

## 若菜病の治療に関する研究

## 第 1 編

## 各種薬剤の鉤仔虫障害作用

岡山大学医学部平木内科 (主任: 平木 潔教授)

副手 山 本 矩 朗

〔昭和39年3月2日受稿〕

## 内 容 目 次

第1章 緒言	第3章 各種薬剤静注後採取した人血清による試験管内ズビニ鉤仔虫障害実験
第2章 各種薬剤溶液による試験管内犬鉤仔虫障害実験	第1節 実験材料および実験方法
第1節 実験材料および実験方法	第2節 実験成績
第2節 実験成績	第1項 磷酸クロロキン
第1項 磷酸クロロキン	第2項 スチブナール
第2項 スチブナール	第3項 マファーセン
第3項 マファーセン	第3節 小括
第4項 アテブリン	第4章 総括ならびに考按
第5項 塩酸エメチン	第5章 結 論
第3節 小括	

## 第1章 緒言

晩夏初秋の候に若菜を生食することにより、悪心、嘔吐などの急性胃腸症状の後、激しい喘息様咳嗽発作を来す若菜病が鉤仔虫の経口感染に起因することが判明して以来、本症の肺症状に対して幾多の治療法が試みられている。しかして本症に見られる咳嗽は極めて頑固なものであり、従来の鎮咳剤をもつては如何にしてもこれを抑圧することを得ず、仮に若菜病の診断を付し得たとしても見るべき治療法もなく、徒らに病勢のなすままに傍観するのみで、従つて患者は長期に亘り激しい咳嗽発作に悩まされるのが通例とされていた。

しかし乍らこの間にも本症状軽快のため多くの努力が払われ、適確とはいえないまでも主として対症的に種々の治療法<sup>1)2)3)4)</sup>が試みられているが、何れもこの頑固な症状を緩解させるには至らず、如何にしてこの咳嗽を治癒せしめるかはなお解決を要する大きな課題である。

一方こうした中に根治的療法の試みから北山前教授により肺循環途上の仔虫を殺滅する目的でテトレ

ンの微量吸入<sup>5)</sup>が行なわれ、しかもある程度の効果を収めたが、これとてもなお決して満足すべき治療法とはいえない現状である。

しかし乍ら、近年脳下垂体副腎系のホルモン療法が活潑となり、本症に対してもコーチゾン<sup>6)7)8)</sup>、ACTH<sup>9)</sup>、ついでプレドニソロン<sup>10)</sup>が使用され、これまでの薬物に比しかなりの効果が示されるに至つたが、同時に投与中止による再発をも認め、かかる治療法も依然として対症療法の域を出ない憾みがある。

若菜病の肺症状に対する治療法は大略以上の如くであるが、最近三谷はネオ・ネオ・アーセミン<sup>11)</sup>を使用して著効を得たことを報告し、私もその治験例<sup>12)</sup>を経験してかなり著明な効果を認め、その治療効果から漸くにして根治的療法が可能ではなからうかと考えるに至つた。以来私は“本症の肺症状は、一部アレルギーの関与はあるにしても、鉤仔虫そのものによる機械的な刺激に負う所大である”との観点から鉤仔虫に障害的に働く薬物が必ずや本症に有効であろうと考え、後述の如く、可能性ある数種の薬物についてその観察を行ない、障害作用の強いも

のからこれを本症に使用したところ、極めて卓越せる効果を認め、また本症の成因に関しても興味ある知見を得たので茲に三編の論文にまとめて詳述する。先ず本編においてはかかる臨床試験を実施する根拠となつた各種薬剤による試験管内鉤仔虫障害実験につき述べる。

## 第2章 各種薬剤溶液による試験管内鉤仔虫障害実験

### 第1節 実験材料および実験方法

#### (1) 実験材料

被検仔虫は材料の得易い点で犬鉤仔虫 *A. caninum* Ercolani を選び、真嶋<sup>13)</sup>の法に従つて集卵を行なつた。即ち検便により他の寄生虫感染の認められない鉤虫犬の新鮮含卵便より水集卵法によつて得た材料を、毎分2000廻転5分間遠心沈澱実施後、上清を捨て、管底に残つた泥状沈渣を28°C 孵卵器内にて7日間瓦培養を行なつて得た完熟仔虫を実験に用いた。

使用薬剤は磷酸クロロキン、アテブリン、スチブナール、マファーセンおよび塩酸エメチンの五種薬剤を選び、これらをそれぞれ数種の濃度に希釈して実験に使用した。

#### (2) 実験方法

瓦培養によつて得た仔虫は可及的に運動活潑な仔虫を得るため、且つ仔虫水を一層清浄なものとするため、実験前日再びこれを瓦上にとり、一昼夜経過後周囲の水中に遊出せしめた。次いでかかる仔虫水を再び2000廻転5分間遠心沈澱実施後、上清を捨て、残余の仔虫含有水に学内地下水を加えて均等に混和したのち、これを静置し、管底に沈んだ極めて濃厚な仔虫水を実験に供した。希釈薬剤溶液は各薬剤ともほぼ成人一日投与濃度を中心とした数種濃度の溶液を作製し、これらを口径約1cm、長さ約10cmの小試験管に3cc宛分注併列後、各薬液ともその1cc中に仔虫約2000隻の割合になるよう上記仔虫水を毛細ピペットにて滴下し、密栓を施し、37°C 孵卵器におさめ、以後1, 3, 6, 12, 24時間の5回に亘り仔虫の運動状態を観察した。即ち所定の時間毎に各試験管よりその管底に沈んだ被検仔虫をピペットにて均等に混和したのち、その一滴宛をオブジェクトグラス上に滴下し、弱拡大(40×)の顕微鏡下に仔虫の障害状況を観察して被障害仔虫の百分率を求めた。障害仔虫の判定には、仔虫の運動状態を単位時間内における頭端博動回数により数的に把握した安羅岡<sup>14)</sup>の方法を利用し、仔虫の頭端博動10

