

結核の化学療法（短期治療）

社会福祉法人大阪自彊館診療所 亀田 和彦

はじめに

結核の化学療法はストレプトマイシン (SM) の発見にはじまり, SM・パラアミノサリチル酸塩 (PAS) の併用による両者に対する耐性出現の阻止, イソニアジド (INH) の導入による初回治療成績の向上, それに伴う治療の長期化の時代を経て1970年 (昭45) 以降はリファンピシン (RFP) の出現により治療期間の短縮が可能となり, 内外の多くの臨床実験の結果, 現在の6カ月の標準治療に到達した。この四半世紀におけるRFPの出現はまさに結核治療に革命をもたらし, 想像もしなかった結核の短期治療の時代に入った。そしてそれは誰もが疑う余地のない純粋な結核治療学として世界中に確実に根をおろした。

I. わが国における短期治療の先駆者 山本和男先生

故 山本和男先生 (元・大阪府立羽曳野病院院長) は, 1970年 (昭45) 以前から結核患者が入院を拒否したり治療を自己中止することが多いのは入院期間も治療期間も長すぎるからで, もっと短期間で治せる研究をする必要があるとくりかえし言っておられた。

事実, 羽曳野病院では, 1967年 (昭42) から菌陰性化後6カ月で退院させる「短期入院方式」をはじめ, 病院内での午前と午後の安静時間も廃止していた¹⁾²⁾。ついで治療期間に関して1972年 (昭47) から短期治療第一次研究として12カ月治療を実施³⁾, 2~4年の追跡調査で再発0を確かめ短期治療の足がかりを得, 二次⁴⁾, 三次⁵⁾の研究へと進めた。(筆者は1974年 (昭49) から羽曳野病院へ移り研究に参加した。) そのころ前後して国療化研, 国療中野病院, 予防会結研附属療養所, 療研, 長崎大内科が独自の処方⁶⁾で6~18カ月治療の研究が行われたが, わが国での短期治療の研究は山本先生の陣頭指揮のもとにはじめられた羽曳野病院の第一次研究が最初である。

これらの研究をはじめた各施設とも企画どおり治療が止められず延長したため, 研究対象から除外される例もあったが, 長期治療に慣れているわが国の医師は短期で

終了することに躊躇しがちになったのもやむをえない時代であった。

1980年 (昭55) 頃までは大阪では結核専門病院ですら「羽曳野病院が早く治療をやめるから再発してわれわれの病院へ入ってきて迷惑だ」とか, 「途上国向けの治療をやれと言うのか」と反論する医師もあり, 短期治療を理解して誰もが実施するようになるまでにはほぼ10年を要したのではなかったか。このころ短期治療研究対象の一人一人をノートに記録し神経質なまでに慎重に観察追跡された山本先生であった。1972年 (昭47) British Medical Research Council (BMRC) のDr. Foxが, 6カ月のINH・RFP・SM治療がそれまでのRFPを含まない18カ月治療より優れていることを報じ⁶⁾世界を驚かせ, これが短期化学療法時代の幕明けとなったのであるが, 山本先生は短期治療についてDr. Foxに先んじられたと非常に残念がっておられた。

わが国の多くの医師は短期治療を信じ難く, 途上国のための方策としか受けとめなかったこともあり, 1978年 (昭53) 総会会長となられた山本先生はDr. Foxに教育講演⁷⁾を依頼され, 短期治療の啓発につとめられた。それを契機にわが国でも及び腰であった短期治療が身近に感じられるようになったことは確かである。世界の結核治療の指導者に来日を要請してまで短期治療の啓発に力を注がれたことは, 山本先生ならではの功績である。病院を退職される時「私が燃やし続けた火を消すんじゃないぞ」と言われた先生の言葉が耳に残る。

II. わが国における短期治療の研究

1975年 (昭50) 頃から短期治療の研究に寄与した組織と専門施設における早期の主な研究成績を紹介する。

(1) 大阪府立羽曳野病院 (現, 府立呼吸器・アレルギー医療センター)

