

【原著・臨床】

Cefozopran の febrile neutropenia 治療への予備的検討

正岡 徹¹⁾・林 邦雄²⁾・長谷川 稔³⁾・陰山 克³⁾・椿尾 忠博⁴⁾・富永 信彦⁴⁾
 森田 隆子⁴⁾・富山 佳昭⁵⁾・中川 雅史⁶⁾・田嶋 政郎⁷⁾・高橋 輝子⁷⁾・玉置 俊治⁸⁾
 金丸 昭久⁹⁾・長谷川廣文⁹⁾・金倉 譲¹⁰⁾・菅原 浩之¹⁰⁾・片桐 修一¹¹⁾・衣斐 義高¹¹⁾
 城崎 潔¹²⁾・太田 健介¹³⁾・日野 雅之¹³⁾・山根 孝久¹³⁾・「阪神 FN-CZOP 研究会」

¹⁾大阪府立成人病センター*、²⁾星ヶ丘厚生年金病院（現：中村病院）

³⁾大阪医科大学第二内科、⁴⁾市立吹田市民病院

⁵⁾大阪大学分子制御内科、⁶⁾日本生命済生会附属日生病院第三内科

⁷⁾高槻赤十字病院血液内科、⁸⁾りんくう総合医療センター市立泉佐野病院

⁹⁾近畿大学血液・腎臓・膠原病内科、¹⁰⁾大阪大学分子病態内科

¹¹⁾大手前病院内科、¹²⁾市立池田病院内科

¹³⁾大阪市立大学大学院医学研究科血液病態診断学

（平成 16 年 1 月 29 日受付・平成 16 年 2 月 5 日受理）

Febrile Neutropnia (FN) が抗菌薬の適応疾患として承認されると考え、Cefozopran (CZOP) を試験薬として臨床研究の予備的検討を行った。FN を対象疾患とした場合の除外脱落率は敗血症の場合に比べて著明に低かった。血液内科 11 施設よりの日本のガイドラインの基準によって選ばれた 44 例について検討した。日米ガイドラインの差異についての検討では腋下 37.5 以上、好中球 1,000 以下の日本の基準はほぼ妥当と考えられた。3 日目有効率 23.2%、5 日目有効率 39.5% であり、初回治療変更日は 5 日目（米国基準）が妥当と考えられた。好中球 100 以下の症例での 7 日目有効率 61.8%、好中球 100 以下の期間 0 のものでは 85.7%、5 日以上のもものでは 33.3% であった。

FN の日本のガイドラインによる診断基準は妥当で米国基準と大差なく、その臨床研究は除外脱落が少ないと考えられる。また CZOP は FN 治療薬として有望と考えられた。

Key words: Cefozopran, febrile neutropenia, guideline, pilot study

血液疾患に合併する感染症は原因菌不明例が多く、これまで敗血症疑い、不明熱などと呼ばれ、その多くが感染症と考えられてきたが¹⁾、臨床研究の対象からは感染症としての確証に欠けるとして除外されることが多かった。しかし Bodey らはこのような症例では感染症の悪化進行が速やかで原因菌不明の間に治療を開始する必要があることを示し²⁾、Klaster-sky らがこのような病態を Febrile Neutropenia (以下 FN) と呼んで一括して感染症として扱うことを提唱し、その治療ガイドラインがアメリカ感染症学会 (IDSA) より発表され改訂が繰り返されている³⁾。われわれは 1998 年、FN 治療の日本におけるガイドラインを発表した⁴⁾。日米のガイドラインの違いは Table 1 に示す通りである。このような FN には好中球減少時に有効率の高い薬剤、原因菌不明時に有効率の高い薬剤が必要であるが、このような性質を明らかにした報告はない。またこれまでのガイドラインに示された薬剤が少なく FN の治療法の確立には新しい効果的な薬剤をガイドラインに盛り込むことも必要と考えている。そのためにはまず抗菌

薬の適応症として FN が厚生労働省に承認される必要がある。すでに 56 カ国が FN を抗菌薬の適応症として認めているが日本はその数少ない例外となっている。日米のガイドラインの検討とその改訂のための必要な条件を明らかにし、また近い将来に FN を対象疾患とした治験を行うための注意点を明らかにするために CZOP (セフォゾプラ) 投与による予備的研究を行った。初期治療は CZOP 投与であるが、無効のものでどのように治療が変更されたかも調査の範囲に含めた。本論文は阪神地区の 11 病院の共同研究で平成 11 年 11 月から 13 年 8 月までの 44 症例についての治療研究報告である。

I. 対象と方法

CZOP 4g/Day の適応と主治医が判断し研究参加への同意が得られた患者で日本版ガイドラインに規定された以下の基準に合致するもの。

- ①好中球 1,000 以下
- ②体温 37.5 (腋下) または 38.0 (口内) 以上
- ③入院患者

Table 1. Comparison of the Japanese and American criteria

	Japan	37.5	38.3
Fever	Single axillary temperature		Single oral temperature
Neutropenia	Neutrophil count	1,000	Neutrophil count 500 or projected to decrease below 500
Patients	Inpatients		Inpatients and outpatients
Evaluation	CRP, serology test for fungus		Not stated
First treatment	3 days		3 ~ 5 days

