

塩酸レバミゾールの間欠投与による犬糸状虫の予防試験

早崎峯夫* 大石 勇*

(昭和 60 年 1 月 25 日受理)

Prophylactic Effects of Levamisole Hydrochloride by Intermittent Medication against *Dirofilaria immitis* Infection in Dogs
MINEO HAYASAKI and ISAMU OHISHI (Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Tokyo University of Agriculture and Technology, Fuchu-shi, Tokyo 183)

SUMMARY

Prophylactic effects of levamisole hydrochloride (LH) on *Dirofilaria immitis* infection and its side reaction in hematological and blood chemical findings were assessed in 9 infected dogs. These dogs were exposed to natural *D. immitis* infection throughout the infectious season in Japan (from July to September). Additionally, they were infected with a single experimental inoculation of infective larvae on July 31 (8 dogs) or on August 2 (1 dog as control). The medicated group was given two courses of LH at a dosage of 5 mg/kg, t.i.d. (15 mg/kg/day) for 5 days, on 18th to 22nd August and on 20th to 24th October. Five medicated dogs were sacrificed on the 170th day (4 dogs) or the 212th day (1 dog) of experimental infection and the other four on the 210th day (2 dogs) or the 218th day (2 dogs).

Necropsy revealed that all the medicated dogs were free from worms in their heart and blood vessels and that 4 controls harbored *D. immitis*, the mean infectious being 42.6%. Hematological and blood chemical findings showed no substantial side effects of LH, except a moderate increase of serum GPT. No abnormality was recognized in general clinical findings in any dog during the course of experiment.

要 約

塩酸レバミゾールの間欠的短期集中投与法による犬糸状虫の予防効果を検討した。実験犬には自然感染と実験感染を行った9頭を用いた。

本剤の 5 mg/kg を 1 日 3 回内服 (15 mg/kg/日) し、これの 5 日間連続投与を 8 月 18~22 日と 10 月 20~24 日に計 2 回行った。予防効果は剖検によって判定した。対照群 4 頭の平均虫体移行率は 42.6% であったが、投薬群 5 頭では虫体はまったく検出されなかった。

投薬群では GPT 活性値に中等度の上昇が認められたが、他の検査所見に著変は認められず、また一般臨床所見にも異常は認められなかった。

著者らは、塩酸レバミゾール (LH) の間欠投与による犬糸状虫の予防法について検討し^{9,19)}、LH の投与日量を 10 mg/kg、1 日 2 回皮下注射 (20 mg/kg)、あるいは 7 mg/kg、1 日 3 回皮下注射 (21 mg/kg) とし、これの 5 日間連続投与を犬糸状虫の自然感染期の開始から約 1.5~2 カ月後と、さらにその後約 2 カ月後に、計 2 回投与することによって確実な予防効果が得られることを報告した⁹⁾。また、LH 15 mg/kg/日 の 5 日連続経口投与が、虫齢 60~90 日の幼虫に有効な殺滅効果を示すこと

も報告した¹⁰⁾。

本報告は、これらの実験成績^{9,10,19)}を踏まえて、LH の経口投与による間欠的短期集中投与法の犬糸状虫予防効果を検討したものである。

1. 材料および方法

実験犬は 9 頭 (雑種) で、投薬群 5 頭 (雌 2, 雄 3) と対照群 4 頭 (雌 3, 雄 1) である。年齢は投薬群平均 3.0 (1~6) 才、対照群 3.3 (1~8) 才である。これら両群にはそれぞれ 2 頭の末梢血マイクロフィラリア (Mf) 陽性犬 (4, 5, 8, 9 号犬) を含め、自然感染の機会を高めた。

* 東京農工大学農学部 (東京都府中市幸町3-5-8)

Mf 保有寄生犬の血液 20 μ l 中の Mf 数は、投薬群は 272, 294, 対照群は 150, 224 であった。他の実験犬はすべて犬糸状虫未感染犬である。

