

「総説」

マウス・ラットの蟯虫とその検査・駆虫

巖 城 隆

鳥取大学医学部附属動物実験施設
〒683-8503 鳥取県米子市西町86

(受付 1999年8月2日/受理 1999年11月11日)

Examination and anthelmintic therapy of pinworms of mice and rats.

Takashi Iwaki

Summary Recently, pinworm infection in laboratory mice and rats become a problem in many laboratory animal breeding facilities, by frequent transfers of the animals among various research institutes. This review summarizes on general characteristics, interference with research, examination and anthelmintic methods of pinworms of mice and rats, based on recent papers. The author states that the examination of them must be performed in consideration of the species of pinworms and their life cycles. For the anthelmintic therapy, the author mainly explains the procedures with pyrantel pamoate and ivermectin (in drinking water, in food, and by spraying respectively).

Key words: mice, rats, pinworm, anthelmintic

要約

近年、様々な研究機関で育成・作出されるマウスやラットの頻繁な授受に伴い、飼育施設ではそれらの蟯虫寄生が問題となっている。ここでは、マウス・ラットの蟯虫の一般的特徴、実験への影響、検査・駆虫方法について、最近の文献に基づいてまとめた。検査の

方法と時期は蟯虫の種類とその性質を考慮して行う必要がある。駆虫に関しては、主にパモ酸ピランテルとイベルメクチンの飲水・飼料添加および噴霧による投与方法について述べる。

序文

最近の医学・生物学研究の進展に伴い、特殊系統動物や遺伝子操作動物を用いた実験が増加し、様々な研究機関で育成・作出されたマウス・ラットの授受が頻繁に行われている。しかし、中には衛生環境が十分配慮されていない実験室や飼育施設もあり、動物の移動によって感染症が広がる危険性は増大している。

通常、飼育施設では感染症を防ぐために、搬入動物の検査や飼育動物の定期的な微生物モニタリングを実施している。モニタリング対象微生物は、人畜共通感染症や動物に対して致死的なものは当然であるが、場合によっては不顕性感染を引き起こすものも対象とすべきである。微生物に感染しているにもかかわらず一見健康に見える動物が実験に使われると、ストレスにより発病して実験が不成功に終わったり、発病しなくても誤った実験結果を得る可能性が高いからである¹⁾。病原性がない、または弱いとされる微生物を保有する動物を使用される場合には、実験者や飼育担当者には微生物の病原性や実験への影響について正しい情報を伝えることが必要である。

マウスやラットの蟯虫は、一般に顕著な症状のみられない微生物のひとつである。そのうち *Syphacia* 属蟯虫は『実験動物の微生物モニタリングマニュアル』(1988)で「通常は病原性を示さず、飼育環境の微生物統御の良否を判断する指標として有用」としてカテゴリー E に分類されている²⁾。以前には、蟯虫の存在は野生ネズミなどの飼育室内への侵入を示唆することから、他の微生物の感染の指標と考えられていたが、今

Received 2 August 1999 / Accepted 11 November 1999

Laboratory Animal Research Center, Faculty of Medicine, Tottori University, 86 Nishi-Machi, Yonago 683-8503, JAPAN

日では必ずしもそうではない。検疫時の検査で蠕虫感染が陽性でも、他の微生物が陰性だった例に筆者は何度か遭遇している。最近、マウスやラットの蠕虫について「駆虫方法がわからない」「何度駆虫しても再発するので方法がない」という声を聞く。駆虫薬投与の他に、殺処分による感染源の除去、あるいは胚移植などによる清浄化が可能だが、それらの方法ではより多くの費用や手間がかかることが積極的な駆除を妨げている一因と思われる。また、蠕虫卵は飼育室内環境では長い間生存し、一般的な消毒法では細菌やウイルスと同様には殺滅できないことは案外知られていない。

ここでは、マウス・ラットによく見られるネズミ盲腸蠕虫・*Syphacia muris*・ネズミ大腸蠕虫の3種の一般的特徴、実験への影響、検査と駆虫についての近年の文献をまとめた。

特徴

蠕虫類は主に大腸に寄生する小さな線虫で、頭端と尾端が鋭く尖っているように見えるので英語では“pinworm”と呼ばれる。主にマウスにはネズミ盲腸蠕虫とネズミ大腸蠕虫、ラットには*S. muris*が寄生する。寄生してもほとんど無症状である。ヒトに寄生するのは*Enterobius vermicularis* (“エンテロピウス・ヴェルミクラリス”)という別属の蠕虫であり、マウスやラットでの感染例は報告されていない。

蠕虫の生活環は種ごとに異なり、適切な駆虫スケジュールを立てるために蠕虫の種同定を行うことは重要である。図1と表1に各蠕虫の特徴を示した。同定には虫体よりも虫卵の大きさや形による鑑別が簡便である。

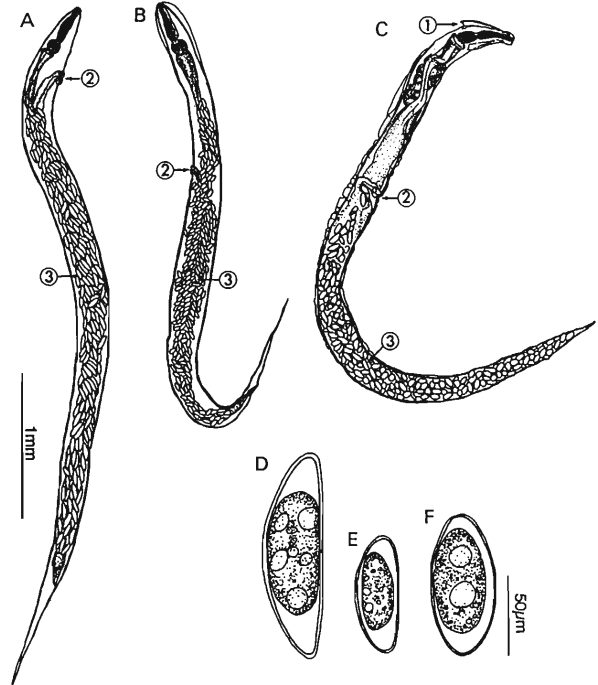


図1 マウス・ラットの蠕虫(雌成虫・卵) ①顎翼 ②陰門 ③卵
A, D: *Syphacia obvelata*; B, E: *Syphacia muris*; C, F: *Aspicularis tetraptera*

