

## 結核標準治療が行えない症例における levofloxacin の 使用状況と治療成績の検討

<sup>1,2</sup>久能木真喜子    <sup>1,3</sup>川辺 芳子    <sup>1</sup>鈴木 純子    <sup>1</sup>島田 昌裕  
<sup>1,4</sup>金子 有吾    <sup>1</sup>松井 芳憲    <sup>1</sup>川島 正裕    <sup>1</sup>大島 信治  
<sup>1</sup>有賀 晴之    <sup>1</sup>益田 公彦    <sup>1</sup>松井 弘稔    <sup>1</sup>田村 厚久  
<sup>1</sup>永井 英明    <sup>1</sup>赤川志のぶ    <sup>1</sup>長山 直弘    <sup>1</sup>豊田恵美子  
<sup>1,5</sup>町田 和子    <sup>1</sup>中島 由槻

**要旨:**〔目的〕当院の結核治療で、レボフロキサシン (LVFX) を抗結核薬として使用した状況、理由、治療成績を検討する。〔対象と方法〕2005年に当院結核病棟へ入院し結核治療を開始した331例を対象とし、LVFXを使用した48例 (14.5%) の使用理由、使用状況、治療成績を検討する。さらに、初回標準治療開始後の処方変更でLVFXを使用した群とLVFXを使用せず減感作療法や他の抗結核薬を使用した群での菌陰性化率を比較する。〔結果〕初回治療302例中41例 (13.6%)、再治療29例中7例 (24.1%) でLVFXは使用されていた。LVFXによる副作用で中止になった症例はなかった。初回標準治療で開始した269例中26例が処方変更でLVFXを使用し、その理由は抗結核薬の副作用が23例 (88.5%)、薬剤耐性が3例 (11.5%) であった。標準治療で開始し5カ月間菌検査の経過を追えた初回治療例228例のうち、処方変更後にLVFXを使用した22例の菌陰性化率は3カ月目68.2%、4カ月目95.5%、5カ月目100%であった。これは処方変更でLVFXを使用しなかった群と比較し菌陰性化率に差を認めなかった。〔結論〕初回標準治療が継続できない症例においてLVFXの使用は、LVFXによる顕著な副作用はなく菌陰性化においても有用であった。現在LVFXは抗結核薬として保険適応承認されていないが、結核治療で使用可能な薬剤が制限される際には必須薬剤となる。今後抗結核薬としてLVFXが適切に使用できることが望まれる。

**キーワード:** 結核, レボフロキサシン, 抗結核薬, 菌陰性化率, 処方変更

### はじめに

レボフロキサシン (LVFX) は抗結核薬として保険適応承認されていないが、LVFXを含むニューキノロンの有効性は確認されており<sup>1)~4)</sup>、日本結核病学会治療委員会は「結核医療の基準」の見直し—2008年において標準治療が行えない状況でのLVFXの使用を推奨している<sup>5)6)</sup>。しかし、標準治療が行えない状況でLVFXを使用した例の治療の現状や治療成績は報告されていない。そこで、今回当院における結核治療でのLVFXの使用状況と、その治療成績について検討した。

### 対象と方法

2005年に当院結核病棟へ入院した結核患者は、355例であった。早期死亡、早期転院の早期の定義を入院後1カ月とした。355例のうち早期死亡した12例、早期転院した1例、入院以前より治療を開始されていた11例を除き、新規に治療を開始した331例を今回の対象とした。内訳は初回治療302例、再治療29例であった。最終的に初回治療では41例、再治療では7例にLVFXが使用されており、その使用理由、使用状況、治療成績について検討した。次に、初回標準治療開始後の処方変更の際に

<sup>1</sup>独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科, <sup>2</sup>順天堂大学呼吸器内科, <sup>3</sup>川辺内科クリニック, <sup>4</sup>慈恵医科大学付属第3病院, <sup>5</sup>公害健康被害補償不服審査会

連絡先: 久能木真喜子, 順天堂大学呼吸器内科, 〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1 (E-mail: komanogi@juntendo.ac.jp)

