

鉤虫症の臨床的観察(3)

四塩化エチレン反復投与の効果、並びに鉤虫の二・三 駆虫薬に対する抵抗性について

藤 沢 俊 雄

国立横浜病院内科 国立予防衛生研究所寄生虫部

(昭和33年6月6日受領)

四塩化エチレンによる鉤虫駆除については、すでに多くの報告がある。特に集団駆虫時の陰転率(完全駆虫率)や、臨床駆虫時の排虫状況、所要投与回数等については概ね明らかにされ、現に最も有効的確な駆虫薬として広く用いられているのであるが、反復投与して徹底駆虫を行う際の虫種・雌雄別の排虫状況、殊に所謂薬物耐性出現の有無、従つて本剤の効果に限界があるかどうかに関しては殆んどまとまつた論究がない。一方鉤虫の虫種によつて駆虫薬に対する抵抗性が異なることも経験的に知られているので、今回は之等の問題を考慮しつつ、入院鉤虫症患者に比較的短期間に四塩化エチレンを反復投与して徹底駆虫した場合の各回排虫数の変動を考察し、本剤に対する耐性出現の問題、合理的な反復投与回数及び一般に二・三駆虫薬に対する抵抗性について検討した結果を報告したい。

調査対象及び調査方法

対象は国立横浜病院内科で、1951年以降に収容加療した成人鉤虫症患者中、私自身が濾便して排虫を確認した62例であつて、四塩化エチレンはテトレン球(黒田製薬、以下単にテトレンと記す)を用いた。投与法は従来最も普通に行われた方法に従つて、前日夕食を粥食とし、午後8時に前下剤(硫苦20~30gを200~300ccの水剤として)服用、当日朝食は絶食、午前8時テトレン(特別な事情のない限り15球、即ち4.5g)頓用、2時間後に後

下剤(前下剤とほぼ同量)服用という手つづきで行つた。

排泄虫体採取のための濾便はテトレン服用後正味24時間中の全排便について行つたが、大多数の症例では此の期間中殆んど完全な水様便のみを排泄するので、濾便採虫は極めて容易であり見逃すおそれはなく、山田(1950)、牛屋ら(1950, 1952)、小宮ら(1954a)の見解通り総排虫数の90~100%を捕捉し得たものと考えられる。採取鉤虫体は口器及び尾部の形態学的特徴によつて虫種・雌雄を鑑別した。

此の様にして毎回駆虫後の排虫数を調べながら、1隻の排虫をも見なくなる迄、2~3日間隔で同じテトレン駆虫法を反復した上、最終駆虫後少なくとも1週間以後2~3回、日をかえて飽和食塩水浮游法を行い、完全駆虫の成否を決定した。

鉤虫の薬物に対する抵抗性を検討する目的で今回特に試みた実験の方法については、その項目の所で述べる。

成績並びに考按

最近少なくとも1~2年間に鉤虫駆虫法を受けたことがなく、入院の上テトレンの反復投与による徹底駆虫を行つた症例44例から得られた鉤虫は計3683隻で、1症例からの排虫数は1隻(アメリカ鉤虫)から395隻(ツビニ鉤虫393, アメリカ鉤虫2), 684隻(ツビニ鉤虫2, アメリカ鉤虫682)に亘っている。

1. 完全駆虫率:

44例中、虫卵陰転41例で、完全駆虫率は93.2%である。之はテトレンの4回及び5回の反復投与で夫々97.1%, 100%の完全駆虫率をあげた牛屋ら(1952)、同様5回迄のテトレン反復投与で完全駆虫率100%という栗林ら(1953)の成績と近く、北山ら(1950)の3回駆虫で、69%、財津(1954)の3回駆虫で64%(但し前検便

TOSHIO FUJISAWA: Clinical studies on hookworm disease. (3) The efficacy of successive administration of the tetrachlorethylene, with additional reference to the resistance of hookworm against some anthelmintics (Yokohama National Hospital, Yokohama, and the Department of Parasitology, National Institute of Health, Tokyo, Japan)

