

蛔虫の Alkylresorcinol-系駆虫薬に対する 耐性に関する研究

岡山大学医学部薬理学教室 (主任 山崎教授)

万波 忠三郎

〔昭和 27 年 5 月 10 日受稿〕

内 容

緒 言

I. ガラス器内に於ける実験

II. 生体内動物実験

■. 臨床的研究

総括及び考察

結 論

緒 言

微生物殊に細菌類の拮抗性物質に対する耐性獲得の現象は近年医界の注意を喚起するところ極めて大きく、この問題に関する多数の研究が相ついで報告されている。しかし、蠕虫類寄生体に就てかような現象が認められるやに關しては私の渉猟したかぎり未だ殆どみるべき研究を知らない。

私どもの教室に於てはさきに chloroalkyl-resorcinols に属する一部の薬物が hexylresorcinol に優る性質を有することを見出し¹⁻⁴⁾、これらの知見は直ちに諸家により追試、概ね立証されたが^{5,6,7 其の他}、この中一部の化合物、殊に chlorooctylresorcinol の効果に就ては、その後初期に教室でえた効果に比べて低下の事実が知られた^{8,9,10)}。私どもは早速その原因探究を次の 2 つ方法にむけた。1 つは化合物自体の変化に関するもので、他は寄生虫側に於ける問題であつた。前者に就ては別報^{10,11)} の如くその後興味ある研究の発展をみたが、本研究の動機と直接関連するのは後者の方向である。即ち、近時広く利用された hexylresorcinol と類縁構造の本剤に就て耐性発展の有無を一応検索の対象とすべきものと考えたのである。教室でさきに生田¹²⁾ は本剤の少量前処置によつて蛔虫が急速に抵抗性を獲るかに思わせる所見をえた。しかし、如上の事由により氏の使用した薬物の一部に疑義

を覚ゆるものがあり、この点に就ても再検討の必要を感じたのである。

しかし乍ら、もともと寄生蠕虫に対する薬物耐性の如何はそれ自身薬理学上未知の興味ある問題であるとともに、治療学的にも重要な基本的知識であり、且又屢々論議される駆虫薬の生物学的試験法に關しても不問に附し難い問題である。

凡そ耐薬性の詳細な研究は数世代に及ぶ長期の検索にまで及ばなければ完全とはいえない。しかし、微生物と異なり試験管内継代接種の不可能で且つ又継代感染も著しく長期日を要する等の事由にもとづく多大の困難のため、私はこの問題を一応限定し、取りあえず叙上の主旨から alkylresorcinol をえらび、蛔虫個体の事前における薬物の種々方法による作用によりこの種薬物に対する感受性が果して駆虫薬の反覆応用に際して問題となる程度に変化を蒙るかどうかという差し迫つた実地問題を要視してその解明に資すべく本研究を計画した。第 I 篇ではガラス器内に於ける諸種条件の蛔虫を主体とし、第 II 篇では犬蛔虫及び蟻腸内線虫に就てその生態位に於ける薬物反覆投与の実験を、第 III 篇では人体内蛔虫に就て臨床的方法によつてこの問題を検討した。

1. ガラス器内 (in vitro) に於ける実験

本篇に於ては種々なる条件に於て薬物の前処置をうけた卵より孵化脱殻せしめた蛔仔虫、それ自体種々の方法で薬物の作用を経験した蛔成虫の当該薬物に対する感受性を検索し、尙又ガマ大腸内寄生線虫に就て比較的長期薬物作用によつて蒙る抵抗性の変化の有無を検索した。

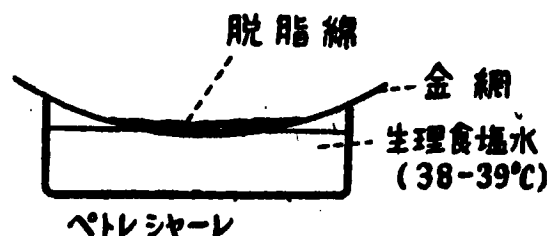
実験材料及び方法

使用薬物は 4-n-hexylresorcinol m. p. 68–69°C (H. R.), 4-n-cyclohexyl-6-chlororesorcinol m. p. 88–90°C (C. H. C. R.), 4-n-octyl-6-chlororesorcinol m. p. 55–57°C (O. C. R. (I)), 及び同 m. p. 45.5–49.5°C (O. C. R. (II)) の4種である。O. C. R. (II) は同 (I) より純度は低いが臨床効果は著しく大である。以上の薬物は以降の研究にも同じものが使田された。名称は以後 () 内の略号による。

蛔虫卵の採集と薬物前処置作用：糞便内蛔虫卵は糞便を水道水に溶解し、数枚のガーゼで数回濾過した濾液に大量の水道水を加えて静置し、上液が清澄となるまで約1時間毎に換水して可及的夾雑物を除いた上遠心した沈査を用い、その一定量に薬物のアカシヤゴム同量加乳剤を一定濃度 (0.1%) に注加し、室温で24h作用させたのち、滅菌水道水で数回洗滌除薬した。蛔虫子宮内卵は子宮分岐点より約1cmまでの部分のものをを用いた。

蛔虫卵の培養、仔虫の孵化脱殻及び仔虫分離法：種々条件の卵を浅田¹³⁾の素焼カワラケ法で29–30°Cの孵卵器中で0.7%のFormalin水を加え培養した。培養中の卵の發育状態を伏見¹⁴⁾の方法で検べたが、抑制例はみなかつた。成熟卵の孵化脱殻は始め中井¹⁵⁾のpeptone-法で試みたが、案外孵化率が少く且つ脱殻の時間が一定しないため、被検仔虫の条件に相違を免れ難いので、約24h絶食させたマウスに成熟卵を少量の食パンに混じて与え、約3h後小腸下部及び大腸上部より孵化蛔仔虫を集めた。これには、はじめ腸内容を

37°C 生理食塩水で適当に稀釈し4枚のガーゼで濾した濾液を約500 r. p. m. で上清液が澄むまで、1m 毎に食塩水を交換しながら、遠心分離した。この沈査に多数の仔虫がいる。しかし、この沈査には尙他の腸内容物を除き切れないのと、脱殻前又は途中の卵も含まれるので、後には第1図の如き簡単な装置の金網上の脱脂綿上に上述の沈査をおき、これを38–39°C に2–3h 放置すると元気な蛔仔虫のみが生理食塩水中に游出することを知りこれを遠沈して集めた。



第1図 蛔仔虫分離装置

薬物に対する蛔仔虫の抵抗力試験法：直径3mmの白金耳量の仔虫含有沈査を一定濃度の可検薬物のアカシヤゴム同量加生理食塩水乳剤の0.5c.c. 中でよく攪拌し、これを凹み載せガラスに満たし、気泡を含まないように覆いガラスをかけて周囲をパラフィンで封じ、37°Cの顕微鏡保温箱内で定時的に検鏡 (80–140×) し、仔虫の運動状態を観察した。やがてこの状態で全仔虫の過半数に自発運動がみられなくなると、別に45°Cに調節したWalton-氏加温載物台上に載せガラスをおき、なお動かないものを数えた。この観察は2m以内とした。以上の検査は30m毎に行つて第1表の如き記録に示した。以上の条件で対照食塩水中の仔虫は37°Cで少くとも6–7hに亘り活潑に運動し、17h及び24hで夫々23%及び45%、48hでは100% 45°C加温に対する反応を停止した。

薬物に対する蛔成虫の抵抗力試験法：これに就ては別に既報¹⁰⁾したのと全く同法によつたので、こゝでは省略する。唯、本報では1部使用したsantonin駆除蛔虫は成人0.1g×2日用量で採取し、他の蛔虫と同様採取後可及的速かに37°C Bunge-液で数回洗滌して飼

養し、可及的対照と同時に且つ同条件となる様つとめた。

マガ線虫の *in vitro* 生存力と薬物に対する抵抗性：ガマ大腸には四時多数の線虫の寄生がみられる。既に武田、峰下¹⁶⁾らは *Rhabdias bufonis* を駆虫薬の薬理学的試験材料とし試用しているが、私はこのうち最も多数採取できる *Spinicauda japonica* Wilkie¹⁷⁾ を用い、先ずその *in vitro* 生存力を検した。体長4~6mm の中等大のもの60條を1群とする数群について毎日1回液を交新しつゝ生存日数を検したところ、冷血動物用水道水 Ringer-液 (以下単に Ringer-液) 中では長いもので33~36日 (1~18°C) 生存し、その過半数の死するに13日 (4~18°C)、長い場合は19~22日 (1~14°C) を要した (水道水中では生存日数は Ringer-液の場合の約 $\frac{1}{2}$ 以下、溜水では更に短縮した)。この成績は長期間に亘つて薬物を前処置せしめる目的に対して本線虫が頗る好都合なことを示した。蛔虫との species の相違にかゝらず本線虫の実験を附加したのはこの理由によるものである。試験メヂウムは Ringer-液をえらんだ。多数線虫の移動には駒込ビベットで吸引し、細い金網上にこれをはき出す方法により、又1匹ずつの移動は支持棒の先につけた細軟鋼線ですくい上げた。自発運動の有無は 10°C 前後の室温で判定し、軟鋼線のはして軽く圧迫して動かぬものは 45°C の Walton-氏載物台上の凹みのセガラス上の温水中に投じ尙且つ不動のものを死とみなした。

実験成績

1. 薬物前処置蛔虫卵よりえた蛔仔虫の当該薬物に対する抵抗力

a. 蛔虫卵に薬物を前処置作用した場合

Resorcinol-系駆虫薬未服用蛔虫患者の糞便より既述の方法で集卵し、これに O. C. R. (I) 0.1% ならびに C. H. C. R. 0.1% 乳剤を 24h 作用させ、この操作をぬいた対照とともに100日前後同じ条件で培養後、マウスの腸内で脱殻せしめた仔虫に就て、それぞれ O. C.

