

2010年度研究テーマ：「難治性結核に対するLVFXを含む多剤併用療法の臨床的研究」

UMIN 試験ID：UMIN000008094（登録日 2012/06/04）

論文：「結核に対するレボフロキサシン長期使用に関する前向き研究」結核療法研究協議会内科会、結核誌（Vol. 89, No. 7: 643_647, 2014）の追加調査情報。

2014年6月に関節痛の発現状況について報告したが、さらに、分析を追加したので報告する。

表 1. LVFX 投与者期間別有害事象出現割合および投与期間中の発現者割合

期間	LVFX 投与期間		それぞれの時期での有害事象発現率	
	総数	有害事象有	有害事象無	期首有害事象無数中有害事象発生割合
2 週未満	0	0	0	1/91(1%)
2 週-1 ヶ月	3	0	3	0/90(0%)
1-2 ヶ月	5	1	4	2/87(2%)
2-3 ヶ月	2	1	1	0/81(0%)
3-6 ヶ月	16	2	14	4/80(5%)
6-9 ヶ月	27	1	26	0/62(0%)
9-12 ヶ月	14	1	13	0/36(0%)
12-18 ヶ月	10	1	9	0/23(0%)
18 か月以上	14	0	14	0/14(0%)
合計	91	7	84	

論文表に有害事象一覧を記載したが、LVFX が原因とおもわれる有害事象が発現しても投与を続けている。投与期間別の有害事象の割合および、それぞれの期間での有害事象の発現者の割合を記載した。有害事象は LVFX 開始後 6 ヶ月以内に発現していた。

表 2: 治療開始時培養陽性例の LVFX 投与期間毎培養陰性化者

期間	培養陽性総数	陰性化	評価不能	陽性継続
3 か月未満	6	4	2	0
3-6 ヶ月	8	8	0	0
6-9 ヶ月	12	12	0	0
9-12 ヶ月	7	7	0	0
12-15 ヶ月	3	3	0	0
15-18 ヶ月	2	2	0	0
18 か月以上	11	11	0	0
合計	49	47	2	0

評価不能の 2 例は、早期に死亡した例と治療終了時検査を行っていない例である。

表 3: 担当医による治療効果判定

期間	総数	有効	無効	判定不能
3 か月未満	9	5	0	4
3-6 ヶ月	16	12	0	4
6-9 ヶ月	27	25	0	2
9-12 ヶ月	14	13	0	1
12-15 ヶ月	6	6	0	0
15-18 ヶ月	4	4	0	0
18 か月以上	14	14	0	0
合計	90	79	0	11

医師による有効性の判断の臨床評価である。LVFX 終了後再排菌の観察はされていない。

表 4: LVFX を開始してから菌陰性化までの期間—(LVFX 開始前も多く症例では治療を行っている)

	総数	2週以内	2-4週	4-6週	6-8週	2-3か月	3-6ヶ月	6か月以上
HR 耐性	11	2	2	3	0	4	0	0
H のみ耐性	23	6	1	8	4	4	0	0
R のみ耐性	1	1	0	0	0	0	0	0
他の耐性	3	0	2	1	0	0	0	0
薬の有害事象	9	1	2	1	3	1	0	1
その他の理由	4	1	1	0	0	1	0	1

LVFX 開始理由は複数(耐性+有害事象)の症例が 5 例あるので、培養陰性化 47 例より多い例数となっている。

LVFX 開始理由毎での菌陰性化までの期間に差は見られなかった。

表 5: LVFX 投与理由別使用薬剤

	総数	INH	RFP	EB	SM	PZA	TH	CS	KM	PAS	Rbt
HR 耐性	14	4	2	11	7	12	8	3	5	7	2
H のみ耐性	33	16	31	28	3	25	5	0	0	0	1
R のみ耐性	5	4	2	4	1	2	2	0	2	0	1
他の耐性	4	4	3	4	0	3	0	0	0	0	0
薬の有害事象	28	12	16	21	10	5	2	0	0	0	0
その他の理由	12	10	9	8	3	3	0	0	1	0	0

