

ニリダゾール (niridazole) による日本住血吸虫症の 集団治療 (第Ⅱ報)

横川 宗雄 佐野 基人
辻 守康 小島 莊明
千葉大学医学部寄生虫学教室

飯島 利彦 伊藤 洋一
山梨県立衛生研究所

(1968年8月29日 受領)

はじめに

著者らは最近開発されたニトロチアゾールの誘導体 CIBA 32,644-Ba (Niridazole, Ambilhar, CIBA) をはじめて日本住血吸虫症の集団治療に試み、その副作用及び1年間の遠隔観察結果による治療効果については既に報告した (Yokogawa *et al.*, 1966 a, b; 横川ら, 1968).

その際 niridazole 1日量 15 mg/kg を5日間乃至7日間の投与では、その効果は、はじめに期待されたほど良くはなかったが、投与量を増量すればかなり良好な成績が期待されるのではないかと述べておいた。そこで前回より投与量を若干増量して、第2回及び第3回の集団治療を試み、何れも治療後1年を経過したので、その遠隔観察成績について報告する。又この際抗ヒスタミン剤あるいは鎮静剤などの同時投与も試み、これらの薬剤が副作用発現の抑制あるいは緩和に役立つかどうか調査した。

材料及び方法

使用薬剤：

治療に用いた niridazole は最初 CIBA 32,644-Ba とよばれ、その製造元である CIBA 薬品によればその有効成分は 1-(5-nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinone (Fig. 1) で、最近“Ambilhar”の名で一部の国では市販されているが、我が国では未だ一般の使用は認められていない。

用量は1日量 20 mg/kg とし、これを朝、夕食後に分服させた。服用期間は5日間とした。

抗ヒスタミン剤としては Forhistal (CIBA) を1日量 4 mg とし、これを2分し朝、夕食後 niridazole と同時に服用させた。対照には niridazole と同時に placebo を投与した。

鎮静剤としては非バルビツール系の Doriden (CIBA) (α -phenyl- α -ethylglutarmide) を毎日就寝前 250 mg ずつ内服させた。対照には placebo を与えた。

治療対象及び薬剤投与方法：

山梨県甲府市及び敷島町の住民の集団検便で、日本住血吸虫卵が見出された者のうちから、治療希望者をつつた。治療希望者のうち、尿検査、血圧検査、肝機能検査及び心電図検査で異常のなかった者のみを治療対象とし、これを2回に分けて治療を行った。すなわち第2回集団治療は1966年2月、第3回治療は1967年1月にそれぞれ開始した。駆虫対象を一般住民から選んだため、年齢は20才～65才の成人男女で学童は含まれていない。

服用法は次の如く本剤が確実に服用されるよう配慮した。すなわち毎日一定の時間 (午後1～2時) にその地区の公民館に集合させ、1日量 (2服分) を直接本人に手渡し、1服はその日の夕食後に、残りの1服は翌日の朝食後に服用させた。翌日再び出頭したときに、血圧及び尿の検査を行なうとともに、副作用について問診した後、前日同様1日量を手渡した。服用期間中は、重労働はさけ、飲酒などはつつむ様に注意した。

効果判定法：

効果判定は検便及びミラシジウム孵化法により、虫卵

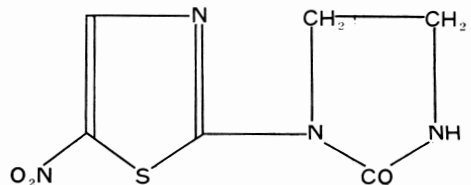


Fig. 1 Chemical structure of niridazole (CIBA 32, 644-Ba). (1-(5-nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinone.)

Table 1 Results of follow-up stool examinations of Group B for 1 year after treatment with Niridazole
Feb. 1966~Jan. 1968

