

特 別 寄 稿

明治20年代以後の我が国の結核予防, 診断, 治療の
諸問題に関する史的展望 (その 2)

岩 崎 龍 郎

結核予防会結核研究所

受付 昭和 57 年 2 月 10 日

(6) 結核の診断に関連した歴史

結核の診断は自覚的な症状とその経過および打聴診による胸部の所見等によつて下される時代が長く続いた。結核菌検査やX線の医学への利用が始まつて後も、これらが普及するまでにはかなりの年月が必要であつたので、症状を正しく知るため病歴の取り方に関する修練は重要視され続け、また打聴診は肺炎部の軽微な病変の発見から、空洞の存否、その空洞内に薬物を注入ができるような位置診断など高度な技術を開発した高田耕安²⁹⁾のごとき名人技に達しようとする努力が明治、大正は勿論昭和に入つても行なわれた。

ツベルクリン注射による局所、全身および病巣反応に関する Koch の示唆は我が国でも直ちに試みられ、前に述べたような反論¹⁾もあつたが同調者³⁰⁾もあつた。しかし不快な副反応のために診断に利用されるには至らなかつた。Pirquet 氏反応は最初結核患者の診断に利用されようとしたが、本来の目的に用いられるまでにはそんなに長い年月を要しなかつた。しかしツベルクリン反応陽性者から患者を見出だそうという対策はずつと遅れてからのことである。

後に述べるように Koch³¹⁾ はツベルクリン療法を積極的に採用させる請願の手紙の中に、この治療法の効果の指標として喀痰中の結核菌の陰性化率を問題とした。我が国において肺結核症の診断に喀痰中の結核菌の塗抹検査を普及させるためには高価な顕微鏡輸入の問題もあつて年月を要した。しかし明治40年代になると肺結核症の早期診断には喀痰の結核菌検査に勝るものなしという主張³²⁾が現れ、検査成績の向上のための集菌法もいろいろ考案されている。そして喀痰中の弾力線維の証明も肺組織の崩壊を知る方法として検査され始めている。

この年代にすでに喀痰よりの結核菌の培養が試みられたが³³⁾、成功するのは材料をモルモットに接種し生じた病変を培養する場合が主で、これでは実用にはならなかつた。

つた。喀痰直接の純培養を可能にしたのは住吉³⁴⁾の研究であつた。彼は喀痰材料を硫酸で処理し、沈渣を生理的食塩水でよく洗浄し、これを glycerin 馬鈴薯培地に植える方法で、動物接種よりも優秀な成績を得た。住吉の研究は Löwenstein-Jensen 培地の開発を促し、我が国においては岡・片倉培地³⁵⁾に発展したのである。ここで我が国で初めて臨床的に喀痰の培養検査が普及しはじめた。昭和24年小川³⁶⁾は卵培地を更に改良し、培地の作製も喀痰の前処理も簡単で、定量的培養が可能で、培養成績は優秀ないわゆる小川培地を作つた。これによつて結核菌の培養検査は急速に全国的に普及した。培養があまりに簡単にできるようになつたので、塗抹検査が怠られるようになった。そのため感染源として重要な塗抹陽性者の統計が不確実になるという予期しない結果が起こつた。

臨床材料からの結核菌培養が普及するに従つて結核菌にあらざる抗酸菌が人体から分離されるようになった。その最初は横隔膜下膿瘍から占部ら³⁷⁾が発見したものであつた。その後数例の報告があつたが、我が国で非定型抗酸菌症として報告されたのは染谷³⁸⁾の肺疾患例が最初である。この間に非定型抗酸菌症に関する国際的関心が高まつていたのであつた。そして今野³⁹⁾の Niacin test の発見は結核菌と非定型抗酸菌との鑑別を容易にし、我が国における非定型抗酸菌症の症例が増加し、日比野⁴⁰⁾によるこの疾患の診断基準が示されるに至つた。結核症の治療は容易になつたが、非定型抗酸菌症の大部分には有効な薬剤は未だ開発されず、持続的排菌を続ける症例が多数存在し、その中のかかなりのものはまだ非定型抗酸菌症とは診断されず、結核症として扱われているものが少なくないようである。

さて現在肺結核診断のうえで不可欠なのはX線検査である。明治28年 Röntgen がX線を発見してから医学分野には速やかに応用されたが、我が国で診断への利用として紹介⁴¹⁾されたのは明治43年である。その紹介の中にはかなり立派な胸部写真が印刷されているが、日本で撮

影されたものか否かの説明はない。大正3年青山胤通⁴²⁾は剖検で確かめられた粟粒結核症について講義をしているが、この例のX線所見の説明の中で粟粒結節の散布については述べていない。どの程度の鮮鋭度をもった像であつたか想像される。当時X線写真は大きな Focus をもったX線管を用い、ガラス乾板に撮影されていた。フィルムが用いられたのは大正10年以後であり、それはすべて輸入品であつた。日本製のX線フィルムは昭和8年になつてようやく出現したのである。

胸部のX線診断が普及したのは昭和になつてからであり、これによつて自覚症もなく、打聴診では捉え難い pre-clinical の肺結核症があることは一般の認識するところとなつた。したがつて肺結核症の早期発見は健康と自覚するツベルクリン陽性者の胸部X線検査によらねばならないと理解され、この理解は結核発病論とも関連して推進された。このようなとき、すなわち昭和11年古賀⁴³⁾はX線間接撮影法を発表した。これは直ちに大学入学試験の体格検査に、更に昭和15年には徴兵検査に広く利用され、一方においては今村⁴⁴⁾により「結核に関する集団検診」という結核病学会の宿題報告が行なわれ、間接撮影は肺結核症の早期発見方法として定着した。昭和26年には結核予防法の大改正により、国民すべてが毎年結核検診を受けるべく規定された。この間間接撮影の技術はX線発生機械、蛍光板、写真機、フィルムの各 maker の技術陣とX線専門家、結核専門家の協同研究によつて著しい進歩を遂げた。

昭和28年第1回の結核実態調査⁴⁵⁾が行なわれ、結核は国民各階層にほとんど同様に淫浸し、しかも半数以上は未発見の状態にあることが明らかにされたので、集団検診の必要性は一段と強調された。そして全国民の集検受診率は50%にもなつたが、年間に新しく発見される結核患者中、集団検診によつて発見されるのは最も高率のときでも30%であり、多くは20%内外であり、結核発病率の減少に伴い15%を割るようになった。そしてほとんど常に約80%が何らかの症状を発してクリニックを訪れ、発見されるという状態が続いたのである。殊に小・中学生における発見率は極めて低く、検診による利益より、X線被曝による不利益の方が多く、発病者は患者家族の検診を強化することで把握できるし、また入学時の high risk 者の選定とそれに対する化学予防などの施策によつて発病防止をする方向へと転換した。

