レター

スピノサドを用いた予防により誘発された イベルメクチン中毒が疑われた犬の一例

A Suspected Canine Case of Ivermectin Toxicity Induced by Prophylactic Use of Spinosad

寺本義隆* 寺本由利子

マミー動物病院

Yoshitaka Teramoto, Yuriko Teramoto

Mammy Animal Hospital

Received February 23, 2015 and accepted April 27, 2015

イベルメクチンは放線菌 (*Streptomyces avermitilis*) の発酵産物アベルメクチン類から誘導されたマクロライド系駆虫薬であり、線虫や昆虫の GABA 作動性ニューロンに作用し、持続的に過分極させる事により死滅させる¹⁾。日本では内部寄生虫、外部寄生虫に対して処方されているが、時に重篤な神経毒性を副作用として生じることがある。その症状は、運動失調や失明、昏迷、起立不能などがあり、重篤例では死亡することもある²⁾。一方、スピノサドも放線菌 (*Saccharopolyspora spinosa*) 由来マクロライド系駆虫薬でノミ、マダニの予防を目的に投与される。その作用機序は明らかではないがノミやマダニのニコチン性アセチルコリン受容体を活性化させたり、GABA 受容体の機能に影響したりして、神経伝達系を興奮、麻痺させる事により死滅させると考えられている。米国で行われた大規模な犬の臨床試験では、おもな副作用は嘔吐であり、他にも食欲減退、食欲亢進、嗜眠、下痢、発咳、多飲、流涎、過活動などが報告されているが、神経症状はされていない³⁾。今回、薬用量のイベルメクチンを用いた毛包虫症治療中に、ノミ、マダニ予防量のスピノサド製剤の服用により重篤な神経症状を発現した症例に遭遇したため報告する。

症例は6歳齢、フレンチブルドッグ、避妊メスで皮膚症状を主訴に来院した。若齢時より皮膚症

状が認められており、近医にて抗生剤や副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤などの処方を受けていたが改善には至らなかった。飼い主の判断で手作り食を与えたところ、改善傾向が感じられていたが半年ほど前より皮膚症状が悪化したとのことで当院に来院した。

初診時、皮膚症状は、頸部から胸部、腹部に至って紅斑、脂漏が認められ、また背側に限局性の脱毛を認めたが、飼い主による掻痒感は軽度とのことであった(図1, 2)。予防歴として成分不明の錠剤によるフィラリア予防と、フィプロニル製剤(フロントラインプラス, 日本全薬工業)によるノミ・マダニ予防が聴取された。感染性皮膚疾患の鑑別のためスクリーニング検査を行った。皮膚スタンプ検査では、頸部、趾間などから好中球の球菌貪食像が得られ、また搔爬検査では、毛包虫の成ダニ、幼ダニ、虫卵が背部脱毛部位、趾間、頸部などから多数検出された。球菌による表在性膿皮症と成犬型全身性毛包虫症と診断して、基礎疾患の精査を血液検査、レントゲン検査、超音波検査から合わせて行った。血液検査では基準値を外れる異常を認めなかった。画像検査結果からは、片側脊椎と胆泥症の所見を認めたが、副腎の腫大など、皮膚症状と関連がありそうな著変は認められなかった。

以上の検査所見より原発性毛包虫症に伴う二次性の細菌性膿皮症と診断し、まず、イベルメクチン(アイボメック, 日本全薬工業)を50 µg/kg sid から毎日50 µg/kg ずつ増量し、400 µg/kg にて固定

* 連絡先: 寺本義隆 (マミー動物病院)

〒190-0034 東京都立川市西砂町1-80-8 プレミール105

TEL 042-531-3912 FAX 042-531-3912

E-mail: tera4989@gmail.com

図1 症例外貌

図2 治療前

背部に見られた限局性の脱毛。

とする毛包虫症の治療を開始した。つぎに、細菌性膿皮症に対して培養同定感受性検査（昭和メディカル）を行い、結果が出るまでシャンプー（マラセブ，キリカン洋行）にて管理することとした。後日に得られた培養結果では，*Entero.aerogenes* と *Entero.faecalis* が検出された。

治療開始後，第13病日に起立不能を主訴に来院した。第8病日より散歩時の歩行を嫌がり，また流涎を生じていた。一般状態として運動失調による起立不能，流涎，振戦を認めた。経過を再度詳しく聴取したところ，ノミ予防はフィプロニル製剤を主に使っているが，前月と当月のみ以前に他院にて処方されて余っていたスピノサド製剤（コンフォティス，イーライリリー社）を与えたとのことであった。当月分は症状の悪化が見られた第13病日の朝に投与されていた。スピノサド製剤の副反応に神経症状に関する報告がないことから，スピノサドにより誘発されたイベルメクチン中毒を疑ってイベルメクチンの投薬の中止と対症療法を行ったところ，第17病日には神経症状が改善した。スピノサドの薬理作用の消失時期（最終投与より一ヵ月後）とともに慎重にイベルメクチンの投与を再開したところ，神経症状の再発はなく，皮膚症状は略治した（図3）。なお，追加で行った *MDR1* 遺伝子変異検査（D-LAB）は陰性であった。

今回見られた神経症状は過去にスピノサド製剤のみを投与した時には副作用の発現はなかったこと，スピノサドの薬理作用の消失後に再開したイベルメクチンのみの投与でも副作用の発現が見られなかったことより，ふたつのマクロライド系駆虫薬における薬物間相互作用によるイベルメクチン中毒の発現が疑われた。

スピノサドと高用量のイベルメクチンを併用す

図3 治療後

脱毛は改善された。

ると重度の副作用を発現する事があり，またスピノサド製剤の能書にも記載されている。その機序はまだ解明されていないがスピノサドがp糖蛋白の働きを阻害することによりイベルメクチンの中枢神経系への流入が増加し中毒症状が発現する可能性が示唆されている^{2,5)}。当院でも高用量のイベルメクチンを使用する際は必ず予防薬について聴取するようにしていたが今回は防ぐ事が出来なかった。スピノサドとミルベマイシンオキシムの合剤（パノラミス，イーライリリー社）が発売となり特に転院症例においてスピノサド製剤を投薬中にもかかわらず高用量イベルメクチンを処方してしまう機会は今後増える可能性がある。高用量イベルメクチンを処方する場合，飼い主への併用薬について聴取やインフォームドが重要である。

引用文献

- 1) Campbell, W.C., Fisher, M.H., Stapley, E.O., Albers-Schönberg, G. and Jacob, T.A. 1983. *Science*. 221: 823–828.
- 2) Dunn, S.T., Hedges, L. and Sampson, K.E. 2011. *Drug Metabol. Disposition*. 39: 789–795.
- 3) Geyer, J. and Janko, C. 2012. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 13: 969–986.
- 4) Koch, S.N. 2011. *NAVC Clinician's Brief*. June: 53–55.
- 5) Schrickx, J.A. 2014. *Vet. J.* 200: 195–196.