

【 90 】

氏 名	田 中 健 一
	た な か けん いち
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 186 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 40 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	オルトアミノフェノール・メタンスルフォン酸ソーダ(SOM) の試験管内抗結核菌作用に関する研究
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

本論文は1959年、共同研究を行なっている京都薬科大学藤川研究室において、O-Aminophenol の一誘導体として合成された新しい抗結核薬 SOM の試験管内抗結核菌作用について検索したものである。

まず SOM の結核菌発育抑制効果を種々の角度から検討した。SOM の発育阻止最低濃度 (MIC) は、接種菌量が 0.01 mg/ml の場合、10%牛血清加キルヒナー培地、Tween-albumin 培地、10 %牛血清加キルヒナー寒天培地で 3.13 r/ml 乃至 6.25 r/ml, 1 %小川培地では 12.5 r/ml 乃至 25 r/ml を示し、制菌力の強さは O-Aminophenol の約 $1/10$ であった。また 10 %血清加キルヒナー培地で接種菌量が 0.001 mg/ml と 0.1 mg/ml の間で、MIC に16倍乃至32倍の差が認められたが、5.5から7.5までの同培地の PH の変化によって MIC に大きい変動が認められなかった。一方キルヒナー培地に加えられる血清濃度が増加した場合、SOM の制菌作用はかなり低下したが、その程度は O-Aminophenol に比し顕著でなく、高濃度に血清を含む作用環境での制菌力は両者ほとんど同じであった。

SOM 水溶液の制菌作用は 100°C 1時間の加熱によっても、また 37°C 4週間の保存によっても低下が認められなかった。

患者分離株に対する SOM の制菌作用は、保存株に対するとはほぼ同様の傾向を示すことが明らかにされた。

また各抗結核薬耐性菌に対しても同様の制菌作用を示し、各種抗結核薬と交叉耐性を認めなかった。

次にシリコン被覆スライド培養法により、SOM の殺菌作用を検討した。1 mg/ml 石油ベンジン菌液を用いて結核菌を吸着させたシリコン被覆スライドを、一定期間 SOM を含むキルヒナー培地に投入した後これを洗滌して薬剤を除去し、SOM を含まぬ培地で再び培養を継続し、菌発育が認められるか否かを検討した。SOM 作用期間が4週間の場合、MIC とほぼ等しい濃度で殺菌効果が認められた。

ついで交叉法ともよぶうる方法にもとづいて、SOM と他種抗結核薬との併用効果を、制菌作用、殺菌作用の2方面から検討した。検討された抗結核薬は、SM, PAS, INH, KM, CS, VM, TH, EB, PZA

の9検体である。SOM並びに各抗結核薬を種々の段階の濃度を含むキルヒナー培地で、菌液滴下法により併用制菌効果を、シリコン被覆スライド培養法により併用殺菌効果を検討した。

SOMはこれらの抗結核薬のどれとも拮抗作用を示さず、1, 2の例外を除いてかなりの併用効果を示したが、なかんずく制菌作用においては、KM, PZA, 殺菌作用においてはINH, KMとの併用が目立った。

Tween-albumin 培地を使用して増量継代培養法により検討したところ、SOMに対する結核菌の耐性上昇形式はきわめて緩慢であって、5代継代後の耐性の高さは25 γ /mlにとどまった。また各抗結核薬によるSOM耐性上昇遅延効果は、ほとんど認められなかった。

同様の方法により、各抗結核薬に対する結核菌の耐性上昇に及ぼすSOMの影響を観察したところ、SOM併用濃度が0.5 γ /mlの場合、SOMによる遅延効果はほとんど認められなかったが、SOM濃度が1 γ /mlの場合、SM, INH, VM, THの耐性上昇をわずかながら遅延せしめた。

以上を要するにSOMの試験管内抗結核菌作用は、INHのごとき強力なものとは決して言い難いが、minor drugとしては充分通用するものと思われ、毒性や動物での治療実験の成績如何によっては、臨床への適用が可能であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

オルトアミノフェノールは金沢大学岡本教授によってその試験管内抗結核菌作用を発見された化合物であるが、水に難溶でかつ臨床的に副作用（主として胃障害）が強かった。

著者の研究室ではそのメタンスルホン酸ソーダ（SOM）（水溶性）を再吟味しようと企図し、著者はその試験管内実験を担当して、つぎの結果を得た。

まず、10%血清加キルヒナー培地、接種菌量0.01 mg/mlで結核菌発育阻止最低濃度は3.13~6.25 γ /ml、接種菌量を増すとその価は高くなる。培地PHの変化によってその価は変らない。培地の血清濃度を高めると制菌作用は低下するが、オルトアミノフェノールほど著明ではない。100°C 1時間加熱によって、あるいは37°C 4週間保存によって制菌力は低下せず、患者分離株50株に対する制菌力は保存株とほぼ同様であり、他剤と交叉耐性をもたない。殺菌作用はかなり強い。制菌ならびに殺菌効果において他剤と拮抗作用を示さず、多くの場合大なり小なり併用効果を示す。SOMの耐性上昇はきわめて緩慢であり、他剤併用の影響はほとんどないが、ぎゃくにSOMは数種他剤の耐性上昇を僅かながら遅延せしめる。以上の結果から動物実験を試みるに価する化合物であると判定したものである。

本論文は学術上有益にして医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。