

肺吸虫症に於ける Bithionol (Bitin) の使用経験

長崎大学風土病研究所臨床部

片 峰 大 助 ・ 村 上 文 也 ・ 本 村 主 生
かた みね だい すけ ・ むら かつみ ふみ や ・ もと むら きみ お

西 久 保 国 雄
にし く ぼ くに お

長 崎 県 立 出 島 病 院

鯨 坂 茂 弥
あじ さか しげ や

三 重 診 療 所

高 津 八 郎
たか つ はち ろう

Treatment of Human Paragonimiasis with Bithionol. Daisuke KATAMINE, Fumiya MURAKAMI, Kimio MOTOMURA and Kunio NISHIKUBO, Clinical Department, Research Institute of Endemics, Nagasaki University (Director: Prof. D. KATAMINE), Shigeya AJISAKA, Nagasaki Prefectural Hospital and Hachiro TAKATSU, Mie Hospital.

(本論文の要旨は昭和36年4月2日、第30回日本寄生虫学会総会に於て発表した)

従来肺吸虫症の治療剤として色々なものが用いられて来たが、現在迄最も広く使用されているのは塩酸emetineであろう。然し乍ら本剤では長期間連用すると時に心筋障碍その他の忌むべき重篤な副作用の出現をみることもあり、又治療効果も必ずしも満足すべきものではなかった。

1957年宮崎教授を代表者とする文部省科学研究費による肺吸虫総合研究班が設けられ研究が進められて来たが、その最も重要な成果の一つとしてBithionolによる肺吸虫症の新しい化学療法法の出現がある。

が、我国ではBitin (田辺製薬) の名で各種動物の肝蛭及び条虫の駆虫剤として賞用されている。

1959年研究班員の一人、横川等はBitinが試験管内でWesterman肺吸虫脱囊幼虫に対し、これまでの薬剤の数倍に達する強い殺虫効果のあることを認め、更に本剤を用いて肺吸虫感染犬に治療実験を試み、肺臓内の成虫に対して極めて著しい殺虫効果のあることを確認した。

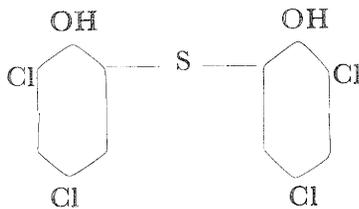
これに引続いて人体臨床例に応用する協同研究が行われ、比較的短期間に殆んど例外なく虫卵を陰性化せしめることが明かにされつつある。

現在迄のところ未だ治療実験の域を出ていないが、Bithionolの出現は肺吸虫治療史上画期的なものとしてその効果が期待されている。

著者らは肺吸虫症研究班活動の一環として現在迄に行った肺吸虫症患者22例についての治療実験の成績を報告する。

1. 治療対象

対象とした症例は表1に示している様に10才より39才に至る男、17例、女、5例、計22例で、何れも病歴、V.B.S.抗原による皮内反応、糞便及び喀痰中の虫卵



2,2'-thiobis (4,6-dichlorophenol)

Bithionol は米国に於いて皮膚防腐殺菌剤として化粧品、石けん等に添加して使用されていたものである

検査, 胸部レ線検査等により確実に肺吸虫症と診断されたものである。

その中 6 例は今迄に塩酸 emetine 単独, 又は sulfa 剤との併用療法によって肺吸虫症の治療を受けたことがあり, 又 3 例は肺結核として治療され, その経過中に糞便内から肺吸虫卵が検出され, はじめて本

