

Praziquantel による肝吸虫症の集団治療

横川宗雄¹⁾ 吉村堅太郎²⁾ 神谷晴夫²⁾ 谷重和²⁾
石田和人²⁾ 石郷岡清基²⁾ 山下恵子²⁾

(昭和60年10月2日 受領)

Key words: Clonorchiasis sinensis, metagonimiasis yokogawai, praziquantel

緒言

近年我が国では、肝吸虫症患者が激減してきているが、秋田県下では今なお八郎潟残存湖周辺の町村でかなり多数の患者がみられる(谷ら, 1983)。一般に、肝吸虫症の駆虫はきわめて困難であり、そのため、安全且つ有効な駆虫薬の開発が従来から、切望されてきた。

最近、住血吸虫症の治療剤として開発された praziquantel が、肝吸虫 (Rim, 1978, 1982; Rim and Yoo, 1979; 横川ら, 1980; Rim *et al.*, 1981, 1982; Chen and Hsieh, 1982; Melhorn *et al.*, 1983; Kuang *et al.*, 1984; Lee, 1984; Soh, 1984) に *in vivo* や *in vitro* で有効であることが明らかにされたが、本剤はこの他、横川吸虫 (Rim *et al.*, 1978; Mehlhorn *et al.*, 1983)、各種の肺吸虫 (横川ら, 1980; Rim and Chang, 1980; Mehlhorn *et al.*, 1983; Wegner, 1984) 楡形吸虫 (Becker *et al.*, 1960)、タイ肝吸虫 (Vivatanasesth *et al.*, 1982; Mehlhorn *et al.*, 1983) 等の吸虫や *Hymenolepis* 属条虫 (Thomas and Gönner, 1977) や有鉤条虫 (Rim *et al.*, 1979) 等の条虫にもきわめて高い駆虫効果を発揮することが明らかにされている。しかし、本薬剤は回虫や鞭虫の様な腸管寄生線虫には無効であると言う (Rim *et al.*, 1982)。

今回著者らは、秋田県山本郡八竜町において、praziquantel による肝吸虫症の集団治療を試みたところ、きわめて高い治療効果を見ることができた。また、本剤は横川吸虫に対しても高い駆虫効果を見とめたので併せて報告する。

治療対象および方法

治療対象は谷ら (1983) が秋田県下の肝吸虫症の疫学

¹⁾ 千葉大学医学部寄生虫学教室

²⁾ 秋田大学医学部寄生虫学教室

調査において虫卵陽性であることを確認した患者のうち、山本郡八竜町に居住する男24名、女41名の計65名である。これらの患者の年齢は21歳～62歳であるが、40歳以上がほぼ80%を占めた。

駆虫の1ヶ月前と駆虫当日の2回、対象者の糞便をAMSⅢ遠心沈殿集卵法(被検糞便量0.5g)によって検査し、EPGを算出した。

Praziquantel (Biltricide®) は Bayer 社製で、「厚生省輸入熱帯病の薬物治療法に関する研究班」の好意により入手したものである。本剤は、できるだけ副作用の発現を軽減させるため、第1日目の夕食後、翌日の朝食後と夕食後の計3回、25mg/kg(総投薬量75mg/kg)ずつ服用させた。

駆虫効果の判定には服薬終了後1、2および3ヶ月の計3回、前述のAMSⅢ法による糞便検査を行い、これらの検査で一度も虫卵が検出されなかった者を治癒したものとみなし、治癒率を求めた。治療後も肝吸虫卵が依然陽性の者については、治療前の2回の検査の内、EPG値の高い方を基準にして、卵減率を求めた。

今回治療を試みた65名のうち61名(93.8%)は横川吸虫卵陽性者でもあったので、本吸虫への駆虫効果についても併せて検討した。

治療対象者の治療前後における肝機能障害の程度を把握するため、採血し、血清中の総ビリルビン、GOT、GPT、ZTT、Al-P および γ -GTPの検査を行った。前後2回の検査を受けた者は65名中46名であった。

Praziquantel 投与による副作用の発現状況はアンケート用紙を配布し、服用後の自覚症状を各自に記入させることによって解析した。

成績

Praziquantel による治療成績をまとめたのが Table 1 である。虫卵陰転者、つまり、治癒したものは65名中53

Table 1 Therapeutic effect of praziquantel (3×25 mg/kg body weight) on human clonorchiasis sinensis in relation to the degree of infection

Degree (EPG) of infection	No. of cases		Egg reduction rate (%)			
	Examined	Cured (%)	No. of cases examined	Post-treatment (month)		
				1	2	3
1—100	25	24 (96.0)	1	90.0	70.0	ND
101—1000	24	20 (83.3)	4	98.7	97.9	99.0
over 1001*	16	9 (56.3)	7	98.5	98.6	95.9
Total	65	53 (81.5)	12	98.5	98.4	96.0

ND: Not determined.

