

バンクロフト糸状虫仔虫の定期出現性に関する研究

其の二 数種の薬物の末梢血内仔虫出現に及ぼす影響

長崎大学風土病研究所 (兼任 所 員 北村 禎一 教授)
臨牀部第二研究室主任 片峰 大助 助教授)

田 村 祐 治
た むら ゆじ

(本論文の要旨は第22, 23回日本寄生虫学会総会に於いて発表した)

緒 言

バンクロフト糸状虫仔虫の定期出現機序の解明の目的にて、著者は曩に先ず定期的仔虫出現の経過、様相を臨牀的に観察し報告した。

著者の観察した症例に於いても、例外なく明確な夜間定期出現性が認められたが、一方出現する仔虫数の消長及びその出現経過は、全く不規則で一定した法則が見出し難く、一回のみの採血、算定では仔虫数の増減、多寡さえも判定し得ないことを知り、本現象の本態の難解さを改めて痛感した。

在来も定期出現性の研究に就いては数多の報告があるが、之と関連して或種の薬物による昼間末梢血内仔虫誘出現象がある。例えばスチブナール(北条)、アンチモナール(明石)、アンチモンコロイド AMC(福田)等の注射により昼間でも仔虫が証明され、診断的価値もあることが報告されている。又サルヴァルサン(岡田)、アドレナリン、(Lynch)、

アトロピン(菅沼、岡田)、塩酸パペリン(岡田)、塩酸エメチン(岡田)、サントゾール(岡田)等が使用され、或程度の昼間誘出作用のあることが認められたものもある。

著者は新糸状虫治療薬「スパトニン」に強力な仔虫昼間誘出作用のあることを発見し、簡単にして最も優秀なる誘出法として、取り敢えず片峰、森口と共著にて予報として速報しておいた。

之等薬剤による仔虫の昼間末梢血内出現が夜間の定期出現と同一機序に依るものか否か疑問であるが、興味ある現象と言わなければならない。

著者はスパトニンその他数種の薬剤に就いての実験症例を追加し、更に広く定期出現に及ぼす影響を観察し得たので一括して報告したい。

実 験 方 法

先ず予備検査として、仔虫保有者に就き24時間に亘り1~2時間毎に耳朶より60cmm採血し、その各々の仔虫数を算定し、仔虫の陰性又は極く僅少陽性の風間に於いて、便宜上正午を期して本検査を開始した。

風間仔虫誘出実験としては、ビベラデン剤(ヘト

ラザン、スパトニン)、コムニン、ゾルスチボサン、チビオン、バル、ルミン D、ナイトロミン、サルファン、アイロタイシン、プロトミンの10種の薬剤を内服或は注射の形として投与し、投与の直前、2.5分、5分、10分、15分、30分、1時間、2時間、3時間、4~5時間後同様に採血し、仔虫数を算定した。

各種薬劑の晝間仔虫誘出作用

1) ビペラデン劑 (I-diethylcarbamy-4-methyl-piperazine citrate)

スパトニン (粉末, 錠劑), ヘトラザン (錠劑) 0.1~0.3gr, 或はスパトニン 10%注射液 1cc (皮下注) を夜間仔虫陽性者31例に用いたが, 全例に於いて例外なく晝間に仔虫の末梢血内出現を認めた。その出現の経過を観ると, 使用2.5分後には或者では既に相当数の仔虫の出現を見, 引き続いて仔虫数は急速に増加し, 23例は5~15分の間に最高値に達した。その後は漸次減少の傾向をとり, 4~5時間後には消失するものも出て来る。その2~3例を図示すれば第1図の通りである。尙出現する仔虫数は概ね夜間出現仔虫数と平行関係があるが, 中には夜間のそれに匹敵し或はこれを凌駕するものさえ見出される。患者の性, 年齢とは特別の関係は認められない。夜間仔虫の僅少なるものの中にはかゝる定型的出現を見ず, 最高出現時刻が幾分遅れるものもある。出現

仔虫数と投与量とは無関係の様であるが, 一般に仔虫の出現は注射の場合が早く, 錠劑投与の場合は幾分遅れる様な感を受ける (第1表)。本劑投与に依り誘出された仔虫は, 何れも活潑な運動性を示している。

