

肺吸虫症に対する bithionol 及び bitin-S-oxide の治療経験

楊 思 標 林 吉 崇

国立台湾大学附設医院内科

(1967年 7 月 6 日受領)

はじめに

1915年に池田が塩酸エメチンが肺吸虫症に有効なる事を指摘し、ついで横川・盧(1939, 1940)が塩酸エメチンとプロントジールの併用療法を発表する迄は、塩酸エメチンが肺吸虫症に対する唯一の治療薬であつた。1954年に Chung が磷酸クロロキンの大量長期投与が本症に効有りとするも、以後の追試(北本ら, 1958)によると磷酸クロロキンの大量長期投与は副作用極めて大きく、且つ治癒率は塩酸エメチン単独又は塩酸エメチン・スルファ剤併用に比し有効とは言い難い。

勝呂(1959 a, b)の動物実験では塩酸エメチン・スルファミン併用で2例完全治癒を見たが、100回以上の注射が必要であり、一方塩酸エメチン単独、磷酸クロロキンあるいはアテブリンの長期療法も有効ではあつたが副作用甚だしく、根治するに至らなかつた。

Komiya & Yokogawa(1952)も上述の各種治療法をもつてしても治癒率は10数%をこえなかつたといひ、著者等の経験でも以上の各種治療法を過去に試みたが満足すべき結果を得ていない。

1961年に横川らが初めて bithionol (Bitin) を人体肺吸虫症に試用して著効を収め、以後多くの追試も本剤の肺吸虫症に対する治療効果を確認し、更に1962年に副作用のより少ないといわれる bitin-S-oxide (Bitin-S) が発見され、本症の治療に明るい希望を与えた。著者らはおかねてより田辺製薬より両剤の供試を受け、1961年10月より Bitin を肺寄生例21例、脳寄生例2例、幼虫期例1例、合計24例に、又 Bitin-S を肺寄生例20例、幼虫期例1例、合計21例に試用し、現在迄に3年間以上の追査をなし得たので、ここにその治療効果を比較して見たい。

材料および方法

1) 使用薬剤

Bitin は図1の如き構造式を有し、無味無臭、水に難溶の結晶性粉末である。Yokogawa *et al.* (1961 a) の報告では試験管内のウェスデルマン肺吸虫脱囊幼虫に対する24時間の LD₅₀ の稀釈濃度は塩酸エメチンの25万倍に対し、Bitin は139万倍であり、成虫に対しては14万倍の稀釈濃度で強力な殺虫作用を有し、人体試験でも体重につき 50 mg/kg の薬量を24時間内に3分服せしめた際、27時間後に於ても血中濃度は 121.0~141.6 γ /cc の高値を示し、更に以後の24時間でも 83~97 γ /cc の高い血中濃度を維持する。佐藤ら(1963)も同じく1日量 50 mg/kg を3分服させた際、おさむね 100 γ /cc 前後の血中濃度を60時間ごろ迄維持すると報告している。人体に於ける血中濃度 100 γ /cc は約1万倍の稀釈濃度を意味し、その効果は臨床的にも充分期待され得る所である。

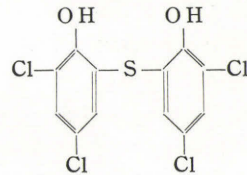


図1 Bithionol (Bitin) の構造式

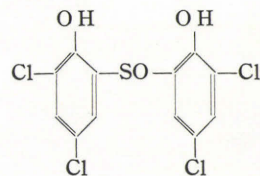


図2 Bitin-S-oxide の構造式

一方 bitin-S-oxide (Bitin-S) は図2の如き構造式を

Table 1 Disappearance of *Paragonimus* eggs from sputum or stool during and after treatment with Bitin or Bitin-S

a) During treatment

Bitin (21 cases)	Time of admin.	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th	9th	10th	11th
	% of negati- ve for eggs	0/12 (0%)	6/21 (28.6)	14/21 (66.7)	13/21 (61.9)	19/21 (90.5)	20/21 (95.2)	18/21 (85.7)	20/21 (95.2)	19/21 (90.5)	21/21 (100)	21/21 (100)
Bin-S (20 cases)	Time of admin.	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th	9th	10th	11th
	% of negati- ve for eggs	0/20 (0%)	4/20 (20.0)	11/20 (55.0)	14/20 (70.0)	15/20 (75.0)	17/20 (85.0)	16/20 (80.0)	18/20 (90.0)	18/20 (90.0)	20/20 (100)	20/20 (100)

b) After treatment

Duration after treatment (Mo.)		1	2	3	6	12	24	36
Drugs								
Bitin (21 cases)	No. exam	16	12	15	17	21	16	17
	No. negative for eggs	16	12	15	17	21	16	17
Bitin-S (20 cases)	No. exam	17	12	16	15	17	18	18
	No. negative for eggs	17	12	16	15	17	18	18

有し、ウェステルマン肺吸虫脱囊幼虫に対する 24 時間の LD₅₀ 稀釈濃度は 40 万倍で Bitin に比しおとるが、しかし檜垣ら(1963)の実験では腸管よりの吸収は Bitin よりも良好で高い血中濃度を示し持続時間がより長く、同時に諸臓器への移行がより容易であり、従つて寄生虫体への作用がより強大である。それ故、比較的少量の服用でも有効であり、且 S-oxide としたために副作用の点で改善されたと述べている。但し両剤ともに殺虫効果の薬理学的機序は未だ不明である。

2) 治療対象・投薬量・および効果判定

Bitin を使用した 24 例は全例入院させ治療を行った。症例 22, 23 は脳寄生例であり、症例 24 は幼虫期例で臨床的に皮下爬行性腫瘤 (creeping tumor)、自発気胸及び胸水貯溜を示した症例で当然のことながら、喀痰あるいは糞便検査より虫卵を証明し得なかつた。それ以外の 21 例は肺寄生例で、治療前に喀痰又は糞便より何れも虫卵を証明している。

24 例中過去に於て塩酸エメチン、塩酸エメチン・サルファ剤併用、磷酸クロロキシン、スチブナールなどの治療を試み根治しなかつた者が 17 例あり、残りの 7 例は未だ肺吸虫症としての治療を受けたことは無い。

投薬法として症例 23 (体重 31.5 kg、1 日量 1 g を 2 分服) 以外は第 1 回及び第 2 回は副作用を予防する意味で、1 日量を 1 g として 2 分服させ、3 回以後 11 回迄は体重の如何を問わず 1 日量 2 g (約 30~50 mg/kg)

として 2 分服させ、隔日投薬で総量 20 g とした。その内 4 例 (症例 2, 3, 4, 20) は虫卵の消失が比較的遅いために更に 5 回追加して総量 30 g とした。

