

1-ブロム・ナフトール(2) (オーミン顆粒)による 鉤虫の集団駆虫方式設定に関する研究

付 オーミン顆粒とオーミンカプセルの

駆虫効果比較試験

小宮 義孝 小林 昭夫
熊田 三由 久津見 晴彦

国立予防衛生研究所寄生虫部

杉山 太幹

埼玉県東松山保健所

(昭和38年8月7日受領)

本邦における鉤虫の撲滅対策の根幹をなすものは、鉤虫感染者の定期的集団駆虫の反復励行にあることはいうまでもない。

従来、鉤虫の集団駆虫は蛔虫の場合に比してその実施がかなり立ち遅れているが、それは効果が適確でしかも手軽に服用しうる駆虫剤の入手困難ということがその主たる隘路となつてきたことは否めない。

しかし最近、比較的副作用少なく、駆虫効力の高い駆虫剤もいくつか開発され、その登場をみるにいたつている。こうした鉤虫集団駆除薬として、現在厚生省によつて推奨されているのは、1-ブロム・ナフトール(2)、四塩化エチレン、ペフェニウム・ヒドロキシナフトエイト、4-ヨードチモールの4種であるが、このうち最も広く利用されている薬剤は1-ブロム・ナフトール(2)である。

1-ブロム・ナフトール(2)は、1953年に三浦らによつて合成され、岩田ら(1953, 1954)により初めて人の鉤虫感染に著効を奏することが発見されて以来、本剤による駆虫試験については数多くの報告がなされてきている(緒方, 1953; 麻生ら, 1954; 三森ら, 1954; 松崎, 1955, 1957; 中馬ら, 1957; 岡原ら, 1958; 佐々ら, 1958; 小宮ら, 1956, 1960a; 吉田ら, 1960; Hsieh *et al.*, 1960; Juttijudata *et al.*, 1962)。

そうした駆虫試験のなかには、臨床的な立場から行なわれたものもあるが、集団駆虫という立場からなされた

ものも多い。

本来集団駆虫は臨床駆虫とは異なり、その実施にあつて種々の制約をうけるものであることはいうまでもない。とりわけ薬剤投与による副作用の発現に対しては、できうる限りこれを最少に抑えるべく多大の注意を払う必要があるが、同時にまた投薬手つづきの簡易性ということも技術的につよく要請される重要な条件である。

投薬手つづきの簡易化という点に関しては、駆虫剤の下剤ぬき投与もその重要な1因子となりうるが、1-ブロムナフトール(2)についても、それが駆虫効果をおとさず、副作用を増さないという条件で充分に可能であるという事実について筆者ら(小宮ら, 1955, 1956)は岩田ら(1954)、吉田ら(1960)とともにこれを指摘した。

しかし本剤について、上記の集団駆虫の立場からこれを総合的または系統的におこなつた試験成績は意外に乏しく、したがつて現在早急にその設定を要請されている投薬の基準方式についてもいまだその確立をみていない。ここに集団駆虫時における投薬基準方式とは、副作用を増すことなく、できうるだけ簡単な投薬手つづきと少ない薬量を用いてできるだけ大きい駆虫効果をあげうるような投薬方式を意味する。

以上の理由から、筆者らは1-ブロム・ナフトール(2)製剤(オーミン顆粒)を用いた場合における鉤虫集団駆虫の基準となるべき方式を求めるところを目標とし、その各

種薬量と投薬方法との種々の組みあわせ条件下における同剤の駆虫効果、副作用について詳細に観察し、検討を加えたのでその結果について報告する。

なお最近、1-ブロム・ナフトール(2)製剤として顆粒剤以外にカプセル剤の登場をみるにいたっているので、これと顆粒剤についての効果比較試験をも同時におこなつてみたのでその成績も併せ報告する。

試験方法

1) 被検対象：埼玉県東松山保健所管内(比企郡)の市町村住民中、飽和食塩水浮遊法1回検査により鉤虫卵陽性のもの総計926名。

なお本地区における鉤虫種は、筆者らがおこなつた鉤虫感染者の一部(85名)無差別抽出糞便培養検査の結果ではすべてネカトル種であつたので、ここで対象とした被検者のほとんどすべてが、アメリカ鉤虫感染者であつたと見做してよいと思う。

2) 供試薬品：1-ブロム・ナフトール(2)製剤として富山化学提供のオーミン顆粒ならびにオーミンカプセルを使用した。前者はその1g中に1-ブロム・ナフトール(2)の微粉末 $\frac{2}{3}$ gを含有し、後者はその1カプセル中に同上微粉末 $\frac{1}{2}$ gを含有するものである。

3) 薬剤の投与：被検者を町村別に5群に大別し、各群ごとに昭和37年12月から38年4月までの間において以下に記すように5回の駆虫試験をおこなつた。

i) 第1回投薬試験：菅谷村の住民中、鉤虫卵保有者201名(陽性率36%)。これをほぼ均等に3分し、各群につき、オーミン顆粒の15.0g, 12.0g, 9.0g(1-ブロム・ナフトール(2)として10.0g, 8.0g, 6.0g)づつを、すべて1時間々隔2回分服として投与した。

ii) 第2回投薬試験：小川町の住民中、鉤虫卵保有者138名(陽性率13%)。これを3分し、各群につきオーミン顆粒を第1回投薬試験時と同様、15.0g, 12.0g, 9.0gの各種量を2時間々隔2回分服投与としておこなつた。

iii) 第3回投薬試験：川島村住民中、鉤虫卵保有者131名(陽性率39%)を2群に分ち、投与量を顆粒9.0g(1-ブロム・ナフトール(2)として6.0g)に固定し、投与方法を屯用または1時間々隔2回分服としておこなつた。

iv) 第4回投薬試験：川島村住民中、鉤虫卵保有者181名(陽性率35%)につき、これを3群に分ち、投薬方法をすべて屯用として定一し、投与量をそれぞれオーミン

顆粒12.0g, 9.0g, 6.0gとした。本試験はオーミン顆粒とアルコパールの効果比較試験としておこなわれたものであるが、ここではオーミンの成績についてのみ触れる。

v) 第5回投薬試験：川島村住民中、鉤虫卵保有者275名(陽性率37%)について。本試験はオーミン顆粒とオーミンカプセルの駆虫効果を比較する目的で行なわれたものであり、投与量を1-ブロム・ナフトール(2)としてすべて6.0gに固定して行なつた。被検者をほぼ均等に3分し、その第1群については顆粒9.0gを屯用、第2群にはカプセル剤12カプセルを屯用、第3群には同12カプセルを1時間々隔2回分服として投与した。

