

プロポクスルの1%散剤の犬に対する安全性

誌名	日本獣医師会雑誌 = Journal of the Japan Veterinary Medical Association
ISSN	04466454
巻/号	411
掲載ページ	p. 22-25
発行年月	1988年1月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



プロポクスルの1%散剤の犬に対する安全性

深瀬 徹* 板垣 博*

(昭和62年11月24日受理)

Safety of Propoxur 1% Powder in Dogs
TOHRU FUKASE and HIROSHI ITAGAKI (School of Veterinary Medicine,
Azabu University, Sagami-hara, Kanagawa 229)

SUMMARY

A 1% (W/W) powder formulation of the carbamate insecticide, propoxur (Bolfo® 1% powder, Bayer Japan Ltd.) was examined for safety in dogs. Dogs were dusted with propoxur at a dose level of 20 or 50 mg/kg. No adverse reactions were observed, except anisothrombocytosis found in some dogs, a rise in aspartate aminotransferase activity in dogs treated with 20 mg/kg on day 7 after treatment and a depression of choline esterase activity in dogs treated with 50 mg/kg on the following day of treatment. Anisothrombocytosis and the rise of aspartate aminotransferase activity were considered not to be attributable to the treatment, because the former hematological change was also observed in dogs before treatment and in control dogs, and the latter blood chemical change was not seen in dogs treated with a rather high dose level of 50 mg/kg. The depression of choline esterase activity did not seem to be serious essentially. In conclusion, propoxur 1% powder developed no adverse effects on dogs at the usual dosage levels of 20 mg/kg or so.

要 約

カルバメート系の殺虫剤であるプロポクスル(propoxur)の1%(w/w)散剤について、犬への安全性を検討した。供試犬12頭を1群4頭の3群に分け、それぞれ、無投薬対照群、プロポクスル20mg/kg散布群、50mg/kg散布群とし、薬剤散布1週間前から散布後3週間にわたって、各犬の一般状態の観察と種々の血液学的、血液化学的検査を実施した。その結果、臨床的には異常はまったく認められなかったが、一部の犬で血小板の大小不同が観察され、さらに、20mg/kg散布群で散布7日目にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性の上昇がみられ、また50mg/kg散布群で散布の翌日にコリンエステラーゼ活性の低下が認められた。このうち、血小板の大小不同は投薬前や対照群の犬にも認められており、また、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性の上昇は高用量散布群では認められていないことから、ともにプロポクスルの投与に起因するものではないと考えられた。いっぽう、コリンエステラーゼ活性の低下は薬剤散布に起因する可能性が考えられた。しかし、この低下は一過性であり、他の検査所見にも異常が認められていないことから、実質的には何ら問題とはならないと思われた。以上の成績から、プロポクスルの1%散剤は、通常行われる20mg/kg程度の用量の散布では、犬に対する安全性はきわめて高いことが確認された。

プロポクスル(propoxur, 化学名: 2-isopropoxyphenyl-N-methylcarbamate) (図1)は、カルバメート系の殺虫剤で、古くから種々の衛生害虫の駆除に用いられてい

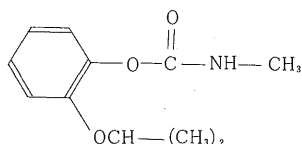


図1 プロポクスルの構造式

る。小動物を対象とした獣医臨床においては、本薬剤は首輪型製剤や散剤として、犬あるいは猫に寄生するノミやマダニの駆除に使用されており、良好な成績が報告されている^{2-8, 11-13, 15, 16}。しかし、散剤を犬・猫に散布した場合の安全性についての報告はない。そこで、今回、プロポクスルの臨床応用に関する研究の一環として、1%散剤の犬に対する安全性を検討した。

1. 材料および方法

1) 供試動物

臨床上新健康と考えられる雑種犬12頭(雌7頭、雄5

* 麻布大学獣医学部(神奈川県相模原市淵野辺1-17-71)

頭、試験開始時の体重6~11 kg)を供試した。これらの犬は、供試前に血液学的ならびに血液化学的検査を2~3回行い、とくに著しい異常が認められず、また、各種検査の測定値の変動が比較的少なかったもので、1~2週間の馴化期間を設けた後に試験に用いた。

供試犬は、1頭ずつ個別にケージに入れ、コンクリートの床の上で26±2℃の条件下で飼育し、毎日、十分量の犬用固型飼料(マイビット、ペットライン株式会社)と水道水を給与した。

