

Thiabendazole (MK-360) の駆虫効果に関する研究

(2) ツビニ鉤虫駆虫効果とくに蓄積作用について

石 崎 達

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

(1965年6月30日受領)

すでに第1報で Thiabendazole の人体寄生虫に対する駆虫効果を発表した(石崎ら, 1963), 一方 Huang *et al.* (1963) は台湾で蛔虫および鉤虫に対する作用を報告し Fray (1963) は Strongyloidiasis について, また Papasarathorn *et al.* (1964) は蛔虫, 鉤虫, Strongyloides についていずれも有効性を報告している。

我国でも岩田ら(1963, 未発表)の報告の外は獣医学方面で野田(1964), 山崎(1964)等の報告が出ている。

私達は数年来寄生虫学会総会に4回にわたり報告してきたので, 今回はその内でツビニ鉤虫に対する駆虫効果とくにその蓄積作用について報告し, Thiabendazole の至適投与方法についての考察をのべる。

対象および方法

対象:

山梨県下の農林業を主とする山間の部落住民に厚層塗抹法(60~70 mg) および飽和食塩水浮遊法による検便を実施し鉤虫卵陽性者200名を選出し, 投薬したが後検便を行い得たものは192名であつた。年齢は6歳より80歳未満であるが20歳から60歳が大部分であり, 男女略々同数であつた。同地区は仔虫培養法(原田氏法)により調査した結果によると殆ど純粹のズビニ鉤虫浸淫地区である。

期日:

昭和38年春より同39年7月にいたる間, 数回にわたり実施した集団駆虫成績である。

投薬方法:

Thiabendazole 乳剤(5 ml 中に1 g 含有)を使用し, 服薬はすくなくも食後2時間前後の空腹時に行った。服

薬期間中は酒, 油物, てんぷら等を禁じ, 労働も休ませた。

投薬量および投薬方法は次の通りである。すなわち体重計により個々の体重を測定し, これより体重相当の投与量を換算し, (1) 50 mg/kg 朝1回頓用群, (2) 25 mg/kg を朝夕2回投与群, (3) 25 mg/kg 朝夕2回, 2日間連続投与群(計100 mg/kg)の3群とした。下剤は一切使用しなかつた。

効果判定法:

投薬後14日および21日に採便し, 厚層塗抹法および飽和食塩水浮遊法で虫卵陰転率としらべた。また Stoll 氏法により E.P.G. を算定し, 駆虫前後の虫卵減少率をしらべた。

副作用は第1回投与時は著者等により公会堂や役場において集団服薬させたのでその際に問診および実際にこれを確認した。第2回以後の服薬では予め質問事項を記載した用紙をわたし, これに記入させ, あとから集めて集計した。

試験成績

1. 研究対象の感染濃度別分布

駆虫剤の検定の場合にいつも問題になるのは対象人員の感染濃度の軽重である。軽感染者は虫卵陰転し易いしまたこの逆も成立する。

そこで投薬方法の違う上記3群の成績を比較するには前提条件として感染濃度分布の実態が問題となる。

第1表に示したように3群ともに E.P.G. 100 以下の軽感染者が一番多く, 過半数は300以下であつた。若干の差はあるが本質的には3群共ほぼ同じ感染濃度分布の

第 1 表 虫卵陽性者の E.P.G.

E.P.G.	第 1 群		第 2 群		第 3 群	
~100	24	35.8%	18	34.7%	18	24.6%
~200	8	11.8	12	23.1	9	12.3
~300	4	6.0	11	21.1	4	5.5
~400	3	4.5	2	3.9	9	12.3
~500	2	2.9	3	5.8	8	11.0
~600	4	6.0	1	1.9	3	4.1
~700	4	6.0	1	1.9	0	
~800	1	1.5	1	1.9	2	2.7
~900	4	6.0	0		0	
~1,000	1	1.5	0		1	1.4
~1,200	3	4.5	0		2	2.7
~1,400	3	4.5	1	1.9	3	4.1
~1,600	0		0		1	1.4
~1,800	1	1.5	0		1	1.4
~2,000	0		0		2	2.7
~2,500	1	1.5	0		2	2.7
~3,000	3	4.5	0		0	
~4,000	0		0		1	1.4
~5,000	0		1	1.9	3	4.1
5,000~	1	1.5	1	1.9	4	5.5
計	67	100	52	100	73	100