① 第1報 (1977, 昭52): 12カ月治療 (2~3HRS/3~4HRS₂/6HP)。95例の2~4年の追跡で再発0を確認。

② 第2報 (1979, 昭54): 初期3カ月HRS, 以後菌所見と空洞残存の有無により処方変更し6~9カ月治療, 9カ月までHR併用例では再発低率と報告。

②第3報(1983, 昭58): 初期の2カ月ピラジナミド(PZA)を加えた9カ月治療(2HRZS/3HRS₂/4HR)。2カ月目の菌陰性化率が非PZA群に比し高率であることを強調。

(2) 国療化研(国立療養所化学療法共同研究班・班長砂原茂一)

①第1報(1979, 昭54)⁸⁾: HRSの菌陰性化後6カ月の個別化治療の研究。2カ月目の菌陰性化率が高く再発も少ないとする個別化治療の有用性を報告。

②第2報(1983, 昭58)⁹⁾: 上記個別化治療後3年の追跡で115中4(3.4%)の低い再発率と報告。

③第3報(1984, 昭59)¹⁰⁾: PZAとエタンプトール(EB), の効果比較研究であったがPZA群に計画どおり治療終了できなかった例が60%もあり, 研究目的に至らずと。

(3) 国療中野病院(現, 国立国際医療研究センター戸山病院)

1978年(昭53)よりRFPを含む6カ月治療を, PZAを含む2方式(2HRZ/4HRZ, 2HRZE/4HRZ)と含まない2方式(3HRS/3HRS₂, 2HRES/4HRE)とに無作為に割り当てた研究を行い, 治療終了後6年目までを追跡した^{11)~13)}。全体としてPZAを含まない169例のうち再発は8.2%と高く, PZAを含む161例中では0.0~1.2%と低率とした。再発時の菌は感受性を保っていたが, 糖尿病合併例では6カ月治療では不十分と思われるとした。糖尿病合併例を除いて6カ月治療の良好な成績が報告されたにもかかわらず, わが国では6カ月治療は直ちに普及することはなかった。しかし本研究はBMRCと同様症例を無作為に割り当て, 治療期間も確実に企画どおり行われており, 当時のわが国では画期的な研究であった。

(4) 予防会結研附属療養所(現, 予防会複十字病院)

1973年(昭48)から12~18カ月治療を実施。最初3カ月はINH・RFP・SMを毎日, 次の3カ月はSM週2回とし, その時点で空洞残存の有無によりその後INH・PASあるいはINH単独を6~12カ月とした。本研究はまだRFPは十分使えなかった時代であり例数も少なく, 空洞残存例でも初期強化治療を行えば治療を短期化できるだろうと言及するにとどめた¹⁴⁾。

(5) 療研(結核療法研究協議会, 委員長: 五味二郎)

療研はSMをはじめ新しい抗結核薬が登場するとその都度それらの薬剤の効果と副作用を確かめ, 日本人に適した処方定め, 適切と思われる「結核医療の基準」を制定改正する役割を果たしてきた。

1980年(昭55)短期治療として菌陽性有空洞例に対しINH・RFP・EBとINH・RFP・PZAの2方式の12カ月治療の研究を行ったが, 規定どおり12カ月で終了できた例が少なく, 治療中の成績のみの報告となり, PZAは副

作用(肝障害)が多く評価が低いままに終わっている¹⁵⁾。

(6) 長崎大学内科

小田はINH・RFP・EBの9カ月治療を行い, 菌陰性化が3カ月で98.5%, 4カ月で100%, 治療終了後もX線の陰影は改善すると報告¹⁶⁾。鈴山らはさらに当初1カ月毎日, その後2カ月は週2回SMを加えたがSMの副作用による中止例が17.9%あり, 強化の意味ではSMは高い有用性はなかったとした¹⁷⁾。

以上の諸報告はそれぞれ独自の研究結果であるが, 治療初期にINH・RFP・PZAを用いた6~9カ月治療は菌陰性化が早く, かつ治療終了後の再発も低率であり, 短期治療の有用性を示したことで一致している。試行錯誤もありはしたが, われわれ当時の結核医はこの数年は結核治療が短期化に移る大きな転換期への立会人として経験し, 懸命に努力した貴重な歴史の一頁であった。

