

【原著・臨床】

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

長谷川廣文¹⁾・鎌江伊三夫²⁾・柳沢振一郎²⁾・前川 宗隆²⁾・陰山 克³⁾・長谷川 稔³⁾
 巽 典之⁴⁾・山根 孝久⁴⁾・那須 芳⁵⁾・小谷 宏行⁶⁾・和田 勝也⁷⁾・正岡 徹⁸⁾
 手島 博文⁹⁾・根住 直史¹⁰⁾・小中 義照¹¹⁾・堀内 篤¹²⁾・金丸 昭久¹⁾・井上 信正¹³⁾
 塚口 信彦¹⁴⁾・大熊 稔^{15)a)}・田嶋 政郎¹⁵⁾・安田 典正¹⁶⁾・通堂 満¹⁷⁾・中川 雅夫¹⁸⁾
 島崎 千尋¹⁸⁾・春山 春枝¹⁹⁾・程原 佳子²⁰⁾・鈴木 孝世²¹⁾・林 謙宏²²⁾・永井 朝子²³⁾
 永井 清保²⁴⁾・高塚 広行²⁵⁾・甲斐 俊朗²⁶⁾・三澤 真人²⁶⁾

¹⁾近畿大学医学部第三内科*,

²⁾神戸大学医学部都市安全研究センター都市安全医学研究分野,

³⁾大阪医科大学第二内科, ⁴⁾大阪市立大学医学部血液内科,

⁵⁾大阪赤十字病院内科, ⁶⁾大阪通信病院第一内科,

⁷⁾大阪鉄道病院血液内分泌内科, ⁸⁾大阪府立成人病センター,

⁹⁾大阪府立成人病センター第五内科, ¹⁰⁾関西電力病院第一内科,

¹¹⁾田附興風会北野病院血液内科, ¹²⁾近畿大学医学部,

¹³⁾国立大阪病院総合内科, ¹⁴⁾奈良県立医科大学第二内科,

¹⁵⁾京都大学医学部第一内科, ¹⁶⁾京都市立病院内科,

¹⁷⁾京都桂病院血液内科, ¹⁸⁾京都府立医科大学第二内科,

¹⁹⁾社会保険京都病院内科, ²⁰⁾滋賀医科大学第二内科,

²¹⁾滋賀県立成人病センター血液内科, ²²⁾明石市立市民病院内科,

²³⁾兵庫県立塚口病院内科, ²⁴⁾兵庫医科大学,

²⁵⁾兵庫医科大学第二内科, ²⁶⁾兵庫医科大学輸血部,

a) 現: 公立高島総合病院

(平成 10 年 12 月 21 日受付・平成 11 年 1 月 13 日受理)

1995 年 11 月から 1997 年 3 月の間に、22 施設 23 科に入院し治療を受けた血液疾患患者の中で、感染症を合併した 129 例を対象に、感染症の初回治療としての imipenem/cilastatin (IPM/CS) あるいは他の β -lactam 系抗菌薬 (carbapenem 系抗菌薬以外) の有用性及び費用効果性についてプロスペクティブに比較検討した。対象は封筒法によって IPM/CS 群 (66 例) と、他の β -lactam 群 (63 例) (β -lactam 群) の 2 群に無作為割り付けを行った。平均年齢は IPM/CS 群 49.3 \pm 17.2 歳、 β -lactam 群 51.5 \pm 16.0 歳であり、両群間の症例背景に有意な差は認められなかった。感染症は、敗血症・敗血症疑いが IPM/CS 群 49 例、 β -lactam 群 50 例で、約 8 割を占めた。費用は両群とも感染症治療に至った場合は治療日まで、また治療に至らなかった場合は第一選択薬から切り替えて最長 4 週間までの直接費用 (薬剤費・検査費) を算出し、費用効果性を分析した。全体の有効率は、IPM/CS 群 71.2% (47/66)、 β -lactam 群 50.8% (32/63) で有意差が認められた ($p < 0.05$)。Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 使用例 (58 例) の有効率は IPM/CS 群 67.9% (19/2)、 β -lactam 群 53.3% (16/30) であり、一方 G-CSF 未使用例 (71 例) の有効率は IPM/CS 群 73.7% (28/38)、 β -lactam 群 48.5% (16/33) であり、未使用例では有意差が認められた ($p < 0.05$)。治療開始時の好中球数 100/ μ l 未満の症例 (63 例) における有効率は IPM/CS 群 78.8% (26/33)、 β -lactam 群 56.7% (17/30) であった。また、実際の医療費 (直接費用) を用い、両群の中央値の平均を共通の費用とした費用効果分析によれば、有効人数 1 人当りに要した費用は IPM/CS 群で 148,254 円、 β -lactam 群で 207,790 円であった。これらの結果から、IPM/CS 群での治療法が費用効果的であることが認められた。

Key words: imipenem/cilastatin, hematological diseases, infection, cost-effectiveness, clinical effectiveness

白血病や悪性リンパ腫などの造血器腫瘍疾患においては、患者自身の免疫能低下や抗腫瘍剤投与による好中球数の減少のため、重症な感染症を合併することが少なくない¹⁾。この合併する感染症に対する治療方法の向上が、造血器疾患の寛解率の向上、生存期間の延長や quality of life の向上などを図る上できわめて重要な要因となり、用いられる抗菌薬はスペクトラムが広く、抗菌力の強い薬剤が求められている。これまで、造血器疾患に合併する感染症に対して、数多くの種類の抗菌薬について臨床効果の検討がされてきた²⁻⁴⁾。

一方、最近のわが国における国民医療費の増加は著しく、1996年度には28兆5,210億円に達し、国民所得に対する割合も7.27%と増加の一途をたどっている⁵⁾。しかし、医療費は無限ではなく、限られた中から医療の質を落とさずに患者の quality of life (QOL) の向上を計るという、医療資源の効率的な使用が求められて来ている。しかし、これまでわが国において造血器疾患に合併した感染症の治療に対する費用効果分析についての報告は見られない。

今回、われわれは造血器疾患に合併した感染症に対して、imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) あるいは carbapenem 系を除くその他の β -lactam 系抗菌薬を初回治療として投与し、その有用性とその費用効果性について前向き (prospective) に比較検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

