

肝蛭症の治療に関する研究

(7) Bis-(2-hydroxy-3-nitro-5-chlorophenyl)

sulfide による肝蛭駆虫試験

小野 豊 木村 重大 川紀男

神戸大学農学部家畜衛生学教室

浅尾 常久 蓬萊 英造

兵庫県美方温泉家畜保健衛生所

荒木 澄

兵庫県美方郡畜産販売農協連合会

(1967年7月19日 受領)

わが国における肝蛭駆虫剤の研究は、肝蛭 *Fasciola* sp. 感染による家畜の著しい被害の実態が明らかにされるにともなって発展し、今日多種の駆虫剤が応用されるにいたった。第二次大戦後 Olsen (1946, 1947) によって創製された hexachloroethane bentonite は、わが国にも導入され、広く応用されるにいたり、家畜肝蛭症の撲滅にかなりの効果をあげることができた。しかし、本剤は副作用が激しく今日ではあまり応用されなくなった。その後、glycine 銅剤、bithionol 製剤、tetrachlorodifluoroethane 製剤、salicylanilide 誘導体などが出現するにいたった。私どもも1952年以来、新駆虫剤の探求をつづけ、それらの駆虫効果、適正使用および副作用の軽減などの研究をおこなってきたが、完全駆虫と副作用の点において、いまだ十分満足されるものがなかった。また、諸外国においても最近 oxyclozanide (Zanil) および bromosalicylanilide (Hilomid) などの新製剤が開発され、それぞれ駆虫効果をあげているようであるが、なお今後の画期的な新駆虫剤の登場が期待されるのである。

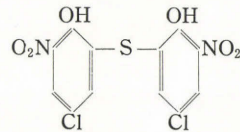
一方、肝蛭駆虫剤の投与方法としては、現在ほとんどの薬剤が経口的に投与されており、またある種の駆虫剤は錠剤として畜主が簡単に投薬することができるようになっている。しかし、これらの投薬方法は、簡便ではあるが投与量の不的確、家畜の投与薬剤の摂取不十分などによって、駆虫効果の低下あるいは強い副作用の出現をきたすことなど、投薬本来の目的を達しえないこともある。

以上のことから、今回新駆虫剤 bis-(2-hydroxy-3-nitro-5-chlorophenyl) sulfide を筋肉内に注入し、肝蛭駆虫に効果があるか否かの検索をおこなった。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 bis-(2-hydroxy-3-nitro-5-chlorophenyl) sulfide 15w/v% を含む水性懸濁液であり、その融点は 198~199°C、毒性は LD₅₀、マウス経口約 500 mg/kg である。



第1図 Bis-(2-hydroxy-3-nitro-5-chlorophenyl) sulfide の構造式

2. 供試動物

供試動物は兵庫県美方郡温泉町および同浜坂町管内に飼育されている和牛24頭であって、いずれもつぎに記す渡辺法によって肝蛭卵を確認したものである。

3. 渡辺法

糞便検査はすべて渡辺法によっておこなった。すなわち、糞便5gをビーカーにとり、約200mlの水を注加して攪拌し、ついで100メッシュの金網で濾過し、さらに水200mlを加える。濾液は10分以上静止した後、

サイフォンで沈澱を乱すことなく上清部を除き、ゆるく振とうして静かに傾斜し、液面とピーカーの底部との境界部より沈渣をピペットで吸上げ鏡検する。

なお本法による検査は、カバーガラス (24×32 mm) 5枚について検索した。

4. 投薬量および方法

体重を牛衡器および推定尺によって求め、それぞれ6 mg/kgを臀部筋肉内に注入投薬した。

5. 駆虫効果の判定

投薬後10日目、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。

6. 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。

成 績

1. 本剤による肝蛭駆虫試験

牛24頭 (うち妊娠牛3頭) に本剤6 mg/kgを投薬し、投薬後10日目、20日目および30日目に、それぞれ糞便検査をおこなったが、そのいずれの検査においても肝蛭卵は検出されなかった。すなわち、肝蛭卵の陰転率は、10日目、20日目および30日目では、いずれも100%で

