

## アルベンダゾールによる糞線虫症治療成績

當眞 弘<sup>1)</sup> 佐藤良也<sup>1,2)</sup> 小林 潤<sup>1)</sup> 城間祥行<sup>3)</sup>

喜友名 進<sup>3)</sup> 高良政弘<sup>4)</sup> 上地和彦<sup>5)</sup> 大友弘士<sup>6)</sup>

(掲載決定:平成5年5月14日)

### 要 約

沖縄における糞線虫感染者40名を対象に、アルベンダゾールによる治験を実施した。治療はアルベンダゾール400mg/日、3日間を1クールとし、2週間間隔で2クール実施した。効果判定には寒天平板培地法とMGL法を併用した糞便検査を3日間行ない、併せて治療1年後の血清抗体価の変動による効果判定も行なった。1クール終了2週間後の効果判定では受検者の83.3% (20/24)が幼虫陰性、さらに2クール終了2週間後の幼虫陰転率は88.9% (32/36)であった。2クール終了後幼虫陰性であった者を対象に、半年後、1年後に検査を行なった結果、各々6名(受検者30名)と5名(受検者20名)の幼虫陽性者を見出し、治療1年を経た時点で未治癒と判定された者は合計15名、治癒率は62.5%であった。また1年後の血清抗体価が著明な低下をみせず、未治癒の疑いがあると判断された者3名を除いた最終治癒率は55%となった。

治療後、一過性の肝機能低下を示す例が少数みられたが、他に顕著な副作用を訴えた患者は殆どいなかった。

治療対象者の約半数にHTLV-Iの混合感染が認められ、特に治療に抵抗した患者の約80%がHTLV-I陽性者であった。そのためHTLV-Iの感染がアルベンダゾールの治療効果にも影響を及ぼしている可能性が示唆された。

以上の結果より、アルベンダゾールは副作用が少なく、比較的良好な治療効果を示す薬剤として、糞線虫症の治療、特にその集団治療に有用性が高いと示唆された。

**Key words :** Strongyloidiasis, Treatment, Albendazole, HTLV-I

### 緒 言

糞線虫症の治療薬には、これまで幾つかの薬剤が使用されてきた。なかでもパモ酸ピルビニウム(ポキール)は重篤な副作用を殆ど発現しないことから、多くの本症患者の集団駆虫に使用されてきた。しかしその効果は必ずしも満足すべきものではないことが知られている。また本剤はすでにその製造が中止されており、今後使用できる見込みはない。他方、現在本症が適応症として唯一承認されているチアベンダゾール(ミンテゾール)を用いた治療では、治療効果は良好であるが、常用量の投与

の増加に伴い副作用の出現が顕著となる傾向があり、決して使い易いものとは言えない面がある(親川ら, 1991)。しかしながら、沖縄には今なお多くの本症患者が存在しており(Sato, 1986; Asato *et al.*, 1992)、その対策のために効果的で、安全な薬剤の早急な確保が望まれている。

今回著者らは、この糞線虫症に対してアルベンダゾールによる治療を試みたので、その成績について若干の検討を加えて報告する。

### 材料および方法

#### 1) 対象者

集団検診において本線虫幼虫が確認され、パモ酸ピルビニウムによる治療で、治癒に至らなかった36名および外来受診で糞線虫症と診断された患者4名の計40名を治療の対象とした。性別は男性26名、女性14名、年齢構成は49~87才(平均65.7才)であった。また検査できなかった4名を除く対象者の中で、58.3%に抗HTLV-I抗体

<sup>1)</sup> 琉球大学医学部寄生虫学講座

<sup>2)</sup> 同付属地域医療研究センター

<sup>3)</sup> 那覇市泉崎病院

<sup>4)</sup> 久米島具志川診療所

<sup>5)</sup> 沖縄メディカル病院

<sup>6)</sup> 東京慈恵会医科大学寄生虫学教室

が検出された (PA 法 ; 16倍以上陽性)。

治療前の症状は、対象者の40%はそれを欠き、60%が何らかの症状を訴えたが、その殆どは軽度なものであった (Table 1)。

## 2) アルベンダゾール治療

アルベンダゾール (Zentel, Tianjin Smithkline and French Laboratories Ltd, 1錠200mg) を1日400mg, 3日間連用経口投与を1クールとして、2週間隔で2クルールの治療を実施した。