R. (I) 0.005% 及び C. H. C. R. 0.01% に対する抵抗力を既述の方法で試験した。O. C. R. (I) に就ての成績を例示すると第1表の如くで、37°C に於て50%以上に自発運動の

第1表 O. C. R. (I) 0.1% 24h 作用卵より孵化した人蛔仔虫の O. C. R. 0.005% 液に対する抵抗力。対照はこの前処置作用をぬいたもの

作用時間	対 照 群					前処置作用群				
	卅	卅	+	±	-	卅	卅	+	±	-
直後	10					9	3			
1 h	5	3		2		5	1	3	3	
1.5	2	3	2	3		1	2	5	4	
2	1	3	3	3				2	10	
2.5		2	1	7		1	1	10		
3				9				1	11	
3.5				(10)	10			1	(11)	11

註) 卅：運動極活潑，卅：中等度，+：緩慢
±：37°C 不動 -：45°C 不動

停止した作用時間は薬物前処置作用群では1.5~2h の間で、対照群で2~2.5h となつており、又 45°C 加温刺激に90%以上が不動となる時間は両群とも3~3.5h の間と判定された。C. H. C. R. 前処置実験群では37°C 50%不動時間1.5~2h、45°C 90%不動時間2.5~3h、同対照ではそれぞれ1.5~2h、2.5~3h で両者に殆ど差がみられなかつた。これらの成績は以下の実験例とともに一覽できるように第2表にまとめて示した。

b. 人蛔雌虫に薬物を前処置作用した場合
開腹手術時に採取した蛔雌虫を37°C Bunge-液で24h 飼養後、その2條ずつを O. C. R. (I) 0.1% 乳剤には5m、C. H. C. R. 同濃度乳剤には10m 浸漬し、而るのち薬物不含の Bunge-液で更に48h 飼養した上、子宮卵を各2條ずつより採集した。この卵を前記の方法で培養し孵化仔虫について、対照蛔虫卵よりの仔虫との抵抗力比較を行つたところ第2表に示した如く何れの薬物に於ても対照との間に抵抗力の顯著な相違はみとめ難い。

次に O. C. R. (I) 1g を44日の間隔で2回

服用してなお完全駆虫されなかつた患者の最後の服薬後45日目の糞便蛔虫卵を孵化した仔虫に就ても検したが、resorcinol-未服薬者の

糞便卵よりえた仔虫に比べ抵抗力の増加はみとめられなかつた（第2表）。

第2表 種々の方法で薬物前処置した蛔虫卵より孵化した蛔虫の当該薬物に対する抵抗力

前処置対象	薬物作用方法	卵の培養日数	蛔虫数	抵抗力試験薬物と濃度	37°Cで50%以上	45°Cで90%以上
					不動となる時間	不動となる時間
人蛔虫卵* (糞便虫卵)	0.1% O.C.R. (I) 24h	108	12	O.C.R. (I)	1.5~2	3~3.5
	全 対 照	106	10	0.005%	2~2.5	3~3.5
	0.1% C.H.C.R. 24h	111	9	C.H.C.R.	1.5~2	3~3.5
	全 対 照	109	10	0.01%	1.5~2	3
人蛔虫	0.1% O.C.R. (I) 5m	83	15	O.C.R. (I)	1.5~2	2.5~3
	全 対 照	85	15	0.005%	1.5~2	2~2.5
	0.1% C.H.C.R. 10m	91	29	C.H.C.R.	1~1.5	1.5~2
	全 対 照	87	27	0.02%	1~1.5	1.5~2
	O.C.R. (I) の服薬 1g 2回**	68	10	O.C.R. (I) 0.005%	1.5~2	3~3.5

* 何れも resorcinol- 剤未経験の蛔虫患者より採取。

** 卵は糞便より分離したものをを用いた。

2. 薬物の前処置作用をうけた蛔成虫の当該薬物に対する抵抗力

(1) 豚蛔虫に就ての実験

a. 宿主体外に於て薬物を前処置作用され 豚蛔虫を Bunge-液で 24h 飼養後雌雄同数

第3表 O.C.R. (I) 及び C.H.C.R. in vitro 前処置豚蛔虫の当該薬物 0.1% に対する抵抗力

薬物別	群別	前処置	例数	機械的刺戟に対する反応停止時間 (m) 平均	温熱刺戟 (60°C) に対する反応停止時間 (m) M±S. E.
O.C.R. (I)	1	0.1% 2.5m	6	63	97±8.4
	2	" 5m	6	68	102±7.8
	3	" 10m	2	60	90±0
	4	0.01% 2h	2	5	25±10.0
	5	—— (対照)	6	68	102±2.1
C.H.C.R.	1	0.1% 2.5m	5	44	69±7.5
	2	" 5m	6	38	66±4.8
	3	" 10m	6	33	50±6.7
	4	0.02% 30m	6	30	58±8.0
	5	0.01% 2h	6	41	68±7.2
	6	—— (対照)	6	48	70±5.6

註) 群により例数の少いのは前処置により既に死滅したものを生じたためである。O.C.R. 0.02% 30m 前処置では 24h 以内に全死した。これに反して C.H.C.R. の同条件では 24h 後全部生存している。0.1% の持続的浸漬では C.H.C.R. の方が O.C.R. に比べ著しく致死時間が短いのと対比して上の現象は奇怪にみえるが、O.C.R. が C.H.C.R. に比べ遙かに難溶なためであらう (I の 3 本文及び第 2 図参照)

体長分布の近似した元気のよい6条づつを1群とする12群をえらび、第3表前処置欄に示した如く O. C. R. (I) 及び C. H. C. R. 諸濃度種々時間の前処置作用を群別に施し、除薬後更に 72h 飼育したのち各当該薬物の 0.1% 乳剤に対する抵抗力を既報¹⁰⁾の方法で検べた結果同表に示した成績をえた。即ち一定作用以下の前処置量の場合は対照と比べ抵抗力に全く相違がみられず、それ以上の前処置量の場合には対照よりも抵抗減弱し、致死時間の短縮が認められる。

(2) Santonin 駆除人蛔虫に就ての実験

7名の学童蛔虫患者に santonin 0.08g 1回投与して翌日正午までにえた44条のうち体長のなるべく近似した元気なもの30条につき4~5条づつ6群となし、内第1~3群にはそれぞれ H. R. 0.02% 10m, 30m 及び 0.01% 2h の前処置を採取後 24h 及び 48h 前後2回に亘って行い、更に 24h 飼育後 0.05% H. R. に対する抵抗力を検した。第4群はこれらの対照とし、更に第5群では 0.02% H. R. 2回前処置操作後の生存力をこの操作を施さなかつた場合(第6群)と比較して参考とした。成績は第4表の示す如くて、前項の場合と同様の結果を認められる。

第4表 H. R. in vitro 前処置 santonin 駆除人蛔虫の同薬物 0.05% に対する抵抗力

群別	前処置	例数	機械的刺戟に対する反応停止時間 (m) 平均	温熱刺戟 (60°C) に対する反応停止時間 (m) M±S. E.
1	0.02% 10m 2回	4	22	36±1.3
2	" 30m 2回	4	24	50±14.3
3	0.01% 2h 2回	5	35	50±6.9
4	—— 対照	5	38	50±11.9
5	0.02% 30m 2回	5	生存時間 14日 (平均)	
6	—— 対照	5	同上 13.9日 (平均)	