回に要する時間が10秒以上のものをもつて被障害仔虫とした。また試薬調製の方法としては各薬液とも蒸留水を用いて精密に希釈し、対照にはすべて蒸留水を使用した。なお実験はすべて37°C 顕微鏡加温装置の下に行ない、各実験とも2回反覆実施した。

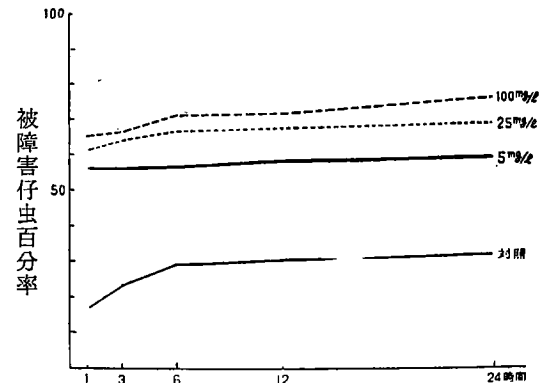
### 第2節 実験成績

#### 第1項 磷酸クロロキン (第1表, 第1図)

第1表 磷酸クロロキン各種濃度溶液中における犬鉤仔虫の被障害率 (%)

濃度	時間	1時間	3時間	6時間	12時間	24時間
100mg/l		65.6	66.8	71.2	72.0	76.5
25mg/l		61.2	64.4	67.0	67.8	69.4
5mg/l		56.2	56.6	56.8	58.7	59.8
対 照		17.1	23.7	29.6	30.5	32.4

第1図 磷酸クロロキン各種濃度溶液中における犬鉤仔虫の障害状況



100 mg/l の濃度の溶液中における犬鉤仔虫の被障害率は1時間目65.6%を示し、3時間目66.8%、6時間目71.2%、12時間目72.0%と上昇し、24時間目には76.5%に達する。25 mg/l の濃度の溶液中においてもこれとほぼ同様の経過を示し、1時間目61.2%、3時間目64.4%、6時間目67.0%と上昇し、24時間目69.4%に達する。次にほぼ成人一日投与濃度に等しい5 mg/l の濃度の溶液中における仔虫被障害率は、上記二種濃度の溶液に比較してやや低い値を示し、1時間目56.2%、3時間目56.6%、6時間目56.8%と上昇して24時間目59.8%に達する。対照の蒸留水中においては1時間目の17.1%より漸次その値の上昇を認めるが、24時間目の仔虫被障害率は32.4%に達するに止まる。

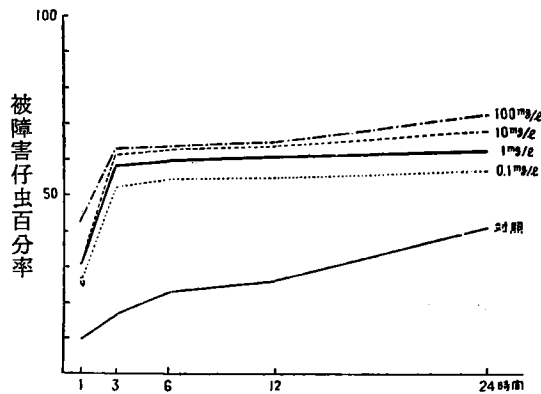
#### 第2項 スチブナール (第2表, 第2図)

スチブナール溶液中における仔虫被障害率は第2

第2表 スチブナール各種濃度溶液中における  
犬鉤仔虫の被障害率 (%)

濃度	時間	1時間	3時間	6時間	12時間	24時間
100 mg/l		42.8	62.9	62.9	64.8	72.0
10 mg/l		30.5	61.3	62.4	63.8	67.4
1 mg/l		30.1	58.5	59.4	60.5	61.6
0.1 mg/l		25.6	52.5	54.3	54.6	56.2
対 照		9.9	16.8	22.7	25.9	40.6

第2図 スチブナール各種濃度溶液中における  
犬鉤仔虫の障害状況



表, 第2図のく, 100 mg/l の濃度の溶液中においては1時間目の仔虫被障害率は42.8%で3時間目62.9%に急増し, 6時間目再び同値を示したのち漸次その値を上昇して24時間目72.0%に達する. 10 mg/l の濃度の溶液中においてもほぼ同様の経過を辿り, 1時間目の30.5%より遂次その値を上昇して24時間目67.4%に達する. ほぼ成人一日投与濃度に等しい1 mg/l の濃度の溶液中においては1時間目の仔虫被障害率は30.1%を示し, 3時間目58.5%に上昇したのち徐々にその値を上昇して24時間目61.6%に達する. 次に0.1 mg/l の濃度の溶液中においては1時間目の仔虫被障害率は25.6%で, 3時間目52.5%, 6時間目54.3%と上昇を示すが, 24時間目の仔虫被障害率は56.2%に止まる. 一方対照の蒸溜水中における仔虫被障害率は1時間目9.9%を示し, 以後経時的にその値の上昇を認めるが, 24時間目の被障害率はなお40.6%に達するに過ぎない.

