

Levamisole と Mebendazole による旋毛虫 感染マウスの治療実験

中尾 稔¹⁾ 久津見晴彦¹⁾ 中谷和宏²⁾

(昭和59年12月18日 受領)

Key words: *Trichinella spiralis*, mouse, Levamisole, Mebendazole

はじめに

1974年6月に山口ら (1975) により日本では初めての人体旋毛虫症が青森県西津軽郡岩崎村で確認されて以来, 1979年には札幌市で(手林ら, 1981; 小沢ら, 1981), 1982年には三重県で(堀尾ら, 1982) 患者の発生が相次いで報告された. これらの症例はいずれもクマ肉を感染源とし, 患者数は少なくとも87名を記録している(山口, 1984).

欧米では旋毛虫症は公衆衛生上もっとも重要な人畜共通寄生虫疾患のひとつとして認識され, その研究の歴史も長く, 多数の治療実験が実施されている (Campbell and Denham, 1983) が, 本邦では高田ら (1981), 高田・山口 (1982), Maki and Yanagisawa (1983), 牧ら (1984) による治療実験が報告されているにすぎない.

今回, 我々はマウスに旋毛虫 (*Trichinella spiralis*) を感染させ, 成虫と幼虫の寄生時期を考慮して Levamisole と Mebendazole による治療実験を行い, 両薬剤の成虫と幼虫に対する駆虫効果について比較検討したので報告する.

材料と方法

実験動物: クローズドコロニーの ICR 系マウス (日本チャールス・リバー) 115頭を供試動物とした. マウスはすべて雄を使用し, 感染時の週齢は6週齢である. これらのマウスは5頭ずつプラスチックケージに入れ, 随

本研究は昭和58年度文部省科学研究費 (総合研究 A, 課題番号58370013, 代表者: 山口富雄) と昭和59年度北海道科学研究費 (個人研究) の補助によって実施された.

旭川医科大学 ¹⁾ 寄生虫学教室 ²⁾ 動物実験施設

時固型飼料 (オリエンタル酵母) と水道水を与えて飼育した.

旋毛虫: 弘前大学医学部寄生虫学教室から分与された旋毛虫 (USA 系) を当教室で ddN 系マウスにより継代維持し, 実験に使用した. 継代は感染幼虫1,000匹の経口投与で行い, 感染後2~3カ月経過したときに筋肉内被囊幼虫を分離した.

感染方法: 継代用マウスの全身筋肉から塩酸・ペプシン消化法で感染幼虫を分離し, 3%ゼラチンを含む生理食塩水に感染幼虫を懸濁した後, 経口ゾンデ針でマウス1頭あたり300匹を胃内へ投与した. ゼラチンは懸濁液の粘性を高めて感染幼虫の分布を均一にするために使用した.

治療薬剤: 旋毛虫成虫と幼虫の寄生時期を腸管期, 移行期, 被囊期に分け, それぞれの時期に Levamisole (L(-)-2, 3, 5, 6-tetrahydro-6-phenylimidazo [2, 1-b] thiazole hydrochloride, 協和酸酵) または Mebendazole (methyl-5-benzoyl benzimidazole-2-carbamate, Janssen) で感染マウスを治療した. 投薬量は両薬剤とも50mg/kg で, 6日間連続して1日1回経口ゾンデ針で胃内へ投薬した. Levamisole は原末を蒸留水に溶解し, Mebendazole は原末を蒸留水で0.01%に希釈した Cremophor®EL (半井化学) に懸濁して使用した. 薬剤は使用直前に調整し, 午前9時から10時の間に投薬した. Cremophor®EL に旋毛虫成虫と幼虫に対する駆虫効果がないことは予備実験で確認した.

成虫回収方法: 感染マウスをクロロホルムで麻酔死させた後, 開腹して小腸を取り出した. ハサミで切り開いた腸管を生理食塩水が入った Baermann 装置に入れ, 37°C で6時間放置後, 遊離した成虫をシャーレに移して実体顕微鏡下で数えた.

