

結核に対するレボフロキサシン長期使用の有害事象に関する前向き研究

結核療法研究協議会内科会

要旨：〔目的〕 抗菌薬であるが結核にも有効なレボフロキサシン (LVFX) については、長期使用に伴う有害事象の頻度についての前向き研究の報告はない。LVFXの結核薬として長期使用の可否が課題となっているため、長期使用に伴う有害事象を検討する。〔方法〕 結核療法研究協議会参加施設によるLVFXの長期使用例の前向き検討によって有害事象の頻度を集計・報告する。〔結果〕 全91例中、LVFXと関係のある、もしくは、その可能性があると判断された有害事象は7例であった。関節痛または筋肉痛が5例を占め、これらは、LVFX開始後37日から157日で発生していた。培養陽性49例は1例の1カ月後死亡例、1例の画像改善・菌検査なし例を除き、6カ月以内に47例全例陰性化していた。〔考察と結論〕 LVFXは安全に長期使用できると考えられたが、関節痛については注意が必要である。
キーワード：レボフロキサシン、長期使用、有害事象、結核、ニューキノロン

はじめに

レボフロキサシン (LVFX) は、細菌性肺炎および非定型肺炎いずれにも広く推奨されているニューキノロン系抗菌薬¹⁾であるが、結核についても多剤耐性結核においてはその使用が治療成績の改善に有用であったと報告されている²⁾。WHO³⁾、米国胸部疾患学会⁴⁾、日本結核病学会⁵⁾などの結核治療に関する指針においては、イソニアジド (INH) やリファンピシン (RFP) が使用できない症例へのLVFXの使用が推奨され、結核の臨床の場合において使用されている⁶⁾が、わが国では抗結核薬としては薬事承認されていない。通常抗菌薬の使用は1カ月未満の期間であり、その長期の使用に伴う有害事象については、後ろ向き研究による報告はある⁶⁾が、前向き研究はなされていない。本検討は前向きにLVFXの長期使用症例における有害事象の発生を観察することを目的とした。また、抗結核薬として有効性を示すための二重盲検試験ではないが、治療失敗の頻度の検討は有用な情報となるため、今回の検討対象症例の治療成績についても報告する。

方 法

結核療法研究協議会は、結核治療にあたっている医療機関の研究目的の組織である。本検討は、結核療法研究協議会参加施設において、LVFXを6カ月以上の長期に使用すると予測される結核症例を、LVFX使用開始時に登録し、臨床情報を収集したものである。収集した情報は、性、年齢、体重、合併症の有無、喀痰塗抹・培養菌所見の経過、画像所見、LVFX使用量、LVFX使用前および使用開始後の併用薬剤、血算、肝機能・腎機能の血液検査の経過、有害事象と判断した事象の有無と内容および転帰である。患者登録は2010年7月から2013年9月にかけて行った。治療開始時の菌検査について、その日に検査が行われなかった場合は前後2週間以内に行われている日の検査結果により代用した。また、LVFX投与終了時の菌検査が行われていないがLVFX投与中に2回以上培養陰性を確認している場合は、菌陰性化と判断した。

副作用の頻度については、対象者中出現した人の割合を求め、副作用なしの期間については、カプラン・マイヤー法で生存分析を行った。統計解析はエクセル統計

連絡先：吉山 崇，結核療法研究協議会内科会，結核予防会結核研究所，〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24
(E-mail: yoshiyama@jata.or.jp)

(Received 18 Feb. 2014/Accepted 8 Apr. 2014)

(㈱社会情報サービス) を用いて行った。

本検討は、研究目的で薬品の投与を行う介入研究ではなく、観察研究であり、疫学研究に関する倫理指針に従って行った。結核療法研究協議会には倫理委員会が存在しないため、執筆者の所属する結核研究所の倫理委員会による承認(2010年9月1日受付番号22-1)を受けた。

結 果

全対象症例91例の背景、投与期間、投与量、併用薬剤をTable 1に示す。治療継続中を含めたLVFXの平均投与期間は283±199日、最長投与期間は932日であった。

有害事象検討対象となった全症例における有害事象発生状況をTable 2に示す。有害事象の発生は31症例のべ37件に見られ、発現率(全症例中発現した人の割合)は

34%であった。重篤な有害事象の報告はなかった。有害事象によるLVFXの永続的な中止は1例(LVFXとの関連の可能性のある1例の関節痛)、一時的な中止は7例に見られていた。LVFXと関連有または可能性のある事例をTable 3に示す。LVFXとの関連有は4例(関節痛3例、筋肉痛1例)、可能性のあるものは3例(関節痛1例、下痢1例、皮疹1例)であった。このほかに医師がLVFXと関連有と判断したが、ピラジナミド(PZA)の中止で改善している肝機能障害が1例あったが、これはPZAが原因と推定された。薬の中止を必要としたのは2例のみで、その他は、LVFXを不要とするまで薬を継続しえた。7例の回復の有無については、関節痛4例中2例回復・2例軽快、筋肉痛回復、下痢回復、皮疹軽快であった。 Kaplan・マイヤー法生存分析でLVFXと関連有もしくは

