

# 10. CI-403-Aによる日本住血吸虫病の治療実験

山梨県立衛生研究所地方病科 大田 秀 淨

山梨県立病院臨牀検査科 横山 宏

## 緒 言

近来化学療法剤の進歩は目ざましいが、日本住血吸虫病の治療は現在尚アンチモン製剤の注射以外に効果を認められているものはない、アンチモン剤注射の副作用については、既に著者等はそれぞれ報告し、今後更に適確で副作用のない然も経口投与の可能な日本住血吸虫病治療剤の出現を切望している旨を記述した。<sup>1) 2) 3)</sup>

今回Schistosoma mansoni の感染症に効果があると報告されたCI-403-A (pararosanilin pamoate) なる薬剤をPark Davis & Co. より提供されたので、これが日本住血吸虫病に対しても治療効果があるか否かを確かめるべく、動物実験を試みたので、その結果を報告する。

## 実 験 方 法

実験動物は生後6~7ヶ月後の体重5kg前後の健康な犬3匹を使用し、セルカリアを各々に約100隻/kg宛感染せしめ、発症したのを確認した後、CI-403-Aを朝夕の二回に経口投与した。投与量はNo. 1は当初25mg/kg7日間、次いで50mg/kg7日間計14日間連続投与し、No. 2は100mg/kg14日間、No. 3は200mg/kg10日間連続経口投与した。検便はMIFC変法による集卵法により行い虫卵の排出状況を知るために治療中及び治療後も5日間隔で検索した。尚糞便約1g中の虫卵数を算出した。更に剖検により肝は灌流し、腸間膜静脈内は肉眼的に虫体を精査した。臓器の病理組織学的所見については検索中であるので後日にゆづりたい。

## 実 験 成 績

実験犬No.1 は感染後39日頃より糞便に粘血を混じ、

表 2, の様に日本住血吸虫卵多数を認めたので、感染後47日目よりCI-403-Aの投与を開始した。当初7日間は1日量25mg/kgとし、次で1日量50mg/kgを7日間、計14日間連日経口投与した。初回投与後1回嘔吐があり、2~3日目に1時食欲が減退したが、間もなく回復し、治療終了時には食欲、元氣共に良好であつた。糞便の性状は投与4日目より時に軟便となることもあつたが、粘血消失し、ほとんど普通便がつづいた。治療後16日目に嘔吐1回あり、治療後42日目頃より食欲不振となり、血便を排泄し、元氣消失して次第に全身衰弱の度が増わり、起立不能となつたので、治療後45日目に剖検した。虫卵は表2. の様に治療後5日目より著明に減少し、剖検2日前に再び虫卵数が増加した。尚剖検後の虫体は表3. に示した様に門脈内、腸間膜静脈内に多数認められ、虫体の完全消失は見られなかつた。

実験犬N.2はCI-403-Aを1日量50mg/kgとし、14日間連続投与した。感染後39日目頃より糞便に粘血を混じ、日本住血吸虫多数を認め、食欲不振となり、元氣が消失した。感染後47日目より本剤の投与を開始し、当初2日間は午前、午後2回の嘔吐があり、以後12日、13日目に1回宛の嘔吐があつた。便の性状は投与4日目から時に軟便となることもあつたがほとんど普通便となり、元氣も5日目から回復した。然し、投与13日目から次第に元氣消失し、12日目から食欲不振となり、漸次衰弱し、治療終了後24日目(感染後85日目)に斃死した。虫卵は表2. の様に治療後20日目に陰転したが、剖検により表3. の様に虫体の完全消失は認められなかつた。

実験犬No.3はCI-403-A1日量100mg/kgを10日間連日投与した例である。感染後59日目頃より糞便に粘血を混じ軟便となり、日本住血吸虫卵多数を認めたので感染後

表 1 CI-403-Aによる日本住血吸虫病の治療実験

犬 No.	感染時	体重 (kg)			セルカリア感染数 /kg	感染より排卵開始日数	感染より治療までの日数	治療後生存日数	転帰	投与量及び投与方法			
		治療前	治療後	剖検時						1日量 mg/kg	全量 mg/kg	投与方法 日数	
1	5.0	4.9	5.1	4.5	100	39	47	45	剖検死	25(7日間) 50( " )	525	分2回 経口	14
2	5.8	5.3	5.1	4.0	100	39	47	24	斃死	100	1400	分2回 経口	14
3	4.5	4.8	5.2	3.5	100	39	47	26	剖検死	200	2000	分2回 経口	10

表2. CI-403-A投与後の検便成績

犬 No.	治療前	治療中		治療後											
		5日	10日	1日	5日	10日	15日	20日	25日	30日	35日	40日			
1	2174	1302	532	213	30	12	2	12	/	13	10	752			
2	1800	冊	240	冊	86	5	5	(一)							
3	1200	53	74	/	80	76	12	15	202						

註: 約1g中の虫卵数  
何れも日本住血吸虫卵の他, 鈎虫卵, 鞭虫卵を認む

表3. CI-403-A治療後剖検による虫体分布及び虫体数

犬 No.	肝	門脈部	腸間膜
1	抱合虫体 17 ♀ 30	(一)	抱合虫体 10 ♂ 6
2	♂ 2 ♀ 2	抱合虫体 1 虫体小 { ♂ 8 ♀ 43	抱合虫体 17 ♂ 46 虫体小 { ♂ 5 ♀ 9 ♀ 1
3	抱合虫体 18		抱合虫体 54 虫体小 { ♂ 5 抱合虫体小 16 ♀ 1