幼虫回収方法: 感染マウスをクロロホルムで麻酔死さ

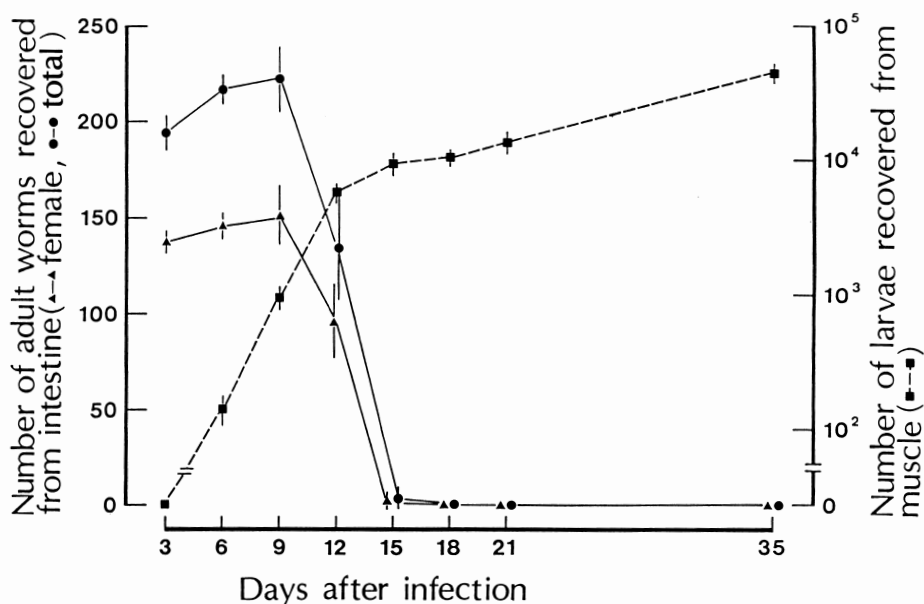


Fig. 1 Number of adults and larvae (mean ± SE) during infection with *Trichinella spiralis* in ICR mice (experiment 1).

せ、開腹して内臓を取り出し、剥皮した。全身の筋肉をハサミで細切し、0.5%塩酸と0.5%ペプシン (1:10,000 半井化学) を含む生理食塩水400ml と混合した後、37°C でスターラーにより6時間攪拌しながら消化した。その後、消化液を32メッシュに通過させて骨片などの未消化物を除き、幼虫沈渣を3%ゼラチンを含む生理食塩水で50ml に調整した。この幼虫懸濁液をよく攪拌した後、マイクロペット (エクセル, 三光純薬) で0.2ml 採取し、プランクトン計算用スライドグラス (松浪硝子) 上に移して顕微鏡下で幼虫を数えた。この操作を5回繰り返し、その平均幼虫数を250倍して全幼虫数とした。回収される幼虫が少ない場合は全沈渣をシャーレに移して実体顕微鏡下で幼虫を数えた。なお、被囊期の幼虫は塩酸・ペプシン消化法で分離できるが、移行期の幼虫は消化に耐えないので、細切した筋肉から Baermann 法により回収してその数を算定した。

統計学的処理: 投薬処置のない対照群と投薬した治療群のマウスから回収した成虫数や幼虫数を Student's *t* test により有意水準1%で検定し、薬剤の効果を判定した。

結 果

実験1: 治療実験の投薬時期を決定するために旋毛虫を感染させた ICR 系マウスの腸管内成虫数と筋肉内幼

虫数を経時的に調べて、腸管期、移行期、被囊期のそれぞれの時期を推定した。40頭のマウスに旋毛虫を感染させ、感染後3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 35日に5頭ずつ剖検した (Fig. 1)。成虫は3, 6, 9日と170~287匹の範囲の一定数が腸管から回収され、雌雄比はほぼ2:1であった。3日に回収した雌成虫の子宮内には幼虫がみられなかったが、6日から15日までの雌成虫の子宮内には緩慢に動く幼虫が認められた。12日から腸管内の成虫数は3, 6, 9日と比べて有意に減少し、18日以降は全く成虫が回収されなくなった。一方、筋肉内の幼虫は6日より検出され始め、その数は9, 12日と急激に増加し、35日には平均45,010匹が回収された。6日に回収した幼虫は体長約100 μ m であったが、以後伸長し続け、35日には体長約1mm となった。筋肉の圧平標本を12日以降観察し、21日には一部の幼虫が、35日にはすべての幼虫が被囊していることを確認した。なお、幼虫数は3, 6, 9, 12, 15, 18, 21日には Baermann 法で、35日には塩酸・ペプシン消化法で算定した。以上の結果から ICR 系マウスでの腸管期は感染後15日以前、移行期は感染後6日から21日、被囊期は感染後21日以後と推定し、これに基づいて以下の治療実験を行った。

実験2: 旋毛虫成虫に対する Levamisole と Mebendazole の駆虫効果について調査した。15頭のマウスに旋毛虫を感染させ、各群5頭ずつ3群に分け、対照群、Le-

Table 1 Number of adult worms recovered from intestine in control mice and in mice treated with levamisole or mebendazole (experiment 2)

	Untreated Control		Levamisole (50mg/kg) Treatment		Mebendazole (50mg/kg) Treatment	
	Female	Total	Female	Total	Female	Total
Individual Count	110	191	0	0	0	0
	135	196	0	0	0	0
	146	217	0	0	0	1
	161	220	1	1	0	5
	205	287	2	2	2	13
Mean±SE	151.4±15.8	222.2±17.2	0.6±0.4*	0.6±0.4*	0.4±0.4*	3.8±2.5*
Reduction Rate (%)			99.6	99.7	99.7	98.3

Mice were treated during intestinal (days 2 to 7) phase and necropsied on day 8 after infection.

