

氏 名	太 田 令 子 おお た よし こ
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 395 号
学位授与の日付	昭 和 44 年 3 月 24 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	Streptomycin 依存性結核菌を用いた増殖休止菌に対する 抗結核剤の効果に関する研究

(主 査)
論文調査委員 教授 内藤益一 教授 長石忠三 教授 辻 周介

論 文 内 容 の 要 旨

長期にわたる化学療法にもかかわらず、生体内の結核菌を絶滅させることは極めて困難である。この原因の一つとして microbial persistence 即ち、結核菌が薬剤に感受性であり乍ら、長期に亘る薬剤作用に抗して生体的で生き残る能力が注目されている。この現象に関して McDermott や金井等から、生体内で生きてはいるが殆んど増殖を休止している結核菌に対しては、化学療法剤が作用し難いという報告がされている。しかし果して増殖休止状態の結核菌には化学療法を強化しても全く無意味であろうか。この点を明らかにする為に Streptomycin (SM) 依存性結核菌 18b 株を用いて in vitro 及び in vivo の一連の実験を試みた。

まずはじめに、増殖中の 18b 株の諸種抗結核剤に対する感受性を、試験管内で Silicone-Coated Slide 培養法を用いて、H 37 Rv と比較したところ、18b株が SM 依存性である点を除いては H 37 Rv 株と殆んど同じ感受性を示したので、抗結核剤の効果を検討する実験に用いることが出来ることがわかった。

続いて SM 飢餓で培養し、増殖休止状態となった 18b株に、試験管内で isoniazid (INH) 単独或いは INH, kanamycin (KM), ethionamide (TH) 及び ethambutol (EB) の併用により 2 週間又は 4 週間作用させたところ、増殖中の 18b 株に対する殺菌効果よりもかなり劣ってはいるが、増殖休止菌に対しても“全く無効”ではなく、又 INH の濃度を高くし、あるいは併用薬剤を増すことにより僅かではあるが効果を増強し得ることがわかった。又、増殖中の菌に 4 週間薬剤作用させた場合には薬剤耐性獲得がみられたが、増殖休止菌では全くみられなかった。

動物実験では dd 系マウスに 18b 株を接種し、1 群には SM 投与により菌を増殖させながら INH 単独治療を、他の群には SM を投与しないで増殖休止状態のまま INH 単独或いは INH, KM, EB 併用による治療を 8 週間継続した。治療後屠殺し、肺及び脾を Teflonhomogenizer を用いて homogenize して定量培養し、治療効果を判定したところ、増殖中の 18b 株では治療効果が認められたが、増殖休止状態の 18b株では殆んど認められなかった。又、増殖中の菌に INH を投与したマウスの肺から分離培養した

菌では INH に対して不完全耐性獲得を認めたが、増殖休止菌のそれでは耐性獲得を認めなかった。以上の結果をまとめると、in vitro では増殖休止菌といえども抗結核剤によって殺菌することは不可能ではなかったが、増殖中の菌より薬剤に対する感受性はかなり低下していた。in vivo ではかなり強力な化学療法によっても増殖休止菌を殺菌することは殆んど出来なかった。又、耐性獲得も認められなかった。

一般に新鮮病巣や空洞の結核菌は盛んに増殖し、陳旧性被包乾酪巣の結核菌は緩徐な発育状態か、殆んど発育休止状態にあるものと想像される。本実験の結果からみると、生体内で増殖休止状態にある結核菌には化学療法を強化しても殆んど殺菌効果は認められなかった。それ故結核の化学療法は、菌が増殖している時期に、耐性獲得を防ぐ意味からも、出来る限り殺菌効果の強い薬剤を集中的に、数多く大量に用いることが望ましい。

論文審査の結果の要旨

生体内の結核菌を絶滅させる事は、長期にわたる強力な化学療法を以ってしても極めて困難である。その原因の一つとして mycobacterial persistence, 即ち薬剤に感受性をもつ結核菌でありながら殆んど増殖を休止している結核菌は長期にわたる当該薬剤の作用を受けずに生きつづける現象が考えられる。太田は 18b 株と呼ばれる SM 依存性結核菌即ち SM の存在なくしては増殖しない結核菌を利用して、本問題を in vitro ならびに in vivo の実験によって検索した。

試験管内実験としては先ず増殖中の 18b 株が SM 依存性を除いては抗結核薬に対する感受性について通常菌と全く差違を示さない事を確かめた。つづいて同じく試験管内で増殖休止状態の 18b 株に INH 単独或いは INH, KM, TH, EB 4 者を同時に作用させ、増殖状態の 18b 株の場合よりは劣るが或程度の殺菌効果ならびにその増強の可能性を認めた。しかし dd 系マウスを用いた動物実験では増殖休止状態の 18b 株に対して INH, KM, EB の併用を以ってしても殺菌効果は殆んど認められなかったし、耐性上昇も認められなかった。即ち生体内で増殖休止状態にある結核菌に対する化学療法の効果は極めて乏しいと推定された。

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。