

ピルビニウム・パモエート懸濁液による 人糞線虫症の治療の研究

田 中 寛

鹿児島大学医学部医動物学教室 (主任 阿部康男教授)

城 間 祥 行

東京医科歯科大学医学部医動物学教室 (主任 加納六郎教授)

三 井 源 蔵

東京大学伝染病研究所奄美出張所 (主任 佐々学教授)

(1964年10月7日受領)

は し が き

糞線虫の駆虫に関する研究は De Langen (1928) 以来幾多の試みがなされ、多くの薬剤に就いて検討されているが、現在駆虫効果に信頼のもてるものとしてはゲンチアナビオレット、ジチアザニンの2種があるに過ぎない。しかしながらこの2種とも胃粘膜に障害を与え、この副作用をとる為、被膜された製剤で提供されているが効果の点で十分と言えない状況であった。田中・城間・熊田ら(1960)はゲンチアナビオレットに就いて・田中・城間・天野(1960)はジチアザニンに就いて被膜が効力を低下させている事を明らかにし、効果的に投与出来る錠剤被膜の条件や投与法の検討を行なつたが症例の治療にあたり各個人差が多く困難をきわめていた。近年ピルビニウム剤が蟻虫駆虫に応用され、断片的な糞線虫駆虫の報告がみられ、しかも懸濁液が利用出来るところから上述のような被膜の問題にとらわれずに効果判定ができるという長所に目をつけ本格的な検討を試みた。すでに2例について予報として報告したが(田中, 1964)、本研究ではさらに寄生濃度の高い12例に就いて投与した結果秀れた駆虫成績を得、患者間に個体差がみられずしかも容易に効果的な駆虫が出来たので報告する。

方 法

対象は奄美大島本島各地、沖縄本島与那原町附近の保

筆者の中、田中は本研究を名瀬通信診療所勤務、東大伝研奄美出張所併任の際に行つたものであり、一部は鹿大医学部附属熱帯医学研究施設を使用した。

虫者のうちから寄生濃度の高い12名を選定した。

薬剤はピルビニウム・パモエート懸濁液を用い、1日量は体重1kg 当り塩基として5mg を就寝前に1回投与し5日間連用した。錠剤との比較には同剤の等量を用いた。

糞便検査は普通よりやや淡く塗つた塗抹標本3枚を検鏡し、幼虫数の平均値をとつてその日の排泄濃度とした。

精密検査を必要とした症例には試験管濾紙培養法と温水誘致法を併用した(田中, 1958)。

駆 虫 効 果

実際に駆虫を行なつたものの中、前検便で寄生虫数の多かつた10例の15日間の成績は第1表に示す通りである。前検査の糞便塗抹1枚の虫数は最高800で、200以上の者が5名含まれているが15日以内の成績では第4例と第9例の2名を除いては全く0となつている。なお投薬中の幼虫数の移動経過をみると虫数は投薬開始第2日目より著るしく減少し、早ければ3日目、おそくとも5~6日後には0となる。便中のR型幼虫の状況を第5例で見ると、1日後の便では標本中の1/8の虫体は運動せず、2日目では殆んど死亡虫体、3日目では全て死亡していた。効果判定をさらに正確にする為、この例で塗抹法以外に試験管内培養法と温水誘致法を併用して検出したが塗抹法で4日後より陰性の所培養法では1日後から陰性温水誘致法では3日後より陰性であつた。これらの経過よりピルビニウム剤には殺幼虫作用があるものと思われ

第1表 ビルビニウム・パモエート懸濁液投与成績 (10例15日迄の経過)

