

原 著

## 新抗菌物質 Ofloxacin (DL8280) の肺結核に対 する臨床効果 (1年間投与の成績)

東 村 道 雄・中 村 栄 一・吉 井 才 司  
柳 瀬 正 之・安 田 行 信・天 野 博 史

国立療養所中部病院内科  
受付昭和59年12月25日

### THERAPEUTIC EFFECT OF OFLOXACIN (DL 8280) ON PULMONARY TUBERCULOSIS

(Report of One Year-Administration Study on Sixteen Treatment-Failure Patients)

Michio TSUKAMURA\*, Eiichi NAKAMURA, Saiji YOSHII, Masayuki YANASE, Yukinobu YASUDA, and Hiroshi AMANO

(Received for publication December 25, 1984)

The therapeutic effect of a new antibacterial substance ofloxacin (DL 8280) is reported based on the data of one year-administration for 16 treatment-failure patients with pulmonary tuberculosis. All patients had chronic cavitory lung tuberculosis with the disease history of 3 to 25 years. The study started with 19 patients, but three patients died until the 8th month due to cor pulmonare. These three patients were not included in the data of this study. The remaining 16 patients received oral administration of ofloxacin (DL 8280) as a single daily dose of 300 mg. A few antituberculosis agents, which failed to bring in the bacilli negative conversion were used in combination.

The culture positivity was reduced markedly by the administration of ofloxacin (Table 1 and Fig. 1).

The negative conversion of tubercle bacilli in sputum cultures occurred in three patients, cases no. 2, 5 and 19 (Table 1). Another one patient (case no. 3) also seemed to have reached the negative conversion, as the patient showed negative culture until the fourteenth month of the observation (Table 1 shows the results until the twelfth month). Case no. 1 had once the negative conversion, but later showed occasional excretion of small amounts (1 to 10 colonies) of tubercle bacilli (Table 1).

Improvement of the x-ray feature (reduction of cavity size) was observed in 5 patients (cases no. 2, 3, 5, 7 and 12), and increase of body weight more than 4 kg in four patients (cases no. 3, 4, 5 and 19).

The resistance of tubercle bacilli to ofloxacin appeared in the the third or fourth month of administration (Table 2).

\* From the National Chubu Hospital, Obu, Aichi 474 Japan.

No side effects were observed during the administration period of one year. No pathologic findings were observed in the following examinations: Blood cell counts; amount of hemoglobin; leucocyte components; amounts; amounts of inorganic ions in serum; serum transaminase activities; alkaline phosphatase activity in serum; amount of urea nitrogen and creatinine in the serum; amounts of protein, sugar and sediments in the urine.

In conclusion, ofloxacin (DL 8280) has been considered to be an effective agent for the treatment of pulmonary tuberculosis.

**Keywords:** Ofloxacin, DL 8280, Pulmonary tuberculosis, Therapeutic effect

**キーワード:** Ofloxacin, DL 8280, 肺結核, 臨床効果

## 諸 言

新抗菌物質 Ofloxacin (DL 8280)の肺結核に対する臨床効果については、前に、速報<sup>1)</sup>および6カ月間投与の成績<sup>2)</sup>を発表したが、今回、12カ月間連続投与の臨床研究を終了したので、その成績を報告する。

## 研究 方法

研究対象としたのは、国立療養所中部病院入院中の肺結核患者16名である。本研究は元来19名の対象患者で出発したものであるが、対象患者にあまりに重症の患者を含んでいたため、そのうち、3名が8カ月間に肺性心で死亡した。この患者3名を除いた16名を本研究の対象とした。症例番号は前報<sup>2)</sup>と同じ番号を使用した。症例9と16は6カ月以内に死亡し、症例14は第8月に死亡したので欠番となっている。16例の性、年齢、体重、肺結核病歴年数、結核菌の薬剤耐性の状態は前報<sup>2)</sup>に記載した。男9名、女7名、計16名。平均年齢は57.4歳。肺結核の病歴は3～25年。大部分の患者の結核菌がSM, RFP, INH, EBに耐性であった。また、全例が硬化壁空洞または硬化巣中空洞をX線像で示した。

