

Praziquantel による肝吸虫症および 肺吸虫症の実験的治療

横川 宗雄 新村 宗敏 畑 英一
小林 仁 時田 賢 田崎 力

千葉大学医学部寄生虫学教室

(昭和55年7月7日 受領)

最近の駆虫薬の進歩にはめざましいものがあるが、吸虫類、特に肝吸虫症に対し安全でしかも効果的治療剤は現在見当たらない。

著者らは、これまで本症の治療剤の開発に関して、主として感染ラットを用いて検討してきた。その結果、有機塩素化合物である 1,4-bis-trichloromethylbenzole (Hetol) は、動物実験では1日量100mg/kg 連日5日間の内服で100%の治癒率をあげることができ、肝吸虫症患者に対しても1日50~70mg/kg 連日5日間内服させることにより60~80%の治癒率をあげることができた (Yokogawa *et al.*, 1965, 1969a, 1969b)。さらに本薬剤とカラシ油の成分として知られている diisothiocyanate の誘導体の1つ、toluen diisothiocyanate 2,4 (MS-43) との複合内服により動物実験では著名な併用効果が認められた。しかしながらこれらの薬剤の安全性、特に慢性毒性などの点から何れも未だ実用の域に至ってはいない (横川ら, 1972)。

近年、住血吸虫症の治療剤として開発された heterocyclic pyrazino isoquinoline 系化合物, praziquantel が肝吸虫および肺吸虫症患者に対し有効であることが Rim (1978), Rim and Yoo (1979), Rim and Chang (1980) により報告されている。著者らも本薬剤の兩種吸虫に対する効果を動物実験により検討すると共に、蛔虫、鉤虫などの駆虫に有効である levamisole との併用効果について検討し、これら成績の一部はすでに報告してきた (横川ら, 1980 a, b)。その後さらに検討を加えた結果、praziquantel は肝吸虫感染ラットの治療に有効で

あることがより一層明らかにされると共に肺吸虫感染ラットに対しても治療効果のあることが認められたので、これらの成績について報告する。

材料および方法

使用薬剤: Praziquantel (Embay 8440) (2-Cyclohexylcarbonyl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrazino [2,1-a] isoquinolin-4-one): 本薬剤は Fig. 1 の A に示したとき構造式をもつ化合物で、住血吸虫症、条虫症などに有効な広範囲駆虫剤である。(Gönnert and Andrews, 1977)。本実験に用いたものは、純粋粉末で、その製造元である Bayer 社から提供を受けたものである。

Levamisole (L-6-phenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo [2,1-b] thiazole): 本薬剤は Fig. 1 の B に示したとき構造式をもつ化合物で、tetramisole の立体異性体である。使用薬剤は純粋粉末で、その製造元である Janssen Pharmaceutica 社から提供を受けた。

使用動物: 本実験に用いたラットは体重150g 前後のウイスター系の雌で、1頭当り肝吸虫 *Clonorchis sinensis* メタセルカリアは30個宛、肺吸虫メタセルカリアはフィリピン肺吸虫 *Paragonimus philippinensis* では20個宛、大平肺吸虫 *Paragonimus ohirai* は10個宛経口感染させた。またウエステルマン肺吸虫 *Paragonimus westermani* メタセルカリアは犬1頭当り50個宛経口感染させた。感染に用いた肝吸虫メタセルカリアは韓国結東江産モッコ *Pseudorasbora parva* の筋肉よりペプシン消化法により分離蒐集した。フィリピン肺吸虫メタセルカリアはフィリピンのソルソゴンで捕獲した *Sundathelphusa philippina* より、大平肺吸虫メタセルカリアは兵庫県城崎産のベンケイガニ *Sesarma intermedia*

本研究の一部は 文部省科学研究一般研究 A (課題番号 444033) および総合研究 A (課題番号 337016) の補助を受けて行われた、記して謝意を表す。

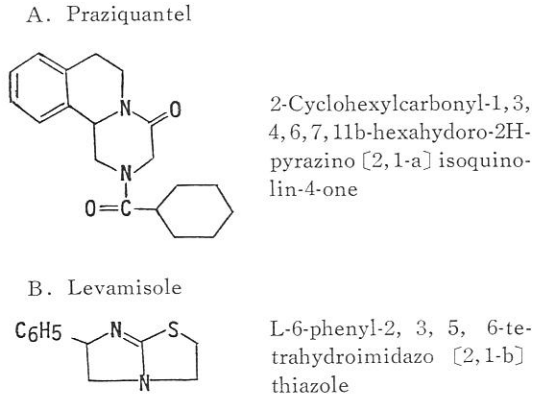


Fig. 1 Chemical structures of praziquantel and levamisole.

