

2, 3-Bisdehydroemetine (Ro 1-9334) による 日本住血吸虫病治療試験

小宮 義孝

(国立予防衛生研究所寄生虫部)

佐々木 孝

(山梨県予防課)

飯島 利彦

(国立予防衛生研究所寄生虫部・山梨県立衛生研究所)

(昭和 36 年 10 月 19 日受領)

序 説

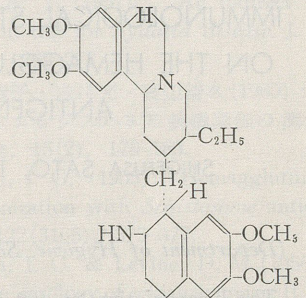
日本住血吸虫病の治療を行うに当つて、現在用いられている治療剤は3価あるいは5価のSb剤であつて、これ以外の薬剤では、それらがschistosomiasis haematobiaないしはschistosomiasis mansoniに対して相当の効果が認められるといわれるものであつても、本虫症に対しては全く効果の認められないものがほとんどである。しかしながらこれらのうちにあつて Emetine は川村ら(1924)により日本住血吸虫症に対し相当の治療効果をあらわすことが実証され、山梨県等において一時これを用いた時があつたが同剤はその毒性が極めて強く、相当の弊害を伴つたため間もなく廃止されている(山梨県, 1953)。しかるに Emetine の毒性を抑制した2,3-bisdehydroemetine は *s. mansoni* に対する治療効果が顕著であることが Roche 社の研究室(1959)により報ぜられたので、筆者らはこれが日本住血吸虫病に対する治療効果の有無を犬によつて検した。

方 法

本治療試験に用いた治療剤は Roche 社の提供にかかると、2,3-bisdehydroemetine (以下 Ro 1-9334 という)であり、元来本剤は赤痢アミーバ症の治療剤として生産されたものである。その化学構造式は第1図に示すごとくである。

実験に用いた犬は10頭で、これらに対する薬剤投与量は2 mg/kg (body weight) および1 mg/kg (body weight) で、いずれも10回投与をもつて1クールとした。また、1 mg/kg (body weight) 投与の場合は1クール投与をもつてなお生存したのものについては約40

2, 3-bisdehydroemetine Hydrochloride



第1図 Ro 1-9334 の構造式

日の休止期間をおいて再び1 mg/kg (body weight) 10回投与を行つた。2 mg/kg (body weight) 投与の場合は1例を除き非感染犬を用い、1 mg/kg (body weight) 投与の場合にはすべて感染犬を用いた。これらの感染犬はすべて人工感染を行つたものである。

治療効果の判定に当つては、投与期間中および投与終了後第1カ月に至る間、一定間隔をもつて MIFC 法による糞便中の虫卵検査を行うとともに、最終的には孵化法をもつて miracidium の孵化状況を検した。また実験中に死亡したものについては剖検を行い寄生虫体数および虫体の変化等の状況を検した。

成 績

Ro 1-9334 の犬に対する2 mg/kg (body weight) 投与の成績は第1表に示すごとくである。この場合において第1例は感染犬を用いてこれを行つたが、第3日に弊死した。これにより本剤はかなり毒性が強いことが判明したので第2~5例は非感染犬を用いて毒性を検したとこ

第1表 Ro 1-9334 2mg/kg (body weight) 投与による日本住血吸虫病治療試験(犬)

| 番号 | 性別 | 投与開始時の体重(kg) | Ro 1-9334 の投与量 | | | 副作用 | 転帰 |
|----|----|--------------|----------------|-----------|---------------------------|----------------|----|
| | | | 1回投与量(mg) | 投与日数 | 投与総量(mg) ()内は kg 当り総量 | | |
| 1 | ♂ | 13 | 26 | 3 | 78(6) | | 死亡 |
| 2 | ♂ | 8 | 16 | 2 | 32(4) | 嘔吐, 食思不振 | 〃 |
| 3 | ♀ | 3.9 | 7.8 | 10 | 78(20) | 嘔吐激烈, 食思不振 | 〃 |
| 4 | ♀ | 4.5 | 9 | 5 | 45(10) | 〃 | 〃 |
| 5 | ♂ | 7 | 14) | 3) | 42) | 嘔吐, 食思不振, 全身衰弱 | 〃 |
| | | | 6・32 12) | 1)9 5) | 6・103(15.4) 60) | | |

