

4ヨードチモール製剤とグルクロン酸製剤の同時投与による 鉤虫集団駆虫効果とその副作用について

小宮 義孝 小林 昭夫

国立予防衛生研究所寄生虫部

杉山 太幹

埼玉県熊谷保健所 国立予防衛生研究所寄生虫部

(昭和35年8月18日受領)

4ヨードチモールは、林ら(1958)によりはじめて鉤虫駆除効果ありとして発表され、その後藤沢(1958)、佐々ら(1958)によつてもその有効性が証明された新鉤虫駆除剤であるが、著者らもさきに同剤による集団駆虫試験を実施し、その結果についてはすでに記した(小宮ら、1959; 1960a)。

本薬剤の製剤(商品名チモラン、中外製薬)は、その処方によれば、ふつう成人での1回服用量は発売顆粒として5~6g(4ヨードチモールとして体重1kg当り約50mg)となつてゐるが、1kg当りの4ヨードチモール量を約100mgとして投与した場合における駆虫効果については、さきの試験結果(小宮ら、1960a)では、おおむね1-ブroom・ナフトール(2)と同程度のかかなり高い陰転率がしめされている。また本剤は、その服用時分服間隔を1時間としてこれを短縮して行ふときは、4時間々隔とした場合よりも駆虫効果は増強されるが、同時に副作用もそれだけいちじるしく出現することが判明した。

本剤は駆虫効果の点では、そのまま集団駆虫に充分適用しうるものと考えられうるが、その副作用発現については、場合によりかなりの頻度においてこれをみることがある。本来集団駆虫剤の適格条件としては、駆虫効果が確実であることとともにこれの服用による副作用がみられないか、あつても軽微であることがその必要条件ともなつてゐるので、本剤投与時におこりうべき副作用については、これをさらに少くするような工夫が講ぜられることがのぞましく、そうした副作用の軽減手段としては、具体的には賦形方法や投与方法を改良することも一つの方向であるが、また駆虫剤投与に際して同時に副作用の発現を抑制するような他の薬剤を併用することもその手段となりうる。

そのような観点から、私たちは4ヨードチモール製剤投与時に、従来肝機能増強、解毒作用を有するといわれているグルクロン酸を併用したならば、あるいは同駆虫剤の効果を減ずることなく、副作用を軽減しうるのではなからうかと考え以下の試験を行つてみた。

試験方法

1) 被検対象：埼玉県深谷市藤沢地区在住の一般農民(男女)593名につき、飽和食塩水浮游法1回検査により鉤虫卵陽性のもの355名のうち221名について(註)。

2) 供試薬品：4ヨードチモール製剤としては中外製薬提供のチモランを使用した。本剤は顆粒状をなしており、その1g中に4ヨードチモール0.5gを含有する。

またグルクロン酸製剤としては、グロンサン錠(中外製薬)を用いた。本剤の1錠中にはグルクロン酸ラクトンとして50mg、ビタミンB₁2mg、ビタミンC10mgを含有する。

3) 薬剤の投与：被検対象は、これを各年齢階層がほぼ均等に含まれるように2分し、そのうちの1群121名については、昭和35年1月18日にチモランのみを投与し(対照群)、他の1群100名については、翌1月19日にチモランとグロンサン錠とを同時に与えた。

チモランの投与量は、体重1kg当り4ヨードチモールとしておおむね100mgとし、これを2時間の間隔をおいて午前10時と正午に各等量づつ2回に均分投与した。グロンサン錠投与の場合は、チモランの初回投与と同時にこれを内服せしめたが、その投与量は体重1kg当りグルクロン酸ラクトン換算として約6mgとした。チモランおよびグロンサン錠の各年齢階層別の投与量を

註 本地区はネカトール種優先地区である。

しめせば以下のごとくである。

服薬対象	チモラン	グロンサン錠
高校生, 成人	12~10 g	6 錠
中学生	8 g	5 錠
小学生高学年	6 g	4 錠
同 低学年	5 g	3 錠
幼 児	4~2 g	2~1 錠

