

# Pankiller 錠 (Dithiazanine iodide)

## による肝吸虫症の治療成績

山口 富雄 上原 清史 篠藤 満亮

徳島大学医学部病理学教室

(昭和 36 年 10 月 25 日受領)

### はじめに

沃化ジチアザニン dithiazanine iodide は、鞭虫、糞線虫をはじめ、蛔虫、鉤虫、蟯虫など、腸管内に寄生する広範囲の寄生虫に対する駆除剤として、最近認められている薬剤であり、その効果についても、すでに Swartzwelder *et al.* (1957), McCowen *et al.* (1957), Frye *et al.* (1957), Kautz, (1959), 森下ら (1959), 小宮ら (1959), 沢田ら (1959), 佐藤ら (1959), 岩田ら (1959) などの報告がある。

本剤は、シアニン系感光色素で堇紫色を呈し、腸管からはほとんど吸収されずに糞便中に排泄されると考えられている。ところが、大石ら (1959) は、犬系状虫に本剤を使用し、経口投与によつても著効のあることを認めており、わずかではあつても、腸管からの吸収が予想される。

一方、肝吸虫に対する本剤の効果については、山口ら (1960, 1961) により、試験管、動物実験および人体症例のいずれの場合においても、すぐれた効果のあることが報告されており、また、著者らのうち、篠藤 (1960, 1961) は、実験的に胆嚢瘻を造設したイヌに沃化ジチアザニンを投与し、胆汁を採取して検索した結果、沃化ジチアザニンあるいは沃化ジチアザニン類似の物質の検出に成功した。したがつて、沃化ジチアザニンは、微量ではあるが、確実に腸管から吸収され、しかも、選択的に胆汁中に排出されることが明らかとなり、本剤の投与が肝吸虫症の治療に有効であることの重要な根拠を得たわけである。これら一連の研究とは全く別個に、Chow (1960) は、台湾において、4 例の肝吸虫症患者に沃化ジチアザニンを投与し、そのうち 3 例に虫卵の消失ないしは著明な減少を認めている。

われわれは、日本新薬株式会社より、沃化ジチアザニンの製剤である Pankiller 錠の提供をうけたので、動物

(肝吸虫 15)

実験ならびに人体症例に対する効果を報告する。

### 材料および方法

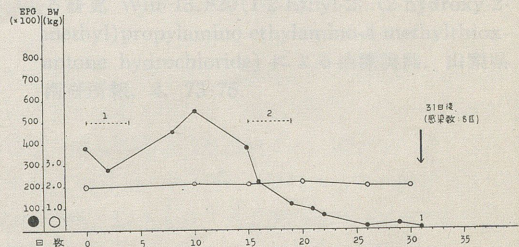
1. 実験動物：実験的に感染させたウサギ 5 頭に対して、Pankiller 錠を経口的に投与し、投与後には、糞便 1g 当りの虫卵数 (EPG) を検査するとともに剖検により感染数を検討した。
2. 人体症例：鳴門市撫養高等学校生徒のうち感染者 10 名に Pankiller 錠を、1 日量として 1.5g (30 錠) を、先ず 5 日間連用、次いで 10 日間休止した後さらに 5 日間連用させた。

効果の判定には、肝機能検査、血清蛋白の電気泳動による各分割の検査、MGL 法による虫卵検査、皮内反応などを実施し、虫卵の検査は、およそ 100 日後まで検索した。

提供をうけた Pankiller 錠は、1 錠中に 50mg の沃化ジチアザニンを含有し、腸溶錠としたものである。

### 成績

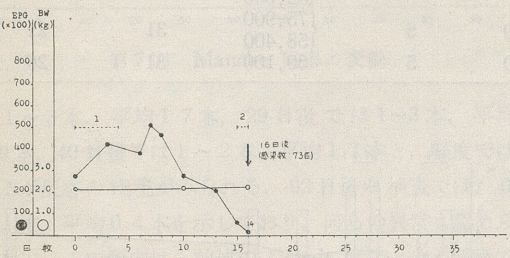
1. 動物実験における殺虫効果
  - 1) No. 59 ウサギ (第 1 図)：感染 33 日後のウサギで、1 日量として 100mg (およそ 50mg/kg) を 5 日間、10 日の休止期間をおいて、さらに 5 日間投与した。EPG の変動は、投与前に 39,100 であつたものが、10 日後に



第 1 図 No. 59 ウサギ：感染 33 日後、1 日 100mg (50mg/kg)、点線 1：5 日間、点線 2：5 日間投与

は54,800とやや増加するが、その後は急激に減少して、31日後では、わずかに100である。投与前の推定感染数約350匹が、31日数の剖検では、8匹の虫体を見出しただけで、著明な効果が認められる。

