

肝蛭症の治療に関する研究

(6) ブロム誘導体による肝蛭駆虫試験

小 野 豊 木 村 重

兵庫農科大学家畜衛生学教室

浅 尾 常 久 北 村 稔

兵庫県美方温泉家畜保健衛生所

(昭和 39 年 6 月 22 日受領)

はしがき

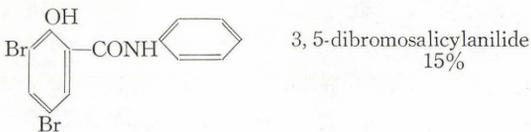
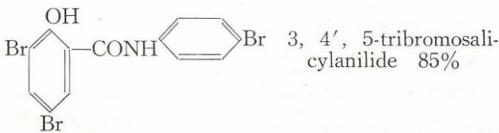
家畜肝蛭症の撲滅策のうち、今日普通おこなわれているのは各種薬剤による駆虫法である。私どもは、すでに 1952 年以来、既存駆虫剤の駆虫効果、適正使用および副作用の軽減などについて研究するとともに、新駆虫剤の探求をつづけ、今日まで antimon 製剤、hexachloroethane 製剤、tetrachlorodifluoroethane 製剤、2, 3 の抗生物質、有機リン剤および salicylanilide 製剤などについて、その駆虫効果を検討し、その成績はそのつど発表し、肝蛭症の絶滅に相当の効果をおさめた。しかし、これらの駆虫剤も完全駆虫と副作用の点において、いまだ満足されるものがなく、今後における画期的な新駆虫薬の出現が期待されるのである。

今回、新駆虫剤ブロム誘導体が、肝蛭駆虫に効果があるか否かの検索をおこない、また同時に双口吸虫についてもその駆虫効果を検討した。その成績の概要について報告する。

材料および方法

1. 供試薬剤

供試薬剤はブロム誘導体の混合物で、その内容はつぎのようである。



その融点は 215~220°C、毒性は LD₅₀、マウス腹腔内 75 mg/kg、マウス経口 250 mg/kg である。

2. 試験動物

兵庫県美方郡温泉町管内に飼育されている和牛 31 頭であつて、いずれも糞便検査(渡辺法)によつて肝蛭卵を確認したものである。

3. 投薬量および方法

体重を推定尺によつて求め、それぞれ 25 mg/kg および 20 mg/kg を 1 回経口的に投薬した。

4. 駆虫効果の判定

投薬後 10, 20 日目および 30 日目における検出肝蛭卵数の消長を検索して判定した。

5. 副作用の観察

投薬後の元気、食欲および糞便の性状などについて観察した。

実験成績

1. 本剤による肝蛭駆虫試験

1) 牛 14 頭(うち妊娠牛 7 頭)に本剤を 25 mg/kg を投薬し、投薬後 10 日目、20 日目、30 日目に糞便検査をおこなつた。すなわち、10 日目では 14 頭中 1 頭に肝蛭卵をみとめ、陰転率 92.9% を示し、ついで 20 日目ではすべて陰転した。30 日目では 14 頭中 1 頭が陽性を示し、陰転率は 10 日目と同様 92.9% であつた。また投薬後における検出虫卵減少率は、10 日目および 30 日目ともに 100% であつた。

2) 牛 17 頭(うち妊娠牛 5 頭)に本剤 20 mg/kg を投薬したところ、投薬後 10 日目では 17 頭中 3 頭に肝蛭卵をみとめ、陰転率 82.4% を示した。ついで 20 日目および 30 日目では、17 頭中 6 頭が陽性を呈し、陰転率はともに 64.7% であつた。また検出虫卵減少率は、投薬後 10 日

