

肺吸虫症の化学療法に関する研究

大平肺吸虫 (*Paragonimus ohirai* Miyazaki, 1939) に
よる肺吸虫症治療薬剤の効果判定に関する実験

原 田 豊

千葉大学医学部寄生虫学教室 (指導 横川宗雄教授)

(昭和39年2月20日受領)

はじめに

肺吸虫症の治療は古くから多数諸家により種々の薬剤が試みられて来たが、池田(1915)が本症患者4例に塩酸エメチンを使用し、3例を治癒せしめ得たと報告して以来、本治療法に対する追試検討がなされた。然しその結果は研究者によつて異なり、必ずしも一致した成績は得られていない。すなわち甲斐(1917)、近藤(1923)、横山(1923)等は無効と云い、安藤(1917)、菊地(1917)、佐伯(1919)、金森(1923)、今村(1928)等は有効であるが出来るだけ長く治療する必要があると報じている。その後横川(定)及び盧(1939)は塩酸エメチンとサルファ剤との併用療法を試み、本法は塩酸エメチン単独療法よりも遙かに卓効があると報告した。爾来我が国では肺吸虫症の治療に専らこの塩酸エメチンと各種サルファ剤との併用療法が用いられて来たが、小宮、横川(宗)等(1952)の報告では、静岡県の流行地で29名の本症患者にこの併用療法を試み1カ月で大多数患者の虫卵消失を見たが、3カ月後には再発するものが多く完全治癒と認められたものは30%にすぎず、この併用療法といえども長期間反復行うことが必要であると述べている。又最近 Chung *et al.* (1954)は磷酸クロロキン(Chloroquine phosphate)を用いて人体肺吸虫症の治療を行ない10例中9例に虫卵の減少を認めたと云い、Elslager *et al.* (1961)や Najarian *et al.* (1961)は犬のケリコト肺吸虫症 (*Paragonimiasis kellicotti* Ward(1908))の治療実験に Pararosanilin を用い排卵数の減少及び異型卵の出現を報告している。ところがこれらの薬剤についての追試実験では必ずしもその効果は確認されていない。以上の如く同一の薬剤に対しても多数諸家によりその評価が異なるのは、一つにはその効果判定の規準が一定していないことに原因があるよ

うに思われる。即ち人体実験においては単に虫卵の排出のみに重点をおくと一時的に虫卵の産出が停止された場合にも完全治癒と判定される危険性があり、虫卵の多少で効果を判定することは必ずしも容易ではない。又動物実験による効果の判定でも、人体感染種と同種であるウエステルマン肺吸虫 (*Paragonimus westermani*) に感染した犬又は猫では一時に多数の動物を用いることは困難であり、又寄生数によつてもその効果には相違がみられる。

横川(宗)ら(1956)は肺吸虫症に対する治療剤の効果の検定法について種々研究を行なつて、試験管内で飼育した肺吸虫幼虫に対する直接作用を検討する方法を考案し、本法により多数の薬剤の中から Bithionol が極めて強力な殺虫作用のあることを見出し、動物実験を経て人体に使用した結果、これまでの薬剤にみられなかつた優れた効果のあることを報告し、現在では人体肺吸虫症の新しい化学療法剤として広く使用されている。更に横川ら(1961)はこの際人体肺吸虫症を起病せしめるウエステルマン肺吸虫とは別種の鼠の肺吸虫である大平肺吸虫 (*Paragonimus ohirai*) を用いて治療実験を行ない、薬剤の治療効果の判定には大平肺吸虫を用いるのが便利であると報告している。即ち従来は肺吸虫症の治療実験には、犬又は猫を用いる以外にはなく、そのため一時に多数の動物を用いることは困難であつた。然し大平肺吸虫を用いれば、これは白鼠に容易に感染するので、一時に多数の動物を用い得るので効果判定の比較が容易である云う。然しながら大平肺吸虫についての治療実験は、横川以外にはこれを試みたものではなく、果たして大平肺吸虫を感染させた白鼠についての治療成績が信頼し得るものか否かは尚詳細に検討されていない。たとえば大平肺吸虫は白鼠には容易に感染し30日前後で成虫となる

が2~3カ月の間には自然死を来たすものが見られるのでこれが薬剤の効果によるものか否かの判定が困難な場合もあると思われた。そこで著者はこれらの点を考慮し乍ら大平肺吸虫感染ラットに対し、Bithionolの他にこれ迄の既知の薬剤である塩酸エメチン、Chloroquineの他、Pararosanilinをも用いて治療実験を試み、その成績を非治療対照群をも含めて比較検討した結果、2~3の興味ある所見を得たので以下に報告する。

実験材料と方法

1) 大平肺吸虫感染ラット

体重150g前後の成熟ラットに4コ~10コ宛大平肺吸虫メタセルカリアを経口投与した。大平肺吸虫メタセルカリアは兵庫県豊岡地方の大平肺吸虫感染地域に生棲する“くろべんけい”の肝臓から型の如く分離し、毛細ピペットにて少量の水と共に確実に嚥下せしめた。

2) 使用薬剤及び投与方法

i Bithionol

Bithionolは2,2'-Thiobis(4,6-dichlorophenol)の構造式が示す如くphenolを持つた化合物で、我が国では牛の肝蛭、双口吸虫その他各種動物に寄生する条虫類に対する動物駆虫薬として知られており、米国ではActamerとして早くから皮膚消毒剤として石鹼や化粧品等に混じて用いられている。本実験ではBithionolの市販名であるBitin(田辺製薬)の粉末を用いた。Bitinの投与量については既に横川(宗)ら(1961)の検討がなされているが、今回の実験に使用した量は100mg/kgである。投与方法は上記量を隔日に8~12回経口的に投与した。実験の都合により感染後30日目より投薬を開始し12回投与した後54日目に剖検した群、42日目より9回投与し63日目に剖検した群、45日目より開始し10回投与後64日目に剖検した群及び49日目より8回投与後64日目に剖検した群合せて4群に分けて観察した。

ii 塩酸エメチン-サルファ剤

塩酸エメチンを大平肺吸虫感染ラットに使用した報告は未だ見当たらないが、安藤(1920)、勝呂(1959)のウエステルマン肺吸虫感染犬の治療実験方法に従い、0.08%塩酸エメチン0.25ccを後肢筋肉内に注射すると共に、サイアジンを100mg/kgの割合で併用内服せしめた。治療は感染後31日目より開始し、連日12回投薬後41日目より43日目に剖検した群(41日目及び42日目の剖検例は治療中に死亡したため)と感染後46日目より治療を開始し連日10回投薬後63日目に剖検した群の2群について観察した。

iii Pararosanilin

化学組成はTris(P-aminophenyl)carbonium saltで最近マンソン住血吸虫症の治療薬としての使用されているもので、Elslager *et al.* (1960)及びNajarian *et al.* (1961)により肺吸虫症の治療に試みられた薬剤である。本実験に際してはPark, Davis & Co. より本剤の提供を受けた。投薬量はNajarian *et al.* の犬ケリコット肺吸虫症治療実験方法に準じ一群では50mg/kgを連日経口的に感染後30日目より投与し、30回終了後即ち感染後62日目に、他の群では同量を感染後44日目より20回投与し65日目に剖検した。

iv 磷酸クロロキン (Chloroquine phosphate; Resochin)

北本ら(1958)の方法に準じ10mg/kgを感染後46日目より連日10回経口的に投与した後63日目に剖検した。

v 対照群

大平肺吸虫は白鼠体内では30日前後で肺に虫嚢を作り産卵を始めるが、2~3カ月頃からは虫嚢内の虫体は自然死を来たすものがあると云われているので、自然死と薬剤による死亡とを区別するため、各治療群の剖検時期にあわせて剖検し、治療をしない場合の虫体の死滅所見を観察すると共に、病変部位の病理所見についても比較の資料とした。即ち白鼠一頭当り6~10コのメタセルカリアを投与し、感染後42日目より65日目に至る種々の期において逐次剖検した。

3) 治療効果の判定

動物肺吸虫症の治療効果の判定規準をどこに置くかについては現在なほ諸家の意見が必ずしも一致しているとは云えない。Bitinを用いて初めて治療実験を行なった横川ら(1961)の方法に準じて著者も同様に排卵数の変動と病理学的並に寄生虫学的所見の三点に重点を置いて各治療群及び対照群のそれらを比較観察した。前述した如く大平肺吸虫は白鼠の肺臓内で成熟虫嚢形成後比較的短期間のうちに自然死を来たすことが知られており、これと薬効によるものと混同を来たす恐れがないとは云えないので本実験では同時期に同数のメタセルカリアを感染せしめた対照群をおき治療群と同様、排卵数及び剖検所見を調べ出来る限り薬剤による治療効果の判定に正確を期した。

i 排卵数 (E.P.D.) の変動

大平肺吸虫感染ラットの治療前数日予め排卵数を調べたが、大平肺吸虫が白鼠肺臓内で成熟し排卵を開始するのは感染後30日前後であるが個々の例により排卵数の

差が著しく、同一白鼠に於ても略々安定した一定の値を示す様になるのは感染後40日目以上を過ぎてからのことが多く、従つて各種治療剤の投薬開始の時期を44日目以後とした。各例共治療開始前より毎日又は隔日にE.P.D.を求め剖検日迄観察した。E.P.D.は1g中の全卵をA.M.S. III法による集卵法によつて算定し、全便量に換算した。

ii 病理学的並に寄生学的所見(剖検所見)

所定の治療終了後全例を剖検し肉眼的所見殊に肺における虫囊数、肋膜の病変及び虫体の寄生数並に寄生部位を精査した。猶剖検によつて検出された生存虫体数より投与したメタセリカリア数に対する比を求め(横川ら, 1961)により生存虫体率と云われている), 各実験群の生存虫体率を比較検討した。虫囊の一部はその周辺と共に組織学的に処置観察した。虫体の生存判別は摘出後直ちに37°Cの生食水中に移し運動の有無を調べ判定した。猶一部の虫体は生死共に圧平標本として型の如くヘマトキシリン染色を施し、虫体の形態学的所見に資した。

