

# Diethylcarbamazine 投与時のバンクロフト糸状虫 およびマレー糸状虫ミクロフィラリア 減少と発熱反応に関する解析

山 本 久 林 滋 生

東京大学伝染病研究所寄生虫研究部

(1965年7月12日受領)

Diethylcarbamazine をマレー糸状虫やバンクロフト糸状虫のミクロフィラリア陽性者 (Mf. 陽性者と略記する。) に投与した場合、流血中の Mf. の急激な減少や消失がみられる事は、多くの観察者によつて確認されている。しかし、本剤はこのような Mf. に対する著しい効果を示す反面服薬者の中には頭痛、悪感、全身違和、骨痛などの不快な身体症状を呈するものがあり、なかでも同糸状虫症の急性熱発作と似た発熱は稀でない。特にこの症状はマレー糸状虫症において強くみられることは本邦では林ら (1951)、佐々ら (1952) によつて報告されてきた。バンクロフト糸状虫症についてもそのような副作用の発現は同糸状虫症に対する集団投薬が各国<sup>2)</sup>で試みられるにつれて次第に問題となつてきた。またこのような症状の発現を恐れて流行地住民の間に服薬拒否をするものが多くあるのでその機序の解明と対策は集団投薬の成否を握る重要な問題である。しかるに、1962年後半から、本剤の投薬に伴つて起こる症状は、Diethylcarbamazine そのものによつて惹起されると考えられるものと、Mf. の破壊に伴つて起こると考えられるものと2つのタイプのあることが私共の研究によつて明らかにされ、特に発熱は投薬前の流血中の Mf. 密度と高度の相関がみられることが明らかになつた。(林・山本 1963、大島ら 1963、佐々ら 1963) ここに報告する研究はこれらの身体症状のうち、特に重要な発熱という反応を流血中の Mf. の消滅状況と関連させて解析をすすめる、症状発現の機序について手がかりを得る目的で始めたものである。

## 材料および方法

This investigation was supported by a Public Health Service Research Grant CC 00017 from Nihon Kiseichu Yobokai (Report No. 66).

バンクロフト糸状虫 Mf. 陽性者は、奄美大島、瀬戸内町字阿木名、篠川、蘇刈部落の有志9名で、当研究室の古仁屋分室に滞在せしめ投薬後の発熱期間中を著者および協力者らの直接管理下において観察した。マレー糸状虫 Mf. 陽性者は4名で都下八丈小島、鳥打部落でそれぞれの自宅を随時訪問して観察した。バンクロフト糸状虫症は1962年10月から11月にかけて、マレー糸状虫症は1963年8月に観察した。Mf. の検出はアルコール消毒した耳朶より定量ピペットによつて30cmm をとり、10cmm づつ3本の線をスライド・ガラス上に引いて風乾、溶血、染色の上検鏡した。標本は5%ギムザ液(ギムザ原液は第1化学製、血液用を用いた)でpH7.2~7.4で60分間染色した後0.01%醋酸液で約30秒間分色し、水洗後乾燥したものである。

被検者に対する第1回目の投薬は夜間9.00~9.30分の間に行なつた。検血は投薬直前とさらに投薬後は原則として1~2時間毎に行ない、同時に体温測定を行なつた。全観察中腋窩検温とし体温が37°C をこした時、または投薬前安静時の基礎体温より1°C 以上の上昇を示した時発熱したものとみなした。検温は全てマツダ製1分計により予め温度計は何本かを温水中に入れて指示温度が使用体温計5本とも標準温度計の指度との差が0.05°C 以下の物を選んだ。Mf. 密度の減少は投薬前の Mf. 密度を100としてそれに対する比率で示した。

奄美大島におけるバンクロフト糸状虫保虫者については投薬後は患者は用便、雑談の他は安静を命じ原則として全期間中就床させた。発熱の他の身体症状についても観察し記録した。

