

## フィラリア実験動物としての cotton rat に関する研究

## (3) 糸状虫症化学療法の実験的研究特に Dienthyl carbamazine の影響について

田 中 英 文

東京大学伝染病研究所寄生虫研究部(指導 佐々 学教授)

(1964年9月7日受領)

## ま え が き

従来からフィラリア症に関する研究には多く犬が用いられてきたが、実験室内で多数を扱いにくいため、より小型の cotton rat (以下 CR) の方が好適である (Hewitt, R. I. *et al.*, 1947). 第1報、第2報として報告した如く CR の大量飼育及び多数の CR 糸状虫 *Litomosides carinii* 感染 CR を維持する事が出来たので、これをもちいて Diethylcarbamazine (1-diethylcarbamyl-4-methylpiperazine dihydrogenecitrate) (以下 DEC), Bithionol (2,2'-thio-bis-(4, 6-dichlorophenol)), Dithiazanine (3,3'-diethylthiadicyanane iodide) の3種の薬剤について投与後短期間内で流血中 microfilaria (以下 Mf) に及ぼす影響を観察したのでここに報告する。又 DEC 投与後の Mf の体内分布の変化についても観察を行なったが、これは三井らと共に第4報で報告する。

## 実験材料及び方法

実験に使用した CR 糸状虫 *L. carinii* Travassos, 1919 は米国 Texas 大学の J. A. Scott 教授より *L. carinii* に感染したイエダニ *Ornithonyssus bacoti* (Hirst, 1913) の送付を受けたものを、CR に累代感染させて来たものである。

*L. carinii* は CR の胸腔に主として寄生し(著者の剖検観察では50例中39例)、体長は雄は20mm 前後で尾端が螺旋状を呈している。雌は雄より3倍以上の70mm 前後で、体巾は雄0.07mm 前後、雌0.1mm 前後であ

る。又 Mf は CR の流血中に出現する。

投薬量は DEC は10mg~500mg 迄を1回投与、Bithionol は100mg と500mg を連続2日間、Dithiazanine は10mg, 30mg, 60mg を連続10日間与えた。投薬は午前10時頃に、全て腹腔内に行ない、DEC はそれぞれ1群2頭、Bithionol, Dithiazanine は1群3頭づつ使用した。薬量は全て体重1kg 当りの mg 数で、又、Mf 数は全て尾端静脈血2.5cm 中の数である。

## 実験成績

## DEC の薬量別1回投薬法

10mg, 30mg, 100mg, 300mg, 500mg の5段階について各2頭のCRを使用し、投薬前及び投薬後5分、10分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、24時間~6日(144時間)後迄の Mf の変動について調べた。第1表にその結果を示し、又投薬前の Mf 数を全て100%としたのを第1図に示す、

実験1: DEC 10mg 投薬の2頭は10分後で Mf 数は43.5%、45%に減少したが、回復が著しく1頭については6時間後で投薬前 Mf 数の79.3%迄も、又他の頭1も48時間後に83.8%迄回復した。

実験2: DEC 30mg 投薬の2頭は30分後急激に24.9%、19.1%に減少したが、4日後に1頭は74.1%、他は75.1%にまで上昇した。

実験3: DEC 100mg の2頭は6時間後それぞれ6.5%、15.1%に減少を示し、回復の程度は前2群より少なく、観察期間中それぞれ19.8%、45.9%にとどまった。

現在: 田辺製薬株式会社東京研究所

This investigation was supported in part by a WHO Research Grant on "Experimental Filariasis Studies" and also by a Public Health Service Research Grant CC 00017-04 from Nihon Kiseichu Yobokai, Report No. 42.