実験成績

(1) Bithionol による実験成績

第2表に示した如く16例にBithionolを投与したが実験方法の所で述べた如く成熟期に達した感染後30日目より隔日に100mg/kgを12回投与したものの7例、E.P.D.の観察を行ないつつ46日目より9回投与したものの3例、45日目より10回投与したものの3例及び49日目より8回投与したものの3例であった。No.14~No.16の3例に投与したメタセルアリアはそれぞれ6コ宛であるが他は何れも10コ宛投与した。治療開始より剖検に至る迄の感染後経過日数、肺に於ける虫囊形成数及び体重の変

動等についても観察した。剖検された16例より第1表及び2表に示した如く16虫が得られたが、生存虫体は何れも胸腔内に遊離の状態で見出されており、虫囊内の2虫は崩壊過程にある死虫であつたことは甚だ興味深い点であつた。

No.8~No.16の9例についてE.P.D.を観察したがその成績は第7表及び第2図に示した如く全例に於てBithionol 3~6回の投与により、E.P.D.値の著しい減少が認められ剖検時には殆んど零に近い値を示すものが多かつた。

虫囊及び虫体の所見は第2表に示した如く明らかに虫囊が見出されたのは16例中9例であつたが、そのうち虫囊内に生存虫体を認めたのは1例もなく、死虫を確認したのが1例(No.15)のみで他は全例虫卵及び壊死物質(崩壊した虫体らしいものを含めて)を充満させる虫囊を形成していた。胸腔内遊離虫体は全部で14虫検出されたが、内2虫は既に変性した死虫で他の生虫も対照群の生虫に比べると、その大きさも約 $\frac{2}{3}$ ~ $\frac{1}{2}$ しかなく運動も不活発で明らかに変性過程にあると思われた。従つて生存虫体と云つても後述する如き対照群のそれとは著しい差があり虫体の内部構造も崩壊像の著明なものが多かつた。本群の生存虫体率は8.1%であつた。

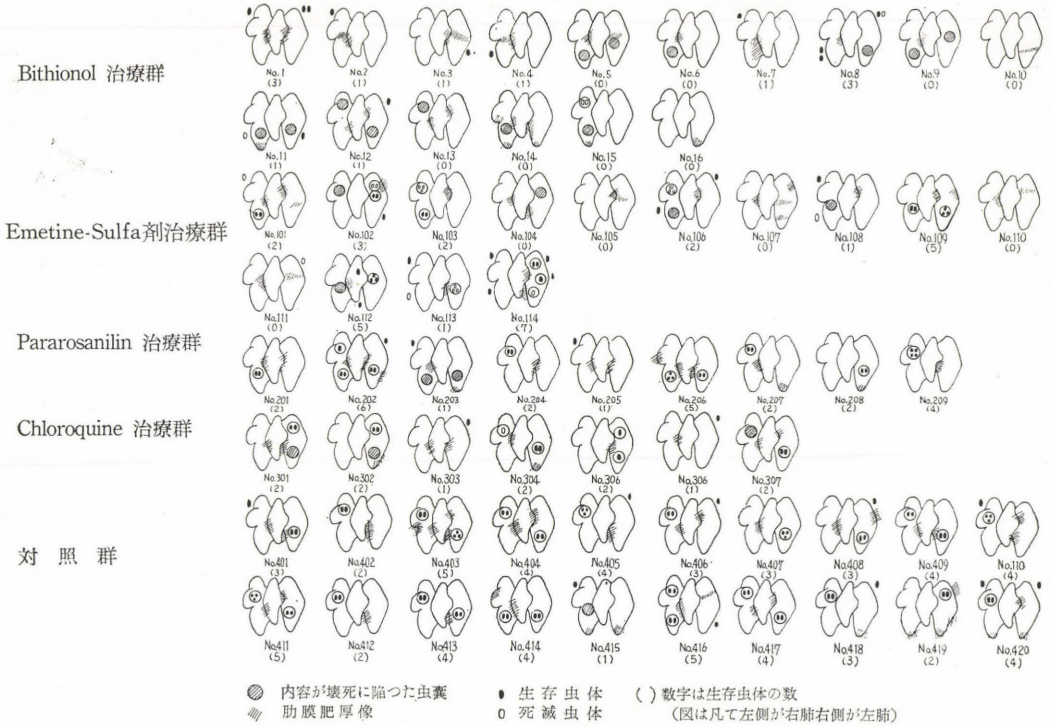
肺の病理学的所見を総括的にのべると肉眼的には第1図に示した様に、何れの例にも著明な限局性の肋膜肥厚像が目立ち、葉間肋膜の部に於て癒着肥厚が目立つた。即ち葉間肋膜の肥厚とこれに附随した虫卵の附着が著しく所々に陳旧なる暗褐色の出血斑が認められたが、その程度は対照群に比し軽度であつた。虫囊の認められた例では外観的肉眼的には虫囊の形成は対照群との差は認め

第1表 大平肺吸虫感染ラットに対する各種薬剤の治療成績

薬用量と投与回数	治療開始の時期 (感染後日数)	剖検の時期 (感染後日数)	実験例数	メタセルカリア投与数	メタセルカリア総投与数	生存虫体数	生存虫体率 [⊕]	信頼限界 ^{⊕⊕}
Bithionol 100mg/kg×8~12 隔日経口投与	30~49	54~64	16	6~10	148	12*	8.1%	12.9~4.6%
Emetine-Sulf 剤 0.08% HCl-Emetin 毎日筋注 (Thiazin 100mg/kg併用)	31~46	41~63	14	10	140	28	20.0	26.6~14.5
Pararosanilin 50mg/kg×20~30 毎日経口投与	30~44	62~65	9	10	90	25	27.8	36.7~20.1
Chloroquine 10mg/kg×10 毎日経口投与	46	63	7	4~10	41	12	29.2	43.2~17.8
対 照		42~65	20	6~10	192	69	36.4	42.2~30.2

⊕ 生存虫体率(生存虫体数/投与メタセルカリア数) ⊕⊕ 信頼限界(95%)

* 変性



第 1 図 大平肺吸虫感染ラット肺臓における虫嚢及び虫体の存在部位と病変のあらまし

られなかったが虫体が死滅崩壊し内容の液状物が吸収され硬く褐色を呈するものが多く虫嚢周囲の肺炎像は対照群より軽微で、軽度の鬱血並びに出血が認められた程度であった。虫嚢内には既に虫体はなく、虫嚢は単に固い結節としてふれるものが多く、この周囲の肺炎像は概して局限して居り肉眼的にも軽微であった。

組織学的所見では一般に虫嚢部は概して厚い線維性の肉芽組織で囲まれており、内にはいわゆる空洞を形成しているがその内容は写真 1, 2 及び 3 に示す如く、死滅崩壊過程にあるものをはじめ殆んど完全に壊死におち入って虫体の形態をとどめぬものが大多数であった。虫嚢壁に接した肺臓所見は軽度～中等度の気管支肺炎の所見を遺残するものが多かつたが既に線維性の肉芽組織で置換されて肺硬化像を呈し、この部にかなり著明な肺血管新生像、組織球ことに血管性反応と密接な関係を思わせる形質細胞の著明な浸集をも認めるものもあつた(写真 8 及び 9 参照)。肺胞壁は観察された場所により一概に記載されにくい、一般に慢性の増殖性肺炎(中隔炎)の像で出血性若しくは好中球を主体とした滲出性反応は軽微であつた。肺胞腔内に滲出物の出現は少なく対照例

においてみられる如き広汎ないわゆる出血性肺炎の像を認めるものは甚だ少なかつた。然し時には気管支拡張性の所見及びカタル性気管支炎の像を認められるものもあり、腔内には気管支上皮細胞、好中球の出現が著明なものもあつた。虫嚢周囲及びその他の部分にしばしば虫卵散布による異物性組織反応が目立ちこの部は線維化の傾向が認められた(写真 9)。虫卵ことに卵殻では後述するエメチン治療群にみられた如き大小不同の卵殻或は油滴状物その他著しく変形した異形卵の出現は認められなかつた。

虫体の形態学的所見では、これらは多少の運動が認められたものを一応生存虫としたが、既に混濁したものが殆んどすべてであつた。圧平しヘマトキシリン染色をほどこして観察を行なつた。子宮の形状や輪廓の不明なものも多く、子宮内虫卵の全く認められないものも多かつた。これらの点を更に詳細に観察するために連続切片を作製し観察した。その間にみられた虫体の変性過程は必ずしも一様に記載し難いが、一般に皮質下筋組織の不平等な染色性、核崩壊等が角皮の健在にもかかわらず目立つた所見であつた(写真 5)。腸管や生殖器管、支柱組織

第2表 Bithionol による大平肺吸虫感染ラットに対する効果

実験動物 No.	性	メタセ ルカリ ア投与 数	治 療 日 数 開 始 (感染後 日数)	感染より 剖検まで の日数	Bitin 投与量と回数	体 重 変 動 治療前後(増減) g	検出 虫体 総数	生存 虫体 数	虫 嚢		
									右肺	左肺	
1	♂	10	30	54	100 mg/kg×12 隔日経口投与	126—140(+14)	3	3	0	0	左右肋膜肝胝 虫卵附着(++)
2	♀	"	"	"	"	130—140(+10)	1	1	0	0	右葉間肋膜肝胝 虫卵附着(+)
3	♂	"	"	"	"	120—118(-2)	1	1	0	0	左葉間肋膜肝胝 虫卵附着(+)
4	♀	"	"	"	"	158—166(+8)	1	1	0	0	右葉間肋膜肝胝 虫卵附着(+)
5	♀	"	"	"	"	103—108(+5)	0	0	1	1	左右壊死物質充滿虫嚢 左右肋膜肝胝虫卵附着++
6	♂	"	"	"	"	168—180(+12)	0	0	1	0	右壊死物質充滿虫嚢 虫卵附着(++)
7	♀	"	"	"	"	140—151(+11)	1	1	0	0	右肺広範肋膜肝胝 虫卵附着(+)
8	♂	"	46	63	100 mg/kg×9 隔日経口投与	122—144(+22)	4	3	0	1	左右胸腔各2虫宛内1虫 死, 生虫小
9	♂	"	"	"	"	167—185(+18)	0	0	1	1	左右壊死物質充滿虫嚢 虫卵附着(+)
10	♂	"	"	"	"	188—199(+11)	0	0	0	0	虫卵附着(+)
11	♀	"	45	64	100 mg/kg×10 隔日経口投与	162—173(+11)	2	1	1	1	左右壊死物質充滿虫嚢 右胸腔死虫1, 左胸腔内 生虫1
12	♀	"	"	"	"	115—123(+8)	1	1	1	1	左右壊死物質充滿虫嚢 左胸腔内生虫1
13	♂	"	"	"	"	105—108(+3)	0	0	1	0	左右肋膜肝胝 右肺虫嚢(壊死)
14	♂	6	49	"	100 mg/kg×8 隔日経口投与	130—125(-5)	0	0	1	0	左右肋膜肝胝 右肺虫嚢(壊死)
15	♀	"	"	"	"	150—179(+29)	2	0	2	0	右肺虫嚢2コ, 内死虫2 コを包蔵
16	♀	"	"	"	"	113—115(+2)	0	0	0	0	左肋膜肝胝 虫卵附着(+)