第 1 表 肝蛭自然感染牛におけるプロム誘導体による駆虫成績

検査番号	年 齢	性 別	体 重 (kg)	妊 娠 (月)	投 薬 (kg 当り)	投 薬 日	虫 卵 検 査							
							肝 蛭			双 口 吸 虫				
							投薬前	投薬後 10日目	投薬後 20日目	投薬後 30日目	投薬前	投薬後 10日目	投薬後 20日目	投薬後 30日目
1	14	♀	389.2	9	25mg/kg	39.3.26	14	0	0	0	8	1	11	0
2	3	♀	303.0	9	〃	〃	4	0	0	0	4	0	0	0
3	9	♀	368.6	9	〃	〃	2	0	0	1	0	0	0	0
4	3	♀	249.2	—	〃	〃	1	0	0	0	3	0	1	1
5	14	♀	386.2	—	〃	〃	3	0	0	0	175	1	0	2
6	3	♀	234.2	—	〃	〃	2	0	0	0	0	0	0	3
7	13	♀	326.0	—	〃	〃	11	0	0	0	3	0	0	0
8	5	♀	312.4	8	〃	〃	2	0	0	0	8	0	2	0
9	3	♀	232.4	—	〃	〃	1	0	0	0	1	0	0	1
10	3	♀	307.0	—	〃	〃	2	0	0	0	0	0	0	0
11	9	♀	426.8	7	〃	〃	5	1	0	0	46	0	3	1
12	9	♀	339.8	—	〃	〃	2	0	0	0	10	1	2	4
13	4	♀	371.4	9	〃	〃	12	0	0	0	5	1	0	0
14	8	♀	391.2	8	〃	〃	1	0	0	0	2	0	0	0
15	12	♀	323.2	—	25mg/kg	〃	4	0	2	0	81	30	34	223
16	12	♀	334.2	—	〃	〃	3	0	0	0	0	0	0	0
17	10	♀	353.0	9	〃	〃	1	0	0	0	9	0	1	1
18	11	♀	422.2	8	〃	〃	1	0	0	0	0	0	0	0
19	2	♀	262.8	—	〃	〃	4	2	3	0	0	0	0	0
20	15	♀	329.8	—	〃	〃	9	0	0	1	42	0	0	2
21	10	♀	351.2	9	〃	〃	2	0	0	0	109	9	18	19
22	7	♀	311.0	—	〃	〃	2	0	1	0	1	0	6	7
23	5	♀	341.8	—	〃	〃	1	0	0	1	8	0	2	11
24	6	♀	317.0	—	〃	〃	4	0	0	0	0	0	0	0
25	3	♀	213.8	—	〃	〃	3	0	0	2	0	0	0	0
26	12	♀	338.6	7	〃	〃	3	1	1	6	1	0	0	4
27	12	♀	396.0	—	〃	〃	2	1	1	3	0	0	0	0
28	10	♀	329.8	—	〃	〃	3	0	3	5	16	1	5	20
29	3	♀	241.5	—	〃	〃	1	0	0	0	0	0	0	0
30	2	♀	210.4	—	〃	〃	3	0	0	0	0	0	0	1
31	6	♀	336.2	9	〃	〃	1	0	0	0	41	0	7	23

第 2 表 プロム誘導体投与による肝蛭卵陰転率と検出虫卵減少率

投 薬 量	25mg/kg			20mg/kg		
	10	20	30	10	20	30
投薬後経過日数	10	20	30	10	20	30
検査頭数	14	14	14	17	17	17
肝蛭卵陰性頭数	13	14	13	14	11	11
陰 転 率	92.9	100	92.9	82.4	64.7	64.7
検出虫卵減少率	100	—	100	100	83.3	33.3

目 100%，20日目 83.3%，30日目 33.3%を示した。

2. 本剤による双口吸虫駆虫試験

投薬前の糞便検査において、双口吸虫卵を検出した11頭の牛に、本剤 25 mg/kg の投薬では、投薬後陰転したものは10日目7頭、20日目および30日目6頭であつて、陰転率はそれぞれ63.6%，54.5%であつた。また検出虫卵減少率は、10日目100%，20日目および30日目ではともに80.0%を示した。

双口吸虫感染牛9頭に本剤 20 mg/kg の投薬による双口吸虫卵検出状況は、投薬後10日目6頭、20日目2頭

第 3 表 プロム誘導体投与による双口吸虫卵陰転率と検出虫卵減少率

投 薬 量	25mg/kg			20mg/kg		
	10	20	30	10	20	30
投薬後経過日数	10	20	30	10	20	30
検査頭数	11	11	11	9	9	9
双口吸虫卵陰性頭数	7	6	6	6	2	0
陰 転 率	63.6	54.5	54.5	66.7	22.2	0
検出虫卵減少率	100	80.0	80.0	100	85.7	44.4

が陰転し、陰転率はそれぞれ66.7%，22.2%を示したが、投薬後30日目においては全く陰転するものがなかつた。また検出虫卵減少率は、投薬後10日目66.7%，20日目22.2%であつた。

3. 本剤の投薬による副作用

本剤 25 mg/kg 投薬をおこなつた14頭の牛における副作用は、元気喪失をきたしたものは、投薬当日および投薬後4日目では全くみとめるものはなかつた。しかし投薬後1日目2頭、投薬後2日目および3日目においてそれぞれ1頭に元気喪失をみとめた。食慾は投薬当日に