## 成 績

バンクロフト糸状虫症について確実に発熱したものの8

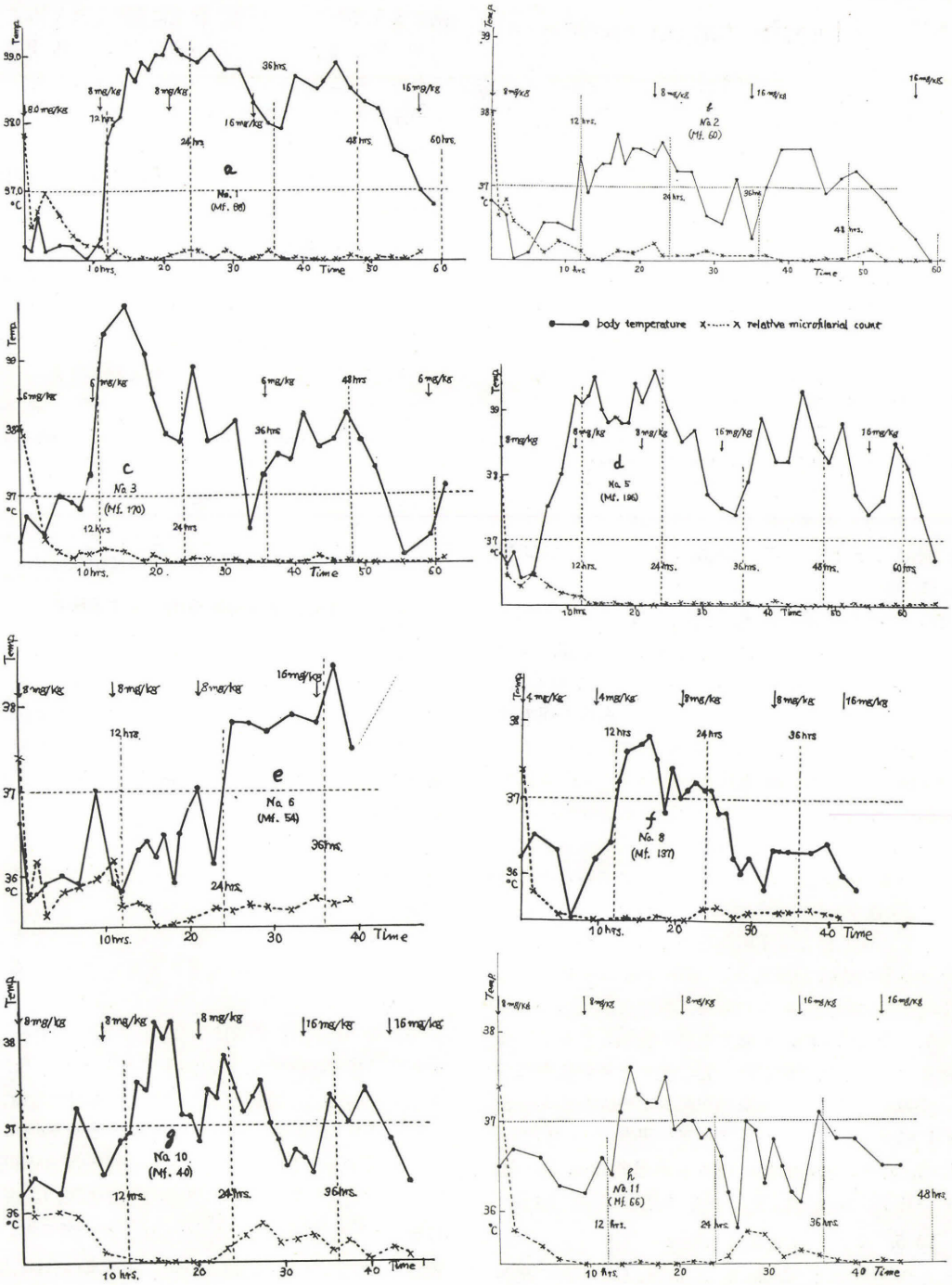


Fig. 1 Body temperature and microfilarial counts in the course of diethylcarbamazine treatments (*Wuchereria bancrofti*; case No. 1, 2, 3, 5, 6, 8, 10, and 11).



