

日本熱帯医学会雑誌

Japanese Journal of Tropical Medicine and Hygiene

第 1 卷 第 3, 4 号

昭和 48 年 12 月 20 日

内 容

総 説

マラリアにおける薬剤耐性問題の現状
..... 中林 敏夫 177-188

原 著

韓国済州島のマレー糸状虫に関する研究
1 流行地の皮内反応から見たマレー糸状虫症の疫学
..... 片峰 大助, 佐藤 淳夫, 多田 功, 青木 克己 189-196

韓国済州島のマレー糸状虫に関する研究
2 マレー糸状虫の伝搬蚊 和田 義人, 片峰 大助, 呉 文儒 197-210

インドネシアの好酸球増多症
——西部ジャワ・マジャレンカ山岳地帯の住民について—— 宮崎 吉平 211-224

マムシ咬傷のタンニン酸溶液洗滌法による治療効果について
..... 岡本 憲司, 中出 幸克, 吉田 幸雄 225-229

学校検便成績よりみた腸管寄生虫感染の疫学的衰退過程の研究
..... 石崎 達, 森下 薫, 鈴木 黎児, 岡田 義治, 藤井 正男, 田島 功 231-243

マラリアにおける薬剤耐性問題の現状

中 林 敏 夫

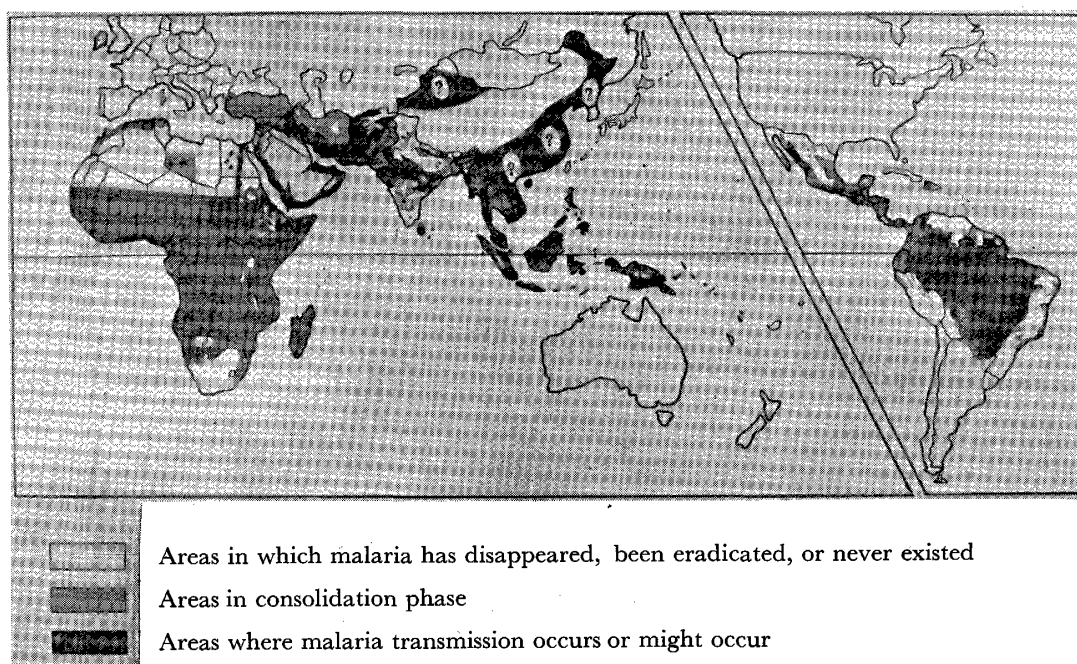
昭和48年9月10日 受付

はじめに

1972年末の推定としてWHO資料(WHO, 1973)は、マラリア人口および分布について次のように述べている。本来のマラリア分布地(中国北朝鮮, 北ベトナムを除く)における居住者約18.4億中、マラリア撲滅を達成したか、その対策が進行中の地域における住民数は約13.5億(73%)に達している。しかし、他の約4.9億(27%)の人口は、何らの組織的なマラリア防圧対策を受けていないか、ごく限られた範囲のマラリア対策の恩恵に浴しているにすぎない。マラリアの地理的分布を見ても、幾つかの小地域を除いてはその撲滅達成への道はまだ遠いことがわかる(Fig. 1)。

マラリア分布の種別特徴の1つに、濃厚な浸淫地ほど熱帯熱発生の比率が高いことが知られている。少し古いが、1966~7年度の資料(WHO, 1969)では、アフリカのザイール, エチオピア, ロードシア, タンザニア, ナイジェリア, リベリアなどで全マラリア発生数中の熱帯熱の比率が90%以上に達し、東南アジアでもタイ, ビルマ, 南ベトナム, インドネシア, マレーシア, フィリピンなどで熱帯熱が過半数を占めている。このような現状からして、治療及び防圧対策上もっとも重要視されるのは熱帯熱と言える。

マラリア防圧対策の推進には多くの隘路がある。それらの中で、薬剤治療や予防対策に直接影響する重要課題の1つにマラリア原虫の薬剤耐性問題



(modified from the map cited in WHO Chronicle, 1972, vol. 26, p. 494)

Fig. 1 Malaria situation in the world on June 30, 1971

がある。筆者は過去何回か東アフリカ、東南アジア、ことにフィリピンのマラリア調査に従事した経験があり、この機会にマラリアの薬剤耐法問題の現況を簡単に要約、紹介することとした。

主な抗マラリア剤とその作用

数多い抗マラリア剤の中で、もっとも有効な治療剤として使用されているのは chloroquine, amodiaquine などの 4-aminoquinoline 系薬剤である。最近では一連のサルファ剤中に顕著な抗マラリア作用を示すものが見出されつつあることは興味深い。主な抗マラリア剤及びその主要な作用を一括すると次表の如くである (TABLE 1)。

これら多くの抗マラリア剤は、マラリア原虫の

発育環中のどの発育期に作用するかにより次のように区別される。抗血中繁殖体剤 (blood schizonticide), 通常、抗繁殖体剤 (schizonticide) と言えばこれを指す。抗組織内繁殖体剤 (tissue schizonticide) あるいは抗赤外型剤、これはさらに抗第1次または抗第2次組織内繁殖体剤 (primary or secondary tissue schizonticide) に区分される。これらの他に、血中の生殖母体を殺滅する抗生殖母体剤 (gametocytocide) 及び患者に投与すると、その患者を吸血した蚊体内でのマラリア原虫の発育を阻害するスポロゾイト形成阻害剤 (sporontocide) がある。人体内に侵入したスポロゾイトを殺滅することにより、もっとも根源的な予防効果を示すと思われる薬剤については、

TABLE 1 Antimalarial drugs in general use and their main actions

Drugs	Actions
1) cinchona alkaloides (quinine, —)	blood schizonticide
2) 4-aminoquinolines (chloroquine, amodiaquine, —)	blood schizonticide
3) pyrimidines (pyrimethamine, trimethoprim, —)	blood schizonticide
4) biguanides (proguanil, chlorproguanil, —)	primary tissue schizonticide blood schizonticide primary tissue schizonticide sporontocide
5) acridines (mepacrine, CI 423, —)	blood schizonticide
6) 8-aminoquinolines (primaquine, pamaquine, Win 5037, —)	primary and secondary tissue schizonticide, gametocytocide sporontocide
7) sulfones and sulfonamides	blood schizonticide
diaphenylsulfone (DDS, dapsone, —)	
sulformethoxine (sulfadoxine, Fansil, —)	
sulfamethoxypyrazine (sulfalene, Policydal, —)	
sulfamonomethoxine (Daimeton, —)	
sulfamethoxypyridazine (Lederkyn, —)	
sulfadimethoxypyrimidine (sulfadimethoxine, Sulxin, —)	
sulfadiazine	
8) others	
cycloguanil embonate* (Camolar, —)	blood schizonticide
diacetylaminodiphenylsulfone** (acedapsone, DADDS, —)	blood schizonticide
hydroxynaphthalene (BW 377-C-54, —)	blood schizonticide

* and **: A mixture of cycloguanil embonate and acedapsone is known as Dapolar (modified from WHO, 1967, and Peters, 1970)

まだ何の知見も得られていない。もちろん、1薬剤が2つ以上の作用を示すこともあり、また原虫種により作用の強弱がある。

抗繁殖体剤は血中の無性型原虫 (asexual form) に作用する薬剤で、治療と発病抑制の両目的に多用される。したがって、薬剤耐性問題の対象も必然的に抗繁殖体剤に集中される。その意味でここで話題としてとりあげる薬剤も 4-aminoquinolines, pyrimidines, acridines, sulfonamides などを中心となり、それに2, 3の他系統のものが加わってくる。

原虫の人体内発育と再発

マラリアの再発 (relapse) とされるものには、臨床的および原虫学的の2つの意味が含まれるが、要するにある期間を置いて病状が再出現または増悪する、あるいは血中の無性型原虫が再出現するか増多することに裏付けられた現象である。ここで言うある期間とは、マラリアの熱発作間隔を指すのではなく、通常、患者が治癒したと見なされる状態になってからの期間を意味している。↗

再発の起因には2つの解釈があり、その区別は原虫の発育環と関連している。すなわち、第2次赤外型を持たない熱帯熱と、それを持つ他種とで解釈が異ってくると言うことである。1963年にWHO 専門委員会は再発の概念を次のように統一することを提案した。再発の1つは短期再発 (short-term relapse) または再燃 (recrudescence) で、血中に残存する無性型原虫の増殖に由因する。普通には先行する病状の治癒 (無性型原虫症の消失、正確には顕微鏡検査結果の陰転) 後、2カ月以内の再発に当る。他は長期再発 (long-term relapse) または再現あるいは再起 (recurrence) と呼ばれ、第2次赤外型より赤血球内に移行した原虫の増殖、換言すれば、赤外型による赤血球の新たな感染に由来するもので、通常、6カ月以上の期間をおいた再発である。この解釈では、2ないし6カ月の間には再燃と再現の両者があることを暗に物語っている。要するにこの期間的な区分は絶対的なものではなく、多くの経験から導き出された再発の由来を識別するための一応の目安と受けとるべきものであろう。以上の内容を要約すると以下となる。

再 発 の 区 分		発 現 す る 原 虫 種	起 因
再 発 relapse	再 燃 recrudescence (2カ月以内)	すべての原虫種	残存する血中無性型原虫の増殖に由る
	再現または再起 recurrence (6カ月以上)	熱帯熱以外の原虫種	第2次赤外型による赤血球の新感染に由来する

抗マラリア剤に対する原虫の耐性、すなわち感受性の低下を認識するためには、一般的には十分な治効量と見なされる薬量の投与に対し、無性型原虫がその薬剤作用に抗しつつ生存、さらに増殖することを観察しなければならない。換言すれば血中無性型原虫の再出現または増数、すなわち再発の検出が耐性認識の手段となる。ただその場合、主として血中無性型原虫に効力を発揮する抗繁殖体剤に関しては、生残する血中無性型原虫の増殖による再燃 (recrudescence) のみが耐性如何の判定に役立つのであって、赤外型に由来する再発、

すなわち再現 (recurrence) は対象外とせねばならない。この意味で、すべての再発が再燃と見なし得る熱帯熱については、耐性問題を取りあげることは比較的容易なことと言える。これに反し、再燃と再現の両者をもつ他種マラリアでは、慎重な検討方法と判断によらねば結果を誤認することになりかねない。健康ボランティアへの血液接種感染を行なって薬剤感受性を再検査する方法などがよく用いられる。この場合には赤外型の存在を無視しえるからである。

このようなわずらわしい方法や判断に頼らねば

ならない理由は、マラリア原虫が人体内で複雑な発育環をもっていることに加え、原虫の試験管内培養や実験動物感染がきわめて困難であることによると思われる。しかし、最近では限られた条件下での培養や night monkey などへの感染実験が成功しているため、今後の応用が期待される。

薬剤耐性の検討に当たって重要なことの1つに再感染がある。浸淫地における検査では、観察下の患者が常に伝播蚊による新しい感染の機会に曝露されていると言ってよい。かかる条件下では再発と再感染の鑑別が不可能な場合が多い。故に浸淫地における耐性の検査においては、再感染を完全に否定しうる条件を作る必要が生じてくる。これがいかに困難なことであるかは、実際に事に当たって、まず遭遇する最初の問題である。

野外調査における薬剤耐性の検査法

何回もの変遷を経た後、WHO 専門委員会 (WHO, 1968) は、マラリア浸淫地の野外調査における熱帯熱原虫の chloroquine (以後 CQ) 感受性試験方法の規準を次のように定めた (TABLE 2)。

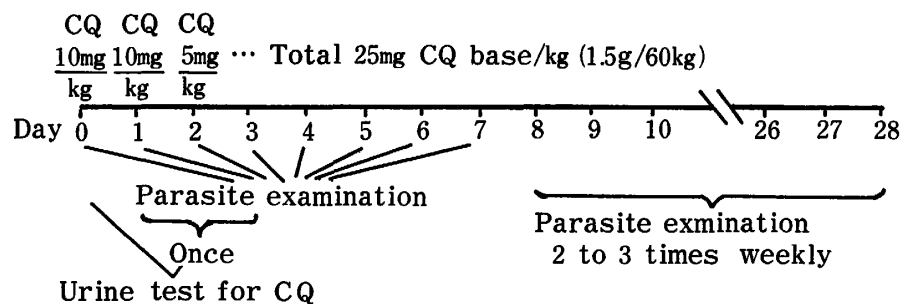
CQ 25 mg/kg を3日間に分割投与する用量は標準治効量と見なされている。ここで言う投与量とは CQ 塩基量であって、磷酸塩量または硫酸塩量ではない。以下の記載もすべて CQ 塩基量で示してあることに留意されたい。表中に示された各日毎の CQ 投与量については、検査者により幾分相異なることが少なくない。むしろ先に Covell *et al.* (1955), WHO (1967) が推薦した投

与法、すなわち初日 (Day 0) 1 回目 10mg/kg, 6 時間後 2 回目 5 mg/kg, 第2日 (Day 1) 及び第3日 (Day 2) おのおの 5 mg/kg が採用されることが多い。原虫検出のための検血は、Day 0 の CQ 投与前及び以後 Day 7 までは毎日1回、その後 Day 28 までは毎週2~3回の割合で実施するよう定めている。

この野外検査においては、結果の誤認を避けるため、対象患者の選択と人数を考慮するよう望まれている。少なくとも30人以上の対象者を選ぶことを1つの方針とし、また、浸淫地では血中原虫数の少ない、いわゆる semi-immune asymptomatic carrier を対象とした場合には、本来の薬剤効果を推定することができないことを警告している。

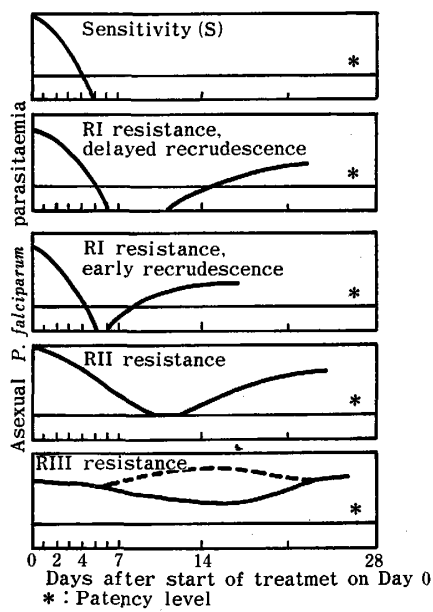
その他、実施に当たっての注意事項として次の事があげられている。1) 嘔吐、特に薬剤投与直後に嘔吐を示す患者は除外する。2) 重症患者あるいはきわめて原虫数の多い者は対象外とする。また逆に、原虫数の余りにも少ないものは除外するか、その増加を待って CQ 投与を始める。3) マラリアの混合感染者は以後の原虫種同定や原虫数の算定に混乱を招くことがあり、除外する方がよい。4) 尿中 CQ 量の測定を行なうことが好ましい。5) できるだけ正確に原虫数の算出を行なうべきである。熱帯熱において、CQ 標準量投与後の無性型原虫血症 (asexual parasitaemia) の消長から、その原虫種の CQ 感受性を判断する基準として Fig. 2 に示すような解釈が与えられている (WHO, 1967, 1968)。

Table 2 A field test for strain sensitivity of *Plasmodium falciparum* to a standard regimen of chloroquine



Note: Chloroquine is abbreviated to CQ.

(modified from WHO, 1968)



Note: The broken line in the bottom diagram indicated the possible increase in parasitaemia in the case of RIII resistance.

Fig. 2 Response to field test for sensitivity of falciparum malaria to chloroquine** (quoted from WHO, 1968)

RII 耐性とは原虫数の著明な減少があるものの、消失することなく、増加に転じる場合に当るが、この現象に関し、Harinasuta (1973) は最高血中

原虫数の25%以下の減少を見た場合を RII, それ以上の数を維持した場合を RIII として区別することを提案した。また、原虫血症の消失とは、少なくとも連続2日間の検血で無性型原虫が陰性であることを意味している。

なお、ここで言う野外検査とは、マラリア浸淫地においては、たとえ対象患者を医療施設などに収容した場合でも該当するもので、観察期間中の再感染防止などには万全の措置を講じなければならないのは当然である。

以上の方法とは別に高浸淫地における野外検査法として、CQ 10 mg/kg, 1回投与、翌日から毎日7日間の検血で結果を判定する方法がある。この方法は1度に多数の患者を短期間に処理しえるので、前記の標準量投与法の検査対象を選択するためのスクリーニングに用いられる (Ramos *et al.*, 1971)。

in vitro における熱帯熱原虫の薬剤感受性検査 (Rieckman's test)

Rieckman *et al.* (1968) は試験管内で CQ と熱帯熱患者血液とを 38~40°C に 24 時間接触させ、この間の輪状体より成熟繁殖体に至る原虫の発育度を比較判定し、その熱帯熱原虫株の CQ 感受性を決定する方法を提出した。この方法は、普通

TABLE 3 Standard oral-dosage of antimalarials for acute malaria in adult

Drug	Dosage (mg) and days						
	1	2	3	4	5	6	7
chloroquine base	600+300	300	300				
amodiaquine base	600	400	400				
mepacrine dihydrochloride dihydrate	200×5	300	300	300	300	300	300
quinine salt*	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
			or	or	or	or	or
			1,300	1,300	1,300	1,300	1,300
proguanil monohydrochloride	100-300/day for 7 to 10 days						
pyrimethamine	50-100, same or reduced dose daily						
primaquine base	15/day for 14 days						

*: Quinine in divided doses

(quoted from Covell *et al.*, 1955; Manson-Bahr, 1961; and WHO, 1967)

には、末梢血液中に輪状体のみしか出現しない熱帯熱原虫の特性をうまく捕えたものとして評価される。以後、他の抗マラリア剤についても試みられ、また、諸変法も報告されている。それらの詳細は省略するが、この *in vitro* 法が一般に生活環境が悪く、実験設備の乏しいマラリア浸淫地で、はたして実用に供しえるかは今後の問題であろう。

感受性検査のための標準薬剤投与量

CQ 以外の薬剤について、マラリア原虫の感受性を検査するために用いられる標準量をあげると Table 3 の如くである。この投与量は患者に対する標準的治効量である。ただし、これらは各薬剤の単独使用時の経口的投与量で、感受性検査の目的に他剤との併用使用は避ける方が好ましいことは言うまでもない。

サルファ剤の投与量は現在までのところ報告者により相異し、また他剤との併用治療例が多いので、ここに明記することはできないが、筆者らの経験や文献的考察から、成人量は sulfamethoxypyrazine では初日 800 mg, 以後 200 mg/日, 6 日間, sulfamethoxine 及び sulfamonomethoxine では初日 2,000~4,000 mg, 以後 1,000~2,000 mg/日, 3 日間などが妥当な用量と思われる。

抗マラリア剤に対する耐性マラリアの分布

現在までに確認された薬剤耐性マラリアについて、熱帯熱を主としてその地域的分布を紹介する。

1. 4-aminoquinoline 系薬剤 (CQ, amodiaquine など) に対する耐性熱帯熱の分布

現在までに確認されている 4-aminoquinolines (以下 4AQ) に対する耐性マラリアは熱帯熱原虫に限られている。しかし、4AQ がマラリア治療及び予防にもっとも多用されていること、熱帯熱が臨床的、疫学的に最重要であることから、耐性問題についても 4AQ 耐性熱帯熱が最大の関心を持たれている。

a) 東南アジアにおける 4AQ 耐性熱帯熱の分布

東南アジア地域での最初の報告は、1962 年の Harinasuta らによるタイ中央部及び南部における 9 例の CQ 耐性熱帯熱に関するもので、1965 年に詳報が出されている。以後、タイでは北部 (Cadigan *et al.*, 1968), マレーシア国境地方 (Bourke, 1966), バンコック周辺 (Clyde *et al.*, 1969) などに 4AQ 耐性が確認されている。

マレーシアでは 1963 年来、北部タイ国境地方 (Montgomery and Eyles, 1963; Sandosham, 1965), 南部ジョホール州などの地域 (McKelvey *et al.*, 1968; Andre *et al.*, 1972) においても確認された。ボルネオ島、サバールの Beaufort で Clyde *et al.* (1973) は CQ 耐性熱帯熱を患者及びボランティアーによって証明した。

カンボジアでも 1960 年代に CQ 耐性が確認された (Eyles *et al.*, 1963)。この国では pyrimethamine 加食塩の常用を広範囲に実施した結果、その耐性発現が警告され CQ 加食塩に切り代えたいきさつがある。その後、東部及び中西部に CQ 耐性が認められた。

南ベトナムでは長期の戦乱中、全国土にマラリアが蔓延し大発生したことは想像に難くない。Powell *et al.* (1964) 以来、主として米国研究者による CQ 耐性熱帯熱の報告は多く、また多数の耐性株が分離され、他剤との交叉耐性 (cross-resistance) についても詳しく検査された。南ベトナムで発生した 4AQ 耐性熱帯熱が隣接諸国のみならず、グアム、米本土にまで移入されたことは注目すべき事である。

ラオスに関しては、1968 年にフィリピンで amodiaquine 耐性熱帯熱と判定された患者がラオスで感染したものであった (WHO, 1968; Shute *et al.*, 1972)。海老沢ら (1970) はメコン河上流のナムグムで CQ 耐性熱帯熱の 5 例 (内 4 名は日本人) を報告した。

インドネシア領スマトラ島の Pakanbaru で RI 型 CQ 耐性熱帯熱が検出されたと言う (Peters' monograph, p.474, 1970)。またシンガポールでは Ng *et al.* (1969), Paul and Colbourne (1971) は Palau Tekong 島で CQ 耐性熱帯熱を、ビルマでは Clyde *et al.* (1972, 1973) がラングーン北方

で RII, RIII 型 CQ 耐性熱帯熱の存在を確認した。

フィリピンでも1967,8年頃より 4AQ 耐性熱帯熱の存在が疑われてきたが、具体的には Clyde *et al.* (1971) がマニラ北方 Montalban の 1 患者より CQ 耐性株 (Per strain) を分離したことに始まる。Shute *et al.* (1972) は 6 例の amodiaquine 耐性熱帯熱を報告した。これらの患者中には南部の Palawan 島および Panay 島の Aklan からの 2 名が混じていた。Ramos *et al.* (1971) は Palawan 島の Iwahig Penal Colony (イワヒグ囚人部落) で自然感染及び血液接種熱帯熱患者中、RI, RII 型 CQ 耐性を検出し、さらにこれらが amodiaquine 耐性であることを報告した。

筆者らも1969年来、Palawan 島の同じ囚人部落で CQ 耐性熱帯熱の有無を検討し、前記の標準投与量 (CQ 塩基 25mg/kg) による治療法で多数の RI 及び RII 型再燃例を観察した。その成績は既に報告した (Nakabayashi *et al.*, 1974) が、結論的には Palawan 島のこの地域に CQ 耐性熱帯熱が分布することは、もはや疑の余地がないものと考えられる。

b) 中南米における 4AQ 耐性熱帯熱の分布

Moor and Lanier (1961) の報告が CQ 耐性熱帯熱マラリアに関する世界最初のものでされている。この感染は1959年にコロンビアで受けたもので、後日この原虫種は amodiaquine 耐性であることも判明した。以後、その分布はブラジル、コロンビア、ベネズエラ、ガイアナ、パナマに及び、疑わしい地域としてボリビア、パラグワイ両国のブラジルに隣接する地方があげられている。ブラジルではアマゾン川流域にその分布地が散在している。ガイアナでは DDT 撒布と CQ 加食塩の常用により一旦マラリアは激減したが、1962年に熱帯熱がにわかに増加した。これは隣接するブラジルよりの CQ 耐性熱帯熱の移入に由因するとされている (Giglioli *et al.*, 1967)。

1972年には中米のパナマで CQ 及び amodiaquine 耐性熱帯熱の存在が確認された (Young and Johnson, 1972; Johnson and Young, 1972)。これらの報告では、最初の疑わしい患者は1969年に検出されたと言う。パナマの耐性株がパナマ土

着の原虫株に由来するか、コロンビアよりの移入によるかは定かでないが、後者の考が強いようである。

c) アフリカにおける 4AQ 耐性について

結論的には、現在までアフリカでは 4AQ 耐性マラリアの確認はまだ無い。CQ 耐性あるいは低感受性熱帯熱として報告された地域は 18 ヶ国に及ぶが、その後の再検討や野外調査の結果、いずれも耐性が確認されるには至らなかった (Bruce-Chwatt, 1970, 1971; WHO, 1967)。

何故アフリカで 4AQ 耐性が検出されないかの理由は判然としない。4AQ の使用が他の地域より少ないとも言われるが、マダガスカルのように長年月 CQ 加食塩が常用された所もある。したがって、今後の検討に当たっては、現在の観点に立って、慎重かつ念の入った方法で耐性の有無如何を結論づけるべきであろう。

d) 4AQ と他剤との交叉耐性 (cross-resistance)

地域により、また報告者により成績は異なるが、簡単に要約すると、タイ、マレーシア、カンボジアからは mepacrine, proguanil あるいは pyrimethamine との交叉耐性熱帯熱が、南ベトナムからは以上の他に acridine 系の CI 423 (後述)、タイからは hydroxynaphthalene 系の BW 377-C-54 (後述) との交叉が報告された。また一般に CQ 耐性株は primaquine 常用量 (15 mg 塩基/日) に耐性を示すことが多いと言われる。マレーシアなどで CQ 耐性熱帯熱が一部のサルファ剤に感受性が乏しいと言う報告がなされている。

2. pyrimidine 系薬剤 (pyrimethamine, trimethoprim など) に対する耐性マラリアの分布
pyrimethamine (以後 PM) に対する耐性は、主として熱帯熱に、一部地域で三日熱、四日熱に認められている。PM は耐性を誘発する性質を持つと言われていることは注目すべきである。

