

原 著

肺結核の外科療法からみた RFP と TH の肝障害

結核療法研究協議会

(委員長：五味二郎 外科療法研究科会長：加納保之)

受付 昭和 49 年 5 月 13 日

DISTURBANCE OF LIVER FUNCTION CAUSED BY POSTOPERATIVE
ADMINISTRATION OF RIFAMPICIN AND/OR ETHIONAMIDE
FROM STANDPOINT OF SURGICAL TREATMENT
FOR PULMONARY TUBERCULOSIS

Tuberculosis Research Committee, RYŌKEN*

(Chairman : Jiro GOMI)

Subcommittee on Surgical Treatment

(Chairman : Yasuyuki KANO)

(Received for publication May 13, 1974)

The main purpose of this study was based on determining whether or not the incidence of disturbance of liver function was influenced by postoperative administration of Rifampicin (RFP) and/or Ethionamide (TH) for pulmonary tuberculosis. The material consisted of 1,191 cases who had undergone the operation at institutions participating to the Tuberculosis Research Committee (Ryōken) and were followed up for the period of at least 6 months postoperatively.

The disturbance of liver function was decided by the postoperative level of serum glutamyl-pyruvic transaminase (SGPT) obtained within 6 months following the operation. The function test had been carried out monthly. Cases with SGPT level over than 100 units was defined as cases of serum hepatitis, cases from 50 to 99 units as cases of suspicious serum hepatitis and cases less than 49 units as normal.

According to the criteria mentioned above, normal cases occupied 79.4%, cases of suspicious serum hepatitis 8.2% and cases of serum hepatitis 12.4%. The latter was further divided into two subgroups; 5.9% with SGPT from 100 to 199 units and 6.5% with SGPT more than 200 units (Table 1). The incidence of serum hepatitis did not show a significant difference between cases above 40 years of age and cases below 39 years of age (Table 2). The incidence differed significantly according to the amount of blood transfusion ($p < 0.001$); 2.4% in cases without blood transfusion, 12.8% in cases receiving blood transfusion less than 2,000 ml and 25.5% in cases receiving more than 2,000 ml (Table 2). There was, however, no significant difference in the incidence of serum hepatitis between cases with administration of RFP and/or TH and cases without them. (Table 3).

The incidence of serum hepatitis was further compared in cases with and without postoperative administration of RFP and/or TH according to the amount of blood transfusion. Among cases receiving more than 2,000 ml of blood transfusion, serum hepatitis developed in 32.9%

* From the Tuberculosis Research Committee, RYŌKEN c/o Inform. JATA, Kekkaku Yobokai Bldg., 8 Minami-Motocho, Shinjuku-ku, Tokyo 160 Japan.

of cases with RFP and/or TH administration and in 20.8% of cases without them, whereas the rates were 14.0% and 12.1%, respectively, among cases receiving less than 2,000 ml of blood transfusion, and 1.2% and 2.8%, respectively, among cases without blood transfusion. The incidence however did not reveal a significant difference in each group (Table 3).

The data obtained indicate :

- 1) Serum hepatitis defined by the postoperative SGPT level more than 100 units developed in 12.4% of 1,191 operated cases.
- 2) The incidence of serum hepatitis showed a close relation to the amount of blood transfusion; the more the amount of blood transfusion, the higher the incidence of serum hepatitis.
- 3) The incidence of serum hepatitis did not increase by postoperative administration of RFP and/or TH.