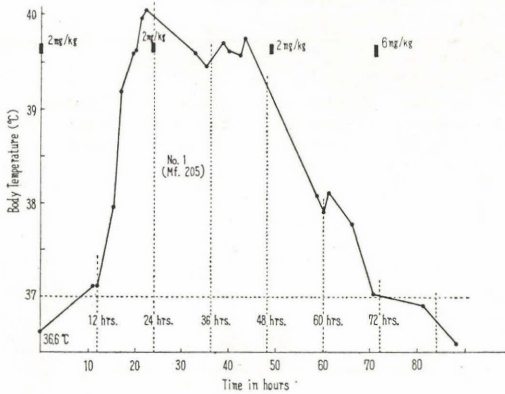


Fig. 2 Body temperature in the course of diethylcabamazine treatment (*Brugia malayi*)

例の熱型と Mf. 密度の変化を Fig. 1(a-h)に、マレー糸状虫症 1 例の熱型を Fig. 2 に示した。これらの症例の病歴および投薬後の諸症状を Table 1 に示した。

Mf. 密度は投薬後 1 時間で急激に減少し、10 時間前後にはほぼ最初の 10% 台となる。体温は大体 10 時間前後の後に上昇し始め多くは悪感を伴って、急速に上昇して典型的な場合 (バンクロフト症例 No. 1, 3, 5, マレー症例 No. 1) は発熱し始めてから数時間後に 39°C をこえた。有熱期間は観察例でバンクロフト糸状虫症では 57 時間が最も長かった。マレー糸状虫症は症例 1 で 72 時間で症例 No. 5 では 48 時間であった。マレー糸状虫症では観察を自宅において行なつたため十分なデータは取れなかつたがバンクロフト糸状虫症とくらべると有熱期間が長いばかりでなく最高体温もはるかに高いようであった。その他の症状発現の度合も強いようであった。バンクロフト糸状虫症では症例数が多くはないが二峯性の熱型をとる傾向がうかがえる。症例 No. 6 は発熱時間がやや遅延した例で、本人の事情で観察を中止したが帰宅した数時間後に 39°C を越す発熱で就床したものである。破線はその意味で示した。先に決めた発熱基準にしたがつて各症例について投薬後発熱までの時間をみると Table 1 に示したごとくバンクロフト患者 No. 5, 3, 8, 11, 2, 1, 6, 9, 10 およびマレー患者 No. 1 の順にそれぞれ 7, 10.5, 12.5, 14.5, 12.0, 12.0, 25.0, 18.5, 13.5, および 12 時間となつた。

これらの患者では Table 1 にみられるように、発熱開始までの時間は大体 Mf. 密度の大きかつたもの程早いことがうかがえる。また、発熱以外の身体症状は概して

発熱が起るまでの時間の早いもの程矢張り早期に起つて来るようであつた。一方、確実に発熱したと判定される症例 (例えばバンクロフトの症例 No. 6, 8, 9 など) でも発熱以外に全く身体症状を訴えないものもあつた。マレー糸状虫については熱型を画くことができたのは 1 例に止まつたが、その他の症例 No. 2 および 5 では随時検温を行なつて、それぞれほぼ 14 時間後および 12 時間後に 39.5°C, 39.0°C 発熱がみられている。マレー症例 No. 4 は Mf. 密度は  $21/80$  cmm でバンクロフト糸状虫では通常発熱をみることは少ないと考えられる Mf. 密度であるが 38.3°C の発熱が観察された。なおバンクロフト糸状虫症の場合諸症状が 40 時間以上持続することは比較的少ないが、マレー糸状虫症の場合多くの身体症状は 40 時間以上持続することがみられた。またマレー糸状虫の症例 No. 1 では投薬後約 75 時間頃より 85 時間頃にかけて左右腋窩部、および右大腿内側部に小指頭大ないし小鶏卵大のリンパ腺腫を生じ触診によつて圧痛があり、自覚的には痒痛感があるとのことであつた。これらのリンパ腺腫は比較的短時間内に消失した。

#### 考察および発熱機構に関する解析

Diethylcabamazine の投薬による発熱は Mf. 保有者でなければおこらないしまた投薬前の Mf. 密度の高い程発熱しやすいことから、Mf. が一時に大量殺滅されたために起るものであることは疑がない。従来 Mf. の破壊により生じた物質が Allergen として働かし、その結果起るアレルギー反応の一環として発熱をみるとの方がある (林ら, 1951)。しかし、これにはなお多くの証明が必要であり、また抗ヒスタミン剤がこの発熱抑制に有効でないことも知られている。