PM 耐性熱帯熱の分布は世界的で、アジアでは1953年来、インド、マレーシア、パキスタン、インドネシア (西イリアン)、タイ、南ベトナム、カンボジアで、アフリカでは1951~4年間にタンザニア、ケニア、スーダン、ナイジェリア、ザイール、ガーナ、リベリア、セネガル、ガンビアで多

くの報告がされた。ケニア、タンザニアでは広範囲に PM の集団予防内服が試みられたが、その後 PM 耐性が各地に検出された。興味あることは PM 投与を中止した後、耐性の出現が減少したことから、Bray (1955) は PM 耐性は不安定なもので真の耐性か否か再吟味の必要があると論じたことである。南米ではブラジル、コロンビア、ベネズエラから耐性熱帯熱が検出された。

ブラジル、パキスタンからは三日熱、ケニアからは三日熱、四日熱の耐性が報告されている。

PM は CQ, proguanil, cycloguanil embonate あるいは mepacrine との交叉耐性として検出されることが多く、ことに proguanil との交叉を示す地域が少なくない。

3. biguanide 系薬剤 (proguanil など) および

その類系薬剤に対する耐性マラリアの分布

proguanil (以後 PG) に代表される biguanide 系薬剤は耐性を誘発すると言われている。現在、熱帯熱の他に三日熱、四日熱に耐性が認められているが、PG 耐性については PG を長期間使用したことから、PM との交叉耐性の形かのいずれかに由因して発現することが多い。

東南アジア各国、インド、パキスタン、アフリカ各地、ブラジルなどでは熱帯熱の、オーストラリア(ニューブリテン島)、マレーシアでは三日熱、四日熱、パキスタンでは三日熱の PG 耐性が報告された。また、タイ、南ベトナム、マレーシア、ブラジルなどでは他剤との交叉耐性が少なくないと言われる。

貯留性 (repository) 抗マラリア剤である cycloguanil embonate については、西アフリカ諸国、タンザニアなどで検討されたが、セネガルでは期待通りの長期予防効果が得られなかったのみならず、PM あるいは PG との交叉耐性の懸念が示された。

4. その他の抗マラリア剤に対する耐性マラリアの分布

a) quinine

古くから使用されたキニーネに関しては、意外に耐性についての報告が少ない。現在までにブラジル、タイ、マレーシアから耐性熱帯熱の報告があ

る。ブラジル北西部はキニーネの原木 (cinchona tree) の原産地で、この地域では古くから長期間マラリア治療に用いられつづけたことが、耐性原虫発現と因果関係を持つとの考 (Werner, 1911) も見られるが、その真疑の程は分らない。南米では三日熱の耐性も検出されている。

b) acridine 系薬剤 (mepacrine, CI 423 など)

mepacrine は勝れた抗繁殖体剤で第2次大戦中に米、豪軍で使用され、卓越した効果を発揮した。耐性熱帯熱については、終戦後ニューギニアの豪軍中で検出されたのが最初である。このようなことから、耐性は東南アジア各地で多く認められ、ほとんどの場合、CQ との交叉耐性として認知されている。熱帯熱以外の原虫種については、現在まで耐性に関する具体的確認はない。

CI 423: 3-chloro-9-(4'-diethylamino-1'-methylbutylamino) acridine-10-oxide に対しては、ブラジルで耐性熱帯熱が報告された。

c) 8-aminoquinoline 系薬剤 (primaquine, pamaquine など)

本系薬剤は抗繁殖体剤としての効力は 4AQ などには劣るかに劣るが、赤外型(組織内繁殖体)に対する作用が顕著である。マラリアの治療、予防には、CQ などと併用されるのが普通であり、本系薬剤が単独でその耐性が云々されることは少ない。耐性の検討に際しては、これでも述べた薬剤と異なり、再燃の有無による判断の他に、赤外型原虫の本剤に対する感受性について、長期再発(再現)を指針として耐性如何を検討せねばならない。

primaquine については1959年、ニューギニアで耐性三日熱 (Chesson 株) が検出され、Arnold *et al.* (1961) によると本株感染者にかなり大量の primaquine を長期間連日投与を行なったにもかかわらず、無性型原虫血症は消失しなかったと言う。タイ、マレーシア、南ベトナム、ブラジル、コロンビアなどでは耐性熱帯熱の存在が懸念されている。なお、これらの場合、多くは CQ との交叉耐性が問題となっている。

また、タイでは Win 5037: 6-methoxy-8-(5'-propylaminoamylamino) quinoline に対する耐性

熱帯熱の存在が疑われている。

d) hydroxynaphthalene 系薬剤 (BW 377-C-54 など)

抗繁殖体剤として治療効果の知られた BW 377-C-54: 1, 6-dihydroxy-2, 5-bis (cyclohexylaminomethyl) naphthalene に対し, ロードシア, タイ, マレーシア, 南ベトナム, コロンビアから耐性熱帯熱が検出された。これらの大部分は CQ と交叉耐性を示している。

e) サルファ剤 (sulfones 及び sulfonamides)

近年マラリア治療に賞用されるサルファ剤については, まだ具体的な耐性株検出の報告は乏しい。しかしサルファ剤には各種細菌類が比較的容易に耐性化すること, また, 実験マラリアにおいてはすでに耐性株が得られていること (Peters, 1970) などから, 早晚, 耐性問題が提起されるものと考えてよい。この点に関し, すでに少なからぬ警告が発せられている (Bruce-Chwatt, 1967; WHO, 1967)。

サルファ剤は一般に抗細菌剤として世界中で多用されているため, どこかで忽然と耐性マラリアが検出されるようなことが起りかねない。また, 他剤との交叉耐性の懸念も大きい。特にその作用機序は異なるとしても, 同じ葉酸代謝阻害剤として知られる PM あるいは PG との交叉耐性には十分留意せねばならない。この点, ブラジルの Goiás 州で sulfadoxine (sulformethoxine) — pyrimethamine または sulfamethoxazole — trimethoprim の併用治療に対し, 耐性を示したと思われる症例が報告されている (Almeida Netto *et al.*, 1973) のは注目すべきことであろう。

マラリアの治療, 予防のための使用には, サルファ剤の置かれる諸般の事情からして, その単独使用を避けることが好ましい。また, 僻地など医

療設備が乏しく専門家の監視がゆきとどかぬ所では, 長期間使用, あるいは大量投与を控えるべきである。これらの意味では, 現在, 諸持続性サルファ剤と PM あるいは trimethoprim などとの併用効果が強調されているのは当を得たことと思われる。

おわりに

以上で CQ をはじめとする主な抗マラリア剤について, 耐性マラリア分布の現状と, それに先立って, これら抗マラリア剤に対する原虫の感受性検討に関する原則的な知識と方法について解説した。

現在, すでに主要マラリア治療剤に対する耐性問題は, ほとんどマラリア浸淫の全地域に及び, 防圧対策や患者治療に少なからぬ影響を与えつつある。

こうした中で, 新しい各種の抗マラリア剤が次々と開発され, 実用に供せられつつあることは喜ばしい限りである。また, 実験マラリアによる薬剤耐性の解析から, すずんで耐性化抑制剤の出現を期待する声などもある。これらについての詳細は省くが, 最後に, 今後マラリアの防圧, 予防, 治療にたずさわる場合には, 常に耐性問題を念頭に置きつつ, 薬剤の選択や用法, あるいは併用効果の利用などに十分な考慮を払うことを強調したい。その意味で, この総説が少しでも役立つことを得れば幸である。

本論文の要旨は昭和47年11月27日, 第14回日本熱帯医学会総会 (長崎) における特別講演として発表した。内容の1部は, その後の知見にしたがって訂正または補足された。

文 献

- 1) Almeida Netto, J. C., Oliveira, G. S. C. and Sampaio, J. A. A. (1972): Resistência do *Plasmodium falciparum* à associação sulfamidicos-antifólicos na região centro-oeste do Brasil, Dados referentes ao estudo de 104 casos, *Revta Pathol. Trop.*, 1 (3), 385-393. Quoted in *Trop. Dis. Bull.*, (1973), 70 (9), 834
- 2) Andre, P. G., Cadigan, F. C. Jr. and Frederick, H. J. (1972): *In vivo* and *in vitro* studies of chloroquine-resistant malaria in west Malaysia, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 66 (4), 644-

- 3) Arnold, J. D., Alving, A. S. and Clayman, C. B. (1961): Induced primaquine resistance in vivax malaria, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 55 (4), 345-350
- 4) Bourke, A. T. C., Puhomchareon, S., Cadigan, F. C., Gould, D. J. and Pinswasdi, K. (1966): Prevalence of malaria exhibiting reduced sensitivity to chloroquine in southern Thailand, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 60 (2), 225-230
- 5) Bray, R. S. (1955): Resistance of *Plasmodium falciparum* to primaquine, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 49 (1), 93-94
- 6) Bruce-Chwatt, L. J. (1970): Resistance of *P. falciparum* to chloroquine in Africa: True or false? *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 64 (5), 776-784
- 7) Bruce-Chwatt, L. J. and Robert, J. M. D. (1972): Dissent on the alleged finding of chloroquine resistance in East Africa, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 66 (2), 377-378
- 8) Cadigan, F. C. Jr., Sadudee, N., Bourke, A. T. C., Gould, D. J. and Winter, P. E. (1968): Survey on chloroquine-resistant *P. falciparum* in Thailand, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 62 (4), 562-566
- 9) Clyde, D. F. (1962): History of the medical service of Tanganyika, Government Press, Dar es Salaam
- 10) Clyde, D. F., Dawkins, A. T. Jr., Heiner, G. G., McCarthy, V. C. and Hornick, R. B. (1969): Characteristics of four new drug-resistant strains of *Plasmodium falciparum* from South-East Asia, *Exptl. Malaria, Military Med.*, 134 (10), Special issue, 787-794
- 11) Clyde, D. F., McCarthy, V. C., DuPont, H. L. and Hornick, R. B. (1973): Characterization of a drug resistant strain of *Plasmodium falciparum* from Burma, *J. Trop. Med. Hyg.*, 76 (3), 54-60
- 12) Clyde, D. F., McCarthy, V. C., Gilman, R. H. and Miller, R. M. (1973): Characterisation of a drug resistant strain of *Plasmodium falciparum* from Sabah, *J. Trop. Med. Hyg.*, 76 (9), 226-230
- 13) Clyde, D. F., Han, C. M. and Huang, Y. S. (1973): Resistance to chloroquine of *Plasmodium falciparum* from Sabah, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 67 (1), 146
- 14) Clyde, D. F., Hlaing, N. and Tin, F. (1972): Resistance to chloroquine of *Plasmodium falciparum* from Burma, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 66 (2), 369-370
- 15) Clyde, D. F. and Shute, G. T. (1954): Resistance of East African varieties of *Plasmodium falciparum* to pyrimethamine, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 48 (6), 495-500
- 16) Clyde, D. F., Shute, G. T., McCarthy, V. C. and Sangalang, R. P. (1971): Characterization of a drug resistant strain of *Plasmodium falciparum* from the Philippines, *J. Trop. Med. Hyg.*, 74 (5), 101-132
- 17) Covell, G., Coatney, G. R., Field, J. W. and Singh, J. (1955): Chemotherapy of malaria, 69-98, WHO, Geneva
- 18) Ebisawa, I., Muto, T., Kameko, S. and Mitsui, G. (1970): Response of Laotian malaria strains to chemotherapy, *Jap. J. Exptl. Med.*, 40 (3), 151-157
- 19) Eyles, D. E., Hoo, C. C., Warren, McW. and Sandosham, A. A. (1963): *Plasmodium falciparum* resistant to chloroquine in Cambodia, *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 12 (6), 840-843
- 20) Giglioli, G., Rutton, F. J. and Ramijattan, S. (1967): Interruption of malaria transmission by chloroquine-salt in Guyana, with observation on a chloroquine-resistant strain of *Plasmodium falciparum*, *Bull. Wld Hlth Org.*, 36 (2), 283-301
- 21) Harinasuta, T. (1973): Problems on chemotherapy of parasitic and enteric infections: Protozoan infections, 12th Southeast Asian Region. Seminar Trop. Med. Publ. Hlth & 4th Seminar Trop. Med., May-June, Seoul, Korea
- 22) Harinasuta, T., Suntharasamai, P. and Viravan, C. (1965): Chloroquine-resistant falciparum malaria in Thailand, *Lancet*, ii (7414), 657-660
- 23) Johnson, C. M. and Young, M. D. (1972): Response of drug-resistant *Plasmodium falciparum*

- to combined therapy in Panama, *J. Trop. Med. Hyg.*, 75 (7), 133-135
- 24) Manson-Bahr, P. H. (1961): *Manson's tropical diseases*, 15th edit., Cassell & Co. Ltd., London
 - 25) McKelvey, T. P. H., Lundie, A. R. T., Williams, E. D. H., Moore, H. S. and Worsley, D. E. (1968): Chloroquine-resistant malaria in west Malaysia, *Brit. Med. J.*, 4 (5632), 703-704
 - 26) Montgomery, R. and Eyles, D. E. (1963): Chloroquine resistant falciparum malaria in Malaya, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 57 (6), 409-416
 - 27) Moore, D. W. and Lanier, J. E. (1961): Observation on two *Plasmodium falciparum* infections with an abnormal response to chloroquine, *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 10 (1), 5-9
 - 28) Muto, T., Ebisawa, I. and Mitsui, G. (1971): Malaria at the Nam Ngum Dam construction site in Laos (therapeutic effect of combined folic inhibitor and other drugs), *Nettai*, 5 (4), 204-213
 - 29) Nakabayashi, T., Tsukamoto, M., Miyata, A., Tsuneda, K., Yamaguchi, K., Miyagi, I., Dulay, I. S. Jr. and Puriran, J. A. (1974): Chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* in the Iwahig area of Palawan Island, the Philippines, *Trop. Med.*, 16 (1), 1-10
 - 30) Ng, W. C., Fung, W. P., Colbourne, M. J. and Gills, H. M. (1969): Chloroquine-resistant malaria in Singapore, *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 63 (3), 313-316
 - 31) Paul, F. M. and Colbourne, M. J. (1971): Chloroquine resistant malaria in children from a Chinese albino family in Palau Teckong, *Singapore Med. J.*, 12 (3), 147-153
 - 32) Peters, W. (1969): Drug resistance in malaria — A prospective, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 63 (1), 25-40
 - 33) Peters, W. (1970): *Chemotherapy and drug resistance in malaria*, Academic Press, London and New York
 - 34) Powell, R. D. (1965): The effect of 6-methoxy-8-5-(5'-propylaminoamylamino)-quinoline phosphate against the asexual erythrocytic forms of a strain of chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* from Thailand, *Bull. Wld Hlth Org.*, 32 (4), 591-593
 - 35) Powell, R. D., Brewer, G. J., DeGowin, R. L. and Alving, A. S. (1964): Studies on a chloroquine-resistant falciparum from Vietnam, *Bull. Wld. Hlth Org.*, 31 (3), 379-392
 - 36) Ramos, O. L., Jacalne, A. V., de la Cruz, F. and Cuasay, L. C. (1971): Chloroquine and other antimalaria drugs resistant *Plasmodium falciparum* from Palawan, Philippines, *J. Philippine Med. Assoc.*, 47 (7), 297-322
 - 37) Rieckman, K. H. (1971): Determination of the drug sensitivity of *Plasmodium falciparum*, *J. Amer. Med. Assoc.*, 217 (5), 573-578
 - 38) Rieckman, K. H., McNamura, J. V. and Frischer, H. (1968): Effects of chloroquine, quinine and cycloguanil upon the maturation of asexual erythrocytic forms of two strains of *Plasmodium falciparum in vitro*, *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 17 (5), 661-671
 - 39) Sandosham, A. A. (1965): *Malariology, with special reference to Malaya*, University of Malaya Press, Kuala Lumpur
 - 40) Shute, G. T., Ray, A. P. and Sangalang, R. (1972): Preliminary studies on a Philippine strain of *Plasmodium falciparum* resistant to amodiaquine, *J. Trop. Med. Hyg.*, 75 (7), 125-132
 - 41) Werner, H. (1911): Über die Behandlung der Malaria mit Ehrlich-Hata 606 und über Chininresistenz bei Malaria, *Arch. Schiffs- u Tropenhyg.*, 15, 141-156
 - 42) WHO (1973): Malaria eradication and other antimalaria activities in 1972, *WHO Chron.* 27 (12), 516-524
 - 43) WHO drafting committee on malaria (1963): *Terminology of malaria and malaria eradication*, Geneva
 - 44) WHO expert committee on malaria (1968): Fourteenth report, *WHO Tech. Rep. Ser.*, No. 382, Geneva
 - 45) WHO scientific group (1967): *Chemotherapy of malaria*, *WHO Tech. Rep. Ser.* No. 375, Geneva
 - 46) WHO Scientific group (1969): *Parasitology of malaria*, *WHO Tech. Rep. Ser.*, No. 433, Geneva

- 47) WHO WPRO personal communication (1968): quoted in Peters, W. (1969): Drug-resistance in malaria — A prospective, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 63 (1), 25-40
- 48) Young, M. D. and Johnson, C. M. (1972): *Plasmodium falciparum* malaria in Panama resistant to 4-aminoquinoline drugs, *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 21 (1), 13-17

PRESENT SITUATION OF THE DRUG-RESISTANCE PROBLEM IN MALARIA

TOSHIO NAKABAYASHI

Received for publication 10 September 1973

This article is an abstract of the special paper read at the 14th annual meeting of the Japanese Society of Tropical Medicine held in Nagasaki, Japan, on November 27 and 28, 1972. The distributions of the drug-resistant malaria strains were introduced as referred to the WHO and other publications. Drugs stated in relation to this subject were chloroquine, pyrimethamine, proguanil, quinine, mepacrine, primaquine, and others. It was pointed out that the chloroquine-resistant *falciparum* strains have been distributing widely everywhere in the endemic areas except Africa and showing the cross-resistance to other antimalarials in common use. The effect of several sulfas to malaria was emphasized but the possible development of the resistant parasites to these sulfas was warned as the future problem to be noticed.

STUDIES ON MALAYAN FILARIASIS IN CHE-JU IS., KOREA

1 Epidemiology of malayan filariasis in some endemic areas as revealed by the skin test

Daisuke KATAMINE¹, Atsuo SATO², Isao TADA³ and Yoshiki AOKI¹

Received for publication 31 October 1973

Abstract: The authors confirmed the high incidence of malayan filariasis among the villagers of southern coast of Che-ju Is., Korea. The epidemiological analysis revealed that the inhabitants living in Coast region of Wimi-1-Ri village were much more affected by the filarial infection than those in Inland region not only in mf rate and mf density, but even in the skin reactivities in children. This finding will be explained by the ecological behavior of vector mosquito, *Aedes togoi*, bred in the sea shore. The fall of filarial transmission due to the mass treatment of microfilaria carriers in 1970 resulted in the reduction of average wheal-size in skin-test of children 2 years later.

It has been recognized that malayan filariasis was widely and densely endemic all over Che-ju Is., Korea (Senoo and Lincicome, 1951; Seo *et al.*, 1965, 1968; Soh *et al.*, 1968).

As to the vector mosquito in this island, Lee *et al.* (1964) reported that *Aedes togoi* might be the possible vector of *Brugia malayi* based on the dissection study of several species of mosquitoes. Recently, Omori and Wada (1970) confirmed that *A. togoi* was responsible for the transmission of *B. malayi* in this island. In 1970, 1971 and 1972, the present authors carried out extensive surveys on filariasis in this island. In the present paper, the authors wish to report the results of the blood examination and the skin test on the inhabitants of southern region of the island, with special reference to the epidemiology of malayan filariasis, revealed by the skin test.

MATERIALS AND METHODS

1) Geography and climate: Che-ju Is., of which population is about 363,000, is situating in the northern area of East China Sea off the south-western tip of the Korean Peninsula.

1 Department of Parasitology, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University, Nagasaki, Japan.

2 Department of Medical Zoology, Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima, Japan.

3 Department of Medical Zoology, Kanazawa Medical University, Uchinada, Ishikawa, Japan.

According to Seo *et al.* (1971), the average annual temperature, precipitation and the average relative humidity of this island are approximately 15 C, 1500 mm and 71–77%, respectively. In addition to the sub-tropical climate of the island, rocky coast around the island is provided with abundant rock-pools which are the proper breeding places of *A. togoi*.

A total of 2,058 inhabitants from 11 areas of the following villages were examined during the period from Aug. to the middle of September of 1970–1972: Wimi-1-Ri, Ha-ka-Ri, Wimi-2-Ri, Ha-ley-Ri, Tae-Hung-Ri and Hae-Ri as shown in Table 1. All the villages except Ha-ka-Ri are located in the southern coastal region of Che-ju Is. Usually, each “Ri (village)” is divided into several “Dongs (hamlet units)” and the latter are composed of several “Bangs (family group units)”. In case of Wimi-1-Ri, number of all the Bangs included are 19 as shown in the map (Fig. 1). Both Wimi-1-Ri and Ha-Dong were divided into 2 areas, Inland and Coast, in order to compare the endemicity of filariasis among the inhabitants in each area, with a road running about 300 m far from the sea, in the former village, and 120 m, in the latter, respectively. Ha-Dong of Hae-Ri was located facing to the sea and even the farthest houses stood only 200 m from the sea shore.

2) Blood examinations: Blood samples were obtained from the inhabitants after 9 p.m. at night. The number of microfilariae in 20 cmm blood per one person were counted for the microfilaria density (MFD).

3) Skin test: The procedure of skin test was due to Tada *et al.* (1968) with a *Dirofilaria* antigen, FPT (Tada and Kawashima, 1962). Intradermal injection of 0.02 ml antigen solution which included 1 μ g FPT was made in every case and the outline of wheal was recorded 15 minutes after the injection on a sheet of recording card. The wheal-size was obtained by measuring 2 diameters of the printed wheal. Those who showed 7.0 mm or more in the average wheal-size were considered positive in skin test. Not only the rate of skin-test positives among several community peoples examined, the intensity of skin reactions should also be considered an important index to represent the endemicity of filariasis. This is the reason why the authors introduced the conception of wheal-size pattern to evaluate the endemicity of filariasis among several communities.

Tada *et al.* (1963) tried to use the cumulative percentage curves of wheal-size distribution to compare the intensity of skin reactions of a group with others in some endemic areas in filariasis. This principle was recently developed by Katamine (1971) who adopted probit-converted regression lines showing the cumulative percentage of wheal-size distribution. This is a convenient way of comparison of the pattern of skin reactions in several community populations with various endemicity. The individual regression line is grossly represented in an equation $Y=aX+b$ (Y , probit of cumulative frequency at wheal size; X , wheal size in mm; a and b , constants).

The inhabitants of Wimi-1-Ri and Ha-Dong were examined by skin test in 1970 and 1972, respectively. Most of the microfilaria carriers in Wimi-1-Ri were treated by the staffs of Health Center and Seoul National University with diethylcarbamazine in 1970. For this reason, it could be considered that the filarial transmission by the vector mosquito remarkably reduced in this area. To make clear the effect of the treatment on the reduction of the skin reactivities of the children, those from Wimi

Primary School were re-examined by skin test in 1972.

RESULTS AND DISCUSSIONS

1) The blood examinations:

The results of blood examinations which were carried out in the inhabitants of 11 areas from Wimi-1-Ri, Ha-ka-Ri (1970), Wimi-2-Ri, Ha-ley-Ri (1971), Tae-hung-Ri and Hae-Ha-Ri (1972) were shown in Table 1.

TABLE 1. Result of blood survey in Che-ju Is., Korea (1970-1972)

	Area examined	No. examined	No. mf positive	Mf rate (%)	MFD*	
					among mf positives	among all the examined
1970	Wimi-1-Ri Myong-Yoon-Dong	335	43	12.8	46.3	5.9
	Dae-wha-Dong	517	130	25.2	103.2	26.0
	Seo-Song-Dong	209	48	23.0	64.4	14.8
	Ha-ka-Ri	117	1	0.9	—	—
1971	Wimi-2-Ri So-Wong-Dong	45	12	26.7	14.3	3.8
	Sang-Wong-Dong	42	9	21.4	43.1	9.2
	Sa-Wong-Dong	52	6	11.5	27.3	3.2
	Tae-Song-Dong	105	17	16.2	28.6	4.6
	Ha-ley-Ri Man-Chan-Po	84	28	33.3	86.6	28.9
1972	Tae-hung-Ri 3-Ri	138	17	12.3	12.7	1.6
	Hae-Ri Ha-Dong	314	60	19.1	51.6	9.9

*MFD; Number of microfilariae per 20 cmm blood

Both the microfilaria positive rate (mf rate) and microfilaria density (MFD) among microfilaria carriers were extremely high in Dae-wha-Dong (mf rate, 25.2%) of Wimi-1-Ri and Manchan-Po (mf rate, 33.3%) of Ha-ley-Ri. Both of them faced on the sea with many coastal rock-pools where abundant larvae of *A. togoi* were found. As shown in Fig. 1, higher mf rates were found in Bangs in Wimi-1-Ri near the coast as compared with those of Inland areas. This fact may suggest the existence of more frequent transmission by infected mosquitoes among the inhabitants living near coast. In order to confirm this tendency, the inhabitants in Coast and Inland areas were compared with each other regarding mf rate, MFD and the skin reactions. In Inland area, mf rate showed 13.3% and the average MFD among mf positive and all the examined were 31.0 and 4.1 respectively. On the contrary, those of the Coast area were remarkably high resulting in 26.0%, 102.1 and 26.5, respectively. Furthermore, the incidence of elephantiasis case per 100 inhabitants examined was 1.6 in Inland and 4.4 in Coast area.

