

tionship to *Schistosoma japonicum* III. The use of purified antigens in the diagnosis of infection in humans and experimental animals. *Milit. Med.*, 24, 428-436.

- 11) Scientific Group on Research in Bilharziasis (Immuno-Biological Diagnosis of Bilharziasis) (1960): Comments made by members of the group interested in sero-immunologi-

cal research, standardization of techniques and antigen. *Ser/Inf/1*.

- 12) Scientific Group on Research in Bilharziasis (1961): Sero-immunological programme for bilharziasis. *Ser/Inf/2.*, *Ser/Inf/3*.
- 13) Scientific group on Research in Bilharziasis (1961): Report to the director-general. 7-12.

## 6. Thiabendazole(MK-360)の駆虫効果に関する研究

石 崎 達 久津見 晴 彦  
安 羅 岡 一 男 保 阪 幸 男  
国立予防衛生研究所寄生虫部  
飯 島 利 彦 伊 藤 洋 一

Thiabendazole [2-(4'-thiazolyl)-benzimidazole] はMerck Sharp & Dohme社で作られた新駆虫剤である。同研究所の広範な研究報告によると家畜とりわけ羊の腸管寄生線虫に著効を示す。本剤は無味無臭で服用し易く、動物に使用するには1回50~100mg/kgの単独投与と飼料に0.1~0.3%混入の長期間投与を行なっているが、中毒症状は全くなく、造血機能や腎機能にもほとんど障害を与えずに優れた駆虫効果があると報告されている(Baller et al., 1961, Campbell, 1961, Cuckler, 1961, Drudge, 1961, Egerton, 1961)

本報においては、Thiabendazole 乳剤(乳剤5ml中に純末1g含有)の提供を受け、これを人体腸管寄生虫駆除に使用して如何なる効果があるかを検討したので報告する。

### 対象及び方法

対象: 下記の検便方法で腸管寄生虫卵を検出した88名を対象とした。その内訳は船橋市藤原町農民36名(男16, 女20), 山梨県双葉中学校生徒44名(男11, 女33) 岡崎市日本メルク万有工場職員8名(男2, 女6)である。

検便方法: 直接塗抹法(3枚)、飽和食塩水浮游法(1本)、MIFC沈澱法(1g)の3方法を用いて検便し、駆虫による卵減率を求めるため駆虫前後の虫卵数測定を行なった。

投薬方法: Thiabendazole 1g(乳剤として5ml)と2g(同10ml)投与の2群に分け、1日1回早朝空腹時または夜間就寝前に服用させ、服用量は1g1日、2g1日、1g3日、2gを数日おいて2回服用の4種類とし

た。

副作用調査: 問診により服用後の頭痛、めまい、倦怠感、嘔気、腹痛などを時間的に調査した。船橋群のみ服薬の前後に血圧と脈搏の測定、尿蛋白試験(ズルフォサリチル酸法)、尿ウロビリノーゲン試験(エールリッヒ試薬)を行なった。

### 試験成績

#### 1. 駆虫効果

家畜に投与する場合の体重1kg当りのThiabendazole 最小有効量は25mgであるから、成人に対するそれは1~1.5gとなり、充分効果を期待できる量としては3gとされている。そこでまず1g(乳剤5ml)を茶碗1杯の微温湯に溶かして服用させ、副作用を検討しつつ増量してゆく方法をとった。この結果投与方法としては前記の通り1g頓用、2g頓用、1日1g3日連用計3g、2g2回計4gの4方法としたが、寄生虫別駆虫効果は次の通りである。

#### a) 蛔虫効果

第1表のように1g頓用では駆虫効果は期待できないが、2g頓用ではある程度効果が認められた。しかし2g頓用は後述するように副作用があるので、3g服用に際しては1日1gで3日連用で行なってみた。その結果10例において全例が虫卵陰性となった。以上の成績から考えるとThiabendazole はその蓄積的な作用によって駆虫効果があらわれてくるように思われる。

#### b) 鞭虫駆虫効果

第1表に示すように1gまたは2g頓用では駆虫効果はあまり期待できない。しかし1g3日連用による3g投与

第1表 Thiabendazole の駆虫効果

寄生虫種	投与量	投与人員	卵減者数	%	陰転者数	%
蛔虫	1g (頓用)	3	1		0	
	2g (頓用)	5	3		2	
	3g (1g×3日)	10	10 (100%)		10 (100%)	
	4g (2g×2回)	1			1	
鞭虫	1g (頓用)	7	1		1	
	2g (頓用)	12	2 (17%)		2 (17%)	
	3g (1g×3日)	26	0		11 (42%)	
	4g (2g×2回)	3	0		0	
鉤虫	1g (頓用)	10	1 (10%)		0	
	2g (頓用)	18	7 (30%)		3 (16%)	
	4g (2g×2回)	6	4		2	

