

Dithiazanine iodide (スミレ錠) による肝吸虫症の治療

(6) 高等学校生徒に対する集団治療成績

山口 富雄 上原 清史
篠藤 満亮 峯田 春敏

徳島大学医学部病理学教室

(昭和36年10月9日受領)

特別掲載

はじめに

われわれは、沃化ジチアザニン Dithiazanine iodide が、試験管内において肝吸虫に対する強い殺虫効果があり動物実験によつても、著明な効果がみられることをすでに報告した。また、大量の本剤を、かなり長期にわたつて投与しても、認むべき障害の起らないことを実験的に確かめ、さらに、虫体に対する作用機転を明らかにするとともに、胆汁からの検出にも成功した。

ここには、本来の目的である肝吸虫感染者に対する集団治療を、本剤により、はじめて試みた成績について報告する。今日までに、数多くの動物実験を重ねて、臓器におよぼす影響などの検討も終つているが、最初の集団投与例であることから、投与期間もかなり短縮し、副作用発現の状況と、その検索に努めた。

対象および方法

1. 対象

1960年12月1日、徳島県鳴門市にある県立撫養高等学校生徒641名に対して、肝吸虫成虫から作製したVBS抗原(1万倍稀釈)により、皮内反応を実施した。判定は15分後に行ない、15分後における膨疹の大きさと、注射直後における大きさ(径が4mmになるように注射する)との差、すなわち、腫脹差が5mm以上を陽性、4mmを疑陽性、3mm以下を陰性とした。

皮内反応の成績は、641名中、陽性54名(8.4%)、疑陽性27名(4.2%)、計81名(12.6%)で、このうち、糞便検査(MGL法)により虫卵を証明したのは、29名(35.8%)である。

2. 投与の方法

Dithiazanine iodide 製剤としては、スミレ錠(Smiray,

エーザイ提供)を用い、1日量として1.5g(30錠)を3回に分け、食事2時間後に服用させ、まず5日間連用、10日間の休止をおいて、さらに5日間投与した。なお、最初の投与開始から92日後に、同様に5日間の投与を実施した者もある。

投与を行なつた人員は、15歳ないし18歳20名、34歳ないし35歳2名、45歳1名、54歳1名の計24名で、男子14名、女子10名である。

体重1kg当りの投与量は、1日量として、23.8mgないし34.5mg、平均28.6mgとなる。

3. 検査の方法

投与開始後、92日までの間に6回の採血を行ない、肝機能検査、血清蛋白の濾紙電気泳動による検査、MGL法による糞便検査などを実施した。

また、各人に調査表を渡し、下痢、むかつき、便の着色などの状況を記入させた。

成績

1. 虫卵の検出状況(第1表)

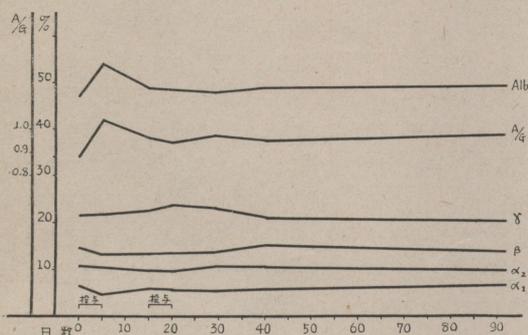
第1回の投与終了日の5日後では、検査した14名中13名に虫卵を証明したが、第2回投与開始直前の15日後では、18名中9名(50.0%)となつている。第2回投与終了日の20日後では、12名中4名(33.3%)となり、29日後では、18名中5名(27.8%)に減少している。しかし、40日後の検査では、なお、21名中7名(33.3%)に証明し、今回の投与方法による卵陰転率は、約70%程度と考えられる。その後、92日後にNo. 2, No. 3, No. 5, No. 19 および No. 21の5名に対して、さらに5日間の連用を実施し、105日および108日後の検査でいずれも虫卵の陰転をみている。

3.0本、15日後3.2本となるが、20日後は1.6本、26日後1.1本と回復し、92日後では0.6本と、正常値の範囲にまで改善がみられる。

3. 血清蛋白の変動

1) 血清蛋白量：日立血清蛋白計で測定。平均した値が、投与前 7.6 g/dl, 5日後 7.7 g/dl, 15日後 8.1 g/dl, 20日後 8.0 g/dl, 29日後 8.0 g/dl, 40日後 7.8 g/dl, 92日後 7.9 g/dl で殆んど著明な変動はみられない。

