原　著
第93回日本感染症学会学術講演会座長推薦論文

三重県中南部の活動性肺結核患者における levofloxacin（LVFX）耐性の検討

伊勢赤十字病院感染症内科
東　謙太郎　　坂部　茂俊　　田中　宏幸
中西　雄紀　　豊嶋　弘一

（令和2年3月4日受付）
（令和2年9月7日受理）

Key words：tuberculosis, levofloxacin, resistance

要　旨

【背景】Levofloxacin（LVFX）は，本邦では1993年に上市され2016年に抗結核薬として追加承認された．抗結核薬としての位置づけは薬剤耐性や副作用の問題がある患者に対するセカンドライン治療薬であるが，長く尿路感染症や呼吸器感染症に頻用されてきた歴史があり，大腸菌，肺炎球菌などで薬剤耐性が問題となっている．結核菌にも薬剤耐性が危惧されるが，国内で同薬剤に対する感受性を検討した研究はほとんどない．

【対象と方法】当院の活動性結核患者を対象にLVFXの使用状況と，薬剤感受性を検討した．当院で治療を受けた2014年4月から2018年3月の活動性肺結核の連続83症例（年齢74±21，男性43例，女性40例，初回治療74例）を対象に，カルテベースにLVFXの使用状況と喀痰から培養された結核菌のisoniazid（INH），rifampicin（RFP），ethambutol（EB），streptomycin（SM），pyrazinamide（PZA），LVFXに対する薬剤感受性検査結果を解析した．

【結果】LVFXは初回治療33例（45%）（74±21歳），再治療7例（100%）（73±22歳）に投与されたが，その理由は先行薬剤の副作用が13例（37%），薬剤耐性が1例（3%）であった．薬剤耐性は，多剤耐性（RFP，INH）1例（3%），RFP0名（0%），INH 1名（3%），SM 0名（0%），EB 0名（0%），LVFX 0名（0%）に認められた．LVFXが投与された症例で，同薬の副作用による治療の中止はなく，菌陰性化率は100%であった．

【結論】対象症例においてLVFX耐性はなかった．またLVFX投与群においてLVFXの副作用を生じたものはなかった．現状においてLVFXは当地方では薬剤耐性のリスクが低い抗結核薬として使用可能で，副作用の発現頻度は極めて低い．

〔感染症誌　94：828～833，2020〕

序　文

結核に対する抗菌化学療法はisoniazid（INH），rifampicin（RFP），ethambutol（EB），streptomycin（SM）pyrazinamide（PZA）から4剤を選択する治療を基本とするが，高齢で合併症を持つ患者では高頻度に副作用が出現し，達成率が低い[1]．代替薬の選択肢が限られていた背景もあり本邦では2016年にlevofloxacin（LVFX）が抗結核薬として承認された．LVFXはWHOの結核治療ガイドラインをはじめ世界の結核ガイドラインにおいて，薬剤耐性や副作用の問題がある患者に対するセカンドライン治療薬として推奨されている[2]．

全世界的にAntimicrobial resistance（AMR）が問題となっており，世界的に取り組みが実施され[3]，結核の分野ではmultidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*（MDR-TB）やExtensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*（XDR-TB）が注目されている[4]．

別刷請求先：（〒516-8512）三重県伊勢市船江1―471―2
伊勢赤十字病院感染症内科　　豊嶋　弘一

Table 1　Patient Background

Age group, years	Number	(%)
0-19	2	(2)
20-29	2	(2)
30-39	5	(6)
40-49	3	(4)
50-59	4	(5)
60-69	8	(10)
70-79	16	(19)
80-89	23	(28)
＞90	20	(24)
Sex		
Male	43	(52)
Female	40	(48)
Nationality		
Japan	77	(92)
Philippines	3	(4)
United Kingdom	1	(1)
China	1	(1)
Vietnam	1	(1)
Treatment History		
Initial		
Standard	40	(48)
Alternative	34	(42)
Retreatment		
Standard	2	(2)
Alternative	7	(8)

