

## 総 説

## 結核の化学療法研究におけるお国柄の物語

## (後編)

岩 崎 龍 郎

結核予防会結核研究所  
受付 昭和60年2月5日

## 我が国の共同研究の特色

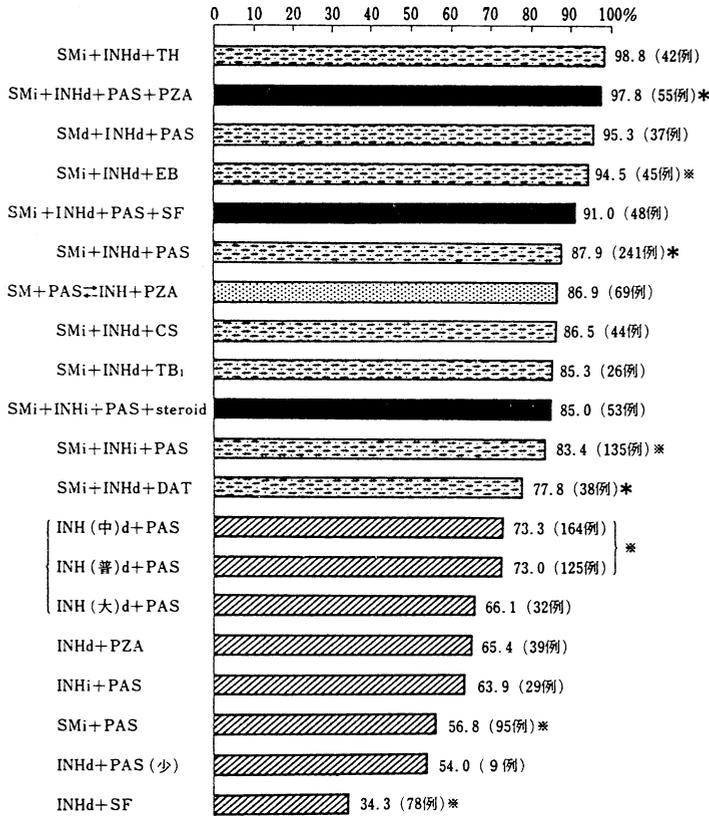
我が国の結核化学療法の共同研究は既に述べたようにストレプトマイシン研究協議会を受けついで療研によって始められたが、1957年から国療化研が加わり、それぞれ特色ある研究が進められた。後者ではすぐれた企画者のもとで豊富な患者を持った全国国立療養所の協力を得て、結核分野だけでなく、我が国で初めての立派な controlled trial が行なわれることになった。この共同研究の基本には治療の臨床的評価に controlled trial を我が国にも導入しなければならないという決意があった。そして、倫理性を念頭に置きながら、既に治療効果が知られ、その時期時期に一般に使用されている処方に対照におき、それに対し不利にならないような変更を加えた処方と比較するという方針で一連の研究が進められたと言ってよさそうである。このような計画では無作為割当された群の間の治療成績が接近し、効果の比較が困難な場合が生ずることがある。米国の研究で、たとえば、INH 単独と INH + PAS の効果の差は軽症例では認めがたいが、有空洞例では明らかだという事実があり、国療化研では各群症例の層別化を行ない、高度進展例間での比較を行なうというようなことで、全体としては現れがたい差を明らかにしており、またある共同研究では初めから有空洞例のみを群別するという方法を行なっている。これは本来の randomized allocation ではないが、豊富な症例を無理なく群別できる組織であるので比較研究は作爲的誤差もなく実施できた。

既に20数次の研究が行なわれ、その成績は内外の定期刊行物に報告されているが、1957年(第1次研究)から1966年(第10次研究)までの研究は「結核化学療法の対照試験」にまとめられ、1967年(第11次研究)から1976年(第20次研究)も同〔Ⅱ〕にまとめて出版されている。個々の研究はいろいろの意図で行なわれた。

米英の研究でははっきり決着がついていないものをはっきりさせようというものもあるし、日本の権威者が独断的に良しとした処方の是非を確かめようとしたものもある。第1次の共同研究はその両方をねらったものであった。