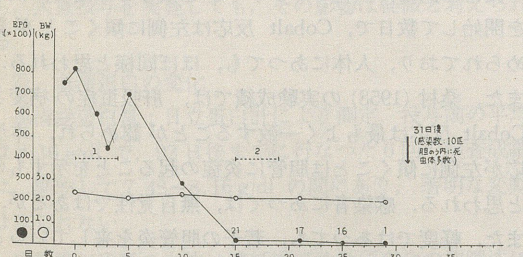
2) No. 60 ウサギ(第2図) : No. 59と同様、感染33



第2図 No. 60 ウサギ : 感染33日後、1日150mg (70 mg/kg)、点線1 : 5日間、点線2 : 1日間投与

日後のウサギで、1日量として150mg(およそ70mg/kg)を5日間、10日の休止期間をおいて、1日、計6日間の投与を行った。投与前のEPGは27,500であるが、投与後は増加の傾向を示し、7日後には50,800と最高を示す。しかし、その後は急激に減少して、15日後5,600、16日後は1,400となっている。16日後における剖検により、投与前の推定感染数約250匹が、75匹となっていたが、本例は、さらに投与をつづければ、充分の効果がみられたものとする。

3) No. 64 ウサギ(第3図) : 感染43日後のウサギで、

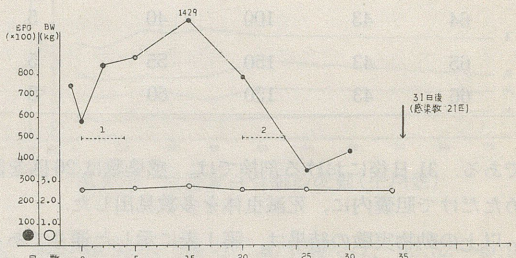


第3図 No. 64 ウサギ : 感染43日後、1日100mg (40 mg/kg)、点線1 : 5日間、点線2 : 5日間投与

投与前のEPGは、2回の検査で、それぞれ75,900および82,600を示し、推定感染数は、およそ800匹である。投与は、1日量として100mg(およそ40mg/kg)を、まず5日間、10日の休止期間をおいて、さらに5日間行ったが、EPGの変動は、5日後に71,000を示した後は、極めて著明に減少し、10日後27,800、15日後には2,100となり、29日後には、わずかに100となつ

ている。31日後における剖検では、生きた虫体10匹を見出したほかに、胆嚢内に、死滅崩壊した虫体を多数見出した。

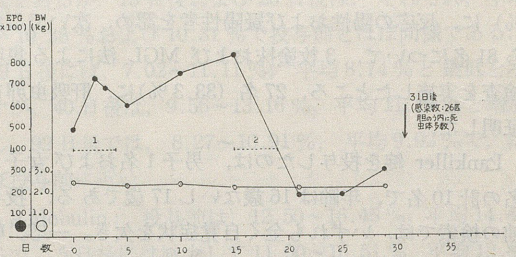
4) No.65 ウサギ(第4図) : 感染43日後のウサギで、



第4図 No. 65 ウサギ : 感染43日後、1日150mg (55 mg/kg)、点線1 : 5日間、点線2 : 5日間投与

投与前のEPGは、2回の検査で、それぞれ75,900および58,400を示し、推定感染数は、およそ650匹である。投与は、1日量として150mg(およそ55mg/kg)を5日間、10日間の休止期間をおいて、さらに5日間行ったが、EPGは著明な変動を示し、10日後には142,900と増加する。しかし、その後は急激に減少して、21日後34,300、25日後43,600となっている。31日後における剖検では、21匹の虫体を見出し、著明な効果が認められる。

5) No. 66 ウサギ(第5図) : No. 64および No. 65



第5図 No. 66 ウサギ : 感染43日後、1日150mg (60 mg/kg)、点線1 : 5日間、点線2 : 5日間投与

のウサギと同様、感染43日後のウサギで、投与前のEPGは50,100、推定感染数はおよそ500匹である。投与の方法は、No. 64および No. 65と全く同様に行い、1日量として150mg(およそ60mg/kg)を投与した。EPGは、投与開始後は増加の傾向を示し、15日後には83,500と最高を示しているが、21日後には、急激に減少して20,100となり、25日後19,900、29日後31,500

