

アメリカ鉤虫 *Necator americanus* に対する Pyrantel pamoate の集団駆虫効果

石 崎 達 鈴木 了 司 遠 藤 卓 郎
小早川 隆 敏 加 藤 桂 子

国立予防衛生研究所寄生虫部

菅 野 正 羽田 美 智 子 工 藤 博
宮城県寄生虫予防協会

原 隆 昭
東京寄生虫予防協会

(昭和 46 年 4 月 16 日 受領)

Pyrantel pamoate はマウスやイヌを用いた実験的寄生虫症ですぐれた駆虫効果のあることが確められており、最近ではヒトの蟯虫、鉤虫、回虫などに対しても効果を示すことが報告されている。

本剤は従来の駆虫薬とは化学的に異なつた非染色性の pyrimidine の誘導体で、黄色、無味の結晶、水に不溶であり、マウスの LD₅₀ は経口で 5,000 mg/kg、腹腔内で 205 mg/kg、ラットでは経口>4,000 mg/kg、腹腔内で 198 mg/kg とされている。また、ラットに 500 mg/kg/day を 30 日間経口投与して何らの毒性もみられず、肉眼的、組織学的変化も認められなかつたという。しかし、イヌでは 250 mg/kg/day 30 日間投与では異常が認められなかつたが、500 mg/kg/day では SGOT, SGPT の上昇がみられたという。

人体への影響は、服用者(5 mg/kg~20mg/kg)の 5~

10% (小林ら, 1970) および 15~23% (横川ら, 1970) に副作用の発現者があつたが、いずれも軽度であつたと報告されている。

ヒト鉤虫に対する本剤の駆虫効果については、すでに Desowitz *et al.* (1970), 横川ら(1970), 小林ら(1971) などの報告があるが、著者らはアメリカ鉤虫に対する本剤の駆虫効果を従来わが国で広く用いられている 1-bromo-naphthol (2) (Wormin) と比較すると共に、本剤の連続投与を試みてその効果の増強の有無を検討したのでその成績を報告する。

駆虫対象および駆虫方法

1. 被検者

宮城県大和町の住民 8,278 名について厚層塗抹 3 枚法による糞便検査を実施したところ、鉤虫感染者 158 名 (1.9%) を得た。そのうち、慢性疾患、とくに胃潰瘍などの消化器疾患をもつものおよび糖尿病、精神病、腎炎、心疾患や重症高血圧などの疾患をもつものを除外して 121 名が駆虫の対象となつた。

これら 121 名の性別、年齢別の分布は最低は 20 歳の女子、最高は 77 歳の男子であるが、その大部分は 30 歳~60 歳の壮年層で、女子 83 名、男子 38 名であつた。

しかし、後検便を提出しなかつたもの、および糞便の濾紙培養法によりズビニ鉤虫保有者を除いたので、残りの 96 名が今回の駆虫剤の効果判定の対象となつた。

2. 使用駆虫剤

1) Pyrantel pamoate

第 1 表 Pyrantel pamoate の構造式及び性状

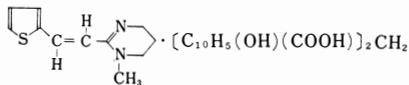
一般名: Pyrantel pamoate

化学名: 1,4,5,6-tetrahydro-1-methyl-
2-[(trans-2(2-thienyl)-vinyl)pyrimidine pamoate

分子量: 594.7

融 点: 258~262°C

構造式:



性 状: 黄色無味の結晶

台糖ファイザーより供与をうけた pyrantel pamoate [商品名: Combantrin] の錠剤で1錠 pyrantel 塩基として100 mg 含有のものを用いた。その構造式および性状は第1表に示す。

2) 1-bromo-naphthol (2)

Wormin (富山化学製) として市販されている顆粒状のものを用いた。本品は1.5 g 中 1-bromo-naphthol(2) を1 g 含有する。

3. 駆虫方法

駆虫対象者は早朝、軽い朝食をとらせた後に、午前十時に各部落の公会堂に集合させ、次のごとき3群にわけて医師の管理下に駆虫薬を服用させた。朝食から服用時までの経過時間は5時間以上たっている。