(Received 1 Dec. 2010/Accepted 5 Jul. 2011)

LVFXを使用した群とLVFXを使用せず減感作療法や他の抗結核薬を使用した群で菌陰性化までの治療成績を比較した。

## 結 果

### (1) LVFX使用の経緯と使用頻度

対象331例(男/女:241/90)の背景をTable 1に示す。初回治療例は302例、再治療例は29例であった。初回治療302例で、isoniazid (INH or H), rifampicin (RFP or R), pyrazinamide (PZA or Z), ethambutol (EB or E) またはstreptomycin (SM or S) の4剤〔HRZE(S)と略す〕もしくはHRE(S) 3剤での標準治療で開始したものは269例、入院時に合併症などの理由があり標準治療以外で開始したもの(非標準治療)は33例であった。平均年齢(平均±標準偏差)は標準治療57.7±21.9歳、非標準治療は72.4±13.3歳であった。標準治療例の中で肺結核は264例で、菌培養陽性者は253例(95.8%)であった。非標準治療例では、33例全例が肺結核で菌培養陽性者は32例(97.0%)であった。再治療29例では、HRZE(S)もしくはHRE(S)で開始したものは25例(69.4±16.9歳)、他の治療方式で開始したものは4例(75.8±6.4歳)であった。

次に対象331例のLVFX使用の経緯をFig. 1に示す。初回治療302例のうち標準治療HRZE(S)もしくはHRE(S)で開始したものは269例であった。HRZE(S) 4剤使用は154例であり、そのうち処方変更したものは39例(25.3%)で、処方変更後LVFXを使用したものは39例中13例(33.3%)であった。HRE(S) 3剤で開始したものは115例であり、そのうち処方変更したものは43例(37.4%)で、LVFX使用は13例(30.2%)であった。初回治療で非標準治療での開始は33例で、そのうち最初からLVFXを処方したものは14例であった。非標準治療で開始時LVFXを使用していない19例のうち、途中で処方変

更したものは7例であった。そしてその後LVFXを使用したものは7例中1例であった。再治療29例では、標準治療方式で開始したものは25例であった。そのうちHRZE(S) 4剤での開始は11例であった。その後の処方変更は4例でそのうちLVFX使用は2例であった。HRE(S) 3剤で開始したものは14例であった。処方変更は5例ありそのうち2例でLVFXを使用していた。再治療例で、非標準治療方式で開始したのは4例あり最初からLVFXを使用したのは3例であった。以上より、LVFXの使用は初回治療では302例中41例(13.6%)、再治療では29例中7例(24.1%)であり、全体では331例中48例(14.5%)であった。LVFX使用例において、LVFXの副作用により中止になった症例はなかった。

### (2) LVFX使用の理由、開始時期、副作用

331例中、治療開始時よりLVFXを使用したのは17例(5.1%)であった。その使用理由をTable 2に示す。初回治療14例において、8例は開始時より眼障害(白内障、緑内障、糖尿病性網膜症)が著しくEBを使用せずLVFXを使用していた。また治療前より肝障害が著明であったためPZAは使わずLVFXを使用している例が6例あった。再治療3例では、全例が耐性の可能性を想定し、LVFXを使用していた。

