

フィラリア症の疫学的研究

(3) Diethylcarbamazine 投薬方法と流血中のバンクロフト糸状虫 ミクロフィラリア減少効果との関係について

山 本 久

東京大学伝染病研究所寄生虫研究部

(1965 年 1 月 28 日受領)

Diethylcarbamazine 剤が諸種の人畜糸状虫に対し駆除効果をもつことは Hewitt *et al.* (1944) の報告以来多くの研究者によつて (文献 1—28) 次第に確かめられて来た。更に近年にいたつて、タヒチ、マラヤ、インド、中国および本邦などにおいて本剤をバンクロフト糸状虫症ないさしマレー糸状虫症の集団治療に用いる試みもはじめられ、いずれもある程度の効果を収めている。

しかし、本剤の糸状虫に対する作用機構や最も効率のよい投与方法などの問題については未知の分野が多い。

今回の研究の目的はバンクロフト糸状虫の保虫者に対するの服薬総量を 72 mg/kg と一定し、これを毎日 1 回毎週 1 回、毎月 1 回というように何回かに分服し、服薬期間をかえた場合にミクロフィラリアの減少ないし消失効果がどう違うかを検討して、本症の最も有効な駆除法の開発に必要な資料をうることをねらつたものである。その調査結果によつて、服薬を十分に監視すれば薬剤の総量が同じであれば服薬期間を 2 週間から 12 カ月に変えてもおおむねミクロフィラリア減少効果には大差がないが、1 回量をあまりに大きくし服薬回数をへらすと効力が劣ることが示された。

方 法

観察を行なつた保虫者は本邦において浸淫度の高い奄美大島でその瀬戸内町周辺および宇検村のバンクロフト糸状虫ミクロフィラリア陽性者である。1961 年夏から 1964 年秋にかけて観察をおこなつた。供試した薬剤は主として邦製のスパトニン錠 (田辺製薬, 1 錠中 diethylcarbamazine citrate 50 mg 含有) である。なお、便宜上服薬者の体重を成人 50 kg, 中学生はその $\frac{2}{3}$, 小人はその $\frac{1}{2}$ とした。

投薬方式: 第 1 表に示した。

1. 連日法は次の 4 方式についておこなつた。

連日法-a (I-a): 2 mg/kg を 36 日間毎日投薬する。投薬が確実にできる点を考慮して篠川小中学校および田検中学校のミクロフィラリア (以下 Mf. と略記する) 陽性者 32 名を対象とした。

連日法-b (I-b): 初めの 3 日間 1 mg/kg, 次いで 3 mg/kg として 23 日間連日投与合計 26 日間で投薬を終る。阿木名部落の Mf. 陽性者 32 名を対象とした。

連日法-c (I-c): 初めの 3 日間 2 mg/kg, 次いで 6 mg/kg に増量して 11 日間連続投薬し合計 14 日間で終了する。この方式は久根津, 古仁屋小学校の Mf. 陽性者 105 名を対象とした。古仁屋小学校の低学年の学童には特別に調製した diethylcarbamazine の粉末ジュース (田辺製, 粉末 1 g 中に diethylcarbamazine citrate 100 mg 含有) を服薬時溶かして与えた。Mf. 減少は錠剤のそれと変わりなく低年齢者に対しては服用し易く便利であつた。

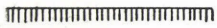
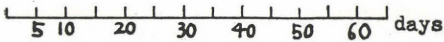
連日法-d (I-d): 初めの 3 日間 8 mg/kg 次の 3 日間 16 mg/kg に増量し合計 6 日間で投薬を終る。この方法は薬量を比較的大量として短期間のコースで投薬をおこなうことを目的としたものである。蘇刈, 瀬久井, 小名瀬, 古仁屋 (3-4) の Mf. 陽性者 111 名を対象とした。

なお、一回量が 16 mg/kg となると時に嘔吐, 稀に下痢を伴うことがあるが、著者らが確認し得た限りそのような Mf. 陽性者はデータから除外した。

2. 週 1 回法 (III-e) 初めの 3 日間で 2 mg/kg とし、次いで 6 mg/kg に増量して 3 日間連続投薬する。その後週 1 回 6 mg/kg を 8 週間にわたつて投薬する。阿鉄, 古仁屋中学校, 古仁屋高等学校の一部, 嘉鉄の Mf. 陽性者

This investigation was supported by a Public Health Service CC 00017-04 from Nihon Kiseichu Yobokai.

Table 1 Diagramatical representation of various administration systems of diethylcarbamazine tested in Amami Island, 1961-1964. (Total dose: 72 mg/kg)



2 mg/kg dsily 36 times (I-a)



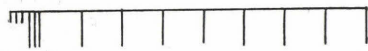
1 mg/kg daily 3 times foolowed by 3 mg/kg daily 23 times (I-b)



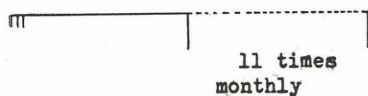
2 mg/kg daily 3 times followed by 6 mg/kg daily 11 times (I-c)



8 mg/kg daily 3 times followed by 16 mg/kg daily 3 times (I-d)



2 mg/kg daily 3 times followed by 6 mg/kg daily 3 times combined with weekly dose of 6 mg/kg 8 times (III-f)

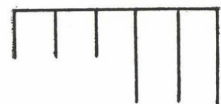


11 times monthly

2 mg/kg daily 3 times combined with monthly dose of 6 mg/kg 11 times (IV-h)



8 mg/kg every 3 days 3 times followed by 16 mg/kg every 3 days 3 times (II-e)



8 mg/kg weekly 3 times followed by 16 mg/kg weekly 3 times (III-g)

Representation of villages and schools :

1. Shinokawa primary & junior school ; 2. Taken junior school ; 3. Agina ; 4. Kunetsu ;
5. Koniya primary school ; 6. Sokaru ; 7. Konase ; 8. Koniya ; 9. Atetsu ; 10. Koniya high school ; 11. Koniya junior school ; 12. Katetsu ; 13. Kachiura ; 14. Kuji ; 15. Amurogama ; 16. Yui ; 17. Yuwan ; 18. Taken.

