ミルベマイシンDによる犬糸状虫の感染予防 とくに臨床試験成績について

黒川和雄^{*1)} 多川政弘^{*1)} 江島博康^{*1)} 滝山 昭^{*2)} 相見和宏^{*3)} 鷹取正良^{*3)}
沢田めぐみ^{*3)} 下沢章夫^{*3)} 渡辺正俊^{*3)} 田中喬一^{*3)} 安田英己^{*3)} 有角和恵^{*3)}

(昭和 59 年 10 月 19 日受理)

A Clinical Experiment with Milbemycin D for the
Prevention of *Dirofilaria immitis* Infection
KAZUO KUROKAWA (Nippon Veterinary and Zootechnical College, Musashino,
Tokyo 180) et al.

SUMMARY

Milbemycin D (MD) (Sankyo Co., Ltd., Tokyo) is a compound produced by *Streptomyces hygroscopicus* subsp. *aureolacrimosus*. Over a period from April, 1983, to May, 1984, 92 apparently healthy dogs were examined in ten veterinary clinics, nine in Tolyo and one in Nagoya. *Dirofilaria immitis* infection was enzootic in both cities. All the dogs were negative for microfilariae in blood at the time of the initial examination. Each dog was administered orally with 0.1 g/kg of MD (powder concentrated 100 times) enclosed in a gelatin capsule or wrapped in a piece of gelatin sheet once a month over a period from April to December, 1983. All the dogs, except one, were ready to take the drug every month and remained free from any adverse effect of the drug and any danger of treatment. The exceptional dog vomited three times after the initial administration and was discarded from the experiment. The 91 dogs were all negative for microfilariae in blood up to May, 1984, when the experiment ended. It was demonstrated clinically that MD had a preventive effect against *D. immitis* infection.

要 約

ミルベマイシンDについて、犬糸状虫の感染予防効果を知るために、昭和 58 年 4 月から 59 年 5 月まで、臨床的な投与試験を行った。対象犬は、診療施設 10 カ所（名古屋市 1、東京都 9、いずれも犬糸状虫症の常在地）に上診した犬糸状虫の住血子虫陰性犬 92 頭（いずれもおおむね健康）である。ミルベマイシンD（100 倍散）をゼラチンカプセルまたはオブラートに封入して、犬の体重 1 kg 当たり 0.1 g を、昭和 58 年 4 月から 12 月まで、月 1 回あて経口投与した結果、初回の投与で嘔吐（3 回）を見てその後の投薬を中止した 1 例を除く 91 頭では、全例とも試験期間中、毎回容易かつ安全に投与され、とくに副作用の発現がなかった。また、翌 59 年 2 月から 5 月までの血液検査では、全例とも住血子虫は陰性であり、この種の物質で臨床的にはじめて犬糸状虫に対する感染予防効果のあることが明らかにされた。

犬糸状虫 (*Dirofilaria immitis*) の感染予防に関する研究は、Diethylcarbamazine (DEC) を用いた久米ら^{6,7)} (1964, 1967) の基礎実験および野田ら¹⁰⁾ (1965) の臨床応用の報告以来数多くある。今日まで原則的に DEC 剤の 5.5 mg/kg (日量) の感染期連日経口投与法が広く応用され、犬糸状虫症の発症予防に大きな成果があげられていることは周知のとおりである¹¹⁾。しかし、この方法は畜主にとって毎年 4 月から 12 月まで連日投与という煩雑さがあ

り、また住血子虫の陽性犬に投与されるとまれにショックを招くおそれがあるなどの問題が残されている^{8,9,11)}。

近年、大石¹²⁾ (1972) は塩酸レバミゾールによる犬糸状虫の感染予防法を、また著者らのうち多川・江島・滝山・黒川 (1983~1984)^{16,18)} は、ミルベマイシンDによる予防法を確立し、ともにこれらの臨床的応用が期待されるにいたった。

今回、著者らは三共株式会社から、このミルベマイシンDの提供を受け、延べ 92 頭の住血子虫 (mf) の陰性犬に対し、その経口投与による臨床試験 (58 年 4 月~59