現在, 短期治療においてINH・RFPとともに主役を演じているPZAが, わが国では1960年頃に二次薬として使用されたが, 重篤な肝障害が起こるという苦い経験からその使用が長らく躊躇されていた。しかし, 1995年(平7), 第70回総会における亀田のPZAの有用性についての特別講演¹⁸⁾はわが国のPZA使用の大きな契機となり, 同年12月には医療基準に正式に採用された。その後和田はPZAの臨床研究に取り組み, PZAの効用, 副作用その他すべてを網羅し重なる報告を行い, 今後の治療のあるべき姿を示した^{19)~22)}。

Ⅲ. 結核化学療法(短期治療)の基本的な考え方

結核の化学療法は完全な抗菌治療である。したがって治療目的は結核病巣を病理組織的に治癒に導くことでなく, 病巣内の結核菌を殲滅することである。

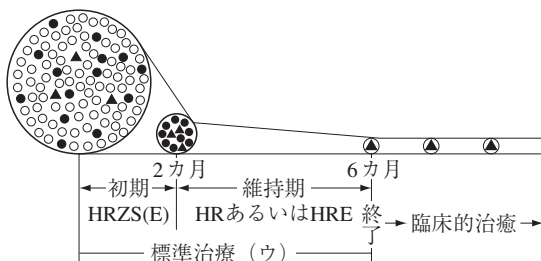
実際の治療の進め方は菌数の多い初期と菌数の減少した維持期との2期に分けて考える(two-phase chemotherapy)。このtwo-phase chemotherapyの概念は, SM・PAS・INHが登場して間もない比較的早期にMiddlebrookら²³⁾によって提唱され, Canetti²⁴⁾により強く支持されたもので, 菌数の多い初期と菌数の減少した維持期の2期に分けて考え, 菌数の多い初期に強い処方では叩けば, 維持期の処方を弱めても強い処方を継続して使用したのと同じ効果が得られるというものである。

治療開始時に見られる多数の菌はいろいろ代謝を変え異なった環境下に混在するが, それらに対して働く仕組み, 働く役割を異にした薬剤を併用し, 可及的速やかにできるだけ多くの菌を一斉に皆殺しにし, できるだけ生き残る菌を少なくすることが治療の鍵となる。治療終了後に起こる再発は, 生き残った菌の再増殖によるからである。したがって, どの薬がどういう型でいる菌に有効に働くかを理解しておくことが処方の選択に重要とな

る。現在、INH・RFP・PZA・SM（EB）が第一選択の薬剤とされている。維持期に入り菌陰性が6カ月も続けば、エックス線所見にこだわることなく治療を終了して差し支えない。

病巣内の結核菌はA、B、Cの3種類に分けて考えられる。A菌は盛んに分裂増殖を続けているactiveな菌、B菌はほとんど代謝を止め休眠状態にあるが、ときに分裂しはじめるかあるいはきわめて緩慢に分裂を続ける半休止菌semidormantの菌、C菌は全く休止状態dormantの菌である。A菌の分裂を抑えるのを静菌的、殺すのを殺菌的作用といい、程度の差はあれ、どの薬剤も静菌的に働くが、殺菌力はINH・RFPが最も強く、PZAは酸性組織内の菌に強く、SM・EBはやや劣る。B菌を殺すのを滅菌作用といい、滅菌力はRFP・PZA>INH>SM・EBとされている。C菌にはいずれの薬剤も作用しない。長期治療の時代にも薬剤を併用したが、それは各薬剤に対する耐性獲得阻止を目的としたためであって、短期治療での併用は殺菌滅菌を同時に行おうとするものであって併用の意味は全く異なる。短期間の治療でも最終的には生き残った菌を殺すことであるので、滅菌治療が仕上げをすることになる（図1）。

間欠療法：結核菌は、一定時間抗結核薬と接触させると接触がなくなったあとも発育が停止しているが、その時間をlag-time（遅れの時間）という。その時間が長いSM・RFP・PZAが間欠投与に適している（PZAは酸性の環境でとくに長い）。SM以外すべて毎日投与であったわが国でも、平成20年の医療基準の改正ですべての対面服薬の確認ができる場合は間欠療法を行ってよいとされた。間欠療法は薬剤費が軽減でき、DOTが行いやすく副作用もむしろ少なく、和田²⁵⁾は調剤薬局薬剤師の協力をえて、維持期に週2回の監視下間欠療法を行い、毎日自己服薬群と比較しその効果、副作用、再発率とも自己服薬群に劣るものでないとしている。