179名を対象とした。(b)週1回法(III-f)の今一つの投薬法は初め8mg/kgを週1回3週、ついで16mg/kgを週1回3週投薬して終る。勝浦のMf.陽性者59名を対象とした。

3. 月一回法(IV-g)この方式は初めの3日間を2mg/kg連日投与し以後月1回6mg/kgを11カ月にわたって投薬する。久慈、古仁屋高等学校、阿室釜、油井、検田のMf.陽性者134名を対象とした。本法は投薬期間が長いと服薬者側に次第に飽きが来てしまつて集まりが悪くなり、その他の事情もあつて全量72mg/kgを終了し得たのは久慈および古仁屋高等学校の対象61名で

あつた。

4. 毎3日法(V-e)8mg/kgを3日毎に3回投薬し、つづいて16mg/kgに増量して矢張り3日毎に投与する。湯湾および田検のMf.陽性者88名を対象とした。

検血法：Mf.陽性者の検診は午後8時30分以後に行なつて、毎回の検査もほぼ同一時刻におこなうのを原則とした。検血は型の如くアルコール消毒した耳朶からおこなつた。標本は定量ピペットで10cmmづつ3本の濃塗標本とし十分乾燥の上浄水または20%メタノール水で溶血した。染色は磷酸緩衝液でpHを7.5~8.0とし、5%ギムザ液(ギムザ原液は第1化学製、血液用)

で60分間おこなつて染色後さらに0.01%氷醋酸液で1分間分色の上水洗、乾燥して検鏡した。なお、1962年にはAzur-II-Eosin染色(三井ら、1962)を併用したが、上記ギムザ染色と同様好結果を得た。

diethylcarbamazineの投薬は本研究においては服薬量を72mg/kgに一定して比較することを目的としたのでMf.陽性者の服薬はすべて著者および協同研究者によって一人一人直接確実におこない、薬量不足のものはすべて除外した。

効果観察は流血中のMf.減少率とその陰転率とをもつてし、各方式について投薬前の30cmm中の平均Mf.密度を100としてそれに対する比率で示した。観察は投薬中も終了後も随時おこなつた。最も長期間の観察は投薬開始後423日である。方式別の効果の比較はそれぞれの投薬群毎に行なつたが、更に同一投薬方式については保虫者は同一集団にあるものとみなして全体としてまとめた上でも比較をおこなつた。

Mf.減少率は経時的に追求したものが多く、そのような観察方法では長期間にわたる投薬方式は投薬量の異なる点で比較することになる。それでこのような効果判定法も薬剤効果の一面を示すものであるが、著者は投薬効果を経時的な経過の如何に不拘投薬量の同一点で比較を試みた。すなわち、それまでに服薬したdiethylcarbamazineの総量(累積投薬量)をそろえて各方式について比較観察した。この方法によれば例えば経時的観察で一見して効果に差があるように思われる場合でも投薬量をそろえることによって薬量が不足しているために効果に差がある如く観察されたことが明らかになる。ま

た、同一薬量で投薬方式間の優劣を比較観察するにも極めて便利である利点もある。

diethylcarbamazineのバンクロフト糸状虫症の種々の症状に対する効果についても若干の観察を併行した。この場合、症状は投薬前後の随時間診、触診および調査票による回答をもとにしてまとめた。

結 果

各投薬群の投薬前後のMf.陽性率、平均Mf.数などを第6表に示した。また、投薬開始後の流血中のMf.の変動をまとめて第2, 3, 4, 5表に示した。

1. 各陽性者のMf.密度の変化

diethylcarbamazineの投与によつて流血中のMf.は急激に減少する(第1図)。すなわち、diethylcarbamazineの最初の投薬量が2-8mg/kgの範囲内では投薬後10数時間でMf.は急速に減少を示し、上記投薬量の範囲内では殆ど同じような減少傾向を示すことがわかつた。

2. 各投薬群のMf.陽性率とMf.密度の変化

第2-6表に示されるごとく経時的に追求するとMf.減少は連日法、週一回法、月一回法、毎3日法とも同一投薬方式であればどの対象部落でもほぼ同じようなMf.減少傾向がみられる。しかし、投薬方式間にMf.減少の程度が遅速に差があり、連日法の中ではaおよびb法においてMf.減少が最も早い傾向を示し、その後長期間にわたつて再上昇の傾向がみられない。連日法-dは他の連日法と較べてMf.減少および陰転率が悪い。とくに約60日後からはMf.減少の傾向が殆どなく投薬開始後335日の検査では再上昇の傾向が認められ

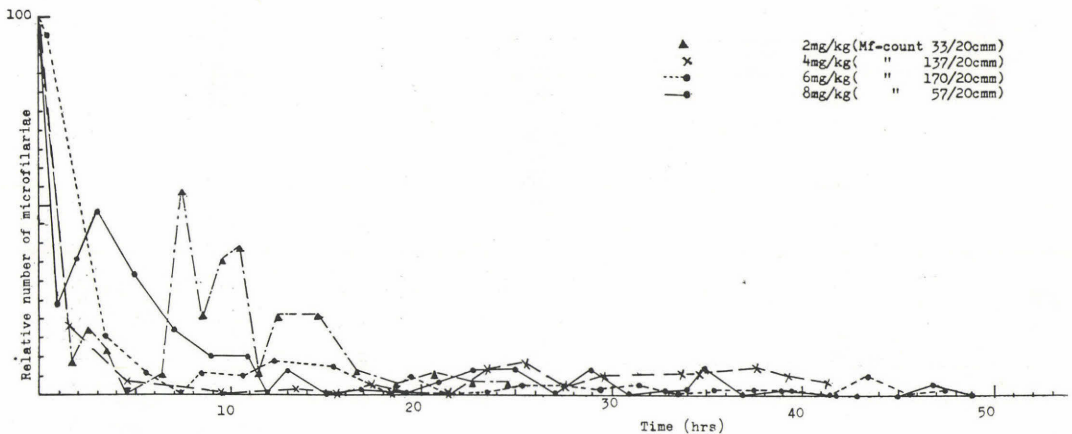


Fig. 1 Initial effect on microfilarial count of various doses of Diethylcarbamazine.