であるいわゆる体肉組織は変性の度が著しく、時には全く崩壊し、時には網状構造が消失しているものが多かった。卵嚢(写真4)は変性過程の時期や程度により一様でないが、核濃縮崩壊、あるいは全く液状の融解物としてエオジンに単染し、その存在すら明らかに認められないものもあつた。子宮(写真1及び2)は腔内が全く空虚なものが多く、その内皮も核が崩壊或いは消失し、均等な線状構造としてのみ識別出来たが、その組織学的構築は極めて不分明なものが多かった。睾丸変性融解の像は卵嚢のそれに類似し、核の濃縮崩壊が種々の程度に認められた(写真6)。卵黄巣組織はいずれの場合も腺細胞原形質の染色性の低減と空胞性または滴状の変性像が著明であり、その核も濃縮崩壊或は消失を示しているものが多かった(写真5及び7)。又虫嚢内には卵殻が充滿し、且つエオジンに好染する顆粒状物質或は角皮の断裂を思わせるものが混然と集積し虫体の完全な死滅を思わせる壊死の像を呈するものもあつた(写真3)。この様な虫体周

囲の反応は先述の如く肺炎像が極めて軽微であり、明らかにその吸収過程にあるものと推測された。

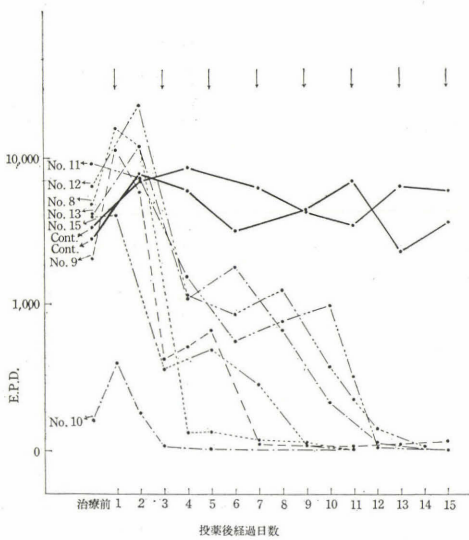
(2) Emetine-Sulfa 剤による実験成績

14例について前述の如く注射による治療を行なつたが、感染後31日目より治療を開始し42日目に剖検したものの9例、実験中に死亡したので41日目及び42日目に剖検したものの各1例とE.P.D.を観察しながら感染後46日目より治療を開始し63日目に剖検したものの3例である。本実験では塩酸エメチンによる副作用のためか、治療開始後間もなく食欲不振下痢等の症状を呈するものが多く、治療前と後の体重の変化をみると治療後減少したものは14例中11例で20g以上減少したものが5例もあつた。他の3例は僅かに2~8gの増加が認められたにすぎなかつた。何れも10コ宛のメタセルカリアを投与したが、剖検により44虫の虫体が検出され、うち28虫が生虫で、これらの生存虫体はすべて活発に運動し、大きさも対照もそれと大差はなく、先のBithionol治療

第7表 各種治療剤の大平肺吸虫感染ラット

実験動物 No.	感染後日数 使用薬剤	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46
		8	Bitin				376		219	1,815		971		3,041		12,239
9	"		3		24		36	63		13		181		96	1,687	2,090↓
10	"		0	0			13	10		27		19		49	40	64↓
11	"		27		125		969	1,726		863	1,726	2,167	4,956		9,123↓	
12	"				754		1,322		1,160	4,390	2,781	10,490	11,060		6,372↓	
13	"									296		1,736		4,745	4,018↓	
14	"	0		53			211		42		39		79		435	
15	"	0		3			0		58		381		1,088		2,250	
112	Emetine Sulfa剤							43		897		580		2748	1,604	723↓
113	"							749		2,098		2,195		13,223	4,420	12,742↓
114	"							0		3		21		38	58	682↓
207	Pararosanilin					0		0		0		39		64		38↓
208	"					0		84		156		526		361		285↓
209	"									623	427		3,851	5,182↓		11,462↓
301	Resochin							29		8		829		1,793	3,440	3,535↓
302	"							11		36		315			2,036	969↓
413	対照			6		268		586		2,682		6,546	1,415		2,250	
414	"			51		92		248		1,843			1,530		2,708	
417	"									581		2419		5,610		3591
419	"	0		1			7		31		76		248		653	
420	"	0		0			0		2		1		2		10	

↓ 薬剤投与



第2図 Bitin 治療の大平肺吸虫感染ラットにおける糞便内の排卵数 (E.P.D.) の変動
↓ Bithionol 投与

群で見られた変性過程にある生存虫体とは著しい差異があつた。本群の生存虫体率は20.0%である。No.112~No.114の3例についてE.P.D.を観察したが第7表及び第3図に示す通りで、Bithionol治療群にみられた如き急激な減少は3例中1例のみであつた。然し本例にみ

られた虫卵数の急激な減少も7日後にはE.P.D.が又治療前にもどつている。本例は剖検後に生存虫体が5虫見出されており治療の効果がなかつたことを示している。又他の2例中の1例、即ちNo.113では10日後に漸次減少の傾向がみられており、剖検の結果、検出された虫体は5虫であつたが生存虫体は僅かに1虫であつた。他の一例No.114ではE.P.D.は殆んど変化がなかつた例であるが、剖検所見では検出された8虫のうち6虫が生存していた。その他の例の剖検所見をまとめてみると、第3表の如くで14例中10例に虫嚢形成が認められた。然し他の虫嚢形成の認められなかつた4例も、治療前は糞便内に虫卵をすべて認めているので、治療前には虫嚢の形成があつたことは間違いないと思われる。

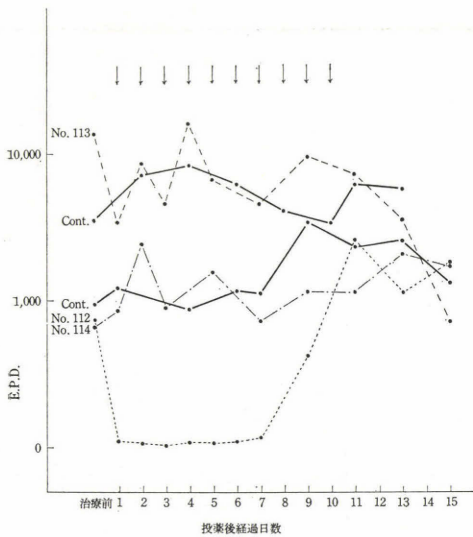
然し乍ら見出された虫嚢のうちその内容は既に泥状壊死物質のみでいわゆる死滅虫体の吸収過程にあると思われる虫嚢も少なくなつた(写真10)。然し虫嚢内に尚生存虫体を宿せるものが8例あつた点はBithionol治療群と著しく異なる点であつた。尚遊離虫体は14虫でそのうち10虫が生存していた。剖検時の病理学的所見として第1図にその概要を示した如く全例に於てBithionol治療群と同様、肋膜の肥厚及び癒着が著明であつたが対照群のそれに比すると軽度で限局的であつた。虫嚢周囲の肺炎像は一般に軽微であるがNo.109の如く対照群とさほど差もなく高度の出血性肺炎の像を呈しているものもあつた。一般に虫嚢壁は線維性肉芽組織で形成され、

における糞便内排卵数 (E.P.D.) の変動

47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64
15,510	11,086	1,632	57	77		41		54		0		0		0		0	
11,172	5,625	434	525	678		24		13		6		20		24		3	
396	76	9	1	1		0		0		0		0		0		0	
5,772		1,520		551		756		977		3			0		0		0
22,584		1,182		841		1,219		372		88			12		0		0
11,430		1,130		2,581		643		298		19			0		0		0
877			290		30		9		0			0			0		0
4,018		4,130			376		490			289		49			12		0
28	6	3	8	6		13		420		2,695		1,160		1,830		1,650	
3,458	8,309	4,605	16,417	6,804		4,637		9,350		7,199		3,590		710		1,274	
862	2,415	902	1,220	1,572		733		1,217		1,367		2,005		1,785		1,438	
967		2,192	3,188		2,581	1,212		820		903		1,240			843		
1,524		3,178	2,594		3,947	5,479		7,851		5,360		2,720			1,569		
	10,057	3,674		6,112	5,525		6,293	4,740		7,564					3,247		
	2,137	451	612	742		359		492		3,699		1,940		1,513			
	862	453	640		1,474		1,934		1,169	724		654					
1,978		3,341		2,860		3,338		4,644		6,900		3,718		2,964		3,127	
7,823		5,921	3,028			4,448		6,824		2,235		3,654		4,635		2,816	
	7,136		8,312			6,128		4,129		3,413		6,248		5,920		4,730	
1,211			882		1,692	1,129		3,413		2,406		2,644		1,325		981	
24			271		181		354		216		58		12		16		