これら実験犬は 1980 年 6 月中旬から実験終了までの期間、蚊が自由に飛来する開放犬舎で、両群を混合して同一条件のもとで飼育し、自然感染への曝露が均等になるようにした。また、感染をより高度にするため *Aedes togoi* 体内で発育させた第 3 期幼虫を、7 月 31 日 (対照群の 1 頭のみ 8 月 2 日) に背部皮下に接種した。接種した第 3 期幼虫数は表 1 に示したごとく、投薬群平均 109 (101~129) 匹、対照群平均 107 (103~112) 匹である。

LH の投薬量は 5 mg/kg を 1 日 3 回内服 (15 mg/kg/日) とし、これを 5 日間連続して行い、その第 1 回を 8 月 18~22 日に、第 2 回を 10 月 20~24 日に投薬した。投薬日量は各回の投薬開始日に体重測定を行い算出した。実験犬の体重は、第 1 回投与時に投薬群平均 10 kg、対照群平均 9.8 kg、第 2 回投与時に投薬群平均 11.2 kg、対照群平均 13.5 kg であった。投薬は空腹時に強制的に行った。

予防効果は、投薬群は実験感染後 170 日と 212 日に、対照群は同 210 および 218 日に、ペントバルビタールナトリウムにて薬殺後剖検し、右心室・肺動脈内の未成熟虫数を算定して判定した。

なお、Mf 保有寄生犬 4 頭は末梢血 Mf 数の変動を 1

カ月間隔で検査し、剖検時に成虫の寄生数と死滅状態についても検査した。

実験期間中は、一般臨床所見の変化に留意した。また、投薬群の未感染犬 3 頭と対照群の同 2 頭については、各回の投与の前後に表 2・3 に示した血液および血液化学的検査を実施した。

2. 成 績

投薬群と対照群にみられた剖検結果を表 1 に示した。右心室、肺動脈内から検出した未成熟虫には実験感染と自然感染によるものが混在しているが、自然感染した第

表 1 塩酸レバミゾールの間欠投与の犬糸状虫予防成績

群	犬番号	感染幼虫数	感染から剖検までの日数	感染未成熟虫	感染率	平均感染率
投薬群	1	101	212	0	0	0
	2	129	170	0	0	
	3	101	170	0	0	
	4	109	170	0	0	
	5	109	170	0	0	
対照群	6	103	218	28	27.1	42.6
	7	109	210	75	68.8	
	8	112	212	73	65.1	
	9	107	218	10	9.3	

表 2 塩酸レバミゾールの間欠投与方法 (5 mg/kg, 1 日 3 回内服 (15 mg/kg/日), 5 日間連続経口投与) の血液学的検査所見に及ぼす影響

群	検査日 (検査日)	犬番号	WBC (μ l)	RBC ($10^4/\mu$ l)	Hb (g/dl)	Ht (%)	白血球百分率 (%)						
							Eo	B	Mo	L	N		
											Me	St	Seg
投薬群 (n=3)	第 1 回投与 (8/17)	1	18,000	583	12.5	44	10	0	1	15	0	20	54
		2	15,800	583	12.5	42	13	0	0	24.5	0.5	30	31
		3	12,500	647	12.1	40	5	0	0	33	3	25	34
		1	9,800	626	13.5	44	1	0	5	34	4	19	37
		2	13,800	708	15.0	50	10	0	1	8	1	27	54
		3	11,000	556	12.1	40	17	0	2	23	2	11	45
	第 2 回投与 (10/19)	1	13,600	679	14.6	49	16	0	0	31	0	14	39
		2	7,200	684	14.7	46	9	0	2	20	0	23	46
		3	8,990	612	13.0	42	15	0	0	37	0	8	50
		1	16,400	555	14.8	39	15	0	0	21	3	17	44
		2	11,800	738	11.6	37	14	0	0	14	0	31	41
		3	11,700	614	12.4	41	7	0	0	31	0	5	57
対照群 (n=2)	(8/17)	6	21,000	595	9.1	32	9	0	0	20	3	29	39
		7	16,300	556	10.8	39	14	0	0.5	36	1	22	26.5
	(8/23)	6	11,700	482	12.5	33	11	0	2	9	9	47	22
		7	16,700	465	12.4	30	5	0	1	4	5	30	55
	(10/19)	6	14,000	672	12.8	41	9	0	4	25	0	25	37
		7	12,600	674	14.0	41	16	0	0	18	0	7	59
	(10/25)	6	13,200	646	11.1	37	5	0	8	19	4	20	44
		7	13,900	724	14.8	44	12	0	1	18	1	11	57

