

肺吸虫症の治療に関する実験的研究

(2) 肺吸虫感染犬における虫卵の糞便内排出状況 からみた各種治療法の検討

勝 呂 毅

国立予防衛生研究所寄生虫部

(昭和 34 年 4 月 20 日受領)

まえがき

肺吸虫症の治療に塩酸エメチンを最初に使用したのは池田正賢(1915)で、氏は4例の本症患者に塩酸エメチン単独療法を行い、治療後1カ月乃至3カ月の観察で3例に再発をみながつたことから本療法の有効なことを推奨した。それ以来、今日に至るまで、多数諸家により本療法に対する追試検討が試みられると共に、その他の薬剤として、砒素剤、アンチモン剤、四塩化エチレン、リビオドール、Methyleneiolet, N: lodin等の薬物が本症患者及び実験動物に試みられたが、塩酸エメチン以外はみるべき効果は得られなかつた。その結果現今に至るも各種治療剤中塩酸エメチンのみが、尚本症に対する。唯一の効果的薬剤として知られ、一般に広く用いられている。然し本剤に対しても種々の批判があり、必ずしも満足すべきものとは云えない。たとえば、疾病の新旧、本剤の投与量、或は投与期間の長短によって、著しくその効果はことなるものの如く、或る場合には全く無効と報じた成績も少くない(安藤, 1917; 森安 1917; 今井, 1918; 田代, 1918; 他)。

上記の塩酸エメチン単独治療の欠点を補うものとして、塩酸エメチンとプロントジールの併用療法が、横川ら(1939)により提唱され、一般に広く承認されているが、本法でも、10日間乃至14日間の治療期間では充分満足すべき効果を得ることは困難と云われている(小宮・横川宗ら, 1953)。

最近中国で Chung(1954)らは磷酸クロロキソ(Resochin)が極めて有効であると報告しているが、我が国に

おける追試例では、2週間乃至3週間の治療期間では全く無効であり、それ以上の長期の治療は、副作用の点からみて困難ではないかと云われている(北本・横川ら, 1958)。

以上の如く、たとえ同一の薬剤を用いた場合でも、その実験者により著しく異つた成績が報告されているが、これは、肺吸虫症の治療が如何に困難であるかを示すと共に、その薬用量、治療期間、病歴の新旧、感染の軽重或いはその効果判定の規準の相違等によって、著しくその効果が左右されるためと考えられる。そこで著者は出来る限り以上の諸条件を一定にした上で、肺吸虫感染犬による治療実験を試みた。特に効果判定規準に関してはこれ迄の諸家の実験が主として、治療後の剖見所見及び虫体の生死に重点がおかれていたのに反し、人体治療では、これらの判定規準によることは全く不可能で、専ら虫卵の消長に重点がおかれている。本実験では主として人体治療の場合と同じく、糞便内に排出される虫卵数(E.P.D.)の消長に重点見おき、これに剖見所見及び虫体の生死を参考として効果の判定を行った。

治療法としては、従来の塩酸エメチン単独治療法、塩酸エメチンとサルファ剤併用療法、レゾヒン(Resochin)治療法の他、新しい治療法として、アテブリン(Atabrine)治療法及び、超短波治療法をも行い、その効果を比較検討した。

実験材料及び実験方法

実験に供した犬の飼育法、肺吸虫感染方法及び、E.P.D. 算定法に関しては、第1編において詳述したので本編では省略する。

1) 治療に用いた薬品及び器械

塩酸エメチン：武田の4%塩酸エメチン注射液

TAKESHI SUGURO: The experimental studies on the therapy of Paragonimiasis (2) (Department of Parasitology, National Institute of Health, Tokyo)

本研究の一部は文部省科学研究費の補助を得た記して謝す。小宮義孝記。

第1表 各種薬剤による治療

	動物 番号	メ リ タ ア セ ル カ 数	治期日 数 (感 染 始 時 後)	治療法	投与 総量	1日の投与量	治療 回数
I. エメチン治療群 (Emetine hydrochloride)	19	15	355日	筋注	4% 4.5 cc	4% 0.15 cc (0.8mg/kg)	30回
	25	15	187日	筋注	4% 4.65 cc	4% 0.15 cc (0.64mg/kg)	31回
II. エメチン とズルファミ ン剤併用治療 群	2	20	216	筋内 注 服	エメチン 4% 5.5cc ダイアジン 11g	0.5cc (2,52mg/kg) 1g	11回
	5	18	217日	筋内 注 服	エメチン 4% 8,0cc ダイアジン 16g	0.5cc (2,0mg/kg) 1g	16回
	8	20	215日	筋内 注 服	エメチン 4% 4,0cc ダイアジン 8g	0.5cc (2,1mg/kg) 1g	8回
	34	15	166日	筋内 注 服	エメチン 4% 2,7cc ダイアジン 9g	0.3cc (1,6mg/kg) 1g	9回
	37	15	178日	筋内 注 服	エメチン 4% 4,5cc ダイアジン 15g	0.3cc (1,2mg/kg) 1g	15回
	33	15	240日	筋内 注 服	エメチン 4% 4,5cc ダイアジン 15g	0.1cc (0,64mg/kg) 1g	129回
	36	15	193日	筋内 注 服	エメチン 4% 12,9cc ダイアジン 129g	0.1cc (0,6mg/kg) 1g	113回
III. レゾヒン 治療群 (Resochin, Chloroquine)	7	15	425日	筋注	5% 3 cc	5% 3 cc (20.0 mg/kg)	1回
	12	20	225日	筋注	5% 3 cc	5% 3 cc (18.7 mg/kg)	1回
	15	18	195日	筋注	5% 3 cc	5% 3 cc (15.0 mg/kg)	1回
	39	10	155日	内服	8.562g	62.5~125mg (10.5~21.5 mg/kg)	108回
IV. レゾヒン とエメチン併 用治療群	18	25	336日	筋内 注 服	エメチン 4% 4.05cc レゾヒン 7.375g	0.15cc (0.8mg/kg) 0.125g (19.2mg/kg)	59回
	20	15	283日	筋内 注 服	エメチン 4% 3.4 cc レゾヒン 11.875g	0.1cc (0.44mg/kg) 0.125g (13.9mg/kg)	05回
	24	15	141日	筋内 注 服	エメチン 4% 5.85cc レゾヒン 12.50g	0.15cc (0.8mg/kg) 0.125g (16.6mg/kg)	100回
V. アテブリン 治療群 (Atabrine)	21	15	313日	内服	32.6g	100~300mg (16.6~50mg/kg)	175回
	22	15	182日	内服	11.5g	100~200mg (10.5~21.1mg/kg)	66回
	31	15	215日	内服	14.2g	200~400mg (25.0~50mg/kg)	50回
VI. 超短波照 射療法群	4	15	444日	300 Wat 10 Amp 波長 6 m	2,550分 10×13cm極板 胸部照射	30分	85回
	6	15	705日	300 Wat 10 Amp 波長 6 m	3,600分 10×13cm極板 胸部照射	30分~40分	95回

