

b) II. Gruppe. Allmähliche Erweiterung der betreffenden Pupillenweite wurde an zwei unter 6 Fällen beobachtet; diese beiden Fälle wiesen relativ milde peritonitische Symptome auf; aber die Kaninchen der sämtlichen Fälle starben innerhalb von 24 Stunden.

Auf Grund der oben angegebenen biologischen Beobachtungen und der Ergebnisse der Untersuchungen über den Jodsäure-Wert, von welchem bereits in der I. Mitteilung Bericht erstattet wurde, ist Verf. zu den folgenden Schlüssen gekommen:

Bei der skuten Peritonitis vermehrt sich allmählich der Adrenalinhalt im Blute entsprechend dem Fortschreiten der Symptome, um die Blutdrucksenkung abzuhalten; im späteren Stadium der Peritonitis jedoch wurde die Sekretions- und Ausscheidungstätigkeit des Adrenalins in der Nebenniere schwächer; in der Blutbahn verminderte sich der Adrenalinhalt auch in geringem Masse als beim normalen Zustand. (Autoreferat)

6.

615.733:615.37

2新「アンチモン」製劑ノ肝臟「ヂストマ症」ニ 對スル治療的效果ニ關スル實驗的研究

岡山醫科大學藥理學教室(主任奥島教授)

醫學士 加藤良六

[昭和11年11月23日受稿]

I. 緒言

肝臟「ヂストマ症」ノ治療ニ關シテハ既ニ諸家(松本, 井上, 島蘭, 蓮井, 寛, 武藤, 西, 龍治)ノ精細ナル研究報告アレドモ, 何レモ決定的效果ヲ得ルモノナク, 所謂對症療法ノ域ヲ脱スルニ至ラザルハ吾人醫家ノ頗ル遺憾トスルトコロナリ. 特ニ本岡山縣ハ古來地方病トシテ本症ニ罹患スル者多ク, 近時之ニ關スル衛生思想相當普及シテ, 往年ノ如キ重症患者ハ甚ダシク減少セリト雖モ, 尙ホ本症ニ悩マサル者屢々アルガ如シ. 曩近「アンチモン」製劑ヲ諸種ノ原蟲及ヒ寄生蟲病ノ治療ニ應用シ相當ノ效果アリトノ泰西諸學者ノ報告ハ, 實ニ枚舉ニ遑アラザルモ, 今肝臟「ヂストマ

症」ニ關スルモノノミヲ舉グレバ, 1919年Burgハ初メテ吐酒石ヲ本症ノ患者ニ應用シテ卓效アリシト報告セリ. 其ノ後前川, 石尾ハ1922年本症ニ感染セシメタル3頭ノ家兔ニ, 吐酒石ヲ漸次増量的ニ注射シ, 對照例ニ比シテ寄生蟲數ノ著シク減少セルコト, 蟲體ノ運動ノ微弱トナレルコトヲ報告セリ. 然レドモ此時實驗ニ使用セシ家兔ハ, 注射ノタメ實驗中或ハ實驗直後間モナク斃死セルヲ以テ, 其ノ成績ハ直チニ實際治療ニ適用スルコトヲ得ズ. 1923年及ビ1924年Schattuckハ輕症ナル本病患者(支那人6名)ニ吐酒石ヲ應用シ, 更ニ又Arphenaminヲ併用スル時ハ, 一層速ニ便中ノ蟲卵ヲ糞ザルニ至リシト報告セリ. 以上ノ如キ

實驗ニ供セラレシ「アンチモン」製劑ハ、主トシテ吐酒石ノ形ニ於テ使用セラレタルモノニシテ、實際ニ種々ノ缺點ヲ有セリ。即チ Kuhn 及ビ Schmidt ハ其ノ缺點ニ就テ、(1) 局所症狀強キメ靜脈内注射以外使用ニタヘズ、(2) 長ク使用スレバ中毒症狀現ル、(3) 時ニ本劑ニ對シ過敏ナル者アルガ故ニ治療ヲ中止スルノ餘儀ナキニ至ルコトアリ、(4) 肺合併症等ヲ招來スルコトアリ、(5) 本劑ノ溶液ハ長時間保存ニヨリ毒性ヲ増加ス、(6) 稀ニ本劑ニ對シ蟲體ガ抵抗ヲ有スルコト、等ヲ擧ゲタリ。偶々 1923 年本邦ニ於テ西ハ吐酒石ノ K ナ Na ニテ置換セル酒石酸「アンチモニールナトリウム」ヲ作り、次デ白井ハ吐酒石ノ中性溶液ヲ作りテ Neo-Stibnal ト命名シ、之等製劑ハ何レモ從來ノ吐酒石ニ比シテ毒力少ク且有效ナルコトヲ證明シ、Fargher, Gray, Brahadhari, Christiansen, Norton 及ビ Harkness モ亦酒石酸「アンチモニールナトリウム」ヲ賞用セリ。爾來吾國ニ於テ Stibnal ノ日本住血吸蟲病及ビ肺臟「ヂストマ症」等ニ對スル治療ノ效果ニ就テハ、諸家(西、武藤、今田、宮川、鈴木、三神、川村、近藤)ノ精細ナル實驗ノ位ニ臨牀ノ報告アルニ反シ、同劑ノ肝臟「ヂストマ症」ニ對スル效果ニ就テハ比較的少ク、片田、龍治及ビ草野ガ之ヲ實驗ノ位ニ臨牀ニ應用シテ、優秀ナル成績ヲ收メタリトノ報告ヲ觀ルノミ。

余ハ偶々最新シキ「アンチモン」製劑タル Antimon^{III}-bis-brenzcatechindisulfonsaures Natrium(Neoantimosan, Fuadin)及ビ Natrium-Antimon^{III}-bis-protocatechusaures Natrium(以下 A ト略記ス)ノ 2 藥物ヲ得、其ノ一般藥理ノ作用ニ就テハ既ニ詳細且廣汎ニ檢討究明シ、2 藥物ハ共ニ其ノ毒性比較的弱ク、之ヲ靜脈内或皮下ニ相當大量注射スルモ、格別不快ナル副作用殆ドナキコトヲ報告セリ。余ハ更ニ進ンデ、2 藥物本來ノ目的タル日本住血吸蟲、肝臟「ヂストマ」及ビ肺臟「ヂストマ」等寄生蟲病ニ對スル治療ノ效果ヲ

窺ハンタメ、先ヅ肝臟「ヂストマ症」ニ對シ之ガ實驗的研究ヲ企圖シ、併セテ從來使用サレタル「アンチモン」製劑ト比較檢討シタル結果、余ノ 2 藥物ノ肝臟内蟲體ニ及ボス影響顯著ニシテ、其ノ臨牀的價値大ナリト確認セルヲ以テ、茲ニ其ノ業績ヲ報告シ諸賢ノ參考ニ資セントス。

II. 實驗方法

1. 實驗材料

實驗動物ハ專ラ 2 kg 前後ノ白色成熟家兔ヲ使用シ、實驗前糞便検査ヲ行ヒテ、本寄生蟲ノ蟲卵ヲ證明セザリシモノヲ實驗ニ供セリ。又本實驗ニ使用セル本蟲第 2 中間宿主タル「もつご」(*Pseudorasbora parva*)ハ、本症ノ流行地トシテ周知ナル岡山縣南部兒島灣ニ注グ川溝ヨリ採取シタルモノニシテ、之ヲ水道水ニテ一定期間飼養シ、鏡檢ノ結果極メテ多數ノ本蟲 *Metacercaria* ノ寄生セルヲ認メタルモノヲ用ヒタリ。

2. 感染方法

從來ハ家兔ニ本蟲 *Metacercaria* ヲ感染セシムルニ、漫然ト之ヲ含有スルコトヲ認メ得タル「もつご」ノ肉片ノ一定量ヲ攝取セシメテ實驗ニ供シタルモ、龍治ハ此方法ニ大ナル疑義ヲ唱ヘ、即チ同一ノ川溝ニ産スル「もつご」ニ於テモ各々個體ニヨリ、又各部位ニヨリテ甚ダシク *Metacercaria* ノ寄生數異レルタメ(龍治ニヨレバ、0.1 g ノ肉片中ニ於テ 20—600 ノ *Metacercaria* 寄生セリト)、攝取セシムル肉片ノ量ト、其ノ内ニ含有セラレル *Metacercaria* ノ數ハ必ズシモ正比例セズト謂ヘリ。余モ亦此說ノ肯定スルニ足ルヲ確認セルヲ以テ、龍治ノ方法ヲ參考トシ、尙ホ久山ノ行ヘル人工胃液法ニ依リテ、「もつご」數十匹ヲ細切シ、更ニ之ヲ消化セシメテ多數ノ *Metacercaria* ヲ得タリ。斯クシテ該 *Metacercaria* ヲ 0.5% 食鹽水ニテ充分洗滌シ、之ヲ約 100 箇管 *Nelaton's Katheter* ニヨリテ直接家兔ノ胃中ニ注入セリ。而シテ約 1 箇月ヲ經テ家兔ノ糞便ヲ檢シタルニ、