塩酸レバミゾールの間欠投与による犬糸状虫の予防試験

表3 塩酸レバミゾールの間欠投与法〔5mg/kg, 1日3回内服(15mg/kg/日), 5日間連続経口投与〕の血液化学的検査所見に及ぼす影響

群	検査 (検査日)	犬 番号	GOT (k.u)	GPT (k.u)	AL-P (K-A.u)	Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	T. Pro. (g/dl)	血清蛋白分画(%)					A/G	
									Alb.	α_1	α_2	β	γ		
投薬群 (n=3)	第1回 投与 (8/17)	前	1	45	18	5.8	2.2	12.2	6.6	34.4	5.4	10.8	25.3	24.1	0.52
		2	32	31	7.1	1.2	13.4	7.0	37.3	5.5	16.6	19.9	20.7	0.59	
		3	5	5	4.6	1.5	12.2	6.6	35.5	8.8	10.6	21.3	23.8	0.55	
		後	1	63	50	6.7	1.8	13.1	6.3	31.7	6.0	13.1	27.3	21.9	0.46
		2	60	266	10.8	0.6	10.1	6.0	40.5	8.1	12.6	21.1	17.7	0.68	
		3	5	5	5.0	0.6	9.7	5.8	38.3	7.5	10.0	29.9	14.4	0.62	
	第2回 投与 (10/19)	前	1	26	43	4.9	1.1	12.6	6.4	32.3	14.2	16.5	26.0	11.0	0.48
		2	29	41	5.9	1.0	13.5	6.0	35.4	12.9	18.3	23.7	9.7	0.54	
		3	11	40	2.7	1.0	9.6	6.4	32.0	11.5	21.4	22.9	12.2	0.47	
		後	1	28	127	5.5	0.6	11.6	6.6	31.6	19.7	12.8	25.6	10.3	0.46
		2	23	227	17.1	1.2	13.9	6.6	33.7	14.4	15.4	25.0	11.5	0.51	
		3	24	198	3.8	1.2	10.0	6.4	34.3	14.0	14.9	26.3	10.5	0.52	
	対照群 (n=2)	(8/17)	6	10	10	7.7	1.4	9.6	6.4	32.0	18.6*	22.6	26.8	0.47	
			7	31	6	6.2	3.2	13.6	6.8	32.0	16.2*	31.0	20.8	0.47	
		(8/23)	6	10	25	8.0	0.8	9.8	6.0	34.1	28.3*	27.2	9.9	0.52	
7			20	16	4.4	0.3	8.3	6.1	40.1	23.5*	21.7	14.7	0.67		
(10/19)		6	13	26	6.7	1.0	10.7	6.2	38.9	12.5	15.3	25.0	8.3	0.63	
		7	11	24	4.4	0.9	13.6	6.4	33.7	11.9	17.8	25.7	10.9	0.51	
(10/25)		6	10	53	7.5	0.7	11.9	6.0	31.8	14.4	14.4	28.0	11.4	0.46	
		7	13	43	6.0	0.9	13.7	6.6	24.6	11.8	20.0	32.7	10.9	0.34	

注) *: α_1 と α_2 の合計

3期幼虫数は予測し得ない。したがって、感染虫体数はこれらを含めた数として表わし、感染率は実験感染した第3期幼虫数に対する感染虫体数から算出した。感染率は対照群では平均 42.6 (9.3~68.8) %であったが、投薬群では全例に未成熟虫は検出されず、確実な予防効果が認められた。

投薬群における寄生犬の末梢血 Mf は1頭では第1回投与後に、他の1頭では第2回投与後に消失した。また、剖検時これら2頭における成虫の寄生は前者には認められず、後者には雌成虫4匹のみが検出された。なお、2頭とも肺動脈内に死滅成虫による塞栓部が多数認められた。いっぽう、対照群の1頭には成虫109匹が寄生し、末梢血 Mf は実験期間を通して陽性であったが、他の1頭には雌成虫4匹が検出され、末梢血 Mf は漸減し、10月14日には消失した。

