

四塩化エチレン及び 1-ブロモ-2-ナフトールの副作用と その予防及び治療に関する研究

石 崎 達 久津見 晴 彦 窪 田 久 子

国立予防衛生研究所寄生虫部

(昭和 37 年 8 月 30 日受領)

まえがき

鉤虫駆虫剤としてわが国で広く使用されている四塩化エチレン(テトレン)および 1-ブロモ-2-ナフトール(オーミン)の副作用についての報告を調べると、まづ四塩化エチレンでは自覚症状として、牛尾ら(1951)、小宮ら(1952, 1955)、伊藤(1953)、星ら(1953)、財津(1953)、吉田ら(1955, 1956)、岡原ら(1958)、佐古田ら(1958)の報告がある。他覚的所見としては、心電図で赤木(1953)、北島(1953)、肝機能で牛尾(1951)、半沢(1952)、尾辻(1953)、伊藤(1953)、佐藤(1953)、山崎(1954)、阿部(1956)、吉田(1955)、安田(1956)、腎機能で牛尾ら(1950)、藤沢(1953)、岡原ら(1958)等の報告がみられる。また、稀にみられた中毒例については、泉(1952)、高藤(1933)、並河(1954)、吉田(1956)、小宮ら(1959)が報告している。次いで 1-ブロモ-2-ナフトールについてみると、自覚症状では、岩田ら(1953, 1954)、三浦ら(1953)、小林(1954)、三森(1954)、高村(1954)、山崎(1955)、舟生(1956)、小宮(1956, 1960)、佐々(1958)らの報告がある。他覚的所見としては、心電図は、鎌田(1954)、肝機能は、鎌田(1954)の報告がある。

私達は従来鉤虫の集団駆虫にあたり、四塩化エチレンまたは 1-ブロモ-2-ナフトールを使用してきたが、その間上記の文献にもあるように各種の副作用を経験し学会報告としては既に 2 回(1959, 1960)にわたり報告したので、今回はそれらをまとめて詳細な検討成績を報告し、併せて副作用の発生機序と予防および治療についてのべてみたい。

研究対象と研究方法

対象：昭和 29 年から昭和 32 年に至る 4 年間に行なつた集団駆虫 4 回、合計 479 名(男 249 名、女 230 名、15 歳以上 70 歳未満)である。

寄生虫種は、八王子地区は主としてツビニ鉤虫、茨城県石岡地区、東京都町田市郊外忠生地区は主としてアメ

リカ鉤虫であつた。

投薬方法：被駆虫者は公民館かこれに準ずる建物の畳敷の広間に集め、茶碗、枕、毛布を持参させた。当日の朝食は食べずに来させ、服薬後 2 時間以上たつて軽食をとらせた。四塩化エチレンはテトレンとして 15 球頓用または 2 時間間隔で 2 回分服、1-ブロモ-2-ナフトールはオーミン顆粒として 8g を同じく 2 時間間隔で 2 回分服後下剤は硫苦を服用させた。また、緩下剤ビサチンを便秘の傾向のあるものだけに使用した。いわゆる、下剤を抜いた群も含まれる。対象人員および駆虫内容の詳細は第 1 表の通りである。

副作用調査：自覚症状は問診法により、著者の 1 人石崎が全員について主旨を徹底させた後に問診した。その項目は、頭痛(頭重)、眩暈(酔い)、倦怠感、のぼせ感、腹痛、嘔気である。

他覚的所見は、脈搏数、血圧、血色素量測定(g/dl、日立光電比色計)および好酸球数、体質(小児はアレルギー素因、あるいは過敏質の有無)を調べた。この他鉤虫集団検診時の臨床成績も参考にした(石崎ら、1959, 1960)。

予防および治療に用いた薬剤：dl-メチオニン注射液(武田) 2% 1cc、dl-メチオニン錠(武田) 1.0g 内服、メサフィリン散(methantheline bromide 20mg/g 含有、エーザイ) 0.5g 内服、トロピピン錠(dl-tropil-tropate-N-methylbromide 1mg/g、含有、武田) 0.2g 内服である。

