



# 獸醫師使用 抗寄生蟲劑的原則

劉朝鑫 國立臺灣大學獸醫專業學院 名譽教授

## 抗寄生蟲劑的使用方式

動物的寄生蟲可分為內寄生蟲即蠕蟲類、原蟲類及外寄生蟲類三大類，因而動物用的抗寄生蟲劑可分為抗蠕蟲劑、抗原蟲劑及抗外寄生蟲劑等三種。所有寄生蟲都不容易引起免疫反應，因此對於寄生蟲的防治仍以化學藥物作為最重要的抗寄生蟲劑，這點是與細菌或病毒等微生物有很大的不同。使用抗寄生蟲劑的主要目的為降低動物的身體負擔至可接受的程度，使動物能保持健康，產食動物不致影響生長及飼料利用效率，保護畜產業者的利益。動物無論是放牧在原野的，飼養在畜舍內的或陪伴在家庭裡的動物，其生活環境充滿著內寄生蟲及外寄生蟲或蟲卵或其媒介體，同時由於各種寄生蟲有不同的生活環，因此即使使用抗寄生蟲劑，仍會繼續不斷的感染。此外大多數的抗蠕蟲劑只對成蟲有效，對幼蟲無效。以蛔蟲的生活環為例說明，含幼蟲的蟲卵吞食後在小腸孵化，幼蟲會到肝臟移行，從肝臟經由血流移行至肺，然後沿氣管系統經小支氣管、支氣管至咽頭，被吞嚥至小腸定居。在投與抗寄生蟲劑時只對定居以後的成蟲有效，移行中的幼蟲無效。所以必須了解抗寄生蟲劑在壽命較長的動物尤其是犬、貓等伴侶動物，不是只使用一次就可以，而是必須定期不斷的重複使用，才能達到預定的效果。但是產食動物的生命較短，例如肉雞 3~4 週即上市，常只投藥一次，或使用低劑量抗寄生蟲劑添加於飼料中飼餵一定期間。雞球蟲的控制由於雞隻的生活型態，與一般抗寄生蟲劑的使用方式有很大不同。一個愛美利亞球蟲 (*Eimeria tenella*) 的成熟卵囊經口攝取後，在雞體內可產

生約三十萬個左右的卵囊，從糞便排出體外作為感染源，雞隻又生活在排出的糞便上，隨時啄食。因此肉雞在飼養期間，不斷的經口攝食成熟卵囊，不斷的感染雞球蟲，因此雞場一旦感染球蟲，就會不斷的擴散感染。所以抗球蟲劑的投藥方式與抗蠕蟲劑不同，必須添加於飼料中預防感染及阻斷雞球蟲症的擴散。

## 抗寄生蟲劑的作用機制

早年許多抗寄生蟲劑的作用機制都未明瞭，只要對寄生蟲有害而對宿主的毒性不致於太大，就當作抗寄生蟲劑使用。要了解抗寄生蟲劑的作用機制，必須先了解寄生蟲體內的生物化學及生理功能，但是過去由於受到研究方法及工具的不足，較欠缺這方面的研究。近年來由於研究方法及工具的快速進展，這方面的知識逐漸增加，因而許多抗寄生蟲劑的作用機制逐漸明瞭。完全了解寄生蟲體內的生物化學反應及生理功能，就能開發專一性的阻斷寄生蟲某一生化途徑使其致命，而對於宿主幾乎無害的抗寄生蟲劑。