(This report was prepared and presented at 49th Meeting of the Japanese Society for Tuberculosis in 1974 by Dr. Masatoshi SHIOZAWA)

I. ま え お き

リファンピシム (RFP), エチオナミドあるいはプロチオナミド (TH) が肝障害惹起の副作用を有し^{1)~5)}, 手術中, 手術後の輸血が肝障害 (以下血清肝炎) をかなり高率に引き起こすことは^{6)~9)}, すでに明らかにされているところである。

そこで肺結核症に外科療法を実施し, その直後から RFP または TH, あるいは両者を併用した場合, 術後血清肝炎の発生率にいかなる影響を与えるかを検討してみた。なぜならば, 結核療法研究協議会 (療研) では昭和 48 年度の研究課題として, 「化学療法の副作用」を取り上げたので, 同外科療法科会でもそれに参加することにしたからである。

II. 研究対象および研究方法

研究対象: 療研傘下の施設で昭和 46, 47 年の 2 年間に外科療法を行った 1,655 例のうち, 検討に耐えうる 1,191 例を対象とした。除外例は 464 例であり, それらは手術後の判定期間が 6 カ月以内のものおよび不明のもの 362 例, 年齢が不明のもの 6 例, 術後 SGPT 値が不明のもの 93 例, 輸血量が不明のもの 3 例に区分された。対象例の術前 SGPT 値は全例とも 49 単位以下であった。

研究方法: 手術後は原則的に毎月 1 回 SGPT 値を測定することとし, 術後の SGPT 値が 50~99 単位まで上昇したものを血清肝炎疑い例, 術後の SGPT 値が 100 単位以上の上昇を示したものを血清肝炎例と規定した。この規定の下で血清肝炎の発生率を明らかにするとともに, 輸血の有無別, 輸血量別, TH, RFP の使用・非使用別に血清肝炎の発生率を追及して, TH, RFP の術後使用が血清肝炎の発生へ与える影響を検討した。

III. 成 績

1. 術後の SGPT 値

表 1 のごとく, SGPT 値 49 以下例すなわち正常例が 79.4%, SGPT 値 50~99 例すなわち血清肝炎疑い例が 8.2% を占め, SGPT 値 100 以上例すなわち血清肝炎例が 12.4% である。血清肝炎例 12.4% は SGPT 100~199 例の 5.9%, SGPT 200 以上例の 6.5% に区分される。

2. 年齢別にみた術後 SGPT 値

症例を 39 歳以下例と 40 歳以上例とに分けて, SGPT 値を検討してみると, 表 2 のごとく, 両群間に有意の差は認められない。

3. 輸血の有無別にみた術後 SGPT 値

輸血量を輸血なし, 輸血 2,000 ml 以下, 輸血 2,001 ml 以上の 3 群に分け, 各群における血清肝炎の発生率をみると, 表 2 のごとく, それぞれ 2.4%, 12.8%, 25.5% となり, 各群間に有意差 ($p < 0.001$) がみられる。すなわち血清肝炎の発生率は輸血量と密の相関を有し, 輸血量の増大とともに血清肝炎の発生率は上昇するといえる。

4. RFP と, または TH の術後使用有無別にみた術後 SGPT 値

表 2 のごとく, 術後に RFP と, または TH を使用し

Table 1. Proportion of Postoperative SGPT Level

SGPT	No. of cases	%
~49	945	79.4
50~	98	8.2
100~ 200~	148 $\left\{ \begin{array}{l} 70 \\ 78 \end{array} \right.$	12.4 $\left\{ \begin{array}{l} 5.9 \\ 6.5 \end{array} \right.$
Total	1,191	100.0

Table 2. Postoperative SGPT Level by Background Factors

() %

Background factors		SGPT	~49	50~	100~	Total
Age	~39		541 (80.8)	51 (7.6)	78 (11.6)	670 (100.0)
	40~		404 (77.6)	47 (9.0)	70 (13.4)	
Amount of blood transfusion	None		264 (91.0)	19 (6.6)	7 (2.4)	290 (100.0)
	~2,000 ml		549 (78.7)	59 (8.5)	89 (12.8)	697 (100.0)
	2,001 ml~		132 (64.7)	20 (9.8)	52 (25.5)	204 (100.0)
Postoperative use of TH and/or RFP	+		311 (76.6)	34 (8.4)	61 (15.0)	406 (100.0)
	-		634 (80.7)	64 (8.2)	87 (11.1)	785 (100.0)
Postoperative use of TH alone	+		131 (72.8)	22 (12.2)	27 (15.0)	180 (100.0)
	-		814 (80.6)	76 (7.5)	121 (11.9)	1,011 (100.0)
Postoperative use of RFP alone	+		210 (80.8)	13 (5.0)	37 (14.2)	260 (100.0)
	-		735 (79.0)	85 (9.1)	111 (11.9)	931 (100.0)

