

Pyrantel pamoate の *Toxocara canis* および *Ancylostoma caninum* に対する効果

尾崎 文雄 奥 木 実
伊藤 義博 楠 禎 人

徳島大学医学部寄生虫学教室

(昭和46年5月8日 受領)

腸管内寄生虫の治療効果判定の主要基準と考えられている卵減少率で表現されにくい要素を排虫率に求め、近年開発された pyrantel pamoate について *Toxocara canis* および *Ancylostoma caninum* に対する作用と副作用を、市販の2, 3の薬剤と比較検討した。

材料および方法

犬は生後2カ月(体重1~3kg)の雑種を用い、固型飼料(Ken-L; Bemis Co.)を朝夕2回ずつ与え、戸外の個別犬舎で飼育した。

T. canis は胎盤感染したものを使用したが、一部に *A. caninum* および *Dipylidium caninum* の混合感染を認めた。*A. caninum* はろ紙培養して得た感染幼虫150~400隻を未感染犬に経口接種し、3週後に虫卵検査(飽和食塩水浮遊法)により感染の成立を確認の上実験に供した。なお犬は6あるいは5頭(一部3頭)を1群として実験を行なった。

薬剤は pyrantel pamoate のほか piperazine citrate, bephenium hydroxynaphthoate, 1-bromonaphthol(2) および kainic acid を使用し、pyrantel pamoate および bephenium hydroxynaphthoate はそれぞれ pyrantel 塩基および bephenium 塩基の重量によつた。pyrantel pamoate (台糖ファイザー株式会社)は黄色、無味、水に不溶の結晶で、化学名 trans-1-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-2-[2-(2-thienyl) vinyl]-pyrimidine pamoic acid salt の非染色性 pyrimidine 誘導体であり、25, 12.5 および 6 mg/kg を、他の薬剤は常用量、常用量の半量ならびに倍量を空腹時1回経口投与したが、bephenium hydroxynaphthoate は犬が吐出したため20および10 mg/kg に減量した。

虫卵は投薬1, 2, 3週後に飽和食塩水浮遊法により検

査し、さらに投薬前2日間および投薬14, 15, 21, 22日後に卵数計算(Stoll法)を1検体について2回以上実施して卵減少率を計算した。なおStoll法で卵の検出できなかつたもので浮遊法で陽性の場合の糞便1g中の卵数(EPG)は100とした。

排出虫体の調査は投薬後72時間までは毎24時間、その後は随時、全便を採取して実施した。さらに投薬22日後にと殺し、消化管内全内容物および管壁について残存虫体を調べ、排出数と残存数の和に対する前者の比から排虫率を求めた。残存虫体は *A. caninum* は雌雄に分け、*T. canis* は計測の上成虫(雌雄)、幼虫に分類した。

投薬2日前から全期間を通じ体重、体温、脈拍数、糞便、採食、栄養および運動の状態、鼻粘膜の乾燥度、鼻汁、眼脂、流涎および嘔吐の有無について観察し、また投薬1, 2, 3, 7, 14, 21日後に白血球百分率およびヘマクリット値を測定した。

成 績

1. *T. canis* に対する効果

T. canis 感染の場合虫体の自然排出が知られており、本実験の対照および vehicle 投与群においても排虫例が認められた。

Table 1 のとおり、pyrantel pamoate は1群6頭の実験において25, 12.5 mg/kg 投与群は3例を除いて卵減少率、排虫率ともに90%を越えすぐれた駆虫効果を示したが、6 mg/kg 群では多数感染の2例において卵減少率が低く、残余の例ではすべて卵陰転を示すにかかわらず平均63%にとどまり、排虫率(81.1%)との間に18.1%の開きが認められた。

piperazine citrate については、150 mg/kg 群では両率とも91%強であつたが、75 mg/kg 群では卵減少率は

Table 1 Therapeutic effects of pyrantel pamoate and piperazine citrate on *Toxocara canis* infections in dogs

