

氏 名	池 田 宣 昭 いけ だ のぶ あき
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 第 155 号
学位授与の日付	昭 和 39 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 内 科 系 専 攻
学位論文題目	結核化学療法剤の毎日投与法と間歇投与法との効果比較に関する試験管内実験的研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 内 藤 益 一 教 授 福 田 正 教 授 辻 周 介

論 文 内 容 の 要 旨

現在臨床的に用いられている薬剤の投与方式には、薬剤の数によって単独投与方式と併用方式が、薬剤の投与間隔によって間歇投与方式と連続投与方式とが区別される。しかるに現在使用されている抗結核化学療法剤の種類がすでに十指に余るものがあるにもかかわらず、なお多くの難治結核症患者が存在し、一方耐性菌感染症が年とともに増加の一途をたどっている。この事実はさらに強力な化学療法剤の探求とともに、現存する薬剤のより有効・強力な使用方法の開拓が重要な課題であることを示している。

さて G.L. Hobby の研究で、細菌学的に、種々の化学療法剤の作用効果と細菌の発育相との関係が明らかとなり、結核菌もその増殖期に抗結核剤の作用を強く受けることが明らかとなった。この事実は少なくとも理論的には間歇投与法によって細菌の増殖期のみに薬剤を作用させ得ることが考えられ、その場合連続投与法に劣らず殺菌効果においてはむしろまさるかも知れないとも考えられる。

かかる意味から、著者は薬剤の間歇投与法と連続投与法との効果を試験管内で比較検討することを企図した。試験管内での成績が直ちに人体に当てはめられるものではないことは当然であるが、ここでは副作用、個体の感受性等の問題から一旦離れて、細菌学的に薬剤の効果を比較することが可能である。ところがこの分野における検討は A.R. Armstrong の報告以外ほとんど見当らない。これは主として現在までの細菌学的手段では方法論的に困難であったためと考えられる。京大結核研究所、内藤の教室で考案されたシリコーン被覆スライド培養法はスライドに吸着した結核菌が普通の細菌学的操作ではほとんど脱落しないという特徴をもち、培養中に簡単かつ迅速に培地を置換し得る利点をもつので、間歇投与法と連続投与法との比較を試験管内実験で実施するには好適の方法と思われる。

そこで著者はシリコーン被覆スライド培養法を用いて INH. SM. PAS について、各単独および併用時の連続投与法と間歇投与法との効果を、結核菌発育抑制効果、殺菌効果および INH 耐性獲得の面から比較検討したのである。

その成績は大略以下に述べるごとくである。

すなわち制菌効果、殺菌効果の面では、薬剤の種類、数に関係なく、続連作用方式は間歇作用方式にまさるとも劣ることはなかった。ただし単独薬剤の場合には、続連作用方式が明らかに間歇作用方式よりすぐれているが、併用薬剤数が多くなるにつれて次第にその差は小さくなる。また各薬剤を単独で作用させた場合の続連作用方式と1日24時間週2日作用方式との差はINHで最も小さく、PASで最も大きく、SMはその中間であった。この傾向はINHおよびSMにPASを併用した場合にも認められた。三者併用時においてはINHが連続的に作用される場合はSMは間歇でも連続でもほとんど差を認めなかった。またINHおよびSMに対するPASの連続的併用は、INHおよびSMが間歇作用時に併用効果が著明であり、連続的作用時には併用効果が少なく、殊に殺菌効果の面ではほとんど併用効果を認めなかった。

つぎにINH耐性獲得の面では、耐性上昇は各作用方式の発育阻止最低濃度以上で、しかも十分な殺菌効果を示さない薬剤濃度の内比較的低濃度において、ある程度の幅をもって起りやすいことが解った。そしてこの耐性上昇帯は間歇の場合すなわち作用時間の短いほど、より高濃度にあることが明らかとなった。薬剤数の増加は、この耐性上昇帯の幅を狭くするようであるが、各薬剤作用方式すなわち間歇と連続との間ではこの耐性上昇帯の幅に差を認めなかった。またINHに対するPASの併用は、PAS濃度が0.17/ccよりも10.07/ccにおいてINH耐性発現を著しく阻止した。

結局、制菌効果および殺菌効果を強化し、しかも耐性上昇を遅延せしめるという三目的を満足せしめるためには、薬剤を連続的に、しかも大量かつ数多く併用することが最も望ましいとの結論を得た。

論文審査の結果の要旨

現在肺結核の化学療法に広く使用されている術式として薬剤の間歇投与方式と連続投与方式とがある。一方Hobbyの研究によると、結核菌はその増殖期に抗結核剤の作用を強くうけると言われるから、間歇方式は、あるいは連続方式にまさるかも知れぬとも考えられる。著者はこの点を試験管内実験で検索した。

従来このような実験は技術的にほとんど不可能であったのであるが、著者等の研究室で創案されたシリコンスライド培養法では結核菌がスライドに密着して増殖するので培地を任意かつ、きわめて簡単に置換できるから、本実験が可能となったのである。実験の結果、現在広く行なわれている週2日の間歇投与法は制菌、殺菌および耐性上昇遅延のいずれの効果においても連続法にまさるものではないことが明らかとなった。ことに薬剤の単独使用時には間歇法は連続法に著しく劣り、PASを連続作用せしめた場合のSM、INHの間歇と連続との差違は縮まってくるのがわかった。

なお、一般に耐性の著明な上昇は菌発育阻止最低濃度以上で、しかも十分な殺菌効果を示さない薬剤濃度中比較的低濃度において、ある程度の幅をもっておこることが判明したのである。

このように本研究は学術的に有益であり、医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。