氏名	(1) R.A. ♂	(2) F.I. ♀	(3) M.S. ♂	(4) K. S. ♀	(5) S. M. ♀	(6) S.M. ♂	(7) K.M. ♀	(8) E. I. ♂	(9) S. S. ♂	(10) A.M. ♀				
検体	便	痰F	便	便	痰F	痰R	便	便	便	便				
検出法	塗	塗	塗	塗	塗	培温	塗	塗	塗	塗				
前検査	1	823.5 0	499.3	382.0	305.5	14.4 2.0	222.3	###	###	65.7	45.7	38.0	38.0	15.3
	2	723.0 13.5	488.1	208.3			112.3	###	###		42.3	42.0		13.3
投薬期間	1	* 1.8	*186.0	* 24.3	*263.5	3.5 0.2	* 43.7	0 +	*38.3	* 16.7	* 8.3	* 18.7	*4.3	
	2	*261.5 1.0	* 30.3	* 29.3	*124.5	16.4 0	* 7.3	0 +	*33.7	* 4.7	* 3.0	* 16.3	*0.3	
	3	* 12.0 0.7	* 4.7	* 2.3	* 76.0	6.0 0.4	* 1.3	0 -	* 0	* 0	* 0	* 9.0	*0.3	
	4	* 0.5 0.5	* 0	* 0.3	* 5.5	7.7 0	* 0.	0 -	* 0	* 0.3	* 0	* 0.7	*0	
	5		* 0	* 0	0	8.4 0.8	* 0.	0 -	* 0	* 0	* 0	* 0.3	*0	
投薬開始	6	0 0.2				11.5 4.8								
	7			0	0	4.4 2.5	0	0 -						
	8	0 0.2			0	2.4 1.4	0	0 -						
	9			0	0	3.5 9.8	0	0 -						
	10				0	1.2 4.7	0	0 -						
後日数	11				0	1.8 4.4								
	12	0 0.3	0		0.5	1.4 6.7		0培	0	0		3.0	0	
	13					5.0 0.4 2.5		(
	14	0 0			0.8	1.0 5.2)						
	15			0	6.0	1.5 4.7	0	0 -						

* 5 mg/kg を前夜投与

数値：塗抹標本3枚中の平均幼虫数 F：F型幼虫 R：R型幼虫

塗：塗抹法 培：培養法 温：温水誘致法

た。なおこの例で便の着色は投薬中止後4日後迄続いたので培養法、温水誘致法で駆虫効果の判定を試みたい場合には、投薬終了後数日たなければ正確な判定は出来ないものと思われる。

幼虫検出を行なう際、塗抹標本中の駆虫排泄された寄生世代雌虫も注意して検出につとめた。検出されたのは第4・5例と後述の第12例のみで、第4例では投薬開始後4、5日に各々10標本中に1匹、第5例では2日後に便0.5g中より11匹、第12例では4日後に10標本中に8匹でいずれも検出しにくく、虫体も変性している個体が多かった。ゲンチアナピオレットでは容易に排出された成虫が検出され、形態もかなり整っているのに比べ著しい相違と思われる(写真1)。

喀痰中に虫体の検出された第1例及び第4例では、F型幼虫は投薬後きわめて徐々に減少しており、薬剤は体内移行虫のF型幼虫には直接作用せず、むしろ寄生世代成虫の死滅により、新たな体内浸入がなくなつた為の減少のように思われる。又第4例では喀痰にR型幼虫が検出されていたが、駆虫によつて影響がみられず薬剤は喀痰中のR型幼虫や肺寄生の成虫には作用しないと判定された。

15日以内に陰転しなかつたのは第4例と9例だけで、この第4例では12日後に再発を起している。その原因は成虫の不完全な駆除というより、体内移行を続けている多数のF型幼虫、或は気管支内寄生の成虫より産出された幼虫の新たな腸管内定着と考えられた。

錠剤と懸濁液の効果の比較

ビルビニウム懸濁液は以上のように著しい効力を示したが、錠剤では殆んど効果を認めなかつた。第11、12例の2名について、先ず錠剤を飲ませて経過を観察し、錠剤投薬開始後15日に同一人に懸濁液を投与した。結果は第1図に示すように前者では全く幼虫減少がみられず後者では著しい効果を現わした。

その原因を調べる為に排出された便中の薬剤の分散の状況をみたところ懸濁液では肉眼的に便は一様に赤く染まつて見え、顕微鏡的にもかなり一様な薬剤の分散を認めることが出来た。一方錠剤投与では便が赤く染まる状況は明らかでなく、顕微鏡的には塊状、顆粒状に集合した薬剤集落がみられ、分散は著しく不均等であつた(写真2)。従つて成虫の寄生している小腸上部における両者の分散の度合はさらに差があり、錠剤では薬剤が成

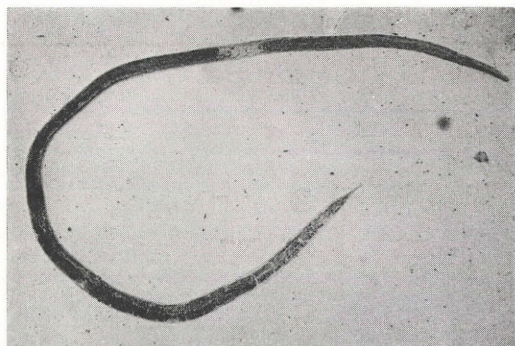
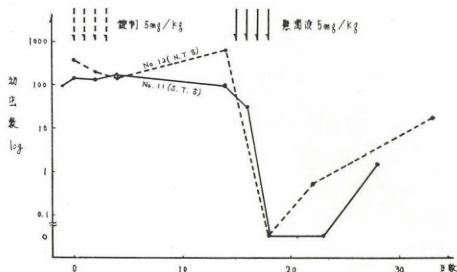