成 績

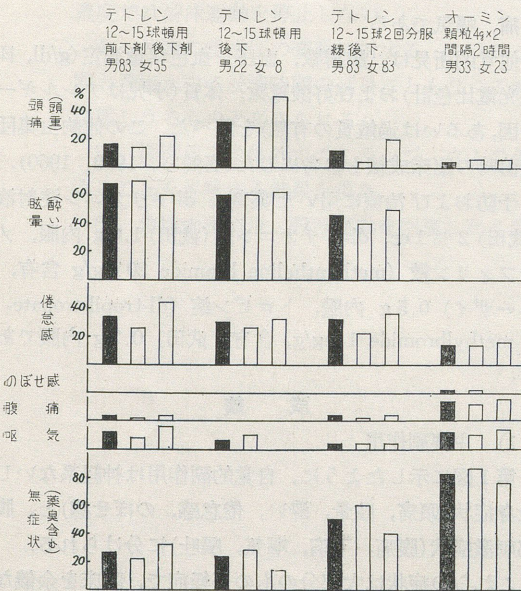
1) 主要副作用

第 1 図に示したように、自覚的副作用は神経系ないし全身症状(頭痛、眩暈、酔い、倦怠感、のぼせ感)と、腹部刺激症状(腹痛、下痢、嘔気、嘔吐)に分けられる。

これらの症状は大部分のものが軽症で、臥床を余儀なくされ、したがって体力回復のため注射、内服薬投与を必要としたものは、四塩化エチレン(テトレン) 348 人中

第 1 表 鉤虫駆虫薬を投与した対象群

場 所	八王子 (東京)	石 岡 (茨城)	忠 生 (東京)	忠 生 (東京)	忠 生 (東京)	
時 期	29 年 春		31 年 春	32 年 春	32 年 夏	
薬 剤 (使用法)	四塩化エチレン (テトレン) (15球頓服)		四塩化エチレン (テトレン) (15球頓服)	四塩化エチレン (テトレン) (15球 2 回分服 間隔 2 時間)	ブロムナフトール (オーミン) (顆粒 10g 分服 2 時間間隔)	
前処置	硫苦 20g(前夜)		なし	なし	なし	
人 員	男	15~20歳 21~40歳 41~70歳	12 42 29	17 14	5 31 47	3 11 19
	女	15~20歳 21~40歳 41~70歳	10 24 21	6 7	7 30 46	1 11 11
	計		138	44	166	56
陰 転 率	41.0%		67.4%	72.7%	89.0%	
方 法	駆虫による		〃	〃	E.P.G 塗抹 10mg	
虫 数		男 女	男 女	男 女	男 女	
	20以下	40人 34人	16人 9人	59人 68人	0 16人 9	
	21~40	18 9	1 0	12 10	~ 50 13 11	
	41以上	25 12	14 4	11 6	~100 1 3 100~ 3 0	
計	83人 55人	31人 13人	82人 84人	33人 23人		
合 計	138人		44人	166人	56人	



第 1 図 四塩化エチレン及びオーミンの副作用 (黒平均, 中男, 右女)

36人(10.3%), 1-ブromo-2-ナフトール(オーミン) 131人上 11人(8.4%)であった。これらの症状の出現は概ね服薬後 30分~1時間後で、ほぼ2時間内外持続する。臥床を余儀なくされた場合も、4~5時間で元氣回復した。また、後述するように後下剤、あるいは昼食として軽食を与えることは、副作用の再発、または今迄副作用のなかつたものに副作用を発生させる誘因となつた。第1図ではテトレンの12~15球投与法は、頓服後、前下剤と後下剤併用(硫苦 20~30g)群、後下剤併用群、2回分服後緩下剤適宜投与群に分けて比較したが、オーミンは8g 2回分服下剤なしの方法だけを採用した。

テトレンの副作用: 眩暈、あるいは酔いが投与法の如何にかかわらず多発し、下剤として峻下剤(硫苦 20~30g)を投与した場合は60%が眩暈を経験し、峻下剤をやめても46%に発生した。これには性別による差は著明でない。頭痛、倦怠感は大部分眩暈を発生した患者に同時にみられたが、眩暈に比すればはるかに低率であつた。これらは女性に多く出現した。

テトレンの腹部刺激症状(腹痛、嘔気)は著しく少な

く、峻下剤投与でも10%内外であり、これを中止すれば5%以下となる。

オーミンではテトレンと全く逆で、神経症状としてはわずかに頭痛(頭重も含む)が5%内外、倦怠感14%内外で、眩暈は全然見られず、これに対して腹部刺激症状である腹痛は14%、嘔気は12%と増加している。

副作用が全くなかった者の百分率も重要である。これを第1図下段でみると、オーミンの大部分の82%が全く副作用なかったが、テトレンでは眩暈が多発する関係もあって、峻下剤抜きでは50%、峻下剤投与の場合でも24%内外に減少している。

2) 重症副作用症例および治療を要した副作用発現者の特徴

テトレン服用者348人中6人(1.7%)、オーミン131人中2人(1.5%)に重症副作用をみた。

その内訳は、失神、循環虚脱、異常興奮などである。

テトレン症例1: ♂ 67歳、農。テトレン15球頓用後、眩暈、倦怠感があつた。後下剤としての硫苦30g服用後に激しい下痢と共に、失神、痙攣、循環虚脱症状(血圧低下、顔面蒼白、冷汗、脈不整細少)を起した。リンゲル液、ブドウ糖液、強心剤、強肝剤などの連続投与により数時間後に回復し2日後に正常に復した。本患者は既往に、失神発作、過敏症、消化器障害などあり、前下剤を投与したその晩から絶食、水分もあまり摂取していなかった。予診時成績は血色素量11.7g/dl、好酸球5%、血圧160~100mmHg、脈搏66であつた。

テトレン症例2: ♂ 26歳、農。テトレン15球頓用後副作用なし。下剤服用後激しい下痢と共に、眩暈、脱力感、失神感、血圧低下、冷汗、徐脈、脈搏細小となつた。ブドウ糖液、強心剤などの投与により5時間後に回復した。本患者は神経系、消化器系が過敏であるが、当日誘因と思われるものはなかつた。予診時には血色素量15.3g/dl、好酸球7%、網赤球13%、血圧不明、脈搏72であつた。

テトレン症例3: ♂ 33歳、農。テトレン15球頓用後、眩暈、倦怠感があつた。後下剤として硫苦20g服用後に激しい下痢と共に眩暈、脱力感、失神感、冷汗、血圧低下40mmHg、脈搏細少、徐脈43を起した。ブドウ糖液、強心剤、ビタミンB₁注射により回復し4時間で軽快した。既往に神経痛、消化器系の過敏性のある他に誘因はなかつた。予診時には血色素量15.5g/dl、好酸球1.5%、網赤球14%、血圧150~80mmHg、脈搏51(平常徐脈である)であつた。

テトレン症例4: ♀ 53歳、農。テトレン15球2回に分服下剤なし。昼食としてうどん(軽食)をとらせたあと激しい眩暈、脱力感、失神感、嘔気、嘔吐、血圧低下冷汗、徐脈細少となつた。ブドウ糖液、強心剤などの注射で回復し5時間後軽快した。既往症はない。平常消化器障害があつた。予診時には血色素量10.7g/dl、好酸球数3%、網赤球5%、血圧110~70mmHg、脈搏76であり直接誘因はない。

テトレン症例5: ♂ 16歳、高校生。テトレン12球を2回分服、下剤なし。昼食としてうどんをとらせたあと激しい眩暈、脱力感、失神感、下痢、冷汗、血圧低下26mmHg、徐脈細少となつた。直接誘因は試験期なので睡眠不足があり、集団駆虫時ひそかに読書勉強していた。既往症はない。予診時所見は血色素量15.5g/dl、血圧126~72mmHg、脈搏84であつた。