当院でも近年高齢者を中心に標準療法の副作用が問題となってLVFXを使用する状況が増加している．LVFXは尿路感染症や呼吸器感染症で頻用されてきたが，特に肺炎球菌，大腸菌のfluoroquinolone耐性は我が国を含め世界的に増加傾向にあり[5)6)]，社会問題となっている．当院の2014年4月から2018年3月のデータでは肺炎球菌のLVFX耐性が5.0%，大腸菌のLVFX耐性が37.6%と高い数値を示している．高齢者の結核は多くが二次性結核であるため，潜在的な暴露による結核菌のfluoroquinolone耐性獲得の危険性が指摘されている．また肺結核の診断前に非定型肺炎と誤診され，fluoroquinolone系薬剤が単独投与される事例もある．結核治療では標準療法開始後，早期からの副作用出現のため，薬剤感受性が判明する前にLVFXの投与開始を避けることができない状況があり，地域に流行する結核菌のアンチバイオグラムは必要不可欠な情報である．しかしながら海外の多剤耐性結核，超多剤耐性結核に対する研究でfluoroquinolone系薬剤の薬剤感受性に関する報告があるものの[7)]，国内でまとまった検討がなされていないため[8)]，当施設において検討した．

対象と方法

当院で肺結核治療を受けた2014年4月から2018年3月の連続83症例を対象に，カルテベースに喀痰から培養された結核菌のINH，RFP，PZA，EB，SM，LVFXに対する薬剤感受性検査結果を解析した．その他の測定項目は，性，年齢，合併症の有無，LVFX使用量，LVFX使用前および使用後の併用薬剤，有害事象と判断した事象の有無と内容である．初回治療を結核の治療がないもの，または治療期間を1カ月未満のものと定義し，再治療を過去に1カ月以上の結核治療をうけたものと定義した．キットは極東結核感受性ビットスペクトル-SR（極東製薬工業株式会社），評価方法はSTC添加1%小川培地（マイクロタイター法）を用いた一濃度比率法を用いた．薬剤含有ウェルのスコアが0または1＋の場合は感性（S），2＋以上の場合は耐性と判定した．また，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．統計解析は，t検定またはウィルコクソンの順位和検定を用いた．有意水準（両側）は0.05未満とし，解析にはEZRver1.10 for Windowsを使用した．倫理審査に関しては，伊勢赤十字病院倫理委員会による承認（2020年6月26日受付番号ER2020-34）を受けた．

成　績

全対象症例83例の背景をTable 1に示す．83例のうち初回治療は74例（89%），再治療は9例（11%）であった．初回治療74例において，INH，RFP，PZA，EB，SMの4剤［HRZE(S)と略す］もしくはHRE(S)3剤での治療（標準治療）で開始したものは40例，入院時に合併症などの理由があり標準治療以外で開始したもの（非標準治療）は34例であった．平均年齢（平均±標準偏差）は標準治療67±21歳，非標準治療80±17歳であり，有意な差を認めた（P=0.01）．再治療9例では，標準治療で開始したものは2例（84±2.4歳），非標準治療は7例（83±7.2歳）であった．83例中9例が治療中に死亡した．死亡理由は老衰2例，肺炎2例，褥瘡1例，急性腎障害1例，慢性呼吸不全1例，多発肝腫瘍1例，急性心筋梗塞1例であった．

次にLVFXが投与された40症例の背景をTable 2に示す．LVFXが投与されたのは40症例（年齢81±17歳，男性22例，女性18例）で，初回治療群は33例（83%），再治療群は7例（17%）であった．

LVFX使用前のレジメンは標準治療が15例（37.5%），非標準治療後が2例（5%），LVFXが最初から投与されたものは23例（57.5%）であった．

治療初期からLVFXを投与した場合と，治療途中に処方を変更しLVFXを使用した場合があるが，その変更となった理由は，高齢10例，肝障害6例，治療歴6例，感染症4例，皮疹4例，薬物相互作用2例，血球減少1例，発熱1例，免疫抑制1例，LVFX先行投与1例，多剤耐性1例であった．

先行薬剤の副作用は，RFP 6名（15%），INH 6名（15%），SM 0名（0%），EB 6名（15%），PZA 1名

Table 2 Patient Background (LVFX)

Age group, years	Number	(%)
0-19	0	(0)
20-29	1	(3)
30-29	0	(0)
40-49	0	(0)
50-59	2	(5)
60-69	4	(10)
70-79	9	(22)
80-89	9	(22)
＞90	15	(38)
Sex		
Male	22	(55)
Female	18	(45)
Treatment History		
Initial	33	(82)
Retreatment	7	(18)
Duration of administration, month		
0-1	3	(8)
1-3	14	(35)
3-6	4	(10)
6-9	6	(15)
9-12	9	(22)
＞12	4	(10)
Dose, mg		
250	6	(15)
400	7	(18)
500	27	(67)

