

発熱性好中球減少症 (FN) の診療治療における実態

竹井七保子¹⁾・小松恒彦^{1,2)}

¹⁾ 帝京大学ちば総合医療センター血液内科

²⁾ 筑波記念病院つくば血液病センター

(2011年7月20日受付)

発熱性好中球減少症 (FN) は、難治性かつ反復して発症するという性質上、確実な診断を行うとともに、早期から適切な抗菌薬を用いた経験的治療を行うことが重要になる。こうした背景を受け、国内外でFN診療に関するガイドラインが発表されてはいるが、いまだ本邦の実情に則した治療法が確立されているとは言い難い。そのため、我々は、本邦におけるFN診療確立の一助にすべく、FNに対する抗菌薬の処方動向を始めとした実態調査を行った。FN患者の割合は、血液内科>小児科(血液)>呼吸器内科>腫瘍内科>呼吸器外科という順に多く、血液内科においてFNと診断された患者および抗菌薬治療の割合が他科と比して高いことが確認された。初期治療の第一選択薬としては、診療科全体でCefepime (CFPM) が35.9%と最も多く、次いでMeropenem (MEPM) が24.3%という結果であった。選択の要因については、FNにおける推定起炎菌に広く強い抗菌力を有することに加え、本邦における保険適応の有無が大きく影響するという結果が確認された。第二選択薬については、MEPMが46.3%と最も多いことが確認された。ガイドラインの参考状況については、全診療科で52.0%という高い結果が示され、特に本邦におけるFN研究会のガイドラインが参考にされているという現状が確認された。一方、院内指針やクリニカルパスの導入状況は全体で13.0%と低率であった。FN患者に適切な治療を行うという意味でも、保険適応の有無、ガイドラインやエビデンスを参考にした院内指針およびクリニカルパスの導入は必須であり、これらが実施されていない現状は望ましいとはいえない。本調査結果から、本邦の実情に則したガイドラインの改訂と、院内指針やクリニカルパスの導入が必要と考えられる。

背景

発熱性好中球減少症 (以下、FN) は、がん化学療法や放射線療法による好中球の減少に伴う発熱であり、その多くは感染症と考えられている¹⁾。FNは、通常の感染症と異なり好中球数が減少しているため、早期から推定起炎菌に対して強力な抗菌力を有する薬剤を用いた経験的治療 (Em-

piric therapy) を開始する必要がある。しかし、FNの診断においては、感染局所への好中球遊走が激減するため炎症症状・所見に乏しく、感染臓器の特定が困難なことが多いため、その重症度が過小評価され、適切な抗菌薬による治療が行われない場合もある。また、FNは発熱以外の症状も多彩であり確定診断および、一定の治療法を確立することが困難である²⁾。こうした問題を解決す

べく、米国感染症学会 (The Infectious Diseases Society of America, 以下 IDSA) や本邦における FN 研究会から FN の診断および治療に関するガイドラインが発表され^{3,4)}、一定の治療アルゴリズムが示されている。しかしそのみで FN の治療が完結するといったような明確な治療ストラテジーが提示されているとは言い難い。2011 年 1 月に、IDSA がこれまでに蓄積された豊富なエビデンスをもとにガイドラインの改訂版を発表しているが⁵⁾、本邦と米国では耐性菌分布の違いを始め、保険制度の違いやその他医療を取り巻く環境が異なることから、患者背景が大きく異なり、さらに、ガイドラインにおいて推奨されている薬剤が本邦では使用出来ない、いわゆるドラッグラグの問題もある。

そのため、本邦の実情に則した日本のガイドラインの改訂作業が進行中であるが、FN における診断や治療開始基準、抗菌薬治療のストラテジーに関する現状の評価が必要である。これらの問題解決の一助とすべく、今回われわれは、FN を診療する可能性が高い診療科に勤務する医師を対象に、FN 診療における抗菌薬 (抗真菌薬を除く) の処方動向を中心にアンケート調査を行ったので報告する。

方法と対象

株式会社エム・シー・アイに依頼し、FN を診療する可能性が高い診療科に勤務する全国の医師を対象に、FN 診療に関する質問を 50 問設定してインターネットによるアンケート調査を行った。

以下に主な調査項目を示す。

1. 調査対象およびサンプル数
2. 調査対象の属性
3. FN 患者数と注射用抗菌薬処方患者数および FN が発症した原疾患
4. 起炎菌の同定を目的とした血液培養検査の実

施状況

5. 予防投与の実施状況
6. 初期治療における第一選択薬と使用理由
7. 第二選択薬と使用理由
8. FN 治療に用いられる薬剤の総合評価 (5 段階評価: 5 が最も評価が高い)
9. PK-PD 理論に基づいた抗菌薬投与の実態
10. FN 適応および用法用量に関する認知度
11. メロペネムの投与量に関する調査
12. DPC 導入別の薬価への意識
13. FN の診療ガイドラインの参考状況
14. FN に対するクリニカルパスや院内方針の有無

なお、初期治療および第二選択として設問に取り上げた薬剤は、IDSA の FN ガイドラインにおけるハイリスクの初期治療薬として推奨されている Tazobactam/Piperacillin (TAZ/PIPC), Cef-tazidime (CAZ), Cefepime (CFPM), Imipenem/Cilastatin (IPM/CS), Meropenem (MEPM), Doripenem (DRPM) とした。なお、それ以外の薬剤についても、一般名もしくは製品名を記入頂き、回答を得ることとした。

結果

1. 調査対象およびサンプル数

回答が得られたサンプル数は、血液内科 105 名、腫瘍内科 32 名、呼吸器内科 62 名、呼吸器外科 40 名、小児科 61 名であり、全体に占めるそれぞれの診療科の割合は、血液内科 35.0%、腫瘍内科 10.7%、呼吸器内科 20.7%、呼吸器外科 13.3%、小児科 20.3% という結果であった。

2. 調査対象の属性

調査対象年齢は、全体の 44.3% が 40 歳代であり、次いで 30 歳代 28.7%、50 歳代 24.7% という結果であった。なお、この傾向は診療科別でもほぼ同様であった。勤務先の経営形態は「大学以外

の国公立病院」が35.7%，次いで「大学以外の私立一般病院」33.7%，「大学病院」30.7%という結果であった。この傾向は診療科別でもほぼ同様であったが，腫瘍内科では大学病院の比率が9.4%と他診療科と比して低い割合であった。病床数については，「500床以上」が54.7%と半数以上を占め，次いで「300～499床」25.7%，「100～199床」11.7%，「200～299床」8.0%という結果であった。この傾向は，診療科別でもほぼ同様であった。調査地域については，「北海道・東北」10.7%，「関東」23.0%，「中部」19.3%，「近畿」26.7%，「中国」6.3%，「四国」5.0%，「九州・沖縄」9.0%と多岐に亘っていた。なお，この傾向は診療科別でも同様であった。

3. FN患者数と注射用抗菌薬処方患者数およびFNが発症した原疾患

過去3ヶ月間の平均FN患者数は全体で5.7人であり，診療科別では，血液内科9.5人，腫瘍内科4.1人，呼吸器内科3.3人，呼吸器外科2.3人，小児科4.6人という結果であった。前述のうち，注射用抗菌薬を処方された患者は，血液内科9.0人，腫瘍内科3.6人，呼吸器内科3.0人，呼吸器外科2.0人，小児科4.6人と血液内科が最も多いという結果であった。FNを発症した患者の原疾患については，肺がん37.3%，悪性リンパ腫36.3%，急性骨髄性白血病32.7%という順に多かった。診療科別にみると，血液内科では悪性リンパ腫が最も多く，次いで急性骨髄性白血病（AML），骨髄異形成症候群（MDS）という結果であった。腫瘍内科および呼吸器内科では肺がん，悪性リンパ腫という順で多かった。呼吸器外科の回答は肺癌のみであった。小児科では急性リンパ性白血病（ALL）が最も多く，次いでAML，移植という結果であった。