何レモ皆蟲卵ヲ證明シ、即チ感染試驗ニ成功セルヲ識レリ。

3. 検査方法

a. 糞便検査

試験使用セル家兎ノ糞便ハ、各注射例及ビ對照例共隔日ニ之ヲ 0.2g ズツ採取シ(秤量ノ結果兎糞ノ塊大ナルハ 2 箇、小ナルハ 3—4 箇ニ相當シ、目測ニテモ大ナル誤差ナキヲ知レリ)、之ニ 25% ノ Antiformin 液ヲ加ヘテ一晝夜放置シ、糞塊軟化セル後硝子棒ヲ以テ細碎シ、更ニ Antiformin 液ヲ追加シテ正確ニ 10 cc トシ、尙ホ硝子棒ヲ以テヨク攪拌シテ充分溶解スルニ至ラシム。斯クシテ得タル糞便溶液ノ硝子棒端ニ附着セル 1 滴ヲ Objektglas 上ニトリ、Deckglas ニテ覆ヒ、可動装置ヲ有スル顯微鏡ヲ用ヒテ鏡檢シ、數視野ニ於ケル平均數ヲ以テ排卵状態ノ標準トセリ。

b. 解剖的検査

實驗中斃死セルモノ、及ビ所期ノ注射ヲ完了シテ後撲殺セル動物ハ直ニ剖檢セリ。即チ肉眼的ニ一般臟器ノ變化ヲ検査シタル後、肝臟ヲ摘出シ、此際蟲體ノ逸失ナキ様總輸膽管ノ十二指腸開口部ノ上部ト、ソレヨリ下部 50 cm 位ノ 2 箇所ヲ結紮シテ取出シ、直チニ 0.5% 食鹽水中ニ移シテ先ヅ肉眼的ニ肝臟ノ變化ヲ檢シ、著明ナル變化アル部分ハ之ヲ切除シテ組織學的検査標本トシテ保存シ、次ニ指壓ヲ加ヘテ蟲體ヲ壓出シ、更ニ肝臟ヲ順次細切シテ蟲體ヲ求メ、尙ホ其ノ切片ヲ 1—2 時間 0.5% 食鹽水中ニ放置シテ自然ニ出デ來ル蟲體ヲ集メ、之等ノ蟲體ニ就テ其ノ總數、形態、生死、内臟變化等ヲ精細ニ検査シタル後 5% Formalin 液中ニ保存セリ。又之ト同時ニ膽囊ヲモ切開シテ中ニ充滿セル胆汁ノ色、粘稠度及ビ蟲體並ニ蟲卵ノ有無ヲ檢シ、尙ホ十二指腸ノ上部ヲ縱切開シテ、腸内ニ於ケル蟲體ノ有無ヲモ檢セリ。

III. 豫備試験

1. 4 藥物ノ健康家兎ニ及ボス影響

a. 致死量 Fuadin 及ビ A ノ毒性ハ既ニ報告セル余ノ業績ニ據リ、從來ノ吐酒石及ビ Stibnal ニ比シ遙ニ弱キ事明カナルモ、便宜上之ヲ比較表示スレバ次ノ如シ。

第 1 表
最小致死量試験(靜注)

p.kg g 當	0.1	0.08	0.07	0.06	0.05	0.03	0.01
F.			死	生	生	生	生
A.		死	死(生)	生	生	生	生
St.				死	生(死)	生	生
吐						死	生

即チ本表ニ於テ觀ラルル如ク、其ノ毒性ハ 4 藥物中吐酒石最モ強ク、次ニ Stibnal、而シテ Fuadin 及ビ A ハ殆ド同等ナル如シ。

b. 體重 連續注射ノ場合ニ於テハ、動物ノ體重ニ大ナル増減ハ認メラレザルモ、一般ニ多少減少スル傾向ヲ示シ、此傾向ハ吐酒石注射例ニ於テ比較的著明ナリ。

c. 中毒症狀 人體ニ於ケル吐酒石ノ中毒症狀ハ、之ヲ急性及ビ慢性中毒症ニ分チ、急性中毒症トシテハ亞砒酸中毒ニ近似シテ、其ノ主徵ハ Cholera 様吐瀉、尿閉、虚脱、無慾状態、運動麻痺及ビ痙攣等ニシテ、遙ニ心臟及ビ呼吸麻痺ニ陥リテ死ニ至ル。剖檢上胃腸ノ高度ナル充血、腫脹、溢血及ビ上皮細胞剝離ヲ觀ル。又慢性中毒ノ場合ニ於ケル症狀ハ稀ニ觀ルモノニシテ、持續性嘔氣、食慾不振、胃痛、頭痛、下痢或ハ便秘、蛋白尿、心臟衰弱及ビ高度瘦削等ナリト謂ヘル。而シテ Stibnal ノ家兎靜脈内注射ニ於ケル中毒症狀ハ、西ニ據レバ、大量注射時ニハ直後不安状態トナリ、後肢ヲ電撃セラレタル如ク打チ倒レ、四肢ヲ伸展シ、頸部ヲ他動的ニ下垂シ、無力無慾状態ニテ呼吸促進シ、心臟鼓動急速且微弱トナリ、屢々口腔ヲ開閉シテ苦悶ス。耳朶及ビ鼻孔唇ニハ「チアノーゼ」ヲ呈シ、腹壁ハ弛緩シ居レドモ發作的ニ腸

蠕動充進來り、同時ニ腹壁ノ痙攣ヲ伴ヒ、淫ニ心臟衰弱加ハリテ約30分後ニ斃死スルニ至ル。又斯クノ如ク急性ナラザル時ハ、注射直後不安状態ヲ經テ無力状態トナリ、惡心ヲ想ハシメ、水様性下痢ヲ起シ、人體ニ於ケル Cholera 様症狀ヲ想起セシメ、食慾ハ多クハ全く消失シ、48時間ニテ死亡スト謂フ。

尙ホ Fuadin 及ビ A 中毒症狀ハ、吐酒石及ビ Stibnal ニ比シテ極メテ輕微ニシテ、即チ初メ不安状態ヲ呈シ、次第ニ呼吸緩徐、運動不能ニ陥リ、遂ニハ呼吸麻痺ニ斃ル（此時剖檢スルニ心臟ハ猶ホ僅ニ搏動スルヲ常トス）。

以上ノ如キ4藥物ノ諸症狀ニ就テ、余ハ豫メ充分ナル考慮ト周到ナル注意ヲ拂ヒ、次章ノ本試験ト同様ノ注射方法ニヨリ、並行的ニ注射ヲ施行シテ其ノ影響ヲ觀察シタルニ、只僅ニ數例ニ於テ多少ノ食慾不振ヲ認メタル外一般状態ニ何等顯著ナル症狀ヲ觀ザリキ。

d. 剖檢所見 Fuadin, A, Stibnal 及ビ吐酒石ノ4藥ヲ各々本試験ニ於ケルト同一量ヲ同一方法ニヨリテ注射シ、之ヲ撲殺剖檢スルニ、何レノ場合ニモ内臓ニ著變ナク、特ニ肝臓ハ暗赤褐色ニシテ、其ノ形狀、表面、硬度及ビ剖面等ニ特別ノ變化ヲ認メザラキ。腎臓ハ總テノ例ニ於テ別ニ變化ヲ呈セズ、心臟、肺臓及ビ其ノ他ノ臓器ニモ亦格別ノ影響ヲ及ボサザル如シ。

要之、4藥ノ連續注射ガ健康家兎ニ及ボス影響ハ、其ノ一般状態ニモ亦内臓諸器ニ對シテモ、特記ス可キコトナキヲ識ルガ故ニ；余ノ本試験ニ於テハ、之等藥物ニヨル障病ハ殆ド除外シテ斷ズルモ可ナラント思惟ス。

2. 4藥物ノ試験管内母蟲ニ及ボス影響

肝臓「ヂストマ」ニ感染セル動物ニ對スル藥物ノ注射ガ肝臓内ノ母蟲ニ及ボス影響ハ、試験管内ニ於ケル場合ト其ノ機轉及ビ程度ニ大ナル差異アリテ同種ニ論ジ得ザルコトハ勿論ナレドモ、一應4藥ノ試験管内ニ於ケル作用特ニ其ノ殺蟲力ヲ檢ス

ルコトモ亦全然意義ナキニ非ズ。

即チ本症ヲ感染セシメテヨリ滿1箇月ヲ經過セル家兎ヲ撲殺シテ、其ノ肝臓ヨリ採取セル母蟲ニシテ、鏡檢ノ結果發育充分ニシテ活潑ニ生活セルモノヲ選ビ、0.5% 食鹽水ニテヨク洗滌シタル後、之ヲ5條宛4藥物ノ各濃度溶液3cc 中ニ投入室温ニ放置シ、同時ニ對照トシテ0.5% 食鹽水中ニモ投入シ、其ノ後30分、1時間、2時間ト時間ヲ追ヒテ取出シ鏡檢シテ其ノ死活ヲ決定セリ。此場合蟲體ノ生死ヲ鑑別スルニハ、蟲體ノ運動停止ハ勿論、特ニ終末細胞ノ運動停止ヲ以テ死ノ目標トセリ。其ノ實驗成績ヲ表示スレバ次ノ如シ：

