

総 説

結核の化学療法研究におけるお国柄の物語
(前編)

岩 崎 龍 郎

結核予防会結核研究所

受付 昭和60年2月5日

結核の化学療法が軌道に乗ったのはSMの発見以来であり、40年を経過したが、その進歩は頂点に近づいたと思われる。日本結核病学会第50回総会記念に作られた結核研究50年の中で砂原¹⁾は臨床的研究の立派な総説をしている。また、結核菌発見100周年記念総説に金井²⁾³⁾は結核化学療法の基礎的研究、青柳⁴⁾は臨床的研究の歴史をまとめている。今更改めて短い年間の歴史を振り返ってみる必要もあるまいが、いろいろの国の研究にはそれぞれかなり異なった特色がある。その特色は結核化療とは直接関係のない過去の歴史を反映したものであろうし、あるいは指導者の方針に特色づけられたものでもあろう。また、その方針として唯我独尊的なものとは限らず、国際的に互いに影響し合うこともあろうが、それにしても特に臨床面の共同研究には国による特色がある。これをお国柄と表現し、私見を加えた物語としてみることにした。結核化学療法の共同研究を熱心に行ってきたのは米国と旧植民地を含めた英国と我が国であり、この3国について話を進めたいと思う。

SM単独, SM・PAS併用治療時期の

臨床的共同研究態勢

SMが発見されたのは1944年で、HinshawとFeldman⁵⁾の少数例の臨床実験を経て、米国の5つのVeterans Administration病院と軍病院との共同研究が開始されるまでには2年が必要であった。米国でも戦争は物資統制を余儀なくさせ、SM生産の準備には手間どったとみえる。製造への躊躇もあったらしいが、SM1gを24\$という高い値段で買い上げるというVeterans Administration(VA)の決定⁶⁾が大量製造への道を開いたのであった。当時米の全国VA病院には約9,000の活動性結核患者が入院しており、その中から後述するような患者にSM単独治療の共同研究が始まったのが1946年7月であった。

英国では約半年遅れ1947年になって、British Medical Research Council(BMRC)にTuberculosis Chemotherapy Trial Committeeが結成され、最初からcon-

trolled studyとしての共同研究が始まった。

1945年8月から米軍の占領下にあった我が国では、1945年12月GHQから*streptomyces griseus*の株が予研の梅沢に渡され、製薬会社でのSM製造が許可された。そしてその製品が得られるまで、研究用としてSMの輸入が認められた。1946年6月ストレプトマイシン研究協議会が発足し、基礎研究とともに臨床的共同研究が開始された。

大勢の人に開発されて間もない薬を投与する場合、用量が気懸りのものである。米国の共同研究でも、最初に充分量を投与し反応をみて減量してゆくべきか、少量を与えて次第に増量すべきかの論議があったというが⁶⁾、1日量2g5回に分けて注射することとしたのは、当時行なわれていたペニシリン治療にならい、血中濃度を一定のレベルに維持しようという方針に従ったものと思われる。治療期間は3カ月。英国でも初回の共同研究は毎日2g、ただし4分注4カ月だった。我が国では当時GHQのDr. Knightのアドバイスに従って1gを朝夕に分けて注射毎日40日治療だった。毎日2gで始めた米国では多発した第八脳神経障害と耐性菌出現に対処するため、1日の用量、注射間隔、治療期間等に関し、逐次一連の臨床実験を続けた⁵⁾。我が国にSMが公式に持ちこまれた時に米国では上述のごとき毎日1g40日の投与の研究が行なわれていたのであった。そして間もなくSM単独治療の時代に既に1g週2回法の優れていることを見出していた。

さて、米英で共同研究の対象にした患者はいずれも進行性の肺結核症であった。米では対象として選んだ患者を60日間病床で観察し、進行性の病状のものか否かを診断して治療を開始した。特にSM治療なしの対照群を設けてはいないが、治療前の60日間の経過と治療開始後の経過を比較することで治療効果を判定しようとした。