Dose (mg/kg)	Dog No.	Average egg count per gram			Worm count		
		Pretherapy	Post-therapy	Percent reduction	expelled	retained	Percent reductoin
Pyrantel pamoate		(♂, ♀, larva)					
25	1	4,000	0	100	18	13(2, 0, 11)	62.1
	2	26,300	400	98.5	56	4(0, 1, 3)	93.3
	3	11,500	0	100	26	0	100
	4	75,300	2,500	96.7	49	2(1, 1)	96.1
	5	5,100	0	100	2	0	100
	6	8,700	2,000	77.0	39	3(0, 3)	92.9
	Total Average	130,900 21,800	4,900 800	96.3	190 32	22(3, 5, 14) 4	89.7
12.5	1	10,000	900	91.0	45	3(0, 2, 1)	93.8
	2	1,000	0	100	8	2(0, 0, 2)	80.0
	3	25,100	0	100	98	0	100
	4	19,600	1,400	92.9	19	2(1, 1)	90.5
	5	8,500	0	100	5	0	100
	6	5,100	0	100	12	0	100
	Total Average	69,300 11,600	2,300 400	96.7	187 31	7(1, 3, 3) 1	96.4
6	1	2,400	0	100	5	5(0, 0, 5)	50.0
	2	2,500	0	100	7	2(2, 0)	77.8
	3	31,200	11,400	63.5	90	16(4, 12)	84.9
	4	19,200	12,300	35.9	28	8(2, 6)	77.8
	5	3,400	0	100	3	1(1, 0)	75.0
	6	5,400	0	100	9	1(1, 0)	90.0
	Total Average	64,100 10,700	23,700 4,000	63.0	142 24	33(10, 18, 5) 6	81.1
Piperazine citrate	Number of dogs						
150	3	11,600	1,000	91.2	129	12(5, 6, 1)	91.5
75	3	6,800	200	97.1	29	6(3, 1, 2)	82.9
40	3	5,800	2,200	49.0	57	33(11, 21, 1)	63.3
Vehicle							
25	6	2,500	2,400	4.0	13	37(12, 10, 15)	26.0
Nontreatment	6	3,300	6,500	0	6	53(19, 33, 1)	11.3

Worm size ; adult ♂ (5~10) × (2.1~2.5) mm, ♀ (8~19) × (2.5~3.3) mm, larva (2~4) × (1.1~1.4) mm

97%とすぐれていながら 排虫率は 83%とやや低く, 40 mg/kg 群は pyrantel pamoate 6 mg/kg 群よりもさらに劣り, とともに両率の開きが14%強であつた. また本薬剤では少数感染にかかわらず両率とも低いものが3例認められた.

Pyrantel pamoate 3 mg/kg, kainic acid 0.1 mg/kg 併用群の成績 (Table 2) は両率とも低く, 相乗効果は

うかがえなかつた.

排虫のほとんどすべては投薬後24時間以内に見られ, vehicle, 対照の両群においては全期間にわたり散見された. また各群ともと殺時生残幼虫が認められた.

2. A. caninum に対する効果 (Table 3)

Pyrantel pamoate は 6 mg/kg 群に至るまでいずれも卵減少率, 排虫率ともに96%以上を示し, 1群5頭ずつ

Table 2 Therapeutic effects of pyrantel pamoate and/or kainic acid on *Toxocara canis* in dogs

Dose (mg/kg)	Number of dogs	Average egg count per gram			Worm count		
		Pretherapy	Post-therapy	Percent reduction	expelled	retained	Percent reduction
Pyrantel pamoate 3	3	10,700	1,100	89.4	11	(♂, ♀, larva) 10(3, 6, 1)	52.4
Pyrantel pamoate 3 Kainic acid 0.1	3	3,000	2,200	27.5	8	10(3, 6, 1)	44.4
Kainic acid 0.1	3	5,400	3,600	33.1	2	13(5, 6, 2)	13.3

Table 3 Therapeutic effects of pyrantel pamoate, bephenium hydroxynaphthoate and 1-bromonaphthol(2) on *Ancylostoma caninum* infections in dogs