なお薬剤投与日の朝食は絶食とし、昼食は午後3時以後にとらせた。前後下剤は全く使用していない。投薬場所には、その地区の世話人の家を解放してもらいこれにあてた。

4) 副作用の調査：投薬終了後はそのまま投薬場所に居残らしめ、投薬完了後約2時間（第1回投薬後約4時間）目に服用者1人1人について副作用の調査を問診により行い、調査が終つたものから随時帰宅させた。また帰宅以後の副作用については、服薬の翌日午前10時ごろ保健所員が向ういて調査した。

副作用項目は厚生省の副作用調査の規準にしたがつた。その程度は軽症と臥床にいたつた程度の2種のみの区別としたが、軽症者については、たとえそれがきわめて軽微な自覚症状であつてもすべてこれを副作用発現者と見做して記録した。ただし服薬の翌日調査の場合には、副作用の発現程度は、必らずしもこれを適確に把握しえなかつたので、たんに副作用項目のみについて調査した。

5) 駆虫剤の効果判定：駆虫効果の判定は虫卵陰転率によつて行つた。駆虫剤投与後の後検便は、投与3週間後に行い、検査法は飽和食塩水浮游法1回のみとした。

本来、駆虫剤服用後における虫卵陰転率を正確にもとめるためには、真の陰転率を攪乱する「見かけの陰転」分の介在をできるだけ抑えるため、後検査時には虫卵検出力のたかい二三の検査法を同時併用して行うことが必要であり、鉤虫卵検査の場合には、培養、浮游、塗抹の同時施行にするか、または浮游法のみとした場合には、少なくともこれの同時2~3回の施行がのぞましいと考えられる(小宮ら, 1955, 1959)(註)。しかし今回の試験は、その直接の目的が主として4ヨードチモール単独使用と同剤にグルクロン酸を併用した場合における両者副作用発現状況の相互比較であつたことと、陰転率自体については既に前回の駆虫試験時に、前後検査法をいろいろにかえて行つた場合の効果が詳細にしらべてあるので、

むしろ今回はグロンサン使用の有無による駆虫剤の相対的な陰転効果比較でおおむね初期の目的が達せられうると思へたので前後検査とも各浮游法1回のみとして試験した。

試験成績

1) 虫卵陰転率

鉤虫卵陰転効果は第1表にしめされるように、チモラン単独投与では、駆虫前の虫卵陽性者121名のうち79名が陰性をしめし、陰転率は65.3%であつた。これに対して、チモランとグロンサンの併用群では、100名中70名が陰転し、陰転率は70.0%であつた。この両者の陰転率を χ^2 法によつて検定してみると $\chi^2=0.55$ となり、全く有意差はみとめられない。

第1表 4ヨードチモールとグルクロン酸投与による鉤虫卵陰転率

グルクロン酸	被検人員	陰転人員	陰転率
非投与	121	79	65.3%
投与	100	70	70.0%
計	221	149	67.4%

前後検便とも浮游法1回

2) 副作用

駆虫剤服用者のうち、服用後の各所定の調査時刻に副作用調査が可能であつたものについて、その副作用発現頻度についてしらべた結果は第2表にしめされるとおりである。この表においては、駆虫剤の第1回目服用後から服用者の帰宅にいたるまでの約4時間内に起つた副作用発現者と帰宅以後翌朝までの20時間内(4~24時間)

第2表 4ヨードチモールとグルクロン酸投与による副作用発現頻度

第1回服用後	グルクロン酸	被検人員	副作用発現者数	同 百分比	臥床者数	副作用発現者に対する百分比
4時間以内	非投与	119	44(40)	37%(34%)	5	11%
	投与	93	39(36)	42%(39%)	2	5%
4~24時間	非投与	92	80(26)	87%(28%)	—	—
	投与	80	74(29)	93%(36%)	—	—
計(24時間内)	非投与	92	84(49)	91%(53%)	—	—
	投与	80	75(44)	94%(55%)	—	—

() 内は下痢を控除した場合についてのもの

註 冬期における培養法による鉤虫卵(仔虫)検出率は、浮游法のそれよりもはるかに低くしめされる公算が大である(小宮ら, 1960b)ので、本試験時のような厳冬期における検査法としては浮游法を主体として行うべきである。

