

結核菌発見100周年記念総説

結核の化学療法(臨床面より)

青 柳 昭 雄

国立療養所晴嵐荘病院院長

受付 昭和 58 年 1 月 12 日

Koch の結核菌発見 100 年を記念して結核の化学療法について臨床面より総説するよりの命題であるが、その歴大な先人の業績をここに述べるだけの紙数もないし筆者の知識もない。そこで主として抗結核薬の発見とその組み合わせの流れを思いつままに文献的に記載することにする。

1. SM 発見前

SM 発見前は結核の治療薬と称されるものが数多く現われ、そして消えていつている。

1) 金製剤: 1890年 Koch によりシアン化金ロダンカリ $[KAu(CN)_2]$ の実験が行なわれて以来、金製剤の研究が広く行なわれた。

1924年デンマークの Möllgaard によつて発見されたサノクリジン $[Na_3Au(S_2O_3)_2]$ は国際的な話題を呼び、わが国ではサノクリジン調査委員会が設けられ、一種の非特異的的刺激療法であると結論された¹⁾。

2) 脂肪酸: ステアリン酸, ラウリン酸, カプリン酸などが試験管内で結核菌の増殖を阻止する作用があることより、結核患者に高脂肪食を摂らせる一つの根拠となつた²⁾。

3) 色素剤: ゲンチアナビオレット, トリパフラビンなどは結核菌に抗菌作用の存することは知られているが実際に臨床的に使用されたものは Neocyanin 系の赤外感光色素である虹波 (chincyanin) および紫光 (thiozocyanin) であるが、肺結核に対しては有効でなかつた。

4) アルカロイド: 第二次大戦中陸軍の後援のもとにはなげなく登場したセファランチンも有効な成績は得られなかつた。

5) スルホン酸: promin, diason, promizol などが単独あるいは SM と併用で使用されることもあつた。

6) オルトアミノフェノール: 金沢大の岡本教授の発見による本剤はかなり有望視されたが、その後登場した抗結核薬の出現によりその影をひそめた³⁾。

2. SM (1951. 4*) の登場

Waksmann によつて発見された SM に関する報告は 1944 年である⁴⁾。米国において Hinshaw と Feldman によつて 24 例の進行性肺結核症に対する SM の治療効果が発表され⁵⁾、19 例は急速に臨床的改善がみられ、その後本剤が臨床的にすぐれた治療成績を示すとの報告が相続いた⁶⁾。

わが国では GHQ の指令により 1948 年 12 月に正式に輸入され、1951 年 6 月に SM の製造および臨床的応用を検討することを目的として SM 研究協議会が設けられた。これは後の結核療法研究協議会(療研)の前身である。

SM 研究協議会臨床部会の第 1 回の中間報告は SM 1 日 1 g, 連日 40 g 投与後 1 週間目の治療成績である。髄膜炎では略治 6.3%, 軽快 36.3%, 死亡 33.7%, 滲出性肺結核ではそれぞれ 4.9%, 61.2%, 4.1% で、結論は SM 療法は結核性疾患に対する優秀な治療法ではあるがこの療法のみではすべての結核を治癒せしめることはできないということであつた。

事実 6 カ月後の遠隔成績では、髄膜炎の死亡は 81.6% となり、また菌陽性例では SM の耐性を獲得することが判明した⁷⁾。

この SM 耐性の出現の防止の対策は大きな課題となり、SM 1 日量あるいはその期間または 1 週間おき、1 カ月おきに投与する方法などが行なわれたが効果はみられなかつた⁸⁾。

3. PAS (1951. 4), Tb₁(1952. 11), INH (1952. 11) の登場

安息香酸の誘導体が結核菌に有効であることは知られていたが、1943 年スウェーデンの化学者 Rosdahl は Lehmann のためにパラアミノサリチル酸 (PAS) を作

* わが国における結核予防法収載年月

り、Lehmann は1944年に初めて2例の結核症に使用し有効であることを証明した⁹⁾。

一方、この頃西独 Bayer 研究所では sulfonamide の誘導体の研究より conteben を、アメリカ Schenly 研究所では tibion を合成した。急性結核症64例に対する治療成績は著効59.4%であつたが慢性結核症には5.26%と劣つており¹⁰⁾、わが国では療研により SM には劣るがある程度の効果のあることが認められた¹¹⁾。その後本剤は三方、勝らなどにより研究され¹²⁾、東アフリカでは維持薬剤として INH・Tb₁ 療法が標準化されている。わが国では現在 TH と交叉耐性があることによつて使用頻度が激減したために輸入されず、使用不能である。

PAS はその後の臨床成績により、一時 SM に匹敵する薬剤であるとされたが¹³⁾、British Medical Research Council (MRC) の SM, PAS, SM・PAS 併用の研究により、SM は PAS より有効であり、SM・PAS の併用療法は SM 単独に比し、治療効果ではその差は僅かであつたが、SM 耐性菌の出現頻度はそれぞれ70%、9%と明らかに異なり、PAS は SM の耐性出現を防止することが明らかとなつた¹⁴⁾¹⁵⁾。

