

- anden, O. D (1958): Clinical trials with bepheniumhydroxynaphthoate against hookworm in Ceylon. Brit. Med. Jour., 2 (5112), 1572-1576.
- 5) Hahn, S. Kang, H. & Hahn, Y. (1960): The anthelmintic effect of bephenium hydroxynaphthoate on intestinal helminths. J. Trop. Med. Hyg., 63(8), 180-184.
- 6) 小宮義孝・石崎達・久津見晴彦・熊田三由(1960): Bephenium hydroxynaphthoate (Alcopar)の鉤虫 (*Necator americanus*)に対する駆虫効果. 寄生虫誌, 9(6), 706-710.
- 7) 小宮義孝・小林昭夫・熊田三由・久津見晴彦・杉山太幹(1963): 1-ブロム・ナフトール(2) (オーミン顆粒)による鉤虫の集団駆虫方式設定に関する研究. 付オーミン顆粒とオーミンカプセルの駆虫効果比較試験. 寄生虫誌, 12(5), 415-425.
- 8) 松崎義周・菅沼洋達・菊地滋・山崎俊幸・高橋達男・市原靖(1963): Alcopar (Bephenium hydroxynaphthoate)の鉤虫駆除ならびに副作用に関する研究. 寄生虫誌, 12(5), 397-399.
- 9) 森下薫・伏見純一・柳井富夫(1960a): Bephenium hydroxynaphthoateの鉤虫駆虫効力について, 診療 13(4), 460-464.
- 10) 森下薫・伏見純一・李玉葉・西村猛(1960b): Bephenium hydroxynaphthoateの鉤虫駆虫効力について(第2報). 診療, 13(9), 1150-1156.
- 11) 森下薫・伏見純一・西村猛・柳井富夫(1962): Bephenium hydroxynaphthoateの鉤虫駆虫効力について(第3報)とくに鉤虫の種による効力の差異について. 診療, 15(10), 1452-1469.
- 12) Nagaty, H. F. & Rifaat, M. A. (1959): Clinical trials with bephenium hydroxynaphthoate against *Ancylostoma duodenale* and other helminthic infections. J. Trop. Med. Hyg., 62(11), 255-258.
- 13) 野末茂昭・軽部富美夫・内田昭夫・金子勇・近藤武男・佐々木佐登之・岡山虎男・柳沢利喜雄(1962): Bephenium hydroxynaphthoate (Alcopar)の鉤虫集団駆虫効果について. 特に小量投与の成績. 寄生虫誌, 11(4), 269-270.
- 14) 吉田幸雄・中西靖郎・島谷敏郎・松尾喜久男(1960): ベフェニウム・ハイドロオキシナフトエイト, 四塩化エチレン, 1-ブromo・ナフトール(2)および4-ヨードチモールの人鉤虫に対する駆虫効果の比較研究. 寄生虫誌, 9(5), 620-628.

## 5 Thiabendazole (MK360)の駆虫効果に関する研究(2) ツビニ鉤虫駆虫効果とくに累積作用について

石 崎 達

国立予防衛生研究所寄生虫部

飯 島 利 彦

伊 藤 洋 一

### 序 文

既に第1報でThiabendazoleの人体寄生虫に対する駆虫効果を発表した(石崎ら, 1963). 一方Huang et al. (1963)は台湾で回虫及び鉤虫に対する作用を報告し, Fray (1963)はstrongyloidiasisについて, 又Parasathorn et al. (1964)は回虫, 鉤虫, *Strongyloides*についていずれも有効性を報告している.

我国でも岩田ら(1963, 未発表)の報告の外, 獣医学方面で野田(1964), 山崎(1964)らの報告が出ている.

私達は数年来寄生虫学会総会に4回にわたり報告してきたので, 今回はその内でツビニ鉤虫に対する駆虫効果とくにその蓄積作用について報告し, Thiabendazoleの至適投与方法についての考察をのべる.

### 対象及び方法

対象: 山梨県下の農林業を主とする山間の部落住民に厚層塗抹法(60~70mg)及び飽和食塩水浮遊法による検便を実施し, 鉤虫卵陽性者200名を選出し投薬したが後検便を行ない得たものは192名であった. 年齢は6才より80才未満であるが, 20才から60才が大部分であり, 男女略同数であった. 同地区は仔虫培養法(原田氏法)により調査した結果によるとほとんど純粹のツビニ鉤虫淫浸地区である.

期日: 昭和38年春より同39年7月にいたる間, 数回にわたり実施した集団駆虫成績である.