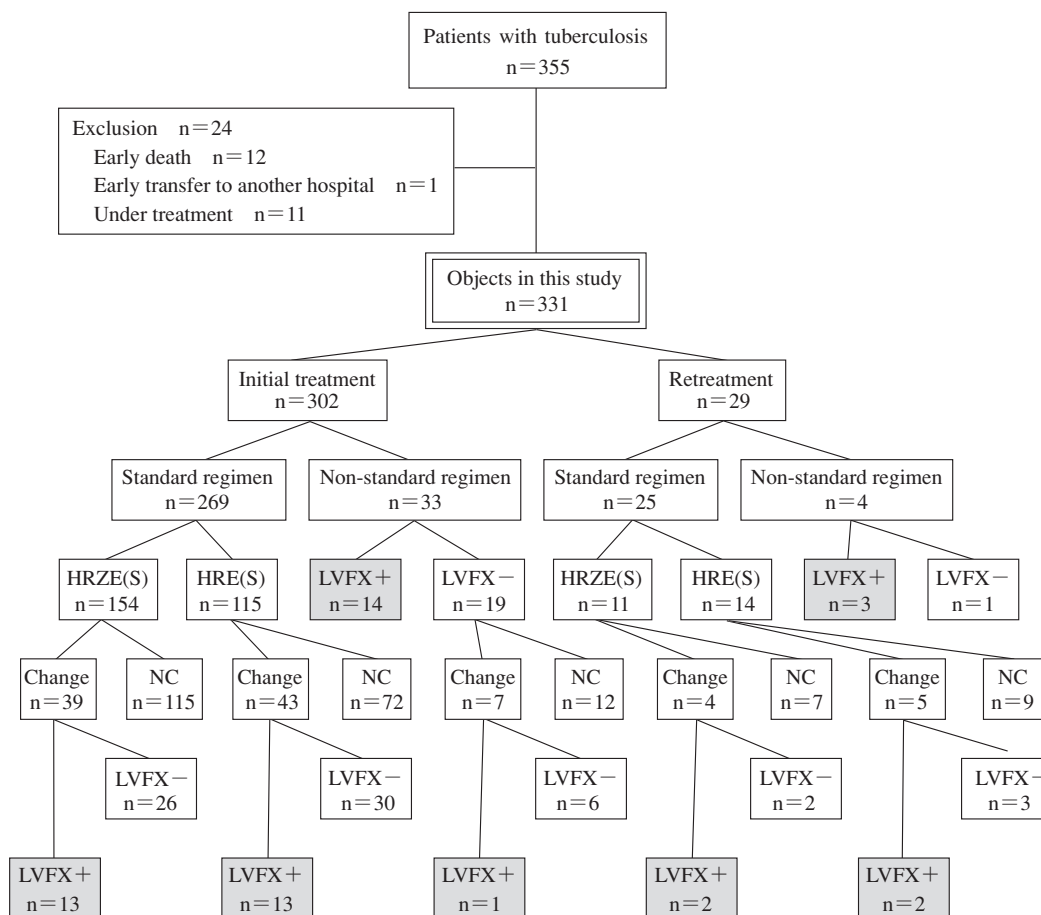
治療途中で処方変更してLVFXを使用したのは31例(9.4%)で、その薬剤変更理由をTable 3に示す。そのうち初回標準治療開始後に処方変更でLVFXを使用したのは26例で、LVFX使用理由は抗結核薬の副作用によるものが23例(88.5%)、薬剤耐性判明によるものが3例(11.5%)であった。副作用の内訳は、肝機能障害10例、次いで皮疹5例が多く、副作用により中止した薬剤に代わって使用されていた。再治療のうち標準治療方式で開始し処方変更でLVFXを使用した4例は皮疹出現による変更が2例、耐性による変更が2例であった。

なお、上記の31例において、①副作用の推定原因薬剤

**Table 1** Characteristics of the patients with tuberculosis admitted to Tokyo National Hospital in 2005

	Initial treatment		Retreatment	
	Standard Tx	Non-standard Tx	Standard Tx	Non-standard Tx
Number	269	33	25	4
Mean age ± SD	57.7 ± 21.9	72.4 ± 13.3	69.4 ± 16.9	75.8 ± 6.4
Sex (male/female)	195/74	26/7	16/9	4/0
Pulmonary TB	264	33	24	4
Cavity formation (+/-)	148/116	18/15	11/13	3/1
Smear/Culture				
(+/+)	224	29	19	4
(-/+)	29	3	3	0
(+/-)	4	0	1	0
(-/-)	7	1	1	0
Extra pulmonary TB	5	0	1	0

Tx: therapy TB: tuberculosis



**Fig. 1** Course of the treatment for patients with tuberculosis admitted to Tokyo National Hospital in 2005.   the patients who were used LVFX.