2) 血清蛋白分割(第3図)：濾紙電気泳動法によつたが、泳動法は電気泳動研究会の標準操作法に従い、濾紙は東洋濾紙 No. 51, 染色は BPB (Bromphenol blue) で行ない、0.02 M NaHCO₃ で抽出後、光電比色計で測定した。



第3図 血清蛋白分割の変動(24名の平均)

albumin：投与前 43.14~49.88%，平均 47.02% で標準値よりもやや低いが、5日後には、45.45~54.37%，平均 54.06% と増加を示している。15日後には減少して 44.67~54.66%，平均 48.67% であり、40日後までは著明な増減はみられず、92日後には、45.45~51.53%，平均 49.38% で、投与前よりも高くなっている。

α_1 -globulin：投与前は、4.89~10.86%，平均 6.43% であるが、5日後には、2.49~6.49%，平均 4.69% と減少する。その後は、平均が15日後 5.76%，20日後 5.35%，29日後 5.25%，40日後 5.75% と、著明な変動はなく、92日後では、6.25~7.14%，平均 6.68% で投与前とほぼ同程度である。

α_2 -globulin：この分割は、最も変動が少なく、全検査を通じて、平均が 9.37~10.53% の間にある。

β -globulin：投与前 10.39~17.56%，平均 14.53% であるが、5日後には、やや減少して平均 13.11% となり、29日後までは、13% 台を継続している。40日後には、9.93~21.89%，平均 14.91% と最高を示し、92日

後では、12.57~17.61%，平均 13.85% である。

γ -globulin：投与前 16.67~24.08%，平均 21.37% を示しているが、5日後は、平均 21.71%，15日後 22.31% と軽度増加し、20日後には、21.01~26.67%，平均 23.51% で最高となる。29日後もなお 23.11% であるが、40日後は、20.94%，92日後は、17.95~22.01%，平均 20.52% と、投与前よりも、わずかに減少を示している。

A/G 比：投与前は、平均 0.88 であるが、5日後は 1.03 と最高を示し、その後は、92日後まで、0.94~0.98 の間にあり、albumin の変動とほぼ同様の傾向を示している。

4. 副作用

調査表の記入結果からすると、便の着色は、投与期間中および投与終了後、長い場合で4日までみられるが、これは、沃化ジチアザニンが色素であることから、とくに副作用とはいえない。

今回の投与に当つては、1日量として 1.5 g (30錠) という大量投与であり、5日間という短期間ではあつても慎重に検討したわけであるが、予想外に、自覚的副作用は少ないようである。一応、副作用として挙げられるものは、次の通りである。

1) 下痢：投与開始後30日までの記録では、24名中6名(25.0%)に認められたが、軟便程度が多く、1日2回というのは、わずかに1名にすぎない。また、殆んどが投与期間中に限られ、それも、連日ではない。

2) 腹痛：1名だけが訴えているが、投与期間中に限られているだけでなく、果して、本剤投与によるものかどうかは不明である。

3) むかつき：下痢とともに、最も多い副作用であるが、24名中6名(25.0%)に、それも投与期間中に限られて、一過性にみられている。

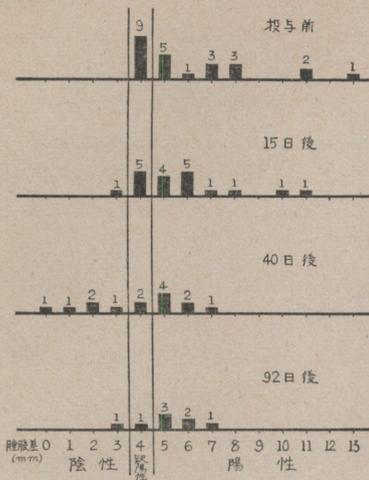
4) 胃痛：24名中2名に、投与期間中に限つて、延6回にわたつてみられている。

このように、副作用の発現は軽微であつて、このために、登校を中止、あるいは臥床して休養した者はなく、いずれも、通常通りの学業あるいは仕事に従事している。

観察の全期間を通じて、何らかの訴えのあつた者は、24名中9名(37.5%)である。

5. 皮内反応の変動(第4図)

