

氏 名	嶋 田 祐 敏 しま だ すけ とし
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	論 医 博 第 5 3 号
学位授与の日付	昭 和 37 年 12 月 18 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	感光色素の副腎に及ぼす影響に関する実験的研究（とくに 抗リウマチ剤の毒性緩和に関連して）
論文調査委員	(主 査) 教 授 鈴 江 懐 教 授 岡 本 耕 造 教 授 三 宅 儀

論 文 内 容 の 要 旨

1960年 Hench, Kendall, and Reichstein 等によって Cortisone の治療効果が発見されてから、リウマチの療法はそれによって一大飛躍を遂げた。またこの Cortisone 系統にいろいろ副作用の少ないものが発表せられ、新しい改良進歩がつきつぎと現われ、あるいは困難なリウマチ問題もこれで解決せられるかに思われたことすらあった。しかし、この有力な武器をもってしても、慢性リウマチの根治は望むべくもなく、さらに Hypercortisonismus なる好ましからざる副作用の出現すら少なからず、さらにまた新しい解決を要する課題が附加されて来たのである。

他方、これら副腎皮質ホルモンとは別に、古くからのリウマチ治療剤としての Pyrazolone 誘導体、サリチル酸剤の研究も大いに進められ、ことに Cortisone の副作用出現が広く認識されるとともに、これら薬物の作用機序が再検討され、新しい脚光を浴びて再登場が促がされるに至ったのである。しかし、比較的副作用が少ないと言われている Pyrazole 系誘導体にも種々なる副作用があり、ことにその連続投与による障害をいかにして阻止緩和すべきかが重要問題となってくる。

そこで著者は古くから著者の教室で多くの研究を積み重ねている「感光色素」の併用によって、かかる副作用の防止を中心として研究を試みたのが本論文である。

実験動物は体重 150g 前後の正常雌性ラッテ、使用薬物は Kr 132 (1,4-diphenyl-3,5-dioxypyrazolidine) および Platonin (4,4',4''-trimethyl-3,3',3''-triheptyl-8-thiazol-2,2''-pentamethin-thiazolocyanin-3,3''-dijodid) で、これらを単独もしくは併用投与して、それらの作用をいろいろの項目につき生物学的、生化学的、病理組織学的、組織化学的に検索し、主として副腎皮質機能については注意して攻究したのである。

主要検索事項としては、(A) 生態観察と (B) 病理組織および組織化学的検査とであるが、まず (A) については、1. 一般状態および体重の変化、2. 尿による諸検査測定、(1) 尿量測定、(2) 尿反応 (pH)、(3) 尿蛋白、糖およびウロビリノーゲン、(4) 尿中 17-Ketosteroid 総量測定、3. 血液検査、血球数および血色素係数、4. Trypanblue 皮内拡散試験などを行なった。(B) については 1. 臓器重量測定、2.

Haematoxylin Eosin 重染色 (全臓器), 3. いわゆるケトステロイドの多角的証明および Phenylhydrazin 反応 (副腎), 4. Azan 染色 (脳下垂体) などを検索した。その結果, およそ次のような成績を得た。

1) Platonin 群の体重および内分泌臓器の重量は対照群に比し増大し, Kr 132 群では減少傾向を示し, 併用群ではほぼ対照に等しい。

2) Platonin 群に著明な尿量の増加を認めた。尿蛋白, 糖, ウロビリノーゲン Kr 132 群に著明な陽性率を示した。併用群ではこれらの陽性率は 1/2 以下に低減した。

3) 尿中 17-KS 総量は Platonin 群に増加し, Kr 132 群に減少するが, 併用群では対照群とほぼ同量に恢復する。

4) 副腎組織では Platonin 群に皮質 (とくに束状層) の肥大, 分泌機能亢進像を認め, Kr 132 群では束状層の萎縮, 変性, 壊死, 分泌, 機能減退像を認め, 併用群では球状層移行部に再生像, 束状層に肥大あるいは萎縮, 変性, 崩壊, 分泌機能亢進像または減退像などの混在を認めた。

5) 脳下垂体前葉では Platonin 群に好塩基細胞賦活, Kr 132 群に減退, 併用群に中等度亢進を認めた。卵巣では Platonin 群に卵胞形成 Kr 132 群に黄体形成が著明であった。併用群に卵胞黄体両者が混在していた。甲状腺では Platonin 群に肥大, 機能亢進, Kr 132 群に萎縮, 機能減退を認めた。脾臓では Kr 132 群に萎縮があった。肝, 腎では Kr 132 群に軽度ながら顆粒変性が認められた。

論文審査の結果の要旨

リウマチの療法は Cortisone の出現以来, 困難なリウマチ問題に対する有力な武器として大いに応用せられて来たが, Hypercortisonismus のような好ましくない副作用などもあり, かたがた古くからの薬物療法が再検討されつつある。すなわち往昔からのリウマチ治療剤としての Pyrazolone 誘導体, サリチル酸剤などが, いろいろの意味で新しい脚光を浴びての再登場となっている。しかし, 比較的副作用が少ないと言われている Pyrazole 系誘導体にも種々の副作用があり, ことにその連続投与による障害をいかにして阻止緩和すべきかが重要問題となってくる。

そこで著者は古くから著者の教室で多くの研究が積み重ねられ, 解毒作用, 副腎の賦活作用などが確認されている感光色素の併用による, かかる副作用の防止を中心として研究を試みたのである。実験動物はラット, 使用薬物は Kr 132 (1,4-diphenyl-3,5-dioxypyrazolidine) および Platonin (4,4',4''-trimethyl-3,3',3''-triheptyl-8-thiazol-2,2''-pentamethine-thiazolocyanine-3,3''-diiodide) で, これらを単独もしくは併用投与して, 諸種の生物学的, 生化学的, 病理組織学的, 組織化学的検索を試み, とくに副腎皮質機能については注意して考究したのである。

その結果, 感光色素の投与は毒性の著明な緩和を来たし, 副腎はもちろん, その他の臓器組織の退行性変化を防止する傾向が明確に認められたのである。以上は困難なリウマチ問題に明るい一つの道を開いたものとして, 医学上はなほだ有益であると考えられる。したがって, 著者のこの論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。