

Cotton rat を用いた糸状虫症化学療法の実験的研究

(1) スパトニン及びマフアルゾールの流血中ミクロフィラリア数に及ぼす影響

佐藤 孝 慈

東京大学伝染病研究所寄生虫研究部 (指導 佐々学教授)

(昭和34年8月10日受領)

特別掲載

緒 論

フィラリア(糸状虫)には多くの種類があり、世界各地に広範囲にわたって人及び家畜に色々な疾患を起している。なかでも我国で特に重大なのは南西日本における人のバンクロフト糸状虫症と、本州以南の全土にわたる犬、牛、馬、山羊、羊等の各種糸状虫性疾患である。

これらの予防、治療については近年とくに著者らの研究室でも活潑な研究が開始され、とくにヂエチルカルバマチンの集団投薬と、媒介蚊対策の併用によるバンクロフト、マレー両糸状虫の地域的駆除法の研究が伊豆諸島、四国、奄美大島などで行われて来た。これらの実地研究にあたって、ヂエチルカルバマチンをどのような法式で投薬すれば最も長期間有効であり、しかも経済的であるかは、糸状虫対策の成否の鍵をにぎる問題であるが、これを解明する為には色々な基礎実験が必要である事を感じた。とくに、同一薬量を短期間に集中的に投薬することと、長期に分割投薬することのいづれが有利かは、早急に解決を要することであり、ひいては本剤の作用機転を明らかにすることの必要に迫られて来た。

これらの実情から著者は当研究室で累代保存中のコトナラット *Sigmodon hispidus* に寄生する *Litomosoides carinii* (Travassos, 1919) を実験材料として、これを一定条件で感染させた後に色々な方法で化学療法剤を投薬してそのミクロフィラリア及び成虫に対する効力を検討

する研究を行ったので、これまでの成績を報告する事にした。

なお、この寄生虫についてはすでに当研究室の若杉(1958)がその感染方法、経過、病変などの基礎研究を行っており、化学療法の実験的研究に用いたのは、我国では今回が始めて、当初米国では若干この面の研究も行われたが、近年では、ほとんど諸外国にもみるべき研究はない。

糸状虫症に関する基礎研究には従来は主として犬糸状虫が用いられたが、多数実験にはコトナラットの方がずっと有利である事は明らかである。しかしコトナラットの飼育繁殖が困難であること、イエダニを中間宿主として感染させる技術がむづかしかつたことなどから、あまり実用されなかつた。しかし当研究室では、ようやく近年多数の感染コトナラットを維持する事に成功し、その結果この種の化学療法実験を行うことが出来た次第である。

実験材料及び方法

糸状虫の性状：ここで実験に供した糸状虫は1953年8月に Texas 大学の J. A. Scott 教授より当研究部に *Litomosoides carinii* に感染したイエダニの送付をうけたものを、武田製薬研究所から分譲されたコトナラットに感染させ、以後当研究室に累代感染させて来たもので、我国ではこれまでこの寄生虫に関する研究は他では殆んど行われていない。

中間宿主のイエダニ *Ornithonyssus bacoti* は当研究室のマウスに繁殖していたものを分離培養して使用している。

Litomosoides carinii は Filarioidea に属する細い長い

KOJI SATO: Experimental studies on the chemotherapy of filariasis with the cotton rat filaria *Litomosoides carinii* (1) Effects of Diethylcarbamazine (Supatoinin) and Mapharsol (Mapharsemin) on the microfilariae (Department of Parasitology, Institute for Infectious Diseases, University of Tokyo)

線虫で Cotton rat の胸腔に主として寄生する。

体長は雄 17.2~24.1 mm, 平均 19.7 mm 体巾は平均 0.067mm, 雌は 56.8~96.1mm, 平均 70.5mm で雄の約 3.5倍, 体巾は平均 0.098mm クチクラは比較的うすくなめらかで極めてよく発達した口腔を有するが口唇はない。雌は卵胎性で, 子宮内に卵を包蔵し腔に近い部分はマイクロフィラリア (以下 Mf に略) を蔵する。Mf は Cotton rat の流血中に出現して来る。この Mf は人及び犬の Mf に較べ, メチルグリーン・ピロニン及び Giemsa 法等による染色で内部構造の排泄細胞, G 細胞群などを体細胞から明瞭に区別する事は困難であった。Mf は鞘を有し, 鞘共体長平均 119.0 μ の小型である。

成虫が多数寄生すると宿主は心嚢水腫を起し死の転起をとる事がある。

Cotton rat の飼育法: Cotton rat の飼育はほゞラットと同様な方法で行った。

発情は生後 3 カ月頃から来るが, 3 カ月過ぎると雄は同一ケージに 2 頭以上収容した場合弱いものが殺され, 1 頭しか残らなくなることが多い。しかし雌ではこの様な事が殆んどないので, 1 ケージに雄 1 頭に雌 2 頭以上を入れる事が出来る。

雌は 1 回の分娩で約 3~5 匹をうみ, 妊娠期間は約 21 日である。又なかには分娩直後雌が自分の子を食するものがあるので妊娠後期には暗処におき, つとめて刺戟をさけるよう注意した。出産 4, 5 日後から子は眼が開き体毛は僅かに生えて来る。離乳は約 3 週間である。

飼料には主としてオリエンタル酵母株式会社製の大型固形飼料を与えた。外に野菜と水を与えたが妊娠中及び分娩後は特に水と野菜をかかさぬ様にし, 尚補食として週に 2 回位煮干を与えた。

