

- 26) 岡田和夫：医学のあゆみ，124，960～962 (1983).
 27) OPELZ, G., SENGAR, D. P. S. and MICKY, M. R., et al.: *Transpl. Proc.*, 5, 253～259 (1973).
 28) OPELZ, G. and VAN ROOD, J. J.: *Transpl. Proc.*, 15, 1520～1521 (1983).
 29) OWEN, R. R. and HOLMES, P. H.: *Vet. Rec.*, 90, 231～236 (1972).
 30) RASMUSEN, B. A., BEECE, C. K. and CHRISTIAN, L. L.: *Anim. Blood Grps Biochem. Genet.*, 11, 93～107 (1980).
 31) SASPORTES, M., WOLLMAN, E. and COHEN, D., et al.: *J. Exp. Med.*, 152, 270～283 (1980).
 32) SHIRES, T., WILLIAMS, J. and BROWN, F.: *Ann. Surg.*, 154, 803～810 (1961).
 33) 鈴木 博：医学のあゆみ，81，385～390 (1972).
 34) 鈴木立雄：麻布大研報，No. 15, 131～145 (1966).
 35) SWISHER, S. N. and YOUNG, L. E.: *Physiol. Rev.*, 41, 495～520 (1961).
 36) 遠山 博：輸血学，遠山 博編，530～575，中外医学社，東京 (1978).
 37) 筒井敏彦，尾崎里香，小暮孝之，ほか：第 83 回日本獣医学会講演要旨，195 (1977).
 38) 植松一良，江島博康，久保茂行，ほか：日獣大研報，39, 121～126 (1982).
 39) VAN DER LINDEN, C. J., BUURMAN, W. A. and VEGT, P. A., et al.: *J. Surg. Res.*, 31, 332～336 (1981).
 40) VRIESENDORP, H. M., DUYZER-DEN, H. and SMID-MERCX, B. M. J., et al.: *J. Small Anim. Pract.*, 15, 693～699 (1974).
 41) 渡部 浩：免疫と血液，6, 5～11 (1984).
 42) 吉田治弘，池本卯典：第 94 回日本獣医学会講演要旨，54 (1982).
 43) YOUNG, L. E., CHRISTIAN, R. M. and ERVIN, D. M., et al.: *Blood*, 6, 291～313 (1951).
 44) YOUNG, L. E., ERVIN, D. M. and YUILE, C. L.: *Blood*, 4, 1218～1231 (1949).
 45) YUILE, C. L., VAN ZANDT, T. F. and ERVIN, D. M., et al.: *Blood*, 4, 1232～1239 (1949).

臨 床

塩酸レバミゾールの長期投与による犬糸状虫の予防試験

早崎峯夫* 大石 勇*

(昭和 59 年 10 月 19 日受理)

Prophylactic Effects of Levamisole Hydrochloride by Long-Term 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 effect of levamisole hydrochloride to the developing stages of *Dirofilaria immitis* was studied in both the experimental and the field trials.

Experimental trials: Dogs were medicated orally with 2.5 mg/kg/day of levamisole hydrochloride for 30 days after experimental infection. They were sacrificed on the 143rd day of infection, but no worms were recovered from their right ventricles or pulmonary arteries. In non-medicated controls the mean recovery rate was 40.9%.

Field trials: Dogs were exposed to natural infection throughout the infectious season and additionally inoculated once with infective larvae to establish the infection steadily. They were divided into two groups. One group of nine dogs were orally given 2.5 mg/kg/day of the drug every day for 6 months, from June to November. The other group of three dogs were medicated in the same manner, except the drug was given every other day. Both groups were sacrificed at 151 or 152 days after inoculation. Of them, 12 dogs had no worms. Three controls had 15 to 66 worms, showing a mean recovery rate of 72.7%. No adverse reaction of this drug was recognized in any dogs.

* 東京農工大学農学部 (東京都府中市幸町 3-5-8)

要 約

塩酸レバミゾールの犬糸状虫寄生予防効果を実験感染犬と自然感染犬を用いて試験した。

1) 実験感染試験：犬糸状虫実験感染犬に本剤の 2.5mg/kg/日 を感染から 30 日間連続経口投与した。実験感染後 143 日に剖検した結果、終寄生場所（右心室・肺動脈）に虫体はまったく認められなかった。対照群の終寄生場所への移行率は平均 40.9% であった。

