

旋毛虫感染マウスの治療における Mebendazole の投薬法の検討

中尾 稔¹⁾ 中谷 和宏²⁾ 久津見晴彦¹⁾

(昭和60年11月26日 受領)

Key words: *Trichinella spiralis*, mouse, mebendazole

はじめに

Benzimidazole 系薬剤のひとつである Mebendazole は多数の線虫類や条虫類に有効な駆虫剤といわれ (Van den Bossche *et al.*, 1982), 世界各地で実際に人や動物の寄生虫疾患の治療に使用されている. この薬剤は旋毛虫 (*Trichinella spiralis*) の腸管内成虫や筋肉内被囊幼虫に対しても極めて優れた駆虫効果を示す (Fernando and Denham, 1976; McCracken, 1978; McCracken and Taylor, 1980; McCracken *et al.*, 1982; 高田・山口, 1982; 牧ら, 1984; 中尾ら, 1985) が, 適切な投薬方法の検討は十分とはいえない. そこで今回, 旋毛虫感染マウスをモデルとして成虫と幼虫の駆虫に必要な投薬量や投薬回数, ならびに投薬時の副作用を総合的に検討し, その結果に基づき, 人の旋毛虫症の治療における Mebendazole の有効で安全な投薬方法を推定した.

材料と方法

実験動物: 120頭の雄 ICR 系マウス (クローズドコロニー, 日本チャールス・リバー) を使用した. マウスの感染時の週齢は6週齢で, 5頭ずつケージに入れ, 固形飼料 (オリエンタル酵母) と水道水を自由摂取させて飼育した.

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, 米国のプタ由来) を ddN 系マウスで継代維持し, 実験に使用した.

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.

成虫回収方法: マウスをクロロホルムで麻酔死させ, 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回収して実体顕微鏡下で数えた.

幼虫回収方法: マウスをクロロホルムで麻酔死させ, 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 400 ml 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50 ml に調整した. この幼虫懸濁液をよく攪拌した後, マイクロピペット (エクセル, 三光純薬) で0.2 ml 採取し, プラン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, 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.

治療用薬剤: Mebendazole (methyl-5-benzoyl benzimidazole-2-carbamate, Janssen) の原末を使用した. 旋毛虫成虫と幼虫の寄生時期を腸管期と被囊期に分け, それぞれの時期に感染マウスを治療した. 薬剤は蒸留水で0.01%に希釈した Cremophor® EL (半井化学) に所定量を懸濁し, 経口ゾンデ針で0.3 ml を胃内へ投薬した. 投薬量および投薬回数は300, 180, 60, 30, 6 mg/kg の1回投薬と50, 30, 10, 5, 1 mg/kg の6日間連続投薬で, 総投薬量が両投薬法で等しくなるように設定した.

統計学的処理: 対照群と各治療群で, または総投薬量が等しい治療群どうしで回収虫体数の平均値を Student's *t* test により有意水準5%と1%で比較検定し, 薬剤の効果を判定した. なお, 不等分散の場合は Cochran-Cox 法で平均値を比較した. 副作用は投薬前後の体重差の平均値を検定して判定した. 50%有効量

本研究の一部は昭和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) の補助を受けた.
旭川医科大学 ¹⁾ 寄生虫学教室 ²⁾ 動物実験施設

(50%駆虫量, ED₅₀)は総投薬量の自然対数値と駆虫率のプロビット変換値を直線回帰してもとめた。

結 果

実験1: 腸管期に Mebendazole を投薬し, 成虫に対する駆虫効果について調査した。腸管期は既に前報(中尾ら, 1985)で感染後15日以前と推定したので, これに基づいて治療時期を決定した。60頭のマウスに旋毛虫を感染させ, 10頭を対照群とし, 残りの50頭を各群5頭ずつ10群の治療群とした。1回投薬の治療群では感染後2日に投薬し, 6日間連続投薬の治療群では感染後2日から7日まで投薬した。対照群の10頭中5頭には薬剤を懸濁するために用いた0.01% Cremophor® EL を1回投薬の治療群と同様に投与し, 残りの5頭には6日間連続投薬の治療群と同様に投与した。感染後8日にすべてのマウスを剖検し, 腸管内成虫数を調べた(Table 1)。対照群では平均158.0匹が回収され, 雌雄比は1.9であった。6 mg/kg の1回投薬の治療群には駆虫効果はみられなかったが, 他の治療群ではすべて対照群と比べて有意に成虫数が減少した。特に50, 30, 10 mg/kg の6日間連続投薬の治療群では成虫数の減少が著しく, 駆虫率は99.6-99.9%であった。この3群では成虫数が少な

