

3) ニリダゾール (niridazole) による日本住血吸虫症 の集団治療 (第 I 報)

横川 宗雄, 辻 守康, 荒木 国興

(千葉大学医学部寄生虫学教室)

飯島 利彦, 伊藤 洋一, 佐々木 孝, 辻 守昭

(山梨県衛生研究所)

我が国では日本住血吸虫症の治療は現在でももっぱら酒石酸アンチモンナトリウム (スチブナール) が用いられているが, 本剤は静脈注射を必要とし, しかも1クール20~30本の注射を必要とするので集団治療剤としては不適當で, 又その効果及び副作用の点でも必ずしも満足すべきものとはいえない。ところが, 最近 Lambert (1964) により, 新しく合成されたニトロチアゾールの誘導体 (niridazole) はマンソン住血吸虫及びビルハルツ住血吸虫に対して極めて強力な殺虫作用のあることが報告され, また患者に対しても7日間の経口投与でかなり高い治療効果のあることが報告されている。そこで著者らは本剤をはじめて日本住血吸虫症の集団治療に試み, その効果を検討すると共にその副作用についても慎重に検討を試みた。その結果は, 今回の薬用量では必ずしも満足すべき成績は得られなかったが, その後続行中の第2回, 第3回の治療の試みで, 投与量を増加することによりある程度の効果が期待されることが明かとなったの

で, ここにはまづ第1回の集団治療についての成績を報告することにした。

材料及び方法

対象 :

治療の対象は山梨県中巨摩郡敷島町の住民より選んだ。すなわち山梨県衛生研究所で昭和41年度に行った住民の定期検便の結果見出された虫卵陽性者のうち, 治療希望者をつのり, これらの希望者26名について血圧, 心電図及び肝腎機能検査を行い, 全く異常のみとめられなかった19名を治療対象とした。

この19名の内訳は Table 1 に示した如く男6名, 女13名, 年齢は24歳から61歳までで, 何れも農業従事者であった。これら19名中13名は最近10年間に本症にかかったことがあり, スチブナールによる治療も受けたことがあるが, 残りの6名は, 今回の集団検査ではじめて日本住血吸虫症に感染していることが明らかにされた者であ

Table 1 History and present conditions of the schistosomiasis cases.

No. Cases	Age	Sex	Years after last infection and treatment	Physical signs in abdomen
1	54	M	20 years, Stibnal (20 inj)	
2	64	M	—	
3	36	M	—	
4	52	F	10 years, Stibnal (20 inj.)	
5	54	M	2 years, Stibnal (26 inj.)	Liver palpable 2 f. b.
6	51	F	6 years, Stibnal (20 inj.)	
7	43	F	—	
8	45	M	2 years,	Liver palpable 3 f. b.
9	24	F	5 years, Stibnal (22 inj.)	Liver palpable 2 f. b.
10	53	F	8 years, Stibnal (22 inj.)	
11	30	F	2 years,	Liver palpable 1/2 f. b.
12	41	F	10 years, Stibnal (23 inj.)	Liver palpable 2 f. b.
			2 years,	
13	42	M	3 years, Stibnal (20 inj.)	Liver palpable 1/2 f. b.
14	39	F	—	
15	26	F	—	
16	49	F	15 years	
17	36	F	2 years, Stibnal (23 inj.)	
18	32	F	7 years, Stibnal (25 inj.)	Liver palpable 1/2 f. b.
19	34	F	2 years, Stibnal (22 inj.)	

f. b.finger-breadths.

Stibnal.....0.3% sodium antimony tartrate.

inj.....intravenous injections of 20 cc of Stibnal.

