

# Cotton rat を用いた糸状虫症化学療法の 実験的研究

## (2) スパトニン及びマファアルゾールの成虫に 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)

### 緒 言

著者はさきに、コトナラットの糸状虫をもちい、Diethylcarbamazine (スパトニン、田辺製薬提供 1-Diethylcarbamyl-4-Methylpiperazine citrate)、及び有機砒素剤の Mapharsol (マファアーセミン、第一製薬 3-Amino-4-Oxyphenylarsinoxide 塩酸塩) がそのマイクロフィラリアに及ぼす作用を検討して第 1 報として報告したが、これらの薬剤が糸状虫の成虫に対し如何なる効果を及ぼすかは、それぞれの薬剤の作用特性を明らかにする上にも、また治療並びに防疫に応用するにあつても重要な基礎知見となるものであるから、今回は両種薬剤を糸状虫感染コトナラットに投与した場合の成虫の致死率を調べ、かつ残存虫体の組織標本を作製して、各薬剤の虫体に及ぼす影響を病理組織学的に検討し興味ある知見を得たので報告する。

### 実験材料及び方法

剖検したコトナラットは第 1 報にて報告した実験 II から V 迄の群で、Diethylcarbamazine (スパトニン) または Mapharsol (マファアーセミン) を腹腔内注射し、観察中死亡したもの、及び投薬後ある時期をへた後、クロロフォルムで麻酔させ解剖したものである。

解剖のさいに成虫は胸腔と腹腔からピンセットで成虫をいためぬ様にすべて採集した。

生死の判定には、30°C に加温した生理的食塩水中に入れ、この中で運動するものを生とした。同時に胸腔内に癒着しているもの、又白色混濁を呈して死亡している虫体も数えた。

また虫体に対する薬剤の作用を調べる目的で一部はラクトフェノールで透徹して内部構造の変状を調べ、一部はパラフィン包埋して切片とし、ヘマトキシリンエオジ

ン、ワンギーソン、アザンの染色を施し障害の有無、程度を対照と比較観察した。

### 成 績

I スパトニン及びマファアルゾール投薬のコトナラット糸状虫成虫に対する致死作用について

#### 1) スパトニン投与群の剖検成績

スパトニンの投薬は流血中のマイクロフィラリア (以下 Mf と略) には著しい殺滅効果がある事が判明したが、成虫に対する効果を確かめる為、実験途中で死亡したものの、及び投薬終了後ある時期をへた後のコトナラットを解剖し、その胸腔、腹腔に在る成虫の生死を調べた。解剖を行つたのは第 1 編に示した実験 II, IV, V の群 9 頭でこのうち 5 頭は斃死、他の 4 頭は殺処分して剖検したものである。その成績は次の通りである。

#### 第 1 例 (実験 V, 第 1 群, No. 5)

投薬方法: 200mg/kg 30日連続, 総投与量: 6,000 mg/kg, フィラリア感染後 187日, 流血 2.5 cmm 中 Mf 136 のとき投薬をはじめ、投薬開始後 49 日目に死亡した。

剖検したところ心嚢内に液体の滯留が著しく、心嚢膜炎があつたものと思われる。

胸腔に生存成虫は 13 匹、このうち雄 6 匹、雌 7 匹で、外に右側胸腔内に白色混濁した死亡成虫 2 匹が見出された。

成虫の死亡率は 15 匹中 2 匹の 13.3% であつた。

#### 第 2 例 (実験 V, 第 1 群, No. 6)

投薬方法: 200 mg/kg 30日連続, 総投与量: 6,000 mg/kg, フィラリア感染後 190日, 流血 2.5 cmm 中 Mf 83 のとき投薬をはじめ、投薬開始後 52 日目に剖検。

胸腔より生存成虫雄 6 匹、雌 8 匹の計 14 匹が採集され

た。外に心嚢外壁の左側に胸膜に包まれ、輪状になつて白色混濁している成虫1匹と、同上右側に附着して、体壁の数ヶ所破裂のみとめられた虫体1匹の計2匹が見出された。成虫死亡率は16匹中2匹の12.5%であつた。

### 第3例(実験V, 第1群, No.1)

投薬方法: 200 mg/kg 27日連続, 総投与量: 5,400 mg/kg フィラリア感染後 187日, 流血 2.5 cmm 中 Mf 1,898 のとき投薬をはじめ, 投薬開始後27日目に死亡。

胸腔には心嚢膜炎が認められた。生存成虫は雄54匹, 雌35匹の計89匹, 外に死亡成虫の雄6匹, 雌8匹計14匹が認められた。この例は投薬開始後日数が他に較べてながく経過していないので死亡成虫についてもまた雌雄の区別が明瞭に出来た。成虫死亡率は 103匹中14匹の12.5%であつた。

### 第4例(実験IV, 第2群, No.6)

投薬方法: 200 mg/kg 10日連続, 総投与量: 2,000 mg/kg フィラリア感染後 230日, 流血 2.5 cmm 中 Mf 704のとき投薬をはじめ, 投薬開始後13日目剖検。

胸腔より雄4匹, 雌7匹計11匹の生存成虫と, 胸膜下に頭部, 尾部のみをつつこんでいる死亡虫の一群が見出された。この一群を傷つけぬ様に取り出した所, 第3例と同じ様に投薬開始後日数が経っていない為, 雌雄が区別され雄2匹, 雌1匹の計3匹であつた。成虫死亡率は14匹中3匹の21.4%であつた。

### 第5例(実験V, 第2群, No.11)

投薬方法: 200 mg/kg 5日連続あと1週間おいて1回, 総投与量: 1,200 mg/kg, フィラリア感染後 156日, 流血 2.5cmm 中 Mf 51のとき投薬をはじめ, 投薬開始後18日目に死亡。