また、我が国で十分な根拠なく広く実施されていた処方 INH + Sulfa 剤の価値を検討しようとした第3次の研究<sup>47)</sup>、あるいはまた新抗結核薬数種の臨床的効果の比較のため計画された第8次研究<sup>47)</sup> 即ち(1) SM + INH + CS, (2) SM + INH + TH および(3) SM + INH + EB を併列させるというような巧妙な計画がしばしば行なわれた。また、開始後6カ月で全く別の処方に転換するという第2次研究<sup>30)</sup>、有空洞高度進展例を対象としたくるくる療法といわれた2週ごとに処方をくるくると変える第4次研究<sup>47)</sup>、あるいはまた第11次研究<sup>48)</sup> においての SM + INH + PAS 6カ月後菌陰性に転じた例に対しては同一処方を続け、陽性に残ったものには二次薬のみの併用を行なうなどいずれも薬剤耐性出現阻止を考慮に入れたと思われる独自の研究計画もある。その他多くの重要な研究が含まれているが、次々に実施された研究の中で順次同一処方が少しずつ重複するように按配されている。治療法の効果比較は concurrent controlled study として行なうのが原則であるが、島村<sup>49)</sup> は国療化研の時期を違えて行なった同一処方の治療効果を比較し、再現性が極めて高いことを認め、上記のように按配された国療化研の一連の治療法の効果には優劣がつけられると考えた。そして、第8次研究までの成績から図に示したような順位をつけている。もっとも、処方の評価には副作用による脱落を余儀なくされたものの率を考慮に入れなければならない。少なくとも実際的には治療を始めた症例の中で、どれだけが治療を成功裡に完了したかの%が本当の効果と言うべきであって、これを考慮に入れると図の順位は変わってこよう。国療化研の場合、各処方の脱落率を示しているのですこのような整理も可能にな

図 初回治療各方式の6カ月目培養陰性化率(横田)  
(NTA高度・除F型・第1～8次研究)



っている。

国療化研の研究は取り上げられた研究題目が卓抜であり、且つ我が国に臨床的 controlled studyを導入したことのみならず、各研究の成績の分析の過程で多くの示唆を与えるという大きな功績があったが、今一つの研究目標は英米には見られない工夫をこらしながら、より強力な処方への approach であったと思われる。その他、国療化研では二次薬による再治療の研究もしているが、それについてはしばらくおき、療研の研究<sup>17)50)～52)</sup>を見よう。

療研でも controlled study を指向しながら、SM 週2回、SM 週3回次いでSM 毎日の3者<sup>50)</sup>併用あるいはそれにEBを追加した4者併用<sup>51)</sup>へと強力な処方を求めている研究が重要な課題として取り上げられた。そしてまた、療研の役割の1つとして、公費負担の医療基準を決定するに先立って、この組織の共同研究を行なうという習慣があった。従って、新しい抗結核薬が登場すると必ず研究対象として取り上げられた。KMの場合には初回治療患者においてSMと効力が比較<sup>50)</sup>され、また、

副作用についても特別に精しい研究<sup>50)</sup>が行なわれた。

我が国で発見されたKMに対し、外国では副作用の点で評価が高まらなかったことを念頭においての研究であったろう。しかし、多くの新薬は二次抗結核薬として一次抗結核薬の治療に失敗した治療に使用するという立場において研究が進められた。二次抗結核薬を用いての再治療の研究は、療研および国療化研において英米には見られぬほどに充実していた。

我が国は、化療時代の初期からかなり進行した肺結核症を多数全国的に化療していたが、不十分な化療で治療目的をはたせず、ために再治療を必要とする症例が増加しており、再治療研究の恰好の場であったとも言えよう。しかし、再治療例は病型や排菌量などの他に既往に使用した薬剤および菌の薬剤感受性など極めて複雑な因子を含み、random allocation によっても背景因子を揃えることが困難な場合が多かった。そして、使用する二次抗結核薬はいろいろな副反応をもち、脱落例が高率に出現し、効果の評価は容易ではなかった。しかし、そのような困難を克服しつつ繰り返し実施された療研および国

療化研の再治療の研究から、未使用の二次薬の中で、副反応の少ない、そして、個として有効性の強い薬剤の順位に従った併用が最も好ましい処方であるという常識的結論に到達したと言えよう。従って、その combination は初回治療例に対するごとく特定の推挙すべき処方があるのではなく、既往の治療に応じた選択とならざるを得ないのは当然であった。