* Maximum EPG value of this group was 10,386.

Table 2 The results of liver function assays in 46 clonorchiasis sinensis patients at pre- and post-treatment with praziquantel

	No. of cases (%)	
	Pre-treatment	Post-treatment
With normal functions	24 (52)	33 (72)
With abnormal functions	22 (48)	13* (28)
Bilirubin	6 (13)	5 (11)
GOT	13 (28)	4 (9)
GPT	10 (22)	4 (9)
γ-GTP	4 (9)	4 (9)
Al-P	3 (7)	2 (4)
ZTT	1 (2)	1 (2)

* Three of them were normal at pre-treatment assay.

Table 3 Unwanted side effects of treatment with praziquantel

	No. of cases (%)
Treated	65 (100)
With complaints	25 (39)
Symptoms:	
Headache	14 (22)
Lassitude	11 (17)
Nausea	9 (14)
Anorexia	5 (8)
Abdominal pain	3 (5)
Dizziness	2 (3)
Constipation	2 (3)
Diarrhea	2 (3)
Vomiting	1 (2)
Abdominal discomfort	1 (2)
Facial heat sensation	1 (2)

名 (治癒率; 81.5%) であった。これを EPG 値が 1~100, 101~1000, 1001以上の 3群に分けて比較すると, EPG 値が 1~100 の群では治癒率が96.0%であるのに, EPG 値が 101~1000 の群では83.3%に低下し, 1001以上の群ではさらに低下し, 56.3%となった。つまり, EPG 値が高く, 虫体寄生数が多いと考えられる患者では治癒率が低い傾向がみとめられた。

虫卵が陰転しなかった者の卵減率をみると, Table 1の通りで, EPG 値100以下の1名は1ヵ月後の卵減率が90%, 2ヵ月後は70%であった。しかし, この症例はおよそ2年前に EPG 値12,875, 十二指腸液内への1時間当りの流出虫卵数が 64,767 を示したもので, その際, praziquantel 100 mg/kg 1回投与の治療を受けたが,

1ヵ月後に十二指腸液内流出虫卵数は111個に減少したものの, 完全には治癒しなかったものである (谷, 1983)。これに対して, EPG 値が 101~1000, ならびに 1001以上の群では, いずれも高い卵減率を示し, 1~3ヵ月後のそれは96~99%に達した (Table 1)。

肝機能検査成績をみると (Table 2), 治療前に異常のみとめられた者は46名中22名 (47.8%) で, 治療後1ヵ月の検査ではこの内の12名に明らかな肝機能の改善がみとめられた。しかし, 一方では, 治療前に正常値を示していたにもかかわらず, 治療後, 総ビリルビンや GOT に異常値を示したものが3名みとめられた。治療前に異常値のみとめられたのは主として GOT や GPT であり, これらが治療後改善していた症例が多い。

Praziquantel投与後副作用らしい症状を自覚した者は39% (25/65)であった (Table 3)。症状では、頭痛を訴えたものが最も多く (22%)、以下、倦怠感 (17%)、吐き気 (14%) などの順であった。しかし、Table 3に上げた副作用はいずれも軽度、且つ一過性のものであり、特別の治療を必要とするものは全くみとめられなかった。

なお、61名の横川吸虫陽卵性者のうち、治療1ヶ月後の治癒率は92.7% (51/55)、2ヶ月後は89.1% (49/55)、3ヶ月後は94.8% (55/58)で、若干変動がみとめられたものの、praziquantelが本吸虫に対しても高い駆虫効果を有することが明らかとなった。

考 察

著者らはこれまで肝吸虫症の治療法の開発を目的として種々の検討を試みてきたが、その中で、Hetolが本症にすぐれた治療効果を有することを明らかにした (Yokogawa *et al.*, 1965, 1969)。しかし、Hetolは慢性毒性を有するなどの点からいまだ実用の域に達していない (横川ら, 1972)。

