



Effects of Mebendazole Given Intermittently or Successively with Various Doses and Intervals on Murine Angiostrongyliasis Costaricensis After Worm Maturation

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: タントロチット, アンチャリー メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1445

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 168号	学位授与年月日	平成 6年 2月14日
氏 名	タントロンチット アンチャリー		
論文題目	Effects of Mebendazole Given Intermittently or Successively with Various Doses and Intervals on Murine Angiostrongyliasis Costaricensis After Worm Maturation (虫体成熟後のマウス・コスタリカ住血線虫症に対する各種投与量および間隔で間欠的ないし連続的に投与された mebendazole の効果)		

医学博士 タントロンチット アンチャリー

論文題目

Effects of Mebendazole Given Intermittently or Successively with Various Doses and Intervals on Murine Angiostrongyliasis Costaricensis After Worm Maturation

(虫体成熟後のマウス・コスタリカ住血線虫症に対する各種投与量および間隔で間欠的ないし連続的に投与された mebendazole の効果)

論文の内容の要旨

目的：世界的にみれば主要な寄生虫症についてだけでも、現在の延べ感染者数は40億人以上に及んでいる。寄生虫症対策についての特殊性は、栄養改善やワクチン投与により宿主抵抗性を高める対策が現状では期待し難く、化学療法役割がより大きい点にある。化学療法に関しては、例外的なものはあるが、吸虫症と条虫症については、praziquantel の開発によりほぼ解決した。ところが、線虫症についてはフィラリア症や糞線虫症など多くの難治症が残っており、有効な駆虫薬の開発と治療法の確立が望まれている。この場合、腸管寄生虫症に対しては、有効な駆虫薬を見つけ、その駆虫薬で虫体を麻痺させれば、虫体は宿主腸管の蠕動運動により排泄され、治療は済む。ところが、組織寄生虫症の場合、仮に有効な駆虫薬が開発され虫体を殺すことができて、死んだ虫体成分による有害作用が起こり問題が残る。従って、組織寄生虫症の治療については、ヒト患者に代る動物実験系を用いて、治療法についての基礎的な研究を行わなければならない。我々は、コスタリカ住血線虫感染マウス系をモデル実験系として、組織線虫症治療法確立のための基礎的研究を進めている。この系では感染後15日には虫体が成熟し、成熟前であれば、例えば、mebendazole の 5 mg/kg の 5 日連続投与で完全な治療が可能である。ところが、虫体成熟後では、例えば、mebendazole の 10mg/kg の 10 日連続投与で虫体を完全に殺滅できたが、死んだ虫体由来の有害作用で宿主の死亡が促進された。そこで、本研究では、虫体成熟後のコスタリカ住血線虫感染マウスに対する mebendazole の効果と投与法の関係について検討した。

方法：1 群 10 匹の 5 週齢雄性 ddY 系マウスに、マウス当たり 10 虫のコスタリカ住血線虫の感染型幼虫を経口感染させた。5 群に mebendazole を 2 % cremophor EL 懸濁液として感染 20 日後から経口投与した。それぞれの投与条件は、① 10mg/kg を 20 と 27 日に投与 (10mg/kg intermittent)、② 5 mg/kg を 20、23、27、30 日に投与 (5 mg/kg short intermittent)、③ 5 mg/kg を 20、27、34、41 日に投与 (5 mg/kg intermittent)、④ 10mg/kg を 20～23 日に投与 (10mg/kg successive) および ⑤ 1.25mg/kg を 20～23 日と 25～28 日に投与 (1.25mg/kg successive) である。非投与対照群と非感染対照群には 2 % cremophor EL のみを投与した。感染後 44 および 45 日後にエーテル麻酔下で剖検し、宿主側および虫体側の各種実験指標について検査した。

結果と考察：回収虫体数については、10mg/kg successive 群と 5 mg/kg intermittent 群で最も顕著な減少がみられた。この異なる様式の投与方法で殺虫効果が著明な結果から、殺虫作用に異なるメカニズムの関与することが示唆された。すなわち、高い投与量を連続投与した場合には、主として駆虫薬の作用による急激な殺虫作用がみられ、死んだ虫体成分に由来する有害作用も著しい。一方、低い投与量を間欠投与した場合には、駆虫薬の作用で衰弱した虫体が宿主側の防御機構の関与により殺される。この場合には死んだ虫体成分に由来する有害作用も少ない。血液学的なデータや虫体の体長などのその他のほとんどの実験指標については、5 mg/kg intermittent 群と 1.25mg/kg successive 群で最も良好な効果が認められた。しかも、回収虫体数以外の指標についての効果については投与群間に良好な一致が認

められた。mebendazole は虫体のチュブリン合成系に1次的な阻害作用を示し、この阻害が結果として虫体の glucose uptake 阻害など様々な機構に対する2次的効果を引き起こすことが知られている。しかし、今回の実験系の場合には、mebendazole による虫体の glucose uptake 阻害から虫体のエネルギー枯渇が起こり虫体側および宿主側に多くの副次的効果が引き起こされると考えた方が理解しやすいだろう。例えば、虫体の死亡、産卵抑制など虫体側における効果および体重減少や貧血の抑制など宿主側における効果である。マウス・コスタリカ住血線虫症における病害因子として虫卵ないし孵化幼虫が推測されているので、虫体の生殖系を阻害する投与法が、結果として、体重減少や貧血などの宿主症状を軽減するものと思われる。

