

# Bephenium hydroxynaphthoate (Alcopar) の鉤虫 (*Necator americanus*) に対する駆虫効果

小宮 義孝 石崎 達  
久津見 晴彦 熊田 三由

国立予防衛生研究所寄生虫部

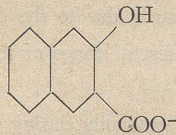
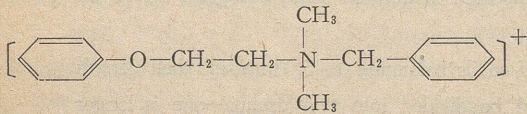
(昭和 35 年 8 月 2 日 受領)

特別掲載

## まえがき

最近鉤虫に対する新しい駆虫薬として Bephenium 系化合物が登場してきた。これは tetraalkylammonium ion の一種で、ハロゲン元素の内 Cl, Br, I が付いたもの或いは embonate, hydroxynaphthoate が付いたものが効力ありとされている。

私達は最近 Bephenium hydroxynaphthoate (Alcopar)



について集団駆虫試験を行なう機会を得たので報告する。すでに我国でも動物試験では小林ら(1959)、人体試験では森下ら(1960)の報告があり、学会報告では吉田ら(1959)のものがある。

ここで文献の考察を試みると、Burrows(1958)、Rawes & Scarnell (1958)の動物試験による薬理作用は犬鉤虫 *Ancylostoma caninum* では Bephenium chloride 200 mg/kg 1回投与で90%以上の陰転率、虫体は殆んど全部が24時間以内に死滅して排泄され、剖検では残留虫体の存在する場合は常に小腸の上から  $1/3 \sim 1/2$  附近で、それより上部のものはすべて駆虫され、体外試験からみて虫体は短時間内に殺されることが確認された。その副作用も嘔吐だけという。

人体に対する実験は Cope *et al.* (1958)、Young *et al.* (1958)が最初であるが、広汎な実験は Goodwin *et al.* (1958)がセイロンで行なつた報告がある。これは虫種は

*Necator americanus* で、早期空腹時の投与、卵減率は約90%(内陰転は70%程度と思われる)であつた。Bephenium bromide は副作用強いため不適当であり、embonate は効果が劣るので結局 Bephenium hydroxynaphthoate がよいとしている。この際に下剤併用群は効果が劣つたので単独投与をすすめている。又投与量は体重比、年齢を考慮せず一律に塩基として2g以上は必要としている。そこでこれから後の報告はいずれも下剤を併用せず(Ahmad *et al.*, 1959; Nagaty, 1959; Shim *et al.* 1959; Nazir *et al.*, 1959)、ことに Nagaty は空腹投与のため副作用が出るとして食後2~3時間に与えている。上記の対象は *Ancylostoma duodenale* に関するもので効果は100%に近い。

副作用については、Rogers(1958)の Bephenium 塩の尿中排泄量を基にした報告がある。これによると人間では吸収率が低く、尿中排泄量 Bephenium bromide は摂取量の1%以下、B. hydroxynaphthoate 同じく0.5%内外、B. embonate 同じく0.1%以下である。嘔気、嘔吐、緩和下痢が主であるが発生頻度は低い。副作用は bromide が多く、embonate は殆んどない。しかし同一化合物間では尿中排泄量と副作用発現とは相関がない。上記の臨床試験でも副作用は同様である。但し、インドではカレーを常食とするため、又ロンドンの精薄児では先天的に腸管の被刺激性が低下しているため、いずれも副作用が少ないのだらうという推測が行なわれている。