第1表 動物実験の成績

| ウサギ No. | 感染後 (日) | 1日の投与量 (mg) | mg/kg | 第1回の投与期間 (日) | 休止期間 (日) | 第2回の投与期間 (日) | 投与前の EPG          | 投与開始後剖検までの日数 | 感染数 |
|---------|---------|-------------|-------|--------------|----------|--------------|-------------------|--------------|-----|
| 59      | 33      | 100         | 50    | 5            | 10       | 5            | 39,100            | 31           | 8   |
| 60      | 33      | 150         | 75    | 5            | 10       | 1            | 27,500            | 16           | 73  |
| 64      | 43      | 100         | 40    | 5            | 10       | 5            | {75,900<br>82,600 | 31           | 10  |
| 65      | 43      | 150         | 55    | 5            | 10       | 5            | {75,900<br>58,400 | 31           | 21  |
| 66      | 43      | 150         | 60    | 5            | 10       | 5            | 50,100            | 31           | 26  |

である。31日後における剖検では、感染数は26匹を認めただけで胆嚢内に、死滅虫体を多数見出した。

以上の動物実験の結果は、第1表に示した通りであるが、Pankiller錠を投与することにより、EPGの減少、感染虫体数の減少は著明である。山口ら(1960, 1961)は、同種製剤をやはり実験的に感染させたウサギに投与し、大量短期投与によつて、著明な効果を認めている。今回は、虫体を完全に殺滅するまでには至っていないが数百匹と考えられる感染数が8匹ないし73匹にまで減少し、また、死滅虫体も多数認めていることから、従来の報告と同様に、沃化ジチアザニンによる肝吸虫殺虫効果は、著明と考えられる。

## 2. 人体症例

対象とした感染者は、1960年12月1日、肝吸虫成虫から作製したVBS抗原(1万倍希釈)により、徳島県撫養高等学校生徒全員に皮内反応を実施し、その陽性者から見出したものである。すなわち、641名中81名(12.6%)に、反応の陽性および疑陽性を認め、次いでこれら81名について、3枚塗抹およびMGL法による集卵検査を実施したところ、27名(33.3%)に、肝吸虫卵を証明した。

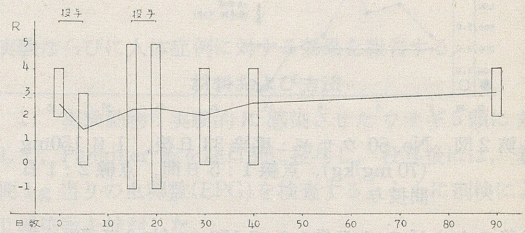
Pankiller錠を投与したのは、男子1名および女子9名の計10名で、年齢は16歳ないし17歳である。投与前の検索では、いずれも全く自覚症状を欠き、一応、軽感染者と考えられる。

投与方法は、前述の通り、Pankiller錠を1日30錠(沃化ジチアザニンとして1.5g)、食事2時間後に10錠ずつ3回、5日間連用し、10日間の休止期間を置いて、さらに5日間つけた。体重1kg当りの投与量は、1日量として、24.2mgないし32.6mg、平均29.73mgで、1961年1月11日から投与を開始した。

### 1) 肝機能検査成績

Lugol反応：全検査期間を通じて、すべて陰性。

Gros反応：Lugol反応と同様に、全く陰性。

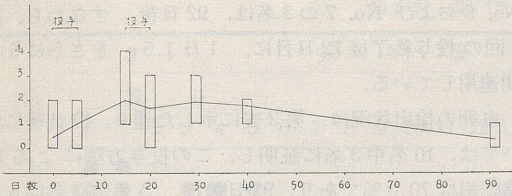


第6図 Cobalt 反応の変動

Cobalt 反応(第6図)：正常値は、人体にあつては通常  $R_3$  ないし  $R_4$  とされている。投与前における本反応は、 $R_2 \sim R_4$ 、平均  $R_{2.5}$  でやや低く、5日後には  $R_0 \sim R_3$ 、平均  $R_{1.6}$  となつて、左側に傾いている。15日後では平均  $R_{2.3}$ 、20日後では平均  $R_{2.4}$ 、29日後では平均  $R_{2.1}$  で、多少回復し、40日後は  $R_{2.6}$ 、92日後には  $R_2 \sim R_4$ 、平均  $R_{3.0}$  と、ほぼ正常値を示している。