^{*1)} 日本獣医畜産大学 (東京都武蔵野市境南町1-7-1)

^{*2)} 名古屋市 開業 ^{*3)} 東京都 開業

表1 供 試 犬

診療 施設	頭数	犬番号	年 齢	体 重 (平 均)	性		栄養	投与時の臨床所見	mf
					♂	♀			
A	9	1~9	2月~4.5才	2~16 kg (8.9)	5	4	甲	概ね良好	—
B	7	10~16	9月~2才	3~13 kg (8.4)	3	4	甲	概ね良好	—
C	9	17~25	2月~3才	2~13 kg (6.1)	4	5	甲	概ね良好	—
D	6	26~31	1.5月~7月	2.2~23.5 kg (8.9)	3	3	甲	概ね良好	—
E	6	32~37	7月~10月	6.4~22.5 kg (12.0)	3	3	甲	概ね良好 (皮膚炎 No. 33)	—
F	5	38~42	4月~8月	3~10 kg (6.9)	2	3	甲	概ね良好	—
G	23	43~65	3月~9才	0.7~37 kg (14.5)	15	8	甲	概ね良好	—
H	8	66~73	3月~1才	5.3~13 kg (8.2)	1	7	甲	概ね良好	—
I	14	74~87	2月~12才	2.3~28 kg (8.3)	6	8	甲	概ね良好 { 回虫(+) No.79 慢性腸カタル No.87 外耳炎 No.80 No.82 }	—
J	5	88~92	3才~5才	2.7~51 kg (25.8)	2	3	甲	概ね良好	—
10	92	1~92	1.5月~12才	0.7~51 kg (10.8)	44	48	甲		

年5月)を行ったところ、きわめて良好な感染予防成績を得たので、ここに報告する。

1. 試験材料および方法

1) 供 試 犬

犬糸状虫症の発生が比較的多い10カ所の診療施設 A~J (名古屋市1, 東京都9) に上診した92頭である(表1)。投与試験開始時の年齢は生後1.5カ月から12才であり、そのうち1.5カ月から10カ月のものは42頭、1才から12才までのものは50頭である(表2)。体重は0.7 kgの超小型犬から51 kgの大型犬までさまざま、雄は44頭、雌は48頭である。犬種は雑種29頭を含む19犬種にわたっている(表3)。92頭におけるミルベマイシンD (Milbemycin D) の投与開始前の状態は、回虫の寄生が2頭 (No.79, 87)、軽度の皮膚炎が1頭 (No.33)、軽度の慢性腸カタルが1頭 (No.80)、および外耳炎1頭 (No.82) をみた程度で、全例ともおおむね健康状態を示していた。また、アセトン集虫法でmf (前腕頭静脈血、午後2~6時) は全例とも陰性である。

なお、供試犬92頭のうち、夏の未経過犬は42頭で、他の50頭は経過犬である。この経過犬のうち、毎年DECが投与され、本試験でミルベマイシンDに切り替えられたものは34頭である。この他、蚊の刺螫防止をしていたもの11頭、本試験直前(58年3月)に西独(犬糸状虫症の発生がないといわれる)からの輸入犬4頭、および屋内飼育犬で本剤投与中に屋外飼育に変えたもの1頭である(表4)。

2) ミルベマイシンD

本剤は *Streptomyces hygroscopicus* subsp. *aureolacrimosus* から分離された物質で、16員環ラクトン構造を有する化合物である。

本剤の投与は次のように行われた。すなわち、その100

表2 ミルベマイシンD投与犬の年齢別一覧表

年 齢	頭数	出生後の月・年	平 均
10月未満	42	1.5月~10月	5.3月
1才以上	50	1才~12才	3.5才

表3 犬 種 別 頭 数

犬 種	頭数	(%)
雑 種	29	31.5
柴 犬	19	20.5
シェパード	9	9.7
シェルティー	7	7.6
マルチーズ	4	4.3
ビーグル	3	3.3
ダックスフント	3	3.3
ヨーキー	2	2.2
紀州犬	2	2.2
パセッハウンド	2	2.2
ポインター	2	2.2
ワイヤーヘアード	2	2.2
オールドイングリッシュシープドッグ	2	2.2
英セッター	1	1.1
ボクサー	1	1.1
北海道犬	1	1.1
コルギー	1	1.1
プードル	1	1.1
ドーベルマン	1	1.1
計	92頭	100(%)