(3%) であった（重複あり）．副作用の内訳は肝機能障害 7 例，皮疹 6 例，血球減少 3 例，発熱 2 例，食欲不振 1 例であった．

薬剤耐性は，多剤耐性（RFP，INH）1 例（3%），RFP 0 名（0%），INH 1 名（3%），SM 0 名（0%），EB 0 名(0%)，LVFX 0 名(0%) に認められた(Table 3)．

LVFX の副作用による中止はなく，それらの症例の菌陰性化率は 100% であった．

非定形肺炎と誤診され LVFX が単剤投与されていたものが 1 例あり投与期間は 7 日だったが，投与後の検査で LVFX に対する薬剤耐性はなかった．

考　察

本研究は当院で肺結核治療を受けた 2014 年 4 月から 2018 年 3 月の連続 83 症例を対象に，喀痰から培養された結核菌の INH，RFP，PZA，EB，SM，LVFX に対する薬剤感受性検査結果をカルテベースに解析したものである．薬剤耐性は，多剤耐性（RFP，INH）1 例（3%），RFP 0 名（0%），INH 1 名（3%），SM 0 名（0%），EB 0 名（0%），LVFX 0 名（0%）であった．LVFX の副作用による中止はなく，菌陰性化率 100% であった．

Fluoroquinolone 系薬剤は結核，特に多剤耐性結核菌（MDR-TB）治療において日本および世界の結核治療ガイドラインで，薬剤耐性や副作用のために標準治療が行えない場合に選択する薬剤として記載されている．結核治療において一次抗結核薬を使用する標準治療は非常に強力な治療法であり高い治療効果が得られる．一方で一次抗結核薬による薬剤耐性や副作用のために標準治療を継続することができない患者が後を絶たない[9]．

Table 3 Anti-tuberculosis drug resistance rate

	Number	(%)
MDR (RFP, INH)	1	(3)
RFP	0	(0)
INH	1	(3)
EB	0	(0)
PZA	0	(0)
LVFX	0	(0)

LVFX に対する大腸菌，肺炎球菌の薬剤耐性は国内で年々増加しておりその使用量と耐性分離率が相関することが示唆されている[10]．JANIS によると 2018 年における大腸菌に対する LVFX 耐性は 40.9%，髄液以外の検体由来の肺炎球菌では 4.4% であった[11]．当院の 2014 年 4 月から 2018 年 3 月における大腸菌，肺炎球菌の薬剤耐性はそれぞれ 37.6%，5.0% であった．

LVFX は一次抗結核薬である EB と同様の効果があること[12]，さらにその安全性について長期投与をしても副作用が少ないという報告がある[13]．これらの報告は LVFX を抗結核薬として使用する利点として考えられる．しかし結核症例にも薬剤耐性が危惧されている．Kim らの報告では，韓国における非多剤耐性結核菌の fluoroquinolone 系薬剤耐性率は 0.8%（LVFX 耐性 0.8%），多剤耐性結核菌では 26.2%（LVFX 耐性 23.3%）であった[7]．さらに多剤耐性結核における fluoroquinolone 系薬剤に対する耐性は世界的推定値で 8%[14]，オーストラリアで 11%[15]，ヨーロッパで 17.6%[16]，さらに RFP 耐性結核の ofloxacin 耐性率ではアゼルバイジャンで 25.0%，バングラデシュで 16.0%，ベラルーシで 30.7%，パキスタンで 21.8%，南アフリカで 18.3%[17] と報告されており警戒が高まっている．薬剤耐性菌の発生状況は地域あるいは施設によって異なるため，個別に評価する必要がある．我々の検討では現状で LVFX 耐性は認められなかった．しかし，使用頻度の増加とともに，LVFX 耐性が増加する可能性は否定できず警戒が必要である．

LVFX 投与時期に関して，標準治療開始後に LVFX が投与されたのは 15 名（37.5%），非標準治療後に投与されたのは 2 名（5%），治療開始時から LVFX を投与されたのは 23 名（57.5%）であった．初回治療において，平均年齢は標準治療 67 ± 21 歳，非標準治療 80 ± 17 歳であり，有意な差を認めた（P=0.01）．高

齢であることから経験的にRFP，INH，PZA[18]等の一次抗結核薬の副作用を懸念された症例や再治療で薬剤耐性が危惧された症例に対し，LVFXが二次抗結核薬として他剤と共に投与されたと考えられた．