H: isoniazid, R: rifampicin, Z: pyrazinamide, E: ethambutol, S: streptomycin, LVFX: levofloxacin, NC: no change

**Table 2** The reason of using LVFX as primary regimen

	Initial treatment n=14	Retreatment n=3
Optic disorder	8 (57.1%)	
Liver function disorder	6 (42.9%)	
Resistance/possibility for resistance		3 (100%)

**Table 3** The causes of alteration to the drugs including LVFX from regimen without LVFX

	Initial treatment		Retreatment
	Standard Tx n=26	Non-standard Tx n=1	Standard Tx n=4
Adverse reaction	23 (88.5%)	1 (100%)	2 (50.0%)
Liver function disorder	10	1	
Dermatosis	5		2
Optic disorder	1		
Renal function disorder	2		
Numbness	2		
Fever up	1		
Low number of platelets	1		
Vomiting	1		
Resistance	3 (11.5%)		2 (50.0%)

に対する代替薬としての使用が14例、②すべての薬剤を中止した後に複数の未使用薬とともに開始が12例、③薬剤耐性による変更使用は5例であった。耐性とされた5例のうち最終的にINHを含む薬剤耐性は3例で、そのうちINHとRFPの両剤耐性は再治療例の1例であった。他の2例は前医よりINHやEBの薬剤耐性があると報告されたが、当院での精査で薬剤耐性なしと判明した。

上記の31例でLVFXの開始時期に特徴は見られなかった。LVFXの開始時期は、初回治療27例では治療開始後2週未満が3例、2～4週未満が9例、4～8週未満が7例、8週以上が8例であった。再治療4例では治療開始後2週未満が1例、4～8週未満が1例、8週以上が2例でLVFXが開始されていた (Table 4)。

処方変更後LVFXの副作用のために投与中止になった例はなかった。

### (3) 菌培養陰性化率 (菌陰性化率) の比較

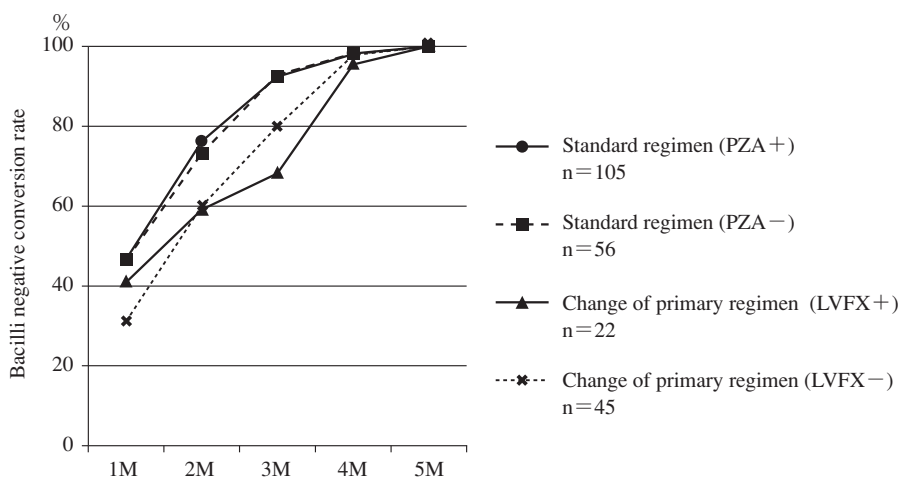
標準治療で開始した初回治療269例のうち、治療開始後5カ月間経過観察できた入院時喀痰培養陽性例228症例でMGITによる培養陰性化率を比較検討した (Fig. 2)。除外例は菌培養陰性例16例、菌培養陽性のまま死亡した14例、転院後の詳細不明11例である。標準治療群の菌陰性化率は、HRZE(S) 4剤使用群 (PZA+) では3カ

