

# INH, INH 誘導体及び之を中心とする併用療法に 就てのマウスの治療実験

〔第1編〕 INH 及び INH 誘導体と Sulfa 剤との併用効果

京都大学結核研究所化学療法部 (主任 教授 内藤益一)

辻 野 博 之

(受付 昭和33年12月20日)

## 〔内 容 抄 録〕

INH 及び INH 誘導体に Sulfa 剤を併用した際の併用効果の現われ方を実験的マウス結核症を対象として観察する方法によつて検討し、次の結果を得た。

1) INH の投与量を 5 $\gamma$ /g, 1 $\gamma$ /g, 0.5 $\gamma$ /g, 0.25 $\gamma$ /g の4段階に変えて夫々10倍量の Sulfisoxazole (SI) を併用した場合と 50 $\gamma$ /g の SI を併用した場合とについて検討した結果は、INH の投与量が大き過ぎると生存日数による観察が困難であり、臓器内結核菌による判定方法を行つたが、併用効果を充分観察し得なかつた。INH の投与量が小さ過ぎる場合に於ても同様に効果は目立たなくなり、INH 1 $\gamma$ /g に SI 10 $\gamma$ /g を併用した場合に併用効果が最も著明に観察された。

2) INH 1 $\gamma$ /g 及び IHMS 3.3 $\gamma$ /g と夫々に SI 10 $\gamma$ /g 及び Sulfisomidine (SIOM) 10 $\gamma$ /g を併用した場合は、IHMS 3.3 $\gamma$ /g 投与は INH 1 $\gamma$ /g 投与にまさり、SI の方が SIOM よりも著明に INH 及び IHMS の抗結核性を増強せしめる事を観察した。

## 第1章 緒 論

1935年、Domagk 等により Prontosil が発見されて以来、Sulfonamide 化合物の研究は目覚ましい発達を遂げて来た。

一方、之等の薬剤を抗結核剤として利用しようとする試みも多く行われ、Sulfa 剤の抗結核作用に就いては、Ballou<sup>1)</sup> を初めとして多くの人々によつて試験管内実験に於いて若干の効果が認められているが、実験的結核症に於いては Rich,<sup>2)</sup> Ballou,<sup>1)</sup> Birkhaug<sup>3)</sup> や Feldman<sup>4)</sup> 等の如く効果を認めているものと、Buttle<sup>5)</sup>, Kolmer<sup>6)</sup>, Heise<sup>7)</sup> 等の如く否定的な意見を述べているものがある。又、1940年、Rist 等<sup>8)</sup>

が Diaminodiphenylsulfone が家兎の鳥型結核菌感染に対して防禦作用をもつことを報告してより、結核治療に対する Diphenylsulfone 誘導体の研究は著しく進歩し、Feldman & Hinshaw 等<sup>9)10)</sup> により Promin, Promizole, Faget & Frikson 等<sup>11)</sup> により Diasone 等副作用の少ないものも発表されているが、抗結核剤としての利用度は少く、主として癩治療に使用されている。我国に於ても東村等<sup>12)</sup> の種々の Sulfa 剤の抗結核作用に関する報告があり、齊藤<sup>13)</sup> は Sulfisoxazole (SI) について臨床的に効果がある事を報告しているが、現在の所では Sulfa 剤を単独で抗結核剤として使用することは一般的ではないようである。

扱て、1952年 Domagk 等<sup>14)</sup> 及び Grunberg 等<sup>15)</sup> によつて、Isoniazid (INH) のすぐれた抗結核作用が報告されたが、之に引続いて我教室に於て、入手した INH についてその治療効果を検討しつつあつた時、前記齊藤<sup>13)</sup> 等と無関係に内藤教授<sup>16)</sup> の着想により、INH と Sulfa 剤との併用療法の研究が進められるに至つた。まづ、伊庭<sup>17)</sup> が試験管内実験に着手し、いくつかの Sulfa 剤を INH と併用すると INH の抗結核菌作用を著明に増強することを認め、殊に Sulfisoxazole (SI) が毎回の実験で併用効果が観察され、且つ本来の目的であるところの臨床的使用に副作用の少い Sulfa 剤の1つであることから、爾後 SI を主として基礎的ならびに臨床的研究が進められ、その優れた併用効果が認められたのである。その成績の大要は内