1970年私は7例の肺結核患者の治療開始時のX線写真のコピーと約1年間に受けた化学療法の処方、その間の毎月の菌所見および1年後のX線写真のコピーを国内の結核専門家37名、米国および欧州の著名な結核専門家16名に送り、1年後の治療をいかにするか、またもし最初からそれらの例を自身で治療するとすれば、どのような方針をとるか等について回答を求めた。その詳細は結核予防会発行のメディカルカンファレンスシリーズ No. 34<sup>53)</sup> に述べてあるが、要約すると、日本の専門家はなるべく強力な処方をなるべく長時間継続しようとするものが大部分で、軽症例でも3者併用を1年以内に2者併用に変更しようとするものは少なかった。有空洞例になると順調な経過をとっていても、その傾向は更に強くなり、ことに菌陰性空洞が残った場合、1年半以内に3者併用を切り上げようとするものは殆んどなかった。そればかりでなく後期に二次薬を追加しようとするものもかなりあった。全体の治療期間は米国の専門家達も日本の専門家と類似して、長かったが、強力化療が6カ月以上にわたるものは殆んどなかった。一方、欧州の専門家達、その代表は英国の人達だが、全体の治療期間はせいぜい1年半で、強力化療の期間は3カ月であった。ただ、イタリアから回答を寄せた著名な専門家は順調に菌陰性化した治療の後半に二次薬を処方していた。

Initial intensive の治療とは化学療法時代の早い時期に Denver のグループ<sup>54)~56)</sup> が提唱し、Canetti 等<sup>57)58)</sup> の支持があったもので、治療の初期に強力な処方を用い、病巣の菌量を減じておけば、その後は多少弱力な処方を用いても効果があげられるというもので、欧米では常識となっていたが、我が国ではなかなか定着しなかったことはこのアンケートによっても明らかである。我が国の化療の研究が強力な処方の探求に向けられていたこと、且つ安全慎重を期してなるべく十分に治療しておこうという方針、そしてそれが充分な結核対策の公費に支えられて実施できたためであろう。

このような体質が我が国の国柄としてあったために、英国の研究から INH + RFP を中心にした短期化療が問題となったとき、国際化研も療研もなかなかこれを取り上げようとしなかった。それは1つには短期化療の効果判定には治療終了後の取り逃しのない追跡が必要であるが、それに関する自信がなかったこともあろうけれども、6カ月あるいは9カ月で治療を打ち切ることに対し、

協力が得られなかったからである。そして、我が国における短期化療の試みは最初に羽曳野病院単一手で実施された。

#### 英国 MRC の化学療法研究におけるお国柄

BMRC の結核化療研究は既に述べたように SM に関する最初のものから整った controlled study に遠隔成績の追及を組み入れるという特徴があった。1953年に出発した東アフリカにおける SM + INH と INH + PAS の比較研究<sup>59)</sup> から BMRC の研究のもう1つの特異性が現れてきた。この研究に次いで東アフリカの患者と英本国の患者との結核化療に対する反応が matched pair 法で比較<sup>59)</sup> された。東アフリカの患者は広汎な進行性の病変をもった患者を主体としていたが、英本国にはそのような患者は少ない。英本国の個々の患者と性、年齢や病変の状況がほぼ一致する症例を東アフリカの多数の患者の中から選び出して pair を作り、同一化療の効果を個々の pair の中で比較し、その成績を集計するという方法であるが、この研究によって、人種が異なっても、生活条件がかなり異なっても化学療法に対する反応は同じだという事実が明らかになった。そして、有病率が極めて高く、controlled study の実施しやすい旧植民地で得られた研究成績は一般的に通用するものだという確信を得たのである。同時にこれは BMRC が発展途上国の結核問題に取り組む緒となつたと言えよう。発展途上国で常用する化療の処方は何論充分に有効であるべきだが、軽費で、毒性が少なく、投与が簡単なものでなくてはならないという考えから、服用しにくい PAS の代わりに DDS<sup>60)</sup> が試されたが駄目だった。次に行なわれたのは INH 大量単独療法<sup>61)</sup> であった。INH 単独は有効だが耐性出現の点で問題のあることはわかっていたが、INH 高濃度下では Middlebrook<sup>62)</sup> が発見した Catalase 陰性の INH 耐性菌が発現し、これは弱毒化しているという点に着目して計画されたもので、菌陰性化率は低くとも弱毒化していれば排菌が続いていても感染発病の環を断てるかも知れぬという構想であった。しかし、これも駄目だった。

所期の目的は1958年8月から同じく東アフリカで始められた INH + Tb<sub>1</sub> と INH + PAS の比較研究<sup>63)</sup> で成功した。適当な用量や投与方法に関する数次の研究<sup>64)</sup> の結果 INH 300 mg + Tb<sub>1</sub> 150 mg 1日1回毎日が発展途上国の standard regimen となった。これは両者を合して1つの錠剤となるので便利であった。しかし、問題は副作用で、地域あるいは人種別にそれを調査すべく、BMRC<sup>66)</sup> はアフリカ諸国、インド、トルコ、フィジー、香港、チェコスロバキヤ等13カ国の共同研究として、SM + INH + Tb<sub>1</sub> および SM + INH + placebo の double blind の controlled trial を行なった。

