

糸状虫に対する Dithiazanine iodide の効果

長崎大学風土病研究所臨床部 (主任: 片峰大助教授)

吉村 税 本村 主生
よし ひら おさむ もと ひら きみ お

長崎県立出島病院 (院長: 田辺紀夫博士)

天 本 太 平
あま もと たい へい

Microfilaricidal Effect of Dithiazanine iodide. Osamu YOSHIMURA and Kimio MOTOMURA, Clinical Department, Research Institute of Endemics, Nagasaki University. (Director: Prof. Dr. D. KATAMINE) Taihei AMAMOTO, Nagasaki Prefectural Hospital. (Director: Dr. N. TANABE)

緒 言

糸状虫駆除の目的でその効果の検討がなされた化学療法剤は多数に及ぶが、その中で臨床的に使用されたものとして、砒素剤、アンチモン剤、diethylcarbamazine があげられる。

然るに砒素剤は抗仔虫性に於て、又、アンチモン剤は抗成虫性に於てその効果が乏しいとされている。その後 diethylcarbamazine を犬糸状虫症やバンクロフト糸状虫症に用いて治療が行なわれ、きわめて強い抗仔虫作用があり、一部の症状に対しても卓効があることが報告されて以来、広く人糸状虫症の臨床に又集団治療に用いられ威力を発揮している。然し乍らバンクロフト糸状虫成虫に対しての決定的な効果は確認されていない。最近新しい駆虫剤として dithiazanine (3-3'-diethylthiadicarbocyanineiodide) が登場し、鞭虫、糞線虫をはじめとして、蛔虫、鉤虫、蟯虫等腸管内に寄生する広汎な寄生蠕虫に対する効果が SWARTZWELDER ら (1957), McCOWEN ら (1957), FRYE ら (1957), 小宮ら (1959), 森下ら (1959), 佐藤ら (1959), 沢田ら (1959), 福島ら (1960), 青野ら (1961), 島谷ら (1961), 齊藤ら (1962) によって報告されている。又、山口ら (1962) は、肝吸虫症に効果があつたことを報告している。1959~1960年、大石、小林、久米 (東京農工大) は、犬糸状虫に用いて、優れた抗仔虫作用が有ることを認めている。偶

々、われわれも、dithiazanine の、犬糸状虫及びバンクロフト糸状虫に対する効果を観察する機会を得たので報告する。

実 験 方 法

(1) 犬糸状虫感染犬

6頭の感染犬を3群に分け、dithiazanine (Smiray錠, Pankiller錠) を第1群には、日量 75.0mg./kg. 1日・総量 75.0mg./kg., 第2群には、日量 20.0mg./kg.・7日間・総量 140.0mg./kg., 第3群には、日量 10.0mg./kg.・5日間・総量 50.0mg./kg.それぞれ連続、1日1回、空腹時に経口的に投与した。尚、実験終了後、剖検によって成虫の状態を観察した。

(2) バンクロフト糸状虫症患者

12才から15才までの男女中学生8名を入院させ、最初の4名には、dithiazanine を日量 10.0mg./kg. 6日間引続き 20.0mg./kg. 6日間計12日間総量 180.0mg./kg., 他の4名には、日量 20.0mg./kg. 7日間総量 140.0mg./kg. を毎日連続、毎食後1時間に経口的に投与した。投薬前及び投薬終了後の2回、血液検査、肝機能検査、尿検査等の臨床諸検査を実施し、又、自覚症状の有無を毎日聴取して、副作用、異常所見の有無、一般臨床症状の変化等を観察した。

仔虫数の推移は、犬では毎日午後6時、患者では午後10時に耳流血 60cmm をとりギムザ染色を施して検鏡した。

第1表 投薬前及び投薬後の臨床検査成績
(バンクロフト糸状虫症患者)