テトレン症例6: ♀ 18歳、農。テトレン15球2回分服後頭痛、酔い倦怠感があり、昼食としてうどんをとらせたあと漸次顔面紅潮し興奮状態となり次いでやや狂燥状態となつた。血圧低下10mmHg、脈搏減少、ブドウ糖、強肝剤注射、鎮静剤投与で回復した。直接誘因は駆虫剤服用時の娯楽本の読書であろう。

既往症はない。予診時血圧130~80mmHg、脈搏64であつた。

オーミン症例1: ♂ 43歳、農。オーミン顆粒8g2回分服後副作用はない。昼食として軽食(パン)をとらせたあと激しい腹痛、下痢、脱力感、失神感、冷汗、血圧低下14mmHg、徐脈66(平常88)を起した。ブドウ糖、強心剤、ビタミンB₁注射で回復した。直接誘因は前夜と朝食を絶食のままの重労働である。既往症はない。消化器障害を起しやすい。予診時の血色素14.4g/dl、血圧124~80mmHg、脈搏88であつた。

オーミン症例2: ♀ 52歳、農。オーミン顆粒8gを2回に分服後激しい眩暈、頭痛、脱力感、失神感、嘔吐血圧低下、徐脈を起した。ブドウ糖、強心剤の注射で回復した。

直接誘因は前日から道路工事に従事して過労であつた。予診時血圧230~120mmHg、脈搏86で既往症はない。

以上の8症例は1例を除きいずれも循環虚脱症状(ショック症状)あるいはそれに近いものである。また、8例中7例迄が駆虫剤服用直後ではなく、2時間以後に後下剤を投与したりまたは食事を与えたりしたあとに起っていることは興味が深い。下剤や食事によつて起される

のは、胃、腸管の蠕動亢進であるが、それがこれら重症副作用の発現といかなる関係があるか速断はできない。そこで前項で既にのべた治療を要した47人(四塩化エチレン36人、1-ブromo-2-ナフトール11人、前記重症者も含む)の特徴を調べてみると次の事項が判明した。

既往症：46%に何等かの慢性疾患(結核、消化器病、神経痛、その他)があり、アレルギー素質が40%に認められた。

自覚症状：服薬以前に各種の自覚症状がかなり高率に認められた。すなわち全身あるいは神経症状85%、循環器症状85%、消化器症状57%であった。

直接誘因：過労4、胃病2、前日からの絶食2、読書2が認められた。

血圧：22人中16人(73%)が変化(増加または減少)していた。

脈搏：21人中18人(85%)が変化し大部分徐脈を起した。

これらの成績と重症者の所見と併せて考えると、副作用が中等ないしかなり重く起るような人は既往症、体質、自覚症状、現在の過労の有無などを調査することである程度予知できるように思われる。

3) 副作用発現要因

a) 予診時の症状および体質と四塩化エチレンの副作用発現率との関係

鉤虫症集団検診時にアレルギー素質(本人家族に蕁麻疹、喘息、湿疹の有無)、過敏素質(小児期痙攣の有無)を問診した。また、予診時直前6カ月間の自覚的および他覚的症候を神経症状(貧血、心音不純、心悸亢進、冷感症)、消化器症状(腹痛、消化不良、便秘不整、舌苔の有無)に分類した。これらの要因と各副作用の発現率を比較してみると第2表のようになった。すなわち、頭痛は過敏素質、眩暈は神経症状のあるもの、倦怠はアレルギー素質、嘔吐はアレルギー素質または循環系症状のあるものに出易いようである。

b) 性別、年齢、血色素量、血圧、寄生虫数(排虫数)と副作用との関連

副作用の各項目別に年齢、性別、血色素量、最大血圧排虫数などとの関連を調べた。ここでは関連のみとめられたものについて報告する。この副作用は四塩化エチレン服用時のものであるため、腹痛発現率が低かった。

眩暈：これは性別、年齢、最大血圧との間に関連が認められた。第2図に示したように眩暈は女性に出易く、年齢の若いものにも出易い。また、最大血圧120mmHg

第2表 予診時症状及び体質と四塩化エチレン副作用発現率との関係

予診時症状	アレルギー	過敏	神経	循環	消化	疲労	無症
人員	24人	11人	49人	65人	80人	40人	10人
頭痛・頭重	25.0	36.5	24.5	15.3	20.0	25.0	0
眩暈・酔い	62.5	63.5	70.0	58.5	60.0	62.5	60.0
倦怠	67.0	27.2	32.6	40.0	38.5	32.5	20.0
腹痛	8.4	9.1	6.1	6.3	3.8	2.5	0
嘔気・嘔吐	16.7	9.1	10.1	13.8	10.0	10.0	10.0
無症状	16.7	18.1	18.4	20.0	20.0	22.5	30.0

第3表 四塩化エチレン(テトレン)の循環系に及ぼす影響(217例 内服2時間後の結果)

