Ivermectin の 1 カ月間隔投与による犬糸状虫感染予防の野外試験

小林茂雄^{*1)} 中垣和英^{*1)} 鈴木嘉尚^{*2)} 木村 肇^{*3)} 大石 勇^{*1)}

(昭和 63 年 2 月 19 日受理)

Field Trial of Monthly Ivermectin Administration for the Prevention of *Dirofilaria immitis* infection in Dogs

SHIGEO KOBAYASHI (Department of Veterinary Internal Medicine, Faculty of Agriculture, Tokyo University of Agriculture and Technology, Fuchu, Tokyo, Japan183), KAZUhide NAKAGAKI, YOSHINOBU SUZUKI, HAJIME KIMURA and ISAMU OHISHI

SUMMARY

The prophylactic efficacy against *Dirofilaria immitis* infection by monthly ivermectin administration was tested in a practice. One hundred and thirty-two uninfected dogs were used in this study. 88 dogs were dosed with 6 to 9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of ivermectin each month from the beginning of July until December in 1984. 44 dogs were kept as controls. All of them were examined for microfilariae in the blood with either acetone concentration or filter techniques during May to June in 1985.

The prophylactic efficacy of ivermectin was 100%. The control dogs showed a 34.1% infection rate. There were no abnormal findings in any of the treated dogs during the experimental period.

要 約

Ivermectin の 1 カ月間隔投与による犬糸状虫の感染予防を野外で試験した。この試験には北多摩地区に野外で飼育されていた家庭犬で、犬糸状虫に感染していない 132 頭を用いた。予防群は 88 頭であり、昭和 59 年 7 月から 12 月まで 1 カ月間隔で、月の上旬に ivermectin 6~9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 回経口投与した。対照群は 44 頭で無投薬とした。予防効果の判定は、翌年の昭和 60 年 5 月から 6 月に血液ミクロフィラリアを集虫法で検査して行った。

Ivermectin を投与し予防を行った 88 頭はすべてミクロフィラリアが陰性で、予防効果は 100%であった。対照群は 34.1% にミクロフィラリアが陽性で、感染が高率に認められた。

Ivermectin 投与に関連した異常所見は、試験期間を通して認められず、安全性に問題はなかった。

Ivermectin は線虫に広範囲駆虫活性を有するとともに、節足動物にも殺虫効果を認める薬物で^{6,7,11)}、近年駆虫剤として注目されている。

犬糸状虫幼虫に対する ivermectin の有効性は、CAMPBELL ら⁸⁾によって同族体である avermectin B1a で知られた。以来、ivermectin の間欠投与による犬糸状虫感染予防について、アメリカ、日本で基礎研究が進められてきた。OHISHI ら^{17~19)}は ivermectin の間欠投与方法について投与量、投与間隔などの基礎実験を行い、確実な感染予防効果のある予防法を確立した^{18,19)}。すなわち、感染開始 1 カ月後から感染終了後 1 カ月までの期間を通して、1 カ月間隔で ivermectin 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の経口投与を繰り返すことで、自然感染下で随時に感染してくる幼虫を殺滅し、確実に感染を予防することができると報告した。この基

礎実験成績をもとにして、著者らは ivermectin の月 1 回投与による間欠投与の予防効果を野外で試験した。

1. 材料および方法

供試犬は東京都北多摩に位置する府中、小平、東村山および周辺の市で、昼夜ともに屋外飼育されている家庭犬 132 頭である。Ivermectin を投与した予防群は 88 頭で、そのうち 63 頭は昭和 58 年 11 月から 59 年 6 月の犬糸状虫非感染期に生まれた非感染犬であり、25 頭は昭和 57 年 11 月から 58 年 10 月の間に生まれ、昭和 58 年の犬糸状虫感染期にはジェチルカルバマジンまたはレバミゾールを用いて感染予防を行っており、そして、試験開始前の昭和 59 年 5、6 月にアセトン集虫法またはフィルター集虫法によってミクロフィラリア陰性であることを確認した非感染犬である。予防群の犬種と頭数は表 1 のごとく 12 犬種であり、性別は雄 46 頭 (52%)、雌 42 頭 (48%) であった。

*1) 東京農工大学農学部 (東京都府中市幸町 3-5-8)

*2,3) 東京都 開業 (*2) 東村山市秋津町 1-10-43, *3) 小平市津田町 2-25-4)

表 1 供試犬の犬種

犬 種	頭 数	
	予防群	対照群
雑 種	53	24
柴 犬	18	5
シェットランド・シープドッグ	4	7
アフガン・ハウンド	1	1
ビ ー グ ル	2	—
パ グ	—	1
ダックスフント	1	—
サ ル キ ー	—	1
グレー・ハウンド	1	—
英・ポインター	1	—
英・セッター	3	—
アイリッシュ・セッター	—	1
チャウチャウ	—	1
甲 斐 犬	1	—
北 海 道 犬	2	—
紀 州 犬	1	—
秋 田 犬	—	2
土 佐 犬	—	1
計	88	44

