

マウスの実験的急性トキソプラズマ症に対する Sulfamethopyrazine の治療効果ならびに 死虫ワクチンの併用効果

青 木 豊 治

慶応義塾大学医学部寄生虫学教室

(昭和46年3月6日 受領)

さきに、著者(1969)は、マウスの急性トキソプラズマ症に対する Acetyl-spiramycin の治療効果について報告し、併せて Spiramycin および Sulfamonomethoxine についても実験をおこない Acetyl-spiramycin と Sulfamonomethoxine との併用が、顕著な治療効果を示すことを明らかにした。これらの治療効果は、まだ免疫の形成されていないトキソプラズマ(Tp と略記)感染動物に、投薬を開始する方法によつて、行なわれて来た。しかし実際に人の治療に用いられるときは、陽性抗体価を示した場合、または、虫体が検出されたときに投薬されるのが一般である。

前報(中山・青木, 1970)において、マウスに Tp 死虫ワクチンを1カ月間隔で2回注射して、血清抗体価の陽転をはかり、その後強毒株を感染させて Acetyl-spiramycin の治療効果を検した結果、虫体根絶については、期待した成績は得られなかったが、高度のマウス延命効果が認められた。

本論文は、イタリアの Farmitalia 社の Bertazzoli らによつて1961年に合成された新持続性サルファ剤 Sulfamethopyrazine (2-Sulfanilamido-3-methoxy-pyrazine, Policydal) を使用して、マウスの急性 Tp 症について、感染と同時に投薬した場合と、Tp 死虫ワクチンの注射を行なった後に、Tp を感染せしめた場合の同薬剤による治療効果について比較検討した報告である。

材料および方法

実験動物は、体重20g 前後の市販マウスを使用した。これらマウスのうちから数回にわたつて無作為にとり出した計50匹について、化血研製感作血球を用い、花木・信藤・佐藤法(1963)によつて感作血球凝集値(HA 値と略記)を測定したが、すべて陰性であった。使用 Tp

株は、当教室で継代保持された強毒 RH 株を用いた。Tp 死虫ワクチンは、次の如くにして作られた。RH 株感染3日目のマウス腹腔内に生食水2ml を、注入、吸引して採取し、これを2回繰返した。数匹からの前記腹腔洗滌液を一括して、3,000rpm 5分遠心沈澱して得られた沈澱を、生食水で2回洗滌後、沈澱を再浮遊させ56°C 30分恒温槽で加温殺虫して得られたものを、所定の虫数に調製してワクチンとして使用した。これらの浮遊液1ml 宛を、正常マウス腹腔内に接種したところ4週後も元気に生存を続け、虫体が検出されない点から、浮遊液中の虫体が死滅していることは確実である。初回ワクチン注射後、1カ月の間隔をおいて、第2回のワクチン注射を行なった。さらに2週後に、HA 値を検し、生虫体3,000個を腹腔内に接種し、同時に Policydal を、4週間に亘つて連続経口投与して、マウスの生残数を検した。

薬剤としては、Policydal の粉末1.6g に蒸留水100ml を加え、使用前よく攪拌し、毎日その0.5ml(8mg) を、ビニール管付注射筒で、直接胃内に注入した。また RH 株の腹腔内接種と同時に、薬剤を、1週間連続投与後、マウスを殺し、生食水2ml を腹腔内に注入し、腹部を軽くマッサージして、均一な腹水とした後、吸引した腹腔洗滌液を材料とし、1ml 中の虫数を算定し、非投薬群と比較し、腹腔内虫体の増殖の状況を観察した。ワクチンの前処置をしないマウスおよびワクチン免疫をしたマウスについて、4週以内に死亡したマウスは、その腹水中の虫体の有無を検し、虫体検出不能のマウスは、脳を乳剤化し、1ml 宛健康マウス腹腔内に接種し、死亡マウス中の虫体の存否を検して、死因の探究に努めた。4週以上生存のマウスは、脳塗抹圧平標本にて、シストを検し、前記同様、これらの脳を乳剤として、1ml

Table 1 Survival of mice and eradication of organisms in the case of inoculation with RH toxoplasmas and simultaneous administration of Policydal for 4 consecutive weeks

	No. of trophozoites inoculat.	Daily dose of Policydal	No. of mice exam.	No. of surviving mice				No. of mice negative in the organism
				1 ^{WK}	2	3	4	
Exp.	3,000	8 mg	167	163	124	95	78(46.7%)	23(13.8%)
Cont.-1*	"	—	15	8	0			
Cont.-2**	—	8 mg	15	15	15	15	15	

* Cont. -1 indicates the survival days of mice inoculated with toxoplasmas without administration of Policydal.