Bitin-S は 21 例に試みたが、Bitin で重篤なる副作用が無いのを確認したので 5 例のみ入院させ、残りの 16 例は外来で治療を行った。症例 21 は腹壁皮下に爬行性腫瘤を認め、生検で肺吸虫症なることを証明した症例で、Bitin 症例 24 と同じく著者等のいわゆる第一期 (幼虫期) に属し、成虫期に至る以前に治療した症例である。これ以下の 20 例は Bitin-S 治療前に喀痰あるいは糞便より虫卵を証明している。21 例中過去に於て肺吸虫症として塩酸エメチン、塩酸エメチン・サルファ剤併用、磷酸クロロキシン、スチブナール等の治療を受けたものが 12 例、残りの 9 例は肺吸虫症としての治療を受けていない。

Bitin-S の投薬方法は体重の如何を問わず 1 日量を 600 mg (約 10~15 mg/kg) とし 2 分服させ、隔日投与で 15 回、総量 9 g をもつて完了した。

Bitin 及び Bitin-S 共に治療の効果判定は喀痰、あるいは糞便中の虫卵の消失並びに胸部 X 線像の推移に重点を置き、同時に治療前及び治療後の心電図、肝機能、尿、血液学検査等の臨床検査を行い、更に副作用の発生の有無に留意した。

治 療 成 績

1) 虫卵の推移

喀痰あるいは糞便の虫卵の集卵検査にはそれぞれ苛性ソーダ法と AMS III 法を用いた。

投薬期間内に虫卵が消失するに要する期間は表 1-a の如く、Bitin 及び Bitin-S 両群に於てたいした差異は認めず、両者共に投薬 3~4 回頃より急激に虫卵の消失を認め、10 回以後は全例陰転化している。虫卵の陰転化に要する期間は横川(1964 a)、佐藤ら(1963)及び新野ら(1964)の報告と一致し、新野らは体重 40 mg/kg で投与した際に 3~4 回頃より虫卵の消失を認め、10 回以

後は全例に虫卵が陰転化したと報じている。

治療終了後、初めの3カ月間は 月3回ずつ、以後は 6, 12, 24, 36カ月の時点で追査した結果は表 1—b の如く、追査し得た症例は Bitin 及び Bitin-S 共に全例虫卵の再現を認めなかつた。

2) 胸部X線像の変化について

著者ら (Yang *et al.*, 1959) は肺吸虫症の臨床X線学的推移の研究に於て、肺吸虫症はその臨床経過に於て、必ず多少とも胸部X線学的に所見を呈し、陽性所見は臨床時期 (3期に分ける) により異なるも、第2期成虫期の特長ある所見は嚢腫様結節 *cystic nodule* 及びそれに随伴する消長ある虫嚢周囲炎であるとし、虫体が死滅すればこれら所見は消失、線維化または石灰化し、少なくとも *cystic nodule* 又は虫嚢周囲炎の陰影の存在する限りに於ては臨床的に一時虫卵の消失を認めても早晚再発を認め、胸部X線所見の変遷より治療効果を判定し得るとしている。

胸部X線像の追査は全例に治療前、治療直後、1, 3, 6, 12, 24, 36カ月と継続的に観察し、必要に応じ断層撮影を行いその変遷を追求した。

肺寄生例のみの胸部X線像の変化をみると表 2—a, 2—b の如く、Bitin 21例中3例、Bitin-S 20例中1例、合計 41 例中4例 (9.7%) は治療前の胸部X線像に異常所見が認められなかつた。無所見例は横川ら (1964 b) が多数諸家の報告を集計した結果では10~46%に及んでいるが一般には10~20%が無所見である。著者 (Yang *et al.* 1955) の報告でも 12% が無所見であつたが、全経過を通じて胸部X線像に病変が出現しないものは無く、無所見は必ずしも肺野に病変が無いことを意味するものではなく、病変部が縦隔、横隔膜陰影又は心臓陰影に掩われて胸部X線学的に認められないか、さもなければ嚢腫様結節がその周囲炎を欠く時には異常所見を呈しない事があり得ると述べている。

表 2—a は Bitin で治療した肺寄生例21例中、胸部X線像無所見3例を除外した有所見例18例の胸部X線所見の変化も示したものであるが、全例に病変部位の退行性変化がみとめられた。

Bitin-S で治療した肺寄生例20例中、胸部X線像無所見1例を除外した19例を36カ月追査した結果は、表 2—b に示した如く Bitin による治療例と同様の退行性変化が認められた。

胸部X線学的に病変部陰影の改善に要する期間は表 2—a, 2—b に示す如く、Bitin 及び Bitin-S 両群に有

Table 2 Roentgenological changes after treatment with Bitin or Bitin-S

a) Bitin case (18 cases)**

Months	Roentgenological changes				
	Unchanged	Regression	Fibrosis	Disappeared	No follow up X-rays
1	3*	10	0	3	3
2	2*	5	6	3	3
3	2*	1	10	6	0
12	2*	0	9	8	0
24	2*	0	8	8	1
36	2*	0	7	8	2

* Including one case with pleural adhesion only and another with both pleural adhesion and pulmonary lesions.

** Three cases, in which no lesion in the chest roentgenograms was found before treatment were not included.

b) Bitin-S case (19 cases)**

Months	Roentgenological Changes				
	Unchanged	Regression	Fibrosis	Disappeared	No follow up X-rays
1	2*	11	0	4	3
3	2*	7	4	6	2
6	2*	0	8	7	3
12	2*	0	7	10	2
24	2*	0	8	10	1
36	2*	0	7	10	2

* Including two cases which had pleural adhesion in addition to the pulmonary lesions.

** One case, in which no lesion in chest roentgenograms was found before the treatment was not included.

意差は無く、両群共に治療終了後1カ月目より退行性変化がみとめられ、3乃至6カ月で一応消失、線維化、又は癆痕化が完了する模様である。

横川 (1964 a) も述べている如く一般に比較的新鮮な陰影と思われる肺炎様浸潤像は退行性変化が最も早く、次いで嚢腫様結節、結節像の順である事は著者等の症例でも同様であつた。但し2次的変化による胸膜肥厚、癒着等は Bitin 及び Bitin-S の治療によつても不変で退行性変化は認められない。病変部の退行性変化は一応6カ月以内に完成し、それ以後は顕著な改善は認められない。

次に Bitin 及び Bitin-S で治療した代表的症例を各1例ずつ報告する。

Bitin 使用例 (症例21) : 50才、男性、漢方医、1950年に淡水産のカニを1週間以内に約30匹生食した。2週間後に悪感、発熱及び腹痛を訴え某医院で腹膜炎の診断

のもとに入院し試験開腹を勧められたが拒否し、対症療法のみで2週間後には腹膜炎症状は回復し退院した。其の後時々胸痛、咳嗽、喀痰等の症状が断続的にあらわれ肺結核症として治療されていた。カニを生食してより2年後に初めて血痰を訴え、喀痰検査で初めて虫卵を発見し、その後は塩酸エメチン又は塩酸エメチン・サルファ剤併用治療を数クール行うも根治せず、1963年3月18日に本院を訪れた。写真1—aは治療前の胸部X線像で両側肺野に多数の囊腫様結節並びに肺炎様浸潤像を認め、少なくとも10数匹の肺寄生を思わせる例である。写真1—bはBitin治療完了直前(総量20g)の胸部X線像で早くも退行性変化を見せている。3カ月の胸部X線像では更に改善を認め病変部は線維性変化に置換えられつゝある。写真1—cは6カ月後の胸部X線像では線維性瘢痕を残すのみに改善された。3年後の追査に於ても喀痰、糞便共に虫卵を認めず、胸部X線像は6カ月の時点(1—c)と変りなく根治したものと思われる。