症例 番号	年 令 性	赤血球数	白血球数	血色素数	血 液 像						肝 機 能		尿		
					B.	E.	St.	Sg.	L.	Mon.	グ ロ ス	ル ゴ ール	蛋 白	ウ ロ ビ ゲ リン	
1	13才・♀	330万	7,400	70%	1.0	13.5	6.0	49.0	25.0	5.5	(-)	(-)	(-)	(-)	正
		380	6,800	73	1.0	10.0	5.0	49.0	30.0	5.0	(-)	(-)	(-)	(-)	正
2	14才・♂	422	6,100	80	0.5	7.5	3.0	57.0	30.5	1.5	(-)	(-)	(-)	(-)	正
		450	6,000	83	0.5	3.0	3.0	56.0	36.0	1.5	(-)	(-)	(-)	(-)	正
3	13才・♀	363	4,800	71	0	6.5	2.0	54.0	36.0	1.5	(-)	(-)	(-)	(-)	正
		400	5,000	81	0	6.0	2.0	54.0	36.0	2.0	(-)	(-)	(-)	(-)	正
4	14才・♀	424	15,000	82	0	1.0	4.5	80.0	12.0	2.0	(-)	(-)	(-)	(-)	正
		450	10,000	83	0	1.0	3.0	78.5	15.5	2.0	(-)	(-)	(-)	(-)	正
5	12才・♀	382	5,200	81	0	6.0	7.0	47.5	31.0	9.0	(-)	(-)	(-)	(-)	正
		485	6,300	78	0	8.0	8.0	46.5	35.0	3.0	(-)	(-)	(-)	(-)	正
6	14才・♀	452	6,000	62	0	11.0	8.0	45.0	32.0	4.0	(-)	(-)	(-)	(-)	正
		340	6,600	70	0	11.0	4.0	44.0	36.0	5.0	(-)	(-)	(-)	(-)	正
7	15才・♀	414	11,000	71	0	6.0	16.0	52.0	25.0	1.0	(-)	(-)	(-)	(-)	正
		370	7,000	74	0	13.0	2.0	54.0	27.0	4.0	(-)	(-)	(-)	(-)	正
8	14才・♀	391	8,600	80	0	6.0	7.0	47.0	31.0	9.0	(-)	(-)	(-)	(-)	正
		480	6,700	85	0	8.0	6.0	47.0	33.0	6.0	(-)	(-)	(-)	(-)	正

(上段は投薬前・下段は投薬後)

実 験 成 績

(1) 犬糸状虫仔虫に対する効果 (第1図)

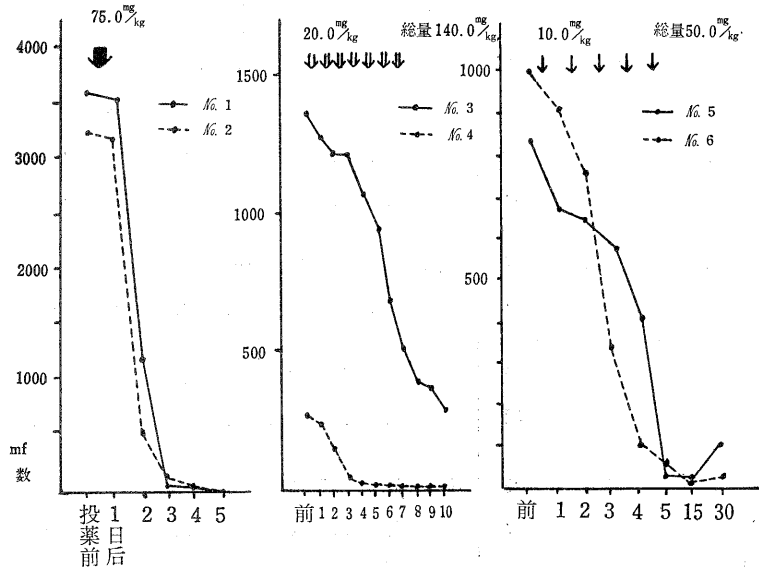
dithiazanine 75.0mg./kg. 頓用の第1群の2頭 (No. 1犬・♂・20.0kg., No. 2犬・♀・20.0kg.) では投薬前それぞれ3585隻, 3211隻あった仔虫は, 2日目には, 1175隻 (32.8%), 549隻 (17.1%) に減少, 更に3日目には, 6隻 (0.2%), 8隻 (0.2%) に激減して, 4日目には完全に血中より消失した。

dithiazanine 20.0mg./kg. 7日投与の第2群の2頭 (No. 3犬・♀・9.0kg., No. 4犬・♂・12.0kg.) では,

投薬前仔虫数1344隻, 281隻が, 投薬を終えた7日目には, 486隻 (36.2%), 13隻 (4.6%) と減少し, 更にその3日後に観察すると, 296隻 (20.0%), 7隻 (2.5%) に著しく減少し, 著明な効果がみられた。

10.0mg./kg. 5日間 dithiazanine を投与した第3群2頭 (No. 5犬・♂・10.0kg., No. 6犬・♀・15.0kg.) では, 投薬前843隻, 999隻を算えた仔虫が, 投薬終了時の5日目には, 44隻 (5.0%), 54隻 (5.0%) に減少, その後10日目には, 10隻 (1.2%), 2隻 (0.2%) と更に減少しているが, 投薬終了より25日後にみると, 103隻 (12.2%), 6隻 (0.6%) と, 2頭共に再び増加の

第1図 犬糸状虫仔虫に対する効果



傾向が見られた。

75.0mg./kg.投与群2頭では共に、投薬後数時間して激しい嘔吐が起り、翌日には、下痢、食欲不振、元気喪失等強い副作用が見られたが、他の2群には一般状態に変化は認められなかった。