から、またウエステルマン肺吸虫メタセルカリアは宮崎県清武町産のモクズガニ *Eriocheir japonicus* から分離蒐集した。

ラットの感染に当つては、あらかじめ実体顕微鏡下で運動の活発なメタセルカリアを選んでおき、ピペットで少量の生理食塩水と共に口腔深く注入し、これが確実に嚥下されるのを確認した。犬の感染も上記方法に準じた。

治療法および治療計画：治療剤はすべて経口的に、1日1回、あるいは2回、あるいは連日一定時刻に投与した。なお治療実験に用いた肝吸虫感染ラットは、メタセルカリア感染後2カ月以上、肺吸虫感染ラットおよび犬では、70~80日以上経過し、糞便内に排出される虫卵の数がほぼ一定数に達したものを使用した。

感染動物は1群5頭ずつに分け、薬物の用量、服用期間についてその効果を検討した。

治療効果判定：治療開始3日および1日前にAMS III遠心沈澱集卵法により検便（検便量0.5g）を実施し、これより糞便1g中の虫卵数（EPG）を算定した。この際EPGの著しく少ないものは治療群から除外した。

治療効果判定は、投薬終了日より毎週1回検便し、EPGを算出するとともに、肝吸虫治療群では投薬7週後、肺吸虫治療群の内ラットでは4週か5週後、犬では7週後に剖検し、生存虫体数から各群ごとの平均虫体回収率（投与メタセルカリア総数に対する検出虫体数の比）を算出した。虫体が一虫も検出されなかったものを治癒とみなした。なお、ラットを使用した場合の治療群の他に対照群として5頭ずつの無治療群をおき、実験群と同様にEPGの算出および剖検後の虫体回収率を算出した。

使用薬剤の有効性については、Fisherの直接確率計算法により危険率1%以下で有意差検定を行い判定した。

なお検出された虫体は、その形態および運動状況を観察し、生死は38C生理食塩水中の動きの有無を実体顕微鏡下で確認した後、生存虫体の回収状況について比較検討した。

実験成績

1) 肝吸虫症に対する praziquantel の治療成績

Praziquantelの肝吸虫症ラットに対する治療成績を総括して示したものがTable 1である。この表には各群5頭ずつの平均のEPG、減卵率、治癒率、平均虫体回収数および平均虫体回収率を示しており、各個体毎の成績は省略した。なお、これらすべての実験を同時に実施することは不可能であつたため、4回（I-IV）に分けて行つたもので、各実験毎に対照をおいて比較してある。

100mg/kg 1日1回の投薬では、治癒と認められたものは5頭中1頭（治癒率20%）で、平均虫体回収率は対照群（I）の回収率30%に対し16.7%であつた。同時に実施した100mg/kgを1日1回2日連用と200mg/kg 1日1回（総投薬量200mg/kg）の投薬群でも治癒は後者で1頭（治癒率20%）に認められたのみで、虫体回収率もそれぞれ17.3%と16.7%であつた。これら3群の平均虫体回収率は対照群との間に有意差は認められなかつた。100mg/kg 1日1回4日連用と200mg/kg 1日1回2日連用（総投薬量400mg/kg）の投薬群では、治癒が認められたものは共に3頭ずつ（治癒率60%）で、平均虫体回収率は対照群（II）の回収率38.0%に対しそれぞれ9.3%と4.7%で、共に対照群との間に有意差が認められた。また1日1回2日連用群と1日1回4日連用群との間には有意の差は認められなかつた。

さらに増量し、100mg/kg 1日1回6日連用、100mg/kg 1日2回3日連用および200mg/kg 1日1回3日連用（総投薬量600mg/kg）の投薬群では、100%治癒が前2群に認められたが、200mg/kg 1日1回3日の投薬群では5頭中4頭は治癒と認められたが（治癒率80%）、他の1頭からは8虫の生存虫体が認められたので、平均虫体回収数は1.6虫、回収率は5.3%となっている。しかしこれらは何れも対照群（III）の平均虫体回収率32.0%と比較し有意の差が認められたが、3群間の治療効果に関しては有意の差は認められなかつた。