*** Indicates a significant difference ($p < 0.001$).

⊖ Indicates no significant difference.

Table 3. Postoperative SGPT Level by Amount of Blood Transfusion and Postoperative Use of TH and/or RFP

() %

Blood transfusion		Postop. use of TH and/or RFP	SGPT	~49	50~	100~	Total
None	+			73 (89.0)	8 (9.8)	1 (1.2)	82 (100.0)
	-			191 (91.8)	11 (5.3)	6 (2.8)	
	Total			264	19	7	
~2,000 ml	+			191 (78.6)	18 (7.4)	34 (14.0)	243 (100.0)
	-			358 (78.9)	41 (9.0)	55 (12.1)	
	Total			549	59	89	
2,001 ml~	+			45 (57.0)	8 (10.1)	26 (32.9)	79 (100.0)
	-			87 (69.6)	12 (9.6)	26 (20.8)	
	Total			132	20	52	

⊖ Indicates no significant difference.

た群における血清肝炎の発生率は 15.0% であるのに、非使用群のそれは 11.1% であるが、有意差はない。

術後に RFP のみを使用した症例における血清肝炎は 14.2% であるのに、非使用例では 11.9% を示し、両者間に有意差はみられない (表 2)。

術後 TH のみの使用例では 15.0%、非使用では 11.9% に血清肝炎の発生を示し、ここでも有意の差は認められない。

5. 輸血量別、術後 RFP・TH 使用有無別の組合せによる術後 SGPT 値

こうなると、RFP・TH の術後使用が血清肝炎の発生に関連を持つかどうかを確かめるためには、輸血量と RFP・TH の術後使用有無とを組合せて群別し、各群における血清肝炎の発生率を比較検討してみる必要がある。

表 3 のごとく、無輸血群でみると、RFP と、または TH

の術後使用例では 1.2%、非使用例では 2.8% の血清肝炎発生率を示すが、有意差はみられない。輸血量 2,000 ml 以下群における RFP・TH 使用例の血清肝炎は 14.0%、非使用例のそれは 12.1% を示し、有意差はない。輸血量 2,001 ml 以上群では前者の 32.9% に対して、後者では 20.8% にすぎないが、ここでも有意差は認められない。すなわち、RFP、TH の術後使用は、見掛け上、肝炎の発生に関連を示すようであるが、肝炎の発生率を高める真の因子にはなっていない。

6. 輸血量別、術後 RFP のみあるいは術後 TH のみの使用有無別の組合せによる術後 SGPT 値

輸血量と RFP の術後使用有無別とを組合せて群別し、各群における血清肝炎の発生率をみると、表 4 のごとくである。

無輸血群における RFP 術後使用例の血清肝炎は 1.9%、非使用例のそれは 2.6% であり、輸血量 2,000 ml

Table 4. Postoperative SGPT Level by Amount of Blood Transfusion and Postoperative Use of TH or RFP