Table 2. Background factors

Gender			
Gender	male	20	46.5%
	female	23	53.5%

Age (y)	10 ~	1	2.3%
	20 ~	2	4.7%
	30 ~	4	9.3%
	40 ~	10	23.3%
	50 ~	7	16.3%
	60 ~	12	27.9%
	70 ~	5	11.6%
	80 ~	2	4.7%
	Mean ± SD	54.4 ± 16.1	
	Median	55	
Min ~ Max	19 ~ 86		

Underlying disease	AML	14
	ML	8
	NHL	8
	ALL	7
	APL	2
	ATLL	1
	HL	1
	Agranulocytosis Hypoplastic leukemia	1

Infection	Sepsis	5
	Suspicion of sepsis	29
	Other infections	9

Table 3. Response rate by treatment day

Day	No. of patients	Response rate
3	10/43	23.3%
4	14/43	32.6%
5	17/43	39.5%
6	21/43	48.8%
7	27/43	62.8%

Table 4. Response rate by neutrophil count

Neutrophils	No. of patients	Response rate
0 ~ 99	21/34	61.8%
100 ~ 499	3/5	(60.0%)
500 ~	3/4	(75.0%)

Table 5. Response rate by duration of neutropenia 100

Day	No. of patients	Response rate
0	6/7	85.7%
1 ~ 4	16/21	76.2%
5 ~	5/15	33.3%

p < 0.01

④ 16歳以上の造血器疾患患者

とした。原則的には単独投与であるが、腸内殺菌など発熱前から継続投与中であったものは投与薬剤を変更せず、上乘せ投与とした。44名が登録されたが、1名は同意取得後病状変化のため CZOP 投与が行われず、治療効

果については43名の解析である。

これらの患者について以下の検討を行った。

- ① FN を対象疾患とした場合どのような症例が登録されるか
- ② 診断基準は適正か、欧米の口内温 38.3 以上、好中球 500 以下、または 1,000 以下で減少中という診断基準と日本の基準との比較
- ③ FN の治療の実際はどのように進行しているのか。ガイドラインで決められた3日目の治療変更は適正か。3日目と7日目の有効率の比較
- ④ 効果に影響する因子の解析。好中球数、好中球 100 以下の日数、37.9 以下と 38.0 以上などと有効率との関係

II. 結 果

1. 登録患者背景因子

その内訳は Table 2 に示す通りである。基礎疾患では急性白血病がもっとも多く、悪性リンパ腫とでその大部分を占めている。感染症では敗血症 5 例で *Staphylococcus Aureus* 2 例, *α streptococcus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* などであった。敗血症疑いが 29 例ともっとも多かった。

2. 薬剤の変更

抗菌薬の変更は初回治療の CZOP 無効例の多くで行われていたが、その変更日は 4, 4, 5, 5, 10, 11 であった。治療的抗真菌薬投与は 4 例に行われ、その開始日は 3, 4, 5, 14 日であった。G-CSF 投与例は 12 例であった。

3. 発熱基準

体温は全例腋下で測定されていた。腋下 37.9 以下の症例は 16 例, 38.0 以上のものが 28 例であった。なお 37.4 のものが 2 例あったが好中球が急速に減少している経過中で明らかに感染熱と認め解析に含めた。好中球減少は 99 以下が 34 例, 100~499 が 5 例, 500 以上が 4 例であった。

4. 解熱の状況

37.1 以下が 3 日以上続いた場合を解熱とし、その第 1 日目を解熱日とした。解熱日中央値は 37.9 以下の発熱例で 4.5 日, 38 以上の症例で 5.0 日であった。

有効率

解熱を主な指標として各日数における有効率は Table 3 に示す通りである。第 3 日目の有効率は 10/43 (23.2%) 第 7 日目の有効率は 27/43 (62.8%) であった。

5. 体温別の有効率

37.9 以下の症例での有効率は 73.3%, 38.0 以上の症例では 57.1% であった。

6. 好中球数別の有効率

治療開始時好中球数別の第 7 日目の有効率は Table 4 に示す通りである。好中球数 100 以下のもので 61.8%, 100~499 まで 3/5, 500 以上 3/4 と大差なかった。

7. 好中球 100 以下の日数別有効率

Table 5 に示す通り好中球 100 以下の日数別の第 7 日目の有効率では 0 日のもので 85.7%, 5 日以上のもので 33.3% と有意の低下がみられた ($p < 0.01$)。

8. 副作用

GOT, GPT, の上昇 3 例, 皮疹 2 例, 血小板増多, ALP の上昇, 全身熱感, 口内炎が各 1 例にみられた。口内炎の症例では含嗽が行われ, 他の症例は無処置で 1 例以外はすべて 3~30 日後には消失していた。ALP の 1 例では 4 日後には不変であり以後の追跡がされていなかった。