投薬方法: Thiabendazole乳剤(5ml中に1g含有)を使用し, 服薬はすくなくも食後2時間以後の空腹時に

行なった。服薬期間中は酒、油物、てんぷら等を禁じ労働も休ませた。

投薬量及び投薬方法は次の通りである。すなわち体重計により個々の体重を測定し、これより体重相当の投与量を算定し、(1)50mg/kg朝1回頓用群、(2)25mg/kgを朝夕2回投与群、(3)25mg/kg朝夕2回2日間連続投与群(計100mg/kg)の3群とした。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食塩水浮遊法で、虫卵陰転率をしらべた。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回投与時は、著者等により公会堂や役場において集団服薬させたので、その際に問診及び実際に確認した。第2回以後の服薬では予め質問事項を記載し

た用紙をわたし、これに記入せしめ、あとから集めて集計した。

## 研 究 成 績

### 1. 研究対象の感染濃度別分布

駆虫剤の検定の場合にいつも問題になるのは対象人員の感染濃度の軽重である。軽感染者は虫卵陰転し易いし、又この逆も成立する。そこで投薬方法の違う上記3群の成績を比較するには前提条件として感染濃度分布の実態が問題となる。

第1表に示したように3群ともにE.P.G.100以下の軽感染者が一番多く、過半数は300以下であった。若干の差はあるが、本質的には3群共ほぼ同じ感染濃度分布の集団と考えてよいであろう。

第1表 鉤虫卵陽性者のE.P.G.

E.P.G	第 1 群		第 2 群		第 3 群	
	人数	比率(%)	人数	比率(%)	人数	比率(%)
~ 100	24	35.8	18	34.7	18	24.6
~ 200	8	11.8	12	23.1	9	12.3
~ 300	4	6.0	11	21.1	4	5.5
~ 400	3	4.5	2	3.9	9	12.3
~ 500	2	2.9	3	5.8	8	11.0
~ 600	4	6.0	1	1.9	3	4.1
~ 700	4	6.0	1	1.9	0	0
~ 800	1	1.5	1	1.9	2	2.7
~ 900	4	6.0	0	0	0	0
~1,000	1	1.5	0	0	1	1.4
~1,200	3	4.5	0	0	2	2.7
~1,400	3	4.5	1	1.9	3	4.1
~1,600	0	0	0	0	1	1.4
~1,800	1	1.5	0	0	1	1.4
~2,000	0	0	0	0	2	2.7
~2,500	1	1.5	0	0	2	2.7
~3,000	3	4.5	0	0	0	0
~4,000	0	0	0	0	1	1.4
~5,000	0	0	1	1.9	3	4.1
5,000~	1	1.5	1	1.9	4	5.5
計	67	100	52	100	73	100

### 2. 駆虫効果の検討

駆虫効果の検討には集団を対象とした場合に虫卵陰転率、虫卵減少率の2つの方法がある。更に厳密に対象の感染濃度を一定にした同一濃度別比較が必要である。そこで本論ではまず50mg/kg投与で頓用と2回分服(25mg/kg朝夕2回)の駆虫成績を比較し、次いで投与量の差に

よる効果を論じ、最後に感染濃度投与別駆虫効果を述べることにする。

#### (1) 50mg/kg投与における頓用と分服の効果比較

第2表に示したように頓用群と分服群の駆虫効果を虫卵陰転率で見るとほとんど差がみられない。頓用群では、14日後に陰転率73%、21日後には52%で、分服群では両

第2表 Thiabendazoleの鉤虫駆虫効果 (50mg/kgの頓用・分服)

		頓 用		分 服	
		14日後	21日後	14日後	21日後
例 数		64	67	48	49
虫卵陰転者		47	35	30	31
		73.4	52.2	62.5	63.2
例 数		63	60	48	49
虫卵減少者		53	41	36	37
		84.1	68.3	75	75.5

第3表 Thiabendazoleの鉤虫駆虫効果 (100mg/kg: 25mg/kgを2日間に4回)

		虫卵陰転者			虫卵減少者		
		14日後	21日後	計	14日後	21日後	計
例 数		66	62	73	66	62	73
有効例数		48	53	62	60	61	70
有効率 (%)		73	85	85	91	98	96

検便日ともに略63%の陰転率を示した。それぞれの陰転率の差は推計学的に有意差ではない。

同じ駆虫効果を虫卵減少率でみると頓用群では14日後84%、21日後68%、分服群は両検便日とも略75%で矢張り差がなかった。

これらの成績からThiabendazoleは朝夕分服法(時間的に12時間以上の間隔あり)によって効果が少しも減少しないことがみとめられる。換言すればこの程度の時間では効果に蓄積がみとめられたわけである。