以上に記した投薬量は、すべて成人についてのそれを意味し、小児ないし規定の薬量投与が困難と考えられた成人については適宜減量して投薬した。ただし本文表中のデータはすべて正規の服用者(成人)のみに限定されたそれである。

4) 薬剤投与の手づき：被駆虫者については、駆虫前後における下剤の投与ならびに駆虫前における食餌制限は一切行なわなかつた。

投薬場所としては、学校、集会所、公会堂、寺院などを利用して行ない、投薬者側の陣容は各投薬群単位ごとに医師1名、助手2~3名で構成された。投薬前に簡単な問診および視診を行ない、心、腎、肝の疾患を有する者、妊婦については、これを正規の投薬対象から除外した。

薬剤は服薬者各人ごとにあらかじめ投与量を調整しおき、投薬に際してこれを各自に手渡し、投薬者の指示のもとにその前で一斉に服用させた。

5) 駆虫効果の判定：駆虫後の効果判定は虫卵陰転率によつた。すなわち投薬後3~4週の間採便し、これにつき飽和食塩水浮遊法(小試験管使用、便量300~400mg)を同一便につき3回同時施行し、その結果につき鉤虫卵の有無を判定した(註)。

なお本文中表に掲げられた被検者数が投薬者数に比して若干少なくなつてゐるのは、さきに述べた正規の成人服用量を服用しえなかつたものおよび規定の後検便を行ないえなかつた者を集計から除外したためである。

6) 副作用の調査：副作用の調査項目は厚生省の副作用調査規準を参考としたが、その程度については、軽症と臥床にいたつた程度のものの2種とした。

註 今回試験時のような冬期における鉤虫卵検査には原則として浮遊法を採用すべきであり、培養法は適当でない(小宮ら, 1960b)。事実本試験時において行われた一部培養法の結果は信頼しえない結果となつたので、これを除外して上記のように効果判定をおこなつた。

投薬当日(投与完了後から4時間まで)の副作用調査は筆者らが自からおこなったが、以後翌日までの副作用については保健所員が調査した。調査方法は問診によつた。

試験成績

1. 第1回投薬試験(オーミン顆粒使用;投薬方法:1時間々隔2回分服;投薬量:顆粒として15.0g,12.0g,9.0g)。

1) 虫卵陰転率

投与方法を1時間々隔2回分服として行なつた場合の駆虫効果は、15.0g投与により55名中44名、80.0%の陰転率をしめし、12.0g投与では47名中63.8%、9.0g投与では46名中60.9%の陰転率であつた(第1表)。

第1表 オーミン顆粒の駆虫効果
(分服2回・1時間間隔)

投与量 g	服用者	陰転者	陰転率
顆粒(1-ブロム・ナフトール(2))			
15.0(10.0)	55	44	80.0%
12.0(8.0)	47	30	63.8
9.0(6.0)	46	28	60.9
計	148	102	68.9

第2表 オーミン顆粒の副作用
(分服2回・1時間間隔)

投与量 g	被検者	副作用発現者	同百分比	臥床者
顆粒(1-ブロム・ナフトール(2))				
15.0(10.0)	59	38	64%	4
12.0(8.0)	55	33	60	2
9.0(6.0)	53	18	34	3
計	167	89	53	9

副作用の内訳

症 状	15.0(10.0)g, 59 名		12.0(8.0)g, 55 名		9.0(6.0)g, 53 名	
	軽症	臥床計 (%)	軽症	臥床計 (%)	軽症	臥床計 (%)
頭 痛	3	2 5 (8)	3	0 3 (5)	1	1 2 (4)
めまい	1	0 1 (2)	1	0 1 (2)	0	0 0
酔	0	0 0	0	0 0	0	0 0
悪心	6	2 8 (14)	3	0 3 (5)	3	3 6 (11)
嘔吐	4	0 4 (7)	3	1 4 (7)	0	0 0
腹痛	9	1 10 (17)	6	0 6 (11)	8	0 8 (15)
腹下痢	24	2 26 (44)	25	1 26 (47)	7	0 7 (13)
倦怠	0	0 0	0	0 0	0	1 1 (2)
その他	1	1 2 (3)	7	1 8 (15)	1	1 2 (4)

2) 副作用

副作用の発現状況は、第2表にしめされるように、15.0g投与時の発現率が64%、12.0g投与では60%とほぼ同程度であつたのに対して9.0g投与では34%と前二者に比していちじるしく少なくなつてゐる。

副作用発現がみられたのは、大多数が服薬4時間以後24時間までの間であり、24時間以後の調査ではすべて軽快をみた。したがつて以後の投薬試験による副作用調査では投薬後24時間までの調査とした。

副作用の発現程度別の内訳では、そのほとんどが軽症かつ一過性であり、臥床程度のものが各投薬群ともその数例づつにみられたが、すべて翌日までに軽快している。

副作用症状の内訳は各群ともその主なるものは下痢であり、15.0g、12.0g投与群では各44%、47%にみられたが、9.0g投与群では13%に過ぎなかつた。下痢以外の症状のうちの主なものは、腹痛、悪心、頭痛などであつた。

考 察

1時間々隔2回分服投与とした場合の顆粒剤の効果は、投与量を9.0gより12.0g、さらに15.0gと増量することにより、その陰転率も増大したが、9.0g投与と12.0g投与の陰転率はほとんど同等(60%強)であつたにもかかわらず、15.0g投与とするといちじるしく効果の増大(80%)をみたことは注目される。