った。

治療薬剤：

治療に用いた薬剤はニトロチアゾールの誘導体 (niridazole) でその構造式は Fig 1 に示した如くで、現在は Ambilhar (CIBA Co.) の名でアフリカ諸国及び南米では一般に使用されている。マノン住血吸虫及びビルハルツ住血吸虫症では 1 日量 25 mg~30 mg/kg の 7 日間連用が適量とされているが、著者らは今回は 1 日量 15 mg/kg とし (朝夕食後に 2 分服) 5 日乃至 7 日間連用させた。

投与方法及び副作用調査方法：

山梨県では、スチブナールの静脈注射でも集団通院治療が行われてきたので、今回の治療でも、これまでの集団治療方式に従ったが、服薬の励行及び副作用の調査には万全を期し、次の如くした。

すなわち 19 名の治療対象者を住所により 2 班に分け、各班の集合の場所及び時刻を決めておき、毎日著者らがそこに向かい、その日の夕及び翌朝服用分の薬を直接一人一人に手渡した。その際各人毎に自覚症その他体の異常の有無について問診すると共に、血圧測定及び尿検査 (糖・蛋白) を行った。又治療前 3 日、治療終了直後及び 1 週後、3 週後には全員を敷島町立病院に集め、心電図検査、尿検査、血液検査、血清による精密検査を行った。

虫卵検査法：

糞便検査法としては MIFC 遠心沈澱集卵法を用い、毎日 2 日間の便について 1.0 グラムずつ検査を行った。なお虫卵生死の判定には、ミラシジウム孵化試験を行った。

尿及び肝機能検査法：

尿検査としては Combistix による蛋白、糖およびエーデルリッヒ法によるウロビリノーゲンの検査を行い、異常を認めたるものについては、更にその沈渣やウロビリルビン、ビリルビンなどの諸検査を行った。又肝機能検査としては Reitman-Frankel 法による GOT, GPT の測定を中心に、総蛋白、A/G 比、黄疸指数、チモール、クンケル、コレステロール、アルカリフォスファターゼなどの諸検査を行った。

成績

1) 治療効果 (糞便検査成績)

治療終了後経時的に 1 年間に亘って行った糞便検査による遠隔観察の結果を示したのが Table 2 である。

すなわち治療終了後 21 日目の検便では 19 名中 13 名が虫卵陰性となり、他の 6 名も少数の顆粒変性をおこした死卵が見出されたのみで生卵は全く見出されなかった。

ところがその後の検査では虫卵 (生卵) 陽性となるものが遂次増加した。すなわち 2 カ月後の検査では 9 名、

Table 2 Results of stool examinations followed for one year after treatment with niridazole

April 1965—March 1966

Case No.	Age	Sex	Daily dose (15mg/kg)	Days of treat.	Before treat.	Days or months after the first day of treatment										
						3 April	7 April	14 April	21 May	28 May	35 May	2 m June	3 m July	5 m Sept.	9 m Jan.	12 m Mar.
1	54	M	0.27	7	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+
2	61	M	0.76	7	+	+	+	-	-	*	*	*	+	+	+	+
3	36	M	0.83	7	卅	卅	卅	*	-	*	+	+	+	+	+	+
4	52	F	0.63	7	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	54	M	0.77	7	+	+	+	+	*	*	-	+	+	+	+	+
6	51	F	0.83	7	+	卅	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+
7	43	F	0.75	7	+	卅	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
8	45	M	0.75	7	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+
9	24	F	1.00	7	+	卅	+	-	-	*	+	+	+	+	+	+
10	53	F	0.68	7	+	+	+	-	*	-	-	-	-	-	-	-
11	30	F	0.67	7	+	卅	+	+	*	*	-	+	+	+	+	+
12	41	F	0.67	6	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
13	42	M	0.88	6	+	+	+	-	*	-	-	-	+	+	+	+
14	39	F	0.72	6	+	+	+	+	*	-	-	-	-	-	-	-
15	26	F	0.72	6	卅	卅	卅	+	-	-	-	+	+	+	+	+
16	49	F	0.70	6	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+
17	36	F	0.75	6	+	+	卅	+	-	-	*	+	+	+	+	+
18	32	F	0.73	5	卅	卅	卅	+	-	-	-	+	+	+	+	+
19	34	F	0.86	5	+	+	-	-	*	*	+	+	+	+	+	+

No. (%) cases remained negative for *Schistosoma* eggs 0 2 7 19 19 18 10 7 5 5 5

+.....EPG 1-9: 卅.....EPG 10-49: 卅.....EPG 50-over

*.....degenerated eggs only and hatching method for miracidium was negative.