副作用には人種差がかなり著しく、皮膚発疹や骨髄障害等のため香港では使用困難であった。この副作用に対し vitamin および抗ヒスタミンの効果を驗するため再び10カ国におよぶ共同研究<sup>66)67)</sup>を実施したが効果はなかった。しかし、大部分の発展途上国では大した問題はなく、INH + Tb<sub>1</sub> は今日でも広く使用されている。

遠く離れた13カ国の協力を得て double blind の controlled study が成功したのは大変な努力が必要だったと思われる。これに関連して思い出されるのは Brompton Hospital の院長 Bignal が委員長をした国際協力の化学療法研究である。この IUAT の研究には我々の結核研究所も20余例の症例を送って参加したが、個々の患者の3カ月おきの規定された検査の日が近づくと、必ず Bignal 自筆の signature の入った手紙が来て、忘れず検査成績やX線写真を送るよう催促された。BMRC の Tuberculosis Unit は Brompton Hospital の構内にあって、常に密接な関係にあり、同じような努力をもって13カ国の成績をまとめたものと思われる。

1956年南インドのマドラス市に結核化学療法センターが設立された。WHO と BMRC の援助でインド政府が建設したものであるが、SM 研究の当初から BMRC の化学療法研究にずっと関与してきた Fox はこのセンターの研究の Director として赴任した。最初の研究は入院治療と在宅治療とを比較する controlled study<sup>68)</sup> で、自覚症を持って受診した初回治療の塗抹陽性患者で、今後5年位は同市に定住すると予定された患者を対象にし、INH + PAS の効果を比較した。安静の程度<sup>68)</sup>、総カロリーことに蛋白摂取量<sup>69)70)</sup>には両群に大きな差があったが、在宅治療の場合、服薬指導は充分に行なわれたこともあって、1年目の治療効果は殆んど同じだった。その後の状況はいろいろの角度から計画的に追及された。入院は1年間であったが、その後の再発率に両群に差のないことも確かめられた<sup>70)</sup>。空洞残存なし例の2年目の INH 投与あり、なし別の再発比較<sup>69)</sup>、空洞残存例の同様の追及<sup>72)</sup>、更にそれら全例を含め、その後の生活環境を考慮しての遠隔調査<sup>72)</sup>、そのみならず両群の患者家族の感染発病を5年間にわたって追及<sup>73)~75)</sup>し、両群に差のないことを確かめた。このような一連の追及を計画して患者の選定に定住者という条件を加えたのであって、心憎いほどの周到さであった。この一連のすぐれた研究によって、有効な化学療法は排菌を迅速に減少消滅させるので、在宅治療でも患者隔離と同等の役目をはたし、服薬を確保すれば、熱帯地区の貧しい患者でも在宅治療で治療目的を達成できることが証明された。これは、発展途上国のみならず、先進国の結核治療政策にも大きな影響を及ぼした。

ところで在宅治療で INH + Tb<sub>1</sub> を一般に実施する

場合、いわゆる self administration に頼らねばならないが、その際服薬の規則性が問題となる。症状が軽快すれば服薬を忘れがちになるのは精神的正常人の常であると Rouillon<sup>76)</sup> は言っているが、BMRC は東アフリカの患者について初期の短期入院、自宅訪問、あるいは治療初期の SM 注射が服薬確保にどのように影響するかの controlled study<sup>77)78)</sup> をしている。訪問は多少効果はあったが、より確実な服薬管理をめざして1961年7月から SM 週2回 + INH 週2回 (SM と同日) と INH + PAS 毎日との比較<sup>79)</sup> が行なわれた。そして、この方法1年で quiescence に達した症例の4年追跡<sup>80)</sup> が行なわれ、両者は同等に有効とされた。この SM, INH 週2回法によれば脱落者は即日判明し、連絡を取ることができるということで、これは完全な supervised intermittent chemotherapy と言われている。その後週1回の間隔療法<sup>81)</sup> が試みられたが、当初 SM, INH 毎日4週を実施しておけば、その後週1回で週2回の間隔治療の成績に近づくが、INH 迅速代謝型の患者ではかなり劣った結果になることが判明した。この点を考慮して slow release INH が英国<sup>82)</sup> で開発されたが充分に目的をかなえることにはならなかった。

かくして SM<sub>1g</sub> + INH 16 mg / kg 週2回という処方では supervised intermittent chemotherapy の standard regimen となった。この方式を推進させるためには患者が身近の場所で注射が受けられるようにしなければならないが、結核対策を一般 Health Service に統合させようとしている動きに乗って発展途上国に浸透させようとしている。