倍数を、犬の体重1 kg 当たり0.1 g あて、昭和58年4月から同年12月まで、原則的に月1回、各診療施設(10カ所)に来診時あるいは往診先で空腹時にゼラチンカプセルまたはオブラートに封入して強制投与した。投与後は、いずれも異常の有無を知るために、それぞれ臨床所見の観察を行った。

表4 ミルベマイシンD投与前の供試犬の状態

投与前の状態	犬 番 号	頭数	%	備 考
夏の未経過犬	{ 1, 2, 3, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 47, 48, 51, 58, 62, 63, 64, 67, 68, 69, 70, 72, 73, 87	42	46	常時屋外飼育
夏の経過犬	DEC 投与 { 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 22, 23, 43, 44, 45, 46, 49, 50, 52, 57, 59, 60, 61, 65, 66, 71, 80, 81, 82, 84, 89, 91	34	37	同 上
	蚊の刺螫防止 { 74, 75, 76, 77, 78, 79, 83, 85, 86, 90, 92	11	12	同 上
	西独より輸入* { 53, 54, 55, 56	4	4	同 上
	屋内飼育 { 88	1	1	投与年度屋外飼育

注) *: 58年3月

表5 各診療施設における犬糸状虫の感染率
(屋外飼育で2才以上のもの)

診 療 施 設	血液検査* 頭 数	mf 陽性 頭 数	感染率 (%)
A 名古屋市	113	98	86.7
B 調布市	46	16	34.8
C 小金井市	176	139	79.0
D 小金井市	76	72	94.7
E 青梅市	73	73	100.0
F 立川市	164	121	73.8
G 品川区(都内)	159	58	36.5
H 武蔵野市	110	50	45.5
I 世田谷区(都内)	78	23	29.5
J 中野区(都内)	15	4	26.7

注) *: 血液検査はアセトン集虫法を用いる

本剤の投与後における感染予防効果の判定は投与翌年、すなわち昭和59年2月から5月までの間、原則的に月1回、アセトン集虫法によるmfの検査により行った。

なお、各診療施設(10カ所)付近の昭和58年度における犬糸状虫の感染率を示すと表5のとおりである。最も低いのは東京都中野区の26.7%で、高いところは青梅市の100%、これらの平均値は60.7%とかなり高く、この臨床試験にはいずれも適した地区と考えられる。

2. 試験成績

ミルベマイシンDを92頭(mf陰性)の犬に対して体重1kgあたり0.1gを、昭和58年4月から同年12月まで月1回経口投与したところ、次のような結果が得られた。

1) 供試犬は、本剤投与前はいずれも夏未経過のもの、また夏の経過犬はDECが投与され、あるいは蚊の刺螫防止策が講じられており、その他のものは感染のない地方、あるいは屋内で飼育され、この臨床試験開始までは、全例とも犬糸状虫の自然感染はなかったものといえよう。そして、ミルベマイシンDの投与開始時期は4月の

表6 ミルベマイシンDの投与時期と頭数
【投与開始時】

投与月	頭数	%
4 月	14	15.2
5 月	53	57.6
6 月	16	17.4
7 月	3	3.3
8 月	5	5.4
9 月	1	1.1
計	92	100.0

【投与終了時】

投与月	頭数	%
10 月	6	6.6
11 月	51	56.0
12 月	34	37.4
計	91	100.0

ものが14頭、5月が一番多くて53頭、6月16頭、7月3頭、8月5頭、そして9月が1頭であった。いっぽう、投与の終了は初回の投与時に嘔吐が発現し、その後の投与を中止したNo.73(診療施設H)を除いた91頭では、10月が6頭で少なく、11月が51頭、12月34頭である(表6)。とくにこれらの投与期間中は一般に屋内飼育犬といわれているマルチーズ4頭、ヨーキー2頭、プードル1頭も含めて全例とも原則的に屋外飼育としたので、いずれも犬糸状虫の自然感染下にさらされていたものとみなした。なお、ミルベマイシンDは全例ともに、ゼラチンカプセルまたはオブラートに封入されたものが空腹時に強制投与されたのであるが、いずれの診療施設でも確実に投与され、失敗例はなかった。