1995年11月から1997年3月の間に、近畿造血器感染症研究会に属する22施設、23科 (Table 1) に入院し、基礎に造血器疾患を有する成人で、感染症を併発し

た患者を対象とした。これらの患者の中で、明らかな methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 感染症、真菌感染症、virus 感染症を合併している患者や γ グロブリン製剤を投与している患者および腫瘍熱の疑われる患者は対象から除外した。また、 β -lactam 系抗菌薬に過敏症の既往を持つ患者、妊婦または授乳中の婦人および高度の腎、肝機能障害を有する患者も対象から除外とした。本試験は、開始に先立ち対象となる患者に対して、本試験への参加についての同意を得た後に行われた。

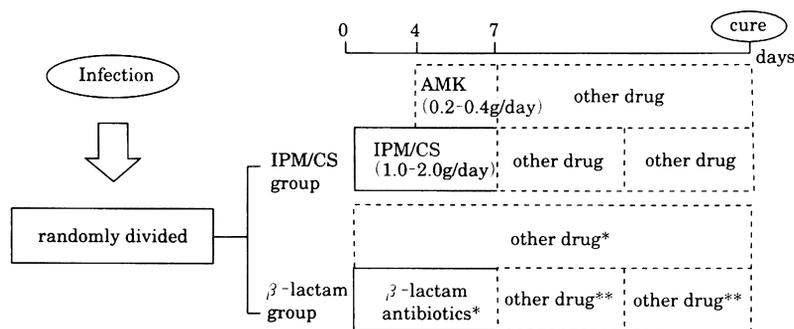
2. 使用薬剤、投与方法および投与量

試験方法は、prospective に imipenem/cilastatin 群 (IPM/CS 群) と、carbapenem 系を除くその他の β -lactam 系抗菌薬群 (β -lactam 群) との比較検討を行うため、封筒法による無作為化割付で実施した。すなわち、入院中の対象患者が感染症を併発し、いまだ抗菌薬が投与されていない時点で、患者を封筒法により IPM/CS 群と β -lactam 群に1対1で割り付けた (Fig. 1)。IPM/CS 群では、IPM/CS 1~2 g/1 日を2~3回に分割し点滴静注とした。最低4日間は単独投与で、それ以降は amikacin (AMK) の追加併用も可能とした。一方、 β -lactam 群は carbapenem 系を除くその他の β -lactam 系抗菌薬であれば種類を問わず投与可能で、その投与量は各添付文書の定める適量とした。また投与開始時から2剤以上の抗菌薬の併用も可能とした。

両群とも投与開始後1週間を経過しても感染症の改善が認められない場合、他剤への変更は自由とした。また、両群とも抗真菌薬の同時併用開始は禁止としたが、

Table 1. Kinki study group of hematopoietic disorders and infections

Institution	Department	Investigator
Osaka Medical College	The Second Department of Internal Medicine	Takashi Kageyama, Minoru Hasegawa
Osaka City University Medical School	Department of Clinical Hematology	Noriyuki Tatsumi, Takahisa Yamane
Osaka Red Cross Hospital	Department of Internal Medicine	Kaori Nasu
Osaka Teisin Hospital	The First Department of Internal Medicine	Hiroyuki Kotani
West Japan Railway Osaka General Hospital	Department of Hematology and Endocrinology	Katsuya Wada
Osaka Medical Center For Cancer and Cardiovascular Diseases, Hospital	The Fifth Department of Internal Medicine	Tohru Masaoka, Hirohumi Teshima
Kansai-Denryoku Hospital	First Department of Internal Medicine	Naofumi Nesumi
Tazuke Kofukai Institute for Medical Research	Hematology Division of Internal Medicine	Yoshireru Konaka
Kitano Hospital		
Kinki University School of Medicine	The Third Department of Internal Medicine	Atsushi Horiuchi, Akihisa Kanamaru, Hirofumi Hasegawa
Osaka National Hospital	Department of Internal Medicine	Nobumasa Inoue
Sakai Municipal Hospital	Department of Internal Medicine	Yoshio Furukawa
Nara Medical University	The Second Department of Internal Medicine	Nobuhiko Tsukaguchi
Kyoto University, Graduate School of Medicine	Department of Hematology and Oncology	Minoru Okuma, Masaro Tashima
Kyoto City Hospital	Department of Internal Medicine	Norimasa Yasuda
Kyoto Katsura Hospital	Hematology Division of Internal Medicine	Mitsuru Tsudo
Kyoto Prefectural University of Medicine	Second Department of Internal Medicine	Masao Nakagawa, Chihiro Shimazaki
Social Health Insurance Kyoto Hospital	Department of Internal Medicine	Harue Haruyama
Shiga University of Medical Science	The Second Department of Internal Medicine	Keiko Hodohara
Siga Medical Center for Adults	Hematology Oncology Division	Takaya Suzuki
Akashi Municipal Hospital	Akashi Municipal Hospital	Kanehiro Rin
Hyogo Prefecture Tsukaguti Hospital	Department of Internal Medicine	Tomako Nagai
Hyogo College of Medicine	The Second Department of Internal Medicine	Kiyoyasu Nagai, Hiroyuki Takatsuka
Hyogo College of Medicine	Blood Transfusion Service	Shunro Kai, Mahito Misawa



*other than carbapenems, **include carbapenems
AMK: amikacin, IPM/CS: imipenem/cilastatin

Fig. 1. Administration schedule.