健常な動物に沃化ジチアザニンを投与した場合、投与を開始して数日で、Cobalt 反応は左側に傾くことが認められており、人体にあつても、ほぼ同様と思われる。また、桑村(1958)の実験成績では、肝吸虫症の病変と Cobalt 反応は最もよく一致することが認められ、本反応が左側に傾くことは胆管に炎症の起ることを示すものと思われる。感染者にあつては、無自覚性ではあるが、また、軽度ではあつても、若干の胆管炎を来していると考えられ、沃化ジチアザニン投与によつて、いくらか増強はしても、まもなく回復し、沃化ジチアザニンによる殺虫効果の結果、ほぼ正常値とまでなるものと考えられる。

Mancke 反応(第7図)：本反応は、昇汞反応の一種であり、高田反応よりも鋭敏とされている。実験的肝吸虫症においても、高田反応はほとんど出現しないが、本反応はかなりよく認められる。正常値は、0~1本(試験管の本数)とされ、投与前は0~1本、平均0.5本で、異常は認められない。しかし、投与5日後では0~2本(平均1.0本)、15日後では1~4本、平均2.0本、20日後で



第7図 Mancke 反応の変動

は1~3本, 平均1.7本, 29日後では1~3本, 平均1.9本, 40日後では1~2本, 平均1.7本と, 軽度ではあるが反応の出現がみられる. 92日後の検査では, 0~1本, 平均0.4本を示しており, 何らの異常も認められない. この傾向は, 前述の Cobalt 反応と全く同様である.

Meulengracht 血清黄疸指数: 投与前の値は4~7, 平均4.9を示しており, 投与してから40日後までの5回の検査成績は, 平均して4.8~5.6の間にあり, 著明な異常はみられない.

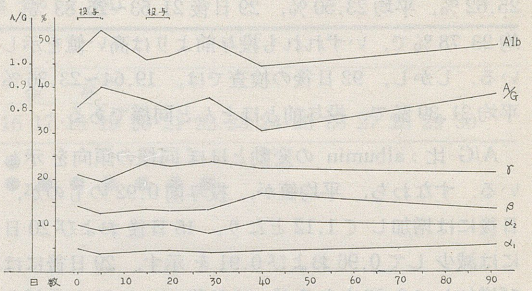
以上の肝機能検査の結果からみると, Lugol 反応, Gros 反応などは, 全く変化がみられず, Cobalt 反応および Mancke 反応だけが, 投与してから比較的早朝に, 軽度の反応を示している. しかし, 92日後の検査では, 全く正常に回復しており, この現象が, 沃化ジチアザニン単独で起るものか, あるいは, 死滅した虫体によるものかは, さらに検討を要する点であるが, いずれにしても, 大量投与を実施しても, その影響は軽微と考えられる.

2) 血清蛋白の変化

血清総蛋白量: 日立蛋白計により測定. 投与前の平均は8.16 g/dl で, 92日後までに行なつた6回の検査成績は, 平均して7.48~8.16 g/dl の間にあり, 著明な変動はみられない.

濾紙電気泳動の方法は濾紙電気泳動研究会の標準法にしたがい, 東洋濾紙 No. 51 を使用. 泳動後は, BPB で染色し, 0.02 M NaHCO<sub>3</sub> で2時間抽出し, 610 m $\mu$ の部分で, 光电比色計により測定した. 各分割の変動は, 第8図に示してある.

albumin: 投与前の値は44.18~53.00%, 平均47.92%で, 従来いわれているこの年代層よりも低い, 投与開始5日後には47.32~57.43%, 平均52.61%と増加を示している. 15日後には減少して42.77~49.25%, 平均45.16%, 20日後には42.60%, 平均47.19%となつてはいるが, 29日後では, 再び増加して44.76~51.61%



第8図 血清蛋白分割の変動(平均値)

%, 平均49.92%である. 40日後では, 42.52~49.95%, 平均44.54%で最低となつてはいるが, 92日後における検査では, 47.06~51.66%, 平均49.29%で, 投与前よりも高く, ほとんど正常値に近くなつてはいる.

$\alpha_1$ -globulin: 投与前は, 4.81~6.09%, 平均5.70%で, 5日後にはやや, 減少して3.59~6.09%, 平均4.75%を示しているが, 15日後および20日後には, それぞれ, 平均が5.08%および5.21%となつてはいる. 29日後は, 3.57~5.34%, 平均4.44%で最低であり, 40日後には4.77%, 92日後では4.46~7.24%, 平均6.14%と, 投与前よりも, やや高くなつてはいる. 一般に, 他の分割よりも変動は著明でない.