Dose (mg/kg)	Dog No.	Average egg count per gram			Worm count			
		Pretherapy	Post-therapy	Percent reduction	expelled	retained	Percent reduction	
Pyrantel pamoate total	1	59,700	1,500	97.5	287	(♂, ♀) 4(2, 2)	98.6	
	2	32,600	600	98.2	242	3(1, 2)	98.8	
	3	6,800	400	94.1	118	3(1, 2)	97.5	
	4	14,700	0	100	89	0	100	
	5	12,200	0	100	86	2(2, 0)	97.7	
	Total	126,000	2,500		822	12(6, 6)		
	Average	25,200	500	98.0	164	2	98.7	
				2.2*			0.9*	
	12.5	1	22,100	800	96.4	145	3(1, 2)	97.9
		2	53,800	400	99.3	261	2(0, 2)	99.2
	3	7,100	200	97.2	101	2(1, 1)	98.1	
	4	17,900	0	100	48	0	100	
	5	9,900	0	100	40	0	100	
Total	110,800	1,400		595	7(2, 5)			
Average	20,000	300	98.5	119	1	98.8		
			1.5*			0.9*		
6	1	21,500	800	96.3	132	8(4, 4)	94.3	
	2	22,200	400	98.2	143	4(1, 3)	97.3	
	3	6,400	500	92.2	110	4(2, 2)	96.5	
	4	23,100	100	99.6	50	2(1, 1)	96.2	
	5	7,500	0	100	44	0	100	
Total	80,700	1,800		479	18(8, 10)			
Average	16,100	400	97.5	96	4	96.2		
			1.5*			1.9*		
Bephenium hydroxy- naphthoate	Number of dogs							
20	3	15,000	10,900	27.3	73	61(20, 41)	54.5	
10	3	5,400	4,800	11.1	101	62(31, 31)	62.0	
1-bromonaphthol(2)								
250	3	8,300	17,300	0	0	—	0	
120	3	4,300	14,400	0	0	—	0	
60	3	5,100	14,500	0	0	—	0	
Vehicle								
25	4	10,800	22,300	0	0	—	0	
Nontreatment	3	6,800	35,600	0	0	—	0	

* : standard deviation

Table 4 Effects of pyrantel pamoate on hemogram in dogs infected with *Toxocara canis*

Dose (mg/kg)	Number of dogs		Hemogram values				
			Lymphocytes	Neutrophils	Monocytes	Eosinophils	Basophils
25	6	pretherapy	32.3(23.3)	59.7(22.6)	4.0(3.61)	4.0(2.65)	0
		post-therapy	32.9(16.9)	41.9(15.0)	8.3(5.36)	2.3(2.82)	1.3(0.84)
12.5	6	pretherapy	22.3(4.6)	61.3(6.2)	9.7(3.51)	6.0(9.29)	0.7(0.58)
		post-therapy	34.2(13.9)	54.5(14.7)	7.0(4.88)	3.9(2.34)	0.4(0.54)
6	6	pretherapy	34.7(5.4)	51.7(5.1)	9.0(2.65)	4.0(4.32)	0.7(0.58)
		post-therapy	37.1(14.0)	51.3(12.4)	7.9(5.82)	3.1(3.46)	0.8(0.77)
Vehicle 25	6	pretherapy	26.7(2.5)	62.0(4.3)	5.3(4.32)	5.3(4.32)	0.7(0.94)
		post-therapy	28.1(8.0)	60.9(7.7)	8.1(4.99)	3.3(2.06)	0.9(0.80)
Nontreatment	6	pretherapy	23.7(2.3)	58.3(5.7)	12.7(4.18)	4.3(5.35)	1.0(0.80)
		post-therapy	34.0(6.4)	53.5(7.7)	6.9(3.21)	4.1(3.47)	1.7(1.43)

() : standard deviation

Table 5 Effects of pyrantel pamoate on hemogram in dogs infected with *Ancylostoma caninum*