4~6日目は fluconazole のみに限って認め、7日目以降は併用制限は行わなかった。

3. 観察項目, 観察期間

観察項目は自覚症状の経過(最高体温, 喀痰, 尿所見, 合併症出現の有無), 臨床検査(血球算定, GOT, GPT, ALP, LDH, ビリルビン, 血清クレアチニン, 尿検査, 赤沈, CRP, 胸部X線)を, 感染症治癒日まで投与前, 3日目, 5日目, 7日目, 以後治癒まで3日ごとにできる限り実施した。また, 細菌学的検査は投与前, 投与中および投与後にできる限り実施した。観察期間は感染症が治癒した時期まで, あるいは治癒に至らなかった場合は第一選択抗菌薬を切り換えてから最長4週間まで観察し記録した。

4. 臨床効果判定

両群の抗菌薬治療に対する臨床効果は以下に示す高久ら⁶⁾の判定基準にしたがって判定した。著効: 投与開始後3~4日目までに発熱などの臨床症状が消失または著明な改善がみられた場合。有効: 7日目までに感染症状が消失または著明な改善がみられた場合。やや有効: 感染症状の改善は見られたがその程度が著明でなかったか, あるいは1週間以上要した場合。無効: 改善傾向が何ら認められなかったか, または増悪した場合。

主治医によって, 第1選択抗菌剤の臨床効果と細菌学的効果を判定し, 主治医判定とした。これをもとに効果判定委員会で第一選択抗菌薬の臨床効果を判定しこれを総合判定とした。なお, 感染症治癒日は次の判定基準をもとに決定した。すなわち感染症治癒日は, 最高体温が37℃以下で臨床症状の改善が3日間以上続き, 検査値の改善も認めた場合に, その解熱初日を治癒日とした。

5. 安全性

症例割り付け後に, 本試験薬剤との因果関係を否定できない自覚的, 他覚的な異常所見や, 臨床検査値の異常変動を認めた場合, それぞれ副作用, 臨床検査値異常とし, 種類, 発現時期, 程度, 因果関係, 処置, 転帰などについて検討した。

6. 経済評価分析方法

一般に経済評価分析は, 投入する費用(cost)とその成果(outcome)の関係を分析することで行われ, また, 成果には, 便益(benefit), 効果(effectiveness), 効用(utility)が用いられる。本研究では造血器疾患を基礎疾患に持つ患者を対象としたため, 感染症に対する治療費を厳密に規定することは困難と考え, 経済評価分析に用いる費用は症例ごとに調査が可能であった感染症に直接関係する薬剤費と検査費に限定し, その他の費用項目については両群において共通であるとの前提で分析を行った。すなわち, 両群とも, 感染症治癒例では, 感染症が併発してから感染症の治癒日まで, あるいは感染症が治癒に至らなかった例では感染症併発から第一選択抗菌薬を切り換えて最長4週間までの期間に, 感染症の治療にかかった医療行為(感染症治療に必要な抗菌薬やその他の薬剤投与, および感染症に関係する処置, 検査など)を日付単位で記載した。これをもとに保険点数に基づいて費用を算出した。

その費用と二群間に差が見られた有効率(有効以上の症例割合)を効果としてとらえて費用効果分析(cost effectiveness analysis)を行った。

7. データの解析

両群間の年齢はt-testで, また好中球数の差の検定はWilcoxon rank-sum testで検定した。両群間の性別, 基礎疾患の比率, recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF)の使用比率, 感染症の比率, 臨床効果の有効率, 副作用発生率の差についてはchi-square test, Fisher's exact test, cumulative chi-square testで検定した。感染症治癒日数, 費用についてはt-test, Logrank testで検定を行った。

II. 結 果

1. 症例の内訳

期間中に試験に参加する同意の得られた138例は, 封筒法によって, IPM/CS群70例と, beta-lactam群68例に割り付けられた。安全性評価はこの70例と68例で行われた。この登録された症例の中で, IPM/CS群

の4例とβ-lactam群の5例が臨床効果判定の対象症例から除外された。除外の理由は、対象外症例がIPM/CS群で1例、β-lactam群で4例、併用薬違反が各群で1例、判定不能がIPM/CS群で2例であった。したがって、臨床効果判定はIPM/CS群は66例、β-lactam群は63例で行われた。

臨床評価におけるIPM/CS群66例の内訳は (Table 2)、男性が45例と女性21例で、平均年齢は49.3歳であり、一方、β-lactam群63例の内訳は、男性が42例と女性21例で、平均年齢51.5歳であった。また、rhG-CSF使用症例は前者28例に対し後者30例と、いずれも両群に差は見られなかった。また、performance status (PS) の状態においても、両群にいずれも差は見られなかった。

基礎疾患は、両群とも急性骨髄性白血病がもっとも多く (Table 3)、IPM/CS群で27例 (40.9%)、β-lactam群23例 (36.5%) であった。また、急性リンパ性白血

病は11例 (16.7%) と10例 (15.9%) であり、急性白血病が50%以上を占めていた。悪性リンパ腫ではIPM/CS群で12例 (18.2%) であったのに対し、β-lactam群では20例 (31.7%) となっていたが、両群に差は認めなかった。

β-lactam群の初回治療抗菌薬の内訳はceftazidime, ceftazidime, cefozopranをはじめとするcephem系が58例 (92.1%) を占め、また単独投与が29例 (46.0%)、併用投与が34例 (54.0%) であった (Table 4)。

感染症の種類は、IPM/CS群では敗血症9例 (13.6%)、敗血症疑い40例 (60.6%)、下気道感染症10例 (15.2%) であり、一方、β-lactam群ではそれぞれ9例 (14.3%)、41例 (65.1%)、5例 (7.9%) であった (Table 5)。なお、敗血症は血液培養で起炎菌が検出され、かつ発熱などの感染症状を伴うものとした。また、敗血症疑いはRC Boneら⁷⁾の提唱するSIRSの条件を満たし、38℃以上の発熱など、臨床的症状やCRPなどの検査所見から強く感染症が考えられるが血液培養で起炎菌が検出されないもので、腫瘍熱や薬剤熱、輸血熱の除外されたものとした。

2. 臨床評価

感染症別臨床効果をTable 6に示す。臨床評価症例数に対する有効以上の症例数の割合を有効率とすると、全体の有効率は、IPM/CS群で71.2% (47/66)、β-lactam群で50.8% (32/63) であり、IPM/CS群が有意に (P

Table 2. Patients characteristics

	IPM/CS group	β-lactam group	Statistical analysis
Total Patients	66	63	
Age (mean ± SD)	49.3 ± 17.2	51.5 ± 16.0	NS ¹⁾
Sex			
male	45	42	NS ²⁾
female	21	21	
G-CSF ³⁾			
absent	38	33	NS ²⁾
present	28	30	
Performance Status			
0	19	17	
1	22	27	
2	19	12	NS ²⁾
3	5	6	
4	1	1	