あった。

なお駆虫前の糞便検査において、検出肝蛭卵数 No.1, 9個, No.3, 8個, No.19, 19個, No.20, 16個および No.21, 12個のように比較的虫卵を多数検出した例においても、本剤投薬後では全く肝蛭卵はみとめられなかった。

2. 本剤の投薬による副作用

本剤6 mg/kg投薬による副作用を24頭について観察をおこなった。投薬によって元気喪失をきたしたものは、投薬後1日目において3頭であって、その出現率は12.5%であった。しかし、投薬後2~4日目においては正常に回復した。食欲は投薬1~2日目において、軽度の減少をきたしたものはそれぞれ2頭、出現率8.3%であったが、投薬後3日目には正常に回復した。また、その他の18頭においては、投薬後1~4日目においても全く異常はみとめられなかった。本剤投薬による副作用のうち、もっとも多くみられたのは糞便の異常であった。すなわち投薬後軟便をきたしたものは、投薬後1日目9頭、37.5%、2日目5頭、20.8%、3日目4頭、16.7%、4日目2頭8.3%であった。しかし、下痢は全例にみとめられなかった。

また、これら投薬牛のうち3頭が妊娠6カ月であった

第1表 肝蛭自然感染牛における bis-(2-hydroxy-3-nitro-5-chlorophenyl) sulfide による駆虫成績

検査番号	検 査 牛					投 薬 (注 射)				糞便検査 (肝蛭卵検出数)			
	種類	年齢	性別	妊娠 (月)	体重 (kg)	量* (ml)	体重1 kg当り	部位	年月日	投薬前	投薬後 10日目	投薬後 20日目	投薬後 30日目
1	和牛	15	♀	—	409	16	6.0	臀部筋注	42.4.24	9	0	0	0
2	"	6	"	—	352	14	"	"	"	3	0	0	0
3	"	12	"	—	316	13	"	"	"	8	0	0	0
4	"	6	"	6	359	14	"	"	"	3	0	0	0
5	"	12	"	—	367	15	"	"	"	3	0	0	0
6	"	8	"	6	406	16	"	"	"	1	0	0	0
7	"	10	"	6	323	13	"	"	"	3	0	0	0
8	"	8	"	—	372	15	"	"	"	2	0	0	0
9	"	4	"	—	337	13	"	"	"	1	0	0	0
10	"	3	"	—	379	15	"	"	"	3	0	0	0
11	"	7	"	—	384	15	"	"	"	1	0	0	0
12	"	4	"	—	338	14	"	"	"	1	0	0	0
13	"	9	"	—	379	15	"	"	"	2	0	0	0
14	"	12	"	—	357	14	"	"	"	3	0	0	0
15	"	9	"	—	383	15	"	"	"	4	0	0	0
16	"	12	"	—	416	17	"	"	"	2	0	0	0
17	"	15	"	—	383	15	"	"	"	3	0	0	0
18	"	4	"	—	397	16	"	"	"	2	0	0	0
19	"	10	"	—	393	16	"	"	"	19	0	0	0
20	"	6	"	—	381	15	"	"	"	16	0	0	0
21	"	14	"	—	409	16	"	"	"	12	0	0	0
22	"	3	"	—	381	15	"	"	"	1	0	0	0
23	"	4	"	—	374	15	"	"	"	1	0	0	0
24	"	3	"	—	395	16	"	"	"	3	0	0	0

* bis-(2-hydroxy-3-nitro-5-chlorophenyl) sulfide, 15w/v%含有

第2表 Bis-(2-hydroxy-3-nitro-5-chlorophenyl) sulfide 投薬による副作用

検査(投薬後日数)	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	
1日目	24	21	3	22	0	0	2	15	9	0
2日目	24	24	0	22	0	0	2	19	5	0
3日目	24	24	0	24	0	0	0	20	4	0
4日目	24	24	0	24	0	0	0	22	2	0