この成績以来、結核の治療は併用療法が標準使用法となつた。

Despó は PAS のような殺菌作用のない弱い薬剤がこのような結核の化学療法の大改革をもたらしたことは大変異常にみえると述べている¹⁶⁾。

INH は Tb₁ と同じく米、独両国で研究され、1952年に同時に登場した¹⁷⁾。

MRC では1952年に INH, INH・PAS, INH・SM の比較対照試験が行なわれ、INH 単独は菌陰性化率、X線の改善率で他の併用療法と同様に有効であつたが、INH 耐性が4分の3にみられ、SM と同じく INH の投与も併用療法が必要であることが明らかとなつた¹⁸⁾。

わが国では1953年に療研によつて INH に関する臨床実験の第1回中間報告が行なわれた。

治療期間は4ヶ月で治療術式は PAS・INH (PH), PAS・INH 週2日 (PH₂), INH 週2日 (H₂), SM 週2日・INH 週2日 (S₂H₂) であり、軽快率はそれぞれ58.2%, 37.6, 15.4%, 44.5%で、PH の成績はすぐれているが以前に行なわれた S₂P に比すればやや劣つた成績であつた¹⁹⁾。

この頃 US-Public Health Service や VA-Armed Forces の研究では SHP の三者併用はいずれの二者併用よりも有効でないとし²⁰⁾、MRC の研究では三剤併用は大きな空洞を有する高度進展のみにすぐれていることを示している²¹⁾。

これらの報告により米国では重症でない結核症に対しては PAS・INH の二者併用が標準化療方式となつた。

療研では1953年より初回治療患者に DHSM(dihydro-

streptomycin) 週2日・PAS, DHSM 週2日・PAS・INH, 治療(任意)+虚脱療法の3群の治療成績を検討して三者併用がもつともすぐれていることを報告し²²⁾、わが国では SM 週2日・INH・PAS の三者併用が初回治療患者に対する標準治療法となつた。

4. PAS, Tb₁, INH 以降 RFP 登場前までの抗結核薬

上記3剤以降 RFP までにわが国で結核予防法に収載された薬剤は VM(1957.4), PZA(1957.4), CS(1959.8), KM(1961.1), TH(1963.5), EB(1967.1), CPM(1967.1) である。

VM は1950年に Park & Davis および Ch. Pfizer の2社が独立して発表した抗生物質で、臨床的に有用との報告が多くみられるが、わが国では SM, INH 耐性面を有する患者の外科治療の前後に多く使用され、シェーブを生じた際に使用する最後の薬(reserve medicine)であるとの考え方の普及と電解質異常などの SM にはみられなかつた副作用の発現ならびにその後現われた KM のはなばなしい登場に圧倒されて広くは使用されなかつた²³⁾。

PZA は1952年に Kushner が合成した薬剤で Mc-Dermott らにより酸性の pH で有効であること、マウス結核症の臓器内結核菌を eradicate すること、臨床的に有効であることなどが紹介された²⁴⁾。

わが国でもかなりの評価をする報告もみられたが、療研の1956年の報告では PZA 1日2g と INH 300mg の併用療法を従前の化療では菌陰性化しない症例に使用して INH 未使用例では培養陰性化率77%であるが、INH 既使用では INH の感性で42%、耐性例では17%であり²⁵⁾、INH 既使用例ではすぐれた効果を示さなかつた。

一方1957年の Schwartz の報告でも PZA 1日3g と INH 300mg の併用と INH・PAS とを比較して培養陰性化率はそれぞれ75%、94%で INH・PAS に劣るとしている²⁶⁾。

また、1959年の国際化研の S₂HP と HZ(INH+PZA) と IPC(INH・pyruvic acid)・PAS の12ヶ月の培養陰性化率はそれぞれ99.2%、85.4%、82.4%で PZA は PAS に匹敵する成績を示している。

しかしながら本剤は肝障害などの重大な副作用が恐れられ使用頻度は減少した。

短期治療における本剤の役割りについては後述する。

次に登場した CS は1955年米国の Lilly, Merk, Pfizer の3社がそれぞれ別に作つたもので、わが国の臨床研究でも治療効果が認められた²⁸⁾。しかしながらその後の国際化研の TH, CS, EB 未使用の再治療例に TH・CS, TH・EB, CS・EB の三つの方式の比較成績では6ヶ月の培養陰性化率はそれぞれ52%、86%、57%で CS は TH,

EB に劣る薬剤であることが証明された²⁹⁾。

KM は梅沢によつて発見されたわが国で最初の抗結核薬であり、日結研³⁰⁾、療研³¹⁾などの昭和32年よりの研究で初回治療にも SM, INH に耐性の再治療にもすぐれた効果を示すことが認められ、本剤の登場は耐性を有する再治療患者に大きな福音となり、RFP, EB 登場前は一時再治療症例に対する抗結核薬の組み合わせの扇のかなめのごとき役目を果たした。

TH は Libermann らにより合成された薬剤で、わが国では昭和35年より日結研により協同研究が行なわれ、多剤耐性例に試みる価値のある薬剤であることが判明した³²⁾。