肝吸虫症の治療に際し、その治癒判定は、虫卵の検出が殆んど唯一の手段である。ところが、肝吸虫卵は、他



第4図 皮内反応の変動

の腸管内寄生虫の虫卵に比べて甚だ小さく、その検出がしばしば困難なことがある。われわれは、動物実験の結果から、薬剤の効果が著明である時には、肝吸虫の虫体が、完全に崩壊して胆汁とともに排出されることを知り、皮内反応が、治癒判定に何らかの補助手段となり得るかどうかを検討してみた。

投与前は、皮内反応を実施してその疑陽性および陽性者から、虫卵を娩出しているのので、すべて疑陽性または陽性である。腫脹差からみると、4 mm が9名で最大は13 mm である。

15日後の検査では、陰転した者1名を認め、一般に縮小の傾向があり、最大は11 mm を示している。

40日後では、腫脹差縮小の傾向はさらに強く、検査を行なった14名中5名が陰転している。

92日後では、検査を実施できたのが、わずかに8名であるが、陰性1名を認めている。

これらの結果からすると、沃化ジチアザニンを投与することにより、肝吸虫の大部分が死滅し、次いで、かなり速かに皮内反応発現の減弱といった現象が起り、本反応が、治癒判定に、一つの補助手段となる可能性も考えられるが、さらに、今後検討する必要がある。

まとめ

高等学校生徒を主体とする24名に、沃化ジチアザニンを、1日量1.5g(30錠)として5日間連用を行ない、2クールでは、約70%に、3クール実施することにより、殆んど虫卵の陰転をみた。ただし、これら24名は、殆んど自覚症を欠いている軽感染者と見なされるも

のであり、この点も、著明な効果が認められた一つの原因であろう。

投与前および投与開始後に実施した肝機能検査では、Lugol 反応および Gros 反応は全く出現せず、Cobalt 反応および Mancke 反応が意義あるものと考えられるが、いずれも、沃化ジチアザニン投与後には、正常値となっている。

血清蛋白分割の変動からみると、投与開始後に、まず albumin の増加がみられ、次いで γ -globulin, β -globulin の順に増加の傾向がみられる。 α_1 -globulin は、一時減少するが、その後は著変なく、また、 α_2 -globulin は、全経過を通じて殆んど著変をみない。これらの変動が、沃化ジチアザニン投与だけによるものか、あるいは虫体の変化による影響であるかは、目下検討中である。

われわれは、前報において報告したように、動物実験によつてではあるが、沃化ジチアザニンを投与したイヌの胆汁から、沃化ジチアザニンあるいはそれと類似と考えられる物質の検出に成功した。その定量成績から考えた場合、今回の治療対象にしたような軽感染者であつても、やはり、10日間程度の連用の方が、5日間連用の反覆よりも、よりよい効果が挙げられるものと予想される。今回は、最初の集団治療の試みであつたために、副作用発現を考慮して5日間投与を実施したわけであるが、詳細な検索の結果、副作用も著明なものはなく、人体にあつても、充分10日間連用に耐え得る確証を得た。目下、約320名に対して、10日間連用による治療実施中である。

以上を要約すると、沃化ジチアザニン投与により、従来困難であつた肝吸虫症の集団治療は、容易に実施できるものと考えられ、しかも、重篤な副作用は殆んど考慮する必要はなく、日常の仕事させながらの治療が可能であり、今後の集団治療に大いに期待できるものと思われる。ただし、治療判定の方法、時期などは、今後さらに検討を要する点である。

本論文の要旨の一部は、1961年4月、第30回日本寄生虫学会総会において発表した。この治療に際し、頻回の検査にもかかわらず、快く協力をいただいた感染者諸氏、ならびに援助をいただいた撫養高等学校当局に深く感謝する。なお、沃化ジチアザニンは、エーザイ株式会社の提供によるものである。