3カ月後3名, 5カ月後には2名があらたに虫卵陽性を示し, 結局5カ月後までに14名が虫卵陽性となった。然し残りの5名(26.3%)は9カ月後, 1年後の検査でも常に虫卵は陰性で, 糞便検査の結果からは完全治癒したものと考えてもよさそうである。

なおこれら19名のうち, 副作用その他のために途中で服薬を中止させた者もあり, 結局7日間連用した者は12名, 6日間連用した者5名, 5日間連用した者2名であった。これら服薬期間と虫卵陰転率(完全治癒)との関係を見ると, 7日間連用の者12名中4名(33.3%)6日間連用の者5名中1名が1年後も虫卵陰性であった。5日間連用者2名からは1名も虫卵陰転者はなかった。

なお治療後虫卵が一たん陰性になった者が再び陽性となった時期についてみると, 治療後35日から3カ月後の間に12名, 3カ月後から5カ月後の間に2名で, 5カ月後は1名も虫卵陽転者はみられなかった。このことは, 治療後の再感染の関係を考察する上に極めて興味深い点である。なお検便と併用して補体結合反応, COP-Test, 寒天ゲル法等も経時的に行ったが, これらの成績は別に報告することとする。

2) 本剤の副作用

a) 副作用の発現状況

服薬開始翌日から服薬終了後も薬剤による副作用の諸症状が完全に消失するまで, 毎日問診を行った。その結果本剤の服用によって起ったと考えられる各種の症状及びその発現頻度を示したのが Table 3 である。即ちその症状の主なもの, 頭痛(頭が重い), 体がだるい, 食思不振, 嘔気, 嘔吐, 胃部の圧迫感などで, その他に服薬終了後2日目に全身に発疹が生じたものが2名みられた。この発疹は全く痒みはなく紅色の小丘疹で3日後には殆んど消失した。

尚上記の諸症状は服薬後2日頃から回を重ねるにつれ発現頻度が高まると共に, 又その程度も強くなって来る様であった。然しそのために臥床しなければならなかつ

たものは2名だけであったが, その他の者も服薬第5~第7日頃には可成り体力の消耗がみられた。そのため5日間で服薬を中止しなければならなかった者5名, 6日間で中止した者が2名あり, 結局7日間の服薬を完了した者は12名であった。然し服薬終了後は短時日の間にこれらの諸症状は消失し, 服薬終了後3日~4日目には全員完全に回復した。なお本剤服用期間中, 夜間突然激しい動悸を訴え不安, 恐怖感におそわれた者が2名みられたが, いづれも50歳以上の未亡人で日頃から神経質な傾向があったという。これらの発作は鎮静剤(バルビタール剤)の投与により直ちに消退した。服薬期間を通じて何らの異常も訴えなかった者は19名中2名にすぎなかった。

b) 肝機能検査成績

肝機能検査としては治療前及び治療後の血清につき総蛋白(TP), A/G比, チモール反応(TTT), クンケル反応(ZST), 総コレステロール(T. Ch), GOT及びGPTなど諸検査を行った。それらの成績は Table 4 に示した如く, GOT及びGPT値は治療前に既に異常値を示した2名を含めて可成り個人差がみられるが, 治療前, 治療直後, 治療3週後および3カ月後の測定値を個人別に比較してみると, 服薬による異常と認められる様な変動を示したものはみられなかった。

c) 血液検査及び尿検査成績

治療直後及び2週後の体重が治療前に比べて僅かに減少を認めた者が数名あったが1カ月後には何れも正常に復した。血液検査としては血色素値, 赤血球数, 白血球数及び血液像について行ったが, 治療前, 治療直後及び1カ月後の所見には全く異常は認められなかった。尿検査では, 服薬期間中及び服薬終了後24時間位までは, 濃い褐色尿を呈したが, これは本剤の尿中への排出を示すもので, 蛋白, 糖, ウロビリノーゲンなどの異常は認められなかった。

