結核治療におけるフルオロキノロン剤およびその他の保険適応外薬剤使用の現状

―アンケート調査より―

重藤えり子

要旨：〔目的〕結核治療におけるキノロン剤等の保険適応外薬剤の使用の現状と問題点を知る。〔対象と方法〕結核病床を有する施設への郵送によるアンケート調査。〔結果〕回答146施設中119施設（81.5%）がキノロン剤（うち115施設がレボフロキサシン）を使用。使用の理由として副作用を97施設，薬剤耐性を80施設（重複あり）が挙げた。問題点として，保険不適応を73施設，患者の医療費負担を48施設，副作用が起きた場合の対応の問題を19施設が指摘した。〔考案〕結核治療においてキノロン剤が広く使用されていることが確認された。薬剤耐性に加え，副作用による他剤使用困難に際しても選択される傾向が強い。しかし，適応症として承認されていないため医療機関と患者双方の不利益が生じていること，適切な治療が妨げられている可能性があることが問題である。多剤耐性結核の治療のためにキノロン剤は必須の薬剤であることはガイドラインにも示されており，「結核医療の基準」に記載されて適切に使用されるようになることが必要である。

キーワーズ：適応症，薬剤耐性結核，フルオロキノロン剤，レボフロキサシン

はじめに

薬剤耐性結核，とりわけ多剤耐性結核の治療には多剤併用が必須である。しかし，使用できる薬剤はきわめて限られており，その中でフルオロキノロン剤は薬剤耐性結核治療に重要な薬剤として挙げられている[1)2)]。日本結核病学会も「『結核医療の基準』の見直し―第2報」[3)]においてレボフロキサシンを記載し，その保険適応承認と「結核医療の基準」における記載を要望してきたが，依然として保険診療において正式な使用が認められていない（平成22年7月現在）。しかし，現実には結核治療における必要性は高く，結核医療の現場では広く使用されているものと推定される。その現状と問題点を知るためにアンケート調査を行ったのでその結果を報告する。

対象と方法

平成20年に結核許可病床を有していた254施設のうち，稼動していないことがわかっている施設を除いた252施設に郵送で「薬剤耐性結核の医療体制についてのアンケート調査」を行った。アンケート用紙は平成21年10月に発送し160施設から返送された。

施設の状況を含めた25項目の質問のうち以下の3問の回答を分析した。

①結核に対してキノロン剤を使用するか否か，使用する場合の薬剤，使用の理由

②キノロン剤を使用しない理由，または使用している場合の医療上の問題点

③承認された抗結核薬とキノロン剤の他に薬剤耐性結核に対して使用することがある薬剤

結　　果

回答した160施設のうち，結核病床が稼動している146施設の回答を集計した。

（1）キノロン剤の使用状況と薬剤の種類

キノロン剤は119施設（81.5%）が使用，使用していないと答えた施設は21施設，無回答6施設であった。平成20年1年間の薬剤耐性結核患者の診療数別では，診療なし36施設中不使用18施設，回答なし2施設，薬

国立病院機構東広島医療センター呼吸器科

連絡先：重藤えり子，国立病院機構東広島医療センター呼吸器科，〒739-0041 広島県東広島市西条町寺家513
（E-mail : eshigetou@hiro-hosp.jp）
（Received 25 Jun. 2010/Accepted 4 Aug. 2010）

剤耐性結核の診療あり110施設中不使用3施設，回答なし4施設であり，103施設（93.6%）がキノロン剤を使用，うち年間5例以上経験している42施設では全施設が使用していた。

使用薬剤はレボフロキサシン（LVFX）が大半であり115施設（薬剤名記載118施設中97.5%）で使用していた。LVFX以外のみを記載したのは3施設で，モキシフロキサシン（MFLX）とシタフロキサシン（STFX）であった。LVFXも使用している施設も合わせるとMFLXを10施設，シプロフロキサシン（CPFX）を6施設，STFXを4施設が使用していた。

（2）キノロン剤使用の理由（Table 1）

キノロン剤使用の理由として，使用119施設中，①副作用や合併症のため他の薬剤が使用困難であることを32施設，②薬剤耐性を15施設，①と②共にありが65施設，記載なしが7施設であった。重複を合わせれば副作用97施設（81.5%），薬剤耐性80施設（67.2%）であった。