藤教授<sup>16)18)</sup>による綜説に於いて紹介されているが、一方、追試者による試験管内並に臨床実験の報告も多く<sup>29)30)31)32)33)</sup>、何れも INH と SI の併用療法の有用性を認めているようである。

著者は本研究における動物実験の一部を担当し、久保<sup>19)</sup>によつて行われた海溟の前眼部結核症を対象として観察する方法<sup>20)21)</sup>と併行して、実験的マウス結核症を対象とする方法によつて検討を加え、その成績の一部は学会<sup>27)</sup>に於いて報告し、内藤教授<sup>18)</sup>による綜説にも紹介されているが、その詳細を本編の実験 I に於いて報告したいと思う。

この方法については浜田<sup>22)</sup>が基礎的な検討を加え、抗結核剤の *in vivo* に於ける screening test の簡便な一法として適当なものである事を認めている。

又、他の Sulfa 剤の中 Sulfisomidine (SI-OM) は伊庭<sup>17)</sup>、末村<sup>12)</sup>及び Girrissen<sup>23)</sup>等により試験管内実験に於いて INH の抗結核菌作用を増強する事が認められており、SI 同様臨床的に副作用が少なく長期連用に堪え得る薬剤の1つとして INH との併用が期待されている。又、近年 INH に比して毒性が少なく大量連続投与による治療効果の増強が期待されているところの INH 誘導體と Sulfa 剤との併用効果も興味ある問題であろう。

之等の問題について実験 I に於けると同様にマウスの実験的結核症を対象とする方法によつて比較検討したのでその成績を実験 II に於いて報告したい。

## 第2章 実験方法

### 1. 実験材料

#### A. 実験動物

実験動物としては体重17g前後の dd 系雌マウスを予かじめ一定期間実験条件の下に飼育した後実験に供した。

#### B. 接種結核菌株

当研究室に於て継代培養して保存している有毒性人型菌黒野株を3~4週間グリセリンブイヨン培地に培養しその菌膜を釣取使用した。

### 2. 実験術式

#### A. 接種菌量並に方法

前述せる有毒性人型結核菌黒野株の菌膜を採取し滅菌濾紙で水分を除去した後、秤量してめのうの乳鉢で磨碎し、之に適当量の生理的食塩水を加えて1cc中に5mgの菌量が浮遊するように調整した。この0.1cc即ち菌量0.5mgを実験マウスの尾静脈内に注射した。

#### B. 供試検体投与方法

INH は結晶を、Sulfa 剤は注射液を水にて所定濃迄稀釈し感染翌日から自家製経口ゾンデを用いて強制的に胃内に注入した。投与量は全て体重に比例して与え、非治療群は対照として水を同じ割合で与えた。治療は編成した実験群中治療群の中の1群の半数が死亡する迄行なつた。

#### C. 判定方法

生存日数を主標として平均生存日数、生存率曲線及び  $T_{50}$  について総合判定を行い、週1回体重測定を行い、体重経過を参考にした。

死亡の傾向が認められない群は比較対照群との間に体重、一般状態等で差が認められる迄治療を続け治療終了後1週間無処置のまま放置し其後一齊に屠殺、剖検し肺及び脾の全部を夫々滅菌乳鉢内で磨碎し2%の苛性ソーダ液を加えて充分混和して少時間放置し雑菌処理を行うと共に各臓器の100倍稀釈液を作製し、この0.1ccを1%小川培地斜面に流し4週間培養して結核菌集落発生を観察した。

