

第41回総会特別講演 II

結核変遷の疫学的考察

金沢大学医学部 重松逸造

The 41st Annual Meeting Special Speech II

EPIDEMIOLOGICAL CONSIDERATIONS ON THE
CHANGES OF TUBERCULOSIS*

Itsuzo SHIGEMATSU

A marked decline of the mortality from tuberculosis in many countries in the world has been encouraging an expectation for eradication of tuberculosis, yet there is no assurance that the disease can ultimately be controlled until the actual causes can be determined. It is an attitude of epidemiologist to grasp the causal factors of diseases multifactorially from the ecological point of view.

From such aspect the author tried to discuss the changes of tuberculosis epidemiologically referring to the observation data by himself and also the statistical data in Japan as well as in the world.

1. Long term observation in a rural district

A serial X-ray examination and tuberculin testing have been conducted for the general inhabitants in a rural district with about 5,000 population (Tomioka village in Saitama Prefecture) for 26 years since 1939 and the changes of tuberculosis in this district were observed.

From the yearly changes of several indices as to tuberculosis (Fig. 1), it was known that the mortality rate from tuberculosis started to decrease in early stage after forming peak during the Second World War and the incidence and prevalence rates of tuberculosis were also in same tendency forming their peaks later than the mortality rate.

A long term change of tuberculin reaction as well as of X-ray finding was observed in detail (Fig. 2) and also tuberculosis cases discovered in this district during the observation period were followed up. (Tab. 1)

By observing the data for the people with experience of life outside of the district, it became clear that the prevalence of tuberculosis in this district was elevated by these people and the influence was particularly marked in the younger age group. (Fig. 3)

2. Epidemiological investigation of old tuberculous patients in a rural district

For twenty years since 1922, the mortality rate from tuberculosis in Ishikawa Prefecture was the highest of all Prefectures in Japan. Its decreasing tendency in Ishikawa, however, began faster than in any other Prefectures. (Fig. 4)

In order to clarify the factors influencing the characteristic changes of the mortality rate in Ishikawa, the author carried out an investigation of the tuberculous patients discovered before or during the Second World War as well as of their families in a rural district (Chokushi village in Ishikawa Prefecture) and also made a statistical observation of the mortality rates

* From the Department of Public Health, School of Medicine, Kanazawa University, Takaramachi, Kanazawa, Ishikawa, Japan.

from tuberculosis by village and town in Ishikawa Prefecture.

Analysis of the mortality rate by village and town disclosed that the decreasing ratio of the mortality rates was in negative and positive correlation with the mortality rates before (Fig. 5) and after (Fig. 6) the Second World War respectively and was closely connected to the indices which represent the improvement of living conditions.

An investigation of the tuberculous patients mentioned above revealed that almost all the index cases had died or become well during 22 years after onset of the disease (Tab. 2) and only a few cases remained still in a morbid status. It was therefore presumed that a decreasing mortality rate was partly due to a selection of patients in the community.

The incidence rate of tuberculosis cases was two times greater among the families of index cases than among the control families (Fig. 7). The incidence rate of secondary cases by age was the highest in age group of 0~9 years among the families of index cases, while the peak of incidence rate among the control families was at the age group of 10~19 years. (Fig. 8)

3. Observation from the statistics in Japan

Age specific mortality rate from tuberculosis in childhood started to decrease since 1936 in Ishikawa Prefecture, 1939 in whole Japan as shown in Fig. 4, while the rate in older age group was continuing to increase after the War, especially after appearance of chemotherapeutics probably due to rapid extension of life expectancy of tuberculous patients. (Fig. 9)

Characteristic distribution of the mortality rates from tuberculosis by prefecture (Fig. 10) was also studied in relation to the several factors (Fig. 11). The decreasing ratio of the mortality rates by prefecture was in the same relation as in Ishikawa prefecture mentioned above to the mortality rates before and after the War and the ratio was also in negative correlation with the amount of milk consumption as well as with the average income per capita.

Cohort analysis was applied to study the prefectural discrepancy of the mortality rates from tuberculosis (Fig. 12, 13) and it was presumed that the discrepancy was partly caused by the different influence of the Second World War upon the tuberculosis mortality in each prefecture.

4. Observation from the statistics in the world

Observing the trend line of the mortality rates from tuberculosis of selected countries in the world (Fig. 14, 15), the author pointed out that a rapid decrease after the Second World War was due to a recovering phenomenon to the trend line before the War and appearance of chemotherapeutics accelerated its tendency.

Discrepancy of the decreasing tendency of the mortality rates from tuberculosis by country (Fig. 16) was also studied in relation to many factors (Fig. 17, 18) and it was learned that the rates were related more or less to such factors as sanitation, geography, nutrition and living condition.

5. Epidemiological interpretation

Epidemiological interpretation was made on the above mentioned results from the aspect of host, agent and environment relationship. Conclusively, it was suggested that selection and herd immunity resulted from epidemic of tuberculosis should be taken into consideration as one of major factors causing the decrease of the mortality rate from tuberculosis (Tab. 3). Though there was no doubt that chemotherapy contributed greatly to the decrease of tuberculosis, it was also emphasized that many factors mentioned above besides chemotherapy were related to various extent to the changes of tuberculosis.

Consequently, it is important to conduct a multiphasic strategy based on epidemiologic findings for approaching the final goal of tuberculosis control.

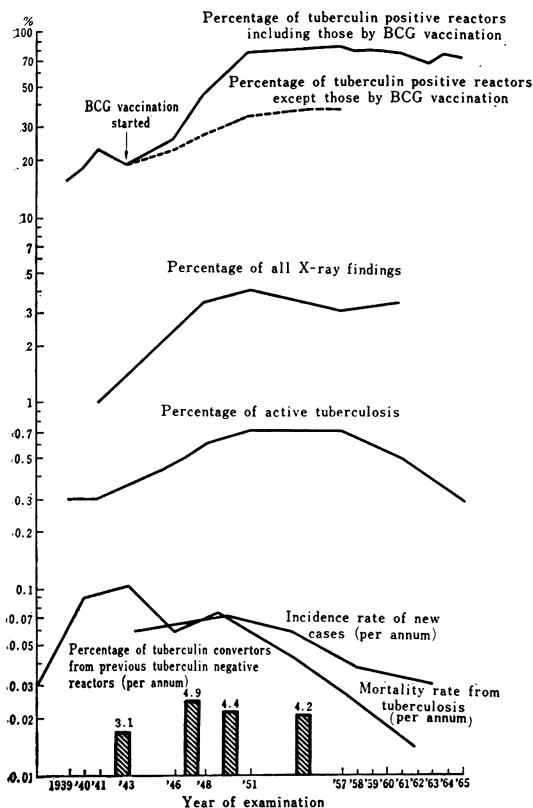
1. はじめに

1935年6月アメリカのサラナックレークにあるトルードー療養所開設50周年記念式典において、当時ジョンス・ホプキンス大学の疫学教授であったW.H. Frost¹⁾は「結核根絶への道」と題する講演を行なっているが、その中で彼は「いまや結核の根絶を期待することは十分根拠のあることであり、結核対策もこの目標に向かって進めるべき段階に到達した」と述べている。

当時より30年余を経過した今日、結核死亡率という点だけからいえば彼の言葉は半ば的中しているようにみえるが、年間わずか数千人しか結核死者のいないアメリカにおいても、現在なお20万人に及ぶ活動性結核患者をかかえ、さらに年間数万人の新発生患者に悩まされている事実²⁾は、Frostの言葉を実現するのにまだほど遠いことを示している。

結核変遷の実態を明らかにしてその要因を把握することが、結核根絶に通ずる道であることはいままでもないが、観察の対象とする集団のサイズが大きければ大きいほど、資料の不正確性が増大することはある程度避けられないことである。一方集団のサイズが小さいと、自分

Fig. 1. Results of Mass Examinations for Tuberculosis in a Rural District, 1939~65



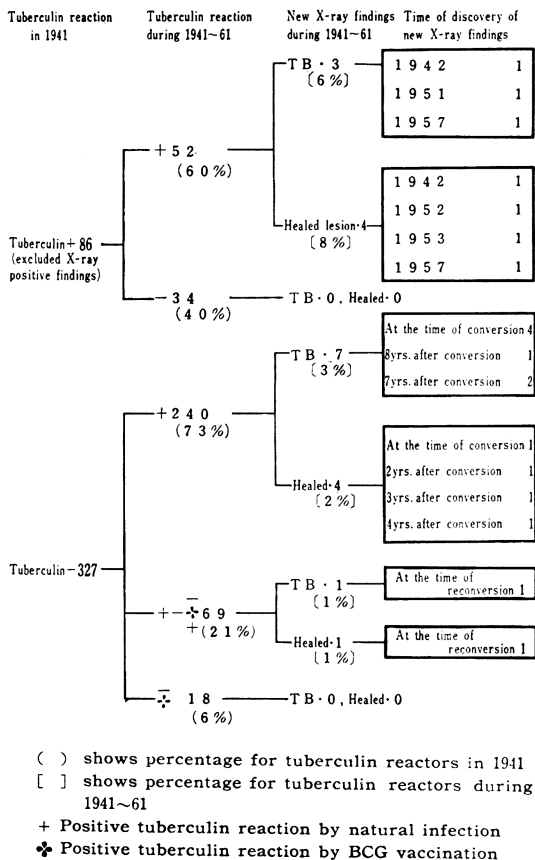
の目で確かめた資料が得られる代りに、観察の対象が地理的、時間的に限定されるという不便があつて一長一短であり、結局疫学的観察には各集団サイズの成績を総合した判定³⁾が要求されることになる。

このような観点から、演者は結核の変遷に関する疫学的な検討を行なう目的で、従来演者らが実施してきた特定地区の調査成績に、県あるいは国レベルの統計的な観察成績を加えて、2, 3の考察を試みたいと思う。

2. 調査資料による観察 [I]—農村地区における23年間の結核検診成績から

1939年以來埼玉県下の一農村地区を対象に、1961年まで23年間にわたり前後12回の全住民検診を実施して、この地区における結核変遷の状況を観察した^{4)~6)}。本検診は国立公衆衛生院を中心に結核予防会および所沢保健所の協力を得て行なわれたものであり、1962年以降も引き続き結核予防会の手で毎年検診が実施されているので、同会のご好意によりその成績も利用させてもらった。

Fig. 2. Longitudinal Observation of Tuberculin Reaction and Incidence of New X-ray Findings in a Rural District, Saitama Prefecture, 1941~61



調査地区は埼玉県の一隅にある比較的交通の不便な純農村で、1939年当時の人口は4,300人、耕作地は畑のみで1戸当り1.4ヘクタールと当時としてはかなり富裕な農村である。1936~38年の結核死亡率は年間平均人口10万対30で、埼玉県の平均に比べ1/5以下の低率であった。なお本地区において、それ以前の時期に結核が多発したという証拠はない。

受診率は1951年の第7回検診まで70~80%を維持していたが、1959年以降は、一般の住民検診方式に切り替えたため、30%台に低下している。X線間接撮影は1941年より、またBCG接種は1943年より開始している。なお1943年時分より疎開、復員といった外来者が増加してきて、最高は1948年の900人、人口の17%に達している。

1939年第1回検診の成績では、ツベルクリン反応陽性率が10才で3%、20才で13%という低さであり、全年令平均でも16%にすぎない。要医療患者は当時正確には把握されていないが13名、0.3%と推定されている。

その後の経過をみると(図1)、ツベルクリン反応陽性率は、1943年全住民に対するBCG接種を開始して数年後にはじめて約80%という漸近線に達している。自然陽性率は当初の全年令平均16%より推定で30%以上にまで上昇しているが、とくに若年層の増加が目立っていた。

結核感染率の増加していることは、X線全有所見率の上昇からも推定されることであるが、要医療患者有病率の推移では、1951年より57年にかけての0.7%をピークにして、最近では0.3%と戦前の有病率にまで低下している。

これに対して注目されるのは結核発生率と死亡率の推移であつて、発生率のほうは1948~51年の年間平均0.07%をピークに以後減少の傾向を示しており、1961~65年には年間0.03%という低率になつている。結核死亡率のほうは検診開始前の統計からみて戦時中に急増したことは確かであるが、その減少傾向も発生率よりは急速で、かつ下降傾向の開始が早く、最近数年間の平均

では人口10万対14という低さである。

なおツベルクリン反応陽転率は戦時中の年間平均3%に対して、戦後の推定値は5%をピークにやや減少傾向にあるようにみえるが、この点は推定値のため明らかではない。

全員のX線検査をはじめて実施した1941年を起点にして、1961年までの継続受診者413名について、20年間のツベルクリン反応の経過とX線所見の新発生状況を見ると(図2)、当初の陽性者の40%(年間平均3%)は陰転し、継続陽性者の6%(同0.4%)に結核所見、8%(同0.5%)に治癒所見の新発生が認められている。

一方当初の陰性者のうち自然陽転をしたものは73%、自然陽転後陰転したものは21%で、結核罹患度のかかなり低いと思われるこの地区の住民でも、長期間観察すると94%のものは一度は陽転したことになる。なお陽転者よりは結核所見3%(年間平均0.3%)、治癒所見2%(同0.2%)と陽性継続者の場合を下回る新発生率になつている。また陽転後の陰転者に結核所見と治癒所見それぞれ1%、計2名の新発生が認められており、この2名はともに再陽転時に発生しているので、再感染発病例として詳細な検討を加えたが断定するまでにはいつていない。

当地区はもともと既陽性者が少なかつたため、発病者の実数が陽転者に多くみられるのは当然であるが、発病までの期間をみると、10~20年の観察で陽転確認者28名の発病時期は陽転後3年以内に約40%が発病しており、陽転後10年前後に再び発病者の増加する傾向が認められる。既陽性発病者の場合、14名と例数は少ないが、いろいろな陽転時期のものが混合しているためか、発病時期に目立つた特徴はない。

発病時年齢では最近ほど高令者が増加しており、また発病時学会病型では、初期(1951年まで)の発病者にPI(滲出性肋膜炎)とII型(非広汎空洞型)が多く、最近(1957年以降)はII型が減少しているが、中間期に1例もなかつたPIが再び出現している点は注目される。

発病者の転帰では(表1)、初期の発病者の約60%は

Table 1. Follow-up Observation of Newly Discovered Cases by Observation Period in a Rural District, Saitama Prefecture

Period of onset of new cases	Number of new cases	Result of follow-up observation until 1965							
		Healed	Improved	No change	Worsened	Died from TB	Died from non-TB	Moved out	No information
1939~50	35 (100.0)	8 (22.8)	3 (8.6)	—	2 (5.7)	12 (34.3)	3 (8.6)	5 (14.3)	2 (5.7)
1951~56	17 (100.0)	7 (41.1)	2 (11.8)	—	1 (5.9)	2 (11.8)	3 (17.6)	1 (5.9)	1 (5.9)
1957~64	13 (100.0)	7 (53.8)	3 (23.1)	1 (7.7)	2 (15.4)	—	—	—	—

() shows percentage

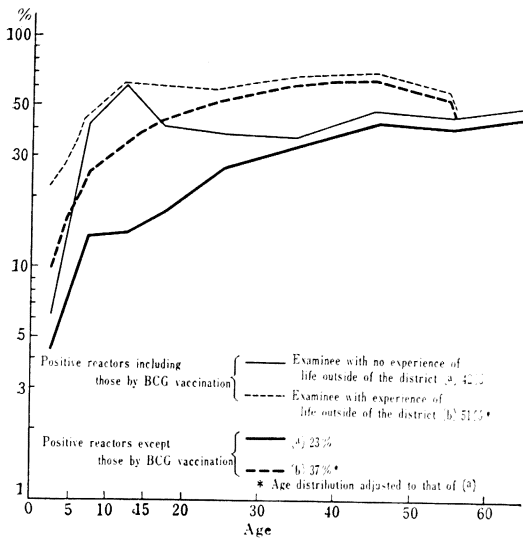
死亡か転出で、現在も結核にとどまっているものは15%にすぎない。これに対して中間期と最近は観察期間が短いにもかかわらず治癒と軽快が急増しているのは、化学療法の恩恵とともに、発病者の軽症化ということも関係しているものと推定される。

本地区の結核が戦時中より戦後にかけて増加した原因として、第一に考えられるのは疎開者、復員者などの外部よりの持込みであるが、これを確かめるために地元民とこれらの外来者の別に検診成績を観察した。1946年はツベルクリン反応の成績しか得られないが、外来者は各年令層とも地元民の2倍の陽性率を示しており、地元民だけについてみると、全年令平均の自然陽性率は21%で、それ以前の検診成績に比べて陽性率の上昇はそう著しくない。1948年には地元民の全陽性率は42%とかなりの上昇を示したが、推定自然陽性率は前回と大差がない。また要医療患者は地元民の0.5%に対して、外来者は1.3%と3倍近い高率を示しており、本地区の結核有病率が外来者の持込みによって高められていることが理解される。

1951年には(図3)、BCG接種の普及によつて20才未満の全陽性率は地元、外来とも上昇してほとんど同率になつており、また地元の自然陽性率がとくに若年層において増加している。要医療患者有病率は地元、外来とも前回と大差がない。1957年には全陽性率がさらに上昇して各年令層とも地元、外来の差が少なくなつていますが、要医療患者は地元が前回とほとんど不変であるのに対して、外来は2.2%と上昇している点が注目される。

なお1946年以降の新発病者42名について発病時期

Fig. 3. Percentage of Tuberculin Positive Reactors by Age and by Type of Examinee in a Rural District, 1948



Active TB cases (a) 17 (0.5%) (b) 9 (1.3%)

別に地元、外来の割合をみると、1957年以降は外来者の全人口中に占める割合が10%前後にすぎないのに、新発病者の約50%を外来者が占めるにいたつている。

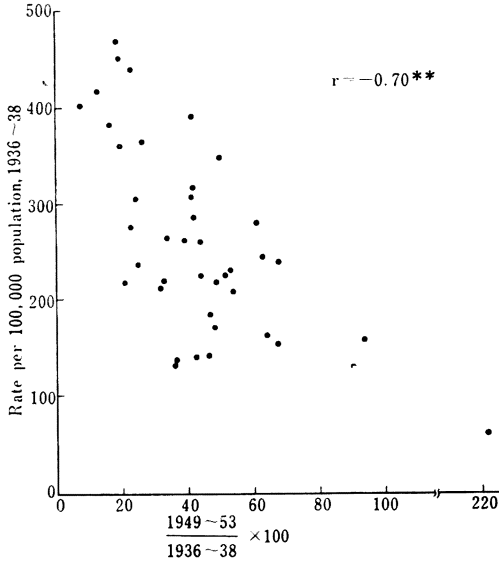
以上は本地区における結核変遷の姿を概観したにすぎないが、戦前おそらく低結核死亡率を持続してきたと考えられる本地区が、戦時中の不利な条件によつて死亡率の急増を来たし、戦後いち早く化学療法剤の出現以前に下降傾向に転じていることは、早期より実施している集団検診やBCG接種の効果ということも考えられるが、淘汰作用の影響していることも否定できない。このことはまた前述した発病者の追求調査成績からも推察できることである。もちろん化学療法剤の出現がその後の結核死亡率の急減に貢献していることはいうまでもない。