2) 供試薬剤

プロボクスルは、その1% (w/w) 散剤である“ボルホ® 散-1%”(バイエルジャパン株式会社)を用いた。

3) 試験実施方法

供試犬12頭を犬の性別、体重等に関係なく、無作為に、1群4頭の3群に分けた。このうち、1群を無投薬対照群とし、他の2群に対しては、それぞれ、プロボクスルを20 mg/kg, 50 mg/kg (製剤として2 g/kg, 5 g/kg)の用量で犬の全身に散布した。

各供試犬について、薬剤散布前1週間から散布後3週間にわたり、連日、午前9時から11時の間に、その一般状態の観察を行うとともに、体温、脈拍数、呼吸数を測定した。また、薬剤散布7日前、散布日、散布後21日目に各犬の体重の測定を行った。

さらに、散布7日前、散布日(散布直前)、散布後1日目、3日目、7日目、14日目、21日目の計7回、種々の血液学的ならびに血液化学的検査を実施した。この際、左右の橈側皮静脈から交互に採血し、血液学的検査にはエチレンジアミン四酢酸を抗凝固剤として使用した。また、血液化学的検査には-40℃で凍結保存した血清を用いた。

4) 体温、脈拍数、呼吸数の測定方法

犬の体温は、直腸に電子体温計(MC-7B, 立石電機株式会社)を挿入して測定した。また、脈拍数は心拍動を聴診することにより、呼吸数は腹部を視診することにより、それぞれ計数した。

5) 血液学的検査方法

血液学的検査項目は、赤血球数、白血球数、血小板数、ヘマトクリット値、血色素濃度、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、ならびに各種血球の形態と白血球百分比とし、血球類の形態学的観察と白血球百分比の算定を除いて、すべて自動血球アナライザー(Coulter Counter® model S 8/80, 株式会社日科機)を用いて測定した。血球類の形態学的観察ならびに白血球百分比の算定は、血液をスライドガラス上に塗抹した後、ライト・ギムザ染色を施し、これを光学顕微鏡で鏡検することにより行った。

6) 血液化学的検査方法

血液化学的検査項目は、ナトリウム、カリウム、カル

シウム、クロール、無機リン、血糖、総コレステロール、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、アルカリ性ホスファターゼ、α-アミラーゼ、コリンエステラーゼ(ブチリルコリンエステラーゼ)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ、乳酸脱水素酵素、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)とし、すべて生化学自動分析装置(クリナライザ JCA-VS 700, 日本電子株式会社)を用いて測定した。

7) 測定値の統計学的処理

各検査項目の測定値について、各々の試験群における投薬の前と後の平均値の差および各投薬日における対照群と投薬群の平均値の差についてt検定を行った。

2. 成 績

1) 一般臨床所見

薬剤散布後、とくに臨床上異常を認めたものはなかった。すなわち、供試犬は全頭とも、元気、活動性、食欲などに変化はなく、振戦や流涎、嘔吐、下痢等の症状を呈したものはなかった。また、眼粘膜にも異常はみられなかった。

被毛や皮膚についても、薬剤散布後しばらくの間、散布した薬剤が付着しているのが観察されたほか、とくに異常は認められなかった。

供試犬の体温、脈拍数、呼吸数は、試験期間中、ほぼ一定の値を保っていた。また、体重は、いずれの群においてもほぼ一定か、多少の増加を示した。

2) 血液学的検査成績

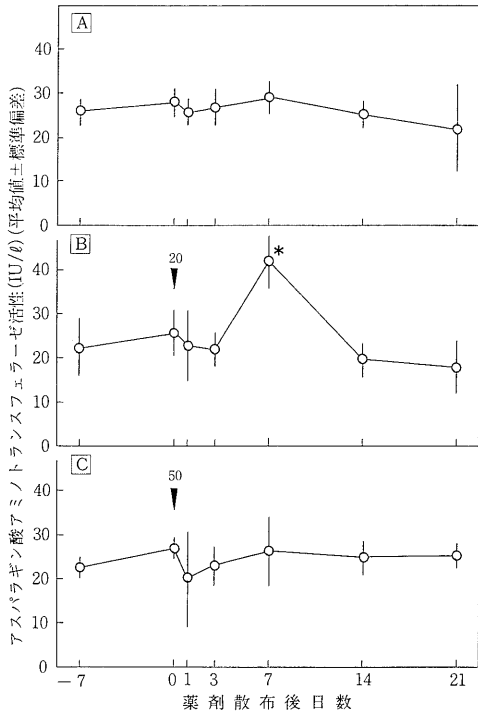
血液学的には、一部の犬で血小板の大小不同が認められたほかは、いずれの検査項目においても著変は認められなかった。なお、血小板の大小不同は、プロボクスル散布前や対照群の犬においても観察された(表1)。