第3表 Emetine-Sulfa 剤併用療法による大平肺吸虫感染ラットに対する効果

実験動物 No.	メタセ ルカ リア 投与 数	治 始 日 (感 染 後 日 数)	感 染 よ り 剖 検 ま で の 日 数	Emetine 注 射 量 (Thiazin 100 mg/kg 併 用)	体 重 変 動 治 療 前 一 後 (増 減) g	検 出 虫 体 総 数	生 存 虫 体 数	虫 嚢		備 考
								右肺	左肺	
101	♀	10	31	0.08 % HCl-Emetine 0.25cc×12毎日筋注	162—158(-4)	3	2	1	0	左胸腔内1虫(死) 右下肺虫嚢, 下痢 左肺虫嚢内2虫(死)
102	♂	"	"	"	182—176(-6)	5	3	1	2	右肺虫嚢内壊死, 下痢死肝, 脂肪変性
103	♀	"	"	"	102—88(-14)	5	2	2	0	右上肺虫嚢虫2死
104	♀	"	"	"	109—86(-23)	0	0	0	1	左肺虫嚢内壊死物質 下痢, 肝, 脂肪変性
105	♂	"	"	"	110—90(-20)	0	0	0	0	左肺葉間肋膜肝
106	♀	"	"	"	100—97(-3)	5	2	2	0	右肺虫嚢2コ(死虫, 壊 死物質)左右胸腔1虫宛 左肺壊死虫体?左右肋膜 肝, 虫卵附着(+)肝, 脂肪変性
107	♀	"	"	"	148—127(-21)	0	0	0	0	右肺虫嚢1コ(壊死) 右胸腔2虫(内1虫死)
108	♀	"	"	"	168—170(+2)	2	1	1	0	左右肺虫嚢1コ宛 肝, 脂肪変性
109	♀	"	"	"	149—115(-34)	5	5	1	1	左肋膜肝, 虫卵(異型 卵)附着(+), 下痢死
110	♂	"	"	0.08 % HCl-Emetine 0.25cc×11毎日筋注	140—132(-8)	0	0	0	0	左胸腔死虫1 左右肋膜肥厚 肝, 脂肪変性, 下痢死
111	♀	"	"	0.08 % HCl-Emetin 0.25cc×10毎日筋注	149—127(-22)	1	0	0	0	右肺壊死物質充滿虫嚢 左肺虫嚢1コ, 胸腔2虫 左肺虫嚢内3虫死虫右胸 腔2虫内1虫死虫, 下痢
112	♂	"	46	"	170—175(+5)	5	5	1	1	左肺虫嚢3コ, 1虫死 左右胸腔1虫宛
113	♂	"	"	"	174—165(-9)	5	1	0	1	
114	♀	"	"	"	160—168(+8)	8	7	0	3	



第3図 HCl-Emetine 治療の大平肺吸虫感染ラットにおける糞便内の排卵数 (E.P.D.) の変動
↓ HCl-Emetine 及び Thiazin 投与

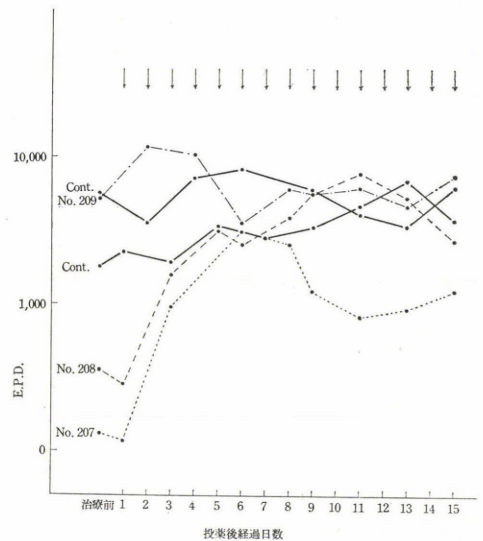
高度の細胞浸潤が認められ好酸球，形質細胞が出現し，細血管の新生が認められた。虫嚢内壊死物質に混じた虫卵及び虫嚢周囲に散布された虫卵の内容は，大小不同の油滴状(写真14)をなすものが多く，卵殻の大きさ，厚さ，形も種々で所謂異常卵の出現が著明であつたが，この様な変形虫卵の出現は Bithionol 治療群においては全く認められなかつた所見である。この異常卵殻を中心とした組織反応は異物反応であつて線維化が著明に認められた。

虫体の所見としては前述した如く生存虫体はすべて正常であつたので，ここには既に死滅した虫体についての所見を記すことにする。既に死滅した虫体では一般に生

殖器系の変性が著明に認められた。即ち子宮では(写真11)形状及び輪廓が不明であつたが子宮内には黄色油滴状の核及び原形質を有する卵黄顆粒又は不規則不完全な卵殻の形成を思わせるものが認められた。卵黄巢(写真13)も変性著明で核の崩壊融解過程にあるもの卵巣及び睾丸(写真11及び12)の液状融解像も認められ，核濃縮崩壊が認められるものもあつた。

(3) Pararosanilin による実験成績

本群の観察例は9例で感染後30日目より治療を開始し62日目に剖検したものの6例，44日目より投薬を始め，E.P.D.の観察を行ない65日目に剖検したものの3例である。何れも10コ宛のメタセルカリアを投与し25虫が検

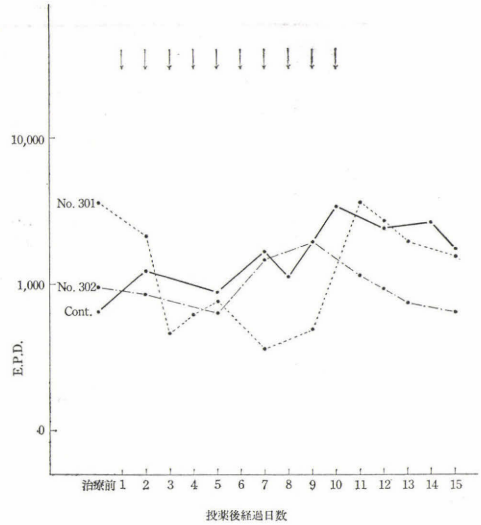


第4図 Pararosanilin 治療の大平肺吸虫感染ラットにおける糞便内の排卵数 (E.P.D.) の変動
↓ Pararosanilin 投与

第4表 Pararosanilin による大平肺吸虫感染ラットに対する効果

実験動物 No. 性	メタセルカリア投与数	治療開始日(感染後日数)	感染より剖検までの日数	Pararosanilin 投与量と回数	体重変動 治療前-後(増減)	検出虫体総数	生存虫体数	虫 右肺	囊 左肺
201 ♀	10	30	62	50 mg/kg × 30 毎日経口投与	168—180(+12)	2	2	1	0
202 ♀	〃	〃	〃	〃	142—150(+8)	6	6	2	1
203 ♀	〃	〃	〃	〃	143—156(+13)	1	1	1	1
204 ♂	〃	〃	〃	〃	110—120(+10)	2	2	1	0
205 ♀	〃	〃	〃	〃	124—132(+8)	1	1	0	0
206 ♂	〃	〃	〃	〃	156—159(+3)	5	5	1	1
207 ♀	〃	44	65	50 mg/kg × 20 毎日経口投与	150—159(+9)	2	2	1	0
208 ♂	〃	〃	〃	〃	131—169(+38)	2	2	0	1
209 ♂	〃	〃	〃	〃	123—134(+11)	4	4	1	0

出されたが、これらはすべて活潑に運動し正常の發育を示しており、変性過程にある虫体は全く認められなかつた。なお本群の生存虫体率は27.8%であつた。治療期間中いずれの例にも食嗜不振、軟便、不元気等の症状を呈するものはなく、治療終了後全例に治療前の体重より増加していた。E.P.D.の変動は第7表及び第3図に示すごとく、薬剤の影響による虫卵の減少の傾向は全く認められず対照群との差は殆んど認められなかつた。虫嚢形成の状況は9例中8例に12の虫嚢が認められたがこのうち No.203 にみられた2コの虫嚢が泥状壊死物質で充たされていたが、他は全虫嚢内に生虫1~4虫が発見出来た(第1図及び写真15)。肋膜の肥厚及び癒着は対照群と同様著明で、虫嚢そのものも比較的軟らかく、虫嚢周囲の反応(写真16)は対照群のそれと類似し新旧種々の出血性肺炎像が認められ、時にはかなり著明な出血性肺炎像が認められた。組織学的には液状物質、上皮細胞、好中球、卵殻が混合し時に No.206 の如く鬱血像が認められた。虫体の所見はすべて正常の虫体と大差はみられなかつた。



第5図 Resochin 治療の大平肺吸虫感染ラットにおける糞便内の排卵数(E.P.D.)の変動
↓ Resochin 投与

(4) Chloroquine による実験成績

本群に於ける実験例は7例であるが、メタセルカリア投与数は No.301 及び No.302 では10コ、No.303 は5コ、No.304~No.307 ではそれぞれ4コである。治療は感染後46日目より始め63日目に剖検した。治療前と後の体重の変動をみると7例中3例が治療前より7~19gの減少をみ、他の4例では7~29gの増加がみられたが7例中5例に治療開始後下痢、食嗜不振などの症状もみられた。No.301 及び No.302 に就いて E.P.D. を観察したが、第7表及び第4図に示す如く対照群との差は殆んど認められなかつた。剖検により7例中6例に11コの虫嚢形成を認めたが内3コは泥状壊死物質を充満しており、1コは1死虫を包蔵していた。他の7コの虫嚢中には1~2虫の生虫を発見し計12虫を得られた。虫体生

存率は29.2%でこれらの生存虫体はすべて活潑に運動し、發育も正常であつた。肋膜の肥厚癒着、虫嚢周囲の肺炎像は対照群と殆んど差はなく新旧種々の段階の出血性肺炎像が認められた。No.304 の死虫の卵巢、辜丸、子宮等には軽度の変性像が認められた。

(5) 対照群(非治療群)の剖検成績

白鼠は大平肺吸虫の好適宿主と考えられているが、白鼠体内での本種肺吸虫の寿命は比較的短かく感染後3カ月以後になると逐次自然死を來たす虫体が増加して来る。従つて治療効果の判定には、治療による虫体の死か或いは自然死かを慎重に検討する必要がある。そこで対照非治療群の成績についてのべることにする。本実験に用いた白鼠は20例で6~10コ宛のメタセルカリアを投与し42~65日の間に剖検した。剖検所見としては第1表及

第5表 Chloroquine phosphate による大平肺吸虫感染ラットに対する効果

実験動物 No. 性	メタセル カリア 投与数	治療開始 日(感染 後日数)	感染より 剖検まで の日数	磷酸クロロキン 投与量と回数	体重変動 治療前-後(増減)	検出虫 体総数	生存 虫体数	虫 嚢 右肺 左肺
301 ♀	10	46	63	10mg/kg×10 毎日経口投与	151-144(-7)	2	2	0 2
302 ♂	10	46	63	10mg/kg×10 毎日経口投与	117-146(+29)	2	2	0 2
303 ♂	5	46	63	10mg/kg×10 毎日経口投与	160-151(-9)	1	1	0 0
304 ♀	4	46	63	10mg/kg×10 毎日経口投与	112-119(+7)	3	2	1 1
305 ♂	4	46	63	10mg/kg×10 毎日経口投与	125-131(+6)	2	2	0 2
306 ♀	4	46	63	10mg/kg×10 毎日経口投与	183-168(-15)	1	1	0 0
307 ♀	4	46	63	10mg/kg×10 毎日経口投与	137-151(+14)	2	2	1 1