d) 心電図検査成績

Table 3 Side effects due to niridazole

Side effects	Days after the first day of treatment											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Headache		11	9	14	12	11	9	9	6	1	1	
Nausea			4	3	4	3(1)	1					
Vomiting		1	4	2	1(1)		2(2)					
Fatigue		4	4	6	6	7	11	10	9	5	2	
Feeling heavy in stomach		2		1	1		1	1	1			
Anorexia				3	8	8	7(1)	7	7(1)	3	2	
Loose stool				1	1							
Urticaria										2	2	2
No. persons complained	0	11	11	16	16(1)	16(1)	16(2)	14(1)	9	5	2	0

() : No. of lying in bed.

Table 4 Liver function tests before and after treatment with niridazole

No. Cases Age Sex	T.P.			A/G			TTT			ZST			MG			T.CH.			GOT			GPT									
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c				
1	54	M.	7.7	7.8	6.8	7.4	1.8	1.3	2.8	1.4	1.2	1.9	6.7	5.7	5.9	5.9	9.2	7.6	4.5	7.2	230	200	233	15	18	19	16	5	8	10	5
2	64	M.	8.0	7.3	6.2	7.0	1.4	1.0	1.2	2.6	2.8	2.8	7.9	7.6	7.8	7.7	8.8	4.6	6.0	6.8	165	253	238	15	16	15	15	6	5	6	6
3	36	M.	7.7	7.4	7.7	7.7	1.3	1.4	1.6	2.1	1.8	1.6	9.7	6.8	7.8	7.8	7.5	8.0	8.0	8.0	165	158	174	17	14	14	14	8	8	8	8
4	52	F.	8.3	7.1	7.4	7.8	1.3	1.1	1.2	5.8	5.7	6.9	5.7	11.8	11.6	13.3	11.6	9.6	6.4	7.8	230	218	245	32	47	18	16	15	25	8	7
5	54	F.	7.3	7.6	7.7	7.7	1.7	1.5	3.0	3.7	3.8	3.5	7.5	6.7	7.4	6.9	7.4	4.8	10.6	7.7	200	220	241	16	15	15	15	5	6	6	6
6	51	F.	4.0	6.3	7.3	6.8	1.5	1.4	3.0	3.8	3.8	3.7	6.6	6.0	7.6	7.2	5.5	5.8	7.2	8.8	167	203	218	15	15	19	15	3	3	10	4
7	43	F.	5.9	5.4	7.7	6.4	1.9	2.3	1.5	3.1	2.8	3.6	7.9	6.8	9.0	7.6	9.5	5.8	7.2	8.8	154	145	177	15	11	11	14	4	7	7	6
8	45	M.	8.4	8.0	7.4	8.0	1.3	1.2	3.5	2.8	1.9	2.6	12.6	10.9	13.0	11.4	7.2	5.5	5.4	6.2	183	192	177	16	19	19	17	4	5	12	7
9	24	F.	5.8	5.7	7.6	7.2	1.5	1.6	1.3	3.0	2.2	3.7	6.9	6.6	8.9	8.4	5.4	2.8	4.8	5.4	130	112	165	11	11	11	11	5	4	6	6
10	53	F.	6.9	6.5	7.7	7.4	1.3	0.9	1.0	7.4	5.5	8.3	17.0	14.2	17.5	15.0	7.4	7.8	7.2	7.4	233	200	242	24	25	20	18	6	5	10	6
11	30	F.	5.5	7.7	6.7	6.7	1.3	1.2	1.1	1.6	2.0	2.6	2.2	6.8	6.7	8.4	6.8	5.8	4.4	5.6	195	195	192	9	9	11	10	4	4	7	5
12	41	F.	8.3	6.0	7.0	6.8	1.3	1.1	1.3	3.2	0.9	2.1	8.3	6.7	8.4	8.4	6.6	7.0	6.4	7.2	202	227	210	11	11	14	13	5	2	7	4
13	42	M.	8.4	8.1	7.6	8.2	1.9	1.3	3.6	3.1	3.9	3.5	9.5	6.9	9.5	8.7	9.0	5.4	6.4	6.7	192	192	215	41	50	21	21	21	22	18	16
14	39	F.	10.0	6.8	6.4	8.2	1.5	1.5	2.8	2.6	2.6	2.6	6.6	6.4	8.5	8.5	9.0	5.4	6.4	6.7	183	153	195	17	15	11	15	5	4	5	4
15	26	F.	8.9	8.6	7.2	8.4	1.5	1.4	1.6	4.5	3.7	3.7	9.4	8.1	9.3	8.8	6.2	5.0	4.8	6.0	208	203	163	11	9	10	10	5	2	5	5
16	49	F.	10.3	7.7	6.9	6.7	1.4	1.5	1.6	1.6	1.1	1.1	7.4	7.2	8.1	7.8	6.0	7.2	6.0	7.0	200	226	187	16	14	17	16	6	4	9	5
17	36	F.	5.2	6.4	6.6	6.4	1.2	1.3	1.4	3.1	3.2	3.8	6.0	6.2	7.6	7.2	7.6	9.2	4.6	7.2	134	158	139	13	10	9	10	5	5	7	7
18	32	F.	8.2	7.0	7.0	7.2	1.1	1.0	1.1	3.1	2.9	2.8	11.2	8.7	11.2	10.8	8.6	3.4	4.8	5.6	170	168	145	15	12	11	11	4	4	4	4
19	34	F.	6.0	6.9	7.6	7.0	1.5	1.4	1.7	2.8	2.2	4.1	3.7	6.6	6.7	8.5	6.9	7.0	4.8	7.0	204	179	218	12	10	11	12	7	2	4	4

