

レボフロキサシン使用中の関節痛に関する調査

—「結核に対するレボフロキサシンの使用実態調査」における関節痛症例の追跡調査報告—

2014年6月

日本結核病学会治療委員会

日本結核病学会は、厚生労働省医薬食品局審査管理課から2011年6月20日付で発出された「医薬品の使用実態調査に係る協力依頼について」を受け、多剤耐性結核または副作用等のために他の抗結核薬が使用できない場合の結核（以下、多剤耐性結核等）治療におけるレボフロキサシン（LVFX）の使用実態をレトロスペクティブに調査し、結核誌にて公表している¹⁾。本調査において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（5.0%）に74件認められ、そのうち関節痛は10名（0.8%）10件と最も多かった。前回の調査では、LVFX投与期間、副作用の発現日などの詳細情報を収集していなかったこと、また、期間限定の調査であったためその後の転帰が不変・不明であった例が多かったことから、今回、関節痛を中心とした筋骨格系副作用を認めた例について追跡調査を行った。

1. 調査の対象と方法

2011年に実施した「結核に対するレボフロキサシンの使用実態調査」において筋骨格系副作用（11名12件）を認めた6施設に調査票を配布し、各施設の診療科に所属している医師に後ろ向き調査を依頼した。

調査内容は、患者の年齢、体重（関節痛のみ）、LVFX投与開始日、LVFX終了日、副作用の発現日、消失日または軽快日、関節痛の部位、痛みの程度、関節の可動域への影響（関節痛のみ）、LVFX中止理由、関節痛の危険因子、その後の転帰、とした。

2. 調査結果

11名の背景は表1のとおりである。年齢は、60歳未満7名、60歳以上4名で、関節痛等を認められた例は60歳未満に多い傾向が認められた。体重当たりLVFX投与量は判明した8名において4.2 mgから11.1 mgの間であり、6名は8 mg未満であった。

11名12件の症状経過について情報を得た（表2）。症状の程度は、「軽度」「我慢できる」が8件、「我慢できず中止や処置の希望あり」で鎮痛剤や湿布を使用3件、

中止1件であった。痛みのためにLVFXを中止したのは2名、3名では他剤に変更、残りの6名は上記の「我慢できず処置」を含めてLVFXを必要期間継続して終了していた。

今回の調査における関節痛等の転帰は、9名10件で症状消失、2名2件が軽快とされた。「軽快」とどまった2名のうち1名（No.11）は長期経過が不明で痛みの出現から29日後の状況である。もう1名（No.2）はLVFXを27日間使用し終了後134日後に発症していることから、LVFX投与との関連は検討しにくい。

No.4では関節痛発現から175日後、No.5では85日後、No.7では416日後のいずれもLVFX投与継続中に症状は消失・軽快していた。症状消失9名における症状持続期間（上記以外は表2において[2]+[3]）は平均167.4日、最長416日、中央値147日であった。

3. まとめ

関節痛等の筋骨格系症状は、前回の調査において長期投与により発現頻度が高くなる可能性が示唆されていた。その後、2年以上経過した時点での今回の調査である。

（1）重篤度

日常生活に大きな支障をきたすような重篤な症状は見られなかった。一部に痛みのため薬剤の中止、および鎮痛剤・湿布という処置を必要とした例があったが、これらも含め11名中6名は予定治療期間終了までの投薬が可能であった。

（2）可逆性

長期経過では、投与中消失も含めて9名が症状消失、消失が確認できなかった2名も比較的短期間の観察期間中に軽快しており、前回および今回の調査において、不可逆性であると考えられる例はなかった。

4. 今後の注意点

結核の治療において、クラビットも長期投与が必要となる。一般感染症におけるLVFX使用成績調査における

表1 患者背景

| No. | 年齢 性別 | 体重 (kg) | 対象疾患 | LVFXの開始理由 | LVFX (mg) | 危険因子 | | |
|-----|----------|------------|--------------|---|--------------|--------------|---------------------|------------------|
| | | | | | | 合併症 | 他の抗結核 薬の影響 | 負担のある 運動等 |
| 1 | 50歳男 | 72 | 肺結核 (初発) | 副作用 ・ ARDS (INH, RFP, PZA, EB) | 500 | 無 (尿酸8.2) | 無 | ジョギング |
| 2 | 75歳男 | 59 | 肺結核 (初発) | 副作用 ・ 肝障害 (PZA) | 250 | 高尿酸 血症 | 無 | 無 |
| 3 | 44歳男 | 不明 | 肺結核 (初発) | 副作用 ・ 葉疹 (INH) | 500 | 無 | 無 | 無 |
| 4 | 34歳男 | 不明 | 肺結核 (初発) | 副作用 ・ 肝障害 (INH, RFP, PZA) | 500 | 無 | 不明 | 無 |
| 5 | 39歳女 | 52 | 肺結核 (初発) | 薬剤耐性 ・ INH, RFP | 300 | 無 | 不明 | 無 |
| 6 | 75歳女 | 44 | 肺外結核 (初発) | 副作用 ・ 視神経障害 (EB) | 300 | 移行型 白血病 | 不明 | 無 |
| 7 | 40歳女 | 52 | 肺結核 (初発) | 副作用 ・ 発熱, 四肢体幹の発疹 (INH, RFP, PZA, EB) | 250 | 無 | 不明 | 無 |
| 8 | 76歳男 | 56.2 | 肺結核 (初発) | 副作用 ・ 血小板減少症 (RFP) | 375 | 無 | 可能性として はINH, RFP | 本人は「使い すぎた」と述 |
| 9 | 42歳男 | 45 | 肺結核 (初発) | 副作用 ・ 薬剤性肺臓炎 (INH) | 500 | 高尿酸 血症 | 無 | 無 |
| 10 | 41歳男 | 62 | 肺結核 (初発) | 薬剤耐性 ・ INH, SM 副作用 ・ 肝障害 (PZA) | 500 | 無 | 無 | 土木建設作業 |
| 11 | 80歳男 | / | 肺結核 (初発) | 薬剤耐性 ・ INH | 500 | / | / | / |