100mg/kg 1日1回10日連用および100mg/kg 1日2回5日連用（総投薬量1,000mg/kg）の投薬群では、すべての動物に治癒が認められた。この場合の対照群（IV）の平均虫体回収数と回収率はそれぞれ10.6虫、35.3%であつた。

Table 1 Efficacy of various doses of praziquantel (Embay 8440) in chemotherapy of *Clonorchis* infections in rats

Group	Total doses mg (mg/kg×days)		No. rats treated	Egg per gram feces (EPG)								No. rats cured (%)	Egg reducts. rate (%)	No. worms recovered (average)	Worm recovery rate (%)	Cont- rol
				Pre- treatment	1w.	2w.	Post-treatment			6w.	7w.					
1	100	100×1	5	702	393	240	209	361	394	—	336	1(20)	52.1	5	16.7	
2	200	100×2	5	655	414	364	312	314	234	101	184	0(0)	71.9	5.2	17.3	(I)
		200×1	5	708	300	156	163	81	154	—	116	1(20)	83.6	5	16.7	
3	400	100×4	5	610	48	14	46	30	40	113	75	3(60)	87.7	2.8	9.3	(II)
		200×2	5	640	215	82	82	15	2	0.8	30	3(60)	95.3	1.4	4.7	
4	600	100×6	5	662	194	27	5	0	1	0	0	5(100)	100	0	0	
		(100×2)×3	4	731	85	15	0	0	0	0.5	0.5	4(100)	99.3	0	0	(III)
		200×5	5	678	68	29	15	12	11	8	18	4(80)	97.4	1.6	5.3	
5	1,000	100×10	5	700	7	4	0.4	0.4	0	0	0	5(100)	100	0	0	(IV)
		(100×2)×5	5	844	26	2	2	5	0	0	0	5(100)	100	0	0	
Control	I	I	5	735	965	1,070	1,013	850	906	—	935			9.0	30.0	
			5	686	788	845	918	727	—	—	869			11.4	38.0	
			5	576	570	702	646	658	797	858	798			9.6	32.0	
			5	710	768	748	710	847	809	767	667			10.6	35.3	

(103)

以上の結果から、総量1,000mg/kgの投薬群では投薬方法に関係なくすべて治癒が認められ、総量600mg/kgの投薬群でも100mg/kg 6日連用群および100mg/kg 1日2回3日連用群では総ての動物に治癒が認められた。200mg/kg 3日の連用群では5頭中4頭に治癒が認められたが検定の結果、統計学的にはこれら3群の治療効果には有意の差は認められなかった。

50%有効量の算定：以上の実験成績から、本薬剤の肝吸虫感染ラットに対する治療効果は投薬方法には関係なく、総投薬量にほぼ比例することが明らかとなったので、その50%有効量をLichfield-wilcoxon法により算定した。その結果はTable 2に示すごとく、 $ED_{50}=180$ mg/kg (132.8~249.3mg/kg)となった。

Praziquantelとlevamisoleの併用効果：上記の実験結果からpraziquantelが肝吸虫症ラットに対する有効

Table 2 ED_{50} value of total doses by orally administered praziquantel with *Clonorchis* infections in rats

Total doses mg/kg (mg/kg days)	No. rats treated	Worm recovery rate (control) (%)	Worm mortality
100(100×1)	5	16.7(30.0)	44.3
200(100×2)	5	17.3(30.0)	42.3
400(100×4)	5	9.3(38.0)	75.5
600(100×6)	5	0 (32.0)	100
1,000(100×10)	5	0 (35.0)	100

$ED_{50}=180$ mg/kg

Limit coefficient ($P=0.05$): 132.8-243.9mg/kg
(Lichfield-wilcoxon method)