有効性について，菌陰性化率は100%で臨床的に治療抵抗性のものは認めなかった．多剤耐性の1例にもEBと併用されていた．結核診断60日以上前にfluoroquinolone系薬剤の暴露が発生し，それが10日以上続く場合は，薬剤耐性と関連することが知られているため[19)~21)]，結核治療において治療開始時の単剤投与は禁忌である．脆弱な医療システムにおけるfluoroquinolone系薬剤の広範な使用により，同薬剤に対する耐性結核が形成される可能性が懸念されている[22]．しかしながら本調査においてLVFX単独で7日間治療された1例においても治療開始後の耐性獲得はなかった．

副作用に関しては，LVFX使用成績調査における副作用発現率は1.6%（482/29,880名）で，関節痛，腎機能障害，発疹，発熱，肝機能異常，白血球減少などが報告されている[23)24)]．また，米国食品医薬品局（FDA）から腱，筋肉，関節，末梢神経および中枢神経の不可逆的な副作用，低血糖，大動脈瘤・大動脈解離，QT延長等の特徴的な副作用が報告されている[25]．今回対象の40例では，これらの副作用のためにLVFXを中止した例はなかった．過去に報告された範囲内の発現率より低率であったが，これは母集団が少ないことと治療期間の影響が考えられた．

New quinolone耐性獲得機構における結核菌，大腸菌，肺炎球菌間の相違が知られているが，耐性獲得傾向との直接的な関連性は明らかではない．fluoroquinolone系薬剤の標的酵素にはDNAジャイレースとトポイソメラーゼIVがあり，結核菌はDNAジャイレースをコードする遺伝子を保有するがトポイソメラーゼIVをコードする遺伝子は保有していない．一方，大腸菌はトポイソメラーゼIVとDNAジャイレースの両方を有するが，主にDNAジャイレースが標的酵素である．肺炎球菌ではトポイソメラーゼIVがプライマリーターゲットになっており，第一段階で得られたトポイソメラーゼIV変異株が第2段階のDNAジャイレースの*gyr*A遺伝子変異の結果，高度耐性化することが知られている[26]．結核菌のように作用点がDNAジャイレース一つしか持たないことは珍しく[27]，その結果結核菌のそれは他のDNAジャイレースと異なる活性スペクトラムを示す[28]．さらに，結核菌において*gyr*A遺伝子上のquinolone耐性決定領域Quinolone Resistance Determining Region（QRDR）上に変異が多く見られ，特に88，90，94番の位置にあるアミノ酸の変異が重要な役割を果たしていることが知られている[29)30)]．しかし，このような古典的遺伝子変異に加えて，透過バリア遮断による薬剤取り込み低下や，細胞からの薬剤の排出亢進による耐性もあり，Huoらの報告ではLVFX耐性の21.6%は*gyr*Aおよび*gyr*BのQRDRに変異を持たないことが確認されている[31]．

本研究にはいくつかの限界がある．単独の施設，限局した地域での結果である．近年増加している海外出身者，特に多剤耐性結核蔓延地域出身者や，それらの症例から新たに感染した患者ではLVFX耐性を意識した薬剤選択を行う必要がある．また，耐性化に関与する機構や遺伝子群の解明のさらなる進歩が望まれる．

結　論

2018年までの三重県中南部における活動性肺結核患者においてLVFX耐性率は0%であった．LVFX使用例において，同薬剤の副作用による治療中断はなく，菌陰性化においても有効であった．当地域において結核治療で使用可能な薬剤が制限される際には有用な薬剤である．

なお，本論文の要旨は第93回日本感染症学会総会・学術講演会（2019年名古屋）において発表した．

謝　辞

独立行政法人国立病院機構近畿中央呼吸器センター吉田志緒美先生，日本赤十字社伊勢赤十字病院村田和也先生，松井俊樹先生，井田　諭先生．

利益相反：申告すべき利益相反なし

文　献

1）日本結核病学会：結核診療ガイドライン改訂第2版．南江堂，2012；p. 134.
2）World Health Organization：Guidelines for treatment of tuberculosis 4th edition. World Health Organization, 2010；p. 147.
3）World Health Organization：Global action plan on antimicrobial resistance. World Health Organization, 2015；p. 28.
4）国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議：薬剤耐性（AMR）対策アクションプランNational Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016-2020. 厚生労働省 [Internet]. 2016. Available from： https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf
5）Colodner R, Kometiani I, Chazan B, Raz R：Risk factors for community-acquired urinary tract infection due to quinolone-resistant E. coli. Infection. 2008；36（1）：41–5.
6）Shigehara K, Uchibayashi T, Maeda E, Namiki M：Detection of drug-resistant Escherichia coli in patients with complicated cystitis： Analysis of risk factors. Int J Urol. 2009；16（10）：808–12.
7）Kim H, Mok JH, Kang B, Lee T, Lee HK, Jang