また新発病者の retrograd の追及から、発病には2形式があり1つは緩徐に進行するものであり、他は前回の検査では異常所見なく、短期に急速に相当重大な病変が進展し、その際咳、痰、発熱等の症状を呈するという形式のものであることが明らかにされた。したがつて早期発見のためには上記のごとき症状を発した場合に受診することの必要性が加えられた。

このような臨床的発病形式に関連して思い出されることは Assmann⁴⁶⁾ や Redeker⁴⁷⁾ らが1920年代に唱えた neue Lehre, すなわち鎖骨下浸潤あるいは早期浸潤が肺結核症の臨床的開始であるという学説である。突如として出現するこの病変は速やかに崩潰して空洞を生じ、症状を発するものであり、それ以前の軽微な状態では発見することが困難だという当時の論争が形を変え、急速発病型、そしてこの発見はいわゆる passive case-finding に待つべしということで再び現れたということができよう。

今まで述べてきたようにそれぞれの時代が持っていた手技によつて発見された結核患者はその時代の必要や可能性に応じて分類されてきた。

肺結核の病変の診断に打聴診しか利用できなかった時代には Turban-Gerhalt の病変の拡がりによる分類、すなわち第1期、第2期および第3期の分類が用いられた。Turban の分類を Gerhalt が改めたのは明治40年だつたが、この病期分類は大正年間まで広く用いられた。

Aschoff は結核病変を組織学的に整理し、滲出性、増殖性および硬化性と分けた。彼の門弟 Graeff、この人は第一次大戦後新潟医大の教授として招かれていたが、彼と Küpferle⁴⁸⁾ は肺結核症の剖検所見とX線所見とを対比した名著を出版した。それによつてX線所見から組織反応を類推できるようになり、昭和になつてから、滲出型、増殖型あるいは混合型肺結核という分類がよく用いられた。

昭和12年傷夷軍人療養所の開設が始まり、同13年厚生省が発足し、その部局として軍事保護院が出来た。傷夷軍人療養所入院患者の統一的分類のために、岩鶴は Rehberg の分類を参考にして軍事保護院分類を作つた。更に岡⁴⁹⁾は Rehberg にもどり、その分類原理を純化し、結核の病理発生と進展を考慮して肺結核症のX線所見の分類を作つた。これがいわゆる岡分類である。この分類は岡、限部による肺結核の病理解剖を基礎とした胸部X線像の読影が全国を風靡したこととも関連して、昭和10年代から20年代にかけて広く用いられた。

化学療法時代になつて、抗結核薬によるX線所見の改善は病変の組織反応によつて大きな差があるので、岡分類はこのニーズに十分に応じえないようになった。むしろ昔に帰つた組織反応による分類が望まれた。このような見地から堂野前⁵⁰⁾と岩崎⁵¹⁾はほとんど時を同じくして独自に空洞壁の性状を問題としたX線所見の分類を行ない、また岩崎⁵¹⁾は空洞以外の病変についても新しい分類を提唱した。これらを参考にして昭和32年「化学療法を目標とした肺結核の病型分類」⁵²⁾が制定され、これを略して日結研分類という。以来化学療法の研究に際し、対象とした症例群の背景を示すのにはほとんど必ずこの分類が用いられた。しかし疫学的統計には「日結研分類」は煩雑で病型判定の個人差も大きかつたので、もつと簡

単な病型が望まれた。かくして出来たのが「日本結核病学会分類」⁵³⁾であり、略して「学会分類」という。現在厚生省は活動性分類によって全国の登録された結核患者の統計を発表している。また一部にはNTA分類が用いられていた。随分沢山の分類が用いられていたのであるが、国際的な分類に従っているのは活動性分類のみといつてもよいが、この分類でも日本の変更改が行なわれている。それは感染性の定義であり、本来これは菌陽性例というのであるが、我が国では空洞あるものを感染性に分類することになつてゐる。NTA分類はTurban-Gerhaltの病巣の拡がり分類をX線所見に持ちこんだようなものだった。現在この分類ではX線所見の項は病変あり、なし、のみになつており、我が国でこのような変更に従つてNTA分類を用いているものはない。

さて患者発見に関し結核対策に採用されてきた active case-finding の方式はいろいろな疾患の早期発見に取り上げられている。たとえば肺癌の早期発見のために定期的なX線検査と喀痰の細胞診による集団検診が呼びかけられている。結核の集団検診の長年にわたる経験によれば、受診率は大きな努力にもかかわらずなかなか高まらず、年々発見される新患者中集検による発見患者の率は低く、約80%は症状を発してクリニックを訪れ発見されていた。肺癌集検の受診率が結核のそれくらいに高まつたとしても、結核の場合と同様に集検による肺癌発見は年間発生数の肺癌の中のわずかの部分に過ぎないことが予想される。今後増加が予想される肺癌は中心癌であり、これでは早期に症状を発するので、その場合随時クリニックを訪れ鑑別診断をするという passive case-finding を併せ行なうような方向が進められるべきと思われる。

(7) ツベルクリン療法に関連した歴史

Koch は1890年 ツベルクリン療法を初めて発表したとき1治療剤とのみ言つて内容を明らかにしなかつた。そのことに対する非難に対し試用中は内容を知らせない方が公平な判断をしてもらえんと考えたからだと弁明している。1891年になつてこれは結核菌の培養濾液であることを公にした。この Deutsch Med. Wschrft 1891年 Nr.3に出された論文は東京医学会雑誌第5巻5号の付録として訳されている。健康なモルモットと結核罹患モルモットの皮下に結核菌純培養を接種すると局所の反応の様相が異なり、結核罹患動物ではいわゆる Koch 氏現象を起こすという発見に基づいてツベルクリン療法の着想を得たといつてゐる。

殺菌した結核菌をすりつぶした浮遊液を多量健康モルモットに注射すると局所に化膿を起こすのみだが、結核罹患モルモットではそんなに多量でなくても6~48時間以内に死亡する。もつと少量を注射すると局所皮膚に壊死を起こすが、更に微量を注射すると動物は一般状態の

著しい軽快を示し、リンパ腺の腫脹は縮小し、病機の進んでいない動物では病勢の頓座するのを見た。それで治療に用いるには菌体のない菌からの浸出物がよいという考えからツベルクリンが作られたようである。