4. 起炎菌の同定を目的とした血液培養検査の実施状況

血液培養検査の実施状況については，「起炎菌の同定を目的とした血液培養検査を必ず行う」が62.7%，「起炎菌の同定を目的とした血液培養検査を行うことが多い」が28.7%，「起炎菌の同定を目的とした血液培養検査は行わないことが多い」が7.0%，「起炎菌の同定を目的とする血液培養検査は行わない」が1.7%という結果であった。「起炎菌の同定を目的とした血液培養検査を必ず行う」と回答した割合は，血液内科70.5%，腫瘍内科59.4%，呼吸器内科51.6%，呼吸器外科32.5%，小児科82.0%と，血液内科における同定の実施率が高いという結果であった。

5. 予防投与の実施状況

FNの予防投与の実施については，全体の12.3%が「必ず実施する」と回答したのに対して，「予防投与をすることが多い」24.3%，「予防投与はしないことが多い」19.7%，「予防投与は全く行わない」43.7%という結果であった。「予防投与を必ず行う」と回答した割合を診療科別にみると，血液内科20.0%，腫瘍内科6.3%，呼吸器内科4.8%，呼吸器外科0%，小児科18.0%という結果であった。予防投与に処方される薬剤としては，ニューキノロン系薬のLevofloxacin（LVFX）が最も多いという結果であった。これに対して，小児科ではセフェム系薬を用いるという回答が多かった。予防投与の実施期間については，「5～10日未満」という回答が全体の45.6%と最も多く，次いで「10～15日未満」29.0%，「1～5日未満」13.0%という結果であった。

6. 初期治療における第一選択薬と使用理由

初期治療の第一選択薬として，最も多く選択されていたのはCFPMの35.9%であり，次いでMEPM 24.3%，TAZ/PIPC 13.0%，CAZ 7.1%，

IPM/CS 6.0%, DRPM 5.1%という結果であった。この傾向は診療科別でもほぼ同様であったが、小児科においてはMEPMを第一選択薬として選択する割合が多かった(図1)。なお、初期治療における第一選択薬との併用状況については、全体の28.0%が治療初期から併用を行うと回答していた。併用が行われる第一選択薬としては、CAZが

50.0%と最も多かった。第一選択薬に併用する側の薬剤としては、Amikacin (AMK) 25.0%, Vancomycin (VCM) 16.7%という結果であった。第一選択薬の使用理由としては、「推定起炎菌が不明であるため、広域スペクトラムを有する薬剤を選択する」が65.4%と最も多く、次いで「適応症を有しているため」が61.7%という結果であっ

図1. FNの初期治療における第一選択薬

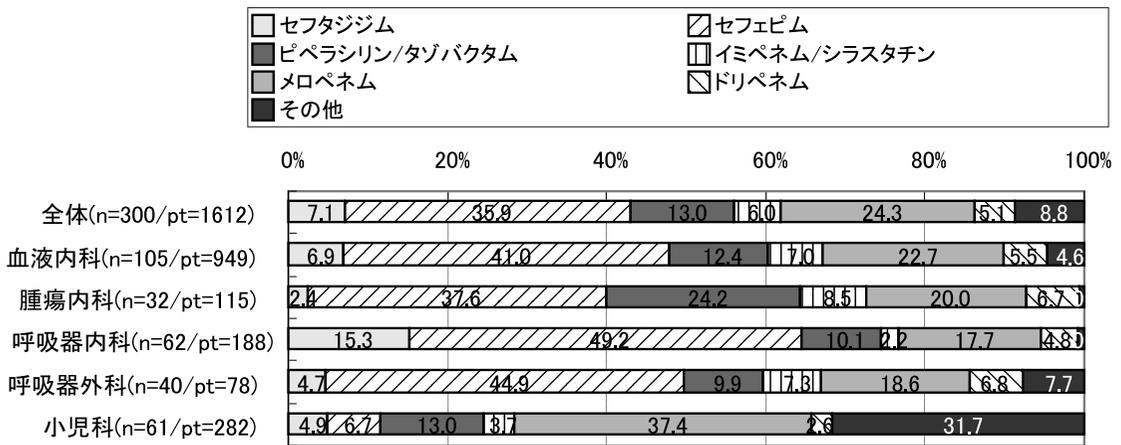
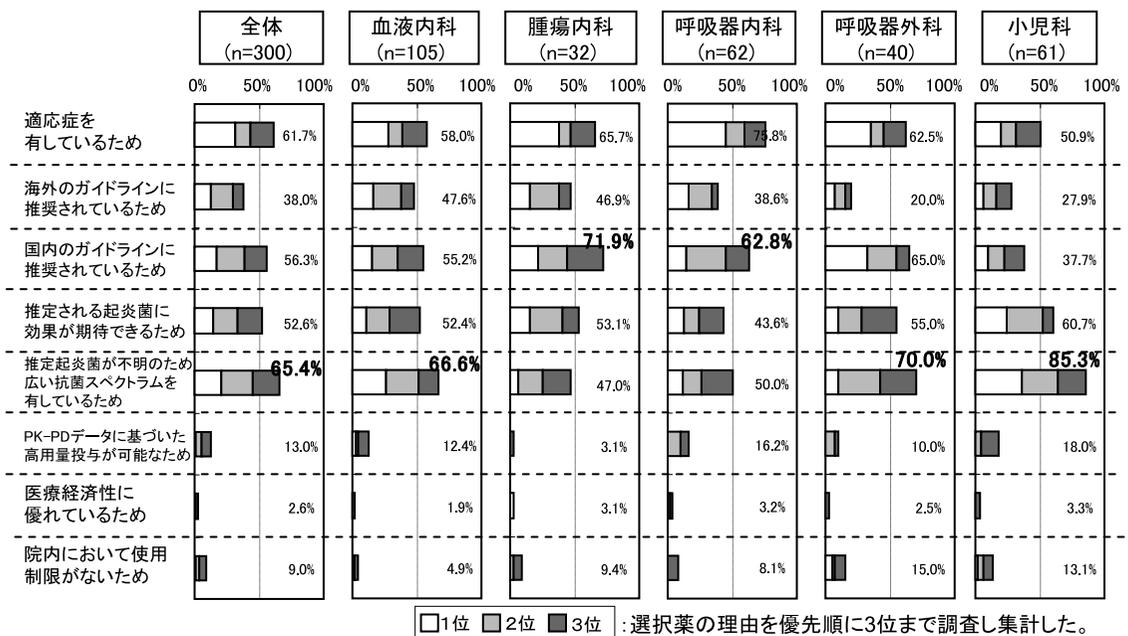


図2. FN治療に用いる第一選択薬と使用理由



た。その他、「国内のガイドラインに推奨されているため」が56.3%、「推定される起炎菌に効果が期待できるため」が52.6%、「海外のガイドラインに推奨されているため」が38.0%という結果であった（複数回答）。この傾向は小児科を除く全診療科において同様に認められた（図2）。なお、過去3ヶ月間で第一選択薬が無効だと回答があった割合は、全体で32.3%という結果であり、診療科では呼吸器内科と呼吸器外科で80%を超えていた。無効と判定する時期については3日目もしくは4日目という回答が全体の約8割を占めた。

7. 第二選択薬と使用理由

第二選択薬として最も使用されていたのは、MEPMの46.3%であり、次いで、その他17.0%、DRPM 11.9%という結果であった。診療科別で見ると、呼吸器内科を除く全診療科においてMEPMが選択される割合が最も多かった。呼吸器内科では、CAZの選択率が48.9%と最も高く、次いで

MEPM 22.3%、TAZ/PIPC 8.8%という結果であった（図3）。第二選択薬の選択理由については、「第一選択薬と作用機序が異なるため」が52.9%と最も多く、次いで「第一選択薬よりも抗菌スペクトルが広いため」が42.8%という結果であった。診療科別にみても同様の傾向がみられたが、血液内科と小児科では他科と比して「第一選択薬よりも強い抗菌力である」「耐性菌にも効果がある」を理由にあげる医師の割合が多かった（図4）。