かったので雌雄比を計算しなかったが, 他の駆虫効果のみられた群では雌雄比が0.3-1.1に減少し, 雄の占める割合が多くなった。総投薬量が等しい治療群で1回投薬と6日間連続投薬の効果を比較すると, 300 mg/kg では差は認められなかったが, 180, 60, 30 mg/kg では6日間連続投薬が1回投薬よりも優れていた。6 mg/kg では1回投薬と6日間連続投薬の平均回収成虫数の差が大きかったが, 分散が大きいため有意ではなかった。成虫の駆虫におけるED₅₀は1回投薬では32.4 mg/kg, 6日間連続投薬では4.3 mg/kgであった。投薬前後の体重変化を感染後2日, 5日, 8日に調べたが, 対照群では8日に体重減少がみられたのに対して, 治療群では顕著な体重減少はみられず, むしろ駆虫効果のみられた群では体重が増加していた(Table 2)。

実験2: 被囊期に Mebendazole を投薬し, 幼虫に対する駆虫効果について調査した。被囊期は既に前報(中尾ら, 1985)で感染後21日以後と推定したので, これに基づいて治療時期を決定した。60頭のマウスに旋毛虫を感染させ, 10頭を対照群とし, 残りの50頭を各群5頭ずつ10群の治療群とした。1回投薬の治療群では感染後35日に投薬し, 6日間連続投薬の治療群では感染後35日から40日まで投薬した。対照群の処置は実験1と同様であ

Table 1 Number of *T. spiralis* adult worms recovered from intestine in control mice and in mice treated with mebendazole (experiment 1)

Treatment Group (mg/kg×Day)	Total Dose (mg/kg)	No. Mice	No. Adult Worms Range	Mean±SE	♀/♂ Ratio	Difference ¹⁾ (1)	Difference ²⁾ (2)	Reduction ²⁾ Rate (%)
300×1 (S)	300	5	3-56	25.0±9.6	0.3	133.0**	24.8	84.2
50×6 (C)	300	5	0-1	0.2±0.2	—	157.8**		99.9
180×1 (S)	180	5	6-58	35.2±8.8	0.3	122.8**	34.6*	77.7
30×6 (C)	180	5	0-2	0.6±0.4	—	157.4**		99.6
60×1 (S)	60	5	33-131	65.6±18.3	1.1	92.4**	65.2*	58.5
10×6 (C)	60	5	0-1	0.4±0.2	—	157.6**		99.7
30×1 (S)	30	5	46-96	62.4±8.7	0.6	95.6**	42.6*	60.5
5×6 (C)	30	5	0-72	19.8±13.7	0.5	138.2**		87.5
6×1 (S)	6	5	67-180	130.6±18.7	1.9	27.4	61.0	17.3
1×6 (C)	6	5	10-149	69.6±24.2	1.1	88.4**		55.9
Untreated Control	0	10	97-195	158.0±10.1	1.9			

(S): Single treatment. Mice were treated at intestinal (day 2) phase and necropsied on day 8 after infection.

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

¹⁾ Difference (1): No. adults (mean) in control—No. adults (mean) in treatment group

Difference (2): No. adults (mean) in single treatment group—No. adults (mean) in consecutive treatment group

²⁾ Difference (1)/No. adults (mean) in control ×100

* Significant ($P<0.05$) ** Significant ($P<0.01$)

Table 2 Change of body weight in control mice and in mice treated with mebendazole during intestinal phase (experiment 1)

