

## 外科的難治肺結核症例における 2,2'-(ethylenediimino)-di-1-butanol の価値

寺 松 孝・人 見 茂 樹  
船 津 武 志・呉 海 竜

京都大学結核胸部疾患研究所胸部外科学部門

井 上 律 子

国 立 療 養 所 日 野 荘

矢 崎 次 郎

京 都 桂 病 院

受付 昭和 44 年 10 月 7 日

### THE VALUE OF 2, 2'-(ETHYLENDIIMINO)-DI-1-BUTANOL IN SURGERY OF FAR-ADVANCED PULMONARY TUBERCULOSIS\*

Takashi TERAMATSU, Shigeki HITOMI, Takeshi FUNATSU,  
Kairyu GO, Ritsuko INOUE and Jiro YAZAKI

(Received for publication October 7, 1969)

For 27 cases of far advanced pulmonary tuberculosis beyond the common indication of surgical treatment, ethambutol (EB) was added to the antituberculous drugs already in use. It was found that the improvement of bacteriological status and general conditions took place in 23 of these cases to the extent that the surgical treatment seems to be possible.

The effect of EB reaches its peak at 3 to 5 months after starting the administration of EB. The surgical treatment must be performed for possible cases during this period.

#### ま え お き

周知のように、最近の肺結核外科では、いわゆる外科的難治例が急速に増加しつつある。

外科的難治肺結核とは、肺機能の著明な低下、薬剤に対する高度の耐性および手術にさいしての技術的困難性等の難治性因子が1つ以上認められる症例を指すのであるが、最近の傾向としては、前述の諸因子が多少の差はあつてもすべて認められるものが多いということであらう。

このような難治の症例をいかにして処理するかが、今

日の肺結核外科医に課せられた使命ではあるが、肺機能のすでに低下している症例でその回復をはかることはほとんどの場合不可能であることはいうまでもないところであり、また手術手技の面での進歩が今日ほぼ限界に達していること等を考えるならば、難治性克服の鍵は新しい抗結核剤の開発以外にはないとはいふようである。

この意味では、1961年、米国のWilkinson, R. G. により合成された2, 2'-(ethylenediimino)-di-1-butanol (一般名エタンブトール、以下EBと略記)が臨床的に使用しうろようになったのは、肺結核外科医にとつての一大朗報といふべきであつた。

\* From the Department of Thoracic Surgery, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606 Japan.

そこで、本稿では、EBの臨床的効果について、外科的観点から外科的難治例を対象として検討してみる。

### 1. 検討対象

検討対象は外科的難治例 27 例であるが、そのさいの選択の条件として、外科的難治ということに加うるに、既往のほとんどすべての抗結核剤をもってする化学療法の効果なお不十分で、そのために EB の投与前の状態よりみると、ただちには手術を行ないがたいとされていたもののみとした。

これらの症例は、いずれも長期療養患者で、最短 3 年 7 カ月、最長 18 年余にわたる入院歴を有しており、このことのみからもほとんどすべての抗結核剤が使い尽くされていることが推察されるが、事実、27 例中 22 例の排菌陽性例では、SM、KM および INH の 3 者ともに対して中等度ないしは高度の耐性がみられている。

肺機能的には、27 例の平均の %VC が 50、一秒率が 59 であり、著明な低下があるといつてよい。

以下、検討症例を A、B および C の 3 群に分ち、各群の代表的症例を示しつつ説明することにより、われわれが EB を使用した目的をよりいつそう明らかにしておきたい。

#### A 群—11 例

既往になんらかの外科的療法を受け、術後、膿胸や気管支瘻等を合併していたもので、いずれも化学療法下に何度かの根治手術がくり返し行なわれたが、根治することなく、合併症発来以来、最短半年、最長 8 年の長きにわたって療養していたもののみである。

しかも、一般状態、排膿あるいは排菌状況等から、根治手術はただちには行ないがたいとして保存的に治療されていたのである。

とくに、この 11 例中 10 例が他施設よりわれわれの所に転院してきたものであるということは、これら症例の難治性をよく示していると思われる。

症例 (1) は本群に属するもので、写真 (1)~(2) は EB 投与を開始するまでの経過を胸部 X 線写真により示したもので、写真の下の説明により、当時の処置や検査所見等が分かると思う。