$\alpha_2$ -globulin: 投与前は, 8.85~12.18%, 平均10.50%で, 5日後にはやや減少して7.48~11.93%, 平均9.57%であるが, 15日後および20日後は, それぞれ, 平均が10.38%および10.31%で投与前とほぼ同様である. 29日後には, 7.02~11.11%, 平均8.74%と最低を示すが, 40日後は, 9.56~13.16%, 平均11.19%と増加し, 92日後では, 8.27~10.91%, 平均9.92%で, ほぼ投与前に近い.

$\beta$ -globulin: 投与前は, 12.50~16.45%, 平均14.46%で, 5日後には減少して11.00~16.51%, 平均12.89%と最低を示している. 15日後および20日後は, それぞれ, 平均が13.99%および13.78%となり, 29日後では12.44~15.62%, 平均14.23%とやや増加し, 40日後は14.93~20.40%, 平均16.97%と最高である. しかし, 92日後では, 11.03~15.13%, 平均13.36%で, 投与前に近くなつてはいる.

$\gamma$ -globulin: 投与前は, 19.82~23.25%, 平均21.42%であるが, 5日後には減少して17.69~21.99%, 平均20.18%と最低を示している. その後は増加して, 15日後21.64~27.84%, 平均24.29%, 20日後20.63~

25.62%, 平均23.50%, 29日後21.53~25.83%, 平均23.78%で、いずれれも投与前よりは高い値を示している。しかし、92日後の検査では、19.64~23.36%, 平均21.39%で、投与前とほとんど同様である。

A/G 比: albumin の変動とほぼ同様の傾向を示している。すなわち、平均値が、投与前0.92のものが、5日後には増加して1.12となり、15日後および20日後には減少して0.96および0.91を示す。29日後には再び増加して0.96となるが、40日後では0.81と最低となり、92日後では0.97で、ほぼ投与前と同様である。

これら各分割の変動をみると、投与5日後に先ず albumin の増加があり、その減少傾向がみられる15日後には  $\gamma$ -globulin の増加、次いで40日後には  $\alpha_2$  および  $\beta$ -globulin の増加といった3段階に分れており、92日後では、投与前に比して、albumin はやや高く、 $\gamma$ -globulin はほぼ同様、 $\alpha_2$  および  $\beta$ -globulin はやや低くなつており、 $\alpha_1$ -globulin には、余り著明な変動はみられない。これらの変動が、果して、沃化ジチアザニン投与だけの影響で起るものか、あるいは虫体が死滅した結果起るものかについては、目下、動物および人体実験によつて検討中である。

3) 虫卵検出成績(第2表)

第2表 虫卵検出状況

| No.   | 年齢 | 投与量<br>mg/kg | 投与後の日数 |       |     |     |     |     |      |     |      |  |
|-------|----|--------------|--------|-------|-----|-----|-----|-----|------|-----|------|--|
|       |    |              | 前      | 5     | 15  | 20  | 29  | 40  | 92   | 105 | 108  |  |
| 1     | 16 | 27.3         | +      | +     | -   | -   | -   | -   | -    | -   | -    |  |
| 2     | 16 | 31.9         | +      | +     | -   | -   | -   | -   | -    | -   | -    |  |
| *3    | 16 | 27.3         | +      | +     | +   | -   | +   | -   | -    | -   | -    |  |
| 4     | 16 | 32.6         | +      | +     | -   | -   | -   | -   | -    | -   | -    |  |
| 5     | 16 | 30.0         | +      | +     | -   | -   | -   | -   | -    | -   | -    |  |
| *6    | 16 | 29.4         | +      | +     | +   | -   | +   | +   | -    | -   | -    |  |
| *7    | 17 | 26.8         | +      | +     | +   | -   | -   | +   | -    | -   | -    |  |
| 8     | 17 | 31.3         | +      | +     | -   | -   | -   | -   | -    | -   | -    |  |
| 9     | 17 | 24.2         | +      | +     | -   | -   | -   | -   | -    | -   | -    |  |
| 10    | 17 | 27.3         | +      | +     | -   | +   | -   | -   | -    | -   | -    |  |
| 平均    |    |              |        |       |     |     |     |     |      |     |      |  |
| 29.73 |    |              |        | 10/10 | 8/8 | 3/6 | 1/8 | 1/5 | 3/10 | 0/4 | 0/10 |  |

\*印は3回投与、検査法は3枚塗抹およびMGL法。

虫卵の検査方法は、3枚塗抹法およびMGL法により、投与開始後、長いものでは108日後まで検査を実施した。現段階における治癒判定法としては、ほとんど唯一の方法であるために、集卵の場合には、全沈渣を精査した。

