

Tinidazole の腔内移行及びトリコモナス症に 対する一回投与法

尾崎 文雄 斎藤 元
柳生 正見 古谷 正人

徳島大学医学部寄生虫学教室

(昭和49年8月23日 受領)

新しく開発された抗原虫薬 tinidazole は、トリコモナスに対して metronidazole より効果的であるとして高く評価されるに至った。我々も *Trichomonas foetus* 及び *Trichomonas vaginalis* について *in vitro*, *in vivo* 両面で両薬剤を比較し、tinidazole の優れた効力を報告した(尾崎ら, 1972)。

今回は前報で問題点として残された、感染に対し薬剤を比較的大量一回に投与することの治療面での有効性並びに経口投与した両薬剤の腔内への移行状況について検討を行った。

材料及び方法

1 治療実験

トリコモナス感染に対し薬剤を一回に投与することの治療面での有効性について、マウスを用いた動物実験と、*T. vaginalis* 保有患者の臨床治療の両面で検討を進めた。

1・1 動物実験

マウスへの感染実験には *T. foetus* (乾株) 及び *T. vaginalis* (4F 株) を使用し、原虫接種量、効果判定法は前報(尾崎ら, 1972)に準じた。薬剤は一回投与を主体に、対照として分割投与を行った。*T. vaginalis* に対しては tinidazole の総量を70 mg/kg とし、投与方法によつて、1) 70 mg/kg 1日, 2) 40 mg/kg 1日+10 mg/kg 3日, 3) 35 mg/kg 2日及び、4) 10 mg/kg 7日, の4群に分けた。*T. foetus* に対しては tinidazole 40 mg/kg を、1) 40 mg/kg 1日, 2) 20 mg/kg 2日, 3) 20 mg/kg 1日+10 mg/kg 2日及び、4) 10 mg/kg 4日, の4投与群に分けて与えた。

1・2 臨床治療

T. vaginalis 保有患者21名の内18名に対しては tinidazole (Fasigyn) 1.4g 経口一回投与を、4名には metro-

nidazole (Flagyl) の通常投与方法を行った。服薬は就寝前を指定し、両グループとも既婚者に対しては配偶者の同時治療を合わせて指導した。効果判定は腔内容物の塗抹標本鏡検と培養(浅見培地)とによつて、薬剤投与翌日から特例を除き最小限2週間行つた。更に8名の患者に対しては3週間以上最高11カ月後まで追跡調査を行つた。また tinidazole 一回投与者については、投与前後のヘモグラム、血液化学所見並びに肝機能検査所見を薬剤による影響の検討資料とした。

2 腔及び血中の薬剤濃度測定

経口投与した薬剤の腔内及び血中への移行状況を測定するため、その500 mg/kg を1% methyl cellulose に懸濁し、ラット(雌, 300 g)に一回経口投与した。投与後直ちに腔内に滅菌タンポン(25 mg)をそう入し、2, 4, 8, 12 及び24時間後に取り出して、滅菌した0.1 M borate-HCl buffer 中でタンポンに含まれる薬剤を抽出した。この抽出液と、0.1 M borate-HCl buffer 1 ml で腔内を洗浄して得た液を900×g 10分間遠心してはく離細胞を除去した上清とを測定サンプルとした。測定には polarograph (柳本1A-102型)を使用し、セル容量の関係上ラット2匹分のサンプルを合わせて1サンプルとして測定に供した。

血中に移行した薬剤の測定には、投薬後2, 4, 8及び12時間目にラットを殺して分離した血清を使用した。この方法によつて測定した値は両薬剤とも総 nitroimidazole 量である。

結 果

1 治療成績

1・1 動物実験

マウス実験トリコモナス症において、感染初期に薬剤を比較的大量投与することが治療効果を高める傾向にあ

Table 1 Therapeutic efficacy of oral tinidazole against *Trichomonas vaginalis* infections in mice

drug	oral dose (mg/kg)	No. of mice	mice cleared/mice infected (%)	
			study day	
			4	8
tinidazole	70mg × 1	111	60/60 (100)	51/51 (100)
	40mg × 1 + 10mg × 3	111	55/60 (92)	50/51 (98)
	35mg × 2	44	21/22 (95)	21/22 (95)
	10mg × 7	80	20/40 (50)	20/40 (50)
control		111	19/60 (32)	23/51 (45)

