

結核患者におけるレボフロキサシン経静脈的投与の有用性についての後方視的検討

¹石田 雅嗣 ²永井 英明 ²島田 昌裕 ²川島 正裕
²鈴木 純子 ²松井 弘稔 ²山根 章 ²田村 厚久
²赤川志のぶ ²大田 健

要旨：〔目的〕結核治療薬として経静脈的にレボフロキサシン（LVFX）を加えた症例を検討し、その効果を検証した。〔方法〕2010年1月～2012年12月に国立病院機構東京病院に入院した結核患者のうち、抗結核薬の経口投与が困難であり初期治療を経静脈的にイソニアジド（INH）、ストレプトマイシン（SM）、LVFXの3剤（以下HLSと表記）で開始した27名と、経静脈的にINH、SMの2剤（以下HSと表記）で開始した38名の計65名の診療録を対象として、両群の患者背景と転帰を比較した。〔結果〕患者背景として両群の年齢、性別、入院前の居住環境、酸素使用の有無、アルブミン値、画像所見、薬剤耐性の有無、合併症に関して検討したが、性別を除き各因子は両群間で統計学的有意差を認めなかった。転帰は結核死の割合がHLS群51.9%、HS群50.0%で、非結核死の割合がHLS群18.5%、HS群18.4%であり、全死亡退院率は7割にのぼった。結核死、非結核死のいずれの割合も両群間に統計学的有意差を認めなかった。〔結論〕経静脈的治療を要する結核患者は高齢で全身状態がきわめて悪く致死率が高い。本検討ではLVFXの追加による転帰の改善は認められなかった。

キーワード：結核、化学療法、レボフロキサシン、経静脈的投与

はじめに

日本結核病学会は結核治療の適正化を図るために、2002年に初回治療患者の標準療法に関する『『結核医療の基準』の見直し¹⁾』を発表し、引き続き2003年に『『結核医療の基準』の見直し—第2報²⁾』を発表した。ここでレボフロキサシン（LVFX）は結核治療に必要な薬剤として初めて記載された。さらに『『結核医療の基準』の見直し—2008年³⁾』が発表され、ここにおいてもフルオロキノロン（FQ）剤の抗結核薬としての重要性が指摘された。

LVFXは薬剤耐性結核または副作用のために標準療法が行えない場合の必須薬剤としてWHOの結核治療ガイドラインに記載されており⁴⁾、優れた抗結核薬として認知されるようになった背景から、本邦では保険適応はないが実地臨床では使用されていた。2012年には日本結

核病学会によりLVFXの使用実態調査結果が報告され、薬剤耐性や副作用に対応するために使用している実態が明らかとなった⁵⁾。

そして、『『結核医療の基準』の見直し—2014年⁶⁾』において、FQ剤を使用する場合はLVFXを第一選択とする⁷⁾と推奨された。

経口で抗結核薬を投与することが困難な症例に対して経静脈的に治療を行う場合、わが国ではイソニアジド（INH）とストレプトマイシン（SM）の2剤を中心に治療が行われ、追加薬剤としてFQ注射剤のシプロフロキサシン（CPFX）が用いられてきた。しかし、WHOのガイドライン⁴⁾では「CPFXは抗菌薬に対する抗菌力が弱いのですすめられない」と記載された。2011年よりわが国ではLVFX注射剤が使用可能となり、国立病院機構東京病院でも経静脈的に結核治療を行う場合、LVFXの注射剤をINHとSMの2剤に加えるケースが増えている。

¹石巻赤十字病院呼吸器内科、²国立病院機構東京病院呼吸器センター

連絡先：石田雅嗣，石巻赤十字病院呼吸器内科，〒986-8522 宮城県石巻市蛇田字西道下71

(E-mail: masatsugu.i@ishinomaki.jrc.or.jp)

(Received 25 Jan. 2016/Accepted 8 Mar. 2016)

結核治療におけるLVFX注射剤の効果に関する報告はほとんどない。今回はLVFX注射剤の追加による結核治療における効果を検討した。なお、LVFXの内服薬は2015年8月に抗結核薬として承認されたが、注射薬は適応承認を受けておらず、本研究においてはLVFX注射剤の使用に際して研究倫理審査委員会による審査を受けていない。検討した経口摂取不能な症例は広範な病変をもつ重症例が大部分を占めており、抗結核薬として使用できる注射剤の選択肢が限られる中で、より強力な抗菌作用を期待して症例ごとに担当医師の判断で使用したものである。