私達は Alcopar (田辺製薬提供)の使用に際して以上の成績を考慮して検討を行なつた。

## 実験対象と方法

1. 対象：静岡県吉原市川尻町住民589名、千葉県船橋市藤原町1丁目住民125名につき飽和食塩水浮游法1



第1表 Alcopar による48時間内排虫状況

排虫観察時期	アメリカ鉤虫			ヅビニ鉤虫			蟯虫	蛔虫		虫	
	♂	♀	計	♂	♀	計	♀	♂	♀	幼虫	計
24 時 間	72	117	189	4	5	9	27	5	5	5	15
48 時 間	9	26	35	0	0	0	23	7	7	2	16
合 計	81	143	224	4	5	9	50	12	12	7	31
1 日 目 排 出 比	88%	82%	84%	100%	100%	100%	54%	42%	42%	73%	48%

本値による検便を行ない、鉤虫卵陽性者合計45名(男18名,女27名)を得た、いづれも現在農業などに従事し、著しい貧血患者或いは病床にあるものは含まれない。

これらの地区の虫種は吉原市では濾紙培養法で全例 *Necator americanus* 単独寄生、船橋市では投薬後48時間以内の糞便を濾便して虫体採集の結果14名中4名が混合感染であるが、アメリカ鉤虫が殆んど全部でヅビニ鉤虫は1人に対し最大3匹以下の少数寄生に過ぎず、結果として私達の成績はアメリカの鉤虫に対する成績となった。

2. 薬剤投与方法: 虫卵陽性者をそれぞれの公会堂に集め、早期空腹時に Alcopar 5g (Bephenium 塩基として2.5g) を1時間間隔で2回に分服させた。但し12歳以下の子供には半量を与えた。服用終了後2時間を経てパン食を摂らせた。下剤は服用せず、又副作用に対しては自律神経遮断剤であるブスコパン錠1個を内服させた。

3. 副作用を検討する目的で服薬前後に血圧、脈搏、自覚症状等を詳細に調べた。なおこの研究は吉原地区の寄生虫病集団検診の一環として行なわれたので、予診時には詳細な臨床的検索が行なわれた。

4. 駆虫効果確認: 船橋市の場合は24時間、48時間以内の2期に分けて採便し、濾便法で虫体を確認し排泄様式を検討した。吉原、船橋両地区共、3週間後に検便して虫卵陰転の有無を調べた。この場合検査法としては飽和食塩水浮游法3本と濾紙培養法である。

### 実験成績

1. 駆虫効果: 成績を男女に分けて表示すると第1表及び第2表の如くになった。

船橋地区で行なつた濾便による虫体採取の結果、表のように14名合計でアメリカ鉤虫224匹、ヅビニ鉤虫9匹、蟯虫50匹、回虫31匹であつた。虫体はいづれも原型を保持し、特異な体型乃至著しい腐蝕の跡はみられなかつた。

時間的排泄状況をみるとアメリカ鉤虫の48時間以内排出数の84%は、24時間以内に排出された。ヅビニ鉤

第2表 Alcopar による鉤虫駆虫成績(成人)

性 別	人数	陰転者数/検査人員			
		浮游1本	浮游3本	培養	浮游3本+培養
男	18	10/18	7/13	7/13	7/13
女	27	17/27	9/16	7/16	7/16
計	45	27/45	16/29	14/29	14/29
陰転率		60.0%	55.0%	48.3%	48.3%

虫は少数のためか24時間以内の便にだけ発見された。これに反し、蟯虫及び蛔虫は両時期ほぼ同数が排出された。

この結果よりみると、鉤虫では大部分が駆虫第1日目に排出されると考えてよい。蟯虫、回虫が同時に駆除されたことは、この薬剤が駆虫範囲が広いことを物語する。しかし排出状況から判断すると蟯虫、回虫に対しては別に検討を要すると思われる。

後検便からみた陰転率は第2表のように、後検査を飽和食塩水浮游法1本値で行なつた場合は45名中卵陰転者27名で、陰転率は60.0%である。そのうち浮游法3本を行なつたもの29名についてみると、卵陰転者16名で陰転率55.0%、さらにその29名について培養法を行なつた場合は陰転者14名で、陰転率は48.3%となる。