なお、服用後2時間を経て、1 P 群及びW群(下記)には軽食をとらせた。このために牛乳1瓶(180 ml)とピーナッツ・バター付食パン2枚が準備された。

1) 1 P 群: Pyrantel pamoate 10 mg/kg(註)を1回服用

2) 3 P 群: Pyrantel pamoate 10 mg/kg を連続3日間毎日午前10時に服用

3) W 群: 対照として 1-bromo-naphthol (2) を厚生省の投薬基準に基づき、顆粒として成人12 g を4分し、2日間に朝夕分服させた(投与総量は 1-bromo-naphthol (2) として8 g)。ただし、過敏者(主として女子)には若干減量して8 g をあたえた(投与量は 1-bromo-naphthol (2) として5.3 g)。

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)によつた。

i 前検便

駆虫当日に被検者より改めて糞便の提出を求め、厚層塗抹3枚法によつて鉤虫卵数を数えた。

ii 後検便

駆虫薬服用後30日目に糞便を提出させて、厚層塗抹3枚法をもつて陰転の有無を検査すると共に虫卵数を数えた。

陰転者については、さらに厚層塗抹3枚と飽和食塩水浮遊法(小試験管1本による)を追加して、極力虫卵の検査洩れを防いだ。

厚層塗抹標本の作製は、すべて同一の熟練者が行ない、検査実施前に施行したランダム抽出による糞便30個の平均の重さが60.5 mg±6.7であつたのでこれを各

(註) Pyrantel 塩基としての量を示す。以下 pyrantel 量はすべて pyrantel 塩基としての量とする。

標本につき、1 g に換算して Egg per Gram (以下 EPG) を出した。

5. 副作用の調査

駆虫対象者を前記のように集合させて、医師の監視下に投薬し、4時間以上、服用場所において休養させて副作用の発現状況を直接確認した。

その後の副作用については、各人に調査用紙を配布して記入させ、後日回収した。また、一部は直接駆虫者の家庭を訪問してしらべ、ほぼ駆虫者全員の調査用紙を回収した。

成 績

1. 駆虫成績

Pyrantel pamoate および 1-bromo-naphthol(2) による駆虫成績は第2表に示した。

第2表 Pyrantel pamoate 及び 1-bromo-naphthol (2) のアメリカ鉤虫に対する駆虫効果

服用群名	駆虫前の EPG	駆虫人員	陰転者数	陰転率 (%)
1 P	374	32	22	69
3 P	813	28	25	89
W	492	36	18	50

1 P 群では32名中虫卵陰転者22名で69%の駆虫効果を示した。これに対して対照のW群では36名中虫卵陰転者18名(50%)の駆虫効果が認められ、pyrantel 群がやや良好であつたが、両者間の χ^2 テストでは有意差がなかつた。

3 P 群では28名中25名(89%)が陰転した。3 P 群と1 P 群ではその陰転率間の差に5%以下の危険率で非有意($P=0.0516$)であつたが、3 P 群とW群の間では1%以下の危険率で有意($P=0.0008$)で3 P 群に駆虫効果の増加を認めた。

特に駆虫前の EPG が3 P 群では813.2であり、1 P 群(373.6)およびW群(492.0)の EPG の約2倍であつたにもかかわらず、その陰転率は高かつた。

次に EPG 200以下と201以上(註)とに被検者をわけてそれぞれの陰転率をしらべたところ、1 P 群と3 P 群で

(註) 被検者の EPG を200以下と201以上の群に分けることによつて被検者をほぼ2分したがアメリカ鉤虫の1匹寄生による EPG は Stoll(1923)によれば44, Hill(1926)によれば18.3と報告されているので、Stoll に従えば約5匹以下の寄生群とそれ以上の寄生者の群、Hill に従えば約10匹以下の寄生者群とそれ以上の寄生者群ということになる。

第3表 感染量による pyrantel pamoate と 1-bromo-naphthol (2) の駆虫効果

EPG	1 P		3 P		W	
	調査人員	陰転者(%)	調査人員	陰転者(%)	調査人員	陰転者(%)
EPG 200 以下	23	17(74)	15	14(93)	20	14(70)
EPG 201 以上	9	5(56)	13	11(85)	16	4(25)