#### B 群—12 例

本群の症例は、将来もし手術が可能となるとすれば、空洞切開術以外にはないと考えられていた重症例のみで、EB の投与前には、空洞の周辺ないしは対側等かなりの滲出性病変があり、それらがこれまでの化学療法によっても十分に消退しないために、手術は行ないがたいとして内科的治療に終始していたのである。

症例 (2) は本群の代表的症例で、EB 投与までの経過は、写真 (3) および (4) さらにそれぞれの下に付記した説明によつて示されている。

#### C 群—4 例

本群の 4 例はすべて、一侧に全肺切除を要する程度の病変があるにもかかわらず、対側にこれまでのくり返しの化学療法によつても好転しない、空洞ないしはかなりの大きさの滲出性病変があり、そのために全肺切除の施行が見合わされていたもののみである。

症例 (3) は本群のうちの 1 例で、その詳細は写真 (5) および (6)、さらにそれぞれの下の説明に示されている。

### 2. EB の投与法

EB の効果をもつともよく知ることが本検討の目的であるので、術前の化学療法は、EB の投与直前まで施行されていた化学療法の方式を EB の投与後もそのまま続行し、単に EB の 6~8 錠 (0.75~1.0g) を添加したのみといった形で行なつた。

このようにして化学療法の効果が現われ、手術が可能となつた場合には時期を失せず手術を行なうことを原則とした。

術直後から数日は内服せしめることが困難な場合が多かつたが、術後 1 週以後では術前と同様な方式による化学療法を可及的長期間持続せしめた。

しかし、術前、SM や KM を投与していなかつた場合には、術後に両者のいずれかを 1~2 カ月にわたり加えている。このような症例では、既往に SM および KM は何クールにもわたつて使用されているのではあるが、われわれは、このような場合にも術中術後における、一般化膿菌による感染の予防をも兼ねて SM ないしは KM を原則として使用している。

### 3. 検討方法

胸部 X 線所見や排菌状態等、通常行なわれている検討方法を用い、経時的に追求するとともに、外科的見地から、EB の投与により、手術可能な状態に達するまでの改善が得られたか否かについて検討した。

外科的見地よりの判定のための基準は各症例ごとにより異なるので、前記 A、B および C 群における代表的症例についての判定方法を示すことにより、類推して載くことにする。

A 群の症例 (1) は EB の添加により著効がみられた症例である。

本例においては、EB の投与後 1 カ月にして喀痰および膿中の結核菌は集菌で陰性化し、喀痰量も著明に減少している。

しかし、もつとも有益な効果と思われたのは、まず開放創よりの滲出液の減少で、それに引き続いての開放創の浄化と縮小とであり、EB 投与 2 カ月では、当初 10 枚の充填ガーゼがべとべとであつたのが、2 枚の充填ガー

ぜをわずかに濡らす程度となつたことである。

このような創の改善は開放療法にさいしてはほとんど毎常みられるものではあるが、本例の場合、EB投与の開始後一兩日にして、創中の肉芽組織の状態や滲出液の性状等において好転の兆がみられ、いわゆる臨床的に手ごたえがあつたというのである。

本例における外科的問題点は、本例の肺機能が著明に低下しているために、今回の根治手術にさいして、すでに切除してある第Ⅰ～第Ⅶ肋骨の遺残部のみを補足的に切除することは可能であつても、新たに第Ⅷ肋骨以下の肋骨を切除することは肺機能上不可であると考えられていたところにあつた。

当然のことながら、本例が、その最初の手術である右上葉切除術の前の肺機能からみて右全切除術が可能な症例であつたならば、右上葉の切除ではなく、全切除術が行なわれていたであろうし、膿胸を合併した後にでも、根治手術として全切除術を行なつていたであろう。さらに根治手術にさいして全切除術を行なわない場合にも、下位の肋骨切除を十分に行ないえて、写真(3)の下に記述したように、再度にわたつての根治手術に失敗することはなかつたであろうと思われる。

それであるから、膿胸部の浄化等がみられなかつた場合には、本例の根治手術は不可能であつたというるし、この意味で、EBは本例において外科的観点よりして有効であると判定したのである。