また副作用については、その発現率と投与量との関係では、15.0gと12.0g投与群間にはほとんど差がしめされず、その差はむしろ12.0gと9.0g投与群間にいちじるしくなつており、陰転率についてみられた傾向とくい違いをみた点は興味深い。

そこで次に投与量をそれぞれ前記と同様にして行なつた場合において、以上のような傾向が分服の間隔を2時間とした場合についてもみられるものや否やについて試験してみた。

2. 第2回投薬試験(オーミン顆粒使用;投与方法:2時間々隔2回分服;投薬量:顆粒として15.0g,12.0g,9.0g)。

1) 虫卵陰転率

成績は第3表にしめされる。オーミン顆粒として、15.0g投与時の陰転率は、28名中64.3%、12.0g投与時のそれは35名中54.3%、9.0g投与では40名中50.0%であつた。

第3表 オーミン顆粒の駆虫効果
(分服2回・2時間間隔)

投与量 g 顆粒(1-ブロム・ナフトール(2))	服用者	陰転者	陰転率
15.0(10.0)	28	18	64.3%
12.0(8.0)	35	19	54.3
9.0(6.0)	40	20	50.0
計	103	57	55.3

第4表 オーミン顆粒の副作用
(分服2回・2時間間隔)

投与量 g 顆粒(1-ブロム・ ナフトール(2))	被検者	副作用 発現者	同 百分比	臥床 者
15.0(10.0)	34	28	82%	8
12.0(8.0)	39	22	56	10
9.0(6.0)	41	19	46	4
計	114	69	61	22

副作用の内訳

症 状	15.0(10.0)g, 34 名			12.0(8.0)g, 39 名			9.0(6.0)g, 41 名		
	軽 症	臥 床	計 (%)	軽 症	臥 床	計 (%)	軽 症	臥 床	計 (%)
頭 め まい	2	1	3 (9)	2	5	7 (18)	2	3	5 (12)
酔 い	0	0	0	0	1	1 (3)	0	0	0
悪 心	1	3	4 (12)	5	1	6 (15)	0	1	1 (2)
嘔 吐	4	3	7 (21)	1	4	5 (13)	2	1	3 (7)
腹 痛	3	3	6 (18)	4	5	9 (23)	3	1	4 (10)
下 痢	16	8	24 (71)	6	6	12 (31)	9	1	10 (24)
倦 怠	0	1	1 (3)	2	0	2 (5)	0	1	1 (2)
その他	0	0	0	1	0	1 (3)	1	0	1 (2)

2) 副作用

副作用発現率は第4表にみるように、15.0g 投与群では82%、12.0g 投与では56%、9.0g 投与では46%であった。

副作用の内訳は、下痢の発現が前回試験時と同様その主なるものであり、腹痛、悪心、嘔吐などがこれに次ぐ症状であった。なお副作用の発現率は全体として前回試験時に比して大となつて表現されているが、これは投薬4時間以後における副作用調査を本試験時に限り町村の保健婦に依頼し、前回および第3回以後の試験時と調査のペースがことなつたことに帰因するものと考えられる。

考 察

分服の間隔を2時間として行なつた今回の投薬試験では、全体として陰転率が前回のそれ(平均68.9%)より55.3%とかなりの低下が認められたのはけだし当然の

結果である。が、ここに注目すべきは、今回の試験でも前回と同様に陰転率が12.0g と9.0g 投与群間にはほとんど差なく、15.0g と12.0g 間に比較的大きな差をみとめたことである。したがつてこうした現象が事実として一般的にみとめられうるものとするならば、以上のような分服形式による限りでは、投薬量としては9.0g より12.0g 投与の方がより好ましいとする理由は全くみあたらないという屈になるわけで、陰転率以外の副作用、経済性という条件からすれば9.0g 投与の方がはるかに好ましいといえる。

ただし15.0g 投与とすると、陰転効果は急増するので、その点ではこうした大量投与の意義は大きい、それだけに副作用の発現もいちじるしく増加するので、副作用の点で難点がでてくる。

以上の判断に立つて、オーミン顆粒の集団投与量としては、一応9.0g (1-ブロム・ナフトール(2)として6.0g) が最適条件に合致するものとし、次に9.0g という量を固定した場合における効果を屯用方式と分服方式とについて比較試験をおこなつてみた。

3. 第3回投薬試験(オーミン顆粒使用; 投与方法: 屯用および1時間々隔2回分服; 投与量: 顆粒として9.0g)。

1) 虫卵陰転率

第5表にみるように、オーミン顆粒9.0g を屯用として投与した場合における陰転率は59名中39名の陰転、すなわち66.1%であつたのに対して、分服投与群のそれは、48名中27名、56.3%であつた。

第5表 オーミン顆粒の駆虫効果
(屯服と分服の比較)

投与量 g 顆粒(1-ブロム・ ナフトール(2))	投与方法	服用者	陰転者	陰転率
9.0(6.0)	屯服	59	39	66.1%
9.0(6.0)	分服2回・ 1時間間隔	48	27	56.3
計		107	66	61.7

2) 副作用

屯用群では41%の副作用発現率であつたのに対して、分服群では29%であつた(第6表)。副作用の発現程度は両者大差なく、大多数が軽症であつた。副作用の内訳をみると、下痢がやはり主なものとなつており、両者いずれも大約20%程度にみられているが、これについては頭痛、腹痛または悪心の順序となつているのは前2回

第6表 オーミン顆粒の副作用
(屯服と分服の比較)

投与量g 顆粒(1-プロム ナフトール(2))	投与方法	被検者	副作用発現者	同 百分 比	臥床者
9.0(6.0)	屯服	56	23	41%	0
9.0(6.0)	分服2回・ 1時間間隔	52	15	29%	2
計		108	38	35%	2

