

結核に対するレボフロキサシンの使用実態調査結果

日本結核病学会治療委員会

1. はじめに

レボフロキサシンはWHOの結核治療ガイドライン¹⁾をはじめ世界の結核治療ガイドラインにおいて、薬剤耐性または副作用のために標準治療ができない場合の必須の薬剤として記載されている。本学会も2003年に「結核医療の基準の見直し—第2報」²⁾、および2008年に「結核医療の基準」の見直し—2008年³⁾の中でレボフロキサシンを抗結核薬として記載し、2010年には「結核治療におけるレボフロキサシンの使用方法について」⁴⁾を発表した。しかし、現在に至るまでレボフロキサシンの結核に対する適応は承認されておらず、厚生労働省による「結核医療の基準」には記載されていない。そのため、結核診査会における医療内容の診査における支障、また本薬剤が医療費公費負担の対象にならないため、結核医療の適正な実施の障害となっている⁵⁾。

レボフロキサシンの結核に対する保険適応承認については「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと判断され、厚生労働省よりレボフロキサシン（クラビット®）の製造販売会社である第一三共株式会社に対して開発の要請がなされた。その後、厚生労働省医薬食品局審査管理課、第一三共株式会社および本学会による検討の結果、ジェネリックを含めたレボフロキサシン（LVFX）の使用実態を知ることが必要であるという結論に至り、学会に対する「医薬品の使用実態調査に係る協力依頼について」を受けて本学会が調査を行った。調査結果の詳細は2012年3月に厚生労働省医薬食品局審査管理課に提出したが、学会員および結核医療関係者に広く公表すべきものとしてその結果の概要を報告するものである。

2. 調査の対象と方法

調査は郵送のアンケート方式で行い、郵送先は結核病棟および結核患者収容モデル病床を有する医療機関286施設とした。調査対象患者は2009年7月から2011年7月の間に活動性結核のために上記医療機関に入院し、その治療にLVFX（クラビット®およびジェネリック医薬

品）が使用された患者とした。調査票の回収期間は2011年8月から同年10月までとした。

（1）調査項目

①各医療機関における2010年1年間の結核入院治療患者数、②患者背景、③LVFXの投与理由、④LVFXを含む抗結核化学療法、⑤イソニアジド（INH）およびリファンピシン（RFP）の減感作療法の有無。

（2）評価

①抗酸菌検査結果および臨床判断による有効性：抗酸菌検査結果（菌陰性化、持続〔増加、不変、減少、再発/再燃〕、判定不能〔未実施、検査中〕）、および担当医による臨床効果：有効（菌陰性化、菌量減少、その他）、無効（悪化、菌量不変、再発/再燃、結核死）、判定不能（投与期間が短い、菌量不変、LVFX投与開始前より菌陰性、その他）、②安全性：担当医の判断による副作用発現の有無。LVFXとの因果関係が「関連なし」または他の抗結核薬の副作用と判定された場合、副作用なしとした。LVFXとの因果関係が「関連あり（関連性が否定できない場合を含む）」の場合、副作用ありとして、その事象名、発現時期、重篤性、LVFXの投与措置、転帰。

（3）解析方法

解析対象は、回答でLVFXが投与された全ての患者のうち、その投与目的が結核以外の感染症の治療であることが明らかな患者、およびLVFXの1日投与量または投与期間が「不明」（記載なし）の患者を除外した集団とした。なお、菌陰性化率、有効率、および安全性については全ての患者を対象として解析を行った。LVFXの投与理由が薬剤耐性のためであって、耐性薬剤としてINHおよびRFPが挙げられている場合、多剤耐性（MDR）として取り扱った。LVFX投与開始前から菌陰性であった患者は、抗酸菌検査または臨床効果の判定項目より判断し集計した。有効性評価では解析対象から不明および判定不能を除いた患者を母数として、抗酸菌検査では陰性化と判定された患者の割合を菌陰性化率、臨床効果では有効と判定された患者の割合を有効率として集計した。安全性評価では、解析対象から不明を除いた患者を母数とし、副作用ありの患者の割合を副作用発現率として集

計した。また、副作用事象名は、ICH国際医薬品用語集日本語版 (Medical Dictionary for Regulatory Activities/J, MedDRA/J) (Ver.14.1) に読み替え、集計した。

3. 調査結果

286施設中138施設 (48.3%) から1458名の調査票が収集された。

3.1 医療機関の結核治療状況

年間の結核入院治療者数については286施設中131施設 (45.8%) から回答が得られた。2010年の1年間に入院治療を行った結核患者数は合計7311名であり、0名が25施設、1~10名が28施設、11~50名が37施設、51~

100名が14施設、101~200名が19施設、201~300名が3施設、301名以上が5施設であった。

3.2 LVFXの使用実態

解析対象集団の患者数を図1に示す。調査票が得られた1458名のうち、LVFXの投与目的が結核以外の感染症の治療であった患者11名、およびLVFXの1日投与量またはLVFXの投与期間が不明であった患者144名 (重複あり) を除外した1304名を解析対象とした。なお、菌陰性化率、有効率、および安全性については、解析対象から除外した154名を含めた全ての患者についても解析を行った。

3.2.1 患者背景 (表1, 表2)

肺結核患者が1151名 (88.3%)、肺外結核が76名 (5.8%)、肺+肺外結核が51名 (3.9%) であり、初回治療が1034名 (79.3%)、再発・再燃が213名 (16.3%) であった。

LVFX投与直前に抗結核化学療法が行われたのは1157名 (88.7%) で、ピラジナミド (PZA) を含む4剤結核標準治療またはINH+RFP+エタンブトール (EB) またはストレプトマイシン (SM) の3剤標準治療をうけていたのは969名であった。初回治療中7.5%、再発・再燃では28.2%で直前の化学療法は行われていなかった。なお、LVFX投与前から菌陰性であった患者が124名 (9.5%) あった。