また本地区の結核が外来者の持込みによつて増加している事実を明らかにしたが、その結果地元民の感染率がかなり上昇したにもかかわらず発病者は案外増加しないまま下降傾向に転じている。その理由としては、たとえばBCGによる集団免疫の付与、患者の隔離や化学療法、外科療法などによる感染源の減少、富裕な農村としての生活環境など種々の要因が考えられるが、一方戦前の成績から考えて、もともと本地区には結核のまん延しにくい条件が存在していたことも事実といつてよい。

Fig. 4. Mortality Rates from Tuberculosis by Year and Age per 100,000 Population (Male) Ishikawa Prefecture and Japan



Fig. 5. Correlation between Decreasing Ratio of Mortality Rates from Tuberculosis from 1936 ~ 38 to 1949~53 and Mortality Rate from Tuberculosis 1936~38
40 Towns and villages of 4,000~9,999 population, Ishikawa Prefecture



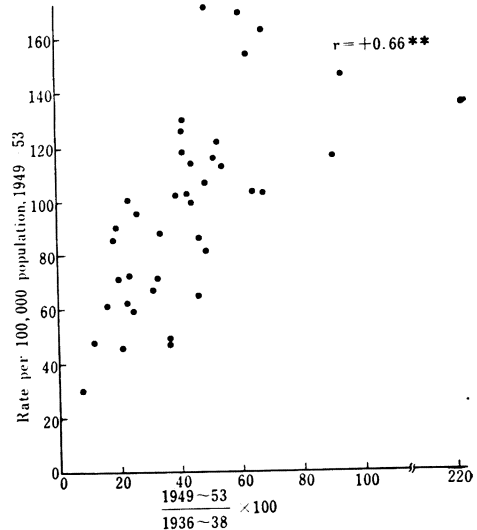
いずれにしても本地区住民の 94% が 20 年間に少なくとも一度は自然陽転をしているのに、本地区の場合のような諸条件が揃えば、結核を比較的低率のまま抑えることを示したのが本地区の成績の教訓といえよう。

3. 調査資料による観察〔II〕—石川県における結核疫学調査成績から

大正の末期以来 20 年間にわたって全国の都道府県中常に首位を占めてきた石川県の結核死亡率が、戦後急速に全国平均にまで低下したことは周知のとおりであり、この意味から本県における結核の変遷を検討することは意義あることと考えた。

結核死亡率の年齢別年次推移を石川県と全国で比較してみると(図4)、若年層ほど戦前よりやや下降の気配を示しており、とくに戦前全国との開きが最も大きかった少年層においては、全国に先がけて 1936 年ころより一路下降傾向に転じている点が注目される⁷⁾。この場合全国も 1939 年ころより下降を開始しているが、これらの時期が集団検診や BCG 接種の普及する以前にあつ

Fig. 6. Correlation between Decreasing Ratio of Mortality Rates from Tuberculosis from 1936 ~ 38 to 1949~53 and Mortality Rate from Tuberculosis 1949~53
40 Towns and villages of 4,000~9,999 population, Ishikawa Prefecture



ていることは興味がある。

本県における結核の届出罹患率と住民検診における有病率も最近になつてほぼ全国並みとなつており、また病型別の新登録患者率をみると、非感染性患者はむしろ全国を上回つているのに、感染性、とくに広汎空洞型の患者が全国よりかなり少ない点が特徴的である⁸⁾。

本県におけるこのような結核減少の原因を検討する目的で、まず石川県内の人口 4,000~9,999 の旧町村 40 を選び、戦前(1936~38 年平均)と戦後(1949~53 年平均)の結核死亡率を比較してみると⁹⁾、戦前は県平均の人口 10 万対 343 に対して、最高は 466 から最低は 61 の町村まで約 8 倍の格差を示している。戦後は県平均の 117 に対して、最高は 172 から最低は 30 までとその格差は戦前より縮まつており、地理的分布も戦前と戦後で、むしろやや逆相関しているような印象を受ける。

そこで戦前より戦後にいたる結核死亡率減少指数と、それぞれ戦前(図5)および戦後(図6)の結核死亡率との相関関係をみると、確かに戦前高率の町村ほど減少率が大き、しかも戦後は低率になる傾向さえうかがうこ

Table 2. Prognosis of Index Cases in a Rural District, Ishikawa Prefecture (Average observation period, 22 years)

	Total	Prognosis					No information
		Died		Survived			
		From TB	From non-TB	TB at present	Non-TB at present	Healthy at present	
Number of index cases (%)	79 (100.0)	21 (26.6)	12 (15.2)	2 (2.5)	1 (1.3)	38 (48.1)	5 (6.3)

とができる。

戦後における結核死亡率の減少に化学療法が大きな役割を果たしていることはいうまでもないが、町村別にみた結核死亡率のこのような減少の仕方について、いくつかの要因を検討してみた。石川県が1941年以来国の結核予防特別指定県として、全国に先がけて結核対策を強化してきたことは周知のとおりであるが、上記の町村別にみたこれらの対策の浸透度と結核死亡率減少指数との間にはとくに有意の相関関係を見出すことができなかった。各種生活環境要因との関係では、生活程度あるいは衛生知識を表わす諸指標と結核死亡率減少指数との間にある程度の相関傾向を認めたが、いずれにしてもこのような特徴的な結核死亡率の減り方を説明するには不十分であり、この点やはり淘汰作用や集団免疫の存在も考慮する必要があるように思われる。

この点を確認するために、石川県でも戦前結核死亡率の最も高率であった一地区を選び、主に戦時中に把握された肺結核患者79名を発端患者(Index Case)として、これらの患者とその家族計356名ならびに任意抽出した対照家族72世帯352名を対象に最近までの結核の推移を追求した⁹⁾。調査地区は人口1,500人、水田単作の農村地区で当時の学童のツベルクリン反応陽性率は30%、集団検診の患者発見率6.3%という高率であり、戦前の結核死亡率は人口10万対577であったのが、最近数年間の平均では30にまで低下している。

まず発端患者の背景をみると、男女とも戦時中と戦前

Fig. 7. Incidence of Tuberculosis among Households of Index Cases and Control Families after Onset of Index Cases in a Rural District, Ishikawa Prefecture

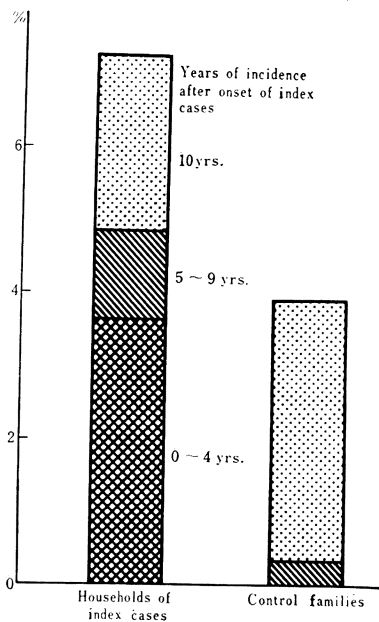


Fig. 8. Incidence of Tuberculosis among Households of Index Cases and Control Families by Age after Onset of Index Cases in a Rural District, Ishikawa Prefecture

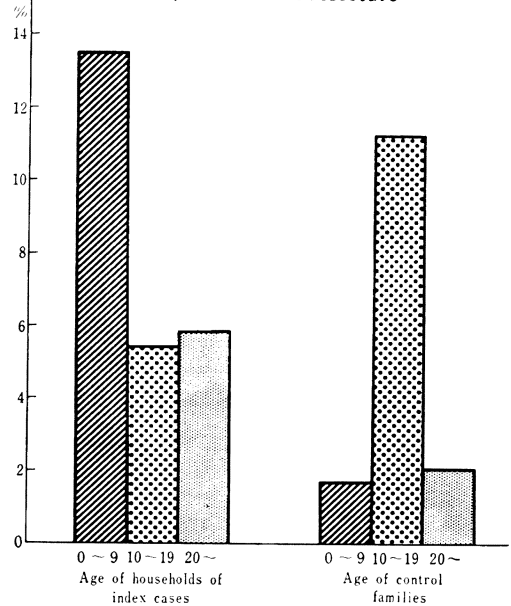
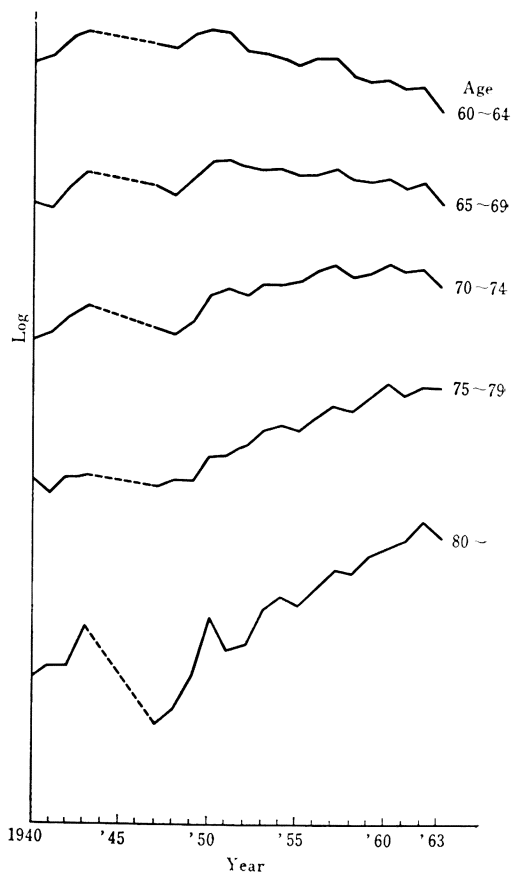


Fig. 9. Mortality Rates from Tuberculosis by Year and Age per 100,000 Population (Male, 60~64 years and over) Japan



の発病が多く、年齢別では男は 10 才代、女は 20 才代と 30 才代をピークにして各年令層にわたっている。発病時病型では浸潤混合型が男あるいは 30 才以上に、また肋膜炎は女あるいは 29 才以下に多くなっている。

また発病場所では、現住所以外の発病者が約 30% に及んでいることは出稼ぎと密接な関係のあることを物語っている。発病後の治療状況と生活状況では、発病時期からみて化学療法の少ないことは当然としても、治療なしのかなり多い点が注目される。したがって生活状況では正常生活者が多くなっているが、一方入院患者も約 40% を占めている。

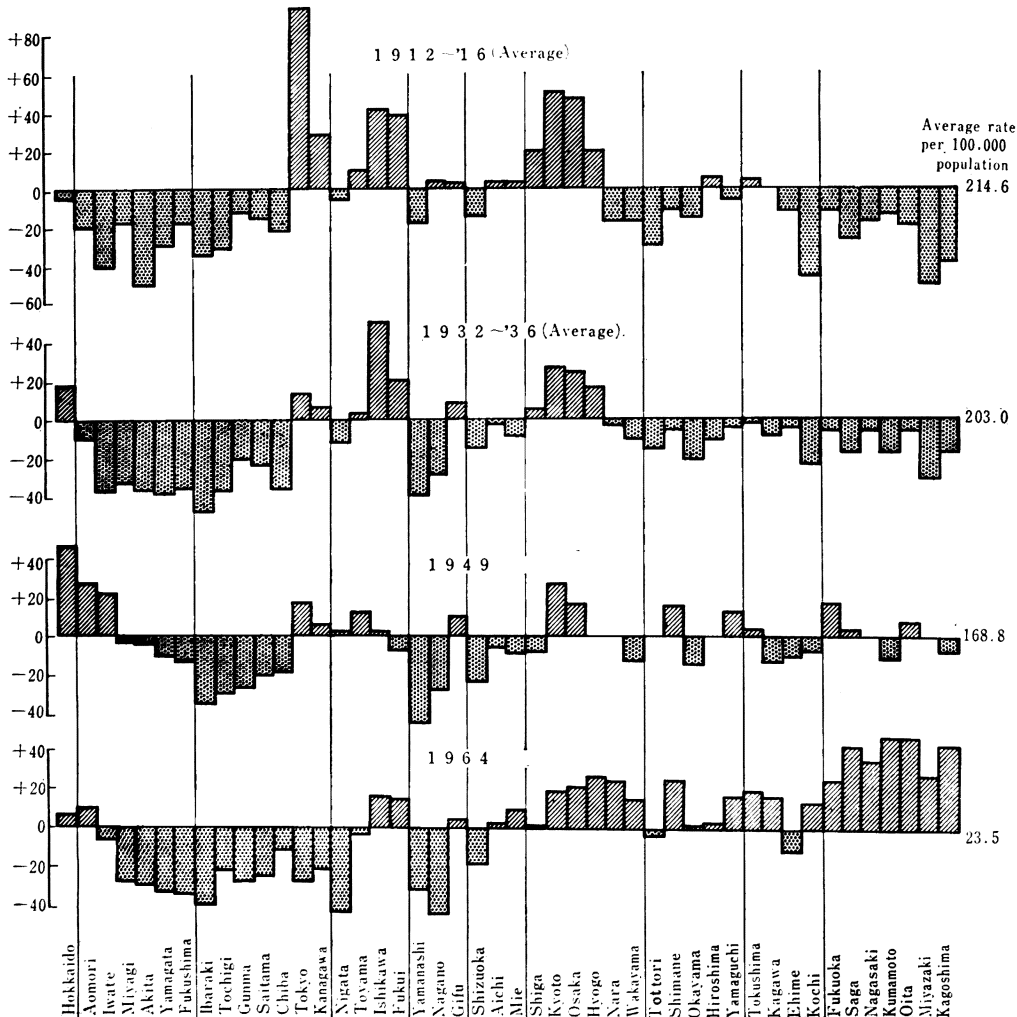
発病後平均 22 年間における発端患者の転帰をみると (表 2), 42% のものは死亡し、死亡者のほぼ 2/3 は結核死である。健康になったものは 50% 以上を占め、現在も結核ありというものはわずか 3% にすぎなかつた。

すなわち当時の患者は大部分死亡か治癒のいずれかの転帰をとっており、とくに結核死亡者の 95% までは 1949 年以前の化学療法のない時期に死亡している点が注目される。

次に発端患者 79 名の家族 277 名 (除本人) と対照家族 72 世帯、306 名について、発端患者発病後調査時点まで (平均 22 年間) の家族内結核発生率をみると (図 7), 患者家族の 7% に対して対照家族は 4% と約 1/2 の発生率であり、発端患者発病後における発生時期別には患者家族では 4 年以内の発生が約半数を占め、5 年以上を一括すると対照家族と大差のない点は興味がある。

これに関連して年令別家族内結核発生率をみると (図 8), 患者家族では 10 才未満が 14% と、それ以上の年令層の 2 倍以上の発生率を示しているのに対して、対照家族では 10 才代が 12% と他の年令層に比べてかなり

Fig. 10. Indices of Mortality Rates from Tuberculosis by Prefecture and by Selected Year



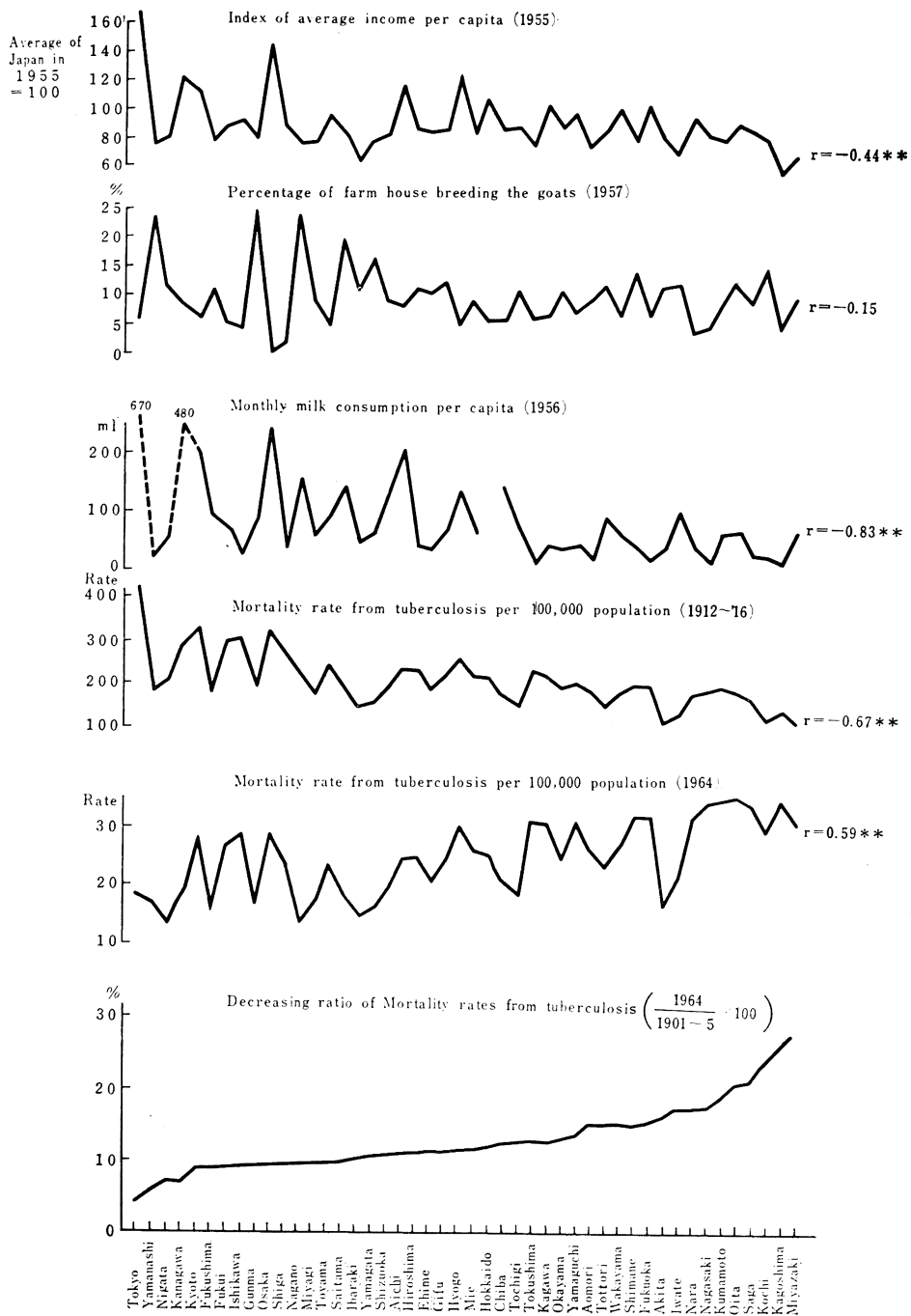
の高率となつており、患者家族と対照家族で感染年齢に差のあることを示している。

発端患者発病後における家族内結核死亡率は、患者家

族、対照家族とも2%前後で有意差はなく、この場合も両家族の死亡者の大部分は1949年以前に死亡している。

また調査時現在の結核有病率は、患者家族の3%に対し

Fig. 11. Relation between Decreasing ratio of Mortality Rates from Tuberculosis from 1901~05 to 1964 and Several Factors by Prefecture

