

12名には7日間、5名には6日間、2名には5日間連続投与した。治療開始後5週間目迄の糞便検査の結果は、全ての対象者で顕著な好結果が示され、治療開始後第21～35日目での糞便検査では生きたミラシジウムを内蔵している卵はいずれの場合にも検出されず、若干の場合に変性卵が検出されたにすぎなかった。また孵化法によるミラシジウムの検出も皆無であった。後検査は現在もまだ継続実施中である。

また、この薬による副作用を特に注意深く調査したが従来のアンチモン剤によっておこるような重い症状は認められなかった。

臨床検査の結果でも、心電図に若干の変化が認められ

た以外には、特に病理学上の所見は認められなかった。

まだ、後検査が完了はしていないが、この薬剤を更に発展させることにより、日本住血吸虫病の治療に大きな進歩が期待され得るものと考えられる。

〔記〕 本論文は次に記載する論文の日本語訳である。

M. Yokogawa, M. Tsuji, K. Araki, T. Iijima, Y. Ito, T. Sasaki & M. Tsuji(1996): Preriminary report of clinical observations on the treatment of *Schistosoma japonicum* with the nitrothiazole derivative CIBA 32644-Ba. Acta Tropica, Symposium de Lisbonne, 2 au 4 Juin 1965.

5 Thiabendazole (MK-360) の駆虫効果に関する研究 (3) 錠剤及び pamoate 錠の効果の比較

石 崎 達

国立予防衛生研究所寄生虫部

飯 島 利 彦

伊 藤 洋 一

私達はすでに2回にわたり Thiabendazole 人体寄生虫に対する効果を発表して(石崎ら, 1963, 1965), その結果蛔虫, 鉤虫, 鞭虫などに程度の差はあるが, 有効であることがわかってきた。

これは海外の研究者 FRANZ (1963), HUNG *et al.* (1963) PAPASARATHORN (1964) などの所見でも同一である。そこで今回は Merck Sharp & Dohme社より提供された chewable tablet (口内でとけ易い錠剤) 及び腸から人体内への吸収をさまたげるために工夫された P-amooate錠 (同じく chewable tablet) を入手したので, その駆虫効果及び副作用発現状況を比較して検討した結果を発表する。

対象及び研究方法

対象:

昭和40年1月及4月の2回にわたり, 山梨県南部山間住民に厚層塗抹法(60～70mg)及び飽和食塩水浮遊法を用いて検便し, 各種腸管寄生虫(回虫, 鉤虫, 鞭虫, 東洋毛様線虫)保有者202名(大部分が2種以上の混合感染であった)を発見し, これらに chewable tablet 及び pamoate tablet を投与した。対象の性別年齢構成は主として20才～60才の青壮年に小中学校生徒を加えたもので男女略同数である。

投薬方法:

Thiabendazole chewable tablet (1錠中 Thiaben-

dazole 250mg又は500mg含有)及び pamoate chewable tablet (1錠中 Thiadendazoleとして250mg又は500mg含有)をすくなくとも食後2時間以上たった空腹時に服薬させ, 服薬期間中は酒, 油物, てんぷら等を禁じ労働も休めた。

投薬方法及び投薬量は次のとおりである。即ち体重計により個人体重を測定し, 体重相当の投与量を換算し, 1) 25mg/kg, 朝1回投与群, 2) 25mg/kg朝夕2回投与群(計50mg/kg), 3) 25mg/kg朝夕2回2日間連続投与群(計100mg/kg)に分けて実施した。下剤は一切使用しなかった。

効果判定法:

投薬後14日及び21日に採便し, 厚層塗抹法及び飽和塩浮遊法で虫卵除転率をしらべた。又 Stoll 氏法により E.P.G を算定し, 駆虫前後の虫卵減少率をしらべた。副作用は第1回目は公会堂や役場における集団服薬なので著者等が問診時に対症処置を行って確認し第2回以後服薬は予め用意した質問表を与えてあとから記入のさせ, これを集計した。