Table 1 Cases

All	91	Dose of LVFX/body weight	
Male	60 (66%)	>10 mg/kg	31 (35%)
Age [mean/min./max.]	57.9/20/100	6-10 mg/kg	53 (60)
Body weight [mean/min./max.]	53/32/89	<6 mg/kg	4 (5)
Site of diseases		Reason of LVFX use	
Pulmonary	87 (96%)	Resistant (any)	55 (60%)
Pulmonary + brain	1 (1)	Resistant to H and R	14 (15)
Pulmonary + lymph node	1 (1)	Resistant to H only	33 (36)
Pulmonary + pleurisy	2 (2)	Resistant to R only	5 (5)
Coexisting diseases/condition		Adverse drug reactions (any)	28 (31)
Diabetes mellitus	16 (18%)	Adverse drug reactions to H and R	5 (5)
Liver cirrhosis	0 (0)	Adverse drug reactions to H only	9 (10)
Chronic hepatitis	6 (7)	Adverse drug reactions to R only	8 (9)
Kidney dysfunction	2 (2)	Other reasons	12 (13)
Stomach surgery	2 (2)	Other drugs used together	
Malignancy	4 (4)	Isoniazid	48 (53%)
Use of steroid	9 (10)	Rifampicin	57 (63)
Use of immunosuppression drug	0 (0)	Pyrazinamide	48 (53)
Use of biologics	0 (0)	Ethambutol	71 (78)
Habit		Streptomycin	23 (25)
Alcohol intake	21 (23%)	Kanamycin	6 (7)
Tobacco current	13 (14)	Ethionamide	16 (18)
Tobacco ex smoke	24 (26)	PAS	7 (8)
Tobacco non smoker	30 (33)	Cycloserine	3 (3)
Sputum smear at the beginning of LVFX		Rifabutin	4 (4)
Positive	40 (44%)	Duration of LVFX (days)	
Negative	48 (53)	[mean/min./max.]	283/26/932
Unknown	3 (3)	Outcome	
Culture at the beginning of LVFX		Completion of LVFX treatment	74 (81%)
Positive	49 (54%)	(among these, LVFX > 180 days)	63 (69)
Negative	40 (44)	Discontinuation of LVFX	7 (8)
Unknown	2 (2)	Resistance to LVFX	1 (1)
X-ray at the beginning of LVFX		Death	4 (4)
Cavitary	40 (44%)	Adverse reactions	1 (1)
Non cavitary	49 (54)	Stopped LVFX because of deterioration of general condition	1 (1)
No data	2 (2)	Transfer out	10 (11)
Dose of LVFX			
500 mg	81 (89%)		
375 mg	7 (8)		
250 mg	3 (3)		

LVFX: levofloxacin H: isoniazid R: rifampin

は可能性がある有害事象の発生頻度を分析すると、60日までの発生割合は3.5% (標準偏差2.0%), 365日までの発生割合は9.4% (標準偏差3.4%) であった (Fig)。関節痛・筋肉痛は、LVFX開始後37日から157日で発生していた。

治療中の死亡例は4例であった。がん死亡1例、大動脈瘤1例、自殺1例、詳細不明 (自宅死亡) 1例であった。自殺症例の併用薬剤は、PZA, カナマイシン, エチオナミド (TH), パス (PAS) であった。死亡例について

Table 2 Adverse drug reactions during tuberculosis treatment including LVFX

Frequency, events	37
LVFX interruptions	
Permanent interruption	1 (1%)
Temporary interruption	7 (8)
Details of ADRs	
Eruption	4 (4)
Diarrhea	1 (1)
Anorexia	1 (1)
Liver dysfunction	17 (19)
Renal dysfunction	1 (1)
Arthralgia	4 (4)
Muscle pain	1 (1)
Foot paresthesia	1 (1)
Gout	1 (1)
Thrombocytopenia	2 (2)
Leucopenia	1 (1)
Anemia	1 (1)
Optical neuropathy	2 (2)
ADRs are due to LVFX?	
Definite relationship with LVFX	4 (4)
Arthralgia	3 (3)
Muscle pain	1 (1)
LVFX permanent interruption	0 (0)
Possible relationship with LVFX	3 (3)
Diarrhea	1 (1)
Arthralgia	1 (1)
Eruption	1 (1)
LVFX permanent interruption	1 (1)