第3表 4ヨードチモールとグルクロン酸投与による副作用の種類と頻度

症状種別	服用後4時間内		" 4~24時間		計 (24時間内)	
	グロンサン非投与 119名	" 投与 93名	非投与 92名	" 投与 80名	非投与 92名	" 投与 80名
頭重、頭痛	7 (6%)	13 (14%)	3 (3%)	4 (5%)	9 (10%)	15 (19%)
めまい	1	2	0	1	1	3
酔い	0	0	0	0	0	0
悪心	11 (9%)	7 (8%)	8 (9%)	6 (8%)	17 (18%)	10 (13%)
嘔吐	1	0	12 (13%)	11 (14%)	12 (13%)	11 (14%)
腹痛	20 (17%)	15 (16%)	3 (3%)	6 (8%)	22 (24%)	16 (20%)
下痢	11 (9%)	11 (12%)	73 (79%)	72 (90%)	74 (80%)	72 (90%)
倦怠	2	0	0	3	2	3
その他	3	1	4 (4%)	3 (4%)	7 (8%)*	4 (5%)**

* うち4例：排尿痛 ** うち2例：排尿痛

第4表 4ヨードチモールとグルクロン酸投与時の下痢の回数

回数	グルクロン酸非投与	" 投与
1	5	3
2	14	12
3	27	15
4	12	16
5	7	6
6以上	7	20
平均回数	3~4回	4~5回

に起つたそれとが分けてしめされている。なお副作用調査人員が後者の場合若干少くなつてゐるのは、翌日定刻にその調査ができなかつたものがあつたためである。

服用後4時間までに起つた副作用の発現頻度は、グロンサン非投与群37%、同投与群42%であり、また4~24時間のそれについてみると、前者87%、後者93%で、いずれの場合ともグロンサン投与群の方にかへつて数%程度の高率がみられたが、とくに両者間に差異があるとはみとめがたい。

服薬後の経過時間に伴う副作用発現頻度については、両群ともほぼ一致した傾向をしめし、服用後4時間までの発現率約40%に比して、以後24時間までのそれ(約90%)の方が圧倒的に多くなつてゐる。しかし、これらの副作用項目のうち下痢だけを控除した場合についてみると、同表の()内の数字にみるように、4時間以内の発現率(各34%、39%)よりも4~24時間内のそれ(各28%、36%)の方がかへつて小さくなつてゐる。このことは、服用後4時間以上を経過してから起る副作用症状の最も主要なそれが下痢であることをしめすものであり、これについては第3表からも看取される。なお下痢は、服薬後24時間までに服用者のほとんど全員(80~90%)にみられ、その発現回数もグロンサン非投与群平均

3~4回、同投与群平均4~5回とかなり多くなつてゐる(第4表)。

しかし副作用全般にわたりその程度をみると、服用後4時間以内の調査では、概して軽微であり、臥床にいたつた程度のもは、グロンサン非投与群で5名、同投与群で2名にみられたにすぎなかつた。

副作用の種類別頻度は、第3表にみるように、服薬後24時間までのそれについては、下痢については腹痛、悪心、嘔吐、頭痛等が主なものであり、かような発現頻度と傾向については、グロンサン投与の有無に関係なくほぼ同一であつた。

総括および考察

1) グロンサン使用の有無とチモランの陰転効果
チモランによる虫卵陰転効果は、グロンサン投与の有無に関係なくほぼ同等であつた。

したがつて、少くとも以上にのべたようなグロンサン錠の同時投与という条件下では、4ヨードチモールの虫卵陰転率を積極的に増大せしめるような効果はほとんどないと考えてよい。

さて今回の試験によりしめされたチモラン単独使用時の虫卵陰転率を前回試験時のそれ(小宮ら, 1959)と比較してみるに、前回の結果では、4ヨードチモール換算プロキロ100mg、1時間々隔2回分投投与とした場合の陰転率は、前検便浮游法1回、後検便総合検査というかなり厳格な効果判定条件下では63.3%であつたが、この場合の検便方法を今回と同様、前後検便とも各浮游法1回のみとした場合の陰転率をもとめてみると68%である。この値は分服の間隔を2時間として行つた今回の試験結果(65.3%)とほぼ一致する。なお上記の結果は、投薬前の食事を、前回試験時：非絶食、今回：絶食として行つた場合のそれであることを考慮すると、投薬前の