○盛んに分裂増殖中の菌（←静菌的，殺菌的）
●ときに分裂するがほとんど休止の状態にある菌（←滅菌的）
▲全く休止状態の菌

図1 結核治療の基本的な考え方

Ⅳ. 再発について

治療終了後の再発(bacteriological relapse)を、外国では、ある3～4カ月間に2回以上培養陽性菌が証明され、うち1回は少なくとも20コロニー以上と定めている²⁶⁾²⁷⁾。わが国の再発の定義は多少異なる報告もあるが概ね3%以下で、諸外国の0～3%とほぼ同じと考えてよいであろう。

再発の要因は臨床的に解明することは不可能(not clear)であるが、理論的には滅菌治療が不完全であり、半休止の状態になって生き残る菌(semidormant persisters)を殺しえなかった場合と考えられる。金井²⁸⁾も再発の原因となる持続生菌(persisters)の性格こそ最大の関心事としている。再発は、治療終了後1年以内に起こるearly relapseと1～2年以後に起こるlate relapseと大別されるようであるが、治療終了後どれくらいまでに起こる再発を治療期間と関連づけるべきかの点は定かでない¹²⁾²⁹⁾。

短期治療が始まったところに再発した場合でも、その菌は薬剤に感受性を残したままで、再度同処方でも治療することが短期治療の利点とされた。しかし耐性菌による再発も稀に見られ、糖尿病合併例にその傾向があるとの報告がある³⁰⁾³¹⁾。わずかながら治療開始時から存在する耐性菌は、多くの感性菌が治療により殺されたあとも生き残る時期がある(transient drug resistance)³²⁾。健全な免疫能を有する場合はそれらの耐性菌を自己処理するが、免疫能の劣る糖尿病合併の一部の例は処理できず、後日

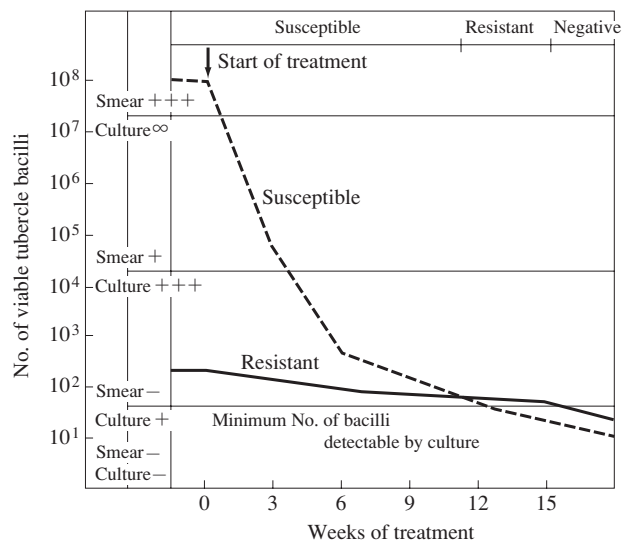


図2 Transient drug resistance

Transient drug resistance in patients with favourable response to chemotherapy. The resistant mutants are killed more slowly than sensitive organisms during treatment. Just before sputum conversion occurs, the few viable organisms resistant to isoniazid may appear for a short period. (文献32より)

耐性菌の増殖を許すことになる。糖尿病に限らず免疫能の低下している例はこの時期（図2の両線が交わるころ）が将来再発を招くか否かの重大な時期と考えられる。露口³³⁾も免疫学的立場からこの点について類似の論説を行っている。薬剤により菌を叩く攻めの治療とともに、免疫力を上げうる守りの治療の開発を望みたい。今後の結核治療の課題であろう。

Dr. Foxは治療後にみられる耐性菌による再発は結核の蔓延地区での耐性菌による再感染としている³⁴⁾。近年わが国でのRFLP分析によると、2年以上経過したのちに起こるlate relapseは異なる菌による再感染の可能性ありとの考えがあるようであるが、今後のより例数を重ねた研究結果を待ちたい。