LVFX: levofloxacin INH: isoniazid RFP: rifampicin PZA: pyrazinamide EB: ethambutol SM: streptomycin

表2 副作用の発現状況と経過

| No. | 副作用 | 部位 | 痛みの程度 (処置内容) | 関節可動域へ の影響 | LVFX 中止理由 | 転帰 | [1] 日数 | [2] 日数 | [3] 日数 |
|-----|------------|-------------------|-------------------------------|---------------|-------------------|---------|-----------|------------|------------|
| 1 | 関節痛 | 膝 | 我慢できる | 変化なし | 痛みの継続 | 消失 | 56 | 13 | 98 |
| 2 | 関節痛 | 手指 | 軽度 | 不明 | 他剤に変更 LVFX→INH | 軽快 | 160* | 投与後の 出現 | 197 |
| 3 | 関節痛 筋肉痛 | 肩関節 上肢 | 我慢できる 〃 | 変化なし 〃 | 治療終了 〃 | 消失 〃 | 145 | 33 | 72 |
| 4 | 関節痛 | 膝, 手指 | 我慢できる | 変化なし | 治療終了 | 消失 | 84 | 350 | 投与中 に軽快 |
| 5 | 関節痛 | 股関節 膝 足首 | 我慢できず中止 や処置の希望あり (鎮痛剤) | 変化なし | 治療終了 | 消失 | 48 | 686 | 投与中 に軽快 |
| 6 | 関節痛 | 肘 右上腕 前胸部 | 我慢できず中止 や処置の希望あり (湿布貼付) | 変化なし | 治療終了 | 消失 | 37 | 216 | 42 |
| 7 | 関節痛 | 膝, 足首 手指 足趾 | 我慢できず中止 や処置の希望あり (湿布貼付) | 変化なし | 治療終了 | 消失 | 42 | 554 | 投与中 に消失 |
| 8 | 関節痛 | 左肩 | 我慢できず中止 や処置の希望あり (中止) | 狭くなった | 他剤に変更 LVFX→EB | 消失 | 212 | 0 | 14 |
| 9 | 関節痛 | 手首 肩 | 我慢できる | 狭くなった | 他剤に変更 LVFX→EB | 消失 | 84 | 126 | 203 |
| 10 | 関節痛 | 膝 | 我慢できる | 変化なし | 治療終了 | 消失 | 7 | 194 | 2 |
| 11 | 腱炎 | 両手掌曲 筋 | 我慢できる | / | 痛みの継続 | 軽快 | 74 | 4 | 25 |

[1] LVFX 開始から関節痛発現までの日数 (* : No.2 は LVFX 投与終了 134 日後に発現)

[2] 関節痛発現から LVFX 中止・終了までの日数

[3] LVFX 中止・終了から回復・軽快までの日数

副作用発現率と比較して、前回調査では関節痛の頻度が高く、また、その発現時期はほとんどが2カ月目以降であったため、長期投与による発現頻度の増加が疑われる。関節痛等の重篤度は今回の調査においては比較的軽度と考えられ、明らかに不可逆性と考えられる例も認められなかった。しかし、痛みの持続期間は長期にわたる例が多く、その使用は結核治療における必要性和関節痛を含めた副作用のリスクを勘案して必要最小限にとどめることに留意すべきである。また、関節痛等が報告された例は若年者に多い傾向が認められることから、これらの点にも注目した今後の調査・研究が必要と考えられる。

前回報告でも述べたように、現在の結核治療においては肝障害、薬疹等の副作用の頻度が高く、重篤化することも稀でない。LVFXはその副作用のリスクは他の抗結

核薬、とりわけ二次抗結核薬と比較すれば低いと考えられ、複数の抗結核薬が副作用のために使用できない場合にも使用できる貴重な薬剤である。また、多剤耐性結核の治療に失敗した場合には、患者本人のみならず社会への影響はきわめて大きなものとなる。このような多剤耐性結核の治療においてLVFXは必須の薬剤であり²⁾、適切に使用できる環境が必要である。

[文 献]

- 1) 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.
- 2) WHO: Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2011 update.

日本結核病学会治療委員会

| | | | | | | | |
|-----|----|-----|----|----|----|----|-------|
| 委員長 | 重藤 | えり子 | | | | | |
| 委員 | 藤兼 | 俊明 | 新妻 | 一直 | 増山 | 英則 | 吉山 崇 |
| | 桑原 | 克弘 | 八木 | 哲也 | 露口 | 一成 | 大串 文隆 |
| | 藤田 | 次郎 | | | | | |