

発熱性好中球減少症に対するメロペネム，バンコマイシン， アムホテリシンBリポソーム製剤を用いた電子カルテ システムによるクリティカルパスの運用

小松恒彦^{1,2,3)}・木村優子²⁾・須藤美香³⁾

¹⁾ 帝京大学ちば総合医療センター血液内科

²⁾ 帝京大学ちば総合医療センター医療情報システム部

³⁾ 筑波記念病院つくば血液病センター

(2011年4月15日受付)

発熱性好中球減少症 (FN) は、発症後直ちに適切な抗菌剤による経験的治療が必要である。われわれは、電子カルテ (富士通 EGMAIN-GX) に FN 用電子パス (1st line : Meropenem 単剤, 2nd line : Meropenem+Vancomycin) を登録した。FN 発症後 1st line を適用し、72 時間以内に解熱が得られない場合に 2nd line へ変更する規定とした。対象は FN を発症した血液がん患者 14 例、平均年齢は 60 歳、総 FN イベント数は 28 件であった。FN 発症時の好中球数は、平均値が $42(0\sim 300)/\mu\text{L}$ 、中央値は $0/\mu\text{L}$ であった。有効率はそれぞれ 1st line 57%、2nd line 93% であった。重篤な有害事象は認められなかった。Meropenem の抗菌力に加え、予め電子パスで経験的治療を規定し迅速な治療開始を可能にしたことが、優れた結果の理由であると考えられた。

背景

発熱性好中球減少症 (以下、FN) は、早期に適切な抗菌剤の経験的使用 (以下、Empiric therapy) が行われる必要がある。どの抗菌剤をいかなる仕組みで使用すべきかには、多くの議論と報告がある。日本で FN に適応症を有する抗菌剤は従来 Cefepime (CFPM) のみであったが、2010 年 1 月に Meropenem (MEPM) も適応となった。当院では電子カルテシステムが導入されており、そのパス機能を用いて予め Empiric therapy を電子パスとして作成し、One click で開始することが可能である (以下、FN 電子パス)。われわれは第一選択薬 (以下、1st line) の Empiric therapy として

MEPM を選択し、以下第二選択薬 (以下、2nd line)、第三選択薬 (3rd line) も FN 電子パスとして作成し、実際に FN を発症した入院患者に使用したので報告する。

方法・対象

電子カルテ (富士通 EGMAIN-GX version 1.0) のパス機能を使用し、FN 電子パスをオプションパス (他のレジメンやパスが進行中でも同時に使用できる形式) として作成した (図 1)。好中球減少患者で 38 度以上の発熱が確認された場合、看護師は医師に連絡し FN パスの発行を依頼、直ちに血液培養を提出することとした。その後 1st line と

図1. 電子カルテ上のクリティカルパス一覧ページ



してMEPM 1g 8時間ごとの投与を行い、アウトカムは72時間以内の解熱とした(図2)。アウトカム未達成例は2nd lineのパスに移行することとし、2nd lineは、MEPMに加えてVancomycin (VCM) 1gを12時間ごとに併用投与することとした。アウトカムは7日以内の解熱とした(図3)。VCMの投与については、症状の早期改善を考慮して、血液培養の結果を待たずに、FN電子パスに従って72時間後に併用を開始することとした。なお、VCMの投与に際しては投与開始2日後にトラフ値の測定を行い、用量調節を行うこととした。さらなるアウトカム未達成例は3rd lineのパスに移行することとした。3rd lineは、Liposomal amphotericin B (以下、L-AMB) 150mgを1日1回投与とし、抗菌剤は主治医の判断とする(図4)、とした。各々のFNパス適用時には事前に血液培養を提出した。

対象は、2010年2月以降に当院血液内科に入院し、FNを発症した血液がん患者における総FNイベント件数とした。対象患者は電子カルテのData warehouse (DWH) から抽出した。データ抽出は帝京大学ちば総合医療センターの「電子データ抽出依頼/運用規約」に則り行い、個人情報保護については、厚生労働省の「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」を遵守した。各々のFNイベントにおいて、1) FN発症時の好中球数、2) 解熱に要した日数、および1st~3rd lineの何段階まで使用されたか、3) 有効率の評価(解熱の有無)、4) 血液培養の結果、5) 投与中止に至る重篤な有害事象、について評価を行った。