このほか巢の材料としては青梅綿と木毛を半々に入れておくが, 特に冬は綿を余計に入れた方がよい様である。

Cotton rat に対する糸状虫の感染: 感染方法としては流血中に Mf の認められる Cotton rat からイエダニを分離し, ガラスチューブに入れ 25°C の孵卵器に約 2 週間保存し, 再び未感染 Cotton rat に附着させる方法をとった。これを約 70 日後検血を行い感染の有無を調べた。又実験観察中は, イエダニからの再感染を防ぐ目的で, 頻繁に巢の中を清掃し, 実験 (IV) からは更に 20% マラソン乳剤を水で 0.2% に稀釈し餌箱, 給水瓶を除いてケージ面 1 平方米あたり 100cc の割合で散布した。

Mf の観察法: Cotton rat が感染して流血中に Mf を出しているかどうかを調べるには, 尾端を針で穿刺し, 血液をスライドグラス上にとり直接検鏡した。

Mf の定量検血には $\frac{1}{3}$ の注射針で尾端を穿刺し, 軽く尾根から先端迄を押し, 出た血液を特別に目盛を施したザーリー用ピペットで, 2.5 mm 吸い, スライドグラス上に蛇行状にのぼし, 乾燥後 20% メタノールで溶血, ギムザ染色を行い顕微鏡で Mf の数を調べた。

供試薬剤: 実験に使用した薬品は Diethylcarbamazine と有機砒素剤の Mapharsol の 2 種であるが, Diethylcarbamazine は 1-Diethylcarbamyl-4-Methylpiperazine の構造をもち, 田辺製薬より提出をうけたクエン酸塩「スパトニン」の注射液を使用した。このものは 5 cc に 1 g の割合で該薬剤を含む。Mapharsol は第一製薬の「マフアーセミン」2号で 3-Amino-4-Oxyphenylarsinoxid 塩酸塩を主成分とする。

投薬方法: 投薬法は連続集中投薬法, 間隔投薬法, 連続集中後間隔投薬法の 3 方法で, 実験 (II) では経口投与で行ったが, その他の実験ではすべて腹腔内注射により投与した。注射時刻は殆んど午後 2 時から 3 時の間に行った。

なお本論文の薬量はすべて体重 1 kg あたりの mg 数で示してある。

実験成績

本研究にあたっては, 先づ供試薬剤の 2 種について, マウスを用いその毒性を検討した (実験 I)。つぎいてスパトニンについて, 種々な薬量を用い, 連続投与法と長期にわたる間隔投与法, 及びこの併用法の血中 Mf 数に及ぼす影響の比較を予備実験として行った (実験 II)。その結果をさらにたしかめる為に, 総量を 300mg/kg としこれを短期間に連続集中して投薬した場合, 分割して長期にわたり間隔をおいて投薬した場合, この両者の折中の連続集中後間隔投与した場合の 3 群に分けて比較した (実験 III)。さらにスパトニンを多量に用いて短期間に根治しうるかどうかを知るために, ほとんど致死量に近い量を連続して投薬する実験を行った。このさいに砒素剤についても同様の実験を併わせて行った (実験 IV)。又スパトニンの多量を長期間連続投与した場合の検討を行った (実験 V)。

(I) スパトニン及びマフアルゾールの毒性試験

スパトニンは体重 15g の DD マウスを用い, 体重 1 kg あたり 1,100 mg, 900mg, 700mg, 500mg, 300mg とな

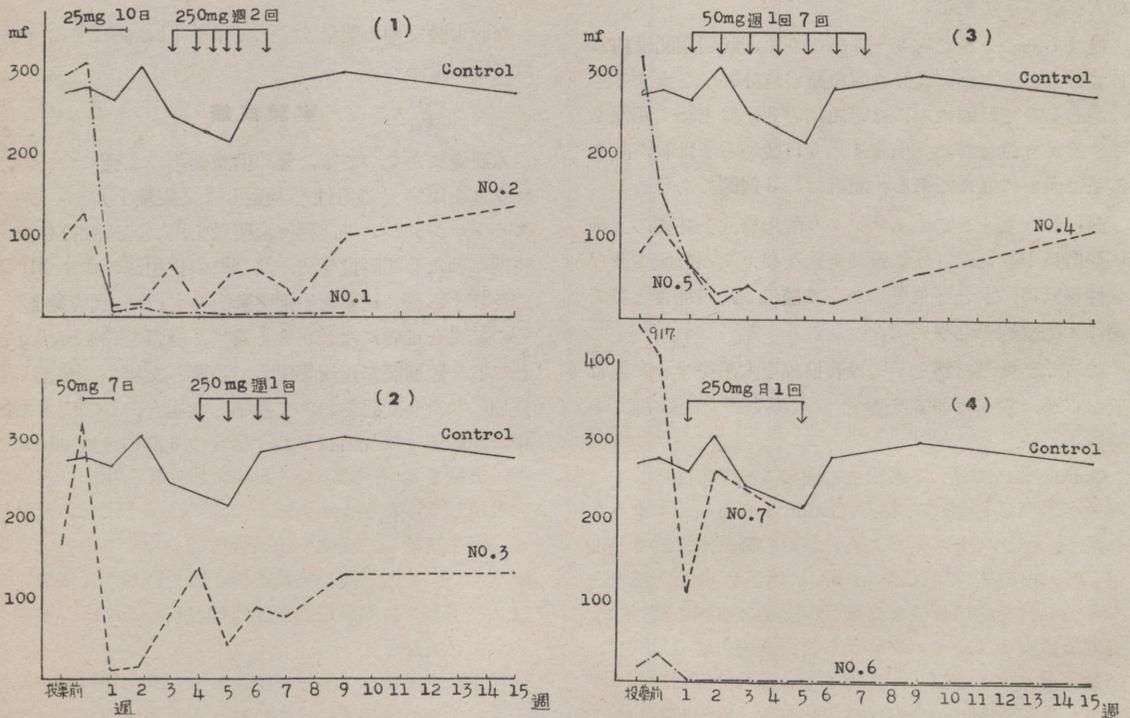
るように蒸留水にて稀釈し各群7頭づつ0.2ccを夫々腹腔内に1回注射した。24時間後1,100 mg, 900mg, 700 mg は全部死亡し, 500mg は7頭中5頭が死亡し, 300 mg は48時間後も全部生存した。更に同一体重のマウスについて体重1 kg あたり 450mg, 400mg, 350mg とな

