

鉤虫症の臨床的観察(4)

4-Iodo-3-methyl-1-hydroxy-6-isopropylbenzene 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

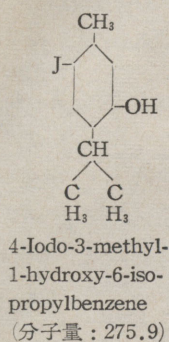
(昭和 33 年 6 月 6 日受領)

外来鉤虫症患者に投与する駆虫薬として、私共の病院では使用法の簡易性から従来おもに1-ブローム・ナフトール(2)を用いて来たが、最近ヨードチモールを試用する機会を得たので其の成績を報告したい。

使用薬物

林ら(1951)の系統的な駆虫薬研究によつて初めて線虫駆除作用が実証された薬物で、化学構造式は左記の通りである。Mono-iodo-thymol 或いは 4-Iodo-thymol 等と略称される(以下ヨードチモールと記す)。

試用したのはヨードチモール・カプセル(中外製薬)で、1カプセル中に本剤 0.5g を含有し、薬物学的一般性状は第1表の如くである。



第1表 ヨードチモール(中外製薬)の薬物学的一般性状

1. 針状或いは結晶性粉末で、特異の臭気と僅かに苦味及び刺戟性の味を有す。
2. 光により変化せず。
3. 水中に投ずると浮游し、之を加熱すると熔融して油滴となり水面にうかぶ。
融点 65°~68°C
4. 水に難溶、アルコール・クロロホルム・エーテル・氷醋酸・精油(ベンゼン)・脂肪油(オレーフ油)・アルカリ性(NaOH)溶液に易溶。

(国立横浜病院研究検査科 永岡清子)

調査対象及び調査方法

対象は国立横浜病院で、1957年度に取り扱った成人鉤

TOSHIO FUJISAWA: Clinical studies on hookworm disease. (4) 4-iodo-3-methyl-1-hydroxy-6-isopropylbenzene (Yokohama National Hospital, Yokohama, and the Department of Parasitology, National Institute of Health, Tokyo, Japan)

虫症患者中の約30名で、大部分は外来で観察したが、一部に副作用及び排虫状況等を調査するため入院させた症例もある。

先ず 2.0g の早朝空腹時頓用から試み、のちに記す通り駆虫効果は余り強くないが、副作用も左程著しくないので、逐次増量し且つ服用時刻も就寝前とし、8.0g、時に 10.0g 迄の頓用を試みた。一部症例で排虫を確かめる必要から硫苦水を後下剤として投与した場合もあるが、概ね就寝前に前・後下剤を併用せず服用させ、服用前の夕食と翌朝々食に飲酒と脂肪の大量の摂取とを禁じたほか特に食餌の制限は行わなかつた。

駆虫後の効果判定のための検便は服薬後 2~4 週の間に行うのが理想的とされている(小宮ら, 1954 a) が、外来患者の場合、診療上の都合から 1~2 週のものに飽和食塩水浮游法で実施し、虫卵残存する場合、再び本剤を同量或いは増量して用いるか、又は他の薬物に切り替えるかは個々の症例ごとに臨床的な事情からきめた。

一部症例について行つた濾便採虫は、本剤服用後 24 時間中の排便を採取して行つた。特に本剤服用によつて虫卵陰転しなかつた症例に最終的に四塩化エチレン(テトレン)駆虫を行う場合は原則として入院させた上で、前後下剤を併用する方法により、服薬後 24 時間中の排便について濾便したので、此の場合はそのテトレンによる排泄虫体の殆んど 100% を捕捉し得たものと考えられる(小宮ら, 1954 b) が、入院不能の症例では、早朝来院させ、午前 8~9 時にテトレンを、その 1~2 時間後に後下剤を投与し、午後 5 時頃迄外来にとどめおき、都合 8~9 時間中の排便を採取したので捕捉虫数は全体の大半 85% 程度のものと考えられる(藤沢, 1953)。

成績並びに考按

1. 完全駆虫率:

投与回数、投与総量ともに症例ごとに区々なので、前検便の虫卵度を衛生検査指針(厚生省, 1955)に従つて

第Ⅰ群：飽和食塩水浮游法のみ陽性及び直接塗抹標本18×18mm全視野中9コ以内、22例。

第Ⅱ群：直接塗抹標本全視野中10~99コ、2例。

第Ⅲ群：同じく100コ以上、2例。

の3群に区分して集計した(第2表)。

第2表 ヨードチモールによる駆虫成績

群	前 検 便	例 数	ヨードチモ ール投与		完全駆虫例		不完全駆虫 例	
			回数	総量g	数	(%)	数	(%)
Ⅰ	{ (+) 乃 至 +	9	1	2~3	5	(36.4)	4	(63.6)
		6	1~3	5~7	0			
		4	1	8	2			
		3	2~3	8~22	1			
Ⅱ	{ ++	1	1	3	1	1	1	
		1	2	7	1	1		
Ⅲ	{ +++	1	3	7	1	1	1	
		1	6	14	1	1		
計		26	(1~6)	(2~22)	8	(30.7)	18	(69.3)

