

Bithionol 誘導体の Bitin-S による肝吸虫症 治療に関する実験的研究

保 阪 幸 男 安 羅 岡 一 男
加 藤 桂 子 小 宮 義 孝

国立予防衛生研究所寄生虫部

高 野 喜 正 後 藤 寿 朗 石 井 惟 弘

秋田県山本組合総合病院

(1967 年 2 月 4 日 受領)

Bithionol (Actamer, Bitin) は沢田 (1957) により、はじめて鶏の条虫に対しすぐれた駆虫効果を示すことがあきらかにされた。

以来、吸虫類に対しても、上野ら (1959) により肝蛭および双口吸虫に、Yokogawa et al. (1961 a, b) により肺吸虫に、および伊達ら (1963) により横川吸虫について検討され、それぞれ本剤が高い効果を示すことが報告されている。

Bithionol の誘導体である Bitin-S-oxide (Bitin-S) についても、肺吸虫に対する駆虫効果が検討され、尾辻ら (1962)、石井ら (1962)、檜垣ら (1963)、浜田 (1964) および Yokogawa (1965) などにより、非常に有効であると報告されている。

また檜垣らは、Bitin-S は Bithionol と比較し、宿主消化管よりの吸収がよく、高い血中濃度を持続し、しかも副作用が少く、肺吸虫症に対し強力な治療効果を示すとしている。

このように多くの吸虫症に対し有効である Bithionol は、前述のように肝蛭症に対しても有効であるとされており、また事実、人肝蛭症の薬物治療は肝吸虫症のそれに準ずるとされているが、これら薬剤を肝吸虫症に対し使用した例は少く、わずかに山形ら (1964) と小野ら (1965) が、Bithionol が有効であったとしている。しかし Bitin-S を肝吸虫症に対して使用した例はないようである。

そこで筆者らは、両剤のうち宿主腸管よりの吸収がよく、しかも高い血中濃度が得られるとされている Bitin-S をとくにとりあげ、肝吸虫症に対する効果を *in vitro* お

よび *in vivo* で実験的に検討した。

材料と方法

使用した Bitin-S [Bis-(2-hydroxy-3,5-dichlorophenyl)-sulfoxide] は田辺製薬より提供された Lot No. 52 EE 3130 である。

1. *in vitro* における試験

Bitin-S は水には不溶であり、したがって、血清にも溶解させるのは困難であるので、*in vitro* 試験では、健康犬にこれを経口投与し、消化管より吸収されて血清中に現れた薬剤を、そのまま直接虫体に作用させることを計画した。まづ 300 mg/kg の Bitin-S を肝吸虫が感染していない犬に投与し、血中濃度が最高に達するといわれている 4 時間後に採血すると、その血清中には 380 γ /ml の Bitin-S が含まれていたもので、この血清そのままのものと、健康犬血清で 5 倍に稀釈した (76 γ /ml) ものおよび対照として健康犬血清のみの 3 種類を使用した。

各血清をそれぞれカレルフラスコに入れ、犬より得た肝吸虫成虫を無菌的にこれら血清中に飼養し、37°C の温度下でその生存期間をみた。

また Bitin-S はすでに肺吸虫に対し駆虫効果が高いことが知られているので、対照として犬より得たウェステルマン肺吸虫成虫も同様の方法で飼養し、その生存期間を肝吸虫のそれと比較した。

2. *in vivo* における試験

a) 肝吸虫感染犬への投与

実験的にメタセルカリアを投与した肝吸虫感染犬 (体重 10 kg 前後の成犬) 8 頭に¹ Bitin-S 100 mg, 50 mg,

Table 1. Effect of Bitin-S on survival of *Clonorchis* and *Paragonimus* in vitro

| Concentration of Bitin-S in dog serum | Worm | Number of flukes surviving | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|----------------------|----------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 28 | 32 |
| 380 γ /ml | <i>C. sinensis</i> | 15 | 14 | 14 | 13 | 10 | 7 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 0 |
| | <i>P. westermani</i> | 10 | 10 | 7 | 7 | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 | 4 | 2 | 0 | | | | | | |
| 76 γ /ml | <i>C. sinensis</i> | 14 | 14 | 14 | 14 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 12 | 11 | 8 | 6 | 5 | | | |
| | <i>P. westermani</i> | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | | | |
| Control | <i>C. sinensis</i> | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | | | |
| | <i>P. westermani</i> | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | | | |

20 mg または 10 mg/kg を、それぞれ腸溶処理ゼラチンカプセルに入れ、連日または隔日に経口投与した。

また前述のように、Bithionol は肝吸虫症に対し効果があるとされているので、対照として肝吸虫感染犬 2 頭に動物用ビチン〔Bithionol, 2', 2-Thiobis(4, 6-dichlorophenol), 田辺製薬製品〕50 mg/kg を上記同様に投与してみた。