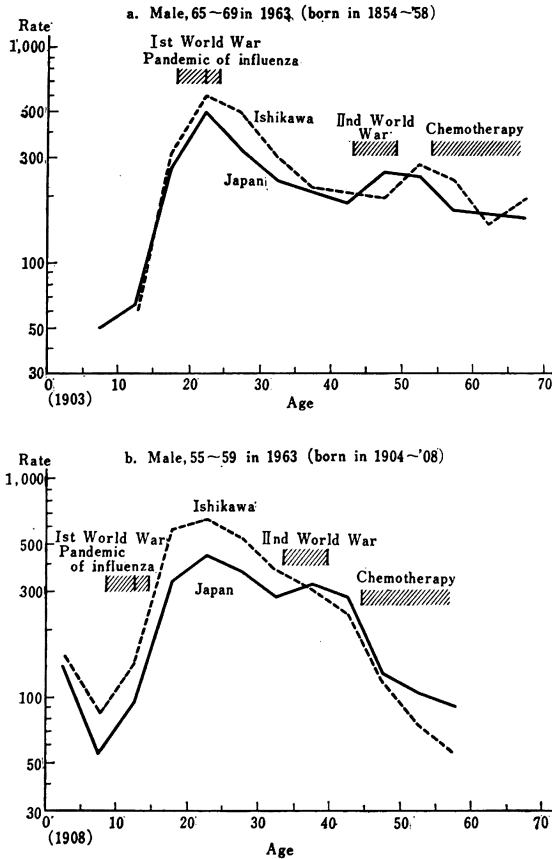


て対照家族は約 1/2 の低率になつている。

これらの調査成績から、本地区における結核死亡者の減少に化学療法の出現が大きな役割を果たしていることは明らかであるが、同時に淘汰作用が今日の低結核死亡率をもたらし一因になつていることも確かである。結核新発生率と最近の有病率は依然患者家族の方が対照家族より高率になつていたが、最近の新発生率だけについてみれば両群家族間に大差のないことを図7の成績は示唆している。

以上は石川県の結核について 2, 3 の考察を加えたものであり、ここでも結核死亡率低下の原因が化学療法とともに淘汰作用にもあることが示された。また生活程度や衛生知識などの要因もある程度関連性のあることが認められたが、少年層にみられた戦前よりの結核死亡率低下傾向については、やはり淘汰作用を考慮に入れないと結核対策や生活環境の面だけからでは説明が困難である。これらの点をさらに地域サイズを拡げて検討するために以下のような観察を行なつた。

Fig. 12. Mortality Rates from Tuberculosis of Selected Cohorts per 100,000 Population (I) Ishikawa and Japan



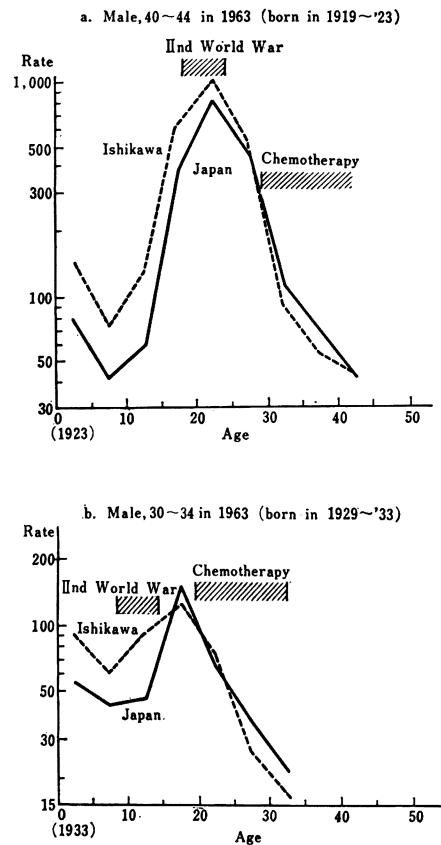
4. 統計資料による観察 [I]—日本における結核統計資料から

わが国の結核死亡率の推移については、さきにも触れたように青少年層ほど戦後の下降傾向が急で、とくに少年層ではすでに戦前より下降を開始している。この場合、高令者における結核死亡率の推移をさらに年令別にくわしくみると(図9)、高令者になるほど戦後の結核死亡率は上昇の一途をたどつており、とくに 1950 年を境にして上昇が急になつている。これは主として結核患者自身の平均余命が化学療法などの出現で急速に延長したことによるものであり、近い将来下降傾向に転ずることが期待される。

戦後における結核罹患率の推移も、死亡率のように著明ではないが、やはり漸減の傾向にあり、年令別には、50 才代になると下降傾向は緩やかになるが、とくに 0~4 才はほとんど横ばい状態である点が注目される。

これらの成績は、全国的にみると下降傾向にある結核死亡率や罹患率も、年令的にはかなりの格差があることを示しており、この点は男女別にみた場合も同様である。

Fig. 13. Mortality Rates from Tuberculosis of Selected Cohorts per 100,000 Population (II) Ishikawa and Japan



さらに地域的にも格差の存在することは周知のとおりで、たとえば都道府県別結核死亡率の格差を特定年次についてみると(図10)、最近の死亡率は各府県とも急減しているが、府県間の格差という点では高死亡率の時代よりむしろ増大しているような印象を受ける。そして以前は低率であつた中国、四国、九州の各県の死亡率が上昇してきて、いまやこれらの地方が高率で東日本が低いという特徴的な地域分布を示すにいたつている。

府県別にみた結核死亡率のこのような推移に関していくつかの要因を検討してみたが、たとえば大正初期より最近にいたる結核死亡率減少指数と2, 3の要因との関係を府県別にみると(図11)、大正初期の結核死亡率とは有意の逆相関、最近の結核死亡率とは逆に有意の順相関を示しており、この点は石川県を旧町村別に観察した場合と全く同様である。またこの減少指数が、牛乳消費量や1人当りの分配所得指数ともかなり明瞭に逆相関している点は興味がある。

府県別の結核死亡率と各種結核関係指標との関係をもと¹⁰⁾、各府県の結核死亡率は新登録患者1人当りの患者家族健康診断受診率とは逆相関、健康診断患者発見率とは順相関を示し、また新登録患者1人当りの保健婦家庭訪問延件数や34条医療費公費負担承認率とはある程度逆相関の傾向が認められた。

これらの成績は結核死亡率が高率であつた府県ほど減少率の大きいことを示すとともに、その低下には生活環境要因や結核対策の浸透度が種々の程度に関連していることを意味しているが、さらに結核死亡率低下の推移をくわしく知るために同年生れ群(cohort)別に観察してみた。

すなわち特定の cohort について全国と石川県を比較してみると、1963年現在の男65~69才と55~59才の場合(図12)、1914~20年の一次大戦とインフルエンザ大流行の影響はそれほど著明ではないが、1939~45年の二次大戦の影響は明瞭に死亡率の上に見われている。そして化学療法の影響が65~69才の cohort より、55~59才の cohort に著しいことは図で明らかである。またここで注目されるのは、石川県の場合、二次大戦の影響が全国より遅く、かつ低く現われる傾向を示していることであつて、石川県の死亡率が戦後急速に全国平均にまで低下した理由の一つに、この点を考慮する必

Fig. 14. Trend Line of Mortality Rates from Tuberculosis in Selected Countries (I)

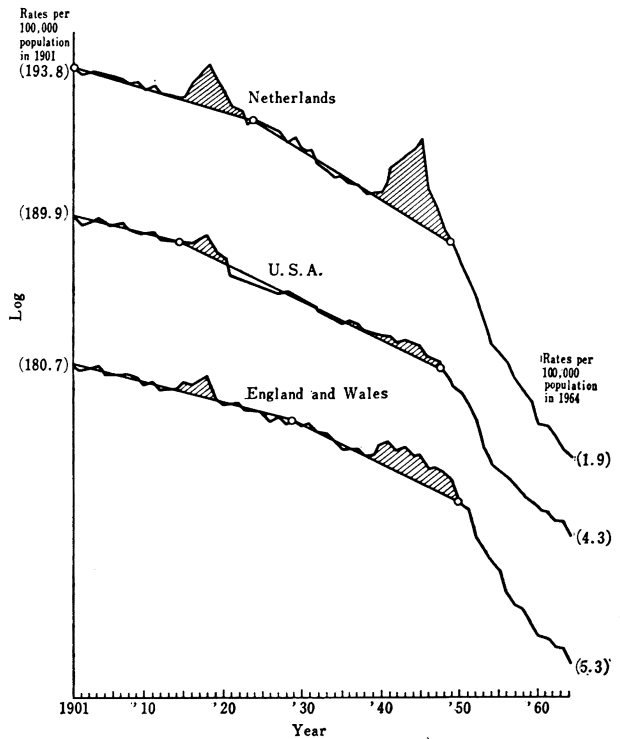


Fig. 15. Trend Line of Mortality Rates from Tuberculosis in Selected Countries (II)

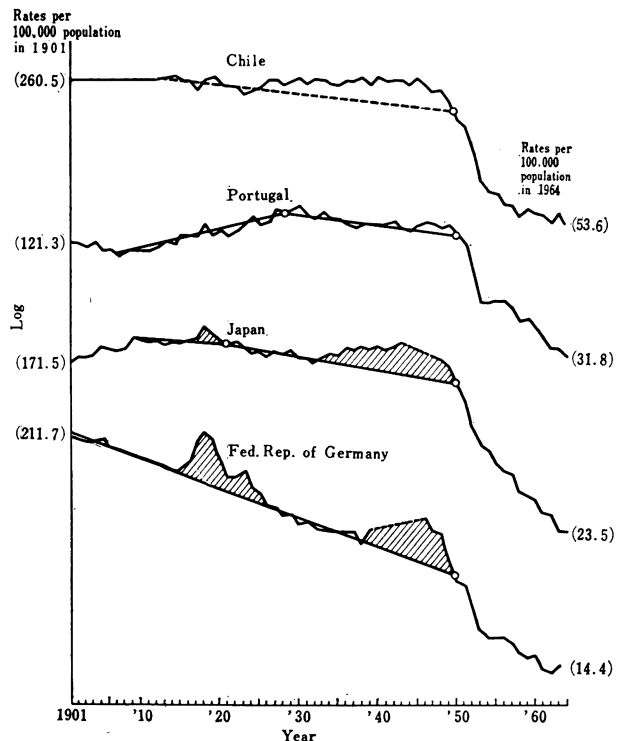
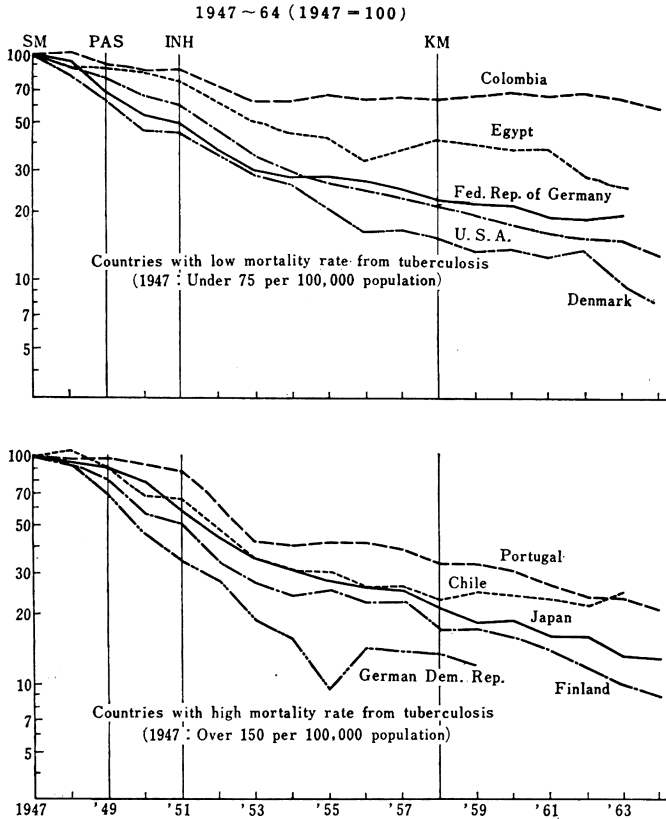


Fig. 16. Decreasing Ratios of Mortality Rates from Tuberculosis in Selected Countries



要のあることを示している。

1963 年現在の男 40~44 才と 30~34 才の cohort についてみても (図 13), 石川県は全国に比べて二次大戦の影響の少ないことが示されている。また全国, 石川とも 30~34 才の cohort は, 当然死亡率のピークを作るべき 20~24 才のときに化学療法の出現により低率に抑えられていることが分かる。

以上はわが国の結核死亡率の推移について断片的な観察を行なつたにすぎないが, 年令別や都道府県別の観察から, 結核死亡率の減少には, 化学療法の強力な影響のほか, 淘汰作用やいくつかの生活環境要因, 結核対策浸透度などの関連していることが示された。また府県別にみられた結核死亡率の格差には, 二次大戦による影響の差異がかなり関係していることを cohort の観察成績から推定した。

5. 統計資料による観察 [II]—世界における結核統計資料から

最後に国単位に結核の変遷を検討してみた。世界各国の結核死亡率の推移については, 今日まで十分の論議が尽くされているので, ここで詳しく述べる必要もないが, その推移と最近における結核死亡率の減少程度か

ら, 世界各国を 4 群に分類することができよう。第 1 群はオランダ, アメリカ, イギリスなどで, 今世紀初頭より一路下降傾向にあり, とくに二次大戦後の下降は急速で, 最近の結核死亡率はいずれも人口 10 万対 10 以下という世界でも最低の率になつている。

第 2 群はスイス, 西ドイツ, ベルギーなどで, 今世紀初頭よりの下降傾向は第 1 群とほとんど変わらないが, 戦後に差ができて最近の結核死亡率は 10~14 の辺にある。

第 3 群のイタリア, フランス, スペインなどはもともと戦前の下降傾向が緩慢で, 戦後の下降も第 1 群ほど急速ではなく, 最近の死亡率は第 2 群より高率となつている。

第 4 群は日本, ポルトガル, チリなどで, 二次大戦までは高結核死亡率を維持しており, 戦後になつてはじめて急減したが, 日本を除いてはなお人口 10 万対 30 以上の死亡率になつている。

以上の成績は戦前死亡率の低い国ほど戦後も低率になる傾向を示しており, 前述の旧町村別あるいは府県別の推移と一致しないようにみえるが, 今世紀はじめの結核死亡率は 3, 4 群より 1, 2 群のほうにむしろ高率の傾向が認められ, さらに時代をさかのぼると 1, 2 群ではも

つと高率であつたとの記録も残されているので, この意味ではやはり石川県や都道府県別の観察成績と矛盾しないといえよう。

また各国の結核死亡率の年次推移で目立っていることは, 一次大戦およびインフルエンザの大流行や二次大戦のときに明らかな過剰死亡の起こっていることである。過剰死亡のあとでまたもとの傾向線に復帰することは一次大戦時にみられたとおりであつて, 二次大戦時にも同様の復帰現象が起こっているものと考えられる。ただ二次大戦後引続き出現した化学療法のためこの点を明らかにできないが, たとえばいくつかの国の結核死亡率の傾向線を観察してみると (図 14, 15), 二次大戦中の過剰死亡率が戦前の傾向線にまで復帰した点が, いずれも一致して化学療法の開始時期にあつていることは興味がある。

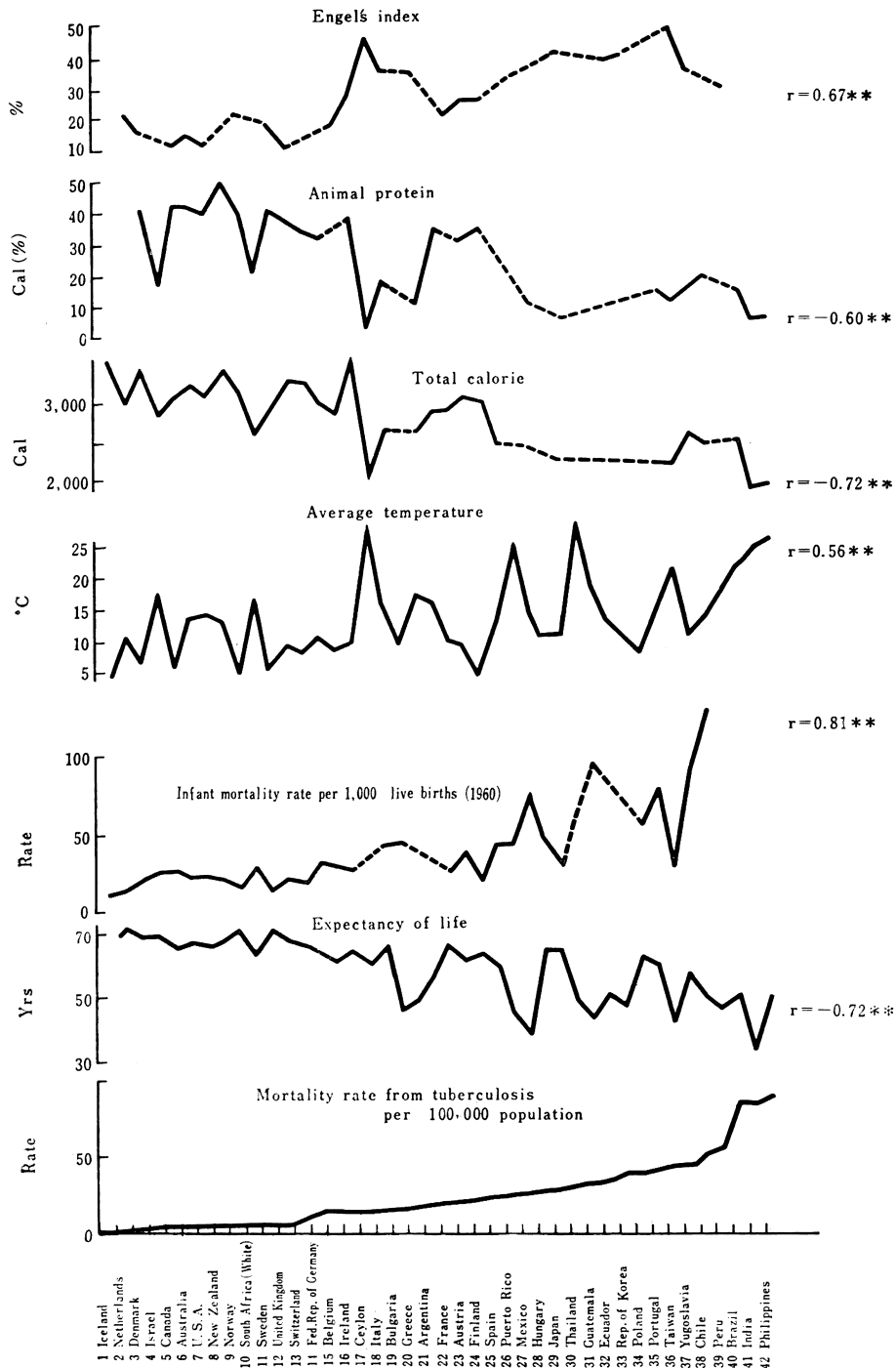
すなわち戦後各国でみられた結核死亡率の急速な下降傾向は, 二次大戦時における過剰死亡の復帰現象と, それに引続く化学療法の出現によるということになるが, 戦後だけについてみても, 各国結核死亡率の低下速度にかなりの格差があることは (図 16), これ以外にも種々の要因が関連していることを物語っている。とくに戦前よりわが国とかなり似かよつた推移を示してきたチリとポルトガルの結核死亡率が, 最近数年間の低下速度でわ