対照群の 44 頭は昭和 58 年 11 月から 59 年 7 月の犬糸状虫非感染期に生まれた非感染犬で、犬種と頭数は表 1 のごとく雑種を含め 10 犬種、性別は雄 21 頭 (48%)、雌 23 頭 (52%) であった。対照群にはいかなる犬糸状虫感染予防の投薬も行わなかった。

供試薬剤は、1 錠中に ivermectin 23 μ g および 46 μ g を含有する 2 種類の錠剤である。Ivermectin の基準投与量は 6 μ g/kg^{18,19)} であるが、この試験では 2 種類の薬剤を体重によって組み合わせて用いたので、投与量は 6～9 μ g/kg となった。投薬は昭和 59 年 7 月から 12 月のいずれも上旬 (1～7 日) に 1 回行ったが、毎月の投薬ごとに体重測定を行い投薬量を正確にした。投薬は飼い主によって餌に挿入して与えるか、強制投与して行った。予防群については飼い主に投与後および試験期間中の異常所見について報告を求め、あるいは直接聴取を行った。

予防効果の判定は予防、対照の両群ともに昭和 60 年 5 月から 6 月に静脈血 1 ml をもちいて、アセトン集虫法かフィルター集虫法でマイクロフィラリア検査を行い、両群の感染率を比較した。

2. 成 績

予防群と対照群におけるマイクロフィラリア検査成績は表 2 のごとくである。予防群の 88 頭からマイクロフィラリアは検出されず、予防効果は 100% であった。それに対して、対照群の 44 頭からは 15 頭にマイクロフィラリアが検出され、陽性率 (感染率) 34.1% であった。

予防群の 88 頭に 6 回の投薬を行い、延べ投薬回数は

表 2 Ivermectin の 1 カ月間隔投与による犬糸状虫寄生予防の成績

群	頭数	マイクロフィラリア陽性	
		頭数	%
予防群 (ivermectin 投与)	88	0	0
対照群	44	15	34.1

528 回となるが、投薬後および試験期間中に本薬剤の影響と思われる異常所見は全例に認められなかった。また、雌で発情、妊娠、分娩を見た例では、いずれも正常に経過した。投薬群で発育期にあった幼犬 63 頭の発育に伴う体重増加は順調であった。

3. 考 察

Avermectins は放線菌 *Streptomyces avermitilis* が産生する macrocyclic lactone に糖 (L-oleandrose) が 2 つ結合した抗生物質で、類似の 8 成分からなる混合物であり、線虫や節足動物に対して駆虫 (殺虫) 活性が知られているが、抗菌活性は認められていない^{1,3,6,7,11)}。Ivermectin (INN) は avermectins の一部成分である avermectin B1 に化学的修飾を行った 22, 23-dihydroxyavermectin B1 (H2 B1) で H2 B1 a (>80%) と H2 B1 b (<20%) の混合物であり、低毒性で抗寄生虫活性が優れているとして選択された⁹⁾。

犬糸状虫の 2 カ月齢幼虫に avermectin B1 a が有効であることが CAMPBELL と BLAIR⁹⁾ によって知られた。以来、アメリカで ivermectin の間欠投与による犬糸状虫感染予防の基礎試験が実施されてきた^{2,4,5,14,15)}。しかし、間欠投与を行う場合の投薬量や投与間隔を決定する基礎実験が不十分であった。その後、わが国において、OHISHI ら^{18,19)}により確実な予防効果が得られる間欠投与法が確立された。今回の試験はこの予防法を野外で評価すべく、一般の家庭で屋外に飼育されている犬を対象として行ったものである。

この試験では ivermectin の投与開始を 7 月上旬としたが、それは、試験を実施した地区において感染が始まる推定時期に、安全期間を考慮して設定した。また、試験地区での感染終了は、通常はほぼ 9 月までと考えられるから、最後の投薬は 11 月上旬でよいが、試験を行った昭和 59 年は 10 月中旬以降に最高気温 20～25℃、最低気温 15～17℃ を示す日が約 10 日間も続き、この期間に感染の可能性が考えられたので、最終回の投与を 12 月上旬に行った。最終回の投薬を常に 12 月上旬に実施すれば、年度によって感染が 10 月まで続いても問題はないから、野外での実施に際しては最終回投薬を 12 月上旬とするのが混乱がなくてよいと考えられる。

Ivermectin の犬糸状虫感染予防に有効な 1 回の投与量は 6 μ g/kg であるが^{18,19)}、今回の試験では投与量が 6～

9 μ g/kg となった。この投与最高量 9 μ g/kg は、犬で副作用の現れる最低量 2.5mg/kg⁷⁾ の 1/277 であり、安全幅はきわめて広いと考えられる。今回実施した 88 頭に延べ 528 回投与した試験においても、副作用は認められず、また、雌犬の生殖や幼犬の発育にも影響はなかった。今回の試験と同一方法による他の野外試験においても副作用は報告されていない^{10,12,16)}。この投与量は健康犬であれば安全性に問題はないと考える。