集団と考えてよいであろう。

2. 駆虫効果の検討

駆虫効果の検討には集団を対象とした場合に虫卵陰転率、虫卵減少率の2つの方法がある。更に厳密には対象の感染濃度を一定にした同一濃度別比較が必要である。そこで本論ではまず 50 mg/kg 投与で頓用と 2 回分服 (25 mg/kg 朝夕 2 回) の駆虫成績を比較し、次いで投与量の差による効果を論じ、最後に感染濃度別投与別駆虫効果をのべることにする。

1. 50 mg/kg 投与における頓用と分服の効果比較

第 2 表に示したように頓用群と分服群の駆虫効果を虫卵陰転率でみると殆ど差がみられない。頓用群では 14 日後に陰転率 73%，21 日後には 52% で、分服群では両検便日ともに略々 63% の陰転率を示した。それぞれの陰転率の差は推計学的に有意差ではない。

同じ駆虫効果を虫卵減少率でみると頓用群では 14 日

第 2 表 Thiabendazole の鉤虫駆虫効果 (50 mg/kg の頓用, 分服)

	頓 用		分 服	
	14日後	21日後	14日後	21日後
例 数	64	67	48	49
虫卵陰転者	47	35	30	31
	73.4%	52.2%	62.5%	63.2%
例 数	63	60	48	49
虫卵減少者	53	41	36	37
	84.1%	68.3%	75%	75.5%

後 84%，21 日後 68%，分服群は両検便日とも略々 75% で矢張り差がなかった。

これらの成績から Thiabendazole は朝夕分服法 (時間的に 12 時間以上の間隔あり) によつて効果が少しも減少しないことがみとめられる。換言すればこの程度の時間では効果に蓄積がみとめられたわけである。

2. 100 mg/kg の駆虫効果

既述のように 100 mg/kg は 25 mg/kg づつ朝夕 2 回 2 日間投与 (合計 25 mg×4) である。駆虫効果を虫卵陰転率でみると 14 日後 73%，21 日後 85% であつた。50 mg/kg の場合と違い 21 日の方が駆虫効果が上昇している。

これを虫卵減少率でみると 14 日後 91%，21 日後 98% で殆ど全例に駆虫効果が現れている。

虫卵陰転率と虫卵減少率の両方を考慮して 100 mg/kg という投与量は完全駆虫はできなくても 100% の効果を期待できる有効量であるといえよう。

第 3 表 Thiabendazole の鉤虫駆虫効果 (100 mg/kg : 25 mg/kg を 2 日間に 4 回)

	虫卵陰転者			虫卵減少者		
	14日後	21日後	計	14日後	21日後	計
例 数	66	62	73	66	62	73
有効例数	48	53	62	60	61	70
有効率	73%	85%	85%	91%	98%	96%

これを 50 mg/kg の場合と比較してみると明らかに駆虫効果の上昇がみとめられる。これはカイ自乗テストで 5% 以下および 1% 以下の危険率で有意差がみとめられる。換言すれば 25 mg/kg 4 回連続投与による蓄積効果が明らかである。

(3) 感染濃度別駆虫効果の検討

すでのべたように真の駆虫効果の吟味は同一感染濃度群の比較で行われねばならない。例数の関係で細できないので E.P.G. 200 以下、200 ないし 1,000、1,000 以上の 3 群に分けて、前記 50 mg/kg 頓用、分服、100 mg/kg 分服の 3 群の成績を比較した。

第 4 表は陰転率についてだけであるが E.P.G. 200 以下の軽感染群では 50 mg/kg 頓用で 72%，同分服では 77% の良好な陰転率を示した。更に 100 mg/kg 分服では 96% の完全に近い陰転率を示した。これは軽感染者では 50 mg/kg 投与ですですに充分に駆虫効果があり、100 mg/kg 投与で完全駆虫の域に達することを示すものである。E.P.G. 1,000 以下の中等度感染群では 50 mg/kg

第4表 E.P.G. 別の陰転率

投薬量方法	E.P.G.				
	200 以下	200~ 1,000	1,000 以上		
50 mg/kg	頓用	例数	32	23	12
		陰転	23	10	2
			71.8%	43.5%	16.6%
	分服	例数	30	19	3
陰転		23	14	3	
		77.0%	73.7%		
100 mg/kg	分服	例数	27	27	19
		陰転	26	22	13
				96%	82%

頓用で陰転率44%分服で74%の陰転率を示した。後者は軽感染の駆虫成績に劣らない良い効果である。この薬の駆虫法は頓用よりも分服がすぐれていると考えられる(カイ自乗テストで5%以下の危険率で有意差)。更に100 mg/kg 分服の陰転率は82%を示した。これは軽感染群に比べると効果はやや劣るが良好な成績であり、この場合立派に蓄積効果がみとめられる。