Bitin-S 使用例(症例2): 39才, 女, 教員, 淡水産のカニを生食した記憶は無いが料理したカニは食べた事がある。1951年より再三血痰を訴え、肺結核として抗結核剤を10カ月服用せるも何等の改善を認めず、1953年6月に左側胸膜炎を患い、更に肺結核として6カ月治療するも血痰は改善を見ず、血痰以外にこれという苦痛も無い故に、以後は治療せず放置されていた。1963年5月に胸部X線集検で初めて肺吸虫症を疑われ、喀痰検査で虫卵を認め1963年6月7日に本院を訪れた。

写真2—aは治療前の胸部X線像で左肺下野に定型的な囊腫様結節及び虫嚢周囲炎像を2カ所認める。写真2—bはBitin-S治療完了(総量9g)2カ月後で囊腫様結節周辺部の浸潤陰影は消失したが囊腫様結節は未だ明瞭に認められる。4カ月後には病変部は線維性変化に置き換えられつつある。写真2—cは4カ月後の胸部X線像で細い線維性瘢痕を残すのみに改善された。3年後の追査に於ても喀痰・糞便検査で虫卵を認めず、胸部X線所見は6カ月の時点と比較して更に改善の所見なく、一応根治したと思われる。

3) 脳肺吸虫症及び幼虫期例に対する治療効果

Bitin 及び Bitin-S が肺寄生例に対し著効あることは一致した見解であるが、脳寄生例に有効や否や、又幼虫期に使用した際に成虫期に移行することを阻止することが出来るや否やは興味ある問題で以下著者らの経験を述べてみたい。

a) 脳肺吸虫症に対する治療効果

脳症状があつてもその時点に於て必ずしも虫体が脳内に寄生しているとは限らず、むしろ脳症状は虫体が通過した際に残された脳組織の炎症性変化の後遺症である事が多く、病巣を切除しても虫体はその部位に認められたという報告は比較的まれである。Bitin 及び Bitin-S が肺吸虫症に有効であるとしても脳肺吸虫症に如何程の効果があるかは大いに疑問のある問題である。以下2例の脳肺吸虫症に Bitin を使用した経過を報告する。

Bitin 症例22: 27才, 男, 公務員, 1958年に淡水産カニを生食した。1959年9月に微熱、咳嗽が1週間余りあつた。1959年9月に初めて血痰を訴え、胸部X線検査のみで肺結核と診断されSMとINHで約10カ月治療するも血痰は消失せず、1960年7月26日に本院を訪れた。その際の胸部X線像は写真3—aの如く右肺上野に囊腫様結節像1カ所、左肺中下野に夫々囊腫様結節及び肺炎様浸潤像と胸膜の所見を認めたが、喀痰検査の結果は虫卵陰性であつた。1960年10月11日に再度来院せる際の主訴は血痰に加うるに一年來の劇烈なる頭痛であつた。胸部X線像は写真3—bの如く以前認められた左側胸膜炎は消失したが、囊腫様結節像と肺炎様浸潤像は右側に2カ所、左側に3カ所認め、典型的な肺吸虫症のX線像を示している。頭部X線像は写真3—cの如く蝶鞍部の後環状突起の破壊を認む。脳脊髄液検査所見は圧は260/160 mm H₂O, 無色透明, Pandy(≡), Nonne-Apelt(+), protein 158 mg%, sugar 60 mg%, chloride 129 mEq/L, 細胞数: 43×11/9, 淋巴球: 中性白血球, 42:1 であつた。眼底所見は両側にうづ血乳頭を認めた。脳波検査で右前額部に異常所見を認めた。喀痰及び糞便検査では虫卵陽性で、肺と脳に寄生した症例である。

10月14日より毎日4%塩酸エメチンを1cc筋注し、メリアンを毎日1g併用し連続12日間治療した。喀痰及び糞便内の虫卵は9日目より消失したにも拘らず頭痛は継続するので一応治療を停止し、10月28日よりBitinを1日量2gを2分服にし隔日投与で3回投与するに頭痛更に劇しく止むなく停薬し経過を観察した。ところが頭痛は軽減せず、全身状態は良好であるに拘らず11月11日突然意識不明に陥ち入り30分後に死亡した。

Bitin 症例23: 14才, 男, 小学生, 1956年に淡水産カニを生食し、6カ月後に血痰を認め、1957年6月13日に本院を訪れた。喀痰に虫卵を認めたので塩酸エメチンと燐酸クロロキンで2クール治療した。その後血痰並びに虫卵は完全に消失したが、毎年数度のJackson型癲癇の発作を伴い、特に入院直前の1カ月間には4度も発作

を見たので1964年7月8日に本院に入院した。

入院時の理学所見及び胸部X線像に異常所見なく、喀痰、糞便検査共に虫卵は陰性であった。頭部X線所見は右半球部に数カ所の石灰沈着を認め、脳波検査は右側脳皮質に広範囲に及ぶ異常所見を認めた。

脳肺吸虫症として Bitin を 1 日量 1 g (約 35 mg/kg) を 2 分服し、隔日投与で 10 回投与し治療を完了した。3 カ月後に初めて癲癇の再発作を認めて以後現在に到る迄、月に 1 ~ 2 回の発作を繰り返している。

脳肺吸虫症を塩酸エメチン又は磷酸クロロキンで治療すると逆に悪化すると報告もあり、過去に於て脳肺吸虫症の治療は病変部の外科的切除が唯一の治療法であった。著者らの Bitin 症例 22 は塩酸エメチン・サルファ剤併用で 1 クール治療後 Bitin を 3 回投与するも頭痛軽減せず、停薬後 2 週間後に突然死亡したので、死因は塩酸エメチンか又は Bitin 使用によるものかあるいは治療とは無関係に脳肺吸虫症それ自体によるものかは明らかでない。Bitin 症例 23 は Bitin 治療後 3 カ月間は癲癇の発作を認めなかつたので少なくとも一時的には臨床症状の改善があつたがその後発作を繰り返している点、たとえ虫は死滅しても、残存せる炎症性変化による器質的变化による脳症状は改善されないように思われる。

b) 幼虫期例に対する治療効果

著者らは肺吸虫症の第 1 期 (幼虫期) の臨床所見として腹膜炎症状、皮下爬行性腫瘍、自発性気胸、胸膜炎、一過性肺浸潤、心囊炎等をあげ、虫卵を証明する以前に既にこの時期においても肺吸虫症を診断し得ると述べたが、Bitin 及び Bitin-S をこの時期に使用して第 2 期即ち成虫期に移行することを阻止出来るか否かは興味ある問題である。