が、本剤投与による異常は全くみとめられなかった。

なお臀部における注射局所の所見は、投薬後1日目において手掌大に腫脹するものが多かったが、該部は疼痛、発赤および浮腫などを呈するものはなく、さらにその後においても硬結などを残すことなくぜんじ消失した。

総括および考察

近年、家畜肝蛭症の駆虫剤の研究は活発であり、hexachlorophene, tetrachlorodifluoroethane, bithionol 製剤のほか、oxyclozanide, bromosalicylanilide の新駆虫剤などについての最近の報告があり、そのいずれの薬剤もかなり優れた駆虫効果を示している。しかし、ある種の薬剤では、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、安全でしかも駆虫効果のある薬剤の出現が要望されている。

今回、私どもは bis-(2-hydroxy-3-nitro-5-chlorophenyl) sulfide を肝蛭自然感染牛に筋肉内投薬をおこない、肝蛭の駆虫に有効であるか否かを検索した。その成績を総括、考察すれば次のようである。

和牛24頭について本剤6mg/kgの筋肉内投薬後の肝蛭卵検出状況は、投薬後10日目、20日目および30日目において、いずれも100%という優れた陰転率を示した。

渡辺ら(1961a, b)は、本剤のスクリーニング・テストとして肝蛭感染羊12頭を用い、体重1kgについて30, 40, 50, 75, 100, 200mgの本剤をそれぞれ2頭ずつに1回の経口的投与をおこない、投薬後5~7日を経過したのち剖検したところ、40mg/kg以上の投薬例では、いずれも肝蛭は駆虫され、30mg/kgの場合でも半数以上の虫体が死滅することをみとめている。

今回私どものおこなった本剤6mg/kg筋肉内投薬による副作用は、投薬後1~4日目について観察したのであるが、少数例において極めて軽度副副作用をみとめたにすぎなかった。すなわち、牛24頭のうち投薬後1日

目において元気喪失をきたしたものの3頭12.5%、食欲の軽度減少2頭8.3%、軟便9頭37.5%であり、投薬後2日目では食欲の軽度減少2頭8.3%、軟便5頭20.8%であった。投薬後3日目では軟便をきたしたものの4頭16.7%であり、ついで4日目では軟便2頭8.3%であった。しかし、食欲の全廃および半減、あるいは下痢を呈したものはなかった。

渡辺らは前記の本剤経口投与テストにおいて、投薬後の副作用はみとめられず、さらに本剤200mg/kgの高濃度経口投与においても副作用はみとめられなかったことを述べ、本剤の駆虫力または安全性は bithionol や hexachlorophen よりもはるかに優れていると報告している。

さらに渡辺ら(1961a, 1964)は乳牛3頭に本剤15~20mg/kg1回経口投与に蛭卵においても、肝蛭卵は投薬後5日以内にいずれも陰転し、全く副作用はみとめられなかったと述べ、さらに本剤20, 30, 35mg/kgの1回経口投与をそれぞれ18, 22, 15頭の計55頭に投薬し、虫卵陰転率は各46, 53, 62%を示したことを報告している。

今回駆虫試験をおこなった兵庫県美方郡温泉地区の肝蛭感染状況は、すでに私どもが昭和39年3月16日より同年4月24日にわたって、和牛96例について実施した成績では肝蛭感染牛37例、感染率38.5%であった。また今回の同地区の検査においても、検査時の3~4カ月前に、ある種の肝蛭駆虫剤を投与しているにもかかわらず、検査牛158例中、感染牛45例、感染率28.5%を示していることから、当地区は依然として肝蛭濃厚感染地区であることが推察された。かような状況下の感染牛に対し、本剤6mg/kg筋肉注入1回投与によって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するものであると考えられる。また副作用の発現も前述の如く、これまで私どもが経験した各種駆虫剤の副作用と比較して、本剤のそれは極めて軽微であり、さらに今回の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ことも考慮すれば、本剤の安全性は極めて高いものであるといえるようである。

これまで肝蛭駆虫剤の投薬方法は、一般に経口投与がほとんどであり、粉剤、錠剤など種々の製品があり、農家への肝蛭症の知識の普及とともに畜主自から投薬をおこなう機会が多くなりつつある。しかし、その投薬にあたって、時として過少投与による駆虫効果の低下、あるいは過剰投与による激しい副作用の招来などが問題視されている。最近一部では注射液による肝蛭駆虫がおこな