写真(7)は本例の根治手術前のもので、写真(8)は根治手術後のX線像である。

A群においては、この症例(1)におけるごとき臨床的な改善がみられたものをEBの有効例としている。

B群においては、EBの効果はその添加により、術側あるいは他側の病変の好転がみられたか否かを主たる指標として判定されている。

写真(9)は症例(2)のEB投与後2カ月目のもので投与前の写真(4)と比べてみると、左側肺中野の空洞の周囲浸潤が消退し、他側の病変も若干好転していることが分かる。のみならず、本例でもつとも印象的であつたのは、痰量の減少と並んで右側で聴診所見上湿性ラ音がほとんど消失したことである。

すなわち症例(2)では、左側の空洞周囲浸潤の消退とともに右側の結核性と思われる慢性気管支炎の軽快がみられたのであり、これにより左側の空洞形成術に踏み切られたのである。

なお、本例ではEBの投与のみでは排菌は減少したが陰性化はせず、手術により初めて培養陰性となつている。

写真(10)は左側に対する空洞形成術後のものである。

C群の症例(3)では、主として対側病巣の吸収ないしは縮小が効果判定の指標となつている。

写真(11)を写真(6)と比べてみると分かるようにEBの投与後、2カ月目で右側上野の空洞が著明に縮小し、その形も不整形となつている。

本例では、EBを加えた化学療法が右側の空洞に対して有効であることを確認しえたのでただちに左側の全切除術を施行したわけである。

写真(12)は左全切除術後のものである。

#### 4. 検討成績ならびに考案

EBの投与前、排菌陽性であつたのは全27例中22例であるが、その22例の約8割、すなわち18例がEBの添加により排菌の陰性化ないしは排菌量の著明な減少をみている。

この成績は対象の重症度からみるとはなはだ優れているというるが、検討方法の項目で記述したところからも分かるように、投与後わずか1～2カ月目で手術を行なつたものが数例あり、これらでは、確実な陰性化が得られたとはいいがたいかもしれない。このような症例には、手術を行なうことなくさらにそのまま治療を続行した場合、再び陽性化したかもしれないものが当然含まれている。

このように今回の検討では、排菌が陰性化した後はほとんどの例で可及的速やかに手術が行なわれているので、EBを添加したのみの、外科的療法なしでのEBの効果については、後に文献的な考察を加えるにとどめる。

胸部X線所見上、EBの添加に伴い、改善がみられたのは、軽度改善例をも含めて約60%である。

さらに前記のような排菌の陰性化あるいは胸部X線所見上での改善等、なんらかの形でEBの効果が見られたのは23例で、そのうち手術が行ないう程度の改善がみられたものは22例で、これは全27例の81.5%に当たる。

手術が可能となつた22例の手術結果は表1に示した通りである。

Table 1. The Results of Surgical Treatment

Group	No. of operated cases	Successful	Unsuccessful
A group (11 cases)	11	8	3*
B group (12 cases)	7	5	2**
C group (4 cases)	4	4	0
Total	22	17	5

\* 2 out of 3 died of postoperative bleeding and of cardiopulmonary disfunction, respectively. The third one showed the re-opening of bronchial fistula and is under consideration of re-operation.

\*\* The first case showed the recavitation and was cured by re-operation. The second one was complicated with empyema, and was cured by re-operation.

Table 2. Effect of EB Treatment

Group	Sputum		Bacilli in sputum			Lesion		Macroscopic findings of opened wounds or empyema space		General conditions	
	De-creased	No change or increased	Converted to negative or decreased	No change	Continuously negative	Im-proved	No change or exacer-bated	Improved	No change	Im-proved	No change
A group (11 cases)	6	5	6	3	2	6	5	10	1	10	1
B group (12 cases)	3	9	9	2	1	9	3	0	0	8	3(1)*
C group (4 cases)	2	2	3	1	1	4	0	0	0	2	2

\* As this case showed exacerbation after large hemoptysis under chemotherapy we are waiting for the chance of surgical operation.