Dose (mg/kg)	Number of dogs		Hemogram values				
			Lymphocytes	Neutrophils	Monocytes	Eosinophils	Basophils
25	5	pretherapy	25.2(12.4)	62.6(11.8)	7.4(2.93)	3.8(1.47)	0.8(0.41)
		post-therapy	35.4(8.7)	53.8(9.5)	8.5(4.04)	4.1(3.41)	0.1(0.16)
12.5	5	pretherapy	24.0(11.0)	66.8(9.9)	6.8(1.50)	2.0(1.67)	0.4(0.80)
		post-therapy	34.4(10.5)	52.4(7.5)	9.0(4.83)	1.3(3.57)	0.3(0.39)
6	5	pretherapy	28.8(16.7)	58.2(14.0)	8.2(4.31)	3.2(2.14)	0.6(1.41)
		post-therapy	36.2(9.8)	49.0(11.6)	9.2(2.91)	5.1(3.85)	0.2(0.30)
Vehicle 25	4	pretherapy	28.7(4.9)	58.3(5.7)	8.7(1.70)	3.7(2.58)	0.3(0.47)
		host-therapy	35.1(5.7)	55.2(8.9)	6.8(1.13)	2.8(1.23)	0.1(0.16)
Nontreatment	3	pretherapy	28.3(7.9)	49.7(8.5)	10.0(5.35)	10.3(5.80)	1.3(0.47)
		post-therapy	27.7(5.9)	60.1(7.6)	6.9(5.24)	5.1(3.85)	0.2(0.31)

() : standard deviation

の各群とも感染虫数の多少 (50~300隻) にかかわらず成績は安定しており, 両率平均値の標準偏差も0.9~2.2と低い分散度であった。

Bephenium hydroxynaphthoate は常用量を使用し得なかつたことによるが, 20, 10 mg/kg ともかなり低率にとどまり, いずれも排虫率の方が2倍以上高率であった。

1-bromonaphthol(2)は全然無効に終わり, vehicle, 対照群と区別し得なかつた。

3. *T. canis* 治療実験における臨床所見

Pyrantel pamoate 群において, 体重は投与後22日までに200~300g程度増加し, 体温は37.7~38.8°C (小型犬の標準値: 38.6~39.3°C), 心拍数は132~172回/分 (幼犬の標準値: 103~211回/分) で, いずれも標準値(及川, 1969)を下回っていたが, 対照群との間に差を認めなかつた。下痢が各群1例ずつ見られた (18.7%) がい

ずれも短時間のうちに回復し, その他特記すべき副作用はなかつた。白血球百分率 (Table 4) は個体差が大で判定の資料にならなかつたが, 投与前後で著変なく, vehicle, 対照の両群との間にも大差を認めなかつた。

piperazine citrate 投与群および pyrantel pamoate, kainic acid 併用群についても副作用を認めず, 白血球百分率も個体差が大で判定の資料にならなかつた。

4. *A. caninum* 治療実験における臨床所見

Pyrantel pamoate 投与群において副作用と考えられるものは下痢, 嘔吐各1例 (6.7%) に過ぎず, 白血球百分率 (Table 5) は個体差が著しかつたが vehicle, 対照群との間に大差を認めなかつた。ヘマトクリット値 (Table 6) は各群とも正常値 (40~50%) (及川, 1969) に比べ低かつた。

Bephenium hydroxynaphthoate および 1-bromonaphthol(2)投与群については, 今回の投与量では副作用

Table 6 Effects of pyrantel pamoate on hematocrit values in dogs infected with *Ancylostoma caninum*

Dose (mg/kg)	Number of dogs	Hematocrit values		
		Days after medication		
		7	14	21
25	3	19.5	35.1	37.6
12.5	3	32.6	31.2	29.7
6	3	33.1	29.2	29.4
Vehicle				
25	2	25.3	28.3	26.2
Nontreatment	2	18.4	26.0	—

