

Diethylcarbamazine のバンクロフト糸状虫仔虫 の末梢血内出現性に及ぼす影響

岩 本 功

長崎大学熱帯医学研究所寄生虫学部門 (主任: 片峰大助教授)

(Received for Publication February 2, 1971)

Effect of Diethylcarbamazine on Microfilarial Rhythm of *W. bancrofti*

Isao IWAMOTO

Department of Parasitology, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

(Director : Prof. Daisuke KATAMINE)

Abstract

Katamine (1955) has already reported that diethylcarbamazine had a strong action to provoke the emigration of microfilaria into the peripheral blood even in the daytime beside the remarkable effect to kill microfilaria. However, the action mechanism is still unknown. In this paper, various small amounts of the drug were tested for its action.

When 0.1 mg per kg or more was given orally to microfilaria carriers during daytime, microfilaria began to appear in the peripheral circulation within 5 minutes reaching its peak usually about 15 minutes after the administration. The minimum oral dose to arise the emigration of microfilaria may be around 0.1 mg per kg body weight, which is merely one-twentieth the usual clinical dose.

When administration of 0.1 mg or 0.2 mg per kg of the drug, 4 times a day was continued for several days, there was found the emigration of larva during daytime increasing gradually in the number day by day in spite of no microfilaricidal effect was demonstrated. According to Fujimaki (1956), the minimum concentration of the drug effective to kill microfilaria in the blood is about 0.8 microgram per ml. For study of microfilarial periodicity, it will be very important evidence that presence of the small amount of diethylcarbamazine base in the blood which is not enough to kill microfilaria causes not only the temporary appearance of larva but also disturbance of the 24 hour microfilarial rhythm.

緒 言

糸状虫仔虫の多くが、末梢血内へ出現に周期性を示すことはよく知られている。ことにバンクロフト糸状虫の仔虫は、その周期性が極めて顕著で、夜間のみ末梢血内へ出現し、昼間には殆んどが消失する。この現象は1879年に Manson がはじめて記載して以来多くの研究者の興味の対象となって来たが、この周期性の起る機序はまだ充分解明されていない。最近ストレスとなるような強い刺激や特殊な薬物を宿主に与えることによって一過性に末梢血内に仔虫が出現する所謂誘出現象のおこることが報告されている。1954年片峰等は

Diethylcabamazine (以下 DEC と略す) の経口的投与が一方では仔虫殺滅効果を示すと同時に著明な仔虫誘出効果があることを認めているが、これは謎につままれた仔虫の末梢血内出現の周期性の機序を考える上で興味ある現象と言わなくてはならない。著者は DEC の仔虫出現に及ぼす影響を追究するために DEC の極めて微量をバンクロフト糸状虫仔虫保虫者に投与した場合の仔虫誘出効果と仔虫の周期性の変化を観察した。

実験材料と方法

実験に用いた DEC は田辺製スパトニンの純結晶を用いた。DEC による治療を受けたことのないバンクロフト糸状虫仔虫保有者10名を対象としてそれぞれ体重 1 kg 当り 0.02 mg から 1.5 mg の異った量を正午に経口的に1回のみ服用させ、その直前、5分後、10分後、15分後、30分後、1時間後、2時間後に耳朶より 60 cmm の血液標本を作成し、仔虫数の算定を行った。次に DEC の連続投与による仔虫の周期性に及ぼす影響をみるために、昼間仔虫誘出の場合と同様11名の患者に

体重 1 kg 当り 0.02 mg から 1.5 mg の DEC のこととなった量を毎日 0時、6時、12時、18時の4回経口服用させ、連日2時間毎に24時間採血を行ない 60 cmm 中の仔虫数を算出し出現性の変化を観察した。なお DEC 服用時間に相当する採血は服用直前に行った。仔虫出現のリズムの観察には片峰等 (1959) の所謂2次仔虫出現曲線を用いた。即ち各2時間毎の仔虫実測値で画いた一次曲線で、各2時間の占める面積が全面積に対する比を求め、2次曲線を描く。