** Cont. -2 indicates the survival days of mice administered with Policydal without RH-inoculation for an observation of side effect of the drug.

宛健康マウスに接種し、生存期間および虫体保有の如何を検した。また HA 値を検するため、眼球窩より採血し、前記同法により、型の如く操作し、一夜室温に放置後、さらに37°C のフラン器に3~4時間入れて、凝集値を検し、256倍以上を陽性とした。

成 績

1. RH 接種と同時に Policydal を投与した場合.

虫体接種と投薬を同時に開始した場合の実験マウスの延命および生残マウス体内の虫体の有無を観察した。

第1表の如く、被検マウス167匹中、実験開始1, 2および3週後までに、それぞれ4.43および72匹が死亡し、4週後では78匹(46.7%)が生残した。

対照-1の虫体接種、非投薬マウス15匹は、すべて10日までに死亡した。対照-2の虫体非接種、薬剤8mgのみ、4週間投与マウス15匹は、いずれも4週以上元気に生存し、薬剤の副作用は、特に認められなかった。これらの生残マウス78匹の脳内シストは、すべて検出されず、脳の生食懸濁液1mlを、健康マウス2匹宛、腹腔内に接種したところ、55匹からの脳の接種をうけたマウスは、すべて7~10日間で死亡し、腹腔内に多数のTp栄養型虫体が検出された。残り23匹(13.8%)からの再接種マウスは、元気に4週後も生存し、この間腹腔内からの栄養型虫体の検出を試みたが、すべて検出されず、

4週後の脳内シストも、また検出されなかった。さらにHA値も、すべて陰性であった。従つてこれらマウスは、Policydal 4週投与によつて、虫体が根絶されたものと考えられる。なお、4週間投薬中に死亡したマウスについて、死亡直後、腹腔内より栄養型虫体の検出を試みたところ、79匹からは、虫体が検出され、不検出の10匹については、その脳を、健康マウスに再接種し、すべて7日前後で死亡し、栄養型虫体が、多数腹腔内に検出された。よつて投薬中の死亡は、すべてRH株虫体による死亡と考えられる。

上記の通り、Policydal 連続投与によつてTp感染マウスに、かなりの生残効果がみられたので、RH接種と同時にPolicydalを、1週間連続投与し、1週後のマウス腹腔中のTp虫数を算定して、Tp増殖阻止の状況を調べた成績は表2に示してある。

投薬群20匹中1週後の腹腔洗滌液1ml中の虫数は、0から 120×10^8 個で、平均虫数は、 11×10^8 個の少数であり、対照の非投薬群の5匹は、 $35,300 \times 10^8$ から $86,400 \times 10^8$ 個に亘り、平均虫数は、 $68,568 \times 10^8$ 個の多数であった。対照に比して投薬群では、腹腔内の虫体が著明に増殖を抑圧されたことを知つた。

2. 死虫ワクチンの前処置マウスにRH株を感染させた場合のPolicydalの治療効果。

死虫ワクチンを1カ月間隔で、2回注射し、さらに2

Table 2 Number of the organisms in the peritoneal cavity of mice one week after the inoculation with RH-toxoplasmas and simultaneous administration of Policydal

	No. of mice exam.	No. of parasites inoculated	Daily dose of Policydal.	No. of toxoplasmas per 1 ml of the fluid*	
				Average no.	Range
Exp.	20	3,000	8 mg	11×10^8	0 to 120×10^8
Cont.	5	"	—	69×10^6	35×10^6 to 86×10^6

* Counting of the organism was made on the fluid obtained by washing with 2 ml of normal saline injected into the peritoneal cavity of the mice.

