

新しい広域駆虫剤 Pyrantel pamoate による 鉤虫症治療の試み

横川 宗雄 荒木 国興 小島 莊明

新村 宗敏* 小川 京子

千葉大学医学部寄生虫学教室

影井 昇 木畑 美知江

国立公衆衛生院寄生虫室

辻 守康 斉藤 奨 岩 永 襄

広島大学医学部寄生虫学教室

(昭和45年7月10日 受領, 特別掲載)

はじめに

Pyrantel pamoate はヒトの蟯虫, 鉤虫, 回虫などに対して同時にすぐれた駆虫効果をしめすことが最近報告されている。(Campos, 1969; Bell, 1969; Guarniera, *et al.*, 1969)

本剤は従来の駆虫剤とは異なつた非染色性の Pyrimidine 誘導体で, Austin *et al.* (1966) によつて合成され, Pyrantel tartrate すなわち水溶性の酒石酸塩として用いられ, 家畜の各種腸管寄生線虫類に対して広い駆虫効果を有することが明らかにされた。ついで Cornwell & Jones (1968) は犬鉤虫に対して不溶性の Pyrantel pamoate を試みたところ, 酒石酸塩と同様の効果を示すと共に, 不溶性のため腸管からの吸収が少ないためか, 毒性が非常に少なかったことを明らかにした。

そこで著者らは, 本剤と従来わが国で広く用いられている bephenium hydroxynaphthoate (Alcopar) 及び 1-bromonaphthol (2) (Wormin) をアメリカ鉤虫寄生者に用いて, その駆虫効果の比較を試みると共に, 本剤のヅビニ鉤虫に対する駆虫効果についても検討した。またその際の副作用発現状況及び各種の肝・腎機能その他の臨床諸検査なども実施し, その毒性についても検討してみた。その結果は, 本剤は対照として用いた bephenium hydroxynaphthoate 及び 1-bromonaphthol (2) と同様すぐれた効果がみられ, また副作用も殆どないことが明らかにされたので以下に報告する。

駆虫対象および駆虫方法

アメリカ鉤虫寄生者は, 予め埼玉県東松山市の農民約 600名を飽和食塩水浮遊法によつて検便し, 陽性者 80名を選びこれらのものについては更にその糞便を濾紙培養し, その感染仔虫につきすべてアメリカ鉤虫単独寄生者であることを確認した。ヅビニ鉤虫寄生者は, 広島県山県郡千代田町の農村地区の住民 739名を前記同様方法で検便し, 13名を選び出した。

使用薬剤及び服用量などの内訳は Table 1 に示した通りであつた。すなわちアメリカ鉤虫寄生者は乱数表を用いて A, B, C, D の 4 群に分け, ヅビニ鉤虫寄生者 13名はこれを B' 群にした。

Pyrantel pamoate (Combantrin®) は黄色, 無味の結晶で水に不溶で, その化学式は trans-1-methyl-2-[2-(2-thienyl) vinyl]-1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidine pamoate で台糖ファイザー株式会社より提供されたものである (Fig. 1)。今回は Pyrantel pamoate を Pyrantel 塩基として 50mg 含有の錠剤として用いた。(以下 Pyrantel 製剤の表示量はすべて pyrantel 塩基としての重量を示す)。Bephenium hydroxynaphthoate はアルコパール (Alcopar) (田辺製薬) として, 1-bromonaphthol (2) はオーミン (Womin) (富山化学) としていずれも市販されている顆粒状のものを用いた。

駆虫方法

アメリカ鉤虫寄生者は埼玉県東松山市で, ヅビニ鉤虫

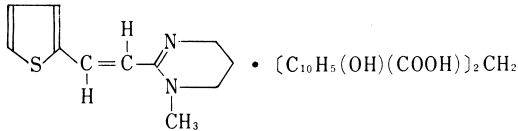
* 日本大学理工学部薬学科

Table 1 Comparison of the results of the treatment for hookworms with Pyrantel pamoate, Bephenium hydroxynaphthoate or 1-Bromonaphthol (2)

