

Pyrantel pamoate による回虫の集団駆除効果

小林 昭 夫

東京慈恵会医科大学寄生虫学講座

熊田 三由 久津見晴彦 伊藤 洋一

今井和子 石崎 達

国立予防衛生研究所寄生虫部

加藤 勝也 加藤 恵二

名古屋公衆医学研究所

(昭和45年6月19日 受領)

Pyrantel pamoate は、最近米国ファイザー社の Austin *et al.* (1966) によつて合成された駆虫剤で、Figure 1 のごとき構造式を有するピリミジン誘導体である。

Trans-1-methyl-2(2-(d-thienyl) vinyl)-1,4,5,6 tetrahydro-Pyrimidine Pamoate

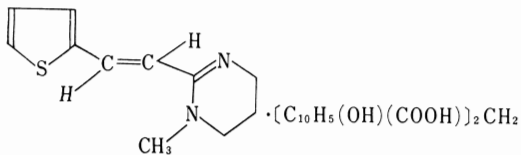


Figure 1. Structural formula of pyrantel pamoate.

本剤は黄色、無味の結晶をなし、水には不溶で、毒性はきわめて低いという。Pyrantel 剤は、はじめ酒石酸塩の形として合成され試験に供されたが、その後毒性をさらに一層減じたものとして Pyrantel pamoate 剤が作製された。Pyrantel pamoate 剤は、ファイザー社における研究資料(Austin *et al.* 1966, Cornell, 1966, その他未発表データ)によれば、動物寄生性の各種線虫のほか人体寄生性の線虫、とりわけ回虫、蟯虫、鉤虫等にも有効であるという。しかし本剤の回虫に対する駆虫効果については、多数の感染者に対して集団駆虫の形式で、これを検討した研究報告は未だない。

今回、著者らは台糖ファイザー社より Pyrantel pamoate 剤の供与をうけ、その回虫駆除効果をピペラジン製剤およびサントニン・カイニン酸製剤の効果と多数症例につき比較検討する機会をえたのでその結果について報告する。

供試薬品と試験方法

1) 供試薬品

ピラントル製剤：台糖ファイザー社製の pyrantel pamoate (商品名 Combantrin®) の錠剤と液剤。錠剤はその1錠中に pyrantel pamoate として50mg(註)を、また液剤はその1ml中に50mgを含有する。

ピペラジン製剤：田辺製薬株式会社製のベキシシン錠剤および液剤を用いた。錠剤は、1錠中に piperazine phosphate 208mg(piperazine hydrate 200mg 相当量)を、また液剤は1ml中に piperazine malate 114mg(同100mg 相当量を含有する。

サントニン・カイニン酸合剤：日本新薬株式会社製のダイアスPを用いた。本剤はその12錠中にサントニン100mg、カイニン酸10mgを含むように作製されたものである。

2) 被検者

滋賀県坂田郡山東町の住民5560名中、セロファン厚層塗抹法1枚による糞便検査により回虫卵が検出された6歳から79歳までの各年齢層にわたる男女合計490名(陽性率8.8%)を試験対象とした。

3) 駆虫試験

駆虫試験は2回に分けておこなつた。

第1回駆虫試験は、コンバントリン、ベキシシンおよびダイアスPの効果比較とし、回虫卵保有者171名につき、これを任意にほぼ3等分し、それぞれの薬剤を各1回

(註) 別に1錠中125mg含有のものも作製されているが今回の試験には50mg含有のもののみを用いた。

Table 1 Results of treatment of ascaris infection with pyrantel pamoate, piperazine or santonin-kainic acid mixture

A) Anthelmintic effects

Anthelmintic	Form of drug	Dosage*	No. treated	No. cured	% cured
Pyrantel pamoate (Combantrin)	Tablet	10mg/kg, single	19	16	84.2
	Syrup	"	44	40	90.9
	Total		63	56	88.9
Piperazine phosphate Piperazine malate (Bexin)	Tablet	80mg/kg, single	17	12	70.6
	Syrup	"	34	17	50.0
	Total		51	29	56.9
Santonin-kainic acid mixture (Daiaas P)	Tablet	Santonin 100 mg plus kainic acid 10 mg as adult dose	51	19	37.3

* Dosages are shown in terms of base products.