第5例は 200mg/kg 5日連続あと週1回 200mg/kg の間隔投与を1回投薬したのみで死亡したので直ちに解剖を行った。解剖の結果胸腔には心嚢膜炎が認められた。生存成虫は雄2匹, 雌1匹の計3匹, 外に死亡虫体雌2匹が採集された。成虫死亡率は40.0%であつた。

### 第6例(実験III, 第3群, No.15)

投薬方法: 30 mg/kg 10日おき10回, 総投与量: 300 mg/kg, フィラリア感染後 216日, 流血 2.5 cmm 中 Mf 160のとき投薬をはじめ, 投薬開始後 108日目剖検。

胸腔から雄1匹, 雌7匹計8匹の生存成虫と死亡して間もないと思われる雄1匹と雌3匹の計4匹が胸膜上に見出された。成虫死亡率は12匹中4匹の33.3%であつた。

### 第7例(実験III, 第3群, No.14)

投薬方法: 30 mg/kg 10日おき10回, 総投与量: 300 mg/kg, フィラリア感染後 214日, 流血 2.5 cmm 中 Mf 187のとき投薬をはじめ, 投薬開始後 106日目剖検。

胸腔より雄1匹, 雌1匹の計2匹の生存成虫と, 写真1の如く胸骨内面右側に癒着した2匹の死亡虫が認められた。成虫死亡率は4匹中2匹の50.0%であつた。

### 第8例(実験III, 第2群, No.10)

投薬方法: 20 mg/kg 5日連続あと20 mg/kg 10日おき9回, 総投与量: 280mg/kg, フィラリア感染後 201日, 流血 2.5cmm 中 Mf 440のとき投薬をはじめ投薬開始後93日目に死亡。

第8例は5日間連続集中投薬後, 間隔投与9回目を終了後に死亡した。解剖は同日行つたが, 腸重積を起している事が認められた。胸腔内には生存成虫がみられず, 右側胸腔胸膜上に1匹癒着し, 白色混濁した虫体が検出された。成虫死亡率は 100%であつた。

### 第9例(実験III, 第3群, No.12)

投薬方法: 30 mg/kg 10日おき6回, 総投与量: 180 mg/kg フィラリア感染後 186日, 流血 2.5 cmm 中 Mf 320のとき投薬をはじめ, 投薬開始後67日目死亡。

第9例は 30 mg/kg 間隔投与6回終了後死亡した為同日解剖を行った。解剖の結果腎臓が著しく腫脹しているのが認められ, 成虫は胸腔内に生存成虫雄2匹, 雌3匹の計5匹が採集され, 死亡成虫は見出されなかつた。

以上の結果からスパトニシは総投与量 180mg/kg の例では, 成虫の死滅はみられなかつたが, 280mg/kg 以上では, ある程度成虫に効果があり, 死滅するものがあることは確実である。そして大量を連続して投与した場合よりも, それよりはるかに少い30mg/kg でも間隔的に長期にわたつて投与した際に高い死亡率を示すように思われる。

対照として第1報の実験IIIに報じたフィラリア感染後 188日目死亡の1頭を同日剖検したが, 胸腔に心嚢膜炎が認められ, 成虫は胸腔より雄3匹, 雌12匹計15匹の生存成虫のみが採集された。

更に1頭は, 実験IVに記した感染後 222日目に事故で死亡, 同日剖検を行つたものでは, 胸腔より生存成虫のみ雄2匹, 雌4匹の計6匹が採集された。

### 2) マファルゾール投薬群の剖検成績

マファルゾール群は連続投薬を行つても, かなりの長期間 Mf の減少をみながつたが, このような時期に剖検して糸状虫成虫に及ぼす影響を調査したところ次のような成績を得た。

第1例(実験Ⅳ, 第1群, No. 1)

投薬方法: 5 mg/kg 10日連続, 総投与量: 50 mg/kg  
 フィラリア感染後 296日, 流血 2.5 cmm 中 Mf 583の  
 とき投薬をはじめ, 投薬後79日目剖検。

胸腔より雄23匹, 雌13匹の生存成虫と, 写真2の如

く, 虫体が互いにからまり白色混濁した: 6つの群からなる死亡成虫が検出された。これら死亡群は全部で39匹, 成虫死亡率は75匹中39匹の52.0%であつた。

第2例(実験Ⅳ, 第1群, No. 3)