3.2.2. LVFXの使用状況

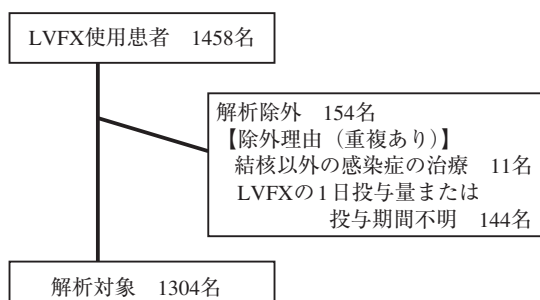
(1) LVFXの投与理由 (図2-a)

先行薬の副作用のためが780名 (59.8%) と最多であった。次いで、薬剤耐性321名 (24.6%)、結核治療前から有する合併症116名 (8.9%)、その他161名 (12.3%) (重複あり) であり、薬剤耐性と先行薬の副作用の重複が38名 (2.9%) あった。なお、これらの中で、LVFX投与直前に抗結核化学療法が行われていなかった147名においては、先行薬 (以前に使用した薬剤) の副作用のためが27名 (18.4%)、薬剤耐性32名 (21.8%)、結核治療前から有する合併症44名 (29.9%)、その他47名 (32.0%) (重複あり) で先行薬の副作用以外の理由が多かった。

耐性薬剤を図2-bに示す。多剤耐性が62名 (4.8%) あり、うち再発・再燃が34名 (全再発・再燃中16.0%) を占めた。薬剤別ではINH耐性が271名 (20.8%)、RFP耐性84名 (6.4%)、PZA耐性27名 (2.1%)、SM耐性91名 (7.0%)、EB耐性67名 (5.1%) であった (重複あり)。

先行薬の副作用では、INHが339名 (26.0%)、RFPが407名 (31.2%)、PZAが210名 (16.1%)、SMが22名 (1.7%)、EBが251名 (19.2%) であった (重複あり)。INHおよびRFPの両剤が使用できなかったのは186名 (14.3%) あった (図2-c)。

結核治療前から有する合併症は、肝関連疾患45名、眼関連疾患34名であり、その他の理由では眼科検査未



注：菌陰性化率、有効率、および安全性については解析対象から除外された患者154名を含めた解析を行う

図1 解析対象

表1 患者背景

患者背景	患者数 (%)
年齢	
10歳未満	0 (0.0)
10歳以上20歳未満	7 (0.5)
20歳以上30歳未満	46 (3.5)
30歳以上40歳未満	84 (6.4)
40歳以上50歳未満	94 (7.2)
50歳以上60歳未満	144 (11.0)
60歳以上70歳未満	207 (15.9)
70歳以上80歳未満	313 (24.0)
80歳以上	400 (30.7)
不明	9 (0.7)
性別	
男性	810 (62.1)
女性	475 (36.4)
不明	19 (1.5)
対象疾患	
肺結核	1151 (88.3)
肺外結核	76 (5.8)
肺結核+肺外結核	51 (3.9)
不明	26 (2.0)
結核治療歴	
初発	1034 (79.3)
再発・再燃	213 (16.3)
不明	57 (4.4)

受診または眼科検査不可能28名，薬剤耐性疑い20名であった。

各薬剤の主な副作用を図2-dに示す。肝障害が合計366名で最も多く，以下発疹（皮疹，紅斑を含める）が264

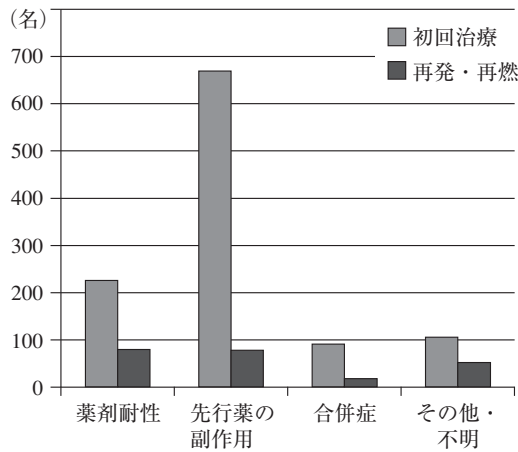
名，発熱が106名であった。薬剤別ではINH, RFP, PZAは肝障害（それぞれ59.0%，42.3%，79.5%），SMは発熱（31.8%），EBは発疹（53.8%）がそれぞれ最も多い副作用であった。

表2 LVFX投与直前の抗結核化学療法（結核治療歴別）

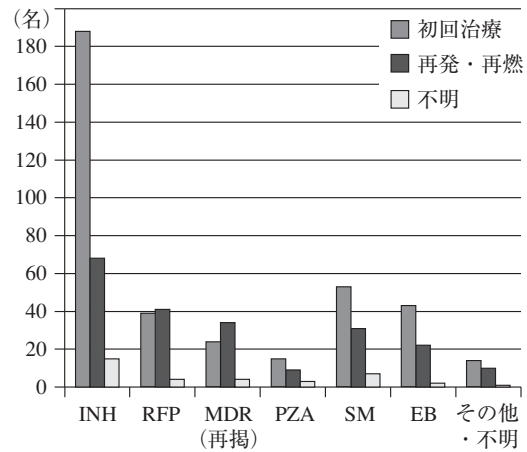
LVFX投与直前の抗結核化学療法	結核治療歴			合計 n=1304
	初発 n=1034	再燃 n=213	不明 n=57	
抗結核化学療法あり	956 (92.5)	153 (71.8)	48 (84.2)	1157 (88.7)
標準治療A ^{a)}	508 (49.1)	52 (24.4)	31 (54.4)	591 (45.3)
標準治療B ^{b)}	301 (29.1)	63 (29.6)	14 (24.6)	378 (29.0)
その他の抗結核化学療法	147 (14.2)	38 (17.8)	3 (5.3)	188 (14.4)
抗結核化学療法なし	78 (7.5)	60 (28.2)	9 (15.8)	147 (11.3)