の虫卵度別に細分すると、軽感染群では 100%，中等感染群では 87.5%，濃厚感染群では 56.7%，或いは小宮ら (1952) の 3 回駆虫で 50% という成績 (何れもテトレン駆虫) に比するとやや高いが、此の差異は主として外来駆虫や集団駆虫が、かなりの長時日をおいての反復投与であるに対し、入院駆虫が一般に 2～3 日位の間隔での反復投与であること、並びに前・後処置が相違すること等によるものと想像される。

2. 各回のテトレンによる排虫状況：

各回のテトレンによる排虫数を 44 例について集計して第 1 表に示す。最初のテトレンで全体の 85.3% が駆出さ

鉤虫に対して 1 回投与で全虫数の 75% という Chandler (1955) の数字はやや低率であるが、同じくアメリカ鉤虫の極めて濃厚感染例の多数に、下剤を併用しない四塩化エチレン反復投与を初めて試みた Carr (1954) は第 1 回目に 80～100% を駆除し得た成績を示しており、之を綜合すると、適切に投与されたテトレンはツビニ、アメリカ兩種鉤虫に対して総寄生虫数の約 80% を初回投与で駆除することが出来 (小宮, 1955), 3～4 回の反復投与で排虫を完了するものと考えられる。

3. 各回テトレン駆出力：

今述べた第 1 回の排虫数の総排虫数 (総寄生虫数に近

第 1 表 各回のテトレンによる排虫数

	第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 4 回	第 5 回以後
各回排虫数 (%)	3141 (85.3)	426 (11.6)	107 (2.9)	9 (0.2)	0
累 計 (%)	3141 (85.3)	3567 (96.9)	3674 (99.8)	3683 (100.0)	

れており、第 2 回以後は急速に減少する。実際には第 5 回、第 6 回……と更にテトレンを反復投与した症例も多いが、第 5 回目以後の駆虫で排虫が認められたものはなく、累計欄に見られる通り、多くの症例は 3～4 回で排虫を完了している。

この成績を従来の同種調査成績と比較すると、主としてツビニ鉤虫で 1 回のテトレン投与で総排虫数の 91.6% を駆除し得たという牛尾 (1950), 同じくツビニ鉤虫のテトレン駆虫の際、第 1 回駆虫で全体の 73%, 第 2 回目迄で累計 93%, 第 3 回目迄の累計で 99% の虫数を駆除し得た北山ら (1950) の成績とほぼ一致している。アメリカ

似と考える) に対する百分比を仮に第 1 回テトレン駆出力と見做す。次に総排虫数から第 1 回排虫数を差し引いた残りを近似的に第 1 回駆虫後に残存した虫数と考え、之に対する第 2 回排虫数の百分比を第 2 回テトレン駆出

第 2 表 各回テトレン駆出力 (1)

	第1回	第2回	第3回	第4回
各回駆虫前推定存在虫数	3683	542	116	9
各回駆虫時排虫数	3141	426	107	9
各回駆出力 %	85.3	78.6	92.2	100.0

第 3 表 各回テトレン駆出力 (2)

例数	虫種	第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 4 回	
完全 駆虫 例 41	ツビニ鉤虫	各回駆虫前推定存在虫数	2360	439	101	7
		各回駆虫時排虫数	1921	338	94	7
		各回駆出力 %	81.4	77.0	93.1	100.0
	アメリカ鉤虫	各回駆虫前推定存在虫数	1253	97	15	2
		各回駆虫時排虫数	1156	82	13	2
		各回駆出力 %	92.3	84.5	86.7	100.0
不完 全 駆虫 例 3	ツビニ鉤虫	各回駆虫前推定存在虫数	70	6		
		各回駆虫時排虫数	64	6		
	各回駆出力 %	91.4	100.0			
	アメリカ鉤虫	該当症例なし				