Bitin 及び Bitin-S で各々 1 例ずつ治療した経過を述べる。

Bitin 症例 24 : 35 才, 男, 警察官, 1963 年 10 月 30 日に淡水カニを生食した。1964 年 1 月中旬に背部 2 カ所に皮下爬行性腫瘍を認めた。1964 年 3 月 1 日に左側胸痛を訴え、1964 年 3 月 1 日に本院に入院した。理学所見として前胸下部に約 5 cm 大の皮下腫瘍を触れ、又左背部にも約 2 cm 大の皮下腫瘍を触れる。喀痰及び糞便検査で虫卵は陰性であつたが、V. B. S. 肺吸虫成虫抗原による皮内反応は強陽性であつた。白血球数は 8,300 で好酸球は 42% であつた。3 月 13 日の胸部 X 線像は写真 4-a の如く、左肺に軽度の自然気胸と胸水貯溜を認めた。肺吸虫症第 1 期の診断の下に 3 月 17 日より Bitin 1 日量 2

g を隔日投与した。3 月 21 日の胸部 X 線所見は写真 4-b の如く、左側の自然気胸は消失したが左上肺野第一肋骨前部の部位に結節様陰影を認め幼虫の肺内に侵入したことを思わせ更に右肺に自然気胸及び胸膜炎の発生が見られた。白血球数は 8,150 で好酸球は 19% と減少した。皮下爬行性腫瘍は投薬 3 回目頃より急速に縮小し、8 回以降は完全に消失した。写真 4-c は治療終了 (総量 20 g) 直後の胸部 X 線像で右肺の自然気胸及び胸膜炎は完全に消失したが、左上肺野の結節様陰影は未だ消失せず、胸膜炎は胸膜癒着へと移行した。白血球数は 7,800, 好酸球は 12% であつた。1 月後の胸部 X 線像は図 4-c と変りなく、白血球数は 6,800 で好酸球は 3% と正常値に復帰した。6 カ月後の胸部 X 線像は写真 4-d の如く、左側には病変部を認めず、左側胸膜炎は癒着を残し、左上肺野の結節像は線維性変化に置き換えられた。白血球数は 6,350, 好酸球は 1% であつた。以後 3 年間の追試に於ても喀痰、糞便内の虫卵は陰性であり、皮下爬行性腫瘍は再発を見ず、幼虫期より成虫期に移行することなく根治したものと思われる。

Bitin-S 症例 21 : 39 才, 男, 工員, 1962 年 11 月にカニを生食し、1963 年 2 月に下痢、腹痛を訴え胃腸炎として治療するも軽快せず 1963 年 3 月に右前胸壁皮下組織内に約 4 cm 大の爬行性腫瘍を認め、生検で肺吸虫症と診断された興味ある症例である。

1963 年 5 月 23 日に本院に入院した際の理学所見としては左右前胸壁にそれぞれ約 4 cm 大の爬行性腫瘍を認めた。皮内反応陽性、喀痰及び糞便内には虫卵を認めず、白血球数は 10,900 で好酸球は 52% であつた。胸部 X 線検査では異常所見は無かつた。5 月 29 日より Bitin-S 1 日量 600 mg を 2 分服させ、隔日投与で 15 回投与した。爬行性腫瘍は投薬 2 回目より急激に縮小し、6 回以降は完全に消失した。治療終了直後の胸部 X 線像でも異常所見は認められなかつたが白血球数は 11,250 で好酸球は 58% であつた。3, 6, 12, 36 カ月の追査でも胸部 X 線上に異常所見無く、喀痰及び糞便は虫卵陰性、白血球数は 9,600, 10,600, 11,800, 7,800 であり好酸球は 8%, 7%, 3%, 2% と正常値に回復した。

以上 2 例に示した如く、治療約 3 年間の追査で胸部 X 線、喀痰及び糞便検査でも異常所見なく、且皮下爬行性腫瘍は治療に対し速やかに消失した点などから推測して Bitin 及び Bitin-S は臨床的に、幼虫期より第 2 期の成虫期に移行することを阻止することが出来るものと思われる。但し好酸球が正常値に回復するには 1 ~ 3 カ月あ

Table 3 Laboratory examination

Examination	Drug	Bitin		Bitin-S		Total
		No. of cases tested	Abnormal finding	No. of cases tested	Abnormal finding	
EKG		18	V. P. C. A-V block	13	0	2/31
Takata test		18	0	16	0	0/34
Thymol. T. T.		18	0	16	0	0/34
C. C. F.		9	0	9	0	0/18
S. GOT and S. GPT		8	0	3	0	0/11
Urine		17	Urobilinogen	14	Urobilinogen RBC (+)	1 1
Hematological examination		14	Anemia with leukopenia	10	Anemia with leukopenia	1
						2/24

Table 4 Side-effect of Bitin and Bitin-S

Side effect	severe over 5 times	Diarrhea		Abdominal pain	Dizziness, nausea & vomiting	Urticaria	Other side effects
		moderate 3—5 times	mild 1—2 times				
Bitin (23 cases)	2	9 20/23(87.0%)	9	8/23 (34.8%)	10/23 (43.5%)	3/23 (13.0%)	hypertension thirst 2/21(9.6%)
Bitin-S (21 cases)	0	0 5/21(23.8%)	5	5/21 (23.8%)	3/21 (14.3%)	2/21 (9.7%)	muscle pain 1/21(4.8%)

るいはそれ以上の期間を必要とする様である。

4) 臨床検査所見

心電図, 肝機能, 尿及び血液学諸検査について治療前, 治療後と追査し得た症例のみについて成績を見ると下の如くである。

a) 心電図検査: 表3に示す如く Bitin 18例中, 治療中に期外収縮が1例, 第1度房室伝導障害が1例あつたが, 何等の治療を施すことなく治療終了後間もなく回復した。Bitin-S は13例あるが異常所見例は無かつた。

b) 肝臓機能検査: 高田氏反応, T. T. T., C. C. F., S-GOT, S-GPT の5項目のみについて行つた。高田氏反応は Bitin 18例, Bitin-S 16例, T. T. T. は Bitin 18例, Bitin-S 16例, C. C. F. は各々9例, S-GOT 及び S-GPT は Bitin 8例, Bitin-S 3例について行つたが異常所見を呈した症例は無く, Bitin 及び Bitin-S 両者ともに肝機能に悪影響を及ぼさない様である。

c) 尿検査: Bitin 17例中3例, Bitin-S 14例中1例に, 治療中に一過性の urobilinogen の増加を認めた。Bitin-S 例に1例軽度の赤血球を沈渣に認めたが治療終了後消失した。

d) 血液学検査: 赤血球, 血色素, 白血球数及び分画について行つた。

Bitin 14例中1例(症例5)は赤血球 440 万, 血色素 13.1 g %, 白血球 5,600 であつたのが治療中に赤血球 283 万, 血色素 10.6 g %, 白血球 3,950 と減少した。Bitin-S 10例中1例(症例16)も赤血球 460 万, 血色素 13.5 g %, 白血球 7,200 であつたのが, 治療中に 364 万, 11.2 g %, 4,250 と減少したが, 両例とも治療を続行させ, 治療終了後1カ月内に徐々に回復した。

