

# Thiabendazole (MK-360) の駆虫効果に関する研究 (1)

石 崎 達 久津見 晴彦

安羅岡 一男 保 阪 幸 男

国立予防衛生研究所寄生虫部

飯 島 利 彦 伊 藤 洋 一

山梨県衛生研究所地方病科

特 別 掲 載

(昭和 38 年 3 月 15 日受領)

Thiabendazole [2-(4'-thiazolyl)-benzimidazole] は Merck Sharp & Dohme 社で作られた新駆虫剤である。同研究所の広範な研究報告によると家畜とりわけ羊の腸管寄生線虫類に著効を示す。本剤は無味無臭で服用し易く、動物に使用するには 1 回 50~100 mg/kg の単独投与と飼料に 0.1~0.3% 混入の長期間投与を行なっているが、中毒症状は全くなく、造血機能や腎機能にも殆んど障害を与えずに優れた駆虫効果があると報告されている (Baller *et al.*, 1961; Campbell, 1961; Cuckler, 1961; Drudge, 1961; Egerton, 1961)。

本報においては、Thiabendazole 乳剤(乳剤 5 ml 中に純末 1 g 含有)の提供を受け、これを人体腸管寄生虫駆除に使用して如何なる効果があるかを検討したので報告する。

## 対象および方法

対象：下記の検便方法で腸管寄生虫卵を検出した 88 名を対象とした。その内訳は船橋市藤原町農民 36 名(男 16, 女 20), 山梨県双葉中学校生徒 44 名(男 11, 女 33) 岡崎市日本メルク万有工場職員 8 名(男 2, 女 6)である。

検便方法：直接塗抹法(3 枚), 飽和食塩水浮游法(1 本), MIFC 沈澱法(1g)の 3 方法を用いて検便し、駆虫による卵減率を求めるため駆虫前後の虫卵数測定を行なった。

投薬方法：Thiabendazole 1g(乳剤として 5 ml)と 2g(同 10 ml)投与の 2 群に分け、1 日 1 回早朝空腹時または夜間就寝前に服用させ、服用量は 1g 1 日, 2g 1 日, 1g 3 日, 2g を数日おいて 2 回服用の 4 種類とした。

副作用調査：問診により服用後の頭痛, めまい, 倦怠感, 嘔気, 腹痛などを時間的に調査した。船橋群のみ服薬の前後に血圧と脈搏の測定, 尿蛋白試験(ズルフォサ

リチル酸法), 尿ウロビリノーゲン試験(エールリッヒ試薬)を行なった。

## 試験成績

### 1. 駆虫効果

家畜に投与する場合の体重 1 kg 当りの Thiabendazole 最小有効量は 25 mg であるから、成人に対するそれは 1~1.5 g となり、充分効果を期待できる量としては 3 g とされている。そこでまづ 1g(乳剤 5 ml)を茶碗 1 杯の微温湯に溶かして服用させ、副作用を検討しつつ増量してゆく方法をとつた。この結果投与方法としては前記の通り 1g 頓用, 2g 頓用, 1 日 1g 3 日連用計 3g, 2g 2 回計 4g の 4 方法としたが、寄生虫別駆虫効果は次の通りである。

#### a) 蛔虫駆虫効果

第 1 表のように 1g 頓用では駆虫効果は期待できないが、2g 頓用ではある程度効果が認められた。しかし 2g 頓用は後述するように副作用があるので、3g 服用に際しては 1 日 1g で 3 日連用で行なつてみた。その結果

第 1 表 Thiabendazole の駆虫効果

寄生虫種	投与量	投与人員	卵減者数	%	陰転者数	%
蛔虫	1g(頓用)	3	1		0	
	2g(頓用)	5	3		2	
	3g(1g×3日)	10	10	(100%)	10	(100%)
	4g(2g×2回)	1			1	
鞭虫	1g(頓用)	7	1		1	
	2g(頓用)	12	2	(17%)	2	(17%)
	3g(1g×3日)	26	0		11	(42%)
	4g(2g×2回)	3	0		0	
鉤虫	1g(頓用)	10	1	(10%)	0	
	2g(頓用)	18	7	(30%)	3	(16%)
	4g(2g×2回)	6	4		2	

第2表 Thiabendazole 投与量別の副作用

検査項目	1g (頓用)	2g (頓用)	3g (1g×3日)	
	11名	25名	52名	
自覚症状	頭痛	0名	3名(12.0%)	5(9.6%)
	酔い	1	21(84.0)	1(2.0)
	めまい	0	13(52.0)	5(19.6)
	倦怠感	0	3(12.0)	4(7.7)
	げっぷ	0	1(4.0)	0(0)
	嘔気	0	3(12.0)	6(11.5)
	嘔吐	0	2(8.0)	0(0)
腹痛	0	0(0)	4(7.7)	
脈 搏	増加	1	1(4.0)	
	減少	9	17(68.0)	
	変少	1	7(28.0)	
血 圧	増加	0	0(0)	
	減少	10	18(72.0)	
	変少	1	7(28.0)	
尿 蛋 白	陽性	0	0	
	陰性	11	25	
尿ウロビリノーゲン	陽性	2	0	
	陰性	9	25	