が国にかなりの差をつけられている点が注目される。

そこで世界42カ国における最近の結核死亡率と各種要因との関係を見ると(図17, 18), 一般の衛生状態, 地理的環境, 栄養摂取量, 生活程度, 生活環境などの諸要因が種々の程度に関連していることが分かる。

またわが国とチリおよびポルトガルとの関連を検討する目的で, これらの国と地理的に近いペルー, アルゼンチン, スペインを加えて各種の生活環境要因を比較検討してみると, これらの国々の結核死亡率と一応の相関がみられるのは, Proportional Mortality Rate (総死亡中

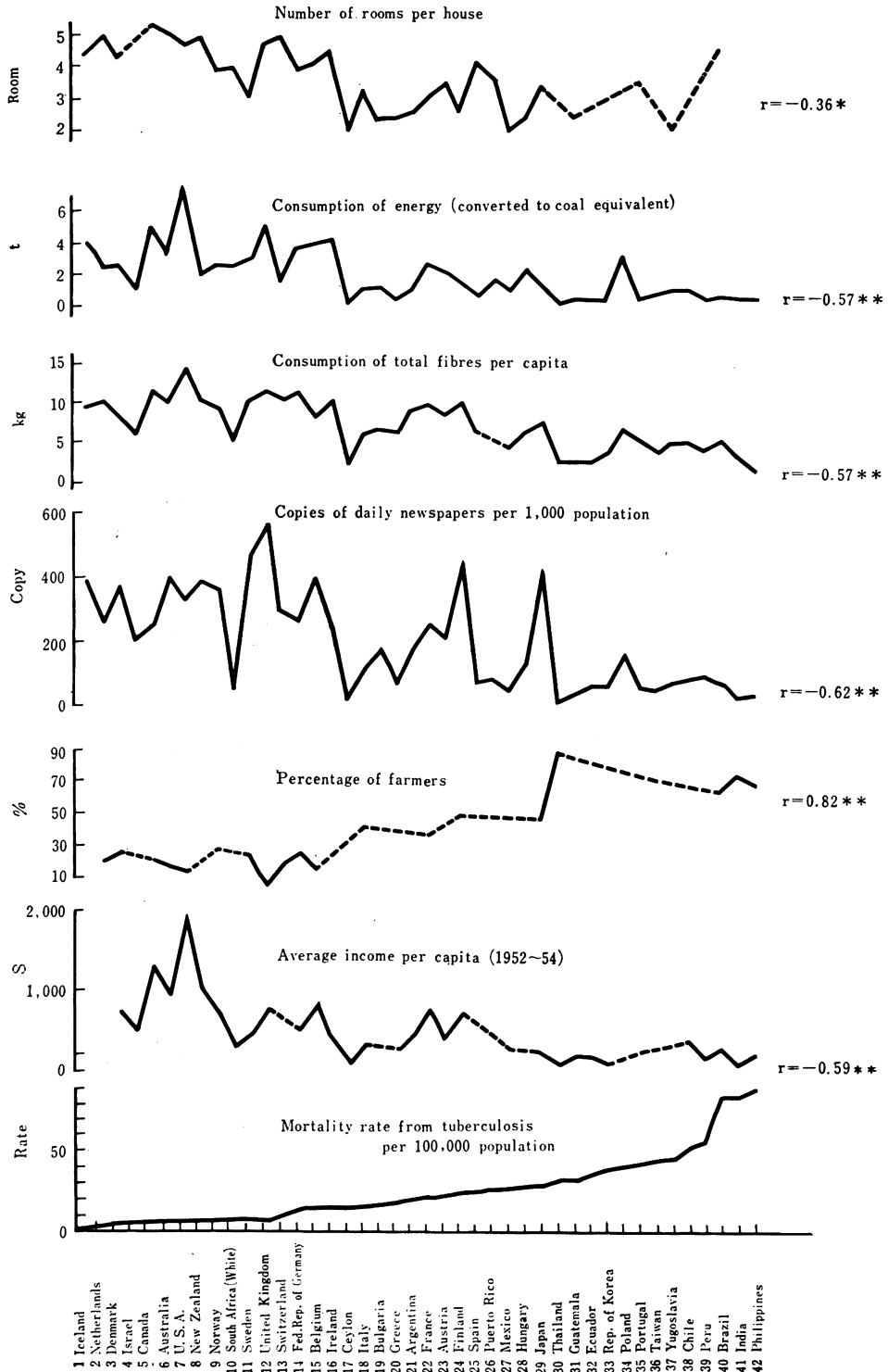
Fig. 17. Relation between Mortality Rates from Tuberculosis (1961) and Various Factors (1957) in 42 Countries (I)



に占める 50 才以上死亡の割合) や乳児死亡率のような一般衛生状態指標, 医師数, 精神病院病床数のような医療関係指標, 各種の生産, 消費指数などであるが, とく

にチリにおいては最近数年間に物価指数の急上昇している点が目立っている。これらの国々の結核対策についても入手しうる資料の範囲内で検討してみたが, 少なくと

Fig. 18. Relation between Mortality Rates from Tuberculosis (1961) and Various Factors (1957) in 42 Countries (II)



もわが国ほど充実した対策を行なっている国のないことは事実であつて、これが最近チリやポルトガルとの差を大きくした原因の一つになつていることは疑いない。

以上の成績は、国単位でみても結核死亡率の推移は旧町村別あるいは府県別に観察した場合と同じ傾向にあり、また二次大戦後における結核死亡率の急速な減少には、戦時中の過剰死亡に対する復帰現象と化学療法の出現の両者が作用していることを示している。なお戦後にみられる各国の結核死亡率の格差には、生活環境要因や結核対策浸透度なども種々の程度に関連していることを明らかにした。

6. 疫学的解釈と今後の展望

今日の疫学は、疾病の原因を生態学的な観点から多要因的に理解しようとしている。それらの要因は人間宿主、病原体、環境の3者の面を含んでいるが、結核変遷の姿を正しく把握するためにはこのような包括的な見地からの考察が要求される。それぞれの地域サイズに応じて行なつた上述の観察成績が、このような目的に対して不十分なものであることは事実であるが、以下これらの成績に基づいて2, 3の考察を試みた。

まず宿主側の要因として問題になるのは、淘汰作用と集団免疫ということである。これらを具体的に証明することは、他の多くの要因が複雑にからみ合つていて、困難なことではあるが、淘汰作用が少なくとも結核死亡率の減少に対して関連をもっていることは、前述した富岡地区や石川県の調査成績が示しているところであり、またこのことは各集団サイズ別にみた結核統計資料からも推察されることである。

集団免疫も、人工的に付与されたBCG免疫が全年令層にわたつて富岡地区ぐらゐの高率に達すると、結核の流行を阻止することは十分考えられることであり、本地

Table 3. Familial Aggregation of 94 New Cases during 1939~61 in a Rural District, Saitama Prefecture

Number of cases in a family	Number of not moved-in families	Number of moved-in families	Total
0	605(602)	115(115)	720(717)
1	50 (55)	29 (29)	79 (84)
2	3 (2)	3 (3)	6 (5)
3	1 (0)	0 (0)	1 (0)
Total	659	147	806
Familial aggregation rate*	15%	17%	16%

* Number of cases who aggregated in a family $\times 100$ / Number of total cases

() shows theoretical number of families calculated from binomial distribution (Average number of family members: not moved-in family 6, moved-in family 5)

区の結核が戦時中の増加傾向にもかかわらず比較的低率のまま下降に転じていることの一因になつているものと推察される。問題は自然免疫の場合であるが、富岡地区の成績をみても戦後は結核新発生率だけでなく、いわゆる感染発症率も低下していることは事実であり、一方同地区の住民は20年間に94%の者が一度は自然感染をしていることから考えて、自然感染による集団免疫も結核減少の要因になつていることは確かなように思われる。

結核が家族的に集積して発生するのは、人から人への伝播を主とする呼吸器伝染病として当然のことであり、これに遺伝的要素も加わつていてと考えられてきたが、石川県の調査成績は、最近結核の新発生率が患者家族と対照家族で大差のないことを示唆している。また富岡地区の新発生患者について家族集積性をみると(表3)、ほとんどその傾向を認めない。これは主として伝染源患者の軽症化あるいは化学療法などの治療効果によるものかもしれないが、上述の淘汰作用や集団免疫の影響も否定するわけにはいかない。

石川県が全国に比べて軽症の登録患者が多く、重症者が少ない理由を宿主要因との関連において種々調査してみたが、たとえば結核死亡者の約40%が未登録または死亡と同時に登録されている事実だけから考えても(1962, 63年, 金沢市中央保健所), 淘汰作用などよりもまず患者届出の問題の方が優先するようと思われる。

結核菌自身の問題はここでは全く触れなかつたが、上記富岡地区の検診でも1959~65年に33名の患者の菌検査を実施して2名(6%)の陽性率であり、排菌者の減少していることが推定される。耐性菌の出現は化学療法の効果の減退を意味するわけで、疫学的にいつても今後の重要問題であることはいうまでもないが、少なくとも死亡統計のうえにはまだ影響が現われるまでにいたつていない¹¹⁾。

上に観察した諸成績は、少なくとも結核死亡率の推移に対して、種々の生活環境要因やいくつかの結核対策指標が有意の相関関係にあることを示していた。もちろん単なる相関関係がそのまま因果関係を意味することにはならないが、仮説として検討する価値のあることは確かである。

ここではこれらの要因をいちいち検討することは避けるが、今日みられる各国間あるいは各地域間の格差が化学療法以外の上記各要因によつても種々の程度に影響されていることを忘れてはならないと思う。

結核の変遷をこのように多要因的に理解するとき、おのずから今後の展望も可能となつてくる。すなわち化学療法の出現によつて現在はなばなしい低下を続けている結核も、これだけでは限界のあることは明らかであつて、結局のところ、上記の各要因に対する多面作戦の総合効果が発揮されたときに、はじめて結核根絶への道が

開けるということであろう。

わが国の結核死亡率が、従来同じレベルにあつたチリやポルトガルに最近大きく差をつけて急速な下降を続けていることは喜ばしいことであるが、その低下率だけをみてもオランダやデンマークなどにはまだまだ及ばないし、死亡率の絶対値ではこれらの国々になお 10 数年間の開きが認められる。わが国の結核死亡率が現在の低下速度を維持すると仮定すると、1970 年には人口 10 万対 14 となるが、この率はアメリカの 1953 年、オランダ、デンマークの 1950 年に相当している。

また上述の成績からみても、結核対策の効果を急速に統計上に反映させることは困難かもしれないが、それだけに地道なたゆまない努力が要求されるのであつて、その結果が国別あるいは地域別の結核の格差に影響を与えていることはすでに述べたとおりである。

7. む す び

ここでは小地区における実地調査成績に、旧町村別から府県別、国別にいたる統計的観察成績を加えて、結核の変遷に関する疫学的考察を行なつた。最近結核死亡者の急減により、統計的観察も患者あるいはできれば感染者によるべきだといわれているが、実際問題として資料の相互比較性を考えると、死亡統計によらざるをえなかつた。

これらの成績を用いて、結核の変遷に関連のある要因をいくつか検討したが、化学療法の強力な影響をはじめ

として、多くの生活環境要因や結核対策浸透度が種々の程度に関連のあることが示された。そして結核の根絶に通ずる道はこれらの諸要因に対する対策を総合的に考慮すべきであることを強調した。

終りに本特別講演の機会を与えていただいた高橋義夫学会長に深謝するとともに、本研究に対して終始御協力いただいた結核予防会、埼玉県衛生部、同所沢保健所、石川県厚生部、同山代保健所、金沢市中央保健所、国立公衆衛生院および金沢大学医学部公衆衛生学教室の各位に感謝する。

文 献

- 1) Frost, W.H.: Am. Rev. Tuberc., 32: 644, 1935.
- 2) U.S. Public Health Service: Reported Tuberculosis Data, 1965 Edition, 1965.
- 3) 重松逸造: 最新医学, 19: 1472, 1964.
- 4) 野辺地慶三 他: 厚生科学, 3: 69, 1942.
- 5) 染谷四郎・重松逸造 他: 公衆衛生学雑誌, 7: 4, 1950.
- 6) 重松逸造 他: 結核, 39: 357, 1964.
- 7) 柳川洋: 結核, 41: 181, 1966.
- 8) 柳川洋: 結核, 41: 225, 1966.
- 9) 飯田成美: 結核, 41: 303, 1966.
- 10) 重松逸造 他: 健康管理, 102: 1, 1962.
- 11) 重松逸造: 第 16 回日本医学会総会学術講演集 II: 428, 1963.

第41回総会シンポジウム

II. 各種結核化学療法と比較検討

座長 砂原 茂 一

The 41st Annual Meeting Symposium

COMPARISON OF CLINICAL EFFICACY AMONG
VARIOUS KINDS OF CHEMOTHERAPEUTIC REGIMENS
FOR PULMONARY TUBERCULOSIS*

Moderator : Shigeichi SUNAHARA

Speakers : Jiro GOMI (Keio University Medical School),
Kikuji SHIMAMURA (Tokyo National Chest Hospital)
Kosei TAKAHASHI (Tokyo University Medical School)

The moderator stressed the importance of controlled clinical trial as follows :

Clinical medicine must have its own methodology : It can not be simply extrapolated from the results of animal experiment, for there are too much difference between animal and human being as to nature of disease, metabolic pathway of drug, mode of response to drug, etc. Mere accumulation of accidental clinical observations does not lead to objective evaluation of therapeutic efficacy of drug. Therefore, it is needless to say that a strictly controlled clinical trial is an absolute prerequisite to clinical pharmacology and therapeutics.

Dr. Gomi reported the results of the cooperative study on chemotherapy of pulmonary tuberculosis conducted by the "Ryoken" (Tuberculosis Research Committee supported by the Ministry of Health and Welfare) (Chairman : late Dr. Taizo Kumagai and Dr. Harumichi Oka). A trial without control was started on the clinical efficacy of streptomycin alone in 1949. During these fifteen years, a number of reports on chemotherapy has been published by the committee, while the first controlled trial was carried out in 1962.

It is now established by the Ryoken and other groups of Japanese investigators that the rate of sputum conversion is more than ninety percent in the original treatment with the combination of streptomycin, isoniazid and PAS (SM+INH+PAS) and more than fifty percent of the remaining culture positive cases can be converted to negative after the re-treatment by kanamycin+1314 TH and cycloserine. Adding to it, a recent research by the Ryoken revealed that the majority of cases who had not responded favorably to kanamycin+1314 TH+cycloserine could be successfully treated by ethambutol+viomycin+INH. Now we have highly efficient regimens not only in the initial treatment but also in the re-treatment but it can hardly be said that the successive use of the above mentioned three kinds of regimens are the most effective system of chemotherapy of pulmonary tuberculosis. Further effort must be directed to the development of a more potent drug and a more efficient combination of drugs.

It must be realized that there are still a number of difficult problems to be solved in the domain of chemotherapy of pulmonary tuberculosis : for instance, the relative importance of

* From Tokyo National Chest Hospital, Kiyosemachi, Kitatama-gun, Tokyo, Japan.

various kinds of background factors has not be fully clarified. The number of background factors which have more or less influence on clinical efficacy of chemotherapy is really large and the combination among them is highly complicated. It is the reason why we can not always have highly comparable treatment groups even after the random allocation of the patients to the test regimens has been made. Higher comparability might be achieved, if larger number of cases acceptable to the trial were on hand but the present situation is that most of investigators are suffering from shortage of suitable patients for clinical trial.

Dr. Gomi stressed necessity of establishing the rate of correlation between various background factors and clinical efficacy of chemotherapeutic regimens and added that it was unevitable to stratify the experimental material based on a limited number of relatively important background factors, for too detailed stratification is likely to lead to a treatment group of too small number of cases.

At the end of his report, Dr. Gomi suggested that it was necessary to try to simplify the classification of X ray findings now widely used in Japan.

Dr. Shimamura reported the results of the controlled clinical trials run by the C. S. U. C. T. (Cooperative Study Unit on Chemotherapy of tuberculosis of National Sanatoria in Japan). The C.S.U.C.T. was first organized in 1957 under the chairmanship of Dr. Sunahara and conducted at least one trial consisting of several different test regimens every year. In the present symposium, the outline of studies on more than fifty chemotherapeutic regimens which were carried out in nine years was reported.

The patients acceptable to each trial was allocated at random to test regimens. X ray films were read by a committee of specialists who were not aware of the clinical course of the patients. Special effort was made in order to minimize the error caused by withdrawal during the trial.

As the rate of sputum conversion in the initial treatment was surprisingly reproducible, it was concluded that method of comparing clinical efficacy adopted by the C.S.U.C.T. was fairly objective and highly reliable. As to the rate of roentgenographic regression, the reproducibility was not so definite as the conversion rate. It seems necessary to double the number of cases in order to get the same level of reproducibility as the bacteriological conversion rate.

Difference in clinical potency among various kinds of regimens was the most remarkable, if only far advanced cases were taken into account.

The essentials of the C. S. U. C. T. trial can be compiled as follows :

1. Triple drug regimen is definitely superior to double drug regimens.
2. Switching from a regimen to another in the course of treatment enhances clinical efficacy.
3. Triple drug regimen with daily SM is a little superior to intermittent SM, especially for far advanced cases while the incidence of side effects is much higher in the former.
4. The combination of daily INH and PAS is advantageous over the intermittent INH regimen.
5. An increased dose of INH has no effect on clinical efficacy, while a decreased daily dose of PAS results in the drop in the conversion rate.
6. INH+pyrazinamide is almost equal to INH+PAS, while INH+sulfa-drug falls far behind INH+PAS.
7. SM+INH+ethambutol and SM+INH+PAS+pyrazinamide surpassed the ordinary triple drug regimen in the initial treatment, while SM+INH+isoxyl is definitely inferior to SM+INH+PAS.

Although the daily SM or the use of the potent secondary drugs in the initial treatment lead

to the increased rate of dropout due to side effects, clinical efficacy is enhanced. KM+1314 TH +cycloserine is the most effective among the retreatment regimens, and 1314 TH+ethambutol is the most potent double drug regimen. Cycloserine is inferior to 1314 TH or ethambutol.

In closing his report, Dr. Shimamura pointed out that the percentage of far advanced cases and especially cases with destroyed lung among the patients admitted to the C. S. U. C. T. trial was decreasing in recent years and that the switching-over from the primary drug regimen to the secondary drug regimen or surgical therapy is not being carried out in time even in the case of the hospitalized patients.

Methodology of clinical trial was discussed by Dr. Takahashi as follows :

When studies concerning with the mechanism of biological body are minded, attention to the discontinuity between the "fraction" of the body like mitochondria, cells and so on and the "unity" of the body as an excellent self-controlling system must be paid. These facts show that the result of studies in the field of fundamental medicine should not be accepted unconditionally as the basis of clinical therapeutics and that the tendency of natural healing should not be neglected in clinical trials.

Usually the data can not be freed from a few residual variation even after enough stratification by age, sex, years after the onset, severity and so on, mainly because of the unavoidable individuality. Therefore studies on clinical trials require deep knowledge on biostatistics, which has not been enough considered during the course of medical education in Japan.