そしてこの治療の作用機序として次のように述べてゐる。結核菌は組織中で有毒な物質を産出し、これはある濃度に達すると組織の凝固壊死を起こし、この中では菌は繁殖を妨げられ遂に死滅するというのである。この仮説を借りて、菌の周囲に人工的に壊死を誘起する物質を増加させたらどうだろうか考えた。かくてツベルクリン療法が始められたが、このときすでに有効だという治療例とともに、末期の結核症には有害だという報告も得ておつた。

Koch³¹⁾ はこの療法を広めようとしてかなり積極的に働きかけていたのであつて、たとえば1901年6月5日彼が所管大臣にあてた手紙にはツベルクリン療法を実施している Heilstätte では95%に菌陰性化をみているのに、採用していない所では19.8%あるいは27.5%に過ぎない。副反応が起こらぬよう長い日数をかけてごく少量ずつ投与し、一般療養と組み合わせれば適応範囲も広げられようと効能を述べてゐる。

我が国には明治24年(1891年) Koch 発表の翌年にツベルクリン療法が紹介されている。青山胤通³²⁾ が試みているが、欧州でいわれているよりも効力は微弱だ、インド洋通過で薬液に変質が起こつたのか、日本人の体質がヨーロッパ人のそれと違うためか早計には言われないと述べてゐる。全世界に大きな反響を起こした治療法なので我が国は山極勝三郎と佐々木政吉を派遣して検討させた。山極の動物実験ははつきりと効果を否定したのであつた。ドイツでは9つの大学が協同研究を行ない肺結核および皮膚結核、骨関節結核、痔瘻など体表に近い結核症を含む肺外結核など約1,700例について治療実験結果を発表し、その一覧表は明治24年日本の雑誌³³⁾に掲載された。それによると初期の肺結核に対し著しく軽快したものは33%、全く効果のなかつたものは38%であり、進展した肺結核に対して明らかな軽快はわずかに3%に過ぎず、12%は死亡、66%には無効であつた。同様のことは体表に近い結核病変で如実に示された訳であつて、ツベルクリン療法に対しては早くも批判が上がつたのである。

しかし我が国には Koch の高弟である北里の推薦もあり、その後しばらくたつてから有熱の進展した患者を避ければ専門病院以外でも効果を上げられるという佐多³⁴⁾らの報告に力を得て、当時何ら積極的な治療法のなかつた時代であつたので、ツベルクリン療法は全国的に広まつていつた。当然のことながら適応よろしくないものも含まれ、悪化例が続出したので否定的の見解も少なくなつたが、適応を厳しくし、注射量も極めて微量から始めるという方針を取るようになって大正年代の中頃まで

生き延びた。最後まで残つたのが眼科ことに皮膚科領域で、ここでは昭和10年代になつてからもツベルクリン療法に関する報告があつた。

ツベルクリン療法が期待されたような効果を上げなかつたこととも関連し、より完全な抗原である結核菌それ自身を用いて免疫療法をやろうという試みが起こつた。Koch が結核菌を退けツベルクリンを用いたのと反対な方向であつた。かくていろいろな結核菌死菌製剤が現れた。

志賀潔⁵⁶⁾は弱毒化した生結核菌を用うことが理想的であると考えた。有馬、青山、大縄⁵⁷⁾⁵⁸⁾のグループはサポニンを加えた無蛋白培地で人型結核菌を培養し、更にリパーゼで処理、蠟質の乏しい弱毒菌を得たとし、これを免疫元としようとした。実際にはこの菌を1年間保存した後に使用に供したようである。半殺しにした菌を使用しようとして期待したのかも知れないが、実際は死菌となつていたので惨事は起こらなくて済んだと思われる。これがAOである。AOは結核の治療および予防に主に関西方面でかなり熱心に使用され昭和10年代にも及んだが、全国的に普及することはなかつた。額田⁵⁹⁾のチフス菌および淋菌を用いて作られたヘテロザートは一種の非特異的免疫療法で家兎の実験では立派な成績を示したが、AOのごとく宣伝することはなく、自身の研究所の患者にのみ使用された。

(8) 我が国の BCG

我が国が現在使用している BCG の菌株は大正14年志賀が Pasteur 研究所から分与を受けたものである。前に述べたように志賀⁶⁰⁾は弱毒化した結核菌生菌が免疫元として適当であるという考えを持っていたので、Calmette らが BCG を報告すると間もなくこれを手に入れたのであろう。

この菌は伝研および北研、殊に阪大竹尾研究所で植え継がれ、昭和の初めから今村を中心とする熱心な研究が始まつた。今村⁶⁰⁾は、BCG は動物に進行性病変は作らず、人体にも安全なもので、結核のワクチン中最も優れているが、本来結核免疫は絶対的なものではなく BCG による免疫は人型菌感染によつて生ずる免疫よりも弱いはずであり、BCG 接種によつての結核予防には限界があるという多少ひかえ目な意見を表明していた。

昭和13年日本学術振興会第8小委員会は我が国における結核の流行状況、および結核発病に関する研究から、結核対策として BCG による免疫付与を取り入れるべきと考え、長与又郎を委員長として、これによる結核予防接種の研究に着手し、昭和18年結核の発病率を1/2以下に、死亡率を1/8以下に減ずることができると結論した⁶¹⁾。そして安全なワクチンの大量製造のメドもついたので昭和17年国民学校終了後就職を希望するものに対し、

はじめて集団的の BCG 接種を開始した。その年は約38万人、その翌年は約54万人が接種を受けた。当時の BCG ワクチンは液体ワクチンであり、製造後1週以内に使用しなければならなかつたので、運搬が大変であつた。戦争熾烈となり交通の混乱を予想しワクチン製造所の分散なども行なわれた。

昭和23年11月ジフテリア予防ワクチンによる死亡事故があり、すべてのワクチンは使用前安全性および有効性について国家検定を経た後使用すべきことが規定された。ちょうどこれに間に合うように昭和24年蔗糖をアジュバントとした凍結乾燥ワクチン⁶²⁾が開発され、この要請を満たすことができた。これは氷室では長期保存に耐えたが、昭和32年アジュバントをグルタメートに変更することによつて紫外線を防げば室温においても安定な乾燥ワクチン⁶³⁾の製造に成功した。