DL8280の投与量は、1日300mgを、1日1回、朝食後に毎日投与し、12カ月間続けた。他抗結核剤は、DL8280開始前に12カ月使用して、菌陰転を起こしえなかった薬剤を、そのまま併用薬剤として投与した。従って、DL8280単独使用の条件である。なお、症例5(体重49kg 男)だけは、第7月から第12月までの6カ月間、1日400mg 毎日の投与量を使用した。

その他の検査法については前報<sup>2)</sup>に記した。

## 研究 成績

### 1. 結核菌培養成績

投与患者16名中4～5名で、培養陰性化が示唆される成績が得られた(表1)。

症例1では、DL8280投与開始後、直ちに培養が陰性化し、これが6カ月続いた。しかし、第7月に1集落、第9月に10集落の排菌がみられ、第12月にガフキーⅡ号培養陰性となった。ただし、第9月の10集落は、DL8280 1.25 μg/mlに感受性を示した。この症例では、菌の陰性化が起こったかどうかは確かではない。

症例2は、DL8280投与によって直ちに菌の陰性化が起こり、これが1年間持続した。第7月と第10月に、各々、2および16集落の排菌があったが、これらは同定の結果、いずれも *Mycobacterium intracellulare* であった。従って、これらの排菌は、結核菌が陰性化した空洞に迷入増殖した、*M. intracellulare*によるもので、この患者では結核菌の培養は陰性化したものと考えられる。

症例3は、DL8280投与後、一旦菌が陰性化したのが、第3月および第4月にDL8280耐性菌が出現した。しかし、これらも間もなく消失した。しかし、第9月に再び3集落の耐性菌が排菌され、第10月以降、再び菌が陰性化した。この患者の排菌は、第14月まで追求したが、陰性が続いている。従って、一応、培養陰性化の症例としてよいと思われる。今までの抗結核剤では、一旦、耐性菌が出現すると、菌が陰性化することはなかったので、一見、奇異な現象であった。

症例5は、第2月と第3月に培養陽性を示したが、この菌は継代不能であった。第7月に2集落が分離されたが、これはDL8280 1.25 μg/mlに感受性であった。この患者だけの試みとして、第7月から6カ月間、DL8280の投与量を1日400mgとして毎日投与した。第8月以降は培養陰性となり、表1に示していないが、第14月まで培養陰性である。この症例も培養陰性化に成功した例とみなしてよいと思われる。

症例19は、DL8280投与後、直ちに培養陰性となり、12カ月間持続した。

以上の結果から、16名中少なくとも4名(症例2, 3, 5, 19)は、DL8280の投与によって培養が陰性化した

**Table 1.** Smear and Culture Positivity Before and After Administration of Ofloxacin (DL 8280)

Case no.	Before administration												After administration											
	Time in months												Time in months											
	-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9	+10	+11	+12
1	Smear <sup>a</sup>	-	III	-	III	-	-	-	V	-	III	-	VI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	II	
	Culture <sup>b</sup>	17	43	3	+	-	-	-	(3)	+	9	+	-	-	-	-	-	-	1	-	10	-	-	
	Resistance <sup>c</sup>	<1.25											<1.25											
2	Smear	II	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Culture	48	1	7	-	2	2	2	22	5	8	1	5	-	-	-	-	-	(2)	-	-	(16)	-	
	Resistance	<1.25											<1.25											
3	Smear	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	V	-	-	-	-	-	
	Culture	8	-	12	2	+	-	-	18	-	3	-	3	-	-	+	+	-	-	-	3	-	-	
	Resistance	<1.25											5		5	2.5								
5	Smear	III	III	VII	-	IV	-	-	IV	-	VI	II	VII	-	VI	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Culture	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	<sup>d</sup>	<sup>d</sup>	-	-	-	2	-	-	-	
	Resistance	<1.25											<1.25											
19	Smear	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Culture	-	-	-	-	3	-	-	15	7	3	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Resistance	<1.25											<1.25											

a The Roman numerals show the Gaffky numbers.

b Symbol + shows more than 100 colonies on isolation medium; Actual number shows the number of colonies. The number in parentheses shows the number of colonies of *Mycobacterium intracellulare*.

c The resistance of tubercle bacilli to ofloxacin (DL 8280) was tested in the Ogawa egg medium, using the following test concentrations: 0, 1.25, 2.5, 5 and 10 µg/ml.

d These colonies were not cultivable.