第1表 Cotton rat の流血中 Mf 数に及ぼす DEC の薬量別投与方法の影響

投与量	個体番号	性	体重 (g)	M f 数													
				投薬前	投5分後	10分	30分	1時間	2時間	4時間	6時間	24時間	2日	3日	4日	5日	6日
10	86	♀	96	639	665	277	301	374	297	291	507	348	243	237	330	254	238
	84	♂	120	494	435	222	280	238	280	187	243	309	414	232	418	312	
30	330	♀	95	766	233	345	191	293	257	327	328	334		284	567		498
	331	♀	130	2387	484	553	455	672	416	1700	1349	844		1577	1794		1129
100	240	♀	115	308	145	103	82	56	43	22	20	48	44		43	33	61
	142	♂	92	974			238	367	435	335	147	242	354	372	448		
300	108	♀	120	939	293	165	355	132	119	111	110	114	118	87	事故	死	
	70	♂	145	744	192	99	95	64	25	86	36	116	117	108	102	182	140
500	183	♂	78	5547	5000	701	392	583	351	305	421	531	103	56	37	41	47
	182	♀	62	3616	587	195	62	254	510	921	593	464	279	327	268	147	245

投薬量：体重 1 kg 当り mg

Mf 数：尾端静脈血 2.5cm 中

第2表 Cotton rat の流血中 Mf 数に及ぼす Bithionol, Dithiazanine の薬量別投与方法の影響

	投与量 (mg)	個体番号	性	体重 (g)	M f 数						
					投薬前	投薬後 1日	2日	3日	4日	5日	6日
Bithionol	100	60	♀	113	1876	1682	1943	1669	1941	2420	1784
		21	♀	128	1518	1743	1393	1433	1984	1602	1668
		49	♂	117	521	601	617	1105	1011	1363	1543
	500	38	♂	118	1662	2128	1875	1473	1612	2377	1838
		150	♀	101	1355	1855	2103	1635	1328	1985	1569
		122	♀	169	1253	1662	1740	1985	2103	2287	2569
Dithiazanine	10	51	♀	100	691	396	346	681	629	370	333
		36	♀	110	547	779	462	717	994	856	750
		37	♂	140	536	410	393	780	1440	1113	1293
	30	0	♀	120	1105	891	740	1048	652	720	983
		1	♂	170	585	373	334	982	874	613	743
		11	♂	150	258	366	583	475	880	735	721
	60	39	♀	140	115	102	183	178	78	153	140
		50	♂	140	631	510	316	601	609	358	331
		33	♀	78	224	1021	1941	1660	242	1662	1193

投薬量：体重 1 kg 当り mg, Mf 数：尾端静脈血 2.5cm 中

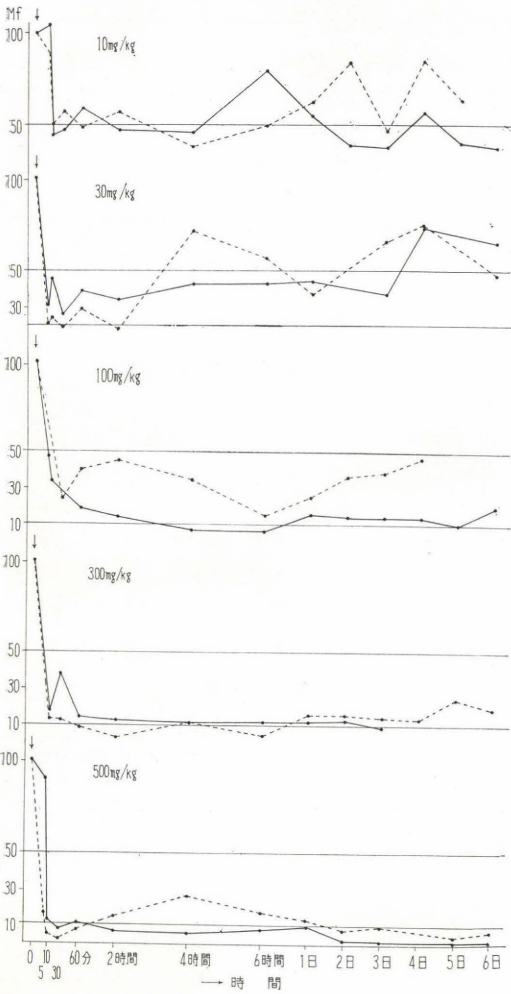
実験4：DEC 300mg 投薬の2頭は、1頭は2時間後に3.6%に迄減少し、他の1頭も72時間後に9.3%に迄減少した。回復も1頭で24.4%迄達した時があつたが、他の1頭は漸次減少の傾向を示した。