2) 野外試験：実験犬は犬糸状虫自然感染に曝し、さらに感染を確実にするために実験感染を追加して試験した。投薬群はさらに 2 群に分け、本剤の 2.5mg/kg/日 を、9 頭は 6 月から 11 月までの 6 カ月間連日投与し、3 頭は同一期間を隔日に投与した。実験感染後 151・152 日に全例剖検した結果、投薬群では犬糸状虫の寄生を認めず、確実な寄生予防効果が認められた。対照群では 15~66 匹が検出され、平均移行率は 72.7% であった。

犬糸状虫マイクロフィラリア保有寄生犬に本剤を用いた場合、ジエチルカルバマジン剤を用いたときにみられるショック様反応（発現率約 17%）など異常反応が発現するか否かについて、同保有寄生犬 53 頭を用いて検討したが、異常所見はまったく認められなかった。同様に、実験感染実験および野外試験においても異常所見は認められなかった。

大石ら(1972)⁹⁾は、テトラミゾール (TMS) を長期連続投与することにより、中間発育場所における犬糸状虫幼虫を殺滅し、終寄生場所への本虫の移行を確実に阻止しうることを報告した。すなわち、犬糸状虫寄生予防には塩酸テトラミゾール (TMS·HCl) 5mg/kg/日 を、本虫感染期間の開始期より感染終了後 1 カ月までの間、連続経口投与すれば確実な予防効果が得られることを明らかにした。

TMS は、THIENPONT ら (1966)¹¹⁾以来、広範囲線虫駆虫剤として知られており、その駆虫効果は、異性体である *l*-TMS と *d*-TMS では異なり、前者は後者よりも約 2 倍の駆虫活性を有することが知られている (VAN DEN BOSSCHE ら, 1967)¹²⁾。

今回、著者らは、*l*-TMS である塩酸レバミゾール (LMS·HCl) を用い、犬糸状虫実験感染下における寄生予防試験を行うとともに、犬糸状虫自然感染下における寄生予防試験をも実施したので報告する。

1. 材料および方法

1) 犬糸状虫実験感染犬における寄生予防試験

実験犬は犬糸状虫未感染犬 5 頭であり、このうち 3 頭を投薬群、2 頭を対照群とした。実験犬には、トウゴウヤブカ (*Aedes togoi*) 体内で発育させた第 3 期幼虫を投薬群では平均 154 匹、対照群では平均 160 匹を皮下注射によって感染させた(表 1)。なお、実験犬は全実験期間を通して蚊の侵入を防止した閉鎖環境下で飼育した。

投薬群 3 頭には、LMS·HCl の 2.5mg/kg を 1 日量として投与した。この量は *d*-TMS を用いた犬糸状虫寄生予防法の最小有効投与日量 5mg/kg (大石ら, 1972)⁹⁾の 1/2 量である。本剤の投与は実験感染当日から 30 日間連続して所定量をゲラチンカプセルに入れ、1 日 1 回空腹時に経口投与した。なお、投薬は投与量を正確にす

表 1 塩酸レバミゾール長期投与による犬糸状虫寄生予防試験 (実験感染犬)

実験 群	犬 番 号	実験 感 染 L ₃ 数	投 薬 日 量 (mg/kg)	投* 薬 日 数	日 数 (感染 剖検)	心・肺内 未成熟虫	
						虫体数	移行率
投薬	1	144	2.5	30	143	0	0
	2	166	2.5	30	143	0	0
	3	153	2.5	30	143	0	0
	平均	154				0	0
対照	4	161	0		146	70	43.4
	5	159	0		146	61	38.3
	平均	160				65.5	40.9

注) *: 実験感染日より投薬開始 L₃: 第 3 期幼虫

るために、実験犬の体重を週 1 回測定し、必要に応じて投与量を補正しながら行った。

本剤の犬糸状虫寄生予防効果の判定は、感染虫が移行を完了した実験感染後 143 日 (投薬群)、146 日 (対照群) にそれぞれ剖検し、右心室・肺動脈内の未成熟虫を算定して行った。

2) 犬糸状虫自然感染下における寄生予防試験

実験犬は 15 頭で、投薬群 12 頭、対照群 3 頭とし、投薬群はさらに、連日投与群 9 頭と隔日投与群 3 頭の 2 群に分け、合計 3 群とした (表 2)。

連日投与群の 9 頭中 4 頭は、末梢血マイクロフィラリア (Mf) 陽性の犬糸状虫寄生犬 (5 月 31 日における末梢血 Mf 数平均は 515 匹/20 μ l) であり、他の実験犬 11 頭はすべて犬糸状虫未感染犬である。今回の実験では、Mf 保有寄生犬 4 頭以外に、さらに Mf 保有寄生犬 2 頭 (実験外) (5 月 31 日における末梢血 Mf 数は平均 394 匹/20 μ l) を同居させ、全実験犬を同一の開放犬舎内にて飼育し、自然感染に曝した。すなわち、Mf 保有寄生犬を加