3) 血液化学的検査成績

血液化学的検査では、プロボクスル20 mg/kg 散布群

表1 各供試犬における血小板の大小不同の出現

検査日 (薬剤散布 後日数)	犬 No.											
	(対照群)				(20 mg/kg 散布群)				(50 mg/kg 散布群)			
-7	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-
0	-	+	-	-	+	-	-	-	+	+	-	+
1	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-
3	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
21	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-



A: 対照群
 B: プロボクスル 20 mg/kg 散布群 ▼: プロボクスル 20 mg/kg 散布
 C: プロボクスル 50 mg/kg 散布群 ▼: プロボクスル 50 mg/kg 散布
 *: 薬剤散布前(-7日, 0日)および対照群に対して有意差(p<0.05)あり

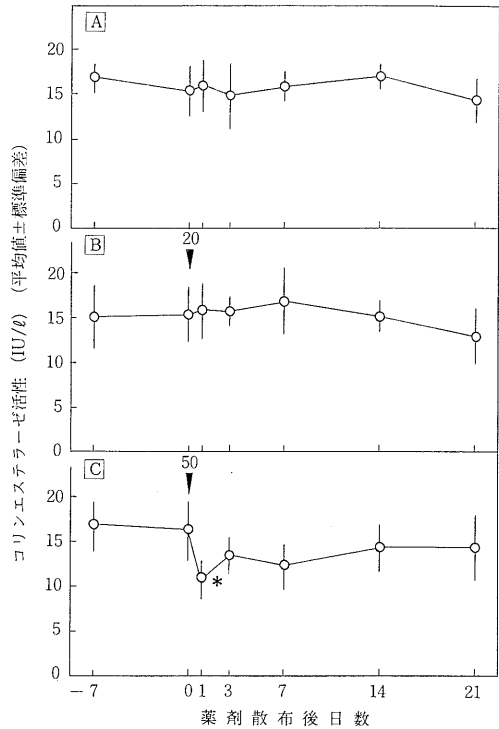
図2 プロボクスル散布犬における血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性の変動

において、投薬7日目にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性の上昇がみられ、また、50 mg/kg 散布群において、投薬翌日にコリンエステラーゼ活性の低下が認められた。これらの変化は、それぞれの群の投薬7日前および投薬直前のいずれの値に対しても統計学的に有意(p<0.05)であり、さらに、そのときの対照群における値に対しても有意(p<0.05)であった(図2・3)。なお、このほかの血液化学的検査項目でとくに変化の認められたものはなかった。

3. 考 察

家畜の外部寄生虫の駆除には、有機リン剤やカルバメート剤が多く用いられている。これらの薬剤は、誤って過剰に投与した場合など、コリンエステラーゼ阻害を特徴とする中毒^{9,10)}を起こすことがある。

今回、カルバメート系殺虫剤の1つであるプロボクスルの1%散剤について、犬への安全性を検討した。その結果、一部の犬に血小板の大小不同が認められたこと、20 mg/kg 散布群で投薬後7日目にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性の上昇が認められたこと、および50 mg/kg 散布群で散布の翌日にコリンエステラー



A: 対象群
 B: プロボクスル 20 mg/kg 散布群 ▼: プロボクスル 20 mg/kg 散布
 C: プロボクスル 50 mg/kg 散布群 ▼: プロボクスル 50 mg/kg 散布
 *: 薬剤散布前(-7日, 0日)および対照群に対して有意差(p<0.05)あり

図3 プロボクスル散布犬における血清コリンエステラーゼ活性の変動

ゼ活性の低下がみられたことを除いて、異常はまったく認められなかった。

血小板の大小不同は、ヒトの場合、骨髄における何らかの異常を反映しているといわれている¹⁴⁾。しかし、この所見は、投薬の前や対照群の犬にも認められたことから、プロボクスルの投与とは明らかに無関係である。

また、20 mg/kg 散布群において投薬7日目にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性の上昇がみられたが、これはより高用量の50 mg/kg 散布群では認められていない。すなわち、この変化は薬剤散布とは関係のない偶発的なものであると考えられる。