法並びに其の効果に就いて

治 療 期 間	治 療 開 始 後 の 観 察 期 間 及 び 転 帰		虫 卵 排 出 状 況 (E. P. D.)		剖 生 体 検 存 所 見 虫 数	効 果 判 定
			治 療 前	治 療 中 ~ 治 療 後		
59日	61日	衰弱中毒死	119,000~170,000	40,000~60,000	11	
31日	79日	衰弱中毒死	150,000~215,000	40,000~60,000	10	
11日	13日	衰弱中毒死	100,000~150,000	激減するも直ちに死亡	14	
16日	21日	// //	140,000~200,000	//	12	
8日	10日	// //	170,000~180,000	//	16	
9日	19日	// //	100,000~130,000	//	10	
15日	20日	// //	120,000~150,000	//	4	著 明
269日	397日	薬 殺	90,000~130,000	30,000~2,800	0	完全治癒
270日	404日	//	100,000~130,000	28,000~1,500	0	完全治癒
既 死	激烈な痙攣発作		150,000~160,000		12	
既 死	//		190,000~200,000		14	
既 死	//		140,000~160,000		14	
185日	199日	衰弱中毒死	75,000~100,000	57,000~(変動大)4,000	7	稍々著明
77日	89日	衰 弱 死			4	
127日	161日	// //			6	稍々著明
164日	164日	// //			7	稍々著明
242日	383日	衰弱中毒死	124,000~187,000	10,000~550	5	著 明
78日	114日	//	123,000~103,000	65,000~30,000	12	
50日	53日	//	105,000~140,000	55,000	12	
152日	逃 亡		100,000~160,000	50,000~6,000 急激に減少増加の傾向なし	?	著 明
652日	薬 殺		100,000~160,000	10,000~4,000 急激に減少増加の傾向なし	6	著 明

サルファ剤：第一のサルファダイヤジン末

磷酸クロロキン：Bayer 製の Resochin 錠剤(0.25 g)及び5%注射液

アテブリン：Abott 製の Atabrine 錠剤(0.1g)

超短波治療器：高倉製の波長6m, 300ワット10アマペア, 極板は10×13cm

2) 効果判定規準

第1編において報告した如く、一定数の肺吸虫メタセルカリア(10コ～20コ)を経口的に投与した犬では、肺吸虫卵がその糞便内に始めて出現してから、44日乃至90日(平均66日±10日)を経過するときは、1日の糞便内に排出される虫卵総数即ち E.P.D. の変動は殆んどなく略安定状態を示し、しかもこの安定期は1年乃至2年の長期に亘つて持続することを明かにした。そこで、この E.P.D. の安定期に治療を行い、治療前、治療中及び治療後の E.P.D. の変動状況を連続観察すれば、その薬剤の虫体産卵能力に及ぼす影響を知ることが可能で、ひいては薬剤効果判定の一つの規準となると考えた。この場合虫体の産卵能力と虫体の生命力との間に直接関係があるかどうかは尚明らかではないが、死後の剖見所見からは両者の間に、或る程度密接な関係のあることが認められる。従つて本編では主として治療中及び治療後の E.P.D. の減少の状況即ち E.P.D. の減少の時期及びその減少率、減少速度等から効果判定を行った。尚虫体の生死は37°Cに加温したタイロッド液中での運動の有無によつた。

3) 治療法及びその例数

- | | |
|--------------------|----|
| ①塩酸エメチン単独治療群 | 2頭 |
| ②塩酸エメチンとサルファ剤併用治療群 | 7頭 |
| ③レゾピン単独治療群 | 4頭 |
| ④レゾピンと塩酸エメチン併用治療群 | 3頭 |
| ⑤アテブリン単独治療群 | 3頭 |
| ⑥超短波照射治療群 | 2頭 |

以上の治療群に分けて行つたが、注射の場合は、頸部の筋肉内に注射し、内服の場合は口を大きく開かせ、錠剤を口腔内奥深く投入し嚥下を確認した。投与量及びその他の詳細は実験成績の各項において述べることにする。尚これ以外にも、塩酸エメチン或はレゾピン治療の場合適当な投与量を決定するために多数の感染犬を用いた。

実験成績と考察

各種治療群毎に、その治療法、薬剤投与量、治療期

間、観察期間、E.P.D. の変動状況及び剖見所見等につき総括したものが第一表であるが、以下は各治療群毎にその成績を述べると共に各群毎に考察を加えてみたいと思う。

I. 塩酸エメチンの単独治療群

1) 塩酸エメチンの普通量隔日使用群

実験犬No. 19

塩酸エメチン 1回量0.15cc (0.8mg/kg)
 全量 4.5cc (30回隔日筋注)
 治療前体重 7.5kg
 死亡時体重 6.0kg(治療開始後61日)

本例では肺吸虫メタセルカリアを15ヶ投与後、355日目から治療を開始した。即ち4%塩酸エメチン0.15cc宛(即ち4%塩酸エメチン1ccを生理食塩水で10倍に稀釈し)その1.5cc宛を頸部筋肉に隔日に30回注射した、10回目の注射の頃から、急激に食欲減退し、体重の減少も著明となつたが、注射を続行した所30回目の注射を行つた翌々日、即ち治療開始後61日目に死亡した。

治療前、治療中の、E.P.E. の変動状況は第1図の如く治療前の E.P.D. が10万以上であつたものが、注射15回目頃から漸くその減少が目立ち終には $\frac{1}{2}$ 以下の4万前後に迄減少したが、死亡のためその後の成績は観察出来なかつた。

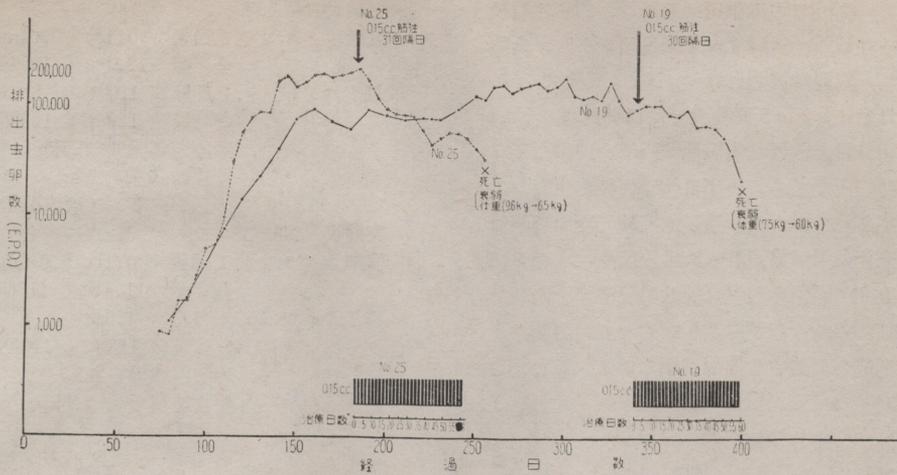
剖見により、右肺4コ、左肺3コ計7コの虫囊其の中(空囊1ヶ)から11隻の虫体が見出されたが、何れも生存しており死滅虫体は見出されなかつた。

実験犬 No. 25

塩酸エメチン 1回量0.15cc (0.64mg/kg)
 全量 4.6cc (31回隔日筋注)
 治療前体重 9.6kg
 死亡時体重 6.5kg (治療開始後79日)

本例では肺吸虫メタセルカリア15ヶ投与後 187日目から治療を開始した。前例と同じく塩酸エメチン0.15cc宛(0.64 mg/kg)を隔日に頸部筋肉内に注射した。本例でも10回目の注射頃から、食欲減退し、体重の減少が目立つたが、31回の注射を行つた。その結果は最終注射後18日目に即ち治療開始後79日目に死亡した。

本例では第1図に示した如く、治療前の、E.P.D. は15万以上であつたものが、注射回数増加と共に、10回目の注射の頃から漸次減少し一旦4万近く迄減少したが、その後しばらくは多少増加の傾向さえみられた。然し死亡前には、更に2万前後に減少した。死亡時の体重は6.5kgで、治療前の体重に比べると3.1kg減少していた。