Group	Species	No. of patients treated	Drug used		No. of patients followed	No. of patients cured (%)	No. of worms expelled after treatment						
							24hours		48hours		Total		Total
						F	M	F	M	F	M		
A	N. a.	25	Pyrantel pamoate	10mg/kg	17	17(76.3%)	35	29	6	4	41	33	74(N.a.)
B	N. a.	20	"	20mg/kg	14	11(78.5%)	19	17	5	2	24	19	33(N.a.)
B'	A. d.	13	"	20mg/kg	11	10(90.0%)	77	31	19	12	96	43	139(A.d.)
C	N. a.	18	Bephenium hydroxynaphthoate	5.0 g	9	6(66.6%)	5	5	3	6	8	11	19(N.a.)
D	N. a.	13	1-Bromonaphthol(2)	6.0 g	8	6(75.9%)	1	22	0	0	1	22	23(N.a.)

* Those patients who remained negative for hookworm eggs through the entire series of examinations after treatment were considered to be cured

N.a.……*Necator americanus* A.d.……*Ancylostoma duodenale*



Trans-1-methyl-2-(2-(d-thienyl)vinyl)-1,4,5,6 tetrahydropyrimidine pamoate

Fig. 1 Structural formula of Pyrantel pamoate.

寄生者は広島県山県郡千代田町で別々に駆虫を行ったが、その方法は同一である。すなわち駆虫実施当日は、服薬予定者全員を軽い朝食のあと午前10時に一カ所に集め、体重、血圧測定、採血その他必要な検査をすませたあと特に異常を認めなかった者のみ服薬させた。服薬後2時間は安静を保たせ、その間に副作用の発現状況を調べた。その間に全く異常を認めなかった者は帰宅させたが、帰宅前にプラスチック製の採便容器を二つずつわたし、一つには翌日正午迄の全便を、他の一つには翌々日の正午迄の全便を採集のうえその都度一定場所に持参させ、その時に副作用その他の必要な調査及び諸検査を行った。

なお臨床諸検査はアメリカ鉤虫寄生者のうち Pyrantel pamoate による治療群は治療前と治療後48時間に血球数、血色素、血液像、尿の蛋白、糖の検査、肝機能検査(血清トランスアミナーゼ)、血清中の尿素窒素(BUN)などを、千葉大学医学部寄生虫学教室および中央検査部で行い、ゾビニ鉤虫寄生者に対しては治療前および治療後4日と13日に上記諸検査を、広島大学医学部寄生虫学教室および中央検査部で実施した。

効果判定方法

駆虫後2週目と3週目または4週目にそれぞれ飽和食塩水

浮遊法或いは遠心沈澱集卵法のいずれか一つと、濾紙培養法の2者を併用し、何れの検査でも常に陰性であった者を完全駆虫すなわち治癒とみなした。

なお駆虫前検査でも、直接塗抹による虫卵陽性者は鉤虫陽性者全員の約1/3程度にすぎず、培養法でもLPGは殆どが、1,000以下であったので、駆虫前および駆虫後の卵減率の比較は不可能であった。

駆虫後48時間の間に採集した便は、これを洗滌濾過し、排出虫体の種類、数及び性別を記録しておいた。

成績

アメリカ鉤虫及びゾビニ鉤虫の駆虫成績: Table 1に示した如くアメリカ鉤虫に対しては、本剤10mg/kg投与群では17名中13名(76.3%)が、20mg/kg投与群では14名中11名(78.5%)が治癒しており、両者の治癒率には全く有意の差は認めなかった。

服薬後48時間までの排虫状況をみると、10mg/kg投与群では排虫を認めた者は25名中18名で計74虫(平均4.1虫)、20mg/kg投与群では20名中10名で計33虫(平均3.3虫)となり、駆虫後48時間の排虫数には殆ど差はみられなかった。