* Significant

Table 2 Number of encysted larvae recovered from muscle in control mice and in mice treated with levamisole or mebendazole (experiment 3)

	Untreated Control	Levamisole (50mg/kg) Treatment			Mebendazole (50mg/kg) Treatment		
		Intestinal	Migratory	Encysted	Intestinal	Migratory	Encysted
Individual Count	31,900	0	28,600	32,400	0	50	2
	33,800	900	30,000	35,300	0	1,000	5
	46,500	1,400	30,600	38,150	0	1,200	5
	48,050	1,800	41,900	39,000	0	1,450	6
	52,200	7,600	43,250	51,700	0	1,750	6
Mean±SE	42,490±4,056	2,340±1,349*	34,870±3,169	39,310±3,307	0*	1,090±289*	5±1*
Reduction Rate (%)		94.5	—	—	100	97.4	100

Mice were treated during intestinal (days 2 to 7), migratory (days 14 to 19) and encysted (days 35 to 40) phases and necropsied on day 60 after infection. * Significant

vamisole 治療群, Mebendazole 治療群とした。感染後 2, 3, 4, 5, 6, 7 日に投薬し, 8 日に剖検して腸管内成虫数を調べた (Table 1)。投薬期間と剖検日は腸管から成虫が排出される時期を避けて決定した。対照群からは平均 222.2 匹の成虫が回収され, そのうち雌成虫は 151.4 匹であった。Levamisole 治療群からは平均 0.6 匹, Mebendazole 治療群からは平均 3.8 匹の成虫が回収された。両治療群ともに対照群に比べて有意に成虫数が減少していた。対照群の成虫数を基準として成虫駆虫率を計算すると Levamisole 治療群では 99.7%, Mebendazole 治療群では 98.3% であった。Levamisole 治療群からは雄成虫が回収されなかったが, Mebendazole 治療群からは雄成虫が雌成虫よりも多く回収された。また, Levamisole 治療群から回収した雌成虫の形態は正

常であったが, Mebendazole 治療群から回収した雌成虫は Stichocyte が変性し, 子宮内には幼虫が存在しなかった。

実験 3: 旋毛虫幼虫に対する Levamisole と Mebendazole の駆虫効果について調査した。35 頭のマウスに旋毛虫を感染させ, 各群 5 頭ずつ 7 群に分け, 1 群を対照群, 3 群を Levamisole 治療群, 3 群を Mebendazole 治療群として腸管期, 移行期, 被囊期のそれぞれの時期に治療した。腸管期の投薬は成虫が確実に腸管に存在する感染後 2, 3, 4, 5, 6, 7 日に, 移行期の投薬は成虫が排出されてから幼虫が被囊する直前までの感染後 14, 15, 16, 17, 18, 19 日に, 被囊期の投薬は幼虫が完全に被囊している感染後 35, 36, 37, 38, 39, 40 日に行った。感染後 60 日にすべての実験群を剖検して筋肉内幼

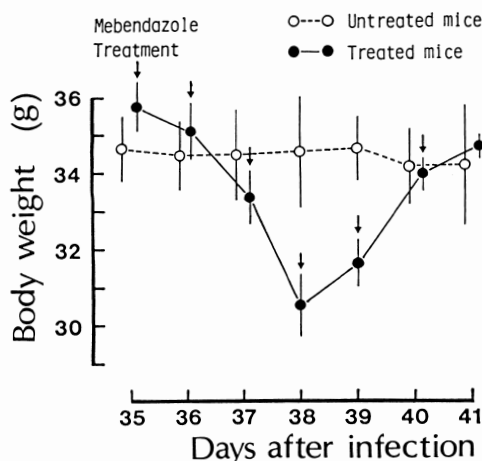


Fig. 2 Change of body weight (mean \pm SE) in untreated mice and mice treated with mebendazole at the encysted phase (experiment 3).

虫数を調べた (Table 2). Levamisole で治療した3群うち腸管期に治療した群では幼虫回収数は平均2,340匹で、対照群の42,490匹に比べて有意に減少していたが、他の時期に治療した群には有意差がみられなかった。Mebendazole で治療した3群はすべて対照群に比べて幼虫数が有意に減少しており、腸管期に治療した群では全く幼虫は回収されず、移行期に治療した群では平均1,090匹、被囊期に治療した群では平均5匹の幼虫しか回収されなかった。対照群の幼虫数を基準として有意差のあった治療群の幼虫駆虫率を計算すると Levamisole で腸管期に治療した群では94.5%、Mebendazole で腸管

期に治療した群では100%、Mebendazole で移行期に治療した群では97.4%、Mebendazole で被囊期に治療した群ではほぼ100%であった。Levamisole 治療群から回収した幼虫の形態は正常であったが、Mebendazole 治療群から回収した幼虫の多くは体長が正常の幼虫よりやや小さく、変形や体後半部に空胞がみられた。Levamisole で治療した3群のマウスに投薬期間中異常はみられなかったが、Mebendazole で治療した3群のうち被囊期に治療した群のマウスには投薬期間中全例に眼漏や立毛や体重減少などの異常が観察された。特に体重は投薬4日目に著しく減少したが、以後回復した (Fig. 2).