“Each patient was considered to be his own control.”⁵⁾ということであった。

英国での治療対象とした急性進行性の広汎な病変を有する最近の発病と考えられる肺結核症はX線所見から判

断して滲出性病変を主体としているものであった。そして、それら症例を無作為抽出により治療群と対照群とに分けた。このような controlled trialは英国には既に根づいたものであったが、明らかに有効だということが事前に判明している治療を扱う場合に倫理的問題が生じる。その点をBMRCの委員会⁷⁾では意識しており、この研究ではSMの供給が限定され、1群を50例にせざるをえなかったため、無投与の対照群をおくことは正当化されたと述べている。そして両群のX線所見の経過判定は極力biasを避けるよう治療当事者とは無関係な専門家によってblindに行なうというように、よく整った共同研究の組織によって結核化学療法の研究が出發したのであった。

我が国の場合⁸⁾は米英の共同研究のごとく特定の型の結核症にしばってSMの効果をみようとするのではなく、研究に参加した施設がいわば手持ちの結核患者を任意に治療対象とし、SM投与方法のみを一致させたのであった。従って、治療された症例は粟粒結核、髄膜炎、いろいろの型の肺結核、腸結核、喉頭結核、泌尿器結核、肋膜炎、腹膜炎、および外科療法への併用にも及んだ。もちろん、対照がとられたわけではなく、投与された症例の経過を集計することが共同研究であった。これでもかく、SMは有効な抗結核薬であるという認識は我が国においても確立し、ストレプトマイシン研究協議会の任務は終了し、1951年4月厚生省結核療法研究協議会(療研)が発足した。

PASが登場したのは1946年であるが、これをSMと併用する controlled trialに関しては英国のBMRCが機敏だった。1948年10月からSM1g+PAS20g, SM1gおよびPAS20gのいずれも毎日3カ月投与の3群の比較が行なわれた。PAS20gは胃腸障害により服用困難だったので、引き続きPASの1日量を5g, 10g, 20gとそれぞれSM1gを併用する3群が比較され⁹⁾副作用と耐性出現とのかねあひから、PAS10gが大体英の標準用量となった。

米でのSM+PAS併用の共同研究⁶⁾は英より約半年遅れて始まった。こちらではPASの用量を1日12gとし、併用するSMを1g 毎日、1g 週2回あるいは0.5gとし、またDHSMとの比較が行なわれた。この研究から米でもrandom allocationによる群別がされるようになった。かくしてSMまたはDHSM1g 週2回+PAS12gの併用は4カ月、8カ月、12カ月と投与期間の延長が可能となり、それに伴い治療効果は向上していった。共同研究に参加するVA病院数は増加し、遂に66にもなるわけだが、1949年まで毎年開催していたStreptomycin Conferenceは1950年4月第9回の年次総会で Conference on the Chemotherapy of Tuberculosis of the Veterans Administration and Armed Forces と改名された。そして第8回 conference から部厚な trans-

action が毎年発行されることになった。

我が国のSMとPASとの併用療法の共同研究¹¹⁾は療研の結成直後からだった。SM1g 週2回+PAS10g 毎日4カ月治療の研究であったが、米英のごとく比較すべき群を設定するのではなく、対象となったのは種々の肺外結核を合併した肺結核患者であった。ただ、X線所見の経過判定は中央に提出された写真につき、この時から設立された読影委員会によって行なわれた。読影は岡病型別およびその病型の病変構成因子、たとえば肺門リンパ節腫脹、肺炎巣、浸潤巣、細葉性結節巣、空洞あるいは滲出性肋膜炎と分けて、それらの病変の消退増悪の程度を個々に検討し、その総合によって経過を判定するという方式であった。