尙糸状虫症々状を有する患者で夜間仔虫を発見し得ない5例に同様の実験を行つたが, 仔虫の出現は見られなかつた。

2) Schwartzmann 濾液

仔虫保有者7例にコンムニン (藤沢) 1.0cc を皮下注射したが, 1例 (症例34) のみにビペラデン劑に依る場合と全く同様の著明な誘出現象を認めたが, 他の症例では僅少の仔虫出現を見たものもあるが, 概ね影響はないようであつた。

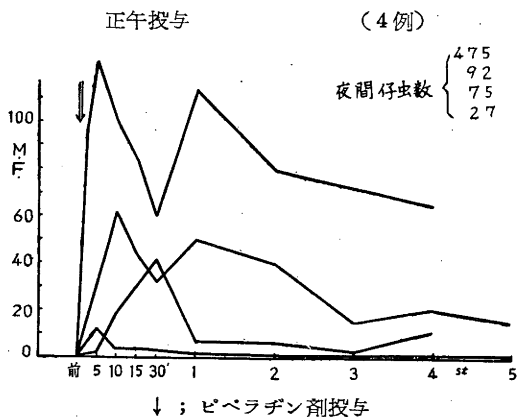
0.3~0.5cc 静注の場合には, 6例中5例に於いて中等度の仔虫出現を認めた。この仔虫出現経過は2.5~5分後より既に少数の仔虫を認め, 約1時間後患者は悪感戦慄を訴え, 仔虫数も此の前後が最高であつた。その誘出作用はビペラデン劑に比して微弱ではあるが, 最高夫々37, 7, 11, 5, 14隻の仔虫を認めた。陰性の1例 (症例44) では其特有の悪感戦慄を認めなかつた (第2表)。

仔虫陰性の患者では前者と同様, 仔虫の出現を認めなかつた。

3) その他の薬劑

ゾルスチボサン, チビオン, バル, ルミン D, ナイトロミン, アイロタイシン, プロドミン, サルファンを応用したが, ゾルスチボサン2例中1例, チビオンの2例, バル, サルファンの1例に極く少数の仔虫出現を見たのみで, 著明な誘出作用は認められなかつた (第3表)。

第1圖 ビペラデン劑に依る晝間仔虫誘出曲線



ビペラデン劑の定期出現性に及ぼす影響

仔虫保有者9例に就き, 予め前日の定期出現仔虫数を24時間に亘り算定しておき, 定期出現と種々の組合せに依り, スパトニン 0.1gr を与えて, 其の後2~4日間に亘り2時間毎に採血して, 爾後の定期出現に及ぼす影響を観察した。

1) 正午に投與した場合

仔虫を殆んど発見し得ない正午に, スパトニン 0.1gr を投与すると, 前記と同様の経過をとつて仔虫の誘出が見られ, 出現した仔虫数は概ね10~30分

後を最高として, その後は減少するが全くは消失せず, 少数の仔虫を出現しつゝ夜に入り次第に段階的に増加, 何れも明け方に最高を示した。然し出現仔虫数は前夜に比し格段に少なく, 時間的に幾分後方にずれている感を受ける。日出後も仔虫は消失せず, 晝間も中等度の仔虫出現を持續している。次の夜に入り仔虫数は増加して, 第1例では仔虫数は実験前の数値に近く恢復している。第3日目の晝間でも持続的に或いは散発的に少数の仔虫が見られる。