第2, 3表の註：前検便虫卵度は直接塗抹標本18×18mm全視野中9ケ以内を+, 同10ケ~99ケを++, 同100ケ以上を+++, 飽和食塩水浮游法のみ陽性を(+)で示す。

外来患者が主なので、虫卵度の高い濃厚感染例と考えられる第Ⅱ, Ⅲ群の症例は少ないが、本剤のみで完全駆虫に達したものはなかった。本剤のみ1~6回、総量22g迄の投与で、3群を合計すると完全駆虫率は30.7%, 軽感染者から成ると推定される虫卵度の低い第Ⅰ群のみに限つても36.4%で、次の第2頃の調査成績と併せて考えて、本剤の駆虫効果は左程強力なものとは考えにくい。但し虫卵度の高い症例に8.0~10.0gの頓用を試み

た症例がたまたまかけているので、大量を連用した場合の効果に関しては断言を保留したい。

以上の成績は1.5g頓用2日連用で50%, 2.0g頓用2日連用で62.5%の完全駆虫率をあげたという成績(中外製薬, 1957), 或いは用量は詳かでないが完全駆虫率56.3%という林ら(1957)の成績に比し低率である。之は之等が早朝空腹時頓用を2日間つづけるという方法であるに対し、私の方法が就寝時頓用を1~2週間隔で反復した例が多かつたというちがいによると考えられるが、更に調査対象、従つて感染濃度の相違にもよると想像される。

2. 不完全駆虫例に於ける残存鉤虫の調査：

本剤1~3回服用後に虫卵残存した症例11例について残存鉤虫を調査する目的でテトレン駆虫を行った(第3表)。先立つヨードチモール駆虫に於ける排虫数が殆んど確かめられておらず、又テトレン駆虫も外来で行つた場合があり、且つ夫も必ずしも完全駆虫に達する迄テトレンを反復投与していないので残存鉤虫のすべてを捕捉したことにならず、此の調査は不十分であるが、ツビニ、アメリカ兩種鉤虫ともかなりの虫数が、1~3回のヨードチモールを耐過して残存し得ることをうかがい知ることが出来る。

3. 副作用：

林ら(1951)は本剤は線虫駆除作用強力であるに拘らず、動物実験の結果はヘキシールレゾルシノール或いはチモールより毒性微弱で、1.0g内服の人体実験で何等の異常を見なかつたと云い、中外製薬(1957)の記す所によると1.0~3.0gの内服で極く一部に頭痛を認めた

第3表 不完全駆虫例に於ける残存鉤虫の調査

氏名	年 齢	性	前 検 便	第1回ヨード チモール		第2回ヨード チモール		第3回ヨード チモール		テトレン		備 考
				量	♂	♀	量	♂	♀	量	♂	
竹○田○三	57	♂	(+)	3.0	0	0				1		ツビニ鉤虫
安○セ○	58	♀	+	3.0	?					3	4	
山○専○	17	♂	+	6.0	?					33	32	
小○つ○	55	♀	+	5.0	?					1	1	
秋○八○子	28	♀	(+)	3.0	?	3.5	?			2	2	アメリカ鉤虫
下○サ○	61	♀	(+)	2.0	?	3.0	?	3.0	?	3	7	
横○八○	50	♀	+	3.0	?						3	
安○イ○	43	♀	+	2.0	1	0				2	9	
渡○主○	18	♂	+	3.0	?	3.0	0	0			1	
池○愛○	23	♀	++	3.0	0	1	4.0	1	0		2	
相○の○	57	♀	++	3.0	5	7				42	95	

第 4 表 ヨードチモールの副作用

使用量(頓用) g	2	3	3.5	4	5	6	7	8	10	計 (%)	総数
副作用 {+	0	2	0	0	1	0	0	5	0	8(14.0)	57
副作用 {—	8	22	1	4	2	4	1	5	2		

のみであつたと云い、又鷹津 (1958) も障碍皆無とは云えないが何れも一過性であつたと報じている。私は毎服用時、殊に増量投与の場合は慎重に、自覚的副作用のほか服用当日以後の出血傾向、着色尿の出現を問診によつて調査し、他覚的検査として一部症例で、服用当日及びその翌日の尿について蛋白・糖・ウロビリノーゲン定性試験、沈渣鏡検、服用当日乃至 2~3 日後の心電図、ブロームサルファレイン試験、血清高田反応を検した。

自覚症出現は第 4 表の通りで、2.0~10.0g 頓用、57 回中約 14% の頻度であつた。3.0g 頓用の際の 2 例は腹痛、嘔気各 1 例、5.0g 頓用の 1 例、8.0g 頓用の 5 例は何れも数回程度の下痢で、腹痛・嘔気を伴うことが多かつたが、今回の投薬を忌避するほど強いものではない。