Treatment Group (mg/kg×Day)	No. Mice	Body Weight (g) (Mean±SE)			Difference (g) (Mean±SE) ¹⁾	
		Day 2	Day 5	Day 8	(1)	(2)
300×1	5	31.1±0.7	31.5±0.5	32.5±0.6	0.4±0.3	1.4±0.3**
50×6	5	31.2±0.7	32.2±0.7	33.4±0.8	1.0±0.2**	2.2±0.3**
180×1	5	31.5±1.1	32.1±1.4	31.7±1.2	0.6±0.3	0.2±0.2
30×6	5	31.0±0.5	32.0±0.5	32.8±0.7	1.0±0.1**	1.8±0.2**
60×1	5	32.5±0.4	32.9±0.4	32.5±0.4	0.4±0.3	0±0.4
10×6	5	30.8±0.4	31.4±0.5	31.3±0.5	0.6±0.2*	0.5±0.3
30×1	5	32.2±0.3	32.6±0.6	32.2±0.8	0.4±0.3	0±0.5
5×6	5	31.8±0.6	32.6±0.5	31.6±0.4	0.8±0.1**	-0.2±0.2
6×1	5	32.8±0.6	32.8±0.7	31.8±0.8	0±0.2	-1.0±0.5
1×6	5	30.9±0.5	31.4±0.6	30.1±0.5	0.5±0.3	-0.8±0.6
Untreated Control	10	31.5±0.3	31.8±0.3	30.1±0.4	0.3±0.2	-1.4±0.4**

¹⁾ Difference (1) : Body weight on day 5—Body weight on day 2

Difference (2) : Body weight on day 8—Body weight on day 2

* Significant ($P<0.05$) ** Significant ($P<0.01$)

Table 3 Number of *T. spiralis* larvae recovered from muscle in control mice and in mice treated with mebendazole (experiment 2)

Treatment Group (mg/kg×Day)	Total Dose (mg/kg)	No. Mice	No. Larvae		Difference ¹⁾		Reduction ²⁾ Rate (%)
			Range	Mean±SE	(1)	(2)	
300×1 (S)	300	5	100-8,400	3,090±1,526	46,400**		93.8
50×6 (C)	300	4†	3-10	7±2	49,483**	3,083	100
180×1 (S)	180	5	2,550-8,400	6,970±1,114	42,520**		85.9
30×6 (C)	180	5	64-137	103±14	49,387**	6,867**	99.8
60×1 (S)	60	5	7,000-14,500	9,980±1,427	39,510**		79.8
10×6 (C)	60	5	26-100	56±12	49,434**	9,924**	99.9
30×1 (S)	30	5	17,250-42,450	31,370±4,309	18,120**		36.6
5×6 (C)	30	5	41-34,100	9,712±6,317	39,778**	21,658*	80.4
6×1 (S)	6	5	40,150-49,550	45,860±1,923	3,630		7.3
1×6 (C)	6	5	20,000-58,800	44,630±6,610	4,860	1,230	9.8
Untreated Control	0	10	32,450-59,700	49,490±2,800			

(S) : Single treatment. Mice were treated at encysted (day 35) phase and necropsied on day 80 after infection.

(C) : Consecutive treatment. Mice were treated during encysted (days 35 to 40) phase and necropsied on day 80 after infection.

¹⁾ Difference (1) : No. larvae (mean) in control—No. larvae (mean) in treatment group

Difference (2) : No. larvae (mean) in single treatment group—No. larvae (mean) in consecutive treatment group

²⁾ Difference (1)/No. larvae (mean) in control ×100

* Significant ($P<0.05$) ** Significant ($P<0.01$) † One mouse died on day 42 after infection.

る。感染後80日にすべてのマウスを剖検し、筋肉内幼虫数を調べた (Table 3)。対照群では平均 49,490 匹が回収され、6 mg/kg の 1 回投薬と 1 mg/kg の 6 日間連続投薬の治療群には駆虫効果はみられなかったが、他の治

療群ではすべて対照群と比べて有意に幼虫数が減少していた。特に 50, 30, 10 mg/kg の 6 日間連続投薬の治療群では幼虫数の減少が著しく、駆虫率は 99.8-100%であった。総投薬量が等しい治療群で 1 回投薬と 6 日間連続

Table 4 Change of body weight in control mice and in mice treated with mebendazole during encysted phase (experiment 2)