(3) 手術採取人蛔虫に就ての実験

開腹手術で採取した人蛔虫28条に就て O. C. R. (I) 及び C. H. C. R. 0.1% 5m 前処置。48h 後当該薬物 0.1% に対する抵抗力を検したが、この場合も以上の諸実験と同様、これ

ら前処置により致死時間の延長をみたものなく、対照と大差をみとめなかつた。

b. 宿主体内で薬物を前処置作用させた場合

(1) O. C. R. (I) 頓用者の蛔虫

O. C. R. (I) 1g を44日間隔で2回頓用し、なお蛔虫卵の排出をみた患者2名より最後の腹薬後47日目に santonin 0.1×2 を用いて翌日までに駆除してえた10条に就て、これと同時に resorcinol-剤未経験患者より同様にしてえた10条を対照として、当該薬物の 0.1% 乳剤に対する抵抗力を以上の方法で比較した。その結果は第5表の如く両者間で殆ど差を認められなかつた。

第5表 O. C. R. (I) 標準量2回服用者及び未経験者の蛔虫の当該薬物 (0.1%) に対する抵抗力比較

蛔虫種別	性, 例数, 体長 cm	機械的刺戟に対する反応停止時間 (m) 平均	温熱刺戟 (60°C) に対する反応停止時間 (m) M±S. E.
O. C. R. (I) 標準量2回服用者蛔虫	♂, 2, 19~20	83	120±0
	♀, 8, 22~31	87	120±8.3
alkylresorcinol 未経験者蛔虫	♂, 5, 14~18	82	133±12.1
	♀, 5, 21~28	93	139±5.6

註) これらの蛔虫はその大きさから判断し、O. C. R. (I) を2回服用した当時より寄生していたものと考えられる(浅田¹⁹⁾参照)

(2) O. C. R. (I) 小量反覆服用者の蛔虫

O. C. R. (I) 50mg を2日おきに反覆10回朝空腹時服用させた5~14才児童から最後の服用日より約10日後、santonin 0.05×2 で翌日までに駆除しえた蛔虫10条について、同時期に resorcinol-剤未経験者より矢張同様にしてえた11条を対照とし、同薬物 0.1% に対する抵抗力を比較した結果、第6表の成績をえた。即ちこの場合も両者間に抵抗力の差異を認められない。

以上本章の実験成績から、in vitro で1~2回種々程度の前処置作用を蒙つた蛔虫は当該薬物に対して抵抗力を増大するとは考え難い。

第6表 O.C.R.(I) 小量反覆服用者*
及び未経験者蛔虫の当該薬物
(0.1%) に対する抵抗力比較

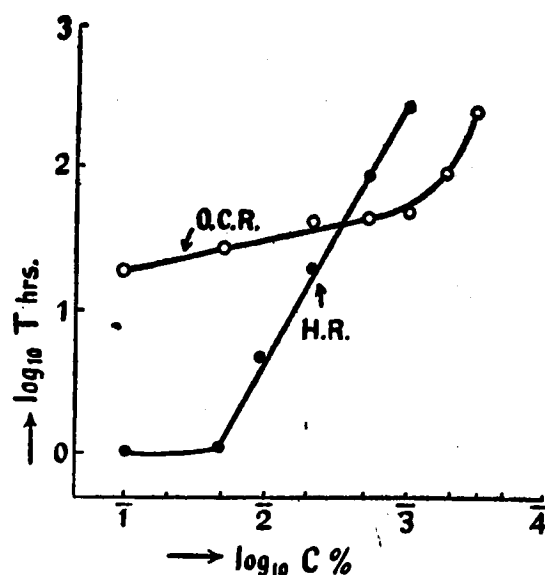
蛔虫種別	性, 例数, 体長 cm	機械的刺戟 に対する反 応停止時間 (m) 平均	温熱刺戟 (60°C) に 対する反 応停止時間 (m) 平均 M±S.E.
O.C.R.(I) 反覆服用者 蛔虫	♂, 2, 17~20	78	120±3.0
	♀, 8, 24~32	82	104±6.6
alkylresor- cinol 未経験 者蛔虫	♂, 8, 15~19	75	111±5.6
	♀, 3, 22~25	84	118±6.7

* これらの学童では反覆服薬中に排蟲が観察され、又卵数の漸減がみとめられている。

又不完全駆虫用量の2~10回反覆投与によつても腸内蛔虫の抵抗性は著変をうけないことが知られる。

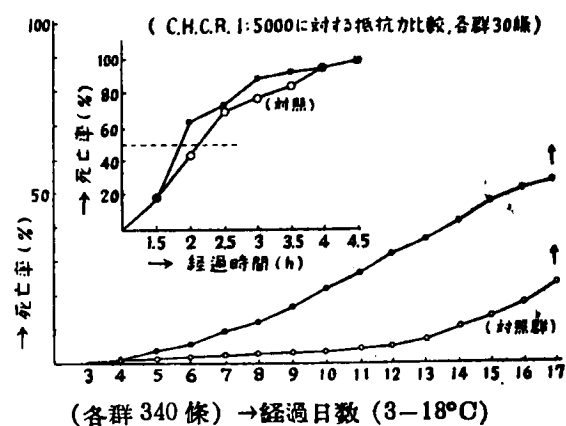
3. ガマ線虫に就ての実験

1群60條づつの新鮮な *Spinicauda japonica* Wilkie¹⁷⁾ に就て室温で持続的浸漬法による時間-死亡率関係を、H.R., O.C.R.(I) 及び C.H.C.R. の各諸種濃度に就て検討したところ、薄い濃度では何れもほぼ sigmoid 曲線がえられた。抵抗力判定試験に使用するのに便利な LT₅₀ (50% 死亡時間) 100m 前後の濃度をもとめると H.R. 1:7,000, C.H.C.R. 1:5,000 であつたが、O.C.R. では 1:1,000 で約 8h, 1:2,000 で約 12h となり、前者に比べて著しく長く、しかもこれらの濃度では時間的關係から正しい LT₅₀ が測り難く思われた。そこで、O.C.R.(I) と H.R. の効果を濃度-時間關係について詳細に比較してみた結果、第2図の如くなり、O.C.R. の効果は稀濃度の場合 H.R. よりも強く、且つ濃度の変化に鋭敏になることが判つたので本化合物に就ては検討の上 1:200,000 (LT₅₀=50h 前後) を抵抗力試験濃度に撰んだ。次に同様にして多数群について 2~14°C 室温で毎日 1h 宛薬物を作用し、対照に比べ著しく急激に死亡率を高めることなく2週間前後で 50% 死亡率附近を示す薬物濃度を求め H.R. 1:50,000, C.H.C.R. 1:30,000, O.C.R.(I) 1:30,000 前後であることを知つた。



第2図 H.R. 及び O.C.R.(I) の *Spinicauda japonica* 殺滅効果 C: 濃度
T: LT₁₀₀ 時間

以上の結果にもとづき 340 條を 1 群とする線虫について第3図 C.H.C.R. の例に示したように毎日所定前処置濃度に 1h づつ浸漬作用しつゝ適当な時期にその中に元気な 30~80 條を抜きとつて前記濃度で LT₅₀ を測定し、これと並行的に薬物前処置を行わずに飼養しつゝある対照群からの抜きとりと抵抗力を比較しゝみた。



第3図 C.H.C.R. 1:50,000 を 17 回 (1 日 1 回 1h 宛) 作用させたガマ線虫の同薬物 1:5,000 に対する抵抗力、対照との比較 (第7表実験番号3)

これらの実験成績は第7表にとりまとめて示したが、何れの場合に於てもこれらの長期前処置によつても線虫の当該薬物に対する抵抗力が対照に比べ減弱する例はあつても増大

第7表 稀濃度毎日 1h づつ反覆前処置作用 (in vitro) をうけた
Spinicauda japonica の当該薬物に対する抵抗力

薬物別	実験 番号	前 処 置 作 用			抵 抗 力 試 験		
		濃 度	回 数	それまでの死亡率 (%)	使用数 (條)	薬液濃度	LT ₅₀ (50%致死時間)*
H. R.	1	1 : 20,000	2	24	30	1 : 7,000	95±6.3m
		1 : 50,000	8				
	2	対 照		5	〃	〃	106±6.7〃
		1 : 20,000	2	65	40	〃	85±2.7〃
C. H. C. R.	3	1 : 50,000	17				
		対 照		23	〃	〃	129±3.9〃
	4	1 : 15,000	2	25	〃	1 : 4,000	88±7.1〃
		1 : 30,000	6				
	5	対 照		2	〃	〃	97±7.1〃
		1 : 15,000	2	71	〃	〃	46±5.4〃
		1 : 30,000	12				
		対 照		18	〃	〃	46±5.3〃
O. C. R. (I)	6	1 : 30,000	14	68	80	1 : 300,000	46±1.8h
		対 照		20	〃	〃	46±5.3〃
	7	1 : 10,000	7	79	57	〃	37±2.8〃
		対 照		3	〃	〃	65±3.7〃
	8	1 : 4,000	2	67	50	〃	18±1.3〃
		1 : 5,000	6				
		対 照		2	〃	〃	42±3.2〃