Table 2 Daily administration systems

I-a 2 mg/kg once a day, 36 days

Number of village	Days after the start of drug administration	Dose cumulated (mg/kg)	Number of cases examined	Number & percentage with microfilaremia	Density of microfilariae per positive case	Relative microfilarial density
1		0	20	20	37.5	100.
	16	30	17	0 (0.0%)	0.	0.
	35	66	17	1 (5.9)	0.05	0.16
	82	72	13	0 (0)	0.	0.
	139		14	1 (7.2)	0.43	1.14
330						
2		0	12	12	21.8	100
	12	24	11	3(17.4%)	0.27	1.24
	21	42	11	1(9.2)	0.18	0.83
	30	60	8	0(0)	0.	0.
	55	72	11	0(0)	0.	0.
	75		9	0(0)	0.	0.
104		10	1(10.0)	0.2	0.92	

I-b 1 mg/kg once a day 3 times followed by 3 mg/kg once a day 23 times.

3		0	32	32	32.5	100
	32	72	22	4(13.6%)	0.27	0.83
	67		28	3(10.6)	0.14	0.43
	98		26	1(3.8)	0.12	0.37
	160		23	1(4.3)	0.13	0.40
307		22	2(9.1)	0.23	0.76	

I-c 2 mg/kg once a day 3 times followed by 6 mg/kg once a day 11 times

4		0		38	42.9	100
	3	6	35	24(68.6%)	2.83	6.6
	7	30	35	12(34.3)	0.67	1.54
	13	66	33	5(15.2)	0.33	0.77
	20	72	33	8(24.3)	0.79	1.84
	27		32	12(37.5)	1.25	2.91
	41		33	7(21.2)	0.67	1.56
	55		30	5(16.7)	0.63	1.47
	69		33	7(21.2)	0.42	0.98
	83		35	4(11.4)	0.20	0.47
	125		32	8(25.0)	0.66	1.54
	141		31	6(19.4)	0.48	1.12
	204		30	5(16.7)	0.27	0.63
390		24	5(20.8)	0.54	1.26	
5		0	67	67	19.9	100
	3	6	62	31(50.0%)	2.21	11.1
	7	30	46	7(15.2)	0.35	1.76
	10	48	60	9(15.0)	0.70	3.52
	23	72	59	4(6.80)	0.14	0.70
	37		57	6(10.5)	0.37	1.86
	51		57	4(7.0)	0.16	0.80
	65		64	7(10.9)	0.27	1.36
	86		53	7(13.2)	0.25	1.26
	100		56	6(10.7)	0.05	0.25
	114		29	1(3.45)	0.07	0.35
	145		45	1(2.22)	0.04	0.20
	161		57	3(5.27)	0.14	0.70
234		35	1(2.86)	0.03	0.15	
287		58	1(1.72)	0.03	0.15	

I-d 8 mg/kg once a day for 3 days followed by 16 mg/kg once a day for 3 days

6	9	0	44	44	32.3	100
	39	72	32	16(50.0%)	1.47	4.55
	74		31	9(29.0)	1.77	5.48
	104		38	9(23.7)	0.84	2.60
	152		41	9(22.0)	0.78	2.41
	211		39	8(20.5)	0.62	1.79
	335		26	9(34.6)	0.96	2.98
			34	18(52.9)	1.50	4.64
7		0	22	22	32.0	100
	4	40	20	5(25.0%)	1.0	3.13
	7	72	21	7(30.0)	2.40	7.50
	26		18	8(44.4)	1.39	4.34
	60		16	5(31.2)	0.75	2.34
	91		20	6(30.0)	0.55	1.72
	122		20	5(25.0)	0.30	0.94
	178		20	4(20.0)	0.40	1.25
	273		18	2(13.5)	0.14	0.42
	378		17	2(11.8)	0.18	0.55
8		0	23	23	17.7	100
	5	56	12	8(66.7%)	0.75	4.24
	55	72	15	3(20.0)	0.33	1.86
	132		15	2(13.3)	0.47	2.67

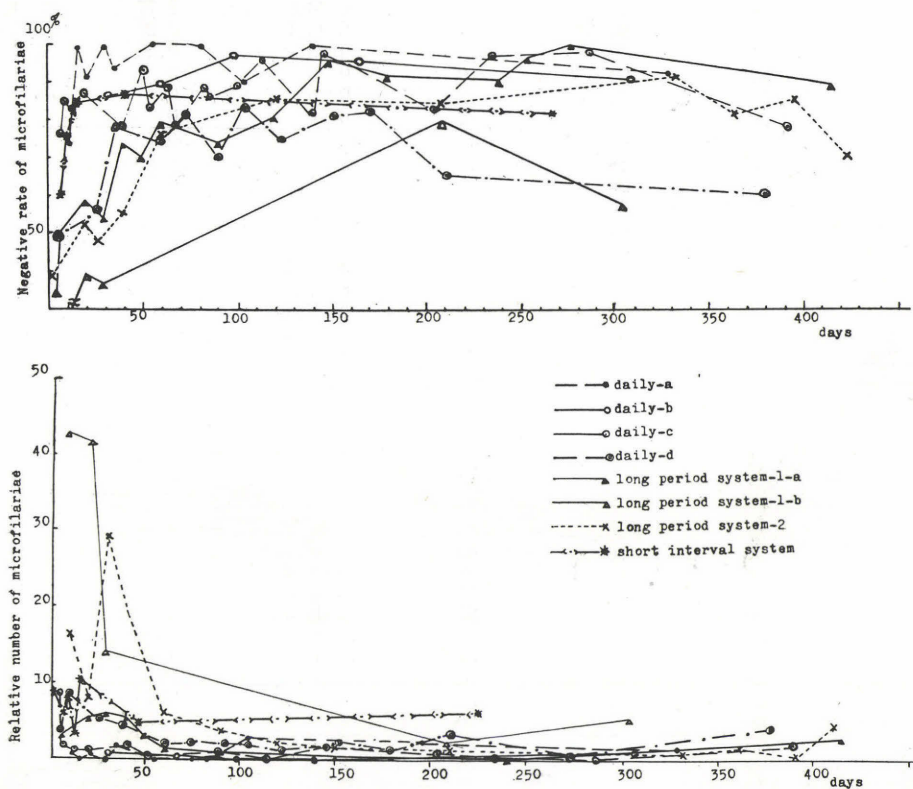


Fig. 2 Effects of various systems of diethylcarbamazine administration on microfilarial densities and on the negative rate of microfilarial-carriers (each line represents the results pooled by each system)