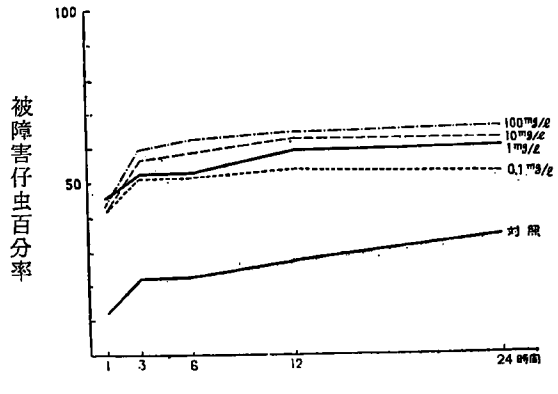
第3項 マファーセン (第3表, 第3図)

マファーセン溶液中における犬鉤仔虫の被障害率は第3表, 第3図に示す如く, 100 mg/l の濃度の溶液中における1時間目の仔虫被障害率は42.6%で3時間目59.1%, 6時間目62.2%と上昇して24時間目65.1%に達する. 10 mg/l の濃度の溶液中において

第3表 マファーセン各種濃度溶液中における  
犬鉤仔虫の被障害率 (%)

濃度	時間	1時間	3時間	6時間	12時間	24時間
100 mg/l		42.6	59.1	62.2	64.2	65.1
10 mg/l		41.9	56.7	58.8	62.5	62.2
1 mg/l		45.1	52.3	52.5	59.0	59.8
0.1 mg/l		41.8	51.2	51.7	53.8	52.5
対 照		11.9	22.0	22.4	27.1	34.6

第3図 マファーセン各種濃度溶液中における  
犬鉤仔虫の障害状況



もほぼこれに近い値を示し, 1時間目の41.9%より漸次その値を上昇して24時間目62.2%に達する. 次にほぼ成人一日投与濃度に等しい1 mg/l の濃度の溶液中においては1時間目の仔虫被障害率は45.1%を示し, 3時間目52.3%, 6時間目52.5%, 12時間目59.0%と上昇し, 24時間目59.8%に達する. 一方の0.1 mg/l の濃度の溶液中においても1時間目の仔虫被障害率は41.8%を示し, 以後時間の経過とともにその値の上昇を示すが, 24時間目の仔虫被障害率はなお52.5%に止まる. 対照液の蒸溜水中においては1時間目の仔虫被障害率は11.9%で, 以後引き続きその値の上昇を認めるが, 24時間目の仔虫被障害率は34.6%を示すに過ぎない.

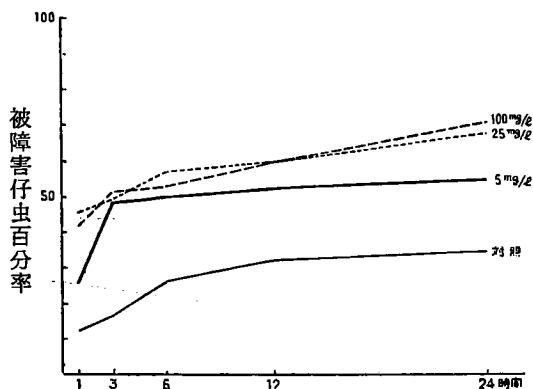
第4項 アテプリン (第4表, 第4図)

アテプリン各種濃度溶液中における犬鉤仔虫被障害率の時間的推移は第4表, 第4図の如くで, 100 mg/l の濃度の溶液中における1時間目の仔虫被障害率は41.8%を示し, 3時間目51.2%, 6時間目52.9%と上昇して24時間目70.2%に達する. 25 mg/l の濃度の溶液中においては1時間目の45.3%より3時間目49.4%, 6時間目57.3%と順次その値を上昇して24時間目67.8%に達する. 一方ほぼ成人一日投与濃度に等しい5 mg/l の濃度の溶液中においては

第4表 アテプリン各種濃度溶液中における  
犬鉤仔虫の被障害率(%)

濃度	時間	1時間	3時間	6時間	12時間	24時間
100 mg/l		41.8	51.2	52.9	59.5	70.2
25 mg/l		45.3	49.4	57.3	59.5	67.8
5 mg/l		25.4	48.5	49.8	52.0	54.2
対 照		12.4	17.0	26.2	32.1	34.6

第4図 アテプリン各種濃度溶液中における  
犬鉤仔虫の障害状況



1時間目の仔虫被障害率は25.4%を示し、3時間目48.5%に急増したのち、徐々にその値を増大して24時間目54.2%に達し、対照液に比しかなり高い値を示している。即ち対照の蒸溜水中においては1時間目の仔虫被障害率は12.4%で、以後経時的にその値の上昇を認めるが、24時間目の仔虫被障害率はなお34.6%に達するに止まる。

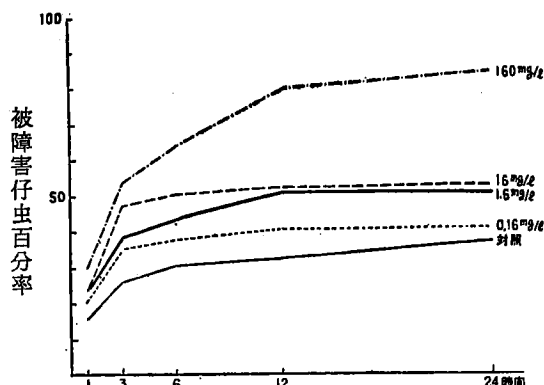
第5項 塩酸エメチン (第5表, 第5図)