第 1 図 エメチンとサルファ剤併用治療例

剖見により右肺 3 コ、左肺 3 コ計 6 コの虫嚢（内容囊 1 ケ）から 10 隻の虫体が検出されたが、何れも生存しており死滅虫体は見出されなかつた。

考察：以上 2 例の実験では、治療中の E.P.D. の減少はかなり緩徐で、10 回目の注射の頃から漸くその減少が著明となつたが、30 回前後の注射では虫体の死を来す迄には至らなかつた。本例に用いた塩酸エメチンの注射量は No. 19 実験犬では 0.8mg/kg No. 25 実験犬では 0.64 mg/kg で、これは、人肺吸虫症に使用する量（体重 55kg の成人に 1 日量 40mg）略ぼ 匹敵する量で決して少いとは云へない。それにもかゝらず、死滅虫体が見出されなかつたが、これは隔日に注射したためか、或は治療回数不足によるものか明らかではない。然しその中毒作用の激烈なることを考えると、これ以上の治療期間の延長或は連日投与は不可能と考えられる。然し E.P.D. のかなりの減少が、注射 10 回目頃から認められたことを考えると、決して無効とのみは考えられない。従つて塩酸エメチンの中毒作用を、最少限に喰止め且つ治療効果を増す為には、短期間の連日注射を行い、中毒症状が現われたら、直ちに、治療を中止しその回復をまつて、更に短期間の連日注射を反復すると云う様にして、総治療期間の延長を計ることが必要と考えられる。尚以上の実験の他に、大量注射例として、塩酸エメチン 0.3cc ~ 0.4cc 宛の筋注を 4 頭の感染犬に用いたが、この場合は、何れも 7 回乃至 16 回の注射で中毒死を来し、剖見の結果、死滅虫体は見出されなかつた。このことは矢張り前記の、短期間の反復治療が望ましいことを充分示唆しているも

のと考えられる。

II. 塩酸エメチンとサルファ剤併用治療群

1) 塩酸エメチン大量使用群

実験犬 No. 2

塩酸エメチン 1 回量 0.5cc (2.52mg/kg)
全量 5.5cc (11 回連日)

サルファダイヤジン 1 日量 1.0g
全量 11.0g (11 回連日)
治療前体重 8 kg
死亡時体重 5.5kg

(治療開始後 13 日)

実験犬 No. 5

塩酸エメチン 1 回量 0.5 (2.0mg/kg)
全量 8 cc (16 回連用)

サルファダイヤジン 1 日量 1.0g
全量 16.0g (16 回連日)
治療前体重 10kg
死亡時体重 7kg

(治療開始後 21 日)

実験犬 No. 8

塩酸エメチン 1 回量 0.5cc (2.1mg/kg)
全量 4.0cc (8 回連用)

ダイヤジン 1 日量 1.0g
全量 8.0g (8 回連用)
治療前体重 9.5kg
死亡時体重 7.0kg

(治療開始後 10 日)

本実験では実験犬 No. 2, No. 5 及び No. 8 には何れも塩酸エメチン 0.5cc 宛の筋注と同時にダイアジン 1.0g の内服を連日試みた。塩酸エメチンの量は 2.0 mg ~ 2.5mg/kg で、これは略ぼ人に使用する普通量の

3倍に相当する、従つて中毒作用は著しく、即ち注射後10分後には嘔吐甚しく、注射3~4回目頃からは、食欲は急激に減退し、衰弱は著明となり、No. 2実験犬では、治療開始後13日目に、No. 5実験犬では21日目に、No. 8実験犬では10日目と、何れも短期間内に、中毒死をおこした。剖見時の所見でも、検出虫体は何れも生存し、死滅虫体は見出されなかつた。然し本実験で極めて興味ある所見は、全例において、2~3回の塩酸エメチン注射により、E. P. D. が、殆んど直線的に急激に下向し、治療前のE. P. D. の $\frac{1}{10}$ 以下を示したことで、塩酸エメチンには、産卵能を抑制する作用が極めて強いことが認められた。

2) 塩酸エメチン中等量使用群

実験犬 No. 34

塩酸エメチン 1回量 0.3cc (1.6mg/kg)
全量 2.7cc (9回連用)
ダイヤジン 1日量 1.0g
全量 9.0g (9回連用)
治療前体重 7.5kg
死亡時体重 5.5kg

(治療開始後19日目)

実験犬 No. 37

塩酸エメチン 1回量 0.3cc (1.2mg/kg)
全量 7.5cc (15回連用)
ダイヤジン 1日量 1.0g
全量 15.0g (15回連用)
治療前体重 10kg
死亡時体重 7.5kg

(治療開始後20日目)

本実験では、塩酸エメチンの量を0.3ccとしたが、これは1.2mg~1.6mg/kgで普通量の、略ぼ2倍量に相当する。この場合でも塩酸エメチンによる中毒症状はかなり激しく、何れの例でも注射4回目頃から著しく衰弱の徴候が現はれ、No. 34犬では9回、No. 37犬では15回の注射を行ったが、前者では治療中止後10日目、後者では6日目に死亡した。死後の剖見所見では、No. 34犬では、15回のメタセルカリヤ投与に対し右肺3コ、左肺3コ計6コの虫囊から10隻の生存虫体が見出され、死滅虫体は見出されなかつたが、No. 37犬では15回のメタセルカリヤ投与に対し、右肺4コ、左肺1コ計5コの虫囊が見出されたが、生存虫体は4隻見出されたにすぎなかつた。E. P. D. は本実験でも、前実験と同じく、何れも最初の数回の注射で、直線的に急激に下向するのが認められた。

3) 塩酸エメチン普通量使用長期治療群

実験犬 No. 33

塩酸エメチン 1回量 0.1cc (0.64mg/kg)
全量 12.9cc (129回連日)
ダイヤジン 1日量 1.0g
全量 129g (129回連日)
治療前体重 7.5kg
死亡時体重 7kg
(治療開始後397日)

実験犬 No. 36

塩酸エメチン 1回量 0.1cc (0.6mg/kg)
全量 11.3cc (113回隔日)
ダイヤジン 1日量 1.0g
全量 113g (113回隔日)
治療前体重 8kg
死亡時体重 7.5kg
(薬殺)
(治療開始後404日)

本実験では塩酸エメチンの1回注射量を0.1cc隔日注射としたが、これは、0.6~0.64mg/kgで人に使用する普通量より稍々少ないが略ぼ匹敵する量である。この場合は隔日の注射では殆ど中毒症状は認められず、長期間に亘る連続治療中及び、治療中止後もかなり長期に亘つてE. P. D. の変動状況を、観察することが出来た。即ち実験犬 No. 33では、メタセルカリヤ15コ投与後240日目から治療を開始したが、第2図の如く、数回の注射でE. P. D. は急激に直線的に下向を示し、5回目の注射後には、治療前のE. P. D. の $\frac{1}{10}$ 以下の2万台を示すに至つた。その後もE. P. D. には多少の変動はみられたが、注射回数増加と共に漸次下向を示し、30回目の注射時にはE. P. D. は、5,000以下迄に減少した。その後多少の増加は認められたが注射回数100回をこすに至る頃にはE. P. D. は常に1万以下を示し、それ以上の増加は認められなかつた。そこで129回目の注射を以て治療を終了し、治療後もE. P. D. の観察を行った所、その後も、E. P. D. は益々減少し、遂に虫卵を検出し得なくなつたので、治療終了後128日目(治療開始後397日)薬殺し剖見した、剖見の結果は、肉眼的には肺の表面何れの部にも虫囊の存在が認められない程完全に治癒し、両側の肺の数カ所に僅かに小豆大の硬結を触れるのみでその部に割を入れると、黒褐色の砂粒状の塊が見出されこれは、検鏡により虫卵塊であることが判つた。恐らくは虫体の死滅後変化した結果と考えられる。これ以外には生存虫体は一隻も見出されなかつた。恐らく長期治療により完全治癒したものと認められた。