第 1 表 ビベラヂン剤に依る仔虫誘出成績

症例	性	年齢	仔 虫 数												摘 要		
			前夜	直前	2.5'	5'	10'	15'	30'	1st	2st	3st	4st	5st			
1	♂	45	92	0	3	31	62	44	32	50	41	15	20	16	スパトニン粉末0.1gr内服		
2	♂	13	278	0	1	65	63	57	48	28	35	23	28	///	///	///	
3	♂	29	157	3	3	5	51	57	49	45	28	33		///	///	///	
4	♂	26	46	1	1	15	16	16	10	37	7	5	11	///	///	///	
5	♂	24	75	0	0	1	18	30	41	7	7	3	13	///	///	///	
6	♂	12	475	0	97	125	99	84	60	113	79	65		///	///	///	
7	♂	52	27	0	5	12	3	4	3	2	0	0	0	///	///	///	
8	♂	57	7	0	0	1	2	2	3	6	2	0	0	///	///	///	
9	♂	22	3	0	0	0	0	2	2	1	1	0	1	///	///	///	
10	♂	21	30	0	0	0	4	16	17	7	5	4	3	5	///	///	///
11	♂	26	43	0	0	28	31	20	6	6	5	1	7	///	///	///	
12	♀	50	77	7		5	51	34	35	36	6	12	9	///	///	///	
13	♀	14	26	0		4	3	4	0	0	0	1		///	///	///	
14	♀	47	62	0		12	7	4	1	1	0			///	///	///	
15	♂	14	8	0		1	0	1	0	0	0			///	///	///	
16	♂	26	2	0		1	1	1	0	0	0			///	///	///	
17	♂	22	140	0		105	95	96	40	20	17			///	///	///	
18	♀	35	1	0		2	1	1	0	0	0			///	///	///	
19	♂	63	12	0		3	2	4	1	1	0			///	///	///	
20	♂	15	5	0			0	5	8		14	16		///	///	///	
21	♀	14	7	0			15		14		6	4		///	///	///	
22	♀	20	1	0		3	0	1	0					///	///	///	
23	♀	22	10	0		0	3	10	8					///	///	///	
24	♂	43	650	170		572	336	365	291	313	186	152		///	///	/// (マレイ種)	
25	♂	24	91	1	0	2	48	60	48	47	35	27	28	///	錠剤	///	
26	♂	22	8	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	///	///	///	
27	♂	30	268	4			17		30		50		38	20	ヘトラザン	///	///
28	♂	26	89	0			11		27		19		25	///	///	///	
29	♂	20	35	0	0	1	36	15	12	14	4	7		スパトニン粉末0.3gr			
30	♂	21	275	2		104	32		40	43	49			10%スパトニン液1cc皮下注			
31	♂	66	50	0		58		13	15	6	8	1		///	///	///	

第2表 コンムニンに依る誘出成績

症例	性	年令	仔 虫 数											痛 要	
			前夜	直前	2.5'	5'	10'	15'	30'	1st	2st	3st	4st		5st
32	♂	18	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0			1.0cc 皮下注射
33	♂	26	46	2	1	0	0	2	0	2	1	3	1		〃 〃
34	♂	20	156	3	35	55	25	28	22	13	4	2	3		〃 〃
35	♂	9	63	0	0	0	0	0	0	0	0	0			〃 〃
36	♂	24	51	0	0	0	0	0	0	0	0	0			〃 〃
37	♂	17	97	1	0	0	2	2	2	1	3	1			〃 〃
38	♂	23	38	1	1	0	0	0	0	0	0	0			〃 〃
39	♂	20	144	20	22	25	30	26	37	23*	19	21	14		0.3cc 静脈内注射
40	♂	26	17	0	5	7	5	6	5	7*	4	2	3		〃 〃
41	♂	20	40	1	0	1	0	0	2	2*	11	8			0.5cc 〃
42	♂	18	45	0	3	2	0	0	4	5*	4	0	0		〃 〃
43	♂	25	389	2	7	9	2	5	4	1*	4	10	14		〃 〃
44	♂	30	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		〃 〃

*印：悪感戦慄を呈せる時期

第3表の1 諸種薬剤に依る誘出成績

症例	性	年令	薬 剤	仔 虫 数											
				前夜	直前	2.5'	5'	10'	15'	30'	1st	2st	3st	4st	5st
45	♂	66	ゾルスチボサン3.0cc筋注	35	2	3	0	0	0	0	0	0	0	1	3
46	♂	20	〃	267	1	2	1	7	2	5	2	0	2		
47	♀	9	チビオン 0.3gr内服	475	3	5	2	0	2	5	2	0	1		
48	♂	45	〃	91	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
49	♀	57	バル 1.0cc 皮下注	68	0	0	3	2	1	2	1	3			
50	♂	23	ルミンD 100γ 静注	67	2	0	0	2	1	0	1	1			
51	♂	28	ナイトロミン 50mg静注	33	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
52	♂	22	アイロタイシン300mg内服	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
53	♂	26	プロトミン 5.0cc 静注	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

その2例を第2, 3図に図示した。即ちスパトニン0.1grの唯一回の内服に依り、前後3日間、72時間に亘り厩間でも仔虫が出現し、定期出現性に狂いが認められる。

2) 午後6時に投與した場合

午後6時頃、即ち仔虫の出現が始まろうとする時

期にスパトニン0.1grを投与すると、厩間の場合と同様の曲線を書いて、何れも誘出現象を起し、仔虫数は急激に増加し、10~15分後に最高値を示した。この場合出現、増加した仔虫数はそのまま定期出現に移行して更に増加を続けるのではなくて、厩間の場合と同様の経過をとって一応減少し、3~4時間後

