

肝吸虫症の実験的治療

特に 1,4-bis-trichloromethylbenzol の肝吸虫 幼虫に対する効果について

小 山 博 誉

千葉大学医学部寄生虫学教室 (主任 横川宗雄教授)

(1967年 5 月 26 日受領)

目 次

はじめに

はじめに

実験材料及び方法

1. 使用薬剤
2. 肝吸虫感染方法
3. 実験動物
4. 投与量及び投与方法
5. 治療効果の判定法

実験成績

1. 検出虫体数及び虫体回収率
2. 検出虫体所見
 - 1) 虫体測定値
 - a) 対照群の虫体測定値
 - b) 治療群の虫体測定値
 - 2) 検出虫体の肉眼的並に顕微鏡的所見
 - a) 対照群の所見
 - b) 治療群の所見
3. 対照群及び治療各群の排卵数 (EPG) の変動
 - a) 対照群の排卵数
 - b) 治療群の排卵数
4. 治療効果の総合判定

考 察

1. 使用動物について
2. 1,4-bis-trichloromethylbenzol の幼弱期肝吸虫及び成熟肝吸虫に対する効果
 - 1) 検出虫体数からみた効果
 - 2) 検出虫体所見からみた効果
 - 3) 排卵数 (EPG) からみた効果

まとめ

文 献

肝吸虫 (*Clonorchis sinensis*) は、日本をはじめ中国、台湾、朝鮮などのアジアの諸地域に広く分布する重要な寄生虫の一種で、Stoll (1947) によれば、その感染者数は 1,900 万人と推定されている。

我国においても殆ど全国にわたって感染がみられるが、特に秋田県能代地方、宮城県北上川流域、新潟県蒲原地方、利根川流域、琵琶湖周辺、及び北九州、殊に遠賀川、筑後川流域地方は肝吸虫の濃厚感染地域として知られている。

しかしながら、本症の治療薬については、これまで多数の諸家により研究されてきたにもかかわらず、未だに確実な効果の期待できるものは見出されておらず、臨床治療はもとより流行地における集団治療にも適用しうる薬剤の開発が強く望まれてきた。

最近 Lämmler (1960 a, b) は 1,4-bis-trichloromethylbenzol が肝蛭 (*Fasciola hepatica*) 及び槍形吸虫 (*Dicrocoelium dendriticum*) に対して著効あることを報告し、横川ら (1965 a, b) は、これを肝吸虫症の治療に初めて使用し、動物及び人肝吸虫症に対して極めて優れた治療効果が認められたと報告した。

しかし 1,4-bis-trichloromethylbenzol の肝吸虫に対する作用機序に関しては未だ不明の点が多く、生化学的、薬理的或は病理学的基礎的研究にまつところが多い。

著者は、本剤の肝吸虫体に対する作用、特に幼弱期虫体に対する効果について動物実験を実施し、虫体の各發育時期と有効薬剤量との関係について興味ある結果をえた。即ち、感染後 4 週目をへた成熟虫体に対しては、既に横川及び著者ら (1965 a) の報告の如く、本剤 100

脚注：本研究の一部は米陸軍極東開発局及び千代田生命奨学金によつてなされた。ここに記して感謝の意を表する。

mg/kg 連日5回投与で完全治癒がえられたが、幼弱虫体に対しては、この量では殆ど効果はなく、感染後の期間が短い程、即ち虫体が幼弱であればあるほど、一定の治療効果を挙げるためには、使用薬剤量を増量する必要があることが明らかとなつた。又本剤の肝吸虫虫体に対する作用機序についても2,3の点を明らかにし得たのでここに報告する。

実験材料及び方法

1. 使用薬剤

使用薬剤は化学名 1,4-bis-trichloromethylbenzol で Fig. 1 に示す如き構造式を有する粉末製剤である。白色無臭で水には不溶性であるが、アセトン、エーテル、クロロフォルム、アルコール等の有機溶媒にはよく溶解する。本剤はドイツ Hoechst 社で動物用駆虫薬として、“Hetol” の名で市販されているが人体用としては未だ一般にはその使用は認められていない。



Fig. 1 Chemical structure of 1,4-bis-trichloromethylbenzol

2. 肝吸虫感染方法

感染に使用した肝吸虫メタセルカリアは肝吸虫症の流行地として知られる埼玉県北川辺村の仕出沼より採取した自然感染モッグ (*Pseudorasbora parva*) より分離したものをを用いた。採集したモッグは実験室内の水槽中にて1カ月以上飼育して感染メタセルカリアが全部成熟するのをまつて、人工消化法により分離収集した。人工消化法は、モッグをハサミで0.5 cm 位の肉片に細切し、1~2匹宛ホモダナイザー (2500 r. p. m.) に約1分半かけて粉碎した後、これに約10倍量の人工消化液 (HCl 0.7 cc, Pepsin [メルク社製] 0.2 g, 水 100 cc) を加えて37°C 孵卵器中に約2時間放置する。この魚肉汁が完全に消化されたことを確認し、これを Mesh No. 16 (opening 1.0 mm²) の篩で濾過する。濾液をしばらく放置し、その上清をすて、この沈渣に再び水を入れて攪拌し放置する。この操作を2~3回くりかえして上清が透明になつたところでその沈渣より双眼解剖顕微鏡下で肝吸虫メタセルカリアを収集した。感染に際しては、あらかじめ30コ宛の正常メタセルカリアをブロックシャーレに分け、これを毛細ビペットで吸い上げ、ラットの口腔深く注入し、完全に嚥下されたことを確認した。

3. 実験動物

治療実験には体重 150~200 g の健康ラット 143 匹を用いたがその内訳は、治療群 113 匹、対照群 30 匹である。治療群は各発育時期 (肝吸虫感染後の時期) によって6群に分け、この各群を又投与量によって5匹ないし11匹の小群に分けた。

4. 投薬量及び投薬方法

治療に用いた薬剤は上記の 1,4-bis-trichloromethylbenzol で、投薬量は、100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg 及び 800 mg/kg の4通りとし、これを1日1回 (但し 800 mg/kg 投与の場合は分2とした) 何れも連日5日間経口投与した。治療群は次の6群及び対照1群である。

第I群: 感染前1週日より投薬を開始して肝吸虫感染に対する予防的效果を検討した群

第II群: 感染と同時に投薬を開始し感染直後幼虫に対する効果を検討した群

第III群: 感染後1週日目より治療を開始して1週日幼虫に対する効果のみをみた群

第IV群: 感染後2週日目より治療を開始して2週日幼虫に対する効果のみをみた群

第V群: 感染後3週日目より治療を開始した群

第VI群: 感染後4週日目より治療を開始した群

第VII群: 対照群 (非治療群)

5. 治療効果の判定法

治療効果の判定は、a. 剖見所見及び検出虫体数 (虫体回収率) の比較検討, b. 検出虫体所見 (肉眼的並びに顕微鏡的所見. 計測), c. 糞便検査 (排卵数の変化) 以上の3者を総合的に検討して行つた。即ち、治療群及び対照群のすべてについて治療終了後16日から85日、感染後33日より104日迄の間に剖見を行つた。まずラットをエーテルで麻酔した後、頸動脈切開により放血し死に至らしめる。続いて開腹し各臓器、特に肝臓及び総輸胆管の観察をした後、胆管と肝臓を摘出し最初に肝外胆管を開き、そこに寄生する虫体の有無を調べた後、肝臓を軽く圧迫し肝内胆管に寄生する虫体を圧出し、更に注意深く胆管にそつて肝内胆管を切開し虫体の検出に努めた。このようにして治療により著しく発育の抑制された小型虫体でも検出した。腹腔は生理的食塩水で2~3回洗い流しその沈渣を調べた。又、脾臓の異所寄生の有無についても調べたがラット感染の肝吸虫は、特に成虫の場合には殆どすべて虫体は総輸胆管の起始部近くに寄生し、末端の肝内胆管に寄生することは稀であつたので、犬、家兎などと比較して虫体の回収は比較的容易であつた。

Table 1 Average number of worms recovered from each group at autopsy.

Daily dose × days	Group I	Group II	Group III	Group IV	Group V	Group VI
100 mg/kg × 5	6.2(20.6%)	8.6(28.6%)	6.5(21.6%)	5.5(18.3%)	3.7(12.3%)	0(0%)
200 mg/kg × 5	6.2(20.6%)	8.4(28.0%)	8.0(26.6%)	2.8(9.3%)	0.2(0.7%)	
400 mg/kg × 5	8.2(27.3%)	7.8(26.0%)	1.8(6.0%)	0 (0 %)		
800 mg/kg × 5	7.0(23.3%)	8.3(27.6%)	2.5(8.3%)			
Control	7.8(26.2%)					

$$() : \text{recovery rate} \left(\frac{\text{No. of worms recovered}}{\text{No. of metacercariae given}} \times 100 \right)$$

採取した虫体はすべて 37°C 生理食塩水中で温めつゝ、実体顕微鏡下で、運動、菲薄化、蒼白化、混濁、萎縮の有無等について観察した。その後虫体の一部は Carnoy 氏液で固定し、Kirkpatrick 氏カルミン液及び Böhmer 氏ヘマトキシリン液を用いて染色を施し後日の形態学的観察に資した。

糞便検査は感染後14日目ないし21日目より開始し、以後約1週間隔で剖見時迄実施した。検査法は AMSⅢ 法及び Stoll 変法を用いた。排卵初期及び排卵数の著しく減少した時期においては AMSⅢ 法を、排卵数が多くなつてからは Stoll 変法を用いた。AMSⅢ 法は前日便を室温で24時間乾燥させた後、その 0.5g をとりこれを型通り集卵し、この全沈渣中の肝吸虫卵を算定し、これを2倍して EPG とした。又 Stoll 変法はその容器を小型とし、28 cc 及び 30 cc に目盛をつけ、28 cc の目盛迄 1/10 N NaOH を入れ、次いで 30 cc の目盛迄糞便を入れた後、直径 2~3 mm のガラス玉を 5~6 個入れてゴム栓をしよく振盪混和しこれを24時間放置する。検査に当つては、再びよく振盪混和した後、速かにその内容を 0.15 cc ピペットで吸取り2枚のスライドグラスに分け 24×32 mm のカバーグラスをかけて全視野の虫卵数をかぞえ、これを100倍して EPG とする。尚ラットでは、上記の如く24時間乾燥させた1日の糞便量は約 1g であるので、EPG は EPD にほぼ等しいと考えてよい。(Table 2~7)。

実験成績

1. 検出虫体数及び虫体回収率

対照群30例の剖見結果は100%の感染率を示し、一匹当りの平均検出虫体数は Table 1 に示した如く 7.8 で、投与メタセルカリア (30コ宛) に対する検出虫体数の比率即ち虫体回収率は平均 26.2% であつた。

第I群：

この治療群は感染前1週日より治療を開始し 1,4-bis-trichloromethylbenzol の肝吸虫感染予防に対する効果をみた群である。剖見により検出された平均虫体数は Table 1 に、個々のラットからの検出虫体数は Table 2 に示した。

100 mg/kg × 5 投与のラット 5 匹は治療終了後62日~63日 (感染後60日~61日後) に剖見し、検出虫体数はそれぞれ 7, 6, 8, 6, 4 で平均検出虫体数は 6.2, 虫体回収率は 20.6% であつた。

200 mg/kg × 5 投与のラット 5 匹は治療終了後63日目 (感染後61日目) に剖見を行い、検出虫体数はそれぞれ 8, 6, 7, 5, 5 で平均検出虫体数は 6.2 で、虫体回収率は 20.6% であつた。

400 mg/kg × 5 投与のラット 5 匹は治療終了後62日目 (感染後60日目) に剖見を行い検出虫体数はそれぞれ 7, 8, 10, 11, 5 で1匹あたりの平均検出虫体数は 8.2 で、虫体回収率は 27.3% であつた。

800 mg/kg × 5 投与のラット 5 匹は治療終了後62日目 (感染後60日目) に剖見を行つたが、検出虫体数はそれぞれ 7, 6, 8, 6, 8 で1匹あたりの平均検出虫体数は 7.0 で、虫体回収率は 23.3% であつた。

以上、この群の4通りの投与量による平均検出虫体数と、対照群の平均検出虫体数 7.8 との間には推計学的に有意の差はみられなかつた。即ち本剤を感染前1週間から5日間投与した場合には如何に大量を用いても全く感染予防に対し効果のないことが明らかとなつた。

第II群：

本群は感染と同時に投薬を開始した群である。本群の剖見は何れも治療終了後54日から56日 (感染後59日から61日) の間に行つた。平均検出虫体数及び個々のラットよりの検出虫体数はそれぞれ Table 1, Table 3 に示した。

100 mg/kg × 5 投与のラット 5 匹の検出虫体数はそれ

Table 2 Results of treatment in Group I

Rat No.	Daily dose × days	EPG (EPD) (days after infection)					Days from infection to autopsy	Days from the last day of treatment to autopsy	No. of worms recovered at autopsy
		21	30	40	50	60			
J-1	100 mg/kg × 5	400	3200	5800	5600	6200	61	63	7
J-2	"	200	1600	2800	3200	4800	"	"	6
J-3	"	0	1800	3600	4800	5900	"	"	8
J-4	"	200	800	1900	4600	5200	60	62	6
J-5	"	500	1800	4200	6800	7200	"	"	4
P-1	200 mg/kg × 5	400	800	3400	4200	5300	61	63	8
P-2	"	200	600	4200	5800	8200	"	"	6
P-3	"	600	800	2800	3200	6600	"	"	7
P-4	"	400	800	1200	6800	7600	"	"	5
P-5	"	200	600	1900	2400	3100	"	"	5
K-1	400 mg/kg × 5	300	2800	6400	5800	8200	60	62	7
K-2	"	0	1800	3600	4800	5700	"	"	8
K-3	"	400	100	5600	6800	7200	"	"	10
K-4	"	800	4800	7200	9800	10200	"	"	11
K-5	"	500	1700	4300	6700	7000	"	"	5
O-1	800 mg/kg × 5	0	24	5800	5600	6200	60	62	7
O-2	"	0	56	2800	3200	4700	"	"	6
O-3	"	10	86	3600	4800	5600	"	"	8
O-4	"	10	120	1900	6800	7200	"	"	6
O-5	"	0	140	2400	8200	6400	"	"	8

(Treatment was begun a week before infection with *Clonorchis sinensis*.)

