

【 89 】

氏名	久世文幸
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第185号
学位授与の日付	昭和40年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	結核化学療法剤としてのオルトアミノフェノール・メタン スルホン酸ソーダ (SOM) に関する生体実験
論文調査委員	(主査) 教授 内藤益一 教授 福田正 教授 辻周介

論 文 内 容 の 要 旨

オルトアミノフェノール (略称 OM) の一誘導体であるオルトアミノフェノール・メタンスルホン酸ソーダ (略称 SOM) が試験管内実験においてかなり優れた抗結核菌作用を示すことがすでに明らかにされたので、著者は主として実験動物を用いて、SOM の毒性、血中抗菌力、さらに実験的動物結核に対する SOM の抗結核作用を検討した。以下各篇毎に要旨を述べる。

第1篇：健康家兎および健康人を対象として、SOM の単独投与時および SOM と他種抗結核薬との併用投与時における被検体血清の示す抗結核菌作用を血中制菌力持続時間を指標として検討した。その結果、SOM 単独経口投与では、家兎、健康人ともに 100 mg/kg の投与量で、投与後1時間ないし2時間程度の血中制菌力持続時間を示すこと、また他種抗結核薬との併用投与では、KM・SOM、CS・SOM、KM・CS・SOM 等の組合せでいずれも血中制菌力持続時間に SOM の併用効果が認められることが明らかになった。

第2篇：マウスを用いた場合、SOM の急性毒性は、LD<sub>50</sub> で示すと腹腔内投与、経口投与とも 6000mg/kg 前後を示し、OM の急性毒性の約 1/10 であった。(OM の LD<sub>50</sub> は 500~600 mg/kg)

次に述べる第3篇から第5篇までの3篇はいずれも実験的に惹起した動物結核に対する SOM の治療効果を検討したものである。

第3篇：人型結核菌黒野株を尾静脈から接種して作成した結核マウスに対する SOM の治療効果を検討した結果、SOM 単独経口投与はほとんど効果を示さず、他種抗結核薬との併用投与でも KM・CS・SOM 3者併用方式のみにわずかに SOM の併用効果が認められたにすぎず、結核マウスに対する SOM の治療効果は優れたものではなかった。

第4篇：あらかじめ感作接種を行なった海猿の前眼房内に微量の結核菌を接種することによって作成した海猿の実験的前眼部結核症を対象として SOM の治療効果を検討した。菌株は人型結核菌 H37Rv 株を用いた。治療実験の結果は、SOM 単独経口投与はこの治療実験でも時にわずかの治療効果を示すのみで、

明らかに治療効果があると断ずることができなかった。これに対して SOM と他の抗結核薬とを組み合わせると、SOM がかなりの併用効果を示すことが明らかになった。KM・SOM, CS・SOM, KM・CS・SOM の治療方式はそれぞれ KM 単独, CS 単独, KM・CS 2 者併用方式に比べて優れた治療効果を示した。この中で最も治療効果の優れていたのが KM・CS・SOM 3 者併用方式であった。

第 5 篇：第 4 篇と同様に実験的前眼部結核症を対象として SOM の治療効果を検討したものであるが、本実験では実験動物として海狸のかわりに家兎を用いた。この実験では SOM の単独経口投与も軽度ではあるがかなり安定した治療効果を示した。また SOM の静脈内投与の治療効果も同様に検討したが、SOM の局所傷害作用が強く静脈内投与を長期間続行することができず明らかな結論は得られなかったが、静脈内投与の可能であった治療開始後短期間の成績では、経口投与より静脈内投与がいくらか優れていることを示唆する成績を得た。静脈内投与による全身的な副作用は特に認められなかった。

以上、第 3 篇から第 5 篇までの治療実験の結果を要約すると次のごとくである。

- 1) SOM 単独投与では治療効果は認められないか、また時に認められても極めて弱い。
- 2) 他種抗結核薬との併用では、2 者併用では CS・SOM 2 者併用方式、3 者併用では KM・CS・SOM 3 者併用方式に幾許かの併用効果が期待できる。

すなわち、SOM は抗結核薬として主剤たり得るものではなく、併用補助剤としてはじめてかなりの期待が持てると思われる。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は著者の同僚田中が、試験管内実験においてある程度の抗結核菌作用を証明した SOM について生体実験を試みたものである。まず家兎および人間において SOM 100mg/kg 経口投与により血液中結核菌制菌作用の出現が証明され、他剤に併用してその制菌力持続時間の延長が認められた。急性毒性としてはマウスで  $LD_{50}$  が 6000 mg/kg である。

治療実験としてマウスを対象とした場合、SOM 単独ではほとんど効なく、KM, CS にこれを加えた場合に多少の併用効果が認められるにとどまった。海狸前眼部結核症を対象とした場合、SOM 単独の効果はきわめて弱い、他剤との間に併用効果が認められた。つぎに家兎前眼部結核症を対象とした場合は SOM 単独でも軽度ながら治療効果が認められた。

すなわち SOM は既存の結核化学療法剤とくらべて低い効果の薬剤のうちに入るべきものではあるが、結核化学療法術式を強化するための併用補助剤として多少の性能を発揮するのではないかと思われる。

SM, PAS, INH 耐性患者の増加の傾向いちじるしい今日、再化学療法強化のいちよくをにない得るやいなやの臨床的検索に一つの基盤を提供したのもとして意義があろう。

本論文は学術上有益にして医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。