() %

Blood transfusion	Postop. use	SGPT			Total	
		+	~49	50~		100~
None	TH alone	+	30 (83.4)	6 (16.7)	0 (0)	36 (100.0)
		-	234 (92.1)	13 (5.1)	7 (2.8)	
~2,000 ml		+	82 (76.7)	10 (9.3)	15 (14.0)	107 (100.0)
		-	467 (79.2)	49 (8.3)	74 (12.5)	
2,001 ml~		+	19 (51.4)	6 (16.2)	12 (32.4)	37 (100.0)
		-	113 (67.7)	14 (8.4)	40 (23.9)	
None	RFP alone	+	49 (92.4)	3 (5.7)	1 (1.9)	53 (100.0)
		-	215 (90.6)	16 (6.8)	6 (2.6)	
~2,000 ml		+	129 (82.2)	8 (5.1)	20 (12.7)	157 (100.0)
		-	420 (77.8)	51 (9.4)	69 (12.8)	
2,001 ml~		+	32 (64.0)	2 (4.0)	16 (32.0)	50 (100.0)
		-	100 (64.9)	18 (11.7)	36 (24.0)	

⊖ Indicates no significant difference.

以下群における RFP 術後使用例の血清肝炎は 12.7%，非使用例のそれは 12.8% である。輸血量 2,001 ml 以上群では前者の 32.0% に対して、後者では 24.1% にとどまる。しかし各群における RFP 使用有無別の血清肝炎発生率に有意差はみられない。

同様な分析を TH の術後使用有無別で試みたところ、ほぼ RFP の場合と同じ成績が得られた (表 4)。

以上の検討結果から、RFP や TH を術後に使用しても、血清肝炎の発生率が高くなるとの確証は得られなかった。

IV. 考 案

血清肝炎の判定基準は未だに確立されていないようである^{6)~9)}。たとえば日本輸血学会血清肝炎調査委員会の判定基準では⁶⁾、消化器病、肝胆道疾患を除き、輸血後 SGOT 値あるいは SGPT 値のいずれかが 100 単位以上に上昇したものを輸血後肝炎とし、黄疸指数 11 単位以上のものを発黄例としている。また厚生省医療研究助成補助金による血清肝炎の研究班 (吉利研究班) によると⁶⁾、輸血後 3 週以降に SGPT が 50 単位以上に上昇し、その上昇が連続 2 回以上認められたものを血清肝炎疑い例、SGPT が 200 単位以上に上昇したものを血清肝炎例とし、黄疸指数 15 単位以上のものを発黄例と定義している。

天羽¹⁰⁾は S-GOT, S-GPT が 200 単位以上で、50 単位以上が少なくとも 2 週間以上持続したものを血清肝炎とし、黄疸指数が 12 単位以上のものを発黄例としている。そのほか S-GPT が 100 単位以上のものを一応血清肝炎疑い例とし、BSP クリアランス試験、血清膠質反

応などを参考として診断している。Shimizu⁹⁾は SGPT が 90 単位以上でかつ 2 週間 50 単位以上を維持した場合、その例を血清肝炎とし、黄疸指数が 12 単位以上のものを発黄例と定義している。

本研究では先に述べたごとく、術後 SGPT が 49 単位以下のものを正常例、術後 SGPT が 50~99 単位以上のものを血清肝炎疑い例とし、術後 SGPT が 100 単位以上に上昇したものを血清肝炎と規定した。ただし本研究の目的が術後血清肝炎の発生率比較にあるのではなく、RFP, TH の術後使用が術後血清肝炎の発生率にいかなる影響を与えるかの検討にあつてみれば、血清肝炎の判定基準にそれほどとらわれる必要はないと思う。

RFP や TH は抗結核剤のなかでも肝障害を惹起しやすい薬剤とされている。しかしこれら薬剤による肝障害発生率については、発表者の間に大きな差が認められる。療研が行つた肺結核再治療例に対する RFP の治療効果研究では、3.2% (307 例中 10 例) に S-GPT の上昇をみている¹⁾。療研の他の研究によると²⁾、RFP・EB・PZA 治療例における肝障害は 12.2% (123 例中 15 例) にみられたのに、RFP・EB 治療例では 73 例のうち肝障害は 1 例もみられなかった。この場合の肝障害の判定は SGPT と、または SGOT 40 単位以上としている。