	血 圧			
	増	同	減	
脈 搏	13	14	21	48
	13	19	19	51
	29	33	56	108
	55	66	96	217

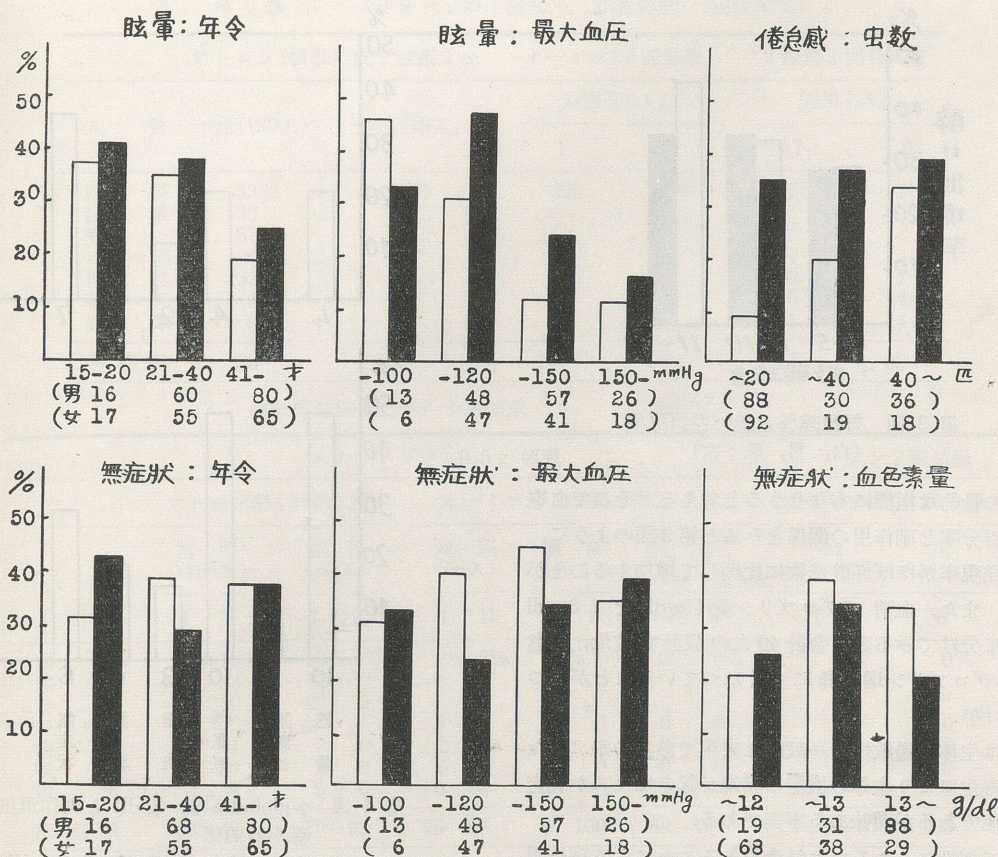
以下の者、すなわち低血圧の傾向にある者に出易いようである。

倦怠感：女性では虫数との関連が明らかでないが、男性では寄生虫数(排虫数)に比例して発現率が上昇している。

無症状(副作用なし)：各種の副作用が全然起らない者の出現率を調べてみると、男では15~20歳群、女では21~40歳群では明瞭に副作用のない人の率が減少している。あとの男女年齢層は無症状者は40%内外であったので、上記年齢層の男女は比較的駆虫薬に対し過敏であると考えてよからう。

c) 四塩化エチレンの循環系に及ぼす影響

四塩化エチレンを内服させた217例については投薬前と服薬2時間後に脈搏数と血圧を測定した。この結果を脈搏数は±2、血圧は±4mmHg迄を測定誤差と考へて無変化(同値)として集計した。最大血圧と脈搏数(毎分)の異常増加、同値、減少の3群に分けて相関表を作ってみると血圧、脈搏共に減少している者の数が圧倒的に多い。これは推計学的に二元計画法検定(高橋・土肥, 1955)をしてみると5%以下の危険率で有意である。すなわち四塩化エチレン内服によつて循環系は血圧、脈搏を減少させる方向に影響を受けている。換言すれば、副交感神経興奮的に作用していると思われる。そこで次に



第 2 図 四塩化エチレンの副作用別関連要因(白一男, 黒一女)

第 4 表 四塩化エチレン服用による血圧・脈搏の変化と副作用出現率との関係

	人員	眩暈	酔い	頭痛	倦怠	嘔気	腹痛	無症状	
血 圧	増加	55	38.0 (21)	51.0 (28)	22.0 (12)	22.0 (12)	9.0 (5)	7.3 (4)	42.0 (23)
	同値	66	21.3 (14)	39.5 (26)	21.3 (14)	23.0 (15)	3.0 (2)	4.5 (3)	42.5 (28)
	減少	96	17.7 (17)	39.5 (38)	12.5 (12)	26.0 (25)	3.1 (3)	1.0 (1)	43.0 (41)
脈 搏	増加	48	27.0 (13)	35.5 (17)	16.7 (8)	20.8 (10)	6.2 (3)	2.1 (1)	41.6 (20)
	同値	51	19.5 (10)	39.2 (20)	19.5 (10)	25.4 (13)	2.0 (1)	2.0 (1)	45.0 (23)
	減少	114	24.5 (29)	46.5 (55)	17.0 (20)	24.5 (29)	5.1 (6)	5.1 (6)	41.5 (49)

() 内は実数

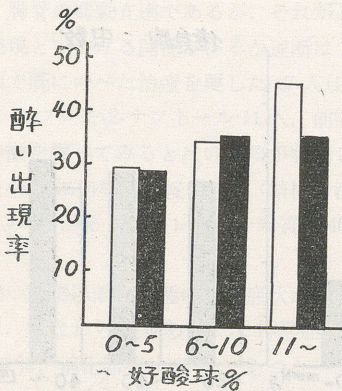
血圧、脈搏の変動と各種自覚症状との関連を調べたのが第4表である。この表を見ると血圧も脈搏も変化のないものが、副作用の出現率は一般に低い。各順目別にみる

と眩暈、酔いの出現率は共に血圧上昇群あるいは脈搏減少群に多い。頭痛では血圧、脈搏の変化とあまり関連がなかった。倦怠感では血圧低下群と脈搏減少群にやや多くなるようにみえた。嘔気、腹痛では血圧上昇群、脈搏減少群に多いように見える。副作用のない者の率は血圧、脈搏と関連がない。

これら結果は副作用の発現が単純なものでないことを示すが、要するに血圧、脈搏に変動のないことが理想であるから、どちらに変化してもそれが生体の反応の現われであることに違いない。

d) 鉤虫寄生に対する生体反応(血中好酸球数%と血清γグロブリン量)と薬物に対する副作用発現との関係

鉤虫寄生に対する生体反応として血中好酸球増加およびγグロブリンの増加の起ることは既に知られていることであるが、これらは生体の感受性、特にアレルギー



第3図 好酸球%と酔いの出現率 (白:男, 黒:女)

