

駆虫薬に関する基礎的研究

第 15 報 4-iodothymol の鉤虫虫種別の駆虫効果

高村 省三

静岡薬科大学薬物学教室 (主任 林栄一教授)

(昭和 37 年 12 月 8 日受領)

緒 論

4-iodothymol (以下 IT と略す) は林教授らにより遂行されつつある駆虫薬に関する基礎的研究途上において見出された新鉤虫駆除薬であり、この物質についての駆虫効果は既に藤沢 (1958, 1959), 佐々ら (1958), 小宮ら (1959), 林ら (1959) およびその他によつて臨床的にも集団的にも詳細に報告されている。

ところで、本物質の鉤虫虫種別の駆虫効果に関しての知見は唯一つ吉田ら (1960) の報告のみあるが、この場合実験例数寡少のうらみがある。そこで今回はこれら虫種別に対しての IT の効果の検討を主眼に駆虫実験を実施し、一応その成果をえたので報告したい。

実験方法

1) 試験対象および駆虫期日

清水市宍原町住民 544 名 (大部分農業従事者) につき濾紙培養法 1 回実施 (寄生率 29.8%)。鉤虫卵陽性で虫種の判別しえた 95 名 (小学生 11 名, 成人 84 名) を選出、駆虫 (昭和 36 年 11 月 6 日~10 日) を実施した。因みに保有鉤虫を虫種別に分別すると、ヅビニ種 (以下 A.d と略記) 単独寄生率 34.6%, アメリカ種 (以下 N.a と略記) 単独寄生率 51.2%, 両種混合 (A.d+N.a) 寄生率 14.2% の分布割合であつた。

2) 投与薬剤, 服用量, 服用方法

薬剤は顆粒剤 (IT 50% 含有) およびカプセル剤 (IT 0.6g 含有) の 2 種。小学生には顆粒剤, 成人には顆粒剤およびカプセル剤の両剤を投与。服用量は IT に換算して凡そ per kg wet. 100 mg 前後の量を就寝前および早朝空腹時の 2 回に分けて任意に服用させた。

3) 駆虫効果の判定

駆虫後の後検便は薬剤服用 1 カ月および 3 カ月後の 2 回に実施。後検便は飽和食塩水浮游法 1 回および濾紙培養法 1 本を併用。両検査法 (綜合法) を通じて何れの場合にも虫卵ないし游出仔虫の陰性であつたものを完全陰

転とし、最終的にはこれの服用者総数に対する百分比より陰転率を算出し効果判定の資とした。

実験成績

1) IT による虫卵陰転率

第 1 表表示のごとく綜合法による虫卵陰転率は 40.5% (浮游法 46.4%, 培養法 54.8%) であつた (第 1 表)。

Table 1. Anthelmintic effect of 4-iodothymol against human hookworm

Examination method	No. of cases treated	No. of cases egg negative	Cleared-rate* (%)
(A) Floatation	84	39	46.4
(B) Culture (Filter paper)	84	46	54.8
(C) (A) & (B)	84	34	40.5

* Rates of stools negative for hookworm ova

Table 2. Anthelmintic effect of 4-iodothymol against *Ancylostoma duodenale* and *Necator americanus*

Before administration	After administration		
	No. of cases	Cleared-rate*** (%)	
A.d* infection 25	A.d 33 N.a 41 Mixed infection 8 (A.d+N.a)	16 18	48.5 43.9
N.a** infection 33			
Mixed infection 8 (A.d+N.a)			

* *Ancylostoma duodenale*, ** *Necator americanus*, *** Examination method = Floatation method and filter paper culture method

2) IT の A.d および N.a 両虫種に対しての駆虫効果

第 2 表はこれらの成績を一括表示したものである。すなわち A.d および N.a 両種に対してほぼ同程度の効果 (陰転率 48.5% および 43.9%) であつて有意差は認め

Table 3. Frequency of diarrhea caused by 4-iodothymlol administration

Frequency of diarrhea	Drug form & total doses (g)						Total	Appearance-rate (%)
	Granule			Capsule				
	4.0	5.0	6.0	4.0	5.0	6.0		
1	0	0	1	0	1	3	5	10.9
2	0	0	0	0	3	11	14	30.4
3	0	0	1	1	1	9	12	26.2
4	0	0	0	0	1	7	8	17.4
5	0	0	1	0	0	1	2	4.3
6	0	0	0	0	1	2	3	6.5
7	0	0	0	0	0	2	2	4.3
Total	0	0	3	1	7	35	46	49.5
No. Examined	1	2	3	4	13	70	93	