実験犬 No. 36においても第三図の如く、注射開始直後からE. P. D. は急激に直線的に下降を示し、12回目の

考察：塩酸エメチンとサルファ剤の併用治療において始めて完全治癒と考えられる2例を得た。

この2例においても、塩酸エメチン 0.1ccの隔日注射とダイヤモンドの内服をそれぞれ129回及び113回、治療期間にすると270日と云う、長期間を費した。然かも、剖見迄には更に No. 36 では134日、No. 33 では129日間の観察期間をおいたために、剖見時には虫嚢は完全に消失し、虫体の死滅片すら認められず、虫卵塊のみが見出された。従つて虫体死滅の時期については明らかにし得なかつた。仮に治療開始後 E.P.D. が治療前の E.P.D. の $\frac{1}{10}$ 以下に減少し、その状態がそのまま保たれている時期を以て、一応有効量と判定すれば50乃至60回の注射により虫体は死滅するに至るのではないかと想像される。これは治療期間にすれば3乃至4カ月を必要とする訳で、これ迄の肺吸虫症の治療期間の観念からすれば、想像以上に長期間を要するものと云はねばならない。然しこの点に関しては、既にエメチンとサルファ剤による人体治療の際でも2週間前後の治療では不充分で、できる限り長期に亘つて反復治療することが必要とされていることから理解される(小宮ら, 1952; 宮川, 1951; 千馬, 1952; 杉浦, 1952; 宮川, 1957; 田中, 1941)。

尚先の塩酸エメチン単独治療法では No. 19 及び No. 25 実験犬に1回量 0.15cc 宛隔日にそれぞれ30回及31回の注射を行ったが、何れも E.P.D. は、治療前の E.P.D. の $\frac{1}{10}$ 以下迄は減少がみられず、死後の剖見でも死滅虫体は一隻も見出されなかつたことと比較すると、エメチン単独治療に比して、サルファ剤併用治療の方がよままつている如くにも考えられる。

然しこの場合、塩酸エメチンの単独治療では尚治療回数が少ないので、明らかなことは云えない。尚塩酸エメチン単独治療に比して、併用療法では E.P.D. の減少がより急激におこる様に思われる。併用療法の場合のサルファ剤の効果に関しては、横川ら(1937)はサルファ剤が宿主の抗体産生機能を高め、塩酸エメチンの殺虫作用と相俟つて、その効果を促進するものであらうと想像したが、宮川らはサルファ剤により塩酸エメチンの血中濃度が高められるためであることを実験的に明らかにしている。

尚本実験において甚だ興味あることは、塩酸エメチンとサルファ剤の併用治療を100回以上に亘つて行つたにもかかわらず、殆んど何等の副作用を認めなかつたことである。即ち塩酸エメチン単独治療の No. 19 及び No. 25 実験犬では1回の注射量はそれぞれ 0.64mg/kg 及び

0.8mg/kg で、併用治療群の No. 33 及び No. 36 実験犬の 0.6mg 及び 0.64mg と殆んど差がなかつたにもかかわらず、前者の場合何れも中毒症状が激しく30回及31回の注射で中毒死を来たしたが、後者では中毒症状は殆ど認められなかつたことである。

これは例数が少いため尚はつきりしたことは云えないが、或はサルファ剤がエメチンの中毒作用を減弱しているかの如くで、宮川ら(1956)のサルファ剤が塩酸エメチンの血中濃度を高める作用があるとする説と一見むじゆんするかの如く思われるがこの点に関しては更に追求してみたい。

Ⅲ. レゾヒン単独治療群

1) レゾヒン注射治療群

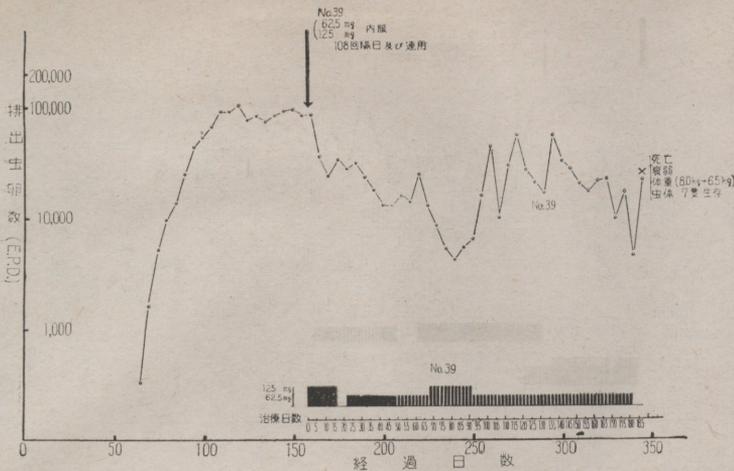
Chung ら(1954)によれば、レゾヒンは人体治療の場合、1日の投与量は0.75~1.0gで1回投与量0.25gと云つている。著者は未だ犬にレゾヒンを用いたことはないので試みに、5%注射液を3cc宛 No. 7, No. 12 及び No. 15 の実験犬の頸部筋肉内に注射してみた。これは15~20mg/kg に当り略ぼ人体治療の1日量に匹敵する。所が注射の結果は3例共注射後5~10分で毛をさかだて尾を股の間にはさみ、落付きなく動き廻るが、この時期には視神経がおかされるためか、視力が消失しているようである。この様な状態が5~10分つづいた後後肢は麻痺し、歩行不能となり、それと同時に激烈な強直性の痙攣発作がおこり、5~10分後には死亡してしまつた。レゾヒンの毒性の強いことを始めて知り、注射による治療は断念した。

2) レゾヒン錠剤(普通量)内服治療群

実験犬 No. 39

レゾヒン 1日量 0.0625~0.125g
(10.5~21.5mg/kg)
全量 8.562g (108回内服)
治療前体重 8kg
死亡時体重 6.6kg
(治療開始後199日)

本例では1日量0.0625g ($\frac{1}{4}$ 錠)乃至0.125g ($\frac{1}{2}$ 錠)宛、中毒症状の発現に気をつけながら、連日或いは隔日に内服させ計108回の内服、治療期間にして188日間の観察を行った。その結果は第4図に示した如く、治療開始後間もなく、E.P.D. は減少しはじめ、治療開始してから45日目頃に始めて E.P.D. は治療前の E.P.D. の $\frac{1}{10}$ 程度にまで減少した。ところがこの時には、宿主の食欲減退し、衰弱が著しかつたので、これまでの1日投与0.125gを半減した。その結果は今までの E.P.D.



第 4 図 レゾヒン単独治療例

の下降は止まりむしろ増加の傾向がみられたので、体力の回復をまつて再びもとの量に増すと急激に E.P.D. は下降したが、これに伴い中毒症状が再び強くなって来た。そこで再度レゾヒンを 1/2 に減量すると中毒症状は軽くなったが、E.P.D. の変動が大きくなった。以上の関係は第 4 図に示めされている。治療開始後 199 日目に死亡し、その剖見により、10コメタセルカリア投与に対し右肺虫結節 4 コ、中空嚢一コ、左肺虫結節一コにして計 7 隻の虫体が見出されたが何れも生存しており、死滅虫体は一隻も見出されなかった。

考察：レゾヒンは犬に対しては極めて毒性強く、注射の場合には、5%注射液を 3cc 筋注したのみですべて 30 分以内に中毒死を来たした。これは人に用いる場合の略ぼ 1 日量に当る。

