

犬糸状虫幼虫に対する Levamisole 短期投与の殺滅効果

早崎 峯夫 中垣 和英 大石 勇

(昭和59年4月26日 受領)

Key words: *Dirofilaria immitis*, levamisole hydrochloride, larvicidal effect, dog

はじめに

著者らは1975年以来、犬糸状虫の寄生予防に tetramisole (levamisole, *dl*-tetramisole) の間歇投与による効果を検討してきた(早崎・大石, 1984; 早崎ら, 1984; 大石ら, 1975)。その結果、levamisole を感染期間中、2カ月間隔で2クール経口投与する方法により明らかな予防効果の得られることを報告した(早崎・大石, 1984)。また、鈴木ら(1984)も著者らの報告した間歇的2クール投与方法による野外試験を行い、明らかな予防成績の得られたことを報告している。

しかし、本剤がどの発育段階の虫体に対して抗幼虫効果を示すものであるか未だ明らかでない。

この論文は、中間発育場所における発育期の異なる犬糸状虫幼虫に対する levamisole の短期投与方法の殺滅効果を検討したものである。

材料と方法

実験犬は犬糸状虫未感染犬20頭(推定約3カ月齢)で、Table 1のように投薬群(I~IV)17頭と対照群(V)3頭に分けた。投薬群はさらに犬糸状虫実験感染から投薬開始までの日数によつて4群に分けた。すなわち、実験感染後1日投薬群(I)6頭、30日投薬群(II)6頭、60日投薬群(III)2頭、90日投薬群(IV)3頭である。投薬4群の投薬直前の平均体重はI群5.3(3~8)kg, II群4.5(3~7)kg, III群8(4,12)kg, IV群13(10~15)kgであつた。

実験犬は犬糸状虫の自然感染を防止するために、6月20日から剖検までの全実験期間中、蚊の侵入しない閉鎖環境にて飼育した。

実験感染は *Aedes togoi* 体内で発育させた第3期幼虫を、7月28日から30日の間に背部皮下に接種して行つた。Table 1に示したように、各群の平均第3期幼虫数

東京農工大学農学部家畜内科学教室

はI群120, II群132, III群136, IV群107, V群(対照)244匹であつた。

使用薬剤は、levamisole 塩酸塩錠であり、1錠に10mgを含有する。投薬量は、levamisole 15 mg/kgを日量とし、感染後各々所定日から5日間連続投与した。なお、投薬は日量を1日3回に分割して空腹時に強制的に経口投与した。投薬量は各投薬群とも投薬開始前日に体重測定を行い、算出した。

抗幼虫効果の判定は、投薬群と対照群間の虫体移行率の比較により行つた。すなわち、感染虫の最終寄生場所である右心室・肺動脈への移行終了が120日以降(Kume and Itagaki, 1955)であることから、実験感染後145日から150日の間に実験犬を剖検し、右心室・肺動脈内寄生虫体数を算定した。また、検出虫体は体長を計測し、両群間の虫体発育についても比較した。

成績

剖検成績はTable 1に示した。すなわち投薬群で実験感染後1日および30日から投薬したI, II群と対照群において、全実験犬から未成熟虫が検出された。一方、実験感染後90日から投薬したIV群では、実験犬3頭中1頭に、未成熟虫1匹のみが検出された。これに対して、実験感染後60日から投薬したIII群では全く未成熟虫は検出されなかつた。各群の平均虫体移行率は、I群11.1%, II群27.3%, III群0%, IV群0.3%, V群(対照)35.7%であつた。各群の虫体移行率を比較すると、I群は対照群に対し有意に低値を示し、またII群に対しても低値であつたが、II群は対照群との間に有意差は認められなかつた。

検出虫体の体長を比較したI, IIおよびV群の成績は表2に示した。投薬2群からの検出虫体は、雌雄ともに、対照群のそれに対し有意に小形であつた。しかし、I・II群間に有意差は認められなかつた。

Levamisole 投与を行つた17頭に、投薬による副作用

Table 1 Prophylactic effects of levamisole hydrochloride at 5 mg/kg, t.i.d. (15 mg/kg/day) for 5 days to developing stages of *Dirofilaria immitis* in infected dogs

