

## 総 説

## 肺結核の再発について

亀 田 和 彦

大阪府立羽曳野病院

受付 昭和 57 年 6 月 28 日

## RELAPSE IN TUBERCULOSIS

Kazuhiko KAMEDA\*

(Received for publication June 28, 1982)

There are two key drug actions in short-course chemotherapy. One is bacteriostatic or bactericidal activity, that is, inhibiting or killing dividing bacilli. Most of the antituberculous drugs possess these activities. An other is sterilizing activity, that is, killing the so-called "persisters" which are scarcely metabolizing and much less dividing.

RFP has special abilities to eliminate "persisters." Elimination of persisters is the most important key in relation to the relapse occurring after the completion of the short-course chemotherapy.

Relapse is defined as 2 or more positive cultures of tubercle bacilli each with more than 20 colonies found after the completion of treatment. Bacteriological relapse is divided into two types, one is early relapse, which occurs within 1 year after completing treatment, and the other is late relapse, which occurs 2-3 years or more after completing treatment.

It is very difficult to analyze clinically the factors relating to relapse after completing the chemotherapy because the rate of relapse after modern chemotherapy with regimens including RFP is very very low. Relapse is considered to occur in relation to the impairment of immunity.

General concept of relapse in tuberculosis and further important topics in relation to clinical diagnosis of relapse were discussed in this paper.

## はじめに

古くから結核は再発しやすい疾患と考えられていた。したがってその治療は、SM, PAS, INH の抗結核薬出現後も、再発をおそれるあまり、念には念を入れるという考えから長期治療の一途を辿ってきたことは周知のところである。しかしながら RFP の登場以来、その様相は一変し、INH との併用を主軸に、SM あるいは EB を加えた処方をも 9 カ月前後確実に実施すれば、ほとんど再発はみられなくなつた。大阪府立羽曳野病院における RFP を含んだ処方での第 1 次より第 4 次の一連の短期治療の研究成績は、既に報告<sup>1)-4)</sup>したごとく、治療終了

後 1~4 年の追跡で 12 カ月治療群 95 中 0, 9 カ月治療群 133 中 2, 6 カ月治療群 193 中 2, 当初 2 カ月 PZA を加えた 9 カ月治療群 51 中 1 という再発をみるのみであるし、その他、上記の研究には対象外として取り扱われていた 60 歳以上の老人結核および糖尿病合併の短期治療群の成績も極めて良好であり<sup>5)6)</sup>、これらすべてを合わせて約 700 例にのぼるが治療当初から少なくとも 3 カ月以上 INH と RFP を含んだ処方でも治療されたもので、昭和 57 年 4 月現在までに真の bacteriological relapse が確認されたものは、報告後に発見された例を合わせても 7 例のみである。遠隔調査を終了した、あるいは洩れた研究対象のなかからその後には再発例がなかつたという保証はな

\* From the Osaka Prefectural Habikino Hospital, Habikino 3-7-1, Habikino City, Osaka 583 Japan.

いが、全員を4年以上の長期にわたり追跡することは至難の業である。しかし国療東京病院で実施された短期治療例600についての3～5年の追跡でも発見された再発例が6例であること<sup>7)</sup>からみて、現在の強力短期治療はこの程度の success level とみて差し支えないであろう。

### 化学療法の基本的な考え方

近代的結核治療における薬剤の効果と働く役割は、BMRCの Mitchison<sup>8)</sup>, Dickinson<sup>9)</sup> やフランスの Grosset<sup>10)</sup> らの動物実験による研究成績を基盤とした Fox<sup>11)</sup> の提唱する考え方が理解しやすい。