量が明らかにされたので、さらに phenylimidazo-thiazole 誘導体である levamisole との併用効果を検討した。Levamisole は経口による人の常用量の2倍量、すなわち5mg/kg 1日1回、さらに5mg/kg 1日1回2日連用の単独投薬による治療効果と、praziquantel および levamisole の併用効果をみるために、levamisole 5mg/kg と praziquantel 100mg/kg を1日1回同時投薬群と、両剤をそれぞれ2日連用群とで比較検討した。その結果はTable 3に示したごとく、levamisole 5mg/kg 1日1回の単独投薬群では、平均虫体回収率は対照群の回収率39.3%に対し34.0%で、その治療効果は全く認められなかった。しかし5mg/kg 1日1回2日連用群では、5頭中2頭(40%)に治癒が認められ、平均虫体回収率も対照群の回収率39.3%に対し19.3%で、両者間に有意差が認められた。さらに levamisole 5mg/kg と praziquantel 100mg/kg を1日1回の併用群と、levamisole 5mg/kg、praziquantel 100mg/kg 1日1回2日連用の併用群では、前者では5頭中2頭(40%)、後者では5頭中4頭(80%)に治癒が認められ、平均虫体回収率も対照の回収率39.3%に対しそれぞれ16.7%と5.3%であった。Praziquantel を単独投与した場合(Table 1)100mg/kg を1日1回および2日連用群では、平均虫体回収率は対照群の30.0%に対しそれぞれ16.7%および17.3%、levamisole ではそれぞれ34.0%および19.3%と比較して、両者併用の場合、特に2日連用群では併用効果のあることが確認された。

2) 肺吸虫症に対する praziquantel の治療成績

Praziquantel のフィリピン肺吸虫および大肺吸虫感染ラットに対する治療成績をTable 4に示した。フィ

Table 3 Efficacy of levamisole and praziquantel combined with levamisole in chemotherapy of *Clonorchis* infections in rats

Drugs used	Doses (mg/kg ×days)	No. rats treated	Egg per gram feces (EPG)								No. rats cured(%)	Egg reduct. rate (%)	Worm recovery rate (%)
			Pre- treatment	Post-treatment									
				1w.	2w.	3w.	4w.	5w.	6w.	7w.			
Levamisole	5×1	5	536	404	410	550	493	413	393	509	0(0)	5.0	34.0
(Levamisole Praziquantel)	5×1 100×1	5	539	107	46	28	102	99	49	46	2(40)	91.5	16.7
Levamisole	5×2	5	441	454	524	519	528	288	303	159	2(40)	64.0	19.3
(Levamisole Praziquantel)	5×2 100×2	5	456	43	30	22	34	7	24	16	4(80)	96.5	5.3
Control		5	483	347	372	420	388	399	461	523			39.3

Table 4 Efficacy of praziquantel in chemotherapy of *Paragonimus philippinensis* and *P. ohirai* infections in rats

Doses (mg/kg × days)	No. rats treated	Egg per gram feces (EPG)						No. rats cured (%)	Egg reduct. rate (%)	Worm recovery rate (%)
		Pre-treatment	1w.	2w.	3w.	4w.	5w.			
100×1	5	46	5	0	7	32	—	0 (0)	30.4	28.0
200×1	5	37	0	0	0	7	—	1(20)	80.6	12.0
Control	5	2	13	19	10	49	—			39.0
<i>P. ohirai</i>										
100×5	5	798.4	4	4	159	11	26	4(80)	96.8	2.0
Control	5	927	3,011	37	134	394	144			25.0

Table 5 Efficacy of praziquantel in chemotherapy of *Paragonimus westermani* infections in dogs

Doses (mg/kg × days)	Egg per gram feces (EPG)									No. worms recovered
	Pre-treatment	1 day	1w.	2w.	3w.	4w.	5w.	6w.	7w.	
50×3	136	36	6	0	0	0	0	0	0	0
50×5	2,216	92	2	0	0	0	0	0	0	0
Control	158	196	276	370	148	108	104	212	138	

リピン肺吸虫感染ラットに対し100mg/kg 1日1回の投薬では、平均虫体回収率は対照群39.0%に対し28.0%、200mg/kg 1日1回では12.0%であり、推計学的には後者にのみ有意差が認められた。大平肺吸虫感染ラットに対し、100mg/kg 1日1回5日間の投薬では、平均虫体回収率は対照群の回収率25.0%に対し2.0%であり、かなり著明な治療効果が認められた。

さらにウエステルマン肺吸虫感染犬に praziquantel をそれぞれ50mg/kg 1日1回3日および5日間投薬したところ、何れも完全治癒が認められた (Table 5)。

考 察

著者らは、これまで肝吸虫症治療剤の開発に関し過去15年以上にわたって研究してきた。その結果、有機塩素化合物、特に Hetol にすぐれた治療効果のあることを見出し、さらに本化合物と diisothiocyanate 誘導体との併用効果などについても報告してきたが未だ実用化されるには至っていない。

