

氏 名	福 井 達 雄 ふく い たつ お
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 6 4 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 37 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 病 理 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	生 体 の 抗 マ ラ リ ア 剤 に 対 す る 耐 薬 性

論文調査委員 (主 査)
教 授 田 部 井 和 教 授 島 本 暉 朗 教 授 山 田 肇

論 文 内 容 の 要 旨

本研究は、まず生体の抗マラリア剤すなわち塩酸キニーネ、ナフトエ酸パマキン、アクリナミンに対する耐薬性の個体差の実態を明らかにするとともに耐薬性と正常時末梢血液像との関連性を研究し、次に耐薬性の個性差と肝臓内コハク酸酸化酵素活性および血清トランスアミナーゼ活性との関連性ならびに塩酸キニーネの投与がこれらの酵素活性にいかなる影響を及ぼすかを追求し、先天的抗薬性の本態に検討を加えたものである。

1 (a) まず dd/T 系マウスの抗マラリア剤に対する耐薬性を、主として薬剤注射後における動物の生死を示標として検査すると、マウスの抗マラリア剤に対する耐性には個性差が存在し、マウスは耐性の点から、感受性動物と抵抗性動物との2群に分類し得ることを認めた。しかしてこの耐薬性の個体差は、塩酸キニーネでは体重1gにつき M.L.D. の 1/5 量を連続皮下注射した場合に、ナフトエ酸パマキンでは体重1gにつき 0.02mg および 0.04mg あてを皮下注射した場合において、アクリナミンでは体重1gにつき 0.055mg あておよび 0.06mg あてを静脈内注射した場合において、それぞれ最も明瞭に認められた。

(b) 供試した dd/T 系マウスは、その正常時末梢血液像に嗜中性球の幼若型、プラスマ球、3.5%以上の嗜エオジン球、10.0%以上の単球の中のいずれかを有する有所見動物群と、かかる所見を有しない無所見動物群の2群に分類することができた。

(c) マウスを各種抗マラリア剤に対する耐薬性の点から感受性動物と抵抗性動物との2群に分類した成績は、これらのマウスを正常時末梢血液像に現れた一定所見の有無によって有所見動物と無所見動物とに分類した成績と全く一致した。すなわち、有所見マウスは感受性動物に属し、無所見マウスは抵抗性動物に属することを認めた。

2 (a) Schneider および Hogeboom の方法に準じてマウスの肝臓から分離したミトコンドリアのコハク酸酸化酵素活性を Warburg 検圧計を用いて有所見マウスと無所見マウスとについて測定し、ミトコンドリアの窒素 1mg に対する60分間の酸素吸収量、すなわち $QO_2^0(N)$ を求めて比較すると、有所見マウ

ス群の平均 $Q_{O_2}^{O_2}(N)$ は 229.03 ± 18.93 を示したのに対し、無所見動物群のそれは 321.62 ± 22.59 を示し、両種動物における酵素活性値の間には有意の差が認められた。

(b) 体重 1 g につき 0.2mg の塩酸キニーネを 2 回皮下注射することは、両種動物の肝臓内ミトコンドリアのコハク酸酸化酵素系の活性に対して傷害的に作用した。この場合に薬剤投与後 72 時間目に検査した有所見動物の本酵素活性の平均 $Q_{O_2}^{O_2}(N)$ は 162.57 ± 21.70 であったのに対し、無所見動物群のそれは 287.57 ± 28.63 となり、両者の間には推計学的に有意の差が認められた。

3 (a) Wistar 系の成熟ラットは、マウスの場合におけると同様に、その正常時末梢血液像の検査成績から有所見動物と無所見動物とに分類された。

(b) Wistar 系の成熟ラットの正常時血清におけるグルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (SGO-T) およびグルタミン酸焦性ブドウ酸トランスアミナーゼ (SGP-T) 活性を Sigma-Frankel 法で測定すると、有所見動物群の SGO-T 活性の平均値は 123.95 ± 5.56 カルメン単位を、SGP-T 活性の平均値は 42.82 ± 0.63 カルメン単位を示したのに対し、無所見動物群の SGO-T 活性の平均値は 66.75 ± 2.29 単位を、SGP-T 活性の平均値は 22.53 ± 1.19 単位を示し、両種動物の両種酵素活性の正常値の間にはそれぞれ有意の差を認めた。

(c) 体重 1 g につき 0.35 g あての塩酸キニーネを皮下注射した場合には、動物の SGO-T 活性および SGP-T 活性はいずれも著明な上昇を来し、注射後 48 時間目には最高値に達し、5 日目には元の状態に復するのを認めた。注射後 48 時間目には、有所見動物の SGO-T 活性の平均値は 609.5 ± 6.75 カルメン単位、SGP-T 活性の平均値は 256 ± 16.19 カルメン単位、無所見動物の SGO-T 活性の平均値は 303.33 ± 17.25 単位、SGP-T 活性の平均値は 126 ± 8.52 単位を示し、両種動物で得た SGO-T および SGP-T 活性値の間および両種動物における無処置群と薬物注射群とで得た本酵素活性の間には、いずれも推計学的に有意の差が存在した。

以上の成績からマウスの各種抗マalaria 剤に対する耐薬性には著明な個体差が存在し、正常時末梢血液像、生活現象と密接な関係を有する肝臓内ミトコンドリアのコハク酸酸化酵素活性および血清トランスアミナーゼ活性と耐薬性との間に密接な関係が存在することは明らかである。

論文審査の結果の要旨

塩酸キニーネ、ナフトエ酸パマキンおよびアクリナミンに対する耐薬性の個体差をマウスを用いて研究し、マウスは耐薬性の点から感受性動物と抵抗性動物との 2 群に分類されることを明らかにするとともに、耐薬性と正常時末梢血液像との関連性をも検討して、血液像に感受性と関連のある所見を有する有所見動物は感受性動物に、かかる所見を有しない無所見動物は抵抗性動物に属することを明らかにした。つぎに肝ミトコンドリアのコハク酸酸化酵素活性およびラット血清のグルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼならびにグルタミン酸焦性ブドウ酸トランスアミナーゼ活性を測定して、これらの酵素活性と耐薬性との間には一定した関係が存在することを明らかにし、最後に致死量以下の塩酸キニーネを皮下注射すると肝のコハク酸酸化酵素活性は低下し、血清のトランスアミナーゼ活性は上昇をきたすことを認め、有所見ならびに無所見動物で得たこれらの酵素活性の正常値の間および同種動物の無処置群と薬剤投与群

との酵素活性値の間には、いずれも有意の差が存在することを明らかにした。

このように本論文は、生体の抗マラリア剤に対する耐薬性が、微生物感染の場合におけると同様な方法で予知されることを明らかにするとともに、生体の各種酵素の活性と耐薬性との間には密接な関係が存在することを明らかにしたものであり、医学博士の学位論文として価値あるものと認定した。