内服の場合でも 1 日 1/2 錠 (21.5 mg/kg) の内服では E.P.D. の減少は著明であるが、毒性強く連続使用には堪えない。この 21.5mg/kg は人の場合に換算すると 55 kg の体重として 1.18 g となり、Chung らの云う 1 日量より少々多い。著者は本症患者に 1 回 1 錠宛 1 日 3 錠 0.75 g の内服を数日間試みた所、内服 4 日目に動眼神経の麻痺を来した例を経験しているので本剤使用に当つては充分注意する必要がある。尚本実験で 1/4 錠 (10.5mg/kg) 宛の内服では、中毒症状は著しく軽減されているが、効果の点から云うと E.P.D. の著しい動揺がみられるのみで、減少の傾向はそれ程著しくなかつた。この薬用量では虫体に及ぼす影響は充分と云えないように思われる。従つてレゾヒンは塩酸エメチン以上に、薬効果と、中毒

量との幅がせまく、肺吸虫症の治療剤としてはレゾヒン単独にてはそれ程期待はもてないのではなからうか。

IV. レゾヒンと塩酸エメチンの併用

治療群

実験犬 No. 20
 塩酸エメチン 1 回量 0.1cc
 (0.44mg/kg)
 全量 3.4cc
 (34回隔日)
 レゾヒン 1 日量 0.125 g
 (13.9mg/kg)
 全量 11.875 g
 (95回連日或は隔日)
 治療前体重 6 kg
 死亡時体重 6.5kg
 (治療開始後 161日)

実験犬 No. 18

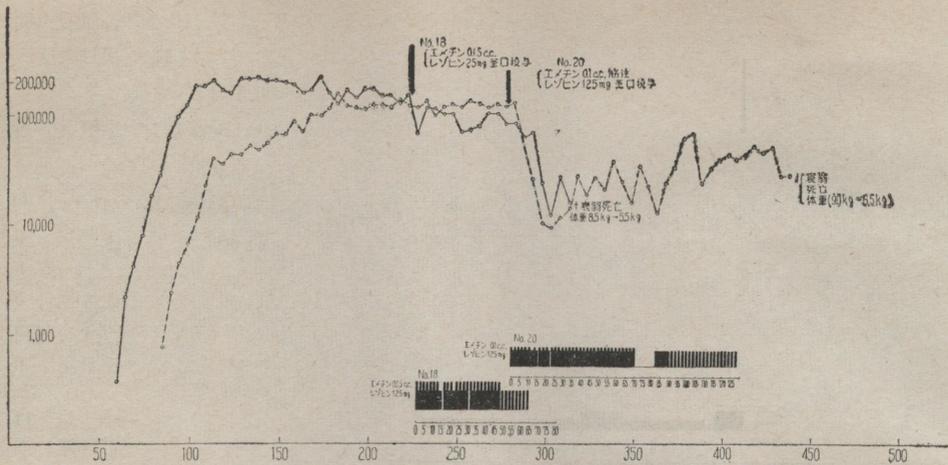
塩酸エメチン 1 回量 0.15cc (0.8mg/kg)
 全量 4.05cc (27回隔日)
 レゾヒン 1 日量 0.125 g (19.2mg/kg)
 全量 7.375 g (59回連日或は隔日)
 治療前体重 8.5kg
 死亡時体重 5.5kg
 (治療開始後 89日)

実験犬 No. 24

塩酸エメチン 1 回量 0.15cc (0.7mg/kg)
 全量 5.85cc (39回隔日)
 レゾヒン 1 日量 0.125 g (16.6mg/kg)
 全量 12.50 g (100回連日或は隔日)
 治療前体重 7.5kg
 死亡時体重 5.5kg
 (治療開始後 164日)

本実験では、No. 20, No. 18, 及び No. 24 の 3 頭の実験犬に上記の如き要領で塩酸エメチン注射とレゾヒン内服の併用治療を試みたのでその成績を以下に述べる。

No. 20 の実験犬では、第 5 図に示した如く、E.P.D. 減少は最初の数回の治療により多少認められたが、その後は E.P.D. の動揺はかなり激しく、中毒症状発現のため塩酸エメチンは 34 回の注射を以て中止し、それ以後はレゾヒンの内服のみをつづけたが、この場合も中毒症状が次第に著明となつたので最初からは 95 日の内服を以つて治療を終つた。レゾヒン単独治療では E.P.D. の動揺は矢張りかなり激しく、治療前の E.P.D. の 1/2 近く迄



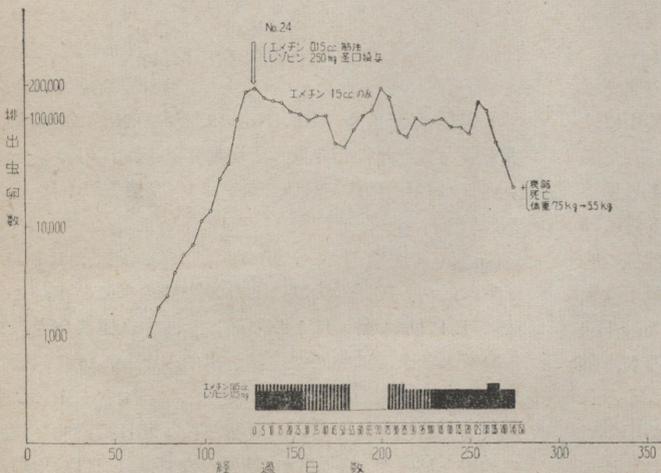
第5図 レゾピンとエメチン併用治療例(1)

減少したが、それ以下には減少しなかった。治療終了後34日目(治療開始後161日)に死亡した。剖見の結果、メタセルカリア15コ投与に対し、虫嚢は5コ見出されたが、2つは空嚢で6隻の生存虫体が見出された。

実験犬 No. 18 では、第5図の如く、治療開始後も E.P.D. の急激な減少は認められなかったが、中毒症状があらわれたので、塩酸エメチンの注射は27回で中止しレゾピンのみの単独治療にしたが、それでも衰弱は甚しくなりレゾピン単独治療8日目、治療開始後89日目に死亡した。剖見の結果メタセルカリア24ヶ投与に対し、虫嚢は11コ見出されたが、生存虫体は4隻にすぎなかった。

実験犬 No. 24 では、No. 18 と同じく、塩酸エメチン 0.15cc とレゾピン 125mg の併用であるが、第6図に示した如く、E.P.D. は治療前の E.P.D. の 1/2 前後迄減少したが、中毒症状発現のため塩酸エメチンの注射を中止し、レゾピンの内服のみを行うと、E.P.D. は動揺し、増加の傾向を示した。体力回復を待つて塩酸エメチンの注射を開始すると E.P.D. は再び減少を示したがこれを中止しレゾピンのみの内服になると、E.P.D. の動揺増加の傾向が再び認められた。然し死後の剖見によりメタセルカリア15コ投与に対し、虫嚢は6コ認められたが、生存虫体は7隻見出されたにすぎなかった。

考察：本実験の結果、興味ある点は、塩酸エメチンとレゾピンの併用治療では、最初は E.P.D. はゆるやかにあるが漸次減少していくが塩酸エメチンの注射を中止し、レゾピンのみの治療になると、E.P.D. は急に大きく動揺し、その変動の中が増大する、然し塩酸エメチンの注射を再び始めると E.P.D. は再び減少すると云う事である。これは恐らく塩酸エメチンとレゾピンでは虫体の産卵能に対し、前者は抑制的に後者は促進的作用を示すものと想像される。このことは塩酸エメチン及びレゾピンの単独治療の際にもすぐに認められた所である。従つて E.P.D. の変動状況のみからでは、殆んどその効果は認められなかったが、剖見時には、全例において空嚢がかなり認められた



第6図 エメチンとレゾピン併用治療例(2)

ので、本療法は虫体に対し或る程度有効に作用したものと想像される。

然しこの場合は塩酸エメチンとサルファ剤併用の場合とことなり、兩種薬剤の中毒作用もそれぞれのものが附加されると考えられるので、本併用療法については、更に充分検討する必要がある。