mouse : 16.8~25.0 g (♀), ddY
 inoculum : (2.6~3.8) × 10⁷ parasites/mouse

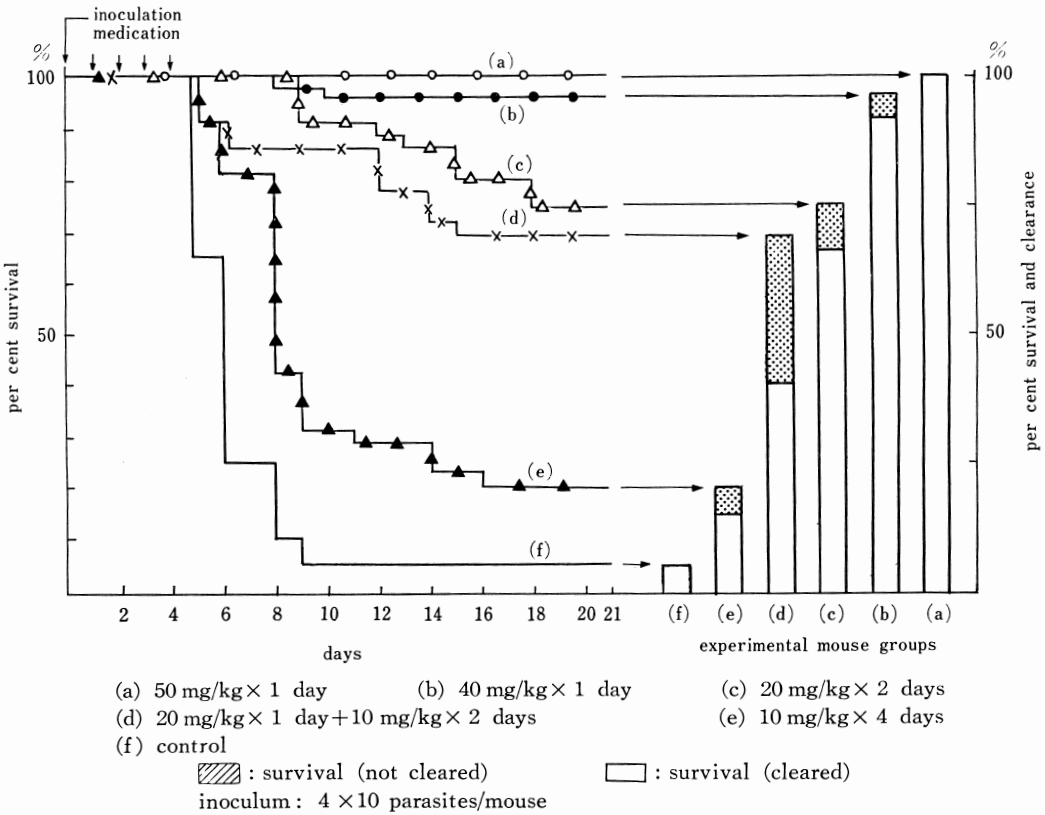


Fig. 1 Therapeutic efficacy of oral tinidazole against *Trichomonas foetus* infections in mice

Table 3 Polarographic serum levels of oral tinidazole and metronidazole in rats

tinidazole					metronidazole				
sample No.	time after treatment				sample No.	time after treatment			
	2	4	8	12 (hrs)		2	4	8	12 (hrs)
1	272 (μg)				13	104 (μg)			
2	200				14	170			
3	238				15	104			
(mean) 237					(mean) 115				
4	286 (μg)				16	86 (μg)			
5	232				17	46			
6	**				18	292			
(mean) 259					(mean) 141				
7	260 (μg)				19	48 (μg)			
8	146				20	36			
9	205				21	46			
(mean) 203					(mean) 43				
10	124 (μg)				22	84 (μg)			
11	124				23	76			
12	174				24	62			
(mean) 140					(mean) 74				

μg : quantities of drug per 1 ml serum

** : not examined

oral dose : 500 mg per kg of body weight

9日以内に死亡した。薬剤投与グループでは、50 mg/kg一回投与群は生存率、清掃率とも100%を示し、40mg/kg一回投与群もほとんどその効果は低下せず、生存率、清掃率はそれぞれ95及び92%であった。これら感染初期の一回投与群に比べて、同じ40 mg/kgを4日間に分割投与した群では生存率20%、清掃率15%と極端に効力が減退し、しかも対照群と大差ないことが判明した。20mg/kg 2日及び20 mg/kg 1日+10 mg/kg 2日の2群の生存率はほとんど同じで、75及び70%を示した。しかし腹腔内原虫の清掃率は前者66%、後者40%とかなり開いた。