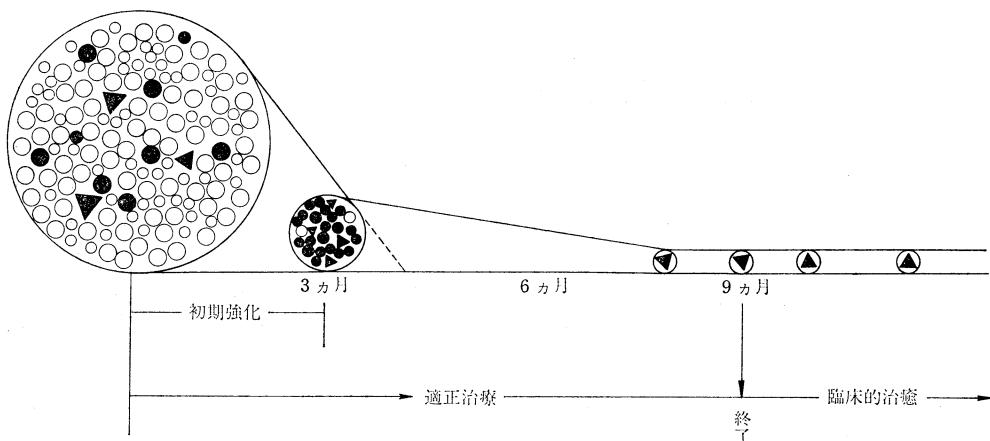
すなわち、結核病巣内の結核菌には、A) 盛んに分裂増殖しつつある菌、B) a) ほとんど代謝を止めて休眠状態にあるが間欠的に活発に分裂する菌、b) 低い pH の環境で極めて緩慢に分裂をしている菌、C) 全く休眠状態にある dormant の菌があり、A菌に対しては、程度の差はあれ、何れの抗結核薬も有効であり、A菌を殺す力を殺菌作用 bactericidal activity とし、RFP と INH が最強力、SM, PZA がその1/2の力をもつ。B菌を殺す力を滅菌作用 sterilizing activity といい、RFP, PZA が強い滅菌作用を有し、INH と併用されたときによく効果的である。しかし INH それ自体には RFP, PZA に比して劣る滅菌力しかなく、SM はさらに弱く、EB は滅菌力はない。EB は A菌に対しても静菌的 bacteriostatic でしかない。C菌は何れの薬剤も無効である。

治療当初において、上述のいろいろ代謝を異にした結核菌を一せいにすべてを殺してしまおうとするのが化学療法のねらいであり、ことに初期の段階 initial phase

で強力処方でもつてできる限り早く菌量を減らすことが治療の成否をにぎる第一の鍵であり、B菌のごとき分裂の速度の遅い菌に対する薬剤の滅菌作用は現われにくく時間もかかり、一部の菌は persisters として生き残る可能性もあるので、維持期 continuous phase の治療が将来の再発と関連して重要な意義をもつことになる。RFP の出現以前は、B菌に強力に働く薬剤がなく、INH のみが弱いながら働く程度であつたため長期間使用し、そのあいだに生体の防御力で菌を処理するのを待とうとしたのであつたが、長期間にわたり服薬を中断することなく継続することは容易でなかつたことは、臨床家は数多くの症例から経験してきたところである。その点 RFP は、外国では Grosset<sup>10)</sup>, わが国では近藤ら<sup>12)</sup> により立証されたごとく、ほとんど休止の状態にある菌に対しても効力があるので、SM, INH の時代よりも、より早く滅菌が果たせるようになった。発育阻止の治療、殺菌の治療、滅菌の治療のなかでも、滅菌の治療ができるようになったことが現在の短期治療を可能にしたわけであり、RFP がその主役を演じているということである。

### 再発、悪化の概念

しかしながら、RFP を含んだ適正治療を行なつた場合でも病巣内を100%滅菌が果たせるとはいいい難く、最初から休眠状態であつた菌、あるいは治療中にそのような状態になつた dormant の菌は、薬剤の影響を受けることなく極めて僅かではあつても潜在性に生き残ると考えられ、これら dormant の菌が再発の原因となると考えられる。このことは治療終了後に steroid を投与することにより菌の再増殖がみられるという Grosset<sup>10)</sup> の動



- A) ○さかんに分裂増殖中の菌 (←発育阻止的、殺菌的)
- B) ●ときに分裂するかほとんど静止の状態にある菌 (←滅菌的)
- C) ▲全くの休止期にある菌

図1 結核化学療法の考え方

物実験，ヌードマウスを用いて類似の事実を観察した豊原<sup>13)</sup>の実験結核症の結果からも伺える。これらの実験結果は，強力治療により病巣内の菌が一見殺菌と滅菌により死に絶えたようにみえても，あるいは形態をかえ，あるいは代謝をかえて潜在性に生き残る菌 *persisters* が存在しており，宿主側の防御機構が弱くなると再増殖を起してくることを示している。個体の免疫力が備わつておれば多少の潜在性の菌があつてもその増殖は制御されると考えられ，臨床的治癒とはかかる菌と宿主の防御力とのバランスが維持されている状態と思われる(図1)。治療終了後に菌の再増殖 *bacteriological relapse* が起こるとすれば，このバランスが崩れたためと解される(図2)。*persisters* と化学療法との関連については，金井<sup>14)</sup>の見事な論説がある。