副作用の内訳

症 状	屯服, 56名				分服, 52名			
	軽症	臥床	計 (%)		軽症	臥床	計 (%)	
頭めまい	10	0	10 (18)		0	1	1 (2)	
酔い	1	0	1 (2)		0	1	1 (2)	
悪心	0	0	0		0	0	0	
嘔吐	4	0	4 (7)		2	1	3 (6)	
腹痛	1	0	1 (2)		1	1	2 (4)	
下痢	2	0	2 (4)		6	0	6 (12)	
倦怠	11	0	11 (20)		11	2	13 (25)	
その他	0	0	0		0	0	0	
	2	0	2 (4)		0	1	1 (2)	

の試験時の傾向と同様である。

考 察

分服投与群については、第1回投薬試験時の9.0g投与群と全く同一の投与方法、同一の副作用調査方法によって行なわれたものであるが、陰転率についてみると第1回:60.9%、今回:56.3%とほぼ等しく、また副作用についても、第1回:34%、今回:29%とかなり近い結果となっている。

分服投与による陰転率に対して、同一薬量を屯用とした場合のそれは上述のように66.1%と約10%の増加となつて現われている。

同時に屯用によつた場合における副作用の発現率も若干多くなつてはいるが、それでもたかだか40%程度に過ぎなかつたことを考えると、このオーミン顆粒9.0g屯用方式は充分集団投与として耐えうるそれであるのみならず、投与方法の簡易性という条件を加味して総合的に考察するならば、前3回までの試験における投与形式のうちでは最も好ましいものであるとの考えをいだしめる。

しかしこうした屯用形式とした場合についても、最適の投薬量という問題については未だ必ずしも妥当な線が打出されていないので、次の投薬試験では、9.0gを中心として薬量を種々変化させて行なつてみた。

4. 第4回投薬試験(オーミン顆粒使用;投与方法:

屯用;投与量:顆粒として12.0g, 9.0g, 6.0g).

1) 虫卵陰転率

成績は第7表にしめされる。表より顆粒6.0g投与時の陰転率は28名中53.6%であつたのに対して、9.0g投与群では40名中60.0%とやや高く、12.0g投与群では23名中22名すなわち95.7%といちじるしく高い陰転率をえた。

第7表 オーミン顆粒の各種量屯用による駆虫効果比較

投与量g 顆粒(1-プロムナ フトール(2))	服用者	陰転者	陰転率
12.0(8.0)	23	22	95.7%
9.0(6.0)	40	24	60.0
6.0(4.0)	28	15	53.6
計	91	61	67.0

2) 副作用

6.0g投与群の副作用発現率がわずかに7%であつたのに対して、9.0g投与のそれは39%、12.0g投与では67%であつた(第8表)。

第8表 オーミン顆粒の各種量屯用による副作用比較

投与量g 顆粒(1-プロム ナフトール(2))	被検者	副作用発現者	同 百分 比	臥床者
12.0(8.0)	27	18	67%	0
9.0(6.0)	46	18	39%	1
6.0(4.0)	29	2	7%	0
計	102	38	37%	1

副作用の内訳

症 状	12.0(8.0)g, 27名			9.0(6.0)g, 46名			6.0(4.0)g, 29名		
	軽症	臥床	計 (%)	軽症	臥床	計 (%)	軽症	臥床	計 (%)
頭痛	0	0	0	6	0	6 (13)	0	0	0
めまい	0	0	0	1	0	1 (2)	0	0	0
酔い	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	3	0	3 (11)	1	1	2 (4)	0	0	0
嘔吐	1	0	1 (4)	0	0	0	0	0	0
腹痛	4	0	4 (15)	5	0	5 (11)	1	0	1 (3)
下痢	16	0	16 (59)	12	1	13 (28)	1	0	1 (3)
倦怠	1	0	1 (4)	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0

副作用の程度は1名の例外をのぞいて全部が軽症、一過性であつた。副作用の内訳をみると、下痢、腹痛、悪心などがその主なものであつたのは前回までの調査結果と同一である。

考 察

今回の試験において、顆粒 12.0g 屯用による陰転率が 95.7%と きわめて高く、9.0g 投与によるそれ 60.0%との間に顕著な差がしめされたことは注目される。しかし一方副作用の発現率は 後者の 39%に対して前者では 67%と いちじるしく増加している。

このように陰転効果を高めるために増量して投与すれば、それだけ副作用の発現も大となるのは薬剤投与における一般的傾向であるが、集団駆虫方式としてそのいずれの因子を重視するかは議論の分れるところであり、結局は方式を採用するにあたって顧慮すべきいくつかの基準となるべき条件の満足、各条件間の優位性とその切断といった過程を経て決定されることになるわけであるが、そうした総合判断とその結論については後に一括して論議する。

5. 第 5 回投薬試験 (オーミン顆粒とオーミンカプセルの効果比較)

1) 虫卵陰転率

オーミン顆粒 9.0g 屯用による陰転率は 86 名中 60 名、69.8%であつた、一方カプセル剤使用時の陰転率はそれの 12カプセル (1-プロム・ナフトール(2)として 6.0g) 屯用では 65 名中 51 名、78.5%と やや高く、また同剤の同一量を 1 時間間隔として 2 回に分服投与したときのそれは 45 名中 95.6%と いちじるしく高い陰転率がしめされた。後 2 者の陰転率間の差は 5%以下の危険率で有意である (χ^2 値=5.04) (第 9 表)。

第 9 表 オーミン顆粒とオーミンカプセルの駆虫効果比較

剤 形	投 与 量		投与方法	服用者	陰転者	陰転率
	(1-プロム・ナフトール(2), g)					
顆 粒	9.0(6.0)		屯 服	86	60	69.8%
カプセル	12カプセル(6.0)		屯 服	65	51	78.5
カプセル	12カプセル(6.0)		分服 2 回・ 1 時間間隔	45	43	95.6
計				196	154	78.6