塩酸レバミゾールの長期投与による犬糸状虫の予防試験

表2 塩酸レバミゾール長期投与による犬糸状虫寄生予防試験(自然・実験混合感染犬)

実験群	投薬日数	犬番号	実験感染L ₃ 数	日数(感染)剖検	心・肺内未成熟虫			移行率*
					雄	雌	計	
連日投与	2.5 mg/kg × 180日	1	38	152	0	0	0	0
		2	34	152	0	0	0	0
		3	45	151	0	0	0	0
		4	54	111	0	0	0	0
		5	34	152	0	0	0	0
		6	40	152	0	0	0	0
		7	37	152	0	0	0	0
		8	40	152	0	0	0	0
		9	46	152	0	0	0	0
		平均	41					
隔日投与	2.5 mg/kg × 180日	10	52	151	0	0	0	0
		11	43	151	0	0	0	0
		12	53	151	0	0	0	0
		平均	49					
対照	0	13	37	152	7	9	16	43.2
		14	37	152	4	11	15	40.5
		15	49	151	34	43	66	134.6
		平均	41					32.3 72.7

注) L₃: 第3期幼虫 * : 実験感染 L₃ 数に対する算出値

えることにより自然感染の機会を高め、かつ均等になるように図った。実験感染は、*Aedes togoi* で発育させた第3期幼虫を7月27・28日の両日に全実験犬の背部皮下に注射して行った。第3期幼虫数は連日投薬群で平均41匹、隔日投薬群で平均49匹、対照群で平均41匹であった。

投薬は、日量を2.5 mg/kgとして、連日投薬群では投薬日を月曜から土曜の1週6日間、隔日投薬群では、投薬日を月・水・金・土の週4日として、投薬期間は6月1日から11月30日までの6カ月間、1日1回ゲラチンカプセルに入れて連続経口投与した。なお、実験犬は週1回体重を測定し、投薬量を補正しながら投与した。また、実験期間中、実験犬の一般臨床所見を観察し、異常所見の把握に努めた。

表3 犬糸状虫マイクロフィラリア保有寄生犬における塩酸レバミゾール、dl-塩酸テトラミゾール投与に対する異常反応の有無

使用薬剤	投薬法	頭数	平均末梢血* Mf数	投薬量 (mg/kg)	投与日数	投薬後の反応
塩酸レバミゾール	皮下注(10% sol.)	25	208(3~990)	5	1	なし
	経口	5	358(17~759)	2.5	84~183	なし
dl-塩酸テトラミゾール	経口	16	307(7~977)	10	30	なし
	経口	7	294(54~782)	10	20	なし

注) *: 血液 10μl Mf: マイクロフィラリア

犬糸状虫寄生予防効果の判定は、全実験犬を実験感染後151・152日の両日に剖検し、右心室・肺動脈内に寄生する未成熟虫を算定して行った。

なお、連日投薬群のMf保有寄生犬4頭のうち3頭は剖検までの全期間中、1カ月間隔で末梢血Mf数を計測し、本剤のMfへの影響を観察した。また、剖検時に本剤の成虫殺滅効果についても観察した。

3) Mf保有寄生犬におけるLMS・HCl投与の一般臨床所見に及ぼす影響

本剤が犬体に与える影響について、一般臨床所見の変化より検討した。観察は、薬剤の直接的な作用の発現の有無のみならず、ジエチルカルバマジン(DEC)剤をMf保有寄生犬に投与した時にみられるショック様反応のような間接的な作用が発現するか否かについても行った。

実験犬は、表3に示したように末梢血Mf保有犬53頭で、30頭にはLMS・HClを投与し、23頭にはdl-TMS・HClを投与した。LMS・HCl投与犬のうち、25頭には本剤の10%注射液の5mg/kgを1回皮下注射し、5頭には本剤の2.5 mg/kgを84~183日間連続経口投与した。また、dl-TMS投与犬のうち16頭には本剤の純末の10 mg/kgを30日間連続経口投与し、7頭は同量を20日間連続経口投与した。

2. 成績

1) 犬糸状虫実験感染犬における寄生予防試験

表1に示したように、投薬群3頭からは未成熟虫はまったく検出されず、移行率は0%であった。これに対して、無投薬対照群からは全例に未成熟虫が検出され、平均移行率は40.9%であった。