表1 マウス・ラットの蠕虫3種の特徴³⁻¹²⁾

	ネズミ盲腸蠕虫 (<i>Syphacia obvelata</i>) "シファキア・オペラータ"	<i>Syphacia muris</i> * "シファキア・ムリス"	ネズミ大腸蠕虫 (<i>Aspicularis tetraptera</i>) "アスピクルリス・テトラプテラ"
体長	雄 1~2mm 雌 3~6mm	約1mm 3~4mm	2~2.6mm 2.6~4.7mm
頭部	ネズミ大腸蠕虫のような明瞭な膨大がない	ネズミ大腸蠕虫のような明瞭な膨大がない	明瞭な膨大部がある
顎翼	ない	ない	体両側に張り出し、頭端から食道球部の末端に至る
尾部	細長く尖る	細長く尖る	細長いが <i>Syphacia</i> 属線虫ほど尖らない
陰門(産卵孔)	体の前端から約1/6~1/7の位置	体の前端から約1/4の位置	体の前端から約1/3の位置
虫卵	120~140×30~50µm 細長く左右非対称で、菓子の「柿の種」様と称される。雌成虫では陰門より後部、すなわち体の大部分が多数の虫卵で満たされる。肛門周囲に産卵され、5~20時間後に感染可能になる。	72~82×26~36µm 細長い「柿の種」様だが、左右非対称は <i>S. obvelata</i> ほど顕著ではない。他の特徴は <i>S. obvelata</i> と同様。	83~93×38~43µm 紡錘形で、左右非対称性は不明確。雌成虫は体の後半部に虫卵を保有する。虫卵は糞便中に排出され、室温で数日間かかって感染可能になる。
主な寄生部位	マウスの盲腸	ラットの盲腸	マウスの結腸起始部
主な生活環	虫卵感染後11日目に雌成虫は肛門へ移動して産卵後死亡する。	虫卵感染後7~8日に雌成虫は肛門へ移動して産卵後死亡する。	虫卵感染後23日から雌成虫は産卵し寿命は45~50日。

*1) *S. muris*には和名がないので学名で呼ぶ。

実験への影響

明確な病原性や影響がないとしている文献もあるが^{2,5,6,8)}、一方で以下のような実験への影響が報告されている(GV-SOLAS Working Group on Hygiene¹³⁾に筆者が追加)。

- 他種の線虫(*S. obvelata*)との同時感染は、*A. tetraptera*に対するマウスの自然抵抗性を有意に上昇させる¹⁴⁾。
- 蟯虫感染はアジュバント誘発性関節炎の発生を減少させる¹⁵⁾。
- 蟯虫感染無胸腺マウスではリンパ球増殖異常が進行し、リンパ腫に至る^{16,17)}。
- *S. obvelata*感染は脾臓とリンパ節のT-およびB-リンパ球の増殖と、しばしば胚中心形成を誘発する¹⁸⁾。
- 蟯虫感染動物は、成長の研究に適さない¹⁹⁾。
- ラットでは、蟯虫感染によって腸管内の水と電解質の移動が明らかに減少する²⁰⁾。
- 蟯虫感染は非寄生虫性抗原刺激に対する液性免疫を変化させる²¹⁾。
- マウスでの*S. obvelata*感染は、行動の研究において明らかな活動低下を引き起こす²²⁾。

検査

検査は蟯虫の性質を考慮した適当な方法で実施すべきである。

(1) 粘着テープ法(セロハンテープ法, スコッチテープ法, 検肛法)～*Syphacia*属に適用

*S. obvelata*と*S. muris*は宿主の肛門周囲に産卵するので、虫卵の検出には粘着テープ法が適している。市販の透明粘着テープを適当な長さに切り、動物の肛門周囲に圧着し、スライドグラスに張り弱拡大で鏡検するという簡単な方法である^{2,9,23)}。マウスやラットの尾を持ち上げて肛門を露出させるときには、実験台に置いてリラックスさせると肛門が開き加減になり多数の虫卵を検出できる²⁴⁾。

粘着テープ法は定性的検査であり、感染虫体数の多少は判断できない。虫卵が1個でも検出されればその個体は感染陽性であり、同居個体がいれば全ての個体の感染を疑うべきである。「粘着テープ法は検出率が低く信頼性が低い」との声を聞くが、動物を解剖したり大きなストレスを与えたりせずに採材できるのが利点

である。

a) プレパテント・ピリオド(感染から産卵までの日数)

寄生虫卵や幼虫の感染から、成虫の産卵により感染が明らかになるまでの期間を「プレパテント・ピリオド」と呼ぶ。これは潜伏期と考えてよい。表1に示したように、プレパテント・ピリオドは*S. obvelata*では約11日間、*S. muris*では約7～8日間である。ある動物個体がある時点で検査陰性であっても、腸管内では幼虫がまだ発育中かも知れない。外部から動物を搬入する場合には、必要であればこの期間において再検査を行うと検出確率が上がる。