症の診断が確定したものであった。

症例 22 例中 10 例の発病からの推定期間は 6 ヶ月乃至 11 年で, その他の 12 例は著者らの実施した集団検診によって発見された患者である。

現症として 22 例中 5 例 (22.7%) に血痰を認め, レ線上肺吸虫症を思わせる所見があるものは 16 例

表 1 ビチン投与 22 例の内訳

症例	性	年令	発病	現 症					治療歴
				V.B.S. 皮内反応	虫 卵 痰	便	血 痰	レ線 所見	
1	♂	20	5年前	+	+		+		肺結核, エメチン
2	♀	12	集 検	+	+		+		エメチン, サルファ剤
3	♂	13	"	+		+		-	
4	♂	13	"	+		+		-	
5	♂	14	"	+	+	+	+	+	
6	♂	14	"	+	+	+	-	+	エメチン
7	♂	13	"	+	+	+	+	+	
8	♀	21	8 年前	+	-	-	+	+	エメチン
9	♂	26	11年	+	-	+	+	+	エメチン
10	♂	39	2年	+	-	-	+	+	肺 結 核
11	♂	13	3年	+		+		+	
12	♂	14	4年	+		+		+	
13	♀	12	6ヶ月	+	-	+	-	+	エメチン
14	♂	13	6年	+		+		+	
15	♂	13	3年	+		+		+	
16	♂	12	集 検	+		+		+	
17	♀	11	"	+		+		-	
18	♀	13	3年前	+	-	+	-	+	肺 結 核
19	♂	10	集 検	+		+		-	
20	♂	11	"	+		+		+	
21	♂	10	"	+		+		-	
22	♂	11	"	+		+		-	

表 2 レ線有所見者の内訳

結節影, 輪状影	5 例
浸 潤 影	7
浸潤影+包囊性肋膜炎	1
結節影+浸潤影	1
肺門リンパ腺腫脹	1
石灰化巣	1
計	16例

(72.7%) で, その所見の内訳は表 2 の通りで浸潤影, 結節影, 輪状影, 包囊性肋膜炎等定型的のものが大部分である。

2. 投与量及び方法

全症例を(A) 1日30mg/kg 隔日, (B) 1日30mg/kg 毎日, (C) 1日 30 mg/kg 3日毎, (D) 1日20mg/kg 隔日, (E) 1日20mg/kg 毎日の5群に分け, 1日分の投薬を1回として計算し全例10回を投与し, 各群についてその治療成績を比較検討した。投与の際には1日量を3分し, 毎食後直に内服せしめた。使用した薬型は散剤及び錠剤である。

30mg / kg 3日毎

症例	病日																		
	「ビ」	前	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16 ...	
			↓①																
						↓②													
									↓③										
												↓④							
															↓⑤...				
14	50	50	+	+	+	-	+		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
								(変)											
15	+	+	50	+	+	+	+		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
								(変)	(変)										
16	+	+	+	+	-	-	→		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
						(変)													
17	175	150	200	175	50	+	+		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

20 mg / kg 隔日

症例	病日																		
	「ビ」	前	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16 ...	
			↓①																
					↓②														
						↓③													
							↓④												
								↓⑤											
									↓⑥										
										↓⑦									
											↓⑧...								
18	825																	-	-
19	+	50	50	50	25	-	+		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

20 mg / kg 毎日

症例	病日																		
	「ビ」	前	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16 ...	
			↓①																
				↓②															
					↓③														
						↓④													
							↓⑤												
								↓⑥											
									↓⑦										
										↓⑧									
											↓⑨								
												↓⑩							
20	+	-	+	+	-	+	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
						(変)													
21	+		+	+	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	25	+	25	100	25	+	-		+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
						(変)													

数字は E.P.G.

(変) は変性, 変形卵のみ

毎日投与群では5~8回, 3日毎投与群は1~2回で消失したが, 投与開始から虫卵消失までの日数は3群共に略々同様で, 症例1を除いて早いもので3日, おそくとも1週間前後で虫卵は陰性化している。

pro kg 20mg 群でも, 隔日法は3回, 毎日法は3~7回で30mg群の成績と大差がなかった。

全群を平均すると3.8回, 6.1日で虫卵の消失をみている。

喀痰中の虫卵は3例観察したが, 1~5回の投薬, 平均3.3回で消失している。

糞便, 喀痰共に虫卵が消失する前には変性卵及び変形卵の比率が著しく増加する傾向が認められた。尚観

察期間中に虫卵の再陽性化した症例は1例も経験しなかった。

(2) 糞便中の E.P.G. の推移 (表4)

糞便中の E.P.G. は Bitin 投与後漸次減少したが, 陰性化前一過性に増加をみた例が14例中3例に認められた。E.P.G. の推移には投与した量及び方法による差異は認めなかった。

(3) 血痰 (表6)

5例中4例は1~3回, 平均2.3回の投薬で血痰を認めない様になった。就中症例10は11年来訴えていた血痰が第1回の投薬後に消失するという劇的効果をおさめた。症例8は10回投薬終了後も血痰は消失せず,