以上を総括して浮游法3本値と培養法の併用で陰転率を求めると、男女合計29名中14名で陰転率は48.3%となる。

2. 副作用: 吉原地区と船橋地区の45名について Alcopar 内服による副作用を表にすると第3表のようになる。表中(±)は問診して知る程度、(+)は監督して注意しているために発見出来たもの、(++)は治療を要する程度に悪いものである。

結果は約半数が全然副作用なく、残りの半数に軽微な神経症状と腸管刺激症状をみた。倦怠感が全くみられないのは在来の駆虫薬と全く異なるところである。神経症状の出現率は10%以下であり、しかも第1回分服直後だけですぐに回復した。腹部症状は30%内外の人に出現



第3表 Alcopar の副作用と関連要因 (45名)

		全くなし	頭痛 (重)	眩暈	のぼせ 感	倦怠感	腹痛 (鳴)	嘔気 (吐)	下痢
副強 作用 の	士		4	3	3	0	10	1	0
	十		0	0	0	0	0	4	6
	廿		0	0	0	0	0	0	1
	計	21 47%	4 9%	3 6.7%	3 6.7%	0 0	10 22%	5 11%	7 15.6%
第1回内服	1時間以内	4	3	2	0	1	0	0	
第2回内服	1時間以内	0	0	3	0	6	1	0	
//	2時間以内	0	0	0	0	4	1	4	
中食後		0	0	0	0	7	1	7	

第4表 Alcopar の血圧脈搏に及ぼす影響

脈搏	血 圧			計
	上昇	無変化	下降	
上昇	0	1	1	2
不変	3(1)	7(4)	5(2)	15(7)
下降	2(2)	7(3)	4(4)	13(9)
計	5(3)	15(7)	10(6)	30

( )内は副作用発現者数

し、内服終了後2時間位に起るが一時的なものであつた。しかしそこで中食を摂ると一時増強した。この症状の主なもの下痢であるが、下痢は必ずしも腹痛とは一致せず、当日だけであつた。

上記の結果は Alcopar が腹部神経を刺戟するようにも思われるので、この場合敏感に影響を受ける循環系の変化、即ち血圧と脈搏の変化を追求した。判定は最高血圧 10 mmHg 以内の変動、脈搏数 1 分間 5 以内の変動は測定誤差範囲の危険性があるので無変化として扱い、無変化群に入れた。

血圧、脈搏の変動を表示すると第4表のようになる。但し血圧では 20 mmHg 以上の変動、脈搏では 1 分間 20 以上の変動を示したものはいながつた。その意味では Alcopar は循環系に強い影響を与えない。表のように対象の半数は血圧、脈搏ともに変化がなく、残りの半数についてみると大部分が脈搏減少、血圧降下を示した。

この場合副作用の発現をみた人達の割合は血圧・脈搏降下群に多いようである。血圧と脈搏が共に降下した4名では全員副作用のあつたことは注目し値しよう。

3. 副作用の起り易い要因：副作用は起り易い人と起り難い人がいるように思われたので、性別、年齢別、予診時の主訴乃至既往症を調べ、これと副作用の発現率との関係を調べてみたのが第5表である。

第5表 副作用発現に関連する要因

症 状	性別	副 作 用		
		+	-	+の%
予 診	男	5 (2)	6 (6)	45 (25) *
時 所 見	女	11 (10)	8 (3)	58 (76)
全身異和	+	14	2	88 ***
消化器異常	+	7	9	44
循環系異常	+	5	11	29
	-	3	11	22
	-	3	11	21
	-	2	12	14

( )内は 21~60 歳の者

性別では女性に多いように見えるが有意差はない結果であるが、21~61歳の成壮年者だけで調べると括弧内の数字となり、女性に多発し易いといえる ( $\chi^2$  検定の危険率 5%以下、表中\*印)。