Bephenium hydroxynaphthoate 5.0g投与群では9名中6名(66.6%)、1-bromonaphthol(2) 6.0g投与群では8名中6名(75.9%)が治癒しており、これらと本剤10mg/kg及び20mg/kg投与群の治癒率との間に有意の差は認められなかった。なお排虫状況はBephenium hydroxynaphthoate投与群では14名中9名で計43虫(平均4.7虫)、1-bromonaphthol(2)投与群では11名中5名で計23虫(平均4.6虫)で排虫者1人当たりの平均排虫数にも著しい相違は認められなかった。

Table 2 Side-effects complained by patients during 24 hours after treatment with Pyrantel pamoate, Bephenium hydroxynaphthoate or 1-Bromonaphthol (2)

Group	Drug used		No. of patients followed	No. of patients complained (%)	Ano- rexia	Nausea	Vomi- ting	Abdo- minal dis- orders	Diar- rhea	Diz- ziness	Fa- tigue	Haed- ache
A	Pyrantel pamoate	10mg/kg	25	4 (16%)		2	1	1	1			
B	"	20mg/kg	20	3 (15%)		1				1	1	
B'	"	20mg/kg	13	3 (23%)				3				2
C	Bephenium hydroxynaphthoate	5.0 g	18	7 (39%)	1	3			2	1	1	1
D	1-Bromonaphthol (2)	6.0 g	13	4 (31%)		2		1	1			

* including rumblings or heavy feeling in the abdomen

Table 3 Laboratory examinations in patients treated with Pyrantel pamoate (I)

No. of patients treated	Doses	SGOT		SGPT		BUN		Hb(g/dl)	
		Before	After*	Before	After*	Before	After*	Before	After*
10	10mg/kg	12	13	6	6	12	14	14.4	13.3
	(F : 5 ; M : 5)	(10~16)	(10~22)	(2~14)	(2~17)	(10~15)	(9~20)	(12.8~17.6)	(10.6~18.9)
12	20mg/kg	14	19	7	10	15	15	13.9	11.5
	(F : 8 ; M : 4)	(11~70)	(13~146)	(2~38)	(1~82)	(8~29)	(10~25)	(11.7~16.3)	(8.8~13.1)

No alterations in urinalysis.

All patients harboured *Necator americanus*.

* 48 hours after treatment

なお、ツビニ鉤虫寄生者に Pyrantel pamoate 20mg/kg 投与した群では11名中10名(90.0%)が治癒と認められたが、この治癒率はアメリカ鉤虫のそれと比較して統計学的には有意の差は認められなかった。排虫を認めた者は11名中10名で、総排虫数139虫(平均13.9虫)であった。

以上の成績から本剤はアメリカ鉤虫及びツビニ鉤虫両種に対して従来の駆虫剤と比較し、全く遜色のない駆虫効果を示すことが明らかにされた。

副作用について

服薬後48時間の間にみられた服薬者自身の訴えをまとめたのが Table 2 である。それらの訴えは、悪心、嘔吐、腹痛(Pyrantel pamoate の場合むしろ腹部の重圧感といった方が適当かも知れない)、下痢、めまい、つかれなどであるが何れも軽度で服薬後2時間以内にみられ、短時間のうちに回復している。しかもその頻度は10mg/kg 投与群(A群)では、25名中4名(16%)、20mg/kg 投与群(B群)では、20名中3名(15%)、同じく20mg/kg 投与群(B'群)では13名中3名(23%)と何れも低く、服用量及び寄生種による差はみられなかった。なお Bephenium hydroxynaphthoate 5.0g 投与群(C群)では18名中7名(39%)、1-Bromonaphthol (2)

6.0g 投与群(D群)では13名中4名(31%)と、Pyrantel 投与群のそれに比して副作用の発現率は稍高いようであるが、統計学的には有意の差は認められなかった。