## 第3章 実験成績

### 実験 I

此の実験に於て著者はマウス実験的結核症を対象とした場合の INH・SI の併用効果を種々検討したのであるが、同時に著者の実験条件に於いて最もよく併用効果が観察出来る INH の量、即ち Karlson & Feldman<sup>24)</sup> の提唱した“subeffective dose of INH”についても検討する為に INH の投与量を変えて之に10倍量の SI を併用した場合と一定量の SI を併用した場合について実験を行つた。尙、INH に対する SI の量は、伊庭<sup>17)</sup>が試験管内静菌作用を検討して、pH が酸性側では INH に対し10倍

量の SI を併用した方が 3 倍量の併用よりも協  
力作用が強く現われる事を観察しており、又、  
臨床的にも投与しうる量であるので 10 倍量とし  
た。

**A 実験群の編成**

前述の実験条件に適した 169 匹のマウスを選  
び第 1 表に示す 如く各群 13 匹宛の 13 群とし 1  
群を無処置の対照群とし残りの 12 群を INH 5  
r/g, INH 1r/g, INH 0.5r/g, INH 0.25r/g を  
単独で投与する群と夫々に 10 倍量の SI を併用  
する群と INH の量にかかわらず SI 50r/g を  
併用する群とにて、前述の方法により、連  
日投薬を行い併用効果の現れ方を比較検討し  
た。

従つて、第 1 表中の I 群と V 群、II 群と VI 群  
と IX 群、III 群と VII 群と X 群、IV 群と VIII 群と XI 群  
とが夫々対応し、XII 群は SI 50r/g の単独治療  
群とした。

第 1 表 実験群の編成 (実験 I)

実験群	治療方法及び投与量	動物数
I	INH 5r/g 単独	13
II	INH 1r/g 単独	13
III	INH 0.5r/g 単独	13
IV	INH 0.25r/g 単独	13
V	INH 5r/g+SI 50r/g 併用	13
VI	INH 1r/g+SI 10r/g 併用	13
VII	INH 0.5r/g+SI 5r/g 併用	13
VIII	INH 0.25r/g+SI 2.5r/g 併用	13
IX	INH 1r/g+SI 50r/g 併用	13
X	INH 0.5r/g+SI 50r/g 併用	13
XI	INH 0.25r/g+SI 50r/g 併用	13
XII	SI 50r/g 単独	13
XIII	対照	13

**B 実験成績**

**イ 生存日数による比較**

INH 5r/g 単独投与群とこれに SI 50r/g を  
併用した群とは、対照無処置群及び SI 50r/g  
単独投与群が 15 日目には全数死亡したのに反

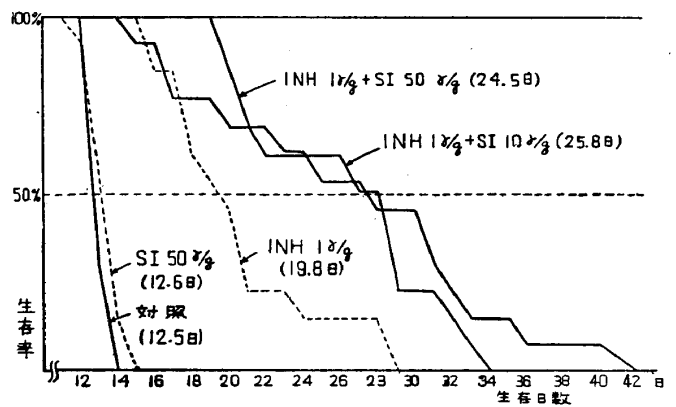
し、何れも死亡の傾向が現れず、すぐれた延命  
効果を示したが、生存日数による比較が困難で  
あるので前述の如く一定期間観察後、剖検、定  
量培養を行つた。その成績は別項にて述べる。

その他の対応する群の成績を図示すると第 1  
図～第 3 図の如くである。

まず、第 1 図についてみると、INH 1r/g 単  
独投与群は対照無処置群及び SI 50r/g 単独投  
与群 (殆んど対照群と変わらない) に比して、か  
なりの延命効果が観察されるが、INH 1r/g に  
10r/g 及び 50r/g の SI を併用した群の生存  
日数の延長は更に著明であり、明らかな併用効  
果が認められた。