投薬方法: 5 mg/kg 10日連続, 総投与量: 50 mg/kg

第1表 スパトニン及びマフェルゾール投薬のコトシラット糸状虫成虫に対する影響

| 薬剤                    | コトシラット No.                  | 投薬量 mg/kg | 投与法                             | 剖検成績                     | フィラリア成虫死亡率 %            | 備考                           |
|-----------------------|-----------------------------|-----------|---------------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------------|
| ス<br>パ<br>ト<br>ニ<br>ン | V-1-5                       | 6,000     | 200 mg 30日間連続                   | 生存成虫 13 ♂<br>死亡成虫 2 ♀    | 6/7 13.3                | フィラリア感染後 187日<br>投薬開始後49日目死亡 |
|                       | V-1-6                       | 6,000     | //                              | 生存成虫 14 ♂<br>死亡成虫 2 ♀    | 6/8 12.5                | 感染後 190日<br>投薬後 52日目 解剖      |
|                       | V-1-1                       | 5,400     | 200 mg 27日間連続                   | 生存成虫 89 ♂<br>死亡成虫 14 ♀   | 54/35 13.6              | 感染後 166日<br>投薬後 27日目 死亡      |
|                       | IV-2-6                      | 2,000     | 200 mg 10日間連続                   | 生存成虫 11 ♂<br>死亡成虫 3 ♀    | 4/7 21.4                | 感染後 230日<br>投薬後 13日目 解剖      |
|                       | IV-2-11                     | 1,200     | 200 mg 5日連続<br>あと200 mg 1週間おき1回 | 生存成虫 3 ♂<br>死亡成虫 2 ♀     | 2/1 40.0                | 感染後 156日<br>投薬後 18日目 死亡      |
|                       | III-3-15                    | 300       | 30 mg 10日おき10回                  | 生存成虫 8 ♂<br>死亡成虫 4 ♀     | 1/7 33.3                | 感染後 216日<br>投薬後 108日目 解剖     |
|                       | III-3-14                    | 300       | //                              | 生存成虫 2 ♂<br>死亡成虫 2 ♀     | 1/1 50.0                | 感染後 214日<br>投薬後 106日目 解剖     |
|                       | III-2-10                    | 280       | 20 mg 5日連続<br>あと20 mg 10日おき9回   | 生存成虫 0<br>死亡成虫 1         | 100                     | 感染後 201日<br>投薬後 93日 死亡       |
|                       | III-3-12                    | 180       | 30 mg 10日おき6回                   | 生存成虫 5 ♂<br>死亡成虫 0 ♀     | 2/3 0                   | 感染後 186日<br>投薬後 67日目 死亡      |
|                       | マ<br>フェ<br>ル<br>ゾ<br>ー<br>ル | IV-1-1    | 50                              | 5 mg 10日連続               | 生存成虫 145 ♂<br>死亡成虫 30 ♀ | 76/69 17.1                   |
| IV-1-1                |                             | 50        | 5 mg 10日連続                      | 生存成虫 36 ♂<br>死亡成虫 39 ♀   | 23/13 52.0              | 感染後 296日<br>投薬後 79日目 解剖      |
| IV-1-3                |                             | 50        | //                              | 生存成虫 62 ♂<br>死亡成虫 77 ♀   | 16/46 55.4              | 感染後 230日<br>投薬後 13日目 解剖      |
| IV-2-5                |                             | 30        | 3 mg 10日連続                      | 生存成虫 16 ♂<br>死亡成虫 0 ♀    | 11/5 0                  | 感染後 296日<br>投薬後 79日目 解剖      |
| 対<br>照                | III                         |           |                                 | 生存成虫 114 ♂<br>死亡成虫 116 ♀ | 50/64 50.4              |                              |
|                       | IV                          |           |                                 | 生存成虫 15 ♂<br>死亡成虫 0 ♀    | 3/12                    | 感染後 188日                     |
|                       |                             |           |                                 | 生存成虫 6 ♂<br>死亡成虫 0 ♀     | 2/4                     | 感染後 222日                     |

(コトシラット No. は第一編に示した実験番号-投与群-個体番号をもつて表示した)

フィラリア感染後 230日, 流血 2.5 cmm 中 Mf 108 のとき投薬をはじめ, 投薬開始後13日目剖検

剖検は投薬終了後3日目に行った。胸腔からは生存成虫雄16匹, 雌42匹計62匹の多数で, これらに混じ, 前例と同じ様に虫体が互いにかままり死亡している成虫も多数採集された。死亡虫体数は全部で77匹, 成虫死亡率は139匹中77匹の55.4%であった。

第3例(実験Ⅳ, 第2群, No. 5)

投薬方法: 3 mg/kg 10日連続, 総投与量: 30 mg/kg  
フィラリア感染後 296日, 流血 2.5 cmm 中 Mf 184のとき投薬をはじめ, 投薬開始後79日目剖検

総投与量30mg/kg では死亡成虫は1匹も採集出来ず, 生存成虫は雄11匹, 雌5匹計16匹であった。

以上の事からマフアルゾール 1日1回 3 mg/kg 10日間, 総投薬量30mg/kg では成虫に著明な効果がなく, 1日1回5 mg/kg 10日間総量50 mg/kg を与えると糸状虫成虫の約半数が死滅することが明らかにされた。

Ⅱ. スパトニンまたはマフアルゾール投与によるコトナラット糸状虫成虫の内部構造の変状について。

1) ラクトフェノール透徹法による観察

a) スパトニン投与群における成績

スパトニン投与群, 総投与量 280 mg/kg 以上では成虫の死亡も認められたので, 実験Ⅳ, 第3群の No. 6の生存雌成虫3匹をラクトフェノール液に浸け透徹し, 内部の変状を調べた。

成虫は, 角皮, 頭部, 食道, 腸等特に異状を認めず, また子宮, 膈, 腔内 Mf 等にも, この方法では著しい変状は観察できなかった。

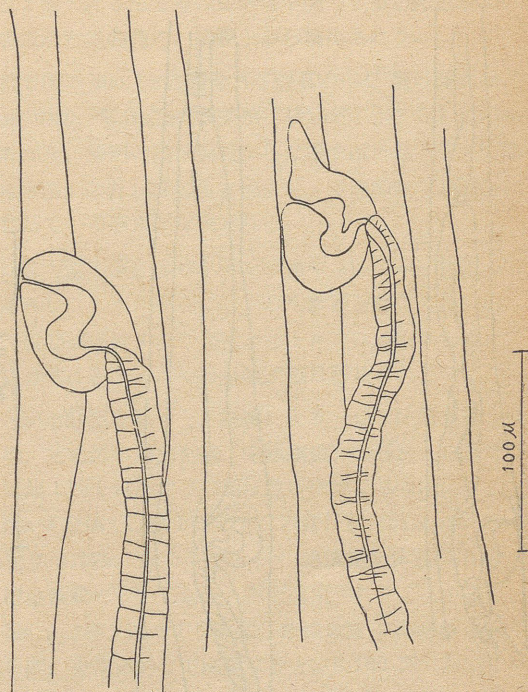
たゞ腔末端部(Ovejector)の陰門に接続する部位は全例において形がずれ, 第1図の様に異状形態を呈しているのが認められた。非処置群では全く同様の形態を見る事が出来ないので, 恐らくスパトニンの作用と考えられた。

b) マフアルゾール投与群における成績

マフアルゾール投与群もスパトニンと同様実験Ⅳの第1群の No. 1の生存成虫群の約半数を使用し, ラクトフェノール液に浸け透徹し観察を行った。

マフアルゾール群ではスパトニンと異なり生殖器にこの方法では, 特に異状が認められなかったが, 腸管が障害せられ, 特に食道との接合部が不明瞭になり, この部から陰門のレベルにかけ明らかに腸管の萎縮, 扁平化, 輪廓のみだれ等が観察された(第2図)。

