

牛のコセ又はワヒ病に関する研究

IV. 薬物の実地応用試験

河野猪三郎・新美大四郎

Studies on "Kose" or "Wahi" Disease in Cattle

IV. An Applied Test of Medicines

Isaburo KONO and Daishiro NIIMI

(Laboratory of Veterinary Pathology)

I 緒 論

私共は従来鹿児島県下の牛のコセ又はワヒ病の研究を行い、第I報¹⁾及び第II報²⁾において本病の原因を *Onchocerca* の *Microfilaria* (以下 **Mf** と記す) と一応決定し、第III報³⁾において薬物による治療法の基礎試験を行い、これにおいて一般に抗フィラリヤ剤として知られたアンチモン剤及びスパトニン (ピペラジン誘導体) は有効で、病原の **Mf** を容易に駆除し、成虫も或る程度傾害することを述べ、これに薬物の実地応用試験の成績も附記したが、これは余りに少く物足りないことであつた。

次に最近本病の類似疾患の馬夏癩の場合に中村⁵⁾⁶⁾ 及 石原⁷⁾⁸⁾ は従来の *Onchocerca* の **Mf** 原因説を否定し、該病を寧ろ吸血昆虫によるアレルギー性疾患と主張するが、私共もこれに鑑み牛のコセ病の場合にも *Onchocerca* の **Mf** を原因として最後の断定を行うには、なお研究の追加の必要を感じるので、その研究の一つとして抗フィラリヤ剤により本病が治癒することを証明出来れば、**Mf** 原因説に対し有力なる根拠を与えることとなると思ひ、この目的の為に抗フィラリヤ剤の実地応用による治療試験を行うと共に序に種々の薬品を用い、本病に対する実用的治療薬の選出を行うこととした。

II 文献及び試験方法

供試薬品の選択

第III報³⁾に述べた如く本病は往昔より民間で開業獣医師により幾多の薬物療法が行われて来たが、抗フィラリヤ剤以外には信ずべき特効薬はないようである。本病の本態を究明して学術的に治療試験を行えるものの嚆矢は小国氏⁹⁾である。同氏は先ず本病の原因として **Mf** を発見し、ナトリウム吐酒石を以て治療試験を行い、その数回の投薬により全治せしめることを報じた。最近福田¹⁰⁾も同様の実地応用試験を行ない、類似の成績を挙げた。他方に谷口¹¹⁾及び佐薬¹²⁾は市販のスパトニン (I-Diet hyl-carbamyl-4-Methylpiperazine Dihydrogen Citrate) を以て実地に治療試験を行い、有効と報じた。私共は既述の如く本病の原因体として *Onchocerca* の **Mf** を発見し、ナトリウム吐酒石及びスパトニンを以て治療の基礎試験を行い、これ等の薬品の軽度の投薬により **Mf** を駆除するが、成虫の残存により1カ月も経れば **Mf** が再出現し、高度の投薬により成虫にも傷害を与え、その **Mf** 産生機能を障碍し、**Mf** の再出現を防止することを証明した。以上の研究報告以来ナトリウム吐酒石は広く獣医師により用いられるところとなり、一般に有効と認められていることは事実である。スパトニンは有効と思われ乍らも値段が高い為余り広く用いてはいない。然しスパトニンは人のフィラリヤ病の治療に盛んに用いられ、有効と云われていることは申す迄もない。なおナトリウム吐酒石は相当に副作用

用あるが故に、近時理化学研究所はその代用品として副作用なき 5 価のアンチモン剤としてグルコン酸アンチモンソーダ（市販のアンチリコン）を製造し、これも緬山羊のフィラリヤ性腰麻痺の外本病にも有効という。以上の如き理由により今回の試験に抗フィラリヤ剤としてこれ等の薬品を用いた。

中村⁶⁾は本病の類似疾患、馬夏癩を吸血昆虫によるアレルギー性疾患と見做し、抗アレルギー剤としてベナカルシウム B₆ を用い、有効と報じた。私共も牛コセ病は Mf によるアレルギー性疾患と考えている事は既に簡単に報告して置いたところで⁴⁾、なお詳細は次回の第 V 報に述べる予定である。最近有沢¹³⁾は牛コセ病もアレルギー性疾患と想定し、抗アレルギー剤として塩酸フェンヒドラミンを用いて治療試験を行い、有効と報告した。依つて今回の試験に抗アレルギー剤としてベナカルシウム B₆ を用いて、如何なる効力あるかを窺うことにした。