As shown in Table 1, in Ha-Dong of Hae-Ri, 60 microfilaria carriers were found out of 314 inhabitants examined. The mf rate was 19.1% and the average MFD among microfilaria carriers and all the examined were 51.6 and 9.9, respectively. In this small village locating near the sea-shore, there was a clear difference in the

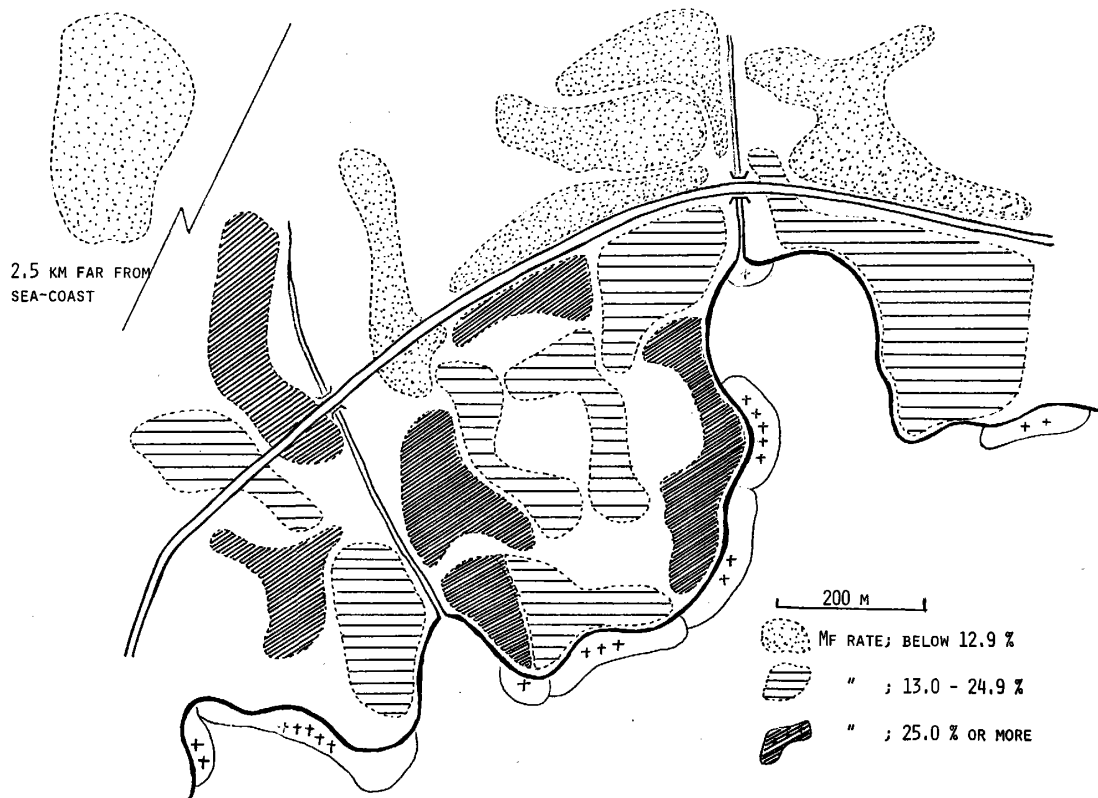


Fig. 1 Map of Wimi-1-Ri, Che-ju Is., Korea showing microfilaria positive rate in each Bang.

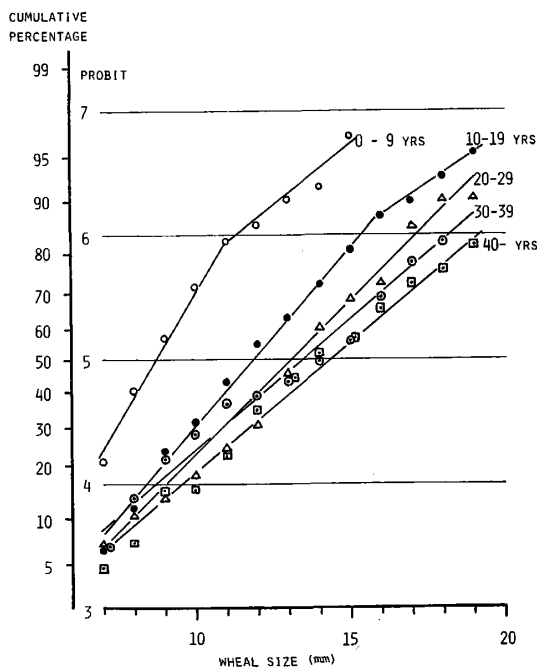


Fig. 2 Regression lines showing cumulative percentage of skin test positives by wheal-size in Inland area of Wimi-1-Ri, 1970.

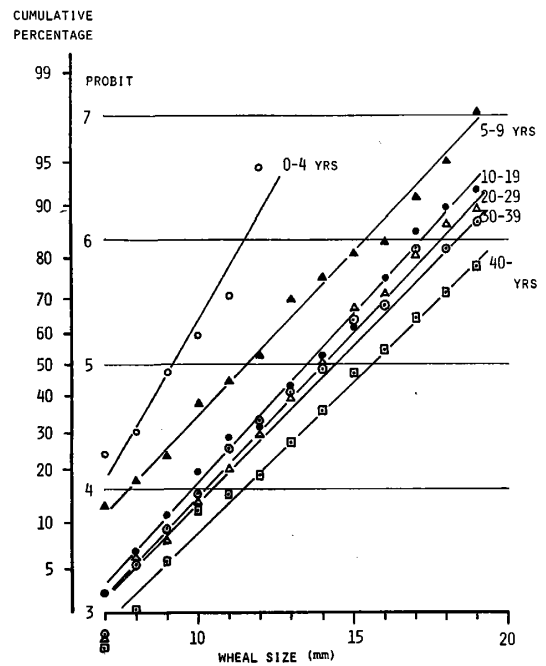


Fig. 3 Regression lines showing cumulative percentage of skin test positives by wheal-size in Coast area of Wimi-1-Ri, 1970.

endemicity of filarial infection between 2 areas, Inland and Coast. The mf rate and MFD among the inhabitants examined were 12.0% and 3.1 in Inland area, and 27.0% and 17.4 in Coast area, respectively.

2) The skin test:

The skin test on the children aged below 9 years in Coast area of Wimi-1-Ri gave a positive rate of 54.7%, while that of 38.8% was shown in the same aged children in Inland area. The regression lines of wheal-size obtained from skin-test positives by age-groups were shown in Figs. 2 and 3. The tendency that wheal-size increases in proportion to the rise in age is clearly recognized in both of the populations examined. However, there is a considerable difference in the constant "b" of the regression line between Inland and Coast people. As is shown in Figs 2 and 3, the average wheal-size of the inhabitants from Coast area is bigger than that of Inland people, which would reveal the higher endemicity of filariasis in the Coast area as compared with Inland area. On the other hand, the age-specific lines of wheal-size distribution were almost parallel except in the case of the infant.

As Katamine (1963) described previously, children in endemic areas are the adequate subjects in order to estimate the recent situation of filarial infection by skin test. Fig. 4 shows the comparison of regression lines of wheal-size in children aged below 9 years in Inland and those in Coast areas. The figure indicates the difference in endemicity between 2 areas.

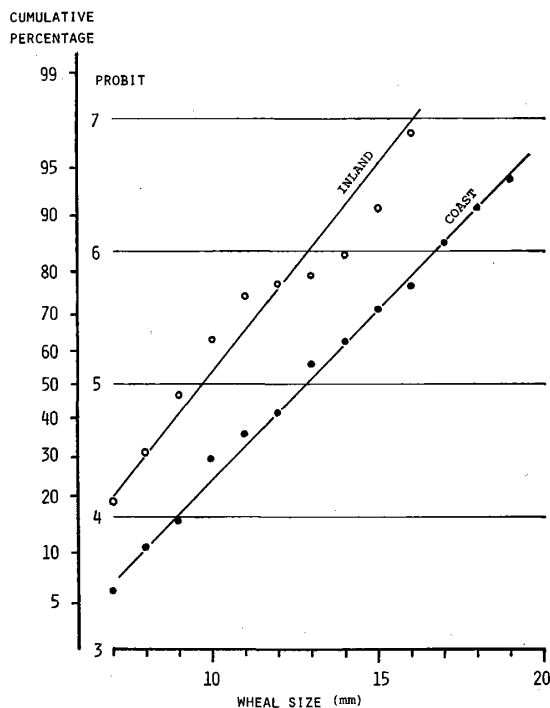


Fig. 4 Regression lines showing cumulative percentage of skin test positives in children aged 6-11 years by wheal-size in Inland and Coast areas of Wimi-1-Ri, 1970.

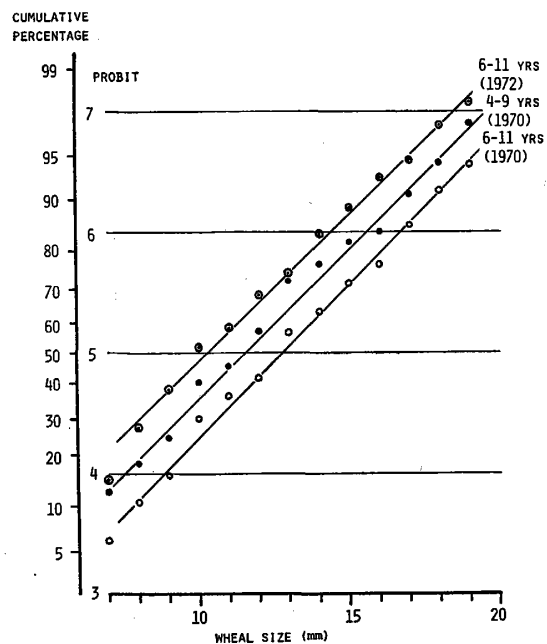


Fig. 5 Regression lines showing cumulative percentage of skin test positives by wheal-size in children in Coast area of Wimi-1-Ri, 1970 and 1972.

As shown in Fig. 5, in case of the children aged from 6 to 11 years in the Coast area, there is a clear difference between 1970 and 1972 in the constant "b" of the regression line of wheal-size distribution.

The average wheal size of this population is reduced approximately 3 mm in its wheal size. As the children aged 6–11 years in 1972 grossly correspond to those 4–9 years of age in 1970, the result of skin test in the latter population was also figured in Fig. 5. As is shown in the figure, the regression line obtained shows increase in constant "b". This finding may indicate that; firstly, those aged 10 and 11 years old showing stronger reaction than the younger in 1970 graduated from the school; and secondly weakly sensitized or negative infants who were 4 and 5 years of age in 1970 entered into the school during the period of recent 2 years. Based on the comparison of regression lines of wheal-size distribution between 1970 and 1972, it could be considered that there was an increase of negative and weakly sensitized persons among the community population examined. On the contrary, the counterparts in the Inland area did not show such a change. In order to clarify the differences which was shown between the children in Inland and those in Coast area, the age distribution of positive rate in skin test and that of median wheal-size of 6–11 year old children in these 2 areas were compared with each other. As shown in Fig. 6, in Coast area, the positive rate in skin test increased with age. In the children in Inland, however, positive rate by age was remarkably lower than the corresponding subjects in Coast area. The changes in the median wheal-size of the 2 populations by age were shown in Fig. 7. In the children in Coast area, the median wheal-size also increased with age, while those in Inland area did not show significant rise up to 10 years of age. These facts seem to show that the children in Inland included a number of negative and weaker reactors in skin test from the beginning of examination probably because of the less frequent filarial transmission in comparison with those in Coast area.

In Ha-Dong of Hae-Ri, as mentioned previously, the inhabitants living near the sea were much more affected by filarial infections than those living in Inland

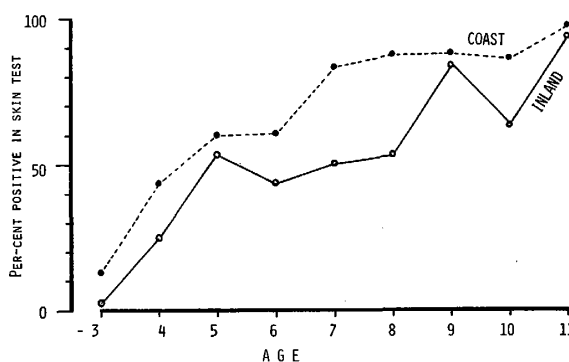


Fig. 6 Age distribution curves of positive percentage in skin test shown in the children in Inland and Coast areas of Wimi-1-Ri, 1970.

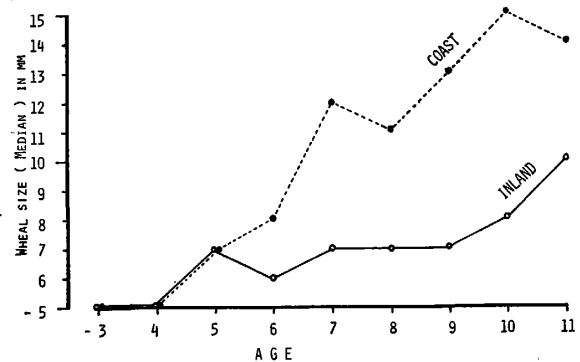


Fig. 7 Age distribution curves showing median wheal-size in the skin test of children in Inland and Coast areas of Wimi-1-Ri, 1970.

area. The frequency of bites by mosquitoes was apparently high in the area neighbouring on the sea.

This seems reasonable because the vector mosquito which was bred in the rock-pools by the sea bites the inhabitants living in coastal side of the village more frequently than those from inner side. This kind of transmission pattern was previously observed in Wimi-1-Ri village. As shown in Table 2, however, there was no difference in the positive rate in skin test between the inhabitants in Coast area and those in Inland area of Ha-Dong. Further, there was no significant difference in the wheal-size distribution pattern between the 2 groups. This result seems to show that the whole inhabitants of Ha-Dong were equally sensitized regardless of the distance between their houses and the sea. This finding may be due to the fact that the size of this village is considerably smaller than that of Wimi-1-Ri.

TABLE 2 Results of blood surveys and skin test surveys in Wimi-1-Ri (1970) and Ha-Dong, Hae-Ri (1972) in Che-ju Is.

	Areas examined	Blood examination					Positive rate (%) in skin test	
		No. examined	No. mf positives	mf rate (%)	Average MFD among positives	MFD all examined	among all the examined	among children below 9 yrs old
Wimi	Inland area	428	57	13.3	31.0	4.1	74.5	38.8
	Coast area	631	164	26.0	102.1	26.5	81.9	54.7
Ha-Dong	Inland area	166	20	12.0	25.8	3.1	77.4	40.0
	Coast area	148	40	27.0	64.5	17.4	81.0	45.5

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express their deep gratitude to Dr. Seo, B. S., Dr. Rim, H. J. and other staffs of Dept. of Parasitology, Seoul National University for their kind cooperations throughout surveys, and the authors are indebted to Japanese members participated in the survey-teams from 1970 to 1972 for their sincere cooperations, too. We are also highly appreciating to Dr. K. Kawashima of Kyushu University for his kind advises in the completion of the manuscript.

REFERENCES

- 1) Institute of Endemic Diseases, College of Medicine, Seoul National University (1971): Control of Malayan filariasis in Korea-A Pilot study of the mass treatment with diethylcarbamazine in Cheju Do —.
- 2) Katamine, D. (1963) [Immunological reactions in filariasis with special reference to skin test] Symposium on filariasis, Proc. 16th General Assembly of the Japan Medical Congress, 790-796
- 3) Katamine, D. (1971): [Epidemiological analysis of filariasis using skin test], Proc. 18th General Assembly of the Japan Medical Congress, Symposium 18, 670-675

- 4) Lee, K. T., Kim, S. W., Kong, T. H. and Song, T. S. (1964): Malayan filariasis. 2nd report. Epidemiological investigations on filariasis due to *Brugia malayi* in the residents of Southern Cheju-Do island. Korean Med. Ass., **7**, 657-663
- 5) Omori, N. and Wada, Y. (1970): Epidemiology of the transmission of malayan and bancroftian filariasis, Abstracts of papers; The Joint Conference on Parasitic Diseases. U. S. — Japan Cooperative Medical Program, Nov. 1970, 30
- 6) Senoo, T. and Lincicome, D. R. (1951): Malayan filariasis. Incidence and distribution in Southern Korea. U. S. A. F. Med. J., **2**, 1483-1489
- 7) Seo, B. S., Rim, H. J., Seong, S. H., Park, Y. H., Kim, B. C. and Lim, T. B. (1965): The epidemiological studies on the filariasis in Korea. I. Filariasis in Cheju-Do (Quelpart Island). Korean J. Parasit. **3**, 67-73
- 8) Seo, B. S., Rim, J. J., Lim, Y. C., Kang, I. K. and Park, Y. O. (1968): The epidemiological studies on the filariasis in Korea. II. Distribution and prevalence of malayan filariasis in Southern Korea. Korean J. Parasit., **6**, 132-141
- 9) Soh, C. T., Lee, K. T., Im, S. W. and Lee, J. H. (1966): Clinical manifestation of *Brugia malayi* infection in Korea. Korean J. Parasit., **4**, 1-6
- 10) Tada, I., Kawashima, K., Miyahara, M., Hatano, K., Koito, K. and Nakamura, M. (1963): Studies on the skin reaction of human filariasis. III. The practical standard of the skin reaction by FPT antigen. Med. & Biol., **66**, 82-86
- 11) Tada, I. and Kawashima, K. (1962): Studies on the skin reaction of human filariasis. I. The purification of filaria peptide antigen (FPT) and its skin reaction. Med. and Biol., **63**, 151-155.
- 12) Tada, I., Nagano, K., Imai, J., Otsuji, Y., Maeda, T., Yoshimure, T. and Omine, K. (1968): An epidemiological study of bancroftian filariasis in Kuroshima Is., Yaeyama-Gunto, Okinawa. Kagoshima Med. J., **19**, 750-759

韓国済州島のマレー糸状虫に関する研究

1 流行地の皮内反応から見たマレー糸状虫症の疫学

片峰大助¹, 佐藤淳夫², 多田 功³, 青木克己¹

著者らは1970～1972年の期間に済州島南岸の地域においてマレー糸状虫症が濃厚に分布していることを確認した。為美1里の場合、海岸部の住民は内陸部側の住民に比べ濃厚に感染を受けていた。この傾向は下洞部落でも同様で、これは伝搬者である *Aedes togoi* の発生地である海岸の岩礁地帯と住民の居住地との距離が重要な役割を果しているものと推定された。しかし、為美のように大きな村では、内陸部住民における皮内反応膨疹サイズは、海岸側に比べ小さかったが、下洞のような小さな部落では、内陸側と海岸側の住民の間には差が見られなかった。これは下洞の場合、海岸からの距離が小さく、海岸に密着しているため、感染蚊による感作という点では、全住民がほぼ同様であったためと思われる。為美1里のmf保有者は1970年に集団治療を実施したが、1970年と1972年に夫々の時点での6-11才児を皮内反応でチェックした結果、1972年には皮内反応膨疹サイズに縮小が見られた。この事実は、その地域のフィラリア伝搬の低下と関連があると推定される。

1 長崎大学熱帯医学研究所 寄生虫学部門 2 鹿児島大学医学部 医動物学教室 3 金沢医科大学 医動物学教室

STUDIES ON MALAYAN FILARIASIS IN CHE-JU ISLAND, KOREA

2 Vector Mosquitoes of Malayan Filariasis

Yoshito WADA¹, Daisuke KATAMINE² and Moon You OH³

Received for publication 31 October 1973

Abstract: Although 14 species of mosquitoes were collected in Che-ju Island, Korea in August and September, 1970-1972, dominant mosquitoes feeding on man around dwelling houses were *Culex pipiens pallens* and *Aedes togoi*. Natural infections with infective larvae of *Brugia malayi* were demonstrated only in *Ae. togoi*. It is considered from these facts that the main vector of malayan filariasis in Che-ju Island is *Ae. togoi*. *Anopheles sinensis* which is known as the vector of malayan filariasis in other areas does not seem to act an important role in the transmission in Che-ju Island, because the density is very low owing to the scarcity of suitable breeding places. The period for the larvae of *Brugia malayi* to mature in *Ae. togoi* was estimated to be between 6 and 9 days from the results obtained by dissecting the females of the mosquito reared in the laboratory for various days after the collection at houses with microfilarial carriers. This period is much shorter than in the case of *Wuchereria bancrofti*. The breeding of *Ae. togoi* was observed mainly in rock pools on the seacoast, and only very rarely in artificial water containers within villages. Generally, adult females of this mosquito were abundantly found at houses near to the seacoast, and the density decreased with the distance from the seacoast. Similar tendency was seen in the distribution of the patients of malayan filariasis.

Che-ju Island, Korea, which is 1,820 km² in area, is situated about 370 km south-west-west to Tsushima Islands, Japan. In the center of the Island there is a mountain with an altitude of 1,950 m and the plain area is rather small so that rice fields are not much developed. Human filariasis caused by *Brugia malayi* is known to distribute densely in the Island, in which mosquitoes were studied in 1970, 1971 and 1972 in relation to malayan filariasis. The results obtained will be reported in this paper, as the second part of studies on malayan filariasis in Che-ju Island, Korea.

MOSQUITOES FOUND IN CHE-JU ISLAND

Larvae (including pupae) and adults of mosquitoes were collected in August and September, 1970, 1971 and 1972, at nine locations on Che-ju Island, as shown in

1 Department of Medical Zoology, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan.

2 Department of Parasitology, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University, Nagasaki, Japan.

3 Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Che-ju National University, Che-ju Do, Korea.

Fig. 1. Collections of larvae were made by a dipper and a pipette at their breeding places, and adults by an aspirator and a small hand net and also by a light trap.

Mosquito species found in Che-ju Island by collections of larvae and adults are given in Table 1. Mosquitoes collected as the larval stage belonged to 14 species, in which 8 were obtained as the adult stage also. In the below, some biological notes on the 14 species are given.

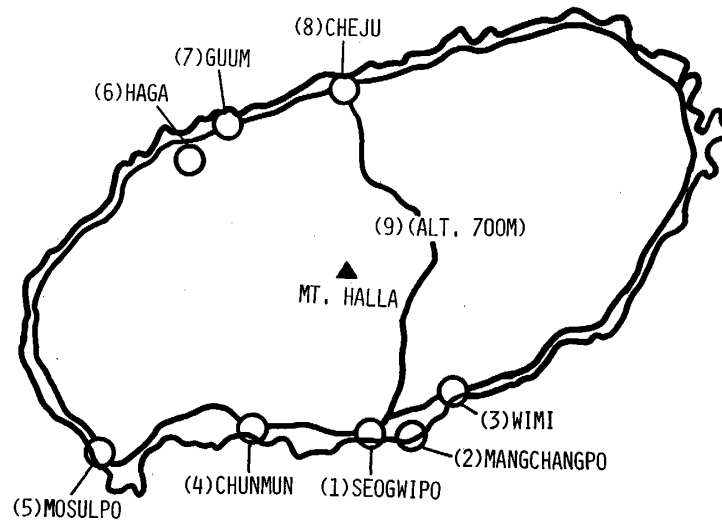


Fig. 1 A map of Che-ju Do, showing the sites of mosquito collections.

TABLE 1 Mosquito species found in Che-ju Island, August 21-September 18, 1970 and August 14-September 4, 1971

Species	Stage	Locality					
<i>Anopheles sineroides</i>	L						(9)
<i>Anopheles sinensis</i>	A, L	(1)	(3)		(6)	(7)	
<i>Armigeres subalbatus</i>	A, L	(1)	(3)				
<i>Aedes albopictus</i>	A, L	(1)	(3)	(4)		(7)	
<i>Aedes nipponicus</i>	L		(3)				
<i>Aedes hatori</i>	L			(4)			(9)
<i>Aedes japonicus</i>	L						(9)
<i>Aedes togoi</i>	A, L	(1)	(2)	(3)	(5)	(7)	
<i>Aedes vexans nipponii</i>	A, L	(1)		(3)			(9)
<i>Culex hayashii</i>	L						(9)
<i>Culex bitaeniorynchus</i>	A, L	(1)		(3)			
<i>Culex mimeticus</i>	L						(9)
<i>Culex tritaeniorynchus</i>	A, L	(1)		(3)	(6)		(8)
<i>Culex pipiens pallens</i>	A, L	(1)	(2)	(3)	(5)	(6)	(8)

A: adults; L: larvae

(1) Seogwipo, (2) Mangchangpo, (3) Wimi, (4) Chunmun, (5) Mosulpo, (6) Haga, (7) Guum, (8) Cheju, (9) Halfway (Alt. 700 m) up Mt. Halla

Anopheles (Anopheles) sinensis Wiedemann, 1828: Larvae were found in rice fields, ponds, and rock pools on the river bed. Adults were collected by light traps. In Japan this mosquito is a commonest species in rural areas, but rather few in number in the Island because breeding places are found only to a small extent.

Anopheles (Anopheles) sineroides Yamada, 1924: Larvae were collected from a shallow abandoned well and a small pond, situated at an altitude of ca. 700 m, halfway up Mt. Halla. This species seems to like cooler water for breeding than *Anopheles sinensis*.

Aedes (Finlaya) japonicus (Theobald, 1901): Larvae were common in rock pools on the river bed situated halfway up Mt. Halla. We were never bitten by adults of this mosquito while collecting the larvae at the daytime.

Aedes (Finlaya) togoi (Theobald, 1907): This is a commonest species in Che-ju Island. Larvae were very abundant in rock pools on the seacoast, and rare in artificial water containers in the inland area. Adults were collected in a large number in dwelling houses, particularly near to the seacoast, and also by light traps. Feeding on villagers is very active in the nighttime.

Aedes (Finlaya) hatorii Yamada, 1921: Larvae were found in rock pools on the river bed, but the number seems considerably smaller than *Aedes japonicus*.

Aedes (Finlaya) nipponicus LaCasse et Yamaguti, 1948: A larva was collected from a hole of the camellia tree at Wimi, accompanied larvae having been *Aedes albopictus*. This species seems rare in the Island.

Aedes (Stegomyia) albopictus (Skuse, 1895): This is a common species. Larvae were found in artificial containers around dwelling houses and in tree holes. Adults are a daytime feeder on man.

Aedes (Aedimorphus) vexans nipponii (Theobald, 1907): Larvae were collected in rock pools on the river bed around villages and in a ground pool halfway up Mt. Halla, and adults by light traps. The number was not very large in the Island. Adults are apparently exophilous in behavior, and scarcely found in dwelling houses.

Armigeres (Armigeres) subalbatus (Coquillett, 1898): Larvae were found in artificial containers with dirty water, and adults were encountered sometimes in dwelling houses.

Culex (Neoculex) hayashii Yamada, 1917: This species is known to be an amphibian feeder. Larvae were collected in small ponds within a forest half way up Mt. Halla.

Culex (Culex) bitaeniorhynchus Giles, 1901: Larvae were found in rock pools and ground pools on the river bed. This species was not numerous in the Island.

Culex (Culex) tritaeniorhynchus summosus Dyar, 1920: Larvae were collected from rice fields, road-side ditches, and rock pools and ground pools on the river bed, and adults by light traps. This species was rather small in number.

Culex (Culex) mimeticus Noé, 1899: Larvae were collected in a small pond halfway up Mt. Halla.

Culex (Culex) pipiens pallens Coquillett, 1898: This species is a commonest mosquito around dwelling houses in the Island. Larvae breed in artificial containers, road-side ditches, rock and ground pools on the river bed, and so on. Adults are abundant in dwelling houses, and attracted to light traps. This feeds preferably

on man.

Besides the above-mentioned species, Chun (1968) reported *Anopheles* (*Anopheles*) *lesteri* Baisas et Hu, *Culex* (*Lutzia*) *vorax* (Edwards) and *Culex* (*Culex*) *vagans* Wiedemann. These species seem to be small in number.

Dominant species of mosquitoes feeding on man can be seen more clearly by the numbers of female mosquitoes collected at dwelling houses or by using light traps set around dwelling houses, as seen in Table 2. The most dominant mosquito was *C. p. pallens*, and the next *Ae. togoi*, at dwelling houses in 1970, though the number of *Ae. togoi* seemed small at Haga which was situated some distance from the seacoast. The data by light traps show similar results excepting *An. sinensis*. The distribution of *An. sinensis* is influenced largely by the situation of rice fields, and 20 specimens of *An. sinensis* out of 272 in total by light traps at Seogwipo is probably explained by the fact that the site of light trap collection was very near to rice fields. However, the population of this mosquito in the island is considered to be rather small, owing to the small area of rice fields.