られなかつた(第2表)。

3) 副作用

アンケート調査による自覚症状のうち、主要副作用として問題視されている下痢についての回答内容は第3表のごとくである。すなわち回答者93名中46名(49.5%)に下痢が発生、その発生回数は2~4回が圧倒的に多く、しかもすべて一過性のものであつた。なおカプセル剤および顆粒剤の間には殆んど差は認められなかつた(第3表)。

考 按

鉤虫虫種と鉤虫薬との関係において薬剤に対しての虫種別の感受性に相違のあることは既に指摘されていたが、従来この点についての検討は比較的看過されていた。鉤虫駆虫試験の際、この虫種別に対しての効果の比較を行わなければその薬物の正当な駆虫能を判断することも不能であり、また異種薬物間の駆虫効果の判定も正當になしえないのは当然であろう。

最近, bephenium hydroxynaphthoate (Copp *et al.*, 1958; Goodwin *et al.*, 1958)が鉤虫の N.a 種より A.d 種に、より効果的であることが報告されて以来、虫種別の駆虫効果ということが注目を惹くようになった。すなわち内田ら(1962)によると、bephenium は A.d に対して 88.9%, N.a に対して 18.1%と A.d に対してのみ効果的であり、tetrachlorethylene は逆に N.a に対して効果的であると報告し、更に tetrachlorethylene については佐藤ら(1958)および吉田ら(1960)も内田らと同様に報じている。また吉田ら(1960)は 1-bromo-naphthol-(2)について検討を加え、A.d および N.a の両

虫種に対してほぼ同程度の効果を示すものであるとしている。ところで、IT についての虫種別の比較は前記吉田ら(1960)の報告によると、A.d に対して 16.7%, N.a に対して 50.0%の虫卵陰転率が示されたとあり、N.a に対してより効果的と見られる。著者の今回の駆虫結果からでは A.d および N.a 種の両種にほぼ同程度の効果を示すものと思われる。

ここで新たな薬剤による鉤虫駆除実験の際考慮すべき若干の事項について著者らの実験結果を基礎として述べたい。すなわち鉤虫駆除実験の際、(1) 駆虫剤の剤型、用量、用法、(2) 被検者の年齢、(3) 被検者の駆虫薬服用経験の有無、回数、(4) 被検者の感染度、(5) 鉤虫虫種、(6) 検便法などの諸事項を配慮して試験を施行することが肝要かと思う。これらの諸事項に考慮が払われなければ厳密な意味での成績を期待することは出来ないだろう。著者らは先に IT による被検者の年齢別、用法、用量および感染度の事項については検討を加え(林ら, 1959)、今また鉤虫虫種の問題についても検討を加えたのでここではその他の事項すなわち検便法について簡単に検討したい。

先づ検便法の相違による駆虫効果の正当な評価法であるが、この問題については先に小宮ら(1959)が IT についても論及し、前後検便時の検査法の差異によつて虫卵陰転率は 91.3%から 35.6%の範囲でその値が変動したとしている。著者もこの点に注意を払い、前検便は濾紙培養により虫卵の検出を行ない、後検便は飽和食塩水浮游法および濾紙培養法の両法を併用して虫卵の検出を計つた。その結果、虫卵の陰転率は A.d に 48.5%, N.a に 43.9%という成績が示された。これに対し、後検便を濾紙培養法のみによつた虫卵陰転率は A.d. に 55.3%, N.a. に 58.9%という成績が示され、約 10%程度も高い陰転率が示された(第2表および第4表)。

Table 4. Anthelmintic effect of 4-iodothymlol against *Ancylostoma duodenale* and *Necator americaicus*

Before administration	After administration		
	No. of cases	Cleared-rate***	(%)
A.d* infection 27	A.d 38	21	55.3
N.a**infection 45	N.a 56	33	58.9
Mixed infection 11 (A.d+N.a)			

* *Ancylostoma duodenale*, ** *Necator americanus*
*** Examination method=Culture method only

かくのごとく単に後検便の検査法の相違のみからしてもその駆虫効果に大きな変動を生ずるのであるから、前後検便を通じての検査法には十分な考慮が払われなくてはならない。

次に IT の副作用の点であるが、このものの消化器系への障害作用(主とし下痢)が著明である。IT の化学的性状からみて消化器粘膜に対するの刺激性は考えられるが、これは極めて一過性のものと思う。先に斉藤(1958)は IT のマウス諸臓器に対するの病理組織学的検索において 25 mg/20 g マウス体重、まで胃および小腸に対して何等の組織学的著変が無いとしているところよりみれば、組織学的変化は考えられず、またこの下痢について小宮ら(1959)は排便を促進する意味からすれば副作用とはいえないかもしれぬとしている。しかし何れにせよ下痢は不快なる生理現象である故改善を計りたい。