(2) 100mg/kgの駆虫効果

既述のように100mg/kgは25mg/kgづつ朝夕2回、2日間投与(合計25mg×4)である。駆虫効果を虫卵陰転率でみると14日後73%、21日後85%であった。50mg/kgの場合と違い21日の方が駆虫効果が上昇している。これ

を虫卵減少率でみると14日後91%、21日後98%でほとんど全例に駆虫効果が現われている(第3表)。

虫卵陰転率と虫卵減少率の両方を考慮して100mg/kgという投与量は完全駆虫はできなくても極めて高い効果を期待できる有効量であるといえよう。

これを50mg/kgの場合と比較してみると、明らかに駆虫効果の上昇がみとめられる。これはカイ自乗テストで5%以下乃至1%以下の危険率で有意差がみとめられる。換言すれば25mg/kg 4回連続投与による蓄積効果が明らかである。

(3) 感染濃度別駆虫効果の検討

すでに述べたように真の駆虫効果の吟味は同一感染濃度群の比較で行なわなければならない。例数の関係で細分できないのでE.P.G. 200以下、200~1,000、1,000以

第4表 E.P.G. 別の鉤虫卵陰転率

投与量	投与方法		E.	P.	G.
			200以下	200~1,000	1,000以上
50mg/kg	頓用	例数	32	23	12
		陰転	23	10	2
			71.8	43.5	16.6
	分服	例数	30	19	3
		陰転	23	14	3
			77.0	73.7	
100mg/kg	分服	例数	27	27	19
		陰転	26	22	13
			96	82	68

上の3群に分けて前記50mg/kg頓用, 分服, 100mg/kg分服の3群の成績を比較した。

第4表は陰転率についてだけであるがE. P. G. 200以下の軽感染群では50mg/kg頓用で72%, 同分服では77%の良好な陰転率を示した。更に100mg/kg分服では96%の完全に近い陰転率を示した。これは軽感染者では50mg/kg投与で, すでに十分に駆虫効果があり, 100mg/kg投与で, 完全駆虫の域に達することを示すものである。

E. P. G. 1,000以下の中等度感染群では50mg/kg頓用で陰転率44%, 分服で74%の陰転率を示した。後者は軽感染の駆虫成績に劣らない良い効果である。

この薬の駆虫法は頓用よりも分服がすぐれていると考えられる(カイ自乗テストで5%以下の危険率で有意差)。更に100mg/kg分服の陰転率は82%を示した。これは軽感染群に比べると効果はやや劣るが良好な成績であり, この場合立派に蓄積効果がみとめられる。

E. P. G. 1,000以上の重感染群では50mg/kg頓用で陰転率は17%であり, あまりよくないが100mg/kg分服では上昇し68%の好成績を示した。これも効果の蓄積作用を考慮しなければ起り得ない現象である。

### 3. 副作用の検討

Thiabendazole 50mg/kg頓用及び分服の副作用は第5表に示した。頓用の副作用は服用後30分乃至1時間に起り, ほぼ1時間以内に正常に復するが, 2時間以上つづくものもまれにはみとめられた。しかし翌日の作業に支障をきたしたものはなかった。

第5表 Thiabendazole (50mg/kg) 服用時の副作用

副作用の種類	頓 用		分 服	
	例数	比率(%)	例数	比率(%)
総 数	70	100	55	100
めまい	23	32.8	5	9.3
悪 心	5	7.1	1	1.8
嘔 吐	2	2.8	0	0
倦怠感	9	12.8	0	0
頭 痛	2	2.8	2	3.5
脱力感	4	5.9	0	0
その他	0	0	0	0
計	29	41.4	7	12.7

頓用の副作用の主なものはめまいで, これは若干のぼせ感をとめない, 丁度四塩化エチレン服用のときの副作用に似ている。その出現頻度はめまい33%, 悪心7%, 倦怠感13%, 脱力感6%, 嘔吐3%, 頭痛3%であり総計で副作用出現率は41%であった。