ここでは別な観点から Mf. の殺滅によつて生じた物質は発熱物質として働らくものと考えて以下の解析を試みる。

今、ある時刻  $t_i$  に Mf. 密度  $x_i$ 、単位時間後の時刻  $t_{i+1}$  に Mf. 密度が  $x_{i+1}$  に減少したとすると  $(x_i - x_{i+1})$  をもつて時間内に殺滅された Mf. の相対的な数、したがつて Mf. の破壊に伴つて産生された発熱物質の相対量を表現することができる。発熱物質の量と時間の積をもつて作用量と考え、投薬後ある時刻  $t_n$  までの間に働らいた作用量は  $Q = \int_0^n (x_i - x_{i+1}) dt$  でこれは Mf. 密度の減少曲線と時間軸との間にはさまれた面の面積に当るが  $Q' = \sum_{t=0}^n (x_i - x_{i+1})(t_{i+1} - t_i)$  をもつて代用する。

始めにこの作用量の対数に反応して発熱が起るもの

Table 1 Case history of fever reaction

Filariasis	Case number	Density of microfilariae (/30 cmm)	Age & sex	History	Onset of fever attack	Highest body temperature	Duration of fever above 37.3C	Other side reactions	
<i>Wuchereria bancrofti</i>	1	57	f, 50	none	12hrs	39.3	45	H. C. A. L.	
	2	60	f, 55	none	12	37.7	35	D. H. V.	
	3	170	f, 59	Fever attacks several years ago	10.5	39.8	44	C. H. A. F.	
	5	196	f, 46	Fever attacks 1-2 times a year *	7.0	39.6	59	H. A. C. L. V.	
	6	54	m, 37	none	25.0	above 38.5	16+	none	
	8	137	m, 44	none	12.5	37.8	13	none	
	9	44	m, 67	none	18.5	37.2	6	none	
	10	44	m, 34	none	13.5	38.2	24	C. F.	
	11	66	m, 65	none	14.5	37.6	11	none	
	<i>Brugia malayi</i>	1	205	m, 37	Fever attacks several times a year	17.0	40.8	58	F. C. D. H. L. A. LA. B.
		2	224	m, 55		about 14.0	39.5	above 72	C. F. D. H. L. B.
4		21	m, 50		—	38.3	—	F. H. L. B.	
5		68	f, 64		about 12.0	39.0	about 48	F. H. A. L. B.	

Remarks and abbreviations:

\* Fever attacks have occurred since 20 years of age. Lymphadenitis and lymphtruncularis in the neck region occurred in fever attacks.

D. dizziness; A. anorexia; C. chillness; F. fatigue; L. lumbago, V. vomiting; LA. lymphadenitis and B. bedridden.



Table 2 Results of calculation mentioned in Fig. 4

Logs of operating unit	Incubation period in hours**		A-B*
	group A	group B	
2.40	7.67	9.47	-1.80
2.45	7.47	8.82	-1.35
2.50	7.27	8.03	-0.76
2.55	7.03	7.17	-0.14
2.60	6.80	6.23	0.57
2.65	6.52	5.31	1.21
2.70	6.17	4.33	1.84

Remarks :

\* Zero point of  $A-B=2.558 e. i., Q_t=361.4$  operating unit.

\*\* Time required for onset of fever after operating unit is reached.  
 $T_1-t_1$  and  $T_2-t_2$  were nearly 7 hours each.

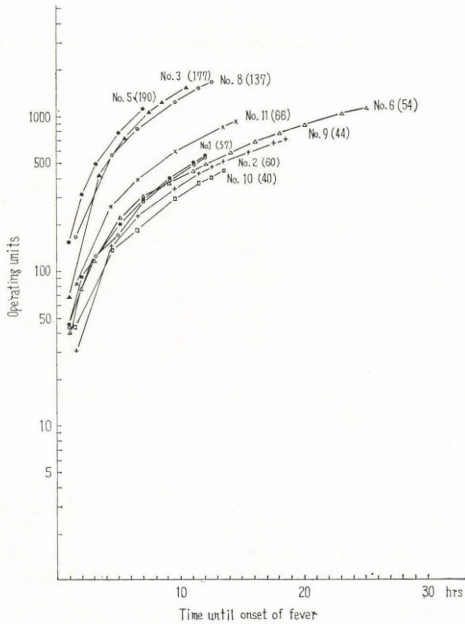


Fig. 3 The relationship between operating units and elapsed time following drug administration to microfilarial carriers of *Wuchereria bancrofti*, until onset of fever. Operating units are in terms of number of destroyed microfilariae per 30 cmm of blood. Numerals in brackets indicate microfilarial density per 30 cmm prior to treatment.