的現象の量的な指標にもなりうると考える。そこで血中好酸球百分率と副作用の関係をみると第3図のように、酔いの発現率がほぼ好酸球数に比例して増加することが分つた。また、血清γ-グロブリン量 (g/dl) を2.3g/dlで上下に分けてみると、合計40人の集計で眩暈、倦怠感がγ-グロブリン増加群に多くなっていることが分つた(第4図)。

これは生体の過敏性の一般的な表現であるのか、または鉤虫寄生により生体の機能に異常が起きたためか判定は不可能であるが興味ある事実である。

e) 下剤投与、あるいは軽食をとることによる副作用の増強

既述のように重症副作用のほぼ全員が下痢投与、あるいは昼食をとることによつて発症している。

そこで実際に如何なる副作用が下剤投与などによつて増強されるか調べたのが第5表である。これをみると下剤(硫苦 20~30g)による下痢の発現と共に眩暈、倦怠が増強され、また軽食をとることで嘔気がかなり高い出現率で起つていることが分る。

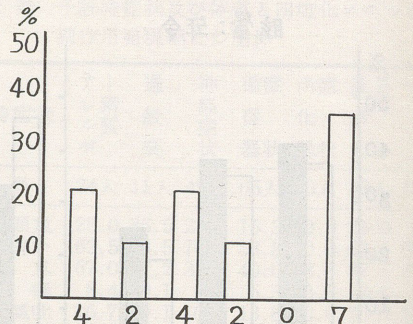
4) 副作用の予防および治療

a) 予防

分服法: 第1図で分るように四塩化エチレンの1回頓服に比して2回分服では副作用の発現がかなり少なくなつている。また服薬を繰返すとめまいは13名中9名が軽度となり、嘔気、腹痛も全く起らなくなった。

血圧も1回目は12名中8名が低下したのに2回目は全員変動をみなかった。

脈搏では12名中1回目8名が減少したが、2回目は2名に減少をみただけであつた。



第4図 γ-globulin 量 (g/dl) と副作用出現率の関係

上: γ-globulin 1.48~2.30 g/dl (19人)
下: " 2.31~3.08 g/dl (21人)

第5表 下剤投与・軽食摂取によるテトレン副作用の増強

人員	下剤(硫苦 20g)		軽食摂取(パン又はうどん食)	
	増加又は発現	不変	増加又は発現	不変
15人(男10, 女5)	10	3	4	5
15(男3, 女12)	0	2	0	2
眩暈	10	3	4	5
頭痛	0	2	0	2
酔い	3	4	6	2
倦怠感	11	0	5	1
嘔気	4	1	8	1
腹痛	4	0	1	2
下痢	15	0	0	0

(要治療者のみ)

これらの事実は分服法の利点と考えられ、慣れの現象があるようである。

予防内服: 強肝剤 (dl-メチオニン注射, 1cc. 内服薬 1.0g) あるいは副交感神経抑制剤 (トロピビン 0.2g, メ

第 6 表 1. メチオニンの予防効果 (肝臓製剤) (出現率%)

		テトレン(頓服) 皮下注射 1cc		オーミン(2回分服)		2錠第1回目内服	
人 員		対照(30人)	適用(18人)	対照(56人)		適用(28人)	
				I	II	(I)	II
頭	痛	33%	6%	2%	2%	11%	7%
眩	暈	30	17	///	///	///	///
酔	い	57	11	///	///	///	///
の	ぼ	///	///	2	0	7	4
倦	せ	33	22	2	13	0	7
嘔	意	6	11	2	11	0	4
腹	気	0	0	0	14	11	14
痛	痛						
無	症	23	55	95	80	71	82
状	状						

2. 副交感神経抑制剤の予防効果 (出現率%)

		メサフィリン 0.5g 頓服						トロピン2錠頓服			
		テトレン群(2回分服)		オーミン群(2回分服)		適用(9人) (2回分服)		適用(27人)			
人 員		対 照 (166人)	適 用 (40人)	対 照 (56人)	適 用 (18人)	適 用 (9人) (2回分服)	適 用 (9人) (2回分服)	適 用 (27人)	適 用 (27人)		
		I	II	I	II	(I)	II	(I)	II		
頭	痛	9%	10%	20%	5%	2%	2%	17%	0%	0%	0%
眩	暈	7	23	12	0	///	///	///	///	///	///
酔	い	20	40	23	5	///	///	///	///	///	///
の	ぼ	///	///	///	///	2	0	11	0	0	0
倦	せ	7	24	2	0	2	13	0	0	0	0
嘔	意	1	20	2	0	2	11	22	0	0	0
頭	重	3	4	5	0	0	14	28	0	11	0
無	症	68	49	70	92	95	80	67	100	89	100
状	状										

註：(I)，(II)は予防薬内服時期を示す。

サフィリン 0.5g) を使用した。

対照群は私達の駆虫した集団において予防薬を投薬されなかつた人達である。

薬剤毎に四塩化エチレン(テトレン)、1-ブromo-2-ナフトール(オーミン)に対する副作用予防効果を調べてみると第6表のようになる。

メチオニンはテトレンに対して対照群と比較して各種の症状を軽減させる効果を確認したが、オーミンには殆んど無効であつた。

メサフィリンはテトレン2回分服時の2回目の時に与えたところ、対照群では著しく増加する副作用発現が適用群では殆んど完全に抑制された。

次にオーミン2回分服時の2回目にも与えた場合も全く同様に完全に副作用を抑制し、別にオーミン2回分服の最初にメサフィリンを与えた場合も完全に抑制した。

トロピンはオーミン2回分服時の最初に与えて矢張り副作用を完全に抑制した。

2) 治 療

発現した副作用に対する各種薬剤の治療効果は有効で第7表に示した通りである。

テトレンの副作用に対してメチオニンの注射(2cc)は1部即効(20分以内)するが大体1時間程経つてから殆んど全部に奏効した。

メサフィリンも大体1時間以上で奏効している。

オーミンの副作用に対しては、メチオニンの効果は矢張り大部分遅効性(1時間以上)であつた。

考 按

四塩化エチレンは桐野(1952)、中村(1956)によれば腸内で体温により気化して鉤虫に作用するという。その作用機転は三浦(1958)によれば中枢神経麻痺、虫体弛緩にあるようである。また宿主に対しては野田(1952)、鷹津(1958)の動物実験で腸壁を刺激して貧血を起させ一部吸収されて肝細胞を障害するという。