ところがその前、昭和26年10月、学術会議第7部会の有志から、BCG 強制接種は危険もあるので取り止むべきだという意見が厚生大臣に寄せられた。結核専門家は協力して短時日に BCG に関し批判的な論文を含め内外の文献812編について、BCG は安全で有効な結核予防のワクチンであることをいろいろの面からまとめ上げた「BCG に関する調査書」⁶⁴⁾を作製し、熊谷佑蔵を委員長とする結核予防審議会はこの調査書を添え結核の予防接種は有効で無害であるので現行通り実施して差支えないものである。ただしワクチンおよび接種方式の改良は常に続けるべきであるという答申をした。この問題は国会でも取り上げられ専門家達は証人に立つて BCG 接種継続のために努力した。当時学術会議第7部会有志は「BCG はハムスターのごとき動物には進行性の病変を作る」という Hauduroy⁶⁵⁾等の文献から人間にもハムスター型人間があるかも知れないという論旨のもとに BCG の接種に反対したと漏れ聞いている。当時の第7部会長塩田廣重⁶⁶⁾は日本医師会に依頼し会員にアンケートによる副反応などの事例を集めた調査書を作つたが、科学的には価値があまりあるものではなかつた。結局学術会議の異議は退けられた。現在 BCG は免疫不全体質の小児では全身進行性の病変を生じ、頻度とすれば極めて低率だが死亡例も出ており、また最近では BCG による骨結核がスウェーデン、フィンランドではかなり多数発生しており、第7部会有志が勇気づけられたかも知れない事実が明らかにされた。

BCG は Pasteur 研究所から方々の国の研究所に分与され、約半世紀にわたつてそれぞれの研究所で独自の方法で継代している間に、変異あるいは選択によつていろいろに変わつてきた。我が国の BCG は他の国の BCG と比べて最も毒力が弱くなつていくことが明らかにされ、武谷⁶⁷⁾の研究によると、免疫不全マウスに静脈内感染しても、他の国の BCG と異なり臓器内増殖が起こらない

という成績を得た。いずれにしても我が国の BCG ワクチンは最も安全なワクチンとされている。

しかし毎年ツ反応陰性または疑陽性者に接種を続けると不快な潰瘍形成が増加し、大きな瘰癧を生じ、嫌悪されるものとなった。局所反応軽減のためには以前から経皮接種の研究が行なわれていたが、昭和42年から管針法による経皮接種に変更された。経皮接種では接種手技が拙劣だと十分な BCG が入らないというようなことから今村はこの変更に賛成しなかつたが、接種拒否者増加の傾向からやむをえないとしたのであつた。

また接種が正しく行なわれれば、ツベルクリンアレルギーはかなり持続する事実も確かめられたので⁶⁸⁾、昭和49年から満3歳までに1回、小学校入学時および中学で1回と3回の定期接種に変更された。

さて BCG の効果判定はツベルクリン反応で行なわれ、それが陽性になることが期待される。しかしこれはツベルクリン反応の本来の目的である結核感染の診断を妨害する。このため感染率がある程度低下した場合は BCG 接種を中止し、少数の結核感染者に向けて結核対策を行なうのが適当だという考えが生まれる。cost-benefit 的考慮から Waaler と Rouillon⁶⁹⁾ とは東京で開催された国際結核会議の際年間感染率0.08%となつた場合には乳幼児の BCG 接種は中止した方が cost-benefit 上有利であるが、0.02%でも義務教育終了時の BCG 接種は実施した方が有利だという結論を出した。

我が国の乳幼児の年間感染率が0.1%を切るのはそんなに遠くないと思われる。しかし上記の率に達した場合に接種を中止するかどうかは結核への関心にどう影響するか等も考慮して決定さるべきことである。

(9) 結核治療の変遷

対症的な薬物療法は別として、結核病変に特異的にあるいは間接的に有効だとして報告された薬物は枚挙にいとまなしと言つてもよいほどで、実際に取り上げられたものの中から選んで比喩的に言えば実に砂糖から塩まで及んでいるといつてよい。すなわち大正年間高張蔗糖静注が試みられ、食塩は negative の意味で減塩療法が昭和の初めから10年代後半まで行なわれた。最も長い生命を保つたのはカルシウム製剤で、結核病巣が石灰沈着をもつて治癒することからヒントを得たものであろう。明治30年代から内服が行なわれ、大正になつて静脈内注射が取り入れられ、昭和20年代になつても広く使用された。controlled study が行なわれた訳ではなく、効果のほどはあまり期待されることもなく、特に副作用はないということまで長生きしたのであろう。昭和26年4月社会保険による「結核の治療指針」が初めて制定され、その中に「カルシウム剤が迷信的に過大評価されて来たが、これら博物館の治療は……ほとんど益することがなかつた」

ときめつけている。この治療指針制定委員会の委員長はこの指針発表後間もなくすぐみをきかせた脅迫を受けたということである。

Koch は1890年第10回の国際医学会でチアンと重金属との化合物が結核菌の発育阻止をすると発表している。もつとも動物実験では効果がなかつたとしているがそれからの着想であろう北里研究所の古賀⁷⁰⁾は大正4年チアンと銅との化合物を結核治療薬古賀氏液として発表した。これは Cyanocuprol と命名され、治療法の講習会が繰り返された。北研という権威ある研究所からの発表であり、また積極的な広告もあつて多数の患者がこの治療を受けたが、却つて悪化する例が多く4~5年の運命であつた。

ツベルクリン療法をはじめとし、Cyanocuprol その他多くの新しく発表された治療の効果判定はほとんど常に対照群を置かないで、それぞれの治療を実施した症例の経過がどうであつたかということで決定されていた。自然経過が安定期、軽快期、悪化期を繰り返し、各期の交代間隔もさまざまであり、また自然治癒もある結核症であるので、controlled study でなければ、主観的希望の判断から誤つた結果を出すことが多かつたのであろう。

大正13年デンマークの Möllgaard⁷¹⁾が発表した Sanocrysin は金と硫黄とを主成分とした白色の化合物 Natriumaurithiosulfat で、試験管内で10万倍の希釈で結核菌の発育を阻止し、黄色に変質しなければ毒性はないとされた。結核牛に投与した場合、結核菌を急激に崩潰させるために起こる中毒現象を免疫血清を投与することによつて防止すれば、副反応も現れず有効な特効薬ということで、ツベルクリン療法に次いだセンセーションを起こした。我が国ではツベルクリン療法の経験もあり、また近くは同類の重金属化合物 Cyanocuprol のこともあつたので「メルゴー氏結核新治療法調査委員会」⁷²⁾が結成され、細菌学的追試、多数の犢或小動物を用いての実験および人体実験が行なわれた。その結論は Möllgaard の成績を否定するものであつて、かくて Sanocrysin は水際で我が国への上陸を阻止された。立派な対応であつたと言うべきである。