力と見做す。以下同様に第3回及び第4回テトレン駆出力を算出する(第2表)。之等各回駆出力間には推計学的に明らかに有意差が認められるが、回を重ねるに従って駆出力が低下するという一貫した傾向は認められない。然し之等数回のテトレン駆虫で完全駆虫に達したものと、終に不完全駆虫に止まったものとは虫体排泄の模様がちがうことが考えられるし、又虫種によつて各回駆出力は当然異なることも予想されるので、完全駆虫例と不完全駆虫例に群別し、更に虫種別に駆出力を算出した(第3表)。之によるとツビニ、アメリカ兩種鉤虫とも、各回駆出力間に漸次低下する傾向はやはり認めたい。又完全駆虫群と不完全駆虫群とをくらべると、後者は僅か3例しかなく、それもツビニ鉤虫例のみなので、厳密な比較考察には適しないが、不完全駆虫例の方がむしろ早く排虫を完了している様に見える。勿論、完全駆虫と判定された症例中にも、駆虫後虫数が僅少となつたため所謂見かけの陰転(小宮ら, 1954b)をしたものが混在する可能性もある。従つて之等数回のテトレン投与をもちなお耐過する抵抗力の強い鉤虫が少数ながら存在することはほぼ確実であるが、その強い抵抗性をいつ獲得するかについては目下のところ言及する十分な資料を持たないので、此処ではテトレンによつて駆除し得た限りの鉤虫に関しては、各回駆出力間に回の進むに従つて漸減するという傾向が認められない所から、斯かる短期間に反復するテトレン駆虫の場合には虫体が此の薬物に馴れることによつて生ずる薬物耐性の出現を証する確かな事実は見出し難く(松原, 1948; 宮川, 1956)、かなりの濃厚感染例でも概ね3~4回の反復投与でほぼ完全に駆除し得る様であると言うに止めたい。

4. 小括:

以上、テトレン反復投与に於ける駆出力が第1回目から比較的高く、回を重ねるに従い減少せず、3~4回の投与で一応排虫を完了し、且つ之による完全駆虫率もかなりの高率を示す点を考え、更にその間に於ける感染量

の急速な減少(小宮ら, 1953)をも考慮に入れると、数回以上の本剤の反復投与は殆んどその必要がないものと言えよう。その意味で、農村に於ける集団駆虫も2~3回で良からうという柳沢(1957)の意見は臨牀的にも十分首肯できる。

完全駆虫の達成は臨牀駆虫に於ても治癒判定の規準の最も大切なひとつではあるが、その全部ではない。駆虫後たとえ少数の鉤虫が残存しても、松林ら(1952)、財津(1954)等の指摘する通り、早晚死滅することもあり得るので、虫卵陰転のみを目標に、患者の肉体的或いは経済的な負担を顧慮することなく、テトレン投与を強いて反復することは望ましくない。毎回の駆虫による排虫の状況、或いは後検便の虫卵数から残存虫数を推定しつつ、臨牀症状の消長を見とどけ、要すれば鉄剤投与等の对症療法を行つて治療日数の短縮を図ること、及び自後の再感染を防止する上の考慮を払うこと等が一層大切であろう。

5. 鉤虫のテトレン其他二・三駆虫薬に対する抵抗性:

ツビニ、アメリカ兩種鉤虫が駆虫薬に対して夫々異なる抵抗性を持つことが、排虫率、陰転率の差異、或いは感染率の推移等から論じられている(Soper, 1926; 小宮ら, 1953; 松崎ら, 1954; 吉田ら, 1954; 森下, 1955)。吉田(1956)はツビニ鉤虫の被駆除性はアメリカ鉤虫の夫の $\frac{1}{2}$ 、山崎(1956)は同じく $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ と言つている。数回もテトレンを反復投与する臨牀駆虫の場合は前項迄に述べた通り、ツビニ・アメリカ兩種鉤虫で被駆除性に大差はない様であるが、通例1回投与を原則とする集団駆虫の場合には此の問題は無視できない。現に第3表で完全駆虫例の第1回駆出力を見ると、アメリカ鉤虫の92.3%に対してツビニ鉤虫は81.4%とやや低い。そこで兩種鉤虫を更に雌雄別として第1回駆出力を算出、比較すると(第4表)、之等駆出力間には推計学的な有意差があり、ツビニ雌鉤虫は同種雄鉤虫に対しても、アメリカ雌鉤虫に

第4表 虫種・雌雄別第1回テトレン駆出力

	完全駆虫例 (41)				不完全駆虫例 (3)	
	ツビニ鉤虫		アメリカ鉤虫		ツビニ鉤虫	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
駆虫前推定存在虫数	1018	1342	479	774	39	31
第1回駆虫時排虫数	912	1009	447	709	36	28
第1回駆出力%	89.6	75.2	93.3	91.6	92.3	90.3