実験5：DEC 500mg については30分後に1頭は7.1%また他の1頭も1.7%迄に著しい低下を来し、殆んど回復の傾向を示さなかつた。

Bithionol については、100mg, 500mg 共 Mf の減少は認められず、又 Dithiazanine についても 10mg, 30mg, 60mg 共 Mf 数の減少は認められず、CR の Mf に上記2薬剤は今回の投薬量では無効果と思われた。その結果を第2表に示す。

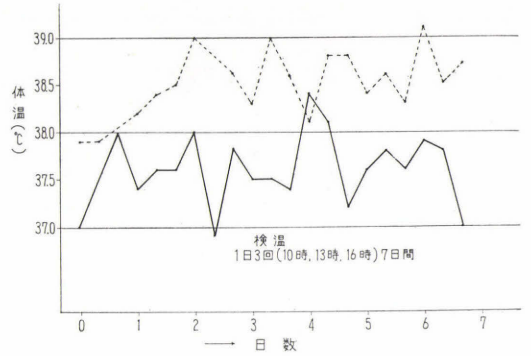
DEC 投薬による CR の体温の変化について

*Wuchereria bancrofti* Cobbold, 1877 や *Wuchereria malayi* Brug, 1927 に感染した「ヒト」は流血中に Mf がある程度多い場合には、DEC 投与後に発熱を見る事が多い (Sasa *et al.*, 1963). CR で同様の現象がもしあれば、この原因追求の有力な実験動物として使用出来るので以下でそれをたしかめてみた。CR 2頭を使用し1日3回10時、13時、16時に肛門より直腸ヘラット用L型体温計を約3cm~3.5cm 入れ、約5分後の体温を記録し、検血も平行して行なつた。第2図に示す様に CR の体温は非感染獣、感染獣共一定でなく変動が著しい事があるので、検温の際の保定には充分注意した。7日間



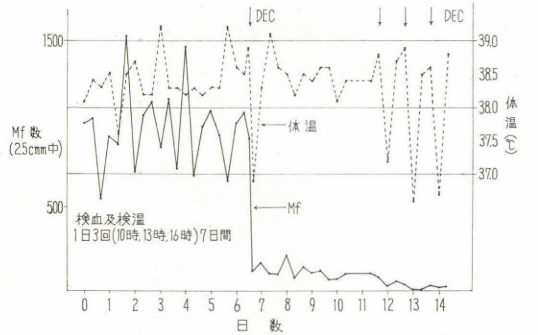
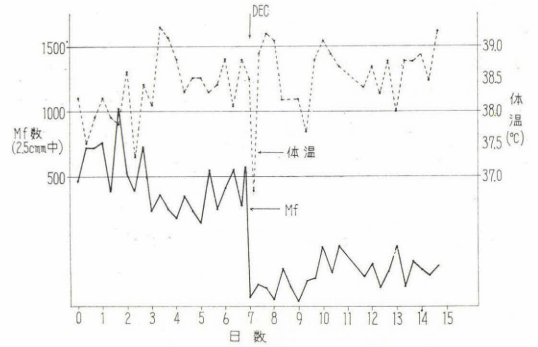
第1図 DEC投与による血中Mfの変動

合計21回検温，検血，をした後DEC 100mg 腹腔内注射し，注射30分後に上記方法にて検温及び検血を行ない以後毎日3回7日間検温，検血を行なった。1頭については，第1回DEC投薬5日後より1日1回連続3日間DEC 100mgを投薬した。その結果CRの連続7日間検温による平常体温は，2頭共38.5°C前後でMf数は800隻前後と1,000隻前後であった。DEC投薬直後の体温は1頭については38.5°Cが36.8°Cと1.7°Cさがり，他の1頭も38.9°Cが36.9°Cと3.0°Cさがった。又Mf数は2頭それぞれ900隻が120隻に，850隻が60隻に著しく減少したが以後Mf数は少しずつ増加の傾向



第2図 非感染 Cotton rat の平常体温 (2例)