悪化 *aggravation* とは発育阻止的，殺菌的，滅菌的治療が充分達せられない段階で治療が終了，あるいは不規則化したり，あるいは薬剤の副作用などにより中絶されたために菌の再増殖がみられた現象であろう(図3)。稀には適正治療が継続されつつも，個体の何らかの抗菌免疫力の不足が関与して菌の発育を制御し切れないで起こる場合もありうると考えられる。治療当初に存在する大量の菌のなかには自然耐性菌も含まれているので，治療が不十分であつた場合は，それらが生き残り増殖するようになり文字通り治療失敗例となる。適正治療終了後にみられる再発時の排出菌は感性薬であるに対し，不適正治療あるいは中絶後の悪化例のそれは耐性菌であることが多い。

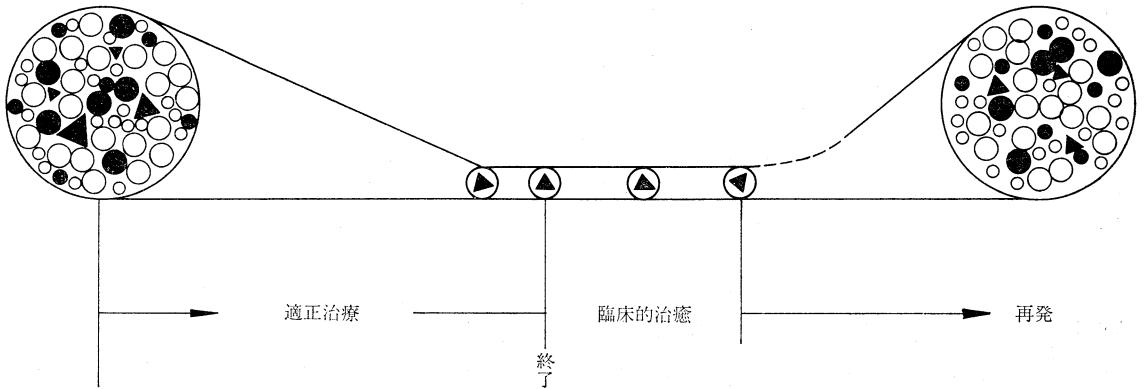
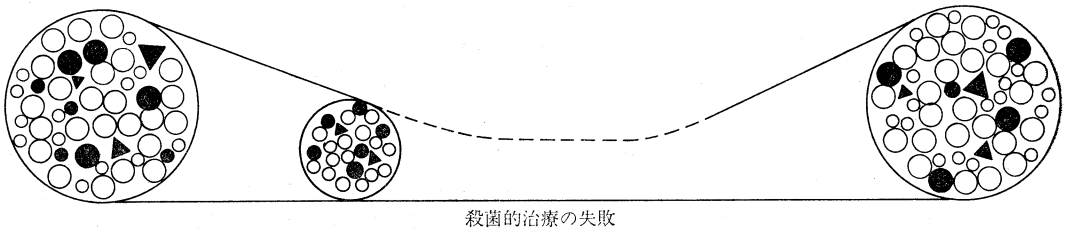
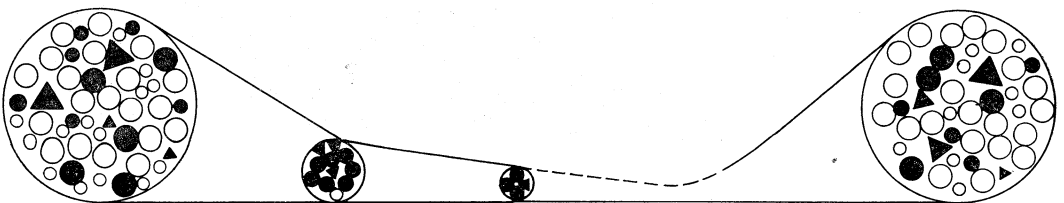


図2 再発



殺菌的治療の失敗



滅菌的治療の失敗

図3 悪化

## 臨床的悪化・再発

一般に臨床家は「悪化」という言葉を治療中であれ、治療終了後であれそれまでと比較して期待に反した「悪い現象」(後述)が現われたときに使っている。しかし厳密には治療中あるいは過去の治療が明らかに充分治療目的を達成していなかつたと考える場合には悪化といい、充分目的が達せられて治療が終了されていたにもかかわらず「悪い現象」が発生したときには「再発」と呼ぶのが妥当と思われる。臨床的な状態診断としての「悪い現象」の内容は、悪化も再発も同じである。