¹⁾ T-test

²⁾ Fisher's exact test

³⁾ granulocyte colony-stimulating factor

IPM/CS: imipenem/cilastatin

Table 3. Underlying diseases

Underlying diseases	IPM/CS group		β-lactam group	
	No.	(%)	No.	(%)
Acute myelocytic leukemia	27	(40.9)	23	(36.5)
Acute promyelocytic leukemia	2	(3.0)		
Acute lymphocytic leukemia	11	(16.7)	10	(15.9)
Chronic myelocytic leukemia			2	(3.2)
Chronic lymphocytic leukemia	1	(1.5)	1	(1.6)
RAEB	2	(3.0)	1	(1.6)
Overt leukemia	1	(1.5)		
Myelodysplastic syndrome	2	(3.0)	1	(1.6)
Adult T cell leukemia	3	(4.5)	1	(1.6)
Malignant lymphoma	12	(18.2)	20	(31.7)
Multiple myeloma	2	(3.0)	2	(3.2)
Aplastic anemia	1	(1.5)	1	(1.6)
Macroglobulinemia	1	(1.5)	1	(1.6)
Bone marrow necrosis	1	(1.5)		
Total	66		63	

IPM/CS: imipenem/cilastatin

Table 4. Initial antibacterial therapy for infection in the β-lactam group

Therapy	No.	Therapy	No.
<u>Monotherapy</u>		<u>Combination therapy</u>	
Cefpirome	10	Cephem + Aminoglycoside	20
Ceftazidime	5	Cephem + Other	5
Cafepime	3	Cephem + Macroride	3
Fromoxef	3	Penicillin + Tetracycline	2
Cefozopran	2	Penicillin + Other	1
Sulbactam/Cefoperazone	2	Aminoglycoside + Other	2
Piperacillin	1	Macroride + Other	1
Cefmetazole	1		
Cefodizime	1		
Azthreonam	1		
Total	29		34

Table 5. Infection

	IPM/CS group		β-lactam group	
	No.	(%)	No.	(%)
Sepsis	9	(13.6)	9	(14.3)
Suspect of sepsis	40	(60.6)	41	(65.1)
Lower respiratory tract infection	10	(15.2)	5	(7.9)
Upper respiratory tract infection	4	(6.1)	4	(6.3)
Urinary tract infection	1	(1.5)	2	(3.2)
Perianal abscess	1	(1.5)	1	(1.6)
Cellulitis	1	(1.5)		
Meningitis			1	(1.6)
Total	66		63	

IPM/CS: imipenem/cilastatin

<0.05) 高い有効率を示した。

近年, Evidence-based Medicine の立場から, 臨床試験の結果の評価パラメータとして, 治療必要数 (NNT: the number needed to treat) を用いることが一般的になりつつある。この治療必要数は, 二群の有効率の差の逆数で定義される。本研究における前述の有効率で算出すると約 4.9 (0.204 (=0.712-0.508) の逆数) である。すなわち NNT は 4.9 である。この値は β -lactam 群の患者に対して IPM/CS での治療へ切り替えた場合

定した場合, 少なくとも患者ひとりが有効と判断されるのに必要な人数を示している。したがって NNT の数値は小さいほど, その効果が優れていると評価される。

IPM/CS 群における感染症別有効率は, 敗血症 55.6%, 敗血症疑い 77.5%, 下気道感染症 70.0% であった。一方, β -lactam 群での感染症別有効率は, 敗血症 22.2%, 敗血症疑い 61.0%, 下気道感染症 20.0% であった。

分離菌別細菌学的効果を Table 7 に示す。IPM/CS 群で同定された菌種は 15 症例, 18 菌種で消失率は 83.3

Table 6. Clinical efficacy by infection

	IPM/CS group					efficacy rates (%)	β -lactam group					efficacy rates (%)
	No.	excellent	good	fair	poor		No.	excellent	good	fair	poor	
Sepsis	9	2	3	1	3	(55.6)	9	2			7	(22.2)
Suspect of sepsis	40	17	14	3	6	(77.5)	41	15	10	7	9	(61.0)
Lower respiratory tract infection	10	5	2		3	(70.0)	5		1	1	3	(20.0)
Upper respiratory tract infection	4	1	2	1		(75.0)	4	2		2		(50.0)
Urinary tract infection	1				1		2		2			
Perianal abscess	1	1					1			1		
Cellulitis	1			1								
Meningitis							1				1	
Total	66	26	21	6	13	(71.2)*	63	19	13	11	20	(50.8)*

Efficacy rate = (No. of excellent + No. of Good)/No. of Total \times 100

*P<0.05

IPM/CS: imipenem/cilastatin

Table 7. Isolated bacteria and bacteriological response

Species	No. of strains	Eradication	Decrease	Superinfection	Persistence	Unknown	Eradicated rate (%)
IPM/CS Group							
Gram positive							
<i>S. epidermidis</i>	2	2					2/2
<i>S. mitis</i>	1					1	
<i>S. sanguis</i>	1	1					1/1
Gram negative							
<i>E. coli</i>	2			1		1	
<i>K. pneumoniae</i>	1					1	
<i>E. cloacae</i>	1					1	
<i>C. freundii</i>	1					1	
<i>Serratia</i> sp.	1	1					1/1
<i>P. aeruginosa</i>	2					2	
Multiple							
<i>S. aureus</i> + γ -Streptococcus	1					1	
<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1		1				0/1
<i>Neisseria</i> + α -Streptococcus	1					1	
Total	15	4	1	1	0	9	5/6(83.3)
β-lactam group							
Gram positive							
<i>S. epidermidis</i>	2	1			1		1/2
<i>E. faecalis</i>	1	1					1/1
GPR	1					1	
Gram negative							
<i>E. coli</i>	2	2					2/2
<i>E. cloacae</i>	1					1	
<i>P. mirabilis</i>	1					1	
<i>P. aeruginosa</i>	1			1			1/1
<i>S. maltophilia</i>	1					1	
<i>B. cereus</i>	1	1					1/1
Total	11	5	0	1	1	4	6/7(85.7)

