

日本熱帯医学会雑誌

Japanese Journal of Tropical Medicine and Hygiene

第 2 卷 第 3, 4 号

昭和 49 年 12 月 15 日

内 容

原 著

- 西イリアンおよび東カリマンタンで感染したクロロキン耐性熱帯熱マラリア
..... 海老沢 功, 福山 民夫, 三井 源蔵 165-172
- Sulfamonomethoxine の熱帯熱マラリアに対する効果について (英文)
..... 村上 文也, 中島 康雄 173-179
- わが国における *Dermatobia hominis* によるハエ蛆症の輸入例 (英文)
..... 影井 昇, 平間 敬文, 小川 義典, 戸賀 宣好, 高岡 正敏, 倉橋 弘 181-185
- 沖縄県伊計島住民の寄生虫病調査成績
..... 高田 季久, 井関 基弘, 宇仁 茂彦, 田辺 和裕, 佐野 竜蔵, 米本 申一
西尾 恭好, 田嶋 功 187-198

西イリアンおよび東カリマンタンで感染した クロロキン耐性熱帯熱マラリア

海老沢功^{1,2}, 福山民夫², 三井源蔵³

昭和49年9月8日 受付

まえがき

東南アジアおよび西太平洋地域における、クロロキン耐性熱帯熱マラリアの流行地は (WHO, 1973) 南ヴェトナム, カンボジア, タイ, マレーシア, ビルマ, フィリピン, 北ボルネオ (マレーシア, サバ州) ラオス (Ebisawa *et al.* 1970), である。クロロキンはマラリアの治療には第一次撰択による即効性の薬剤であるから、クロロキン耐性熱帯熱マラリアがこの様に広い範囲に広がったことは重大な問題である。今回われわれは、従来報告されていなかった西イリアンおよび東カリマンタンで感染したクロロキン耐性熱帯熱マラリアの2例を経験したので報告する。

材料と方法

1) 症例 は2例ともマラリア以外には疾患のない日本人の男子である。各例の病歴については後述する。

2) マラリア原虫の定量的観察 毎日少なくとも1回行った。その方法についてはすでにのべたとおり、白血球200ないし400コを数える中に検出された無性マラリア原虫の数より、 $1\mu\text{L}$ あたりの白血球から換算して求めた (海老沢, 1973; Ebisawa *et al.* 1974)。

3) 血漿と赤血球中のクロロキンの定量 Brodieら(1947)およびEnsor(1966)の方法を参照し、日立の蛍光分光光度計, Model MPF-2A型を用いて測定した。詳細はすでに報告した (海老沢, 福山 1974) が、血漿は2.0ml, 赤血球は3,000回15分遠沈して上清を除いた沈渣の0.5ml

を用いて定量した。同1人の材料は採血、血漿分離後 -20C に保有しておき全部同時に検査した。

4) 尿中のクロロキン検査 定性検査にはDill and Glazkoのエオジンカラーテスト (Lelijveld and Kortmann, 1970)を用いた。定量的検査では、クロロキンの抽出は血漿と全く同じように2.0mlの尿について行い、その定量はBeckmannの分光光度計を用い346nmで測定した。(Proudy and Kuroda, 1958) (原著には342nmが推奨されているがわれわれは346nmを採用した。)

5) 熱帯熱マラリア原虫のクロロキンに対するin vitro感受性テスト (WHO, 1973; Rieckmann *et al.* 1968; Rieckmann, 1970) ペニシリンの瓶または $15\times 60\text{mm}$ の平底, screw capつき, 試験管に5mgのブドウ糖, 200u.のペニシリン, 200 γ のストレプトマイシンを入れて37Cで乾燥した。

これに0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0nMのクロロキンを入れて再び乾燥した。1.0nMは320ngのクロロキン (塩基) に相当する。

治療前の患者血液約8-9mlをガラス球入り容器にとり、脱纖維素血液をつくり、その1.0mlずつ各バイアルに入れた。38-40Cで24時間静置培養し、その間数時間ごとにかるく振った。ペニシリンバイアルの栓は綿栓を用いた。

24時間後に各バイアルの血液より薄層標本をつくり、pH7.2のリン酸緩衝液を用いてギームザ染色した。無性マラリア原虫を100ないし200コ数え、(a)幼若栄養体 (環状体), 変性して核だけあるいは青紫色の球状体になったもの、(b)成熟した栄養体で青い原形質が豊富にみとめられるものおよびクロマチンがかなり増大し、半円ないし馬蹄形を呈しているが、未だ分節してメロゾイト

1 東大医科研内科 1,2 同熱帯疫学特別研究室 3 日本熱帯医学協会

を形成していないもの。(c)クロマチンが明らかに2つ以上の顆粒に分れたもの、前分裂体 (preschizont), (d)クロマチンが数コ以上にわかれた初期分裂体 (early schizont)

以上 a, b, c, d, の割合を求め, (c+d) を明らかに核分裂を開始した無性原虫とした。

対照 (クロロキンなし) の標本中の (c+d) の割合を C_0 , クロロキン濃度 x nM/ml の標本中の (c+d) の割合を C_x とし, $\frac{C_x}{C_0} \times 100$ をもってその濃度のクロロキンの核分裂阻止率とした。この値を縦軸に, クロロキン濃度を横軸にとり, 得られた曲線の傾斜および, 核分裂50%阻止濃度から被検熱帯熱マラリア原虫のクロロキン耐性を判定した。

研究結果

I. in vivo の観察

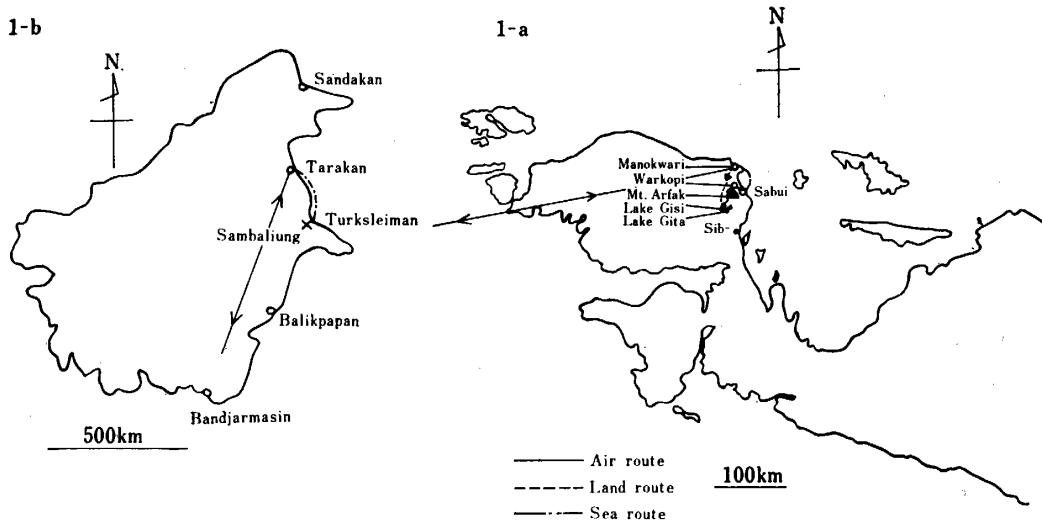


Fig. 1. Travel routes of the case 1 in West Irian (1-a) and case 2 in East Kalimantan (1-b).

離れた後は中止した。

既往歴 6~11才の間に肺結核の治療を受けた。(小学校入学1月後より1年間休学, その後は通院治療を受けた。)

22才 海外旅行のため虫垂切除術を受けた。

23才 急性胆のう炎の治療を受けた。

現症歴 体重 57.5kg 身長 173cm

—症例の病歴, 血漿と血球中のクロロキン濃度, および熱帯熱マラリア原虫のクロロキンに対する反応—

症例1. I. A. 29才の西イリアンで感染

旅行歴 1973年12月30日より1週間 Singapore 滞在, 1974年1月7日より20日までジャカルタに滞在。この間いずれも市内に留まり, ホテルに宿泊した。1月23日より3月5日まで, 西イリアンに旅行し, 山野, ジャングルをまわって昆虫採集をして歩いた。西イリアンにおける旅行経路は図1に示す。すなわちマノクワリを出発点とし, 内陸部をとってワルコピに達し, 次いで海岸ぞいに Sabui に達し, ここから船によってマノクワリにもどり, ここからジャカルタを経て帰国した (図1-a)。

途中で現地人の集落に入って宿泊した事もある。マラリア抑圧にはクロロキンを毎週 300mg (レゾヒンとして 500mg) 内服したが西イリアンを

第1回発病

西イリアン到着後17日目の2月8日より鼻汁, 37~38 C の発熱あり, 2月12日夕方, かるい悪寒を伴った発熱があり, 体温は 39 C に達した。嘔気, 嘔吐あり。

2月13日体温は 41~42 C に達した。クロロキン塩基を 600mg, 300mg, 300mg と6時間ごとに

内服。2月14日 300mg, 合計 1,500mg を内服した。同日体温は 37 C, 2月15日より無熱となった。

3月5日西イリアン発, 3月8日に帰国したがそれ以後はクロロキン内服を中止した。

第2回発病

3月13日(帰国後5日目)より15日にかけて 37 C 前後の発熱と寒気を覚えた。16日には寒気はあるが悪寒のない発熱があり, 体温は 39 C に達した。クロロキン塩基を6時間ごとに 600mg, 300mg, 300mg, 合計 1,200mg 内服したため3月17日には平熱になった。

第3回発病

4月12日寒気, 頭痛を伴って体温が 38.5 C に上昇, 13日には午前中 37 C, 午後3時には寒気をともなって体温が 39 C に達した。前回同様クロロキンを6時間ごと, 600mg, 300mg, 300mg, 合計 1,200mg 内服した。4月14日午前中 37.5 C, 午後は平熱となった。

第4回発病

4月16日入院, 発熱なく軽度の貧血 (r.b.c. 392万, Hb. 13.6g%, Ht. 38%) と約 $1\frac{1}{2}$ 横指の脾腫を認めた。

熱帯熱マラリアの生殖母体(以下 pfg と略す)を少数みとめた。外来にて観察中1週間には熱帯熱マラリア原虫の環状体(以下 pfr と略す)が 570/ μ l, pfg は 20/ μ l, 合計 590/ μ l の原虫をみとめたので翌日入院したが, このときは pfr が 4,930/ μ l に増加していた。クロロキン療法は25日より始めた。

クロロキン塩基 600mg+300mg を第1日に, 以後 300mg ずつ2日間計 1,500mg を内服させた。

血漿および血球中のクロロキンは内服前, 900 mg 内服後4時間目, 計 1,500mg 内服後2時間目および3日目の計4回測定した。

尿はクロロキン内服前および内服後は一日ごと蓄尿してその排泄量を定量した。

臨床経過

クロロキン内服をはじめた25日の夜 38 C に達する発熱があり, 26日には 37.3 C に下り, 以後は平熱となった。4月30日脾腫はなおふれたが本人の希望で退院した(図2)。

pfr は治療前最高 4,930/ μ l あったが, 治療直前 2,400/ μ l (おそらく毛細管内にこの倍以上の原虫が潜在していたろう。)となり, 治療開始後は 235, 29, 0/ μ l と急速に減少した。原虫消失日数は3日である。

またクロロキン内服4時間後には血漿のクロロキン濃度は 145ng/ml, 全量(1.5g)最終内服後2時間には 197ng/ml を示した。また血球中のクロロキン濃度は血漿のそのの数倍ないし10倍以上の値を示した。

一般に血漿中のクロロキン濃度は 30ng/ml 以上が7日間あればクロロキン感受性熱帯熱マラリア原虫は完全に駆除されるといわれている(Peters, 1970)。したがってこの患者の血漿中のクロロキン濃度は普通なら充分の値がえられていたものと解してよいであろう。

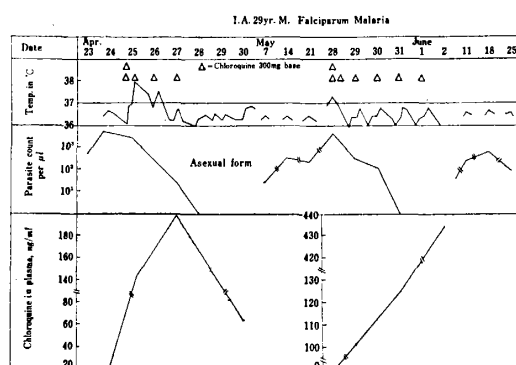


Fig. 2. Clinical course of the case 1 showing RI resistance to chloroquine.