V. アテブリン単独治療群

1) アテブリン漸減治療法

実験犬 No. 21
 アテブリン 1日量 0.1~0.3g
 (16.6~50mg/kg)
 全量 32.6g (175回連日投与)
 治療前体重 6kg
 死亡時体重 4.8kg
 (治療開始後 833日)

実験犬 No. 31
 アテブリン 1日量 0.2~0.4g
 (50mg~25mg/kg)
 全量 14.2g (50回連日投与)
 治療前体重 8kg
 死亡時体重 7kg
 (治療開始後53日)

実験犬 No. 21では初めの57日間は0.3g宛、次の37日間は0.2g宛、更に次の81日間は0.1g宛計175日間連日内服治療を試みた。

実験犬 No.31では始めの8日間は0.4g宛、次の32日間は0.3g宛、更に次の10日間は0.2g宛計50日間連日内服治療を試みた。

その結果、No. 21 実験犬では、第7図の如く初めの

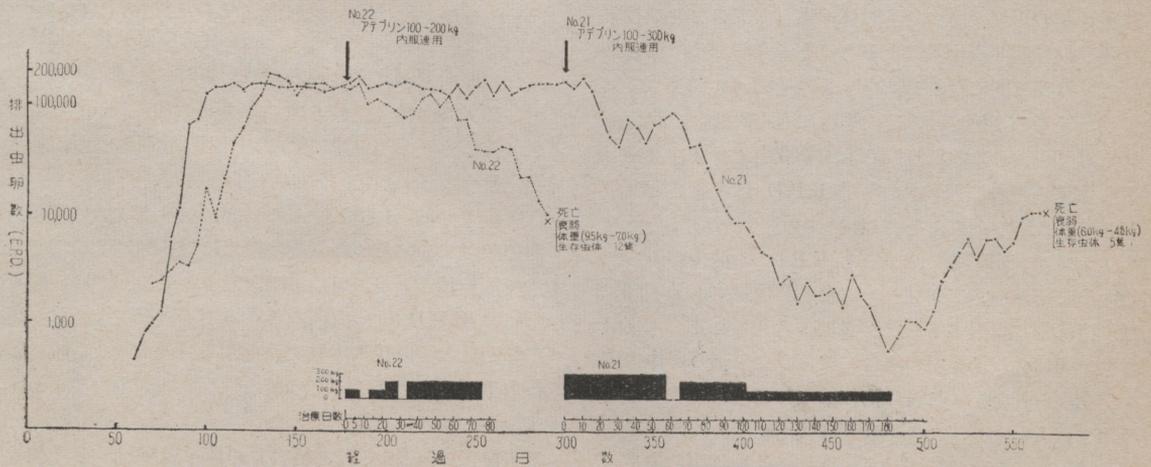
0.3g宛57日間連用中は、E.P.D. の著明な減少はみられなかつたが、中毒症状発現のため8日休薬した後0.2g宛の内服を始めたところ、E.P.D. は $\frac{1}{10}$ 以下に迄減少したので、0.1gに減量した所、E.P.D. の減少の速度は弱まつたが、それでも漸次減少し E.P.D. は1,000以下に迄減少した。然しこの時には宿主の衰弱がかなり激しくなつたので、服薬を中止した所、66日間の間にE.P.D. は漸次増加の傾向がみられ、死亡時には治療前のE.P.D. の $\frac{1}{10}$ 近くに迄増加した。剖見により、メタセルカリア15コ投与に対し、虫嚢は5コ見出されたが生存虫体は5隻見出されたにすぎなかつた。

No. 31実験犬では、第8図の如くはじめ0.4g宛8日間投与した間にE.P.D. は急激に減少しはじめたが、中毒症状発現のため0.3gに減量した所、E.P.D. は稍々増加したが、0.3gの内服20日頃からは急激に減少するのが認められた。然しこのときには、中毒症状が再び強くなつたので、32日間の服用後更に減量した。然し宿主の回復はみられず10日後に死亡した。剖見によりメタセルカリア15コ投与に対し、虫嚢は7コ、その中から12隻の生存虫体が見出された。

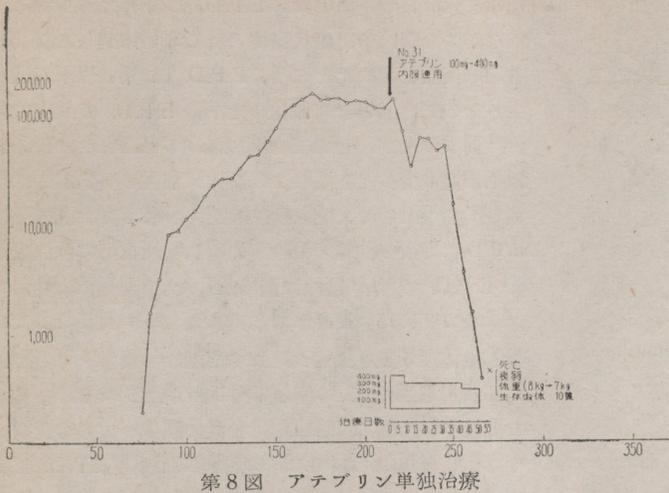
2) アテブリン漸増療法

実験犬 No. 22
 アテブリン 1回量 0.1~0.2g(10.5~21.1mg)
 全量 11.5g (66日間連用)
 治療前体重 9.5kg
 死亡時体重 7kg
 (治開始後 114日)

本実験では、はじめの17日目は0.1g宛、その次の49



第 7 図 アテブリン治療例



第8図 アテブリン単独治療

日間は 0.2 g 宛連日内服治療した。その結果は第7図に示した如く、0.1 g 17日間投与期間は E.P.D. の減少は殆んど認められなかつた。0.2 g 宛に増量してからも、始めの20日間は殆んど E.P.D. に変化はみられなかつたがその後に至り漸次減少の傾向がみられた。然しそれに伴い中毒症状もかなり著明となつて来たので、0.2 g 宛の内服49日間で(最初から66日間治療)治療を中止したが、34日後に死亡した。剖見によりメタセルカリア 15コ投与に対し虫嚢は7コ、内1コは空嚢、生存虫体は12隻見出された。

考察：以上の3例の実験のうち、実験犬 No. 21の成績は、アテブリン療法でかなり有効なことを示しているが、他の実験犬 No. 22、及び No. 31 では殆んど、その効果は認められなかつた。これは恐らくアテブリン投与量及び投与期間の相異によるものと考えられる。即ち前者では 175日間に亘りアテブリン総量32.6 g に達しているが、後者の2例では、その半ばにも充たない。然かも No. 21でもはじめの57日間の治療期間中には 0.3 g 宛と云う大量の内服にもかかわらず E.P.D. には殆んど変化はみられなかつたが、それ以後も内服をつづけるとたとえアテブリン内服量を減じても E.P.D. の減少がみられていることから、アテブリンはたとえ少量でも長期間に亘り持続的に服用することが必要と考えられる。本実験では、0.2 g 以上服用の場合には、かなり激しい中毒症状が認められたが、これは人体治療の場合に換算すると 1.0 g 以上となり、この量は到底連用に耐えられる量ではない。従つて今後は 0.1 g、或いはそれ以下の少量の長期間持続治療についての実験が必要であらう。