（3）キノロン剤を使用しない理由または使用している場合の医療上の問題点（Table 2）

キノロン剤を使用していない施設は21施設中14施設（66.7%）が①「保険診療において不適応とされ医療機関の負担になる」を理由に挙げた。使用している施設では119施設中59施設（49.6%）が①を挙げたが，さらに，②「患者の医療費負担が大きい」ことを45施設（37.8%），③「重篤な副作用が出た場合の対応が不安」を17施設（14.3%）が指摘した。

（4）キノロン剤以外の薬剤の使用状況

抗結核薬およびキノロン剤以外に，薬剤耐性結核に対して使用することがある薬剤について，①ない，②リネゾリド（LZD），③クラリスロマイシン（CAM），④その他，の選択肢を挙げて質問した。回答140施設中103施設（73.6%）はないと回答した。使用ありは37施設であり，CAM 29施設，LZD 5施設，その他に，オーグメンチン®（クラブラン酸，アモキシシリンCVA/AMPC）が7施設，アミカシン（AMK）5施設，クラブラン酸＋メロペネム（CVA/MEPM）1施設，ユナシン®（SBT/ABPC）1施設，ミノサイクリン（MINO）1施設があった。多剤耐性結核患者の年間診療数が5例以上の10施設に限れば9施設がLZD，AMK，CVA/AMPCなどを使用していた。

考　　案

結核病床をもつ施設において，LVFXは保険適応外であるにもかかわらず結核治療に広く使用されていることが確認できた。特に薬剤耐性結核を診療している施設のほぼすべてでLVFXを含むキノロン剤を使用しており，結核診療において必須の薬剤としての位置にあると考えられた。使用の理由としては，副作用等のため他の薬剤を使用できないことが，薬剤耐性を上回った。抗結核薬の副作用として最も問題となるのは肝障害であり，リファンピシン，イソニアジド，ピラジナミド，またエチオナミドは肝障害があるとき，肝障害が出現したときには使用困難であり，治療薬剤がきわめて限られることになる。本剤は肝障害を経験する頻度が低く，その他の副作用も重篤なものは比較的少ないところから，保険診療上の問題点があっても広く使用されているものと考えられる。

使用における問題点は，適応症として結核が承認され

Table 1　Reason to use fluoroquinolones for tuberculosis

	Number of assent	Number of patients with drug-resistant tuberculosis treated in each hospital per year				
		0	1−4	5−9	10≦	Unknown
Adverse reaction to other drugs	32	9	18	4	1	0
Drug resistance	15	1	9	3	1	1
Adverse reaction and drug resistance	65	5	27	18	13	2
No reply	7	1	2	2	2	0
Total	119	16	56	27	17	3

Table 2　Problems in using fluoroquinolone for tuberculosis

	Number of assent	Use of fluoroquinolone	
		Yes N＝119	No N＝21
Not approved and not covered by medical insurance	73	59	14
Compensation for adverse reactions is not guaranteed	19	17	2
Increase of medical fee on patient	48	45	3
Others	4	2	2
No problem or no answer	30	30	—

ていないため，適応症でないことおよび長期使用のため保険診療において査定の対象となる，副作用が起きた場合に薬剤の副作用救済の対象とならない可能性が高い，結核医療費公費負担の対象とならないため患者の負担が大きくなることなどが考えられる。原則として保険診療とならないことは，一部の医療機関では必要性があるとしてもキノロン剤を使用しない，または自施設では診療せず他の専門施設に紹介している場合があると推定される。また，特に長期使用が必要となる薬剤耐性結核治療において患者負担が大きいことは，治療の中断につながる大きな要素となろう。

実際にキノロン剤を使用しているがこれらの問題点を感じていない，もしくは問題点を指摘しなかった施設は30あった。保険適応の承認はないもののその使用は広く認められており，保険診療でも査定されない地域もあると考えられる。米国でもフルオロキノロン剤の適応症として，結核はアメリカ食品医薬品局（FDA）による承認を得ていない。しかし，適応外使用について種々の議論がある中でも，ガイドラインに記載されている薬剤であればoff-label useとして保険償還はされており[4]，キノロン剤も日本における上記のような問題がなく使用されているものと考えられる。