なお尿中には6日間で合計 396mg, 全内服量の約26%が排泄されている。

第5回発病

5月7日(前回治療終了後10日目), 14日, 21日入院した時はすでに毎回流血中に pfr が出現していたが平熱で違和感を伴わずまた脾もふれなかった。(原虫数は7, 14, 21日がそれぞれ 25, 323, 210/ μ lであった。)しかしながら25日頃から微熱, ねあせをかくようになり28日に入院。体温 37.3 C 脾腫をふれ, 原虫数は 4,160/ μ l と増加していた。直ちにクロロキンを型の如く5日間にわたって 2,100mg 内服させた(図2)。

治療開始翌日より平熱となり、マラリア原虫も3日目の31日には消失したので、6月2日に退院したが脾腫はなおよくふれた。

pfr は治療開始前 4,160/ μ l あったがクロロキン内服開始と共に急速に減少し、3日後の5月31日には陰性となった。

血漿中のクロロキン濃度は治療開始2日目に103ng/ml, 全量 2,100mg 内服後は 435ng/ml の高値を示した。血球中のクロロキン濃度は血漿中のその数倍の値を示した。

第6回発病

6月11日(再治療終了後10日目)に来院した時は平熱で脾腫はなおふれた。マラリア原虫は再び陽性ですでに 200/ μ l に達していた。6月18日には脾腫をふれ、pfr は 576/ μ l と増加したが本人は自覚症がなかった。

6月25日には1度 78/ μ l と減少したが、7月2日には 1,190/ μ l と増加し、頭痛、熱感等を訴えて来たので、SP 剤 (Fansidar, 1錠中サルフォールメトキシシン 500mg, ピリメサミン 25mg 含有) 4錠を屯服させた。

同日は平熱であったが7月3日には最高 38.6 C, 4日には 38.3 C の熱が続いたが5日から平熱にもどった。9日には脾腫も小さくなった。

pfr は治療開始翌日 3,890, 以後は 46, 24/ μ l と減少7日目には陰性となった。

流血中のサルフォールメトキシシンの量は free (unbound) の型が内服4時間目、24時間目が 195 と 205 μ g/ml で、7日目に 113 μ g/ml を示した。

SP 剤内服後2月を経過した現在臨床的にも原虫学的にも再燃の徴候がない。

症例2. Y. T. 27才。東カリマンタンで感染。身長 181cm 体重 63kg

旅行歴 1973年12月より1974年5月初旬までインドネシア、カリマンタンの東海岸、タラカンの南方約 350km にあるタルクスレイマン(船舶で往来す、図 1-b)で木材開発(切り出し、搬出の監督)に当たっていた。抗マラリア剤はクロロキンを週1回 300mg (レゾヒン 500mg) ずつ内服していたが作業現場を離れて市内に住む時はこれを中止した。今回は現場からタラカンに5月6日に帰

り8日に空路ジャカルタに帰ったが6日以後クロロキンは内服してない。

第1回発病

5月10日より発熱、倦怠感あり、15日には寒気はしたが悪寒戦慄はなかった。後に嘔気、嘔吐をもよおした。5月16, 17日も発熱があり、ジャカルタで医師の診察を受けたところマラリアを疑われた。17日よりカモキン(アモダイアキン)を1日2錠(1錠 0.15g), 4日間、計 1.2g, その他下熱剤?(Dumex)を1日2錠ずつ4日間内服した。18日には体温は 39.5 C に達し、19日には 38.1~40.0 C の発熱があり、冷たい水を内服したあと(煮沸後冷蔵庫内においたもの)、下痢がはじまった。20日, 21日も発熱がつづき寒気を覚え、かつ嘔吐した。

22日より入院治療を受け、24日より 38 C 台に下降、25日より平熱となり、食欲も出て来た。28日まで入院を続け6月1日帰国した。

第1回再燃

6月2日倦怠感と熱感を覚えたので6月3日外来受診、熱帯熱マラリアの環状体 pfr が 3,710/ μ l も検出された。6月4日入院、5日の朝からクロロキン塩基を型の如く3日間にわたり 1,500mg 内服させた。6月5日の治療開始前 pfr は 15,180/ μ l と増加したが図3に示すごとくクロロキン内服開始と共に急激に減少し3日目には 78/ μ l, 5日目には 45/ μ l ときわめて少ない数に減少した。患者は6月6日より下熱すると共に気分爽快となり6月12日一時退院したが、後日この日の血液標本中にはなお 225/ μ l の pfr があったことが判明した(図3)。

クロロキン内服前、900mg 内服後4時間目、全量 1,500mg 内服後2時間の血漿中クロロキン濃度は 45, 312, 263ng/ml の値を示し、血球中には血漿中の4~8倍のクロロキンが証明された。

このように高濃度のクロロキンが証明されたにもかかわらず pfr が完全に消失しなかったのは RII 耐性に属するものとみてよいであろう。

なお治療開始前に 45ng/ml あったのは、入院前ジャカルタで治療を受けた時に内服したクロロキンが検出されたものであろう。治療開始前の尿

からもクロロキンが検出されている。

治療開始後7日間の尿中には668mg すなわち全内服量の45%が排出された。

入院期間中脾肝は一度もふれなかった。

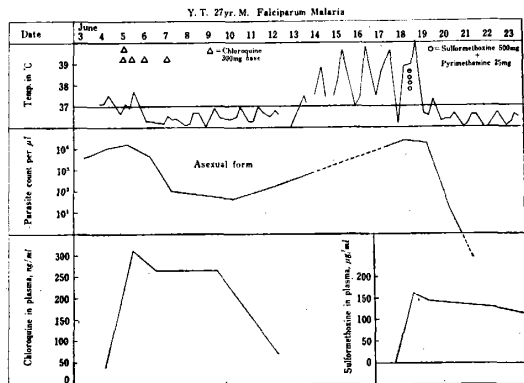


Fig. 3. Clinical course of the case 2 showing RII resistance to chloroquine.

第2回再燃

6月6日に平熱になってから徐々に体温は上昇の傾向を示していた(図3)が、12日に退院、大阪に帰った所、13日に37.5 C、14日38 Cと次第に体温上昇し、16、17日には最高39.8 C、39.6 Cに達した。6月18日東京に(新幹線)で着いた時嘔吐したが同日入院、直ちに Fansidar を5分おきに4錠内服した。同日夜は40 Cにまで体温は上昇したが以後は20日より平熱となった。末梢血中原虫数は Fansidar 内服前 25,050/ μ l あったが2日目には15/ μ l、3日目6月21日には陰性となり、以後 pfr は出現していない。

なお SP 剤内服後4時間目、1日、7日目の血漿中サルファオールメトキシンの濃度は158, 145, 93 μ g/mlであった。

今回も入院中肝脾腫をふれず、20日に平熱になってから体温上昇の気配を見せない。6月26日退院した。

II. In vitro の観察

熱帯熱マラリア原虫のクロロキンに対する in vitro 感受性テストの結果を図4に示す。in vivo で RI 耐性を示した I.A. 株も、RII 耐性を示した Y.T. 株もほぼ同様の曲線を示しており、50% 分裂阻止濃度はそれぞれ 0.6nM/ml (192ng/ml)、

0.62nM/ml (217ng/ml) であった。これは Rieckmann (1968, 1970) が報告しているごとく RI~RII 耐性を示す Malaya (Camp.) 株のそれ (0.6 nM/ml) にほぼ一致する。すなわちこの成績からも症例1 (I. A.), 2 (Y. T.) に感染した熱帯熱マラリア原虫はクロロキン耐性とみなしてよいであろう。

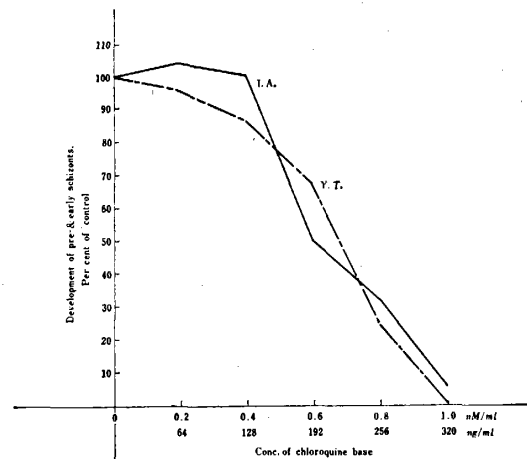


Fig. 4. In vitro sensitivity test of *P. falciparum* to chloroquine

考 察

1) 熱帯熱マラリア原虫のクロロキン耐性の条件 熱帯熱マラリア無性原虫 (pfr) のクロロキン耐性を立証するには次の諸条件のうちいくつかを満たされなければならない。すなわち

i) マラリア原虫の経時的、定量的観察: 再感染がない状態で、経時的にマラリア原虫を数え、クロロキン塩基 1,500mg (25mg/kg, 3日間) にわたり内服) で完全に駆除できない。(原虫数の消長に応じて RI, RII, RIII にわける) (WHO, 1973)。

ii) クロロキン内服・吸収の確認: クロロキンが確実に内服され、嘔吐せず、吸収されたことを確認する。なるべく糖衣錠でないことが望ましいが、糖衣錠でも尿中にクロロキンが排泄されていることを定性的に証明すればよい。これは Dill and Glazko (海老沢, 福山1974; Lelijveld

and Kortmann, 1970) のエオジンカラーテストで簡単にできる。あるいは次の如く定量的に測定できればさらによい。

iii) 血漿, 血球中のクロロキンの定量: 血漿中のクロロキン濃度が一定量以上あること。クロロキン感受性株感染時では 30ng/ml 以上の値が7日間続けば十分と考えられている (Peters, 1970)。

iv) 試験管内クロロキン感受性テスト (WHO, 1973; Rieckmann *et al.*, 1968; Rieckmann, 1970): Rieckmann ら (1968) によると対照に比べて, 分裂体の生成を50%抑制するクロロキン濃度は全血 1ml あたり, クロロキン感受性 Uganda 株では 0.4nM/ml (128ng/ml) 以下, RI~RII 耐性の Malayan (Camp.) 株では 0.6nM/ml, RIII の Vietnam (Marks) 株では 2.5nM/ml 以上という数字が出ている。この数字とてらしあわせると被検原虫のクロロキン耐性度を大体知ることができる。

v) *in vivo* の実験 volunteer かふくろう猿 *Aotus trivirgatus* を用いて治療実験を行う。

以上5つの条件のうち (i) と (ii) は最小限の条件とされており, これに (iii, iv) がともなえばほとんど確実といってよいとおもう。従来米国の学者はとくに (v) しかも volunteer を用いた治療実験が熱帯熱マラリア原虫のクロロキン耐性を決定する必須条件であるような意見をもっていた。しかしこの実験はどここの研究室でもできるものではないので WHO (1973) の専門委員も強いて (v) の実施を要求していない。

さてわれわれの症例では2例とも i, ii, iii, iv の条件が満たされているのでクロロキン耐性熱帯熱マラリア原虫感染例としてさしつかえないと思われる。

II) クロロキン耐性熱帯熱マラリア原虫の西・および赤道太平洋地域への拡散

東南アジアではクロロキン耐性 pfr は (WHO, 1973) 1960年代にマレーシア, タイ, ヴェトナム, カンボジア, ラオスのインドシナ・マレイ半島地域に拡がり, 1970年代になってからフィリ

ン {マニラ近郊パラワン島, (Ramos *et al.* 1971; Clyde *et al.* 1971; Shute *et al.* 1972; 中林, 1972)}, 北ボルネオ (サバ州) に拡がった (Clyde *et al.* 1973)。

この他に, Sumatra (Peters, 1970) にも, 少なくとも臨床的に RI 耐性の熱帯熱マラリアがあることが記されている。

症例2の感染地はすでに RI~RII 耐性の pfr が流行している Malaysia のサバ州と地続きの東カリマンタンであるから特に驚くことはないかも知れない。しかし症例1の感染した西イリアンは従来から報告されているクロロキン耐性熱帯熱マラリアの流行地から最もはなれた地域である。ここから New Guinea 東部へのクロロキン耐性 pfr の進出は今後最も警戒すべきものであろう。

結 語

1. 西イリアン (Manokwari 内陸部) で感染したクロロキン RI 耐性, および東カリマンタン (Turksleiman) で感染したクロロキン RII 耐性熱帯熱マラリアの2症例を報告した。
2. 両例における熱帯熱マラリア原虫がクロロキン耐性であることはクロロキン 1,500mg あるいは 2,100mg 内服後のマラリア原虫の定量的観察, クロロキン吸収の確認, 血漿中高濃度クロロキンの存在 (第1例は最高 197ng/ml と 435ng/ml), (第2例は 312ng/ml), 尿中へのクロロキン排泄などの *in vivo* における観察で証明された。また *in vitro* で50%核分裂阻止濃度が I. A. (西イリアン) 株は 0.6nM/ml (192ng/ml), Y. T. (東カリマンタン) 株は 0.62nM/ml (217ng/ml) で明らかにクロロキン耐性であることを示した。
3. 両例とも4錠の SP 剤内服で全治した。
4. クロロキン耐性熱帯熱マラリアの西・および赤道太平洋地域へのひろがりには注意して見守らねばならない。