第6表 大平肺吸虫感染ラット非治療群(対照群)の剖検所見

実験動物 No. 性	メタセル カリア 投与数	感染より 剖検まで の日数	体 重 変 動 感染後— 剖検時 (日数) (増減)	検出虫 体総数	生 存 虫体数	虫 嚢 右肺	虫 嚢 左肺
401 ♂	10	42	123(30)—136(+13)	3	3	0	1
402 ♀	〃	〃	141(30)—145(+4)	2	2	1	0
403 ♀	〃	43	158(31)—163(+5)	5	5	1	1
404 ♀	〃	〃	120(〃)—114(-6)	4	4	1	1
405 ♂	〃	〃	137(〃)—158(+21)	4	4	1	0
406 ♀	〃	54	140(30)—127(-13)	3	3	1	0
407 ♂	〃	〃	145(〃)—139(-6)	3	3	0	1
408 ♀	〃	〃	118(〃)—120(+2)	3	3	0	1
409 ♀	〃	62	129(46)—115(-14)	4	4	1	1
410 ♂	〃	〃	145(〃)—152(+7)	4	4	1	0
411 ♀	〃	〃	132(44)—157(+22)	5	5	1	1
412 ♀	〃	〃	136(〃)—117(-19)	2	2	1	0
413 ♂	〃	〃	127(30)—121(-6)	4	4	1	1
414 ♀	〃	〃	162(〃)—182(+20)	4	4	1	1
415 ♂	〃	65	144(45)—131(-13)	1	1	1	0
416 ♂	〃	〃	130(〃)—122(-8)	5	5	2	0
417 ♂	〃	62	128(43)—142(+14)	4	4	1	1
418 ♀	〃	〃	153(〃)—148(-5)	3	3	1	0
419 ♂	6	61	139(49)—111(-28)	2	2	0	1
420 ♂	〃	〃	147(〃)—156(+9)	4	4	1	0

び第1図に示した様に検出虫体数はメタセルカリア投与総数192に対し69虫であり、虫体生存率は36.4%で、これらはすべて運動活発で、死虫は1虫も見出されなかった。尚虫嚢形成は20例の中すべての実験例に於て見出され全部で28コの虫嚢が認められた。見出された虫嚢のうちNo. 415の1例のみが虫嚢内容が既に虫卵と虫体の壊死物質で充たされていただけで、他はすべて2~3虫づつの生虫の寄生がみられた。尚遊離虫体は10虫であつたが、活発に運動しその大きさも正常で虫嚢内寄生のそれと差はみられなかった。以上の成績から明らかのように白鼠に6~10コのメタセルカリアを投与した場合、殆んど例に虫嚢形成がみられ、又感染後65日までの間では自然死を来す虫体が極めて少ないことが明らかとなつた。猶観察期間前より剖検までの体重の変動についても観察したが、約半数に体重減少を認めたが反対に増加したものもあり、必ずしも一定した傾向を認めなかった。このことについては使用した白鼠の日令や飼育管理及び飼育時期等の種々の条件によるものと思われるが、大平肺吸虫の感染による宿主への侵襲と体重との関係については更に検討する必要があると思われる。

まとめと考察

従来動物肺吸虫症の治療実験にはウエステルマン肺吸虫感染犬又は猫を用いて行なわれて来たが、多数例の比較検討はやや困難の感があつた。この欠陥を補うために横川(1959)は、ウエステルマン肺吸虫感染犬の代りに多数の大平肺吸虫感染ラットを用いて治療実験を試み対照

さえ確実に用いれば、薬剤効果のスクリーニング或いは効果比較には極めて便利であることを報じた。そこで著者は最近効果があつたと報じられた4種の薬剤について、大平肺吸虫感染ラットを用いて治療実験を行ない、その結果を比較検討した。本実験においてもつとも慎重に考慮をはらつた点は大平肺吸虫はラットの肺臓内で成熟、虫嚢形成後比較的短期間に自然死を来すことが知られており、これと薬効によるものとの混同を来す恐れがないかと云うことである。そこで実験には同時期に同数のメタセルカリアを感染せしめた対照群をおき、糞便内虫卵数即ちE.P.D.について検討すると共に、実験例と同時期に剖検し、之等の剖検所見特に虫体の死滅状況、虫嚢の形成状況、虫嚢周囲の病変像などについて総合的に比較観察を試みた。

失づ剖検時における虫嚢所見についてみると、Bithionol投与群に於ては全部で14コの虫嚢が形成されていたがこのうちの1コをのぞき他はすべて虫嚢内に虫体は確認出来ず虫体が死滅後崩壊過程にあると思われる泥状壊死物質が充満しており、虫体の存在を確認出来た1例も既に死滅しており、組織切片標本検査によつて高度の変性崩壊像がたしかめられた。対照例で述べた如くこの期間内では、虫嚢内の虫体がこのように死滅崩壊し泥状壊死物質となることは殆んどない。なお胸腔内遊離の状態で見出された虫体は12虫で、これらは一応運動が認められたが甚だ不活発で大きさも正常発育のものに比べて $2/3 \sim 1/2$ にすぎなかつた。これの染色標本及び連続切片

標本では、明らかに内部構造が変性過程にある所見が認められた。従つてこれから得られた生存虫体率と云つても、その意味することは著しく対照群のそれと異なる。又本例で興味あることは、虫囊内には一虫も生存虫体はなく、既に変性しているものばかりであつたが、胸腔遊離虫体は尚生存していたと云うことで、これは寄生部位により薬剤の効果が多少遅速があることを意味しており興味深い。猶 E.P.G. の検査の際及び組織学的観察の際にみられた虫卵は何れも正常卵であり、全く異常形卵を認めなかつたことは Emetine-Sulfa 剤併用療法の際既に横川・盧(1939)の記載にみられた所見と異なつていた。このことは本剤の急速且つ強力な産卵機構への抑制がその生殖器官の高度な変性所見からうらづけされる。この点については本剤の肺吸虫に対する作用機序という観点から今後検討を要すると思われる。

Emetine-Sulfa 剤投与群では 18 コの虫囊が認められ、これらのうち壊死物質のみを充滿していたものは 5 コ、死虫を包蔵していたもの 5 コで、他の 8 コの虫囊中には 17 匹の生虫を発見した。これらの生虫は運動活潑でその大きさも対照群のそれと差はなく、組織学的にも虫体内部の変性過程は殆んどみられなかつた。又胸腔内遊離虫体は 16 虫見出され、そのうち 4 虫が死虫であつたが、死虫における組織学的所見は Bithionol 群のそれと類似していたが、虫体内及び虫体周辺部肺組織内に多数の油滴状又は不正変形した異常卵が認められた。Emetine-Sulfa 剤併用療法については既に多数の報告があり、ここでは Bithionol と比較する意味において用いたのであるが、本剤では先述の如く一時的には E.P.D. の減少又は消失がみとめられたが、その多くは治療後再増加し筆者の 12 回治療では Bithionol の如き満足すべき効果は得られなかつた。猶注目すべき点は諸家の指摘された如く、その副作用が甚だ強烈で白鼠においても著明な体重の減少及び病理学的には肝の脂肪変性を認めたことであつた。

Pararosanilin 投与群では 12 コの虫囊中、壊死物質を充滿していたものは 2 コで、死虫を包蔵していたものは認められず他の 10 コの虫囊から 22 匹の生虫が見出されこれらの虫体はすべて正常な発育を示し異常は認められなかつた。又胸腔遊離の虫体は 3 虫で、すべて正常で死滅虫体は見出されなかつた。Elslager *et al.* (1961) や Najarian *et al.* (1961) により、先述した如くケリコット肺吸虫症にその排卵数の漸減から或る程度有効であつたと報告されているが、大平肺吸虫症に対しては有効性が

認められなかつた。

Chloroquine 投与群では 11 コの虫囊中 3 コに壊死物質が充滿しており、1 コが死虫を包蔵しており、他の 7 コ中から 12 匹の生存虫体が見出され、すべて正常であつた。尚遊離虫体は 2 虫で、すべて正常の生存虫体であつた。本剤については実験例数も少なく猶検討の余地があるものと思われるが、既に前述の諸家のウエステルマン肺吸虫に対する追試実験と同様に大平肺吸虫についても有効と思われなかつた。

上述の成績から白鼠体内に於ける自然死を来す以前の大平肺吸虫の変化は当然薬剤の作用に基因するものと思われるので、虫囊中に壊死物質を充滿させるもの、死虫を包蔵するもの及び感染虫体数の多少は、各治療薬剤の殺虫効力の強弱を示すものと推測して良いと思われる。この様な点から Bithionol 投与群の全虫囊が死虫又は壊死物質のみ包蔵していたことは甚だ注目されねばならない。又虫体生存率に於ても Bithionol 群では 8.1%、Emetine-Sulfa 剤群 20.0%、Pararosanilin 群 27.8%、Chloroquine 群 29.2%、対照群 36.4% であり、対照群に比し Bithionol 治療群と Emetine-Sulfa 剤治療群のみが有意の差を示し、他の二剤は有意の差は認められなかつた。この点は前者の群においては特に虫囊内に変性物質を充たしていたものが多かつたと云うこととよく一致している。これら 4 種薬剤の本吸虫感染ラットに対する効果を夫々比較してまとめたものが第 1 表である。只虫体生存率を比較する場合、何れもその生虫が正常のものであれば良いが、Bithionol の場合は生虫と云つてもその殆んどすべてが、腸管や生殖器官、いわゆる体内組織は薬剤の影響を受け変性過程にあつたことは上述した通りでその点は特に考慮する必要があると思われる。尚更に興味あることは、胸腔内遊離虫体についてであるが、対照群では生存虫体 69 虫のうち 10 虫(14.4%)が胸腔内遊離の状態で見出されており、腸管や生殖器官いわゆる体内組織はなかつた Chloroquine 群では 12 虫中 2 虫(16.6%)及び Pararosanilin では 25 虫中 3 虫(12%)であつたのに対し、Bithionol 群では 12 虫のすべて、塩酸エメチン群では 28 虫中 11 虫(39%)が胸腔遊離であつたことである。このことはこれらの遊離虫体は、はじめから胸腔内にあつたものとするよりは虫囊内にあつたものが薬剤の作用を受けて、虫囊から脱出したものであらうと考える方が妥当のように思われる。その何れにしても虫囊内虫体の方が胸腔遊離虫体より早い時期に死滅すると云うことは、Bithionol 作用機転にも関連し興味深い点である。

