて之が如何なる作用機序によるものかを窺う余地もない。

余の観察時間は一応二時間を限定したが、6時間、12時間、24時間と時間的に追及した症例に於ては旧寄生部位に復したるもの、下降のまゝ停止するもの、一気に排出したるもの等区々である。

他面正常運動型を経、更に第二静止型に至る虫体も亦明かに実在する観察結果を考慮すれば、虫体の生活力、ピペニンの投与量、時間的経過、個体の要約等によつて仮令種々の姿を示すとも作用機序の基本型は存在し、一定の反応に達する迄の各相に於ける現れが不統一なる姿を示しているのではあるまいかと思われる。

ともあれ、以上は余が観察姿態を勘考して種々推測したところであるが、板東教授の業績に徴すれば本剤は直接虫体に作用する一種の殺虫毒と解すべきであつて、絛上の姿態は容易に解明し得る事と思う。

次に移動の状態を追及するに以上の如き姿態を示したる虫体は更に第二の因子即ち腸管の機能昂進によりて運動を開始すると共に一定の部位に停止し得ず、一気に20~30種下降する。下降停止せば第一静止型に帰り、更に内容の力によりて空腸第一部位より第二部位、第三部位、更に廻腸へと転移下降す。即ちピペニンによる腸の運動機能昂進が駆虫効果の一部に関与する事実は絛前の観察によつて明らかであるが、下降転移の遅速は個体の自律神経機能に関連して径庭こそあれ、緩下剤として虫体の移動に重要な因子たるは論を俟たない。

以上の観察結果の考按より余が投与したるピペニンの量にありてはピペラチンの蛔虫に及ぼす作用は種々の因子が相作用し、蛔虫の寄生に悪環境を構成するため、虫体は正常寄生部位に停まり得ず腸管の機能昂進と相俟つて優秀なる駆虫効果を發揮するものと判断するものである。

ともあれ、本剤の駆虫効果は諸權威の臨床報告の如くに極めて優秀にして余の観察結果によりて糞便検査成績を充分解明し得たるものと確信する次第である。

考 按

余はピペラチンの駆虫作用の本態を究明すべくピペニン錠を投与しレ線による虫体の動態観察を試みて絛上の成績を得た。

即ちピペラチンは蛔虫に対して明らかに駆虫作用を有し、その作用機序は従來の駆虫剤と異なる特異な機転に

よることを確認した。

即ち虫体はピペラチンの作用を受けるに及び運動を開始し、運動型のまま下降転移するもの、第二静止型をとりて下降するものの二型を見るが、之に加うるに腸管に及ぼす影響として腸管の機能昂進を招来して更に順調に虫体の下降態勢を確立し、極めて良好なる駆虫の実態を究め得たのである。

曩に余はピペラチンによる第二静止型出現率の低率より駆虫効果極めて低しと輕卒に判断したが、茲に之を訂正し、本剤の多量頻回投与は従來の優秀剤に優るとも劣らない確実に奏効する優秀なる駆虫剤であることを結論する。

而して本剤の投与方式も亦頓殿の推奨する方法即ち毎食前投与法を推奨すべき事は余の絛上の駆虫の実態観察より今更贅言を要しない事である。

文 献

- 1) 「エイザイ」株式会社編 (1955) : ピペニン文献集, 第3号。—2) 板東丈夫, 茅稽二 (1955) : Piperazine Alkyl Sulfate の駆虫作用に就いて, 順天堂大学薬理学教室。

Summary

Every 60-70 mg of piperasin preparation was administered to *Ascaris lumbricoides* in the human intestine. Prior to every administration the from of *Ascaris* was observed by X ray. As the result of such 7 cases (14 worm specimen) the following conclusion was obtained.

By the effect of pipenin the worm removed downwards taking the form of the "moving form" as well as of the "2nd rest pose form". The mechanism of anthelmintic effect of this drug is considered to be a peculiar one; it has not only an anthelmintic effect on the worm but acts also purgative to the intestinal wall, thus securing its antihelmintic effects most exactly.