22 例中 17 例において手術目的が達成されているが、これは症例の重症度よりみると良好な成績というる。

なお表 2 は EB の効果を各群ごとに外科的観点からまとめたものであり、これまで記述したところを参照して戴くことにより、説明の必要はないと思う。

さて薬剤の効果の判定に当たっては、自然治癒や個人差のための誤差が絶えず問題となる。このことはとくに抗結核剤においては無視しえないといわれている。

このような考え方から、われわれは検討対象や検討方法について前記のようにとくに慎重に検討を加えたのである。

それであるから、今回得られた成績から、EB の効果は確かに優れているといつてよいと思われる。

現在、わが国における EB の治療効果についての諸検討の多くは、われわれの場合と同様に他の抗結核剤との併用療法の形で行なわれている。というよりも、むしろ EB による単独治療は肺以外の結核に対してまれに、試験的に行なわれているとしてよいようである。

すなわち肺結核に対する EB の治療効果はわれわれが行なったように、EB とその他の抗結核剤との併用療法を行なった症例について検討されており、またその検討対象も同様に既往の化学療法によつては十分な効果をあげえなかつたものが選ばれている。

それであるから、EB の治療効果の程度を明確に指摘することはいずれの報告においても困難ではあるが、ほとんどすべての報告が、EB を加えた化学療法が EB を加えない場合よりも優れた効果を示すという点においては一致している。

岡らは KM, TH, CS, DAT (4-4'-diisoamlyoxythiosemicarbanilide, Isoxyl) および EB, すなわち 5 種の抗結核剤のうちの 3 種をそれぞれ組み合わせて検討しているが、KM・TH・EB, TH・CS・EB という EB を使つた 2 種の組合せは、他の組合せに勝るとも劣らぬ効果を取めうと報告している。そのさい、培養陰性化率は 6 カ月目で約 80%, X線所見での改善率は 6~70% ということである<sup>1)~3)</sup>。

岩崎らも EB を各種の抗結核剤と併用しているが、彼らは EB に併用する抗結核剤を既往の使用経過から耐性を獲得していると思われるものとしからざるものに分け、耐性薬剤および感性薬剤と EB との併用の 2 群について検討している<sup>4)</sup>。

そして当然のことながら、EB を感性薬剤と併用した群の成績のほうが耐性薬剤との併用群よりも良好であるといつている。

EB を耐性薬剤と併用した群は、化学療法という面からみるとわれわれの症例群と同様の条件にあると思われるが、岩崎らの報告では 6 カ月目の菌陰性化率は、重症型と非重症型とでそれぞれ 23% と 45% である。

岩崎らのいう重症型はわれわれの症例にかなり近いものであると思われるが、われわれの場合の菌陰性化率に比べるとかなり低い。

これは前にも記述したように、われわれは培養結果が出る以前に、塗抹ないしは集菌で陰性となつたものも、一応陰性化例とせざるをえない条件下で成績を集めたため、すなわち陰性化した時点において時期を失せず手術するという方針をとつていたためであろう。

また、岩崎ら、あるいは藤岡<sup>5)</sup>も指摘しているように、二次ないし三次抗結核剤としての EB の治療効果は、投与開始後 1~2 カ月目から現われ、3~4 カ月を身いとして以後は低下する傾向にある。それであるからわれわれの場合、多くは EB の投与後、3~4 カ月で手術が行なわれたために、EB の効果が高まりつつあつた時点で成績をとる結果となつたことになり、これも高い治療効果率が得られた一因と思われる。

さらに X線所見においても、岩崎らの場合に比べて改善例がかなり多い結果となつたが、これは膿胸や気管支瘻合併例における滲出性病変に対する EB の効果が計算されたための好成績である。

一方、加納らは術前の喀痰中の結核菌が塗抹陽性で、SM および INH の両者に耐性を有する手術予定患者 2 例についての EB の効果を報告している<sup>6)</sup>。

そのさいの EB 投与に伴う排菌陰性化率は 57.1% である。

あり、また 25 例に対する手術成績として、膿胸や気管支囊等の化膿性の合併症は全くみられていないということである。

術前、排菌が陽性であった症例の手術成績が陰性であったもののそれと比べてはるかに良好であるということは多くの報告者によつてすでに明らかな事実とされているところであり、この意味では、EB の肺結核外科における価値は、術前排菌陽性例の約 6 割を陰性化せしめたところにあるといえる。

加納らの場合、当初から手術が予定されていたものであり、EB の投与により手術の条件がより良好となったということが特色となつているが、その症例は、われわれの症例よりはるかに良好な条件にあつたと思われる。

それであるから、今回のわれわれの検討により、既往の化学療法によつては十分な効果が得られず、そのため外科的療法は行ないがたいと思われていた重症例のうちにも、有効な抗結核剤が新たに登場することにより、手術が可能となるものが相当にあるということが確認されたのは大きな収穫であると考えている。