Table 3 Weekly administration systems (III-f. 2 mg/kg daily 3 times followed by 6 mg/kg daily 3 times then combined with weekly doses of 6 mg/kg 8 times)

Number of village	Days after the start of drug administration	Dose cumulated (mg/kg)	Number of cases examined	Number & percentage with microfilariæ	Density of microfilariae per positive case	Relative microfilarial density
9		0	63	63	66.6	100
	6	18	53	28 (52.8%)	1.21	1.82
	13	24	38	11 (28.9)	1.68	2.52
	27	36	49	32 (65.3)	3.67	5.51
	34	42	43	11 (25.6)	0.60	0.90
	41	48	43	19 (44.2)	2.37	3.56
	48	54	43	11 (25.6)	0.95	1.43
	55	60	37	2 (5.40)	0.05	0.08
	62	66	45	10 (22.2)	0.51	0.76
	76	72	25	4 (16.0)	0.64	0.96
	90		45	9 (20.0)	0.71	0.11
	118		29	3 (10.3)	0.24	0.36
	132		28	0 (0)	0.	0.
	145		33	4 (12.1)	0.15	0.23
	166		30	3 (10.0)	0.10	0.15
	239		34	4 (11.8)	0.12	0.12
416		38	5 (13.2)	0.18	0.27	
10		0	14	14	16.3	100
	6	24	13	10 (76.9%)	1.77	10.9
	13	30	13	3 (23.1)	0.23	1.41
	27	42	13	3 (23.1)	0.26	2.81
	41	54	10	0 (0)	0.	0.
	61	72	12	0 (0)	0.	0.
93		12	0 (0)	0.	0.	
11		0	43	43	30.7	100
	6	18	28	9 (32.1%)	1.89	6.61
	13	24	31	13 (41.9)	0.81	2.64
	27	36	36	13 (36.1)	0.61	1.99
	36	42	40	7 (17.5)	2.50	8.14
	41	48	33	8 (24.2)	0.94	3.06
	55	60	32	4 (12.5)	0.47	1.53
	62	66	38	8 (21.1)	0.16	0.51
	69	72	38	3 (7.89)	0.37	1.20
	97		38	5 (13.2)	0.13	0.43
	111		39	3 (7.69)	0.21	0.67
	125		26	1 (3.85)	0.04	0.12
	139		36	0 (0)	0.	0.
	167		32	3 (9.38)	0.19	0.61
174		35	1 (2.86)	0.03	0.09	
244		27	1 (3.70)	0.04	0.13	
277		37	0 (0)	0.	0.	
12		0	59	59	37.4	100
	11	24	43	22 (51.2%)	4.40	11.8
	18	30	44	21 (47.4)	2.77	7.41
	25	36	36	14 (38.9)	3.78	10.1
	32	42	37	12 (32.4)	3.84	10.3
	39	48	37	12 (32.4)	2.65	7.09
	46	54	33	10 (30.3)	0.91	2.43
	53	60	40	15 (37.5)	1.65	4.41
	60	66	52	12 (23.1)	0.56	1.50
	67	72	31	4 (12.9)	0.84	2.25
	81		35	4 (11.4)	0.34	0.92
	95		25	1 (4.0)	0.04	0.11
	123		35	2 (5.7)	0.43	1.15
	153		35	4 (11.4)	0.43	1.15
	220		21	1 (4.8)	0.05	0.13
441		30	2 (6.7)	0.07	0.19	

III-g, 8 mg/kg once a week 3 times followed by 16 mg/kg once a week 3 times, total 18 days

		0	59	59	44.5	100
	8	16	47	37(78.7%)	18.0	40.5
	21	24	32	22(68.7)	15.0	37.7
13	29	56	44	28(63.6)	5.14	11.6
	—	72	—	—	—	—
	209	—	35	7(20.0)	0.80	1.80
	305	—	26	11(42.3)	2.0	4.49

Table 4 Monthly administration system (IV-h 2 mg/kg daily 3 times followed by 6 mg/kg monthly 11 times)

Number of village	Days after the start of drug administration	Dose cumulated (mg/kg)	Number of cases examined	Number & percentage with microfilaremia	Density of microfilariae per positive case	Relative microfilarial density
		0	32	32	23.4	100
	61	12	30	7(23.4%)	1.30	5.56
	153	30	20	4(20.0)	0.45	1.92
14	220	48	18	3(16.7)	0.28	1.19
	251	54	20	4(20.0)	0.75	3.21
	275	60	20	4(20.0)	0.90	3.85
	288	66	16	2(12.5)	0.25	1.07
	—	72	—	—	—	—
	364	—	21	4(19.1)	0.33	1.41
		0	29	29	33.9	100
	27	6	23	12(52.2%)	8.43	24.9
	57	12	17	6(35.3)	3.76	11.1
10	89	18	17	4(23.5)	0.59	1.65
	115	24	18	3(16.7)	1.28	3.78
	187	36	19	3(15.8)	0.23	0.93
	—	72	—	—	—	—
	394	—	21	3(14.3)	0.10	0.28
		0	21	21	21.0	100
	31	6	16	7(43.8%)	7.06	32.2
	62	12	17	2(11.8)	0.65	2.97
15	123	24	13	1(7.69)	0.46	2.10
	182	36	—	—	—	—
	—	60*	—	—	—	—
	424	—	10	3(30.0)	1.30	5.94
		0	21	21	31.2	100
	3	6	18	11(61.1%)	4.72	15.1
	34	12	18	8(44.4)	4.45	14.3
16	64	18	12	2(16.7)	0.17	0.55
	95	24	16	2(12.5)	0.19	0.61
	127	30	19	2(10.5)	0.47	1.51
	182	54**	14	2(14.3)	0.43	1.38
	362	—	11	2(18.2)	0.36	1.15
		0	31	31	27.2	100
	20	6	23	11(47.8%)	2.04	7.50
	55	12	21	3(14.3)	0.14	0.52
18	75	18	19	6(31.6)	3.0	11.0
	146	30	20	5(25.0)	0.45	1.65
	249	48***	25	5(20.0)	0.84	3.09
	332	—	24	6(24.9)	0.38	1.40

