

ミルベマイシンオキシムによる犬系状虫症予防試験

誌名	山口獣医学雑誌 = The Yamaguchi journal of veterinary medicine
ISSN	03889335
著者名	白水,完治 福田,好博 三谷,恭二 岸本,彦生 灰田,和史 藤澤,広司 野嶋,雅孝 松田,美和子 山本,幾治郎 米沢,弘雄 井葉野,義弘
発行元	山口県獣医学会
巻/号	18号
掲載ページ	p. 47-50
発行年月	1991年11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



ミルベマイシンオキシムによる 犬糸状虫症予防試験

白水完治*1・福田好博*2・三谷恭二*3・岸本彦生*4・灰田和史*5・藤澤広司*6
野嶋雅孝*7・松田美和子*8・山本幾治郎*9・米沢弘雄*10・井葉野義弘*11

〔受付：1991年10月30日〕

PREVENTIVE EFFECT OF MILBEMYCINE OXIME AGAINST CANINE FILARIASIS

Kanji SHIRAMIZU, Yoshihiro FUKUDA, Kyoji MITANI, Hikoo KISHIMOTO,
Kazushi HAIDA, Kohji FUJISAWA, Masataka NOJIMA, Miwako MATSUDA,
Ikujiroh YAMAMOTO, Hiroo YONEZAWA, and Yoshihiro IBANO

The Veterinary Hospital, Faculty of Agriculture, Yamaguchi University, 1677-1,
Yoshida, Yamaguchi City, 753 Japan

〔Received for publication : October 30, 1990〕

Sampling a total of 136 dogs in the areas of Yamaguchi Prefecture and Kyoto City, the effectiveness of milbemycine oxime against *canine filariasis* was examined and proved. Beginning in June 1990, milbemycine oxime (0.25mg/kg body weight) was administered to these dogs for six or seven times at thirty-day intervals. In May 1991 the blood samples of these dogs were examined in order to find the possible existence of microfilarae. The result showed all of them were free of microfilarae. No side effect of this drug was claimed during the period of this examination. Milbemycine oxime will be effective to prevent *canine filariasis* if it is administered in the breeding period of mosquitoes which are mediators of *filariasis*.

はじめに

Streptomyces hygroscopicus subsp. *aureolacrimosus* が生産する 1 群の 16 員環ラクトン構造マクロライド系化合物のうち、殺線虫作用のあるミルベマイシン D は、消化管内線虫効果^{11,13}・犬糸状虫症予防効果^{10,12}を持つことから、すでに消化管内線虫駆除剤・犬糸状虫症予防剤として用いられている。また、これに似た化学構造を持つ、ミルベマイシン D 誘導体のミルベマイシン A₃オキシムと A₄オキシムの混合物(以下ミルベマイオキシムと略)

にも回虫駆虫作用のあること³、糸状虫人工感染に対する予防効果のあること⁷が報告されている。今回、このミルベマイシンオキシムの製剤を用いて犬糸状虫症予防試験を実施したので、その成績を報告する。

1 試験方法

1. 供試犬

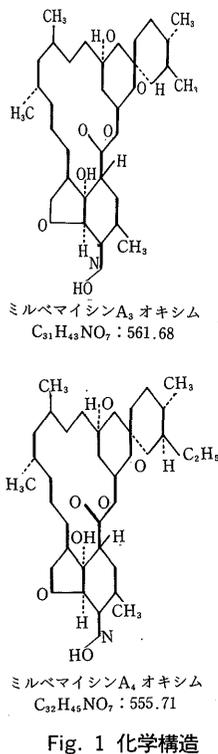
山口県内と京都市内において飼育されている犬で、投薬前にアセトン集虫法により血中マイクロフィラリアが検出されないもの、もしくは 6 か月齢

* 1 山口大学農学部附属家畜病院 * 2 山口支部開業 * 3 徳山支部開業
* 4 防府支部開業 * 5 山口支部開業 * 6 山口支部開業 * 7 玖珂支部開業
* 8 山口支部開業 * 9 宇部支部開業 * 10 宇部支部開業 * 11 京都市上京区開業