2) 組織学的検索



第1図 スパトニン200mg/kg 10日連続投薬群雌生存成虫腔末端部の変状(左側対照)

組織標本作製した生存成虫は, 前述と同じ群の同じ No. のものである。

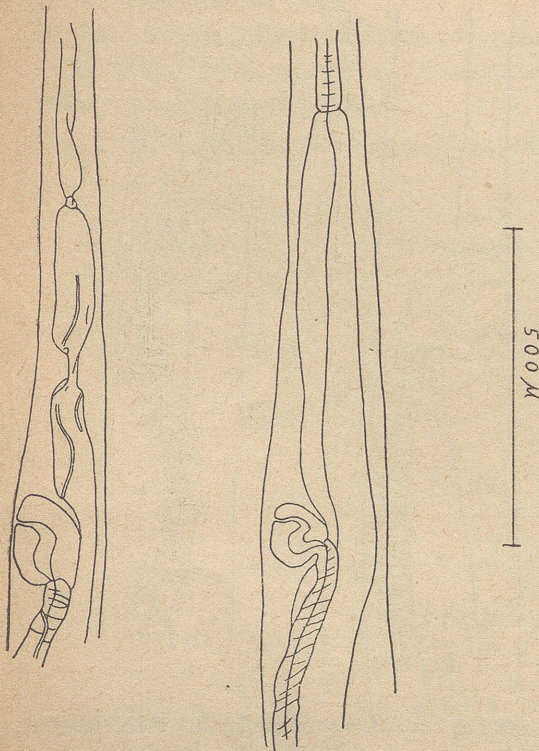
又死亡成虫はスパトニン実験Ⅳ, 第3群の No. 10, マフアルゾールは実験Ⅳ, 第1群の No. 3について夫々組織標本作製し観察した。

スパトニン, マフアルゾールのいずれの場合でも死滅した虫体は同様に卵細胞, 子宮内の Mf は崩壊, 消失し, または結締織細胞によつて置換され, 一部石灰化し虫体は主としてクチクラをのこすのみとなり, 時に消化管や子宮壁の残存を認めるが, 殆んど内部構造が不明であった。しかしなお生存している虫体についても組織学的に検査すると次のような変状が見出される。

a) スパトニン投与群における成績

スパトニンでの生存成虫は, 対照群に較べ僅かに卵巣が萎縮し, 中に含まれている卵細胞の数が減少し, 卵細胞は大小不揃, 染色性不同となり, 一部卵細胞の退化変性があるものと認められる。

また卵巣先端の軸索(Rachis)の存在する部位では, 卵母細胞の排列が不規則となり, 細胞質にしばしば空胞化が認められた。



第2図 マフアルゾール 5 mg/kg 10日連続投薬群の雌成虫，食道，腸の変状(右側対照)

子宮内の Mf は不変，体細胞にも著明な変化は認められなかった。

#### b) マフアルゾール投与群における成績

マフアルゾールにおける生存虫では，対照に比し，卵巣先端軸索 (Rachis) 部の卵母細胞がスパトニンと同様排列不規則，空胞化が認められたが，スパトニンに較べ砒素剤の方が強く，又核の染色性の低下が認められた。

卵巣主部においても軽度ながら卵細胞の大小，染色性の不同，崩壊がみられ，この外体壁または子宮壁に空胞変性があらわれている。

子宮内の Mf に対しては砒素剤の方が作用が強く，一体にスパトニンに比し，虫体に対する影響が強い様な所見を得た。

#### 考 察

薬剤投与後のコトナラット内における，*Litomosoides carinii* 成虫の死亡率をみると，スパトニン投与の場合では総投与量がプロキロ 180mg の例では死亡虫を見出さなかつたが，280mg 以上では多かれ，少なかれ死亡虫

が見出される。感染後この位の時期では，対照では全く死亡虫が見出されないのて，スパトニンの成虫に対する致死作用があることは明らかであろう。たゞしその死亡率は，投与量が増しても必ずしも高くはならないように思われる。寄生虫数が少ない場合は得られる死亡率も変動が大きいが，今回の例では 180 mg の場合を除き 12.5% から 100% に及び，平均 17.6% ( $^{90}/_{170}$ ) を示した。第 1 報に述べた如く，スパトニンのマウスに対する  $LD_{50}$  は 485.3 mg/kg であつたが，その半量に近い 200 mg/kg という大量を連日的 30 日投与した 3 頭のコトナラットにおいて，いずれも 12~13% の死亡率を示したがなおこの大量の連続に比しはるかに少い 30 mg/kg でも長期にわたつて間隔投与した場合が総量が少なくしかも 30%~50% というより高い致死効果があらわれた事は注目される。

これに比してマフアルゾールを投与した場合は総量プロキロ 30 mg の例では 1 匹の死亡糸状虫も見出されなかつたが，5 mg/kg (マウスに対する  $LD_{50}$  は 30.9 mg/kg であつた) を連続 10 日，総投与量 50 mg の 2 頭では，それぞれ 52.0%，55.4% (平均 54.2%) の糸状虫死亡率を示した。これらの例からみると *Litomosoides carinii* の成虫に対しては，連続集中投与した場合スパトニンに比しマフアルゾールの作用が大ききように思われる。