第4表 プロム誘導体投与(1kg 当り 25mg) による副作用

検査日	検査頭数	元気			食欲			糞便		
		変化なし	元気喪失	変化なし	全廃	半減	軽度減少	変化なし	軟便	下痢
投薬当日	14	14	0	11	0	2	1	14	0	0
投薬後1日目	14	12	2	6	0	2	6	11	3	0
投薬後2日目	14	13	1	9	0	1	4	12	2	0
投薬後3日目	14	13	1	11	0	1	2	13	1	0
投薬後4日目	14	14	0	12	0	0	2	14	0	0

において、半減2頭、軽度減少1頭、投薬後1日目半減2頭、軽度減少6頭、投薬後2日目半減1頭、軽度減少4頭、投薬後3日目半減1頭、軽度減少2頭、投薬後4日目軽度減少2頭をみとめた。また糞便の変化は、投薬後1日目3頭、投薬後2日目2頭、投薬後3日目1頭において軟便をみとめた。

本剤 20mg/kg 投薬牛 17頭において、投薬後1日目より4日目にわたって、軽度の元気喪失をきたしたものは、おのおの1頭であつた。食欲は、投薬当日半減1頭軽度減少1頭、投薬後1日目半減3頭、投薬後2日目半

第5表 プロム誘導体投与(1kg 当り 20mg) による副作用

検査日	検査頭数	元気			食欲			糞便		
		変化なし	元気喪失	変化なし	全廃	半減	軽度減少	変化なし	軟便	下痢
投薬当日	17	17	0	15	0	1	1	17	0	0
投薬後1日目	17	16	1	14	0	3	0	16	1	0
投薬後2日目	17	16	1	13	0	2	2	16	1	0
投薬後3日目	17	16	1	12	0	2	3	16	1	0
投薬後4日目	17	16	1	13	0	2	2	16	1	0

減2頭、軽度減少2頭、投薬後3日目半減2頭、軽度減少3頭、投薬後4日目半減2頭、軽度減少2頭であつた。また糞便の変化は、投薬後1日目より4日目にわたって、軟便をきたしたものは1頭であつた。

また、これら投薬牛のうち12頭の妊娠牛もあり、とくに妊娠末期のものが多く、妊娠9カ月7頭、8カ月3頭、7カ月2頭であつたが、本剤投与による異常は全くみとめられなかつた。

総括と考察

今日、わが国において肝蛭駆虫剤として用いられている薬剤は種々あり、いずれもかなり優れた駆虫効果を示すものと報告されているが。ある種のものでは、しばし

ば激しい副作用あるいは中毒死を招来することがあり、分割投与または投薬量を減じて用いられているために十分な駆虫効果をあげていないものもあり、一般農家に与える不安も大きく、副作用の少ない、しかも優れた駆虫効果のある薬剤の出現が期待されていた。

今回、私どもはプロム誘導体を肝蛭自然感染牛に投薬し、肝蛭の駆虫に有効であるかを検索するとともに、双口吸虫への影響についても観察した。その所見について総括と考察を行なえば次のようである。

1. 肝蛭の駆虫効果

和牛 14頭に本剤 25mg/kg 投薬をおこなつた後の肝蛭卵検出状況は、投薬後10日目92.9%、20日目100%30日目92.9%の陰転率を示したことは駆虫薬として極めて優れており、しかも検出虫卵減少率も投薬後10日目および30日目ではそれぞれ100%を示した。また牛 17頭に本剤 20mg/kg の投薬においても、投薬後10日目82.4%、20日目および30日目64.7%の陰転率を示し、検出虫卵減少率も投薬後10日目100%、20日目83.3%、30日目33.3%をみとめたことは、20mg/kg の量でも肝蛭駆虫にかなりの効果を有するものと考えられる。

兵庫県美方郡温泉町における肝蛭感染状況と、これまで私どもが経験した各地の肝蛭感染状況とを比較するに、前者における肝蛭感染率は、糞便検査によつて、やく40%の感染牛を検出しており、しかも検査牛のすべては、今回の検査時の、やく3~4カ月前(昭和38年12月)において、ある種の肝蛭駆虫剤を投薬していることから、当地域は、今回検出された肝蛭感染率以上に著しく濃厚感染を呈していた地帯と推察された。かような状況下の感染牛に対し、本剤が優れた駆虫効果を示したことは、本剤の強力な駆虫力を立証したものであると考えられる。