われるようになったが、その方法は投薬量の的確なこと、投薬方法の簡便なことなどの利点のあることは事実である。今回おこなった投薬は臀部筋肉内の一部位に注入した。注射後軽度の局部腫脹をきたしたが、疼痛、浮腫あるいは全身症状をともなうことなく、ぜんじ腫脹も消失することから、とくに筋肉注射による悪影響はみとめられなかった。

ま と め

私どもは、肝蛭自然感染牛 24 頭を用い bis-(2-hydroxy-3-nitro-5-chlorophenyl) sulfide による肝蛭駆虫試験をおこなった結果、次のような結果を得た。

1. 和牛 24 頭に本剤 6 mg/kg 筋肉中に 1 回投薬をおこない、投薬後の肝蛭卵陰転率は、10日目、20日目および 30 日目において、いずれも 100% であった。
2. 本剤投与による副作用は、一部の牛において元気喪失、食欲減退、軟便をみとめたが、これらの症状は極めて軽微であり、著しい中毒症状を呈したものは全くなかった。
3. 本筋の筋肉内注射による局所反応は、注射後軽度の腫脹を呈したが、疼痛、浮腫をともなうことはなく、また腫脹はぜんじ消失した。また注射によるショックおよび蕁麻疹などの全身症状はみられなかった。

終りに、供試薬剤の提供を受けた昭和薬品化工株式会社に深謝する。

文 献

- 1) Boray, J. C., Happich, F. A. and Andrews, J. C. (1965): Tests on the anthelmintic efficiency "Hilomid" against immature and mature *Fasciola hepatica* in sheep. Vet. Rec., 77(6), 175-176.
- 2) Boray, J. C. and Happich, F. A. (1966): Tests on the anthelmintic efficiency of "Hilomid" against immature and mature *Fasciola hepatica* in sheep and on its toxicity. Vet. Rec., 79(13), 358-362.
- 3) Broome, A. W. and Jones, W. G. M. (1966): A new drug for the treatment of fascioliasis in sheep and cattle. Nature, 210, 744-745.
- 4) 橋爪敬三郎・野田亮二・野田周作・大杉豊昭 (1961): Tetrachlorodifluoroethane による肝蛭の駆除試験。日本獣医誌, 14, 472-478.
- 5) Keisey, F. H. (1966): Observation on the use of "Zanil" (3, 3', 5, 5', 6-pentachloro-2, 2-

dihydroxy-benzanilide) against liver fluke disease in Wester Ross. Vet. Rec., 78 (9), 303-304.

- 6) 中村良一・高橋健・内野富弥・磯田政恵・御供国利・藤田俊夫・鍵和田和男(1966): Salicylanilide 誘導体による肝蛭の駆除試験。日本獣医誌, 19(2), 54-58.
- 7) Olsen, O. W. (1946): Hexachloroethane-bentonite suspension for the removal of the common liver fluke, *Fasciola hepatica*, from sheep. Amer. J. Vet. Res., 7, 358-364.
- 8) Olsen, O. W. (1947): Hexachloroethane-bentonite suspension for controlling the common liver fluke, *Fasciola hepatica*, in cattle. Amer. J. Vet. Res., 8, 353-366.
- 9) 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。獣医学産新報, 90, 763-765.
- 10) Ono, Y. (1958): Liver-fluke infestation of ruminants. Bull. Off. Internat. Epiz., 49, 555-559.
- 11) 小野 豊(1959): 肝蛭駆虫剤の中毒。獣医学産新報, 240, 1116.
- 12) Ono, Y. (1960): Infestation des ruminants par la douve au Japon. Sci. Rep. Hyogo Univ. Agric. (Series Zootech. Sci.), 4 (2), 67-71.
- 13) 小野 豊(1961): 肝蛭症の診断と治療。獣医学界, 61, 43-47.
- 14) 小野 豊・木村 重(1962): 肝蛭症の治療に関する研究 III. Tetrachlorodifluoroethane による肝蛭駆虫試験。日本獣医誌, 15 (1), 11-15.
- 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・浅尾常久・北村 稔(1964): 肝蛭症の治療に関する研究 VI. プロム誘導体による肝蛭駆虫試験。寄生虫誌, 13 (5), 403-407.
- 17) 谷口守男・平木喜久夫(1958): 肝蛭症の治療に関する研究。日本獣医誌, 20 (6), 369-370.
- 18) 上野 計・渡辺昇蔵・藤田壽吉(1964): 肝蛭駆虫薬に関する研究 II. Bithionol による牛肝蛭の駆虫効果について。日本獣医誌, 13 (4), 151-155.
- 19) 上野 計・渡辺昇蔵・藤田壽吉(1964): 肝蛭駆虫薬に関する研究 V. Bithionol および Bithionol sulfoxide による駆虫効力と副作用の比較について。水曜会記事, 13 (5), 35-36.
- 20) Walley, J. K. (1966): Oxyclozanide (3, 3', 5, 5', 6-pentachloro-2, 2-dihydroxy-benzanilide "Zanil") in the treatment of the liver fluke *Fasciola hepatica* in sheep and cattle. Vet.