写真1 排泄された寄生世代雌虫 第5例2日後



第1図 懸濁液と錠剤の効果比較(2例)

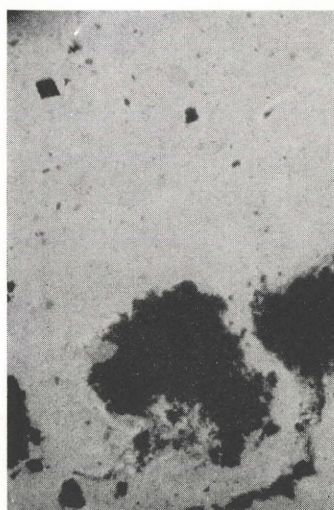
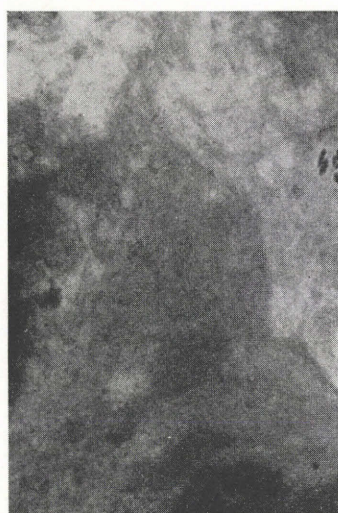
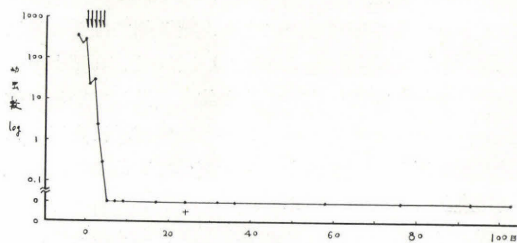


写真2 便中の薬剤分散状況の比較 (左) 懸濁液 (右) 錠剤服用, 顕微鏡写真

虫に接する機会が極度に減少するためと思われる。

長期観察例

以上の症例の中第3・4・5・6例の4例は長期にわたり後観察を行なった。第3例(第2図)では当初1塗抹標本中200以上の幼虫が検出されたが103日の期間の中5日後から陰性、以後塗抹陰性で26日後に培養によるごく少数の幼虫検出が一度あつたのみで再発はみられなかつた。第5例(第3図)は幼虫数100以上であつたが65日間の観察期間中、塗抹、培養、温水誘致の3法併用の検出を行なつたが5日以後は全く便から幼虫が検出できず又再発もみられなかつた。第6例では駆虫前塗抹標本中65.7匹であつたが216日間の観察期間中4日以後は塗抹陰性で、途中5本の試験管培養中2匹の虫体を1度だけ検出したのみで再発はみられなかつた(第4図)。



第2図 ビルビニウム・パモエート懸濁液, 1日体重1kg 当り5mg 投与後の長期観察。↓投薬日, 幼虫数: 塗抹標本3枚中の平均値 No. 3 (M.S. ♂) (+) 培養陽性

第4例(第5図)は呼吸器系寄生があり、複雑な経過を辿り、再度の駆虫を必要とした。本例では投薬後5日目に便中R型幼虫は1度陰性になつたが、喀痰中のF型幼

数で表し、詳細に検討を加えた結果、人糞線虫駆虫の為にはピルビニウム・パモエート懸濁液が秀れていることが明らかにされた。しかし同薬剤の錠剤を用いた場合はその効力は殆んどみられず、糞線虫駆虫には懸濁液を用いなければ効果的に行なわれない。同一の薬剤を使用しても、その形態で効力差がこのように異なることは興味深いことである。副作用は1日5mg/kg位では殆んど問題にならず、従来のゲンチアナビオレットやジチアザニンに比べ安心して使用出来、懸濁液を用いている限り、その成績は殆んど一定しており、実用に供しやすい薬剤と考えられる。用量としては1日体重1kg当り5mg以上を必要とし、投与法は分服より一度に高濃度を投与する方がよい様で、本研究では就寝前に頓用させた。なお投用期間は5日以上連用する必要がある。

この薬剤は殺幼虫作用がある為糞便中に薬剤の混入している間はたとえ幼虫が排泄されていても死虫である為塗抹法でも検出しにくく、培養法や温水誘出法では検出されず、効果判定の時期と方法を選ぶ必要がある。本研究で示した便中の幼虫の消長から効果判定は薬剤投与終了後1週間目位が適当であろう。