この委員会で小動物の実験を受け持った佐藤秀三は治療群および対照群の個々のモルモットの肉眼的な結核病変を肺、肝、脾、腎については結核結節の数からそれぞれの臓器について(-)(+)(++)(+++と採点し、また感染局所に所属するリンパ節、腸骨リンパ節、門脈リンパ節、気管支リンパ節については結核病変による腫脹の大きさからそれぞれ(-)(+)(++)(+++と判別し、(+))数の総和から実験群、対照群の病変の程度を客観的に表現する方法を作り、これは治療薬の効果判定のみならず、結核予防ワクチンの効力判定の実験方法として用いられることになつた。この方法によつて BCG は予防ワクチンとし

て有効だが、AO は無効だと判定された⁶⁰⁾。

この判定方法を用いた動物実験で対照群より著明に病変が軽微だったので結核特效薬として人体実験まで進んだものが長谷川秀治ら⁷³⁾⁷⁴⁾の *Cepharanthin* である。彼らは *Biscoclaurin* 型アルカロイドについて結核治療効果を追及していたが、「たまさきつづらふじ」の根塊から分離した *cepharanthin* が特に有効であることを確かめた。これは相変わらず結核になやんでいた陸軍の後援を得て、次第に広く使用される状況にあつた。このようなとき結核研究所⁷⁵⁾では新たな構想で *Cepharanthin* の動物実験を行なつた。長谷川らは10週という期間の治療実験であつたが、我々は20週に及ぶいろいろな期間の治療を行ない、かつ臓器内の結核菌の定量培養を加えた。この実験結果は第二次大戦後最初に行なわれた結核病学会総会に報告された。短期間の治療では長谷川らの成績と同じく治療群の病変は対照群に比して軽度であつた。しかし臓器内結核菌の定量培養成績では治療群と対照群との差は認められず、長期に治療を続けると治療群の病変は悪化し、対照群よりも進み、臓器内結核菌は著明に増加していた。その時期の病変の組織像はちょうどコルチゾンで悪化した像に似ていた。かくて *Cepharanthin* は宿主の反応性を変える薬剤で結核特效薬ではないと結論された。

戦争が終わつてみると *SM* が発見されていた。これに対し専門家は美に懲りて膽を吹くという態度を示したが、今度は本物であつた。過去の結核の薬物療法の歴史を振り返つてみると、思いつきで試みられた薬もあり、*Cepharanthin* のように大きな努力を尽くし系統的研究の結果得られた薬もあつた。スクリーニングらしいことも経ずに登場したものもあるし、スクリーニングの方法が不完全なために、有効と信ぜられた薬もあつた。確実なスクリーニングの方法を定めることが基本的に重要なことを教えてくれる。また相当な副反応のある薬剤も多少有効だとわかれれば存在価値を認められる時期があるだろうが、本格的な治療薬が登場すればそれらは消滅する運命をもっている。

ところで長い結核治療の歴史の中で一貫して変わらないう原則があつた。それは安静、栄養および新鮮な空気の3つである。結核病変の治療は患者の自然治癒力に負うところが大きいので、それを妨害するものを避け、それを助長する条件を作つてやるための原則であつた。安静の程度は、体温や体重の増減や胸部の理学的所見が参考にされて決定されていた。大正末期には補体結合反応などの血清反応によつて病変の活動性を判断しようとしたがこれは実用にはならなかつた。同じ時分に紹介された *Westergren* の赤血球沈降速度は検査が簡単でもあり、病勢と平行するものとして、血漿の非特異的なコロイド性状によるという事実を認識しつつ、ほとんど特異的な

反応のごとく今日まで用いられている。そして入院患者には勿論、自宅治療患者にも安静度表に従つて1日の日課を厳密に守るよう指導された。またこの三原則に加え病変治療を促進するものとして人工気胸術が取り入れられた。我が国では大正初期に紹介され、隆盛になつたのは昭和10年ころからである。鎖骨下浸潤に人工気胸を試みなければ治療の手落ちであると言われた。気胸腔の蓄水、膿胸そして胸膜の肥厚は著しい肺機能低下を残すことになるのだが、当時人工気胸が実施できるかどうかは患者の希望の明暗を分けたほどであつた。人工気胸は化学療法時代になつて次第に消滅するのだが、昭和20年代の終りごろまで行なわれていた。

外科的虚脱療法は大正の初期に紹介されたが、昭和10年代 *Semb* や *Coryllos* の上肺野の選択的胸郭成形術が取り入れられ、かつ抗生物質が使用できるようになつて普及した。長石⁷⁶⁾の開発した肋膜外充填術は外科的選択的虚脱療法の実施を容易にしたので全国的に多数行なわれるようになったが、合成樹脂球という異物を入れるためにやがて局所の化膿や肺への穿孔等の副反応が多発し中止されることになつた。

さてほんとの意味の結核化学療法は *SM* の登場で幕明けとなつた。戦後間もなくは米軍兵士からの闇ルートでしか使用できなかったが、占領軍は昭和23年12月、*SM* の菌株を予防衛生研究所の梅沢に手交し、日本の代表的製薬会社で製造を開始させる意向を示した。また製造が軌道に乗るまで若干量の *SM* を結核治療の研究用として輸入する手配をとつた。厚生省はこの菌株から *SM* を生産する計画および輸入 *SM* の臨床応用に関する計画を立てよという指示があり、昭和24年6月にストレプトマイシン研究協議会⁷⁷⁾が発足した。当時米軍からは *SM* 毎日1g 42日使用するようという指示があり、結核性髄膜炎、粟粒結核、肺結核、腸結核、喉頭結核、泌尿器結核その他に試みて効果を追及した。昭和26年4月この研究会は発展的に解消し、厚生省結核療法研究協議会(療研)となつた。以後新しい抗結核薬が開発される度に療研による日本人の結核患者についての効果や副反応に関する全国的な協同研究の結果を踏まえて、「結核の治療指針」の改訂が続けられ、結核予防法による結核治療の公費負担の医療の基準となつた。*SM*・*PAS* 4ヵ月、続いて *SM* 週2回+*PAS* 9ヵ月が試みられ、昭和27年には *INH* が加わり、やがて *SM*・*INH*・*PAS* の3者併用が始まり、化学療法は1年半、2年と延長した。このような研究の経過から、化学療法は長期にわたつて実施するほど、効果が増強されるという一般の信念を強めたと思われる。