ものと思われる。

16名の患者についての投与前12カ月と投与後12カ月の毎月の培養陽性率の経過を図1に示す。DL 8280の投与によって培養陽性率が減少していることがわかる。

## 2. DL 8280耐性結核菌の出現様式

DL 8280投与によっても菌陰性化が起こらなかった11名の排菌経過と排菌のDL 8280耐性を表2に示す。DL 8280投与前には、16名全部の菌が1.25 µg/ml 感受性であった。耐性菌の定義は、まだ確定できないが、今、仮に、それを2.5 µg/ml耐性とすれば、耐性菌は第3月または第4月に出現することが多かった。しかし、DL 8280投与により排菌量が著しく減少した場合は、耐性菌出現の時期は、それより遅くなり、排菌量が投与前の水準に復帰する時に耐性菌が出現した(例えば、症例13)。

## 3. X線像および体重に対する効果

空洞像の縮小は5例(症例2, 3, 5, 7および12)で観察された。また、4kg以上の体重の増加は4例(症例3, 4, 5および19)のみであった。

## 4. 副作用

治療を中止しなければならない程の副作用はみられなかった。また、1カ年間の投与期間を通じ、通常行なっている次の検査で異常値を認めたことはなかった。赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン量、白血球像、血清GOT、GPT、ALP活性値、血清尿素窒素量およびク

レアチニン量、血清電解質量(Na, K, Ca, Pイオン量)、尿中蛋白、糖、沈渣所見など。

## 5. 塗抹陽性、培養陰性喀痰の出現

塗抹陽性、培養陰性の現象は、症例8および症例11で若干認められた(表2)。上記の16症例に含まれていないが、その後のDL 8280投与で経験した塗抹陽性、培養陰性の症例を表3に示す。このように、DL 8280投与によって、塗抹陽性、培養陰性の現象が、若干の患者にみられた。

## 考 察

本研究で治療対象とした16名は、過去1カ年間、既存の抗結核剤で治療して結核菌の排菌が停止しなかった症例であり、これらに、治療に失敗した抗結核剤をそのまま継続投与し、これにDL 8280を追加投与して1カ年間経過を観察したものである。従って、DL 8280の使用条件は、単独使用に準じるものであった。また、患者はすべて3~25年の病歴をもちながら排菌がとまらなかった症例である。この条件で、DL 8280投与を1年間続けて観察した結果、少なくとも16名中4名(25%)の患者で排菌が陰性化した。従って、この陰性化の原因は、新たに追加したDL 8280の効果と考えてよいと思われる。また、DL 8280投与前の12カ月間と投与後12カ月間の培養陽性率を比較してみても、投与後の12カ月間の方が明らか

**Table 2.** Smear and Culture Positivities and Resistance of Tubercle Bacilli to Ofloxacin (DL8280) After Administration of Ofloxacin (DL 8280) (Part 1)