駆虫を実施する場合、虫卵陰転後にある程度の期間において効果判定を行わなければならない。久保ら²⁵⁾は*S. muris*感染ラットでの実験で、薬剤投与開始後7日前後で虫卵はほとんど検出されなくなったと報告しているが、最後の虫卵を摂取して7～8日後には成虫となる可能性を考えると、*S. muris*の場合は虫卵陰転後7～8日以降に駆虫の効果判定を行うべきである。*S. obvelata*でも同様に虫卵陰転後11日以降に効果判定を行う。このため、薬剤投与中や投与後には必要に応じて虫卵検査を行い状態を把握すべきであり、機械的に「投与を○週間行い、終了後○週目に最終判定」などとするのは勧められない。

b) 産卵活動リズム

*S. obvelata*の産卵活動リズムは宿主の活動と逆の型を示し、宿主の休息時に産卵が行われる。昼間14時間照明条件下では、特に午後1前後に産卵が多くみられる⁵⁾。*S. muris*についても同様に、午前7時から午後7時までの12時間照明条件下では、肛門周囲に検出される虫卵が午後の早い時間に多いことが観察されている^{5,26)}。筆者らは、ある時刻にほとんど虫卵が検出されなかった*S. muris*感染ラットを、1～2時間後に再検査すると多数の虫卵が検出されることを何度も経験している²⁴⁾。このため、飼育中の動物であれば予めどの時刻に産卵のピークがあるか調べてから検査を行い、また、外部から搬入された動物を検査する際には、自施設の照明条件に馴化してから検査を実施することが必要である。馴化については、明暗周期逆転後のラットの体重・摂餌量・飲水量は概ね4～5日で、自発行動量は約3日で新しいリズムに再同調したという峰松ら²⁷⁾の報告が参考になると思われる。

c) 検査回数

高田²⁸⁾は粘着テープ法に際して*S. obvelata*感染マウスの肛門に3回重複貼着を行い、各回に得られた卵数の比率は6.2:2.5:1と回を重ねるにつれて直線的に減少すると報告している。これは1回貼着では3回貼着の約64%の虫卵しか検出できないが、2~3回の貼着をすることで大部分の虫卵を検出できることを示している。是非2~3回の貼着を行うべきである。

ヒトの蟯虫検査では6日連続検査で真の感染率に近似し、3回検査の累積陽性率は6回検査の値の90%といわれるため、3日連続の検査が勧められている^{9,29)}。確実な検出のためにはマウス・ラットでも3日間の検査が必要と思われる。

(2) 浮遊法~*Aspiculuris*属に適用

*A. tetraptera*では虫卵が糞便中に排出されるので浮遊法で虫卵を検出する。通常の線虫卵の比重は1.2未満なので、虫卵よりもやや重い比重1.2以上の溶液を用い、虫卵を液の表面に浮上させて集卵する方法である^{9,30)}。

- 1) 糞便または腸内容物を浮遊液約20mlによく混和する。
- 2) 液を小試験管に移して、管口に液が膨隆するまで浮遊液を追加する。
- 3) 30~40分静置。
- 4) カバーガラスを静かに膨隆面に接触させ、浮遊物を付着させる。または、3)の段階でカバーガラスを乗せておいてもよい。
- 5) カバーガラスをスライドガラスに載せ、鏡検する。

多数の糞便を集めるほど検出確率は上がるが、実際の作業では1~5gの糞便でよいと思われる。溶液としては食塩、硫酸マグネシウム、硫酸亜鉛、塩化カルシウム、および砂糖などがあるが、虫卵の変形が少なく、粘稠性が高いためカバーガラスに虫卵等がよく付着する砂糖液を勧める。水500mlに砂糖400gを溶かすと比重約1.2の砂糖液ができる。また、上記の浮遊法に遠心操作を加えて虫卵回収率を向上させた「遠心浮遊法」もある³⁰⁾。

採材時に気を付けることは粘着テープ法の項で述べたのとほぼ同様であるが、*S. obvelata*と異なるのは以下の点である。

a) 感染から産卵までの日数(プレパテント・ピリオド)

*A. tetraptera*のプレパテント・ピリオドは約23日間なので、*A. tetraptera*については虫卵陰転後23日以降に最終効果判定を行うべきである。

b) 産卵活動リズム

Philipson³¹⁾は、*A. tetraptera*の虫卵の糞便内濃度が夜明け直前に最高になることを報告し、宿主の生理的条件の変動によって*A. tetraptera*の産卵が刺激されるのではないかと推論している。一方、安達ら³²⁾は、*A. tetraptera*の単位糞便重量あたりの虫卵数および総排出虫卵数は、昼間14時間照明条件下(午前5時~午後7時)では午後5時あるいは午後7時から午前1時までの時間帯にピークがあると報告し、通常の場合の場合は夕刻から翌朝までの全糞便を対象とした検査が望ましいが、場合によっては午後5時を中心に短時間のマウスの排出糞便を対象とした検査でも差し支えない、としている。いずれにせよ、*A. tetraptera*では*S. obvelata*などとは異なり、日中に産卵のピークがないので、夕刻から早朝の糞便を集めて検査すべきである。

(3) 剖検~両方の蟯虫に適用

解剖によりマウス・ラットの大腸内の虫体を直接検出する方法として、齋藤³³⁾は「盲腸の内容物を約1g量取り出して生理食塩水の入ったシャーレ内に入れ浮遊させて盲腸蟯虫の検査をする」と説明している。これでも問題ないが、さらに検出率を上げるためには簡易沈澱法を行う。下記は『獣医寄生虫検査マニュアル』(1997)に紹介されている方法³⁰⁾を若干改変したものである。

- 1) 生理食塩水の入ったシャーレ内で盲結腸を切り開き、ピンセットで粘膜を剥ぎ取るように掻爬し、内容物を分離する。
- 2) メートルグラスなど逆円錐形の容器(100~200ml)に洗浄液を移し、駒込ピペットで吸引・排出を繰り返して十分に混和し、容器の8分目まで生理食塩水を加えて、10~15分間静置する。
- 3) 上清を捨て、駒込ピペットで混和し、生理食塩水を加えて再び静置する。上清が澄むまで2~3回繰り返す。
- 4) 上清を捨て、沈渣を少量ずつシャーレに取り、肉眼または実体顕微鏡下で虫体を検索する。肉眼の場合には黒い実験台や黒い紙など、背景が黒いところで探すと見つかりやすい。虫体は小

さいので柄付き針や駒込ピペットで拾うとよい。

- 5) 回収した虫体は5～10%ホルマリンまたは70%エタノールで固定・保存する。乾燥防止のため、グリセリン・アルコール液(70%エタノールに5%の割合でグリセリンを加える)を用いることもある。
- 6) 透化にはグリセリン・アルコール液を使用するとよい。虫体を液に数時間から1日浸漬し、徐々にエタノールを蒸発させてグリセリンの濃度を高くすると透化する。透化した虫体はスライドグラスに載せ、カバーグラスを載せて鏡検する。液が蒸発すると虫体が潰れてしまうので注意する。カバーグラスの四辺にワセリンを盛ると液の蒸発を防げる。観察終了時にいきなり元の保存液に戻すと虫体が膨化・変型することがあるので、一旦、中程度の濃度のグリセリン・アルコール液に移してから戻すとよい。