第4表 Pyrantel pamoate 及び 1-bromo-naphthol(2) の服用による副作用

服用群	1 P				3 P				W			
	Pyrantel pamoate 10mg/kg 頓服				Pyrantel pamoate 10mg/kg 3日間連用				1-bromo-naphthol(2) 2.65~4gr. 2日間連用			
調査人員	45(成人 ㊦21 ㊦24)				30(成人 ㊦6 ㊦24)				40(成人 ㊦13 ㊦27)			
駆虫薬服用後の時間	直後	食後	1日以内	計	直後	食後	1日以内	計	直後	食後	1日以内	計
副作用発現者数	3	4	2	8	0	—	1	1	4	7	0	11
%	7	9	4	18			3	3	10	18		28
頭痛	3	2	1	5			1	1		1		1
眩暈									2	2		4
腹痛			1	1						4		4
吐気	1			1					2	2		3
下痢		1	1	2			1	1				
倦怠感									1	3		3
備考	駆虫場所：会議室，椅子				駆虫場所：和室，食事せず				駆虫場所：会議室，椅子			

- 註1. 空腹時服薬，1 P群，W群は服薬2時間後に軽食（牛乳，ピーナッツバター付きパン）
 2. 食後2時間までを食後に入れた。
 3. 各症状は時間区分で症状を記入したので同一人が重複集計されている。

は両者の陰転率はほぼ等しい。特に3 P群では両者ともきわめて高い陰転率を示した。一方，W群では EPG 200以下の被検者では高い陰転率を示したが，201以上の被検者では低かった。

以上の事実は，1-bromo-naphthol (2) による駆虫は比較的虫数の多いものについては完全駆虫をしにくい，pyrantel pamoate 群では虫数の比較的多いものについてもかなりの駆虫効果を示すものと考えられよう。

2. 副作用

副作用の調査は，駆虫を受けた121名の内，調査用紙を回収した115名をその対象とした。

一般的にみると，1 P群では45名の内，8名（18%）に何らかの副作用の発現をみた（第4表）。3 P群では30名中1名（3%），対照のW群では40名中11名（28%）に副作用が発現した。しかし，この副作用の症状の発現は表にみられるように軽食後に発現したものが多く，すなわち，服薬直後の副作用は1 P群3名（7%），3 P群なし（0%），W群4名（10%）の発現となっている。

副作用の内容は pyrantel pamoate 服用群では頭痛が多く，下痢，腹痛，吐気などもみられたが，いずれも軽く一過性であった。一方，対照のW群では頭痛，めまい，腹痛，吐気，倦怠感などが認められ，内1名は強い腹痛，嘔吐，めまいの症状を示した。

考 察

1. 駆虫効果

Pyrantel pamoate のヒトのアメリカ鉤虫症に対する駆虫効果について，横川ら（1970）は10 mg/kg および20 mg/kg 投与群でそれぞれ陰転率76%および79%をえており，著者ら（小林ら，1971）も10 mg/kg 投与群で46%，20 mg/kg 投与群で52%の陰転率をえている。

また，Cervoni（註）は11.0 mg/kg 投与で40名中33名（83%）の虫卵が陰転したと報告している。

著者らが今回宮城県大和町のアメリカ鉤虫寄生の一般住民で行なった成績では10 mg/kg 1回投与で69%の陰

（註） ファイザー社への私信による。

転率をえ、横川らの成績に近い値を示した。この陰転率を、同時に実施した従来わが国で鉤虫駆虫剤として普通に用いられている 1-bromo-naphthol(2) による駆虫成績と比較すると、ややすぐれた値を示したが、 χ^2 テストでは有意差を認めなかった。

しかし、この薬剤の駆虫効果を期待するためには連続投与も考えられる。幸に副作用も少ないので pyrantel pamoate 10 mg/kg を 3 日間連続投与 (3 P 群) してみたところ、虫卵陰転率は 89% と増加した。この値は 1 回服用の 1 P 群の陰転率に比較して著しく高い。特に、3 P 群では EPG が 1 P 群の 2 倍以上も多かつたにもかかわらず良好な成績をえたわけである。