IPM/CS: imipenem/cilastatin

Table 8. Clinical efficacy by infection without G-CSF

	IPM/CS group					efficacy rates (%)	β-lactam group					efficacy rates (%)
	No.	excellent	good	fair	poor		No.	excellent	good	fair	poor	
Sepsis	5	2	1	1	1	(60.0)	7	1			6	(14.3)
Suspect of sepsis	21	9	7	3	2	(76.2)	21	9	4	5	3	(61.9)
Lower respiratory tract infection	7	5	1		1	(85.7)	2		1	1		
Upper respiratory tract infection	2	1	1				2	1		1		
Urinary tract infection	1				1							
Perianal abscess	1	1										
Cellulitis	1			1								
Meningitis							1				1	
Total	38	18	10	5	5	(73.7)*	33	11	5	7	10	(48.5)*

Efficacy rate = (No. of excellent + No. of Good) / No. of Total × 100

*P < 0.05

IPM/CS: imipenem/cilastatin

Table 9. Clinical efficacy by infection with G-CSF

	IPM/CS group					efficacy rates (%)	β-lactam group					efficacy rates (%)
	No.	excellent	good	fair	poor		No.	excellent	good	fair	poor	
Sepsis	4		2		2	(50.0)	2	1			1	(50.0)
Suspect of sepsis	19	8	7		4	(78.9)	20	6	6	2	6	(61.0)
Lower respiratory tract infection	3		1		2		3				3	
Upper respiratory tract infection	2		1	1			2	1		1		
Urinary tract infection							2		2			
Perianal abscess							1			1		
Total	28	8	11	1	8	(67.9)*	30	8	8	4	10	(53.3)*

Efficacy rate = (No. of excellent + No. of Good) / No. of Total × 100

IPM/CS: imipenem/cilastatin

Table 10. Clinical efficacy by change in neutrophil count

	After (/μl)								
	≤100		101-500		≥501		Total		
		(%)		(%)		(%)		(%)	
IPM/CS group									
Before (μl)	≤100	10/15	(66.7)	9/10	(90.0)	7/8	(87.5)	26/33	(78.8)
	101-500	0/1		1/3		0/3		1/7	(14.3)
	≥501			3/4		15/20	(75.0)	18/24	(75.0)
	Total	10/16	(62.5)	13/17	(76.5)	22/31	(71.0)	45/64	(70.3)*
β-lactam group									
Before (μl)	≤100	5/10	(50.0)	6/8	(75.0)	6/12	(50.0)	17/30	(56.7)
	101-500	1/3		1/2		1/3		3/8	(37.5)
	≥501	1/2		1/3		10/19	(52.6)	12/24	(50.0)
	Total	7/15	(46.7)	8/13	(61.5)	17/34	(50.0)	32/62	(51.6)*

Efficacy rate = (No. of excellent + No. of Good) / No. of Total × 100

*P < 0.05

IPM/CS: imipenem/cilastatin

% (5/6), β-lactam 群で同定された菌種は 11 症例 11 菌種で消失率は 85.7% (6/7) であった。

rhG-CSF 未使用例での臨床効果を Table 8 に示す。IPM/CS 群の有効率は 73.7% (28/38) であったのに対して β-lactam 群では 48.5% (16/33) であり、両群間で有意差を認めた (p < 0.05)。一方、rhG-CSF 使用例

での臨床効果では、IPM/CS 群の有効率は 67.9% (19/28) であったのに対して β-lactam 群では 53.3% (16/30) であり、両群間に有意差を認めなかった (Table 9)。

好中球数別の有効率を Table 10 に示す。投与後好中球数別有効率では、好中球数 100/μl 以下で IPM/CS 群 62.5% (10/16), β-lactam 群 46.7% (7/15), 好中

球数 101~500/ μ l でそれぞれ 76.5% (13/17), 61.5% (8/13), 好中球数 500/ μ l 以上で 71.0% (22/31), 50.0% (17/34) であった。

PS 別の臨床効果を Table 11 に示す。PS grade が 2 以上では両群に差を認めなかったが、PS grade 0 での有効率は IPM/CS 群 84.2% (16/19), β -lactam 群 70.6% (12/17), また、PS grade 1 ではそれぞれ 86.4% (19/22), 44.4% (12/27) で、特に PS grade 1 では両群に有意差を認めた ($p < 0.05$)。

感染症に対する平均治療日数は、IPM/CS 群 7.2 ± 6.9 日、 β -lactam 群 9.0 ± 8.2 日で、両群に差は認めなかった。カプランマイヤー法を用いた累積感染症治療率においても、両群間に有意差を認めなかった (Fig. 2)。

3. 安全性評価

IPM/CS 群 70 例および β -lactam 群 68 例における治療経過中に認められた副作用・検査値異常について検討した。その結果を Table 12 に示す。副作用は、IPM/CS 群では 70 例中 9 例、12.9% で、その種類の内訳は悪心、嘔吐が 5 例を占め、残りは発疹、紅斑、下痢・腹部不快感などであった。一方、 β -lactam 群では 68 例中 1 例、1.5% に認められ、種類は紅斑であった。両群間において差を認めた ($p < 0.05$)。

検査値異常は、IPM/CS 群では 6 例、8.6% に認めら

れ、その種類は GOT, GPT, Al-P, 総ビリルビンなどの肝機能障害が 5 例、尿沈渣異常が 1 例であった。一方、 β -lactam 群では 3 例、4.1% 認め、GPT, Al-P, 総ビリルビンなどの肝機能障害 2 例と BUN, S-クレアチニン, 尿蛋白などの腎機能障害 1 例であった。両群に差