Tb₁ との交叉耐性に関しては堂野前は Tb₁ 20g 以上使用者では TH 耐性の程度が高く、TH 既使用者に Tb₁ 耐性を示すものが多いことを報告している³³⁾。

ここに再治療に対する新しい薬剤が、3つ登場したことになる。すなわち KM, CS, TH である。

当時は SM, INH に耐性症例の化学療法の効果は極めて劣悪であり、昭和37年の国療化研の TH・PAS の併用療法の6カ月の培養陰性化率は24.4%に過ぎない³⁴⁾。

療研では昭和35年より KM, CS, TH 未使用例にこれら3種の薬剤の併用療法を行ない、6カ月の培養陰性化率は44.1%で対照(任意の化療)は8.0%であつた。対象例のすべてがCあるいはF型で、89%が硬化壁空洞を有する症例であることを考慮すればすぐれた治療成績であり、この時代再治療に対する代表的な三者併用療法であつた³⁵⁾。

EB は1961年に米国の Lederle 研究所で Wilkinson らによつて合成された薬剤で、1962年の Carr らの18例中8例が視力障害を来したという報告により、米国では陽の目を見なかつたが、これは1日量が大量であつたことと対象のほとんどが糖尿病やアルコール中毒を合併していたため、わが国において投与量を減じて追試され、副作用も1日量 1.0g 以下であれば高率でなく、またすぐれた治療効果を示すことが認められた³⁶⁾。

再治療に対しては KM・TH・EB, KM・TH・CS, TH・CS・EB の6カ月の培養陰性化率はそれぞれ73.9%, 60.6%, 69.2%で EB を含む併用療法がすぐれていること³⁷⁾、既述した国療化研の比較対照試験成績で TH・EB の効果が TH・CS に比してすぐれていたことなど²⁹⁾³⁰⁾ が判明し、再治療における本剤の価値が立証された。

KM・TH・CS の三者併用によつても菌の陰性化しえなかつた症例に対する治療法は極めて困難であつたが、EB の登場により、使用頻度の少なかつた VM と、耐性であつても加えることによつて効果を増すと云われた INH とを組み合わせた VM・EB・INH の併用を KM, CS, TH を6カ月以上使用して菌が陰性化しなかつた症例に対して行ない、治療半年の培養陰性化率は44.4%と

高率であり³⁹⁾、当時は第三次抗結核薬の組み合わせと呼称された。

本剤の初回治療に対する成績は、昭和39年に報告され、SHE の併用は SHP に劣ることのないことが示され⁴⁰⁾、以来 PAS が副作用のために内服不能の症例に SM, INH と併用して初回治療患者に使用されるようになった。

CPM は1961年 Lilly 研究所において Herr らによつて発見された抗結核薬で、わが国では日結研によつて臨床研究が行なわれ、初回治療では SM と再治療では KM と同程度の効果を示すことが報告されている⁴¹⁾⁴²⁾。

しかしながら本剤は、KM 高度耐性菌に対してはかなり抗菌力が減弱し、VM と交叉耐性の存する菌株も存し、副作用も特に少ないとは言えず、その後登場した RFP のはなばなしさに圧倒され、一時の VM のごとく現在はあまり使用されなくなつた。

5. 初回治療の強化

初回治療の標準三者である SM 週2日, INH, PAS の併用療法はすべての症例を菌陰性化しえぬことは数多くの研究成績で明らかとなり、より強力な治療法が要望された。このために SM を週3日投与⁴⁵⁾、連日投与⁴⁶⁾、INH を大量投与する方法⁴⁷⁾、あるいは SHP に EB を加えた四者併用⁴⁸⁾などが検討されたが培養陰性化率100%の成績は示しえなかつた。

抗結核薬が強力になるにつれて化療方式の優劣は結核菌陰性化、X線の改善率によつては差がみられなくなり、遠隔成績による悪化率の差によつて行なわれるようになった。

すなわち初回治療患者に SHP (E₀ 群), SHPE₂ (E₂ 群), SHPE₇ (E₇ 群) の効果比較では喀痰中結核菌陰性化率、胸部X線改善率よりは3群間に差がみられないが、12カ月目に有効、あるいはおそらく有効と判定されたもののうち、12~24カ月の間に培養陽性、あるいはX線上悪化したものは E₀ 群 8.3%, E₂ 群 5.1%, E₇ 群 1.4% で、EB 連日を標準三者に加えた群は失敗例が有意に低率であることが示されている⁴⁹⁾。

6. RFP の登場

RFP は1966年に Rifamycin SV の誘導体より Lepetit 社と Ciba 社の共同で合成されたもので、わが国では1971年9月に結核予防法に取載された。従来の化療方式で得られなかつた初回治療の100%の培養陰性化が SM・INH・RFP の併用で達成でき、標準三者に比し、有意にすぐれた化療方式であることが証明された⁵⁰⁾⁵¹⁾。また再治療に対しては、RFP 単独で治療6カ月までの3カ月連続培養陰性化率47%、EB 未使用例に対して RFP 週2日+EB (R₂E) 80%, R₇E₇ 72.1% であり、3年までの再排菌はそれぞれ31.3%, 7.8%, 10%で RFP 標準