実験終了後全例を剖検し心内より早47, 合40の成虫虫体を得たがすべて生虫であることが確認された。

(2) バンクロフト系状虫仔虫に対する効果

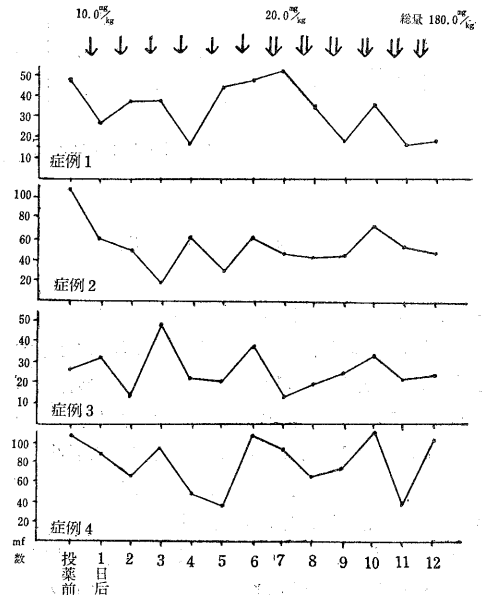
dithiazanine 日量10.0mg./kg. 6日間20.0mg./kg. 6日間計12日間総量180.0mg./kg. 投与群4名の仔虫数の推移は(第2図) 症例1(13才・♀・29.0kg)では、47隻(投薬前)—46隻(総量60.0mg./kg.投与後)—17隻(総量180.0mg./kg.投与後)、症例2(14才・♂・39.0kg.)は、129隻—62隻—46隻、症例3(13才・♀・40.0kg.)は28隻—40隻—23隻、症例4(14才・♀・34.0kg.)は、106隻—108隻—101隻を示し、仔虫数には殆ど影響が認められなかった。

dithiazanine 日量20.0mg./kg. 7日間総量140.0mg./kg. 投与の4名では(第3図)、仔虫数は、症例5(12才・♀・41.5kg.)の21隻(投薬前)—22隻(総量140.0mg./kg.投与後)、症例6(14才・♀・37.5kg.)の69隻—48隻、症例7(15才・♀・52.5kg.)の73隻—51隻、症例8(14才・♀・53.5kg.)の76隻—62隻で、1日量を増量しても前群と同様に仔虫数の明らかな減少はみられなかった。

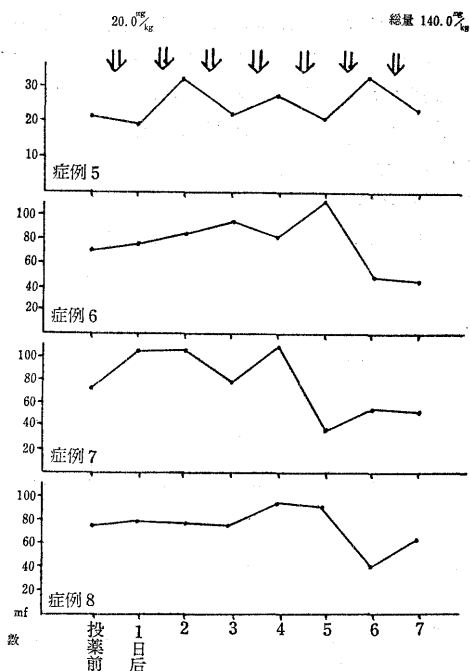
患者は入院期間を通じて特別の自覚症状も訴えず、又、第1表に示すように、服薬中及び終了時の血液所見、肝機能検査、尿検査等の臨床諸検査の所見でも本剤の投与のためと思われる障碍は認められなかった。

第2図

バンクロフト系状虫仔虫に対する効果(1)



第3図 バンクロフト糸状虫仔虫に対する効果(2)



総括と考察

dithiazanine は、鞭虫、糞線虫をはじめとする種々の腸管内寄生虫に広く効果が認められている。腸管内寄生蠕虫以外の寄生虫に対しては、本邦では、山口ら(1962)が肝吸虫に大石ら(1959—1960)が犬糸状虫仔虫に優れた殺滅作用を有することを報告している。大石らは、犬糸状虫症では、投与日量を5.0mg./kg.以上増加してもこれに比例して仔虫殺滅効果は必ずしも増加しないこと、仔虫の駆除には、5.0mg./kg.乃至10.0

mg./kg.を日量として用いるのが適当であると述べている。われわれでは、感染犬に75.0mg./kg.を頓用させると投与後数日間にわたる強い副作用が認められたが、血液60cmm中、3,000隻以上あった仔虫が、4日目に完全に消失している。10.0mg./kg.5回、20.0mg./kg.7回投与群では両者の間に殆んど差は認められない。10.0mg./kg.投与群でも少数の仔虫の残存が認められるが、仔虫の減少は著明で、日量10.0mg./kg.でも、経口時に8回乃至10回の投与を重ねれば、充分仔虫消失を期待出来るものと考え、dithiazanineはこの様に、犬糸状虫仔虫には素晴らしい殺滅作用を有するが、この投与量では心内の成虫に対しては殆んど殺虫効果が認められない。バンクロフト糸状虫には、dithiazanineの総量180.0mg./kg.を投与しても、仔虫数の推移には見るべき影響はなく、今回実施の量では、殆んど無効のように思われる。