INH 耐性症例で INH,RFP 耐性症例でも RFP が使用されているが、MGIT 培地で耐性と判明時は小川培地の確認を行うまで使用することがある。

LVFX 開始理由は複数(耐性+有害事象)の症例が 5 例あるので、総症例数 91 例より多い例数となっている。

表 6: 培養陰性例に対する主治医による臨床効果評価について

総数	有効	無効	判定不能
42	33	0	9

培養陰性例での治療評価は画像によっているが統一的な基準は設けていない。培養陰性例における主治医の判断によっている

表 7: 画像評価

画像は学会分類のみを情報収集しており、最終治療成績がIVまたはV型の場合は治療とした。

最終評価が得られていない場合は空洞消失または広がり減少した場合改善、空洞出現広がり拡大は悪化、いずれもなしは評価不能とした

	総数	治癒	改善	評価不能	悪化
培養陽性	49	15	16	18	0
培養陰性	41	12	4	25	0

培養陰性と陽性で、治癒例の割合は陽性と違いがなかったが、陰性では評価不能、陽性で改善例が多かった。

これは、画像の変化を学会分類で判断したため、軽症の多い培養陰性例では変化が軽微で学会分類での変化が起こらなかったためと推定された。

耐性、有害事象以外の LVFX 投与理由が 12 例あり、その投与理由について記述する。

視力障害あり EB 使用不可。HRZ の次の 4 剤目として SM で開始したが退院後地元での SM 使用困難にて LVFX に変更。

有害事象の合併例。INH による肝胆道系酵素の上昇が見られた。INH,RFP,SM,EB で治療したが HCV 陽性であり、早期に肝毒性のない薬へ変更した。

重症のため、内服不能にて、LVFX の点滴を使用した。

有害事象である肝障害発症にて PZA 使用できず。通常は、PZA 使わず 3 剤治療で可能のはずだが、排菌継続のため、

4 剤目を必要とした。SM でなく LVFX とした理由は不明。

排菌遷延、再治療により、標準治療では治療失敗の危険が高いと判断し 4 剤に加えて LVFX を使用した。

排菌遷延化のため、標準治療では治療失敗の危険が高いと判断し 4 剤に加えて LVFX を使用した。

重症肝障害合併にて、PZA を使用できず。

視力障害高度、聴力低下中等度のため、INH,RFP,PZA 以外の併用薬として、EB,SM が使用できなかった。

INH,RFP,SM(週 2 回)しか使用できず、効果不十分と考え追加した。

標準治療を 2 か月続けたが症状増悪のため、耐性は明らかではないが標準治療では不十分と考えたため。

80 歳代の結核性胸膜炎で、INH,RFP,EB の 3 剤治療を行ったが、治療不十分と考えた。

標準治療を開始したが、発熱が続くため、治療不十分と考えた。

肺外結核について

肺外結核は 4 例であるが、脳結核 1 例、リンパ節結核 1 例、胸膜炎 2 例でいずれも LVFX 開始時培養陰性であったため、菌検査での評価はできていない。しかしながら、LVFX 開始後、症状はいずれも軽快しており、臨床的にはいずれも有効と判断している。4 例とも有害事象は発生しておらず有害事象についての評価は症例数が少ないため困難である。

表 8: 体重、クレアチンクリアランス

投与量	500	375	250	合計
体重平均	53.7	42.9	58.0	53.0
クレアチンクリアランス平均	82.7	52.9	42.1	78.9

LVFX 投与量は、腎機能に依存して決定されている傾向にありそうである。

表 9: 投与量別培養陰性化

投与量(mg)	培養陽性総数	陰性化	評価不能
500	44	42	2
375	4	4	0
250	1	1	0

表 10: 投与量別主治医の評価

投与量 mg	総数	有効	無効	判定不能
500	81	72	0	9
375	7	5	0	2
250	3	3	0	0

投与量はほとんど 500mg であり、投与量を減らした症例においても、培養陰性化の悪化は見られなかったが、治療成績の違いは判断できないと考えた。

表 11: LVFX 500mg 投与例、LVFX 投与理由別菌陰性化までの期間

	総数	2 週以内	2-4 週	4-6 週	6-8 週	2-3 か月	3-6 ヶ月	6 か月以上
HR 耐性	11	2	2	3	0	4	0	0
H のみ耐性	21	6	1	7	4	3	0	0
R のみ耐性	1	1	0	0	0	0	0	0
他の耐性	2	0	1	1	0	0	0	0
薬の有害事象	8	1	2	1	3	0	0	1
その他の理由	3	0	1	0	0	1	0	1

LVFX 開始理由は複数(耐性+有害事象)の症例が 5 例あるので、培養陰性化 47 例より多い例数となっている。LVFX 開始理由毎での菌陰性化までの期間に差は見られなかった。

表 12 LVFX 使用中有害事象一覧、LVFX との関連有無

年齢	性	事象名	LVFX 開始後 合併症まで	因果関係	結核薬 の変更	LVFX 変更	処置	有害事象判定
76	男	皮疹	87	無	有	無	有	軽快
67	女	皮疹	62	無	有	無	有	軽快
66	男	皮疹	4	無	有	無	有	軽快
49	男	発疹	147	不明	無	無	有	軽快
83	男	下痢	3	不明	無	無	有	回復
25	女	食指不振	19	無	無	無	有	回復
91	女	肝障害	18	無	有	有	無	未回復
57	女	肝障害	3	無	有	無	無	軽快
52	男	肝障害	70	無	無	無	無	回復
53	男	肝障害	58	無	有	無	無	軽快
53	男	肝障害	39	無	有	無	有	回復
69	女	肝障害	33	無	有	無	無	回復
56	男	肝障害	61	無	有	無	有	回復
57	女	肝障害	23	無	有	無	有	回復
55	男	肝障害	68	無	有	無	無	回復
55	男	肝障害	230	無	有	無	無	回復
68	女	肝障害	13	無	有	無	無	回復
44	女	肝障害	20	無	有	無	無	回復
65	男	肝障害	47	無	有	無	有	回復
83	男	肝障害	27	無	有	無	有	回復
59	男	肝障害	135	無	有	無	有	軽快
59	男	肝障害	191	無	有	無	有	軽快
69	男	肝障害	68	無	有	無	有	軽快
78	男	肝障害	210	無	無	無	無	軽快
66	男	腎障害	18	無	有	有	有	未回復
58	男	関節痛	157	不明	有	無	有	回復
43	男	関節痛	140	有	有	有	無	回復
68	男	関節痛	127	有	有	無	有	軽快
58	男	関節痛	49	不明	無	有	有	軽快
42	男	筋肉痛	37	有	無	有	無	回復
51	男	足しびれ	60	無	有	無	無	回復
51	男	痛風	69	無	無	無	有	軽快
84	男	血小板減	37	無	有	無	無	回復
77	女	白血球	107	無	無	無	有	回復
		血小板減少						
51	男	貧血	146	無	無	無	有	未回復
83	男	視神経 障害	272	無	有	無	無	回復
87	女	視野狭窄	78	無	有	無	無	軽快