日本においては，結核の医療内容について感染症診査協議会における検討がされ適正医療の確保に役立っている。しかし，キノロン剤は厚労省の「結核医療の基準」に記載されていないため，原則として検討対象外となる。また，結核医療費公費負担の対象にならないため患者の医療費負担は非常に大きくなる。多剤耐性結核患者には過去の治療中断等の比率が高く，医療費負担が大きいことはさらなる治療中断の要因になる可能性があると考えられる。

多くの薬剤耐性結核患者，特に多剤耐性結核患者を診療している施設では，キノロン剤以外にも保険適応外薬剤の使用が行われていた。その中で，リネゾリドはWHOや米国のガイドライン[1)2)]にも記載されているが，その効果はまだ確認されていない。CAMはいずれのガイドラインにも記載されておらず，抗結核薬としての使用根拠に乏しい。その他の薬剤も含め，専門施設において適切に使用されること，使用経験を蓄積してゆくことが必要であると考えられた。

おわりに

フルオロキノロン剤は結核治療において必須の薬剤として，日本においても既に広く使用されている。レボフロキサシンについては，その適正使用のための見解も発表されている[5]。しかし，制度上の問題から医療機関，患者にとっての負担が生じている現状，また適正に使用されるための診査が公正に行われない状況にあることは是正されなければならない。

本調査研究は，平成21年度厚生科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 「罹患構造の変化に対応した結核対策の構築に関する研究」班（主任研究者　石川信克）の研究の一部として実施した。

文　献

1）WHO: Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis EMERGENCY UPDATE 2008. whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf /2010.6.21.
2）American Thoracic Society/CDC/Infectious Disease Society of America: Treatment of Tuberculosis MMWR. 2003 ; 52 : 1−77.
3）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.
4）Muriel RG : Controlling Off-Label Medication Use. Ann Intern Med. 2009 ; 150 : 344−347.
5）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.

Short Report

THE CURRENT STATUS OF FLUOROQUINOLONES AND OTHER OFF-LABEL DRUG USE FOR TUBERCULOSIS IN JAPAN

Eriko SHIGETO

Abstract [Objectives] To clarify the present state and problems of off-label drug use in tuberculosis treatment in Japan.

[Materials and Methods] Questionnaire survey by mail to 252 hospitals with tuberculosis wards.

[Result] It was found that 146 out of 160 hospitals returning the questionnaire had active tuberculosis ward(s). Fluoroquinolones(FQs) were being used in 119 (81.5%) hospitals, of which 115 used levofloxacin. The reasons for using FQs were : i) adverse reactions to other antituberculosis drug(s) in 97 hospitals, and ii) drug-resistance in 80 hospitals. The perceived problems in using FQs were : i) its use for tuberculosis is not approved (often not reimbursed by medical insurance), cited by 73 hospitals ; ii) increased out-of-pocket medical fees for patients (not covered by public service), cited by 48 hospitals; iii) official compensation for severe adverse reactions cannot be guaranteed for off-label use, cited by 19 hospitals. Other off-label drugs such as linezolid are also used in 37 hospitals.

[Discussion] Fluoroquinolones, especially levofloxacin, are widely used in tuberculosis treatment in Japan for patients with adverse reactions and/or dug-resistance to other antituberculosis drugs. As these drugs have not yet been approved for tuberculosis treatment and therefore are not included in "the Standards of Tuberculosis Treatment" established by the government, the costs for FQs and other off-label drugs are not covered by public subsidies for medical treatment, thus increasing the economic burden for patients, which may in turn cause drop-out, especially in cases of MDR-TB. Further, FQs are not under control of the Tuberculosis Advisory Committee of the Health Center, which has played an important role in ensuring the standard tuberculosis treatment in Japan.

[Conclusion] FQs should be included in the Standards of Tuberculosis Treatment to secure adequate chemotherapy for tuberculosis.

Key words: Indication, Drug-resistant tuberculosis, Fluoroquinolone, Levofloxacin

National Hospital Organization Higashihiroshima Medical Center

Correspondence to: Eriko Shigeto, National Hospital Organization Higashihiroshima Medical Center, 513 Jike, Saijo-cho, Higashihiroshima-shi, Hiroshima 739−0041 Japan.
(E-mail: eshigetou@hiro-hosp.jp)