これらの事実と四塩化エチレンの内服による副作用を

第 7 表 発現した副作用に対する各種薬剤の治療効果

		テトレンの副作用						オーミンの副作用					
		メチオニン注射(2 cc) 20 人			メサフィリン(末0.5g) 頓服 8人					メチオニン注射(2 cc) 7 人			
		発生 件数	即効	遅効	発生 件数	即効	遅効	頭	痛	発生 件数	即効	遅効	
頭	痛	10	0	10	1	0	1	頭	痛	5	0	5	
眩	暈	14	3	11	2	0	2	の	ぼ	2	0	2	
酔	い	15	3	12	3	1	2	倦	怠	2	2	0	
倦	怠	19	12	7	0	0	0	嘔	気	1	0	1	
嘔	気	4	1	3	2	2	0	腹	痛	4	1	3	
頭	重	5	0	5	4	4	0						

註：即効は30分以内、遅効はほぼ1時間以上

考え合わせてみると眩暈、酔い、倦怠感などの症状は重症の失神、循環虚脱症状と関連があるのでやはり吸収を前提として考えられる全身症状であると思われる。殊に1名であるが異常興奮から狂躁状態になったものがあるのは何か神経系に対する中毒作用のようなものと考えられる。これは並河(1954)、吉田(1956)、小宮(1959)の報告とも一致する所見である。またメチオニンがこれら副作用に有効であることはやはり吸収された薬理作用を想像させる。

一方において推計学的に有意性の証明された血圧低下、徐脈など、副交感神経刺激症状があるが、これは吸収による薬理作用ばかりでなく腸管の刺激による腹部副交感神経の反射も考慮に入れなければならない。

メサフィリン、トロピンなどの副交感神経抑制剤が有効であることは腸管の刺激もかなり問題であることを意味するであろう。

1-ブromo-2-ナフトール(オーミン)の副作用は腹痛を主とする殆んど純粋な腸管刺激症状であった。これはオーミンが難溶であるため、体内吸収が殆んどないことを示している。

また上記メサフィリン、トロピンらの薬剤が有効であることは副作用が腸管刺激によつて起ることを示している。またメチオニンがオーミンの副作用に全く無効であったことはオーミンが吸収されないことを示すものである。

次に副作用のでた人達の素質、既往症、現在の自覚症状およびその他の要因の解析からえられる結論を述べると副作用の出易い個人あるいは出易い生体の状態が考えられ、それが恐らくはある程度予知されうることである。

アレルギー素質、神経系、消化器系の敏感なものは副作用が出易いことは理解できるが、見逃がすことのでき

ないのは過労であろう。集団駆虫は診療機関の治療となり、受診者は病気の自覚が少ないので勤勉な人達は駆虫のために朝食を絶ちながら、なおその朝の重労働を行なつてから集合しがちである。ましてその前日の重労働を休んでいるものはない。

これらの理由から個人差はあるが過労が身体の感受性や抵抗力を変化させ副作用発現の直接誘因となるようである。

更に問題となるのは重い副作用はすべて下剤投与に起つていることである。これは峻下剤の薬理作用によつて腸管刺激と体液代謝平衡の急激な一時的攪乱が起るからであろうことを示している。昼食に軽食をとらせるのも腸管刺激の上で一考を要するようである。

しかし一方において副交感神経抑制剤を主剤としたメサフィリン、トロピンだけで副作用をかなり予防できることは安全に駆虫を行う上に大きい利点である。

要 約

昭和29年から昭和32年にいたる4年間に四塩化エチレン(テトレン15球)および1-ブromo-2-ナフトール(オーミン8g)を用いて行なつた鉤虫集団駆虫人員合計479名(男249,女230)を対象として駆虫薬副作用の研究を行なつた。なお同時に投与した下剤(硫苦20~30g)、予防および治療に使用したdl-メチオニン2%注射液(1cc)同内服錠(1.0g)、メサフィリン散(0.5g)、トロピン錠(0.2g)の効果も考察した。

1) 副作用は一般的に内服後30分ないし1時間で発現し、平均2時間内外持続する。

大部分は軽症であるがテトレン服用者のほぼ10%、オーミンのほぼ8%に治療投薬を必要とした。

テトレン服用者の過半数(60%)に眩暈、酔いの副作用が起り、これらの人の一部に頭痛、倦怠感をみた。腹痛、嘔気は少なく10%内外であった。

オーミン服用者では倦怠感14%, 腹痛14%, 嘔気12%であったが他の症状は低率で問題にならなかった。

2) 重症副作用は8名でテトレン1.7%, オーミン1.5%に発現し, 大部分循環系の虚脱現象であった。

テトレンの1名は失神状態となり救急処置を行なつて回復した。またテトレンの別の1名は異常興奮状態になつた。

治療を要した47名(テトレン36名, オーミン11名)について臨床的に解析を試みた結果, ほぼ半数に慢性疾患があり, 殆んど全部に神経, 循環, 消化器などの自覚症状がみとめられ, 血圧, 脈搏の変化(主として減少)がみとめられた。