幼虫期の症例は高度の好酸球増加が認められた。Bitin 及び Bitin-S 治療群で1例ずつに一過性の造血機能の低下が認められた。

5) 副作用について

表4に示す如く胃腸障害が多く, なかなか下痢が最も多い。

下痢は Bitin 23例(症例22を除外)中20例(87%)の多きに達し, 日に5回以上のが2例, 3~5回のが9例, 1~2回のが9例あるが, 5回以上の症例中1例のみ下痢が激しく治療中に1~2回投薬中止を余儀なくさせられたが, それ以外の症例は停薬することなく治療を続行させることが出来た。横川ら(1961b)は69.2%, 佐藤ら(1963)は66.6%に下痢を認めたと報じている。我々の例では, 下痢を認めなかつたのは僅かに3例(13.0%)しかない。

一方 Bitin-S 21例においては、1～2回の軽度の下痢が5例(23.8%)あるのみで Bitin に比し下痢の発生頻度は甚だ低い。

腹痛の発生は Bitin 使用例では横川ら(1961b)の38.5%、佐藤ら(1963)の66.6%とされているが、著者等の Bitin 例では8/23(34.8%) Bitin-S 例では更に低く5/21(23.8%)であつた。いずれも腹痛のため服薬を差控える程のことは無かつた。

また Bitin 使用例で、佐藤らの報告では悪心25%、嘔吐13.8%、頭重感30.5%、横川らの報告では悪心23.1%、嘔吐15.2%とかなり高率に見られる。著者等の例では頭痛、悪心、嘔吐の発生は Bitin 例で10/23(43.5%)と高率であるが、Bitin-S では3/21(14.3%)と極めて低い。両者共に副作用のために停薬したり、特別な処置をすること無く治療を続行させ得た。

蕁麻疹の発生は佐藤ら8.3%、横川ら15.4%であるが、著者等は Bitin 例で3/23(13.0%)、Bitin-S 例で2/21(9.7%)に認め、いずれも一過性であつた。蕁麻疹の発生は両者に有意義な差異を認めない。

その他の副作用として Bitin-S 使用例中2例に一過性の高血圧を認めた。その内1例は治療前の血圧は140/90 mmHgであつたが、治療中に170～180/100～110 mmHgと上昇し、一時停薬すれば下降を見るが再度投薬すれば上昇するので Serpersil の併用により治療を完了させた。もう1例は治療前の血圧は120/78 mmHgであつたが、治療中に148/84 mmHgと軽度の上昇を示したが隔日投薬で、服薬しない日には正常に下降するので特別な処置をすることなく治療を続行させた。それ以外に口渇を訴えたのが1例ある。

Bitin-S 使用例では高血圧を引き起こした症例は無く、軽度の筋痛を訴えたのが1例ある。

全般として Bitin-S は S-oxide としたために胃腸よりの吸収良く、血中濃度持続時間が長く投薬は Bitin に比し少量で良く、そのため副作用は Bitin に比し著しく減少させることができる様である。

総 括

1) 1961年10月より1966年9月迄に肺吸虫症に Bitin 及び Bitin-S で治療を試み、3年以上の追査を得た。Bitin は肺寄生例21例、脳寄生例2例、幼虫期例1例計24例、Bitin-Sは肺寄生例20例、幼虫期例1例計21例に試用し、その治療効果を喀痰及び糞便内の虫卵の推移と胸部X線像の改善で判定し両者の治療効果を比較検討した。

2) 喀痰及び糞便内の虫卵の消失に要する期間は両者に大差なく、3～4回投薬後より急激に減り、10回投薬後は全例虫卵は陰転化した。更に3年間の追査でも虫卵の再現を認めず全例根治したと思われる。

3) 胸部X線像の病変部陰影の退行性変化は一応6カ月以内に完成し、それ以後には著変は認められない。全例に退行性変化を認め胸部X線所見も一応根治判定の証拠ともなり得る。

4) 脳肺吸虫症2例に Bitin を使用したが、既存の脳の器質的变化には有効とは思えない。

5) 幼虫期の症例に Bitin 及び Bitin-S で各々1例治療したが、成虫期の症例同様根治させることが出来、成虫への移行が見られない。

6) 治療前後に心電図、肝機能、尿、血液学的諸検査を行つたが、治療を停止せねばならない程の異常所見を呈した症例は両者共に無かつた。

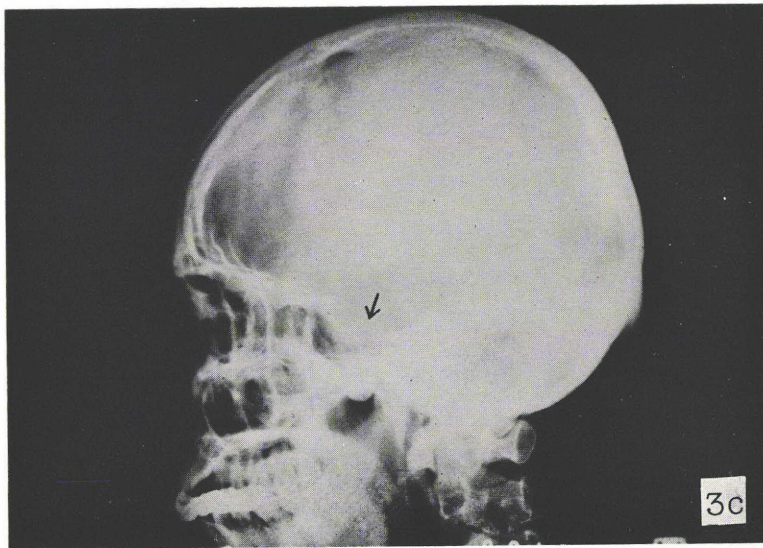
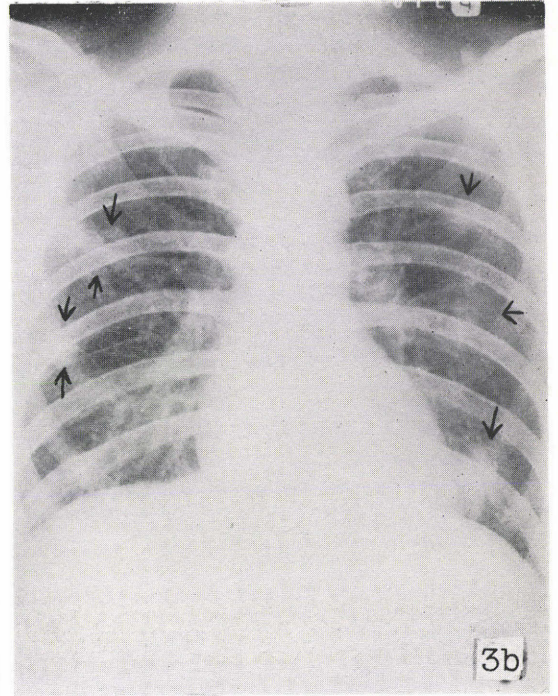
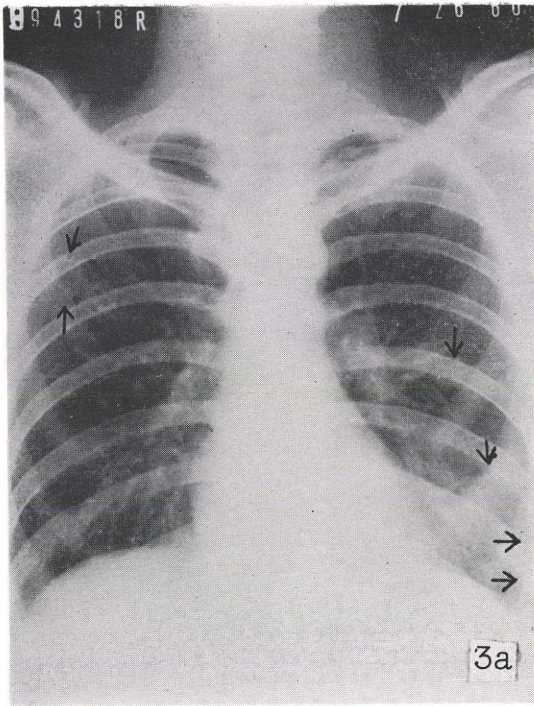
7) 副作用は両者共胃腸障害が主で、下痢が最も多く、腹痛、頭重感、悪心、嘔吐、蕁麻疹もかなりの頻度に見られるが副作用のために停薬するほど重篤なのは殆ど見られなかつた。