実 験 成 績

1) DEC の投与量と昼間仔虫誘出効果

体重 1 kg 当り 0.02 、 0.05 mg を与えた合計5例では投与後 $5'$ 、 $10'$ 、 $15'$ 、 $30'$ 、 $60'$ 、 $120'$ の6回の採血でも殆んど誘出された仔虫は見当らない。中に一隻発見したものもあるが、前夜の仔虫数から見て誘出された仔虫であるかどうか疑わしい。 0.1 mg/kg 投与した例では5分後から2隻 (60 cmm 中以下同じ) の仔虫が末梢血中にあらわれ、15分で4隻となっている。 0.2 mg を投与した3例についてみると第1例では15分で57隻、30分後41隻、1時間後27隻という仔虫が末梢血中にあらわれ、誘出効果がみられる。第2例では10分後に2隻、30分後8隻、1時間後10隻の誘出仔虫がみられる。第

3例では前夜の仔虫数も少ないが、15分後より数は少ないが末梢血中に仔虫が観察時間を通じて常に発見されている。従って 0.2 mg を投与するとすべての症例でよく誘出効果がみられ、特に保有仔虫数の多いものでは顕著である。 0.3 mg の投与では2例とも5分後から仔虫の誘出が始まっている。第1例(保有仔虫数: 103隻) 15分後に16隻、第2例で1時間後に28隻という最高仔虫数に達している。次に 0.5 mg では5分後から仔虫誘出がみられ、30分後に最高数69隻を示している。この投与量が著明な誘出効果をもっていることがわかる。更に 1.5 mg の例になると10分後に15隻、30分で18隻が誘出されている。(Table 1)

Table 1. The effect of Diethylcarbamazine in provoking the emigration of microfilaria into the peripheral blood at noon

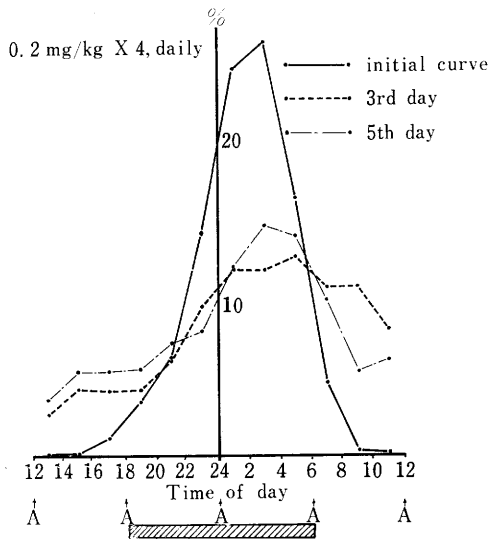
NO.	Dosage (mg/kg)	Maximum count at night	Number of mf. at noon	Number of provoked mf. after administration(60cmm)					
				5 min.	10 min.	15 min.	30 min.	1 hr.	2 hr.
1	0.02	195	0	1	0	0	0	0	0
2	0.05	132	0	1	0	0	0	1	0
3	0.1	118	0	2	2	4	3	1	3
4	0.2	153	3	5	2	57	41	27	9
5	0.2	101	0	0	2	0	8	10	2
6	0.2	36	0	0	0	2	2	2	2
7	0.3	103	0	5	3	16	9	14	17
8	0.3	85	0	5	6	2	14	28	12
9	0.5	418	0	0	3	9	69	49	29
10	1.5	139	0	0	15	12	18	14	7

2) DEC の連続投与が仔虫の末梢血内の出現のリズムに及ぼす影響

14例の仔虫陽性者に1回量0.02mgから1.5mg/kgのこととなった量を夫々1日4回、連続して7日間与え毎日仔虫出現態度の変化を観察した。各例のDEC投与前日の仔虫出現の態度をみると昼間には仔虫はほとんど発見されず、24時間の総仔虫数のうち午後6時から午前6時までの間に出現する率を二次仔虫曲線からも