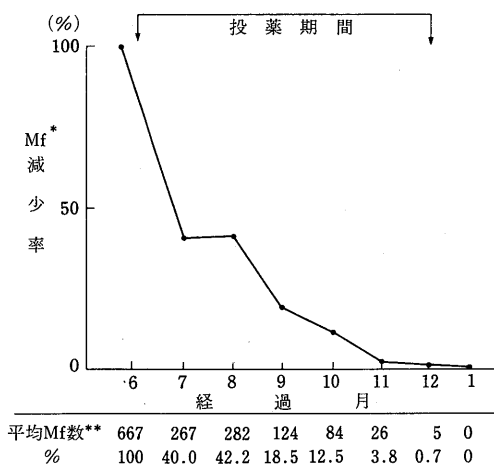
2) 犬糸状虫自然感染下における寄生予防試験

表2に示したように、連日および隔日投薬群の両群からは未成熟虫はまったく検出されず、移行率は0%であった。いっぽう、無投薬対照群からは全例に未成熟虫が検出され、実験感染第3期幼虫数に対する検出未成熟虫は平均78.8%であり、実験1の実験感染実験の対照群の移行率に比較して高値で、本群ではMf保有寄生犬を同居飼育したことも有効に作用して高度な自然感染状況下にあったことは明らかであった。投薬2群においては

表4 塩酸レバミゾール長期投与の犬糸状虫成虫への影響

頭数	生・死虫数と百分率								生存雌虫		
	雄		雌		計		子宮内				
	死	生	死	生	死	生	Mf保有虫数	卵母細胞保有虫数			
投薬群*	3	合計	3	10	2	33	5	43	48	0	33
		%	23.1	76.9	5.7	94.3	10.4	89.6		0	100
対照	5	合計	0	59	0	60	0	119	119	47	6
		%	0	100	0	100	0	100		88.7	11.3

注) *: 6月1日～11月30日の183日間, 2.5 mg/kg/日を投与。最終投与後26日に剖検 Mf: ミクロフィラリア



注) *: 3頭平均 **: 血液20μl Mf: ミクロフィラリア

図1 塩酸レバミゾール長期投与の末梢血ミクロフィラリアへの影響

実験期間中、一般臨床所見に異常はみられず、投薬による副反応は認められなかった。

連日投薬群における Mf 保有寄生犬3頭の末梢血 Mf 数の推移は図1に示すごとくで、漸減性に推移し、最終投薬後26日には全例において消失した。また、成虫殺滅効果は表4に示したように、平均殺虫率は約10%と低値であった。また、生存雌成虫の子宮内に Mf は認められず、胚発生の阻害が示唆された。

3) Mf 保有寄生犬における LMS・HCl 投与の一般臨床所見に及ぼす影響

LMS・HCl と dl-TMS・HCl を投与した53頭全例に一般臨床所見の異常は認められなかった。

3. 考 察

TULLOCH ら (1970)¹²⁾は、犬糸状虫実験感染後ただちに l-TMS 2.2 mg/kg を長期連続投与すると有効な寄生予防効果が認められたと報告している。著者らは、dl-TMS・HCl を用いて犬糸状虫幼虫殺滅効果を検討し、日

量 5 mg/kg を感染から30日間連続すれば、確実な幼虫殺滅効果が得られ、終寄生場所(右心室・肺動脈)への移行を完全に阻止し得ることを報告した⁹⁾。今回の実験では、dl-TMS の駆虫活性が l-TMS の1/2である¹³⁾との認識にたち、l-TMS である LMS・HCl を用いて幼虫殺滅効果を検討した。その結果、無投薬対照群では、右心室・肺動脈への移行率は40.9%であったのに対して、日量2.5 mg/kg を30日間投与した投薬群ではまったく未成熟虫が検出されず、l-TMS は dl-TMS の半量で確実な犬糸状虫幼虫殺滅効果を示すことが明らかとなった。

この成績に基づいて、自然感染下での寄生予防試験を行った。この実験では実験犬を自然感染に曝すとともに、実験感染を併せ行い、濃厚感染状況下に置いて実験を行った。このような条件下で LMS・HCl 25 mg/kg/日を感染期間の開始期より感染期終了後1カ月までの間、連日あるいは隔日投与することにより、確実な寄生予防効果が得られた。これらの成績により犬糸状虫寄生予防には、LMS・HCl の2.5 mg/kg/日をその地域の推定される感染期間の開始から終了後1カ月までの間、連続投与する方法が有効であることが明らかとなった。著者らのこの成績に基づいて、桜井ら(1980)⁹⁾は仙台市で野外試験を実施し確実な寄生予防効果が得られたことを報告し、かつ一般臨床所見に異常が認められなかったことも報告している。