臨床諸検査成績について

アメリカ鉤虫寄生者の治療前及び治療後48時間の肝機能検査(血清トランスアミナーゼ及び血清尿素窒素など)の成績は Table 3 に示した如くで、SGPT 及び SGOT 共に治療前に正常範囲を示していた者は服薬後48時間でも正常範囲の値を示し、異常の数値を示した者は1例もなかった。ただ20mg/kg 投与群のうち、治療前 SGOT が70を示した者が48時間後に146と異常に高い値を示した1例及び SGPT が治療前38を示していたのが48時間後82に上昇した1例があった。またこの群では血色素が48時間後に治療前のそれと比較して稍低下の傾向を示しているが、その理由については明らかでない。

Table 4 はツビニ鉤虫寄生者群の治療前と治療後4日後及び13日後の検査成績を比較したものであるが、SGPT が治療前に比較し稍低下の傾向がみられるが何れも正常範囲内で特に異常と思われる値を示した者はなかった。また血色素については、この群では治療前4日、13日後の値に全く変化は認められなかった。

血色素の治療前及び治療後の変化について：アメリカ

Table 4 Laboratory examinations in patients treated with Pyrantel pamoate (II)

No. of patients treated	Doses	Tymol turbidity			SGOT			SGPT			BUN			Hb (g/dl)		
		Before	After		Before	After		Before	After		Before	After		Before	After	
			I	II		I	II		I	II		I	II		I	II
10 (F:5; M:5)	20mg/kg	3.8	3.1	3.1	28	22	20	11	5	3	14	16	16	10.5	11.0	10.2
(A. d.)		1.4	0.2	1.3	17	13	13	7	0	0	10	11	10	7.3	8.0	7.6
		10.5	7.3	8.0	44	35	37	17	10	10	19	23	24	14.4	14.7	13.1

I 4 days after treatment II 13 days after treatment A.d. *Ancylostoma duodenale*

Table 5 Degree of anemia in patients with *Ancylosroma duodenale* before and after treatment with Pyrantel pamoate

Patients No.	Hemoglobin (g/dl)			No. worms expelled			Eggs in stool after treatment
	Before treatment	After treatment I	After treatment II	F	M	Total	
1*	7.3	8.0	7.6	10	39	46	+
2*	9.2	9.6	8.3	11	24	35	-
3	11.5	12.8	12.1	0	5	5	-
4	13.1	14.8	12.3	0	6	6	-
5	9.7	12.0	10.4	2	4	6	-
6	12.1	11.8	12.1	0	2	2	-
7*	7.6	8.0	8.3	6	19	25	-
8	13.9	12.6	12.6	1	5	6	-
9	14.5	13.4	13.2	4	3	7	-

* Those who showed severe anemia with hemoglobin levels before and after treatment had expelled more than 25 worms.

I 4 days after treatment II 13 days after treatment

鉤虫寄生者では治療前に著明な貧血を認めた者は1名もなかったが、ゾピニ鉤虫寄生者では著明な貧血を示した者が数名あったので、治療前及び治療4日後及び13日後の血色素量及び駆虫後48時間の排虫数との関係を個人別に示したのが Table 5 である。これによると第1例、第2例、第7例は治療前の血色素量はそれぞれ100ml 当り7.3g, 9.2g 7.6g と著明な減少を示しているが、これらの人達の排虫数はそれぞれ46, 35, 25虫と何れも25虫以上であった。また第1例を除き何れも治療と認められているが、治療13日後においてもこれらの人々の血色素量の増加は殆ど認められなかった。

このことは、ゾピニ鉤虫寄生と貧血の関係を示したもので甚だ興味深い点である。

考 察

本剤のヒト鉤虫症に対する効果については Bell (1969) によるアフリカ人男子のゾピニ鉤虫寄生者についての治療例がある。これによると53例の患者についてこれを各群5~14名の5群に分け、それぞれに本剤を2.2mg/kg

4.4mg/kg 8.8mg/kg 17.6mg/kg 及び39.2mg/kg を1回投与したところ、8.8mg/kg 以下の投与群で4例が全く無効であったが他の49例(92%)は治療後虫卵の減少或いは消失を認めたと報告している。