これに対し朝夕分服時の副作用は激減し, 朝夕通計で

13%となり, 程度もずっと軽い。その内訳はめまい9%, 頭痛4%, 悪心2%である。

副作用は恐らく, 有効成分の人体内吸収によって起ると考えられるが, 分服すれば吸収濃度も減るのでこれが副作用の激減の原因ではないと思われる。

ところが100mg/kg分服時の副作用を追求してみると第6表に示したように又新しい結果がえられた。即ち第1日の副作用の発現は50mg/kg分服時とほとんど同数で軽微であつたが, 第2日にはなると各種の副作用が激増してきた。しかし服薬を終了した翌日すなわち第3日にはこれらの副作用は若干残つてはいるが実際にはほぼ消失し, 後遺症状を残さなかつた。第1日には副作用が出ず, 第2日に激増している事実は, 人体に対してもThiabendazoleの連用は人体に対しても蓄積作用をおこすことを物語る。しかし副作用の発現率は通算で49%で, 50mg/kg頓服時の41%を若干上まわる程度であつた。

第6表 Thiabendazole (100mg/kg: 2日間4回分服) 服用時の副作用

調査人員	89	67	62	67	67	計 100%
	第1日	第2日	第3日			
	I	II	III・IV			
めまい	3	1	15	4	16	24
悪 心	0	1	7	1	8	12
嘔 吐	0	1	1	0	2	3
倦怠感	0	2	9	3	9	13
頭 痛	2	1	13	1	14	21
脱力感	0	0	5	0	5	7
食慾不振	0	1	10	3	10	15
腹 痛	1	3	2	0	3	4
下 痢	0	1	2	0	3	4
便秘	0	0	1	2	3	4
じん麻疹	0	1	0	1	2	3
腰 痛	0	0	1	0	1	1.5
肩 凝	0	0	1	0	1	1.5
計	5	6	28	5	33	49

通算での各種副作用の出現率はめまい24%, 頭痛21%, 食慾不振15%, 倦怠感13%, 悪心12%, 脱力感7%, 腹痛, 下痢, 便秘各4%, じん麻疹3%等である。

これらの副作用のうちじん麻疹は偶然か薬疹としての表現であるか不明だが, 一過性のものであつた。一方全く副作用のなかつた人の数をしらべると, 50mg/kg分服で87%, 100mg/kg分服でも51%の人が何等の副作用をも示さず駆虫を実施し得た。これらの比率は従来の駆虫薬に比して副作用の点ですぐれている。

## 考 按

Thiabendazoleの駆虫効果をしらべて気付くことは、従来の駆虫剤における駆虫成績と趣を異にしている点である。それは朝夕分服というような長時間の間隔で投与しても駆虫効果が低下せず、むしろ同一量50mg/kgでは頓服よりも分服の方がすぐれているという事実である。さらに投与量を増加させ、投薬回数を増加（期間延長）させても増々蓄積効果の特徴を示した。

この薬剤は久津見（1965）の研究によれば、極めて低濃度で回虫卵の殺滅効果がみられ、又右崎ら（1965・未発表）の回虫に対する試験管の実験でも、サントニンに見るような即時的殺虫効果がみられないなどの事実を考えると、Thiabendazoleの薬理作用は従来のそれと異なるように思われる。この方面の研究は他に譲るとして、臨床的な蓄積効果の存在からこの薬は鉤虫に一度付着したらこれに長い間作用するであろうと考えられる。

人体に吸収されたThiabendazoleは当然処理され排泄される訳であるが、一方副作用の発現には血中有効濃度が必要である。この点50mg/kg 2回分服は吸収量の急増を阻止するので副作用が激減することが考えられる。しかし100mg/kg 分服で再び副作用が急増することにより人体に対しても同様な蓄積効果を考えないわけにはいかない。

## 要 旨 と 結 論

Thiabendazole (MK-360) 乳剤のヅビニ鉤虫に対する駆虫効果を検討する目的で、山梨県山間部の農林業に従事する部落民に厚層塗抹法及び飽和食塩水浮遊法により検便を行ない略200名の鉤虫卵保卵者を選出し、これに投与量と投薬方法を変えた3方法で駆虫を行なった。後検便は14日及び21日後に行ない、飽和食塩水浮遊法と厚層塗抹法及びStoll氏法による鉤虫卵数算定を行なつて、虫卵陰転率と虫卵減少率をもとめた。なお問診及び質問表により副作用の有無をしらべた。

1. 後検便を行ない得たものは192名で、これを3群にわけて投薬した。対象群の感染濃度分布は軽感染者（E.P.G. 200以下）を主とし、3群共に著しい質的相違はなかった。

2. 50mg/kg頓服群（67名）と朝夕分服群（49名）の駆虫効果は陰転率で52乃至63%、卵減率で68乃至75%で両者間に推計学的に有意の差はない。即ち分服しても効力は落ちない。