Treatment Group (mg/kg×Day)	No. Mice	Body Weight (g) (Mean±SE)			Difference (g) (Mean±SE) ¹⁾	
		Day 35	Day 38	Day 41	(1)	(2)
300×1	5	35.2±0.9	31.1±1.0	35.4±1.0	-4.1±0.5**	0.2±0.2
50×6	5	34.0±0.9	29.0±0.6	31.2±2.0	-5.0±0.3**	-2.8±1.5
180×1	5	35.6±0.9	31.2±0.9	35.8±0.8	-4.4±0.4**	0.2±0.3
30×6	5	31.9±1.0	26.7±0.8	31.0±1.0	-5.2±0.3**	-0.9±0.3*
60×1	5	34.9±1.7	30.8±1.6	35.2±1.4	-4.1±0.4**	0.3±0.8
10×6	5	35.6±0.7	31.4±1.0	35.0±0.6	-4.2±1.0*	-0.6±0.5
30×1	5	34.4±1.1	31.4±0.8	34.5±1.0	-3.0±0.4**	0.1±0.1
5×6	5	33.5±1.0	32.7±1.9	30.9±1.4	-0.8±1.0	-2.6±0.9*
6×1	5	37.8±1.4	37.9±1.4	38.2±1.4	0.1±0.2	0.4±0.1*
1×6	5	36.9±0.8	36.0±0.9	34.9±0.9	-0.9±0.2*	-2.0±0.1**
Untreated Control	10	36.5±0.7	36.3±0.7	36.1±0.8	-0.2±0.2	-0.4±0.3

¹⁾ Difference (1): Body weight on day 38—Body weight on day 35

Difference (2): Body weight on day 41—Body weight on day 35

* Significant ($P<0.05$) ** Significant ($P<0.01$)

投薬の効果を比較すると、300 mg/kg と 6 mg/kg では差は認められなかったが、180, 60, 30 mg/kg では 6 日間連続投薬が 1 回投薬よりも優れていた。幼虫の駆虫における ED_{50} は 1 回投薬では 36.9 mg/kg, 6 日間連続投薬では 13.3 mg/kg であった。投薬前後の体重変化を感染後 35 日, 38 日, 41 日に調べたところ、高い駆虫率が得られた治療群では 38 日に著明な体重減少がみられ、41 日にはほぼ投薬前の状態に回復した (Table 4)。眼漏や立毛などの副作用も体重減少時に観察された。なお、5, 1 mg/kg の 6 日間連続投薬の治療群では 41 日に体重減少がみられ、50 mg/kg を 6 日間連続投薬した治療群の 1 頭は体重が回復せず、感染後 42 日に死亡した。

考 察

日本における人体旋毛虫症の発生は、1974 年青森県で 15 名 (山口ら, 1975)、1979 年北海道で 12 名 (手林ら, 1981; 小沢ら, 1981)、1982 年三重県で 60 名 (堀尾ら, 1982; 片桐ら, 1984)、1985 年鳥取県および山形県で 2 名 (山口ら, 1985) と相次いで報告されている。これらの症例は Thiabendazole または Mebendazole で治療されているが、治療効果の判定が免疫学的診断法 (藤巻, 1984) などで行なわれているものの、人では直接的に成虫や幼虫の減少を確認するのが困難なためにその評価も定まっていない。そこで本実験では人の治療の際に応用できる基礎的な資料を得るために感染マウスを用いて、投薬量、投薬回数、副作用などと駆虫効果との関係

について調査した。前報 (中尾ら, 1985) ではマウスに 50 mg/kg の Mebendazole を腸管期、移行期、被囊期に 6 日間連続投薬し、成虫と幼虫に対して極めて優れた駆虫効果を示すことを確認したが、投薬方法や副作用についての検討が必ずしも十分ではなかったため、統報としての本実験を計画した。

旋毛虫成虫に対する Mebendazole の駆虫効果について 1 回投薬と 6 日間連続投薬を比較すると、設定した総投薬量の範囲では 10 mg/kg の 6 日間連続投薬 (総投薬量 60 mg/kg) が 90% 以上の成虫を駆虫できる最低投薬量で、6 日間連続投薬が 1 回投薬よりも優れていることが判明した。Mebendazole は成虫よりも腸管に侵入した直後の第 1 期幼虫に対して強い駆虫効果を示すといわれている (Fernando and Denham, 1976; McCracken, 1978) が、成虫に発育した後に治療を開始しても連続的投薬で高い駆虫率を得ることができた。従って、成虫は Mebendazole の 1 回の暴露にはその一部が耐過するものの、連続的な暴露ではそのほとんどが抵抗性を失うと考えられた。また、駆虫効果のみられた治療群では回収される成虫に雄の占める割合が多くなり、Mebendazole は雌成虫を効果的に駆虫する薬剤と思われた。