No.	Age	Sex	Daily dose* (20 mg/kg) (g)	Before treatment	Months after treatment											
					1 Mar.	2 Apr.	3 May	4 June	5 July	6 Aug.	7 Sept.	9 Nov.	12 Jan.			
1	45	F	1.42	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
2	29	M	1.38	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
3	24	M	1.36	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
4	38	F	1.32	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
5	22	M	1.28	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-		
6	43	M	1.26	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+		
7	24	M	1.26	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
8	29	F	1.25	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-		
9	25	M	1.20	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
10	32	M	1.20	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
11	42	F	1.18	++	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
12	31	M	1.16	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
13	36	M	1.14	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
14	22	M	1.14	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-		
15	23	M	1.14	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-		
16	39	F	1.14	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
17	51	M	1.12	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
17	33	M	1.10	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
19	35	M	1.10	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
20	44	F	1.10	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
21	22	M	1.06	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
22	35	F	1.06	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-		
23	37	M	1.06	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
24	50	M	1.06	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
25	36	F	1.04	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
26	42	M	1.04	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
27	39	F	1.04	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+		
28	65	M	1.00	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+		
29	35	M	1.00	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+		
30	56	F	0.98	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+		
31	48	M	0.98	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
32	57	F	0.96	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+		
33	55	F	0.96	+	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-		
34	41	F	0.96	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
35	32	F	0.96	++	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
36	37	F	0.96	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
37	47	F	0.96	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+	+		
38	28	F	0.88	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
39	29	F	0.88	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+		
40	22	F	0.88	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
41	53	F	0.84	++	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+		
42	63	M	0.78	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
43	49	F	0.70	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
No. cases (%) remained negative for eggs after the treatment :					38	29	27	23	23	23	23	23	22	21		
					(88.4)	(67.4)	(62.7)	(53.4)	(53.4)	(53.4)	(53.4)	(53.4)	(51.2)	(48.9)		

陰転率によった。すなわち、検便は MIFC 遠心沈澱集卵法 (merthiolate-iodine-formaldehyde centrifugation) を用い、治療前及び治療後の検査時には必ず2日分ずつの便を提出させた。毎回 1.0g ずつの便を集卵し、その沈澱中の全虫卵数を数え、その平均数を EPG とした。EPG 9以下の場合+, 10~49コ#, 50コ以上を##とした。MIFC 法で虫卵の見出されなかった場合はミラシ

ジウム孵化法を更に行なった。

成 績

第2回の集団治療 (Group B) では最初治療を希望した者は49名 (男22名, 女27名) であったが、完全に服用し、その後の検便も確実に行った者は43名 (男22名, 女21名) となった。その検便結果を示したのが Table 1 で

Table 2 Results of follow-up stool examinations of Group C for 1 year after treatment with Niridazo e Jan. 1967~Jan. 1968

Case No.	Age	Sex	Daily* dose (20 mg/kg)	Before treatment	Months after treatment				
					1 Feb.	2 Mar.	3 Apr.	6 July	12 Jan.
1	46	M	1.54	+	-	-	-	-	-
2	35	M	1.34	+	-	-	-	-	-
3	37	M	1.30	+	-	+	-	+	-
4	40	F	1.28	+	-	-	-	-	-
5	38	M	1.22	+	+	+	+	+	+
6	20	M	1.20	+	-	-	-	-	-
7	27	M	1.18	+	-	-	-	-	-
8	40	F	1.14	+	-	-	-	-	-
9	40	M	1.10	+	-	+	-	-	-
10	39	M	1.08	+	-	-	+	+	-
11	39	M	1.08	+	-	-	-	-	-
12	53	M	1.06	+	-	-	-	-	-
13	38	M	1.06	+	-	-	-	-	-
14	30	M	1.06	+	-	-	-	-	-
15	47	F	1.04	+	-	-	-	+	-
16	50	M	1.04	+	-	+	+	+	+
17	65	M	1.00	+	-	-	+	+	+
18	34	F	0.86	+	+	+	+	+	+
19	66	M	0.94	+	-	-	-	-	-
20	37	F	0.94	+	-	-	-	-	-
21	38	F	0.94	+	-	-	-	-	-
22	53	F	0.92	+	-	+	+	+	+
23	63	M	0.90	+	-	-	-	+	-
24	29	F	0.88	+	-	+	+	+	+
25	36	F	0.88	+	-	-	-	+	-
26	41	F	0.86	+	-	-	-	+	+
27	42	F	0.82	+	-	-	-	-	-
28	53	F	0.82	+	-	-	-	-	-
29	37	F	0.80	+	-	+	+	+	+
30	28	F	0.78	+	-	+	+	+	+
31	44	F	0.76	+	-	-	-	-	-
32	44	F	0.76	+	-	-	-	-	-
33	30	M	0.74	+	-	-	-	-	-
34	32	F	0.72	+	-	-	-	-	-
35	58	F	0.68	+	-	-	-	-	-
No. cases (%) remained negative for eggs after treatment:					33 (94.2)	26 (74.2)	24 (68.5)	19 (54.2)	19 (54.2)