実験4：旋毛虫幼虫に対する Levamisole と Mebendazole の駆虫効果について投薬期間を12日間に延長して調査した。25頭のマウスに旋毛虫を感染させ、各群5頭ずつ5群に分け、1群を対照群、2群を Levamisole 治療群、2群を Mebendazole 治療群として移行期から被囊期までの時期と被囊期にそれぞれ治療した。移行期から被囊期までの時期の投薬は感染後14, 15, 16, 17, 18, 19日に行い、6日間中断し、再び26, 27, 28, 29, 30, 31日に行った。被囊期の投薬は感染後35, 36, 37, 38, 39, 40日に行い、6日間中断し、再び47, 48, 49, 50, 51, 52日に行った。感染後90日にすべての実験群を剖検して筋肉内幼虫数を調べた (Table 3)。対照群と有意差がみられた治療群は Levamisole で移行期から被囊期までの時期に治療した群、Mebendazole で移行期から被囊期までの時期に治療した群、Mebendazole で被囊期に治療した群であった。Levamisole で被囊期に治療した群には対照群と有意差はみられなかった。対照群の

Table 3 Number of encysted larvae recovered from muscle in control mice and in mice treated with levamisole or mebendazole (experiment 4)

	Untreated Control	Levamisole (50mg/kg) Treatment		Mebendazole (50mg/kg) Treatment	
		Migratory & Encysted	Encysted	Migratory & Encysted	Encysted
Individual Count					
	32,150	10,100	26,200	9	3
	39,950	10,550	46,550	13	6
	40,150	11,300	48,450	16	8
	43,050	13,400	60,150	38	9
	60,450	—	64,750	50	22
Mean \pm SE	43,150 \pm 4,688	11,338 \pm 731*	49,220 \pm 6,702	25 \pm 8*	10 \pm 3*
Reduction Rate (%)		73.7	—	99.9	100

Mice were treated during migratory and encysted (days 14 to 19 and days 26 to 31) and encysted (days 35 to 40 and days 47 to 52) phases and necropsied on day 90 after infection.

* Significant

幼虫数を基準として有意差のあった治療群の幼虫駆虫率を計算すると Levamisole で移行期から被囊期までの時期に治療した群では73.7%, Mebendazole で移行期から被囊期までの時期に治療した群では99.9%, Mebendazole で被囊期に治療した群ではほぼ100%であった。回収した幼虫の形態は実験3と同様で、Mebendazole 治療群から回収した幼虫に異常がみられた。Levamisole で治療した2群のマウスに投薬期間中異常はみられなかったが、移行期から被囊期までの時期に治療した群の1頭が感染後25日に死亡した。Mebendazole で移行期から被囊期までの時期に治療した群のマウスに投薬期間中異常はみられなかったが、被囊期に治療した群では初めの6日間の投薬期間中に実験3と同様の異常がみられ、中断後の6日間の投薬期間中には異常はみられなかった。

考 察

Campbell and Blair (1974) による旋毛虫症の治療剤に関する総説には Cambendazole, Mebendazole, Parabendazole, Thiabendazole などの Benzimidazole 系薬剤や Diethylcarbamazine, Tetramisole など多数の薬剤が腸管内成虫や筋肉内幼虫に有効であると記載されている。最近の Campbell and Denham (1983) による同様の総説では主に Benzimidazole 系薬剤の有効性が強調されている。そこで今回、我々は旋毛虫感染マウスの治療実験を行うために薬剤として有効性が明確でない Tetramisole の光学異性体である Levamisole と Benzimidazole 系薬剤のうち文献的に最も有効だとされる Mebendazole を選択し、両薬剤の成虫と幼虫に対する駆虫効果について比較検討した。

旋毛虫は同一の宿主に成虫と幼虫が寄生する特異な寄生虫であるため、薬剤の効果は両者を区別して判定しなければならない。また、投薬時期も成虫と幼虫の推移を正確に把握して決定するべきである。そこで実験1では感染マウスを経時的に剖検して腸管内成虫数と筋肉内幼虫数の変動を調べ、腸管期を感染後15日以前、移行期を感染後6日から21日、被囊期を感染後21日以後と推定した。腸管期では成虫は腸管上皮内に寄生して幼虫を産出し、移行期では幼虫はリンパ行性に移動し、血流によって全身に散布された後、横紋筋細胞内に侵入して発育する。被囊期とは発育した幼虫が筋細胞由来の Nurse 細胞に取り囲まれてコイル状に被囊している時期である。各時期にはそれぞれ重複している期間があるが、投薬は腸管期では成虫が確実に腸管に存在する期間に、移行期