るように各群7頭づつ腹腔内に1回注射したところ, 24時間後には450mg が7頭中2頭死亡し, 400mg, 350 mg は48時間後も全部生存した。これにより LD₅₀ は 485.3mg と算出された。

マファルゾールは2号のアンプル中に60mg の砒素剤

第1表 コトナラットの流血中マイクロフィラリア数に及ぼすスバトニンの各種投与方法の影響 (実験2)

群	個体 番号	性	体重 (g)	血液 2.5 cmm 中のマイクロフィラリア数											
				投薬前	第1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	15週	
I 25mg 10日連続 あと250mg 7日 に2回, 計6回	1	♂	205g	296	311	9	13	1	3	4	3	3	3	4	死亡
	2	♂	125	95	126	11	15	64	10	54	58	37	16	102	137
II 50mg 7日連続 あと250mg 7日 に1回, 4回	3	♂	225	168	322	8	17		139	44	93	78		130	131
	4	♂	190	81	112	66	30	42	20	29	24			59	112
III 50mg 7日に 1回, 7回	5	♂	185	320	158	65	17	44	死亡						
	6	♂	175	19	32	2	0		0	0	0			0	
IV 250mg 1月に 1回, 2回	7	♀	140	917	407	110	263		220	死亡					
	対 照	8	♂	170	274	279	265	306	248		216	283		304	273



第1図 コトナラットの流血中マイクロフィラリア数に及ぼす投薬の影響 (実験2)

が入っているものを蒸留水にとかし、体重19gのDDマウスを用い注射量0.2cc中に体重1kgあたり160mg, 80mg, 40mg, 20mg, 10mgとなる様に計算し各群7頭づつ腹腔内に1回注射を行った。24時間後には160mg, 80mgが全部死亡し、40mgは7頭中6頭が死亡し、20mg, 10mgは48時間後も全部生存した。更に同一体重のマウスを用い、体重1kgあたり60mg, 40mg, 30mg, 20mgとなるように計算し、各群7頭づつ同じく腹腔内に1回注射した。24時間後には60mgは全部死亡し、40mgは同じく7頭中6頭が、30mgは7頭中4頭が死亡し、20mg群は48時間後も全部生存した。以上の成績からマファルゾールのマウスに対するLD₅₀は30.9mgと算出された。

(II) 予備実験 (実験II)

第I群は2頭、1日1回体重1kgあたり25mgを10日連続投与し10日間の休止後週2回の割合で1回に250mg計6回、総投与量1,750mg、第II群は1頭、1日1回50mg1週間連続投与し、2週間の休止後、週1回250mgの割合で計4回総投与量1,350mg

第III群は2頭、50mg週1回計7回で総投与量350mg

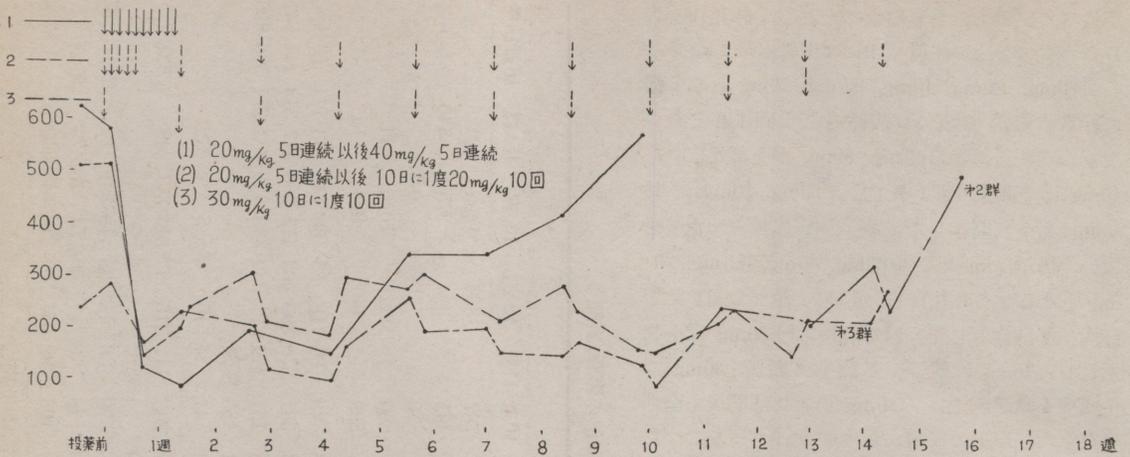
第IV群は2頭、1回250mg月1回計2回で総投与量500mgを与えた。

投薬開始前2回検血を行い9月16日より投薬を開始し、定期的に对照群も1頭に検血を行った。その結果は第1図第1表に示した如く、第I群の25mg又は第II群の50mgをはじめに連日投与した場合血中Mfは、はじめの5日目位迄に急激に減少するが、完全には消失しなかつた。