8) Bitin-S は Bitin に比し副作用の発生頻度ははるかに低く、且治療効果に於て有意義な差異を認めない点、Bitin よりも一層すぐれた肺吸虫症に対する治療薬と言えよう。

参 考 文 献

- 1) Chung, H. and Hou, T. (1954): Chemotherapy of paragonimiasis; further observation on the efficacy of chloroquine. Chin. Med. J. 72, 408-427.
- 2) 檜垣鴻・高橋伸知・野口祐三・甲和良夫(1963): 肺吸虫症の化学的療法に関する研究(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。寄生虫誌, 12, 226-234.
- 3) 池田正賢(1915): 肺二口虫病に対する塩酸エメチンの治療報告。中外医事新報, 850, 1048-1058.
- 4) 北本治・岡田早昌・上塚昭・横川宗雄・木畑美知江(1958): 肺吸虫症に対する我々の磷酸クロロキン使用成績。殊に選択的気管支内注入を含めた検討。呼吸器診療, 13, 92-99.
- 5) Komiya, Y. and Yokogawa, M. (1952): Studies on paragonimiasis in Shizuoka prefecture. II. Studies on the treatment of paragonimiasis. Jap. J. Med. Sc. & Biol., 5, 433-445.
- 6) 新野幸男・弓場意出夫・山本好孝・赤松松鶴・波

- 多野精美(1964) : 肺吸虫症の化学療法. Bithionol 投与実験. 胸部疾患, 8, 1, 119-1, 127.
- 7) 佐藤八郎・尾辻義人・浜田巳則・国東孝・村岡久敏・前田正美・瀬尾武次(1963) : Bithionol による肺吸虫症の治療について. 胸部疾患, 8, 572-583.
- 8) Yang, S. P., Cheng, C. S., and Cheng, K. N. (1955) : Chest X-ray findings and some clinical aspects in pulmonary paragonimiasis. *Diseases of the Chest*, 27, 88-95.
- 9) 勝呂毅(1959 a) : 肺吸虫症の治療に関する実験的研究. (1) 肺吸虫感染犬糞便内虫卵の排出状況 (E.P.D.) について. 寄生虫誌, 8, 518-522.
- 10) 勝呂毅(1959 b) : 肺吸虫に関する実験的研究 (2) 肺吸虫感染犬における虫卵の糞内排出状況からみた各種治療法の検討. 寄生虫誌, 8, 725-739.
- 11) Yang, S. P., Fhuang, C. T., Cheng, C. S., and Chiang, L. C. (1959) : The clinical and roentgenological courses of pulmonary paragonimiasis. *Diseases of the Chest*, 36, 494-508.
- 12) 横川定・盧万徳(1939) : 肺ダストマの治療に関する研究. 第1編 肺ダストマ寄生犬の実験的治療法並に其の効果について. 台湾医学会誌, 38, 552-565.
- 13) 横川定・盧万徳・脇坂堅治・荘金座(1940) : 肺ダストマ病の治療に関する研究. 第2編 プロントジル及び塩酸エメチン併用に依る肺ダストマ病の治療成績並に治療経過中における本虫卵の変形に就いて. 台湾医学会誌, 39, 164-181.
- 14) Yokogawa, M., Yoshimura, H., Sano, M., Okura, T., Tsuji, M. Takizawa, A., Harada, Y. and Kihata, M. (1961 a) : Chemotherapy of paragonimiasis with bithionol. 1. Experimental chemotherapy on the animals infected with *Paragonimus westermani* or *P. ohirai*. *Jap. J. Parasit.*, 10, 302-316.
- 15) 横川宗雄・吉村裕之・大倉俠彦・佐野基人・辻守康・岩崎基・広瀬宏忠(1961 b) : 肺吸虫症の化学療法に関する研究 (2) Bithionol (Bitin) による人体肺吸虫症の臨床治療成績. 寄生虫誌, 10, 317-456.
- 16) 横川宗雄(1964 a) : 肺吸虫症の診断と治療 (その1). 胸部疾患, 8, 441-456.
- 17) 横川宗雄(1964 b) : 肺吸虫症の診断と治療 (その2). 胸部疾患, 8, 572-583.