又100mg/kgを25mg/kgづつ朝夕分服2日間に服用させると陰転率85%、卵減率96%で著しく良好な成績を取めた。50mg/kg投与との差は有意であった。すなわち駆

虫効果は分服でも減少せず、かえって増加し蓄積作用がみとめられる。

3. 駆虫効果を感染濃度別に検討すると、E.P.G. 200以下の軽感染者群では50mg/kgで77%の陰転率を示し、頓服と分服の間に差がない。更に100mg/kg分服法では96%に及ぶ良好な陰転率であった。E.P.G. 200乃至1,000の中感染者群では50mg/kg頓服で44%、分服で74%の陰転率を示し、むしろ分服法がすぐれている。100mg/kg分服法では更に上昇して82%の良好な陰転率であった。

E.P.G. 1,000以上の重感染者群は5mg/kg頓服で17%、100mg/kg分服で68%の陰転率を示し、分服によって服用量を増加すれば良好な駆虫効果をみることを実証した。

4. 50mg/kg頓服の副作用発現率は41%で、その主なものはめまい（33%）、倦怠感（13%）、悪心（7%）でその他がこれに次いだ。消化器刺激症状はあまり強くない。

朝夕25mg/kgづつ分服によってその副作用発現は13%に激減しその程度も軽くなった。主なものはめまい（9%）、頭痛（3.5%）、悪心（2%）である。

しかし100mg/kg分服投与（25mg/kg朝夕2日間）により第1日（50mg/kgとなる）には副作用は上述のように軽微であったが、第2日に激増し全発現率49%に達した。その主なものはめまい（24%）、頭痛（21%）、悪心（12%）、食慾不振（15%）、倦怠感（13%）などである。じん麻疹も2名あったがこの原因は不明である。これらのことから人体に対する影響にも蓄積効果がみとめられた。

上記の副作用はいずれも一時的で、大部分は数時間内に消失し、特別な処理を必要としなかった。

## 5. 結 論

Thiabendazoleは鉤虫（ヅビニ鉤虫）の軽及び中感染には50mg/kgの頓服又は分服で良好な駆虫効果を示し、100mg/kg 分服で完全に近い駆虫成績を得られる。重感染に対しては100mg/kgでかなりよい駆虫成績を示した。これらの作用には蓄積効果が明らかに認められる。副作用阻止の目的からも分服がよい。一方副作用でも蓄積効果がみとめられた。副作用の主なものはめまい・頭痛である。

本研究の要旨は昭和38年より39年秋にいたる日本寄生虫学会総会及び東日本支部大会で発表した。

稿を終るにのぞみ御校閲を賜った国立予防衛生研究所寄生虫部長小宮義孝博士に深謝し、御協力を給った山梨県小笠原保健所小林梅子所長以下所員の方々及び山梨県

立衛生研究所地方病科職員，山梨県各町村の衛生係員の  
方々に感謝の意を表します。

### 主 要 文 献

- 1) Frang, K. H. (1963): Clinical trials with Thiabendazole against human strongyloidiasis. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.*, 12, 211-214.
- 2) Huang, W. H. et al. (1963): The efficacy of Thiabendazole against hookworm and ascariis of man. *J. Parasit.*, 49 (6), 1014-1018.
- 3) 石崎達・飯島利彦・伊藤洋一 (1963): Thiabendazole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・久津見晴彦・加藤桂子 (1965): Thiabendazoleの豚蛔虫に及ぼすinvitro作用, 未発表:
- 5) 岩田繁雄・外 (1963): Thiabendazoleによる腸管寄生虫病の治療. 未発表
- 6) 久津見晴彦 (1964): 寄生虫卵殺滅に関する研究(4). *寄生虫学雑誌*, 14(1), 67~82.
- 7) 野田亮二 (1964): 馬の円虫類に関する研究(1) Thiabendazole の駆虫試験において得た種類について, *寄生虫学雑誌*, 13(4), 344.
- 8) 山崎正雄 (1964): 鈎虫の發育過程におよぼすThiabendazole 投与の影響に関する小実験, *寄生虫学雑誌*, 13(4), 364.
- 9) Papasarathorn, T., Chularerk, A. and Tong Koom, B. (1964): Studies on the therapeutic effects of thiabendazole (MK360) against ascariis strongyloides and hookworm infection. *Jap. J. Med. Sci. & Biol.*, 17, 217-221.