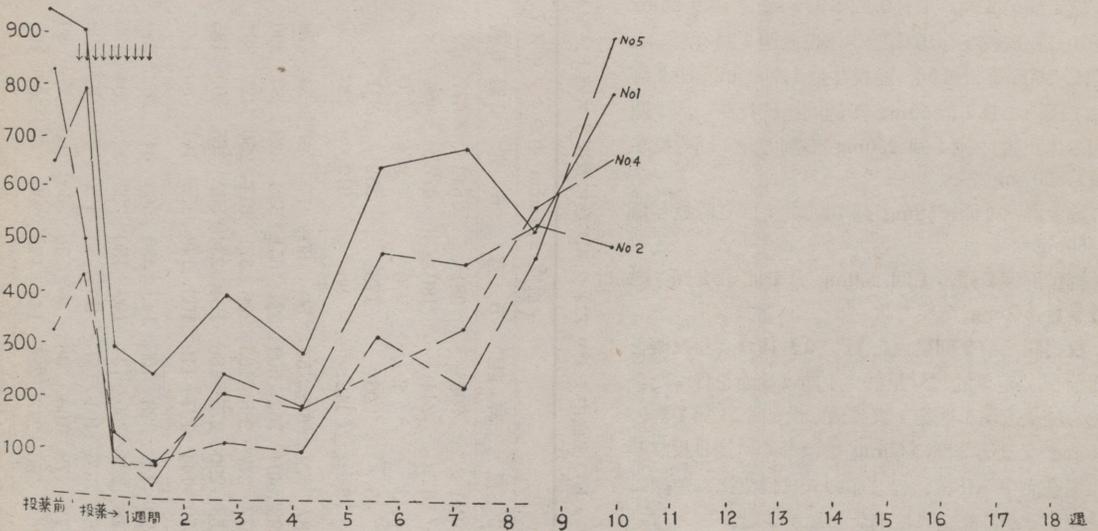
しかしその後尚連続投与しても更に減少の徴候は見られず、投薬を中止すると増加の傾向が見られた。これに更に250mgを週2回、ないし1回の間隔で3~4週投薬した所増加は抑制されMfは引きつゞき低い数に抑えられた。对照はその間殆んど増減が認められなかつた。なお第1表の第III, 第IV群, 第1図の3, 4に示した如く, No. 4, 5, 6, 7のコットンラットについて50mgを週1回7週、又は250mg月1回2月間等の間隔投与を試みたところ、前述の場合に比し、総量が3分の1ないし5分の1の量で長期間後には同様の効果を生ずる事を認めた。即ち連続投与の初期の様

第2表 コットンラットの流血中ミクロフロクマイリアア数に及ぼすマファルゾールの各種投与法の影響 (実験3)

群	個体 番号	性	体重	血液 2.5 cmm 中のミクロフロクマイリア数																							
				投薬前	第1週	2週	3週	5週	6週	7週	8週	9週	10週	11週	12週	13週	15週	16週	18週								
I 20mg 1日1回 5日間 続けて40mg 5日間	1 ♀	120g	287	1,147	293	241	395	281	642	677	519	787	834	1495	2123												
	2 ♀	130	648	791	91	26	244	180	477	454	532	491	394	278	540												
	3 ♀	110	15	13	7	2	1	0	3	0	2	0	0	0	0												
	4 ♀	140	831	505	75	65	205	178	252	331	565	660	1118	1070	1139												
	5 ♀	130	328	438	130	75	112	98	319	220	465	899	687	844	617												
II 20mg 5日連続 20mg 10日 10日に1回 10回	6 ♂	150	141	162	44	87	79	50	80	77	76	96	65	118	85	80	146	93	111	解剖							
	7 ♀	170	526	514	254	293	404	762	509	421	651	532	639	284	290	380	324	381	270	399	408	413	360	417	314	441	541
	8 ♂	120	1,134	1,156	257	277	285	163	206	371	311	250	425	391	346	342	167	249	321	440	399	325	434	271	536	896	
	9 ♀	110	282	264	83	158	290	275	186	124	234	302	365	303	185	490	351	153	脱走								
	10 ♀	150	440	453	68	179	144	127	119	103	148	155	161	86	131	112	54	41	24	16	8	5	7	死亡			
III 30mg 10日 に1回 10回	11 ♂	140	333	607	248	690	338	328	106	143	386	565	347	262	350	284	282	243	117	316	343	314	371	249	521		
	12 ♂	170	320	154	146	148	224	235	134	109	150	223	125	204	90	120	100	76	死亡								
	13 ♂	170	178	175	111	62	126	101	76	50	65	123	66	82	93	46	46	70	38	15	38	18	31	17	16		
	14 ♂	150	187	168	122	77	78	100	36	46	36	66	60	77	39	42	33	46	16	77	60	51	15	73	解剖		
	15 ♂	230	160	310	206	163	360	243	226	144	173	290	360	367	192	238	390	198	189	541	501	216	448	519	解剖		
対 照	16 ♀	140	730	860	841	1127	1218	1118	1109	854	1823	1489	1466	1750	1534	1610	1493	2396	死亡								



第2図 コトンラットの流血中マイクロフィラリア数に及ぼすスパトニン投薬の影響 (実験3)
 (1) 3種投薬の比較



第3図 コトンラットの流血中マイクロフィラリア数に及ぼすスパトニン投与の影響 (実験3)
 20 mg/kg 5日連続, 続けて40 mg/kg 5日連続の場合

な急激な減少ではないが、投薬を重ねるにつれ、漸次 Mf の減少をみ、特に No. 6 の如く始めの Mf 数が30前後の低いものでは完全に消失してしまった。

(III) スパトニンの各種投薬方法の効果(実験III)