a. Before treatment.

b. Immediately after treatment.

c. 3 weeks after treatment.

d. 3 months after treatment.

心電図の検査成績は Table 5 に示す通り治療直後の心電図検査で、T波及びSTに僅かではあるが、変化の認められた者が9名あった。

その変化の主なものはT波の減高及びSTの降下であったが、何れも軽度で必ずしも病的変化という程著明ではなかった。なおこれらの変化は3週後の検査で5名が正常に復元し、残りの4名も3ヵ月後の検査では完全に正常の状態に復元したことが確認された。治療中及び治療後も血圧及び脈膊数に異常を認めたものは1名もなかった。

考 察

今回治療を行った敷島町は山梨県下でも日本住血吸虫のもっとも濃厚な汚染地区で、ここで農業に従事している人達はその殆どが過去に本症感染の既往をもっている。今回の治療対象者も19名中13名が過去10年間に本症の治療を受けた経験があり今回はじめてのものは僅か6名にすぎなかった。従って本症のおそろしさ及びその治療の困難なことを充分知っているせい、今回の集団治療に対してはもなほ積極的で、治療途中及び治療後1年間にわたる遠隔観察期間中も脱落するものは1人もなかった。むしろ副作用などのため、こちらが服薬を中止させようとしても、患者の方で服薬の継続を希望する程であった。しかしながら、治療効果は必ずしも満足すべきものではなかった。すなわち、治療により糞便内の虫卵数は急激に減少し、4～5週後には全員虫卵(生卵)陰性となったが、その後時日を経過するとともに、再び虫卵陽性となった者が増加し、結局治療後3ヵ月後の検査では、虫卵陰性者は7名(36.8%)、5ヵ月後には5名(23.6%)となった。この5名はその後の検査でも常に虫卵は陰性で、一応完全治癒と考えられた。この成績は、本剤による Manson 住血吸虫、及びビルハルツ住血吸虫症の治療効果に比し著しくおとっているが、これは前者が1日量 25 mg/kg×7日間に対し、15 mg/kg×5～7日間と投与量が著しく低かったためとも考えられる。