薬剤の効果判定は、投与前後数週間にわたりこれらの犬の糞便 1 g 中の虫卵を、MIFC 法により検査し、薬剤を投与しない肝吸虫感染犬 3 頭のそれと比較した。なお、最終的には、投薬終了後 5～7 週目に投薬犬を解剖し、肝臓内および胆嚢内の肝吸虫体をすべて採取し、その生死を 37°C の生理食塩水中で判別した。

b) 人体肝吸虫症への試用

秋田県の肝吸虫症流行地において患者 18 名をえらび、これを 6 名づつの 3 群に分け、その 1 群には Bitin-S 20 mg/kg を日量とし、朝夕 2 分し連日 8～10 回、他の 1 群には同量を頓服とし隔日 10 回、残りの 1 群には同様頓服隔日 7～10 回、いずれも腸溶処理ゼラチンカプセルを使用し投与した。

薬剤の効果判定は、投薬前後の糞便 1 g 中に現れる虫卵を MIFC 法により検査し、その虫卵数の増減をみることによって行った。

成 績

1. in vitro における成績

in vitro で Bitin-S を含んだ血清中での肝吸虫および肺吸虫の生存期間は、対照の健康犬血清中での両種吸虫のそれとともに Table 1 に示した。

この Table にみられるように、Bitin-S を 380 γ /ml 含んだ血清中では肝吸虫の最長生存期間は約 28 時間であるが、肺吸虫ではそれがやや短く約 14 時間であった。これを死亡率曲線にしてみると Fig. 1 のようになり、

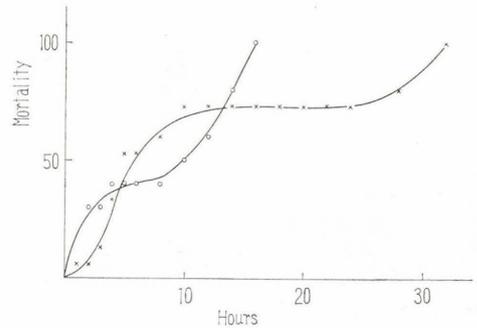


Fig. 1. Time-mortality curve of *C. sinensis* and *P. westermani* in serum containing Bitin-S in dose of 380 γ /ml.
 × *Clonorchis sinensis*
 ○ *Paragonimus westermani*

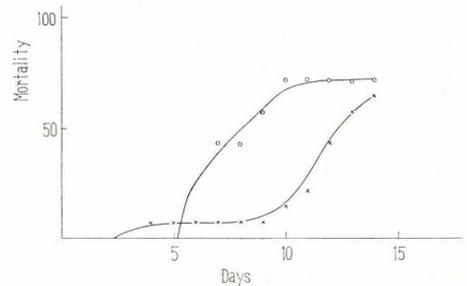


Fig. 2. Time-mortality curve of *C. sinensis* and *P. westermani* in serum containing Bitin-S in dose of 76 γ /ml.
 × *Clonorchis sinensis*
 ○ *Paragonimus westermani*

短時間内での死亡率は両吸虫ともそれほど差はないが、肝吸虫は全虫体の約 30% のものが非常に長時間生存している。

Bitin-S の含有量が 76 γ /ml になると、使用肝吸虫の半数以上が約 12 日間生存し、肺吸虫は約 9 日間でその

半数が死亡している。これを死亡率曲線にしたものは Fig. 2 であり、約 50%以上の死亡率となる期間は、肺吸虫に比し肝吸虫のそれがやや長期であるが、第 14 日目に至っては両種ともほぼ同様の死亡率を観察している。

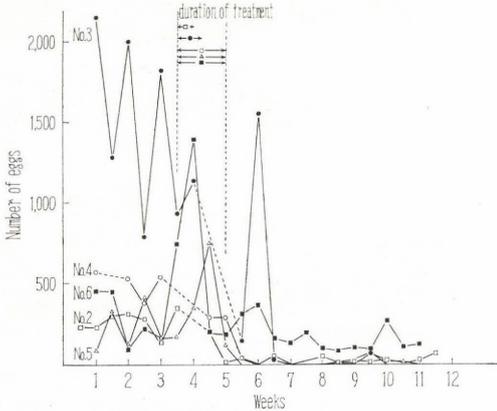


Fig. 3. Changes of egg counts per gram of dogs treated with Bitin-S by a MIFC technic

- No. 2 BTS 100 mg/kg×3 (every day)
- No. 3 BTS 50 mg/kg×3 (every day)
- No. 4 BTS 20 mg/kg×10(every day)
- △—△ No. 5 BTS 20 mg/kg×10(every day)
- No. 6 BTS 10 mg/kg×10(every day)