謝 辞 終りにのぞみ眞下啓明教授の校閲を感謝する。

文 献

- 1) Report of a WHO Scientific Group (1973): Chemotherapy of malaria and resistance to anti-malarials. WHO Technical Report Series No. 529, Geneva
- 2) Ebisawa, I., Muto, T., Kameko, S. and Mitsui, G. (1970): Response of Laotian malaria strains to chemotherapy, Japan. J. Exp. Med., 40, 151-157
- 3) 海老沢功 (1973): マラリアに関する最近の問題, 東京医学, 81, 56-67
- 4) Ebisawa, I., Komoriya, Kimura, M., and Muto, T. (1974): Morphologic and clinical effect of pyrimethamine-sulfonamide combinations (sulformethoxine-pyrimethamine or sulfamonomethoxine-pyrimethamine) on *P. vivax* and its infection, Japan. J. Exp. Med., 44, 151-163
- 5) Brodie, B. B., Udenfriend, S., Dill, W., and Chenkin, T. (1947): The estimation of basic organic compounds in biological material, J. Biol. Chem., 168, 319-325
- 6) Ensor, E. M. (1966): The estimation of chloroquine in blood serum, Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 60, 75-78
- 7) 海老沢功, 福山民夫 (1974): マラリアとくにクロロキン耐性熱帯熱マラリアについて, 総合臨床, 23:1777-1783
- 8) Lelijveld, J. and Kortmann, H. (1970): The eosin color test of Dill and Glazko: a simple test to detect chloroquine in urine, Bull. Wld Hlth Org., 42, 477-479
- 9) Proudly, R. W. and Kuroda, K. (1958): Spectrophotometric determination and distribution of chloroquine in human tissues, J. Lab. & Clin. Med., 52, 477-480
- 10) Rieckmann, K. H., McNamara, J. V., Frischer, H., Stockert, T. A., Carson P. E. and Powell, R. D. (1968): Effects of chloroquine, quinine and cycloguanil upon the maturation of asexual erythrocytic forms of two strains of plasmodium in vitro, Amer. J. Trop. Med. & Hyg., 17, 661-671
- 11) Rieckmann, K. H. (1970): Determination of the drug sensitivity of *Plasmodium falciparum*, J. Amer. Med. Assoc., 217, 573-578
- 12) Ramos, O. L., Jacalne, A. V., Cuy, F., and Cuasay, L. C. (1971): Chloroquine and other drugs resistant *Plasmodium falciparum* from Palawan, Philippines, J. Philippine Med. Assoc., 47, 297-322
- 13) 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, 101-105
- 14) 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, 125-132
- 15) 中林敏夫 (1972): 熱帯医学会総会特別講演, 於長崎
- 16) Clyde, D. F., McCarthy, V. C., Gilman, R. H. and Miller, R. M. (1973): Characterization of a drug-resistant strain of *Plasmodium falciparum* from Sabah, J. Trop. Med. & Hyg., 76, 226-230
- 17) Peters, W. (1970): Chemotherapy and Drug-resistance in Malaria, Academic Press, London and New York

CHLOROQUINE-RESISTANT FALCIPARUM MALARIA INFECTED IN WEST IRIAN AND EAST KALIMANTAN

ISAO EBISAWA¹, TAMIO FUKUYAMA² and GENZO MITSUI³

Received for publication 8 September 1974

Two cases of falciparum malaria resistant to chloroquine are reported. The first patient was infected in West Irian and the second patient in East Kalimantan. The chloroquine-resistance of the infecting parasite was confirmed by quantitative determination of parasite count daily when 1,500 mg or 2,100 mg of chloroquine were given to the patient. The determination of chloroquine in the blood and urine confirmed that the drug was absorbed and reached sufficient plasma levels to eradicate chloroquine-sensitive *P. falciparum*. The erythrocyte contained several times more chloroquine than the plasma. The in vitro chloroquine-sensitivity test of the parasites revealed that they were as resistant as the Malayan Camp strain. The 50 percent maturation inhibition concentration of chloroquine against the two strains was 0.6 nM/ml of whole blood. These clinical and laboratory studies indicated that the West Irian strain was RI and the East Kalimantan strain RII resistant to chloroquine.

1 Dept. of Medicine and Laboratory of Tropical Epidemiology. 2 Laboratory of Tropical Epidemiology of the Institute of Medical Science, Tokyo University. 3 Japan Association of Tropical Medicine.

THE EFFECT OF SULFAMONOMETHOXINE ON FALCIPARUM MALARIA

FUMIYA MURAKAMI AND YASUO NAKAJIMA

Received for publication 18 October 1974

Abstract: In this paper a report is made on 23 patients with falciparum malaria who were successfully treated with sulfamonomethoxine. Evidence has been presented: (1) that its effect on falciparum malaria is very remarkable, (2) that the intravenous administration is more effective than the oral one, (3) that also clinically chloroquine insensitive malaria responds to it, and (4) that no "relapse" is detected.

INTRODUCTION

As is well known, malaria is still widespread throughout East Africa, where a number of patients poorly respond to the chloroquine treatment (Pringle and Lane 1966, Himpoo and MacCallum 1967, Motala 1967), though it is generally accepted that there have been no substantiated cases of chloroquine resistance in Africa (Clyde 1966, Peters 1967, 1970, Wolfe and Huddleston 1969, Bruce-Chwatt 1970, Bruce-Chwatt and Roberts 1972). The exploitation of new antimalarial drugs has been a matter of serious concern. The introduction of sulfonamides as plasmocidal compounds has aroused a great deal of interest. The effects of sulfonamides such as sulfadiazine, sulformethoxine, sulfadimethoxine and sulfalene have been studied on falciparum malaria (Laing 1965, Baruffa 1966, Chin *et al.* 1966, Clyde 1967, Harinasuta *et al.* 1967, Martin and Arnold (1968). Yoshinaga *et al.* (1970) investigated the response of *P. berghei* against eight sulfonamides in mice and reported that sulfamonomethoxine was the most effective compound with the highest survival rates estimated in 30 and 50 days after the inoculation. They treated African patients from Embu area in Kenya with sulfamonomethoxine and noted its rapid effect on parasitemia. Schizontocidal action was confirmed in Laotian patients given oral medication of sulfamonomethoxine alone or in combination with pyrimethamine (Muto *et al.* 1971, Yamamoto *et al.* 1973). The present study was undertaken to evaluate the effect of sulfamonomethoxine on falciparum malaria in Rift Valley Province, Kenya.

MATERIALS AND METHODS

Sulfamonomethoxine was given either orally or intravenously to 23 patients with falciparum malaria admitted into Rift Valley Provincial Hospital in 1971. All of them were male Africans except one Japanese. Five cases out of 23 were

clinically chloroquine insensitive. The blood was examined every day during the medication and further at regular intervals subsequently. Field staining method was used to demonstrate the plasmodia. The patients were divided into three groups:

- Group 1, nine cases given oral medication
- Group 2, nine cases given intravenous injection
- Group 3, five chloroquine-insensitive cases treated either orally or intravenously

Dosage:

- (1) Oral administration;
Sulfamonomethoxine, 2 g on the first day,
followed by 1 g daily for the next two to five days.
- (2) Intravenous administration;
10 ml of 10 percent sulfamonomethoxine solution twice on the first day,
repeated once a day for the next one to five days.

RESULTS

Such symptoms as fever, chills, headache, lassitude, myalgia, joint pain and gastrointestinal disturbances have subsided in one or two days in all the nine cases of Group 1 treated with oral medication of sulfamonomethoxine. However, the time interval between initiation of therapy and disappearance of parasites from the blood of patients varies between one and eight days in Group 1 as indicated in Table 1. The nine cases of Group 2 including two patients with cerebral malaria given sulfamonomethoxine intravenously became asymptomatic within one day and parasite-free in one to three days after the start of treatment as shown in Table 2.

TABLE 1. Group 1, nine cases received oral medication of sulfamonomethoxine

Case	Sex	Age	Tribe	Total dose	Symptoms	Symptoms disappeared in	Parasite disappeared in	Effect	Complication
1	♂	25	Japanese	7 g	none	—	8 days	++	
2	♂	adult	Kalenjin	7 g	fever, headache, vomiting, diarrhea	2 days	6 days	++	
3	♂	adult	Kisii	7 g	headache, abdominal pain	1 day	3 days	+++	
4	♂	adult	Kikuyu	5 g	none	—	2 days	+++	gout
5	♂	adult	Kikuyu	5 g	fever, headache, shaking chill, myalgia, diarrhea	1 day	1 day	+++	
6	♂	adult	Luo	5 g	headache, chill, myalgia	2 days	5 days	++	
7	♂	11	Kisii	4 g	fever, headache, vomiting, diarrhea	1 day	2 days	+++	
8	♂	adult	Luo	5 g	headache, myalgia	1 day	1 day	+++	
9	♂	adult	Luo	5 g	fever, headache	1 day	1 day	+++	

TABLE 2. Group 2, nine cases given sulfamonomethoxine intravenously

Case	Sex	Age	Tribe	Total dose, 10% 10 ml i. v.	Symptoms	Symptoms disap- peared in	Parasite disap- peared in	Ef- fect	Compli- cation
1	♂	15	Kalenjin	7 times	abdominal pain	1 day	1 day	+++	
2	♂	12	Lubya	7 times	fever, headache, myalgia, vomit- ing, abdominal pain	1 day	1 day	+++	
3	♂	adult	Kikuyu	7 times	fever, headache, coma	1 day	2 days	+++	cerebral malaria
4	♂	adult	Kikuyu	7 times	fever, headache, myalgia, chest pain, abdominal pain	1 day	1 day	+++	
5	♂	adult	Lubya	7 times	fever, myalgia	1 day	2 days	+++	hepato- spleno- megaly
6	♂	adult	Luo	7 times	headache, myalgia	1 day	3 days	+++	
7	♂	15	Somali	3 times	fever, headache, myalgia, nausea, vomiting	1 day	1 day	+++	diabetes mellitus, pulmonary t.b.
8	♂	adult	Turkana	4 times	coma, convulsion	1 day	1 day	+++	cerebral malaria
9	♂	adult	Luo	4 times	fever, shaking chill, joint pain, vomiting, diarrhea	1 day	1 day	+++	

TABLE 3. Group 3, five chloroquine-insensitive cases treated with sulfamonomethoxine

Case	Sex	Age	Tribe	Total dose	Symptoms	Symptoms disap- peared in	Parasite disap- peared in	Ef- fect	Compli- cation
1	♂	2.5	Luo	7 times i.v.	none	—	2 days	+++	
2	♂	adult	Kikuyu	3 times i.v.	headache, myalgia, coma	2 days	1 day	+++	
3	♂	12	Lubya	7 times i.v.	fever, headache, myalgia, vomit- ing, abdominal pain	1 day	1 day	+++	
4	♂	14	Kikuyu	oral 7 g+7 g	fever, myalgia	1 day	3 days of the 2nd course	+	spleno- megaly
5	♂	adult	Luo	oral 7 g	none	—	3 days	++	

It seems that falciparum malaria responds more promptly to the intravenous medication than to the oral one. Shown in Table 3 are the five cases of Group 3, in which even large doses of chloroquine had failed to decrease the number of plasmodia in their blood, treated either orally or parenterally with sulfamonomethoxine. In four cases of these patients insensitive to chloroquine the parasites disappeared from the blood in one to three days under sulfamonomethoxine treatment. The other one case, however, remained parasite-positive, though 7 g of the drug had been given orally in six days, and needed additional 4 g for the disappearance of plasmodium — the patient had to have the second course of oral administration. In all cases no side reaction due to sulfamonomethoxine was detected. Neither “clinical” nor “parasitemic relapse” has been found during the two months’ follow-up investigations.

DISCUSSION

Sulfonamides with or without dihydrofolate reductase inhibitors were tried on subjects with normal, chloroquine, multiple-resistant strains of falciparum malaria in Asia, South America and Africa (Peters 1970). Recrudescence after the treatment of *P. falciparum* with sulfadiazine was reported by DeGowin and Powell (1964) and Chin *et al.* (1966). Asexual parasitemia of *P. falciparum* was cleared with sulfalene and radical cure was recorded, though recrudescence was found in some patients (Baruffa 1966, Clyde 1967, Mazzoni 1967, Martin and Arnold 1968). Schizontocidal action of sulformethoxine against *P. falciparum* was reported (Laing 1964, 1965, 1968b, Clyde 1967). Sulformethoxine cured some of the non-immune and semi-immune subjects with falciparum malaria (Chin *et al.* 1966, Harinasuta *et al.* 1967). Radical cure was attained in the falciparum patients treated with the combinations of sulfonamides and dihydrofolate reductase inhibitors (DeGowin and Powell 1964, Chin *et al.* 1966, Bartelloni *et al.* 1967, Walker and Lopez-Antunano 1968, Laing 1968a). Against falciparum malaria the administration of sulfadiazine alone has not been recommended because of the frequent recrudescence. Long-acting sulfonamides appear to be more reliable. Sulfadimethoxine and sulfalene were reported to clear asexual parasitemia for a shorter time than does sulformethoxine (Clyde 1967). However, widely divergent results were obtained in the attempts to cure non-immunes with sulfalene (Baruffa 1966, Mazzoni 1967, Martin and Arnold 1968). It indicates that the sensitivities differ much among strains.