Pankiller 錠の投与は、1日1.5g(30錠)を5日間連用、10日間休止後に再び5日間連用したが、No. 3、

No. 6およびNo. 7の3名は、92日後、すなわち、第2回の投与終了後72日目に、1日1.5gをさらに5日間連用している。

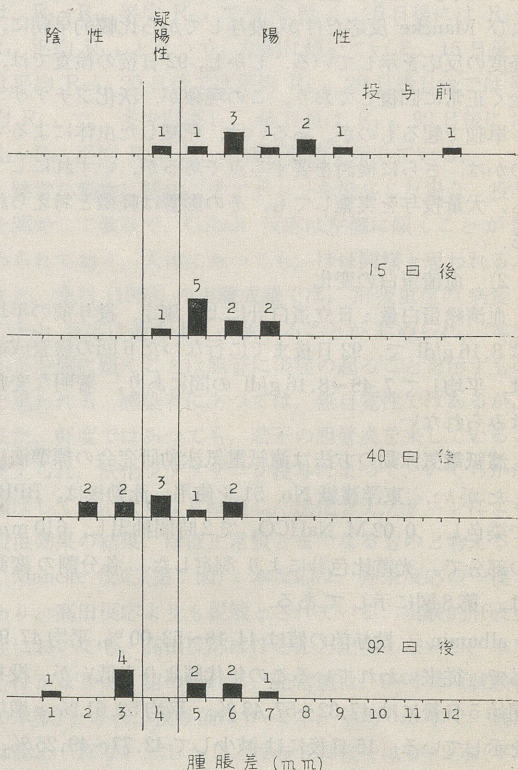
虫卵の検出状況は、第2表に示した通り、40日後においては、10名中3名に証明し、この投与方法による卵陰転率は70.0%であり、92日後に、さらに3名に5日間連用した後、105ないし108日後に、全員の検査を実施したが、すべて陰性であった。

この結果からすると、Pankiller 錠の投与により、これら10名には、みるべき効果があつたものと考えられる。ただし、いずれも、軽感染者であることも、考慮にいれる必要があろう。

4) 副作用(第3, 4表)

沃化ジチアザニンは、かなり著名な胃障害、とくに、胃粘膜に刺激を与えることが知られており、そのために、腸溶錠となつている。

今回の投与により認められた副作用は、下痢、むかつき、嘔吐、胃痛などで、下痢は、主として投与期間中に、10



第9図 皮内反応の変化

第3表 副作用の調査(下痢)

| No. | 投 与 後 日 数 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|-----|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
|     | 投 与       |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 投 与 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|     | 0         | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10  | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 |  |
| 1   | ●         | ● |   |   |   |   |   |   |   |   |     |    |    |    |    | ●  | ●  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 2   | ●         | ● |   | ● | ● | ● |   |   |   |   |     |    |    |    |    | ●  | ●  | ●  | ●  | ●  | ●  | ●  | ●  | ●  |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 3   |           |   | 2 |   |   |   |   |   |   |   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 4   |           | ● | ● | ● | ● | ● | ● |   |   |   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 5   |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 6   |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 7   |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 8   |           | ● |   |   |   |   |   |   |   |   |     |    |    |    |    |    | ●  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 9   |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 10  |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 計   | 2         | 4 | 1 | 2 | 4 | 2 | 1 |   |   |   |     |    |    |    | 2  | 3  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |    |    |    |    |    |    |    |    |  |

第4表 副作用の調査(●むかつき○嘔吐△胃痛)

| No. | 投 与 後 日 数 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|     | 投 与       |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 投 与 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     | 0         | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10  | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 |
| 1   |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 2   |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 3   |           | ● |   |   |   |   |   |   |   |   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 4   |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 5   |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 6   |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 7   |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 8   |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 9   |           | ● | ● |   |   |   |   |   |   |   |     |    |    |    |    |    | ●  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 10  |           | ● | ● |   |   |   |   |   |   |   |     |    |    |    |    |    | ●  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     |           | ○ |   |   |   |   |   |   |   |   |     |    |    |    |    |    | ○  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 計   | ●         | 4 |   | 1 | 1 |   |   |   |   |   |     |    |    |    | 2  |    | 1  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     | ○         | 1 |   |   |   |   |   |   |   |   |     |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

名中5名(50.0%)にみられた。しかし、1日1回の軟便程度のもが多く、1日2回が最多である。むかつきも、下痢に次いで多く、10名中4名(40.0%)に認められ、嘔吐および胃痛を訴えたものは、それぞれ1名ずつである。

これらの副作用は、いずれも軽微であつて、このために臥床ないしは通学を中止した者はなく、コーティングに若干の改良を試みる事ができたならば、さらに減少せしめ得ると考える。