1・2 臨床治験

T. vaginalis 保有患者に対して tinidazole を1.4g一回に投与した場合の治療効果は Table 2 のとおりである。腔内容物の培養結果から、18名中15名は4日以内に原虫が消失した。しかも内3名は投与翌日の腔内容物の塗抹標本には原虫が認められながら、培養によつて原虫増殖が証明されなかつた。このことから投薬翌日にお

いて既に原虫の生活力がかなり減弱していることが推定された。他の3名も10日以内には原虫が消滅した。以上のように大多数の患者の腔から3~4日で原虫が消滅することが培養によつて確認されたが、これは間診による腔そうよう感及び帯下感等の自覚症状の消長と一致していた。8名の患者については3週間以上最高11カ月まで追跡調査を試みたが、1例を除いて再発も再感染も全く認められなかつた。1例(No. 14)は以前に metronidazole による治療を繰り返し受けた経験があり、2~4カ月ごとに発症していた。今回の発症を再発と考えれば原虫の薬剤耐性も問題となり得るが、tinidazole 投与後7カ月後であることから、むしろ再感染の可能性が強いと推察される。一方 metronidazole を型の如く投与した4名の患者からは、以上のような優れた効果は得られなかつた。このことは No. 16の患者において特に明白であり、本患者は今回の治療の26日前に metronidazole (250 mg b.i.d. 6日間)の投与を受けており、今回は tinidazole の一回投与によつて短時間内に治癒し

Table 4 Polarographic vaginal-fluid levels of oral tinidazole and metronidazole in rats

tinidazole					metronidazole				
sample No.	time after treatment				sample No.	time after treatment			
	2	4	8	12		24(hrs)	2	4	8
1	4.4(μg)				25	3.2(μg)			
2	3.2				26	2.3			
3	13.6*				27	**			
(mean)	3.8				(mean)	2.8			
4	3.0(μg)				28	2.0(μg)			
5	5.3				29	0.9			
6	3.4				30	2.3			
7	7.4				31	7.5*			
8	22.5*				22	0.6			
9	4.2				33	1.8			
(mean)	4.7				(mean)	1.5			
10	8.9(μg)				34	0.9(μg)			
11	6.2				35	0.8			
12	**				36	0.9			
13	10.8				37	0.5			
14	11.8				38	-			
15	10.6				39	-			
(mean)	9.7				(mean)	0.5			
16	3.8(μg)				40	2.9(μg)			
17	3.4				41	**			
18	7.5				42	2.8			
19	6.4				43	2.4			
20	7.6				44	1.2			
21	**				45	1.6			
(mean)	5.7				(mean)	2.2			
22	0.4(μg)				46	2.8(μg)			
23	1.6				47	2.0			
24	1.6				48	2.0			
(mean)	1.2				(mean)	2.3			

μg : quantities of drug per total vaginal fluid (2 ml)

* : neglect.

** : not examined

- : not detectable

oral dose : 500 mg per kg of body weight

た。
念のため一回投与の前後において、12名について血液及び肝機能の検査を行った。薬剤投与後のヘモグラムは正常であり、白血球数 $6,417 \pm 1,100$ 、血清検査成績の平

均値は総タンパク量 7.2 ± 0.5 g/dl、硫酸亜鉛試験(Kunkel法) 10.2 ± 2.5 単位、GOT 22.5 ± 9.0 単位、GPT 12.7 ± 7.9 単位、アルカリフォスファターゼ 5.8 ± 1.4 K-A 単位、 β -リポタンパク 360.8 ± 119.9 mg/dl、総コレ

ステロール 150.0 ± 15.9 mg/dl 及び黄疸指数 (Meulengracht 法) 5.3 ± 0.5 単位を示し、いずれも投与前後における変動はほとんど認められず、かつ正常レベルにあることが判明した。更に全患者に対して行つた問診からも取り上げるべき副作用はなかつた。

2 薬剤の血中及び腔内移行濃度

同じく nitroimidazole 誘導体でありながら、tinidazole が metronidazole に比べて *in vivo* でも原虫に対してより有効である点を解明するため、ラットを使用して血中及び腔内への薬剤の移行を比較検討した (Tables 3, 4)。