Sulfamonomethoxine, a close relative of sulformethoxine was found to be more potent than sulformethoxine and sulfadimethoxine against *P. berghei* in mice, and effective in both chloroquine-sensitive and allegedly chloroquine-resistant malaria in Embu area (Yoshinaga *et al.* 1970). In the present study the rationale of giving sulfamonomethoxine to the clinically chloroquine-insensitive patients is that there has been no substantial evidence of the chloroquine-resistant strains of *P. falciparum* showing a cross-resistance to sulfonamides. Chloroquine and sulfonamide are believed to act through entirely different mechanisms, so it is unlikely that the two compounds show cross-resistance with each other. Bishop and McConnachie (1948) reported that the proguanil-resistant strain of *P. gallinaceum* did not respond to sulfadiazine. It was recorded, however, that proguanil-resistant strain of *P. knowlesi*

responded normally to sulfadiazine, but exhibited high cross-resistance to pyrimethamine (Jaswant Singh *et al.* 1952). Pyrimethamine-resistant strains of *P. cynomolgi* (Jaswant Singh *et al.* 1953) and *P. knowlesi* (Jaswant Singh *et al.* 1954) were normally responsive to sulfadiazine but cross-resistant to proguanil. Excepting some compounds (e.g. methachloridine) which are not antagonized by para-aminobenzoic acid (Peters 1967), the mode of action of the sulfonamides seems to be competitive inhibition of para-aminobenzoic acid incorporation into folic acid (Marshall *et al.* 1942, Richardson *et al.* 1946, Thurston 1950). Inhibition of dihydrofolate reductase seems to be the basis for the chemotherapeutic action of pyrimethamine and biguanides (Ferone *et al.* 1969, Gutteridge and Trigg 1970). Pyrimethamine or biguanides and sulfonamides except above-mentioned some compounds act at different points in the same metabolic pathway — the folic acid cycle. This concept is also supported by the well-known fact that sulfadiazine potentiates the action of dihydrofolate reductase inhibitors, showing more than additive effect. Compounds acting through related, but distinctly different mechanisms in the same metabolic pathway show a low order of cross-resistance with each other: Strains which are highly resistant to cycloguanil and pyrimethamine usually show a low order of cross-resistance to most sulfonamides (Thompson and Werbel 1972). It is again the rationale of giving sulfamonomethoxine to the patients who might have been infected with the strains resistant to pyrimethamine or cycloguanil, which is possible in Africa.

It is generally accepted that sulfonamides should not be used alone in malaria because they are slow-acting, with narrow spectrum of activity and tend to induce the resistance of microorganisms to the drugs (WHO 1967). In the present study all symptoms disappeared within two days, but the average duration of asexual parasitemia was 3.2 days in Group 1: Factors contributing to this delay appear to include such aspects as the gastrointestinal symptoms, which some patients showed, probably having disturbed the absorption of the drug and a probable non-immune having joined this group. As shown in Table 1, a Japanese was free from symptoms, but it took 8 days to clear the parasitemia. It is very likely that the subject did not have antiplasmodial immune (McGregor 1971). The average duration of parasitemia was 1.4 days in Group 2, indicating that sulfamonomethoxine is rather rapid-acting if it is used intravenously. Even the patient in coma recovered very quickly. In Group 3 average duration of parasitemia was 1.3 days with the intravenous administration, manifesting its rapid effect. The Case 4 of this group given oral medication showed delayed clearance of parasitemia. This subject might have multiple-resistant strain. The fact that no recrudescence has been found in the two months' follow-up investigation seems to support that sulfamonomethoxine is one of the long acting sulfonamides worth clinical trials, especially in semi-immune subjects with or without dihydrofolate reductase inhibitors.

Untoward reactions to sulfonamides include hemolytic anemia related or unrelated to an erythrocytic deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase, agranulocytosis, aplastic anemia, thrombocytopenia, urinary tract disturbances and Stevens-Johnson syndrome (Weinstein 1965). A 1.5% incidence of skin eruption was noted with sulformethoxine in North Africa (Bruce-Chwatt 1967). In the

present study, however, no side reaction attributable to sulfamonomethoxine has been detected, though these two sulfonamides are structurally related closely each other.

Extreme caution has to be exercised in intravenous administration of such hypotensive drugs as chloroquine and quinine to the patients in or verging on shock. It is often attempted to relieve the shock before treating with the hypotensive drugs. Immediate intravenous injection of sulfamonomethoxine appears to be worth trials in such emergency cases, because it is not a hypotensive compound.

ACKNOWLEDGEMENTS

Sulfamonomethoxine (daimeton^R) was kindly supplied by Daiichi Seiyaku Co. Ltd., Japan.

We are most grateful to the staff of ward 6, Rift Valley Provincial Hospital, Nakuru, Kenya for their willing cooperation.

REFERENCES

- 1) Bartelloni, P. J., Sheehy, T. W. and Tigertt, W. D. (1967): Combined therapy for chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* infection. Concurrent use of long-acting sulformethoxine and pyrimethamine, *J. Amer. Med. Ass.*, 199 (3), 173-177
- 2) Baruffa, G. (1966): Clinical trials in *Plasmodium falciparum* malaria with a long-acting sulfonamide, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 60 (2), 222-224
- 3) Bruce-Chwatt, L. J. (1967): Sulfonamides in malaria, *Lancet*, 2, 216
- 4) Bruce-Chwatt, L. J. and Roberts, 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
- 5) Clyde, D. F. (1966): Drug resistance of malaria parasites in Tanzania, *East Afr. Med. J.*, 43 (10), 405-408
- 6) DeGowin, R. L. and Powell, R. D. (1964): Drug-resistant falciparum malaria, *J. Lab. Clin. Med.*, 64 (5), 851-852
- 7) Gutteridge, W. E. and Trigg, P. I. (1970): Some studies on the effects of dihydrofolate reductase inhibitors, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 64 (1), 12
- 8) Harinasuta, T., Viravan, C. and Reid, H. A. (1967): Sulformethoxine in chloroquine-resistant falciparum malaria in Thailand, *Lancet*, 1, 1117-1119
- 9) Jaswant Singh, Ray, A. P., Basu, P. C. and Nair, C. P. (1952): Acquired resistance to proguanil in *Plasmodium knowlesi*, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 46 (6), 639-649
- 10) Jaswant Singh, Nair, C. P., Ray, A. P. and Misra, B. G. (1953): Development of resistance to pyrimethamine in *P. cynomolgi*, *Indian J. Malar.*, 7 (4), 357-369
- 11) Jaswant Singh, Nair, C. P. and Ray, A. P. (1954): Studies on Nuri strain of *P. knowlesi*. V. Acquired resistance to pyrimethamine, *Indian J. Malar.*, 8 (3), 187-195
- 12) Laing, A. B. G. (1964): Antimalarial effect of sulforthodimethoxine (Fanasil), *Brit. Med. J.*, 2, 1439-1440
- 13) Laing, A. B. G. (1968b): Antimalarial effects of sulformethoxine, diaphenylsulfone and separate combinations of these with pyrimethamine. A review of preliminary investigations carried out in Tanzania, *J. Trop. Med. Hyg.*, 71 (2), 27-35
- 14) Martin, D. C. and Arnold, J. D. (1968): The drug response of a normal and a multi-resistant strain of *P. falciparum* to sulfalene, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 62 (6), 810-815
- 15) Mazzoni, P. (1967): Terapia della malaria acuta da *Plasmodium falciparum* con un sulfamidico

- ritardo, *Minerva Med. Roma.*, 58, 799–802
- 16) McGregor, I. A. (1971): Immunity to plasmodial infections; consideration of factors relevant to malaria in man, *International review of tropical medicine* (Woodruff, A. W. and Lincicome, D. R., eds.), Vol. 4, 1–52, Academic Press, New York and London
 - 17) Muto, T., Ebisawa, I. and Mitsui, G. (1971): Malaria at the Nam Ngum Dam construction site in Laos, (Therapeutic effects of combined folic inhibitors and other drugs), (in Japanese), *Nettai*, 5 (4), 204–213
 - 18) Peters, W. (1967): A review of recent studies on chemotherapy and drug resistance in malaria parasites of birds and animals, *Trop. Dis. Bull.*, 64 (11), 1145–1175
 - 19) Peters, W. (1969): Drug resistance in malaria—a perspective, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 63 (1), 25–40
 - 20) Peters, W. (1970): Chemotherapy and drug resistance of malaria, 470–473, Academic Press, London and New York
 - 21) Pringle, G. and Lane, F. C. T. (1966): An apparent decline in the efficacy of small doses of chloroquine in suppressing malaria parasitemias in semi-immune African schoolchildren, *East Afr. Med. J.*, 43 (12), 575–578
 - 22) Thompson, P. E. and Werbel, L. M. (1972): Antimalarial agents. Chemistry and pharmacology, 271–274, Academic Press, New York and London
 - 23) Walker, A. J. and Lopez-Antuñano, F. J. (1968): Response to drugs of South American strains of *Plasmodium falciparum*, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 62 (5), 654–667
 - 24) Weinstein, L. (1965): Chemotherapy of microbial diseases. Sulfonamides, *The pharmacological basis of therapeutics* (Goodman, L. S. and Gilman, A., eds.), 3rd ed., 1144–1170, Macmillan, New York
 - 25) Yamamoto, T., Amano, H., Yamanaka, T., Iwamoto, H., Aihara, M., Okada, M., Ono, Y. and Shibasaki, S. (1973): Effect of sulfamonomethoxine, chloroquine and pyrimethamine upon *Plasmodium falciparum* and *vivax* in Laos, (in Japanese), *Nettai* 7 (3, 4), 153–163
 - 26) Yoshinaga, T., Tsutsumi, Y., Tsunoda, K. and Yamamura, Y. (1970): Studies on the anti-malarial property of 4-methoxy-6-sulfanilamido-pyrimidine monohydrate (sulfamonomethoxine; DJ-1550) and on its effect on the chloroquine-resistant malaria, *Arzneim.-Forsch.*, 20 (9), 1206–1210

Sulfamonomethoxine の熱帯熱マラリアに対する効果について

村上文也・中島康雄

著者らは1971年ケニア、ナクルーの Rift Valley Provincial Hospital に入院した熱帯熱マラリア患者23例を対象として Sulfamonomethoxine を経口及び静注により投与しマラリア原虫に対する効果を検討した。

その結果全例に原虫の消失がみられた。原虫陰転までの期間は経口法に比べ静注法が短い。

又本剤はクロロキン不感受性株にもすぐれた効果を示した。サルファ剤の schizontocidal effect について文献的考察を試みた。

A CUTANEOUS MYIASIS CAUSING BY *DERMATOBIA
HOMINIS* (CUTEREBRIDAE; DIPTERA)
IMPORTED FROM BRAZIL

NOBORU KAGEI¹, TAKAFUMI HIRAMA², YOSHINORI OGAWA²,
NORIYOSHI TOGA², MASATOSHI TAKAOKA³ AND HIROMU KURAHASHI⁴

Received for publication 1 December 1974

Abstract: A first human case in Japan was reported in which the maggots of human botfly (*Dermatobia hominis*) were found in the subcutaneous tissue of a 70-year-old man living in Tsukui-cho, Kanagawa prefecture. Although this myiasis is a disease of American tropics and this patient had been infected by these larvae in Brazil, the modern air travel can bring this tropical disease to Japan. This instance suggests that the tropical and subtropical diseases can be introduced into the extralimital regions in this country when the patient returned from abroad without an appropriate treatment. The liquid paraffin or fresh pork fat are used to cut off an air supply to the maggot in red cutaneous nodule. The larva escapes from a boil by this treatment.

The cutaneous myiasis causing by human bot-fly, *Dermatobia hominis*, has not been found in Japan.

More recently the authors have experienced a first case of cutaneous myiasis caused by the maggots of *Dermatobia hominis* in Japan, whose returned from Brazil. The present paper deals with the clinical feature of the patient and the morphological characteristics of the fly-larva obtained from the patient.

REPORT OF A CASE

A 70-year-old man living in Tsukui-cho, Kanagawa prefecture, complained of swelling, itch and pain full at the left arm and left chest lasting for one-month after biting by the mosquitoes on February 1974 in the house at Brazil.

He had lived near the São Paulo, Brazil, for the works of forestation and pasture, on October 10 to 30, 1972 and July 12, 1973 to March 30, 1974.

He was admitted to the Clinical Surgery of Tsukui Red Cross Hospital on April 1974. He was in splendid health, except for the skin affection.

Clinical observation on 1st of May, 1974 at the hospital revealed the slightly increase of eosinophiles as indicated in Table 1.

On the examination when palpated, the nodules were located on the left arm

1 Division of Parasitology, the Institute of Public Health, Tokyo, Japan. 2 Tsukui Red Cross Hospital, Kanagawa, Japan. 3 Dept. of Parasitology, the Institute of Medical Science, the University of Tokyo, Japan. 4 Dept. of Entomology, National Institute of Health, Tokyo, Japan.