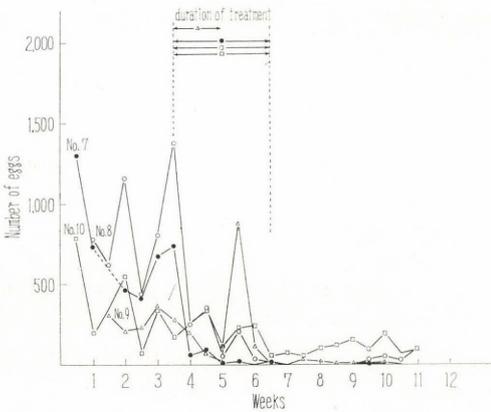


Fig. 4. Changes of egg counts per gram feces of dogs treated with Bitin and Bitin-S by a MIFC technic

- No. 7 BTS 50 mg/kg×10 (every other day)
- No. 8 BTS 20 mg/kg×10 (every other day)
- △—△ No. 9 BT 50 mg/kg×10(every day)
- No. 10 BT 50 mg/kg×10 (every other day)

対照の健康犬血清中では、両吸虫とも全虫体が少くとも 14 日間以上生存している。

2. in vivo における成績

a) 肝吸虫感染犬に Bitin-S および Bithionol を投与した成績

Bitin-S および Bithionol を投与した犬で行った虫卵検査の結果は Fig. 3 および Fig. 4 に示し、投薬しない対照犬のそれは Fig. 5 に示した。また投薬方法、剖検

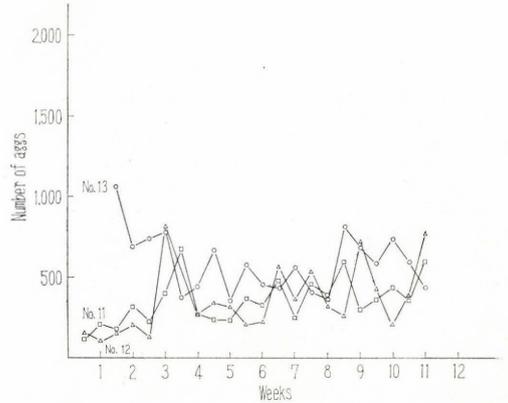


Fig. 5. Changes of egg counts per gram feces of control dogs

- Control No. 11
- △—△ Control No. 12
- Control No. 13

により得た肝吸虫体の生死別および薬剤による副作用発現状況などについては Table 2 に示した。

Fig. 3 および 4 にみられるように、Bitin-S 投与犬の糞便 1g 中に検出された虫卵数は、一般的に薬剤投与前に比較し投与後は漸次減少している。これに対し、Fig. 5 にみられる対照犬のそれは、やや大きい変動を示しているが、減少する傾向はない。

Table 2 に示したように、Bitin-S 100 mg/kg 投与犬 2 頭は、いずれも重篤な副作用（四肢の麻痺、硬直状態など）が現れ、1 頭は投薬を 2 回で中止したが、一般状態悪化のため翌日解剖した。剖検の結果 60 コの肝吸虫体を得たが、すべて死と判定された。しかし他の 1 頭は投薬を 3 回で中止すると、副作用は漸次回復し、投薬後 7 週目に剖検された。剖検の際に得た肝吸虫体 58 コは死と判定されたが、5 コのあきらかに生と判定されるものがみとめられた。

Bitin-S 50 mg/kg 投与犬 2 頭のうち 1 頭の連日投与例は、前述同様重篤な副作用のため投薬を 5 回で中止し

Table 2. Effect of various dosages of Bitin and Bitin-S on *Clonorchis sinensis* in dog

| Case No. | Dose and method of administration | Toxic effect | Number of worms recovered |
|----------|---------------------------------------|--------------|---------------------------|
| 1 | Bitin-S 100 mg/kg × 2 every day | ### | Survived 0 Dead 60 |
| 2 | Bitin-S 100 mg/kg × 3 every day | ### | Survived 5 Dead 58 |
| 3 | Bitin-S 50 mg/kg × 5 every day | ### | Survived 0 Dead 0 |
| 4 | Bitin-S 20 mg/kg × 10 every day | - | Survived 0 Dead 30 |
| 5 | Bitin-S 20 mg/kg × 10 every day | + | Survived 2 Dead 12 |
| 6 | Bitin-S 10 mg/kg × 10 every day | - | Survived 32 Dead 11 |
| 7 | Bitin-S 50 mg/kg × 10 every other day | - | Survived 0 Dead 45 |
| 8 | Bitin-S 20 mg/kg × 10 every other day | - | Survived 6 Dead 25 |
| 9 | Bitin 50 mg/kg × 10 every day | - | Survived 0 Dead 0 |
| 10 | Bitin 50 mg/kg × 10 every other day | - | Survived 40 Dead 1 |