後生動物寄生蟲所具有型態學的特徵，例如肌肉系統、神經系統、某些循環系統及排泄系統的外觀、有些消化系統，與其他任何動物有很大不同。但是維持這些系統間生理功能的協調，才能維持寄生蟲健康；其重要性與其他較高級動物的情形是一樣的。這種系統間生理功能的協調牽涉到寄生蟲獲得能量來源的酵素功能，攝取到或吸收到食物的消化功能，神經衝動的傳導，及身體整體的維護。這些生化功能中有些是與較高級動物相似，有些則是不相同，有些是某些類寄生蟲間的不同，有些是某些屬寄生蟲間的不同。例如較高級動物的神經傳導物質乙醯膽鹼（acetylcholine），在大多數的後生動物寄生蟲體內也扮演相同的神經傳導功能。酵素乙醯膽鹼酯酶（acetylcholinesterase）的功能是水解乙醯膽鹼，以防止受支配平滑肌或效果器官不斷受到神經衝動引起的過度興奮。乙醯膽鹼酯酶不僅存在於較高級動物，同時也存在於大多數寄生蟲。廣泛使用作抗寄生蟲劑的有機磷殺蟲劑，例如過去臺灣農民慣稱「牛豬安」的三氯仿，其主要攻擊對象正是乙醯膽鹼酯酶。有機磷殺蟲劑的作用是藉著與乙醯膽鹼酯酶結合，以抑制乙醯膽鹼酯酶水解乙醯膽鹼的正常生理功能。乙醯膽鹼不能受到乙醯膽鹼酯酶的正常水解，於是大量的乙醯膽鹼蓄積於神經與受支配平滑肌或效果器官接合處，導致受支配平滑肌或效果器官不斷受到神經衝動



而引起過度興奮，也就是正常的神經傳導作用失去正常的控制，發生某些器官的痙攣、麻痺、分泌過度或衰竭。結果導致寄生在宿主消化道的寄生蟲，無法正常附著於宿主消化道黏膜，隨著腸內容物排出於糞便中而排出宿主體外。通常乙醯膽鹼與乙醯膽鹼酯酶的結合是可逆的反應，因此神經傳導的功能才能正常運作。但是有機磷殺蟲劑與乙醯膽鹼酯酶的結合是不可逆的反應，因而具有抗寄生蟲劑的作用。無論在宿主體內或寄生蟲體內，有機磷殺蟲劑與乙醯膽鹼酯酶的結合都是不可逆的反應，因此雖然可當作抗寄生蟲劑使用，但是對宿主也有毒性。因此盡量選用對宿主低毒性的有機磷化合物當作抗寄生蟲劑使用，上面舉例的三氯仿就是低毒性有機磷化合物。所謂對宿主低毒性的有機磷化合物，是指在宿主體內與乙醯膽鹼酯酶結合的親和力比在寄生蟲體內低，或結合的期間較短暫。如果遇上寄生蟲的酵素生化性質不同，或許有機磷殺蟲劑與乙醯膽鹼酯酶的結合是可逆的反應或短暫性的反應，在此情形有機磷殺蟲劑就不能當作抗寄生蟲劑使用，而應選擇改用其他作用機制的藥物。從上面的說明可瞭解，關於寄生蟲體內的生物化學及生理功能的知識增加後，開發了許多專一性的阻斷寄生蟲某一生化途徑，以傷害寄生蟲而對宿主毒性很低的抗寄生蟲劑。有些抗寄生蟲劑是作用於寄生蟲的神經肌肉系統，有些是作用於能量代謝途徑，也有的是作用於生殖繁殖系統。詳細說明如下：

### 一、作用於寄生蟲的神經肌肉系統：

抗寄生蟲劑作用於寄生蟲的神經肌肉系統是最常見的作用機制，除了上述有機磷殺蟲劑外尚有多種，說明如下：

1. 抑制神經傳導物質分解酵素：就是上述有機磷殺蟲劑藉著與乙醯膽鹼酯酶結合，以抑制乙醯膽鹼酯酶水解乙醯膽鹼的正常生理功能。有機磷殺蟲劑由於毒性高原作為農藥使用，其中較低毒性的製劑過去或目前使用於畜牧獸醫的除三氯仿外，尚有二氯松（dichlorvos）、海洛松（haloxon）、蠅毒磷（coumaphos）、丁氯苯磷酯（crufomate）及萘肽磷（naphthalophos）等。
2. 抑制神經傳導效應：例如近年來廣泛使用於內外寄生蟲的巨環內酯類（macrocyclic lactones）抗寄生蟲劑，例如愛滅蟲（ivermectin），其作用機制亦是作用於寄生蟲的神經肌肉系統。愛滅蟲的作用機制是活化麩胺酸閘門氯離子通道（glutamate-gated chloride channels），以抑制寄生蟲的神經傳導