ある。

治療1カ月後の検査では虫卵陰性者は43名中38名(88.4%)であったが、2カ月後には29名(67.4%)、3カ月後には27名(62.7%)と減少し、4カ月後には23名(53.4%)となった。しかしこの23名は5カ月後及び6カ月後の検査でも引き続き虫卵陰性であったが、9カ月後及び12カ月後の検査ではそれぞれ1名が陽性となり、結局、1年間常に虫卵が陰性であった者は21名(48.9%)であった。

第3回の集団治療(Group C)では、治療開始時は41名(男19, 女22)であったが、服薬を完全に行ない、その後の検査も受けた者は35名(男17名, 女18名)であった。その検査結果はTable 2に示した通りである。すなわち治療1カ月後には虫卵陰性者は35名中33名(94.2%)であったが、2カ月後には26名(74.2%)、3カ月後には24名(68.5%)と減少し、6カ月後には19名(54.2%)になった。しかしこの19名は12カ月後の検査でも引き続き虫卵陰性であった。

以上2回の集団治療において、niridazole 1日量20 mg/kg 5日間の連用では、1年後の虫卵陰性者率はそれぞれ48.9%及び54.2%とはほぼ同じ成績を示し、第1回治療群(Group A)の15 mg/kg 5日~7日間の1年後の虫卵陰性者率26.3%に比較し遥かに良好な成績が得られ

た。(Table 3)

次に最初の集団治療(niridazole 15 mg/kg の5~7日間治療)で虫卵の陰転しなかった6名を1日量20 mg/kg で5日間再治療した成績をTable 4に示した。これによると1カ月後には6名中5名が虫卵陰性であったが、2カ月後には虫卵陰性者は3名、3カ月後には僅か1名(16.6%)となった。この1名は12カ月後にも虫卵陰性であったが、この成績は初めての治療の成績と比較して、著しくおとっているように思われる。この理由に関しては更に例数を増した上で検討してみたい。

副作用について

第1回の15 mg/kg 5~7日間の治療の際の副作用については、既に報告した如く、心電図に変化のみられた者は19名中12名であったが何れも軽度でそのうちの6例は2週後には正常に復し、その他の者もすべて3カ月後の検査では正常に復していた。今回の治療群でも心電図に治療3カ月後も尚異常を認めた者はなく、又肝及び腎の検査でも異常は全く認められなかった。自覚症状としては前回と同様頭痛、全身倦怠、嘔気、食欲不振その他がみられたが、中でも頭痛は最も不快な症状のようであった。

ただ今回は、抗ヒスタミン剤、あるいは鎮静剤の同時

Table 3 Results of stool examinations for one year after treatment with Niridazole

Group	No. treated	Niridazole daily dose × days	No. cases (%) remaining negative after treatment				
			1	3	6	9	12 (months)
A	19	15 mg/kg × 5~7	18 (94.7)	7 (36.8)	5 (26.3)	5 (26.3)	5 (26.3)
B	43	20 mg/kg × 5	38 (88.4)	27 (62.7)	23 (53.4)	22 (51.2)	21 (48.9)
C	35	20 mg/kg × 5	33 (94.2)	24 (68.5)	19 (54.2)	19 (54.2)	19 (54.2)

Table 4 Results of stool examinations of patients received re-treatment with Niridazole

Case No.	Age	Sex	Before treatment	Months after treatment				
				1	2	3	6	12
1	32	M	+	+	+	+	+	+
2	43	M	+	-	-	+	+	+
3	52	M	+	-	-	+	+	+
4	33	F	+	-	+	+	+	+
5	36	F	+	-	-	-	-	-
6	51	F	+	-	+	+	+	+

No. cases (%) remaining negative for eggs after treatment:

5 (83.3) 3 (50.0) 1 (16.6) 1 (16.6) 1 (16.6)
 First treatment: Niridazole; 15 mg/kg × 5-7 days Jan. 1965
 Second " : Niridazole; 20 mg/kg × 5 days Jan. 1967

Table 5 Side reactions in the groups treated with Niridazole alone, with Niridazole combined with antihistamine and with Niridazole in conjunction with sedative