Remarks : * Total dose of this group was 60 mg/kg
 ** Total dose of this group was 54 mg/kg
 *** Total dose of this group was 48 mg/kg

Table 5 Administration every 3 days (II-e. 8 mg/kg once a day for 3 times, followed by 16 mg/kg once a day for 3 times, total 18 days)

Number of village	Days after the start of drug administration	Dose cumulated	Number of cases examined	Number & percentage with microfilaraemia	Density of microfilariae per positive case	Relative microfilarial density
17	0	0	49	49	29.3	100
	1	8	49	41 (83.7%)	17.1	51.5
	7	16	45	19 (42.2)	1.36	4.09
	19	72	—	—	—	—
	41	—	41	5 (12.2)	1.17	4.0
	266	—	35	4 (11.4)	0.57	1.95
18	0	0	18	18	14.7	100
	7	16	11	3 (17.3)	0.55	3.70
	10	24	12	3 (25.0)	0.42	2.83
	13	40	11	2 (15.4)	0.31	2.10
	18	72	—	—	—	—
	47	—	11	2 (15.4)	0.15	1.10
	266	—	11	2 (15.4)	0.31	2.10

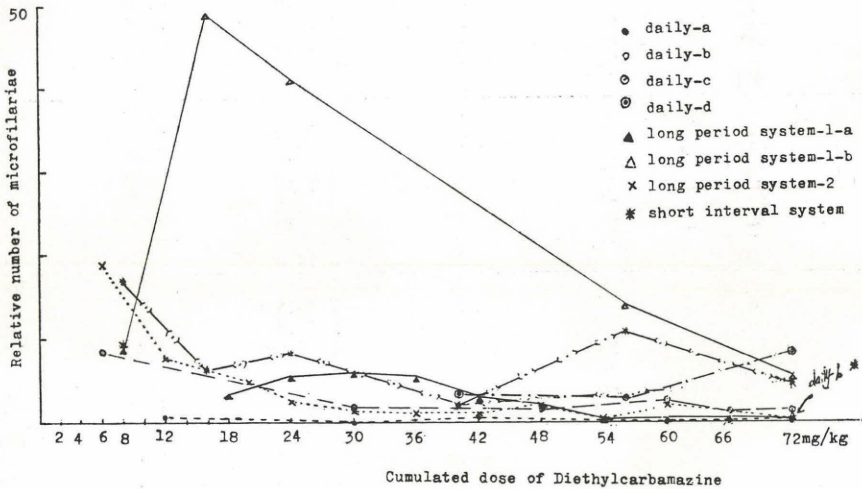


Fig. 3 Comparison of various administration systems by dose. (Each line represents the results pooled by each system)

た。

週一回法は連日法-a, b, c と較べると Mf. 減少の状態はやや遅く、投薬開始後 50 日間位までは平均 5% 内外の Mf. 密度を示す。100 日以後となると連日法と殆ど変わりなく平均 1% 以下となる。月一回法では週一回法よりも Mf. 減少はさらにおくれて観察される。なお月一回法で投薬量の少なかった部落(阿室釜, 60 mg/kg; 油井, 54 mg/kg; 田検, 48 mg/kg)は投薬終了後も Mf. 密度は比較的高値を示していることが注目される。毎 3 日法では投薬開始後 41 および 47 日の観察では Mf. 密度は 4.0 および 1.10 で週一回法に準ずるが、その後 256

日目の観察では平均 2.0 で Mf. 減少の点ではやや劣る結果であつた。Mf. 陰転率の点でも矢張り劣つていようであつた。

Mf. 陰転率は一部の投薬法を除くと Mf. 減少とほぼ同様の傾向がみられる。連日法-d や週一回法-b では Mf. 残存率が高く、連日法-d ではこの点が著しかつた。これらを除くと開始後 100-150 日を経過すると大体 80% 以上の陰転率を期待してもよいようであつた。毎 3 日法は 8 カ月日頃までの観察ではかなり良い成績であつた。

以上の経時的観察からは週一回法-a, 月一回法とは連

Table 6 Effects of administration of Diethylcarbamazine examined after long periods (one year or more). Figures in bracket show the number of persons which were examined both and after drug administration.

Number of village or school	Population	Method of drug administration	Before drug administration			After drug administration		
			Percentage with microfilaraemia	Density of microfilariae per positive case	Density of microfilariae in whole population	Percentage with microfilaraemia	Density of microfilariae per positive case	Density of microfilariae in whole population
1	157	I-a	12.2	37.9	4.26	7.10	0.43	—
2	84	"	14.3	21.8	3.11	10.0	0.20	—
3	489	I-b	12.9	32.5	4.17	6.19 (2.90)	0.23 (0.60)	1.53 (0.10)
4	165	I-c	27.0 (31.7)	42.9 (66.6)	11.6 (21.1)	13.1 (8.91)	11.0 (1.78)	1.44 (0.15)
5	1253	"	6.10	19.9	1.21	1.37	20.5	0.12
6	277	I-d	25.3	32.3	8.16 (6.89)	11.1 (6.89)	5.08 (0.86)	0.56 (0.22)
7	100	"	26.4	32.0	8.47	10.1	—	—
8	345	III-f	22.7 (29.9)	66.6 (57.2)	15.2 (16.5)	3.19 (4.27)	1.50 (1.14)	0.05 (0.05)
9	494	"	15.5	37.4	5.79	1.89	18.6	0.34
10	583	"	8.75	30.7	2.69	1.99	6.08	0.28
11	359	III-g	25.3	44.5	11.3	13.3 (13.6)	8.07 (2.09)	1.08 (0.65)
12	129	IV-h	15.6	33.9	5.29	14.3	0.10	—
13	400	"	10.7	23.4	2.31	9.03	7.57	0.68 (0.14)
14*	228	"	11.1 (17.9)	31.2 (29.0)	3.47 (5.29)	3.28 (2.83)	4.50 (1.33)	0.15 (0.04)
15**	249	"	19.8 (22.4)	21.9 (28.2)	4.34 (6.33)	5.74 (5.17)	18.5 (4.33)	1.06 (0.22)
16***	179	"	14.5	28.6	4.21	8.10	14.7	1.19