物質乙醯膽鹼，誘導產生鬆弛性麻痺，咽部的肌肉麻痺，而導致攝食困難，產卵的動作也受到抑制。匹配拉淨（piperazine）是曾經使用過相當長時間的抗蛔蟲藥物，匹配拉淨是伽瑪-胺基丁酸受體的致效劑（GABA-receptor agonist），其作用是過極化線蟲的肌肉以阻斷乙醯膽鹼效果使其麻痺，被排出宿主體外。因此使用匹配拉淨時不可同時使用左美素（levamisole）、噻嘧啶（pyrantel）等興奮乙醯膽鹼效應的藥物，以避免發生拮抗效果。

3. 興奮神經傳導效應：左美素、噻嘧啶等抗寄生蟲劑亦是作用於寄生蟲的神經肌肉系統，此類藥物為菸鹼性受體致效劑（nicotinic agonists），選擇性的作用於菸鹼性乙醯膽鹼受體，使鈉、鈣等離子進入，引起肌肉的過度收縮而導致麻痺。這種菸鹼性作用也會發生於宿主，所以使用這類藥物時不可同時使用膽鹼性藥物或抗膽鹼酯酶的藥物如有機磷製劑，以避免增加對宿主的毒性。

## 二、作用於寄生蟲的能量代謝途徑：

有許多抗寄生蟲劑作用於寄生蟲的能量代謝途徑。一般而言，線蟲類的運動器官特別發達，並以此特色寄生於宿主體內的固定部位。例如寄生於腸道內的線蟲不斷的往上端移動，肺蟲則往深處移動。這種運動是為了避免被排出宿主體外的一種自我保衛作用，如果一旦停止這種運動，寄生於腸道內的線蟲就會隨著腸內容物被排出體外，肺蟲則隨著纖毛運動從氣管被排出體外。由於必須不斷的運動，所以線蟲類非常需要大量的產生或補充能量。一旦能量來源發生問題就很容易被排出體外，有許多抗寄生蟲劑是針對線蟲的這種弱點開發的。此類藥物可分為下列數種情形：

1. 抑制寄生蟲葡萄糖的運輸：例如專用於治療犬條蟲及心絲幼蟲的碘二噻寧（dithiazanine iodide），其作用機制是抑制寄生蟲從宿主攝取葡萄糖，導致腺苷三磷酸酶及肝糖的減少而死亡。抗寄生蟲劑苯並咪唑類（benzimidazoles）的作用機制很複雜，但是有一部分是與抑制葡萄糖的運輸有關。
2. 中斷寄生蟲的肝糖代謝：例如抗分體吸蟲的硝噻嗪（niridazole）的作用是降低磷酸化酶鹼性磷酸酶活性，因而引起儲備肝糖的加速分解，最後導致寄生蟲餓死。
3. 抑制寄生蟲的糖酵解（glycolysis）：例如曾經做為殺犬心絲蟲成蟲使用的三



價的有機砷化合物硫乙砷胺 (thiacetarsamide)，容易與宿主及寄生蟲體內的與糖酵解有關的硫氫 (-SH) 基結合，改變宿主及寄生蟲的蛋白質及酵素活性部分的三級結構。