対象と方法

2010年1月1日～2012年12月31日に国立病院機構東京病院に入院した結核患者のうち、抗結核薬の経口投与が困難であり、初期治療を経静脈的にINH, SM, LVFXの3剤（以下HLSと表記）で開始した症例と、経静脈的にINH, SMの2剤（以下HSと表記）で開始した症例について診療録を用いて、患者背景と転帰を比較した。なお、HIV感染症は除外した。患者背景として年齢、性別、入院前の居住形態、入院時酸素吸入の有無、アルブミン値、画像所見、薬剤耐性の有無、合併症の8項目を検討し、居住形態は長期入院中・施設入所中・住所不定の患者と自宅居住者に分けた。肺の画像所見は学会分類に準じて両側性か否か、空洞の有無、拡がり3とそれ以外に分けて割合を比較した。合併症は肺疾患、心疾患、神経精神疾患、悪性疾患、肝疾患、糖尿病、自己免疫性疾患の7項目に分けて合併している割合を比較した。転帰に関しては両群の結核死および非結核死の割合と

Kaplan-Meier曲線を比較した。

結 果

HLSで治療開始した症例は27名であり、HSで治療開始した症例は38名であった。LVFXは注射剤が使用可能となった2011年3月以降に主治医の判断で追加されており、2011年度はHS群8例に対してHLS群9例、2012年度はHS群7例に対してHLS群18例と使用割合は増加傾向にあった。HS群の大半はLVFX注射剤の導入以前の症例である。

HLS群とHS群の患者背景の比較をTable 1に示す。

平均年齢はHLS群で80.6±15.0歳、HS群で81.0±12.1歳と高齢であった。入院前に自宅以外の環境（施設入所中ないし他疾患の治療で長期入院中、住所不定）にいた割合はHLS群が25.9%、HS群が28.9%であり、入院時に酸素吸入を必要とした割合はHLS群が81.5%、HS群が78.9%ときわめて高率であった。入院時の平均アルブミン値はHLS群2.0±0.62 g/dl、HS群2.1±0.42 g/dlと低く、画像所見は両側の割合がHLS群92.6%、HS群92.1%で大部分を占め、学会分類の拡がり3であった割合はHLS群55.6%、HS群57.9%で過半数を占めた。HS群で薬剤耐性例が5例あったが、そのうちINH単独の完全耐性例が2例、SM単独の耐性例が1例、INHとSM両者に耐性を有する例が1例、ピラジナミド単独の耐性が1例であった。

今回比較した患者背景に対して平均値をt検定、割合を χ^2 検定で検定すると性別を除き統計学的有意差は認められなかった。両群はほぼ同等の患者背景を有するものと考えられた。

両群の結核死および非結核死の割合と非結核死の内訳

Table 1 Characteristics of patients

	HLS (n=27)	HS (n=38)	p value
Mean age ± SD	80.6 ± 15.0	81.0 ± 12.1	0.38
Male	40.7% (11)	81.6% (31)	0.01 >
Nursing home, long-term hospitalization, homeless	25.9% (7)	28.9% (11)	0.65
In oxygen	81.5% (22)	78.9% (30)	0.77
Mean albumin level (g/dl)	2.0 ± 0.62	2.1 ± 0.42	0.21
Radiological findings			
Bilateral	92.6% (25)	92.1% (35)	0.71
Cavity	59.3% (16)	39.5% (15)	0.55
Spread > 1/2 lung field	55.6% (15)	57.9% (22)	0.67
Drug resistance	0%	13.2% (5)	0.05
Complications			
Lung disease	25.9% (7)	21.1% (8)	0.91
Heart disease	7.4% (2)	13.2% (5)	0.41
Neuropsychiatric disease	33.3% (9)	50.0% (19)	0.25
Malignant disease	7.4% (2)	7.9% (3)	0.94
Hepatic disease	3.7% (1)	2.6% (1)	0.83
Diabetes	37.0% (10)	21.1% (8)	0.43
Autoimmune disease	11.1% (3)	5.3% (2)	0.52