TABLE 1. Clinical Observations

Hematologic findings	
RBC (per cu mm)	450 × 10 ⁴
Hb	14.4 g/dl
Ht	45.4%
WSC	6,800/mm
Eosinophils	7%
Stab.	2%
Segmented	57%
Lymphocytes	30%
Monocytes	4%
Examinations of urine	
Protein	negative
glucose	negative
urobilinogen	±
Examinations of stool	
ova	negative
tests for occult blood	negative

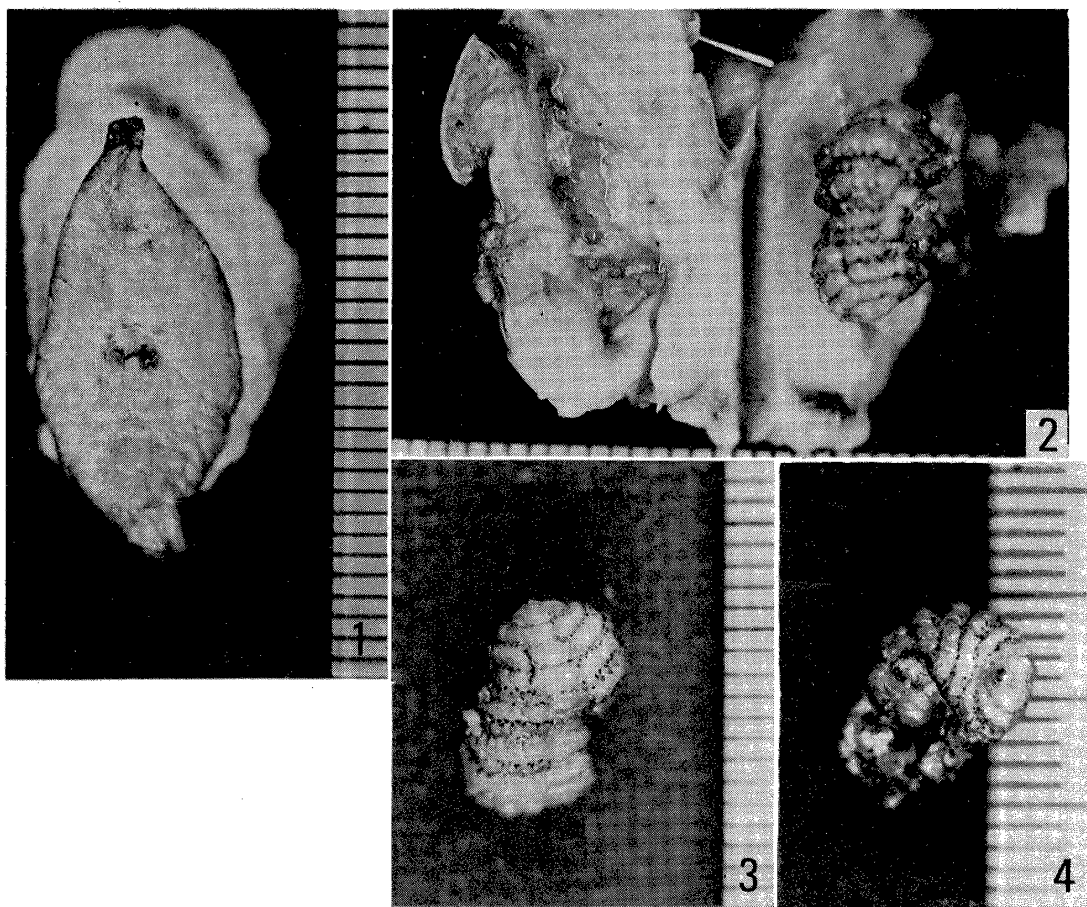
and left chest regions, and there were red nodules indurated over 1 cm. in diameter.

This patient was suspected of the bacterial infection, secondary to insect bites. However, he was diagnosed to be the granulomatosis of arm and chest, because the two lesions continued to enlarge, and on May 17, 1974, these subcutaneous nodules were removed by a surgeons (H. H.) under located anesthesia. It was observed after fixation with formalin that a central crater of opening about 2 mm. in diameter was present in the removed material (Photograph 1. All scales are in millimeters). When one of these nodules cut in two on the operating table, the presence of a worm-like specimen was definitely confirmed in the subcutaneous tissue (Photograph 2). The cyst wall was cleared, and no purulent material was obtained. All lesions healed quickly and the patient has had no further complaints to this time.

Later this patient remembered that at Brazil a grand-daughter (14 year-old) had been suffered from a same abscesslike with pain full in her head and the same nodules were observed on the domestic cattles.

Morphology of the removed parasite

The parasitic specimen was cut at the posterior region when removed from the dermal cyst of a patient. The worm elongate-oval larva, 12 mm. in length and 4 mm. in maximum width (Photograph 3). This larva was yellowish brown color and possess three prominent double transverse rows of stout black spines on the anterior dorsal surface of the body, but at the posterior part, with narrow belts of sparsely set spines. As this larva was cut at the posterior region the posterior spiracles could not examined. Anterior spiracles located on the lateral edges of the head were prominent, elliptical, and flower-like in appearance. In the mouth part, a pair stout blackish hooks were observed (Photograph 4).



The larva was definitely identified as the third stage larva of *Dermatobia hominis* (L.), the human bot-fly.

DISCUSSION

Although human bot-fly, *Dermatobia hominis*, is common in wooded and forested districts of Mexico and Central and South America, a few instances of bot fly infestation of human have been reported from the each areas of the world besides these American tropics (Busch, 1912; Mook, 1920; Price, 1937; Curran, 1939; Sweet, 1962; Kaye and Higgins, 1964; Tchobanian, 1964; Casner and Wiseman, 1965; Brumpt and Poulet, 1965; Ruch, 1967).

This is a first case of the human bot-fly myiasis imported from Brazil to Japan.

Dermatobia hominis has a very interesting and unique life-history (Price, 1937; James, 1947; Sweet, 1962; Cheng, 1964; Markel and Voge, 1971). The adult fly does not seek its host directly. Instead of laying its eggs directly on the skin of its host, the adult females captures other insects, mainly Diptera (stable and house flies, and mosquitoes), in flight, to transport their eggs to the host, and oviposites and glues the *Dermatobia* eggs by means of an adhesive quick-drying cement onto

the ventral abdominal surface of these carrier. The egg contains a young maggot while attached to the abdomen of these carriers. When the carrier visits or bites an appropriate host — such as wild rodent, dog, cat, monkey, pig, sheep, goat, turkey, cattle, horse, donkey, mule, some birds and man — the first stage larvae which develop within the egg-shell, escape by the body warmth and enter the subcutaneous tissue of host through a puncture made by the biting carrier, or penetrate the host's unbroken skin via a hair follicle.

Once established in the skin, each larvae does not migrate but live singly and independently, forms a boil-like pocket that communicated with the exterior through a small opening, through which an adequate air supply can reach the enlarged caudal spiracles. Larval development within the pocket ensures gradually, and as with other myiasis causing dipterans, there are three larval instans. The duration of the larval life within the body of the host is usually from 5 to 10 weeks. This part makes an abscess-like lesion and this patient suffers from pain full by the pressure and movement of the sharp epidermal spines. The mature larva voluntarily ruptures out of the pocket by enlarging the aperture and falls to the ground to pupate.

Although this patient apparently had been infected by these larvae in Brazil when biting by the mosquitoes, this suggests that such exotic myiasis is imported in Japan because of the rapid and frequent air travel and the rather long larval life. The knowledge of myiasis has become prerequisite not only for the physicians in tropical areas, but also in our country. If the patient was diagnosed to be the myiasis, the larvae probably removed themselves from these red cutaneous nodules by the application of liquid paraffin or fresh pork fat to cut off an air supply without the surgical operative (Ruch, 1967).

ACKNOWLEDGEMENT

The authors wish to thank Prof. Dr. R. Kano of the Department of Medical Zoology, Tokyo Medical and Dental University, for his most helpful advice and interesting comments.

REFERENCES

- 1) Brumpt, L. C. and Poulet, J. (1965): Observation a Paris d'un cas de myiase Souscutanee a *Dermatobia contractee* en Guyane, Bull. Soc. Path. Ext., 58 (1), 88-92
- 2) Busck, A. (1912): On the rearing of a *Dermatobia hominis* Linnaeus. Proc. Entm. Soc. Wash., 14, 9
- 3) Casner, S. W. and Wieseman, J. S. (1965): Human botfly infestation in the U. S. Report of Second Human Case, Texas State J. Med., 61, 411-413
- 4) Cheng, T. C. (1964): The Biology of Animals Parasites. 727, Japan
- 5) Curran, C. H. (1939): The human bot fly. Natural history. 44 (Pt 1), 45-48
- 6) Dalmat, H. T. (1955): Cutaneous myiasis of the scalp due to *Dermatobia hominis* (Linnaeus Jr.) (Diptera; Cuterebridae), Am. J. Trop. Med. Hyg., 4, 334-335
- 7) Flynn, R. J. (1973): Parasites of Laboratory Animals. AMES, 884
- 8) James, M. T. (1947): The flies that cause myiasis in man. United States Department of Agriculture, 175, Washington

- 9) Kaye, H. D. L. and Higgins, R. P. (1964): Human botfly infestation in the United States, J. Am. Med. Ass., 189 (1), 64
- 10) Markell, E. K. and Voge, M. (1971): Medical Parasitology. 280-286, Tronto
- 11) Mook, W. H. (1920): Myiasis Dermatoso, Arch. Derm. Syph., 38, 515-519
- 12) Price, A. S. (1937): The warble fly-*Dermatobia hominis* Linn, Report of two cases imported from Costa Rica, N. York State J. Med., 37, 1503-1505
- 13) Ruch, D. M. (1967): Botfly Myiasis, Arch. Derm., 96, 677-680
- 14) Sweet, R. D. (1962): A clinical occasion provided by a larva of *Dermatobia hominis*, Brit. J. Derm., 74, 141-143
- 15) Tchobanian, H. K. (1964): Myiasis, J. Dermat., 76, 235

わが国における *Dermatobia hominis* によるハエ蛆症の輸入例

影井昇¹, 平間敬文², 小川義典², 戸賀宣好², 高岡正敏³, 倉橋弘⁴

昭和48年7月から翌年3月までブラジル, サンパウロ州で植林と牧場仕事に従事した神奈川県津久井町の男子(70才)が, 昭和49年2月頃ブラジルで蚊に吸血された左腕及び左胸部の後がシコリとなり, 痛みを伴ったことから, 帰国後津久井赤十字病院を訪れ, 左手部・左側胸部肉芽腫症の診断名で患部が切除され, 割が入れた所虫体が発見された。本虫は体の前半部が後半部より肥大しており, 1対の口鉤は良く発達して太い鉤状をなし, 体表をおおう棘は体前半部で特に太く, 短かく, 先が曲がっていることから *Dermatobia hominis* と同定された。

このような流行地以外での症例は1912年にBuchがアメリカ合衆国で報告して以来各地で報告され, 特に航空機の急激な発達をみた1960年以降は世界各地でみられている。従って, 流行地以外での本症の診断技術と治療法については認識しておく必要がある。

本症例はわが国における *Dermatobia hominis* による皮膚ハエ蛆症の最初の輸入報告例である。

1 国立公衆衛生微生物学部寄生虫室 2 津久井赤十字病院外科 3 東京大学医科学研究所寄生虫部
4 国立予防衛生研究所衛生昆虫部

沖縄県伊計島住民の寄生虫病調査成績

高田季久¹・井関基弘¹・宇仁茂彦¹・田辺和裕¹

佐野竜蔵¹・米本申一²・西尾恭好²・田嶋 功³

昭和49年12月8日 受付

緒 言

1972年12月下旬及び1973年7月下旬に、沖縄県与那城村の離島である伊計島において、それぞれ約1週間にわたって住民の寄生虫病に関する疫学的調査を実施した。1972年度は現地住民の要望により糞線虫、鉤虫を主体とする腸管内寄生虫病の調査及び駆虫を実施し、1973年度は同地区の石川保健所の要請により、県の離島対策事業に協力し主としてフィラリアの調査に重点をおいたが、そ

れらの成績を一括して報告する。

伊計島の概況

伊計島は沖縄本島中東部にある勝連半島の東部太平洋上に散在する離島のうち、最も東北端に位置し、面積1.45km²、周囲約4kmの台地状の小島で、島のまわりの殆んどがサンゴ礁でかこまれている。(第1図)

沖縄本島との交通は、島の南端にある港から1

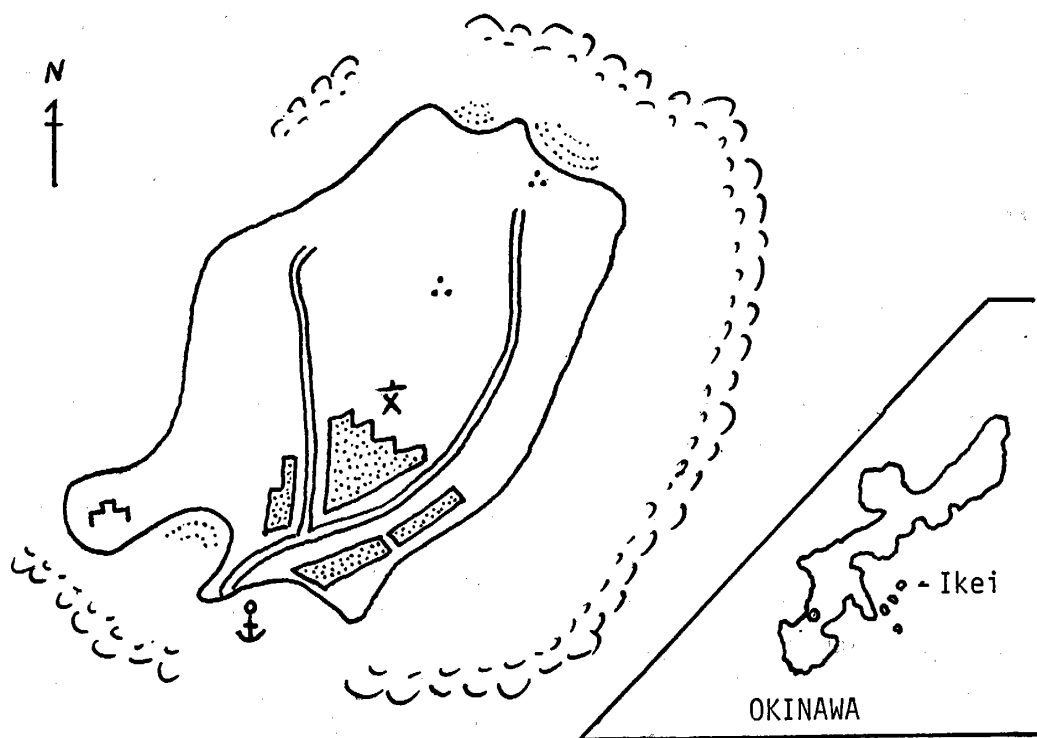


Fig. 1. The map of Ikei Island, Okinawa.