表5 喀痰中, 虫卵の推移

病日 症例	前	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	...
	「ビ」	↓①		↓②		↓③		↓④		↓⑤		↓⑥		↓⑦		↓⑧		
5	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	+	+	-	-	⊖	-	-	-	-	
6	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
7	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

註 ⊕: 血痰で虫卵陽性
 ⊖: " で虫卵陰性
 +: 血痰なく虫卵のみ陽性
 -: 血痰・虫卵共に陰性

現在まで持続している。

喀痰量も血痰とは平行して減少乃至消失した。

(4) 赤血球沈降速度(表6)

投与前2時間平均値20mm以上の促進を示したのは

22例中10例でその中7例(70.0%)は投薬終了後正常値となった。

表6 ビチン治療成績

「ビ」投与量 及び 投与方法	症 例	年 令	発 病 経 過 年 数	投 与 P. 前 の G.	「ビ」投与開始より虫卵消失までの日数(回)		虫 卵 再 出 現	「ビ」投与前より血痰消失迄の日数(回)	血沈		A/G	
					便	痰			前	后	前	后
30 mg/kg 隔日 10回	1	20	5年	200	15(8)		なし		20	2.5	0.96	0.96
	2	12	集検	275	5(3)		"		46	11.5	0.72	0.98
	3	13	"	50	4(2)		"		3.25	4.25	1.30	1.26
	4	13	"	25	6(3)		"		2.5	2	1.21	1.36
	5	14	"	250	8(4)	8(4)	"	7(4)	9.5	1.25	0.86	1.20
	6	14	"	75	7(4)	2(1)	"	"	5	1.25	1.22	1.26
	7	13	"	25	6(3)	8(4)	"	5(3)	3.5	5	1.12	1.36
	8	21	8年	-				不変	9.25	2		
	9	26	11年	+	3(2)		"	1(1)	12	10		
	10	39	2年	-				3(2)	52	16		
30 mg/kg 毎日 10回	11	13	3年	25	5(5)		"		24	13.5	0.98	1.45
	12	14	4年	200	8(8)		"		25.25	12.25	0.67	1.69
	13	12	6ヶ月	100	6(6)		"		15	14		
30 mg/kg 3日毎 10回	14	13	6年	50	6(2)		"		9.5	21	1.26	1.76
	15	13	3年	50	6(2)		"		4.75	17.5	1.30	1.52
	16	12	集検	+	3(1)		"		33	12	1.13	1.30
	17	11	"	175	6(2)		"		20	17		
20 mg/kg 隔日10回	18	13	3年	825					70	29	1.49	1.36
	19	10	集検	50	6(3)		"		10	12	1.48	1.50
20 mg/kg 毎日 10回	20	11	"	+	5(5)		"		21	12	1.35	1.32
	21	10	"	+	3(3)		"		70	80	1.36	1.30
	22	11	"	25	7(7)		"		18	15	1.30	1.49
平均					6.1(3.8)							

(5) 血清蛋白 (表6)

血清蛋白は γ -globulin が増加しているためにA/G 1.20以下に低下したものが被検例17例中7例あり、その中4例 (57.1%) は投薬終了後改善された。

(6) 末梢血中の好酸球の消長 (図2)

末梢血中の好酸球百分率は投与期間中3日毎に算定したが、19例中15例 (78.4%) は第1回投薬後3日目の検査で増加を示し、4例は逆に減少した。増加、減少例共に投薬終了時には前値に戻る傾向が認められる。

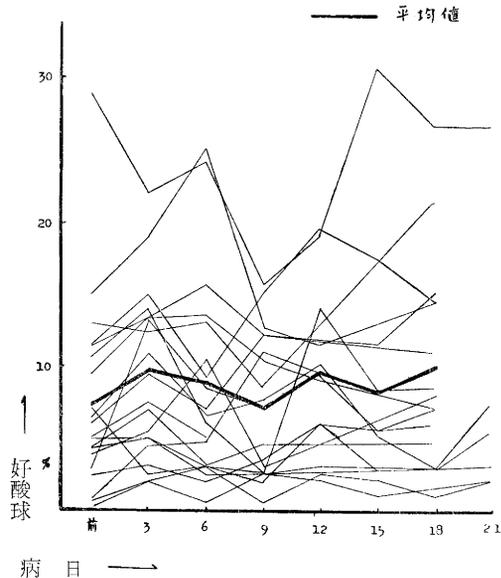
(7) 胸部レ線所見 (表6, 図3)