Table 12. Side effects and abnormalities of laboratory findings

	IPM/CS group (n = 70)		β -lactam group (n = 68)	
	no.	(%)	no.	(%)
Side effect				
Nausea, vomiting	5	(7.1)		
Skin rash	2	(2.9)		
Erythema	1	(1.4)	1	(1.5)
Diarrhea	1	(1.4)		
Total	9	(12.9)	1	(1.5)
Abnormality of laboratory finding				
Increase of GOT, GPT	2	(2.9)		
Increase of Al-P	1	(1.4)	1	(1.5)
Increase of GOT, GPT, Al-P	1	(1.4)		
Increase of T-bil, GPT, Al-P			1	(1.5)
Increase of T-bili, s-Cr	1	(1.4)		
Hematuria	1	(1.4)		
Increase of BUN, s-creat, proteinuria, Abnormality of total-protein, s-Cr			1	(1.5)
Total	6	(8.6)	3	(4.1)

IPM/CS: imipenem/cilastatin

Table 11. Clinical efficacy by performance status

Performance status	IPM/CS group						β -lactam group					
	No.	excellent	good	fair	poor	efficacy rates (%)	No.	excellent	good	fair	poor	efficacy rates (%)
0	19	11	5	1	2	(84.2)	17	9	3	3	2	(70.6)
1	22	12	7	1	2	(86.4)*	27	6	6	5	10	(44.4)*
2	19	3	8	4	4	(57.9)	12	3	4	2	3	(58.3)
3	5		1		4	(20.0)	6	1		1	4	(16.7)
4	1				1		1				1	
Total	66	26	21	6	13	(71.2)	63	19	13	11	20	(50.8)

Efficacy rate = (No. of excellent + No. of Good) / No. of Total \times 100

* $P < 0.05$

IPM/CS: imipenem/cilastatin

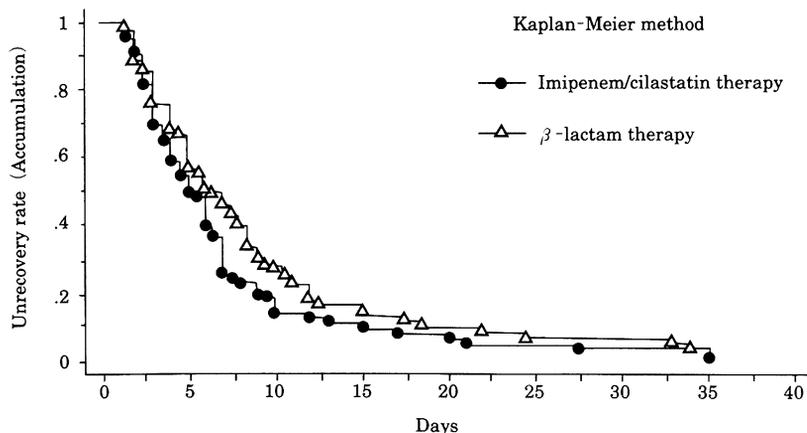


Fig. 2. Unrecovery rate (Accumulation).

は認めなかった。いずれの副作用、検査値異常も処置を必要とするような重篤なものは見られず、中止により軽快した。

4. 経済評価分析

費用効果分析の基本分析結果を Table 13 に示す。すなわち、臨床試験から得られた有効率である、IPM/CS 群 71.2%、 β -lactam 群 50.8% を基に、100 人コホートを想定し分析した。100 人コホートに有効率を掛けて有効人数を求めると、IPM/CS 群での効果 (EA) は 71.2 人、 β -lactam 群での効果 (EB) は 50.8 人となった。これをそれぞれの群の経済評価分析の効果とした。また、両群のその差 (ΔE) は 20.4 人であった。

費用については、代表値として中央値を用いて検討した。通常は代表値に平均値を用いることが多いが、今回の比較試験では両群とも何例かの高額な症例に全体が影響されており、代表値として平均値を用いるには適切ではないと考え、中央値を用いて検討を行った。100 人あたりにかかった抗菌薬、溶解液、解熱薬、合併症の治療薬、および検査の中央値による費用は、IPM/CS 群で 9,135,145 円、 β -lactam 群で 11,976,280 円であり、その差は 2,841,135 円であった。したがって、有効人数 1 人あたりの費用は IPM/CS 群で 128,303 円、 β -lactam 群で 235,754 円となった。しかし、これは IPM/CS 群が β -lactam 群と比較し費用効果的であることを示す見かけ上の数値である。両群の費用の中央値検定では有意差は認められなかったため、両群の費用に差がないと考えるのが統計的には合理的である。したがって両群の 100 人あたり費用を各群の中央値の平均と考えて、10,555,713 円 ($= (9,135,145 \text{円} + 11,976,280 \text{円}) \div 2$) とすれば IPM/CS 群、 β -lactam 群それぞれの有効人数 1 人あたりの費用は 148,254 円、207,790 円となる。なお、Table 13 では費用項目のさらなる分類が可能であったので、抗菌薬、溶解剤、解熱剤で算出した場合と、これ

に合併症治療薬を加算した場合を追加して示した。

経済評価分析では分析モデルを仮定しているため、モデルには不確実性が存在する。そこで、仮定したパラメータが変化した場合、結論がどのように変化するのかわを確認するために感度分析が行われる。本研究においては、もっとも重要なパラメータである有効率を変化させる感度分析を行った。すなわち、 β -lactam 群の有効率がその 95% 信頼区間の上限である 63.1% とした場合の感度分析を行った。結果は前述した基本分析と同様に、IPM/CS 群での費用効果が認められた。

III. 考 察

造血器疾患にひとたび感染症を合併すると、その進行は急速で重症化することが多い。そのためこれらの疾患で発熱をきたした場合、細菌培養の結果を待たずに empiric therapy が行われている⁸⁾。Empiric therapy に適した抗菌薬はスペクトラムが広域で強い抗菌力、殺菌力をもつものが求められている。Penicillin 系や cephem 系の β -lactam 系抗菌薬の中で、最近導入されグラム陽性菌からグラム陰性菌まで抗菌スペクトラムが拡大された cephem 系抗菌薬を使用する場合では単独で投与されることが多いが、比較的スペクトラムの狭い抗菌薬を使用する場合は多剤併用で投与することになる。一方、carbapenem 系抗菌薬である IPM/CS はスペクトラムが広域で強い抗菌力を示し、また penicillin 系や cephem 系抗菌薬に非感受性のグラム陽性菌からグラム陰性菌、さらには嫌気性菌やブドウ糖非発酵菌にまで幅広く抗菌力を有する⁹⁾とされている。

