

塩酸レバミゾールの間欠投与による野外での犬糸状虫の予防効果

鈴木嘉尚*¹⁾ 小寺主司*²⁾ 木村 肇*³⁾ 小林茂雄**

早崎峯夫** 大石 勇** 杉浦邦紀***

(昭和 59 年 12 月 21 日受理)

Field Trial on Prophylactic effects of Levamisole Hydrochloride
by Intermittent Medication against *Dirofilaria immitis* Infection in Dogs
YOSHINAO SUZUKI (Practitioner in Higashi Murayama, Tokyo 189) et al.

SUMMARY

Field trials were conducted on prophylactic effects of levamisole hydrochloride (LH) on *Dirofilaria immitis* infection. In them, 120 non-infected dogs in the Kitatama area of Tokyo, were exposed to mosquitoes under natural condition throughout the infectious season of 3 months (July to September). Of them, fifty-nine were medicated orally with LH in August and October. To them a dosage of 15 mg/kg/day(t.i.d.) was given for 5 days, at an interval of 2 months.

The infection was confirmed by detecting blood microfilariae by the filter concentration method or the acetone concentration method during a period from April to June of the next year. Twenty-three (37.7%) of the 61 untreated control dogs showed microfilaremia, but no microfilaria was recognized in any medicated dogs. Several medicated dogs showed mild and transient anorexia, vomiting and diarrhea.

要 約

東京地区において、塩酸レバミゾール (LH) の間欠投与による犬糸状虫の予防効果を野外試験によって検討した。

投薬は、自然感染期 (7月~9月) の開始後約 1.5 カ月にあたる 8 月中~下旬に 1 回と、さらにそれから約 2 カ月後 (感染終了後約 1.5~2 カ月) に 1 回の計 2 回であり、1 回の投薬は LH 15 mg/kg/日を 1 日 3 回に分割し、5 日間連続経口投与した。

今回の試験地区では、非投薬の対照群 61 頭において 37.7% と、1 感染期間 (1 夏) における高い感染率を認めたが、投薬群 59 頭には感染例はまったく認められなかった。

この間欠投与期間に嘔吐・軟便・食欲低下などの消化器症状がみられたが、いずれも一過性の軽度なものであった。

早崎・大石(1984)⁴⁾ は、塩酸レバミゾール (LH) の長期投与が犬糸状虫の予防に有効であることを報告した。その後 LH の間欠短期集中投与方法について検討し^{5,7,16)}、2 カ月間隔で計 2 回を間欠経口投与することにより、確実な予防効果の得られることを報告した⁶⁾。本論文は、野外試験によって間欠投与方法⁹⁾ の犬糸状虫予防効果を検討したものである。

1. 材 料 と 方 法

試験犬は、東京都北多摩地区の屋外飼育犬 120 頭で、投薬群が 59 頭、対照群が 61 頭である。

投薬群の年齢は、生後 2 カ月齢から 6 才であり、いずれも未感染犬と判定されたものである。59 頭中 41 頭は、感染期間 (7~9 月)¹⁵⁾ を経過していない若齢犬で、他の 18 頭は毎年ジエチルカルバマジンによる予防を行ってきたもので、フィルター集虫法¹⁷⁾ とアセトン集虫法¹⁸⁾ で末梢血ミクロフィラリア (Mf) 陰性のものである。対照群はすべて昭和 54 年 10 月から昭和 55 年 6 月までに生まれ、生後感染期を経過していない 2~10 カ月齢の

* 東京都 開業 ¹⁾ 東村山市秋津町 1-10-43 ²⁾ 東久留米市八幡町 1-8-3 ³⁾ 小平市津田町 2-25-4

** 東京農工大学農学部 (東京都府中市幸町 3-5-8)

*** 麻布大学獣医学部 (神奈川県相模原市淵野辺 1-17-71)

表1 供試犬の犬種と頭数

犬種	投薬群	対照群
雑種	27(頭)	29(頭)
柴犬	8	10
アイヌ犬	4	2
シェルティー	3	6
セッター	3	5
チワワ	3	0
ボストンテリア	2	0
パグ	2	0
ダックスフント	2	0
甲斐犬	1	0
アフガンハウンド	1	1
チャウチャウ	1	0
コリー	1	0
ミニチュアピンシェル	1	1
ポインター	0	3
シェパード	0	4
合計	59頭	61頭

未感染犬である。両群の犬種別頭数は表1に示したように、雑種を含めて投薬群が14犬種、対照群は9犬種である。性別は、投薬群が雄35頭(59.3%)、雌24頭(40.7%)、対照群が雄29頭(47.5%)、雌32頭(52.5%)であった。

投薬群には、犬糸状虫自然感染期間中および感染期終了後にかけて、約2カ月間欠で2回の投薬を行った。すなわち、第1回は昭和55年8月11日から21日の間にLHの投薬を開始して5日間連続投与し、第2回は10月6日から23日にかけて投薬を開始して5日間連続投与した。LHの投薬量は日量15mg/kgで、1日3回に分割して、強制的にまたは食餌に混ぜて経口投与した。