ADRs: adverse reactions

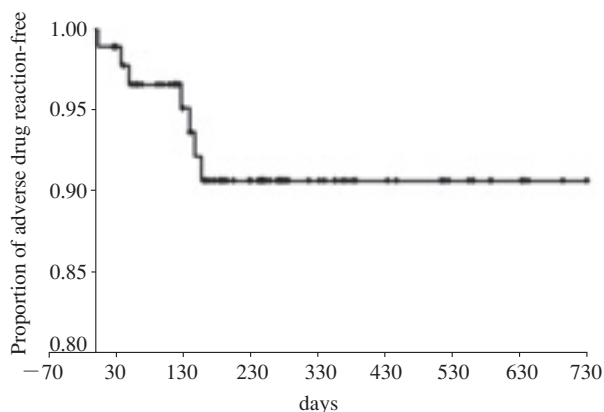


Fig Kaplan-Meier life table analysis of the proportion of adverse reaction-free

Table 3 Cases with adverse drug reactions

N.	Age/ Sex	Body weight (kg)	L dose used (mg)	Drugs used	Adverse reactions	Onset start L to ADR (days)	Treatment	Onset- to stop L (days)	Stop L by ADR	Due to L?	Recovery?	Timing of recovery
1	43/M	49	500	RE	Muscle pain	37	No	132	No	Yes (stop L and recover)	Yes	37 days after discontinuation of L
2	68/M	68	500	HZTK	Arthralgia (extremities)	127	Stop Z	339	No	Yes	Improved	During L treatment
3	42/M	45	500	RS	Arthralgia (finger, shoulder)	140	No	70	No	Yes (stop L and recover)	Yes	76 days after discontinuation of L
4	83/M	58	375	HRZE	Diarrhea	3	Medication	32	No	Possible	Yes	During L treatment
5	49/M	43	500	REZ	Eruption	147	Medication	126	No	Possible	Improved	During L treatment
6	57/M	unknown	500	HZET Rb	Arthralgia (shoulder)	157	No	2	No	Possible (stop L/Z recover)	Yes	After discontinuation of L
7	58/M	58	500	E	Arthralgia (shoulder, finger)	49	Stop L	31	Yes	Yes (stop L/improve)	Improved	77 days after discontinuation of L

M: male

L: levofloxacin, R: rifampicin, E: ethambutol, S: streptomycin, H: isoniazid, Z: pyrazinamide, T: ethionamide, K: kanamycin, Rb: rifabutin

Table 4 Died cases

Case	Age/Sex	LVFX dose (mg)	From start LVFX to death (days)	Other drugs used	Cause of death
1	90/F	500	28	HS	Cancer
2	71/M	500	59	HE	Unknown (dead at home)
3	89/M	500	125	HRE	Aneurysm
4	50/M	500	177	ZTKP	Suicide

LVFX: levofloxacin, H: isoniazid, S: streptomycin, E: ethambutol, R: rifampicin, Z: pyrazinamide, T: ethionamide, K: kanamycin, P: PAS

Table 4に示す。

臨床検査値の有意な変動の有無につき検討した。白血球数が2000以下となった症例はなかった。血清ヘモグロビン値が10以下となり、かつ、連続する2回の採血で20%以上減少していた例は手術例2例で、術後のみに低下が見られ主治医により術後貧血と判断された。血小板が5万以下となった例は1例であったが、重篤な肝障害例でLVFX以外の薬が原因と推定された。好酸球増多(7%以上)は32例に見られたが、皮疹、薬疹などとされた4例ではいずれも好酸球増多が見られた。結核治療では複数の薬を併用しており好酸球増多の原因薬剤については特定困難であり、また、主治医は報告が必要な有害事象としては判断していなかった。LVFX使用中の血清AST/ALTの200以上への増加は10例に見られたが、うち、9例は他の薬剤中止にて改善[RFP 1例, INH 1例, PZA 2例, PAS 1例, TH 2例, INHとPZA 1例, リファブチン(RBT)とPZA 1例]しており、残る1例は転移性肝腫瘍を合併しINHを併用した例で、転移性肝腫瘍のため死亡された例であり腫瘍が肝障害の原因と推定された。そのほかに血清ビリルビンが2以上に上昇した例はなかった。LVFX治療中の血清クレアチニンの上昇1.5以上となった例は1例のみで、RFPをRBTに変更などで治療継続できた例であり、LVFXが原因ではなかった。LVFX開始までは血糖200以下であったが治療中はじめて血糖200以上となった例は6例あったが、いずれも、LVFX治療開始前に糖尿病の診断がついている症例で、その血糖の最高値は404であった。6名のうち5例は200以上となった検査の1回前の検査時の血糖も100以上であり血糖コントロールが不良の傾向にある症例であったと考えられたが、1例は高血糖を示した検査の1回前の血糖値データが得られておらず経過不明であった。筋肉痛症例におけるCPKは、LVFX開始前258, 筋肉痛発症時229, 最大値299, LVFX終了時211, 2カ月後筋肉痛軽快時157と大きな異常はなく横紋筋融解ではなかったと推定される。