本薬剤は腸管外にいる成虫や体内移行中のF型幼虫には無効であるので、腸管外寄生のある場合はあまり効果判定の時期をおくらせると、場合によつては再発の有無を調べる結果と同一となつてしまうので注意を要する。今日得られる薬剤では未だ腸管外の虫体に有効のものはない。

なお一度完全に駆虫されている症例でも数カ月後に再発による少数の幼虫出現がある。これは駆虫にあつて取り残された幼虫からのものというより、体内移行中で薬剤にふれ得なかつた幼虫の新たな腸管定着によるものと考えるのが妥当と考えられる。しかし軽度でも再発が起ればさらに寄生数の増加の可能性が起るので、本剤で駆虫し、一応陰転した場合でも数カ月後に再検査して、再駆虫の必要があると考えられる。

これらの考察のもとに従来の研究の結果をみると、Weston *et al.* (1953) はピルビニウム剤溶液をラットに与え、これに実験的に感染させた *S. ratti* の駆虫実験をしているが90%以上の陰転率を得ている。Brown & Sterman (1958) は成人に1日50mg 3回投与、7日連用で、判定を数カ月後に行ない80%の陰転を示したことを報告している。薬剤の形態は不明であるが、1日計150mgの少量でしかも3回の分服法を用いたにしてはこの陰転率は高い。Meira, Neto & Campos (1961) は20人

中主として錠剤を用い、そのうち4名には懸濁液を与え1日5~10mg/kg 3日投与を行ない3人の陰転をみているが、錠剤で3日投与では十分な効果は期待出来ないものと考えられる。Thompson, Worley & Meisenhelder (1962) はアカゲザルの糞線虫に対し5~8mg/kgを投与し無効であつたとし、対照にとつたゲンチアナビオレットは20mg/kg以上で、ジチアザニンは80mg/kgで有効であるとしている。Wagner (1963) は34人の保虫者にカプセル入りの薬剤を1日10~35mg/kgを3~5日投与し26人の陰転を確認しているが、著者らの懸濁液使用に比し大量を用いている割には成績がよくない。Metzel (1963) は生後18カ月のシロップしか服用出来ない幼児1例を懸濁液で治療し、1日25mg 2回1週間連用で再発なく良い結果を得、同時に排出された寄生世代雌虫を検出している。

本研究は以上の症例報告や集団駆虫の成績と比べると対象を寄生濃度の高い保虫者に限定し、しかも各例の経過を十分観察し、懸濁液を用いなければならない意義を明らかにし、薬剤の効果を一層精密に評価し得たものと考えられる。

ま と め

1. 糞線虫の高濃度寄生者10例にピルビニウム・パモエート懸濁液1日体重1kg当り5mgを就寝前1回投与、5日間連用し投与開始より15日目の成績では8名の陰転をみた。残つた2名の中1名は気管支粘膜寄生例で投与後一度0になつたものが再発したもので、他の1例も残つた幼虫数が少なく、腸管外寄生が推定されたものである。上記投与法で腸管に寄生しているものは大部分駆虫出来るものと考えられた。投与後2~5日後に排泄成虫も検出することが出来た。又この量では副作用は殆んど認められなかつた。

2. ピルビニウム剤の錠剤と懸濁液の比較を上記と別の2例に就いて行なつたが5mg/体重1kgでは錠剤は殆んど効果がみられず、排出された糞便内の薬剤の分散は錠剤では著しくわるく糞線虫成虫に十分薬剤が接しない所に効果のみられない原因があると思われた。

3. 4例について216日、103日、81日、65日の長期観察を行なつた結果、呼吸器寄生の1例に再発をみとめ他の2例は一度ずつ極めて少数の幼虫の出現はあつたが、元の寄生濃度にもどる程の再発はなく、單純に腸管寄生の糞線虫症であれば1回の治療で駆虫に成功することが判明した。又腸管外の虫体には無効のようである。

4. 本薬剤は殺幼虫作用があり、糞便内に薬剤の混入している時期ではたとえ幼虫がいても培養法では検出出来ず、塗抹標本でも死虫体が多数認められるので、効果判定の時期や検出方法に十分考慮する必要がある。

本研究に関し、御指導を賜った東大伝研寄生虫研究部 佐々学教授、前鹿大熱研施設長、阿部康男教授、国立公衆衛生院、大島智夫博士に深く感謝の意を表す。又研究に協力された東大伝研奄美出張所、元井悦郎氏、元名瀬保健所勤務、長野耕二氏、御援助を賜った熊本郵政局 人事部、山本繁金保健課長、薬剤を提供されたパークデビス三共株式会社、多大の御便宜を計られた三共学術部長、水田弘二氏に厚く謝意を表す。