Case no.		Time in months after administration of ofloxacin														
		Before administration	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
4	Smear	V	III	III	III	-	-	-	-	-	IV	IV	-	III	IV	
	Culture	++	++	+	15	-	2	5	-	++	+	+	+	+	-	
	Resistance	<1.25		<1.25		<1.25		2.5	5							
6	Smear	-	III	III	IV	V	VI	IV	V	IV	VI	-	VI	-	IV	
	Culture	+	+	+	+	+	+	+	++	+	++	++	+	+	+	
	Resistance	<1.25		<1.25	<1.25	5	2.5	2.5	10	5	5	5	5			
7	Smear	-	-	IV	-	-	-	-	-	-	-	-	III	-	-	
	Culture	+	23	+	18	-	+	+	5	-	+	+	+	+	+	
	Resistance	<1.25	<1.25						<1.25				5	5	5	
8	Smear	IV	IV	IV	V	-	III	VII	VII	VI	IV	IV	-	-	IV	
	Culture	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	+	+	-	+	
	Resistance	<1.25		<1.25						1.25				5	5	5
10	Smear	VI	-	IV	-	-	IV	VI	-	-	-	II	-	IV	IV	
	Culture	+	-	+	-	15	++	+	+	-	12	+	+	+	+	
	Resistance	<1.25							5	5	10					
11	Smear	IV	VI	VII	V	VI	IV	V	IV	IV	VI	V	V	V	VII	
	Culture	++	+	+	+	+	++	-	-	-	++	++	++	+	+	
	Resistance	<1.25		<1.25		<1.25	10						10	10	10	10
12	Smear	IV	V	IV	III	III	III	IV	IV	IV	III	IV	-	IV	IV	
	Culture	+	+	+	7	45	18	+	-	+	+	+	+	+	+	
	Resistance	<1.25		<1.25	2.5		2.5	2.5				5	5			
13	Smear	VII	VII	VI	-	IV	III	III	-	VII	V	-	IV	VII	-	
	Culture	++	+	+	19	10	10	1	1	+	+	+	+	++	-	
	Resistance	<1.25		<1.25	<1.25	<1.25					2.5			2.5	1.25	
15	Smear	III	IV	III	III	-	IV	-	VII	VI	VI	VI	V	-	IV	
	Culture	+	+	30	+	-	+	-	++	++	+	+	+	+	+	
	Resistance	<1.25		<1.25	<1.25	2.5			5	5	5	5	5			
17	Smear	VI	VI	IV	IV	VI	VI	VIII	VI	VI	VI	VII	III	VI	VI	
	Culture	++	+	32	15	+	+	++	++	++	++	++	+	+	+	
	Resistance	<1.25		<1.25	<1.25	<1.25	5	5	5	10	10	10	10	10	10	10
18	Smear	III	V	IV	V	-	VII	VII	V	VI	VI	IV	V	-	VI	
	Culture	+	+	7	+	++	++	++	++	+	+	+	+	+	+	
	Resistance	<1.25		<1.25	<1.25	5	5	5	5				5	5	5	5

Smear shows the Gaffky number.

Culture. ++ Partially confluent growth. + More than 100 colonies.

Actual numbers show the number of colonies which grew on isolation medium.

The resistance to ofloxacin was measured using the ogawa egg medium and the following concentrations of ofloxacin, 0, 1.25, 2.5, 5 and 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

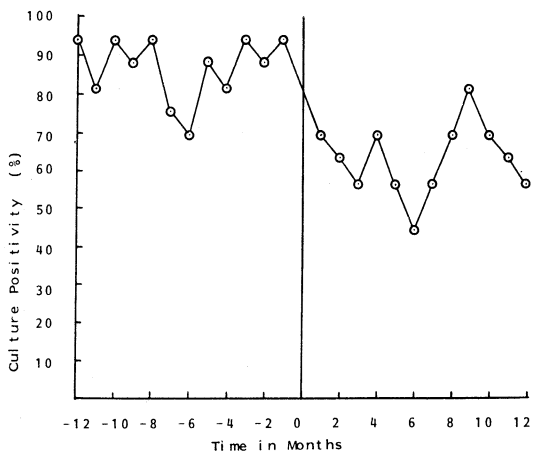
に培養陽性率が低くなっている (図1)。以上の結果から、DL8280は、肺結核の治養薬として有効であると判定される。副作用は、1年間の投与期間を通じ殆んど皆無であった。

DL8280耐性度は、使用前は、全患者16名の株すべてが、1.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ に感受性を示した。また、1983年および1984年に国療中部病院に在院した患者238名の結核菌の耐性度を調べると、238名中237名(99.6%)までが、

**Table 3.** Smear and Culture Positivity of One Patient, 60 Year-Old Male, Before and After Administration of Ofloxacin (DL 8280)