図4. 発熱性好中球減少症 (FN) に対する 3rd line (Liposomal amphotericin B) の FN 電子パス



結果

1. 対象患者一覧, および FN 発症時の好中球数

(表 1)

対象となった患者は 14 症例。平均年齢 60 (23~83) 歳, 男女比 = 10:4 であった。

FN イベント数は 28 件であり, FN 発症時の平均好中球数は 42 (0~300)/ μ L, 中央値は 0/ μ L であった。

2. FN に対する有効率

- ① 1st line の有効性: FN イベント 28 件のうち, 16 件が 1st line で解熱が認められた。有効率は 57% (図 5), 平均適用日数は 6 日であった。
- ② 2nd line の有効性: 1st line で解熱が認められなかった 10 件を合わせた 26 件が 2nd line で解熱が認められた。有効率は 93% (図 5), 平均適用日数は 2nd line 単独は 12 日, 1st line と合わせた平均適用日数は 15 日であった。
- ③ 3rd line の有用性: 適用症例数が少ないため評価不能であった。2nd line に反応しなかった症例の転帰については, 1 例が全身性の紅斑により他系統抗菌剤への変更を余儀なくされるも軽快し, もう 1 例については L-AMB を併用する

表 1. 対象症例, 発熱性好中球減少症 (FN) 発生件数, 発症時好中球数, および FN パス適用件数

No. of patients	14
Age (mean/range)	60/23-83
male : female	10 : 4
Disease	
acute myeloid leukemia	7
malignant lymphoma	5
acute lymphoid leukemia	1
adult T-cell leukemia	1
No. of febrile neutropenia	28
No. of neutrophils (mean/median/range)	42/0/0-300
No. of application	
1st line	28
2nd line	10
3rd line	1

も感染症により死亡した。

3. 血液培養の結果

総血液培養数は 39 件, うち何らかの菌が検出されたのが 10 件。陽性率は 26% であった。検出された細菌を表 2 に示す。

図5. 発熱性好中球減少症に対する第一選択薬（1st line: MEPM）、第二選択薬（2nd line: MEPM+VCM）、第三選択薬（3rd line: Liposomal amphotericin B）における累積治癒率

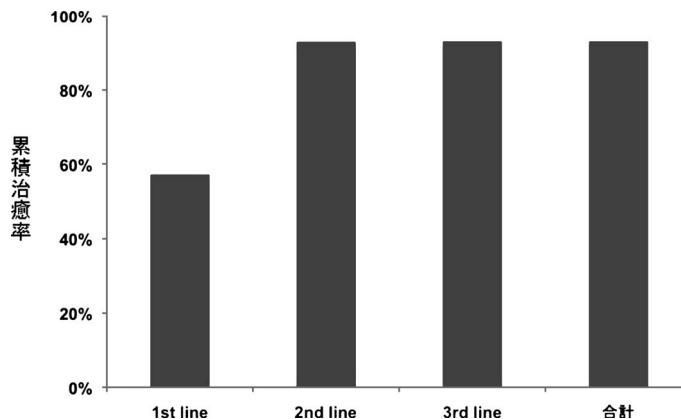


表2. 血液培養からの検出率，および細菌名とその件数

No. of total blood culture	39
No. of detected organism	10
Rate of detected organism	26%
No. of detected bacteria	
MRSA	4
CNS	2
<i>Corynebacterium</i>	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
 CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