予診時所見のうち、頭痛、倦怠、肩こり、めまいを全身異和による神経症状と考えてまとめてみると、その何れかを訴え者、の 88% に副作用が起り、訴えなかつた者では 22% に副作用があつた。この差は 0.1% 以下の危険率で有意である(表中\*\*\*印)。従つて上記の症状のうち何等かを有するものを要注意者とすれば副作用の発現を予防出来ると考えられる。

同じ様にして、消化器疾患の既往、腹痛、下痢、舌苔のあるものを消化器所見異常としてとりあげたところ、症状のある人達に副作用発現が多かつたが、その差は有意ではない。

循環系症状としては、動悸、息切れ、冷え症をとりあげたが有意差は認められなかつた。

考 按

Bephenium hydroxynaphthoate (Alcopar) をアメリカ鉤虫に使用したのは Goodwin *et al.* (1958) である。この



場合の後検便は M.I.F.C. 法 (Merthiolate-iodine-formaldehyde-concentration technic; Blagg *et al.*, 1955) という遠心沈澱法を使っている。その成績によると卵減率が 100~75% に達したものは入院患者では 78%, 集団駆虫時には 60% 内外である。これは私達の使う陰転率より過大評価の成績で、他の人達のツビニ鉤虫に対して得た 100% 近い成績に比して劣っているとされた。私達の対象は同じアメリカ鉤虫の寄生者であり軽感染者であるが、浮游法 3 本値で 48.3% の陰転率を示したことは興味がある。濾便して得た排虫成績からもアメリカ鉤虫に良く効いたと考えられる。排出虫体からみて少くも腐蝕毒ではないことが明らかになった。

Alcopar は苦味があり、何れの文献でも、嘔気、下痢を記載している。私達の場合も出現頻度は低く軽度であるがこれを認めた。この他に一過性の神経刺戟症状を認めたが、極めて一過性であるのは吸収された結果というより腸管における反射症状と考えてよいであろう。又、消化器症状の発現が服用数時間後であること、症状発現が女性に多いこと、自律神経失調乃至過敏と考えられる自覚症状を有するものに起き易いことなどから、Alcopar の副作用は腸管刺戟の局所症状が主であると考えられる。この点はすでに述べたインド人や精薄児の場合に副作用が少ないことも一致する。

上記の結果より判断して Bephenium hydroxynaphthoate は有望な鉤虫駆除薬の一つであると考えられるものである。

### 要 約

アメリカ鉤虫寄生者 45 名 (男 18, 女 27) を対象として Alcopar 5g (塩基として 2.5g) を早朝空腹時に服用させその駆虫効果と副作用を調査した。その結果は次の如くである。

1. Alcopar によりアメリカ鉤虫の大部分は 24 時間以内に排出された。同時に少数寄生していたツビニ鉤虫は全部 24 時間内に排出された。しかし回虫と蟯虫は 24 時間後も 48 時間後も同程度の排出状況を示した。3 週後の検便による虫卵陰転率は飽和食塩水浮游法 3 本値で 55.0%, 濾紙培養法で 48.3%, 両者併用で 48.3% である。

2. 副作用は服用直後軽微ではあるが神経症状として頭痛、眩暈、のぼせ感等が 10% 以内の人に起つている。しかし在来の駆虫薬のように倦怠感を起すことはなかつた。腹部症状として腹痛、腹鳴、嘔気、下痢等が 30% 以下の人達に発現した。これも軽微ですぐ回復する程度

であつた。

副作用の発現は、女性、及び頭痛、倦怠、肩こり、眩暈等の全身異和症状を常に起し易いもの、などに多発する傾向がある。従つてこの点を問診等によつて予め調べておくことにより、副作用予防が可能であると考えられる。