E.P.G. 1,000以上の重感染群では50 mg/kg 頓用で陰転率は17%であり、あまりよくないが100 mg/kg 分服では上昇し68%の好成績を示した。これも効果の蓄積作用を考慮しなければ起りえない現象である。

3. 副作用の検討

Thiabendazole 5 mg/kg 頓用および分服の副作用は第5表に示した。頓用の副作用は服用後30分ないし1時間に起り、ほぼ1時間以内に正常にもどるが、2時間以上つづくものもまれにはみられた。しかし翌日の作業に支障をきたしたものはなかった。

頓用の副作用の主なものとは眩暈で、これは若干のぼせ感をともない、丁度四塩化エチレン服用のときの副作用に似ている。その出現頻度は眩暈33%、悪心7%、倦怠感13%、脱力感6%、嘔吐3%、頭痛3%であり総計で副作用出現率は41%であった。

これに対し朝夕分服時の副作用は激減し、朝夕合計で13%となり、程度もずつと軽い。その内訳は眩暈9%、頭痛4%、悪心2%である。

副作用は恐らく、有効成分の人体内吸収によつて起ると考えられるが、分服すれば吸収濃度も減るのでこれが副作用の激減の原因ではないかと思われる。

ところが100 mg/kg 分服時の副作用を追求してみると第6表に示したようにまた新しい結果がえられた。

すなわち、第1日の副作用の発現は50 mg/kg 分服時と殆ど同様に軽微であったが、第2日になると各種の副

第5表 Thiabendazole (50 mg/kg) 服用時の副作用

種類	頓	用	分	服	
総め	数	70	100%	55	100%
悪心	23	32.8		5(軽微)	9.3
嘔吐	5	7.1		1	1.8
倦怠	2	2.8		0	0
頭痛	9	12.8		0	0
脱力	2	2.8		2	3.5
その他	4	5.9		0	0
計	0	0		0	0
	29	41.4		7	12.7

第6表 Thiabendazole (100 mg/kg 2日間4回分服) 服用時の副作用

種類	89		67	62	67	100%
	第1日	第2日	第3日	計		
	I	II	III, IV			
めまい	3	1	15	4	16	24%
悪心	0	1	7	1	8	12%
嘔吐	0	1	1	0	2	3%
倦怠	0	2	9	3	9	13%
頭痛	2	1	13	1	14	21%
脱力	0	0	5	0	5	7%
食欲不振	0	1	10	3	10	15%
腹痛	1	3	2	0	3	4%
下痢	0	1	2	0	3	4%
便秘	0	0	1	2	3	4%
蕁麻疹	0	1	0	1	2	3%
腰痛	0	0	1	0	1	1.5%
肩凝	0	0	1	0	1	1.5%
計	5	6	28	5	33	49%

作用が激増してきた。

しかし服薬を終了した翌日すなわち第3日にはこれらの副作用は若干残つてはいるが実際にはほぼ消失し、後遺症状を残さなかった。

第1日には副作用が出ず、第2日に激増している事實は、人体に対しても Thiabendazole の連用は蓄積作用をおこすことを物語る。しかし副作用の発現率は通算で49%で、50 mg/kg 頓服時の41%を若干上廻る程度であった。

通算での各種副作用の出現率は眩暈24%、頭痛21%、食欲不振15%、倦怠感13%、悪心12%、脱力感7%、腹痛、下痢、便秘各4%、蕁麻疹3%等である。

これらの副作用の内蕁麻疹は偶然か薬疹としての表現であるか不明だが、一過性のものであった。一方全く副作用のなかった人の数をしらべると50 mg/kg 分服で87%、100 mg/kg 分服でも51%の人が何等の副作用を示さず駆虫を実施した。これらの比率は従来の駆虫薬に比して副作用の点ですぐれている。

考 按

Thiabendazole の駆虫効力をしらべて気付くことは、従来の駆虫剤における駆虫成績と趣を異にしている点である。それは朝夕分服というような長時間の間隔で投与しても駆虫効果が低下せず、むしろ同一量 50 mg/kg では頓服より分服の方がすぐれているという事実である。さらに投与量を増加させ、投薬回数を増加(期間延長)させても更に蓄積効果の特徴を示した。

この薬剤は久津見(1965)の研究によれば極めて低濃度で蛔虫卵の殺滅効果がみられ、また石崎ら(1965, 未発表)の蛔虫に対する試験管内実験でもサントニンにみるような即時的殺虫効果がみられないなどの事実を考えると Thiabendazole の薬理作用は従来のそれと異なるように思われる。この方面の研究は他に譲るとして、臨床的な蓄積効果の存在からこの薬は鉤虫に一度附着したらこれに長い間作用するであろうと考えられる。