2) 本剤の投与翌年、すなわち昭和59年2月から5月までの間に、初回投与で中止したNo.73の1例を除いた91頭について、月1回あてアセトン集虫法によりmf検査を行ったが、その間、全例とも陰性所見を示していたので、犬糸状虫の感染予防(心臓移行阻止)の効果が十分にあったものと思う(表7)。

3) 本剤の投与後の副作用としては, No. 73 (診療施設H) の1例 (柴犬, 雄, 5.5 kg, 栄養甲) において, 初回の投与3時間後と夕刻および夜の合計3回に亘って嘔吐を見たほかは, 91頭全例とも投与後毎回副作用の発現がなかった。本試験では投与頭数が少なく, また嘔吐

の発生も1例であるため, その発生機序などについては明らかにできなかった。

4) 生後10カ月未満の犬における投与例41頭 (No. 73を除く) の発育状態はいずれも良好で, 年齢の若いものでは発育とともに体重の増加が著しく (表8), 1例

表7 臨床試験成績

診療施設	頭数	犬番号	mf	投与期間 58年 月 日	副作用	mf 検査 59年 2~5月	予防効果
A	9	1~9	—	5.10~12.19	—	—	有
B	7	10~16	—	5.14~11.30	—	—	有
C	9	17~25	—	5.2~11.21	—	—	有
D	6	26~31	—	5.18~12.20	—	—	有
E	6	32~37	—	5.1~12.30	—	—	有
F	5	38~42	—	5.7~11.25	—	—	有
G	23	43~65	—	4.20~12.4	—	—	有
H	8	66~73	—	5.6~12.10	No. 73 初回投与3時間後に嘔吐, その後夕方と夜に2回, 合計3回嘔吐 (投与中止)	(*)	(*)
I	14	74~87	—	4.17~12.10		—	有
J	5	88~92	—	4.15~12.15		—	有
10	92	1~92	—	4.15~12.30	92頭中1頭嘔吐	(*)	(*)