第5表 塩酸エメチン各種濃度溶液中における  
犬鉤仔虫の被障害率(%)

濃度	時間	1時間	3時間	6時間	12時間	24時間
160 mg/l		29.6	53.1	63.8	79.5	84.4
16 mg/l		23.4	47.5	50.4	52.0	52.5
1.6 mg/l		23.3	38.4	43.2	50.7	50.6
0.16 mg/l		20.4	35.5	37.7	40.5	40.8
対 照		15.5	26.2	30.4	32.6	37.3

塩酸エメチン各種濃度溶液中における犬鉤仔虫の被障害率は第5表, 第5図に示す通り、160 mg/lの濃度の溶液中の1時間目の仔虫被障害率は29.6%を示し、3時間目53.1%に急増したのち、更にその値を上昇して24時間目84.4%に達する。16 mg/lの濃度の溶液中においては1時間目の23.4%より漸次そ

第5図 塩酸エメチン各種濃度溶液中にお  
ける犬鉤仔虫の障害状況



の値の上昇を示すが、24時間目の仔虫被障害率は52.5%に止まる。次にほぼ成人一日投与濃度に等しい1.6 mg/lの濃度の溶液中においてもほぼこれに近い経過を示し、1時間目の23.3%より順次その値を上昇して24時間目50.6%に達する。更に0.16 mg/lの濃度の溶液中の仔虫被障害率は1時間目20.4%を示し、以後時間の経過とともに徐々に上昇して24時間目40.8%に達する。一方対照の蒸溜水中においては1時間目の仔虫被障害率は15.5%で、3時間目26.2%、6時間目30.4%と漸次その値の上昇を示すが、24時間目、仔虫被障害率は37.3%に達するに過ぎない。

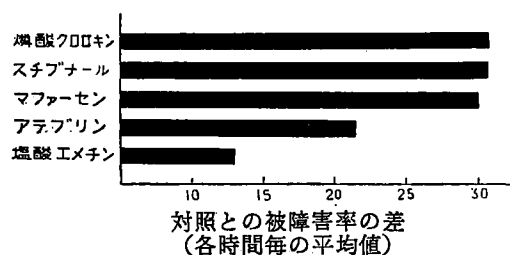
第3節 小 括

以上磷酸クロロキン、スチブナール、マファーセン、アテプリン、塩酸エメチン数種濃度溶液の犬鉤仔虫に対する障害作用につき詳述したが、これら薬剤を実際に臨床に応用するためにはおのおのの薬剤の仔虫に対する障害作用の比較検討が必要である。それ故、各薬剤のほぼ成人一日投与濃度における実験の1, 3, 6, 12, 24時間目につき、それぞれの仔虫被障害率から対照液のそれを除いた値の相加平均により各薬剤の仔虫障害作用の強さを比較検討したところ、第6表, 第6図の如く、磷酸クロロキンが

第6表 各種薬剤におけるほぼ成人一日投与濃  
度の溶液による犬鉤仔虫障害作用の比較

薬剤	被障害率の差					平均値
	1時間	3時間	6時間	12時間	24時間	
磷酸クロロキン	39.1	32.9	27.2	28.2	27.4	30.96
スチブナール	20.2	41.7	36.7	34.6	21.0	30.84
マファーセン	33.2	30.3	30.1	31.9	25.2	30.14
アテプリン	13.0	31.5	23.6	19.9	19.6	21.52
塩酸エメチン	7.8	12.2	12.8	18.1	13.3	12.84

第6図 各種薬剤におけるほぼ成人一日投与濃度の溶液による犬鉤仔虫障害作用の比較



最も仔虫障害作用強く、スチブナール、マファーセンこれに次ぎ、アテブリンおよび塩酸エメチンの障害作用は前三者に比しかなり弱いことが判明した。

第3章 各種薬剤静注後採取した人血清による試験管内ズビニ鉤仔虫障害実験

前章の各種薬剤溶液による試験管内犬鉤仔虫障害実験において磷酸クロロキン、スチブナール、マファーセンの三者に強い仔虫障害作用のあることを認めたので、次にこれら三種の薬剤につき、更に生体に近似した観察を行なうため以下の実験を行なった。

第1節 実験材料および実験方法

(1) 実験材料

被検仔虫には若菜病に近似した観察を行なうためズビニ鉤仔虫 *A. duodenale* Dubini を選び、前回と同様真嶋<sup>13)</sup>の法により集卵を行ない、次いで28°C 孵卵器内にて7日間瓦培養を実施して得た完熟仔虫を実験に使用した。

(2) 実験方法

予め健康人に磷酸クロロキン、スチブナール、マファーセンの成人一日投与量を静注後、5分、1時間、3時間目に採血を実施して得た血清中に、前記瓦培養7日目のズビニ鉤仔虫を血清 1cc 中約2000隻の割合で投入し、密栓を施し、37°C の孵卵器におさめ、以後1、3、6、12、24時間の5回に亘り、前回の溶液による実験の場合と同様、仔虫の障害状況を観察した。対照にはすべて注射直前に採取した血清を使用し、障害仔虫の判定には前回同様、頭端搏動10回に要する時間が10秒以上の仔虫をもって被障害仔虫と判定した。