## 3) 臨床検査および問診

血液一般および生化学検査を治療前および各クール終了2週後に実施し、併せて自覚的な副作用に関する問診を行なった。

## 4) 効果判定

### a. 糞便内幼虫検査

各クール終了2週後、治療開始から半年後および1年後の糞便を3日分集め、ホルマリン・エーテル法および

寒天平板培地法 (Arakaki *et al.*, 1988) を併用して、糞便内の幼虫の有無を検査した。

### b. 抗-糞線虫抗体価の測定

治療1年後の検査時には糞便とともに血清も採取し、その抗-糞線虫抗体価を測定し、治療前と比較する血清学的効果判定も併せて実施した。

糞線虫に対する血清抗体価の測定は糞線虫フィラリア型幼虫抽出抗原液 (50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) を用いた ELISA 法によって行なった。フィラリア型幼虫の大量採取法、抗原調整法、マイクロプレートを用いた micro-ELISA 法などは佐藤ら (1983) および Sato *et al.* (1985) の方法に従った。治療後の血清抗体値の変動は治療前の抗体値を1.0とした抗体指数によって示し、治療1年後の抗体指数が0.6以下である場合を完全治癒の基準として血清学的効果判定を行なった (Takara *et al.*, 1992)。

## 成 績

### 1) 治療成績

治療後の糞便検査の成績を Table 2 に示した。1クール投薬後の幼虫陰転率は83.3% (20/24)、2クール投薬後の陰転率は88.9% (32/36) となり、治療終了2週後の時点で4名に依然として幼虫が検出された。この4名の未治癒者を除いた36名については、さらに半年後に糞便検査を実施した。その結果、6名から幼虫が検出され、その陰転率は80.0%となった。さらにこの6名を除く30名の1年後の検査での陰転率は75.0%となった。以上の検査において幼虫が検出された対象者の個々の成績を Table 3 に示した。今回のような400mg/3日間/2クルールの治療の場合、治療終了2週後で4名の未治癒者が見出され、さらに半年後、1年後に未治癒者と判定された者を合わせると15名となり、最終的な治癒率は62.5% (25/40) となった。

なお、上記未治癒者の78.6%から抗 HTLV- I 抗体が検出され、これは対象者全体のそれが58.3%であったの

Table 1 Subjective complaints of the patients with strongyloidiasis before treatment

Complaints	24 (60.0%)
Borborgmus	15
Diarrhoea	12
Abdominal pain	4
Constipation	2
Arthralgia	1
Pruritus ani	1
No complaints	16 (40.0%)

Table 2 Results of faecal examination after treatment with albendazole on 40 patients

	Follow-up faecal examination			
	2 weeks after 1 course (n=40)	2 weeks after 2 courses (n=40)	After 6 months (n=36)	After 12 months (n=30)
No. examined	24	36	30	20
No. negatives	20	32	24	15
Cure rate (%)	83.3	88.9	80.0	75.0

n: Number of patients subjected in each examination

Table 3 Result of faecal examination in patients of unsuccessful cure

Patients Sex/years	Anti-HTLV-I antibody	Faecal examination			
		2 weeks after 1 course	2 weeks after 2 courses	After 6 months	After 12 months
F/61	+	+	-	-	+
M/71	-	+	-	+	N.T.
F/61	N.T.	+	+	N.T.	N.T.
M/77	-	-	+	-	+
M/64	+	-	N.T.	+	N.T.
M/65	+	-	-	+	N.T.
M/64	+	N.T.	-	+	N.T.
M/50	+	N.T.	+	+	N.T.
M/69	+	N.T.	-	+	N.T.
F/53	+	N.T.	+	+	N.T.
M/64	+	N.T.	-	+	N.T.
F/52	-	-	-	-	+
F/74	+	-	N.T.	-	+
M/70	+	-	-	-	+
M/67	+	N.T.	-	-	+

N.T.: not tested.