駆 虫

マウス・ラットの蟯虫駆除薬としては、リン酸ピペラジン⁷⁾、硫酸ピペラジン^{34,35,36)}、アジピン酸ピペラジン³⁷⁾、サイアベンダゾール^{2,8)}、パーベンダゾール^{2,7,8)}、メベンダゾール^{2,8)}、フェンベンダゾール^{2,38)}、パモ酸ピルビニウム^{2,7,34,39)}、パモ酸ピランテル^{2,7,9,25,40-43)}、およびイベルメクチン^{23,35,36,44-52)}などの駆虫薬が国内外で報告されている。以前はパモ酸ピルビニウムがよく使用されたが、現在は入手できないので、有効でかつ入手しやすいと思われるパモ酸ピランテルとイベルメクチンについて述べる。

駆虫の際には、前述のプレパテント・ピリオドを考慮して、適切なスケジュールを立てることが必要である。原則として、対象とする蟯虫種のプレパテント・ピリオドの少なくとも約2～3倍を駆虫薬投与期間とし、検査方法の項に示したように効果判定を行うとよい。

(1) パモ酸ピランテル

パモ酸ピランテルは広域性駆虫薬で、ヒトや家畜の腸管寄生虫に優れた駆虫効果がある。安全性が高く、臨床経口用量の約100倍の量を3カ月間ラットに与えても毒性症状の発現は認められず⁵³⁾、約70倍の量を与えてもほとんど一般薬理作用が認められない⁵⁴⁾。ラットに大量経口投与しても生体内へは吸収されず、投与後24時間以内に投与量の34.2～79.44%が糞中に排泄

される⁵⁵⁾。ヒトとは異なり、マウスやラットでは常にケージ内で虫卵との接触があり得るため、有効投与量を虫卵陰転するまで連日または断続的に投与する必要がある。また、幼虫に対する効果が弱いため^{40,41)}、摂取された虫卵が成虫になって駆虫薬の作用を受けるまでの期間を考慮する必要がある。

a) パモ酸ピランテル経口投与・飲水投与

飼育群からの駆除を目的とした実験ではないが、林ら⁴⁰⁾は、マウスへパモ酸ピランテル1回経口投与し4日後に剖検した結果、*A. tetraaptera*に対しては10mg/kg投与で81.8%、*S. obvelata*に対して10mg/kg投与で39.6%、50mg/kg投与では70.7%の排虫率を認めており、また、パモ酸ピランテルには*S. obvelata*に対する感染防御作用があるとしている。影井ら⁴¹⁾は同様の投与方法・検査法で駆虫試験を行い、6～50mg/kg体重を投与した場合に*S. obvelata*に対して36.6～71.4%、*A. tetraaptera*に対しては82.4～93.6%の排虫率を報告している。両者とも、この薬は成熟虫には効果が高いが幼虫に対しては効果がないと述べている。

駆虫目的の薬剤投与としては、ラットの*S. muris*に対してパモ酸ピランテル10mg/kg体重の週2回・3週間経口投与、あるいはパモ酸ピランテル・ドライシロップ100mgを水2Lに溶解し3週間連続投与(換算すると投与量は3.3～7.4mg/kg体重・日)を行ったが、群全体の駆虫はできなかったという報告がある(私信)。一方、千葉・浜中⁴²⁾はパモ酸ピランテル・ドライシロップ200mgを水800mlに溶解し(換算すると投与量は16.5～37.1mg/kg体重・日)、4日投与3日中断のサイクルで投与した結果、処置開始後18日目に全個体陰性となったと報告している。

筆者らはラットの*S. muris*について実験を行った²⁵⁾。まず、コンバントリン・ドライシロップ1g(パモ酸ピランテルとして100mg、ファイザー製薬)を飲水500mlに溶解し、給水瓶で蟯虫感染ラットに21日間投与したところ(平均14.3mg/kg体重・日)、一部のケージで再び虫卵陽転した。そこで、飲水中の濃度が2倍になるよう調製して同様に投与したところ(平均37.3mg/kg体重・日)、14日目に虫卵が検出されたため、投与期間を約1週間延ばして28日間投与を続けることで駆虫できた。飲水投与の場合は予定の投与量が摂取されるように、あらかじめ当該動物の飲水量を調べて濃度を計算するとよい。コンバントリン・ドライシロップを使用する場合には、飲水中の塩素の消失とドライシロップの糖分による細菌やカビの発生が予想されるので、

薬剤はそのつど調製し、週2回以上の給水瓶の交換をすべきである。また、薬剤が沈殿するので、給水瓶は1日1回振って混和し、ケージ蓋に対して垂直になるように設置するとよい。

b) パモ酸ピランテル添加飼料投与

*S. muris*感染ラットにパモ酸ピランテル0.01%添加飼料を3カ月間投与(標準摂餌量から換算すると3.3~8.3mg/kg体重・日)したが、期待した効果は得られなかったという報告がある⁴³⁾。これは投与量が少なかったためであろう。

筆者ら²⁵⁾は*S. muris*感染ラットに、飼料業者に依頼しペレット成形したパモ酸ピランテル0.02%添加飼料を30日間投与し(結果として12.7~31.7mg/kg体重・日を摂取)、良好な駆虫成績を得ている。