右所見者16例について、投与前、投与終了直後、1ヶ月後、2ヶ月後に胸部レ線撮影を実施して経過を観察しているが、その中13例では変化を示さなかった。

5例では陰影の減少、縮小がみとめられたが、その時期は2例では投薬終了直後、2例は1ヶ月後で、1

例は2ヶ月後であった。

図2 ビチン投与による好酸球の消長



胸部レ線所見			投薬終了			開始後の観察・投与期
前	直後	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月		
浸潤影	不変	不変	減少		4ヶ月	
結節影 (輪状影)	不変	不変	不変		"	
なし					"	
なし					"	
結節影 (輪状影)	縮小				3ヶ月	
浸潤影	不変	不変			"	
浸潤影 + 結節影	不変	不変			"	
浸潤影	不変	不変			"	
石灰化巣	不変				1ヶ月	
浸潤影	不変	減少			"	
輪状影	不変				2ヶ月	
結節影 (輪状影)	縮小				"	
結節影	不変				1.5ヶ月	
浸潤影 + 結節影	不変	不変			2ヶ月	
浸潤影	不変	不変			"	
肺門リンパ腺腫脹	不変	不変			1.5ヶ月	
なし					"	
浸潤影	不変	不変			"	
なし					"	
浸潤影	不変	減少			"	
なし					"	
なし					"	

次に5例のレ線像の変化についてのべる。(図3)

症例1:

投与前右上肺野及び下肺野に浸潤影を認めたが、2ヶ月後のレ線で右下肺野の陰影は減少している。

症例5:

投与前右中肺野に結節影 (輪状影) 並びに浸潤影が認められたが、投薬終了直後 (21日目) に浸潤影は減少している。然し結節影は不変であった。

症例10:

投薬終了1ヶ月後右下肺野の浸潤影の減少が認められた。

症例12:

右上肺野の結節影 (輪状影) が投薬終了直後 (21日目) に縮小した。断層写真でも明かにその縮小が認められる。

症例20:

左肺門部の浸潤影は1ヶ月後に減少している。

表6は以上の治療成績を綜括した表である。

5. 副作用 (表7)

副作用としては22例中13例 (59.1%) に腹痛、悪心、嘔吐、下痢 (軟便を含む)、食思不振等の胃腸障害及び頭痛等が出現したが、何れも軽度で一過性であり、服

表7 副作用の頻度

腹痛	11 (50.0%)
悪心	5 (22.7%)
下痢(軟便)	3 (13.6%)
嘔吐	1 (4.5%)
食思不振	1 (4.5%)
頭痛	1 (4.5%)

薬中止をよぎなくされた症例はなかった。

副作用の出現時期は第1回, 第2回投薬時に多かったが, 回を重ねるに従って減少する。

横川教授らの症例にみられた様な発疹は1例も経験しなかった。

又投与量及び方法及び副作用の出現頻度との間には, 有意の関係は認められない。(表8)

表8 投与方法と副作用

投与量及び方法	例数	副作用(-)	副作用(+)
30mg/kg 隔日	10	5	5
" 毎日	3	2	1
" 3日毎	4	1	3
20mg/kg 隔日	2	1	1
" 毎日	3	0	3
計	22	9	13(59.1%)

又投与前, 中, 後に実施した前述の血液, 尿, 肝機能, 心電図等の諸検査では副作用と思われる異常所見は証明されなかった。

考按及び総括

以上の成績から Bithionol の肺吸虫症に対する治療効果について考察を加えてみたい。

横川らは1日量として, 50mg/kg を計5~15回投与している。その結果2~5回の投薬で13例全例に血痰及び糞便・喀痰内虫卵の消失を認め, 1~2ヶ月の観察期間中, 再発例はなかったと報告している。

著者らは, pro kg 20mg, 30mg 夫々計10回という比較的少量で治療実験を行ったのであるが, 糞便内虫卵陽性19例では全例1~8回, 平均3.8回の投薬で,