V. わが国の治療の短期化への逡巡

1968年（昭43）以来、諸外国では短期治療を旨とし盛んに臨床研究が行われている間も、わが国の治療は長期化への一途をたどり、1973年（昭48）には全国平均治療期間は4.1年と最長を記録した。その後RFPの出現により少しずつ短縮され、平成に入ってようやく2年を下回るようになったが、世界の趨勢とのズレは大きいまま10年以上を経過した。

わが国の結核治療がかくも長期化した理由は、すでに過去の話ではあるが、振り返ってみることもわが国の結核治療の歩みを知るうえで意義あることと思われる。

その理由の第1は、日常結核診療にわれわれは胸部X線撮影をくりかえしつつ病巣の病理組織学的治癒を旨とし、すべての病巣が硬化型（IV型、C型）になることを見極めるまで治療を続けた。X線写真を生きた病理解剖と受けとめ、写真の読影技術の習得に力を注ぎ、治療は長ければ長いほど病巣は硬化に傾き、再発をなくし安全と考えたのであった。

その背景になったのは、SM・PAS・INH治療の比較的早期にアメリカのRaleigh³⁵⁾が提唱した化学療法目標点Target point（T.P.）を治療終了の目安としたことであった。T.P.とは排菌停止、空洞消失、X線上の陰影が安定不変となる3点であり、治療開始後1.5年でT.P.に達するとされた。しかしわが国ではT.P.に達するまでに1.5年、さらにその後1.5年、計3年治療ではじめて再発率を1%以下に抑えうるとした³⁶⁾。このことから1974年（昭49）には非空洞例で2～3年、空洞例では空洞閉鎖後1.5～2年、空洞残存例では3～4年の治療が適正とされた³⁷⁾。長期治療の理由の第2は再発率の検討からであった。第3の理由は当時盛んに行われていた切除肺病巣培養の成績からであって、喀痰中菌が6カ月陰性が続いている例でも切除空洞内からは20%培養陽性菌がえられることから³⁸⁾長期の治療の必要性が一般化した。この成

績はRFP出現前のものであり、RFP使用後では6カ月菌陰性持続例の切除空洞14例では全例培養陰性であり³⁹⁾、RFPの強力な抗菌力が示されたのであるが、治療の短期化に踏み切るまでの考えには至らなかった。結核治療の目的が細菌学的治癒に置き換えられた現在、Target pointも過去の語り草となったが、強力化療下では組織学的治癒は細菌学的治癒より遥かに遅れて達成されるものとの認識をもたず、長い治療を続けたのであった。第4の理由は、わが国の潤沢な経済的背景（当時の結核予防法34条、35条の公費負担制）の裏付けにより長期の薬剤使用、入院治療が可能であったため、cost-benefitの考え（哲学？）を医療にとり入れることをタブーとした国民性も大きい要因であったと思われる。

1978年（昭53）、第53回総会で「結核治療終了の時期の決定をめぐる」の要望課題がシンポジウム形式で行われたが、3年以上の治療が必要とした演者たちの発言のあとの特別参加のDr. Foxのコメントを紹介したい。「2年以上にわたる治療がよい結果をもたらすという事実はどこにもない。薬剤は結核菌に効くのであって、あとは自然修復に期待すればよい。滅菌治療さえできればあとは治療期間による差はなく、組織の修復には無関係である。X線上に病巣が残っているという理由のみで数年も治療を続けるのは理解し難い。その心配を解決するためには、治療期間を異にした群を作り、予後確かめる共同研究を行うことをおすすめしたい。治療を止めてからも自然修復の進むことが判るはずである」と。わが国の古い考え方に対する痛烈な批判の言葉と司会をつとめた亀田は受けとめたのであった。30年も前のことであるが、その後徐々にではあるが短期の治療に歩みはじめた契機となった忘れられないシンポジウムであった⁴⁰⁾。

あとがき

結核の短期治療は、もとはと言えば経済的に貧困で治療中に脱落する患者の多い途上国にあって、いかに効率よく多くの患者を治すにはどうすればよいかをcost-benefitの考えをベースに研究された結果完成された方策であった。その途上国への対策が経済的に豊かな先進国にも適用されたのは、まさに「他人のふり見てわがふり直せ」を教えられたというべきであった。わが国では短期治療を真の結核治療と解せず、その導入に10年以上も後れをとり、6カ月の標準治療が医療基準に採用されたのは1995年（平成7）であった。かくて短期治療はわが国においてもようやく日の目をみることになったのであるが、現在標準治療もマニュアル化され、マニュアルどおりにしておけばすべて良しとされ、近年の結核診査会も症例の検討というよりもマニュアルとの闘いの感がある。マニュアルより1カ月でも長ければ長期治療