Table 3 Results of treatment in Group II

Rat No.	Daily dose × days	EPG (EPD) (days after infection)						Days from infection to autopsy	Days from the last day of treat- ment to autopsy	No. of worms recovered at autopsy
		21	26	34	39	45	50			
No-1'	100 mg/kg × 5	200	400	4800	14400	7400	3400	59	54	11
No-2'	"	0	0	4500	3200	4000	15200	"	"	10
No-3'	"	0	0	800	2600	3400	4000	"	"	3
No-4'	"	200	800	16200	6900	12300	21400	"	"	13
No-5'	"	400	600	8400	1600	6400	4000	"	"	6
No-6'	200 mg/kg × 5	0	0	5600	7200	4400	7200	59	54	13
No-7'	"	200	800	1300	2600	3600	3400	"	"	6
No-8'	"	0	1200	5200	1900	8000	8200	60	55	13
No-9'	"	100	400	1500	3600	10600	8200	59	54	5
No-10'	"	0	200	3000	2200	1700	3200	60	55	5
L-1	400 mg/kg × 5	0	0	3500	3300	4200	8800	60	55	11
L-2	"	0	100	800	2600	3400	4000	"	"	5
L-3	"	200	800	16200	6900	12300	21400	"	"	12
L-4	"	400	600	7400	3200	5400	3800	"	"	6
L-5	"	200	400	4800	14400	7400	3400	"	"	5
M-1	800 mg/kg × 5	0	0	32	840		4600	61	56	5
M-2	"	0	134	248	2800		4800	"	"	10
M-3	"	0	200	240	4800		6400	"	"	11
M-4	"	0	42	68	5200		8900	"	"	11
M-5	"	0	0	50	250		580	"	"	7 (4*)
M-6	"	0	12	22	640		820	"	"	6 (3*)

* disintegrated worms

(Treatment was begun on the same day of infection with *Clonorchis sinensis*.)

Table 4 Results of treatment in Group III

Rat No.	Daily dose × days	EPG (EPD) (days after infection)				Days from infection to autopsy	Days from the last day of treatment to autopsy	No. of worms recovered at autopsy		
		21	27	35	40				50	60
No-1	100 mg/kg × 5		86	2900	2500	1200	65	53	7	
No-2	"		180	700	8200	3300	"	"	8	
No-3	"		140	800	3100	1800	"	"	2	
No-4	"		228	1000	1000	1100	"	"	6	
No-5	"		30	2100	1300	3200	"	"	7	
No-6	"		100	2800	5800	5300	"	"	9	
A-1	200 mg/kg × 5		100	1600	2600	3800	4800	48	36	3
A-2	"		600	7200	10600	7000	7600	"	"	13
A-3	"		100	600	200	800	8800	"	"	3
A-4	"		0	1400	600	3600	4200	"	"	12
A-5	"		100	2400	4200	1800	3200	"	"	9
I-1	400 mg/kg × 5	0	0	0	0	8		42	30	2
I-2	"	0	0	0	0	0		49	37	0
I-3	"	0	0	0	0	0		"	"	1
I-4	"	0	0	0	3	4		"	"	1 (1*)
I-5	"	0	0	0	5	8		"	"	2 (1*)
I-6	"	0	0	0	10	16		"	"	5 (2*)
N-1	800 mg/kg × 5	0	0	0	4	400	300	61	49	2 (2*)
N-2	"	0	0	0	2	300	600	"	"	3 (1*)
N-3	"	0	0	20	200	400	1800	"	"	5 (1*)
N-4	"	0	0	10	20	200	1000	"	"	2
N-5	"	0	0	0	1	40	28	"	"	2
N-6	"	0	0	0	8	120	60	"	"	1 (1*)

* disintegrated worms

(Treatment was begun a week after infection with *Clonorchis Sinensis*.)

ぞれ11, 10, 3, 13, 6, 平均検出虫体数は 8.6, 虫体回収率は 28.6% であった。

200 mg/kg × 5 投与のラット 5 匹の検出虫体数は 13, 6, 13, 5, 5, 平均検出虫体数は 8.4, 虫体回収率は 28.0% であった。

400 mg/kg × 5 投与のラット 5 匹の検出虫体数はそれぞれ 11, 5, 12, 6, 5, 平均検出虫体数は 7.8, 虫体回収率は 26.0% であった。

800 mg/kg × 5 投与のラット 6 例の検出虫体数は 5, 10, 11, 11, 7, 6, 平均検出虫体数は 8.3, 虫体回収率は 27.6% であった。しかしこのうちラット M-5 及びラット M-6 よりえられた虫体の一部にやゝ発育の遅延した虫体が見られた。

以上、感染と同時に治療を開始し、感染直後幼虫に対する効果をみたこの群では第 I 群と同様、検出虫体数からは何れの投薬量でも何等効果は認められなかった。

第 III 群:

本群は感染後 1 週日目に投薬を開始したもので各投与量による平均検出虫体数及び個々の虫体検出数は Table 1 及び Table 4 に示した。

100 mg/kg × 5 投与のラット 6 例は治療終了後 53 日目に剖見を行ったが、検出虫体数はそれぞれ 7, 8, 2, 6, 7, 9 で、平均検出虫体数は 6.5, 虫体回収率は 21.6% であった。

200 mg/kg × 5 投与のラット 5 例は治療終了後 36 日目に剖見を行ったが、検出虫体数は 3, 13, 3, 12, 9, 平均検出虫体数は 8.0, 虫体回収率は 26.6% であった。

400 mg/kg × 5 投与のラット 6 例は治療終了後 30~37 日目に剖見を行い、検出虫体数は 2, 0, 1, 1, 2, 5, 平均検出虫体数は 1.8, 虫体回収率は 6.0% であった。

800 mg/kg × 5 投与のラット 6 例は何れも治療終了後 49 日目に剖見を行い、検出虫体数は 2, 3, 5, 2, 2, 1 で平均検出虫体数は 2.5, 虫体回収率は 8.3% であった。

なおこのうち 400 mg/kg 及び 800 mg/kg 投与群ではその一部の検出虫体に発育不良のものが認められた。

以上、感染後 1 週日目より投薬を始めた群では、100 mg/kg, 200 mg/kg の投与では、平均検出虫体数は対照群のそれとの間に有意の差はみられず、無効であったが、

Table 5 Results of treatment in Group IV

Rat No.	Daily dose × days	EPG (EPD) (days after infection)										Days from infection to autopsy	Days from the last day of treatment to autopsy	No. of worms recovered at autopsy		
		18	25	32	37	45	48	60	70	80	90				100	
A-6	100 mg/kg × 5	0	10	2200	200	300	300	600						58	39	2
A-7	"	0	10	10	100	200	200	800						"	"	3
A-8	"	0	100	400	400	500	500	400						"	"	3
A-9	"	0	400	400	400	800	800	650						"	"	4
A-10	"	0	100	1600	1600	800	800	200						"	"	3
A-13	"	0	100	200	300	1000	1700	2000	8000					76	57	10
A-14	"	0	100	200	400	200	200							55	36	3
A-15	"	0	10	0	0	0	700	200	3100					74	55	5
A-16	"	0	200	200	600	500	1600							56	37	8
A-17	"	0	400	400	400	900	1100	1800	3110	2300		2600		100	81	6
A-18	"	0	20	200	500	500	2400	2000	9100	4400		4600		100	81	14
B-5	200 mg/kg × 5	0	0	100										35	16	2 (2*)
B-6	"	0	500	100	0									38	19	3 (1*)
F-5	"	0	18	8										42	23	1 (1*)
B-3	"	0	0	0	0	0	0							52	33	4 (1*)
B-4	"	0	100	0	0	0	0	0						60	41	2 (2*)
F-1	"	0	22	0	28	42	32	40	40	246				85	66	4
F-2	"	0	28	0	0	0	0	0	0	0				85	"	0
F-3	"	0	8		2	22	42	68	146	258				85	"	3
F-4	"	0	18		16	16	54	100	220	200				85	"	2
B-1	"	0	0	100	0	0	0	500	2100	1400	800	1200		100	81	3
B-2	"	0	0	200	0	100	500	1300	3900	2200	1400	2600		100	81	7
H-1	400 mg/kg × 5	0	78	152	24	0								50	31	0
H-2	"	0	4	8	0	0								"	"	0
H-3	"	0	2	2	0	0								"	"	0
H-4	"	0	0	2	0	0								"	"	0
H-5	"	0	20	44	10	0								"	"	0
H-6	"	0	0	22	0	0								"	"	0

* disintegrated worm

(Treatment was begun 2 weeks after infection with *Clonorchis sinensis*.)

400 mg/kg 及び 800mg/kg 投与群では明らかな効果が認められた。

第四群：

本群は感染後2週日目に投薬を開始した群である。本群の平均検出虫体数及び個々の虫体検出数は Table 1 及び Table 5 に示した。

100 mg/kg × 5 投与のラット11例は治療終了後36日より81日迄の間に剖見が行われた。検出虫体数は2, 3, 3, 4, 3, 10, 3, 5, 8, 6, 14, の合計61虫で、平均検出虫体数は5.5, 虫体回収率は18.3% であった。

200 mg/kg × 5 投与のラット11匹は治療終了後16日より81日迄剖見が行われた。検出虫体数は2, 3, 1, 4, 2, 4, 0, 3, 2, 3, 7で合計31虫, 平均検出虫体数は2.8で, 虫体回収率は9.3% であった。ここで興味ある点は, 治療終了後16日より41日迄に剖見したラット B-5, B-6, F-5, B-3, B-4 の5例からは正常虫体にまじって発育不良の変性虫体もみられたが治療終了後

66日から81日の間に剖見したラット F-1, F-2, F-3, F-4, B-1, B-2 の6例からの検出虫体は何れも正常で変性虫体は1虫も得られなかつたことである。しかも前者の平均検出虫体数は2.4, 後者のそれは3.1で両者の間に有意の差はみられなかつた。このことは薬剤により障害をうけ, 変性虫体として認められたものが, 時日の経過と共に再び正常虫体に戻つた為と考えられる。この点に関しては, 虫体の所見及び EPG の変化の項においてもふれてみたい。

400 mg/kg × 5 投与のラット6例は治療終了後31日目に剖見したが, 何れからも肝吸虫虫体は1虫も見出されず完全治癒と認められた。

以上, 感染後2週日目に投薬を開始した場合は, 100 mg/kg でもかなりの効果が認められた。(検出虫体数平均は対照群のそれとの間に5%の危険率では有意差が認められたが1%の危険率では有意の差は認められなかつた)。ところが200 mg/kg × 5 投与では対照群との間に

Table 6 Results of treatment in Group V

Rat No.	Daily dose × days	EPG (EPD) (days after infection)										Days from infection to autopsy	Days from the last day of treatment to autopsy	No. of worms recovered at autopsy	
		20	25	35	38	45	50	60	70	80	90				
D-1	100 mg/kg × 5 daily	100	100	200	400	200	300	400					60	34	4
D-2	"	0	150	1100	200	100	600	2300					63	37	2
D-3	"	0	12	0	300	0	0	200	400	300			80	54	2
D-4	"	100	70	100	0	0	0	0	200	100			80	54	1
D-5	"	100	60	200	300	600	200	2700	3000	4800	4600		90	64	3
D-6	"	100	460	1000	300	1100	3000	8000	7200	6900			80	54	10
E-1	200 mg/kg × 5 daily	0	70	0	0	0							50	24	0
E-2	"	6	40	140	0	0							50	24	0
E-3	"	10	62	60	0	0	0						60	34	0
E-4	"	10	46	16	2	24							50	24	1*
E-5	"	0	14	44	20	0	0						59	33	0

* disintegrated worm

(Treatment was begun 3 weeks after infection with *Clonorchis sinensis*.)

Table 7 Results of treatment in Group VI

Rat No.	Daily dose × days	EPG (EPD) (days after infection)								Days from infection to autopsy	Days from the last day of treatment to autopsy	No. of worms recovered at autopsy
		16	23	30	37	42	46	56	80			
G-1	100 mg/kg × 5 daily	0	120	200	16	8	0			49	16	0
G-2	"	0	74	152	108	0	0	0	0	98	65	0
G-3	"	0	410	512	360	128	0	0	0	98	65	0
G-4	"	0	32	160	2640	612	0	0		58	25	0
G-5	"	0	56	300	1000	168	0			54	21	0
G-6	"	0	32	352	360	204	0	0		74	41	0
G-9	"	0	0	72	470	230	0			50	17	0
G-10	"	0	21	83	1820	32	0	0		60	27	0
G-11	"	0	42	86	820	48	0	0		60	"	0
G-12	"	0	28	49	480	28	0	0		60	"	0

(Treatment was begun 4 weeks after infection with *Clonorchis sinensis*.)

検出虫体数で明らかな差が認められ、400 mg/kg × 5 投与では完全治癒がえられた。

第V群：

本群は感染後3週日目に治療を開始した群である。本群の平均検出虫体数及び個々の虫体検出数は Table 1 及び Table 6 に示した。

100 mg/kg × 5 投与のラット6匹は治療終了後34日目から64日目迄に剖見が行われた。検出虫体数は4, 2, 2, 1, 3, 10で平均検出虫体数は3.7, 虫体回収率は12.3%であった。

200 mg/kg × 5 投与の5例は治療終了後24日より34日迄に剖見を行った。検出虫体数はラット E-4 より僅か1虫の変性虫体が得られたのみで、他の4例からは1虫も虫体は見出されなかった。

以上、感染後3週日目より治療を開始した群の成績では、100 mg/kg × 5 で既に検出虫体数が著しく減少し、

200 mg/kg × 5 の投与では殆ど完全治癒が得られた。

第VI群：

本群は感染後4週日目に治療を開始した群である。その成績は Table 1, Table 7 に示した。感染後4週日では肝吸虫体は完全に成熟しているが、この場合は100 mg/kg × 5 の投与のみを行った。剖見は治療終了後16日より65日迄に行われたが、10例の何れからも虫体は1虫も検出されなかった。

2. 検出虫体所見

治療群ラット113例より検出された肝吸虫は総数1,175虫、対照群ラット30例より検出された肝吸虫は総計147虫であった。このうち治療群で221虫、対照群では109虫、合計330虫についてヘマトキシリン染色又はカルミン染色を施しこれらの虫体について大きさの測定、及び鏡検を行った。特に肉眼的所見及び解剖顕微鏡下で運動、色調、形状の異常、菲薄化、蒼白化、混濁などのみられ

Table 8 Mean of measurement of the worms recovered from control group (mm).

Days from infection to autopsy	No. of worms examined	Body length	Body width	Anterior body length
33	8	6.20±1.49 mm	1.39±0.15 mm	1.18±0.12 mm
50	29	7.69±0.55	1.79±0.13	1.57±0.13
60	18	7.48±0.60	1.96±0.59	1.49±0.20
74	6	7.33±0.86	1.65±0.23	1.73±0.31
85	8	7.09±0.94	2.12±0.44	1.26±0.33
104	6	7.48±1.46	1.93±0.42	1.19±0.20

Table 9 Mean of measurement of worms recovered from each group treated with 1,4-bis-trichloromethylbenzol.