化学療法は発展の初期の段階で、すでに当時100%に致死的といつてもよい結核性髄膜炎や粟粒結核を治療せしめるという少数ではあつたが優れた効果を示したが、

最も著明な効果は腸結核に対してであった。長い間我が国の結核死は20歳代前後に集中していたが、それは腸結核症の合併に大きな原因があつた。化学療法はその処方はまだ充分に強力にならなかつた時代から、死亡率の著しい減少を示し始めたが、それは腸結核症の進展を阻止したからであつた。3者併用が行なわれるようになると、腸結核症はほとんど姿を消していつたと言つてよい状態となつた。昔肺結核に腸結核症が合併しているか否か、その早期の状態のうちに診断しようという努力がいろいろ行なわれたと述べても当時を知らぬ医師達には信ぜられないかも知れない。

しかし化学療法が SM, INH, PAS の時代になつても抗結核薬は病巣内の結核菌の発育阻止をするものであり、病巣の治癒は患者自身の自然修復力によるという考えから、昔からの安静、栄養等の原則は相変わらず重要であるとされた。したがつて少なくとも病巣が安定するまで治療を続けようとする事となるし、また安定を確かめるためにX線所見の分析が重視された。そして残存した空洞は危険な存在とみなされたので、閉鎖を達し難いと予想されたら切除しようという方針が一般化した。化学療法の援護下で直達療法は安全に実施され、昭和30年代には切除療法の全盛時代となり、全国で年間2万例ほどの肺結核外科療法が行なわれた。

療研⁷⁸⁾では昭和32年以来2年おきに耐性菌感染例および獲得例の全国調査を行ない相当高率にあることを確かめた。この事実に基づき、昭和38年4月感染性患者の命令入所制度の拡大が実施され、入院期間は感染性がなくなつても打ち切られることなく、悪化の恐れがなくなるまで可能となつたので、従来から長かつた入院期間は更に延長された。

その間 VM, CS, PZA, TH, KM 等の新抗結核薬が次々に発見された。これらは SM や INH に比し効果は劣るけれども、一次抗結核薬 SM, INH, PAS の治療に失敗し、耐性を獲得した例も化学療法で菌陰性化可能となつたので、耐性例の外科療法実施を可能にしたと同時に一方においては外科療法不要とする考えも起こつてきた。殊に EB 更には RFP が登場してこの考え方は一般的に広まつた。

砂原⁸¹⁾に指導された国立療養所の化学療法研究班は上記各種の抗結核薬をいろいろに併用した処方について系統的広範な controlled study を積み重ねた。これはそれら多くの処方の効果の序列を明白にすることを主眼としていた。この優れた一連の研究は一般になるべく強力な処方を選び、そして前述のなるべく長期の治療を行なおうという傾向を生んだのではないだろうか。かくて PAS は昭和42年に現れた EB にその座をゆずり、昭和46年に結核医療基準に採用された RFP は初回治療の最初から使用され、一次薬、二次薬の区別は実質的になくなつた。

なつた。

INH・RFP を中心とした化学療法が初回治療例に著明な効果を発揮するようになって、入院期間はできるだけ短縮し、たとえば SM 毎日注射を必要とする3カ月間だけ、後は在宅ないしは勤務しつつの化療にすることが正しい方針と理解されるようになった。かくて British Medical Research Council が中心となつて東アフリカで行なつた SM・INH・RFP 毎日6カ月という短期化療が契機となつて、短期化療に関する研究が全世界で行なわれ、INH・RFP を中心にして初期に SM または EB、更に PZA を加えて3カ月、次いで INH・RFP 6カ月計9カ月の化学療法は初回治療の感性例には随分進展した症例にも充分な治療であるというのが国際的にほぼ一致した見解となつた。

我が国では現在でも1年間の短期化療の協同研究を呼びかけても参加を渋つたり、または参加しながら不安だとして規定を守らず延長するという人達が少なくない。相変わらず結核患者の入院期間は特定の病院を除いては不必要に長期で、化学療法の期間は全国平均3~4年に及んでいる。

我々は Pirquet 氏反応が Mantoux 氏反応に切り替わるまで20年近くを必要としたこと、ツベルクリン療法が批判を受けつつ30年間も継続したことを知っている。あるやり方が定着してしまうと、それより良い方法が出現してもそれが一般に採用されるまでには相当の年月が必要のようである。

化学療法が9カ月とまでは言わないまでも、1年の短期療法で良いと決まつたとしても、我が国の初回治療患者の大部分がその恩恵を蒙るのにはどのくらいの時日が必要だろうか。情報が敏速に広がる現代でも従来とあまり変わらないのだろうか。

(10) 結 語

我が国の明治以来の結核の治療や予防等の歩みをみると長い間実らない努力が続いた。しかしその無駄のようにみえる努力はその後の実のあるものに貢献したと思われる。

明治15年の結核菌発見は結核症診断のため痰の検査ということにはなかなかならなかつた。コッホは発見の当初患者の痰の処理が予防に重要だと指摘したが、我が国で痰壺条令の出たのは明治37年だつた。結核菌発見後最初にやつてきたのはツベルクリンという波だつた。ツベルクリン療法は患者を治すことでは効果がなかつたが、よりよい免疫元を求めようとして、いろいろの結核菌製剤が試みられた。これらは治療には役立たなかつたが、弱毒生菌を求めようとした動きが、速やかに BCG を導入する契機となつた。ツベルクリン反応は明治、大正、昭和の我が国の結核感染率を明らかにし、結核発病に関

するヨーロッパの考え方に疑問を抱かせることになった。

これは初感染から出発しての発病の研究をし促したのであつて、ここで第2の波が起つたと言えよう。我が国の当時の結核症の中で最も重要な青年期結核の pathogenesis が解明され、大正年間に実用化された X 線検査は preclinical な病変の存在を明らかにし、間接撮影法の開発は起こるべくして起つたといつてよからう。かくして患者発見、発病防止という結核対策の基本が確立した。この間治療についての長い期間にわたる試みがあつたが、本格的に有効なものは外国からもたらされた。これで第3の波がスタートを切るのであるが、この強力な波は第2の波と合成して、我が国の結核の状況を大きく改善した。

第2,第3の波に乗つて我が国の結核対策は誠に active であつた。しかし結核状況の著しい改善に伴つてこの中に次第に受け身的な傾向が現れてきた。常時の監視を強めながらこの傾向をどう進めるかが今後の問題であり、これが健全な第4の波に育成するかどうかかわからない。