患者数 (%)

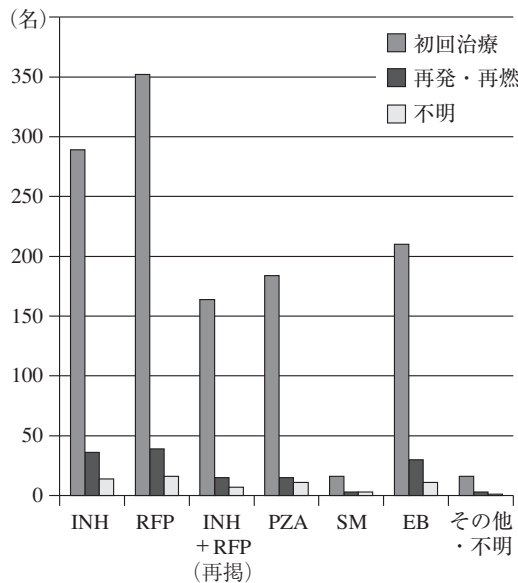
^{a)}INH+RFP+PZA+EB（またはSM） ^{b)}INH+RFP+EB（またはSM）



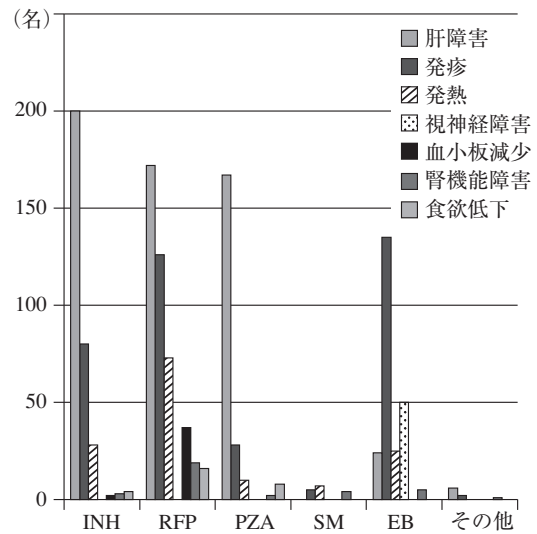
2-a LVFXの投与理由



2-b 耐性薬剤



2-c 副作用があった先行薬（重複あり）



2-d 先行薬の副作用の種類

図2 LVFX投与理由（重複あり） 初回治療1034名，再発再燃213名，不明57名

(2) LVFXの投与量と投与期間

患者背景別のLVFXの投与量を表3に示す。1日投与量500mgが54.5%を占めたが、高齢であるほど、また女性で投与量が少ない傾向にあった。対象疾患別および結核治療歴別では1日投与量に大きな差は認められなかった。

1日投与量別のLVFX投与期間(表4)は本調査を行った時点で投与継続中の患者278名を含め、1カ月以上3カ月未満が30.6%と最多であった。1日投与量別では、300mgで6カ月以上の投与期間が49.2%とやや高かったが、その他の投与量では投与期間に差は認められなかった。なお、対象疾患別および結核治療歴別ではそれぞれの投与期間に大きな差は認められなかった。

調査時点でのLVFXの投与状況は、終了が729名(55.9

%)、継続が278名(21.3%)、中止が191名(14.6%)であった。中止理由はLVFX耐性のため11名(5.8%、投与全体の0.8%)、副作用のため41名(21.5%、全体の3.1%)、その他133名(69.6%、全体の10.2%)、不明6名であった。その他の主な理由は、死亡66名、他の抗結核薬の感受性判明または使用可能33名であった。

なお、調査票の他の項目の記載から更に2名がLVFX耐性のためにLVFXの投与が中止されたと判断された。これらを合わせ13名における他の抗結核薬に対する耐性はINH2名、EB1名、INH+EB1名、INH+RFP+SM+EB2名〔うち1名はさらにカナマイシン(KM)とエチオナミド(TH)にも耐性〕、INH+RFP+PZA+SM+EB2名であった。

(3) LVFX投与開始時の他の抗結核薬の使用状況(表

表3 LVFX 1日投与量 (患者背景別)

患者背景	1日投与量	500 mg	400 mg	375 mg	300 mg	250 mg	その他 の用量
	n=1304	711 (54.5)	84 (6.4)	79 (6.1)	195 (15.0)	187 (14.3)	48 (3.7)
年齢							
10歳以上20歳未満	7	5 (71.4)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
20歳以上30歳未満	46	32 (69.6)	5 (10.9)	3 (6.5)	2 (4.3)	3 (6.5)	1 (2.2)
30歳以上40歳未満	84	61 (72.6)	10 (11.9)	2 (2.4)	6 (7.1)	2 (2.4)	3 (3.6)
40歳以上50歳未満	94	66 (70.2)	11 (11.7)	2 (2.1)	8 (8.5)	4 (4.3)	3 (3.2)
50歳以上60歳未満	144	107 (74.3)	7 (4.9)	7 (4.9)	15 (10.4)	5 (3.5)	3 (2.1)
60歳以上70歳未満	207	122 (58.9)	14 (6.8)	7 (3.4)	38 (18.4)	19 (9.2)	7 (3.4)
70歳以上80歳未満	313	168 (53.7)	19 (6.1)	21 (6.7)	59 (18.8)	40 (12.8)	6 (1.9)
80歳以上	400	148 (37.0)	15 (3.8)	35 (8.8)	64 (16.0)	114 (28.5)	24 (6.0)
不明	9	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (22.2)	0 (0.0)	1 (11.1)
性別							
男性	810	488 (60.2)	55 (6.8)	38 (4.7)	112 (13.8)	91 (11.2)	26 (3.2)
女性	475	214 (45.1)	27 (5.7)	38 (8.0)	80 (16.8)	95 (20.0)	21 (4.4)
不明	19	9 (47.4)	2 (10.5)	3 (15.8)	3 (15.8)	1 (5.3)	1 (5.3)
対象疾患							
肺結核	1151	638 (55.4)	75 (6.5)	65 (5.6)	174 (15.1)	162 (14.1)	37 (3.2)
肺外結核	76	31 (40.8)	4 (5.3)	8 (10.5)	10 (13.2)	16 (21.1)	7 (9.2)
肺結核+肺外結核	51	31 (60.8)	3 (5.9)	2 (3.9)	5 (9.8)	8 (15.7)	2 (3.9)
不明	26	11 (42.3)	2 (7.7)	4 (15.4)	6 (23.1)	1 (3.8)	2 (7.7)
結核治療歴							
初発	1034	567 (54.8)	66 (6.4)	60 (5.8)	157 (15.2)	150 (14.5)	34 (3.3)
再燃	213	115 (54.0)	11 (5.2)	14 (6.6)	29 (13.6)	32 (15.0)	12 (5.6)
不明	57	29 (50.9)	7 (12.3)	5 (8.8)	9 (15.8)	5 (8.8)	2 (3.5)

