

|             |                                                                  |
|-------------|------------------------------------------------------------------|
| 氏 名         | 蒲 田 迪 子<br>かま た みち こ                                             |
| 学 位 の 種 類   | 医 学 博 士                                                          |
| 学 位 記 番 号   | 論 医 博 第 483 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 2 項 該 当                                          |
| 学 位 論 文 題 目 | $\delta$ -Hydroxy- $\gamma$ -Oxo L Norvaline (HON) の抗結核菌作用に関する研究 |

(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

既往の抗結核薬に耐性となった肺結核患者が漸増しつつあり、新しい抗結核薬の出現が切望されている。そこで著者は山口らによって発見された新抗生物質 S-hydroxy- $\gamma$ -oxo-L-norvaline (HON) が抗結核薬として臨床的に使用し得るか如何かを評価する為に、基礎的ならびに臨床的検討を行なった。

先づ試験管内実験としてはHONの静菌最低濃度は0.5%albumin加硫安培地で、H<sub>37</sub>R<sub>v</sub>感性株および多数の患者分離株に対して、概ね5 $\gamma$ /mlを示し、静菌力は培地pHの影響を受けず、既存の抗結核薬と交叉耐性なく、静菌作用、殺菌作用および耐性上昇に対しても他剤と多少とも併用効果がありviomycin, cycloserine級の作用を示した。然しHON水溶液は比較的不安定で alkali 性では速やかに活性を失ない、また、接種菌量の増加によって静菌力は低下し、殺菌力も弱く、多量の接種菌量で継代すると、耐性は比較的速やかである事がわかった。また、HONの静菌最低濃度は10%牛血清加 Kirchner 液体培地では 31.1 $\gamma$ /ml, 同寒天培地では61.25 $\gamma$ /ml, Tween-albumin 培地では 125~250 $\gamma$ /ml, 1%小川培地では1,000 $\gamma$ /ml となり、培地の種類によりHONの静菌力は変化し、0.5%albumin 加硫安培地で示された静菌最低濃度に比し著しく増大し、同培地中に含有される血清濃度の増加に伴ない、HONの静菌力が著明に低下する事が明らかとなった。

一方、LD<sub>50</sub>は、腹腔内投与で 5,800mg/kg, 皮下投与でも同様に 5,800mg/kg, 経口投与では 6,400 mg/kg で、急性毒力は比較的弱い。

マウスの生残率および海猿前眼部結核症の推移を指標とした実験的動物結核症に対して、SMの10倍量を投与し SM に匹敵する治療効果が得られた。

HON200mg/kg 経口投与後の家兎血中静菌力は5時間迄認められた。

臨床実験としては、治療対象として既往に SM, INH および PAS を大量に使用し、且つ、喀痰中結核菌が培養陰性とならなかった肺結核患者6名を選び、HON1日量2.0g前後から漸増し、最高12.0gまで毎日、単独経口投与を行なった。治療3ヶ月後に、投与群中1例に菌の培養陰性化、他の1例に喀痰中結核

菌の著明な減少を認め、全例において投薬中に食欲不振や肝機能、血液像、および尿における異常所見を認めなかった。

以上の実験の結果、HON が抗結核薬として第 1 級の薬剤であるとはいえないが、併用剤として臨床的に使用する価値があるのではないかと考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

既往の総ての抗結核薬に耐性となった結核菌を持ち治癒に至らない肺結核患者が今尚かなり存在し、今後左様な状態になるであろう患者が少なくないであろう事が予測される。総ての抗結核薬と交叉耐性をもたない新しい抗結核薬の発現は依然として切望されている。蒲田は、山口らによって発見された S-Hydroxy- $\gamma$ -oxo-L-Norvaline（以下 HON と略称）が抗結核薬として臨床的に使用し得るや否やを基礎的並びに臨床的に検索した。

先ず試験管内実験として HON の静菌最低濃度は 0.5% albumin 加硫酸培地で、H37Rv 感性株および多数の患者分離株に対して概ね 5  $\gamma$ /ml を示し、培地 pH の影響を受けず、既存の抗結核薬と交叉耐性なく、静菌作用、殺菌作用および耐性上昇阻止作用において他剤と多少の併用効果を認めたが、培地の成分により静菌力は大きく動揺した。急性毒性は比較的弱い方に属し、動物結核の治療効果は 1/6 量の SM に匹敵した。HON 200mg/kg 経口投与家兎の血中静菌力は 5 時間まで認められた。臨床的治療剤は難治肺結核 6 例であるが、1 例に菌培養陰性化、1 例に菌の著明減少を見た。補助的抗結核薬として使用に価するものの一つとなり得ると推定された。

以上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。