第2表
4藥物ノ試験管内殺蟲試験

藥名	%	經過時間										
		1	2	3	5	10	15	20	24	48	72	
F.	2	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	
	1	+	+	+	+	±	±	-	-	-	-	
	0.5	+	+	+	+	+	+	±	±	-	-	
A.	2	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	
	1	+	+	+	±	±	±	-	-	-	-	
	0.5	+	+	+	+	±	±	±	±	-	-	
St.	1.5	+	+	+	±	-	-	-	-	-	-	
	1	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	
	0.5	+	+	+	+	±	±	-	-	-	-	
吐	2	+	±	±	-	-	-	-	-	-	-	
	1	+	+	±	±	-	-	-	-	-	-	
	0.5	+	+	+	±	±	-	-	-	-	-	
食鹽水	0.5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

記號説明：（+）生（-）死（±）生モアリ死モアリ

即チ本表ニ觀ルガ如ク、其ノ試験管内ニ於ケル4藥物ノ殺蟲力ハ、其ノ毒性ノ強度ニ並ルガ如シ。

IV. 本試験

上述ノ豫備試験ニヨリ、4藥ノ in vitro ノ殺蟲力ハ之ヲ窺知シ得タレバ、次ニ余ノ實驗ノ眼目タル in vivo ノ成熟蟲體ニ對スル效果ヲ窺ハント欲

シ、前述ノ感染方法ニヨリテ一定數ノ Metacercaria ヲ感染セシメタル家兎ニシテ、約1箇月ヲ經過シテ其ノ糞便中ニ蟲卵ヲ證明シ得タルモノヲ選ビ、之ヲ實驗ニ供セリ。而シテ4藥ヲ注射施行ニ當リテハ、其ノ都度一般狀態ニ注意シツツ、體重ヲ測定シ、又每次注射ノ翌日檢便ヲ行ヒテ排卵狀態ノ變化ヲ識リ、斃死或ハ撲殺セルモノハ直ニ剖檢セリ。以下各注射例ハ何レモ3月5日感染、4月13日蟲卵證明、同日ヨリ注射ヲ開始セルモノニシテ、注射量ハ何レモ家兎體重1kgニ對スル

1. 實驗成績

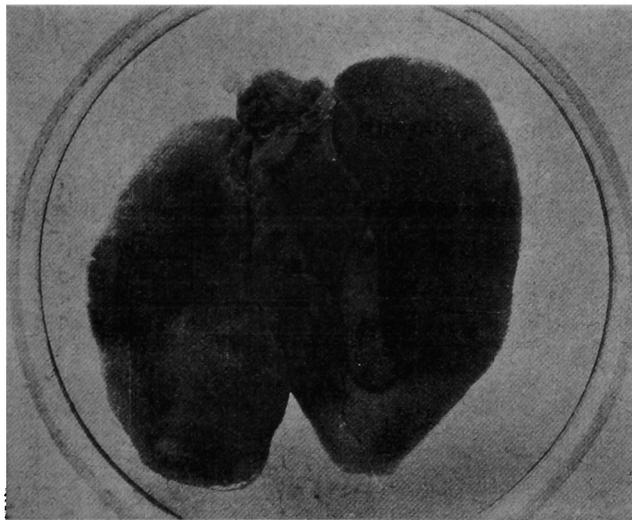
a. Fuadin 注射例 (2% 溶液)

第1例、家兎番號104號、♀、體重1850g。注射ハ10mgヨリ始メテ、隔日ニ之ヲ行ヒ、12mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、

45mgト總回數9回、全量227mgナリ。全經過中一般症狀ニハ顯著ナル變化ナキモ、食慾次第ニ不振トナリシ爲體重ハ漸次減少シ、撲殺直前ニハ1420gトナレリ。蟲卵ハ當初ノ視野ニ平均4箇ヲ證明シ居リシモ、注射回數ノ増加ニ從ヒテ次第ニ減少シ、撲殺直前ニハ殆ド之ヲ認ムル能ハザリキ。5月8日撲殺剖檢セリ。肝臟69g、一般ニ淡黃褐色ヲ呈シ、著明ナル貧血認メラレ、表面ハ滑平ヲ缺キ、Capselハ一般ニ僅ニ肥厚シ、殊ニ遊離線ニ近ク灰白色ヲ呈シ凸凹狀ニ肥厚シ、其ノ部ノ膽道ノ走行ニ一致シテ灰白ナル線狀ヲ認ム。硬度ハ一般ニ增強セリ。之ヲ切開スルニ剖面ハ甚ダ貧血狀ヲ呈シ、間質結締組織増殖稍々著明ナリ。遊離線近クノ間質ハ甚ダシク灰白色ヲ呈シ、萎縮著シク、結締組織ノ樹枝狀ニ増殖セルヲ認ム。即チ本症ニヨル高度ナル肝硬變ノ所見ナリ(寫眞第I參照)。

寫眞 第 I 圖

Fuadin 注射 第 1 例



膽囊ハ元來ノ色調殆ド消失シ、恰モ灰白色ノ液汁ト黃白色ノ Granula ヲ充滿セル感アリ。之ヲ切開シテ鏡檢スルニ、其ノ Granula ハ蟲體ノ破壊物ニシテ、其ノ間ニ無數ノ蟲卵ヲ含有セリ。肝臟ヲ壓出或ハ細切シテ蟲體ヲ採取セントスルニ、各

肝葉ノ中心部ニハ殆ド之ヲ認メズ、遊離線ニ近キ膽道ニノミ存在ス。即チ尙ホ生活セル蟲體14條ト死亡セルモノ1條ヲ得、之ヲ精査セルニ以下ノ如キ相當ノ變化認メラレタリ。(1) 卵黃巢ガ不鮮明トナリ、排泄囊ニ色素沈着アリ。(2) 舉丸ノ位

置及ビ形状不明トナリ、子宮ノ屈曲竝ニ含有卵數減少ス。(3) 死亡セル1條ハ卵黃巢鬆粗、蒼白トナリ、子宮ノ後 $\frac{2}{3}$ ハ消失シタル如ク、其ノ屈曲及ビ含有卵數モ甚ダ少ク、舉丸ハ之ヲ認メ得ズ。即チ上述ノ如キ蟲體ノ變化ヨリ按ズルニ、藥物ノ影響ニヨリテ蟲體ハ各臟器ニ著明ナル變性ヲ來シ、遂ニハ其ノ薄弱ナル部分ヨリ次第ニ融解シ行ク傾向ヲ有スルモノノ如シ。

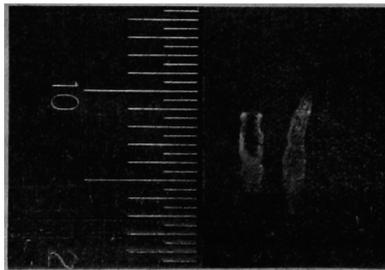
第2例、家兎第31號、♀、體重2200g。注射方法及ビ量ハ第1例ト同ジ。全經過中一般症狀ニ異狀ナク、體重ニモ亦變化ナシ。蟲卵ノ排泄狀態ハ注射ヲ重ヌルニ從ヒ漸次減少セリ。5月5日撲殺剖檢セリ。肝臟68g、其ノ肉眼ノ變化ハ全ク第1例ト同軌ニシテ、所謂肝硬變ノ所見著明ナリ(寫眞第IV參照)。採取セル蟲體ハ11條ヲ數ヘ、全部生活シ、之ヲ鏡檢スルニ次ノ如キ變化ヲ認メタリ。即チ(1) 舉丸及ビ子宮ノ變性著明ナリ。(2) 一般ニ腸管内ニ色素沈着ヲ認ム。又膽囊ハ粘稠ナル膽汁ヲ充滿シ、中ニ1條ノ死亡セル蟲體アリ、又鏡檢ニテ無數ノ蟲卵ヲ觀タリ。死亡セル蟲體ハ其ノ構造全ク不鮮明トナリ、次第ニ融解シツツアル狀態ヲ想像セシメタリ。

第3例、家兎第32號、♂、體重2030g。注射ハ第1回20mgヨリ始メ24mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mgト7回ヲ隔日ニ施行シ、全量244mgナリ。體重ハ多少減少シ、脱毛次第ニ著明トナリ、兩眼ニ眼脂ノ増加スルヲ認メタリ。蟲卵ノ排泄狀態ハ前同様ニ漸次減少セリ。5月4