「悪い現象」とは、つまり悪化の定義であるが、著者は昭和49, 51年に数多くの臨床成績および切除肺病巣培養成績を裏付け資料として表1のごとき取り決めを提案した<sup>15)16)</sup>。当時この定義は化学療法中の取り決めとして述べたのであるが、治療終了後にも適用して差し支えないし、また RFP を主軸とした現在の強力化療下においても適用されるものと考えられる。ただ塗抹のみ陽性菌が連続3回以上排出される場合とか、dysgonic bacilli の2回以上陽性を示す例は、長期再治療例、不規則治療例あるいは気管支結核の例においてみられることがあるが、初回治療の RFP 使用中あるいは使用後には極めて稀にしか遭遇せず、かかる症例を集めて検討できるほどの例数もない。

BMRC, BTA においても bacteriological relapse については表2のごとく定義しており<sup>17)18)</sup>、培養陽性菌が短期間に2回以上証明されるということは、実際には多量排菌であることに一致すると思われる。また極めて微量の菌が偶発的にみられるものについては、isolated positive culture として悪化とは異なつた観点から取り扱われており、散発微量排菌はその後の重大な悪化につながる確率は少ないとしている<sup>19)20)21)</sup>。Buchner<sup>22)</sup> は、塗抹のみ陽性の排菌や 20 col. 以下の微量培養陽性菌の出現は悪化としないとしている。BMRC, BTA の短期治療の報告は誤りであり、少なくとも治療終了6カ月前から、その患者の生涯にわたり塗抹のみの陽性菌であれ微量の培養陽性菌の出現であれすべて悪化とすべきであるという。この考え方に対し Stead<sup>23)</sup>, Farer<sup>24)</sup>, Citron<sup>25)</sup>, Fox<sup>26)</sup> らは身勝手な非科学的な批判であると強く反駁している。ともあれ要するに諸外国では停止していた排菌が培養で2回以上、うち1回は多量に陽性になつた場合を bacteriological relapse とし、胸部X線上の悪化があつても菌が証明されなければあくまで結核の「悪化の疑い」「再発の疑い」にすぎないとしているのである。

## X線学的悪化

このように外国では、悪化、再発を云々する場合、菌所見それも培養所見のみを取り上げ、胸部X線上の質的、量的変化は全く問題としていない。治療効果の判定は勿

表1 臨床的悪化の取決め

喀痰中結核菌が塗抹・培養とも3カ月以上陰性が持続したのちにみられる
a) X線上悪化のみられない場合の塗抹(+)培養(-)菌の連続2回までの出現
b) X線上悪化のみられない場合の20 colonic 以下の培養(+)菌の1回のみ出現
c) 排菌を伴わない場合の2カ月以内に著明改善するX線上の陰影の増加および結核腫(塊状乾酪巣)の大きさ不変および縮小する洞化
は悪化とせず
a) 多量の培養陰性菌の再出現
e) 排菌は伴わなくても改善に3カ月以上を要するX線上の陰影出現あるいは増大
を悪化とする

表2 Bacteriological Relapse

BMRC の定義 <sup>17)</sup>
治療開始後30カ月前までは毎月1回の検痰で3カ月の間に2回以上 10 colonic 以上の培養陽性菌が証明されたもの
治療開始30カ月以後は3カ月に1回あるいは2カ月連続の検痰で2回以上培養陽性でうち1回は少なくとも 20 colonic 以上の菌が証明されたもの
BTA の定義 <sup>18)</sup>
ある4カ月間に2週間以上の間隔で実施した検痰で2回以上培養陽性菌が証明されたもの

論、悪化、再発の確定診断には喀痰中の菌所見でもつてなされるべきであることは充分理解しながらも、患者の診療にあたり胸部X線検査を実施することが半ば習慣づいているわが国においては、X線上の変化を全く無視することは極めて難しい問題である。X線上陰影が出現した場合、とくにその時点で塗抹陽性菌が証明されたような場合、あるいは培養陽性菌がみられた場合も、それが1回きりのものか否かはその段階でいま一度培養検査を行ない結果を待たねばならず、主治医は悩むことになる。臨床医の悪化、再発の概念のなかには、処方の変更、治療の再開の要否の決断が必然的に入ってくるからである。したがつてそのような場合は、治療を再開して後日判明する培養結果でその後の治療継続の要否を決定することも止むを得ないと思われる。しかし一般的には、X線上新陰影が出現した場合にも、2カ月以内に著明改善するものは培養陽性の排菌のない非結核性のものが多く、既存の病巣が増大する場合、とくに空洞の拡大、乾酪巣の拡大洞化する例では培養陽性排菌を伴う結核の悪化であることが多いことは著者<sup>15)</sup>や原<sup>27)</sup>が示したところである。適正な治療が継続されつつ悪化を繰り返す、ついにはかなりの空洞形成をみながらも dysgonic な菌が年に1~2回のみしか証明されないような症例も経験するが、かかる症例は極めて例外的と思われるが何か免疫学的な点に問題をかかえているのであろうか。ともあれ結