1 大阪市立大学医学部 医動物学教室 2 大阪市立大学医学部 生物学研究室
3 大阪予防医学協会

日2便の船便があり、勝連半島の屋慶名港まで約2時間で連絡している。なお那覇市からは、バス、船便を含み約4時間を要する。

本島の在籍人口は約495名ではあるが、出稼ぎ及び修学などのため、常在の人口は約390~420名位で、島の南部に集まった約150戸の部落に居住している。その年齢構成及び男女比などは第2図に示したが、図の如く青年層は極めて少なく、幼年者及び老年者の数が多くて、高令者では女子が多い。

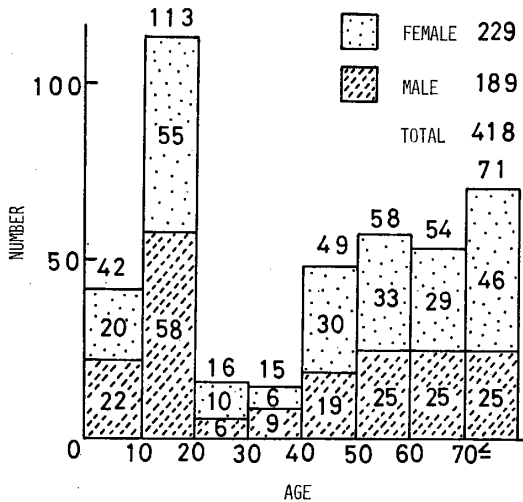


Fig. 2. Age and sex distributions of inhabitants in Ikei Island, 1973.

島の中南部高台に鉄筋建の立派な小中学校があり、生徒数は小中学生合計で123名で、21名の教職員が複式授業（2学年以上合同の）を行っているが、高校以上は島外に寄宿する必要があることと、年々学児数の減少するのが大きな悩みとなっている。

島には共同施設として、公民館、協同組合、漁業組合、港、駐在所、簡易水道設備、有線放送設備があり、電気は沖縄本島から送電されている。生活必需品のすべては協同組合の売店で販売されており豊富である。

これらの共同施設以外に個人経営の旅館（定員5~6名）が一戸、元米軍の施設を転用した観光客用のヘルスセンター（定員500名以上）、個人売店4戸、理容1戸、社寺2戸などがあるが、娯楽

施設は全くなく、その代りにほぼ全戸にテレビ、ラジオが普及している。

住居はこの地方独特の石垣囲いのブロック作りで、板の間に上敷をしいた居間や最近では畳敷きの部屋もふえている。

島内は小さいため交通機関は殆んど不用で、駐在所の自転車が1台、ヘルスセンターのマイクロバス1台、協同組合の小型トラック2台、農耕用の耕運機5~6台及び牛車などである。

産業は農漁業の兼業で、約50ヘクタールの耕地があり、水田はないが、甘麻、甘藷、陸稻、西瓜、野菜その他が栽培され、一方漁業としては共同経営の定置網漁業、ウニ漁が盛んである。

これらのほかに各戸で個人用として牛、ブタ、馬、ニワトリなどを飼育しているが、本業の合間を見て沖縄本島などに日雇労働者として働いている者が多く、働き者が多くて、日常生活は比較的ゆとりがある様に思われる。

医療設備は全くなく、本島より保健婦が不定期に来島するのみで、そのため、年に数回見られる外傷を含む急病人及びハブ咬傷などの場合には隣接する宮城島の診療所や本島まで舟で運ばざるを得ないし、一般病人の看護が最も悩みの種となっている。

調査実施時期及び調査方法

第1回目の調査：

1972年12月22日~27日に主として腸管内寄生虫の調査および駆虫を実施した。

あらかじめ先発隊員の配布した採便器により集めた糞便について、セロファン厚層塗抹法及び試験管濾紙培養法を併用して検査を行うと共に、蟯虫検査紙（うすい式）により3日連続法によって蟯虫検査を実施した。

なお、現地では温度がやや低かったので、培養については一部沖縄県予防医学協会の検査室の協力を得るとともに、培養で鉤虫が陽性であった場合はすべて教室に持帰り、培養を継続して虫種の判定を行った。

糞線虫、鉤虫、蟯虫陽性者に対しては、尿、血圧などの検査を含む内科的検診を行うと共に、

糞線虫症に対しては高令者が多かったためピリビニウム・パモエート（ポキール）懸濁液を原体として 5mg/kg/day を毎日就床前に4日間連続投与した。又鉤虫患者には、すべてがアメリカ鉤虫であったので、1・ブローム・ナフトール(2)（オーミン顆粒）を成人量として1回 3g（原体として 2g）を朝夕の空腹時に1日2回、2日間連続投与した。

蟯虫に対しては患者及びその家族全員に対して、ポキール錠又は懸濁液を体重、年令を考慮した所定量（原則として原体 5mg/kg）を1回投与した。

以上の駆虫剤投与者については、約1カ月後に現地より郵送された糞便及び肛門材料を検査して駆虫効果を判定した。

第2回目の調査：

1973年7月20日～26日に糸状虫症を主とし、あわせて腸管内寄生虫の再調査及び一部、蚊の調査並びにトキソプラズマの抗体調査をも実施した。

ミクロフィラリアの検査には夜間10時以後に30cmmの血液を採取し3条の厚層塗抹標本を作り、常法によりギムザ染色標本を作成した。

皮内反応は、群馬大学医学部、沢田利貞教授より供与された抗原液（FST3 10 γ ）の 0.02ml を正確に前腕屈側皮内に注入し、15分後に膨疹の長、短径を計測してその平均が 7mm 以上を陽性と判定した。なお念のため注入直後の膨疹の大きさと、15分後の発赤の大きさをも測定記録し参考とした。

又媒介蚊を調査する目的をもって、島内の8地点に1～2日毎にライトトラップを設置して蚊成

虫を採集するとともに、約40カ所の水域から幼虫を採取した。

腸管寄生虫の検査法は、第1回の方法と同様である。

トキソプラズマの抗体調査については、成人病検診に際して採取された血液の一部について、花木・信藤法（化血研）によるテストキットを用いて実施した。

調査成績及び考察

1) 腸管寄生虫に関する成績

第1回の調査成績は第1表及び第2表に示した如くである。当時（1972年12月）伊計島に在住していた実人口は397名であったが、その内のほぼ90%に及ぶ356名について鉤虫の検査を実施したが、これは沖縄県予防医学協会の協力により、我々の調査直前に採取されていた材料及び資料を利用することが出来たためであるが、その他最も少なかった蟯虫検査紙提出者数でも283名（71%）で、小中学生においては、ほぼ100%の提出率であった。

その成績は表の如く、蛔虫は全く見られず、鉤虫は20例で5.6%であり、その内男は7名、女は13名である。又これら陽性者20名の内27才の女性の1例を除き他はすべて43才以上の高令者で、40才代が4名、50才代が8名、60才代が5名で、70才代が2名であった。なお虫種はすべてアメリカ鉤虫であり、自覚症状を訴えた者は殆んどいなか

TABLE 1. Positive cases of intestinal helminthic parasites in December 1972 (First survey)

Species	No. of examined	No. of positive	Positive rate (%)
<i>Ascaris lumbricoides</i>	319	0	0
<i>Necator americanus</i>	356	20	5.6
<i>Strongyloides stercoralis</i>	306	7	2.3
<i>Trichuris trichiura</i>	319	1	0.3
<i>Heterophyes sp.</i>	319	3	0.9
<i>Hymenolepis nana</i>	319	1	0.3
<i>Enterobius vermicularis</i>	283	26	9.2

The population was 397.

TABLE 2. Parasite positive cases in different groups

Groups	<i>Necator</i>	<i>Strongyloides</i>	<i>Trichuris</i>	<i>Heterophyes</i>	<i>Hymenolepis</i>	<i>Enterobius</i>
School children						
Elementary school	0/75	0/73	0/75	1/75	0/75	13/75
Junior high school	0/47	0/45	0/47	0/47	0/47	4/30
School staffs	1/17	0/4	0/17	0/17	1/17	0/20
Others	19/217	7/184	1/180	2/180	0/180	9/159

No. of positive/No. of examined.

った。本島においては糞尿を肥料として用いることは殆んどないが、一部家屋の便所の構造から、多量の降雨の場合には便池内の幼虫が外部に遊出する可能性が考えられ、これらが感染源となっているのではなからうか。

糞線虫陽性者は7名(2.3%)であったが、いずれも54才以上の高令者ばかりで、内女性が3名、男性が4名であり学令期の児童に見られなかったのは幸と云える。陽性者の内2名が時々の下痢を訴えたのみで、他は自覚症状は見られなかった。

その他は、鞭虫及び小形条虫陽性者がそれぞれ1例で、異形吸虫卵を排出する者が3例見出された。虫卵の大きさ形などは横川吸虫卵と類似するものではあったが、アユなどを食べたことのない6才の小学生からも見つかっていること、及びこの島では多数のボラが容易に釣れることと、このボラを良く食卓に供することなどから異形吸虫の1種と考えた方が妥当と考えられたので表の如く記載した。正確な虫種の同定については、今後駆虫などの方法により決定されねばならない。

蟯虫は最も多く26名で9.2%であるが、すべてが3回検査紙を提出したのではなく、約半数余りが2回又は1回のみ提出者であるため、実際の陽性率はさらにこれよりも上まわるものと考えられる。陽性者の内訳は、成人は6名(男1名、女5名)で他はすべて小中学生及び幼児であって、家族感染、学級内感染が考えられ、又成人の陽性者は家族又は近隣に陽性児が見られる様である。

蛔虫については日本内地の例と異なり、全く見られなかったが、従来から沖縄地方では鉤虫などに比し蛔虫の感染例は少なく、沖縄寄生虫予防協会(1972)の報告によれば、沖縄本島における蛔

虫の陽性率はすでに1963年頃から低率で、鉤虫の陽性率が7.6%であるのに対して蛔虫はわずかに0.7%であって、最近の数年では、0.1%以下となっている。

この理由については全く不明であるが、生野菜などの生ものを食べず、煮物を主体とするこの地方の食習慣や、耕作の主体が甘藷であることなどが関係するのではなからうか。

第2回目の調査では主体をフィラリアの調査に置いたこと及び第1回目の調査から約半年しか経ていないこと、さらにこの時期が丁度本島におけるウニ漁の最盛期であったため、島民は早朝より漁に出るため糞便の提出率が極めて悪く、第3表の如く約40%に満たなかった。

今回発見された鉤虫陽性者は2名(1.2%)で第1回に比し低率となっている。この内1名は第1回でも陽性であった58才の女性で、他の1名は前回の検査で陰性であって、今回新たに発見された66才の男性である。本例は前回の検査で見落としがなかったとすれば、この6カ月の間に新たに感染したものと考えられる。

又糞線虫は5名(3.1%)で第1回より陽性率が高い。その内3名は前回にも陽性であった男性で、他の2名は今回新たに発見されたもので、いずれも50才代の男女である。

鞭虫及び異形吸虫がそれぞれ1例ずつ発見されたが、いずれも今回新たに見つかった例で、共に50才代の成人である。

蟯虫は今回はわずかに3名で、内1名は新たに発見された成人で、他の2名はいずれも前回も陽性であった学童である。

以上2回の調査によって、鉤虫21名、糞線虫9

TABLE 3. Positive cases of intestinal helminthic parasites in July 1973
(Second survey)

Species	No. of examined	No. of positive	Positive rate (%)
<i>N. americanus</i>	163	2*	1.2
<i>S. stercoralis</i>	163	5**	3.1
<i>T. trichiura</i>	163	1	0.6
<i>Heterophyes sp.</i>	163	1	0.6
<i>E. vermicularis</i>	156	3***	1.9

* One was positive in the first survey.

** Three were positive in the first survey.

*** Two were positive in the first survey.

名, 鞭虫2名, 異形吸虫4名及び蟯虫27名が伊計島において発見されたことになる。

さて伊計島において最近10年間の間に寄生虫学的調査の実施されたのは, 第4表に示した如く極

めて少なく, わずかに1964年に宮城らの沖縄医師会によって実施された第2回無医地区巡回診療班による調査と, 1969年に尾辻らによる報告が見られるのみである(宮城, 1964; 尾辻, 1969)。

TABLE 4. Previous reports on parasitological survey in Ikei Island

Intestinal parasites (By Miyagi, H. 1964)

Groups	No. of examined	No. of positive			
		Hook worm*	<i>T. trichiura</i>	<i>H. nana</i>	<i>A. lumbricoides</i>
School children	166	22 (13.3%)	1	0	0
Others	264	130 (49.2%)	0	1	0
Total	430	152 (35.3%)	1	1	0

* Species was not mentioned.

