

【原著・臨床】

血液疾患に合併した発熱性好中球減少症に対する meropenem 1 g 1 日 3 回投与の臨床的有用性

池ヶ谷諭史・岩崎 博道・李 心・高井美穂子・細野奈穂子
岸 慎治・山内 高弘・吉田 明・浦崎 芳正・上田 孝典
福井大学内科学 (1)*

(平成 24 年 2 月 14 日受付・平成 24 年 5 月 24 日受理)

発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia ; FN) は好中球減少時の発熱と定義され、起炎菌が判明する前に、速やかに広域スペクトラム抗菌薬による経験的治療を行うことが推奨されている。国内外のガイドラインで、高リスク患者に対する初期推奨抗菌薬として単剤ではカルバペネムまたは抗緑膿菌作用を有する β -ラクタム系薬があげられているが、これまで日本国内では cefepime しか FN に対して保険適応が認められていなかった。2010 年 1 月、meropenem (MEPM) にも FN の適応が追加され、1 日最大用量も従来の 2 g から 3 g に増量された。そこで、今回われわれは血液疾患に合併した FN に対する MEPM の有用性について検討を行った。対象は 2010 年 1 月から 2011 年 1 月までの期間に、当院血液内科病棟入院中に FN を発症し、初期経験的治療として MEPM 1 g×3 回/日で投与された全 56 エピソード (30 症例) である。効果判定は高久らの判定基準を用いて行った。年齢は平均 64 歳 (45~79)、基礎疾患は急性白血病 33 例、悪性リンパ腫 15 例、骨髄異形成症候群 8 例である。MEPM 開始時の平均白血球数 675/ μ L、好中球数 60.3/ μ L、CRP 7.8 mg/dL、血液培養陽性例は 10 例 (18%、CNS 5 例、*Escherichia coli* 2 例、MRSA 1 例、*Klebsiella pneumoniae* 1 例、*Corynebacterium* sp. 1 例) であった。治療効果は、著効 62%、有効 18%、やや有効 16%、無効 4%、著効有効合わせた有効率としては 80% であった。MEPM 開始から解熱までに要した期間は、平均 4.18 日であった。抗菌薬の追加または変更を要した症例は 11 例 (20%)、抗真菌薬が追加された症例は 10 例 (18%) であった。有害事象は皮疹と下痢がそれぞれ 1 例ずつであり、重篤なものは認めなかった。FN に対する MEPM 3 g は、高い有効性に加えて日本人での忍容性も良好であり、非常に有用な治療であると考えられた。

Key words: febrile neutropenia, meropenem, empiric therapy

好中球減少時には発熱を来すことが多く、その際に適切な処置をしなければ急速に悪化する可能性がある¹⁾。起炎菌や感染巣が同定される可能性は 10~30% 程度であり、原因不明である場合が多いが、広域抗菌薬の使用により症状が改善し致死率が低下することが経験的に知られている²⁾。そのため、発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia ; FN) という病名が提唱され、感染症として扱うことが国内外のガイドラインにて定められている^{3,4)}。高リスク患者に対する初期推奨抗菌薬として単剤ではカルバペネムまたは抗緑膿菌作用を有する β -ラクタム系薬があげられているが、これまで日本国内では cefepime (CFPM) しか FN に対して保険適応が認められていなかった。2010 年 1 月、meropenem (MEPM) にも FN の適応が追加され、1 日最大用量も従来の 2 g から 3 g に増量された。そこで、今回われわれは血液疾患に合併した FN に対する MEPM の日本人における臨床的有用性について検討を行った。

I. 対象と方法

対象は基礎疾患として造血器悪性疾患を有する当院入院患者であり、2010 年 1 月から 2011 年 1 月までの期間に FN を発症し、初期経験的治療として MEPM 1 g を 1 日 3 回点滴で使用された全 56 エピソード (30 症例) について retrospective に解析した。FN の定義は日本のガイドラインに従い、好中球数が 500/ μ L 未満、あるいは 1,000/ μ L 未満で近日中に 500/ μ L 未満に減少する可能性がある状態で、腋窩体温 37.5°C 以上の発熱を来し、可能な限り非感染熱を除外したものとした⁵⁾。リスク分類として、Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) スコアシステム⁶⁾を用いて、20 点以下を高リスクとした。効果判定は高久らの判定基準に準じて行った⁷⁾。すなわち、抗菌剤使用開始後 3~4 日目までに完全に解熱し、さらに 3 日以上平熱が続き感染症に伴う臨床症状および検査所見の改善が認められたものを著効、3~4 日目までに有意に解熱し、さらにその状態が 3