第2節 実験成績

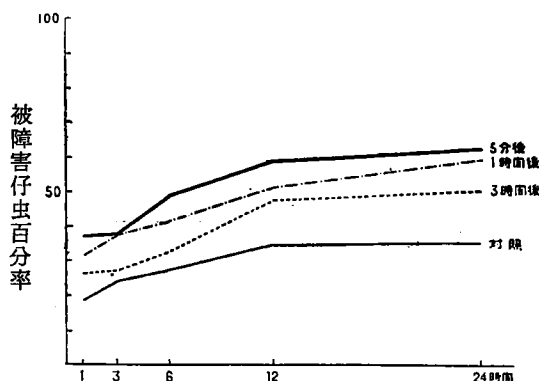
第1項 磷酸クロロキン (第7表, 第7図)

磷酸クロロキン 250mg 静注5分後に採取した人血清中におけるズビニ鉤仔虫の被障害率は1時間目37.0%を示し、3時間目37.9%、6時間目48.5%と上昇して24時間目62.1%に達する。静注1時間後に

第7表 磷酸クロロキン 250mg 静注後の人血清中におけるズビニ鉤仔虫の被障害率 (%)

血清	時間	1時間	3時間	6時間	12時間	24時間
5分後		37.0	37.9	48.5	58.9	62.1
1時間後		31.6	37.3	41.4	51.2	59.5
3時間後		26.4	27.3	32.5	47.8	50.1
対照		18.7	24.2	27.1	34.8	35.1

第7図 磷酸クロロキン 250mg 静注後の人血清中におけるズビニ鉤仔虫の障害状況



採取した血清中における仔虫被障害率もほぼこれに近い値を示し、1時間目31.6%、3時間目37.3%、6時間目41.4%と上昇して24時間目59.5%に達する。

次に静注3時間後に採取した血清中における仔虫被障害率は1時間目26.4%、3時間目27.3%、6時間目32.5%と漸次その値を上昇して24時間目50.1%に達するが、前記静注5分後、1時間後に採取した血清に比し、全般にやや低い値を示している。

一方対照の、注射直前に採取した血清中においては1時間目の仔虫被障害率は18.7%を示し、以後時間の経過とともにその値の上昇を示すが、24時間目の仔虫被障害率はなお35.1%を示すに止まる。

第2項 スチブナール (第8表, 第8図)

スチブナール 60mg 静注後の人血清中におけるズビニ鉤仔虫の被障害率は第8表、第8図に示す如く、静注5分後に採取した血清中においては1時間目16.4%、3時間目18.2%、6時間目36.1%と上昇して24時間目46.3%に達する。

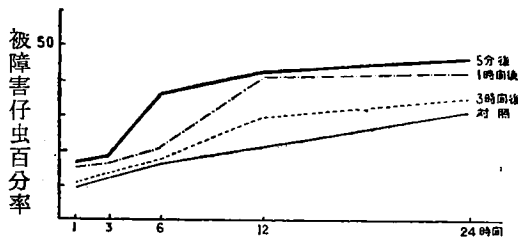
静注1時間後に採取した血清中においてもこれと同様の経過を示し、1時間目の15.0%より3時間目16.6%、6時間目20.9%と漸次その値を上昇して24時間目42.1%に達する。

次に静注3時間後に採取した血清中における仔虫

第8表 ステブナール 60mg 静注後の人血清中におけるズビニ鉤仔虫の被障害率 (%)

血清	時間	1時間	3時間	6時間	12時間	24時間
5分後		16.4	18.2	36.1	42.5	46.3
1時間後		15.0	16.6	20.9	41.4	42.1
3時間後		10.2	13.8	17.3	29.8	35.0
対 照		9.1	12.1	16.1	21.2	31.1

第8図 ステブナール 60mg 静注後の人血清中におけるズビニ鉤仔虫の障害状況



被障害率は、上記静注5分後、1時間後に採取した血清中のそれに比し更に低く、1時間目10.2%、3時間目13.8%、6時間目17.3%と上昇を示すが、24時間目の仔虫被障害率は35.0%に達するに止まる。

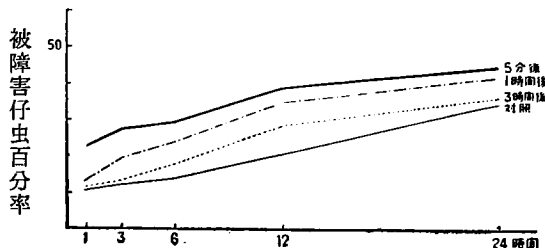
一方対照の、注射直前に採取した血清中においては、1時間目の仔虫被障害率は9.1%を示し、以後時間の経過とともに順次その値の上昇を示すが、24時間目の仔虫被障害率はなお31.1%を示すに過ぎない。

第3項 マファーセン (第9表, 第9図)

第9表 マファーセン 40mg 静注後の人血清中におけるズビニ鉤仔虫の被障害率 (%)

血清	時間	1時間	3時間	6時間	12時間	24時間
5分後		22.3	27.0	29.2	38.6	44.8
1時間後		13.0	19.2	23.8	34.8	42.1
3時間後		11.9	13.1	17.6	28.7	36.5
対 照		10.8	12.2	14.0	20.8	34.9