では陰転率42%である程度の効果が認められ、この場合にも薬剤の蓄積の効果と思われる結果をえた。しかしこれを蛔虫駆虫効果に比較するとかなり低率である。

c) 鉤虫駆虫効果

全例アメリカ鉤虫寄生であり、1g頓用ではほとんど効果がなく、2g頓用でもなお効果は少ない。2g2回投与で4gの場合は30%程度の駆虫効果が認められた。しかし蛔虫駆虫効果に比較するとかなり劣るようである。

以上の結果をまとめると、ほとんど同様の服用方法で Thiabendazole の駆虫効果を各寄生虫について比較すると、蛔虫に対しては連用によってかなりの駆虫効果を認めたが、鞭虫と鉤虫に対してはある程度の効果があるという成績をえた。また Thiabendazole の特徴としては薬剤の蓄積的な駆虫効果が推定されたので、この点に關しては今後の検討が必要と思われた。

2. 副作用

主として船橋地区の駆虫に際して副作用の検討を行なった。第2表に示すように Thiabendazole による副作用の特徴は、1g頓用ではほとんど副作用がないのに、増量して2g頓用とすると急に増加することであり、従って3g頓用の計画を変更して今回は行なわないことにした。1g頓用による副作用は他覚的検査(血圧、脈搏、尿検査)によっても認められない。1g3日連用では10%程度に軽度の副作用発現があつたが、全く副作用のないものの率は66%であつた。

2g頓用ではめまい(52%)、酔い(84%)をはじめ、頭痛、倦怠感などの神経症状が多発し、血圧低下、脈搏減少を認めるものがあつた。これに反し、嘔気、腹痛などの腹部症状の出現率は従来の駆虫剤に比較すると極めて低率であつた。

以上のことから Thiabendazole は腸管から吸収されて神経系を刺激するのではないかという推定が可能である。一方、尿蛋白、尿ウロビリノーゲン検査では異常を認めなかつた。

第2表 Thiabendazole投与量別の副作用

検査項目	1g (頓用)		2g (頓用)		3g (1g×3日)	
	11名	25名	25名	52名	52名	52名
自覚症状	頭痛	0	3 (12.0%)	5 (9.6%)	1 (2.0)	5 (9.6%)
	酔い	1	21 (84.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
	めまい	0	13 (52.0)	5 (9.6)	5 (9.6)	5 (9.6)
	倦怠感	0	3 (12.0)	4 (7.7)	4 (7.7)	4 (7.7)
	げっぷ	0	1 (4.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	嘔気	0	3 (12.0)	6 (11.5)	6 (11.5)	6 (11.5)
	嘔吐腹痛	0	2 (8.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
脈搏	増加	1	1 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
	減少	9	17 (68.0)	17 (32.8)	17 (32.8)	17 (32.8)
	変化なし	1	7 (28.0)	7 (13.2)	7 (13.2)	7 (13.2)
血圧	増加	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	減少	10	18 (72.0)	18 (34.6)	18 (34.6)	18 (34.6)
	変化なし	1	7 (28.0)	7 (13.2)	7 (13.2)	7 (13.2)
尿蛋白	陽性	0	0	0	0	0
	陰性	11	25	25	52	52
尿ウロビリノーゲン	陽性	2	0	0	0	0
	陰性	9	25	25	52	52

考 按

Thiabendazoleは山羊、羊、豚、犬などの各種動物における腸管寄生虫(Trichostrongylus, Cooperia, Nematodirus, Ostertagia, Haemonchus, Oesophagostomum, Bunostomum, Strongyloides, Chabertina, Trichurisなど)やTrichinellaなどに対する駆虫効果があると報告されている。すなわち、体重1kg当り50mgの頓用で上記各種寄生虫を95%以上駆除し(Brown, 1961)、12.5~50mgの頓用で同様80~98%と未成熟虫に対する著効を認め(Cuckler, 1961)、100mg/kg頓用で上記のうち7種についての実験でEPGの99.99%の減少を認めた(Drudge, 1961)。

そこで本試験ではこの薬剤が人体腸管寄生虫に対しても駆虫効果を有するか否かを検討した。その結果は蛔虫に対しては1g3日連用の10例において全例を完全に駆除することが出来たが、鞭虫、鉤虫に対する効果は満足すべきものではなかつた。試験例数が少ないので効果の差は今後の検討にまつべきである。なお動物に投与したときは副作用は全く認められないといわれるが、人体に使用すると短時間で消滅するが、かなりの副作用が発現したので、これは今後更に研究すべき点であろう。