とめると95.22%から87.93%でいずれも定型的夜間定期出現性を示している。0.02mg/kg×4、0.05mg/kg×4を与えた各1例では6日間連続観察しても昼間の仔虫出現はほとんどなく、出現仔虫の総数にも変動は見られない。この量では駆虫効果も誘出効果もないものと思われる。0.1mg×4の1例では投与3日頃から少数であるが昼間にも常時仔虫が出現している。著明ではないがDEC投与の影響かと思われる。しかし24時間にあらわれる仔虫の総数は殆んど変わっていない。

Fig. 1 Disturbance of microfilarial rhythm produced by administration of small amount of Diethylcarbamazine.



	before	3rd	5th
Number of mf.	521	640	605
%			
daytime	6.052	42.134	37.024
night	93.947	57.865	62.975

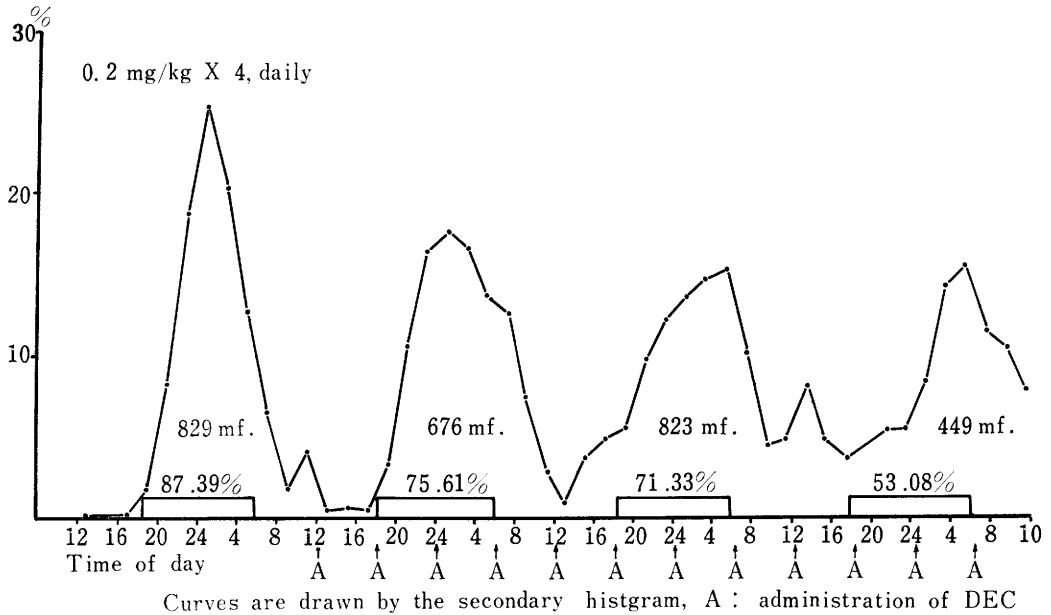
0.2mg/kg×4群の4例ではいずれも投与開始の翌日から昼間にも除々に仔虫が現れはじめ、2日、3日更に6日目と日と共に昼間の仔虫数は増加し、24時間を通じて仔虫が証明されるようになる。昼間でも50隻以上の仔虫をみとめるものも出て来る。仔虫総数の夜間が占める割合も57.86%、75.23%、64.74%、53.08%といずれの例でも減少し、夜と昼の仔虫数の差がなくなって来る。尚4例中の2例では24時間の仔虫の総数には6日間の観察でも殆んど減少の傾向はなく、他の2例では少々減少の傾向はあるがその駆虫効果は充分ではない。

0.3mg/kg投与の2例ではよりすみやかに多数の昼間出現がみられるようになり、ある例では投与開始2日目にして昼夜の仔虫数が逆転したものもあり一般に夜間の仔虫数の割合が更に低下している。総仔虫数は6日間の投与で投与前の約2分の1から3分の1に減少し、駆虫効果があらわれている。0.5mg、1.0mg及び1.5mg/kgを1日4回ずつ与え3日間連続して2時間毎に採血して行くと、仔虫の出現は全く不規則で、最高値を示す時間も必ずしも夜にあるとは限らない。投与の回数が進むと仔虫の総数も次第に減少して行くが、昼夜の出現仔虫数の割合には殆んど差がなくなり、仔虫曲線は全く平坦となって来る。(Table 2, Fig. 1, Fig. 2)