旋毛虫幼虫に対する Mebendazole の駆虫効果は成虫の場合とほぼ同様であり、設定した総投薬量の範囲では 10 mg/kg の 6 日間連続投薬 (総投薬量 60 mg/kg) が 90% 以上の幼虫を駆虫できる最低投薬量で、6 日間連続投薬が 1 回投薬よりも優れていることが判明した。

Kammerer and Miller (1981) は単包虫感染 マウスにおける Mebendazole の吸収を ^{14}C で標識した薬剤で調査したところ、15 mg/kg の投薬で薬剤の約22%が体内に吸収され、その血中ピークは投薬後16時間で、以後急速に減少したと報告している。このようにMebendazole の体内吸収率は低いが、筋肉内被囊幼虫にも薬剤は吸収されて蓄積されるといわれている (De Nollin and Van den Bossche, 1973) ので、たとえ少量でも連続的に投薬すれば幼虫の薬剤蓄積量が増加し、その結果、幼虫死亡率を高めるのではないかと推察される。

Mebendazole の駆虫効果を総投薬量の ED_{50} で表現すると、成虫に対しては1回投薬では 32.4 mg/kg、6日間連続投薬では 4.3 mg/kg となったが、幼虫に対しては1回投薬では 36.9 mg/kg、6日間連続投薬では 13.3 mg/kg とやや高量になった。牧ら (1984) もマウスによる実験で幼虫に対する Mebendazole の駆虫効果を ED_{50} で表現したが、彼らの場合は感染後35日から100, 50, 10 mg/kg を1日1回3日間投薬し、横隔膜における正常幼虫の減少率から総投薬量の ED_{50} を 21 mg/kg と報告している。我々の連続投薬での結果のほうが ED_{50} が低い値であるが、これは投薬期間と幼虫回収方法の相違によるものと思われた。

成虫の駆虫を対象とした腸管期の治療では薬量にかかわらず1回投薬でも6日間連続投薬でも副作用は出現せず、むしろ駆虫効果のみられた治療群では体重が増加していた。これは成虫の駆虫により宿主の全身状態が改善されたためと思われた。一方、幼虫の駆虫を対象とした被囊期の治療では体重減少、眼漏、立毛などの副作用が出現した。前報 (中尾ら, 1985) で行なった被囊期の治療では投薬開始後3日に体重が最も減少し、6日後には回復したので、この結果に基づいて、投薬開始の感染後35日、3日後の38日、6日後の41日の体重を比較した。

1回投薬でも6日間連続投薬でも高い駆虫率の得られた治療群では38日に著しく体重が減少し、41日には回復した。この副作用の原因としては薬剤の毒性が考えられなかったため、我々はアレルギー反応を想定し、被囊期の感染マウスに幼虫抽出液を静脈注射するとただちにアナフィラキシーショックで死亡することや感染マウスの血清中にアナフィラキシーの原因となる幼虫に特異的な IgE や IgG₁ 抗体が感染後2週以後に出現することを観察した (中尾・久津見, 1985)。また、De Nollin *et al.* (1974) は電子顕微鏡で Mebendazole による被囊幼虫の変性過程を調べ、被囊の崩壊により幼虫の抗原物質が循環系へ漏出することを示唆した。これらの事柄から判断すれば