Thiabendazole は水に難溶であるが、中性よりも弱酸性、弱アルカリ性で僅かに溶け、殊にpH2付近では0.5%が水に溶けるとされているから、人体内でもある程度溶けて吸収されるのではないかと想像される。また蛔虫駆虫に際し1日1g投与の3日連続では副作用が少ないにもかかわらず、これを1日2g頓用にするると急に

副作用がでてくることは、仮りに体内での吸収があつたとしても、副作用を呈するにたりる一定濃度が必要であり、その濃度と副作用の発現とが関連しているのではないかと考えられる。

また、Thiabendazole は蛔虫卵の分裂發育を阻止し、*in vitro* での完全なる分裂阻止濃度は 1 ppm 以下であろうとされ (Egerton, 1961), 駆虫に際し成虫駆除ばかりでなく虫卵の産卵抑制, 卵の仔虫形成阻害を起し (Brown, 1961), 25°C 7 日間作用の水中直接殺卵試験では 1,280,000 倍稀釈 (0.78 ppm) において蛔虫卵は仔虫期に達するものは全く認められず, 完全な殺卵効果を示すこと (久津見, 1962) などが知られている。従つて Thiabendazole は今回の成績のように成虫に対しては効果が低いが, 前述のごとく卵や仔虫に対しては有効であるという点から考えて, その殺卵機構, 駆虫機構に関しては従来の薬剤とは異なつた複雑な要因があるのではないかと想像される。このことは Brown (1961) が推定しているような蠕虫類に対する metabolic pathway の独特の阻害で説明されるものか否かは現在のところ不明である。次回には蛔虫成虫の生体外飼育試験によつてこの薬剤の理薬学的性質を検討する予定である。

#### 要 約

Thiabendazole を蛔虫, 鞭虫, 鉤虫保有者 88 名に投与して, 駆虫効果と副作用を調べた。

成人に対し 1 g 頓用では 3 種寄生虫のいづれに対しても駆虫効果が認められないが, 副作用を呈するものもほとんどなかった。2 g 頓用では若干駆虫効果の上昇が認められたが, 同時に副作用が多発し, 2 g の連用を行なうことができなかつた。

そこで 1 日 1 g で 3 日連続投与したところ, 副作用の出現率は低く, 蛔虫保有者では 10 例の全員が陰転し著しい駆虫効果を認めた。しかし鞭虫に対しては約 40% の陰転率で著しい効果はえられなかつた。

2 g 連用の代りに数日後再び 2 g 投与で合計 4 g 投与した例は, 例数が少なく充分な結論はえられなかつた。

稿を終るに際し, 御校閲を賜つた国立予防衛生研究所寄生虫部長小宮義孝博士に感謝の意を表します。

本論文の要旨は第 22 回日本寄生虫学会東日本支部大会 (昭和 37 年 10 月) で発表した。

#### 参 考 文 献

- 1) Baller, W. S., Diamond, D. L. & Walker, D. F. (1961): Observation on the use of Thiabendazole in sheep and cattle. *J. Parasitology*, 47 (4), 40-41.
- 2) Brown, H. D., et al. (1961): Antiparasitic drug IV. 2-(4'-Thiazolyl) Benzimidazole, a new anthelmintic. *Am. J. Chem. Soc.* 83, 1764-1765.
- 3) Campbell, W. C. (1961): Effect of Thiabendazole upon infections of *Trichinella spiralis* in mice, and upon certain other helminthiasis. *J. parasitology*, 47 (4), 37.
- 4) Campbell, W. C. & Cuckler, A. C. (1961): Effect of Thiabendazole upon experimental trichinosis in swine. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 110 (1), 124-128.
- 5) Cuckler, A. C. (1961): Thiabendazole, a new broad spectrum anthelmintic. *J. Parsitology*, 47 (4), 36.
- 6) Drudge, J. H. & Elam, G. (1961): Comparison of Thiabendazole, Ruelene and Phenothiazine for anthelmintic activity in sheep. *J. Parasitology*, 47 (4), 39-40.
- 7) Egerton, J. R. (1961): The effect of Thiabendazole upon *Ascaris* and *Stephanurus* infections. *J. Parasitology*, 47 (4), 37.
- 8) 久津見晴彦 (1962): Thiabendazole による蛔虫の卵殺卵試験. 第 22 回日本寄生虫学会東日本支部大会記事, 19.
- 9) Ross, D. B. (1961): The influence of thiabendazole, a new anthelmintic, on weight gain in lambs. *Veterinary Record*, 73 (51), 1455.
- 10) Todd, A. C. (1962): Comparison of three broad, spectrum anthelmintics in lambs. *Veterinary Medicine*, 57 (4), 322-325.