## 考 接

Thiabendazole は山羊, 羊, 豚, 犬などの各種動物における腸管寄生虫 (*Trichostrongylus*, *Cooperia*, *Nematodirus*, *Ostertagia*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Bunostomum*, *Strongyloides*, *Chabertina*, *Trichuris* など) や *Trichinella* などに対する駆虫効果があると報告されている。すなわち, 体重1kg 当り50mg の頓用で上記各種寄生虫を95%以上駆除し(Brown, 1961), 12.5~50mg の頓用で同様80~98%と未成熟虫に対する著効を認め(Cuckler, 1961), 100mg/kg 頓用で上記のうち7種についての実験でEPGの99.99%の減少を認めた(Drudge, 1961)。

そこで本試験ではこの薬剤が人体腸管寄生虫に対しても駆虫効果を有するか否かを検討した。その結果は蛔虫に対しては1g 3日連用の10例において全例を完全に駆虫することが出来たが, 鞭虫, 鉤虫に対する効果は満足すべきものではなかつた。試験例数が少ないので効果の差は今後の検討にまつべきである。なお動物に投与したときは副作用が全く認められないといわれるが, 人体に使用すると短時間で消滅するがかなりの副作用が発現したので, これは, 今後更に研究すべき点であろう。

Thiabendazole は水に難溶であるが, 中性よりも弱酸性, 弱アルカリ性で僅かに溶け, 殊にpH 2附近では0.5%が水に溶けるとされているから, 体内内でもある

10例において全例が虫卵陰性となつた。以上の成績から考えると Thiabendazole はその蓄積的な作用によつて駆虫効果があらわれてくるように思われる。

## b) 鞭虫駆虫効果

第1表に示すように1g または2g 頓用では駆虫効果はあまり期待できない。しかし1g 3日連用による3g 投与では陰転率42%である程度の効果が認められ, この場合にも薬剤の蓄積の効果と思われる結果をえた。しかしこれを蛔虫駆虫効果に比較するとかなり低率である。

## c) 鉤虫駆虫効果

全例アメリカ鉤虫寄生であり, 1g 頓用では殆んど効果がなく, 2g 頓用でもなお効果は少ない。2g 2回投与で4g の場合は30%程度の駆虫効果が認められた。しかし蛔虫駆虫効果に比較するとかなり劣るようである。

以上の結果をまとめると, 殆んど同様の服用方法で Thiabendazole の駆虫効果を各寄生虫について比較すると, 蛔虫に対しては連用によつてかなりの駆虫効果を認めたが, 鞭虫と鉤虫に対してはある程度の効果があるという成績をえた。また Thiabendazole の特徴としては薬剤の蓄積的な駆虫効果が推定されたので, この点に關しては今後の検討が必要と思われた。

## 2. 副作用

主として船橋地区の駆虫に際して副作用の検討を行なつた。第2表に示すように Thiabendazole による副作用の特徴は, 1g 頓用では殆んど副作用がないのに, 増量して2g 頓用とすると急に増加することであり, 従つて3g 頓用の計画を変更して今回は行なわないことにした。1g 頓用による副作用は他覚的検査(血圧, 脈搏, 尿検査)によつても認められない。1g 3日連用では10%程度に軽度の副作用発現があつたが, 全く副作用のないものの率は66%であつた。

2g 頓用ではめまい(52%), 酔い(84%)をはじめ, 頭痛, 倦怠感などの神経症状が多発し, 血圧低下, 脈搏減少を認めるものがあつた。これに反し, 嘔気, 腹痛などの腹部症状の出現率は従来の駆虫剤に比較すると極めて低率であつた。

以上のことから Thiabendazole は腸管から吸収されて神経系を刺激するのではないかという推定が可能である。一方, 尿蛋白, 尿ウロビリノーゲン検査では異常を認めなかつた。

程度溶けて吸収されるのではないかと想像される。また蛔虫駆虫に際し1日1g投与の3日連続では副作用が少ないにもかかわらず、これを1日2g頓用にすると急に副作用がでてくることは、仮りに体内での吸収があつたとしても、副作用を呈するにたりる一定濃度が必要であり、その濃度と副作用の発現とが関連しているのではないかと考えられる。

また、Thiabendazoleは蛔虫卵の分裂發育を阻止し、*in vitro*での完全なる分裂阻止濃度は1ppm以下であろうとされ(Egerton, 1961)、駆虫に際し成虫駆除ばかりでなく虫卵の産生抑制、卵の仔虫形成阻害を起し(Brown, 1961)、25°C7日間作用の水中直接殺卵試験では1,280,000倍稀釈(0.78ppm)において蛔虫卵は仔虫期に達するものは全く認められず、完全な殺卵効果を示すこと(久津見, 1962)などが知られている。従つてThiabendazoleは今回の成績のように成虫に対しては効果が低い、前述のごとく卵や仔虫に対しては有効であるという点から考えて、その殺卵機構、駆虫機構に関しては従来の薬剤とは異なつた複雑な要因があるのではないかと想像される。このことはBrown(1961)が推定しているような蠕虫類に対するmetabolic pathwayの独特の阻害で説明されるものか否かは現在のところ不明である。次回には蛔虫成虫の生体外飼育試験によつてこの薬剤の薬理学的性質を検討する予定である。