Thiosemicarbazone (Tb₁) が報告されたのはPAS発見と同じ年であるが、共同研究に登場したのは、この3国の中では我が国が最初だった。1951年の暮近くドイツ製のTb₁であるContebenと和製のTb₁との臨床的比較実験¹²⁾が行なわれた。2群の比較の共同研究は我が国では初めてのことであったが、対象の選定にははっきりした規定はなく、Conteben群29例、和製Tb₁群167例、後者には腸結核を合併しているものが7例もあるが前者には0という一事実をみても、本当の比較に耐える実験計画ではなかった。

INHを中心にした化学療法が本格化する時代

1952年1月早々新しい薬で治療を受け回復したNew YorkのSea View Hospitalの患者達がダンスに打ち興じている写真を載せたセンセショナルな新聞報道があった。この新薬がイソニコチン酸ヒドラジド(INH)で、その優れた抗結核作用は今回はじめて明らかにされたのだが、この化合物は1912年に合成されていたものであり、製造特許がある薬ではなく、合成も容易だったので、米英ではほとんど同時に、我が国では4カ月ばかり遅れて共同臨床研究が始まった。米英で⁶⁾¹³⁾はINH単独とSM+PAS併用との比較の controlled studyであったが、我が国ではINH単独群¹⁴⁾のみの研究であった。

米では最初INH1日量を150mgとしたが、次の実験からは300mgに変更し、以後大体これを標準用量とした。英では初めから200mgで以後も長い期間これを普通量としている。我が国の最初の共同研究では1mg/kgから始め2mg/kg, 4mg/kgと5日ごとに増加し、大体200mgを持続量とした。これらの研究でINHは毒性軽微で有効だが、単独投与では耐性菌の発現が迅速高率であるという点で一致し、引き続きSMおよびPASとINHを併用したいろいろの処方と比較された⁶⁾。

英国¹⁵⁾では1952年9月からINH+SM毎日、INH+SM週2回、INH+PAS20g、INH+PAS10gが比較され、また米国⁶⁾では1952年6月からINH単独、

INH+PAS, SM週2回+PASの比較, 1952年8月にはそれらとINH+SM週2回と, また1953年2月にはINH+SM毎日, INH+PAS+SM週2回およびINH+PZAなどのcontrolled studyが行なわれ, それらは年々症例が追加されているいろいろな角度からの分析が可能になった。

我が国の療研¹⁶⁾では1952年11月からINH+PAS毎日, INH週2回+PAS毎日, INH単独週2回, SM週2回+INH週2回4カ月治療の共同研究, また1953年9月¹⁷⁾からDHSM週2回+PAS毎日(210例)とDHSM週2回+INH週2回+PAS毎日(57例)の2群の9カ月治療が行なわれた。しかしまだrandomizedのcontrolled studyではなかったが, 6カ月より9カ月が勝り, 3者併用群に重症例の比率が多かったのに成績は良かったという結果を得た。米国の研究⁶⁾ではINH+PAS, INH+SM, INH+SM+PASはほとんど同等治療効果であるが, 副作用は薬剤の数が増すに従って増す。INH・PASの方がINH・SMより多少優れていることからINH毎日+PAS毎日を最もよい選択としている。

米英ともSM, PAS研究の時代には進行性の広汎な病変をもった肺結核を主な治療対象としていたが, INHの時代になると対象を拡げるようになった。米⁶⁾ではNTA分類で高度, 中等度進展のもののみならず, 軽度進展のものも含めるようになり, 英国¹⁵⁾でも(1)新しい進行性肺結核症のみならず, (2)その他の治療に良く反応するような肺結核, および(3)治療には余り反応しそうな慢性肺結核に分類して, この3つの病型の症例をそれぞれの中で無作為に群別した。