第2表 Ro 1-9334 1mg/kg (body weight)投与による日本住血吸虫病治療試験(犬)(その1)

| 番性 号別 | 投与開始 時の体重 (kg) | Ro 1-9334 の投与量 | | | 後検便成績 ()内全視野卵 数 (MIFC 法) | 副作用 | 転帰 | 剖検所見 | |
|----------|----------------------|----------------|------|--------------------------|---------------------------------|-------------|----|---------------|-----------------|
| | | 1回投与量 (mg) | 投与日数 | 投与総量(mg) ()内 kg 当り総量 | | | | 一般所見 | 検出虫体数 腸間膜 肝臓 |
| 1 ♀ | 4.5 | 4.5 | 10 | 45(10) | +(41) | 嘔吐, 食思不振 | | | |
| 2 ♀ | 7 | 7 | 10 | 70(10) | | 〃 | 死亡 | 心, 胆嚢 拡張顕著 | 20 49 |
| 3 ♀ | 6.5 | 6.5 | 10 | 65(10) | +(12) | 〃 | | 心, 胆嚢 拡張顕著 | 8 25 |
| 4 ♀ | 6 | 6 | 8 | 48(8) | | 〃 | 死亡 | 拡張顕著 | |
| 5 ♀ | 5 | 5 | 10 | 50(10) | +(17) | 〃 | | | |

第3表 Ro 1-9334 1mg/kg(body weight)投与による日本住血吸虫病治療試験(犬)(その2)

| 番性 号別 | 投与開始 時の体重 (kg) | Ro 1-9334 の投与量 | | | 後検便成績 ()内全視野卵 数 (MIFC 法) | 副作用 | 転帰 | 剖検所見 | |
|----------|----------------------|----------------|------|--------------------------|---------------------------------|-------------|----|---------------|-----------------|
| | | 1回投与量 (mg) | 投与日数 | 投与総量(mg) ()内 kg 当り総量 | | | | 一般所見 | 検出虫体数 腸間膜 肝臓 |
| 1 ♀ | 5.5 | 5.5 | 10 | 55(10) | +(18) | 嘔吐, 食思不振 | | | |
| 3 ♀ | 8 | 8 | 10 | 80(10) | +(2) | 〃 | | | |
| 5 ♀ | 6.5 | 6.5 | 9 | 59(9) | | 〃 | 死亡 | 心, 胆嚢 拡張顕著 | 133 201 |

る、これらはいずれも10日以内の投与で悉く弊死した。このうち最も早く死亡したのは第2例の2日間投与の場合であり、最長は第3例の10日間投与の場合であった。この間における薬剤の副作用と認められたものは、5例のことが嘔吐を催し且相当著しい食思不振を来たしたことであった。

1mg/kg (body weight) 投与の成績は第2表および第3表に示すごとくであるが、この場合最初に投与した5例のうち2頭は弊死し3頭が残存したので、これらについては前述のごとく約40日後に再び同量の投与を行ったところまた1例が弊死した。1mg/kg (body weight) 投与の場合においては、前述のごとく投与期間中および投与終了後1カ月に亘り MIFC 法による虫卵検査を行ったが、これらは例外なく陽性を示し、また投与終了後約1カ月後に行った孵化法検査によっても多数の

miracidium の孵化が認められた。弊死した3例については剖検を行った結果いずれも心および胆嚢の顕著な拡張がみられた。虫体検索の結果では、それぞれ腸間膜枝および肝臓内に相当数の虫体が検出され且つこれらの虫体のあるものは抱合し、ほとんど薬剤の影響を受けた形跡は認められなかった。本剤の1mg/kg (body weight) 投与の場合の副作用と目される症状は相当劇しい嘔吐および食思不振であった。

考 按

以上の成績によつてこれを按ずるに、本剤は犬において2mg/kg (body weight) 投与の場合は極めて強い副作用を伴い且つ大部分のものが短期間に弊死するに至る。de Cassio (1959) は人体に対し2mg/kg (body weight) の投与では、ほとんどみるべき副作用はないと述べているが、本実験における犬の副作用の発現の状態あるいは

その弊死に至る経過等より勘案するに、人に対する 2 mg/kg (body weight) 投与の場合、相当大きな危険の伴うことが危懼される。殊に第 5 例においては当初 3 回投与で劇的な嘔吐と食思不振とともに全身衰弱を認めたので投与を一旦中止し、その略完全に回復せしめた後再び投与を開始したところ、第 6 日 (通算第 9 日) に弊死した、すなわちこれはあきらかに本剤の毒性の強いことを示唆している。