EPG の多少に対する 1-bromo-naphthol(2) と pyrantel pamoate の駆虫効果をしらべると、1-bromo-naphthol(2) では EPG が 200 以下と 201 以上では後者でその駆虫力が劣り、効果が不完全の場合があることを示したが、pyrantel pamoate 群では EPG が 201 以上のものに対しても駆虫効果をあらわすことが示唆された。

この事実を確認するために、虫卵が陰転しなかつたものの、駆虫前後の EPG を各群にわけて図示した (第 1

図)。

1 P 群、3 P 群とも駆虫前後の EPG は、駆虫前の EPG に比較して、大部分が著しく減少し、やはり駆虫薬の効果が全例にわたって示されている。

一方、W 群でも大部分に EPG の減少がみられたが、駆虫後の EPG が中には若干駆虫前と同じ、もしくは増加の例がみられ、不完全駆虫の場合もありうる事が明らかとなった。

Desowitz *et al.* (1970) はアメリカ鉤虫保有者に 11.0 mg/kg を 3 日間連続投与し、1 週間後に 36 名中 30 名、6 週間後に検査し得た 10 名中 9 名に陰転を認めたとしている。この成績は後検査の点や、対象人員について問題があるが、著者らの成績同様に 3 日間連続投与がアメリカ鉤虫に対してきわめて効果的に作用するものと考えてよい。

2. 副作用

Pyrantel pamoate の副作用に関して、小林ら(1971) は副作用がほとんど認められずとし、Desowitz *et al.* (1970) は pyrantel pamoate の 3 日間連続服用で、56 名中 16 (29%) に副作用が発現したが、すべて軽い一時的な副作用であったと報告している。

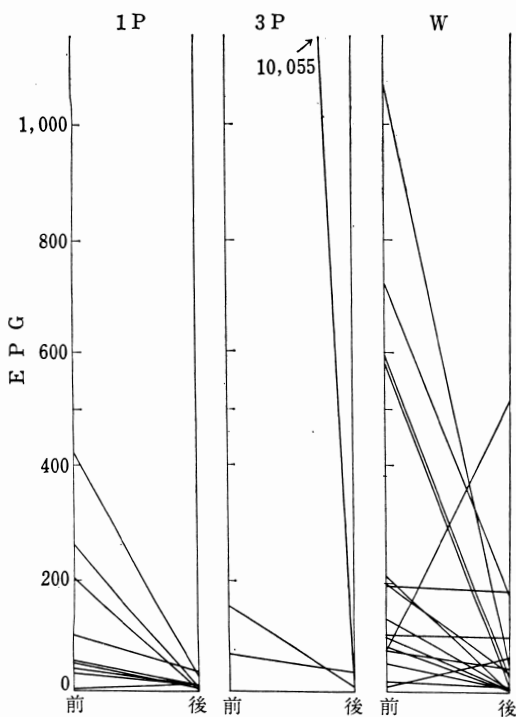
今回の服用ではいずれの群でも軽症ではあつたが副作用が認められた。ところが表に示されるように pyrantel pamoate 3 日間連用群 (3 P 群) において、1 P 群より少ないという逆の成績をえた。

表に付記したように、今回は空腹時に駆虫薬をのませ、1 P 群と W 群には 2 時間後に軽食をとらせた。

1 P 群では、腹痛や下痢などが軽食をとつた後に急増しているが、3 P 群では軽食を中止したために副作用が少なかったと考えることが妥当である。このように考えると、駆虫薬を服用したために胃腸が過敏になることを考慮しなければならない。つまり、純粹の pyrantel pamoate の副作用はやはり、3 P 群の成績に近いものではないかと推定される。この考え方に立つて、1 P 群の服用直後の副作用をみると、45 名中 3 名 (7%) の発現となり、3 P 群の副作用発現者と合算すれば、副作用の発現はさらに低下して 75 名中 3 名 (4%) となる。

対照として投与した W 群の副作用は、駆虫薬服用直後に 40 名中 4 名 (10%) で、軽食の影響を受けた後では 40 名中 11 名 (28%) に達した。