Table 3 HA titer of the mice two weeks after vaccination with killed toxoplasmas two times at an interval of one month

No. of killed toxoplasmas in vaccine		HA titer	No. of mice
I	II		
13×10 ⁶	18×10 ⁶	<1:64	5
		1:64	18
		1:256	26
		1:1024	10
		1:4096	5
* Positive rate		64.1%	

*HA titer at 1:256 or higher was determined to be positive.

週後のマウス HA 陽転率を検した (表 3)。

初回ワクチンとして Tp の死虫体1,300万個を含む生食水 0.5ml を腹腔内に注入し, 1カ月後に第2回ワクチンとして, 死虫体1,800万個を注射した。注射2週間におけるこれらマウスの血清中における HA 抗体価の分布をみるに64匹中64×以下が5匹, 64×が18匹, 256×が26匹, 1,024×が10匹, 4,096×が5匹で, 64.1%の陽転率を認めた。

上記のように, Tp 死虫ワクチンの前処置マウスに, ワクチン終了2週後に於て, RH 生虫体の腹腔内接種と同時に, Policydal を4週間に亘って経口投与し, その結果マウスの生残率および Tp 根絶率を検して, 死虫ワクチン前処置の効果を観察した (表 4)。

被検マウス41匹中, 4週生存マウスは, 34匹 (生残率83%) であつた。生残マウスの脳内シストは, すべて検出されず, 脳の生食懸濁液を, 健康マウス腹腔内に接種しても, 24匹は, すべて4週間元気に生存し, 腹腔内および脳からも Tp は, 検出されず, HA 値もすべて陰

性であつた。すなわち根絶率は, 58.5%の高率を示した。対照群-1のワクチン2回注射を行ない, 薬剤非投与の23匹は, RH 虫体接種で, すべて2週間以内に死亡した。ワクチンの前処置をせず RH 株接種, 非投薬の対照-2の25匹も同様2週までに, すべて死亡した。ワクチンの前処置をせず, 薬剤のみ投与の実験と比較して, ワクチンの前処置をしたマウスでは, 著明に生残率および根絶率の上昇が認められた。なお, HA 値と生残率および根絶率との関係についてみたが, ワクチン注射により HA 値が陽転したマウスの方が, やや生残率根絶率が高い傾向を示した。併しながら陽転しないマウスも可成の数において生残し虫体の根絶が認められたので, 両者間に直結する相関関係は存在しないと判断された。

考 察

従来 Tp 症に対する化学療法には, Sulfonamide, Sulfone 等サルファ剤を中心とする薬剤, Pyrimethamine およびある種の抗生物質が使用されて来た。Sabin and Warren (1942) 以来 Eyles and Coleman (1952, 1953) Sabin (1953), Eyles (1953, 1956), Jacobs *et al.* (1964), Tsunoda *et al.* (1965), 大島ら (1967, 1968), Shimizu *et al.* (1968) 等サルファ剤について数多くの報告があり, 単独使用および Pyrimethamine などの他剤との併用使用にて有効性が認められている。Summers (1953) が独自に Pyrimethamine の Tp 症に有効なことを発表している。花木 (1968) は, Sulfadiazine よりは Sulfadimethoxine がより有効であり, それよりすぐれた薬剤として, Sulfamonomethoxine をあげ, Policydal も Sulfamonomethoxine に劣らぬ治療成績を示し, 他の薬剤との併用が, さらによい結果を生ずるだろうと述べている。Policydal の効果については, 著者の成績と

Table 4 Survival of mice and eradication of the organisms from mice which received inoculation with RH-toxoplasmas and administration of Policydal simultaneously two weeks after the termination of vaccination with killed toxoplasmas

Exp.	No. of killed toxoplasmas in vaccine		No. of RH-toxo. inocul.	Daily dose of policyd.	No. of mice exam.	No. of mice survived			No. of mice negative in the organism	
	I	II				1wk.	2	3 4		
Exp.	13×10 ⁶	18×10 ⁶	3,000	8 mg	41	41	39	36	34(83.0%)	24(58.5%)
Cont. -1*	''	''	''	-	23	19	0			
Cont. -2**	-	-	''	-	25	18	0			

* Control.-1 indicates the survival weeks of mice injected with vaccine and living RH-toxoplasmas without administration of Policydal.