Group	Daily dose × 5	Days from infection to autopsy	Days from the last day of treatment to autopsy	No. of worms examined	Body length	Body width	Anterior body length
I	100 mg/kg	61	63	13	6.18±0.37 mm	1.80±0.18 mm	1.36±0.12 mm
	200 mg/kg	61	63	7	8.77±1.65	1.68±0.20	1.81±0.26
	400 mg/kg	60	62	16	7.00±1.04	1.64±0.14	1.28±0.10
	800 mg/kg	60	62	11	7.23±1.34	1.73±0.17	1.40±0.21
II	100 mg/kg	59	54	7	6.51±1.21	1.05±0.19	1.03±0.22
	200 mg/kg	59	54	7	6.78±1.83	1.91±0.30	1.46±0.16
	400 mg/kg	60	55	5	7.16±1.69	1.82±0.44	1.49±0.47
	800 mg/kg	61	56	26*	5.90±0.89	1.43±0.75	1.53±0.20
III	100 mg/kg	65	53	14	8.45±0.95	1.95±0.16	1.34±0.25
	200 mg/kg	48	36	7	7.83±1.02	1.93±0.20	1.62±0.20
	400 mg/kg	49	37	10*	4.83±1.02	1.09±0.21	1.05±0.19
	800 mg/kg	61	49	11*	5.79±0.54	1.18±0.19	1.35±0.15
IV	100 mg/kg	55~58	36~39	18	6.36±0.98	1.57±0.21	1.22±0.18
	"	74~76	55~57	14	7.35±0.78	1.65±0.50	1.56±0.18
	"	100	81	19	7.32±0.40	1.73±0.14	1.24±0.09
	200 mg/kg	35~60	16~41	11*	4.38±1.66	0.88±0.36	1.04±0.34
	"	85~100	66~81	12	7.06±1.14	1.73±0.52	1.52±0.21
V	100 mg/kg	60~90	34~64	13	6.63±1.13	1.53±0.22	1.49±0.23
	200 mg/kg	60	34	1*	4.23	0.23	1.05

* including disintegrated worms

た虫体はすべて染色を施し形態的な観察を行った。

1) 虫体測定値

虫体の測定は上述の如く Carnoy 液で固定し、ヘマトキシリン又はカルミン染色を施した標本について行った。体長は虫体前端より尾端迄の長さ、体巾は卵巣上縁における巾、前体長は虫体前端より腹吸盤前端迄を示した。

a) 対照群 (第VII群) の虫体測定値

対照群より得られた虫体は 147 虫であるが、このうち 75 虫について虫体測定を行った。感染期間により 33 日虫体、50 日虫体、60 日虫体、74 日虫体、85 日虫体及び 104 日虫体の 6 群に分けてそれぞれ測定した。測定平均値は Table 8 に示した如くで、33 日虫体は 8 虫平均で体長 6.20±1.49mm、体巾 1.39±0.15mm、前体長 1.18±0.12mm であった。50 日虫体は 29 虫の平均で体長 7.69

±0.55mm、体巾 1.79±0.13mm、前体長 1.57±0.13mm、60 日虫体では 18 虫の平均で体長 7.48±0.60mm、体巾 1.96±0.59mm、前体長 1.49±0.20mm、74 日虫体では 6 虫平均で体長 7.33±0.86mm、体巾 1.65±0.23mm、前体長 1.73±0.31mm、85 日虫体では 8 虫平均で体長 7.09±0.94mm、体巾 2.12±0.44mm、前体長 1.26±0.33mm、104 日虫体では 6 虫平均で体長 7.48±1.46mm、体巾 1.93±0.42mm、前体長 1.19±0.20mm であった。

以上の結果ラット肝吸虫においては感染後 33 日より 100 日にいたるまで期間では体長には差がなく、体巾においては 33 日より 50 日迄に僅かな増加がみられた。又前体長では 33 日より 104 日にいたるまで殆ど変わらず、前体長の全体長に対する割合は何れも 15.9% から 28.6% の

間を示した。

以上の対照群虫体の測定値をもとにして治療各群の虫体測定値をその感染期間によつて比較検討した。

b) 治療群の虫体測定値

この成績は Table 9 に示した。

第 I 群 (感染前投与群) では、100 mg/kg × 5 投与群の 13 虫についての平均虫体測定値は体長 6.18 ± 0.37 mm, 体巾 1.80 ± 0.18 mm, 前体長 1.36 ± 0.12 mm であつた。200 mg/kg × 5 投与群では 7 虫についての平均測定値は体長 8.77 ± 1.65 mm, 体巾 1.86 ± 0.20 mm, 前体長 1.81 ± 0.26 mm, 400 mg/kg × 5 投与群 16 虫の平均測定値は体長 7.00 ± 1.04 mm, 体巾 1.64 ± 0.14 mm, 前体長 1.28 ± 0.10 mm, 800 mg/kg × 5 投与群 11 虫の平均測定値は体長 7.23 ± 1.34 mm, 体巾 1.73 ± 0.17 mm, 前体長 1.40 ± 0.21 mm で、これらの測定値は対照群の同時期虫体と比較して、体長、体巾、ともに全く差がみられなかつた。

第 II 群 (感染直後幼虫治療群) では 100 mg/kg × 5 投与群の 7 虫についての平均測定値は体長 6.51 ± 1.21 mm, 体巾 1.05 ± 0.19 mm, 前体長 1.03 ± 0.22 mm, 200 mg/kg × 5 投与群では体長 6.78 ± 1.83 mm, 体巾 1.91 ± 0.30 mm, 前体長 1.46 ± 0.16 mm であつた。400 mg/kg × 5 投与群の 5 虫の平均測定値は体長 7.16 ± 1.69 mm, 体巾 1.82 ± 0.44 mm, 前体長 1.49 ± 0.47 mm であつた。800 mg/kg × 5 投与群では 26 虫について虫体測定を行つたがその平均測定値は体長 5.90 ± 0.89 mm, 体巾 1.43 ± 0.75 mm, 前体長 1.53 ± 0.20 mm であつた。以上、100 mg/kg ~ 400 mg/kg 投与群では何れの投与量においてもその平均測定値は対照のそれと差はみられず、治療による大きさの変化は認められなかつた。800 mg/kg 投与群では多少測定値において差がみられたが、これはラット M-5 及び M-6 (Table 4) よりえられた発育不良の変性虫体 7 虫がまじつていたためである。即ちこれら 7 虫の平均測定値は体長 3.23 mm, 体巾 0.77 mm, 前体長 0.80 mm で同時期の対照虫体体長の約 1/2, 体巾の約 1/3 にすぎなかつた。

第 III 群 (1 週日幼虫治療群) では、100 mg/kg × 5 投与群 14 虫の平均測定値は体長 8.45 ± 0.95 mm, 体巾 1.95 ± 0.16 mm, 前体長 1.34 ± 0.25 mm, 200 mg/kg × 5 投与群 7 虫の平均測定値は体長 7.83 ± 1.02 mm, 体巾 1.93 ± 0.20 mm, 前体長 1.62 ± 0.20 mm であつた。然し 400 mg/kg × 5 投与群 10 虫の平均測定値は体長 4.83 ± 1.02 mm, 体巾 1.09 ± 0.21 mm, 前体長 1.05 ± 0.19 mm と

かなり小さかつた。これは発育不良の変性虫体がまじつていたためである。800 mg/kg × 5 投与群では、11 虫の平均測定値は体長 5.79 ± 0.54 mm, 体巾 1.18 ± 0.19 mm, 前体長 1.35 ± 0.15 mm と矢張り小さかつたが、これもその中に変性虫体がまじつていたためである。

以上、1 週日幼虫治療群の検出虫体は 100 mg/kg, 200 mg/kg では対照と大きさに差はなかつたが 400 mg/kg 及び 800 mg/kg では検出虫体は一般に小型で崩壊過程の虫体も多数認められ対照群虫体と明らかに差が認められた。

第 IV 群 (2 週日幼虫治療群) では 100 mg/kg × 5 投与群は治療終了後 36 日より 81 日迄 (感染後 55 ~ 100 日) の間に剖見し、えられた虫体 61 虫のうち 51 虫について測定を行つた。この 51 虫を治療終了後剖見迄の期間により 36 ~ 39 日, 55 ~ 57 日, 81 日後の 3 通りに分けて測定した。治療終了後 36 ~ 39 日の 18 虫の平均測定値は体長 6.36 ± 0.98 mm, 体巾 1.57 ± 0.21 mm, 前体長 1.22 ± 0.18 mm, 治療終了後 55 ~ 57 日の 14 虫の平均測定値は体長 7.35 ± 0.78 mm, 体巾 1.65 ± 0.50 mm, 前体長 1.56 ± 0.18 mm, 81 日後の 19 虫の平均測定値は体長 7.32 ± 0.40 mm, 体巾 1.73 ± 0.14 mm, 前体長 1.24 ± 0.09 mm であつた。以上の測定値は何れも対照のそれと比べて差は認められなかつた。200 mg/kg × 5 投与群の 11 例は治療終了後 16 日から 81 日迄に剖見し、得られた虫体 31 虫のうち 23 虫について測定を行つた。これを更に治療終了後 16 ~ 41 日迄のもの と 66 ~ 81 日迄のもの とに分けてその測定値を比較してみた。その結果は前者では平均測定値は体長 4.38 ± 1.66 mm, 体巾 0.88 ± 0.36 mm, 前体長 1.04 ± 0.34 mm であつたが、後者のそれは体長 7.06 ± 1.14 mm, 体巾 1.73 ± 0.52 mm, 前体長 1.52 ± 0.21 mm で両者の間に著しい差がみられた。これは前にも述べたように治療後比較的早期に剖見を行つた群では小型の変性虫体がみられたのに反し治療後 66 ~ 81 日間を経過したラットからはそれがみられなかつたためである。又 400 mg/kg × 5 投与の 6 例からは 1 虫も検出されなかつた。

第 V 群 (3 週日幼虫治療群) では、100 mg/kg × 5 投与群の 13 虫についての平均測定値は体長 6.63 ± 1.13 mm, 体巾 1.53 ± 0.22 mm, 前体長 1.49 ± 0.23 mm で対照群虫体と大きさに有意差は認められなかつた。200 mg/kg × 5 投与群では、治療後 24 日から 34 日迄に剖見を行つたが、E-5 ラットより 1 虫の変性虫体がえられたのみであつた。この虫体の大きさは体長 4.32 mm, 体巾 0.32 mm

で対照虫体と比べて体長は約 1/2, 体巾は 1/6 と著しく小型であつた。

第VI群 (4週日虫体治療群) においては 100 mg/kg × 5 投与で完全治癒がえられ, 虫体は 1 虫もえられなかつた。

2) 検出虫体の肉眼的並に顕微鏡的所見

検出虫体のうち肉眼的に全く異常のみられなかつたものではその一部を, 肉眼的及び解剖顕微鏡下で少しでも異常のみられた虫体は総て染色標本として検鏡に資した。固定染色を行つた虫体は治療, 対照群あわせて検出虫体 1,284 虫のうち 330 虫である。

a) 対照群の虫体所見

対照群のラット30匹は感染後33日から104日迄に剖見を行い, えられた虫体のうち109虫について顕微鏡的観察を行つたが, 何れの虫体も全く正常であつた。

b) 治療群の虫体所見

第1群の虫体所見は 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg 及び 800 mg/kg 投与群からそれぞれ13, 7, 16, 11虫ずつ合計47虫について染色を施し検鏡を行つたが, 全虫体とも全く正常で肉眼的にも顕微鏡的にも異常は認められなかつた。

第II群 (感染直後幼虫治療群) では, 100 mg/kg, 200 mg/kg 及び 400 mg/kg 投与群から得られた19虫の鏡検所見も全く異常は認められなかつた。しかしながら 800 mg/kg 投与の6例から得られた50虫のうち7虫に異常が認められた。即ちラッテ M-5, M-6 からはそれぞれ7, 6の虫体が得られ, そのうち4, 3虫が変性虫体と認められた。この虫体は体長が正常の 1/3~1/4 と小型で, 口吸盤, 腹吸盤, 腸管等には異常はみられないが, 睾丸は内容が粗で精母細胞の充実がみられず, その分枝は貧弱かつ繊細で所々に断裂が認められている。卵巣も分葉は不完全ながら認められるが, 小さく甚だ未分化の状態である。又受精嚢は空虚でメーリス線も明らかでない。卵黄腺も極めて未分化的で時に全く認められないものもある。子宮内虫卵は10数個認められるにすぎず, それも卵殻の不整形, 大小不同が目立ち内容の空虚な異常卵が多くみられた (Photo. 1)。

第III群 (1週日幼虫治療群) の虫体所見は, 100 mg/kg, 200 mg/kg 投与のラッテからは変性虫体は得られなかつたが, 400 mg/kg 投与のラッテからは異常虫体が得られた。即ちこの投与群6例からは11虫の虫体が得られたが, このうち3虫は肉眼的に運動不活発, 非薄化などがみられ大きさも正常の 1/2~1/3 であり, Photo. 2 に

みられる如く生殖器は形成されてはいるが未だ完全でなく, 子宮内虫卵もその起始部に僅かに認められるにすぎない。虫卵も変形卵が多く蓋のないもの, 不正形のもの, 内容のないものなどが多くみられた。又 800 mg/kg 投与の6例では15虫のうち5虫が変性虫体で, 大きさは正常の 1/2~1/3 で運動緩慢, 色調は正常であつたが鏡検所見としては, 前の 400 mg/kg 投与における虫体よりも更に発育は遅れ睾丸はクロマチンの乏しい僅かの細胞集団の索状配列が認められ, 睾丸分岐も貧弱であつた。卵巣も萎縮し未発達で甚だ未分化な状態である。卵黄腺は貧弱ながら認められるが, 受精嚢形成は不明確であつた。子宮内には10数個の卵が認められたが, それらの多くは変形卵であつた。何れにしても感染後61日虫体としては著しく発育が遅れた虫体であつた。

第IV群 (2週日幼虫治療群) の虫体所見については, 100 mg/kg × 5 投与の群では32虫について検鏡を行つたが何れも正常であつた。200 mg/kg × 5 投与の11例からは31虫の虫体が検出されたこのうち7虫が変性虫体であつた。その大きさは何れも約 1/2~1/5 と小型で 37°C 生理食塩水中で僅かに蛭状運動が認められた。この虫体はさきの第II群及び第III群よりの変性虫体と比較すると, その相違点は Photo. 3 にみる如く, 子宮内, 特に末端部の子宮内に虫卵が認められるに拘らず, 睾丸, 卵巣, 受精嚢, 卵黄腺等の生殖器官が著しく変性崩壊している点である。おそらくは感染後14日前後で一応成熟期に達し虫卵形成を開始した虫体が, 1,4-bis-trichloromethylbenzol の作用により (ラッテ B-5 よりの変性虫体における如く) 卵巣, 睾丸, 受精嚢, 卵黄腺など主たる生殖器が侵され変性崩壊過程におちつた結果と考えられる。殊に睾丸組織と共に虫体後半部においてその変性崩壊の像が著しくあらわれ, 次第に融解無構造化する過程が追求された。しかしここで興味あることは, 以上の変性虫体は何れも治療終了後41日 (感染後60日) 迄の比較的早期に剖見を行つたラッテより得られたものであるのに反し, 治療後66日から81日迄と比較的長期間観察を行つたラッテよりは, 変性虫体は一虫も得られなかつたことである。このことは EPG (排卵数) の変動の所でも詳しく述べるが 1,4-bis-trichloromethylbenzol により上記の如く生殖器が甚だしく障害をうけた虫体が死に至らぬ場合には, 再び生殖器は再生して産卵を開始し, 正常の機能を恢復しようという事を示唆しているものと思われる。