2. 双口吸虫の駆虫効果

双口吸虫を検出した和牛 20頭のうち、11頭に本剤 25mg/kg を投薬をおこなつたが、投薬後10日目63.6%、20日目および30日目54.5%の陰転率をみとめ、検出虫卵減少率も投薬後10日目100%、20日目および30日目80.0%を示した。また本剤 20mg/kg を投薬した牛 9頭においても、投薬後10日目66.7%、20日目22.0%の陰転率をみとめ、検出虫卵減少率においても投薬後10日目100%、20日目85.7%、30日目44.4%を示した。

このように双口吸虫に対しても、虫卵陰転率あるいは虫卵減少率から推察して、本剤はかなり駆虫力を有するものようであつた。

3. 副作用

本剤投与による副作用は、投薬当日より投薬後4日目にわたって観察したのであるが、25 mg/kg 投薬した牛14頭のうち、1~2頭が投薬後1日目より3日目にわたって軽度の元気喪失をみとめた。また食慾の減退をとくにみとめたのは投薬後1日目より2日目にわたってであり、投薬後1日目57.1%、2日目35.7%が食慾の減退をきたした。また、糞便の性状は投薬後1日目より3日目にわたって1~3頭において軟便をみとめたが、下痢をきたしたものは全くなかった。本剤20 mg/kg 投薬をおこなった17頭の牛において、それぞれ1頭ずつ投薬後1日目より4日目にわたり軽度の元気喪失をみとめた。食慾の減退をきたしたものは投薬後1日目17.6%、2日目23.5%、3日目29.4%、4日目23.5%であった。また糞便の性状については、1頭ずつ投薬後1日目より4日目にわたって軟便をみとめたにすぎなかった。

このように投薬後一部のものに、元気、食慾の減退、軟便をみとめたが、その症状はきわめて軽く、著しい中毒症状を呈したものはなかった。先にも述べたごとく、今回の試験地は肝蛭感染地帯であり、しかも試験牛は比較的高齢のものが多く、その解毒作用も、ある程度減退していたと考えられるにもかかわらず、駆虫成績は、はなはだ良好で、副作用もきわめて軽微であったことは、本剤の優秀性を立証するものであるといえるようである。

まとめ

私どもは、肝蛭自然感染牛31頭を用い、プロム誘導体による肝蛭および双口吸虫駆虫試験をおこなった結果次のような結果をえた。

1. 和牛14頭に25 mg/kg 1回投与をおこない、投薬後の肝蛭卵陰転率は、10日目92.9%、20日目100%、30日目92.9%であった。

2. 和牛17頭に20 mg/kg 1回投与では、投薬後の肝蛭卵陰転率は、10日目82.4%、20日目および30日目64.7%であった。

3. 双口吸虫卵を検出した牛20頭に本剤1回投与では、25 mg/kg ではほぼ60~80%、20 mg/kg ではほぼ20~60%の陰転率をみとめた。

4. 本剤投与による副作用は、投薬当日より4日目頃にわたって、一部の牛に軽度の症状がみられ、とくに投薬後1日目より3日目にわたって観察された。しかし、あらわれた症状も軽度の元気喪失、食慾減退、軟便であったが、著しい中毒症状を呈したものはみとめられな