4. 抑制粒腺體反應：多種厭氧性蠕蟲類的肌肉收縮所需要的高能量鍵 ATP 的代謝形成過程，是與粒腺體內的延胡索酸鹽 (fumarate) 還原為琥珀酸 (succinate) 有關，此反應中在氧化糖酵解過程中所形成的菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸鹽 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) 而產生 ATP。大部分苯並咪唑類的化合物複雜的作用機制之一，是抑制延胡索酸鹽還原為琥珀酸所需要的酵素延胡索酸還原酶，以致抑制粒腺體反應。
5. 與電子運輸關聯的磷酸化的非偶合 (uncouple) 作用：水陽醯胺類抗寄生蟲劑，例如抗條蟲劑氯硝柳胺 (niclosamide) 等化學結構具有酚的化合物，能非偶合 (uncouple) 無氧的磷酸化作用，結果延胡索酸鹽還原為琥珀酸仍可發生，但是並不產生化學能，導致 ATP 逐漸減少而引起肌肉逐漸麻痺，不能運動而隨內容物排出。化學結構具有酚的化合物的這種作用，只有在吸蟲類及條蟲類可發生，雖然線蟲類的粒腺體磷酸化作用與吸蟲類及條蟲類的反應相似，但是不會發生這種作用。其原因可能是線蟲類能阻止這些藥物通過其組織。

### 三、作用於寄生蟲的生殖繁殖系統：

1. 作用於蠕蟲類的生殖繁殖系統：一般而言，作用於蠕蟲類的生殖繁殖系統的抗寄生蟲劑，較上述兩種作用的藥物少。苯並咪唑類的作用機制很複雜，上面已經說明一部分與能量代謝途徑有關，而有一部分與其胚胎毒性有關。此類藥物的胚胎毒性，具有抑制母蟲產卵及殺害蟲卵作用，無論對於在卵中發育中的蠕蟲類幼蟲或胎生的在子宮中的蟠尾血絲蟲 (*Onchocerca volvulus*) 都很大的作用。使用此類抑制寄生蟲產卵的藥物，對於斷絕環境感染源是有好處的，尤其大量放牧在草地的牛、羊等動物，可斷絕寄生蟲擴散感染的途徑。此外愛滅蟲對於線蟲蟠尾血絲蟲的成蟲雖然沒有致命的作用，但是對於其幼蟲微絲蟲則有多種有害作用。一方面愛滅蟲可改變微絲蟲迴避宿主免疫系統的能力，使宿主免疫系統辨識其為外來抗原而施予攻擊，另一方面可改變母蟲的生殖系統，降低其生產幼蟲微絲蟲的數量。換言之，愛滅蟲影響

蟠尾血絲蟲的生殖能力，阻斷其增殖。

2. 作用於原蟲類的生殖繁殖系統：此類藥物抑制原蟲類的複製，使其無法繼續增殖。以雞球蟲為例說明。雞球蟲的生活環通常以 *E. tenella* 為例說明。感染雞球蟲的雞從糞便排出授精卵囊（oocyst）後，經過 24~48 小時即可成熟。雞經口攝食卵囊後，到十二指腸即形成子孢子（sporozoite）。子孢子移動到其所寄生的腸部位（例如 *E. tenella* 在盲腸），侵入上皮細胞內形成第一世代裂殖體（first generation schizont）。裂殖體成熟後破裂放出第一世代裂殖孢子（first generation merozoite），此過程稱為第一世代無性生殖（first generation schizogony）。第一世代裂殖孢子又侵入鄰近的上皮細胞內形成第二世代裂殖體，成熟後破裂放出第二世代裂殖孢子。此過程稱為第二世代無性生殖。有些球蟲種類可能會有第三代無性生殖，但 *E. tenella* 則僅止於第二代無性生殖。最後一代裂殖孢子侵入新上皮細胞後進入有性生殖期，大部分形成大配子母細胞（macrogametocyte），為雌性細胞，增大成熟後形成大配子（macrogamete）。形成大配子以外的裂殖孢子則形成小配子母細胞（microgametocyte），為雄性細胞，減數分裂後形成小配子（microgamete），具有兩支鞭毛作為運動器官，運動至大配子，侵入授精而形成受精卵（zygot）。受精卵發育形成卵囊，逸出上皮細胞後隨糞便排出體外。在第二世代裂殖體破裂後放出第二世代裂殖孢子時，盲腸黏膜出血斑增多，盲腸內容充滿血液，排泄成血便，多數雛雞在此時期由於腸黏膜直接的損傷及細菌二次性感染等原因引起死亡。因此大部分的雞抗球蟲劑，都作用在抑制第一世代裂殖體或第二世代裂殖體的發育，避免其成熟破裂而傷及腸黏膜。其主要目標是避免感染雞的傷亡，但是由於阻斷了球蟲生活環的無性生殖環，無法進入有性生殖環，因此斷絕了球蟲的增殖擴散。