The key points in design and control of clinical trials consist in the elimination of accidental factors which might be the cause of the deviation from the truth. By controlled trials under the use of placebo, the illusional effects due to patients' psychology and the tendency of natural healing would be kept away. If the cases are not allocated at random to both of the test and the control group, the difference between these can not be evaluated by statistics. In case of not well controlled trials, the initial condition might differ to each other in these groups. The difference after the treatment sometimes has been evaluated in form of solving an inequality. But such an evaluation will not be advisable, as other unknown factors might be still concealed behind such a bad controlledness.

The control group in clinical trials means usually that of standard treatment, not that of no treatment. If the effect is evaluated by the data on patients' subjective feelings and or doctors' sensory examination, the "double blind method" must be applied so as to be freed from all kinds of subjectiveness. The double blind method is strictly differentiated from the "completely blind method" and must be thoroughly controlled by the preceding pilot study.

The testing power of the design will be maximized when the total number of cases is divided into two groups with the same size, if the total number is limited. The number of the withdrawn cases must be tried to minimize and the causes must be exhaustively investigated. Sometimes the stability of the conclusion will be confirmed by treating the withdrawn cases as unfavorable cases.

At the initial stage of studies on several powerful drugs, the conclusion will be obtained with safety even without the controlled trials, as the effect will be confirmed by the healing of the severe or fatal cases. However, at the following stages of the studies such a method will reveal its powerlessness, when several derivatives with nearly the same effect are compared to one another.

Even after the drugs had been served in commercial use, all kinds of possible adverse reactions must be followed up for several years. Unexpected adverse reactions will be derived from the extraordinarily rare individuality, from broadning of indications, from the possible degeneration of drugs after the production and so on.

結核臨床と対照実験

国立療養所東京病院 砂原茂一

結核治療の歴史は R. Koch のツベルクリン療法以来期待と失望との交錯であつた。しかも一つの治療法の無効の断定はたやすくは行なわれなかつた。たとえば金療法の登場から追放までたつぶり 20 年かかっているのである。その間に多くの研究者によるおびただしい数の報告が現われ、その中には重大な副作用を指摘したものが少なくなかつたが、当時の臨床医学的方法をもつては容易に決定的評価に到達しがたかつたのである。

Streptomycin をさがしきける結核化学療法時代のれい明をむかえ、一部の結核臨床家たちが過去の苦い経験に返りみて、まず厳密な方法論によつて自らを武装しなくてはならないと決意したことは、誠に当然のなりゆきといわなくてはならない。

まず 1947 年イギリスの Medical Research Council (MRC) は Marshall 主宰のもとに Daniels, D'Arcy Hart, Scadding らの医学者のほかに B. Hill ら推計学の専門家の参加を求めて streptomycin 投与群と非投与対照群との無作為割りつけによる controlled trial を行なつたのである。MRC はそれ以前 (1931) から薬物効果判定の共同研究を行なつていたが controlled trial とよぶるものは streptomycin 研究にはじまるのである。

ほぼ同じころ (1946 年) アメリカの Veterans Administration でも streptomycin の評価実験をはじめたけれども、封筒法による無作為割当の方法をとつたのはイギリスよりはるかに遅れて 1957 年である。

日本では結核化学療法のもつとも古く、広範な共同研究組織として療研が存在する。その研究は化学療法のいろいろな関連場面におたるがその中に化学療法方式の比較研究も含まれている。ただ療研が無作為割りつけによる比較を手がけたのは比較的新しく昭和 37 年 (1962) であつた。むしろ療研のこの方面における功績はのちに学研の X 線所見の経過判定基準や病型分類の原型となつた調査用紙の作製や背景因子分析に手をつけたことであつたといつていい。いいかえると療研の資料は日本の結核臨床の研究が近代的な実験計画論に辿りつくまでの縦の歴史を物語るものとして貴重なのである。

これに反し国療化研は昭和 32 年 (1957 年) 以来、無作為割当による controlled trial そのものを直接の目的として組織されてからすでに 10 年間の蓄積があり、数多くの治療方式の比較を豊富に含んでいる。いわば実験計画論の横への展開である。

本シンポジウムはこの縦系と横系とによつて結核化学

療法の問題を方法論的にとらえるとともに、それによつて得られた資料をもとにして結核化学療法のだ案内図を画こうとするものである。参考として比較的多数の治療方式の比較研究を含む Veterans Administration の成績が利用された。

もちろん海外には Medical Research Council のほかイギリス結核病学会、スコットランド結核病学会、アメリカの Public Health Service、インドの化学療法センター、東アフリカの Medical Research Council、日本の文部省共同研究班、日本結核化学療法研究会、自治体療養所の研究協議会などによつてもいくつかの同種の研究がなされているけれども、本シンポジウムではままとつて比較的多数の治療方式の研究を行なつている上記の 3 研究組織の資料のみを便宜的に取り上げたのである。

討論は方法論的な部門と臨床的部門との双方にわたつて行なわれたが臨床効果評価の方法としては終局的には controlled trial によらなくてはならないことが合意された。しかしこのことは個々の臨床家の日常診療経験とその積み重ねとしての少数例の研究報告を無意味とするものではない。新しいアイデアがひらめき、現象の背後にあるものに思いあたるのはむしろそのような研究場面においてであるから。しかしそのようにみえるもの、ふと思いつかれたものがはたしてどれほどの確かさをもっているかを決定するためにはその決定を可能にするだけの十分な条件を備えた実験計画に基づいた臨床試験が不可欠な前提となるのである。

INH 投与量が大いほど臨床効果が大きいかどうかという問題は国療化研と Veterans Administration とで扱われているが、いずれも INH 量と効果の間に一定の相関関係を見だしていない。3 者併用の場合の SM 毎日と SM 間欠との比較は療研と国療化研とで行なわれたが全症例群を問題にした場合、いずれも毎日法の決定的優位を証明していない (国療化研の層別化した比較の場合は重症例では毎日法が有利な気配が認められるが)。英米では型にはまつた controlled trial を行なうことなしに毎日法を普遍化しているのは、いささか無責任といわなくてはならない。これらは層別化をさらに工夫して実験の感度を上げれば意味のある程度の差を見だしうることもなかもしれないが、さしあつては controlled trial の判定を受け入れておくより仕方がないであろう。それなら今日の日常臨床において INH 大量法や欧米におけるような SM 毎日の広範な使用を許容するかどうかが討論されたが結論を得なかつた。しかし少な

くとも対照実験によつて有意差をもつて結論づけられた事実と臨床の直観に基づいた主張、あるいは対照実験で結論を得るにいたらなかつた場合などを混同することは許されないであろう。治療学の骨組はあくまで正式の実験計画論に基づいてデザインされた臨床実験の決定的なデータによつて組み立てられるべきものであろう。

無作為割当を行なつても症例構成が完全に一致しないから、後向きの材料を用いて人為的に症例構成を合わせたほうが正確な成績を得ることができるという主張は誤りである。努力して症例数を増せば症例構成を近似させることが当然可能であるばかりでなく、無作為割当は、いままでに気づかれていない影響因子についても、自然の地均しを保証するものであるからである。いくつかの因子について構成を比較するのは「みえる因子」を媒介として「みえない因子」の配分の公正さをも推定するため一つの手続にすぎない。

それにしても臨床実験には層別因子の研究は重要である。一つには上述のように症例割りつけの妥当性の検定に役立つ一つには適当な因子によつて層別化することによつて実験の感度を増しうるからである。INH+PASまたはSM+PASとSM+INH+PASの臨床効果の差は軽症群では明らかでないが、高度進展群では明らかである。しかしさらに重症側にかたむいてF型だけを扱えば、どの方式も歯が立ちにくく実験感度がにぶるであろう。現行の抗結核剤の程度のもを問題とするかぎり、NTA分類の高度進展例の集団がもつとも比較実験にふさわしいと考えられる。

治療効果に対する影響因子の影響程度は初回治療と再治療とで同じでないことも指摘に値する。たとえば排菌量は初回治療よりも再治療において重要な意味をもち年齢は逆である。再治療段階でなお大量に排菌する患者は多くの薬に耐性になつているだけでなく、病巣の性質が化学療法を受けつけにくいことを示唆しているのであろう。ところが初回治療の場合は排菌量が大きくてもいわずそれは病巣の質の問題でなく、量の問題であると考えていいのであろう。また再治療の場合年齢があまり関係しないのは初回治療段階で若年、老年を問わず化学療法に反応しやすい症例はかたがつき、年齢にかかわらず反

応しがたい症例が screening されてのこるからであらう。これに反し初回治療では一般にいつて高年齢者に古い、治りにくい病巣の割合が高いのであろう。したがつて資料を層別化する場合にも、なにが治療効果に有力な影響を与える因子であるかをあらかじめ判別したうえで行なわなくてはならない。

それにしても現在われわれの行なつていけるのは、各種の因子をそれぞれ独立のものとして取り扱う扱い方である。しかしたとえば空洞と菌とは高度の相関、ほとんど因果関係に近い相関をもっているはずである。したがつて各因子をバラバラに取り扱うことは必ずしも正しいとはいえない。NTA分類と化学療法の効果との間の相関が抜きんで高いのはNTA分類は基本型の要素と空洞の要素をあらかじめ組み合わせるからかもしれない。今後の重要な研究課題の一つであらう。

いずれにしても治療医学における近代的方法論が他の領域ではなく、まず結核病学において確立されたことは注目に値することであらう。結核については病型分類、経過判定基準などがあらかじめ定められ、かつ普及していたこと、結核患者の数が多かつたこと、結核予防法に支えられて経済的にめぐるべない患者にも入院治療が可能であつたことなども、全国的な試験を行ないやすくした理由の一部と考えられるが、結核臨床家がとくに治療の科学化の必要性を鋭く感じ取り、かつその必要にせまられていたからであらう。試験管内で、あるいは動物実験で強力な効果を示した薬剤が必ずしも臨床の有用性を示さないことをしばしば経験し、また臨床の場合において自然軽快と治療効果との判別の困難さにしばしば苦しんだ結核臨床家たちが、臨床医学ことにヒトの治療医学における独自の研究方法論の確立を強く求めたのは当然であつた。

他の医学の領域では今日なお緻密な診断学と他愛のない直観的な治療学が併立している現状であるから、われわれの歩んだ路が他の分野の臨床研究家に対する少なからぬ示唆として役立つであろうことを信じて疑わないのである。

なお東北大岡教授、京大内藤教授、結核予防会岩崎博士から関連問題について貴重な発言を得た。

1. 結核療法研究協議会の成績から

慶応義塾大学医学部 五味二郎

はじめに

昭和24年度に行なわれたSM単独治療の研究から、今日まで療研が行なつた化学療法に関する研究業績は非

常に数多い。これらを返りみれば、各種の新しい抗結核薬の発見による結核化学療法の驚異的な進歩を知りうるとともに、その研究方法も著しく変革、進歩したことを認めざるをえない。

療研の初期の研究には、今日からみれば不完全、かつ未熟な点が少ないが、それらもその時代の見解を背景として批判することが必要である。療研の業績のうちで、主なる化学療法の研究成績、研究方法を述べ、これらがいかなる意図のもとに変革され、進歩したかを検討したい。

療研の最近の研究は、controlled clinical trialの方法で行なっているが、治療術式の無作為割り当て方式によつても、患者背景因子の分析からみた場合には、なお問題があることについても述べたい。

1. SM 単独療法

昭和24年度に行なわれたこの研究は、SMがはたして結核化学療法剤として価値あるかどうかを判定することを目的としたものである。SM 1日1gを連日40日間投与し、治療終了後1週間目の判定の結論は次のごとくであつた。すなわちSM治療は結核性疾患に対する優秀な治療法であるということではできるが、この療法のみをもつてはすべての結核を治癒せしめることはできない。一般に病変の新しいものには良好な成績を示し、古いものには効果が少ない。潰瘍性結核にはとくに効果が認められるが、肺結核に対してはこれより効果が少ない。この結論は、今日からみれば非常に短期間の治療成績から出されたものであるが、その後の多くの化学療法の研究成績からみても、化学療法全般に通ずる妥当なものと考えられる。100%に近い死亡率を示していた粟粒結核患者の約半数が、この治療によつて1年以上生存したことは、SMが真に有効な結核化学療法剤であること

を示し、さらにまたSMがその後の新しい抗結核薬の評価の基準となつたことも忘れてはならない。

2. TB₁ 単独療法

Domagkの発見したTB₁については、わが国においても臨床実験が行なわれたが、副作用として顆粒細胞減少症が起り、このためによる死亡例も報告された。昭和26年の療研の研究成績では、1日100mgの使用量では副作用も比較的少なく、ある程度の治療効果が認められた。この研究から治療対象患者のX線フィルムを中央事務局に集めて、岡治道先生を委員長とするX線写真読影委員会において、X線写真所見の経過を判定することにしたが、その後の化学療法の研究にも今日までこの方法を採用している。

3. INH 単独療法

INHは非常にはなばなく結核治療の舞台に登場した薬剤である。INHがなぜ、画期的な抗結核薬といわれたかといえば、INHがマウス実験的結核症に対して、SMよりもはるかに有効であつたからである。

昭和27年に行なわれたINH単独治療の成績は、INHが抗結核薬として有効な薬剤であることを示したが、マウス実験的結核症に対するほどは有効ではない。このことはマウス体内でINHがほとんどAcetyl化されないという私どもの研究からも当然考えられるところである。この研究にあつて「肺結核の症状の軽快および増悪ならびに転帰の判定基準」および「胸部X線写真所見調査表」を作製した。

Table 1

Regimens	Bacteriological findings													
	Converted to negative		Decreased		Unchanged		Increased		Negative from pretreatment stage		Not examined		Total	
	Smear	Culture	Smear	Culture	Smear	Culture	Smear	Culture	Smear	Culture	Smear	Culture	Smear	Culture
A. DHSM PAS	68 (67)	90 (65)	2 (2)	20 (15)	24 (24)	22 (16)	7 (7)	5 (4)	91	69	18	14	210	210
B. DHSM PAS INH	35 (78)	29 (71)	5 (11)	8 (20)	4 (9)	3 (7)	1 (2)	1 (2)	9	14	3	2	57	57
C. B. with collapse therapy	10	12	2	1	2	3			7	4	1	2	22	22

DHSM: 1g twice a week, PAS: 10g daily, INH: 0.3g twice a week Numbers in parentheses are percentages.

Table 2

Regimens	X-ray findings				
	Markedly and moderately improved	Slightly improved	Unchanged	Worsend	Total
A. DHSM · PAS	33 (16)	82 (39)	89 (42)	6 (3)	210
B. DHSM · PAS · INH	15 (26)	23 (41)	15 (26)	4 (7)	57
C. B. with collapse therapy		12	10		22

Numbers in parentheses are percentages.

4. SM・PAS 併用療法

このような判定基準を全面的に採用したのが、昭和27年のSM・PAS併用療法の研究である。SMは1日1g週2日、PASは1日10gを用い、治療期間は4カ月である。この研究から抗結核薬の併用療法がはじまつたのである。治療対象肺結核患者は400例で、喀痰中結核菌の培養陰性化率17%、鏡検陰性化率22%という成績が示された。

5. PAS 毎日・INH 毎日の併用療法, PAS 毎日・INH 週2日の併用療法, INH 週2日単独投与療法, SM 週2日・INH 週2日併用療法などの臨床成績

昭和28年にこの4種類の化学療法の比較研究が行なわれ、INHの単独療法が最も劣ることが示された。患者の治療法は無作為的に割り当ててはならず、また症例数も各群にかなりの差がある。しかしこの研究の主なる目的は、INHという有力な抗結核薬が単独に使用されれば、必ずINH耐性菌が出現し、今後の結核治療に多大な支障を来すおそれがあるので、INHとPASあるいはSMの併用療法の治療効果を確認し、INHの単独投与が行なわれないうにしたいとの意図であつたのである。

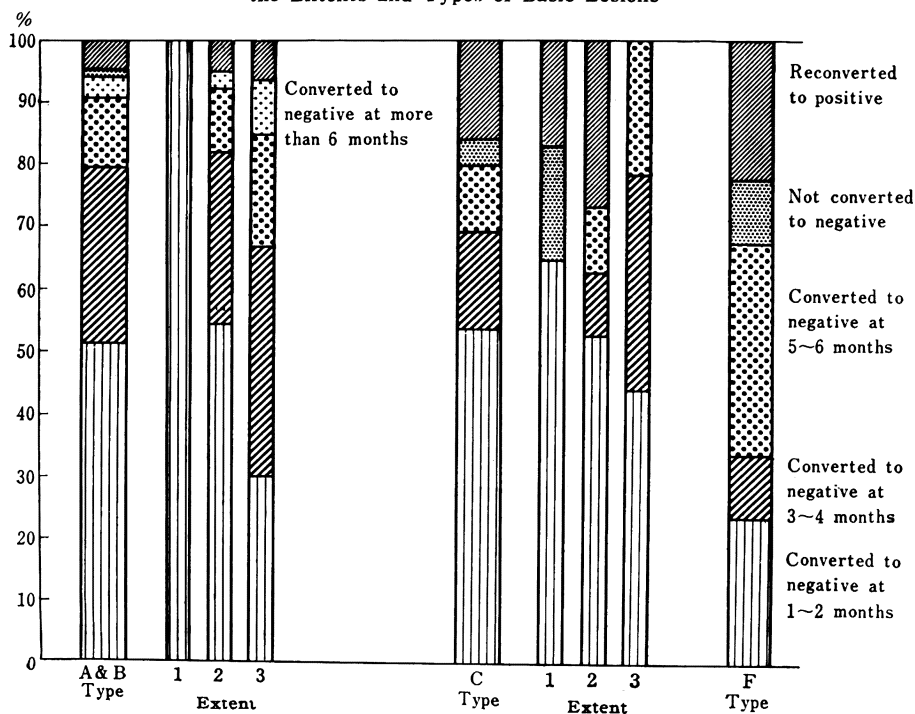
6. 結核長期化学療法の治療効果

上述の研究の化学療法の治療期間は4カ月であつたが、より長期間の化学療法の研究が必要と考えられ、また2者併用療法と3者併用療法の比較検討を行なうために、昭和29年DHSM週2日・PAS毎日の2者併用療法とDHSM週2日・PAS毎日・INH週2日の3者併用療法9カ月治療の比較研究が行なわれた。この研究においても患者の治療法の無作為割当ては行なわれず、また2者併用治療群と3者併用治療群の症例数も著しく異なつていた。しかし患者背景因子については詳細に調査され、3者併用群に重症者が多かつたにもかかわらず、2者併用群よりも菌陰性化率、胸部X線写真所見の軽快率がすぐれていたもので、3者併用治療は2者併用治療よりも有効であると結論された。さらにまた治療期間については、9カ月よりも長期間の治療が必要であるとされた。(表1, 2)

このように結核の化学療法が、その研究の比較的初期から併用療法の形で行なわれたことは、最近初回耐性例が問題となつてはいるが、SM, PAS, INHが現在でもなお有力な抗結核薬である所以と考えられる。急性感染症において、単独治療の結果、多くの薬剤に対して、病原体が耐性となつている現状とは非常に異なるのである。

7. PZA と INH の併用療法

Fig. 1. The Relationship between the Time of Negative Conversion and the Extents and Types of Basic Lesions