英国がこのような発展途上国の結核対策に貢献しようとして研究を進めているのは広大な旧植民地を今も United Kingdom の一員として抱えているという国柄からきていると思われるが、一方それら途上国の対策については極めて realistic な考え方があった。Fox<sup>83)</sup> はかつて発展途上国の限定された予算のもとで多数の結核患者を治療しようとする場合いかなる policy をとるべきかという論文を物したことがある。私なりに解説してみると SM + INH + PAS はほぼ100%の菌陰性化をもたらすが1名の患者1年の治療には約45\$が必要である。INH + Tb<sub>1</sub> の菌陰性化率を70%とし、1年1名の治療経費は約2\$である。予算が5,000\$, 患者が2,000名とすれば前者では110名の治療が可能で1,800名以上が放置されねばならない。INH + Tb<sub>1</sub> なら2,000名全部の治療ができるが600名の失敗例が生ずる。いずれの policy をとるかという議論である。

Realistic という意味で多少関連ありと考えられるので、BMRC が香港で行なった研究<sup>84)</sup> を紹介しよう。英国本国の末端検査室で行なった結核菌の感受性検査成績とその菌株を中央検査所に集めて行なった検査成績と

を Marks<sup>85)</sup>が対比して示しているが、不一致率が高く、末端で耐性と判定されたものの半数近くが感性であった。このことが底にあって香港の研究が行なわれたものと思われる。香港ではINHが医師の処方箋なく入手でき、気管支炎などの売薬として服用されている可能性があり、primary drug resistanceが判別しがたい。従って、初回治療患者から分離した菌が薬剤耐性の場合これをinitial resistanceというが、これが30%にも達している。そのような状況下で次のようなcontrolled studyが行なわれた。A群ではSM+INH+PAS毎日で治療を開始し、耐性検査結果が出ても考慮せず、3カ月後INH+PASに移行。B群では同様な処方方で開始するが、検査結果が出た時点で耐性の薬を二次薬に変更した。C群では耐性検査を迅速法で行ない、結果が出た時点から感性薬のみで治療を始めた。二次薬としてはTH, PZA, およびCSが用意された。1年治療のquiescence達成率はそれぞれ74%, 79%, 82%でこの位の差は服薬の規則性如何で現れうるとしている。二次薬にRFP, EBなどが用意されたなら異なった結果になったろうが、二次薬を使用しがたい発展途上国にとって、これは現実的な研究かも知れない。

さて、initial intensiveの治療は欧米の常識となっていたが、強化期間をどの位まで短縮できるかについての研究<sup>88)</sup>が東アフリカにおいて行なわれた。INH+Tb<sub>1</sub>にSM毎日を2週間、4週間および8週間の初期強化の比較であった。かくて重い病変の場合強化期間は少なくとも4週間、できれば8週間が望ましいという結論であった。

このようにして発展途上国における結核治療の方式はいくつか整ったのであったが、問題は研究として実施したRegimenの成績を一般の治療サービスにおおした場合の成績はどうかという点である。これに関してもBMRC<sup>88)</sup>はケニヤで比較研究をしている。INH+Tb<sub>1</sub>の治療で菌陰性化は研究で78%、一般サービスで70%、SM毎日で初期強化をした処方ではTrial 96%、一般サービス76%であった。このような差は服薬の不良によるためであった。ケニヤ<sup>88)</sup>での一般治療サービスにおける脱落状況は6カ月で約30%、1年では70%以上に及んだ。治療の期間を短縮して且つ好成績が得られないかという考えが浮んできたのは当然である。

そこにRFPが登場し、マウスの実験でINH+RFPは殺菌的という仏のGrumbach<sup>89)</sup>の報告があった。英国のMitchison<sup>90)</sup>はちがった意見のようであったが、英本国で51胸部病院の協力<sup>91)</sup>で1969年4月から次の処方の比較研究が行なわれた。

- (1) SM + INH + RFP 毎日3カ月→INH + RFP 毎日9カ月
- (2) SM + INH + EB 毎日3カ月→INH + EB 毎日

9カ月

(3) SM + INH + PAS 毎日3カ月→INH + PAS 毎日9カ月

(4) SM + INH + PAS 毎日3カ月→INH + PAS 週2回9カ月

我が国の国療化研の計画を参考にしたような研究だが、(1)の処方は飛び抜けて迅速に菌陰性化が起こっており、その強力性を示していた。かくして1970年4月から短期治療の臨床研究が始まったのである。