4. 重篤な有害事象

①全身性の紅斑（薬疹疑い）で，2nd lineの18日目に1件が適用中止となったが，それ以外は適用中止となる重篤な有害事象は認められなかった。

考察

一般的に血液がん領域においては，通常の固形がんよりも強度な抗がん剤治療が行われる。好中球減少の程度も期間も長く，FNを発症した場合

は治療に難渋し時に致死的となる。FNに対しては速やかに適切な抗菌剤の投与が必要であるが，発症時刻や血液培養検体の採取などの問題があり，必ずしも全施設で速やかな対処が行われているとは言い難い。また今回の調査では血液培養の検出率は26%と比較的高く，迅速な血液培養検体の採取が一因であったと考えられる。しかし依然として多くのFNにおいて起炎菌の検出は困難であり，事前に適切なEmpiric therapyを決定しておくことの必要性には変わりはない。ZUCKERMANNらは予めEmpiric therapyの薬剤をクリティカルパスで規定する試みを行ったが，肝心のパス使用率が22%と低かったため，パスの有用性を示唆したのみにとどまった¹⁾。Empiric therapyの薬剤選択につき，GLASMACHERらは高リスクFNにおいては，1) アミノ配糖体の併用は，効果・副作用の両面で望ましくない，2) 1st lineで解熱しないFNに対してのVCMの併用は発熱期間を短縮させる，3) Ceftazidime (CAZ) 単剤は他の抗菌剤 (MEPM等) に比して劣っていた，結果的にはPiperacillin/Tazobactam (PIPC/TAZ)，MEPM，CFPMなどの単剤投与が優れていたと報告している²⁾。REICHらは自家造血幹細胞移植後のFNに対しMEPM，またはPIPC/TAZのランダム化試験を

行い、MEPMの有効率が勝っていたと報告した³⁾。FELDらは抗がん剤投与後のFNに対し、MEPM、またはCAZのランダム化試験を行い、MEPMの有効率が優れていたと報告した⁴⁾。Bowらは血液がん化学療法後のFNに対し、PIPC/TAZまたはCFPMのランダム化試験を行い、効果は同等であったと報告している⁵⁾。CHONGらは、FN症例からの142件の血液培養から、24件(35.3%)のCFPM耐性グラム陰性菌が検出され、約60%がExtended-spectrum beta-lactamase (ESBL)産生菌であったが、カルバペネム系抗菌剤、なかでもMEPMに対し最も感受性が高かったと報告した⁶⁾。本邦においてもESBL産生菌が増加しており⁷⁾、それによるFNは予後不良であることが知られている⁸⁾。共同研究施設である筑波記念病院と当院のESBL産生菌の分離頻度を比較すると、筑波記念病院のESBL産生菌分離頻度約3%(2010年12月から2011年4月)に対し、当院における分離頻度は0.34%(2009年2月から2011年5月まで)と低率であった。当院におけるESBLの分離頻度は他施設と比して低率ではあるが、分離されたESBL産生菌の多くがペニシリン系、セフェム系、キノロン系抗菌剤に耐性を示す中、MEPMをはじめとしたカルバペネム系抗菌剤に良好な感受性を示していたことを考慮すると、今回、われわれが1st lineにMEPMを選択したことはある程度妥当であったと考える。実際、Infection Diseases Society of America (IDSA)のFNガイドラインでも、カルバペネム系抗菌剤はESBL産生菌に対し高い抗菌力を有す⁹⁾ことを述べており、今後はこの点も考慮して抗菌剤選択を行うべきと考える。

一方、抗真菌剤のEmpiric therapyは議論の分かれるところである。MARTINOらはL-AMBはAmphotericin B (AMPH-B)に比べ副作用は少ないが費用は高く、効果には差が認められなかったため、何らかの投与根拠のある先制的使用(Pre-

emptive therapy)を考えるべきとしている¹⁰⁾。COLLINSらはFNへのEmpiric therapyにおける薬物経済的な検討を行いL-AMBよりVoriconazole (VRCZ)の方が、最終的に費用が安かったと報告している¹¹⁾。一方、CORDONNIERらは高リスクFNに対する抗真菌剤におけるPre-emptive therapyとEmpiric therapyを比較するランダム化試験を行い、Empirical therapyの方が患者の生存率が高いことを示した¹²⁾。