摘 要

(1) Dithiazanine iodide は、犬糸状虫仔虫に対しては卓効がみられ、75.0mg./kg.頓用で4日目に仔虫が消失、20.0mg./kg.7日、10.0mg./kg.5日投与では著しい仔虫の減少を来した。然し投与量の少ないものでは投薬中止後、再び増加の傾向がみられる。

(2) 心内の犬糸状虫成虫には dithiazanine の殺虫効果は認められない。

(3) バンクロフト糸状虫仔虫保有者8例について dithiazanine日量10.0mg./kg.、20.0mg./kg.、総量140.0mg./kg.、180.0mg./kg.を与えたが、いずれの群にも仔虫に対する効果は殆んど認められない。

(稿を終るに臨み御指導、御校閲を頂いた恩師片峰大助教授に心より感謝の意を捧げる)

文 献

- 1) 青野 宏ら：鞭虫駆虫剤の研究。(4)第30回日本寄生虫学会総会記事, 1961.
- 2) 福島英雄ら：アルコパール・スミレによる腸管寄生蠕虫の駆虫成績。第14回寄生虫学会南日本支部大会講演要旨, 1961.
- 3) FRYE, W. W. et al.: An effective trichuricide suitable for oral administration Amer. J. Trop.

Med. & Hyg. 6(6): 890—893, 1957.

- 4) 小宮義孝ら：ジチアザニン (Dithiazanine) による鞭虫および鉤虫駆虫効果実験。第19回寄生虫学会東日本支部大会記事, 1959.

- 5) 森下哲夫ら：新駆虫薬 Dithiazanine (エーザイ) の駆虫効果について。岐阜医大紀要 7(3): 785—789, 1959.

- 6) 森下哲夫ら：糞線虫症の Dithiazanine による治療成績 岐阜医大紀要7(4): 1245—1274, 1959.

- 7) 森下哲夫ら：鞭虫人体感染実験およびその駆虫について。第31回日本寄生虫学会総会記事, 1962.
- 8) McCOWEN, M.C. et al. : The anthelmintic effect of dithiazanine in experimental animals. Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 6(6) : 894—897, 1957.
- 9) 大石 勇ら：犬糸状虫におよぼす Dithiazanine の影響について。日獣会誌 13 : 16—20, 1960.
- 10) 佐藤淳夫ら：鞭虫駆虫剤の検討(第1報) 第15回日本寄生虫学会西日本支部大会講演抄録, 1959.
- 11) 沢田利貞ら：ジチアザニン(エーザイ提供) の蛔虫駆除効果。第19回日本寄生虫学会東日本支部大会記事, 1959.
- 12) SWARTZWELDER, J. C. et al. : Dithiazanine, an effective broad-spectrum anthelmintic. J. A. M. A. 165(16) : 2063—2067, 1957.
- 13) 島谷敏男ら：Dithiazanine の蛔虫, 鞭虫, 蟯虫に対する効果。第30回日本寄生虫学会総会記事, 1961.
- 14) 斉藤忠雄ら：沃化ジチアザニンによる鞭虫の駆除効果について(1)イヌ鞭虫の駆虫試験 第31回日本寄生虫学会総会記事, 1962.
- 15) 山口富雄ら：Pankiller錠(Dithiazanine iodide) による肝吸虫症の治療成績。寄生虫会誌11(1) : 30—37, 1962.

Summary

Anthelmintic effect of dithiazanine iodide (Smiray and pankiller) against *Wuchereria bancrofti* and *Dirofilaria immitis* was tested.

Two dogs which received 75 mg./kg. of the drug at one dose become negative in blood of microfilariae within four days.

Other four dogs which received a smaller dosage of 20~10 mg./kg. daily, for 5~7 days, 50~140 mg./kg. in total, showed a remarkable reduction of microfilariae.

From the result of autopsy, however, it was confirmed that the macrofilaria remained alive in all cases.

Dithiazanine were given to eight patients in following ways : four were given 10~20 mg./kg. divided three times per day for 12 days and other four 20 mg./kg. daily for 7 days. Repeated blood examination showed no reduction of microfilariae.

From the results of the examination, it was revealed that dithiazanine iodide was highly effective to reduce remarkably or eradicate the microfilariae of *Dirofilaria immitis*, but it was regarded as not effective against those of *Wuchereria bancrofti*.

(YOSHIMURA, O)

Received for publication November 30, 1962.