カルバメート系の薬剤による中毒の特徴はコリンエステラーゼ活性の低下⁹⁾であり、プロボクスルの場合にも、これを9.4%含有する首輪型製剤を犬に装着したところ、装着の翌日に赤血球および血漿のコリンエステラーゼ活性の著しい低下を認めたという報告がある⁹⁾。今回50 mg/kg 散布群において薬剤散布の翌日に認められた血清コリンエステラーゼ活性の低下もプロボクスルの投与に起因している可能性がある。しかし、この低下は一過性であり、さらに、このときの他の所見には何ら異常は認められていない。したがって、実質的には、犬に対

する影響はほとんど問題とならないように思われる。

プロボクスの1%散剤は犬に寄生するノミやマダニの駆除に優れた効果を示すが、その際の投与は一般的には20 mg/kg程度の用量で行われている^{4,5)}。したがって、今回行った安全性試験の成績から、プロボクスは、通常の投与量で犬に散布した場合には、問題となる全身的な副作用は発現しないと考えられる。また、50 mg/kgの投与でも十分に安全であると考えられるので、仮りに常用量の2倍量程度を散布したとしても、安全性に問題は無いと思われる。ただし、散布時に誤って薬剤が眼瞼内に入った場合には結膜炎様の症状を呈することがある⁶⁾ため、頭部への散布にあたっては注意が必要である。

稿を終るにあたり、血液学および血液化学的諸検査の実施に際してご助言とご協力を賜った昭和大学藤が丘病院中央臨床検査部の前畑英介技師長に深謝いたします。また、供試薬剤を分与していただくとともに、種々のご援助をいただいたバイエルジャパン株式会社動物用薬品事業部の Dr. P. VIERTEL ならびに屋代眞彦氏に感謝の意を表します。

引用文献

- 1) BEHRENTZ, W. and BÖCKER, E.: *Pflanzenschutz-Nachr. "Bayer"*, 18, 53~81 (1965).
- 2) DUFFY, T. and COLEMAN, B.: *Vet. Med. Small Anim. Clin.*, 67, 560~565 (1972).
- 3) FISCH, H., ANGERHOFER, R. A. and NELSON, J. H.: *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 171, 269~270 (1977).
- 4) 深瀬 徹, 板垣 博, 相原照佳: 日獣会誌, 40, 257~259 (1987).
- 5) 深瀬 徹, 板垣 博, 山口 昇, ほか: 獣畜新報, No. 799 (印刷中).
- 6) HORAK, I. G.: *J. S. Afr. Vet. Assoc.*, 47, 17~18 (1976).
- 7) HUGHES, R. G.: *Vet. Med. Rev.*, 1985/No.1, 80~88 (1985).
- 8) 小松健二, 木村順一郎, 三浦孝之, ほか: 動薬研究, No. 38, 24~28 (1987).
- 9) KUHR, R. J. and DOROUGH, H. W.: *Carbamate Insecticides: Chemistry, Biochemistry, and Toxicology*, 103~124, CRC Press, Inc., Ohio (1976).
- 10) MATSUMURA, F.: *Toxicology of Insecticides*, 403~480, Plenum Press, New York (1975).
- 11) MILLER, J. E., BAKER, N. F. and COLBURN, E. L. Jr.: *Am. J. Vet. Res.*, 38, 923~925 (1977).
- 12) MOLDOVAN, M., MAY, I., ONILÁ, M., et al.: *Vet. Med. Rev.*, 1976/No. 1, 72~74 (1976).
- 13) RANDELL, W. F., BRADLEY, R. E. and BROWN, D. L.: *Vet. Med. Small Anim. Clin.*, 75, 606~610 (1980).
- 14) 寺田秀夫: 血液検査の基礎知識, 第2版, 39~59, 医歯薬出版, 東京 (1982).
- 15) 唐原正行, 一本木清文, 亀谷卓二, ほか: 獣畜新報, No. 771, 56~60 (1985).
- 16) 内山俊英: 獣畜新報, No. 787, 43~45 (1987).



総合医科器械

株式会社 **本郷いわしや**

本社 ● 東京都文京区本郷2-39-5 〒113 Tel. 03 (813) 4791 (代)
 地下鉄丸の内線: 本郷三丁目駅前 Fax. 03 (812) 4175



本郷いわしやは、永年の実績と多彩なノウハウを活用し医療機に関する最新の情報をいち速くお届けできるよう、カタログによる販売および、店頭販売をさらに充実いたします。良い製品をより良いサービスと低料金でお届けできますよう、全社一体となって取り組んでまいります。〈カタログ資料お送りします〉

- 新規開業・増改築をお考えの先生へ
- ①資金計画②建設計画③医療機器導入
- ④事業計画作成…おまかせ下さい。