研究成績並に考按

1. 対象の感染濃度別分布

駆虫薬の検討には対象の感染濃度が問題になるので E.P.G. によってその分布をしらべると第1表の如くである。投薬区分別, 虫種別に記載した。

投薬区分別に各虫種とも若干の差異をみとめるが, す

第1表 各種腸管寄生虫感染濃度表(投薬区分別)

投薬区分 E.P.G.	Thiabendazole錠				Th.-pamoate錠						
	25mg/kg		50mg/kg		100mg/kg		25mg/kg		50mg/kg		
	数	%	数	%	数	%	数	%	数	%	
蛔虫	~ 5,000	27	71.0	10	38.5			14	41.0	22	18.0
	~ 10,000	5	13.2	3	11.5			12	35.4	2	18.0
	~ 20,000	4	10.5	4	15.4			4	11.8	3	27.0
	~ 30,000	2	5.3	5	19.0			1	2.9	1	9.1
	~ 50,000			1	3.8			1	2.9	1	9.1
	~ 70,000			2	7.7			1	2.9	0	
	70,000 -			1	3.8			1	2.9	2	18.0
合計	38	100.0	26	100.0			34	100.0	11	100.0	
鉤虫	~ 100	14	37.0	23	47.0	8	62.0	4	36.5	3	37.0
	~ 500	19	50.0	17	34.8	3	23.0	4	36.5	2	25.0
	~ 1,000	5	13.0	7	14.3	1	7.7	1	9.1	1	12.5
	~ 3,000			2	4.1	1	7.7	1	9.1	1	12.5
	3,000 -							1	9.1	1	12.5
	合計	38	100.0	49	100.0	15	100.0	11	100.0	8	100.0
鞭虫	~ 1,000	26	45.8	15	43.0			16	42.0	2	22.0
	~ 2,000	12	21.0	6	17.2			11	29.0	2	22.0
	~ 3,000	7	12.3	4	11.4			5	13.2	2	22.0
	~ 5,000	5	8.8	4	11.4			5	13.2	3	33.0
	~ 7,000	3	5.3	4	11.4			1	2.6	0	
	7,000 -	4	7.0	2	5.7			0		0	
合計	57	100.0	35	100.0			38	100.0	9	100.0	
東毛	~ 100	5	100.0	1	20.0			1	50.0	1	100.0
	~ 200	0		2	40.0			1	50.0	0	
	~ 300	0		1	20.0			0		0	
	~ 400	0		1	20.0			0		0	
	合計	5	100.0	5	100.0			2	100.0	1	100.0

でに私達の第2報(1965)で発表したように軽感染者・中度感染者には鉤虫に関しては略同じ程度に有効である事実を考えると、この程度の感染濃度分布の差異は駆虫効果判定に大きな影響を与えるとは考えられない。全体的に見て蛔虫、鉤虫、鞭虫、東洋毛様線虫共に経感染者を主とする分布であった。

2. 各種腸内寄生虫駆除成績

投薬区分は既にのべたように25mg/kg 1回頓用群朝夕2回連用で計50mg/kg群及び朝夕2回2日連用の計100mg/kg群の3種類であり駆虫剤はThiabendazole chewable tablet(口内ですぐとける錠剤)及びThiabendazole pamoateの同様錠剤の2種であるから、結局投薬法の種類は第2表のように5群になった。駆虫効果判定としては虫卵陰転率と虫卵減少率の2つの方法を用い、後検便は14日後と21日後の2回にわたり行った。