血中への移行は tinidazole では 2～8 時間目に最も多く、metronidazole では 2～4 時間目にピークが認められ、その量は tinidazole の方が約 2 倍多く、この差は腔内移行量において一層明白となつた。すなわち、tinidazole は metronidazole の 3～4 倍多く検出され、かつ投薬後 8 時間目まで漸増した後減少したのに反し、metronidazole の量は少なく明確なピークも示さなかつた。

考 察

nitroimidazole 誘導体としての tinidazole が metronidazole より優れた抗トリコモナス効果を有することは、近年多くの研究者 (Howes *et al.*, 1969; Miller *et al.*, 1969; 浅見ら, 1972; 尾崎ら, 1972) によつて *in vitro*, *in vivo* 両面で確認されている。我々が以前報告したマウス実験トリコモナス症においても、tinidazole は metronidazole の約 4 倍の効力を示し、更に tinidazole にあつては初期に比較的大量投与することが治療効果に好影響をもたらす傾向にあつた (尾崎ら, 1972)。今回は感染初期 (1～2 日) における薬剤の一回投与法の治療効果を検討した。

T. vaginalis マウス腹腔内感染実験において、70 mg/kg 一回投与群の原虫清掃率は同一量を 7 日間に分割投与した群の 2 倍であつた。更に *T. foetus* による腹腔内感染実験においても、40 mg/kg 一回投与群の生存率は同一量を 4 日間に分割した群のそれに比して約 4 倍であつた。また 20 mg/kg 2 日間投与群及び 20 mg/kg 1 日 + 10 mg/kg 2 日間投与群では生存率に差が出なかつたが、生存したマウスの腹腔内原虫清掃率では前者が後者の 2 倍優れていた。以上の成績は投与全量を感染初期に一回又は二回に与えることにより殺原虫効果が著しく増強されることを明確にした。

ラットを使用して行つた両薬剤の薬力学的実験で、1) 投与薬剤量に比して局所に移行した量はかなり少なかつた。2) 経口投与によつても速やかに血中に移行し、腔にも血行を通じて早期に検出された。3) しかしながらその経過は短く、また局所に蓄積される傾向もなかつた。4) tinidazole の方が metronidazole より多量かつ長時間にわたり局所に移行した。以上の 4 点はヒト及びマウスについて行つた Taylor *et al.* (1969) の特に血中における動向に関する報告と類似するものである。

以上の薬力学的実験の結果から推察すれば、動物実験において一回投与が分割投与に勝る治療効果を与えた理由は、投与量に比べて局所への移行量がかなり少ないことから、分割投与では腔に移行する薬剤濃度が十分な閾値に達せず、しかも移行期間が短いことから連続投与による蓄積効果を期待できず、原虫に増殖の機会を与えるのに対し、一回投与では腔に十分量の薬剤が分配されるため原虫をすべて殺し、増殖の機会を与えなかつたことにあるものと考えられる。

Rösemann *et al.* (1973) は tinidazole 2.0 g 一回投与で 90.3% の患者が 5 日以内に完治したと報告している。我々が *T. vaginalis* 保有患者 18 名に対して行つた tinidazole 1.4 g 一回投与で、15 名の患者が 4 日以内に完治したこと、更にその内 3 名については投薬翌日既に原虫の生活力がかなり弱つていることを推定させる結果が得られたことから、この投与法によれば薬剤が短時間に効率よく原虫に作用するものと思われる。Csonka (1971), Morton (1972) 及び Woodcock (1972) らの metronidazole 2.0 g 一回投与による治療効果に関する報告では 80～92% の治癒率であり、我々の臨床例数から確定的なことは言えないが、tinidazole 一回投与法は薬効、服用法、副作用等の諸点で従来の分割投与法より格段に優れた治療法であると考えられる。またこのことは我々の動物実験の成績からも十分推察される点である。

結 論

トリコモナスの感染に対し、tinidazole を分割投与に代えて一回投与する方法の治療面での有用性と、経口投与した tinidazole と metronidazole との腔内移行について検討を試み、以下のことが判明した。

1 *Trichomonas vaginalis* マウス腹腔内感染実験では、tinidazole 70 mg/kg 一回投与群及び 10 mg/kg 7 日間連続投与群の原虫清掃率はそれぞれ 100 及び 50% であ

つた。

2 *Trichomonas foetus* マウス腹腔内感染実験では、tinidazole 40 mg/kg 一回投与群及び10 mg/kg 4日間連続投与群の耐過生存率は95及び20%であり、清掃率はそれぞれ92及び15%であった。