8. FN治療に用いる薬剤の総合評価

FN治療に用いる薬剤を、有効性および安全性、エビデンス等の面からみた場合の満足度を5段階で評価（5が最も満足）頂いた結果、最も評価平均値が高かったのはMEPMの4.2ポイントで、次いでCFPMの4.1ポイントという結果であった。その他、TAZ/PIPCは4.0ポイント、DRPMは4.0ポイント、IPM/CSは3.8ポイント、CAZは3.6ポイントという結果であった。診療科別では呼吸器外科を除くすべての診療科においてMEPMのポ

図3. FNの初期治療における第二選択薬

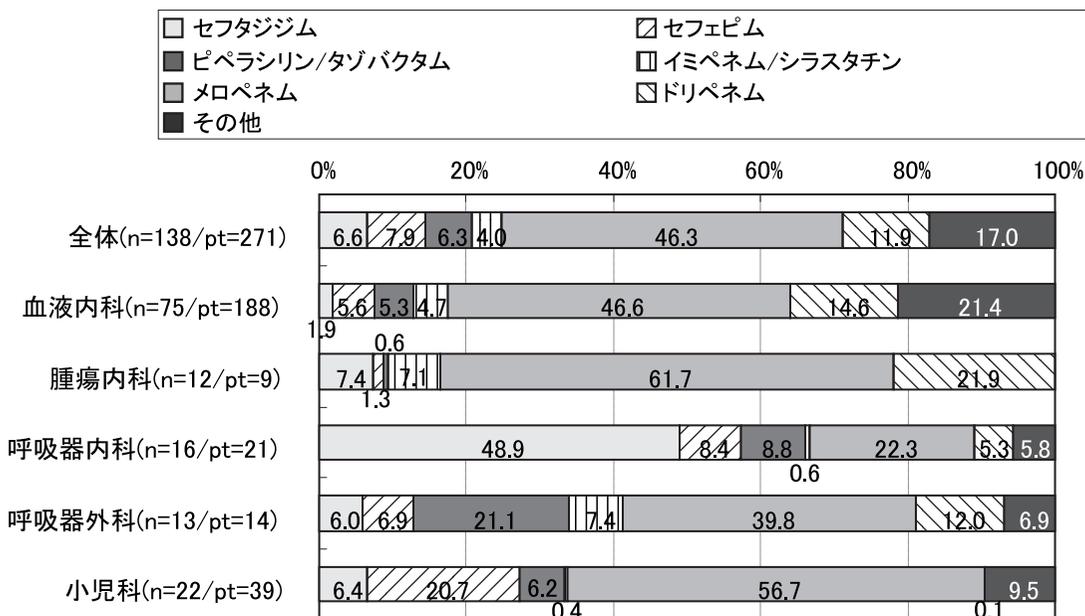


図4. FN治療に用いる第二選択薬と使用理由

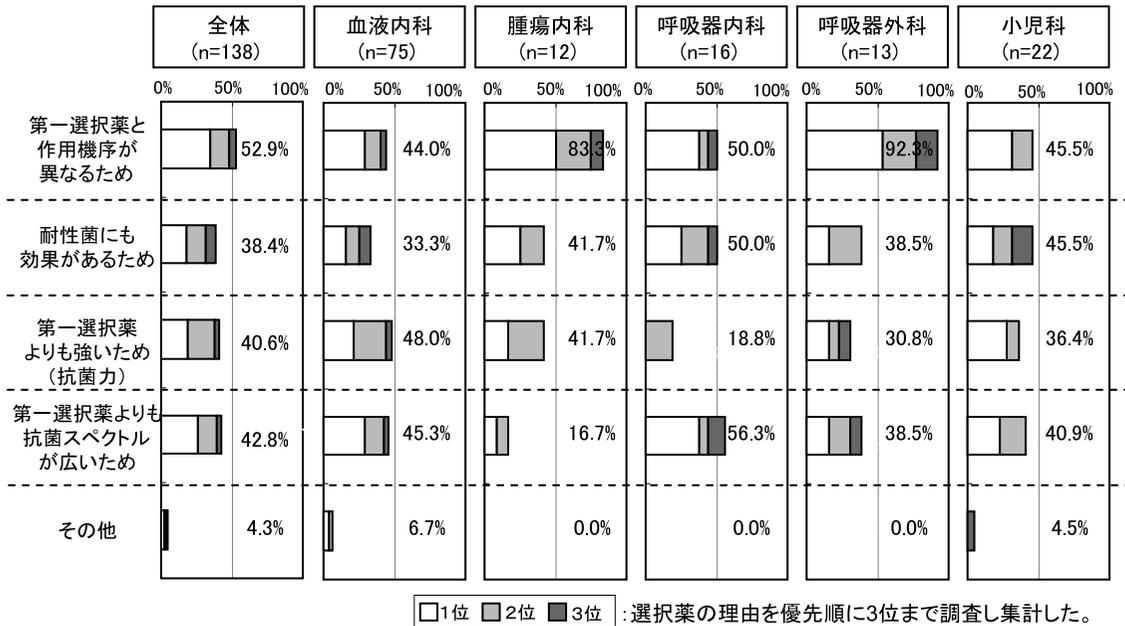
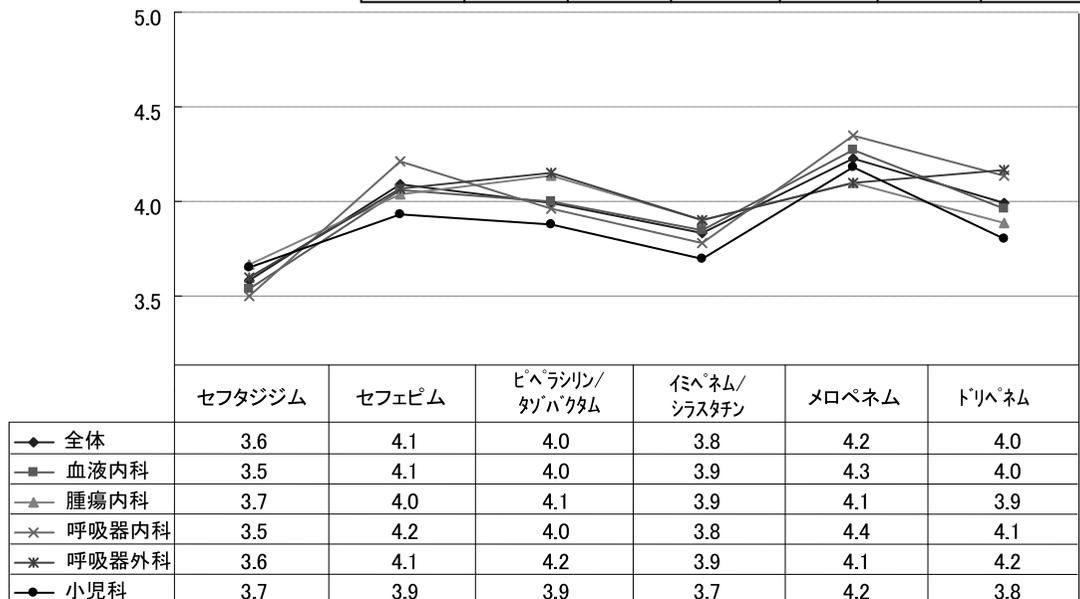


図5. FN治療に用いる薬剤の総合評価 (5段階評価平均: 5が最も満足度が高い)

<総合評価>

n数	セフトラジウム	セフェピム	ピペラシリン/ タゾバクタム	イミペネム/ シラスタチン	メロペネム	ドリペネム
全体	64	199	124	65	215	81
血液内科	28	87	54	26	81	47
腫瘍内科	6	23	7	10	21	9
呼吸器内科	8	47	25	9	43	14
呼吸器外科	5	27	13	10	21	6
小児科	17	15	25	10	49	5



イントが最も高かった。なお、呼吸器外科においてはTAZ/PIPCとDRPMのポイントが4.2ポイントと最も高かった(図5)。

9. PK-PD理論に基づいた抗菌薬使用の実態

PK-PD理論に基づいた抗菌薬投与を実施している医師は全体の72.3%という結果であった。PK-PD理論に基づいた抗菌薬投与を行っている割合が最も多い診療科は、呼吸器内科の80.6%であり、最も少なかった診療科は小児科の55.7%であった。なお、実施している投与方法に関して「投与量の増加」、「投与回数の増加」、「点滴時間の延長」、「その他」と4つの選択肢を設定して、実施する投与方法(複数回答可)および優先順位を調査した結果、最も多かったのは、投与回数の増加82.9%であり、次いで投与量の増加72.4%という順であった。診療科別では、血液内科および呼吸器外科において「投与回数の増加」が最も多かった。一方で、腫瘍内科と呼吸器内科、小児科においては「投与量の増加」という回答が多かった。