では成虫が排出されてから幼虫が被囊する直前までの期間に、被囊期では幼虫が完全に被囊している期間に行った。

実験2ではマウスを Levamisole で腸管期に治療し、Levamisole が成虫に対して強い駆虫効果を示すことを確認した。Campbell and Hartmann (1968) はマウスを用いた実験で Tetramisole を感染後7時間に30 mg/kg 皮下注射したときの駆虫率を65%、感染後24時間に同量を注射したときの駆虫率を95%と報告し、Tetramisole は腸管内の未熟な虫体よりも成虫に対して有効性があるとしている。我々は Tetramisole の光学異性体である Levamisole を使用し、感染後2日から50 mg/kg を6日間連続で経口的に投薬して99.7%の成虫駆虫率を得たが、前述の Campbell and Hartmann (1968) の結果と比較すると6日間の投薬の初回にほとんどの成虫が駆虫されていたと思われた。また、Levamisole による虫体の不妊効果については、回収した雌成虫の子宮内に幼虫が観察されたので、考え難かった。

実験3ではマウスを Levamisole で腸管期、移行期、被囊期に治療し、幼虫に対する駆虫効果を調べた。腸管期の治療群から少数の幼虫が回収されたので Levamisole は成虫には有効であるが、雌成虫が産出した直後の幼虫には無効であると考えられた。Campbell and Cuckler (1967) は0.3%と0.5%の Tetramisole を含む飼料を感染後21日から42日までマウスに摂食させ、50日に剖検したところ0.3%の治療群では幼虫駆虫率35%、0.5%の治療群では幼虫駆虫率61%で、筋肉内幼虫に僅かな効果があったと報告している。我々の実験では50 mg/kg の Levamisole を6日間連続で経口的に投薬しても移行期や被囊期の幼虫には無効であった。この原因は投薬期間が短いためと思われたので実験4では投薬を途中で6日間の中断を含む12日間に延長した。移行期から被囊期にかけて12日間投薬した治療群では幼虫駆虫率は73.7%で、対照群と有意差があった。被囊期に12日間投薬した治療群では対照群と有意差がみられなかった。投薬期間を延長することによって僅かではあるが Levamisole に幼虫駆虫効果がみられた。

成虫のみに著明な効果があった Levamisole に対し、Mebendazole は成虫と幼虫の両者にきわめて有効であった。実験2では50 mg/kg の Mebendazole を感染後2日から6日間連続でマウスに経口的に投薬し、98.3%の成虫駆虫率を得た。Fernando and Denham (1976) はマウスを用いた実験で Mebendazole による成虫駆虫率を感染後7時間に50 mg/kg を投薬したときは94.8%、

感染後72時間に同量を投薬したときは67.0%と報告している。McCracken (1978) も同様の実験を行い、マウスに50mg/kg の Mebendazole を感染後2時間に投薬したときの成虫駆虫率を100%、感染後72時間に投薬したときの成虫駆虫率を55%と報告している。旋毛虫の感染幼虫(第1期幼虫)は宿主に侵入後、雌で8時間目に、雄で10時間目に最初の脱皮を行い、以後3回脱皮して雌で29時間目に、雄で28時間目に成虫になるといわれている(Despommier, 1983)。この事実を考慮すると Mebendazole は成虫よりも脱皮前の第1期幼虫に対して強い効果を示すことになる。我々の実験では成虫に発育した後投薬を開始したが、連続的に投薬することによって高い成虫駆虫率を得た。McCracken *et al.* (1982) はマウスに感染後72時間から3日間連続で50 mg/kg の Mebendazole を投薬することによって78.0%の成虫駆虫率を得ている。高田ら(1981)もマウスに感染後3日から5日間連続で30mg/kg の Mebendazole を投薬したところ成虫は全く回収されなかったと報告しているので、Mebendazole の連続的投薬は旋毛虫成虫の駆虫に効果的であると思われた。多くの Benzimidazole 系薬剤は雄成虫よりも雌成虫を効果的に駆虫し(Spaldonova *et al.*, 1978)、成虫の卵形成や精子形成を抑制する(Veretennikova *et al.*, 1981)といわれている。我々の実験でも Mebendazole 治療後に回収される成虫は雄が多く、回収した雌成虫の子宮内には幼虫が存在しなかった。高田ら(1981)は Thiabendazole による雌成虫の不妊効果について報告しているが、Mebendazole にも同様の効果があると思われた。