併し、INH 1r/g に 10r/g 及び 50r/g の

第 1 図 INH (1 r/g) SI 併用による結核マウスの生存率

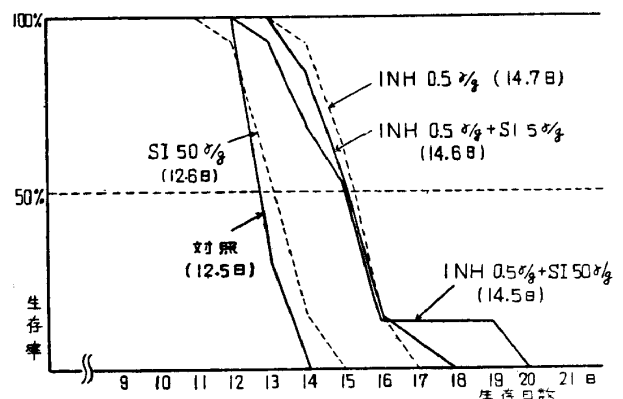


( ) は平均生存日数を示す

SI を併用した 2 群の間には 著明な差は 観察さ  
れない。

第 2 図は INH 0.5r/g 単独投与群とこれに

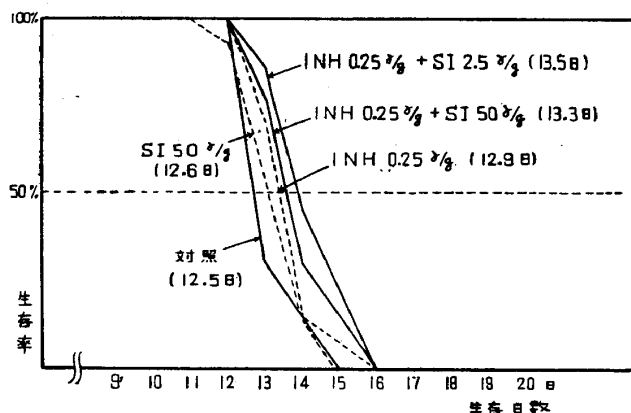
第 2 図 INH (0.5r/g)・SI 併用による結核マウスの生存率



( ) は平均生存日数を示す

5r/g 及び 50r/g の SI を併用した 2 群との成績を図示したのであるが、この 3 群は対照無処置群及び SI 50r/g 単独投与群に比して生存日数の延長が観察されるのみで、治療効果の差は著明でなく、併用効果は認められなかつた。

第3図 INH (0.25γ/g) SI 併用による結核マウスの生存率



( ) は平均生存日数を示す

第3図については、INH 0.25r/g 単独投与群とこれに 2.5r/g 及び 50r/g の SI を併用した群、及び SI 50r/g 単独投与群と対照群との間には殆んど差は認められず、従つて併用効果も観察出来ない。

第2表 体重経過 (実験1)

治療実験群	治療期間	治療期間						
		前	1	2	3	4	5	6
I	INH 5γ/g	16.5	16.8	16.6	17.2	17.0	17.0	17.5
II	INH 1γ/g	16.7	17.0	15.5	16.0	12.5		
III	INH 0.5γ/g	17.4	18.2	12.9				
IV	INH 0.25γ/g	17.7	17.6	13.5				
V	INH 5γ/g + SI 50γ/g	17.0	18.0	18.4	18.4	18.6	18.5	19.0
VI	INH 1γ/g + SI 10γ/g	16.5	16.4	16.4	15.6	14.0	13.0	
VII	INH 0.5γ/g + SI 5γ/g	17.8	18.8	13.3				
VIII	INH 0.25γ/g + SI 2.5γ/g	17.1	17.3	12.7				
IX	INH 1γ/g + SI 50γ/g	18.0	19.2	17.1	15.5	14.0		
X	INH 0.5γ/g + SI 50γ/g	17.5	17.7	13.5				
XI	INH 0.25γ/g + SI 50γ/g	17.7	17.7	13.0				
XII	SI 50γ/g	16.6	16.9	12.0				
XIII	対照	16.8	18.4	12.0				