た。その後7週目にこれを剖検したが、生死いずれの虫体も発見出来なかつた。他の1頭は隔日10回の投薬中副作用なく、投薬終了後5週目に剖検し、45コの虫体をみとめたが、すべての虫体が死と判定された。

Bitin-S 20 mg/kg 投与犬3頭は、薬剤による副作用はほとんど現れず、10回連日または隔日の投与を終り5~7週目に剖検された。剖検の結果、薬剤連日投与犬2頭中1頭に2コの生虫体をみとめたが、他の1頭よりは死と判定される虫体のみが検出された。隔日投与犬1頭の剖検では、6コの生虫体と25コの死と判定される虫体を検出した。

Bitin-S 10 mg/kg 投与犬の場合は、まったく副作用なく、連日10回の投薬を終り7週目に剖検し、11コの死とされる虫体をみとめたが、32コのあきらかに生と判定しうる虫体をみとめている。

別に Bithionol 50 mg/kg を連日または隔日10回投与した2頭の犬は、投薬終了後5~7週目に剖検し、連日投与犬よりは生死いずれの虫体もみとめず、隔日投与犬よりは40コのあきらかに生と判定される虫体と1コの死虫体をみとめた。

b) 肝吸虫症患者に Bitin-S を投与した成績

日量 20 mg/kg の Bitin-S を2分服とし8~10回投与した肝吸虫症患者6名では、7~8回の投与後薬剤の副作用としてじんましん様発疹が現われたものが多く、10回

の投薬終了時には6名中5名に発疹をみとめ、うち2名は非常に強度のものであつた。しかも糞便中の虫卵数検査の結果は、Fig. 6にみられるように、投薬中またはそ

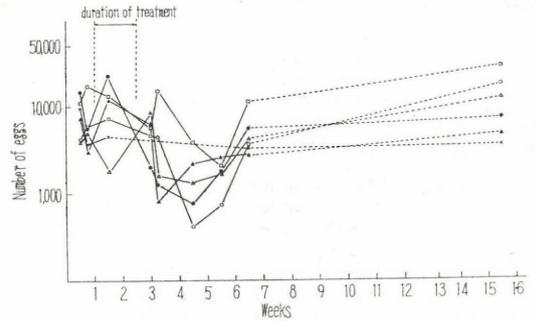


Fig. 6. Changes of egg counts per gram feces of patients treated with Bitin-S by a MIFC technic.

- No. 1 ●
 No. 2 □
 No. 3 ○
 No. 4 ▲
 No. 5 × Bitin-S 20 mg/kg, in two doses, ×9 (every day)
 No. 6 △ Bitin-S 20 mg/kg, in two doses, ×8 (every day)

の直後にわずかながら減少する傾向はあつたが、それ以後また増加の傾向を示し、最終的(投薬終了後12週)には投薬前のそれとほぼ同数の虫卵が検出されている。

別群患者6名には、20 mg/kg を隔日頓服として10回

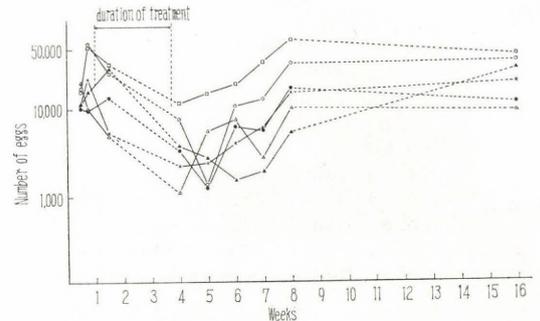


Fig. 7. Changes of egg counts per gram feces of patients treated with Bitin-S by a MIFC technic.

- No. 7 ●
 No. 8 ×
 No. 9 △
 No. 10 □
 No. 11 ○
 No. 12 ▲
 Bitin-S 20 mg/kg, single, ×10 (every other day)

Table 3. The side-effects in clonorchiasis patients treated with Bitin-S

| Case No. | Method of administration in dose of 20 mg/kg | Urticaria | Abdominal pain | Diarrhea | Nausea | Fatigue | Headache | Palpitation | Hunger sensation |
|----------|--|-----------|----------------|----------|--------|---------|----------|-------------|------------------|
| 1 | 10 everyday, in two doses | ## | + | | | + | | | + |
| 2 | 9 everyday, in two doses | ### | | | | + | | | + |
| 3 | 8 everyday, in two doses | ++ | + | | | | | | ++ |
| 4 | 10 everyday, in two doses | ++ | | + | | | | | ++ |
| 5 | 10 everyday, in two doses | - | + | + | | | | | ++ |
| 6 | 10 everyday, in two doses | ++ | | | | | | | ++ |
| 7 | 10 every other day, single | + | | | | | | | ++ |
| 8 | 10 every other day, single | - | | | | | + | | ++ |
| 9 | 10 every other day, single | + | | | | | | | ++ |
| 10 | 10 every other day, single | - | | | | | | | ++ |
| 11 | 10 every other day, single | + | | | | | | | ++ |
| 12 | 10 every other day, single | - | | | | | | | ++ |
| 13 | 10 every other day, single | + | | | | | | | ++ |
| 14 | 9 every other day, single | ++ | + | | | | | | ++ |
| 15 | 9 every other day, single | ++ | | | | | | | ++ |
| 16 | 10 every other day, single | - | | | | | | | ++ |
| 17 | 7 every other day, single | ++ | | | + | + | | + | ++ |
| 18 | 8 every other day, single | - | + | ++ | | | | | ++ |