結 論

4-iodothymlol (IT) の鉤虫虫種別(ヅビニ種, アメリカ種) に対するの駆虫効果について駆虫試験を実施し、次のごとき結果をえた。

1) IT による虫卵陰転率(浮游・培養の両法による判定)は 40.5%, その中ヅビニ種に対するの陰転率は 48.5%, アメリカ種に対するの陰転率は 43.9% で、両種に対しほぼ同程度の効果を示した。

またこの結果を培養法のみから求めると、ヅビニ種に対するの陰転率は 55.3%, アメリカ種のそれは 58.9% でほぼ同程度の効果を示したが、総合法判定にくらべや高率の陰転率を示した。

2) IT の副作用中下痢症状を示した率は 49.5%, この中、下痢発生回数 2~4 回が圧倒的多数を占め、しかも何れも一過性の性質のものであつた。

稿を終るにあたり御指導をいただいた林栄一教授及び駆虫に際し御協力をいただいた実原郵便局長望月宗吉氏に深謝致します。

本論文の要旨は第 22 回日本寄生虫学会東日本大会において発表した。

文 献

- 1) Copp, F. C. *et al.* (1958) : A new series of anthelmintics. *Nature*, 181, 183.
- 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) 藤沢俊雄(1959) : 鉤虫症の臨床的観察 (5) 特に 4-ヨードチモール製剤, 1-プロモナフトール(2) による外来駆虫について. *寄生虫誌*, 8(3), 400.
- 4) Goodwin, L. G. *et al.* (1958) : Clinical trials with bephenium hydroxynaphthoate against hookworm in Ceylon. *Brit. Med. Jour.*, 2, 1572-1576.
- 5) 林栄一ら(1959) : 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ついての検討. *寄生虫誌*, 8(6), 909-912.
- 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) 斉藤哲治ら(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. *十全医学会誌*, 60(10), 1623-1626.
- 8) 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). *東京医誌*, 75(9), 541-546.
- 9) 佐藤淳夫ら(1958) : ヅビニ・アメリカ両種鉤虫の 4 塩化エチレンによる駆除効果の検討. *寄生虫誌*, 7(3), 226.
- 10) 内田昭夫ら(1962) : Bephenium hydroxynaphthoate (Alcopar) の鉤虫集団駆虫効果について. *寄生虫誌*, 11(1), 53-65.
- 11) Yoshida, Y. *et al.* (1960) : Comparative studies on the anthelmintic effect of bephenium hydroxynaphthoate, tetrachlorethylene, 1-bromo- β -naphthol and 4-iodothymlol against the human hookworm. *Jap. J. Parasit.*, 9(5), 620-628.

FUNDAMENTAL STUDIES OF ANTHELMINTICS
 XV. STUDIES ON THE ANTHELMINTIC EFFECT OF 4-IODOTHYMOL
 AGAINST *ANCYLOSTOMA DUODENALE* AND
NECATOR AMERICANUS

SHOZO TAKAMURA

(*Department of Pharmacology, Shizuoka College of Pharmacy, Shizuoka, Japan*)

In the previous report the author *et al.* (1959) discussed the anthelmintic effect of 4-iodothymol (4-iodo-3-methyl-1-hydroxy-6-isopropylbenzene) against human hookworm in connection with drug form, dosage, administration method of this anthelmintics and with age and infection degree of each patient. The present study was designated to know anthelmintic effect of this drug against *Ancylostoma duodenale* and *Necator americanus* respectively.

4-Iodothymol was given to 95 residents (11 of the elementary school children and 84 adults) of Shishihara-cho, Shimizu city, Shizuoka Prefecture, who were positive for hookworm ova by previous fecal examination (culture method). 1.0-6.0 g of 4-iodothymol, that is, about 100 mg per Kg body weight were divided into two equal parts and each one was administered without cathartics before going to bed and early in the morning of next day respectively. Stool examination for evaluating efficacy were carried out by means of floatation technique and culturing technique (filter paper culture method) within three months after the treatment.

Results are summarized as follows :

- 1) 34 (40.5%) out of 84 hookworm infections became completely negative for ova within 3 months after the treatment.
- 2) 16 (48.5%) out of 33 cases with *Ancylostoma duodenale* and 18 (43.9%) out of 41 cases with *Necator americanus* were free of hookworm respectively. Thus, 4-iodothymol showed the same anthelmintic effect against two species of human hookworm. Also the clearance-rate for ova as determined from only culture method for stool examination after the treatment showed somewhat increased values for *Ancylostoma duodenale* and *Necator americanus*, that is, 55.3% and 58.9% respectively compared with 48.5% and 43.9% derived from two simultaneously adopted stool examination method (floatation and culture).
- 3) The transient diarrheas of which frequency ranged from one to seven times with a peak in two times were observed in 46 (49.5%) out of 93 cases administered with 4.0-6.0 g total amount of 4-iodothymol.