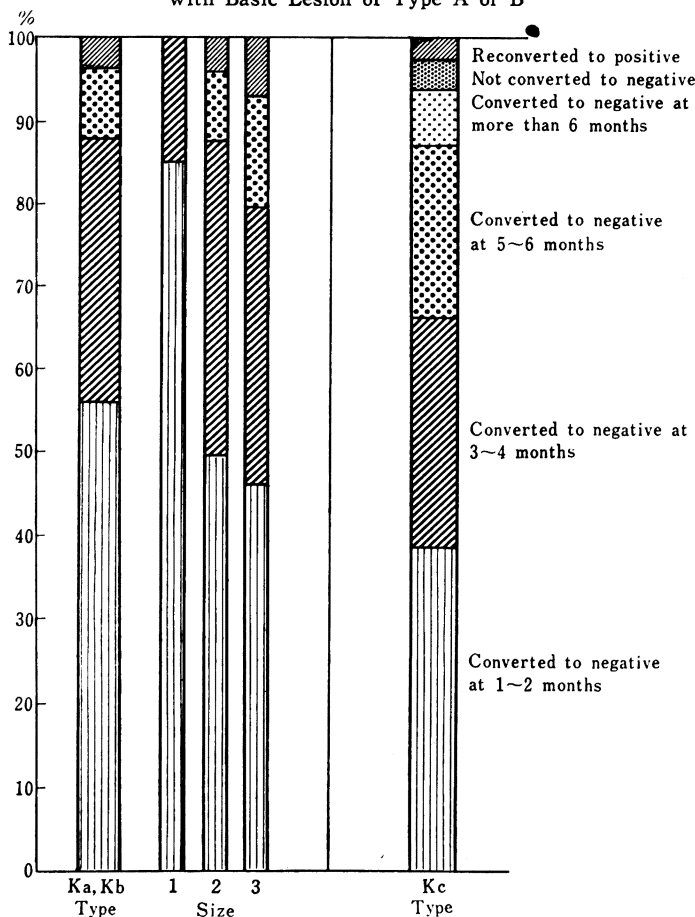


昭和 30 年頃米国の一部の学者によつて PZA と INH の併用療法が殺菌的療法であるといわれたので、療研においてもこの併用療法を検討した。その成績は、INH 感受性患者でも、かつて INH を使用したことのある患者は、INH を 1 度も使用したことのない患者よりも治療効果が劣っており、この併用療法は重症肺結核患者に対してある程度有効であることは否定できないが、けつして殺菌療法ということではできないことを示した。最近になつて米国でも PZA と INH との併用療法は、PAS と INH の併用療法よりも劣るといふ報告が出された。

8. 肺結核患者に対する KM の治療効果

昭和 35 年梅沢博士によつて発見された KM が SM に比し、いかなる程度の治療効果を示すかを検討した。初回治療患者を 2 群に分け、空洞のない症例は KM あるいは SM と PAS の 2 者併用療法、空洞のある症例は KM あるいは SM と PAS ならびに INH の 3 者併用療法を行ない、SM あるいは KM を含む化学療法のいずれを行なうかは、各委員の施設に患者が入院する順序の奇数、あるいは偶数によつて決定することにした。

Fig. 2. The Relationship between the Time of Negative Conversion and the Sizes and Types of Cavities with Basic Lesion of Type A or B



すなわち治療術式は無作為割当て方式によつて決定されたのであるが、また患者背景因子からみても、SM 治療群と KM 治療群はほぼ同等な構成を示した。治療成績は両群ともすぐれ、SM あるいは KM 3 者併用治療群では培養陰性化率はともに 90% 以上を示し、また胸部 X 線写真の中等度以上の改善率を示したものは両群ともに半数にみられたので、KM 1 日 2g の投与は SM 1 日 1g の投与とほぼ同等の効力を示すことが明らかにされた。この研究には学研分類ならびに判定基準が用いられた。

9. KM・TH・CS の併用療法

昭和 36 年 SM, INH に耐性を示す重症肺結核患者に対する KM・TH・CS の 3 者併用療法の治療効果が検討された。治療群、対照群は中央事務局で無作為に分けたが、患者はいずれもきわめて重症で、低率な菌陰性化率しか期待できなかつたが、意外にも培養陰性化率約 50% という好成绩であつた。

10. SM 毎日 3 者と SM 週 2 日 3 者併用療法の治療効果の比較

現在、英国をはじめとして、欧米では初回治療患者に対し SM 毎日、PAS 毎日、INH 毎日の 3 者併用療法を 90 日間実施し、その後 SM 週 2 日の 3 者併用療法に変える治療法がひろく行なわれているが、SM 毎日の 3 者と SM 週 2 日の 3 者併用療法を無作為割当て法によつて比較検討した成績はほとんどない。療研においては昭和 39 年この両者の比較研究を行なつた。患者の治療法の割り当ては、各委員から鏡検陽性の初回治療患者の通知を受けるたびごとに、中央事務局より SM 毎日の治療を行なうか、SM 週 2 日の治療を行なうかを指示することにした。

その成績は、菌陰性化率では両群にほとんど差がなく、基本病変の改善率は毎日群がややすぐれ、空洞の改善率は週 2 日群がややすぐれた結果を示したが、患者背景因子のうち空洞をみるに毎日群に治りにくい空洞を有するものが多かつた。

このように初回治療例では、SM 毎日法、SM 週 2 日法によつて、ともに 90% 以上の菌陰性化がみられるので、差が現われにくいということも考えられるが、両治療法の間にはそれほど治療効果に差がないと考えられる。

11. EB·VM·INH 併用療法

EB が重症肺結核患者の約半数を菌陰性化せしめることは多くの報告に示されているが、また単独使用では2~3カ月後に耐性菌が出現し再陽転するものがしばしばみられる。

昭和40年 SM·PAS·INH の3者併用療法で菌陰性化せず、そのために KM·TH·CS の3者併用療法を6カ月行なつたが、なお菌陰性化しない症例を対象として、これに EB·VM·INH の3者併用療法を行なつてその治療成績を検討した。6カ月治療の成績では、対象患者がきわめて重症であつたにもかかわらず、培養陰性化率は43%であつた。

12. 患者背景因子の検討

化学療法の効果判定には、controlled trial を行なわねばならず、このさい対照群と治療群の選び方は、全く無作為的に行なわねばならない。しかし対照群と治療群とが無作為的に選ばれても、患者背景因子を詳細に分析すれば、必ずしも両群の構成が等しいとはいえない。患者背景因子のうちで、治療効果に重大な影響を与えると考えられる肺結核症の病型については、学研分類の基本病変の性状ならびに空洞の性状のみが問題とされている。

しかし初回治療患者に SM·PAS·INH の3者併用療法を実施し菌陰転化（3カ月以上連続培養陰性となつた場

合）の時期をみるに、基本病変の性状のみならず、同じ性質の基本病変であつても、拡りが影響する（図1）。また基本病変A型あるいはB型の空洞をみるに、同じ性状の空洞であつてもその大きさによつて菌陰転化の時期が異なる（図2）。すなわち当然のことながら同じ性状であつても、基本病変の拡りの狭いものほど、また空洞の小さいものほど、菌は早く陰転する傾向がみられる。

このように患者背景因子を詳細に分析すれば、治療効果に影響を及ぼす因子は多数存するのである。

13. 時期を異にした同一化学療法の治療効果の比較

療研においては KM·TH·CS の3者併用療法による再治療重症肺結核患者の治療成績は、昭和37年ならびに昭和40年度の2回にわたつて報告している。喀痰中の結核菌培養陰性化率は、昭和37年度は55%、昭和40年度は83%と著しく異なつている。しかし昭和40年度の対象患者は37年度の患者よりも比較的軽症者が多かつたのである。このように患者背景因子によつて、同一化学療法術式でもその治療効果は著しく異なるので、時期を異にした治療成績は慎重に評価しなければならないのである。（表3）

む す び

療研の昭和24年度の SM 単独療法にはじまる約15年間の結核の化学療法に関する主なる業績について述べ

Table 3

		1st study (August 1962)				2nd study (March 1965)				
Background factors at the beginning of the treatment	Classification of N. T. A.	Mod. advanced 6 (9%)		Far advanced 58 (91%)		Mod. advanced 8 (24%)		Far advanced 25 (76%)		
	Basic lesion	A & B	C	F	A & B	C	F			
			18 (28%)	46 (72%)	4 (12%)	19 (58%)	10 (30%)			
	Cavities	Nonsclerotic wall 12 (11%)		Sclerotic wall 95 (89%)		Nonsclerotic wall 4 (8%)		Sclerotic wall 44 (92%)		
	Smear (Gaffky's scale)	0	1~3	4~6	7~10	0	1~3	4~6	7~10	
		17 (27%)	29 (45%)	18 (28%)	2 (7%)	8 (24%)	15 (45%)	8 (24%)		
Culture	(+)	(++)	(+++)	(+)	(++)	(+++)				
		3 (5%)	9 (17%)	42 (78%)	5 (15%)	4 (12%)	24 (73%)			
Months of treatment		3m.	6m.	9m.	12m.	3m.	6m.	9m.	12m.	
Bacteriological findings	Converted by smear	42%	53%	60%	58%	73%	76%	89%	87%	
	Converted by culture	34%	48%	50%	55%	61%	76%	77%	83%	
X-ray findings	Basic lesion	Mod. improv.		2%	3%		6%	12%	17%	
		Slight. improv.	8%	14%	15%	18%	21%	21%	23%	17%
	Cavity	Mod. improv.		4%	7%	5%	2%	2%	5%	12%
		Slight. improv.	10%	13%	18%	19%	12%	17%	14%	15%

た。

今日、初回治療患者には、SM-PAS-INH の3者併用療法を実施するのが原則とされ、この治療によつて、約90%以上の培養陰性化率が得られ、残りの患者もその半数はKM·TH·CSの3者併用療法によつて菌陰性化するし、さらにその残りの大半もEB·VM·INHの3者併用療法によつて菌陰性化が得られることになった。十指にあまる抗結核薬の使用方針にも、一応の目度がついたといつてもよいのではないかと思う。これひとえに長年にわたる療研各委員のご協力の賜物と思われる。しかしこのような術式が最良の治療術式であるとは、今日までのデータからでは断定できないし、なおお結核化学療法の研究には多くの解明しなければならない余地が残されている。

療研がこのような研究成果をあげたのは、最近

controlled trial を実施しているからである。しかし治療効果に影響を及ぼす患者背景因子の数は多く、またその組み合わせは非常にいろいろのものが考えられる。いかに無作為割当て方式を用いても、治療群と対照群の患者背景因子の構成は必ずしも等しくない。これはもちろん十分な症例数を得られないということにあると思われるが、現実には必要にしてかつ十分な症例を得ることはきわめて困難である。また多くの患者背景因子の重要度の評価は、現在科学的には行なわれていない。しかし多くの背景因子のうち、重要度に従つて取捨選択することは、症例数に制限のある現在、やむをえないことと思われる。治療開始時の患者背景因子を詳細に検討することはもちろん必要ではあるが、治療成績の集計にあつては、より簡単化することも必要ではないかと考える。

2. 国立療養所化学療法共同研究班の成績から

国立療養所東京病院 島村喜久治

1. はじめに

国立療養所化学療法共同研究班(班長:砂原茂一博士)は、昭和32年以来、毎年各種の化学療法方式の比較研究を行なつてきた。現在までに集計しえた第1~8次研究(表1)の成績を報告する。

2. 方法論

方式は無作為に割りつけ、読影は専門委員会が中央判

定した。治療中途での脱落例の処理についても検討した¹⁾²⁾。こうして培養陰性化率を示標にとると、初回治療の場合、その再現性はきわめて高く(図1)、この方法の精度の良さが証明された。臨床実験の科学化に成功したといえるであろう。しかしX線像改善率の再現性ははるかに劣つた³⁾。これは中央判定とはいへ読影自体の客観性が希薄なためと、病型や空洞のパラツキがならされるにはさらに多くの例数が必要なためのものである。しかし一般的にいえば、培養陰性化率とX線像改善率は

Fig. 1. Reproducibility of the Bacteriological Conversion Rate in Two Original Treatment Groups (Regimen: SMi+INH_i+PAS_d)

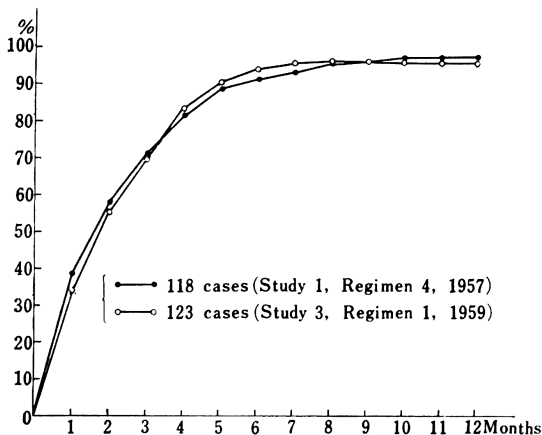
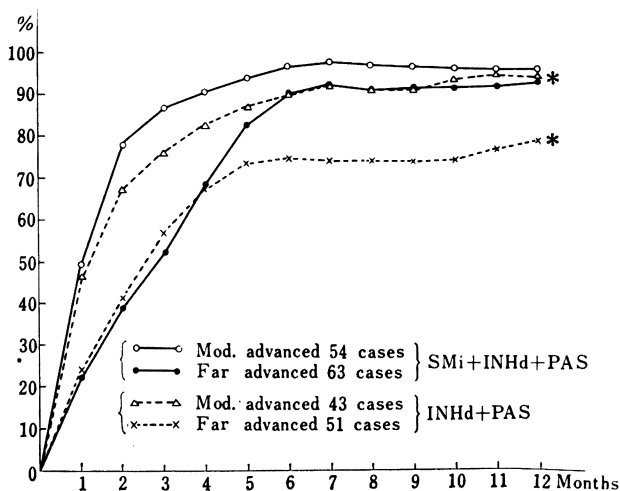


Fig. 2. The Comparison of the Bacteriological Conversion Rate in Triple Drug Regimen with that in Double Drug Regimen (Study 1)



Note: * Statistically significant at 5% level.

Table 1. List of Studies

	Cases
(1) Study 1 (1957) Original treatment	
1. SM 1 g biw+PAS 8~10 g d (12 months)	142
2. INH 0.3 g biw+PAS 8~10 g d (12 months)	101
3. INH 0.2~0.3 g d+PAS 8~10 g d (12 months)	115
4. SM 1 g biw+INH 0.3 g biw+PAS 8~10 g d (12 months)	136
5. SM 1 g biw+INH 0.2~0.3 g d+PAS 8~10 g d (12 months)	141
(2) Study 2 (1958) Original treatment	
1. INH 0.2~0.3 g d+PAS 8~10 g d (12 months)	123
2. SM 1 g biw+PAS 8~10 g d (6 months)→INH 0.2~0.3 g d+PAS 8~10 g d (6 months)	124
3. INH 0.2~0.3 g d+PAS 8~10 g d (6 months)→SM 1 g biw+PAS 8~10 g d (6 months)	101
4. IHMS 1.5 g d+PAS 8~10 g d (12 months)	123
5. INHG 2 g d+PAS 8~10 g d (12 months)	116
6. INH 0.5 g d+PAS 8~10 g d (12 months)	101
(3) Study 3 (1959) Original treatment	
1. SM 1 g biw+INH 0.2~0.3 g biw+PAS 10 g d (12 months)	145
2. INH 0.2~0.3 g d+sulfisoxazole 2~3 g d (6~12 months)	130
3. INH 0.2~0.3 g d+sulfisomidine 2~3 g d (6~12 months)	136
4. INH 0.2~0.3 g d+PZA 2 g d (6~12 months)	127
5. IPC 2 g d+PAS 10 g d (12 months)	127
Supplem. Re-treatment (SM-R, INH-S, PAS-S cases, except F type)	
1. KM 2 g biw+INH 0.2~0.3 g d+PAS 10 g d (6 months)	115
2. INH 0.2~0.3 g d+PAS 10 g d (6 months)	102
(4) Study 4 (1960) Original treatment	
A. Far advanced cases with cavities :	
1. SM 1 g tiw+PAS 10 g d (2 w) \rightleftharpoons INH 0.5 g d+PZA 2 g d (2 w). After 6 months : SM 1 g biw+INH 0.2~0.3 g biw+PAS 10 g d (6 months)	118
2. SM 1 g biw+INH 0.2~0.3 g biw+PAS 10 g d+steroid (4 w). After 4 weeks : triple drug regimen (to 12 months)	112
3. INH 18 mg/kg d+PAS 10 g d (6 months)→triple drug regimen (6 months)	83
4. SM 1 g biw+INH 0.2~0.3 g biw+PAS 10 g d (12 months)	102
B. Far advanced cases without cavity, moderately advanced and minimal cases :	
1. INH 4 mg/kg d+PAS 5 g d (12 months)	122
2. INH 4 mg/kg d+PAS 10 g d (12 months)	107
Supplem. Re-treatment (Type B and C, extended to grade 2~3, with cavities. SM-R, INH-R)	
1. TH 0.5 g d+PAS or SF (6 months)	115
2. INH 0.2~0.3 g d+PAS or SF (6 months)	92
(5) Study 5 (1961)	
A. Comparison between in and out-patients. Original treatment.	829
1. Far and moderately advanced cases : SM 1 g biw+INH d+PAS d (6 months)	
2. Minimal cases : INH d+PAS d (6 months)	
B. Evaluation of daily SM regimen. Original treatment.	
1. SM 1 g d+INH 0.2~0.3 g d+PAS 10 g d (3 months)→SM 1 g tiw+INH 0.2~0.3 g d+PAS 10 g d (3 months)	86
2. SM 1 g tiw+INH 0.2~0.3 g d+PAS 10 g d (6 months)	41
(6) Study 6 (1962) Original treatment	
1. SM 1 g biw+INH 0.2~0.3 g d+PAS 10 g d (6 months)	130
2. SM 1 g biw+INH 0.2~0.3 g d+TB ₁ 0.1 g d (6 months)	116
3. SM 1 g biw+INH 0.2~0.3 g d+DAT 4 g d (6 months)	133
(7) Study 7 (1963)	
A. Original treatment	
1. SM 1 g biw+INH 0.5 g d+PAS 10 g d (6 months)	162
2. SM 1 g biw+INH 0.5 g d+PAS 10 g d+sulfisomezole 1 g d (6 months)	161
3. SM 1 g biw+INH 0.5 g d+PAS 10 g d+PZA 1.5~2 g d (6 months)	156
B. Re-treatment	

Free selections among minor drugs, not yet administered.

298

C. To compare the followings :

1. To continue the original treatment
2. To alternate to the minor drug regimen
3. To add the surgical treatment,

according as the clinical status at the 6th, 9th and 12th month of the Study 7-A.