(2) イベルメクチン

イベルメクチンは多くの寄生線虫・外部寄生虫に有効で、家畜や愛玩動物の寄生虫症治療、およびマウスやラットでの蟯虫駆虫効果の報告がある。ヒトのオンコセルカ症の治療薬としても広く用いられる⁵⁶⁻⁵⁸⁾。牛での研究では消化管内線虫類に対して14~28日間の感染阻止期間が認められており^{57,59)}、マウス・ラットでも駆虫・感染阻止効果が持続すると予想される。

a) イベルメクチン経口投与・飲水投与

Ostlindら⁴⁴⁾は、マウスの*S. obvelata*に対して、カテーテルによるイベルメクチン2.0mg/kg体重の1回投与で成熟雌と未熟虫にそれぞれ100%、97%の減少を認めている。Battlesら⁴⁵⁾は、ラットにイベルメクチン200µg/kgを0~4日目までカテーテルで経口投与し、7日目の剖検では未処置群の*S. muris*平均虫体数57.0に対し、処置群では0.63であったと述べている。Huerkamp⁴⁶⁾は、ラットにイベルメクチン2mg/kg体重をカテーテルで経口投与した結果、7日間隔・2回投与、あるいは9日間隔・3回投与によって*S. muris*虫卵が処置後17日以降に陰性となった。Klementら⁵⁰⁾は、マウスの*S. obvelata*とラットの*S. muris*の駆除を目的として、イベルメクチンをマウスに8mg/L、ラットに25mg/Lの濃度で飲水と共に投与した(それぞれ4.0mg/kg体重・日、2.9mg/kg体重・日に相当)。処置は4日間投与、3日間通常飲水というサイクルで行ったが、4週間および5週間まで投与された動物は処置後32週まで虫卵陰性であった。

上記の報告を踏まえて筆者らは、アイボメック注

0.9ml(イベルメクチン10mg/ml、シオノギ製薬)を飲水500mlに溶解し、給水瓶で*S. muris*感染ラットに21日間投与したところ(平均投与量1.5mg/kg体重・日)、優れた駆虫効果が確かめられた²⁵⁾。イベルメクチンは水に難溶であるが、混和すると速やかに懸濁液となり、給水瓶交換時にも変質している様子はなかった。

b) イベルメクチン添加飼料投与

イベルメクチン添加飼料による駆虫の報告は少ないが、Ostlindら⁴⁴⁾は、マウスに感染した*S. obvelata*に対して、イベルメクチン添加飼料(0.0005%)投与で99%の減少を認めている。ただし、業者に依頼して添加飼料を大量に作成した場合には、加工時の高温・乾燥や加工後の長期保存によるイベルメクチンの効力低下が懸念される。

c) イベルメクチン噴霧

Baumansら⁴⁶⁾はマウスの蟯虫とダニ駆除を目的として、イベルメクチン注射液を水で100倍に希釈し、ケージに1.1ml(イベルメクチン0.11mg)を噴霧した。これを1週毎に3回処置したところ蟯虫もダニも消失したが、9週後に蟯虫卵は検出された、と述べている。Le Blancら⁴⁸⁾はマウスの*S. obvelata*駆除のため、1%イベルメクチン注射液を水で1:10に希釈し、約1~2ml(イベルメクチン0.9~1.8mg)をケージ全体に噴霧した。噴霧は週1回、ケージ交換時に3週連続で行った。処置前には感染陽性のケージが34~62%であったが、2回目の処置後に全て0%になった。

筆者ら²⁵⁾もLe Blancら⁴⁸⁾とほぼ同じ方法で駆虫を行ったところ、遅くとも11日目以降には虫卵陰性となり、簡便かつ有効な方法であることが認められた。末田ら⁵²⁾も同じ方法による*S. obvelata*の駆虫を行い、良好な結果を得ている。

d) イベルメクチンの副作用

イベルメクチンは哺乳類に対して安全域の広い駆虫薬であるが、中枢神経系に作用して副作用(運動失調、徐呼吸、振せん、眼瞼下垂、活動低下、死など)を起こすことが知られている。齧歯類は他種の動物よりもイベルメクチンの毒性に対し感受性が高く、経口投与でのマウスのLD₅₀は25あるいは29.5mg/kg体重、ラットのLD₅₀は50mg/kg体重である^{60,61)}。1~2日齢のラットではより毒性が高く、経口投与でのLD₅₀は2~3mg/kg体重であり⁶⁰⁾、同様に若いマウスに対する毒性も報告されている⁵¹⁾。繁殖・発育に影響のない投与量はマ

ウスで0.1~0.2mg/kg体重, ラットで5.0mg/kg体重とされている⁶⁰。齧歯類以外の動物では生まれる前に血液脳関門の形成が完了して薬物の透過を防ぐのに対し、齧歯類では生後約10日までに未完成なため、脳内にイベルメクチンが作用すると考えられている^{51,60}。Davisら⁶²は、マウスにイベルメクチン(0.08%)を飲水と共に8週間投与した結果、いくつかの知覚行動に重要な影響が生じたとし、知覚行動の実験ではイベルメクチン投与に注意すべきである、としている。

また、遺伝的変異あるいは実験処置によってイベルメクチンに対する感受性が変化する例も報告されている。Lankasら⁶³は、CF-1マウスのある個体群はアバメクチンおよびイベルメクチンに対する感受性が異常で、他系統に比べ1/100の投与量で神経毒性を発現する、と報告している。Schinkelら⁴⁹は、*mdr1a*遺伝子欠損ノックアウトマウスのイベルメクチンに対する中枢神経毒性が、通常の約100倍(LD₅₀が(-/-)で0.7~0.8mg/kg, (+/+)で50~60mg/kg)であったと述べている。Didier and Loor⁶⁴は、ある種の薬剤処置により正常マウスがイベルメクチンに対して高感受性となることを報告している。

イベルメクチンを用いて駆虫を行う場合には、このような副作用の可能性に留意すべきである。

(3) イベルメクチンと他の駆虫薬の組み合わせ

Lipmanら³⁵は、マウスの*S. obvelata*駆虫のために、硫酸ピペラジン2.1mg/ml(換算すると投与量は630mg/kg体重・日)を0, 7日目から、イベルメクチン0.007mg/ml(換算すると投与量は2.1mg/kg体重・日)を14, 21日目から1週間毎に飲水投与した結果、処置後12カ月間は蟯虫陰性であった。Zenner³⁶はマウスの*A. tetraptera*, *S. obvelata*およびラットの*S. muris*に対して、Lipmanら³⁵の方法に準じて駆虫を行った。硫酸ピペラジン2.1mg/mlを0, 7, 28, 35日目から、イベルメクチン0.007mg/mlを14, 21日目から1週間毎に飲水投与し、3つのコロニーでそれぞれ処置後14, 6, 7カ月後まで蟯虫は陰性であった。しかし、イベルメクチンなどは単独でも充分有効であり、必ずしも2種以上の駆虫薬を投与する必要はないと筆者は考える。