組織学的には限局性の肋膜肥厚及び葉間肋膜の癒着肥厚は肺吸虫症感染白鼠の共通した所見であるがBithionol群, Emetin群では明らかに他の三群即ち Pararosanilin群, Chloroquine群, 及び対照群に比し虫囊周囲の肺炎像は軽微であつたことが注目された。他の三群での鬱血並びに出血の程度は概して著明であり、殊に Pararosanilin群においては対照群のそれと何ら異なる所見がえられなかつた。猶 Bithionol 及び Emetine 群では虫囊に隣接した肺組織は線維性の肉芽組織で置換され肺血管の新生像が見られた。殊に硬化像及び吸収過程を思わせる異物性組織反応が目立つており時に著明な形質細胞浸集が認められた例もあつた。気管支拡張性の所見は Pararosanilin群, Chloroquine群, 対照群に強く、気管支周辺部の好中球、組織球の出現が強く認められている。要するに Bithionol 及び Emetine 群では病巣周辺部の肺炎像が限局性で軽度であつたことが特徴といえる様である。特に Emetine 群に於ける糞便内虫卵及び肺組織内に散布された異形虫卵、甚だしきは大小不同の油滴状に卵殻の散在が認められたことは先人の所見と同様であつたが、他の治療群に於いてはこの様な異型卵を見出すことは出来なかつた。

寄生学的所見で注目すべき点は Bithionol 及び Emetine-Sulfa 剤治療群の虫体では、一般に生殖器系の変性崩壊が目立ち、子宮の形状及び輪廓が不分明で子宮虫卵の認められないもの、虫卵数の少ないものが多かつた。卵巣、睾丸、卵黄巣も融解過程にあり、核濃縮崩壊の認められるものが多かつた。この事は有効薬剤は可成り選択的に本虫の生殖器管を障碍するものと思われ、急速な産卵機構の阻害又は停止が本所見からも裏付けされた。これに反し他の三群では殆んど虫体に異常なく、対照群の虫体との差は認められなかつた。以上の如く、治療効果の有無は肺の病巣部の所見によつても、或る程度判定し得る訳である。

次に糞便内虫卵の消失或いは減少状況即ち、E.P.D. の変化からの効果判定について考察してみたい。即ち肺吸虫感染動物の糞便内虫卵即ち E.P.D. による治療薬剤の効力判定は横川(定)・盧(1939)によれば、犬を用いた場合信頼性に乏しいと云われ、勝呂(1959)は長期間の連続観察を行えば、E.P.D. によつて各種薬剤の効力を比較出来ると云つてゐる。横川ら(1961)は Bithionol を投与した場合、肺吸虫感染動物の E.P.D. は極めて短期間内に低下せしめ得たが、尚完全に虫体の死滅しなかつた場合一定期間後に再び E.P.D. の増加を認めたと云つてい

る。今回の実験に於ては Bithionol 投与群の E.P.D. は短期間に急速な減少を示し、個々の例によつて差はあるが、3~4回の投薬により確実に E.P.D. を低下せしめることが出来た。然し乍らこの実験では E.P.D. の低下後の再増加の有無の確認はしなかつた。と云うのは大平肺吸虫の場合比較的短期間内に自然死を来たすで、長期間に亘る観察は無意味と考えたからである。然し乍ら Emetine 群に於いては10日乃至20日の短期間では E.P.D. は対照群に比し殆んど差はなく、治療の効果は E.P.D. に関する限り認められなかつた。塩酸エメチン治療群における虫体の死滅状況から考えると、虫体に対する効果は Bithionol の場合の如く即効的でないため、短期間の観察では E.P.D. の変化が出てこないものと考えられる。このことは塩酸エメチン療法では長期間の反復連続治療が必要とされていることから推察出来る。ただ塩酸エメチン治療群の一部では治療開始後直ちに E.P.D. の急激な減少がみられたが、その後再び増加し、治療終了後治療前の状態に戻つたものもあつたが、この E.P.D. の急激な変化は必ずしも薬効によるものとは考えられない。大平肺吸虫では感染後30日位経過してから排卵を開始するが、その頃の E.P.D. 値は非常に低く且つ増減が激しく、排卵開始後10日以上経過しないと比較的安定した E.P.D. 値は得られない。従つて E.P.D. の変化により薬剤の治療効果を観察するためには感染後40日以後を選ばなければならず、一方肺臓内自然死が比較的早く始まるために観察期間は感染後40日~65日の短期間に限定される。従つて長期間の E.P.D. 観察は無意味であり、E.P.D. により再発の有無を検討するのは不可能と思われる。

先述の如く Elslager *et al.* (1961)はケリコット肺吸虫感染犬に Pararosanilin 100 mg~50 mg/kg を4~20日間、1日2回連日服用せしめ、E.P.D. の減少及び異型卵の出現を認めたと報告していたが、著者の実験では E.P.D. の減少も、異型卵の出現も認められず、対照群との差は認められなかつた。尚本剤については横川等によりウエステルマン肺吸虫にも認められ、本虫に対して全く無効なことがたしかめられた。

Chung *et al.* (1954)は磷酸クロロキン0.25~0.5 g を1日2回小児及び成人に長期間服用せしめ、E.P.D. が減少したと報告しているが、その後の追試では効果は認められなかつたと云つてゐる。本実験に於ても E.P.D. の変化はもとより、剖検所見、虫体生存率でも対照群のそれと差はなく、大平肺吸虫に対しても効果があると思われなかつた。

尚薬剤の副作用の有無と云う点からみると, Emetine-Sulfa 剤治療群及び磷酸クロロキン治療群では治療開始後, 食嗜不振, 体重減少, 下痢等の症状が現われ, 塩酸エメチン治療群では No.110, No.111 の 2 例が治療中に死亡した. 剖検により肝及び腎に鬱血と一部実質細胞の脂肪変性が認められた. これを感染ラットの治療前及び治療後の体重の変動からみると, 塩酸エメチン治療群のみが特に体重の減少が著しかった. Bithionol 及び Pararosanilin 治療群では体重減少, 下痢等の副作用は殆んど見られず体重も対照群のそれと大差なく, 又組織学的にも肝, 腎等に変化はなかつた.

以上 E.P.D. の変動, 病理学的所見及び虫体の形態学的所見と三者総合的な判定基準にもとづいた本研究では従来肺吸虫に有効であると報告されて来た Bithionol, Emetine, Pararosanilin, Chloroquine の中最も速効的且つ何れの観察成績からも確実に有効であると判断されたものは Bithionol のみであつた. 既に横川(1961)によつて報告された本剤のすぐれた治療効果が大平肺吸虫感染白鼠においても確認されると共に今後各種薬剤のスクリーニングに際して, 本種吸虫の白鼠体内での自然死滅の時期的関係を考慮さえすれば, 甚だ有利且つ適切である点も同時に明らかにされた.

むすび

著者はこれ迄肺吸虫に対して有効であると報告された Bithionol, Emetine-Sulfa 剤併用, Pararosanilin 及び Chloroquine を大平肺吸虫感染白鼠に用いて有効薬剤のスクリーニングを試みた. その薬剤の有効性を判定する基準として E.P.D., 生存虫体率, 虫嚢内の虫体の変性状況或いは虫嚢周囲の病変像等総合的な観察所見から比較検討することの適切であることを明らかにした. 本実験によつて今後薬剤のスクリーニングに大平肺吸虫感染白鼠を用いることが極めて容易且能率的であること及びウエステルマン肺吸虫に対して効果ある薬剤は大平肺吸虫に対して同様な効果を示し, 種の差異は殆んどないことも明らかにし得た. 只大平肺吸虫を用いた場合, 自然死が比較的早期におこるので実験に当つては, 実験開始の時期, 剖検時等を慎重に考慮すべきである点をも明らかにした.

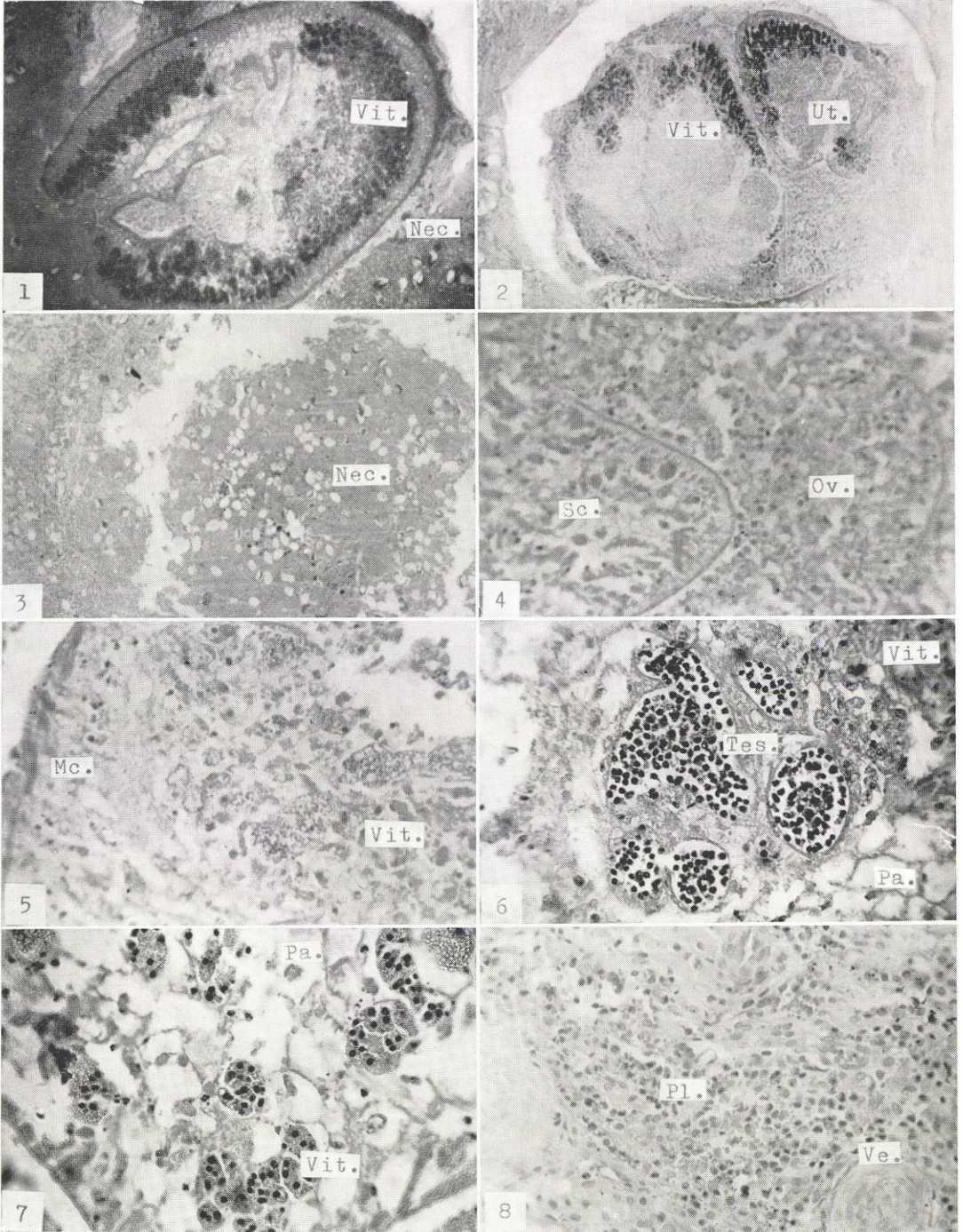
稿を終るに臨み, 終始御指導と御校閲下さつた恩師横川教授に深く感謝の意を表すると共に, 種々の御助言を下さつた吉村助教授並びに教室員諸氏に深く感謝致します. 又薬剤を提供された Park Daevis & Co. の Dr.