に比べて有意に高率であった。

Fig. 1 は治療1年後の血清抗体値の変動を示したものである。治療後、糞便内幼虫が陽性であったグループでは、1例を除いて抗体指数が0.6を下回るものはなく、それに反して幼虫が陰転したグループの80%は0.6以下の抗体指数を示した。しかしこれら幼虫陰性グループの中に依然として抗体価の著明な低下を示さない例が3例あり、これは未治癒の疑いが強いものと判定された。これら血清学的効果判定を加味した1年後の治療成績をTable 4 に示した。未治癒が疑われた者を除く治癒率は55% (22/40) となった。

## 2) 臨床検査成績

治療対象者に対する一般血液ならびに生化学的検査では、以下に述べる GOT, GPT 値を除けば治療後に異常値を示した例はなかった。

ベンズイミンダゾール系の薬剤は一般に肝機能に影響を及ぼすことが知られているが、その指標となる GOT および GPT に関して検査データの得られた20名の経過を Figs. 2, 3 に示した。

GOT については、これらの対象者のうち17名は治療

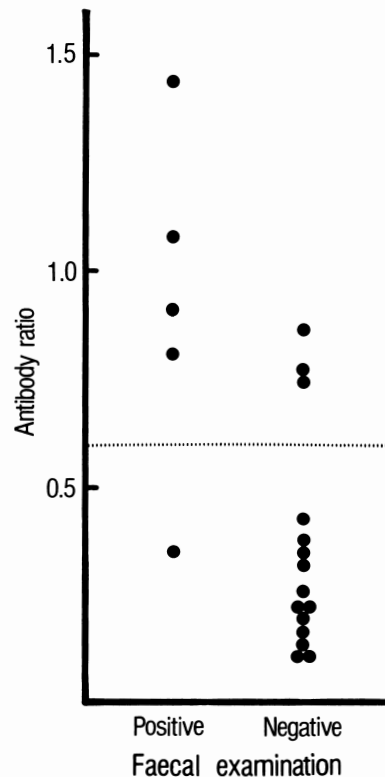


Fig. 1 Antibody ratios 12 months after treatment. The data are represented as an antibody ratio against antibody values before treatment, in relation to the results of follow-up faecal examination.

Table 4 Efficacy of albendazole treatment determined by both faecal examination and serum antibody levels 12 months after the treatment

No. examined	Faecal examination		
	Positive (not cured)	Negative	
		St-seropositive (equivocal)	St-seronegative (cured)
40	15	3	22

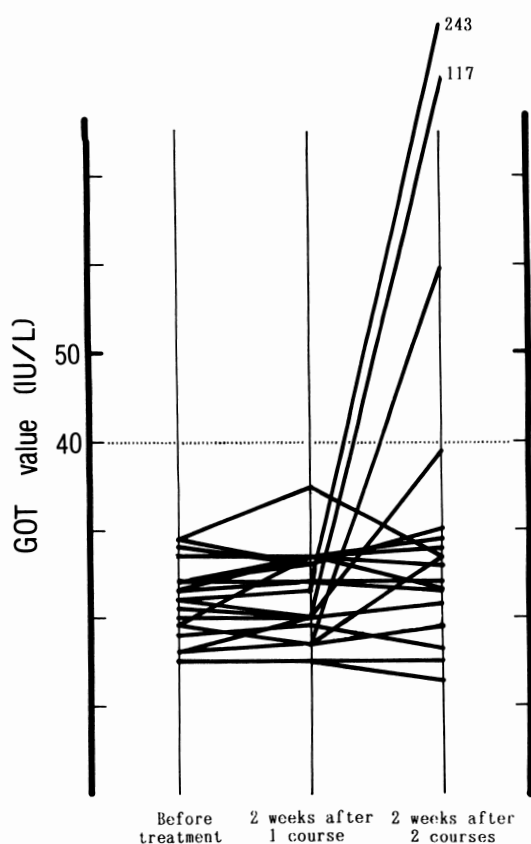


Fig. 2 Transitional change of GOT value after treatment.