人体に吸収された Thiabendazole は当然処理され排泄される訳であるが一方副作用の発現には血中有効濃度が必要である。この点 50 mg/kg 2回分服は吸収量の急増加を阻止するので副作用が激減することが考えられる。しかし 100 mg/kg 分服で再び副作用が急増加することより人体に対しても同様な蓄積効果を考えないわけにいかない。

結 論

Thiabendazole (MK-360) 乳剤のヅビニ鉤虫に対する駆虫効果を検討する目的で、山梨県山間部の農林業に従事する部落民に厚層塗抹法および飽和食塩水浮遊法により検便を行い略々 200 名の鉤虫卵保有者を選出し、これに投与量と投薬方法を変えた方法で駆虫を行った。後検便は 14 日および 21 日後に行い、飽和食塩水浮遊法と厚層塗抹法および Stoll 法による鉤虫卵数算定を行って、虫卵陰転率と虫卵減少率をもとめた。なお問診および質問表により副作用の有無をしらべた。

1. 後検便を行いたものは合計 192 名で、これを 3 群にわけて投薬した。対象群の感染濃度分布は軽感染者 (E.P.G. 200 以下) を主とし、3 群共に著しい質的相違はなかった。

2. 50 mg/kg 頓服群(67名)と朝夕分服群(49名)の駆虫効果は陰転率で 52 ないし 63 %, 卵減率で 68 ないし 75 % で両者間に推計学的に有意差はない。すなわち分服しても効力が落ちない。

また 100 mg/kg を 25 mg/kg づつ朝夕分服 2 日間に服用させると陰転率 85 %, 卵減率 96 % で著しく良好な成績を収めた。50 mg/kg 投与との差は有意であつた。すなわち駆虫効果は分服でも減少せずかえって増加し蓄積作用がみとめられる。

3. 駆虫効果を感染濃度別に検討すると、E.P.G. 200 以下の軽感染者群では 50 mg/kg で 77 % の陰転率を示し頓服と分服の間に差がない。更に 100 mg/kg 分服法では 96 % に及ぶ良好な陰転率であつた。E.P.G. 200 ないし 1,000 の中感染者群では 50 mg/kg 頓服で 44 %, 分服で 74 % 陰転率を示し、むしろ分服法がすぐれている。100 mg/kg 分服法では更に上昇して 82 % の良好な陰転率であつた。

E.P.G. 1,000 以上の重感染者群は 5 mg/kg 頓服で 17 %, 100 mg/kg 分服で 68 % の陰転率を示し分服によって服用量を増加すれば良好な駆虫効果を見ることを実証した。

4. 50 mg/kg 頓服の副作用発現率は 41 % でその主なものは眩暈(33 %), 倦怠感(13 %), 悪心(7 %) で、その他がこれに次いだ。消化器刺激症状はあまり強くない。

朝夕 25 mg/kg づつ分服によつてその副作用発現は 13 % に激減しその程度も軽くなった。主なものは眩暈(9 %), 頭痛(3.5 %), 悪心(2 %) である。

しかし 100 mg/kg 分服投与(25 mg/kg 朝夕 2 日間)により第 1 日(50 mg/kg とする)には副作用は上述のように軽微であつたが第 2 日に激増し全発現率 49 % に達した。その主なものは眩暈(24 %), 頭痛(21 %), 悪心(12 %), 食欲不振(15 %), 倦怠感(13 %) などである。蕁麻疹も 2 名あつたがこの原因は不明である。これらのことから人体に対する影響にも蓄積効果がみとめられた。

上記の副作用はいずれも一時的で大部分は数時間内に消失し、特別な処置を必要としなかつた。

本研究の要旨は 1964 年第 1 回国際寄生虫学会(ローマ)及び昭和 38 年より 39 年秋にいたる日本寄生虫学会総会及び東日本支部大会で発表した。

稿を終るにのぞみ御校閲を賜つた国立予防衛生研究所寄生虫部長小宮義孝博士に深謝し御協力を賜つた小笠原保健所小林所長以下の方々及び山梨衛生研究所地方病課職員、山梨県下各町村の衛生係員の方々に感謝の意を表します。