Remarks: * Total dose in this village was 54 mg/kg

** Total dose in this village was 60 mg/kg

*** Total dose in this village was 48 mg/kg

日法 a, b, c に較べて投薬開始後の比較的日時の少ない時点では Mf. 減少も Mf. 陰転率も時間的におくれていることが明らかになった。また、連日法-d, 週一回法-b などの方式は Mf. 減少効果の点で上記投薬方式には劣る上 Mf. 陰転率の点でも更に劣っていることが認められた。このような効果のズレが果して投薬量の差異によるものか観察時の投薬量の差異によるものかは明らかでない。そこで上に述べた累積投薬量によつて比較したものをまとめて第3図に示した。観察の都合上投薬量が 4 mg/kg 以下の検血はおこなつてないので各投薬方式の初期の Mf. 減少状態は明らかでない。しかし、すでに述べた観察(第1回)から推測すればおそらくいずれの方式でも大差なく、おなじような Mf. 減少がみられるのではないかと考えられる。投薬量が 24 mg/kg をこすと連日法-d, 週一回法-b および毎3日法以外は殆ど差がみられなくなり、Mf. 密度は最初の 3% 以下となる。これらの投薬方式は総量 72 mg/kg を終つた点では Mf.

密度はすべて 1.5% 以下となつている。これに対して、連日法-d と週一回法-b や毎3日法では投薬量が 72 mg/kg の点でそれぞれ 8.4%, 5.4% および 4.8% となつており、この場合連日法-c とくらべると 95% の有意水準で有意差が認められた。

3. Diethylcarbamazine の投薬の全住民に対する Mf. 陽性率および Mf. 密度に与える影響

本剤の集団投薬の効果はその対象となつた集団(部落学校など)の全体の Mf. 密度や Mf. 陽性率の変化としても観察できる(第6表)。

表中で()内に示した数値は各集団の中で投薬前後の検査で同一人が連続して受検したいわば対応のあるものの数値である。この値はとくに地域駆除における Diethylcarbamazine の効果を最も端的に示すものの一つと考えられる。

Mf. 陽性率是对応のある群では投薬後1年前後の観察で投薬前の 30% 以下に低下している。この中には新規

Table 7 Effects of various systems of diethylcarbamazine administration on the symptoms of microfilariae-positives

Village & method of drug administration	Kunetsu (I-c)		Katetsu (IV-h)		Taken (II-e)	
	Before administration	After administration	Before administration	After administration	Before administration	After administration
Fever attack	70.3% (26/37)	15.4% (4/26)	79.7% (47/59)	21.2% (10/47)	92.3% (24/26)	0% (0/26)
Hydrocele testis	16.2 (6/37)	2, improved 4, unchanged	6.87 (4/59)	2, improved 2, unchanged	0	—
Chyluria	2.7 (1/37)	unchanged	0	—	3.85 (1/26)	improved considerably
Elephantiasis	2.7 (1/37)	unchanged	6.87 (4/59)	unchanged	0	—

陽性者も含まれているのであるから、本剤の効果はその点を考慮すれば著しいものといえよう。また、Mf. 陽性者についての Mf. 密度は Mf. 陽性率よりもさらに著明な減少がみられ、とくに対応のある場合については投薬剤の数値を 100% とするといずれも 3% 以下に減少している。全住民に対する Mf. 密度も矢張り対応のある群では 1% 以下となり、Mf. 密度の著しい低下がみられた。

一方、各投薬方式間では対象となつた集団ではおなじような Mf. 密度と Mf. 陽性率の減少がみられ、それぞれの方式間にそれ程の差異はないように考えられた。

4. 症状に対する効果

Diethylcarbamazine の Mf. 陽性者の症状に対する効果をまとめて第 7 表に示した。

三部落についての集計である。投薬前の熱発作の病歴をもつものが極めて高率にみられたのが注目される。各投薬方式とも投薬終了後 1 年目の期間に熱発作は急激な減少と改善を来した。また、クサフルイがおこつてもその症状は服薬前とくらべて軽度で、その発作回数も年間を通して 2 回が最高であつた。従来、年に何回となく発作が頻発していた Mf. 陽性者でも高々 2 回の軽度の発作を観察あるいは報告を受けたのみであつた。なお、表中に示してないが、再三の集虫法を含む検査で Mf. の検出されない熱発作頻発者 3 名について本剤の投薬を試みたところ、2 例は以後現在まで全く発作をみなくなり、1 例は著しい改善をみた。陰嚢水腫では症例が少ないが、稍軽快したものがあつた。乳糜尿は 1 例が全く尿所見がみられなくなったが、象皮病は観察の期間内では 5 例とも全く不変であつた。

考 察

Diethylcarbamazine の集団投薬では治療効果が確実で

副作用が最も少ないことが要請される。

同時に速かな Mf. の低下を来すことによつて、蚊による伝搬を事実上問題にならないレベルまでもつてゆくことが必要である。これらの観点から、投薬量を一定にして投薬回数ないし期間の長短などによつて効果判定を同じ基準で比較するため累積投薬量による比較をおこなつた。この方法によつて、経時的観察での Mf. 減少の差異はいわば見掛け上の差異として認められるにすぎないことが明らかにされる。