第V群 (3週日幼虫治療群) では, 100 mg/kg × 5 投

与群の22虫のうち13虫にヘマトキシリン染色を施し鏡検した結果は、その2虫に僅かに辜丸組織の未発達な部分が認められたのみで他のは殆ど正常であつた。

しかるに 200 mg/kg × 5 投与のラッテ 5 匹からは僅かにラッテ E-5 より一虫の虫体が得られたのみであつた。この虫体は変性著しく、大きさは正常の1/2で、37°C 生理食塩水中で僅かに蛭状運動を認めたが、鏡検所見では Photo. 4 にみられる如く、2週日幼虫 200 mg/kg 投与における変性虫体と同じく、子宮の末端部には虫卵が多く認められるに拘らず起始部においては虫卵は認められず、又辜丸は著しく萎縮シクロマチンに乏しい精母細胞群には変性、崩壊過程にあるものが多く認められた。卵巣も小型で、細胞配列は極めて疎で萎縮が目立ち、受精囊、メーリス腺等は認められなかつた。

この虫体の所見より、一旦は成熟期に達し産卵を開始した虫体が感染後3週日目に 1,4-bis-trichloromethylbenzol の作用で殆どは死滅し、僅かに残つた1虫が生殖器に甚だしい障害をうけながらもなお生存していたものであると思われる。

第VI群(4週日成熟虫体治療群)の 100 mg/kg 投与ではラッテ10匹の何れからも虫体は1虫も得られなかつた。

投薬終了直後の成熟虫体所見

以上の成績はすべて治療終了後16日以上を経過した場合の虫体所見で、治療終了後虫体は如何なる変性過程をとるかは尚明らかでない。そこで治療直後の虫体の所見をみるため次の実験を行つた。このことは「再発」の問題とも関係し甚だ重要な点である。

肝吸虫感染後2カ月を経過したラットに対して本剤の 100 mg/kg を 1, 2, 3, 4, 5 回投与し、それぞれ投与後24時間目に剖見を行つた。検出された虫体は投与回数及び検出部位等により、種々な程度の障害をうけていてこれを一様に述べることは困難であるが、代表的な虫体について以下経時的にその変性過程を述べる。

100 mg/kg 1 回投与24時間後の変性虫体は Photo. 5, 6, 7, 8 にみる如く、虫体の後1/3の卵巣部が特に著しく障害をうけ、卵巣、受精囊、メーリス腺は崩壊し、辜丸も殊に前辜丸においてその変性崩壊が著しく一部組織の融解消失が認められる。また子宮もその起始部の破壊像が著しく、その部分の虫卵は著しく減少又は消失している。その他辜丸部が選択的に変性崩壊におちいつている虫体も認められた。しかし2回投与、投薬開始後48時間になると虫体は Photo. 9, 10 にみられる如く後半

部は全く無構造となり、変性崩壊におちいり、子宮内虫卵も著しく減少又は消失し子宮末端部に僅かに残るのみとなる。この様な虫体の後半部における高度の崩壊が認められた虫体においても卵黄腺は比較的健在で腺構造及び配列などは明らかであり、腺細胞の萎縮が僅かに認められるにすぎない。3回投与以上5回投与例即ち投薬開始後72時間ないし120時間後の虫体は Photo. 11, 12 にみる如く、その変化は48時間虫体と殆ど変りなく、何れも卵巣、辜丸等に障害が種々の程度に認められた。以上の変性虫体はかなりの障害を受けているにも拘らず、何れも僅かに運動が認められ、生虫とみなされたものである。即ち虫体は 1,4-bis-trichloromethylbenzol によつて上記の如く辜丸、卵巣の両組織にかなり選択的な変性崩壊が認められ、それが時間と共に進行すると死に至り、死滅後はラッテにおいては、速かに胆汁と共に肝外へ流れ出るものと思われる。

3. 対照群及び治療群の排卵数(EPG)の変動

肝吸虫の糞便内排卵数(EPG)については多くの報告がなされているが、その成績は虫卵数算定の方法、宿主、糞便の性状、寄生虫体数などにより左右されるため必ずしも一致していない。本研究では対照群ラッテ30匹及び治療群ラッテ113匹の総てについて感染後14日ないし21日頃より EPG の測定を開始し、以後剖見迄1週1回の割合で続けた。排卵開始の時期及び EPG の変動は薬剤の治療効果の判定には重要な意味を持つているので、以下対照群、治療群について述べる。

a) 対照群の排卵数(EPG)の変動

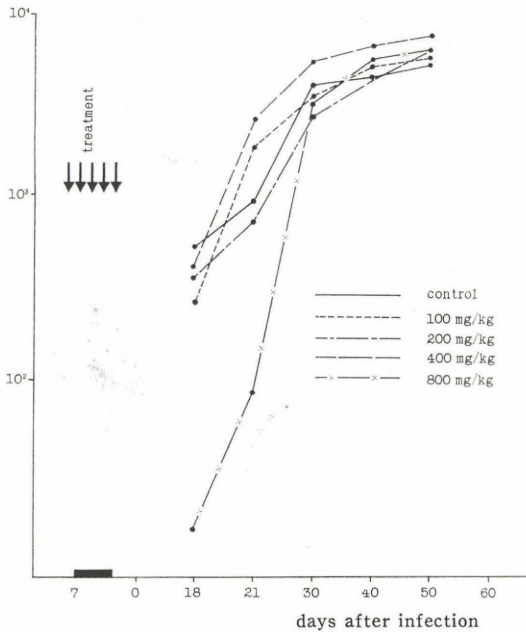
対照群ラッテ30匹の EPG の平均値は Fig. 2~6 に示した。感染後20日ないし25日目の検査で全例とも排卵がみられ、排卵開始後 EPG は急速に増加し、Fig. 5 にみる如く35日以後は多少の変動はみられているが、ほぼ一定の値を示している。剖見による検出虫体数より EPG per worm を計算すると対照群の EPG per worm は約 680 であつた。

b) 治療群の排卵数(EPG)の変動

第I群の排卵数：

この治療群の EPG の変動は Table 2, Fig. 2 に示した如くで 100mg/kg 200 mg/kg, 400 mg/kg, 800 mg/kg とともに排卵開始の時期、EPG 値及びその変動は対照群と同様の傾向を示した。尚この群の EPG per worm は、それぞれ平均して 100 mg/kg 投与で約 950, 200 mg/kg 投与で約 990, 400 mg/kg 投与で約 930, 800 mg/kg 投与で約 800 であつた。

Fig. 2 Changes in mean number of EPG (EPD) in Group I*



* Group given drug a week before infection with *Clonorchis sinensis*

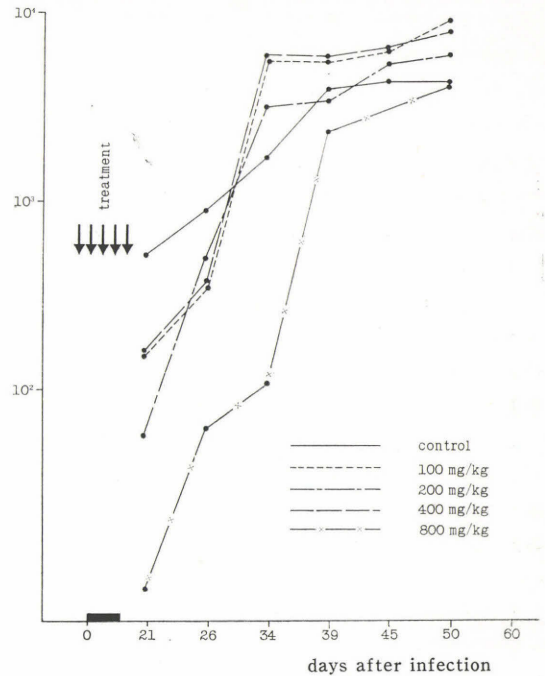
第II群の排卵数：

この群の EPG の変動の状態は Table 3, Fig. 3 に示した如くで 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg の間には差がみられず, 対照群とも同様, 何れも差は認められなかった. また EPG per worm は, それぞれ約1040, 約710, 約1060であった. しかし 800 mg/kg 投与群では排卵数はやゝ少なく, 特にラット M-5, M-6 では排卵数の減少は著明であった.

第III群の排卵数 (EPG)

この群の EPG 値及び EPG 変動の状態は平均値については Table 4, Fig. 4 に示した. 100 mg/kg 及び 200 mg/kg 投与の例では, EPG 値及びその変動は何れも対照群と同傾向を示し正常であった. EPG per worm はそれぞれ約 400 及び約 710 であった. しかしながら 400 mg/kg 及び 800 mg/kg の例では EPG 値に著しい差異を生じた. 即ち 400 mg/kg 投与のラット 6 匹においては排卵が感染後34日 (治療終了後26日) になってもみられず, 38日目 (治療終了後26日) の検査ではじめて虫卵が見出された. 対照群の排卵開始時期は, 感染後21日前後であったのと比べると2週日以上も遅れていた.

Fig. 3 Changes in mean number of EPG (EPD) in Group II*

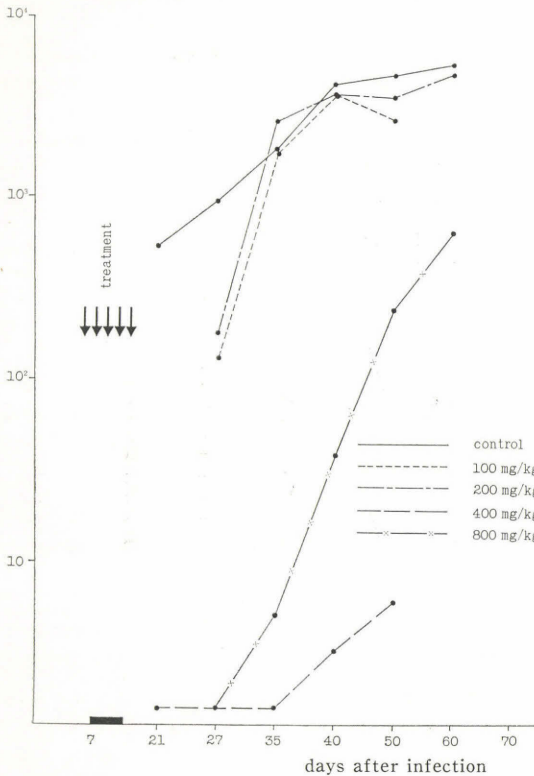


* Group given drug on the same day of infection with *Clonorchis sinensis*

しかも EPG も 3~10 と極めて僅かで, この群の平均 EPG per worm は約30で対照群のそのの 1/100 以下であった. 既に虫体の変化のところ述べた如く, この投与量のラットより得られた虫体は Photo. 2 にみる如く僅かに虫卵の産生がみられるのみであるが, EPG 値もこの虫体所見と一致していた.

800 mg/kg × 5 投与の 5 例においては, 400 mg/kg 投与の場合と同じく排卵開始時期が遅れ 2 例では感染後32日目 (治療終了後20日) 残り 4 例では感染後40日目 (治療終了後28日) に排卵が始まっている. この時の EPG は 1~200, 平均 39.1 と極めて少なく, 剖見時の検出虫体数より EPG per worm を推定すると約 15 で 400 mg/kg 群の感染後45日目 (治療終了後33日) の EPG per worm 約 3 と同様排卵数が感染後40日 (治療終了後28日) 前後では極めて少ないことが明らかである. とところが前の 400 mg/kg 投与 5 例は治療終了後30日ないし37日 (感染後42日ないし49日) に剖見したのであるが, この 800 mg/kg 投与群では更に長く経過を見たところ EPG の平均値は多少上昇して治療終了後41日 (感染後

Fig. 4 Changes in mean number of EPG (EPD) in Group III*



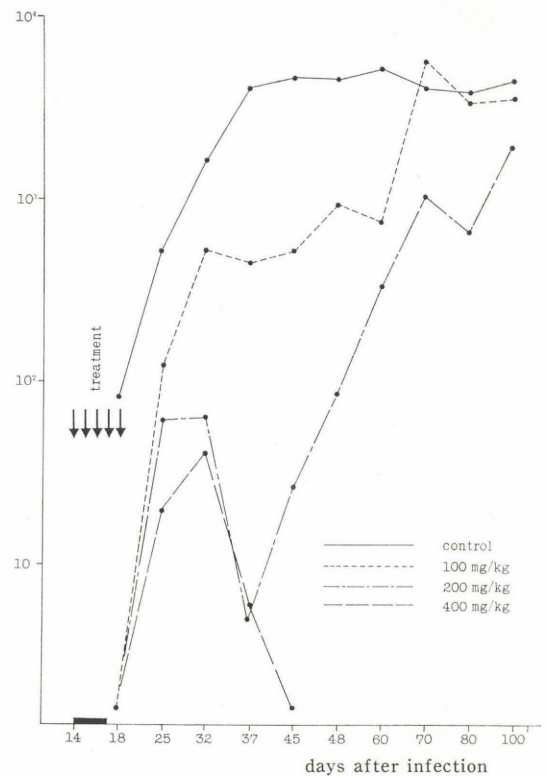
* Group given drug a week after infection with *Clonorchis sinensis*

53日)には243.3, 48日の検査では631.3となりEPG per wormも約250となつて対照群のそれに近づいている。虫体の所見で既に述べた如く、この時の虫体はやや小型である以外はラット N-6 より得られた1虫を除いて、その虫体組織所見は正常で、子宮内に虫卵は充満していた。以上の事実より、1週日幼虫に対しては100 mg/kg, 200 mg/kg では虫卵開始時期及び排卵数に異常がみられなかつたが、400 mg/kg, 800 mg/kg 投与では虫体の一部は死滅し残つた虫体は排卵開始の時期が著しく遅れ、治療終了後28日(感染後40日)前後ではまだEPG per worm は極めて少ないが、生き残つた虫体は排卵数も増加することが明らかとなつた。

第IV群(2週日幼虫治療群)の排卵数:

100 mg/kg 投与群の排卵数(EPG)及びその変動はTable 5, Fig. 5に示した如く正常であつた。200 mg/kg 投与のラッテ11例では治療終了後8日ないし13日(感染後27日ないし32日)に排卵がみられたが、EPG