日撲殺剖檢ス。肝臟53g、一般ニ貧血甚シク特ニ遊離線ニ至ルニ從ヒテ顯著ナリ。而シテ此部分ノ表面ハ平滑ナラズ、硬度モ頗ル増強シ、間質ノ結締織著明ニ増殖シテ肝硬變ノ所見高度ナリ。膽囊ハ稍々萎縮シ、壁ノ結締織ハ増殖シ、之ヲ切開スルニ粘稠ナル内容ヲ有ス。又中ニ既ニ死亡セル蟲體11條ヲ數ヘ、鏡檢的ニ無數ノ蟲卵ヲ證明セリ、尙ホ此例ニ於テハ十二指腸内ニ1條ノ死亡セル蟲體ヲ發見セリ。肝臟ヨリ採取セル蟲體ハ8條ニシテ、2條ハ既ニ死亡シ、他ハ尙ホ生活セリ。之ヲ精細ニ檢鏡スルニ相當興味アル變化ヲ認メ得タリ。即チ死亡セル1條ハ、蟲體細長トナリ、全體ノ實質透明トナリテ、其ノ構造漠然ト觀ユ。最モ著明ナルハ子宮ノ後 $\frac{2}{3}$ ガ全然認メ得ズシテ、只蟲卵ノ實質中ニ散在スルヲ觀ル事ナリ。子宮ノ前 $\frac{1}{3}$ ハ原形ヲ認メ、中ニ多數ノ蟲卵ヲ含有ス。卵黃巢ハ鬆粗トナレルモ色調ニ變化ナシ。腸管ノ色素沈着甚ダ顯著ニシテ、舉丸ハ原形全クナク、其ノ位置ニ當リテ顆粒ヲ有スル線狀ノモノアリ。排泄器ハ全然之ヲ認メ得ズ。次ニ死亡セル他ノ1條ハ、腹部吸盤ノ直前ヨリ子宮ノ約中央ニ至ル迄ガ上記ノ諸症狀ニ一致シ、前體部ハ肥厚シテ其ノ構造ハ不明瞭トナリ、只口吸盤ヲ觀ルノミ。後體部ハ既ニ破壞融解セル如シ(此2例寫眞第II參照)。生活セル蟲體ノ變化トシテハ、(1) 形態ニ異狀ナキモ、全體ガ少シ透明トナリ、卵黃巢ハ鬆粗褪色ス。(2) 舉丸ハ其ノ存在不明瞭トナリ、子宮ハ其ノ屈曲ト含有卵數ヲ著シク減少ス、(3) 排泄管ハ明カニ認

寫眞 第II圖

Fuadin注射 第3例



メラレ、腸管ニハ色素沈着ナシ。以上ノ所見ヨリ考察スルニ、前記即チ死亡セル2條ハ、既ニ相當以前ニ死亡セルモノノ如ク、其ノ實質ノ脆弱ナル部分ヨリ次第ニ融解シツツアル症狀ト想ハル。又生活セル蟲體ニ於テモ、其ノ子宮ノ著明ナル變化ハ、明カニ藥液注射ニヨル影響ヲ受ケテ、蟲卵排泄機能減弱セルモノト思惟ス。

第4例、家兎第19號、♀、體重2040g。注射ハ最初ヨリ大量40mgヲ以テ始メ、3日置キニ注射シテ4回、全量160mgヲ以テ終了セリ。一般症狀ニ變化ナク、體重ハ1160gニ減少セリ。蟲卵ハ初メ1視野ニ平均6箇ヲ數ヘタルモ、第1回注射ヨリ3箇以下ニ減ジタリ。5月3日撲殺剖檢ス。肝臟69g、一般ニ貧血甚シク、遊離線ヨリ1—3cm内方ノ部分ハ灰白色ニ變ジ、膽道ノ走行ニ一致シテ膨隆凸凹狀ヲ呈ス。硬度ハ遊離線ニ近キ程増強シ、即チ肝硬變ノ所見ヲ高度ニ認ム。膽囊ハ粘稠ナル膽汁ヲ滿シ、鏡檢的ニ無數ノ蟲卵ヲ認ム。而シテ此蟲卵ヲ精査スルニ、其ノ發育階梯ノ種々ナルモノヲ觀ルガ故ニ、蟲體ガ膽囊内ニ於テ融解シテ蟲卵ノミ殘存セルモノナラント想ハル。蟲體ハ中心部ノ膽道ヨリ採取サルルハ勿論ナルモ、遊離線ニ近キ變化ヲ起セル部分ニ於テモ極メテ多數生存シ、生活セルモノ80條ヲ得タリ。蟲體ハ一般ニ大ナル變化ナク、只僅ニ睾丸ノ不鮮明ニ傾ケルコトト、腸管内ニ色素沈着ヲ觀ルノミ。

第5例、家兎第36號、♀、體重2000g。注射ハ5mgヨリ始メ再三5mg、次ニ10mgヲ9回連續隔日ニ注射シ、都合回数10回、全量100mgナリ。體重ハ撲殺前ニハ2170gヲ示シテ却テ増加シ、其ノ他一般狀態ニ何等變化ナシ。5月10日撲殺剖檢セシニ、肝臟61g、暗赤褐色、表面平滑、遊離線ニ近ク灰白色ニ變ジ硬度モ僅ニ増シテ肝硬度ノ症狀明カナルモ前例ヨリハ輕度ナリ。膽囊ハ濃綠色、粘稠ナル内容充滿シ、鏡檢的ニ無數ノ蟲卵ヲ認ム。蟲體ハ何レモ生活セルモノ67條ヲ得、之ヲ精査スルニ腸管ニ色素沈着ヲ有スル外特別ノ

變化ヲ認メズ。

以上Fuadinノ5注射例ノ實驗成績ニ就テ考察スルニ、第1例、第2例ノ如ク注射全量227mgニ達スル場合ハ、撲殺剖檢スルニ、蟲體ハ15條以内ニシテ、大部分ハ尚ホ生活シ、之ヲ鏡檢精査スルニ次ノ如キ變化ヲ認メタリ。即チ(1)一般ニ實質全體ガ褪色シ、卵黃巢ハ鬆粗トナル。(2)生殖器ハ一般ニ變性ス。即チ子宮ハ其ノ屈曲竝ニ含有卵數ヲ減ジ、睾丸ハ其ノ位置、形狀不明瞭トナル。(3)排泄管ハ形態的ニ變化ナキモ、腸管ト共ニ色素沈着ヲ觀ル。而シテ此症狀及ビ死亡セル蟲體ノ症狀ヨリ推察スルニ、蟲體ハ藥液ノ作用ニヨリテ次第ニ融解スルノ傾向ニアリ、同時ニ其ノ蟲卵排泄機能ハ次第ニ減弱シ行クモノノ如シ。第3例ハ注射全量244mgニシテ、此場合モ亦第1例、第2例ト同様蟲體ニ頗ル著明ナル變化ヲ認メ、其ノ中既ニ死亡セル2條ノ蟲體ヲ精査セル結果、蟲體ノ實質次第ニ融解シ行ク事實ヲ確認セリ。第4例ハ初メヨリ大量ヲ注射シ、他例ヨリ回数ヲ減ジテ、結局全量160mgトシタル例ニシテ、此場合ハ剖檢採取セル蟲體モ前例ヨリ遙ニ多ク80條ニシテ、而モ尚ホ全部生活シ、其ノ諸臟器ニモ著變ヲ觀ズ。第5例ハ即チFuadinノ少量ヲ連續的ニ注射シ、全量ヲ100mgニ達セシメテ剖檢セルモノニシテ、此場合得タル67條ハ全部生活シ、臟器ノ變化モ殆ド之ヲ觀ザリキ。

由是觀之、Fuadinヲ少量ヨリ増量的ニ連續注射シ、全量ヲ220—250mgニ達セシムル場合ハ、其ノ經過中一般症狀ニ大ナル影響ナク、而モ剖檢ノ結果肝臟内ノ蟲體ハ豫想感染數(100條)ヨリ遙ニ少ク、且臟器ノ變化モ甚ダ顯著ニシテ、生活及ビ排泄機能次第ニ減衰シテ、遂ニハ蟲體ガ融解セントヘルノ所見明カニ認メラルガ故ニ、Fuadinハ少クトモ肝臟「ヂストマ」ノ成蟲ニ對シ相當著明ナル影響ヲ與フル如シ。100—150mgノ注射量ニテハ、蟲體ハ格別ノ變化ヲ起サザルモ、何レノ場合ニ於テモ糞便中ノ蟲卵ハ漸次減少スルヲ觀ル。

b. A 注射例 (2% 溶液)