われわれの方法は、血液培養も含めて速やかなEmpiric therapyの開始が可能である。電子カルテ上のパスなので、夜間や祝日など担当医・専門医が不在のときでも間違えなく実施される。MEPMの単剤投与を1st lineとし、2nd lineにVCMを加えることで、ほぼ全ての細菌への抗菌スペクトルを有している。さらに投与量の点でも、MEPMは海外と同じ投与量(3g/日)が承認されているが、CFPMは海外より少ない投与量(6→4g/日)しか承認されていないため今回の候補からは除外された。また極めて高度の好中球減少に伴うFNにも拘わらず1st lineでの有効率が57%と高い値を示した理由としては、1)発熱からMEPM投与に要する時間が短い、2)院内でMEPM耐性菌はほとんど検出されていない、ことが推察される。MEPM 3g/日の投与量が可能となったことで、薬物動態の観点からも耐性誘導が低かった可能性も示唆された¹³⁾。実際、2009年2月から2011年5月までに当院において分離された緑膿菌の各種カルバペネム系抗菌剤に対する感受性はMEPM 85.4%、Imipenem (IPM) 75.9%と山口らが報告した全国感受性サーベイランス結果⁷⁾より良好な感受性を示していた。また、当院で分離された緑膿菌はIPMに耐性を示しながらもMEPMに感受性を示すものが9.8%に確認された。有害事象については、MEPM 3g/日という高用量にも拘わらず痙攣など重篤な副作用は認められなかった。今回は少数例の解析ではあるが、以上の理由から優

れた効果が得られたのであろう。

また、日本においては診断群分類 (Diagnosis Procedure Combination: DPC) に基づく包括支払いが広がっており、FN症例が入院する施設のほとんどは該当するであろう。よって医療経営上、FNへの対応はより安い薬剤費、より短い抗菌剤投与期間が求められる。例えば、急性骨髄性白血病で入院した場合 (手術 (輸血) あり, 手術・処置等 2 (化学療法) あり, DPCコード 130010xx97x2xx) の病院への支払いは、入院後 1~22日 (A期間) までは 1日 42,060円, 23~43日目 (B期間) は 1日 30,820円, 44~88日目 (C期間) までは 1日 26,200円 (以降は出来高算定) とされている¹⁴⁾。MEPM 3g, VCM (マイラン社製) 2gの公定薬剤費はそれぞれ、8,628円, 4,348円 (診療報酬情報提供サービス <http://www.iryohoken.go.jp/shinryohoshu/searchMenu/doSearchInputYp>) である。今回の結果に準拠すると FN 1st line の平均適用日数 6日の薬剤費は 51,768円, FN 2nd line の平均適用日数 (1st line 3日+2nd line 12日) 15日の薬剤費は 155,712円である。仮に 28日間入院したとすると DPC 報酬は 1,110,240円 (輸血等出来高部分を除く) であり、約 60% の FN が 1st line のみで済むと仮定した場合の薬剤コスト率は 4.6%、残り約 30% の FN が 2nd line まで進んだ場合の薬剤コスト率は 14.0% と算出される。また入院 A, B, C 期に対する薬剤コスト率は FN 1st line, 2nd line のそれぞれで、A: 20.5%/30.9%, B: 28.0%/42.1%, C: 32.9%/49.5% と算出される。木村らによると DPC 報酬に対する薬剤費比率は 50% 未満が望ましいとされているが¹⁵⁾、A 期間の入院であれば十分コスト的にも成り立つと考えられる。FN を発症し入院期間が延長すると薬剤費コストが増加し病院の収益に悪影響を与える¹⁶⁾。DPC 下であっても効果および費用対効果に優れた薬剤を選択することが重要であろう。

少数例での検討ではあるが、FN に対してあらかじめ有効な抗菌剤を選択したクリティカルパスを作成することは、臨床的にも医療コスト上も有用であることが示唆された。さらに、可能であれば電子パスとすることで時間の制約なく、誰でも間違いなく FN に対する治療が速やかに開始できる環境の整備も望まれる。今後も症例および件数の蓄積に加え、有効率や耐性菌の発生状況、および有害事象などを評価していく。

文献

- 1) ZUCKERMANN, J.; L. B. MOREIRA, P. STOLL, *et al.*: Compliance with a critical pathway for the management of febrile neutropenia and impact on clinical outcomes. *Ann. Hematol.* 87: 139~145, 2008
- 2) GLASMACHER, A.; M. VON LILIENFELD-TOAL, S. SCHULTE, *et al.*: An evidence-based evaluation of important aspects of empirical antibiotics therapy in febrile neutropenic patients. *Clin. Microbiol. Infect. Suppl.* 5: 17~23, 2005
- 3) REICH, G.; O. A. CORNELLY, M. SANDHERR, *et al.*: Empirical antimicrobial monotherapy in patients after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: A randomized, multicentre trial. *Br. J. Hematol.* 130: 265~270, 2005
- 4) FELD, R.; B. DEPAUW, S. BERMAN, *et al.*: Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: A randomized, double-blind trial. *J. Clin. Oncol.* 18: 3690~3698, 2000
- 5) BOW, E. J.; C. ROTSTEIN, G. A. NOSKIN, *et al.*: A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin. Infect. Dis.* 43: 447~459, 2006
- 6) CHONG, Y.; H. YAKUSHIJI, Y. ITO, *et al.*: Cefepime-resistant Gram-negative bacteremia in febrile neutropenic patients with hemato-