HLS: isoniazid, levofloxacin, streptomycin HS: isoniazid, streptomycin

Table 2 Causes of death

	HLS (n=27)	HS (n=38)	p value
Tuberculosis	51.9% (14)	50.0% (19)	0.81
Non-tuberculosis	18.5% (5)	18.4% (7)	0.83
Aspiration pneumonia	2	1	
Heart failure	1	2	
Malignancy	2	2	
Others	0	2	

を Table 2 に、生存率の推移 (Kaplan-Meier 曲線) を Fig. に示す。

結核死の割合は HLS 群 51.9%, HS 群 50.0% で、非結核死の割合は HLS 群 18.5%, HS 群 18.4% であった。総死亡退院の割合は両群とも 7 割程度できわめて高率であった。非結核死は誤嚥性肺炎、心不全、悪性疾患が主な要因であった。結核死、非結核死の割合は両群とも χ^2 検定で有意差は認められず、HLS 群と HS 群の生存率の推移も log-rank 検定で有意差を認めなかった。

なお、結核菌の排菌や培養の陰性化までの期間に関しても検討を試みたが、全身状態不良の患者が多く、入院時以降に喀痰検査がなされていない症例が大部分を占め検討できなかった。

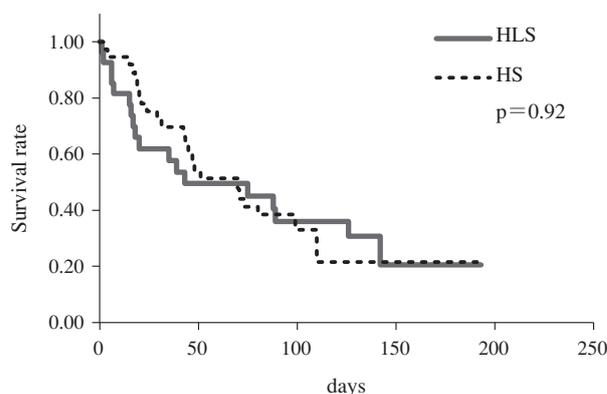
考 察

わが国では結核患者の多くを高齢者が占め、70 歳以上の患者の割合は 57.4% (2013 年) である⁷⁾。高齢者結核ではしばしば全身状態が不良で抗結核薬の経口投与が困難であり、経静脈的に初期治療を開始する必要性に迫られる。従来、抗結核薬の注射剤としては INH と SM が用いられてきたが、2011 年に LVFX 注射剤が承認された。

ATS/CDC は抗結核薬としての FQ 剤では LVFX、モキシフロキサシン、ガチフロキサシン (発売中止) を挙げている⁸⁾。なかでも LVFX は使用経験が豊富で長期使用における安全性が確認されているとしている。ただし、FQ 剤は感受性結核の一次抗結核薬として用いてはならず、一次抗結核薬が副作用等で投与困難な場合は使用してよいという位置づけである。

日本結核病学会は多剤耐性結核または重篤な副作用のために使用可能な抗結核薬に限られる場合には FQ 剤は必須の薬剤であるとし、なかでも LVFX を推奨しており、1 日 1 回 500 mg、体重 40 kg 未満は 1 日 1 回 375 mg を投与するという指針を出した⁹⁾。

今回の検討では抗結核薬の経口投与が困難な症例に対して注射剤による治療を行い、INH + SM 群と INH + SM + LVFX 群の有効性について比較を行った。両群とも高齢であり、肺野病変も広く、呼吸状態および栄養状態が不良であった。このような症例では経口摂取が困難であり、経静脈的な抗結核薬の投与が必要になるという

**Fig.** Survival curve of patients

ことである。

今回の結果では、治療薬として LVFX を追加しても転帰の改善は認められなかった。また、HS 群で薬剤耐性例が 5 例あったが、そのうち INH 単独の完全耐性例が 2 例、SM 単独の耐性例が 1 例、INH と SM 両者に耐性を有する例が 1 例あり、その 4 例を含めて比較しても HLS との比較で有意差が出なかったことから、経静脈的治療を要するような患者に関しては広範な病変と全身状態が死亡に大きく影響しており、それに対して LVFX を 1 剤追加しても転帰を覆すほどの効果は得られないものと考えられた。LVFX を加えたことにより結核菌の陰性化が早まるかについては、経時的に喀痰検査が行えない症例が多く、検討できなかった。LVFX の投与と関連する副作用に関しては、多くの症例が死亡の転帰をたどっていることから、疾患の経過による肝機能や腎機能の悪化と副作用の区別は困難であったが、LVFX 投与群の生存例において副作用が原因で抗結核薬の中止に至った例は認められなかった。

