

【短 報】

造血器腫瘍に対する化学療法後の好中球減少時の重症感染症に対する
cefozopran 3 回/日投与法の費用対効果野村 憲^{1,2)}・藤本 佳子¹⁾・山下美穂子¹⁾・大城 宗生¹⁾・谷脇 雅史^{1,3)}¹⁾ 京都府立医科大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学*²⁾ 京都府保健環境研究所細菌・ウイルス課³⁾ 京都府立医科大学大学院医学研究科臨床分子病態検査医学

(平成 20 年 5 月 15 日受付・平成 20 年 7 月 4 日受理)

発熱性好中球減少症に対する第 1 選択薬として、第 IV 世代セフェムが推奨されている。すでに多数の研究により、セフェムは、従来の 2 回/日投与方法よりも 3 回/日投与方法のほうが臨床的に優れていることが明かにされている。しかし、3 回/日投与方法のほうが経済的にも優れているかは不明である。われわれは、2006 年 4 月より 12 月まで、化学療法後の好中球減少期に生じた重症感染症（発熱性好中球減少症）に対して、cefozopran の 3 回/日投与を行った。この投与方法を行った患者 (30 事例) について、期待有効 1 (有効であった発熱事例 1 例) に対する期待費用を算出した。1 発熱事例あたりの平均投与日数は 7.5 日であった。有効率は 83% であったので、期待有効 1 に対する期待費用は 6 万 3,036 円と計算された。われわれはすでに 2 回/日投与方法の成績も発表しているが、この成績に基づいた 2 回/日投与方法のそれは、7 万 8,327 円であった。早期に解熱が得られることによる入院期間の短縮、偽膜性腸炎の発症率の低下なども考慮すれば、差はさらに拡大すると考えられる。3 回/日投与法は、経済的にもきわめて有利な投与方法と言える。

Key words: cefozopran, febrile neutropenia, cost-effectiveness, optimal dosage

化学療法後の好中球減少時に生じる重症感染症（発熱性好中球減少症）に対して第 1 選択薬として、セフェムが推奨されている。しかしながら、投与方法はさまざまであり、その有効性に差がみられる。日本では、抗菌薬の点滴は、朝、夕の 2 回/日投与方法が行われていることが多い¹⁻³⁾。

近年、臨床薬理学的な知見にもとづいた抗菌薬の適正使用法が確立されつつある⁴⁻⁶⁾。セフェム系薬剤の有効性は、time above minimum inhibitory concentration (MIC) で決定されることがわかっている。time above MIC は、基本的には、投与回数が多いほうが長くなることから、欧米では 3 回/日投与が主流である。1996 年にわれわれが報告した発熱性好中球減少症に対する cefozopran (CZOP) の 2 回/日投与の有効性は 57% であった。その有効性は、セフェムの 3 回/日投与を行っている欧米諸国の報告^{7,8)}に比べて不良であった。

そこで、われわれは、発熱性好中球減少症に対して、2006 年 4 月より 12 月まで、CZOP の 3 回/日投与の有効性を検証する臨床試験を行った。その臨床成績はきわめて優秀であり⁶⁾、欧米の報告と匹敵するものであった。

3 回/日投与法は、2 回/日投与法に比べて、よりいっそ

うの臨床効果が得られることは判明したが、しかし、経済的にも優れているかどうかは不明である。今回、われわれは、3 回/日投与法の臨床試験から得られた結果をもとに、費用対効果を検証したので報告する。

われわれは、2006 年 4 月より 12 月まで、血液腫瘍患者に発症した発熱性好中球減少症に対する CZOP 3 回/日 (2 g, 1 g, 1 g, 8 時間おき) の有効性を検討する臨床試験を行った (京都府立医科大学倫理委員会承認番号 C-163)。臨床効果は、発熱性好中球減少症に対して CZOP が投与された後、3~5 日目で判定し、無効であれば、他の薬剤に変更することとした。判定基準については、著効 (excellent) は 3 日以内の解熱、有効 (good) は 7 日以内の解熱、その他は無効 (poor) とした。

この臨床試験に登録された各発熱事例について、CZOP の投与日数と臨床効果から、CZOP の 3 回/日投与方法による期待有効 1 (有効であった発熱事例 1 例) に対する期待費用を計算した。また、その結果を、2 回/日 (2 g, 2 g, 12 時間おき) 投与方法によるわれわれの既報の結果に基づいたそれと比較した。