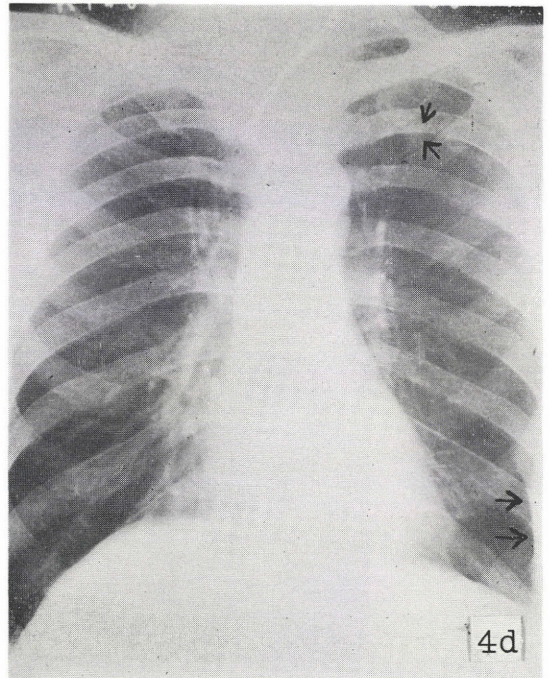
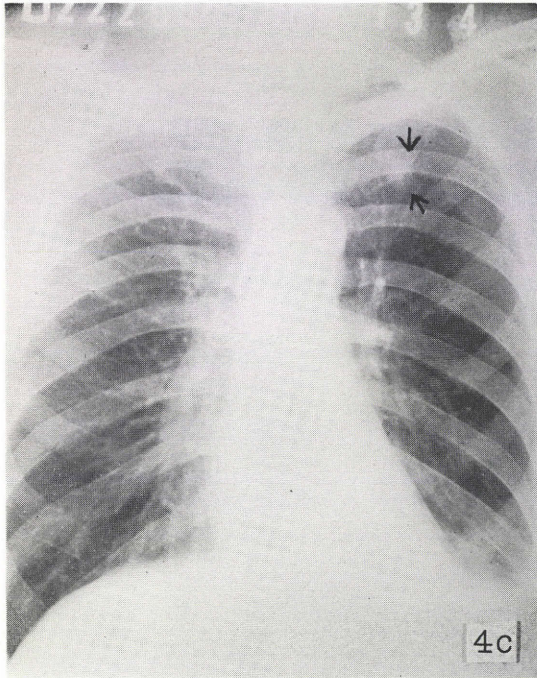
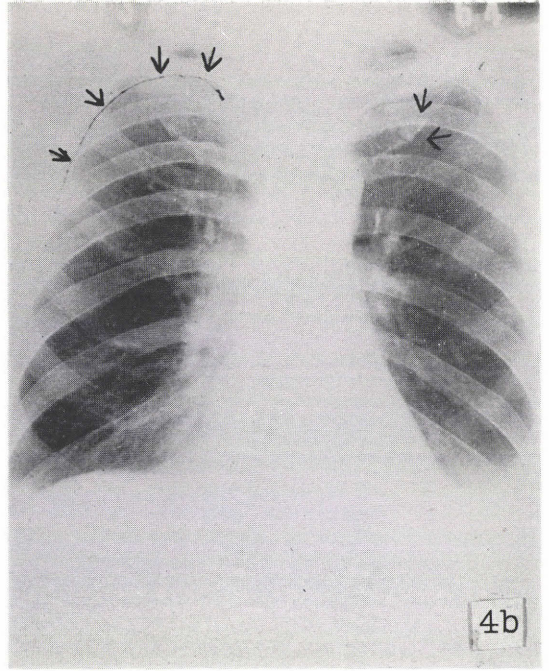
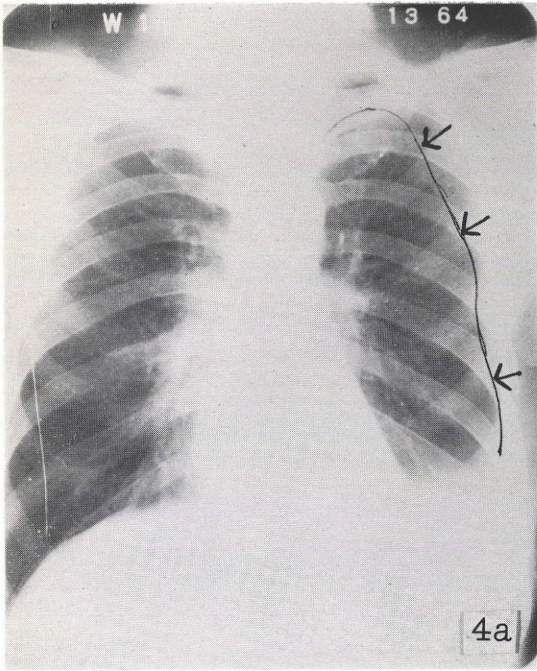


写真説明

Bitin 症例 22

3 a 初診時 (1960.7.26) 3 b 再診時 (1960.10.11)

3 c 再診時 (1960.10.11)



写 真 説 明

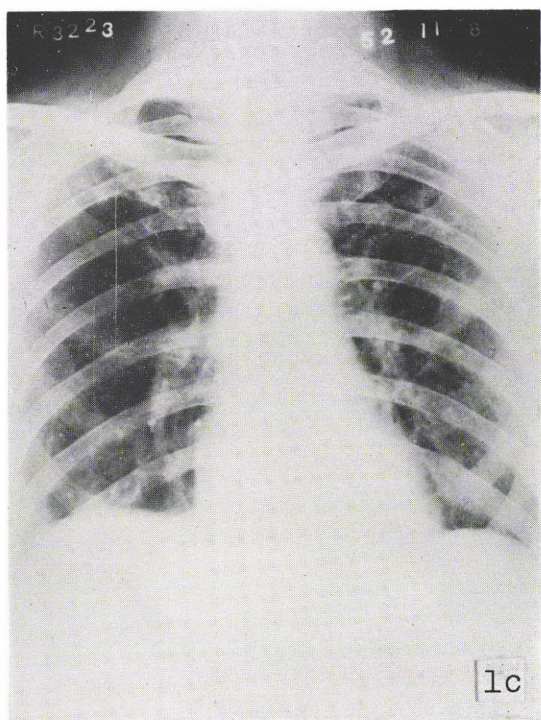
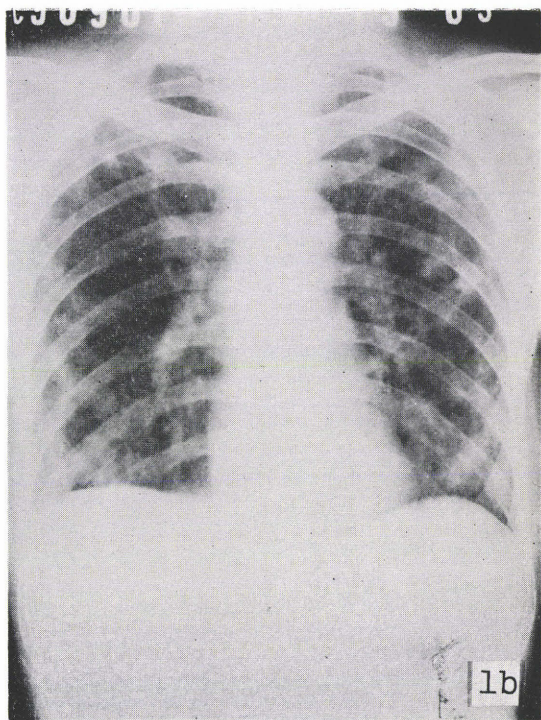
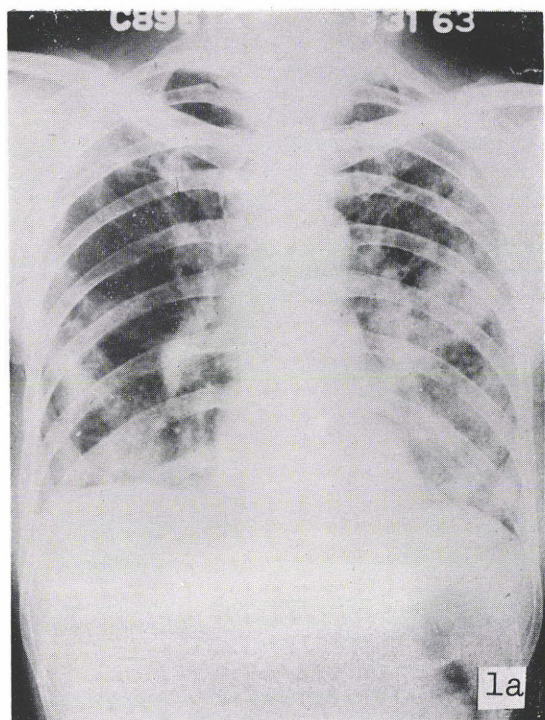
Bitin 症例 24