独では、一時は約半数が菌陰性化するが、真に陰性化する例は低率であること、RFP は連日でも週 2 日でも治療効果は変わらないことが認められた⁵²⁾。

また国際化研では再治療に対する RFP に組み合わせる薬剤として EB と TH が比較検討され、EB は TH に比し、すぐれていることが証明された⁵³⁾。

RFP は間欠投与に適する薬剤であることが、試験管内あるいは動物実験によつて判明したが、臨床的に RFP 1 日 0.9~1.2 g の大量を週 2 日、あるいは週 1 日投与する方式が種々検討された。しかしながら効果は通常量連日と変わらないが、RFP のアレルギー症状が高率に発症したので⁵⁴⁾⁵⁵⁾その後 RFP の間欠大量投与は行なわれなくなった。

RFP 以後の抗結核薬は EVM であるが、名称のごとく Viomycin と類似の化学構造を有し、かつ VM と完全な交叉耐性が認められている。しかしながら副作用がやや少ないために連日投与が可能であり、VM が販売されなくなった現在、第三次的な抗結核薬として価値がある。

7. 治療期間短縮に関する研究

RFP 登場前の初回治療の化療期間は菌が陰性化し、空洞が閉鎖し、X線所見が不変の状態になつたいわゆる目標点に達してからおおむね12~18カ月間であるとされてきた。目標点に達しない以前に化療を中止した場合のその後の悪化率は年間10~20%、目標点の時点で中止しても4~5%が悪化し、目標点以後も化療を続けることにより悪化率は少しずつ低下するが1~2年で限界に達するためである⁵⁸⁾。

MRC の成績では1年間の治療では再発率は22%、2年間で4%で3年間治療しても再発率は改善されないとされていた⁵⁹⁾。

この通念を破る成績が、1970年から東アフリカにおいて MRC の指導により行なわれた研究によつて報告された。すなわち SM 連日、INH、RFP(SHR) の三者併用6カ月で治療を終了して、治療終了24カ月までの再排菌率は2%と満足すべきものであること、再排菌の結核菌は感性であること、化療終了時期に有空洞であつても病影が不安定であつても治療終了後に病巣内の菌は滅菌されているので生体の修復機転によりX線は改善されることなどが報告された⁶⁰⁾。

これに刺激されて各国で治療期間短縮の研究が活発に行なわれるようになった。

当時わが国では再排菌2%は高率で、臨床家は満足する成績ではないとの声が多かつた。

しかしながらその後、英国胸部結核協会は治療開始2カ月間 SHR、あるいは EHR、その後の7カ月間 HR の計9カ月の治療期間で45カ月後まで1例の再排菌もみ

られないことが報告された⁶¹⁾。

わが国では羽曳野病院⁶²⁾、国際化研⁶³⁾、結核予防会⁶⁴⁾、中野病院⁶⁵⁾、療研⁶⁵⁾などで短期治療の研究がなされ、これらの成績を踏まえて日本結核病学会治療専門委員会は肺結核化学療法期間に関する見解を発表した⁶⁷⁾。

短期治療に関する研究には優れた総説があり^{16)62)68)~71)}、また RFP を含む治療の作用機序については金井博士の総説に述べられるであろうので割愛する。

8. 短期治療の問題点

1) PZA の役割: シンガポールの成績では、2SHRZ→4HRZ の6カ月治療で100%の成功率⁷²⁾、Madras の成績でも2SHRZ→4S₂H₂Z₂ と後期の化療に RFP を含まなくとも PZA を加えることにより100%の成功率⁷³⁾を示している。

またホンコンの成績では、2SHRZ と 2SHRE の比較で PZA は EB に比し、優れているとし⁷⁴⁾、ポーランドと米国の共同研究では2HRSZ→4H₂R₂ の再排菌は0で、6HRE では11%であることを示している⁷⁵⁾。このように短期治療における PZA の役割はかなり重要視され、EB に比してすぐれているとの多くの報告がある。

療研により RHZ と RHE との比較対照試験が行なわれたが両方式の治療効果は同等で、副作用による脱落が PZA に高率であることが認められている⁷⁶⁾。

一般に PZA を加えた外国の成績は日本の成績に比して PZA による副作用は低率である。

ポーランドの共同研究では2RHSZ/4R₂H₂ の方式で再排菌0、PZA による副作用も0である⁷⁷⁾。

SM を加えた方式では治療開始2カ月は連日法が行なわれその副作用も日本の成績に比し低率である。人種差によるものなのであろうか?