しかし連日法-d, 週 1 回法-b, および毎 3 日法などの比軽的大量投薬群では他の方式とくらべて成績が余り良くないが、その原因は十分に説明はなし難い。唯、投薬時に嘔吐、稀に下痢などがみられ、嘔吐の頻度も比較的高いので十分吸収されないで終つてしまつたり、あるいは排泄が急速におこなわれてしまうなどして、十分な効果が得られない中に投薬が終つてしまうものと考えられる。したがつて、これらの投薬群では例えば累積投薬量 72 mg/kg の点で比較しても、実はそこまでの薬量が利用されていない点での効果を観察しているのではないかと考えられる。cotton rat の *Litomosoides carinii* の Mf. に対する本剤の効果について佐藤(孝)(1959)は総投薬量を同一にした場合は短期集虫法では十分な効果が得られず、長期分割法の方が合理的であるとしている。

この点は 200 mg/kg~300 mg/kg 1 回 という大量投薬を試みた Hsih Shu-Chen らの遠隔成績の一部を Ch'en Tzu-ta(1964)の報告からみるとバンクロフト糸状虫に対しては Mf. 陰転率はきわめて悪いようである。その副作用の発現率も高く、発熱が 40% にみられており、結局、同糸状虫に対しては大量投薬 1 回では不十分として 2~3 回の連続投薬をすすめている。同論文は具体的なデータに乏しいので余り断定的にはいえないが、このような大量方式は著者の結果から考えると、バ

ンクロフト種に対しては余り効率の良い方法とは考え難い。

Diethylcarbamazine が症状の改善や発現に効果があることはマラヤ、タヒチなどでも認められているが、今回の調査で全く Mf. の検出ができない人でなお典型的な熱発作の頻発している例にも本剤がきわめて有効であることがわかったのは興味深い、これらの患者は熱発作以外に全く病歴がなく他覚所見も欠くものであるが、かなり長期間にわたって熱発作のみがみられている。したがって、これらの例をフィラリア症とみなすにはなお若干の疑問の点もないわけでないので、今後観察をおこなう予定である。

結 論

1. Diethylcarbamazine の総投薬量を 72 mg/kg として種々の投薬方式について比較検討した。

この研究では Mf. の減少率と陰転率から効果の判定をおこない、各投薬開始後の経過日数と効果の比較と、時点にかかわらず同一の総投薬量(累積投薬量)の点での効果の比較を行った。その結果、異なつた投薬方式間に時間的な効果のずれはあるが一部の例外的な方式(大量投薬方式)を除いて累積投薬量が同一の点ではその効果はほぼ同じであつた。

2. ここに試みた投薬方式は次の通りである。

(1) 毎日一回連日投薬する方式

1-a: 1回量 2 mg/kg で 36 日間

1-b: 主として 1回量 3 mg/kg で 26 日間

1-c: 主として 1回量 6 mg/kg で 14 日間

1-d: はじめ 8 mg/kg 3 回, つづいて 16 mg/kg 3 回計 6 日間

(2) 3 日ごとに投薬する方式

2-e: はじめ 3 回は 8 mg/kg, つづいて 3 回は 16 mg/kg 延 18 日間

(3) 主として週一回投薬する方式

3-f: はじめ 6 日間毎日 1 回 2~6 mg/kg, あと週 1 回 6 mg/kg, 8 週間

3-g: 毎週 1 回 8 mg/kg 3 回, あと 16 mg/kg を 3 回, 6 週回

(4) 主として毎月 1 回 6 mg/kg 12 日間

3. 以上の投薬方式はいずれも投薬終了後の成績は陰転率 80~90%, Mf. 密度は 1.5~8.4%水準に低下し、著しい効果がみられた。

また、累積投薬量の同じ点で比較すると連日法から毎

月 1 回法までの両極端をくらべてもその効果に一部の方式をのぞき大差がなかつた。したがって、連日法が最も短時日に Mf. をへらし治療を終了させる利点がある。

4. ただし、1回量大量 (8~16 mg/kg)にして 6 日間で終了するような方式はその効果が不十分であつた。1回量を 2 mg/kg の小量として連日長期間服薬させる方法はその効果がとくにすぐれていた。

5. Diethylcarbamazine の投薬はいわゆるクサフルイと呼ばれる急性熱発作に対して著しい効果と症状の改善をきたすことがわかつた。

この研究を指導された佐々学教授、林滋生助教授、および実験に協力を得た元井悦郎氏、川井順志医師、ならびに研究室の各位に深謝する。

文 献

- 1) Chén Tzu-ta (1964): Demonstration of macrofilaricidal activity of hetrazan antimony and arsenic preparations in man. *Chin. Med. J.*, 83, 625-640.
- 2) Edeson, J. F. B. & Wharton, R. H. (1958): Studies on filariasis in Malaya: Treatment of *W. malayi*-carriers with monthly or weekly doses of diethylcarbamazine (Banocide). *Ann. trop. Med. Parasit.*, 52, 87-92.
- 3) 片峰大助(1959): 糸状虫症の治療. 医学の動向, pp. 51-72.
- 4) 久米清二(1949): 糸状虫症治療の基礎研究(1) アンチモン剤以外の薬品による犬糸状虫仔虫の駆除試験. 日本寄生虫学会記事, 第 18 年, 27
- 5) 林滋生・佐々学・加納六郎・佐藤孝慈(1951): 八丈小島のフィラリア病の研究(2). マレー糸状虫の発見, 疫学的研究及びベトラザン製剤による治療. *日新医学*, 38(1), 19-22.
- 6) 林滋生・小峰績・石井省吾・佐々学(1952): マレー糸状虫症及び二, 三のバンクロフト糸状虫症例におけるスパトニンの応用. *獣医畜産新報*, 114, 640-652.
- 7) 林滋生(1958): 糸状虫症における濃滴検出法の検出率にもとづく集団駆虫と媒介蚊対策の効果判定について. *寄生虫学雑誌*, 8, 904-908.
- 8) Hewitt, R. I., Wallace, W., White, D. E. & Subbarow, Y. (1947): Effect of 1-diethylcarbamyl-4-methylpiperazine hydrochloride against naturally acquired filarial infections in cotton rats and dogs. *J. Lab. & Clin. Med.*, 32, 1314-1329.
- 9) Jordan, P. (1959): The possible role of low-density microfilariae in the spread of *W. bancrofti* by *C. fatigans* in East Africa. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 53, 42-46.