文 献

- 1) Brown, H. W. & Sterman, M. M. (1958): Chemotherapy of strongyloidiasis with pyrvinium quinium (Vanquin). (Ab.) Am. J. Trop. Med. Hyg., 7, 255-256.
- 2) Meira, D. A., Neto, V. A. & Campos, R. (1961): Tratamento da estrogiloidiase pelo pamoato de pirvinio. Hospital (Rio) 59, 1135-1138.
- 3) Metzel, K. (1963): A case of strongyloidiasis treated with pyrvinium chloride. Am. J. Trop. Med. & Hyg., 12, 209-210.
- 4) 城間祥行(1959): 沖縄に於ける糞線虫症の研究, I-III. お茶の水医学雑誌, 7(6), 1501-1524.
- 5) Tanaka, H. (1958): Experimental and epidemiological studies on strongyloidiasis of Amami Oshima Island. Japan. J. Exp. Med., 28 (3), 159-182.
- 6) 田中 寛(1964): ポキールの糞線虫駆虫効果. 治療薬報, 631, 19-20.
- 7) 田中寛・城間祥行・天野良治 (1960): Dithiazanine の糞線虫症化学療法の研究(会). 寄生虫学雑誌, 9(4), 415.
- 8) Tanaka, H., Shiroma, Y., Kumada, N., Fukumine, K. & Kawamitsu, M. (1960): An efficacious application of gentian violet to the treatment of strongyloidiasis. Bull. Tokyo Med. & Dent. Univ., 7(1), 137-150.
- 9) Thompson, P. E., Worley, D. E. & Meisenhelder, J. E. (1962): Anthelmintic studies on pyrvinium pamoate (Povan) and other drugs in rodents, dogs and monkeys. Am. J. Trop. Med. Hyg., 11(1), 89-95.
- 10) Wagner, E. D. (1963): Pyrvinium pamoate in the treatment of strongyloidiasis. Am. J. Trop. Med. Hyg., 12, 60-61.
- 11) Weston, J. K., Thompson, P. E., Reinertson, J. W., Fiskens, R. A. & Reutner, T. F. (1953): Antioxyurid activity, toxicology and pathology in laboratory animals of a cyanine dye. J. Pharm. Exp. Therap., 107(3), 315-324.

STUDIES ON THE TREATMENT OF HUMAN STRONGYLOIDIASIS WITH PYRVINIUM PAMOATE SUSPENSION

HIROSHI TANAKA,

(Department of Tropical Medicine and Parasitology, Faculty
of Medicine, Kagoshima University)

YOSHIYUKI SHIROMA

(Department of Medical Zoology, School of Medicine, Tokyo
Medical and Dental University)

&

GENZO MITSUI

(Amami Research Station, the Institute for Infectious
Diseases, University of Tokyo)

1. Successful results in the treatment of human strongyloidiasis were obtained by oral administrations of pyrvinium pamoate suspension. The drug was given to ten cases heavily infected by *Strongyloides stercoralis* in the Amami and the Ryukyu Islands south Japan, at daily doses once a day for five days of 5 mg per kilogram of the body weight. At the fecal examinations made on the 15th day from start of the treatments, eight cases turned out to be

negative. One of the cases who still remained positive was pulmonary strongyloidiasis, and the other was also suspected to have heterotopic infections, and remarkable reductions in the larval counts were also seen for these two cases. Almost no side reactions of the drug were seen in the above course of the treatments. As the results, pyrinium pamoate in a form of suspension was considered most satisfactory among the previously known anthelmintics against *Strongyloides*.

2. Pyrinium pamoate tablets were given to two cases of strongyloidiasis by the same doses as above, but its effectiveness was much less satisfactory. Presumably, this is due to the failure of an even dispersion of the drug in the alimentary canal which is necessary to kill the parasitic females in the intestinal mucosa.

3. The observations of relatively long terms could be made for four cases, 216, 103, 81 and 65 days respectively. The relaps was seen in a case with infections in the respiratory tracts. Reappearances of the larvae at fecal examinations repeatedly made after the treatments were seen in two cases, though the numbers were extremely small. The above stated course of the drug treatment is thus estimated quite effective against the ordinary cases of alimentary parasitism of *Strongyloides*.

4. The larval culture method or the extracting method for the detection of *Strongyloides* larvae in fecal specimens usually shows negative results during the course of the treatments, because the drug has larvicidal effects so long as it is contained in the feces.