既に述べた様に、praziquantelがヒト肝吸虫症に対して高い駆虫効果を有することはよく知られており、また、ラットにおける実験的肝吸虫症においても高い駆虫効果が確認されている (横川ら, 1980; Rim, 1982)。今回著者らは65名の患者に対して、25 mg/kg 3回、計 75 mg/kg の投与を行ったところ、53名が治癒し (治癒率; 81.5%)、やはり高い治療効果をみとめた。最近、Rim *et al.* (1981)ならびに Rim (1982)は韓国で、本症患者に 25 mg/kg を1日3回 (計 75 mg/kg) 投与したところ、85.7%の治癒率が得られたと報告しており、また、Lee (1984)も 40 mg/kg の1回投与で治癒率87.1%、30 mg/kg 1日2回投与で94.9%、また、重症感染例に同量を1日3回投与したところ、91.4%という高い治癒率が得られたと報告している。今回の治療成績は概ねこれらに類似するものであった。ただ、今回の成績で注目しなければならないことは、EPG レベルが1001以上の群では、1000以下の群 (治癒率は83~96%)に比べて治癒率が著しく低い (56%) ことである (Table 1)。この成績は、前述の Rim *et al.* (1981)が韓国において、軽感染者でも、また重症感染者でも83~100%の高い治癒率を得ていることや Chen and Hsieh (1982)が台湾で同じ投与量により2ヶ月後に96%という、きわめて高い治癒率を得ていることと若干異なる。しかし、今回の成績で、治癒しなかった7名の患者も、治療後1~3

ヶ月の卵減率が96~99%と著しく高いことを考えると (Table 1)、EPG 1001以上の感染群に対してもきわめて高い治療効果のあることがわかる。

Praziquantelによる副作用と考えられる症状が39%の患者にみとめられたが (Table 3)、それはいずれも軽度、且つ一過性のもので、治療を要する程のものは全くみとめられなかった。したがって、今回用いた投薬量と投与方法では、副作用の点でも安全であると推察される。今回と同量の投薬により、Chen and Hsieh (1982)はおよそ61%の患者に類似の副作用をみとめているが、やはり、一過性のものであったと述べている。これに関連して、最近 Soh (1984)は、肝吸虫の治療には 25 mg/kg を1日~2日間に3回投与するのが副作用も少なく、推奨されるとしている。

治療前後における肝機能検査では、治療前には48% (22/46名)の患者に何らかの異常がみとめられたが、自覚症状を訴えるものはみられなかった。山形・八重樫 (1964)は肝吸虫感染者の半数以上に肝機能の異常をみとめたが、異常値を示したものでも自覚症状や他覚所見は全くみられないか、あっても軽微な者が多かったと述べている。今回の症例も大部分が EPG 値が1000以下の比較的軽症者であったことを考えると、ほとんどの症例が無症状で経過しているものと思われる。治療前に異常値を示していた22名のうち、12名は治療後正常に復したが、その中でも GOT や GPT の改善が目立った。しかし、このことが治療の効果を直接反映するものかどうかは必ずしも明らかでなく、また、今回の患者にみられた異常値出現の原因が肝吸虫以外のものにある可能性も否定できないであろう。同様に、治療前に異常値がみとめられなかった患者の内3名が、治療後異常値 (総ビリルビン、または GOT) を示したが、これが praziquantel による肝機能障害であると断定することができないのは言うまでもない。いずれにしても、肝吸虫感染による肝機能障害発現の有無と治療による肝機能の改善の有無に関しては、今後さらに多くの症例について詳細に検討する必要がある。

最後に、praziquantelは横川吸虫症に対してもきわめて高い治療効果を有することが明らかとなった。すでに、Rim *et al.* (1978)は横川吸虫症患者に対して10~20 mg/kg、1~2回の投薬を行い、85~100%の高い治癒率が得られたと報告しているし、最近、Mehlhorn *et al.* (1983)は *in vitro* において本虫に praziquantel を作用させたところ、体表の完全な破壊はみとめられなかったものの、著明な空胞形成がみられたとしている。

横川吸虫の駆虫剤としてはこれまで有効なものがなく、わずかにカマラとビチン (Bithionol) が比較的效果が高いとされてきた (大島ら, 1965; 影井, 1967; 清水, 1970; 横川ら, 1973)。今後は, praziquantel が横川吸虫に対してもきわめて有効な駆虫薬となるものと考えられ, 本吸虫に対する至適投薬量の詳細な検討が期待される。

要 約

秋田県山本郡八竜町において, 肝吸虫症患者 65 名に praziquantel を第1日目夕食後, 第2日目の朝食後と夕食後の計3回, 各回 25 mg/kg 投与 (総投与量 75 mg/kg) した。治療効果は投薬後 1, 2, 3 ヶ月に糞便検査を行い, 判定した。得られた成績は次の通りである。