### 参考文献

- 1) Ahmad, N. & Rasool, G. (1959): Bephenium hydroxynaphthoate against hookworm in West Pakistan. *J. Trop. Med. Hyg.*, 62, 284-285.
- 2) Blagg, W., Schloegel, E. L., Mansour, N. S. & Khalaf, G. I. (1955): A new concentration technic for the demonstration of protozoa and helminth eggs in feces. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 4, 23-28.
- 3) Burrows, R. B. (1958): The anthelmintic effect of Bephenium on *Ancylostoma caninum*. *J. Parasit.*, 44 (6), 607-610.
- 4) Copp, F. C., Standen, O. D., Scarnell, J., Rawes, D. A. & Burrows, R. B. (1958): A new series of anthelmintics. *Nature*, 181, 183.
- 5) Goodwin, L. G. & Tayewardene, L. G. (1958): Clinical trials with Bephenium hydroxynaphthoate against hookworm in Ceylon. *Brit. Med. J.* 2, 1572-1576.
- 6) 小林明・飯田正雄・国井洋一・堀田恭平・国枝篤郎・高橋孜・永瀬典子・今井田二三子 (1959): 新駆虫薬 Bephenium (エーザイ提供) の駆虫効果について。岐阜医大紀要, 7(4), 1118-1123.
- 7) 森下薫・伏見純一・柳井富夫 (1960): Bephenium hydroxynaphthoate の鉤虫駆虫効力について。診療, 13(4), 460-464.
- 8) Nagaty, H. F. & Rifaat, M. A. (1959): Clinical trials with Bephenium hydroxynaphthoate against *Ancylostoma duodenale* and other helminthic infections. *J. Trop. Med. Hyg.* 62, 255-258.
- 9) Rawes, D. A. & Scarnell, T. (1958): Observation on a new anthelmintic (Bephenium embonate). Its use against *Nematodirus* in lambs. *Vet. Rec.*, 70, 251-255.
- 10) Rogers, E. W. (1958): Excretion of Bephenium salts in urine of human volunteers. *Brit. Med. Jour.* 2, 1576-1577.
- 11) Young, M. D., Teffery, G. M., Freed, J. E. & Morehouse, W. G. (1958): Bephenium, a new drug active against human hookworm. *J. Parasit.* 44(6), 611-612.



## THE ANTHELMINTIC EFFECT OF BEPHENIUM HYDROXYNAPHTHOATE ON *NECATOR AMERICANUS*

YOSHITAKA KOMIYA, TATSUSHI ISHIZAKI, HARUHIKO  
KUTSUMI & MITSUYOSHI KUMADA

*(Department of Parasitology, National Institute of Health, Tokyo, Japan)*

Bephenium hydroxynaphthoate ("Alcopar") was tried in 45 patients, 18 males and 27 females, of hookworm infection under the field condition. A dose of 5g (2.5 g asb ephenium base) irrespective of age or weight was administered to the patient with an interval of one hour and no food was allowed until about four hours afterwards. No purge was given after the dose. Results were summerized as follows :

1) Stools of the patients were collected for 24 and 48 hours after dosing and washed out to obtain the worms. In this experimet the majority of *Necator americanus* (84%, 189 out of 224) and all of *Ancylostoma duodenale* (100%, 9 out of 9) were passed in less than 24 hours after dosing. Whereas, *Ascaris lumbricoides* and *Enterobius vermicularis* were passed with equal proportion in both period. Fecal examination were performed three weeks after dosing by the floatation and egg-culturing method to detect hookworm ova. By these examination it was found that 48.3% of patients were cleared of hookworm ova.

2) Of 45 patients treated with bephenium, 10 cases had side-effect in the form of headache, dizziness and drunkness as a nervous symptom and 22 cases abdominal pain, borborygmus, vomitting and diarrhea as an abdominal symptom. These symptoms, however, were mild and particularly fatigue was observed rarely in the patients administered this drug as compared with the other anthelmintics.

3) Abdominal symptoms as the side-effect were observed mainly in the period between the first and second dose. On the other hand, nervous symptoms were observed after the second dose.

4) Blood pressure and pulse of the patients were examined, and no remarkable variation were observed between both time before and after the dosing.

5) It was revealed that those patients complaining fatigue, digestive and circulatory disorder before the dosing were liable to show side-effects by the administration.