

原 著

## 耐性菌排出肺結核の肺切除術に対する Rifampicin の効用

—国療化研第 13 次 C 研究—

国立療養所化学療法共同研究班

受付 昭和 47 年 9 月 22 日

USEFULNESS OF RIFAMPICIN FOR PULMONARY RESECTION OF  
DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS\*

—Report of the 13th Series Study (Part C)—

Cooperative Study Unit on Chemotherapy of Tuberculosis of  
National Sanatoria in Japan

(Received for publication, September 22, 1972)

It is wellknown that the incidences of post-operative complications is high among the surgically treated cases with drug resistant pulmonary tuberculosis. To improve the results, a new anti-tuberculous drug, Rifampicin, was used before and after surgical treatment at 7 National Sanatoria in Japan.

Pulmonary resection cases were selected based on certain criteria from SM, INH, KM resistant cases, and the results were compared with matched pairs selected from SM, INH resistant cases who were administered Kanamycin prior to, during and after surgical operation. RFP 0.45g daily was administered once a day for 4 months prior to and after operation.

According to the present study, only one case of bronchial fistula was found at 40 days after operation out of 21 cases of the RFP group, while five post-operative complications, such as bronchial fistula, empyema thoracis, relapse of remaining lesions, were observed among 21 cases in the control group.

There was no remarkable side-effects or toxicity due to RFP.

It is concluded that RFP is as effective as or more effective than Kanamycin in preventing the incidence of post-operative complications for drug resistant cases.

## 1. 研究の目的

本来、細菌感染症である肺結核は抗結核剤による化学療法によつて治療されるべきものであり、事実、きわめてよい治療成績をあげることができる。しかし実際には化学療法実施中の不成功例として、抗結核剤に耐性を獲得したもの、また薬剤未使用にもかかわらず耐性菌感染によつて発病したものなど、いわゆる細菌学的な難治肺

結核を外科的に治療せざるをえない場合が多いのは外科医としても最も頭の痛いところである。報告<sup>1)</sup>によると肺切除施行排菌例の実に 90% が一次抗結核薬のいづれかに耐性を有するといわれている。周知のように、耐性菌排出例の外科療法では術後合併症の発生頻度が高く、排菌持続例が残存し、ひいては患者のリハビリテーションに大きな支障をきたす。そこでその対策として、まず手術技術の向上をはかることはもちろんであるが、なん

\* Reprint may be obtained from Shigeichi Sunahara, Director, Tokyo National Chest Hospital, Kiyose-shi, Tokyo 180-04 Japan.

といつても有効な併用抗結核剤の登場が期待される。Rifampicin (RFP) がはたしてこの期待に答えてくれるものかどうか、その正しい評価を行うため本研究が取り上げられた。

## 2. 研究参加施設

参加施設は国療化研に加入している 下記7施設である。

国立愛媛療養所, 国療中部病院, 国療広島病院, 国立盛岡療養所, 国療中野病院, 国療山陽荘, 国療東京病院。

## 3. 研究対象

a) 肺切除例であること, b) 術前培養で排菌陽性例であること, c) 残存肺に排菌源と思われる病巣のないこと, d) 術前膿胸・気管支瘻などの合併症のないこと, e) 次の抗結核剤に耐性を有するもの, すなわち SM 10 mcg 不完全以上, INH 1 mcg 不完全以上, KM 10 mcg 不完全以上の耐性を有すること。

## 4. 治療方式

RFP は 450 mg を毎日1回法で原則として早朝空腹時に投与し, 耐性薬剤を含めて適当な他剤と併用した。治療期間は症例によつて術前1~2カ月, 術後3~2カ月と計4カ月間使用するようにした。