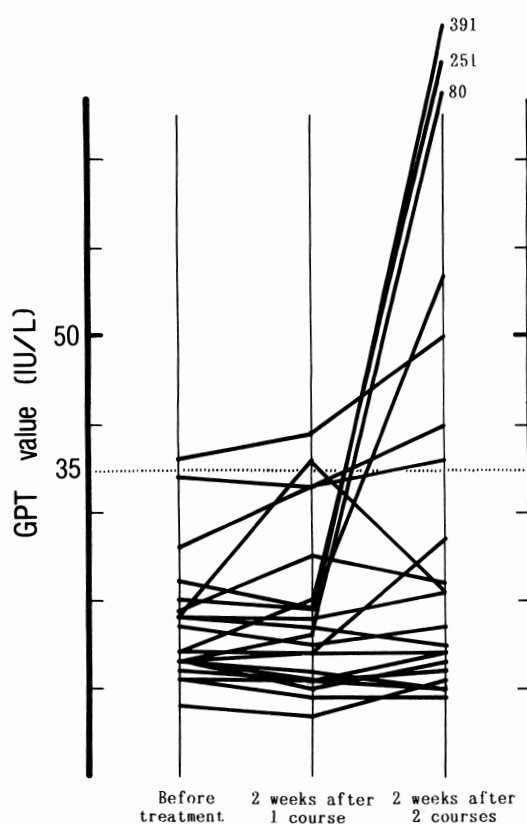


Fig. 3 Transitional change of GPT value after treatment.

の前後を通して正常域を越えることなくほぼ横這い状態で推移し、残りの3名においては2クール投薬後急激に上昇し異常値を示した (Fig. 2)。GPTにおいても、GOTと同様な傾向が認められ、2クール投薬後に異常値を示した者が7名認められた (Fig. 3)。しかしこの上昇は一過性で、その後速やかに正常値に復した。

### 3) 副作用

40名中6名に口渇感、倦怠感、腹痛、便秘、下痢などの副作用がみられたが、いずれも一過性かつ軽度であった (Table 5)。

Table 5 Side effects in the patients treated with albendazole

No complaints	34 (85.0%)
Complaints	6 (15.0%)
Dry mouth	3
General fatigue	1
Abdominal pain	1
Constipation	1
Diarrhoea	1

### 考 察

糞線虫の治療薬として、わが国ではこれまでパモ酸ピルビニウム（ポキール）、チアベンダゾール（ミンテゾール）が主に適用されてきた。また、国外ではアルベンダゾール、メベンダゾール、カンベンダゾールなどが比較的治疗効果の高い薬剤であると報告されている。わが国では、1987年にチアベンダゾール製剤のミンテゾールが本症の適応薬として承認された一方、これまでに集団治療などに汎用されてきたポキールが製造中止となっている。またチアベンダゾールは時として強い副作用を示すことなどから、本症の治療は依然として大きな問題を抱えている。このため、メベンダゾールやイベルメクチンを用いた治療の試みが最近なされたが（志喜屋ら、1990；1991）、メベンダゾールは深刻な副作用を来したこと、イベルメクチンは目下のところ入手が困難であるという理由で一般に使用できる現状にない。今回著者らは、アルベンダゾールによる本症の治療を試みた。

アルベンダゾールによる糞線虫症の治療は、これまでに国外において多数試みられている。Maisonneuve *et al.* (1981) は種々の用法・用量による治療効果を検討し、13～86%の治癒率を報告したが、そのなかで今回著者らが実施したと同じ用法・用量による治癒率は60%であった。また、Mojon *et al.* (1981) も同じ投与方法で60%の治癒率を報告し、Rossingnol (1981) もほぼ同様の投与方法で87%の治癒率を報告している。他方、Pungpak *et al.* (1987) は同じ投与方法を1週間間隔で2回繰り返した場合の治癒率が100%であり、またChathavanich *et al.* (1989) も同じ治療方法で91.7%の高い治癒率を報告している。さらに1回の投与量を今回の約2倍の16mg/kgとして同様に2クール実施した場合でも86%と90%の高い治癒率がみられている（Maisonneuve *et al.*, 1981；Mojon and Piens, 1982）。