直接誘因として過労, 胃病, 集団駆虫時の読書などが考えられた。

3) 副作用発現要因をしらべるとテトレンの副作用はアレルギー素質, 予診時に神経系自覚症, あるいは循環系の症状のあるものに易い。

眩暈は女性および若年者, 低血圧者に出易い。倦怠感も男性では寄生虫数に比例する。一般的に年齢別では男20歳以下, 女21~40歳台に出易い傾向がある。

またテトレンは血圧, 脈搏を減少させる方向に作用する。一方血中好酸球増加群あるいは血清 γ -グロブリンの増加群にテトレンの副作用が出易い傾向をみとめられた。

テトレン, オーミン共に下剤投与, 食事は副作用を誘発した。

4) テトレンの副作用は強肝剤(メチオニン), 副交感神経抑制剤(メサフィリン)でかなりよく予防および治療できる。

オーミンの副作用は副交感神経抑制剤(メサフィリンおよびトロピン)で予防および治療できる。

5) 結論として四塩化エチレンの副作用は薬剤が吸収されて起り, オーミンの副作用は薬剤の局所刺激が主であると考える。

文 献

- 1) 赤木勝雄(1953): 十二指腸虫の予防法と治療法の研究. 科学試験研究報告集録医学篇(昭28), 135.
- 2) 阿部利夫ら(1954): 1-bromo-2-naphthol による鉤虫症の治療(会). 日本農村医学会雑誌, 3(1), 22.
- 3) 阿部利夫ら(1956): 新鉤虫駆虫薬 wormin 加四塩化エチレン球(会). 日本農村医学会雑誌, 5(1), 15; 日本内科学会雑誌, 45(7), 780.
- 4) 藤沢俊雄(1953): 四塩化エチレン(Tetren)による鉤虫症の治療. 臨床, 6(7), 606-610, 横浜医学, 4(3-4), 113.
- 5) 舟生秀夫ら(1956): 農村における鉤虫 carrier と 1-bromo-naphthol-(2)による集団駆虫. 新薬と臨床, 5(11), 943-948.
- 6) 星直利(1953): 鉤虫症の治療と全治までの治療回数について. 治療, 35(9), 953-955.
- 7) 泉喜久夫ら(1952): Tetren による感音系難聴の1例. 耳鼻咽喉科, 24(7), 309.
- 8) 伊藤恭次郎(1953): 鉤虫症の臨床的研究. 学術日報別冊資料, (32), 127; 科学試験研究報告集録医学篇(昭和28年), 136.
- 9) 岩田繁雄ら(1953a): 鉤虫駆除薬の研究(4-bromo-1-naphthol に就て). 大阪医科大学雑誌, 14(1), 25-31.
- 10) 岩田繁雄ら(1953b): 鉤虫症の治療に関する研究(会). 大阪医科大学雑誌, 14(2), 84.
- 11) 岩田繁雄ら(1954a): 鉤虫症の臨床的觀察(会). 寄生虫学雑誌, 3(1), 67-68.
- 12) 岩田繁雄ら(1954b): 鉤虫症の治療に関する研究. 日本内科学会雑誌, 43(9), 63L-638.
- 13) 石崎達ら(1959): 鉤虫駆虫薬の副作用とその対策(1) 四塩化エチレン及び 1-bromo-naphthol (2) の副作用の検討(会). 第19回日本寄生虫学東日本支部大会記事, 14.
- 14) 石崎達ら(1960): 鉤虫駆虫薬の副作用とその対策(2). 寄生虫学雑誌, 9(4), 418-419.
- 15) 桐野明夫(1952): Hexylresorcin 並に四塩化エチレンの作用機転に関する研究(3). 岡山医学会雑誌, 64(1), 55.
- 16) 小宮義孝ら(1952): Tetren 及び Askis による鉤虫の集団駆虫成績並に北崎地方に於ける鉤虫の感染濃度(会). 日本寄生虫学会記事, 20, 85.
- 17) 北島秀昭ら(1953): Tetrachlorethylene 中毒により心房細動及び刺戟伝導障害を併発した鉤虫症の1例(会). 交通医学, 7(2), 56.
- 18) 鎌田為夫ら(1954): 1-bromo-2-naphthol による鉤虫駆虫の臨床検査成績(会). 寄生虫学雑誌, 3(1), 72.
- 19) 小林一博ら(1954): オーミン(1-bromo-s-naphthol)による学童の鉤虫集団駆除成績. 臨床内科小児科, 9(11), 747-749.
- 20) 小宮義孝ら(1955): 東京都に於ける鉤虫感染(会). 日本公衆衛生雑誌, 2(2), 増刊号 494.
- 21) 小宮義孝ら(1956): 下剤ぬき鉤虫集団駆虫について 1, 四塩化エチレンおよび 1-ブロム・ナフトール(2)による下剤ぬき集団駆虫試験. 臨床消化器病学, 4(9), 451-454.
- 22) 小宮義孝ら(1959): 下剤ぬき鉤虫集団駆虫について(3), 四塩化エチレン分服投与による下剤ぬき集団駆虫試験. 臨床消化器病学, 7(2), 89-92.
- 23) 小宮義孝ら(1960): 下剤ぬき鉤虫集団駆虫につ