TABLE 2 Numbers of female mosquitoes collected in Che-ju Island, August 21-September 15, 1970

Collection method Locality*	At dwelling houses				By light traps				Total (%)			
	(1)	(3)	(5)	(6)	Total	(%)	(1)	(3)		Total	(%)	
Number of collections	9	327	1	11	348		7	1	8		356	
<i>An. sinensis</i>							20		20	(7.1)	20	(1.5)
<i>Ar. subalbatus</i>	4				4	(0.4)					4	(0.3)
<i>Ae. albopictus</i>	3	4			7	(0.6)	2		2	(0.7)	9	(0.7)
<i>Ae. togoi</i>	3	308	10		321	(29.8)	10	1	11	(3.9)	332	(24.4)
<i>Ae. vexans nipponii</i>							2		2	(0.7)	2	(0.1)
<i>C. tritaeniorhynchus</i>								1	1	(0.4)	1	(0.1)
<i>C. p. pallens</i>	159	504	64	19	746	(69.2)	238	8	246	(87.2)	992	(72.9)
Total	169	816	74	19	1,078	(100.0)	272	10	282	(100.0)	1,360	(100.0)

* (1) Seogwipo, (3) Wimi, (5) Mosulpo, (6) Haga

NATURAL INFECTIONS OF MOSQUITOES

All female mosquitoes collected at dwelling houses were, otherwise stated, preserved in 80% ethanol, on the day of, or from 4 to 10 days after collection, for later examination of filarial larvae. In 1970, mosquitoes were collected at all of 327 houses in Wimi-1-Ri, the western part of Wimi (see Table 2), therefore the natural infections of mosquitoes reflect the situation in the transmission of filariasis within the area concerned. On the other hand, in 1971 attempts were made to collect mosquitoes at dwelling houses only with microfilarial positives particularly in Mangchangpo, but natural infections can be compared between mosquito species, since all mosquitoes found were collected at each house.

The results of natural infections with each stage larvae of *Brugia malayi* in mos-

quitoes are given in Table 3. Possibility of other filariae than *B. malayi* can not completely be excluded, however it may be justified to say that all filariae found in the mosquitoes are *B. malayi* from the reasons that all the 33 infective stage (third stage) larvae showed the characteristics of malayan filariae, younger stage larvae with terminal nuclei were found only in the thorax muscle, and only malayan filariasis is reported from humans in Che-ju Island.

TABLE 3 Natural infections with each stage larvae of *Brugia malayi* in mosquitoes collected at dwelling houses, Che-ju Island, 1970 and 1971

Mosquito species	Year	Days after collection	No. of mosquitoes dissected	Total No. (%) infected	No. (%) of mosquitoes infected with		
					1st stage larvae	2nd stage larvae	3rd stage larvae
<i>Ae. togoi</i>	1970	0*	308	27 (8.8)	19 (6.2)	4 (1.2)	5 (1.6)
<i>C. p. pallens</i>	1970	0*	504	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
<i>Ae. albopictus</i>	1970	0*	4	0 (0.0)	0	0	0
<i>Ae. togoi</i>	1971	0*	292	12 (4.1)	3 (1.0)	3 (1.0)	6 (2.1)
<i>C. p. pallens</i>	1971	0*	329	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
<i>Ae. albopictus</i>	1971	0*	2	0 (0.0)	0	0	0
<i>Ae. togoi</i>	1971	4-10	264	27 (10.2)	0	9 (3.4)	22 (8.3)
<i>C. p. pallens</i>	1971	4-10	235	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0

* Resting mosquitoes were collected in the daytime and fixed in 80% ethanol in the evening on the same day, so that it is thought that the fed females among them passed about one day or more after blood meal, since both *Ae. togoi* and *C. p. pallens* are the night-time feeder.

TABLE 4 Number of *Brugia malayi* larvae in naturally infected mosquitoes shown in Table 3

Mosquito species	Year	Days after collection	No. of infected mosquitoes	Mean (maximum) No. of <i>malayi</i> larvae/mosquito		
				1st stage	2nd stage	3rd stage
<i>Ae. togoi</i>	1970	0*	27	3.5 (12)	3.8 (8)	2.0 (3)
<i>C. p. pallens</i>	1970	0*	2	1.5 (2)		
<i>Ae. togoi</i>	1971	0*	12	2.0 (4)	1.7 (3)	2.7 (5)
<i>C. p. pallens</i>	1971	0*	1	1.0 (1)		
<i>Ae. togoi</i>	1971	4-10	27		3.2 (10)	9.2 (47)
<i>C. p. pallens</i>	1971	4-10	1		1.0 (1)	

* See Table 3

It is apparent from Table 3 that the infection rate was highest in *Ae. togoi* among three mosquito species examined. In 1970, 308 females of *Ae. togoi* were dissected and 27 (8.8%) were found infected, but among 504 *C. p. pallens* dissected only 2 (0.4%) were infected, and no infected *Ae. albopictus* were found though the number dissected was very small. It was also indicated that only in *Ae. togoi* the third stage larvae of *B. malayi* were demonstrated. Similar results were obtained also in 1971, showing the highest infection rate in *Ae. togoi* over the other two species. The low susceptibility of *C. p. pallens* is in agreement with Feng (1934) and Hu (1940a and 1948).

The numbers of *B. malayi* larvae in naturally infected mosquitoes are given in Table 4. *Ae. togoi* had many *malayi* larvae in their body; in the females examined on the day of the collection the mean numbers for the first, second and third stage larvae were respectively 3.5, 3.8 and 2.0 in 1970 and 2.0, 1.7 and 2.7 in 1971, and from 4 to 10 days after the collection in 1971 the mean numbers for the second and third stage larvae were 3.2 and 9.2. In an extreme case, one female was found to have 47 larvae in the third stage. On the other hand, the mean numbers of *malayi* larvae in *C. p. pallens* was much smaller than those in *Ae. togoi*. Among the four infected females, three had only one larva each and the remaining one had two.

It was a question why the infection rate of *C. p. pallens* was much lower than *Ae. togoi*, considering that the both species were concurrently collected in the same houses and the chances of picking up microfilariae would have been same. Dissected mosquitoes shown in Table 3 were those collected at dwelling houses in the daytime and fixed in 80% ethanol in the evening on the same day or after keeping for 4-11 days in the laboratory. For this reason, it is thought that infected *Ae. togoi* and *C. p. pallens* had passed about one day or more from the infective blood-meal to the dissection, viewing that the both species are the night-time feeder. Besides the mosquitoes mentioned above, fresh-fed mosquitoes were dissected immediately after the collection in the night at microfilarial positive houses, and it was found that infected females of *C. p. pallens* had as many microfilariae in their stomach as *Ae. togoi* did.

From these findings, it is assumed that in *Ae. togoi* the microfilariae which had entered once into the stomach of the mosquito on blood feeding develop very well to the infective stage in the thorax muscle, while in the case of *C. p. pallens* the microfilariae can be picked up by the mosquito, probably as efficiently as *Ae. togoi*, but most of them are discharged in droppings and only a few reach to the thorax from the stomach, and furthermore the mortality rate during the development to maturity is very high.

VECTOR SPECIES IN CHE-JU ISLAND

There have been known several species of mosquitoes which are susceptible to the larvae of *B. malayi*. However, it can be concluded that the main vector of malayan filariasis in Che-ju Island is *Ae. togoi*, from the facts that large numbers of females were found biting man in dwelling houses and the infection rate with the infective stage larvae was high. The suitability of *Ae. togoi* as a vector of *B. malayi*

has been reported also by Chun (1968), Gun (1960), Kim and Seo (1968), Lee (1969), and Sasa *et al.* (1951).

Although *Anopheles sinensis* is a good vector of the parasite (Feng, 1934 and 1936; Ho *et al.*, 1962; Hu, 1940b), the number is small in Che-ju Island. *C. p. pallens* is a commonest mosquito in the Island, but has an extremely low susceptibility, if any, as mentioned in the earlier section and reported by Hu (1940a and 1948).

PERIOD FOR *Brugia malayi* LARVAE TO MATURE IN MOSQUITOES

In Table 5 are given the numbers of *B. malayi* larvae by stage in the infected *Ae. togoi* females kept at room temperatures (27.4C on the average) for 4–10 days after the collection in 1971. For example, mosquito No. 13 was killed 6 days after the collection and was found to have one second stage larva in the thorax and one third stage larva each in the thorax and in the abdomen. It is rather difficult from Table 5 to give the exact period necessary for *B. malayi* larvae to mature in the mosquito, because it could not be precisely determined when each mosquito took the infective blood-meal. However, such data as Table 5 do give some informations on the developmental period. The females infected only with the second stage larvae

TABLE 5 Development of *Brugia malayi* larvae in *Aedes togoi* kept in the laboratory after the collection at microfilaria-positive houses, Che-ju Island, 1971

Days after collection	Mosquito No.	No. of 2nd stage larvae		No. of 3rd stage larvae				Total
		Thorax	Abdomen	Thorax	Abdomen	Head	Proboscis	
4	1	1						
5	2	1						
	3	2						
	4	10						
	5	2	7	14	7	19	47	
	6				1		1	
	7				1		1	
	8		2	1			3	
	9		2	1	3		6	
	10		3	4		6	13	
	11		6	22	2		30	
	6	12	1					
13		1	1	1				2
14			1					1
15						2		2
16				2	1			3
17				1	1	3		5
18				3	1	1	14	19
19				5	4	5	10	24
7		20	9	1				1
8	21	2				1		1
	22					1		1
9	23		1				1	
10	24		1					1
	25		2	1				3
	26		1	17				18
	27		3	3	2	12		20

were obtained from 4 to 6 days after the collection, those both with the second and third stage from 5 to 8 days after, and those only with the third stage from 5 to 10 days. Thus, it seems that the developmental period for *malayi* larvae to mature in *Ae. togoi* is between 6 to 9 days, if the fact that the time between the possible infective feed and the fixation in 80% ethanol is about one day or more (see Remark of Table 3) is kept in mind. This is much shorter than 12 and 15 days of the periods at 27°C and 25°C respectively for *W. bancrofti* larvae in its suitable intermediate host, *C. p. pallens* (Omori, 1957). This short period for the development of *B. malayi* is supported by reported papers, as seen in Table 6. Eight species of mosquitoes belonging to *Anopheles*, *Mansonia* and *Aedes* were examined, but all cases suggested the much shorter developmental period for *B. malayi* than that for *W. bancrofti*.

The difference in developmental period between the larvae of *B. malayi* and *W. bancrofti* in their suitable vector mosquitoes would suggest that *Ae. togoi* transmit *B. malayi* much more efficiently than *C. p. pallens* transmit *W. bancrofti*, if other situations are not different. This, in turn, implies that a higher density of vector mosquitoes would be necessary to keep a certain level of microfilarial prevalence of persons in the case of *W. bancrofti* than in *B. malayi*.

TABLE 6 Days for *Brugia malayi* larvae to become infective in mosquitoes, cited from various sources

Mosquito species	Days	Temperature	Reference
<i>Anopheles barbirostris</i>	6.5-		Brug, 1937 (Edeson, 1961)
<i>Anopheles sinensis</i>	6-12		Brug, 1922 (Belding, 1965)
	6-	29-32°C	Feng, 1934
	6-6.5	29-32°C	Feng, 1936
	6-7	27.1-28.9°C	Hu, 1940
<i>Mansonia annulatus</i>	8.5-		Poynton & Hodgkin, 1938
<i>Mansonia annulifera</i>	9.5-		Poynton & Hodgkin, 1938
<i>Mansonia longipalpis</i>	9.5-		Poynton & Hodgkin, 1938
	-10		Wharton, 1957 (Belding, 1965)
<i>Mansonia uniformis</i>	8-	29-32°C	Feng, 1934
	8.5-		Poynton & Hodgkin, 1938
<i>Aedes aegypti</i>	9-		Beckett & Boothroyd, 1969
<i>Aeges togoi</i>	8-9	24-30°C	Kim & Seo, 1968
	6-10*		Ramachandran et al., 1961

* Subperiodic *Brugia malayi*

BITING PERIODICITY OF *Ae. togoi*

To know the biting periodicity of *Ae. togoi* is important in relation to the microfilarial periodicity of *B. malayi*. Therefore hourly catches of mosquitoes were made during a night at a hut facing the seacoast of Mangchangpo. All the mosquitoes collected were *Ae. togoi*. The result is given in Table 7.

It is seen from Table 7 that the peak activity was around 2:00-4:00. However, it is usual for the pattern of hourly catches of mosquitoes to vary greatly from

TABLE 7 Hourly catches of *Aedes togoi* from the evening of August 31 to the morning of September 1, 1971 at a hut* facing the seacoast, Mangchangpo, Che-ju Island

Hours	Weather	Temp. C	No. females
19:00-20:00	cloudy	25	2**
20:00-21:00	cloudy	25	0
21:00-22:00	cloudy	25	3
22:00-23:00	rainy	24	3
23:00-24:00	rainy	24	9
24:00- 1:00	cloudy	23	3
1:00- 2:00	cloudy	23	4
2:00- 3:00	cloudy	22	30
3:00- 4:00	cloudy	23	30
4:00- 5:00	cloudy	22	12
5:00- 6:00	cloudy	23	4***

* Four persons spent the night inside the hut.

** Females resting at the dark place of the hut.

*** No females were encountered after 5:30.

day to day, possibly due largely to the difference in meteorological conditions. Without the rainy weather before the midnight, the peak of biting activity would have been found at the time nearer to the midnight. At least, it can safely be said that *Ae. togoi* in Che-ju Island is a night-time feeder, since Wada (1966) reported that *Ae. togoi* has a peak in biting activity around mid-night on Goto Islands, Japan, which is situated near to Che-ju Island, and also in our present survey neither biting nor flying of *Ae. togoi* females was encountered at the day-time during the mosquito survey at dwelling houses and at their breeding places even when it was cloudy.

DISPERSION OF MOSQUITOES

Patients of malayan filariasis in Wimi-1-Ri were apparently more frequently found in the coastal area than in the inland area. In connection with this distribution of patients, the mean number per house of the females of *Ae. togoi*, the main vector of malayan filariasis in Che-ju Island, was illustrated for each of 19 Bangs of Wimi-1-Ri in Fig. 2. It is clearly shown from Fig. 2 that the density of the mosquito was higher in the coastal area than in the inland area, indicating the close relation between the distributions of filaria patients and vector mosquitoes. For comparison, the mean numbers of another dominant species, *C. p. pallens*, were given in Fig. 3. There was not shown any tendency for the females of *C. p. pallens* to concentrate toward the seacoast.

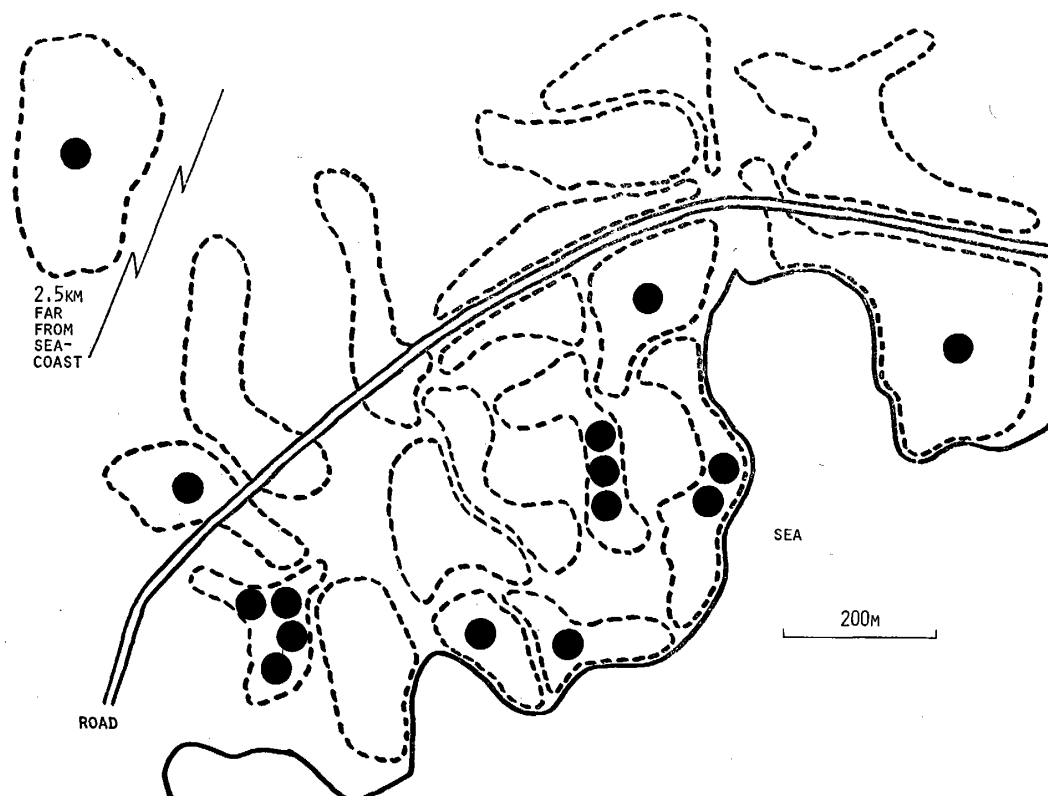


Fig. 2 Mean number per house of *Aedes togoi* females collected in each of 19 Bangs of Wimi-1-Ri, Che-ju Island, 1970. One circle represents one female, and the Bang without the circle designates that the mean number was less than O.S.

To examine the distribution tendency of mosquitoes, another attempt was made in 1972. In Wimi-1-Ri five sites were fixed for the mosquito catches by light traps, the site No. 1 being nearest to and No. 5 farthest from the seacoast, as shown in Fig. 4. Light traps were operated in 10 nights from late August to early September, and the numbers of female mosquitoes collected are presented in Table 8. It is again indicated that the density of *Ae. togoi* was generally higher at the site nearer to the seacoast while the density of *C. p. pallens*, and of other mosquitoes too, had no tendency to differ with the distance from the seacoast.

These distribution patterns of the two mosquito species can easily be understood by the facts that the larvae of *Ae. togoi* were found almost exclusively in rock pools on the seacoast, as seen in Fig. 4, while the breeding places of *C. p. pallens* were artificial containers, road-side ditches and others which were common around dwelling houses.

The fact that the breeding place of *Ae. togoi* is limited nearly to the seacoast indicates the ability for the mosquito to fly a long distance, since the females must

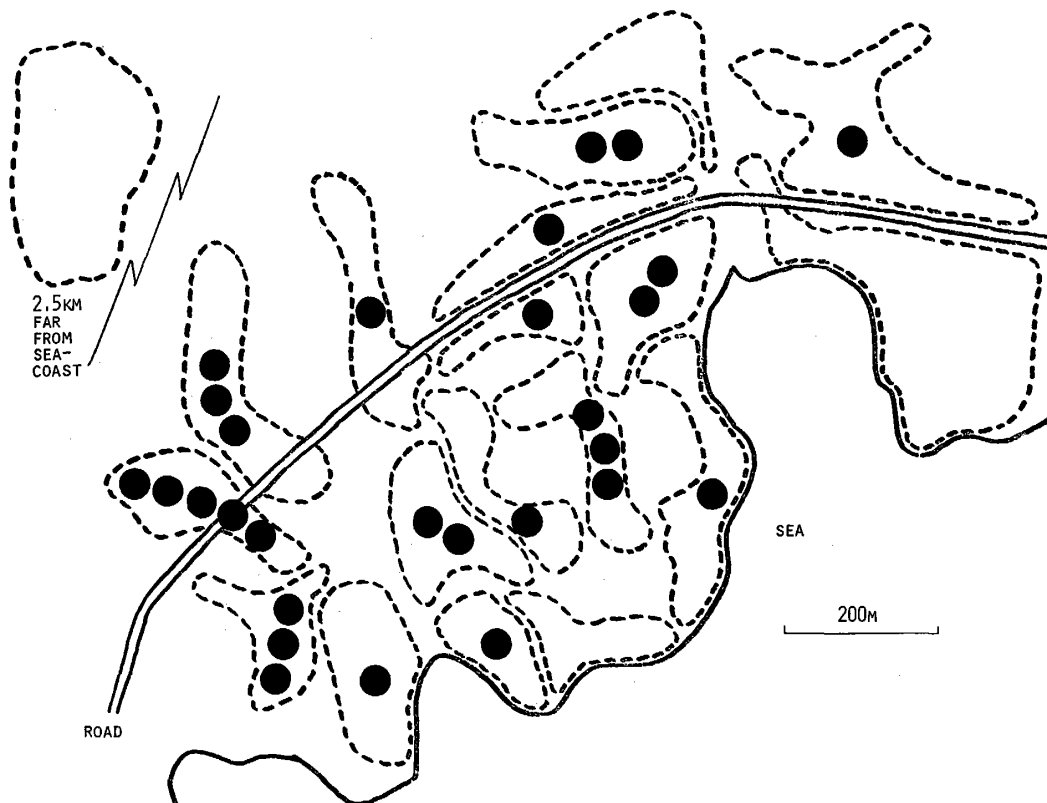


Fig. 3 Mean number per house of *Culex pipiens pallens* females collected in each of 19 Bangs of Wimi-1-Ri, Che-ju Island, 1970. One circle represents one female, and the Bang without the circle designates that the mean number was less than 0.5.

fly to dwelling houses from the seacoast to feed on man and the engorged ones must return to the seacoast to lay their eggs even when they took the blood-meal far from the seacoast. In fact, the dispersal experiment around a village in Uku Island, Nagasaki Prefecture, Japan indicated that *Ae. togoi* can fly several km (Wada *et al.*, unpublished). It is interesting that in spite of their strong flight ability the density of the females is generally higher at houses in the coastal area than at those in the inland area. In other words, the females which have just oviposited are apt to feed on blood at houses near to the seacoast. This is very important in that the risk of humans to be infected with malayan filariasis is always greater in the coastal area wherever the place with high endemicity is situated, so far as *Ae. togoi* is the main vector. Another interesting point derived from the behavior of *Ae. togoi* mentioned above is that the familial aggregation of filaria patients, as seen in the case of bancroftian filariasis transmitted by *C. p. pallens* with a short flight range (Omori, 1965), would not be expected.

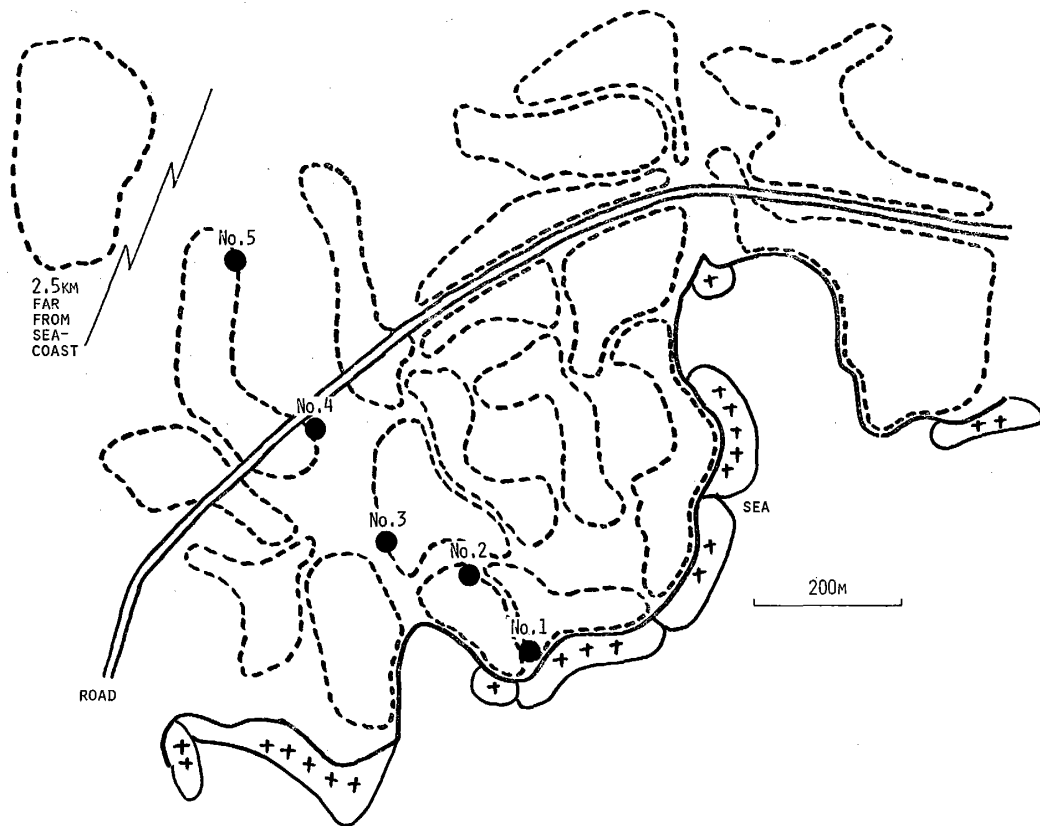


Fig. 4 A map of Wimi-1-Ri showing the sites of light trap collections in 1972 (No. 1-5) and the relative density of *Aedes togoi* larvae (plus signs).

TABLE 8 Numbers of female mosquitoes collected by light traps at the five sites in Wimi-1-Ri in 10 nights from late August to early September, 1972

Collection site No.*	1	2	3	4	5	Total
<i>An. sinensis</i>	2	4	2	4	6	18
<i>Ar. subalbatus</i>	1		4			5
<i>Ae. togoi</i>	168	112	120	51	82	533
<i>Ae. vexans nipponii</i>		1			3	4
<i>C. p. pallens</i>	11	8	39	13	7	78

* See Fig. 4

ACKNOWLEDGEMENT

We wish to express our cordial appreciation to Dr. B. S. Seo, Dr. H. J. Rim, Dr. J. H. Kim, and other staffs of the Department of Parasitology, Seoul National University who kindly cooperated with us. Our sincere thanks are also due to the Japanese members of the survey teams, particularly Dr. A. Sato of the Department

of Medical Zoology, Kagoshima University School of Medicine, for their encouragement and help.

