

駆虫薬の基礎的研究(第8報)

4-ヨードチモールによる鉤虫駆除効果に就ての検討

林 栄一 高村 省三 杉山 熊男 杉山 富彦
 静岡薬科大学薬物学教室

(昭和34年7月23日受領)

4-ヨードチモールが人体鉤虫の駆除にかなりの効果を示し、且つ副作用も僅微な物質であるということは、先に報告(1958)したところであり、これに就ては佐々等(1958)及び藤沢(1958)によつても既に検討されている。

本物質による従来迄の駆虫試験にはすべてカプセル剤によつたが、今回の実験では糖衣顆粒剤(原物質50%含有)にしたものにより、服用法及び服用量に吟味を加えると共に一方では性別、年齢別及び虫卵感染度による鉤虫駆除効果の関係等に就ても検討を加えた。

試験対象：小学生(12歳以下)及び中・高校生(13~19歳)の学童等77名を対象とした。これらの中46名は静岡市保健所で培養法により鉤虫卵が検出されたもので、その他の31名は当室で検出した鉤虫卵保有者である。

駆虫効果の判定：薬剤服用3~4週後に塗抹・浮游・培養の三法併用の検便結果から虫卵有無の判定を行った。この際の塗抹法は1枚の「オプテクト・グラス」に18×18mmカバーグラス3枚分の検鏡、浮游法は飽和食塩水浮游法、又培養法は濾紙培養法(25~28°C10日間培養後判定)を採用した。

薬剤の服用量と服用法：服用量の規準として服用総量を Per kg wet. 80~120 mg とし、この量を2~3日に分けて毎朝食前の空腹時に服用させた。下剤の使用・食餌制限等はいつさい行わなかつた。

実験成績

被検者77名に対し 3.0~12.0 g の用量を2~3日に分

EICHI HAYASHI, SHOZO TAKAMURA, KUMAO SUGIYAMA & TOMIHIKO SUGIYAMA: Fundamental studies of anthelmintics (8) Studies on the anthelmintic effect of 4-Iodothymol against hookworm (Department of Pharmacology, Shizuoka College of Pharmacy)

けて内服させた場合の鉤虫卵陰転率は塗抹75.3%、浮游63.6%、培養79.2%であつて結局三法を綜合したものは、即ち何れの検便法にても虫卵未検出のものは59.7%であつた(第1表)。

次に此等第1表に示された成績を分析してみるに

第1表 4-ヨードチモールによる駆虫成績

服用量 (g)	服用方法	被検者数 (年齢)	検査法	虫卵陰性者数	虫卵陰転率 (%)
3.0	全量を2~3日に分けて毎朝食前に服用	77	塗抹	58	75.3
			浮游	49	63.6
12.0		(6)	培養	61	79.2
			綜合	46	59.7

1) 年齢差による成績では小学生群の被検者18名中、虫卵陰転者は14名(陰転率77.8%)であつたのに対し、中、高校生群の被検者59名中虫卵陰転者は32名(陰転率54.2%)であつた。此の結果同一規準量を与えた場合には低年齢層に対しての駆虫率が高年齢層に比してかなり高率であることが考えられる(第2表)。

第2表 年齢と駆虫効果

服用者の年齢	被検者数	虫卵陰性者数	虫卵陰転率 (%)
小学生(6~12)	18	14	77.8
中・高校生(13~19)	59	32	54.2

2) 被検者を性別に分けてその駆虫成績をみると男子32名中21名(陰転率65.6%)に、又女子45名中25名(陰転率55.6%)に虫卵の陰転が認められ男子に対しての陰転率が稍高率であつた(第3表)。

3) 一方虫卵感染度と駆虫効果との関係についてみるに(検査者30名、感染度の判定は浮游法による)虫卵付

第3表 性別と駆虫効果

服用者性別 (年齢)	被検者数	虫卵陰 性者数	虫卵陰転率 (%)
Male (6~18歳)	32	21	65.6
Female (6~18歳)	45	25	55.6

第4表 虫卵感染度と駆虫効果

前 検 便		後 検 便		
感 染 度	被 検 者 数	感 染 度	被 検 者 数	虫卵減少 率 (%)
++	14	++	8	•
		+	2	14.3
		-	4	28.6
+	16	+	5	•
		-	11	68.7