(4) 再感染の防止

蟯虫駆除には駆虫薬投与だけでなく、汚染された飼育器材や飼育室からの清浄動物へのコンタミネーションを防ぐことにも留意しなければ、努力は水泡に帰してしまう。

実験動物飼育関係の書籍にはしばしば、虫卵殺滅にはエタノールが有効であると記されている。これは宮地ら⁶¹の結果に基づく記載と思われるが、宮地らは*S. muris*虫卵を消毒液に2時間浸漬処理した結果を示しており、実際の飼育室内での作業には適用が難しい。筆者ら²⁴は、エタノールをはじめとする通常の消毒薬による短時間(15分間)の処理では*S. muris*虫卵はほとんど殺滅されず、熱処理が最も有効という結論を得ているので、50℃5分間以上の熱処理を勧める。熱処理のできない器具等には99%エタノール1時間浸漬、あるいは70%エタノール2時間浸漬がよいと思われる。おそらく他の蟯虫卵も同様であろう。雑巾などで棚や壁を清掃することは虫卵の除去に効果があると考えられるが、消毒薬の効果は期待すべきではない。紫外線照射は効果が弱いうえ、陰になって照射されなかった部分には効果がないので勧められない。

蟯虫卵は細菌やウイルスに比べるとかなり大きく重いので、感染は主に動物同士の接触、あるいは動物に触れた手指や器具を介して起こると思われる。まず、動物やケージに触れる際にはディスポーザブル手袋を着用し、飼育器材の煮沸やオートクレーブ滅菌、飼育室の熱湯による洗浄なども必要である。これらのことが実施できない場合は、飼育室や飼育器具、作業員や実験者を一般の飼育室とは完全に分けて飼育を行うべきである。また、感染ケージからの汚染を拡げないためにフィルターキャップは有効である⁶⁶。ただし、フィルターキャップが被せてあっても、その隙間から床敷や糞がこぼれ、下の棚やケージ等を汚染する危険があるので、感染が明らかなケージはできるだけ下の棚に置き、作業の最後に扱うのがよい。

(5) 駆虫方法の選択

筆者ら²⁵は、*S. muris*感染ラットの駆虫方法について、作業内容・費用・安全性などを比較・検討し、結論として、

- 1) 少数ケージの駆虫にはイベルメクチン噴霧法が最も優れている。
- 2) イベルメクチンの副作用が起こる可能性のある動物には、パモ酸ピランテル飲水投与が適当である。
- 3) パモ酸ピランテル添加飼料投与は多数ケージを駆虫する場合には適している。
- 4) カテーテルでのパモ酸ピランテル経口投与実験は行わなかったが、ごく少数の個体に対しては適当な方法である。

と考察している。それぞれの方法の利点・欠点を考え、飼育環境や実験内容に合った適当な方法を選択すべきである。

最後に、資料を提供して戴きました北海道大学大学院獣医学研究科寄生虫学教室の神谷正男教授、奥祐三郎助教授、野中成晃助手、旭川医科大学医学部動物実験施設の千葉博信技官、東北大学医学部附属動物実験施設の末田輝子技官、ファイザー製薬株式会社、塩野義製薬株式会社およびメリアル・ジャパン株式会社、そして御協力いただいた鳥取大学医学部附属動物実験施設の皆さんに深謝致します。

文 献

- 1) (社)日本実験動物協会(1988) : 9 病気と衛生, 9. 3 感染症. 実験動物の基礎と技術 I 総論, pp.216-235, 丸善, 東京.
- 2) (社)日本実験動物協会・財実験動物中央研究所 ICLASモニタリングセンター(1988) : III. モニタリング対象微生物のプロファイル, 15. 蟯虫 (Pinworm). 実験動物の微生物モニタリングマニュアル, pp.85-88, (社)日本実験動物協会, 東京.
- 3) Chan, K.F. (1952) : Life cycle studies on the nematode *Syphacia obvelata*. Am.J.Hyg., 56, 14-21.
- 4) Taffs, L.F. (1976) : Pinworm infections in laboratory rodents : a review. Lab. Anim., 10, 1-13.
- 5) 福井正信, 石井俊雄(1977) : III. 寄生虫病, 2. 実験小動物の寄生虫病, 2.4 線虫類, 2.4.4 Oxyuridae. 実験小動物の感染症, pp.321-342, ソフトサイエンス社, 東京.
- 6) 神谷正男, 大林正士(1985) : VI. 寄生虫病, 2. 蠕虫病, 2.3 線虫病, 2.3.13 蟯虫 Oxyurids. 実験動物感染症学, pp.335-337, ソフトサイエンス社, 東京.
- 7) Matsuzawa, T. (1986) : A review of oxyurids in laboratory rats, and their eradication by anthelmintics : -observations on the susceptibility of different rat-strains for *Syphacia muris*. Anim. Technol., 37, 25-36.
- 8) 福井正信(1995) : III. げっ歯類の寄生虫, 3. 線虫類 (1)蟯虫類. 新版獣医臨床寄生虫学(小動物編), pp.210-214, 文永堂出版, 東京.
- 9) 神谷正男(1996) : XIII. 寄生虫診断技術. 実験動物技術大系, pp.519-592, ソフトサイエンス社, 東京.
- 10) Stahl, W. (1963) : Studies on the life cycle of *Syphacia muris*, the rat pinworm. Keio J. Med., 12, 55-60.
- 11) Lewis, J.W. and D' Silva, J. (1986) : The life-cycle of *Syphacia muris* Yamaguti (Nematoda: Oxyuroidea) in the laboratory rat. J. Helminthol., 60, 39-46.
- 12) Hsieh, K.Y.N. (1952) : The effect of the standard pinworm chemotherapeutic agents on the mouse pinworm *Aspiculuris tetraptera*. Am.J.Hyg., 56, 287-293.
- 13) GV-SOLAS Working Group on Hygiene (1999) : Implications of infectious agents on results of animal experiments. Lab. Anim., 33(Suppl. 1), S 1 : 39-S 1 : 87.
- 14) Stahl, W. (1966) : Experimental Aspiculuriosis. II. Effects of concurrent helminth infection. Exp. Parasitol., 18, 116-123.
- 15) Pearson, D.J. and Taylor, G. (1975) : The influence of the nematode *Syphacia obvelata* on adjuvant arthritis in the rat. Immunology, 29, 391-396.
- 16) Beattie, G., Baird, S., Lannom, R., Slimmer, S., Jensen, F.C. and Kaplan, N.O. (1980) : Induction of lymphoma in athymic mice : A model for study of the human disease. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77, 4971-4974.
- 17) Baird, S.M., Beattie, G.M., Lannom, R.A., Lipsick, J.S., Jensen, F.C. and Kaplan, N.O. (1982) : Induction of lymphoma in antigenically stimulated athymic mice. Cancer Res., 42, 198-206.
- 18) Beattie, G.M., Baird, S.M., Lipsick, J.S., Lannom, R.A. and Kaplan, N.O. (1981) : Induction of T- and B-lymphocyte responses in antigenetically stimulated athymic mice. Cancer Res., 41, 2322-2327.
- 19) Wagner, M. (1988) : The effect of infection with the pinworm (*Syphacia muris*) on rat growth. Lab. Anim. Sci., 38, 476-478.
- 20) Lübcke, R., Hutcheson, F.A.R. and Barbazat,