ロ 体重経過による比較

第2表に示す如くであつて生存日数の成績と略々並行しているが、観察期間の短い群においては比較は困難である。INH 1r/g 単独投与群とこれに SI を併用した群では4週後に稍々差を認め、INH 5r/g 単独とこれに SI 50r/g を併用した群との間にも若干の差が認められる。

ハ 臓器内結核菌の定量培養成績

全く死亡の傾向が認められなかつた INH 5r/g 単独投与群とこれに SI 50r/g を併用した群とは第2章に述べた如くに剖検を行い、肺及び脾について臓器内結核菌の定量培養を試みた。

その成績は第3表に示される如くであり、併

第3表 臓器内結核菌定量培養成績

動物番号	INH 5γ/g		INH 5γ/g + SI 10γ/g				
	肺臓	脾臓	動物番号	肺臓	脾臓		
1	0	0	14	19	17	1	0
2	0	0	15	18	17	0	0
3	78	52	16	150	28	3	1
4	152	103	17	28	12	0	0
5	3	1	18	1	0	3	0
6	4	0	19	105	69	0	0
7	3	×	20	0	0	16	0
8	44	25	21	49	20	30	20
9	28	×	22	11	5	4	0
10	150	125	23	44	22	0	0
11	29	8	24	0	0	0	0
12	0	0	25	0	0	2	1
13	31	28	26	×	×	×	×

(数字は培地上のコロニー数をあらわす。)

用群は単独群に比し肺及び脾に於いて共に菌数が少ないが、その差は特に著明とは云えない。

以上の実験成績を小括するとこの実験条件に於ては INH 5r/g では単独群、併用群の何れも死亡の傾向が認められず、体重経過及び臓器内結核菌の定量培養成績に於いて併用群が稍々優る結果を認めたが、INH 1r/g の投与では生存

dose of isoniazid”)を見出しておく必要があるとして彼等の実験条件では凡そ 0.33 ~ 0.67 mg/kg の INH の量を指摘しており著者の実験条件に於ける最適の投与量が 1mg/kg と考えられるのに比較して興味ある事である。

IHMS は昨今我国に於て盛に使用されている INH 誘導体の1つであり、その生体内に於ける抗結核作用に対しては種々議論があるが大体、他の INH 誘導体とは少しく異つた態度を示しているという成績が多い様である。本編に於ける実験成績でもマウス実験的結核症に対して IHMS が Sulfa 剤との併用効用に関しては、INH と似た態度をとる事が観察された事は IHMS の生体内抗結核作用の研究の一助ともなりうる成績であろう。

SIOM は INH 及び IHMS に対して何れも SI の場合程の著明な併用効果を認めなかつたが、海狸に於ける実験<sup>16)</sup>では効果が認められているので、更に実験条件を変えて検討すべきであろう。

## 第5章 結 語

INH 及び INH 誘導体と Sulfa 剤を併用した際の併用効果の現われ方をマウス実験的結核症を対象として観察する方法により、先ず INH の投与量を 5r/g, 1r/g, 0.5r/g, 0.25r/g の4段階に変えて夫々10倍量の SI を併用した場合と 50r/g の SI を併用した場合とについて検討し INH の量が大きいと生存日数による観察が困難であり臓器内結核菌による判定方法を行なつたが併用効果を充分観察出来なかつた。INH の量が小さい場合にも同様に効果は目立たなくなり、著者の実験条件では INH 1r/g に SI 10r/g を併用した場合に最もよく観察された。

次いで同様の実験方法により INH 1r/g 及び IHMS 3.3r/g と夫々に SI 10r/g 及び SIOM 10r/g を併用した場合を比較検討し、IHMS 3.3r/g は INH 1r/g にまさる成績を示した事と、SI の方が SIOM よりも著明に INH 及び IHMS の抗結核作用を増強せしめる事を観察した。

(擱筆に臨み終始懇切な御援助を戴いた前川助教授

、種々便宜を与えられた済生会中津病院長間島博士、内科医長臈谷博士、清水博士並に同僚各位、実験推進に御協力を戴いた塩野義研究所西村博士並びに中島清氏に深く感謝する。