アテブリンは元来はマラリアの治療或いは予防薬として専ら用いられていたものであるが本薬の連用は皮膚に黄色の着色を来すことから、現今ではレゾピン(クロロキン)或いはその他の薬剤がこれに代り使用されている。然し本薬はマラリア以外にも例えばチアルゲア症の治療に、或いは糸虫類の駆虫にも広く用いられている。又横川ら(1956, 1957)は最近肺吸虫症治療剤の *in vitro* における効力試験の結果、アテブリンは塩酸エメチン及びレゾピンらと同様に肺吸虫幼虫に対し極めて強い殺虫作用のあることを明らかにしたが、著者の実験でもアテブリンは今後更にその使用法を検討することにより、肺吸虫症の治療薬として用いられる可能性のあることが示されたものと思う。

VI. 超短波治療群

実験犬 No. 4

超短波照射時間 1回 30分
 全量 2,550分 (30m×85)
 治療前体重 6kg
 転帰 逃亡
 (治療開始後 152日)

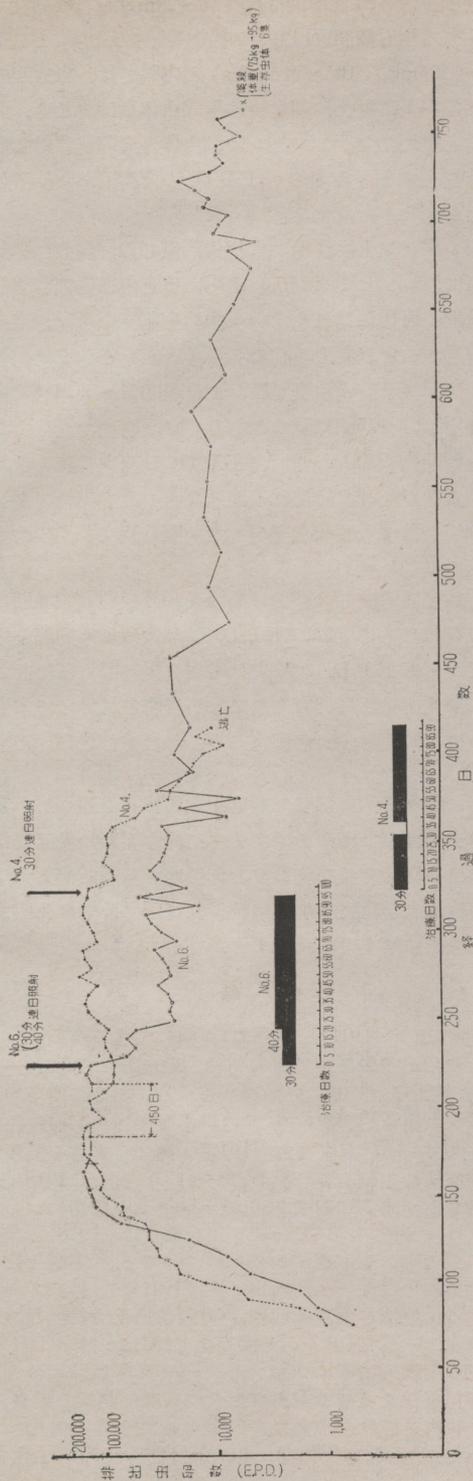
実験犬 No. 6

超短波照射時間 1回 30分~40分
 全量 3,600分
 (30m×20; 40m×75)
 治療前体重 7.5kg
 剖見時体重 9.5kg
 転帰 薬殺 S. 33, 12, 2
 (治療開始後 652日)

超短波治療器は高倉製のものを使用した。300ワット、10アンペア、波長6mで、極板は10×13cmのものを2枚つくり、照射時にはこれを両側胸部にあて、肺全野を被うようにした。

実験犬 No. 4では、152日間に毎日或は隔日に30分宛の照射を85回行った。その結果は第9図に示した如く治療開始後から E.P.D. は漸次減少を示し80回目の照射時には E.P.D. は治療前のその 1/10 以下になつた。然し85回目の照射後本実験犬は夜間突然犬小屋から脱走し行方不明となつたのでその後の詳しい観察を行う事が出来なかつたのは残念であつた。

実験犬 No. 6では、始めて20日は30分宛、その後は40分宛75日間に亘り、連日照射治療を行った。その結果



第 9 図 超短波治療例 (300wat, 10amp. 極板 10×13cm. w.l. 6 m.)

は第 8 図の如く、E.P.D. は治療開始後から漸次減少しはじめ、25回の照射を終ったころには、治療前の E.P.D. の 1/10 以下となつた。その後も照射を続けた所 E.P.D. の日々の変動は、かなり激しかったが矢張り漸次減少する傾向が認められた。95日間の照射を以て、一応治療を中止し、観察を続けた。その結果甚だ興味あることは治療中止後も E.P.D. は漸減の傾向を示し、治療中止後 270 日頃には E.P.D. は治療前のその 1/10 以下に減少した。そこで葉殺剖見した所、メタセルカリア 15ヶ感染に対し虫嚢右肺 2 コ、左肺 2 コありその中左肺に空嚢が 1 コで、両側虫嚢より、計 6 隻の生存虫体を見出した。

考察：寄生虫症の超短波治療に関しては、松尾 (1910) は蛔虫症及び鉤虫症に超短波照射を行い或る程度の効果をおさめたという報告、或いは鎗田 (1941) はマラリヤ原虫の誘発法として或いは脾腫の治療に超短波照射を行つて、無効だつたと云う報告があるにすぎない。百瀬 (1953) は肺吸虫成虫を生理食塩水に生かし、これに超短波を照射すると 40~45 分間で死滅するが、これは、超短波照射による水温の上昇のためであつたと報告している。然し超短波照射の作用機転については未だ不明の点が少ない。

著者の実験は、僅か 2 例であるが、超短波照射により、E.P.D. が減少することを認めたことは興味深い。恐らく超短波の照射が、虫体の産卵能に抑制的に作用するためであろうか、これが、熱の発生にもとづくものか、或いはその他の理由によるかは明らかでない。未だ 1 例のみの剖見成績の結果であるので明らかなことは云えないが、超短波照射による副作用は殆どみられないので、本療法は他の治療法との併用にも応用性は広いと考えられる。今後更に追求してみたい。

総 括

著者は肺吸虫感染犬を用いて、種々の治療法を実施し、その際、感染濃度、感染後より治療開始の時間その他を出来る限り一定にし、又効果判定の規準も、主として糞便内に排出される虫卵総数 E.P.D. の変動状況によつた。その結果は、各種治療法の虫体に及ぼす作用機転その他につき 2~3 の興味ある所見を得た。即ち肺吸虫症の治療に当つては、如何にすぐれた薬剤を用いたとしても、2 週間乃至 3 週間と云う比較的短期間の治療では虫体に対し、致命的の影響を与えることは殆んど不可能である様に思われた。たとえば塩酸エメチンとサルファ剤の併用療法でも、少量投与の長期間持続投与 3 カ月~ 6

カ月を行うか、短期間の治療を反復行うことが必要である。

塩酸エメチンとサルファ剤の併用療法では塩酸エメチン単独治療に比較して、E.P.D.の急激な減少を来すことが、明らかとなった。又レゾヒンは、塩酸エメチンが虫体の産卵能を抑制する作用を有するのに対して、むしろ促進的に作用するように思われた。従つてレゾヒンと塩酸エメチンとの併用療法では、E.P.D.の変動が大きく、E.P.D.のみからは効果判定の困難な場合がみられたが、剖見によりその有効なことが認められた。然しこの場合は中毒症状は、かなり激しいので注意を要する。

著者はアテプリンを初めて肺吸虫症の治療に用いたが、約3カ月に亘る長期の治療は、E.P.D.の著しい減少を来し、剖見によつてもその有効なことが認められた。然し3カ月間の治療でも尚充分ではない。アテプリンは塩酸エメチンと同じく虫体の産卵能を抑制する作用を有するものゝ如くである。又超短波照射治療も初めて用いたが、超短波照射は、虫体に対し産卵能を抑制する作用を有し約3カ月に亘る照射では、E.P.D.の著しい減少が認められた。然し尚この期間では充分とは云えない様である。