10. FN適応および用法用量に関する認知度

FNの適応を有すると認知されていた抗菌薬は、全体ではCFPM 77.0%、次いでMEPM 70.3%という結果であった。FNの適応がないながら、適応ありと認識されていた薬剤は、TAZ/PIPC 28.0%、IPM/CS 24.0%、DRPM 18.7%、CAZ 17.0%という結果であった(図6)。

一方、国内と海外で同用量の投与が可能だと認識されている薬剤は、TAZ/PIPCが49.3%、MEPM 44.0%、CFPM 32.3%、DRPM 17.0%、IPM/CS 14.3%、CAZ 11.3%という結果であった(図6)。

11. メロペネムの投与量に関する調査

FNに対して唯一海外と同量の投与が可能であ

るMEPMを対象に、投与量に関する実態調査を行ったところ、承認用量である1日平均3g以上投与している医師の割合は、全体の49.3%という結果が認められた。なお、1日平均3g以上投与する割合が最も高かったのは、血液内科49.3%、次いで小児科34.9%という結果であった。一方、第二選択薬として選択された場合の1日平均3g以上投与の割合は全体の37.6%に認められた。診療科毎の割合は血液内科41.8%、小児科38.9%という結果であった(図7)。

12. DPC導入別の薬価と適応への意識

「薬価を意識して抗菌薬を処方した経験がある」と回答した医師は全体の47.7%に認められ、「注射用抗菌薬の薬価が高額である場合、FNの処方に影響する」と回答した医師の割合は36.0%という結果であった。診療科別では血液内科および腫瘍内科、呼吸器外科において、特に注射用抗菌薬の薬価を意識した処方が行われていた(図8)。これをDPC導入別でみると、「注射用抗菌薬の薬価を意識して処方した経験がある」と回答した医師の割合は、DPC導入施設で50.6%、DPC未導入施設で36.9%という結果であった。また、「注射用抗菌薬の薬価が高額である場合にFNの処方に影響があるか」については、DPC導入施設で38.7%、DPC未導入施設で26.2%という結果であった(図9)。

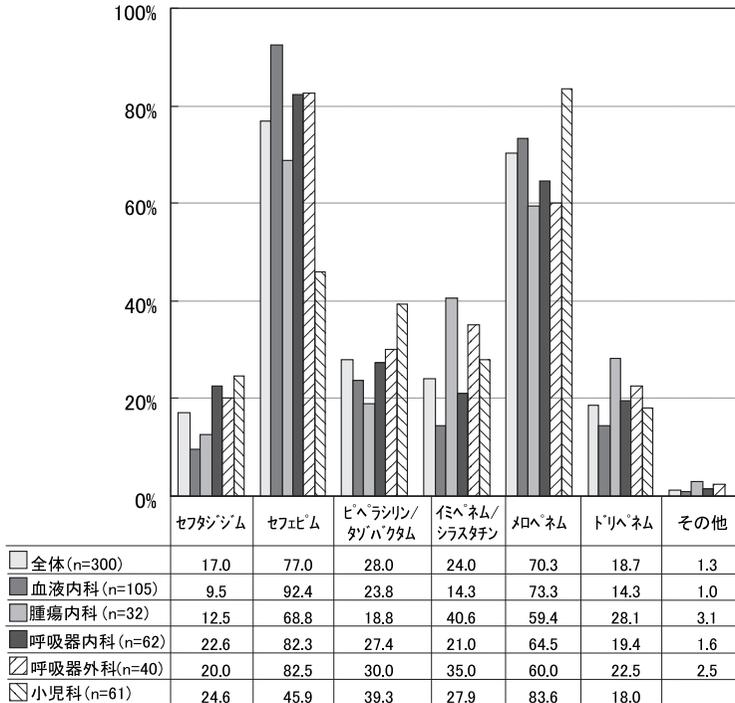
「DPC導入下でも薬剤の適応症を意識するか」との問いに対しては、意識すると回答した割合が全体で68.9%という結果であった。診療科別では、呼吸器内科および呼吸器外科においてその割合が高かった(図10)。

13. FNの治療ガイドラインの参考状況

ガイドラインを「参考にしている」と回答した医師の割合は全体の52.0%であり、「症例により参考にする」と回答した医師は30.7%に認められ

図 6. FN 適応および用法用量に関する認知度

◆国内でFNIに適応があると認識している薬剤(複数回答可)



◆国内で海外と同用量投与が可能だと認識している薬剤(複数回答可)

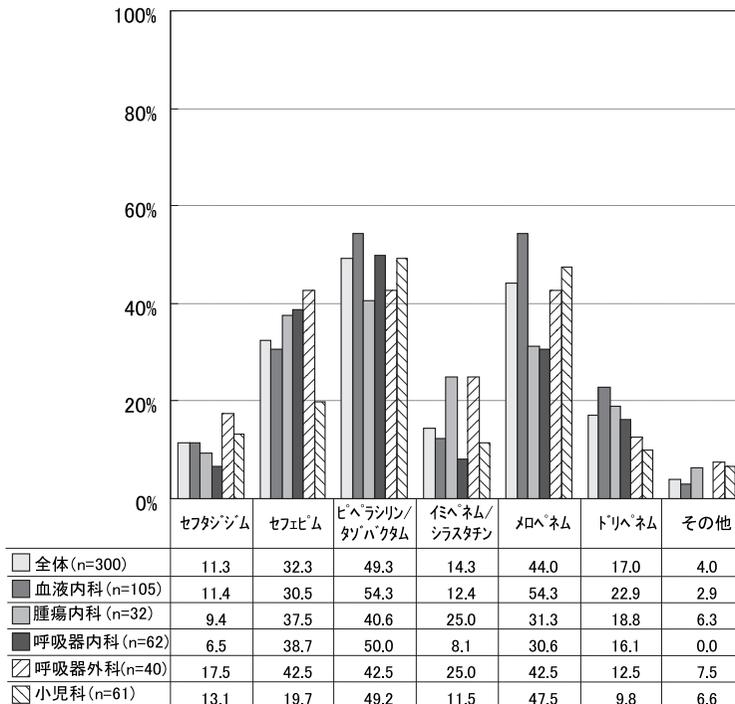
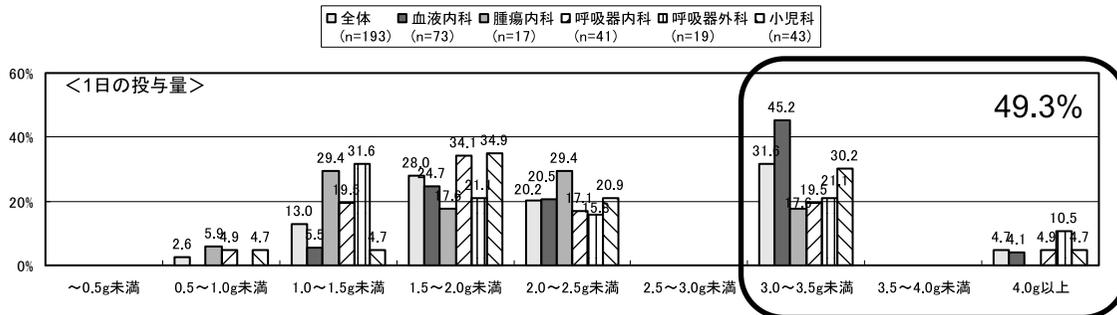


図7. メロペネムの投与量に関する調査

◆発熱性好中球減少症(FN)の初期治療(第一選択薬)としてのメロペネムの投与方法(平均)

※メロペネム処方割合1%以上の医師



◆発熱性好中球減少症(FN)の第二選択薬としてのメロペネムの投与方法(平均)