## 参 考 文 献

- 1) Ballou & Guernon : J. Thorac. Surg., 8, 184 (1938)
- 2) Rich & Follis : Bull. Johns-Hopkins Hosp. 62 ; 77 (1938)
- 3) Birkhaug : Acta Tbc. Scand. 14 ; 1 (1940)
- 4) Feldman & Hinshaw : Am. Rev. Tuberc. 41 ; 732 (1940)
- 5) Buttle & Parish : Brit. Med. J. 15 ; 776 (1938)
- 6) Kolmer, Raiziss & Rule : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 39 ; 22 (1938)
- 7) Heise & Steenken : Am. Rev. Tuberc. 41 ; 732 (1940)
- 8) 高瀬 : 化学構造と薬理作用, 増補版 P.245 より引用
- 9) Feldman & Hinshaw : Am. Rev. Tuberc. 41 ; 732 (1940)
- 10) Feldman, Hinshaw & Mann : ibid., 50 ; 418 (1944)
- 11) Faget & Frikson : Journ. Amer. Med. Assoc. 136, 451 (1943)
- 12) 東村 : Chemotherapy 3 ; 183 (1955)
- 13) 齊藤 : 結核, 29巻増刊号 (昭29)
- 14) Domagk et al : Dtsch. med. Wschr. 77 ; 573 (1952)
- 15) Grunberg & Schnitzer : Quart. Bull. Sea View Hosp., 13 ; 3 (1952)
- 16) 内藤他 : 総合臨床, 3, 496 (昭29)
- 17) 伊庭 : 京大結研紀要 6 ; 4~21 (昭32)
- 18) 内藤 : 内科 2, 3, 140 (昭33)
- 19) 久保 : 京大結研紀要 6 ; 240~258 (昭33)
- 20) 前川 : 京大結研紀要 1 ; 29 (昭28)
- 21) 日根野 : 京大結研紀要 4 ; 130 (昭30)
- 22) 浜田 : 未発表
- 23) Girrissen : Zeitschr. f. Hygiene 139, 498 (1954)
- 24) Karlson & Feldman : Am. Rev. Tuberc. 68 ; 75 (1953)
- 25) 小川他 : 文部省科研結核班会議報告 (昭和32年5

- 月)
- 26) 内田他: *Chemotherapy*, 5 ; 3 (1957)
- 27) 浜田, 辻野: 第10回済生会学会発表 (昭32)
- 28) 染谷他: 日結 15 ; 28 (昭31)
- 29) 小酒井: 日結 15 ; 770 (昭31)
- 30) 桜井: 綜合臨床 6 ; 1987 (昭32)
- 31) 小川政: 日結 15 ; 778 (昭31)
- 32) 江波戸: 呼吸器診療 12 ; 157 (昭32)
- 33) 牛場: 日結 15, 778 (昭31)

日数に於いて著明な併用効果が観察された。

INH 0.5r/g では治療効果は認められるが、併用効果はみられず、INH 0.25r/g では単独群、併用群共に治療効果が認められず、従つて併用効果もみられなかつた。

**実験 II**

緒論に於て述べた如く INH 及び INH 誘導体と Sulfa 剤との併用効果について検討したのであるが、INH 誘導体としては Isonicotinic Acid Hydrazide Methansulfonate (IHMS) を、Sulfa 剤としては SI 及び SIOM を用いた。尙、薬剤の投与量は臨床投与量を考慮して定めた。即ち、INH 1日 0.3g, SI 及び SIOM は1日 3g, IHMS は1日 1g の割合であるが、INH, SI の投与量は実験 I の成績にもとづき INH 1r/g, SI 10r/g とした。実験方法並に観察方法は実験 I と同様である。

**A. 実験群の編成**

第4表に示す如く黒野株接種マウス70匹を扱

第4表 実験群の編成 (実験 II)