更に虫種は4種類あるので、その各々について集計すると沢山のデータが得られた。虫種別にその成績をのべか按を加えることにする(第2表)。

(1) 蛔虫に対する効果

蛔虫に対するThiabendazole錠の効果は25mg/kg頓用で陰転率65%であったが、50mg/kgの分服すなわ

ち25mg/kgでも陰転率は上昇しなかった。但し卵減率では25mg/kgで75%、50mg/kgで84%と上昇している。

一方Thiabendazole pamoate錠の成績では25mg/kgで陰転率52%、50mg/kgで同じ50%で矢張り兩服用量の間陰転率の差なく、卵減率も略63ないし70%で前述の錠剤より駆虫効果がやや下まわっていた。(既報)(石崎ら, 1963)では蛔虫に対してThiabendazole乳剤は成人に対し3g(略50~60mg/kg)を3回に分服で10例全例が虫卵陰転しているの、錠剤は乳剤より駆虫効果が劣るようである。しかし錠剤25mg/kgの投与でもかなりの駆虫効果を示していることは注目すべきだろう。

Thiabendazole錠とそのpamoate錠の違いは後者が分子を大きくして人体内吸収を防ごうとした点にあるがこの成績では両錠剤共にほとんど同程度の駆虫効果を示し、むしろ後者の方がやや劣るように思われる(推計学的には有意でない)。

(2) 鉤虫に対する効果

鉤虫(主としてヅビニ種)に対するThiabendazole乳剤の効果はすべて前報(石崎ら, 1965)でくわしく発表した。

これを念頭に入れてThiabendazole錠及びpamoate-

第2表 各種腸管寄生虫除成績（投薬区分別）

虫種	Thiabendazole 錠						Th.-pamoate 錠			
	25mg/kg		50mg/kg		100mg/kg		25mg/kg		50mg/kg	
	14日	21日	14日	21日	14日	21日	14日	21日	14日	21日
蛔虫	陰転率	全数	40	25			33		8	
		陰転	22	18			18	17	4	4
	%	%	55%	72%			55%	52%	50%	50%
虫	卵減率	卵減	29	22	21		22	23	5	5
	%	%	73%	88%	84%		67%	70%	63%	63%
鉤虫	陰転率	全数	38	49	13		11		8	
		陰転	19	40	41	13	4	4	4	4
	%	%	50%	82%	84%	100%	37%	37%	50%	50%
虫	卵減率	卵減	22	45	46	13	4	5	5	5
	%	%	58%	92%	94%	100%	37%	45%	62%	62%
鞭虫	陰転率	全数	56	36			35		6	
		陰転	6	11	11		3	1	0	0
	%	%	11%	31%	31%		8.5%	2.9%		
虫	卵減率	卵減	10	18	18		4	5	0	0
	%	%	18%	50%	50%		11.5%	14.4%		
東毛	陰転率	全数	8	6			2		1	
		陰転	6	6	6		2	2	1	1
	%	%	75%	100%	100%		100%	100%		
毛	卵減率	卵減	6	6	6		2	2	1	1
	%	%	75%	100%	100%		100%	100%		

te錠の効果を検討する。Thiabendazole錠の成績をみると25mg/kgで略50%の陰転率，60%の卵減率を示し50mg/kgでは陰転率84%，卵減率94%，更に100mg/kgでは100%の陰転率を示した。この成績は前報からも期待されるところで，50mg/kgの成績は乳剤の50mg/kgの成績は乳剤の50mg/kgの成績を上まわっている。（推計学的に1%以下の危険率で有意）。

この点からみると取扱いの点及び効果において錠剤は乳剤より優れているようである。ことに25mg/kg投与で50%の陰転率を示したことは注目し値する。これに反して，pamoate錠は例数が少ないが25mg/kgで37%，50mg/kgで50%の陰転率であり，卵減率もこれに伴って40%，60%と錠剤に比して低い。すなわちpamoate錠は前者に比して明らかに鉤虫駆虫効果が劣る。