※メロペネム処方割合1%以上の医師

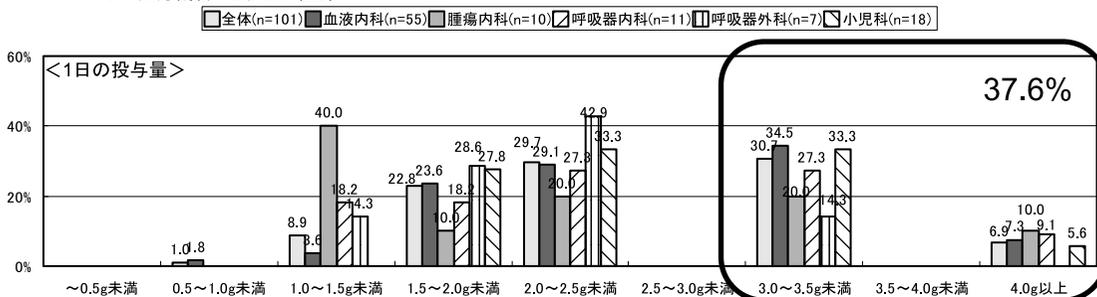
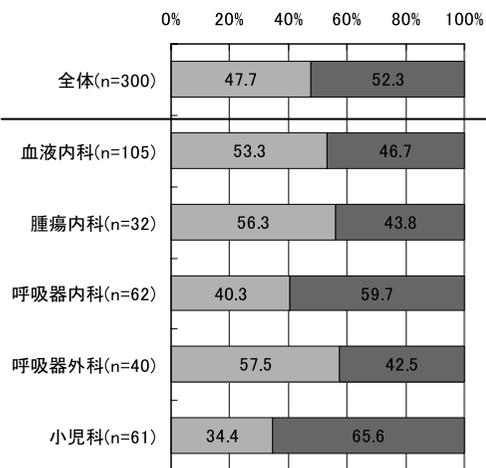


図8. 処方における薬価への意識と薬剤選択への影響度

◆注射剤の薬価を意識して処方した経験の有無

□薬価を意識して処方したことがある ■薬価を意識して処方したことはない



◆注射用抗菌薬の薬価が高額である場合、FNへの処方に影響があるか。

□処方影響あり ■処方影響なし

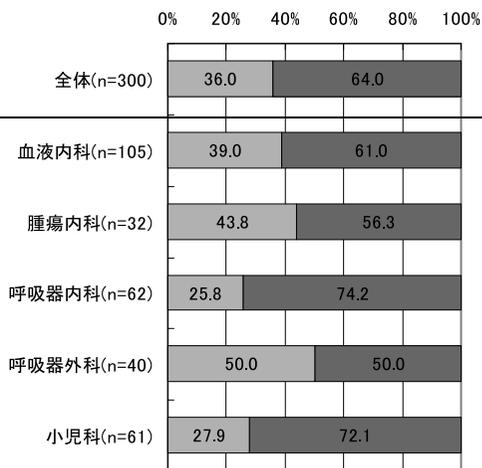


図9. DPC導入の有無による注射用抗菌薬の薬価への意識と薬剤選択への影響度

◆注射剤の薬価を意識して処方した経験の有無

◆注射用抗菌薬の薬価が高額である場合、FNへの処方に影響があるか。

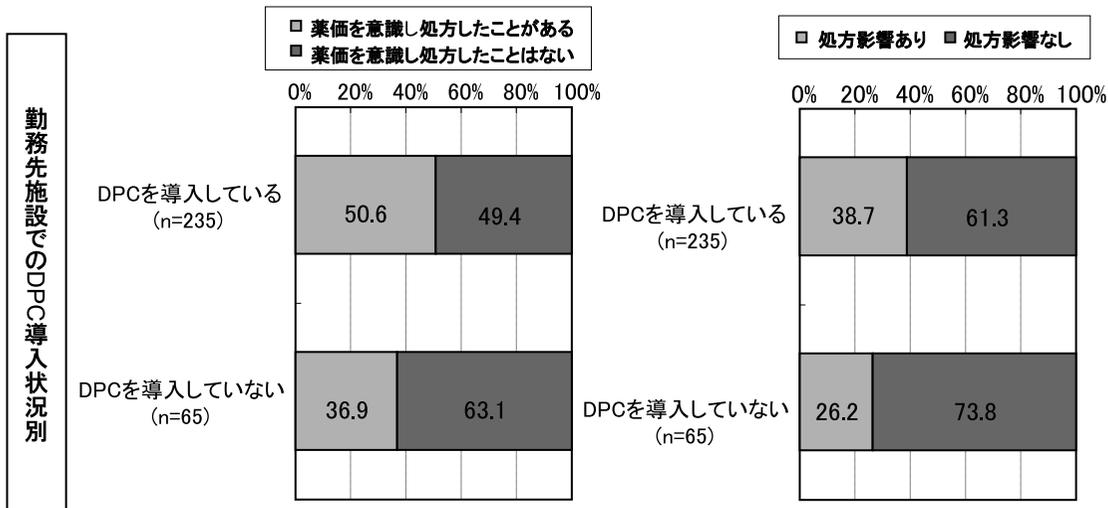
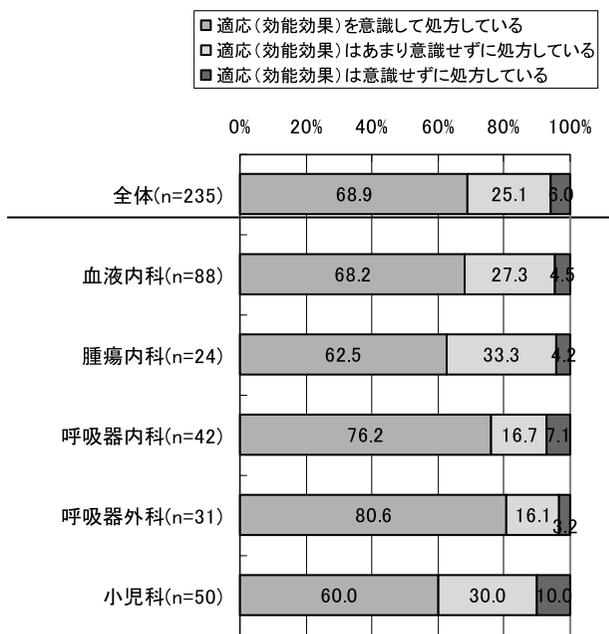


図10. DPC導入施設での適応症への意識 (診療科別)

◆DPC導入下での薬剤の適応症(効能効果)の意識の状況

※DPC導入施設勤務医師



た。一方、「あまり参考にしない」、もしくは「参考にしない」と回答した医師はそれぞれ、15.0%、2.3%に認められた。診療科別では腫瘍内科において、「参考にする」との回答が多かった。その他、血液内科では61.9%、呼吸器内科48.4%、呼

吸器外科42.5%、小児科34.4%という結果であった。なお、参考にしている主なガイドラインは、IDSA 33.5%、サンフォードのガイドライン34.7%、本邦のFN研究会ガイドライン69.0%という結果であった(図11)。

図11. FN治療におけるガイドラインの参考状況

◆FNガイドラインの参考度合い

◆参考にしているガイドライン(複数回答可)