Fig. 5 Changes in mean number of EPG (EPD) in Group IV*



* Group given drug 2 weeks after infection with *Clonorchis sinensis*

はその後減少の傾向を示し、治療終了後16日目には5.1, 治療終了後26日目には2.8と低値を示した。しかしながら、その後はEPGは次第に上昇をはじめ、治療終了後81日(感染後85日以上100日)迄と長期間観察したラット F-1, F-2, F-3, F-4, B-1, B-2 の6例の排卵数は治療後71日では平均1,100, 81日では1,900, EPG per worm は約380で対照群のそれに近づいている。このことは既に述べた如く治療後比較的早期に剖見を行つた5例のラットからは変性虫体が見出されたが、長期にわたつて観察した6例では変性虫体は一虫もみられなかつた事実と一致している。即ち2週日虫体に対する本剤200 mg/kg × 5投与では、肝吸虫の多くは死滅するが生き残つた虫体は、排卵開始後EPGが一時的には減少するが再び増加して治療終了後81日頃には正常虫体と同じEPGを示すということである。2週日幼虫200 mg/kg 投与におけるEPG変動と1週日幼虫400 mg/kg, 800 mg/kg 投与におけるEPG変動との相違の特徴は、1

Fig. 6 Changes in mean number of EPG (EPD) in group V* and VI**

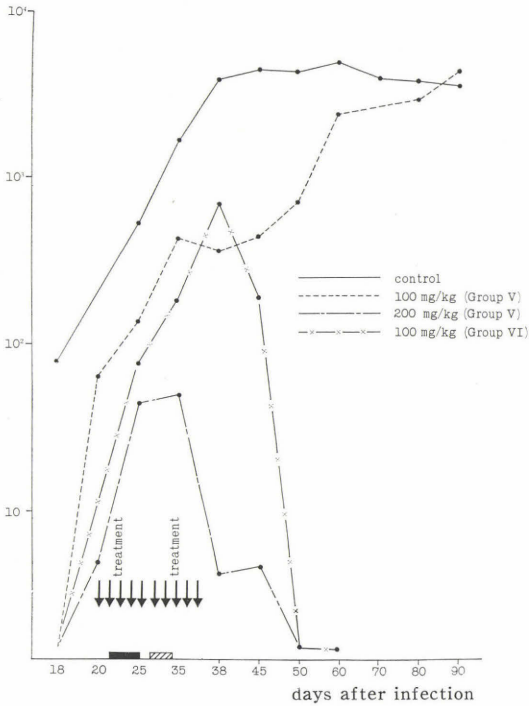
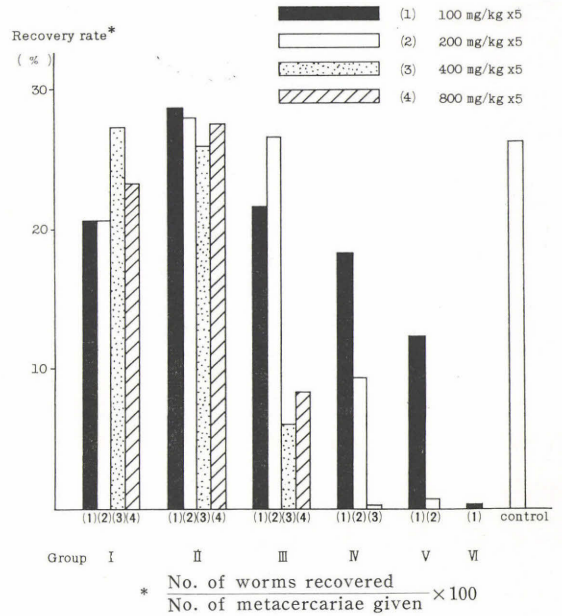


Fig. 7 Comparison of effectiveness of the drug relating to doses and stages of development of *Clonorchis sinensis*



* Group given drug 3 weeks after infection with *Clonorchis sinensis*
 ** Group given drug 4 weeks after infection with *Clonorchis sinensis*
 ■ the periods of treatment in Group V
 ▨ the periods of treatment in Group VI

週日幼虫では排卵開始時期が著しく遅れ以後は徐々に EPG 増加の傾向を示すが、2 週日幼虫では、排卵開始の遅延は前者ほど著明でなく、いつたん排卵があつたものが治療により一時的に減少または陰転し、その後再び EPG は増加し治療後 81 日頃には対照群とほぼ同じ排卵数を示すことである。2 週日幼虫 400 mg/kg 投与のラットでは治療終了後 6 日ないし 11 日頃には僅かに排卵が認められたが、15 日後には 6 例中 4 例が、22 日後には残り 2 例を含めて全例が虫卵陰転し、完全治癒がえられた。

第 V 群 (3 週日幼虫治療群) の排卵数 (EPG):
 100 mg/kg x 5 投与の排卵数の変化は Table 6, Fig. 6 に示したが、ラット D-6 の 1 例を除いて検出虫体はそれぞれ 1~4 虫にすぎず EPG 値も低かつた。特にラット D-3 及び D-4 では治療終了後 12 日より 33 日迄は EPG は 0 または 100 と低値を示している。以後は EPG 値は徐々に増加の傾向をみせ、80 日では EPG per

worm は約 810 となり対照群のそれと殆ど差はなかつた。即ち 3 週日幼虫は 100 mg/kg で虫体の多くは死滅するが、残存した虫体は時日の経過とともに EPG も正常に復し、前の 2 週日幼虫 200 mg/kg 投与の場合と同じ傾向がみられた。200 mg/kg 投与の群でも治療終了後 7 日迄は僅かに排卵を認めたが、治療後 14 日では 3 例、21 日では 4 例が虫卵陰性となり、剖見時にはラット E-4 より僅か 1 虫を得たのみであつた。

第 VI 群 (4 週日成虫治療群) の排卵数:

この群は 100 mg/kg x 5 一通りのみ投薬を行い完全治癒が得られた群である。EPG の変化は Table 7, Fig. 6 に示した如くで、感染後 4 週日目 (28 日) に治療をはじめたが治療終了後 10 日目頃より排卵数は減少し、治療終了後 14 日目には全例とも虫卵陰転し完全治癒がえられた。

4. 治療効果の総合判定

以上の①剖見後の検出虫体数②虫体所見 (大きさ測定及び肉眼的顕微鏡の所見)及び③排卵数 (EPG) の変化の 3 点より各時期の肝吸虫に対する 1,4-bis-trichloromethylbenzol の効果を総合的に判定すると以下の如くなる。

1) 1,4-bis-trichloromethylbenzol は肝吸虫の感染予防に対しては無効であつた。

2) 感染直後幼虫に対しては 100 mg/kg×5, 200 mg/kg×5, 400 mg/kg×5 の3投与では全く無効であつた。800 mg/kg 投与では、虫体回収率及び EPG の成績からは効果は殆ど認められなかつたが、検出虫体の所見では多少発育の抑制効果が認められた。

3) 1週目幼虫に対しては、100 mg/kg, 200 mg/kg で効果はなく、400 mg/kg, 800 mg/kg の投与では明らかに効果が認められた。

4) 2週目幼虫に対しては 100 mg/kg 投与でもかなりの効果が認められたが、200 mg/kg 投与では明らかな効果が認められ更に 400 mg/kg 投与で完全治癒がえられた。

5) 3週目幼虫に対しては 100 mg/kg 投与でかなりの効果が認められたが完全治癒にはいたらず、200 mg/kg で完全治癒がえられた。

6) 4週目虫体に対しては 100 mg/kg 投与で完全治癒がえられた。

以上、各時期虫体と治療効果がみられた投与量との関係を図示すると Fig. 7 の如くなる。この図でも明らかな如く 1,4-bis-trichloromethylbenzol の肝吸虫に対する作用は、虫体が幼弱であればある程効果が少ない。換言すれば虫体は幼弱であればある程本剤に対して強い抵抗を有することが明らかとなつた。また幼虫の時期と虫体殺滅又は完全治癒がえられる投与量との間には直線的な相関がみられた。

考 察

肝吸虫症に対する治療薬としては、種々の薬剤が実験的、或は臨床的に試みられてきた。

即ち塩酸エメチンは筧ら (1918)、山崎 (1925)、石井 (1929)、竜治 (1928 a) 及び中村ら (1953) が実験的或は臨床的に試みたが、その効果に対する見解はまちまちである。色素類では gentian violet を Faust & Khaw (1927) 及び河井 (1937) が実験的肝吸虫症に用いて有効であつたと報告したが、竜治 (1928 b) はウサギ肝吸虫症に用いた場合毒性が強くて実用に供しえないとし、石井 (1929) も患者にこれを使用した副作用が強かつたと報告している。又 mercurochrome 220 は Faust & Khaw (1927) が実験的治療に用い効果は認められなかつたと結論している。

Antimon 製剤については、Schattuck (1923) は吐酒石と sulfarsphenamin を交互に注射して効果があつたと報告し、片田 (1924)、竜治・草野 (1925)、竜治 (1928

a) は stibnal を治療実験に使用し、肝吸虫寄生数の減少、虫体の崩壊、死滅等の効果を認め、白井 (1926) は neostibnal を犬肝吸虫症に用いて著しい治療効果があつたとし、又他の antimon 剤と比べて neostibnal は毒性が少なかつたと述べている。余吾 (1936)、加藤 (1940) は fuadin を用いたが、余吾は副作用強く多数寄生では効果が少なかつたとし、加藤は従来のものより副作用は少なかつたと報告している。宮川、清水 (1942) は stibnal と sulfa 剤とを併用して stibnal 単独投与より治療効果が挙つたとのべ、この併用治療法は有望なものとなるだろうと報告している。しかしながら副作用の点及び治療効果の点などから今日では antimon 剤は肝吸虫症治療には用いられていない。

磷酸クロロキンは Fu *et al.* (1953)、Chung *et al.* (1955) により効果があつたと報告され、更に Chu (1957) は90名の肝吸虫症患者に集団治療を試み、1日200~250 mg/kg を17日から134日迄と長期に使用し効果を認めている。杉村ら (1958)、長本 (1958) もこれを臨床治療に用い、津田、佐伯 (1958) は磷酸クロロキンを antimon 剤との併用で何れも効果があつたと報告している。又、岡部ら (1959) は磷酸クロロキンを集団治療に使用し高い治癒率をえたと述べている。

Hexachlorophene (G-11) は Lienert (1963) が犬、猫肝吸虫症に用いて 20 mg/kg×1 で完全治癒を得たと報告しているが、Chung *et al.* (1963) は、これを人及び猫肝吸虫症に用いて、人においては 20 mg/kg 5週連日投与で5名中1名が虫卵陰転ただけで、しかも心電図に右脚ブロック等の変化をみたほか血尿出現などかなり強い副作用があつたとしている。

山口ら (1960, 1961 a, b) 及び Chow (1960) は dithiazanine iodide をはじめて肝吸虫症に対して用いすぐれた殺虫効果を認めている。山口ら (1961 c) は本剤を更に344名の患者に30 mg/kg 10日間連日投与し66%の虫卵陰転率をえたと報じている。しかし横川ら (1963) は chloroquine, dithiazanine 及び propoquin を人肝吸虫症に用いて長期間検討した結果は何れも好成绩をうることが出来なかつたと述べ、薬剤の治療効果判定に当つては少なくとも3カ月以上の長期に亘る遠隔観察が必要であることを指摘している。

以上の如く日本をはじめとする多くの研究者により種々の薬剤が試みられてきたが、現在迄のところ副作用、或は治療効果の面などから未だ肝吸虫症の治療に対しては実用に供しうる薬剤がないというのが現状である。

ところが前述の如く Lämmler (1960 a, b) により開発された 1,4-bis-trichloromethylbenzol が肝蛭、槍形吸虫に極めて有効であることから、横川及び著者ら(1965 a, b) はこれをはじめ動物肝吸虫症に用いずれた治療成績をえ、引続き 8 名の肝吸虫症患者に本剤を試み 1 年間に亘る遠隔観察の結果 8 名中 7 名が完全治癒したと述べた。更に横川及び著者ら(1966, 1967 a, b) はこれを肝吸虫症の集団治療にも使用し、50 mg/kg~70mg/kg 連日 5 回投与で 1 年間の遠隔成績では 70~90% の虫卵陰転率をえたと報告している。又、Cho *et al.* (1966 a, b) は、人及び動物肝吸虫症に対し同じく 1,4-bis-trichloromethylbenzol を使用し極めて良好な成績がえられ、しかも副作用は殆ど認められなかつたと述べている。

中国においても、Chung *et al.* (1965 a, b), Liu *et al.* (1965), Wang *et al.* (1965) が 1,4-bis-trichloromethylbenzol と化学的には全く同一物質である hexachloroparaxyol を独自に合成し、これを動物・人肝吸虫症に使用している。Chung *et al.* (1965 a, b) はラット・猫肝吸虫症に対しては 250 mg/kg~500mg/kg 2 回ないし 20 回の投与で、人肝吸虫症に対しては同じく 250~500 mg/kg 2~24 回投与で完全治癒をえたと報告している。Wang *et al.* (1965) はこの hexachloroparaxyol を豆油、胡麻油などに溶解し 20% 溶液として投与するならば、投与量は粉末のままの場合より少なくて同じ効果がえられると述べている。ソ連では Plotnikov *et al.* (1964) が *Opisthorchis felineus* に、タイ国では Chamlong *et al.* (1965) は *Opisthorchis viverrini* に本剤を使用し有効だつたと報告している。

以上の如く、本剤は肝吸虫に対して極めて特効的に作用することが明らかにされているが、これらの実験はすべて成熟虫体に対する効果で幼弱虫体に対する効果についての検討は殆どなされていない。わずかに片田(1924) がステブナールを、又竜治(1928 a) は塩酸エメチン及びステブナールを肝吸虫幼虫に試みたところ何れも無効であつたという報告があるにすぎない。著者は本実験で幼弱虫体と薬剤投与量との関係を明らかにし、又、肝吸虫虫体に対する本剤の作用機転についても 2, 3 の所見をえたので以下に少しく考察を加えてみることにする。

1. 使用動物について

ラットの肝吸虫に対する感受性については小林(1912) は肝吸虫のラット体内での発育は著しく遅延すると述べ、Wykoff (1958) は家兎、モルモットに比べてラットは感受性が低かつたと報告している。しかし横川及び著者ら

(1965 a) は動物肝吸虫症の治療実験に多数のラットを用いて検討したところラットも肝吸虫によく感染し 30 コ宛の投与メタセルカリアのほぼ 1/3 が成虫となることを明らかとし、肝吸虫治療実験にこれが好適な動物であることを指摘した。吉村・蔡(1965) は多数のラットを用い、更に詳細な実験を試み、肝吸虫はラット体内で 21 日前後で成熟に達し、小林(1912) のような発育の遅延は全くみられないことを確認した。蔡(1966) は、ラット肝吸虫の場合その投与メタセルカリア数は 10 コ~30 コの間が虫体回収率が最も高くしかも安定していることを明らかにし、今後ラットを用いて肝吸虫の有効薬剤のスクリーニングを行う場合の基礎を与えた。著者も、又これらの諸実験に基づき、かつ、又ラットの飼育上の容易なこと、一時に多数の実験を行い比較検討しうるという利点に注目して実験動物にラットを用いた。