実験群	治療方法及び投与量	動物数
I	INH 1r/g 単独	10
II	INH 1r/g+SI 10r/g	10
III	INH 1r/g+SIOM 10r/g	10
IV	IHMS 3.3r/g 単独	10
V	IHMS 3.3r/g+SI 10r/g	10
VI	IHMS 3.3r/g+SIOM 10r/g	10
VII	対 照	10

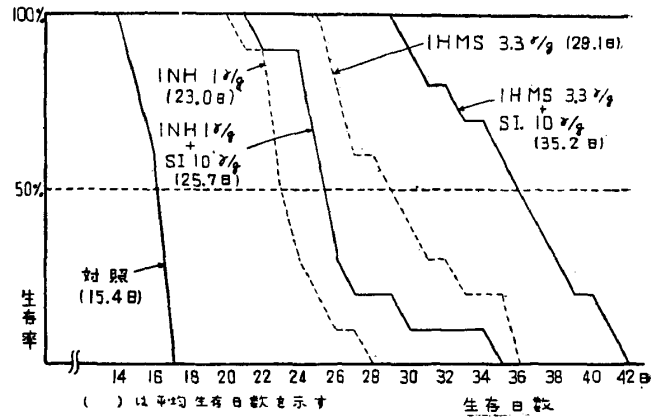
び、各群10匹宛の7群とし1群を無処置の対照群とし残りの6群を INH 1r/g, IHMS 3.3r/g の単独投与群とその各々に SI 10r/g 及び SIOM 10r/g を併用する群にあて前述の方法により連日治療を行い、併用効果の現われ方を観察した。

**B 実験成績**

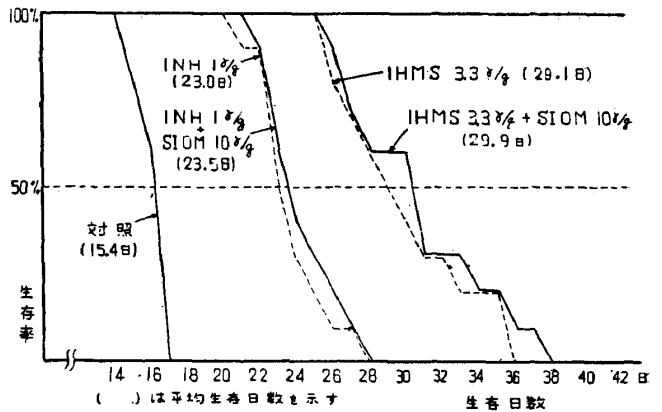
**イ 生存日数による比較**

第4図を見ると INH 1r/g 単独投群, IHMS 3.3r/g 単独投群とこれ等に SI 10r/g を併用した群は何れも対照無処置群に比して明らかに生

第4図 INH 及び IHMS と SI 併用による結核マウスの生存率



第5図 INH 及び IHMS と SIOM 併用による結核マウスの生存率



存日数の延長を認め治療効果が観察されるが、IHMS 3.3r/g 単独は INH 1r/g 単独に勝る成績を示し、INH 1r/g, IHMS 3.3r/g に SI 50r/g を併用した群は夫々単独群に勝る効果を示す事が観察された。

第5図について見ると INH 1r/g, IHMS 3.3r/g に SIOM 10r/g を併用した群は何れも単独投与群に比して特に優れた効果は認めなかつた。

**ロ 体重経過による比較**

第5表に示す如くであり生存率曲線の成績と略々平行しているようである。

以上の実験成績を小括すれば、IHMS は臨床投与量の比による投与量では INH に勝る成績を示し、INH 1r/g, IHMS 3.3r/g に SI 10r/g を併用した場合何れも著明な併用効果を認めたが、SIOM 10r/g を投与併用した場合には特に著明な併用効果は認められなかつた。

第5表 各群平均体重経過 (実験Ⅱ)

