

氏 名	岩 井 嘉 一 いわ い か いち
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 276 号
学位授与の日付	昭 和 41 年 11 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	2,2'-(Ethylenediimino)-di-1-butanol (EB) の抗結核作用並 びに EB 附加による再化学療法強化に関する基礎的研究
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

Streptomycin (SM), p-aminosalicylic acid (PAS) および isonicotinic acid hydrazide (INH) の一次抗結核薬による治療に失敗し、これら薬剤の耐性菌を喀出している肺結核患者が少なからず存在するという事実は、一次抗結核薬耐性菌による感染患者が年毎に増加するという憂うべき現象をもたらしている。現在、これら耐性患者に使用しうる二次抗結核薬として、kanamycin (KM), cycloserine (CS) 及び ethionamide (TH) 等が数えられるが、その性能はいずれも一次薬の INH, SM を越すものではなく、しかも対象となる患者は、SM, PAS および INH の長期治療によっても成功し得なかった難治肺結核患者が大部分であるから、再化学療法の劣勢はおおうべくもない。この意味から、まず第一に望まれるのは、強力な新抗結核薬の発見であり、第二には、其者を加えることによって再化学療法を強化することである。そこで、1961年米国において Wilkinson らにより合成され、Thomas らがその優秀な抗結核作用を報じている 2,2'-(Ethylenediimino)-di-1-butanol (以下 EB) について若干の基礎実験を行なうとともに、KM, CS, TH およびオルトアミノフェノール・メタンスルホン酸ソーダ (SOM) に本薬剤を加えた5剤併用による再化学療法強化の可能性を基礎的に検索した。

第1篇においては、EB 単独の抗結核作用を検討し、EB の制菌最低濃度 (以下、MIC) は Tween-albumin 培地でやや低く出るが、その他の培地ではd体 (以下、D-EB) で 3.13 γ /ml 程度で、dl 体の $\frac{1}{2}$ を示し、培地 pH がアルカリ性で低下し、接種菌量が大なる程上昇するが、培地中の血清濃度の影響を受けないことを認めた。また、EB は培地内で安定であり、他抗結核薬と交叉耐性がなく、EB に対する自然耐性菌は認められなかった。D-EB の殺菌最低濃度は、薬剤作用4週間では MIC とほぼ等しく、INH の100倍程度の成績を得た。D-EB 単独 50 mg/kg 投与時の家兎血清制菌力持続時間は皮下注射および静脈注射で1時間程度を示したが、経口投与では全く認められず、人体に 1g を経口投与した際もごく弱い血清制菌力を認めるにすぎなかった。しかし、結核マウス延命効果の検討では、10~100 倍量の D-EB と INH が匹敵し、同一投与量では SM, KM および viomycin にわずかに劣るのみで、TH,

SOM, TBI, CS, pyrazinamide および PAS よりは優れた治療効果を得た。

第2篇では、試験管内実験による検討で、EB が他抗結核薬と制菌および殺菌作用の面で拮抗作用を示さず、PAS, tetracycline および TH と併用制菌効果を、PAS と併用殺菌効果をわずかに示すことを認め、EB の耐性上昇形式が一般に緩徐で、その耐性上昇は PAS および INH により、SM, INH, PAS および KM の耐性上昇は EB の併用により多少とも遅延されることを認めた。

第3篇では、KM, CS, TH, SOM および EB の5剤併用時には、併用薬剤数の増加とともに制菌力および殺菌力が強化されるのみならず、KM, TH および EB の耐性上昇遅延効果の増強が認められ、併用制菌効果と相まって、KM, TH, EB それぞれ4代後の耐性値は単独に比してかなりの低下が認められた。また5剤併用時には、併用剤の増加に伴って、家兎平均血清制菌力持続時間も延長し、結核マウスの平均生存日数は著明な延長を認めた。

以上を要するに、EB は一次抗結核薬の INH に及ぶべくもないが、KM, TH, TM 等とともに、二次薬の中で主剤となりうる優れた薬剤であると思われる。また、KM, CS, TH, SOM に EB を加えたら5剤同時併用時には試験管内および動物実験において優秀な成績が得られ、現在の時点では過渡的な試みではあるが、多剤併用も再化学療法強化の一方向と思われる。

論文審査の結果の要旨

現在肺結核の治療で最も困った問題は SM, PAS, INH に耐性となった患者とこれら耐性菌に感染した患者との増加である。これに対してわれわれが現在使い得る化学療法剤としては、KM, CS, TH の3剤があるが、それぞれ一次剤に等しいかあるいは劣る性能をもち、しかも患者の多くは初回例のうちから選択されて残ったものであるから、再化学療法の成績は初回のそれに比べてはるかに悪い。これを打開する道は新抗結核薬の発現とそれを付け加えることによる再化学療法術式の強化よりない。著者はアメリカで発見された EB をこの目的に取り上げた。その結果、この者の *in vitro* の制菌最低濃度は大体 3.13 γ /ml, アルカリ性側で低値を示し、接種菌量の増加とともに高値を示すが、培地中の血清濃度の影響を受けず、培地内で安定であり、他剤と交叉耐性なく、自然耐性菌も認められないこと、結核マウス延命効果において SM, KM にわずかに劣り、TH, PAS よりはすぐれていることがわかった。また他剤との併用により *in vitro* ならびに *in vivo* で著明な併用効果を発揮することを明らかにした。この薬剤が再化学療法強化に役だつことを明らかにし得たことは結核化学療法の推進に寄与したものである。

以上本論文は学問的に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。