月目92.4%、4カ月目98.1%、5カ月目100%であった。HRE(S) 3剤使用群 (PZA-) では3カ月目92.9%、4カ月目98.2%、5カ月目100%であった。処方変更でLVFXを使用し菌の経過が追えたのは22例 [HRZE(S) で開始11例、HRE(S) で開始11例] で、菌陰性化率は3カ月目68.2%、4カ月目95.5%、5カ月目100%であった。標準治療例の陰性化時期と比較して約1カ月遅れたが4カ月目には95%以上が陰性化し、5カ月目には100%陰性化した。処方変更でLVFXを使用しなかった群45例 (減感作療法を行った39例、その他6例) での菌陰性化率は3カ月目80.0%、4カ月目97.8%、5カ月目100%であった。この群では二次薬の使用はなかった。また、処方変更でLVFXを使用した群22例と処方変更でLVFXを使用しなかった群45例とで1カ月目から5カ月目までそれぞれで陰性化率に有意差は認めなかった (Fisher's test)。さらに、この評価対象の228例において2010年9月現在、再発症例は認めていない。

Fig. 2における処方変更後LVFXを使用した群22例とLVFXを使用しなかった群45例の背景についてTable 5に示す。平均年齢 (平均±標準偏差) は前者22例で56.0±20.5歳、後者45例で58.5±21.1歳であった。空洞形成は前者で14例 (63.6%)、後者で26例 (57.8%)であった。

**Table 4** The interval between the time the patients with tuberculosis started the treatment without LVFX and the time they started to have treatment with LVFX

Interval (weeks)	Initial treatment n=27	Retreatment n=4
~2W	3 (11.1%)	1 (25.0%)
2~4W	9 (33.3)	0 (0)
4~8W	7 (25.9)	1 (25.0)
8W~	8 (29.6)	2 (50.0)



**Fig. 2** Negative conversion rates in sputum culture positive tuberculosis patient (n=228) with (n=67) and without (n=161) alteration of standard regimen. PZA: pyrazinamide

**Table 5** The background of the tuberculosis patients with alteration of standard regimen in Fig. 2

	LVFX+	LVFX-	P value*
Number	22	45	
Mean age $\pm$ SD	56.0 $\pm$ 20.5	58.5 $\pm$ 21.1	n.s.
Sex (male/female)	16/6	33/12	n.s.
Cavity formation (+/-)	14/8	26/19	n.s.
Smear			
-	1 ( 4.5%)	5 (11.1%)	n.s.
1+	5 (22.7 )	17 (37.8 )	n.s.
2+	5 (22.7 )	7 (15.6 )	n.s.
3+	11 (50.0 )	16 (35.6 )	n.s.
Key drugs used after changing primary regimen			
H+R	11 (50.0%)	39 (86.7%)	p<0.001
R only	5 (22.7 )	0 ( 0 )	n.s.
H only	6 (27.3 )	4 ( 8.9 )	n.s.
Death without using any key drugs		2 ( 4.4%)	n.s.

\*For comparison of the LVFX- group:  $\chi^2$  test

入院時の喀痰塗抹検査ではLVFXを使用した群では多量排菌者(2+, 3+)は16例(72.7%), LVFXを使用しなかった群では23例(51.1%)であった。処方変更後LVFXを使用した22例では処方変更後最終的には全例でINHもしくはRFPのkey drugが使用されていた。処方変更後LVFXを使用しなかった群でも薬剤中止のまま死亡した2例を除いた43例は最終的にはINHもしくはRFPが使用されていた。RFP使用はLVFX使用群で16例(72.7%), LVFXを使用していない群では39例(86.7%)であった。処方変更後最終的にINH, RFPの両薬剤が使用できたのはLVFX使用群では11例(50.0%)に対し, LVFXを使用しなかった群のうち39例(86.7%)であった(p<0.001)。