なお広江¹⁴⁾、江口及び堀は牛コセ病の皮膚病変部に市販の寄生性癢痒性皮膚病薬、サルセリンを塗布し、有効と報じているので、私共も参考の為これを用いて追試を行つた。

試験方法

試験病牛：本試験は本県始良、嚙啗、日置、肝属の諸郡の共済組合診療所の職員獣医師と共同して行い、試験病牛はこれ等診療所の外来病牛である。本試験における対照牛は同地方の非治療の病牛及び他の方法により治療した病牛である。

投薬方法：本試験には原則として薬品の効果を十分に發揮せしめる為、可成的多くの回数投薬し且つ長期間続けることにした。試験に当り牛の体重を和牛測定尺にて測り、これに応じて薬用量を定めた。

アンチモン剤としてナトリウム吐酒石は市販のスチナール及びエスビーチンを用い、グルコン酸アンチモンソーダは市販のアンチリコンを用いた。ナトリウム吐酒石はアンチモンの実量 1 mg/K を毎日又は隔日に 5~10 回静注し、アンチリコンはアンチモンの実量 7 mg/K を連続 4 日間 2~3 日中止、再び連続 4 日間合計 8 回静注した。スパトニンは内服の場合には 20 mg/K を連続 8 日間投与し、筋肉内又は皮下注射の場合には 20 mg/K を連続 5~10 日間投与した。ベナカルシウム B₆ は 30~50 cc を連続 4 日間静注した。サルセリンは病変部皮膚に毎日塗布し、6 日間連続した。

効力判定：治療中毎日症状を観察し、治療後と雖も相当長期間に亘り観察を続け、治癒の如何を判断した。判断の目安としては痒覚の消長、皮膚病変の肉眼的所見及び再発の有無の三つを以てした。而して対照病牛の症状と比較検討し、又薬品の副作用の如何に注意した。

薬理の検査

抗フィラリヤ剤の薬理を究明する為の一部の病牛に付き、治療の前後に病変部皮膚の小片を切取り、切片組織標本を作り病理組織学的に変状及び Mf 存在の消長を検査した。

III 試験成績

本治療試験は 1958 年と 1959 年の両年に亘つて行つたが、全部の成績を合併して先ずその要点を第 1 表に示し、なお治療による皮膚 Mf の消長の検査成績を第 2 表に示し、これに基いて説明しよう。

第 1, 2 表により本試験の成績を吟味するに先立ち、対照例即ち農村の本治療を施さない病牛の自然経過及び治癒状況を農村を巡視して調査したる成績を述べるに、これは既に第 II 報において詳細に述べた如くであつて、即ち病牛は通常 5~6 月頃より発生し始め、7~9 月には全部発生し揃ひ病機はこの頃極期に達し、10~11 月頃には次第に軽快治癒に向い、冬期には治癒するも軽い象皮病様の跡を残すものも時々見られる。これが定型的経過で全病例の 70~80% を占める。残りの病例は不

第1表 こ せ 病 治 療 試 験

生 番 号	性	年 令 満	治 療 薬 品 名	投 薬 法	治 療 開 始 日	結 果	再 発	効 果 判 定
1	♀	4	アンチリコン	56 mg 筋肉 7 mg/K 8回	23/5	痒覚消失せず 変状変らず		—
2	♀	4	”	”	10/5	”		—
3	♀	4	”	”	2/5	痒覚消失し 変状殆んどなし	再発後 2ヶ月後	±
4	♂	3	”	”	14/5	痒覚稍消失 変状変らず	再発後 1ヶ月後	±
5	♀	6	”	”	10/5	痒覚消失 変状なし	無	+
6	♀	3	”	”	24/6	痒覚軽減 変状変らず	不1ヶ月 明月	+?
7	♀	6	”	”	15/5	痒覚殆んど消失 変状殆んどなし	”	+?
8	♀	6	”	”	9/5	”	無	+
9	♀	6	”	”	14/5	痒覚軽減 変状殆んどなし	”	+
10	♀	5	”	28 mg 筋肉 7 mg/K 4回	20/6	痒覚軽減 変状軽減	不1ヶ月 明月	+?
11	♀	3	”	”	10/8	”	”	+?
12	♀	3	スチナール	7 mg 静脈 1 mg/K 7回	3/3	痒覚殆んど消失 変状殆んどなし	無	+
13	♀	3	”	”	23/3	痒覚殆んど消失 変状軽減	”	+
14	♀	4	”	”	2/7	痒覚殆んど消失 変状殆んどなし	”	+
15	♀	3	”	”	31/7	”	再発	±
16	♀	4	”	”	20/5	痒覚殆んど消失 変状軽減	”	±
17	♀	2	”	”	6/9	”	無	+
18	♀	4	ネオエス ビーチン	10 mg 皮下 2 mg/K 5回	13/7	痒覚殆んど消失 変状殆んどなし	”	+
19	♀	6	スパトニン	160 mg 筋肉 20 mg/K 8回	23/4	痒覚殆んど消失 変状なし	”	+
20	♀	3	”	”	15/5	痒覚殆んど消失 変状軽減	不明	+?
21	♀	7	”	”	1/10	痒覚殆んど消失 変状殆んどなし	無	+