の平均(第4表の数値から計算すると、ツビ=鉤虫1.3, アメリカ鉤虫1.6)より大きく、特にアメリカ鉤虫では約3.8を示し、雌鉤虫が之等薬物に対して雄鉤虫より抵抗が強いのではないかと思われる。

又最近、好井ら(1957)が1例のツビ=鉤虫濃厚感染例のオーミン駆虫で、第2回目の駆虫で排除された虫体が、一般に、第1回目駆虫の際の排泄虫体に比し大きかったことから、腸管内に於ける寄生部位、咬着状態等をも考慮に入れて、大形の鉤虫の方がオーミンに対する抵抗が強いのではないかと想像している。私もテトレン駆虫の際の排虫についてその様な事実があるか否かを、目下虫体長と虫体巾とで検討中である。排便毎になるべく速やかに濾便を行い、虫体を生理食塩水を盛つたシャーレに採取し、時をうつつさず、0.5mm目盛りの竹製物差しで体長を測定し、次でマイクロメーターを用い10×7倍の顕微鏡で虫体最大巾を測定した。ツビ=鉤虫症2例についての成績を第7表に示す。症例No.1のツビ=雌鉤虫では体長に関して、比較的大きな虫体が第2回目の駆虫で排除されたと考えられる所見であったが、第3回目的ものは必ずしもそうでなく、又雄鉤虫ではその

関係が左程明瞭でなかつたし、症例No.2では、第2回目の排虫が極めて僅少であるが、何れも第1回目の排虫に比し体長が短かく、鉤虫体の大小と、駆虫薬に対する抵抗性との関係についてはまだ一義的な結論に達し得ていない。

鉤虫の年齢も、無論、この抵抗性と関係があるものと考えられるが、之に関する研究はまだ行われていない様である。虫体長、体巾等が或る範囲内では年齢の一指標となり得る(平川ら、1958)ことは常識的にも考えられるので、今後とも此の種検索を続行して、何等かの結論を得たいものと思う。

要 約

1) 前・後下剤を併用するテトレン4.5gの投与を短期間に数回反復する臨床駆虫法の効果を、毎回の排虫数の変動について検討した。毎回推定存在虫数の78.6%以上を駆除し得る効果(駆出力)があり、回を重ねても駆出力は減少せず、ツビ=、アメリカ両種鉤虫のかなりの濃厚感染例でも、3~4回の反復でテトレンによる排虫を一応完了する。

第7表 テトレン駆虫時、駆虫回数別虫体計測成績

ツビ=鉤虫	症例 No. 1 角○義○ 60歳 ♂			症例 No. 2 山○専○ 17歳 ♂	
	第1回駆虫 3.0g	第2回駆虫 4.5g	第3回駆虫 4.5g	第1回駆虫 4.5g	第2回駆虫 4.5g
♂	数	33	15	1	31
	体長 平均 (\bar{x})	7.45 mm	7.74 mm	(7.8 mm)	10.43 mm
	不偏分散 (u^2)	0.686	0.230		(8.5 ; 8.0 mm)
	信頼限界 (95%)	7.74~ 7.16 mm	8.01~ 7.48 mm		0.647
	体幅 平均 (\bar{x})	0.42 mm	0.43 mm	(0.43 mm)	10.73~ 10.14 mm
	不偏分散 (u^2)	0.0023	0.0017		0.45 mm
♀	信頼限界 (95%)	0.44~ 0.40 mm	0.45~ 0.41 mm		(0.46 ; 0.44 mm)
	数	51	20	4	31
	体長 平均 (\bar{x})	8.07 mm	8.55 mm	(8.3 ; 8.0 7.9 ; 7.4 mm)	11.71 mm
	不偏分散 (u^2)	1.232	0.460		(10.5 mm)
	信頼限界 (95%)	8.38~ 7.76 mm	8.87~ 8.27 mm		1.232
	体幅 平均 (\bar{x})	0.59 mm	0.59 mm	(0.63 ; 0.57 0.55 ; 0.53 mm)	12.12~ 11.30 mm
不偏分散 (u^2)	0.0011	0.0009		0.60 mm	
信頼限界 (95%)	0.60~ 0.58 mm	0.60~ 0.58 mm		0.0015	
備考	推定感染持続期間 1カ月			0.61~ 0.59 mm	推定感染持続期間 少なくとも7カ月