また、LMS が DEC 剤に比較して有利な点は、投薬期間が1カ月短縮できることである。DEC 剤は感染期間終了後さらに60日間⁹⁾継続しなければならないのに対して、本剤は30日でよい。さらに DEC 剤は Mf 保有寄生犬に投与した場合、約17%のものにショック様反応が現われ、約5%は死亡するという異常反応が知られている(大石ら, 1963)⁷⁾が、LMS および dl-TMS では Mf 保有寄生犬に用いてもこのような異常反応の発現は知られてなく、今回の実験においても認められなかった。このことから、Mf 保有寄生犬に DEC 剤を投与する場合、前処置として必要な Mf 駆虫剤投与は、本剤を用いる場合必要とせず、直接本剤を投与できる。

本剤の毒性については、著者らと同一量の2.5 mg/kg

/日を6カ月間¹⁰あるいは5~6 mg/kg/日を3~12カ月間¹¹連続投与して検討されているが、一般臨床所見¹⁰、血液学・血液化学的所見^{1,10}、および臓器重量¹⁰、中枢神経を含む主要臓器の病理組織学的所見^{1,6}などに異常は認められていない。しかし、本剤の投薬によって溶血性貧血が少数例に報告^{2,6,12}されており、その発生機序について、MARSBOOMら(1973)⁶は、LMSの存在下で赤血球凝集を誘発する血清因子の存在を認めている。また、血小板減少症を示した例も報告⁹されている。しかし、これらの発生頻度はきわめて低い。また、LMSの10~11 mg/kg/日の連続投与中に中枢神経症状を疑う症状の発現が知られており、その発生頻度は11 mg/kg/日の連用で2~3%⁹であったという。この症状の発生機序は明らかでないが、本剤の投薬において留意すべきであろう。さらに、本剤を投与した犬の脳・脊髄に血管性細胞浸潤を認めた報告¹⁴があるが、神経細胞に障害を与える変化ではなく、この中枢神経組織の変化は、本剤の免疫調節効果に関係ある現象と推察される¹⁴。他方、本剤の投薬によって中枢神経に組織学的変化を認めない報告^{1,6}もあり、臨床症状との関連も未だ明確ではない。

文 献

- 1) ALFORD, B. T. and BURKHART, R. L.: *Proc. of Heartworm Symp.* 74, MORGAN, H. C., ed., 82~84, VM Publ. Inc., Kansas (1975).
- 2) ATWELL, R. B., JOHNSTONE, I., READ, R., et al.: *Aust. Vet. J.*, 55, 292~294 (1979).
- 3) ATWELL, R. B., THORNTON, J. R. and ODULM, J.: *Aust. Vet. J.*, 57, 91~93 (1981).
- 4) JACKSON, R.F.: *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 176, 1170~1172 (1980).
- 5) KUME, S., OHISHI, I. and KOBAYASHI, S.: *Am. J. Vet. Res.*, 28, 975~978 (1967).
- 6) MARSBOOM, R., HERIN, V., VANDESTEENE, R., et al.: *Janssen Pharmaceutica, Report* (1974).
- 7) 大石 勇, 小林茂雄, 久米清治: 日獣誌, 25(附) 435~436 (1963).
- 8) 大石 勇, 小林茂雄, 久米清治: 日獣誌, 34(Suppl.) 177~178 (1972).
- 9) 桜井雄一郎, 駒田栄司, 三瓶 清, ほか: 日獣会誌, 33(学会特集号) 9~10 (1980).
- 10) 谷山光司, 山沢捷子, 佐川輝男, ほか: 第88回日本獣医学会講演要旨, 167 (1979).
- 11) THIENPONT, D., VANPARIJS, O. F. J., RAEYMAEKER, A. H. M., et al.: *Nature*, 209, 1084~1086 (1966).
- 12) 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)].
- 13) VAN DEN BOSSCHE, H. and JANSSEN, P. A. J.: *Life Science*, 6, 1781~1792 (1967).
- 14) VANDELDELDE, M., BORING, J. G., HOFF, E. J., et al.: *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 37, 165~173 (1978).

//////日本獣医師会の図書案内//////

東京農工大学教授 医学博士 大石 勇著

犬 の 内 科 診 断 学 (改訂版)

B 5 版 537 頁 写真(カラー写真を含む) 図版多数挿入 上製ケース入

定 価 10,000 円 (送料 400 円)

実地臨床獣医師をはじめ、獣医学課程学生必携の小動物内科診断書として、ご利用をおすすめする。



発 行 日 本 獣 医 師 会

東京都港区南青山 1-1-1 (〒107) 電話 東京 (03) 475-1601