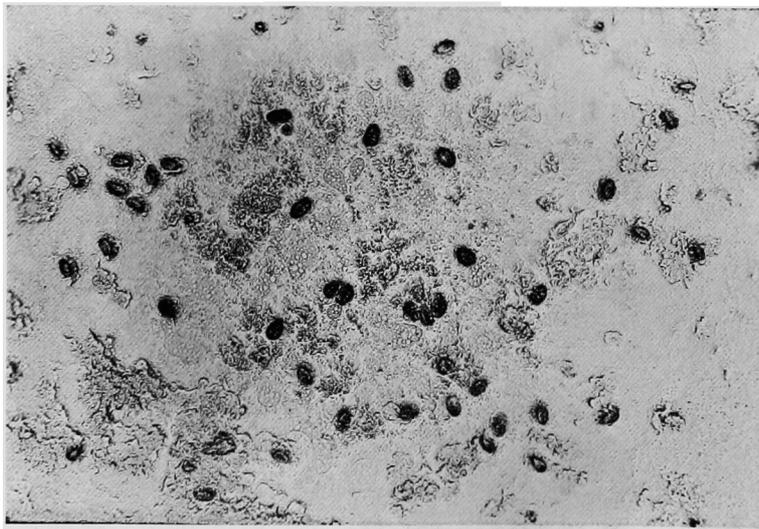
第1例, 家兎第79號, ♂, 體重2050g. 注射ハ隔日之ヲ行ヒ, 10mgヨリ始メテ毎回5mgヅツ増量シ, 終リ=50mgヲ2回, 都合10回, 全量310mgナリ. 經過中一般狀態=變化ナク, 體重ハ撲殺前1850gナリ. 糞便中ノ蟲卵ハ1視野平均數3箇ガ次第=減少シ, 撲殺前=ハ殆ド觀ル能ハザリキ. 5月10日撲殺剖檢ス. 肝臟63g, 暗赤褐色=シテ, 貧血著シカラズ, 一般=表面平滑ナルモ遊離縁=近ク僅=淡灰白色トナリテ平滑ヲ缺ク. 硬度ハ大體普通=シテ, 剖面ハ各膽道ノ周圍結締織ノ輕度増殖ヲ觀ル. 即チ肝硬度ノ所見甚ダ輕微ナリ. 膽囊ハ淡綠褐色ノ内容ヲ有シ, 中=蟲體ヲ觀ザルモ, 鏡檢的=無數ノ蟲卵ヲ認ム. 採取セル蟲體ハ僅=6條=シテ全部生活シ, 之ヲ鏡檢スルニ, 其ノ半數=ハ殆ド變化ナク, 他ノ半數ノ變化次ノ如シ. (1) 蟲體ノ長軸ガ短縮シ, 特=其ノ所見ハ體ノ後 $\frac{1}{2}$ =於テ著シ. (2) 生殖器ノ變化,

即チ睾丸ハ其ノ形狀不明瞭=シテ, 子宮ハ屈曲及ビ含有卵數ヲ減ズ. (3) 腸管=色素沈着アリ, 排泄管ハ明カ=認メラル. 要之, 蟲體ノ變化ハ輕度=シテ, 少クトモ蟲體融解ノ所見ハ窺ハレズ.

第2例, 家兎第38號, ♀, 體重1750g. 注射ハ隔日=之ヲ行ヒ, 10mgヨリ始メテ, 12mg, 15mg, 20mg, 25mg, 30mg, 35mgノ7回, 全量147mgナリ. 體重其ノ他=變化ヲ觀ズ. 糞便中ノ蟲卵ハ注射回数ヲ重ヌル=從ヒ次第=減少セリ. 5月1日撲殺剖檢ス. 肝臟49g, 暗赤褐色=シテ表面平滑, 之ヲ切開スル=間質ノ増殖ヲ認メズ. 只僅=左葉ノ遊離縁=近ク一部分灰白色=變色ス. 即チ肝硬度ノ所見甚ダ輕微ナリ. 膽囊ハ稍々稀薄ナル多量ノ膽汁ヲ以テ滿サレ, 中=蟲體ナシ. 之ヲ鏡檢スル=蟲卵比較的少シ(寫真第III參照). 肝臟ヨリ得タル蟲體12條ハ何レモ生活シ, 之ヲ精査スルニ, 腸管=色素沈着ヲ認ムル外他ノ臟器=著變ナシ.

寫真 第 III 圖

A 注射 第2例



第3例, 家兎第103號, ♀, 體重2200g. 注射ハ最初ヨリ大量60mgヲ施行セルニ, 翌日ヨリ食慾不振トナリ, 元氣ヲ失シ, 注射ヨリ第3日目=

斃死セリ. 即チ剖檢セシニ, 肝臟65g, 一般=暗赤褐色, 表面平滑ナルニ, 遊離縁=近キ部分=所灰白色=シテ貧血ヲ呈スルアリ. 膽囊ハ濃綠色

ノ膽汁ヲ充滿シ、之ヲ鏡檢スルニ無數ノ蟲卵ヲ認ム。採取セル蟲體ハ約83條ヲ數ヘ、何レモ既ニ死亡シ、體ハ伸長セリ。即チ精査ノ結果各臟器ニ殆ド異狀ヲ認メズ。先人ノ業績ニ據レバ、肝臟内ノ蟲體ハ動物死亡後少クモ24時間ハ尙ホ生活スト謂ハルルニ反シ、此例ニ於テハ死亡後10時間ヲ出デズシテ剖檢セルニ拘ラズ、既ニ蟲體ハ全部死亡シ居レリ。依テ按ズルニ、此場合蟲體ノ死亡ニ關シテハ、藥液ノ大量1回注射ガ或種ノ意義ヲ有スルモノノ如シ。

第4例、家兎第26號、♂、體重1850g。注射ハFuadin注射例第5例ノ如ク、5mgヨリ開始シ、5mg、10mg、次ニ同量ヲ8回隔日連續シ、全量100mgナリ。體重ニ大ナル増減ナク、又經過中一般症狀ニ異狀ナシ。5月10日撲殺剖檢ス。肝臟57g、淡赤褐色ニシテ貧血甚シク、遊離線ニ近キ部分ハ高度ニ硬變シ、之ヲ切開スルニ膽道周圍ノ結締織増殖顯著ナリ。膽嚢ニ變化ナク、中ニ無數ノ蟲卵ヲ認ム。蟲體ハ生活セルモノ約62條ヲ數ヘ、之ヲ鏡檢スルニ、腸管及ビ排泄管ニ輕度ノ變化アル外特別ノ所見ナシ。

以上Aノ注射例4ニ就テ蟲體ノ蒙リタル影響ヨリ考察スルニ、第1例ノ如ク少量ヨリ始メ、毎次増量シテ全量310mgニ及ブ場合ハ、蟲體ノ生殖器ニ相當著明ナル變化ヲ認ムルモ、Fuadin注射例ニ於テ觀タル如キ蟲體ノ融解シツツアル傾向ハ之ヲ認メズ。第2例及ビ第4例ノ如ク注射全量100—150mgノ場合ハ、其ノ排卵機能ノ減弱ハ認メ得ルモ、蟲體其ノモノニハ大ナル變化ヲ及ボサザル如シ。尙ホ第3例ハ實驗ノ途中動物ノ死亡セル例ナレバ、勿論之ヨリ正確ナル判斷ハ下シ得ザルモ、蟲體全部ガ動物死亡後短時間ニテ死亡シ居タル事ハ興味アル現象ト思惟サル。

c. Stibnal注射例

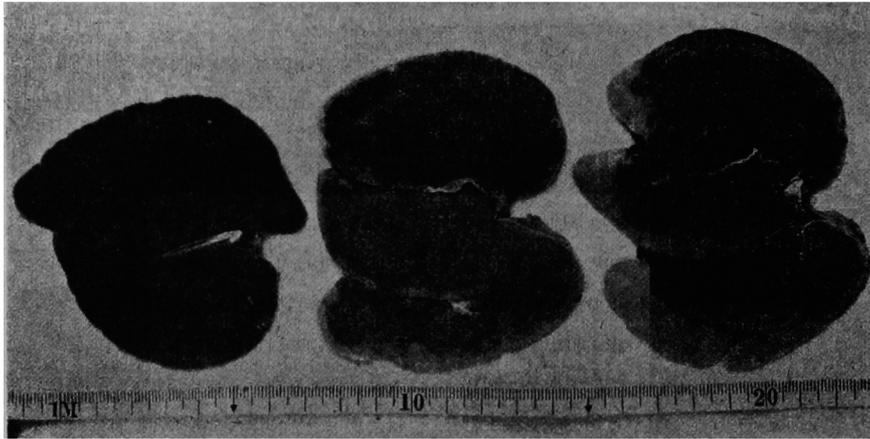
余ノ實驗ニ使用セルStibnalハ $C_4H_4O_7SbNa$ ナル化學記號ヲ有スル、萬有製藥會社發賣ノ1.5%水溶液ニシテ、使用後ハ常ニ密栓ヲ施シテ冷暗室

中ニ置キタリ。Stibnalノ家兎ニ對スル致死量ニ就テハ從來諸説區々トシテ甚ダ明確ヲ缺キ、即チ西ハ30mg前後ナリト云ヒ、武藤、片田ノ報告中ニハ其ノ實驗ニ於テ42mgヲ用ヒタルモ尙ホ致死セザリシトアリ、又鈴木ハ60—120mgヲ適用セルモ致死セザリシヲ報告セリ。斯クノ如ク其ノ致死量ニ甚シク差異アルハ其ノ溶液ノ新舊、光線トノ關係或ハ家兎個々ノ抵抗ノ差異ト説カレ居ルモ尙ホ判然タラズ。余ノ實驗ニ於テハ龍治ノ精細ナル研究ニヨル致死量ヲ標準參考トセリ。