2) この駆虫法を行つた44例で、完全駆虫率は93.2%であり、この観点からもテトレンの反復投与は概ね3~4回で十分と考えられる。少数ながら不完全駆虫例のある所から、テトレン耐性を有する鉤虫の存在することは確かであるが、此の薬物耐性は反復投与間に所謂馴れの現象によつて獲得されるものではない様である。

3) 虫種、雌雄別の第1回テトレン駆出力の検討、特に第1回目駆虫の際、駆出力を低めた実験に於ける同様の観察、オーミン、ヨードチモール、テトレン等を用いた外来駆虫で虫卵が陰転しなかつた症例の最終的入院駆虫時の排虫検査等の結果、一般に雌鉤虫、特にツビニ雌鉤虫が之等薬物に対して抵抗が強く、アメリカ雄鉤虫は抵抗が弱い様であり、この事は1回投薬を通例とする集団駆虫の場合は考慮を要するものと思われる。

4) 虫体の大小と、薬物に対する抵抗性の相関についても検索中であるが、まだ一定の成績を得ていない。

終りに、国立予防衛生研究所寄生虫部長小宮義孝先生の御指導、御校閲と、国立横浜病院長野坂三枝先生ほか多数の先生方、同病院研究検査科の中橋勇次郎先生、永岡清子先生ほか諸兄御教示、御協力、及び国立予防衛生研究所寄生虫部の石崎達先生、安田澄子先生の絶えざる御推転がなかつたら到底第1報以下の本研究をなし得なかつたことを特に記して感謝の心に代えたい。尙、本報文の要旨は第27回日本寄生虫学会総会に報告した。

文 献

- 1) Carr, H. P., et al. (1954): Anthelmintic Treatment of Uncinariasis, Am. J. Trop. Med. Hyg., 3 (3), 495-503. —2) Chandler, Asa C. (1955): Introduction to Parasitology, 9th Ed. —3) 平川勇・水野哲夫・柳沢利喜雄 (1958): 鉤虫の感染経路—特に人体感染実験について, I, 寄生虫誌, 7 (3), 19. —4) 北山加一郎・桐野明夫・河田信彦 (1950): 鉤虫症の最近の治療剤について, 日本臨床, 8 (4), 346-349. —5) 小宮義孝 (1955): 鉤虫駆虫剤, 診療, 8 (7), 40-48. —6) 小宮義孝・相崎徳治郎・大竹吾省・塚越邦二 (1953): 冬期集団駆虫を繰返すことによる鉤虫撲滅に関する野外モデル試験, 寄生虫誌, 2 (2), 157-163. —7) 小宮義孝・佐藤澄子 (1954b): 直接塗抹標本に於ける蛔・鉤虫卵検出率と駆虫剤駆虫効果検査における見かけの陰転, 1. 直接塗抹標本における蛔・鉤虫卵検出力について, 2. 駆虫効果判定時における見かけの陰転について, 寄生虫誌, 3 (3), 216-219; 3 (4), 260-264. —8) 小宮義孝・佐藤澄子・相崎徳治郎 (1952): 四塩化エチレン及びアスカリドール製剤による鉤虫