結論：mebendazole を用いて虫体成熟後のマウス・コスタリカ住血線虫症を治療するためには、低用量の間欠的投与により虫卵形成ないし産卵を長い期間にわたって阻止することが最も重要と考えられる。

論文審査の結果の要旨

これまでの研究で、コスタリカ住血線虫感染マウスで虫体成熟後では、mebendazole の10mg/kgの10日連続投与で虫体を完全に殺滅できたが、死んだ虫体由来の有害作用で宿主の死亡が促進された。そこで、本研究では、虫体成熟後のコスタリカ住血線虫感染マウスに対して mebendazole を投与する場合の虫体殺滅のための条件および宿主を有効かつ安全に治療するための条件について検討した。

〔方法〕1群10匹の5週齢雄性 ddY 系マウスに、マウス当たり10虫のコスタリカ住血線虫の感染型幼虫を経口感染させた。5群に次のような条件で mebendazole を経口投与した。①10mg/kgを20と27日に投与 (10mg/kg intermittent)、②5 mg/kgを20、23、27、30日に投与 (5 mg/kg short intermittent)、③5 mg/kgを20、27、34、41日に投与 (5 mg/kg intermittent)、④10mg/kgを20～23日に投与 (10mg/kg successive) および⑤1.25mg/kgを20～23日と25～28日に投与 (1.25mg/kg successive) である。非投与対照群と非感染対照群には懸濁剤の2% cremophor ELのみを投与した。感染後44および45日後にエーテル麻酔下で剖検し、宿主側および虫体側の各種実験指標について検査した。

〔結果と考察〕回収虫体数については10mg/kg successive 群と5 mg/kg intermittent 群で最も顕著な減少がみられた。この異なる様式の投与方法で殺虫効果が著明な結果から、殺虫作用に異なるメカニズムの関与することが示唆された。すなわち、高い投与量を連続投与した場合には、主として駆虫薬の作用による急激な殺虫作用がみられ、死んだ虫体成分に由来する有害作用も著しい。一方、低い投与量を間欠投与した場合には、駆虫薬の作用で衰弱した虫体が宿主側の防御機構の関与により殺される。この場合には死んだ虫体成分に由来する有害作用も少ない。また、血液学的なデータや虫体の体長などのその他のほとんどの実験指標については、5 mg/kg intermittent 群と1.25mg/kg successive 群で最も良好な効果が認められた。しかも、回収虫体数以外の指標についての効果については投与群間に良好な一致が認められた。mebendazole は虫体のチュブリン合成系に1次的な阻害作用を示し、この阻害が結果として虫体の glucose uptake 阻害など様々な機構に対する2次的効果を引き起こすことが知られている。しかし、今回の実験系の場合には、mebendazole による虫体の glucose uptake 阻害から虫体のエネルギー枯渇が起こり虫体側および宿主側に多くの副次的効果が引き起こされると考えた方が理解しやすいだろう。例えば、虫体の死亡、産卵抑制など虫体側における効果および体重減少や貧血の抑制など宿主側における効果である。マウス・コスタリカ住血線虫症における病害因子として虫卵ないし孵化幼虫が推測されているので、虫体の生殖系を阻害する投与法が、結果として、体重減少や貧血などの

宿主症状を軽減するものと思われる。

以上の結果から、申請者は宿主を有効かつ安全に治療するためには mebendazole の低用量の間欠的 (intermittent) 投与により、虫卵形成ないし産卵を長い期間にわたって阻止することが最も重要であると指摘した。なお、この条件でも、死亡虫体による有害作用が生ずるため、申請者は宿主の免疫状態が mebendazole の効果に及ぼす影響を検討し、審査では副論文の結果についても述べた。すなわち、cyclophosphamide による免疫抑制状態では mebendazole の効果が阻害され、一方、コストリカ住血線虫を感染後に殺幼虫剤で処理する方法で宿主を感作した場合には mebendazole の効果は促進された。従って、最終的には駆虫薬の投与とともに宿主の免疫状態を調整する薬剤の併用が必要になるとの結論を述べた。

以上の論文の説明に対して関連事項として審査員から次の質問が出された。

- 1) この感染症はマウスに限らず、人間でも重要か
- 2) タイ国ではこの感染症が多いのか、多いとすると、山間部か海岸か
- 3) この寄生虫の中間宿主はどこに住むか、川か海か、食べると美味か
- 4) 本症の検査方法は
- 5) 死亡したマウスはどんな病理所見を呈するか、それは人間でも同様か
- 6) mebendazole は一般的に臨床使用されている薬物か
- 7) mebendazole の血中濃度を測定したか
- 8) mebendazole の副作用は
- 9) 宿主の免疫状態と駆虫薬の効果の関係は
- 10) 今回の動物実験系はヒト患者に対する治療法研究のための実験モデルか

これらの質問に対して申請者から概ね適切な回答がなされた。本研究はコストリカ住血線虫症ならびにその他の組織線虫症の治療法の確立に寄与するものと認めた。以上の結果から審査委員会は本論文が博士（医学）の学位を授与するに十分な内容をもつものと全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 教授 菅 野 剛 史

副査 教授 佐 野 基 人 副査 教授 鈴 木 修

副査 教授 竹 内 宏 一 副査 助教授 小 林 明