** Control.-2 indicates the survival weeks of mice inoculated with RH-toxoplasmas only.

ほぼ一致している。金政ら(1967)は、Sulfisomezole, Sulfadimethoxine と比較し、Policydal は、血漿蛋白結合率、赤血球吸着率は、他のサルファ剤より少なく、実験マウス感染症に対する感染防御効果(ED₅₀)は、特にすぐれているし、血中濃度も高く、マウスの経口投薬での急性毒性(LD₅₀)は、1,710mg/kg で、生体内で化学療法剤として、十分な濃度を保持したのち解毒されて毒性が少ないと述べている。抗生物質についても、Garin and Eyles(1958)が、Spiramycin が抗 Tp 作用のあること、Chodos and Habegger-Chodos(1961), Castrén(1962), Gils *et al.* (1964), Cassidy *et al.* (1964), 鬼木(1965), 清水ら(1969)等は、眼科方面で Tp 性ブドウ膜炎に有効なことを述べている。これらの場合、Tp 感染によつて免疫が形成され、薬剤投与によつて両者の協調効果のため、病状の著しい改善が認められたのであろう。また Nakayama and Matsubayashi(1963)も Spramycin とサルファ剤との相乗効果が、急性 Tp 症について Pyrimethamine に劣らぬ好成績を示すことを発表している。Acetyl-spiramycin や副腎皮質ホルモンも臨床上広く利用されている。しかしまだ完全な虫体根絶は、期待出来ない現況である。

一方免疫学的治療方法として、Eichenwald(1949)は、マウス Tp 症に Sulfadiazine と抗血清の併用効果が一層有効だと述べている。Frenkel(1952)は、弱毒株をワクチンと考えてマウスに接種すると、非使用マウスより強毒株の再感染に対し強い延命効果があり、色素試験は、接種7日後に陽性を示し初め、12日に最高に達し、この時初めて補体結合抗体が出現すると報告している。また Tp 感染動物が再感染した場合、延命生残等の何等かの耐過を示すことは、Wolf *et al.* (1940), Weinman(1943), Jacobs *et al.* (1955), 上田(1960), Stahl *et al.* (1964) および Nakayama(1964, 1967)らによつて多くの報告がされている。Cutchins and Warren(1956)は、フォルマリン処置の死虫のアジュバンド・ワクチンを使用した時、色素試験および補体結合反応の抗体値は、上昇し可成りの免疫効果を認め、虫体抽出物より死虫体そのものを抗原とした場合、より高度の免疫効果を期待し得ると述べている。これらの成績も今回の成績と同様に死虫体注射による抗体産生が、Policydal の効果を高め試験動物の延命をきたした一因となす点で一致している。中山(1969)は、Tp 死虫ワクチンを頻回注射したマウスは、その血清の HA 値は、弱毒株感染の場合と同じ程度まで上昇し、最終ワクチン終

了後、2週までの短期内に、強毒株の攻撃接種を行なえば、 $1/3 \sim 1/2$ は、よくそれに耐過生存することを明らかにしている。なお最終ワクチン注射終了後4~10週の間の検査では、69匹中2匹に耐過生存が認められるに過ぎなかつた。これらの生存マウスは、すべて強毒株の潜有を証明している。従つて、死虫ワクチン注射後早い期間は、攻撃株の増殖を抑圧するためにマウスの生存が認められるのであつて、決して攻撃虫体を根絶するほど強力に作用するものではない。

中山・青木(1970)は、Acetyl-spiramycin 加療の前処置として死虫ワクチン使用の場合、ワクチン内の虫数が少ないときは、ワクチン使用の効果がなく、初回ワクチン内虫数10万~100万個、2回800万個の場合から、生虫体接種後の生残効果を認めた。また初回500万~1,000万個、2回800万個とし、1カ月後に RH 3000 個攻撃接種と同時に Acetyl-spiramycin を連続投与した場合、71.4%の生残率を示し、明らかにワクチンの効果があることを証明した。そこでさらに増加して、初回2,000万個、2回2,200万個とし、中山ら(1966)の分離した強毒 KM 株を、2回ワクチン終了後2週および4週に、この KM 株 3,000 個を接種し同時に Acetyl-spiramycin を連続経口投与し4週後の生存率は、それぞれ80%と上昇したが、虫体根絶率は、前者で25%、後者で15%と期待すべき成績は得られなかつた。