- 10) Kessel, J. F. (1955): An effective programme for the control of filariasis in Tahiti. WHO/Fil/8.
- 11) Kessel, J. F. & Massal, E. (1962): Control of bancroftian filariasis in the Pacific. Bull. WHO., 27, 543-554.
- 12) Kushner, S., Braancone, L. M., Hewitt, R. I., McEwen, L. W., Subbarow, Y., Stewart, H. W., Turner, R. J. & Denton, J. J. (1948): The chemotherapy of filariasis. Ann. New York Acad. Sci., 50, 120-127.
- 13) 大森南三郎外 7 名 (1959): 西九州地区におけるフィラリア防遏の実験的研究. 寄生虫学雑誌, 8, 886-894.
- 14) Raghavan, N. G. S. (1955): National filaria control programme. Bull. Soc. Ind. Med. Mosq. Div., 3, 175-180.
- 15) Report of study group on filariasis (1957): WHO/Fil/17, 52 pp.
- 16) 佐々学外 10 名 (1959a): 奄美大島の 4 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, 872-879.
- 17) 佐々学外 13 名 (1959b): 愛媛県下における糸状虫症の地域駆除に関する研究. 寄生虫学雑誌, 8, 880-885.
- 18) Sasa, M., Hayashi, S., Satō, K., Ikeshoji, T. & Tanaka, H. (1959): A review of field experiments in the control of bancroftian and malayan filariasis in Japan in 1958. Jap. J. Exp. Med., 29, 369-405.
- 19) Sasa, M., Hayashi, S. & Tanaka, H. (1960): Experimental studies on filariasis control in Japan. Ind. J. Mal., 14, 441-456.
- 20) Sasa, M., Oshima, T., Sato, K., Mitsui, G., Sugata, F., Nishi, S., Yamamoto, H., Tada, I. & Motoi, E. (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, 213-243.
- 21) 佐々学 (1961): フィラリアの検査法. 臨床検査, 8, 43-45.
- 22) 佐藤孝慈 (1958, 1959): コットンラットを用いた糸状虫症の化学療法の実験的研究 (1, 2). 寄生虫学雑誌, 8, 962-971; 9, 22-31.
- 23) 佐藤八郎他 4 名 (1958): フィラリア症に関する研究 (21 報), スパトニンによるフィラリア症の集団治療について (その 2), 5 年後の遠隔成績. 鹿大医誌, 9, 1519-1521.
- 24) 佐藤八郎 (1962): 糸状虫症の治療, 日本における寄生虫学の研究 (2). 101-113. 医歯薬出版
- 25) 下野修 (1961): 愛媛県下のパンクロフト糸状虫症について. (2) 地域的駆除対策の研究. 寄生虫学雑誌, 10, 1-8.
- 26) Stevenson, D. S., Gonzalez, J. O. & Hewitt, R. I. (1948): The treatment of filariasis bancrofti with 1-diethylcarbamyl-4-methylpiperazine hydrochloride (Hetrazan). Ann. New York Acad. Sci., 50, 161-170.
- 27) Wharton, R. H., Edeson, J. F. B., Wilson, T. & Reid, J. A. (1958): Studies on filariasis in Malaya: Pilot experiments in the control of filariasis due to *W. malayi* in East Pahang. Ann. trop. Med. Parasit., 51, 191-205.
- 28) 与那嶺和男 (1964): 糸状虫症の集団治療に関する研究. 鹿大医誌, 16, suppl. 147-191.

STUDIES ON EPIDEMIOLOGY OF FILARIASIS
 III. COMPARATIVE STUDIES OF THE EFFECT OF
 DIETHYLCARBAMAZINE ON THE MICROFILARIAL
 CARRIERS ADMINISTERED AT DIFFERENT
 DOSES AND INTERVALS

HISASHI YAMAMOTO

(Department of Parasitology, the Institute for Infectious Diseases, the University of Tokyo)

Experiments were carried out in the endemic areas of bancroftian filariasis in the Amami Islands to find out the most effective and efficient method of diethylcarbamazine administrations against the microfilarial carriers. The total dose per person was roughly fixed at 72 mg per kg

of the body weight, and the effectiveness as seen from the reductions in microfilarial positive rates and densities was compared during and after the course of the administrations under various single doses, intervals and periods.

The methods of drug administrations studied here were as follows.

I. *Daily administration systems :*

I-a. 2 mg/kg once a day, 36 days ; I-b. Mostly 3 mg/kg once a day, for 26 days ; I-c. Mostly 6 mg/kg once a day for 14 days ; I-d. 8 mg/kg once a day for 3 days, followed by 16 mg/kg once a day for 3 days.

II. *Administrations every 3 days :*

II-e. 8 mg/kg once a day for 3 times, followed by 16 mg/kg once a day for 3 times, total 18 days.

III. *Weekly administration systems :*

III-f. 2-6 mg/kg once a day daily for 6 days, followed by weekly doses of 6 mg/kg for 8 times ; III-g. 8 mg/kg once a week 3 times followed by 16 mg/kg once a week 3 times.

IV. *Monthly administration system :*

IV-h. 6 mg/kg once a month for 12 months.

All of the above tested treatment methods were effective to reduce the positive rates to lower less than 1/5 and the average microfilarial densities to below 1/20 of the levels before the treatments. The effectiveness by the different methods was almost the same when compared at the points of the same cumulative doses. In other words, the amount of cumulated doses administered to the carriers were the most important factor to determine the effectiveness of the drug regardless of the size of the single dose or of the intervals, and the daily administration systems by relatively large doses were considered to have the advantage of completing the course in relatively short periods.

However, there seemed to exist certain limits in the size of single doses as well as in the periods of treatments. In the systems completed with doses larger than 8 mg/kg or within a very short period such as in 7 days, the effectiveness judged from the microfilarial examinations were more or less unsatisfactory, and the side-reactions due to the drug itself were pronounced. Among the methods tested, best results were obtained with those groups treated by daily doses of 2 to 3 mg/kg.

The effects of the drug on the clinical symptoms were most pronounced against the fever attacks, and the chronic symptoms such as chyluria or elephantiasis were either improved or remained unchanged.