本研究に使用した praziquantel は acyl 化された

isoquinoline-pyrazine タイプの化合物であり、住血吸虫症の治療剤として開発された広範囲駆虫性の新薬である。特に住血吸虫症の治療剤としては広汎な研究が進められており、すでに phase III の段階にある (Gönnert and Andrews, 1977; Thomas and Gönnert, 1977)。

本剤が肝吸虫症に対し効果のあることはすでに Rim (1978) により報告されている。Rim は韓国において肝吸虫症患者に本剤を50mg/kg 1日1回および20mg/kg を1日2回投薬したところ、それぞれ99.3%と96.3%の減卵率を得、極めて効果があつたとしている。また肺吸虫症患者に対しては、20mg/kg 1日2回2日の投薬で完全に治癒したと報告している。

著者らは、肝吸虫症の治療剤の効果判定あるいはそのスクリーニング法としては、感染ラットを用い治療後の減卵率、平均虫体回収数、平均虫体回収率、治癒率などから総合判定するのが最も信頼性が高いと報告し(横川ら, 1972)、すでにこの方法により各種薬剤の効果の比較を実施してきた。そこで praziquantel についても感染ラットを用い、著者らの方法で肝吸虫に対する最少有効投

与量あるいはその投与方法などについて検討を加えてみた。

その結果、総投薬量が100mg/kg, 200mg/kg, 400mg/kg, 600mg/kg および1,000mg/kg と増量するにつれて、投薬法とは殆んど関係なく、虫体回収率は段階的に低下して行くことが明らかにされ、総投薬量1,000mg/kg になると、100mg/kg 1日2回5日連用あるいは100mg/kg 10日連用の何れの場合でも100%の治療効果が認められた。100mg/kg 1日1回6日連用, 100mg/kg 1日2回3日連用(総投薬量600mg/kg)でも100%の治療効果が認められ、200mg/kg 1日1回3日間連用では5頭中4頭に治癒が認められた。しかし統計学的にはこの3者間に有意の差は認められなかった。なお400mg/kg の投薬量でも対照に比較し有効と思われたが、200mg/kg 以下の投薬量では殆んど治療効果は認められなかった。

Steiner and Garbe (1976) は praziquantel を経口投与した際、腸管からすみやかに吸収され、血中濃度は60分でピークに達し、24時間以内に排泄されることを明らかにしているが、住血吸虫症の治療の場合、50mg/kg の1回投与か、20mg/kg 1日2回投与の何れでも効果には差はないとされている。しかしマンソン住血吸虫感染マウスおよびハムスターを用いた本薬剤の経口投与方法による治療試験では、同じ投薬量(マウスでは200-1,000mg/kg, ハムスターでは100-500mg/kg の範囲)を分服することにより2倍以上の駆虫効果が期待できると言う報告もみられる(Gönnert and Andrews, 1977)。本実験では1日1回あるいは1日2回、さらには連用の場合、その効果は投薬総量により、服用方法には関係ないことが実験的に明らかにされたことは興味深い点である。なお本薬剤服用期間中、ラットの食欲あるいは体重の変動を調べたが、特に異常は認められなかった。

以上述べた如く、ラット肝吸虫症に対しては、今回の実験で praziquantel は総投薬量600mg/kg 以上では極めて高い治療効果が期待されることが明らかにされた。さらに虫体回収率から50%有効量を求めたところ、総投薬量として $ED_{50}=180\text{mg/kg}$ で50%の有効率が得られると云う推定値が得られた。著者らのこれまでの経験では、Hetol の場合、感染ラットでは1日量100mg/kg 5日間連用で100%の治癒率が得られており、これを人体に用いる場合はその半量の50mg/kg 5日連用で50%以上の治癒率が得られることが明らかにされている。Praziquantel の場合、肝吸虫感染ラットでの50%有効量が180mg/kgとすれば、人の場合その半量の50~100mg/kg の投与量である程度の効果が期待できようである。

そこで著者らは、3名の韓国国籍の肝吸虫症患者に対し、1日量20mg/kg とし、3日間(総投薬量60mg/kg)の経口投与による治療を行って見た。何れも在り期間が短く長期の追跡調査はできなかったが、先ず23歳の女性では、投薬前の EPG が3,600であったものが投薬1週間後では僅かに2個と極度の減少がみられた(大貫ら, 1980)。第2例の45歳の男性は、投薬前の EPG が11,140であったが、投薬1週後は228, 2週後430, 3週後244と減少した(小方ら, 1980)。第3例の63歳の女性では投薬前の EPG は12,800であったものが、投薬後2週では16, 4週後644, 7週後405, 12週後422, 29週後412であった(原ら, 1980)。この最後の患者は総胆管結石を疑われて入院した者であるが、検査の結果から肝吸虫症による肝障害、黄疸と診断され、上記の本薬物による治療を受けたものである。治療後は、トランスアミナーゼ、総ビリルビン、胆管系酵素は何れも正常化し、また好酸球数も正常値にもどつたと云う。