Table 2. The effect of consecutive administration of various amount of DEC on the microfilarial rhythm

Dosage /kg/day	Time of day	Number of Microfilaria (60cmm)												Total	percentage at night	
		12	14	16	18	20	22	24	2	4	6	8	10			12
0.02mg X 4	initial count	0	0	0	1	60	138	190	212	195	112	6	0	0	914	93.14
	3 days	0	0	0	0	115	117	126	153	123	77	4	0	0	715	94.04
	6 days	1	0	0	1	30	180	159	200	124	93	4	0	0	792	93.51
0.05mg X 4	initial count	0	0	0	1	55	82	122	130	132	52	4	0	0	578	94.64
	3 days	0	0	1	0	48	90	67	99	106	107	1	0	0	519	89.28
	6 days	1	0	0	0	19	128	138	146	131	0	3	0	0	566	99.62
0.1mg X 4	initial count	2	0	2	16	34	43	64	69	118	10	0	1	0	359	95.22
	3 days	1	4	5	7	35	58	79	93	71	61	7	6	2	429	86.52
	6 days	4	0	0	4	28	86	101	61	40	41	8	2	0	375	90.71
0.2mg X 4	initial count	0	0	0	12	24	144	110	153	129	46	2	0	1	621	93.94
	3 days	11	22	32	22	32	45	78	75	77	85	57	81	23	640	57.86
	6 days	17	26	37	27	38	47	46	97	78	89	30	36	37	605	62.97
0.2mg X 4	initial count	0	0	0	4	17	77	86	101	47	34	6	0	0	372	93.27
	3 days	12	8	11	14	48	70	74	73	54	25	14	8	0	411	83.52
	6 days	2	17	8	7	26	43	52	49	58	54	9	18	3	346	75.23
0.2mg X 4	initial count	0	0	0	2	4	27	36	26	24	12	0	0	0	131	94.65
	3 days	8	4	3	11	14	11	16	8	27	9	7	5	5	128	70.75
	6 days	0	0	2	0	3	9	11	9	12	15	1	16	3	81	64.74
0.2mg X 4	initial count	0	0	0	5	28	112	214	222	130	87	24	7	0	829	87.39
	1 day	0	4	3	2	41	99	121	110	79	106	67	31	7	670	75.61
	2 days	7	8	53	26	60	96	100	118	121	124	31	38	41	823	71.33
	3 days	41	28	14	17	20	24	20	50	71	60	37	52	15	449	53.08
0.3mg X 4	initial count	0	0	0	0	36	51	76	67	103	60	29	17	3	442	82.38
	3 days	27	39	20	22	12	11	17	25	23	60	36	58	20	370	37.20
	6 days	22	9	15	6	11	11	19	26	31	29	26	25	13	243	51.18
0.3mg X 4	initial count	0	0	2	55	62	56	62	85	65	23	5	4	1	420	87.93
	3 days	16	11	16	28	26	34	47	33	58	29	10	8	24	340	70.75
	6 days	10	2	1	8	18	17	18	17	19	14	11	11	5	151	69.65
0.5mg X 4	initial count	0	1	3	48	144	155	246	187	150	41	2	1	1	810	94.37
	1 day	1	31	28	42	54	61	57	63	71	33	40	67	36	706	81.26
	2 days	36	23	37	20	22	23	33	26	31	29	40	21	20	564	67.94
	3 days	20	13	6	8	9	8	13	16	14	12	14	19	9	438	53.18
1.0mg X 4	initial count	0	0	3	43	88	182	177	165	112	36	1	1	2	979	94.39
	1 day	2	1	12	25	89	133	121	98	83	59	36	30	17	584	61.83
	2 days	17	17	10	28	43	60	73	87	58	55	44	28	44	361	47.89
	3 days	44	22	12	28	20	37	61	35	27	30	57	19	46	151	43.95
1.5mg X 4	initial count	0	0	0	21	86	81	82	104	67	51	0	0	0	492	92.68
	1 day	0	11	5	11	19	23	37	42	35	27	29	27	19	285	63.52
	2 days	19	16	16	6	10	22	23	22	20	22	17	7	12	212	56.70
	3 days	12	11	4	9	7	9	15	11	6	9	7	12	11	123	51.12
1.5mg X 4	initial count	4	8	20	43	137	372	385	164	77	66	18	9	5	1308	91.22
	3 days	35	27	22	43	16	48	42	164	66	14	76	25	77	655	60.82
	6 days	47	25	28	28	25	27	45	46	37	19	27	16	28	398	57.48
1.5mg X 4	initial count	0	2	2	7	76	95	105	125	139	56	6	1	5	619	92.68
	3 days	20	8	18	23	15	23	13	42	39	25	19	18	8	271	76.43
	6 days	7	6	8	5	27	13	39	14	23	27	13	15	10	207	66.48