Group	Number of dogs	Average number of L ₃ inoculated (min-max)	Days from infection to medication	Days from infection to necropsy	Worm recovery	
					Mean No. of worms (min-max)	Mean infection rate (%) [*] (min-max)
I	6	120 (100-144)	1	148-150	13.3 (4-28)	11.1 (2.7-24.7)
II	6	132 (106-158)	30	147-150	36.5 (6-82)	27.3 (4.4-51.8)
III	2	136 (135-138)	60	146-147	0	0
IV	3	107 (103-110)	90	150	0.3 (0-1)	0.3 (0-0.9)
V (control)	3	244 (122-310)	—	145-147	94.3 (30-130)	35.7 (24.6-41.9)

* Statistical significance; I vs II ($p < 0.05$), I vs V ($p < 0.01$).

Table 2 Body length of worms detected from experimentally *Dirofilaria immitis*-infected dogs medicated with levamisole hydrochloride at 5 mg/kg, t.i.d. (15 mg/kg/day) for 5 days from the 1st and 30th day of infection

Group	Days from infection to medication	Days from infection to necropsy	Worm length					
			Male			Female		
			No. of worms measured	Mean±SD	Difference between groups	No. of worms measured	Mean±SD	Difference between groups
I	1	148-150	27	10.4±0.5	I vs V $p < 0.05$	52	13.5±1.5	I vs V $p < 0.01$
II	30	147-150	82	11.2±0.6	II vs V $p < 0.05$	137	14.3±0.6	II vs V $p < 0.001$
V	—	145-147	14	12.5±1.2		16	16.2±1.8	

と考えられる所見は全く観察されなかった。

考 察

著者らは、levamisole の間歇的短期投与による犬糸状虫の寄生予防について検討を加えてきたが、今回の実験から、本剤の1クール投与 (15 mg/kg/日, 1日3回に分与, 5日間連用) による殺虫効果と、感染した虫体の犬体内での発育段階との関係は第3期幼虫および感染後30日程度の第4期幼虫には抗幼虫効果が低かったもの

の、第4脱皮前後の後期第4期幼虫および前期第5期幼虫には高い抗幼虫効果を示すことが明らかとなった。

既報 (早崎・大石, 1984) の自然感染と実験感染の混合感染下での実験では、明らかな予防成績が得られたが、その成績を今回の実験成績に当てはめ、実験感染後の日数 (虫齢) と2クール投薬との関係を考察すると次のようになる。すなわち、第1クールは実験感染後18日に行つたことになり、今回の実験成績から、本剤のこの虫齢の幼虫に対する殺虫効果は低いものと推測された。

ところが、第2クール投与は実験感染後81日に行つたことになり、この虫齢の幼虫には強い殺虫効果が認められたことから、第1クール投与で耐過した虫体も第2クール投与により確実に殺滅されたものと推察される。従つて、常時感染がくり返される自然感染下では、クール投与をくり返すことにより殺虫効果がより確実なものとなり、感染期間中に感染した幼虫をほぼ完全に殺滅し得るものと考えられる。既に、半野外試験および野外試験によつても明らかな予防効果が得られたことが報告されている(早崎・大石, 1984; 鈴木ら, 1984)が、これらの実験においても、クール投与をくり返したことが、殺虫効果をより確実にしたものと考えられる。

今回の実験成績から、levamisole の間歇的集中投与による犬糸状虫寄生予防法は、本剤の15 mg/kg/日(t.i.d.)の5日間連続経口投与を1クールとして感染開始から約2カ月半後に第1クール投与を行い、さらに約2カ月間隔でクール投与をくり返す方法が極めて有効であることが明確となった。具体的な投薬計画は、その地域の感染の実態によつて異なるが、犬糸状虫の生活史、わが国での犬糸状虫未成熟虫の右心室・肺動脈への出現時期および気温の変動などから考察(井上, 1936; 片峰ら, 1955; 久米・板垣, 1943; 大石ら, 1958; Orihel, 1961)して、わが国における犬糸状虫の感染期間は、沖繩を除いて、感染の開始はおおむね7月初めからであり、終了はほぼ9月末までと考えられる。従つて、これらの地域では、第1クール投与を9月中旬に、第2クール投与を11月中旬に行えば、明らかな予防成績が得られるものと推察される。

今回の実験において、levamisole の1クール投与に耐過した虫体は対照群より得られた虫体に比較して、雌雄ともに小形であつたが、これらは levamisole の影響により発育が抑制されたものと判断される。

結 語

犬糸状虫第3期幼虫の実験感染後1日, 30日, 60日および90日より levamisole 塩酸塩15 mg/kg/日(t.i.d.)