第5表 濃厚感染と駆虫効果

氏 名	年 性 体 齢 別 重 (kg)	治 療 回 数	投 与 量 (g)	服 用 方 法	塗 浮 培 綜 抹 游 養 合			
					前	•	+	++
吉 啓 10 男	25.5	1	3.0	3日に分服	+	+	+	+
		2	4.0	2日に分服	+	+	+	+
		3	8.0	4日に分服	-	-	-	-
山 勝 14 女	49.0	1	5.0	3日に分服	-	+	+	+
		2	6.0	2日に分服	-	+	+	+
		3	12.0	4日に分服	-	-	-	-
渡 美 子 18 女	57.0	1	6.0	3日に分服	+	+	+	+
		2	9.0	3日に分服	-	-	-	-

以上の濃厚感染者14名中4名に虫卵の陰転(陰転率28.6%)がみられたのに対し、虫卵+の軽感染者16名中11名に虫卵の陰転(陰転率68.7%)が認められた(第4表)。此の結果から判断して今回採用した如き服用量及び服用法によつては、濃厚感染者に対して充分な駆虫効果が期待出来ない。

それで濃厚感染に対し用量を増量して総量を8.0~12.0gとし、これを3~4回に分けて毎早朝連続投与したところ、今回は3名についてのみの成績であるが、3例共に虫卵の陰転化が認められた(第5表)。

考 按

4-ヨードチモールの如き新鉤虫薬の効果の有無強弱を

判定するためには精細な吟味、検討を重ねることが肝要であつて、その合理的適用法を把握しなければ、それが具有している性質を活用出来ないことは当然である。本物質に就て検討すべき事項として考えられることはその剤形、用量及び用法等があり、次いで駆虫試験の際当然附随する各種寄生虫に対する効力の有無及び虫卵感染度の程度の差による効果の強弱ないし検便法別による効力判定の相異等である。

此等の問題に就て今回の実験結果及び従来実施して得られた結果等を総合して逐次検討を加えてゆくこととする。

1) 先ず4-ヨードチモールの剤形に就いてであるが本物質の如く水、酸及び弱アルカリに難溶であつて、会合性に富むものは例え完全に溶解された溶液をもつてする試験管内実験で虫体に如何に強力な作用を發揮しても、腸内ではこれと事情を異にして殆んど結晶の状態で虫体に作用を与えることが想像されるので、均一な影響を虫体に及ぼしがたく、従つて充分な効果の期待がもてないと考えられる。若し腸内で完全に溶解されるとするならば現在より用量も少くて、一層強力な効果を期待出来ることが推測される。それ故腸内での溶解度を高めるための種々な物理化学的手段を講じたのであるが製剤化が困難であつたので、第2の手段として腸内で均一に拡散するような剤形を作るべく検討し、今回用いた如き糖衣顆粒剤を創製した。

其の結果顆粒剤によつた成績と、結晶自体をカプセル剤として与えた場合の駆虫成績を比較してみても判定法が同一でなかつたので明確なことは言えないが、その効果に有意の差があつたように思へなかつた。それ故剤形に就ては更に吟味を加えたいが、唯此の場合顆粒剤はカプセル剤に比しその服用が極めて容易になつた。

2) 次に用量及び用法の問題であるが、これは最も検討を要することであると思う。

著者等は従来鉤虫駆除に対し成人には3.0~6.0gの範囲の量を、子供にはPer kg wet. 約100mgの量を夜及び朝の2回に分けて投与し、成人では53.3~62.5%子供で85.7%(塗抹・浮游法による)の駆虫成績を得ているのであるが、今回は、用量を成人(中・高校生)子供(小学生)の別なく体重に標準を置きPer kg wet, 80~120mgの量の範囲内とし、これを2~3日に分けて毎早朝に分服させた。その結果(塗抹・浮游・培養の三法による)は成人(中・高校生)で52.4%、子供(小学生)で77.8%、総合で59.7%という成績であつた。此の

成績は以前に実施した成績とほぼ同程度であつて、用量が凡そ Per kg wet. 100mg 前後であれば、これを 1 日に 2 回に分けて与えてもほぼ同程度の成績即ち成人では 50~60%、子供では 80% 前後の駆虫効果が得られるものと考えられる。これを藤沢及び佐々等が報告している成績に比してみると藤沢は軽感染に対し早朝空腹時に 6~8 g を 2 回に分けて 1 時間間隔に服用させ、1 週間後の検便(浮游法による)で 50% の虫卵陰転率を、又佐々等は軽感染に対し 2~4 g を、濃厚感染に対し 4~8 g を 2~4 回に分けて朝及び夜に投与し、2 週後の検便(浮游、培養法による)で前者では 55.5%、後者では 50.0% の陰転率、及び 4 g 4 回で 43.6%、4 g 2 回で、57.6%、3 g 2 回で 45.0% の陰転率及び Per kg wet. 100~130 mg 夜朝 2 回投与で 40.2% (塗抹・培養・浮游の三法からによる総合成績) の陰転率を報告しており、これ等の実験では著者等と用量及び用法に多少相違するところがあるも駆虫成績としてはほぼ相似しているものと考えられる。