このように今回用いた pyrantel pamoate が既存の鉤虫駆虫薬 1-bromo-naphthol(2) に比較して副作用の発現率はかなり低いと考えてよい。また、pyrantel pamoate



第 1 図 虫卵が陰転しなかつたものの駆虫前後の EPG

の副作用は頭痛が主で、若干腸管刺激作用があるとしてよいだろう。

要 約

アメリカ鉤虫寄生者に対し、pyrantel pamoate による集団駆虫を実施してその虫卵陰転状況をしらべると共に、その副作用について検討を行ない、次のような成績をえた。

- 1) アメリカ鉤虫寄生者に対して、pyrantel pamoate 10 mg/kg の投与では、虫卵の陰転したものが32名中22名 (69%) で、対照の 1-bromo-naphthol(2) 5.3~8 g 投与群の36名中18名 (50%) の陰転よりやや良好であった。
- 2) Pyrantel pamoate 10 mg/kg を3日間連続投与では、28名中25名 (89%) が虫卵陰転し、明らかにすぐれた駆虫効果を示した。
- 3) Pyrantel pamoate の副作用としては、軽度の頭痛と腸管刺激作用が認められた。

本実験に当り、宮城県寄生虫予防協会丸山宗利事務局

長始め、協会職員の方に多大の御援助と御協力を賜わったことに厚く感謝の意を表する。

本論文の要旨は第40回日本寄生虫学会総会において発表した。

参 考 文 献

- 1) Desowitz, R. S., Bell, J., Williams, J., Cardines, R. and Tamura, M. (1970) : Anthelmintic activity of pyrantel pamoate. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.*, 19, 775-778.
- 2) 小林昭夫・熊田三由・久津見晴彦・伊藤洋一・今井和子・石崎達・加藤勝也・加藤恵二(1970) : Pyrantel pamoate による回虫の集団駆除効果. *寄生虫誌*, 19, 296-300.
- 3) 小林昭夫・松平百合・鈴木了司・熊田三由・久津見晴彦・石崎達・大野吉夫・斉藤正己・加藤勝也(1971) : Pyrantel pamoate による鉤虫の集団駆虫効果. *寄生虫誌*, 20, 52-57.
- 4) 横川宗雄・荒木国興・小島莊明・新村宗敏・小川京子・影井昇・木畑美知江・辻守康 (1970) : 新しい広域駆虫剤 pyrantel pamoate による鉤虫症治療の試み. *寄生虫誌*, 19, 301-306.

Abstract

THE ANTHELMINTIC EFFECT OF PYRANTEL PAMOATE UPON *NECATOR AMERICANUS*

TATSUSHI ISHIZAKI, NORIJI SUZUKI, TAKURO ENDO, TAKATOSHI KOBAYAKAWA,
KEIKO KATO,

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

TADASHI KANNO, MICHIKO HANEDA, HIROSHI KUDO,
(*Miyagi Parasites Control Association*)

AND

TAKAAKI HARA
(*Tokyo Parasites Control Association*)

Efficacy of pyrantel pamoate (Combantrin), a new anthelmintic compound, was evaluated against *Necator americanus* infection, through mass treatment.

Ninty-six patients infected with *N. americanus* were divided into three groups of 1P, 3P and W according to doses and drugs.

Group 1P was given orally 10 mg/kg as base of pyrantel pamoate as a single dose ; Group 3P, 10 mg/kg as base of pyrantel pamoate for 3 consecutive days ; Group W, 2.7-4 g of 1-bromo-naphthol (2) for adult for 2 days.

The cure rates obtained were 69 % (22/32) in Group 1P, 89 % (25/28) in Group 3P and 50 % (18/36) in Group W, respectively. Significant difference was observed between the Group 3P and Group W.

The incidence of side effects due to pyrantel pamoate was 4 % in the subjected patients right after mediation, while that of 1-bromo-naphthol (2) was 10 %.

The major side effects with pyrantel pamoate were headache, stomachache, nausea and diarrhea, but the symptoms were mild and transient.

From these results, it may be considered that pyrantel pamoate is an effective agent to treat patients infected with *N. americanus*.