表3 菌所見とX線所見との組合わせによる診断

		X線像		
		持続的悪化	一時的悪化	悪化なし
培養(+)	2回	悪化	悪化	悪化
	1回のみ	悪化	H・Rを含む適正初回治療例では悪化と考えなくてもよいが過去に複雑な治療歴のある経過の長い例、あるいは再、再三治療例では重大な悪化の前兆である可能性が高い	
	20回	悪化	H・Rを含む適正初回治療例では悪化と考えなくてもよいが過去に複雑な治療歴のある経過の長い例、あるいは再、再三治療例では重大な悪化の前兆である可能性が高い	
塗(+)		当初悪化と考えざるをえない場合であつても、結果的には悪化でない場合が多い		悪化でない
菌(-)				血痰などがあつても悪化でない

核の悪化は、細菌学的所見を主役に、X線学的所見を脇役として判断すべきと思われるが、その両者を組み合わせてみたのが表3である。

悪化の要因

Aber<sup>28)</sup> は、BMRC がアフリカとホンコンで行なつた短期治療例について再発の要因を分析し、INH・RFP併用でない例では発病当初の菌量と治療中の菌の消失状況ならびに治療終了時の空洞の大きさが関与するが、INH・RFP併用例では空洞は関与しないと報告してい

る。Tripathy<sup>29)</sup> は、発病当初の菌量、病巣の広がり、菌陰性化の速度、遺残空洞について検討したが、再発を起こす因子は not clear と結論し、再発は個体の免疫学的状態が主役をなしていると考えられるので、この方面の研究が必要だとしている。Peterson<sup>30)</sup> も、年齢、既往症、病巣の広がり、空洞の数、治療終了時の状況などは再発とは無関係で、ただ近代的治疗が充分行なわれたかどうかが大切であるとしている。

わが国においても悪化、再発の要因分析に努めた報告が多くみられるが、再治療例では鈴木<sup>31)</sup> が菌の陰性化の速度が、望月<sup>32)</sup> は硬壁空洞の残存が、小西池<sup>33)</sup> は珪肺塊状巣の空洞化が再発の要因の1つとしている。しかし、初回強化治療後の追跡では、馬場<sup>34)</sup> のみがX線上の病巣の進展度の高度のものから10%、中等症から2%、軽症からは0の再排菌であつたことから、X線検査は治療継続の可否を決定するバロメーターとしては適当ではないが、治療終了後の再発の有無を知るよりどころとするのではないかとしている以外、性、年齢、菌の状況、合併症の有無、生活環境の良否などが問題とされながらも、悪化の要因の分析は容易でないとしているものが多い。<sup>35)36)37)</sup>

このように分析困難な再発の要因ではあるが、諸家の報告に共通しているのは、初回治療後の遺残空洞の有無、大きさはその後の再発とは関連があるとはしていない点である。羽曳野病院での短期治療後の真の再発例7についてみても表4のごとく、初回治療終了時は空洞がない

表4 羽曳野病院における再発例の一覧

症例 No.	姓 年齢 性	初回治療時の状況						再発間(月)	再発時の状況				備考
		治療期間	菌		病型	空洞			治療前	菌	病型	空洞	
			治療前	陰性化までの期間(月)		治療前	終了時						
1	35 男	6	S-C+ <sub>20</sub> Ⓢ	1	rII <sub>2</sub>	32(7)	-	34	S-C# <sub>3</sub> Ⓢ	3	bIII <sub>2</sub>	-	
2	17 男	6	S-C+ <sub>1</sub> Ⓢ	1	rII <sub>1</sub>	20(10)	26(~2)	2	S-III-C# <sub>3</sub> Ⓢ	1	rII <sub>2</sub>	肺炎像中の大きいKb	
3	59 男	9	S-VIII-C# <sub>3</sub> Ⓢ	2	bIII <sub>2</sub>	-	-	42	S-I-C+ <sub>H</sub> >耐	陰性化せず	bII <sub>2</sub>	左上大区を占めるKc	糖尿病あり
4	48 男	9	S-VII-C# <sub>3</sub> Ⓢ	3	bII <sub>3</sub>	68(4) 60(15)	17(2) 35(8)	8	S-V-C# <sub>3</sub> Ⓢ	2	bII <sub>2</sub>	進展する浸潤中のKb	覚醒剤常用者
5	30 女	9	S-VII-C# <sub>3</sub> Ⓢ	2	bIII <sub>2</sub> Pl	-	-	11	S-II-C+ <sub>20</sub>	2	bII <sub>3</sub>	浸潤次第に拡大Kbも拡大	糖尿病あり
6	68 男	9	S-VI-C# <sub>3</sub> Ⓢ	2	bII <sub>3</sub>	62(7)	48(~2)	8	S-V-C# <sub>3</sub> Ⓢ	1	bII <sub>2</sub>	68(4)	
7	32 男	9	S-II-C+ <sub>20</sub> Ⓢ	2	bII <sub>3</sub>	70(15)	48(~2)	70	S-VI-C# <sub>3</sub> Ⓢ	1	rII <sub>2</sub>	Kc	

