

氏 名	清 水 明 しみず あきら
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 317 号
学位授与の日付	昭 和 41 年 9 月 27 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	持続性サルファ剤の抗結核作用特に INH との併用効果

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

肺結核に対する Isonicotinic acid hydrazide (INH) と Sulfisoxazole (SI) との併用効果は、著者の研究室において発見され、現在では広く全国一般に使用されている。一方近年一連の持続性サルファ剤、すなわち Sulfisomezole (MS-53) Sulfamethoxypyridazine (SMP) Sulfadimethoxine (SDM) Sulfaphenazole (SP) Sulfathiomethylpyridazine (SY-1) および Sulfamethomidine (SMM) 等の出現を見たが、これら持続性サルファ剤も SI と同じく、INH の併用剤として使用し得るか否かを次の諸点より検討した。

まず始めに試験管内における制菌作用並びに INH との併用効果について、人型結核菌 H₃₇Rv 株を対象に10%血清加キルヒナー培地を用いて検討した。その結果は、いずれの持続性サルファ剤も単独の制菌力は弱いが、MS-53, SP, SY-1 は SI に匹敵する効果を持ち、いずれの薬剤も接種菌量が少なく、培地 PH が酸性になるほどそれらの制菌力は増強されるという点で SI とその規を一にしていた。一方 INH との併用効果では SI が最もすぐれ、続いて SP, SY-1, MS-53, SDM, SMM の順であった。

持続性サルファ剤の代表としてとりあげた MS-53 では SI と同じく INH 感受性菌に対するよりも耐性菌に対して比較的制菌効果が強かった。

次いで健康家兎を用いて INH 持続性サルファ剤併用投与時の血中制菌力の消長を、INH 単独並びに INH・SI 併用投与時を対照として、志保田の方法により比較検討した。その結果90%血清加キルヒナー培地での血中制菌力持続時間は SI 併用時が最高で、以下 SDM, MS-53, SMP, SMM, SP 併用の順であり、50%血清加キルヒナー培地でのそれは、SI 併用と SDM が同等で最も長く、以下 MS-53, SMM, SMP, SP 併用の順であり、10%血清加キルヒナー培地では、SI, SDM, SMP 併用が同等で最も長く、以下 MS-53, SMM, SP 併用の順であった。これらの結果よりして持続性サルファ剤は、血中制菌力において SI 併用時ほど著明でなかったが、INN との間に併用効果を認め得た。

さらに持続性サルファ剤、INH 併用投与時の血中活性 INH 濃度を、健康成人経口投与により、INH 単

独, INH, SI 併用投与時を対照として, 山下の方法により 100 γ /cc PABA 加50%血清加キルヒナー培地を用いて生物学的に測定した結果では, 投与後2時間後の血中活性 INH 濃度は, SI 併用時が最もすぐれ, 以下SMP, MS 53, SP, SDM 併用の順で, いずれの場合も INH 単独投与時よりも高い値を示した。しかし投与後4時間の血中活性 INH 濃度は, SI 併用時のみが著明に高く, 他は INH 単独時とほとんど差を認めなかった。

最後に初回治療例での臨床効果を比較すると, 胸部X線所見(基本病変)では, INH 持続性サルファ剤併用療法のうちで INH・SI 併用療法よりやや優れているものがあつたが, 空洞所見では INH・持続性サルファ剤併用療法と INH・SI 併用療法とはほぼ同様の成績を得た。次に喀痰中結核菌培養成績では, INH 持続性サルファ剤併用療法が INH・SI 併用療法よりやや劣る成績であつた。

さらに副作用の点では, INH・持続性サルファ剤併用療法が, INH・SI 併用療法よりやや多かつた。

以上の諸成績を総合すれば, INH と持続性サルファ剤との併用効果は, INH と SI との併用効果よりやや劣るが, しかしその差は僅少のようである。

よつて INH の併用薬剤として持続性サルファ剤は意味あるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

肺結核に対する INH とスルフィソキサゾールとの併用効果はわれわれの研究室で発見され, 現在広く全国一般に普及するに至つてゐる。一方近年数種の持続性サルファ剤が出現したので, 著者はこれらがはたしてスルフィソキサゾールと同様に INH の併用剤として用うるに足るかどうかを諸種の点から検索したのである。

まず試験管内結核菌発育阻止作用においてこれらのサルファ剤単独の効果はスルフィソキサゾールにはほぼ等しく, 試験管内併用効果においてはスルフィソキサゾールにやや劣つてゐた。代表としてとりあげたスルフィソメゾールはスルフィソキサゾールと同じく INH 感受性菌に対するよりも耐性菌に対して発育阻止効果が比較的強かつた。

動物における血中制菌力の持続時間においてもスルフィソキサゾールにはやや劣るが, これらサルファ剤と INH との間に併用効果が認められ, INH の血中活性濃度においても同様の結果が得られた。

臨床成績を総合すると, INH と持続性サルファ剤との併用効果は INH とスルフィソキサゾールとの併用効果よりやや劣るが, その差は僅少のようであつた。すなわち持続性サルファ剤も INH の併用剤として意味あるものと結論された。

以上本論文は学術上有益であつて医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。