III. 考 察

FN に対する治療ガイドラインではまず IDSA のガイドラインとの診断基準の相違に注意する必要がある。欧米の口内検温に対して日本では腋下検温が主流で温度も華氏を標準とした 38.3 と 37.5 と違いがあり、規準とする好中球減少の程度も 500 以下と 1,000 以下の違いがある。このような違いが実際の治療で何か相違が起こるかどうかを検討したが、44 例中 37.9 以下の症例が 15 例 (34%) に含まれ、腋下 37.9 以下と 38.0 以上では有効率に有意差がなかった。また解熱日もほぼ同じであって 37.5 から FN に組み込むことは十分意味があると考えられた。

第 1 治療の変更時期は早すぎると第 1 治療だけで治る症例に第 2 治療を行うことになり、また遅すぎると第 2 治療の効果が低くなることが考えられる。本研究では第 3 日有効率 23.2%, 第 5 日有効率 39.5%, 第 7 日有効率 62.8% であり、また解熱日中央値が 5 日であることを考えると、3 日目の治療変更はやや早く第 5 日目程度が適当ではないかと考えている。IDSA のガイドラインでも 2002 年版ではそれまでの 3 日後から 3~5 日後となっている。

治療開始時の好中球数では 100 以下の症例でも 61.8% と高い有効率がみられたのは本薬が優れていることを示すと考えられる。好中球 100 以下の日数では 4 日以下と 5 日以上では明らかに有効率が異なり 5 日以上好中球低値が続く症例は High Risk であることがわかる。

FN の治療薬としては好中球減少時に有効率が高く、また原因菌不明時にも有効率の高い薬剤が求められるが、CZOP は FN に対して 62.8% の有効率を示し、好中球 100 以下の症例に対しても 61.8% の有効率を示し、FN の治療薬として期待できるものと思われる。

以上 FN ガイドライン改訂の参考としては上に述べたような諸点が判明したが、本研究では対象例が白血病、悪性リンパ腫の化学療法例に偏っており、今後移植例、他の固形癌、にも同様の研究を行って統一的なガイドラインにするか、それとも別々のガイドラインにするかも含めての検討が必要と考えている。

文 献

- 1) 金倉 讓, 手島博文, 平山文也, 他: 急性白血病における発熱原因の検討。日血会誌 48: 1514~1521, 1985
- 2) Bodey G P, Jadeja L, Elting L: Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. Arch Intern Med 145: 1621~1629, 1985
- 3) Hughes W T, Armstrong D, Bodey G P, et al: 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. CID 34: 730~751, 2002
- 4) Masaoka T for the FN panel: Evidence-based recommendations on antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan. International J of Hematology 68 (Suppl 1) S1~40, 1998

Pilot Study of CZOP for Febrile Neutropenia

(Hanshin CZOP Study Group)

Tohru Masaoka¹⁾, Kunio Hayashi²⁾, Minoru Hasegawa³⁾, Takashi Kageyama³⁾
Tadahiro Tsubakio⁴⁾, Nobuhiko Tominaga⁴⁾, Takako Morita⁴⁾, Yoshiaki Tomiyama⁵⁾
Masashi Nakagawa⁶⁾, Masaro Tashima⁷⁾, Teruko Takahashi⁷⁾, Toshiharu Tamaki⁸⁾
Akihisa Kanamaru⁹⁾, Hirofumi Hasegawa⁹⁾, Yuzuru Kanakura¹⁰⁾, Hiroyuki Sugawara¹⁰⁾
Shuichi Katagiri¹¹⁾, Yoshitaka Ebi¹¹⁾, Kiyoshi Jozaki¹²⁾
Kensuke Ohta¹³⁾, Masayuki Hino¹³⁾ and Takahisa Yamane¹³⁾

¹⁾Osaka Medical Center and Cardiovascular Diseases, Hospital, 1 3 3 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka, Japan

²⁾Hoshigaoka Koseinenkin Hospital

³⁾2nd Department of Internal Medicine, Osaka Medical College

⁴⁾Suita Municipal Hospital

⁵⁾Department of Internal Medicine and Molecular Science, Graduate School of Medicine, Osaka University

⁶⁾Nissay Hospital, The 3rd Department of Internal Medicine

⁷⁾Takatsuki Red Cross Hospital, Department of Hematology

⁸⁾Rinku General Medical Center

⁹⁾Division of Hematology, Nephrology and Rheumatology,
Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine

¹⁰⁾Department of Hematology and Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine

¹¹⁾Otemae Hospital, Department of Internal Medicine

¹²⁾Keda Municipal Hospital

¹³⁾Clinical Hematology and Clinical Diagnostics, Osaka City University, Graduate school of Medicine

A pilot study of CZOP for the indication of febrile neutropenia (FN) according to the Japanese guidelines was conducted in patients with hematological disorders.

Forty-four patients (43 evaluable) mainly with leukemia or lymphoma, entered in to the study. The response rate on days 3, 4, 5, 6, 7 after the start of CZOP administration was 27.3%, 32.6%, 39.5%, 48.8%, and 62.8%, respectively. Significant differences in response rate were observed between patients with sustained neutropenia below 100 for < 4 days and for > 5 days. There was no major difference in the response rate of the patients whether judged by the Japanese criteria or the American criteria. The Japanese guidelines were concluded to be valid, and CZOP is considered promising for the indication of FN.