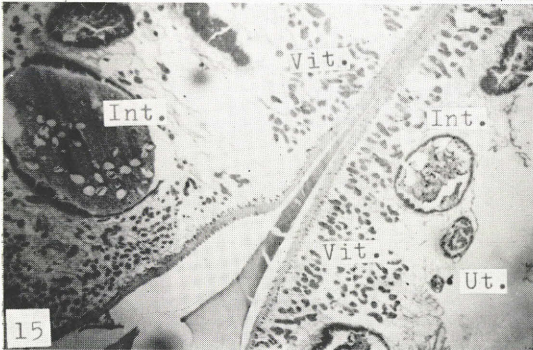
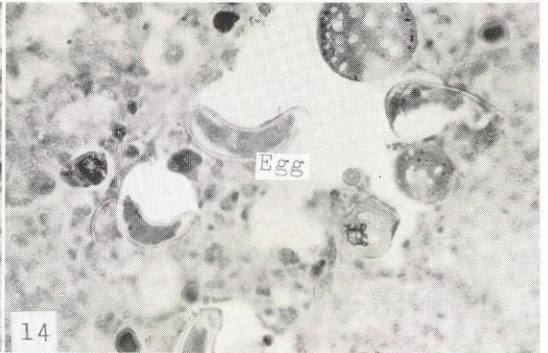
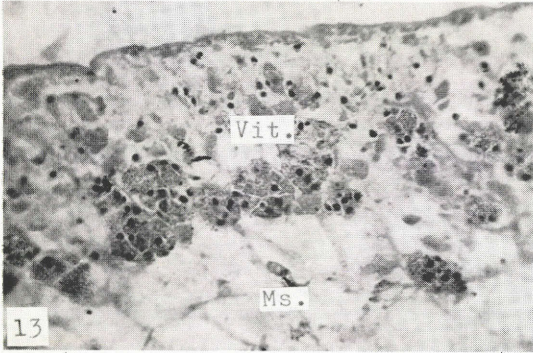
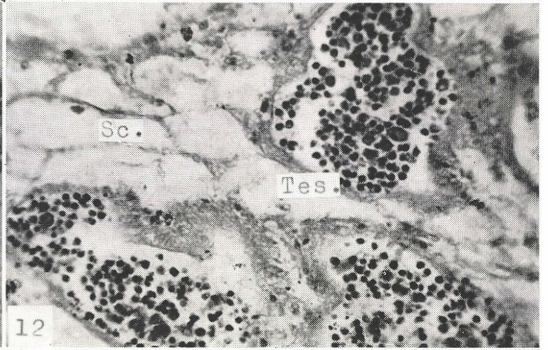
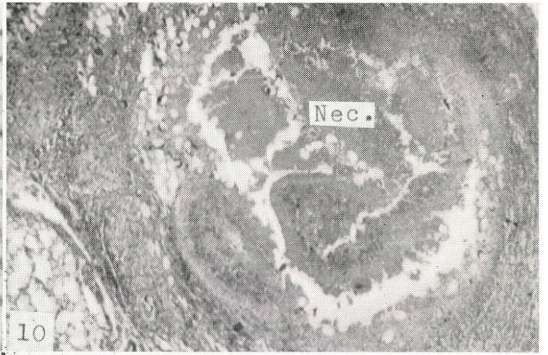
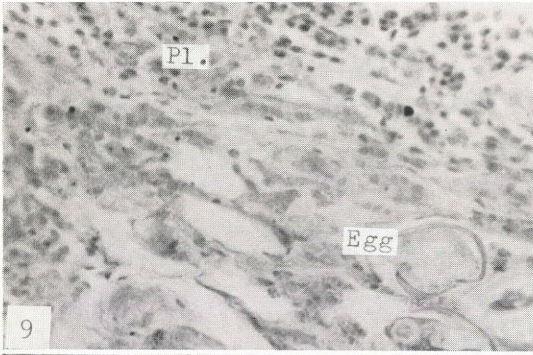
Courtney 及び田辺製薬に感謝致します.

参考並びに引用文献

- 1) 安藤亮 (1916): 肺ヂストマ病に対する塩酸エメチンの実験的研究. 日本内科学会雑誌, 4, 640-660.
- 2) 有馬西秀 (1918): 肺ヂストマ病に対する塩酸エメチンの治験例. 研殖会雑誌, 141, 47.
- 3) H. S. Burnett & E. D. Wagner (1961): Tris (P-Aminophenyl) carbonium salts in the treatment of Schistosomiasis in Nyasaland. Am. J. Tro. Med. Hyg., 10(4), 547-550.
- 4) Chung Huei-Lan & Hon Tsung-Ch'ang (1955): Chemotherapy of paragonimiasis: Further observations on efficacy of chloroquine. Chinese Med. Jour., 72(6), 407-427.
- 5) E. F. Elslager, F. W. Short, D. F. Worth, J. E. Meisenhelder, H. H. Najarian & P. E. Thompson (1961): Effects of tris (p-Aminophenyl) carbonium salts and related compounds on experimental schistosomiasis and paragonimiasis. Nature, 190: 628-629.
- 6) 池田正賢 (1915): 肺二口虫病に対する塩酸エメチンの治験報告. 中外医事新報, (850), 1948-1958.
- 7) 今村豊八 (1923): 肺ヂストマ病に対する治療的研究. 病理と治療, 2(1), 60-63.
- 8) 甲斐四郎 (1917): 肺ヂストマ患者にエメチン注射の一例(抄録). 朝鮮医学雑誌, (19), 70.
- 9) 金森義雄 (1923): 肺ヂストマに対する塩酸エメチンの用量に就て. 治療及び処方, 4(5), 760-761.
- 10) 菊地二郎・今村豊八 (1917): 肺ヂストマ病に対する塩酸エメチンの治療実験報告. 朝鮮医学会雑誌, (19), 70-72; 中外医事新報, (908), 74-86.
- 11) 北本治・岡田昌昌・上塚昭・横川宗雄・木畑美和江 (1958): 肺吸虫症に対する我々の磷酸クロロキン使用成績, 殊に選択的気管支内注入を含めた検討. 呼吸器診療, 13(1), 92-99.
- 12) Komiya, Y., M. Yokogawa, K. Shichijo, H. Nishimiya, K. Suguro & K. Yamaoka (1952): Studies on paragonimiasis in Shizuoka Prefecture (2), Studies on the treatment of paragonimiasis. Jap. Jour. Med. Sci. Biol., 5(6), 433-446.
- 13) 近藤喜一 (1923): 肺ヂストマ病のアンチモン療法. 実験医報, 9(104), 870-872.
- 14) 宮川三男・田中侑・中瀬勝 (1956): 肺吸虫症の治療学的研究, IV. エメチンと二・三薬物併用反復療法. 医学と生物学, 41(2), 50-54.
- 15) 宮崎一郎 (1939): 新しき肺ヂストマ *Paragonimus ohirai* n. sp. 大平肺吸虫(新称). 福岡医学雑誌, 32(7), 1247-1252.