B) Side effects

Anthelmintic	Form of drug	No. treated	No. affected	% affected	Symptoms
Pyrantel pamoate	Tablet	19	2	10.5	headaced(1), nausea abdominal pain(1), lassitude(1)
	Syrup	47	7	14.9	headache(6), dizziness(1), nausea(1), abd. pain(1), loss of appetite(1)
	Total	66	9	13.6	
Piperazine phosphate Piperazine malate	Tablet	10	1	10.0	headache(1), nausea(1), vomiting(1)
	Syrup	39	6	15.4	headache(2), abd. pain(4)
	Total	49	7	14.3	
Santonin-kainic acid mixture	Tablet	51	27	52.9	headache(5), abd. pain(5), xanthopsia(21)

Dosages are the same as in the above (A) on each drug.

投与した。

コンバントリンの投与量は、pyrantel pamoate として10mg/kg、ベキシンについては piperazine hydrate として80mg/kg、ダイアス P については、中学生以上成人に対して12錠、小学高学年生に10錠、同低学年生には7錠の割とした。なお上記ピペラジン剤およびサントニン・カイニン酸剤の投与量は、厚生省回虫集団駆除実施要領(1961)に定められた標準投与量にしたがった。

第2回駆虫試験では、コンバントリンの投与量を pyrantel pamoate として10mg/kg および5mg/kg とした場合のそれぞれの効果を比較するものとし、回虫卵陽性者204名をほぼ等分し、上記の量を各1回に投与した。

4) 駆虫効果の判定

駆虫効果の判定は虫卵陰転率(以下陰転率)によった。薬剤投与後3~4週の間に取り出した便につき、セロファ

ン厚層塗抹1枚(便量約100mg)と薄層塗抹3枚(便量計約10mg)による検査の結果、回虫卵陰性の者をもつて陰転者とみなし、服用者数に対する陰転者数の百分比をもつて陰転率とした。

5) 副作用の調査

副作用の調査は寄生虫検査指針(1965)の副作用調査基準にしたがっておこなった。

成 績

1. 3種薬剤の駆虫効果比較試験

コンバントリンによる陰転率は、Table 1に示されるように、錠剤投与時84.2%(16/19)、同液剤投与時90.9%(40/44)で、剤型別の効果に有意差はみとめられず、平均88.9%(56/63)の陰転率であった。

ベキシン投与時の陰転率は、錠剤では70.6%(12/17)、

Table 2 Comparison of effects of pyrantel pamoate in two different dosages

A) Anthelmintic effects

Dosage	Form of drug	No. treated	No. cured	% cured
10 mg/kg, single	Tablet	63	62	98.4
	Syrup	43	42	97.7
	Total	106	104	98.1
5 mg/kg, single	Tablet	51	50	98.0
	Syrup	34	33	97.1
	Total	85	83	97.6

B) Side effects

Dosage	Form of drug	No. treated	No. affected	% affected	Symptoms
10 mg/kg, single	Tablet	66	4	6.1	headache(1), nausea(1),
	Syrup	46	3	6.5	abd. pain(2)
	Total	112	7	6.3	headache(1), nausea(2), vomiting
5 mg/kg, single	Tablet	52	3	5.8	nausea(2), vomiting(1),
	Syrup	40	2	5.0	abd. pain(1)
	Total	92	3	5.4	headache(1), nausea(1), abd. pain(1)

液剤投与では50.0% (17/34) で両者の間に有意差はなく、平均56.9% (29/51) の陰転率であった。ダイアスPによる陰転率は37.3% (19/51) であった。

以上のように、駆虫効果はコンバントリンにおいて最も大きく、次いでベキシシ、ダイアスPの順で、コンバントリンとベキシシの陰転率間の差は0.1%以下の危険率で有意 ($\chi^2=15.2$)、また、ベキシシとダイアスPの陰転率の差は5%以下の危険率で有意 ($\chi^2=3.94$) であった。

副作用の発現率は、コンバントリンの錠剤投与では10.5%、同液剤では14.9%で、両者間にはとくに差をみとめず、平均発現率は13.6% (9/66) であった。ベキシシ投与群では、錠剤による副作用発現率10.0%、液剤では15.4%、平均14.3% (7/49) で、コンバントリンのそれとほぼ同等であった。一方、ダイアスPでは、服用者の52.9% (27/51) に副作用の発現をみた。