注) *: No. 73を除く

表8 幼犬におけるミルベマイシンD投与時の体重の変化

犬番号	種別	性	年齢 (月)	体重 (kg)			犬番号	種別	性	年齢 (月)	体重 (kg)		
				投与前 (月/日)	最終投与時 (月/日)	増加 体重					投与前 (月/日)	最終投与時 (月/日)	増加 体重
1	M	♀	3	2.0(5/10)→	6.4(12/10)	4.4	36	シェル	♀	7	6.4(5/31)→	12.0(12/30)	5.6
2	M	♀	2	3.0(5/19)→	11.3(12/14)	8.3	37	柴	♂	7	8.0(5/10)→	9.5(12/10)	1.5
3	M	♀	5	7.4(6/1)→	8.5(12/10)	1.1	38	M	♀	5	7.5(5/9)→	7.5(11/12)	0
16	M	♂	9	9.0(6/30)→	10.0(11/30)	1.0	39	ビ	♀	7	9.0(5/17)→	9.5(11/19)	0.5
17	柴	♂	6	7.0(5/2)→	10.5(11/3)	3.5	40	柴	♂	4	3.0(5/17)→	9.5(11/19)	6.5
18	シェル	♂	4	3.0(5/31)→	8.0(11/8)	5.0	41	柴	♂	5	5.0(5/18)→	8.0(11/18)	3.0
19	シェル	♂	5	7.0(5/24)→	9.5(10/30)	2.5	42	M	♀	8	10.0(5/27)→	11.0(11/25)	1.0
20	柴	♀	7	7.0(5/16)→	8.0(11/10)	1.0	47	バセ	♂	6	6.0(5/6)→	14.0(11/6)	8.0
21	シェル	♀	4	3.5(6/2)→	7.0(11/2)	3.5	48	ビ	♂	7	9.0(5/6)→	12.0(11/6)	3.0
24	シェパ	♀	2	6.0(7/10)→	22.0(11/10)	16.0	51	マル	♂	3	0.7(5/10)→	3.0(11/6)	2.3
25	シェパ	♀	2	6.0(7/10)→	23.0(11/10)	17.0	58	コル	♀	7	6.0(5/20)→	11.5(11/20)	5.5
26	ビ	♀	6	9.0(5/18)→	11.5(12/20)	2.5	62	シェパ	♂	7	22.0(6/3)→	36.0(12/3)	14.0
27	M	♂	2.5	3.8(5/19)→	14.5(12/30)	10.7	63	シェパ	♂	5	17.0(6/3)→	34.0(12/3)	17.0
28	ボ	♀	6	23.5(5/26)→	26.0(12/25)	2.5	64	バセ	♂	6	10.0(6/4)→	18.5(12/4)	8.5
29	M	♀	7	11.5(5/31)→	15.0(12/10)	3.5	67	紀	♀	3	7.0(5/19)→	18.0(11/21)	11.0
30	M	♀	1.5	2.2(6/20)→	12.0(12/7)	9.8	68	ダ	♀	10	10.0(6/4)→	10.0(11/5)	0
31	M	♂	1.5	3.2(7/30)→	14.0(12/10)	10.8	69	柴	♀	4	6.0(8/18)→	7.5(11/10)	1.5
32	北	♂	8	22.5(5/1)→	26.1(12/1)	3.6	70	M	♀	4	5.3(5/11)→	9.0(12/10)	3.7
33	紀	♀	10	15.0(5/9)→	15.0(12/10)	0	72	M	♀	3	7.0(9/6)→	15.0(12/6)	8.0
34	シェル	♂	7	8.0(5/17)→	8.0(10/20)	0	87	M	♂	2	3.0(8/27)→	8.0(11/24)	5.0
35	M	♂	7	12.0(5/17)→	13.5(12/9)	1.5							

注) M: 雑種 柴: 柴犬 シェル: シェルティー ボ: ボクサー シェパ: シェパード 北: 北海道犬
紀: 紀州犬 ビ: ビーグル バセ: バセットハウンド マル: マルチーズ コル: コルギー ダ: ダックスフント

なお, 成犬では投与期間中体重減をみたものは1例もない

(No. 42, 雑種, 雌, 8カ月, 10kg, 栄養甲)ではあるが, 投与期間中に妊娠し7子を安産した。なお, 1才以上の犬においては体重の減少を見たものは1例もなかった。

5) この臨床試験前は毎年, DEC 剤を用いていたが, 今回ミルベマイシンDに切り替えたもの(33頭), あるいはDEC 剤投与なかばの8月から本剤の月1回投与に切り替えたもの(1頭, No. 9), 延べ34頭について, それぞれ注意深く投与後の異常の発生について観察したが, 全例ともとくに異常反応を認めたものはなかった。

3. 考 察

本試験に用いられたミルベマイシンDは新しいタイプの物質で, ここにはじめて犬糸状虫の感染予防薬としてDEC 剤や塩酸レバミゾールにならび登場したわけである。本剤はすでに堀江ら²⁾, 坂本ら¹⁴⁾および多川ら¹⁷⁾により, 犬の線虫(回虫, 鉤虫, 鞭虫)の駆除に有効であることが報告されており, つづいて著者ら^{16, 18)}により犬糸状虫の感染予防の最適投与量と投与適期が明らかにされた。そして今回, これらの基礎データをもとに住血子虫陰性犬92頭を用いて臨床試験を行った結果, 本剤が犬糸状虫の感染予防に優れた効果があり, 副作用もきわめて少なく, 臨床的に実用性の高いことがはじめて明らかにされたのである。