Group	No. treated	No. persons complained	No. persons had bed-rest	No. persons discontinued treatment	Side reactions								
					Haedache	Anorexia	Nausea	Vomiting	Abdominal pain	Insomnia	Skinrash	Others	
A	M	7	2 (28.5%)	0	5	1	1	1	1	1	0	0	0
	F	12	8 (66.6%)	0	12	8	6	3	2	2	1	2	1
	Total	19	8 (42.1%)	0	17 (39.4%)	9	7	4	3	3	1	2	1
B ₁	M	9	1 (11.1%)	0	9	5	1	1	1	5	0	0	2
	F	16	10 (62.5%)	3	16	6	5	4	6	6	4	1	5
	Total	25	11 (44.4%)	3	25 (100%)	11	6	5	11	4	4	1	7
B ₂	M	13	2 (15.3%)	0	13	7	1	5	4	3	0	0	3
	F	11	8 (72.8%)	3	10	8	6	5	2	6	2	2	5
	Total	24	10 (41.6%)	3	23 (95.8%)	15	7	10	6	9	2	2	8
C ₁	M	8	1 (10.0%)	1	8	2	1	1	2	0	0	0	1
	F	12	5 (41.6%)	1	10	7	7	3	2	2	2	2	4
	Total	22	6 (27.2%)	2	18 (81.8%)	9	8	4	4	2	2	2	5
C ₂	M	9	2 (22.2%)	1	8	5	3	0	3	4	1	3	3
	F	10	8 (80.0%)	3	9	7	5	5	2	6	1	2	2
	Total	19	10 (52.6%)	4	17 (89.4%)	12	8	5	5	10	2	2	5

Group A: Niridazole alone (15 mg/kg×5~7 days)

Group B B₁: A combination of antihistamine (Forhista) and niridazole (20 mg/kg×5days)

B₂: A combination of placebo for antihistamine and niridazole (")

Group C C₁: A combination of sedative (Doriden) and niridazole (20 mg/kg×5 days)

C₂: A combination of placebo for sedative and niridazole

投与を行ない、placebo 投与の対照群と副作用の発現頻度およびその程度について比較を試みたのでその成績を Table 5 に示した。これには第 1 回の 15 mg/kg 5～7 日間投与例の副作用発現状況も併せ示した。

これによると A 群 (第 1 回治療, 15 mg/kg 5～7 日間) では頭痛は男女何れにも多くみられたが, 食欲不振, 嘔気, 嘔吐などは女の方に多くみられ臥床を必要とした者は女が圧倒的に多かった。2 名の女に皮膚疹がみられたが, 1 名は服薬 4 日目に他の 1 名は 5 日目と何れも服薬期間の後半にみられた。この発疹は主として上膊及び大腿部にみられ顔面にはみられなかった。痛み, 痒みはなく, 服薬終了後 3～4 日で消失した。

B 群は 20 mg/kg 5 日間投与群で, B₁ 群には抗ヒスタミン剤を B₂ 群には placebo を投与したが, 副作用, 発現頻度及びその程度に関し両者間には全く差はみられなかった。

C 群も 20 mg/kg 5 日間投与群であるが, C₁ 群には鎮静剤として Doriden を C₂ 群にはその placebo を投与した。しかしこの両群ともに頭痛その他の副作用の発現頻度にはほとんど差はみられなかったが, ただ臥床を必要とした者の数は C₁ 群では C₂ 群に比較し, 男女とも著しく少なかった。問診によっても C₁ 群の方が頭痛などの程度も軽いものが多かったようである。

以上の成績から niridazole 15 mg/kg 5～7 日間服用と 20 mg/kg 5 日間服用では副作用はほとんど差のないことが明らかになると共に, 抗ヒスタミン剤の投与は副作用発現の抑制又は緩和に何らの効果もないが, 鎮静剤の投与は頭痛その他の副作用を多少緩和する効果があることが明らかとなった。なお我々の例では, 本剤のもっとも不快な副作用とされている, てんかん様発作或いは精神錯乱などの中枢神経系の症状は全くみられなかった。

考 察

Niridazole (Ambilhar) による住血吸虫症の治療成績は最近数多く報告されているが, その治療効果 (治療率) に関し, 又その副作用に関し, 研究者により著しい差がみられる。