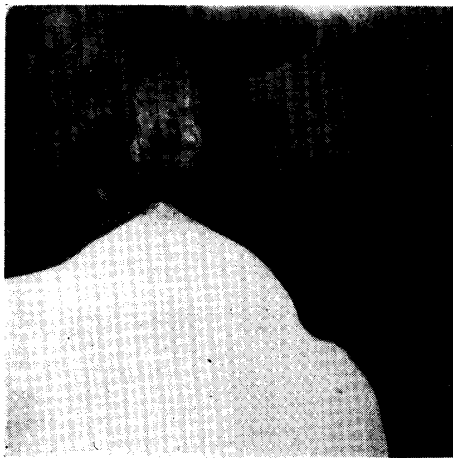
牛 番号	性	年令 満	治療薬品名	投 薬 法	治 療 開始日	結 果	再 発	効果 判定
22	♀	8	サルセリン	毎日塗布 6日間	13/6	痒覚多少消失 変状変らず		—
23	♂	5	”	”	11/6	”		—
24	♀	3	”	”	10/7	”		—
25	♂	5	ベナカルシウム B ₆	90 cc 静脈 3回	18/6	痒覚少しく消失 変状変らず		—
26	♀	4	”	140 cc 静脈 4回	2/7	”		—
27	♂	2	”	105 cc 静脈 3回	20/7	痒覚殆んど消失 変状変軽減	無	+
28	♂	3	”	”	15/8	痒覚少しく消失 変状変らず		—
29	♀	8	”	”	15/5	”		—
30	♀	2	”	”	5/8	”		—
31	♀	1.5	スパトニン	200 mg 筋肉 20 mg/K 10回	27/8	痒覚殆んど消失 変状変軽減	無	+
32	♀	1.5	”	100 mg 皮下 20 mg/K 5回	12/8	”	”	+
33	♀	3	”	120 mg 筋肉 20 mg/K 6回	28/8	痒覚消 失 変状変軽減	”	+
34	♀	4	スチナール	10 mg 静脈 1 mg/K 10回	25/6	”	”	+
35	♀	6	”	8 mg 静脈 1 mg/K 8回	2/9	”	”	+
36	♀	4	”	5 mg 静脈 1 mg/K 5回	7/9	”	”	+
37	♀	5	”	”	18/7	”	”	+
38	♀	4	”	10 mg 静脈 1 mg/K 10回	7/7	”	”	+
39	♀	5	”	8 mg 静脈 1 mg/K 8回	14/7	”	”	+
40	♀	7	”	10 mg 静脈 1 mg/K 10回	11/6	”	”	+
41	♀	6	”	5 mg 静脈 1 mg/K 5回	14/7	”	”	+
42	♀	5	”	”	22/7	”	”	+

牛 番号	性	年令 満	治療薬品名	投 薬 法	治 療 開始日	結 果	再 発	効果 判定
43	♀	5	〃	9 mg 静脈 1 mg/K 9回	29/8	〃	〃	+
44	♂	3	〃	5 mg 静脈 1 mg/K 5回	23/7	〃	〃	+
45	♂	4	〃	6 mg 静脈 1 mg/K 6回	2/6	〃	〃	+
46	♀	8	〃	10 mg 静脈 1 mg/K 10回	12/6	〃	〃	+
47	♀	3	〃	5 mg 静脈 1 mg/K 5回	12/7	〃	〃	+