コンバントリンおよびベキシシ投与時にみられた副作用症状の主なものは、頭痛、悪心、腹痛であった。ダイアスPによる副作用の主なものは黄視で、服用者51名中21名 (41%) にその発現がみられた。なお頭痛、腹痛が51名中各5名にその発現がみられた。しかし以上の副作用発現の程度は、いずれも軽度で、臥床にいたる程度の者はなかった。

2. コンバントリンの投与量別効果比較試験

Table 2にみられるように、pyrantel pamoate として10mg/kg、1回投与時の陰転率は、錠剤では98.4% (62/63)、液剤では97.7% (42/43) で、平均98.1% (104/106) であった。また5 mg/kg 1回投与時の陰転率は、錠剤では98.0% (50/51)、液剤では97.1% (33/34) で、平均97.6% (83/85) で、上記10mg/kg 投与時の駆虫効果との間に差はみとめられなかった。

一方、副作用についても、10mg/kg 投与群における発現率は6.3% (7/112)、同5 mg/kg 投与群では5.4% (5/92) と、投与量による発現率の間に差はとくにみとめられず、また剤型別による副作用についても、陰転率と同様、両剤型間に差はみとめられなかった。

論 議

Pyrantel pamoate 剤の回虫駆虫効果は、先述のごとく、その5~10mg/kg、1回投与により89~98%に達する高い陰転率として示されたが、これとほぼ同等の効果臨床試験 (Campos, 台糖ファイザー社のパンフレット) でもしめされている。

今回の駆虫試験において、比較のため同時に用いたピペラジン剤およびサントニン・カイニン酸合剤の陰転率は、それぞれ56.9%および37.3%と、ピラントール剤よりもはるかに低く、とりわけサントニン・カイニン酸合剤の効果が予想されたそれよりもかなり低く示されたのは

やや意外でもあつた。

サントニン・カイニン酸合剤の回虫駆除効果に関しては、昭和30年前後において多数の報告(竹本ら, 1954, 竹本, 1957, 森下, 1955, 小宮ら, 1955)をみているが、それらの成績を総合すると、虫卵陰転率は68~95%の範囲内にあり、今回著者らが得た値37%のほぼ2倍またはそれ以上となつている。

このように最近、わが国において、サントニン・カイニン酸合剤の駆虫効果が従来のそれよりもかなり低下しているらしいということは、同じく滋賀県下の住民についての駆虫試験の結果につき、既に森下薫(私信)によつて指摘されたが、その原因については必ずしも明らかでなく今後の検討にまちたい。

ただこれが今回著者らが試験の対象地区として選んだ滋賀県の住民についてのみならず、本邦の各地においても一般にそうであるものとすれば、少なくとも本邦においては、現時点では、ピランテル剤は既存の他の回虫駆除剤よりも効果はるかに高いといえそうである。

ピランテル剤の副作用については、服用後4時間以内に服用者の5~10%程度に、その発現をみたとはいへ、それらの症状は軽度かつ一過性であつた。ちなみに本剤の毒性については、ファイザー社研究陣による動物実験の結果(台糖ファイザー社発行パンフレット)によれば経口投与の場合におけるLD₅₀はマウスで5000mg/kg、ラットでは4000mg/kg以上であり、ラットに500mg/kgの薬量を1カ月間投与したが何ら毒性をみとめえなかつたという。以上、駆虫効果と副作用の発現状況とを勘案し、本剤は回虫駆虫剤として十分推奨しうるものと考えられる。

結 語

Pyrantel pamoate (Combantrin) の錠剤と液剤による回虫集団駆虫試験を実施し、以下の結果をえた。

両剤型とも pyrantel pamoate として10mg/kg 1回投与とした場合の虫卵陰転率は、錠剤では84.2%~98.4%(平均95.1%)、液剤では90.9%~97.7%(94.3%)であり、5mg/kg・1回投与時の陰転率は、錠剤で

98.0%、液剤で97.1%であつた。

本剤は剤型別、また投与量別(10mg/kgと5mg/kg)に駆虫効果上とくに差はみとめられない。副作用は服用者の5~10%程度にみられたが、症状はすべて軽微かつ一過性であつた。