たとえば Ruas & Franco (1966) らはアフリカのモザンビクでマンソン住血吸虫症及びビルハルツ住血吸虫症患者に niridazole 25 mg/kg～30 mg/kg を 4 日間投与した結果, 4 カ月後には, 1,007 名中 848 名 (84.2%) が虫卵陰性であったと報じ, 本剤服用による副作用もほとんどなかったと報じている。しかし一方 Fadl *et al.*

(1967) は niridazole は効果は高いが副作用も激しく, 本剤を集団治療に用いることは好ましくないと報告している。そこでこれらの相違点について少しく考察を加えてみたい。

まず治療効果に関しては, その評価がまちまちなのは住血吸虫症の治療剤の効果判定法が一定していないためであろう。

最近 Bell (1963) が糞便内の住血吸虫卵の算定法を考案発表して以来, 住血吸虫症の場合にも, 治療剤の効果判定には卵減率が重視されて来た。

Jordan (1966) は, マンソン住血吸虫症患者の本剤による治療を行ない, 効果判定には AMS III 法, Bell の虫卵計算法 (filtration and staining method), ミラシジウム孵化法の 3 者を併用した結果 25 mg/kg 5 日間投与 4 カ月後には, AMS III 法では虫卵陰性者は 43 名中 33 名 (76.7%), ミラシジウム孵化法では 22 名 (51.2%) だったが Bell の方法ではわずか 10 名 (23.2%) にすぎなかったといひ, マンソン住血吸虫症の治療後の効果判定には検査法の選定が極めて重要なことを強調している。McMahon & Kilala (1966) もマンソン住血吸虫症患者 92 名に niridazole 25 mg/kg を 7 日間投与し, 効果判定法として, 上記の 3 種の方法を併用したところ, 4 カ月後の虫卵陰性者数は 71 名中 27 名 (38.0%) であったが, EPD 10,000 以下の軽感染者群では 24 名中 12 名 (50%) だったと報告している。しかしこの際氏らは, 3 つの検査法のうちミラシジウム孵化法がもっとも敏感で, AMS III 法と Bell の方法では後者がややまざっていると Jordan とはことなつた結果を報告している。

この様に, 感染の程度により, 検査法の差により, また検査者によりその効果判定は著しくことなってくる。

著者らの治療対象は, すべて集団検便 (MIFC 法 3 回) で見出されたもので, 治療前の EPG は 10 以下のものがほとんどであった。このような軽感染の場合は Bell の方法ではおそらく虫卵は検出され難いと思われる。著者らの例の大半はこの EPD が 1,000 以下に当るものと考えられる。

従つてこの様な軽感染者の場合の治療後の効果判定法はどのようにすればよいかということは興味ある問題と思われる。

今回は治療後の検便は治療前と同様 MIFC 法 2 回の他, ミラシジウム孵化法も併用した。その結果は既に述べた如く niridazole 20 mg/kg 5 日間投与の第 2 回治療群では, 1 カ月後の虫卵陰性者は 43 名中 38 名 (88.4%)

であったが、2カ月後には29名(67.4%)、3カ月後には27名(62.7%)と減少し、4カ月後には43名中23名(53.4%)となったが、それ以後6カ月後及び7カ月後の検査でも同様であった。しかし1年後の検査では全検査を通じて虫卵陰性であった者は21名(48.9%)であった。(Fig. 2)

同一用量を用いて行った第3回の集団治療でも1カ月後には虫卵陰性者は35名中33名(94.2%)であったが、2カ月後には26名(74.2%)、3カ月後には24名(68.5%)と逐次減少し6カ月後には19名(54.2%)となったが、この19名は1年後の検査でも陰性であった。この事実は治療後の再発はもとより再感染も6カ月後はほとんどなかったことを示していると考えられる。すなわち、再感染の点に関しては治療開始の時期と当地方における農民の日本住血吸虫に感染する機会のある時期とから考えて、第2回集団治療では4カ月後、第3回のそれでは6カ月後の検査当時は再感染者の含まれる可能性は全くないといえる。又一方前記の事実は検査回数と虫卵検出率との関係を示している様にも思える。すなわち、大田(1961)はAMSⅢ法とMIFC法では虫卵検出率には全く差はなく、両者とも塗抹法に比較し遥かに高い検出率を示すが、軽感染の場合はMIFC法を用いても、5回以上検査をくり返さなければ信頼すべき検出率は得られないと報告している。又飯島ら(1962)も軽感染の場合MIFC法1回のみの検査では、予期される虫卵保有者の30~50%しか検出されず、一応満足すべき検出率を得るには3~5回のくり返し検査を必要とすると報告している。著