この両国, ことにBMRCでは最初からその組織の中にstatistical unitがあり, SM単独研究のときから計画樹立から結果の解析まで統計専門家であるSutherlandが関与していた。米国の場合はVAのResearch Statistic Divisionのメンバーが臨床家と互いに影響し合って英国より大分遅れて封筒方式などrandomizationの方式を導入し, また統計的にも正しい答を出そうとした。我が国の場合はしばらくの間このような考慮はなく, 指導者にはむしろ個々の症例における観察を尊重するというような傾向があった。しかし, 療研の共同研究がはじまると対象となった症例の背景因子や経過を一定の基準に従って集計するため, 病型分類, 経過判定基準整備が手懸けられ, かくして堂野前⁸⁾が班長であった科学研究費総合研究(学研)の「化学療法治療機転の研究班」により「化学療法を目標とした肺結核病型分類(学研分類)並びに経過判定基準」が制定された。

random allocationによる各群の症例数が充分である場合, 各群の構成はほぼ同様である筈だが, 症例数は必ずしも充分でない場合もあり, いずれの場合にもその内

容, 即ち, いわゆるbackground factorを示すことが普通であり, 米国の共同研究ではNTA分類により, また英では前に述べた大まかな3分類が用いられた。この両国ではしばしば結果をまとめる段階になって治療開始時の空洞の有無, 数および大きさを問題とすることがある。我が国でも後述するようにcontrolled studyが行なわれるようになって, backgroundはNTA分類とともに学研分類を用い行なわれるようになった。各群の内容は米英のやり方よりもはるかに精しく示されるのであるが, 分類区分が複雑なので分類の一致率に難点があった。

既にSM+PASの時代から化学療法は長期化の方向に進んでいたが, INHの時代になってそれは本格化していった。治療期間の問題で本当に計画的な研究を試みたのは英国であった。即ち, 治療継続期間を6カ月, 1年, 2年および3年の4系列と決め, それぞれの期間の終了時の効果を比較するとともに, 終了後のrelapseを検討することによって適切な治療期間を決めようとした。この研究¹⁹⁾で用いられた治療の処方ではINH+PAS毎日を全期間を通しての治療とし, 開始当初の6~8週間SM毎日を加えるという方式であった。既にprimary drug resistanceが問題になってきた時代であり, 治療前に分離した結核菌の薬剤感受性が判明するまでは3者併用とし, 感性薬での治療を確保しようというアイデアから出たものであり, 初期強化という発想ではなかったようだ。

化学療法の効果を比較するのに症状や, X線所見の改善状況が重視されたが, これらは治療開始から短い期間の経過の比較には有用だが, 長期化療の場合は菌陰性比率と空洞閉鎖率ならびに治療中の細菌学のおよびX線のrelapseを米⁶⁾では指標とするようになった。英国¹⁹⁾では時間的要素を加えた判定, 即ち排菌が培養検査で3カ月以上陰性を継続した場合をquiescenceを達成したものとし, その達成率を重要な判定因子としている。米国でもやがて経過を考慮したtarget pointという考え方が導入された。それは治療により菌陰性化が3カ月以上続いたという基礎の上に空洞は消失し, X線所見の改善はほぼ停止したという時点をいうのであり, 1954年頃あらわれ, 1957年第16回のVA Conferenceでははっきりと定義された。これは個々の症例の化学療法の必要継続期間を決める判断として用いられた。

話がSM単独投与の時代にもどるが, 英国のSM単独治療²¹⁾およびSM+PAS治療²²⁾を受けた患者達はその後5カ年にわたって定期的追及することが研究計画に加えられていた。SM単独またはSM+PAS治療を短期間受けた患者達はその後間もなく開発されたより良い治療を受けることは自由にされたので, SM単独, SM+PAS短期の治療効果の遠隔成績を追及することには役立たないことは明らかだったが, 治療後の追跡という習慣はその後の英国の化学療法研究の上に極めて重要な役