また PZA のマウス実験的結核症の研究でも INH と併用して3カ月間⁷⁸⁾、あるいは SM・INH と併用12カ月⁷⁹⁾で滅菌的に作用することが報告されているがこの際の PZA の投与量は400 mg/kg と大量である。

米国肺協会では短期治療の guide line を設け、RFP (600 mg)+INH(300 mg) 9カ月が通常投与で、初回耐性が考慮される際は2カ月程度 EB を加え、PZA は治療中断の可能性の強いより早期に治療を終了したい症例のみに限つて使用すべきであらうと声明を出している⁸⁰⁾。

2) 初回耐性の影響

標準三者で治療を行なつた際に1剤のみの初回耐性の際は治療開始時の菌量の少ない際は治療効果に影響がないが2剤以上の際には効果が劣ること⁸¹⁾や初回耐性の影響の少ないこと⁸²⁾が認められている。

Fox は INH、RFP、PZA を初期強化で含み、維持療法として RFP、INH を含む方式の MRC のいくつかの6カ月治療の研究から、化療失敗例は160例中4例、化

療中止後の再排菌は141例中4例であるが前者では46例が、後者では44例がSM・INHの2剤耐性であったこと、また2SHRZ/HRZと2SHRZ/HRの4ヵ月治療では化療失敗例は0、再排菌は30例中3例であるがSMのみ耐性では13例中それぞれ0、2例であったこと、INH・SM2剤耐性であった症例の6SHR、6HRの方式は治療失敗12%、再排菌14%と高率であったことより、RFPとPZAが初期強化に使用され、全期間RFPが使用されれば初回耐性にも効果を示すと述べている。

逆にPZAを含まぬ方式では、初回耐性例の不成功例は高率であるので入院時薬剤耐性検査は必ず行なわれるべきである。

わが国では療研によつて入院時薬剤耐性の調査が経年的に行なわれ、昭和52年には化療なし群の1剤耐性10.3%、2剤耐性2.7%、3剤耐性2.3%、計15.4%で、薬剤別ではSM9.4%、INH4.7%、PAS8.6%であり、この値は経時的に増加の傾向を示していないが、RFP、EB、KMなどの初回耐性がそれぞれ1.5%、1.5%、2.0%と出現していること、各施設と中央の成績との差が存することなどが注目されている⁸³⁾。わが国で短期治療を普及させるためには耐性検査の精度管理がなお必要であろう。

3) 不成功に影響する因子

これには初回耐性がまずあげられ既に述べたが、Aberらはホンコン、East Africaの第2回、第3回の成績から、前者の研究では治療前菌量の多い高齢者、空洞の程度が後者では治療2、3ヵ月の培養陽性例について治療前の空洞の大きさが再排菌と関連するとし、治療終了時の空洞の残存は前者で影響があり、後者ではRFP影響がなかつたことは後者では全期間RFPが含まれていたためであるとしている⁸⁴⁾。

Duttらの成績ではHR(600mg)1ヵ月その後H₂(900mg)R₂(600mg)8ヵ月で治療を完了した529例のうち13例は菌陰性化せず、菌陰性化した516例のうち8例が再排菌した成績から悪化例を分析し、菌陰性化失敗例では4例は非協力、7例アルコール中毒であり、再排菌例では2例が非協力、1例アルコール中毒、2例不規則受診、4例は原因不明である。

一方わが国の学会の見解では塗抹陽性例と培養のみ陽性例とでは治療期間を異にしており、また糖尿病、珪肺などや副腎皮質ホルモン剤、免疫抑制剤の長期使用を必要とするものなどは短期化学療法の実施は慎重にすべきであるとされている⁶⁷⁾。

しかしながら糖尿病合併結核症に対するRFPを含む化療の成績はすぐれており⁶²⁾、糖尿病合併結核症に対する短期治療は可能であるとの報告もみられる⁸⁶⁾。

平均治療期間17ヵ月と短期ではないが珪肺結核に対してもRFPを含む治療は従前の化療よりすぐれていると

の報告⁸⁷⁾もあるが、肝硬変、アルコール中毒などを合併する結核症の治療成績あるいは治療期間、肺外結核の治療期間などの研究成績はみられず、これら症例の積み重ねはなお必要であろう。

おわりに

Kochの結核菌発見100年を記念してSMの発見により開花された結核の化学療法の現在までの流れを概説した。

SMの単独療法から始まった結核の化学療法はSM・PASの二者からSM・PAS・INHの三者併用が初回治療では標準化し、現在はSM・INH・RFPあるいはRFP・INH・EBの初期強化療法で開始するのが標準となり治療期間も短縮した。この間には多くの試行錯誤が繰り返されながら現在の治療法が決定されたのであるが、抗結核薬ならびにその組み合わせ方式の評価にはわが国では療研、国療化研、日結研などの共同研究によるところが多い。これらの計画を立案し集計する仕事も重要であるが、一人の症例の経過を調査票に記載する各施設において結核患者を直接診療し、結核の研究に携わる医師の協力が何よりも貴重である。

現在結核患者の減少以上に結核を診療する医師は減少しているとも言われている。

また抗結核薬の効果判定もSM、PAS、INH、KM、CS、THまでは結核菌陰性化率、胸部X線の経過、臨床症状、赤沈などにより行なわれていたが、抗結核薬が強力になるとともに臨床症状、赤沈は削除され、さらに治療終了後の悪化率によつて判定されるようになっていく。

現在初回治療の治療期間は短縮し、治療も容易となっているが、再治療の治療期間には一定の見解が得られていない。また現在3年以上の長期入院患者が18.7%、そのうち菌陽性者35.3%であり⁸⁸⁾、これらの多剤耐性の慢性排菌者に対しては治療の術を有していない。更に新しいすぐれた抗結核薬が少なくとも2種以上登場することが待ち望まれる。