患者数 (%)

表4 LVFX投与期間 (1日投与量別)

1日投与量	投与期間	1カ月未満	1カ月以上 3カ月未満	3カ月以上 6カ月未満	6カ月以上 9カ月未満	9カ月以上 12カ月未満	12カ月以上
	n=1304	129 (9.9)	399 (30.6)	267 (20.5)	180 (13.8)	152 (11.7)	177 (13.6)
500 mg	711	89 (12.5)	211 (29.7)	138 (19.4)	101 (14.2)	86 (12.1)	86 (12.1)
375 mg	79	9 (11.4)	26 (32.9)	18 (22.8)	7 (8.9)	10 (12.7)	9 (11.4)
300 mg	195	13 (6.7)	47 (24.1)	39 (20.0)	41 (21.0)	24 (12.3)	31 (15.9)
250 mg	187	14 (7.5)	72 (38.5)	44 (23.5)	15 (8.0)	19 (10.2)	23 (12.3)
その他の用量	132	4 (3.0)	43 (32.6)	28 (21.2)	16 (12.1)	13 (9.8)	28 (21.2)

患者数 (%)

表5 LVFX投与開始時に併用された他の抗結核薬（直前の抗結核化学療法別）

併用された 抗結核薬	INH	RFP	PZA	SM	EB	KM	TH	EVM	PAS	CS	その他
LVFX投与直前の 抗結核化学療法	n=1304	602 (46.2)	690 (52.9)	355 (27.2)	331 (25.4)	47 (3.6)	67 (5.1)	7 (0.5)	32 (2.5)	31 (2.4)	15 (1.2)
抗結核化学療法あり	1157	509 (44.0)	591 (51.1)	307 (26.5)	301 (26.0)	38 (3.3)	54 (4.7)	6 (0.5)	25 (2.2)	25 (2.2)	11 (1.0)
標準治療A ^{a)}	591	232 (39.3)	310 (52.5)	229 (38.7)	174 (29.4)	24 (4.1)	39 (6.6)	4 (0.7)	16 (2.7)	15 (2.5)	3 (0.5)
標準治療B ^{b)}	378	178 (47.1)	190 (50.3)	27 (7.1)	86 (22.8)	7 (1.9)	9 (2.4)	1 (0.3)	5 (1.3)	4 (1.1)	3 (0.8)
その他	188	99 (52.7)	91 (48.4)	51 (27.1)	41 (21.8)	7 (3.7)	6 (3.2)	1 (0.5)	4 (2.1)	6 (3.2)	5 (2.7)
抗結核化学療法なし	147	93 (63.3)	99 (67.3)	48 (32.7)	30 (20.4)	9 (6.1)	13 (8.8)	1 (0.7)	7 (4.8)	6 (4.1)	4 (2.7)

患者数 (%)

^{a)}INH+RFP+PZA+EB（またはSM），^{b)}INH+RFP+EB（またはSM）

表6 LVFX投与開始時に併用された他の抗結核薬（LVFX投与理由別）

併用された 抗結核薬	INH	RFP	PZA	SM	EB	KM	TH	EVM	PAS	CS	その他
LVFX投与理由	n=1304	602 (46.2)	690 (52.9)	355 (27.2)	331 (25.4)	47 (3.6)	67 (5.1)	7 (0.5)	32 (2.5)	31 (2.4)	15 (1.2)
MDR	62	8 (12.9)	7 (11.3)	42 (67.7)	18 (29.0)	25 (40.3)	37 (59.7)	6 (9.7)	27 (43.5)	26 (41.9)	1 (1.6)
INH	271	61 (22.5)	201 (74.2)	167 (61.6)	59 (21.8)	34 (12.5)	46 (17.0)	7 (2.6)	28 (10.3)	29 (10.7)	4 (1.5)
RFP	84	27 (32.1)	11 (13.1)	53 (63.1)	27 (32.1)	29 (34.5)	41 (48.8)	6 (7.1)	28 (33.3)	26 (31.0)	2 (2.4)
PZA	27	9 (33.3)	14 (51.9)	8 (29.6)	4 (14.8)	7 (25.9)	11 (40.7)	2 (7.4)	6 (22.2)	8 (29.6)	1 (3.7)
SM	91	25 (27.5)	49 (53.8)	53 (58.2)	2 (2.2)	31 (34.1)	25 (27.5)	5 (5.5)	16 (17.6)	22 (24.2)	2 (2.2)
EB	67	26 (38.8)	34 (50.7)	37 (55.2)	22 (32.8)	14 (20.9)	24 (35.8)	6 (9.0)	18 (26.9)	17 (25.4)	2 (3.0)
KM	5	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	0 (0.0)
TH	14	2 (14.3)	7 (50.0)	5 (35.7)	6 (42.9)	2 (14.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	3 (21.4)	5 (35.7)	0 (0.0)
EVM	2	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
PAS	9	2 (22.2)	4 (44.4)	3 (33.3)	4 (44.4)	2 (22.2)	3 (33.3)	1 (11.1)	1 (11.1)	3 (33.3)	0 (0.0)
INH	339	36 (10.6)	132 (38.9)	31 (9.1)	129 (38.1)	210 (61.9)	11 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	7 (2.1)
RFP	407	178 (43.7)	51 (12.5)	45 (11.1)	153 (37.6)	255 (62.7)	14 (3.4)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	7 (1.7)
PZA	210	46 (21.9)	80 (38.1)	3 (1.4)	69 (32.9)	128 (61.0)	5 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	4 (1.9)
SM	22	9 (40.9)	10 (45.5)	7 (31.8)	4 (18.2)	7 (31.8)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)
EB	251	138 (55.0)	136 (54.2)	47 (18.7)	61 (24.3)	30 (12.0)	4 (1.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.8)