- 16) 宮崎一郎(1946)：肺吸虫に関する研究，(12) 大平肺吸虫とウェステルマン肺吸虫との白鼠体内における發育比較。医学と生物学，9(4)，221-222.
- 17) 百瀬達夫(1953)：肺ヂストマ症の治療に関する研究(第1報)。四国医学雑誌，4(6)，247-253.
- 18) Najarian, H. H., J. E. Meisenhelder & P. E. Thompson(1961)：The effect of two tris (P-Aminophenyl) carbonium salts on experimental paragonimiasis in dogs. Jour. Parasit., 48(2)，237-240.
- 19) 大倉俊彦(1963)：大平肺吸虫の終宿主体内における發育に関する研究，第2篇。ラット体内における虫体の發育について。寄生虫学雑誌，12(2)，99-118.
- 20) 盧万徳(1942)：肺ヂストマ症のプロントジル及塩酸エメチン併用療法に依る肺病竈の病理組織学的變化並に虫体の變化についての知見補遺。台湾医学会雑誌，41(12)，1436.
- 21) 盧万徳・横川定(1941)：肺ヂストマ症の実験的治療。プロントジル及塩酸エメチン併用療法を施せる本虫寄生犬の病理解剖学的觀察，特に肺病竈部の病理組織学的變化並に虫体の變化に就て。台湾医学会雑誌，40(2)，268-307.
- 22) 佐伯佐(1919)：肺二口虫病の対する塩酸エメチンに効果について。福岡医科大学雑誌，12(2)，153-162.
- 23) 勝呂毅(1959 a)：肺吸虫症の治療に関する研究(1) 肺吸虫感染犬糞便内虫卵の排出状況(E.P.D.)について。寄生虫学雑誌，8(4)，66-70.
- 24) 勝呂毅(1959 b)：肺吸虫症の治療に関する研究(II) 肺吸虫感染犬における虫卵の糞便内排出状況からみた各種治療法の研究。寄生虫学雑誌，8(5)，77-91.
- 25) 田中守也・福岡壽志行(1941)：Sulfonamid 劑並に塩酸 Emetine 併用療法に伴いし肺ヂストマ症の経験例。治療医学雑誌，11(9)，714-717.
- 26) 田中侑(1958)：肺吸虫症の治療に関する実験的研究。第1篇 実験的肺吸虫症におけるエメチン療法の検討，第2篇 エメチン臓器内分布に関する研究。四国医学会雑誌，12(5)，139-153；12(5)，154-167.
- 27) 横川宗雄(1956)：北米産肺吸虫 *Paragonimus kellicotti* に関する研究，特に糞便内虫卵排出状況について。寄生虫学雑誌，4，1，57-63.
- 28) 横川宗雄(1958)：肺吸虫症。内科の領域，6(4)，274-276.
- 29) 横川宗雄(1959)：肺吸虫症の診断と治療。医学の動向，No.23，101-125.
- 30) 横川宗雄(1961)：肺吸虫及び肺吸虫症。日本に於ける寄生虫学の研究 I 目黒寄生虫館，東京.
- 31) 横川宗雄(1962)：肺吸虫症の診断と治療。肺疾患研究の進歩，32，110-125.
- 32) 横川宗雄・大島智夫・木畑美知江(1955)：肺吸虫 *Paragonimus westermani* の体外飼育，脱囊幼虫(Excysted metacercaria) の *in vitro* における生存期間について。寄生虫学雑誌，4(4)，388-393.
- 33) 横川宗雄・大島智夫・吉村裕之・木畑美知江(1956)：肺吸虫脱囊幼虫に対する各種薬剤の効力テストについて。寄生虫学雑誌，5(2)，55.
- 34) 横川宗雄・吉村裕之・大倉俊彦・佐野基人・辻守康・大村寛俊(1959)：Host-parasite relationship に関する研究(1) 各種動物における大平肺吸虫及びウェステルマン肺吸虫感染実験。寄生虫学雑誌，8(3)，67.
- 35) 横川宗雄・吉村裕之・佐野基人・大倉俊彦・辻守康・滝沢明祐・原田豊・木畑美知江(1961)：肺吸虫症の化学療法に関する研究(1) Bithionol による動物肺吸虫症における治療成績。千葉医学会雑誌，37(1)，15-28.
- 36) 横川宗雄・吉村裕之・佐野基人・大倉俊彦・辻守康・岩崎基・弘瀬宏(1961)：肺吸虫症の化学療法に関する研究(II) Bithionol による臨床治療成績。寄生虫学雑誌，10(2)，317-327.
- 37) Yokogawa, M., T. Okura, M. Tsuji, M. Iwasaki & M. Shigeyasu(1962)：Chemotherapy of paragonimiasis with Bithionol (III) The follow-up studies for one year after treatment with Bithionol. 寄生虫学雑誌，11(2)，103-116.
- 38) 横川定(1941)：肺ヂストマ病の治療法に関する回顧。日新治療(増刊号).
- 39) 横川定・盧万徳(1939)：肺ヂストマ病の治療に関する研究(1) 肺ヂストマ寄生犬の実験的治療法並に其効果。台湾医学会雑誌，38(4)，552-565.
- 40) 横川定・盧万徳・脇坂賢治・荘金座(1940)：肺ヂストマの治療に関する研究(2) プロントジル及び塩酸エメチン併用に依る肺ヂストマ症の治療成績並に治療経過に於ける虫卵の変型に就いて。台湾医学会雑誌，39(2)，164-181.
- 41) 横山彰太郎(1923)：肺二口虫病及之に試用せる塩酸エメチンの効果に就て。軍医団雑誌，(127)，921-925.





写真説明

1. Bithionol 治療ラット No.15 の虫嚢部
虫体の子宮腔に虫卵なく、内皮の消失及び崩壊が目立ち、卵黄巣の著明な変性像が認められる。
2. Bithionol 治療ラット No. 6 の虫嚢部
虫嚢内に変性崩壊過程にある2虫を認む。
3. Bithionol 治療ラット No.14 の虫嚢部
虫嚢内虫体の壊死を示す。虫卵並に壊死物質が充満している。
4. Bithionol 治療ラット No.15 の虫嚢内虫体の卵巣の切片標本
卵巣組織の変性像ことに核質の消失融解、体肉組織の高度の変性コロイド状大小不同の粒状の変性融解像。
5. Bithionol 治療ラット No.15 の虫嚢内虫体の卵巣の切片標本
卵黄巣の高度の空胞変性、核並に原形質の崩壊を示す。
6. Bithionol 治療ラット No.15 の虫嚢内虫体の睪丸の切片標本
核質の過染色性及ビクノーゼ、一部崩壊像を示す。周囲体肉組織液状融解変性像を示す。
7. Bithionol 治療ラット No.15 の虫嚢内虫体のピテリングランドの変性像
核濃縮、胞体の顆粒状若しくは空胞様変化著明。
8. Bithionol 治療ラット No. 9 の虫嚢周囲
虫嚢周辺部の肺炎像ことに閉塞性血管炎と著明な形質細胞性反応及び組織球並に線維芽細胞の増殖を示す。
9. Bithionol 治療ラット No. 9 の虫嚢周囲
虫嚢周囲の線維性肉芽組織の形成、形質細胞組織球及び線維芽細胞を主とした肉芽腫形成部位を示す。
10. Emetine-Sulfa 剤治療ラット No.102 の虫嚢部
虫嚢内容全く壊死物質と虫卵によって充満され虫嚢周囲の肺炎像は軽微である。
11. Emetine-Sulfa 剤治療ラット No.113 の虫嚢内虫体の子宮、睪丸及び卵黄巣の切片標本
子宮内容は空虚で内皮の一部は断裂消失している。睪丸及び卵黄巣は高度の変性像を示す。
12. Emetine-Sulfa 剤治療ラット No.113 の虫嚢内虫体の睪丸の切片標本
睪丸核の濃縮、核崩壊が見られる。
13. Emetine-Sulfa 剤治療ラット No.113 の虫嚢内虫体の卵黄巣の切片標本
卵黄巣核の濃縮、崩壊が見られる。
14. Emetine-Sulfa 剤治療ラット No.104 の虫嚢周囲肺組織の切片標本
虫嚢周囲の肺組織内に散布された異形虫卵の出現、大小の油滴状及び異状卵殻の出現を示す。
15. Pararosanilin 治療ラット No.204 の虫嚢内虫体
虫嚢内2虫の断横面、卵黄巣よく存在し、種臓器の組織が殆んど認められる。
16. Pararosanilin 治療ラット No.206 の虫嚢周囲部
虫嚢周辺部の出血性肺炎像を示す。肺胞内に浸出液、赤血球、中好球及び虫卵が充満する。

Egg: 虫卵 Haem: 肺胸腔内出血 Int: 腸管 Ms: 筋肉 Nec: 壊死物質 Ov: 卵巣
Sc: 体肉細胞 Pl: 形質細胞 Tes: 睪丸 Ut: 子宮 Vit: 卵黄巣 Ve: 血管 Mc: 筋細胞

CHEMOTHERAPY OF PARAGONIMIASIS
EXPERIMENTAL STUDIES ON THE EVALUATION OF THE
EFFICACY OF THE DRUGS FOR THE INFECTED RATS
WITH *PARAGONIMUS OHIRAI* MIYAZAKI, 1939

YUTAKA HARADA

(Department of Parasitology, School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan)

The infected rats with 4 to 10 metacercariae of *Paragonimus ohirai* were used for the screening of the drugs against the lung fluke infection.

Bithionol (Bitin), Emetine hydrochloride combined with Sulfonamid, Pararosanilin and Chloroquine (Resochin) were given to the four groups consisting of 7 to 16 rats with paragonimiasis ohirai. These therapeutic agents were all administered orally except for the injection of Emetine.

The evaluation of the efficacy of the drugs were based upon the examinations of E. P. D. throughout the course of the treatment, survival rate of the worms (number of the worms survived/total number of metacercariae given), pathological findings of the lungs and parasitological figures of the worms recovered from the treated and twenty of the untreated rats (controls). All rats were sacrificed during the period from 41 to 65 days after infection.

Results obtained are summarized as follows ;

(1) The significant decrease of E. P. D. were clearly seen in the treated rats with Bitin after the administration of 3 to 6 doses and no egg was detected in their faeces after the treatment. In the Emetine group, E. P. D. showed the tendency of the transient decrease at the end stage of the medication, however, they increased again after the treatment. No proofs of the decrease of E. P. D. were quite found in both Pararosanilin and Resochin groups.

(2) The survival rates of the worms which were obtained at the autopsy were 8.1, 20.0, 27.8, 29.2 and 36.4 % in Bitin, Emetine with Sulfonamid, Pararosanilin, Resochin and control groups respectively.

(3) Regarding the pathological findings of the lungs of the rats, it was characteristic that most of the worm-cysts of Bitin group and some of them of Emetine group had the necrotic masses in them and the inflammatory responses of the lungs of the rats treated with Bitin were significantly mild and localized histopathologically.

(4) The structure of uterus, ovary, testis and vitellaria of the worms recovered from Bitin group were tremendously destructed or degenerated.

(5) Although the vermifugal effects of Emetine with Sulfonamid against *P. ohirai* were recognized to a certain extent, it was noted that the severe side-effects especially the significant loss of the body weight and fatty degeneration of the liver were microscopically observed, differing from Bitin treatment.

(6) It was clearly given that the infected rats with *P. ohirai* could be easily and efficiently used for the screening of the therapeutic agents against *Paragonimus* infections. The present study, however, indicated that the treatment for the infected rats with *P. ohirai* should be conducted during a certain period from about 30 to 60 days after infection in order to correctly evaluate the therapeutic effects of the drugs, because the natural death of the worms of *P. ohirai* in the rats would be possibly occurred from about 60 days after infection.