Table 1. Baseline characteristics of patients with febrile neutropenia

No. of patients		56
Gender	Male	35
	Female	21
Age	Mean \pm SD	64.2 \pm 9.7
	Range	45-79
Height	Mean \pm SD	159 \pm 9.5 (cm)
Weight	Mean \pm SD	57.9 \pm 14 (kg)
Serum Cr	Mean \pm SD	0.75 \pm 0.2 (mg/dL)
eGFR	Mean \pm SD	78 \pm 21
Underlying disease	Acute leukemia	33
	Malignant lymphoma	15
	MDS	8
WBC	Mean \pm SD	675 \pm 933 / μ L
Neutrophil count	Mean \pm SD	60.3 \pm 120 / μ L
Duration of neutropenia	<1,000 / μ L	15.2 days
CRP	Mean \pm SD	7.8 \pm 8.1 mg/dL

Table 2. Multinational Association for Supportive Care in Cancer score

Characteristics	weight	No. of patients
Burden of febrile neutropenia with no or mild symptoms	5	23
No hypotension	5	55
No chronic obstructive pulmonary disease	4	54
Solid tumor or hematologic malignancy with no previous fungal infection	4	42
No dehydration requiring parenteral fluids	3	38
Burden of febrile neutropenia with moderate symptoms	3	32
Outpatient status	3	0
Age < 60 years	2	14

日以上続き感染に伴う臨床症状および検査所見が改善されたものを有効, 6日目までに解熱傾向を示し, 臨床症状および検査所見に改善傾向のみられたものをやや有効, 6日目までに解熱傾向がみられず感染症に伴う臨床症状および検査所見が不変または増悪したものを, および3~4日目までに解熱傾向がみられず他剤に変更したものを無効とした。また, 有効率は全症例数に対する著効, 有効を合わせた症例数の割合とした。有害事象は米国 National Cancer Institute (NCI) の Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0⁸⁾を用いて評価した。

II. 結 果

身長, 体重, 腎機能など MEPM の pharmacokinetics に関連する要因⁹⁾も含め患者背景を Table 1 に示す。男性 35 例, 女性 21 例で, 年齢は 64.2 \pm 9.7 歳 (45~79 歳) であった。基礎疾患は急性白血病が最も多く 33 例 (急性骨髄性白血病 寛解期 6 例, 非寛解期 17 例, 急性リンパ性白血病 寛解期 7 例, 非寛解期 5 例), 悪性リンパ腫 15 例, 骨髄異形成症候群 8 例であった。MASCC スコアは 18.0 \pm 2.2 であり, 全例が高リスクであった。各 Risk 因子ごとの患者数分布を Table 2 に示す。また, 好中球減少期

間中はすべての症例が High Efficiency Particulate Air Filter (HEPA フィルタ) を備えたクリーンルームまたはセミクリーンルーム管理下であった。FN 発症時の予防投与状況は, 急性白血病では levofloxacin 250 mg または 500 mg が 7 例で, fluconazole (FLCZ) 200 mg または 400 mg が 16 例で使用されていた。悪性リンパ腫では ST 合剤 9 例, FLCZ 6 例であった。G-CSF 製剤は悪性リンパ腫の全症例と急性白血病 33 例中 21 例, 骨髄異形成症候群 8 例中 1 例で使用されていた。MEPM 開始時の白血球数は 675 \pm 933/ μ L で, 好中球数は 60.3 \pm 120/ μ L であった。好中球数 1,000/ μ L 以下の平均期間は 15.2 日であった。MEPM の使用方法は 1 回 1 g で全例 8 時間ごとの点滴であったが, 1 回当たりの点滴時間は 1 時間が 48 人, 30 分間が 8 人であった。MEPM の効果は, 著効 35 例 (62%), 有効 10 例 (18%), やや有効 9 例 (16%), 無効 2 例 (4%) であり, 著効と有効合わせた全体としての有効率は 80% であった。解熱までの期間は平均 4.18 日であった (Table 3)。MEPM 開始 2~4 日後に解熱していない症例では後療法として, 11 症例で抗菌薬の追加 (aminoglycoside 7 例, glycopeptide 3 例, linezolid (LZD) 1 例), 10 症例で抗真菌薬の追加 (mica-