割を演ずることになるのである。

上述の英の長期化療の試み¹⁹⁾では quiescence 達成率は1年の化療で頂点に達し、それ以上化療を延長しても向上しなかったが、化療終了後の relapse は1年で終了した方が2年まで延長した場合よりずっと高率であった。しかし、2年以上継続しても変りがなく、このような処方を用いての化療の必要期間は大体2年という standard ができた。この研究では更に分析を進め、化療1年の時点で空洞が消失した例と、quiescence は達成したが空洞が残存した例とを比較し、前者では化療1年で終了しても relapse は低率だが、後者の relapse を低率に保つには更に1年の化療が必要なことを明らかにしている。

空洞は開放したままに菌陰性を続けるということは化療前には考え難いことであった。我が国では最近まで空洞があれば感染性だとして扱っていた次第であったが、open negative syndrome という言葉は米国において target point という概念が出来るに伴って生れたものである。1956年のVAの化療 conference で、その重要メンバーである D'Esopo²³⁾が化学療法のみで化療を終了するには target point を達してから少なくとも1年化療を続けるべきであるという示唆をしたことは open negative に達しなかった症例の取り扱いにつき一方では外科的治療、他方では更に長期の化療下での追及を必要とする考えを導入した。

米英の結核化学療法の共同臨床研究がこのように進行している間に我が国の全国的共同研究組織である療研では無作為割りつけによる対照実験には関心を示さなかった。砂原²⁴⁾は1956年全国国立結核療養所を糾合して化学療法共同研究班(国療化研)を組織し、英のBMRCや米のVAにならって対照試験を行なうことを決意し、翌年7月から本当に整った共同研究が始まった。最初に取りあげた比較は次の5群であった。(1)SM1g週2回+PAS 8~10g 毎日、(2)INH300mg 週2回+PAS 8~10g 毎日、(3)INH200~300mg 毎日+PAS 8~10g 毎日、(4)SM1g週2回+INH300mg 週2回(SMと同日)+PAS 8~10g 毎日、(5)SM1g週2回+INH200~300mg 毎日+PAS 8~10g 毎日、治療対照は結核化療を全く受けたことのない、塗抹または培養で菌陽性の患者と規定された。これを第1次の研究として既に第22次の研究が報告されており、我が国の化学療法共同研究の特色がここに集っているが、これについては項を改めて述べよう。

結核菌の薬剤耐性基準におけるお国柄

米国²⁵⁾では抗結核薬に触れたことのない大部分の wild strain の最小発育阻止濃度以上の濃度を含む培地に発育した結核菌を感受性の低下した菌と規定する。即ち、絶対濃度法と呼ばれる方法であり、卵培地では凝固に際し

SMは力価の低下を起こすので望みの最終濃度を得るためには3倍量を加えるのであるが、力価の低下のない寒天培地、7H-10を用うことが普通である。SMの場合は不完全耐性、完全耐性を分け、前者はSM100mcg/ml 含有培地には発育せず10mcg/ml含有培地にはSM含有のない対照培地の発育より少ない数の発育をみた場合をいう。完全耐性とは10mcg/ml含有培地には対照培地と同等に発育し、100mcg/ml培地にも多少とも発育している場合をいう。PASについても同様の原理であるが、INHについてはINH 1mcg/ml含有培地に対照培地と同等の発育をみた場合を軽度耐性、5mcg/ml培地に対照培地より少ない発育をみた場合を中等度耐性、それに対照培地と同等の発育をみた場合に完全耐性と規定した。

我が国²⁶⁾の場合も米と同じ絶対濃度法によっているが、卵培地を用いているのでSMは20mcg/mlを添加して表示濃度10mcg/mlとしていたが最近添加濃度それ自体で耐性を示している。しかし、不完全耐性、完全耐性とは米の場合と異なり、それぞれの濃度に対照培地と同等の発育をした場合をその濃度の完全耐性、対照培地の発育より少ない発育をした場合を不完全耐性という。この点PASでもINHでも同じであり、INHについても米国のごとく軽度耐性、中等度耐性という区別はなく、1mcg、5mcg それぞれに完全、不完全耐性を分けている。