コリーには他の犬種に比べ ivermectin に感受性の高い個体があり、それらでは中枢神経機能障害の発生が知られている^{20,21)}。その発生機序として血液-脳関門の通過性が推定されている^{13,20)}。コリーに見られるこのような副作用の発現は用量依存性で、投与量が 50 μ g/kg 以下では見られていない^{13,20,21)}。したがって、今回の試験に用いた投与量 6~9 μ g/kg ではコリーにおいても副作用発生の可能性はないと考えるが、この試験を行った時点では実態が明瞭でなかったため、事故発生を防止するために、コリーは試験対象からはずした。しかし、コリーに近縁なシェットランド・シープドッグ 4 頭に ivermectin の投与を行ったが異常は認められなかった。他の野外試験においても、コリー 6 頭、シェットランド・シープドッグ 2 頭に投与されているが、異常は認められていない^{10,12,16)}。

今回の野外試験で、1 感染期において無投与の対照群に 34.1% の高い感染率が認められたが、対照群と同一地区に飼育され、予防を実施した群には感染が証明されず、確実な予防効果が得られた。この成績は、基礎試験^{18,19)}で得られた確実な予防効果を、飼い主の投薬による野外試験で証明し得たと考える。

(なお、供試した 2 種類の ivermectin 錠剤は、大日本製薬株式会社より提供を受けた。)

引用文献

- 1) BENZ, G. W. and ERNST, J. V.: *Am. J. Vet. Res.*, 40, 1187~1188 (1979).
- 2) BLAIR, L. S. and CAMPBELL, W. C.: *J. Parasitol.*, 64, 1032~1034 (1978).
- 3) BLAIR, L. S. and CAMPBELL, W. C.: *J. Helmin-*

- thol.*, 52, 305~307 (1978).
- 4) BLAIR, L. S. and CAMPBELL, W. C.: *Am. J. Vet. Res.*, 41, 2108 (1980).
- 5) BLAIR, L. S. and CAMPBELL, W. C.: *J. Parasitol.*, 66, 691~692 (1980).
- 6) CAMPBELL, W. C.: *Vet. Res. Communication*, 5, 251~262 (1981/1982).
- 7) CAMPBELL, W. C. and BENZ, G. W.: *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 7, 1~16 (1984).
- 8) CAMPBELL, W. C. and BLAIR, L. S.: *J. Helminthol.*, 52, 308~310 (1978).
- 9) CHABALA, J., MROZIK, H., TOLMAN, R. L., et al.: *J. Med. Chem.*, 23, 1134~1136 (1980).
- 10) 千々和 勝, 山根義久, 原 崇, ほか: 第 7 回小動物臨床研究会年次大会, 会報, 300~304 (1986).
- 11) EGERTON, E. R., OSTILIND, D. A., BLAIR, L. S., et al.: *Antimicrob. Agents Chemother.*, 15, 372~378 (1979).
- 12) 深田恒夫, 大西堂文, 堀江牧夫, ほか: 日獣会誌, 39, 494~496 (1986).
- 13) 片江宏巳, 中井正博, 河村 正, ほか: 第 101 回日本獣医学会講演要旨, 286 (1987).
- 14) McCALL, J. W., COWGILL, L. M., PLUE, R. E., et al.: *Proc. Heartworm Symp.* '83, OTTO, G. editor, 150~152, Vet. Med. Pub. Co., Kansas (1983).
- 15) McCALL, J. W., LINDEMANN, B. A. and PORTER, C. A.: *Proc. Heartworm Symp.* '80, OTTO, G. editor, 126~130, Vet. Med. Pub. Co., Kansas (1981).
- 16) 村杉栄治, 北沢浩一, 石井 悟, ほか: 昭和 60 年度日本臨床獣医学会 (東京, 小動物) 講演要旨, 13 (1985).
- 17) OHISHI, I., KATAE, H., HAYASAKI, M., et al.: *Jpn. J. Vet. Sci.*, 49, 115~120 (1987).
- 18) OHISHI, I., KATAE, H., HAYASAKI, M., et al.: *Jpn. J. Vet. Sci.*, 49, 439~445 (1987).
- 19) OHISHI, I., KATAE, H., NAKAGAKI, K., et al.: *Jpn. J. Vet. Sci.*, 50(1) 125~130 (1988).
- 20) PULLIAM, J. D., SEWARD, R. L., HENRY, R. T., et al.: *Vet. Med.*, 80, 33~40 (1985).
- 21) PAUL, A. J., TRANQUILLI, W. J., SEWARD, R. L., et al.: *Am. J. Vet. Res.*, 48, 684~685 (1987).