ここにおいて本物質の用量と用法及びその駆虫効果との相関関係等一応の概略が認識されたが、更に一步進んで虫卵感染度の程度の差異既ち軽感染と濃厚感染に対する場合の薬剤の用量・用法及びその効力等の関係に就て吟味を加えた。即ち著者等の今回の実験では、同一規準量で服用させた場合 10 以上の濃厚感染に対する駆虫率は 28.6%、+ の軽感染に対する駆虫率は 68.7% という具合に非常に大きな効果の差異があることを認めた。それ故濃厚感染に対して用量を増加し総量を Per kg wet. 150~320 mg とし、これを 3~4 日に分けて連続投与したところ例数は僅か 3 例であつたが何れも虫卵の完全陰転が認められた。従つて濃厚感染に対しては軽感染に対しての場合より増量して与えれば充分な効果が期待出来るものと思う。しかし単に虫卵減少度から効果を判定した場合では所謂上記の通常量でも著者等は 8 名中 6 名に、佐々等は 41 名中 34 名に虫卵の著減を認めているので、濃厚感染に対しては例え虫卵の完全陰転が認められなくとも一応虫卵減少効果のあることが分つた。

3) 次に年齢差による駆虫効果の関係についてであるが、本物質 Per kg wet. 100mg 前後の用量による前回の実験では成人(15歳以上)でその駆虫率 62.5% であるのに対し子供(14歳以下)では 87.5%、今回の実験では成人(中・高校生)でその駆虫率 54.2% であるのに対し、子供(小学生)では 77.8% というように低年齢層に対する効果が著しかった。それ故 Per kg wet. 100mg 前後

の用量では低年齢層に対して充分効果が期待出来るが、14~15歳以上の年齢層に対して一層の効果を期待するためには用量を更に増加して検討を試みる必要がある。

4) 駆虫薬の効果判定の際、採用される検便法の如何によつてその効果の優劣を判定する上に著明な差異が生ずるから最も厳密な方法によるべきであり、又一つの方法のみによつて効果の有無を判ずることも当を得ないことがある。4-ヨードチモールの駆虫実験で特異的なこととして、培養法による陰転率が他の 2 法による陰転率に較べ極めて高いことである。即ち佐々等は Per kg wet. 100~130 mg 用量による成績として塗抹 71.8%、浮游 54.2%、培養 87.4% 総合 40.2% という結果を報告して居り、著者等の今回の実験でも Per kg wet. 80~120 mg 用量で塗抹 75.3%、浮游 63.6%、培養 79.2%、総合 59.7% という成績であつてその検便方法により、かなり異つた駆虫率が示され特に本物質の場合培養法によつた結果が最高の駆虫率を示した。

結 論

小・中・高校生 77 名を対象として 4-ヨードチモールをもつての鉤虫駆除効果に就て検討を加えた。

1) 服用量を体重に規準をとり Per kg wet. 80~120 mg を 2~3 日に分けて服用させた場合の虫卵完全陰転率は 59.7% であつたことが明らかにされた。

2) 同一規準量では 12 歳以下の低年齢層に対し駆虫効果が特に著明であつたこと、及び虫卵感染度の程度から対象を軽感染と濃厚感染に分けて駆虫効果をみた場合軽感染に対し効果的であつたが、濃厚感染に対しての駆虫率は低率であつたこと、従つて濃厚感染に対しては規準量より増量して服用させることにより効果が期待できること等が明らかにされたのである。

結局数回実施された 4-ヨードチモールによる鉤虫駆除試験の結果、低年齢層及び成人の軽感染に対しては凡そ Per kg wet 100~130 mg を規準量として 2~3 回に分けて服用させ、濃厚感染に対しては規準量の 2~3 倍量を 2~4 回に分けて服用させることにより相当の駆虫効果が期待出来るのではないかと思う。