第 1 報に報じた如く，流血中の Mf に対してスパトニンが顕著な殺滅作用を有し，マフアルゾールは殆んど影響を及ぼさなかつたことと対比して興味あることである。

またマフアルゾールで死亡した成虫は，胸腔内で互にからまりあつて，死亡虫体塊を形成するのに反し，スパトニンで死亡した虫体は，多く個々にはなれ，胸膜下に頭または尾部を挿入，ないしは胸腔壁，内臓表面等の胸膜に癒着している像がみられた。

なお生存虫体においても，その組織学的な検索を行うと，スパトニン，マフアルゾールのいずれの場合においても若干の障害を蒙っている虫体があることが確かめられた。その主たる所見は卵巣における卵母細胞，または卵細胞の退化変性，一部崩壊等であるが，子宮内の Mf は比較的障害が少いように思われる。検査した虫体が死亡にいたるまでのいかなる時期にあるかを明らかにしなければ，薬剤間の比較を厳密に行い得ないが，検鏡した例では，マフアルゾールによるものが，スパトニンによるものに比し，卵巣に対する障害が少なく，反対に子宮内の Mf に対する影響が強いように思われた。

ラクトフェノールで透徹した全体標本についても，消

化管に対しマフアルゾールの方が強く障害を与えていることがうかがわれる。

(Ⅲ) コトンラット糸状虫の成虫数と流血中 Mf 数の関係について

これまで回虫、鉤虫、毛様線虫などの腸内寄生虫については、その寄生数と1日に排出される卵数から、雌1匹についてどのくらいの産卵があるかを推定する観察を行った実験がいくつか報告されている。しかし糸状虫については、この関係が充分明らかになされておらず、糸状虫などについて剖検して見出された雌成虫と、流血中の Mf 数についての関係がしらべられているに過ぎない。

著者はこの関係について最も観察がしやすい、コトンラット糸状虫についてこの面について観察を試みた。

1. スパトニン投与終了後の Mf 数の回復と剖検して見出された雌成虫数の関係

感染コトンラットにスパトニンを一定の方式で投与すると、前述したように流血中のマイクロフィラリア数はいちじるしく減少するが、投薬を終了して放置するとマイクロフィラリア数がある程度まで再び増加し、投薬量によつては、やがてもとの Mf 数にまで回復する場合もある。

この場合、おそらくスパトニン投薬により従来から流血中に蓄積されていた Mf はほとんど除去され、投薬終了後生存していた雌虫から新たに産出された Mf が流血中に新たに蓄積されてゆくものと思われる。

もちろん、このさいには宿主の免疫があつて、Mf が流血中にすべて生存していないかもしれないし、また雌虫の薬剤による障害によつて、健康な場合にみられるだけの Mf 数を産出しないかもしれない。しかし、これらの点を考慮においた上で、スパトニン投薬終了後の Mf 数の回復状態と、宿主を剖検したさいの雌虫数の関係をしらべてみたのがこの実験である。

実験に使用したコトンラットは実験Ⅳ第2群の No. 8, 9, 10である。

No. 8 は投薬終了翌日の検血では流血 2.5cmm 中 Mf 数は21、解剖直前の(投薬終了後23日目) Mf 数は416であつた。胸腔には生存成虫雄22匹、雌15匹、他に左右胸腔の胸膜に附着して匹数不明であるが、白色混濁した死亡虫も見出された。この生存雌15匹はすべて完熟成虫であつた。

第2例の No. 9 は投薬終了翌日の Mf 数は流血 2.5cmm 中16、解剖直前(投薬終了後の23日目)の Mf 数は66であつた。胸腔には生存雌成虫3匹と雄1匹(完熟

雌虫2匹)計4匹と外に匹数は不明であるが死亡している成虫が右側胸腔内、胸膜上から検出された。

第3例の No. 10 は投薬終了翌日の Mf 数は流血 2.5cmm 中20、解剖直前(投薬終了後28日目)の Mf は199であつた。解剖の結果胸腔からは雄6匹と雌9匹(完熟雌虫8匹)の計15匹の生存成虫と、左側胸腔内胸膜上に死亡している成虫が採集された。

ここで適当量のスパトニンが血中 Mf のみに作用して減少させ、しかも成虫には少しも影響をあたえない。

又投薬終了後すみやかにスパトニンは体内から消えて成虫は Mf をうみ、その全数が毎日蓄積されてゆく。

という仮定をおくと、投薬により一旦 Mf 数を減少せしめ、その後の増加を雌(完熟雌虫)の匹数、日数でわれば雌1匹1日あたりの産仔数が推定できる。

No. 8 の例では雌1匹の1日の産仔数は流血 2.5cmm あたり 1.1匹、コトンラットの血液量を体重の $\frac{1}{13}$ とすれば全血量について4,400匹と推定される。

No. 9 は雌1匹の1日の産仔数は血液 2.5cmm あたり 1.1匹、全量に対して推定すると、6,160匹、No. 10 は雌1匹の1日の産仔数は血液 2.5cmm 中 1.0匹、全量から推定すると4,000匹と略々3頭とも同じ様な値が算出された。

## 2. 無処置の場合の剖検成虫数と Mf 数との関係

1例はイエダニによる感染後92日目に Mf が検出されはじめ、278日目に解剖、剖検直前の Mf 数は流血 2.5cmm 中 496で、胸腔からは雄4匹と成熟雌虫6匹が見出された。