今回の実験では、初回1,300万個、1カ月後に、2回目1,800万個の死虫ワクチンを接種し、抗体価の陽転をはかり、2回ワクチン終了2週後に、RH 株を感染させ同時に Policydal を連続投与した。その結果マウスの生存率83%と、前報とほぼ同程度であつたが、虫体根絶率は、明らかにまさり58.5%の高率を示した。

本実験成績から、死虫ワクチンを使用して流血中の抗体価を陽転せしめるか、免疫記憶をのこさせたマウスに、抗 Tp 剤として Policydal を併用すると協調効果を示し、強力にマウス体内の虫体の増殖をおさえ、同時に可成り高率に感染虫体の根絶が期待される。その結果生存率は、著明に上昇をきたすものである。

結 語

マウスの急性 Tp 症について、感染と同時に抗 Tp 剤として、Policydal の投薬を行なつた場合と、Tp 死虫ワクチンの前処置後、感染させ投薬した場合を比較検討して次の結果が得られた。

1. RH 株 3,000個を、マウス腹腔内に接種し同時に、Policydal 1日量8mg を4週間に亘つて連続経口

投与した結果は、接種4週後の判定で、167匹中78匹(46.7%)の生存が得られた。このうち23匹(13.8%)にTp虫体根絶が証明された。上記同様にRH株を腹腔内接種し、同時にPolicydalを連続経口投与し、1週後のマウス腹腔内のTp虫数を数えたところ、平均 11×10^3 個であり、Policydal非投薬の対照の平均 69×10^6 個に比して虫数は、著明に少ない。これは、PolicydalがTp増殖を強力に阻止することを示す。

2. 虫体数初回1,300万個、1カ月後の2回目1,800万個の死虫ワクチンを、マウス腹腔内に注射し、2週後にHA値を測定したところ64.1%の陽転率を得た。RH株を感染させ、Policydalを連続投与した場合は、生残率83%、そのTp根絶率は、58.5%であった。

3. 上記の成績から、ワクチンの前処置をしない実験群に比して、ワクチンとPolicydalの併用効果が、さらに著明な治療効果を示した。

終りに御校閲、御指導を賜った、当寄生虫学教室浅見敬三助教授、中山一郎講師に深謝致します。本研究の要旨は、昭和45年10月30日第30回日本寄生虫学会東日本大会で発表した。