このような意味で、EB は肺結核外科、とくに外科的難治肺結核例に対する外科の領域においてきわめて有用な薬剤であるといえる。

それとともに、EB の効果がその投与開始後 3~4 カ月目に最高に達し、以後はやや下り坂となるという諸家の報告から考えて、3~4 カ月ないしはその少し前に可能ならば手術に踏み切ることが肝要であることを主張したい。

なお EB の副作用であるが、幸いにして今回の症例の

うちには、特記すべきものを見出しえなかつた。すなわち視力障害は 1 例にもみられず、軽度の食欲不振が 2 例にみられたのみで、投薬の中止の必要は全くみられなかつた。

なお食欲不振を訴えた 2 例においては、術前よりかなりの肝機能障害がみられていたが、EB の投与に伴つての増悪は証明されていない。また、これらの 2 例ともに爾後の EB の服用に耐えている。

今回のわれわれの検討症例数はなお少数であり、この成績から EB の副作用を軽視することは許されないが、少なくとも副作用の面からは、かなりの重症例であっても、EB の長期投与が可能と考えてよいものが多いといえるようである。

### む す び

われわれは EB の投与の開始前には、手術は行ないがたいと思われた重症例 27 例に対して使用中の抗結核剤に EB を添加するのみという方法で化学療法を行ない、そのうちの 23 例において排菌や一般状態その他からみて、手術が可能と思われる状態になるまでの改善がみられたことを報告した。

このことから、われわれは EB は外科的難治肺結核例に対してきわめて有効な抗結核剤であることを確認したのであるが、それとともに投与開始後、3~5 カ月のうちに、すなわち EB の効果が最高点に達する時点までに可能ならば手術に踏み切るべきであることを主張したいと考えるにいたつている。

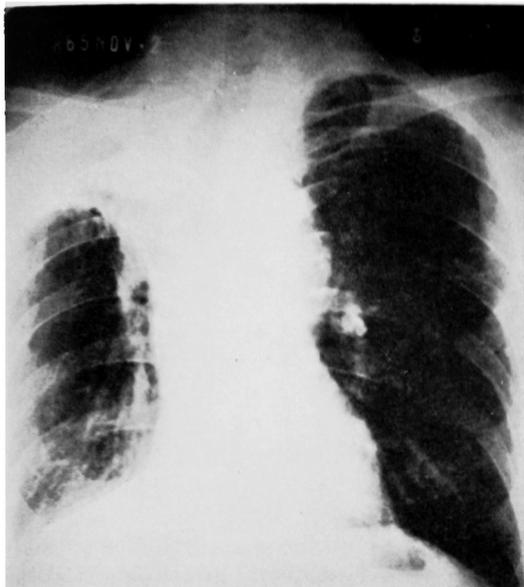


Photo (1) Case (1). 46 years old male. Before resection of right upper lobe. March, 1958 : Diagnosed as pulmonary tuberculosis. Dec., 1958 : Hemoptysis. Admitted to the hospital. Nov., 1965 : Resection of right upper lobe. Appearance of empyema with bronchial fistula. Nov., 1965 : Complementary thoracoplasty, cleaning of empyema space and closure of bronchial fistula. Dec., 1965 and Nov., 1966 : The above operation was repeated two times with unsuccessful results. Before resection of right upper lobe, tubercle bacilli positive in sputa. Resistant to SM (100mcg), KM (100mcg), INH (10mcg). VM, CS, TH, PZA and PAS were not effective. Lung function : Nov., 1965 : VC, 2,850 ; % VC, 75 ; FEV<sub>1.0</sub>, 1,500 ; % FEV<sub>1.0</sub>, 52. Nov., 1966 : VC, 1,750 ; % VC, 51 ; FEV<sub>1.0</sub>, 1,000 ; % FEV<sub>1.0</sub>, 54.