第2例は実験Ⅲで感染後51日目に Mf が検出されはじめ、188日目に死亡、死亡直前の Mf 数は1,793 胸腔からは成熟雌虫12匹が認められた。

これら無処置群では Mf 数と成虫との関係の算出法が前と同じ条件でない為、厳密な比較は出来ないが、産出された Mf がまだ死亡せず全部蓄積され、かつすべての雌が同じ日からうみ出したと仮定した場合には、Mf 数を成熟雌虫数と Mf が産み出されてからの日数で割るとやはり雌1匹あたり、1日の産仔数が推定出来る。この方法で計算すると、第1例では血液 2.5cmm 中 0.45匹、全血量では1,800匹、第2例では血液 2.5cmm 中 1.1匹、全血量で 14,232匹と算出された。従つて、この両者の推定数には著しい差がみられ、フィラリア症における流血中の Mf 数は少なくとも上述の仮定のように簡単に説明しえないことが推定された。

## 結 論

1) スパトニンまたはマフアルゾールがコトナラット糸状虫 (*Litomosoides carinii*) の成虫に及ぼす効果を調べる為、薬剤投与後にコトナラットを剖検して、成虫死亡率を観察し、また虫体の変状をラクトフェノール透徹標本、組織切片について観察比較した。

2) スパトニン投与群では総量プロキロ 180 mg のものでは死亡率 0であったが、280 mg 以上6,000 mg ではいずれも死亡虫が見出され、平均死亡率17.6%を示した。このさい 200 mg/kg という致死量に近い大量を10日ないし30日間も連続してあたえた例では、ほぼ13%しか死亡していなかつたが、そのほぼ $\frac{1}{10}$ 量を10日間隔で10回分、長期間にわたり投薬した例では、これより高い死亡率が認められた。これにより、スパトニンはいかに大量をあたえても短期間では充分な効果がみられず、少量でも長期に分割してあたえる方が有効であると推定された。

3) マフアルゾール投薬群では1日1回 3 mg/kg 10日連用(総量プロキロ30mg)では死亡率 0であったが、1日1回5 mg/kg 10日連用(総量 50mg)では平均54.2%の死亡虫が見出され、短期投薬法ではスパトニンに比し高い値が得られた。

4) スパトニン投薬で死亡した虫体は、多く個々にはなれ、胸膜下に頭または尾部を挿入ないしは胸腔壁、内臓表面等の胸膜に癒着しているのが殆んどであるのに、マフアルゾール投薬で死亡した成虫は、胸腔内で互にからまりあつて、虫体塊を形成し、胸腔壁、胸膜等に癒着は認められなかつた。

5) 生存虫体もラクトフェノール透徹標本でみると、スパトニンの場合は Ovejector 末端の体壁附着部で若干の筋線維の乱れが認められ、マフアルゾールの場合では食道と腸管の接続部、それにつゞく腸管等に明らかな障害が観察された。

6) 組織標本の観察では、スパトニン投与群の生存虫においても、卵巣先端の軸索 (Rachis) 部で卵母細胞の排列のみだれ、細胞質の空胞化、また卵巣主部における卵細胞の大小不揃、染色性の不同、退行変性や崩壊がみられ、子宮内の Mf に著しい変状はなく、体細胞も殆んど侵されていないかつた。マフアルゾール投与群では、卵巣において上記と同様な変化が観察されたが、その変状はより軽度であり、なおその他に子宮壁の空胞変性が見られた。

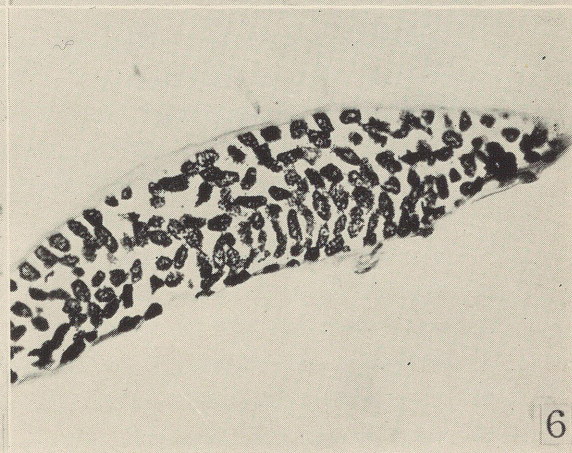
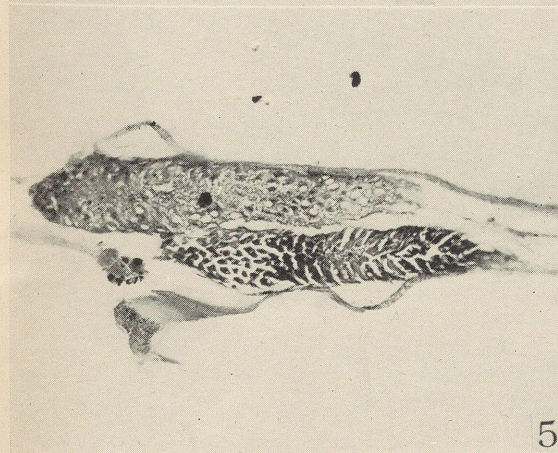
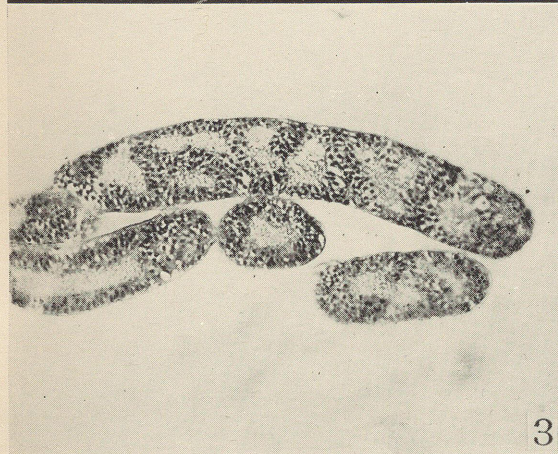
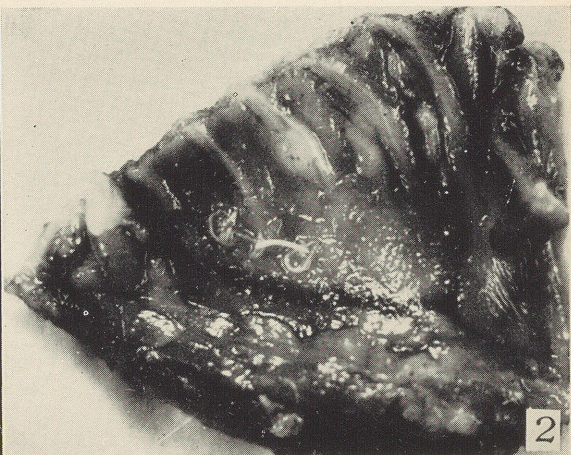
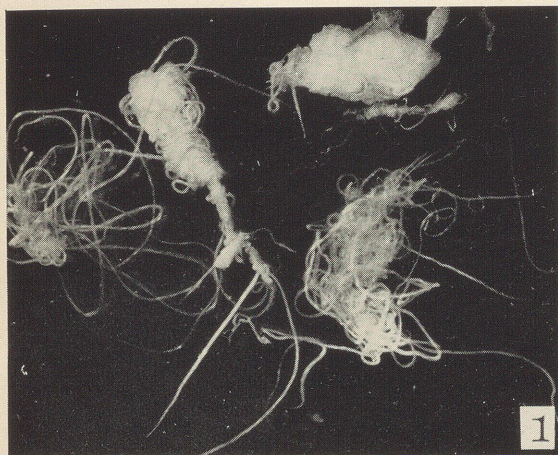
7) コトナラット糸状虫の雌虫数と流血中の Mf 数の