すなわち, 10カ所の診療施設に上診した92頭(mf陰性)に対し, 本剤(0.1g/kg)を夏季を中心として感染下(4~12月)で月1回経口投与したのであるが, 投与を中止した1例を除いた91頭の翌年春(2月~5月)におけるmf検査では全例とも陰性所見を示し, DEC 剤と同様^{4, 10)}に糸状虫の感染予防に十分効果のあることが示唆された。

また, 毎回投与後の副作用の発現は, 初回投与時に嘔吐を3回みた1例を除いては, 全例ともまったく認められていないのみならず, DEC 剤の投与を本剤に切り替えた多数の例についても異常所見がみられなかったことから, 本剤は臨床応用上安全性の高いことがうかがわれた。

現在用いられているDEC 剤は, 犬糸状虫の感染予防には感染期の長期連続経口投与が必要であり, これは畜主にとってきわめて煩雑であるため, 今日までその省力化, すなわち間欠的投与法の研究^{1, 3)}が試みられているが, 一部に異議もあり¹⁵⁾, いまだ広く応用されるにいたっていない。また, DEC 剤はmf陽性犬に用いた場合まれにショックを発現することが報告⁸⁾されているが, 本剤についても現在検討中であり, 追ってその成績は報

告する予定である。

以上のことから, ミルベマイシンDによる感染期の月1回投与法は, 従来の方法と比較して投与が容易で, mf陰性犬において安全性が高く, 糸状虫の感染予防効果も十分に認められた¹⁹⁾ので, 今後における臨床応用が期待される。

[なお, 本研究の概要は昭和59年度日本臨床獣医学会(東京・小動物)において報告した。]

稿を終るに臨み, ミルベマイシンDの提供とご協力をいただいた三共株式会社に深謝する。

引用文献

- 1) 後藤克正: 第12回全国合同小動物臨床研究会(横浜市)講演要旨, 75~76 (1976).
- 2) 堀江牧夫, 野田周作, 坂本 司, ほか: 第96回日本獣医学会講演要旨(帯広)94 (1983).
- 3) 小林茂雄, 大石 勇, 久米清治: 日獣誌, 29, 54~55 (1967).
- 4) 小林茂雄, 早崎峯夫, 大石 勇: 獣畜新報, No. 706, 13~16 (1980).
- 5) 小林茂雄, ほか: 獣畜新報, No. 754, 293~298 (1984).
- 6) KUME, S., OHISHI, I. and KOBAYASHI, S.: *Am. J. Vet. Res.*, 25, 1527~1529 (1964).
- 7) KUME, S., OHISHI, I. and KOBAYASHI, S.: *Am. J. Vet. Res.*, 28, 975~978 (1967).
- 8) 黒川和雄, 一木彦三, 小松健二, ほか: 日獣会誌, 16, 329~334 (1963).
- 9) 黒川和雄: 獣畜新報, No. 754, 25~28 (1984).
- 10) 野田宗兵, 本郷久仁治, 黒川和雄: 日獣会誌, 18, 427~429 (1965).
- 11) 大石 勇: 全日本小動物臨床獣医師協議会編, *Today Therapys*, No. 3, 1~6 (1977).
- 12) 大石 勇: 獣畜新報, No. 754, 284~288 (1984).
- 13) PAILET, A., ABADIE, S. H., SMITH, M. W., et al.: *Vet. Med./SAC. July*, 691~693 (1968).
- 14) 坂本 司, 関 郁子, 服部昌志, ほか: 寄生虫誌, 33 (補) 81 (1984).
- 15) 多川政弘, 金 伯時, 黒川和雄: 獣畜新報, No. 722, 531~533 (1981).
- 16) 多川政弘, 江島博康, 滝山 昭, ほか: 第96回日本獣医学会(帯広)講演要旨, 93 (1983).
- 17) 多川政弘, 黒川和雄: 寄生虫誌, 33 (補) 21 (1984).
- 18) 多川政弘, 江島博康, 滝山 昭, ほか: 第97回日本獣医学会(東京)講演要旨, 121 (1984).
- 19) 滝山 昭, ほか: 昭和59年度日本臨床獣医学会(東京, 小動物)講演要旨, 29 (1984).