1971 年に Davos で開かれた RFP に関する国際シンポジウムの席上、Nitti³⁾は 1.3% に、Orlowski⁴⁾は 5.9% に肝障害の発生を認めているが、これが果たして RFP による障害かどうか決めることはできなかつたとしている。また Flemming⁵⁾は RFP の使用中に肝機能検査上決定的の所見を有するものと肝障害所見のないものとを合わせた 32 例に肝生検を行つてみたところ、わ

ずか3例のみで薬剤による変化と思われるものを見出したのにすぎなかつた。しかもそれらの変化が RFP によるものであるとの決定はできなかつたとしている。

TH による肝障害の発生率も RFP の場合と同様になりまちまちである。たとえば大里によると¹¹⁾、SGPT と、または SGOT が 40 単位以上になつたものを肝障害とした場合、肝障害発生率は 28.7% (94 例中 27 例) となり、SGPT と、または SGOT が 100 単位を示したものは 12.8% (94 例中 12 例) である。

天羽¹⁰⁾によると、TH 使用例の血清肝炎発生率は 33.3%、発黄率は 11.7% を示し、全症例における血清肝炎発生率 27.0%、発黄率 7.2% に比して高いとしている。しかし、この研究では輸血量を加味しての検討を欠いているので、全面的に肯定するわけにはいかない。

本研究では RFP または TH の術後使用例と非使用例との間における血清肝炎の発生率に有意の差を見出すことはできなかつた。だからと言つて、RFP または TH の術後使用が血清肝炎の発生に関与しないと断ずることは早計である。なぜならば、血清肝炎の発生が輸血量と密の相関を有し、輸血量が増すにつれて、血清肝炎の発生率が高くなつていくからである。

たとえば日本輸血学会血清肝炎調査委員会の第 3 回報告によると、血清肝炎の発生率は輸血量 200 ml 以下例の 2.9%、401~800 ml 例の 15.3%、1,201~2,000 ml 例の 33.8% に対して、2,001~3,000 ml 例では 43.6%、3,001~5,000 ml 例では実に 55.6% の高率を示している。天羽によると¹⁰⁾、血清肝炎の発生率は輸血量 500 ml 以下例の 18.6% に比して、501~2,000 ml 例では 21.4%、2,001~10,000 ml 例では 34.0% を示したという。Shimizu の成績では⁹⁾、血清肝炎の発生率が高く、輸血量 200~800 ml 例で 38%、1,000~1,600 ml 例で 58%、1,800~2,400 ml 例で 72%、2,600~3,200 ml 例で 83%、3,400~4,000 ml 例で 82%、4,200~5,000 ml 例で 82% となつている。

本研究でも以上の報告と軌を一にした事実が認められた(表 2)。したがつて、RFP や TH の術後使用が血清肝炎の発生頻度に影響を持つか否かを確かめるためには、同一輸血量例を対象として、RFP, TH 使用例の血清肝炎発生率と RFP, TH 非使用例の血清肝炎発生率とを比較検討せねばならないことになる。

そこで血清肝炎の発生率に有意の差を示した無輸血群、2,000 ml 以下の輸血群、2,001 ml 以上の輸血群に分け、各群のなかで RFP, TH 使用例の血清肝炎発生率と RFP, TH 非使用例の血清肝炎発生率とを比較してみた。その結果は表 3, 4 に示したごとく、見掛け上の差はみられたが、有意差は認められなかつた。結局 RFP, TH は肝障害を起こす副作用を有すが、それにもまして輸血の影響が大きいため、前者の影響が薄められ、前述

の結果が得られたものとする。

RFP, TH による肝障害判定指標として SGPT 40 単位、SGOT 40 単位前後のところを採用しているようであるが、血清肝炎の判定指標として本研究では SGPT 100 単位を使用している。それにもかかわらず RFP, TH の肝障害発生率は 20% を越していない。これらの事実は RFP, TH による肝障害は発生率も障害程度も血清肝炎に比して低いことを物語るものと受けとめられるであろう。