絶食措置は、チモランの駆虫効果をより増大せしめることにはないよう考えられる。

2) グロンサン使用の有無とチモランの副作用

グルクロン酸は肝機能を増強し、生体内では主として肝臓を中心として、肺臓、腎臓等で抱合解毒作用を行うといわれているが、被抱合物質 (Aglicon) が抱合、解毒されるためには、これがアルコール性の水酸基、フェノール性の水酸基またはカルボキシル基をもつことが必要であるといわれている (中外製薬、1957)。4ヨードチモールは、その化学構造にみるように、フェノール性の水酸基を有しているため、かりにこの水酸基が薬剤の服用後生体内に吸収されたのちにおいてもなお存続し、かつこの水酸基をもつ化合物が4ヨードチモール製剤内服時における主要な副作用惹起成分であるとの仮定が許されるならば、かような物質は Aglicon としてグルクロン酸によつて抱合、解毒されるわけだから、同駆虫剤服用に際して同時にグロンサンを投与すれば、駆虫剤による副作用は多少なりと軽減されるであろうと考えることができる。そうした仮設のもとに、チモランにグロンサンを併用した場合の副作用発現状態をチモラン単独投与時のそれを対照として比較してみたのである。なおグロンサン錠内服時におけるグルクロン酸の血中濃度は、内服後1~2時間で最大に達し、6時間でほぼ投与前の値に戻るといわれている (横江、1957) ので、チモラン服用時における副作用発現までの時間をも参酌して本試験ではグロンサンの投与と同時として行つた。

また当日の朝食を絶食としたのは、絶食による陰転効果増大に対する予想と、1つにはそれによる副作用の増加分に対するグロンサンの副作用発現防止効果を対照との比較においてより顕著に表現させようとした意図に由来する。

その結果はさきにも記したように、絶食措置によつて薬剤の陰転効果は増強されなかつたと考えられるとともに、グロンサン併用によるチモラン自体の副作用発現に対する軽減効果は、本試験条件に関するかぎりでは全くこれをみとめることはできなかつた。

駆虫剤投与時における副作用防止の目的のため、駆虫剤とグルクロン酸とを同時に併用して行つた試験は、鉤虫駆虫剤については今回がはじめてのようであるが、蛔虫駆虫剤とくにサントニン投与時におけるこれの併用試験については、小沢 (1957)、松田ら (1957) によつて行われており、それらの報告によると、グルクロン酸の同時投与によつてサントニン自体の副作用を明らかに防止し

うるとともに駆虫効果をも増大しうるといふ。

石崎 (未発表) によれば、1-ブローム・ナフトール (2) や四塩化エチレン等の鉤虫駆除剤服用による副作用の発現防止には、自律神経遮断剤の同時投与がかなり有効であるといふ。この場合における副作用軽減の機序は、副作用惹起物質に対する生体側の反応を低下させることに基因する、いわば生体機能の消極化の方向にそのものと考えられ、今回のグロンサン投与の場合のような積極的な生体機能活潑化による副作用軽減の構想とは、むしろその立場において逆でありその意義もことなるが、4ヨードチモール投与の場合にも、あるいはそうした自律神経遮断剤を併用したならば副作用の軽減効果がある程度みられるかもしれない。

さて今回試験時の副作用発現率が著者らの行つた前2回の試験時のそれにくらべてやや高くしめされたことの原因についてであるが、あるいは朝食を絶食としたことが、その原因の一つとなつたということも考えられるが、必らずしも明らかではない。

私たちはさきに4ヨードチモール製剤服用時の副作用として、場合によつてはいちじるしい下痢の発現をみることがあることを指摘した (小宮ら、1959、1960a) が、今回の試験でも顕著な下痢の出現をみとめた。本来下痢は排便を促す意味からすれば、副作用とはいえないかもしれないが、しかし本試験時にみられたようなかなり頻回の下痢については、虫卵陰転効果を低下させないという条件で、これの発現防止に対する工夫が将来なされることがのぞましい。とりわけ集団駆虫剤としては、下痢を用いることなく使用しうるといことが一つの条件ともなりつつある現在、かような下痢の発現防止に対する期待は大きい。尤も本剤の使用においても、場合によつてはほとんど下痢の発現がみられないこともある (小宮ら、1960a) が、そうした差異をもたらず原因については明らかでない。