## 5. 対照例の条件

各症例には対照例をペアで提出してもらつた。対照例の条件とは, a) 最近3年以内に同施設で行われたほぼ同種の肺切除例であること, b) 術前3カ月以内に培養陽性例であること, c) 残存肺に排菌源と思われる病巣のないこと, d) KM 感性例 (10 mcg 不完全以下) で, KM 以外では次の薬剤に耐性を有するもの, すなわち SM 10 mcg 不完全以上, INH 1 mcg 不完全以上の耐性のあるもので, 当然 KM と他の適当な薬剤が併用されたことになる。したがつて実際的にはこの対照実験は RFP と KM との比較実験というようにも要約できる。

## 6. 症例構成

研究症例は昭和44年7月から昭和46年2月までに肺切除術が行われたものである。性別は研究例・対照例ともに男14例, 女7例ずつで年齢は研究例では20代2例, 30代5例, 40代10例, 50歳以上が4例で, 対照例では10代1例, 20代4例, 30代9例, 40代6例, 50歳以上が1例である。NTA分類では, 研究例で重症11例, 中等症10例, 軽症0, 対照例では重症6例, 中等症15例, 軽症0である。学会分類は, 研究例で, I型5例, II型15例, III型1例, 対照例で, I型7例, II

Table 1. Sex Distribution

	RFP group	Control group
Male	14	14
Female	7	7

Table 2. Age Distribution

	RFP group	Control group
~20yrs		1
~30	2	4
~40	5	9
~50	10	6
51yrs~	4	1

Table 3. NTA Classification

	RFP group	Control group
Far ad.	11	6
Mod. ad.	10	15
Minimal	0	0

Table 4. Previous Operation

	RFP group	Control group
Present	6*	6
None	15	15

\* Bilateral operation in one case.

Table 5. Resistance to Drugs Other than SM, INH and KM

	RFP group	Control group
Sensitive to all drugs	4	3
Sensitive to one drug	0	2
Sensitive to two drugs	3	6
Sensitive to three drugs	6	7
Sensitive to four drugs	3	2
Sensitive to five drugs	3	1
Sensitive to six drugs	2	0

型12例, III型2例となつている。既往に手術を受けた経験のあるものは, 研究例・対照例ともに6例ずつあり, しかも研究例の1例は両側手術例である。(表1~4)

## 7. 併用薬剤の耐性

研究対象の条件になつている SM, INH, KM 以外の薬剤, すなわち RFP, KM に併用する薬剤の耐性をみると研究例では耐性なし4例, 1剤耐性0, 2剤耐性3例, 3剤

Table 6. Side of Operation

	RFP group	Control group
Right	8	8
Left	13	13

Table 7. Mode of Operation

	RFP group	Control group
Pneumonectomy	12	11
Lobectomy	5	8
Other kind of pulmonary resection	4	2

Table 8. Pulmonary Function of RFP Group

% VC		FEV <sub>1.0</sub> /VC	
~40%	2	~60%	5
~60	12	~80	9
~80	2	80%~	7
80%~	5		

耐性6例, 4剤耐性3例, 5剤耐性3例, 6剤耐性2例であり, 対照例では耐性なし3例, 1剤耐性2例, 2剤耐性6例, 3剤耐性7例, 4剤耐性2例, 5剤耐性1例などで, 今日の外科療病例がいかに多剤耐性例であるかということがわかる。(表5)

### 8. 術側と手術種類

術側は研究例, 対照例ともに右側8例, 左側13例で, 手術種類では, 研究例は肺全葉切除術12例, 肺葉切除術5例, その他の肺切除術4例であり, 対照例では肺全葉切除術11例, 肺葉切除術8例, その他の肺切除術2例で, 切除後成形術は研究例で13例に, 対照例で3例に行われており, このうち研究例13例のうち3例はすでに肺切除術前に成形術が行われている例である。(表6, 7)

### 9. 換気機能

研究例の術前の換気機能のうち%VCとFEV<sub>1.0</sub>/VC (Tiffeneau値)をみると, %VCでは, 40%以下2例, 40~60%12例, 60~80%2例, 80%以上5例であり, FEV<sub>1.0</sub>/VCでは, 60%以下5例, 60~80%9例, 80%以上7例である。(表8)