#### 要 約

Thiabendazoleを蛔虫、鞭虫、鉤虫保有者88名に投与して、駆虫効果と副作用を調べた。

成人に対し1g頓用では3種寄生虫のいづれに対しても駆虫効果が認められないが、副作用を呈するものも殆んどなかつた。2g頓用では若干駆虫効果の上昇が認められたが、同時に副作用が多発し、2gの連用を行なうことができなかつた。

そこで1日1gで3日連続投与したところ、副作用の出現率は低く、蛔虫保有者では10例の全員が陰転し著しい駆虫効果を認めた。しかし鞭虫に対しては約40%の陰転率で著しい効果はえられなかつた。

2g連用の代りに数日後再び2g投与で合計4g投与した例は、例数が少なく充分な結論はえられなかつた。

稿を終るに際し、御校閲を賜つた寄生虫部長小宮義孝博士に感謝の意を表します。

本論文の要旨は第22回日本寄生虫学会東日本支部大会(昭和37年10月)で発表した。

#### 参 考 文 献

- 1) Baller, W. S., Diamond, D. L. & Walker, D. F. (1961): Observation on the use of Thiabendazole in sheep and cattle. *J. Parasitology*, 47(4), 40-41.
- 2) Brown, H. D., *et al.* (1961): Antiparasitic drug IV. 2-(4'-Thiazolyl)Benzimidazole, a new anthelmintic. *Am. J. Chem. Soc.*, 83, 1764-1765.
- 3) Campbell, W. C. (1961): Effect of Thiabendazole upon infections of *Trichinella spiralis* in mice, and upon certain other helminthiasis. *J. Parasitology*, 47(4), 37.
- 4) Campbell, W. C. & Cuckler, A. C. (1961): Effect of Thiabendazole upon experimental trichinosis in swine. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 110(1), 124-128.
- 5) Cuckler, A. C. (1961): Thiabendazole, a new broad spectrum anthelmintic. *J. Parasitology*, 47(4), 36.
- 6) Drudge, J. H. & Elam, G. (1961): Comparison of Thiabendazole, Ruelene and Phenothiazine for anthelmintic activity in sheep. *J. Parasitology*, 47(4), 39-40.
- 7) Egerton, J. R. (1961): The effect of Thiabendazole upon *Ascaris* and *Stephanurus* infections. *J. Parasitology*, 47(4), 37.
- 8) 久津見晴彦 (1962): Thiabendazoleによる蛔虫卵殺卵試験. 第22回日本寄生虫学会東日本支部大会記事, 19.
- 9) Ross, D. B. (1961): The influence of thiabendazole, a new anthelmintic, on weight gain in lambs. *Veterinary Record*, 73(51), 1455.
- 10) Todd, A. C. (1962): Comparison of three broad spectrum anthelmintics in lambs. *Veterinary Medicine*, 57(4), 322-325.

THE ANTHELMINTIC EFFECT OF THIABENDAZOLE AGAINST ASCARIS,  
WHIPWORM AND HOOKWORM INFECTIONS IN MAN I.

TATSUSHI ISHIZAKI, HARUHIKO KUTSUMI, KAZUO YASURAOKA, YUKIO HOSAKA,  
(*Department of Parasitology, National Institute of Health, Tokyo*)

TOSHIHIKO IJIMA & YOICHI ITO  
(*Department of Parasitology, Yamanashi Prefectural Institute of Hygiene, Kofu*)

Thiabendazole was found to have marked therapeutic effect upon various gastrointestinal nematodes of livestock. Here studies were undertaken to examine whether this anthelmintic could be used to cure ascariasis, trichuriasis and ancylostomiasis in man.

1) The efficacy of this drug against these nematodes was very low after a single oral dose of 1 g or 2 g administered in the early morning or in the late afternoon. However, there was a moderate drop in egg counts in those patients receiving 2 g of the drug.

Administration of 1 g daily for 3 days produced 100 percent elimination of ascaris, 42 percent whipworm, respectively.

2) Administration of 1 g produced no side reaction, while a large number of patients receiving 2 g of the drug suffered from remarkable side reactions. No severe side reaction was observed in the administration of 1 g for 3 days.

3) These results showed that Thiabendazole was highly effective in removing ascaris when administered 1 g per day for 3 days or more, but less effective against whipworm and hookworm.

寄生虫学雑誌 (Japanese Journal of Parasitology) Vol. 12 No. 2, 1963

昭和 38 年 3 月 25 日印刷・昭和 38 年 4 月 1 日発行

編集兼発行 日本寄生虫学会

印刷所 一ツ橋印刷株式会社

学会事務所 東京都品川区上大崎長者丸 国立予防衛生研究所内

電話 白金 (441) 2181 内線 404 (編集), 405 (会計)

振替口座 東京 1451