1972年5月のLancet<sup>92)</sup>に報告された短期治療の成績を見て感受性を持った専門家達は興奮した。この研究は東アフリカの塗抹陽性のかかなり進展した初回治療肺結核患者に次の4つの処方を6カ月実施し、終了後の再発率を、1年半のstandard治療のそれと比較したものである。

- (1) SM + INH + RFP 毎日6カ月
- (2) SM + INH + PZA 毎日6カ月
- (3) SM + INH + Tb<sub>1</sub> 毎日6カ月
- (4) SM + INH 毎日6カ月
- (5) SM + INH + Tb<sub>1</sub> 毎日8週→INH + Tb<sub>1</sub> 毎日合計1年6カ月

翌年<sup>93)</sup>、翌々年<sup>94)</sup>と例数を増し、更に整った報告をしているが、結局再発率は(1)2%(2)11%(3)22%(4)29%(5)4%であり、(1)の場合再発時の菌はすべて薬剤感性で、同一処方方で再治療できたのである。

この発表に刺激されて世界の多くの国々でINH+RFPを基調とした短期治療の研究が行なわれたことはあらためて述べる必要もあるまい。

その後英国のTB Association<sup>95)</sup>やフランス<sup>96)</sup>の研究でINH+RFPにSMまたはEBを併用した毎日治療9カ月は必要にして充分な処方と確定した後も、BMRCは引き続き東アフリカ<sup>97)</sup><sup>98)</sup>香港<sup>99)</sup>~<sup>102)</sup>およびSingapore<sup>103)</sup><sup>104)</sup>等で共同研究をすすめている。最初の短期治療で注目されたPZAを取り入れてRFP使用期間を2カ月あるいは1カ月にする試み<sup>97)</sup>、全治療期4カ月にまたPZAの使用時期<sup>98)</sup><sup>103)</sup>、RFP短期化におけるPZAとEBの比較<sup>99)</sup><sup>100)</sup>、あるいはRFP間隔治療並にその際の副反応対策の試み<sup>104)</sup>、更には塗抹陰性者に対する2カ月および3カ月治療<sup>101)</sup><sup>102)</sup>等の研究がすすめられた。このような研究は高価なRFPの使用量を全体として減量すること、および多少治療目的達成率は悪くても、脱落率の低い間に治療を完了していれば、総体的には効率のよい治療になるという発展途上国の対策を考慮に入れた試みである。短期治療の効果判定は治療終了後の追跡で再発率を見ることによって達せられるが、この追跡はBMRCの昔からの習慣であった。

BMRCはまた韓国<sup>105)</sup>にも足を延ばして脊椎カリエスの入院および在宅治療の比較研究<sup>103)</sup>まで行なっている。

## 終りに

日米英3国の結核化学療法の臨床的共同研究を追ってみた。治療の効果判定に整った対応を初めからやったのは英国であり、米国は少し立ち遅れたが、統計学的な有意差に関しては常に考慮がはらわれた。我が国の場合、臨床的研究にそのような厳密な態度は殆んどなかったが、やがて結核研究によって controlled study が導入されたことは特筆しなければならない。米国は抗結核薬開発の先進国であり、結核化学療法についても指導的役割を演じたが、自国の結核問題が解決に近づくとともに研究の熱がさめていった。

我が国ではいろいろな処方の効果と比較するため他に類を見ないような系統的な研究が行なわれた。また、再治療の研究もそれを推進しやすい条件のもとで実施され高い評価を得ている。そのような充実した研究が多数行なわれているが、国際的な影響は少なかった。結核の問題は発展途上国に重点が移り、それらの国では我が国の研究成果を利用できるような状況になかったからである。

英国の研究は早い時期から発展途上国の結核治療を目指していた。結核有病率の高い旧植民地を United Kingdom のメンバーとして有し、現在も密接な関係を有しているという国柄がしからしめたとと思われるが、それにして一連の研究が互いに関連を持って、極めて計画的に取り運ばれ、時には非情とも思われる cost-benefit 的な研究を重ねながら、結核治療の頂点に近づいたことは見事であった。また、一応頂点に達しながら、更にまた一見後退した劣った処方を探求するという現実性等私にとって大変興味あるところであった。たまたま自宅にこもって利用できた文献の中で英国の MRC のものが良く揃っていたこともあって、英国の研究を他より精しく取り上げてしまった。結核にかぎらず医療の浸透のために示された研究の方向と思われる。(1985. 1. 31)