## 考 察

Fluoroquinolone系薬剤は薬剤耐性結核, とくに多剤耐性結核菌(MDR-TB)の治療において国際的に必須の薬剤となっている<sup>7,8)</sup>。ATSは, 結核治療に関してfirst-line drugsとしてINH, RFP, PZA, EB, SMを用い, second-line drugsまたはfluoroquinoloneの使用はMDR-TBあるいはfirst-line drugsが使用できない際にのみ使用するよう提案している<sup>7)</sup>。わが国でも「結核医療の基準」の見直し—2008年の中で, 標準治療が行えない場合には他の抗結核薬と併用してfluoroquinoloneの使用を推奨している<sup>9,10)</sup>。実際に臨床の現場でも, MDR-TBの治療の際のみならずfirst-line drugsで結核治療中に副作用が出現した場合の代替薬として使用されている。

Fluoroquinoloneはfirst-line drugであるEBと同等の効果があること<sup>3)</sup>, さらにその安全性について長期投与をしても副作用が少ないという報告がある<sup>4)</sup>。これらの報告はfluoroquinoloneを抗結核薬として使用する利点として考えられる。

LVFXの副作用として関節痛が時にあるが, 今回対象の48例では副作用のためにLVFXを中止した例はなかった。また感受性に関しては, 当院での薬剤感受性検査は治療開始時にINH, RFP, SM, EB, PZAの5剤のみを液体培地MGITシステムで行っており, いずれかに耐性が認められた場合のみ, 他の薬剤の感受性検査を施行している。そのため, LVFXへの耐性が当初あったのかどうかは調べていなかった。抗結核薬で1剤以上の耐性が判明もしくは疑われ, 結核治療薬としてLVFXを使用した5例ではLVFX耐性のものは認めなかった。

Fluoroquinoloneにおける結核治療での使用効果の検討も諸施設で行われており, LVFXとオフロキサシン(OFLX)がMDR-TBに対して中心的な役割を果たすというエビデンス<sup>9)10)</sup>が示された。多田らは, 多剤耐性肺結核の治療におけるOFLXとLVFXの有用性を証明している<sup>11)</sup>。Chanらは, MDR-TBの治療においてfluoroquinoloneの使用は予後に関与する独立因子であると報告している<sup>12)</sup>。しかしながら, 抗結核薬としてのfluoroquinoloneの追加効果がないという報告<sup>13)</sup>もある。

以上のように, 多剤耐性結核においては様々なfluoroquinoloneの使用の検討がされているが, 初回標準治療開始後の処方変更でfluoroquinoloneを使用した例の検証は, われわれが調べるかぎり存しない。

今回われわれは, 5カ月以上経過を追えた初回標準治療228例で菌陰性化率を検討した。途中で処方変更してLVFXを使用した例の副作用出現時期, 投薬中止期間, LVFX開始時期など患者の背景は様々であった。LVFXを使用するか, 減感作を行うか, 他の抗結核薬を使用するかは副作用の内容, 原因推定薬剤, 症状により判断するが, 今回LVFXへの変更群では減感作を行いやすい発熱は1例のみであった。PZAによる肝機能障害と判断した場合は減感作は行っていない。処方変更してLVFX

を使用した群, LVFXを使用せず減感作療法や他の抗結核薬を使用した群での5カ月の治療期間において菌陰性化率に差は認められなかった。両群の処方変更後の治療薬の内訳としてLVFXを使用した群では22例全例, LVFXを使用せず既存の抗結核薬を使用した群では43例(薬剤中止のまま死亡した2例を除く)とほぼ全例で, 最終的にはINHもしくはRFPのkey drugは使用されていた。LVFXの使用に関しては, 結核患者の年齢分布や空洞形成の有無よりも入院時喀痰塗抹検査の結果が影響していた。処方変更でLVFXを使用した群には多量排菌者(2+, 3+)が多い傾向にあった。排菌量の多い患者で副作用が認められた場合, 早期に喀痰塗抹陰性化させるために主治医が既存の抗結核薬の代替薬や未使用薬としてLVFXを使用していたと考える。以上より, 処方変更後にLVFXを使用した群では, 排菌量が多く重症度が高い傾向にあること, さらに処方変更でLVFXを使用していない群と比較してkey drugであるINHとRFPの両者を使用できた症例が有意に少ないにもかかわらず, 菌陰性化率に差がないことから, 処方変更でのLVFXの使用は有用であることが示唆されたと考えられる。