主要文献

- 1) Franz, K. H. (1963): Clinical trials with

- Thiabendazole against human strongyloidiasis. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.*, 12, 211-214.
- 2) Huang, W. H. *et al.* (1963): The efficacy of Thiabendazole against hookworm and ascaris of man. *J. Parasit.*, 49, 6, 1014-1018.
 - 3) 石崎達・久津見晴彦・安羅岡一男・保阪幸男・飯島利彦・伊藤洋一 (1963): Thiabendazole の駆虫効果に関する研究 (1). *寄生虫学雑誌*, 12(2), 182-185.
 - 4) 石崎達・久津見晴彦・加藤桂子 (1965): Thiabendazole の豚蛔虫に及ぼす *in vitro* 作用. 未発表.
 - 5) 岩田繁雄ら (1963): Thiabendazole による腸管寄生虫病の治療. 未発表.
 - 6) 久津見晴彦 (1965): 寄生虫殺滅剤に関する研究 (4). *寄生虫学雑誌*, 14(1), 67-82.
 - 7) 野田亮二 (1964): 馬の円虫類に関する研究 (1). Thiabendazole の駆虫試験において得た種類について. *寄生虫学雑誌*, 13(4), 344.
 - 8) 山崎正雄 (1964): 鉤虫の発育過程におよぼす Thiabendazole 投与の影響に関する小実験. *寄生虫学雑誌*, 13, 4, 364-364.
 - 9) Parasarathorn, T., Chularerk, U. & Tongkoom, B. (1964): Studies on the therapeutic effects of Thiabendazole (MK-360) against ascaris, strongyloides and hookworm infection. *Jap. J. Med. Sci. & Biol.*, 17, 217-221.

THE ANTHELMINTIC EFFECT OF THIABENDAZOLE ON HUMAN PARASITES. II

CUMULATIVE ACTION AGAINST *ANCYLOSTOMA DUODENALE*

TATSUSHI ISHIZAKI,

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

TOSHIHIKO IJIMA & YOICHI ITO

(*Department of Parasitology, Yamanashi Prefectural Institute of Hygiene, Kofu*)

One hundred and ninety two carriers of *Ancylostoma duodenale* were treated with Thiabendazole emulsion (MK 360). They were mostly adults of both sexes ranging from in 20 to 60 years of age. For feces examination, the floating method by saturated saline and direct smear method with 60 to 70 mg of feces were employed in each case regarding pre and post-examination of treatment, and also Stoll's egg counting method was used as a quantitative study of eggs in feces.

A single dose of 50 mg/kg a day was used for 67 persons orally, a same dose divided twice a day (25 mg/kg in two times; in the morning and evening) for 52, and a divided use of 100 mg/kg 25 mg/kg in four times; in the morning and evening during two days) used for 73 persons. Side effects were recorded carefully by direct contact with each carriers.

1. The effect of Thiabendazole at the rate of negative conversion of eggs in feces.

The negative conversion rates of eggs in feces by a single administration of 50 mg/kg were 73.4 % on the 14 th day and 52 % on the 21 st day after administration, while that of divided usage (25mg/kg in two times) were 63 % on the both examination days.

The rates of negative conversion of eggs by 100 mg/kg (25 mg/kg in four iimes) were 73 % on the 14 th day and 85 % on the 21 st day after administration.

2. The effect of Thiabendazole at the rate of eggs reduction in feces.

The egg reduction rates by a single dose of 50 mg/kg were 84 % at 14 th day and 68 % at 21st day after administration, while that of divided usage were 75 % at both examination days. That of 100 mg/kg were 91 % 14 th day and 98 % 21 st day.

3. Comparison of negative conversion rates in different E. P. G. groups.

The light infestation group (under 200 E. P. G.) was succeeded in a clearance of eggs in feces by 50 mg/kg; i. e. 72 % in single dose and 77 % in divided usage. And they were completely cured by 100 mg/kg.

The moderate infestation group (from 200 to 1000 of E. P. G.) has rather poor result (44 %) with single dose of 50 mg/kg but good result (74 %) with divided administration of same dose. And more higher rate (82 %) was resulted by 100 mg/kg.

The heavy infestation group (over 1000 E. P. G.) showed very poor result (17 %) with single dose of 50 mg/kg but succeeded in clearance with good result (68 %) by 100 mg/kg.

4. The side effects of Thiabendazole.

The main side effects in single administration of 50 mg/kg were dizziness (33 %), fatigue (13 %), weakness (6 %) and nausea or vomiting (7 %).

Those symptoms were lessened markedly in the divided use of the same dose. However, those were increased on the 2nd day when continuous administration was performed; namely 25mg/kg in four times during two days.

5. Conclusion.

Thiabendazole has a cumulative action against hookworm as well as human body. Consequently, a divided usage of 50 mg/kg is adequate for lessening the side effects without decrease of anthelmintic efficacy.