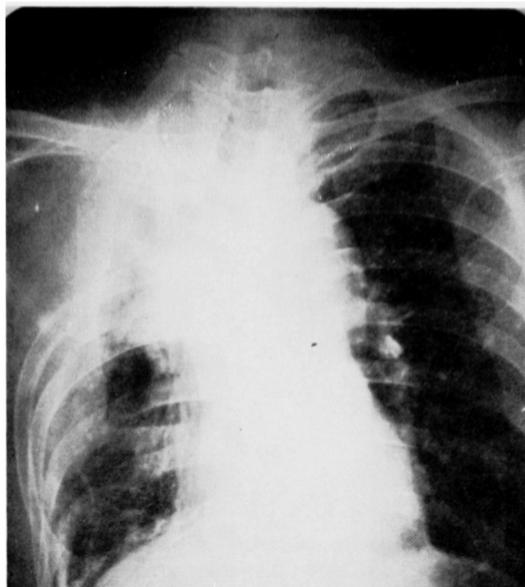


Photo (2) Case (1). Before open treatment of empyema space (three months before starting EB treatment). Jan., 1967 : Opened the empyema space. Feb., 1967 : EB treatment, 1.0g daily by oral administration. Powder of EB (0.3~0.5g) sprayed into the empyema space. Before open treatment, tubercle bacilli positive in sputa and in puss from empyema.

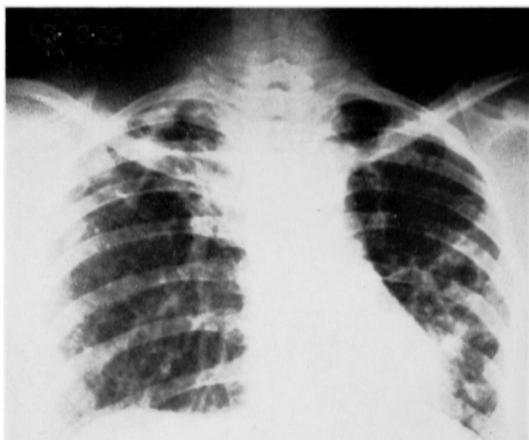


Photo (3) Case (2). 26 years old female. Before EB treatment. April, 1958 : Diagnosed as pulmonary tuberculosis, since then the tuberculosis chemotherapy has been given. Oct., 1967 : New lesions on left side, progressing to the cavity. March, 1968 : EB treatment as preoperative preparation. At this time, sputum positive, lung function very low (VC : 1,650, % VC : 55, FEV<sub>1.0</sub> : 950, % FEV<sub>1.0</sub> : 49).

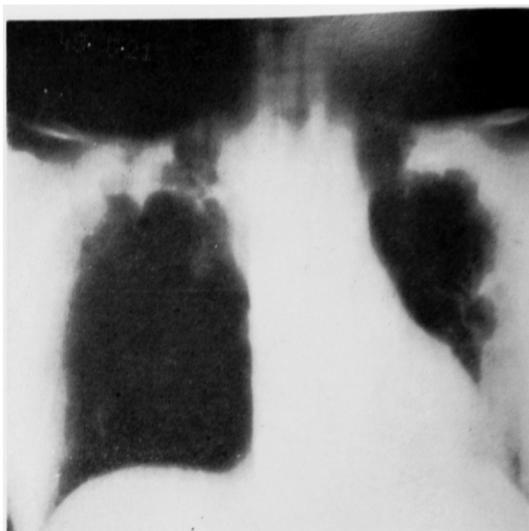


Photo (4) Case (2). Tomographs. Multiple sclerotic-walled cavities in the upper part of right side, and cavities in S<sub>5</sub> and S<sub>6</sub> of left side.

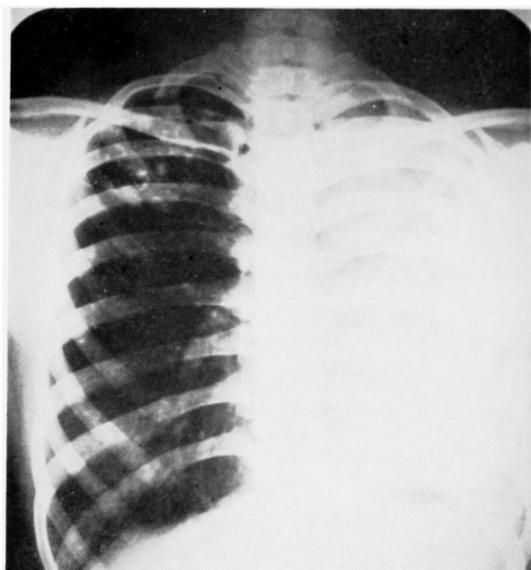


Photo (5) Case (3). 24 years old female. 1949 : Diagnosed as pulmonary tuberculosis. 1958 : Treatment with chemotherapy. March, 1968 : EB treatment as preoperative treatment. Sputum positive, resistant to all anti-tuberculous drugs. Lung function : VC, 1,850 ; % VC, 61 ; FEV<sub>1.0</sub>, 1,000 ; % FEV<sub>1.0</sub>, 52.