以上要するに各種の治療を試み、新治療法として試みるべきものも見出されたが、何れの場合も、宿主に中毒症状があらわれぬ限り、長期間に亘る治療の必要なことが明かとなった。たとえば塩酸エメチンとサルファ剤の併用療法でさえ100回以上の治療を行ったものにも完全治癒が認められただけであつた。

結 論

出来る限り同一条件のもとに、同一の効果判定規準により、種々の治療法を比較検討した結果次の点を明らかにし得た。

1) 塩酸エメチンの単独治療では、犬においては中毒症状著しく0.64~0.8mg/kgの量でも、隔日注射では30回前後の注射で中毒死を来した。この間E.P.D.の減少はかなり著明だつたが虫体の死滅を来すには至らなかつた。

2) 塩酸エメチンとサルファ剤の併用療法の場合は、塩酸エメチン0.6~0.64mg/kgの量では、100回以上の隔日注射に耐え、中毒症状はそれ程著しくなかつた。この場合には死滅虫体も原形をのこさぬ程に吸収されており、完全治癒が認められた。

3) レゾヒン治療では、レゾヒンは犬に対しては極め

て毒性強く、5%注射液3cc(15~20mg/kg)の筋注では、すべて注射後80分以内に中毒死を来した。1日量62.5~125mg(105~21mg/kg)の内服では、114回の長期間の内服に耐え、剖見時の生存虫体数は少なく、多少有効と思われた。レゾヒンは、虫体の産卵能に対し促進的作用をするものゝ如くE.P.D.の変動はかなり激しいことが明らかとなった。

4) レゾヒンとエメチンの併用療法では、塩酸エメチン0.1cc、レゾヒン125mgを用いると中毒症状が著しく、長期の連用には堪えない。本治療剖見からは、或る程度有効なことが認められた。

5) アテプリンの治療では、1日量0.1~0.3gの内服を連用し、175回に亘つたものでは、有効と認められたが50回~60回内服のものでは、E.P.D.の減少は認められたが、虫体が死滅する迄には至らなかつた。アテプリン治療の場合は中毒症状の発現しない限り更に長期の治療が必要と思われた。

6) 超短波治療では、1日30分~40分の照射を95回に亘つて続けたものでは、E.P.D.は漸次減少し照射を中止してからもE.P.D.は減少し増加の傾向はみられなかつた。剖見所見からも有効なことが証明されたので本療法は今後更に検討すべき価値あるものと思われる。

終りに臨み終始御懇切なる御指導御校閲を賜つた小宮義孝博士に謹んで感謝を捧げます。尙本実験の計画及び実施に当り終始有益な御助言と御援助を戴いた千葉大学医学部寄生虫学教室横川宗雄教授及び国立公衆衛生院大島智夫博士に厚く感謝致します。

文 献

- 1) 池田正賢(1915): 肺二口虫病に対する塩酸エメチンの治験報告, 中外医事新報, 850, 1048-1058. —
- 2) 安藤 亮(1917): 肺チストマ病に対する塩酸エメチンの実験的研究, 日本内科学会雑誌, 4(11), 640-660. —3) 森安連吉(1917): 肺二口虫病の徴候及び療法, 実験医報, 38(4). —4) 今村豊八(1918): 肺チストマ病に対する塩酸エメチンの使用について, 日新治療, 24, 1-3. —5) 田代豊吉郎(1918): 肺二口虫のエメチン療法の効果について: 日本微生物学雑誌, 7(1). —6) 横川 定(1941): 肺チストマ病の治療法に関する回顧, 日新治療臨時特輯号増刊別刷. —7) 横川 定・盧万徳(1941): 肺チストマ症の実験的治療にプロントジール及び塩酸エメチン併用療法を施せる本虫寄生犬の病理解剖学的観察, 特に肺病巣部の病理組織学的変化並に虫体の変化について, 台湾医学会雑誌, 40(2), 268-307. —8)

Chung, H. L. *et al.* (1954) : Chemotherapy of Paragonimiasis, Further observations on the efficacy of chloroquine, *Chinese Med. J.*, 72 (6), 407-427.

—9) Y. Komiya, *et al.* (1952) : Studies on Paragonimiasis in Shizuoka Prefecture II Studies on the treatment of Paragonimiasis, *Jap. J. Med. Sci & Biol.*, 5 (6), 433-445. —10) 北本治・他 (1958) : 肺吸虫症に対する我々の隣酸クロルキン使用成績, 呼吸器診療, 13 (1), 92-99. —11) 宮川三男・他 (1957) : 肺吸虫症エメチン反復併用療法, 日本内科学会雑誌, 46 (2), 197. —12) 千馬達雄 (1952) : 4 塩化エメチンによる肺吸虫症の治験例, 医療, 6 (6), 382-384. —13) 杉浦慎自・他 (1952) : 塩酸エメチンとサルファ剤アゾールとの併用によつて全治した肺ダストマ症の 1 例, 日本寄生虫学会記事, 21, 62. —14) 宮川米次 (1951) : 化学療法, 日本医学出版株式会社, 170. —15) 田中守也・他 (1941) : ゼルフオンアミド剤並に 塩酸エメチン併用療法を行ひし肺ダストマ症の経験例, 治療学雑誌, 12 (9), 714-717. —16) 宮川三男・他 (1956) : 肺吸虫症の治療的研究 III. エメチンの兎臓器内貯蔵濃度, 医学と生物, 40 (1), 4-7. —17) 横川宗雄・他 (1956) : 肺吸虫症の治療剤に関する研究 (1) 寄生虫学雑誌, 5 (2), 155. —18) 松尾峰太郎 (1910) : 肺ダストマ症に就て, 台湾医学会雑誌, 90, 793-803. —19) 百瀬達夫 (1953) : ダストマ症の治療に関する研究 (第 1 報), 四国医学雑誌, 4 (6), 247-253. —20) 鎗田衡平 (1941) : マラリヤの太陽燈療法の効果について, 軍医団雑誌, 336, 631-637. —21) 田中侑 (1958) : 肺吸虫症の治療に関する実験的研究 (1) 実験的肺吸虫症におけるエメチン療法の検討, 四国医学雑誌, 12 (5), 891-905.

Summary

Comparative studies on the therapeutic effect of several chemicals and ultra-short waves on experimental paragonimiasis in dogs were carried out and the results obtained were as follows :

(1) By injecting emetine hydrochloride into the vein at 0.64-0.8 mg/kg every other day for 30 times, the dogs died from serious side effect. During the period, the E.P.D. decreased markedly, but no worms were found dead.

(2) In the dogs receiving emetine hydrochloride at 0.6-0.64 mg/kg in combination with sulfadiazine every other day for more than 100 times, the worms were eliminated completely.

Resochin showed high toxicity against the animals. All the dogs died within 30 minutes after injecting Resochin into the muscle in single dose of 15-20 mg/kg. When Resochin was administered to the dogs at 105-21 mg/kg for 114 times, however, no dogs were found dead. It seems that Resochin causes the increase of the E.P.D..

(4) Combination of 0.1 cc of emetine and 125 mg of Resochin produced side effect in the dogs, but the only therapeutic effect was recognized.

(5) In the dogs administering Atabrine at 0.1-0.3 g daily for 175 times, the therapeutic effect was recognized. This therapy should be made for a long term, so long as no side effects are recognized.

(6) By irradiating ultra-short waves for 30-40 minutes daily for 95 times, the E.P.D. was decreased gradually and such a tendency still continued after the irradiation. This therapy seems to be worthy of notice.