REFERENCES

- 1) Chun, S. R. (1968): A preliminary survey of mosquitoes of Che Ju Do related to filariasis on species, biology and infection status (In Korean with English summary), Korean J. Publ. Hlth., 5: 113-121
- 2) Gun, D. C. (1960): A new carrier of human filariasis in China (In Russian with English summary), Med. Parazit. (Mosk.), 29: 98-101 (Rev. Appl. Ent. B, 50: 168, 1962)
- 3) Hu, S. M. K. (1940a): Studies on the susceptibility of Shanghai mosquitoes to experimental infection with *Microfilaria malayi* Brug. 1. *Culex pipiens* var. *pallens* Coquillett, Pekin Nat. Hist. Bull., 15: 87-91
- 4) Hu, S. M. K. (1940b): Studies on the susceptibility of Shanghai mosquitoes to experimental infection with *Microfilaria malayi* Brug. III. *Anopheles hyrcanus* var. *sinensis* Wiedemann, Pekin Nat. Hist. Bull., 15: 97-101
- 5) Hu, S. M. K. (1948): Notes on the experimental infection of *Culex pipiens* var. *pallens* Coq. with *Microfilaria malayi* Brug, Lingnan Sci. J., 22: 79-83
- 6) Kim, H. K. and Seo, B. S. (1968): Studies on filariasis in Korea on the morphology and development of larvae of *Brugia malayi* in *Aedes togoi* (In Korean with English summary), Korean J. Parasit., 6: 1-11
- 7) Lee, W. Y. (1969): A study on *Aedes togoi* as vector of filariasis in Che Ju Island (In Korean with English summary), Korean J. Parasit., 7: 153-159
- 8) Omori, N. (1957): Experimental studies on the role of the house mosquito, *Culex pipiens pallens* in the transmission of bancroftian filariasis. 1. Development, distribution and longevity of filariae in mosquitoes kept at 27 C and 25 C (In Japanese with English summary), Nagasaki Med. J., 32: 1434-1445
- 9) Omori, N. (1965): On the familial infection of bancroftian filariasis due to the house mosquitoes, Endem. Dis. Bull. Nagasaki, 7: 29-37
- 10) Sasa, M., Hayashi, S., Kano, R., Sato, K., Komine, I. and Ishii, S. (1952): Studies on filariasis due to *Wuchereria malayi* (Brug, 1927) discovered from Hachijo-Koshima Island, Japan, Jap. J. Exp. Med., 22: 357-390
- 11) Wada, Y. (1966): Epidemiology of bancroftian filariasis in Nagate and Abumize Villages, Nagasaki Prefecture, especially in relation to vector mosquitoes. 3. Ecology and natural infections of mosquitoes, Endem. Dis. Bull. Nagasaki, 8: 45-53

韓国濟州島のマレー糸状虫に関する研究

2 マレー糸状虫の伝搬蚊

和田義人¹・片峰大助²・呉文儒³

濟州島において1970～1972年の8、9月に蚊の採集を行なって合計14種を得たが、その中で人家内で住民から主として吸血をするのはアカイエカとトウゴウヤブカであった。また、マレー糸状虫の感染幼虫による自然感染はトウゴウヤブカにおいてのみ見られた。以上のことから、濟州島におけるマレー糸状虫症の主伝搬蚊はトウゴウヤブカと考えられる。他地方でマレー糸状虫症の伝搬者として知られるシナハマダラカは、濟州島では幼虫の発生場所が極めて少なく、伝搬に重要な役割を果しているとは考えられない。マレー糸状虫の幼虫がトウゴウヤブカ体内で成熟するに要する日数は、患者で採集した雌成虫を種々の期間飼育の後に解剖した成績から、夏では6～9日と推定された。これはバンクロフト糸状虫の場合と比べるとずっと短い。トウゴウヤブカの幼虫は主として海岸の岩の水たまりから発生し、部落の中での発生は極めて少ない。本種の雌成虫は海岸近くの人家で多く、内陸部に入るほど少なくなる傾向が見られ、マレー糸状虫症の患者の分布にも同様の傾向が見られる。

1 長崎大学医学部 医動物学教室 2 長崎大学熱帯医学研究所 寄生虫学部門 3 濟州大学農学部 獣医学教室

インドネシアの好酸球増多症

—西部ジャワ・マジヤレンカ山岳地帯の住民について—

宮崎吉平¹

昭和48年7月10日 受付

好酸球が増加する原因には種々のものが考えられるが、一般に熱帯地住民には好酸球増多がよくみられるとされている³⁸⁾⁴³⁾。他方、末梢血に好酸球が著増する好酸球性白血病⁶⁾に関し、好酸球性白血病が独立疾患であると考えすることに疑義をはさむものが多く⁷⁾¹¹⁾²⁵⁾⁴⁵⁾⁵²⁾、好酸球性白血病、Endocarditis Parietalis Fibroplastica mit Bluteosinophilie (Löffler), Davies' endomyocardial fibrosis, tropical eosinophilia, Löffler's pneumonia は一連の疾患であろうと考えている人もある⁵²⁾。吾々も、37才日本人男子で好酸球性白血病か Löffler's fibroplastic parietal endocarditis か判断に苦しむ一剖検例を得、これらの問題につき検討を加えて報告している⁵⁹⁾。

神戸大学医学部では過去5回インドネシアで医学的調査活動をつづけて来た³⁹⁾⁴¹⁾。これらの調査活動のうち、1966年夏に調査を行ったマジヤレンカ山岳地帯の例で血液学的検査が比較的よく施行されているので、この地方住民より採取した血液塗抹標本を再検討して好酸球増多症につき検索したので報告する。尚、マジヤレンカ山岳地帯は地方病性甲状腺腫の多発地区であったが、その詳細については既に報告している⁴⁰⁾ので省略する。

調査方法

1. 調査区域と調査対象

マジヤレンカ山岳地帯は西部ジャワに位しジャ

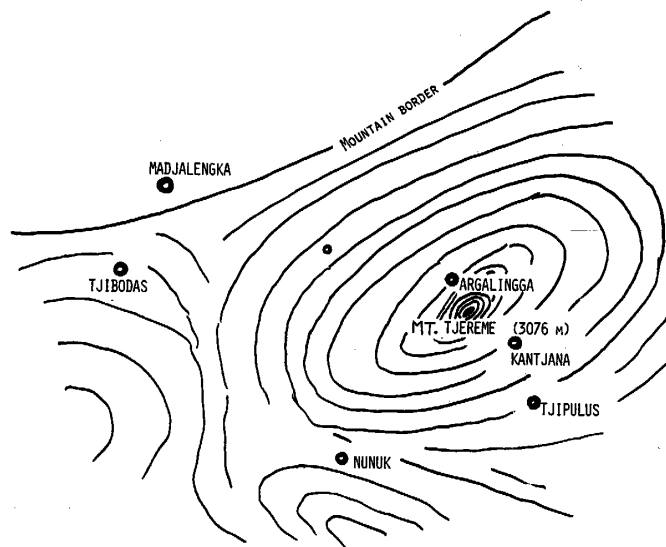


Fig. 1 Map of Madjalengka districts.

1 神戸大学医学部 第二病理学教室 2 協同調査者：香山匡史，中院昭彦，松尾武文，守殿貞夫，松永公雄，岡本信洋，佐本 進，Ie Tiong Bie, Kriswana, Regawa, Liem Sik Lok, Bernard, Jap Kwie Seng, Musa Sumawikarta, Ponpon Idjradinata, Resmiati, Mar, Tabrani, Gan Hoay Hien, Coen Beng, Gantira, Seno Suttedjo, Mieke Atmosoepredja, Salman Tisnawidjaja, Muchjiddin Hanafi, A. W. Sihalaho, Derry Faisalma Aman, Senandie, Subagio.

ワ海に面する Tjirebon から南南西へ約 100 km の地方で、その中心は Madjalengka で人口 59,950 人 (男 35,600 人, 女 24,350 人) の町である。この Madjalengka は平坦な地にあるが、その他の調査地域は全て Tjreme 山 (海拔 3,076 m) の周囲にあり、Argalingga (人口 3,573 人) で海拔約 1,500 m, Kantjana (人口 1,600 人) 及び Tjipulus (人口 1,300 人) で海拔約 700 m, Nunuk (人口 2,680 人) で海拔約 300 m, Tjibodas (人口 700 人) で海拔約 200 m でその位置関係は図 1 に示す如くである。尚当時の西部ジャワの医師不足は極端で、Madjalengka 地方全体に医師は 2 名 (Dr. Ie Ti-ong Bie 及び Dr. Kriswana) しか居ず、従って Madjalengka 以外の地区では医師に診療をうけたのは吾々が始めてという人が大部分であった。

診療調査を受けた住民の数は、Madjalengka 211 名 (男 97 名, 女 114 名), Argalingga 225 名 (男 86 名, 女 139 名), Kantjana 51 名 (男 19 名, 女 32 名), Tjipulus 71 名 (男 35 名, 女 36 名), Nunuk 205 名 (男 110 名, 女 95 名), Tjibodas 51 名 (男 13 名, 女 38 名) で、診療調査は各地区へ出向いて行われたものである。

2. 調査方法

あらかじめ現地語で作製した問診票を現地人看護人に配付し、約 70 項目につき問診調査を行い、問診調査の完了したものにつき、赤血球数、白血球数、血色素量を検査すると共に、血液塗沫標本作製し、更に尿検査を行って、診療、投薬を行った。

調査結果

来診した現地住民のうち、赤血球数、白血球数及び血色素量について検索し得たのは、314 例で、その内訳は Madjalengka 32 例, Argalingga 104 例, Kantjana 22 例, Tjipulus 20 例, Nunuk 100 例, Tjibodas 36 例であった。

このうち、末梢血塗沫標本の得られたのは総計 272 例で、Madjalengka 24 例, Argalingga 97 例, Kantjana 17 例, Tjipulus 14 例, Nunuk 84 例, Tjibodas 36 例であった。尚、末梢血好酸球数は全て塗沫標本中に出現する好酸球の%から逆算されたものである。

I 末梢血赤血球数、白血球数、血色素量及び色素係数の概要：

各地区別に、赤血球数、白血球数、血色素量及び色素係数についてその平均値を求めると表 1 の如くで、これを各々について比較すると図 2, 3, 4, 5 の如くとなる。

既に、これらの値は各地区によって少々差があり、赤血球数では Tjipulus で少々高く、Tjibodas で少々低い傾向を示し、色素係数では逆に Tjipulus で低く、Tjibodas で高い傾向を示している。又、白血球数では Argalingga で少々高く、Tjibodas で少々低い傾向が認められた。

TABLE 1 The average values of erythrocytes, hemoglobin, color index and leucocytes

District	Erythrocytes $\times 10^4/\text{mm}^3$	Hemoglobin g/dl	Color Index	Leucocytes /mm ³
Madjalengka	445.31 \pm 131.03	11.58 \pm 1.12	0.746 \pm 0.063	8,009.38 \pm 1717.96
Argalingga	430.13 \pm 63.52	11.13 \pm 1.11	0.820 \pm 0.110	8,571.29 \pm 1833.47
Kantjana	517.95 \pm 84.45	10.84 \pm 1.01	0.670 \pm 0.100	8,109.09 \pm 1837.72
Tjipulus	572.50 \pm 104.66	10.86 \pm 0.85	0.609 \pm 0.100	7,730.00 \pm 1467.34
Nunuk	416.5 \pm 122.4	10.30 \pm 1.96	0.809 \pm 0.212	7,802.02 \pm 2770.52
Tjibodas	357.72 \pm 110.26	10.67 \pm 2.04	0.891 \pm 0.170	6,383.33 \pm 1874.03

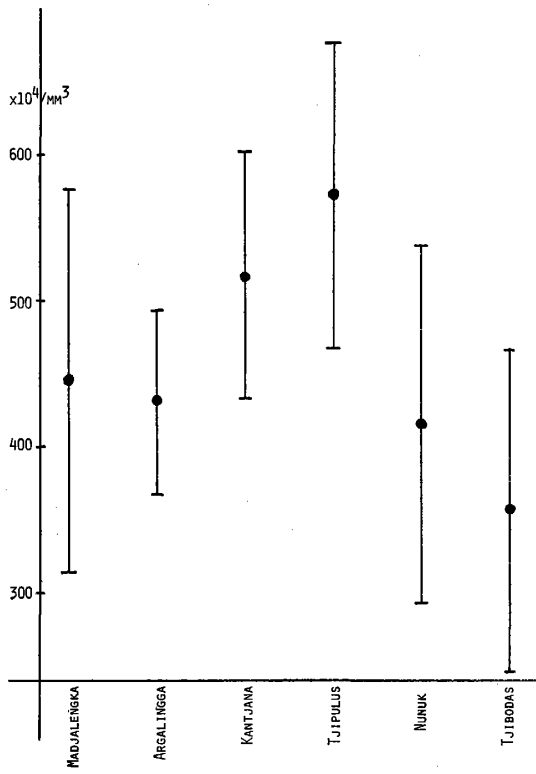


Fig. 2 Erythrocytes in the peripheral blood.

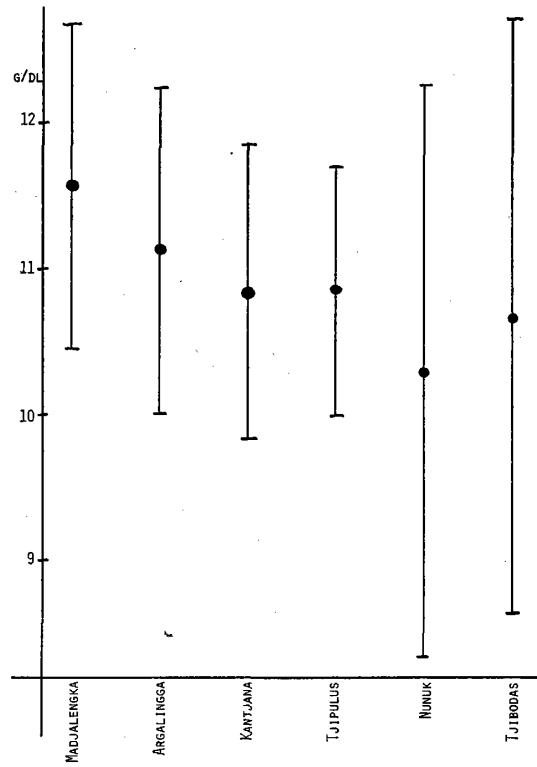


Fig. 3 Hemoglobin in peripheral blood.

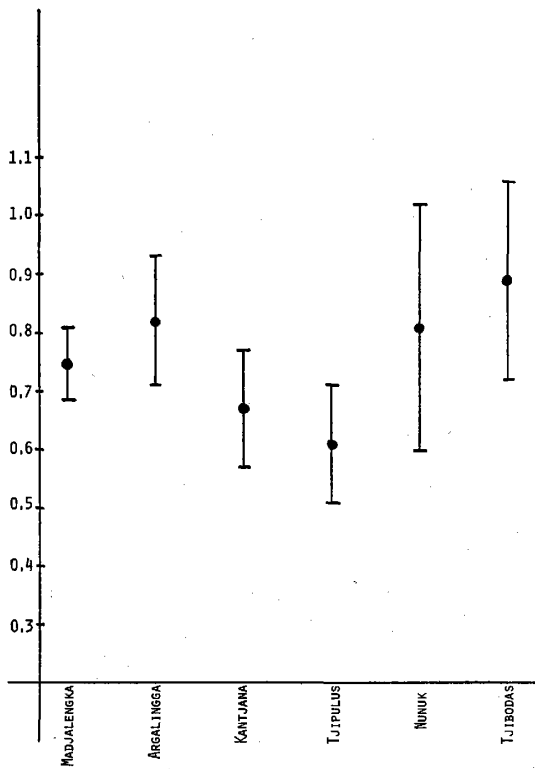


Fig. 4 Colour index in the peripheral blood.

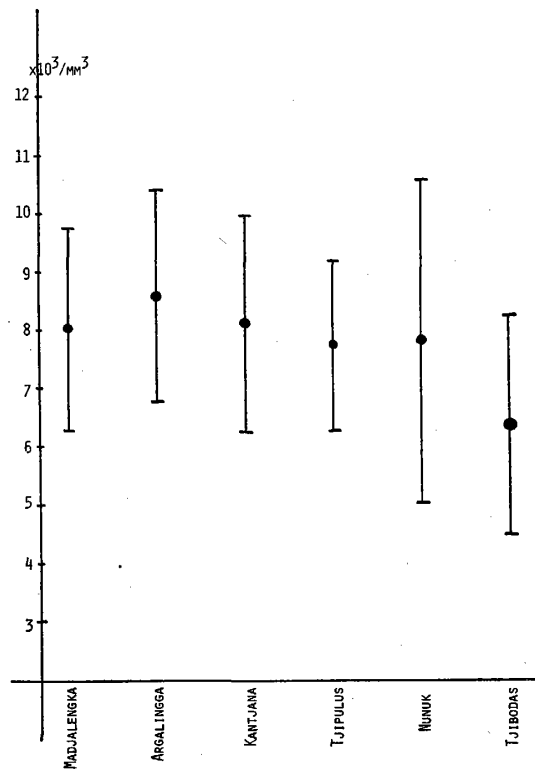


Fig. 5 Leucocytes in the peripheral blood.

TABLE 2 The average values of eosinophilic leucocytes

District	Percent of Eosinophils	Eosinophils (/mm ³)
Madjalengka	10.36±6.60	798.27±534.21
Argalingga	9.39±6.07	796.13±536.91
Kantjana	12.88±9.11	1,064.50±823.93
Tjipulus	13.29±8.87	1,120.92±859.22
Nunuk	9.32±6.68	687.57±529.39
Tjibodas	8.74±7.61	549.13±559.18

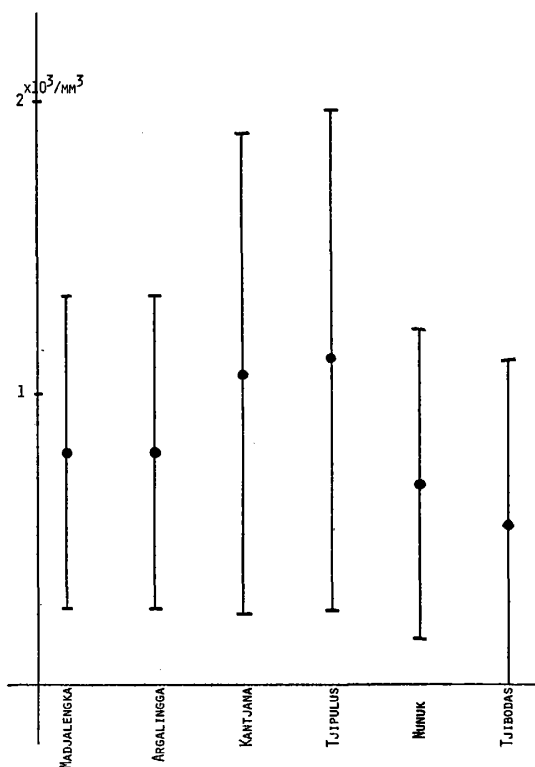


Fig. 6 Eosinophilic leukocytes in the peripheral blood.

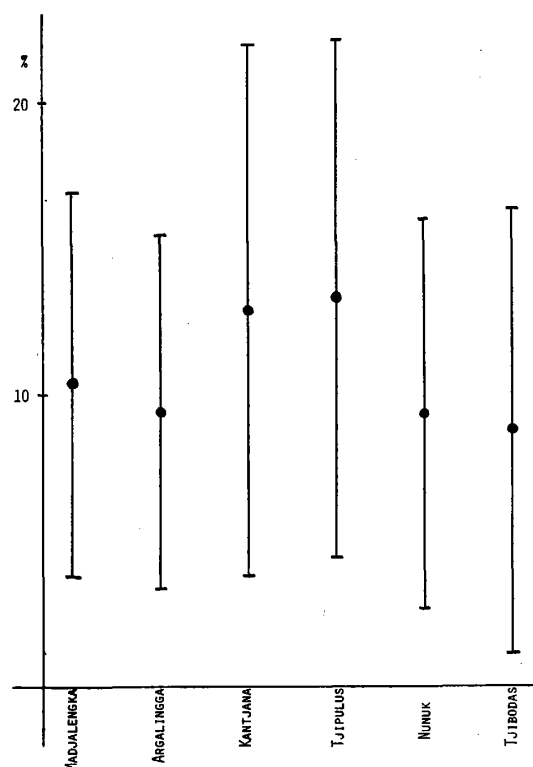


Fig. 7 The average percent of eosinophilic leukocytes in the peripheral blood.

II 好酸球数

末梢血塗沫標本による白血球百分比では、調査した全例の好酸球の平均は $9.72 \pm 7.02\%$ であり、末梢血好酸球は $765.76 \pm 865.28/\text{mm}^3$ で、各地区別に好酸球数の平均値を示すと、表2及び図6,7の如くで、Tjipulus及びKantjana地区で好酸球

増多が少々強くみられる。

このうち、末梢血好酸球数が $500/\text{mm}^3$ 以上を示すものは142例(52.21%)で、 $1,000/\text{mm}^3$ 以上に限ると24.26%(66例)、 $1,500/\text{mm}^3$ 以上は7.56%(26例)、 $2,000/\text{mm}^3$ 以上は4.41%(12例)で、2例(0.74%)は $3,000/\text{mm}^3$ 以上を呈していた。これを各地区別にみても、Tjipulus及びKantjanaで少々多くみられる(表3)。

TABLE 3 Incidence of eosinophilia in each district

District	Eosinophils (/mm ³)			
	>500	>1,000	>1,500	>2,000
Madjalengka	50.0% (12/24)	25.0% (6/24)	16.7% (4/24)	4.2% (1/24)
Argalingga	52.6% (51/97)	25.8% (25/97)	10.3% (10/97)	3.1% (3/97)
Kantjana	64.7% (11/17)	29.4% (5/17)	29.4% (5/17)	11.8% (2/17)
Tjipulus	85.7% (12/14)	35.7% (5/14)	21.4% (3/14)	21.4% (3/14)
Nunuk	52.4% (44/84)	22.6% (19/84)	3.6% (3/84)	2.4% (2/84)
Tjibodas	33.3% (12/36)	16.7% (6/36)	2.8% (1/36)	2.8% (1/36)

Table 4 Incidence of eosinophilia in age

Age group	Total cases surveyed	Eosinophilia in Peripheral Blood (/mm ³)					Total	
		500 } 1,000	1,001 } 1,500	1,501 } 2,000	more than 2,000	cases	%	
15~19	18	6	6	1	1	14	77.8	
20~29	63	16	8	4	4	32	50.8	
30~39	76	22	11	5	3	41	54.0	
40~49	67	21	11	3	2	37	55.2	
50~59	25	6	4	0	1	11	44.0	
60~69	15	5	0	1	1	7	46.7	
more than 70	7	0	0	0	0	0	—	
Total cases	272	76	40	14	12	142		

III Madjalengka 山岳地帯にみられた好酸球増多症

Madjalengka 山岳地帯住民の約 52% に好酸球増多がみられるので、末梢血好酸球数が 500/mm³ 以上を示した 142 例について検討を加えてみる。

1. 性別：142 例中男子 46 例，女子 96 例で一見女子に多いが，検索した 272 名の内訳は男子 98 名，女子 174 名で，夫々に好酸球増多症の見出された割合は，男子 46/98(46.94%)，女子 96/174(55.17%) で男女何れにもほぼ同数に発生していると解される。

2. 年齢：年齢別に好酸球増多の発生頻度をみ

てみると，15~19 才で 77% (14/18)，20 才—29 才で 50.79% (32/63)，30—39 才で 53.95% (41/76)，40—49 才で 55.22% (37/67)，50—59 才で 44.0% (11/25)，60—69 才で 46.67% (7/15) であり，70 才以上では 7 例全例に好酸球増多は認められない。既ち，年齢的に 15—19 才のものでは好酸球増多を示すものが少々多いが，20 才以後のものでは年齢による差を見出し難い (表 4)。

3. マラリア及びフランベジの既往歴：今回の調査で末梢血中にマラリア原虫を見出した例は皆無であるが，問診標によるマラリア又はフランベジの既往は 26.06% (37/142) にみられ，マラリア既往は 19.71% (28/142)，フランベジ既往は 7.74% (11/142) であった。

4. 問診による訴え： 消化管系に関しては次の9問を設問した。即ち、①嘔気、嘔吐があったことがあるか、②胸やけやすっぱいものが上ったりすることがあるか、③さしこむ様におなかが痛むことがあるか、④いつも胃の具合が悪いか、⑤食事のあとか空腹のときに胃がいたむことがあるか、⑥よく下痢をするか、⑦血の混ったひどい下痢をしたことがあるか、⑧よく便秘するか、⑨黄疸になったことがあるかの9問で、9問中2問以上陽性と答えた者は37.32% (53/142) で、1問以上陽性と答えたものは57.74% (82/142) であった。

心臓血管系に関しては、①よく息苦しくなることがあるか、②時々坐っていて息切れすることがあるか、③足がひどくむくむことがあるか、④仕事中によく心臓が鼓動することがあるか、の4問を設問したが、4問中2問以上に陽性と答えたものは16.20% (23/142) であった。

呼吸器系に関しては、①痰がよく出るか、②いつも咳が出るか、③咯血したことがあるか、④ひどく寝汗をかくことがあるかとの4問を設問したが、4問中2問以上に陽性としたものは20.42% (29/142) であった。

その他、①皮膚にひどいかゆみがあるか、②よく皮膚に蕁麻疹ができるかという2問の設問のうち1問以上陽性と答えたものは19.01% (27/142)

であった。

5. 地方病性甲状腺腫との関係

この地方の甲状腺腫の発生状況は既報⁴⁰⁾の如くであるが、最も興味ある点は、同一山岳地帯であっても地区によって甲状腺腫の発生率に明らかな差があることで、Tjibodasで66.7%、Argalinggaで38.2%、Nunukで29.3%であったが、他の地区(Tjipulus, Kantjana, Madjalengka)では1~2例の甲状腺腫患者が見出されたのみであった。

地区別に甲状腺腫と好酸球増多との合併の頻度をみみると、Tjibodasで91.67% (11/12)、Argalinggaで74.51% (38/51)、Nunukで52.27% (23/44)、Madjalengkaで8.33% (1/12)で、地方病性甲状腺腫の多発地区では好酸球増多との合併例が多い(表5)。

併し乍ら、①好酸球増多症を示したものの全体と、②好酸球増多症に甲状腺腫を合併したものと、③好酸球増多症のみを示したものについて、好酸球増多の程度に差があるか否かをみてたが、明確な差を見出し得ず、好酸球増多の程度は甲状腺腫の存在によって影響をうけないと考えられた(表6)。

TABLE 5 Incidence of eosinophilia associated with endemic goiter in each district

District	Eosinophils (/mm ³)					Total cases
	500 } 1,000	1,001 } 1,500	1,501 } 2,000	2,001 } 3,000	more than 3,000	
Tjibodas	5	5	0	1	0	11
Argalingga	18	13	5	2	0	38
Nunk	14	7	0	2	0	23
Madjalengka	1	0	0	0	0	1
Tjipulus	0	0	0	0	0	0
Kantjana	0	0	0	0	0	0
Total cases	38	25	5	5	0	73

TABLE 6 Relation between eosinophilia and endemic goiter

Eosinophils /mm ³	500 -1,000	1,000 -1,000	1,500 -2,000	2,000 -3,000	more than 3,000	Total
Cases of whole eosinophilia	76 (53.52%)	40 (28.17%)	14 (9.86%)	10 (7.04%)	2 (1.41%)	142 (100%)
Cases of eosinophil associated with endemic goiter	38 (52.78%)	25 (34.25%)	5 (6.85%)	5 (6.85%)	0	73 (100%)
Cases of eosinophilia without endemic goiter	38 (55.88%)	15 (22.05%)	8 (11.76%)	5 (7.35%)	2 (2.94%)	68 (100%)