被囊期に Mebendazole を投薬したときに観察された副作用は死滅した幼虫から放出された微量な抗原で惹起された全身性アレルギー反応と考えられた。

人体旋毛虫症では無症状に経過する場合もあるが、急性期に腹痛、下痢、発熱、発疹、浮腫、筋肉痛などの様々な症状が現れることもまれではない (Pawlowski, 1983)。急性期の治療では炎症反応を抑えるために Prednisolone などのステロイド剤が用いられるが、単独投与では免疫反応の抑制により成虫の寄生期間を延長させ、結果的には筋肉内の被囊幼虫数を増加させる危険性があるといわれている (Campbell and Denham, 1983)。そこで駆虫剤との併用の必要性が強調され、以前は駆虫剤として Thiabendazole が用いられたが、副作用が多いことなどから現在では Mebendazole の使用が推奨されている。人体症例では成虫の寄生期間や幼虫の筋肉への侵入時期を特定するのが困難なために駆虫剤としては成虫と幼虫の両者を殺滅できるものが要求される。Mebendazole はこの条件を満たし、どのような寄生時期でも駆虫効果が期待できる薬剤である。人体での Mebendazole の有効性は明確ではないが、Sonnet and Thienpont (1977) は2名の旋毛虫症患者に1日約 1g の Mebendazole を2週間投薬したところ、発熱や筋肉痛などの症状が改善し、血中の好酸球や CPK 値が減少したことから幼虫駆虫効果があったと報告している。また、Ozeretskovskaya *et al.* (1981) は Mebendazole による人体旋毛虫症の治療では重症の場合にステロイド剤の併用が必要で、ステロイド剤の使用はできる限り短期間にすべきであるとしている。なお、ステロイド剤の併用が Mebendazole の幼虫駆虫効果を弱めることも考えられるが、Spaldonova *et al.* (1981) は感染マウスに Mebendazole と Hydrocortisone を共に投薬し、Mebendazole の幼虫駆虫効果はステロイド剤の影響を受けなかったことを確認している。

人体旋毛虫症の治療では Mebendazole の標準的な投薬量は定まっていないが、急性期の治療では通常 5 mg/kg を5-10日間投薬すれば臨床的症状が改善されるといわれている (Campbell and Denham, 1983)。今回のマウスの実験結果では 5 mg/kg の6日間連続投薬は成虫と幼虫の駆虫に有効であったが、十分な駆虫効果とはいえず、成虫もしくは幼虫をほぼ完全に駆虫するには倍量の 10 mg/kg を6日間連続投薬することが必要であった。マウスの成績を直ちに人に外挿することはできないが、マウスでの結果から人体への適切な投薬量を類推すれば、上述の1日量 5 mg/kg は十分な投薬量とはいえ

ず、少なくとも倍量の 10 mg/kg を最低 6 日間投薬することが必要ではないかと推察される。

Mebendazole の毒性は Marsboom (1973) により様々な実験動物で調査され、その安全性が確認された。しかし、妊娠ラットでは催奇形成がみられたので、妊婦への使用は禁忌とされている。人体への毒性に関する情報は少ないが、Wilson *et al.* (1978) が行なった 4 名の多包虫症患者への長期間大量投薬 (40 mg/kg を 3 年以上) では特に重大な副作用は認められていない。しかし、その後、多数の包虫症患者への使用が試みられ、持続的な発熱 (Murray-Lyon and Reynolds, 1979)、脱毛 (Kern *et al.*, 1979)、白血球の減少 (Miskovitz and Javitt, 1980; Wilson and Rausch, 1982; Levin *et al.*, 1983) などが報告されている。これらの結果を参照すれば、旋毛虫症患者に用いる投薬量は包虫症患者に用いる量よりも比較的少量で投薬期間も短いので、薬剤の直接的な副作用は出現しないのではないと思われる。むしろ危惧しなければならない問題は前述した幼虫の駆虫に伴うアレルギー反応である。Mebendazole が旋毛虫の駆虫剤として優れた薬剤であるだけに治療に際してはこのアレルギー反応を十分に警戒するべきであろう。

要 約

旋毛虫 (USA 系) を 300 匹感染させたマウス (ICR 系, 雄, 6 週齢) をモデルとして Mebendazole の投薬量, 投薬回数, 駆虫効果, 副作用について検討した。Mebendazole は原末を使用し, 0.01% Cremophor® EL に所定量を懸濁して経口投薬した。成虫数は Baermann 法で, 幼虫数は筋肉消化法で算定した。腸管期または被囊期に 300, 180, 60, 30, 6 mg/kg の 1 回投薬と 50, 30, 10, 5, 1 mg/kg の 6 日間連続投薬 (総投薬量 300, 180, 60, 30, 6 mg/kg) を行ない, 成虫と幼虫に対する駆虫効果を比較した。成虫に対して 1 回投薬では 300 mg/kg でも駆虫率は 84.2% であったが, 6 日間連続投薬では総投薬量 60 mg/kg が 90% 以上の駆虫率を示す最低投薬量であった。幼虫に対して 90% 以上の駆虫率を示す最低投薬量は 1 回投薬では 300 mg/kg, 6 日間連続投薬では総投薬量 60 mg/kg であった。6 日間連続投薬が 1 回投薬よりも優れた駆虫効果を示すことが判明した。駆虫率をプロビット変換して総投薬量の ED₅₀ を計算すると, 成虫に対する ED₅₀ は 1 回投薬では 32.4 mg/kg, 6 日間連続投薬では 4.3 mg/kg であり, 幼虫に対する ED₅₀ は 1 回投薬では 36.9 mg/kg, 6 日間連続投薬では 13.3 mg/kg であった。腸管期の治療群では副作用は全くみ