これらの成績などから praziquantel は本症に対しある程度の効果が期待されるが、何れも治療後の遠隔成績はみていないので、今後さらに検討が必要であろう。

一方肺吸虫症に対する本薬剤の効果に関しては、フリピン肺吸虫感染ラットでは総投薬量100mg/kg および200mg/kg 1回投与例のみで、例数も少いので明らかなことはいえない。しかし、大平肺吸虫感染ラットの場合、総投薬量500mg/kg では著明な治療効果が認められた。

特にウエステルマン肺吸虫感染犬においては、50mg/kg 1日1回3日および5日の投薬により何れも完全治癒が認められた。すなわち投薬2週間後には、虫卵は陰転し、治療後7週の剖検においては1虫も見出されなかった。

以上の成績から、本薬剤は肺吸虫に対しては肝吸虫に対するよりさらに少量で有効に作用するように思われる。

Rim and Chang (1980) は肺吸虫症患者に対し、25mg/kg 1日3回、および2日連用の投薬群の治癒率はそれぞれ71.4%, 89.5%であったが3日間の投薬では10例中何れも完全治癒が認められたという。

今後さらに投与量とその効果および副作用などについて検討してみたい。

なお、薬剤投与による虫体の変化については現在検討中なので改めて報告することとした。

結 論

近年、住血吸虫症の治療剤として開発された prazi-

quantel の肝吸虫および肺吸虫感染動物に対する治療効果を検討し、下記の如き結論を得た。

1) 肝吸虫感染ラットに対しては praziquantel の総量1,000mg/kg の投薬では100%の治癒率が得られ、600 mg/kg の投薬群でもその投与方法には関係なく80~100%の治癒率が認められた。また総量400mg/kg の投薬群では60%の治癒率が得られたが、200mg/kg 以下の投薬群では殆んどその効果は認められなかった。

この praziquantel の50%有効量 (ED₅₀) は、ED₅₀=180mg/kg (132.8-243.9mg/kg) であった。

2) Levamisole 5 mg/kg 2日の連用では、肝吸虫症感染ラットに対し多少の効果が認められた。Praziquantel 100mg/kg と levamisole 5 mg/kg を共に1日1回2日の投薬では、それぞれ単独使用の場合に比し増強効果のあることが明らかにされた。

3) Praziquantel はフィリピン肺吸虫感染ラットに対し、200mg/kg の投薬量では著しい効果は認められなかったが、大平肺吸虫感染ラットに対しては総量500 mg/kg の投薬で80%の治癒率が認められた。またウエステルマン肺吸虫感染犬に対しては、50mg/kg 1日1回3日あるいは5日間の投薬で何れも完全治癒することが明らかにされた。