4 a 治療前 (1964.3.13)

4 b 2 回投薬後 (1964.3.21)

4 c 治療終了直後 (1964.4.13)

4 d 6 ヲ月後 (1964.10.30)



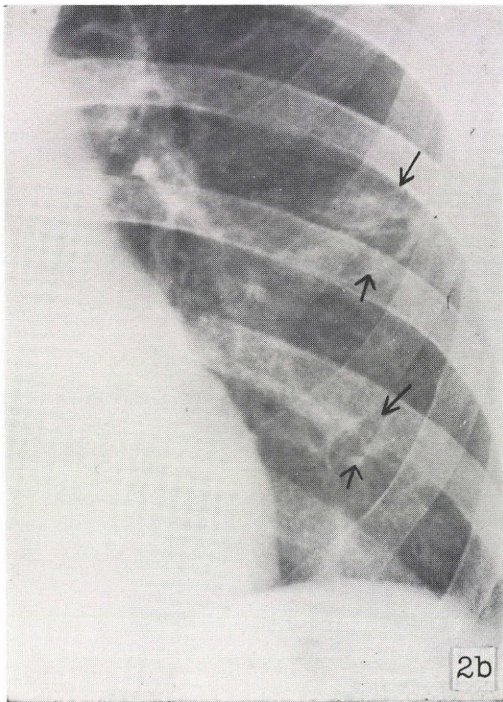
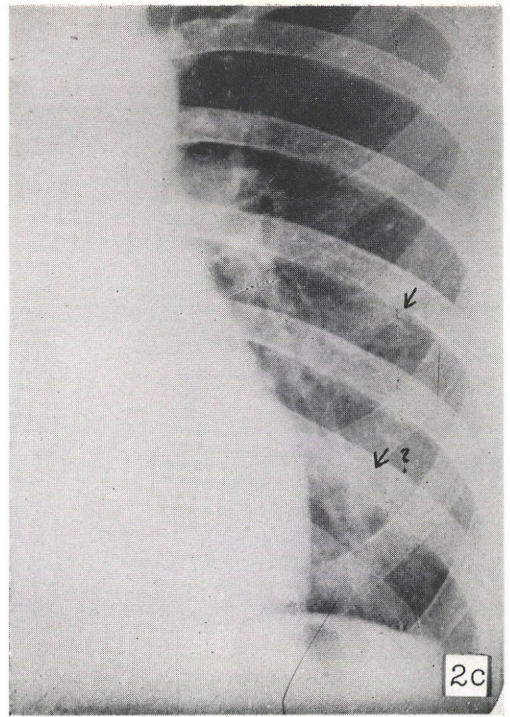
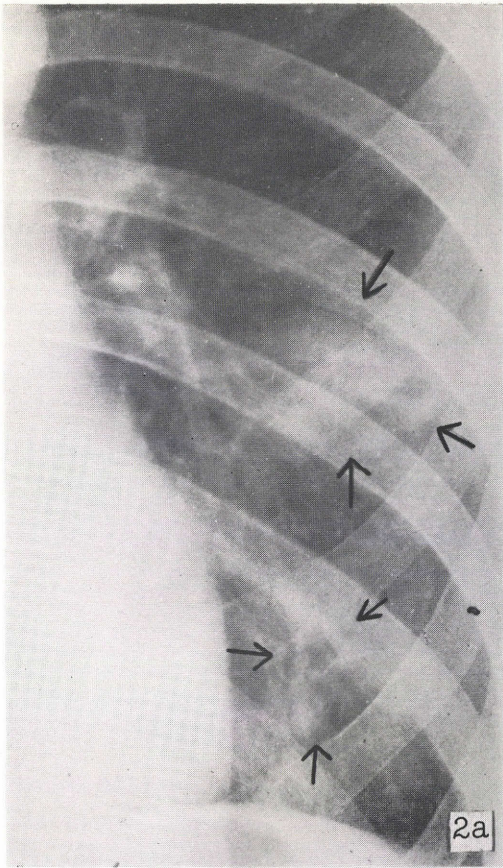
写真説明

Bitin 症例 21

1 a 治療前 (1963.3.31)

1 b 治療終了直前 (1963.5.13)

1 c 治療6ヵ月後 (1963.11.8)



写真説明

Bitin-S 症例 2

2 a 治療前 (1963.5.22)

2 b 治療 2 カ月後 (1963.8.26)

2 c 治療 4 カ月後 (1963.11.8)

Abstract

TREATMENT OF PARAGONIMIASIS WITH BITHIONOL AND BITHIONOL SULFOXIDE

SZE-PIAO YANG & CHI-CHUNG LIN

*(Department of Internal Medicine, College of Medicine, National
Taiwan University, Taipei, Taiwan, China.)*

- 1) A clinical study of the therapeutic effects of bithionol (Bitin) and bithionol sulfoxide (Bitin-S) in paragonimiasis was carried out from October 1961. Bitin was administered to 21 cases of pulmonary infestation, 2 of cerebral infestation and 1 of early stage of infection for a total of 24 cases. Bitin-S was given to 20 cases of pulmonary infestation and 1 of early stage of infection for a total of 21 cases. Disappearance of eggs and roentgenological improvement as well as the disappearance of clinical symptoms served as criteria for evaluating the therapeutic effects of the two drugs are compared.
- 2) The treatment with Bitin or Bitin-S was found to be completely effective in pulmonary infestation. Ova disappeared from the sputum or stool during the treatment, the regression of chest x-ray abnormalities completed within 6 months after the treatment, and the disease never relapsed during the 3 year follow-up period.
- 3) When Bitin or Bitin-S is applied in the stage of migrating larvae, they will destroy the larvae and interrupt the disease of progressing to the stage of mature worms.
- 4) Cerebral infestation, however, was treated without satisfactory effect.
- 5) In view of the smaller incidence and milder severity of side-effects with Bitin-S than Bitin, which mainly consisted of diarrhea, abdominal pain and other gastro-intestinal distress, the superiority of Bitin-S for clinical use is obvious.