(8) Study 8 (1964)

A. Original treatment

1. SM 1 g biw+INH 0.3 g d+CS 0.5 g d (6 months) 113
2. SM 1 g biw+INH 0.3 g d+TH 0.5 g d (6 months) 118
3. SM 1 g biw+INH 0.3 g d+EB 1 g d (6 months) 101

B. Re-treatment (Cases, TH, CS and EB are not yet administered.)

1. TH 0.5 g d+CS 0.5 g d (6 months) 32
2. TH 0.5 g d+EB 1 g d (6 months) 34
3. CS 0.5 g d+EB 1 g d (6 months) 36

Table 2. Two Years Follow-up Results Obtained by Triple and Double Drug Regimens (Dr. Yokota)

Regimen	Clinical status at the end of one year treatment	Number of cases	Rate, fallen into incurable case	Aggravation rate
INH+PAS (243 cases)	Bacilli (-) Cavity (-)	122	2.5%	5.7%
	Bacilli (-) Cavity (+)	55	9.1%	25.5%
	Bacilli (+)	66	30.4%	24.3%
SM+INH+PAS (182 cases)	Bacilli (-) Cavity (-)	105	2.9%	10.5%
	Bacilli (-) Cavity (+)	61	0	4.9%
	Bacilli (+)	16	0	25.0%

Table 3. Dosage of SM and Appearance of Side-effects (Study 5-B)

Side-effects	SM daily triple drug regimen (86 cases)	SM biw triple drug regimen (86 cases)
Loss of hearing	5.8%	1.2%
Numbfeeling	7.0	2.3
Dizzing	2.3	2.3
Earmurmur	5.8	1.2
Headache	1.2	1.2
Haemorrhagic phlegm	0	2.3
Withdrawn	4.7	0

Table 4. Dosage of PAS and Rate of Appearance of Both Side-effects and Drug Resistance (Study 4-B)

		INH 4 mg/kg d +PAS 5 g d (122 cases)	INH 4 mg/kg d +PAS 10 g d (107 cases)
		Side-effects	Headache
	Fever	0	1.9
	Rash	2.5	0.9
	Gastro-intestinal disorder	14.8	13.1
	Disorder of liver	1.6	0
	Haemoptysis	3.3	0.9
	Haemorrhagic Phlegm	4.9	1.9
Drug resistance	INH-R	28.3*	4.3*
	PAS-R	17.0**	4.3**

並行するので、以下主として前者を示標として方式の比較をすすめる。このさい対象を NTA 高度群にしぼると、比較の感度がさらによくなるので¹⁾、全例での比較で優劣が明らかでない場合は、NTA 高度群について比較した。

3. 初回治療方式

(1) 一次薬3者併用と2者併用

治療中の培養陰性化率(図2)のみならず、臨床実験終了後2年たつて、終了時の病状別に、その後の難治化率と悪化率をみても(表2)3者の優位は明らかであった。

Note : .. } Statistically significant at 5% level.

(2) 方式変更の意義

方式を変更すると培養陰性化率は改善される³⁾⁵⁾⁶⁾。6カ月で二次薬3者に変更する方法、また6カ月以前にも方式を変更することなどが新しい課題となるだろう。

(3) 一次薬3者併用における SM の量

SM 毎日、週 3g、週 2g の各3者併用は有意差を示さない。そこで第1および5次研究から相似例の pair を作つて比較してみると 2~4 カ月目の培養陰性化率、

Table 5. Bacteriological Conversion Rate at 6 Months after the Start of Various Original Treatments (Dr. Yokota) (Far advanced cases, except F type. Study 1~8)

Regimen	Number	Conversion rate
SMi+INH d+TH	42	98.8%
SMi+INH d+PAS+PZA	55	97.8*
SMd+INH d+PAS	37	95.3
SMi+INH d+EB	45	94.5*
SMi+INH d+PAS+SF	48	91.0
SMi+INH d+PAS	241	87.9*
SM+PAS \rightleftharpoons INH+PZA	69	86.9
SMi+INH d+CS	44	86.5
SMi+INH d+TB ₁	26	85.3
SMi+INH+PAS+steroid	53	85.0
SMi+INH+PAS	135	83.4**
SMi+INHd+DAT	38	77.8*
INH(intermediate dose)d+PAS	164	73.3}**
INH(usual dose)d+PAS	125	73.0}
INH(large dose)d+PAS	32	66.1
INHd+PZA	39	65.4
INH+PAS	29	63.9
SMi+PAS	95	56.8**
INHd+PAS (5 g)	9	54.0
INHd+SF	78	34.3

Note: **} Statistically significant at 5% level.

Table 7. Withdrawal Rate of the Original Treatment, Owing to Side-effects

Regimen	Number of cases	Withdrawal rate
SMi+INH+PAS	383	2.1%
SMi+INHd+PAS	433	3.0
SMd+INH d+PAS	86	4.7
SMi+PAS	266	0.8
INH+PAS	101	0
INH (usual dose) d+PAS	446	1.1
INH (usual dose) d+PAS (5 g)	122	1.6
INH(intermediate dose) d+PAS	101	2.9
INH (large dose) d+PAS	83	7.2
INH-derivatives d+PAS	366	3.3
INHd+SF	266	3.0
INH d+PZA	127	8.7
SMi+INH d+DAT	133	0.8
SMi+INH d+TB ₁	116	13.8
SMi+INH d+CS	165	9.7
SMi+INH d+TH	168	13.1
SMi+INH d+EB	165	7.9
SM+PAS \rightleftharpoons INH+PZA	118	5.9
SMi+INH+PAS+steroid	112	4.5
SMi+INH d+PAS+SF	161	6.8
SMi+INH d+PAS+PZA	156	7.0

Table 6. Appearance of the Drug Resistance in Various Original Treatments (Dr. Yokota) (Far advanced cases, except F type. Study 1~8)

Regimen	SM-R	Regimen	INH-R
SMi+INH d+EB	4.4%	SMi+INH d+TH	0 %
SMi+INH d+PAS+PZA	5.5	SMi+INH d+PAS+SF	4.3
SMi+INH d+PAS	5.5	SMi+INH d+PAS	5.5
SM+PAS \rightleftharpoons INH+PZA	7.6	SMd+INH d+PAS	5.6
SMi+INH+PAS	8.0	SM+PAS \rightleftharpoons INH+PZA	6.1
SMd+INH d+PAS	8.3	SMi+INH d+EB	6.7
SMi+INH d+PAS+SF	8.5	SMi+INH+PAS	7.0
SMi+INH d+CS	11.1	SMi+INH d+PAS+PZA	7.3
SMi+INHd+TH	11.4	SMi+INH d+TB ₁	12.0
SMi+INH d+TB ₁	12.0	SMi+INH d+DAT	13.5
SMi+INH d+DAT	15.8	SMi+INH d+CS	15.6
SMi+PAS	19.6	INH (usual dose) d+PAS	17.9
		INH (large dose) d+PAS	21.9
		INH (intermediate dose) d+PAS	23.3
		INH d+PZA	27.5
		INH+PAS	28.6
		INH d+PAS (5 g)	44.4
		INH d+SF	46.8

Fig. 3. Dosage of INH in Triple Drug Regimen (Far advanced cases. Study 1, 3 and 5)

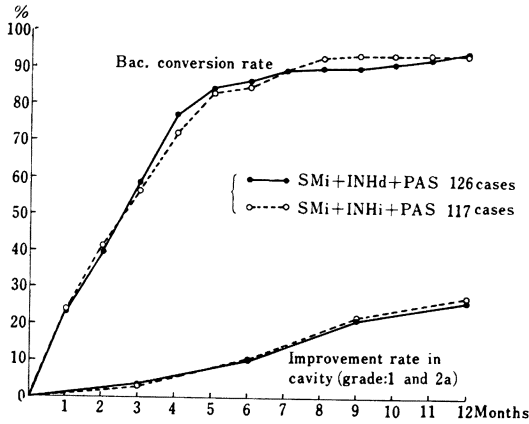


Fig. 6. Reproducibility of the Improvement Rate in Cavity in Two Original Treatment Groups, Stratified (Dr. Mitsui)

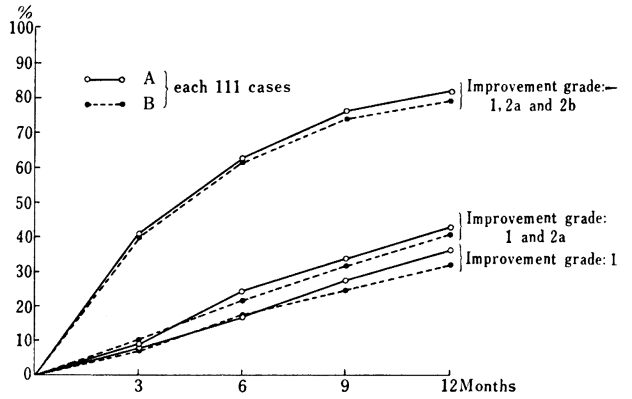
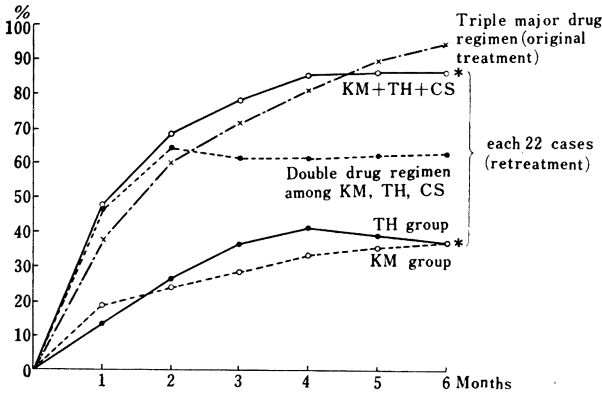
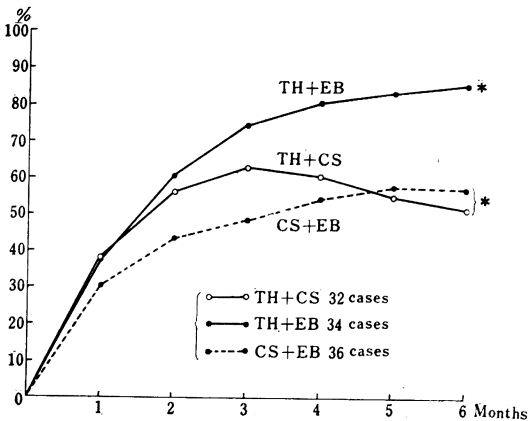


Fig. 4. Bacteriological Conversion Rate by Minor Drug Regimens, in the Stratified Re-treatment Cases (Dr. Mitsui)



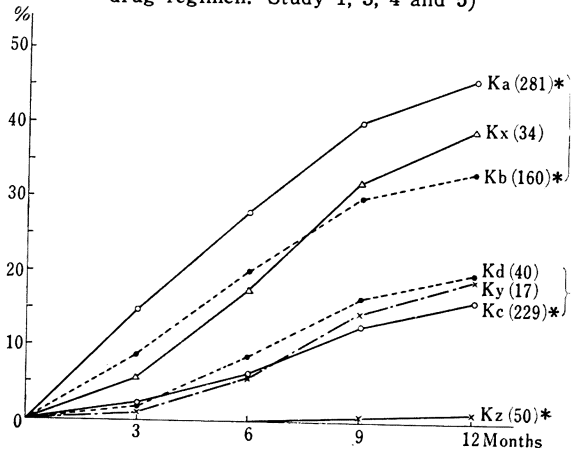
Note: * Statistically significant at 5% level.

Fig. 5. Evaluation of TH, CS and EB through the Bacteriological Conversion Rate in Re-treatment Cases



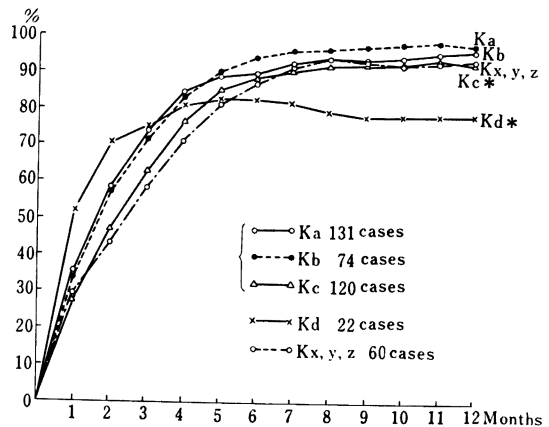
Note: * Statistically significant at 5% level.

Fig. 7. Improvement Rate (Grade 1) by the Type of Cavity (811 cavities in original triple drug regimen. Study 1, 3, 4 and 5)



Note: * Statistically significant at 5% level.

Fig. 8. Bacteriological Conversion Rate by the Type of Cavity (407 monocavitary cases in original triple drug regimen. Study 1,3,4 and 5)



Note: * Statistically significant at 5% level.

Fig. 9. The Comparison of Triple Drug Regimen with INHd+PAS in Original Kd Cases (Study 1~5)

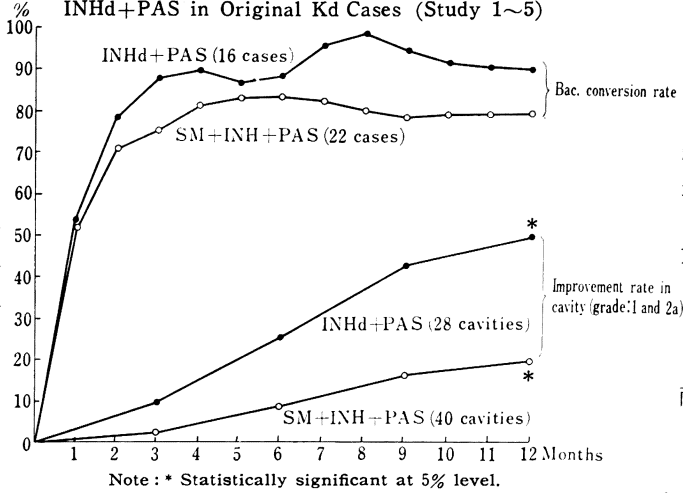
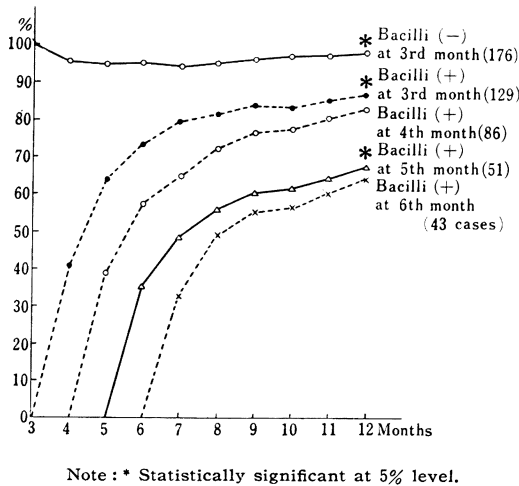


Fig. 10. Further Bacteriological Conversion Rate in Original Triple Drug Regimen, by the Bacteriological Results at 3rd Month of Treatment (Far advanced cases. Study 1, 3, 4 and 5)



6カ月目の空洞改善率(1+2a)の点でSM毎日法がすぐれていた⁷⁾。しかし副作用の点では必ずしも有利ではなかつた。(表3)

(4) 一次薬3者併用におけるINHの量

INH毎日と週2日の3者併用は、培養陰性化率でも空洞改善率でもほとんど差を示さなかつた。(図3)

(5) 一次薬2者併用におけるINHの量

INH毎日法は週2日法よりすぐれているが、毎日群の中では、INHの量の多いことが、ただちに強力とはいえないようである¹⁾³⁾⁵⁾⁶⁾。

(6) 一次薬2者併用におけるPASの量

PAS1日量を半減すると効果はやや落ちるが有意差はない⁶⁾。しかも副作用は減少せず、耐性出現率は上昇した。(表4)

(7) INHとの併用におけるPZAとSF
INH+PZAはINH+PASに匹敵し、INH+SFははるかに劣つた⁸⁾。

(8) 一次薬3者併用の強化

各種の強化方式を試みたが^{6)9)~11)}、上記各種の2者併用とともにまとめてみると(表5)、最強力なものはSM+INH+THと3者+PZAで、3者併用中最も劣つたのはSM+INH+DATであつた。

(9) 耐性出現率

一般的にいえば、2者よりも3者併用のほうが低く、また培養陰性化率の高い方式ほど耐性出現率が低かつた。(表6)

4. 再治療方式

(1) 比較方法論

二次薬を再治療の場合に比較することは、再治療例の構成因子が複雑なだけに容易ではない。そこで、

(a) 初回治療の場合に比較し、再治療時の効果を推定する。

(b) 再治療効果を支配する因子のうち比重の大きいものについて層別化して比較する方法を選んだ。(a)については、上記の3者併用強化のさい試みたが、その評価の検定に(b)の方法は役立つだろう。

再治療時培養陰性化率に有意差をもつて影響する因子は、NTA分類・空洞有無・排菌量・空洞単複であつたので¹²⁾¹³⁾、この4因子について再治療例を層別化して比較してみた。

(2) 二次薬併用

まず第4および7次研究中TH準単独再治療例について、この方法の再現性を確かめた後、第3, 4, 7次研究例から、KM, TH, CS各準単独再治療例を層別化処理して比較したところ、培養陰性化率において、CS群は他の2群より劣つていた¹⁴⁾。

さらに第7次B研究例からKM+TH+CSの3者併用、この3剤中の2者併用およびKM主軸とTH主軸の準単独方式を層別化して比較すると、併用二次薬数がへるほど効果が落ちる(図4)。KM+TH+CSは初回一次薬3者併用に迫る効果を示した。

第8次B研究では、TH, CS, EB未使用例をあらかじめ募集し、相似例毎3例を1組として前向き層別化を試み、3剤中2剤ずつの併用方式を比較した(図5)が、TH+EBが最もすぐれていた。またEB≧TH>CSという評価もできそうである。この点からすれば、KM+TH+CSよりもKM+TH+EBのほうが期待できるのではないだろうか。

5. 化学療法のX線像改善効果

(1) 再現性

比較症例数を増して1群200例、300空洞以上にすれば構成因子がならされて、X線効果が培養陰性化率と並行してくる¹⁵⁾。またX線効果を支配する因子中比重の大きいものについて層別すれば、例数が少なくとも再現性はよくなる¹⁵⁾。(図6)

(2) 空洞型別改善率

初回3者併用についてみるとKxが意外によくKdが意外に悪い(図7)。空洞型別に培養陰性化率をみても(図8)Kdのみが異なった態度をとっているので、初回3者と2者併用群からKd例を抜き出して比較してみると(図9)、例数は少ないが、ここでは3者併用の優位性は留保を要するようである。

6. 問題点

(1) 初回治療症例構成の変遷

NTA 高度ことにF型の減少と高年層の増加の傾向があるので⁴⁾、以上の成績も今後は修飾を受けるであろう。

(2) 副作用による中止率

一次薬3者および2者群では低い、量がふるえると中止率が高くなる。また二次薬が加わると急増する(表7)。例外はSFとDATである。表5と表7は並べて評価したい。

(3) 服薬率

外来ことに就労患者は一次薬でも約40%は規則的に服薬していない¹⁶⁾。外来患者の場合、上記の成績はそのままでは通用しないだろう。

(4) 治療方式の変更

NTA 高度例の一次薬3者初回治療の場合、排菌陰性化の早いものほど見通しがよい(図10)。たとえば3カ月で陰性化したものは1年目も有意差をもつてすぐれている。同じく3月目の時点で空洞改善度をみると、1か

2aであつたもの、2bⅡであつたもの、2bⅠのもの、3のもの順に見通しが悪くなる。すなわち3月目の培養成績とX線像から判定して、方式変更にあつていい場合が少なくないのではないかと思われる。

(5) 治療効率の向上

第7次C研究において、一次薬初回治療後、その効果に応じて6、9、12カ月の時点で、二次薬変更または外科療法考慮という一定の基準を申し合わせてみた。しかし成績はさんたんたるもので、手術はもちろん二次薬への切り換えも10%に達しなかつた¹⁷⁾。治療期間を短縮して治療効率を向上しようとする試みは、まだ克服すべき多くの困難をもっているといえるだろう。

終りに参加全施設のご協力、また本報告に直接協力された国療化研事務局の三井美澄・長沢誠司・横田英夫・中川保男各博士に心から感謝したい。

文 献

- 1) 国療化研：結核研究の進歩，28号，1，1960.
- 2) 砂原茂一：日本医事新報，2179号，3，1966.
- 3) 国療化研：日本胸部臨床，21(10)，768，1962.
- 4) 横田英夫：第20回国立病院療養所総合医学会，1965・10月.
- 5) 国療化研：日本胸部臨床，21(11)，866，1962.
- 6) 国療化研：日本胸部臨床，23(9)，585，1964.
- 7) 国療化研：日本胸部臨床，22(12)，791，1963.
- 8) 国療化研：日本胸部臨床，22(5)，323，1963.
- 9) Cooperative Study Unit on Chemotherapy of Tbc of the National Sanatoria in Japan：Tubercle，46，178，1965.
- 10) 国療化研：第40回結核病学会総会，1965・5月.
- 11) 国療化研：第41回結核病学会総会，1966・6月.
- 12) 三井美澄：最新医学，20(12)，3205，1965.
- 13) 三井美澄：最新医学，21(3)，568，1966.
- 14) 三井美澄：最新医学，21(1)，95，1966.
- 15) 三井美澄：最新医学，20(10)，2777，1965.
- 16) 結核予防会化療協・国療化研：結核，40(11)，497，1965.
- 17) 国療化研：第41回結核病学会総会，1966・6月.