* van den Waerden 法による

する如き現象をみとめられるものはない。

小 括

1) Alkylresorcinol 未服用者糞便より採取した蛔虫卵に O. C. R. (I) 0.1%, C. H. C. R. 0.1% 24h 作用後、培養孵化した仔虫は対照仔虫に比べて当該薬物に対する抵抗力を増加していない。

2) 人蛔雌虫に 0.1% O. C. R. (I) 又は C. H. C. R. 5~10m 作用した 48h 後の子宮卵子を培養孵化した仔虫の抵抗力は対照仔虫に比べ相違を認め難い。O. C. R. (I) 2 回服薬者よりえた糞便内卵子よりの孵化仔虫に就ても同様である。

3) O. C. R. (I) 及び C. H. C. R. 0.1% 2.5~10m, 0.01% 2h, 0.02% 30m の in vitro 前処置をうけた豚蛔虫は 72h 後、当該薬物にたいし、この前処置をうけない蛔虫と同程度又はそれ以下の抵抗力を示した。santonin 駆除人蛔虫、手術採取人蛔虫に就て、以上の他、H. R. 0.01% 2h 2 回, 0.02% 10m, 30m それぞれ 2 回前処置に就ても同様であつた。この場合 H. R. 0.02% 30m 2 回前処置蛔虫の生存日数は対照と同様平均 14 日であつた。

4) O. C. R. (I) 1g を 2 回服用患者より 47 日後、又 O. C. R. (I) 50mg を 10 回 (2 日おき) 服用した患者より 10 日後、それぞれ santonin 駆除により採取した蛔虫につき当該

薬物に対する抵抗力を検するに, alkylres. 未服用者蛔虫と相違を認めない。

5) *in vitro* 培養せるガマ線虫 *Spinicauda japonica* に H. R., C. H. C. R., O. C. R. (I) の僅かに生存力を障碍する濃度を毎日1定時間づつ作用せしめ, 7~17回の後, その当該薬物に対する抵抗力を検するに对照との間に有意の差を認められない。

I. 生体内 (*in vivo*) 動物実験

本篇では生体内の場合に就て検討するためガマ及び仔犬を用い, 反覆投薬前処置がその駆虫効果の上に如何なる影響を与うるやを実験検索した。

実験材料及び方法

ガマに就ての実験: 10~12月間に施行, 使用ガマ体重 100~300g, 腹の浸たる程度の水を容れた深さ 18cm 広さ 11×17cm 大の蓄電池用ガラス容器 (金網蓋つき) に1匹宛のガマをおき, 先ず15匹に就て毎日水を交換しつゝ自然排虫をみるに7日間の観察で最少1, 最大3條の排虫を5例に認めた程度であつた。使用したガマ消化管内には前実験に用いた *Spinicauda japonica* Wilkie の他に比較的少数ではあつたが, なお別種の線虫2, 3種 (*Cosmocercoides pulcher* Wilkie, *Oswaldocruzia insulae* Morishita, *Cosmocerca japonica* Yamaguti と推定) が認められたが, この実験ではこれらのものを区別せずに扱つた。前処置及び効果判定用量の投薬は用量に応じ1, 5及び10%濃度にアカシヤゴム同量加乳剤を作り注射器で Nelaton-カテーテルを介して胃内に送入了。最後の効果判定には投薬後4日間に於ける総排虫数 (E), 5日目剖検により消化管内残存虫数 (R), その中死虫数 (K) を検べ, $\frac{E}{E+R} \times 100$ を排虫率, $\frac{E+K}{E+R} \times 100$ を駆虫率として効果の標示とした。かゝる方法による投薬後数時間~3日 (翌日最多) 内に薬物を嘔吐するものがあつた。又剖検時胃内に白色の凝固物としてなお一部胃内に薬物の残存する例も認められた。これらの場合服用薬

物の効果を正しく評価し難いので, これらの例を除いた実験数値を () 内に別記した。

犬に就ての実験: 蛔虫罹患仔犬12頭 (1.5~4.8kg) を1頭宛分散隔離し, 炊煮飼料で養ひ約4週間に亘つて自然排虫数を毎日観察したところ, 5頭に於て1頭の最大5條, 総数14條の排虫がみられた。薬物の前処置投与には下記実験によつて撰定した用量を約2gの食パンにつゝみ早朝空腹時に下記の如く与え, 効果判定用量はトラガント同量加1%乳剤を Nelaton-カテーテルで朝空腹時に経胃投与した。しかるのち5日間の排虫数 (E) を観察し, 屠殺後腸内存虫数 (R), その中死虫数 (K) とから $\frac{E+K}{E+R} \times 100$ = 駆虫率を求めた。尙前処置期間中毎日の排虫数をも観察した。糞便中の虫卵数は Stoll-法によつて計算した。本実験の使用薬物は前報の中 C. H. C. R. と O. C. R. (I) である。

実験成績

1. ガマに就ての実験

a. C. H. C. R. 及び O. C. R. (I) のガマ線虫に対する駆虫効果

体重 115~290g, 24匹のガマ (1葉量につき2~5例宛) に, これらの薬物の 50, 100, 200 及び 400mg/kg 用量を更に C. H. C. R. では 600mg/kg をカテーテルで胃内投与し, 以後7日間排虫観察ののち屠殺して腸内を検した。その結果は O. C. R. (I) では 50 mg/kg では殆ど効果を認められぬが 200mg/kg 以上では90%以上の駆虫率をえた。しかし, C. H. C. R. では意外に効果低く, 200mg/kg で僅かに22%の低い駆虫率に過ぎなかつた。恐らく胃内薬物残存, 嘔吐の例が多い所見からみて薬物の寄生虫への到達が行われなかつたものと推考される。この結果からみて, 本実験には C. H. C. R. よりも O. C. R. の方が適當であること, 前処置には著効をみない最大量として 50mg/kg, 効果判定量には 300mg/kg を適當であらうと考えられた。尙, 排虫例ではその全排虫数の90%が投薬後4日までにみられることが判つた。

b. O. C. R. (I) 前処置γに対する同薬物の駆虫効果

130~220g γ 34匹を5群 (A-E) に区分し、A群には効果判定量の投薬10日前に前記前処置量 50mg/kg を経胃投与し、B群は同日に薬物不含の同乳剤を投与しその対照とした。C群は6日おきに2回上の前処置投与を行い、D群は6日おきに3回同じく前処置し、E群はD群の対照としD群の薬物の代りにそ

れを含め乳剤を与えた。而してこれらのγは最後の前処置後10日目に 300mg/kg の O. C. R. (I) を経胃投与し4日間の排虫観察後屠殺した。実験成績は第8表にみるように確実に薬物が作用したと判定される実験例に就てみると前処置投与群に於ける薬物の駆虫効果は何れも対照群に比べ遜色なく、のみならず、対照群に比べ良好の数値を示す傾向が認められる。

第8表 O. C. R. 前処置 (50mg/kg) γに対する同薬物 (300mg/kg) の駆虫効果

群 別	例数	R (残存虫数)	E (排虫数)	K (腸内死虫数)	$\frac{E}{E+R} \times 100$ (排虫率)	$\frac{E+K}{E+R} \times 100$ (駆虫率)	備 考
A (前処置1回)	8	2310 (112)	377 (227)	3 (1)	14 (64)	14 (64)	嘔吐2例、残存4例
B (対 照)	6	1042 (312)	158 (114)	4 (1)	13 (27)	14 (27)	嘔吐1例、残存2例
C (前処置2回)	6	2314 (8)	214 (198)	29 (0)	8 (96)	9 (96)	嘔吐2例、残存2例
D (前処置3回)	6	1884 (301)	614 (563)	10 (1)	25 (85)	25 (85)	嘔吐1例、残存2例
E (対 照)	8	3185 (193)	189 (145)	41 (1)	6 (43)	7 (43)	嘔吐6例