第1例、家兎第33號、♀、體重2330g。注射ハ6mgヨリ始メ、8—10—10—15—15mgト増量シ、次ニ20mgヲ4回、合計10回、全量144mgヲ隔日ニ連續施行セリ。體重其ノ他一般状態ニ何等變化ヲ示サズ。糞便中ノ卵數ハ最初ノ1視野平均數4箇ヲ長期間持續シ、其ノ排卵作用ノ減衰セザルヲ想ハシメタリ。5月10日撲殺剖檢ス。肝臟ハ69g、一般ニ貧血状態著明ニシテ、特ニ遊離線ニ近キ部分ハ灰白色ニ變ジ、此部分ハ凸凹トナリ、硬度モ又著シク増シテ、所謂肝硬變ノ所見頗ル著明ナリ(寫眞第IV参照)。膽嚢ハ淡綠色、粘稠ナル内容ヲ充滿シ、中ニ死亡セル蟲體9條ヲ有シ、之ヲ精査スルニ蟲體ノ融解シツツアル所見明カニ認メラル。又蟲卵無數ナリ。肝臟ヨリ得タル蟲體ハ7條ニシテ皆生活シ、其ノ變化次ノ如シ。(1)子宮ハ其ノ屈曲、含有卵數減少シ、辜丸ハ形狀不鮮明ナリ。(2)卵黃巢ハ後半部鬆粗トナリ、腸管ニ色素沈着ヲ觀ル。

第2例、家兎第39號、♂、體重2380g。注射ハ6mgヨリ始メ、8mgニ増シ、次ニ10mgヲ2回、15mgヲ2回、更ニ20mgヲ7回、都合13回全量204mgナリ。體重ハ多少減少セルモ、其ノ他ノ一般状態ニ著變ナク、排卵ハ減少スル傾向ヲ觀ズ。5月10日撲殺剖檢ス。肝臟ハ66g、暗赤褐色、表面平滑ニシテ、肝硬變ノ症狀甚ダ輕度ナリ。膽嚢ニ變化ナク、中ニ無數ノ蟲卵ヲ鏡檢シ、又1條ノ融解シツツアル蟲體ヲ得タリ。然レ其肝

寫眞 第 IV 圖
Stibnal 注射 第 1 例 (中央)



左 Stibnal 同量注射例 (非感染家兎)
右 Fuadin 注射第 2 例

臟ヲ壓出或ハ細切シテ精査セルモ、蟲體ハ遂ニ 1 條モ發見シ得ズ。

以上 Stibnal 注射 2 例ノ成績ヨリ按ズルニ、糞便中ノ蟲卵ハ注射回数ヲ重ヌルモ其ノ數ニ減少ヲ示サザレバ、排卵機能ハ格別表ヘザルモノノ如シ。第 1 例ニ於テハ蟲體ハ生殖器ノ變化稍々著明ニシテ、第 2 例ニ於テハ遂ニ肝臟ヨリ 1 條ノ蟲體ヲモ發見セザリシモ、膽囊内ニハ無數ノ蟲卵ヲ證明シタル點ヨリ觀察シテ、最初蟲體ノ感染生存シ居タル事ハ明カニシテ、此間ニ於ケル蟲體ノ運命ニ就テハ總括ノ章ニ譲ル。

d. 吐酒石注射例

豫備試験ニ於テ觀タル如ク、余ノ實驗セル 4 藥物中、吐酒石ガ其ノ毒性最モ強烈ナルヲ以テ、注射ニ先立テ種々先人ノ報告ヲ徴シタル結果、注射量ニ就テハ鈴木ノ日本住血吸蟲病ニ對スル動物實驗ヲ參考トセリ。

第 1 例、家兎第 16 號、♂、體重 1700 g。注射ハ 5 mg ヨリ開始シ、次ニ 7 mg ニ增量シ、次デ 10 mg ヲ 2 回、15 mg ヲ 5 回、都合 9 回、全量 107 mg ヲ隔日ニ施行セリ。體重ハ撲殺前 1400 g、食慾ハ次第ニ不振トナリ、糞便中ノ蟲卵ハ經過中

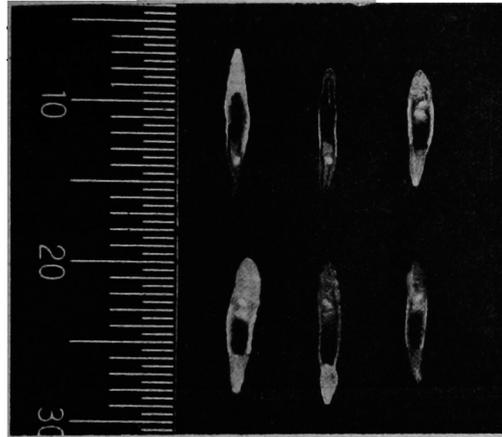
遂ニ減少ノ傾向ヲ示サズ。5 月 8 日撲殺剖檢ス。

肝臟ハ 11 g、色調、表面、硬度ハ普通ニ近ク、硬度ノ病變極輕度ナリ。膽囊ハ肉眼ニ變化ナク、鏡檢スレバ無數ノ蟲卵ヲ認ム。肝臟ヨリハ何レモ死亡セル 3 條ノ蟲體ヲ採取シ、之ヲ檢スルニ皆甚シク短縮シ、實質透明化ス。而シテ一般ニ其ノ構造ハ明確ヲ缺キ、腸管ノ暗褐色ナル沈着ノミ明カニ認メラル。

第 2 例、家兎第 18 號、♀、體重 2230 g。注射ハ前例同様 5 mg ヨリ始メ、次ニ 7 mg、次デ 10 mg ヲ 2 回、15 mg ヲ 1 回、計 5 回ヲ隔日ニ行ヒ、全量 47 mg ニ達シタルニ、食慾全ク不振トナリテ、遂ニ 4 月 23 日朝寤死セリ。體重ハ死亡直前 2020 g ニシテ注射前ヨリ相當減少セリ。死亡直後剖檢セシニ、肝臟 76 g、淡赤褐色ニシテ相當度ノ貧血ヲ認メ、遊離線ニ近キ部分ハ表面不平ニシテ、所謂肝硬變ノ所見明カナリ。膽囊ハ變化ナク、中ニ多數ノ蟲卵ヲ檢出シ、又死亡セル蟲體 2 條ヲ含有セリ。之ヲ鏡檢セルニ、1 ハ其ノ體ノ半分破壊シ、他ハ形態完全ナルモ、其ノ實質ハ一般ニ透明化シ、卵黃巢、睪丸、排泄器及ビ消化管ハ認ムル能ハズ、只僅ニ蟲卵ヲ多數含有スル子宮ノミヲ觀ル。尙ホ肝

寫真 第 V 圖

吐酒石注射 第 2 例



臟ヨリ採取セル 12 條ノ蟲體ハ何レモ生活シ、學丸ノ形狀判然ナラザル外著變ナシ(寫真第 V 參照)。

以上ノ 2 例ヨリ察スルニ、蟲體ハ毒性強力ナル吐酒石ノ注射ニヨリテ次第ニ死亡シ行クモノノ如ク、全量 100mg ニ於テ其ノ傾向ハ想像サルモ、此際動物ニ體重減少、食慾不振、元氣不良等ノ一般狀態ニ變化フ伴フガ故ニ、果シテ本症治療ノ目ニ實用化シ得ルヤハ疑問ナリ。

e. 對照例

第 1 例、家兎第 5 號、♀、體重 2250g、第 2 例、家兎第 7 號、♂、體重 2000g。經過中一般症狀ニ特記スベキコトナキモ、感染試驗後約 1 箇月半頃ヨリ僅ニ瘦削スル感アリ、撲殺直前體重ハ第 1 例ハ 1990g、第 2 例ハ 1820g ナリキ。兩者共 5 月 11 日撲殺剖檢ス。肝臟ノ變化ハ第 1 例稍々強度ニシテ、之ヲ總括スルニ述ブレバ、中心部ハ濃赤褐色ナルモ、遊離縁ニ近キ部分ハ淡赤褐色又ハ灰白色ニ變ジ、硬度増大シ、此部分ノ表面ハ凸凹ヲ呈ス。即チ肝硬變ノ所見頗ル著明ニシテ、之ヲ切開スルニ大小ノ膽道全部ニ蟲體ヲ充滿ス。採取セル蟲體ハ第 1 例 97 條、第 2 例 88 條ヲ數ヘ、何レモ活潑ニ生活ス。膽嚢ハ濃綠色粘潤ナル膽汁ヲ滿シ、中ニ無數ノ蟲卵ヲ檢出ス。