と考えてみた。Fig. 3 に作用量の対数の時間的推移を各症例について投薬後からそれぞれ発熱時刻まで図示し

た。この図からみると発熱開始までに達した作用量は各例によって大変まちまちであることが分る。すなわち作用量が一定のレベルに達したら発熱すると考えるにはバラツキが大きすぎる。しかも、図から容易にみられるように作用量—時間曲線が投薬前の Mf. 密度が 100 以上の大きい群(A群)と 100 以下の群(B群)に分けられ密度の大きい群の方が発熱までに達した作用量が大きく、しかも発熱に至るまでの時間が短い傾向にあることが分る。この2群の差の由来を明らかにするためには次の考え方が妥当であることが分つた。すなわち、Mf. の破壊により産出される物質は直接発熱物質(阿曾ら1963)として働らきこれが必要量あれば第二次発熱物質が二次的に産出される。(恐らく肝臓などで)。第二次発熱物質が必要量に達した時はじめて発熱反応がみられる。以上の考え方にしたがえば Mf. の破壊により生ずる第一次発熱物質が第二次発熱物質の産生を引き起すには一定の作用量  $Q_t$  に達することが必要であり、また第二次発熱物質の産出が始まつてから、これが一定量に達して発熱反応がみられるまでにほぼ一定の潜伏期( $T-t$ )があるに違いないと思われる。したがつて、例えば各症例で投薬後発熱に至るまでの時間( $T$ )がまちまちなのは上記潜伏期( $T-t$ )の個人差の他に二次発熱物質の作用量が  $Q_t$  に達するまでの時間( $t$ )に存在する偏りが大きく響いているものと思われる。この偏りは投薬前の密度が大きい程  $t$  の値が少なくなるという一定方向の偏りである。一時に大量の Mf. が殺滅される程第一次発熱物質の必要作用量に達する時間が短くなるからである。上記の二つの一定量；1：一次発熱物質が二次発熱物質の産生を引き起すに必要な作用量 ( $Q_t$ )、2：二次発熱物質の産生が起つてから実際に発熱するまでの潜伏期( $T-t$ )は次のようにして求めることができる。

Fig. 3 においてA群、B群各症例のそれぞれの各時点における作用量平均値(対数)をもとにして代表曲線を描くと Fig. 4 の如くなる、この図において  $Q_t$  のレベルを任意に移転させて調べるとA群における ( $T_1-t_1$ )とB群における ( $T_2-t_2$ )が等しくなる  $Q_t$  を求めることができる。Table 2 に計算の結果を示した。これにより  $Q_t$  は 2.558(真数にすると 361.4)、( $T-t$ )は 7.0 なる値が得られた。今、 $Q_t$  を 2.558 に固定して各症例について  $Q_t$  に達するまでの時間Aおよび二次発熱物質が所要量に達するまでの潜伏期  $T-t$  を求めて Table 3 に示した。 $t$  の系統的な偏り ( $T-t$ ) が各群で平均して7に近い値を示すことが分る。

Table 3 Observed operating units and time elapsed after reaching the log. value of 2.558.

Group	Case number	Micro-filarial density	Observed value		Calculated value		T-t
			Operating unit in logarithm	Time until the attack of fever (T)	Operating unit in logarithm	Time elapsed (t)	
A	5	196	3.048	7.0	2.558	2.4	4.6
	3	170	3.192	10.5	"	3.3	7.2
	8	137	3.219	12.5	"	2.4	9.1
	mean	167.7	3.153	10.0	2.558	3.03	6.97
	s. d.	7.63	0.24	2.27	"	0.44	1.85
B	11	66	2.960	14.5	2.558	6.2	8.3
	2	60	2.732	12.0	"	8.5	3.5
	1	57	2.742	12.0	"	8.4	3.6
	6	54	3.055	25.0	"	8.7	16.3
	9	44	2.852	18.5	"	10.0	8.5
	10	40	2.662	13.5	"	11.1	2.4
	mean	46.5	2.832	15.9	2.558	8.82	7.10
	s. d.	8.98	0.138	4.61		1.51	4.74

Table 4 Relationship between the severity and length of febrile reactions and the amount of operating units after attaining the critical operating unit.