(注) 症例 1,2 は塗抹陰性の6ヵ月治療例  
 空洞欄の X(θ) は Xは空洞の長径、θは壁の厚さを示す mm 数。菌の sは塗抹、cは培養、Ⓢは感性、耐は耐性、H は INH、R は RFP を示す。症例 No.5 は再治療2ヵ月で菌陰性化したのが6ヵ月目にシェーブを起こし塗抹V号、培養中である。

か、あつても全周 2 mm 以下の薄壁空洞、つまり学研判定基準による菲薄化 a に達したものが多い。結核の診察における X 線検査の診断において最も重視してきたはずの空洞、とくにその壁の厚さが薄いほど安全とする考え方も、その症例の子後にはそれほど関係がないという結果は、従来の知識を白紙に戻して詳細に検討すべき重要なことがらと思われる。RFP, INH を主軸とした強力治療は、空洞内に多数存在する分裂増殖しつつある A 菌には卓効を示し、それらの菌が死滅したあと、壊死物質は誘導気管支から排除され、空洞内壁が完全に非特異的な組織と変化した場合はもはや結核性ではなくなり、再発の源となる B 菌、C 菌も存在しない状態となるであろう。むしろ治療当初から薬剤の影響を受け難い B 菌、C 菌は被包乾酪巣にこそ多く存在し、治療後も生残菌として persist する確率が高いのかも知れない。結核治療はまさに persisters との戦いであることと関連して今後 X 線診断のうえでも検討せねばならぬ点と思われる。

再発の起こる時期

Fox<sup>38)</sup> は、RFP, INH を主軸とした短期治療終了後の bacteriological relapse は、ほとんどの場合 6 カ月以内にみられるとしている。この early relapse は、治療終了後ゆつくり分裂をはじめた生残感性菌 residual sensitive organism によるものであつて、治療によつてもすべての感性菌が殺されていたのではないことを示しているが、再び RFP, INH を併用した処方でも容易に静止性にしうることも短期治療の利点であるという。治療終了後 3 年以上も経過して起こる再排菌 late relapse は再感染によるものとしている。Tripathy<sup>29)</sup> も多くの例の検討から再発は治療終了後 1 年以内に多いという。

わが国における国際化研の報告<sup>39)</sup>、国療東京病院の報告<sup>7)</sup> 羽曳野病院の再排菌例を通覧しても、表 5 に示したように 1 年以内に起こるものと 3 年前後経過したあとで起こるものと 2 つの型があるようである。前者 early relapse は Fox のいうごとく滅菌的治療の不足による生

残菌の排出と考えたい。したがつて実施される再治療は追加治療的ニュアンスがある。しかし late relapse は、長らく臨床的治癒の状態を続けていたにもかかわらず再排菌が起こつたもので、初感染をうけたあと何年か後に起こつてくる発病と同じように考えたい。このようなものは免疫学的にも程度の差はあれ発病時と同じようなことが起こっているのではあるまいか。relapse を起こす factor は、発病の factor と同様の解析は困難であるし、relapse を起こした例と然らざる例の免疫学的変動を追求することは容易ではないが、この方面の研究の進歩を期待したい。late relapse が Fox のいうごとく再感染によるものとするためには、余程の詳細な検討を行なつたうえでそれを立証せねばならないであろう。early relapse は初回治療が短すぎたために起こつた悪化、late relapse は初回治療で充分治療目的が達せられていたにもかかわらず起こつた真の再発と考えたい。