- G.O.(1992) : Impaired intestinal electrolyte transport in rats infested with the common parasite *Syphacia muris*. Dig. Dis. Sci., 37, 60-64.
- 21) Sato, Y., Ooi, H.K., Nonaka, N., Oku, Y. and Kamiya, M. (1995) : Antibody production in *Syphacia obvelata* infected mice. J. Parasitol., 81, 559-562.
- 22) McNair, D.M. and Timmons E.H. (1977) : Effects of *Aspiculuris tetraptera* and *Syphacia obvelata* on exploratory behavior of an inbred mouse strain. Lab. Anim. Sci., 27, 38-42.
- 23) 社日本実験動物協会(1988) : 11 特殊実験法と検査法, 11.8 糞便検査法. 実験動物の基礎と技術II各論, pp.312-314, 丸善, 東京.
- 24) 久保憲昭, 巖城 隆, 原 照子, 柴原壽行(1998) : ラットの蟯虫 *Syphacia muris* 虫卵の通常飼育環境下での生存と, 消毒薬・紫外線および熱処理に対する影響. 実験動物技術, 33, 63-70.
- 25) 久保憲昭, 巖城 隆, 原 照子, 柴原壽行(1999) : パモ酸ピランテルおよびイベルメクチン投与によるラットの蟯虫 *Syphacia muris* の効果的な駆虫について. 実験動物技術, 34, 17-25.
- 26) van der Gulden, W.J.I. (1967) : Diurnal rhythm in egg production by *Syphacia muris*. Exp. Parasitol., 21, 344-347.
- 27) 峰松澄穂, 渡部理之, 蛭田政宏, 雨谷 栄(1995) : 明暗周期逆転後のラットにおける体重, 摂餌量, 飲水量及び自発行動量の新周期への再同調について. 実験動物技術, 30, 87-96.
- 28) 高田敦徳(1958) : 実験動物の寄生虫に関する研究. 第4報 マウスに寄生する *Syphacia obvelata* 及び *Aspiculuris tetraptera* の生態について. 実験動物, 7, 167-175.
- 29) 藤田紘一郎(1993) : 13-II 線虫症, A 消化管寄生線虫類による疾患, 7. 蟯虫症. NEW寄生虫学, pp.297-301, 南江堂, 東京.
- 30) 平 詔亨(1997) : 2. 寄生虫の検査・診断技術, 2.2 糞便検査法, (3)線虫・条虫卵の検査法. 獣医寄生虫検査マニュアル, pp.90-97, 文永堂出版, 東京.
- 31) Phillipson, R.F. (1974) : Intermittent egg release by *Aspiculuris tetraptera* in mice. Parasitology, 69, 207-213.
- 32) 安達二郎, 赤池 勇, 福井正信(1978) : ネズミ大腸蟯虫 (*Aspiculuris tetraptera*) の産卵活動リズム. 医学と生物学, 96(3), 153-175.
- 33) 齋藤 學(1996) : 2. 検査手順, (1)マウス・ラット. 図説 実験動物の微生物検査法, pp.28-37, ソフトサイエンス社, 東京.
- 34) 長谷川孝徳, 日置恭司, 伊藤 守, 伊藤豊志雄(1987) : パモ酸ピルビニウム投与によるラット蟯虫 (*Syphacia muris*) の駆除成績. 実験動物技術, 22, 72-75.
- 35) Lipman, N.S., Dalton, S.D., Stuart, A.R. and Arruda, K. (1994) : Eradication of pinworms (*Syphacia obvelata*) from a large mouse breeding colony by combination oral anthelmintic therapy. Lab. Anim. Sci., 44, 517-520.
- 36) Zenner, L. (1998) : Effective eradication of pinworms (*Syphacia muris*, *Syphacia obvelata* and *Aspiculuris tetraptera*) from a rodent breeding colony by oral anthelmintic therapy. Lab. Anim., 32, 337-342.
- 37) 田口保雄, 蜂谷 昇, 幸嶋和子, 倉本和直, 朱宮正剛(1987) : 財東京都老人総合研究所動物施設 (オープンシステム区域) の *Syphacia muris* 汚染とその駆除. 実験動物技術, 22, 96-101.
- 38) Coghlan, L.G., Lee, D.R., Psencik, B., Weiss, D. (1993) : Practical and effective eradication of pinworms (*Syphacia muris*) in rats by use of fenbendazole. Lab. Anim. Sci., 43, 481-487.
- 39) 前田洋子, 森本憲昌, 伊藤孝一, 鍋島俊隆(1989) : パモ酸ピルビニウムによるラット蟯虫の駆虫およびラットの摂餌, 摂水および体重におよぼす影響. 実験動物技術, 24, 8-11.
- 40) 林 滋生, 若井良子, 平野志数子(1971) : Pyrantel pamoate の鼠蟯虫類 *Syphacia obvelata* と *Aspiculuris tetraptera* に対する駆虫および感染予防効果について. 寄生虫学雑誌, 20, 195-204.
- 41) 影井 昇, 木畑美知江(1971) : ネズミ蟯虫 (*Syphacia obvelata* および *Aspiculuris tetraptera*) に対する Pyrantel pamoate の駆虫効果について. 寄生虫学雑誌, 20, 228-234.
- 42) 千葉博信, 浜中浩正(1996) : パモ酸ピランテル経口投与によるラット蟯虫 (*Syphacia muris*) の駆虫効果. 実技協道会誌, 20, 11-13.
- 43) 福岡大学アニマルセンター(1998) : ラットの蟯虫駆除. 福岡大学アニマルセンター年報第21号, 12.