られなかったが, 被囊期の治療群では投薬量や投薬回数に関わらず, 駆虫効果のみられた群に著明な体重減少がみられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり, 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), ヤンセン株式会社 (Mebendazole) に深謝いたします。

文 献

- 1) Campbell, W. C. and Denham, D. A. (1983) : Chemotherapy. In *Trichinella* and Trichinosis, Plenum Press, New York and London, 335-366.
- 2) De Nollin, S., Borgers, M., Vanparijs, O. and Van den Bossche, H. (1974) : Effects of mebendazole on the encysted phase of *Trichinella spiralis* in the rat: an electron-microscope study. *Parasitol.*, 69, 55-62.
- 3) De Nollin, S. and Van den Bossche, H. (1973) : Biochemical effects of mebendazole on *Trichinella spiralis* larvae. *J. Parasitol.*, 59, 970-976.
- 4) 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.
- 5) 藤巻康教 (1984) : 旋毛虫症の免疫学的診断に関する研究. 弘前医学, 36, 217-232.
- 6) 堀尾清晴・木場藤一郎・山田安衛・加藤文人・北村二郎 (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 (特別付録), 667.
- 7) Kammerer, W. S. and Miller, K. L. (1981) : *Echinococcus granulosus*: permeability of hydatid cysts to mebendazole in mice. *Int. J. Parasitol.*, 11, 183-185.
- 8) 片桐誠二・富内 侃・世古佳文 (1984) : 西日本で発生した旋毛虫症について. 日獣会誌, 37, 741-744.
- 9) Kern, P., Dietrich, M. and Volkmer, K. J. (1979) : Chemotherapy of Echinococcosis with mebendazole. Clinical observations of 7 patients. *Tropenmed. Parasit.*, 30, 65-72.
- 10) Levin, M. H., Weinstein, R. A., Axelrod, J. L. and Schantz, P. M. (1983) : Severe, reversible neutropenia during high-dose mebendazole therapy [for echinococcosis]. *J. Am. Med. Assoc.*, 249, 2929-2931.
- 11) 牧 純・中島美佐保・柳沢十四男 (1984) : マウス内被囊旋毛虫幼虫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.
- 12) Marsboom, R. (1973): Toxicologic studies on mebendazole. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 24, 371-377.
 - 13) McCracken, R. O. (1978): Efficacy of mebendazole and albendazole against *Trichinella spiralis* in mice. *J. Parasitol.*, 64, 214-219.
 - 14) McCracken, R. O., Garcia, A. and Robins, H. G. (1982): Mebendazole therapy of enteral trichinellosis. *J. Parasitol.*, 68, 259-262.
 - 15) McCracken, R. O. and Taylor, D. D. (1980): Mebendazole therapy of perenteral trichinellosis. *Science* 207, 1220-1222.
 - 16) Miskovitz, P. F. and Javitt, N. B. (1980): Leukopenia associated with mebendazole therapy of hydatid disease. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 29, 1356-1358.
 - 17) Murray-Lyon, I. M. and Reynolds, K. D. (1979): Complication of mebendazole treatment for hydatid disease. *Brit. Med. J.*, 2, 1111-1112.
 - 18) 中尾 稔・久津見晴彦 (1985): 旋毛虫感染マウスにおけるアナフィラキシーショック. 寄生虫誌, 34(増), 110.
 - 19) 中尾 稔・久津見晴彦・中谷和宏 (1985): Levamisole と Mebendazole による旋毛虫感染マウスの治療実験. 寄生虫誌, 34, 315-323.
 - 20) 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.
 - 21) Ozeretskovskaya, N. N., Morenets, T. M., Pereverzeva, E. V., Bronstein, M. O., Vere-
tennikova, N. L., Kolosova, M. O., Poverenny, A. M., Podgorodnichenko, V. K. and Kago-
rodin, D. A. (1981): Therapeutical properties of benzimidazoles in trichinellosis and the side effects of the treatment. In *Trichinellosis*, Reedbooks, Chertsey, England, 287-290.
 - 22) Pawlowski, Z. S. (1983): Clinical aspects in
man. In *Trichinella* and Trichinosis, Plenum Press, New York and London, 367-401.
 - 23) Sonnet, J. J. and Thienpont, D. (1977): The treatment of trichinosis with mebendazole. *Acta Clin. Belg.*, 32, 297-302.
 - 24) Spaldonova, R., Cerman, J. and Velebny, S. (1981): Allergic reactions of the host after treatment of experimental trichinellosis. In *Trichinellosis*, Reedbooks, Chertsey, England, 327-329.
 - 25) 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.
 - 26) 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.
 - 27) Van den Bossche, H., Rochette, F. and Horig, C. (1982): Mebendazole and related anthelmintics. In *Advances in Pharmacology and Chemotherapy*, Vol. 19, Academic Press, London and New York, 67-128.
 - 28) Wilson, J. F., Davidson, M. and Rausch, R. L. (1978): A clinical trial of mebendazole in the treatment of alveolar hydatid disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 118, 747-757.
 - 29) Wilson, J. F. and Rausch, R. L. (1982): Mebendazole and alveolar hydatid disease. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 76, 165-173.
 - 30) 山口富雄・稲葉孝志・高橋昭博・林 博昭・福本宗嗣・森 英俊・渡辺 正・高橋健一 (1985): 鳥取県ならびに山形県において発症した旋毛虫症と考えられる症例. 第32回寄生虫学会北日本支部会プログラム, 38.
 - 31) 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・佐々木義楼・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