3. 方法論の立場から

東大医学部物療内科 高橋 暁 正

1. 生物科学の方法論

方法論は、研究の場の特殊性を究明し、そこにおける科学的認識の論理を解明するものである。方法論を無視した直観的推理は、かりに結果的には正しいとしても、改めて科学的論理的に再検討されるのでなければ、科学的認識に目覚めた第三者に対して論証性をもつことができない。

生物科学は、個体の内部機構の研究、個体の集合における生物学的法則の研究および個体と環境との関係の研究という3階層に分けられる。一方、医科学においては、理化学的存在のうえに生物学的存在の次元があり、さらにそのうえに精神的存在の次元をもつた3層構造体が対象とされる。

個体の内部機構の研究においては、静的にみても「部分(fraction)」と「全体(unity)」との不連続性に注目

しなければならないし、動的な面においてはその自動制御性を無視することはできない。前者は基礎研究と臨床研究とが必ずしも直結しないことを意味し、後者は治療研究においては病体の自然回復力を考慮しなければならないことを意味する。結核病の研究においては、試験管内実験や動物実験だけによつて臨床治療学の体系を作り上げるという誤りはそれほど多くはなかつたことと考えられるが、自然治癒を薬効と誤つたことは数限りなく存在した。

個体レベルでの治療学を論じようとするとき、対象を性・年齢・発病後年数・重症度などで十分に層別したのちにおいても、なおかつ治療効果に大きなバラツキを与える個体差因子の重要性を無視することはできない。これら治療効果に影響を与える因子は、互いに少なからざる相関をもっているため、それら多数の相関のある因子を同時に正しく評価するということが、人間の直観力によく及ぶところではない。

さらに生体反応は多数の環境因子の関数であり、環境と生体および環境因子相互の間に関係も簡単でないことを考えると、一見ある治療手段の効果のようにみえるものが、実は食生活や生活様式の改善の結果である可能性についても考慮しなければならない。時を異にし、所を異にした症例群の比較によつて薬効を論ずることの危険な理由がここにあるのである。

治療研究の方法論は、環境の移り変りと自然治癒の経過という二つの時間的な傾向性をもつうに少なからざる未知因子群と個体差因子のバラツキのある場において、お互いに相関のある多数の因子群についての同時評価をいかに客観的に行なうかを論ずるものである。わが国の医学教育においては、これまで生物科学研究の方法論を取り上げることがなく、研究の計画も結果の解釈も、すべて直観によつて処理せられてきた。そのためにきわめて大きな浪費をし、かつ治療学において世を誤らしめてきたところが多い。早急に医学における研究の論理を体系化することを試み、生物科学の方法論における20年の後進性を回復しなければならない。

医学の研究が上にあげたような人体の生物学的側面を無視できないのはいうまでもないが、医学の研究を単なる生物学の次元に還元してしまつた形で行なつてはならない。生物にも潜在的には存在する「意識」が人間においては高度に発達し、お互いに感情を共感しうる段階になると、そこには倫理という人間と人間の間成り立つ新しい「場」の発生がみられることになる。しかしそれと同時に、人類は社会経済機構をもつこととなり、経済力に由来する新薬の研究のゆがみの原因が現われ、その倫理性と科学性を圧迫することとなる。経済性はわれわれの思考と行動における科学性と倫理性を傷つけようとし、誤つた科学至上主義は倫理性を害うものである。

2. 研究条件の規定—標識と層別

治療研究はいうまでもなく診療におけるわれわれの行動決定におけるその応用を前提として行なわれるものである。応用が正しく行なわれるためには、研究対象の条件が明らかにされていなければならない。軽症も重症も一緒にして何パーセント有効といつても、その値は軽症と重症との混合の割合で変わつてくるし、また軽症ではどのくらい、重症ではどのくらい有効であるかも分からないとなると、使いようがない。したがつてたとえば「菌陽性の初期結核」というように、対象を限定する標識特性を明示しておかなければならない。

次に何をもちつて効果判定の目印とするかを決めなければならない。それは効果と直結するもので計測の安定性のあるものであることが望ましい。結核の場合には、喀痰中の菌のような病像と直結したものがあろうに、胸部レ線写真も読影委員会を作るなどその解説成績の客観化に著しい努力が払われている。これらのように研究目的として計測される生体特性を、統計特性と名づけよう。統計特性を規定したあとでも、残された多数の生体特性や環境条件の中に、統計特性として取り上げた薬効の目印となる生体反応に大きな影響を与えるものが残されていることがある。たとえば性、年齢、経過年数、重症度などである。それらを放置したのでは、研究の結果がどのような条件の患者に適用できるかを明らかにすることができない。そこでまず対象となつている患者群を性別に分けるという操作をする。これを層別するという。年齢、経過年数、重症度についても、各因子を数段階に分けた上で層別することができるが、これらのような数量的な因子では、薬効の目印となる生体反応がそれらの因子に対してどのような回帰を示すかを検討するのがより有効であろう。

これらはそれぞれの層の中あるいは回帰直線のまわりで、統計特性がほんとうに均質な確率分布をするようにし、統計学の理論が正しく適用できるための準備である。「統計とはただ多数例を集めて平均を出したり出現率を出したりすることである」と安易に考えていたり、またそうした点を批判して「統計とは役に立たないものである」と毛嫌いしていたりすることは、ともに誤りである。例数の少ないときには、そうした層別や回帰を十分に行なうことはできないが、それが不完全であればあるほど結論は不安定さを示し、同じ薬がときに有効と出てみたり、無効と出てみたりするし、2つの薬物の効果を比較するときには、よほど大きな差があつて、それがそうした不安定さのバラツキを大きく上まわる程度のものでないと、検出力が悪くなつてそれと認識することが難しくなるのはやむをえないことである。

重要な層別因子・回帰因子を多数の可能性のある因子

群の中から見出す方法として、重回帰方程式のあてはめを利用することができよう。あらかじめ層別因子にもかきの順位をつけておくことが必要であり、変数の漸増・漸減法によつて最小限の必要な変数を選ぶことができよう。

3. 研究過程の管理—偏りの排除

薬を与えたら病気が治つた。だから薬が効いたのだ、などということを考えることが、いかに生物科学の基本的認識に欠けたはなはだしい誤りであるかについては、もう述べる必要がないであろう。

軽い病気の場合なら、「薬です」といつて有効物質の入っていないにせ薬(プラシーボ)を与えても30~60%の患者で病気の治ることが知られている。その一部は病気の自然回復によるものであろうし、他の一部は患者の薬に対する「期待」から生ずる心理効果である。

一見して薬効のようにみえるものがそのようなプラシーボ効果でないことを証明するためには、対象を2群に分け、一方には検定すべき薬、他方にはプラシーボ(形、味、色などの似た)を与え、両者の差が統計的に有意であることを示さなければならない(対照試験)。これを差分法の原理という。

このようにして検出される差がほんとうに薬効に対応するものであるためには、まず比較される2群が無作為的に等分されたものでなければならない。ほんとうに無作為に分割されたものであれば、両群の初期条件の間にはめつたに統計的に有意な差は認められないはずである。もしたびたび両群の初期条件が有意差を示すようなら、無作為に割付けの操作がどこかで破られていることになるので、その研究成績の信用度は著しく低いものとなる。本試験群のほうに重症例が多いにもかかわらず、対照群よりも有効率が高いということから、不等式を解くような形式で新薬の有効性を論証しようとしている報告もあるが、それは3つの点で望ましくないことである。その一つは、このように十分よく管理されていない研究では、まだどこか気づかれないところに、ほんとうは有効でない薬を有効であるように判断を誤らせるような偏りの原因がひそんでいはいはしないだろうか疑われるからである。他の一つは差が有意でも、何倍くらい有効か定量的に薬効を評価することができないことである。最後にもつとも悪いことは、この不等式はいつでも解けるとはかぎらないことである。

2群の初期条件に著しい差が発見されたときには、それらを十分に層別したうえで、2群の構成が同じ組成となるように、多すぎる層を無作為的にすてたうえで比較を行なうことがある。しかしこれもあまり後味のよい比較というわけにはいかない。

対照群ということばがしばしば誤解のもとになること

があるが、医科学としての治療研究では、一般的には両群ともにそれまでの医学知識によつて得られている標準治療は行なわれ、そのうえに新薬を重ねた本試験群と、そのうえにプラシーボを重ねた対照群との比較を行なうのである。不眠症の薬のようなときは、必ずしも標準治療に重ねるといふことはしない。また新薬の効果が、基礎にある標準治療の状態と関係があると考えるときには、段階的に標準治療を変えてみるが必要になる。

偏りを避けるための第2の注意として、もし薬効が患者の自覚症状や医師の診察所見のように、新薬の薬効にたいする「期待」が生体反応の記録をゆがめる危険性のあるときには、患者にも医師にもどちらが主薬でどちらがプラシーボか分からないような試験計画をたてておかなければ、その効果は信用を受けにくい。そうでないと、患者や医師の「願望」の現われとしての論文を作り上げることになる。このような試験計画を二重盲検法(Double Blind Method)という。しかし二重盲検法は、完全盲目試験法とは異なるもので、あらかじめ少数例での慎重な観察によつて、投与量、投与期間、副作用の種類と程度などを評価し、万一の場合の対策を完全に考えておかなければならない。これを予備試験(パイロット・テスト)という。

結果の偏りに関しての第3の注意は、観察の終了するまでの間の脱落症例の数を極度に少なくするように努力をするということである。抗結核剤でいえば、副作用の多い薬剤群では脱落症例の多いのは当然であるが、対照群と本試験群とで脱落が平等に起こるという保証はどこにもない。一般的に、よくなつたから脱落したのか効かないから脱落したのか分からないので、脱落症例の多い試験成績あるいは脱落症例についての記載のない試験報告からは、なにもいえない場合が多い。脱落の理由を徹底的に追求しておくことによつて、脱落症例による偏りがどの方向に効いているかを概略は推測でき、これによつて結果の解釈の安全性をある程度保証できる場合がある。脱落症例がことごとく都合の悪いものとしてもなおかつ結果に狂いのこないことを確かめる方法をとることもある。

4. 検出力の問題

ストマイが最初に抗結核剤として世の中に出てきたときには、それまで発病してから2~3週以内に100%近く死ぬことになつていた粟粒結核が、治療終了6カ月後において45%が軽快または略治、10%が不変であつたという事実だけでも、その効果を確認するのに十分であつた。しかしパスが現われ、INHが現われ、それらの相互の比較、それらのいろいろの組合せの比較が問題となると、検出されるべき薬効は絶対評価されるべき物指をもたないことになる。そのうえ検出されるべき薬効差

は次第に小さいものとなるので、よほど精度のよい実験計画を実際に行なうこととしないと、小さな差は見逃されてしまう。

観察例数は多いほどよいわけであるが、もしそれがかぎられているなら、対照群と本試験群とは同数とつた場合に、最小の差が検出されることになる。例数の比が1:3であるとその効率は87%, 1:9であると60%, 1:29であると36%に減少する。

本試験群と対照群との例数が大きく開いているときには、その研究計画者がこうした研究計画の検出力についての知識に欠けていたと考えなければならないが、それと同時にこのような研究では本試験群と対照群とが無作為割付をされていない可能性の大きいことを示しているため、原則的にはその信頼性はそれだけ低いものとなってしまう。

出発点において対象の層別、回帰という操作を十分に行なうこと、および統計特性の選び方をうまく行なうこと、計測の安定化、客観化そしてバラツキを小さくするなどという検査技術の検討も、検出力を増すために重要な配慮である。

5. 臨床治療学研究的段階性

治療における基礎医学的研究は、その実験が「有効性への期待」と「安全性への保証」の基礎となることを望んで行なわれる。しかし生物科学の各次元間における不連続性のために、新薬を人体にはじめて試みるときには、どのような不慮の事故が発生するか分からないという態度でのぞむべきである。

したがって臨床治療研究の第1の段階は、さきに述べた予備試験(パイロット・テスト)でなければならない。これに続く第2の段階は、ここに詳述した対照試験である。

しかしながら臨床治療学の研究はこれをもつて終結したと考えてはならない。第3の段階として、市販のものにおける副作用の監視過程がなければならないからである。一般に、第2段階の対照試験は、特定の研究機関において限定された対象について行なわれるが、市販のものにおいては、使用対象の幅は拡大され、小児、女子、老人と広い範囲にわたり、また常に最適条件下に適用されるもかぎらず、特異体質、アレルギー体質、過労、栄養不全あるいは妊娠などのものにおいても使用される可能性をもつ。さらに薬剤のほうも、大量生産、店頭における保管条件などのために質の変動の幅も大きくなると考えなければならない。したがってWHOが勧告しているように、新薬は発売後3年間はある程度の副反応について医師に申告の義務を負わせ、その検討結果を広く世界に知らしめる公的な追跡機構をもつ必要がある。

治療研究がこのような大がかりな統計解析を必要とすることとなると、第一線において診療に従事する医師たちは、まったく治療研究から遠く離れなければならないと考えるべきであろうか。それらの医師たちは、患者について事実を観察し、薬効を左右する因子について直観的仮説を得るための最もよい位置にあると考えられる。小規模の臨床実験の成績を学会の委員会に反映させ、大がかりな臨床試験の計画をするに値するかどうかを考慮する資料を与えるのも、こうした第一線診療医たちに期待される研究活動の一つではなかろうか。とくに副作用の発現に対する個人的要素の解明において、こうした努力の結集が期待されるであろう。

6. わが国における治療研究の展望

わが国の医学教育の中では、学問体系としての治療学はほとんど無視されてきた。その理由は、薬理学の理論さえわきまえておけば、治療手段の設計は論理的に可能であるという、生物科学の認識に対する正しい理解を欠いた機械論的な立場が優位を占めていたからであると考えられる。治療手段の設計における非論理的部分は、むしろ名人芸として神秘化される傾向さえ認められていた。

その結果として、患者の生活環境の調整や患者の生体反応の賦活などという要因を軽視し、治療すなわち投薬という形のゆがんだ治療観が流行することとなつた。製薬会社の積極的な力、臨床医学教室における方法論の欠如、薬事行政における態度の生ぬるさなどのために、戦後のわが国の医療社会が著しく大きな損害を蒙つたことは改めていうまでもない。

治療研究の客観化が、1945年イギリスのMedical Research Councilにおけるストマイの効果検定においてはじめて行なわれ、以来イギリス、アメリカの治療研究の基本原則となつたことはよく知られているとおりである。肝臓薬と称せられるものも1945年までは世界各国ともに無数に存在した。しかしそれ以後1950年から1955年にかけて、前にあげたような科学的対照試験が行なわれるとともに、次第にその姿を消していった。

わが国では、1945年ころから各種の肝臓薬が氾濫し、1961年に著者が偶然な機会からその科学的根拠を欠くことを見出し、1962年に日本消化器病学会において「臨床肝臓治療学研究の方法論」と題する特別講演を行なうまで、一般内科領域ではこの問題は全く無視されてきた。

一方結核病学の領域においては、1949年以来抗結核薬の研究班が厚生省に設けられたが、1954年までは相対測定形式は用いられなかつた。1957年にいたって国立療養所化学療法研究班は、イギリスのストマイ研究における治療研究の方向転換に遅れること12年にして、

理想に近い対照試験の形式を採用し、科学的な治療研究を開始した。これは内科領域における著者の肝臓薬批判に先立つこと3~4年である。結核治療が療養所中心に集団的に行なわれ、治療効果の統計的研究が行なわれやすかつたとはいえ、わが国における治療研究の科学化に先鞭をつけたものとして敬意を表するに価するものである。

わが国においては、レ線写真の解読のようなパターン認識における直観力の優位性を例証として、統計的解析にたいする大家の直観的判定の優位性を主張しようとする傾向が強い。しかし v. Neuman の言をまつまでもなく、優れた人間の優れた仮説提起能力を別とすれば、人間の脳は論理的に浅い並列的な認識に適しており、論理的に深い直列的な認識は数理解析にその席を譲らなければならないことは、計量医学の研究によつて実験的にも明らかにされているところである。

さらにまた、統計的法則の平均的性格に注目し、個別の実践における個別的調整の原理として直観力の意義を認めようとする傾向も無視できない。しかしながら個体差に関する情報がまつたくない場合には、統計的平均から出発して、短い時間間隔で観察を繰り返し、予測された結果と実測された結果とのくい違いによつて薬物の投与量を修正することによつてしか、最良の治療を実施

することは可能でない。その場合、どの程度のくい違いにどの程度の修正が必要かということは、やはり集団について統計的に調査することによつて得られた用量反応関数を基盤にし、そのパラメーターを個人的に決めなおしたうで、客観的に決められなければならない。ここには、直観のような神秘的な力の介入すべき余地は全くない。

治療研究の科学化によつて、各治療法相互の間の優劣が、きわめて短期間の間に明確に定量的に示されてみると、それまで長い間悪い治療法によつて治療され、抵抗性をもつにいたり不治の状態に追い込まれたりして、人世の行路を誤らしめられた多数の患者たちの無言の抗議に、私たちは良心の苛責を感じるのである。そしてあらゆる製薬会社の利害よりも、社会の中における製薬企業の育成よりも、そしてまた医薬学研究者の科学的名誉心よりも、患者たちの正しい医療を受ける人間としての権利のほうが優先することを強く感じるのである。

治療研究の科学化が、より高次の次元における患者と医師との間の精神的交流をより豊かなものにするにせよ、なんらそれを傷つけるものでないのはいうまでもない。診療は直観力の極限において行なわれる厳粛な事実であるなどという神秘主義にまどわされず、科学と人間との正しい関係をよく考えることが必要なことである。