本検討の問題点として、治療選択に担当医の判断によるバイアスがかかることが挙げられるが、LVFX 注射剤が使用可能となった 2011 年 3 月以降は大部分が HLS を選択しており、使用している患者背景にあまり差がなかったことから再現性は見込めるものと思われる。治療薬に関して 3 剤ではなく 2 剤を意図的に選択することには心理的抵抗があるものと思われるが、FQ 剤の耐性化を防止する意味からも使用は慎重であるべきだろう。経

口摂取が困難な症例に関しては死亡退院の危険性がきわめて高いため、経静脈的治療と経鼻胃管からの標準療法の比較など、様々な角度から前向きな検討が必要と思われる。また、海外で使用されているリファンピシン (RFP) の注射剤がわが国には導入されていないが、LVFXの追加効果が望めない可能性があるのであれば、早急にRFPの注射剤を導入する必要があるだろう。

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) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し。結核。2002；77：537-538.
- 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) WHO: Treatment of Tuberculosis Guidelines 4th edition, WHO/HTM/TB/2009.420.
- 5) 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.
- 6) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し—2014年。結核。2014；89：683-690.
- 7) 厚生労働省保健医療局結核感染症課：「結核の統計2013」。結核予防会，東京，2014.
- 8) American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. Am J Resp Crit Care Med. 3003；167：603-662.
- 9) 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.

Original Article

CLINICAL EFFECTS OF INTRAVENOUSLY ADMINISTERED LEVOFLOXACIN IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS: A RETROSPECTIVE STUDY

¹Masatsugu ISHIDA, ²Hideaki NAGAI, ²Masahiro SHIMADA, ²Masahiro KAWASHIMA, ²Junko SUZUKI, ²Hirotohi MATSUI, ²Akira YAMANE, ²Atsuhisa TAMURA, ²Shinobu AKAGAWA, and ²Ken OTA

Abstract [Objectives] Our aim was to investigate the clinical effects of levofloxacin (LVFX) administered intravenously to patients with pulmonary tuberculosis.

[Methods] We studied 65 patients hospitalized at The National Hospital Organization Tokyo National Hospital between January 2010 and December 2012. The patients did not have human immunodeficiency virus (HIV) infection, and received anti-tuberculous drugs intravenously due to the inability to receive drugs orally.

[Results] Twenty-seven patients were intravenously treated with isoniazid (INH), streptomycin (SM) and LVFX (HLS), and 38 patients were treated with INH and SM (HS). For both groups, mean age was very high (80.6 ± 15.0 years, HLS group; 81.0 ± 12.1 years, HS group) and serum albumin levels were low (2.0 ± 0.62 mg/dl and 2.1 ± 0.42 mg/dl, respectively). Most patients were administered oxygen (81.5%, HLS; 78.9%, HS). In radiological findings, most patients had bilateral (92.6%, HLS; 92.1%, HS) and widely spread (55.6%, HLS; 57.9%, HS) shadows. No significant differences were found between both groups in terms of the above data, except for sex. Almost 70% of all patients died; 51.9% of patients in the HLS group and 50.0% of those in the HS group died of

tuberculosis, while 18.5% of patients in the HLS group and 18.4% of those in the HS group died of the other diseases. There were no significant differences in the causes of death and the survival rates of both groups.

[Conclusion] Patients with pulmonary tuberculosis who were administered intravenous drugs were elderly and in poor general health. As such, mortality of these patients was very high. In this study, no clinical effects were found in the patients administered intravenous LVFX with INH and SM compared with patients treated with INH and SM.

Key words : Tuberculosis, Chemotherapy, Levofloxacin, Intravenous

¹Department of Respiratory Medicine, Ishinomaki Red Cross Hospital, ²Center for Respiratory Diseases, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

Correspondence to: Masatsugu Ishida, Department of Respiratory Medicine, Ishinomaki Red Cross Hospital, 71 Nishimichishita, Hebita, Ishinomaki-shi, Miyagi 986-8522 Japan. (E-mail: masatsugu.i@ishinomaki.jrc.or.jp)