未満で夏を過ごしておらず、明らかに犬糸状虫の感染がない子犬を用いた。

2. 供試薬剤

試験には散剤もしくは錠剤のミルベマイシンオキシム製剤を用いた。供試薬剤中の有効成分ミルベマイシン A₃オキシムとミルベマイシン A₄オキシムの化学構造式を Fig. 1 に示した。



3. 投薬

犬の体重 1 kg あたり 0.25mg のミルベマイシンオキシムをほぼ 30 日間隔に餌に混ぜて与えるか、強制経口投与により投薬した。投薬の開始は平成 2 年 6 月、終了は 11 月とし、期間中 6 回の投薬を実施した。また、11 月の投薬終了後にも蚊の飛来を見たとき連絡のあった例は、翌月 12 月に 7 回目の投薬を行った。

4. 効果の判定

翌年の平成 3 年 5 月から 6 月にアセトン集虫法による供試犬の血中マイクロフィラリアを検査し、陰性のものを有効と判定した。

5. 副作用の観察

試験期間中の供試犬の一般状態は、毎回投薬ご

とに飼育者に観察させ、投薬後に嘔吐などの異常な症状の発現が見られた場合はその都度連絡を受けるものとした。

II 成績

1. 剤型と投薬回数

供試犬の合計は 136 頭、内訳は散剤を投与したものの 73 頭、錠剤を投与したものは 63 頭であった。投薬回数別では、6 回のもの 132 頭、7 回のは 4 頭であった。

2. 血中マイクロフィラリア検査と有効率

供試犬のマイクロフィラリア検査成績を、剤型および投薬回数に分けて Fig. 1 に示した。剤型および投薬回数による差は認められず合計 136 頭の供試犬の血中マイクロフィラリアはすべて陰性で、100% の有効率を示した。

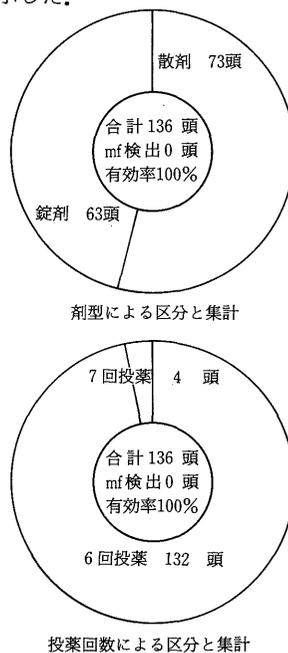


Fig. 2 成績

3. 副作用の観察

試験期間中、飼育者による一般状態の観察では、供試薬剤の副作用と考えられる食欲の低下、嘔吐、下痢あるいは尿色の急変などの異常な症状の発現はなかった。

III 考察

ミルベマイシン D と類似の化学構造を持つ誘導体ミルベマイシンオキシムが犬回虫に対して駆虫

作用を有し、5.6mg, 34.08mgの投薬量で虫卵の減少、虫体の排出が起こることは、Dwight ら⁹⁾が1988年に報告している。このミルベマイシンオキシムには、犬糸状虫感染にも予防効果のあることが0.5mg/kgの用量を用いて感染を阻止し得たとするAlan¹⁾, Richard⁹⁾らの実験によって確かめられている。

さらに Robert⁹⁾らは投薬量や投薬の間隔など実際的な予防方法に検討を加え、0.05～1.0mg/kg、最長45日間隔で完全に感染を阻止したとしている。

一方、わが国では多川ら⁷⁾が人工感染犬に対し、0.25mgの予防量を1～2か月間隔に投薬して、完全に感染を阻止出来ることを確認している。

これらの報告にもとづき、著者らは山口県内と京都市内の犬に、体重1kgあたり0.25mgのミルベマイシンオキシムを6月から毎月1回、ほぼ30日間隔で6～7回与えて、犬糸状虫の自然感染に対する予防効果を検討した。

供試犬には、山口県内と京都市内で飼育される犬で、血中マイクロフィラリアが陰性か、明らかに犬糸状虫の感染がないと考えられる6か月齢未満の子犬を、犬種、性別、年齢および体重を問わず用いることを条件とした。このため飼育環境条件がそろわず、それぞれの飼育環境下での蚊の発生と飛来状況に対応した投薬が必要となった。供試犬132頭は11月までの6回投薬であったが、4頭の供試犬には蚊の飛来状況に対応した12月度7回目の投薬を必要とした。