を認めず、白血球百分率に関しても特記すべき点はなかった。

考 察

駆虫薬の効果判定は主として卵減少率、卵陰転率および糞便中の排虫数に基づいて行なわれているが、基礎実験においては腸管内残存虫体数と排出虫体数から算出した排虫率を加味して、これらの相関性を検討することが望ましいと考え、犬を用いて最近開発された pyrantel pamoate を主体に駆虫実験を試みた。

Austin *et al.* (1966) は pyrantel tartrate を数多くの寄生線虫症に用いて有効であるとし、その後 Pfizer 社ではさらに改良を加えて pyrantel pamoate の形をとり (台糖ファイザー株式会社, 1969), Cornwell and Jones (1968) これを *A. caninum* 感染犬に適用してその効力を認めるとともに、腸管からの吸収がほとんどなく、毒性の少ない薬物であると報告した。本邦における横川ら (1970 a, b) の臨床実験からも 10, 20 mg/kg 経口 1 回投与で *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* 両種鉤虫に有効であり、10 mg/kg でぎょう虫にも有効であることは注目すべきである。

今回は幼犬を用いて市販の 2, 3 の薬剤とともに検討したが、*T. canis* に対して pyrantel pamoate の 25, 12.5 mg/kg は 90% 以上の卵減少率ならびに排虫率を示し、自然排虫の可能性を考慮に入れてもじゅうぶん有効と考えられる。投薬 22 日後と殺開腹時に幼虫を認めた例が散見され、排出虫体の中に幼虫が皆無であったことは、本剤の作用のおよびにくい肺循環中の幼虫が生残してと殺時に認められたものと考えられ、これを除外すれば排虫率はさらに向上し、25, 12.5 mg/kg 群では 97%

におよび、卵減少率も 96% 以上を示した。piperazine citrate 150, 75 mg/kg 投与群では、前者が両率とも 91% であったが、後者は排虫率の方が 14% も低く均衡を欠いていた。pyrantel pamoate 6 mg/kg 群では両率ともさらに低く、かつ卵減少率の方が 18% も低率で、安定した効果を示さなかった。以上から卵減少率と排虫率との開きが大きい場合は一方が高率であつても作用が不安定であり、したがって投与量下限の判定には両率の開きがある程度 (たとえば 10%) を越えないところを求めることが望ましいように思われる。この点からも pyrantel pamoate の 12.5 mg/kg 以上は回虫駆除剤としてじゅうぶん有効と考える。このたびの使用量では本剤と kainic acid との相乗作用は認められなかったが、作用態度の異なる薬剤による相乗作用は駆虫薬としての効果高めるとともに肺循環中の幼虫に作用を及ぼすための手段ともなるので検討を続けたい。

A. caninum に対する pyrantel pamoate の効果は顕著であり、6 mg/kg 以上で各群とも卵減少率、排虫率ともども 96% 以上におよび、12.5 mg/kg 以上ではほとんど 99% に近い数値であつた。*A. caninum* の実験的経口接種では 20 日目に虫体が成熟する (岡野, 1960) といわれており、本実験では接種 20 日後に検便を行ない卵陽性犬についてその翌日投薬を実施したが、排虫はほとんど 24 時間以内に見られ、いずれの群にも残存虫体を認めない例があつた。bephenium hydroxynaphthoate は投与量減量のため効果あがらず、また 20~50 mg/kg 投与による Burrows (1958) の成績とも一致しなかったが、薬剤に敏感に反応して嘔吐する犬に対してはあまり適当な薬剤と考えられない。1-bromonaphthol (2) の犬鉤虫に対する駆虫効果は低いとされている (岡野, 1960) が、このたびの実験ではまったく無効で比較検討にならなかった。

Cornwell (1966), Howes and Lynch (1967) も経口 1 回投与で広範囲の線虫に対して pyrantel の効果を認めており、今回の成績からも pyrantel pamoate は回虫、鉤虫のいずれにも効果が期待される。