実験3ではマウスを Mebendazole で腸管期、移行期、被囊期に治療し、幼虫に対する駆虫効果を調べた。腸管期の治療群では幼虫は全く回収されなかったが、この理由として成虫の死滅、雌成虫の不妊、産出された直後の幼虫の死滅などが考えられた。移行期の治療群では50 mg/kg の Mebendazole を感染後14日から6日間連続で投薬し、幼虫駆虫率は97.4%であった。McCracken (1978) はマウスに50mg/kg の Mebendazole を感染後14日から5日間連続で投薬し、幼虫駆虫率を96.0%と報告している。我々の投薬回数はMcCracken(1978)の投薬回数より1回多いが、移行期の幼虫駆虫効果に差はみられなかった。Mebendazole は移行期よりも被囊期の幼虫にさらに有効で、被囊期の治療群では幼虫駆虫率がほぼ100%になった。この治療群では50mg/kg の Mebendazole を感染後35日から6日間連続で投薬し、最終投薬後20日に筋肉内幼虫を回収した。Fernando and Den-

ham (1976) はマウスに50mg/kg の Mebendazole を感染後28日から7日間連続で投薬し、最終投薬後14日に筋肉内幼虫を回収して幼虫駆虫率を99.7%と報告している。我々の実験は Fernando and Denham (1976) の実験と比較すると投薬時期が遅く、投薬回数も1回少ないが、被囊期の幼虫駆虫効果はほぼ同様であった。Mebendazole の投薬量と幼虫駆虫効果については McCracken and Taylor (1980)、高田・山口 (1982)、牧ら (1984) によって調べられている。McCracken and Taylor (1980) はマウスに3.125, 6.25, 12.5mg/kg という少量の Mebendazole を感染後28日から30日まで1日2回投薬したが、最低の3.125mg/kg 投薬群でも幼虫駆虫率は86%であったと報告している。しかし、高田・山口 (1982) はマウスに10, 20, 40, 80mg/kg の Mebendazole を感染後20日から5日間投薬しているが、80 mg/kg 投薬群以外の投薬群には著しい幼虫駆虫効果はみられない。一方、牧ら (1984) はマウスに10, 50, 100mg/kg の Mebendazole を感染後10週から3日間投薬し、正常な幼虫の減少率から総投薬量の50%有効量(ED₅₀)を21mg/kg と推定している。報告者によって Mebendazole の効果に相違があるが、この原因として旋毛虫の株、実験マウスの系統、投薬方法、幼虫回収方法などが考えられた。また、Mebendazole 治療群から回収した幼虫は運動性があったが、その多くは体長が正常のものよりやや短く、変形や体後半部に空胞がみられた。これらの変性幼虫を約10匹投与したマウスを被囊期に剖検しても筋肉から幼虫を発見できなかったが、投与数が少なかったため、投与した変性幼虫に感染性がなかったとは断定できなかった。

実験3の結果では Mebendazole による移行期の治療群に平均1,090匹の幼虫が残存した。そこで実験4では Mebendazole の投薬を途中に6日間の中断を含む12日間に延長した。移行期から被囊期にかけて12日間投薬した治療群では幼虫駆虫率は99.9%、被囊期に12日間投薬した治療群では幼虫駆虫率はほぼ100%であった。投薬期間を延長することによってほぼ完全な幼虫の駆虫に成功した。また、実験3と実験4で Mebendazole を被囊期に投薬するとマウスに眼漏や立毛や急激な体重減少が観察された。正常マウスに Mebendazole を投薬しても異常はみられなかったため、この副作用は薬剤の直接作用ではなく、死滅した幼虫が放出した抗原で誘発された全身性アレルギー反応と考えられた。

Mebendazole は腸管から体内にあまり吸収されない(Brugmans *et al.*, 1971)にもかかわらず、移行期や被

囊期の幼虫に有効である。De Nollin and Van den Bossche (1973) は Mebendazole の筋肉内被囊幼虫に対する作用機序を検討し、Mebendazole が幼虫のグルコース取り込みを阻害することが、幼虫を死亡させる原因だと論じている。一方、Mebendazole は *Ascaris suum* の embryonic tubulin 蛋白に結合する性質があるともいわれている (Friedman and Platzer, 1980) ので、今後詳細な Mebendazole の作用機序の研究が旋毛虫についても必要であろう。

人体旋毛虫症の治療では薬剤による副作用が少ないことが重要である。小沢ら (1981) は札幌で罹患した男性の旋毛虫症例に1日200mg の Mebendazole を2分服で5日間投薬し、1週間休止するという治療法を4回繰り返して行い、 γ -GTP の軽度な上昇を認めたものの副作用は全くなかったと報告している。Ozeretskovskaya *et al.* (1981) は現状では人体旋毛虫症の治療剤としては Mebendazole を選択すべきで、重症の場合はステロイド剤の併用が必要であると述べている。また、Mebendazole の長期間大量投薬は好中球の減少を惹き起こす (Levin *et al.*, 1983) といわれているので、旋毛虫症の治療に際しては十分な投薬法の検討が必要であろう。