2) 副作用

顆粒剤屯用による副作用発現率は 36%、カプセル剤屯用によるそれは 38%、同分服時では 40%で、副作用の程度は、臥床にいたつたものが各群とも 1~2 名程度で、三者ともそのほとんどが軽症であつた。副作用の内訳は、その主要なものは下痢(15~18%)であり、副作用については総じて三者間にほとんどみるべき差がしめされなかつた(第 10 表)。

第 10 表 オーミン顆粒とオーミンカプセルの副作用比較

剤 形	投 与 量 g		投与方法	被 検 者	副 作 用 発 現 者	同 百 分 比	臥 床 者
	(1-プロム・ナフトール(2)として)						
顆 粒	6.0		屯 服	92	33	36	2
カプセル	6.0		屯 服	82	31	38	1
カプセル	6.0		分服 2 回・ 1 時間間隔	52	21	40	1
計				226	85	38	4

副作用の内訳

症 状	顆粒剤屯服, 92 名			カプセル剤屯服, 82 名			カプセル剤分服, 52 名		
	軽 症	臥 床	計 (%)	軽 症	臥 床	計 (%)	軽 症	臥 床	計 (%)
頭 痛	6	1	7 (8)	18	0	18 (22)	6	1	7 (13)
めまい	1	0	1 (1)	0	0	0	1	0	1 (2)
酔 い	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪 心	2	0	2 (2)	6	0	6 (7)	4	1	5 (10)
嘔 吐	2	1	3 (3)	0	1	1 (1)	3	0	3 (6)
腹 痛	6	1	7 (8)	7	1	8 (10)	4	0	4 (8)
下 痢	16	1	17 (18)	12	0	12 (15)	9	0	9 (17)
倦 怠	3	0	3 (3)	3	0	3 (4)	1	0	1 (2)
その他	3	0	3 (3)	3	0	3 (4)	0	0	0

論 議

1. 鉤虫の集団駆虫基準方式設定に関する考察

鉤虫の駆虫は、これを大別して臨床駆虫と集団駆虫とに分けることができるが、集団駆虫では臨床駆虫と直接の動機が異なるように、その駆虫技術面でもかなり様相を異にする点が多い。それは集団駆虫では臨床駆虫と異なり、ふつうきわめて少数の医師が医療設備のとのわなない場所において一時に多数の人に対して駆虫行為を行なう点にある。

そうした事情のもとにあつては、集団を扱うというたて前から投薬方法の簡易さということが要請される一方副作用または事故発生に対する充分なる防止ということが、とくにつよく要求されるのはこと改めて述べるまでもない。このような集団駆虫の立場から鉤虫の駆除剤としての適格条件を挙げれば次のようになる。1) 駆虫効果が大きいこと。できればツピニ、アメリカ両種鉤虫に有効であること。2) 副作用がないかまたはできるだけ少ないこと。3) 価格が低廉であること。4) 服用し易いこと。5) 投与方法が簡単であること (下剤の必要のないこと、服用回数の少なくすむもの、服用量の少ないもの)。

これらの条件は薬剤選択の場合の基準であるが、同時にまた一つの薬剤についてはそのままその薬剤による集

第 11 表 オーミン顆粒の各種投与方式によるアメリカ鉤虫駆除効果 (綜括)

投与量 g 顆粒(1-ブロムナ フトール(2))	2時間間隔2回分服				1時間間隔2回分服				屯服			
	群または 方式	服用者	陰転者	(%)	群または 方式	服用者	陰転者	(%)	群または 方式	服用者	陰転者	(%)
15.0(10.0)	A	28	18	(64.3)	D	55	44	(80.0)	—	—	—	—
12.0(8.0)	B	35	19	(54.3)	E	47	30	(63.8)	G	23	22	(95.7)
9.0(6.0)	C	40	20	(50.0)	F	94	55	(58.5)	H	185	123	(66.5)
6.0(4.0)	—	—	—	—	—	—	—	—	I	28	15	(53.6)

第 12 表 オーミン顆粒の各種投与方式による副作用発現率比較 (綜括)

投与量 g 顆粒(1-ブロムナ フトール(2))	2時間間隔2回分服				1時間間隔2回分服				屯服			
	群または 方式	被検者	副作用 発現者	(%)	群または 方式	被検者	副作用 発現者	(%)	群または 方式	被検者	副作用 発現者	(%)
15.0(10.0)	A	34	28	(82)	D	59	38	(64)	—	—	—	—
12.0(8.0)	B	39	22	(56)	E	55	33	(60)	G	27	18	(67)
9.0(6.0)	C	41	19	(46)	F	105	33	(31)	H	194	74	(38)
6.0(4.0)	—	—	—	—	—	—	—	—	I	29	2	(7)

団投与方式の基準を設定する場合における判断の根拠ともなっている。

1-ブロム・ナフトール(2)は、鉤虫の集団駆除剤として上掲の条件をほぼ満足せしめる代表的なものの一つであるが、本剤による集団駆除の基準となるべき投与方式については未だ充分な検討がなされておられない。この投与方式の基準化の問題は、現在鉤虫撲滅運動が国の厚生行政における重要施策の一環として強力に推進されんとしつつあるときにあたりとくにその設定が急がれる。

このような必要性にせまられ、筆者らは1-ブロム・ナフトール(2)製剤(オーミン顆粒)による投与方式の基準設定を目的として前述のように5回にわたる一連の駆虫試験を行なったのである。

いまそれらの試験の結果を陰転率、副作用それぞれについて各投薬方法ごとにこれを一括表示すれば第11、12表ようになる。表では各投薬群(方式)別に以下のように符号がつけられてある。