予備実験によつて間隔投薬法の方が Mf に対して同様な効果を挙げるには、はるかに少量の薬剤でよいらしい事がわかったので、ここには連続投薬法、間隔投薬法、連続後間隔投薬法の3法について、総投薬量を1kgあたり300mgにそろえた場合のMf数に及ぼす効果を比

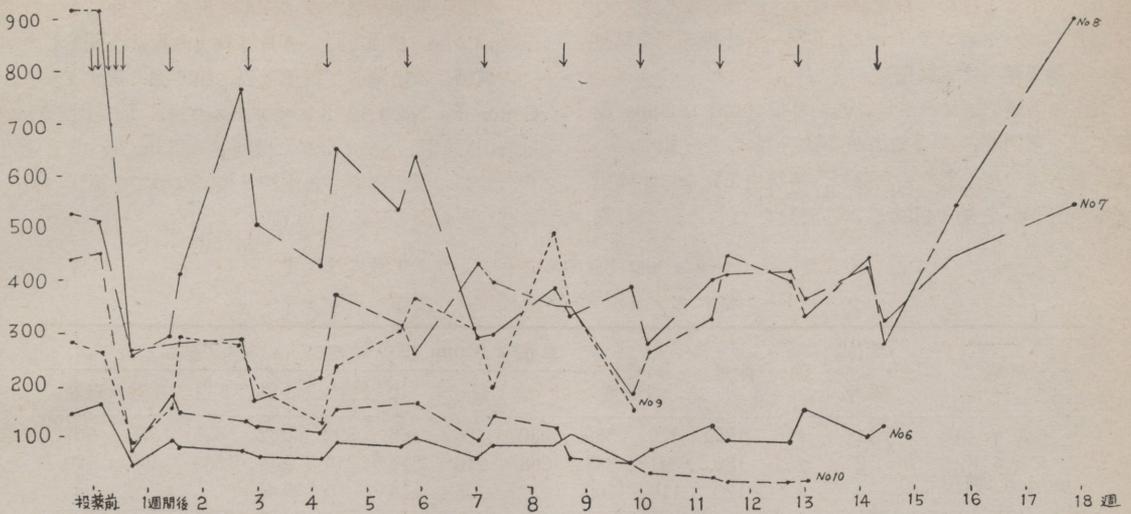
較して、各種投薬法の優劣を検討した。

即ち第I群の Cotton rat 5頭には1日1回20mg 5日連続、つづけて1日1回40mg を5日連続、計10日連続集中投薬。

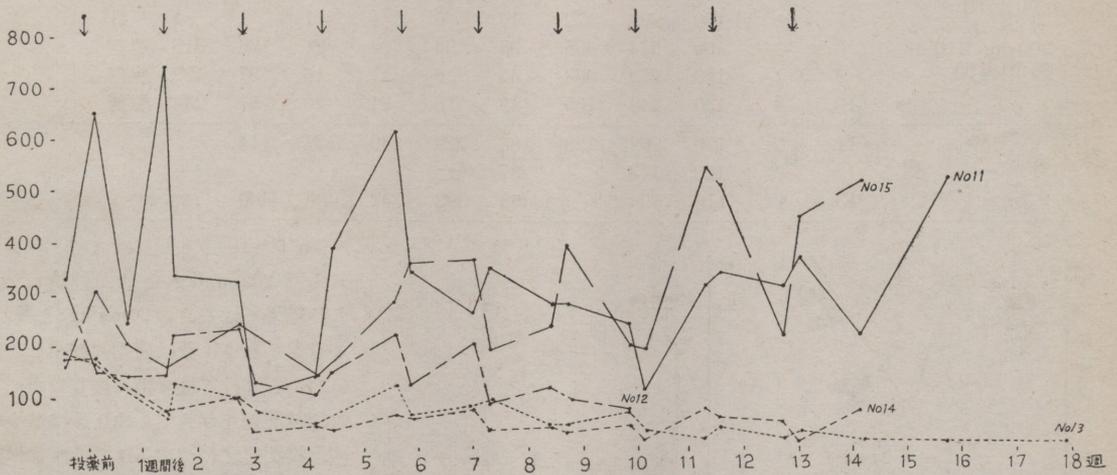
第II群は5頭、1日1回20mg 5日連続投薬後同量を10日に1度の間隔で10回投薬。

第III群は5頭、30mg を10日に1度の間隔で10回、初めからの間隔投与を施行した。

投薬開始前の1月10日検血を行い、1月13日より投薬



第 4 図 コットンラットの流血中マイクロフィラリア数に及ぼすスパトニン投与の影響 (実験 3)
20 mg/kg 5日連続以後 20 mg 10日間隔 10回の場合



第 5 図 コットンラットの流血中マイクロフィラリア数に及ぼすスパトニン投与の影響 (実験 3)
30 mg/kg 10日間隔 10回投与の場合

を開始し、定期的に対照群も一諸に検血を行った。その Mf 数に及ぼす影響は第 2 表、第 2, 3, 4, 5 図にまとめた如く、連続群では、投薬翌日の検血では減少が殆んどみられなかったが 5 日目迄に急激な減少を示し、以後続けて 5 日間倍量投薬を行つても 5 日目の Mf 数と変わりなく、投薬終了と同時に Mf 数は漸時増加の一途をたどり、ほぼ 80 日後にはもとの数に戻つた。