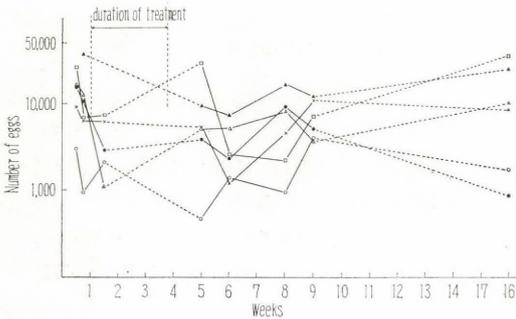


Fig. 8. Changes of egg counts per gram feces of patients treated with Bitin-S by a MIFC technic.

- No. 13 ● } Bitin-S 20 mg/kg, single, ×10
 No. 16 □ } (every other day)
 No. 14 × } Bitin-S 20 mg/kg, single, ×9
 No. 15 △ } (every other day)
 No. 18 ▲ } Bitin-S 20 mg/kg, single, ×8
 (every other day)
 No. 17 ○ } Bitin-S 20 mg/kg, single, ×7
 (every other day)

投与したが、うち3名に軽度のじんましん様発疹が現われた。糞便中の虫卵数は、Fig. 7にみられるように、前6例と同様に投薬終了後に変動を示したが、以後増加の傾向があり、12週後には投薬前のそれとほとんど変らない値を示した。

さらに別群6名の患者で、20 mg/kg 隔日頓服による

長期投与の可能性を検討したが、うち4名にやや強度のじんましん様発疹が現れ、投薬は7~10回で中止された。この6例も糞便中の虫卵数変動は、前6例とほとんど同様の傾向を示した (Fig. 8 参照)。

前述したように副作用は全18例中12例にじんましん様発疹が現れ、うち8例はやや強度の発疹をみとめ、さらにうち2例は非常に強度の発疹が全身にしかも長期にわたり現れた。その他の副作用としては Table 3のように、軽度の腹痛5例、軽度の下痢3例、全身倦怠感、悪心、頭痛および動悸などをうったえた例もあったが、いずれも軽度であり、そのために投薬が中止されることはなかった。また全例が服薬中はとくに空腹感があつたとしていた。

考 察

in vitro において肝吸虫に対する Bitin-S の直接殺虫効果を試験した例は他にないようであるが、肺吸虫に対するものとしては、横川ら (1961 c) が Bithionol を使用して試験した報告がある。それによれば、大平肺吸虫成虫は Bithionol 32 万倍稀釈濃度 24 時間作用で死滅し、またウェステルマン肺吸虫成虫に対するその LD₅₀ は 24 時間作用で 14 万倍稀釈濃度であろうと推定している。この 14 万倍稀釈濃度は約 7 γ/ml に相当し、しかも Bitin-S は Bithionol の約 2 倍以上の肺吸虫駆虫効果がある (檜垣ら, 1963) などより、筆者らの in vitro 試験で、ウェ

ステルマン肺吸虫成虫が 76 γ /ml の Bitin-S 含有血清中でも、使用虫体半数以上が約 1 週間生存していることは、これとは非常に大きな差があることになる。

これはおそらく、薬剤を虫体に接触せしめる方法の相違によるものであろう。すなわち、横川らはタイロード液で Bithionol を一定倍率に稀釈し、これに虫体を入れてその殺虫効果をみているが、筆者らは前述したように、Bitin-S を健康犬の腸管より吸収させ、その血清中に現われたものをそのまま使用している点である。Bithionol は水には難溶であり、わずかに 0.0004 % (25°C 温度下) 溶解するにすぎないとされているので、これをタイロードで稀釈した場合に、はたして均質化された稀釈液を得られるか否かは疑問である。かりに均質化した液が得られないとすれば、*in vitro* でこれを虫体に作用させた場合に、稀釈倍率と比例した真の殺虫効果が現れるかどうか疑問であろう。