投薬群および対照群ともに実験期間を通して一般臨床所見になんらの異常も認められず、また投薬前後における体重にも変動は認められなかった。

血液学的所見において LH の投与による明らかな影響は、表2に示したように認められなかった。血液化学的所見に与える影響は表3に示したように、投薬群では GPT 活性値が第1回・第2回ともに投薬終了の翌日に1例(3号犬)を除き軽度から中等度の上昇を示し、また GOT 活性値が2例(1, 2号犬)に第1回投薬終了後に、

AL-P 活性値が1例(2号犬)に第1回・第2回投薬終了後にそれぞれ軽度の上昇を示した。他の項目ではとくに異常値は認められなかった。対照群においては、血液および血液化学的検査所見に明らかな変化は認められなかった。

3. 考 察

本実験では、LH 5 mg/kg, 1日3回内服(15 mg/kg/日)の5日間連続経口投与を、自然感染期(東京地方では7月から9月の3カ月間)^{11,15,20)}の開始から1.5~2カ月後と、さらにその2カ月後に計2回投与すると、確実に犬糸状虫の寄生を予防できることが明らかとなった。

本実験では、投薬群で実験感染後170日に剖検した全例に未成熟虫は検出されなかったが、このことは一方で、虫体の固有寄生場所への移行が、本剤の影響により遅延していることも考えられる。しかし、正常な感染下で犬糸状虫第3期幼虫は感染後120日には固有寄生場所への移行を完了し¹⁶⁾、平均120日虫齢で性成熟に達し²²⁾、175日虫齢で Mf を産出することが知られており²¹⁾、感染後200日虫齢以上になった虫が固有寄生場所へ移行する能力はないものと考えられる。したがって、本実験において実験感染後212日の長期間を経過した例(1号犬)に虫体の移行がみられなかったことは、移行の遅延の可能性を否定し得るものと考えられる。

本実験では一般臨床所見に異常は認められなかった。

他にもビーグル犬に LH 20 mg/kg を 8 週間投与したが、中毒性の異常は認められなかったとの報告もある²⁴⁾。しかし、LH の副作用として消化器症状や中枢神経症状などが知られている。すなわち、10~20 mg/kg/日 の連続経口投与で嘔吐、食欲不振、下痢などの消化器症状が認められており^{1,4,13,14)}、とくに嘔吐は一般に投薬開始の初期に認められている^{1,13,14)}。また、神経過敏、あえぎ、後軀不全麻痺、失調などの中枢神経症状をみたとの報告^{4,13,23)}もある。その発生頻度は、JACKSON¹³⁾によれば 11 mg/kg/日 を連用し 2~3% であったという。しかし、その神経症状の発生機序は明らかでない^{13,23)}。いっぽう、脳・髄膜に血管性細胞浸潤が高率に認められたとの報告²⁷⁾があるが、組織学的異常は認められないとの報告^{1,17)}もある。上述の神経組織の変化は、LH のもつ免疫調節効果に関係ある現象と推察されるが^{8,23,27)}、今後の研究によって解明されることが望まれる。

また、少数例に溶血性貧血の発生をみたとの報告^{5,17,25)}や、反対に 11~20 mg/kg 連続経口投与によって赤血球系に溶血性貧血の発症を示唆する異常は認められなかったとの報告^{1,6,14)}があるが、本実験においてはそのような変化は認められなかった。

LH の 10~30 mg/kg/日 を連用して、ALP 活性値^{1,14,18)}や GPT 活性値¹⁸⁾の上昇を認めた報告があり、本実験でも GPT 値の中等度な上昇が、また一部の実験犬に ALP 値と GOT 値の軽度な上昇がみられ、肝機能への影響が認められた。いっぽう、20 mg/kg/日 を犬糸状虫寄生犬に連用しても GOT・GPT 値に異常を認めなかったとの報告^{6,14)}もあることから、本剤投与犬に共通してみられる副作用ではないものと考えられる。しかし、これらの変化は本剤が肝臓に取り込まれて分解される体内動態⁹⁾に関連するためとも考えられる。また、ALP 値の上昇は骨形成への影響によるものと考えもある¹⁾。以上のように LH の高用量使用にあたっては、必ず消化器症状や神経症状の発現に留意し、赤血球系や肝機能への影響も考慮する必要がある。