関係を、スパトニン投薬群と無処置群とでしらべた。前者では一定の仮定をおいて雌 1 匹あたりの 1 日の産仔数を推定したところ、3 例が 4,000, 4,400, 6,000 とほぼ近似した値を示した。後者では 1 例は 1,800 他の例では 14,232 と著しく異つた値がえられ、この現象にはさらに複雑な原因の存在することが推定された。

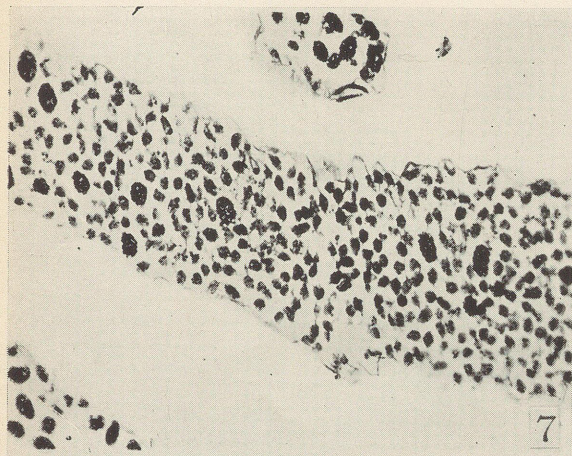
稿を終るに当たり種々御指導御援助たまわつた当研究部長佐々学教授、林滋生博士、病理学研究部草野信夫助教、川合清之博士、実験に協力を得た佐藤金作、田中英文、下村ナオ子氏研究部一同、病理標本作製に協力を得た病理学研究部一同、薬の提供を受けた田辺製薬に深謝す。

## 引用文献

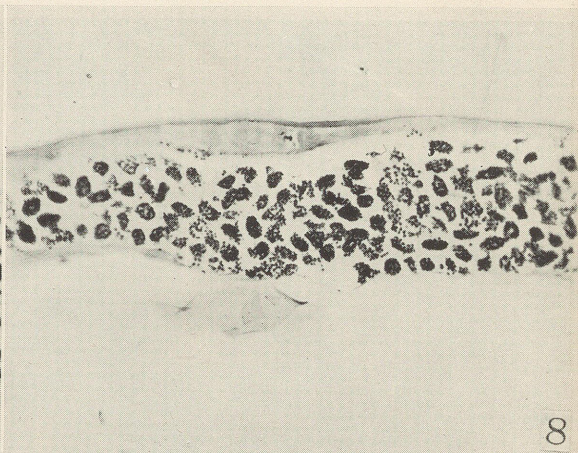
- 1) Brown, H.W., Williams, R.W. (1945): A method for counting the microfilariae of *Litomosoides carinii* of the Cotton rat. *Amm. Jour. Trop. Med.*, 25(1), 67-69.
- 2) 林滋生 (1954): 日本におけるマレー糸状虫とバンクロフト糸状虫症の比較研究, *衛生動物*, 6 (特別), 41-53.
- 3) Hewitt, R. I., Kushner, S., Stewart, H. W., White, D. E., Wallace, W. S., and Subbarow, Y. (1947): Experimental chemotherapy of filariasis III. Effect of 1-diethylcarbamyl-4-Methylpiperazine hydrochloride against naturally acquired filariasis infections in cotton rats and dogs. *Jour. Lab. and Clin. med.*, 321, 314-332.
- 4) 北村精一・片峰大助 (1951): フィラリア症に於ける二、三の知見, *東京医新*, 69(1), 11-14.
- 5) 久米清治・大石勇 (1952): 糸状虫症の治療試験砒素剤 (デクロールフェナルミン塩酸塩) の成虫殺滅効果について, *日獣会誌*, 5(11), 358-361.
- 6) 久米清治 (1954): 糸状虫症化学療法の基礎的研究, *医学研究*, 24 (8), 1759-1776.
- 7) Otto, G.F. & Maren, T.H., (1949) Studies on the chemotherapy of filariasis. *Amm. Jour. Hyg.*, 50(1), 92-141.
- 8) Otto, G. F. & Maren, T. H. (1950): Studies on the chemotherapy of filariasis. *Amm. Jour. Hyg.*, 51 (3), 353-395.
- 9) Sasa, M., Hayashi, S., Kano, R., Sato K., Komine, I. & Ishii, S. (1952): Studies on filariasis due to *Wuchereria malayi* (Brng, 1927) discovered from Hachijo-koshima island, Japan. *Jap. Jour. Exp. Med.*, 22, 357-370.
- 10) 佐々学・白坂竜曠・池庄司敏明ら (1959): 愛媛県下における糸状虫症の地域的駆除に関する研究, *寄生虫誌*, 8 (6), 掲載予定.
- 11) 佐々学・福島英雄・佐藤孝慈・田中寛ら (1959):