A群: 顆粒 15.0g (1-ブロム・ナフトール(2)として 10.0g), 2時間々隔2回分服。

B群: 12.0g (同上8.0g), 同上。

C群: 9.0g (同上6.0g), 同上。

D群: 15.0g (同上10.0g), 1時間々隔2回分服。

E群: 12.0g (同上8.0g), 同上。

F群: 9.0g (同上6.0g), 同上。

G群: 12.0g (同上8.0g), 屯用。

H群: 9.0g (同上6.0g), 同上。

I群: 6.0g (同上4.0g), 同上。

第11表により、各投与群(方式)における陰転率をみ

ると、それが大なる方から小なる方に以下の順となつていことがわかる。すなわち、G群(陰転率95.7%)、D群(80.0%)、H群(66.5%)、A群(64.3%)、E群(63.8%)、F群(58.5%)、B群(54.3%)、I群(53.6%)、C群(50.0%)、の順である。

これらのうち、H、E、Aの各群における陰転率はその値が互いにきわめて接近しておりいづれも65%前後となつてい。これは薬剤の駆虫効果を左右する投与量とその投与方法という二つの因子の組み合わせの結果が陰転率という点において全く同一の次元として表現されたものと解釈されうるわけで、按ずるに、投薬方法として分服の間隔を2時間より1時間、1時間よりさらに屯用というように、1時間づつの短縮ということが、投薬量として顆粒3.0g分の減少をカバーするに匹敵するだけの効力を発揮するものであることを暗示するものと考えることができる。同様の想定は、B、F、I群間における陰転率からもほぼ可能であるように思われる。

さて議論の前に戻し、各投与方式によつた場合の陰転率は大なるものの順に上記のようであつたが、いまここに実際集団駆除で必要とされる陰転率の下限をかりに60%とみなし、60%以上をしめした投薬方式をとりあげてみると、G、D、H、A、Eの5者となる。

そこで次ぎにこれら5者について、その副作用発現頻度をみると、第12表にしめされるところにより明らかなように、Hを除く他の4者ではすべて60%以上の発現率となつてい。これに対してH群ではわずかに38%といちじるしく低率となつてい。

集団駆除ではさきにもしばしばふれたように、副作用

の発現は、その遂行上最大の障害となるものであるので、60%以上の発現はそのほとんどが軽症であるとはいえず、そうした駆虫方式はこれを推奨することはできない。しかし副作用の発現率が30~40%程度であれば、経験的な判断からまず大なる支障をきたすことはないものと信ずる。

以上のような総合判断によれば、オーミン顆粒使用の場合9.0g (1-ブロム・ナフトール(2)として6.0g)の屯用方式(上記H方式)が、その陰転効果が比較的高く、しかも副作用の発現が比較的低いという理由から最も妥当な集団駆虫方式として一般にこれを推奨することができるものであるということが出来る(註)。ただし臨床駆虫やまたは集団駆虫でも副作用に対する万全の処置が可能であるような態勢下においては、顆粒12.0g (8.0g base) 屯用方式(上記G方式)も推められてよからう。

このようにオーミン顆粒9.0g 屯用方式は、駆虫効果ならびに副作用の両面から鉤虫とりわけアメリカ鉤虫に対する集団駆虫の基準方式としてすすめられるが、こうした屯用方式は分服投与方式に較べれば、投薬手つづきの簡易性と経済性という利点をも有することになる。

以上は今回筆者らが駆虫対象としてえらんだアメリカ鉤虫感染者についてえられた結果であるが、ゾビニ鉤虫感染者を対象とした場合には陰転率の点であるいは以上とは若干異なる成績がえられるかもしれないということは予想される。それは1-ブロム・ナフトール(2)の両種鉤虫に対する駆虫効力が、両種にほぼ同等であつたとする報告(松崎, 1957; 吉田ら, 1960)とともに、ゾビニ種に対してはネカトル種に対するよりも効果が低かつたという報告(山崎, 1955; Hsieh *et al.*, 1960)も散見されるからであるが、ゾビニ種に対する効果の検討は別の機会にゆずることとする。

オーミン顆粒を用いた鉤虫の集団駆虫報告はいままで多数みられているが、それらの報告のうち筆者らの今回の試験成績と直接比較しうるものはほとんどない。それは投薬条件の記載の不備なものは論外として、被駆虫者側の条件(年齢, 虫種, 感染濃度), 投薬条件(投薬量, 投与方法), 効果判定条件の相違などによるものである。

大島(1963)による駆虫試験は筆者らの屯用試験とほと

んど同一の条件で行なわれたと考えられる唯一のものであるが、それによれば、アメリカ鉤虫感染者成人に対してオーミン顆粒9.0gと6.0gをそれぞれ屯服として投与し、後検査を浮遊法3回と培養法1回で行なつてえた陰転率は、各68.9%および49.1%であつたという。これらの陰転率は筆者らの各66.5%および53.6%とそれぞれきわめてよく一致している。

Juttijudata *et al.*(1962)がタイ国でおこなつたアメリカ鉤虫優占地区での駆虫試験の成績では Bromo-naphthol 6g 屯用時の陰転率は33.3%, 9g 屯用時のそれは68.1%となつている。この報告では投薬量の記載が必ずしも明確でないが、もし上記の薬量が含有1-ブロム・ナフトール(2)としてだと著者らの成績に比較していちじるしく効果低く、オーミン顆粒としての量とすれば著者らの成績とほぼ一致するようである。

2. オーミン顆粒とオーミンカプセルの駆虫効果について

顆粒とカプセルについて行なつた筆者らの比較試験の結果によれば、その有効薬量を同一(6.0g)とし、これを屯用として投与した場合の陰転率は、カプセル剤78.5%, 顆粒剤69.8%で、前者の方が若干高い値がしめされ、さらにカプセル剤の同量を分服投与とした時の陰転率(95.6%)は屯用としたときのそれよりもはるかに高くしめされたことはなほ興味深く思われる。

こうしたカプセル剤によつてもたらされた高い陰転率がいかなる要因によるものであるかはこれを詳かにしえない。また分服による一層強力な効果についても明らかでない。

ただ推定としては、薬剤服用後における1-ブロム・ナフトール(2)微粉末自体の腸管内における拡散がカプセル剤の方が顆粒剤よりもより均等に行なわれ、そのため鉤虫体との接触も比較的一時に均等に起つたために殺虫効果も高まつたのではないかということである。そうした点については今後さらに基礎と実際駆虫の両面から検討をすすめてゆく必要がある。