村越ら (1965) は、血中に現れる Bithionol に遊離型と抱合型があることを指摘し、抱合型は殺虫効果がないであろうとしている。そこで筆者らは Bitin-S の血清中濃度の測定を同氏らに依頼し、遊離型の測定値をもつてその含有量としているので、そのために殺虫効果が低く現れたということはないが、遊離型のものであつてもなお血清成分の影響により、殺虫効果は変る場合もあり得ると考える。

このようなことは *in vivo* では当然おこり得ると考えられることであり、その点では、ここで筆者らが行つた薬剤作用方法は、より *in vivo* に接近したものであるといえる。しかし、*in vivo* では薬剤の特異的な臓器への蓄積なども考慮しなければならず、血中濃度とその効果とは必ずしも一致するとはいえないので、*in vitro* の成績を *in vivo* へ直接むすびつけることは危険であろうが、筆者らがここで行つた薬剤作用方法は、少くとも水に難溶である駆虫剤の *in vitro* における効果判定に 1 つの手段を与えたものであるといえよう。

ここで *in vitro* における Bitin-S の肝吸虫に対する直接殺虫効果と肺吸虫に対するそれとを比較してみると、380 γ /ml の Bitin-S を含んだ血清中では、使用虫体の大半が死亡する時間は両種ともほぼ同じであり、この限りではその間に差は無いといえる。ところがここで使用した肝吸虫のなかには、その一部 (約 30 % に相当する) に特異的に長期間生存するものがあつた。また Bitin-S 76 γ /ml を兩種虫体に作用させたものは、その大半の虫体が死亡する日数に兩種間ではやや差があるが

(5 % の危険率で有意)、観察日数が長くなると死亡率の差は小さくなる傾向がある。

以上を総合し、*in vitro* における Bitin-S の肝吸虫に対する直接殺虫効果は、高濃度中では肺吸虫に対するそれと同様であるが、低濃度では肺吸虫に対するそれより効果がやや劣る。しかし兩種間で大差があるとはいえないようである。ところがここで考慮しなければならないことは、*in vitro* の直接殺虫効果と *in vivo* におけるその効果とは、兩種間で必ずしも一致した成績を得られるとは考えられないことである。すなわち、肺吸虫はその宿主内寄生部位からして薬剤の血中濃度とその薬剤効果はほぼ比例するとも考えられるが、肝吸虫の場合にはその寄生部位が輸胆管内である関係上、薬剤の血中濃度が直ちに胆汁中の濃度と同一であるとは必ずしも考えられず、したがつて薬剤の血中濃度と虫体に及ぼすその影響とは必ずしも肺吸虫の場合と同じであるとは限らない。

次に肝吸虫感染犬における駆虫成績についてみると、Bitin-S 50 mg/kg を 5 回以上投与した場合には、完全駆虫が認められるようである。ところがこの量を連日 5 回以上投与すると重篤な副作用が現われている。この副作用を考慮するならば、Bitin-S の実用投与量は 50 mg/kg 以下でなければならない。そこで 20 mg/kg を安全投与量と考えてみると、この量の連日または隔日 10 回投与により、やや高い効果を得られるが、解剖の結果少数ながら生残した虫体をみとめた例もある。この少数虫体の生残に関しては、100 mg/kg を投与した例でも観察され、この量の 2 回投与のもので剖検により全虫体が死滅しているのを確認したにもかかわらず、同量を 3 回投与した例において少数生残虫体をみとめている。

このことおよび *in vitro* において特異的に長期間生存する虫体があつたことなどより、肝吸虫のなかには、Bitin-S に対する感受性が特異的に低い個体群が存在するように思われる。しかし筆者らの *in vitro* における成績では、肺吸虫にはそのような現象はみられなかつた。

以上より Bitin-S を犬の肝吸虫駆虫に実用的に使用する場合には、副作用を考慮すると 20 mg/kg を連日 10 回以上投与することにより、ほぼ完全駆虫を得られると考えてよい。

次に人肝吸虫症に Bitin-S を試用した成績であるが、肝吸虫症患者 18 名に 20 mg/kg を日量とし連日または隔日 7~10 回投与したところ、投薬後 15~16 週目に糞便中に現れる虫卵数は、全例において投薬前と比較しほとんど減少せず、しかも高度の副作用が現われたものが

あつた。

肝吸虫症患者治療に Bitin-S を使用した報告は他にみられないが、Bithionol を使用した報告は山形ら(1964)および小野ら(1965)のものがある。すなわち山形らはこの薬剤 25 mg/kg 隔日 10 回投与し、10 例中 1 例に有効であり、これに利胆剤を併用したものでは 10 例中 6 例に有効であつたとし、また小野らは Bithionol 30 mg/kg を隔日 7~14 回投与して、6 例中 2 例に著効があり、他の例にも有効であつたとしている。