心配なのは医師の間における結核への関心の低下であり、昭和54年の日本の剖検輯報について著者の集計したところによると、病理解剖学的な主病変が結核症であつたもののうち臨床的にも結核症と診断されたものは約半数の55%であり、実に45%は非結核と診断されていたのであつた。昭和33年にはそれぞれ83%と17%で如実に関心の低下を示している数字と思われる。

約100年間の結核の診断、治療、予防に関連した問題の歴史をまとめるに当たつて随分思い切つて文献の取捨をした。大筋の傾向は述べたと思うが、重要な文献を取り逃がしたかと心配である。ただし結核に関する法律だとか療養所の設立または健康相談所、保健所等国が行なつた具体的活動の歴史は「結核予防行政提要」(昭和43年版 結核予防会)に詳しいので、それにゆづつた。(完)

文 献

- 青山胤通: コッホ氏液注射試験成績, 東京医学会雑誌, 5: 482, 1891(明24).
- v. Pirquet, C.F.: Der diagnostische Wert der kutanen Tuberkulinreaktion bei der Tuberculose des Kindesalters auf Grund von 100 Sektionen, Wien klin Wschrft Nr 38: 1123, 1907.
- 佐多愛彦: つべるくりん皮膚接種の反応に就て, 東京医事新誌, 1528号: 1, 1907(明40).
- 戸田忠雄: 家兎による診断用ツベルクリンの効価測定法, 日本医事新報, 620号: 1799(昭9).
- 渡辺義政: 診断用ツベルクリンの効力測定法補遺, 細菌学雑誌, 476号: 715, 1935(昭10).
- 太田良海他: Mantoux 氏 ツベルクリン皮内反応に就て, 結核, 10: 410, 1932(昭7).
- 野辺地慶三他: ツベルクリン反応検査方法について(第1報), 結核, 18: 1174, 1940(昭15).
- 野辺地慶三他: ツベルクリン反応検査方法について(第1報), 厚生科学, 2: 41, 1941(昭16).
- 室橋豊穂: 精製ツベルクリンの人体応用, 結核, 39: 319, 1964(昭39).
- 立花次郎他: 最近1年間における小石川区小学児童マントー反応陽性転化に就て, 結核, 16: 691, 1938(昭13).
- v. Pirquet, C.F.: Allergy, 1910, Julius Springer.
- 伊藤祐彦: 小学児童の結核調査第1回報告, 児科雑誌, 127号: 865, 1910(明43).
- 小川 勇: 結核予防の一助として隊兵に行ひたるピルケー反応の成績に就て, 中央医学雑誌, 10: 1816, 1912(明45).
- 岡 治道: 肺結核の初期変化群, 第14回日本病理学会, 1924(大13).
- 岡 治道: 結核初期変化群の研究補遺, 東京医学会雑誌, 43: 208, 1929(昭4).
- 小林義雄: 結核初感染に繼発する胸膜炎, 海軍軍医会雑誌, 16: 40, 1927(昭2).
- 小林義雄: ツベルクリンアレルギーと肋膜炎, 結核, 9: 1291, 1931(昭6).
- 有馬英二: 結核の初感染と再感染. 臨床的方面, 結核, 3: 514, 1925(大14).
- 緒方知三郎: ツベルクリンアレルギーと肋膜炎. 病理学的方面, 結核, 3: 524, 1925(大14).
- 佐多愛彦: ツベルクリンアレルギーと肋膜炎. 実験的方面, 結核, 3: 529, 1925(大14).
- 熊谷岱藏: 結核初感染に就て, 結核, 17: 787, 1939(昭14).
- 岡 捨己: 結核初期に於ける喀痰中結核菌の喀出に就て, 東北医学会雑誌, 25: 142, 1944(昭19).
- 千葉保之・所澤政夫: 青年期結核症に関する研究, 結核, 22: 126, 147, 199, 1947(昭22).
- 千葉保之・所澤政夫: 結核初感染の臨床的研究, 保健同人社, 1948(昭23).
- 島尾忠男: 近年における肺結核の発生と進展, 結核, 40: 337, 1975(昭50).
- 岩崎龍郎: 所謂第二次変化群に就て, 日本臨牀結核, 7: 115, 1948(昭23).
- Chiba, Y.: Significance of endogenous reactivation—30 Year follow up of tuberculin positive converters, Bull IUAT, 49: 321, 1974.
- 結核病学会教育委員会: 結核症の基礎知識, 結核, 56: 85, 1981(昭56).
- 高田畔安: 肺結核病の早期診断法(学位論文), 官報, 1071号, 1926(大15).
- 横田泰造: 肺結核に対する旧ツベルクリンの診断的価値に就て, 中外医事新報, 556号, 658号, 557号: 749, 1903(明36).
- Koch, R.: Methodik der Tuberkulinbehandlung. An den Herrn Minister der geistlichen, Unterrichts-Medizinal angelegenheiten, Gesamt Werke von Robert Koch II Band, 1062, 1912.
- 原 栄二: 肺結核診断上の喀痰検査の価値, 東京医事新誌, 1595号: 26, 1596号: 99, 1598号: 183, 1909(明42).
- 緒方終次郎: 結核菌の純粹培養に就て, 細菌学雑誌, 168号(臨時増刊), 1909(明42).
- 住吉彌太郎: 結核菌の分離培養法, 結核, 3: 16, 1925(大14).
- 岡 捨己: 結核菌培養法の諸問題と岡・片倉培地の