註) 括弧内の数字は薬物の嘔吐、又は胃内残存のみられた例を除いたもの

2. 仔犬に就ての実験

a. C. H. C. R. の犬蛔虫に対する駆除効果

C. H. C. R. 25mg 及び 50mg/kg をトラガント乳剤として各々5頭宛の罹患仔犬に朝空腹時1回投与し、後1時間絶食せしめ、5日間の排虫観察後屠殺剖検によつて腸内を検した。この実験成績によれば 25mg/kg で平均 51%, 50mg/kg では 100 % の顕著な駆虫率 ($\frac{E+K}{E+R} \times 100$) を認めた。この成績により効果判定量として 50mg/kg を撰定した。

b. C. H. C. R. の小量を反覆投与した場合の効果、ならびにかゝる前処置後の駆虫効果

卵数計算を行つた仔犬8頭に本薬物結晶 5~10mg/kg を小量のパンについで早朝空腹時投与 (以後 4h は食餌を与えない) を2日おきに5~14回に亘つて繰り返し、その間毎日の排虫数を検し又時々糞便卵数の計算を行つた。そして最後の服薬後16日目に前実験で判明した完全駆虫用量 50mg/kg を前回の場合と同様の方法で乳剤として投与し、更に5日間排虫観察ののち剖検し腸内を検した。その成績は第9表の示す如くで、かような少

量でも反覆投与の場合蛔虫の残存する限り排虫が断続的に相当長期に亘つてみられた。全例を通算してみると4~6回目投与即ち18日迄に (各例合計 25~60mg/kg, 平均 50.2mg/kg) 全体の 81.4% の條数が排出されている。しかし尙その後も残存蛔虫は続いて排出され、30日を過ぎて尙2例に排虫がみられており、判定駆虫が行われるまでには全蛔虫の 92% が駆虫され又8例中5例の犬では完全に腸内蛔虫の排出が終つている。そして残りの3例では 50mg/kg の投与により1例完全駆虫、他2例では各々1條づつのものが小腸中部になお生きて残存した。この2條は本実験に於ける全蛔虫 113 條の僅か 1.77% に当るが一応問題になるものであらう。尙前処置全量 50mg/kg まで平均 38mg/kg の投与日までの排虫数より駆虫率を計算すると平均 81.3% である。この用量の効果にはなお数日の排虫をも含むべき筈であるから実際は更に高率のものと考えられる。即ち1回完全駆虫用量を適当な方法により数回に分割投与する場合にもそれに近い効果がえられることがうかがわれるのは注意

第9表 犬に C. H. C. R. の小量を反覆投与したのち、

犬 No.	性 体 重 kg	前E.P.G.	用 量 mg/kg	投与回数 経過日数	1	2	3	4	5	6	7	8	9
					1 3	4 6	7 9	10 12	13 15	16 18	19 21	22 24	25 27
11	♂ 3.0	39,950	10	排虫数 E. P. G.	↓ 18	0	0	↓ 13	↓ 0	↓ 1 (200)	↓ 0	↓ 0	0
12	♀ 5.6	200	"	排虫数 E. P. G.	↓ 0	↓ 0	↓ 1	↓ 0	↓ 0	↓ 0 (0)	↓ 0	↓ 0	0
13	♂ 2.2	20,200	"	排虫数 E. P. G.	↓ 0	0	↓ 1	↓ 0	↓ 0	↓ 2	↓ 0	↓ 0	↓ 0
14	" 2.5	90,050	5	排虫数 E. P. G.	↓ 2	↓ 4	↓ 2	↓ 4	↓ 1	↓ 7	↓ 1	↓ 2	↓ 1
15	" 4.2	4,200	10	排虫数 E. P. G.	↓ 0	↓ 0	↓ 0	↓ 0	↓ 1	↓ 1	↓ 0	↓ 0 (0)	↓ 0
16	♀ 4.0	8,350	5	排虫数 E. P. G.	↓ 2	↓ 3	↓ 2	↓ 6	↓ 4	↓ 2	↓ 1 (750)	0	↓ 1
17	♂ 7.0	2,350	"	排虫数 E. P. G.	↓ 0	↓ 0	↓ 2	↓ 1	↓ 1	0	0 (0)	0	0
18	" 1.2	350	"	排虫数 E. P. G.	↓ 0	↓ 1	↓ 9	↓ 0	↓ 1	↓ 0	0 (0)	0	0
合 計					22	8	17	24	8	13	2	2	2

註) ↑ : 5~10mg/kg投与、 ◎ : 50mg/kg 投与

すべき所見である。

小 括

1) ガマ消化管内寄生線虫に対する経胃投与の C. H. C. R. 及び O. C. R. (I) の効果をみるに、C. H. C. R. では胃内残存、嘔吐例多く判定困難であつたが、O. C. R. (I) では 50mg/kg で殆ど無効、200mg/kg 以上で 90%以上の駆虫率を示した。O. C. R. (I) 50mg/kg 1回又は6日間隔で2~3回前処置投与し10日後300mg/kg投与の効果を見るに何れも対照より優れた。

2) 仔犬蛔虫に対するC. H. C. R. の駆虫効果は25mg/kg 51%, 50mg/kg 100%であつた。罹患仔犬8頭に C. H. C. R. 1回5—10mg/kg を5~14回(2日おき)反覆投与するに、概

ね停止することなく排虫がつゞき、前処置のみで5頭完全駆虫、全蛔虫の92%が駆除されたが、残りの2頭では50mg/kg投与により各1條づつ駆除されない蛔虫を認めた。

Ⅱ. 臨床的研究

更にこの問題を人体内寄生状態にある蛔虫に就て詳細に検討すべく以下の実験を行つた。

実験材料及び方法

人体駆虫実験による正確な薬物の効果判定には既に論議^{18,19,20)}されている如く被検者の行動を完全に拘束し難いために種々の困難が伴う。このために生ずる支障を可及的避けるためには被検者が駆虫を望み且つ実験計画の遂行に対し充分協力的であることが必要で

同薬物の完全駆虫量を投与したる場合の蛔虫駆除効果

10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	腸 内	合計	前処置 50mg/kg	未満用量の効果
28 ↓ 30	31 ↓ 33	34 ↓ 36	37 ↓ 39	40 ↓ 42	43 ↓ 45	46 ↓ 48	49 ↓ 51	52 ↓ 54	55 ↓ 57	58 ↓ 60	残存虫数	虫数	(mg/kg)	駆虫率 (排虫数/駆虫前 の保虫数 %)
0	0	0	⊙ 0	0							0	32	40	100
0	0	0	⊙ 0	0							0	1	30	100
↓ 2	↓ 0	↓ 1	↓ 0 (0)	0	0	0	0	⊙ 0	0		0	6	50	50
↓ 2	↑ 0	↓ 0	↓ 1	↓ 0	0	0	0	1	⊙ 4	0	1 (生, ↑8.5 cm, 0.2g)	33	50	80
↓ 0	0	0	↓ 0	0	⊙ 0	0					0	2	50	50
0	⊙ 2	0									0	23	30	79
⊙ 0	0										0	4	25	100
0	⊙ 0	0									1 (生, ↑5.7 cm, 0.15g)	12	30	91
4	2	1	1	0	0	0	0	1	4	0	2	113	平均38	平均 81.3

ある。本実験は2ヶ所の被検者群に就て行われたが、1つは従来わが教室の度々の駆虫実験に経験ある少年の丘（岡山市郊外の養護児童収容所）でこの点理想的の条件にあり、被検者と同じ寮に合宿して、投薬及びその後の排便（排虫）検査に充分正確を期しえた。他の被検者群は県下吉永町にある私の自宅及びその近隣農家の蛔虫罹患者達で概ね積極的協力をうる事が出来たが、何れの場合にもなお周到の注意を怠らず、充分資料の正確を期すよう努めた。駆虫効果判定は Stoll-氏卵数計算法（前 E. P. G. 検査は投薬前1週間以内、後E. P. G. は服薬後約3週間目）及び排虫計算法を併用した。排虫計算は予め個々に配布したアルマイト容器（小型洗面器代用）に服薬後7～10日間の排便をのこりなく採取さ

せ、その都度、又は毎日巡廻、調査した。服薬は何れの場合も早期空腹時所定量をオプラーテ又はゼラチンカプセル剤とし水で嚥下せしめ、服薬後4hは食物の攝取を控えしめ又当日中アルコール性飲料ならびに油脂性食物を禁じた。使用薬物は C. H. C. R. m. p. 88～90°C、及び O. C. R. (Ⅱ). m. p. 45.5～49.5°C の2種で、以下標準量と呼ぶのは数え年4～7才0.1g×年令、8～12才0.8g、13才以上1.0gの基準用量であるが、4～7才では発育のよいものでは0.1g×（年令+1）を用いた。

実験成績

1. 標準量の 1/3 量を小数回前処置投与の場合

薬物は C. H. C. R. を使用。44名（8～17

才) の養護学童を10~12名を1群とする4群 A-D に分ち、A 群には2日おきに $\frac{1}{8}$ 標準量を2回、B 群には $\frac{1}{8}$ 標準量を1回投与し何れも2週間後に標準量を投与した。C 群は $\frac{1}{8}$ 標準量1回投与後1週間目に標準量を与え、D 群は対照として標準量のみの効果をみた。