予防効果は、昭和56年4月から6月の間に、フィルター集虫法¹⁷⁾あるいはアセトン集虫法¹⁸⁾を行い、末梢血Mfの有無によって判定した。

間欠投与法の副作用を検討するために試験期間を通して一般臨床所見の変化を観察するとともに、一部の試験犬について、第1回投薬の前と投与終了翌日に白血球数、赤血球数、赤血球容積、血色素量、赤血球指数(MCV、

表2 塩酸レバミゾールの間欠投与法による犬糸状虫の予防成績

群	頭数	末梢血 Mf 陽性犬*	
		頭数	感染率
投薬群	59(頭)	0(頭)	0(%)
対照群	61	23	37.7

注) *: フィルター集虫法またはアセトン集虫法による

MCH, MCHC)を比較検討した。血液検査の実施は、前の3項目を18頭について、後の2項目を11頭について行った。

2. 成績

犬糸状虫に対する予防成績を表2に示した。対照群では末梢血のMfが陽性となったものが61頭中23頭(37.7%)にみられた。これに対して投薬群の59頭は、全例が末梢血のMfが陰性であった。

LHの間欠投与期間、すなわち2回投与の延べ10日間における30回の投薬中、1回でも異常の認められた頭数を示すと、一時的な食欲不振が5/19頭(8.4%)、一時的な軽度の嘔吐が9/59頭(15.2%)、一時的軟便が3/59頭(5.0%)に認められた。これらの所見はいずれも軽度で、予定通り投与を完了することができた。しかし、2頭に第1回投薬終了後に異常所見が認められた。1頭は最終投薬後2日から元気消沈、食欲不振、流涎、嘔吐(1回)、結膜充血、運動失調などの症状がみられ、他の1頭は最終投薬翌日に食欲不振、嘔吐(2回)、運動失調などの症状がみられたが、いずれも漸次回復して、5日後にはほぼ正常となった。

第1回投薬前後における血液学的検査所見は、表3に示したごとくであり、いずれの項目についても投薬前後の値に有意差は認められなかった。

3. 考察

犬糸状虫に対する予防は、蚊から感染した第3期幼虫が、中間発育場所で発育して、最終寄生場所である右心室・肺動脈へ移行する前に殺滅することである。

未成熟虫が肺動脈内から検出される時期が10月中旬

表3 塩酸レバミゾール、5mg/kg、1日3回内服(15mg/kg/日)、5日間連続経口投与前後の血液所見

検査	赤血球数* (10 ⁴ /μl)	赤血球容積* (%)	血色素量** (g/dl)	赤血球指数**			白血球数* (/μl)
				MCV (μm ³)	MCH (pg)	MCHC (%)	
投薬前	599***	43.0	13.5	68.2	22.8	33.0	13,733
初回投与前日	(82)	(5.6)	(2.1)	(7.2)	(1.7)	(3.2)	(3,767)
投薬後	639	44.1	14.4	63.7	22.1	34.8	13,127
最終投与翌日	(86)	(5.7)	(2.2)	(6.1)	(2.1)	(1.7)	(3,483)

注) *: n=18 ** : n=11 *** : 平均値および標準偏差値(カッコ内)
全検査とも投薬前後の値に有意差なし

から翌年3月までであり^{8,11,15)}、また、感染虫の最終寄生場所への移行が感染後85~120日¹²⁾であることから、東京地区における自然感染期間は、7月から9月の間と考えられている¹⁵⁾。これに基づき、著者らは、予備試験^{5,7)}の成績も考えあわせて、間欠投与による予防は、感染期間開始後約2カ月から始めて2カ月間隔で行うのが理論的であると考え、犬糸状虫の自然感染に実験感染を付加した予防試験において、自然感染期の開始から約1.5カ月後の8月中旬と、それからさらに2カ月後の10月中旬、すなわち、感染終了後約1.5カ月の計2回、それぞれ5日間のLH投与を行い、確実な予防効果が得られることを報告した⁶⁾。この2カ月間隔で行う間欠投与法は、現在広く実施されているジエチルカルバマジン剤の長期(感染期間と感染終了後2カ月間)投与、あるいはLHの長期(感染期間と感染終了後1カ月間)投与に比較して投与日数がきわめて短かく、また、ジエチルカルバマジン剤をMf保有寄生虫に投与すると、時にショック様反応がみられるが、LH投与ではこのような反応もなく⁴⁾、野外での有用性は高いと考えられた。

今回の試験においては、試験地区の対照群に37.7%と高感染率が認められたのに対して、投薬群では感染がまったく認められなかったことから、この間欠投与法によって確実に犬糸状虫を予防できるものと考えられた。