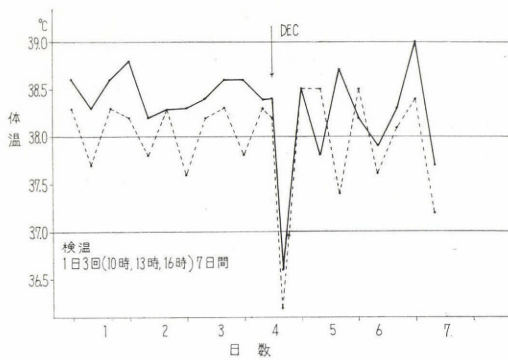
を示した。5日後に3日間連続投したCRのMfはさらに減少し，体温は注射の都度下がった。



第3図 感染 Cotton rat に DEC を投与した時の Mf 数と体温の変化 (1日3回，7日間連続検血，検温)

対照として非感染 CR に上記と同方法にて検温し，DEC を投薬したが感染 CR と同じ様に体温がさがり体温の下降には Mf は無関係と思われた。





第4図 非感染 Cotton rat の平常体温及び  
DEC 100mg/kg 投与後の体温 (2例)

### 考 察

Hewitt *et al.*, (1947) は DEC 連続投与 (総投与量 90mg/kg) で根絶したと報じている。Hawking (1950) は CR の静脈に DEC 60mg/kg を投与した後1分間で流血中の Mf 数は投与前の Mf を 100% として 80% 消滅し, 2分後で 95%, 4分後で 98% 消滅したと報告している。われわれの実験では DEC 30mg/kg 腹腔内注射で5分後に, 投薬前 Mf 数を 100% として 79.6% の減少を記録し 30分後には 81% の減少を見たが1回投与では根絶は出来なかった。佐藤 (1959) も連続集中, 長期連続, 長期間隔, の各投薬法において致死量に近い量をあたえても根絶しない事が多いと報告している。

人間におけるバンクロフト糸状虫に対しては佐々ら (1962) は色々な投与方法で総量 72mg/kg 程度の充分な量を使った場合は陰性となったが, 薬量が少ないと Mf 数の十分な減少ないし消失は期待出来ないと報告している。

今回の観察では cotton rat の場合 300mg/kg 以上ないと再び Mf 数の上昇を来すことが分つた。DEC を *L. carinii* 感染 CR に投薬すれば「ヒト」のそれとは逆に Mf の誘発はみられず, 直ちに血中密度が減少し, 又発熱は「ヒト」のバンクロフト, マレー糸状虫の場合では見られるが CR では見られず, かえつて一時的な体温の低下を来した。しかしこれは対照の健康獣でも全く同様におこり, フィラリアの感染とは無関係な非特異的現象であると思われる。

### 要 約

1) *L. carinii* に感染した CR に Diethylcarbamazine, Bithionol, Dithiazanine の3薬剤を使用し各々の薬剤に

ついて, 投薬後短時間の流血中 Mf 数の変化について観察した。

2) DEC 10mg~500mg 迄3段階投与を腹腔内注射でおこなつた結果では, いづれも投薬5分後に流血中 Mf 数の急激な減少が見られ, その減少の程度は少量ほど少なく, 大量程減少が大きかつ長くつづいたがいづれも根絶にはいたらなかった。

3) バンクロフト種, マレー種糸状虫に感染した「ヒト」は DEC を投与すると約10時間後から発熱を見るが感染 CR では, Mf 数は急激に減少し, これと同時に体温の一時下降がおこるが, その後の異常発熱は認めなかった。この体温の一時下降は非感染 CR でも全く同様に見られた。

4) Bithionol, Dithiazanine の2薬剤については今回の投薬量では Mf 数の減少は認められなかった。

稿を終るに当り種々御指導御援助たまわつた当研究部長佐々学教授, 林滋生助教授, 福井正信博士, 実験に協力を得た三井源藏博士, 神田鍊蔵博士, 田坂定晴, 掛川征支, 山田喜生, 松永秀子ほか寄生虫研究部の諸氏及び薬の提供を受けた田辺製薬株式会社に深謝する。