例数は少ないが、筆者らも犬で Bithionol を使用してみたが、肝吸虫駆虫には Bitin-S より効果が低いことを知つた。また一方肺吸虫に対しても、Bithionol より Bitin-S が高い効果を示す(石井ら 1962, 檜垣ら 1963, Yokogawa 1965)とされている。筆者らの試験では、人体肝吸虫症に対しては Bitin-S の効果でさえもみとめられなかつたという理由については不明である。

ここで効果判定法としての MIFC 法による虫卵数検査についてみると、前述した犬の例では、一般に投薬後の虫卵数減少と解剖の結果得た虫体の生死との間に一致した傾向がみられ、とくに少数虫体(2~6コ)の生残したものでは、投薬終了後 4~5 週あたりで糞便 1 g 中に必ず 50~100 コ位の虫卵が検出されるなどにより、MIFC 法によつて虫卵数をみても効果判定の一助となり得ると考えられる。

しかし堀(1965)によれば、糞便 1 g 中に現れる肝吸虫体 1 コ当りの虫卵数(EPGPF)は、犬では約 60 コ、人の場合は約 30 コとされている。これをそのまま適用してみると、犬で 2~6 コ虫体が存在する場合には、その EPGPF は 120~360 コになるが、前記 50~100 コの虫卵はこれと比較してやや少いことになり、MIFC 法ではその操作中に虫卵を失うことは当然考えられるので、この差がその失われた部分に相当すると考えてよいであろう。これに関し、筆者らが Bitin-S を投与した人の場合についてみると、投薬した患者は全例とも糞便中の虫卵数が非常に多いグループであり、投薬前の検査で糞便 1 g 中に約 5,000 コ以上最高のものでは 35,000 コ位の虫卵を検出している。このような糞便を MIFC 法で検査した場合には、その操作中に失う虫卵数は非常に多いと思われる。また排卵に現れる自然変動などをも考慮するならば、かりに事實は、わずかな虫卵数の減少があつたとしても、この方法でそれを検出することは困難であつたとも考えられる。

いづれにしても、ここで肝吸虫症患者に対し Bitin-S

を投与した例では、MIFC 法のような虫卵検査法では検出することが出来ない程度の効果しか現れなかつたといえる。

次に Bitin-S を人に投与した場合の副作用についてみると、投薬者 18 例全例になんらかの副作用をみとめたが、じんましん様発疹を除き、他のものはほとんど無視してもよい程度に軽度のものであつた。しかし、じんましん様発疹は 8 例にやや強度に現れ、うち 2 例では非常に高度の発疹をみとめている。

Bitin-S の副作用で、とくにじんましん様発疹に関しては、石井ら(1962)が肺吸虫症患者に 20~30 mg/kg を投与した際、その 12 例中 11 例にこれを見とめ、多くは隔日 5 回投与前後より発疹が現れたとしている。また岩崎ら(1963)は 10 mg/kg の少量投与(投薬回数不明)でも、その 20 例中 7 例にじんましん様発疹をみとめ、しかも 1 例ははなはだ強度のものであつたと報告した。ところが Yokogawa(1965)は、10 mg または 20 mg を肺吸虫症患者に 10 回投与したが、なんら副作用なく治療効果があつたと報告している。

このような副作用、とくにじんましん様発疹発現状況の相違については不明であるが、いづれにしても、筆者らがここで肝吸虫症患者に使用した 20 mg/kg の投与量は、たとえ隔日に投与しても、副作用発現がいちじるしいことは否定出来ないと考ええる。

以上を総合し、Bitin-S は人体肝吸虫症に対しては、いちじるしい副作用発現が認められるので、これの人体投与を行う場合には、充分なる慎重な取扱いを必要とするであろう。

要 約

Bitin-S の肝吸虫症に対する治療効果を、実験的に *in vitro* および *in vivo* で検討し、次のような結果を得た。

1. *in vitro* で血清中に含まれる Bitin-S を肝吸虫および対照としてウェステルマン肺吸虫成虫に作用させたところ、その肝吸虫に対する直接殺虫効果は、肺吸虫に対するそれよりわずかに劣るが、大差はなかつた。