47日目より本剤の投与を開始した。食欲は2~3日目に一時やや障害されたが以後回復し、糞便の性状は投与後4日目より、時に軟便を排泄することもあつたが、ほとんど普通便となり、投薬終了時まで元気があつた。治療終了後12日目より下痢便となり、19日目に嘔吐1回発現し、その後次第に元気消失し、嘔吐下痢が加わり、衰弱増強し、起立不能となり治療後26日目に剖検した。

本例の虫卵排出状況は表2.の様に治療後15日目頃1時著明に減少したが、25日目再び増加し、虫体は剖検により表3.の様になおも残存するものを確認した。

### 考 按

CI-403-Aは一般には Pararosanilin pamoate と呼ばれて居り、緑色の結晶を呈し、熱に対して安定である。水及び一般有機性溶媒に対して軽度に溶解し、溶液は赤色を呈する。1 D<sub>50</sub>は Rate, Mice に対し、 $\geq 3000\text{mg/kg}$  である。本剤は多量に投与すると、下痢、嘔吐、食欲不振等の胃腸障害が発現するが、薬用量と考えられる25~50mg/kgの服用では、それ等副作用は全く欠如するか、あるいは軽微に過ぎず、動物実験により各種器官に及ぼす障害は病理組織学的検査より認められなかつたと述べている。

猿における実験的 Manson 住血吸虫病に本剤を使用したの治療実験で1日量100~400mg/kgの5~15日間投与で著効が認められたことが記述され、又これまで住血吸虫病に対する唯一の経口の薬剤であつた Miracil D をしのぐ治療効果を示したと報じている。

我々は少数例ではあるが、3頭の感染犬を使用し、日本住血吸虫病に対する本剤の効果を知るべく治療実験を試みた。前述の様に1日量25~50mg/kgを14日間服用させたNo1.及び1日量200mg/kgを10日間服用させたNo3.の2例は一時糞便中の虫卵数が減少したが、再び増加するのが認められた。又1日量100mg/kgを14日間使用したNo2.は虫卵の排出を一時認めなくなつたが、

上記2例と共にいずれも剖検後、肝、門脈部、腸間膜静脈内に抱合虫体を含む日本住血吸虫体の多数残存するのが認められ、完全殺虫に至らなかつたことが判明した。なおほぼ同数のセルカリアを感染させた対照犬3匹はいずれも180日以上生存して居るが、CI-403-Aの投与を行つた3例は治療終了後、食欲不振が現われ、元気喪失し漸次全身衰弱が著明となり、生存日数も感染後それぞれ約106日、85日、83日と著しく短縮された。このことは本剤服用による障害とも推定されるが、後日病理組織学的所見よりも検討してみたい。今後本剤の投与量を更に

増量して治療実験をすすめることは、かかる点よりほとんど不可能かと考えられ、CI-403-Aを投与して日本住血吸虫病の治療を行つても確実な効果は期待出来ないものと思われる。

日本住血吸虫病に対する副作用軽微な、適確な経口の治療剤の発見は本症に関心をもつ諸家の等しく期待する處であり、1952年佐々木等はNilodin(1-diethylamino-4-methylthioxantone hydrochloride)を、又1960年小宮等はGlucosamin(2-amino-d-glucose)を、更に又1961年大田はWin13,820(1-2-ethyl-2-)-2-hydroxy-2-methyl propylamino ethylamino-4-methylthioxantone hydrochloride)を夫々日本住血吸虫病に使用し、いずれも治療効果の無かつたことを報告している。これら薬剤はすべてSchistosoma mansoni、及びSchistosoma haematobiumの感染症に効果があつたと報告された経口の治療剤であるが、いずれもSchistosoma japonicumに対しては無効であり、更に今回のCI-403-Aによる治療実験の結果をも併せ考える時Schistosoma japonicumは他のSchistosoma属に比し薬剤に対し、特に強い抵抗性を有しているのではないかと考えられた。

## 結 論

CI-403-Aの経口投与による日本住血吸虫病の治療を動物実験により試みた。犬3頭に1日量25~50, 100, 200mg/kgをそれぞれ連日14日、14日、10日間投与し、日本住血吸虫卵の排泄状況を観察した処、一時陰転(第2例)あるいは減少(第1, 3例)したがその後再び排卵数増加(第1, 3例)し、治療後食欲不振を来し、漸次全身衰弱し、いずれも生存日数の短縮が考えられた。更に剖検後全例に虫体がなおも多数残存するのを認めた。

以上のことからCI-403-Aは日本住血吸虫病の化学療法剤として治療効果を期待することは出来ない様に思われた。

## 参 考 文 献

- 1) 大田秀浄他：臨牀消化器病学，5：389，昭32。
- 2) 横山 宏：小児科診療，24：1177，昭36。
- 3) 横山 宏：臨牀内科小児科 16：773，昭36。
- 4) 佐々木孝他：日本寄生虫学会記事，21：84。
- 5) 小宮義孝他：寄生虫学雑誌，9：187，1960。
- 6) 大田秀浄：山梨県立衛生研究所報，4：73，1961。