- logical malignancies. *Int. J. Infect. Dis. Suppl.* 3: 171~175, 2010
- 7) 山口恵三, 石井良和, 岩田守弘, 他: Meropenemを含む各種注射用抗菌薬に対する2006年臨床分離株の感受性サーベイランス。 *Jpn. J. Antibiotics* 60: 344~377, 2007
- 8) SCHWABER, M. J. & Y. CARMELI: Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β -lactamase production in Enterobacteriaceae bacteremia: A systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 60: 913~920, 2007
- 9) HUANG, S. S.; S. C. LEE, N. LEE, *et al.*: Comparison of *in vitro* activities of levofloxacin, ciprofloxacin, ceftazidime, cefepime, imipenem, and piperacillin-tazobactam against aerobic bacterial pathogens from patients with nosocomial infections. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 40: 130~140, 2007
- 10) MARTINO, R. & C. VISCOLI: Empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent or recurrent of unknown origin. *Br. J. Hematol.* 132: 138~154, 2006
- 11) COLLINS, C. D. & E. R. STUNTEBECK, D. D. DEPESTEL, *et al.*: Pharmacoeconomic analysis of liposomal amphotericin B versus voriconazole for empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin. Drug. Investig.* 27: 233~242, 2007
- 12) CORDONNIER, C.; C. PAUTAS, S. MAURY, *et al.*: Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: A randomized, controlled trial. *Clin. Infect. Dis.* 48: 1042~1051, 2009
- 13) 江里口義朗, 江口 健, 金澤勝則: 緑膿菌 PAO1株に対するカルバペネム薬の Mutant Prevention Concentration。 *臨床と微生物* 35: 95~102, 2008
- 14) DPC点数早見表2010年4月版, 医学通信社
- 15) 木村優子, 小松恒彦: 電子カルテを使用した全オーダー対応型DPC対応がん化学療法レジメンおよびクリティカルパスの作成と運用。 *日本医療マネジメント学会誌* 11: 100~105, 2010
- 16) KUDERER, N. M.; D. C. DALE, J. CRAWFORD, *et al.*: Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 106: 2258~2266, 2006

The use of the critical path with the electronic chart system using meropenem, vancomycin, liposome amphotericin B for the febrile neutropenia

TSUNEHICO KOMATSU^{1,2,3)}, YUKO KIMURA²⁾, MIKA SUDO³⁾

¹⁾ Department of Hematology, Teikyo University Chiba Medical Center

²⁾ Department of Medical Information System,
Teikyo University Chiba Medical Center

³⁾ Tsukuba Center for Patients with Hematological Disease,
Tsukuba Memorial Hospital

Febrile neutropenia (FN) is a serious complication associated with morbidity and mortality. To manage infections in neutropenic patients, it is necessary to administer empirical antibiotic therapy in a timely and efficient manner. We developed an electronic critical pathway system for a computer-stored medical record system (EGMAIN-GX, Fujitsu), which matches FN patients to either: i) the first-line therapy with meropenem (3 g/day) alone, or ii) the second-line therapy with meropenem plus vancomycin (2 g/day). If patients do not respond to the first-line therapy within 72 hours, then they are provided with the second-line therapy. A total of 28 FN events were treated in 14 patients presenting with hematological malignancies. The mean and median neutrophil counts were 42 (0–300)/ μ l and 0/ μ l, respectively. The response rates with the first-line and second-line therapies were 57% and 93%, respectively. There were no serious adverse events. Meropenem is a highly effective treatment for FN. Use of an electronic critical pathway system could ensure that neutropenic patients receive this necessary empiric therapy in a timely manner so as to prevent the serious complications associated with FN.