CZOP の 3 回/日投与法の臨床研究には 30 の発熱事例が登録・検証された。発熱事例ごとの内訳を Table 1 に

Table 1. Clinical features of febrile neutropenia patient profiles

Episode	Gender/Age (years)	Disease	CZOP days dosed	Clinical outcome
1	M/67	NK/T lymphoma	15	Good
2	M/77	Hodgkin's lymphoma	5	Poor
3	M/49	Diffuse large B-cell lymphoma	6	Excellent
4			4	Excellent
5	M/56	Acute myelogenous leukemia	3	Poor
6	F/76	Acute myelogenous leukemia	18	Good
7			9	Excellent
8			18	Excellent
9	M/53	Follicular lymphoma	5	Excellent
10			9	Good
11			6	Excellent
12	F/27	Acute myelogenous leukemia	3	Poor
13	F/66	Acute lymphocytic leukemia	8	Excellent
14			20	Excellent
15	M/56	Multiple myeloma	7	Excellent
16	F/31	Diffuse large B-cell lymphoma	6	Excellent
17			6	Excellent
18	F/66	Thyroid lymphoma	5	Excellent
19			6	Excellent
20	F/52	Diffuse large B-cell lymphoma	4	Excellent
21	F/67	Primary amyloidosis	5	Excellent
22	F/25	Multiple myeloma	5	Excellent
23	F/25	Diffuse large B-cell lymphoma	5	Good
24	F/53	Acute myelogenous leukemia	7	Excellent
25	M/21	Acute myelogenous leukemia	7	Excellent
26	F/60	Acute lymphocytic leukemia	5	Excellent
27	M/38	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	6	Poor
28	F/68	Diffuse large B-cell lymphoma	7	Good
29	M/30	Therapy-related leukemia	3	Poor
30	M/61	Central nerve lymphoma	14	Good

Abbreviations, M: male, F: female.

Definition, 'Excellent' response was defined as the eradication of all symptoms, signs and microbiologic evidence of infection within 3 days, 'Good' response was defined as the eradication of all symptoms within 7 days, 'Poor' was defined as no improvement or worsening of the infection.

示す。有効率は83%であり、きわめて優秀な成績であった³⁾。平均投与日数は、7.5日であった。臨床試験施行時のCZOPは、1バイアル1,744円であり、3回/日投与法の臨床の有効率は83%であったので、期待有効1に対する期待費用は、1,744(円)×4(バイアル/日)×7.5(日)/0.83=6万3,036円となった。われわれの既報のCZOP2回/日の結果では、有効性は57%であり、平均投与日数は6.4日であったので、期待有効1に対する期待費用は、1,744(円)×4(バイアル/日)×6.4(日)/0.57=7万8,327円と計算された。

2回/日投与法と3回/日投与法では、期待有効1に対する期待費用は、きわめて大きな差となった。病院全体で考えれば、その費用圧縮効果は莫大である。

3回/日投与法の平均投与日数は、2回/日投与法と比べて、約1日長かった。3~5日目に、2回/日投与法であれば、無効と判定される症例が多く、すぐに他薬剤に切り替えられるために、このような差が生じたと考えられる。

看護師の労働量についての考察は、医療安全面から必

須である。3回/日投与法では、早期に解熱する症例が多いことから、氷枕をはじめとしたクーリング、解熱鎮痛薬の配薬、座薬の挿肛といった解熱剤の投与、という発熱に伴うさまざまな労働量は減少すると予想される。医療安全の面からみても3回/日投与法は優れている。

われわれが以前に行った2回/日投与法を受けた患者と、3回/日投与法を受けた患者の背景は必ずしも一致するわけではないことが本研究の問題点である。経済的有効性を厳密に比較するには、無作為比較試験を行う必要がある。しかしながら、発熱性好中球減少症に対する経験的治療法としての2回/日投与法と3回/日投与法とを比較した場合、①2回/日投与法のほうが患者の治癒率が高くなる、あるいは、②副作用の頻度が低くなる、という臨床薬理学的な仮説は現時点では考えにくく、2回/日投与法に割り当てられる患者に利点はないので、このような比較試験を行うことは倫理的に問題であると思われる。したがって、われわれは、このような臨床試験は行うべきではないと考え、既報との比較のみとした。