終りに臨み本研究に御協力を戴いた静岡市保健所桑原勇一技師及び薬剤を提供された中外製薬株式会社に謝意を表す。

本論文の要旨は第 28 回日本寄生虫学会総会において発表した。

参考文献

- 1) 藤沢俊雄(1958): 鉤虫症の臨床的観察(4), 4-ヨードチモールについて, 寄生虫誌, 7(6), 657-660.—2) 藤沢俊雄(1959): 鉤虫症の臨床的観察(5), 特に4-ヨードチモール顆粒, 1プロモナフトール2による外来治療法について, 第28回日本寄生虫学会総会示説記事.—3) 林栄一(1948): 駆虫薬に関する基礎的研究(第1報), ヒノン・チモール・ナフタリン・及びフェノール系物質並に諸他化合物の蚯蚓に対する影響について, 金沢医科大学結核研究所年報, 7, 51-58. 同記事, 日本薬理学雑誌, 44(1), 32.—4) 林栄一・石田敏雄・藤田繁松(1951): 駆虫薬に関する基礎的研究(第2報), ニトロフェノール, サリシリックアシド, ニトロフェノキシサゾン, ニトロディフェニールアミン, チモール系誘導体の蚯蚓に対する影響について, 金沢大学結核研究所年報, 10, 10-15. 同記事日本薬理学雑誌, 44(3), 35.—5) 林栄一・石田敏雄(1951): 駆虫薬の基礎的研究(第3報), ニトロフェノール誘導体並に諸他有機化合物の蚯蚓に対する影響に就て, 金沢大学結核研究所年報, 10, 6-18.—6) 林栄一・石田敏雄(1951): 駆虫薬の基礎的研究(第4報), 4-ヨードチモール及びハロゲン・ニトロフェノール誘導体の豚蛔虫に対する影響に就て, 金沢大学結核研究所年報, 10, 19-29. 同記事, 日本薬理学雑誌, 46(2), 103.—7) 林栄一・山添寛・高村省三・杉山富彦・杉山熊男・石塚博(1959): 駆虫薬の基礎的研究(第6報), 4-ヨードチモールの製法の改良とその人体寄生虫に対する駆虫効果について, 薬学雑誌, 79(1), 38-42.—8) 林栄一・山添寛・高村省三・杉山富彦・杉山熊男(1959): 駆虫薬の基礎的研究(第7報), 4-ヨードチモールの駆虫効果に関する研究, 新薬と臨床, 8(3), 189-194.—9) 林栄一(1958): 駆虫薬に関する実験的研究, 静岡薬科大学開学5周年記念論文集, 96-113.—10) 石田敏雄(1952): 駆虫薬に関する基礎的研究(第5報), 4-ヨードチモールの薬理学的研究, 金沢大学結核研究所年報, 11, 295-311.—11) 齊藤哲治・楠昭恵(1958): 駆虫薬(4-ヨードチモール)を経口的に投与せるマウス諸臓器の病理組織学的検索, 十全医学会雑誌, 60(10), 1623-1626.—12) 佐々学・白坂竜噴・福井正信・林滋生・三浦昭子・佐藤孝慈・藤岡万雄・吉田文香・平島信子・魚谷和彦・西田弘平・中山大門(1958): 4-ヨードチモール及びそのピペラジン塩の駆虫効果に関する研究(初報), 東京医誌, 75(9), 541-546.

Summary

New anthelmintic, 4-iodothymol (4-iodo-3-methyl-1-hydroxy-6-isopropyl benzene) was applied to the mass treatment of seventy-seven school pupils of primary, secondary and high school infected with hookworms and the anthelmintic influence of the drug on hookworm infections was observed.

Results are summarized as follows:

1) The total amount of drug of 3.0-12.0 g, that is, about 80-120 mg per kg of body weight was divided into two to four parts, and each one of which was administered during two to four days.

It was observed that the hookworm infections were eliminated completely in 59.7% of all the patients tested (The anthelmintic ratio was 75.3% in smear, 63.6% in floatation, 79.2% in breeding, 59.7% in all.).

2) In this dosage schedule the drug for the treatment was rather effective in primary school pupils, i. e. under twelve years than in secondary and high school pupils.

This tendency was stronger in the male than in the female. (The anthelmintic ratio was 77.8% in the younger pupils and 54.2% in the secondary and high school pupils, also 65.6% in the male and 55.6% in the female.).

3) In the same dosage schedule the drug was more effective in the case of light hookworm infection than in the case of heavy infection. (The anthelmintic ratio was 68.7% in the former, 28.6% in the latter).

But from the viewpoint of the decrease in the egg count a significant effect was noticed also in heavy infection.

Therefore, the total amount of the drug for patients with heavy infection was increased.

The patients were given about 150-320 mg of drug per kg of body weight which was divided into three to four parts and administered during three to four days.

Consequently, complete elimination of hookworm eggs was shown in all case of patients administered.

4) It is interesting that the anthelmintic ratio by breeding method was shown to be especially higher as compared with that of two other methods of examining feces in the case of egg examination of hookworm.