## 選擇抗寄生蟲劑注意事項

沒有一種抗寄生蟲劑是十全十美的，使用抗寄生蟲劑時應選擇能達到預期目的的藥物，建議考慮下列事項：

1. 充分有效：在依指示的用途、用法、用量使用時，對於對象寄生蟲一定要充分有效。所謂充分有效並不是指能 100% 殺死或驅除對象寄生蟲，因為



100% 殺死或驅除對象寄生蟲，體內就會失去繼續反應的抗原來源，因此能留少量寄生蟲於體內較為理想。一般認為能殺死或驅除對象寄生蟲的 95%，就可認為充分有效，低於 70% 就可認為無效。早年開發的抗寄生蟲劑大都只對定點寄生的成蟲有效，但近年開發的許多藥物對幼蟲亦有效，選擇用藥時必須了解是否只對成蟲有效，亦或對成、幼蟲都有效。如果只對成蟲有效，必須定期重複投藥，以殺死不斷成長的成蟲。

2. 安全性高：所謂安全性高是指對宿主即對動物的安全，最理想的藥物是對寄生蟲的毒性大，而對宿主的毒性小。但是由於許多抗寄生蟲劑的作用機制是攻擊寄生蟲與宿主相同的代謝反應，例如上面提過的有機磷殺蟲劑。對於老弱或幼小的動物，宜選擇寄生蟲與宿主非共同作用機制的抗寄生蟲劑，或機制雖然相同但對於寄生蟲的生物化學反應的親和力高於宿主的藥物，例如苯並咪唑類製劑。一般而言，選擇治療指數大於 3 以上的藥物較安全。
3. 廣效性：一般動物同時有多種寄生蟲寄生，例如豬有胃蟲、蛔蟲、腸結節蟲、鞭蟲等。在這種情形下不應選用狹效性的匹配拉淨，因只對蛔蟲、腸結節蟲有效，宜選用廣效性的苯並咪唑類的藥物，因對上述所有寄生蟲都有效。
4. 容易投藥：容易投藥是很重要的考慮事項，產食動物通常是群體投藥，以添加於飼料中投藥較方便，故選用散劑為宜。犬、貓等動物通常是個別投藥，以選用膠囊劑、錠劑、丸劑等較方便。牛、羊、馬等動物有時使用注射劑投藥較方便。
5. 殘留問題：各種藥物都有停藥期，使用抗寄生蟲劑時應遵守停藥期。動物幼小時期可選用停藥期較長的藥物，但是快上市的后期盡量選用停藥期較短或不需停藥期的藥物，以免發生藥物殘留問題。



## 參考資料

1. 劉朝鑫。2010。獸醫師藥物使用要覽—產食動物篇。行政院農業委員會家畜衛生試驗所動物用藥品檢定分所，竹南，臺灣。
2. 劉朝鑫等編譯。2010。獸醫藥理學手冊。藝軒圖書出版社，臺北，臺灣。
3. 吐山豐秋。1985。新編家畜藥理學。株式會社養賢堂，東京。
4. 柳谷岩雄、浦川紀元、大賀皓編。1990。獸醫藥理學。文永堂出版株式會社，東京。
5. Boothe NH, McDonald LE. 1988. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 6<sup>th</sup> ed. Yi Hsien Publishing Company, Taipei.
6. Adams HR. Veterinary pharmacology and therapeutics. 8th ed. Iowa State University Press, Ames.
7. Wingard LB, Jr, Brody TM, Larner J, Schwartz, A. 1991. Human Pharmacology. Wolfe Publishing Ltd., London.