要 約

マウス (ICR 系, 雄, 6週齢) に旋毛虫 (USA 系) を300匹感染させ、腸管期, 移行期, 被囊期のそれぞれの時期に Levamisole または Mebendazole を6日間連続で50mg/kg 経口的に投薬し、両薬剤の治療効果を比較検討した。

腸管期の成虫駆虫率は Levamisole で99.7%, Mebendazole で98.3%であり、両薬剤とも有効性が認められた。Levamisole 治療群から回収した雌成虫の形態は正常であったが、Mebendazole 治療群から回収した雌成虫は Stichocyte が変性し、子宮内には幼虫が存在しなかった。

Mebendazole は移行期と被囊期の幼虫に対してもきわめて有効で、特に被囊期の筋肉内幼虫にはほぼ100%の駆虫率を示した。Levamisole はこれらの時期の幼虫には著明な駆虫効果を示さなかった。Mebendazole 治療群から回収した幼虫の多くは体長が正常の幼虫よりやや小さく、変形や体後半部に空胞がみられた。

Mebendazole で被囊期に治療すると投薬期間中マウスに眼漏や立毛や急激な体重減少が観察されたが、この副作用は薬剤の直接作用ではなく、幼虫の死滅に伴う宿主の全身性アレルギー反応と考えられた。

謝 辞

稿を終るにあたり、本実験に使用した材料を分与された弘前大学医学部 寄生虫学教室 山口富雄教授 (旋毛虫)、協和醸酵工業株式会社 (Levamisole)、ヤンセン株式会社 (Mebendazole) に深謝いたします。

文 献

- 1) Brugmans, J. P., Thienpont, D. C., Van Wijngaarden, I., Vanparijs, O. F., Schuermans, V. L. and Lauwers, H. L. (1971): Mebendazole in enterobiasis. Radiochemical and pilot clinical study in 1,278 subjects. *J. Am. Med. Assoc.*, 217, 313-316.
- 2) Campbell, W. C. and Blair, L. S. (1974): Chemotherapy of *Trichinella spiralis* infections (a review). *Exp. Parasitol.*, 35, 304-334.
- 3) Campbell, W. C. and Cuckler, A. C. (1967): Comparative studies on the chemotherapy of experimental trichinosis in mice. *Z. Tropenmed. Parasitol.*, 18, 408-417.
- 4) Campbell, W. C. and Denham, D. A. (1983): Chemotherapy. In *Trichinella and Trichinosis*, Plenum Press, New York and London, 335-366.
- 5) Campbell, W. C. and Hartmann, R. K. (1968): Changes in the efficacy of three anthelmintics during the maturation of a nematode (*Trichinella spiralis*). *J. Parasitol.*, 54, 112-116.
- 6) De Nollin, S. and Van den Bossche, H. (1973): Biochemical effects of mebendazole on *Trichinella spiralis* larvae. *J. Parasitol.*, 59, 970-976.
- 7) Despommier, D. D. (1983): Biology. In *Trichinella and Trichinosis*, Plenum Press, New York and London, 75-151.
- 8) Fernando, S. S. E. and Denham, D. A. (1976): The effects of mebendazole and fenbendazole on *Trichinella spiralis* in mice. *J. Parasitol.*, 62, 874-876.
- 9) Friedman, P. A. and Platzer, E. G. (1980): Interaction of anthelmintic benzimidazoles with *Ascaris suum* embryonic tubulin. *Biochim. Biophys. Acta* 630, 271-278.
- 10) 堀尾清晴・木場藤一郎・山田安衛・加藤文人・北村四郎 (1982): 三重県において多発した熊肉による旋毛虫症。日公衛誌, 29 (特別附録), 667.
- 11) Levin, M. H., Weinstein, R. A., Axelrod, J. L. and Schantz, P. M. (1983): Severe, reversible neutropenia during high-dose me-