HJ, *et al.*：Trend of multidrug and fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis isolates from 2010 to 2014 in Korea：a multicenter study. Korean J Intern Med. 2019；34（2）：344–52.
8）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（9）：599–608.
9）赤川志のぶ：高齢者の結核の現状と治療の実際．日本老医誌 2010；47（3）：165–73.
10）佐村 優，柳田季洋，廣瀬直樹，倉田武徳，石井淳一，南雲史雄，他：外来患者におけるキノロン系薬の使用量・使用期間と尿路系由来Escherichia coliのlevofloxacin耐性率に関する検討．日臨微生物会誌 2017；27（3）：149–57.
11）厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業：公開情報2017年1月～12月年報（全集計対象医療機関）院内感染対策サーベイランス検査部門．厚生労働省 [Internet]. 2018. Available from：https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2017/3/1/ken_Open_Report_201700.pdf
12）Kohno S, Koga H, Kaku M, Maesaki S, Hara K：Prospective comparative study of ofloxacin or ethambutol for the treatment of pulmonary tuberculosis. Chest. 1992；102（6）：1815–8.
13）Kawahara S, Tada A, Nagare H：Clinical evaluation of new quinolones as antituberculosis drugs. Kekkaku. 1999；74（1）：71–5.
14）World Health Organization：Global Tuberculosis Report 2016 [Internet]. 2016. Available from：https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250441/9789241565394-eng.pdf?sequence=1.
15）Ho J, Jelfs P, Sintchenko V：Fluoroquinolone resistance in non-multidrug-resistant tuberculosis-a surveillance study in New South Wales, Australia, and a review of global resistance rates. Int J Infect Dis. 2014；26：149–53.
16）Günther G, van Leth F, Alexandru S, Altet N, Avsar K, Bang D, *et al.*：Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011. Emerg Infect Dis. 2015；21（3）：409–16.
17）Zignol M, Dean AS, Alikhanova N, Andres S, Cabibbe AM, Cirillo DM, *et al.*：Population-based resistance of Mycobacterium tuberculosis isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones：results from a multicountry surveillance project. Lancet Infect Dis. 2016；16（10）：1185–92.
18）結核療法研究協議会内科会：80歳以上の結核標準治療の検討．結核 2017；92（7）：485–91.
19）Migliori GB, Langendam MW, D'Ambrosio L, Centis R, Blasi F, Huitric E, *et al.*：Protecting the tuberculosis drug pipeline：stating the case for the rational use of fluoroquinolones. Eur Respir J. 2012；40（4）：814–22.
20）Long R, Chong H, Hoeppner V, Shanmuganathan H, Kowalewska-Grochowska K, Shandro C, *et al.*：Empirical treatment of community-acquired pneumonia and the development of fluoroquinolone-resistant tuberculosis. Clin Infect Dis. 2009；48（10）：1354–60.
21）Devasia RA, Blackman A, Gebretsadik T, Griffin M, Shintani A, May C, *et al.*：Fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis：the effect of duration and timing of fluoroquinolone exposure. Am J Respir Crit Care Med. 2009；180（4）：365–70.
22）Jabeen K, Shakoor S, Hasan R：Fluoroquinolone-resistant tuberculosis：implications in settings with weak healthcare systems. Int J Infect Dis. 2015；32：118–23.
23）堀 誠治，内納和浩，山口広貴，横溝亜紀，高橋周美，濱島里子，他：Levofloxacin注射剤500 mg 1日1回投与の安全性・有効性．日化療会誌 2014；62（6）：687–702.
24）結核療法研究協議会内科会：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 2014；89（7）：643–7.
25）FDA Drug Safety Communication：FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. Food and Drug Administration [Internet]. 2018 [cited 2018 Mar 8]. Available from：https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-updates-warnings-oral-and-injectable-fluoroquinolone-antibiotics
26）金 玄，鈴木晴香，松岡正典，松葉隆司，横山和正，中島千絵，他：らい菌および結核菌のニューキノロン耐性獲得機構と耐性菌迅速鑑別法．日ハンセン病会誌 2011；80（1）：17–27.
27）Cole STea, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D, *et al.*：Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. Nature. 1998；393（6685）：537–44.
28）Piton J, Petrella S, Delarue M, Andre-Leroux G, Jarlier V, Aubry A, *et al.*：Structural insights into the quinolone resistance mechanism of Mycobacterium tuberculosis DNA gyrase. PLoS One. 2010；5（8）：e12245.
29）Aubry A, Veziris N, Cambau E, Truffot-Pernot C, Jarlier V, Fisher LM：Novel gyrase mutations in quinolone-resistant and-hypersusceptible clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis：functional analysis of mutant enzymes. Antimicrob Agents Chemother. 2006；50（1）：104–12.
30）Matrat S, Veziris N, Mayer C, Jarlier V, Truffot-Pernot C, Camuset J, *et al.*：Functional analysis of DNA gyrase mutant enzymes carrying mutations at position 88 in the A subunit found in clinical strains of Mycobacterium tuberculosis resistant to fluoroquinolones. Antimicrob Agents Chemother. 2006；50（12）：4170–3.
31）Huo F, Zhang F, Xue Y, Shang Y, Liang Q, Ma