6. その他臨床所見

臨床的にトラコーマなどの眼疾患を呈するもの
27例，結核5例，変形背椎症2例，癩と考えられ

たもの2例，胸椎カリエス1例，椎間板ヘルニア
1例で喘息が1例にみられた。尚，末梢血好酸球
数が2,000/mm³以上を呈した12例についてその
得られた所見を表示すると表7の如くである。

TABLE 7 Summnerized data of twelve patients who showed eosinophilia more than 2,000/mm³ in the peripheral blood

No.	1 (281)	2 (377)	3 (597)	4 (607)	5 (526)	6 (655)	7 (445)	8 (255)	9 (178)	10 (20)	11 (683)	12 (585)
Age, sex	30 ♀	25 ♀	43 ♀	30 ♀	60 ♀	40 ♂	25 ♀	50 ♀	20 ♀	17 ♀	38 ♀	24 ♀
District	Argalingga	Argalingga	Tjipulus	Tjipulus	Madjalengka	Kantjana	Argalingga	Tjibodas	Nunuk	Nunuk	Kantjana	Tjipulus
Height(cm)	150	130	148	148	145	158	143	140	146	154	143	150
Body weight(Kg)	43	34	47	47	43	50	41	31	45	45	40	50
Body temperature (°C)	36.3	36.0	36.5	36.4	36.0	37.0	36.3	36.0	36.9	—	36.6	36.7
Anamnesis	—	—	—	—	—	—	—	malaria	—	—	malaria	—
Frequency of pregnancy	11	4	0	1	1	—	2	6	0	—	1	4
Frequency of birth	11	4	0	1	1	—	2	6	0	—	1	4
Present children	7	4	0	1	0	—	2	5	0	—	1	4
Frequency of minute breathing	—	20	24	—	—	—	23	22	21	24	21	—
Frequency of munite pulse	—	80	80	—	—	—	80	104	88	88	50	—
WBC /mm ³	10,200	8,000	8,800	8,200	9,000	7,800	9,000	8,200	7,400	12,800	12,600	9,400
neutro	49	32	36	46	56	26	34	37	14	49	54	14
% lympho	28	38	38	28	20	32	30	26	46	26	16	42
mono	3	2	2	0	0	6	8	3	2	2	4	4
eosin	20	26	24	26	24	36	28	34	38	23	24	36

	2,040	2,080	2,112	2,132	2,160	2,496	2,520	2,788	2,812	2,944	3,024	3,384
Eosinophils /mm ³												
RBC × 10 ⁴ /mm ³	323	412	550	825	501	560	480	—	415	325	653	550
Hb g/dl	10.0	11.6	10.4	9.8	10.8	9.8	11.0	10.5	10.0	11.0	13.0	11.0
Color index	0.97	0.88	0.59	0.37	0.67	0.55	0.72	—	0.75	1.05	0.62	0.63
Blood pressure mmHg	130/74	105/65	148/80	128/80	208/94	118/72	108/78	112/76	120/70	—	—	112/74
Urine pH	normal 8.0	—	normal <5.0	normal 5-6	normal 5.0	normal 6.0	normal 7.0	normal 7.0	normal 5.0	—	—	normal 8.0
Goiter (size)	10 × 5 × 3 cm	8 × 7 × 3 cm	—	—	—	—	—	3.5 × 3 cm	8 × 3 × 0.5 cm	8 × 3 cm	—	—
Questionnaire	epigast- ralgia, ortho- pnoe, tooth- ache	ophthal- malgia, dacryo- rrhea, arthral- gia, toothache	arthral- gia, lumbago, cough, dizziness, ness, toothache	retching, abdominal pain, abdominal malaise, dizziness	tinnitus, dysacou- sis, cough, night sweat, epigast- ralgia, arthral- gia, lumbago, dizziness	tinnitus, cough, palpi- tation, dizziness, toothache,	dacryo- rrhea, palpi- tation, vomit- ing, retching, abdominal pain, andomi- nal malaise, hunger pain, fatigue, toothache,	dacryo- rrhea, sputum, cough, hemo- ptysis, night sweat, epigast- ralgia, orthopnea, palpi- tation, fatigue, abdomi- nal malaise	palpita- tion, abdominal malaise, abdominal pain, lumbago, dizziness, fatigue	dacryo- rrhea, ophthal- malgia, abdomi- nal pain, abdomi- nal malaise, headache, dizziness	tinnitus, epistaxis, cough, retching, vomit- ing, abdominal pain, abdomi- nal malaise, hemato- diarrhea, consit- pation, headache, dizziness, fatigue, toothache,	lumbago, fatigue, tooth- ache
Clinical diagnosis	endemic goiter, eosino- philia,	endemic goiter, creti- nismus, eosino- philia,	pharyn- gitis, eosino- philia.	eosino- philis	hyper- tension, conjunc- tivitis, eosino- philia.	eosino- philia.	eosino- philia.	endemic goiter, eosino- philia.	endemic goiter, eosino- philia.	endemic goiter, trachoma, eosino- philia.	r-omarth- ritis tubercu- losa, eosino- philia.	eosino- philia.

考 按

好酸球增多症の原因として種々のものが考えられるが、先づ考えられるのは寄生虫感染をも含めた感染症である。当時のインドネシアは9.30革命の翌年で社会状態は未だ良くなく、Madjalengka山岳地帯の住民で靴を使用していない人も多かった。電気は勿論のこと、上下水道は全然完備されていない上に、問診票の調査によれば、よく水を飲むと答えたのが全調査住民の95%に達し、種々の感染は簡単におこり得る可能性を含んでいた。又、ジャカルタのインドネシア大学寄生虫学教室のSRI OEMIJATI 女史⁵⁵⁾によれば、住民の100%に蛔虫、鉤虫の寄生があると考えられる。

寄生虫感染による好酸球增多症の場合、一般に消化管内寄生虫によるよりも、組織障害をよくおこす寄生虫感染によって高度の好酸球增多症がみられると考えられている。即ち旋毛虫症⁴⁸⁾、包虫症³³⁾、有鉤囊虫症²²⁾、コクチデウム症⁴⁹⁾、トキソプラズマ症⁵⁷⁾、マンソン住血吸虫症⁵³⁾、肝臓ダストマ⁸⁾等に好酸球增多がみられるが、フィラリア症¹³⁾、顎口虫症¹⁹⁾、肝鞭虫¹⁸⁾にもみられる。トリパノゾーマやカラ・アザールでは好酸球增多は一般にみられないが、マラリアでは、その治療後に好酸球增多を示すという³⁶⁾³⁸⁾。他方、腸管に寄生する寄生虫症でも、鉤虫、蛔虫、糞線虫、条虫¹⁾³⁾³⁴⁾などでは好酸球增多がみられるが、蟯虫、鞭虫や種々のアメーバ類、鞭毛虫類³²⁾⁴⁶⁾では好酸球增多はみられないとされている。又、ある種の細菌感染によっても好酸球增多のみみられることが、猩紅熱²⁷⁾、癩³⁵⁾、erythema multiforme⁵⁶⁾、chorea⁹⁾などで報告されているし、Hodgkin病⁵⁸⁾、悪性腫瘍²⁹⁾、リンパ腺結核¹⁴⁾、天疱瘡、ジューリング疱疹状皮膚炎などの皮膚疾患¹⁷⁾などで好酸球增多のみみられることもあり、著者も末梢血好酸球が49%を呈したHodgkin病を経験している。

この様に、好酸球增多は種々雑多の疾患にみられるが、気管支喘息、蕁麻疹、尿管神経症性浮腫³⁷⁾でもみられるし、ヨード過敏症³¹⁾でもみられる。又、稀ではあるが、多発性血管炎¹⁰⁾⁴²⁾でも好酸球增多がみられ、著者の経験では、末梢血好酸球

が72%を呈した結節性動脈周囲炎の剖検例もある。

更に好酸球增多を示す症候群的なものとして、Loeffler 症候群²⁴⁾、pulmonary infiltration with eosinophilia syndrome²⁸⁾、tropical eosinophilia²⁰⁾²³⁾、eosinophilic meningitis⁵⁴⁾、Endocarditis Fibroplastica mit Bluteosinophilie (Löffler)¹²⁾⁵¹⁾⁶⁰⁾、allergic granulomatosis¹⁶⁾、cardiovascular collagenosis with parietal endocardial thrombosis⁵⁾、endomyocardial fibrosis²¹⁾³⁰⁾等がある。併し乍ら、Loeffler 症候群²⁴⁾に類似した状態は、ブラジル鉤虫⁶²⁾、肝臓ダフトマ¹⁵⁾、蛔虫⁴⁾⁶²⁾、花粉症⁴⁷⁾、コクチジオイド菌症⁶¹⁾などの場合にもみられている。又、肝腫大、肺浸潤、蕁麻疹、気管支喘息様発作、高グロブリン血症に好酸球増加が伴う状態は、visceral larva migrans によっておこり得るし⁵⁰⁾、toxocariasis⁶⁸⁾は、familiar eosinophilia、eosinophilic pseudoleukemia、leukemoid eosinophilia、Weingarten's disease、Frimoldt-Moller's eosinophilia-hepatomegaly syndrome、visceral larva migrans などとも呼ばれている²⁾。Davies' endomyocardial fibrosis はアフリカ地方に多いがこれとフィラリア症との関係を考察しているものもある³⁰⁾。即ち、これらは、寄生性疾患（一般感染症をも含めて）によって惹起された免疫的状态である可能性もある。これを裏付けするものとして、*Taenia crassiceps* の虫卵を雌マウスに食させると、2週間以内に好酸球增多がみられ、それ以后は白血球増加のない好酸球增多にかかわるという実験成績がある²⁶⁾。

緒言でも述べた如く、好酸球性白血病という疾患概念に疑義をはさむ人も多く⁷⁾¹¹⁾²⁵⁾⁴⁵⁾⁵²⁾、1969年 Benvenisti ら⁷⁾は好酸球性白血病と Endocarditis Parietalis Fibroplastica mit Bluteosinophilie (Löffler)、polyarteritis nodosa、disseminated eosinophilic collagen disease、myelosclerosis、慢性骨髄性白血病、急性白血病との関連性を図示しているし、1970年 Roberts ら⁵²⁾は好酸球性白血病、Endocarditis Parietalis Fibroplastica mit Bluteosinophilie (Löffler)、Polyarteritis nodosa、disseminated eosinophilic collagen disease、Davies' endomyocardial fibrosis、tropical

eosinophilia, Loeffler's pneumonia は一連の疾患であろうと考えている。

インドネシアの西部ジャワ, マジャレンカ山岳地帯で見られた好酸球増多症をまとめてみると次の如くなる。即ち, (1) 好酸球増多 ($500/\text{mm}^3$ 以上) は約52% (142例) にみられる。(2) 住民の平均好酸球数は $765.76 \pm 86.528/\text{mm}^3$ で, 白血球百分比では $9.72 \pm 7.02\%$ である。(3) 男女間に発生率の差はない。(4) 15才以上では, 15—19才に稍々多いが, 概して発生年令に特異年令は見出し難い。(5) 好酸球増多を示す例の約26%にマラリア又はフランベジの既往歴がある。(6) 問診票による訴えでは, 消化器系の訴えを呈するものは, 好酸球増多を示すものの約58%, 心血管系の訴えを示すものは約16%, 呼吸器系の訴えを示すものは約20%, 皮膚に蕁麻疹又はかゆみを訴えるものは約19%である。(7) 末梢血好酸球数が $2,000/\text{mm}^3$ 以上を示したものは12例で, うち心血管系の訴えを示すもの6例, 呼吸器系の訴えを示すものは5例で, 高血圧が1例含まれている。これらの成績から, 吾々が調査したマジャレンカ山岳地帯住民の好酸球増多症は, 比較的軽度のものが多く, 且, 住民の年令, 性とはほぼ無関係にみられ, その生活環境自体が発生要因となっている可能性を疑わしめる。

既に報告した如く, この地方には地方病性甲状腺腫が多発するが, この甲状腺腫も又男女同様に発症して居り, 且, 年令と共に甲状腺腫の大きさが大きくなる傾向を示していた⁴⁰⁾。このことは, 甲状腺腫の発生にも生活環境因子が大きい役割をはたしていることを示唆している。但し, 地方病性甲状腺腫患者の約22%に家族関係が証明される⁴⁰⁾ので, 遺伝的要素を完全に否定し得ず, その点, 好酸球増多症に関しても hereditary eosinophilia⁴⁴⁾ ということも完全に否定出来ないである

う。

吾々が歴訪したインドネシア大学(ジャカルタ), アイルランガ大学(スラバヤ), パジャジャラン大学(バンドン)の病理学教室での話では, 年間病理解剖例は数例にすぎないので, 病理解剖所見から好酸球増多症の病理を考察出来ず, 又, 吾々の調査結果も未だ不十分であるので, 今後の検索により好酸球増多症の病因を更に詳細に究明して行くべきであろう。

ま と め

インドネシア共和国西部ジャワ・マジャレンカ山岳地帯住民314名につき血液検査を行い, 末梢血塗沫標本の得られた272例について好酸球を検索し, 142例(52.2%)に末梢血好酸球増多($500/\text{mm}^3$ 以上)がみられた。

好酸球増多のみられた142例では,

(1) 男女間に発生率に差がなく, (2) 15才以上では, 15—19才に稍々多いが, 概して発生年令に差はない。(3) マラリア and/or フランベジの既往は約26%にある。(4) 消化器系の訴えをもつもの約58%, 心血管系の訴えをもつもの約16%, 呼吸器系の訴えをもつもの約20%, 皮膚の訴えをもつもの約19%である。(5) 末梢血好酸球数が $2,000/\text{mm}^3$ 以上を呈した12例では, 心血管系の訴えを示すもの6例, 呼吸器系の訴えを示すもの5例である。(6) 地方病性甲状腺腫と好酸球増多との関連性はみられない。

尚, 本調査は1966年夏に行われたもので, 神戸大学当局, 文部省, 外務省, 在インドネシア日本大使館, インドネシア保健省, 西部ジャワ衛生局, バンドン・パジャジャラン大学医学部, マジャレンカ州当局の援助によって実施されたもので, 各当事者の方々に心から御礼申し上げる。

参 考 文 献

- 1) Ashford, B. K., Payne, G. C. and Payne, F. K. (1933): Acute uncinariasis from massive infestation and its implications, *J. A. M. A.*, 101, 843
- 2) Aveán, V. M. and Crandall, C. A. (1971): *Toxocariasis, Pathology of Protozoal and Helminthic Diseases* ed. by R. A. Marcial-Rojas, 808—842, The Williams and Wilkins Comp., Baltimore
- 3) Barnes, G. R., Jr., Yannet, H. and Lieberman, R. (1949): A clinical study of an institutional

- outbreak of acute infectious lymphocytosis, *Am. J. Med. Sci.* 218, 646
- 4) Beaver, P. C. and Danaraj, T. J. (1958): Pulmonary ascariasis resembling eosinophilic lung, *Am. J. Trop. Med.*, 7, 100
 - 5) Becker, B. J. P., Chatgidakis, C. B. and van Lingen, B. (1953): Cardiovascular collagenosis with parietal endocardial thrombosis. A clinicopathologic study of forty cases, *Circulation*, 7, 345
 - 6) Bentley, H. P., Reardon, A. E., Knoedler, J. P. and Krivit, W. (1961): Eosinophilic leukemia. Report of a case, with review and classification, *Am. J. Med.*, 30, 310
 - 7) Benvenisti, D. S. and Ultmann, J. E. (1969): Eosinophilic leukemia. Report of five cases and review of literature, *Ann. Int. Med.*, 71, 731
 - 8) Bercovitz, Z. (1931): Clinical studies on human infestations with the liver fluke (*Clonorchis sinensis*), *Am. J. Trop. Med.*, 11, 43
 - 9) Berger, H. C. (1921): Eosinophilia occurring in chorea, *Am. J. Dis. Child.*, 21, 477
 - 10) Blackburn, C. R. (1950): Periarthritis nodosa simulating eosinophilic leudemia. A case report, *Am. J. Med. Sci.*, 220, 313
 - 11) Bousser, J. (1957): Eosinophilie et leucémie, *Le Sang*, 28, 553
 - 12) Brink, A. J. and Weber, H. W. (1963): Fibroplastic parietal endocarditis with eosinophilia. Löffler's endocarditis. *A. J. Med.*, 34, 52
 - 13) Brown, T. McP., Stifler, W. C., Jr. and Bethea, W. R. Jr. (1946): Early filariasis, *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 78, 126
 - 14) Brumlik, J. and Sikl, H. (1930): Eosinophil leukemia with lymph node tuberculosis or leukemoid reaction with eosinophilia, *Folia hematol.*, 43, 1
 - 15) Cartswirght, G. E. (1949): An unusual case of clonorchiasis with marked eosinophilia and pulmonary infiltrations, *Am. J. Med.*, 6, 259
 - 16) Churg, J. and Strauss, L. (1951): Allergic granulomatosis, allergic angitis and periarthritis nodosa, *Am. J. Path.*, 27, 277
 - 17) Cobane, J. H., Straith, C. L. and Pinkus, H. (1950): Facial granuloma with eosinophilia, *Arch. Dermat. Syphil.*, 61, 442
 - 18) Cochrane, J. C., Sagorin, L. and Wilcocks, M. G. (1957): *Capillaria hepatica* infection in man, *South African Med. J.*, 31, 751
 - 19) Daengsvang, S. (1949): Human gnathostomiasis in Siam with refernce to the method of prevention, *J. Parasitol.*, 35, 116
 - 20) Danaraj, T. J. (1958): The treatment f eosinophilic lung (tropical eosinophilia) with diethylcarbamazine, *Quart. J. Med.*, 27, 243
 - 21) Davies, J. N. P. (1948): Endocardial fibrosis in Africans, *East Afr. Med. J.* 25, 10
 - 22) Dixon, H. B. F. and Smithers, D. W. (1934): Epilepsy in cysticercosis (*Taenia solium*), *Quart. J. Med.*, 3, 603
 - 23) Donohugh, D. L. (1963): Tropical eosinophilia, *New Eng. J. Med.*, 269, 1357
 - 24) Eldridge, F. (1958): Pulmonary infiltration with eosinohpilia and the alveolar-capillary block syndrome, *Am. J. Med.*, 25, 796
 - 25) Engfeldt, B. and Zetterstrom, R. (1956): Disseminated eosinophilic collagen disease, *Acta med. Scand.*, 153, 337
 - 26) Freeman, R. S. (1964): Studies on responses of intermediate hosts to infection with *Taenia crassiceps* (Zeder, 1800) (*Cestoda*), *Can. J. Zool.*, 42, 367
 - 27) Friedman, S. (1935): Eosinophilia in scarlet fever, *Am. J. Dis. Child.*, 49, 933
 - 28) Hall, J. W., Kozak, M. and Spink, W. W. (1964): Pulmonary infiltrates, pericarditis and eosinophilia, *Am. J. Med.*, 36, 135
 - 29) Isaacson, N. H. and Rapoport, P. (1946): Eosinophilia in malignant tumors, *Ann. Int. Med.*, 25, 893

- 30) Ive, F. A., Willis, A. J. P., Ikeme, A. C. and Brockington, I. F. (1967): Endomyocardial fibrosis and filariasis, *Quart. J. Med.*, 36, 495
- 31) Jacob, H. S. *et al* (1964): Extreme eosinophilia with iodide hypersensitivity, *New Eng. J. Med.*, 271, 1138
- 32) Kampmeier, R. H. and Hineman, E. H. (1937): Amebic dysentery, *J. Lab. Clin. Med.*, 22, 985
- 33) Katz, A. M. and Pan, C. T. (1958): Echinococcus disease in the United States, *Am. J. Med.*, 25, 759
- 34) Keller, A. E., Googe, J. T., Cottrell, H. B., Miller, D. G. and Harvey, R. H. (1935): Clinical study under controlled conditions of 1083 children with hookworm, *J. A. M. A.*, 105, 1670
- 35) Kiang, S. and Choa, G. H. (1949): The blood picture in leprosy, *Am. J. Med. Sci.*, 217, 269
- 36) Lowe, T. E. (1944): Eosinophilia in tropical disease, *Med. J. Australia*, 1, 453
- 37) Miller, T. G. and Pepper, O. H. P. (1916): Metabolic studies of angioneurotic disease, *Arch. Int. Med.*, 18, 551.
- 38) 宮原初男 (1936) : マラリアに関する臨床的研究 V. 白血球像について, *台湾医誌*, 35, 2781
- 39) 宮崎吉平 (1966) : 神戸大学に於ける熱帯医学活動の現況, *熱帯*, 1(2), 64
- 40) Miyasaki, K., Kayama, M., Nakanoin, A. and Matsuo, T. (1967): A study on the endemic goiter in Madjalengka district of the Republic of Indonesia, *Kobe J. Med. Sci.*, 13, 181
- 41) 宮崎吉平 (1969) : 神戸大学に於ける熱帯医学活動の現況 (続報), *熱帯*, 4(2), 59
- 42) Mowrey, F. H. and Lundberg, E. A. (1954): The clinical manifestations of essential polyangitis (periarteritis nodosa), with emphasis on the hepatic manifestations, *Ann. Inst. Med.*, 40, 1145
- 43) 武藤達吉, 海老沢功, 三井源蔵 (1972) : ラオス人の好酸球増多症について, *熱帯*, 7, 97
- 44) Naiman, J. L. (1964): Hereditary eosinophilia. Report of a family and review of the literature, *Am. J. Hum. Genet.*, 16, 195
- 45) Odeberg, B. (1965): Eosinophilic leukemia and disseminated eosinophilic collagen disease — A disease entity? *Acta med. Scand.*, 177, 129
- 46) Otto, G. F. (1935): Blood studies on trichuris-infested and worm-free children in Louisiana, *Am. J. Trop. Med.* 15, 693
- 47) Perlingiero, J. G. and György, P. (1947): Chronic eosinophilia, *Am. J. Dis. Child.*, 73, 34
- 48) Reifenshtein, E. C., Allen, G. E. and Allen, G. S. (1932): Trichiniasis, *Am. J. Med. Sci.*, 183, 668
- 49) Riesman, D. and Ahlfeldt, F. E. (1927): Coccidoidal granuloma, *Am. J. Med. Sci.*, 174, 151
- 50) Roberts, M. H. (1954): Extreme eosinophilia in childhood, *South Med. J.*, 47, 317
- 51) Roberts, W. C., Liegler, D. G. and Carbone, P. P. (1967): Endomyocardial disease and eosinophilia. A clinical and pathologic spectrum, *Am. J. Med.*, 46, 28
- 52) Roberts, W. C., Buja, L. M. and Ferrans, V. J. (1970): Löffler's fibroplastic parietal endocarditis, eosinophilic leukemia, and Davies' endomyocardial fibrosis. The same disease at different stages? *Path. Microbiol.*, 35, 90
- 53) Rodriguez, M. R. and Pons, J. A. (1936): Hematological studies on schistosomiasis *Mansoni* in Puerto Rico, *Puerto Rico J. Pub. Health and Trop. Med.*, 11, 369
- 54) Rosen, L., Laigret, J. and Bories, S. (1961): Observations on an outbreak of eosinophilic meningitis on Tachiti, French Polynesia, *Am. J. Hyg.*, 74, 26
- 55) Sri Oemijati and Bintari Rukumono (1965): Parasitologi, Research di Indonesia 1945-1965, I., 112-138, P. N. Balai Pustaka, Djakarta (インドネシア語)
- 56) Swift, H. F., Miller, C. P., Jr. and Boots, R. H. (1924-25): The leucocyte curve as an index of the infection in rheumatic fever, *J. Clin. Invest.*, 1, 197
- 57) Syverton, J. R. and Slavin, H. B. (1946): Human toxoplasmosis, *J. A. M. A.*, 131, 957
- 58) Sears, W. G. (1932): The blood in Hodgkin's disease, with special reference to eosinophilia, *Guy's Hosp. Rep.*, 82, 40
- 59) 常深隼太郎, 美野正樹, 宮地陽吉, 宮崎吉平 (1973) : Loeffler's fibroplastic parietal endocarditis

- か eosinophilic leukemia か? 日本臨床, 31, 956
- 60) Weiss-Carmine, S. (1957): Die endocarditis parietalis fibroplastica mit Bluteosinophilie (Löffler) und ihre Stellung im Rahmen der Parietalendokardfibrosen, Schw. med. Wschr., 87, 890
- 61) Willet, F. M. and Oppenheim, E. (1946): Pulmonary infiltrations with associated eosinophilia, Am. J. Med. Sci., 212, 608
- 62) Wright, D. O. and Gold, E. M. (1945): Loeffler's syndrome associated with creeping eruption, J. A. M. A., 128, 1082
- 63) Zinkham, W. H. (1968): Visceral larva migrans due to Toxocara as a cause of eosinophilia, Johns Hpokins Med. J., 123, 41

EOSINOPHILIA IN INDONESIA

KICHIHEI MIYASAKI¹

Received for publication 10 July 1973

Since 1964, the Kobe University School of Medicine has continued yearly a medical survey in summer in Indonesia with an attempt to promote the mutual friendship between Japan and Indonesia through medicine.

Between July and September 1966, we have conducted a medical survey and serivec on 812 patients in the mountain district of Madjalengka area, western Java including Madjalengka, Argalingga, Kantjana Tjipulus, Nunuk and Tjibodas in Indonesia. Eosinophilia (more than 500/mm³ in the peripheral blood) was detected in 142 cases (52.2%) among 272 inspected cases.

No significant difference was found in the occurrence of eosinophilia between males and females, and between ages. In 26.1% of the eosinophilia patients, malaria and/or frambesia were found in their past-history. Gastro-intestinal complaints were found in 57.7% of the eosinophilia patients, cardio-vascular complaints in 16.2%, respiratory complaints in 20.4%, and skin complaints in 19%. In 12 patients, whose eosinophiils in the peripheral blood were more than 2,000/mm³, cardio-vascular and respiratory complaints were detected in 6 and 5 patients, respectively.

Although we have detected endemic goiter in this area as shown in the previous report, no significant relationship between eosinophilia and endemic goiter was found.

As for the cause of such eosinophilia, the life environment of people in the district appears to be most important, though a definite conclusion has not been reached until present.

1 The 2nd Dep. of Pathology, Kobe University School of Medicine, Kobe, Japan.

2 Co-operators: Masahito KAYAMA, Akihiko NAKANOIN, Takehumi MATSUO, Sadao KAMIDONO, Kimio MATSUNAGA, Nobuhiro OKAMOTO, Susumu SAMOTO, Ie Tiong BIE, KRISWANA, REGAWA, Liem Sik LOK, BERNARD, Jap Kwie SENG, Musa SUMAWIKARTA, Ponpon IDJRADINATA, RESMIATI, MAR, TABRANI, Gan hoay HIEN, Coen BENG, GANTIRA, Seno SUTEDJO, Mieke ATMASOEPRADJA, Salman TISNAWIDJAJA, Muchjiddin HANAFI, A. W. SIHALOHO, Derry Faisalma AMAN. SENANDIE, SUBAGIO.