なお住血吸虫症の治療判定法について考察してみた。現在のところ、糞便内の虫卵を検出することが、もっとも確実な住血吸虫症の診断法とされているが、この方法でもその寄生部位の関係から、少数寄生の場合必ずしも虫卵が常に検出されるとは限らない。まして治療を行った場合、腸間膜静脈に寄生していた虫体は、薬剤の影響により速かに肝臓へと移行してしまうので、虫卵の糞便内の排出は停止する。しかし、もし薬剤の効果が不十分で肝臓内の虫体が死滅しなかった場合は、治療終了とともに再び、これらの虫体はもとの寄生部位にもど

Table 5 Changes in the ECG after treatment with niridazole

Case No.	Days of treatment	Flattening of T wave				
		Before treatment	Immediately after treatment	3 weeks after treatment	3 months after treatment	6 months after treatment
1	7 days	—	0.2—0.3mV+	0.2—0.3mV+	—	—
2	〃	—	0.1—0.2mV+	0.1—0.2mV+	—	—
3	〃	—	0.3—0.4mV+	—	—	—
4	〃	—	—	—	—	—
5	〃	—	0.2—0.3mV+ depression of ST	0.2—0.3mV+	—	—
6	〃	—	0.2—0.3mV+	—	—	—
7	〃	—	0.2—0.4mV+	—	—	—
8	〃	—	0.2—0.4mV+	—	—	—
9	〃	—	—	—	—	—
10	〃	—	0.2—0.3mV+	0.2—0.3mV+	—	—
11	〃	—	—	—	—	—
12	〃	—	—	—	—	—
13	6 days	—	—	—	—	—
14	〃	—	—	—	—	—
15	〃	—	—	—	—	—
16	〃	—	—	—	—	—
17	〃	—	—	—	—	—
18	5 days	—	0.2—0.3mV+	—	—	—
19	〃	—	—	—	—	—
No. person showed abnormal changes			9	4	0	0

り、糞便内への排卵が開始される。これがいわゆる再発といわれているものである。従って、治療効果の確認には、治療後の遠隔観察の期間が重要な問題となるが、その遠隔観察期間については必ずしも定説はない。動物実験では、大越ら(1953)は家兔をスチブナールで治療した場合、産卵停止期間は41~71日間といい、大田(1961)も同じく家兔の実験では14~44日(平均33.5日)と報告し、人の場合でも、治療後3カ月間の観察で充分とされている。流行地では遠隔観察期間を更に長くすると、再感染が問題となってくるが、この再発と再感染を区別する方法は現在のところない。

今回の治療は4月にはじめており、当地方では住血吸虫の感染時期は5月から10月位までとされているので、治療後6カ月間は感染の機会があったわけである。ところが前述した如く、今回の成績では治療後5カ月後までに19名中14名が虫卵陽性となったが、あとの5名はそれ以後1年間に亘って陰性であったことを考えると5カ月後にはじめて陽性となった2名も再感染というよりは再発と考えた方がよいようにも思われる。従って治療の遠隔観察期間は3カ月では必ずしも充分とはいえない。この点に関しては現在こととなった時期に治療を行い、糞便検査の他に補体結合反応、寒天ゲル法などにより遠隔観察を行っているのを改めて報告することにした。

つぎに副作用についてであるが、肝機能検査、血液及び尿検査では全く、異常は認められずただ、心電図に多少の変化がみられたが、これも臨床的には殆ど問題とならない程度で、治療後3カ月後は全部正常にもどって