Y, *et al.*：Increased prevalence of levofloxacin-resistant Mycobacterium tuberculosis in China is associated with specific mutations within the gyrA gene. Int J Infect Dis. 2020；92：241–6.

Evaluation of Resistance to Levofloxacin Developing During Tuberculosis Treatment in Central South Mie Prefecture

Kentaro AZUMA, Shigetoshi SAKABE, Hiroyuki TANAKA, Yuki NAKANISHI & Hirokazu TOYOSHIMA
Department of Infectious Disease, Ise Red Cross Hospital

Purpose：In Japan, levofloxacin (LVFX) was first launched in the market 1993, and the drug was approved as an anti-tuberculosis drug in 2016. It is prescribed as part of second-line treatment for patients who are at a high risk of developing drug resistance and adverse effects to first-line anti-tuberculosis drugs. Meanwhile, LVFX is a frequently used drug for the treatment of community-acquired pneumonia and urinary tract infection in Japan. However, development of resistant *Escherichia coli* and *Streptococcus pneumoniae* to LVFX has become a major issue；in fact, the estimated average resistance rates at our hospital between April 2014 and March 2018 are 37.6% and 5.0%, respectively. However, only a few studies on the development of resistance of LVFX have been conducted. We investigated the usage of LVFX for lung tuberculosis at our hospital and susceptibility of the causative mycobacterial strains to LVFX.

Methods & Materials：We retrospectively identified 83 consecutive patients with lung tuberculosis who were admitted to our hospital between April 2014 and March 2018 (age, 74±21 years；sex, male/female 43/40；first treatment, 74 cases). We analyzed the outcomes of examination of resistance of the causative strains to isoniazid (INH), rifampin (RFP), streptomycin (SM), and LVFX recorded in the medical charts.

Results：LVFX was administered as a component of the initial treatment regimen in 33 cases (83%) (74±21 years of age) and as a component of retreatment regimens in 7 cases (17%) (73±22 years of age). The reason for retreatment in the latter 7 cases were adverse reactions to the first-line treatment in 13 cases (37%) and development of resistance to the first-line anti-tuberculosis drugs in 2 cases (6%). The drug resistance rate was 5% for INH, 3% for RFP, 0% for SM, and 0% for LVFX. One of the two patients had multidrug resistance. No adverse effects were reported, and the bacteriological negative conversion rate was 100%. Only one patient had been treated with LVFX alone for 7 days prior to admission, but there was no evidence of development of resistance.

Conclusion：LVFX was concluded as being an effective component of the tuberculosis treatment regimen in cases where standard regimens could not be administered, as it exerted no adverse effects and also had no adverse effect on the bacteriological negative conversion rates. While the usage rate of LVFX for lung tuberculosis at our hospital is more than 30%, we have never encountered any cases of tuberculosis with resistance as of 2018. Our study showed that LVFX is an essential drug for the treatment of tuberculosis if resistance/adverse effects limit the use of first-line drugs.

令和２年11月20日