今回の比較試験の臨床効果では、IPM/CS 群の有効率 71.2% であり、carbapenem 系以外の β -lactam 系抗菌薬の 50.8% と比べ有意に優れていた。また rhG-CSF 未使用例において IPM/CS 群の有効率が 73.7% と有意に高値であり、好中球数別の有効率でも投与後好中球数が 100/ul 以下の群で 62.5% の有効率が得られたこと

Table 13. Actual cost and cost effectiveness ratio (basic analysis)

Effective person (/100 persons)	EA (IPM/CS)	EB (β -lactam)	ΔE		
	71.2	50.8	20.4		
Kinds Cost	CA (IPM/CS) (yen/100 persons)	CB (β -lactam) (yen/100 persons)	ΔC (yen)	CA/EA (yen)	CB/EB (yen)
1 Antibiotics + solution + analgesic + drugs for complications + laboratory fee	9,135,145*	11,976,280*	-2,841,135	128,302.6	235,753.5
2 Antibiotics + solution + analgesic	3,813,395**	5,324,520**	-1,511,125	53,558.9	104,813.4
3 Antibiotics + solution + analgesic + drugs for complications	8,207,870*	9,775,200*	-1,567,330	115,279.1	192,452.2
4 Antibiotics + solution + analgesic + drugs for complications + laboratory fee	10,555,713**	10,555,713**	0	148,254.4	207,789.6

*, **, * all are not significant statistically

** the average of median values of medical costs in the IPM/CS group and the β -lactam group

IPM/CS: imipenem/cilastatin

は、IPM/CS が好中球の存在の有無に関係なく、抗菌力の強さを示したものと考えられた。このことはPS別臨床効果にも現れており、全身状態が高度に障害されていない限りIPM/CSの有意性が見られたものと思われる。これらから、感染症の初回治療時のIPM/CS投与はすぐれた臨床効果を示したものと考えられた。

経済評価分析は欧米では以前から行われ、IPM/CSの関連する比較試験も行われている¹⁰⁻¹³⁾。しかし、日本ではまだまだこの領域の分析は少なく、呼吸器領域の感染症に対してretrospectiveに行われた報告があるのみ¹⁴⁾で、造血器疾患での感染症については未報告である。

一般に、経済評価分析での費用計算は薬剤費、検査費、入院費等の直接費用と、患者の生産損失等にかかわる間接費用から算出される。しかし、本研究では造血器疾患を基礎疾患にもつ患者での感染症を対象としたため、感染症に対する治療費を厳密に規定することは困難と考え、感染症に直接関係する薬剤費および検査費に限定し分析を行った。

Table 13に示す費用の範囲内での中央値の平均を用いた費用効果性の計算によれば、有効人数1人当りに要した費用はIPM/CS群で148,254円、 β -lactam群で207,790円であった。すなわち、IPM/CS群で費用効果が認められ、1人の有効な結果を得るためには β -lactam群に比べIPM/CS群の費用は約6万円節約されることを意味する。そのような観点からすれば、IPM/CS群は優先されるべきものと考えられた。

通常、経済評価分析では、しばしば増分分析が行われる。増分分析とは、分析の対象となる薬剤が既存の対照薬剤と比較して、効果も大きいが高額となるような場合、効果一単位増加させるのに必要な増分費用を検討することである。

本研究の場合、統計学的にはIPM/CS群に優れた効果が認められた反面、100人あたりの費用には差がないと考えられるため、IPM/CS群の方に絶対的な費用効果が認められると判断された。したがって通常の増分分析は必要ないと考えられる。

今回の結果では、副作用・臨床検査値異常値においてIPM/CS群が有意に高く出現を認めたが、それに伴う臨床効果や費用への影響は認められなかったため、今回の経済評価分析への影響はないものと判断される。しかし、今後、患者のQOLなど生産損失にかかわる間接費用などを加えた分析を行う場合には考慮することが必要になる。

以上から血液疾患に合併した感染症の治療において、IPM/CSでの治療は臨床効果の有用性のみならず、費用効果性においても優れた結果を示したことから、臨床

効果的、経済的な観点から優先されるべき治療法であると考えられた。

文 献

- 1) Bodey G P, Buckley M, Sathe Y S, et al.: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann. Intern. Med.* 64: 328~340, 1966
- 2) Bodey G P, Fainstein V, Elting L S et al.: β -lactam regimens for the febrile neutropenic patients. *Cancer* 65: 9~16, 1990
- 3) 堀内 篤, 長谷川廣文, 正岡 徹, 他: 造血器疾患に伴う最近感染症の実態—10年間の推移—. *感染症誌* 64: 299~309, 1990
- 4) 濱崎浩之, 長谷川廣文, 堀内 篤, 他: 血液疾患に併発した感染症に対する硫酸セフピロムの臨床効果. *Jpn. J. Antibiotics* 50: 12~21, 1997
- 5) 厚生省大臣官房統計情報部管理企画課編: 平成8年度国民医療費の概況. *厚生*の指標 45 (9): 37~44, 1998
- 6) 高久史磨, 永井清保, 前川 正, 他: 顆粒球減少に伴う感染症に対する抗菌薬の効果判定基準. *臨床血液* 25: 588~592, 1984
- 7) Bone R C, Fein A M, Balk R B et al.: ACCP/SCCM consensus conference. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 101: 1644~1655, 1992
- 8) Pizzo, P A: Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *New Engl. J. Med.* 328: 1323-1332, 1993
- 9) 真下啓明: 総説「再診の抗菌薬XXV」Imipenem/Cilastatin sodium. *Jpn. J. Antibiotics* 40: 1713-1723, 1987
- 10) Gill M A, Chenella F C, Heseltine P N R, et al.: Economic consideration in perforated and gangrenous appendicitis imipenem-cilastatin versus clindamycin and gentamicin. *Current Therapeutic Research* 40: 393~402, 1986
- 11) Glazier HS and Creger R J.: A cost comparison of the treatment of surgical infections with imipenem-cilastatin versus the combination of clindamycin and gentamicin. *Advances in Therapy* 2: 73~81, 1985
- 12) Norrby S R, Eriksson M, Ottosson E.: Imipenem/cilastatin versus gentamicin/clindamycin: a cost effectiveness study. *Scandinavian J. Infect. Disease* 18: 371-374, 1986
- 13) Kreter B.: Cost-analysis of imipenem-cilastatin monotherapy compared with clindamycin+amino-glycoside combination therapy for treatment of serious lower respiratory, intra-abdominal, gynecologic, and urinary tract infections. *Clinical Therapeutics* 14: 110~121, 1992
- 14) 藤野志朗, 和田光一, 柳沢振一郎, 他: 呼吸器感染症治療におけるcost effectiveness分析—Imipenem/cilastatin sodiumの社会経済的評価—. *Jpn. J. Chemother.* 44: 776~785, 1996