治療成績については、結核治療が多剤併用治療であることおよび対照群の設定がないため、今回の結果がLVFXの有効性を示すものとは必ずしも言えない。しかしなが

ら、薬剤感受性検査が感受性で本治療を受けたにもかかわらず治療失敗した症例が多い場合、その薬を抗結核薬として用いる妥当性に疑問が生じると考え、このような症例の有無について検討した。治療開始時に培養陽性であった例は49例であった。治療開始後1カ月でがん死亡した例1例、菌検査を行っていないが画像上改善例1例を除き、治療開始後6カ月以内に全例培養陰性化していた。

考 察

本研究に参加した施設を受診し、難治性肺結核の患者でありLVFXを含む多剤併用療法が6カ月以上必要と診断され、2010年7月から2013年9月末までに登録された91症例の集計を行った。LVFX長期使用を含む多剤併用療法に伴う有害事象の頻度は必ずしも稀ではなかったが、LVFXに伴うもしくは疑われる有害事象は7例と少なく、7例中LVFXの中止を必要としたものは2例であり、有害事象はいずれも軽快もしくは回復した。以上の結果より、LVFXは他の抗結核薬に比して、安全に使用できるものと判断された。しかしながら、LVFX添付文書(第7版)上、筋肉痛・関節痛は「その他の副作用」の0.1%未満、発疹は「その他の副作用」の0.1~0.5%未満に記載されている既知の事象であったのに対して、本調査において、LVFXに関連するもしくは関連の可能性のある有害事象として挙げられた関節痛の4例(4%)は添付文書上より高く、関節痛の発症時期は、40日程度から160日程度まで広く分布していたことから、関節痛については長期投与に伴って頻度が上がるものと推定された。LVFX使用中の好酸球増多は32例(35%)に見られていたことについては、LVFX添付文書(第7版)上、好酸球増多は0.1~0.5%に見られる有害事象とされている。結核治療では同時に多くの薬との併用が行われ、好酸球増多のみでは薬の中止などが行われなことがしばしばあるため、被疑薬を同定することは困難であり、本検討ではその頻度についての判断は困難であると考えられた。

結 論

LVFXは結核患者に安全に長期使用できると考えられたが、関節痛については注意が必要である。

本研究参加施設は以下のとおり。独立行政法人国立病院機構（以下NHO）旭川医療センター，NHO茨城東病院，NHO東京病院，東京都立多摩総合医療センター，公益財団法人結核予防会新山手病院，公益財団法人結核予防会複十字病院，川崎市立井田病院，NHO西新潟中央病院，NHO富山病院，地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立呼吸器アレルギー医療センター，NHO松江医療センター，NHO東広島医療センター，NHO愛媛病院，NHO福岡東医療センター，NHO大牟田病院，NHO西別府病院，NHO南九州病院，NHO宮崎東病院。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内

容に関して特になし。

文 献

- 1) 日本呼吸器病学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会：成人市中肺炎ガイドライン．日本呼吸器病学会，東京，2007，40.
- 2) 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.
- 3) Treatment of tuberculosis Guidelines 4th ed. WHO, Geneva, 2010, 84.
- 4) American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis, Am J Respir Crit Care Med. 2003；167：603-662.
- 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：結核に対するレボフロキサシンの使用実態調査結果．結核．2012；87：599-608.

Original Article

PROSPECTIVE ANALYSIS OF ADVERSE REACTIONS WITH LONG-TERM LEVOFLOXACIN USE

Naikakai, Ryoken

Abstract [Background] The safety of the long-term use of levofloxacin as an antibiotic has not previously been reported via a prospective study. This lack of evidence acts as a barrier for its use as an anti-tuberculosis drug.

[Method] Cases with long-term levofloxacin use were prospectively followed at member hospitals of Ryoken. The frequency of adverse events is reported.

[Results and discussion] Of 91 total cases, 7 cases were reported to have adverse drug reactions that may or may not have been levofloxacin-related. Of these 7 cases, 5 reported arthralgia and muscle pain that occurred 37-157 days after starting levofloxacin. Of 49 bacillary-positive cases, 1 case died 1 month later, 1 case did not have a culture examination,

and 47 cases showed culture conversion.

[Conclusion] Long-term levofloxacin use is likely to be safe; however, arthralgia should be monitored in these long-term users.

Key words: Levofloxacin, Long-term use, Adverse reactions, Tuberculosis, New quinolone

Correspondence to: Takashi Yoshiyama, Ryoken, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan. (E-mail: yoshiyama@jata.or.jp)