3 *T. vaginalis* 保有患者18名に対して tinidazole 1.4 g 一回経口投与を行い、内15名は4日以内に、残余の3名も10日以内に腔から原虫が消滅した。

腔さうよう感及び帯下感等の自覚症状消失は投薬後2～5日目であつた。また投薬後の白血球数、ヘモグラム並びに血清の総タンパク量、硫酸亜鉛試験成績(Kunkel法)、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、 β -リポタンパク、総コレステロール及び黄疸指数(Meulengracht法)はいずれも正常レベルにあり、かつ投薬前後の値にほとんど変動が認められず、一方服薬に関する患者の訴えもほとんど皆無であつた。

4 ラットを使用した tinidazole 及び metronidazole の薬力学的実験から、前者は後者より大量に腔に移行し、そのピークは投薬後8時間目付近であつた。

文 献

- 1) 浅見敬三, 三浦左千夫, 竹内 勤, 真宅 篤(1972): 培養およびラット腔感染腔トリコモナスに対する tinidazole の作用について. 寄生虫誌, 21, 349-354.
- 2) Csonka, G. W. (1971): Trichomonal vagi-

nitis treated with one dose of metronidazole. Brit. J. vener. Dis., 47, 456-458.

- 3) Howes, H. L., Jr., Lynch, J. E. and Kivlin, J. L. (1969): Tinidazole, a new antiprotozoal agent: Effect on trichomonas and other protozoa. Antimicrob. Agents Chemother., 261-266.
- 4) Miller, M. W., Howes, H. L., Jr., and English, A. R. (1969): Tinidazole, a potent new antiprotozoal agent. Antimicrob. Agents Chemother., 257-260.
- 5) Morton, R. S. (1972): Metronidazole in the single-dose treatment of trichomoniasis in man and women. Brit. J. vener. Dis., 48, 525-527.
- 6) 尾崎文雄, 古谷正人, 土肥美代子(1972): Tinidazole の in vitro, in vivo 抗 trichomonas 効果. 寄生虫誌, 21, 355-361.
- 7) Rösemann, G. W. E. and Vaughan, J. (1973): Treatment of trichomoniasis in female with a single dose of tinidazole. S. Afr. med. J., 47, 1222-1224.
- 8) Taylor, J. R., Jr., Migliardi, J. R. and von Witteneu, M. S. (1969): Tinidazole and metronidazole pharmacokinetics in man and mouse. Antimicrob. Agents Chemother., 267-270.
- 9) Woodcock, K. R. (1972): Treatment of trichomonal vaginitis with a single oral dose of metronidazole. Brit. J. vener. Dis., 48, 65-68.

AbstractVAGINAL LEVELS OF ORAL TINIDAZOLE IN RATS AND ORAL SINGLE-DOSE
TREATMENT OF TRICHOMONIASIS WITH
TINIDAZOLE IN MAN AND MICE

HUMIO OSAKI, HAJIME SAITO, MASAMI YAGYU AND MASATO FURUYA

*(Department of Parasitology, School of Medicine,
University of Tokushima, Tokushima)*

The efficacy of an oral single-dose treatment of trichomoniasis with tinidazole in man and mice and vaginal levels of oral tinidazole and metronidazole in female rats were investigated.

1. The cure rate in intraperitoneal infections with *Trichomonas vaginalis* in mice receiving a single dose of 70 mg/kg and in those given oral doses of 10 mg/kg of tinidazole for seven consecutive days was 100 and 50%, respectively.

2. As for *Trichomonas foetus* infections, the percent survival of mice given a single dose of 40 mg/kg and of those treated with oral doses of 10 mg/kg for four consecutive days was 95 and 20%, respectively and the cure rate was 92 and 15%, respectively.

3. In fifteen of eighteen patients given a single dose of 1.4 g of tinidazole, *T. vaginalis* disappeared on days 1 to 4 and in three cases, within ten days. Subjective symptoms, itching and leukorrhea, disappeared on days 2 to 5. The values of total and differential white cell counts and total protein, zinc sulfate test, GOT, GPT, alkaline phosphatase, β -lipoprotein, total cholesterol and icterus index in sera were within normal limits. The drug was well accepted.

4. Pharmacokinetic examinations of tinidazole and metronidazole were carried out in female rats. The amount of tinidazole recovered in the vaginal fluid was distinguishably larger than that of metronidazole reaching a peak approximately eight hours after medication.