引用文献

- 1) 堀三津夫: サノクリジン, 結核(日本結核病学会50周年記念号), 50: 535, 1975.
- 2) 大森憲太: 肺結核と栄養, 肺結核, 診断と治療臨時増刊号, p. 350, 診断と治療社, 東京, 昭25.
- 3) 北本 治: 肺結核の化学療法, 肺結核, 診断と治療臨時増刊号, p. 330, 診断と治療社, 東京, 昭25.
- 4) Schatz, A. et al.: Streptomycin, a substance exhibiting antibody activity against gram-positive and gram-negative bacteria, Proc Soc Exper Biol Med, 55: 66, 1944.
- 5) Hinshaw, H.C. and Feldman, W.H.: Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis: a preliminary report, Proc Staff Meet Mayo Clin, 20: 313, 1945.

- 6) Barnnell, J.B. et al.: The Effect of streptomycin upon pulmonary tuberculosis, *Am Rev Tuberc*, 56: 485, 1947.
- 7) 療研: チオ・セミカルバゾン剤に関する臨床実験報告, 結核治療の評価, 第1集, p. 115, 医学書院, 東京, 1956.
- 8) Bignall, J.R. et al.: Intermittent dosage in the treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin. A report to the streptomycin in Tuberculosis Committee of the Medical Research Council, *Br Med J*, 1: 1224, 1950.
- 9) 佐藤彦次郎: 第1編 パス, パスとチビオンの臨床, p. 1, 協同医書出版社, 東京, 昭26.
- 10) 佐藤彦次郎: 第II編 チビオン, パスとチビオンの臨床, p. 77, 協同医書出版社, 東京, 昭26.
- 11) 療研: ストレプトマイシン研究協議会臨床部会第3回中間報告, チオ・セミカルバゾン剤に関する臨床実験報告, 結核治療の評価, 第1集, p. 115, 医学書院, 東京, 1956.
- 12) 荒井和彦: INH・TB1 併用療法, 慶応医学, 37: 1349, 昭35.
- 13) Villentin, G.: Clinical experiences with p-aminosalicylic acid in therapy of pulmonary tuberculosis, *Nord Med*, 33: 147, 1947.
- 14) British Medical Research Council: Treatment of pulmonary tuberculosis with para-aminosalicylic acid and streptomycin, Preliminary report, *Br Med J*, 2: 1521, 1949.
- 15) British Medical Research Council: Treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin and para-aminosalicylic acid. A Medical Research Council Investigation, *Br Med J*, 2: 1073, 1950.
- 16) D'Esopo, N.D.: Clinical trials in pulmonary tuberculosis, *Am Rev Resp Dis*, 125: 85, 1962.
- 17) 坂口康蔵, 砂原茂一, 小山善之: ヒドラジドの臨床, p. 19, 中外医学社, 東京, 昭27.
- 18) British Medical Research Council: The treatment of pulmonary tuberculosis with isoniazid, An interim report to the Medical Research Council by their Tuberculosis Chemotherapy Trials Committee, *Br Med J*, 2: 735, 1952.
- 19) 療研: PAS・INH 併用療法, INH 週2日単独投与療法, SM・INH 併用療法等の臨床成績について, 結核治療の評価, 第1集, p. 141, 医学書院, 東京, 1956.
- 20) Livings, D.G.: Results of original course of chemotherapy for pulmonary tuberculosis: data from cooperative study, General regimens (INH-PAS, INH-SM daily, INH-SM daily PAS), Transaction of 17th conference on the chemotherapy of tuberculosis, p. 19, 1958.
- 21) British Medical Research Council: Various combinations of isoniazid with streptomycin or with PAS in the treatment of pulmonary tuberculosis. Seventh report to the Medical Research Council by their Tuberculosis Chemotherapy Trials Committee, *Br Med J*, 1: 435, 1955.
- 22) 療研: 結核化学療法9ヵ月間終了患者のその後12ヵ月間における遠隔成績, 日本医事新報, No. 1691, p. 3., 昭31.
- 23) 五味二郎・青柳昭雄: Viomycin の再検討, 日胸, 25: 903, 1966.
- 24) McDermott, W. and Tompsett, R.: Pyrazinamide-isoniazid in tuberculosis. II. Results in 58 patients with pulmonary lesions one year after the start of therapy, *Am Rev Tuberc*, 70: 743, 1954.
- 25) 療研: Pyrazinamide・Isoniazid 併用療法の臨床試験, 結核治療の評価, 第1集, p. 171, 医学書院, 東京, 1956.
- 26) Schwartz, W.S.: Results of original and retreatment courses of pyrazinamide, chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Data from cooperative study. Transaction of the 16th conference of the chemotherapy of tuberculosis, p. 61, 1957.
- 27) 国療化研: 無作為割当による肺結核化学療法方式の比較, Sulfa 剤, Pyrazinamide および INH 誘導体の評価, 日本胸部臨床, 22: 323, 昭38.
- 28) 日結研: Cycloserine による肺結核の治療成績, 最新医学, 12: 1051, 昭32.
- 29) Cooperative study unit on chemotherapy of tuberculosis of national sanatoria in Japan: Clinical efficacy of new antituberculosis drugs, ethionamide, cycloserine and dextro-2-2'-(ethylendiimino)-dl-1 butanol (ethambutol, ebutol) in re-treatment, *Tubercle*, 47: 361, 1966.
- 30) 日結研: カナマイシンによる肺結核治療の臨床的研究, 日本臨牀結核, 17: 525, 昭33.
- 31) 療研: 肺結核患者に対するカナマイシンの治療効果, 日本医事新報, No. 1897, p. 3, 昭35.
- 32) 日結研: Alpha-Ethyl-Thioisonicotinamide (1314TH) による肺結核の治療成績, 日本医事新報, No. 1897, p. 9, 昭35.
- 33) 堂野前維摩郷: 1314TH の問題, 結核, 37: 349, 1962.
- 34) 国療化研: SM・INH 耐性患者の 1314TH 治療に関する対照実験, 胸部疾患, 6: 1022, 昭37.
- 35) 療研: 重症肺結核患者に対する KM・CS・1314TH 併用の治療効果に関する研究. 一年間の治療成績, 日本医事新報, No. 1997, p. 3, 昭37.
- 36) 五味二郎・青柳昭雄: 「現代の薬物療法」特集, 結核 (エタンブトール, カプレオマイシン等), 内科, 19: 1028, 昭42.
- 37) 療研: 二次抗結核併用による四種化学療法と比較, 日本医事新報, No. 2193, p. 30, 昭41.
- 38) 療研: 再治療者における KM・TH・CS と KM・TH・EB との比較成績について, 結核, 45: 27, 1970.
- 39) 療研: EB・VM・INH 三者併用療法の効果, 日本医事新報, No. 2222, p. 13, 昭41.
- 40) Cooperative study unit on chemotherapy of tuberculosis of the national sanatoria in Japan: Clinical efficacy of new anti-tuberculosis drugs, ethionamide, cycloserine and dextro-2-2'-(ethylendiimino)-dl-1 butanol (ethambutol, ebutol) in original treatment, *Tubercle*, 47: 349, 1966.
- 41) 日結研: Capreomycin による肺結核治療の臨床的研究, 最新医学, 21: 164, 昭41.
- 42) 日結研: 再治療肺結核における Capreomycin-Ethambutol の併用療法, 最新医学, 23: 2393, 昭43.

