

【 141 】

氏 名	川 合 満 かわ あい みつる
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	論 医 博 第 290 号
学位授与の日付	昭 和 41 年 6 月 21 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	<b>Alpha-Ethyl-Thioisonicotinamide (1314Th) の基礎的研究</b>
論文調査委員	(主 査) 教 授 内 藤 益 一 教 授 長 石 忠 三 教 授 辻 周 介

論 文 内 容 の 要 旨

Alpha-Ethyl-Thioisonicotinamide (1314 Th) が抗結核剤として紹介され, streptomycin, p-aminosalicylic acid, isonicotinic acid hydrazide の耐性菌にも有効なることが明らかになってきたが, 著者は薬剤の作用する人体内の環境が極めて多様である点から, 1314 Th の抗菌作用についてもできるだけ多角的に検討する必要があると考え, 1314 Th の抗結核菌作用を検討した。

第 1 篇: 1314 Th 単独の試験管内抗結核菌作用につき検討した。その結果, (1) 1314 Th は 10% 牛血清加キルヒナー培地において 0.625~1.25  $\gamma$ /ml の Minimum inhibitory concentration (MIC) を示し, 培地 pH (5.5~7.5), 接種菌量 (0.001~0.1 mg.) の影響をほとんどうけない。(2) 1314 Th の MIC は培地の種類により著明に変化する。(3) 1314 Th の制菌作用は in vitro で比較的安定である。(4) 1314 Th 未使用株にいくらかの自然耐性株がある。(5) 1314 Th は TB1 を除いて他の抗結核剤と交叉耐性を有しない。(6) 1314 Th のいわゆる殺菌効果は薬剤作用時間の延長により著明に増加し, 4 週間接触の場合の最低殺菌濃度は MIC に比較的近い値を示す。これらの成績より 1314 Th は中級の抗結核作用を有する薬剤であることを確認した。

第 2 篇: 1314 Th と SM, PAS, INH, KM (kanamycin), CS (cycloserine), SI (sulfisoxazole), TC (tetracycline), PZA (pyrazinamide) および VM (viomycin), の 9 種の薬剤との試験管内併用効果を MIC 比および臨床投与量比で検討し, MIC 比では KM, PZA, VM に, 臨床投与量比では KM, TC, PZA, VM, に併用効果を認めた。

第 3 篇: 1314 Th の効果を in vivo で検討した。(1) マウスを用いた 1314 Th (末) の経口投与による LD<sub>50</sub> は 850 mg/kg である。(2) 家兎および人体を用いて血中制菌力持続時間の検討を行なったが, 家兎では 1314 Th 20 mg/kg 経口投与は INH 2 mg/kg 経口投与よりやや劣り, 人体においては 250 mg 1 回の内服ではわずかな制菌力を示したのに止まった。(3) マウスの生存日数によって 1314 Th の治療効果をみたが 1314 Th 10  $\gamma$ /g 毎日経口投与は KM 20  $\gamma$ /g 週 3 回皮下注射よりややすぐれ, KM

20 r/g 週3回皮下注射 + 1314 Th 10 r/g 毎日経口投与は INH 1 r/g 毎日経口投与とほぼ等しい治療効果を示した。また、1314 Th 10 r/g 毎日経口投与と KM 40 r/g 週2回皮下注射、VM 40 r/g 週2回皮下注射、PZA 60 r/g 毎日経口投与、sulfisoxazole, 60 r/g 毎日経口投与、sodium O-aminophenol methanesulfonate 100 r/g 毎日経口投与および CS 10 r/g 毎日経口投与との2者併用療法を行ない、1314 Th-VM, 1314 Th-PZA, 1314 Th-KM, に併用効果を認めた。(4) モルモット前眼部結核症に対する1314 Th, CS および KM の治療効果をみたが、これらの薬剤の単独療法よりは併用療法、特に1314 Th-CS-KM の3者併用療法が一番すぐれた治療効果を示した。

すなわち第1篇より第3篇を総括して言えることは、1314 Th は TB1 を除く他の抗結核剤と交叉耐性をもたない中級の抗結核剤であって、1314 Th 単独として使用するよりは他の抗結核剤と併用して用いることが望ましい薬剤であると思われる。

### 論文審査の結果の要旨

SM, PAS, INH に耐性となった患者ならびにこれらの耐性菌感染患者の増加により、新しい抗結核薬の発見およびその性能の多角的な検索は依然として重要な課題である。著者は1956年 Liebermann によって合成された1314 Th を種々の角度から検索した。

第1編における此者単独の試験管内抗結核菌作用の実験の結果、発育阻止最低濃度は接種菌量ならびにPHの影響をほとんど受けないが、培地の種類により著明に変化すること、試験管内では比較的安定であること、いくらかの自然耐性菌が存在するが、TB1を除いて他の抗結核薬との間に交叉耐性を有しないこと、また、そのいわゆる殺菌作用が比較的強いことなどを明らかにした。

第2編で他の抗結核薬との試験管内併用効果を検討し、KM, PZA, VM などとの間に併用効果を認めている。

第3編の生体実験では、マウスにおいてKMに近い抗結核作用を認め、VM, PZA, KM などとの間に併用効果を認め、モルモットにおいてCS-KMとの3者併用に最もすぐれた効果をみた。

これらの研究結果は、結核化学療法の実際に寄与するところの大きいものと認定された。

本論文は学術上有益であって医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。