第9図 マファーセン 40mg 静注後の人血清中におけるズビニ鉤仔虫の障害状況



マファーセン 40mg 静注後の人血清中におけるズビニ鉤仔虫の被障害率は第9表, 第9図の如く、静注5分後に採取した血清中においては1時間目22.3%を示し、3時間目27.0%、6時間目29.2%と上昇して24時間目44.8%に達する。静注1時間後に採取した血清中においては、1時間目の仔虫被障害率は13.0%を示し、3時間目19.2%、6時間目23.8%と上昇して24時間目42.1%に達する。

次に静注3時間後に採取した血清中における仔虫被障害率は上記静注5分後、1時間後に採取した血清に比しかなり低く、1時間目11.9%、3時間目13.1%、6時間目17.6%と漸次上昇を示すが、24時間目の仔虫被害率は36.5%に達するに止まる。

一方対照の、注射直前に採取した血清中においては、1時間目の仔虫被障害率は10.8%を示し、以後時間の経過とともに徐々にその値の上昇を示すが、24時間目の仔虫被障害率は34.9%に達するに過ぎない。

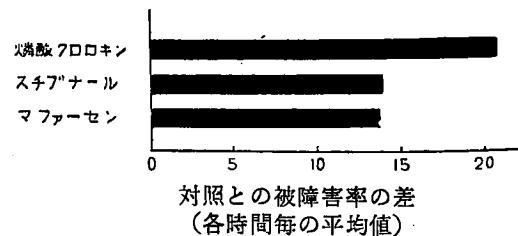
第3節 小 括

以上の燐酸クロロキン、ステブナール、マファーセン三種薬剤による試験管内ズビニ鉤仔虫障害実験につき、前章におけると同様臨床応用の目的で、各薬剤の静注5分後に採取した血清による実験の1, 3, 6, 12, 24時間目につき、それぞれの仔虫被障害率から対照の血清中のそれを除いた値の相加平均により各薬剤の仔虫に対する障害作用の強さを比較検討したところ、第10表, 第10図に示す如く、燐酸クロロキンに特に強い障害作用を認め、以下ステブナ

第10表 各種薬剤成人一日投与量静注5分後に採取した人血清によるズビニ鉤仔虫障害作用の比較

薬剤	被障害率の差					平均値
	1時間	3時間	6時間	12時間	24時間	
燐酸クロロキン	18.3	13.7	21.4	24.1	27.0	20.90
ステブナール	7.3	6.1	20.0	21.3	15.2	13.98
マファーセン	11.5	14.8	15.2	17.8	9.9	13.84

第10図 各種薬剤成人一日投与量静注5分後に採取した人血清によるズビニ鉤仔虫障害作用の比較



ール、マファーセンにおいてもかなりの仔虫障害作用が認められた。

#### 第4章 総括ならびに考按

テトレン吸入療法<sup>5)</sup>に始まる若菜病の根治的療法の試みは三谷<sup>11)</sup>および私<sup>12)</sup>によるネオ・ネオ・アーセミンの使用により発展の経過を辿り、次いでかかる意図は磷酸クロロキン等数種の薬物を使用する運びとなつた。即ち私は先ず試験管内予備実験を行なうにあたり、抗マラリヤ剤が条虫殊にナナ条虫に有効に作用し、Basnuevo<sup>15)</sup>、Gamel Nor El-Din<sup>16)</sup>による磷酸クロロキンの同条虫に対する効果に示唆を得て本剤を使用し、その他宮川<sup>17)</sup>の示したアンチモンコロイドによる鉤仔虫に対する実験的治療効果の可能性よりスチブナールを、またネオ・ネオ・アーセミンと同じ砒素剤としてマファーセンをも使用し、あるいはその他塩酸エメチンについても検討を行なつた。その結果磷酸クロロキン、スチブナール、マファーセンの三者に著明な仔虫障害作用を認め、殊に磷酸クロロキンにおいて優れた効果が示されるに至つた。

以上の実験成績を総括すれば先ず各種薬剤溶液による試験管内犬鉤仔虫障害実験については、磷酸クロロキンでは成人一日投与量の20倍および5倍の濃度において1時間目著明な障害作用を示し、以後経時的に徐々にその作用を増大する。ほぼ成人一日投与濃度の作用も、前記二種濃度に比較してやや劣るが、対照液に比較すれば強い障害作用を示している。スチブナールにおいては各濃度とも1時間目の障害作用はあまり顕著でなく、3時間目急激に作用を増大し、以後経時的に徐々に障害作用を増して全体として磷酸クロロキンに次ぎ強い障害作用を示している。次にマファーセンにおいては各濃度とも1時間目かなりの障害作用を示すが、6時間以後の作用はあまり顕著でなく、磷酸クロロキンやスチブナールに比較してやや被障害率の低下を認めるが、なおこれら薬剤に次ぎ強い障害作用を示している。アテプリンにおいては成人一日投与量の20倍および5倍の濃度では障害作用強く、24時間目の被障害率も高値を示すが、成人一日投与濃度では著明な障害作用が見られず、全体としてアテプリンの仔虫障害作用は上記三種薬剤に比しかなり劣る結果を示している。塩酸エメチンにおいてもこれとほぼ同様の関係が認められ、成人一日投与量の100倍の濃度では作用強く、24時間目の被障害率も上記五種薬剤中最高を示すが、