第3表の2

症例	性	年齢	薬 劑	仔 虫 数													
				時刻	8	10	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00	
54	♂	18	サルファン2.0cc 筋注 (前夜10時)	前日	21	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				当日	22	0	3*	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0

*印：発熱の時期

に最低値を示し、その数は第3例では19隻(午後9時)、第4例では15隻(午後10時)で前夜の仔虫数約240隻には比すべくもない。即ち定期出現に於いて概ね最高値近い多数の仔虫が出現する午後10時頃に最も低い値を示す。一旦減少した仔虫数もその後時間と共に増加し、恰も夜の定期出現が改めて始まる様な型をとつて、一つのピークを作り、日出と共に減少する。しかも出現仔虫数は著明に少ない。即ち午後6時にピペラジン剤を投与すると、誘出された仔虫は一旦減少し、然る後改めて定期的な夜間出現が始まり、特有の曲線を描いている。翌日及び翌々日昼間に於いても依然中等度の仔虫出現を継続することは昼間投与の場合と同様であつて、昼間でも第3例で10~33隻、第4例では20~51隻を示した。前後3日間に亘り定期出現に著明な混乱が見られることは事実であつて、殊に第4例の如きは昼間でも34~51隻前後の仔虫出現を認め、夜間の出現仔虫数との間に殆んど差異を見ず、定期出現性が完全に消失したと云つても過言ではない。夜間の出現仔虫数は著明に減少して3日間の間には恢復していない(第4、5図)。

3) 午前零時に投与した場合

2例に就き午前零時即ち仔虫数が殆んど最高値を示す時刻に投与すると、その前は2例とも略々前日に似た曲線を描いて仔虫は増加し、午前零時に於いて前日の同時刻に概ね匹敵する118隻及び216隻に達したが、スパトニ0.1grを投与すると、仔虫数はこの値よりも更に増加する傾向は少なく、却つて誘出の場合の後半の現象である仔虫の減少、消失過程が著明にあらわれ、定期出現の場合の曲線よりも急坂をなして、仔虫数は速やかに減少、概ね2~4時間

後に最低値に達し、前日の同時刻の出現仔虫数に比べ著明に低い値を示す様になる。その後仔虫数は再び上昇し、明け方に減少、一定した特異的二重山の曲線を描く。勿論後出の仔虫の数は少ない。即ち仔虫の出盛つた時期に投与すると、それ以上に仔虫は増加しないで、仔虫の減少の面のみが著明にあらわれる。其の後も昼間よりも夜間に出現仔虫数は多いが、総仔虫数は減少している。少なくとも前後3日間に亘つては明け方から昼間にかけても、可成りの仔虫数、即ち第5例では25~51隻、第6例21~31隻の出現が見られ、定期出現性に相当な混乱状態が見られることは前述の場合と同様である(第6、7図)。

4) 午前6時に投与した場合

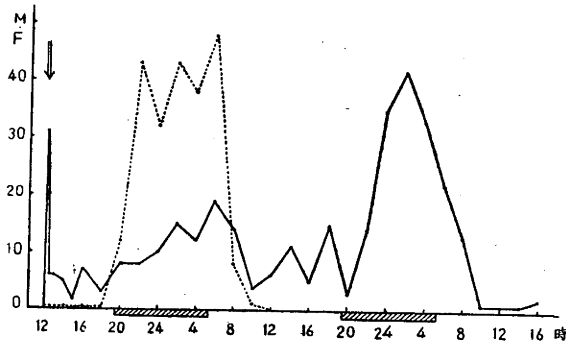
1例に就き、午前6時即ち仔虫の急激に減少、消失する時刻に投与すると、仔虫数は45隻迄減少して来ていたものが、再び誘出に依る急激な増加、続いて減少が起るが、その後の経過は夜間の仔虫数の著明な減少が見られると同時に2日間に亘り、昼間でも17~60隻の出現を継続し、仔虫出現曲線は緩やかとなり、定期出現傾向は相当不明確となる(第8図)。