第2表 抗フィラリヤ剤による治療とMf消失との関係

牛 番号	治療前 Mf	治療後 Mf	治療前症状	治療後症状
31	+	-	痒覚有り 変状有り	痒覚消失 変状軽減
32	-	-	〃	〃
33	+	-	〃	〃
38	+	-	〃	〃
40	卅	-	〃	〃

定型的経過で、冬が近づかずに早期に治癒し、例えば6月に発病したものが早くより治癒に傾き、8月には全く治癒し、稀には8月頃治癒したものが9月に至り再発したものもあつた。病巣は最初小さく少数であつたものが極期になると増大増数し、治癒に向えば先づ痒覚が衰え漸次消失し、肉眼的所見もこれに応じて軽快に向い、病巣は表面滑かで軟くなり且つ狭くなり、肥厚硬結も減退し発毛し始め、遂には無変状に全治するが、中には冬が来ても軽度の肥厚硬結、脱毛を残すものがある。これは現症ではなく癒痕又は跡と見るべきものである。



A



B

Photographs of Kose diseased cow

A and B are the same cow.

A: Before the treatment.

B: A month from the beginning of the treatment by medicine.
The lesions of skin are tending toward healing.

これより各薬品の治療効果を第1表により判断するに、ナトリウム吐酒石の投薬例は全部で21例あるが、一般に投薬開始後4~5回目頃より効果が現れ始め、其中最も目に付くのは痒覚の減退消失で、これに伴い病巣は漸次表面滑かとなり、肥厚減退し軟かくなり、遂には病巣は狭くなり少しづつ毛が生え出した。これが治癒傾向著明なるを意味するものである。軽度の投薬の例はこの時症状が増悪し、痒覚を發したものがあがるが、これが即ち再發である。高度の投薬の例は益々治癒傾向が速かとなり、対照例より早く治癒した。かかるものは根治の例である。以上の治癒状況を対照例の自然治癒状況と比較検討するに、投薬例は揃つて投薬開始4~5回目頃より明瞭に治癒傾向が現われ、高度の投薬を施したものは悉く再發しないで根治するから、薬品の治療的効果は顕著と認むべきである。但し薬物の副作用として投薬後間もなく流涎食慾不振の見られるものが時々あつたが翌日はこれ等の中毒症状は恢復した。故に副作用は殆んど恐れるに足らずと思われるが、本薬品を以て実際に治癒を行なえる獣医師に質するに、中毒症状は屢々見られ、ために斃死した例を経験したと云う人もある。グルコン酸アンチモンソーダは投薬実施例8頭中完全に治癒したものが3頭、痒覚軽減したが途中で牛が売却せられて長期間の観察の出来なかつたものが4頭、痒覚消失し軽快に向つたが再發したものが2頭、殆んど治癒的効果の見られなかつたものが2頭である。これを要するに本薬品は或る程度治癒的効果あることは認められるが効力は前のナトリウム吐酒石に比すれば稍々劣るというべきであろう。但し薬品の副作用は全く見られない。この点は本薬品の長所である。スパトニンは6頭に実施したが、全部において投薬開始後3~4回目より痒覚の軽減又は消失が起り、病巣は対照例より速かに軽快に向い、肥厚減退し毛が生え治癒したが、唯一頭は投薬後1カ月に売却せられて、長期の観察が出来なかつた。本薬品の効力は顕著で、ナトリウム吐酒石と同様であるが、これと異り副作用は全く見られない。この点本薬品の長所である。ペナカルシウム B₆ は応用実施例6頭の全部において投薬期間中痒覚の軽減又は消失を來たすが、応用を中止すれば5頭は痒覚再發し、唯1頭が再發しなかつたに過ぎない。皮膚病巣の肉眼的所見の軽減は見られない。これを要するに本薬品は投薬中痒覚の軽減消失に対し効果あるも、一時的で病機の治癒には恐らく無効の如くである。本薬品は副作用はない。サルセリンは皮膚病巣に毎日塗布すれば痒覚が減ずるが、塗布を中止すれば直ちに痒覚が再び現われ、病巣の肉眼的所見も少しは良い影響を受けたかも知れないが、著明なる治癒機転は見られなかつた。本薬品の治療的効果を完全に窺うにはなお長期間塗布して見る必要あるも、本試験の結果より判断すれば本薬品により根治せしめることは不可能と思われる。