## 文 献

- 1) 砂原茂一：結核研究 50 年, p. 168, 日本結核病学会, 1975.
- 2) 金井興美：結核, 57, 643, 1982.
- 3) 金井興美, 近藤瑩子：同上, 58, 235, 1983.
- 4) 青柳昭雄：同上, 58, 53, 1983.
- 5) Hinshaw, H. C. & Feldman, W. H.: Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 20, 313, 1945.
- 6) Tucker, W. B.: Advance in Tuberc. Research 10, 1, 1960.
- 7) Tuberc. Chemotherapy Trial Committee, Brit. Med. Research Council: Brit. Med. J. 2, 769, 1948.
- 8) ストレプトマイシン研究協議会：日本医事新報1356, 1950.
- 9) Tuberc. Chemotherapy Trial Committee, B MRC: Brit. Med. J. 2, 1073, 1950.
- 10) 同上：Brit. Med. J. 1, 1157, 1952.
- 11) 結核療法研究協議会（療研）：結核治療の評価, p. 68, 医学書院, 1956.
- 12) 同上：同上 p. 115, 1956.
- 13) BMRC: Brit. Med. J. 2, 735, 1952.
- 14) 療研：日本医事新報, 1483, 1952.
- 15) BMRC: Brit. Med. J. 2, 1005, 1953.
- 16) 療研：日本医事新報, 1525, 1953.
- 17) 同上：結核治療の評価, p. 154, 1956.
- 18) 堂野前雅摩郷他：日本医事新報, 1752, 37, 1957.
- 19) BMRC: Tubercle, 43, 201, 1962.
- 20) Veterans Administration Hospital & Armed Forces: Transaction of 16. Conf. on Chemotherapy of Tuberc. 1957.
- 21) BMRC: Quarterly J. Med. 23, 347, 1954.
- 22) 同上：同上 25, 221, 1956.
- 23) D'Esopo: Trans. 15 Conf. on Chem. Tuberc, 1956.
- 24) 砂原茂一：結核化学療法の対照試験, p. 1, 1970.
- 25) National Tuberc. & Respiratory Dis Assoc.: Diagnostic Standard & Classification of Tuberc, 1969.
- 26) 厚生省 結核菌検査指針, 1964. 日本公衆衛生協会
- 27) Laboratory Subcommittee of the Chemotherapy Trial Committee, BMRC.: Lancet, Aug. 1, 213, 1953.
- 28) V.A.H & Armed Forces: Trans. 13. Conf. Chem. Tuberc, 1954.
- 29) 同上：Trans 14. Conf. Chem. Tuberc. 1955.
- 30) 同上：" 17. Conf. " " 1958.
- 31) 同上：" 18. " " " 1959.
- 32) 同上：" 19. " " " 1960.
- 33) 同上：Trans. of 20. Research Conf. in Pulm. Dis. 1961.
- 34) 同上：Trans. of 21. Research Conf. in Pulm. Dis. 1962.
- 35) 同上：" 22. " 1963.
- 36) 同上：" 23. " 1964.
- 37) 同上：" 24. " 1965.
- 38) 同上：" 25. " 1966.
- 39) 同上：" 26. " 1967.
- 40) 同上：" 27. " 1968.
- 41) 同上：" 28. " 1969.
- 42) Middlebrook, G. & Cohn, M. L.: Science, 118, 297, 1953.