又上記他覚的検査の諸項目には異常病的所見の出現を認めなかつた。

4. 鉤虫以外に排泄された寄生虫：

偶然、瀉便を行つた症例に於て、1 例から 12 隻の鞭虫の排泄を認めた。そのほか 1 例から幼雌蛔虫 1 隻及び蟯虫 230 隻の排泄を認めたが、之は同時併用の下剤の効果かとも考えられる。

要 約

約 30 例の鉤虫症患者に試みたヨードチモール臨床駆虫成績を述べたが、下記の如くに要約される：

1) 2.0~10.0g を主として就寝時に前・後下剤を併用せず頓用させた。酒類及び大量の脂肪を禁じた以外、食事に特別の制限を加えなかつた。副作用として約 14% に、腹痛、嘔気、或いは下痢が現われたが、何れも軽度で、心・肝・腎等に著しい副作用はない様である。

2) 1~6 回、総量最小 2.0~最高 22.0g の投与で、完全駆虫率は 80.7% で、軽感染者のみに限定しても 36.4% であつた。

3) 1~3 回、総量 3.0~8.0g の投与ののちにも、かなりの数のツビニ、アメリカ両種鉤虫の残存する症例があり得ることを確かめた。

4) 以上の通り、本剤は駆虫効果は著しく強力とは云

えないが、反面副作用も比較的少なく、鉤虫駆除薬として今後更に用量、用法等の点で検討の価値があるものと考えられる。

此の報告は国立予防衛生研究所寄生虫部長小宮義孝先生から薬物の分与と研究上の指示を受けて行つたもので、同先生の御指導御校閲と、国立横浜病院長野坂三枝先生、同内科医長古城美一先生ほか同僚先生方の御助力に謝意を表します。要旨は第 27 回日本寄生虫学会総会に報告した。

文 献

1) 中外製薬(1957)：ヨードチモール・カプセルに関する業務用プリント。—2) 藤沢俊雄(1953)：四塩化エチレン(テトレン)による鉤虫症の治療について、臨床, 6(7), 606-610。—3) 林栄一・石田敏雄(1951)：駆虫薬に関する基礎的研究, 第 4 報, 4-Iodo-3-methyl-1-oxy-6-iso-propylbenzene (or 4-Iodo-thymol) 及び Harogene-nitro-phenol の誘導体の豚蛔虫に対する影響に就て, 金沢大学結核研究所年報, 第 10 年, 上巻 19-29。—4) 林栄一・山添寛・高村省三・臼井喜太郎(1957)：4-Iod-3-methyl-1-hydroxy-6-isopropylbenzene の鉤虫症(十二指腸虫病) および蛔虫症に対する臨床的研究, 薬学研究, 29(3), 315-316。—5) 石田敏雄(1952)：駆虫薬に関する基礎的研究, 第 5 報, 4-Iodo-3-methyl-1-hydroxy-6-isopropylbenzene の薬理学的研究, 金沢大学結核研究所年報, 第 10 年, 下巻, 295-311。—6) 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(1954b)：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, 寄生虫学雑誌, 2(3, 4), 221-227。—7) 小宮義孝・佐藤澄子・久津見晴彦・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(続), 2, 虫卵排出状況, 寄生虫学雑誌, 3(2), 153-156。—8) 鷹津冬文(1958)：各種駆虫薬の生体特に肝機能に及ぼす影響について, (I, 鉤虫駆除剤), 第 27 回日本寄生虫学会総会講演。

Summary

New anthelmintica, 4-Iodo-3-methyl-1-hydroxy-6-isopropylbenzene (Iodothymol) was tried in the treatment of thirty hookworm disease patients. Results

obtained were as follows :

1) Single dosage of 2.0 to 10.0 g of Iodothymol was used internally without purgative before going to bed, and in cases of still positive for ova after this treatment, the above-mentioned procedure was repeated. As harmful effects, nausea, abdominal pain and diarrhoea were complained by one-sevenths of all patients, but not so severe.

2) After the administration of this drug, ranging from one to six times with 2.0 to 22.0 g in total dosage, 30.7 % of all cases were negative for ova, and in cases of slight infection it was 36.4%.

3) After the medication of Iodothymol using one to three times, 3.0 to 8.0 g in total, survival of a considerable number of hookworm, including of *Necator americanus*, was proved by the expelling treatment with Tetrachlorethylene.

追記：佐々ら (1958: 4-ヨードチモール及びそのピペラヂン塩の駆虫効果に関する研究, 初報, 東京医事新誌, 75 (9), 541~546)は, 詳細な動物実験並びに臨床駆虫及び600名にのぼる集団駆虫で, 副作用軽微, 主として1日2~3g, 2~3回の本剤投与で3週間後4~5割の虫卵陰転率をあげ, 結論として本剤の駆虫効果が遅効的ではあるが長期間持続するものと推定している。之等の点も考慮して私は今後更に本剤の効果を検討したいと思う。