LHの経口投与による副作用として、用量依存性に流涎、食欲不振、嘔吐などが知られている^{1,9,10,13,14,20,21)}が、8~16mg/kg/日の連日投与ではこのような消化器症状は、いずれも軽度で一過性である^{1,9,14,20)}。JACKSON(1980)⁹⁾は、投薬前のアトロピン投与や、日量を2~3回に分割投与したり、給餌後に投薬することによって、嘔吐の発現を抑制し得るとしている。今回の試験では、投薬後に一過性の軽度な消化器症状を認めたが、発生率も低く、多くのものが対症的処置を行うことなく短時間に正常に復し、予定どおり投薬を行うことができた。

LHの投薬に関連して、中枢神経症状の発現が報告^{9,19)}されているが、その発生機序は不明である。この中枢神経症状は、JACKSON⁹⁾によれば、11mg/kg/日の連用で2~3%にみられている。今回の試験では、投薬群の2頭に食欲不振、元気消沈、運動失調症状が現われたが、いずれも第1回投薬終了後2日を経過して出現しており、第2回投薬時にはこれらの変化は認められなかったこと、また、本剤の吸収・排泄は速やかで²³⁾、副作用は投薬後まもなく発現し、短時間で回復すると報告^{2,10,20)}されていることなどを考えあわせると、この2頭の運動失調症状は、LH投与の副作用であったかは不明である。

また、LH投与に関係して認められたとの報告^{3,13,22)}のある溶血性貧血所見も、今回の試験における一般臨床所見および血液学的検査所見からは認められなかった。

以上のように、今回の試験でLHの副作用として、一

過性の消化器症状が認められたことから、投薬に際しては、中枢神経症状も含めて、一般臨床所見の変化には留意すべきであると考えられた。

文 献

- 1) ALFORD, B. T. and BURKHART, R. L.: *Proc. of the Heartworm Symp.* '74, MORGAN, H. C., ed., 82~84, VM Publ. Inc., Kansas (1975).
- 2) ATWELL, R. B., CARLISLE, C. and ROBINSON, S.: *Aust. Vet. J.*, 55, 531~533 (1979).
- 3) ATWELL, R. B., JOHNSTONE, I., READ, R., et al.: *Aust. Vet. J.*, 55, 292~294 (1979).
- 4) 早崎峯夫, 大石 勇: 日獣会誌, 38, 8~12(1984).
- 5) 早崎峯夫, 中垣和英, 大石 勇: 寄生虫誌, 33, 573~576 (1984).
- 6) 早崎峯夫, 大石 勇: 日獣会誌, 38, 154~157 (1984).
- 7) 早崎峯夫, 小林茂雄, 大石 勇: 寄生虫誌, 33, 429~433 (1984).
- 8) 井上太郎: 慶応医学, 16, 1737~1754 (1936).
- 9) JACKSON, R. F.: *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 176, 1170~1172 (1980).
- 10) ROBINSON, E. L.: *Levamisole, Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Fourth ed., JONES, et al. eds., 1010~1015, Iowa State Univ. Press (1977).
- 11) 久米清治, 板垣二郎: 応用獣医学雑誌, 16, 59~80 (1943).
- 12) KUME, S. and ITAGAKI, S.: *Brit. Vet. J.*, 111, 16~24 (1955).
- 13) MARSBOOM, R., HERIN, V., VANDESTEENE, R., et al.: *Janssen Pharmaceutica*, Report (1974).
- 14) MILLS, J. N. and AMIS, T.: *Aust. Vet. J.*, 51, 310~314 (1975).
- 15) 大石 勇, 小林茂雄, 久米清治: 日獣会誌, 11, 10~12 (1958).
- 16) 大石 勇, 早崎峯夫, 小林茂雄, ほか: 寄生虫誌, 24 (増刊号) 52 (1975).
- 17) 大石 勇, 久米清治: 寄生虫誌, 26, 1 (補) 11 (1977).
- 18) 大石 勇, 小林茂雄, 久米清治: 日獣会誌, 12, 149~153 (1959).
- 19) SUTTON, R. H. and ATWELL, R. B.: *J. Small Anim. Pract.*, 23, 391~397 (1982).
- 20) THIENPONT, D., VANPARIJS, O. F. L., SPRUYT, J., et al.: *Vet. Rec.*, 83, 369~372 (1968).
- 21) THIENPONT, D., VANPARIJS, O. F. L., RAEYMAEKERS, A. H. M., et al.: *Nature*, 209, 1084~1086 (1966).
- 22) TULLOCH, G. S., PACHECO, G., CASEY, H. W., et al.: *J. Parasitol.*, 56, Number 4 Section II, Part I, 348 (1970) [JACKSON, R. F.: *Proc. of the Heartworm Symp.* '77, MORGAN, H. C., ed., 111~116, VM Publ. Inc., Kansas (1978)].
- 23) VAN DEN BOSSCHE, H. and JANSSEN, P. A. J.: *Life Sci.*, 6, 1781~1792 (1967).