Fig. 2 Disturbance of microfilarial rhythm produced by administration of small amount of Diethylcarbamazine.



総括と考察

DECの仔虫誘出作用についてつとに片峰(1952)の報告があり、その $1.0\text{mg}/\text{kg}$ の1回昼間投与によりきわめて著明な仔虫の出現と周期性の乱れが来ることが認められているが、この現象はバンクロフト仔虫の周期性を解釈する上に重要な意義をもつ知見と考えられる。

著者は本報に於いて体重 1kg 当り経口的に 0.01mg から 1.5mg までのDECの微量を与え、その末梢血内への仔虫の出現に及ぼす影響を観察した。その結果仔虫誘出をおこすDECの最少経口投与量は概ね $0.1\text{mg}/\text{kg}$ の附近にあり、 0.2mg 、 0.3mg 及それ以上になると誘出効果は更に顕著となる。又1回 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ 以上の量を1日4回連続して投与して行くと、はじめはっきりしていた仔虫の夜間定期出現性がみだれ、次第に昼間の出現仔虫数が増加し、中には昼夜の仔虫数が逆転するものも出て来る。少くとも $0.1\text{mg}/\text{kg}$ の1回投与は勿論のこと $0.2\text{mg}/\text{kg}$ 以内量のを連続して1週間投与しても24時間内に出現する仔虫の総数は大きな変化はなく、駆虫効果はきわめて微弱なものと思われるが、周期性の乱れは既にあらわれている。先に片峰等は治療量 $2.0\text{mg}/\text{kg}$ を与えると仔虫誘出効果が認められ、1日3回同量投与による治療の経過を見ると、誘出をくりかえしながら周期性が乱れ、ついに仔虫が消失する

姿を報告している。治療量の10分の1乃至20分の1の少量にてきわめて著明な周期性の乱れがおこることは重要である。1958年藤巻はDECの血中濃度を測定し、Lubranの方法にてまだ血中DEC baseが証明出来ない時期に仔虫の誘出がおこる。又 $2.0\text{mg}/\text{kg}$ を1回投与すると、72時間にわたり極少量のDECが尿中に排泄されることを認め、その間仔虫出現の周期性に異常を来すことを報告している。DECは治療量より大量与えても殆んど認むべき中毒作用や特に記すべき薬理作用はないと言われているが、このような微量のDECの血中の存在によって周期性に乱れを来す原因は何に求むべきであろうか。在来周期性に影響をもたらす物質としてpilocarpine, acetylcholineなどがあげられるが、いずれもかなり宿主の生理作用にはげしい振動反応を来す。その結果として周期性の乱れが来るように思われる。DECが仔虫周期性に乱れをおこす機序の解明はなお今後の問題であるが、その原因を生体を通しての作用に求めるよりもかえって仔虫そのものに対する直接作用のなかに求めるのが合理的のように思われる。最近片峰ら(1968)は先にバンクロフト仔虫が体外で容易に脱鞘をおこす現象について述べているが、DECを投与して得られた仔虫ではこの脱鞘現象が対照と比べ、促進される傾向のあることを認

めている。このことは DEC が仔虫に対し直接に殺滅する効果はないにしても、そのはたらきに何らかの影響

を来す可能性のあることを裏書きしているように思われる。

摘

著者はバンクロフト糸状虫仔虫の周期性の機序に関する研究の一環として DEC の仔虫誘出作用について観察を行った。

1) 仔虫の誘出作用の認められる DEC の最少量は概ね 0.1mg/kg 前後にあり、それより以上の経口 1 回投与により著明な昼間仔虫の出現がみられ、15分乃至30分で最高値に達する。