しからば、治療終了後どれ位たつてから起こつてくる再排菌までを初回治療の不足として治療期間の長短と関連させて考えるかが問題となる。上述の国療化研での 4、国療東京病院での 6、羽曳野病院での 7、計 17 の再発例の治療終了後再発までの期間をみた表で明らかのように、1 年以内の群と 3 年前後経過したあとの群と 2 つの型があるので、治療終了後 1 年あたりを一応の目安とするのは早計であろうか。治療期間の評価は、いろいろな角度からなされるべきであろうが、この点については馬場<sup>40)</sup> の興味ある論説がある。

最後に

近代的な結核の研究と治療の進歩は、結核を再発の少ない疾患とした。かかる結核医学の進歩に目を見張る一方、化学療法がなかつた時代の故隈部先生の「人体内に於ける結核菌の生態」の研究<sup>41)</sup>が頭に浮かぶ。細胞内外で盛んに増殖する菌と、あるいは形態をかえ、あるいは染色性をかえて予備軍として病巣内にひそむ菌、さらには不可視の状態となつて存在するであろう菌までを想定

表 5 再発までの期間

	治療終了後再発までの月数											計								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		33	34	35	36	37	42	48	70
国療化研					●								●		●	●				4
国療東京病院	●		●		●	●											●			6
府立羽曳野病院	●							●	●		●		●				●		●	7
計					10												7			17

●は 1 症例を示す。

され、一見巢内に菌が見えなくなつたのちにも、シェーブが起こり乾酪巣が崩潰すると、その崩潰面には純培養のごとく抗酸性の桿菌が出現することを観察されている。まさに現在いわれているA, B, C菌に相当する様相を、アエリン・フクシン染色法でもつて光学顕微鏡下に観察され、結核菌の病巣内での life cycle の hypothesis を立てられたことは誠に敬服のほかはない。

化学療法もまだ一次薬のみの時代であるが隈部先生と同じ方法で病巣内の結核菌の形態学的観察を行なつた筆者は<sup>42)</sup>、有効な治療下では組織の崩潰が起こつても、その崩潰面にはA菌のごときものは見られないことを報告したが、隈部先生の研究された材料が免疫力の低下した状態で死亡したものの剖検材料であつたのに対し、筆者のは有効治療下に切除された病巣であり、個体の免疫力の低下もない患者の材料での成績であつたという相違も現在の考え方と矛盾しない一面のように思われる。

RFP の出現により治療中の悪化、終了後の再発とも大幅に減少したことは事実である。したがって稀にみられる再発例についての十分な検討は勿論必要であるが、今後 early relapse がどんどん増加してくるのでなければ、長い年月が経つたのちに起こる late relapse が存在するということを理由に、定着しつつある短期治療の普及に逆行するがごとき考えが起ころぬようにしたいものである。

過去10年、積極的に短期治療と取り組んできたが、結核の診断、治療を進めるうでの喀痰中の結核菌検査の重要性和その診断的意義には全く異論はないが、胸部X線検査が、いまなお直接肺結核と関連した診療に役立つ如何なる情報をわれわれに与えてくれているのか、その点を整理し説明すべき時期のように思われる。

#### 参考文献

- 1) 山本和男他：肺結核の短期化学療法に関する研究(第1報), 結核, 52: 39, 1977.
- 2) 山本和男他：肺結核の短期化学療法に関する研究(第2報), 6~9ヵ月治療の成績, 結核, 54: 467, 1979.
- 3) 嶋田正廣他：菌陰性肺結核に対する6ヵ月治療, 結核, 57: 112, 1982.
- 4) 鈴木孝他：PZAを加えた初期強化短期療法(第2報)治療終了後の追跡調査, 結核, 57: 107, 1982.
- 5) 亀田和彦：老人の肺結核の臨床的研究, 結核, 55: 561, 1980.
- 6) 亀田和彦他：糖尿病合併肺結核の臨床的研究, 第57回日本結核病学会総会, 要望課題, 結核と糖尿病, 1982.
- 7) 小林保子他：初期強化, 短期療法の再排菌例について, 結核, 57: 109, 1982.
- 8) D.A. Mitchison et al.: Bactericidal mechanisms in short course chemotherapy, Bull IUAT, 53: 254, 1978.
- 9) J.M. Dickinson et al.: Bactericidal activity in