- いて(4), 4-ヨードチモールと1-ブroomナフトール(2)の鉤虫駆除効果の比較試験. 寄生虫学雑誌, 9(2), 195-198.
- 24) 三浦孝次ら(1953): 駆虫剤に関する研究(5) bromo-naphthol及び其関連化合物のgamma線虫駆除作用. 金沢大学薬学部研究年報, 3, 34.
- 25) 三浦孝次(1953): 鉤虫症の化学療法の研究 1-bromo-s-naphtholの効果について. 診療, 6(11), 944-949.
- 26) 三森喜久雄ら(1954): 1-brom-2-naphtholによる鉤虫駆除成績(1)(会). 和歌山医学, 4(3), 259.
- 27) 三浦梧朗(1954): 1-bromo-2-naphtholによる鉤虫駆除に関する研究(会). 寄生虫学雑誌, 3(1), 71.
- 28) 三浦孝次ら(1958): 駆虫剤に関する研究(12), 1-bromo-naphthol-(2)とtetrachlorethyleneとの犬鉤虫に対する作用比較. 金沢大学薬学部研究年報, 8, 14.
- 29) 並河汪(1954): 鉤虫症の治療実験. 寄生虫学雑誌, 3(1), 126.
- 30) 中村逸朗(1956): 鉤虫症の臨床的観察(会). 寄生虫学雑誌, 5(2), 265.
- 31) 野田亮三ら(1952): 四塩化エチレン及びヘノボジ油製剤による犬鉤虫並に犬蛔虫駆除試験. 獣医畜産新報, (96).
- 32) 中村逸朗ら(1956): 鉤虫駆虫剤服用後における鉤虫の寄生状況と形態について(会). 寄生虫学雑誌, 5(2), 197-198.
- 33) 尾辻義人ら(1953): 鉤虫駆除(Tetren)による肝障害(会). 鹿児島医学雑誌, 26(6-7), 196.
- 34) 岡原哲爾ら(1958): 保健所における鉤虫集団駆虫指導. 新薬と臨床, 7(4), 319-322.
- 35) 佐藤八郎(1953): 蛔虫及び鉤虫駆除剤の使用. 治療, 35(9), 919.
- 36) 佐古田新(1958): 鉤虫駆除前後の諸症状変化について(会). 寄生虫学雑誌, 7(3), 226-227.
- 37) 佐々学ら(1958): 九州, 北海道等の炭鉱従業員寄生虫相の研究(3) bromo-naphthol剤及びPiperazin剤による駆虫成績. 公衆衛生, 22(4), 206.
- 38) 高藤次夫ら(1953): 駆虫剤(四塩化エチレン, 四塩化炭素, チモール)に因る聴力障害の3例について. 耳鼻咽喉科, 25(1), 12-15.
- 39) 高林良光(1954): 1-brom-2-naphtholによる鉤虫集団駆除成績(会). 寄生虫学雑誌, 3(1), 126.
- 40) 牛尾耕一(1951): 鉤虫駆除に関する考察(会). 日本寄生虫学会記事, 19, 45.
- 41) 山崎俊幸(1954-6): 鉤虫症の臨床的研究(4) 鉤虫駆除剤及び下剤の研究. 共済医報, 3(5), 9.
- 42) 吉田幸雄ら(1955): 四塩化エチレンを下剤ぬきで投与する鉤虫駆除法. 臨床内科小児科, 10(6), 363-368.
- 43) 吉田幸雄(1956): 四塩化エチレンを下剤ぬきで投与する鉤虫駆除法(3) 人体諸臓器に対する影響. 寄生虫学雑誌, 5(2), 185.
- 44) 吉田幸雄(1956): 鉤虫症の疫学と治療に関する研究. 京都府立医科大学雑誌, 59(2), 278-311; (3), 687.
- 45) 安田晋ら(1957): 無下剤鉤虫駆除法(特にその際の肝機能)(会). 通信医学, 9(7), 605.
- 46) 財津吉憲(1953): 鉤虫症に関する二三の臨床的研究. 福岡医学雑誌, 44, 210.

STUDIES ON THE SIDE-EFFECT OF TETRACHLORETHYLENE AND 1-BROMO-2-NAPHTHOL, AND THE PREVENTION AND TREATMENT OF THEM

TATSUSHI ISHIZAKI, HARUHIKO KUTSUMI & HISAKO KUBOTA

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

Hookworm carriers (mainly harboring *Necator americanus*) were treated with 4.5 cc of tetrachlorethylene (Tetren, 15 capsule) or 6 g of 1-bromo-2-naphthol (Wormin 8 g), and the occurrence of the side-effect at that time its prevention were practically studied here. The number of cases totalled 479 (male 249, female 230).

1. Generally speaking the side-effect appeared 30 minutes or more after the administration and continued about 2 hours on the average. They were mostly slight but severe cases were found in 6 out of 348 (Tetren) and 2 out of 131 (Wormin) respectively, Among the side-

effect due to tetrachlorethylene, vertigo was seen in the majority of the cases; headach and fatigue were also appeared combining with the former in many cases. Abdominal pain or nausea was found but in small cases. Among most of cases treated with 1-bromo-2-naphthol no side-effect was found. Only 14 per cent of them suffered from abdominal pain, nausea or fatigue.

2. Symptoms of severe cases (8 of 479) were such as feeling to unconcioussness, low down of the blood pressure, the pulse rates and the perspiration etc; they all were considered to be due to collapse of circulating organs. One case was found to fall into somewhat lunamic status. Those patients were found recovered completely within one day. The results from 47 patients indicates that the majority of them have any chronic disturbances of neural, circular or digestive organs. by harboring of hookworm.

3. Factors relating to the onset of the side-effect due to tetrachlorethylene were analyzed and the results reached to the following conclusion.

a) Those with allergic constitution, with any slightly neurologic disturbances or with circulatory disorder manifested a trend to duffer the side-effect of drugs.

b) Vertigo was easily ocured in female adult, youngster and a man of low blood pressure.

c) Occurrence of fatigue was found to be correlated with the number of hookworm infested in the male adult.

d) Increase of eosinophiles or γ -globulin content in serum were found also to be correlated with the occurrence of side-effects.

4. D1-methionin was proved to have an effect to prevent or cure of side-effect caused by tetrachlorethylene administration, but it had no effect to 1-bromo-2-naphthol. Parasympathetic agent such as methaphylin (containing methaphylin bromide), or tropin (containing d1-tropil-tropate-N-methylbromide) has an effect to prevent or cure of side-effect caused by both administration of tetrachlorethylene and 1-bromo-2-naphthol.

5. It is considered that tetrachlorethylene affects to human body not only locally in the intestine but also humorally in the nervous system or another organs; in contrast with this, 1-bromo-2-naphthol affects only by local sensation of the intestine. Side-effects of them may be prevented fairly provided that anemiasis on chronic disorder or constitution should be taken carefully on each person.