Mf の消長の検査

第2表により治療による皮膚 Mf 消長の検査成績を見るに、治療前に見られた Mf が抗フィラリヤ剤の投与後に完全又は不完全に消失するのが見られた。本試験は抗フィラリヤ剤の薬理の研究上重要な事柄ではあるが、既述の如く第III報¹⁰⁾にて詳細に試験して置いたので、今回は簡単に試験するに止めた訳であるが、今回の試験成績は第III報のものに一致する。なお序に病理組織学的変状の検査も行つたのであるが、変状として治療前にエオジン好性白血球浸潤の顕著なりしものが、治療後にこれが著しく軽減したものが1例ある。然し一般に治療の前後による変状の差異は著明でない。

IV 考 按

敘上の試験成績に基き各薬品の実用的価値につき按ずるに、アンチモン剤殊にナトリウム吐酒石は治療的効果顕著なることは明白で、高度の治療即ち2クルの投薬を施せば疾病を根治せしめるであろう。但し軽度の副作用を呈することあるが、注意すれば敢えて恐れるに足らないから、実用的薬品

として推賞する事が出来るであろう。グルコン酸アンチモンソーダは効力においてナトリウム吐酒石に多少劣るが、副作用が無いので矢張り実用的薬品として認めてよいであろう。スパトニンは治療的効能の顕著なることはナトリウム吐酒石と同様で、しかも副作用が無いので特効薬として用ゆべきであるが、値段が高く牛の如き大動物用として実用的価値を減ずる。ベナカルシウム B₆ は応用中一時的に痒覚を減退消失せしめるので、多少の効果は認められるが、疾病を根治せしめることは無いようであるから、実用的価値は論ずるに足らぬであろう。最後にサルセリンは長期間使用すれば多少は治癒を促すかも知れないが、実際に用いる価値ありや疑わしい。

治療試験より見たる本病の原因論

アンチモン剤及びスパトニンが著明なる抗フィラリヤ剤として認められていることは周知の事実であるが、上述の如くこれ等の薬品が本病の治療に対し効果を発揮した場合に、果して抗フィラリヤ剤として作用したか否かを判定することは重要な問題と思ひ、これについて考究しよう。さてこれ等の薬品の本病の原因虫即ち Mf に対する駆除作用については既に試験し、その成績を第 III 報に記載し置いたので今これを引用するに、これ等の薬品 1 クールの投薬にて Mf を駆除するが、成虫がなお残存する為 1 カ月も経れば Mf が依然として産生し、2 クールの投薬により初めて成虫も傷害を受け、生殖器が強く侵されて Mf 産生機能が壊滅するのである。今回の上記の試験においても少数例の検査ではあるが、皮膚の Mf が投薬により殆んど駆除せられたことを証明している。依つて本治療試験の成績を投薬による治癒と Mf の駆除との関係から観察考究するに、軽度の治療即ち 1 クールの投薬により疾病が一時的に治癒するのは Mf の駆除に基因し、1 カ月ばかり経て再発し易いのは残存成虫より Mf が再び産生することに基因し、高度の治療即ち 2 クールの投薬により疾病が大体根治するのは残存成虫の Mf 産生機能が壊滅することに基因するものと思ふことが出来るであろう。これを約言すれば抗フィラリヤ剤による Mf の駆除により本病を治癒せしめ得ることが判明した訳である。該知見は本病の原因が Mf であることを立証する一つの有力なる根拠となるであろう。

次にベナカルシウム B₆ は抗アレルギー剤即ち抗ヒスタミン剤として取扱われている薬品で、これの応用によりその応用期間中は痒覚を去らしめ、多少の効能を示すことは注目すべき事柄と思ふ。さて私共は本病の原因を Mf と認めているが、その発病機転についてはこの Mf に対しアレルギー的に発病するのではないかと疑ひ、別途研究中である。本病をかかると見る場合には本試験におけるベナカルシウム B₆ の上記の如き薬効はアレルギー性を暗示するものの如く思ふのも無理ではないだろう。