※ガイドラインを参考にすると回答した医師

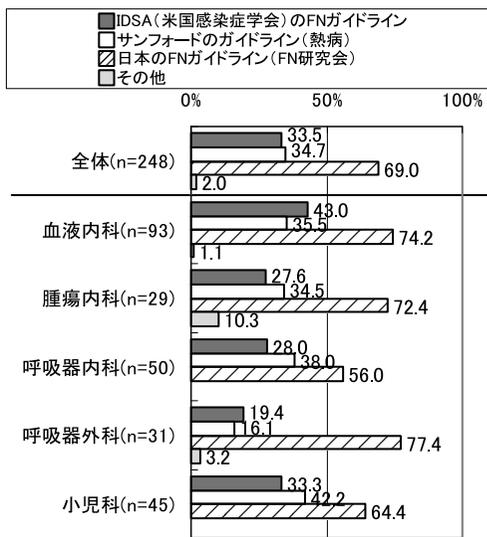
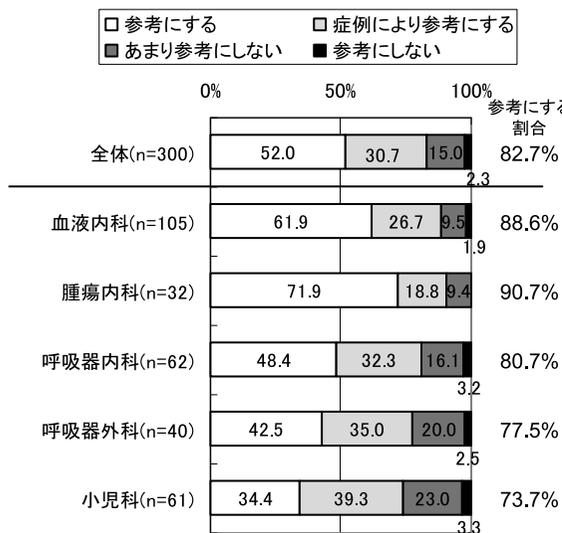
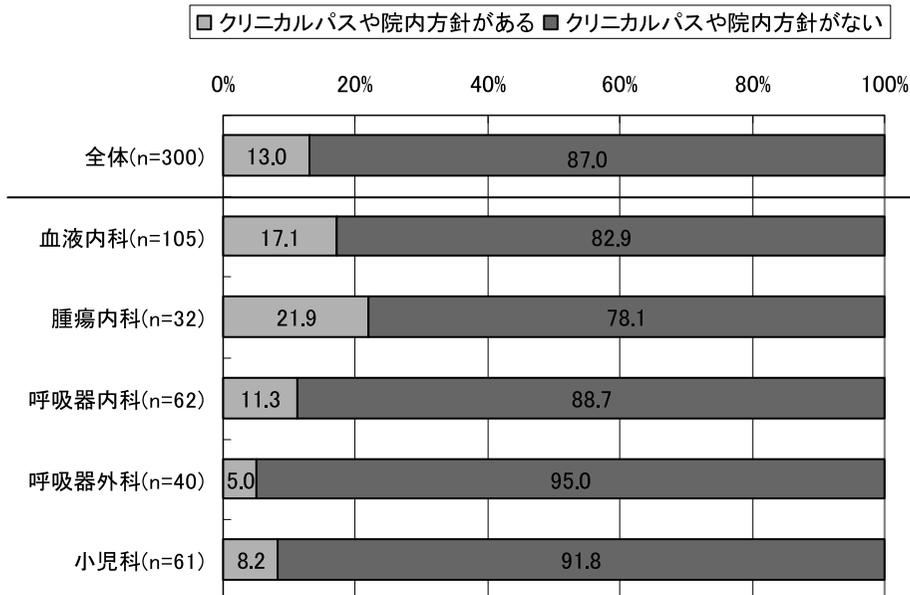


図12. FNに対する院内指針やクリニカルパスの有無



14. FNに対する院内指針やクリニカルパスの有無

FNに対する「院内指針やクリニカルパスがある」と回答した医師の割合は、全体の13.0%であった。診療科別では、腫瘍内科21.9%、血液内科17.1%、呼吸器内科11.3%、呼吸器外科5.0%、小児科8.2%という結果であった(図12)。

考察

FNは治療に難渋するだけでなく、強力な抗がん化学療法や大量放射線療法により繰り返し発症する疾患であることから、入院期間が延長し、治療に要する時間やコストがかかるという問題がある。そのため、治療に際してはFNを疑った場合には、早期に強力な抗菌力を有する薬剤を適切に用いて、患者を治癒に導くことが重要である⁶⁾。また、FNをきたした患者のリスク分類のためのスコアリング(MASCCスコア)が提唱されており、重症度の適切な把握も重要と考えられる⁵⁾。特に血液内科においては、悪性リンパ腫やAML、MDSなど、より強力な抗がん化学療法や放射線療法に加えて、造血幹細胞移植などを行うケースが多く、FNを発症する頻度が特に高いことが報告されている¹⁾。このことは、今回の調査結果においても裏づけられており、特筆すべき点である。

一方、適切な感染症診療を行うという意味では、起炎菌の同定が望ましいが、FNにおける起炎菌の同定率が10~20%と低率であることが影響して⁷⁾、実臨床における血液培養検査の実施率が低いことが予想されたが、今回の調査では「起炎菌の同定のための血液培養検査の実施率」が全体の62.7%を占めるなど、FN診療の一環として血液培養検査が定着している状況が伺えた。今回の調査では「起炎菌の同定のための血液培養検査を必ず行う」と回答した割合が、血液内科で最も高いという結果が示されたが、これは前述のように

同診療科におけるFN発症頻度が高いことに起因していることが予想される。FNにおいては起炎菌の同定が困難を極めるが、起炎菌が同定された際には、より適切な治療薬の選択が可能となるため、今後も血液培養検査は継続すべきである。また、これに加えてしっかりと身体所見の観察を行い総合的に判断することが重要と考える。

また、FNの診療においては、抗菌薬の予防投与を含めてFNの発症を未然に防ぐことが重要になるが、その一方で、予防投与に関しては耐性菌の発現を助長する可能性があるなど⁸⁾、いまだ標準的なストラテジーとはなっていない。こうした背景を受け、今回の調査でも「予防投与を必ず実施する」が全体の12.3%、「予防投与は全く行わない」が43.7%という結果が示されている。なお、今回の調査では、予防投与に用いる薬剤としてLVFXを始めとしたキノロン系薬が使用される頻度が高いことが確認されたが、これらの薬剤については、使用量の増加に伴い、FNの起炎菌となる緑膿菌や大腸菌の耐性を誘導しやすいとの報告もあるため⁸⁾、慎重に取り扱うべきと考える。

FNについては起炎菌が不明な場合が多いという性質上、治療当初から緑膿菌を中心として推定起炎菌に対して広く強力な抗菌活性を有する抗菌薬を用いた治療が開始される必要がある。また、これらの薬剤の使用においては漫然と投与を続けるのではなく、各施設や、地域のアンチバイオグラム等を考慮した上で、最適な薬剤を選択しPK-PD理論に基づいた投与方法により治療を行う必要がある。今回の調査では、第一選択薬の使用理由は「推定起炎菌が不明のため広い抗菌スペクトラムを有しているため」を選択する医師の割合が多かった。これは、FNの原因菌として緑膿菌などのグラム陰性桿菌が原因微生物である可能性が高く、それらをカバーできる抗菌薬を選択していると解釈できる。なお、粘膜障害が強い患者であれば、グラム陽性球菌の関与も疑われるため、これ

らについても早期から検討することが重要と考える。FN治療においては、起炎菌は不明と考えるのではなく、種々の情報を総合的に判断して原因微生物を推定することが重要と考える。実際、日常臨床における Empiric therapy においても、このような点を意識した治療が行われている可能性が高いと予測できる。一方、第一選択薬の条件として「適応症を有しているため」という回答も多く、適応の有無が薬剤選択の重要な決定因子になっていることが我々の調査により確認された。これは本邦における国民皆保険制度が強く影響したものであると思われる。なお、小児科医においても他科と同様に、適応の有無が薬剤選択に影響するという結果が比較的高い割合で示されたが、これは、小児では免疫状態が未発達であることや、今後の成長への影響が考慮され、有効性と安全性が担保された、適応がある薬剤による治療計画を立てる傾向が強いという背景が影響した可能性がある。さらに腫瘍内科では、本邦における適応症のみならず、エビデンスを重視する傾向が伺われた。

なお、今回の調査により、TAZ/PIPCやCAZ、IPM/CS、DRPMについて保険適応があると誤認している医師の割合が高いことが判明したが、国民皆保険制度のもと適切に診療が行われるべき本邦においては、適応の有無を再度確認して治療にあたる必要があると考える。この点は副作用被害救済制度にも影響する可能性があり注意したい。また、MEPMの後発品も2014年1月までは保険承認外である。