5) 1日3回連続投与の場合

2例に就き、ヘトラゲン0.1及び0.05grを毎食後投与して、仔虫の出現及び減少、消失の経過を観察した。何れも第1回目の投与直後より、昼間も仔虫は持続的に出現し、夜間出現仔虫数の漸減と相俟つて定期出現の形態は崩れ、甚しい場合には夜間よりも昼間に於いて仔虫数が多く、定期出現が逆転した様な図を呈する時期もある。一般に仔虫出現曲線は平坦となり、投与回数増加と共にその出現仔虫数は急速に減少し、遂には消失への過程を辿っている(第9図)。

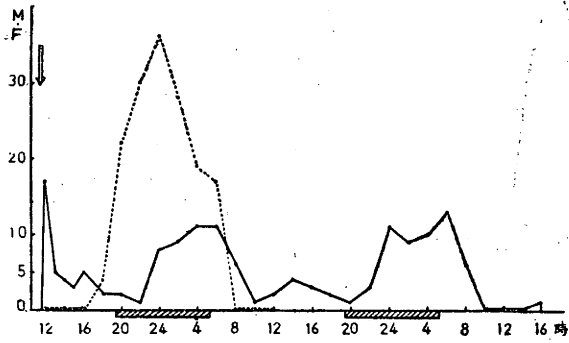
ピペラジン剤の定期出現に及ぼす影響

第2圖 (第1例, 正午投与)

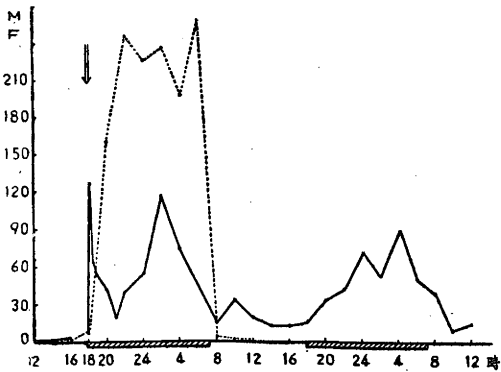


(註) 点線：前日の仔虫出現曲線。実線：投与日以後の仔虫出現曲線。↓：ピペラジン剤投与時期。//////：夜間

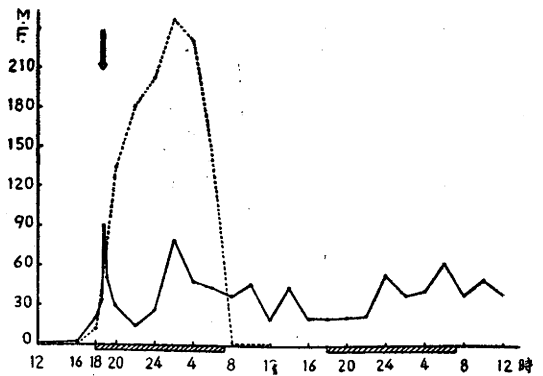
第3圖 (第2例, 午前11時半投与)



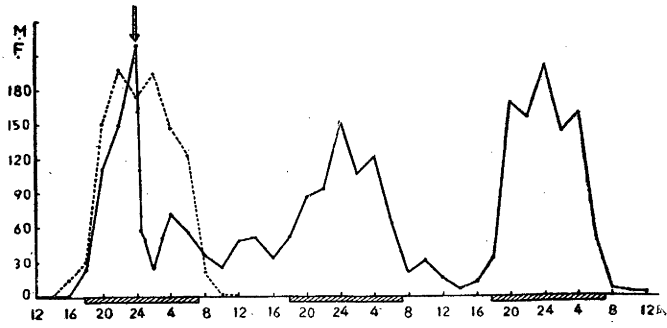
第4圖 (第3例, 午後6時投与)



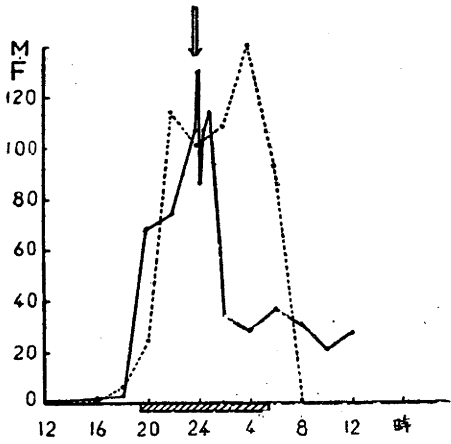
第5圖 (第4例, 午後6時半投与)