結核治療での再発率について, PZAを加えた4剤6カ月治療とPZAを加えない9カ月治療終了後の再発率は3年追跡でそれぞれ1.6%と2.0%であったと英国胸部疾患学会(BTS)は報告し<sup>14)</sup>, 本邦でも和田らがPZAを加えた6カ月治療での再発率は3.2%であった<sup>15)</sup>と報告している。われわれは, 5カ月以上菌検査の経過を追えた標準治療で開始した初回治療228例において2010年9月現在まで追跡したが, 途中から治療変更でLVFXを使用した22例も含め再発例は1例も認めなかった。

標準治療で開始した初回治療例では, 処方変更例でも4カ月目には標準治療を継続できた例の1カ月遅れで同じ菌陰性化が得られること, また, 処方変更でLVFXを使用した群は処方変更でLVFXを使用せず減感作療法や他の抗結核薬を使用した群と同等に効果があると思われる。さらに治療開始後5年を経過した現在, 再発例も認めていない。現在LVFXは保険適応として承認されていないが, 結核治療でMDR-TBもしくは使用可能な薬剤が限られてしまう際には必須な薬剤である。今後, 日本でも結核治療においてLVFXが必要に応じ適切に使用できるようになることが望まれる。

## 結 論

結核治療におけるLVFXの使用は初回治療例では302例中41例(13.6%), 再治療例では29例中7例(24.1%)であり, 全体では331例中48例(14.5%)であった。標準治療で開始した初回治療269例中処方変更でLVFXを使用した26例の使用の理由は, 抗結核薬の副作用によ

るものが23例(88.5%), 薬剤耐性によるものが3例(11.5%)であった。そのうち5カ月以上菌検査の経過を追えた228例の菌陰性化率の検討で, 標準治療の継続ができず, 処方変更でLVFXを使用せず減感作療法や他の抗結核薬を使用した群と, 代替および未使用薬としてLVFXを使用した群の菌陰性化率に差は認めなかった。

## 文 献

- 1) Gillespie SH, Kennedy N: Fluoroquinolones: a new treatment for tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998; 2: 265-271.
- 2) Ginsburg AS, Grosset JH, Bishai WR: Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3: 432-442.
- 3) Kohno S, Koga H, Kaku M, et al.: Prospective comparative study of ofloxacin or ethambutol for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Chest.* 1992; 102: 1815-1818.
- 4) 河原 伸, 多田敦彦, 永礼 旬, 他: 抗結核薬としてのニューキノロン薬の臨床的評価. *結核.* 1999; 74: 71-75.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) ATS/CDC/IDSA: Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 603-662.
- 8) WHO Global Tuberculosis Programme Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 3rd ed. World Health Organization, Geneva, 2003, 27-38.
- 9) Yew WW, Chan CK, Chau CH, et al.: Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens. *Chest.* 2000; 117: 744-751.
- 10) Yew WW, Chan CK, Leung CC, et al.: Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: preliminary results of a retrospective study from Hong Kong. *Chest.* 2003; 124: 1476-1481.
- 11) 多田敦彦, 河田典子, 柴山卓夫, 他: 多剤耐性結核に対するofloxacin, levofloxacinの*in vitro*抗菌活性と臨床効果. *結核.* 2006; 81: 337-344.
- 12) Chan ED, Laurel V, Strand MJ, et al.: Treatment and Outcome Analysis of 205 Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 1103-1109.
- 13) El-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP, et al.: Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis.* 1998; 26: 1148-1158.
- 14) BTS: A controlled trial of 6 months' chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Final report: results during the 36 months after the end of chemotherapy and beyond. *Br J Dis Chest.* 1984; 78: 330-336.

15) 和田雅子, 青柳昭雄: PZAを加えた6カ月短期化学療法

の評価. 結核. 2001; 76: 221.