5) 皮内反応の変化(第9図)

肝吸虫感染の診断および治癒判定は、前述のように、虫卵を証明することがほとんど唯一の方法である。ところが、肝吸虫の場合、その寄生部位は肝内胆管であり、充分の殺虫効果が得られるならば、虫体は死滅崩壊し

て、胆汁とともに排出される。したがつて、免疫学的に、何らかの変化をつかみ得るのではないかと考え、試みとして、皮内反応の変化を追及してみた。

皮内反応の抗原は、成虫から作製した。VBS抗原(1万倍稀釈)を用い、前腕内側皮内に丘疹の直径が4mmになるように(およそ0.01~0.02cc)注射し、15分後に測定して、注射直後の大きさと腫脹差をもつて判定した。判定の基準は、腫脹差が3mm以下を陰性、4mmを疑陽性、5mm以上を陽性とした。

投与前の反応は疑陽性および陽性の者から感染者を見出しているのも、もちろんすべて疑陽性以上で腫脹差の最大は12mmである。15日後では、陰転者はないが、一般に腫脹差が小さくなる傾向があり、40日後になると、最大は6mmで、疑陽性1名、陰性4名を認める。92

日後では陰性が5名となり、半数が陰転したことになる。

この結果だけから結論を導き出すことは困難であるが、皮内反応が治癒判定に当つて何らかの参考になり得ることが予想される。

### まとめ

沃化ジチアザニンが、肝吸虫症に対して有効であることは、試験管内の殺虫効果、動物実験の順序を経て、すでにわれわれが主張してきたところである。この薬剤を人体に投与するに当つて、果して、どの位の期間と量を必要とするか、また、その場合にどのような障害が出現するかを十分に検討する必要がある。従来、糞線虫症、鞭虫症などに対して用いられている量は、1日量として450 mg ないし600 mg にすぎないが、これだけの量をもつては、肝吸虫に対する殺虫効果は余り期待できない。

Chow(1960)は、台湾で、成人3名に1日量として600 mg を10日、あるいは600 mg 5日つづいて400 mg 5日の投与をもつて、虫卵の消失あるいは著明な減少を報告しているが、この程度の量では不充分と考える。また、勝田ら(1960)は、1日450 mg を1週間投与することにより、投与直後に虫卵の消失あるいは減少の傾向がみられるが、投与中止後に再び増加すると報告している。

われわれは、動物実験においては、100 mg/kg を20日間連用しても、肝機能あるいは組織学的に著明な変化のみられないことを知つたが、最初の集団治療に当つては、より慎重を期すために、一応、1日1.5 g 5日投与を基準として試みたわけである。この期間は決して充分とは考えられないが、肝機能その他には、著明な障害を与えることなく、軽感染者であれば、2回の繰返しにより、約70%の卵陰転をみた。副作用は、下痢、むかつき、嘔吐などがみられたが、このために臥床する者もなく、概して軽微であり、コーティングの改良により、さらに少なくなるものと考えられる。

以上の成績からして、沃化ジチアザニンによる肝吸虫症の治療は、十分に期待できるとともに、内服投与という利点からして、集団治療に適しており、目下、徳島県下の流行地住民約320名に対して、1日1.5 g 10日間連用をもつて投与中である。われわれとしては、動物実験の成績その他からして、現在では、1日量として30 mg/kg、10日間連用が、人体に対して障害を与えることなく、しかも効果の期待できる量と考えている。