むすび

4ヨードチモール製剤投与による鉤虫卵陰転効果および副作用に対するグルクロン酸製剤投与による影響をしらべるため、集団駆虫試験を行いその結果について考察した。以下はその要約である。

1. チモラン服用 (4ヨードチモールとしてプロキロ約 100 mg) による鉤虫卵陰転率に対するグロンサン錠 (グルクロン酸ラクトンとして約 6 mg) の同時投与による影響はみとめられなかつた。
2. チモラン服用 (同上) 時の副作用の軽減化に対する

グロンサン錠(同上)の同時投与による効果はみとめられなかつた。

終りに本研究が埼玉県公衆衛生研究費の補助によつて行われたものであることを附記し謝意を表する。

参考文献

- 1) 中外製薬(1957) : グルクロン酸について, グロンサン文献集, 1-10, 中外製薬株式会社学術課編集.
- 2) 藤沢俊雄(1958) : 鉤虫症の臨床的観察(4), 4-iodo-3-methyl-1-hydroxy-6-isopropylbenzeneについて, 寄生虫誌, 7(6), 657-660.
- 3) 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.
- 4) 石崎達(未発表, 私信による).
- 5) 小宮義孝(1955) : 鉤虫駆虫剤, 診療, 8(7), 40-48.
- 6) 小宮義孝ら(1959) : 4-ヨードチモール製剤による鉤虫集団駆虫効果と副作用, 附 鉤虫駆虫剤の陰転率の検討, 寄生虫誌, 8(5), 835-842.
- 7) 小宮義孝ら(1960a) : 下剤ぬき鉤虫集団駆虫について(4), 4-ヨードチモールと1-ブローム・ナフトール(2)の鉤虫駆虫効果の比較試験, 寄生虫誌, 9(2), 195-198.
- 8) 小宮義孝ら(1960b) : 鉤虫卵検査法の再検討—冬期検査時における浮游法および培養法の鉤虫卵検出力について—, 寄生虫誌, 9(5), 480-485.
- 9) 松田順皓ら(1957) : グルクロン酸・サントニン併用の蛔虫駆虫について, グロンサン文献集, 154, 中外製薬.
- 10) 小沢博毅(1957) : サントニン・グルクロン酸併用駆虫について, グロンサン文献集, 152-153, 中外製薬.
- 11) 佐々学ら(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), 東京医事新誌, 7(9), 19-24.
- 12) 横江祐右衛門(1957) : 肝臓疾患におけるグルクロン酸の吸収並びに排泄に関する研究, グロンサン文献集, 48-50, 中外製薬.

TRIAL FOR REDUCING THE TOXICITY OF 4-iodo-THYMOL BY THE USE OF GLUCURONIC ACID PREPARATION

YOSHITAKA KOMIYA, AKIO KOBAYASHI & TAKAMOTO SUGIYAMA

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

Glucuronic acid is now being applied to the detoxication of some chemicals, because of its characteristic activities for detoxication and/or promoting the liver function of the patients.

If glucuronic acid should be proved to be effective on reducing toxicity of anthelmintics, this compound would be usefully available in mass-treatment along with the anthelmintics.

Present study was chiefly designed to know whether glucuronic acid would effect on reducing the toxicity of 4-iodo-thymol, an anthelmintic for ancylostomiasis, when both the compounds were administered to the patients with hookworm.

Glucuronic acid preparation (Guronsan) was given orally to 100 patients harbouring hookworm at a dose of 6 mg of glucuronic acid lactone per Kg and at the same time 100 mg/Kg of 4-iodo-thymol. Control group consisting of 121 patients was treated with the anthelmintic only.

The results were no differences in toxicity as well as in cure rate of 4-iodo-thymol between the group treated with Guronsan and that non-treated.