要

2) 0.1 乃至 0.3mg/kg の少量を1日4回、連続して投与を続けると24時間内の仔虫数の総数には大きな減少はないが、その翌日から次第に昼間の出現仔虫数が増加し、仔虫曲線は平担となり、周期性に乱れがみられる。即ち DEC のきわめて微量が血中に存在することによって仔虫の周期性が敏感に影響を受ける。

文

- 1) 江良栄一：マイクロフィラリアの定期出現性に関する実験的研究，長崎大学風土病紀要，1(3)：252-277, 1959.
- 2) 藤巻博教：糸状虫症の化学療法に関する研究，第3報 Diethylcarbamazine血中濃度と駆虫効果について，長崎医学会雑誌，33(11)：156-168, 1958.
- 3) 深町弘光：マイクロフィラリアの定期出現性に関する実験的研究，I 異常刺激と薬剤の末梢血内仔虫出現に及ぼす影響，長崎大学風土病紀要，2(1)：27-38, 1960.
- 4) 福島英雄他：フィラリア症に関する研究（第七報）バンクロフト糸状虫仔虫保有者に対する Diethylcarbamazine 投与時の副作用と2～3の検査成績，鹿大雑誌，19(3)：62-73, 1967.
- 5) Harned, B. K. et al: some Toxicological and Pharmacological Properties of 1-Diethylcarbamyl-4-Methylpiperazine Hydrochloride, Hetrazan., Ann. N. Y. Acad. Sci., 50 : 141-160, 1948.
- 6) Hawking, F. : The Periodicity of Microfilariae ; 1. The Distribution of Microfilariae in the Body., Trans. Roy. Soc. Troy. Med. Hyg., 45(3) : 307-328, 1951.
- 7) Hawking, F. : The 24-hour Periodicity of Microfilariae : Biological Mechanisms responsible for its Production and Control., Proc. Roy. Soc. B. 196 : 59-76, 1967.
- 8) 片峰大助：「スパトニン」に依るフィラリア症の治療，長崎医学会雑誌，27(4)：219-225, 1952.
- 9) 片峰大助，田村祐治，森口義春：2，3の薬剤による「バンクロフト」仔虫昼間末梢血内誘出（予報），長崎医学会雑誌，27(4)：232-235, 1952.
- 10) 片峰大助：マイクロフィラリアの定期出現性の問

献

- 題，主題36：寄生虫病(2)：フィラリア症，日本の医学(1959)第15回日本医学会総会学術集会記録II：651-655, 1959.
- 11) Katamine D. : Studies on the Periodicity of Microfilaria. Recent Advances in Researches on Filariasis and Schistosomiasis in Japan : 123-144. 1970.
 - 12) 久米精治：糸状虫症化学療法の基礎的研究，医学研究，24(8)：229-247, 1954.
 - 13) 大石勇，久米精治：糸状虫症の治療試験一犬糸状虫仔虫に対するスパトニンの作用一，日獣会誌，7：318-321, 1954.
 - 14) Santiago, D.-Stevenson, et al : The Treatment of Filariasis Bancrofti with 1-Diethylcarbamyl-4-Methylpiperazine Hydrochloride (Hetrazan), Ann. N. Y. Acad. Sci., 50 : 161-170, 1948.
 - 15) 佐藤八郎他：フィラリア症に関する研究（第5報）諸種薬剤による流血中誘発に就て，鹿児島医科大学紀要，4(2)：185-189, 1953.
 - 16) 佐藤八郎他：フィラリア症に関する研究(第3報)ピペラヂン誘導体スパトニンによるフィラリア症の治療について（その1）
 - 17) 田村祐治：バンクロフト糸状虫仔虫の定期出現性に関する研究（その2）数種の薬物の末梢血内仔虫出現に及ぼす影響，長崎医学会雑誌，29(12)：890-898, 1954.