喀痰では3例全例1~5回, 平均3.3回で虫卵を陰性化せしめえた。血痰は5例中4例は1~5回, 平均2.3回で消失している。1例は不変であった。

之は横川らのpro kg 50mg 投与の成績とは大差がない様に思われる。

次に投与間隔であるが, 著者らは隔日法, 毎日法と共に3日毎に1回投与する方式を試みたが, その治療成績は前二者に比べて優劣をつけがたい。之の成績は Bitin の血中濃度が長時間高濃度に維持されるという事実と共に投与方法, 薬量を決定する上に参考となるものであろう。

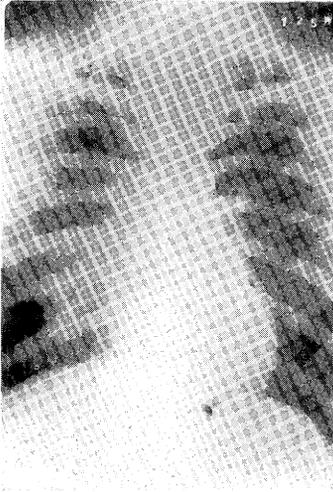
更に Bitin は, たんに体内の虫卵を消失せしめるのみでなく, 血痰, 喀痰を消失せしめ, 又二次的に発現した宿主の蛋白質代謝の異常(血沈促進及び血清蛋白異常)を正常化する作用を有していることが明かになった。

胸部レ線上の陰影の変化については更に症例を追加して観察した上で詳細に報告する予定であるが, 著者らの経験では, 少なくとも炎衝反応を現わす浸潤影は減少する場合があると考えられる。然しながらこの様な陰影の減少を直ちに Bitin の治療効果と結びつけて考えることが妥当か否かは, 今後更に検討の要があるであろう。

副作用は比較的高頻度に出現する様であるが, pro kg 20mg, 30mg では何れも軽度の消化器障害で, 対症療法等の必要があるものはない。殊に20mg/kg や 30mg/kg の少量投与では50mg/kg の場合に見られる皮疹の発生も全く見られない。従って服用継続に支障を来すことはなかった。塩酸 emetine の場合に見られる様な心筋障害や肝, 腎機能障害も全く認められない。

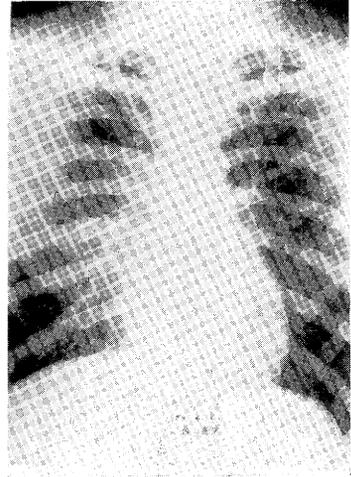
著者らの症例は観察期間が未だ短いので遠隔成績について結論を出す段階には到っていないが, 今迄の成績からみると Bithionol は肺吸虫症に対し他の薬剤にはみられないすぐれた治療効果を有することは明かで, 而も pro kg 20mg, 30mg の投与量でも虫卵を短時日に消失せしめることが出来, 又症状の改善を認め, 宿主の代謝にも好影響を与えることが証明された。以上の成績を, 従来の塩酸 emetine と sulfa 剤の併用療法で最も有効とされている12日, 4日, 4日, 4日, 法による貝田, 吉田, 長花等の成績と比較してみてもはるかに優れていることが窺われる。又治療による再発例の大半が治療後1ヶ月前後にみられるとされている。従って Bithin 療法の結果, 1ヶ月~4ヶ月の観察期間中, 再発をみていないことは肺吸虫症の根

(治療前)

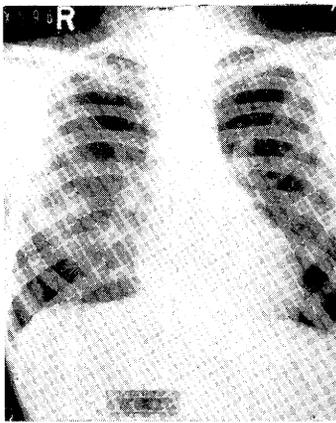


No. 1

(2ヶ月後)