2. 實驗成績ノ總括

前述ノ本試驗ニ於テ觀察セル、蟲卵排泄狀態、一般症狀、注射量ト注體數ノ關係及ビ蟲體ノ變化ニ就テ總括檢討セン。

a. 蟲卵排泄狀態 糞便中ノ蟲卵ハ前述ノ如キ方法ヲ以テ之ヲ檢出シ、注射開始前ノ卵數ヲ以テ標準トナシ、實驗例ニ於テハ毎注射ノ翌日採便精査シテ比較シ、其ノ増減ヲ觀タリ。即チ Fuadin 及ビ A 注射ニ於テハ、何レノ例ニ於テモ第 3 乃至第 4 回ノ注射後ヨリ次第ニ蟲卵ノ減少スル傾向ヲ示シ、撲殺前ニハ既ニ其ノ 1 箇スラ發見シ得ザルモノ多カリキ。之ニ對シ Stibnal 及ビ吐酒石注射例ニ於テハ、斯クノ如キ蟲卵減少ノ傾向ハ判然タラズ。然レ共斯カル僅々數例ノ實驗例ヲ以テ直チニ之管藥物ノ排卵機能ニ及ボス影響ニ就テ的確ニ云々スルノ冒險極マル事ハ言フ俟タザルモ、尙ハ此間ニ多少ノ因果關係アルコトヲ推定スルモ亦可ナランカ。斯クノ如キ見地ヨリ考按スルニ、少クトモ 4 藥物ノ注射ハ、肝臟内ノ本寄生蟲排卵機能ニ、或程度ノ抑制或ハ衰弱ヲ與フルモノト解セラレ、其ノ程度ハ余ノ實驗例ニ關スル限り前 2 者ガ後 2 者ニ勝レルモノノ如シ。次ニ排卵狀態ト剖檢所見ヲ併セ考フルニ、糞便中ノ蟲卵數ノ消長ト剖

檢所見ハ必ずシモ正比例セズ、即チ蟲卵數少キニ反シ肝臟ノ變化著明ニシテ、蟲體ノ寄生豫想外ニ多キ場合アリ、又蟲卵數比較的多キ場合ニテモ、肝臟ノ變化程度ニシテ蟲體モ豫想外ニ少キ(Stibnal注射第2例ノ如キハ遂ニ1條ヲモ發見シ得ズ)コトアリ、而シテ肝臟中ニ蟲體少キカ或ハ全然無キ例ニ於テモ尙ホ膽囊中ニ無數ノ蟲卵ヲ證明スル事實ヨリ考フレバ、最初ノ感染成績甚ダ悪キニハ非ザルモノト想像サル。剖檢ニテ1條ノ蟲體モ發見サレズシテ、經過中糞便ニ蟲卵ヲ認メタル例ニ就テハ、龍治ハ膽囊中ノノ蟲卵ガ胆汁ト共ニ腸管ヲ經テ排出サルナラント謂ヘリ。故ニ人體ニ於テ糞便検査ニヨリテ本症ヲ診斷或ハ治療スル場合ニ、檢便ノ外ニ十二指腸「ゾンデ」ヲ必要トナス西洋、龍治及ビ野村ノ説ニ余モ亦大イニ賛意ヲ表スルモノナリ。又人體ニ於テ實際ニ注射治療ヲナス場合ハ、常ニ此排卵狀態ガ藥物ノ效果ヲ判定スル基準トナル譯ナルモ、余ノ實驗例ニ觀タル如ク、肝臟中ニハ最早蟲體ノ生存セザルニ、尙ホ膽囊中ニ無數ノ蟲卵ヲ證明シ、且糞便中ニモ明カニ排出サルルコト實在スルガ故ニ、此點大イニ注意スルコトノ肝要ナルハ余モ亦龍治ト同感ナリ。

b. 一般症狀 注射ニ當リテハ、各自動物ノ一般狀態ニ注意ヲ拂ヒ、體重ハ注射開始前毎午午後1—2時ニ之ヲ測定セリ。上述4藥物注射例ニ於テハ一般ニ體重ニハ顯著ナル變動ナキモ、多クノ場合僅ニ減少スルノ傾向認メラル。而シテ此傾向ハ吐瀉石注射例ニ於テ最モ明カナル如シ。又時トシテ同一藥物注射例ニ於テ、其ノ注射量ト體重ノ變化ハ常ニ並行セザルモノアルモ、之ハSbニ對スル家兎ノ抵抗ノ差ニヨルモノト思惟セラル。次ニ食慾ニ就テハ、一般ニ大ナル變化ナキモ、體重減少セル例或ハ實驗中死亡例ニ於テハ、明カニ食慾不振ヲ來セリ。

c. 注射量ト蟲體數トノ關係 今各實驗例ニ於ケル注射量ト剖檢採集セル蟲體ノ數及ビ生死ヲ表示スレバ次ノ如シ、

第3表
注射量ト蟲體數トノ關係

藥名	例	注射全量 mg	肝臟内 蟲體數	生死	膽囊内 蟲體數
F.	1	227	14	生	0
	2	227	11	生	1
	3	244	8	6生 2死	11
	4	160	80	生	0
	5	100	67	生	0
A.	1	310	6	生	0
	2	147	12	生	0
	3	60 (途中 死亡)	83	死	0
	4	100	62	生	0
St.	1	144	17	生	9
	2	204	0		1
吐	1	107	3	死	0
	2	47 (途中 死亡)	12	生	2
對照	1		97	生	0
	2		88	生	0

元來各動物ニ感染シタル蟲體數ニ各々差異アルハ勿論ナルガ故ニ、斯クノ如キ少数例ヲ以テシテハ直ニ斷言スルヲ得ザルモ、上示ノ表ヲ一覽スルニ、注射量ト蟲體數トノ間ニ何等カノ關係アラント想像サルベシ。余ノ實驗セル各注射例ノ量ニ於テハ、尙ホ常ニ蟲體ヲ全部驅除シ得ザルコトハ窺ハル。然レドモ各注射例トモ其ノ蟲體數ハ豫想感染數ヨリ遙ニ少ク、1例ニ於テハ全然蟲體ヲ發見シ得ザルモノアルモ、斯カル場合ト雖モ常ニ其ノ糞便中或ハ膽囊中ニ對照動物ト全ク同程度ノ蟲卵ヲ證明セル事實ヨリ考ヘ觀ル時、一旦寄生セル蟲體ハ各藥物ノ注射ニヨリテ漸次死滅融解シ、又ハ死滅或ハ衰弱セルママ腸管ヨリ流出スルコトアルヲ知ル。龍治ハ此想像ヲ更ニ實證スベク次ノ如キ實驗ヲ行ヒタリ。即チ人胃液ヲ作りテ之ニ母蟲ヲ投入スルニ、蟲體ハ1時間以内ニテ全ク死亡シ、又之ヲBlutofen中ニ入レテ觀察スル時ハ、4時間以内ニ蟲體ハ溶解シ始ムルモ、之ニ反シ對照ノ生理的食鹽水中ニ於ケル蟲體ハ尙ホ生存ス。又死

亡セル蟲體ヲ家兎ノ膽囊胆汁内ト人體ノ十二指腸液ニ各々投入シテ觀察セルニ、前者ニ於テハ2週間ヲ經ルモ融解セザルニ、後者ハ數時間ニテ融解シタレバ、此事實ヨリ家兎ニ於テモ肝臟内ニテ死滅セル蟲體ノ膽管内ニテ融解スルニハ相當ノ時日ヲ要スルモノナル可ク、豫想數ヨリ減少セル蟲體ハ肝臟内ニテ衰弱或ハ死亡シテ後腸管ニ排出セラレ、此處ニテ死滅消化セラルルモノナラント謂ヘリ。

d. 蟲體ノ變化 肝臟ヨリ採取セル蟲體ノ變化ハ其ノ數ノ如何ニ關セズ、藥液注射ノ影響ニ因ルコトハ甚ダ明瞭ナルガ故ニ、藥物ノ本症ニ對スル效果ニ就テハ、肝臟内ニ殘存スル蟲體ノ數ヨリハ、寧ロ其ノ臟器ノ變化ヲ以テ或程度ノ標準トナスガ妥當ナルベシト思考ス。一般的ニ藥物注射ニ因ル蟲體ノ變化ヲ述ブレバ、(1) 體形ノ短縮或ハ伸長。(2) 實質ノ褐色及ビ卵黃素ノ懸粗化。(3) 消管及ビ排泄管ノ濃褐色色素ノ沈着。(4) 生殖器ノ變化即チ子宮ノ屈曲及ビ含有卵數ノ減少並ニ舉丸ノ位置、形態不鮮明等ニシテ、斯クノ如キ變化ハFuadin及ビAノ注射例ニ於テ著明ナリ。而シテ尙ホFuadin及ビAノ注射例ニ於テハ、恰モ蟲體ガ其ノ脆弱ナル部分ヨリ次第ニ融解シツツアルト認知スベキ所見アリ。又同一藥物注射例ニ於ケル蟲體ノ變化ハ、一般ニ其ノ注射量ニ比例スルガ如シ。膽囊内ニ於テ觀タル既死ノ蟲體ハ、何レモ肉眼的ニ又檢鏡ニ融解シツツアル所見ヲ明カニ認メ、又時ニ既ニ融解シタル蟲體ノ塊片ヲ觀ルコトアルモ、此現象ハ對照例ニ於テモ屢々認メラルルガ故ニ、特別ノ意義ナキガ如シ