実験群	週	前	1	2	3	4	5
		I	INH 1γ/g 単独	17.9	19.0	18.8	15.8
II	INH 1γ/g SI 10γ/g	17.8	18.9	18.0	15.9	15.0	
III	INH 1γ/g SIOM 10γ/g	18.2	19.0	18.1	15.0		
IV	IHMS 3.3γ/g 単独	18.0	19.1	19.6	18.2	16.0	12.0
V	IHMS 3.3γ/g SI 10γ/g	18.2	19.0	19.0	18.5	16.4	14.5
VI	IHMS 3.3γ/g SIOM 10γ/g	17.9	19.4	18.9	18.1	17.3	13.5
VII	対照	17.5	19.3	14.5			

(単位 g)

第4章 総括並びに考按

著者は実験Ⅰに於いて INH に SI を併用した場合の併用効果についてマウスの実験的結核症を対象とする実験方法によつて検討したのであるが、著者の実験条件に於て INH とその併用薬剤の投与量が併用効果の現われ方に及ぼす影響を観察する事によつて爾後のマウスを用いる INH 関係の薬剤の screening test の参考にする為 INH 及び SI の投与量を変えて治療実験を行つた。

実験成績を総括すると著者の実験条件の如く毒力の強い結核菌を大量接種したマウスを対象としても INH 5r/g の連日投与では死亡の傾向は簡単には観察出来ず、一定期間治療を続けた後屠殺剖検して臓器内結核菌の定量培養を施行したが、併用効果が稍々認められる位の成績であり、体重経過による差も同様に顕著とは云えない。

又、INH の量が 0.25r/g の程度に少なくなると INH による治療効果は殆んど認められず従つて併用効果も観察されない。INH 0.5r/g の投与では INH による治療効果は認められ、SI を併用した場合の効果も略々同様であり、併用効果が観察されなかつた。

一方、INH の投与量が 1r/g になると INH 単独による治療効果が充分に現われると共に SI 併用による併用効果が著明に観察されたのである。SI の効果については 50r/g 単独投与群に於ても治療効果は観察されず、SI の量を変えて INH に併用してみたが、併用効果の現われ方

に於ては INH に対し 10倍量の SI を併用した場合と大差がないようであり、この実験条件に於ては SI は INH の抗結核作用を強めるが、単独使用による治療効果は観察し得なかつた。

更に、実験Ⅱに於て臨床投与量の割合で投薬すれば著者の実験条件では IHMS は INH に優る治療効果を示し、SI は INH と同様に IHMS に対しても併用効果を認める事を観察したが、SIOM については著明な併用効果は認められなかつた。

以上の実験成績により SI が INH 及び IHMS の治療効果を増強せしめることを動物実験に於て観察したのであるが、小川等<sup>25)</sup>及び内田等<sup>26)</sup>は本併用法に関する動物実験の成績より稍々否定的な結論を出している。小川等は黒野株接種マウスの肺内菌数について比較を行なつてはいるが、マウスの体重、性、接種菌量、治療方法等著者の実験条件と可成相違しているに關らず、著者の行つた INH 5r/g 単独と夫れに SI 50r/g を併用した群について得た定量培養成績と略々一致している様に思われる。染谷等<sup>28)</sup>はマウスの screening test に関する考察の中で臓器内結核菌を対象とする場合には接種菌量を少なくする必要を述べており、黒野株の如くマウスに対する毒性の強い結核菌株を対象として実験を行なう場合には更に接種菌量、投量についての検討が必要であろう。内田等の実験成績との相違についても、接種菌株及び菌量、マウスの種類、治療方法、及び判定方法に於て著者の実験条件と比較すれば相当の差があり、且著者の実験Ⅰ及び実験Ⅱに於ける INH・SI の併用効果の現われ方が若干相異しており実験Ⅰに於いて INH の量が 0.5r/g より 1r/g に変えただけで併用効果が観察された事等考慮に入れるならば本実験に於いて INH の投与量が 1r/g の近くである時には僅かな実験条件の差が結核マウスの生存日数に大きく影響し、従つて併用効果の現われかたにも及んで来るのではないかと思われる。既に Korkson & Feldman<sup>24)</sup> は海猿の実験的結核症について INH と他の薬剤との併用効果を検討する為には先ず INH 単独で治療効果を發揮しうる最小の量 (“subeffective