患者数 (%)

5, 表6)

併用薬として最も比率が高かったのはEB 751名 (57.6%)であった。しかし、直前に抗結核化学療法なしの場合にはRFPとINHの比率が高くそれぞれ67.3%, 63.3%であった。LVFX投与理由別の併用薬剤は、INH耐性の場合RFP, EB, PZAが多く使用されたが、INHも22.5%で使用されていた。RFP耐性ではPZA, TH, EBが多いが(45%以上)、併用薬剤は多岐にわたっていた。多剤耐性(MDR)の62名ではPZAとEBのほかTH, パラアミノサリチル酸(PAS), サイクロセリン(CS), およびKMなど二次抗結核薬が多剤併用されていた。先行薬に副作用があった場合でもその薬剤を継続使用した例もあり、INHで339名中36名, RFPで407名中51名あったが、PZAでは210名中3名とわずかであった。

INHによる副作用のためにLVFXが投与された339名のうち128名(37.8%)で減感作療法が実施されていた。副作用の事象別では、肝障害200名中65名(32.5%), 発

疹80名中49名(61.3%), 発熱28名中16名(57.1%)で実施された。RFPによる副作用のためにLVFXが投与された407名では194名(47.7%), 副作用の事象別では、肝障害172名中68名(39.5%), 発疹126名中90名(71.4%), 発熱73名中43名(58.9%)に減感作が実施された。

3.3 LVFXを含む治療の有効性と安全性

3.3.1 有効性

背景因子別の菌陰性化率を図3に示す。解析対象1304名のうち抗酸菌検査結果が不明および判定不能を除く1107名中1017名(91.9%)が陰性化した。うち投与理由が他の薬剤の耐性のためでは菌陽性287名中270名(94.1%), 先行薬の副作用のためでは菌陽性642名中597名(93.0%)が陰性化した。これらのうち、MDRでは86.0%(49/57名), INHとRFPの副作用ありで91.1%(133/146名)と陰性化率はやや低かった。対象疾患, 年齢, 性別, 1日投与量別の菌陰性率に大きな差はみられなかった。

