

【 95 】

氏名	中 井 準 なか い ひとし
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 第 220 号
学位授与の日付	昭 和 40 年 12 月 14 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	結核化学療法に於ける薬剤交互併用療法と同時併用療法との効果比較に関する試験管内実験
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

化学療法の効果を妨げるものの一つに、菌の薬剤に対する耐性獲得という現象がある。抗結核薬を2剤、3剤と併用することにより、結核菌の耐性化を防ぎ、薬剤の効果を高めることはすでに古くから行なわれており、現在も結核化学療法の主流は3者或いは2者併用である。さらに著者の研究室では、一層強力な治療効果を挙げるためにはより多剤の併用が有利であろうという立場から4者或いはそれ以上の多剤併用を行なって好成績を挙げつつある。

一方、耐性上昇を防ぎ、副作用を軽減させて、化学療法剤の効果を十分に発揮せしめようとして薬剤交互併用療法が提唱されているが、著者は結核化学療法の強化にはいずれの方式が有利であるかを比較検討する目的で、同時併用療法と交互併用療法との試験管内での効果比較を企てた。

実験にはシリコンスライド培養法を用い、交互併用としては SM+PAS 併用と INH+SI 併用とを交互に行なうもの、SM+PAS 併用と INH+CS 併用とを交互に行なうもの、SM+PAS 併用と INH+PZA 併用とを交互に行なうもの、SM+PAS 併用と INH+TH 併用とを交互に行なうもの、の4種類とし、各併用の交代期間はいずれも1週間とした。この交互併用と比較するために各交互併用に使用した4種の薬剤を同時に併用する4者同時併用を4種類行なった。

本論文第1篇においては、これら併用の結核菌発育阻止効果を比較検討した。その成績はいずれの薬剤組合せにおいても、4週間作用では同時併用方式の結核菌発育阻止最低濃度は対応する交互併用方式のその1/2ないし1/4であり、8週間作用では1/4であった。

本実験における交互併用と同時併用との効果の比較方法について著者は次のように考えた。臨床において交互併用と同時併用との効果を比較する場合、両方式の1日の投与量が等しいならば、同時併用の方がすぐれた効果を挙げるのが当然である。本実験で行なった SM+PAS と INH+SI との交互併用と、これら4種薬剤の同時併用との比較を例にとれば、同時併用では毎日 SM, PAS, INH, SI の4剤を投与しているのに対し、交互併用ではどの1日も SM, PAS 或いは INH, SI の2剤しか投与されていない。

薬剤の1日の投与量が両併用方式で等しいならどの1日をもみても薬剤の質および量ともに交互併用は同時併用より劣ることになる。したがって全治療期間中の薬剤の質と量とを等しくして両方式の効果を比較しなければならないことになる。本実験についていえば交互併用の1日の投与量が同時併用のその2倍であれば、全期間中の薬剤の質と量とが両方式において等しくなる。つまり同時併用の発育阻止最低濃度が交互併用のその $\frac{1}{2}$ の場合に両方式は同等の発育阻止効果を有すると考えた。

同時併用の菌発育阻止最低濃度は4週間作用では交互併用の $\frac{1}{2}$ ないし $\frac{1}{4}$ 、8週間作用では $\frac{1}{4}$ であったから4週間作用では同時併用は交互併用よりすぐれているか或いは同等の発育阻止力を有し、8週間作用では同時併用の方がすぐれているといえる。

第2篇では両方式の殺菌効果を比較検討した。同時併用の殺菌最低濃度は4週間作用で交互併用の $\frac{1}{16}$ ないし $\frac{1}{64}$ 、8週間作用では $\frac{1}{2}$ ないし $\frac{1}{4}$ で、発育阻止効果の場合と同様の考え方でみると4週間作用では同時併用が明らかに勝っており、8週間作用でも交互併用と同程度か或いはすぐれた殺菌効果を示した。

第3篇においては両併用方式の耐性上昇阻止効果を比較検討した。本実験で採用した8週間の薬剤作用では、両方式の耐性上昇に明らかな差を認めず、両方式はほとんど同程度の耐性上昇阻止効果を有すると考えられた。

以上の成績を総合すると薬剤交互併用療法より同時併用療法の方が有利であろうと思われる。

論文審査の結果の要旨

結核化学療法の効果を高める目的で、種々の薬剤併用法が実施されているが、多くの薬剤を同時に併用する方が有利か、これらを2群に分けて交互に使う方が有利かの問題については、現在基礎実験の成績がないので、中井はこれを試験管内実験において追求したのである。実験術式としてはシリコンスライド培養法を用い、交互併用としては第一にSM+PASとINH+SIとの組合せ、第二にSM+PASとINH+CSとの組合せ、第三にSM+PASとINH+PZAとの組合せ、第四にSM+PASとINH+THとの組合せを選び、各併用の交代期間はいずれも1週間とし、これらの交互併用と比較するため、各4薬剤の同時併用を4種類行なった。第1篇の実験の結果、結核菌の発育阻止効果において、いずれの組合せの成績も同時併用法の方がすぐれていることがわかり、第2篇の実験の結果、結核菌の殺菌効果においても、いずれの組合せの成績も同時併用法の方がすぐれていることが明らかとなった。ただし、第3篇において薬剤耐性上昇の速度においては両者の間に明らかな差異を認めなかった。

本研究は薬剤併用の臨床的術式の選びかたに一つの基礎的根拠を与えるものと思われる。

以上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。