者らの成績がMIFC6回検査後(4~6カ月後)、安定した成績を得ていることと対比して興味深い点である。しかしながら治療後の治療判定法としてのMIFC法、その他の検査法による比較研究は我が国ではまだみられない。今後治療判定法として我が国でもBellの法、MIFC法その他の検査法の比較検討をおこなうことがのぞましい。

以上の点から考えて、現在の時点で言えることは日本住血吸虫症の治療効果判定に当っては、MIFC等の遠心沈澱集卵法による場合、治療後4~6カ月後の間にできるかぎり頻りに検便を少なくとも6回以上反復することがのぞましいということである。

次にniridazoleの治療効果に関し、一般に小児(12才以下)では、成人に比較しその効果が劣ると言われているが、この点に関しては未だ我々にはその経験はない。ただ本剤の作用機転に関して、本剤は腸管内では徐々に吸収されるが、肝臓内では比較的速かに破壊されるので、もし破壊される速度が吸収の速度に比し余りにも早すぎるときは、効果が低下すると言われている。小児の場合成人に比べ肝臓で破壊される速度が早いため効果の低い代りに副作用も少ないとされている。(Lambert, 1964; Clarke, 1967)

次に本剤の副作用に関しては、著者らの成績では、頭痛がもっとも高率にみられ、食思不振、嘔吐、嘔気、腹痛、不眠、発疹などがみられたが特に我々の例でもっとも多くみられたのは頭痛であった。しかし一口に頭痛と言っても偏頭痛様の痛みを訴える者、頭が重いと訴える

者など種々で特に女子にその訴えが強く、夜間の不眠、或いは不安・恐怖感におそわれると訴えた者も少数ながらみられた。このような場合にフェノバルルの投与は著しく効果があった。このことから我々の用いたDoridenが多少副作用の緩和に役立ったことは当然といえよう。しかしながら抗ヒスタミン剤の投与は全く効果はみられなかった。

Fadl *et al.* (1967)もniridazoleの副作用のうちには、虫体の急速な死滅にもとづくアレルギー性反応も含まれているのではないかと考え、抗ヒスタミ

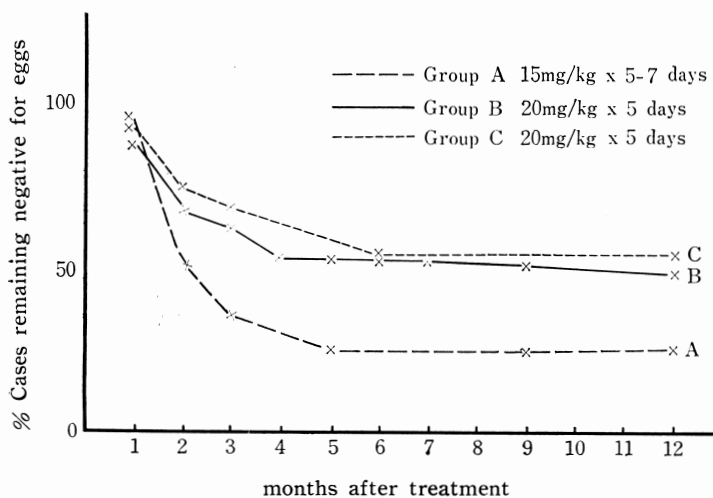


Fig. 2 Longitudinal follow-up studies after treatment with Niridazole

ン剤を投与したが、何の効果もなかったと報告している。また、氏らによれば副作用のうち軽いものとしては、頭痛、瞳孔の拡大、目まい、頸痛、背痛、倦怠、筋肉痛、筋肉のけいれん、食思不振、嘔気、唾液分泌、嘔吐、腹痛などをあげ重症症状としては、精神錯乱、興奮、幻覚、狂暴、けいれん、てんかん様発作、抑鬱症、結膜下出血、発疹などをあげ、このうちでも特に注意すべきは中枢神経系の障害であるが、これらの副作用は肝臓の機能障害を伴った者に特に多くみられる傾向があるという。

Forrester (1967) は niridazole 25 mg/kg を 7 日間投与した患者について服薬前及び服薬最終日に脳波をとってその変化を調べたところ 37 例中 5 例には治療前と治療直後では明らかな変化がみられたと言い、結論として niridazole 25 mg/kg の量ではてんかん様発作をおこす危険性があり、肝障害のひどい者には特にその傾向が強いと言っている。