Table 3. Efficacy of meropenem as the initial empirical therapy

Clinical efficacy	
excellent response	62%
good response	18%
minor response	16%
no response	4%
Febrile duration	4.18 days
Drug change or addition	20%
Use of antifungal agent	18%

fungin 9 例, voriconazole 1 例) がなされていた。血液培養陽性例は 10 例 (18%) であり, 検出菌は Coagulase-negative staphylococcus (CNS) が 5 例で最も多く, *Escherichia coli* が 2 例, MRSA, *Corynebacterium sp.*, *Klebsiella pneumoniae* がそれぞれ 1 例ずつであった。検出菌種ごとの治療効果では, CNS と *E. coli* に対しては全例有効であったが, 他の菌種では無効であった (Table 4)。無効であった 3 菌種では, MRSA には LZD の追加, *K. pneumoniae* には isepamicin の追加で解熱した。*Corynebacterium sp.* に対しては抗菌薬の変更追加はなく, 最終的に好中球の回復に伴い解熱した。

MASCC スコアによるリスク分類はこれまで日本でのエビデンスがなかったが²⁾, 今回の症例でサブ解析をしたところ, MASCC スコア 18 点未満と 18 点以上では, 有効率がそれぞれ 50% と 90% であり有意差を認め ($p < 0.05$), 日本人でも有用である可能性が示唆された。また, FN 発症時および解熱時の好中球数と有効率の関連について解析を行ったが, いずれにおいても明らかな相関を認めなかった。基礎疾患ごとの有効率では, 急性白血病 82%, 悪性リンパ腫 80%, 骨髄異形成症候群 75% と有意差を認めなかった。しかし基礎疾患が寛解と非寛解では, 有効率がそれぞれ 84% と 74% と差があり, 宿主の状態が良好なほうが有効率が高い傾向を認めた。

有害事象は 2 例 (4%) で認められ, 皮疹と下痢が 1 例ずつであった。いずれも grade 2 であり, 有害事象による治療中断は要さず, MEPM 投与終了後に軽快した。

III. 考 察

重篤な経過をたどる可能性のある高リスク FN では, 起炎菌の判明を待たずに経験的治療を行う必要があるため, 抗菌スペクトラムの広さのみならず MIC の高い菌もカバーできる薬剤が求められる。本邦では, MEPM の従来の用量は 1 日 2 g が上限とされており, 海外と比較して少量に設定されていたが, 今回の保険収載に伴い海外の標準投与量である 3 g の使用が可能となった。以前解析した当科での FN に対する MEPM 1 g 1 日 2 回投与の成績 (1999 年 8 月~2000 年 3 月, 25 例) では有効率 60%, 解熱までに要した期間は平均 8.7 日であり¹⁰⁾, 今回の 1 g 1 日 3 回投与のほうが全般において良好な結果となっ

Table 4. Pathogens from blood culture and efficacy of meropenem

pathogens	clinical efficacy
<i>S. haemolyticus</i>	excellent
<i>S. haemolyticus</i>	excellent
<i>S. haemolyticus</i>	good
<i>S. haemolyticus</i>	excellent
<i>S. epidermidis</i>	excellent
MRSA	poor
<i>Corynebacterium</i>	fair
<i>E. coli</i>	excellent
<i>E. coli</i>	excellent
<i>K. pneumoniae</i>	fair

た。PK-PD 理論から, カルバペネム系薬の効果は time above MIC に相関するため, 1 日 2 回よりも 3 回投与の効果が高かったと考えられる。しかしながら, 1 g を 1 日 3 回投与と 0.5 g を 1 日 3~4 回投与の比較では, 臨床的な成績が変わらなかったとする報告もあり¹¹⁻¹³⁾, 高リスク FN 全例に 3 g 使用が適切かどうかは今後の検討課題である。