我々の調査により、直近3ヶ月間で初期治療が無効であった薬剤としてCAZがあげられたが、これはCAZの抗菌スペクトラムと抗菌力に由来したもので、ある程度予測出来る結果であった。実際、2011年に発表されたIDSAのFNガイドラインでも⁵⁾、CAZは多施設において緑膿菌などのグラム陰性菌に対する有効性が低下しつつあり、また、グラム陽性菌に対する抗菌活性が比較的弱い

ため、単独療法では十分な効果が得られるか疑問視されている。そのため、選択にあたっては注意すべきとの注釈が記載されている。なお、初期治療が無効と回答した割合が多かった呼吸器内科および呼吸器外科においては、他科と比して第一選択薬にCFPMが選択される傾向が強く、また、MEPMを用いた際の投与量も他科と比して少なかった。これらの結果からは、セフェム系薬とカルバペネム系薬の抗菌スペクトルの差や、投与量不足により十分なtime above MIC (T>MIC) が得られなかったことから、初期治療が無効であった可能性が推測される。

今回、調査対象の選択肢とした、TAZ/PIPC、CAZ、CFPM、IPM/CS、MEPM、DRPMの治療効果については、海外を中心に様々な臨床試験結果が報告されている。例えば、抗がん剤投与後のFNに対して、MEPMとCAZ+AMKのランダム化試験を行った結果、MEPMにおいて有意に有効率が優れていたという報告がある⁹⁾。また、造血幹細胞移植の高用量化学療法に伴うFNに対するMEPM 1g×3回とTAZ/PIPC 4.5g×3回の比較試験では、第一選択としての「初期治療で著効」はMEPM 63.8%、TAZ/PIPC 49.6%とMEPM群が有意に優れるという結果が報告されている¹⁰⁾。一方、重度の好中球減少を呈し発熱を合併した患者528人を対象とした試験においては、TAZ/PIPC 4.5g×4回とCFPM 2g×3回（本邦保険適応外用量）ではTAZ/PIPCのCFPMに対する非劣性が証明されている¹¹⁾。これらのほかにも多くの試験結果が報告されているが、DRPMについては上市間もないこともありエビデンスが少ない状態である。我々はこのようなデータも考慮しながら初期治療薬を適切に選択していく必要があると考える。

第二選択薬については、カルバペネム系薬のMEPMが使用される割合が最も高い結果が示されたが、これはMEPMの有する広い抗菌スペクトラムおよび強い抗菌力に由来したものと考えられ

る。実際、今回の調査においても第二選択薬の使用理由として「第一選択薬よりも抗菌スペクトラムが広い」という回答が多く認められた。また、第一選択薬で効果が不十分な場合は、耐性菌の関与を考慮する必要があるため、このような観点から MEPM が選択されたのではないかと考えられる。いずれにせよ薬剤選択の際には、患者の重症度を把握し、原因微生物を推測して薬剤を選択することが重要であると考えられる。

一方、「第一選択薬と作用機序が異なる」という回答もみられたが、CFPM などのセフェム系薬と、MEPM などのカルバペネム系薬では、いずれも細胞壁合成阻害剤であり、広義では作用機序は同じであるが、それぞれがカバーできる菌種を見ると基本構造骨格の違いから、カルバペネム系薬は、セフェム系薬でカバーできる菌種に加え、嫌気性菌などさらにカバーできる菌種が多いため、この抗菌スペクトラムの違いが評価されたと考える。

アンケートの設問の流れ上、やや混乱が生じ、誤解を招いた可能性もあるが、抗菌薬の特徴に関する理解不足の可能性も否めないため、第一選択薬の多くが同じ作用機序の β -ラクタム系薬であるという点については、今後、啓蒙していく必要があると考えられる。

感染症診療においては、ペニシリン系薬やセフェム系薬を用いた治療を行い、効果不十分な場合にはカルバペネム系薬を使用する、いわゆる escalation 的な治療がいまだ根強く行われている。しかし、FN という病態を考慮すると、段階的に抗菌力が強い薬剤を用いるのではなく、治療当初から広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有する薬剤を用いて、推定原因菌を洩れなくカバーし、確実に殺菌するという、いわゆる de-escalation 的な治療が行われるべきであろう。しかし、初期治療薬の選択割合が CFPM 35.9%、MEPM 24.3% という今回の調査結果は、escalation 的な治療が

主流になっている可能性があり、今後は問題提起をして議論を深める必要がある。

抗菌薬の適正使用という観点からは、PK-PD 理論の活用が非常に重要になることが、昨今の多くの研究により裏付けられている。この理論は、元々、近年の耐性菌の増加やコンプロマイズド・ホストの増加に伴い既存の抗菌薬をいかに科学的に使用するか、また時代の必要性に合致した抗菌薬をいかに開発していくかという課題を解決するために提唱されたものである¹²⁻¹⁴⁾。実際、FN 治療においてもこの理論を上手く応用し薬剤のポテンシャルを最大限引き上げることが出来れば、各種薬剤の有効率は更に向上し、患者の早期治癒に繋がるということが報告されている^{6,15)}。今回の調査結果を見る限り、PK-PD 理論については非常に高い認知率と活用度であり、この理論が臨床現場にも広く浸透していることが伺える。CFPM や MEPM などの β -ラクタム系薬は、時間依存型の薬剤として、投与回数を増やすなどの工夫により、 $T > MIC$ の値を増大させる必要があるが、欧米と異なり投与量が少ない本邦においては $T > MIC$ の最大化に難がある薬剤があることを理解しておく必要がある。欧米並みの高用量を用いることが可能な MEPM であれば、より柔軟な投与設計が可能のため、限られた用量で投与方法を工夫せざるを得ない他の薬剤に比べて、治療計画が組み立てやすく、今回の調査結果でも示されたように、適応症や投与量を意識する医師が多い本邦においては、この点は大きなメリットになると言えよう。以上のように、MEPM については、PK-PD 理論に基づいた十分量投与の観点から、欧米並みの 1 日 3g 投与が可能であるが、我々の調査を見る限り、1 日 3g 投与の割合がいまだ十分とは言えずこの点は今後の大きな課題と考える。特に第二選択薬に MEPM を選択した場合の投与量不足は、治療を難渋化させ、患者に不利益を与える可能性があり注意すべきと考える。なお、第一選択に用い

た薬剤を十分量投与したにもかかわらず治療効果が得られない場合には、別の原因として真菌感染症を考慮する必要があると考える。

なお、高用量投与については、安全性が担保された上で行われるべきであるが、高用量化にともない増加する副作用があることには注意を要すべきである。MEPMについては3g投与を行うことにより、AST上昇が5.0%、ALT上昇7.9%と開発当時と比して肝機能異常の頻度が増加したことが報告されているため、この点は注意すべきである。なお、FNの適応はないが同じく1日3g投与が可能になったDRPMにおいては、3g投与時のAST上昇が15.8%、ALT上昇13.9%と肝機能異常が高頻度に認められ、また、下痢も17.8%に認められており、偽膜性腸炎などへの注意が必要であろう。

FNの治療にはコストがかかることは、前述の通りだが、それに加えてFNを診療する多くの医療機関がDPCを導入しているという状況を鑑みると、より安価な薬剤を用いて確実かつ安全に治療を完結するという治療ストラテジーが重要になる。実際、DPC導入施設において、病院経営改善に向けた費用対効果に対する検討が実施されつつある¹⁶⁾。今回の調査におけるDPCの導入率は78%を超えていたが、DPC導入施設と未導入施設

設では薬価に対する意識に差があることが確認されており、DPC導入の有無が薬価の側面から見た薬剤選択に一定の影響を与えているという結果が示されている。今回、調査対象とした薬剤の1日薬価および7日間連続して投与した場合の薬価を表1に示す。MEPMの薬価については60,396円/7日間であるのに対し、DRPMでは95,508円/7日間、TAZ/PIPCでは73,528円/7日間と、薬剤間で大きな乖離が見られることが確認出来る。薬価に対する意識がありながら、実際の薬価を認知していない医師がいる可能性があることを考慮すると、今後はこのようなことを啓蒙することも必要と考える。なお、感染症診療における医療経済性の重要性については二木らの報告においても同様に述べられている¹⁷⁾。欧米のガイドラインと異なり、費用対効果を踏まえた医療経済性の考え方が反映されにくい本邦の現状ではあるが、二木らが述べているように、今後、ガイドライン等においてこの考え方が採用されることになれば、医療機関のみならず患者にとっても大きなメリットになるため、今後、積極的に取り入れていくべきと考える。なお、より安価で最良な薬剤を患者に提供するという観点からは、クリニカルパス（以下、パス）や院内指針の作成が好影響を及ぼすことを忘れてはならない。パスを上手く活用することは、