これに比し第 II 群の連続後間隔投与群では同様翌日は Mf がやや減少し 5 日目には全頭において急激な減少が

みられ、以後長期にわたつて Mf 数は低いレベルに抑制された。

又第 III 群の間隔投与群では、はじめの急激な減少がないが緩除に Mf 数は減少を示す傾向にあつた。この間対照群は漸時 Mf 数が増加し、実験途中で死亡した。

以上の成績から同じ 300 mg/kg の薬剤を使用する場合、集中投薬法より間隔投与方法の方が長期間にわたり有効で、又間隔投与のはじめに 5 日間の連続集中を行う事は一挙に低いレベルに下げる事が出来る点で最もすぐれ

た方法であると認められた。

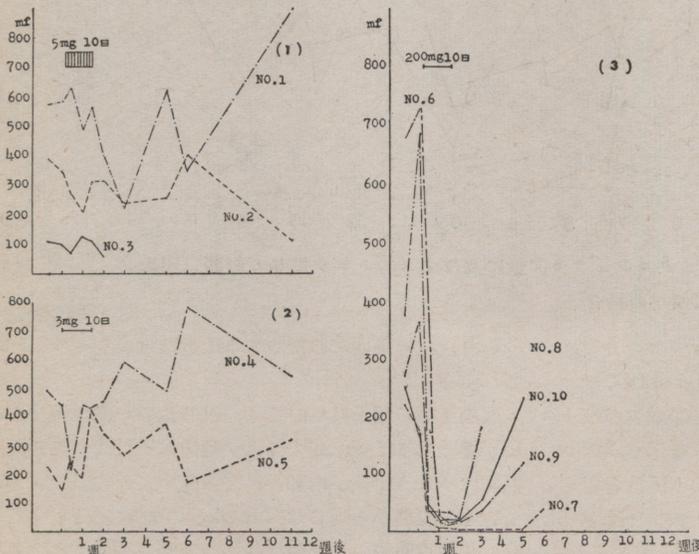
(IV) スパトニン及びマファルゾールの短期間多量投薬法の効果検討(実験IV)

以上の実験で、スパトニンの一日量プロキロ 20mg 程度では、短期間の場合効果が不十分なことを知つたので、さらに多量をあたえた際に、糸状虫を完全に駆除出来るかどうかを知る目的で次の実験を行つた。この際

に、有機砒素剤マファルゾールも併せて実験した。投薬開始前2回の検血を行い5月2日より投薬を開始した。その成績は次の通りで、第3表、第6図に示すように、Cotton rat No. 1, 2, 3 にマファルゾール1日1回5 mg/kg 10日連用, No. 4, 5 には同じく 3 mg/kg 10日連用した。この群ではいづれも80日後になつても Mf の減少は認められなかつた。

第3表 コトンラットの流血中マイクロフィラリア数に及ぼす
スパトニン並にマファルゾール連続投与の影響(実験4)

群	個体番号	性	体重	血液 2.5cmm 中のマイクロフィラリア数									
				投薬前	第1週	2週	3週	5週	6週	11週			
I マファルゾール 5 mg 1日1回10日間	1	♂	125g	576	589	630	486	566	392	232	626	335	967
	2	♂	180	391	348	268	216	319	314	244	266	406	120
	3	♂	120	116	100	72	135	114	69	解剖			
II マファルゾール 3 mg 1日1回10日間	4	♀	120	492	443	221	446	426	455	590	486	780	543
	5	♀	160	225	142	244	195	422	342	268	374	171	326
III スパトニン 200 mg 1日1 回 10 日間	6	♂	240	680	727	171	30	15	17	解剖			
	7	♂	150	220	172	16	6	1	1	1	4	41	
	8	♂	100	374	685	38	34	34	21	186	315	解剖	
	9	♂	180	273	364	42	16	11	16	37	122	解剖	
対 照	10	♂	130	249	165	49	16	21	20	57	234	解剖	
	11	♂	120	269	128	186	229	249	127	114			
	12	♀	120	173		237	死亡						
	13	♀	110	504		468	392	342	498	400			



第6図 コトンラットの流血中マイクロフィラリア数に及ぼすスパトニン、マファルゾール投与の影響(実験4)

No. 6~10 の5頭にはスパトニン1日1回 200 mg/kg を10日連続した。この結果ではさきの 20mg/kg と異り、2日目から Mf 数は著明に減少し、5日ないし8日で極少値に達したが、それ以後薬剤を与えても Mf 数は減少せず、投薬終了後遂次 Mf 数の増加が認められた。対照群には Mf の著明な増減は認められなかつた。

(V) スパトニンの多量長期連続投与並に、多量連続後間隔投与の効果(実験V)