### 10. 気管支断端処置法

気管支瘻発生に最も関係が深いと思われる気管支断端の処置法をみると, 研究例ではSweet氏法11例, Inversion法2例, 連続縫合法2例, 不明6例となっており, 対照例ではSweet氏法12例, Inversion法3例, 連続縫合法4例, 不明4例であり, やはりSweet

Table 9. Suture Method Manoeuvre of Bronchial Stump

	RFP group	Control group
Sweet's method	11	12
Inversion method	2	3
Continuous method	2	4
Unknown	6	4

Table 10. Pleuralisation of Bronchial Stump

	RFP group	Control group
(+)	4	6
(-)	17	15

Table 11. Suture Material of Bronchial Stump

	RFP group	Control group
Nylon	18	17
Silicon coated silk	3	4

Table 12. Contamination of Operation Field

	RFP group	Control group
(+)	11	6
(-)	10	5

氏法が最も多いことがわかる。気管支断端の縦隔肋膜による被覆は, 研究例で4例に, 対照例では6例に行われているにすぎない, 気管支断端の縫合材料は主にナイロンとS.C.S. (silicon coated silk)が使われており, 研究例ではナイロン18例, S.C.S. 3例であり, 対照例ではナイロン17例, S.C.S. 4例となっている。(表9~11)

### 11. 術中創汚染と術後残存巣

肺切除術後の合併症の発生特に膿胸の発生には術中の創内の汚染, たとえば乾酪巣の露出散布などは大きな因子となる。研究例では汚染ありが11例あり, 対照例でも6例に認められている(表12)。術後排菌や病巣悪化の原因となる術後残存巣の有無は, 研究例で残存巣ありが3例あり, 対照例でも5例認められる。もともと研究症例および対照例の条件として残存肺に排菌源と思われる病巣のないことがあげられているが, そのつもりで応募しても, 実際に開胸してみても触診によつて残存肺に病巣を確認した例であり, しかもそれが排菌源になるようなものでなく, 残してもよいと思われたものである。

### 12. 合併症発生率

肺切除術による術後合併症のうち, 耐性菌によると思

Table 13. Incidence of post-operative Complications

	RFP group	Control group
(+)	1	5
(-)	20	16

われる合併症, たとえば膿胸, 気管支瘻や気管支断端結核, 残存病巣の悪化, シューブ, 創の哆開, そして術後排菌などをみると, 研究例では1例発生しており, これに対して対照例では5例に認められている。この値は例数が少ないが一応統計学的にみると28%の危険率においては有意差があるという値である(表13)。

## 13. 合併症発生例

合併症発生の内訳をみると, 研究例からの例は52歳の男子で学会分類で $r_1$ の例に右上・中葉・ $S_6$ 区切が行われたが, 術後40日目ころに気管支瘻・膿胸が発生した。その後約10カ月目に右肺再切除術(右肺全葉切除術)が行われ, 順調に経過している。これに対して対照例からは気管支瘻・膿胸2例, シューブ2例, 排菌持続1例の不成功例が生じている。このような耐性菌によると思われる合併症は晩期気管支瘻・膿胸や残存病巣シューブなどが多いことがわかる。(表14)

## 14. 切除肺菌所見

切除肺について菌検索が行われた研究例中12例の菌所見をみると, 塗抹(+)培養(+)3例, 塗抹(+)培養

Table 15. Bacteriological Findings of Resected Lung

	RFP group	Control group
S (+) C (+)	3	5
S (+) C (-)	7	1
S (-) C (+)	0	1
S (+) C (Unknown)	1	1
S (-) C (-)	1	2
Unknown	9	11