- 43) 青柳昭雄他: Viomycin と Tuberactinomycin に関する基礎研究, 結核, 50: 295, 1975.
- 44) 稲掛英芳他: 結核菌における CPM 耐性菌の KM 耐性度ならびに VM 耐性菌の KM 耐性度について, 結核, 55: 323, 1980.
- 45) 療研: 化学療法の強化に関する研究. 強力三者併用療法 (SM 週三瓦) と普通三者併用療法 (SM 週二瓦) との治療効果の比較, 日本医事新報, No. 2014, p. 3, 昭37.
- 46) 療研: SM 毎日三者と SM 週二日三者併用による治療効果の比較, 日本医事新報, No. 2111, p. 12, 昭39.
- 47) Cooperative study unit on chemotherapy of tuberculosis of national sanatoria in Japan: Comparison between high daily dosage of isoniazid in divided doses and low daily dosage in a single dose in triple drug regimens, Tubercle, 49: 170, 1968.
- 48) 療研: 初回治療肺結核患者に対する三種類の化学療法術式 SM・INH・PAS, SM・INH・PAS・EB 週二日および SM・INH・PAS・EB 毎日の治療効果の比較に関する研究, 結核, 46: 325, 1971.
- 49) 療研: EB を含む多剤併用療法を1年間実施した肺結核初回治療患者の2年目までの追及, 結核, 48: 135, 1973.
- 50) 日結研: Rifampicin による肺結核治療の臨床的研究, 第2報, 未治療肺結核に対する RFP・INH・PAS 併用と SM・INH・PAS 併用の治療効果比較, 結核, 45: 107, 1970.
- 51) 国療化研: Rifampicin を使用した初回治療の成績, 結核, 47: 154, 1972.
- 52) 療研: RFP に関する療研第一次研究における RFP 治療患者の3年後の遠隔成績, 結核, 49: 107, 1974.
- 53) 国療化研: 再治療実験による Rifampicin, Ethambutol, Ethionamide の相互比較, 結核, 48: 235, 1973.
- 54) Riska, N. and Mattson, K.: Intermittent rifampicin treatment of tuberculosis, Scand J Resp Dis, Suppl., 84, 140: 1973.
- 55) Nessi, R. et al.: "Allergic" reactions during rifampicin treatment: A review of published cases, Scand J Resp Dis, suppl., 84: 15, 1973.
- 56) 療研: 再治療肺結核患者に対する Tuberactinomycin-N (TUM-N) および Viomycin の治療効果, ならびに耐性に関する研究, 結核, 49: 207, 1974.
- 57) 国療化研: Rifampicin と併用した場合の Viomycin 週2回, Tuberactinomycin-N 週2回, Tuberactinomycin-N 毎日の比較, 結核, 48: 129, 1973.
- 58) 木野智慧光: 肺結核の治療方針, 結核医療の基準とその解説 (付) 結核の治療指針, 厚生省公衆衛生局結核予防課編, p. 61, 財団法人結核予防会, 東京, 昭46.
- 59) British Medical Research Council: Long term chemotherapy in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis with cavitation. A report to the Medical Research Council by their Tuberculosis Chemotherapy Trials Committee, Tubercle, 43: 201, 1962.
- 60) Fox, W. and Mitchison, D.A.: Shortcourse chemotherapy for pulmonary tuberculosis, Am Rev Resp Dis, 111: 325, 1975.
- 61) British Thoracic and Tuberculosis Association: Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis, Lancet, 20: 1102, 1976.
- 62) 山本和男: 肺結核の短期化学療法, 結核, 56: 445, 1981.
- 63) 国療化研: 短期化学療法の遠隔成績(第4報), 結核, 56: 219, 1981.
- 64) 木野智慧光: 肺結核化学療法における処方強化と治療期間の短縮, とくに非空洞例について, 第20回日本医学会総会誌, 1015, 1979.
- 65) 青柳昭雄: 短期治療の問題点, 第20回日本医学会総会誌, 1921, 1979.
- 66) 馬場治賢: 短期治療の臨床, 第20回日本医学会総会誌, 1918, 1979.
- 67) 日本結核病学会治療専門委員会: 肺結核化学療法の期間に関する見解, 結核, 55: 189, 1980.
- 68) 山本和男: 肺結核の短期化学療法, 結核, 53: 401, 1978.
- 69) 前川暢夫, 西山秀樹: 短期化学療法, 臨床と細菌, 9: 50, 1982-3.
- 70) 鳥尾忠男: 新しい結核の化学療法, p. 52, 金原出版, 東京, 昭57.
- 71) Fox, W.: Whither short-course chemotherapy?, Br J Dis Chest, 75: 331, 1981.
- 72) Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council: Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis, Am Rev Resp Dis, 119: 579, 1979.
- 73) Tripathy, S.P.: Madras study of short course chemotherapy in pulmonary tuberculosis, Bull Int Union Tuberc, 54: 28, 1979.
- 74) Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council: Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis (1st-2nd report), Am Rev Resp Dis, 118: 219, 1978; Tubercle, 60: 201, 1979.
- 75) Zierski, M. et al.: Short-course (6-month) cooperative tuberculosis study in Poland: Results 18 month after completion of treatment, Am Rev Resp Dis, 122: 874, 1980.
- 76) 療研: 初回治療における INH・RFP・EB 併用と INH・RFP・PZA 併用の比較に関する研究, 結核, 55: 7, 1980.
- 77) Snider, D.E. et al.: Successful intermittent treatment of smear-positive pulmonary tuberculosis in six months: a cooperative study in Poland, Am Rev Resp Dis, 125: 265, 1982.
- 78) McCune, R.M. et al.: The fate of mycobacterium tuberculosis in mouse tissues as determined by microbial enumeration technique. II. The conversion of tuberculosis infection to the latent state by the administration of pyrazinamide and a companion drug, J Exp Med, 104: 763, 1956.
- 79) Grosset, J.: The sterilizing value of rifampicin and pyrazinamide in experimental short-course chemotherapy, Bull Int Union Tuberc, 53: 5, 1978.
- 80) Medical Section of American Lung Association: Guidelines for short-course tuberculosis chemotherapy, Am Rev Resp Dis, 121: 611, 1980.