Group	Case number	Amount of operating unit after attaining theoretical unit		Maximum degree of fever (°C)	Duration of fever in hours		
		Amount of operating unit	Logarithm		≥39°C	≥38°C	≥37.3°C
A	5	757	2.879	3.2	12	41	59
	3	1195	3.077	3.5	7	19	44
	8	1293	3.112	2.4	0	0	13
	mean	1086	3.023	3.03	6.3	20	38.7
	s.d.	236.1	0.103	0.466	4.922	16.75	19.16
B	11	551.5	2.742	1.4	0	0	11
	2	179	2.253	1.7	0	0	30
	1	191	2.281	3.3	7	38	45
	6	774	2.889	2.8	0?	3?	16+
	9	350	2.544	1.7	0	0	6
	10	98	1.991	2.0	0	4	24
	mean	357.3	2.450	2.15	1.2	7.5	22
	s.d.	232.0	0.307	0.213	2.69	13.55	12.10

なお、A群の方が、つまり投薬前の Mf. 密度の高い方が、熱が高くまた有熱期間が長い傾向があり、これは上記作用量が  $Q_t$  に達してからも実際に発熱が起るまでになお増加した量、すなわち Fig. 4 における ( $Q_T - Q_t$ ) に密接に関連していることが分る。この関係を Table 4. に示した。一次発熱物質が  $Q_t$  に達したのちも急激に増加しつづける場合は第二次発熱物質の産出量も多く高い熱がでてしかも長く続くことになるものと考えられる。

#### 総 括

1. バンクロフト糸状虫 Mf. 陽性者9例とマレー糸

状虫 Mf. 陽性者4例とについて Diethylcarbamazine 投与直後から Mf. 密度の変化と体温の変化を短い時間隔で継続観察し、本剤投与によつて起る発熱は流血中から消失する Mf. の量と密接な関係があることを確めた。

2. 発熱反応を Mf. 破壊産物をアレルゲンとするアレルギー現象と考えず破壊産物が発熱物質として働らくものと考えた。

3. バンクロフト糸状虫症例の解析の結果、Mf. 破壊産物は一次発熱物質の役をし、これによつて二次発熱物質が産出されたのち発熱が起ることが分つた。



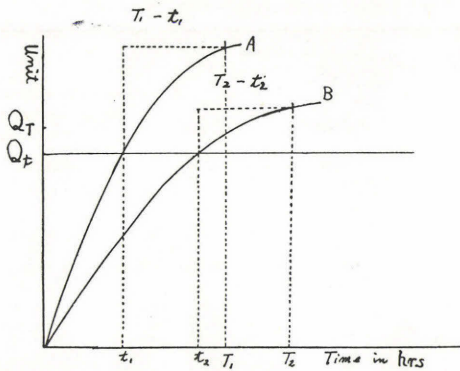


Fig. 4 Schematic curves of two groups evident in Fig. 3, represented by mean number of operating units. When the value of  $Q_t$  changes, a time exists at which  $(T_1-t_1)$  of group A and  $(T_2-t_2)$  of group B will be equal. (See Table 2).

4. 単位血量(30 cmm)の中の Mf. 減少数と時間の積をもつて作用量と定義するとバンクロフト糸状虫症例ではこの値が 361.4(対数にして 2.558) に達すると二次発熱物質の産出を引起す必要量となる。

5. 作用量が上記の値に達してからほぼ7時間という潜伏期を経て実際の発熱が起る。

6. したがって各症例では投薬後発熱までの時間がまちまちなのは上記潜伏期の個人差の他に、一次発熱物質が所要量に達するまでの時間の長短に大きく左右される。この時間は投薬前の Mf. 密度が高く、一時に大量殺滅される程短くなる。