- 集団駆虫成績, 医学, 12 (6), 28-32. —9) 小宮義孝・佐藤澄子・小林昭夫・中山クニ子・大串茂 (1956): 下剤ぬき鉤虫集団駆虫について, 1. 四塩化エチレンおよび1-ブローム・ナフトール (2) による下剤ぬき集団駆虫成績, 臨床消化器病学, 4 (9), 451-454. —10) 小宮義孝・佐藤澄子・小島邦子・横川宗雄・佐野基人・木畑美智江・永井隆吉 (1954a): 各種駆虫剤による鉤虫集団駆虫後の虫体及び虫卵の排出状況, 1. 虫体排出状況, 寄生虫誌, 2 (3-4), 221-227. —11) 栗林海男・卜部昭・飯田孝雄 (1953): 兵庫県に於ける腸管内寄生虫調査 (第1報), 兵庫県医師会雑誌, 1 (2), 別刷. —12) 松原高賢 (1948): 十二指腸虫駆除剤の効力, 特に薬物耐性に関する臨床的研究, 医学と生物学, 13 (4) 285-287. —13) 松林久吉・山田浩男 (1952): 集団駆虫により鉤虫寄生率を減少せしめる実験, 日本寄生虫学会記事, 第21年, 122-123. —14) 松崎義周・中条惟基・富士田猛・三原庸太郎・渡辺弘夫・山崎俊幸・高橋正文 (1954): 鉤虫駆虫剤の研究 (1), 第14回日本寄生虫学会東日本支部大会記事, 31-33. —15) 宮川米次 (1956): 最新臨床寄生虫病学, 蠕虫性疾患 I, 中外医学社. —16) 森下哲夫 (1955): 十二指腸虫 (鉤虫) 病研究の実際, 医学書院. —17) Soper, F. L. (1926): 文献 24 に拠る. —18) 牛尾耕一 (1950): 鉤虫駆除に関する考察, 日本寄生虫学会記事, 第19年, 45-46. —19) 牛尾耕一・楠本博一・玉井昌士・大谷武次 (1952) 鉤虫駆除に関する考察, 日本臨床, 10 (2), 176-178. —20) 山田英幸 (1950): テトレンに依る鉤虫を主とする駆虫効果に就て, 臨床内科小児科, 5 (2), 52-55. —21) 山崎俊幸 (1956): 鉤虫症の臨床的研究並びに駆虫剤について, 横浜医学, 7 (3), 131-157. —22) 柳沢利喜雄 (1957): 公衆衛生よりみたる鉤虫問題 (特別講演), 寄生虫誌, 6 (3-4), 237-256. —23) 好井敏昭・三浦梧楼・河野明 (1957): ツビニ鉤虫多数寄生患者の一例, オーミンによる治験例, 寄生虫誌, 6 (5) 469-475. —24) 吉田幸雄 (1956): 鉤虫症の疫学と治療に関する研究, 第2篇, 四塩化エチレンを下剤ぬきで投与する鉤虫駆除法に関する研究, 京都府立医科大学雑誌, 59 (2), 別刷. —25) 吉田幸雄・川平善直・卜部昭・渡辺清・泉正己・青野宏・正木英正 (1954): 香川県の一農村に於ける寄生虫 (特に鉤虫) 調査 (第3報), 寄生虫誌, 3 (1), 63. —26) 吉田幸雄・卜部昭・川平善直・川本脩二・渡辺清・三谷和合・藤田裕・泉正己・青野宏 (1954): 香川県の一農村に於ける寄生虫 (特に鉤虫) 調査報告 (第2報), 四国医学雑誌, 5 (6), 52-58. —27) 財津吉憲 (1954): 鉤虫症に於ける四塩化エチレンによる治療回数について, 総合臨床, 3 (11), 1670-1674.

Summary

For the clinical anthelmintic treatment of hookworm disease, 4.5 g of Tetrachlorethylene was

administered on sixty two patients in our hospital, by means of an successive administration of it at the two or three days interval until hookworm ceased to be expelled. Results were summarized as follows :

1) The percentage of the number of hookworms expelled by the first dose was 85.3% of the total number of hookworms harboured ; 96.9% after the second ; 99.8% after the third ; and 100.0% after the fourth dose. The rate of the negative for ova was 93.2%.

2) The removal force (the percentage of the number of expelled worms to the number of remained worms) was above 78.6% at each medication,

and it showed no reduction in the later dose.

3) It seems that the hookworm does not acquire the tolerance against Tetrachlorethylene in the above-mentioned procedure, therefor, the successive administration of this drug, performed three or four times, is considered to be satisfactory for even considerable intense infection.

4) Generally speaking from our researches, a female worm especially of *Ancylostoma duodenale* is most resistant against such drugs as Tetrachlorethylene, 1-Bromo-Naphtol (2) and Iodothymol, but a male one especially of *Necator americanus* has poorer resistance.