例, 1 カ月でも短ければ治療失敗, 脱落例と呼ばれるなど, 臨床医の意向は無視されるなど, 診査会も今までとはニュアンスの違った運営となり, あまりにも行政的に処理されることで本来の診査会への情熱をなくし, 委員を辞退するベテラン委員も出つつあると聞くのは大阪だけであろうか。このような事態が続くと, 世代交代で次代を担う新しい委員は結核治療に興味をもたなくなるだけでなく, 結核それ自体にも関心をなくすのではと案じられる昨今である。結核は人類の歴史, 医学の歴史のなかにあって計り知れない大きなことを学ばせてくれた疾患であったはずである。診査会も奥深い結核学を議論できる場としたいものであり, 行政主導の統計からみ出された方策の議論でなく, 結核という病気をもった人間に対し愛情と情熱をもった対策の場であり続けたいものである。

最 後 に

稿を終えるにあたり, 結核の短期治療への歩みを回顧するとき BMRC の Dr. Fox の功績を避けて通ることはできない。Fox 博士は東アフリカ, インド, 香港などの研究者と共同研究を続け, 現在の短期治療を完成させた。まさに短期治療の生みの親というべき指導者であった。Fox 博士は第53回総会で短期治療の教育講演を行い, われわれ会員に深い感銘を与えてくれたのをはじめ, それ以後もたびたび来日し指導してくれた。筆者も1968年(昭43)以来幾度も話す機会があり, その都度開眼させられることも多かったが, 結核患者を50回の服薬で治せるようにするのが夢であると語っていたのが印象深い(当時わが国では3年治療約3300回の服薬)。Fox 博士あってこそ短期治療であり偉大な指導者であった。そのFox 博士も2010年1月80歳で逝去された。ご冥福をお祈りするのみである。