文 献

- 1) 青木豊治 (1969) : マウスの実験的急性トキソプラズマ症に対する Acetyl-spiramycin の治療効果について。寄生虫誌, 18, 190-195.
- 2) Cassadry, J. V., Bahler, J. W. and Hinker, H. V. (1964) : Spiramycin for toxoplasmosis. Am. J. Ophthal., 57, 227-235.
- 3) Castrén, J. A. (1962) : Toxoplasmosis and spiramycin. Acta Ophthal., 40, 515-519.
- 4) Chodos, J. B. and Habegger-Chodos, H. E. (1961) : The treatment of ocular toxoplasmosis with spiramycin. Arch. Ophthal., 65, 401.
- 5) Cutchins, E. C. and Warren, J. (1956) : Immunity patterns in guinea pig following Toxoplasma infection and vaccination killed Toxoplasma. Am. J. Trop. Med. Hyg., 5, 197-209.
- 6) Eichenwald, H. (1949) : Experimental toxoplasmosis. II. Effect of sulfadiazine and anti-serum on congenital toxoplasmosis in mice. Proc. Soc. Exp. Biol. 71, 45-49.
- 7) Eyles, D. E. (1953) : The present status of the chemotherapy of toxoplasmosis. Am. J. Trop. Med. Hyg., 2, 429-444.
- 8) Eyles, D. E. (1956). Newer knowledge of chemotherapy of Toxoplasmosis. Am. New York, Acad., 64, 252-267.
- 9) Eyles, D. E. and Coleman, N. (1952) : Antibiotics in the treatment of toxoplasmosis. Am. J. Trop. Med. Hyg., 2, 64-69.
- 10) Eyles, D. E. and Coleman, N. (1953) : Synergistic effect of sulfadiazine and daraprin against experimental toxoplasmosis in the mouse. Antibiotic Chemother., 3, 483-490.
- 11) Eyles, D. E. and Coleman, N. (1953) : The relative activity of the common sulfonamides against experimental toxoplasmosis in the mouse. Am. J. Trop. Med. Hyg., 2, 54-63.
- 12) Frenkel, J. K. (1952) : Effect of vaccination and sulfonamide therapy on experimental toxoplasmosis. Fed. Proc. 11, 468-469.
- 13) Garin, J. P. and Eyles, D. E. (1958) : Le traitement de la toxoplasmose experimentale de la souris per la Spiramycin. Press. Med., 66, 957-958.
- 14) Gils, C. L., Jacobs, L. and Melton, M. L. (1964) : Chemotherapy of experimental toxoplasmosis. Arch. Ophthal. N. Y. 119-127.
- 15) 花木琢磨 (1968) : E 183 (ポリサイダル) のトキソプラズマ感染マウスに対する効果。エーザイ文献, PCD-A-1-14.
- 16) 花木琢磨・信藤謙蔵・佐藤卯三郎 (1963) : トキソプラズマ血球凝集反応の BOB 結合、凍結乾燥感作血球 (B 抗原) の創製について。第23回日本寄生虫東日本大会記事。10.
- 17) Jacobs, L. and Melton, M. L. (1956) : Immunity in murine toxoplasmosis. J. Parasit., 41, Supp. 20.
- 18) Jacobs, L., Melton, M. L. and Kaufman, H. E. (1964) : The treatment of experimental ocular toxoplasmosis. Arch. Ophthal., 71, 111-118.
- 19) 金政泰弘・河部靖・金沢保・大郷利治・池田友久・佐藤勝 (1967) : Sulfamethopyrazine の基礎的検討, 第1報, 第2報。Chemotherapy, 15 (5), 571, 589.
- 20) Nakayama, I. (1964) : Persistence of virulent RH strain of *Toxoplasma gondii* in brain of immune mice. Keio J. Med., 13, 7-12.
- 21) Nakayama, I. (1967) : A methode of detection of Toxoplasma infection in man. Japanese J. Parasit., 16, 381-388.
- 22) 中山一郎 (1967) : トキソプラズマ症の疑のある200名よりの虫体検出と検出方法について。寄生虫誌, 16, 464-469.
- 23) Nakayama, I. and Matsubayashi, H. (1963) : Effect of spiramycin on experimental toxoplasmosis in mice. Keio J. Med., 12, 117-125.
- 24) 中山一郎・伊東俊一・田中基宏 (1966) : 虫体分離により確認したトキソプラズマ症の2例。慶応医学, 43, 469-494.