成人一日投与量の10倍以下の濃度の作用ははるかに弱く、全体として塩酸エメチンの仔虫障害作用は五種薬剤中最も弱いことを示している。次に以上の試験管内犬鉤仔虫障害実験において障害作用大なりと判定された磷酸クロロキン、スチブナール、マファーセンの三者につき、そのおのおのの成人一日投与量静注後に採取した人血清により実施した試験管内ズビニ鉤仔虫障害実験については、磷酸クロロキン250mg 静注5分後に採取した血清では1時間目かなりの障害作用を示し、以後経時的にその作用を増大し、全体として強い障害作用を示している。静注1時間後に採取した血清においてもほぼこれと同様の関係が認められ、1時間目かなりの障害作用を示し、以後経時的に徐々にその作用を増大する。静注3時間後に採取した血清においては上記静注5分後、1時間後に採取した血清に比し、全般に被障害率の低下を認めるが、対照の注射直前の血清に比較すればなおかなり強い障害作用を示している。スチブナール60mg 静注5分後に採取した血清では3時間目までの作用はあまり顕著でなく、6時間目急激に作用を増大し、以後時間的に徐々に障害作用を増して24時間目かなりの障害作用を示している。静注1時間後に採取した血清においても6時間目までの作用はあまり顕著でないが、以後漸次障害作用を増して24時間目ほぼ上記静注5分後の血清に近い作用を示している。静注3時間後に採取した血清の作用は、静注5分後、1時間後に採取した血清に比しかなり弱く、24時間目の仔虫被障害率もほぼ35%に達するに過ぎない。マファーセン40mg 静注5分後に採取した血清においては1時間目かなりの障害作用を示し、6時間目以後、スチブナール静注5分後に採取した血清に比し全般に被障害率の低下を認めるが、24時間目なおかなりの障害作用を示している。静注1時間後に採取した血清の作用も概して6時間目まではスチブナールに優るが、12時間目以後はややこれに劣り、24時間目の仔虫被障害率も約42%を示すに止まる。静注3時間後に採取した血清の作用は更に弱く、24時間目の被障害率もほぼ37%に達するに過ぎない。

さて鉤仔虫に対する殺滅実験には従来多くの試みがあり、各種農薬、化学薬品、殺卵剤、駆虫剤などによる実験があり、更にはある種の感光色素による殺滅実験も試みられている。先ず農薬による殺滅実験には笹田<sup>18)</sup>、大浜<sup>19)</sup>、尾形・上野<sup>20)</sup>、岩田<sup>21)</sup>、福本<sup>22)23)</sup>等の実験があり、私共の教室においても先

に佐野<sup>24)</sup>は有機燐農薬の TEPP 製剤ニッカリン T を用いて実験し、これに著明な殺害作用のあることを報告した。更に TEPP 製剤に次いで発見され繁用されているパラチオンについても先に川本<sup>25)</sup>の人鉤仔虫による実験があり、教室武田<sup>26)</sup>はパラチオンをはじめダイアジノン、クロールチオン、スミサイドの四種有機燐農薬に対する犬鉤仔虫による系統的な抵抗性実験を試み、詳細な報告を行なっている。また化学薬品によるものとしては先に笹田<sup>18)</sup>、大浜<sup>19)</sup>はヨードおよびその製剤に強い殺虫性を認め、野田・松本<sup>27)</sup>は水101に40g/dlヨード液2ccを加えた場合10分間で仔虫が死滅したと述べ、原田<sup>28)</sup>も種々の薬剤に対する抵抗のうちヨードに対する抵抗が極めて弱く、0.6%液で直ちに死滅するのを認めたと述べている。次に駆虫剤によるものとしては従来権藤<sup>29)</sup>、岩田他<sup>30)31)</sup>、安田<sup>32)</sup>、安羅岡・小宮<sup>33)</sup>、三浦<sup>34)</sup>等の実験があり、安田はヘキシールレゾルシンが殺滅作用最高で8000倍液で100%死滅したと述べ、三浦はオーミン1%液では30分で死滅しはじめ、2時間で完全に死滅し、0.5%液では30分で半数が不活潑となり、死滅までに8時間を要し、0.1%以下の濃度では72時間後なお死滅仔虫を認めなかつたと述べている。更に感光色素による殺滅実験には小西<sup>35)</sup>、岡村・寺尾<sup>36)</sup>等の実験があり、小西はある種のシアニン系感光色素に試験管内においてズビニ鉤仔虫に対する殺滅作用のあることを認めているが、その殺虫力は前述のヘキシールレゾルシンに劣り、高度の殺滅効果は認め難いと述べている。さて以上諸氏の実験につき、臨床応用の可能性について考えると、有機燐製剤をはじめとする各種農薬、殺卵剤などはその毒性の点で使用不可能であり、一応臨床に使用可能な駆虫剤やヨード製剤による実験も、その殆んどが実際使用濃度をはるかに超えた高濃度によるものであり、直ちにこれを若菜病の治療に応用し得るとは考え難いものである。ただ岩田<sup>31)</sup>の実験の一部にはほぼ実際使用濃度に近いものを見るが、氏の実験においてもかかる低濃度のもとでは殆んど仔虫に対する殺滅効果は認め難いようである。また以上諸氏の実験に用いた駆虫剤は本来腸管内の寄生虫を駆除せんとするものであり、本症における如く遠く腸管外に遊離し、体内臓器に侵入した仔虫に対して有効であるか否かは甚だ疑問である。以上の諸点を考慮して私は、実際に使用可能な薬剤で、しかも腸管外である肺内仔虫に対して奏効の可能性を有する燐酸クロロキン、スチブナール、