Original Article

EVALUATION OF TUBERCULOSIS TREATMENT INCLUDING LEVOFLOXACIN (LVFX) IN CASES WHO COULD NOT CONTINUE STANDARD REGIMEN

<sup>1,2</sup>Makiko KUNOGI, <sup>1,3</sup>Yoshiko KAWABE, <sup>1</sup>Junko SUZUKI, <sup>1</sup>Masahiro SHIMADA,  
<sup>1,4</sup>Yugo KANEKO, <sup>1</sup>Yoshinori MATSUI, <sup>1</sup>Masahiro KAWASHIMA, <sup>1</sup>Nobuharu OHSHIMA,  
<sup>1</sup>Haruyuki ARIGA, <sup>1</sup>Kimihiko MASUDA, <sup>1</sup>Hironori MATSUI, <sup>1</sup>Atsuhisa TAMURA,  
<sup>1</sup>Hideaki NAGAI, <sup>1</sup>Shinobu AKAGAWA, <sup>1</sup>Naohiro NAGAYAMA, <sup>1</sup>Emiko TOYOTA,  
<sup>1,4</sup>Kazuko MACHIDA, and <sup>1</sup>Yutsuki NAKAJIMA

**Abstract** [Objective] The purpose of this study was to evaluate tuberculosis treatment including levofloxacin (LVFX) and to investigate the effectiveness of changing drug regimens at our hospital.

[Subjects and Methods] A retrospective study was conducted on 331 patients with tuberculosis admitted to Tokyo National Hospital in 2005. Out of these 331 patients, LVFX was used in 48 (14.5%), 41 of which were initial-treatment cases. We studied why and how LVFX was used and compared bacteriological negative conversion rates between the initial-treatment cases in which the initial standard regimen was changed to regimens including LVFX, and those in which the initial standard regimen was either maintained throughout or modified with drugs other than LVFX. Sputum cultures were examined with Mycobacteria Growth Indicator Tube System (BACTEC MGIT 960).

[Results] LVFX was used in 41 (13.6%) of 302 initial-treatment cases and in 7 (24.1%) of 29 retreatment cases. Out of the 269 initial-treatment cases starting with the standard regimen, LVFX was later used in 26 cases (9.7%). The reasons for using LVFX were adverse reaction to antituberculosis drugs in 23 cases (88.5%) and resistance to antituberculosis drugs in 3 cases (11.5%).

We investigated the bacteriological conversion rate in 228 patients who could be followed up for more than five months. The conversion rates in 105 cases under the standard regimen including PZA (PZA+) were 92.4% in three months, 98.1% in four months, and 100% in five months. The rates in 56 cases

under the standard regimen without PZA (PZA-) were 92.9%, 98.2% and 100%, respectively. The rates of 22 cases under the initial regimen modified with LVFX (LVFX+) were 68.2%, 95.5% and 100%, respectively. In 45 cases under the initial regimen modified with drugs other than LVFX (LVFX-), the rates were 80.0%, 97.8% and 100%, respectively.

[Conclusion] This study showed that LVFX was an effective drug in terms of the bacteriological conversion rate, without adverse reaction. LVFX is not approved as an antituberculosis drug in Japan, but it is often used in cases of MDR-TB or in situations in which the patients cannot continue treatment with the standard regimen. We hope that LVFX will be approved as an antituberculosis drug as soon as possible in Japan.

**Key words**: Tuberculosis, Levofloxacin, Antituberculosis drugs, Bacilli negative conversion rate, Change of regimen

<sup>1</sup>National Hospital Organization Tokyo National Hospital, <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, Juntendo University School of Medicine, <sup>3</sup>KAWABE Clinic, <sup>4</sup>Department of Pulmonary Medicine, Jikei University School of Medicine, <sup>5</sup>Pollution-related Health Damage Compensation Grievance Board

Correspondence to: Makiko Kunogi, Department of Respiratory Medicine, Juntendo University School of Medicine, 2-1-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421 Japan. (E-mail: komanogi@juntendo.ac.jp)