表1. FN治療に用いられる薬剤の薬価比較

製品名 (規格)	1vial	1日最大用量	最大用量で3日間 投与時合計金額	最大用量で7日間 投与時合計金額	FN適応
セフェピム (1.0g)	1,083円	2,166円(2g)	6,498円	15,162円	△成人のみ処方可能 海外との用量差有
		4,332円(4g)	12,996円	30,324円	
セフトジウム (1.0g)	1,269円	2,538円(2g)	7,614円	17,766円	—
		5,076円(4g)	15,228円	35,532円	
メロペネム (0.5g)	1,438円	5,752円(2g)	17,256円	40,264円	○
		8,628円(3g)	25,884円	60,396円	
ドリベネム (0.25g)	1,137円	6,822円(1.5g)	20,466円	47,754円	—
		13,644円(3g)	40,932円	95,508円	
ピペラシリン/ タゾバクタム (4.5g)	2,626円	7,878円(13.5g)	23,634円	55,146円	FN適応は無いが用量 上限は海外と同等
		10,504円(18g)	31,512円	73,528円	

※2011年7月現在の薬価より算出

FN治療を行う上で、安全で平等な治療を提供し経済的なメリットを与えることに繋がる。実際、我々はFN治療に対して電子カルテ上にFN用の電子パスを導入したことにより、FN患者に漏れなく平等な治療を提供することができることを報告している¹⁸⁾。また、家里らも、病院経営において重要とされる医療安全対策の観点からTQM (Total quality management) 導入に着眼し、その要素の一つとしてパスが有用であったことを報告している¹⁹⁾。パスについては、国の政策からいわゆる4疾病5事業 (4疾病：がん、脳卒中、急性心筋梗塞、糖尿病、5事業：救急医療、災害時における医療、へき地の医療、周産期医療、小児救急医療を含む小児医療、その他) に関する医療連携の整備が優先されるため、FN治療に注目したパスの導入は遅れていることが予想されるが、パス活用の有用性は明白であり、いまだ導入に躊躇している施設は速やかに導入を検討すべきである。

今回の我々の調査により、FN診療においては、診療科ごとに原疾患が異なり、また取り巻く環境の違いなどにより、治療方法は主治医の判断に委ねられている傾向が強いことが把握でき、その一方で治療ストラテジーを確立する必要性も確認された。

今回の結果を踏まえて、医療背景を考慮しながら、薬剤の有効性・安全性・医療経済性各々の側面から最適なFN治療を構築すべく、さらに研究を進めていく。

文献

- 1) 田村和夫：Febrile Neutropenia 診断の現状と課題。感染症学雑誌 80: 358~365, 2006
- 2) 秋山 暢：発熱性好中球減少症の病態とそのマネジメント。日本医事新報 4502: 48~55, 2010
- 3) 正岡 徹：好中球減少時の発熱について。日本化学療法学会雑誌 51: 321~324, 2003
- 4) KAZUO, T.: Initial empirical antimicrobial therapy: Duration and subsequent modifications. Clin. Infect. Dis. 39 (Suppl. 1): S59~S64, 2004
- 5) ALISON, G. F.; E. J. BOW, K. A. SEPKOWITZ, *et al.*: Clinical practice guideline for use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. Clin. Infect. Dis. 52: e56~e93, 2011
- 6) 秋山 暢：発熱性好中球減少症の抗菌薬療法の実際。血液・腫瘍科 60: 686~694, 2010
- 7) 吉田 稔：好中球減少時の発熱。診断と治療 96: 103~109, 2008
- 8) YOSHIDA, M. & R. OHNO: Antimicrobial prophylaxis in febrile neutropenia. Clin. Infect. Dis. 39: S65~S67, 2004
- 9) BALDWIN, C. M.; K. A. LYSENG-WILLIAMSON & S. J. KEAM: Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections. Drugs 68: 803~838, 2008
- 10) GERNOT, R.; C. OLIVER, S. MICHAEL, *et al.*: Empirical antimicrobial monotherapy in patients after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: a randomized, multicenter trial. Br. J. Haematol. 130: 265~270, 2005
- 11) BOW, E. R.; C. G. 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
- 12) WILLIAM, A. C.: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin. Infect. Dis. 26: 1~10, 1998
- 13) ALAN, F.; D. E. NIX, C. H. BALLOW, *et al.*: Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. Antimicrob. Agents Chemother. 37: 1073~1081, 1993
- 14) FRANCESCO, S.: Can PK/PD be used in everyday clinical practice. Int. J. Antimicrob. Agents 19: 349~353, 2002

- 15) 森田邦彦, 松元加奈: PK-PDパラメーター別にみた抗菌薬の分類。田村和夫(編)発熱性好中球減少症の予防と対策。医薬ジャーナル社, pp. 174~184, 2010
- 16) 小野田学時, 伊勢雄也, 井上忠夫, 他: DPCにおける薬剤師のクリニカルパスと医薬品マネジメントに関する調査研究。平成18年度学術委員会学術第6小委員会報: 1007~1010, 2007
- 17) 二木芳人: 総論I. ガイドラインの意義は? 3. 費用対効果 お金は節約できるか? 河野茂(編), ガイドラインサポートハンドブック 呼吸器感染症。医薬ジャーナル社, pp. 29~32, 2011
- 18) 小松恒彦, 木村優子, 須藤美香: 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リボ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。Jpn. J. Antibiotics 64: 191~198, 2011
- 19) 家里誠一: 病院経営におけるTQM導入についての一考察。三田商学研究 49: 37~49, 2006

Current clinical practice in the treatment of febrile neutropenia (FN)

NAOKO TAKEI¹⁾ and TSUNEHICO KOMATSU^{1,2)}

¹⁾ Department of Hematology, Teikyo University Chiba Medical Center

²⁾ Tsukuba Center for Patients with Hematological Disease, Tsukuba Memorial Hospital

Because of the refractory and recurrent nature of febrile neutropenia (FN), definite diagnosis and early empiric treatment with antibiotics are important for FN patients. With this background, guidelines for FN treatment have been published in Japan and overseas, although a treatment method appropriate for clinical practice in Japan has not yet been established. Therefore, we conducted a survey of actual practice, including trends in prescription of antibiotics for FN, in the hope that it would help establish a definitive treatment for FN in Japan. The survey results confirmed that FN patients under care of hematology departments accounted for the largest proportion, followed by pediatrics (hematology), pulmonary medicine, medical oncology, and respiratory surgery, and the proportions of patients diagnosed with FN and those receiving antibiotics in hematology departments are larger than in other departments. Across all departments, cefepime (CFPM) is most frequently used as the initial treatment of choice, accounting for 35.9% of prescriptions, followed by meropenem (MEPM) (24.3%). These drugs are selected because they exhibit high potency and wide coverage against organisms that are presumed to cause FN, and their costs are covered by insurance, while the existence of insurance coverage is the major determining factor for treatment in Japan. Among second-line drugs, MEPM is most frequently used, accounting for 46.3% of prescriptions. The guidelines are commonly used as the basis for treatment, accounting for 52.0% of all departments, especially the guidelines established by the Japan Febrile Neutropenia Study Group. On the other hand, the percentage of departments that have introduced a hospital protocol and clinical path is only 13.0% in total. To provide appropriate treatment for FN patients, insurance coverage and introduction of a hospital protocol and clinical path based on guidelines and evidence are essential.

The current situation, in which these are not implemented, is not desirable. The survey results show that the guidelines need to be revised to more closely reflect the actual situation in Japan and hospital protocols and clinical paths need to be introduced.