Microfilaria bancrofti

Year and authors	No. of examined	No. of mf positive (%)
1964 Miyagi, H.	141	23 (16.3%) Eight were children
1969 Otsuji, et al.	259	19 (7.3%) Three were children

宮城ら(1964)の成績は厚層塗抹によったものであるが, 我々の調査結果と同様, 蛔虫は全く見られなかったにもかかわらず, 鉤虫は極めて高率で35.3%を示している。なお糞線虫が全く見られていないのは, 恐らく培養が実施されなかったためであろう。この調査の直後に鉤虫陽性者のほぼ全員の駆虫が行われているが, その後約10年間

はこの種の調査や駆虫は実施されていないことである。しかるに今回の調査では5.6%と比較的低率であったが, このことは, 1964年の駆虫効果と共にこの10年間に, 生活環境が改善され, 生活程度が向上したことなどにより感染の機会が少なくなり, 自然に減少したものと考えられる。

次に我々の調査とほぼ同時期に沖縄本島におい

TABLE 5. Results of recent survey on hookworm disease and strongyloidiasis in Okinawa Island, reported by Okinawa Association for Health Service*

Period	District	No. of examined	No. of positive (%)	
			Hookworm**	Strongyloides
January ~ March 1972	North	26,244	3,022 (11.5)	634 (2.4)
	South	17,841	921 (5.1)	338 (1.9)
	Total	44,085	3,943 (8.9)	972 (2.2)
May 1972 ~ March 1973	North	16,843	931 (5.5)	80 (0.5)
	Middle	40,279	1,071 (2.7)	136 (0.3)
	South	35,243	1,192 (3.4)	79 (0.2)
	Total	92,365	3,194 (3.5)	295 (0.3)

* Examined with the filter paper culture method.

** Mostly *N. americanus*.

て実施された調査結果の内、鉤虫及び糞線虫の成績を示すと第5表の通りである。

これらは県の鉤虫予防特別対策事業として行われているものであるが（沖縄県予防医学協会，1972；1973）鉤虫については1972年1月～3月までは、8.9%とかなり高率であったが、1973年3月までの成績では、集団駆虫が実施されたためか、全体ではほぼ1/3近くの3.5%と低下している。伊計島における我々の第1回の調査でもほぼ本島に近い5.6%の陽性率であったがこれら陽性率は、最近の日本内地の調査では0.5%以下であることを考えるとかなり高率と云える。しかし伊計島と同様に離島を多くもつ宮古保健所管内のデータによれば、鉤虫陽性率は30%（10～45%）の高率であって、（沖縄県医学予防協会，1974）その対策に苦慮されているが、それに比すれば、無医地区とは云え、本島に近いだけに環境の改善などの衛生施策が比較的早く実施されたためこの様に低下したものと考えられる。

同じく沖縄本島に近い離島である伊江島において、岩田ら（1967）が寄生虫調査を行っているが、厚層塗抹法で鉤虫は4.7%の陽性率で、アメリカ鉤虫は2.9%であったとしている。この調査は我々よりも約5年前に行われたもので、培養法は用いられていないため、直接比較は出来ないが、伊計島及び他の離島などよりもやや低率の様

に思える。

一方糞線虫に関しては第5表の如く沖縄本島における1972年3月までの調査では2.2%、その後の調査（1973年）では0.3%と急速に低下しているが、これも年々陽性者にサイアベンダゾール又はポキール懸濁液により集団駆虫を実施しているためと考えられる。ところが伊計島では本島に比較してなお高率で、アメリカ鉤虫に比較して病原性も強く駆虫の困難な本虫の性質から考え、伊計島においても沖縄本島と同様の対策が要望される。

2) 鉤虫、糞線虫及び蟯虫の駆虫成績

我々の第1回目の調査において発見した寄生虫保有者の内、鉤虫、糞線虫、蟯虫について、調査方法の項において述べた如く患者に直接薬剤を投与する方法により駆虫を行い、約1カ月後に後検査を実施したが、第2回目の調査では、時間的な関係から薬剤を手渡すのみに止め後検査は行わなかった。そこで駆虫成績については第1回目の成績のみについて述べるが、その成績は第6表に示した通りである。

鉤虫については20名の陽性者の内定期的に服用したのは18名で、いずれも成人であったのでオーミン顆粒3g（原体として2g）を朝食前及び就床前の2回、2日間連日投与した。投与中に2名の女性が下痢を訴えたが、その他には見るべき副作用はなかった。1カ月後の後検査で、14名が糞便

TABLE 6. Treatment of hookworm disease, strongyloidiasis and oxyuriasis and their results.

Species	Anthelmintics and dose	No. of treated	No. of examined, one month after treatment	No. of negative
<i>N. americanus</i>	1-brom-naphthol (2) 2 g × 2/day (as base) for 2 days	18	14	11
	Pyrvinium pamoate suspension			
<i>S. stercoralis</i>	5 mg/kg/day (as base) for 4 days	5	4	2
<i>E. vermicularis</i>	Pyrvinium pamoate 5 mg/kg (as base) single dose	24	17	12

を提出したが、その内11名が培養、鏡検共に陰性となった（陰転率、78%）。

なおのこり3名の陽性者については、第2回目の調査時に特に入念に再検査したが、いずれも陰性であった。従ってこの3例は恐らくこの6カ月の間に自然排出されたものと推定される。このことは再感染を予防することにより、本島における鉤虫症は自然に無くなる可能性を示唆するものである。

糞線虫については、陽性者7名中5名が、ポキール懸濁液 5mg/kg/day 4日間毎日就床前に服用したが、1カ月後の検査で4名が糞便を提出し、培養の結果2名が陰転した。陰転者2名の内1名及び陰転しなかった2名について、第2回目の調査において再検査することが出来たが、陰性者はやはり陰性のままであり、陽性者も同じく陽性のままであって、鉤虫の場合の様に自然陰転することがなかった。

糞線虫の駆虫に最も有効なのは、サイアベンダゾールとされているが、今回の患者は老令者が多かったので副作用を考慮しポキールを用いたが、陰性率は50%であった。

ポキールの糞線虫に対する効果については Meira *et al.* (1961), Thompson *et al.* (1962), Wagner (1963) らの諸外国の報告をはじめ、田

中ら (1965), 土井 (1967) らの報告があり、錠剤よりも懸濁液の方が有効で、ほぼ 5~10mg/kg/day の3~5日間の連用が一般的な方法とされている。

土井 (1967) は 5mg/kg/day を夕食後1回5日間の投与で2週間目に12例中5名が陰転したとしている。我々は時間的な関係から4日間の投与で終わったが、少なくとも4名の内2名が1カ月後に陰転しその内1名は7カ月後でもなお陰性であったことからその有効性が再確認された。本剤は腸管以外の幼虫や成虫には効果がないため、1回の駆虫により高い陰転率を得る事は出来ないが、排出幼虫数が減少することから、頻回の投与より完全駆虫も期待出来るし、さらに見るべき副作用のないことが集団駆虫剤として優れている。

蟻虫については陽性者26名中24名並びにその家族全員にポキール剤又は液剤の所定量を1回投与したが、17名について1カ月後の後検査の結果12名が陰転していた（陰転率70.5%）。

7カ月後の第2回目の調査で、陽性者2名及び陰転者5名について再検査したが、陽性者の1名が陰性となり、又陰性者の内1名が陽性となっていた。蟻虫についても今後学童、幼児の定期的な駆除により完全駆除も期待される。

3) 糸状虫の検査成績

1973年7月に実施したが、その結果は第7表の如くである。血液標本による検査では受検者272名中マイクロフィラリア (mf) 陽性者は11名(4.0%)であり、いずれも形態学的にはバンクロフト糸状

虫であった。一方皮内反応では192名中陽性者は93名(48.4%)であった。mf陽性者は第8表の如く男7名、女4名で、17才の女性を除き殆んどが50才以上の高令者であった。

TABLE 7. Results of blood and skin test surveys on filariasis in July 1973

Blood examination (30 cmm)					Skin test (Sawada antigen FST3 10 γ)		
No. of examined	No. of mf. positive	Mf. rate (%)	Average MFD*/30 cmm		No. of examined	No. of positive	Positive rate (%)
			Among positive	All examined			
272	11	4.0	13.3	0.5	192	93	48.4

* Microfilaria density.

TABLE 8. List of microfilaria positive cases

No.	Patient	Age	sex	No. of mf per 30 cmm	Wheal size in skin test (mm)	
1	U. B.	90	Male	17		
2	E. C.	72	"	1	5×5	Negative
3	A. K.	59	"	25	14×14	Positive
4	O. J.	56	"	61	9×10	"
5	H. Z.	55	"	4		
6	T. S.	52	"	11		
7	M. S.*	42	"	1	9×10	"
8	M. T.	67	Female	5		
9	A. Y.	60	"	11	12×16	"
10	H. Y.	52	"	3		
11	U. M.	17	"	7	9×9	"

* He has shown mild symptoms of acute filariasis occasionally.

mf数は最少1隻の者から最高61隻の者まで様々であったが、陽性者の平均mf数(MFD)は13.3隻であり、全体では0.5隻であって、中等度以下の浸淫度と云える。

陽性者について問診及びアンケートにより症状の有無を調査したが、42才の男子1名のみが時々熱発作を訴えたのみで、他は自覚症は全く無かった。又陽性者の内6名について皮内反応を実施し得たが、1名が陰性で他はすべて陽性であった。この様にmf陽性者で皮内反応が陰性であることは他の報告者の例でも良く見られることであり、

1968年に同じく伊計島において実施された尾辻ら(1969)の報告でも、FPT抗原を用いて行ったところ、mf陽性者19名中5名が皮内反応で陰性であった。

伊計島における過去の糸状虫の調査はすでに第4表にかかげた如く、宮城ら(1964)及び尾辻ら(1969)によって実施されているが、1964年度ではmf陽性率は16.3%で、内学童が8名も含まれている。又1968年の尾辻らの調査ではかなり低下して7.3%ではあるが、内学童がなお3名、高校生1名が含まれており、新しい感染のおこって

いることを示している。今回の我々の調査では陽性率は4%で、学童や幼若者に陽性者は見られずわずかに17才の女性に1例陽性を認めたのみではあったが、皮内反応の陽性率では尾辻らの場合の45.1%と大差なく、又皮内反応の年齢別分布を見ると第3図の如く若年者においてもすでに50%以上の陽性率が見られている点、及び石崎(1973)の報告などより考え、伊計島においては従来ほどの頻度ではないにしても、今なお新しい感染が起っているものと推定される。

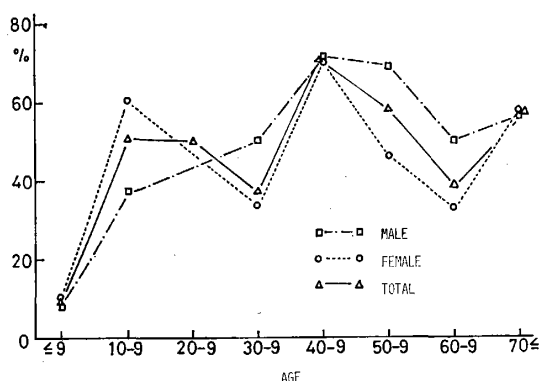


Fig. 3. Age and sex distribution curves of skin test positive rates.

なお最近の沖縄本島における糸状虫の調査では苗村(1974)によれば、石川保健所管内での調査で、昭和47年度に26,132名の検査でmf陽性者は53名(0.2%)であり、昭和48年度では15,569名中14名(0.09%)であったとされている。この成績にくらべると同じ石川保健所管内に属する伊計島の陽性率は極めて高率と云えるもので、今後の強力な対策が望まれる。

糸状虫の皮内反応の判定法について：

我々の実施した皮内反応は、沢田氏による精製抗原を用いたもので、従ってその判定も7mm以上の膨疹をもって陽性としたが(林, 1966)、試みに石崎(1973)の報告を参考として、膨疹9mm以上又は発赤20mm以上を陽性とする方法及び、横川ら(1955)の膨疹差による判定方法について比較検討してみた。

その結果7mm限界では48.4%の陽性率であったものが、膨疹差で判定すると31.2%(膨疹の平

均値は4捨5入する)となり、9mm以上又は発赤20mm以上を加味した判定では38.5%とかなりの差が見られ、いずれも低率となる。

使用抗原によりそれらの基礎データに基づいて判定法もおのずから異なるのは当然であるが、今回の精製抗原による膨疹の頻度分布を見ると、第4図の如く、7mmの点で谷を示す2峰性のグラフが得られ、陽性限界は7mmとするのが適当と考えられる。

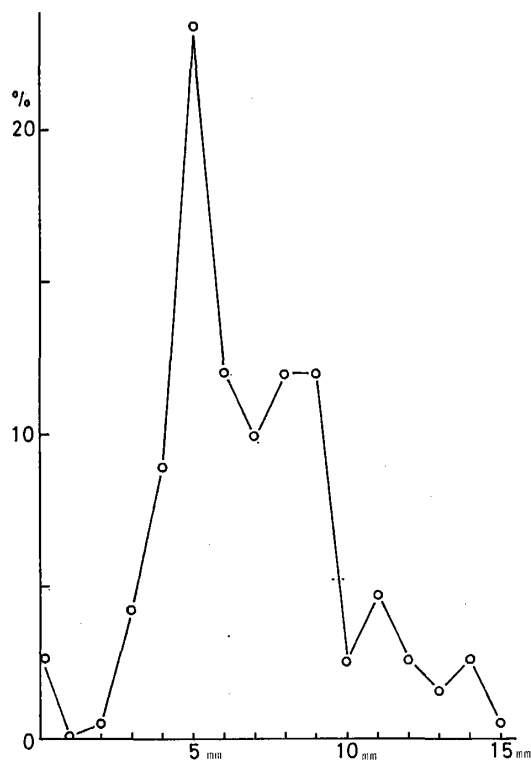


Fig. 4. Distribution curve of wheal-size in skin test.