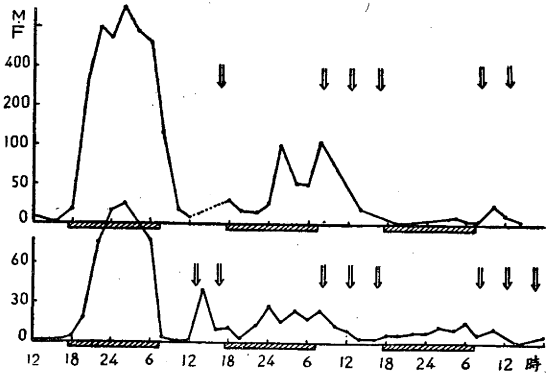
第 6 圖 (第 5 例, 午前零時投与)



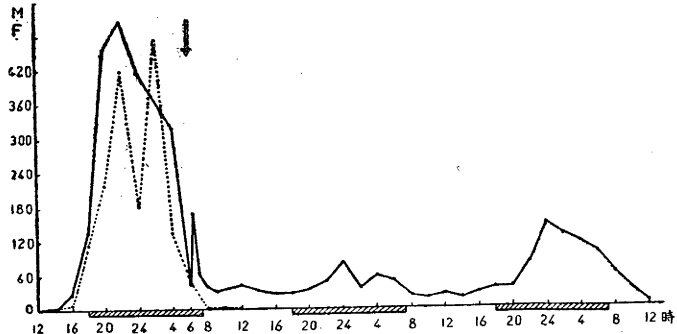
第 7 圖 (第 6 例, 午前零時投与)



第 9 圖 (第 8, 9 例, 1 日 3 回連続投与)



第 8 圖 (第 7 例, 午前 6 時投与)



總括及び考按

仔虫保有者54例に昼間ピペラヂン剤、コムニン、ゾルスチボサン、チビオン、バル、ルミンD、ナイトロミン、アイロタイシン、プロトミン、サルファン等を投与すると、ピペラヂン剤の内服或は皮注、コムニンの静注サルファン筋注等従来試みられなかつた薬物に於いて、昼間末梢血内に仔虫が出現することを知つた。

その誘出の程度には種々の逕庭があるが、殊にピペラヂン剤に於いては、0.1gr 内服という簡単な操作で、しかも短時間内に全例に例外なく誘出が見られ、早いものでは服用後2.5分で既に仔虫を証明し、大部分は5乃至15分以内に最高値に達している。その仔虫数も極めて多く、中には夜間の仔虫数を凌駕するものもある。従来もアンチモン剤その他糸状虫症に有効であると考えられる薬物に、仔虫誘出作用があることが報ぜられているが、ピペラヂン剤の誘出作用は比較にならない程強力なものであつて、臨床診断に応用して最も優秀なる昼間誘出法と言ひ得る。

コムニンを用いると、皮下1.0cc注射では1例を除き他は殆んど影響を見なかつたが、0.3~0.5ccを静注すると6例中5例に於いて中等度の昼間仔虫誘出が見られた。この場合注目すべきは、その5例は約1時間後悪感戦慄、発熱を來たし、その前後に最高仔虫数を認めたことで、サルファンの場合も仔虫の出現は発熱時期と一致している。Mansonは熱性体温は定期出現を不整ならしめると云い、志賀及び高月は悪感戦慄時のみ仔虫を証明した糸状虫症の2例を報告している。又最近森口は熱発作時に屢々末梢血内仔虫の陽性化する事を認めている。悪感戦慄、発熱が仔虫の出現と関係があるか否かに就いては、之を否定するものもあり(田宮)、俄かに之を論ずることは出来ないが、大腸菌培養濾液の静注に依り、仔虫の誘出がおこることは興味ある事実である。