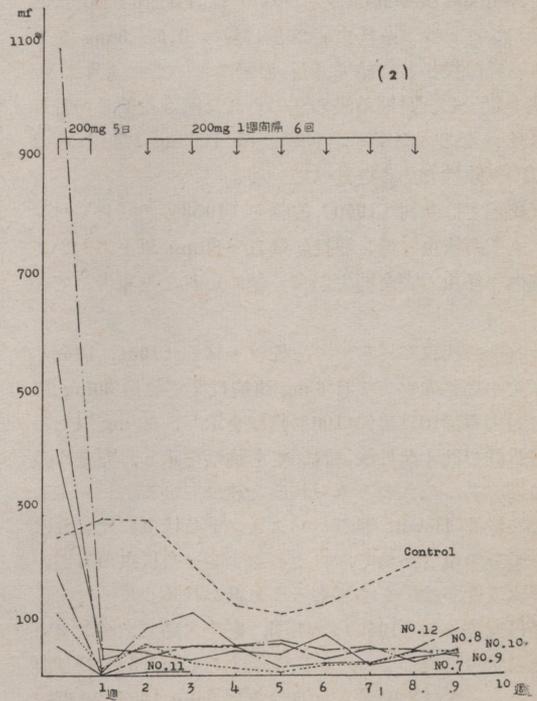
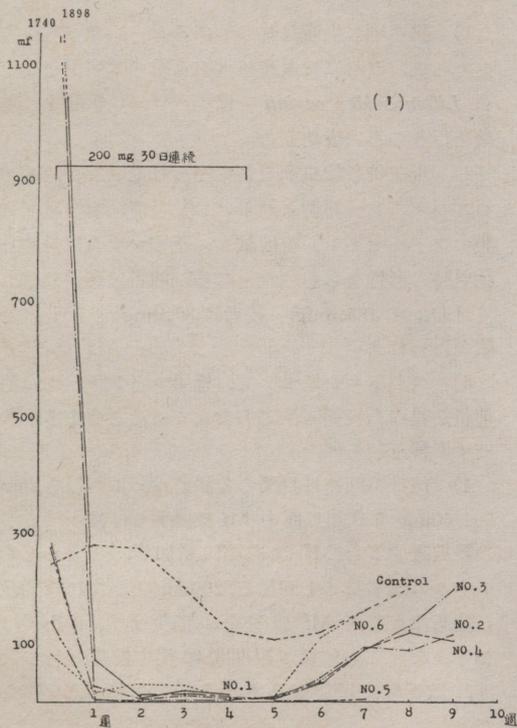
実験(IV)で 200mg/kg の多量を10日連続しても完全には Mf を殺滅する事が出来なかつたので、更に長期間多量を与えた時には完全に消失するかを知る為、第I群の6頭に 200 mg/kg の30日間長期連続投与(総量6,000 mg/kg)と併せて第II群の6頭に200

mg/kg 5日連続後 200 mg/kg の週1回計7回の(総量 2,400 mg)の間隔投与を試みた。
投薬開始前1回の検血で、ほぼ同じ Mf 数の Cotton

rat を夫々 2群に分け 5月 27日より投薬を開始した。第 4表, 第7図に示した様に第I群の連続投与では, 投薬 5日目から10日目に極小値を示したが, 以後長期連続投薬

第4表 コトラットの流血中マイクロフィラリア数に及ぼすスパロニン投与の影響 (実験5)

群	個体 番号	性	体重	血液 2.5cmm 中のマイクロフィラリア数										
				投薬前	第1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	
I 200 mg 1日1回 30日間	1	♀	110g	1,898	72	7	11	8	12	死亡				
	2	♂	130	1,740	21	5	8	1	4	1	42	95	89	119
	3	♂	130	280	4	4	0	4	7	5	39	93	133	197
	4	♂	120	278	3	14	6	7	7	7	31	95	124	105
	5	♀	120	136	0	4	0	2	1	1	1	4	死亡	
	6	♂	100	83	12	32	8	25	13	13	111	160	解剖	
II 200 mg 5日連続後 200 mg 1週1回, 7回	7	♀	160	1,078	27	47	48	47	15	21	23	41	30	
	8	♀	110	552	16	83	108	50	60	43	49	20	45	
	9	♀	110	395	45	36	26	46	34	70	19	31	38	
	10	♀	130	104	13	53	24	12	6	25	26	43	43	
	11	♀	100	51	1	8	10	死亡						
	12	♀	90	178	3	38	50	53	56	27	46	46	99	
対照	13	♀	110	240	274	269	196	123	108	124		198	死亡	
	14	♂	140	21	17	11	3	8	3	1	8	6	12	



第7図 コトラットの流血中マイクロフィラリア数に及ぼすスパロニン投薬の影響 (実験5)

を行つても、それ以下に Mf の減少は示さず、完全に消失の認められたものは1頭もなかつた。しかし実験(IV)に較べ投薬終了後の Mf 数の増加、恢復は遅かつた。

第II群の連続投与後間隔投与では、始めの5日目迄に全頭最少値を示し、以後長期にわたつて Mf 数は低いレベルに抑制された。

この結果スパトニンは、Cotton rat の糸状虫に対し殆んど極量を用いても短期間では充分の効果が得られず根絶するには分割して長期間の投薬を要するものと推定された。

考 察

コトナラットの *Litomosoides carinii* の Mf に対する Diethylcarbamazine の効果は Hewitt ら (1948) のスクリーニングテストの成績によれば 3 mg 30 日連続投与 (総投薬量 90 mg) の量でも消失している場合がしばしばあつた。それは検査血量の少い為と思われる。筆者の実験では、200 mg 30 日間連続投薬しても完全には、Mf の消失を来たさなかつた。

しかるに人間におけるバンクロフト糸状虫、マレー糸状虫等に対しては従来も非常に有効な成績が得られている。Santiago-Stevenson ら (1947) は Puerto-Rico におけるバンクロフト糸状虫症 26 例に対し 0.5~3 mg を1日3回経口投与した結果、何れの例においても急激な Mf の減少を示し、長期効果の認められた例は投薬の持続日数の長いもの程高率で、結局総量 100 mg 以上のものは 100%陰性であると述べている。

又我国では北村 (1950)、佐藤ら (1953) が同じくバンクロフト糸状虫に対し総投与量 70~80 mg 以上においては流血中仔虫の完全消失が多く認められたと報告している。

マレー糸状虫に対しては、佐々・林ら (1951, 1952) が八丈小島において1日6 mg 連続投薬で総量 30 mg 以上の服用者は10日後に 100%陰転を示し、60 mg 以上の服用者群では4ヶ月後においても陰性を示し、完全に長期効果があつたものとみられると述べている。