結 語

卵減少率ならびに、排出虫体数と消化管内残存虫体数との和に対する排出虫体数の比から求めた排虫率に基づいて *Toxocara canis* および *Ancylostoma caninum* に対する pyrantel pamoate の駆虫効果を検討した。

1. *T. canis* 感染犬に経口 1 回投与し、25, 12.5

mg/kg 群はいずれも 90%以上の卵減少率、排虫率を示し、残存幼虫を除外すればすべて96%以上の高率であった。6 mg/kg 群では排虫率は 81%に達したが卵減少率との開きが18%におよび、じゅうぶん安定した成績でなかった。

2. *A. caninum* 感染幼虫経口接種犬においては、6 mg/kg 以上経口1回投与で両率とも90%以上であり、特に12.5 mg/kg 以上では両率とも99%に近く、安定した有効性を示した。

3. 臨床所見ならびに白血球百分率およびヘマトクリット値から、顧慮すべき副作用は認められなかった。

本論文の要旨は第40回日本寄生虫学会大会（昭和46年4月、東京都）において発表した。

文 献

- 1) Austin, W. C., Courtney, W., Danilewicz, J. C., Morgan, D. H., Conover, L. H., Howes, H. L., Jr., 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) Burrows, R. B. (1958) : The anthelmintic effect of bphenium on *Ancylostoma caninum*. *J. Parasitol.*, 44, 607-610.
- 3) Cornwell, R. L. (1966) : Controlled laboratory trials in sheep with the anthelmintic pyrantel tartrate. *Vet. Rec.*, 79, 590-594.
- 4) Cornwell, R. L. and Jones, R. M. (1968) : Anthelmintic activity of pyrantel pamoate against *Ancylostoma caninum* in dogs. *J. Trop. Med. Hyg.*, 71, 165-166.
- 5) Howes, H. L., Jr. and Lynch, J. E. (1967) : Anthelmintic studies with pyrantel. I. Therapeutic and prophylactic efficacy against the enteral stages of various helminths in mice and dogs. *J. Parasitol.*, 53, 1085-1091.
- 6) 岡野薫(1960) : 犬鉤虫並びにゾビニ鉤虫の寄生生態に関する研究. *京府医大誌*, 67, 391-419.
- 7) 及川弘(1969) : 犬の生物学, 初版, 朝倉, 東京, 209頁.
- 8) 台糖ファイザー 株式会社 (1969) : Combantrin (Pyrantel pamoate) 参考資料, 台糖ファイザー 株式会社, 東京, 68頁.
- 9) 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・斉藤奨・岩永襄(1970 a) : 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.
- 10) 横川宗雄・小島莊明・荒木国興・小川京子・新村宗敏・影井昇・木畑美知江(1970 b) : Pyrantel pamoate による蟯虫の集団駆虫成績. *寄生虫誌*, 19, 593-597.

AbstractEFFECTS OF PYRANTEL PAMOATE ON *TOXOCARA CANIS* AND
ANCYLOSTOMA CANINUM INFECTIONS IN DOGS

HUMIO OSAKI, MINORU OKUGI, YOSHIHIRO ITO AND YOSHITO KUSUNOKI
(Department of Parasitology, School of Medicine, Tokushima University,
Tokushima, Japan)

Evaluations of therapeutic effects of pyrantel pamoate, a new anthelmintic on *Toxocara canis* and *Ancylostoma caninum* infections in dogs were undertaken with reference to percent reductions of eggs and worms.

The effect of the therapy by the average percent *T. canis* egg and worm reductions was more than 90 % for dogs given a single oral dose of 12.5 or 25 mg/kg while percent reduction of eggs and worms was 63 and 81 %, respectively for dogs given a single oral dose of 6 mg/kg.

The group inoculated orally with the larvae of *A. caninum* had a nearly 99 % reduction in both egg and worm counts when received a single oral dose of 12.5 or 25 mg/kg and a 96 % reduction when received 6 mg/kg.

The drug was well accepted and no noticeable side effect was observed throughout the study.