- 製法に就て, 日本臨床結核, 1: 829, 1940(昭15).
- 36) 小川辰次他: 結核菌の定量培養法, 結核, 24: 46, 80, 1949(昭24); 25: 207, 1950(昭25).
 - 37) 占部 薫・橋本 直: 外科的結核症ヨリノ牛型菌検出成績, 結核, 19: 695, 1941(昭16).
 - 38) 染谷四郎・林 治: 患者喀痰より長期間に亘つて排出された一抗酸菌について, 日本細菌学雑誌, 7: 605, 1952(昭27).
 - 39) Konno, K. et al.: Differentiation of Human Tubercle Bacilli from Atypical Acid fast Bacilli, Amer Rev Tuberc, 77: 669, 675, 1958.
 - 40) 日比野進: 非定型抗酸菌の臨床, 結核, 37: 307, 1962(昭37).
 - 41) 額田 豊: れんとげんX光線の診断的応用, 東京医事新誌, 1647号: 38, 1910(明43).
 - 42) 青山胤通: 粟粒結核(講義), 実験医報, 1: 122, 1914(大3).
 - 43) 古賀良彦: X線深部撮影法及び間接撮影法, 結核, 14: 447, 1936(昭11).
 - 44) 今村荒男: 結核に関する集団検診, 結核, 18: 291, 1940(昭15).
 - 45) 厚生省: 結核実態調査I, 結核予防会, 1955(昭30).
 - 46) Assmann, H.: Über ein typische Formen isolierter tuberkulösen Lungenherde in klinischen Beginn der Erkrankung, Beitr Klin Tbk, 60: 527, 1925.
 - 47) Redeker, F.: Über die infraclaviculären Infiltrate, ihre Entwicklungsformen und ihre Stellung zur Pubertätsphthise und zum phthisiogene Problem, Beitr Klin Tbk, 63: 574, 1926.
 - 48) Graeff, S. and Küpferle, L.: Die Lungenphthise, Ergebnisse Vergleichender Röntgenologisch-Anatomischer Untersuchungen, 1923, Julius Springer.
 - 49) 岡 治道: 肺結核の分類, 戦争と結核, 170, 日本医事新報社, 1943(昭18).
 - 50) 堂野前維摩郷: 長期化学療法によつて空洞はどうなるか, 日本臨床, 12: 907, 1954(昭29).
 - 51) 岩崎龍郎: 肺結核症の化学療法に関する臨床的並びに病理形態学的研究, 結核, 30(増刊号): 1, 1955(昭30).
 - 52) 「化学療法による結核治癒機転の研究班」(班長: 堂野前維摩郷): 化学療法を目標とした肺結核の病型分類, 日本医事新報, 1752号: 37, 1957(昭32).
 - 53) 日本結核病学会病型分類委員会(委員長: 堂野前維摩郷): 日本結核病学会の肺結核症X線分類, 結核文献の抄録速報, 10: 312, 1959(昭34).
 - 54) 安原豊也: コッホ氏治療薬の結核に対する効力の統計, 東京医学会雑誌, 5: 560, 1891(明24).
 - 55) 佐多愛彦: つべるくりん療法の進境, 日新医学, 第1年, 第2号, 1911(明44).
 - 56) 志賀 潔他: 結核のわくちん療法, 細菌学雑誌, 249号, 1916(大5).
 - 57) 有馬頼吉他: 結核免疫元に関する研究, 大阪医学会雑誌, 18, 1919(大8).
 - 58) 有馬頼吉他: 結核免疫の研究. 結核の特殊予防治療剤, 結核, 1: 17, 591, 641, 1923(大12).
 - 59) 額田 晋・有福精一: 異種細菌免疫後における結核菌毒及び生活結核菌に対する抵抗力の増減並に之を肺結核の治療に応用し得ること, 東京医学会雑誌, 42: 1001, 1928(昭3).
 - 60) 今村荒男: 結核ワクチンの予防的効力批判, 結核, 5: 443, 1927(昭2).
 - 61) 日本学術振興会第8小委員会: 結核予防接種に関する報告, (文献64より), 1943(昭18).
 - 62) Cho, C. and Obayashi, Y.: Effect of adjuvant on preservability of dried BCG vaccine at 37°C, Bull Wld Hlth Org, 14: 657, 1955.
 - 63) Obayashi, Y. and Cho, C.: Further studies on the adjuvant for dried BCG vaccine, Bull Wld Hlth Org, 17: 255, 1957.
 - 64) 結核予防審議会: BCG に関する調査書, 細菌製剤協会, 昭和27年2月.
 - 65) Hauduroy, P. and Rosset, W.: Sensibilité du hamster au bacille BCG, Presse Med, 59: 121, 1951.
 - 66) 日本学術会議第7部: BCG に関する調査資料(ガリ版), 昭和27年3月.
 - 67) Takeya, K. et al.: Growth of Two Strains of Mycobacterium bovis (BCG) in Athymic Mice, J. General Microbiology, 100: 403, 1977.
 - 68) 東 義國・森 亨: BCG 接種群でのツベルクリン反応の判定について, 結核, 45: 213, 1970(昭45).
 - 69) Waller, H. and Rouillon, A.: BCG-vaccination policies according to the epidemiological situation, Bull IUAT, 49: 166, 1974.
 - 70) 古賀玄三郎: 結核化学療法に就て, 細菌学雑誌, 236号: 357, 1915(大4).
 - 71) Möllgard, H.: Über die experimentellen Grundlagen für die Sanocrysin Behandlung der Tuberkulose, Tbk Bibliothek, 1925.
 - 72) メルゴー氏結核新治療法調査委員会報告: 結核, 5: 737, 1927(昭2).
i) 渡辺義政・佐藤秀三: サノクリジンの細菌学的及小動物における治療実験. ii) 岡治道・佐藤新一, 白岩長次郎: 実験的續結核のサノクリジン療法成績: iii) 田沢謙二他医局員一同: サノクリジンによる人体治療成績. iv) 宮川米次他医局員一同: サノクリジンによる人体治療成績.
 - 73) 長谷川秀治他: Biscolaurin 型 Alkaloid 類の実験的結核に及ぼす影響について, 東京医事新誌, 2956号: 1, 1935(昭10).
 - 74) 長谷川秀治他: 結核の化学療法に関する研究, 昭17年, 化学療法研究会, 1942(昭17).
 - 75) 岡 治道他: 種々の化学製剤並びに細菌製剤の実験的結核症に対する治効作用の検査方法, 日本臨床, 4: 674, 1946(昭21).
 - 76) 長石忠三他: 結核治療法への合成樹脂の応用. 合成樹脂をもつてする肋膜外充填術, 結核研究, 3: 31, 1947(昭22).
 - 77) 厚生省結核療法研究協議会(委員長: 熊谷岱蔵): 結核治療の評価, 医学書院, 1956(昭31).
 - 78) 厚生省結核療法研究協議会(委員長: 熊谷岱蔵): 肺結核患者の入院時における結核菌薬剤耐性に関する研究, 日本医事新報, No. 1900, 7, 1960(昭35).
 - 79) 厚生省結核療法研究協議会(委員長: 熊谷岱蔵): 肺結核患者の入院時における結核菌薬剤耐性に関する研究, 日本医事新報, No. 1979: 15, 1962(昭37).
 - 80) 厚生省結核療法研究協議会(委員長: 岡治道): 肺結核患者の入院時における結核菌薬剤耐性に関する研究, 日本医事新報, No. 2064: 23, 1963(昭38).
 - 81) 国立療養所化学療法共同研究班(班長: 砂原茂一): 結核化学療法の対照試験 1957~1966年, 1970(昭45).