1. 65名中53名が虫卵陰性 (治療率81.5%) となった。EPG レベル別にみると, EPG 値 1~100 の群の治療率は 96.0%, 101~1000 の群では 83.3%であったが, 1001以上の群では 56.3% となり, 治療率の低下がみとめられた。虫卵が陰転しなかった者の卵減率をみると, EPG 101以上の2群でも 95.9~99.0%と, 著しく高かった。
2. 治療前の肝機能検査で異常値がみとめられたものは46名中22名 (48%) であったが, 治療後, この内12名に肝機能の改善がみとめられた。
3. 服薬後副作用のみとめられた者は65名中 25 名 (39%) で, 頭痛, 倦怠感, 吐き気などが主な症状であった。しかし, これらはいずれも軽度, 且つ一過性のものであった。
4. 横川吸虫に対しても治療後1ヶ月の糞便検査で, 92.7% (51/55名) の高い治療率が得られた。

謝 辞

稿を終るにあたり, praziquantel の入手にご協力を頂いた東京大学医学研究所 田中寛教授, 岐阜大学医学部大友弘士教授に深謝する。また, 本研究の遂行にあたり, 種々のご協力をいただいた八竜町役場町民課ならびに秋田県予防衛生協会の諸氏に謝意を表する。

文 献

- 1) Becker, B., Mehlhorn, H., Andrews, P., Thomas, H. and Eckert, J. (1980): Light and electron microscopic studies on the effect of praziquantel on *Schistosoma mansoni*, *Dicrocoelium dendriticum* and *Fasciola hepatica* (Trematoda) *in vitro*. *Z. Parasitenkd.*, 63, 113-128.

- 2) Chen, C.Y. and Hsieh, W.C. (1982): Clinical investigation of praziquantel in the treatment of clonorchiasis sinensis. *J. Formosan Med. Assoc.*, 81, 1434-1442.
- 3) 影井 昇 (1967): 魚類から感染する2つの寄生虫—その疫学と予防について. *日本衛生検査技師会誌*, 16, 85-102.
- 4) Kuang, Q. H., Zhou, Y. T., Lei, S. Z., Cao, W. J. and Zhong, H. L. (1984): Clonorchiasis: Treatment with praziquantel in 50 cases. *Drug Res.*, 34, 1162-1163.
- 5) Lee, S. H. (1984): Large scale treatment of *Clonorchis sinensis* infections with praziquantel under field conditions. *Drug Res.*, 34, 1227-1230.
- 6) Mehlhorn, H., Kojima, S., Rim, H. J., Ruenwongsa, P., Andrews, P., Thomas, H. and Bunnag, B. (1983): Ultrastructural investigations on the effects of praziquantel on human trematodes from Asia: *Clonorchis sinensis*, *Metagonimus yokogawai*, *Opisthorchis viverrini*, *Paragonimus westermani* and *Schistosoma japonicum*. *Drug Res.*, 33, 91-98.
- 7) 大島智夫・影井 昇・木畑美知江・美濃地裏二・和崎 斉 (1965): Bithionol による横川吸虫症の集団駆虫に関する研究(2). *寄生虫誌*, 14, 384-385.
- 8) Rim, H. J. (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.*
- 9) Rim, H. J. (1982): Chemotherapy of clonorchiasis. *Korea Univ. Med. J.*, 19, 503-536.
- 10) Rim, H. J. and Chang, Y. S. (1980): Chemotherapeutic effect of niclofolan and praziquantel in the treatment of paragonimiasis. *Korea Univ. Med. J.*, 17, 113-126.
- 11) Rim, H. J., Chu, D. S., Lee, J. S., Joo, K. H. and Won, C. Y. (1978): Anthelmintic effects of various drugs against metagonimiasis. *Korean J. Parasit.*, 16, 117-122.
- 12) Rim, H. J., Lee, Y. M., Lee, J. S. and Joo, K. W. (1982): Therapeutic field trial with praziquantel (Biltricide®) in a rural population infected with *Clonorchis sinensis*. *Korean J. Parasit.*, 20, 1-8.
- 13) Rim, H. J., Lyu, K. S., Lee, J. S. and Joo, K. H. (1981): Clinical evaluation of the therapeutic efficacy of praziquantel (Embay 8440) against *Clonorchis sinensis* infection in man. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 75, 27-33.