MEPM 3 g 使用に関する日本でのデータがまだ非常に少ないため, 特に高齢化が進み海外と比較すると小柄な体型が多い日本人での安全性については, 十分な検証が必要であると考ええる。今回の症例では身長, 体重, 腎機能において標準的な日本人に対しての安全性が確認された。

FN に対して新たに保険適応が認められ 1 日最大用量も 3 g となった MEPM について, 今回臨床的有用性を検討した結果, 高い有効性と忍容性を認め, 日本人に対しても有用であると考えられた。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし。

文 献

- 1) 正岡 徹: 好中球減少時の発熱について。日治療会誌 2003; 51: 321-4
- 2) 田村和夫: Febrile Neutropenia 診療の現状と課題。感染症誌 2006; 80: 358-65
- 3) Freifeld A G, Bow E J, Sepkowitz K A, Boeckh M J, Ito J I, Mullen C A, et al: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011; 52: 427-31
- 4) Masaoka T: Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: executive summary. Clin Infect Dis 2004; 39(Suppl 1): S49-52
- 5) Masaoka T: Conclusions and recommendations: Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan. Int J Hematol 1998; 68: S39-40
- 6) Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein E B, Boyer M, Elting L, Feld R, et al: The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multina-

- tional scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038-51
- 7) 高久史磨, 永井清保, 前川 正, 正岡 徹: 顆粒球減少に伴う感染症に対する抗菌剤の効果判定基準。臨床血液 1984; 25: 588-92
 - 8) National Cancer Institute ホームページ: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40
 - 9) Nicolau D P: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. *Clin Infect Dis* 2008; 47(Suppl 1): S32-40
 - 10) 池ヶ谷諭史, 岩崎博道, 木下圭一, 浦崎芳正, 津谷寛, 上田孝典: 血液疾患における Febrile neutropenia に対する抗菌剤のサイクリング療法。感染症学雑誌 2004; 78: 241-7
 - 11) Patel G W, Duquaine S M, McKinnon P S: Clinical outcomes and cost minimization with an alternative dosing regimen for meropenem in a community hospital. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1637-43
 - 12) Perrott J, Mabasa V H, Ensom M H: Comparing outcomes of meropenem administration strategies based on pharmacokinetic and pharmacodynamic principles: a qualitative systematic review. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 557-64
 - 13) Arnold H M, McKinnon P S, Augustin K M, Hladnik L M, Casabar E, Reichley R M, et al: Assessment of an alternative meropenem dosing strategy compared with imipenem-cilastatin or traditional meropenem dosing after cefepime failure or intolerance in adults with neutropenic fever. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 914-23

The clinical effects of meropenem 1 g three times per day on febrile neutropenia patients with hematological malignancies

Satoshi Ikegaya, Hiromichi Iwasaki, Shin Lee, Mihoko Takai,
Naoko Hosono, Shinji Kishi, Takahiro Yamauchi, Akira Yoshida,
Yoshimasa Urasaki and Takanori Ueda

First Department of Internal Medicine, University of Fukui, 23-3 Matsuoka-Shimoaizuki, Yoshidagun Eiheijicho, Fukui, Japan

BACKGROUND: Febrile neutropenia(FN) is a very important cause of mortality in patients receiving intensive chemotherapy. In 2010, meropenem(MEPM) 3 g per day was approved for the treatment of FN in Japan, however, reports on the 3 g usage of MEPM in Japanese patients are as yet inadequate.

OBJECTIVE: This study assessed the clinical efficacy and safety of MEPM 1 g three times a day as empirical monotherapy for FN in hematological patients.

METHODS: This was a retrospective cohort study involved inpatients at Fukui University Hospital. Fifty-six patients received 3 g MEPM from January 2010 to January 2011. The mean age was 64.2. The underlying diseases were acute leukemia in 33 cases, malignant lymphoma in 15 and myelodysplastic syndrome in 8.

RESULTS: The response rate was 80% (excellent response: 62%, good response: 18%, minor response: 16%, no response: 4%). The febrile duration was on average 4.18 days. Treatment did not need to be discontinued or interrupted due to adverse events in any of the patients.

CONCLUSIONS: This study suggests that MEPM 1 g three times per day is a useful and tolerable therapy in Japanese FN patients.