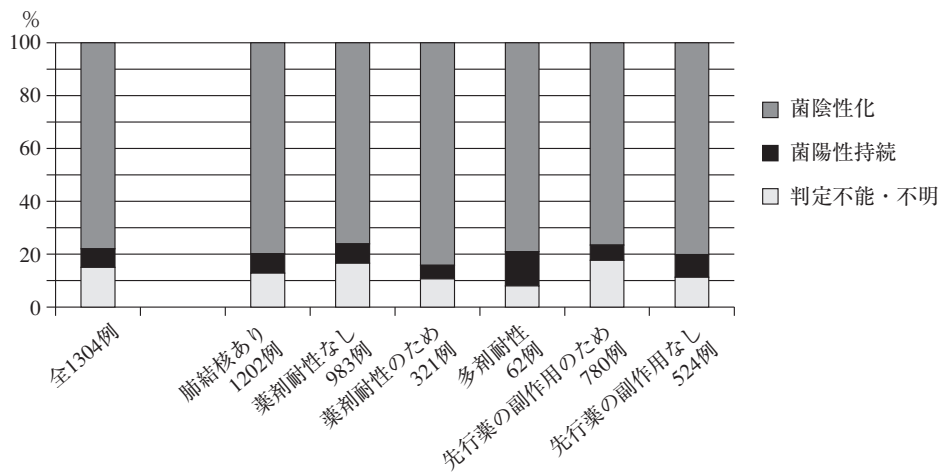


図3 LVFXを含む治療の菌陰性化率

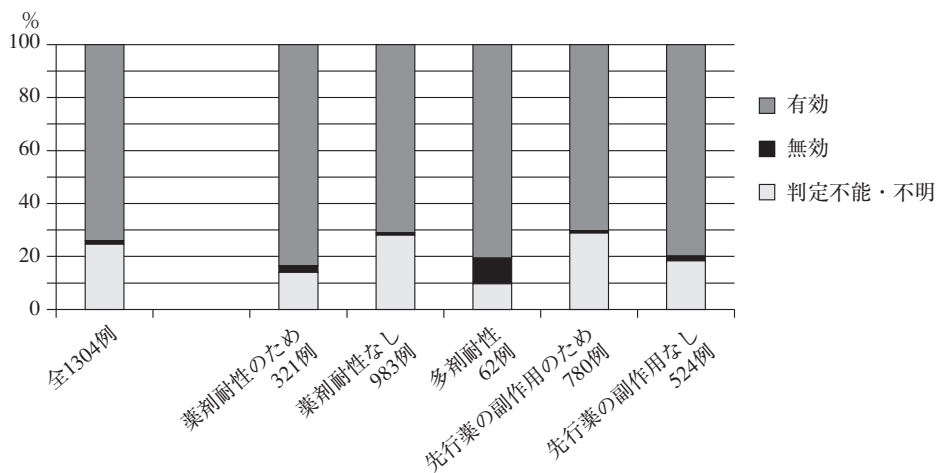


図4 LVFXを含む治療の有効率

LVFXが投与された全ての患者1458名において、抗酸菌検査結果が不明および判定不能を除く患者での菌陰性化率は91.7%（1128/1230名）であった。

図4に背景因子別の有効率を示す。解析対象1304名中臨床効果が不明および判定不能を除く983名における有効率は98.3%で（966/983名）であった。投与理由別では、薬剤耐性97.1%（268/276名）、先行薬の副作用98.7%（548/555名）、うちINHおよびRFPの副作用98.3%（116/118名）であった。MDRでは89.3%（50/56名）とやや低かったが、その他の病型、年齢、性別で層別した各因子の有効率はいずれも95%以上であった。なお、臨床効果が無効（結核死）と報告されたのは7名であった。

LVFXが投与された全ての患者1458名から、臨床効果が不明および判定不能を除く患者での有効率は98.2%（1073/1093名）であった。

LVFXの1日投与量別の菌陰性化率、有効率には一定の傾向は認められなかった（図5-a, 図5-b）。

3.3.2 安全性

副作用の有無が不明の14名を除いた1290名において、LVFXの副作用は64名に74件（5.0%）認められた。うち、重篤とされた副作用が9名に11件、非重篤な副作用は57名に62件、重篤性不明が1名に1件であった。副作用発現率は、肺結核で4.2%（48/1151名）、肺外結核で7.9%（6/76名）、肺結核+肺外結核で15.7%（8/51名）、年齢別では大差なく2.9~7.4%であった。投与理由別の副作用発現率は図6に示した。投与理由が薬剤耐性のための場合、副作用発現率は1.9%（6/317名）と低かったが、先行薬の副作用が理由の場合には6.7%（52/774名）、特にINHとRFPの双方に副作用があった場合にはLVFXにも9.1%（17/186名）に副作用がみられた。

副作用74件におけるLVFXの投与措置は、中止58件、継続11件、減量3件、減量・中止および不明が各1件であった。転帰は、消失34件（45.9%）、軽快24件（32.4%）、不変12件（16.2%）、死亡1件（1.4%）、不明3件であった。

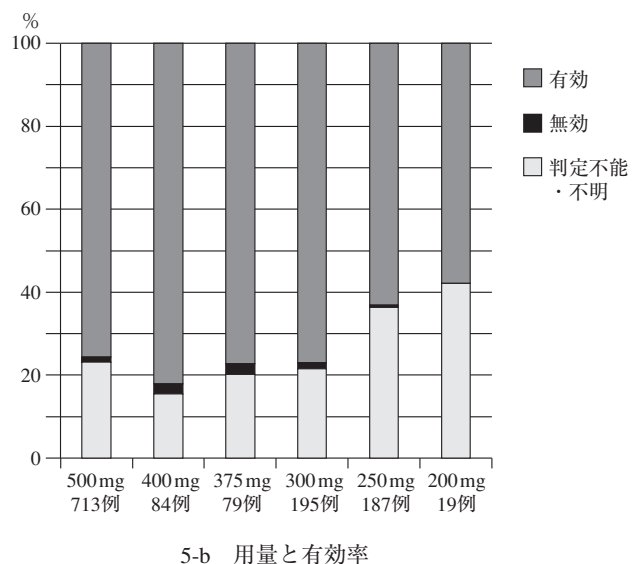
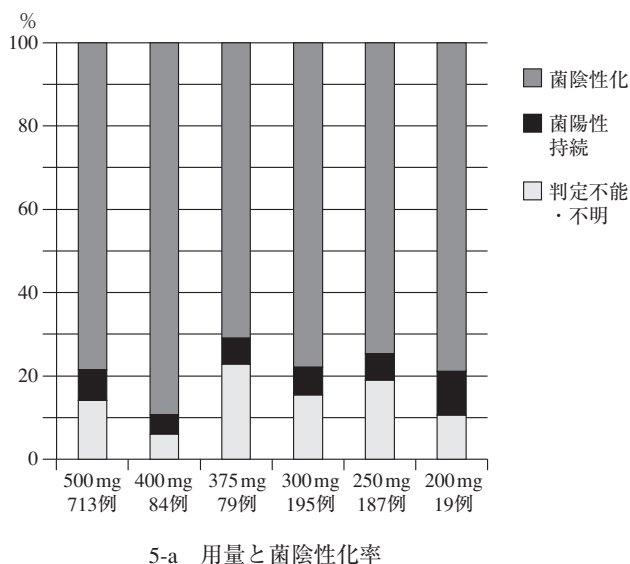


図5 LVFXの1日投与量と有効性

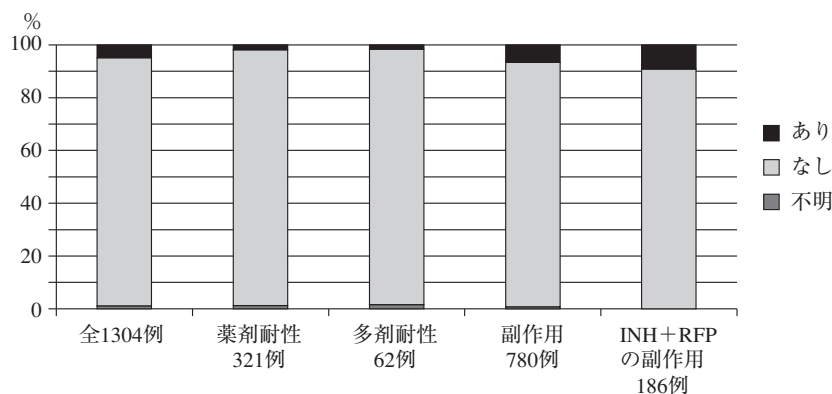


図6 LVFXの投与理由と副作用発現

中止した58件に限れば、消失27件(46.6%)、軽快20件(34.5%)、不変7件(12.1%)、死亡1件、不明3件、継続した11件では、消失4件、軽快2件、不変5件であった。