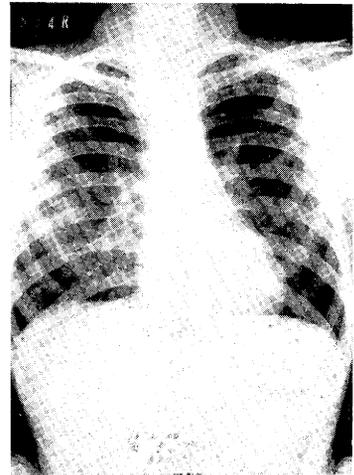


(治療前)

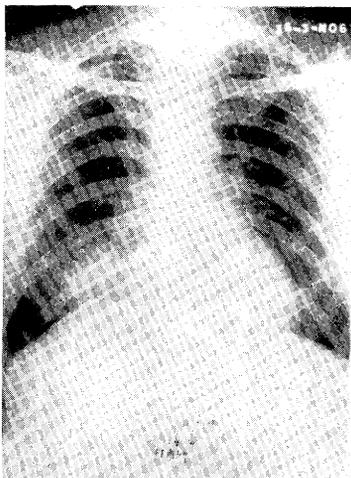


No. 5

(21日後)

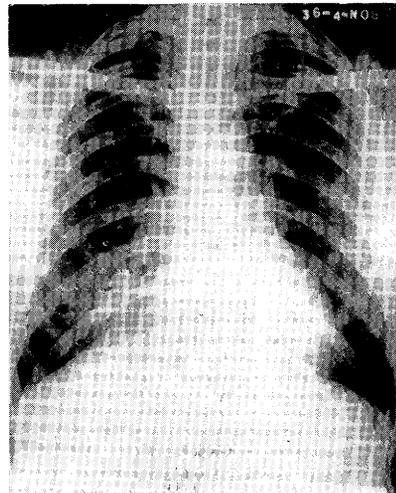


(治療前)

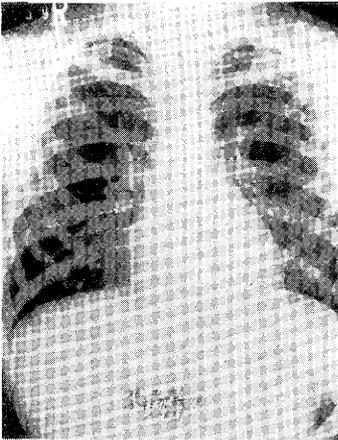


No. 10

(1ヶ月後)

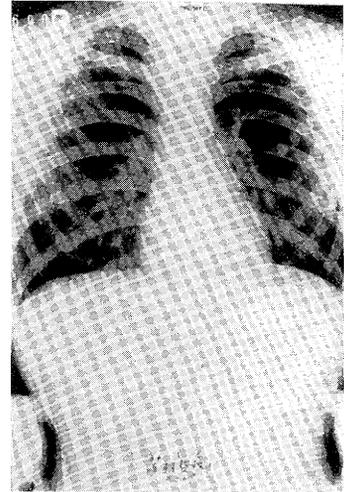


(治療前)

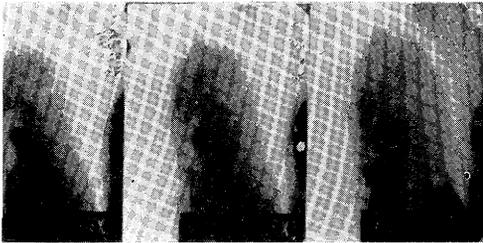


No. 12

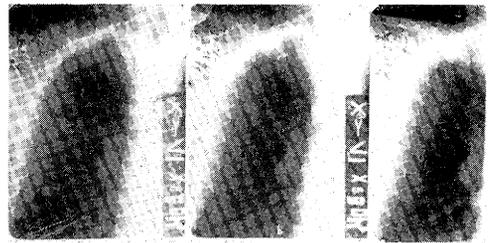
(21日後)



(前)

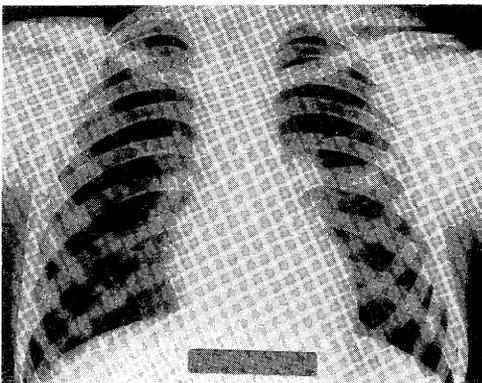


(後)