(3) 鞭虫に対する効果

既報（石崎ら，1963）で鞭虫に対して3g分服（50～60mg/kg）で42%の陰転率を示したことを報告したが今回の成績をみると，Thiabendazole錠25mg/kgではほとんど無効で陰転率5%，卵減率23%であった。50mg/kgではやや良好だがなお陰転率31%，卵減率50%の低率であった。100mg/kgでは試みないが鞭虫に対しては蛔虫，鉤虫に対するような良好な駆虫効果は期待できないようである。Pamoate錠では効果は更に低下し25mg/kgで陰転率3%，卵減率14%，50mg/kgでは少数例のためもあるが無効であった。鞭虫に対してはThiabendazole錠，pamoate錠ともに駆虫効果が

少いようである。

(4) 東洋毛様線虫に対する効果

今回は駆虫者の中での東洋毛様線虫卵保有者の集計なので例数は少なかった。しかし駆虫成績は良好で25mg/kgでは完全に虫卵陰転を示した。Pamoate錠投与例でも同様で少数例だが完全に虫卵陰転した。この成績からみるとThiabendazole錠及びpamoate錠は，東洋毛様線虫には鉤虫以上によく効くように思われる。

(5) 駆虫効果に関する総合的考按

既報2回の結果のようにThiabendazole乳剤は，腸内寄生線虫類（蛔虫，鉤虫，鞭虫）に対して駆虫効果があり，その意味で広域駆虫剤である。今回の錠剤の成績でもそれを確認した。

Thiabendazole錠は蛔虫，鉤虫，東洋毛様線虫に25mg/kgの頓用で充分満足すべき駆虫効果を示し，50mg/kgでは程度の差はあるが駆虫効果が増加した。鞭虫に対しては効果はみとめられるがかなり低率である。これを既報の成績と比較すると乳剤と錠剤（chewable tablet）は効果の点で全く差がないばかりか，むしろ錠剤の方が優れているように思われる。取扱上でも錠剤が前者よりすぐれている。

一方副作用の点を考慮してThiabendazoleの分子量を大きくすれば腸内からの吸収を阻止して，副作用が軽減し，又腸内薬用濃度が高く保たれて，更によい駆虫効果が期待できるという観点からpamoateが作成されたのでその錠剤chewable tabletも使用してみ

た。しかし pamoate錠の効果は期待に反して全く低調であった。蛔虫、鉤虫、鞭虫共に錠剤を下回る駆虫効果を示している。更にpamoate錠では25mg/kg投与と50mg/kg投与との間に駆虫効果の差が少くむしろほぼひとしい効果であった。これは pamoate錠は虫体に対しても、作用力がにぶったことを示すと思われる。

3. 副作用の比較 (第3表)

Thiabendazole及びそのpamoate錠の服用者を投薬薬量別に分類して副作用をしらべた。服用人員は各種寄生虫罹患人員と合わないのは大部分の人が2種以上の寄生虫を保有しているため虫種中心の集計では同一人が重複するためである。

(1) 初回服用時 (25mg/kg) 3時間以内の副作用対象人員はすべて初回は部落の公会堂に集めて一般身体検査を行って虚弱者、慢性心疾患、腎疾患、肺疾患等を有する者を除いて集団投薬し、3時間以上安静にさせて副作用の有無を監視し、あれば対症療法を行った。従って50mg/kg, 100mg/kg投薬者もすべて初回記録をとってある。

そこで初回内服の副作用の集計をみると、何らかの副作用のでた者の出現率はThiabendazole錠で27%, pamoate錠で30%で両者の差は有意でない。程度はいずれも軽度であって、特に対症投薬をしたものは数人に止まった。副作用の内訳はThiabendazole錠では頭痛12%, 眩暈7.5%, 腹痛3%, 嘔気3%, 肩凝1.5

%, 嘔吐0.7%, 食思不振0.7%であり, pamoate錠では眩暈10.5%, 頭痛7%, 嘔気7%, 腹痛3.5%, 倦怠1.8%であった。

両者を比較すると、大体同じ比率を示しているが、pamoate錠の方が嘔気が起り易いようである。

また既報(石崎ら, 1965)の乳剤の副作用と比較すると錠剤では腹痛、嘔気などの腸管刺激症状がより強く出ている。

(2) 25mg/kg投与時の副作用

従来25mg/kg服用の場合、副作用が出ても公会堂などに集合中に全快している。今回も同様であったが帰宅後の自覚症状を集計してみると大部分が仕事をしたりして安静が守られないためか、若干の人に再び症状が発現した。