つた。

終りに、供試薬剤の提供を受けた科研化学株式会社に深謝する。

文 献

- 1) Ono, Y. (1958): Liver-fluke infestation of ruminants. Bull. Off. Internat. Epiz., 49 (11-12), 555-559.
- 2) 小野豊(1959): 肝蛭駆虫剤の中毒. 獣医畜産新報, 240, 1116.
- 3) 小野豊(1960 a): わが国の家畜衛生と肝蛭症(1). 畜産の研究, 14(5), 631-635.
- 4) 小野豊(1960 b): わが国の家畜衛生と肝蛭症(2). 畜産の研究, 14(6), 765-768.
- 5) Ono, Y. (1960 c): Infestation des ruminants par la douve au Japan. Scientific Report Hyogo Univ. Agricult. Series Zootechnical Science, 4 (2), 69-71.
- 6) 小野豊(1961): 肝蛭症の診断と治療. 獣医界, 61, 43-47.
- 7) 小野豊・磯田政恵(1952): 肝蛭症の治療に関する研究 I. 実験的家児肝蛭症に対するアンチモン剤の治療試験. 日本獣医師会雑誌, 5(2), 44-47.
- 8) 小野豊・磯田政恵(1954 a): 家畜肝蛭症の最近の診断と治療および予防法(1). 畜産の研究, 8(3), 217-220.
- 9) 小野豊・磯田政恵(1954 b): 家畜肝蛭症の最近の診断と治療および予防法(2). 畜産の研究, 8(4), 323-325.
- 10) 小野豊・磯田政恵・黒川和雄(1952): 肝蛭症の治療に関する研究 II. ヘキサクロロエタン(ヘクレン)の駆虫効果について. 獣医畜産新報, 90, 763-765.
- 11) 小野豊・木村重(1961 a): 肝蛭自然感染めん・山羊における動物用ヘパラック(Tetrachlorodifluoroethane)の駆虫試験. 獣医界, 63, 14.
- 12) 小野豊・木村重(1961 b): Tetrachlorodifluoroethaneによる肝蛭駆虫試験. 日本獣医学雑誌, 23, 附録(学会号), 479-480.
- 13) 小野豊・木村重(1962 a): 肝蛭症の治療に関する研究 III. Tetrachlorodifluoroethaneによる肝蛭駆虫試験. 日本獣医師会雑誌, 15(1), 11-15.
- 14) 小野豊・木村重(1962 b): 肝蛭症の治療に関する研究 IV. 数種の抗生物質、有機燐剤およびピチオノールによる肝蛭駆虫試験. 獣医畜産新報, 318, 13-16.
- 15) 小野豊・木村重・井上丁・森治(1963): 肝蛭症の治療に関する研究 V. サリチルアニリド誘導体による肝蛭駆虫試験. 兵庫農科大学研究報告, 畜産学編, 6(1), 1-4.
- 16) 小野豊・木村重・久葉昇(1956): 牛肝蛭症の人工感染試験 I. 小野皮内反応の消長について. 日

- 本獣医学雑誌, 18, 附録(学会号), 107.
- 17) 小野豊・木村重・久葉昇(1957 a) : 牛肝蛭症の人工感染試験 II. 臨床および血液変化. 日本獣医学雑誌, 19, 附録(学会号), 60.
- 18) 小野豊・木村重・久葉昇(1957 b) : 牛肝蛭症の人工感染試験 III. 感染牛の長期観察. 日本獣医学雑誌, 20, 附録(学会号), 316-317.
- 19) 小野豊・木村重・久葉昇(1958) : 牛肝蛭症の人工感染試験. 寄生虫誌, 8(3), 46-47.
- 20) 小野豊・木村重・久葉昇(1959) : 人工感染肝蛭牛における小野皮内反応の消長について. 寄生虫誌, 8(4), 527-531.
- 21) 小野豊・木村重・久葉昇(1960) : 人工感染肝蛭牛における臨床および血液学的観察. 寄生虫誌, 9(1), 49-60.

STUDIES ON THE TREATMENT OF FASCIOLIASIS

VI. ANTHELMINTIC EFFECT OF A BROMINE PREPARATION ON LIVER FLUKES IN CATTLE

YUTAKA ONO, SHIGE KIMURA,

(*Department of Animal Hygiene, Hyogo College of Agriculture, Hyogo, Japan*)

TSUNEHISA ASAO & MINORU KITAMURA

(*Mikata Livestock Hygiene Service Center, Hyogo, Japan*)

In their previous paper the authors reported the treatment of fascioliasis in domestic animals with antimony, hexachloroethane, tetrachlorodifluoroethane, and salicylanilide derivatives. The present experiment was performed to examine a bromine preparation consisting of 85 % of 3, 4, 5-tribromosalicylanilide and 15 % of 3, 5-dibromosalicylanilide for therapeutic effect on liver fluke infection, using 31 cattle (Japanese native oxen). The results obtained are summarized as follows.

1. A dose of 25 mg/kg of the bromine preparation was given to fourteen cattle naturally infected with liver flukes. Egg counts were made on them 10, 20, and 30 days after administration, only to obtain negative results from about 90 to 100 per cent of the animal tested each time.

2. Seventeen cattle naturally infected with liver flukes were given a dose of 20 mg/kg of the bromine preparation in field trials. Egg counting was made on them 10, 20, and 30 days after administration. It gave negative results in about 60 to 80 per cent of the animals tested each time.

3. Twenty cattle naturally infected with rumen flukes were given a dose of 20 to 25 mg/kg of the bromine preparation. Then three egg counts were made during a one-month period. Eggs began to be reduced in count 10 days after treatment.

4. Some side effects were found in a small number of animals 1 to 4 days after administration. They consisted of depression, a slight loss of appetite, and diarrhea.

These results indicate that this preparation of bromine derivatives has a therapeutic effect on liver fluke infection when administered by the oral route.