- 43) Middlebrook, G.: Amer. Rev. Tuberc. 69, 471, 1954.
- 44) McCune, R. M., et al.: J. Exp. Med. 104, 737, 1956.
- 45) 同上 : 同上, 123, 445, 1966.
- 46) National Tuber. Assoc.: A Report of the Arden House Conf. on Tuberc, 1959.
- 47) 国立療養所化学療法共同研究班: 結核化学療法の対照試験(第1次~第10次研究), (1957~1966) 国立療養所東京病院, 1970.
- 48) 同上 : 同上(第11次~第20次研究), (1967~1976) 国立療養所東京病院.
- 49) 島村喜久治: 結核, 41, 436, 1966.
- 50) 療研 : 結核治療の評価第2集(1956~1965) 結核予防会 1965.
- 51) 同上 ; 同上第3集(1966~1971), 同上, 1971.
- 52) 同上 : 同上第4集(1972~1978) 同上, 1978.
- 53) 結核予防会: メディカル カンファレンス シリーズ No. 34. 1970.
- 54) Kass, I., et al.: Ann. Int. Med, 47, 744, 1957.
- 55) Russel, W. F. J., et al.: Clin. Invest. 38, 1366, 1959.
- 56) Russel, W. F. J. & Middlebrook G.: Chemotherp. Tuberc, 1961.
- 57) Canetti, G: Tubercle Charles C. Thomas, 43, 301, 1962.
- 58) Hutton, P. W., et al. (Uganda) & Fox, W (BMRC): Tubercle, 37, 151, 1956.
- 59) Fox, W., et al.: Tubercle, 37, 435, 1956.
- 60) East African Hospitals & Laboratories, and BMRC: Tubercle, 40, 1, 1959.
- 61) 同上 : Tubercle, 41, 83, 1960.
- 62) Middlebrook, G., et al.: Amer. Rev. Tuberc. 70, 83, 1954.
- 63) East African Hospitals and Laboratories and BMRC: Tubercle, 41, 399, 1960.
- 64) East African Hospital and Laboratories and East African BMRC.: Tubercle, 44, 301, 1963.
- 65) Miller, A. B., Fox, W. & Ruth Tall: Tubercle, 47, 33, 1966.
- 66) Miller, A. B., et al.: Bull. Wld. Hlth. Org. 43, 107, 1970.
- 67) Ferguson G. C., et al. Tubercle, 52, 166, 1971.
- 68) Chemotherapy Centre, Madras: Bull. Wld. Hlth. Org. : 21, 51, 1959.
- 69) Ramakrishnan, C. V., et al.: 同上, 25, 339, 1961.
- 70) Velu, S., et al.: 同上, 23, 511, 1960.
- 71) Devadatta, S., et al.: 同上, 24, 129, 1961.
- 72) Ramakrishnan, C. V., et al.: 同上, 34, 553, 1966.
- 73) Andrews, R. H., et al.: Bull. Wld. Hlth. Org. 23, 463, 1960.
- 74) Ramakrishnan, C. V., et al.: 同上, 24, 129, 1961.
- 75) Kamat, S. R., et al.: 同上, 34, 517, 1966.
- 76) Rouillon, A.: Bull IUAT, 47, 68, 1972.
- 77) East African Hospitals and Laboratories East African and BMRC: Tubercle, 47, 1, 1966.
- 78) 同上 : Tubercle, 47, 315, 1966.
- 79) Tuberc, Chemotherapy Centre, Madras: Bull. Wld. Hlth. Org., 31, 247, 1964.
- 80) 同上 : Tubercle, 50, 115, 1969.
- 81) 同上 : Bull. Wld. Hlth. Org, 43, 143, 1970.
- 82) Mitchison, D. A., et al.: Tubercle, 56, 314, 1975.
- 83) Fox, W: Brit. Med. J. Jan, 18, 1964.
- 84) Hong Kong Tuberc. Treatment Service/ BMRC: Am. Rev. Resp. Dis., 106, 1, 1972.
- 85) Marks, I.: Monthly Bull. of Ministry of Health and Public Health Laboratory Service, United Kingdom, 24, 2, 1965.
- 86) East African Hospitals, Clinics and Laboratories, BMRC: Tubercle, 51, 123, 1970.
- 87) Kent, P. W., et al.: Tubercle, 51, 24, 1970.
- 88) East African and BMRC: Tubercle, 51, 1, 1970.
- 89) Grumbach, F.: Tubercle, 50, 12, 1969.
- 90) Dickinson, J. M. & Mitchison, D. A.: 同上, 57, 251, 1976.
- 91) BMRC: 同上, 54, 99, 1973.
- 92) East African & BMRC: Lancet, 20, May, 1079, 1972.
- 93) 同上 : 同上, 16, June, 1331, 1973.
- 94) 同上 : 同上, 3, Aug, 237, 1974.
- 95) Brit. Thoracic & Tuberc, Assoc.: Lancet 20, 1102, 1976.
- 96) Brouet, G. & Roussel, G.: Brit, J. Dis. of Chest, 70, 277, 1977.
- 97) East African & BMRC.: Am. Rev. Resp. Dis., 118, 39, 1978.
- 98) 同上 : Lancet. 12, Aug, 1978.
- 99) Hong Kong Chest Service, BMRC: Am. Rev. Resp. Dis. 118, 219, 1978.

- 100) 同上 : Tubercle, 60, 201, 1979.
- 101) 同上 : Am Rev. Resp. Dis, 130, 23, 1984.
- 102) Hong Kong Chest Service, Tuberc, Research Centre, Madras & BMRC: Lancet, 30, June, 1979.
- 103) Singapore Tuberc Service & BMRC: Am. Rev. Resp. Dis, 119, 579, 1979.
- 104) 同上 : Lancet, 6, Dec, 1975, 1106.
- 105) BMRC, Working Party on Tuberc. of Spine: J. Bone & Joint Surgery, 55 B, 678, 1973.