- vitro and in the guinea pig of isoniazid, rifampicin and ethambutol, Tubercle, 57: 251, 1976.
- 10) J. Grosset: The sterilizing value of rifampicin and pyrazinamide in experimental short course chemotherapy, Bull IUAT, 53: 5, 1978.
  - 11) W. Fox: The current status of short course chemotherapy with particular reference to regimens and mechanism, 結核, 53: 503, 1978.
  - 12) 近藤蛭子他：感染菌の増殖度と結核化学療法効果, ストレプトマイシン依存株を用いたマウス実験モデル, 結核, 52: 411, 1977.
  - 13) 豊原稀一：マウス実験結核症を用いての短期化学療法法のモデル実験, 結核, 53: 592, 1978.
  - 14) 金井興美：結核感染における persisters (持続生残菌) と化学療法, 結核, 53: 557, 1978.
  - 15) 亀田和彦：結核の悪化について, 結核, 49: 253, 1974.
  - 16) 亀田和彦：第51回日本結核病学会総会シンポジウム, 結核の悪化と再発, 結核, 51: 510, 1976.
  - 17) EA/BMRC Study: Results at 5 years of controlled comparison of a 6 month and a standard 18 month regimen of chemotherapy for pulmonary tuberculosis, Am Rev Resp Dis, 116: 3, 1977.
  - 18) BTA Study: Short course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. A controlled trial by the British Thoracic Association (third report), Lancet, 1-8179: 1182, 1980.
  - 19) R.R. Macgregor, et al.: The significance of isolating low number of mycobacterium tuberculosis in culture of sputum specimens, Chest, 68: 518, 1975.
  - 20) D.A. Mitchison et al.: Quality control in tuberculosis bacteriology. 2) The origin of isolated positive cultures from the sputum of patients in four studies of short course chemotherapy in Africa, Tubercle, 61: 135, 1980.
  - 21) W.W. Stead et al.: Productivity of prolonged follow-up after chemotherapy for tuberculosis, Am Rev Resp Dis, 108: 314, 1971.
  - 22) H.A. Buchner: Short course chemotherapy for tuberculosis—A story of flamed study—(To the Editor), Am Rev Resp Dis, 124: 655, 1981.
  - 23) W.W. Stead et al.: Short course chemotherapy for tuberculosis—A story of flamed study—(From the Authors), Am Rev Resp Dis, 124: 656, 1981.
  - 24) L.S. Farer et al.: Short course chemotherapy for tuberculosis—A story of flamed study—(In Reply), Am Rev Resp Dis, 124: 657, 1981.
  - 25) K.M. Citron et al.: Short course chemotherapy for tuberculosis—A story of flamed study—(In Reply), Am Rev Resp Dis, 124: 658, 1981.
  - 26) W. Fox et al.: Short course chemotherapy for tuberculosis—A story of flamed study—(From the Author), Am Rev Resp Dis, 124: 658, 1981.
  - 27) 原耕平：第51回日本結核病学会総会シンポジウム, 結核の悪化と再発, 特に新陰影の出現を中心として, 結核, 51: 509, 1976.
  - 28) V.R. Aber et al.: Factors affecting relapse following short-course chemotherapy, Bull IUAT, 53: 260, 1978.
  - 29) S.T. Tripathy: Relapse in tuberculosis, Ind J Tub,

- 28: 45, 1981.
- 30) G.B. Peterson: The significance of chemotherapy for relapses from respiratory tuberculosis, *Scand J Resp Dis*, 57: 108, 1976.
- 31) 鈴木 孝他: 肺結核再治療例における RFP 療法の遠隔成績—特に再排菌の要因分析, *結核*, 55: 146, 1980.
- 32) 望月孝二他: RFP により菌陰性化した再治療肺結核症例の再排菌について, *結核*, 52: 87, 1977.
- 33) 小西池穰一他: けい肺結核の治療に関する臨床的研究. 初回, 再治療例からの再排菌を中心にして, *結核*, 55: 77, 1980.
- 34) 馬場治賢他: 最近の化学療法下における X線検査の意義, *結核*, 54: 69, 1979.
- 35) 新海明彦他: 再発 (再排菌) について, *結核*, 54: 182, 1979.
- 36) 砂原茂一他: 短期化学療法の遠隔成績—国療化研第20次 A—結核, 54: 77, 1979.
- 37) 樽松三郎他: 肺結核患者における RFP 使用後の再排菌, *結核*, 51: 46, 1976.
- 38) W. Fox: Whither short-course chemotherapy? *Brit J Dis Chest*, 75: 331, 1981.
- 39) 国療化研第19, 20次研究: 短期化学療法の遠隔成績 (第4報), *結核*, 56: 219, 1981.
- 40) 馬場治賢: 結核の治療期間について考えること, *日胸臨*, 38: 937, 1979.
- 41) 隈部英雄: 人体内における結核菌の生態—シェーブに対する一考察—, 保健同人社, 1949.
- 42) 亀田和彦: 肺結核病巣における結核菌に対する化学療法の影響に関する形態学的研究, *肺*, 3: 121, 1956.