マムシ咬傷のタンニン酸溶液洗滌法 による治療効果について

岡本憲司・中出幸克・吉田幸雄

昭和48年9月8日 受付

我国における毒蛇は13種を数えるといわれるが、沖縄・奄美を除く全地域に分布している毒蛇で通常よく遭遇するのがマムシ *Agkistrodon halys blomhoffii* (Boie) である。この蛇毒については既に知られている如く出血毒であって、その毒性はコブラやハブに比べればそれほど激烈ではないが(館野, 1964), 受傷者の年齢や咬傷部位によって、あるいは受傷直後の不適正な処置によってはかなり重症に陥るし(安藤, 1955; Tateno *et al.*, 1963) また咬傷が回復しても治療に用いた抗マムシ血清(沢井, 1958, 1959)によって後日、血清病を惹起することがしばしばある。またセファランチンによる治療も行われたが、その効果は疑問がある(長谷川, 1952)。初春より晩秋にかけて山林や水田で人が被害をうけるのも殆んどこのマムシによるものである。一方このような被害者が出るのは大抵都市を離れた農山村で(城山, 1957), その上医療機関までかなり遠い地で被害に遭うことが多いので往々にして初期の応急処置が出来ずに大事に至ることが多い。我々はこれらマムシ咬傷の危険にさらされている人々に対し何か良策はないものかと考えていたが、タンニン酸が蛇毒に対して毒性阻止効果があり(本間, 1965), その1つとして小此木(1970)によるタンニン酸溶液での毒蛇咬傷の応急処置法を知り、この応用を行った。既にタンニン酸はマムシ毒を中和するので咬傷部をこの溶液で洗滌することにより咬症を緩解する。従来は咬傷部を切開した後、抗マムシ血清を用い、時に切開部を過マンガン酸カリ溶液で洗滌していたのであるが、本法によって簡便且迅速に咬症を抑制しうるのである。衆知の如く、血清療法はある疾病に対しては劇的に奏

効するが爾後の同療法に対しては特に慎重を要し大抵の場合は爾後の血清注射を断念せざるをえない。又、血清療法後に現われることのある血清病を考慮に入れると、マムシ咬傷に際しては成るべく抗マムシ血清の使用を差控えたのが医師の本心と考えられる。

我々は京都府下一農村において昭和45年7月より昭和47年10月の間におけるマムシ咬傷患者の内、9例についてタンニン酸溶液による処置を行い著効をえたのでその症例について述べる。

材 料 並 に 方 法

マムシ咬傷患者に対しては、小此木丘氏の考案によるタンニン酸溶液応急処置セットを用いた。このセットには次のものが一袋に収められ、応急時の使用を便利にしている。

1. タンニン酸乾燥末(バイアル)
2. 溶解用滅菌蒸溜水(5ml アンプル)
3. 洗滌用滅菌注射器(10ml プラスチック)
4. 洗滌用滅菌注射針(鈍針)
5. 緊迫用輪ゴム
6. 使用説明書

先ず注射器に溶解水を吸引し、これでタンニン酸末をバイアル中で溶解すると5%タンニン酸溶液となる。これで予め小切開を加えた咬傷部を圧を加えながら注射器で洗滌する。この時組織を損傷しないように先端を丸くした注射針を用いる。

我々はこの方法を用いる患者の条件として次の4項目を設定し、その1つ乃至それ以上に該当するものに本療法を適用した。

1. 咬傷後15分以内に受診のもの

2. 既往に血清療法をうけたことのあるもの
3. アレルギー体質のあるもの
4. 加害した蛇がマムシであるかどうか疑わしいもの

以上4項目のうち、1については小此木ら(1970)も迷っているように、咬傷後時間が経過して蛇毒が可成り広範囲に拡がったものには、その解毒過程よりみてタンニン酸の効果は期待できず、我々も抗マムシ血清を用いたので本法の適応から除外した。しかし2のように血清注射の既往のあるものには取敢ず本法を用い、更に慎重に血清注射を行ったものもあるが今回の報告からは除外した。次に3であるが、既に患者自身がアレルギー体質であることを知っており、血清療法に不安をもって忌避した場合であるが、これは同時に患者はマムシ咬症という恐怖心も手伝っているので、このような患者には本法の使用が適当と考えた。次にマムシ咬傷時にしばしば問題となるのが4である。蛇咬傷であることは確かであるが、それがマムシであったかどうか不確実な場合が多い。ことに草原での咬傷時には蛇の確認は困難であるし、又、婦女子の場合は驚愕して蛇の種類を確認するどころではない。更に咬傷部が腫脹しはじめ、疼痛を訴えるようになれば、医師としても血清を用いるべきか否か迷うのは当然であって、この場合で上記の1, 2, 3の何れかに該当しておれば本法を用いるのが極めて好適である。以上の4条件を基準として本法で治療を行った症例について述べる。

成 績

症例 (1)

田○万○ 75才, 男, 農業

昭和45年7月15日水田で農作業中、右前膊を蛇に咬まれた。受傷者はマムシについてよく知っているマムシ咬傷と考え直ちに受傷上部を布で緊迫し、持合せのナイフで牙痕部を切開し、医療機関まで遠隔地のためそのまま放置して様子を見ていた。時々布の緊迫を緩めていたが次第に受傷部からの腫脹が増強し、右上膊全体におよんだので約2時間を経過して来診した。来診時、右前膊に腫脹はあるが上膊にはそれほどの腫脹はなく、

リンパ管炎もみられない。これらの症状は咬傷後の時間的経過よりみて果してマムシによるものであるかどうか疑わしく、右前膊の腫脹は受傷時の切開のためとも考えられたので本療法を用いることとし、タンニン酸溶液で洗滌後、補液、抗ヒスタミン剤、ステロイドおよび抗生剤を使用した。腫脹は翌日よりとれ始め、切開部の創傷一般処置を残すのみとなった。

症例 (2)

籾○綾○ 36才, 女, 農業

昭和45年10月15日山林作業中、右Ⅱ指にマムシ咬傷をうけた。直ちに受傷上部を緊迫し約30分後に来診した。腫脹は既に右手背全体に拡がっており、牙痕部の切開を行うと同時に抗マムシ血清を使用すべく皮内テストを行ったところ、強陽性を呈したので血清使用を断念し、本法にしたがってタンニン酸溶液で切開部を洗滌し、抗ヒスタミン剤、抗生剤、ステロイドおよびビタミンを投与し補液を行った。手背の腫脹は20時間後より軽減し始め回復にむかった。

症例 (3)

倉○光○ 50才, 女, 商業

昭和46年6月11日、自宅裏庭草地で物を拾おうとした際、右Ⅱ指を蛇に咬まれた。驚きのあまり蛇かマムシであったかどうか確認する余裕はなかった。咬傷10分後に来診した。受傷後、指の緊迫はしておらず、右Ⅱ指全体に軽度の発赤と疼痛がある。患者は極めて神経質でアレルギー体質であるといひ、加害した蛇がマムシであったかどうか不確実であり、かつ受傷後10分しか経過していない等より血清療法を止めて本法を用いた。前症例同様、牙痕部切開後洗滌を行い、抗ヒスタミン剤、抗生剤、ステロイドおよびビタミンを与えた。24時間後には発赤・疼痛は治り創傷処置を残すのみとなった。本例は咬傷後極めて短時間のうちに処置ができ、かつマムシの確認がなく、その上、患者がアレルギー体質であったため本療法を用いた例である。

症例 (4)

土○秀○ 23才, 男, 農業

昭和46年7月25日水田で草刈作業中、右臍にマ

ムシ咬傷をうけた。15分後に来診したので直ちに牙痕部を切開し、タンニン酸溶液で洗滌を行い、抗ヒスタミン剤、抗生剤、ステロイドおよびビタミンを投与し補液を行った。受傷24時間後には、なお右下腿の腫脹・疼痛を訴えたが36時間後には諸症状は緩解にむかい、受傷7日後で切開部の創傷処置を残し咬症は治癒した。本例は受傷後速やかに本法で処置したが比較的治癒困難な例であった。

症例 (5)

岩○よ○ 47才, 女, 農業

昭和47年4月18日自宅附近の山林で作業中、左手背をマムシに咬まれ、自分で咬傷部位を小切開して吸血し約30分後に来診した。左手背全体に軽度の腫脹はあるが、受傷直後の吸血が充分であったためか時間の経過にしては症状は軽度である。直ちに牙痕に相当する部を切開し、タンニン酸溶液で洗滌し、補液を行いステロイド、グロンサン、抗生剤およびビタミンを投与した。数時間後、腫脹、疼痛は稍増強したがその後漸次軽減し、60時間後には諸症状は緩解した。本例は受傷直後の患者による小切開および充分な吸血処置がよかったのでタンニン酸洗滌にとどめて効を得た例である。

症例 (6)

本○三○ 50才, 女, 農業

昭和47年5月20日夕刻、自宅裏の草むらで左中指をマムシに咬まれた。症例(5)の患者と同様、受傷直後に咬傷部に小切開を加えたのち充分な吸血を行い、約30分後に来診した。来診時、咬傷部の疼痛を訴えたが腫脹は殆んどなく、直ちに牙痕部を切開しタンニン酸溶液で洗滌を行い、ステロイドおよび抗生剤を投与した。経過良好で腫脹は軽度におわり、疼痛もとれ、24時間後には緩解した。本例は患者の受傷直後の処置がよく、かつ既往に抗マムシ血清の使用があったので躊躇することなくタンニン酸療法を行った例である。

症例 (7)

田○す○ 62才, 女, 農業

昭和47年7月1日水田で作業中、右手背をマムシに咬まれた。受傷直後右前膊を緊迫し吸血を行って約30分後に来診した。この患者は昨年同期

にもマムシに咬まれ、その時は抗マムシ血清の注射をうけてある。来診時は右手背がやや腫脹しており、直ちに牙痕部を切開しタンニン酸溶液で洗滌し、補液を行い抗ヒスタミン剤、抗生剤および消炎剤を投与した。前述のようにこの患者は血清療法の既往があると共に糖尿病および肝機能障害もあるため応急処置ののち入院せしめた。入院後、右手背の腫脹は増強し上膊におよんだが第7病日より快方にむかい、第10病日には腫脹は軽快した。しかし肝機能障害および右拇指の運動機能障害をのこしたまま7月16日退院したが、なお治療を継続し7月22日諸症状が治癒した。本例は症例(6)と同様、抗マムシ血清使用の既往があったのでタンニン酸溶液洗滌法のみを用いて治癒したが、糖尿病および肝機能障害の合併があったため治療に苦心した例である。

症例 (8)

谷○真○ 15才, 女, 中学生

昭和47年8月19日正午頃草刈作業中、右拇指をマムシに咬まれた。受傷部を緊迫して来診したのが15分以内であったので直ちに牙痕部を乱切開してタンニン酸溶液で洗滌を行い、抗生剤および消炎剤を投与した。軽度の腫脹は続いたが受傷4日後には切開創傷の一般処置をのこして緩解した。咬傷後の受診が非常に早かった例である。

症例 (9)

明○重○ 45才, 女, 農業

昭和47年10月15日山林で草刈作業中、右足背をマムシに咬まれた。直ちに足関節部を布で緊迫し約30分後に来診した。右足背部より膝関節部にわたる腫脹がみとめられ、リンパ管炎を伴っており足背の疼痛を訴えた。直ちに牙痕部を切開しタンニン酸溶液洗滌を行ったが、症状の進行が速やかで右大腿にリンパ管炎が拡がり腫脹を来してきた。血清療法の既往がなかったのでこれら症状の進行を考慮にいれ抗マムシ血清を併用した。なお抗生剤、グロンサン、抗ヒスタミン剤および消炎剤を投与し補液を行った。処置4日後より腫脹がとれはじめ、7日後には切開創傷をのこしてほとんど軽快した。

考 察

マムシ毒はハブ毒と同様出血毒であるが、ハブに比べて成蛇の体長は1/3~1/4と小さく、咬傷時に出す毒素の量はハブよりはるかに少量であるとされている。したがってマムシ咬症では死亡率は0.1%程度で死亡する例はほとんどないとみてよい。しかしマムシ咬傷後におこる局所の疼痛および腫脹はかなり激症のものもあり、加えて毒蛇咬傷という患者の不安、恐怖といった心理状態も作用して蛇咬ショックに似た悪心・嘔吐・頭痛等を来すものさえある。これらマムシ咬傷に対しては、従来は先ず牙痕部を切開して一般創傷処置を行い、抗マムシ血清を用い、症状に応じて補液を行い抗生剤、抗ヒスタミン剤およびビタミン等を投与するのが通常措置であったが、衆知のごとく既往に血清療法のあるものに対しては次回の血清使用には特に慎重を要するし、また血清使用後7日後より現われてくる血清病についても考慮を払わねばならないので、血清の使用には面倒な点が多い。そこで今回我々はマムシ咬傷患者の中で血清を使用しなくとも治療可能と考えられる4条件を撰定し(前述)、これに該当する患者に対してタンニン酸溶液洗滌法を用いてマムシ咬症に著効を得ることが出来た。既述のごとく、症例(1)および症例(3)は、牙痕を残した蛇が果してマムシであったかどうかを患者が確認しえなかった症例で、臨床医がしばしば遭遇して血清を用いるべきかどうか迷わされる例である。症例(2)は抗マムシ血清皮内テストが強陽性であったので血清使用を断念せざるを得なかった例である。症例(4)および(8)は共に受傷後10分程度で来診し処置出来たもので、極めて早期治療をなした例である。症例(5)は咬傷後受診までの時間が可成り経過していたが、咬傷直後該部の緊迫、切開および充分な吸血等、初期の処置が適正であったため、血清を用いずタンニン酸洗滌法のみで治癒した例で

ある。症例(6)は症例(5)と同様、受傷直後の処置が適正であったとともに、血清療法の既往があったのでタンニン酸洗滌法にとどめ治癒した例である。症例(7)は受傷後時間が経過してから受診し、しかも1年前に抗マムシ血清注射をうけており、さらに肝疾患、糖尿病等の合併症のある極めて治療困難な症例である。症例(9)はタンニン酸溶液で洗滌処置を行ったが咬症の進行が速く、血清療法の既往がないので抗マムシ血清を併用して症状の緩解を早めた例である。

以上9症例のうち、症例(9)を除く8症例に対して抗マムシ血清を全く用いず、5%タンニン酸溶液による咬傷部洗滌のみを用いて咬症を軽度抑制しえたものと考えている。

ま と め

昭和45年7月より昭和47年10月の間に、京都府下一農村においてマムシ咬傷に罹患した患者のうち、i) 受傷後15分以内の早期受診者、ii) 血清使用の既往のあるもの、iii) アレルギー体質者、iv) 加害した蛇がマムシであるかどうか不確実なもの、の4条件の何れかに該当する9例症について、毒蛇牙痕部切開創を5%タンニン酸溶液で洗滌し、マムシ咬症を極めて軽症のうちに治癒せしめることが出来た。1症例を除く8症例については抗マムシ血清を用いず本法の単独使用であって、本法はマムシ咬症に対し著効あるものとする。また小此木氏考案の応急セットは、運搬および使用に簡便なため避地の警察官駐在所に配備したが、ここで応急処置を受け本法を用いそのまま治癒した数名の患者があったことを附記する。

謝 辞

本療法を行うにあたり、多数の本応急セットを御供与下さった三共製薬株式会社中央研究所小此木丘博士に心より謝意を表します。

文 献

- 1) 安藤美一 (1955) : 蝮咬死亡の一例, 外科学会誌, 55B, 1172
- 2) 長谷川秀治 (1952) : セフアランチンによる毒蛇咬傷の治療について, 最新医学, 7, 627-631
- 3) 本間 学 (1965) : ハブ毒とエラブウミヘビ毒の研究——両蛇毒の生物的毒性ならびにタンニン酸の毒性阻止効果について, 細菌学誌, 20 (6), 281-289
- 4) 小小木丘 (1970) : タンニン酸溶液での毒蛇咬傷の応急処置, The Snake, 1 (2), 106-110
- 5) 沢井芳男 (1958) : ハブの血清をめぐって, 公衆衛生誌, 5 (11), 525
- 6) 沢井芳男 (1959) : 毒蛇の研究, 3, 抗ハブ治療血清の再検討, 東京医事新誌, 76 (1), 5-8
- 7) 城山英太郎 (1957) : 農村におけるマムシ咬症ならびにその治療の経験, 農村医学会誌, 6, 20
- 8) Tateno, I., Sawai, Y. and Makino, M. (1963) : Current status of mamushi snake (*Agkistrodon halys*) bite in Japan with special reference to severe and fatal cases, Jap. Jour. Exp. Med., 33, 331-346
- 9) 館野 功 (1964) : マムシ, ハブ, ハチ等の咬刺傷, 内科, 13 (5), 911-915

EVALUATION OF EMERGENCY TREATMENT OF ADDER BITE WITH 5% TANNIC ACID SOLUTION

KENJI OKAMOTO, YUKIKATSU NAKADE AND YUKIO YOSHIDA

Received for publication 8 Sept. 1973

There are thirteen species of vipers distributing in Japan. Among them, adder (Mamushi in Japanese: *Agkistrodon halys blomhoffii*) is most common except Amami Island, Kagoshima Prefecture and Okinawa Prefecture.

Although the injection of anti-Mamushi serum to the Mamushi bite cases is very effective, we used to hesitate the use of the serum because of possible occur of the serum disease. Under the background mentioned above, we have successfully treated nine patients of Mamushi bite in a farm village of Kyoto Prefecture by washing the wounds with 5% tannic acid solution which was first demonstrated by Okonogi *et al.* in 1970.

This method is very easy and useful, and considered to be most appropriate in a case of the following conditions: (1) patient within 15 minutes after bite, (2) patient who has ever treated by anti-Mamushi serum, (3) patient who has allergic constitution, and (4) species of snake bited is doubtful whether it was Mamushi or not.

学校検便成績よりみた腸管寄生虫感染の疫学的衰退過程の研究

石崎 達¹・森下 薫²・鈴木黎児³・岡田義治³・藤井正男⁴・田島 功⁴

昭和48年10月11日 受付

緒 言

戦後猛威を振った回虫、鉤虫およびその他の腸管寄生虫疾患は集団検便、集団駆虫の普及と生活環境の改善によって最近10年間に寄生率の著しい低下をきたした。そして日本寄生虫予防会傘下の各県支部においては学校検便に際し寄生虫卵零パーセント校の出現が最近目立って来たことに気付いている。そこで東京都予防医学協会および大阪予防医学協会の検査室における最近6年間の検査成績を統計学的に検討したところ、腸管寄生虫感染の零%への衰退過程が判明したのでその疫学的研究成績をここに発表する。

過去50年間の感染率の推移

厚生省の統計から1922年より1972年にいたる腸

管寄生虫の感染率の推移をみると図1の始く、第2次大戦前まで減衰の傾向をしめしているがなお

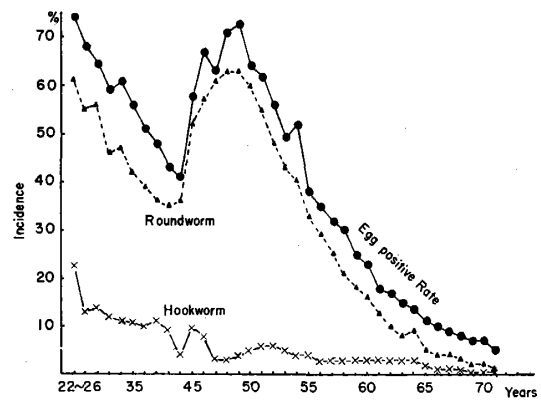


Fig. 1 Results of Stool Examination According to Government's Information (Made by Health Center).

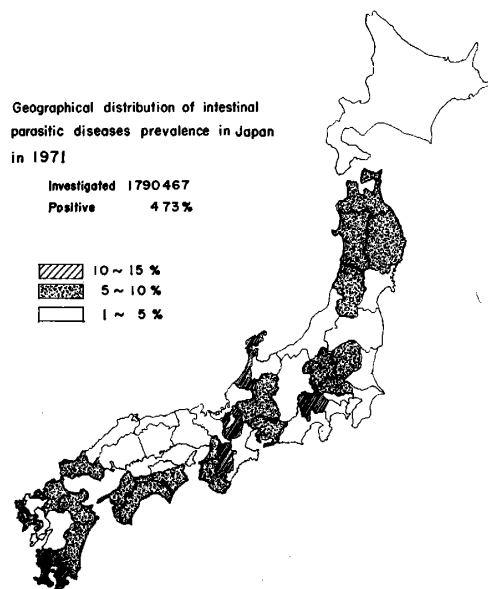
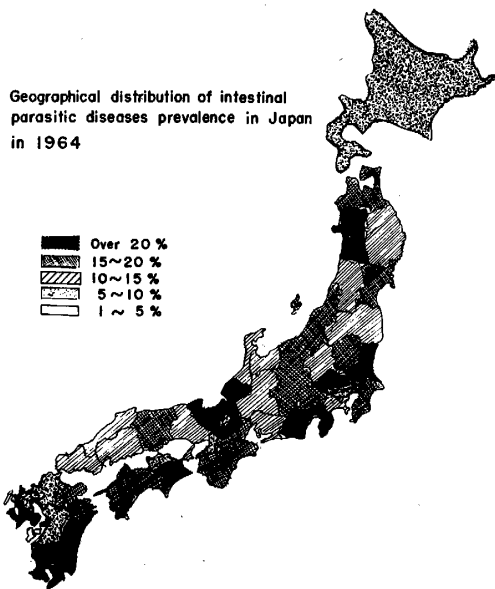


Fig. 2 Geographical distribution of intestinal parasitic diseases prevalence in Japan.

1 国立予防衛生研究所寄生虫部 2 日本寄生虫予防会 3 東京都予防医学協会 4 大阪予防医学協会

40%の感染率を示している。この場合は小学校および農村住民を対象としたもので保健所扱いが主であり、対象数は全国集計で数百万人乃至1千万人を越している。

第2次大戦後は急激に感染率が増加し70%を越えたが1950年以降は漸減の経過をたどり、'65年以後は10%を割るにいたり'71年では5%と減少した。検便方法も関与するがこの統計では感染率を大きく左右したものは回虫であることがわかる。

各県単位の腸管寄生虫感染率の分布を1964年と1971年で比較したのが図2である。1964年には全国的にみて最少5%を割る県はひとつもなく、10~20%が大多数で20%を越す県も11県に及んでいるが、7年後の1971年においては全国の半数が5%以下の感染率となり、15%以上の県は皆無となった。この比較により、腸管寄生虫感染率は県別にみても全国的に同じ傾向で減少していることがわかる。

このようにして現在腸管寄生虫の感染は激減し、すでにのべたように学校検便において全員寄生虫卵陰性の場合が増加してきた。とくに小学校は地域社会のモデルケースと考えられるので疫学的にみて絶滅に近い状態に到達してきたと解釈できよう。そこで次に述べる方法によって疫学的に現在の状況を解析することにした。

調査対象と調査方法

1. 調査対象

東京都予防医学協会および大阪予防医学協会は毎年春（および秋）東京都および大阪府下の小、中、高校の依頼をうけて集団検便を実施して腸管寄生虫（蟯虫は別に）の有無を調べている。この場合、学校保健法に基くので受検率は略95%に達する。

本調査の対象校として、東京都予防医学協会は毎年の沢山の集団検診成績中より小学校だけに限定し、無作為抽出法により100校を抽出した。結果は都内73校、都下27校であった。

東京都の調査対象各校は1966年（昭和41年）から1971年（昭和46年）の6年間の成績を連続して集計の対象とした。各校の検査人数は100名単位

でみた場合6年間大体一定しているのに、過不足50名以内を切上げ切捨てて各校別の対象人数（対象検体数）分布をみると図3のようになる。これをみると対象数は主として600~1000名の間に分布している。少数校は200名1校、300名3校であった。

大阪府の小、中、高校の対象は無作為抽出ではないが、とくに選んだ事情はないので無作為に近いものと考え。主として市外が多く、各校の対象数の変化は大きい。大阪寄生虫予防会はこの外に幼稚園を加え、また小学生で5年間（1967~'71）に1度でも虫卵陽性を示したものの134名の個人連年成績を対象に加えた。

2. 調査方法

東京都予防医学協会および大阪予防医学協会は日常業務として一検体（一対象者）につき厚層塗抹標本一枚（糞便量60~100mg）を作成し、寄生虫検査士の資格を有する衛生検査技師が倍率100倍でこれを検鏡し、不確実の場合は400倍で虫卵の構造を確認している。したがって検査室としての虫卵検出能力は両協会とも安定していると考えられる。

抽出した対象校についてはパンチカードを作成し検査室の検査原簿より、昭和41~46年（1966~1971）の各校別検査人員数と寄生虫卵陽性率（単位0.1%）および陽性虫卵の種類と例数を転写した。

虫卵陽性率は後述のように大部分が1%を割っている。検査数の少ない小学校では1人の虫卵陽性者の出現が0.3%以上の寄生虫卵陽性率の差となるので問題がでてくる。しかし東京都小学校では図3のように100校中かかる小学校は3校にすぎないのでこれを一応無視すると、寄生虫卵陽性率の集計単位を0.2%とすることができた。大阪府の対象校は幼稚園でA（50~80名）、B（100~300名）の2群に分け、小、中、高校は500名以上の学校だけを検討することにした。

3. 集計方針

各校の地域性を考慮しながら寄生虫卵零パーセント校に焦点を合わせ、統計的に可能な組み合わせを考えて実態解明につとめた。比較検討にはカイ

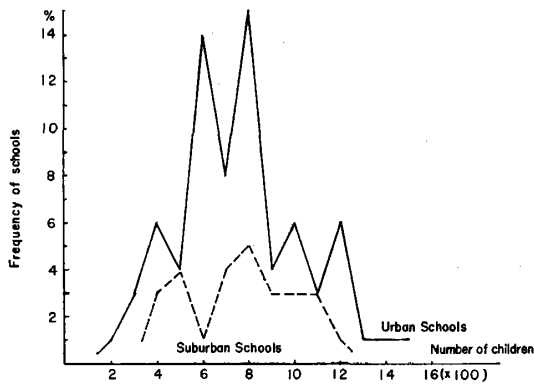


Fig. 3 Frequency distributions of subjected population of schools divided in groups of urban and suburban areas of Tokyo.