7. 一次発熱物質が所要量に達した後も作用量がなお急増しつづける症例では有熱期間が長くなり、この期間の最高体温も高い傾向がある。

8. バンクロフト糸状虫症よりマレー糸状虫症の方が有熱期間、最高体温などの他の身体症状が著しい傾向がみられた。

本研究を指導された佐々学教授、並びに協力を得た元井悦郎、太原智両氏、川井順志医師、及び教室の各位に

深謝する。

## 文 献

- 1) 阿曾弘一他(1963): 発熱(実地医家 シリーズ) 224 pp, 金原出版.
- 2) Chen, Tzu-ta(1964): Demonstration of macrofilaricidal action of hetrazan, antimony and arsenic preparations in man. Chin. Med. J., 83, 625-640.
- 3) 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. Ann. trop. Med. Parasit., 52, 87-92.
- 4) Edeson, J. F. B. (1962): The epidemiology and treatment of infection due to *Brugia malayi*. Bull. WHO., 27, 529-541.
- 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症の研究(2) マレー糸状虫の発見, 疫学的研究及びヘトラザン製剤による治療, 日新医学, 38, 19-20.
- 6) 林滋生・山本久(1963): 糸状虫仔虫保有者にスバトニンを投与した場合の発熱に関する解析(伝研集談会記録). 最新医学, 18(6), 1437.
- 7) 大島智夫・西三郎・佐々学・三井源蔵・山本久・菅田文夫・佐藤孝慈(1963): バンクロフト糸状虫症におけるスバトニン投薬後の反応と血中ミクロフィラリア密度との関係. 寄生虫誌, 12, 328.
- 8) 佐々学・林滋生(1952): 糸状虫症の化学療法. 東京獣医畜産学会報(フィラリア特輯号), 4, 12.
- 9) Sasa, M., Oshima, T., Sato, K., Mitsui, G., Sugata, G., Nishi, S., Yamamoto, H., Tada, I., and Motoi, E. (1963): Studies on epidemiology and control of filariasis: Observations on the carriers of *W. bancrofti* in the Amami Islands with special references to the effects and side-reactions of diethylcarbamazine. Jap. J. Exp. Med., 33, 213-243.
- 10) 与那嶺和夫(1964): 糸状虫症の集団治療に関する研究. 鹿大医誌, 16, 147-191.

STUDIES ON THE FEVER REACTION OF MICROFILARIA CARRIERS  
DUE TO ADMINISTRATIONS OF DIETHYLCARBAMAZINE

HISASHI YAMAMOTO & SHIGEO HAYASHI

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

Nine carriers of microfilariae of *Wuchereria bancrofti* and four carriers of *Brugia malayi* were examined for reactions to the administration of Diethylcarbamazine in a single dose of 2 to 8 mg per kilogram of body weight. The observations were carried out through the whole period of fever reaction. The changes of microfilarial density and body temperature as well as miscellaneous reactions were recorded as often as possible at short intervals of time.

The fever reaction was noted to be closely associated with the extent of destruction of microfilariae. Though the fever reaction has so far been suspected to be of allergic nature by many workers, definite evidence seems to be lacking. In the present paper it is postulated that a certain product derived from the destroyed microfilariae acts as a pyrogenic substance, rather than as an allergen.

The analysis of the observed data suggests that the mechanism involved in the fever reaction may be as follows :

The substance from destroyed microfilariae acts as a primary pyrogen. The amount of the substance produced in a unit of time can be represented by the decreasing number of microfilariae per unit amount of blood during that time. The product of the amount of primary pyrogen multiplied by the time units are cumulated and reach a certain quantity ; these, in turn, influence production of another substance which acts as the secondary pyrogen. The latter supposedly provokes directly the febrile reaction of the host, when the substance has been produced in a sufficient amount during a certain incubation period.

In the cases of bancroftian carriers the above mentioned incubation period was revealed to be nearly constant, *i. e.*, 7 hours. And the operating units of the primary pyrogen which were required for initiating the production of the secondary pyrogen were found to be 361.4 in terms of destroyed number of microfilariae per 30 cmm of blood multiplied by time in hours. The period required to produce a sufficient number of operating units was around 5 hours ; the interval between the administration of the drug and the onset of fever reaction averaged around 12 hours.

However, the time in which the operating units reached the required amount of 361.4 varied considerably in accordance with the microfilarial count before treatment. The higher the microfilarial count, the shorter the time observed. When a greater number of microfilariae were killed in a shorter time the operating units would rise more rapidly.

It was also noticed that the cases in which the operating units continued to increase remarkably even after reaching the required level of 361.4 units were liable to suffer from higher and longer fever reactions.