標準量の効果判定は卵数計算の他に10日間の合宿で全排虫数をも検したが、前処置投与の効果は標準量投与直前の E. P. G. 検査によつた。これらの成績を総括的に表示すると第10表の如くである。

この成績によると前処置投与によつて既に

第10表 C. H. C. R. の前処置の同薬物標準量の駆虫効果

群別	例 数 (性、年齢)	前 E. P. G.	用量と用法	前 処 置 に よ る			標 準 量 投 与 に よ る				前処置及び標準量投与による卵減率%
				卵減率 %	卵消失者率 %	排虫者率 %	卵減率 %	卵消失者率 %	排虫者率 %	1人平均排虫数	
A	11 (♀, 11—16才)	106,500	2日おきに $\frac{1}{8}$ S. D. 2週間後 S. D.	53.9	45.5	—	58.2	33.3	100.0	1.9	80.8
B	12 (♀, 9—17才)	188,400	$\frac{1}{8}$ S. D. 2週間後 S. D.	58.0	25.0	—	73.6	66.7	88.9	11.0	88.6
C	10 (♀, 10—15才)	86,000	$\frac{1}{8}$ S. D. 1週間後 S. D.	65.1	0	—	63.9	40.0	70.0	2.4	86.0
D	10 (♀ 3, 13—15才 ♂ 7, 12—16才)	150,300	S. D.	—	—	—	81.2	40.0	70.0	22.9	81.2

註) S. D. : 標準量

卵減率の上にある程度の効果が認められ、特に2回投与の行われたA群では約半数が卵陰転をみている。この前処置投与後1~2週間目の卵数を前 E. P. G. として各標準量の効果を判定すると、前処置群では対照群(D)に比べ卵減率はやゝ低い結果がみられる。又A群では卵消失者率もやゝ落ちている。しかし、この場合基準となつた前 E. P. G. は前処置投与後わずか1~2週間であるから、駆除されていない蛔虫の産卵抑制²¹⁾による過少値が示されている可能性がある。これだけで駆虫効果の低下を断定し難い。のみならず、一方B、C両群では卵消失者率はD群に劣らず、又排虫者率は前処置群では対照群よりも良好の成績がみられる。更に前処置及び標準量の総合効果をみると何れも対照と比べ毫も遜色がみられない。

2. 標準量を3週間間隔で繰返し投与の場合

14名の被検者(吉永町)に規定方法で O. C. R. (I) の標準量を投与し、以後7日間の

排便を検査し、服薬3週間後検卵(E. P. G.)により、なお虫卵を認むるものに再び第1回と同じ服薬を行わせ、更に1週間捕虫、3週間後 E. P. G. 検査により虫卵陽性のものに第3回目の投薬を行つた。この実験の成績は第11表に例別、第12表に服薬回の成績をまとめて示した。

服薬回数とともに矢張卵数は漸減し、卵消失者が増加している。各回別の効果をみるに第2、第3回の成績は集計卵減率ではよくないが、個人平均卵減率は著しいちがいをみない。排虫者率も近似している。のみならず、卵消失者率は後回ほど良くなつている。被検者の平均 E. P. G. がのちほど減少しているためと考えられるが、このことは平均排虫数の減少にも窺われる。尙注意されるのは前回に排虫なきか又は少いものが後回にそれより多く排虫している例の若干みられる事実である。この知見は標準量3週間毎の反覆駆虫によつて少くとも3回までは効果に漸減をみないことを示している。

第11表 O. C. R. (I) 標準量反覆投与による駆虫効果

氏名	性	年齢	用量 g	第1回服薬			第2回服薬			第3回服薬			E.P.G.
				前 E.P.G.	排虫数	卵減率 %	前 E.P.G.	排虫数	卵減率 %	前 E.P.G.	排虫数	卵減率 %	
砂子富	♀	7	0.8	20750	13	100.0							
武元恵	〃	5	0.6	15100	12	〃							
武元佐	〃	30	1.0	18800	5	〃							
砂子元	♂	8	0.8	8300	?	〃							
山崎和	♀	7	0.6	800	1	〃							
万波有	♂	11	0.8	2100	0	54.8	950	6	100.0				
小谷孝	♀	50	1.0	5750	0	77.4	1300	4	〃				
小谷正	〃	20	〃	22900	1	87.5	2850	1	〃				
砂子津	〃	40	〃	12400	6	79.8	2500	4	〃				
武元八	〃	4	0.4	12300	?	37.4	7700	0	41.2	4300	—	—	
砂子百	♂	40	1.0	18800	1	72.3	5200	8	60.0	2550	0	100	
万波誠	〃	12	0.8	4200	2	47.6	2200	0	20.5	1750	1	〃	
砂子登	♀	7	0.7	33050	15	71.4	9450	2	74.6	2400	1	95.8	100
砂子秋	♂	4	0.5	21400	7	28.3	15350	1	—20.5	18500	2	44.6	10250

註) ※ 第3回目服薬せず

? 排虫の観察不正確

第12表 全上各回別効果

服薬	例数	平均E.P.G.	卵減率%	1人平均卵減率%	排虫者率%	卵消失者率%	1人平均排虫数
第1回	14	14046	85.7	75.5	83.3	35.7	6.3
第2回	9	5277	38.9	64.3	77.8	44.4	3.7
第3回	4	6300	58.9	85.1	75.0	50.0	1.3

3. 標準量の 1/10~1/8 量を長く反覆投与の場合

前篇では犬に C. H. C. R. の小量を反覆投与する場合長期間に亘つて排虫が断続的にみられること、及びかかる小量多数回の前処置投与後に於ても普通用量のよく奏効する事実を明らかにしたが、本実験では人体内蛔虫に就てもかかる事実が立証できるか否かを検討した。人体に於けるこの種実験は被検者にも非常な忍耐を要するので、長期実験に堪えうるよう私の家族3名及び熱心な近隣の被検者3名(何れも小児)にとどめた。これらの蛔虫患者に O. C. R. (I) 75~100mg を朝食腹時オブラートで内服させ(そのあと3~4hを経て食事)、その服薬を2日おきにくりかえし14~17回に及んだ。その間毎日の排虫を厳重に検し、且つ定期的に卵数計算を行い、最後

の服薬後15日目に標準用量を投与し、その効果を排虫及び2週間後の検便によつて入念に検した。その成績は第13表に示した如くで、犬に於ける C. H. C. R. の場合と全く同様に長時日に亘つて断続的排虫がみられ、卵数も概ね逐次減少してゆき、標準量投与前(前処置回数8~14回)に既に5名陰転を示した。而して尙虫卵を認めた1例も標準量により8條を排出し、全被検者とも更に2週間後の検便により卵を認めなかつた。標準量により排出された8條は第12表に附記した体長よりみて¹⁰⁾ その殆どが14回の前処置 O. C. R. の作用を蒙つておるものとみられる。

尙本実験に於ても前処置投与の標準量に相当する用量投与完了時の駆虫率をみるに37.5~100.0%平均74.1%となつており、効果が更に数日に及ぶとすれば一層高率となること

第 13 表 O. C. R. (I) の小量反覆投与及び

氏 名 性, 年令	前 E. P. G.	用量と 用 法	投与回数 経過日数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
				1 3	4 6	7 9	10 12	13 15	16 18	19 21	22 24	25 27	28 30
万波淨 ♂ 8	29, 650	0.1g オ ブラート 2 日おき	排虫数 E. P. G.	↓ 1	↓ 2	↓ 1 (死)	↓ 0	↓ 0 (950)	↓ 1	↓ 1 (死)	↓ 0	↓ 0	↓ 0
万波本 ♀ 9	13, 350	〃	排虫数 E. P. G.	↓ 1	↓ 0	↓ 0	↓ 1	↓ 0	↓ 1 (1950)	↓ 0	↓ 1	↓ 0	↓ 0
万波麻 ♂ 6	2, 300	0.075g 〃	排虫数 E. P. G.		↓ 0	↓ 0	↓ 2 (1死)	↓ 1	↓ 0 (1750)	↓ 0	↓ 0	↓ 0	↓ 1
時実多 ♂ 5	82, 400	〃	排虫数 E. P. G.		↓ 1	↓ 5 (1死)	↓ 1 (死)	↓ 4 (2死)	↓ 0 (600)	↓ 0	↓ 1	↓ 0	↓ 0
小谷隆 ♂ 14	14, 650	0.1g 〃	排虫数 E. P. G.				↓ 0	↓ 0	↓ 0	↓ 0	↓ 0	↓ 0 (6, 500)	↓ 0
小谷桂 ♀ 12	17, 850	〃	排虫数 E. P. G.				↓ 2	↓ 0	↓ 0	↓ 0	↓ 1 (死)	↓ 0 (650)	↓ 0
合 計				5	7	4	6	1	2	2	2	1	3