犬糸状虫の感染子虫を媒介する蚊の発生時期と飛来は、飼育環境によって異なり、薬剤を用いて犬の糸状虫症を予防する場合は、投薬の開始と終了をいつにするかの考慮が必要である。今回試験した供試犬の飼育場所での蚊の発生期間は、市街地で6月中旬～10月末、山間地では6月下旬～9月末と推察されたが、11月に蚊の飛来を認めた4頭は、いずれも市街地の屋内で飼育されていた。

多川ら⁷⁾はミルベマイシンオキシム0.25mg/kg以上を、1か月または2か月に1回経口投与することによって100%の予防効果が得られたとしている。ミルベマイシンオキシムは犬糸状虫の殺感染子虫による予防薬剤であるため、今回の試験では、蚊の発生と飛来の終了した翌月にも行われた投薬が、感染子虫を殺虫して、感染が阻止され、翌年には血中マイクロフィラリアが検出されなかったも

のと考えられた。

犬の糸状虫の発生率は、感染子虫を媒介とする蚊の発生量にも左右されるが、京都ではなんら予防措置のとられていない飼い犬の糸状虫の発生率は、大石¹⁰⁾によって1957年(剖検)27.8%、1982年62%(検血)とされている。

今回投薬を行った大半の犬が飼育される山口県下全般の調査成績は無いが、著者ら^{10,12)}の調べた山口市内での犬糸状虫の自然感染率も、一夏で約60%程度である。このような自然感染率を持つ環境条件下で、ミルベマイシンオキシムを投薬した136頭の供試犬が、翌年の血液検査で全例血中マイクロフィラリア陰性、100%の有効率を示した。この成績は新山ら⁹⁾の行った30頭の犬での5月から12月まで月1回投与による、感染防除試験で肺動脈内と心腔内に全く寄生を見なかった成績と同様であり、優れた犬糸状虫症予防効果を認めた。

ミルベマイシンオキシムの安全性については、今回の試験に用いた投薬量の10倍(2.5mg/kg)をビーグル犬とコリー犬に用いて、副作用が見られなかったとするByronら⁹⁾の報告がある。また石原ら⁴⁾は同量のミルベマイシンオキシムをコリー犬に投薬して、臨床上問題となる変化は認められなかったとしている。

さらに、佐々木ら¹⁴⁾は投薬回数を増して、0.25～2.5mg/kg10日間連続経口投与でも、異常とみなされる変化は認められなかったと報告している。

投薬後の生体反応についても熊坂ら⁹⁾は検討を加えて、非寄生犬及びマイクロフィラリア陰性犬に投薬しても軽度の反応が認められたのみで、臨床的に問題とはならず、ミルベマイシンDよりも安全性は高いと述べている。

ミルベマイシンオキシムは、先にFig.1で示したように、ミルベマイシンD類似の化学構造を有している。このためミルベマイシンD同様GABA作動薬として嘔吐、下痢等の消化器症状や、震え、痙攣といった神経症状の発現の可能性が予測された。しかし、今回の136頭延べ820回の投薬では薬剤の副作用と考えられる症状は観察されなかった。この成績は、新山ら⁹⁾が報告した0.25mg/kg投与での安全性や、先の佐々木ら¹⁴⁾熊坂ら⁹⁾の成績と同様に、ミルベマイシンオキシムの高い安全性を認めたものである。

IV 結 論

山口県内と京都市内で飼育された犬に体重 1 kg あたり 0.25mg のミルベマイシンオキシムを毎月 1 回ほぼ 30 日間隔に平成 2 年 6 月より 6 から 7 回投薬して、その犬糸状虫症予防効果を調べた。効果の判定は翌平成 3 年 5 月の血液検査によったが、検査成績では 136 頭の血中マイクロフィラリアは陰性で、100% の有効率を示した。また試験期間中には薬剤に起因すると考えられる副作用症状の発現はなく、犬糸状虫の媒介者である蚊の発生期間を考慮して投薬すれば、ミルベマイシンオキシムは優れた犬糸状虫症予防効果を有する薬剤であることが認められた。