著者らの治療例はすべて 15~20 mg/kg で、また治療前に肝機能に障害があると認められた者はすべて治療対象からはづしたために、この様な中枢神経症状はおこらなかったものと思われる。したがって今後も本剤を用いて治療する場合は、治療前に十分患者の肝臓の障害の有無については注意するとともに、20 mg/kg 以上を用いるのは集団治療の場合は避けた方がよいと考える。

また、本剤の治療効果と我が国で従来から用いられているアンチモン製剤のステブナールのそれとの比較は、前述した如く、判定法がことなり、また 1 年間の遠隔観察例がないので出来ない。しかし Bell (1964) 及び Farid *et al.* (1966) らによるとマンソン住血吸虫症患者にアンチモン剤の Astiban (TW Sb) 6~8 mg/kg を週に 2 回ずつ計 5 回の筋注を行った結果は niridazole 25 mg/kg を 5~7 日間内服させた場合と比較して卵減率及び治癒率で両者間に差はみられなかったと言っている。

今後我が国でもステブナールと本剤の治療効果を比較検討するとともに、両者の利害についても比較検討することが強くのぞまれる。

む す び

最近住血吸虫症の治療剤としてニトロチアゾールの誘導体 niridazole (Ambilhar) を用いて日本住血吸虫症患者の集団治療を行ない、その治療効果及び副作用の発現状況を調査するとともに抗ヒスタミン剤あるいは鎮静剤の同時投与による副作用発現抑制あるいは軽減効果を

観察した。

その結果は次の如くであった。

1. Niridazole 1 日量 15 mg/kg 5~7 日間投与の 19 名では、1 年後もなお虫卵陰性であった者は 5 名 (26.3%) であった。

2. Niridazole 1 日量 20 mg/kg 5 日投与例では 1 年後なお虫卵が陰性であった者は第 2 回治療群では 43 名中 21 名 (48.9%)、第 3 回治療群では 35 名中 19 名 (54.2%) で何れも 15 mg/kg 投与群よりは陰転率は高かった。

3. 住血吸虫症の治療後の効果判定法について考察を加えるとともに、今回の如き軽感染者のみの場合は MIFC 法などの遠心沈澱集卵法による場合、治療後 4~6 カ月の間に頻回に検便を反復する必要があると思われた。

4. Niridazole 15 mg/kg~20 mg/kg を投与した場合、けいれん、精神錯乱などの中枢神経症状はみられなかったが、治療に当っては患者の肝機能の異常の有無に十分注意する必要がある。

5. 抗ヒスタミン剤は副作用の発現の抑制あるいは軽に何の効果もみられなかったが、鎮静剤の投与は副作用を軽減するのに多少効果があった。

参 考 文 献

- 1) Bell, D. R. (1963): A new method for counting *Schistosoma mansoni* eggs in faeces, with special reference to therapeutic trials. Bull. Wld. Helth Org., 29, 525-530.
- 2) Bell, D. R. (1964): TWSb in *Schistosoma mansoni* infections: A quantitative evaluation. Annals of Trop. Med. and Parasit., 58, 219-23.
- 3) Clarke, V. (1967): Dosage scheme and dosage response of niridazole in schistosomiasis. Abstracts of the "Conference on the pharmacological and chemotherapeutic properties of niridazole and other antischistosomal compounds", held at New York under the sponsorship of New York Academy Sciences, Oct. 1968.
- 4) Fadl, A., Hussein, M. and Haseeb, M. A. (1967): Ambilhar in the treatment of schistosomiasis mansoni. Jour. Trop. Med. and Hyg., 70, 255-258.
- 5) Farid, Z., Bassily, S., Schulert, A. and McConnell, E. (1966): Astiban therapy of urinary schistosomiasis: a quantitative evaluation.