著者の行った本実験の対照群ラット 30 匹に於ける成績(メタセルカリア 30 コ投与)では、感染率は 100% で虫体回収率は 26.2% であつた。

次に幼虫期治療における重要な点は、実験動物体内における幼虫の存在部位である。このことは虫体の回収率から薬剤の効果を判定する場合、極めて重要な因子と思われる。

肝吸虫の体内移行経路に関しては向山(1922) が家兎、犬、モルモットにおいて詳細な実験を行ない、家兎においては 6 時間後にすでに幼虫は総輸胆管にみられ時間の経過とともに虫体数は増加し、感染後 10~40 時間では胆管、総輸胆管に多数の虫体を認めている。そして肝臓への経路としては総輸胆管十二指腸開口部より胆管をへて肝臓へ達するとしている。小林(1912) もメタセルカリア含有肉を猫に与えて 15 時間ないし 24 時間後には、すでに胆嚢及び輸胆管中に幼虫が存在することを認め、Faust & Khaw (1927) も猫、モルモット、犬で 22 時間後には総輸胆管、72 時間後には肝内胆管中に虫体が存在すると述べ、Komiya & Tajimi (1953) もマウスで感染後 24 時間で胆管内より虫体を検出したとしている。Wykoff (1958) は総輸胆管を結紮切断した家兎に感染させた場合でも 22 時間ないし 72 時間後には肝内胆管に幼虫を認めたと報告している。蔡(1966) もラットで肝内胆管に幼虫が現われるのは 24 時間以内であると述べている。以上の如くいずれの報告においても、肝吸虫は感染後 6 時間ないし 72 時間後には肝内胆管に達するのであるから、薬剤の幼虫に対する作用と成虫に対するそれに関して、寄生部位による差については考慮する必要は殆ど

ない。

伊藤、武藤 (1925) によれば家兎肝吸虫症における虫体の寄生部位は肝の中心部より周辺部に多く寄生がみられると述べているが、ラットにおいてはその寄生部位は感染直後を除いて、ほとんど総輸胆管にみられ拡張した胆管から虫体の存在が透視できる。尚ラットは他動物と異なり胆嚢が存在せず、この点でもラットでは虫体の回収は容易であり見逃した虫体を顧慮する必要はない。又たとえ肝内胆管に寄生がみられるとしても肝組織全体について回収の操作は比較的簡単である。

次に感染に使用したメタルカリアについては長野 (1963) は肝吸虫のメタルカリアは第2中間宿主内で23日以上を経過してはじめて感染能力をえるとし、Komiya & Tajimi (1940) も第2中間宿主に感染したメタルカリアは15日で形態的には成熟を示すが35日後にはじめて感染能力の充分なる成熟メタルカリアといえたと述べている。又、武藤 (1918) はインモロコに感染させたメタルカリアは、23日後には感染能力をうると述べている。著者は以上の点を考慮し、流行地より採取してきたモゴを実験室内の水槽で1ヵ月以上飼育した後に実験に供した。

肝吸虫の終宿主体内における発育は、小林 (1912) は家兎、モルモットにおいては感染後20~23日にて完全に成熟し虫卵を形成すると報告し、Faust & Khaw (1927) は犬、猫において16日ですでに成熟に達するとし、吉村・蔡 (1965) はラット体内においては20日前後で成熟虫体となると報告している。著者は本実験に際しこの点を充分考慮に入れ、治療後の剖見時期を決定した。

2. 1,4-bis-trichloromethylbenzol の幼弱期肝吸虫及び成熟肝吸虫に対する効果

治療効果の判定には既述の如く、1) 剖見による検出虫体数 (虫体回収率) の検討、2) 検出虫体所見、3) 排卵数 (EPG) の変動の三者を総合的に比較検討して行つた。この際、検出虫体数及び検出虫体の計測値の検討にあつては充分推計学的吟味を行つた。

1. 検出虫体数からみた効果

感染前1週日より投薬を開始し、本剤の感染に対する予防的效果を検討した群ではいずれの投与量においても全く効果は認められなかつた。肝吸虫の予防に関しては、竜治 (1928 a), 筧 (1918) が stibnal, 塩酸エメチンなどにより試みられているが、両者とも予防的效果は認められなかつたとしている。最近、横川ら (1967 c) がラジオアイソトープ (^3H) を本剤にラベルし、本剤のラッ

ト体内の吸収及び排泄について行つた実験では、本剤は投与後24時間で殆ど血中に存在しないことが明らかとなり、従つて感染前に本剤を投与したのでは全く効果がみられなかつたのは当然と思われる。

次に感染直後幼虫及び1週日幼虫に対する治療効果については、前者では 800 mg/kg 投与群の一部、後者では 400 mg/kg 及び 800 mg/kg 投与群の一部に明らかに虫体の発育抑制、殊に生殖器官である睾丸・卵巣の発育分化の遅延を認め、検出虫体数も1週日幼虫の 400 mg/kg, 800 mg/kg 投与では対照と比べ明らかに少なく殺虫効果が認められた。成熟虫体に対しては本剤の 100 mg/kg \times 5 で完全治癒がえられるのであるが、感染直後の幼虫ではその8倍量、又感染1週日後の幼虫では4倍量ではじめて影響をうけることが明らかとなつた。感染直後幼虫及び1週日幼虫に対する薬剤の治療効果については、竜治 (1928 a) は stibnal 及び塩酸エメチンを用いて家兎において感染後1日ないし7日後より治療を開始して試みているが、stibnal では成虫に対する有効量の2倍量では全く無効で8倍量を投与してわずかに効果を認めたとし、塩酸エメチンでは成虫に対する有効量の3倍量の注射では、検出虫体数は不変であつたが、虫体の所見で、萎縮が著しく、発育抑制されたものがみられたと報告している。片田 (1924) も家兎における4日幼虫に対して stibnal 治療を試みているが、成虫に対する有効量の2倍量で検出虫体数は少なくいずれの虫体も幼弱型で有効であつたとしている。

しかしながら、上の竜治及び片田の実験では竜治は3週間、片田は4週間という長期にわたる連続注射をしているので、肝吸虫は3~4週日では完全成熟することから考えても幼虫期に対する効果をみたものとはいえない。その点、著者の本実験では、少量でしかも短時日に成虫に対して完全治癒がえられる薬剤を使用したので、感染直後幼虫からはじめて、1週間隔で各時期幼虫に対して薬剤の効果の相違を検討することができた。

2週日幼虫では200 mg/kg 投与ですでに明らかな治療効果が認められ 400 mg/kg 投与で完全治癒がえられた。3週日幼虫では 100 mg/kg で効果が認められ 200 mg/kg 投与でほとんど完全治癒がえられた。又、4週日虫体 (成虫) では 100 mg/kg 投与で完全治癒がえられた。こゝで興味あることは、形態的には完全成熟虫体と思われる3週日虫体と4週日虫体が薬剤に対してその抵抗性が異なるという点である。又、以上の実験で明らかな如く虫体の発育が進むにつれて、有効薬剤量が減少すると

いう事実も甚だ興味深い。

2) 検出虫体所見からみた効果

上述の成績から本剤は虫体が成熟するに従い、その作用が顕著に現われることが明らかにされたが、本剤の肝吸虫に対する作用機序については未だ不明の点が多く今後の詳細な検討にまたなければならぬ。著者はこの点から本実験で薬剤投与後の虫体の変化について詳細な観察を行った。その所見については既に述べた如く、何れの発育時期においても本剤の作用を受けた場合、形態的所見で一定してみられる変化は、虫体の後半部、殊に辜丸、卵巢及びその附属器が著明に侵されることである。そして未成熟虫体においては辜丸、卵巢等の生殖原基組織に著しい発育分化の抑制遅延が認められ、一方成熟虫体の変化は、主として辜丸及び卵巢の高度の変性、融解、これにつよく子宮起始部の破壊による産卵機能の減退、又は停止がみられた。

次に検出虫体の大きさについて検討の結果は、対照群からの虫体の計測値は感染後30日以後100日迄はその大きさに殆ど差は認められなかつた。しかし、治療による各時期虫体の大きさは、1週日幼虫治療群では400 mg/kg 及び800 mg/kg 投与で対照と比較して小型の虫体がえられた。又、2週日幼虫治療群でも200 mg/kg 投与で治療終了後16~41日（感染後35~60日）に剖見したラッテからは小型の虫体がえられた。しかし、同じ200 mg/kg 投与でも治療終了後66~81日（感染後85~100日）と長期間経過後に剖見した例では検出された虫体の大きさは対照群のそれと殆ど差はみられなかつた。この点に関しては、別項にて詳しく検討してみたい。

本剤投与による虫体の変化については、横川及び著者ら(1965 a)は成熟虫体では後半部、殊に辜丸・卵巢などの著明な変性崩壊をみると、Cho *et al.* (1966 a)は、治療後48時間ないし72時間後には虫体後半部の膨化した種々の程度に変性を起こした虫体がみられたと報告している。又1,4-bis-trichloromethylbenzol とは化学的に同一物質である hexachloroparaxylol による虫体の変化については、Chung (1965 a)は治療による人症例よりえられた虫体はすべて死滅虫体で生殖器の著しい障害が認められたと報告している。著者は既述の如く成虫に対して本剤を投与後、経時的に虫体の変化を追求したが、その結果はまず辜丸部又は卵巢部が選択的に障害をうけ順次、それが他の器官に及び虫体は比較的早期に死滅して肝外に排出されるようである。

本剤以外の薬剤による肝吸虫虫体の変化については、

塩酸エメチンによる虫体の変化は竜治 (1928 a), 寛ら (1918) によれば虫体の萎縮蒼白化、菲薄化などの肉眼的所見の他、鏡検所見としては子宮内虫卵の減少、卵巢の縮小、受精囊の消失、卵黄腺の発達遅延、辜丸萎縮などを認めたとしている。

Antimon 剤による虫体の変化としては、片田 (1924), 竜治 (1928 a) は、虫体は一般に細長菲薄となり、小型で子宮卵巢は萎縮し子宮内虫卵は減少したと述べ、白井 (1926) は *neostibnal* で虫体の変化は胆汁に染まり暗緑色表面びらん状を呈し枯葉の如くであつたとし、大きさも正常の約半分特に後半部の短縮が著明であつたと記載している。宮川・清水 (1942) は *stibnal* とスルフォニアミドとの併用による虫体の変化としては生殖器の変化が最も著明で卵黄腺、辜丸、卵巢が順次萎縮し子宮は廻旋が減じ子宮内虫卵が減少するなどを挙げている。又、高木 (1962) は *dithiazanine iodide* と *antimon* 剤 (*stibnal*) とで治療した肝吸虫を組織化学的に比較検討した結果は、*antimon* 剤による変化は主として生殖器にみられるに反し *dithiazanine* による変化は主として支持組織にみられると指摘している。

1,4-bis-trichloromethylbenzol の虫体に対する作用と上述の他の薬剤による作用とを比較すると、塩酸エメチン及び *antimon* 剤によるそれと本剤によるそれとはおむね同様で *dithiazanine iodide* とは明らかに異なっている。

以上はいずれも成熟虫体に対する薬剤の作用についての報告であるが、幼弱期虫体治療における虫体の変化は、片田 (1924), 竜治 (1928 a) が *antimon* 剤 (*stibnal*) を使用して試みているが、それによれば1~7日幼虫に対しては、一般に発育遅延が認められ、大きさは対照の1/2~1/3で小型であつたが、組織には異常は認められなかつたとしている。しかしこれは前述した如く、治療開始の時期は確かに感染後1~7日後であるが治療期間は4週にも及んでいるので幼弱期虫体に対する作用とはいえない。

著者の本実験による各幼弱期虫体の1,4-bis-trichloromethylbenzol による虫体の変化は、感染前薬剤投与群では変性虫体は認められず、感染直後幼虫に対しては800 mg/kg 投与で辜丸、卵巢等の生殖器の発育抑制又は萎縮化がみとめられ、1週日幼虫では400 mg/kg 及び800 mg/kg 投与で生殖器の発育障害が明らかに認められた。即ち治療終了後37日（感染後49日）を経過した虫体でも著しく形態的発育が遅れ子宮起始部にみられる虫卵

はミランジウムのない異常卵又は変形卵が多く、感染後2週日前後の排卵開始時期に相当する虫体を思わせた。又800 mg/kg投与で得られた虫体は一般に400 mg/kg投与の虫体と比べて発育は更に遅れ、辜丸、卵巢ともに未分化で受精囊、子宮は未だみられず虫卵もなかつた。2週日幼虫治療群の虫体の変化は、感染直後、1週日幼虫の変化とは明らかに異なつた所見がえられた。即ち、感染直後幼虫及び1週日幼虫では本剤による障害は主として発育障害として現われるが、一方2週日幼虫では発育障害もみられるが、その特徴はむしろ退化変性とも云うべき変化で虫卵が一旦産生された後に辜丸、卵巢の崩壊がみられたということである。しかしこれらの変性虫体は、すべて治療後16~41日(感染後35~60日)と比較的早期に剖見してえられたものであり、治療終了後50~81日(感染後85~100日)迄と長期間観察したものからは変性虫体は一虫もえられなかつた。この事は治療により生殖器がかなり障害をうけたが死には至らなかつたため再び生活力を恢復し生殖器官の再生増殖とともに卵形成機能を回復したことを示している。

3週日虫体及び4週日虫体は形態的には、いずれも成熟虫体であるが、後者では100 mg/kg前者では200 mg/kg投与で完全治癒がえられた。形態的には完全に成熟したと思われる3週日虫体も薬剤に対する抵抗性は4週日虫体とやゝ異なつていることは甚だ興味深い。

3) 排卵数からみた効果

肝吸虫卵の糞便内に出現する時期については Faust & Khaw (1927) は猫では感染後14日ないし18日であるとし、小林 (1912) はモルモット、家兎で26日目、斎藤・堀 (1962) は家兎では22日、モルモットで17日、ラットでは34日目であるとし、Komiya & Tajimi (1953) はマウスで24日目に成熟卵が糞便内にはじめて認められたと報告している。蔡 (1966) はラット25匹について糞便内排卵開始の時期を詳しく観察し、感染後17日から26日迄に全例ともに虫卵を検出しその平均は21.2日であつたと述べている。

著者の今回の実験では対照群ラット30例において感染後16日ないし21日目より糞便内排卵数(EPG)を調べているが、16日ないし18日目の検査では虫卵陰性であつたが、20日ないし25日目の検便では30例中15例が27日目では全例に排卵がみられた。