参 考 文 献

- 1) Alan K. Bater : Efficacy of Oral Milbemycin Against Naturally Acquired Heartworm Infection in Dogs, *Proceedings of Heartworm Symposium.*, 107 ~ 108, American Heartworm Society, Washington, DC, 1989
- 2) Byron L. Blagburn, Charles M. Hendrix, David S. Lindsay, Joy L. Vaughan, Rebecca H. Mysinger, Douglas I. Hepler : Milbemycline : Efficacy and Toxicity in Beagle and Cellie Doges, *Proceedings of the Heartworm Symposium.*, 109 ~ 113, American Heartworm Society, Washington, DC, 1989
- 3) Dwight D. Bowman, James C. Parsons, B. Grieve, Douglas I. Hepler : Effects of Milbemycline on adult *Toxocara canis* in dogs with experimentally induced infection, *Am. J. Vet. Res.*, Vol49, No. 11, November : 1986 ~ 1989, 1988
- 4) 石原勝也, 佐々木栄英, 北川均, 村瀬茂 : Milbemycline オキシムの臨床応用に関する研究 1. Collie に対する安全性試験, 第 109 回日本獣医学会講演要旨集 : 263 頁, 1990 年
- 5) 熊坂純一, 佐々木栄英, 北川均 : 犬糸状虫寄生犬及び非寄生犬における Milbemycin Oxim 投薬後の生体反応について, 第 110 回日本獣医学会講演要旨集 : 256 頁, 1990 年
- 6) 新山雅美, 金子英義, 濱口壮洋, 内田英二 : ミルベマイシンオキシムの若齢犬における安全性および犬糸状虫野外感染防除試験, 第 111 回日本獣医学会講演要旨集 : 178 頁, 1991 年
- 7) 多川政弘, 岡野昇三, 原康, 江島博康, 本好茂一 : ミルベマイシン A₃/A₄ オキシム誘導体の *Dirofilaria Immitis* 人工感染犬に対する予防効果, 第 110 回日本獣医学会講演要旨集 : 256 頁, 1990 年
- 8) Richard E. Bladly : Dose Titration and Efficacy of Milbemycline Oxime for Plophylaxis Against *Dirofilaris immitis* Infection in Dogs, *Proceedings of the Heartworm Symposium.*, 115 ~ 120, American Heartworm Society, Washington, DC, 1989
- 9) Robert B. Grieve, Green r. frank, V. Ann Stewart, Jim C. Parsons, David Abraham, Peter S. MacWilliams, Douglas I. Hepler : Effect of Dosage and Dose Timing on Heartworms (*Dirofilaria Immitis*) Chemoprophylaxis with Milbemycline, *Proceedings of the Heartworm Symposium.*, 121 ~ 124, American Heartworm Society, Washington, DC, 1989
- 10) 白水完治, 阿武雅夫 : ミルベマイシン D の犬糸状虫症予防試験, 日本獣医師会雑誌, (38) : 353 ~ 356. 1985.
- 11) 白水完治, 阿武雅夫 : ミルベマイシン D による犬鉤虫および犬回虫の駆虫試験, 獣医畜産新報, (763) 17 ~ 21. 1985.
- 12) 白水完治, 灰田和史, 福田好博, 阿武雅夫 : ミルベマイシン D による犬糸状虫の感染防御効果, 山口獣医学雑誌, (13) : 33 ~ 36. 1985.
- 13) 白水完治, 灰田和史, 福田好博, 阿武雅夫 : ミルベマイシン D による犬鉤虫・回虫の駆虫効果, 山口獣医学雑誌, (13) : 29 ~ 32. 1985.
- 14) Yoshihide SAKAKI, Hitoshi KITAGAWA, Shigeru MURASE, Katsuya ISHIHARA : Susceptibility of Rough-Coated Collies to Milbemycline Oxime, *Jpn. J. Vet. Sci.*, 52 (6) : 1269 ~ 1271, 1990
- 15) 大石 勇 : 犬糸状虫. 30 頁, 文永堂出版株式会社. 昭和 61 年. 東京