- 14) Rim, H. J., Park, S. B., Lee, J. S. and Joo, K. H. (1979): Therapeutic effects of praziquantel (Embay 8440) against *Taenia solium* infection. Korean J. Parasit., 17, 67-72.
- 15) Rim, H. J. and Yoo, K. S. (1979): Chemotherapeutic effect of praziquantel (Embay 8440) in the treatment of clonorchiasis sinensis. Korea Univ. Med. J., 16, 459-470.
- 16) 清水孝雄 (1970): 茨城県霞ヶ浦地方における横川吸虫症の研究. 新潟医学会誌, 84, 1-22.
- 17) Soh, C. T. (1984): *Clonorchis sinensis*: Experimental and clinical studies with praziquantel in Korea. Drug Res., 34, 1156-1159.
- 18) 谷 重和・石田和人・鈴木俊夫・照井良彦・小松真人・横川宗雄・新村宗敏 (1983): 秋田県における肝吸虫症の疫学的研究. 寄生虫誌, 32 (増), 16.
- 19) Thomas, H. and Gönner, R. (1977): The efficacy of praziquantel against cestodes in animals. Z. Parasitenkd., 52, 117-127.
- 20) Vitatanasesth, P., Sornmani, S., Schelp, F. P., Impand, P., Sitabutra, P., Preuksaraj, S. and Harinasuta, C. (1982): Mass treatment of opisthorchiasis in northeast Thailand. Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth., 13, 609-613.
- 21) Wegner, D. H. G. (1984): The profile of the trematodicidal compound praziquantel. Drug Res., 34, 1132-1136.
- 22) 山形敵一・八重樫明 (1964): 肝吸虫症の臨床. 日本における寄生虫学の研究IV, 目黒寄生虫館, 東京, 375-425.
- 23) Yokogawa, M., Koyama, H., Araki, K., Kojima, S., Ozu, S., Aida, C., Ogino, Y. and Tsumura, D. (1969): Mass treatment of clonorchiasis sinensis with 1, 4-bis-trichloromethylbenzol. II. Minimal effective dose. Z. Trop. Med. Parasit., 20, 494-503.
- 24) 横川宗雄・新村宗敏・畑 英一・小林 仁・時田 賢・田崎 力 (1980): Praziquantelによる肝吸虫症および肺吸虫症の実験的治療. 寄生虫誌, 29, 515-522.
- 25) 横川宗雄・佐野基人・荒木国興・小林 仁・木畑美知江・吉村裕之・大森康正・谷 重和・石田和人・鈴木尚一郎・小林秀夫・京極啓義・米川信裕・豊島 映 (1973): 秋田県鳥海村における横川吸虫症の疫学的研究. 2. カマラによる集団駆虫について. 寄生虫誌, 22, 362-368.
- 26) Yokogawa, M., Tsuji, M., Araki, K. and Nomoto, T. (1965): Chemotherapy of *Clonorchis sinensis*. II. Clinical observations on the treatment of clonorchiasis sinensis with 1, 4-bis-trichloromethylbenzol. Jpn. J. Parasit., 14, 526-533.
- 27) 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.

Abstract

MASS TREATMENT OF CLONORCHIASIS SINENSIS
PATIENTS WITH PRAZIQUANTEL

MUNEO YOKOGAWA¹⁾, KENTARO YOSHIMURA²⁾, HARUO KAMIYA²⁾,
SHIGEKAZU TANI²⁾, KAZUTO ISHIDA²⁾, SEIKI ISHIGOOKA²⁾ AND KEIKO YAMASHITA²⁾

¹⁾Department of Parasitology, School of Medicine, Chiba University, Chiba 280, Japan;

²⁾Department of Parasitology, Akita University School of Medicine, Akita 010, Japan)

A total of 65 patients (24 males and 41 females) with proven *Clonorchis sinensis* infection, in Hachiryu-machi, Yamamoto-gun, Akita prefecture, were treated with praziquantel at three doses of 25 mg/kg in two days. Follow-up fecal examinations were carried out at 1, 2 and 3 months following treatment. Results obtained are summarized as follows:

1. Fifty-three (81.5%) out of 65 patients were cured; the cure rates of the groups with EPG levels of 1-100, and 101-1000 were 96.0% and 83.3%, respectively. The group with the level of over 1001 was, however, low (56.3%). The egg reduction rates in the two groups with EPG levels of over 101 were extremely high, ranging from 95.9 to 99.0%.

2. Clinico-chemical examinations on liver functions revealed that abnormal functions were found in 22 (48%) of 46 patients before treatment, but 12 of them returned to normal after treatment.

3. Unwanted side effects were found in 25 (39%) out of 65 treated individuals. Major side effects were headache, lassitude, nausea, anorexia and abdominal pain, all of which were mild and transient.

4. Praziquantel was also highly effective against human *Metagonimus yokogawai* infection, of which cure rate was 92.7% at one month after treatment.