わが国では最近、新村ら（1992）が今回と同じ投与方法

で沖縄の27名の患者を治療し、その2週間後の幼虫陰転率を66.7%と報告している。しかし、これらの報告では検討した患者数が少ないことや治療から効果判定までの期間が短いなどの問題点が指摘できる。

今回、著者らは40名の糞線虫症患者に対して駆虫を実施し、1年間にわたる効果判定を行なった。治療には海外において比較的良好な治療効果が認められ、かつ患者に対して負担が少ないと考えられる400mg/day、3日間、2週間間隔で2クールの方法を採用した。治療直後（2週間後）での幼虫陰転率は88.9%であったが、半年後、1年後と検査を重ねる毎に糞便内幼虫が陽性となる者が増え、1年を経過した時点で未治癒と確認された数は合計15名（陰転率62.5%）となった。しかも各検査時において糞便検査を受けなかった者が少数いたため、未治癒と確認される数はこれよりも若干増える可能性が考えられる。さらに治療1年後の血清学的効果判定を行なった結果、糞便検査の成績は陰性であったが血清抗体価が著明な低下をみせない例が3名あり、これをみせかけの陰転者として除外した完全治癒者は22名、治癒率55%となった。

今回、著者らが得た治癒率は、上記の海外における治療成績に比べてやや低率であった。その第一の理由として、治療から効果判定までの期間が他の報告では非常に短いことがあげられる。著者らの場合にも、治療直後の2週間目の幼虫陰転率は88.9%に達していた。その後期間において検査を重ねる毎に幼虫陽性者が増加したものである。沖縄では今日、若年層での本線虫感染が稀であることから、外界からの新しい感染は殆どないと考えられており、治療後の検査で幼虫が陽性であった者は再感染によるというよりも未治癒であったと判断される。この意味において、沖縄は厳密な治療効果判定のために格好のフィールドと考えることができる。このことはまた従来言われているように、本症の治癒判定は少なくとも半年もしくはそれ以上の期間にわたって行なうべきであることを示している。また治療対象にした患者の殆どは、それ以前にポキールによる治療を受けたが治癒に至らなかった人達であり、やや難治性の傾向が強いグループであったことが考えられる。沖縄では糞線虫保有者の多くがATL病因ウイルス（HTLV-I）のキャリアであることが知られており、最近の著者らの調査において、これらHTLV-Iキャリアでの強い糞線虫症治療抵抗性の発現が明らかにされてきている（Takara *et al.*, 1992；Sato *et al.*, 1992）。今回の治療対象者もその半数以上がHTLV-Iの感染が陽性であったが、治療抵抗性を示した者の約8割がやはりHTLV-I陽性者であった。これらのことから沖縄の糞線虫保有者は、他の地域のそれに比べて一般に難治性の傾向が強いと考えられる。さら

にもうひとつの原因として、効果判定法の違いがあげられる。今回の著者らの検討では、最近沖縄で繁用されている糞便の寒天平板培地法を用いた3日間連続の検査を実施し、さらにこれに血清学的効果判定を加味した後検査を実施した。このことが海外での治療成績に比べて低い治癒率となった可能性も強い。沖縄において、同様の糞便検査法を応用した新村ら(1992)の治療成績も治療2週間目の効果判定でありながら66.7%と比較的低かった原因も上述のような理由によるものと思われる。