V 結 論

敍上の如くコセ病牛につき種々の薬品の実地応用試験を行い次の結論を得た。

1. ナトリウム吐酒石は治療的効果著明で、高度に投薬を行えば疾病を根治せしめることが出来る。これには多少の副作用あるが注意すれば差程恐れるには足らない。グルコン酸アンチモンソーダは効力は前者に劣るが、副作用の無いのが長所である。スパトニンは効力においてナトリウム吐酒石に匹敵し、副作用はない。以上の薬品は何れも実用に適するがスパトニンは高価なる欠点がある。
2. ベナカルシウム B₆ は使用中は痒覚を去らしめ、多少の効果はあるが一時的で根治せしめることは出来ない。
3. サルセリンはこれを塗布した病巣では多少良い効果が見えるが塗布を中止すれば再発を来し易い。治療上有望なる薬品とは認め難い。

4. 抗フィラリヤ剤即ちアンチモン剤及びスパトニンの薬理を考究するに投薬により Mf を駆除するので疾病を治癒し、残存成虫より Mf が再び産生されるので疾病が再発し、高度の投薬により成虫にも傷害を与え、その Mf 産生機能を壊滅せしめるので疾病を根治するものと考え得られるであろう。該知見は本病の原因が Mf であることの一つの有力なる根拠となるであろう。

5. 抗アレルギー剤 ベナカルシウム B₆ がその応用中痒覚を去らしめ、多少治癒上良影響を与えることは本病を一種のアレルギー性疾患と見る説に対し参考となるのではあるまいか。

文 献

1. 河野猪三郎・新美大四郎：鹿大農学術報告，3, 138 (1954)
2. 新美大四郎・河野猪三郎：鹿大農学術報告，3, 151 (1954)
3. 河野猪三郎：鹿大農学術報告，5, 49 (1956)
4. 新美大四郎・河野猪三郎：日本獣医学雑誌，18, 学会号，132 (1956)
5. 中村良一：日本獣医学雑誌，18, 学会号，115 (1956)
6. RYOICHI NAKAMURA et al: *Jap. J. Vet. Res.*, 6, 123 (1958)
7. 石原忠雄・上野 計：日本獣医学雑誌，18, 学会号，126 (1956)
8. 石原忠雄・上野 計：日本獣医師会雑誌，8, 366 (1955)
9. 小国秀男：応用獣医学雑誌，9, 5 (1936)
10. 福田 昌：日本獣医師会雑誌，14, 266 (1961)
11. 谷口守男・米花由次：獣医畜産新報，114, 613 (1953)
12. 佐藤孝慈：日本寄生虫学雑誌，3, 199 (1954)
13. 有沢道弥：獣医畜産新報，311, 13 (1961)
14. 広江 巖：獣医畜産新報，169, 23 (1955)

R é s u m é

In the last paper we carried out the basal experiment on the vanishing action of natrium tartar emetic and supatonin, a derivative of piperazine, against *Onchocerca gutturosa*. Now, by the practically applied tests of the various drugs we have selected the efficacious drug for the treatment of this disease and have seen that the result obtained by this gives a base for the solution of the etiology of this disease.

1. By dosing natrium tartar emetic the itching sense disappears, the changes of the skin lightening, the disease may heal perfectly and the relapse may not occur. The curative effect of this drug is marked. Although the secondary effect is often met with, there is no fear, if one takes care of it.

Sodium oxyantimonic gluconate is inferior to the former in the effect, but this drug does not produce the ill effect, which is a merit.

In short, it may be recognized that the above mentioned drugs are valued as practical medicines for the treatment of this disease.

2. Sulcerin is effective to lesions of the skin which have been embrocated with this drug, but uncured lesions are not influenced by this treatment and the radical healing does not take place. By dosing venacalcium B₆, an itching sense disappears through dosing, but the changes of the skin do not diminish.

3. The preparation of antimony, natrium tartar emetic and sodium oxyantimonic gluconate, and the derivative of piperazine, supatonin, can cause microfilariae easily to vanish by applying a dose of small quantity.

By a large dose these drugs destroy the reproductive function of microfilariae from the adult female worms, the microfilarial appearance does not relapse and the disease heals perfectly.

These drugs, therefore, may be recognized as excellent filaricides.

4. The disease can be cured by these filaricides, which may give an evidence to our microfilarial theory on the etiology of this disease.