主な副作用(3名以上に発現)は、関節痛10名、腎機能障害7名、発疹、発熱、肝機能異常が各6名、肝障害、偽膜性大腸炎が各5名、腎障害、下痢、白血球減少が各3名であった(重複あり)。発疹、発熱、肝機能異常、肝障害、偽膜性大腸炎、腎障害および下痢を発現した患者ではいずれもLVFXの投与が中止された。関節痛の10名では投与継続7名、中止3名、腎機能障害の7名では減量2名、中止5名、白血球減少の3名では継続1名、中止2名であった。

重篤な副作用発現の9名11件では、いずれも投与中止の措置がとられ、転帰は消失3件、軽快4件、不変3件、死亡1件であった。肝障害または肝機能異常5件、腎機能障害または腎障害4件、血小板減少症、痙攣各1件であった。なお、肝障害を発現し死亡した1名では、死因は肺結核であり肝障害と死亡の関連性はないと担当医により判断された。

副作用発現までのLVFXの投与期間は、1週間以内20件、1カ月以内20件、3カ月未満18件、3カ月以上が15件、不明1件であった。事象別では、関節痛は2カ月以後に発現し、10名中7件が3カ月以上、偽膜性大腸炎は5例全て1カ月以内であったが、その他の事象では発現時に特定の傾向は認められなかった。

1日投与量別の副作用発現率は、500mgで4.9%(34/701名)、400mgで1.2%(1/84名)、375mgで5.1%(4/79名)、300mgで4.1%(8/194名)、250mgで7.1%(13/184名)、200mgで15.8%(3/19名)であり、1日投与量と副作用発現率には相関関係は認められなかった。

LVFX投与開始時の併用薬剤数別の副作用発現率は、LVFX単剤で17.9%(7/39名)、LVFXを含めて2剤併用で6.1%(15/246名)、3剤併用で5.8%(31/530名)、4剤併用で2.4%(8/329名)、5剤以上併用で2.1%(3/146名)であり、薬剤数が少ない場合に発現率が高かった。LVFX単独使用の患者で認められた副作用は、関節痛3名、痙攣、発熱、発疹、腎機能障害、血小板減少が各1名であった。副作用の主な事象について、併用薬の組み合わせを検討したが、特定の傾向は認められなかった。

年齢別、性別の副作用発現率は、層別した各因子でほぼ同様であった。

LVFXが投与された全ての患者1458名から不明を除いた1441名における副作用発現は75名(5.2%)であった。解析対象外の患者からの副作用は、重篤が1名に2件、非重篤が9名に9件認められた。事象名は、偽膜性大腸炎3名、骨委縮(重篤)、関節脱臼(重篤)、腎機能障害、血中クレアチニン上昇、血小板減少、胃腸障害、食欲減

退、肝障害が各1名であった。

4. 考察

回答があった138施設において、2009年7月から2011年7月までの2年間の結核入院患者からLVFX使用1458名の調査票が収集された。各医療機関の結核治療状況に関する調査で回答が得られた131施設における2010年1年間の入院患者数は7311名、2009年の新登録患者のうち登録時入院数は11818名(肺結核10379名、肺外結核1439名)⁶⁾であることを勘案すると、本調査はLVFXの使用実態の全体像を十分に反映していると考えられた。

日本、および世界の結核治療のガイドライン¹⁾³⁾において、LVFXは二次抗結核薬の一つであり、標準治療が行えない場合には選択する薬剤とされている。本調査結果でも、LVFX投与直前に74.3%の患者で標準治療が行われていた。LVFXの投与理由は薬剤耐性が24.6%、先行薬の副作用が59.8%であり、多くの場合、標準治療を変更せざるをえない状況下でLVFXが選択されていることがうかがえる。また、LVFX投与直前に抗結核薬が使用されていない患者147名では44名(29.9%)において、結核治療前から有する合併症のためにLVFXが選択されており、他の抗結核薬の使用が限定されているためにLVFXが使用されたと推察される。

一次抗結核薬、特にINHやRFPの耐性または副作用のためにLVFXが投与された患者の一部では、当該薬剤を中止することなく継続していた。耐性であると報告された薬剤が使用されている理由は、薬剤感受性検査の精度が十分に高くないこと、多剤併用が必要であって選択可能な薬剤が少ない結核治療において多剤併用による治療効果向上への期待等であると考えられる。副作用があったと考えられる薬剤については、症状・所見の程度、直近の臨床検査値、代替薬の有無、減感作療法等を考慮して、担当医の判断により当該薬剤が継続されたものと考えられる。また、RFPが使用できない場合は二次抗結核薬を中心に多種の抗結核薬が使用されていたが、RFP以外の一次抗結核薬が使用できない場合には、他の一次抗結核薬が使用されることが多かった。RFPが耐性である場合には、INHも耐性であることが多く、併用薬剤数も多く必要で治療薬選択肢が限られるため治療が困難である状況を反映している。

LVFXを含む結核治療の菌陰性化率は、解析対象患者全体で91.9%、有効率は98.3%であり、MDRに限ってもそれぞれ86.0%、89.3%と良好であった。また、投与理由別でも、他の抗結核薬の耐性の有無、副作用の有無によらず、菌陰性化率および有効率はいずれも85%以上であった。