著者らが今回行った成績では、アメリカ鉤虫寄生者に対しては10mg/kg 及び20mg/kg 投与群でそれぞれ76.3%、及び78.5%の治癒率を得た。この治癒率は bephenium hydroxynaphthoate 及び 1-bromonaphthol (2) 投与群の治癒率と全く差は認められなかった。また排虫状況も大多数は24時間後の糞便内に排出されるのが認められた。

ゾピニ鉤虫に対しては20mg/kg 投与の場合、11例中10例(90.9%)の完全駆虫が得られた。一般には bephenium hydroxynaphthoate はゾピニ鉤虫に対し、1-bromonaphthol (2) はアメリカ鉤虫に対しより効果があるといわれているが、今回の成績からは各群10名前後で例数が少なかつたためか、その種別による効果の優劣は認められなかったが、今後更に多数例について検討する必要があると思われる。

副作用については、患者の訴えはいずれも悪心、嘔吐、下痢などの消化器刺激症状であったが何れも軽度で、その発現頻度も他の薬剤に比較し、むしろ少ないくらいで本剤の集団治療への応用は容易と考えられた。

また、肝のトランスアミナーゼの変動についても、治療前及び48時間、4日、13日後の検査の結果、何等異常は認められなかった。しかし、治療前既に正常範囲をこえ高かった者は、服用後更に高くなっていることを考えると、投薬に当っては肝疾患のある者には注意する必要がある。

鉤虫症の貧血の発現の割合はその寄生数及びその種類によるといわれているが、今回のアメリカ鉤虫寄生者では著明な貧血を認めた者は1例もなかった。このことは、アメリカ鉤虫寄生者では治療後の平均排虫数が4.0~5.0虫にすぎず、最多排虫数も3.3虫にすぎなかったことから当然といえよう。しかしゾビニ鉤虫寄生者では9.5g/dl以下の者が3名認められ、されらは何れも25虫以上の排虫を認めた。またこれらの3例は完全駆虫または多数の排虫を認めたにもかかわらず、治療13日後もなお貧血は全然改善の徴がみられなかった。このことは、鉤虫の貧血の治療には鉄剤の補給がない限り完全駆虫後もその貧血は容易に改善されないことを示唆するものと考えられ、興味深い点である。

未だ例数が充分ではないが、本剤は副作用が少なくしかも両種鉤虫に対して効果のあることが認められたことは、今後の鉤虫集団駆虫に更に大きな進歩をもたらすものと考えられる。

むすび

アメリカ鉤虫及びゾビニ鉤虫寄生者に対し Pyrantel pamoate による集団駆虫を実施すると共に、その副作用、毒性についても検討を行い、次の如き成績を得た。

1) アメリカ鉤虫に対し Pyrantel pamoate 10mg/kg 及び20mg/kg を投与した結果、治療と認められた者はそれぞれ17名中13名(76.3%)及び14名中11名(78.5%)で、対照として用いた bphenium hydroxynaphthoate 5.0g 及び 1-bromonaphthol (2) 6.0g 投与群の