Rec. 78 (8), 267-276.

21) 渡辺昇蔵・上野 計・藤田澗吉(1961 a) : 肝蛭駆虫薬に関する研究 IV. Diphenyl sulfide 化合物による肝蛭駆虫試験, とくに bis-(2-hydroxy-3-nitro-5-chlorophenyl) sulfide の駆虫効果について. 水曜会記事, 10 (3), 16.

22) 渡辺昇蔵・上野 計・藤田澗吉(1961 b) : 肝蛭駆虫薬に関する研究 IV. Diphenyl sulfide 化合物による肝蛭駆虫試験特に bis-(2-hydroxy-3-nitro-5-chlorophenyl) sulfide の駆虫効果. 日本獣医誌, 23, 附録 (学会号), 424-425.

Abstract

STUDIES ON THE TREATMENT OF FASCIOLIASIS VII. ANTHELMINTIC EFFECT OF BIS-(2-HYDROXY-3-NITRO-5-CHLOROPHENYL) SULFIDE AGAINST LIVER FLUKES IN CATTLE

YUTAKA ONO, SHIGE KIMURA, NORIO OKAWA,

(*Department of Animal Hygiene, Faculty of Agriculture, Kobe University, Kobe, Japan*)

TSUNEHISA ASAO, EIZO HORAI

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

AND

KIYOSHI ARAKI

(*Mikata Federation of Livestock Cooperative Association, Hyogo, Japan.*)

Bithionol and hexachloroethane have been used most frequently as anthelmintics against liver flukes of cattle and sheep. They are, however, not always fully effective and occasionally give rise to severe toxic symptoms. Consequently, there remains a need for a safer and more effective agent for the control of liver flukes.

The present experiment was performed with cattle in the field to examine bis-(2-hydroxy-3-nitro-5-chlorophenyl) sulfide for therapeutic effect on liver fluke infection. The results obtained are summarized as follows.

1. Twenty-four Japanese native oxen naturally infected with *Fasciola* sp. were injected intramuscularly with a dose of 6 mg/kg of bis-(2-hydroxy-3-nitro-5-chlorophenyl) sulfide. Egg counting was made on them 10, 20, and 30 days after treatment. It gave negative results in 100 per cent of the animals tested each time.

2. Side effects appeared in nine of the twenty-four animals 1 to 4 days after treatment. They began to be recognized in the following percentages on the indicated days after treatment: Depression in 12.5 per cent at 1 day, loss of appetite in 8.3 per cent at 1 and 2 days, and soft stool in 8.3 to 37.5 per cent at 1 to 4 days. All of them disappeared without any treatment.

These results indicate that bis-(2-hydroxy-3-nitro-5-chlorophenyl) sulfide has a therapeutic effect on liver fluke infection when administered by intramuscular injection.