英国²⁷⁾の場合は絶対濃度法ではなくSMとPASについては感性のH37Rvと検査すべき菌とを並列してそれぞれ同じ濃度に薬剤を含有する培地に培養し、H37Rvが示す最小阻止濃度で検査すべき菌の示す最小阻止濃度を除くという方式、これを resistance ratio というが、それが8以上の場合を耐性としている。INHの場合はH37Rvと並列に検査はするが、H37Rvも test strain も発育の境界が不明確な場合があり、耐性菌とは1mcg/mlに20コロニー以上の発育があった場合、耐性疑いとは0.2mcg/mlに20コロニー以上発育し、H37Rvはそれ以下の場合、感性菌とは0.2mcgに発育、20コロニー以下か、または0.2mcgには20コロニー以上だが、1mcgには発育しない場合、ただしこの場合はH37Rvか0.2mcgに test strain より余計発育した場合に限るとしている。三国三様といわねばならない。従って、我が国の療研、米のVA、英でも primary drug resistance の頻度を調査しているが、直接の比較は困難である。

6 J20 J23 J28 1-41 J

米国のVA病院を中心とする研究

この研究組織が1955年までに実施してきた研究の大要⁶⁾については既に述べたのであるが、比較的小規模な pilot study と、数年間にわたり次々と研究対象症例を追加し1群が400例ずつにも達する controlled study なども行なわれた。そして、1955年頃から研究は次第に

佳境に入ってきたのであって、毎年開催される会議の報告をまとめた部厚な transaction は世界の結核治療をリードするものであった。化学療法期間が延長し、化療の target point という考え方が出てきたことは前に述べたが、当時は化学療法には効果の限界があるという認識のもとに外科療法、ことに切除手術が盛んに行なわれていた。そして、その限界の探求に target point 達成および非達成症例を中心に執拗な検討が進められた。一方ではこの研究組織に属する病理学および細菌学的部門による切除材料の研究、他方では target point 達成、非達成例それぞれの切除、非切除例の遠隔成績の追究が行なわれた。かくして target point 達成例については既に述べたような方針が定まったが、非達成例の一つ、open negative 症例が重要な研究対象となってきたのである。

open negative の空洞中には開放性治癒を営んだものもあることは病理組織学的に明らかにされたが、それらは主として嚢胞状に変じた空洞であり、大部分の open negative 空洞は治癒病巣ではなく空洞閉鎖例に比べれば再発率が高いという事実があった。しかし、これに対し切除、非切除の比較を controlled study で実施することは不可能で、長期化療下の追及が行なわれた。その間に多少は空洞閉鎖も起こるし、再発も阻止できるので open negative 症例には INH 単独でもよいが生涯の化療をすすめる意見も現れた。

1960年VA病院および軍病院で結核治療に携っていた医師約70名に対し、結核治療の実際に関しアンケート調査が行なわれた。その一項目に「open negative 症例に対する化療期間」に関する設問があったが、生涯という答が大部分を占めた。しかし、空洞閉鎖症例の治療期間に対しては2~4年であった。target point 達成例にも切除を適応とするものが少数あったが、切除可能な open negative には大部分の回答が手術を選んだ。VAの研究結果がこのように一般に反映していたといえよう。また、このアンケートでは症例の進展度別に最初に用いる処方を知っているが、軽度進展には INH 単独、中等度進展有空洞例には INH+PAS、高度進展例には SM+INH+PAS を選ぶものが過半数を占めた。

1957年前後から INH の投与量の問題が研究テーマとなってきた。それは INH の代謝型によって活性 INH の血中濃度の差が著しいこと、ならびに Middlebrook⁴²⁾⁴³⁾の発見した INH 高度耐性 catalase(-) の弱毒結核菌の発現とに関連していることであった。1日の INH 投与量を16mg/kgあるいはそれ以上の大量とした場合と300mgの普通量の場合の治療効果を slow inactivator と rapid inactivator とで比較する研究が進められ、結局大量投与は治療効果を高める上でも、また失敗した場合菌の catalase 陰性化を確実にする上でも merit のないことが明らかになった。