### 文 献

- 1) Culbertson, J. T. & H. M. Rose (1944): Chemotherapy of filariasis (*L. carinii*) in the cotton rat by administration of meostam and of neostibosan, *J. pharmacol. Exper. Therap.*, 81; 189-196.
- 2) Hawking, F. (1950): Some recent work on filariasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 44(2), 153-186.
- 3) Hewitt, R. I. *et al.* (1947): Experimental chemotherapy of filariasis III. Effect of 1-diethylcarbamyl 1-4-Methylpiperazine hydrochloride against naturally acquired filariasis infections in cotton rats and Pogs. *Jour. Lab. & Clin. Med.*, 32, 1314-1329.
- 4) Otto, G. F. & T. H. Maren (1949): Studies on the chemotherapy of filariasis. *Am. J. Hyg.*, 50, 92-141.
- 5) Otto, G. F. & T. H. Maren (1950): Studies on the chemotherapy of filariasis. *Am. J. Hyg.*, 51, 353-395.
- 6) 佐々学・白坂竜曠・池田司敏明・下野修・波多野精美・島川武夫・小川始・山岡邦夫・本田政雄・橋本忠男・小糸賢太郎・原田貢・矢田部勤瀬尾武次(1959): 愛媛県下における糸状虫症の地域的駆除に関する研究, *寄生虫学雑誌*, 8(6), 880-885.
- 7) 佐々学・佐藤孝慈・長田泰博・池田司敏明・福島英雄・米沢藤士・田中寛・堀柴太郎・小峰績・泉

- 熊一・岩井清明(1959)：奄美大島の部落における糸状虫症の集団駆虫法の比較研究，寄生虫学雑誌，8(6)，872-879.
- 8) Sasa, M., T. Oshima, K. Sato, G. Mitsui, (1963) : Studies on epidemiology and control of filariasis: Observations on the carriers of *Wuchereria bancrofti* in the Amami Islands with special reference to the effects and side-reactions of Diethylcarbamazine. Jap. J. exp. Med., 33(4), 213~243.
- 9) Sewell, P. & F. Hawking (1950) : Chemotherapy of experimental filariasis. Brit. J. Pharmacol., 5, 239.
- 10) 田中英文 (1964 a) フィラリア実験動物としての cotton rat に関する研究 1 : 飼育繁殖成績について. 実験動物, (投稿中).
- 11) 田中英文 (1964 b) : フィラリア実験動物としての cotton rat に関する研究, (2) *Litomosoides carinii* の感染経過について. 寄生虫誌, 13(6), 507-513.

OBSERVATIONS ON THE COTTON RAT AS A LABORATORY ANIMAL FOR EXPERIMENTAL FILARIASIS STUDIES

III. EXPERIMENTAL CHEMOTHERAPEUTIC STUDIES WITH SPECIAL REFERENCE TO THE MODE OF ACTIONS OF DIETHYLCARBAMAZINE ON THE MICROFILARIAL DENSITY

HIDEBUMI TANAKA

(Department of Parasitology, the Institute for Infectious Diseases, the University of Tokyo.  
Present Address: Tanabe Seiyaku Co., Ltd. Tokyo Research Laboratories)

1. Observations were made on the chronological changes in the microfilarial densities in cotton rats infected by *Litomosoides carinii* after administrations of diethylcarbamazine, bithionol and dithiazanine at different doses. No significant changes in the densities were seen for the latter two drugs.

2. Diethylcarbamazine administered intraperitoneally at doses in five grades from 10 to 500 mg per Kg of body weight was effective in all cases to reduce the microfilarial density immediately after the injection, which reached to the lowest level after about 30 minutes, but again increased to above certain levels with the elapse of time. The degree as well as the period of such reduction was the larger as the doses were increased.

3. In the human cases infected with *Wuchereria bancrofti* or *Wuchereria malayi*, it has generally been recognized that diethylcarbamazine causes the peculiar activity of provoke the daytime microfilarial density to almost the level of midnight within a few minutes after the oral administration, which is however followed by an acute drop in the density and is often associated with the fever attacks starting from several to about 10 hours after the dose due to destruction of microfilariae. The present observations with cotton rat filaria somewhat differed from the above experiences in that the drop in microfilarial density occurred immediately after the administration without showing the preceding provocative phases, and that no significant rises in body temperature of the hosts could be demonstrated. An acute but short-term drop of the body temperature was usually seen immediately following the intraperitoneal injection of the drug, but this reaction was estimated to be not specific to the filarial carriers since similar effect was seen also in non-infected animals.