マファーセン、アテブリン等を前述の根拠により選び、これらの成人一日投与濃度を中心とした数種濃度溶液による試験管内犬鉤仔虫障害実験を試みたところ、前述の如く、燐酸クロロキンは最も仔虫障害作用強く、スチブナール、マファーセンこれに次ぎ、アテブリンおよび塩酸エメチンの作用は前三者に比しかなり弱いことが判明した。次いで以上の実験において障害作用大なりと判定された燐酸クロロキン、スチブナール、マファーセンの三者につき、更に生体に近似した観察を行なうため、その成人一日投与量静注後一定時間における採取人血清による試験管内ズビニ鉤仔虫障害実験を実施したところ、燐酸クロロキンでは特に著明な障害作用が示され、生体に近似した状態においてスチブナール、マファーセンよりも一段と有効である結果が得られた。またスチブナール、マファーセンにおいてもなおかつかなりの効果が示されたが、スチブナールにおいては試験管内で効果の発現がややおくれ、マファーセンでは効果の持続に欠けるところがある。かかる血清中の実験において溶液中におけるよりも各薬剤の優劣が更に著明に示されたことは、これら薬剤の若菜病治療剤としての適否決定に与るところ大であると考えられる。更にこれら三者について、これらの薬剤が静注後肺循環を経由することを考えれば、最初の頃仔虫に作用する薬剤は私の行なつた試験管内における成人一日投与濃度よりもかなり高濃度であることは明らかであり、しかも肺組織内に高濃度に集積する可能性も考えられ、事実 Berliner<sup>37)</sup>は燐酸クロロキンは白鼠の肺にかなり高度に分布することを認めている。従つて局所濃度は前述の採取血清中におけるよりもはるかに高い値を示す可能性がある。それ故、生体に使用した場合更に有効であることも予想され、これらは若菜病治療上特に有利な薬剤と考えられ、就中燐酸クロロキンにおいては仔虫障害率最も高く、最もその臨床効果の期待される薬物ではないかと考えられる。

## 第5章 結 論

若菜病の肺症状が主として肺内仔虫の刺激によるものと考えから、仔虫の殺滅を目的として燐酸クロロキン、スチブナール、マファーセン、アテブリンおよび塩酸エメチンによる試験管内鉤仔虫障害実験を試み、以下の如き成績を得た。

1) 成人一日投与濃度を中心とした上記各種薬剤溶液による犬鉤仔虫障害実験においては燐酸クロロ



キンが最も仔虫障害作用強く、スチブナール、マファーセンこれに次ぎ、以下アテブリン、塩酸エメチンの順に障害作用の低下を認めた。

2) 以上の実験において仔虫障害作用大なる磷酸クロロキン、スチブナール、マファーセンの三者につき、成人一日投与量静注後に採取した人血清を用いて実施したズビニ鉤仔虫障害実験においては、特に磷酸クロロキンに強い障害作用を認め、以下スチブナール、マファーセンの順に障害作用を認めた。

3) 以上の成績の示す如く、磷酸クロロキン、スチブナール、マファーセンは何れもかなりの仔虫障害作用を有し、若菜病の肺症状に対する効果が一応

期待出来そうであり、就中磷酸クロロキンについては両実験を通じて最も仔虫障害作用強く、特に生体に近似した実験である血清中において効果が著明に示されたことは肺における高濃度分布の可能性とともに、若菜病の治療に対して特に有利な薬剤と考えられる。

稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜わつた恩師平木教授に深甚の謝意を表し、併せて木村講師の御指導、御校閲を深謝する。

(本論文要旨は第44回日本消化機病学会大会および第45回日本消化機病学会大会第二次発表会において発表した。) (文献後掲)

## Studies on Treatment of Wakana Disease

### I. Anchylostomocidal effects of various drugs against hookworm larvae

By

Kuro Yamamoto

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki)

The lung symptoms of Wakana disease are considered largely caused by the irritation of hookworm larvae migrated into the lung. With the purpose of killing the hookworm larvae, an anchylostomocidal experiment was conducted *in vitro* with chloroquine diphosphate, Stibnal, Mapharsen, Atebrin and emetin hydrochloride, and the following results were obtained.

1. At the *in vitro* concentrations comparable to those attained for adults, chloroquine diphosphate showed a most pronounced anchylostomocidal effect upon *Anchylostoma caninum* larvae followed by Stibnal, Mapharsen, Atebrin and emetin hydrochloride in that order.

2. The first three drugs found to be more effective against hookworm larvae in the above experiment were tested for the anchylostomocidal effect on *Dubini* larvae by adding the serum obtained from normal persons given intravenous injection of the adult dosage of these drugs. In this experiment, too, chloroquine diphosphate was most effective followed by Stibnal and Mapharsen.

3. From these results, it appears that chloroquine diphosphate, Stibnal and Mapharsen act quite effectively as anchylostomocides against hookworm larvae, and good therapeutic effects of these drugs can also be expected when used in Wakana disease. Of these three drugs, chloroquine diphosphate was most effective in both experiments and together with a possible high concentration of intravenously injected chloroquine diphosphate in the lung, the agent is considered to be a drug of choice in the treatment of Wakana disease.