文 献

- Gönnert, R. and Andrews, P. (1977) : Praziquantel, a new broad-spectrum antischistosomal agent. *Z. Parasitenkd.* 52, 129-150.
- 原 弘明・青木克明・高橋 誠・宮下勝政・池田俊夫・成沢達郎・新村宗敏・横川宗雄・塩川章(1980) : 総胆管結石を疑われた肝吸虫症の一例. 日本消化器病学会第159回関東甲信越地方会.
- 小方信二・新村宗敏・横川宗雄(1980) : 未発表.
- 大貫啓三・塚田芳久・西 正与・市田文弘・高井昭彦・佐藤良也・関川弘雄・横川宗雄(1980) : Praziquantel が奏効した肝吸虫症の1例. 日本消化器病学会第159回関東甲信越地方会.
- Rim, Hang-Jong (1978) : The treatment of human clonorchiasis and other trematode infections with niclofolan (Bilevon, Bayer 9015) and praziquantel (Embay 8440). *Short Communications in Section D. ICOPA IV, WARSZAWA, Poland.*
- Rim, Hang-Jong and Yoo, Kwang-Sa (1979) : Chemotherapeutic effect of praziquantel (Embay 8440) in the treatment of clonorchiasis sinensis. *Korea Univ. Med. J.*, 16, 459-470.
- Rim, Hang-Jong and Chang, Yoo-Shin (1980) : Chemotherapeutic effect of niclofolan and praziquantel in the treatment of paragonimiasis. *Korea Univ. Med. J.*, 17, 113-126.
- Steiner, R. and Garbe, A. (1976) : The fate of praziquantel in the organism. I. Pharmacokinetics in animals. *Europ. J. Drug. Metab and Pharmakinet.*, 1, 85-96.
- Thomas, H. and Gönnert, R. (1977) : The efficacy of praziquantel against cestodes in animals. *Z. Parasitenkd.*, 52, 117-129.
- Yokogawa, M., Tsuji, M., Araki, K. and Nomoto, T. (1965) : Clinical observation on the treatment of clonorchiasis sinensis with 1,4-bis-trichloromethylbenzol. *Jap. J. Parasit.*, 14, 526-533.
- Yokogawa, M., Koyama, H., Araki, K., Kojima, S., Ozu, S., Aida, C., Ogino, Y. and Tsumura, D. (1969a) : Mass treatment of clonorchiasis sinensis with 1,4-bis-trichloromethylbenzole. II. Minimal effective dose. *Z. Trop. Med. Parasit.*, 20, 494-503.
- Yokogawa, M., Yoshimura, H., Koyama, H., Furusawa, A. and Yoshida, T. (1969b) : Studies on subacute and chronic toxicity of 1,4-bis-trichloromethylbenzole. *Z. Trop. Med. Parasit.*, 20, 353-364.
- 横川宗雄・吉村裕之・小島莊明・時田 賢(1972) : 肝吸虫症の実験的治療. Diisothiocyanate 誘導体の肝吸虫に対する治療効果およびこれらと1,4-bis-trichloromethylbenzol (Hetol) との併用効果について. *寄生虫誌*, 21, 150-158.
- 横川宗雄・新村宗敏・畑 英一・小林 仁・時田 賢・田崎 力(1980 a) : 肝吸虫症の実験的治療. *寄生虫誌*, 29(1・補), 7.
- 横川宗雄・新村宗敏・畑 英一・小林 仁・時田 賢・田崎 力(1980 b) : 肝吸虫症および肺吸虫症の実験的治療. *寄生虫誌*, 29(増), 67.

AbstractEFFICACY OF PRAZIQUANTEL AGAINST *CLONORCHIS* AND
PARAGONIMUS INFECTIONS IN RATS AND DOGSMUNEO YOKOGAWA, MUNETOSHI NIIMURA, HIDEKAZU
HATA, MASASHI KOBAYASHI, KEN TOKITA
AND TSUTOMU TAZAKI*(Department of Parasitology, School of Medicine,
Chiba University, Chiba, Japan)*

The experimental studies on the efficacy of praziquantel and a combination with levamisole against *Clonorchis* infections in rats and *Paragonimus* infections in rats and dogs were carried out.

Each experimental groups consisted of 5 rats experimentally infected with 30 metacercariae of *Clonorchis sinensis* or 10-20 metacercariae of *Paragonimus philippinensis* and *Paragonimus ohirai*, respectively. Three dogs were experimentally infected with 50 metacercariae of *Paragonimus westermani*. The effects of the drugs were evaluated by cure rate, average reduction rate of EPG and average number of worms recovered at autopsy 5 or 7 weeks after the completion of treatment. The results obtained were as follows:

With oral administration of total doses of more than 600 mg/kg of praziquantel, almost all rats infected with *Clonorchis* were found to be cured. However, most of rats treated with total doses of 200 mg/kg and less were not cured.

Fifty percent of effective dose (ED₅₀) was estimated as 180 mg/kg (132.8-243.9 mg/kg) with Lichfield-wilcoxon method against *Clonorchis* infections in rats.

With combined treatment of a daily dose of 100 mg/kg of praziquantel with 5 mg/kg levamisole for 2 consecutive days, the combined effects against *Clonorchis* infections in rats were found, weak as it was.

With oral administration of a daily dose of 100 mg/kg of praziquantel for 5 consecutive days, 80 % of the rats infected with *Paragonimus ohirai* were found to be cured, and also, 2 dogs infected with *Paragonimus westermani* were found to be cured with oral administration of a daily dose of 50 mg/kg of praziquantel for 3 and 5 consecutive days, respectively.