- 44) Ostlind, D.A., Nartowicz, M.A. and Mickle, W.G. (1985) : Efficacy of ivermectin against *Syphacia obvelata* (Nematoda) in mice. J. Helminthol., 59, 257-261.
- 45) Battles, A.H., Adams, S.W., Courtney, C.H. and Mladinich, C.R.T. (1987) : Efficacy of ivermectin against natural infection of *Syphacia muris* in rats. Lab. Anim. Sci., 37, 791-792.
- 46) Baumans, V., Havenaar, R. and van Herck, H. (1988) : The use of repeated treatment with Ivomec and Neguvon spray in the control of murine fur mites and oxyurid worms. Lab. Anim., 22, 246-249.
- 47) Huerkamp, M.J. (1993) : Ivermectin eradication of pinworms from rats kept in ventilated cages. Lab. Anim. Sci., 43, 86-90.
- 48) Le Blanc, S.A., Faith, R.E. and Montgomery, C.A. (1993) : Use of topical ivermectin treatment for *Syphacia obvelata* in mice. Lab. Anim. Sci., 43, 526-528.
- 49) Schinkel, A.H., Smit, J.J.M., van Tellingen, O., Beijnen, J.H., Wagenaar, E., van Deemter, L., Mol, C.A.A.M., van der Valk, M.A., Robanus-Maandag, E.C., te Riele, H.P.J., Berns, A.J.M. and Borst, P. (1994) : Disruption of the mouse *mdr1a* p-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. Cell, 77, 491-502.
- 50) Klement, P., Augustine, J.M., Delaney, K.H., Klement, G. and Weitz, J.I. (1996) : An oral ivermectin regimen that eradicates pinworms (*Syphacia spp.*) in laboratory rats and mice. Lab. Anim. Sci., 46, 286-290.
- 51) Skopets, B., Wilson, R.P., Griffith, J.W. and Max Lang, C. (1996) : Ivermectin toxicity in young mice. Lab. Anim. Sci., 46, 111-112.
- 52) 末田輝子, 笠井憲雪 (1999) : イベルメクチン噴霧によるマウス蟯虫の駆虫効果について. 第33回日本実験動物技術者協会総会講演要旨集, 45.
- 53) 野口曇弘, 小野寺直子, 菜畑博司, 板倉英世 (1971) : Pyrantel pamoateのラットに対する慢性毒性試験. 応用薬理, 5, 335-346.
- 54) 大槻勲夫, 石河醇一, 酒井真理子, 島原邦代, 榎山とく子 (1971) : 広域駆虫薬 Pyrantel pamoate の一般薬理作用. 応用薬理, 5, 289-304.
- 55) 木村義尚, 久米 求 (1971) : Pyrantel pamoate の吸収, 分布, 排泄および代謝. 応用薬理, 5, 347-358.
- 56) Campbell, W.C., Fisher, M.H., Stapley, E.O., Albers-Schönberg, G. and Jacob, T.A. (1983) : Ivermectin : A potent new antiparasitic agent. Science, 221, 823-828.
- 57) Campbell, W.C. (1985) : Ivermectin : An update. Parasitol. Today, 1, 10-16.
- 58) Soll, M.D. (1989) : Ch. 19. Use of ivermectin in laboratory and exotic mammals and in birds, fish, and reptiles. In : Ivermectin and abamectin. pp.260-286, Springer-Verlag, New York.
- 59) Yazwinski, T.A. (1994) : Residual nematocidal effectiveness of ivermectin in cattle. Am. J. Vet. Res., 55, 1416-1420.
- 60) Lankas, G.R. and Gordon, L.R. (1989) : Ch. 6. Toxicology. In : Ivermectin and abamectin. pp.89-113, Springer-Verlag, New York.
- 61) Shoop, W.L., Haines, H.W., Eary, C.H. and Michael, B.F. (1992) : Acute toxicity of paraherquamide and its potential as an anthelmintic. Am. J. Vet. Res., 53, 2032-2034.
- 62) Davis, J.A., Paylor, R., McDonald, M.P., Libbey, M., Ligler, A., Bryant, K. and Crawley, J.N. (1999) : Behavioral effects of ivermectin in mice. Lab. Anim. Sci., 49, 288-296.
- 63) Lankas, G.R., Cartwright, M.E. and Umbenhauer, D. (1997) : P-glycoprotein deficiency in a subpopulation of CF-1 mice enhances ivermectin-induced neurotoxicity. Toxicol. Appl. Pharmacol., 143, 357-365.
- 64) Didier, A.D. and Loor, F. (1995) : Decreased biotolerability for ivermectin and cyclosporin A in mice exposed to potent P-glycoprotein inhibitors. Int. J. Cancer, 63, 263-267.
- 65) 宮地 俊, 神谷正男, 四方淳一 (1988) : 人工孵化法による *Syphacia muris* 虫卵に対する熱および各種消毒薬の殺卵効果. 実験動物, 37, 399-404.
- 66) Wescott, R.B., Malczewski, A., Van-Hoosier, G.L. (1976) : The influence of filter top caging on the transmission of pinworm infections in mice. Lab. Anim. Sci., 26, 742-745.