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。

### 参考文献

- 1) Chow, L. P. (1960): Epidemiological studies of clonorchiasis at Meinung township in Southern Taiwan. *Formosa Science*, 14(3), 134-160.
- 2) Frye, W. W. *et al.* (1957): An effective trichuricide suitable for oral administration. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 6(6), 890-893.
- 3) 岩田繁雄ら(1959): 鞭虫の集団駆虫成績(特にドーモイ酸による). 第15回日本寄生虫学会西日本支部大会講演抄録, 127-182.
- 4) 勝田和夫ら(1960): 肝吸虫寄生者の臨床的観察. *寄生虫誌*, 9(4), 410-411.
- 5) Kautz, H. D. (1959): New and nonofficial drugs. *J. A. M. A.*, 170(6): 673.
- 6) 小宮義孝ら(1959): ジチアザニン(Dithiazanine)による鞭虫および鉤虫駆虫効果試験. 第19回日本寄生虫学会東日本大会記事, 27.
- 7) McCowen, M. C. *et al.* (1957): The anthelmintic effect of dithiazanine in experimental animals. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 6(6), 894-897.
- 8) 森下哲夫ら(1959): 新駆虫薬 Dithiazanine(ユーザイ提供)の駆虫効果について. *岐阜医大紀要*, 7(3): 785-789.
- 9) 森下哲夫ら(1959): 糞線虫症の Dithiazanine による治療成績. *岐阜医大紀要*, 7(4): 1245-1274.
- 10) 大石勇ら(1959): 犬糸状虫に及ぼす Dithiazanine の影響. 第19回日本寄生虫学会東日本支部大会記事, 33.
- 11) 佐藤淳夫ら(1959): 鞭虫駆虫剤の検討(第1報). 第15回日本寄生虫学会西日本支部大会講演抄録, 125-126.
- 12) 沢田利貞ら(1952): ジチアザニン(ユーザイ提供)の蛔虫駆除効果. 第19回日本寄生虫学会東日本支部大会記事, 27.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Swartzwelder, J. C. *et al.* (1957): Dithiazanine, an effective broad-spectrum anthelmintic. *J. A. M. A.* 165(16): 2063-2067.
- 16) 高木一孝(1961): 肝吸虫症の治療に関する研究(6)沃化ジチアザニン投与時における肝吸虫体の変化. *寄生虫誌*, 10(4), 494-495.
- 17) 上原清史(1960): 実験的肝吸虫症における肝機

- 能検査成績. 寄生虫誌, 9(4) : 400-401.
- 18) 上原清史(1960) : 実験的肝吸虫症における血清蛋白分層像. 第16回日本寄生虫学会西日本支部大会講演抄録, 17-18.
- 19) 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.
- 20) 山口富雄ら(1960) : 肝吸虫症の治療に関する研究(1) *in vitro*における各種薬剤の効果. 寄生虫誌, 9(4) : 409-410.
- 21) 山口富雄ら(1960) : 肝吸虫症の治療に関する研究(2) *in vivo*における各種薬剤の効果. 寄生虫誌, 9(4), 410.
- 22) 山口富雄ら(1960) : 肝吸虫症の治療に関する研究(3) ジチアザニンの治療効果. 第16回日本寄生虫学会西日本支部大会講演抄録, 39-40.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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(4), 502-503.
- 26) 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. 感染動物に対する治療効果. 内科の領域, 9(4), 347-352.



## TREATMENT OF CLONORCHIASIS SINENSIS WITH PANKILLER (DITHIAZANINE IODIDE)

TOMIO YAMAGUCHI, KIYOSHI UEHARA & MITSUAKI SHINOTO

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

The effectiveness of dithiazanine iodide against *Clonorchis sinensis* has been stated in previous reports after *in vitro* studies and animal experiments of the clonorchicidal activity of the drug. In the human clinical use of the drug, the question of the optimal dose, the required periods of administration, and the possible deleterious effects have to be studied fully. The dosage thus far employed in strongyloidiasis and whipworm disease has been only 450 to 600 mg daily, which cannot be considered to have much vermifugal effect against *Clonorchis sinensis*.

Chow in 1960 reported from Taiwan on the disappearance or markedly decreased trematode egg counts in the feces of three patients given 600 mg daily for 10 or 5 days, followed by 400 mg daily for 5 days. The dosage of this order will have to be commented to be insufficient. Katsuta *et al.* presented in a report in 1960 the results of their administration of 450 mg daily for one week; the trematode eggs became negative or tended to decrease promptly after medication but increased again after termination of treatment.

In animal experiments, 100 mg/kg daily for 20 consecutive days resulted in no manifest change histologically or in liver functions. However, in order to be on the safer side in our first mass treatment of human cases, the authors tried the administration on the basis of 1.5 g daily for 5 days. This duration of medication is no wise enough. However, when repeated twice, it could produce negative tests for eggs about 70 per cent of mildly infected cases. There duration of medication is no wise enough. However, when repeated twice, it could produce negative tests for eggs about 70 percent of mildly infected cases. There was noted no particular impairment of liver functions, etc. The side effects noted were diarrhea, nausea, vomiting, etc., which were generally mild and did not necessitate bed-rest. The side effects are considered likely to decrease with improvement in the drug coating.

The above mentioned situation makes us conclude that treatment of clonorchiasis with dithiazanine iodide can be expected effective enough. The suitability of the drug for oral administration makes it indicated for mass treatment, too. A total of about 320 patients with clonorchiasis in a Tokushima prefectural area where the disease is currently present in endemic form, are under treatment with 1.5 g daily for 10 days.