註) ↑ : 少量の投与 ⊙ : 標準量投与

* : ♂3 (21cm, 11cm, 15cm), ♀5 (14cm, 15cm, 18cm, 20cm, 28cm)

** : 全部不受精卵

が予想されるので、副作用を避けうる（分割投与量で副作用を訴えたものなし）効果的投与法として示唆するところが多い。別に 4 名の児童につき 3 週間の排便を検したが自然排虫は 1 條も認めなかつた。

小 括

1) 学童 44 名につき C. H. C. R. の $\frac{1}{8}$ 標準量(完不全駆虫量)を 1~2 回前処置投与し、1~2 週間後の標準量の効果を対照と比較するに特に遜色を認め難い。

2) 14 名の被検者に O. C. R. (I) 標準量を与え 3 週間後卵陽性のものに再び同量を投与し、更に 3 週間後卵陽性のものに 3 度目の同量を投与し、各回に於ける駆虫効果を比較した結果、卵消失者率は後回ほど高く、平均排虫数は後回ほど少かつたが、排虫者率及び

卵消失者率は大差を示さず、結局反覆投与は 3 回以内では効果の減少を認められない。

3) 6 名の被検者に O. C. R. (I) の標準量の $\frac{1}{10}$ ~ $\frac{1}{8}$ を 3 日毎に反覆投与した結果内 5 名 8~14 回で卵陰転し、のこり 1 名は 14 回前処置後標準量で排虫し卵陰転した。この分割用量では副作用を訴えたものはない。

総括及び考察

化学療法の直面する重要問題は寄生体の所謂薬物耐性 (drug fastness) 或は薬物抵抗性 (drug resistance) の現象である。Ehrlich-研究所 (1907) に於て Trypanosoma に対して初めてこの問題が取りあげられ、再来 Spirochaetae, Malaria 原虫に就ても多くの薬物に関する検討がなされたが^{22,23)}、近年化学療法の進展に伴い一般細菌, virus 乃至は昆虫²⁴⁾

その後の同薬物標準量の駆虫効果

11	12	13	14	15	16	17			後	合計	前処置標準量相当量の効果	
31 ↓ 33	34 ↓ 36	37 ↓ 39	40 ↓ 42	43 ↓ 45	46 ↓ 48	49 ↓ 51	52 ↓ 62	63 ↓ 69	E. P. G.	虫数	g	駆虫率 (排虫数/保虫数)%
↓ 0	↓ 0	↓ 0	↓ 1 ♂	↓ 0 (0)	↓ 0	↓ 0	0 (0)	⊙ 0	0	7	0.8	83.4
↓ 0	↓ 0	↓ 0	↓ 0	↓ 0 (0)	↓ 0	↓ 0	0 (0)	⊙ 0	0	4	0.9	100.0
↓ 1	↓ 0	↓ 0	↓ 0	↓ 0 (0)	↓ 0	↓ 0	0 (0)	⊙ 0	0	5	0.6	60.0
↓ 0	↓ 0	↓ 0	↓ 0	↓ 2 ♂ (0)	↓ 0	↓ 0	0 (0)	⊙ 0	0	14	0.5	85.7
↓ 1	↓ 0	↓ 2	↓ 0 (6250)	↓ 0	↓ 0	↓ 0	0 (14,900)	⊙ 8*	0	11	1.0	37.5
↓ 0	↓ 0	↓ 0	↓ 0 ** (1550)	↓ 0	↓ 0	↓ 1 ♀	0 (0)	⊙ 0	0	4	1.0	77.8
0	0	0	4	0	0	0				45	平均 0.8	平均 74.1

に対する問題にまで急速に発展し、就中細菌類の sulfonamides 及び多数の抗生物質に対する耐性獲得現象の出現は最近その影響の広汎さに於て嘗てない重大関心事となつた。併し、一面 1947 年来これを動機とし本問題を中心とする研究が俄かに多くの知見を累積しつつあるのも事実であつて、殊に他の寄生体に比し容易に継代培養の可能な点は細菌耐薬性の研究の発展に拍車をかけているようにみえる。而るに腸内寄生蠕虫に就てはこの点、原虫類、昆虫類以上に困難な問題がある。これらの寄生虫に就て殆ど本問題の研究をみない理由の 1 つであらうと思う。しかし、差し迫つた問題として現に寄生している虫体に対し反覆投薬が感受性に如何なる影響を与えるかの疑問に就ても既述の理由により不問に附し難い。蛔虫の *santonin* 耐性なる言葉は相

当古くより聞くが真の意味の耐性が存在するか否かに就ては未だこれを批判するに足る実験的根拠に乏しい。赤木²⁵⁾ は *santonin* 0.05 ~ 0.1g を数回投与するも抵抗性の上昇を認められなかつたという。近年、利用されている alkylres.-剤に就てもこの問題は疑問のまゝである。

以上の成績によると *in vitro* で H. R., O. U. R. 及び C. H. U. R. の諸種濃度-時間作用量を前処置された蛔虫は 72h 後の当該薬物による抵抗力試験に於て、この処置をうけなかつたものに比べ、前処置量の比較的少く、生存力の障碍をうくること少い場合には殆ど差を示さず、処置量の大きな場合は抵抗力を減じ、如何なる例に於ても抵抗増大をみられない。この知見は豚蛔虫、人蛔虫の何れに於ても同様であつた。O. U. R. の反覆投与により

腸内に於てなるべく自然にこの措置を施してから *santonin* で駆除した蛔虫に就ても対照 *santonin* 駆除蛔虫と相違ない抵抗力がみられた。 *Spinicauda japonica* の *in vitro* 生存時間の長い特性を利用して蛔虫では行えない長時間の前処置作用を加えたものに就て検討を行つたが、最長17回に及んだこの操作ののち行つた抵抗力試験はこの操作をぬいた線虫と比べ殆ど同じか又はやや劣る程度の抵抗力を示した。 *species* の相違の故にこの知見を直ちに蛔虫の場合に適用すべきではないが、このものも *alkylres.* に対し蛔虫の場合と同様の作用機序を思わせる強直反応を認める事実よりすれば、以上の知見は類推しうるように思われる。継代培養乃至同感染の困難に鑑み母虫に対する *in vitro* 及び生体内前処置後その子宮卵より孵化脱殻仔虫の抵抗力を比較する方法を試みたが、この場合も特に薬物前処置の影響を明瞭に認めえなかつた。より強い前処置刺戟を卵に対する直接前処置の方法で試みたが結果は同様であつた。

alkylres. の生体内駆虫効果は必しも薬液中での致死時間と並行的といえないので、抵抗力の判定もこの意味では駆虫効果によつても検討してみる必要がある。小数回 (1~2回) の不完全駆虫用量の C. H. C. R. 投与前処置を行つた人体実験に於て、1~2週間後の標準量の効果が減弱するという知見はえられず、龔に生田¹²⁾ が O. C. R. に就て一部報告した如き効果低下の所見は再現できなかつた。おそらく氏の第2回目使用の O. C. R. は私どもの既報¹⁰⁾ の如き理由による抵抗力のものであつたものと想像される。この知見は O. C. R. (I) を用いたガマの駆虫実験に於ても同様であることが示された。標準量で完全駆虫をきたすまで反覆投与しようとする場合、漸次効果の低下を招きはしないかとの危惧がおきる。この問題に関し Brown²⁶⁾ は12名に H. R. の標準量を与え2~4週後、その中13名の保虫者に第2回目の同量を繰返し与えた結果、第1回目卵減率79%, 卵消失者率69%に比べ、第2回夫々85%, 87%の優れた成績を

えている。私の O. C. R. (I) の標準量3週間間隔で3回投与の実験では各回の個人平均卵減率は著しい相違なく卵消失者率は25.7, 41.4, 50.0%と漸次増加してゐる。この所見は被検者の保有虫数の漸減によるものであることが排虫條数の漸減 (個人平均 6.3, 8.7 1.3) 的数字からも窺われるので、効果の増大を想像するわけにはゆかないが、少なくともこの範圍の反覆回数で効果の漸減は認められない。