肝吸虫の排卵数(EPG)については多数の報告がなされているが、その成績は宿主動物の種類、感染時期の相違、寄生数、集卵法など種々の因子により必ずしも一致

していない。横川・湯本 (1935) は犬で EPDPF (1虫当り1日の排卵総数) は2,095であつたとし、Faust & Khaw (1927) は犬で1,125、モルモットで1,600、猫では2,400であつたと報告し、Wykoff (1958) は家兎の EPDPF は4,000、EPGPF は100であつたとし、斎藤・堀 (1962) は家兎と犬では EPDPF はともに2,000、モルモットとラットではともに1,000であつたという。蔡 (1966) はラットでは EPGPF (EPDPF) は2虫寄生の場合1,250、4虫寄生の場合は650、12~15虫寄生の場合は560であると報告し、同時にラットでは乾燥1日の便は約1gであり従つて EPG がほぼ EPD に一致するとしている。

著者の本実験では、対照群ラット30匹の平均 EPGPF (EPDPF) は680であり、感染後20日前後で排卵が開始し以後急激に EPG は増加し、40日以後100日迄ほど安定した成績を示した。

次に治療各群の排卵数の変化についてみると感染前治療群及び感染直後幼虫治療群では対照群と EPG (EPD) は同傾向を示した。1週日幼虫治療群では100 mg/kg、200 mg/kg 投与では対照群と同傾向であつたが、400 mg/kg、800 mg/kg 投与例では排卵開始の時期が著しく遅延し平均の EPG (EPD) も極めて少なかつた。2週日幼虫治療群で興味ある排卵数変化を示したのは200 mg/kg 投与の11例である。この11例は排卵開始の時期は対照のそれと変りないが、以後の平均 EPG (EPD) はむしろ一時減少の傾向をみせ、治療終了後16日目には5.1、と最低を示した。しかし再びこの EPG (EPD) は増加の傾向をみせ対照のそれに近づいた。この排卵数の変化を剖見によりえられた虫体の所見と対比してみると、虫卵は子宮起始部よりむしろ末端にみられ、虫卵産生が停止していることがわかる。即ち、死をまぬがれた虫体は治療後50~81日間には再び卵形成能力をうるにいたつたものと考えられる。

横川及び著者ら (1966) は1,4-bis-trichloromethylbenzol による肝吸虫集団治療で一旦虫卵が陰転した患者で2~3ヵ月後に再び虫卵陽転するものがあるので、効果判定に当つては少なくとも治療後3ヵ月以上の遠隔観察が必要であるとしているが、本実験で治療後50日ないし81日の間には死にいたらぬ虫体は産卵能力を再び恢復しうることが実証された。

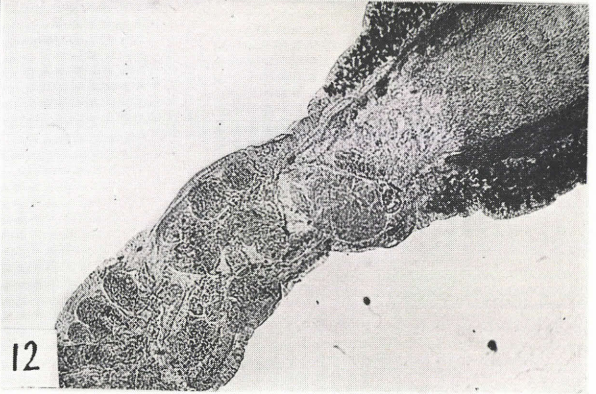
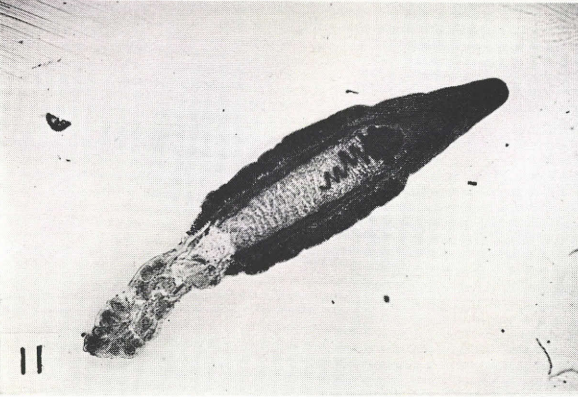
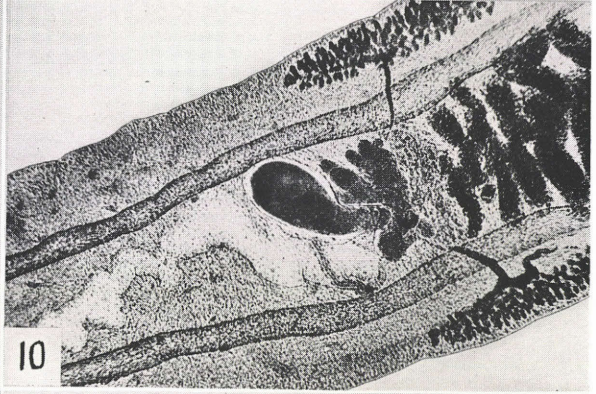
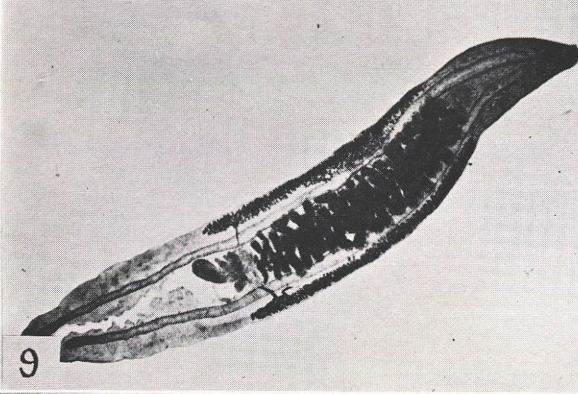
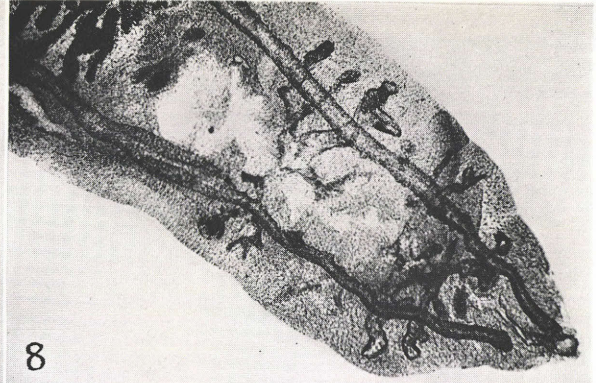
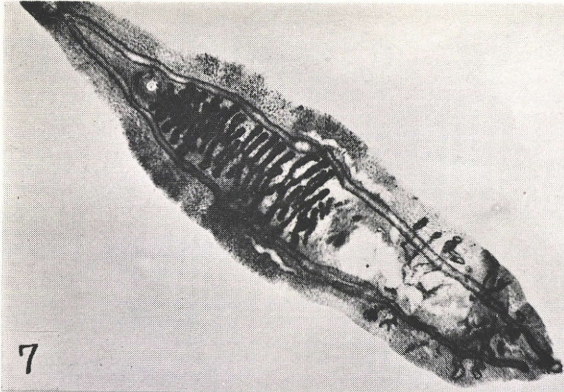
成虫に対する本剤投与による排卵数の変化については、横川ら (1965 a, b, 1966) は本剤投薬直後における一時的な排卵の増加を認め Chung *et al.* (1965 a) は hexa-



Explanation of the Photos

- Photo. 1. The worm recovered from Group II (800 mg/kg×5 days; treatment begun on the first day of infection): Note the marked retardation of the development of the worm. The body length is about one third of control. Testis or ovary shows somewhat disintegration. (×30)
- Photo. 2. The worm recovered from Group III (400 mg/kg×5 days; treatment begun one week after infection): Except for the appearance of the small number of eggs in the uterus the retardation or abnormality of the development of the worm is almost same as that of Photo. 1. (×30)
- Photo. 3. The slightly marcerated worm from Group IV (200 mg/kg×5 days; treatment begun two weeks after infection): Note the mark-

- ed disintegration or partly disappearance of testis, ovary, seminal receptacle and the beginning part of uterus. (×40)
- Photo. 4. The worm from Group V (100 mg/kg×5 days; treatment begun 3 weeks after infection): The distinct atrophy of the testis or ovary is noticed. No eggs are seen in the beginning parts of the uterus. (×30)
- Photo. 5. The adult worm recovered from Group VI (24 hours after treatment 100 mg/kg one dose; treatment begun 4 weeks after infection): Note the vacuolization or resolution are present in the ovary and seminal receptacle but slight atrophy in testis. (×10)
- Photo. 6. High power of Microphoto. 5. (×400)



Explanation of the Photos

Photo. 7. The adult worm from Group VI (treated with the same way as Microphoto. 5): Note the disappearance or destruction of the anterior testis, ovary, seminal receptacle and partly vitelline gland. ($\times 10$)

Photo. 8. High power of Microphoto. 7. ($\times 400$)

Photo. 9. The adult worm from Group VI (48 hours after treatment with 100 mg/kg $\times 2$ days; treatment begun 4 weeks after infection): The posterior parts of the worm is entirely degenerated, especially in testis. ($\times 10$)

Photo. 10. High power of Microphoto. 9. ($\times 400$)

Photo. 11. The marcerated adult worm from Group VI (72 hours after treatment with 100 mg/kg $\times 3$ days; treatment begun 4 weeks after infection): The posterior parts of the worm body is markedly disintegrated. Therefore, the reproductive organs such as testis, ovary, seminal receptacle etc. are hardly distinguishable. The uterus is almost empty and its wall is moderately thinned. ($\times 10$)

Photo. 12. High power of Microphoto. 11. ($\times 400$)

chloroparaxylool で、長本 (1958) は磷酸クロロキンで、Faust & Khaw (1927) は gentian violet で同様の傾向を認めている。本実験では治療直後の急激な EPG 増加はそれ程著明にはみられなかつた。

以上の如く幼弱虫体は成虫に比べ薬剤に対して抵抗性が強く、しかも幼弱であればある程その程度が強いということが明らかにされたが、それでは何故幼弱虫体は成虫に比べて抵抗性が強いのかという点に関しては、虫体の各発育時期の代謝の相違、あるいは薬剤の虫体内分布等の種々の条件が考えられるが、未だ推測の域をでない。たゞ形態的には虫体の辜丸、卵巣等の生殖器への本剤の親和性が特徴的である。

ま と め

肝吸虫メタルカリアを30コ宛ラットに経口投与し、感染各時期の肝吸虫虫体に対して 1,4-bis-trichloromethylbenzol を 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg, 800 mg/kg の投与量で何れも連日 5 日投薬を行い、本剤の肝吸虫幼虫期及び成虫に対する効果を比較検討した。

即ち、治療群ラット 113 例、対照群30例について、何れも感染後33日より 104 日迄の間に剖見を行い、検出虫体数(虫体回収率)、検出虫体所見、排卵数の三点から総合的に治療効果を検討し、又同時に本剤の虫体に対する作用も考察した。その結果は次の通りであつた。

1. 感染前 1 週日前より投薬を開始し、本剤の肝吸虫感染に対する予防的効果を検討した第 I 群では、上記の何れの投与量にても無効であつた。

2. 肝吸虫感染と同時に治療を開始し、感染直後虫体に対する本剤の効果をみた第 II 群では、100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg 投与では無効であつたが、800 mg/kg 投与では一部に虫体の発育抑制がみられ、わずかに効果が認められた。

3. 肝吸虫感染後 1 週日目より治療を開始し、1 週目幼虫に対する本剤の効果をみた第 III 群では、100 mg/kg, 200 mg/kg では無効であつたが、400 mg/kg, 800 mg/kg 投与で虫体回収率も低く、検出虫体に発育抑制などの所見がみられ、かなりの効果が認められた。

4. 肝吸虫感染後 2 週日目より治療を開始し、2 週目幼虫に対する本剤の効果をみた第 IV 群では、100 mg/kg でわずかに有効で、200 mg/kg で明らかな効果が認められ、400 mg/kg 投与で完全治癒がえられた。

5. 肝吸虫感染後 3 週日目より治療を開始し 3 週目虫体に対する本剤効果をみた第 V 群では、100 mg/kg で虫

体回収率低くすでに効果が認められ、200 mg/kg 投与で完全治癒がえられた。

6. 肝吸虫感染後 4 週日目より治療を開始し、4 週目成虫に対する本剤の効果をみた第 VI 群では、100 mg/kg 投与で完全治癒がえられた。

上記の如く、肝吸虫虫体は、幼虫であればある程、この薬剤に対する抵抗が強いことが明らかにされた。

7. 1,4-bis-trichloromethylbenzol の肝吸虫に対する作用は、感染直後幼虫及び 1 週目幼虫に対しては、主として発育抑制作用であり、3 週目幼虫、4 週目虫体に対しては、発育障害作用とともに、生殖器特に辜丸、卵巣に対する崩壊作用であつた。又、成虫に対する作用も、辜丸、卵巣に対する撰択的障害作用であることが明らかとなつた。

稿を終るにあたり御指導及び御校閲を賜つた横川教授に深謝するとともに、種々御教示頂いた吉村助教授に厚く御礼申上げる。又、種々の御協力をしていただいた寄生虫学教室の諸氏に深く感謝する。尚、本論文の要旨は昭和41年4月第35回日本寄生虫学会総会で発表した。

文 献

- 1) Chamlong Harinasta, Danai Bunnag, Prathin Wiriawit and Samnieng Petchklah (1966): The treatment of *Opisthorchis viverrini* with 1,4-bis-trichloromethylbenzol (Hetol). Transact. Roy. Soc. of Trop. Med. and Hyg., 60, 690-691.
- 2) Cho, K. M., Kim, C. H., Ahn, Y. K. and Soh, C. T. (1966 a): Experimental studies of 1,4-bis-trichloromethylbenzol on the infection of *Clonorchis sinensis* (I). The Korean J. of Parasit., 4, 11-20.
- 3) Cho, M. M., Cho, K. M., and Soh, C. T. (1966 b): The use of Hetol on the infection of *Clonorchis sinensis*. The Korean J. of Parasit., 4, 21-31.
- 4) Chow, L. P. (1960): Epidemiological studies of clonorchiasis at Meinung township in Southern Taiwan. The Formosa Science, 14, 134-146.
- 5) Chu, S. H. (1957): Chloroquine in the treatment of clonorchiasis. A report of 90 cases. Chinese Med. J., 75, 473-484.
- 6) Chung, H. L., Weng, H. C. and Hou, T. C. (1955): Immunodiagnosis and chemotherapy of *Clonorchis sinensis* with special reference to efficacy of chloroquine including a note