本研究では、CZOP の第 1 選択薬としての反応性のみを解析の対象とした。今後、検討が必要な薬物経済学的項目として、偽膜性腸炎の発症頻度の減少、耐性菌の出現の減少、カルバペネムの使用抑制の程度、無効症例に対する抗真菌薬の使用量の減少、入院期間の短縮などがあげられる。

3 回/日投与法は、2 回/日投与法と比較して、1 日の薬物量は同じでも、臨床効果はより優れる。3 回/日投与法は、経済的にもきわめて優れた投与方法であると言える。

謝 辞

本研究は、財団法人臨床薬理研究振興財団(東京都中央区日本橋小網町 1 番 8 号)の平成 18 年度助成によって行われた。

文 献

- 1) 笹井ゆり, 岩井俊樹, 田村明子, 中澤直三, 植田 豊, 兼子裕人, 他: 造血器腫瘍に併発した感染症に対する ceftazidime (CZOP) の臨床的検討。The Japanese Journal of Antibiotics 1998; 51: 501-8
- 2) 長谷川廣文, 鎌江伊三夫, 柳沢振一郎, 前川宗隆: 血液疾患患者に伴う感染症に対する imipenem/cilastatin と他の β -lactam 系抗菌薬の有用性と cost effectiveness の検討。日本化学療法学会雑誌 1999; 47: 161-71
- 3) 齊藤 崇, 原 雅道, 品川克至, 名和由一郎, 中瀬浩一, 竹内 誠, 他: 好中球減少時の発熱に対する Cefazopran の有効性に関する検討。癌と化学療法 2004; 32: 61-5
- 4) Nomura K, Fujimoto Y, Morimoto Y, Kanbayashi Y, Matsumoto Y, Taniwaki M: Population pharmacokinetics of levofloxacin as prophylaxis for febrile neutropenia. Intern Med 2008; 47: 375-8
- 5) Kanbayashi Y, Nomura K, Fujimoto Y, Shimura K, Shimizu D, Okamoto K, et al: Population pharmacokinetics of itraconazole solution used as prophylaxis for febrile neutropenia. Int J Antimicrob Agents 2008; 31: 452-7
- 6) Nomura K, Morikawa N, Ikawa K, Ikeda K, Fujimoto Y, Shimizu D, et al: Optimized dosage and method of ceftazopran for patients with febrile neutropenia based on population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. J Antimicrob Chemother 2008; 61: 892-900
- 7) Ramphal R, Gucalp R, Rotstein C, Cimino M, Oblon D: Clinical experience with single agent and combination regimens in the management of infection in the febrile neutropenic patient. Am J Med 1996; 100: 83S-9S
- 8) Yamamura D, Gucalp R, Carlisle P, Cimino M, Roberts J, Rotstein C: Open randomized study of ceftazidime versus piperacillin-gentamicin for treatment of febrile neutropenic cancer patients. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1704-8

Cost benefit of triple CZOP administration for febrile neutropenia

Kenichi Nomura^{1,2}, Yoshiko Fujimoto¹, Mihoko Yamashita¹,
Muneo Oshiro¹ and Masafumi Taniwaki^{1,3}

¹ Department of Hematology and Oncology, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science, 465 Kajii-cho, Kamigyo-ku, Kyoto, Japan

² Department of Microbiology, Kyoto Prefectural Institute of Public Health and Environment

³ Department of Molecular Laboratory Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

Fourth-generation cepheems used as a first-line agent for febrile neutropenia, in Japan, are usually administered twice a day. Administration three times a day has, however, proven to be more efficacious, although its cost benefit remains unknown. We conducted a prospective clinical trial using ceftazopran (2 g, 1 g, and 1 g, q8h) for febrile neutropenia from April to December 2006. Using clinical data from this trial, we determined the effective cost for one dose to be 63,036 yen. Administration twice a day (2 g, 2 g, and q12h) cost 78,327 yen. In conclusion, we found that administration three times is more effective than twice a day in cost and effectiveness. The cost antifungal agents must thus be studied more carefully.