- bendazole therapy for echinococcosis. J. Am. Med. Assoc., 249, 2929-2931.
- 12) 牧 純・中島美佐保・柳沢十四男(1984) : マウス内被囊旋毛虫幼虫 (USA strain) に対するフルベンダゾールとメベンダゾールの効果. 日熱医誌, 12, 163.
 - 13) Maki, J. and Yanagisawa, T. (1983) : A comparison of the effects of flubendazole and thiabendazole on the larvae of *Angiostrongylus cantonensis*, *Trichinella spiralis*, *Diphyllobothrium erinacei* and *Hymenolepis nana* in mice. Parasitol., 87, 525-531.
 - 14) McCracken, R. O. (1978) : Efficacy of mebendazole and albendazole against *Trichinella spiralis* in mice. J. Parasitol., 64, 214-219.
 - 15) McCracken, R. O., Garcia, A. and Robins, H. G. (1982) : Mebendazole therapy of enteral trichinellosis. J. Parasitol., 68, 259-262.
 - 16) McCracken, R. O. and Taylor, D. D. (1980) : Mebendazole therapy of parenteral trichinellosis. Science 207, 1220-1222.
 - 17) 小沢英輔・中田邦也・横川宗雄・小林 仁(1981) : 旋毛虫症. 北海道において集団発生した旋毛虫症の1例を中心として. 感染・炎症・免疫, 11, 233-240.
 - 18) Ozeretskoykaya, N. N., Morenets, T. M., Pereverzeva, E. V., Bronstein, A. M., Veretennikova, N. L., Kolosova, M. O., Poverenny, A. M., Podgorodnichenko, V. K. and Kagorodin, D. A. (1981) : Therapeutical properties of benzimidazoles in trichinellosis and the side effects of the treatment. In Trichinellosis, Reedbooks, Chertsey, England, 287-290.
 - 19) Spaldonova, R., Corba, J. and Tomasovicova, O. (1978) : Comparison of the efficacy of different benzimidazole anthelmintics against *Trichinella spiralis* and *Trichinella pseudospiralis*. In Trichinellosis, University Press of New England, Hanover, New Hampshire, 437-443.
 - 20) 高田伸弘・藤巻康教・稲葉孝志・山口富雄(1981) : 日本における旋毛虫症の研究 (32) Mebendazole, Fenbendazole および Thiabendazole の治療効果の比較. 寄生虫誌, 30 (増), 57.
 - 21) 高田伸弘・山口富雄 (1982) : 日本における旋毛虫症の研究 (34) 岩崎株に対する Benzimidazole 系の4種薬剤の治療効果, とくに Mebendazole の投与量について. 寄生虫誌, 31 (増), 47.
 - 22) 手林明雄・村越敏雄・箭原 修・相川忠弘・阿部庄作・村尾 誠・神谷晴夫・神谷正男・大林正士 (1981) : 長期間冷凍された熊肉によって集団発生した旋毛虫症. 日医事新報, 2971, 46-49.
 - 23) Veretennikova, N. L., Pereverzeva, E. V. and Timonov, E. V. (1981) : On the mechanism of the action of benzimidazoles on intestinal *Trichinella*. In Trichinellosis, Reedbooks, Chertsey, England, 305-310.
 - 24) 山口富雄 (1984) : 旋毛虫症の感染に関する最近の知見. 日獣会誌, 37, 73-78.
 - 25) 山口富雄・高田伸弘・八木沢 誠・稲葉孝志・小山内はるみ・花田勝美・村山芳郎・佐々木義稜・後藤昭平・大淵宏道・遠藤尚和・照井良彦 (1975) : わが国で初めて発症をみた旋毛虫症について. 日医事新報, 2668, 16-21.

Abstract

EXPERIMENTAL CHEMOTHERAPY IN MICE INFECTED WITH *TRICHINELLA SPIRALIS* USING LEVAMISOLE AND MEBENDAZOLE

MINORU NAKAO¹⁾, HARUHIKO KUTSUMI¹⁾ AND KAZUHIRO NAKAYA²⁾

(¹⁾Department of Parasitology; (²⁾Institute for Animal Experiment, Asahikawa Medical College, Asahikawa-shi, Hokkaido 078-11, Japan)

Male, 6-week-old ICR mice were infected with 300 larvae of *Trichinella spiralis* in order to examine the anthelmintic efficacy of levamisole and mebendazole. Levamisole dissolved in distilled water or mebendazole suspended in 0.01% cremophor®EL was administered orally to each infected mouse by a stomach tube at a dose of 50 mg/kg once daily for 6 consecutive days. The treatments were performed during the intestinal, migratory and encysted phases of *T. spiralis*. The adult worms were recovered from small intestine by the Baermann funnel method and the larvae were recovered from skeletal muscle by digestion method.

Both levamisole and mebendazole were highly effective against the adult worms. The reduction rates were 99.7% with levamisole and 98.3% with mebendazole. The female worms were more susceptible to mebendazole than the male worms. The degeneration of stichocytes and the absence of larvae in uterus were observed in the female worms recovered from mebendazole-treated mice.

Levamisole had only a little effect on the migratory and encysted larvae. However, mebendazole was highly effective against the migratory and encysted larvae. The encysted larvae were more susceptible to mebendazole than the migratory larvae. The reduction rate of encysted larvae was almost 100%. The majority of the larvae recovered from mebendazole-treated mice were morphologically abnormal.

Unhealthy condition such as the loss of body weight was observed in mice treated with mebendazole during the encysted phase. This side effect was assumed to be due to the allergic reaction provoked by antigens released from the dead larvae.

It was confirmed that mebendazole was superior to levamisole in the treatments of enteral and parenteral trichinosis in mice.