自乗テストを利用して有意差を求めた。

調査成績

A 東京都小学校 100 校の集計

1. 学校別寄生虫卵陽性率の6年間の歴年変化の実態

TABLE 1 Distributions of the egg positive rates(%) per each schools in course of calendar years

	Urban schools						Suburban schools					
	'66 67	'67 67	'68 70	'69 71	'70 70	'71 73	'66 23	'67 26	'68 25	'69 26	'70 24	'71 23
Number												
Zero	8.9	17.9	27.1	31.0	37.0	39.7	4.3	11.5	20.0	11.5	33.4	30.4
~ 0.2	14.9	25.4	20.0	40.9	28.5	43.8	13.0	15.4	36.0	50.0	37.5	43.5
~ 0.4	23.9	22.4	25.7	12.6	27.1	11.0	13.0	23.1	20.0	19.2	20.9	17.4
~ 0.6	6.0	16.5	18.5	11.3	7.1	1.4	4.3	30.3	12.0	3.8		4.3
~ 0.8	14.9	12.0	7.1	1.4		2.7	26.1	11.5	4.0	3.8		
~ 1.0	10.5	1.5	1.4	1.4		1.4	26.1			3.8		
~ 1.2	7.5	1.5		1.4			4.3					
~ 1.4	1.5	1.5										
~ 1.6	6.0						4.3		4.0			
~ 1.8	1.5											
~ 2.0										3.8	4.2	
~ 2.2		1.5										
2.7~ 2.8	3.0											4.3
3.1~ 3.2	1.5											
3.9~ 4.0								3.8			4.2	
5.9~ 6.0								3.8				
8.1~ 8.2										3.8		
8.5~ 8.6									4.0			
12.1~ 12.2							4.3					

対象校を都内 (73) と都下 (27) に分けて1966年より1971年にいたる6年間の学校別虫卵陽性率分布の変化を集計すると表1, 図4のようになった。

零パーセント校の出現は歴年別にみて都内が優先しているが, 両群とも年々増加しており1971年には都内略40%, 都下30%に達した。虫卵陽性校の陽性率分布も年々低率化の傾向を示している。

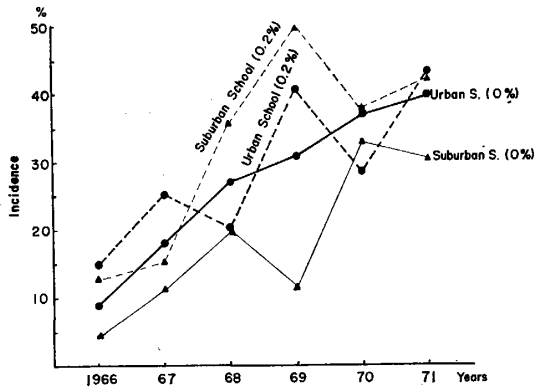


Fig. 4 Increase of the rate of schools showing zero percent or 0.2 percent of parasite eggs in feces examination in course of calendar years.

TABLE 2 Corresponding chart of the egg positive rates between succeeding two calendar years, summary between 1966 to 1971

%	The egg positive rates in succeeding years													Zero-Rate	
	Zero	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0	1.2	1.4	1.6	1.8	2.0	2.2	2.4		
Zero	43	23	12	3	1									43/82	52.4
0.2	23	31	26	5	1	1								23/87	26.4
0.4	17	25	16	13	2	1								17/74	22.9
0.6	11	15	4	4	3	1								11/38	28.9
0.8	3	7	6	1	1	1	1							} 7/40	17.5
1.0	2	1	1	1	4		1								
1.2	2	2	1	2											
1.4					1			1							
1.6	1		1	2											
1.8			1											} 2/11	18.1
2.0						1									
2.2							1								
2.4															
2.8	1				1										
3.0															
3.2												1			
Zero-Rate	43/103	23/104	12/68 3/34		1/24										
	41.7	22.1	17.6	8.8	4.1										

ことに都内は1968年以後はすべてが1%以下である。1971年には0.2%校が全数の44%に達した。都下でも平野部の小学校は都内より遅れているが、漸次低率化の傾向を示し、1971年の0.2%校は44%である。ただし山間部の2校は依然1%以上を示し、とくに氷川小学校は1966年13%、1971年2.8%である。

2. 零パーセント校出現の条件

1) 前後歴年の比較による零パーセント校出現率 (6年間合計)

都内調査対象73校は大部分が6年間連続して糞便検査を受けているが全校ではない。そこで'66~'67, '67~'68, '68~'69, '69~'70, '70~'71年の5組合せ件数は合計331件であった。これをまとめたのが表2である。

表2を横にたどると前年度の陽性率をもとにした次年度の陽性率出現頻度がわかる。零パーセント校が次年度も零パーセント校になる比率は52%であるが、0.2~0.6%校からの比率は23~29%、0.8%以上の学校からは18%と低率であり、その差はカイ自乗検定で1%以下の危険率で有意である。すなわち一度零パーセント校になった小学校は陽

性校に比して零パーセント校に再びなり易い。

次に表2を縦にたどると零パーセント校の前年度の虫卵陽性率を追跡することができる。この考え方によると、零パーセント校累計103件のうち、前年度零パーセント校の比率は42%であった。同じようにして非零パーセント校の前年度の零パーセント校であった比率をもとめると0.2%校では22%、0.4%校18%、0.6%校9%、0.8%以上校4%と漸減している。これは零パーセント校が再び陽性校に変化し難いこと、および陽性校に変化してもその陽性率は低くおさえられる傾向を示している。

2) 各年度別零パーセント校の出現傾向

前節の集計は6年間一括した累計である。しかし表1でみるように零パーセント校の出現は歴年経過により漸増したものであるから、経過中にどのように出現傾向が変わったかしらべる必要がある。そこで歴年5組合せの各個別に前節同様の表を作ったのが表3である。

この各表を横にたどると、一般に零パーセント校の出現率は前年度零パーセント校からのものが最大で、40%、58%、37%、65%、50%を示して

TABLE 3 Corresponding charts of the egg positive rates between succeeding two calendar years in five combinations

		1967 (65)				
%		Zero	0.4	0.8	1.2 <	Zero-Rate
1966	Zero	3	2	2		0.43
	0.4	3	17	4		0.125
	0.8	2	7	4	2	0.136
	1.2	2	3	5		0.200
	<	2	2	3	2	0.222
Zero-Rate		0.25				

		1968 (67)				
%		Zero	0.4	0.8	1.2	Zero-Rate
1967	Zero	7	3	2		0.583
	0.4	9	16	6	1	0.282
	0.8	2	12	5		0.105
	1.2		1	1		0
	<			1		0
Zero-Rate		0.39				

		1969 (68)				
%		Zero	0.4	0.8	1.2	Zero-Rate
1968	Zero	7	12			0.369
	0.4	10	16	6		0.312
	0.8	3	8	3	2	0.188
	1.2	1				
	<					
Zero-Rate		0.33				

		1970 (68)				
%		Zero	0.4	0.8	1.2	Zero-Rate
1969	Zero	13	7			0.650
	0.4	7	26	5		0.185
	0.8	4	4			0.500
	1.2	1	1			
	Zero-Rate		0.52			

		1971 (70 Schools)				
%		Zero	0.4	0.8	1.2	Zero-Rate
1970	Zero	13	12	1		0.500
	0.4	13	23	2	1	0.334
	0.8	3	2			
	1.2					
Zero-Rate		0.45				

おり漸増というよりは50%を中心に動揺している感じをうける。非零パーセント校から零パーセント校の転化は有意差($P < 0.05$)をもって低い。そこでこの表から零パーセント校になった場合、略半数が次年度も零パーセントに止まる傾向をみとめてよいだろう。

次にこの表を縦に追求した場合、前年度零パーセント校であった比率が歴年組合せの進展につれて25%、39%、33%、52%、45%と増加している。これは零パーセント校が年々増加し、しかも零パーセント校から陽性校の転化が少い結果をあらわしていると考えられる。

上記のように表の縦横の追跡から得た結果を比較すると1970年度以後は同じ値(50%)に近づいている。これに対する解釈は考按にゆずる。

3. 零パーセント継続校の解析

6年間の集計をすると表4のように6年間連続零パーセント校2, 同4年6, 同3年5, 同2年19校で, 1年だけ零パーセント校は47校であった。ただし2年継続および1年だけの群では歴年を主とするため同一校の重複がある。

この表でよくわかるように零パーセント校の出現は歴年増加し, 2年連続校の出現を示標にするこの傾向は更に明瞭となる。また長期継続零パーセント校も歴年後半に増加している。

長期零パーセント校の特徴をみるために前年度虫卵陽性率と長期零パーセント校出現の相関表をつくってみたのが表5である。これをみると零パーセントになる以前の陽性率が低い学校から零パーセント長期継続校が出易くなっていることがわかった。その差はカイ自乗検定で有意差($P < 0.05$)である。

4. 感染率を左右する寄生虫卵の種類

零パーセント校になる前年, あるいは零パーセント校から次年に陽性校になった場合の寄生虫種を集計したのが表6である。いずれの場合も主役をなすのは回虫と鞭虫であって, 両群を比較して虫種の比率に大きな差異はなかった。またこの表

TABLE 4 Increase of Zero Percent School in course of calendar years

Continuation of Zero year	Mode of continuation						Number of Zero Percent Schools						Total
	'66	'67	'68	'69	'70	'71	'66	'67	'68	'69	'70	'71	
1 Yr.	●	●	●	●	●	●	1	3	10	6	9	18	47
2 Yr.	-----						1	3	2	5	8		19
3 Yr.	-----											5	5
4 Yr.	-----									2	2	2	6
6 Yr.	-----											2	2

TABLE 5 The egg positive rates in the previous year and the succeeded year concerning with the zero percent year's continuation

	%	Zero percent yrs. continuation						%	Zero percent yrs. continuation					
		6	4	3	2	1	Total		6	4	3	2	1	Total
The egg positive rates in previous years	0.2		4	3	8	15	30	The egg positive rates in succeeding years	0.2		1	7	16	24
	0.4	1		1	5	19	26		0.4		2	3	8	13
	0.6				3	7	10		0.6				3	3
	0.8			1	1	1	3		0.8					
	1.0	1			1	2	4		1.0					
	Over		1			2	3		Over					
Total		2	5	5	18	46	76	Total		3	10	27	40	

TABLE 6 Difference of parasite eggs detected in a Zero Percent School before or after Zero Percent year

Continuation of Zero Year	Previous year of Zero Percent Year								Succeeded year of Zero Percent Year							
	1	2	3	4	6	Total	%	1	2	3	4	6	Total	%		
Ascaris	28	15	4	4	2	53	67.1	17	4		1		22	27.8		
Turicuris	29	11	1	2		43	54.4	12	5		1		18	22.8		
Enterovirus	9	4		1		14	17.7	5	2				7	8.9		
Metagonimus y.	4	6				10	12.7	2	2		1		5	6.3		
Hookworm	0					0		2			1		3	3.8		
No examination	1	1	1	1		4	5.1	20	9	5	3	2	39	49.4		

Note: Numbers of schools are overlapped due to finding of multispecies.

からみて横川吸虫卵も無視できない。蟯虫卵については厚層塗抹標本だけでは解析の対象にならない。しかし蟯虫卵だけ陽性という例は実際には殆んどなかったので集計の修正の必要は生じなかった。

B 大阪府幼稚園、小、中、高校の集計

大阪予防医学協会のデータは幼稚園、小、中、高校と多種類にわたり、一施設あたりの検査数(人員数)も100名以下の場合と1000名を越す場合とあり一定していない。そこで東京都の成績と比較できるように対象を集計し、その差異を検討した。

1. 大阪府の幼稚園別寄生虫卵陽性率5年間の歴 年変化の実態

幼稚園別虫卵陽性率をみる場合、とくに零パー

セント園の出現を問題にすると園児数の多少により条件が異ってくる。そこで表7のように園児50~80名(A)および100~300名(B)の2群にわけて1967年~1971年の零パーセント園の出現をしらべた。

この表によると零パーセント幼稚園の出現は1967年すでに30%余に達するが、1969年以後は急増(70%)している。A、B2群に分けてもこの傾向はかわらなかった。

幼稚園単位でなく対象幼稚園児を合計して園児対象陽性率をみるとやはり1969年から急に1%以下になり漸次減少して1971年は0.1%を示した。

寄生虫卵陽性者の虫種別変動をみると表8のように回虫、鞭虫が主流で横川吸虫が無視できない結果となった。

TABLE 7 Incidence of Zero Percent Kinder garden in feces examination in Osaka area (sub-urban 27, urban 2)

	Size	1967			1968			1969			1970			1971		
		A	B	Total	A	B	Total	A	B	Total	A	B	Total	A	B	Total
Kinder- garten	No.	14	15	29	14	15	29	14	15	29	14	15	29	14	15	29
K.g. with Zero percent	No.	4	7	11	5	4	9	11	10	21	10	8	18	12	13	25
	%	28.5	46.7	37.9	35.7	26.7	31.0	76.5	66.7	72.4	71.4	53.3	62.1	85.1	86.7	86.2
Total children	No.	870	2016	2886	912	2134	3066	894	2194	3086	891	2184	3075	704	2122	2826
Children (+) for ova	No.	20	14	34	11	22	33	3	9	12	4	7	11	2	2	4
	%	2.2	0.6	1.2	1.2	1.0	1.1	0.3	0.4	0.4	0.4	0.3	0.4	0.2	0.1	0.1

Note: Size of children number ---- A 50-80, B 100-300.

TABLE 8 Number of children positive for ova in feces among total kinder garden during 1967 to 1971

	'67	'68	'69	'70	'71
Ascaris	16	9	4	3	1
T. trichura	16	18	7	5	1
M. yokogawai	2	2		3	1
Hy. nana		1	1		

が増加し、結果として1970年から零パーセント校が出現した経過がわかる。小、中、高校の3種学校間の推移をみるとこの程度の変動では特に小、中、或いは高校が先に零パーセント校化していくという差異はみとめられない。結局全体として一括してよいと思われる。

5年間の累計で各校別の歴年の前後年相互間の虫卵陽性率の関係をみたのが表10である。この表を見ると大阪府小、中、高校では二年連続零パーセント校はまだ出現していない。そして零パーセント校への移行も1.0%以下の学校群でだけみとめられ、その出現率は低い。

3. 6年間(1967~1972年)に一度以上虫卵陽性を示した学童134名の検便成績の追跡(1年2回検便)

1967年秋、虫卵陰性者134名の新感染までの期

間は平均2.75年で、表11の如く3年半が最多数を示し、2年、1.5年がこれにつき4年間で最少値を示した。新感染の虫種は鞭虫が大部分で回虫、横川吸虫がこれにつぐので、この地域の感染は鞭虫が重要性を示している。

6年間に始何なる虫卵が同一人に何回陽性に出たかその例数をしらべたのが表12である。この対象集団では1回限りの出現が大部分であり、虫卵の大部分は鞭虫で、回虫、横川吸虫がこれについている。

次に同一人について虫卵陽性がどのように出現したかを虫種別にみたのが表13である。回虫は駆虫によく反応するためか、2回連続陽性者は1例にすぎない。しかし鞭虫と横川吸虫では連続陽性か、間をおいて陽性の場合が著明であった。

TABLE 11 Duration of keeping negative result among school children negative for parasites ova in 1967 and species of reinfection thereafter

Duration	Number(%)	Asc.	T. trich.	M. yoko.	Hy. dimi.	Oxy.
4 y.	21 (15.6)	2	14	5		
3.5	49 (36.5)	10	35	3	1	
2	33 (24.6)	4	29			1
1.5	31 (23.1)	3	28			1
Total	134 (100)	19	106	8	1	2

Note: Person positive for oxyuris eggs was also positive for ascaris or tricuris eggs.

TABLE 12 Frequency of positive result per each parasite among 134 school children who were positive of any parasites eggs during 6 years (1966-1971)

Frequency	Ascaris	T. t.	M. yoko.	Hookw.	H. dimi. & nana	Oxy.	Tr. orient.
1	18	97	12	2	4	3	1
2	1	7	4	2	1		
3		3	2				
Total	19	107	18	4	5	3	1

Note: Feces examination twice a year.

TABLE 13 Mode of positive results among children showing 2 times positive for ova in feces

		-++	+--++	+---+	+--++	++--+	++--	+---	+-
Ascaris	1	1							
T. trich.	10	5	3	2					
M. yoko.	6	1			1	1	2	1	
Hookworm	2		1						
Hy. dimi.	1	1							
Oxy. T. t.	1			1					

考 按

1. 小学校集団検便の意義

条件を統一してえた東京都の成績を基にして考察をすすめる。集団検便で虫卵陽性率が著しく低下してきた東京都内および都下各小学校の実態は何を意味するか考えてみると、学童は所属小学校を中心とした狭い地域社会に住んでいるので、その意味で所属する地域社会の抽出サンプルである。今回はこのサンプルを腸管寄生虫感染の有無という物指しでしらべていることになる。

小学校検便は法律で定められており、母親と養護教員の指導で運営されるから殆ど全員の検便が考えられる。また、学童は社会的な各層から平均して抽出されていると考えられる。このような考察をすると小学校学童検便というのはその地域社会（母集団）の腸管寄生虫汚染度をしらべるための最もよいサンプル（無作為抽出）の一つと考えられる。

したがって零パーセント校出現はその地域社会の腸管寄生虫汚染度が零になっていることを示す。この考え方が正しければ零に近づく小学校の寄生虫卵陽性率は極端には動揺しないはずである。そこで実際に同一小学校で歴年成績を追求すると、どの小学校も皆、虫卵陽性率が漸減しており、その経過のなかで零パーセントになることがわかった。ただし都下五日市および氷川小学校は依然として寄生虫率が比較的高く、かつその歴年動揺が大きい。しかしこの2校も6年間の経過で漸減している。

結局、東京都予防医学協会のデータを解析することは、その地区の腸管寄生虫汚染度を歴年的に疫学的追跡をしていることになる。

2. 零パーセント校出現の条件

6年間の観察で表1のように零パーセント校の出現は30%までは急激に増加し、あとは増加が鈍る傾向を示し、30%に到達するのが都内1968年、都下70年と2年の差がある。これを裏付けるように陽性校の陽性率分布も都内が都下に先んじて低下している。

大阪府下の小、中、高校の集計をみると、零パー

セント校の出現は1970年に高校で発見され1971年でも10%にすぎない。そして陽性校の陽性率分布も東京都下の1966年頃に匹敵している。したがって大阪府下の零パーセント校出現状況は東京都より5年程度遅れているが、それを追っているようにみえる。

大阪府下では幼稚園の検便もしている。この場合園児数が少ないことから零パーセント園は小、中、高校に比して早期に出現が予想される。この点を考慮に入れても表7から1969年を境にして零パーセント園が急に増加する傾向がみとめられた。小児が年令の関係から既往よりも現在だけの感染の実態を示すものと考えると興味深い。

歴年相関表（データは重複する）で前年度と後年度の各校別虫卵陽性率の関係をみると表2のように東京都の集計で明らかに零パーセント校が翌年零パーセントになる傾向が強い。しかし陽性校（虫卵陽性率は一般に低い）でも1/3～1/5は零パーセントになる可能性をもっている。そして歴年別の相関（表3）でもこの傾向は一定していることがわかった。

この傾向を大阪府下の小、中、高校でしらべると表10のように同じ歴年にかかわらず、まだ零パーセント校の連続はみられず、零パーセント校への転化度も低い（10%以下）。

この2つの表と大阪府下幼稚園の表の比較から、大阪府下ではまだ零パーセント校出現の前段階にあるのではないかと考えられる。そして零パーセントの出現は腸管寄生虫流行の最終段階に入った証拠と考えられるのではあるまいか。

3. 零パーセント継続校の条件

東京都の集計で表4のように零パーセント継続校は歴年毎に増加している。そこで継続校の零パーセントになる前の虫卵陽性率をみると表5のように虫卵陽性率0.2%校から零パーセントに転化した場合に継続し易いことがわかった。これは小学校の陽性率が地域母集団の母感染率と深い関係をもつと考えて始めて理解できる結果である。すなわち零パーセント継続校を有する地域社会では腸管寄生虫が消滅しつつあると考えてよいだろう。

4. 腸管寄生虫種と零パーセント出現との関係

東京都と大阪府を比較すると、前者は零パーセント校が増加し定着してきている段階で、後者はこれから零パーセント校が出現する前段階とみられる。そこで大阪府が遅れている理由はどこにあるか種々考えられるが、ここでは感染虫種の問題にふれてみたい。

表6をみるとわかるように東京都の感染虫種は回虫、鞭虫が主流で、回虫がやや多い。これに反し表11、表12にみるように大阪府小学校学童で一度でも虫卵陽性を示した者の虫種は圧倒的に鞭虫である。

回虫が駆虫薬により容易に駆虫されるのに反し鞭虫には目下よい駆虫薬のないことは大阪府下の小、中、高校の虫卵陽性率の低下が遅い理由の一つかとも考えられる。

総括と結論

最近20年間我国では腸管寄生虫の流行は減少の一途をたどり、最近は学校検便において零パーセント校の出現をみるにいたった。そこで東京都予防医学協会および大阪府予防医学協会の1966年から1971年にわたる学校検便成績を学校別に集計整理して零パーセント校出現について関連要因を統

計的に解析し検討した。その結果は次の通りである。

1. 東京都小学校100校の6年間の歴年検便結果によると、1966年以後虫卵零パーセント校は年々増加して1971年現在都内校の40%、都下校の30%に及んだ。陽性率もこれにともなって減少している。

大阪府幼稚園、小、中、高校計61校の5年間の検便結果では1970年から始めて零パーセント校が出現し1971年10%で東京都より約5年遅れている。

2. 学校別虫卵陽性率の歴年相関表を作ると東京都の場合、零パーセント校の約半数が翌年も零パーセントを継続し、陽性校から零パーセント校の転化率より明らかに高い。大阪府の場合零パーセント校出現が遅れているので零パーセント校への転化率が著しく低い。

3. 零パーセント校連続出現の条件を東京都内と都下、大阪府下各校を比較してしらべると、零パーセント出現以前の陽性率が低い場合(0.2%校)の方が零パーセントは同一校で連続し易い。つまり零パーセントは腸管寄生虫流行の最終課程の一つの指標である。

4. 東京都の虫種の主流は回虫と鞭虫で、大阪府の主流は圧倒的に鞭虫であった。

文 献

- 1) 小宮義孝, 小林昭夫, 熊田三由, 久津見晴彦, 小島邦子 (1960): セロファン厚層塗抹標本による寄生虫卵検査法の検討, 寄生虫誌9(1), 61~68
- 2) 小宮義孝 (1962): 回虫ゼロ%達成のために, 蛔虫根絶の理論と実践, 1~50, 日本寄生虫予防会刊行
- 3) 厚生省統計 (1973): 1922~1971年の歴年別寄生虫卵検便統計, The Japan Association of Parasite Control and its Activities, 27
- 4) 厚生省統計 (1966): 昭和39年度全国保健所寄生虫検査成績表(1), (2), 日本寄生虫予防会資料, 昭和41年, 56~58
- 5) 厚生省統計 (1972): 昭和46年度全国寄生虫検査成績表, 予防医学ジャーナル, 55, 93~94
- 6) 高橋暁正, 土肥一郎 (1951): 推計学入門, 36~43, 1951

ANALYSIS ON THE ERADICATING STAGE OF PREVALENCE OF INTESTINAL PARASITES IN JAPAN

TATSUSHI ISHIZAKI¹, KAORU MORISHITA², REIJI SUZUKI³,
YOSHIHARU OKADA³, MASAO FUJII⁴ AND ISAO TAJIMA⁴

Received for publication 11 Oct. 1973

Prevalence of intestinal parasites in Japan was high in the past, especially just after the 2nd World War as 70% among school children and the farming population, where main species were *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Trichuris trichiura* and *Enterobius vermicularis*. However, this prevalence rate has become lower in course of calendar years, and it reached recently at lowest stage as under 5 percent.

The reason of this may be due to various causes, however the activity of the Japan Association of Parasitic Control was considered as one of most important causes since 1955. That activity consisted of feces mass examination and mass treatment for a local population.

According to the statistics of the Government, the prevalence rate of intestinal parasites reduced according to calendar years universally all over Japan, even though some difference was recognized there. The subjects of the activity of this Association were mainly a local farming population, an elementary school, junior or senior high school as a unit. In case to observe a such unit, elementary school showing a negative result of any parasitic eggs turned up and increased its number recently.

For the purpose of clarify the factors related zero percent schools, 100 elementary schools were picked up from urban and suburban areas of Tokyo province and 61 schools including elementary, Junior and Senior High school from Osaka province. They were investigated on their incidence rates of egg positive children during 1966 to 1971.

In Tokyo province, incidence rate of zero percent school concerning school children positive for parasitic ova was 9% in 1966 in urban schools and 4% in suburban schools, and it increased so acutely that its rate in 1971 was 40% in urban schools and 30% in suburban schools. Furthermore, among schools of positive rates, number of schools of 0.2% rate have increased markedly during recent 6 years. Meanwhile, in Osaka Province, zero percent school was found only since 1970 and its rate among subjected schools were as low as 10% in 1971.

An incidence rate of a school concerning of children positive for parasitic ova may be representing the rate among the population from which school children were sampled. If so, a zero percent school shall appear as a diminishing step to an eradication status. In such consideration, a correlation between incidence rates of neighboring two calendar years was investigated. The result in Tokyo province was that zero percent schools showed again zero percent in a rate of 52% of them in next year, while such schools as having positive rates turned to zero percent school only in the rates of 18 to 29% of them. This difference was significant statistically. While, in Osaka province, such correlation was not yet recognized.

The school showed zero percent continuously more than two years increased in number according to development of calendar years. Such schools showed more frequently lower positive rate as 0.2% in the previous year. This fact indicates that occurrence of zero percent school is highly related with

1 Department of Parasitology, National Institute of Health, Tokyo. 2 Japan Association of Parasitic Control, Tokyo. 3 Tokyo Association for Health Service, Tokyo. 4 Osaka Association for Health Service, Osaka.

the eradicating stage of infection in a background population.

Main species of intestinal parasites found in those two provinces were ascaris and whipworm, however later one was markedly predominated in Osaka province, which may be one cause of higher positive rates in schools of this province.

JAPANESE JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE

Vol. 1 No. 3, 4

December, 1973

CONTENTS

Review

- NAKABAYASHI, T.
Present Situation of the Drug-resistance Problem in Malaria 177-188

Original article

- KATAMINE, D., SATO, A., TADA I. AND AOKI, Y.
Studies on Malayan Filariasis in Che-ju Is., Korea 1 Epidemiology of Malayan
Filariasis in Some Endemic Areas as Revealed by the Skin Test 189-196
- WADA, Y., KATAMINE, D. AND OH, M. Y.
Studies on Malayan Filariasis in Che-ju Island, Korea 2 Vector Mosquitoes of
Malayan Filariasis 197-210
- MIYASAKI, K.
Eosinophilia in Indonesia 211-224
- OKAMOTO, K., NAKADE, Y. AND YOSHIDA, Y.
Evaluation of Emergency Treatment of Adder Bite with 5% Tannic Acid Solution 225-229
- ISHIZAKI, T., MORISHITA, K., SUZUKI, R., OKADA, Y., FUJII, M. AND TAJIMA, I.
Analysis on the Eradicating Stage of Prevalence of Intestinal Parasites in Japan 231-243

Published by

JAPANESE SOCIETY OF TROPICAL MEDICINE

c/o Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University
12-4 Sakamoto-machi, Nagasaki, 852, Japan