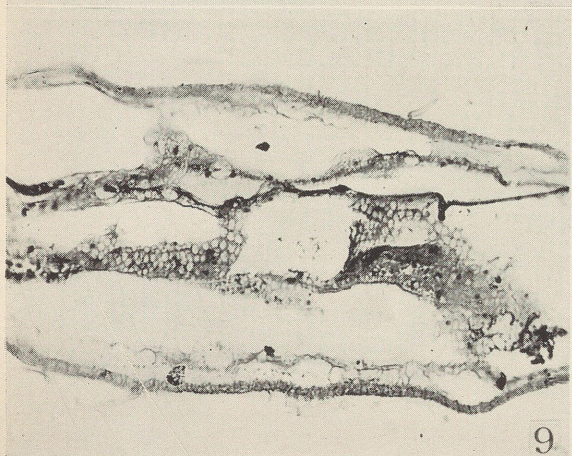




7



8



9



10

## 写真説明

1. マファルゾールによる死亡成虫 (実験IV. 第1群. No. 3, 剖検第2例)
2. スパトニンによる死亡成虫 (実験III. 第3群. No. 14, 剖検第7例)
3. 非処置群雌成虫卵巢 (Rachis 部) H. E. 染色—以下同)
4. スパトニン投与群の雌成虫卵巢 (Rachis 部)
5. マファゾール投与群の雌成虫卵巢 (Rachis 部)
6. 非処置群雌成虫卵巢 (主部)
7. スパトニン投与群の雌生存成虫卵巢 (主部)
8. マファルゾール投与群の雌生存成虫卵巢 (主部)
9. マファルゾール投与群の雌生存成虫縦断面 (空胞変性が認められる)
10. 非処置群の雌成虫子宮部

- 奄美大島の4部落における糸状虫症の集団駆虫法の比較研究, 寄生虫誌, 8(6), 掲載予定.
- 12) Santiago-Stevenson, D., Cliver-Gonzales, J. & Hewitt, R. I. (1948): The treatment of filariasis bancrofti with 1-diethylcarbamyl-4-Methyl-piperazine hydrochloride (Hetrazan). Ann. New York Acad. Sci., 50(2), 161-170.
- 13) 佐藤八郎・米沢藤士・福島英雄・尾辻義人・松山国隆(1953): フィラリア症に関する研究(第4報) スパトニンによるフィラリア症の集団治療について, 鹿児島医大紀, (2), 69-73.
- 14) 佐藤八郎・米沢藤士・福島英雄・尾辻義人(1955): マファルゾールによるフィラリア症の治療について, 新薬と臨床, 4(10), 655-668.
- 15) 若杉幹太郎(1955): コットンラット糸状虫 *Litomosoides carinii* に関する研究, 第1報, 実験室内に於ける累代感染について, 寄生虫誌, 4(4), 375-379.
- 16) 若杉幹太郎(1958): コットンラット糸状虫 *Litomosoides carinii* に関する研究, 第2報 糸状虫感染コットンラットの感染経過及び病変について, 寄生虫誌, 7(1), 78-83.
- 17) 若杉幹太郎(1958): コットンラット糸状虫 *Litomosoides carinii* に関する研究, 第3報 成虫及びミクロフィラリアの形態とイエダニ体内における幼虫の発育について, 寄生虫誌, 7(5), 66-74.
- 18) Wharton, D.R.A. (1947): Pathological Changes in natural and experimental filariasis in the Cotton rat. Jour. Infect. Diseases, 80, 307-318.

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE CHEMOTHERAPY OF FILARIASIS WITH  
THE COTTON RAT FILARIA *LITOMOSOIDES CARINII* (2)  
EFFECTS OF DIETHYLCARBAMAZINE (SUPATONIN)  
AND MAPHARSOL (MAPHRSEMIN)  
ON THE ADULT WORMS

KOJI SATO

(Department of Parasitology, Institute for Infectious Diseases University of Tokyo)

1. Following the experiments reported in the previous paper on the effects of diethylcarbamazine and mapharsol on the microfilariae of the filarial worm *Litomosoides carinii* in cotton rat, a series of observations were made to see their effects on adult worms in different modes of administration.

2. Large doses (200 mg/kg per day) of diethylcarbamazine (Supatonin) administered successively for 10 to 30 days killed only 12-20% of adult worms as demonstrated by autopsies made a few days later. On the other hand, small doses (20 or 30 mg/kg per day) of the drug gave higher mortality (33-50%) of the adults when administered by long intervals for longer periods (for example, by 10 days' interval 10 times), though the total doses were much smaller than in the former.

3. In cases treated with daily doses of 50 mg/kg of mapharsol for 10 days, a total of 54.2% of adults were found to be killed in autopsy, though the drug gave no noticeable effects on the microfilarial counts.

4. Macroscopical, microscopical and histological changes found in dead worms were characteristic in both drugs. The worms killed by diethylcarbamazine were mostly free, while that killed by the arsenical usually entangled each other. Histologically, the degeneration of ovaries were most remarkable in diethylcarbamazine group.

5. Relationships between the number of microfilariae and of adults in hosts with or without diethylcarbamazine treatments were discussed.