参考文献

- 1) 篠藤満亮(1960): 肝吸虫症の治療に関する研究
4. ジチアザニンの胆汁からの証明と肝におよぼ

- す影響. 第16回日本寄生虫学会西日本支部大会講演抄録, 40.
- 2) 篠藤満亮(1961): 肝吸虫症の治療に関する研究 7. 胆汁中における沃化ジチアザニンの消長. 寄生虫誌, 10(4), 501-502.
 - 3) 上原清史(1961): 肝吸虫症の治療に関する研究 10. 沃化ジチアザニン投与時における血清蛋白の変動. 寄生虫誌, 10(4), 495.
 - 4) 山口富雄ら(1961): 沃化ジチアザニン(スミレ錠)による肝吸虫症の治療. 1. *in vitro* における殺虫効果. 内科の領域, 9(3), 258-263.
 - 5) 山口富雄ら(1961): 沃化ジチアザニン(スミレ錠)による肝吸虫症の治療. 2. *in vivo* における殺虫効果. 内科の領域, 9(4), 347-352.
 - 6) 山口富雄ら(1961): 肝吸虫症の治療に関する研究(8). 沃化ジチアザニンによる集団治療の成績. 寄生虫誌, 10(4), 502.
 - 7) 山口富雄ら(1961): 肝吸虫症の治療に関する研究(9). 沃化ジチアザニン大量投与による副作用について. 寄生虫誌, 10(3), 502-503.
 - 8) 山口富雄ら(1961): 沃化ジチアザニン(スミレ錠)による肝吸虫症の治療(5). 沃化ジチアザニンの虫体に対する作用と胆汁からの証明. 寄生虫誌, 10(6), 697-704.

DITHIAZANINE IODIDE AS A NEW ANTHELMINTIC FOR THE
TREATMENT OF CLONORCHIASIS SINENSIS
VI. THE ANTHELMINTIC EFFECT IN MASS TREATMENT AGAINST THE
PATIENTS OF HIGH SCHOOL STUDENTS TREATED
WITH DITHIAZANINE IODIDE

TOMIO YAMAGUCHI, KIYOSHI UEHARA, MITSUAKI SHINOTO

&

HARUTOSHI MINEDA

(*Department of Pathology, School of Medicine, Tokushima University*)

The subjects treated for clonorchiasis were 14 males and 10 females, making a total of 24, most of them being students of Muya High School of Naruto City, Tokushima Prefecture. Earlier, 641 students of the above school had been examined for intracutaneous reaction with VBS antigen prepared from adult *Clonorchis sinensis*; and 29 (34.9%) of 81 (12.6%) with positive or pseudopositive reaction had exhibited the presence of the trematode eggs in the feces.

1) Dithiazanine iodide was administered daily 30 tablets (1.5 g), divided in 3 portions, at 2 hours after each meal, for 5 days in succession, followed by 10 days without medication and then 5 consecutive days' administration at the same dosage as the above. The total averaged 28 mg/kg daily.

2) Evaluation of the drug effectiveness was done mainly in terms of the trematode eggs present in the feces, and smear method and egg concentration by the MGL method were concurrently performed 5 times in all, i.e. at 5, 15, 20, 29, and 40 days after administration.

3) Fecal examination for presence of eggs was positive in 13 of 14 subjects at 5 days after administration. The incidence of egg isolation from feces later decreased with time: 15th day, fecal eggs were demonstrated in 9 (50%) of 18; on the 20th day in 4 (33.3%) of 20; and on the 29th to the 33rd day in 5 (27.8%) of 18. On the 40th day after administration, the fecal examination was positive in 7 (30.3%) of 21. Conversion to negative tests for eggs following the aforementioned administration of dithiazanine iodide was about 70%.

4) No handy criterion is yet available for judging whether or not clonorchiasis has been cured. Animal experiments have indicated that, even when no presence at all of live *Clonorchis sinensis* is noted in the hepatic duct, dead trematodes and eggs are occasionally noted present in the gall bladder; the presence of eggs is sometimes demonstrated only after continual examination of feces over fairly long periods of time. In addition to the fecal examination, a more reliable and efficient procedure for judgment of results of treatment had better be devised.

5) A very interesting finding from the present studies has been this: the administration of dithiazanine iodide leads to change in the degree of distention of the skin coming from the intracutaneous reaction. At 15 days after administration, the skin distention tended to be less than before administration, and was even negative in one case. At 40 days, the distention was negative in fairly many of the cases. Positive test for eggs was noted only among those whose intracutaneous test was positive or pseudopositive. This suggests the intracutaneous reaction useful to some extent in judging whether clonorchiasis has been cured. The intracutaneous reaction may also be interpreted to indicate the effect of the dithiazanine iodide therapy.