V. む す び

1. 術後の SGPT が 100 単位以上に上昇したものを血清肝炎例と定義した場合、肝炎発生率は 1,191 例中 12.4% であつた。
2. 血清肝炎の発生は輸血の有無、輸血量と密の相関を有し、輸血量が増すにつれて血清肝炎の発生率は高くなつた。
3. 術後に RFP, TH を使用しても、血清肝炎の発生率が高くなることの確証は得られなかつた。

(担当幹事塩沢正俊が本論文要旨を昭和 49 年 4 月第 49 回日本結核病学会総会で発表し、かつここにまとめた。本研究は厚生省科学研究補助金によつたものである。ここに感謝の意を表する。)

引用文献

- 1) 結核療法研究協議会：結核，46：325，1970。
- 2) 結核療法研究協議会：結核，47：457，1972。
- 3) Nitti, V. : Respiration, 28 (Suppl.) : 57, 1971.
- 4) Orłowski, E. H. : Respiration, 28 (Suppl.) : 100, 1971.
- 5) Flemming, J. and Virchow, C. : Respiration, 28 (Suppl.) : 107, 1971.
- 6) 日本輸血学会血清肝炎調査委員会：日本輸血学会雑誌，14：251，1967。
- 7) 日本輸血学会血清肝炎調査委員会：日本輸血学会雑誌，16：151，1969。
- 8) 日本輸血学会血清肝炎調査委員会：日本輸血学会雑誌，18：73，1971。
- 9) Shimizu, Y. and Kitamoto, O. : Gastroenterology, 44：740，1963。
- 10) 天羽道男：医療，24：313，1970。
- 11) 大里敏雄：結核，46：345，1971。

[協力委員・所属施設] 赤倉一郎(国病栃木) 石原恒夫(慶応病) 井上権治(徳大外科) 井上満(国療埼玉) 岩本吉雄(国療福岡東病) 上田直紀(国療道北病) 上村等(国療神奈川病) 梅本三之助(国療宮崎) 江川三二(国療新潟) 小川辰次(浦和市立病) 沖中重雄(虎の門病) 小野勝(国療東京病) 加納保之(国病霞ヶ浦) 北鎌平(久我山病) 久保宗人(国療村松晴嵐荘) 倉田庫司・会沢太沖(国療千葉東病) 小清水忠夫(国療再春荘) 小林君美(国療岐阜病) 近藤角五郎(国療北海道第 1) 佐

藤孝次（立川病）沢崎博次（関東通信病）塩沢正俊（結核予防会結研附属療）城鉄男（国療宇多野病）杉山浩太郎（九大胸研）鈴木千賀志（東北大抗研）関口一雄（聖隷三方原病）立野誠吾（札医大）田村政司（国療兵庫中央病）千葉保之（中央鉄道病）寺松孝（京大結胸研）中川正幸（国療富山病）中村健治（国療天龍荘）長野準（国療南福岡病）西野龍吉（国療大日向荘）萩原隆（国療東京病）畑中栄一（北研附属病）林栄治（国療赤江）馬場治賢（国療中野病）日比野進（国病名古屋）平川公義（国

療貝塚千石荘）藤井実（国療広島病）藤岡萬雄（埼玉県立小原療）藤田真之助（東京通信病）前田勝敏（国療豊福園）美甘義夫（関東中央病）宮下脩（結核予防会保生園病）宮本忍（日大外科）八塚陽一（国療山陽荘）山下英秋（静岡県立富士見病）山田充堂（伊豆通信病）山本和男（大阪府立羽曳野病）

〔担当幹事〕 加納保之（科会長）塩沢正俊・関口一雄・宮下脩・石原恒夫・上村等・安野博・佐藤孝次・武田清一