綜 括

鉤虫の集団駆虫方式の基準を設定する目的で、アメリカ鉤虫感染者に対して、オーミン顆粒の各種量(顆粒と

註 ただしオーミンカプセル12コ(1-ブロム・ナフトール(2)として6.0g)を1時間間隔2回分服時の陰転率は95.6%と優秀であり、かつ副作用も比較的小さいことは注目に値する。しかしただ1回の試験であるので、その成績の安定性は必ずしも保しがたい。もし将来これを反復追試してその安定性が証明できれば、これを標準服用量としうる可能性がある。

して 15.0 g, 12.0 g, 9.0 g, 6.0 g) を各種の投与方法(屯服, 分服) によつて駆虫試験を行ない, その結果について, 陰転率, 副作用, 投与手つづきの簡易性, 経済性などの観点からこれを総合的に検討した. またオーミン顆粒とオーミンカプセルの駆虫効果を 1-ブロム・ナフトール(2) として共に 6.0 g 投与として比較検討した. 結果を要約すれば以下のとおりである.

1. オーミン顆粒のアメリカ鉤虫に対する陰転率は, その投与量の増加にともない, また分服の間隔を短縮することによつて増大し, 同時に副作用の発現もこれと平行的に増加をみた. 具体的にいえば, われわれが行なつた試験条件下では, 分服間隔の 1 時間づつの短縮は, 投薬量にして顆粒 3.0 g (1-ブロム・ナフトール(2) として 2.0 g) 分の減少を補うに匹敵するだけの効果をしめした.

2. オーミン顆粒による各種投与方式のうち, 陰転率 60% 以上, 副作用発現率 60% 以下という条件を満足するそれは, 顆粒 9.0 g (1-ブロム・ナフトール(2) として 6.0 g) 屯用のみであり, 本投薬方式による陰転率は 66.5% (123/185), 副作用発現率 38% (74/194) であつた.

オーミン顆粒 9.0 g 屯用方式は鉤虫とりわけアメリカ鉤虫の集団駆虫における基準として推奨さるべきものと考えられた.

3. オーミンカプセルとオーミン顆粒との比較試験の結果では, 両者同一有効薬量を用いてこれを屯用とした場合, 前者の方が後者よりも若干駆虫効果が高く, とりわけこれを 1 時間々隔 2 回分服とした場合に効果がいちじるしかつた. すなわちオーミン顆粒 9.0 g (1-ブロム・ナフトール(2) として 6.0 g) 屯用による陰転率 69.8% (60/80) に対してオーミンカプセル 12 コ(1-ブロム・ナフトール(2) として 6.0 g) 屯用では 78.5% (51/65), 同 12 コを分服とした場合の陰転率は 95.6% (43/45) であつた. なお副作用発現率ならびに症状は上記三者いずれの場合ともほぼ同等(発現率 36~40%) であつた.

参 考 文 献

- 1) 麻生卓郎・池田稔正(1954): 1-Bromonaphthol (2) による鉤虫駆除成績, 長崎医学会雑誌, 29 (4), 372-374.
- 2) Hsieh, H., Chow, L. & Shih, C. (1960): Mass treatment of hookworm infections with tetrachlorethylene and 1-bromo-naphthol (2) at two rural villages in Southern Taiwan. J. Fo-

rmosan Med. Ass., 59(1), 53-57.

- 3) 石崎達・久津見晴彦・窪田久子(1962): 四塩化エチレン及び 1-ブromo-2-ナフトールの副作用とその予防及び治療に関する研究, 寄生虫誌, 11 (6), 467-477.
- 4) 石崎達・小宮義孝(1963): 鉤虫の駆虫, 日本における寄生虫学の研究, 目黒寄生虫館, 頁 410-480.
- 5) 岩田繁雄・中村逸朗・島田浩・三浦梧楼・緒方一保(1953): 鉤虫の新駆除法と其療法, 新薬と臨床, 2(7), 354-360.
- 6) 岩田繁雄・中村逸朗・三浦梧楼(1954): 1-ブromo-2-ナフトールによる鉤虫集団駆虫試験, 新薬と臨床, 3(5), 261-271.
- 7) Juttijudata, P., Guptavanij, P. & Harinasuta, C. (1962): A comparison of the efficacy of anthelmintic drugs in the treatment of hookworm infection. Jap. J. Med. Sci. & Biol., 15(1), 61-65.
- 8) 小宮義孝(1955): 鉤虫駆虫剤, 診療, 8(7), 40-48.
- 9) 小宮義孝・佐藤澄子・小林昭夫・中山クニ子・大串茂(1956): 下剤ぬき鉤虫集団駆虫について, 1. 四塩化エチレンおよび 1-ブromoナフトール(2) による下剤ぬき集団駆虫試験, 臨床消化器病学, 4(9), 451-454.
- 10) 小宮義孝・小林昭夫・久津見晴彦・小島邦子・熊田三由・小川初枝(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romo・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.
- 11) 小宮義孝・小林昭夫・杉山大幹・久津見晴彦(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.
- 12) 松崎義周(1955): 鉤虫の診療と 1-ブromo・ナフトール(2) による治療, 小児科診療, 18(8), 673-675.
- 13) 松崎義周(1957): 鉤虫駆虫剤 1-ブromoナフトール(2) について, 新薬と臨床, 6(2), 112-114.
- 14) 三森嘉久雄・饗庭昭・大脇友七(1954): 1-ブromo-2-ナフトールによる鉤虫集団駆虫成績, 診療, 7(5), 430-433.
- 15) 三浦孝次・池田政男・大橋富次・安田佐智子(1953a): 駆虫剤に関する研究, (4) Naphthalene 並に thymol のハロゲン誘導体の gamma 線虫駆除作用, 十全医学会雑誌, 55(4), 577-583.
- 16) 三浦孝次・大橋富次・安田佐智子(1953 b): 駆虫剤に関する研究, (5) ブromoナフトール及び其関連化合物の gamma 線虫駆除作用, 金沢大学薬学研報, 3, 34-41.
- 17) 中馬康男・伊地知季治・村岡久敏・奥野馨・原田逸郎・若松親憲・宮田誠(1957): オーミン