	Before administration										After administration								
	Time in months										Time in months								
	-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7
Smear <sup>a</sup>	VIII	V	V	I	IV	VI	III	IV	I	VI	VII	VII	IV	-	V	VI	VI	IV	V
Culture <sup>b</sup>	+	+	+	+	+	+	+	11	+	+	+	38	-	-	-	+	-	-	-
Resistance <sup>c</sup>												<1.25				5			
Chemotherapy <sup>d</sup>	INH-PAS-PZA					INH-PAS					INH-PAS-DL8280 300 mg daily								

a The Roman numerals indicate the Gaffky numbers.  
 b The amount of colonies on the isolation medium which grew after incubation for 8 weeks.  
 +: More than 100 colonies. The actual numbers indicate the number of colonies.  
 c The level of resistance of tubercle bacilli to ofloxacin, which was measured on the Ogawa egg medium after incubation for 4 weeks.  
 d INH, Isoniazid 0.4 g daily; PAS, P-Aminosalicylate, 7.5 g daily; PZA, Pyrazinamide, 1 g daily.



**Fig. 1.** Comparison of culture positivity before and after administration of ofloxacin (DL 8280). Time 0 indicates the initiation of administration of ofloxacin (300 mg daily). During the observation period of two years, only anti-tuberculosis agents, to which the tubercle bacilli of the 16 patients showed the resistance, were used in combination with ofloxacin.

1.25  $\mu\text{g/ml}$  感受性であった。  
 前報<sup>2)</sup>では、DL 8280 耐性の定義を、H37Rv 株の耐性形式<sup>3)</sup>を参考として、一応、5  $\mu\text{g/ml}$  耐性とした。しかし、上述のように、多数の患者株について耐性度を測定してみると、その殆んど全部が DL 8280 1.25  $\mu\text{g/ml}$  に感受性であった。この結果を考慮すると、測定誤差を考慮して、2.5  $\mu\text{g/ml}$  耐性出現をもって、DL 8280 耐性菌出現とみなしてよいと思われる。本報で、実際に DL 8280 使用による DL 8280 耐性度の推移を観察してみると、1.25  $\mu\text{g/ml}$  感受性株が分離された後に、DL 8280 使用により、2.5  $\mu\text{g/ml}$  または 5  $\mu\text{g/ml}$  耐性株が出現している。従って、2.5  $\mu\text{g/ml}$  耐性株またはそれ以上の耐性株の出現を

もって、DL 8280 耐性株の出現と考えるのが妥当と思われる。耐性株をこのように定義して耐性株の出現の時期をみると、おおよそ、第3月または第4月であると思われる(表2)。

**結 論**

陳旧硬化性空洞をもち、既知抗結核剤耐性の結核菌を3~25年にわたって排菌している肺結核患者16名に、Ofloxacin (DL 8280)を12カ月間投与した。投与量は1日 300 mgで、1回に経口投与した。併用薬剤としては、過去12カ月間使用して排菌をとめるのに無効であった抗結核剤を、そのまま継続して投与した。DL 8280 1カ年投与の結果、少なくとも4名が培養陰性化を示し、5名が空洞縮小を示し、4名が4 kg以上の体重増加を示した。副作用は認められず、DL 8280の投与を中止した例はなかった。以上の結果から、DL 8280は、肺結核の治療に有効な薬剤と考えられた。

DL 8280 耐性結核菌は、菌が陰性化しなかった症例では、投与第3月または第4月に出現した。

**文 献**

- 1) 東村道雄・柳瀬正之: 新抗菌物質 DL 8280 の肺結核に対する臨床適用の試み, 結核, 59: 477 - 481, 1984.
- 2) Tsukamura, M., et al.: Therapeutic effect of a new antibacterial substance ofloxacin (DL 8280) on pulmonary tuberculosis, Am Rev Respir Dis, 131: 352-356, 1985.
- 3) 東村道雄: Mycobacterium tuberculosis (H37Rv 株) の DL 8280 耐性形式, 結核, 59: 337 - 339, 1984.