- Annals Trop. Med. and Parasit., 60, 165-171.
- 6) Forrester, A. T. T. (1967): General nervous system effects including electroencephalograph. Abstracts of the "Conference on the pharmacological and chemotherapeutic properties of niridazole and other antischistosomal compounds" held at New York under the sponsorship of New York Academy Sciences. Oct. 1968.
 - 7) Forsyth, D. M. (1966): Treating urinary schistosomiasis in the field: A treatment campaign for a school in an endemic area, and a pilot study for a mass-treatment programme. Annals of Trop. Med. and Parasit., 60, 172-181.
 - 8) 飯島利彦・伊藤洋一・中山茂・石崎達(1962): 日本住血吸虫病の診断法の研究。繰返し行った MIFC 集卵法による日本住血吸虫卵陽性率の統計的解析。山梨衛生研究所報, 6, 48-52.
 - 9) Jordan, P. (1966): Trials of Ambilhar, a nitrothiazole derivative, in *S. mansoni* infections in Tanzania. Brit. Med. Jour., 276-278.
 - 10) Lambert, C. R. (1964): Chemotherapy of experimental *Schistosoma mansoni* infections with a nitrothiazole derivative, CIBA 32,644-Ba. Annals of Trop. Med. and Parasit., 58, 292-303.
 - 11) McMahon, J. E. and Kilala, C. P. (1966): Clinical trial with Ambilhar in *Schistosoma mansoni* infections in Tanzania. Brit. Med. Jour. 1047-1049.
 - 12) 大田秀浄 (1961): 日本住血吸虫病診断のための検便に対する, 二, 三の知見。山梨県立衛生研究報, 5, 68-69.
 - 13) Pesigan, T. P., Banzon, J.C. and Zabala, R. G. (1966): Treatment of schistosomiasis japonica with CIBA 32,644-Ba. A preliminary report. Acta Tropica. Supplementum, 9, 224-235.
 - 14) Ruas, A. and Franco, L. T. A. (1966): The effect of CIBA 32,644-Ba in the treatment of 1,059 cases of vesical and intestinal schistosomiasis. Annals of Trop. Med. and Parasit., 60, 288-292.
 - 15) Yokogawa, M., Yoshimura, H. and Sano, M. (1966a): Experimental studies on the therapeutic effect of CIBA 32,644-Ba against *Schistosoma japonicum* in mice. Acta Tropica. Supplementum, 9, 78-88.
 - 16) Yokogawa, M., Tsuji, M., Araki, K., Iijima, T., Ito, Y., Sasaki, T. and Tsuji, M. (1966b): Preliminary report of clinical observations on the treatment of schistosomiasis japonica with the nitrothiazole derivative, CIBA 32,644-Ba. Acta Tropica. Supplementum, 9, 244-255.
 - 17) 横川宗雄・辻守康・荒木国興・飯島利彦・伊藤洋一・佐々木孝・辻守昭 (1968): ニリダゾール (niridazole) による日本住血吸虫症の集団治療 (第 I 報)。寄生虫誌, 17, 175-181.

Abstract

TREATMENT OF SCHISTOSMIASIS JAPONICA WITH NIRIDAZOLE

MUNEO YOKOGAWA, MOTOHITO SANO, MORIYASU TSUJI,
 SOMEI KOJIMA, TOSHIHIKO IJIMA*
 AND YOICHI ITO*

*(Department of Parasitology, School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan
 and
 Yamanashi Prefectural Institute of Health*, Kofu, Yamanashi, Japan)*

Mass treatments of adult patients of schistosomiasis japonica were carried out with niridazole (Ambilhar) at doses of 15 mg/kg and 20 mg/kg for 5~7 consecutive days. The effect of antihistaminic or sedative drugs on side effects was also studied. The results were as follows;

1) Among 19 cases treated with a daily dose of 15 mg/kg of Ambilhar for 5 to 7 consecutive days 5 cases (26.3%) remained negative for *Schistosoma* eggs throughout the entire series of stool examinations for 1 year after treatment. Among 43 cases treated with a daily dose of 20 mg/kg for 5 days 21 cases (48.9%) remained negative for 1 year after treatment. In another trial consisting of 35 cases, 19 cases (54.2%) were negative for 1 year after treatment.

2) Six cases who were not cured with a daily dose of 15 mg/kg were treated again with 20 mg/kg, but curative effect of retreatment was much inferior than the first one.

3) It was found that the use of antihistamine in conjunction with Ambilhar in no way reduced side effects, however, the side effects could be lessened to some extent with a sedative.

From the results mentioned above, it seems that better curative effect can be expected if the dosage is used more than 20 mg/kg. However, the mass-treatment with a dosage over 20 mg/kg must be carried out very carefully, as side effects will also increase.