- 25) 中山一郎 (1969) : トキソプラズマ死虫ワクチン注射動物における感作血球凝集反応抗体値の持続性と強毒株攻撃に対する抵抗性. 寄生虫誌, 18, 539-549.
- 26) 中山一郎・青木豊治 (1970) : トキソプラズマ死虫ワクチンによる免疫が感染と治療効果に及ぼす影響. 寄生虫誌, 19, 290-295.
- 27) 鬼木信乃夫 (1965) : Spiramycin によるトキソプラズマ性網脈絡膜炎の治療例について. 日本眼科誌, 69, 121-132.
- 28) 大島慧・稲見芳治・田中英文 (1967) : 抗トキソプラズマ性物質に関する研究 V. 実験的トキソプラズマ症豚に対する SDS の有効量の検討. 日本獣医誌, 29, Suppl, 49.
- 29) 大島慧・田中英文・稲見芳治 (1968) : マウスの実験的急性トキソプラズマ症に対する 2-Sulfamoyl-4-4'-diaminodiphenylsulfone (SDDS) と pyrimethamine との相乗効果. 寄生虫誌, 17, 75-80.
- 30) Sadin, A. B. (1953) : Toxoplasmosis, current status and insolved problems introductory remarks. Am. J. Trop. Med. Hyg., 2, 360-364.
- 31) Sabin A. B. and Warren, J. (1942) : Therapeutic effectiveness of certain sulfonamides on infection by an intracellular protozoa (Toxoplasma). Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 51, 19-23.
- 32) Shimizu, T., Shirahata, T., and Inami, Y. (1968) : Therapeutic effect of S.D.D.S. (2-sulfamoyl-4 4'-diaminodiphneysulfone) on experimental toxoplasmosis. Jap. J. Vet. Sci., 30, 183-195.
- 33) 清水敬一郎・中山一郎・佐野豊子 (1969) : 脳脊髄液より原虫の証明された後天性眼トキソプラズマ症の長期観察例 (初期症状及び再発について). 日本眼科誌, 73, 172-176.
- 34) Stahl, and Akao, S. (1964) : Immunity in experimental tooplasmosis. Keio J. Med., 13, 1-6.
- 35) Summers, W. A. (1954) : The chemotherapeutic effect of 2-4-diamino 5-p-chlorophenyl-6-ethyl pyrimidine (Daraprin) in experimental toxoplasmosis. Am. J. Trop. Med. Hyg., 2, 1037-1044.
- 36) Tsunoda, K., Suzuki, K., Ito, S. and Tsutsumi, Y. (1965) : Effects on sulfamonomethoxine alone and with pyrimethamine upon pigs experimentally infected with toxoplasma. Nat. Inst. Animal Health, Quat., 5, 27-35.
- 37) 上田春人 (1960) : *Toxoplasma* (チステ形成株) の毒力及び免疫について. 慶応医学, 37, 1631-1638.
- 38) Weinman, D. (1943) : Chronic toxoplasmosis. J. Inf. Dis., 73, 85-92.
- 39) Wolf, A., Cowen, D. and Paige, B. H. (1940) : Toxoplasmic encephalomyelitis. IV. Experimental transmission of the infection to animals from a human infant. J. Exp. Med., 71, 184-214.
- 40) 山本肇・大津喜一・古内正敏・久米康雄・木下健策・堤淳三・大川功ら : Sulfamethoxypyrazine の毒性に関する研究. エーザイ文献, PCD-A-1-5.

AbstractEFFECT OF SULFAMETHOPYRAZINE AND COMBINED USE OF VACCINE
ON ACUTE TOXOPLASMOSIS IN MICE

TOYOHARU AOKI

(Department of Parasitology, School of Medicine, Keio University, Tokyo)

Sulfamethopyrazine (Policydal) is a long acting sulfa drug, which was synthesized by Bertazzoli in Italy 1961. The present studies were undertaken to evaluate the therapeutic effect of Policydal upon murine toxoplasmosis. A synergistic effect of killed toxoplasma vaccine and Policydal was also evaluated, because in most of the human cases, treatment is given to the patients who have serum antibody for *Toxoplasma*.

Policydal, 8 mg per day, was administered perorally for 4 weeks, starting on the day of intraperitoneal inoculation with 3,000 RH-trophozoites. During the observation period of 4 weeks, 78 out of 167 mice (46.7 %) survived the infection. By subinoculation with the brain of these survived mice into clean mice, the parasites were found to be eradicated in 23 (13.8 %) of them, showing negative HA titer. In order to elucidate the suppression of multiplication of trophozoites by Policydal, number of the parasites in abdominal cavity of mice was counted 1 week after RH-inoculation. The average number of them was small, although numerous number of them was found in control mice infected with RH-trophozoites without the treatment.

Mice were vaccinated two times with 13×10^6 and 18×10^6 heat-killed parasites respectively at an interval of 1 month. HA-positive mice were found in 64.1 % 2 weeks after the second vaccination. On the same day, 41 mice were challenged with RH strain, and the administration of Policydal was started. The rate of survival of mice and eradication of the parasite was 83.0 % and 58.5 % respectively. The both rates were apparently higher than the rate in mice treated with Policydal only. Thus, it is recognized that the effect of Policydal upon murine toxoplasmosis is enhanced by previous vaccination with the killed organisms.