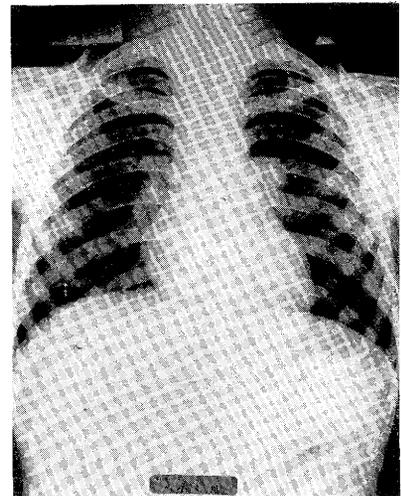


No. 20

(治療前)



(1ヶ月後)



治の可能性を期待出来る様に思われる。而も内服で、重篤な副作用が皆無である点今後集団治療への応用も希望がもたれる。

欄筆するに当り、本実験に御協力を頂いた熊本県天

草町、森口義春博士に感謝の意を表すると共に、血清蛋白分劃測定に御支援下さった長大高岡内科医局に厚く御礼を申上げる。

文 献

- 1) 横川宗雄, 吉村裕之, 佐野基人, 大倉俊彦, 辻守康, 滝沢明裕, 原田豊, 木畑美知江:
「肺吸虫症の化学療法に関する研究 (1) Bithionol による動物肺吸虫症における治療成績」
35年度文部省総合研究報告集録
- 2) 横川宗雄, 吉村裕之, 佐野基人, 大倉俊彦, 辻守康, 岩崎基, 弘瀬宏忠:
「肺吸虫症の化学療法に関する研究 (2) Bithionol による臨床治療成績」

35年度文部省総合研究報告集録

- 3) 横川宗雄, 大倉俊彦, 吉村裕之, 佐野基人, 岩崎基, 弘瀬宏忠:

「肺吸虫症の治療に関する研究 (2) Bithionol による臨床治療成績」

第20回日本寄生虫学会東日本支部大会記事, 1960.

- 4) 片峰大助, 村上文也, 本村主生, 鯉坂茂弥:

「肺吸虫症に対する Bithionol の使用経験」

第30回日本寄生虫学会総会, 1961, 4.

Summary

The treatment with Bithionol (2,2' thiobis (4,6-dichlor-pherol)) of paragonimus patients, 17 males and 5 females, was tried. Among 22 patients, 19 cases discharged paragonimus ova, 16 cases had typical pulmonary changes due to paragonimiasis, and 5 cases discharged bloody sputum.

A dose of 20 mg/kg or 30 mg/kg per day was administered internally under three different systems, i. e. for ten days continuously and ten times at two- or three-day intervals.

Stool and sputum were examined into the paragonimus ova every day during the period of dosing, and further at regular intervals afterward. The examination was performed by E. P. G. counting and A. M. S. III technic.

In order to assess the effect and side-reactions of this drug, chest radiogram, erythrocyte sedimentation rate, haematological pictures, serum protein, electrocardiogram, liver function test (B. S. P., Lugol test, and Gros test), and urine (albumin, sugar, bilirubin, urobilin and urobilinogen) were examined during and after the treatment.

In all cases, the stool and sputum have become negative for paragonimus ova within three to fifteen days after starting the medication of 30 mg/kg to 240 mg/kg in total dosage, using it one to eight times. After ten-time dosing, paragonimus ova has never reappeared at least in the observation during a period from one to four months. Bloody sputum has disappeared also in four out of five cases.

It was revealed that this chemical, even in such small doses as 20 or 30 mg/kg per day, was highly effective to reduce remarkably or to eradicate the parasite ova from sputum.

On the other hand, X-ray films taken at one and two months after the treatment, have shown the improvement of some degree, especially of infiltrative shadows in four cases.

Generally, erythrocyte sedimentation rate and γ -globulin level have been subsided toward normal after the treatment.

In thirteen cases, slight abdominal pain, and diarrhoea or vomiting as the side effect were complained. However, pathological changes due to the durg in electrocardiogram, liver function test and urine examination were never observed on the course of the treatment with it.

(D. KATAMINE)

Received for publication May 26, 1961