本剤と比較のため同時に用いたピペラジン剤(ベキシン)の陰転率は、ピペラジン・ハイドレート換算80mg/kg・1回投与により56.9%、またサントニン・カイニン酸合剤(ダイアスP)のそれは、これを成人に対して12錠(サントニン100mg, カイニン酸10mg)の割合で1回投与により37.3%と、いずれもピランテル剤の効果よりも低かつた。

参 考 文 献

- 1) Austin, W. C., Courtney, W., Danilewicz, J. C., Morgan, D. H., Conover, L. H., Howes, Jun. H. L., Lynch, J. E., McFarland, J. W., Cornwell, R. L. and Theodorides, V. J. (1966) : Pyrantel tartrate, a new anthelmintic effective against infections of domestic animals. *Nature*, 212, 1273-1274.
- 2) Cornwell, R. L. (1966) : Controlled laboratory trials in sheep with the anthelmintic pyrantel tartrate. *Vet. Rec.*, 79, 590-594.
- 3) 台糖ファイザー株式会社パンフレット(Combantrin-pyrantel pamoate 参考資料), 1-68頁。
- 4) 日本寄生虫予防会(1965) : 寄生虫検査指針, 1-101頁, 保健会館, 東京。
- 5) 小宮義孝・近藤末男・大竹省吾・塚越邦治(1955) : カイニン酸製剤およびカイニン酸・サントニン合剤の回虫集団駆虫効果について, *綜合医学*, 12, 163-166.
- 6) 厚生省(1961) : 集団駆除要領, 回虫および十二指腸虫(鉤虫)の集団駆除実施要領の改正について. 衛発第891号。
- 7) 森下薫(1955) : 回虫治療剤の展望, 日本における研究と諸問題, 治療, 8, 585-594.
- 8) 竹本常松・清水然昌・醍醐皓二・峻達英(1954) : ジゲニン酸及びサントニン併用に依る回虫集団駆除実験成績, *薬学雑誌*, 74, 107-109.
- 9) 竹本常松(1957) : 海人草有効成分の研究, *パンフレット*, 1-10頁。

Abstract

ANTHELMINTIC EFFECT OF PYRANTEL PAMOATE (COMBANTRIN)
AGAINST ASCARIASIS

AKIO KOBAYASHI

(Department of Parasitology, Jikei University School of Medicine, Tokyo)

MITSUYOSHI KUMADA, HARUHIKO KUTSUMI, YOICHI ITO,

KAZUKO IMAI, TATSUSHI ISHIZAKI

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

KATSUYA KATO AND KEIJI KATO

(Nagoya Public Health Laboratory, Nagoya)

Pyrantel pamoate, a new anthelmintic, was compared with piperazine and santonin-kainic acid mixture in regard to the anthelmintic effect on ascariasis. The patients were given a single dose of pyrantel pamoate at a dosage level of 10 mg/kg, piperazine (Bexin) at 80 mg/kg as piperazine hydrate or santonin-kainic acid mixture (Daias P) at santonin 100 mg plus kainic acid 10 mg as an adult dose. Three weeks after the treatment, fecal examinations by one thick- and three thin smears on a stool were made for ascaris egg, and those who turned egg-negative were regarded as the cured.

A cure rate of 88.9% (56/63) was obtained by pyrantel, 56.9% (29/51) by piperazine and 37.3% (19/51) by santonin-kainic acid mixture. Side effects observed in 14% of those treated with pyrantel or piperazine were mild and transient, and the symptoms encountered were headache, nausea and abdominal pain. The santonin-kainic acid mixture revealed side reactions in 53% of the patients treated and principal symptom was xanthopsia.

In the second test, effects of pyrantel in two different dosage regimens, 10 mg/kg and 5 mg/kg, were compared. A cure rate of 98.1% (104/106) was obtained by the administration of the drug at a single dose of 10 mg/kg, while 97.6% (83/85) by 5 mg/kg. No difference in the anthelmintic effect were observed between both dosage levels.

From these results, it may be concluded that pyrantel pamoate is highly effective against ascariasis with cure rates 89-98% when given orally to the patients as a single dose of 5-10 mg/kg and that its side effects, if any, are mild and transient.