文 献

- 1) 大阪結核病学会研究会：肺結核患者の短期入院療法に関する研究(第1報), 大阪府の結核の現況, 昭和44年度, 1969: 97-114.
- 2) 同上(第2報). 大阪府の結核の現況, 昭和45年度, 1970: 23-40.
- 3) 山本和男, 相澤春海, 笹岡明一, 他：肺結核の短期化学療法に関する研究(第1報). 結核. 1977; 52: 39-45.
- 4) 山本和男, 相澤春海, 井上幾之進, 他：肺結核の短期化学療法に関する研究(第2報) 6-9カ月治療の成績. 結核. 1979; 54: 467-472.
- 5) 鈴木 孝, 嶋田正廣, 山口 亘, 他：肺結核の短期化学療法に関する研究(第3報) —PZAを加えた初期強化療法. 結核. 1984; 58: 459-467.
- 6) EA/BMRC: Controlled clinical trial of short-course (6 month) regimen of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Lancet. 1972; 7760: 1079-1085.
- 7) W. Fox (第53回総会招請講演): 短期化学療法の現状, 特に処方と機序に関して. 結核. 1978; 53: 503-509.
- 8) 国療化研(第1報)第19次20次A研究: 肺結核の短期化学療法の評価. 結核. 1979; 54: 51-61.
- 9) 同上(第2報). 結核. 1983; 58: 347-353.
- 10) 同上(第3報): 短期化学療法におけるPZAとEBの比較. 結核. 1984; 59: 575-580.
- 11) 馬場治賢, 新海明彦, 吾妻 洋: RFPを含む肺結核6カ月化学療法の対照試験(第1報). 結核. 1978; 53: 287-294.
- 12) 同上. 治療終了後1年目の成績(第2報). 結核. 1979; 54: 29-36.
- 13) 馬場治賢, 新海明彦, 井樋六郎, 他: 肺結核短期療法の遠隔成績. 無作為割り当ての4方式による6カ月療法の終了後6年までの遠隔成績. 結核. 1987; 62: 329-339.
- 14) 亀田和彦, 木野智慧光: 肺結核化学療法の短期化の試み. 結核. 1974; 49: 387-391.
- 15) 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. 1980; 55: 7-13.
- 16) 小田敏郎: 肺結核の短期療法(第1報)未治療肺結核患者に対するINH RFP EB 9カ月治療の成績. 結核. 1980; 55: 331-339.
- 17) 鈴山洋司, 重野芳輝, 重野秀明, 他: 未治療肺結核患者に対するINH RFP EB 9カ月の早期にSMを加えた組合せの治療成績. 結核. 1984; 59: 277-289.
- 18) 亀田和彦: 今日におけるピラジナミドの地位. 結核. 1995; 70: 445-455.
- 19) 和田雅子: Pyrazinamideを加えた初期強化短期化学療法. 結核. 1997; 72: 587-595.
- 20) 和田雅子: 初回治療肺結核症に対する6カ月短期化学療法の成績—その効果, 副作用と受容性について6年間の経験から. 結核. 1999; 74: 353-360.
- 21) 和田雅子: ピラジナミドを加えた6カ月短期化学療法の有用性に関する研究. 結核. 2000; 75: 665-673.
- 22) 和田雅子: 結核症の化学療法. 結核. 2007; 82: 771-781.
- 23) Russel WFJ, Middlebrook G: Chemotherapy of tuberculosis. Springfield, Illinois, 1961.
- 24) Canetti G: The eradication of tuberculosis. Theoretical problems and practical solutions. Tubercle. 1962; 43: 301-321.
- 25) 和田雅子, 溝口國弘, 奥村昌夫, 他: 結核化学療法における維持期週2回間欠療法の効果と副作用. 結核. 2006; 81: 363-369.
- 26) EA/BMRC: Results of 5 years of controlled comparison of a 6 month and standard 18 month regimen of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Am Rev Resp Dis. 1977; 116: 3-8.
- 27) BTA: Shortcourse chemotherapy in pulmonary tuberculosis. A controlled trial by the British Thoracic Association (third report). Lancet. 1980; 1-8179: 1182-1183.
- 28) 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. 1978; 53: 557-567.

- 29) 亀田和彦：わが国における肺結核短期治療と再発. 結核. 1992 ; 67 : 555-563.
- 30) 国療化研 (第27次 B研究) : INH RFPを主軸とする化学療法の再排菌例の検討. 結核. 1987 ; 62 : 265-280.
- 31) 亀田和彦, 川幡誠一, 益田典幸 : 糖尿病合併肺結核の短期治療の遠隔成績. 結核. 1990 ; 65 : 791-803.
- 32) Mitchison DA, Heaf F, Rusby N: Recent advances in tuberculosis. London Churchill, 1968.
- 33) 露口泉夫 : 「結核の免疫」. JATA ブックス No.4. 結核予防会, 東京, 1994.
- 34) Fox W: Whither shortcourse chemotherapy? Brit J Dis Chest. 1981 ; 75 : 331-357.
- 35) Raleigh JW, D'Esopo ND, Osgood CK, et al.: Relapse following streptomycin-para-aminosalicylic acid therapy for pulmonary tuberculosis. Transaction of the 13th conference on the chemotherapy of tuberculosis. VA, Army: Navy. 1954 : 144-147.
- 36) 労働結核研究協議会病型研究班 : 肺結核の活動性分類の研究 (第3編). 化療後の不活動性への移行基準. 労働医学研究報告. 1968 ; 3 : 38-57.
- 37) 山口 亘 : 第49回総会シンポジウム I. 化学療法の考え方—適正な化学療法の期間. 結核. 1974 ; 49 : 276-278.
- 38) 亀田和彦, 岩井和郎, 岩崎龍郎, 他 : 肺結核の切除病巣内結核菌培養に関する共同研究 (結核病理研究班. 班長 岩崎龍郎)
- 39) 亀田和彦, 岡村昌一, 山本 暁 : 肺結核に対する Rifampicin 治療に関連して—RFP 使用例の切除肺空洞内結核菌培養成績から. 結核. 1975 ; 50 : 185-189.
- 40) 亀田和彦 : 結核治療終了の時期の決定をめぐって—その要望課題を司会して. 日本胸部臨床. 1978 ; 37 : 664-668.