- on negative effect of oxychloroquine. Chinese Med. J., 73, 1-14.
- 7) Chung, H. L., Ts'ao, W. C. and Hsu. C. P. (1963): Hexachlorophene (G-11) as a new special drug against *Clonorchis sinensis* its efficacy and toxicity in experimental and human infection. Chinese Med. J., 82, 691-711.
 - 8) Chung, H. L., Hsü, C. P., Ts'ao, W. C., K'o, H. Y., Kuo, C. H., Hsü, H. C., Li, P. S., Cheng, S., Chang, H. Y., Yuan, C. T., and Chang, Y. C. (1965 a): Hexachloroparaxyol in treatment of clonorchiasis sinensis in animal and man. Chinese Med. J., 84, 232-247.
 - 9) Chung, H. L., K'o, H. Y., Ts'ao, W. C., and Hsü, C. P. (1965 b): Hexachloroparaxyol as a new specific remedy for curing paragonimiasis in cats and man. A preliminary report. Chinese Med. J., 84, 756-759.
 - 10) Faust, E. C., and Khaw, O. K. (1927): Studies on *Clonorchis sinensis* (Cobbold). Amer. J. Hyg., Monograph. Series. No 8, 284 pp.
 - 11) Fu, H. H. and Ma. K. C. (1953): Chloroquine in the treatment of *Clonorchis sinensis*. Chinese Med. J., 71, 136-138.
 - 12) 石井信太郎(1929): 肝臓デストマ症の化学的治療実験. 実験医学誌, 13, 51-66.
 - 13) 伊藤謙太郎・武藤昌知(1952): 実験的肝臓デストマ症における虫体の分布について. 愛知医学誌, 32, 1073-1087.
 - 14) 筧 繁・新 宗一・中山一郎(1918): 籠形二口虫病の治療に関する研究, 殊に塩酸「エメチン」に就ての実験. 日本内科誌, 6, 92-100.
 - 15) 片田武揚(1924): 実験的肝臓ぢすとま病家兎ニ対スルステブナールノ作用ニ就テ. 愛知医学誌, 31, 1059-1079.
 - 16) 加藤良六(1940): 2新 antimon 製剤の肝臓デストマ症に対する治療効果に関する実験的研究. 岡山医学誌, 51, 51-64.
 - 17) 河井為海(1937): Gentian-violet ノ肝臓デストマ駆除効果ニ対スル動物実験的研究. (附)同虫ノ駆除効果判定法トシテノ分島氏寄生虫卵計算法ノ価値. 台湾医学誌, 36, 923-934.
 - 18) 小林晴次郎(1912): 肝臓デストマ病ノ研究(本報). 細菌学誌, (202), 597-662.
 - 19) Komiya, Y. and Tajimi, T. (1940): Studies on *Clonorchis sinensis* in the district of Shanhai. 5. The cercaria and metacercaria of *Clonorchis sinensis* with special reference to their excretory system. J. Shanhai Sci. Inst. Section IV, 5 91-106.
 - 20) Komiya, Y. and Tajimi, T. (1953): The development of the excretory system of *Clonorchis sinensis* in its definitive host. Jap. J. Med. Biol., 6 571-575.
 - 21) 小宮義孝・鈴木了司(1963): 肝吸虫の生物学. 日本に於ける寄生虫学の研究 3, 113-153. 目黒寄生虫館, 東京.
 - 22) Lämmler, G. (1960 a): Chemotherapeutische Untersuchungen mit Hetol, einem neuen, hochwirksamen Leberegelmittel. Dtsch. tierärztl. Wschr., 67, 408-413.
 - 23) Lämmler, G. (1960 b): Die Bekämpfung des Leberbefalles der Schafe und Rinder mit Hetol. Die Bl. Hefte für den Tierärztl., Hefte IV, 1-23.
 - 24) Lämmler, G. (1964): Die experimentelle Chemotherapie der Trematoden-Infektion und ihre Problematik. Zeit. Trop. Med. Parasit., 15, 96-123; 164-199; 337-368.
 - 25) Lienert E. (1963) Hexachlorophene (G-11) is extremely effect against *Clonorchis sinensis*. Wien. Tierärztl. Monatsschrift., 50, 133-139.
 - 26) Liu, J., Wang, C. N., Tseng, F. G., Fan, K. C., Tu, C. C., Chung, T. F., Sun, K. J., Chin, C. M., Cheng, S. and Tu, S. F. (1965): Hexachloroparaxyol in the treatment of *Clonorchis sinensis*. Chinese Med. J., 84, 8-16.
 - 27) 宮川米次・清水重矢(1942): 実験的肝臓Distoma症の新治療法. 治療及び処方, 23, 12-17.
 - 28) 向山孝之(1922): 肝臓「デストマ」(*Clonorchis sinensis*), 終宿主体内移行路ニ関スル実験. 愛知医学誌, 29, 188-203.
 - 29) 武藤昌知(1918): 肝臓デストマ (*Clonorchis sinensis*) の第1中間宿主に就て(第2報告). 中央医学誌, 26, 151-178.
 - 30) 長本 喬(1958): Resochin による肝吸虫症の治療成績. 21, 1167-1171.
 - 31) 長野寛治(1963): 肝臓デストマの包囊幼虫を以て行える二, 三の実験. 日本寄生虫学会記事, 8, 67.
 - 32) 中村達之助(1953): 肝吸虫保有の駆虫の1例. 日本医大誌, 20, 878-881.
 - 33) 岡部浩洋・長本喬・大場直林・生山哲一郎・重松南生子(1959): Resochin による肝吸虫症の集団治療. 久留米医学誌, 22, 1425-1429.
 - 34) Plotnikov, N. N., Ozeretslovskovskaya, N. N., Karnaukhov, V. K., Zalnova, N. S., Faibusovich, G. M., Kukhta, G. I., and Alekseeva, M. I. (1964): Specific therapy of human *Opisthorchis* with hexachloroparaxyolene. (Preliminary report). Med. Parasit and Parasitic. Dis. Moscow, 33, 679-681.
 - 35) 竜治節三・草野円助(1925): 籠形二口虫ノ治療法ニ関スル研究 (1). ステブナールノ治療の効果ニ関スル臨床的並ニ実験的研究. 岡山医学誌, (421), 235.
 - 36) 竜治節三(1928 a): 籠形二口虫病治療研究: sti-

- bnal の筧形二口虫病に対する治療的及び予防的効果に関する実験的研究. 附, 塩酸エメチン及び1,2薬剤の効果に就て. 岡山医学誌, (453), 1657-1698.
- 37) 竜治節三(1928 b): 筧形二口虫病治療研究. 色素剤ノ筧形二口虫病ニ対スル治療的効果ニ関スル実験的研究. 岡山医学誌, 40, 1614-1647.
- 38) 蔡 昭雄(1966): ラットにおける肝吸虫 (*Clonorchis sinensis*) (Cobbold, 1875) Looss, 1907 の感染実験. 寄生虫誌, 15, 246-254.
- 39) 齋藤 奨・堀真知子(1962): 肝吸虫の排卵数について. 寄生虫誌, 11, 272-273.
- 40) Scattuck, G. CH. (1923): Results of treatment for clonorchiasis sinensis, Preliminary Report. Amer. J. Med., 3 475-494.
- 41) 白井光次(1926): ネオスチプナール (アルカリ性ニセル吐酒石) ニヨル実験的肝臓デスマ症ノ治療研究ニ就テ. 実験医学誌, 10, 37-87.
- 42) Stoll, N. R. (1947): This wormy world. J. Parasit., 33, 1-18.
- 43) 杉村脩一・中田秀明・中村典男・佐藤直義(1958): 磷酸クロロキン単独投与による肝吸虫症並びに虫卵保有者の臨床的観察. 寄生虫誌, 7, 266-267.
- 44) 高木一孝(1962): 肝吸虫症の治療に関する研究—アンチモンおよび沃化ジチアザニン投与による虫体の変化について—. 四国医学誌, 18, 1-37.
- 45) 津田 洋・佐伯重雄(1958): 肝吸虫症の治療に関する研究. 寄生虫誌, 7, 267-268.
- 46) Wang, S. M., Chung, K. N., Shen, S. L., Huei, P. L., Chou, H. M., Hsu, K. S., Chao, C., Wu, S. M., Lan, H. C., Ts'ao, S. C., Cheng, S., Li, P. H., Cheng, C. and Hsi, H. Y. (1965): Treatment of clonorchiasis sinensis with hexachloropaxylol in oil. Experimental and clinical observation. Chinese Med. J., 84, 748-755.
- 47) Wykoff, D. E. and Lepes, T. J. (1957): Studies on *Clonorchis sinensis* I. Observation on the route of migration in the definitive host. Amer. J. of Trop. Med. and Hyg., 6, 1061-1065.
- 48) Wykoff, D. E. (1958): Studies on *Clonorchis sinensis* III. The host-parasite relations in the rabbit and observation on the relative susceptibility of certain laboratory host. Jour. Parasit., 44 (5), 461-466.
- 49) 山口富雄・峰田春敏(1960): 肝吸虫症の治療に関する研究 (1). *In vitro* における各種薬剤の効果. 寄生虫誌, 9, 409-410.
- 50) 山口富雄・上原清史・篠藤満亮・峯田春敏(1961 a): 磷酸クロロキン chloroquine diphosphate (Resochin BAYER) による肝吸虫症の治療実験成績. 内科の領域, 9, 534-539.
- 51) 山口富雄・高木一孝・篠藤満亮(1961 b): Dithiazanine iodide (スミレ錠) による肝吸虫症の治療. (5) Dithiazanine iodide の虫体に対する作用と胆汁からの証明. 寄生虫誌, 10, 670-704.
- 52) 山口富雄・上原清史・篠藤満亮・峯田春敏 (1961 c): Dithiazanine iodide (スミレ錠) による肝吸虫症の治療. (6) 高等学校生徒に対する集団治療成績. 寄生虫誌, 10, 705-710.
- 53) 山崎 翁(1962): 肝臓デスマ病の治療実験. 台湾医学誌, 248, 1065.
- 54) 余吾宜郷(1963): 肝臓デスマ感染に対する三価アンチモン剤の治療効果並に実験. 慶応医学誌, 16, 1419-1425.
- 55) 横川宗雄・辻 守康・大倉俊彦・佐野基人(1963): 肝吸虫症に対する種々薬剤効果の検討. 第23回日本寄生虫学会東日本支部大会記事, 1-2.
- 56) 横川宗雄・小山博誉・吉村裕之・蔡 昭雄 (1965 a): 肝吸虫症の実験的治療 (1). 1,4-bis-trichloromethylbenzol (Hetol) の動物肝吸虫症に対する治療効果, 寄生虫誌, 14, 233-242.
- 57) Yokogawa, M., Tsuji, M., Araki, K., Nomoto, T., Matsumoto, M., Koyama, M., Yoshiba, R., Fukuchi, S., Hiratsuka, A. and Kitamura, M. (1965 b): Chemotherapy of *Clonorchis sinensis*. II. Clinical observation on the treatment of clonorchiasis patients with 1,4-bis-trichloromethylbenzol. Jap. J. Parasit., 14, 526-533.
- 58) 横川宗雄・辻 守康・小山博誉・分島 整・小津茂弘・荻野淑郎(1966): 1,4-bis-trichloromethylbenzol (Hetol) による肝吸虫症の治療 診療, 19, 1580-1585.
- 59) 横川宗雄・小山博誉・小津茂弘・会田忠次郎・荻野淑郎・津村大八(1967 a): 肝吸虫症の 1,4-bis-trichloromethylbenzol (Hetol) による集団治療 (II). 寄生虫誌, 15, 552.
- 60) 横川宗雄・小山博誉・荒木国興・小島荘明・小津茂弘・会田忠次郎・荻野淑郎・津村大八(1967 b): 肝吸虫の治療. Hetol による肝吸虫症集団治療の遠隔成績 (II). 第36回日本寄生虫学会総会記事, 21.
- 61) 横川宗雄・吉村裕之・小山博誉・古沢 明・吉田哲夫 (1967 c): Hetol の毒性試験. 第36回日本寄生虫学会総会記事, 21.
- 62) 横川 定・湯本義香(1935): 分島氏法による寄生虫卵計算法の実際に就て. 第7回日本寄生虫学会記事 (昭和10年) 16-22.
- 63) 吉村裕之・荒木国興・蔡 昭雄(1965): 肝吸虫の生理. (1) 肝吸虫のラット体内における発育について. 寄生虫誌, 14, 437-444.
- 64) 吉村裕之(1965): 肝吸虫の生理. (2) 組織化学的にみた肝吸虫のラット体内における発育についての考察. 寄生虫誌, 14, 445-451.

Abstract

STUDIES ON EXPERIMENTAL CHEMOTHERAPY OF *CLONORCHIS SINENSIS* IN RATS WITH 1, 4-BIS-TRICHLOROMETHYLBENZOL, ESPECIALLY ON THE EFFECTS OF THE DRUG ON IMMATURE WORMS.

HIROTAKA KOYAMA

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

Rats experimentally infected with 30 metacercariae of *Clonorchis sinensis* per animal were treated with doses of 100, 200, 400 or 800 mg/kg of 1,4-bis-trichloromethylbenzol for 5 consecutive days at various periods before or after infection, and curative effect of the drug was studied comparatively. 113 treated rats and 30 control rats were autopsied from 33 to 104 days after the infection (16 to 81 days after the treatment) to investigate the integrated curative effects of the drug based on recovery rate of the worms, pathological changes of the worms and number of eggs per gram of feces (EPG) after treatment.

The results obtained are as follows:

1. In the first group, the drug administration was begun 1 week before the infection to observe the preventive effects of the drug. No preventive effects were obtained in any doses given.

2. In the second group, treatment was begun at the same time of the infection. Treatment with doses of 100, 200 or 400 mg/kg had no effects, while a dose of 800 mg/kg showed inhibition of the development of the worms.

3. In the third group, treatment was begun 1 week after the infection. The doses of 100 or 200 mg/kg showed no effects, while with doses of 400 mg/kg or 800 mg/kg the recovery rate of the worms was low and growth inhibition of the worms was clearly noted.

4. In the fourth group, treatment was begun 2 weeks after infection. The dose of 100 mg/kg showed no effects, while a dose of 200 mg/kg showed considerable effect, a dose of 400 mg/kg achieved complete cure.

5. In the fifth group, the treatment was begun 3 weeks after the infection. With a dose of 100 mg/kg, the recovery rate of the worms was low and the effect of the drug was manifest. The dose of 200 mg/kg achieved complete cure.

6. In the sixth group, treatment was begun 4 weeks after the infection to observe the effect of the drug on the adult worms. With the dose of 100 mg/kg, complete cure was achieved.

It was proved in the present study that the more immature the worm is, the more resistant it is to the drug. In immature worms the drug was shown to retard development whereas in adult worms it produced destruction of the reproductive organs, especially testis and ovary.