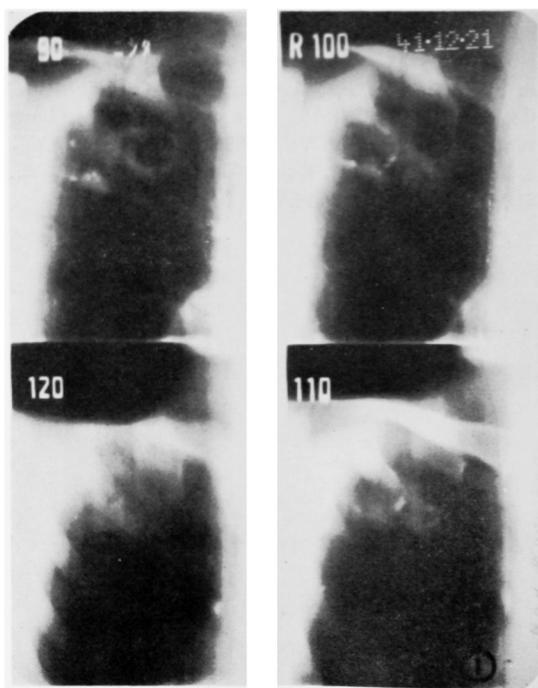


Photo (6) Case(3), Tomographs. Middle-sized cavity at right upper part.

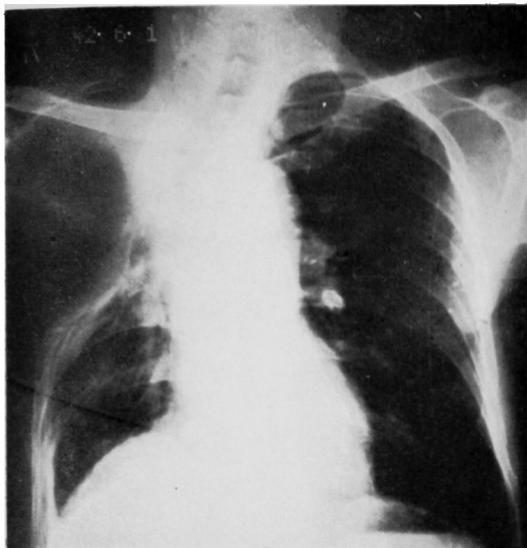


Photo (7) Case (1). Second month after EB treatment. Sputum positive only on culture, puss from empyema negative.

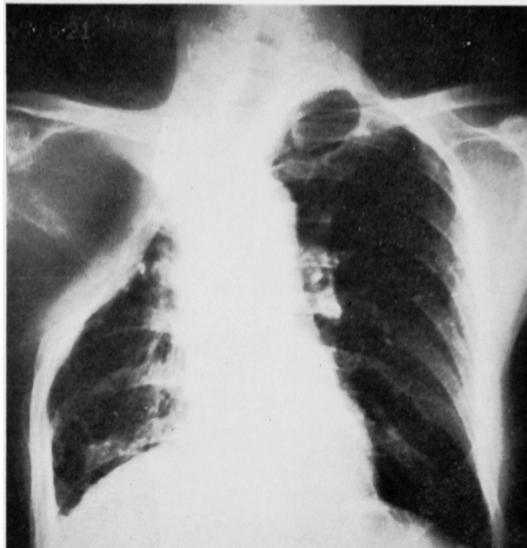


Photo (8) Case (1). After the successful radical operation in April, 1967. Lung function : VC, 1,700 ; % VC, 45 ; FEV<sub>1.0</sub>, 1,050 ; % FEV<sub>1.0</sub>, 58. Sputum negative.