ゾルスチボサン及び其の他の薬物では、大部分に於いて有力なる誘出効果は見られなかつた。

更に定期出現と種々の組合わせを以つて、唯一回スパトニン0.1grを頓用させ、爾後2~4日に亘り仔虫の出現、消長の様相を観察してみると、全例に於いて前述と同様の著明な仔虫の誘出現象がおこり、午後6時、午前零時等の如く、仔虫の漸次増加に向いつゝある時期及び殆んど最高値を示す即ち仔虫の出盛る時刻に投与した場合でも、昼間と略々同様の曲線を描き、誘出された仔虫数も3~5時間後に必ず減少し、夜間に於いては更に上昇して、後半夜又は明け方に仔虫の増加を認める。即ち誘出された仔虫はそのまゝ定期出現に移行して漸次仔虫数の増加を見るのではなくして、誘出された仔虫は3~5時間以内に血中より消失し、爾後新しく出現した仔虫が漸次増加し、改めて夜間定期出現の形をとる様に感ぜられる。従つてその夜の曲線は二つの山を持つた特長を示し、午後6時に与えた場合には、何時も非常に多数の仔虫が証明される午後10時頃に最低の谷を作る。治療の目的を以つてピペラヂン剤を1日3回投与する場合、第3回目の投与が午後6時頃になることが普通であるが、投与後の毎夜10時の測定値を以つて直ちに仔虫の減少、消長の程度を速断することは危険である。何れの時刻に投与した場合でも唯一回の投与にて、爾後の夜間の出現仔虫数は著明に減少し、同時に昼間にも3~4日間に亘り可成りの数の出現が見られ、定型的な週期的夜間出現に可成り著明な混乱の來ることは明らかであり、甚だしいものでは症例4の様に、その出現曲線は昼夜を通じて平坦となり、定期出現が完全に消失したと云つても過言でない例も観察される。治療の目的で0.1grづゝを1日3回連続に投与して行く場合には、投与の度毎に仔虫誘出の現象を繰り返しながら、漸次出現仔虫

数は減少して、中には昼夜の出現仔虫数が逆転するものもあつて、定期出現性は全く消失し、遂には仔虫の消失を来してくる。

以上の如くピペラデン剤 0.1gr の投与に依り、その直後に著明な仔虫誘出を見ると同時に定期出現性に重大な影響を与えることを知つた。又本剤に依る仔虫の誘出現象と消滅とは表裏一体の関係がある様に想像される。

仔虫の定期出現の機序に就いての先人の諸説を見ると、仔虫側に原因を求めるものと、宿主たる生体にその原因を求めるものとに大別出来る。血流中に見られる仔虫の出現の様相を見ると、仔虫は集団を作つて血流に流されていると云う感があり、又顕微鏡下の仔虫の運動から見ても血流に逆つての自主的運動は殆んど不可能と考えられる。従つてピペラデン剤の服用に依る仔虫の誘出、夜間の出現も共に直接薬物に対する或は太陽光線に対する、仔虫の趨向性又は反趨向性のみを以つて、簡単に説明することは出来ない。

結

バンクロフト仔虫保有者61例に就いて、諸種薬剤の定期出現に及ぼす影響を観察した。

- 1) ピペラデン剤 (スパトニン、ヘトラザン) を昼間投与すると、極めて短時間内に著明なる仔虫の末梢血内誘出現象を認めた。
- 2) コンムニン静注では中等度の仔虫出現を認めた。
- 3) ゴルスチボサン、チピオン、バル、ルミンD、ナイトロミン、アイロタイシン、ブ

ピペラデン剤に依つて誘出された仔虫は、旺んな運動性を示し、又佐々は本法の追試を行つて、誘出された仔虫がアカイエカ体内に於いて、充分成熟幼虫にまで發育することを証明して居り、Hewitt 等は試験管内に於いては、本剤は Filarfacid の作用のないことを報告している。これらの事実から見ても、少なくともこの程度の血中濃度では殆んど仔虫に対して、障害作用はないものと推定される。Hewitt はピペラデン剤は網状織内被細胞に作用し、オプソニン様物質を産生することを述べている。

仔虫の誘出機序は夜間定期出現のそれとは或は別のものかも知れないが、ピペラデン剤 0.1gr の服用に依り、5分内外の短時間内に流血中に入るその量は極めて微量のものと想像されるが、この微量のピペラデン剤の存在に依つて敵然たる定期出現性が著明に且つ敏感に影響される事実は大いに注目すべき事である。

論

ロトミン、サルファンでは著明な誘出現象は見られなかつた。

- 4) ピペラデン剤 0.1gr の唯1回の投与に依り、3—4日間は昼間にも仔虫は持続的に出現し、夜間の出現仔虫数は減少し、定期出現性に重大なる影響を与えた。
- 5) ピペラデン剤を連続投与すると、誘出現象を繰り返しながら、定期出現性は崩壊し、仔虫は消失して行つた。

欄筆に当り懇切なる御指導並びに御校閲の勞を執られた北村教授、片峰助教に深甚の謝意を表す。尙本研究は昭和27年度文部省科学研究費補助金の一部に依つたもので此処に記して謝意を表す。

文

献

参考文献は「其の三」末尾に一括して掲載する。