これを初回短時間内の副作用と比較してみると、Thiabendazole錠では腹痛、嘔気等の症状が増加し、pamoate錠では嘔気が増加した。

一方頭痛、眩暈は帰宅後は再発することが少ないので集計として不変か又は減少している。つまり25mg/kg錠剤服用の後発副作用は腸管刺激症であった。

両錠剤間に副作用発現の差はない。

(3) 50mg/kg, 100mg/kg, 投与時の副作用

Thiabendazole錠剤朝夕服用では副作用の程度は軽度であったが、その出現率は錠剤で70%, pamoate錠で47%である。この比率は乳剤の場合に比して著しく高い。但し一方錠剤100mg/kg群が54%であったこ

第3表 副作用発現率 (投薬区分別)

副作用	初回数	Thiabendazole 錠				Th.-pamoate 錠								
		25mg/kg 数 %	25mg/kg 数 %	50mg/kg 数 %	100mg/kg 数 %	25mg/kg 数 %	25mg/kg 数 %	50mg/kg 数 %	50mg/kg 数 %					
全 員	132	56	63	13	57	42	15							
全副作用	36	27.0	15	26.8	44	70.0	7	54.0	17	30.0	13	31.0	7	46.5
めまい	10	7.5	4	7.1	25	40.0	5	38.5	6	10.5	4	9.5	1	6.6
頭 痛	16	12.0	8	14.3	17	27.0	5	38.5	4	7.0	2	4.8	5	33.5
倦 怠	1	0.7	3	5.3	8	12.7	4	30.8	1	1.8	1	2.4	1	6.5
肩 凝	2	1.5	2	3.5	0		1	7.7	0		0		0	
腹 痛	4	3.0	4	7.1	7	11.1	2	15.4	2	3.5	1	2.4	0	
嘔 気	4	3.0	2	3.5	12	19.0	4	30.8	4	7.0	4	9.5	1	6.5
嘔 吐	1	0.7	1	1.8	3	4.8	0		0		0		0	
食思不振	1	0.7	1	1.8	7	11.1	4	30.8	0		0		0	
下 痢	0		0		6	9.5	0		0		0		0	

とを考慮に入れると Thiabendazole錠 5 mg/kgの副作用出現率は割引して考えるべきであろう。その内訳をみると、眩暈、頭痛、嘔気、などの比率が増加している。但し pamoate錠では眩暈の発現が少なかった。

従って Thiabendazole錠の副作用の増加の原因は乳剤ではあまり見られない腸管刺戟症状が新に加わったためと考えるべきである。

この様に出現した副作用が、例数の少いせいもあるが Thiabendazole錠 100mg/kg、投与時にも総数としては増加していない。これは副作用の発現に難易があつて出易い人では 50mg/kg服用で出尽してしまうためかもしれない。しかし 100mg/kgでは各症状別にみて眩暈は 50mg/kgと同率の 39%であるが頭痛、倦怠嘔気、食思不振が増加し、30%以上に達している。これは同一人で各種の症状をもつことになり、質的には副作用が増強されたことを物語る。

(4) 副作用についての考按

Thiabendazole錠及び pamoate錠は取扱い易く飲み易く、かつ後者は副作用を抑制するために考案された。しかし現実の成績では一般に乳剤に比して錠剤は副作用の発現が増加し、pamoateでは副作用軽減現象は、明瞭に現われなかった。そして副作用増加の原因は乳剤では、軽度であつた腸管刺戟症状が新に出てきたことによるものと考えられる。