- (1-ブロム-2-ナフトール) による鉤虫駆除成績と肝機能, 新薬と臨床, 6(9), 819-826.
- 18) 緒形一保(1953): 鉤虫症のブロムナフトールによる十二指腸ゾンデ療法, 南大阪病院医学雑誌, 1(1), 12-15.
- 19) 岡原哲爾・大場直材(1958): 保健所における鉤虫集団駆虫指導, 新薬と臨床, 7(4), 319-322.
- 20) 大島智夫(1963): 未発表, 私信による.
- 21) 佐々学・林滋生・徳力久二郎・白坂竜曠・三浦昭子・佐藤孝慈・高田敦徳・若杉幹太郎・福井正信・長田泰博(1958): 九州, 北海道の炭鉱従業員寄生虫相の研究(第3報), ブロムナフトール剤及びピペラジン剤による駆虫成績, 公衆衛生, 22(4), 206-210.
- 22) 山崎俊幸(1955): 鉤虫症の 1-Bromonaphthol (2) (オーミン) 療法, 新薬と臨床, 4(7), 482-487.
- 22) Yoshida, Y., Nakanishi, Y., Shimatani, T. & Matsuo, K. (1960): Comparative studies on the anthelmintic effect of bephenium hydroxynaphthoate, tetrachlorethylene, 1-bromo-naphthol (2) and 4-iodothymol against human hookworm, Jap. J. Parasit., 9(5), 620-628.

TRIAL OF ESTABLISHING THE STANDARD THERAPEUTIC REGIME
WITH 1-BROMO-2-NAPHTHOL (WORMIN) IN THE MASS
TREATMENT OF HOOKWORM INFECTION AND COM-
PARISON OF ANTHELMINTIC EFFICACIES OF TWO
DIFFERENT FORMS OF THE COMPOUND,
GRANULE AND CAPSULE

YOSHITAKA KOMIYA, AKIO KOBAYASHI, MITSUYOSHI KUMADA
& HARUHIKO KUTSUMI

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

TAKAMOTO SUGIYAMA

(Higashi-matsuyama Health Center, Saitama, Pref. Japan)

Aiming at standardizing the therapeutic regimes with 1-bromo-2-naphthol (Wormin) in the mass treatment of hookworm infection, a total of 583 adult persons with *Necator* infection were tested for their cures and side reactions when treated with this compound in various dosage schedules (15 g, 12 g, 9 g or 6 g of the granule; single or divided). Pre- and post-purgation were not taken, and no diet restrictions were suggested before treatment. Three to four weeks after treatment, negative tests by three successive trials of the brine floatation technic on a stool were chosen as the criterion of cure.

In addition, a comparative test was made on efficacies and toxicities of two different forms of the drug, granule and capsule. The results obtained are summarized as follows:

1. The cure rates against *Necator* infection with Wormin granules in various dosage regimes were as follows;

Group A 15 g of the granule (10 g of 1-bromo-2-naphthol), b. i. d., at intervals of 2 hours; cure rate: 64.3% (18/28)

Group B: 12 g (8 g 1-bromo-2-naphthol), as above; 54.3% (19/35)

Group C: 9 g (6 g 1-bromo-2-naphthol), as above; 50.0% (20/40)

Group D: 15 g (10 g 1-bromo-2-naphthol), b. i. d., at intervals of 1 hour; 80.0% (44/55)

Group E: 12 g (8 g 1-bromo-2-naphthol), as above; 63.8 % (30/47)

Group F: 9 g (6 g 1-bromo-2-naphthol), as above; 58.5 % (55/94)

Group G: 12 g (8 g 1-bromo-2-naphthol), single; 95.7 % (22/23)

Group H: 9 g (6 g 1-bromo-2-naphthol), as above; 66.5 % (123/185)

Group I: 6 g (4 g 1-bromo-2-naphthol), as above; 53.6 % (15/28)

Close agreement obtained in the effects among the groups of A, E and H may suggest that a shortening of the interval time in the two dose treatment by one hour produces enhancement of anthelmintic effect which may be active enough to cover the lowering of effect due to reduction of dose by 3 g of the granule (2 g 1-bromo-2-naphthol).

Among those groups of G, D, H, A and E, in which more than 60 per cent cures were obtained, G, D, A and E were encountered with rather much side effects in as high frequencies as 60 per cent or more of the patients, whereas Group H manifested side reactions in only 38 per cent of the patients.

Although side effects occurred in approximately one third of the individuals of Group H, the great majority of the symptoms were transient and mild. Chief complaints in this case were diarrhea, headache and abdominal pain.

Thus, a single dose treatment with 9 g of Wormin granules (6 g of 1-bromo-2-naphthol) revealed the most favorable results as to therapeutic value and side effects. In addition to these advantages, this dosage regime would provide such the facilities as simplicity in medication procedure and low cost.

Considering these advantages, it was therefore concluded that this therapeutic regime should be recommended as the standard for the mass treatment of hookworm or at least *Necator* infection.

2. In the comparative test on anthelmintic efficacies of the granule and capsule, a single dose of 9 g of the granule (6 g of 1-bromo-2-naphthol) produced cure in 69.8 per cent (60/86) of the patients, while a 78.5 percent cure (51/65) was obtained when 12 capsules (6 g of 1-bromo-2-naphthol) were given at one time. A far higher cure rate as 95.6 per cent (43/45) was obtained with the same dose of the capsule when given to the patients in two doses at intervals of 1 hour.

Side effects were almost the same in frequency, kinds and degree among those three different regimes, the occurrence rates being found between 36 and 40 per cent. Causes of such discrepancies in the anthelmintic effects among the different ways of medication with the granule and capsule were discussed.