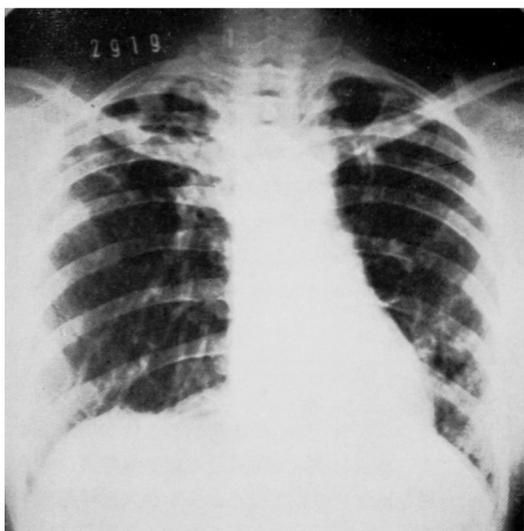


Photo (9) Case (2). After EB treatment. X-ray findings were markedly improved.

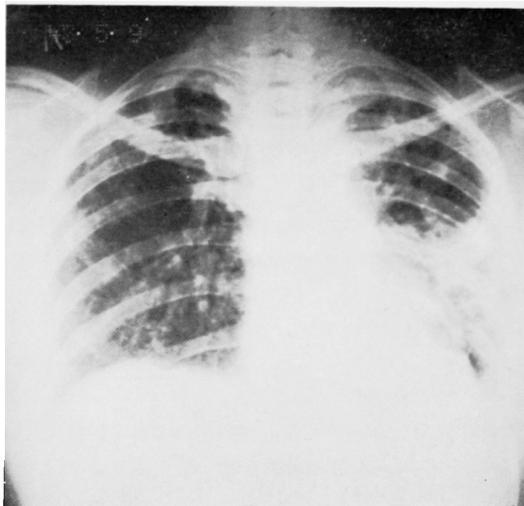


Photo (10) Case (2). After cavernoplasty on left side in April, 1968. Sputum negative. Lung function : VC, 1,300 ; % VC, 44 ; FEV<sub>1.0</sub>, 750 ; % FEV<sub>1.0</sub>, 56.

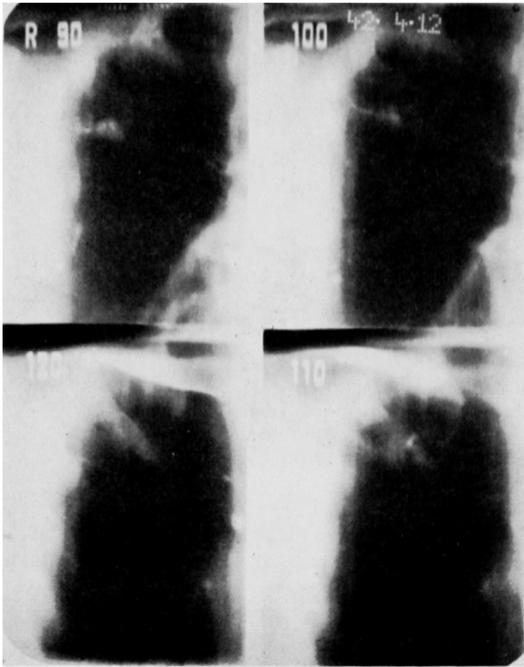


Photo (11) Case (3). After EB treatment. The cavity in the right upper part became significantly small, however, sputum was still positive.

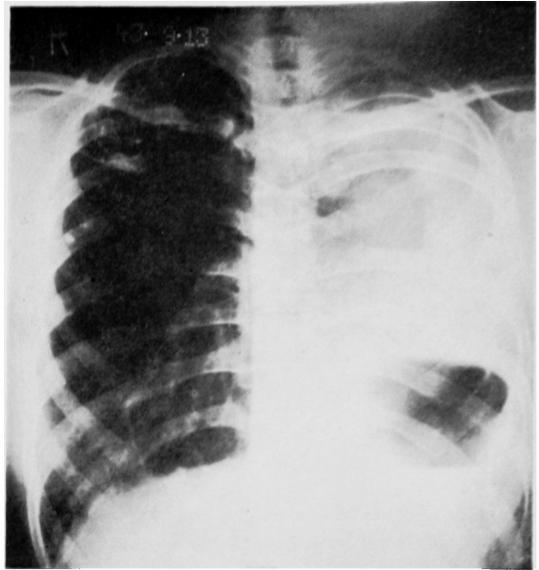


Photo (12) Case(3). After pneumonectomy on left side. The cavity almost disappeared. Sputum almost negative, but not completely. No decrease of lung function. Postoperative hepatitis complicated, but now improved.