今回調査における副作用発現率は5.0%であった。一

方、クラビット®500 mg 1日1回投与の使用成績調査（対象疾患：呼吸器感染症等の一般感染症、投与期間6.6±4.4日間、以後クラビット使用成績調査）の副作用発現率は1.6%（482/29880名）と報告されている⁷⁾。今回は先行薬の副作用のためにLVFXを使用した患者が6割を占めておりその副作用発現率は6.7%と高かったが、投与理由が薬剤耐性の場合に限ると副作用発現率は1.9%であって、先のクラビット使用成績調査とほとんど差がない。結核の治療では薬剤の投与が長期間にわたること、他の抗結核薬との併用が必須であることも副作用発現率が高くなる要因と考えられるがその関与は大きくないと考えられる。なお、クラビット使用成績調査では報告されず本調査において報告された事象は、偽膜性大腸炎（5名）、血小板減少（2名）、汎血球減少（2名）、末梢性ニューロパチー（2名）、以下、急性腎不全、血小板減少症、抗酸球増多と全身症状を伴う薬疹、全身性紅斑、喘鳴、腱炎、耳鳴り各1ずつであった。また、クラビット使用成績調査と比較して本調査で0.1%以上発現率が高かった副作用は、関節痛（0.8%）、腎機能障害（0.5%）、発疹（0.5%）、発熱（0.5%）、肝機能異常（0.5%）、肝障害（0.4%）、腎障害（0.2%）、白血球減少（0.2%）であった。いずれも、他の抗結核薬の副作用としても記載されているものであり、多剤の併用により出現頻度が高くなる可能性が考えられる。

副作用発現時期は、74件中1カ月以内が40件を占め、長期投与による報告件数の増加はみられなかった。ただし、関節痛については、その発現時期はいずれも2カ月以降であり、長期投与により発現頻度が高くなる可能性が示唆された。

総合的な安全性に関しては、クラビット使用成績調査の成績と比較すると副作用発現率が高いものの、報告された事象のほとんどは添付文書に記載があるもの、または他の抗結核薬の副作用として知られているものであり、約8割は消失もしくは軽快が確認されており、結核治療において他の薬剤が使用できない場合には許容できる範囲であると考えられた。また、他の二次抗結核薬の副作用の頻度は、添付文書によるとCSで1745例中606例（34.7%）、THとPASは「使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない」がTHは肝臓障害、過敏症、消化器症状等についてそれぞれ5%以上または詳細不明とされており、副作用発現率は今回調査におけるLVFXよりも高いと考えられる。従って、他の抗結核薬が使用できない場合、とりわけ多剤耐性結核の治療においてLVFXは許容できるのみならず、他の二次抗結核薬よりも有用性が高いと判断される。

2009年7月よりLVFX製剤は1日1回投与を基本とするクラビット®錠500 mg、錠250 mgが発売された。これ

を受け、本学会治療委員会は同年12月に「結核医療の基準」の見直し—2008年への追補(2)⁴⁾を公表し、結核症に対するLVFXの使用は1日1回500 mg（体重40 kg未満では1日1回375 mg）を推奨してきた。今回の使用実態調査では体重や腎機能に関する情報がなかったため各々の症例に関して適正用量であるか否かは不明であるが、1日投与量は500 mgを中心に概ねガイドラインに沿って使用されていることが確認された。

結核治療において一次抗結核薬を使用する標準治療（INH, RFP, PZA, EB〔またはSM〕の併用）は非常に強力な治療法であり、高い治療効果が得られる。一方で、一次抗結核薬による薬剤耐性や副作用のために標準治療を継続することができない患者が後を絶たない。更に、INH, RFPに加え二次抗結核薬の注射剤（KM, エンビオマイシン（EVM））およびキノロン剤にも耐性を示す超多剤耐性結核が国内外で報告され⁸⁾、警戒が高まっている。本調査では、LVFX耐性であることが判明しLVFXの投与を中止した患者が13名あった。また、結核治療において治療開始時の単剤投与は薬剤耐性を誘導する可能性が高いため禁忌とされているが、本調査においてLVFX単独で治療を開始した患者が39名あった。

LVFXの結核治療における必要性はWHOのガイドライン等に記載されており、特に多剤耐性結核等の患者にとって貴重な薬剤である。産官学が連携し、結核治療におけるLVFXの適正使用を、一般臨床医などに広く周知するためにも、LVFXの適応症に結核症が追加される必要がある。また、結核医療の基準に記載して公費負担対象とし、結核医療において適正に使用できる環境を整える必要がある。

謝 辞

ご多忙な中、本アンケート調査にご協力いただきました全国の医療機関の皆さまに厚くお礼申し上げます。

〔文 献〕

- 1) WHO: Treatment of tuberculosis GUIDELINES Fourth edition, WHO/HTM/TB/2009.420.
- 2) 日本結核病学会治療委員会:「結核医療の基準」の見直し—第2報. 結核. 2003; 78: 497-499.
- 3) 日本結核病学会治療委員会:「結核医療の基準」の見直し—2008年. 結核. 2008; 83: 529-535.
- 4) 日本結核病学会治療委員会: 結核治療におけるレボフロキサシンの使用方法について—「結核医療の基準」の見直し—2008年への追補(2). 結核. 2010; 85: 7.
- 5) 重藤えり子: 結核治療におけるフルオロキノロン剤およびその他の保険適応外薬剤使用の現状—アンケート調査より. 結核. 2010; 85: 757-760.
- 6) 結核予防会編:「結核の統計 2011」. 結核予防会, 東

京, 2011, 107.
7) 堀 誠治, 内納和浩, 山口広貴, 他: Levofloxacin 500 mg 1日1回投与の安全性・有効性. 日治療法会誌. 2011; 59: 614-633.

8) WHO: Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/2010.3

日本結核病学会治療委員会

委員長 重藤えり子
副委員長 吉山 崇
委員 藤兼 俊明 新妻 一直 斎藤 武文 桑原 克弘
早川 啓史 露口 一成 小橋 吉博 藤田 次郎

日本結核病学会理事長 渡辺 彰