The antibiotic efficacy and cost-effectiveness of imipenem/cilastatin vs. other β -lactam antibiotics for infections in patients with hematological disorders

Kinki Study Group of Hematopoietic Disorders and Infections

Hirofumi Hasegawa¹⁾, Isao Kamae²⁾, Shinichiro Yanagisawa²⁾, Munetaka Maekawa²⁾,
Takashi Kageyama³⁾, Minoru Hasegawa³⁾, Noriyuki Tatsumi⁴⁾, Takahisa Yamane⁴⁾,
Kaori Nasu⁵⁾, Hiroyuki Kotani⁶⁾, Katsuya Wada⁷⁾, Tohru Masaoka⁸⁾,
Hirohumi Teshima⁹⁾, Naofumi Nesumi¹⁰⁾, Yoshiteru Konaka¹¹⁾, Atsushi Horiuchi¹²⁾,
Akihisa Kanamaru¹⁾, Nobumasa Inoue¹³⁾, Nobuhiko Tsukaguchi¹⁴⁾, Minoru Okuma¹⁵⁾,
Masaro Tashima¹⁵⁾, Norimasa Yasuda¹⁶⁾, Mitsuru Tsudo¹⁷⁾, Masao Nakagawa¹⁸⁾,
Chihiro Shimazaki¹⁸⁾, Harue Haruyama¹⁹⁾, Keiko Hodohara²⁰⁾, Takayo Suzuki²¹⁾,
Kanehiro Rin²²⁾, Tomoko Nagai²³⁾, Kiyoyasu Nagai²⁴⁾, Hiroyuki Takatsuka²⁵⁾,
Shunro Kai²⁶⁾ and Mahito Misawa²⁶⁾

¹⁾The Third Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine, 377-2 Onohigashi, Osakasayama, Osaka 589-8511, Japan

²⁾Division of Health Information and Sciences, Research Center for Urban Safety, and School of Medicine, Kobe University

³⁾The Second Department of Internal Medicine, Osaka Medical College

⁴⁾Department of Clinical Hematology, Osaka City University Medical School

⁵⁾Department of Internal Medicine, Osaka Red Cross Hospital

⁶⁾The First Department of Internal Medicine, Osaka Teisin Hospital

⁷⁾Department of Hematology and Endocrinology, West Japan Railway Osaka General Hospital

⁸⁾Osaka Medical Center For Cancer and Cardiovascular Diseases, Hospital

⁹⁾The Fifth Department of Internal Medicine, Osaka Medical Center For Cancer and Cardiovascular Diseases, Hospital

¹⁰⁾First Department of Internal Medicine, Kansai-Denryoku Hospital

¹¹⁾Hematology Division of Internal Medicine, Tazuke Kofukai Institute for Medical Research Kitano Hospital

¹²⁾Kinki University School of Medicine

¹³⁾Department of Internal Medicine, Osaka National Hospital

¹⁴⁾The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

¹⁵⁾Department of Hematology and Oncology, Kyoto University, Graduate School of Medicine

¹⁶⁾Department of Internal Medicine, Kyoto City Hospital

¹⁷⁾Hematology Division of Internal Medicine, Kyoto Katsura Hospital

¹⁸⁾Second Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

¹⁹⁾Department of Internal Medicine, Social Health Insurance Kyoto Hospital

²⁰⁾The Second Department of Internal Medicine, Shiga University of Medical Science

²¹⁾Hematology/Oncology Division, Siga Medical Center for Adults

²²⁾Department of Internal Medicine, Akashi Municipal Hospital

²³⁾Department of Internal Medicine, Hyogo Prefecture Tsukaguti Hospital

²⁴⁾Hyogo College of Medicine

²⁵⁾The Second Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

²⁶⁾Blood Transfusion Service, Hyogo College of Medicine

Between November 1995 and March 1997, we compared the clinical efficacy and cost-effectiveness of imipenem/cilastatin (IPM/CS) with those of β -lactam antibiotics other than carbapenems, as the first-line treatment for infections in patients with hematological disorders. Sixty-six patients were included in the IPM/CS group and 63 patients in the β -lactam group. Sepsis and infections suggestive of sepsis were involved in 49 cases in the IPM/CS group and 50 in the β -lactam group, and represented about 80% of the infections. We calculated the direct costs (pharmaceutical and screening costs) up to the day of healing in cases that were cured or over a 4-week period in cases that required a change to other drugs when the first-line drugs failed. The efficacy rates were 71.2% (47/66) in the IPM/CS group and 50.8% (32/63) in the β -lactam group. The IPM/CS group showed a significantly higher efficacy rate than the β -lactam group ($p < 0.05$). The efficacy rates among patients not receiving granulocyte colony-stimulating factor were 73.7% (28/38) for IPM/CS and 48.5% (16/33) for β -lactams, and this difference was significant ($p < 0.05$). In patients with neutrophil counts under $100/\mu\text{l}$ at the start of treatment, the efficacy rates were 78.8% (26/33) and 56.7% (17/30) with the two groups, respectively. The median medical cost (direct cost) per a person with an effective outcome was 148,254 yen in the IPM/CS group, and 207,790 yen in the β -lactam group. These results suggest that IPM/CS is a clinically cost-effective antibiotic for the first-line treatment of infections in patients with hematological disorders.