1 mg/kg (body weight) 投与の場合においても当初行つた 5 例中 2 例が、次いで行つた第 2 回投与群 3 例中 1 例が弊死した。これらの剖検所見は例外なく心臓および胆嚢の顕著な拡張が認められ、いわゆる Emetine の毒性の特徴が看取された。これにより本剤の犬における許容量は 1 mg/kg (body weight) 以下と類推される。而して 1 mg/kg (body weight) 投与の場合、犬における副作用のはなはだしいことから人においてもまた相当の障害の伴うことが懸念される、反面、1 mg/kg (body weight) 投与の場合の日本住血吸虫病治療効果について勘案するに、前述せる如く虫卵検査成績は終始陽性を示した最終的に行つた孵化法検査により多数の miracidium の孵化が認められた。一方死亡したものの剖検所見では、虫体数は各例に相当多く検出され且これら虫体は薬剤の影響を受けた形跡は全く認められなかつた。これらを総合するに、本剤の 1 mg/kg (body weight) 投与は日本住血吸虫病の治療効果をもたらすと思われぬ。2 mg/kg (body weight) 投与の場合は、よし殺虫効果は期待できるとしても、その副作用が劇甚で実用に供し得ない。

元来 schistosomiasis haematobia あるいは s. mansoni に対して相当の治療効果の認められる薬剤にして日本住血吸虫病に対して効果のないものは相当多い。例えば、Nilodin (1-diethylamino-4-methylthioxantone hydrochloride) (佐々木ら、1924)、Glucosamine (2-amino-d-glucose) (小宮ら、1961) および Win 13,820 (1-2-Ethyl-2-hydroxy-2-methyl) propylaminoethyl-4-methylthioxantone hydrochloride) (大田、1961) 等はいずれもその例である。筆者らの既に指摘せる如く日本住血吸虫は他

の *Schistosoma* 属のものに比し薬剤に対する抵抗性が強い種ではあるまいかとの感を深くするものである。

要 約

1. 2,3-bisdehydroemetine (Ro 1-9334) による日本住血吸虫病の治療試験を犬について試みた。
2. 2 mg/kg (body weight) 投与 5 例についてはそのことごとくが死亡した。
3. 1 mg/kg (body weight) 投与では第 1 回投与で 5 例中 2 例が、残余の 3 例に対する第 2 回投与でうち 1 例が死亡した。
4. 1 mg/kg (body weight) 投与では虫卵検査成績、孵化法検査成績はすべて陽性を示し、死亡例の剖検結果は殊に腸間膜枝、肝臓静脈内に相当数の正常な虫体を認めた。
5. Ro 1-9334 はその許容量内においては、日本住血吸虫病の治療効果を期待することはできない。

文 献

- 1) 川村麟也 (1924) : 日本住血吸虫病治療法に就て、細菌学雑誌, 336, 655-720.
- 2) 山梨県 (1953) : 山梨県における日本住血吸虫病 (山梨地方病) の概観, 単行版.
- 3) Roche (1956) : Clinical data sheet on Ro 1-9334. (unpublished).
- 4) de Cassio, A. G. (1939) : Electrocardiographic changes under therapy with Ro 1-9334, a synthetic racemic 2-dehydroemetine. (unpublished).
- 5) 佐々木孝・鶴田和子 (1952) : Nilodin (1-diethylamino-4-methylthioxantone hydrochloride) の日本住血吸虫における効果試験, 日本寄生虫学会記事, 21, 84-85.
- 6) 小宮義孝・佐々木孝・飯島利彦 (1960) : 2-amino-d-glucose (Glucosamine) による日本住血吸虫症治療試験, 寄生虫誌, 9(2), 187-189.
- 7) 大田秀浄 (1961) : 日本住血吸虫病の治療に関する研究 Win 13,820 (1-2-Ethyl-2-(2-hydroxy-2-methyl)propylamino ethylamino-4-methylthioxantone hydrochloride) による治療実験, 山梨県衛研所報, 4, 73-75.

THE THERAPEUTIC EFFECT OF 2,3-BISDEHYDROEMETINE (RO 1-9334)
ON SCHISTOSOMIASIS JAPONICA

YOSHITAKA KOMIYA,

(Department of Parasitology, National Institute of Health, Tokyo)

TAKASHI SASAKI

(Section of Preventive Medicine, Yamanashi Prefecture, Kofu, Japan)

&

TOSHIHIKO IJIMA

(Department of Parasitology, National Institute of Health, Tokyo, Japan & the Yamanashi
Prefectural Medical Research Institute, Kofu, Japan)

2,3-Bisdehydroemetine was administered to dogs experimentally infected with *Schistosoma japonicum*, its curative effect was observed and the results were as follows.

When 2 mg/kg per body weight were administered all 5 dogs were found dead owing to its intoxication. By the administration of its quantity of 1 mg/kg per body weight 2 cases were found dead after one time administration, one after two times administration among all five cases.

After the administration of the dose of 1 mg/kg per body weight all the dogs were found alive, but their dissection showed that the worms were found alive in considerable number in the venous vessels of mesenteries and livers.

The results mentioned above suggest that there will be a least hope about this compound to be able to apply it as the curative weapon for *Schistosoma japonicum*.