EVALUATION OF MEBENDAZOLE THERAPY IN MICE INFECTED
WITH *TRICHINELLA SPIRALIS*

MINORU NAKAO¹⁾, KAZUHIRO NAKAYA²⁾ AND HARUHIKO KUTSUMI¹⁾

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

Chemotherapeutic effectiveness of mebendazole in the treatment of enteral and parenteral trichinosis was evaluated by using mouse model. Male, 6-week-old ICR mice were infected by oral inoculation with 300 larvae of *Trichinella spiralis*. Pure powder of mebendazole suspended in 0.01% cremophor® EL was administered to each mouse by gavage during the intestinal and encysted phases of infection. The consecutive treatment at dose levels of 1-50 mg/kg for 6 days (total dose, 6-300 mg/kg) and the single treatment at dose levels of 6-300 mg/kg were performed to determine the side effect of the medication and the anthelmintic efficacy against intestinal adult worms and muscle larvae. The adult worms were recovered from small intestine by Baermann funnel method and the larvae were recovered from skeletal muscle by pepsine-HCl digestion. Data were analyzed statistically by Student's *t* test and Cochran-Cox method. *P*-value of less than 0.05 was considered significant.

Efficacy against adult worms: In the consecutive treatment, the minimum effective dose level to eliminate more than 90% of adult worms was 10 mg/kg for 6 days. However, the single treatment at 300 mg/kg resulted in the reduction rate of only 84.2%. The values of ED₅₀ calculated by probit method based on the data of the total dose and the reduction rate of the worm burden were 4.3 mg/kg in the consecutive treatment and 32.4 mg/kg in the single treatment.

Efficacy against larvae: The minimum effective dose levels to eliminate more than 90% of larvae were 10 mg/kg for 6 days in the consecutive treatment and 300 mg/kg in the single treatment. The values of ED₅₀ were 13.3 mg/kg and 36.9 mg/kg in the consecutive and single treatments, respectively.

Side effect: The treatment during intestinal phase caused no side effect in medicated mice. Regardless of the amount of the drug and the frequency of medication, severe loss in body weight occurred in mice that showed a significant reduction of muscular larvae.

The results indicated that mebendazole was more effective against *T. spiralis* in the consecutive treatment than in the single treatment.