アルベンダゾールによって今回得られた治療成績は、従来のチアベンダゾールによる治療成績に比べて低いものの、集団治療薬として使用されてきたポキールに比べると明らかに高い治療効果を示した(Shiroma *et al.*, 1990; Takara *et al.*, 1992)。チアベンダゾールの治療では、患者にしばしば強い自覚的な副作用が出現し問題となる場合がある。目下のところ、その使用には豊富な経験と慎重な経過観察を必要とし、特に自覚症状を持たない慢性感染者の治療においては問題が多い。これに対し、今回使用したアルベンダゾールは少数の患者にGOT, GPT値の上昇を認めたものの、これらはいずれも一過性であり、患者自身が自覚的に訴える強い副作用は殆どみられなかった。

このことから、本剤は今後糞線虫症に対するポキールの代替薬になり得るものと考えられた。治癒率をさらにあげるために、海外での報告にみられるように投与量を増加したり、投与間隔を短縮するなどの投与方法の改善が考えられるが、今回の投与スケジュールにおいても少数例において急激な肝機能の低下を来した例がみられたことから、安全性に関する検討を含めた慎重な投与方法の検討がさらに必要と思われる。

## 文 献

- Arakaki, T., Hasegawa, H., Asato, R., Ikeshiro, T., Kinjo, F., Saito, A. and Iwanaga, M. (1988) : A new method to detect *Strongyloides stercoralis* from human stool. *Jpn. J. Trop. Med. Hyg.*, 16, 11-17.
- Asato, R., Nakasone, T., Yoshida, C., Arakaki, T., Ikeshiro, T., Murakami, H. and Sakiyama, H. (1992) : Current status of *Strongyloides* infection in Okinawa, Japan. *Jpn. J. Trop. Med. Hyg.*, 20, 169-173.
- Chanthavanich, P., Nontasut, P., Prarinyanuparp, V. and Sa-Nguankiat, S. (1989) : Repeated doses of albendazole against strongyloidiasis in Thai children. *Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth.*, 20, 221-226.
- Maisonveve, H., Piens, M. A., Mojon, M. and Garin, J. P. (1981) : L'albendazole. Evaluation de la tolerance et de l'efficacite dans l'oxyurose, la trichocephalose, l'an-kylostomose, l'ascaridiose, l'anguillulose. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 74, 443-444.
- Mojon, M., Melet, V., Durand-Peyre, F. and Jacquet, F. (1981) : Miseau point des controles posttherapeutiques. *Lyon Med.*, 245 Suppl., 99-104.
- Mojon, M. and Piens, M. A. (1982) : L'albendazole et anguillulose. *Med. Afr. Noire*, 29, 9-14.
- 新村政昇・平田哲生・座覇 修・中村 博・上原剛・上地博之・大城淳一・志喜屋孝伸・金城福則・斎藤 厚 (1992) : Albendazole による糞線虫症治療に関する臨床的研究. *感染症誌*, 66, 1231-1235.
- 親川富憲・国吉孝夫・新垣民樹・東恩納厚・佐久川廣・嘉手納啓三・橘川桂三・金城福則・斎藤 厚・親泊康朝・石原昌清・宮城 護・盛島明浩・金城勇徳・安里龍二 (1991) : Thiabendazole 反復投与方法による糞線虫の駆虫成績, *感染症誌*, 65, 304-310.
- Pungpak, S., Bunnag, D., Chindanond, D. and Radmoyos, B. (1987) : Albendazole in the treatment of strongyloidiasis. *Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth.*, 18, 207-211.
- Rosignol, J. F. (1981) : Albendazole : estudios clinicos realizados en Francia y Africa Occidental. Informe sobre 1,034 casos. Ist Simposium Latino-Americano de Geohelminthiasis y Albendazole. *Compendium de Investigaciones Clinicas Latino-Americanos*, Cancun, Mexico, pp 117-125.
- 佐藤良也・高井昭彦・真栄城純子・大鶴正満・城間祥行 (1983) : 糞線虫症診断用抗原の調製と酵素抗体法による免疫診断の試み. *琉大医学会誌*, 6, 35-49.
- Sato, Y., Takara, M. and Otsuru, M. (1985) : Detection of antibodies in strongyloidiasis by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 79, 51-55.
- Sato, Y. (1986) : Epidemiology of strongyloidiasis in Okinawa. In *Collected Papers*