いる。しかし頭痛、嘔吐、嘔気、食思不振などの自覚症状を訴えた者は、19名中17名(89.4%)と甚だ多かった。しかし副作用の調査で、本人の間診による場合、その程度を示すことは甚だ困難であるが、今回の治療は集団治療形式で治療中も日常の軽作業は行っており、臥床の必要があったのは、2名にすぎなかった。この点から考えるとむしろ本剤は従来用いられていたアンチモン製剤に比し副作用は軽いといえそうである。ただヒリップンでは *Pesigan et al.* (1966) によると、日本住血吸虫症の肝硬変をおこしている末期患者に本剤を使用したところ、一時的に精神錯乱の状態をおこしたと報告している。我々も2例の婦人で夜間に激しい頭痛と共に突然激しい動悸を訴え、不安感、恐怖感におそわれた例を経験したが、これは鎮静剤(バルビタール剤)の投与により直ちに消退しその後の発作はなく又神経異常も認められなかった。又、本剤と直接関係があるか否かは、未だ明らかでないが、服薬終了後、全身に蕁麻疹様発疹をみた者があった。その発疹は全く痒痒を伴わないもので、3~4日で消失している。これらの点についても今後更に検討する必要がある。以上の如く本剤をはじめて日本住血吸虫症の治療に試みその効果及び副作用について詳細な検討を加えた結果、必ずしも充分満足すべき成績は得られなかったが、経口投与により、しかも5~7日間の短期の服薬期間ですむことは、従来のアンチモン剤などの治療剤に比較し、大きな進歩で、今後有効薬用量及びこれに伴う副作用の軽減法などについて更に慎重に検討することが強く望まれる。

山梨県敷島町において、日本住血吸虫症患者19名に対してニトロチアゾールの誘導体 (niridazole) を用いて集団治療の形式で治療を行った。その結果は以下の如くであった。

1) 1日量 15 mg/kg を7日間連続服用した者12名、6日間連続服用したものの5名及び5日間連続服用したものの2名であったが、治療3週後の検便成績では、13名からは虫卵が全く見出されず、他の6名からも僅か数コブつの変性死卵が見出されたのみで、ミラシジウムを包蔵した生卵は1例も見出されなかった。然し時日の経過とともに再び虫卵が陽性となった者が増加し、3カ月後も虫卵陰性であった者は7名、5カ月後には更に5名に減少した。然しこの5名はその後も虫卵陰性で完全治癒と認められた。この成績は必ずしも満足すべきものではないが、一日量の服薬量を増加することにより、更にいい結果が期待される。

2) 副作用については特に慎重に調査したが、肝機能検査、血液、尿検査などの結果は何ら異常は認められなかった。又心電図で軽度の変化が治療後1週日にみられたが、何れも臨床的には問題とならない程度で、3カ月後には全員正常にもどった。自覚症状としては、頭痛、嘔気、嘔吐、食思不振などを訴えた者が19名中17名にみられたが、臨床しなればならなかった者は2名のみであった。

3) 治療後の遠隔観察期間は今回の成績からは5~6カ月間が適当と思われた。然しこの場合再発と再感染とを区別する方法の開発がのぞまれる。

- 1) Fadl, A., Hussein, M. and Haseeb, M. A. Am-bilhar in the treatment of schistosomiasis mansoni. Jour. Trop. Med. Hyg. 70, 255-258.
- 2) Lambert, C. R. (1967): Chemotherapy of experimental *Schistosoma mansoni* infections with a nitrothiazole derivative 32644-Ba. Annal. Trop. Med. and Parasit. 58, 292-303.
- 3) Newsome, J. (1962): The search for non-antimonial schistosomicides in bilharliasis. CIBA Foundation Symposium. London, Churchill.
- 4) 大越伸・石井俊雄・高橋剛男(1953): 日本住血吸虫症感染家兎の治療実験. 寄生虫誌, 2, 91.
- 5) 大田秀浄(1961): 日本住血吸虫病の治療に関する研究. Astiban (Antinony dimercaptosuccinate sodium salt) による治療の遠隔成績について. 山梨衛研年報, 5号, 67~69.
- 6) Pesigan, T. P., Banzon, J.C. and Zabala, R.G. (1966): Treatment of schistosomiasis japonica with CIBA 32644-Ba. A preliminary report. Acta Tropica, Supplementum, 9, 224-235.
- 7) Yokogawa, M., Tsuji, M., Araki, K., Iijima, T., Ito, Y., Sasaki, T. and Tsuji M. (1966): Preliminary report of clinical observations on the treatment of schistosomiasis japonica with the nitrothiazole delivative CIBA 32644-Ba. Acta Tropica, Supplementum, 9, 244-245.