S: Smear, C: Culture

(-)7例, 塗抹(+)培養不明1例, 塗抹(-)培養(-)1例で, 対照例10例の菌所見は塗抹(+)培養(+)5例, 塗抹(+)培養(-)1例, 塗抹(-)培養(+)1例, 塗抹(+)培養不明1例, 塗抹(-)培養(-)2例であり, 多少研究例が培養陰性例の多いように思われる。(表15)

## 15. 臨床所見

研究例で術後2週間以後までの発熱例(38°C以上)は1例のみで, 術後の血痰も全例1週間以内にとどまっている。赤沈では1時間値が20mm以下に好転する時期は, 2週2例, 4週7例, 3カ月9例, 6カ月1例, 8カ月1例, 1年1例で, 大半が3カ月以内に好転している。肝機能検査でSGOT, SGPTが術後3カ月でなお50以上の例が研究例で7例あつた。ちなみに対照例では4例にあつた。その他血液, 尿所見などにも特記すべき変化を認められずRFPは副作用, 毒性の少ない使いやすい薬剤であるといえる。

Table 14. Cases with Post-operative Complications

	Name	Sex	Age	Operation	Used drugs	Complication	Course, prognosis.
RFP group	■	♂	52	Right upper and Middle lobe, $S_6$ resection	RFP · INH · SF	Bronchial fistula empyema (40 days after op.)	Receiving pneumonectomy 10 months later and showed favourable course
Control group	■	♂	27	Left pneumonectomy	KM · EB · TH	Spread to opposite site · Bacilli(+)	RFP was administered and bacilli converted to negative
	■	♂	33	Left pneumonectomy	KM · PZA INH	Bronchial fistula empyema (21 days after op.)	Drainage
	■	♀	53	Left pneumonectomy	KM · EB · INH	Bronchial fistula (1 year after op.)	Re-closure of bronchial fistula
	■	♀	22	Left $S_6$ and $S_{8,9,10}$ resection	KM · INH · SF	Bacilli(+)	KM inhalation was applied and bacilli converted to negative
	■	♀	36	Right upper lobectomy	KM · INH · SF	Relapse in remaining lobe	Receiving pneumonectomy 6 months later and showed favourable course

## 16. 考 案

耐性菌排出肺結核の肺切除術後には合併症発生率の高いことはもはや常識となつている。古賀<sup>2)</sup>は一次抗結核剤である SM・INH の耐性を取り上げ、SM 10 mcg 完全、または 10 mcg 不完全、100 mcg 不完全以上のもの、INH 1 mcg 完全、または 1 mcg 不完全、5 mcg 不完全以上のものを耐性有無の限界とし、術後合併症と思われる気管支瘻、膿胸、残存病巣悪化、気管支断端結核、術後再排菌、手術創疹開などを、かなり広範、厳格にとつてその関係をみているが、SM・INH 2 剤耐性例の肺切除群では肺葉、または区域切除術において 11.1%、肺全葉切除術において 17.6%、平均 14.3% の合併症が生じている。これに対して肺切除術の適応を越え、成形術、空洞切開術、膿胸腔閉鎖術などの外科療法を行わざるをえなかつた例からは、これよりもさらに高頻度、すなわち 20% にも生じている。次に SM・INH 単独耐性例からは肺切除群で 11.6%、成形その他の手術群で 21% に合併症をみえており、この点に関しては SM・INH 2 剤耐性例でも、SM・INH 単独耐性例でも合併症発生率においてほとんど差が認められていない。なお比較のために同時期の耐性なし、または菌陰性のため耐性不明例の肺切除群における合併症発生率が 5.7% で、明らかに耐性例に合併症の発生率の高いことがわかる。また参考までに 2 剤、単独を問わず、耐性例からの気管支瘻、肺瘻のみの発生率をみると 4.3% であつたといつている。さて、このように薬剤耐性例の外科療法の不利を補うものとして有効な新抗結核剤の登場が望まれるが、RFP のこの方面の利用とその効果に関する報告は未だきわめて少ない。療研<sup>3)</sup>で報告している「肺結核外科療法に対する RFP の治療効果」という研究を紹介すると、一次抗結核薬耐性の外科症例に RFP を EB, KM と併用した 6 施設 30 例の報告であるが、使用法は術前 3 カ月、術後 3~6 カ月間で、RFP を 1 日 1 回早朝空腹時に経口投与し、これに各種外科療法を行つており、肺切除 22 例、成形 3 例、気管支瘻閉鎖 2 例、膿胸手術 2 例、胸成術後排菌例 2 例などで、その成績は術後排菌 3 例(後に消失)、死亡 1 例(激症肝炎)をみたのみで全例成功したといつている。そして合併症として血清肝炎 2 例、胃腸障害 1 例をみえており、RFP は耐性例に対して今後使用しうる有力な薬剤であると高く評価している。一般に外科症例に対して薬剤の効果を判定することは内科症例の場合よりもむずかしい。それは手術成績を左右する background factors がより複雑だからである。そこでできるだけこれらの因子を統一した対照実験を試みた訳であるが、その結果は条件を厳しくすれば、それだけ応募例も限定され、脱落例もふえ、症例数からみても満足できる十分な対照実験が行えなかつたのは残念であ