- on the Control of Soil-transmitted Helminthiasis, Yokogawa M. *et al.* (editors), Tokyo, The Asian Parasite Control Organization, III, pp 20–31.
- 14) Sato, Y., Shiroma, Y., Kiyuna, S., Toma, H. and Kobayashi, J. (1992) : Reduced effect of chemotherapy of strongyloidiasis in patients with concurrent HTLV- I infection in Okinawa, Japan. *Jpn. J. Trop. Med. Hyg.*, 20, 183–192.
  - 15) 志喜屋孝伸・国吉孝夫・東恩納厚・新垣民樹・親川富憲・嘉手納啓三・金城福則・斎藤 厚・安里龍二 (1990) : Mebendazole 単独および Thiabendazole との併用による糞線虫症治療の試み. *感染症誌*, 64, 1408–1415.
  - 16) 志喜屋孝伸・上原 剛・上地博之・大城淳一・新垣民樹・親川富憲・佐久川廣・金城福則・斎藤 厚・安里龍二 (1991) : Ivermectin による糞線虫症治療に関する臨床的研究. *感染症誌*, 65, 1085–1090.
  - 17) Shiroma, Y., Kiyuna, S. and Sato, Y. (1990) : Clinical studies on human strongyloidiasis in Okinawa, Japan. *Jpn. J. Parasitol.*, 39, 277–283.
  - 18) Takara, M., Toma, H., Kobayashi, J. and Sato, Y. (1992) : Effect of concurrent HTLV- I infection on the efficacy of pyrvinium pamoate treatment of strongyloidiasis. *Jpn. J. Parasitol.*, 41, 202–212.

**Abstract**

TREATMENT OF STRONGYLOIDIASIS WITH ALBENDAZOLE IN OKINAWA, JAPAN

HIROMU TOMA<sup>1)</sup>, YOSHIYA SATO<sup>1,2)</sup>, JUN KOBAYASHI<sup>1)</sup>, YOSHIYUKI SHIROMA<sup>3)</sup>,  
SUSUMU KIYUNA<sup>3)</sup>, MASAHIRO TAKARA<sup>4)</sup>, KAZUHIKO UECHI<sup>5)</sup> AND HIROSHI OHTOMO<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup>*Department of Parasitology, and* <sup>2)</sup>*the Research Center of Comprehensive Medicine, School of Medicine,  
University of the Ryukyus, Nishihara, Okinawa 903-01, Japan*

<sup>3)</sup>*Izumizaki Hospital, Naha, Okinawa 900, Japan*

<sup>4)</sup>*Gushikawa Clinic, Gushikawa, Okinawa 901-31, Japan*

<sup>5)</sup>*Okinawa Medical Hospital, Sashiki, Okinawa 901-41, Japan*

<sup>6)</sup>*Department of Parasitology, Jikei University School of Medicine, Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan*

The effects of therapy with albendazole were investigated in 40 patients with a chronic strongyloidiasis in Okinawa, Japan. The patients were given albendazole 400 mg/day orally for 3 days, repeating it after a 2 week interval, and the efficacy of the treatment was followed for a year by both coprological and serological examinations. The cure rate 2 weeks after the treatment was 88.9% (32/36). In the subsequent follow-up examinations performed 6 and 12 months later, however, treatment of 11 patients was additionally confirmed being unsuccessful and the final cure rate decreased to 62.5% (15/40). Among the patients who were negative in the follow-up faecal examinations, 3 patients were interpreted to be equivocal for complete cure because of no significant decrease of antibody titers after treatment. The cure rate excluded the equivocal cases were 55%.

Side effects of the drug treatment were almost negligible excepting in few cases who showed a rapid rise of GOT and GPT levels. About a half of the patients examined were anti-HTLV-I antibody positive, and the positive rate of the antibody reached to about 80% after treatment among the patients of unsuccessful cure, indicating that the concurrent HTLV-I infection may affect the efficacy of treatment of strongyloidiasis.

The above results indicate that albendazole is safe and effective for treatment of strongyloidiasis, especially in mass-treatment.