- 81) Tuberculosis Research Committee (RYOKEN), Japan: Primary drug resistance to the major anti-tuberculosis drugs in Japan, *Tubercle*, 51: 152, 1970.
- 82) Hong Kong Tuberculosis Treatment Services/British Medical Research Council: A study in Hong Kong to evaluate the role of pretreatment susceptibility tests in the selection of regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis, Second report, *Tubercle*, 55: 169, 1974.
- 83) 療研: 肺結核患者の入院時における薬剤耐性 (第1編), *結核*, 52: 515, 1979.
- 84) Aber, V.R. and Nunn, A.J.: Factors affecting relapse following short-course chemotherapy, *Bull Int Union Tuberc*, 53: 260, 1978.
- 85) Dutt, A.K. et al.: Assessment and evaluation of therapy failures in short course chemotherapy with largely twice weekly isoniazid-rifampicin: 5 years experience, *Am Rev Resp Dis*, 125(annual meeting supplement): 171, 1982.
- 86) Montaner, L.J. et al.: Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis in diabetics, *Bull Int Union Tuberc*, 54: 10, 1979.
- 87) Jones, F.L.: Rifampicin-containing chemotherapy for pulmonary tuberculosis associated with coal workers' pneumoconiosis, *Am Rev Resp Dis*, 125: 681, 1982.
- 88) 療研: 長期入院患者の実態に関する研究(学会報告) *結核*, 57: 207, 昭57.