の5日間連続経口投与を行い、虫齢と抗幼虫効果について検討した。その結果、虫齢60~90日前後の幼虫には明らかな抗幼虫効果が認められたが、虫齢1~30日前後の幼虫には比較的低い抗幼虫効果が認められた。

文 献

- 1) 早崎峯夫・大石 勇(1984): Levamisole 塩酸塩の間歇投与による犬糸状虫の予防効果—半野外試験—。日獣会誌, 33, 429-433.
- 2) 早崎峯夫・小林茂雄・大石 勇(1984): Levamisole 塩酸塩の間歇投与による犬糸状虫の予防効果。寄生虫誌, 33, 429-433.
- 3) 井上太郎(1936): *Dirofilaria immitis* の寄生状態および未成熟虫の季節的出現に就て。慶応医学, 16, 1737-1754.
- 4) 片峰大助・藤巻博教・釘田芳文・瀬井義澄(1955): 長崎市における犬の糸状虫について。長崎医会誌, 30, 1459-1460.
- 5) 久米清治・板垣四郎(1943): 犬糸状虫 *Dirofilaria immitis* の研究(4) 发育史に関する研究。応用獣医学雑誌, 16, 59-80.
- 6) Kume, S. and Itagaki, S. (1955): On the life-cycle of *Dirofilaria immitis* in the dog as the final host. Brit. Vet. J., 111, 16-24.
- 7) 大石 勇・早崎峯夫・小林茂雄・久米清治(1975): 中間発育場所における犬糸状虫幼虫に対する化学療法, (XI) 数種薬物の間歇投与の効果。寄生虫誌, 24 (増), 52.
- 8) 大石 勇・小林茂雄・久米清治(1958): 犬糸状虫の寄生状態。日獣会誌, 11, 10-12.
- 9) Orihel, T. C. (1961): Morphology of the larval stage of *Dirofilaria immitis* in the dog. J. Parasitol., 47, 251-262.
- 10) 鈴木嘉尚・小寺主司・木村 肇・小林茂雄・早崎峯夫・大石 勇・杉浦邦紀(1984): 犬糸状虫自然感染に対するレバミゾール塩酸塩の間歇投与による予防—野外試験—。日獣会誌, 投稿中。

Abstract

LARVICIDAL EFFECTS OF THE SHORT-TERM MEDICATION OF
LEVAMISOLE HYDROCHLORIDE TO DEVELOPING STAGES
OF *DIROFILARIA IMMITIS* IN INFECTED DOGS

MINEO HAYASAKI, KAZUhide NAKAGAKI AND ISAMU OHISHI

(*Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture,
Tokyo University of Agriculture and Technology,
Fuchu-shi, Tokyo 183, Japan*)

Larvicidal effects of levamisole hydrochloride to developing stages of *Dirofilaria immitis* were evaluated in the experimentally infected dogs. Four groups of dogs were administered 1, 30, 60 and 90 days after infection with 5 mg/kg, t.i.d. (15mg/kg/day) of levamisole hydrochloride for 5 days (Table 1). In two experimental groups medicated at 60 or 90 days postinfection, the drug showed complete or least certain prophylactic effects against *D. immitis* infection. On the other hand, in the other two experimental groups medicated at 1 or 30 days postinfection, relatively low larvicidal effects were seen. To the contrary, mean infection rate in control dog group was 35.7%. The worm development in these two medicated groups was significantly depressed in comparison with those from control group (Table 2).

These data suggested that the complete prophylactic effects may be obtained by a few courses of the present dosage of levamisole hydrochloride from the 2nd month after the beginning of infectious season until the 2nd month after the end of it at intervals of two months throughout the season.