又皮内反応を行う場合膨疹の大きさは長径、短径の平均をもって示されるが、その場合小数点以下の数値を切捨てる場合と切上げる場合でかなり陽性数又は陽性率が変わってくる。通常7mmを限界とする場合は一般に6.5以下は陰性とするのが普通であるが、これを切上げた場合には陽性率は53.6%とかなり高率となり、又膨疹の大きさの頻度分布の谷や第2ピークの位置が変動し(約1mmずつ大きくなる)切上げは不適当と考えられた。

もっとも我々の今回の例数は192名の少数であるため、他の判定法との比較についての詳細な検討にはやや不適當であって、この点については今後の検討にまきたい。

4) その他の調査成績

a) 蚊の調査

第2回目の調査に際して2基のライトトラップを島内の8地点に1～2日ずつ設置して成虫を採集したが、得られた成虫は多い順にオオクロヤブカ66匹(♀44, ♂22), ネットアイエカ12匹(♀7, ♂5), ヒトスジシマカ7匹(♀7), トウゴウヤブカ1匹(♂)の計86匹で、予想外に少数であった。これは連絡の不備のため、我々の調査直前に殺虫剤の一斉撤布が行われたためで、実際の分布とはかなり異なったものと考えられる。

一方幼虫についても約40カ所の発生源について調査したが、多い順から、多くのヒトスジシマカ、トウゴウヤブカ及び若干のオオカ属幼虫が発見されたにすぎなかった。

b) トキソプラズマの抗体調査

一般成人の検診に際して採血された血液の一部を用いて、化血研のテストキットにより HA-test を実施したが、被検者は79名(男32名, 女47名)で、抗体価1:256以上の陽性者は14名(男5名, 女9名)で、陽性率は17.7%であり、男女間に特に差は見られなかった。ただし陽性者の内1:4096以上の抗体価を示したものが3名見られ、いずれも中年以上の主婦であった点が注目される。又例数が少ないため直接比較することは出来ないが、日本内地における一般成人の陽性率がほぼ10～15%であることから、特に本島では高率とは云えない。

総 括

1972年12月および1973年7月に、沖縄県伊計島において住民の寄生虫病の調査を実施した。

1) 腸管寄生虫について、セロファン厚層塗抹法、沔紙培養法、蟯虫検査紙3回法により検査したが、1972年度にはアメリカ鉤虫20/356(5.6%), 糞線虫7/306(2.3), 蟯虫26/283(9.2%), 異形吸

虫属3/319(0.9%), 鞭虫および小形条虫がそれぞれ1/319(0.3%)で、鉤虫、糞線虫は成人のみに見られ、蟯虫は学童に多く、蛔虫は全く見られなかった。

又1973年度では、鉤虫2/162(1.2%), 糞線虫5/162(3.1%), 蟯虫3/156(1.9%), 異形吸虫属、鞭虫がそれぞれ1/162(0.6%)で、前年度の駆虫によって糞線虫を除き全般的に低率となった。

2) 鉤虫陽性者には1・ブローム・ナフトール(2)(オーミン顆粒)を3g(原体として2g)を朝晩の2回、2日間、糞線虫陽性者にはピリビニウム・パモエート(ポキール)懸濁液を5mg/kg/day(原体として)4日間、蟯虫陽性者にはピリビニウム・パモエート(標準量5mg/kg)の1回投与をそれぞれ実施し、1カ月後に後検査を行ったが、鉤虫では被検者14名中11名が、糞線虫では4名中2名が、蟯虫では17名中12名がそれぞれ陰転した。

3) 糸状虫については1973年度に夜間30cmm採血厚層塗抹法及び沢田氏抗原による皮内反応を実施したが、バンクロフト糸状虫のマイクロフィリア(mf)陽性者は272名中11名(4.0%)であり、皮内反応は192名中93名(48.4%)が陽性であった。

mf陽性者は17才の女子の1名を除きすべて42才以上の高令者で、陽性者のmf検出数は平均13.3隻/30cmm(1～61隻)であったが、発熱などの自覚症を訴えたものは1名のみであった。

皮内反応陽性者の年齢分布で20才以下の若年者においても50%以上の高率を示したことから本島においては今なお糸状虫の感染が起きているものと推定された。

4) 1973年度の調査において、ライトトラップにより採集した蚊の成虫は多い順から、オオクロヤブカ、ネットアイエカ、ヒトスジシマカ、トウゴウヤブカであり、各種水域から採集した幼虫は、ヒトスジシマカ、トウゴウヤブカ及び少数のオオカ属であった。

5) 一般成人についてトキソプラズマの抗体調査を実施したが、花木・信藤法によるHA抗体陽性者(1:256 \leq)は79名中14名(17.7%)であ

った。

本調査は朝日新聞厚生文化事業団の絶大な後援によって行われたが、その他に以下の諸団体及び有志の協力によったものであって、ここに深甚な感謝の意を表す。

大阪予防医学協会、沖縄県予防医学協会、沖縄県石川保健所、伊計小中学校、伊計区長、伊計婦人会、島民有志一同、山根清義山根商店社長（堺

市）、浜重直久・宗本忠典（神戸大学医学部4回生）、山口勝治（大阪市立大学医学部、第三内科学教室）

なお糸状虫の調査に関して貴重なる皮内反応抗原を供与され、さらに種々の御助言をいただいた群馬大学医学部、沢田利貞教授に対しても感謝します。

文 献

- 1) 土井陸雄 (1967): ピリビニウム・パモエートの人糞線虫症に対する効果について, 寄生虫誌, 16(1), 36-42
- 2) 林 滋生, 山本 久 (1966): パンクロフト糸状虫浸淫地におけるフィラリア症用皮内反応の調査, 奄美大島の一部における住民の FSCD-1 抗原に対する反応について, 寄生虫誌, 15(4), 312-313
- 3) 石崎 達 (1973): 寄生虫皮内反応の本質とその応用, 寄生虫誌, 22(1), 13-33
- 4) 岩田繁雄 (1967): 沖縄伊江島住民に関する寄生虫学的考察, 1967年沖縄調査報告 (第1回), 69-86, 大阪医科大学海外調査医療班, 大阪
- 5) 国吉真英 (1970): 沖縄における糸状虫症の調査成績 (1949年~1969年) p. 16, p. 36, 沖縄寄生虫予防協会, 沖縄
- 6) 宮城弘光 (1964): 沖縄医師会無医地区与那城村伊計島診療報告書, p. 2, 沖縄医師会, 沖縄
- 7) Meira D. A., Neto, V. A. and Campos, R. (1961): Tratamento da estrogiloidiase pelo Pamoato de pirvinio, Hospital (Rio), 59(6), 1135-1138
- 8) 苗村利康 (1974): 私信, (沖縄県石川保健所所報, 1974年, に公表予定)
- 9) 沖縄寄生虫予防協会 (1972): 1972年度事業報告書, 32, 沖縄寄生虫予防協会, 沖縄
- 10) 沖縄県予防医学協会 (1973): 昭和43年度事業報告, 17-18, 沖縄県予防医学協会, 沖縄
- 11) 沖縄県予防医学協会 (1974): 事業年報, 昭和48年度, 85, 沖縄県予防医学協会, 沖縄
- 12) 大阪予防医学協会 (1974): 事業年報 (昭和48年度検査成績), 附表, 大阪予防医学協会, 大阪
- 13) 尾辻義人 (1969): 第5回沖縄学術調査診療報告書, 昭和44年度, 33-42, 鹿児島大学医学部, 鹿児島
- 14) 田中 寛, 城間洋行, 三井源蔵 (1965): ピリビニウム・パモエート懸濁液による人糞線虫症の治療の研究, 寄生虫誌, 14(1), 20-26
- 15) Thompson, P. E., Worley, D. E. and Meisenhelder, J. E. (1962): Anthelmintic studies on pyrvinium pamoate (Povan) and other drugs in rodents, dogs and monkeys, Am. J. Trop. Med. Hyg., 11(1), 89-95
- 16) Wagner, E. D. (1963): Pyrvinium pamoate in the treatment of strongyloidiasis, Am. J. Trop. Med. Hyg., 12(1), 60-61
- 17) 横川宗雄, 大島智夫, 勝呂 毅 (1955): 肺吸虫の皮内反応に関する研究(1), 寄生虫誌, 4(3) 276-281

PARASITOLOGICAL SURVEY IN IKEI ISLAND, OKINAWA

SUEHISA TAKADA¹, MOTOHIRO ISEKI¹, SHIGEHICO UNI¹,
 KAZUYUKI TANABE¹, RYUZO SANO¹, SHINICHI YONEMOTO²,
 YASUYOSHI NISHIO² and ISAO TAJIMA³

Received for 8 December 1974

The parasitological survey was made on the residents in Ikei Island of Okinawa in December 1972 and in July 1973.

1) For the fecal and perianal examination of intestinal helminthic parasites, the serophan thick smear method, the filter paper culture method and the pinworm adhesive serophan tape method were used.

The parasite species and their positive cases found from stool and perianal samples examined in 1972 were *Necator americanus* 20 of 356 (5.6%), *Strongyloides stercoralis* 7 of 306 (2.3%), *Enterobius vermicularis* 26 of 283 (9.2%), *Heterophyes* sp. 3 of 319 (0.9%), *Trichuris trichiura* 1 of 319 (0.3%) and *Hymenolepis nana* 1 of 319 (0.3%), and those in 1973 were *N. americanus* 2 of 162 (1.2%), *S. stercoralis* 5 of 162 (3.1%), *E. vermicularis* 3 of 156 (1.9%), *Heterophyes* sp. 1 of 162 (0.6%) and *T. trichiura* 1 of 162 (0.6%) respectively.

Necator and *Strongyloides* were found from adults, while pinworm was mainly from children, and *Ascaris* was not found at all in this Island.

2) For treatment of parasite positive cases in our survey, following anthelmintics were administered respectively; for hookworm disease 2 g as base of 1-brom-naphthol (2) twice a day for 2 days, for strongyloidiasis 5 mg/kg/day as base of pyrvinium pamoate suspension for 4 successive days and for oxyuriasis 5 mg/kg as base of pyrvinium pamoate in a single dose.

One month after the treatment, 11 out of 14 cases of hookworm disease, 2 out of 4 cases of strongyloidiasis and 12 out of 17 cases of oxyuriasis became negative in the re-examination.

3) On the survey of filariasis, the 30 cmm thick blood smear method and the filarial skin test, with Sawada Antigen FST3 10 γ , were carried out in July 1973.

The positive cases of *Microfilaria bancrofti* were found from 11 of 272 cases examined (4.0%) and the mean number of microfilaria per 30 cmm blood samples (MFD) in positive cases was 13.3 microfilariae with highest density of 61 microfilariae.

Among the positive cases, one has shown mild symptoms of acute filariasis but others were asymptomatic carriers. On the age of the carriers, one was 17 years old female and others were older than 42 years.

The positive cases of skin test were found in 93 out of 192 cases examined (48.4%), and the high positive rates were revealed in young age group as well as in old age groups.

4) The mosquitoes collected during the survey in 1973 were adults of *Armigeres subalbatus*, *Culex fatigans*, *Aedes albopictus* and some *Aedes togoi* by light traps, and larvae of *A. albopictus*, *A. togoi* and some *Toxorhynchites* sp. from breeding places of different kinds.

5) Hemagglutinating antibody for toxoplasma was examined with Hanaki-Nobuto's method in July 1973, and the positive cases (1:256 \leq) were 14 out of 79 adult serums examined (17.7%).

1 Dept. of Medical Zoology, Osaka City University Medical School. 2 Laboratory of Biology, Osaka City University Medical School. 3 Osaka Association for Health Service, Osaka.

JAPANESE JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE

Vol. 2 No. 3, 4

December, 1974

CONTENTS

Original article

- EBISAWA, I., FUKUYAMA, T. AND MITSUI, G.
Chloroquine-resistant *Falciparum* Malaria Infected in West Irian and East
Kalimantan (in Japanese) 165-172
- MURAKAMI, F. AND NAKAJIMA, Y.
The Effect of Sulfamonomethoxine on *Falciparum* Malaria 173-179
- KAGEI, N., HIRAMA, T., OGAWA, Y., TOGA, N., TAKAOKA, M. AND KURAHASHI, H.
A Cutaneous Myiasis Causing by *Dermatobia hominis* (Cuterebridae Diptera)
Imported from Brazil 181-185
- TAKADA, S., ISEKI, M., UNI, S., TANABE, K., SANO, R., YONEMOTO, S., NISHIO, Y.
AND TAJIMA, I.
Parasitological Survey in Ikei Island, Okinawa (in Japanese)..... 187-198

Published by

JAPANESE SOCIETY OF TROPICAL MEDICINE

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