それは、9名中6名(66.6%)及び8名中6名(75.9%)であった。

2) ゾビニ鉤虫寄生者に対して Pyrantel pamoate 20 mg/kg を投与した結果は治療と認められた者は11名中10名(90.9%)であった。

3) Pyrantel pamoate の副作用としては、悪心、嘔吐、腹痛、下痢などがあつたが何れも軽度で、その発現率も15~23%であつた。

4) 肝機能検査の結果は Pyrantel pamoate 投与前と後で異常な変化は認められなかった。

5) ゾビニ鉤虫寄生者で強い貧血を認めた者があつたが、これらは治療後13日後にも貧血の改善は認められなかった。

文 献

- 1) Austin, W. C., Cornwell, R. L., Courtney, W., Danilewicz, J. C., Morgan, D. H., Conover, L. H., Lynch, J. E., Mcfaland, J. W., Howes, H. L. and Thesdorides, V. J. (1966) : Pyrantel tartrate, a new anthelmintic effective against infections of domestic animals. *Nature*, London, 212, 1273-1274.
- 2) Bell, W. J. (1969) : Combantrin (Pyrantel pamoate) in the treatment of hookworm infestation. unpublished data.
- 3) Campos, R. (1969) : Combantrin (Pyrantel pamoate) in the treatment of human ascariasis. unpublished data.
- 4) Cornwell, R. L. (1966) : Controlled laboratory trials in sheep with the anthelmintic pyrantel tartrate. *Vet. Record.*, 79, 590-594.
- 5) Cornwell, R. L. and Jones, R. M. (1968) : Anthelmintic activity of pyrantel pamoate against *Ancylostoma caninum* in dogs. *Jour. Trop. Med. & Hyg.*, 71, 165-166.
- 6) Guarniera, D., Leonardi, G. and Ceccarelei, C. (1969) : Combantrin (Pyrantel pamoate) in the treatment of enterobiasis. *Ped. Int. in press.*
- 7) Combantrin (Pyrantel pamoate) 参考資料 (1969) : 台糖ファイザー株式会社, 1-68.

Abstract

CLINICAL EVALUATION OF A NEW ANTHELMINTIC, PYRANTEL PAMOATE
IN HOOKWORM INFECTION

MUNEO YOKOGAWA, KUNIOKI ARAKI, SOMEI KOJIMA

MUNETOSHI NIIMURA AND KYOKO OGAWA

(*Department of Parasitology, School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan*)

NOBORU KAGEI AND MICHIE KIHATA

(*Division of Parasitology, Institute of Public Health, Tokyo*)

MORIYASU TSUJI, SUSUMU SAITO AND YUZURU IWANAGA

(*Department of Parasitology, School of Medicine, Hiroshima University, Hiroshima, Japan*)

Pyrantel pamoate, (Combantrin), a new anthelmintic compound, was evaluated as therapeutic anthelmintic against hookworm infection.

Seventy patients infected with *Necator americanus* were divided into four groups of A, B, C and D according to doses and drugs. Group A was given orally 10 mg/kg of Pyrantel pamoate as a single dose; Group B, 20 mg/kg of Pyrantel pamoate; Group C, 5.0 g of Behenium hydroxynaphthoate for adult as a single dose and Group D, 6.0 g of 1-Bromonaphteol (2) for adult. Group B' consisting of 13 patients infected with *Ancylostoma duodenale*, was treated with 20 mg/kg of Pyrantel pamoate.

In 40 patients from the groups treated with Pyrantel pamoate, the following tests were performed before and after the treatment; hemogram, urinalysis, liver function tests (thymol turbidity, serum transaminases) and blood-urea nitrogen (BUN).

The cases which remained negative for hookworm eggs through the entire series of stool examinations, employed both brine floatation technique or centrifugation technique and test-tube culture method (Harada & Mori; 1953) at two and three or four weeks after treatment were considered to be cured.

The cure rates obtained were 76.3% (13/17) in Group A, 78.5% (11/14) in Group B, 90.9% (10/11) in Group B', 66.6% (6/9) in Group C and 75.9% (6/8) in Group D. No significant difference was observed among the drugs and doses treated.

A frequency of the appearance of side effects is 16%, 15%, 23%, 39% and 31% in Group A, B, B', C and D, respectively.

The major side effects with Pyrantel pamoate were nausea, vomiting, abdominal disorders such as rumblings or heavy feeling in the abdomen and headache, but all these were mild and transient.

No noticeable difference in urinalysis, plasma-level transaminases and other test were observed before and after treatment.

In conclusion a new anthelmintic, Pyrantel pamoate, is an effective agent to treat patients infected with *Necator americanus* and/or *Ancylostoma duodenale*, without any severe side effect.