1960年前後には副腎皮質ホルモンの併用が検討され、中毒症状の強いものには併用の意味があり、あるいは空洞の開放治癒を促すかとの報告もあったが、大体において特に重視すべき併用剤とはみなされなかった。

1950年代には INH の他に VM (1950年)、PZA (1952年)、CS (1955年)、TH (1956年)、KM (1958年) と新しい抗結核薬が発見され、これらは逐次VA病院グループの研究に取り上げられた。それら現在まで残っている抗結核薬ばかりでなく、Promizole, Amithiazone, Aureomycin, Terramycin, Streptovaricin, Thio-carbanidin, Hinconstarch など抗結核薬として全く忘却されたような薬物まで臨床的研究に取り上げ screening の役割を演じてくれた。

PZA は McCune⁴⁴⁾⁴⁵⁾ がマウスの実験的結核症で INH との併用が殺菌的治療であると報告したこともあって、大きな共同研究にも取り上げられたが、人体においては INH+PAS に勝るとはいい難く、かつ肝障害や血中尿酸値上昇等の副作用のため高い評価は与えられなかった。

この組織では初期の段階から泌尿器結核、骨関節結核等の肺外結核、または胸膜炎に対する化学療法を実施しているが、肺結核におけるような整った controlled study ではなく、各時期の主な処方によって治療し、それぞれ相当膨大な症例数となり、遠隔成績も出され、これらの結核症も肺結核症と同様の化学療法で治療目的が達せられることが示された。

1961年第20回の conference から、Conference on the Chemotherapy of Tuberculosis という名称から Research Conference on Pulmonary Diseases と改名された。結核化学療法に関する研究報告は次第に減少し、重点は非結核性肺炎患に移っていった。しかし、改名された後も以前から続いた結核共同研究は行なわれ、また1961年に発見された EB については、再治療への導入とともに、初回治療において INH+PAS と INH+EB の比較が行なわれ、1966年には EB は PAS に代って初回治療に併用すべき薬と価値づけられるようになった。また、泌尿器結核にも EB を含む多剤併用が試みられ、この部門でも化学療法は外科的療法を駆逐したのである。

RFP は1966年に登場したがVAグループはこれの研究には深入りしなかった。そしてこの共同研究組織は1972年解散することになった。

ここに一つ追加したいことは1963年の会議に報告された INH による化学予防の共同研究である。これは1955年から U.S. Public Health Service が中心になって実施していたもので、無症状初感染児2,750名、活動性結核患者の家族約6,000名、古い感染歴をもつと考えられる精神病患者28,000名、全村民が接触者と考えられたアラスカの小学生1,400名を対象にした研究で、INH 服用者お

よびPlacebo服用者における発病を追跡し、INH内服は発病を約75%防止することができるという成績を得た。この研究がまだ進行中の1959年の年末に近く米国のPublic Health ServiceとNational Tuberculosis Association⁴⁶⁾はNew YorkのArden Houseでconferenceを開催し、米国の結核撲滅の主な道具は化学療法だという方針を打ち出した。INHを中心にした化学療法の効果がそれまでの共同研究で確実になり、全国的に患者発見が進み、化療が実施できれば、感染を断ち切れる

と考えたからであり、また既感染者の発病防止はINH 1年間の投与で達成できることが明らかになってきたからである。

大部分の抗結核薬は米国で発見されており、VAおよび軍の共同研究はそれらを逐次取り上げて臨床的効果を明らかにした。それと同時に主な抗結核薬のstandardとなるような処方を選速く示した。そのような意味で米国の特徴はpioneer的役割であったといえないだろうか。(文献は後編に一括して記す。)