Abstract

STUDIES ON THE TREATMENT OF SCHISTOSOMIASIS JAPONICA WITH NIRIDAZOLE (I)

MUNEO YOKOGAWA, MORIYASU TSUJI, KUNIOKI ARAKI, TOSHIHIKO IIJIMA

YOICHI ITO, TAKASHI SASAKI AND MORIAKI TSUJI

(Dept. of Parasitology, School of Medicine, Chiba University, Chiba,

and

Yamanashi Prefectural Institute of Health, Kofu, Japan)

In the form of mass-treatment, the nitrothiazole derivative, niridazole, was given orally to 19 cases of schistosomiasis japonica in Shikishima-machi, Yamanashi prefecture. A daily dose of 15 mg/kg was administered consecutively for 7 days in 12 cases, for 6 days in 5 cases and for 5 days in 2 cases.

The results of stool examinations at varying intervals for one years after the treatment were as follows :

In stool examinations 21 to 35 days after the beginning of treatment, *Schistosoma japonicum* eggs with living miracidia could not be detected in any case, and only a few degenerated eggs were found in 6 cases. However, the number of cases which became again positive for the eggs thereafter increased gradually. At 2 months after the treatment 9 cases, at 3 months 3 cases and at 5 months 2 cases became positive again for the eggs. That is, only 5 cases (26.3%) out of 19 cases remained negative for the eggs throughout the entire series of stool examinations for one year after the treatment.

The side effects due to the drug have been especially carefully studied and in no case have such severe symptom occurred as were hitherto noted with the antimonial preparations, though fatigue and headache were seen in most of the cases.

Though the results cannot be considered satisfactory, they would be suggestive for the further study on the optimum dose of the drug for the treatment of schistosomiasis japonica.

4) ニリダゾール (niridazole) による 日本住血吸虫症の集団治療 (第Ⅱ報)

横川 宗雄, 佐野 基人
辻 守康, 小島 莊明
(千葉大学医学部寄生虫学教室)

飯島 利彦, 伊藤 洋一
(山梨県立衛生研究所)

はじめに

著者らは最近開発されたニトロチアゾールの誘導体 CIBA 32,644-Ba (Niridazole, Ambilhar, CIBA) をはじめて日本住血吸虫症の集団治療に試み, その副作用及び1年間の遠隔観察結果による治療効果については既に報告した (Yokogawa *et al.*, 1966 a, b; 横川ら, 1968).

その際 niridazole 1日量 15 mg/kg を5日間乃至7日間の投与では, その効果は, はじめに期待されたほど良くはなかったが, 投与量を増量すればかなり良好な成績が期待されるのではないかと述べておいた。そこで前回より投与量を若干増量して, 第2回及び第3回の集団治療を試み, 何れも治療後1年を経過したので, その遠隔観察成績について報告する。又この際抗ヒスタミン剤あるいは鎮静剤などの同時投与も試み, これらの薬剤が副作用発現の抑制あるいは緩和に役立つかどうかを調査した。

材料及び方法

使用薬剤：
治療に用いた niridazole は最初 CIBA 32,644-Ba と

よばれ, その製造元である CIBA 薬品によればその有効成分は 1-(5-nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinone (Fig. 1) で, 最近 "Ambilhar" の名で一部の国では市販されているが, 我が国では未だ一般の使用は認められていない。

用量は1日量 20 mg/kg とし, これを朝, 夕食後に分服させた。服用期間は5日間とした。

抗ヒスタミン剤としては Forhistal (CIBA) を1日量 4 mg とし, これを2分し朝, 夕食後 niridazole と同時に服用させた。対照には niridazole と同時に placebo を投与した。

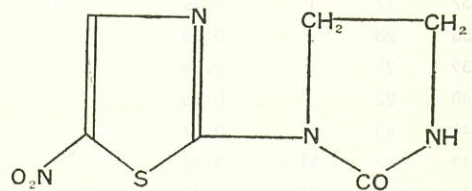


Fig. 1 Chemical structure of niridazole (CIBA 32, 644-Ba). 1-(5-nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinone.)