る。しかし、その目的である KM との効果比較にはおおよその目安と思われる印象を得ることができた。それによると RFP は一次抗結核薬耐性例の外科療法、特に肺切除術に対して KM と同等あるいはそれ以上の効果があるといえそうである。なお RFP による菌陰性化は療研<sup>4)</sup>などの成績でも 3 カ月目より 6 カ月目の成績が悪くなつており、3 カ月では実に 90% に近い菌陰性化率を得ている。すなわち RFP は一面耐性のつきやすい薬剤でもあるから、RFP を使つて外科療法を行う場合は、使用開始後 3 カ月目ごろが最適と思われる。また RFP は単独使用ではなく、絶対に他剤との併用が望まれる。併用薬剤としては一次抗結核薬耐性例においては EB, TH などとの併用がすぐれていることは諸家の報告<sup>4)5)</sup>の通りであろう。RFP には他薬剤との交叉耐性のないことは有利であり、また抗菌スペクトラムが広く、他の一般細菌にも効くところが外科医に対して安心感を与えるようである。幸い肺外科療法では胃腸の手術と異なり、術後早期から経口摂取も可能であり、手術時の抗結核薬以外の抗生物質の分もカバーできる利点があり、その意味でも手術時の創汚染例には局所療法<sup>6)</sup>も大いに開発されるべき価値がある。また外科療法失敗例に対しても RFP は効果があるといわれており<sup>7)</sup>、われわれはここに外科療法においても有効な新抗結核薬を得たことになる。

## 17. 結 論

- 1) RFP は副作用も少なく、使いやすい薬である。
- 2) 耐性菌排出例の肺切除術に RFP を使うと術後合併症発生率を減少させることができる。
- 3) RFP 使用開始後 2~3 カ月目に手術を行うのが最適である。
- 4) 本研究における対照実験の結果、RFP は KM と同等またはそれ以上の効果があると思われる。

(本研究の要旨は担当の古賀良平が昭和 47 年第 47 回日本結核病学会において発表し、またこの稿をまとめた。なお本研究に対してご協力いただいた参加各施設、また種々の便宜を与えてくださった第一製薬株式会社に対して深甚の謝意を表します。)

## 文 献

- 1) 加納保之：胸部外科，18：275，1965。
- 2) 古賀良平：日本医事新報，No. 2358，1969。
- 3) 結核療法研究会外科療法科会：第 46 回日本結核病学会，1971。
- 4) 療研：結核，45：227，1970；結核，45：317，1970。
- 5) 國療化研：結核，47：139，1972。
- 6) Czanik, P. and Levendel, L.: J. Prax. Pneumol., 24：12，1970。
- 7) 療研：結核，47：261，1972。