LH が犬糸状虫成虫に不確実ながらも殺滅効果があり、また Mf には強い殺滅効果のある^{12,26)}ことが知られて以来、現在、抗 Mf 剤として米国 (11 mg/kg/日連用)^{2,3)}、オーストラリア (10 mg/kg/日連用)⁷⁾で用いられている。

本実験でも少数例ではあるが、LH 投与によって Mf は全例で消失し、抗 Mf 効果は十分に期待でき、また成虫に対してもかなりの殺虫効果が認められた。これら抗 Mf および抗成虫効果については、さらに十分な研究を行い評価すべきである。

文 献

- ALFORD, B. T. and BURKHART, R. L.: *Proc. of the Heartworm Symp.* '74, MORGAN, H. C., ed., 82~84, VM Publ. Inc., Kansas (1975).
- American Heartworm Society: *Proc. of the Heartworm Symp.* '80, MORGAN, H. C., ed., 182~184, VM Publ. Inc., Kansas (1981).
- American Veterinary Medical Association: *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 162, 660~661 (1973).
- ATWELL, R. B., CARLISLE, C. and ROBINSON, S.: *Aust. Vet. J.*, 55, 292~294 (1979).
- ATWELL, R. B., JOHNSTONE, I., READ, R., et al.: *Aust. Vet. J.*, 55, 531~533 (1979).
- CHAIKIN, R. J.: *Canine Pract.*, 6(3) 32~37 (1979).
- CHURCH, D. B.: *Canine Heartworm Disease Symp.* '77, The post-Graduate Committee in Vet. Sci. (Dir. Hungerford) 23~24, The University of Sydney, Australia (1978).
- 吐山豊秋: *Small Animal Clinic*, 86, 16~21 (1983).
- 早崎峯夫, 小林茂雄, 大石 勇: 寄生虫誌, 33, 429~433 (1984).
- 早崎峯夫, 中垣和英, 大石 勇: 寄生虫誌, 33, 573~576 (1984).
- 井上太郎: 慶応医学, 16, 1737~1754 (1936).
- JACKSON, R. F.: *Canine Heartworm Disease. The Current knowledge*, BRADLEY, R. E., ed., 129~136, Univ. of Florida, Florida (1972).
- JACKSON, R. F.: *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 176, 1170~1172 (1982).
- 小林茂雄, 小沢 浩, 早崎峯夫, ほか: 第 91 回日本獣医学会講演要旨, 105 (1981).
- 久米清治, 板垣四郎: 応用獣医学雑誌, 16, 59~80 (1943).
- KUME, S. and ITAGAKI, S.: *Brit. Vet. J.*, 111, 16~24 (1955).
- MARSBOOM, R., HERIN, V., VANDESTEENE, R., et al.: *Janssen Pharmaceutica, Report* (1974).
- MILLS, J. N. and AMIS, T. C.: *Aust. Vet. J.*, 51, 310~314 (1975).
- 大石 勇, 早崎峯夫, 小林茂雄, ほか: 寄生虫誌, 24 (増刊号) 52 (1975).
- 大石 勇, 小林茂雄, 久米清治: 日獣会誌, 11, 10~12 (1958).
- 大石 勇, 中垣和英, 早崎峯夫, ほか: 寄生虫誌, 32 (増刊号) 67 (1983).
- ORIHIEL, T. C.: *J. Parasitol.*, 47, 251~262 (1961).
- SUTTON, R. H. and ATWELL, R. B.: *J. Small Anim. Pract.*, 23, 391~397 (1982).
- THIENPONT, D., VANPARIJS, O. F. L., RAEYMAEKERS, A. H. M., et al.: *Nature*, 209, 1084~1086 (1966).
- 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)].
- TULLOCH, G. S. and ANDERSON, R. A.: *Nature*, 232, 644 (1971).
- VANDEVELDE, M., BORING, J. G., HOFF, E. J., et al.: *J. Neuro. Exp. Neurol.*, 37, 165~173 (1978).