V. 結論

Fuadin及ビAノ肝臟「ヂストマ症」ニ對スル治療ノ效果ヲ窺ハントシ、又此二者ト從來使用セラレタルStibnal及ビ吐酒石ヲ比較シツツ實驗シタル結果ヲ總括スレバ次ノ如シ。

1. 健康家兎ニ對シ4藥物ヲ本試驗ト同様ノ方法ヲ以テ注射シ、由ツテ來ル症狀ヲ觀察セルニ、動物ハ一般ニ大ナル影響ヲ蒙ラズ。

2. 家兎ニ一定數ノMetacercariaヲ攝取セシメタル後1箇月ヲ經テFuadin及ビAヲ少量宛連續注射スル時ハ(Fuadin全量200—250mg, A全量150—300mg)、糞便中ノ蟲卵ハ次第ニ減少シ、且蟲體ノ肝臟寄生數ヲ著シク減少セシメ、其ノ臟器ニ變性或ハ退化ヲ起サシメ、蟲體ヲシテ遂ニ融解セシムルガ如シ。

3. 余ノ實驗成績ヨリ按ズルニ、Fuadin及ビAハ實驗ノ家兎ノ肝臟「ヂストマ症」ノ治療ニ當リ、從來ノ「アンチモン」誘導體ニ反シ遙ニ大量ヲ用フルモ副作用殆ドナク、而モ本寄生蟲體ニ對シ頗ル顯著ナル影響ヲ與ヘテ、本症ノ罹患ヲ輕減セシムルガ故ニ、其ノ臨牀上治療ノ效果モ肯定スルヲ得ルガ如ク、且Stibnal及ビ吐酒石ニ比シ遙ニ優秀ナルモノト思惟スルモノナリ。

撰筆スルニ當リ、實驗中終始多大ノ御助言ヲ賜ハリシ病理學教室濱崎助教授及ビ元細菌學教室講師久山氏ニ對シ深甚ナル謝意ヲ表ス。

文 獻

1) 松本, 同醫雜, 第25號. 2) 井上, 東京醫學會雜誌, 第12號. 3) 島岡, 蓮井, 同醫雜, 第314號. 4) 蓮井, 同醫雜, 第325號. 5) 武藤, 京都醫事衛生誌, 第318號. 6) 寛, 日新醫學定期增刊, 最新範形二口蟲論. 7) 西, 實驗醫學雜誌, 第7卷,

第7號. 8) 龍治, 同醫雜, 第39年, 第10號. 9) 前川, 日本內科學會雜誌, 第9卷, 第6號. 10) 白井, 傳染病學研究所業績報告, 第2號, 大正15年. 11) 片田, 愛知醫學會雜誌, 第31卷, 第5號. 12) 宮川, 實驗醫報, 第107號. 13) 鈴木, 日本微生物學會

雑誌, 第19卷, 第14號, 第4號. 14) 三神, 實驗醫報, 第108號. 15) 川村, 細菌學雜誌, 第336號, 第337號. 16) 近藤, 實驗醫報, 第104號. 17) 草野, 內科學雜誌, 第24卷, 第5號, 第6號. 18) Burg, Orig. Bull. Soc. path. Exot., No. 3, T. XIV, 1921. 19) Schattuck, The Am. Jour. of Trop. med., Vol. 3, No. 6, 1923. 20) Kuhn und

Schmidt, Beihefte zum Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 30, Beiheft 1, 1926. 21) Faragher and Gray, The jour. of pharmacology and therapeutica, Vol. XVIII, No. 5, 1921. 22) Harkness, Brit. med. jour., Dez. 11, 1920.

*Aus dem Pharmakologischen Institut der Medizinischen Fakultät Okayama
(Vorstand: Prof. Dr. K. Okushima).*

Experimentelle Untersuchungen über die therapeutische Wirksamkeit von zwei neuen Antimonpräparaten auf die Kaninchenclonorchiasis im Vergleich mit der des Stibnals und Brechweinsteins.

Von

Dr. Konroku Kato.

Eingegangen am 23 Dezember 1938.

Dass die Antimonpräparate für die Behandlung der verschiedenen parasitären Erkrankungen sehr erfolgreich sind, ist in letzten Jahren vielerseits festgestellt worden. Verf. berichtete schon über die pharmakologische Wirkung des Antimon III-bis-brenzocatechindisulfonsauren Natriums (Fuadin) und des Antimon III-bis-protocatechusauren Natriums (Skizze A). Inzwischen untersuchte er weiterhin die therapeutische Wirksamkeit dieser zwei Mittel auf die Kaninchenclonorchiasis unter Vergleich mit dem Stibnal und dem Brechweinstein. Als Versuchstier benützte ich mit Clonorchis sinensis infizierte Kaninchen. Die oben angegebenen Präparate wurden in folgender Weise intravenös injiziert:

1) Fuadin a) Jeden zweiten Tag zuerst 10–20 mg pro kg. Dann wurde die Menge schliesslich auf 40–50 mg gesteigert. Die Gesamtdosis betrug nach sieben- bis neunmaliger Injektion 244–277 mg. b) Jeden dritten Tag zuerst 40 mg pro kg. Die Menge wurde nicht gesteigert. Die Gesamtdosis betrug nach viermaliger Injektion 160 mg. c) Jeden zweiten Tag zuerst 5 mg; dann gesteigert auf 10 mg. Die Gesamtdosis betrug nach zehnmaliger Injektion 100 mg.

2) A a) Jeden zweiten Tag zuerst 5–10 mg pro kg. Die Menge wurde schliesslich auf 30–50 mg gesteigert. Die Gesamtdosis betrug nach sieben bis zehnmaliger Injektion 147–310 mg. b) Zuerst 60 mg pro kg. Das Tier starb nach 3 Tagen. c) Jeden zweiten Tag zuerst 5 mg pro kg; dann gesteigert auf 10 mg. Die Gesamtdosis betrug nach achtmaliger Injektion 100 mg.

3) Stibnal Jeden zweiten Tag 6 mg pro kg; schliesslich auf 20 mg gesteigert. Die Gesamtdosis betrug nach zehn- bis dreizehnmaliger Injektion 204 mg.

4) Brechweinstein Jeden zweiten Tag zuerst 5 mg pro kg; schliesslich auf 15 mg gesteigert. Die Gesamtdosis betrug nach fünf- bis neunmaliger Injektion 47 - 107 mg.

Aufgrund seiner mit diesem Verfahren durchgeführten Untersuchungen ist der Verf. zu den folgenden Ergebnissen gelangt.

I. Bei Kaninchen mit gut entwickelter Clonorchis sinensis nimmt die Zahl der Eier im Kot nach zwei- bis dreimaliger Injektion von Fuadin und A allmählich ab.

II. Bei Kaninchen mit jüngerer Clonorchis sinensis wird die Entwicklung der Würmer in den Gallengängen mit der Gesamtdosis 200 - 250 mg (Fuadin) und 150 - 300 mg (A) pro kg auffallend gehemmt und ihre Zahl nimmt ab.

III. Bei Stibnal und Brechweinstein wurde die Verminderung der Parasiteneier im Kot nicht so deutlich wie bei den obigen 2 Präparaten nachgewiesen, während Nebenwirkungen, wie Appetitlosigkeit, Abmagerung etc., stark beobachtet wurde.

IV. Wenn auch grosse Dosen von Fuadin und A injiziert wurden, konnten die Nebenerscheinungen wie die des Stibnals und Brechweinsteins noch nicht nachgewiesen werden. Fuadin und A scheinen daher an therapeutischer Wirksamkeit auf die Clonorchiasis den alten Antimonpräparaten überlegen zu sein. (Autoreferat)

7.

612.414

臓器相関ニ對スル實驗的研究

(第 6 報)

異種蛋白非經口的投與又ハ過敏症「シヨック」ニ 於ケル脾臟及ビ肝臟ノ態度ニ就テ

岡山醫科大學柿沼, 北山内科教室(主任柿沼, 北山兩教授)

醫學士 勝 山 榮

[昭和13年9月27日受稿]

第1章 緒言

Hashimoto u. Pick¹⁾氏ガ非經口的異種蛋白投與ニ依ル感作時ノ生體內肝臟自家融解及ビ之ニ對スル脾臟ノ意義ニ關シテ爲セル劃期的研究ハ、多數ノ追試ヲ受ケ、且此方面ノ研究ニ絶エズ引用セ

ラレ、Eppinger²⁾氏サヘ Hepatolienale Erkrankungen ノ概念ニ對シテ一光明ヲ投シタリト絶讚セリト雖モ、其ノ後ノ學界業績(和田³⁾, 荒木⁴⁾, Herbert⁵⁾ハ、コノ說ノ一部又ハ大部分ニ對シ、有力ナル反駁ヲ加ヘツツアリ。サレド Hashimoto