2. 肝吸虫感染犬に Bitin-S 20 mg/kg を日量とし、連日 10 回投与することにより、副作用なく完全駆虫に近い効果が得られる。

3. 人体肝吸虫症治療に Bitin-S を応用することについては、そのいちじるしい副作用発現の可能性を考慮して、慎重なる取扱いが必要とされるであろう。

稿を終るにあたり、Bitin-S の血清中濃度測定などに

御援助をたまわつた、日本大学理工学部薬学科の村越善衛博士および同教室の諸氏に感謝の意を表する。

文 献

- 1) 伊達昌者・富田実(1963)：横川吸虫症に対する Bithionol の効果. 治療, 45(9), 163-164.
- 2) 浜田己則(1964)：肺吸虫症の治療に関する研究. 鹿児島大学医学雑誌, 16(1), 236-289.
- 3) 檜垣鴻・高橋伸知・野口祐三・甲和良夫(1963)：肺吸虫症の化学療法に関する研究 (1) Bis-(2-hydroxy 3, 5-dichlorophenyl)-sulfoxide と 2, 2' Thiobis (4, 6-dichlorophenol) の肺吸虫駆虫効果ならびに薬理作用の比較. 寄生虫学雑誌, 12(3), 226-234.
- 4) 堀真智子(1965)：肝吸虫の排卵数に関する研究. 新潟医学会雑誌, 79(2), 1-18.
- 5) 石井洋一・宮崎一郎・林栄治(1962)：Bithionol 誘導体の肺吸虫症に対する影響 (2) ビチン S による肺吸虫症治療実験. 第 15 回寄生虫学会南日本支部大会講演要旨, 14.
- 6) 岩崎基・五藤基(1963)：Bitin-S による肺吸虫症の治療. 寄生虫学雑誌, 12(4), 96.
- 7) 村越善衛・守屋芳子・横川宗雄(1965)：Bithionol の作用機構に関する研究 (4) 寄生虫学雑誌, 14(4), 369-370.
- 8) 小野常治・藤田純治・斉藤輝信(1965)：肝ブストマ症に対する Bithionol の効果. 医学通信, 20(796), 1-3.
- 9) 尾辻義人・浜田己則・国東孝(1962)：Bithionol 新誘導体 (Bitin-S) の人体使用経験. 第 15 回寄生虫学会南日本支部大会講演要旨, 13-14.
- 10) 沢田勇(1957)：アクタマーによる鶏条虫駆虫試験. 寄生虫学雑誌, 6(1), 8-11.
- 11) 上野計・渡辺昇蔵・藤田潤吉(1959)：ビチンによる牛肝蛭の駆虫試験. 日本獣医学雑誌, 21(6), 69-70.
- 12) 山形敏一・涉辺志津一・阿部武臣(1964)：肝吸虫症の集団治療 (2) 肝吸虫駆虫薬と利胆剤の併用について. 寄生虫学雑誌, 13(4), 332-333.
- 13) Yokogawa, M., Yoshimura, H., Sano, M., Okura, T., Tsuji, M., Takizawa, A., Harada, Y., & Kihata, M., (1961 a) : Chemotherapy of Paragonimiasis with Bithionol I. Experimental chemotherapy on the animals infected with *Paragonimus westermani* or *P. ohirai*. Japanese Journal of Parasitology, 10(2), 302-316.
- 14) Yokogawa, M., Yoshimura, H., Okura, T., Sano, M., Tsuji, M., Iwasaki, M., & Hirose, H., (1961 b) : Chemotherapy of Paragonimiasis with Bithionol II. Clinical observations on the treatment of Bithionol. Japanese Journal of Parasitology, 10(2), 317-327.
- 15) 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・重康牧夫 (1961 c) : 肺吸虫症の化学療法に関する研究. 第 2 報, Bithionol による臨床治療成績. 治療, 43(5), 917-924.
- 16) Yokogawa, M., (1965) : The mass treatment of Paragonimiasis with small doses of Bitin-S. Asian Medical Journal, 8(5), 53-54.

Abstract

AN EXPERIMENTAL CHEMOTHERAPY OF CLONORCHIASIS WITH BITIN-S

YUKIO HOSAKA, KAZUO YASURAOKA,
KEIKO KATO, YOSHITAKA KOMIYA,*(Department of Parasitology, National Institute of Health, Tokyo)*

YOSHIMASA TAKANO, JURO GOTO & YOSHIHIRO ISHII

(Yamamoto-kumiai Hospital, Akita, Japan)

The effect of Bitin-S [Bis-(2-hydroxy-3,5-dichlorophenyl)-sulfoxide] was examined experimentally for the treatment of clonorchiasis in vitro and in vivo.

The results were obtained as follows :

1. In order to observe the direct wormicidal effect of Bitin-S in vitro, *Clonorchis sinensis* was exposed to dog serum containing this drug in doses of 380 γ /ml and 76 γ /ml. Parallel tests with *Paragonimus westermani* were run, since the drug had been proved to have a remarkable anthelmintic effect upon this lung fluke by other workers.

As a result, it was observed that the effect of the drug on *C. sinensis* appeared almost the same or slightly inferior to that on *P. westermani*.

2. Administration with the daily dose of 20 mg/kg of Bitin-S every day for 10 times was effective against clonorchiasis in dogs without any sign suggestive of side-effect.

3. Much care should be taken in the use of Bitin-S for the treatment of human clonorchiasis, because a heavy urticarial eruption causing side-effect might appear in human cases treated with this drug.