要旨ならびに結論

山梨県南部山間部の農業林業を主とする部落民を対象に厚層塗抹法、飽和食塩水浮遊法による検便を行つて蛔虫、鉤虫、鞭虫（1部東洋毛様線虫保有）を有する対象を選び出した。集計の対象となつたのは 202名で男女略同数 20才乃至 60才未満の青壮年層が大部分で、これに小中学校生徒若干名が加わつた。対象の大部分は上記 2種以上の寄生虫の保有者である。

Thiabendazole錠及びその pamoate錠（いずれも chewable tablet）を使用し、1回投与 25mg/kg量とし、1回群（朝）、2回群（朝夕計 50mg/kg）、4回群（朝夕 2日連用合計 100mg/kg）の 3群に分けた。効果判定には上記 2法の外 Stoll氏虫卵算定法を使用し、虫卵陰転率と虫卵減少率をしらべた。成績及び結論は次の如くである。

1. 蛔虫に対し 25mg/kg投与群の虫卵陰転率は Thiabendazole錠 65%、pamoate錠 52%で、後者が効力が劣るが有意差ではない。

50mg/kgに増量しても陰転率は両者共に差がない。しかし虫卵減少率は前者群で増加した。

2. 鉤虫（ヅビニ優先地区）に対し 25mg/kg投与で Thiabendazole錠は 45%、pamoate錠は 37%の陰転率

を示し、また卵減少率では Thiabendazole錠は 61%、後者 45%であつた。

50mg/kgでは Thiabendazole錠は 84%、pamoate錠は 50%の陰転率を示し、また両錠間の効力差が明瞭で卵減少率では前者 94%、後者 62%であつた。さらに前者の 100mg/kgでは 100%の陰転率であつた。

3. 鞭虫に対し 25mg/kgで Thiabendazole錠は 5%、pamoate錠は 3%の陰転率、50mg/kgでは前者 31%、後者 0%（但し例数少し）であつた。
4. 東洋毛様線虫に対し 25mg/kgで Thiabendazole錠は 62%、pamoate錠は 2例中 2例の陰転率を示した。50mg/kgでは全例陰転した。
5. 上記成績からみて Thiabendazole錠は鉤虫と東洋毛様線虫によく奏効し、蛔虫も有効であるが、鞭虫にはあまり効かない。Thiabendazole錠に比して、pamoate錠の効力はかなり低下している。
6. 副作用の点からみると既報と異り Thiabendazole錠では眩暈、頭痛等の従来の症状の外に腹痛、嘔気等の腸管刺戟症状が加わり、そのために副作用率が上昇している。Thiabendazole錠に比し pamoate錠は 50mg/kg投与時の副作用の発現率が少い。

稿を終るに臨み御校閲を賜つた予研寄生虫部長小宮義孝博士に深謝し、御協力を賜つた小笠原保健所、所長以下の職員、山梨衛研地方病課職員、各町村衛生係員の方に感謝の意を表します。

主要文献

1. Frauz K. H. (1963): Clinical trials with Thiabendazole against human strongyloidiasis. *Am. Trop. Med. Hyg.*, 12, 211-214.
2. Huang, W. H. et al (1963): The efficacy of Thiabendazole against hookworm and ascaris of man. *J. Parasitology*, 49 (6), 1014-1018.
3. 石崎達・飯島利彦・伊藤洋一 (1963): Thiabendazole (MK-360) の駆虫効果に関する研究(1). *寄生虫学雑誌*, 12 (2), 182-185.
4. 石崎達・飯島利彦・伊藤洋一 (1965): Thiabendazole (MK-360) の駆虫効果に関する研究(2). ツビニ鉤虫駆虫効果とくに蓄積作用について. *寄生虫学雑誌*, 14 (5), 500-505.
5. Papasarathorn, T. et al. (1964): Studies on the therapeutic effects of Thiabendazole (MK-360) against ascaris, strongyloides and hookworm infection. *Jap. J. Med. Sci. & Biol.*, 17, 217-221.