本研究で就中興味深き知見は小量長期反覆投与の実験成績である。犬で C. H. C. R. 完全駆虫量 (50mg/kg) の 1/10~1/5 量、人体では O. C. R. (I) 標準用量の 1/10~1/8 相当量何れも2日毎に1回反覆空腹時投与の結果殆どの例で蛔虫の残存する限り断続的排虫がつゞき、遂に完全に駆除されたものが多い。殊に興味の深いのは分割投与の総量が犬では 50mg/kg、人では標準1回量と等しくなる投与回数で既に相当顕著な効果が認められることで、この知見は各分割量の効果が逐次累加されてゆくが如き印象を与えている。この知見はこれらの薬物では著しく難溶で且つ既述の O. C. R. の効果に就て示された如く稀濃度の方が効率がよい (第2図及び第3表註) 高濃度で比較的短時間作用させるよりも稀濃度で、この効果を繰返した方が虫体への打撃が全体として大きいからであるという理論で一応説明しうるように思う。しかし、駆虫薬の腸内作用態度に関して既に示されている以下の事実はこの知見に関連してもつと興味ある説明の可能性を示唆している。即ち、既に Trim²⁷⁾ は H. R. 1g 投与後 5h して屠殺した豚の胃、小腸よりえた内容の限外濾液が殆ど H. R. を含まず僅かに小腸上部よりえたサンプルに 1/20,000 以下の濃度で検出されたに過ぎないことをみ、又豚の小腸内容の 1/2 l を H. R. 0.5g と 2h incubate した後の限外濾液を測定した実験でもこの事実が立証されたという。松岡²⁸⁾ も兎の腸粘膜に H. R. 液を混じた場合、ether 抽出による定量値にかなりの減少を認めている。一方 Trim²⁷⁾ は

H. R. の溶液から蛔虫体内への透入速度が蛋白及びその消化産物に比し mucin によつて遙かに強く抑制されることを認めている。これらの知見は H. R. その他の alkylres. はその多くの部分が内服後恰も食物の主流が腸管内を降下し去る如く、通過し去るものでなく、腸内の一定の物質特に mucin によつて吸収され、表面的作用圏から除外されて遊離形としての急性作用が著しく inactivate される事実を示すものである。しかし、他面この結果は化学的に比較的 inactive な mucin に対して薬物の低濃度を徐々に提供する reservoir としての役割を演ぜしめることを予想させる可能性も大きいように思われる。既に知られているように mucin に圍繞されて居住するこの寄生虫に対し、この予想はかなり重要な意義を有するものであつて、一般に駆虫薬服薬後長期に亘る排虫原因の少くとも一部をこれによつて説明することもできるように思われるが、殊に今回の小量反覆投与の場合溶解度低く且つ H. R. に比べて低濃度の場合の効果の優れているこれらの化合物ではこの reservoir 的機序によつて稀濃度作用を持続的に保たしめる上に有利な便宜が与えられることは、効果を高める上に極めて好都合といわねばならない。

この実験では耐性獲得の条件として、実地にはやゝ複雑な投与法を用いたが、優れた効果の反面に於て全く副作用のみられなかつたことは注目すべきである。この知見を基礎としてもつと投与間隔を短縮するとか、一回の分割用量を副作用のみられぬ範囲に於て種々検討することによつて、これら薬物の巧妙な投与法を求めることができようと思う。

それはさておき、これらの前処置投与終了後の判定量の効果は人体の場合完全駆虫であつたが、犬では尙2例各1條づつの生存蛔虫を駆出しえずにのこした。この場合の判定用量は5頭の犬について全く完全駆虫を認めた

用量であるだけに一応問題となるが、これをもつて直ちに抵抗性の増加の証左とみてよいかどうかは速断し難い。一般に耐性の問題を論ずる場合 population の不均一性にもとづく抵抗力の強い個体の単純な淘汰現象を他の耐性発展の要約と区別して取扱う必要がある。この意味に於ける耐性上昇は凡ての生物に必然的に存在するもので、蛔虫の場合もその埒外でありえないことは伏見²⁹⁾らの研究からも容易に知られる。尙又生体内に於ては蛔虫の居住位置又は環境により薬物の到達に一定の難易のあることも考えられる。上述の2條の蛔虫は全排虫の僅か1.77%に過ぎないことから恐らくこの範囲のものではないかと推考されるが、尙、この点厳密には多数の実験例によつて検討すべき問題である。柳田³⁰⁾によると他の抗菌性物質に著明に耐性を獲得し易い細菌類も phenol-類には殆どこれをみないのという。同じく phenol-化合物たるこの系統駆虫薬に就ても、こゝにえられた上述の成績からみても蛔虫耐性は実地上問題にされるべき程のものではないように思われる。

結 論

1) 蛔虫は alkylresorcinol-系駆虫薬に対し数回乃至十数回の反覆作用範囲に於ては抵抗性を増加しない。

2) 一定の alkylresorcinol-系薬物 (cyclohexylchlororesorcinol, octylchlororesorcinol (I)) では分割用量の一定間隔による反覆投与によつて効果に累加現象が認められる。

3) これらの知見に関して駆虫学的考察を加えた。

本論文の要旨は第24回日本薬理学会(昭和26年4月2-4日東京)ならびに第61回岡山医学会総会(同26年6月24-25日)に於て口演発表された。

本研究は文部省科学試験研究費より援助されたことを附記す。

引 用 書 目

- 1) 山崎英正：薬学研究，20，100 (1948)；岡山医学会雑誌，60，95 (1948)。

- 2) 山崎英正, 足利三明 : 日本薬理学雑誌, 44, 30 § (1949).
 - 3) 足利三明 : 同誌, 44, 32 § (1949).
 - 4) 山崎英正 : 文部省科学試験研究「蛔虫駆除剤の総合研究」西班報告第1輯, 17 (1948); 第2輯, 33 (1949); 第3輯, 19 (1949).
 - 5) 服部峻治郎, 岡崎英彦, 高柳博, 掛見喜一郎 : 「蛔虫駆除剤の総合研究」西班報告第2輯, 54 (1949).
 - 6) 神田善吾, 榊原涉 : 最新医学, 4, 707 (1949); 日本薬理学雑誌, 46, 103 § (1950).
 - 7) 渡辺 上 : 日本薬理学雑誌, 47, 115 (1951).
 - 8) 服部峻治郎, 杉本幸雄, 江見勇, 岡崎英彦, 高柳博 : 「蛔虫駆除剤の総合研究」西班報告第5輯, 97 (1950).
 - 9) 井上硬, 三好秋馬, 大西幸次, 原田隆, 奥田博 : 同西班報告第6輯, 99 (1950).
 - 10) 山崎英正, 万波忠三郎, 前田寛 : Jap. J. Pharmacol. 1, 63 (1951).
 - 11) 山崎英正, 万波忠三郎, 高岡健男 : 「蛔虫駆除剤の総合研究」西班報告第9輯, 127, 141 (1952); 日本薬理学雑誌, 第25回日本薬理学会記事 (1952).
 - 12) 生田啓吉 : 公衆衛生学雑誌, 5, 316 (1949).
 - 13) 浅田順一 : 東京医事新誌, 2238, 8 (1921).
 - 14) 伏見純一 : 薬学研究, 22, 246 (1950).
 - 15) 中井貫一 : 大阪高等医学専門学校雑誌, 10, 245 (1943).
 - 16) 武田健一, 玉村幸治郎, 峰下鎮雄, 村上靖, 広瀬勝己 : 日本薬理学雑誌, 47, 86 (1951).
 - 17) Wilkie, J.: Ann. Mag. Nat. Hist. Ser. 10, 6(1930), 市川衛 : 蛙学, 198 (1951)(装華房, 東京) による.
 - 18) 浅田順一 : 森下薫氏著「蛔虫及蛔虫症」(永井書店) 118 頁より引用.
 - 19) 山崎英正 : 薬学研究, 19(8), 1(1947).
 - 20) 服部峻治郎, 岡崎英彦, 笹井忠夫 : 日本臨牀, 6, 71 (1948).
 - 21) 永井光 : 大阪大学医学雑誌, 2(5), 57 (1950).
 - 22) Findlay, G.M.: Recent Advances in Chemotherapy Vol. 1, 475-500 (1950), Vol. I, 438-454 (1950) Churchill, London.
 - 23) Oesterlin, M.: Chemotherapie, 97-128 (1939) Hamburg.
 - 24) King, W.V.: Amer. J. trop. Med. 28, 487 (1948).
 - 25) 赤木勝雄 : 日本学術会議総合研究寄生虫性疾患科会 24 年度研究報告 (1950), 森下薫, サントニ p. 51 (1951) より引用.
 - 26) Brown, H.W.: Amer. J. Hyg. 16, 602 (1932).
 - 27) Trim, A.R.: Parasitol. 35, 209 (1944).
 - 28) 松岡道夫 : 日本薬理学雑誌, 46 (4), 281 § (1951).
 - 29) 伏見純一 : 大阪大学医学雑誌, 2 (4), 51 (1950).
 - 30) Yanagita, T., Sasa, T., Morimura, Y., Uemura, T. & Fukuda, S.: J. Antibiotics ■ -C, 38 (1949).
-