この量は Hewitt 等のバンクロフト糸状虫に比すればその半分の量であつて、おそらくマレー糸状虫の方が、一層感受性が強いものであらうと思われる。

尚最近佐々ら (1959) は四国、奄美大島で、バンクロフト糸状虫に対し 2 mg 5 日つづけて 4 mg 5 日投与群と、2 mg 5 日連用あと10日おきに 2 mg 15回の2群に分けて流血中 Mf の比較をした。その結果陰転率、減少

率ともはるかに連続集中後間隔投与群の方が有効であり、約4ヶ月後の平均 Mf 数が連続集中群が頭初の 7.63%と低下したのに較べ、後者は 1.45%、又陰転率では前者が4ヶ月後に 47.8%に比し、後者は 61.7%と云う成績が得られた。

以上の事から人間の2種のフィラリアに較べ *Litomosoides carinii* は格段に強い抵抗力をもっている事を思わせる。

コトナラットにおいては、連続集中投与方法では 20 mg でも 200 mg でも Mf 数は5日から8日目頃迄に極少値に達し、以後連続しても、それ以下には殆んど下らず、投薬終了後と同時に漸次 Mf 数は増加して約 100 日後には投薬前の数にもどつてしまつた。

間隔投与群では極く徐々に Mf は減少を示す傾向にあり、集中後間隔投与群では、はじめの5日に急激に減少をせしめ、以後長期にわたつて Mf 数を低いレベルに抑制する事が出来た。これらの成績から連続集中よりは、初期に短期間連続集中後間隔投与する方が、はるかに薬量が少なくても有効である事を推定し得た。

結 論

1) 我が国で生産されつつあるコトナラットを実験動物として、これに日本産イエダニを中間宿主として糸状虫 *Litomosoides carinii* を感染させ、化学療法の効果試験を行うことに成功した。

2) 現在抗糸状虫剤として知られている、ヂエチルカルバマジン (邦製スパトニン) 及び、有機砒素剤 (邦製マフアーセミン) を供試し、まずマウスに対する腹腔注射時の毒性をしらべたところ、前者は毒性が著しく低く LD₅₀ は 485.3 mg、後者は 30.9 mg であるという成績が得られた。

3) スパトニンについて、感染コトナラットに色々な薬量を異つた投薬方法であたえて、その血中 Mf 数に及ぼす影響をしらべた。

4) 毎日1回連日投薬の方法では、1回量を 20 mg ないし 50 mg 5 日間で血中 Mf 数は著しく減少するが、その後放置すると Mf は次第に増加し、ほとんど元のレベルに達する。1回量を 200 mg として10日間及び30日間あたえても Mf は完全に消失せず、中止後は又増加をみた。これにより短期間に集中投薬を行つたのでは、致死量に近い量をあたえても根絶しない事を知つた。

5) スパトニンを1週間ないし、10日の間隔で 50 mg、

30mg を投与すると血中 Mf は次第に減少し、長期間にわたり、Mf 数を低いレベルに抑えうる。同じ総薬量を用いたさいには、長期に分割した投薬法の方が長い期間にわたり有効である。

6) 以上の経験からスパトニンの少量を連続 5 日間あたえて、先づ血中 Mf 数を最少値にまでおさえ、その後は 1 週間ないし 10 日の間隔をおいて定期的に投薬すると、最も速やかに経済的に、しかも長期間 Mf 数を最低値におさえうる事が認められた。

7) マファルゾールの 3 ないし 5 mg/kg, 10 日間の連続投与によつては、約 2 カ月半の観察で、Mf 数の減少を観察し得なかつた。

稿を終るに当り、種々御指導御援助たまわつた当研究部部長佐々学教授、林滋生博士、実験に協力をえた佐藤金作、田中英文、平社俊之助、下村ナオ子氏等研究部一同、並びに薬品の提供を仰いだ田辺製薬に深謝す。

Summary

1. The author established a colony of cotton rats in the laboratory and succeeded in maintaining the cotton rat filariid worms (*Litomosoides carinii*) using *Ornithonyssus bacoti* as the transmitters.

2. Studies on the chemotherapy of filariasis were carried with those experimentally infected cotton rat, and the effects of diethylcarbamazine (Supatonin) and mapharsol (Mapharsemin) on the microfilariae in the circulating blood were examined.

3. The toxicity of the two chemicals was tested with laboratory mice and the LD₅₀ of diethylcarba-

mazine was calculated as 485.3 mg/kg while that of mapharsol 30.9 mg/kg, when injected intraperitoneally as a single dose.

4. Diethylcarbamazine was administered to cotton rats in three ways, 1. successive administration with daily dose of 20-200 mg/kg, for 5-30 days. 2. intermittent administration with the single dose of 30-250 mg/kg in several times at the intervals of 7-10 days or once a month. 3. combined administration-successive treatment for 5 days combined consecutively with intermittent administration.

5. The administration of the large amount of diethylcarbamazine in successive days resulted in the sudden decrease of microfilarial counts in the circulating blood, however, after the cessation of administration, the counts were apt to recover soon or later.

6. The intermittent administration of diethylcarbamazine reduced the microfilarial counts usually much slower, but it was revealed that this mode of treatment could suppress the count of microfilariae to a low level for a considerably long period with the total dose much smaller than when used in successive administration.

7. The combination of successive and then intermittent administration of diethylcarbamazine was elucidated most advantageous. It reduced remarkably the counts of microfilariae in the early course and kept them at a very low level for a long term.

8. The administration of mapharsol with the daily dose of 3-5 mg/kg for 10 days did not affect the microfilarial counts during in the course of observation for 2 and a half months.